(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116113698 A
(43)申请公布日 2023.05.12

(21)申请号 202180057615.6
(22)申请日 2021.08.06
(30)优先权数据
63/062,943 2020.08.07 US
63/119,915 2020.12.01 US
63/186,846 2021.05.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/044911 2021.08.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/032073 EN 2022.02.10
(71)申请人 卡斯玛治疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 A·T·梅纳德 E·L·梅雷迪斯 J·O·桑德斯 林间 J·G·弗塔内
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
专利代理师 吴瑜 张璐
(51)Int.Cl.
C12N 15/63(2006.01)

权利要求书10页 说明书218页

(54)发明名称

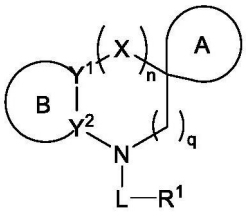
TRPML调节剂

(57)摘要

本发明提供了化合物、其药学上可接受的组合物以及它们的使用方法。

CN 116113698 A

1.一种式I化合物：



I

或其药学上可接受的盐，

其中

X为-NR^5-、-$C(R^5)_2$-、-C(O)-或-O-；

Y^1和Y^2中的每一个独立地选自N和C；

L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-$N(R^8)$-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代；

B是稠合的任选取代的C_5-C_6芳基或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至6元杂芳基；

R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代；

每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-$S(O)_2$、-$S(O)_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-$N(R^{2a})$-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-$S(O)_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^3独立地是卤素、-$S(O)_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)_2$-R^{3b}、-$S(NR^{3c})(O)$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)(NR^{3c})$-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-$S(O)_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

n是0或1；

m是0至4；

p是0至4;并且

q是1或2。

2.如权利要求1所述的化合物,其中n是0。

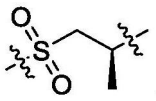
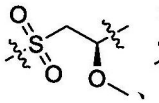
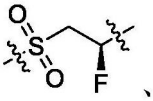
3.如权利要求1或2所述的化合物,其中q是1。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的-S(O)$_2$-C$_0$-C$_6$亚烷基。

5.如权利要求4所述的化合物,其中L是-S(O)$_2$-。

6.如权利要求4所述的化合物,其中L是任选取代的-S(O)$_2$-C$_1$-C$_6$亚烷基。

7.如权利要求6所述的化合物,其中L是-S(O)$_2$-CH$_2$-。

8.如权利要求1所述的化合物,其中L选自-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-CH$_2$-、-S(O)$_2$-CH(CH$_3$)-、-CH(CH$_3$)-S(O)$_2$-、-CH$_2$-S(O)$_2$-、、、、和。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基。

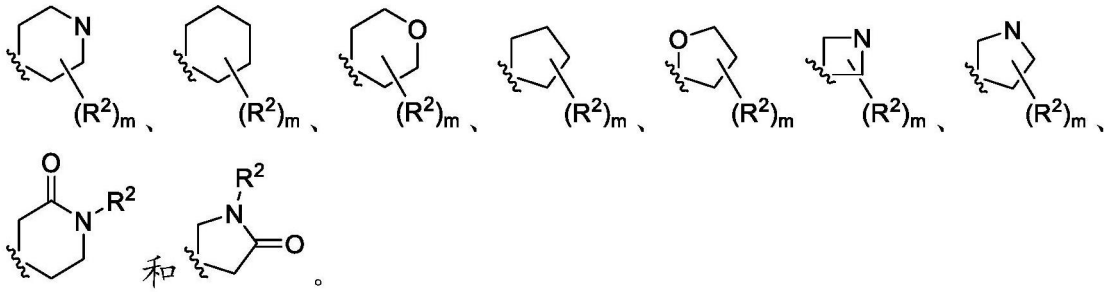
11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中A为吡咯烷基或哌啶基。

12.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中A是C$_3$-C$_{12}$脂环族。

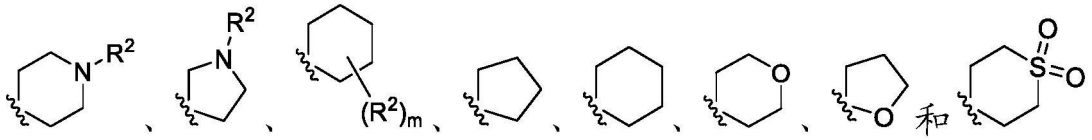
13.如权利要求1-8或12中任一项所述的化合物,其中A是C$_5$-C$_{10}$脂环族。

14.如权利要求1-8或12-13中任一项所述的化合物,其中A是环戊基或环己基。

15.如权利要求1所述的化合物,其中A选自:



16.如权利要求15所述的化合物,其中A选自:



17.如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中B是稠合的任选取代的C$_5$-C$_6$芳基。

18.如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中B是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的稠合的任选取代的5至12元杂芳基。

19.如权利要求18所述的化合物,其中B是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的稠合的任选取代的5至6元杂芳基。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中R^{1}是被(R^3)$_p$取代的C$_5$-C$_{12}$芳基、被(R^3)$_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基或者被(R^3)$_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的C_5-C_{12}芳基。

22.如权利要求21所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的苯基。

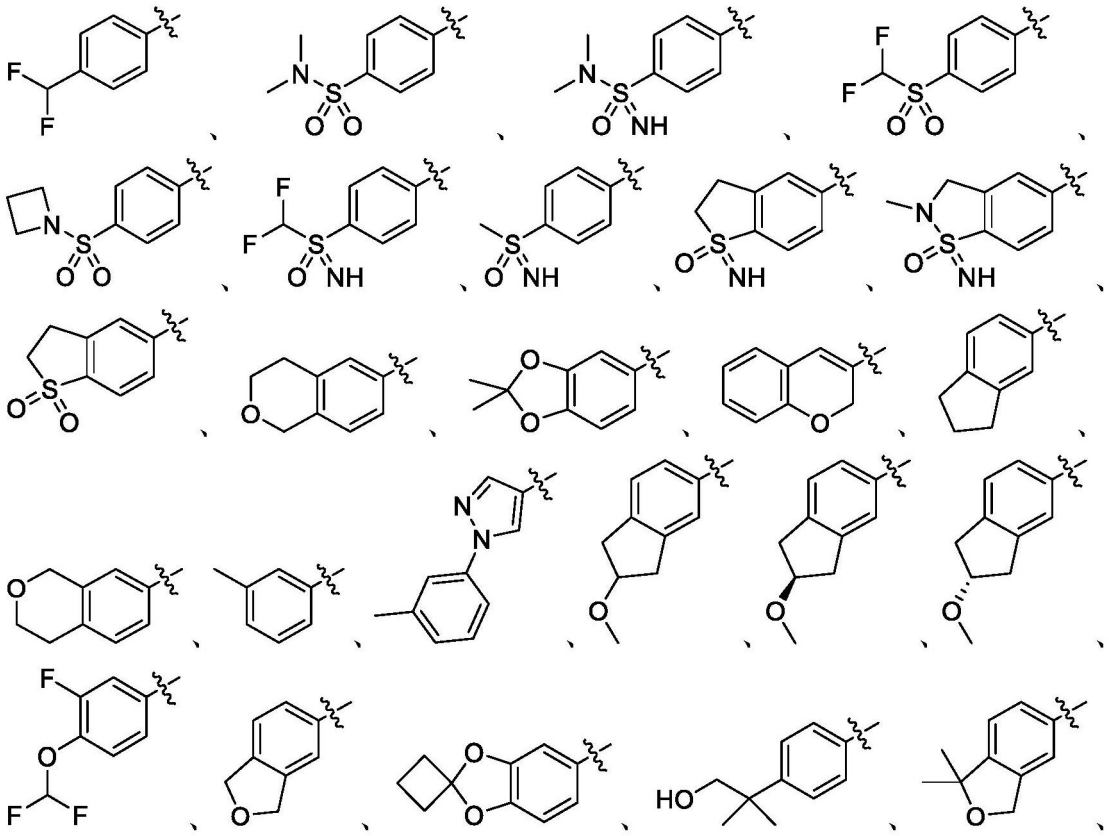
23.如权利要求1-22中任一项所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

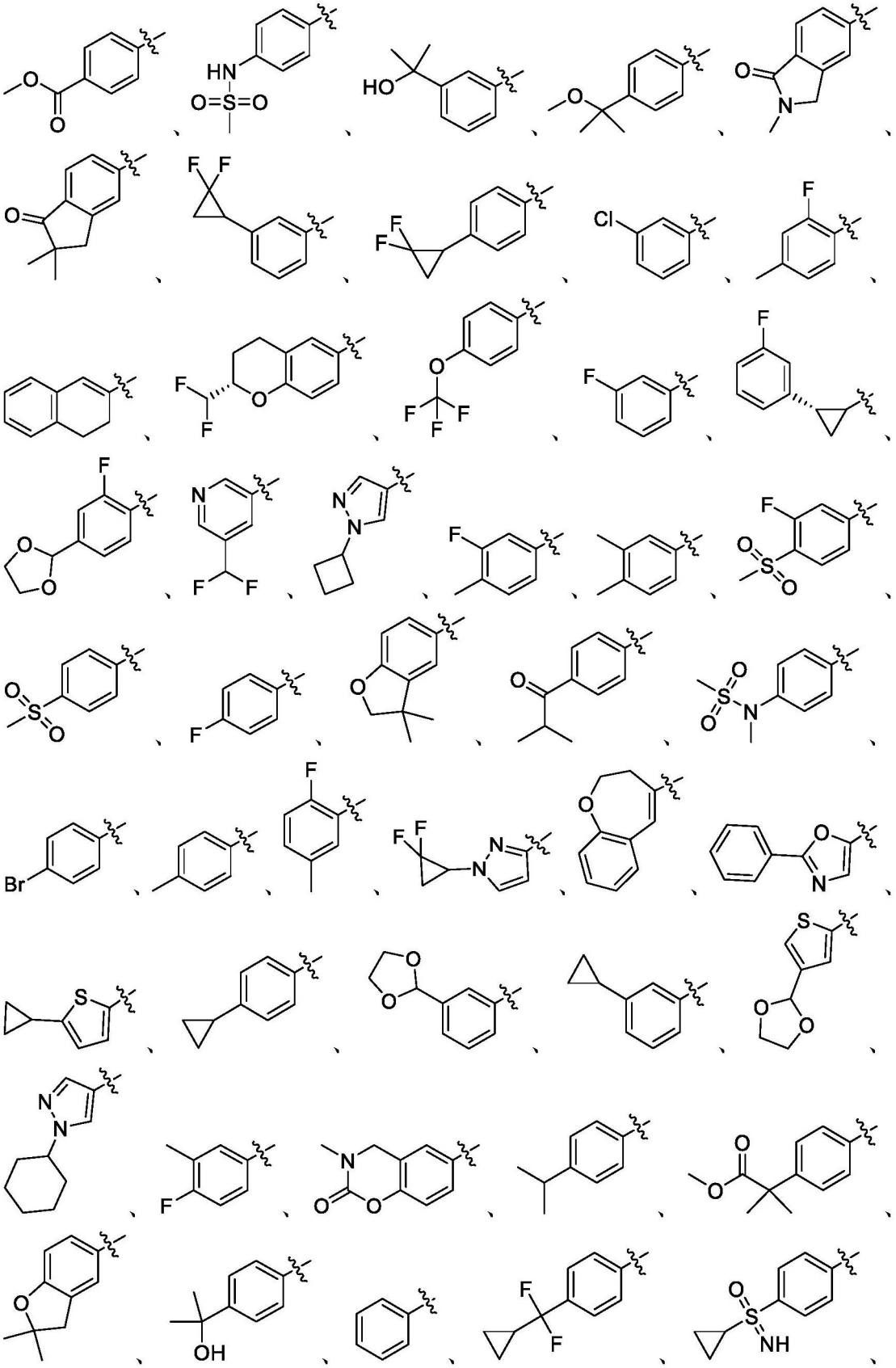
24.如权利要求23所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的双环10至12元杂环基。

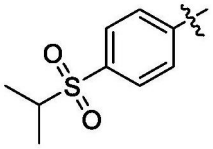
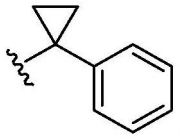
25.如权利要求1-22中任一项所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基。

26.如权利要求25所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基。

27.如权利要求1所述的化合物，其中R^1选自-$CH(CH_3)_2$、






、
、和
。

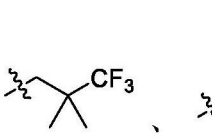
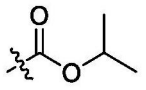
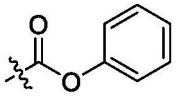
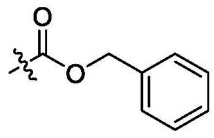
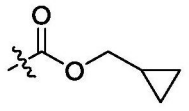
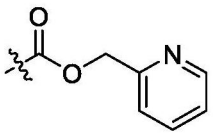
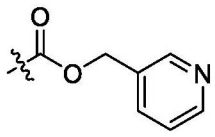
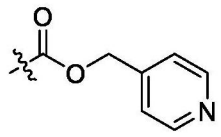
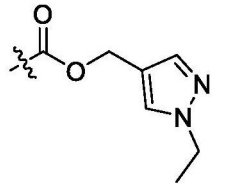
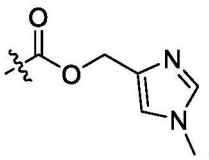
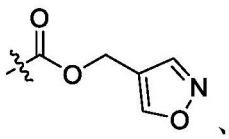
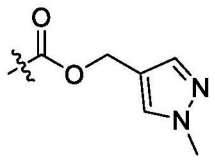
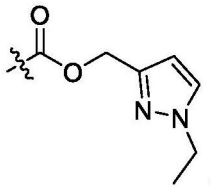
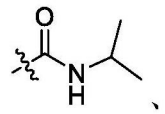
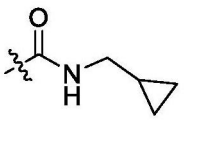
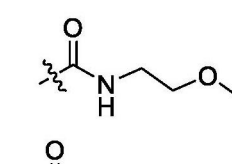
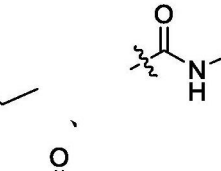
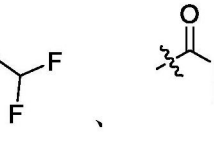
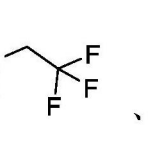
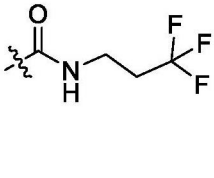
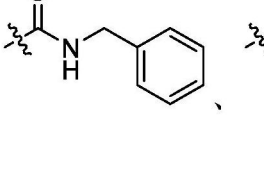
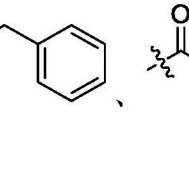
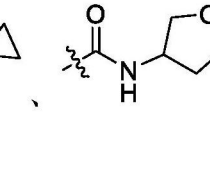
28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中m是0。

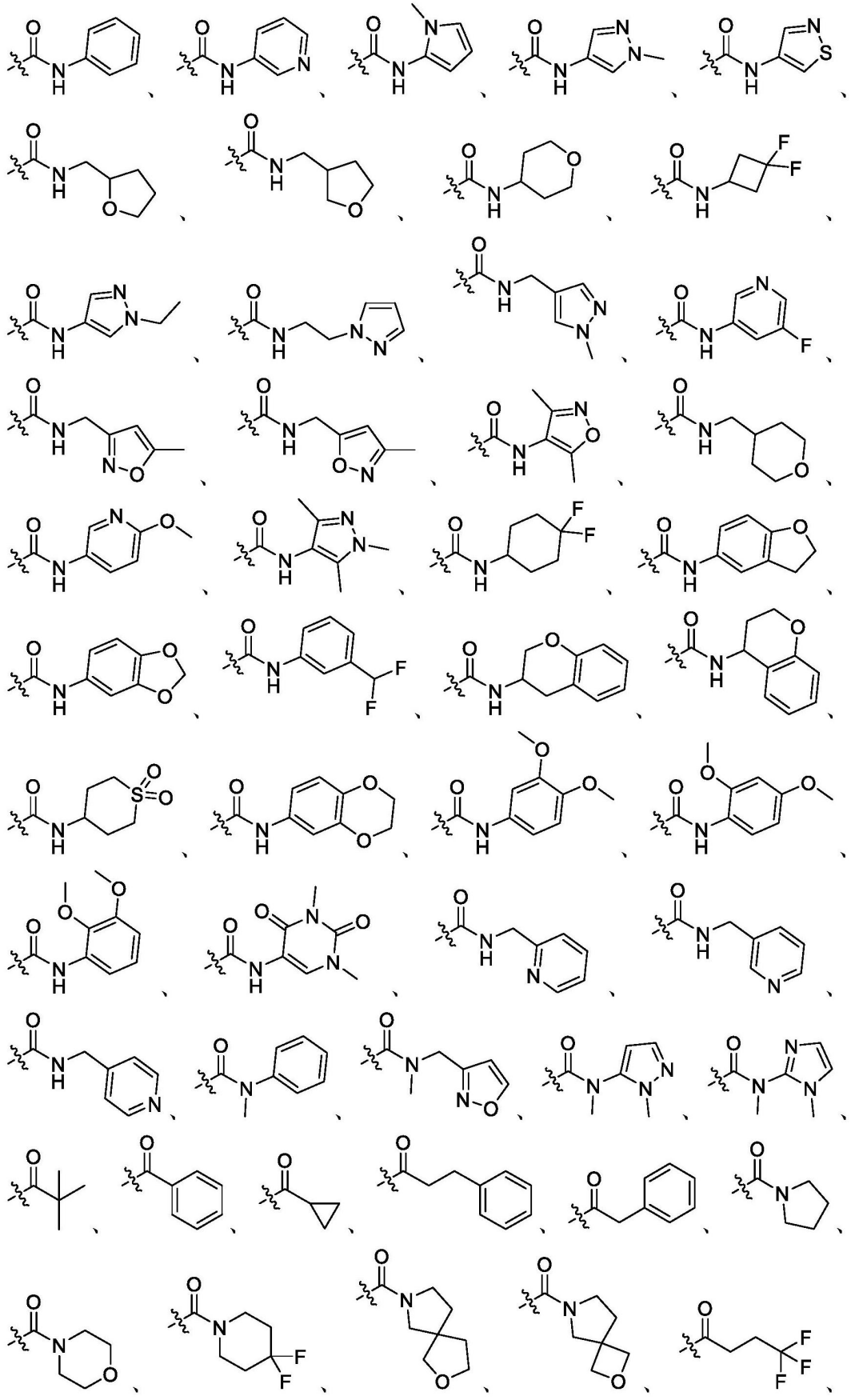
29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中m是1或2。

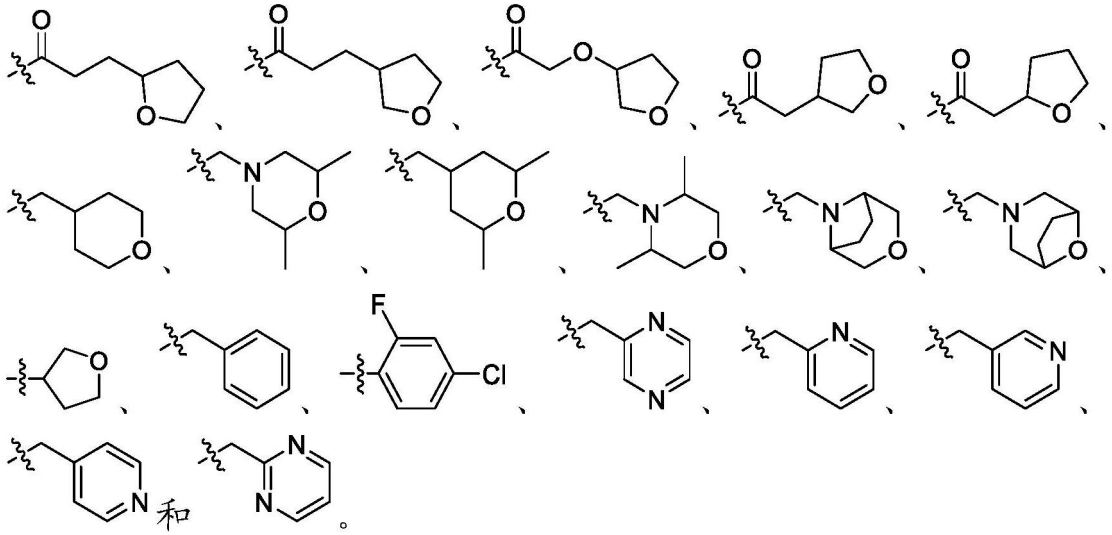
30.如权利要求1-27或29中任一项所述的化合物,其中每个R^2是卤素、-C(O)O-R^{2a}或者选自C_1-C_6脂肪族和C_5-C_{12}芳基的任选取代的基团。

31.如权利要求1-27或29中任一项所述的化合物,其中R^2是卤素、-C(O)O-R^{2a}或任选取代的C_1-C_6脂肪族。

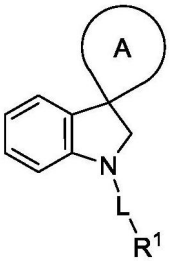
32.如权利要求1所述的化合物,其中R^2选自F、Br、Cl、CN、-OCH_3、-CH_2-CF_3、-CF_3、-NH_2、-CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-CH_2CH_3、-CH_2-CF_2-CH_3、-CH_3、-OH、氧代、S(O)$_2$、


、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、





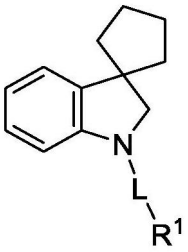
33.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式II：



II

或其药学上可接受的盐。

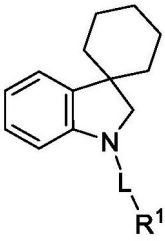
34.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式IIIa：



IIIa

或其药学上可接受的盐。

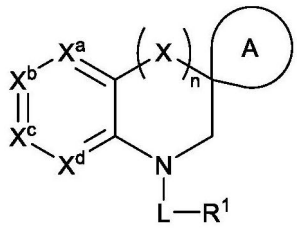
35.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式IIIb：



IIIb

或其药学上可接受的盐。

36.一种式Ia化合物：



Ia

或其药学上可接受的盐，其中

X为$-NR^5-$、$-C(R^5)_2-$、-C(O)-或-O-；

X^a、X^b、X^c和X^d中的每一个独立地选自N和CR^6；

L是选自以下的任选取代的基团：$-C_0-C_6$亚烷基$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-C_0-C_6$亚烷基、$-S(O)-C_0-C_6$亚烷基、$-C_0-C_6$亚烷基$-S(O)-$、$-C(O)-C_0-C_6$亚烷基、$-C(O)-O-C_0-C_6$亚烷基、$-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$亚烷基、$-C_1-C_6$亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代；

R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代；

每个R^2独立地是卤素、氧代、$-NR^{2a}R^{2b}$、$-C(O)O-R^{2a}$、$-O-C(O)R^{2a}$、$-S(O)_2-R^{2a}$、$-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$、$-C(O)-R^{2a}$、$-O-R^{2a}$、$-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-NH-C(O)-OR^{2a}$、$-NH-S(O)_2-R^{2a}$、$-C_1-C_6$亚烷基$-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^3独立地是卤素、$-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$、$-S(O)_2-R^{3b}$、$-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}-$、$-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$、$-S(O)-R^{3b}$、$-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$、$-O-R^{3a}$、$-C(O)-R^{3a}$、$-C(O)NH-R^{3a}$、氧代或者选自以下的任选取代的基团：$C_1-C_6$脂肪族、$C_5-C_{12}$芳基、$C_3-C_{12}$脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

每个R^6是H、卤素、CN、$O-C_1-C_6$脂肪族或任选取代的C_1-C_6脂肪族；

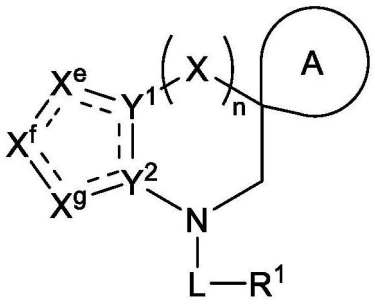
R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

n是0或1；

m是0至4；并且

p是0至4。

37.一种式Ib化合物



Ib

或其药学上可接受的盐，其中

X为-NR^5-、-$C(R^5)_2$-、-C(O)-或-O-；

X^e、X^f和X^g中的每一个独立地选自S、N、O和CR^7；

Y^1和Y^2中的每一个独立地选自N和C；

L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-$N(R^8)$-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代；

R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代；

每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-$S(O)_2$、-$S(O)_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-$N(R^{2a})$-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-$S(O)_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^3独立地是卤素、-$S(O)_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)_2$-R^{3b}、-$S(NR^{3c})(O)$-$NR^{3a}R^{3b}$-、-$S(O)(NR^{3c})$-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-$S(O)_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

每个R^7是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或选自C_1-C_6脂肪族和C_3-C_6脂环族的任选取代的基团；

R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

n是0或1；

m是0至4;并且

p是0至4。

38.一种选自表1的化合物。

39.一种选自表2的化合物。

40.一种药物组合物,其包含如权利要求1-39中任一项所述的化合物和药学上可接受的载剂或赋形剂。

41.一种调节TRPML的方法,其包括向受试者施用如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其组合物。

42.一种治疗受试者的疾病、病症或病状的方法,其包括施用如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其组合物。

43.如权利要求42所述的方法,其中所述疾病、病症或病状与TPRML调节有关。

44.如权利要求42或43所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是溶酶体贮积症。

45.如权利要求44所述的方法,其中所述溶酶体贮积症选自尼曼-皮克C病、戈谢病和庞贝病。

46.如权利要求42或43所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是年龄相关的常见神经退行性疾病。

47.如权利要求46所述的方法,其中所述疾病、病症或病状选自阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。

48.如权利要求43所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是由TRPML中的突变引起的IV型粘多糖症(ML4)神经退行性溶酶体贮积病。

49.如权利要求42所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是肌肉疾病、肝病、代谢疾病、动脉粥样硬化疾病、炎性肠病、动脉粥样硬化疾病、神经退行性疾病、肿瘤疾病或感染性疾病。

50.如权利要求49所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是肌肉疾病。

51.如权利要求50所述的方法,其中所述肌肉疾病是肌营养不良。

52.如权利要求51所述的方法,其中所述肌营养不良是杜氏肌营养不良。

53.如权利要求49所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是感染性疾病。

54.如权利要求53所述的方法,其中所述感染性疾病是幽门螺杆菌或结核分枝杆菌的感染。

TRPML调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月7日提交的美国临时申请号63/062,943;2020年12月1日提交的美国临时申请号63/119,915;和2021年5月11日提交的美国临时申请号63/186,846的优先权,其各自通过引用以其整体并入。

背景技术

[0003] 瞬时受体电位粘脂蛋白-1(也称为TRPML1或ML1)是溶酶体中的Ca^{2+}通道,其调节溶酶体运输的某些方面,包括自噬。参见Wang,等人,PNAS,E1373-E1381(2015年3月2日)。特别地,TRPML1是向内整流的电流通道,其将阳离子从溶酶体的内腔输送到细胞溶质。参见Di Paolda,等人,Cell Calcium 69:112-121(2018)。Ca^{2+}从溶酶体经由TRPML1的释放调节转录因子EB活性。参见Medina,等人,Nat.Cell.Biol.,17(3):288-299(2015)。

发明内容

[0004] 最近发现,自噬的上调有益于患有多种疾病和病症的患者。例如,据报道,诱导自噬促进肝中肝毒性α-1-抗胰蛋白酶(ATZ)的清除。参见Pastore,等人,EMBO Mol.Med.5(3):397-412(2013年3月)。此外,最近发现自噬可用于治疗神经退行性疾病、癌症和心脏病。参见Pierzynowska,等人,Metab.Brain Dis.,33(4);989-1008(2018)(讨论神经退行性疾病);Nelson&Shacka,Curr.Pathobiol.Rep.,1(4):239-245(2013)(讨论癌症);Sciaretta,等人,Annual Review of Physiology,80:1-26(2018)(讨论心脏病);Maiuri&Kroemer,Cell Death&Differentiation,26:680-689(2019)(一般性地讨论自噬的治疗应用)。

[0005] 本公开尤其提供了用于调节(例如,上调)自噬的技术。例如,在一些实施方案中,本公开证明了TRPML调节的某些方法(例如,TRPML激动作用,包括TRPML1、TPRML2和/或TRPML3的激动作用)在增强自噬中的有效性。因此,本公开尤其证明了如本文所述靶向TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)可增强自噬。

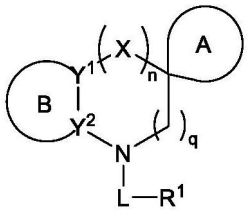
[0006] 本公开还提供了用于医学,特别是用于治疗某些疾病、病症或病状和/或用于鉴定、表征和/或制造可用于治疗此类疾病、病症或病状的某些剂和/或组合物或者包含或递送它们的某些技术。

[0007] 在一些实施方案中,本公开证明了调节(例如,激动)TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)和/或以其他方式增强自噬可用于治疗某些疾病、病症或病状。

[0008] 因此,需要鉴定促进自噬的方法和方式。鉴于TRPML在自噬中的作用,本文描述了用于促进自噬和/或治疗某些疾病、病症或病状的TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)调节剂。

[0009] 特别地,本申请提供了用于调节TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)的技术。

[0010] 在一些实施方案中,本公开提供和/或利用了TRMPL调节剂,其为具有如以下式I所示化学结构的小分子化合物:

[0011] 

I

[0012] 或其药学上可接受的盐，

[0013] 其中

[0014] X为-NR^5-、-$C(R^5)_2$-、-C(O)-或-O-；

[0015] Y^1和Y^2中的每一个独立地选自N和C；

[0016] L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0017] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代；

[0018] B是稠合的任选取代的C_5-C_6芳基或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至6元杂芳基；

[0019] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代；

[0020] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-$S(O)_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0021] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0022] 每个R^3独立地是卤素、-$S(O)_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)_2$-R^{3b}、-S(NR^{3c})(O)-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-$S(O)_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0023] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0024] 每个R^{3c}独立地选自H、OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0025] 每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0026] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0027] n是0或1；

[0028] m是0至4；

[0029] p是0至4；并且

[0030] q是1或2。

[0031] 定义

[0032] 激动剂：如本文所用，术语“激动剂”通常是指与不存在剂(或用不同水平的剂)所观察到的靶标的水平或活性相比，其存在或水平与靶标的水平或活性升高相关的剂。在一些实施方案中，激动剂是其存在或水平与靶标水平或活性相关的剂，所述靶标水平或活性相当于或大于特定参考水平或活性(例如，在适当参考条件下(诸如存在已知激动剂，例如阳性对照)观察到的水平或活性)。在一些实施方案中，激动剂可以是直接激动剂，因为其直接对靶标施加其影响(例如，直接与靶标相互作用)；在一些实施方案中，激动剂可以是间接激动剂，因为其间接地施加其影响(例如，通过作用于靶标的调节剂，诸如与靶标的调节剂相互作用，或与一些其他组分或实体相互作用)。

[0033] 脂肪族：术语“脂肪族”是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即，未分支)或支链、取代或未取代的烃链，或者完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族、与分子的其余部分具有单个附接点或多于一个附接点的单环烃或双环烃(在本文中也称为“脂环族”)。除非另有说明，否则脂肪族基团含有1-12个脂肪族碳原子。在一些实施方案中，脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子(例如，C_{1-6})。在一些实施方案中，脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子(例如，C_{1-5})。在其他实施方案中，脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子(例如，C_{1-4})。在仍其他实施方案中，脂肪族基团含有1-3个脂肪族碳原子(例如，C_{1-3})，且在又其他实施方案中，脂肪族基团含有1-2个脂肪族碳原子(例如，C_{1-2})。在一些实施方案中，“脂环族”是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族、与分子的其余部分具有单个附接点或多于一个附接点的单环C_{3-8}烃或双环C_{7-10}烃。合适的脂肪族基团包括但不限于直链或支链、取代或未取代的烷基、烯基或炔基以及它们的杂合体。优选的脂肪族基团是C_{1-6}烷基。

[0034] 烷基：单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”是指具有(除非另有说明)1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3或1-2个碳原子(例如，C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{1-3}或C_{1-2})的饱和的任选取代的直链或支链烃基。示例性烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基和庚基。

[0035] 亚烷基：术语“亚烷基(alkylene)”和“亚烷基(alkylenyl)”可互换使用并且是指二价烷基。在一些实施方案中，“亚烷基”是二价直链或支链烷基。在一些实施方案中，“亚烷基链”是多亚甲基，即$(CH_2)_n$-，其中n是正整数，例如1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。任选取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子任选地被取代基置换的多亚甲基。合适的取代基包括下文针对取代的脂肪族基团描述的那些，并且还包括本文说明书中描述的那些。应了解，亚烷基的两个取代基可一起形成环系统。在某些实施方案中，两个取代基可一起形成3至7元环。取代基可以在相同或不同的原子上。后缀“亚基(-ene)”或“亚基(-enyl)”当附加到本文的某些基团时，旨在是指所述基团的双官能部分。例如，“亚基(-ene)”或“亚基(-enyl)”当附加至“环丙基”时变成“亚环丙基(cyclopropylene)”或“亚环丙基(cyclopropylenyl)”，并且旨在是指双官能环丙基，例如，。

[0036] 烯基:单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烯基”是指具有至少一个双键并且具有(除非另外指明)2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3个碳原子(例如,C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}或C_{2-3})的任选取代的直链或支链或环状烃基。示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基和庚烯基。术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键且具有约3至约10个碳原子的任选取代的非芳族单环或多环环系统。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

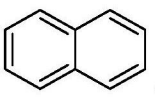
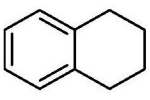
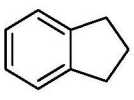
[0037] 亚烯基:术语“亚烯基(alkenylene)”和“亚烯基(alkenyleny1)”可互换使用并且是指二价烯基。在一些实施方案中,“亚烯基”是二价直链或支链烯基。

[0038] 炔基:单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“炔基”是指具有至少一个三键并且具有(除非另外指明)2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3个碳原子(例如,C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}或C_{2-3})的任选取代的直链或支链烃基。示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基和庚炔基。

[0039] 亚炔基:术语“亚炔基(alkynylene)”和“亚炔基(alkynyleny1)”可互换使用并且是指二价炔基。在一些实施方案中,“亚炔基”是二价直链或支链炔基。

[0040] 类似物:如本文所用,术语“类似物”是指与参考物质共享一个或多个特定结构特征、元素、组分或部分的物质。通常,“类似物”显示与参考物质的显著结构相似性,例如共享核心或一致结构,但在某些离散方式还有所不同。在一些实施方案中,类似物是可以由参考物质产生的物质,例如通过参考物质的化学操纵。在一些实施方案中,类似物是可通过进行与产生参考物质的合成方法基本上类似(例如,与产生参考物质的合成方法共享多个步骤)的合成方法产生的物质。在一些实施方案中,类似物通过或可以通过进行不同于用于产生参考物质的合成方法的合成方法来产生。

[0041] 拮抗剂:如本领域技术人员将理解,术语“拮抗剂”通常是指与不存在剂(或用不同水平的剂)所观察到的靶标的水平或活性相比,其存在或水平与靶标的水平或活性降低相关的剂。在一些实施方案中,拮抗剂是其存在或水平与靶标水平或活性相关的剂,所述靶标水平或活性相当于或小于特定参考水平或活性(例如,在适当参考条件下(诸如存在已知拮抗剂,例如阳性对照)观察到的水平或活性)。在一些实施方案中,拮抗剂可以是直接拮抗剂,因为其直接对靶标施加其影响(例如,直接与靶标相互作用);在一些实施方案中,拮抗剂可以是间接拮抗剂,因为其间接地施加其影响(例如,通过作用于靶标的调节剂,诸如与靶标的调节剂相互作用,或与一些其他组分或实体相互作用)。

[0042] 芳基:术语“芳基”是指具有总共五至十四个环成员(例如,C_5-C_{14})的单环和双环系统,其中系统中的至少一个环是芳族的并且其中系统中的每个环含有三至七个环成员。在一些实施方案中,“芳基”含有总共六至十二个环成员(例如,C_6-C_{12})。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指芳族环系统,其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可带有一个或多个取代基。除非另有说明,否则“芳基”是烃。在一些实施方案中,“芳基”环系统为稠合到非芳族环(例如,环烷基)的芳族环(例如,苯基)。稠合的芳基环的实例包括、和。

[0043] 相关:如果一个事件或实体的存在、水平和/或形式与另一个相关,则两个事件或实体彼此“相关”,如本文所使用的术语。例如,如果特定实体(例如,多肽、遗传标记

(genetic signature)、代谢物、微生物等)的存在、水平和/或形式与疾病、病症或病状的发生率和/或易感性(例如,在相关群体中)相关,则认为所述特定实体与特定疾病、病症或病状相关。在一些实施方案中,如果两个或更多个实体直接或间接地相互作用,使得它们彼此物理接近和/或保持彼此物理接近,则它们彼此物理"相关"。在一些实施方案中,彼此物理相关的两个或更多个实体彼此共价连接;在一些实施方案中,彼此物理相关的两个或更多个实体不彼此共价连接,而是非共价缔合的,例如通过氢键、范德华(van der Waals)相互作用、疏水相互作用、磁性以及它们的组合。

[0044] 生物样品:如本文所用,术语"生物样品"通常是指从如本文所述的感兴趣的生物来源(例如,组织或生物体或细胞培养物)获得或衍生的样品。在一些实施方案中,感兴趣的来源包括生物体,诸如动物或人。在一些实施方案中,生物样品是或包含生物组织或流体。在一些实施方案中,生物样品可以是或包含骨髓;血液;血细胞;腹水;组织或细针活检样品;含细胞体液;自由浮动的核酸;痰液;唾液;尿;脑脊液、腹膜液;胸膜液;粪便;淋巴;妇科液体;皮肤拭子;阴道拭子;口腔拭子;鼻拭子;冲洗液或灌洗液,诸如导管灌洗液或支气管肺泡灌洗液;抽吸物;刮擦物;骨髓样本;组织活检样本;手术样本;粪便、其他体液、分泌物和/或排泄物;和/或来自它们的细胞等。在一些实施方案中,生物样品是或包含从个体获得的细胞。在一些实施方案中,获得的细胞是或包含来自从其获得样品的个体的细胞。在一些实施方案中,样品是通过任何适当方法直接从感兴趣的来源获得的"初级样品"。例如,在一些实施方案中,初级生物样品通过选自由以下组成的组的方法获得:活检(例如,细针抽吸或组织活检)、手术、体液(例如,血液、淋巴、粪便等)收集等。在一些实施方案中,如从上下文将清楚,术语"样品"是指通过处理初级样品(例如,通过除去初级样品的一种或多种组分和/或通过向初级样品中添加一种或多种剂)获得的制剂。例如,使用半透膜过滤。这样的"处理样品"可以包括,例如,从样品中提取的核酸或蛋白质,或通过使初级样品经受诸如mRNA的扩增或逆转录,某些组分的分离和/或纯化等技术而获得的核酸或蛋白质。

[0045] 生物标志物:术语"生物标志物"在本文中用于(与其在本领域中的使用一致)指代其存在或水平与感兴趣的特定生物事件或状态相关、使得其被认为是所述事件或状态的"标志物"的实体(或其形式)。仅举几个例子,在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含特定疾病状态的标志物,或特定疾病、病症或病状可能发展、发生或复发的标志物。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含特定疾病或治疗结果或它们的可能性的标志物。因此,在一些实施方案中,生物标志物预测感兴趣的相关生物事件或状态,在一些实施方案中,生物标志物预后感兴趣的相关生物事件或状态,在一些实施方案中,生物标志物诊断感兴趣的相关生物事件或状态。

[0046] 载剂:如本文所用,术语"载剂"是指与组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。在一些示例性实施方案中,载剂可包括无菌液体,例如像水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例如像花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些实施方案中,载剂是或包含一种或多种固体组分。

[0047] 组合疗法:如本文所用,术语"组合疗法"是指其中受试者同时暴露于两种或更多种治疗方案(例如,两种或更多种治疗剂或方式)的那些情况。在一些实施方案中,两种或更多种方案可以同时施用;在一些实施方案中,所述方案可顺序施用(例如,第一方案的所有"剂量"在第二方案的任何剂量施用之前施用);在一些实施方案中,所述剂以重叠给药方案

施用。在一些实施方案中，组合疗法的“施用”可涉及向接受其他剂或方式的受试者组合施用一种或多种剂或方式。为清楚起见，组合疗法不要求个别剂在单一组合物中一起施用(或甚至必要的同时施用)，尽管在一些实施方案中，两种或更多种剂或它们的活性部分可在组合组合物中或甚至在组合化合物中(例如，作为单一化学复合物或共价实体的一部分)一起施用。

[0048] 可比较的：如本文所用，术语“可比较的”是指两种或更多种剂、实体、情况、条件集合等，它们可能彼此不相同，但足够相似以允许它们之间的比较，使得本领域技术人员将理解，可以基于观察到的差异或相似性合理地得出结论。在一些实施方案中，可比较的条件集合、环境、个体或群体的特征在于多个基本上相同的特征和一个或少量不同的特征。本领域的普通技术人员将理解，在上下文中，在任何给定情况下，对于两种或更多种所述剂、实体、情况、条件集合等需要怎样的一致性程度才被认为是可比较的。例如，本领域普通技术人员将理解，当通过足够数量和类型的基本上相同的特征来表征时，情况集合、个体或群体是彼此可比较的，以保证合理的结论，即在不同的情况集合、个体或群体下或使用不同的情况集合、个体或群体获得的结果或观察到的现象的差异是由那些变化的特征中的变化引起的或指示那些变化的特征中的变化。

[0049] 组合物：本领域技术人员将理解，术语“组合物”可用于指代包含一种或多种指定组分的离散物理实体。通常，除非另有说明，否则组合物可以是任何形式-例如气体、凝胶、液体、固体等。

[0050] 脂环族：如本文所用，术语“脂环族”是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族、与分子的其余部分具有单个附接点或多于一个附接点的单环C_{3-8}烃或双环C_{7-10}烃。

[0051] 环烷基：如本文所用，术语“环烷基”是指具有约3至约10个环碳原子的任选取代的饱和环单环或多环系统。示例性单环环烷基环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0052] 剂型或单位剂型：本领域技术人员将理解，术语“剂型”可用于指代用于向受试者施用的活性剂(例如，治疗剂或诊断剂)的物理离散单位。通常，每个所述单位含有预定量的活性剂。在一些实施方案中，所述量是适合于根据给药方案施用的单位剂量量(或其整个部分)，已确定所述给药方案当施用于相关群体时与期望的或有益的结果相关(即，使用治疗性给药方案)。本领域普通技术人员应理解，施用于特定受试者的治疗组合物或剂的总量由一名或多名主治医师确定，并且可以涉及施用多个剂型。

[0053] 给药方案或治疗方案：本领域技术人员将理解，术语“给药方案”和“治疗方案”可用于指代通常通过时间段分开的单独施用于受试者的(通常多于一个)单位剂量的集合。在一些实施方案中，给定的治疗剂具有推荐的给药方案，其可涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中，给药方案包括多个剂量，所述多个剂量中的每一者在时间上与其他剂量分开。在一些实施方案中，个别剂量通过相同长度的时间段彼此分开；在一些实施方案中，给药方案包括多个剂量和分开个别剂量的至少两个不同的时间段。在一些实施方案中，给药方案内的所有剂量具有相同的单位剂量量。在一些实施方案中，给药方案内的不同剂量具有不同的量。在一些实施方案中，给药方案包括第一剂量量的第一剂量，然后是一个或多个不同于第一剂量量的第二剂量量的另外的剂量。在一些实施方案中，给药方案包括第一剂量量的

第一剂量，然后是一个或多个与第一剂量量相同的第二剂量量的另外的剂量。在一些实施方案中，给药方案当在相关群体中施用时与期望的或有益的结果相关(即，是治疗性给药方案)。

[0054] 工程化的：通常，术语“工程化的”是指已由人工操纵的方面。例如，在一些实施方案中，如果人工设计和/或实施小分子的结构和/或产生，则小分子可被认为是工程化的。类似地，在一些实施方案中，当两条或更多条在自然界中未按序连接在一起的序列由人工操纵以在工程化的多核苷酸中彼此直接连接时，多核苷酸可被认为是“工程化的”。例如，在本发明的一些实施方案中，工程化多核苷酸包含在自然界中发现的与第一编码序列可操作缔合但不与第二编码序列可操作缔合的调节序列，所述调节序列通过人工连接以使其与第二编码序列可操作地缔合。类似地，如果细胞或生物体已经被操纵使得其遗传信息改变(例如，先前不存在的新遗传物质已经例如通过转化、配对、体细胞杂交、转染、转导或其他机制引入，或先前存在的遗传物质例如通过取代或缺失突变或通过配对方案改变或去除)，则认为细胞或生物体是“工程化的”。如常规实践和本领域技术人员所理解的，工程化多核苷酸的表达产物，和/或工程化多核苷酸或细胞的子代通常仍被称为“工程化的”，即使实际操作是对先前实体进行的。

[0055] 赋形剂：如本文所用，术语“赋形剂”是指可以包含在药物组合物中的非治疗剂，例如以提供或有助于期望的一致性或稳定效果。合适的药物赋形剂包括例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

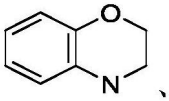
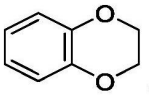
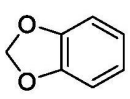
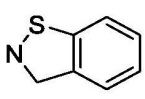
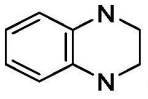
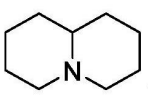
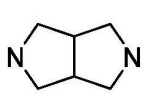
[0056] 杂脂族：如本文所用，术语“杂脂族”或“杂脂族基团”表示除碳原子之外还具有一至五个杂原子的任选取代的烃部分，其可为直链(即，未分支)、支链或环状(“杂环”)并且可为完全饱和的或可含有一个或多个不饱和单元，但其不是芳族的。术语“杂原子”是指氮、氧或硫，并且包括氮或硫的任何氧化形式，以及碱性氮的任何季铵化形式。术语“氮”还包括取代的氮。除非另有说明，否则杂脂族基团含有1-10个碳原子，其中1-3个碳原子任选且独立地被选自氧、氮和硫的杂原子置换。在一些实施方案中，杂脂族基团含有1-4个碳原子，其中1-2个碳原子任选且独立地被选自氧、氮和硫的杂原子置换。在又其他实施方案中，杂脂族基团含有1-3个碳原子，其中1个碳原子任选且独立地被选自氧、氮和硫的杂原子置换。合适的杂脂族基团包括但不限于直链或支链的杂烷基、杂烯基和杂炔基。例如，1至10个原子的杂脂族基团包括以下示例性基团：-O-CH_3、-CH_2-O-CH_3、-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3等。

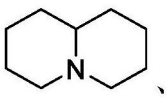
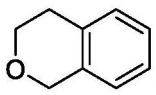
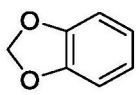
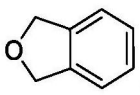
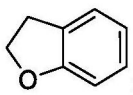
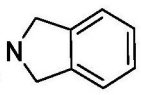
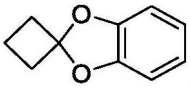
[0057] 杂芳基：单独使用或作为较大部分(例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至12个环原子(例如，5至6元单环杂芳基或9至12元双环杂芳基)；具有在环阵列中共享的6、10或14个π电子；并且除碳原子之外还具有一至五个杂原子的单环或双环基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫，并且包括氮或硫的任何氧化形式，以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基、蝶啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并嘧啶基、三唑并吡啶基和苯并异噁唑基。本文所用的术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团，其中附接基

团或附接点在杂芳族环上(即,具有1至3个杂原子的双环杂芳基环)。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮和苯并异噁唑基。杂芳基可以是单环或双环。术语"杂芳基"可与术语"杂芳基环"、"杂芳基基团"或"杂芳族"互换使用,所述术语中的任一个包括任选地被取代的环。术语"杂芳烷基"是指被杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地任选被取代。

[0058] 杂原子:如本文所用的术语"杂原子"是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式,以及碱性氮的任何季铵化形式。

[0059] 杂环:如本文所用,术语"杂环"、"杂环基"、"杂环基团"和"杂环状环"可互换使用,并且是指稳定的3至8元单环、7至12元双环或10至16元多环杂环部分,其为饱和或部分不饱和的,并且除碳原子之外还具有一个或多个(诸如一至四个)如上所定义的杂原子。当用于提及杂环的环原子时,术语"氮"包括取代的氮。作为实例,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可为N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N取代的吡咯烷基中)。杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,且任何环原子可被任选取代。此类饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基和硫杂吗啉基。杂环基可以是单环、双环、三环或多环,优选单环、双环或三环,更优选单环或双环。术语"杂环基烷基"是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选被取代。双环杂环还包括其中杂环与一个或多个芳基环稠合的基团。示例性双环杂环基团包括吲哚啉基、异吲哚啉基、苯并二氧杂环戊烯基、1,3-二氢异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢喹啉基、

、、、、、、、

、、、、和。双环杂环也可以是螺环系统(例如,7至11元螺环稠合杂环,其除碳原子之外还具有一个或多个如上文所定义的杂原子(例如,一个、两个、三个或四个杂原子))。双环杂环也可以是桥接环系统(例如,具有一个、两个或三个桥接原子的7至11元桥接杂环)。示例性桥接环系统包括和。是螺环的示例性多环杂环系统包括。

[0060] 调节剂:如本文所用,术语"调节剂"是指可改变另一分子(例如,蛋白质)的活性的化合物(例如,小分子)。例如,在一些实施方案中,与不存在调节剂时的活性大小相比,调节剂可引起一类分子的某些活性大小的增加或减少。例如,调节剂可以是特定靶标的激动剂或拮抗剂,而那些术语在本文中定义。例如,在一些实施方案中,调节剂是激动剂。在一些实施方案中,调节剂是拮抗剂。

[0061] 口服:如本文所用的短语"口服施用(oral administration)"和"口服施用

(administered orally)”具有其本领域理解的含义,是指通过口施用化合物或组合物。

[0062] 肠胃外:如本文所用的短语“肠胃外施用(parenteral administration)”和“肠胃外施用(administered parenterally)”具有其本领域理解的含义,是指除肠内和局部施用外的通常通过注射的施用方式,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0063] 部分不饱和:如本文所用,术语“部分不饱和”是指在环原子之间包含至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括如本文所定义的芳族(例如,芳基或杂芳基)部分。

[0064] 患者或受试者:如本文所用,术语“患者”或“受试者”是指例如出于实验、诊断、预防、美容和/或治疗目的向其施用或可向其施用所提供的组合物的任何生物体。典型的患者或受试者包括动物(例如,哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和/或人)。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,患者或受试者患有或易患一种或多种病症或病状。在一些实施方案中,患者或受试者表现出病症或病状的一种或多种症状。在一些实施方案中,患者或受试者已被诊断为患有一种或多种病症或病状。在一些实施方案中,患者或受试者正在接受或已经接受某些疗法以诊断和/或治疗疾病、病症或病状。

[0065] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”是指与一种或多种药学上可接受的载剂一起配制的活性剂。在一些实施方案中,活性剂以适于在治疗或给药方案中施用的单位剂量量存在,所述治疗或给药方案当施用给相关群体时显示达成预定治疗效果的统计学上显著的可能性。在一些实施方案中,药物组合物可以特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适用于以下的那些:口服施用,例如,灌服(水性或非水性溶液剂或混悬剂)、片剂(例如,靶向颊、舌下和全身吸收的那些)、丸剂、粉剂、颗粒剂、用于应用至舌的糊剂;肠胃外施用,以例如无菌溶液或悬浮液或持续释放配制品形式例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射;局部应用,例如以乳膏、软膏或控释贴剂或喷雾剂形式应用至皮肤、肺或口腔;阴道内或直肠内,例如以阴道药栓、乳膏或泡沫形式;舌下;眼部;经皮;或鼻、肺和应用至其他粘膜表面。

[0066] 药学上可接受的:如本文所用,短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0067] 药学上可接受的载剂:如本文所用的术语“药学上可接受的载剂”意指参与将主题化合物自身体的一个器官或部分携带或运送至身体的另一器官或部分的药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂封装材料。每种载剂在与配制品的其他成分相容且不会对患者造成伤害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载剂的材料的一些实例包括:糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,诸如丙二醇;多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏液(Ringer’s solution);乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸

酯和/或聚酸酐;以及药物配制品中采用的其他无毒相容性物质。

[0068] 药学上可接受的盐:如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指适合用于药物上下文中的此类化合物的盐,即,在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐包括但不限于无毒酸加成盐,其为使用无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或使用有机酸(诸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(诸如离子交换)形成的氨基的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在一些实施方案中,适当时,药学上可接受的盐包括使用抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子,所述抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根。

[0069] 多环:如本文所用,术语“多环”是指具有两个或更多个环(例如,杂环基环、杂芳基环、环烷基环或芳基环)的饱和或不饱和环系统,其具有7至20个原子,其中一个或多个碳原子为两个相邻环共有。例如,在一些实施方案中,多环环系统是指具有三个或更多个环(例如,杂环基环、杂芳基环、环烷基环或芳基环)的饱和或不饱和环系统,其具有14至20个原子,其中一个或多个碳原子为两个相邻环共有。多环系统中的环可以是稠合的(即,双环或三环)、螺环或它们的组合。

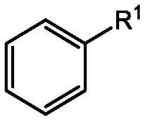
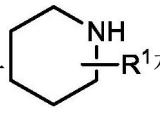
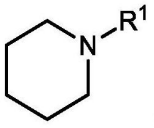
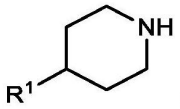
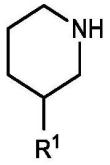
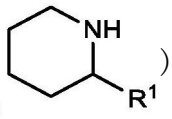
[0070] 预防(prevent)或预防(prevention)如本文所用,术语“预防(prevent)”或“预防(prevention)”与疾病、病症和/或病状的发生结合使用时是指降低发展疾病、病症和/或病状的风险和/或延迟疾病、病症和/或病状的一种或多种特征或症状的发作。当疾病、病症或病状的发作已经延迟预定的时间段时,可以认为预防是完全的。

[0071] 参考:如本文所用,描述了相对于其进行比较的标准或对照。例如,在一些实施方案中,将感兴趣的剂、动物、个体、群体、样品、序列或值与参考或对照剂、动物、个体、群体、样品、序列或值进行比较。在一些实施方案中,参考或对照与感兴趣的测试或测定基本上同时进行测试和/或测定。在一些实施方案中,参考或对照是任选地体现在有形介质中的历史参考或对照。通常,如本领域技术人员所理解的,将参考或对照在与评价下的条件或环境相当的条件或环境下测定或表征。本领域技术人员将理解,何时存在足够相似性以证明依赖于特定可能的参考或对照和/或与特定可能的参考或对照比较为合理的。

[0072] 样品:如本文所用,术语“样品”通常是指从感兴趣的来源获得或衍生的材料的等分试样。在一些实施方案中,感兴趣的来源是生物或环境来源。在一些实施方案中,感兴趣的来源可以是或包含细胞、组织或生物体,诸如微生物、植物或动物(例如,人)。在一些实施

方案中，感兴趣的来源是或包含生物组织或流体。在一些实施方案中，感兴趣的来源可以是或包含生产运行中产生的制剂。在一些实施方案中，样品是通过任何适当方法直接从感兴趣的来源获得的“初级样品”。在一些实施方案中，如从上下文将清楚，术语“样品”是指通过处理初级样品(例如，通过除去初级样品的一种或多种组分和/或通过向初级样品中添加一种或多种剂)获得的制剂。

[0073] 特异性：术语“特异性”当在本文中用于指具有活性的剂时被本领域技术人员理解为意指所述剂区分潜在的靶实体或状态。例如，在一些实施方案中，如果剂在一种或多种竞争性替代靶标的存在下优先与其靶标结合，则所述剂被认为与其靶标“特异性地”结合。在许多实施方案中，特异性相互作用取决于靶实体的特定结构特征(例如，表位、裂缝、结合位点)的存在。应当理解，特异性不必是绝对的。在一些实施方案中，特异性可以相对于结合剂对一种或多种其他潜在靶实体(例如，竞争者)的特异性进行评估。在一些实施方案中，特异性相对于参考特异性结合剂的特异性来评估。在一些实施方案中，特异性相对于参考非特异性结合剂的特异性来评估。在一些实施方案中，剂或实体在与其靶实体结合的条件下不会可检测地结合至竞争替代靶标。在一些实施方案中，与竞争替代靶标相比，结合剂以较高的缔合速率、较低的解离速率、增加的亲和力、降低的解离和/或增加的稳定性结合至其靶实体。

[0074] 取代的或任选取代的：如本文所述，本发明的化合物可含有“任选取代的”部分。通常，术语“取代的”无论前面是否有术语“任选地”，都意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基置换。“取代的”适用于结构显式或隐式的一个或多个氢(例如，至少是指；并且是指至少、、或)。除非另外指明，否则“任选取代的”基团可在基团的每个可取代位置处具有合适的取代基，并且当任何给定结构中的多于一个位置可被多于一个选自指定基团的取代基取代时，取代基可在每个位置处相同或不同。本发明设想的取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。如本文所用的术语“稳定”是指出于本文所提供的一个或多个目的在经受允许其产生、检测以及在某些实施方案中其回收、纯化和使用的条件时实质上不发生变化的化合物。描述为“取代的”基团优选具有1至4个取代基，更优选1或2个取代基。描述为“任选取代的”的基团可以是未取代的或如上所述“取代的”。

[0075] “任选取代的”基团的可取代的碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素；-$(CH_2)_{0-4}R^o$；-$(CH_2)_{0-4}OR^o$；-O$(CH_2)_{0-4}R^o$、-O-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}$Ph，其可以被R^o取代；-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$Ph，其可以被$R^o$取代；-CH=CHPh，其可以被$R^o$取代；-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可以被$R^o$取代；-$NO_2$；-CN；-$N_3$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)C(S)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)C(S)NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$；C(S)$R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$；-OC(O)$(CH_2)_{0-4}SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$；-C(S)$NR^o_2$；-C(S)$SR^o$；-SC(S)$SR^o$、-$(CH_2)_{0-}$

$_4$OC(O)NR$^o_2$;-C(O)N(OR^o)R^o;-C(O)C(O)R^o;-C(O)CH$_2$C(O)R^o;-C(NOR^o)R^o;-(CH$_2$)$_{0-4}$SSR^o;-(CH$_2$)$_{0-4}$S(O)$_2$R^o;-(CH$_2$)$_{0-4}$S(O)$_2$OR^o;-(CH$_2$)$_{0-4}$OS(O)$_2$R^o;-S(O)$_2$NR$^o_2$;-(CH$_2$)$_{0-4}$S(O)R^o;-N(R^o)S(O)$_2$NR$^o_2$;-N(R^o)S(O)$_2$R^o;-N(OR^o)R^o;-C(NH)NR$^o_2$;-P(O)$_2$R^o;-P(O)R$^o_2$;-OP(O)R$^o_2$;-OP(O)(OR^o)$_2$;SiR$^o_3$;-(C$_{1-4}$直链或支链亚烷基)O-N(R^o)$_2$;或-(C$_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)O-N(R^o)$_2$,其中每个R^{o}可如下文所定义被取代且独立地为氢、C$_{1-6}$脂肪族、-CH$_2$Ph、-O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph、-CH$_2$-(5至6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管上文定义,但两个独立出现的R^{o}连同其中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可以如下文所定义被取代。

[0076] R^o(或通过两个独立出现的R^{o}连同其中间原子形成的环)上的合适的单价取代基独立地为卤素、-(CH$_2$)$_{0-2}$R$^\bullet$、-(卤代R$^\bullet$)、-(CH$_2$)$_{0-2}$OH、-(CH$_2$)$_{0-2}$OR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$CH(OR$^\bullet$)$_2$、-O(卤代R$^\bullet$)、-CN、-N$_3$、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)R$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)OH、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)OR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$SR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$SH、-(CH$_2$)$_{0-2}$NH$_2$、-(CH$_2$)$_{0-2}$NHR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$NR$^\bullet_2$、-NO$_2$、-SiR$^\bullet_3$、-OSiR$^\bullet_3$、-C(O)SR$^\bullet$、-(C$_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)OR$^\bullet$或-SSR$^\bullet$,其中每个R$^\bullet$未被取代或在前面加“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自C$_{1-4}$脂肪族、-CH$_2$Ph、-O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。R^{o}的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括=O和=S。

[0077] “任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下:=O(“氧代”)、=S、=NNR$^*_2$、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)$_2$R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R$^*_2$))$_{2-3}$O-或-S(C(R$^*_2$))$_{2-3}$S-,其中每个独立出现的R*选自氢、可如下文所定义被取代的C$_{1-6}$脂肪族或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环。与“任选取代的”基团的邻位可取代的碳结合的合适的二价取代基包括:-O(CR$^*_2$)$_{2-3}$O-,其中每个独立出现的R*选自氢、可如下文所定义被取代的C$_{1-6}$脂肪族或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0078] R*的脂肪族基团上的合适取代基包括卤素、-R$^\bullet$、-(卤代R$^\bullet$)、-OH、-OR$^\bullet$、-O(卤代R$^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR$^\bullet$、-NH$_2$、-NHR$^\bullet$、-NR$^\bullet_2$或-NO$_2$,其中每个R$^\bullet$未被取代或在前面加“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C$_{1-4}$脂肪族、-CH$_2$Ph、-O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0079] “任选取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包括$-R^\dagger$、$-NR^\dagger_2$、$-C(O)R^\dagger$、$-C(O)OR^\dagger$、$-C(O)C(O)R^\dagger$、$-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、$-S(O)_2R^\dagger$、$-S(O)_2NR^\dagger_2$、$-C(S)NR^\dagger_2$、$-C(NH)NR^\dagger_2$或$-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$;其中每个$R^\dagger$独立地为氢、可如下文所定义被取代的C$_{1-6}$脂肪族、未取代的-OPh或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环,或者尽管上文定义,但两个独立出现的$R^\dagger$连同其中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3至12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0080] $R^\dagger$的脂肪族基团上的合适取代基独立地为卤素、-R$^\bullet$、-(卤代R$^\bullet$)、-OH、-OR$^\bullet$、-O(卤代R$^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR$^\bullet$、-NH$_2$、-NHR$^\bullet$、-NR$^\bullet_2$或-NO$_2$,其中每个R$^\bullet$未被取代或在前面加“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C$_{1-4}$脂肪族、-CH$_2$Ph、-O

$(CH_2)_{0-1}$Ph或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0081] 小分子：如本文所用，术语“小分子”意指低分子量有机和/或无机化合物。通常，“小分子”是小于约5千道尔顿(kD)的大小的分子。在一些实施方案中，小分子小于约4kD、3kD、约2kD或约1kD。在一些实施方案中，小分子小于约800道尔顿(D)、约600D、约500D、约400D、约300D、约200D或约100D。在一些实施方案中，小分子小于约2000g/mol、小于约1500g/mol、小于约1000g/mol、小于约800g/mol或小于约500g/mol。在一些实施方案中，小分子不是聚合物。

[0082] 在一些实施方案中，小分子不包含聚合部分。在一些实施方案中，小分子不是和/或不包含蛋白质或多肽(例如，不是寡肽或肽)。在一些实施方案中，小分子不是和/或不包含多核苷酸(例如，不是寡核苷酸)。在一些实施方案中，小分子不是和/或不包含多糖；例如，在一些实施方案中，小分子不是糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂等。在一些实施方案中，小分子不是脂质。

[0083] 在一些实施方案中，小分子是调节剂(例如，抑制剂或活化剂)。在一些实施方案中，小分子具有生物活性。在一些实施方案中，小分子是可检测的(例如，包含至少一个可检测部分)。在一些实施方案中，小分子是治疗剂。

[0084] 本领域普通技术人员在阅读本公开时将理解，本文所述的某些小分子化合物可以以多种形式中的任一种提供和/或使用，所述形式例如像晶体形式(例如，多晶型物、溶剂化物等)、盐形式、受保护形式、前药形式、酯形式、异构体形式(例如，光学和/或结构异构体)、同位素形式等。

[0085] 本领域普通技术人员将理解，某些小分子化合物具有可以以一种或多种立体异构形式存在的结构。在一些实施方案中，这样的小分子可以根据本公开以个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式使用，或者可以呈立体异构体的混合物的形式；在一些实施方案中，这样的小分子可根据本公开以外消旋混合物形式使用。

[0086] 本领域技术人员将了解，某些小分子化合物具有可以一种或多种互变异构形式存在的结构。在一些实施方案中，这样的小分子可以根据本公开以个别互变异构体的形式或以在互变异构形式之间相互转换的形式使用。

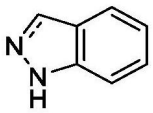
[0087] 本领域技术人员将理解，某些小分子化合物具有允许同位素取代(例如，^{2}H或^{3}H取代H；^{11}C、^{13}C或^{14}C取代^{12}C；^{13}N或^{15}N取代^{14}N；^{17}O或^{18}O取代160；^{36}Cl取代$^{35/37}C$；^{18}F取代^{19}F；^{131}I取代^{127}I；等)的结构。在一些实施方案中，这样的小分子可根据本公开以一种或多种同位素修饰形式或其混合物使用。

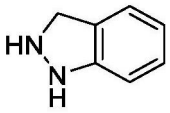
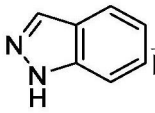
[0088] 在一些实施方案中，对特定小分子化合物的提及可涉及所述化合物的具体形式。在一些实施方案中，特定小分子化合物可以以盐形式(例如，酸加成盐或碱加成盐形式，视化合物而定)提供和/或使用；在一些此类实施方案中，盐形式可以是药学上可接受的盐形式。

[0089] 在一些实施方案中，当小分子化合物是在自然界中存在或发现的化合物时，所述化合物可以根据本公开以不同于其在自然界中存在或发现的形式提供和/或使用。本领域普通技术人员将了解，在一些实施方案中，特定小分子化合物的制剂，当含有的所述化合物或其特定形式的绝对或相对量不同于存在于感兴趣的参考制剂中(例如在来自感兴趣的来

源诸如生物或环境来源的初级样品中)的绝对或相对(相对于制剂的另一组分,包括例如化合物的另一形式)量时,与其在参考制剂或来源中存在时的所述化合物截然不同。因此,在一些实施方案中,例如,小分子化合物的单一立体异构体的制剂可被认为是与化合物的外消旋混合物不同形式的化合物;小分子化合物的特定盐可以被认为是与化合物的另一种盐形式不同的形式;仅含含有双键的一种构象异构体((Z)或(E))的化合物形式的制剂可以被认为是与含有双键的另一种构象异构体((E)或(Z))的化合物形式不同形式的化合物;其中一个或多个原子是与参考制剂中存在的同位素不同的同位素的制剂可以被认为是不同形式;等。

[0090] 本领域技术人员将理解,如本文所用,在小分子结构中表示为═的键是指在一些实施方案中为单键(例如,饱和的),并且在一些实施方案中为双键(例如,不饱和的)的键。例如,以下结构:

[0091] 

[0092] 旨在涵盖和两者。

[0093] 本领域技术人员还将理解,在小分子结构中,如本文所用,符号〰是指两个原子之间的附接点。另外地或替代地,符号〰是指螺环方式的环附接点。

[0094] 治疗剂:如本文所用,短语“治疗剂”通常是指当施用于生物体时引起所需药理学效应的任何剂。在一些实施方案中,如果剂在适当的群体中表现出统计上显著的效应,那么所述剂被视为治疗剂。在一些实施方案中,适当的群体可以是模式生物体的群体。在一些实施方案中,适当的群体可以通过各种标准来定义,诸如某个年龄组、性别、遗传背景、先前存在的临床病状等。在一些实施方案中,治疗剂是可以用于减轻、改善、缓解、抑制、预防疾病、病症和/或病状的一种或多种症状或特征、延迟其发作、降低其严重性和/或降低其发生率的物质。在一些实施方案中,“治疗剂”为已经或需要由政府机构批准才可出售用于施用于人的剂。在一些实施方案中,“治疗剂”为需要医学处方才能施用于人的剂。

[0095] 治疗(treat):如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指用于部分或完全减轻、改善、缓解、抑制、预防疾病、病症和/或病状的一种或多种症状或特征、延迟其发作、降低其严重性和/或降低其发生率的任何方法。治疗可施用于未表现出疾病、病症和/或病状迹象的受试者。在一些实施方案中,治疗可以施用于仅表现出疾病、病症和/或病状的早期迹象的受试者,例如,为了降低发展与疾病、病症和/或病状相关的病理的风险的目的。

具体实施方式

[0096] TRPML和自噬

[0097] 自噬是细胞降解细胞质材料和细胞器的机制。存在多种类型的自噬:(1)巨自噬(通常称为自噬);(2)微自噬;和(3)伴侣蛋白介导的自噬。参见Eskelinen&Saftig,Biochimica et Biophysica Acta-Mol.Cell Res.,1793(4):664-673(2009)。在巨自噬中,

自噬体吞噬细胞质中的废物材料并融合至溶酶体，在溶酶体中各物质被递送以进行降解。溶酶体是含有超过50种可用于消化细胞组分的可溶性酸性水解酶的亚细胞器。溶酶体与自噬体的融合部分通过经由溶酶体膜中的离子通道释放离子(包括Ca^{2+})来活化。参见Cao,等人,J.Bio.Chem.,292(20)8424-8435(2017)。

[0098] 瞬时受体电位粘脂蛋白-1(也称为TRPML1或ML1)是溶酶体中调节自噬的Ca^{2+}通道。参见Wang,等人,PNAS,E1373-E1381(2015年3月2日)。特别地，TRPML1是向内整流的电流通道，其将阳离子从溶酶体的内腔输送到细胞溶质。参见Di Paolda,等人,Cell Calcium 69:112-121(2018)。Ca^{2+}从溶酶体经由TRPML1的释放经由局部钙调磷酸酶活化调节转录因子EB活性，其最终诱导自噬和溶酶体生物发生。参见Medina,等人,Nat.COell.Biol.,17(3):288-299(2015)。

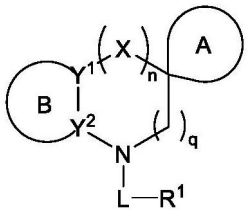
[0099] 最近发现，自噬的上调有益于患有多种疾病和病症的患者。例如，据报道，诱导自噬促进肝中肝毒性α-1-抗胰蛋白酶(ATZ)的清除。参见Pastore,等人,EMBO Mol.Med.5(3):397-412(2013年3月)。此外，最近发现自噬可用于治疗神经退行性疾病、癌症和心脏病。参见Pierzynowska,等人,Metab.Brain Dis.,33(4);989-1008(2018)(讨论神经退行性疾病);Nelson&Shacka,Curr.Pathobiol.Rep.,1(4):239-245(2013)(讨论癌症);Sciaretta,等人,Annual Review of Physiology,80:1-26(2018)(讨论心脏病);Maiuri&Kroemer,Cell Death&Differentiation,26:680-689(2019)(一般性地讨论自噬的治疗应用)。因此，需要鉴定促进自噬的方法和方式。鉴于TRPML在自噬中的作用，本文描述了可用于促进自噬和/或治疗某些疾病、病症或病状的TRPML1调节剂。

[0100] 本公开提供了以下见解:TRMPL可代表特别期望的靶标，其尤其可允许在某些情况下调节(例如，增强)自噬。

[0101] TRPML调节剂

[0102] 结构

[0103] 在一些实施方案中，本公开提供和/或利用了TRMPL调节剂(例如，TRPML1、TPRML2和/或TPRML3)，其为具有如下式I所示化学结构的小分子化合物：

[0104] 

I

[0105] 或其药学上可接受的盐，

[0106] 其中

[0107] X为$-NR^5-$、$-C(R^5)_2-$、-C(O)-或-O-；

[0108] Y^1和Y^2中的每一个独立地选自N和C；

[0109] L是选自以下的任选取代的基团：$-C_0-C_6$亚烷基$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-C_1-C_6$亚烷基、$-S(O)-C_0-C_6$亚烷基、$-C_0-C_6$亚烷基$-S(O)-$、$-C(O)-C_0-C_6$亚烷基、$-C(O)-O-C_0-C_6$亚烷基、$-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$亚烷基、$-C_1-C_6$亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0110] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代；

[0111] B是稠合的任选取代的C_5-C_6芳基或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至6元杂芳基；

[0112] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代；

[0113] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)$_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)$_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0114] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0115] 每个R^3独立地是卤素、-S(O)$_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)$_2$-R^{3b}、-S(O)(NR^{3c})-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-S(O)$_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0116] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0117] 每个R^{3c}独立地是H、OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0118] 每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0119] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0120] n是0或1；

[0121] m是0至4；

[0122] p是0至4；并且

[0123] q是1或2。

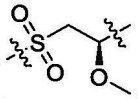
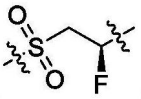
[0124] 如上文一般定义，且在本文所述的任何式中，X是-NR^5-、-C(R^5)$_2$-、-C(O)-或-O-。在一些实施方案中，X是-NR^5-。在一些实施方案中，X是-NH-。在一些实施方案中，X是-C(R^5)$_2$-。在一些实施方案中，X是-CH(R^5)-。在一些实施方案中，X是-CH_2-。在一些实施方案中，X是-CH(CH_3)-。在一些实施方案中，X是-O-。在一些实施方案中，X是-C(O)-。

[0125] 如上文一般定义，Y^1和Y^2各自独立地是N或C。在一些实施方案中，Y^1和Y^2各自是N。在一些实施方案中，Y^1和Y^2各自是C。在一些实施方案中，Y^1是N且Y^2是C。在一些实施方案中，Y^1是C且Y^2是N。

[0126] 如上文一般定义，L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-C_1-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基。

[0127] 在一些实施方案中，L是任选取代的-C_0-C_6亚烷基-S(O)$_2$-。在一些实施方案中，L

是-S(O)$_2$-。在一些实施方案中,L是任选取代的-C_1-C_6亚烷基-S(O)$_2$-。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C_1-C_6亚烷基-S(O)$_2$-、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是任选取代的-C_1-C_3亚烷基-S(O)$_2$-。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C_1-C_3亚烷基-S(O)$_2$-、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是-CH_2-S(O)$_2$-。在一些实施方案中,L是-CH(CH_3)-S(O)$_2$-。在一些实施方案中,L是-CH(R^o)-S(O)$_2$-。

[0128] 在一些实施方案中,L是任选取代的-S(O)$_2$-C_1-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是卤素取代的-S(O)$_2$-C_1-C_6亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是任选取代的-S(O)$_2$-C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,L是卤素取代的-S(O)$_2$-C_1-C_3亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是-S(O)$_2$-CH_2-。在一些实施方案中,L是-S(O)$_2$-CH(CH_3)-。在一些实施方案中,L是-S(O)$_2$-CH(R^o)-。在一些实施方案中,L是。在一些实施方案中,L是。

[0129] 在一些实施方案中,L是任选取代的-S(O)-C_1-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是卤素取代的-S(O)-C_1-C_6亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是任选取代的-S(O)-C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,L是卤素取代的-S(O)-C_1-C_3亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是-S(O)-CH_2-。在一些实施方案中,L是-S(O)-CH(CH_3)-。

[0130] 在一些实施方案中,L是任选取代的-C_0-C_6亚烷基-S(O)-。在一些实施方案中,L是-S(O)-。在一些实施方案中,L是任选取代的-C_1-C_6亚烷基-S(O)-。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C_1-C_6亚烷基-S(O)-、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是任选取代的-C_1-C_3亚烷基-S(O)-。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C_1-C_3亚烷基-S(O)-、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是-CH_2-S(O)-。在一些实施方案中,L是-CH(CH_3)-S(O)-。在一些实施方案中,L是-CH(R^o)-S(O)-。

[0131] 在一些实施方案中,L是任选取代的-C(O)-C_0-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是-C(O)-。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C(O)-C_1-C_6亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是任选取代的-C(O)-C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C(O)-C_1-C_3亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是-C(O)-CH_2-。在一些实施方案中,L是-C(O)-CH(CH_3)-。

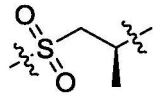
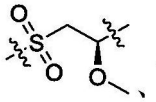
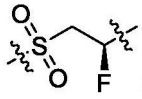
[0132] 在一些实施方案中,L是任选取代的-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是-C(O)-O-。

[0133] 在一些实施方案中,L是任选取代的-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是任选取代的-C(O)-N(H)-C_0-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是任选取代的-C(O)-N(C_1-C_6脂肪族)-C_0-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是任选取代的-C(O)-N(R^8)-。在一些实施方案中,L是-C(O)-NH-。在一些实施方案中,L是-C(O)-N(CH_3)-。

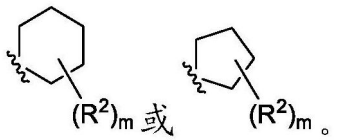
[0134] 在一些实施方案中,L是任选取代的-C_1-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是任选取代的-C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,L是-C_1-C_6亚烷基。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C_1-C_6亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是卤素取代的-C_1-C_3亚烷基、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中,L是-CH_2-。在

一些实施方案中，L是-CH_2-CH_2-。在一些实施方案中，L是-CH(CH_3)-。

[0135] 在一些实施方案中，L是任选取代的C_3-C_6亚环烷基。在一些实施方案中，L是任选取代的C_3亚环烷基。在一些实施方案中，L是任选取代的亚环丙基。在一些实施方案中，L是任选取代的C_4亚环烷基。在一些实施方案中，L是任选取代的亚环丁基。在一些实施方案中，L是任选取代的C_5亚环烷基。在一些实施方案中，L是任选取代的亚环戊基。在一些实施方案中，L是任选取代的C_6亚环烷基。在一些实施方案中，L是任选取代的亚环己基。在一些实施方案中，L是。

[0136] 在一些实施方案中，L选自-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-CH_2-、-$S(O)_2$-CH(CH_3)-、-CH_2-$S(O)_2$-、、、和。

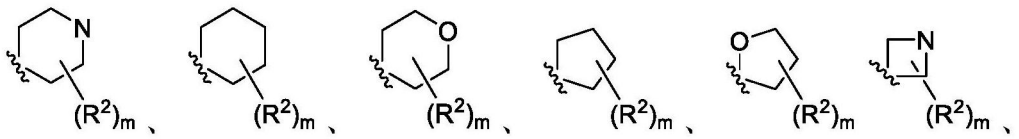
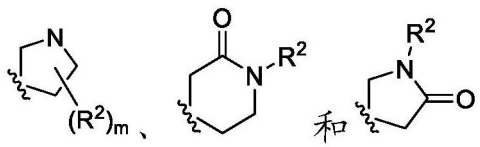
[0137] 如上文一般定义，A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代。在一些实施方案中，A是C_3-C_{12}脂环族。在一些实施方案中，A是C_3-C_{10}脂环族。在一些实施方案中，A是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在一些实施方案中，A是环戊基或环己基。在一些实施方案中，A是：

[0138] 或。

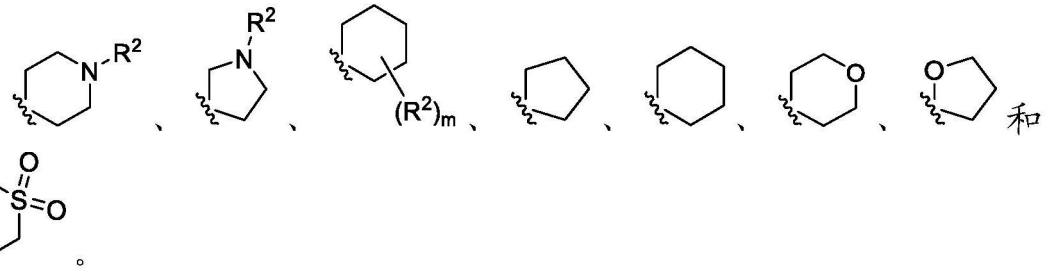
[0139] 在一些实施方案中，A是

[0140] 或。

[0141] 在一些实施方案中，A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。在一些实施方案中，A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基。在一些实施方案中，A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的4元杂环基。在一些实施方案中，A是氮杂环丁烷基。在一些实施方案中，A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5元杂环基。在一些实施方案中，A是吡咯烷基。在一些实施方案中，A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的6元杂环基。在一些实施方案中，A是哌啶基或四氢吡喃基。在一些实施方案中，A是吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基或四氢硫代吡喃基。在一些实施方案中，A是吡咯烷基或哌啶基。在一些实施方案中，A是

[0142] 、和。

[0143] 在一些实施方案中，A是

[0144] 

[0145] 在一些实施方案中，A被$(R^2)_m$取代。在一些实施方案中，A被0、1、2、3或4个R^2实例取代。在一些实施方案中，A被0个R^2实例取代(即，A未被取代)。在一些实施方案中，A被1个R^2取代。在一些实施方案中，A被2个R^2取代。在一些实施方案中，A被3个R^2取代。在一些实施方案中，A被4个R^2取代。

[0146] 如上文一般定义，B是稠合的任选取代的C_5-C_6芳基或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至6元杂芳基。在一些实施方案中，B是稠合的C_5-C_6芳基或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基，其被一个或多个以下实例取代：卤素、CN、$-(CH_2)_{0-4}R^o$，$-(CH_2)_{0-4}OR^o$或$-O(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中，B是稠合的任选取代的C_5-C_6芳基。在一些实施方案中，B是稠合的C_5-C_6芳基。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的稠合的C_5-C_6芳基：卤素、CN、$-(CH_2)_{0-4}R^o$，$-(CH_2)_{0-4}OR^o$或$-O(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的稠合的C_5-C_6芳基：卤素、CN或OCH_3。在一些实施方案中，B是稠合苯基。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的稠合苯基：卤素、CN或OCH_3。

[0147] 在一些实施方案中，B是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的稠合的任选取代的5至6元杂芳基。在一些实施方案中，B是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的稠合5至6元杂芳基。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的稠合5至6元杂芳基：卤素、CN、$-(CH_2)_{0-4}R^o$，$-(CH_2)_{0-4}OR^o$或$-O(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的稠合5至6元杂芳基：卤素、CN或OCH_3。在一些实施方案中，B是稠合噻吩基。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的稠合噻吩基：卤素、CN或OCH_3。在一些实施方案中，B是稠合吡啶基。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的稠合吡啶基：$-(CH_2)_{0-4}R^o$.。在一些实施方案中，B是被C_1-C_6脂肪族取代的稠合吡啶基。在一些实施方案中，在一些实施方案中，B是被甲基取代的稠合吡啶基。在一些实施方案中，B是稠合吡唑基。在一些实施方案中，B是被一个或多个以下实例取代的稠合吡唑基：$-(CH_2)_{0-4}R^o$。在一些实施方案中，B是被C_1-C_6脂肪族取代的稠合吡唑基。在一些实施方案中，B是被甲基取代的稠合吡唑基。

[0148] 如上文一般定义，R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代。

[0149] 在一些实施方案中，R^1是被$(R^3)_p$取代的C_5-C_{12}芳基、被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基或者被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

[0150] 在一些实施方案中，R^1是被$(R^3)_p$取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^1是C_1-C_6脂肪族，其中p是0。在一些实施方案中，R^1是被$(R^3)_p$取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1是被$(R^3)_p$取代的C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，R^1是甲基、乙基、丙基(例如，正丙基和异丙

基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基或己基,任选地被$(R^3)_p$取代。

[0151] 在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的C_3-C_{12}脂环族。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的C_3-C_{12}环烷基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0152] 在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的C_5-C_{12}芳基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的C_5-C_6芳基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的苯基。

[0153] 在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的单环或双环3至12元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的单环3至7元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的4元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的6元杂环基。

[0154] 在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的双环10至12元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的双环10至12元杂环基,其中所述双环杂环基的一个环是稠合芳基环。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的双环10元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的双环11元杂环基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的双环12元杂环基。

[0155] 在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5元杂芳基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的6元杂芳基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的吡咯基、咪唑基、吡唑基、苯硫基、吡啶基或吡嗪基。在一些实施方案中,R^1是被$(R^3)_p$取代的吡唑基或苯硫基。

[0156] 如上文一般定义,R^1被p个R^3实例(即,$(R^3)_p$)取代。在一些实施方案中,p是0至4(即,0、1、2、3或4)。在一些实施方案中,p是0(即,R^1是未取代的)。在一些实施方案中,p是1。在一些实施方案中,p是2。在一些实施方案中,p是3。在一些实施方案中,p是4。

[0157] 如上文一般定义,每个R^3独立地是卤素、$-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$、$-S(O)_2-R^{3b}$、$-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$、$-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$、$-S(O)-R^{3b}$、$-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$、$-O-R^{3a}$、$-C(O)-R^{3a}$、$-C(O)NH-R^{3a}$、氧代或者选自以下的任选取代的基团:$C_1$-$C_6$脂肪族、$C_5$-$C_{12}$芳基、$C_3$-$C_{12}$脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

[0158] 在一些实施方案中,每个R^3是卤素、氧代、$-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$或者选自C_1-C_6脂肪族或C_3-C_{12}脂环族的任选取代的基团。

[0159] 在一些实施方案中,R^3是氧代。

[0160] 在一些实施方案中,R^3是卤素。在一些实施方案中,R^3是F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,R^3是F。在一些实施方案中,R^3是Cl。在一些实施方案中,R^3是Br。在一些实施方案中,R^3是I。

[0161] 在一些实施方案中,R^3是$-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$。在一些实施方案中,R^3是$-S(O)_2-NH_2$。在一

些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-NH(C_1-C_6脂肪族)。在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-N(C_1-C_6脂肪族)$_2$。在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-N(CH_3)$_2$。

[0162] 在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-R^{3b}。在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-CH_3。在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-CHF_2。在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-(包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基)。在一些实施方案中，R^3是-S(O)$_2$-(氮杂环丁烷基)。

[0163] 在一些实施方案中，R^3是-S(NH)(O)-$NR^{3a}R^{3b}$。在一些实施方案中，R^3是-S(NH)(O)-N(C_{1-6}脂肪族)$_2$。在一些实施方案中，R^3是-S(NH)(O)-N(CH_3)$_2$。在一些实施方案中，R^3是-S(NH)(O)-NH(CH_3)。

[0164] 在一些实施方案中，R^3是-S(O)(NH)-R^{3b}。在一些实施方案中，R^3是-S(O)(NH)-C_{1-6}脂肪族。在一些实施方案中，R^3是-S(O)(NH)-CH_3。在一些实施方案中，R^3是-S(O)(NH)-CHF_2。

[0165] 在一些实施方案中，R^3是-S(O)-R^{3b}。在一些实施方案中，R^3是-S(O)-C_{1-6}脂肪族。在一些实施方案中，R^3是-S(O)-CH_3。

[0166] 在一些实施方案中，R^3是-NR^{3a}-S(O)$_2$-R^{3b}。在一些实施方案中，R^3是-NH-S(O)$_2$-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是-NH-S(O)$_2$-CH_3。在一些实施方案中，R^3是-N(C_1-C_6脂肪族)-S(O)$_2$-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是-N(CH_3)-S(O)$_2$-CH_3。

[0167] 在一些实施方案中，R^3是-O-R^{3a}。在一些实施方案中，R^3是OH。在一些实施方案中，R^3是O-C_1-C_6脂肪族，其中C_1-C_6脂肪族任选地被卤素取代。在一些实施方案中，R^3是O-C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中，R^3是O-CH_3。在一些实施方案中，R^3是O-CH_2F。在一些实施方案中，R^3是O-CHF_2。在一些实施方案中，R^3是O-CF_3。

[0168] 在一些实施方案中，R^3是C(O)-R^{3a}。在一些实施方案中，R^3是C(O)-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是C(O)-C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^3是C(O)-CH_3。

[0169] 在一些实施方案中，R^3是C(O)NH-R^{3a}。在一些实施方案中，R^3是C(O)NH-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是C(O)NH-C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^3是C(O)NH-CH_3。

[0170] 在一些实施方案中，R^3是任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是被一个或多个以下实例取代的C_1-C_6脂肪族：卤素、-(CH_2)$_{0-4}R^o$，-(CH_2)$_{0-4}OR^o$或-O(CH_2)$_{0-4}R^o$。在一些实施方案中，R^3是被一个或多个以下实例取代的C_1-C_6烷基：卤素、-(CH_2)$_{0-4}R^o$，-(CH_2)$_{0-4}OR^o$或-O(CH_2)$_{0-4}R^o$。在一些实施方案中，R^3是被一个或多个以下实例取代的C_1-C_6脂肪族：卤素、-(CH_2)$_{0-4}R^o$，-(CH_2)$_{0-4}OR^o$或-O(CH_2)$_{0-4}R^o$，其中每个R^o独立地是卤素、C_1-C_6脂肪族、C(O)-C_1-C_6脂肪族、C(O)O-C_1-C_6脂肪族或OH。在一些实施方案中，R^3是甲基、乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中，R^3是CH_2F。在一些实施方案中，R^3是CHF_2。在一些实施方案中，R^3是CF_3。在一些实施方案中，R^3是C(CH_3)$_2$-O-CH_3。在一些实施方案中，R^3是C(CH_3)$_2$-OH。在一些实施方案中，R^3是C(CH_3)$_2$-C(O)-CH_3。

[0171] 在一些实施方案中，R^3是任选取代的C_5-C_{12}芳基。在一些实施方案中，R^3是C_5-C_{12}芳基。在一些实施方案中，R^3是被-(CH_2)$_{0-4}R^o$，-(CH_2)$_{0-4}OR^o$或-O(CH_2)$_{0-4}R^o$取代的C_5-C_{12}芳基。在一些实施方案中，R^3是任选取代的苯基。在一些实施方案中，R^3是被C_1-C_6脂肪族取代的苯基。在一些实施方案中，R^3是被CH_3取代的苯基。

[0172] 在一些实施方案中，R^3是任选取代的C_3-C_{12}脂环族。在一些实施方案中，R^3是被卤素或C_1-C_6脂肪族任选取代的C_3-C_{12}脂环族。在一些实施方案中，R^3是被卤素或C_1-C_6脂肪族任选

取代的C_3-C_6脂环族。在一些实施方案中，R^3是被卤素或C_1-C_6脂肪族任选取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中，R^3是环丙基。在一些实施方案中，R^3是被卤素取代的环丙基。

[0173] 在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至12元杂芳基。在一些实施方案中，R^3是任选取代的5至6元杂芳基。在一些实施方案中，R^3是5至6元杂芳基。在一些实施方案中，R^3是被-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$任选取代的5至6元杂芳基。在一些实施方案中，R^3是被-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$任选取代的5至6元杂芳基，其中R^o是C_{1-6}脂肪族或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0174] 在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的3至12元杂环基。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环3至7元杂环基。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的单环3至7元杂环基，任选地被卤素、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的单环3至7元杂环基，任选地被卤素、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的单环3至7元杂环基，被卤素、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代，其中R^o是C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环3元杂环基。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环4元杂环基。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环5元杂环基。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环6元杂环基。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环7元杂环基。在一些实施方案中，R^3是二氧戊环基。

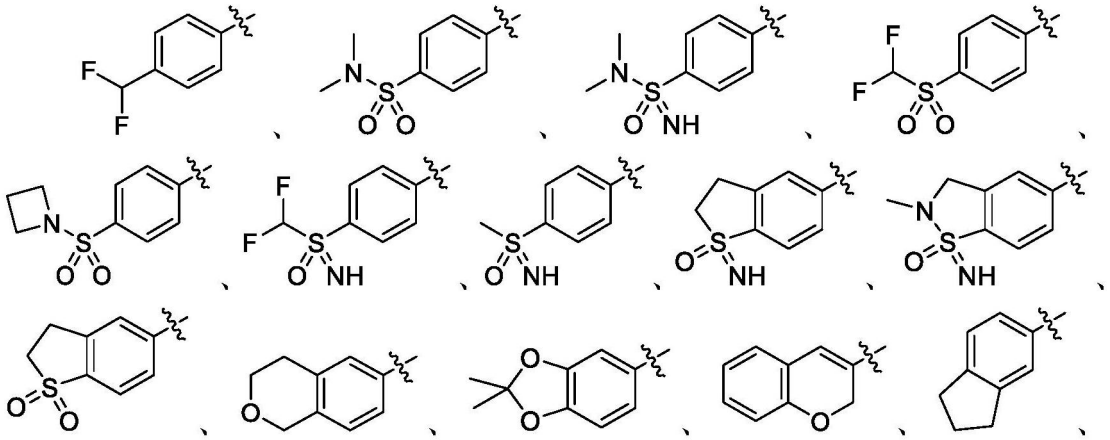
[0175] 在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的10至12元双环杂环基。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的10至12元双环杂环基，任选地被卤素、氧代、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的10至12元双环杂环基，任选地被卤素、氧代、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代，其中R^o是C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的10元双环杂环基，任选地被卤素、氧代、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代，其中R^o是C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的11元双环杂环基，任选地被卤素、氧代、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代，其中R^o是C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^3是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的12元双环杂环基，任选地被卤素、氧代、-$(CH_2)_{0-4}R^o$，-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代，其中R^o是C_1-C_6脂肪族。

[0176] 如上文一般定义，R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。在一些实施方案中，R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

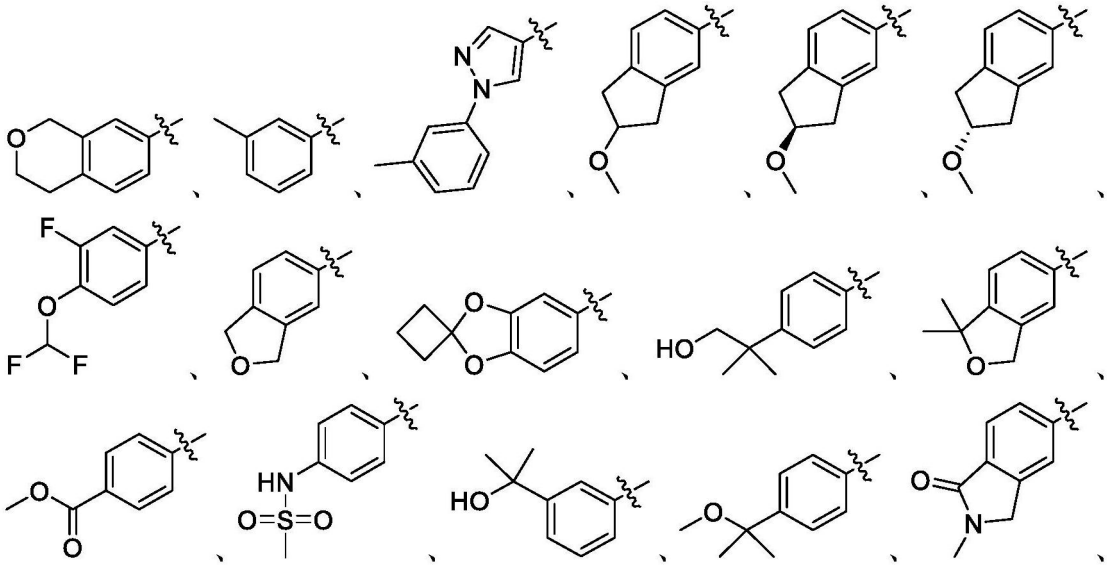
[0177] 如上文一般定义，每个R^{3c}独立地选自H、OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施

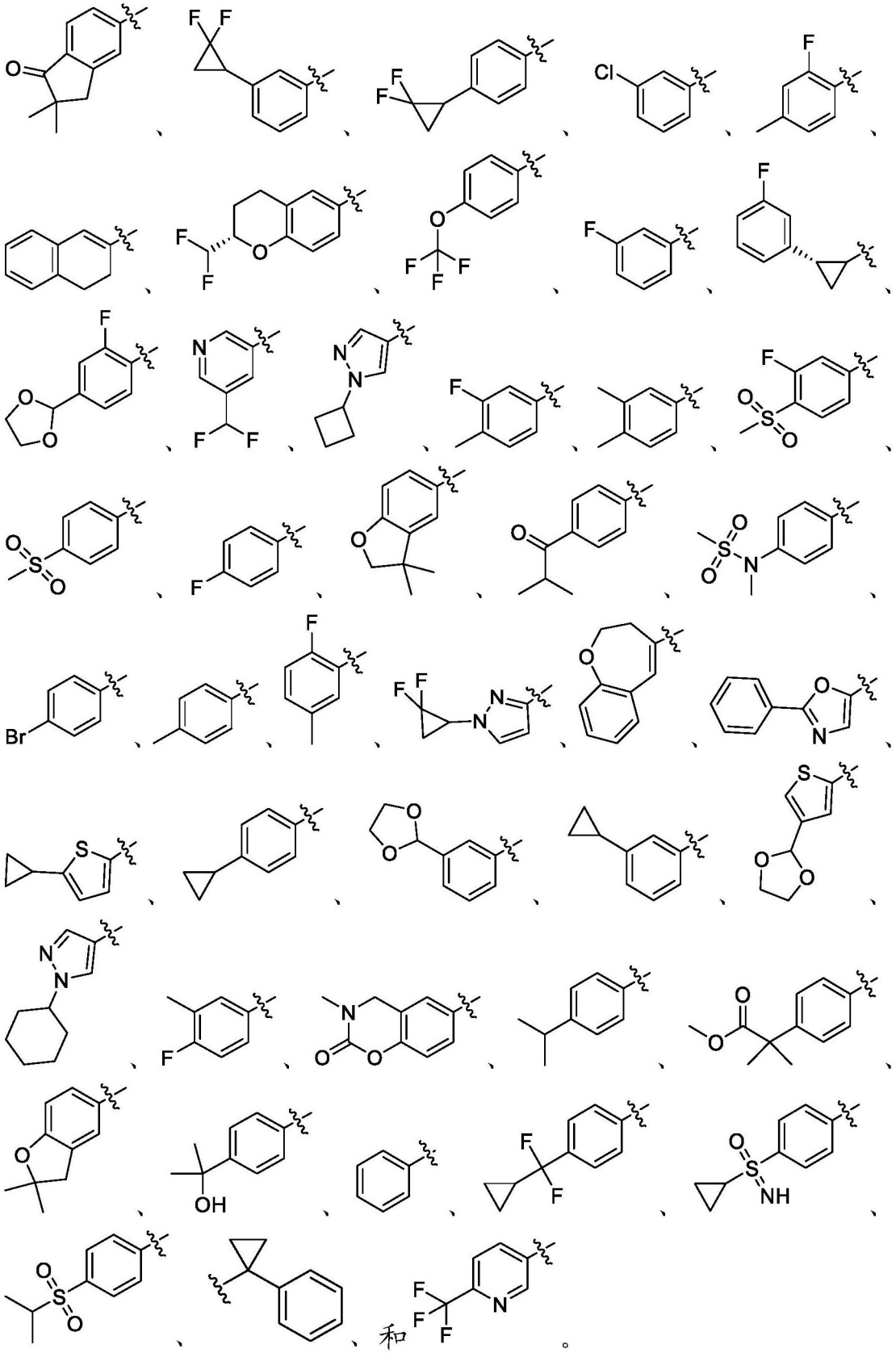
方案中，R^{3c}是H。在一些实施方案中，R^{3c}是OH。在一些实施方案中，R^{3c}是任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^{3c}为CH_3。

[0178] 在一些实施方案中，R^1选自：-$CH(CH_3)_2$、



[0179]



[0180] 

[0181] 如上文一般定义，每个R^2独立地是卤素、氧代、$-NR^{2a}R^{2b}$、$-C(O)O-R^{2a}$、$-O-C(O)R^{2a}$、$-S(O)_2$、$-S(O)_2-R^{2a}$、$-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$、$-C(O)-R^{2a}$、$-O-R^{2a}$、$-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-NH-C(O)-OR^{2a}$、$-NH-S(O)_2-R^{2a}$、$-C_1-C_6$亚烷基$-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任

选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

[0182] 在一些实施方案中,每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}或者选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

[0183] 在一些实施方案中,R^2是卤素。在一些实施方案中,R^2是F、Br、Cl或I。在一些实施方案中,R^2是F。在一些实施方案中,R^2是Br。在一些实施方案中,R^2是Cl。

[0184] 在一些实施方案中,R^2是氧代。

[0185] 在一些实施方案中,R^2是-N(R^{2a})(R^{2b})。在一些实施方案中,R^2是-NH(R^{2b})。在一些实施方案中,R^2是-NH(R^{2a})。在一些实施方案中,R^2是-NH_2。

[0186] 在一些实施方案中,R^2是-C(O)O-R^{2a}。在一些实施方案中,R^2是-C(O)OH。在一些实施方案中,R^2是-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是-C(O)O-C_1-C_6脂肪族,任选地被-$(CH_2)_{0-4}R^o$,-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代。在一些实施方案中,R^2是被-$(CH_2)_{0-4}R^o$任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被-$(CH_2)_{0-4}R^o$,任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族,其中R^o是任选取代的C_{1-6}脂肪族或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中,R^2是被-$(CH_2)_{0-4}R^o$,任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族,其中R^o是C_{1-6}脂肪族或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环,其中R^o被-$(CH_2)_{0-2}R^•$取代,其中$R^•$是C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被苯基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被吡啶基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被吡唑基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被吡唑基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族,所述吡唑基被-$(CH_2)_{0-2}R^•$取代。在一些实施方案中,R^2是被咪唑基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被咪唑基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族,所述咪唑基被-$(CH_2)_{0-2}R^•$取代。在一些实施方案中,R^2是被异噁唑基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被C_3-C_6环烷基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是被环丙基任选取代的-C(O)O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是-C(O)O-$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,R^2是-C(O)O-$C(CH_3)_3$。在一些实施方案中,R^2是-C(O)O-R^{2a},其中R^{2a}是任选取代的C_5-C_{14}芳基。在一些实施方案中,R^2是-C(O)O-苯基。

[0187] 在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b})。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(H)(R^{2b})。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(C_1-C_6脂肪族)(R^{2b})。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是被卤素、-$(CH_2)_{0-4}R^o$,或-$(CH_2)_{0-4}OR^o$.任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是被-$(CH_2)_{0-4}R^o$,任选取代的C_1-C_6脂肪族,其中R^o选自氢以及具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。^{o}.在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是被选自环丙基、苯基、四氢呋喃基、吡唑基、异噁唑基、四氢吡喃基和吡啶基的基团任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是被-$(CH_2)_{0-4}OR^o$,任选取代的C_1-C_6脂肪族,其中R^o是C_{1-6}脂肪族。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(H)(CH_2CHF_2)。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(H)(CH_2CF_3)。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-N(H)($CH_2CH_2CF_3$)。在一些实施方案中,R^2是-C(O)-

N(H)(CH(CH$_3$)$_2$)。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是任选取代的C$_3$-C$_{12}$脂环族。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是任选取代的C$_3$-C$_6$脂环族。在R^{2}的一些实施方案中,R^{2b}是任选取代的环丙基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是任选取代的环丁基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是任选取代的环己基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是任选取代的C$_5$-C$_{14}$芳基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是被-(CH$_2$)$_{0-4}$R^{o}或-(CH$_2$)$_{0-4}$OR^o.任选取代的苯基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是包含1至4个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至12元杂芳基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是包含1至2个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至6元杂芳基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}选自被卤素、-(CH$_2$)$_{0-4}$R^o,或-(CH$_2$)$_{0-4}$OR^{o}任选取代的吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噻唑基和异噁唑基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的3至12元杂环基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是任选取代的四氢呋喃基或四氢吡喃基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-N(R^{2a})(R^{2b}),其中R^{2b}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的9至10元双环杂环基。

[0188] 在一些实施方案中,R^{2}是-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}。

[0189] 在一些实施方案中,R^{2}是-O-C(O)R^{2a}。

[0190] 在一些实施方案中,R^{2}是-S(O)$_2$。

[0191] 在一些实施方案中,R^{2}是-S(O)$_2$-R^{2a}。

[0192] 在一些实施方案中,R^{2}是-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}。

[0193] 在一些实施方案中,R^{2}是-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}。

[0194] 在一些实施方案中,R^{2}是-NH-C(O)-OR^{2a}。

[0195] 在一些实施方案中,R^{2}是-C$_1$-C$_6$亚烷基-C(O)-NR^{2a}R^{2b}。

[0196] 在一些实施方案中,R^{2}是-NH-S(O)$_2$-R^{2a}。

[0197] 在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)R^{2a}。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-C$_1$-C$_6$脂肪族。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-C$_1$-C$_6$脂肪族,任选地被卤素、-(CH$_2$)$_{0-4}$R^o,-(CH$_2$)$_{0-4}$OR^{o}或-O(CH$_2$)$_{0-4}$R^{o}取代。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-C$_1$-C$_6$脂肪族,任选地被-(CH$_2$)$_{0-4}$R^{o}或-(CH$_2$)$_{0-4}$OR^{o}取代,其中R^{o}是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-C(CH$_3$)$_3$。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-C$_3$-C$_{12}$脂环族。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-C$_3$-C$_{12}$环丙基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-C$_5$-C$_{14}$芳基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)-苯基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)R^{2a},其中R^{2a}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)R^{2a},其中R^{2a}选自任选取代的吡咯烷基、哌啶基和吗啉基。在一些实施方案中,R^{2}是-C(O)R^{2a},其中R^{2a}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的7至11元螺环系统螺环系统。

[0198] 在一些实施方案中,R^{2}是-O-R^{2a}。在一些实施方案中,R^{2}是-OH。在一些实施方案中,R^{2}是-O-C$_1$-C$_6$脂肪族。在一些实施方案中,R^{2}是-O-C$_1$-C$_6$脂肪族,任选地被-(CH$_2$)$_{0-4}$R^o,-(CH$_2$)$_{0-4}$OR^{o}或-O(CH$_2$)$_{0-4}$R^{o}取代。在一些实施方案中,R^{2}是-OCH$_3$。

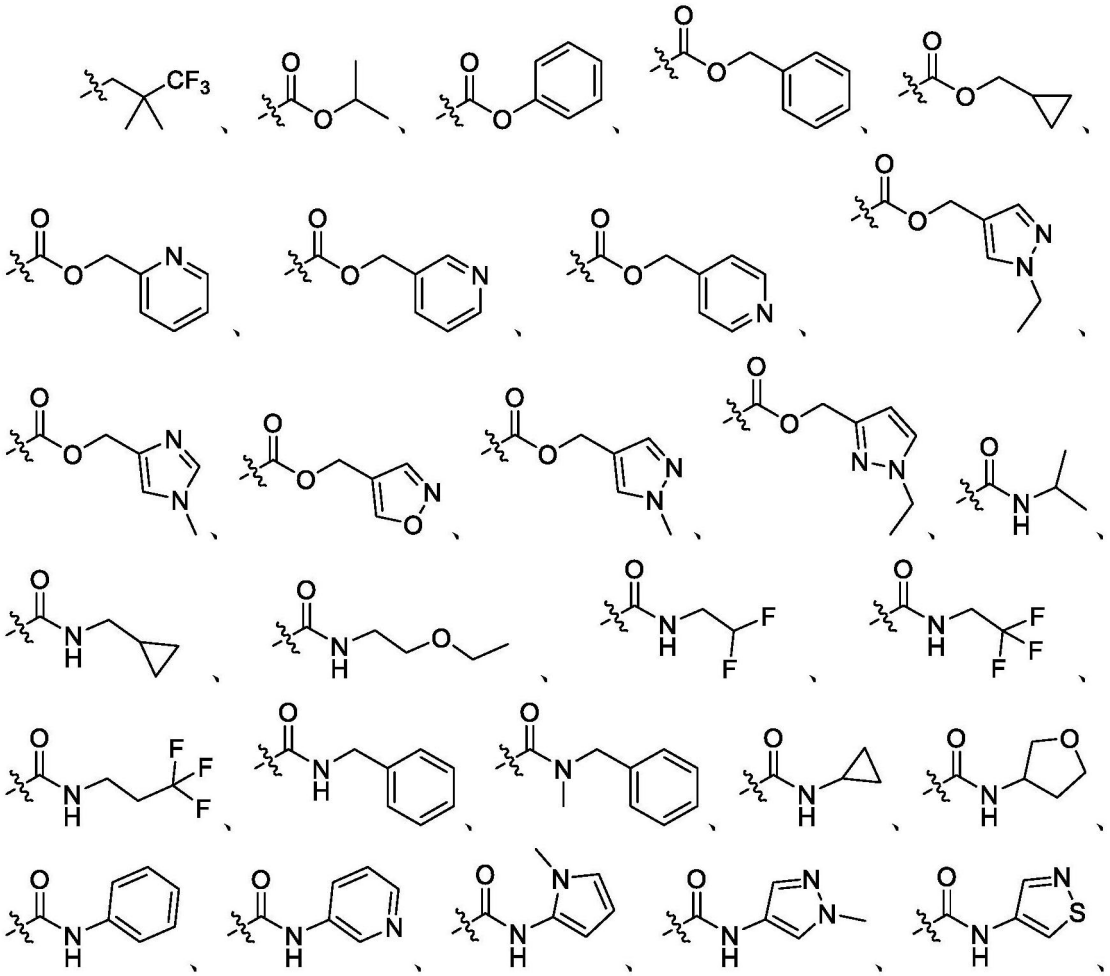
[0199] 在一些实施方案中,R^{2}是任选取代的C$_1$-C$_6$脂肪族。在一些实施方案中,R^{2}是任选取代的C$_1$-C$_6$烷基。在一些实施方案中,R^{2}是C$_1$-C$_6$脂肪族,任选地被卤素、-(CH$_2$)$_{0-4}$R^o,-(CH$_2$)$_{0-}$

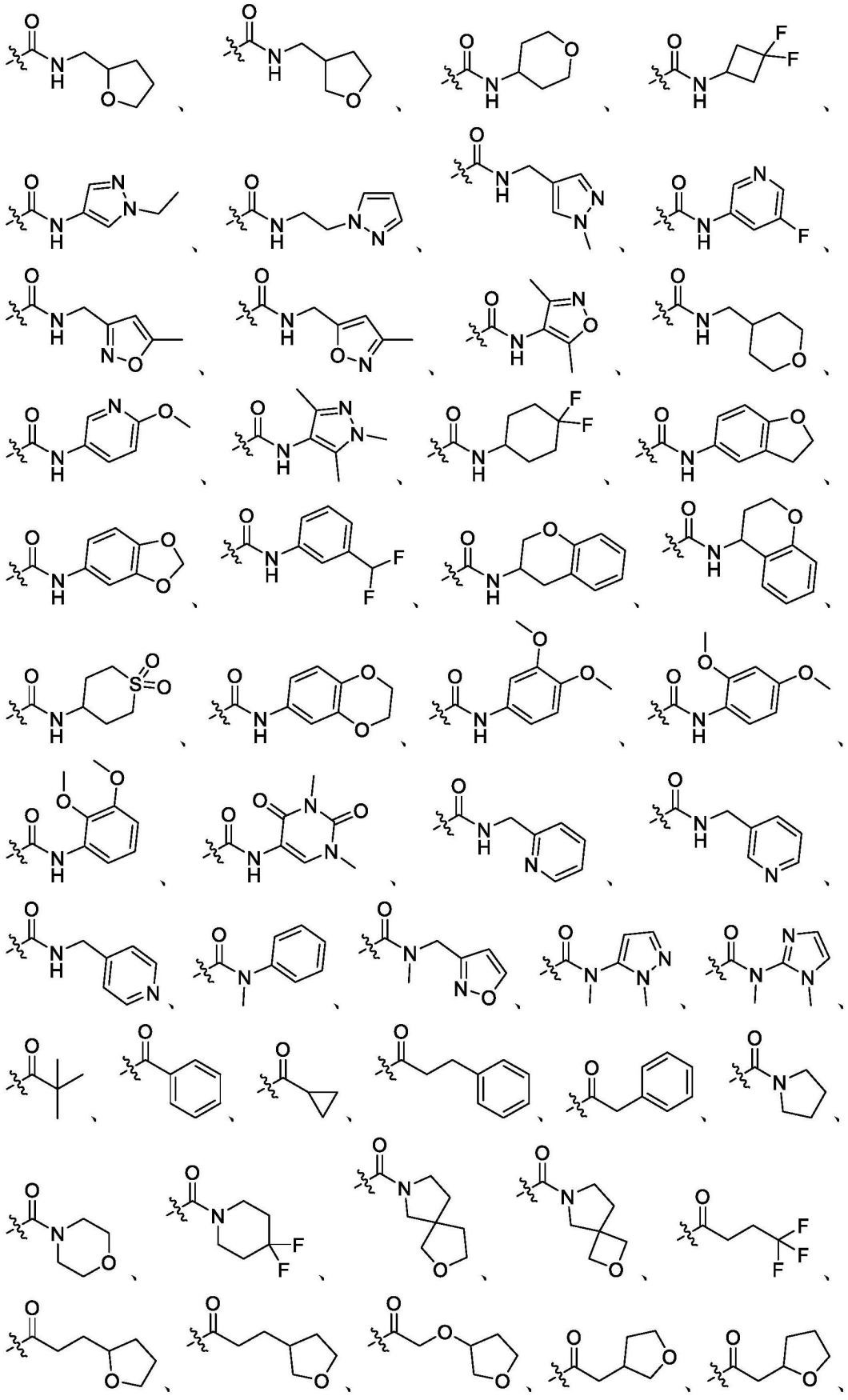
$_4$OR°、-O(CH$_2$)$_{0-4}$R°或-(CH$_2$)$_{0-4}$N(R°)$_2$取代。在一个实施方案中，R^{2}是甲基、乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中，R^{2}是-CH$_3$。在一些实施方案中，R^{2}是-(CH$_2$)$_{0-6}$-CF$_3$。在一些实施方案中，R^{2}是-CH$_2$-CF$_3$。在一些实施方案中，R^{2}是被-OR°取代的C$_1$-C$_6$脂肪族，其中R°是C$_{1-6}$脂肪族或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中，R^{2}是-CH$_2$-O-CH$_3$。在一些实施方案中，R^{2}是-CH$_2$-O-CH$_2$CH$_3$。在一些实施方案中，R^{2}是-CH$_2$-CF$_2$-CH$_3$。在一些实施方案中，R^{2}是被-(CH$_2$)$_{0-4}$N(R°)$_2$任选取代的C$_1$-C$_6$脂肪族。在一些实施方案中，R^{2}是被-(CH$_2$)$_{0-4}$N(R°)$_2$任选取代的C$_1$-C$_6$脂肪族，其中R°是氢、C$_{1-6}$脂肪族或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中，R^{2}是被R°任选取代的C$_1$-C$_6$脂肪族，其中R°是C$_{1-6}$脂肪族或者具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中，R^{2}是被R°任选取代的C$_1$-C$_6$脂肪族，其中R°是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中，R^{2}是被R°任选取代的C$_1$-C$_6$脂肪族，其中R°是苯基。

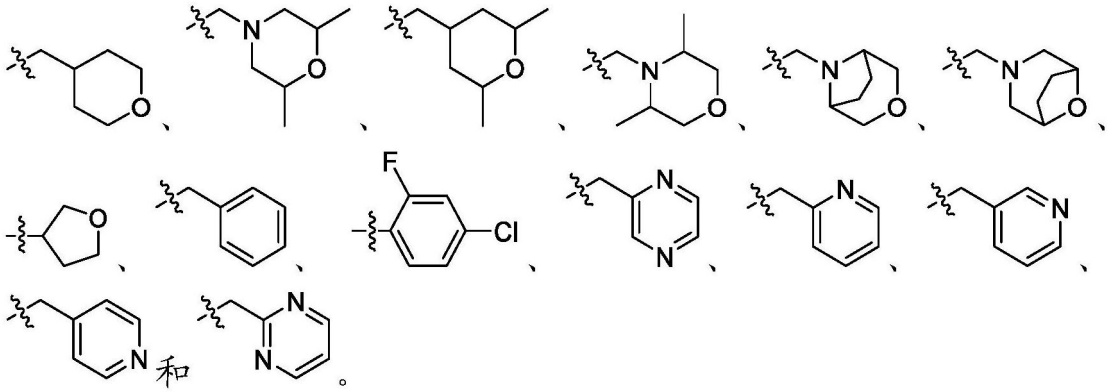
[0200] 在一些实施方案中，R^{2}是任选取代的C$_5$-C$_{12}$芳基。在一些实施方案中，R^{2}是任选取代的C$_5$-C$_6$芳基。在一些实施方案中，R^{2}是被卤素、-(CH$_2$)$_{0-4}$R°，-(CH$_2$)$_{0-4}$OR°或-O(CH$_2$)$_{0-4}$R°任选取代的C$_5$-C$_6$芳基。在一些实施方案中，R^{2}是被卤素取代的C$_5$-C$_6$芳基。在一些实施方案中，R^{2}是苯基。在一些实施方案中，R^{2}是被卤素取代的苯基。

[0201] 在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的3至12元杂环基。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环3至7元杂环基。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的单环3至7元杂环基，任选地被卤素、-(CH$_2$)$_{0-4}$R°，-(CH$_2$)$_{0-4}$OR°或-O(CH$_2$)$_{0-4}$R°取代。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的单环3至7元杂环基，任选地被卤素、-(CH$_2$)$_{0-4}$R°，-(CH$_2$)$_{0-4}$OR°或-O(CH$_2$)$_{0-4}$R°取代。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环3元杂环基。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环4元杂环基。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环5元杂环基。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环6元杂环基。在一些实施方案中，R^{2}是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的单环7元杂环基。

[0202] 在一些实施方案中，每个R^{2}选自F、Br、Cl、CN、-OCH$_3$、-CH$_2$-CF$_3$、-CF$_3$、-NH$_2$、-CH$_2$-O-CH$_3$、-CH$_2$-O-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$-CF$_2$-CH$_3$、-CH$_3$、-OH、氧代、

[0203] 

[0204] 

[0205] 

[0206] 如上文一般定义，每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

[0207] 如上文一般定义，每个R^5独立地选自氢、卤素、CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^5是氢。在一些实施方案中，R^5是卤素。在一些实施方案中，R^5是CN。在一些实施方案中，R^5是任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^5是C_1-C_6脂肪族，任选地被卤素、-$(CH_2)_{0-4}R^o$、-$(CH_2)_{0-4}OR^o$或-O$(CH_2)_{0-4}R^o$取代。在一个实施方案中，R^5是甲基、乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中，R^5是甲基。

[0208] 如上文一般定义，R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^8是H。在一些实施方案中，R^8是C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^8是甲基。

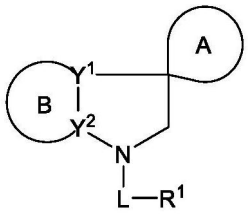
[0209] 如上文一般定义，n是0或1。在一些实施方案中，n是0。在一些实施方案中，n是1。

[0210] 如上文一般定义，m是0至4。在一些实施方案中，m是0、1、2、3或4。在一些实施方案中，m是0。在一些实施方案中，m是1。在一些实施方案中，m是2。在一些实施方案中，m是3。在一些实施方案中，m是4。

[0211] 如上文一般定义，p是0至4。在一些实施方案中，p是0、1、2、3或4。在一些实施方案中，p是0。在一些实施方案中，p是1。在一些实施方案中，p是2。在一些实施方案中，p是3。在一些实施方案中，p是4。

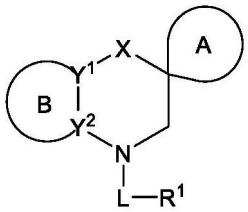
[0212] 如上文一般定义，q是1或2。在一些实施方案中，q是1。在一些实施方案中，q是2。

[0213] 在一些实施方案中，q是1且n是0或1。在一些实施方案中，q是1且n是0，并且式I化合物是：

[0214] 

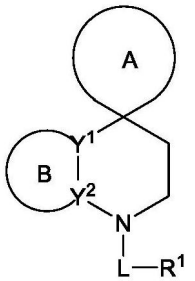
[0215] 其中R^1、L、Y^1、Y^2、A和B如本文和上文所定义。

[0216] 在一些实施方案中，q是1且n是1，并且式I化合物是：

[0217] 

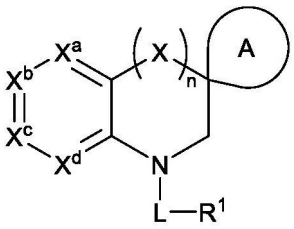
[0218] 其中R^1、L、Y^1、Y^2、X、A和B如本文和上文所定义。

[0219] 在一些实施方案中，q是2且n是0，并且式I化合物是：

[0220] 

[0221] 其中R^1、L、Y^1、Y^2、A和B如本文和上文所定义。

[0222] 如本文所提供，本公开提供和/或利用了TRMPL1调节剂，其为具有如下式Ia所示化学结构的小分子化合物：

[0223] 

Ia

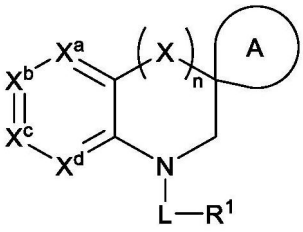
[0224] 或其药学上可接受的盐，其中

[0225] X、n、A、L和R^1如本文一般定义，并且

[0226] X^a、X^b、X^c和X^d中的每一个独立地选自N和CR^6；并且

[0227] 每个R^6是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或任选取代的C_1-C_6脂肪族。

[0228] 在一些实施方案中，本公开提供和/或利用TRMPL1调节剂，其为具有如下式Ia所示化学结构的小分子化合物：

[0229] 

Ia

[0230] 或其药学上可接受的盐，其中

[0231] X为$-NR^5-$、$-C(R^5)_2-$、-C(O)-或-O-；

[0232] X^a、X^b、X^c和X^d中的每一个独立地选自N和CR^6；

[0233] L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-S(0)$_2$-、-S(0)$_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(0)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(0)-、-C(0)-C_0-C_6亚烷基、-C(0)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(0)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0234] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被(R^2)$_m$取代；

[0235] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被(R^3)$_p$取代；

[0236] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(0)O-R^{2a}、-O-C(0)R^{2a}、-S(0)$_2$、-S(0)$_2$-R^{2a}、-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(0)-R^{2b}、-C(0)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(0)-OR^{2a}、-NH-S(0)$_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0237] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0238] 每个R^3独立地是卤素、-S(0)$_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(0)$_2$-R^{3b}、-S(0)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(NR^{3c})(0)-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(0)-R^{3b}、-NR^{3a}-S(0)$_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(0)-R^{3a}、-C(0)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0239] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0240] 每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0241] 每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0242] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0243] 每个R^6是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0244] n是0或1；

[0245] m是0至4；并且

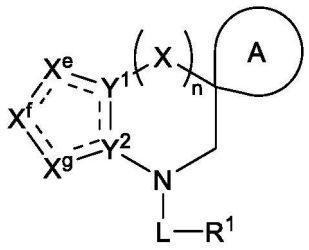
[0246] p是0至4。

[0247] 如上文一般描述，在一些实施方案中，X^a、X^b、X^c和X^d中的每一个独立地选自N和CR^6。在一些实施方案中，X^a、X^b、X^c和X^d各自是CR^6。在一些实施方案中，X^a、X^b、X^c和X^d各自是CH。在一些实施方案中，X^a、X^b和X^c各自是CR^6且X^d是N。在一些实施方案中，X^a、X^b和X^d各自是CR^6且X^c是N。在一些实施方案中，X^a、X^c和X^d各自是CR^6且X^b是N。在一些实施方案中，X^b、X^c和X^d各自是CR^6且X^a是N。在一些实施方案中，X^a和X^b各自是CR^6且X^c和X^d各自是N。在一些实施方案中，X^a和X^c各自是CR^6且X^b和X^d各自是N。在一些实施方案中，X^a和X^d各自是CR^6且X^b和X^c各自是N。在一些实施方案中，X^b和X^c各自是CR^6且X^a和X^d各自是N。在一些实施方案中，X^c和X^d各自是CR^6且X^a和X^b各自是N。

[0248] 如上文一般描述，在一些实施方案中，每个R^6是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^6是H或卤素。在一些实施方案中，R^6是H。在一些实

施方案中，R^6是卤素(例如，氟、氯、溴、碘)。在一些实施方案中，R^6是CN。在一些实施方案中，R^6是O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^6是-OCH_3。在一些实施方案中，R^6是任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^6是被卤素任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中，R^6是CH_3或CF_3。在一些实施方案中，R^6是CH_3。在一些实施方案中，R^6是CF_3。

[0249] 如本文所提供，本公开提供和/或利用了TRMPL1调节剂，其为具有如下式Ib所示化学结构的小分子化合物：

[0250] 

Ib

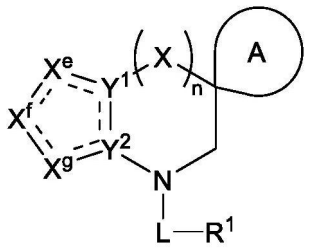
[0251] 或其药学上可接受的盐，其中

[0252] X、n、A、L、R^1、Y^1和Y^2如本文一般所定义，并且

[0253] X^e、X^f和X^g中的每一个独立地选自S、N、O和CR^7；并且

[0254] 每个R^7是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或者选自C_1-C_6脂肪族和C_3-C_6脂环族的任选取代的基团。

[0255] 在一些实施方案中，本公开提供和/或利用了TRMPL1调节剂，其为具有如下式Ib所示化学结构的小分子化合物：

[0256] 

[0257] Ib

[0258] 或其药学上可接受的盐，其中

[0259] X为-NR^5-、-$C(R^5)_2$-、-C(O)-或-O-；

[0260] X^e、X^f和X^g中的每一个独立地选自S、N、O和CR^7；

[0261] Y^1和Y^2中的每一个独立地选自N和C；

[0262] L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0263] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被(R^2)$_m$取代；

[0264] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被(R^3)$_p$取代；

[0265] 每个R^2独立地是卤素、氧代、$-NR^{2a}R^{2b}$、$-C(O)O-R^{2a}$、$-O-C(O)R^{2a}$、$-S(O)_2-R^{2a}$、$-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$、$-C(O)-R^{2a}$、$-O-R^{2a}$、$-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-NH-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-NH-C(O)-OR^{2a}$、$-NH-S(O)_2-R^{2a}$、$-C_1-C_6$亚烷基$-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0266] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0267] 每个R^3独立地是卤素、$-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$、$-S(O)_2-R^{3b}$、$-S(NR^{3c})(O)-NR^{3a}R^{3b}$、$-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}$、$-S(O)-R^{3b}$、$-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$、$-O-R^{3a}$、$-C(O)-R^{3a}$、$-C(O)NH-R^{3a}$、氧代或者选自以下的任选取代的基团:$C_1-C_6$脂肪族、$C_5-C_{12}$芳基、$C_3-C_{12}$脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0268] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族,或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0269] 每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0270] 每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0271] 每个R^7是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或选自C_1-C_6脂肪族和C_3-C_6脂环族的任选取代的基团;

[0272] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0273] n是0或1;

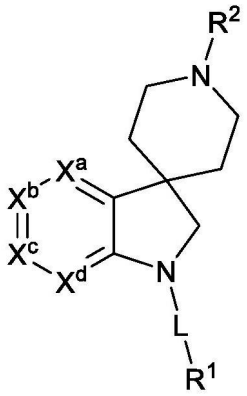
[0274] m是0至4;并且

[0275] p是0至4。

[0276] 如上文一般描述,在一些实施方案中,X^e、X^f和X^g中的每一个独立地选自S、N、O和CR^7。在一些实施方案中,X^e、X^f和X^g中的每一个是CR^7。在一些实施方案中,X^e、X^f和X^g中的每一个独立地选自S和CR^7。在一些实施方案中,X^e、X^f和X^g中的每一个独立地选自N和CR^7。

[0277] 如上文一般描述,在一些实施方案中,每个R^7是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^7是H或卤素。在一些实施方案中,R^7是H。在一些实施方案中,R^7是卤素(例如,氟、氯、溴、碘)。在一些实施方案中,R^7是CN。在一些实施方案中,R^7是O-C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^7是$-OCH_3$。在一些实施方案中,R^7是选自C_1-C_6脂肪族和C_3-C_6脂环族的任选取代的基团。在一些实施方案中,R^7是任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^7是被卤素任选取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施方案中,R^7是CH_3或CF_3。在一些实施方案中,R^7是CH_3。在一些实施方案中,R^7是CF_3。在一些实施方案中,R^7是任选取代的C_3-C_6脂环族。

[0278] 在一些实施方案中,本公开提供了式Ic化合物:

[0279] 

Ic

[0280] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0281] X^a、X^b、X^c和X^d中的每一个独立地选自N和CR^6；

[0282] L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0283] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被(R^3)$_p$取代；

[0284] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)$_2$、-S(O)$_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)$_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0285] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0286] 每个R^3独立地是卤素、-S(O)$_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)$_2$-R^{3b}、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(NR^{3c})(O)-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-S(O)$_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0287] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

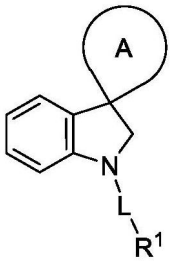
[0288] 每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0289] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0290] 每个R^6是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或任选取代的C_1-C_6脂肪族；并且

[0291] p是0至4。

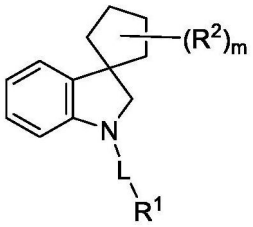
[0292] 在一些实施方案中，本公开提供了式II化合物：

[0293] 

II

[0294] 或其药学上可接受的盐，其中L、R^1和A如本文一般定义。

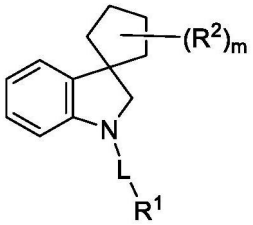
[0295] 在一些实施方案中，本公开提供了式IIIa化合物：

[0296] 

IIIa

[0297] 或其药学上可接受的盐，其中L、R^1、R^2和m如本文一般定义。

[0298] 在一些实施方案中，本公开提供了式IIIa化合物：

[0299] 

IIIa

[0300] 或其药学上可接受的盐，其中

[0301] L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-S(0)$_2$-、-S(0)$_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(0)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(0)-、-C(0)-C_0-C_6亚烷基、-C(0)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(0)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0302] R^1选自C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被(R^3)$_p$取代；

[0303] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(0)O-R^{2a}、-O-C(0)R^{2a}、-S(0)$_2$-、-S(0)$_2$-R^{2a}、-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(0)-R^{2b}、-C(0)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(0)-OR^{2a}、-NH-S(0)$_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(0)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0304] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0305] 每个R^3独立地是卤素、-S(O)$_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)$_2$-R^{3b}、-S(NR^{3c})(O)-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-S(O)$_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0306] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族,或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

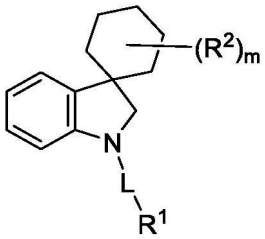
[0307] 每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0308] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0309] m是0至4;并且

[0310] p是0至4。

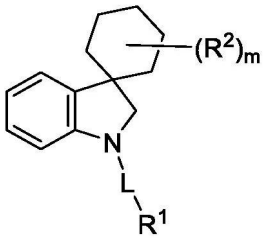
[0311] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIb化合物:

[0312] 

IIIb

[0313] 或其药学上可接受的盐,其中L、R^1、R^2和m如本文一般定义。

[0314] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIb化合物:

[0315] 

IIIb

[0316] 或其药学上可接受的盐,其中

[0317] L是选自以下的任选取代的基团:-C_0-C_6亚烷基-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基;

[0318] R^1选自C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基,其中R^1被(R^3)$_p$取代;

[0319] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)$_2$、-S(O)$_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)$_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0320] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0321] 每个R^3独立地是卤素、-S(O)$_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)$_2$-R^{3b}、-S(NR^{3c})(O)-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-S(O)$_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0322] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族,或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

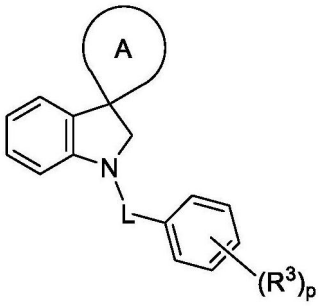
[0323] 每个R^{3c}独立地选自H、OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0324] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0325] m是0至4;并且

[0326] p是0至4。

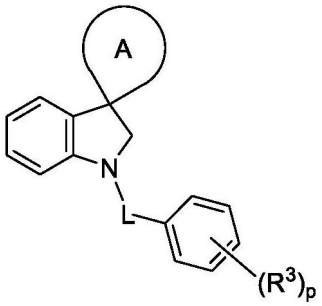
[0327] 在一些实施方案中,本公开提供了式IVa化合物:

[0328] 

IVa

[0329] 或其药学上可接受的盐,其中A、L、R^3和p如本文一般定义。

[0330] 在一些实施方案中,本公开提供了式IVa化合物:

[0331] 

IVa

[0332] 或其药学上可接受的盐,其中

[0333] L是选自以下的任选取代的基团:-C_0-C_6亚烷基-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基;

[0334] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代；

[0335] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-$S(O)_2$、-$S(O)_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-$S(O)_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0336] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0337] 每个R^3独立地是卤素、-$S(O)_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)_2$-R^{3b}、-$S(NR^{3c})(O)$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)(NR^{3c})$-R^{3b}、-$S(O)$-R^{3b}、-NR^{3a}-$S(O)_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

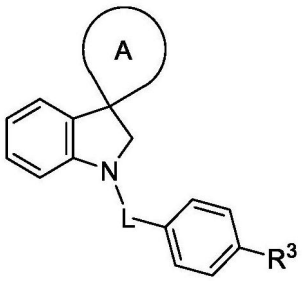
[0338] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0339] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0340] m是0至4；并且

[0341] p是0至4。

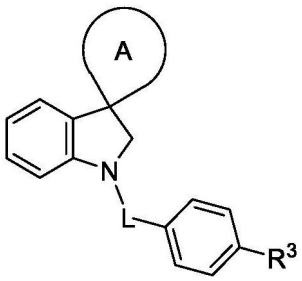
[0342] 在一些实施方案中，本公开提供了式IVb化合物：

[0343] 

[0344] IVb

[0345] 或其药学上可接受的盐，其中A、L、R^3和p如本文一般定义。

[0346] 在一些实施方案中，本公开提供了式IVb化合物：

[0347] 

IVb

[0348] 或其药学上可接受的盐，其中

[0349] L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0350] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被(R^2)$_m$取代；

[0351] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-S(O)$_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0352] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0353] 每个R^3独立地是卤素、-S(O)$_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)$_2$-R^{3b}、-S(NR^{3c})(O)-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-S(O)$_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0354] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

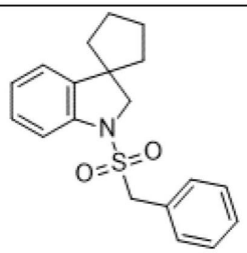
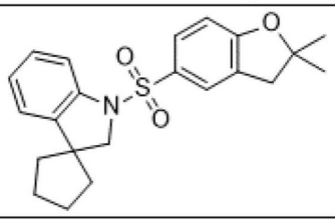
[0355] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；并且

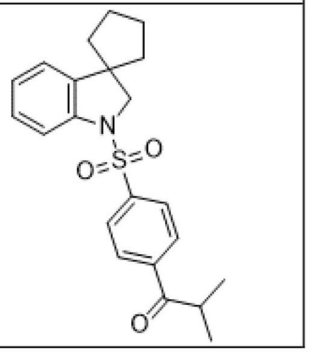
[0356] m是0至4。

[0357] 在一些实施方案中，本公开提供了选自表1的化合物或其药学上可接受的盐：

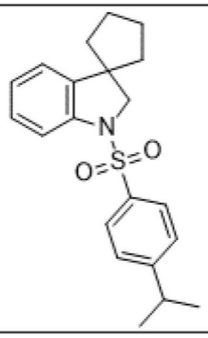
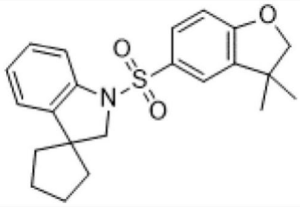
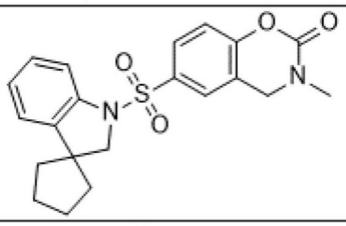
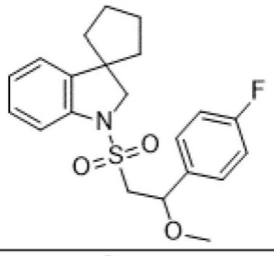
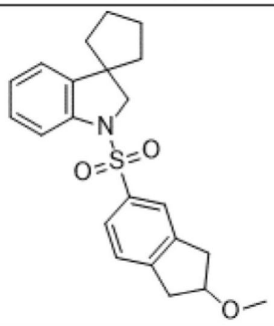
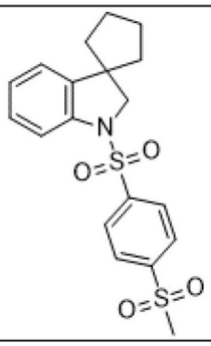
[0358] 表1

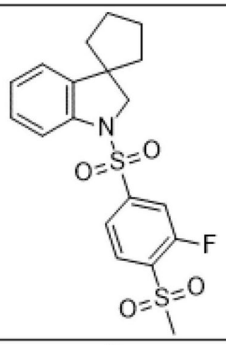
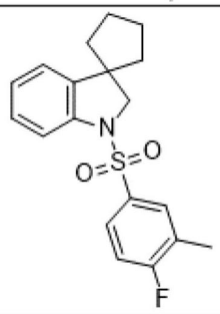
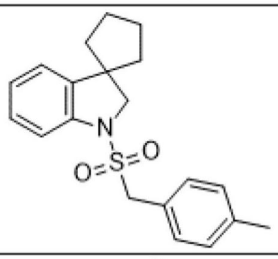
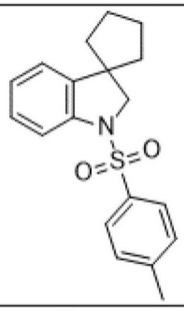
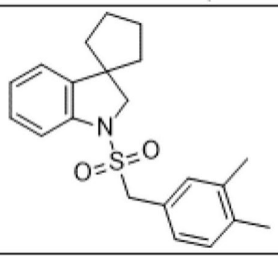
[0359]

化合物编号	结构
I-1	
I-2	

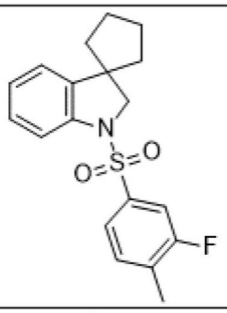
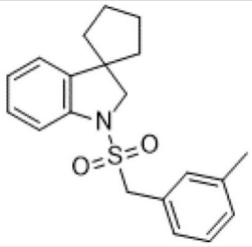
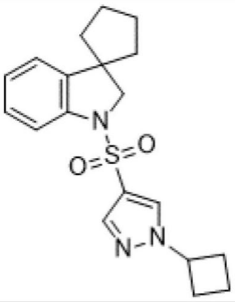
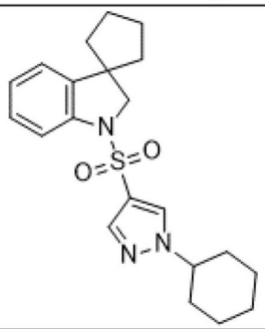
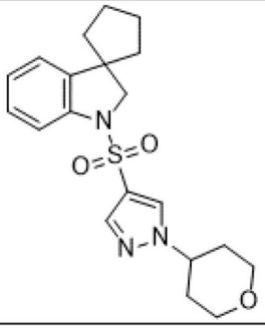
化合物编号	结构
I-3	

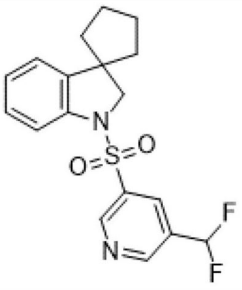
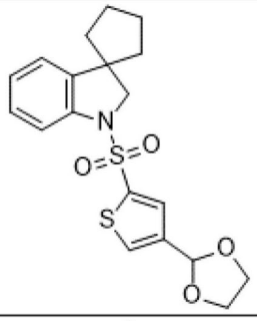
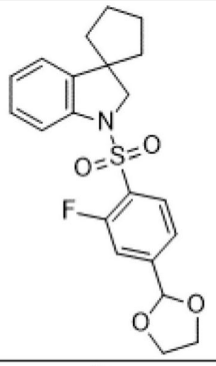
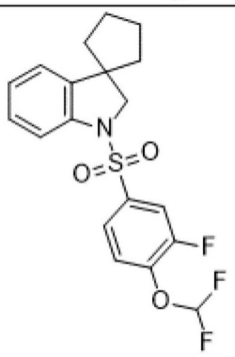
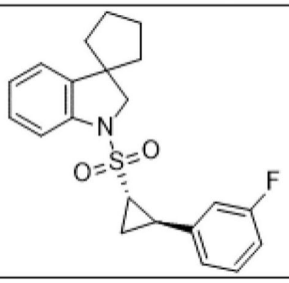
[0360]

化合物编号	结构
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

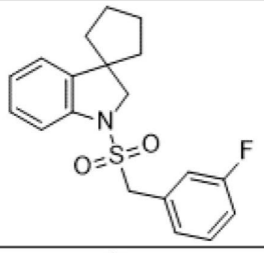
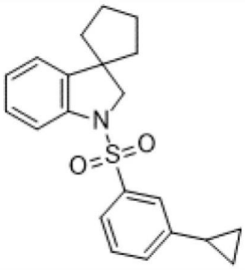
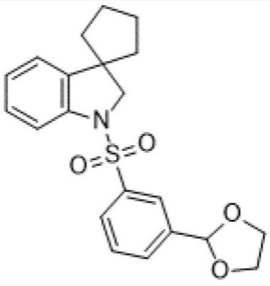
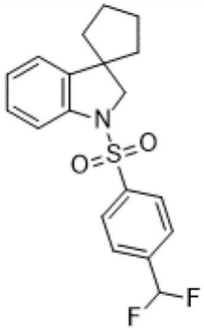
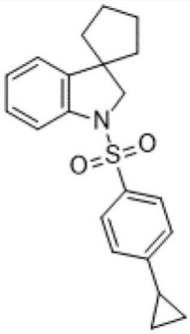
化合物编号	结构
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

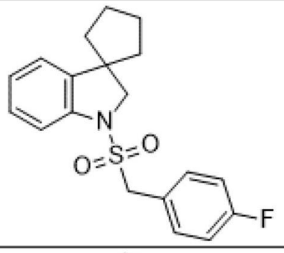
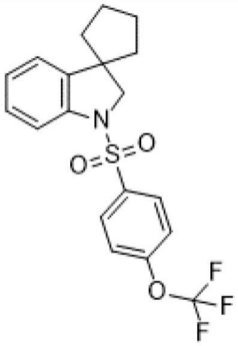
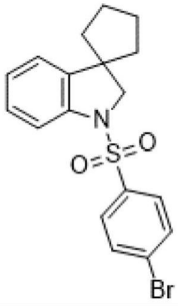
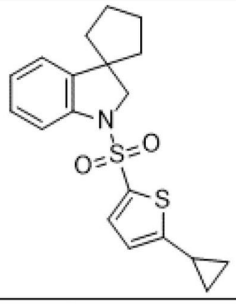
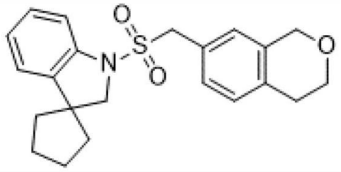
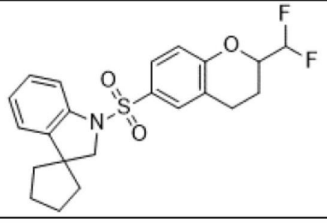
[0361]

化合物编号	结构
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

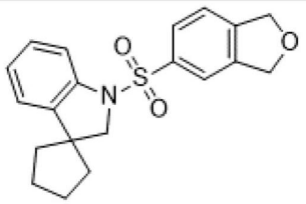
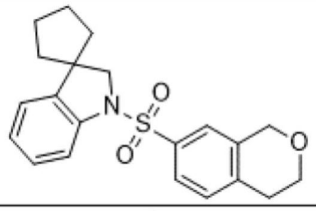
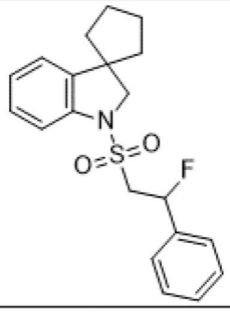
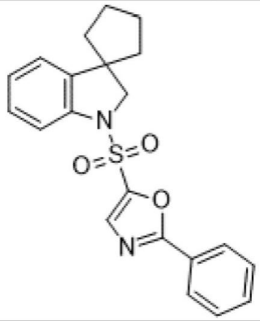
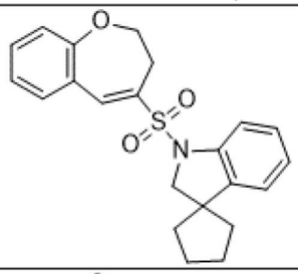
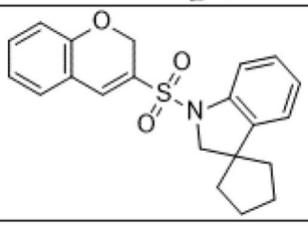
化合物编号	结构
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

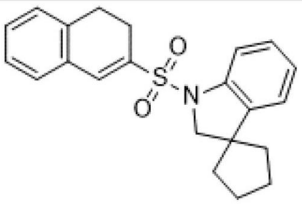
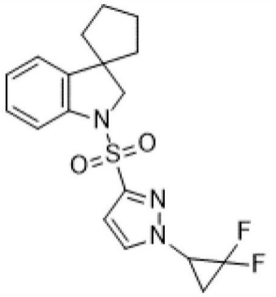
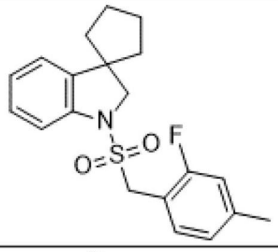
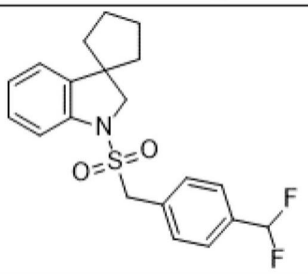
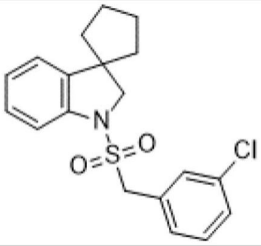
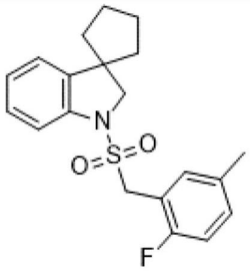
[0362]

化合物编号	结构
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

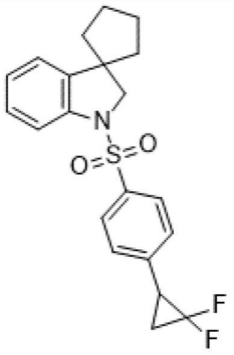
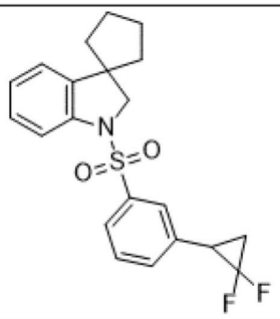
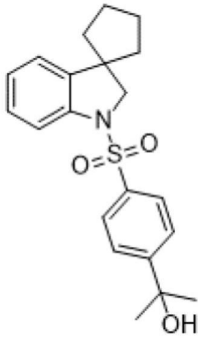
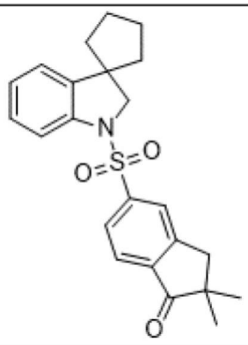
化合物编号	结构
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	

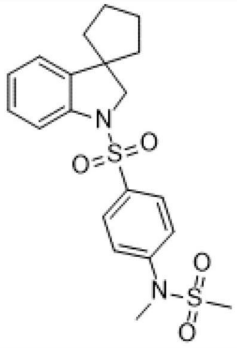
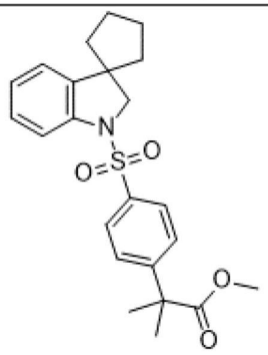
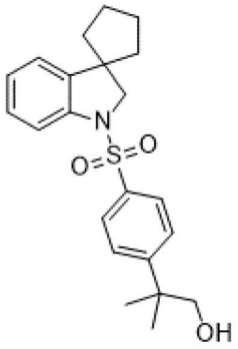
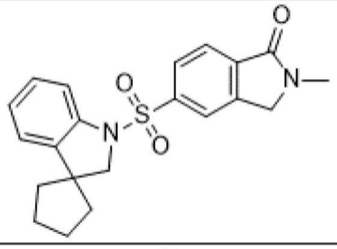
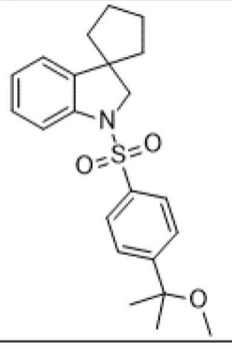
[0363]

化合物编号	结构
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

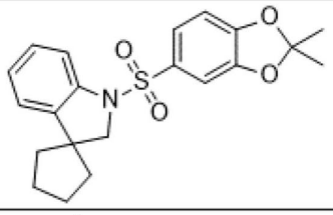
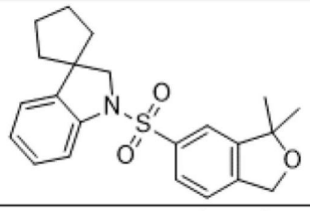
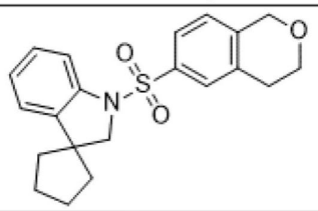
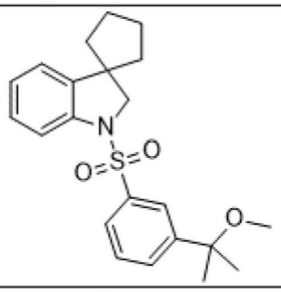
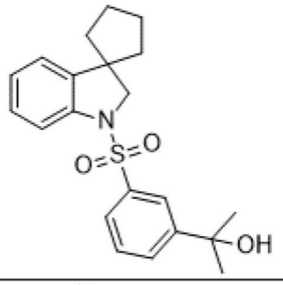
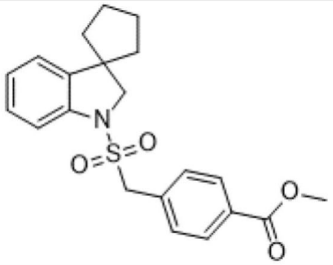
化合物编号	结构
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	

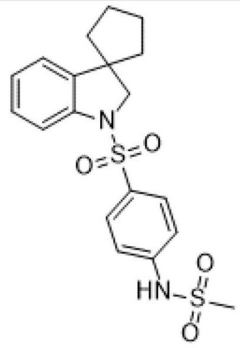
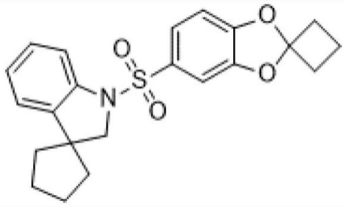
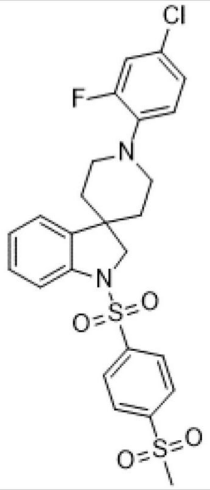
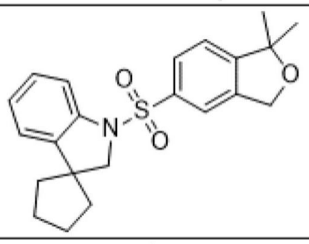
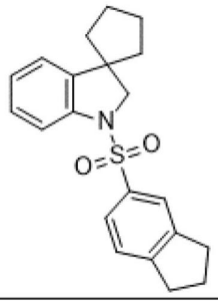
[0364]

化合物编号	结构
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	

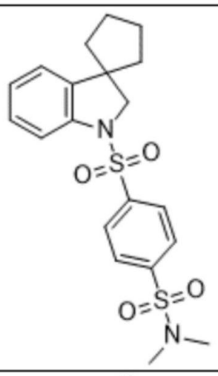
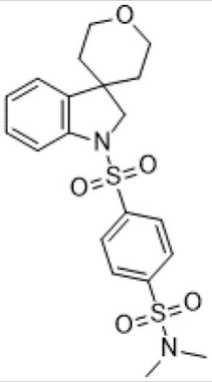
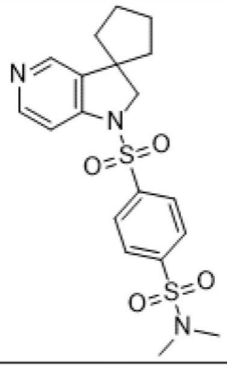
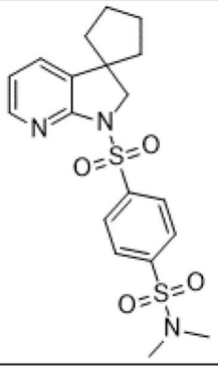
化合物编号	结构
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	

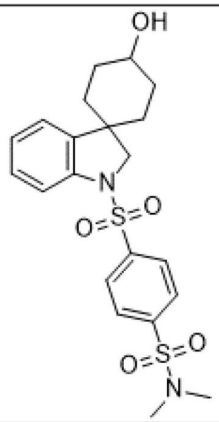
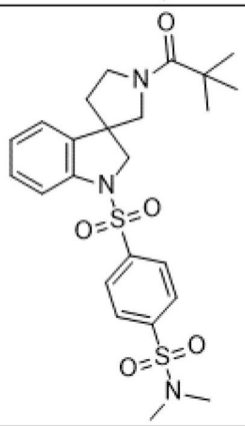
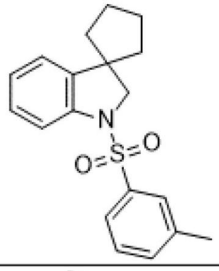
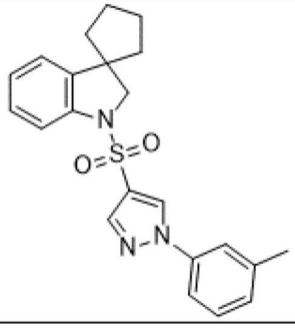
[0365]

化合物编号	结构
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	

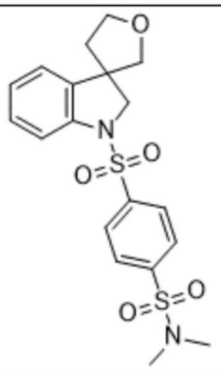
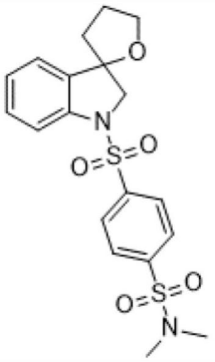
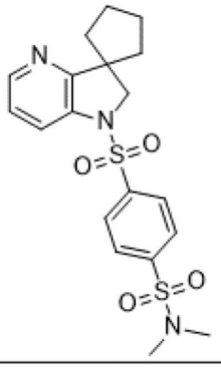
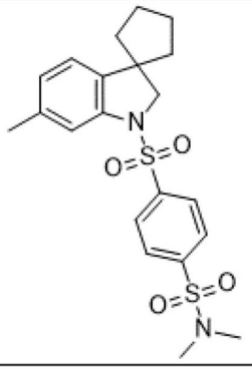
化合物编号	结构
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	

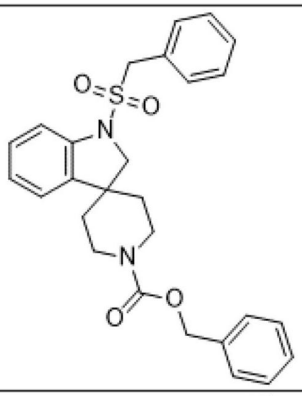
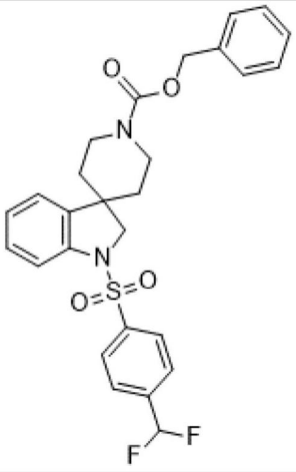
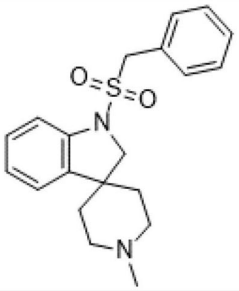
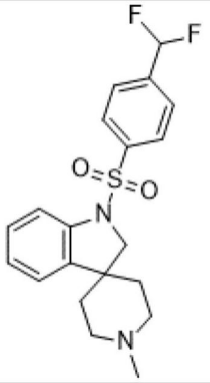
[0366]

化合物编号	结构
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	

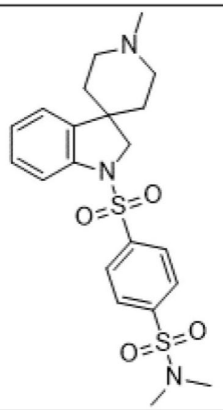
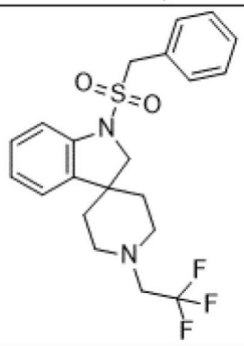
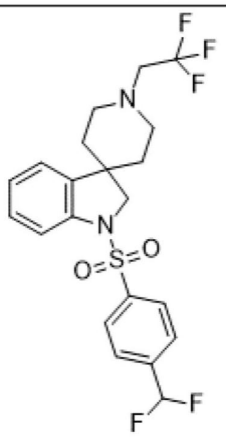
化合物编号	结构
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	

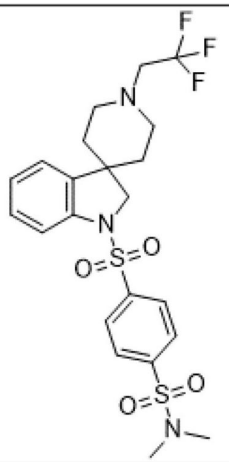
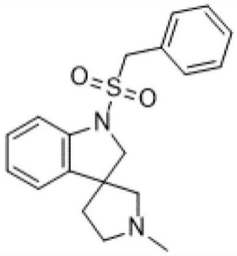
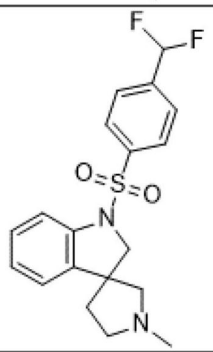
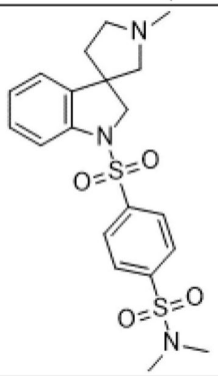
[0367]

化合物编号	结构
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	

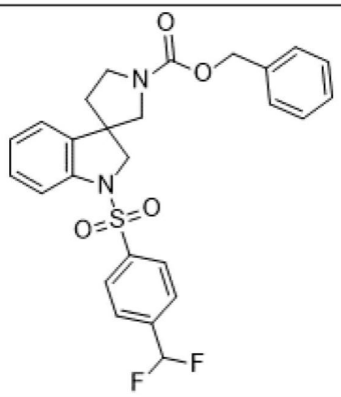
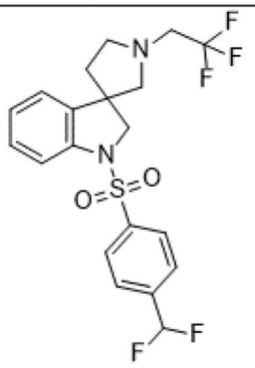
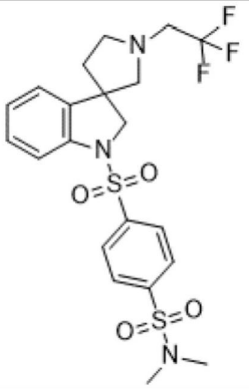
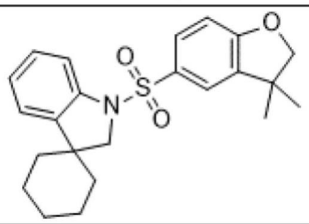
化合物编号	结构
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	

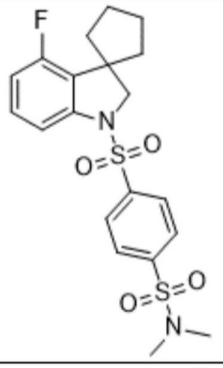
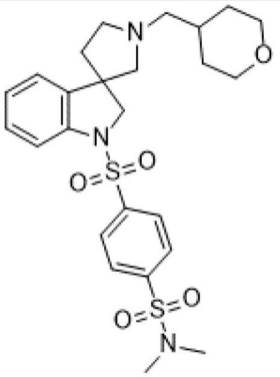
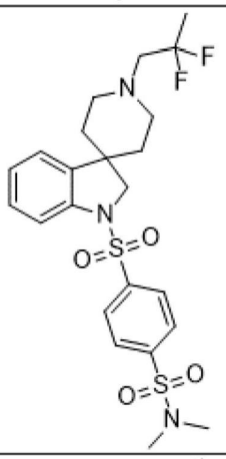
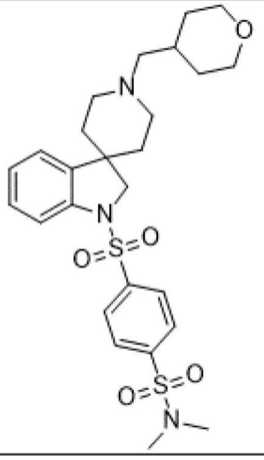
[0368]

化合物编号	结构
I-84	
I-85	
I-86	

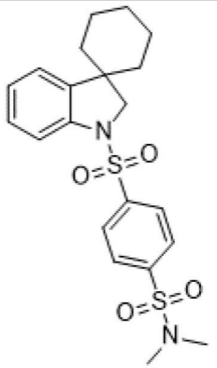
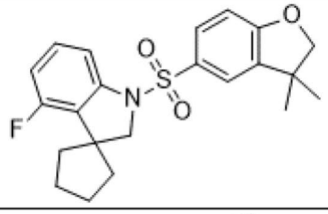
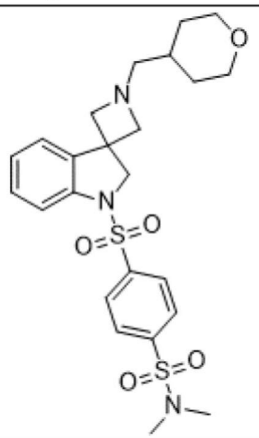
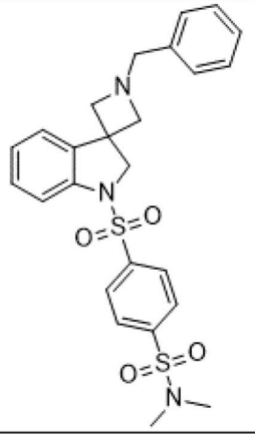
化合物编号	结构
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

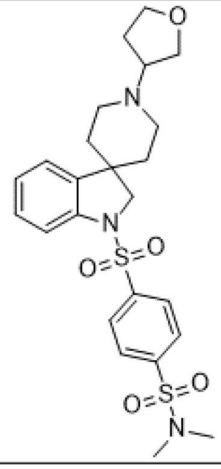
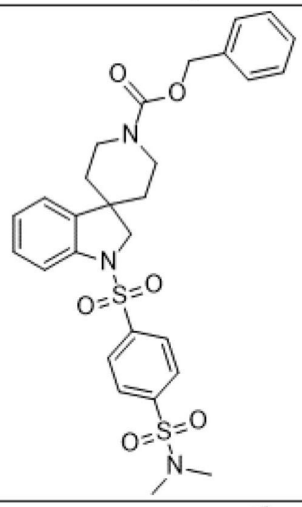
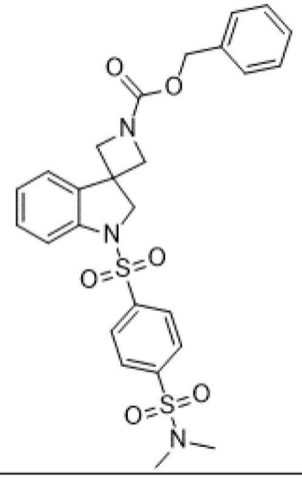
[0369]

化合物编号	结构
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	

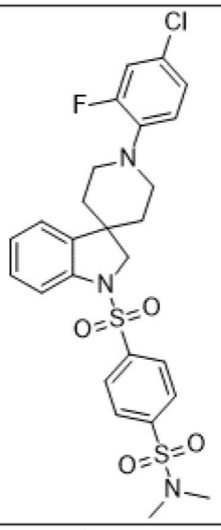
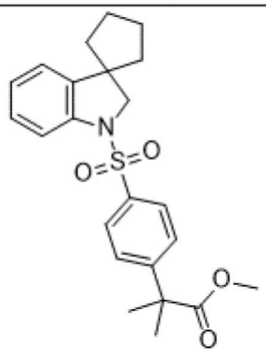
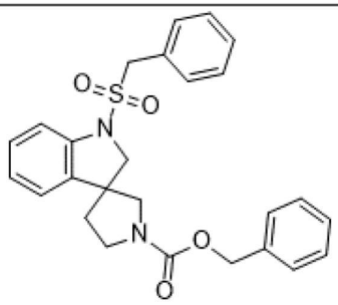
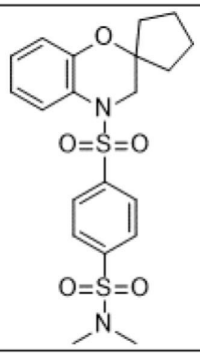
化合物编号	结构
I-95	
I-96	
I-97	
I-98	

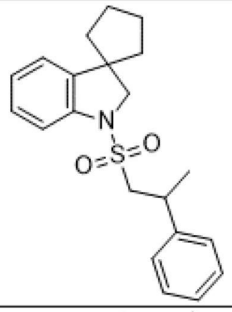
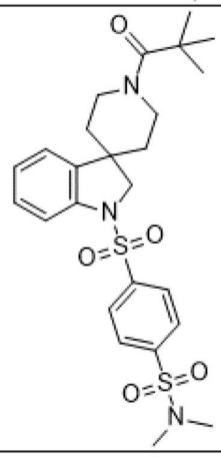
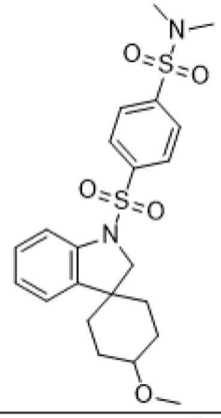
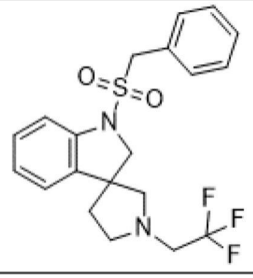
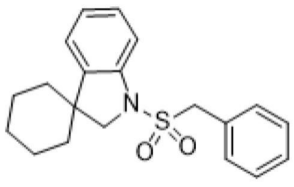
[0370]

化合物编号	结构
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

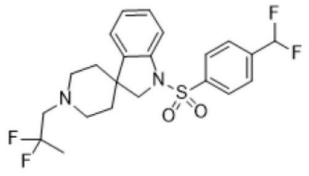
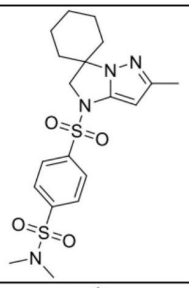
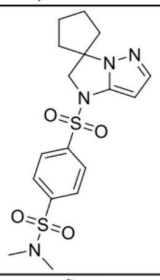
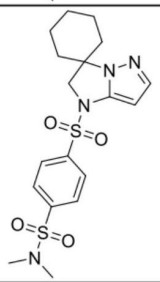
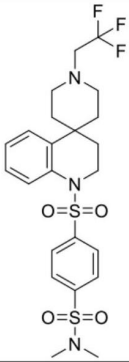
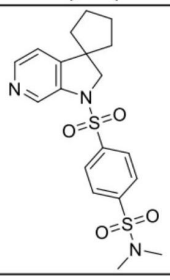
化合物编号	结构
I-103	
I-104	
I-105	

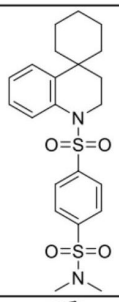
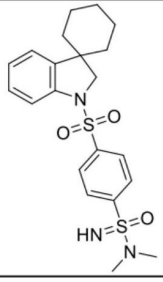
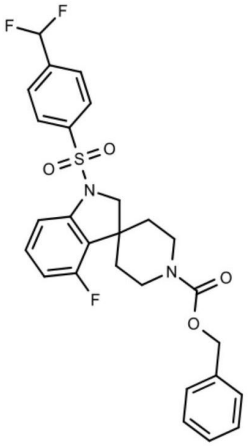
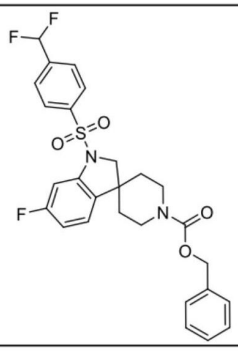
[0371]

化合物编号	结构
I-106	
I-114	
I-115	
I-116	

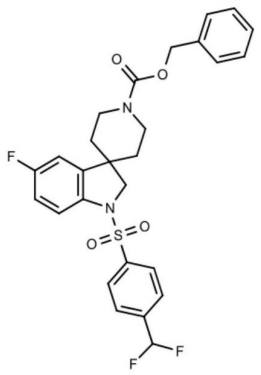
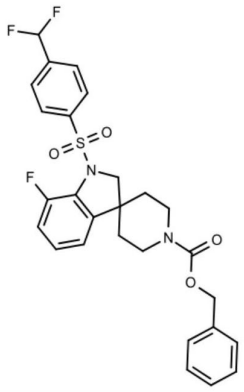
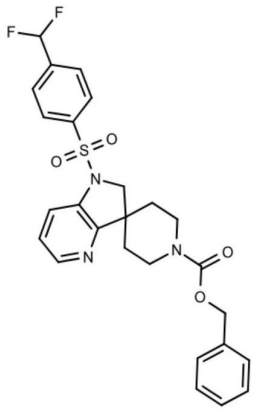
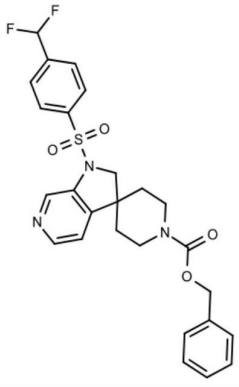
化合物编号	结构
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	

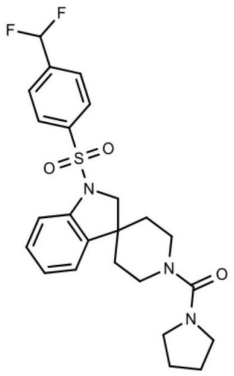
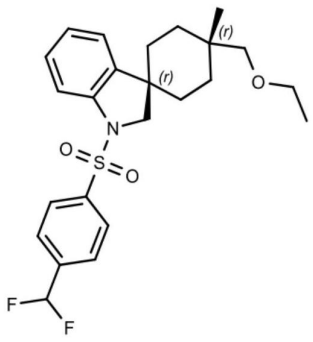
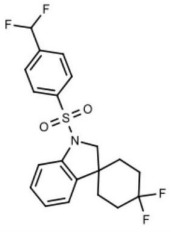
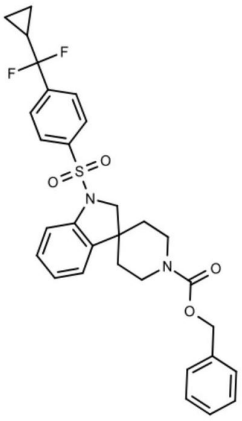
[0372]

化合物编号	结构
I-122	
I-123	
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	

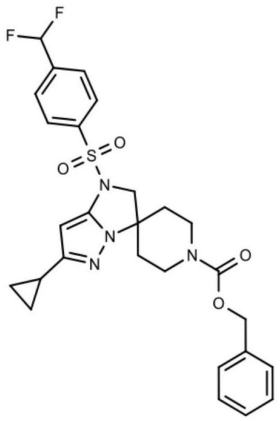
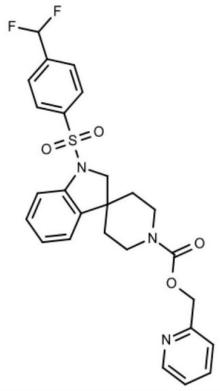
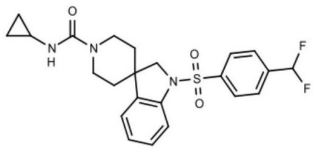
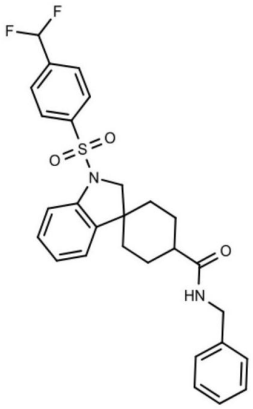
化合物编号	结构
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	

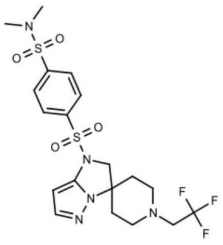
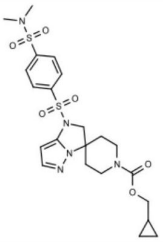
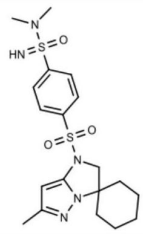
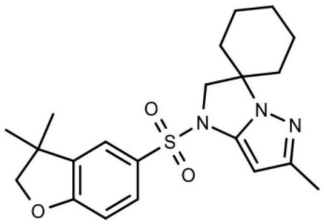
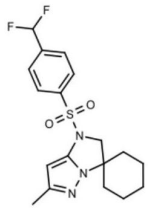
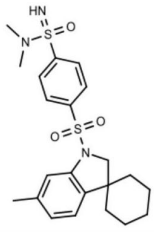
[0373]

化合物编号	结构
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	

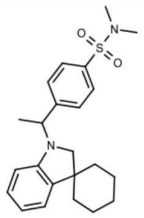
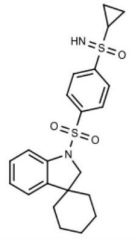
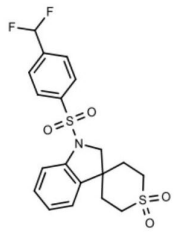
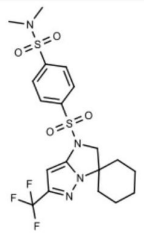
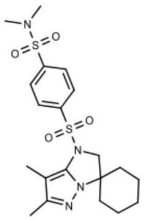
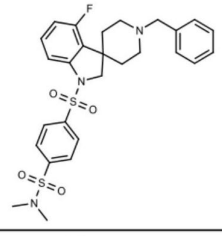
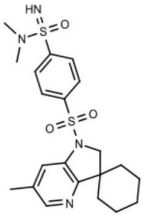
化合物编号	结构
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

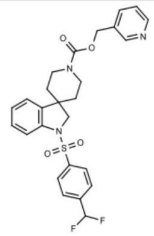
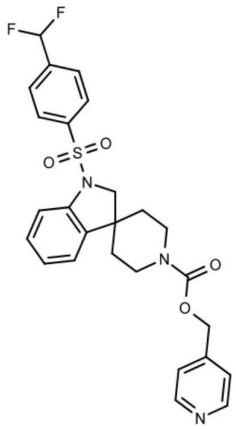
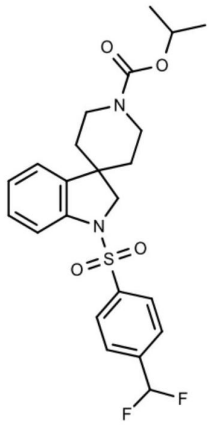
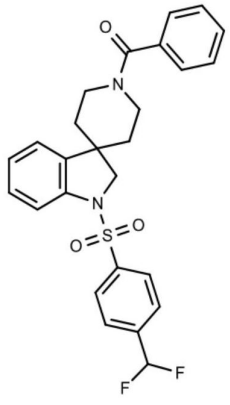
[0374]

化合物编号	结构
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	

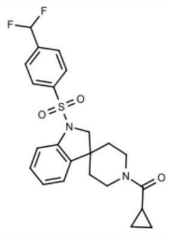
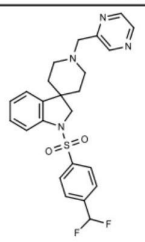
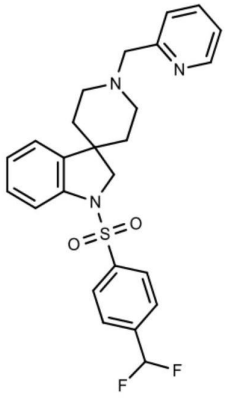
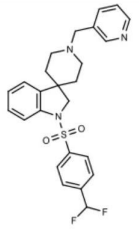
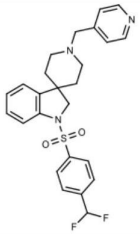
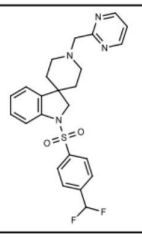
化合物编号	结构
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	

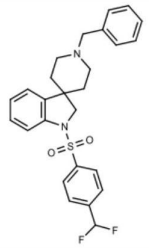
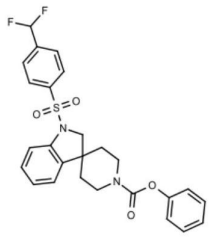
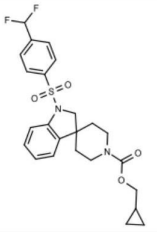
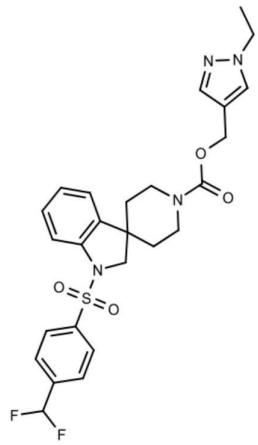
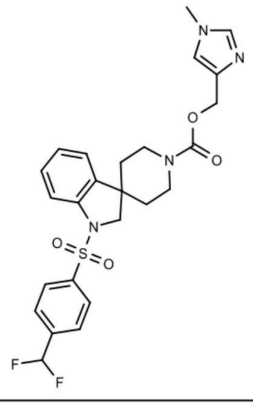
[0375]

化合物编号	结构
I-150	
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-157	

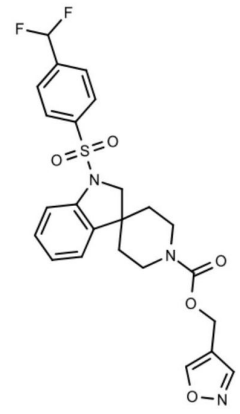
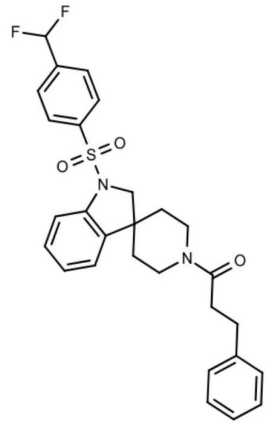
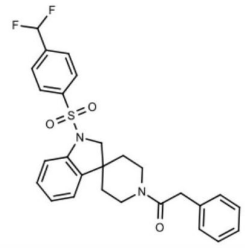
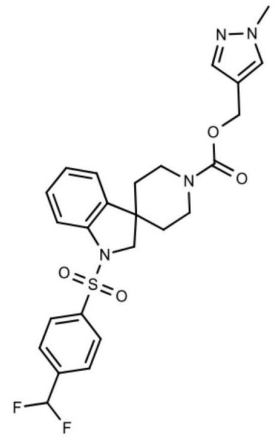
化合物编号	结构
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	

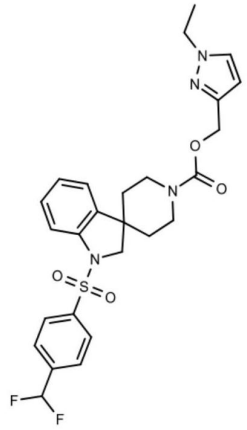
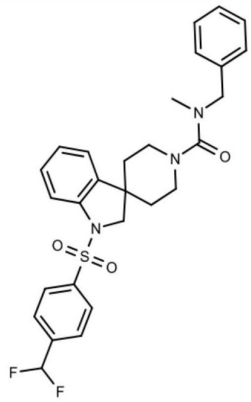
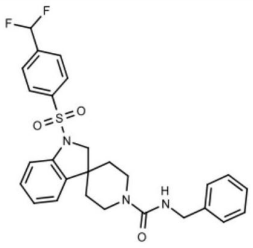
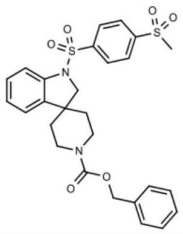
[0376]

化合物编号	结构
I-162	
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	

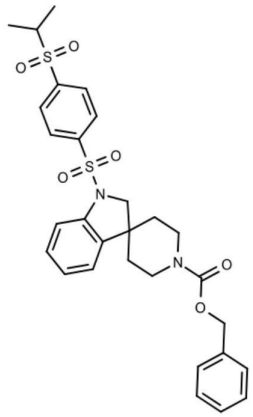
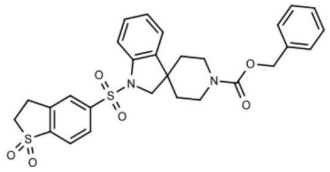
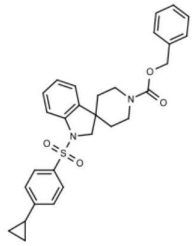
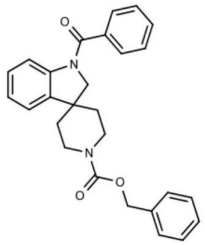
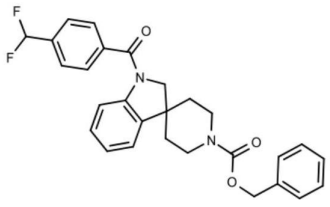
化合物编号	结构
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	
I-172	

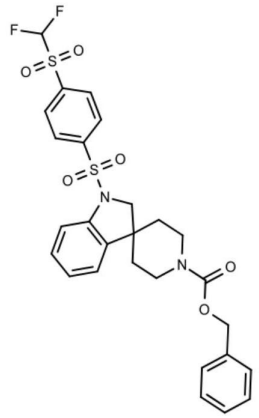
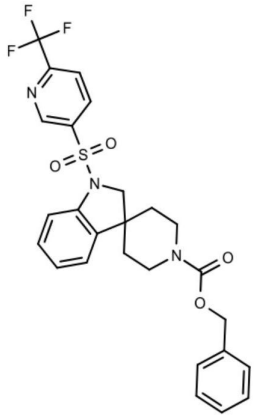
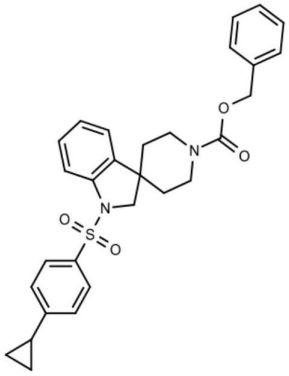
[0377]

化合物编号	结构
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

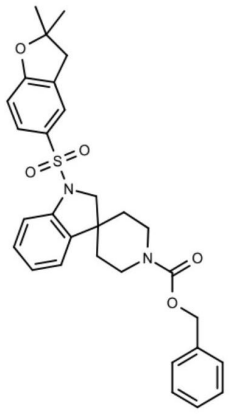
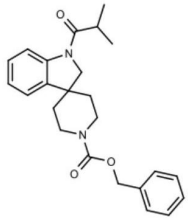
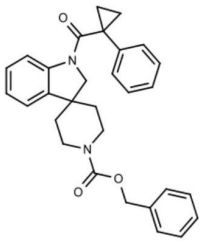
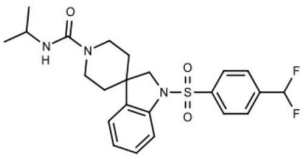
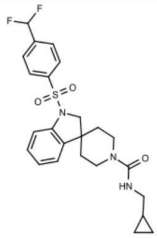
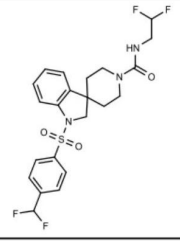
化合物编号	结构
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	

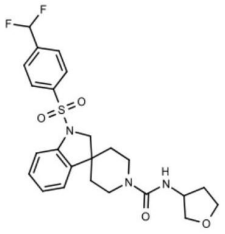
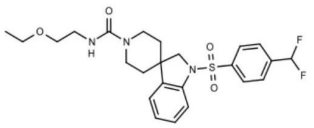
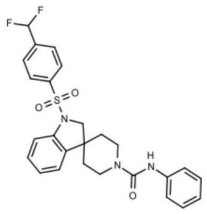
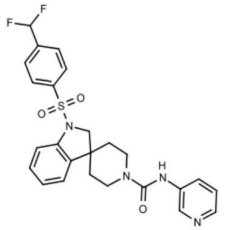
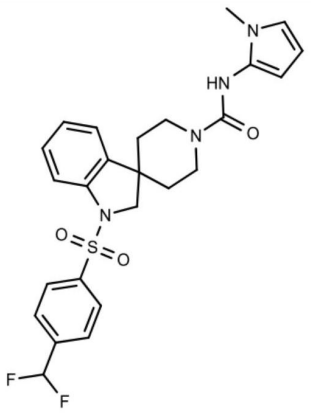
[0378]

化合物编号	结构
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	

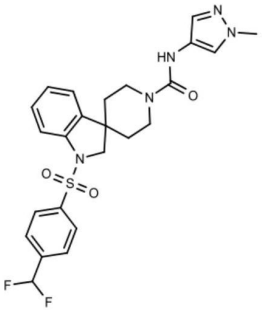
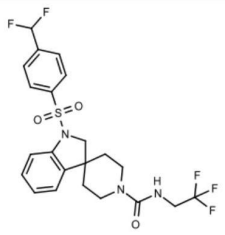
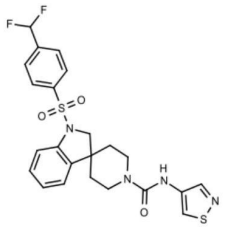
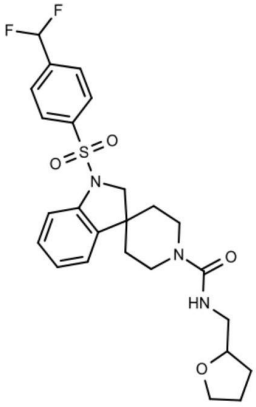
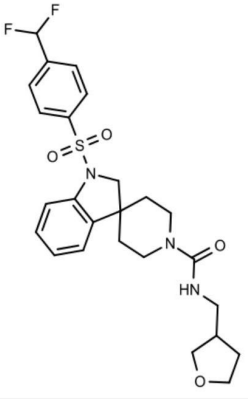
化合物编号	结构
I-186	
I-187	
I-188	

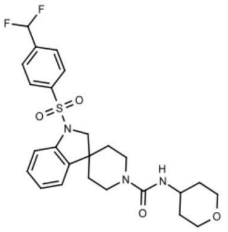
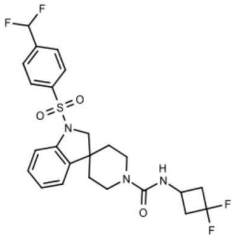
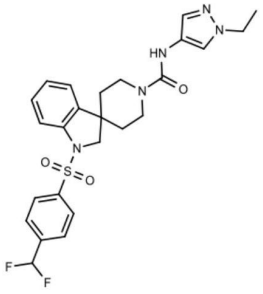
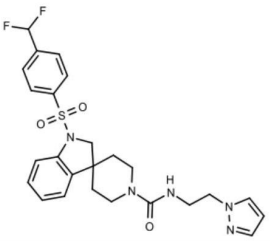
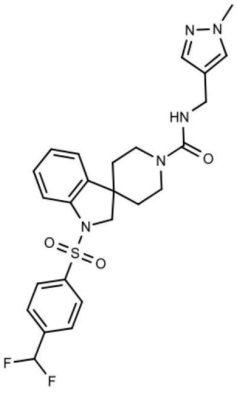
[0379]

化合物编号	结构
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	
I-194	

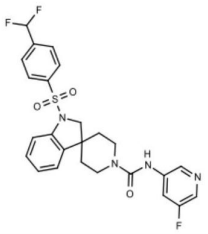
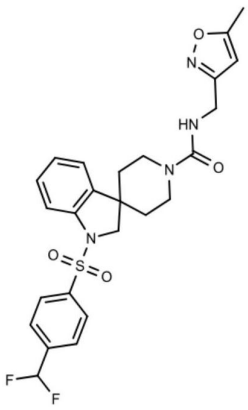
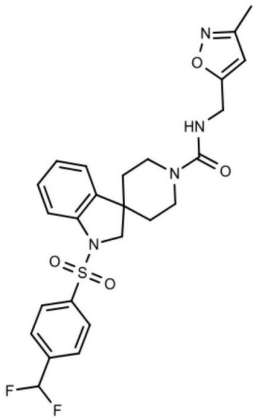
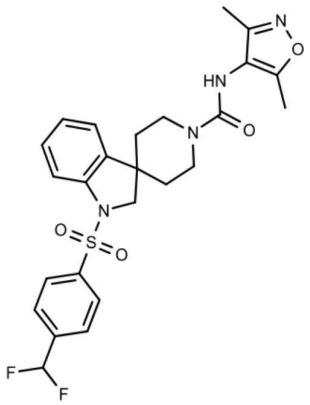
化合物编号	结构
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	

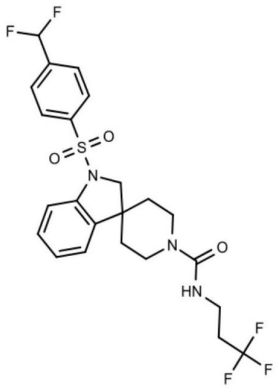
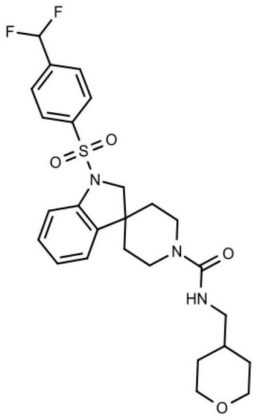
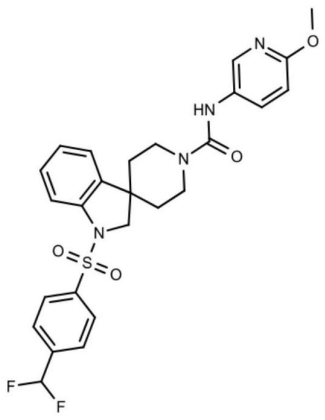
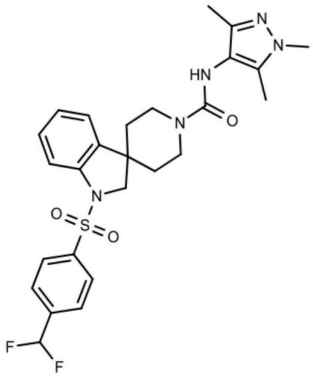
[0380]

化合物编号	结构
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	

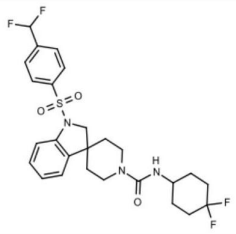
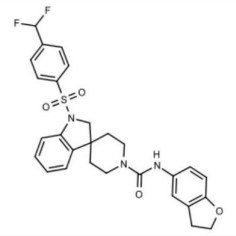
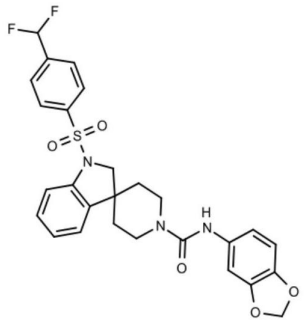
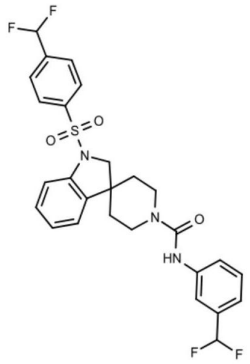
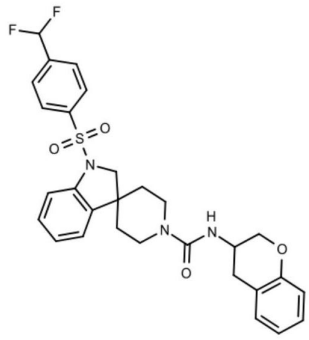
化合物编号	结构
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	

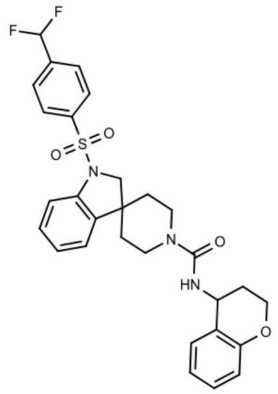
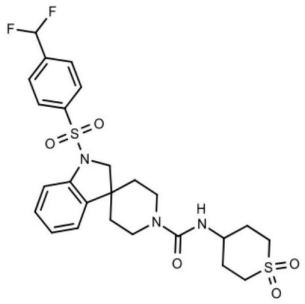
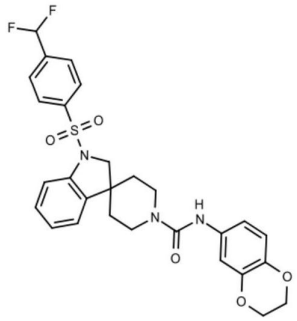
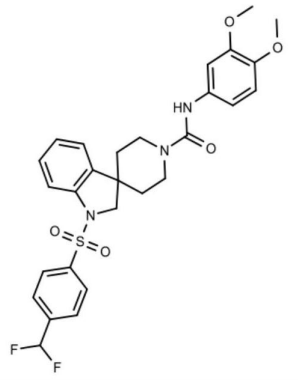
[0381]

化合物编号	结构
I-210	
I-211	
I-212	
I-213	

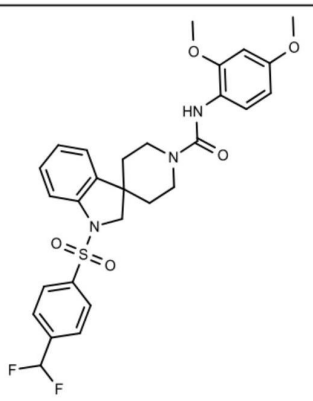
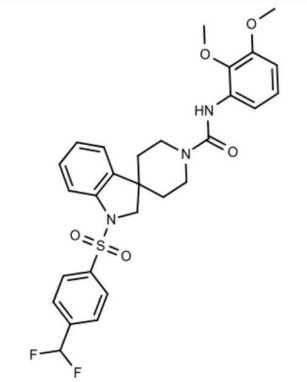
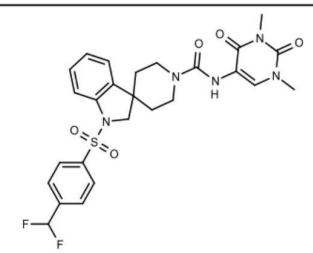
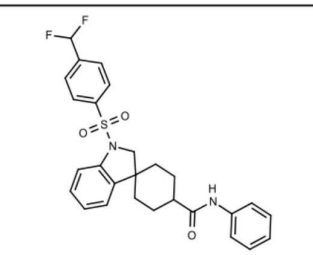
化合物编号	结构
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	

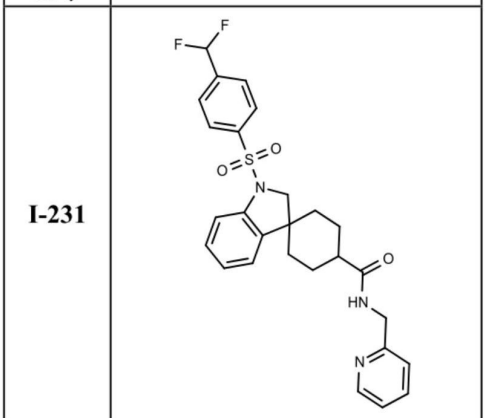
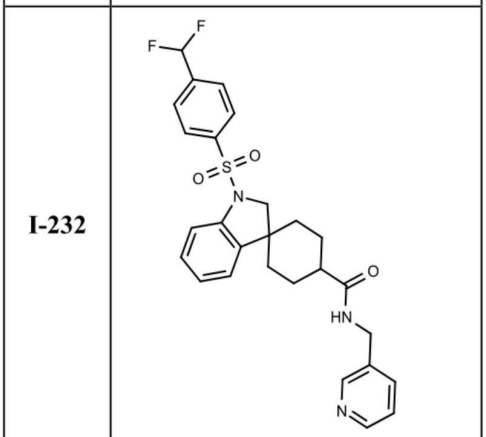
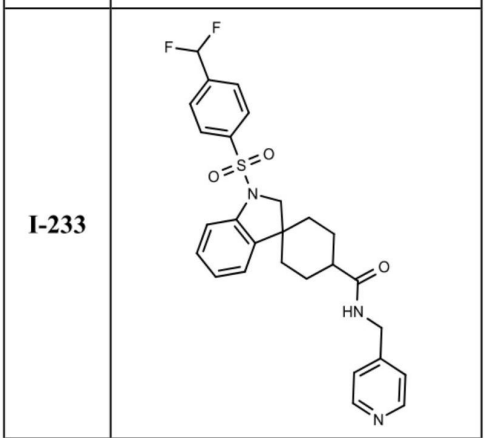
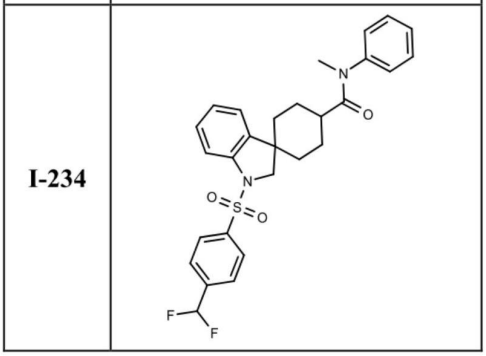
[0382]

化合物编号	结构
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	

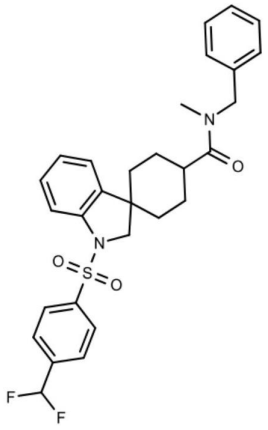
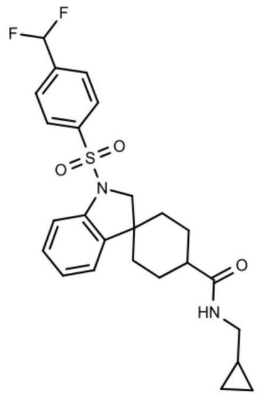
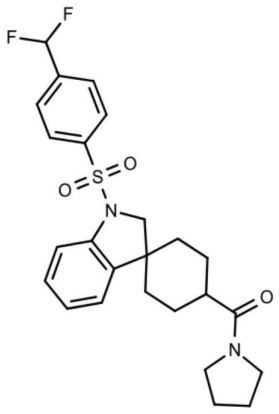
化合物编号	结构
I-223	
I-224	
I-225	
I-226	

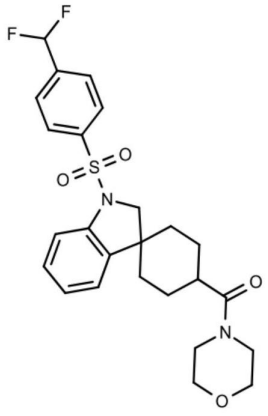
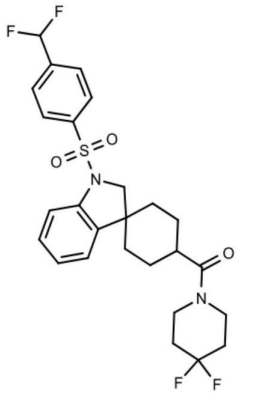
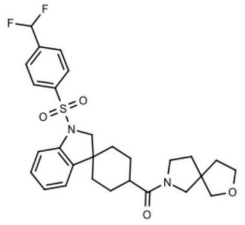
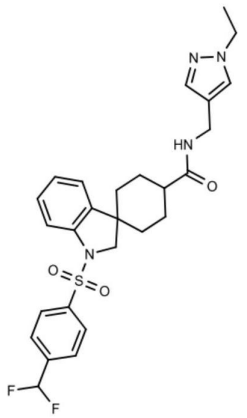
[0383]

化合物编号	结构
I-227	
I-228	
I-229	
I-230	

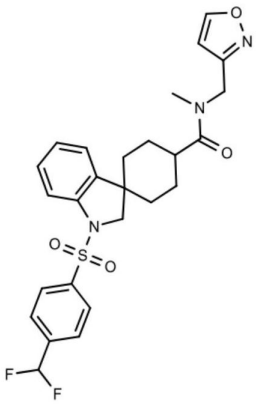
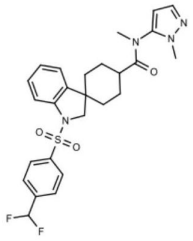
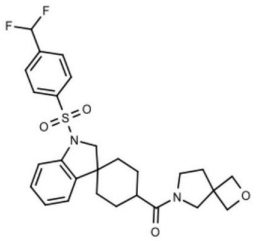
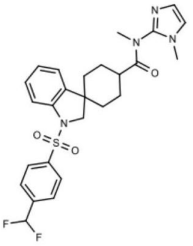
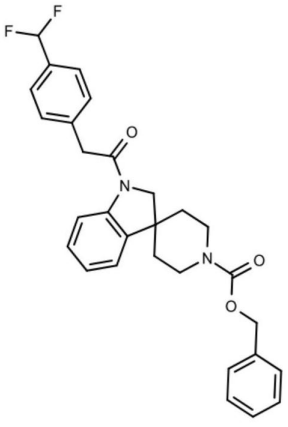
化合物编号	结构
I-231	
I-232	
I-233	
I-234	

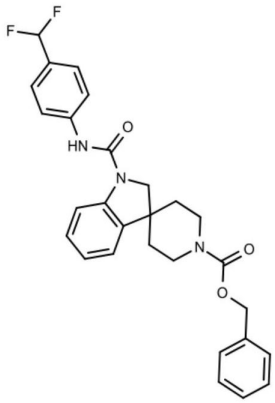
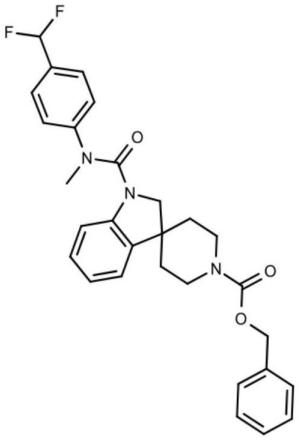
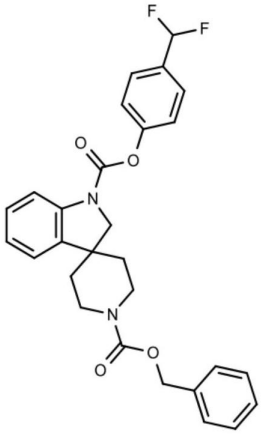
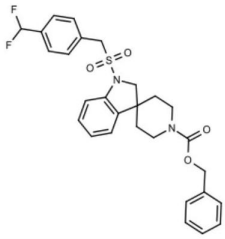
[0384]

化合物编号	结构
I-235	
I-236	
I-237	

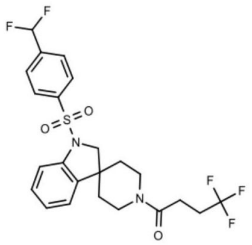
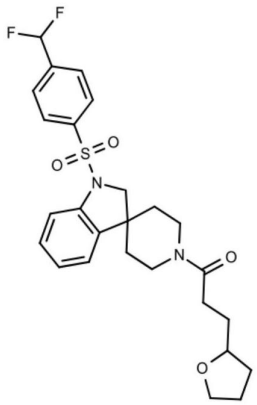
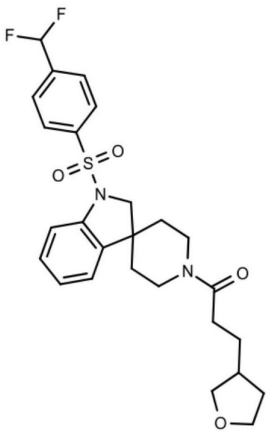
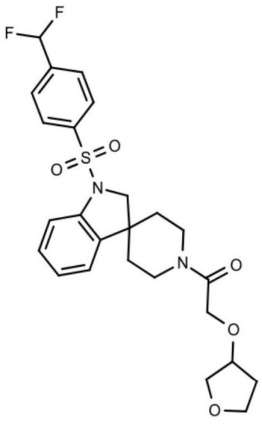
化合物编号	结构
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	

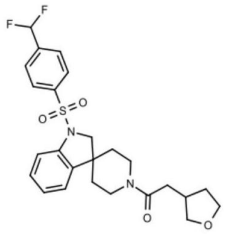
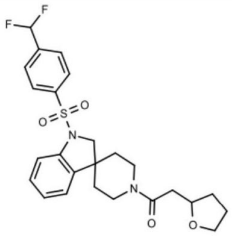
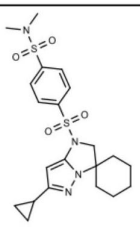
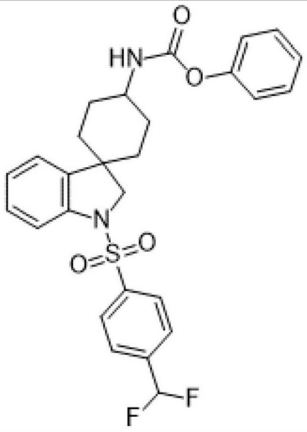
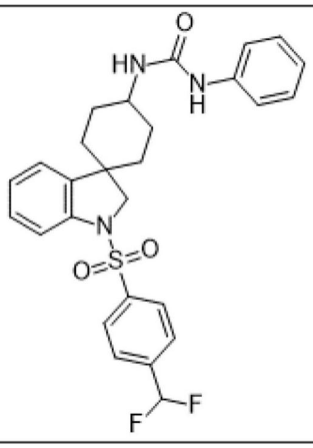
[0385]

化合物编号	结构
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	

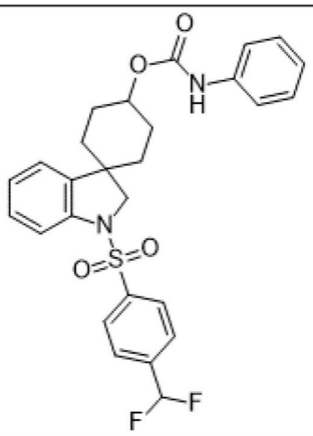
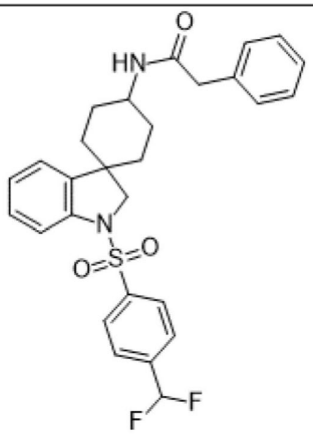
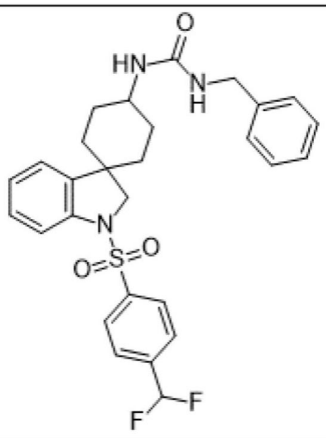
化合物编号	结构
I-247	
I-248	
I-249	
I-250	

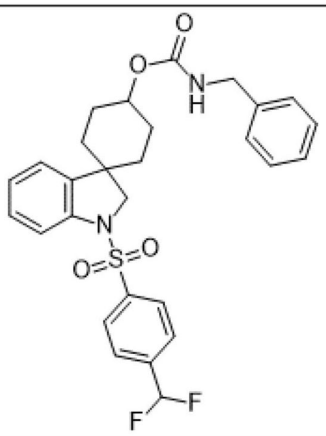
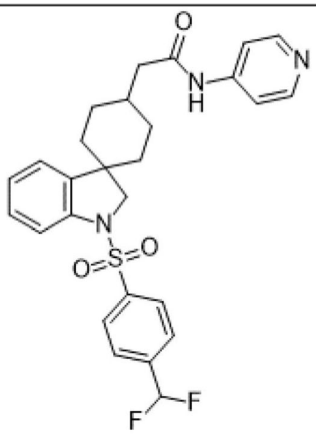
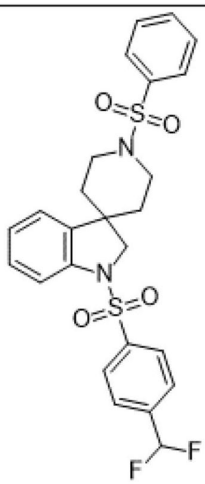
[0386]

化合物编号	结构
I-251	
I-252	
I-253	
I-254	

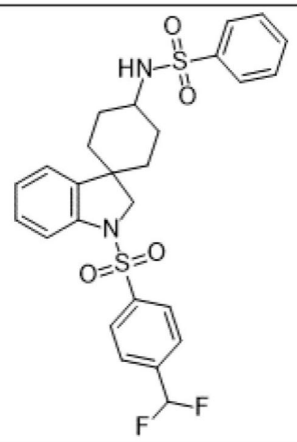
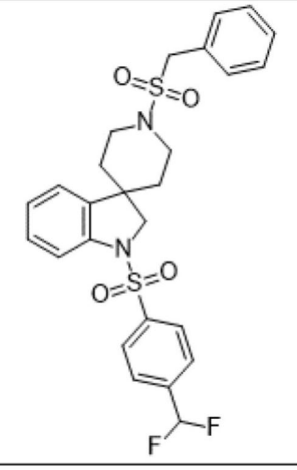
化合物编号	结构
I-255	
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	

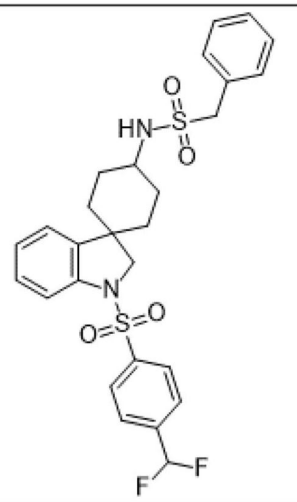
[0387]

化合物编号	结构
I-260	
I-261	
I-262	

化合物编号	结构
I-263	
I-264	
I-265	

[0388]

化合物编号	结构
I-266	
I-267	

化合物编号	结构
I-268	

[0389] 在一些实施方案中，本公开提供了选自表2的化合物或其药学上可接受的盐：

[0390] 表2

[0391]

化合物编号	名称
I-1	1'-苯基甲磺酰基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-2	1'-[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-3	1-[4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]-2-甲基丙-1-酮
I-4	1'-[4-(丙-2-基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-5	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-6	6-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪-2-酮

[0392]

化合物编号	名称
I-7	1'-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-8	1'-[(2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-9	1'-(4-甲磺酰基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-10	1'-(3-氟-4-甲磺酰基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-11	1'-(4-氟-3-甲基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-12	1'-[(4-甲基苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-13	1'-(4-甲基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-14	1'-[(3,4-二甲基苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-15	1'-(3-氟-4-甲基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-16	1'-[(3-甲基苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-17	1'-[(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-18	1'-[(1-环己基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-19	1'-{[1-(氧杂-4-基)-1H-吡唑-4-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-20	1'-{[5-(二氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-21	1'-{[4-(1,3-二氧戊环-2-基)噻吩-2-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-22	1'-[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-氟苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-23	1'-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-24	1'-{[(1S,2R)-2-(3-氟苯基)环丙基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-25	1'-[(3-氟苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-26	1'-(3-环丙基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-27	1'-[3-(1,3-二氧戊环-2-基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-28	1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-29	1'-(4-环丙基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-30	1'-[(4-氟苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-31	1'-[4-(三氟甲氧基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-32	1'-(4-溴苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-33	1'-[(5-环丙基噻吩-2-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-34	1'-[(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-7-基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-35	1'-{[2-(二氟甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-36	1'-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-37	1'-(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-7-磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-38	1'-(2-氟-2-苯乙磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-39	1'-[(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-40	1'-(2,3-二氢-1-苯并氧杂卓-4-磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]

[0393]

化合物编号	名称
I-41	1'-(2H-色烯-3-磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-42	1'-(3,4-二氢萘-2-磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-43	1'-{[1-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-44	1'-[(2-氟-4-甲基苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-45	1'-{[4-(二氟甲基)苯基]甲磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-46	1'-[(3-氯苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-47	1'-[(2-氟-5-甲基苯基)甲磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-48	1'-[4-(2,2-二氟环丙基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-49	1'-[3-(2,2-二氟环丙基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-50	2-[4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]丙-2-醇
I-51	5-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮
I-52	N-[4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]-N-甲基甲磺酰胺
I-53	2-[4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯
I-54	2-[4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]-2-甲基丙-1-醇
I-55	5-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮
I-56	1'-[4-(2-甲氧基丙-2-基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-57	1'-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-58	1'-[(3,3-二甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-59	1'-(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-6-磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-60	1'-[3-(2-甲氧基丙-2-基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-61	2-[3-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]丙-2-醇
I-62	4-[({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)甲基]苯甲酸甲酯
I-63	N-[4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]甲磺酰胺
I-64	1'-({螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,1'-环丁烷]-6-基}磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-65	1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-(4-甲磺酰基苯磺酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-66	1'-[(1,1-二甲基-1,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-67	1'-(2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-68	4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-69	4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-氧杂]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰

[0394]

化合物编号	名称
	胺
I-70	4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-71	4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-72	4-({4-羟基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-73	4-{[1'-(2,2-二甲基丙酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-74	1'-(3-甲基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-75	1'-{[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-76	4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-77	4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,2'-四氢呋喃]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-78	4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-79	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺
I-80	1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-81	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-82	1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-83	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-84	N,N-二甲基-4-({1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺
I-85	1-苯基甲磺酰基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-86	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-87	N,N-二甲基-4-{[1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺
I-88	1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]
I-89	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]
I-90	N,N-二甲基-4-({1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺
I-91	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯
I-92	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]
I-93	N,N-二甲基-4-{[1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺
I-94	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环己

化合物编号	名称
	烷-1,3'-吲哚]
I-95	4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-96	N,N-二甲基-4-({1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺
I-97	4-{[1'-(2,2-二氟丙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-98	N,N-二甲基-4-({1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺
I-99	4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-100	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-101	N,N-二甲基-4-({1-[(氧杂-4-基)甲基]-1',2'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺
I-102	4-({1-苄基-1',2'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-103	N,N-二甲基-4-{[1'-(四氢呋喃-3-基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺
I-104	1-[4-(二甲基氨磺酰基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-105	1'-[4-(二甲基氨磺酰基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,3'-吲哚]-1-羧酸苄酯
I-106	4-{[1'-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-114	2-[4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯
I-115	1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯
I-116	4-({3,4-二氢螺[1,4-苯并噁嗪-2,1'-环戊烷]-4-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-117	1'-(2-苯基丙磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]
I-118	4-{[1'-(2,2-二甲基丙酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-119	4-({4-甲氧基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-120	1-苯基甲磺酰基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]
I-121	1'-(苄基磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]
I-122	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-1'-(2,2-二氟丙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]
I-123	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺
I-124	4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-

[0395]

[0396]

化合物编号	名称
	二甲基苯-1-磺酰胺
I-125	4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-126	N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1'-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺
I-127	4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-128	4-({2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-129	4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰亚胺酰胺
I-130	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-4-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-131	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-6-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-132	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-5-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-133	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-7-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-134	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯
I-135	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯
I-136	(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)(吡咯烷-1-基)甲酮
I-137	(1r,4r)-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-4-(乙氧基甲基)-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]
I-138	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4-二氟螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]
I-139	1-((4-(环丙基二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-140	6-环丙基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-1,2-二氢螺[咪唑并[1,2-b]吡唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-141	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸吡啶-2-基甲酯
I-142	N-环丙基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-143	N-苄基-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-144	N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺
I-145	1'-[4-(二甲基氨磺酰基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲基酯
I-146	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰亚胺酰胺
I-147	1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]

[0397]

化合物编号	名称
I-148	1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]
I-149	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰亚胺酰胺
I-150	4-(1-{1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}乙基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-151	{环丙基[4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯基]亚氨基-λ⁶-磺胺基}酮
I-152	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-2',3',5',6'-四氢螺[吲哚啉-3,4'-噻喃]1',1'-二氧化物
I-153	N,N-二甲基-4-{[6'-(三氟甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺
I-154	4-({6',7'-二甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-155	4-((1'-苄基-4-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-基)磺酰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
I-157	N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰亚胺酰胺
I-158	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(吡啶-3-基)甲酯
I-159	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸吡啶-4-基甲酯
I-160	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸丙-2-基酯
I-161	1'-苯甲酰基-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-162	1'-环丙烷羰基-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-163	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-[(吡嗪-2-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-164	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-165	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-[(吡啶-3-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-166	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-[(吡啶-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-167	1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-[(嘧啶-2-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-168	1'-苄基-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]
I-169	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苯酯
I-170	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸环丙基甲酯
I-171	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲酯

[0398]

化合物编号	名称
I-172	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酯
I-173	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸异噁唑-4-基甲酯
I-174	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-3-苯基丙-1-酮
I-175	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-苯基乙-1-酮
I-176	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酯
I-177	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(1-乙基-1H-吡唑-3-基)甲酯
I-178	N-苄基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-179	N-苄基-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-180	1-(4-甲磺酰基苯磺酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-181	1-[4-(丙烷-2-磺酰基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-182	1-((1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-183	1-((1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-184	1-苯甲酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-185	1-(4-(二氟甲基)苯甲酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-186	1-((4-((二氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-187	1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-188	1-((4-环丙基苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-189	1-((2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-190	1-(2-甲基丙酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-191	1-(1-苯基环丙烷羰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-192	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-异丙基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-193	N-(环丙基甲基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-194	N-(2,2-二氟乙基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-195	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(四氢呋喃-3-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-196	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(2-乙氧基乙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌

[0399]

化合物编号	名称
	啶]-1'-甲酰胺
I-197	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-苯基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-198	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(吡啶-3-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-199	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-200	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-201	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(2,2,2-三氟乙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-202	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(异噻唑-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-203	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-204	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-205	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-206	N-(3,3-二氟环丁基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-207	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-208	N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-209	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-210	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(5-氟吡啶-3-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-211	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-212	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-213	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-214	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-215	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-216	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-217	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)螺[吲

[0400]

化合物编号	名称
	哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-218	N-(4,4-二氟环己基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-219	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-220	N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-221	N-(3-(二氟甲基)苯基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-222	N-(色满-3-基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-223	N-(色满-4-基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-224	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-225	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-226	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-227	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-228	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(2,3-二甲氧基苯基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-229	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺
I-230	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-苯基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-231	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(吡啶-2-基甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-232	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(吡啶-3-基甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-233	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(吡啶-4-基甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-234	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-甲基-N-苯基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-235	N-苄基-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-236	N-(环丙基甲基)-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-237	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0401]

化合物编号	名称
I-238	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)(吗啉代)甲酮
I-239	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮
I-240	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)甲酮
I-241	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-242	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-(异噁唑-3-基甲基)-N-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-243	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-244	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)甲酮
I-245	1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-N-甲基-N-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺
I-246	1-(2-(4-(二氟甲基)苯基)乙酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-247	1-((4-(二氟甲基)苯基)氨基甲酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-248	1-((4-(二氟甲基)苯基)(甲基)氨基甲酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-249	1-(4-(二氟甲基)苯基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1,1'-二羧酸 1'-苄酯
I-250	1-((4-(二氟甲基)苄基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
I-251	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-4,4,4-三氟丁-1-酮
I-252	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-3-(四氢呋喃-2-基)丙-1-酮
I-253	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-3-(四氢呋喃-3-基)丙-1-酮
I-254	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-((四氢呋喃-3-基)氧基)乙-1-酮
I-255	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-(四氢呋喃-3-基)乙-1-酮
I-256	1-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)-2-(四氢呋喃-2-基)乙-1-酮
I-257	4-({6'-环丙基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺
I-258	(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)氨基甲酸苯酯
I-259	1-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-3-苯基脲
I-260	苯基氨基甲酸 1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚

[0402]

化合物编号	名称
	啉]-4-基酯
I-261	N-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-2-苯基乙酰胺
I-262	1-苄基-3-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)脲
I-263	苄基氨基甲酸 1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基酯
I-264	2-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-N-(吡啶-4-基)乙酰胺
I-265	1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-1'-(苯磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]
I-266	N-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)苯磺酰胺
I-267	1'-(苄基磺酰基)-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]
I-268	N-(1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-基)-1-苯基甲磺酰胺

[0403] 特征

[0404] 除其他外,在一些实施方案中,本公开描述了由本公开提供的和/或用于实践本公开的某些TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)调节剂的一种或多种特征。

[0405] 在一些实施方案中,本公开提供了用于评估一种或多种相关特征和/或用于鉴定、选择、按优先级排序和/或表征一种或多种有用的TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)调节剂的技术。

[0406] 在一些实施方案中,本公开提供了某些生物学和/或化学测定(例如,其促进和/或允许评估TRMPL(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)表达和/或活性的一个或多个特征,和/或TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)调节剂对此类表达和/或活性的影响)。替代地或另外地,本公开提供了用于鉴定和/或表征涉及TRMPL(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)的生物途径(例如,自噬途径)的一个或多个方面的技术,并且因此允许鉴定和/或表征此类途径内的另外的有用靶标和/或影响此类途径的调节剂(无论是否靶向TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)本身)。

[0407] 组合物

[0408] 在一些实施方案中,本公开提供和/或利用了包含和/或递送如本文所述的化合物(例如,与一种或多种其他组分一起)的组合物。

[0409] 在一些实施方案中,本公开提供了包含和/或递送本文报道的化合物(例如,式I-IVb化合物)或其中间体、降解物或活性代谢物的组合物,例如,当与系统或环境接触或以其他方式施用于系统或环境时,例如,所述系统或环境可包括TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)活性;在一些实施方案中,向系统或环境施用这种组合物实现如本文所述的自噬和溶酶体生物发生的调节。

[0410] 在一些实施方案中,如本文所述的提供的组合物可以是药物组合物,因为其包含活性剂(例如,式I-IVb化合物)和一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如,一种或多种药学上可接受的佐剂、载剂、赋形剂和/或媒介物);在一些这样的实施方案中,提供的药物组

合物包含本文所述的化合物(例如,式I-IVb化合物)或其活性代谢物和/或将其递送至如本文所述的相关系统或环境(例如,递送至有需要的受试者)。

[0411] 在一些实施方案中,所提供的组合物(例如,药物组合物)包括盐形式诸如药学上可接受的盐形式的化合物(例如,如本文所述的化合物)。

[0412] 在一些实施方案中,所提供的组合物(例如,药物组合物)可以被配制用于根据特定途径(例如,口服、肠胃外、通过吸入或鼻喷雾、局部(例如,通过散剂、软膏剂或滴剂)、直肠、颊、阴道内、腹膜内、脑池内或经由植入的储库等)施用给受试者(例如,人)。

[0413] 在一些实施方案中,所提供的组合物(例如,药物组合物)包含或递送一定量的如本文所述的化合物(或其活性代谢物),当根据治疗方案施用时,其有效可测量地调节生物样品或受试者中的TRPML(例如,TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)活性,和/或诱导生物样品或受试者中的自噬和/或溶酶体生物发生。

[0414] 在某些实施方案中,所提供的化合物或组合物被配制用于向需要这种组合物的患者施用。在一些实施方案中,如本文所述的化合物或组合物可以有效治疗本文所述的疾病或病症或减轻其严重性的剂量和/或通过有效治疗本文所述的疾病或病症或减轻其严重性的施用途径施用。

[0415] 在一些实施方案中,如本文所述的组合物(例如,药物组合物)可以单位形式(例如,其可以提供施用的便利性和/或剂量的均一性)配制。

[0416] 本领域技术人员将理解,有效剂量可以随受试者而变化,例如取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;采用的特定化合物的活性;采用的特定组合物及其施用途径;患者的物种、年龄、体重、性别和饮食;受试者的一般状况;施用的时间;采用的特定化合物的排泄速率;治疗持续时间;与采用的特定化合物组合或同时使用的药物等。

[0417] 在一些实施方案中,适当的剂量水平可以在约0.01mg/kg受试者体重/天至约50mg/kg受试者体重/天的范围内,一天一次或多次,以获得期望的治疗效果。

[0418] 应用和用途

[0419] 本申请提供了如本文所述的化合物和/或组合物的多种用途和应用,例如根据如本文所述的它们的活性和/或特性。在一些实施方案中,此类用途可包括治疗和/或诊断用途。替代地,在一些实施方案中,此类用途可包括研究、生产和/或其他技术用途。

[0420] 除其他外,在一些实施方案中,本公开提供了用于调节TRPML活性(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)的技术。在一些实施方案中,本申请涉及一种调节受试者中TRPML活性(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)的方法,其包括向受试者施用如本文所述的所提供的化合物或组合物。在一些实施方案中,本申请涉及一种调节受试者中TRPML1活性的方法,其包括向受试者施用如本文所述的所提供的化合物或组合物。在一些实施方案中,本申请涉及一种调节受试者中TRPML2活性的方法,其包括向受试者施用如本文所述的所提供的化合物或组合物。在一些实施方案中,本申请涉及一种调节受试者中TRPML3活性的方法,其包括向受试者施用如本文所述的所提供的化合物或组合物。在一些实施方案中,本申请涉及一种调节受试者中TRPML1、TRPML2和/或TRPML3活性的方法,其包括向受试者施用如本文所述的所提供的化合物或组合物。

[0421] 疾病、病症和病状

[0422] 本公开证明了如本文所述的化合物和/或组合物可用于医学(例如,用于治疗一种

或多种疾病、病症或病状)。

[0423] 除其他外,如本文所述,本公开提供了一种见解,即靶向(例如,激动)TRPML(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)可以是调节(例如,增强)自噬和/或溶酶体生物发生的特别有效的策略。

[0424] 在一些实施方案中,可如本文所述治疗的疾病、病症或病状可以是或包括与TRPML(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)缺乏相关的疾病、病症或病状。此外,在一些实施方案中,本公开鉴定了TRMPL(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)缺乏与特定疾病、病症或病状相关,其中一些或全部可根据本公开治疗。

[0425] 在一些实施方案中,本文提供的治疗涉及以有效调节溶酶体中的TRMPL(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)活性和/或增加自噬的量施用如本文所述的TRMPL1调节剂。

[0426] 在一些实施方案中,适用于如本文所述的治疗的疾病、病症或病状是或包括肝病、神经退行性疾病、癌症或心脏病。

[0427] 在一些实施方案中,适用于如本文所述的治疗的疾病、病症或病状是或包括溶酶体贮积病,诸如尼曼-皮克C(NPC)病、戈谢病和庞贝病。

[0428] 在一些实施方案中,适用于如本文所述的治疗的疾病、病症或病状是年龄相关的常见神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。

[0429] 在一些实施方案中,适用于如本文所述的治疗的疾病、病症或病状是由TRPML(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)中的突变引起的IV型粘多糖症(ML4)神经退行性溶酶体贮积病。

[0430] 在一些实施方案中,适用于如本文所述的治疗的疾病、病症或病状涉及活性氧类或氧化应激。

[0431] 在一些实施方案中,本申请涉及本文所述的化合物和/或组合物用于制造例如用于调节TRPML(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)活性的药物的用途。

[0432] 在一些实施方案中,本申请涉及本文所述的化合物和/或组合物用于制造用于例如通过调节TRPML(例如,TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)活性来治疗疾病、病症或病状的药物的用途;在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状是肝病、神经退行性疾病、癌症或心脏病。

[0433] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状是肌肉疾病、肝病、代谢疾病、动脉粥样硬化疾病、炎性肠病、动脉粥样硬化疾病、神经退行性疾病或肿瘤疾病。在一些实施方案中,疾病、病症或病状是肌肉疾病。在一些实施方案中,肌肉疾病是肌营养不良。在一些实施方案中,肌营养不良是杜氏肌营养不良。

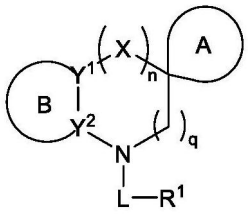
[0434] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状是感染性疾病。在一些实施方案中,感染性疾病是幽门螺杆菌或结核分枝杆菌的感染。

[0435] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状是结核病。

[0436] 示例性实施方案

[0437] 以下编号的实施方案虽然是非限制性的,但是本公开的某些方面的示例:

[0438] 实施方案1.一种式I化合物:

[0439] 

I

[0440] 或其药学上可接受的盐，

[0441] 其中

[0442] X为-NR^5-、-$C(R^5)_2$-、-C(O)-或-O-；

[0443] Y^1和Y^2中的每一个独立地选自N和C；

[0444] L是选自以下的任选取代的基团：-C_0-C_6亚烷基-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-C_0-C_6亚烷基、-S(O)-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基；

[0445] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中A被$(R^2)_m$取代；

[0446] B是稠合的任选取代的C_5-C_6芳基或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的5至6元杂芳基；

[0447] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代；

[0448] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-$S(O)_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0449] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0450] 每个R^3独立地是卤素、-$S(O)_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)_2$-R^{3b}、-S(NR^{3c})(O)-$NR^{3a}R^{3b}$、-S(O)(NR^{3c})-R^{3b}、-S(O)-R^{3b}、-NR^{3a}-$S(O)_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0451] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0452] 每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0453] 每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0454] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0455] n是0或1；

[0456] m是0至4；

[0457] p是0至4；并且

[0458] q是1或2。

[0459] 实施方案2.如实施方案1所述的化合物，其中n是0。

[0460] 实施方案3.如实施方案1或2所述的化合物，其中q是1。

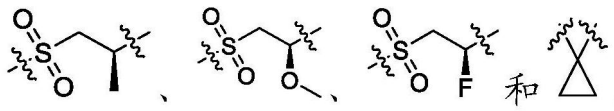
[0461] 实施方案4.如实施方案1-3中任一项所述的化合物，其中L是任选取代的-$S(O)_2$-C_0-C_6亚烷基。

[0462] 实施方案5.如实施方案4所述的化合物，其中L是-$S(O)_2$-。

[0463] 实施方案6.如实施方案4所述的化合物，其中L是任选取代的-$S(O)_2$-C_1-C_6亚烷基。

[0464] 实施方案7.如实施方案6所述的化合物，其中L是-$S(O)_2$-CH_2-。

[0465] 实施方案8.如实施方案1所述的化合物，其中L选自-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-CH_2-、-$S(O)_2$-$CH(CH_3)$-、-$CH(CH_3)$-$S(O)_2$-、-CH_2-$S(O)_2$-、

[0466] 

[0467] 实施方案9.如实施方案1-8中任一项所述的化合物，其中A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

[0468] 实施方案10.如实施方案1-9中任一项所述的化合物，其中A是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基。

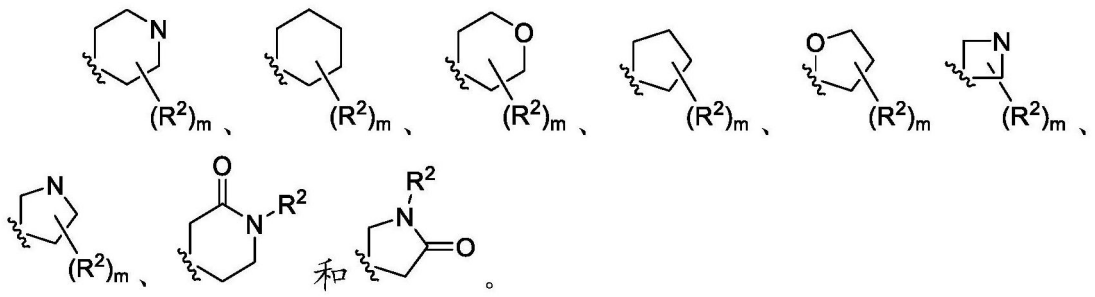
[0469] 实施方案11.如实施方案1-10中任一项所述的化合物，其中A为吡咯烷基或哌啶基。

[0470] 实施方案12.如实施方案1-8中任一项所述的化合物，其中A是C_3-C_{12}脂环族。

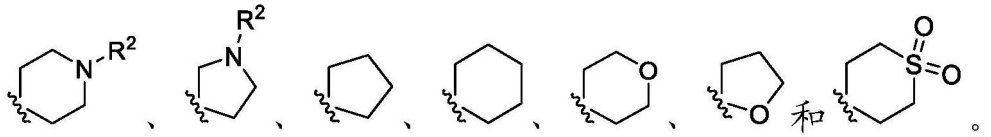
[0471] 实施方案13.如实施方案1-8或12中任一项所述的化合物，其中A是C_5-C_{10}脂环族。

[0472] 实施方案14.如实施方案1-8或12-13中任一项所述的化合物，其中A是环戊基或环己基。

[0473] 实施方案15.如实施方案1所述的化合物，其中A选自：

[0474] 

[0475] 实施方案16.如实施方案15所述的化合物，其中A选自：

[0476] 

[0477] 实施方案17.如实施方案1-16中任一项所述的化合物，其中B是稠合的任选取代的C_5-C_6芳基。

[0478] 实施方案18.如实施方案1-16中任一项所述的化合物，其中B是包含1至3个选自N、

O和S的杂原子的稠合的任选取代的5至12元杂芳基。

[0479] 实施方案19.如实施方案18所述的化合物，其中B是包含1至3个选自N、O和S的杂原子的稠合的任选取代的5至6元杂芳基。

[0480] 实施方案20.如实施方案1-19中任一项所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的C_5-C_{12}芳基、被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基或者被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

[0481] 实施方案21.如实施方案1-20中任一项所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的C_5-C_{12}芳基。

[0482] 实施方案22.如实施方案21所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的苯基。

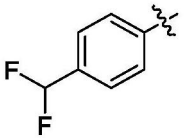
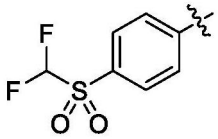
[0483] 实施方案23.如实施方案1-22中任一项所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基。

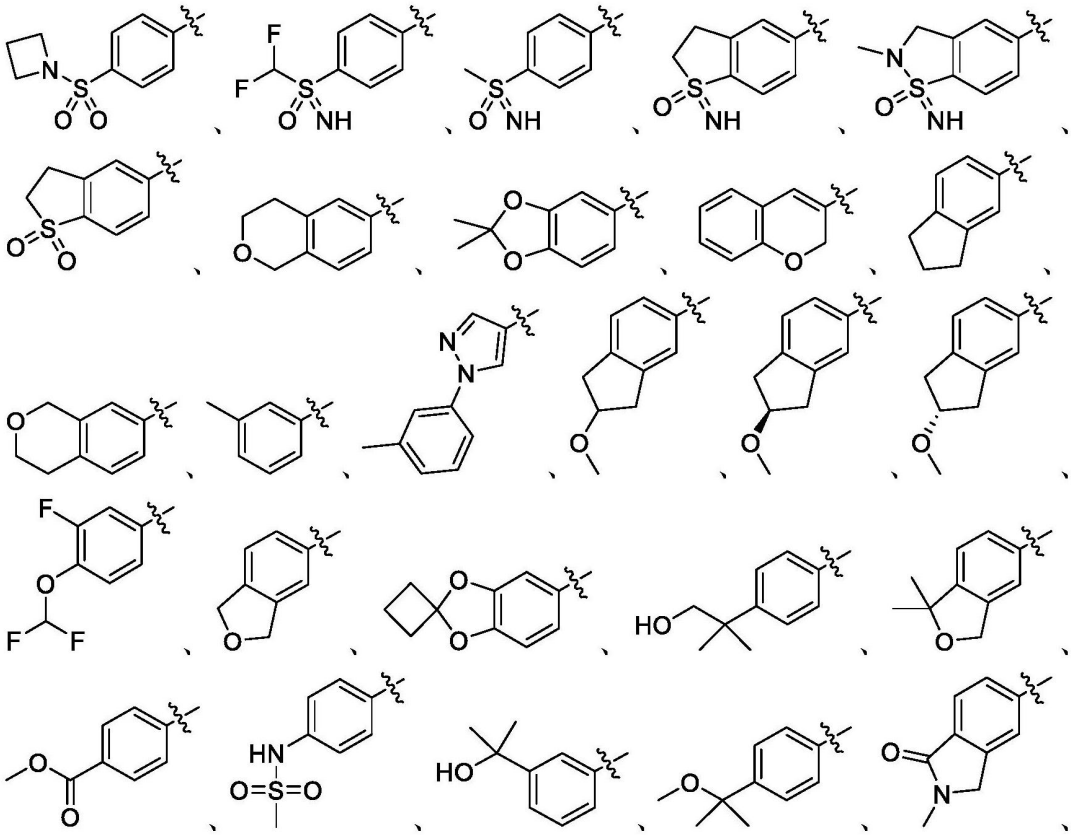
[0484] 实施方案24.如实施方案23所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的双环10至12元杂环基。

[0485] 实施方案25.如实施方案1-22中任一项所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基。

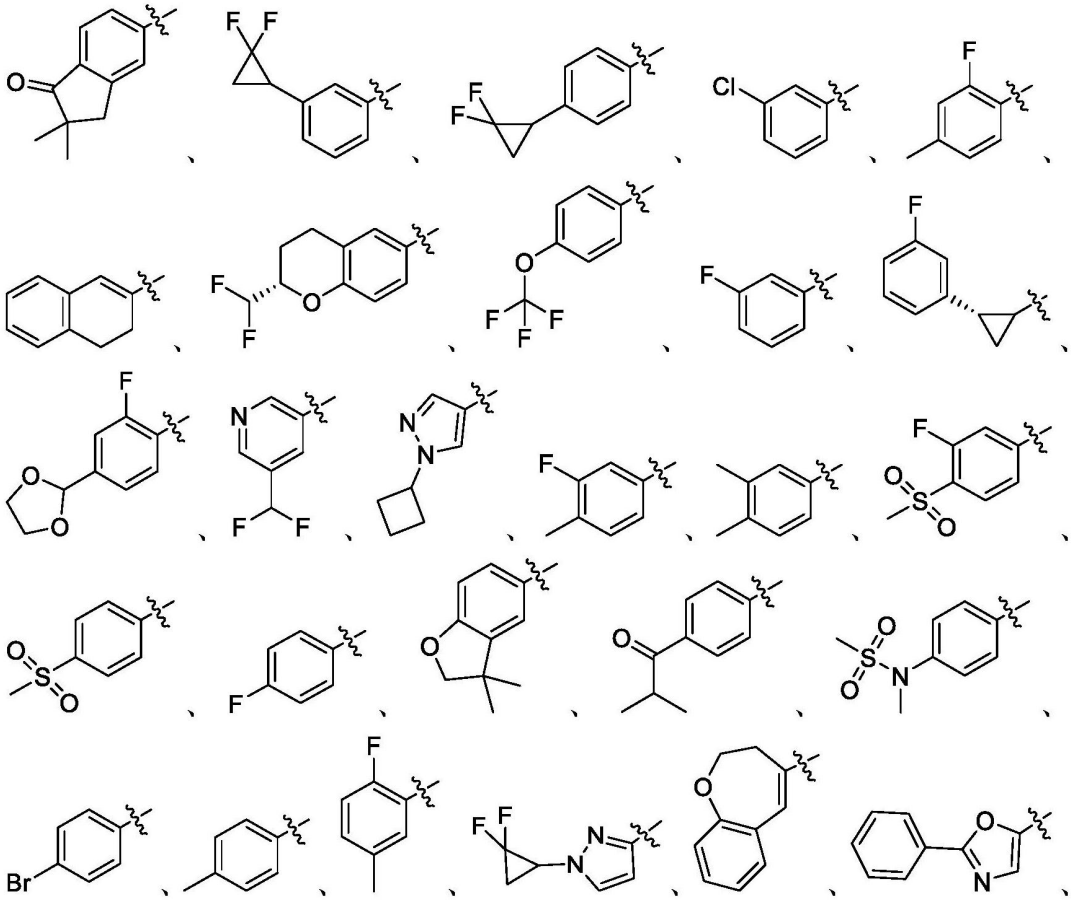
[0486] 实施方案26.如实施方案25所述的化合物，其中R^1是被$(R^3)_p$取代的包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基。

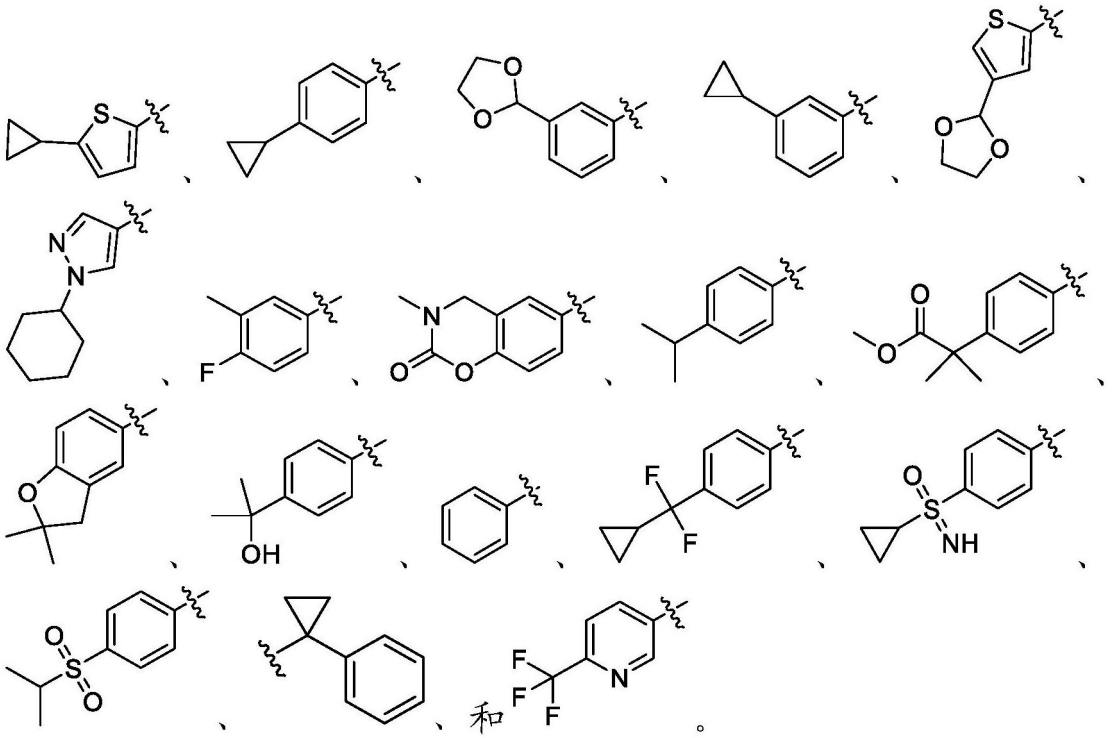
[0487] 实施方案27.如实施方案1所述的化合物，其中R^1选自$-CH(CH_3)_2$、

[0488] 、、、、



[0489]



[0490] 

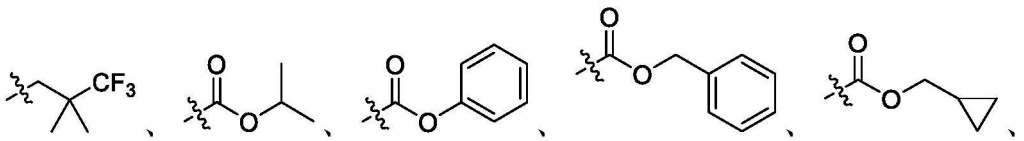
[0491] 实施方案28.如实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中m是0。

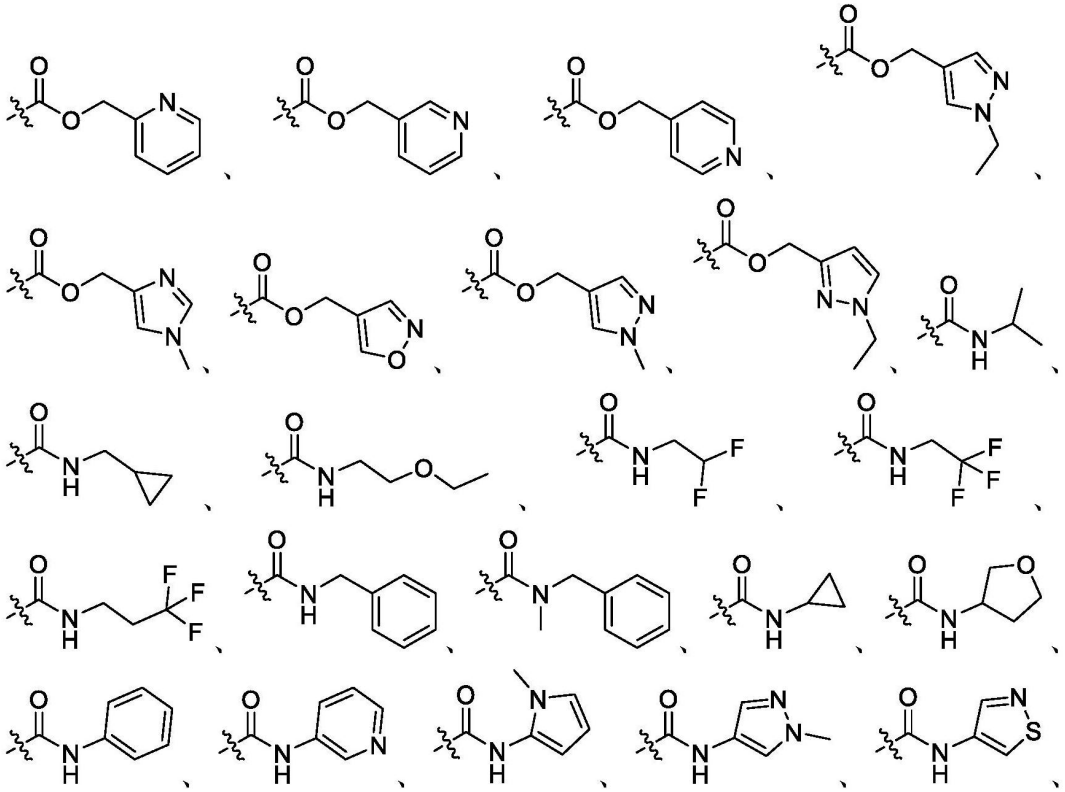
[0492] 实施方案29.如实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中m是1或2。

[0493] 实施方案30.如实施方案1-27或29中任一项所述的化合物,其中每个R^2是卤素、-C(O)O-R^{2a}或选自C_1-C_6脂肪族和C_5-C_{12}芳基的任选取代的基团。

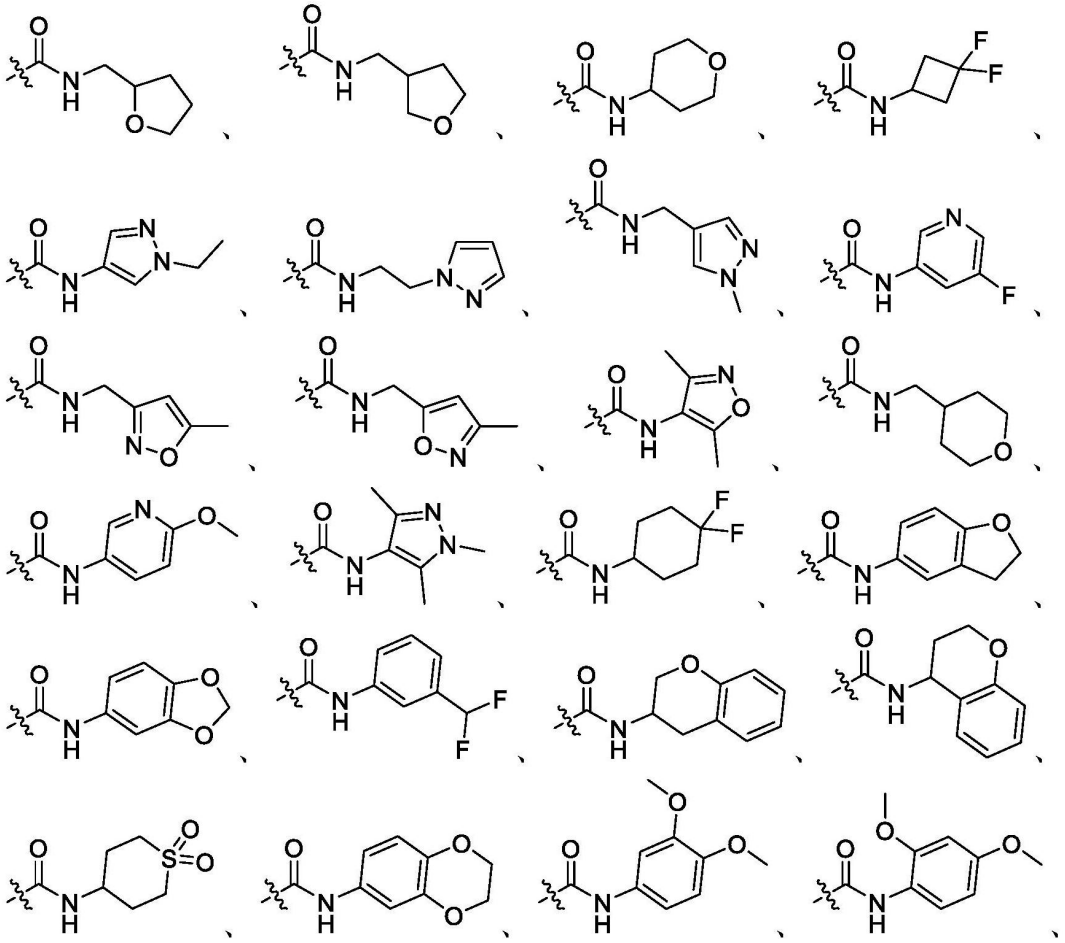
[0494] 实施方案31.如实施方案1-27或29中任一项所述的化合物,其中R^2是卤素、-C(O)O-R^{2a}或任选取代的C_1-C_6脂肪族。

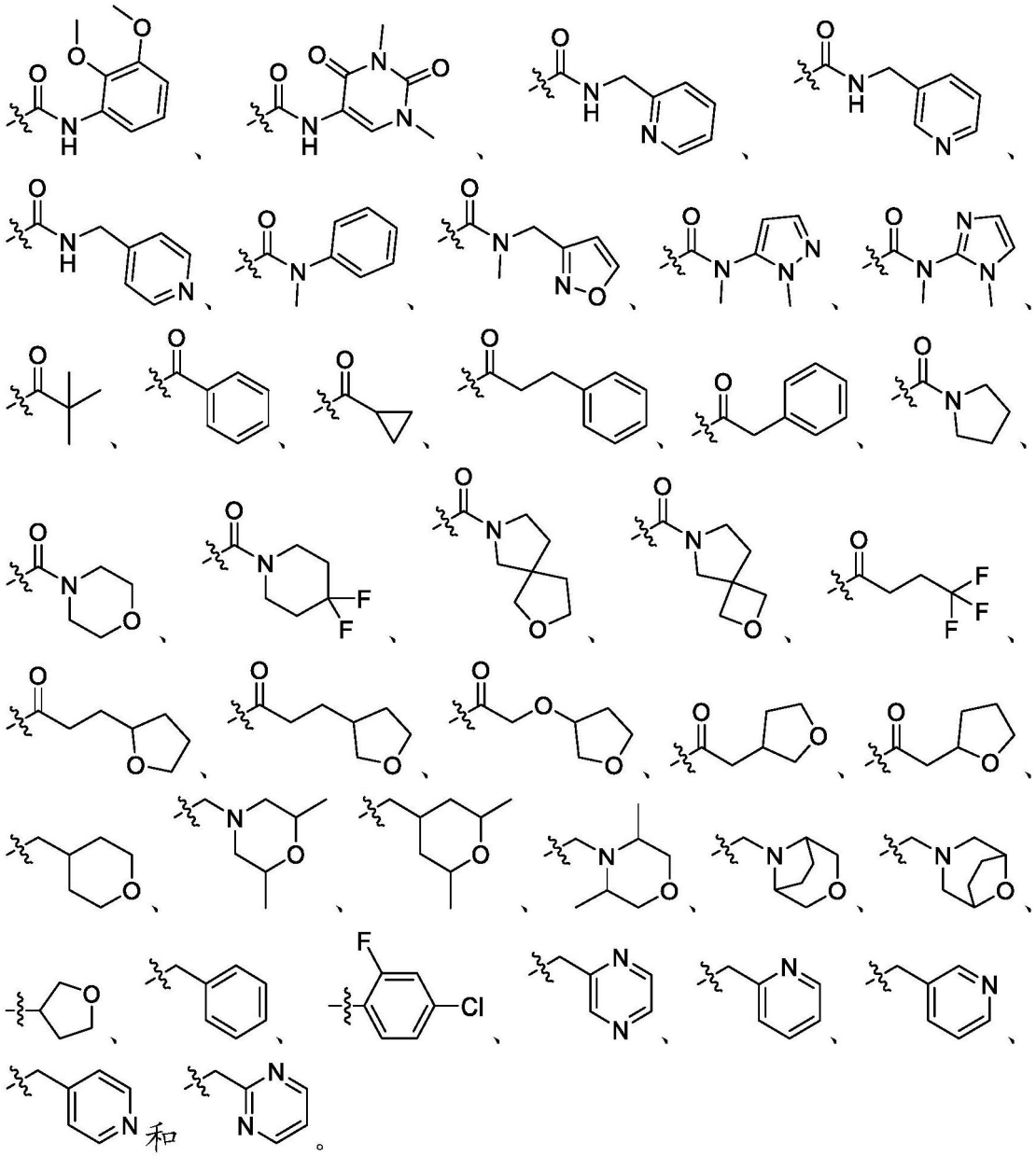
[0495] 实施方案32.如实施方案1所述的化合物,其中R^2选自F、Br、Cl、CN、-OCH_3、-CH_2-CF_3、-CF_3、-NH_2、-CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-CH_2CH_3、-CH_2-CF_2-CH_3、-CH_3、-OH、氧代、S(O)$_2$、

[0496] 

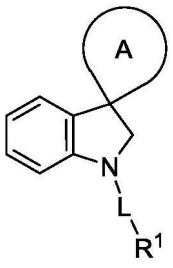


[0497]



[0498] 

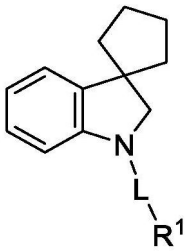
[0499] 实施方案33.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物具有式II:

[0500] 

II

[0501] 或其药学上可接受的盐。

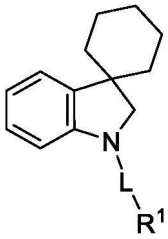
[0502] 实施方案34.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物具有式IIIa:

[0503] 

IIIa

[0504] 或其药学上可接受的盐。

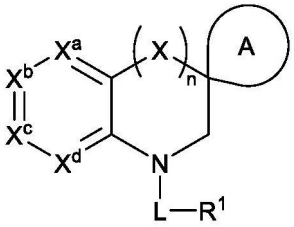
[0505] 实施方案35.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物具有式IIIb:

[0506] 

IIIb

[0507] 或其药学上可接受的盐。

[0508] 实施方案36.一种式Ia化合物:

[0509] 

Ia

[0510] 或其药学上可接受的盐,其中

[0511] X为$-NR^5-$、$-C(R^5)_2-$、-C(O)-或-O-;

[0512] X^a、X^b、X^c和X^d中的每一个独立地选自N和CR^6;

[0513] L是选自以下的任选取代的基团:$-C_0-C_6$亚烷基$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-C_0-C_6$亚烷基、$-S(O)-C_0-C_6$亚烷基、$-C_0-C_6$亚烷基$-S(O)-$、$-C(O)-C_0-C_6$亚烷基、$-C(O)-O-C_0-C_6$亚烷基、$-C(O)-N(R^8)-C_0-C_6$亚烷基、$-C_1-C_6$亚烷基和C_3-C_6亚环烷基;

[0514] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基,其中A被$(R^2)_m$取代;

[0515] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基,其中R^1被$(R^3)_p$取代;

[0516] 每个R^2独立地是卤素、氧代、$-NR^{2a}R^{2b}$、$-C(O)O-R^{2a}$、$-O-C(O)R^{2a}$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2-R^{2a}$、$-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、$-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}$、$-C(O)-R^{2a}$、$-O-R^{2a}$、$-O-C(O)-NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-

$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-$S(O)_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0517] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0518] 每个R^3独立地是卤素、-$S(O)_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)_2$-R^{3b}、-$S(NR^{3c})(O)$-$NR^{3a}R^{3b}$-、-$S(O)(NR^{3c})$-R^{3b}、-$S(O)$-R^{3b}、-NR^{3a}-$S(O)_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团:C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0519] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族,或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基;

[0520] 每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0521] 每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0522] 每个R^6是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或任选取代的C_1-C_6脂肪族;

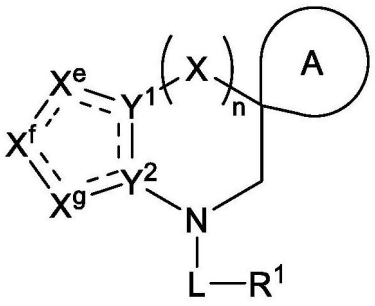
[0523] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族;

[0524] n是0或1;

[0525] m是0至4;并且

[0526] p是0至4。

[0527] 实施方案37.一种式Ib化合物

[0528] 

Ib

[0529] 或其药学上可接受的盐,其中

[0530] X为-NR^5-、-$C(R^5)_2$-、-C(O)-或-O-;

[0531] X^e、X^f和X^g中的每一个独立地选自S、N、O和CR^7;

[0532] Y^1和Y^2中的每一个独立地选自N和C;

[0533] L是选自以下的任选取代的基团:-C_0-C_6亚烷基-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-C_0-C_6亚烷基、-$S(O)$-C_0-C_6亚烷基、-C_0-C_6亚烷基-S(O)-、-C(O)-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-O-C_0-C_6亚烷基、-C(O)-$N(R^8)$-C_0-C_6亚烷基、-C_1-C_6亚烷基和C_3-C_6亚环烷基;

[0534] A是C_3-C_{12}脂环族或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基,其中A被$(R^2)_m$取代;

[0535] R^1选自C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{12}芳基、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的

5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基，其中R^1被$(R^3)_p$取代；

[0536] 每个R^2独立地是卤素、氧代、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)O-R^{2a}、-O-C(O)R^{2a}、-$S(O)_2$-R^{2a}、-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-N(R^{2a})-C(O)-R^{2b}、-C(O)-R^{2a}、-O-R^{2a}、-O-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$、-NH-C(O)-OR^{2a}、-NH-$S(O)_2$-R^{2a}、-C_1-C_6亚烷基-C(O)-$NR^{2a}R^{2b}$或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0537] 每个R^{2a}和每个R^{2b}独立地选自H和选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_3-C_{12}脂环族、C_5-C_{14}芳基、包含1至4个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0538] 每个R^3独立地是卤素、-$S(O)_2$-$NR^{3a}R^{3b}$、-$S(O)_2$-R^{3b}、-$S(NR^{3c})(O)$-$NR^{3a}R^{3b}$-、-$S(O)(NR^{3c})$-R^{3b}、-$S(O)$-R^{3b}、-NR^{3a}-$S(O)_2$-R^{3b}、-O-R^{3a}、-C(O)-R^{3a}、-C(O)NH-R^{3a}、氧代或者选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂肪族、C_5-C_{12}芳基、C_3-C_{12}脂环族、包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至12元杂芳基以及包含1至3个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0539] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族，或者R^{3a}和R^{3b}与它们附接至的原子一起形成任选取代的C_3-C_{12}脂环族或包含1至4个选自N、O和S的杂原子的3至12元杂环基；

[0540] 每个R^{3c}独立地选自H、-OH和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0541] 每个R^5独立地选自氢、卤素、-CN和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0542] 每个R^7是H、卤素、CN、O-C_1-C_6脂肪族或选自C_1-C_6脂肪族和C_3-C_6脂环族的任选取代的基团；

[0543] R^8选自H和任选取代的C_1-C_6脂肪族；

[0544] n是0或1；

[0545] m是0至4；并且

[0546] p是0至4。

[0547] 实施方案38.一种选自表1的化合物。

[0548] 实施方案39.一种选自表2的化合物。

[0549] 实施方案40.一种药物组合物，其包含如实施方案1-39中任一项所述的化合物和药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0550] 实施方案41.一种调节TRPML(例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)的方法，其包括向受试者施用如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其组合物。

[0551] 实施方案42.一种治疗受试者的疾病、病症或病状的方法，其包括施用如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其组合物。

[0552] 实施方案43.如实施方案42所述的方法，其中所述疾病、病症或病状与TPRML(例如，TRPML1、TRPML2、TRPML3或它们的组合)调节有关。

[0553] 实施方案44.如实施方案42或43所述的方法，其中所述疾病、病症或病状是溶酶体贮积症。

[0554] 实施方案45.如实施方案44所述的方法，其中所述溶酶体贮积症选自尼曼-皮克C病、戈谢病和庞贝病。

[0555] 实施方案46.如实施方案42或43所述的方法，其中所述疾病、病症或病状是年龄相

关的常见神经退行性疾病。

[0556] 实施方案47.如实施方案46所述的方法，其中所述疾病、病症或病状选自阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。

[0557] 实施方案48.如实施方案43所述的方法，其中所述疾病、病症或病状是由TRPML(例如，TRPML1、TRPML2和/或TRPML3)中的突变引起的IV型粘多糖症(ML4)神经退行性溶酶体贮积病。

[0558] 实施方案49.如实施方案42所述的方法，其中所述疾病、病症或病状是肌肉疾病、肝病、代谢疾病、动脉粥样硬化疾病、炎性肠病、动脉粥样硬化疾病、神经退行性疾病、肿瘤疾病或感染性疾病。

[0559] 实施方案50.如实施方案49所述的方法，其中所述疾病、病症或病状是肌肉疾病。

[0560] 实施方案51.如实施方案50所述的方法，其中所述肌肉疾病是肌营养不良。

[0561] 实施方案52.如实施方案51所述的方法，其中所述肌营养不良是杜氏肌营养不良。

[0562] 实施方案53.如实施方案49所述的方法，其中所述疾病、病症或病状是感染性疾病。

[0563] 实施方案54.如实施方案53所述的方法，其中所述感染性疾病是幽门螺杆菌或结核分枝杆菌的感染。

[0564] 例示

[0565] 本教导包括实施例中提供的描述，其不旨在限制任何权利要求的范围。除非以过去式具体给出，否则包括在实施例中并不旨在意味着实际进行了实验。提供以下非限制性实施例以进一步说明本教导。根据本申请，本领域技术人员将理解，在不脱离本教导的精神和范围的情况下，可以对本文提供的具体实施方案进行许多改变，并且仍然获得类似或相似的结果。

[0566] 缩写表

[0567]

ACN	乙腈
aq.	水性
Boc	叔丁氧羰基
Brettphos	2-(二环己基膦)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DAST	二乙基氨基三氟化硫
DCM	二氯甲烷
DIBAL	二异丁基氢化铝
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMSO	二甲亚砜
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
eq	当量
h	小时
HOBT	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HPLC	高压液相色谱
LCMS	液相色谱质谱法
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	双(三甲基硅烷基)氨基锂
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
MOST	三氟化硫吗啉

[0568]

MTBE	甲基叔丁基醚
MW	微波
NMP	*N*-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
Py	吡啶
RT	室温
TBAF	四丁基氟化铵
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

[0569] 分析仪器和纯化：

[0570] NMR仪器详情:Varian 400MHz,探头1:自动XID探头2:ATB。

[0571] LCMS仪器详情:耦合到SPD-M20A PDA和ELS检测器的Shimadzu LCMS-2010EV系统。Softa型号400。

[0572] LCMS方法1-酸性条件

[0573] 柱:X-Select C18 CSH(3.0*50)mm 2.5μ;品牌:Waters

[0574] 流动相A:0.05％甲酸水溶液:乙腈(95:5);pH＝3.5

[0575] 流动相B:0.05％甲酸乙腈溶液

[0576] 柱炉温度:50℃

[0577] 流速:1.2ml/min

[0578] PDA:210nm Maxplot

[0579] 梯度程序:

[0580]

时间(min)	A%	B%
0.0	100	0
2.0	2	98
3.0	2	98
3.2	100	0
4.0	100	0

[0581]

[0582] MS参数

[0583] 模式:双(+/-)

[0584] 检测电压:1.5KV

[0585] 扫描范围:80-2000amu

[0586] 扫描速度:2000

[0587] LCMS方法2-碱性条件

[0588] 柱:X-Select C18 CSH(3.0*50)mm 2.5μm;品牌:Waters

[0589] 流动相A:5mM碳酸氢铵;pH＝8.8

[0590] 流动相B:乙腈

[0591] 柱炉温度:50℃

[0592] 流速:1.2ml/min

[0593] PDA:210nm Maxplot

[0594] 梯度程序:

[0595]

时间(min)	A%	B%
0.0	100	0
2.0	2	98
3.0	2	98
3.2	100	0
4.0	100	0

[0596]

[0597] MS参数

[0598] 模式:双(+/-)

[0599] 检测电压:1.5KV

[0600] 扫描范围:80-2000amu

[0601] 扫描速度:2000

[0602] HPLC方法1-酸性条件

[0603] 柱:X-Select CSH C18(4.6*150)mm;5μ;品牌:Waters

[0604] 流动相:A-0.1％甲酸水溶液:乙腈(95:05);pH＝3.5

[0605] B-乙腈

[0606] 流速:1.0mL/min

[0607] PDA:210nm maxplot

[0608] 梯度程序:

时间(min)	A%	B%
0.0	95	5
1.0	95	5
8.0	0	100
12.0	0	100
14.0	95	5
18.0	95	5

[0609]

[0610] HPLC方法2-碱性条件

[0611] 柱:Xbridge C18(4.6*150)mm,5μ;品牌:Waters

[0612] 流动相A-0.1% NH3水溶液;pH=9.5

[0613] B-乙腈

[0614] 流速:1.2mL/min

[0615] PDA:210nm maxplot

[0616] 梯度程序:

时间(min)	A%	B%
0.0	98	2
6.0	0	85
8.0	0	85
9.0	0	100
12.0	0	100
14.0	98	2
18.0	98	2

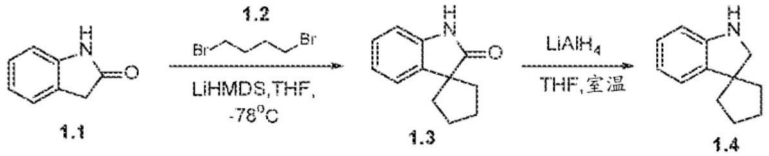
[0617]

[0618] 合成实施例

[0619] 如以下实施例中描绘,在某些示例性实施方案中,化合物根据以下一般程序制备。应当理解,虽然一般方法描绘了本发明的某些化合物的合成,但以下一般方法和本领域普通技术人员已知的其他方法可应用于所有化合物和这些化合物中的每一个的子类和种类,如本文所述。

[0620] 某些中间体的合成

[0621] 螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉](化合物1.4)

[0622] 

[0623] 步骤1:螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮3的合成程序:

[0624] 向冷却至-78℃的吲哚啉-2-酮(1.1,20g,150mmol)在THF(200mL)中的溶液中滴加LiHMDS(1.0M THF溶液,300mL,300mmol)。将其缓慢温热至-50℃并搅拌30min,然后冷却至-78℃并添加1,5-二溴丁烷(1.2,35.7g,165mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。通过薄层色谱(TLC)监测反应进程。如通过TLC监测反应完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩至干,得到螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮3(1.3,16g,粗品)。该化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:188.0[M+H]+。

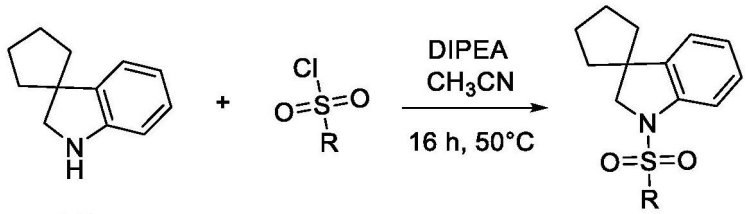
[0625] 步骤2:螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉4的合成程序:

[0626] 向在0℃冷却的螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮3(1.3,16g,85.5mmol)在THF(200mL)中的溶液中滴加LiAlH4(1.0M THF溶液,111mL,111.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h并在80℃回流2小时,然后将其冷却至室温并用饱和Na_2SO_4水溶液淬灭。将所得浆液通过硅藻土垫过滤,将滤液用乙酸乙酯洗涤并减压蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化以得到呈微黄色粉末状的螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉4(1.3,10g,71%)。LCMS:174.10[M+H]+。

[0627] 某些化合物的一般合成

[0628] 方法1

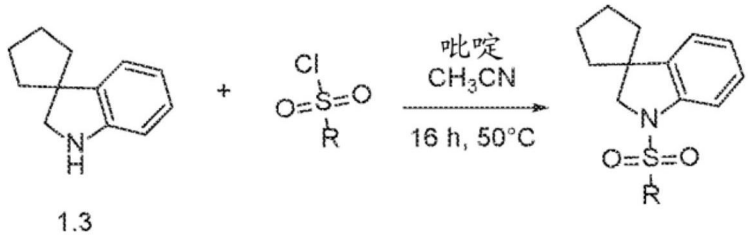
[0629] 在一些实施方案中,本文所述的化合物根据以下方案制备:

[0630] 

[0631] 将在无水乙腈(0.7mL)中的螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉](1.3,1当量)和二异丙基乙胺(1.5当量)置于小瓶中并添加磺酰氯(1.1当量)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发混合物。将残余物溶于DMSO中,过滤,并将溶液进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇(乙腈))。

[0632] 方法2

[0633] 在一些实施方案中,本文所述的化合物根据以下方案制备:

[0634] 

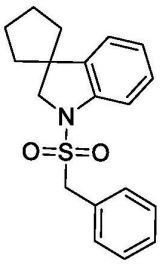
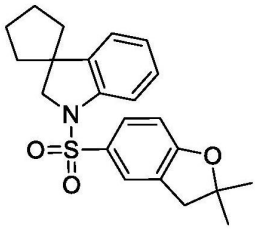
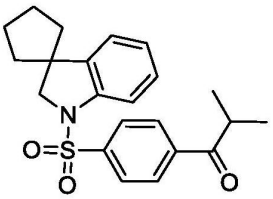
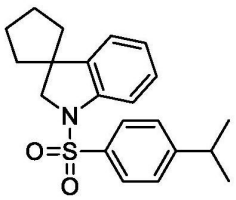
[0635] 在室温下向螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉1.3(100mg,0.57mmol,1当量)在乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(0.09mL,1.1mmol,2当量)并搅拌5min,添加磺酰氯(1当量)并将

反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。反应完成后，将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物。

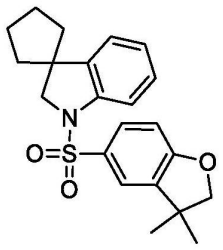
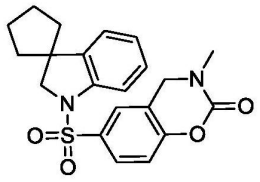
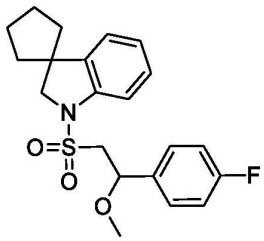
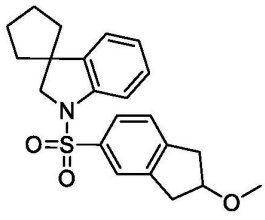
[0636] 实施例1-根据方法1制备的化合物

[0637] 根据方法1制备以下化合物。本领域技术人员将理解，使用与用于制备方法1的那些类似的标准化学操作和程序，哪些具有变量R的某些值的磺酰氯化合物将在一般方案中用于制备以下提供的化合物。

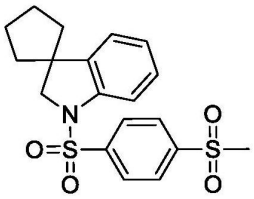
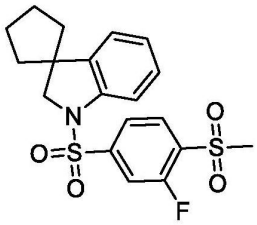
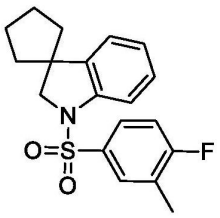
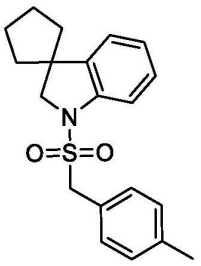
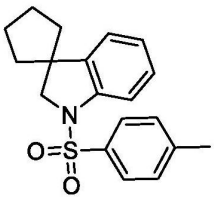
[0638]

化合物编号	结构	分析数据
I-1		**产量:** 19.6 mg，12.3 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.28 (ddt, *J* = 15.5, 7.8, 2.8 Hz, 5H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 6.98 (dq, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.87 – 1.68 (m, 6H), 1.68 – 1.48 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 98.07%; **$C_{19}H_{21}NO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 327.44; **实验值**: 327.2 $[M+H]^+$。
I-2		**产量:** 57.0 mg，31.4 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.86 – 1.52 (m, 8H), 1.44 (s, 6H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{22}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值**: 383.51; **实验值**: 384.2 $[M+H]^+$。
I-3		**产量:** 78.2 mg，45.2 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.2, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.68 (ddq, *J* = 9.8, 6.1, 2.9 Hz, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.53 (dddd, *J* = 12.1, 7.5, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 2H), 1.03 (dd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 6H); **HPLC 纯度**: 97.60%; **$C_{22}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 383.51; **实验值**: 383.51 $[M+H]^+$。
I-4		**产量:** 83.8 mg，48.8 %; **外观:** 灰色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)** δ 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.04 (dt, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.94 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{25}NO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 355.50; **实验值**: 356.2 $[M+H]^+$。

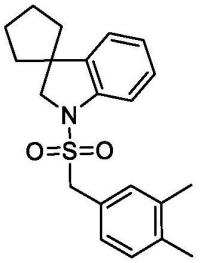
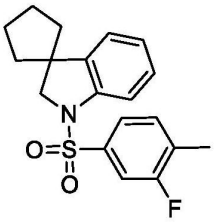
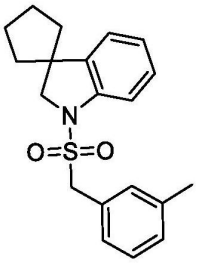
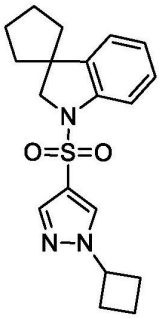
[0639]

化合物编号	结构	分析数据
I-5		**产量:** 28.4 mg，17.6 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.18 (ddt, *J* = 8.4, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 1.67 (ddq, *J* = 9.9, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{22}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 383.51; **实验值**: 384.4 $[M+H]^+$。
I-6		**产量:** 62.8 mg，36.1 %; **外观:** 粉红色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.91 – 1.51 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{22}N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 398.48; **实验值**: 399.2 $[M+H]^+$。
I-7		**产量:** 48.9 mg，27.4 %; **外观:** 粉红色油; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 3H), 6.98 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 14.8, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.00 – 1.54 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{24}FNO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 389.49; **实验值**: 389.49 $[M+H]^+$。
I-8		**产量:** 14.4 mg，9.25 %; **外观:** 黄色油; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (tt, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 3H) , 3.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 1.69 (tt, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 2H), 1.66 – 1.60 (m, 2H), 1.57 (dd, *J* = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 1.51 (dq, *J* = 14.0, 8.4, 7.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{22}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 383.51; **实验值**: 384.2 $[M+H]^+$。

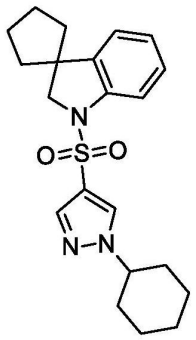
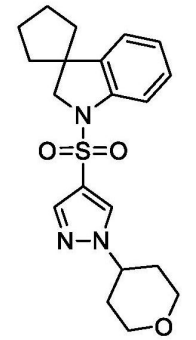
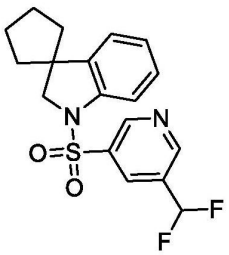
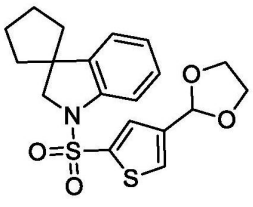
[0640]

化合物编号	结构	分析数据
I-9		**产量:** 45.8 mg，25.4 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.09 (s, 4H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.69 (dq, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.57 (dt, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{21}NO_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 391.50; **实验值**: 392.2 $[M+H]^+$。
I-10		**产量:** 6.7 mg，4.15 %; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.72 (p, *J* = 5.2, 4.3 Hz, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.56 (dq, *J* = 13.4, 5.3 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{20}FNO_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 409.49; **实验值**: 406.0 $[M-3H]^-$。
I-11		**产量:** 64.9 mg，36.6 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.74 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (q, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.92 – 1.45 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{20}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 345.43; **实验值**: 347.0 $[M+2H]^+$。
I-12		**产量:** 29.5 mg，16.6 %; **外观:** 粉红色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)** δ 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.76 (s, 4H), 1.73 – 1.46 (m, 4H); **HPLC 纯度**: 98.75%; **$C_{20}H_{23}NO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 341.47; **实验值**: 341.47 $[M+H]^+$。
I-13		**产量:** 3.2 mg，1.75 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (q, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.55 (dt, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 1.51 –

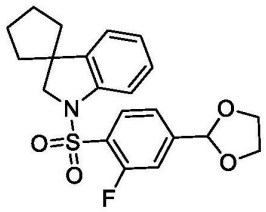
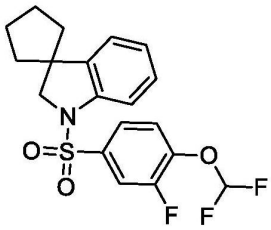
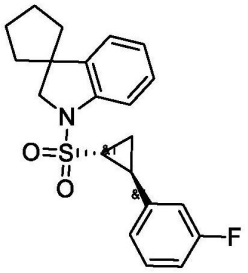
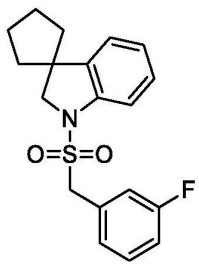
[0641]

化合物编号	结构	分析数据
		1.40 (m, 2H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{19}H_{21}NO_2S$ 的 LCMS 计算值：**327.44；**实验值**：328.2 $[M+H]^+$。
I-14		**产量：**21.0 mg，11.7 %；**外观：**粉红色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.20 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dddd, *J* = 8.5, 5.7, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.84 – 1.56 (m, 8H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{21}H_{25}NO_2S$ 的 LCMS 计算值：**355.50；**实验值**：355.50 $[M-H]^-$。
I-15		**产量：**21.2 mg，11.9 %；**外观：**棕色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.70 (dtt, *J* = 11.3, 8.2, 4.9 Hz, 2H), 1.64 (dt, *J* = 12.4, 8.0 Hz, 2H), 1.57 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)；**HPLC 纯度**：98.74%；**$C_{19}H_{20}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值：**345.43；**实验值**：345.43 $[M+H]^+$。
I-16		**产量：**21.4 mg，13.6 %；**外观：**米黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.21 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.83 – 1.57 (m, 8H)；**HPLC 纯度**：95.85%；**$C_{20}H_{23}NO_2S$ 的 LCMS 计算值：**341.47；**实验值**：341.47 $[M+H]^+$。
I-17		**产量：**48.7 mg，27.0 %；**外观：**米黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.52 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.36 (pd, *J* = 10.4, 9.8, 2.0 Hz, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 1.81 – 1.43 (m, 10H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{19}H_{23}N_3O_2S$ 的 LCMS 计算值：**357.47；**实验值**：358.2 $[M+H]^+$。

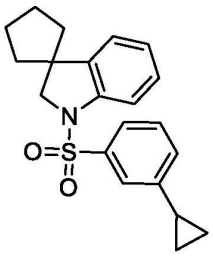
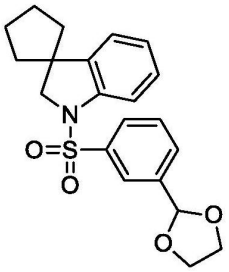
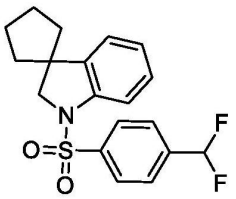
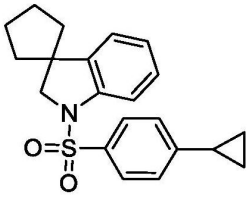
[0642]

化合物编号	结构	分析数据
I-18		**产量:** 76.8 mg，42.8 %; **外观:** 棕色油; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.98 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 16.4 Hz, 5H), 1.77 – 1.54 (m, 8H), 1.39 (q, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.23 (q, *J* = 12.7, 12.2 Hz, 1H); **HPLC 纯度**: 97.87%; **$C_{21}H_{27}N_3O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 385.53; **实验值**: 386.2 $[M+H]^+$。
I-19		**产量:** 73.5 mg，42.0 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.37 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 15.5, 10.0, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (dt, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43 (td, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 2H), 1.95 (td, *J* = 9.7, 8.8, 3.7 Hz, 4H), 1.88 – 1.53 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{20}H_{25}N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 387.50; **实验值**: 388.2 $[M+H]^+$。
I-20		**产量:** 94.4 mg，54.9 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 9.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.04 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.69 (ddt, *J* = 9.3, 6.4, 3.7 Hz, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.54 (tdd, *J* = 12.4, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{18}H_{18}F_2N_2O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 364.41; **实验值**: 365.2 $[M+H]^+$。
I-21		**产量:** 60.8 mg，40.8 %; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.14 – 3.83 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.01 – 1.44 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 96.10%; **$C_{19}H_{21}NO_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 391.50; **实验值**: 390.3 $[M+H]^+$。

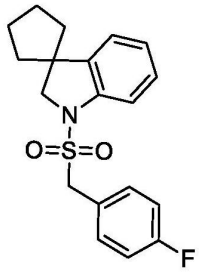
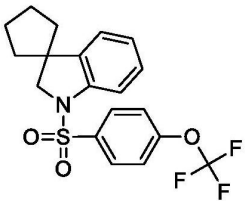
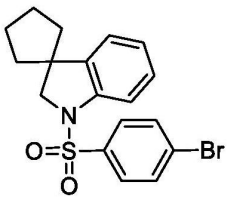
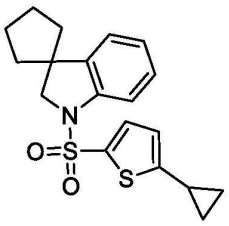
[0643]

化合物编号	结构	分析数据
I-22		**产量:** 49.0 mg，31.8 %; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.72 (h, *J* = 4.7, 3.7 Hz, 2H), 1.64 (tq, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 4H), 1.58 (dt, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{22}FNO_4S$ 的 LCMS 计算值:** 403.47; **实验值**: 404.2 $[M+H]^+$。
I-23		**产量:** 14.2 mg，9.4 %; **外观:** 米黄色油; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.94 – 1.45 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 98.15%; **$C_{19}H_{18}F_3NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 397.41; **实验值**: 399.0 $[M+2H]^+$。
I-24		**产量:** 18.2 mg，12.2 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.17 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dt, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.18 (dt, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 9.9, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 5H), 1.65 (ddt, *J* = 17.7, 9.6, 5.8 Hz, 4H), 1.55 (dt, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{22}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 371.47; **实验值**: 372.2 $[M+H]^+$。
I-25		**产量:** 13.4 mg，9.0 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.37 (td, *J* = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 8.0, 5.2, 3.1 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 1.94 – 1.52 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 96.60%; **$C_{19}H_{20}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 345.43; **实验值**: 344.2 $[M-H]^-$。

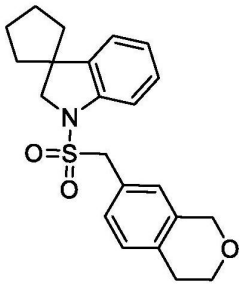
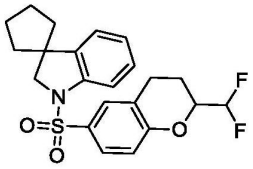
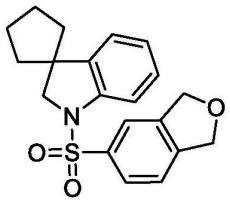
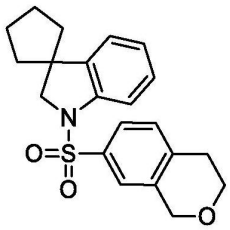
[0644]

化合物编号	结构	分析数据
I-26		**产量:** 99.5 mg，63.3 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.52 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.36 (dp, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.20 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 1.96 (tt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.66 (dp, *J* = 9.3, 3.4, 2.9 Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.01 – 0.87 (m, 2H), 0.55 (qd, *J* = 5.3, 4.6, 1.4 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 99.00%; **$C_{21}H_{23}NO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 353.48; **实验值**: 354.2 $[M+H]^+$。
I-27		**产量:** 95.1 mg，60.8 %; **外观:** 浅棕色油; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.80 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{23}NO_4S$ 的 LCMS 计算值:** 385.48; **实验值**: 386.2 $[M+H]^+$。
I-28		**产量:** 89.8 mg，58.1 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 – 6.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.82 – 1.51 (m, 6H), 1.51 – 1.33 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{19}F_2NO_2S$ 的 LCMS** 计算值: 363.42; **实验值**: 363.42 $[M+H]^+$。
I-29		**产量:** 25.3 mg，16.9 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.09 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.59 (m, 6H), 1.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 0.81 – 0.60 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{23}NO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 353.48; **实验值**: 354.1 $[M+H]^+$。

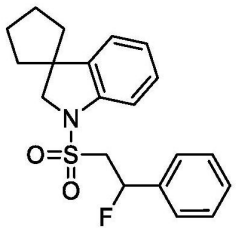
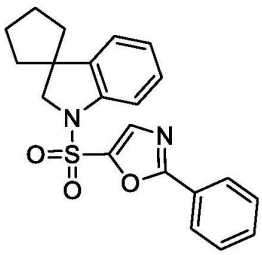
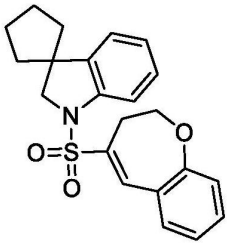
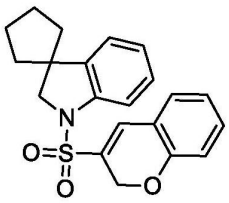
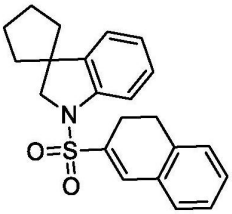
[0645]

化合物编号	结构	分析数据
I-30		**产量:** 43.0 mg，28.0 %; **外观:** 粉红色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.92 – 1.54 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{20}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 345.43; **实验值**: 345.43 $[M+H]^+$。
I-31		**产量:** 68.6 mg，44.6 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.67 (ddt, *J* = 12.3, 6.0, 3.5 Hz, 2H), 1.61 (qd, *J* = 8.3, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 1.54 (dtd, *J* = 12.3, 7.7, 6.8, 2.9 Hz, 2H), 1.42 (ddd, *J* = 11.6, 6.0, 2.3 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{18}F_3NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 397.41; **实验值**: 397.41 $[M-H]^-$。
I-32		**产量:** 24.3 mg，16.4 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.69 (dp, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.56 (dddd, *J* = 14.2, 8.0, 5.8, 3.4 Hz, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{18}H_{18}BrNO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 392.31; **实验值**: 392.0 $[M-H]^-$。
I-33		**产量:** 47.1 mg，30.3 %; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.47 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.10 (tt, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.53 (m, 8H), 1.20 – 0.94 (m, 2H), 0.88 – 0.63 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{21}NO_2S_2$ 的 LCMS 计算值:** 359.50; **实验值**: 360.0 $[M+H]^+$。

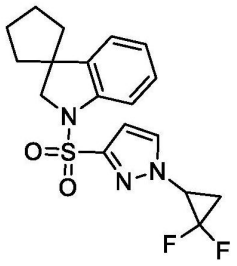
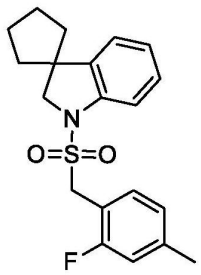
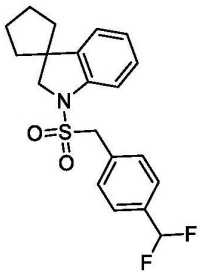
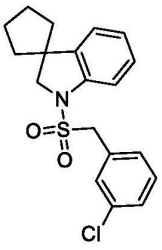
[0646]

化合物编号	结构	分析数据
I-34		**产量:** 9.8 mg，6.4 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 4H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.84 – 1.53 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{22}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 383.51; **实验值**: 383.51 $[M+H]^+$。
I-35		**产量:** 51.4 mg，33.1 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (tt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 54.5, 3.4 Hz, 1H), 4.44 (dt, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 3H), 1.63 (ddt, *J* = 12.3, 8.3, 4.5 Hz, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 98.77%; **$C_{22}H_{23}F_2NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 419.49; **实验值**: 420.0 $[M+H]^+$。
I-36		**产量:** 17.2 mg，11.6 %; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 4H), 3.68 (s, 2H), 1.70 (qd, *J* = 8.5, 7.4, 3.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.58 (ddd, *J* = 15.3, 8.5, 4.6 Hz, 2H), 1.51 (ddd, *J* = 11.7, 6.1, 2.7 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{20}H_{21}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 355.45; **实验值**: 356.1 $[M+H]^+$。
I-37		**产量:** 17.3 mg，11.4 %; **外观:** 棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.58 (ddd, *J* = 14.4, 8.5, 4.3 Hz, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{23}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 369.48; **实验值**: 369.4 $[M-H]^-$。

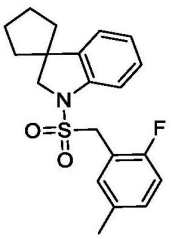
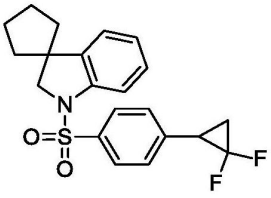
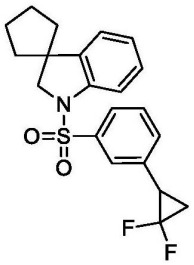
[0647]

化合物编号	结构	分析数据
I-38		**产量:** 17.0 mg，10.9 %; **外观:** 粉红色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.60 (dd, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 4H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.83 (d, *J* = 16.5 Hz, 8H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{20}H_{22}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值:** 359.46; **实验值**：359.46 $[M-H]^-$。
I-39		**产量:** 26.3 mg，17.6 %; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.84 – 1.51 (m, 8H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{20}N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 380.46; **实验值**：381.2 $[M+H]^+$。
I-40		**产量:** 18.7 mg，15.2 %; **外观:** 棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 32.2 Hz, 8H); **HPLC 纯度**：100%; **$C_{22}H_{23}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 381.49; **实验值**：382.2 $[M+H]^+$。
I-41		**产量:** 14.0 mg，9.4 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (tt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 1.91 – 1.48 (m, 8H); **HPLC 纯度**：100%; **$C_{21}H_{21}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 367.46; **实验值**：368.2 $[M+H]^+$。
I-42		**产量:** 29.0 mg，19.4 %; **外观:** 米黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.74 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 1.81 – 1.58 (m, 8H); **HPLC 纯度**：100%;

[0648]

化合物编号	结构	分析数据
		$C_{22}H_{23}NO_2S$ 的 LCMS 计算值： 365.49；**实验值**：366.1 $[M+H]^+$。
I-43		**产量：** 89.9 mg，59.7 %；**外观：** 黄色油；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.56 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.22 (dt, *J* = 17.5, 10.3 Hz, 1H), 1.95 – 1.45 (m, 8H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{18}H_{19}F_2N_3O_2S$ 的 LCMS 计算值：** 379.43；**实验值**：380.2 $[M+H]^+$。
I-44		**产量：** 31.9 mg，20.9 %；**外观：** 粉红色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.75 (qd, *J* = 7.1, 4.3, 3.2 Hz, 6H), 1.70 – 1.57 (m, 2H)；**HPLC 纯度**: 100%; **$C_{20}H_{22}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值：** 359.46；**实验值**：359.46 $[M-H]^-$。
I-45		**产量：** 21.5 mg，14.1 %；**外观：** 米黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.87 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.74 (ddd, *J* = 17.8, 7.4, 4.0 Hz, 6H), 1.69 – 1.54 (m, 2H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{20}H_{21}F_2NO_2S$ 的 LCMS 计算值：** 377.45；**实验值**：376.2 $[M-H]^-$。
I-46		**产量：** 15.5 mg，10.4 %；**外观：** 米黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.37 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 6H), 1.65 (dd, *J* = 10.1, 6.5 Hz, 2H)；**HPLC 纯度**: 100%; **$C_{19}H_{20}ClNO_2S$ 的 LCMS 计算值：** 361.88；**实验值**：361.88 $[M-H]^-$。

[0649]

化合物编号	结构	分析数据
I-47		**产量：** 25.5 mg，16.4 %；**外观：** 黄色油；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.12 (s, 3H), 7.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.93 (dt, *J* = 16.9, 7.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 35.8 Hz, 8H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{20}H_{22}FNO_2S$ 的 LCMS 计算值：** 359.46；**实验值**：359.46 $[M-H]^-$。
I-48		**产量：** 36.3 mg，24.3 %；**外观：** 米黄色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.82 – 7.62 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.94 (dd, *J* = 12.3, 8.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.57 (m, 6H), 1.58 – 1.44 (m, 2H)；**HPLC 纯度**：100%；**$C_{21}H_{21}F_2NO_2S$ 的 LCMS 计算值：** 389.46；**实验值**：390.2 $[M+H]^+$。
I-49		**产量：** 63.6 mg，42.4 %；**外观：** 灰色固体；**^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 7.45 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.95 (dd, *J* = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.74 (tdd, *J* = 13.5, 7.2, 3.2 Hz, 3H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.58 (dq, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 1.46 (td, *J* = 12.5, 11.4, 6.0 Hz, 2H)；**HPLC 纯度**：95.83%；**$C_{21}H_{21}F_2NO_2S$ 的 LCMS 计算值：** 389.46；**实验值**：390.2 $[M+H]^+$。

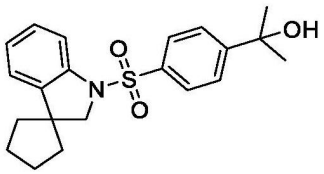
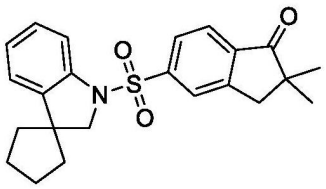
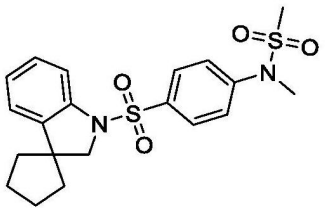
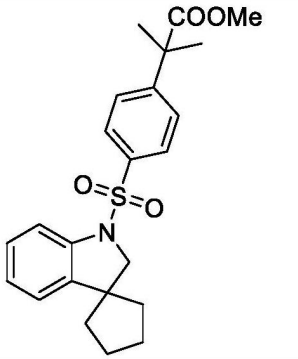
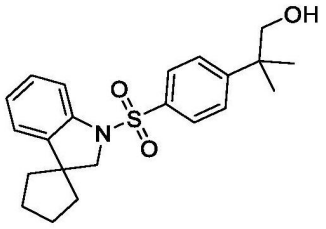
[0650] 实施例2-根据方法2制备的化合物

[0651] 根据方法2制备以下化合物。本领域技术人员将理解，使用与用于制备方法2的那些类似的标准化学操作和程序，哪些具有变量R的某些值的磺酰氯化合物将在一般方案中用于制备以下提供的化合物。

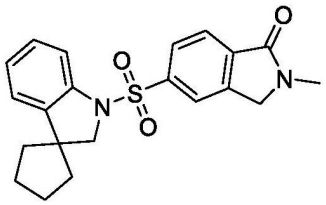
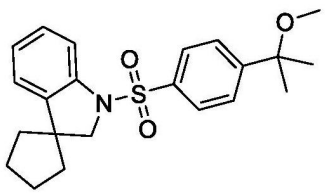
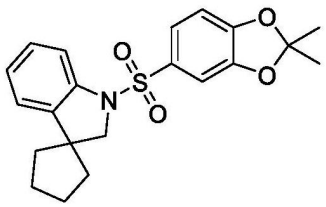
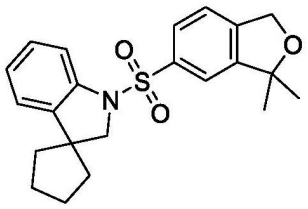
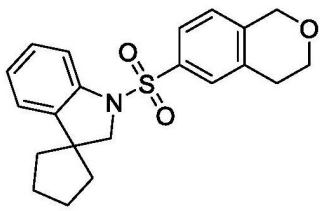
[0652]

化合物编号	结构	分析数据

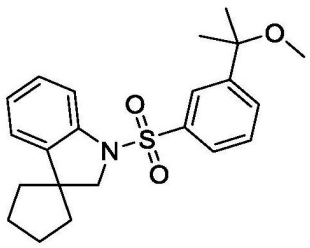
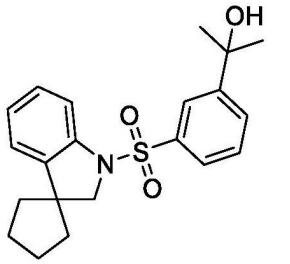
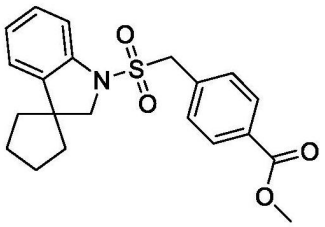
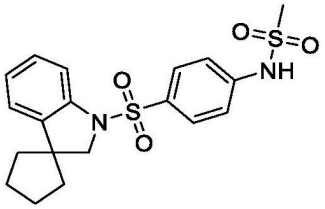
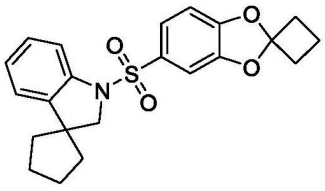
[0653]

化合物编号	结构	分析数据
I-50		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.36 (s, 6H) 1.42 - 1.75 (m, 8H) 3.67 (s, 2 H) 5.19 (br s, 1 H) 6.98-7.02 (m, 1 H) 7.12-7.20 (m, 2 H) 7.45 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J*=6.36 Hz, 2 H); **HPLC 纯度:** 99.81%; **$C_{21}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 371.16; 实验值: 372.0 $[M+H]^+$。
I-51		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.11 (s, 6 H) 1.43 - 1.76 (m, 8H) 3.06 (s, 2 H) 3.77 (s, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.23 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H); **HPLC 纯度:** 99.63%; **$C_{23}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 395.16; 实验值: 396.0 $[M+H]^+$。
I-52		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.42 - 1.51 (m, 2 H) 1.53 - 1.76 (m, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.48 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 7.83 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H); **HPLC 纯度:** 99.85%; **$C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 420.12; 实验值: 421.0 $[M+H]^+$。
I-53		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.48 (s, 6 H) 1.51 - 1.79 (m, 8H) 3.56 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.16 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 3 H) 7.78 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H); **HPLC 纯度:** 99.67%; **$C_{23}H_{27}NO_4S$ 的 LCMS 计算值:** 413.17; 实验值: 414.01 $[M+H]^+$。
I-54		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.18 (s, 6 H) 1.45 - 1.76 (m, 8H) 3.40 (d, *J*=4.89 Hz, 2 H) 3.68 (s, 2 H) 4.73 (t, *J*=5.38 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.74 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H); **HPLC 纯度:** 99.81%; **$C_{22}H_{27}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 385.17; 实验值: 385.9 $[M]^+$。

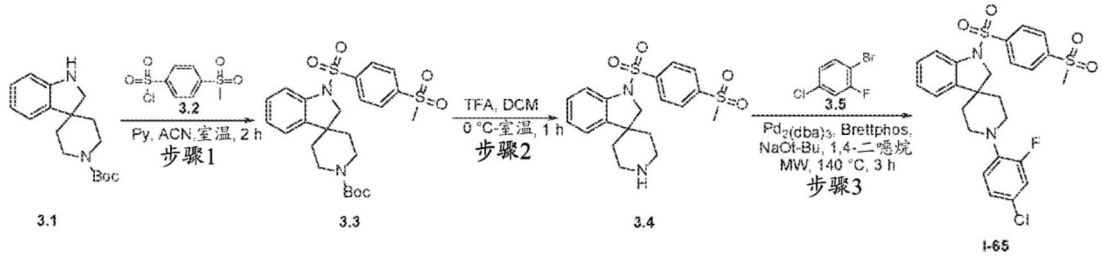
[0654]

化合物编号	结构	分析数据
I-55		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.41 - 1.74 (m, 8 H) 3.05 (s, 3 H) 3.74 (s, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 7.16 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 7.90 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H); **HPLC 纯度:** 99.33%; **$C_{21}H_{22}N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 382.14; 实验值: 383.30 $[M+H]^+$。
I-56		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.40 (s, 6 H) 1.48 - 1.74 (m, 8H) 2.94 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.16 (d, *J*=6.85 Hz, 1 H) 7.22 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.78 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H); **HPLC 纯度:** 96.89%; **$C_{22}H_{27}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 385.17; 实验值: 385.9 $[M]^+$。
I-57		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.50-1.54 (m, 2 H) 1.57-1.62 (m, 2 H) 1.64 (s, 6H) 1.66 - 1.76 (m, 4H) 3.68 (s, 2 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 7.16 - 7.24 (m, 3 H) 7.36 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H); **HPLC 纯度:** 99.81%; **$C_{21}H_{23}NO_4S$ 的 LCMS 计算值:** 385.13; 实验值: 386.04 $[M+H]^+$。
I-58		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.34-1.36 (m, 1 H) 1.38 (s, 6 H) 1.49-1.55 (m, 3H) 1.60 - 1.74 (m, 4 H) 3.74 (s, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 7.14 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H); **HPLC 纯度:** 97.01%; **$C_{22}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 383.16; 实验值: 383.95 $[M]^+$。
I-59		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.47 - 1.80 (m, 8H) 2.78 - 2.88 (m, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 3.84 (t, *J*=5.62 Hz, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 7.13 - 7.24 (m, 3 H) 7.45 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H); **HPLC 纯度:** 99.33%; **$C_{21}H_{23}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 369.14; 实验值: 369.95 $[M+H]^+$。

[0655]

化合物编号	结构	分析数据
I-60		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.25 - 1.31 (m, 2 H) 1.34 (s, 6H) 1.44 - 1.51 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 4 H) 2.81 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.14 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 2 H) 7.64 - 7.72 (m, 3 H); **HPLC 纯度:** 98.50%; **$C_{22}H_{23}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 385.17; 实验值: 386.05 $[M+H]^+$。
I-61		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.33 (s, 6 H) 1.34-1.37 (m, 1 H) 1.45 - 1.56 (m, 3H) 1.57 - 1.73 (m, 4 H) 3.69 (s, 2 H) 5.27 (s, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 7.14 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.22 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H); **HPLC 纯度:** 99.85%; **$C_{21}H_{25}NO_3S$ 的 LCMS 计算值:** 371.16; 实验值: 371.87 $[M]^+$。
I-62		**^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 1.65 - 1.74 (m, 4 H) 1.76 - 1.87 (m, 4 H) 3.53 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.43 (s, 2 H) 7.03 - 7.08 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 7.31 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 7.99 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H); **HPLC 纯度:** 99.75%; **$C_{21}H_{23}NO_4S$ 的 LCMS 计算值:** 385.13; 实验值: 403.31 $[M+18]^+$。
I-63		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.43 - 1.82 (m, 8 H) 3.09 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H) 6.97 - 7.08 (m, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.45 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 10.44 (br s, 1 H); **HPLC 纯度:** 99.80%; **$C_{19}H_{22}N_2O_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 406.10; 实验值: 407.0 $[M+H]^+$。
I-64		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 1.48 - 1.85 (m, 10H) 2.56-2.60 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 6.98 - 7.08 (m, 2 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.40 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H); **HPLC 纯度:** 98.95%; **$C_{22}H_{23}NO_4S$ 的 LCMS 计算值:** 397.13; 实验值: 398.25 $[M+H]^+$。

[0656] 实施例3-1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶](I-65)的合成

[0657] 

[0658] 步骤1:1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯3.3的合成程序:

[0659] 在室温下向螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯3.1(1g,3.46mmol,1当量)和4-(甲基磺酰基)苯磺酰氯3.2(971mg,3.81mmol,1.1当量)在乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(0.83mL,10.4mmol,3当量)并将反应混合物搅拌2h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中并用水洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗产物,得到1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯3.3(850mg,50%)。LCMS:507.15$[M+H]^+$。

[0660] 步骤2:1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]3.4的合成程序:

[0661] 在0℃下,向1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯3.3(850mg,1.67mmol,1当量)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(5mL)。将反应混合物温热至室温并搅拌1h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于饱和$NaHCO_3$水溶液并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]3.4(600mg,粗品)。该化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:407.10$[M+H]^+$。

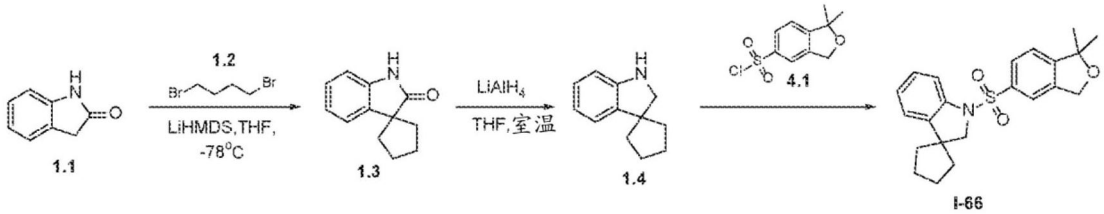
[0662] 步骤3:1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]的合成程序

[0663] 向微波管中装入1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]3.4(300mg,0.74mmol,1当量)、1-溴-4-氯-2-氟苯3.5(230mg,1.1mmol,1.5当量)和叔丁醇钠(141mg,1.47mmol,2当量)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液。将管用隔膜密封并将反应混合物用氩气吹扫10min。在氩气气氛下将三(二苄叉丙酮)二钯(0)(47mg,0.052mmol,0.07当量)和Brettphos(59mg,0.11mmol,0.15当量)添加到反应混合物中。然后将管用铝盖密封,并将反应混合物在微波反应器中在140℃照射3h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯洗涤硅藻土垫。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶柱色谱纯化,然后通过反相制备型HPLC纯化,得到1'-(4-氯-2-氟苯基)-1-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]I-65。

[0664] 产量:43mg,10.9%;外观:白色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(s,4H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.36-7.24(m,3H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.14-7.05(m,2H),3.97(s,2H),3.28(s,3H),3.20(d,J=12.0Hz,2H),2.80(t,J=11.6Hz,2H),1.86(t,J=11.2Hz,2H),1.25(d,J=12.8Hz,2H);HPLC纯度:96.55%;$C_{25}H_{24}ClFN_2O_4S_2$的LCMS计算值:534.09;实验值:535.20$[M+H]^+$。

[0665] 实施例4(1)-1'-((1,1-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)磺酰基)螺[环戊烷

1-,3′-吲哚啉](I-66)的合成。

[0666] 

[0667] 步骤1:螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮1.3的合成程序:

[0668] 向冷却至-78℃的吲哚啉-2-酮1.1(20g,150mmol)在THF(200mL)中的溶液中滴加LiHMDS(1.0M THF溶液,300mL,300mmol)。将其缓慢温热至-50℃并搅拌30min,然后冷却至-78℃并添加1,5-二溴丁烷1.2(35.7g,165mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。通过TLC监测反应进程。如通过TLC监测反应完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩至干,得到螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮1.3(16g,粗品)。该化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:188.0$[M+H]^+$。

[0669] 步骤2:螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉1.4的合成程序:

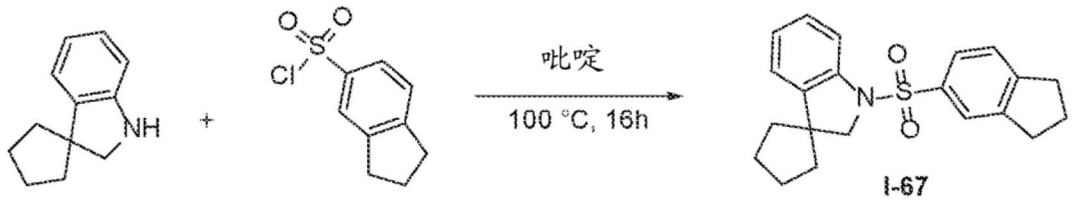
[0670] 向在0℃下冷却的螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮1.3(16g,85.5mmol)在THF(200mL)中的溶液中滴加LiAlH4(1.0M THF溶液,111mL,111.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h并在80℃回流2h,然后将其冷却至室温并用饱和Na_2SO_4水溶液小心淬灭。将所得浆液通过硅藻土垫过滤,将滤液用乙酸乙酯洗涤并减压蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化以得到呈微黄色粉末状的螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉1.4(10g,71%)。LCMS:174.10$[M+H]^+$。

[0671] 步骤3:1'-((1,1-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)磺酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]的合成程序:

[0672] 在室温下向螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉1.4(100mg,0.57mmol,1当量)在乙腈(10mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(0.09mL,1.1mmol,2当量)并搅拌5min,添加1,1-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-磺酰氯4.1(142mg,0.57mmol,1当量)并将反应混合物在室温搅拌2h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,得到1'-((1,1-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)磺酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]I-66。

[0673] 产量:25mg,11%;外观:灰白色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.38(s,6H)1.45-1.76(m,8H)3.71(s,2H)4.96(s,2H)7.03(d,J=7.34Hz,1H)7.15-7.24(m,2H)7.46(d,J=8.31Hz,2H)7.73(d,J=7.83Hz,1H)7.78(s,1H);HPLC纯度:99.59%;$C_{22}H_{25}NO_3S$的LCMS计算值:383.16;实验值:384.05$[M+H]^+$。

[0674] 实施例4(2)-1'-((2,3-二氢-1H-茚-5-基)磺酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉](I-67)的合成

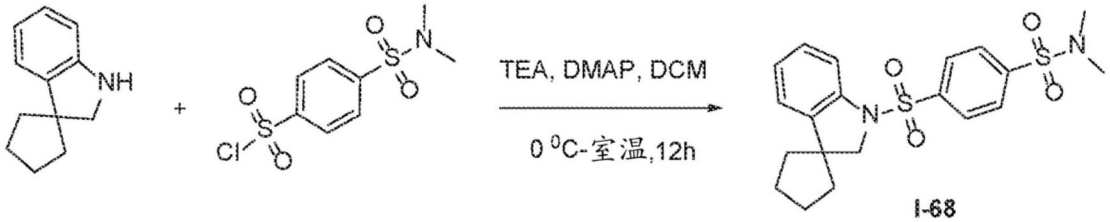
[0675] 

[0676] 将磺酰氯(1.1当量)添加到含有在无水吡啶(1mL)中的苯胺(1当量)的小瓶中。将

反应混合物在100℃下在搅拌下加热16小时。冷却至室温后，蒸发混合物。将残余物溶于DMSO(2mL)中，过滤除去不溶性杂质(如果有的话)。将所得滤液进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇(乙腈))。

[0677] 产量:25.2mg,16.8%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.65(s,1H),7.56(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),7.42(d,J=8.1Hz,1H),7.36(d,J=7.9Hz,1H),7.21-7.14(m,1H),7.12(d,J=7.5Hz,1H),7.01-6.93(m,1H),3.65(s,2H),2.85(t,J=7.5Hz,4H),1.97(p,J=7.5Hz,2H),1.75-1.67(m,2H),1.64(dt,J=8.9,6.4Hz,2H),1.57(dt,J=14.3,7.0Hz,2H),1.53-1.44(m,2H);HPLC纯度:100%;$C_{21}H_{23}NO_2S$的LCMS计算值:353.48;实验值:354.2[M+H]$^+$。

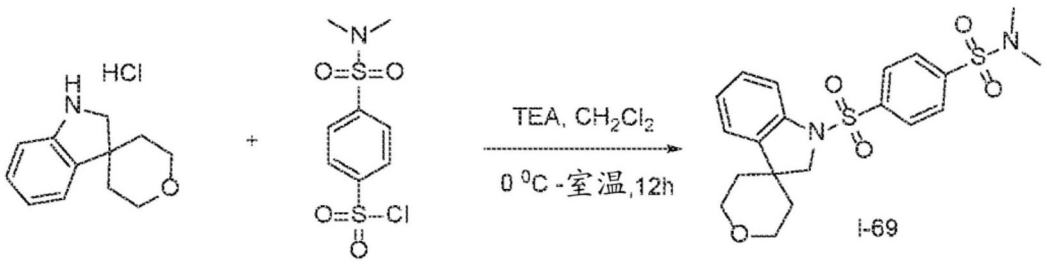
[0678] 实施例5-4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-68)的合成

[0679] 

I-68

[0680] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.429g,1.51mmol)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚](0.25g,1.44mmol)和三乙胺(0.29g,2.86mmol)在DCM(10mL)中的冰冷却溶液中。之后，添加DMAP(0.08g,0.654mmol)并将反应混合物温热至室温并搅拌直至完成(过夜，NMR控制)。将反应混合物用水(10mL)稀释后，分离有机层，经$MgSO_4$干燥，并真空浓缩。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈)，得到4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺，I-68。产量:341.3mg,53.5%;外观:白色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=8.6Hz,2H),7.97-7.88(m,2H),7.51(d,J=8.1Hz,1H),7.33-7.21(m,1H),7.18(d,J=7.5Hz,1H),7.07(t,J=7.4Hz,1H),3.75(s,2H),2.58(s,6H),1.67(d,J=7.9Hz,2H),1.60(dd,J=10.0,6.0Hz,2H),1.51(p,J=6.2Hz,2H),1.35(dd,J=11.7,6.3Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$的LCMS计算值:420.54;实验值:421.2[M+H]$^+$。

[0681] 实施例6-4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-氧杂]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-69)的合成

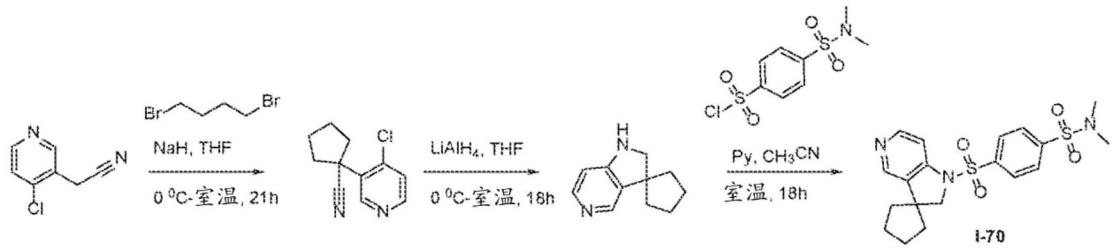
[0682] 

I-69

[0683] 在0℃下将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.125g,0.44mmol)添加至1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-噁烷]盐酸盐(0.1g,0.44mmol)和二异丙基乙胺(0.142g,1.1mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌12h并倒入水(5mL)中。分离有机层，用10%$NaHSO_4$水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)、盐水(5mL)洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并

减压蒸发。将粗残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC-乙腈,TFA),得到4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-氧杂]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺,I-69。产量:110.1mg,53.8%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=8.0Hz,2H),7.91(d,J=8.1Hz,2H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.34-7.19(m,2H),7.08(t,J=7.5Hz,1H),3.97(s,2H),3.79-3.62(m,2H),3.41(t,J=12.2Hz,2H),2.58(s,6H),1.71(dt,J=14.2,7.0Hz,2H),0.97(d,J=13.3Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{20}H_{24}N_2O_5S_2$的LCMS计算值:436.54;实验值:437.0[M+H]$^+$。

[0684] 实施例7-4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-70)的合成

[0685] 

[0686] 步骤1.1-(4-氯吡啶-3-基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0687] 将2-(4-氯吡啶-3-基)乙腈(10g,65.5mmol)在室温下30min内添加到氢化钠(60%重量/重量;7.83g,196mmol)在无水THF(300mL)中的浆液中。将反应混合物搅拌3h并冷却至0℃。在15min内添加1,4-二溴丁烷(14.1g,65.5mmol)。然后使反应混合物升温至室温并搅拌18h。然后将其倒入水(300mL)中并用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将有机层用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈米色油状的1-(4-氯吡啶-3-基)环戊烷-1-甲腈(10.2g,49.3mmol,95%纯度,75.5%产率)。

[0688] 步骤2.1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]的合成

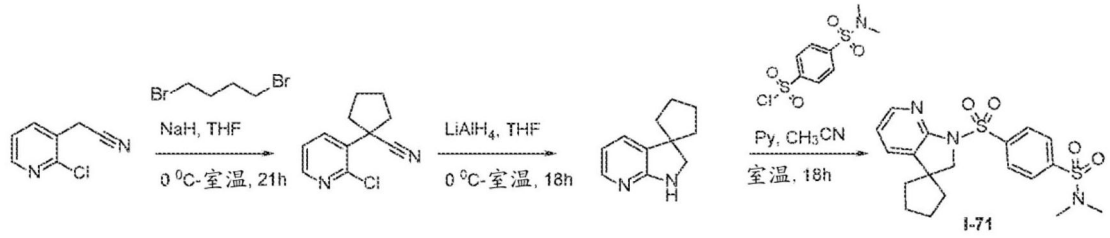
[0689] 将1-(4-氯吡啶-3-基)环戊烷-1-甲腈(2g,9.67mmol)在0℃下30min内添加至氢化铝锂(0.550g,14.5mmol)于无水THF(150mL)中的浆液中,且使反应混合物升温并在室温下搅拌18h。然后,将其冷却至0℃并用水(2mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL)稀释。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶](0.8g,4.59mmol,95%纯度,45.2%产率)。

[0690] 步骤3.4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

[0691] 将吡啶(0.271g,3.43mmol)和4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.649g,2.29mmol)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶](0.4g,2.29mmol)在乙腈(25mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h直至完成(TLC控制),并在减压下除去溶剂。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺,I-70。产量:85.9mg,8.45%;外观:米色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50-8.32(m,2H),8.14(d,J=8.0Hz,2H),7.96(d,J=8.2Hz,2H),7.44(d,J=5.5Hz,1H),3.81(s,2H),2.61(s,6H),1.70(d,J=32.7Hz,6H),1.55(s,2H);HPLC纯度:96.07%;$C_{19}H_{23}N_3O_4S_2$的LCMS计算值:421.53;实验值:422.0[M+H]$^+$。

[0692] 实施例8-4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺酰

基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-71)的合成

[0693] 

[0694] 步骤1.1-(2-氯吡啶-3-基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0695] 将2-(2-氯吡啶-3-基)乙腈(2g,13.1mmol)在室温下30min内添加到氢化钠(60%重量/重量;0.314g,13.1mmol)在无水THF(50mL)中的浆液中。将反应混合物搅拌3h并冷却至0℃。在15min内向其中添加1,4-二溴丁烷(2.82g,13.1mmol)。然后将反应混合物温热至室温并搅拌18h。然后将其倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到1-(2-氯吡啶-3-基)环戊烷-1-甲腈(2.69g,13mmol,95%纯度,94.4%产率)。

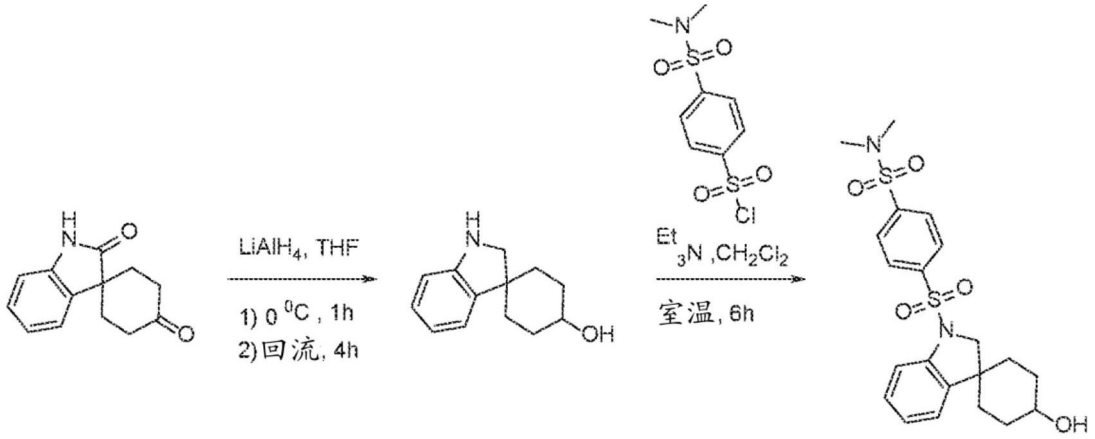
[0696] 步骤2.1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]的合成

[0697] 将1-(2-氯吡啶-3-基)环戊烷-1-甲腈(1g,4.83mmol)在0℃下30min内添加至氢化铝锂(0.201g,5.31mmol)于无水THF(30mL)中的浆液中,且使反应混合物升温并在室温下搅拌18h。然后,将其冷却至0℃并用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL)稀释。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶](0.5g,2.86mmol,85%纯度,50.5%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0698] 步骤3.4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

[0699] 将吡啶(2.26g,28.6mmol)和4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.89g,3.14mmol)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶](0.5g,2.86mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中。将溶液搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺,I-71。产量:100.0mg,7.98%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.34-8.16(m,2H),8.07(dt,J=5.2,1.7Hz,1H),7.94(dq,J=8.4,1.6Hz,2H),7.61(dt,J=7.5,1.7Hz,1H),7.00(tq,J=5.3,1.6Hz,1H),4.01-3.74(m,2H),2.63(q,J=1.6Hz,6H),1.76(d,J=12.8Hz,8H);HPLC纯度:100%;$C_{19}H_{23}N_3O_4S_2$的LCMS计算值:421.53;实验值:422.2[M+H]$^+$。

[0700] 实施例9-4-({4-羟基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-72)的合成

[0701] 

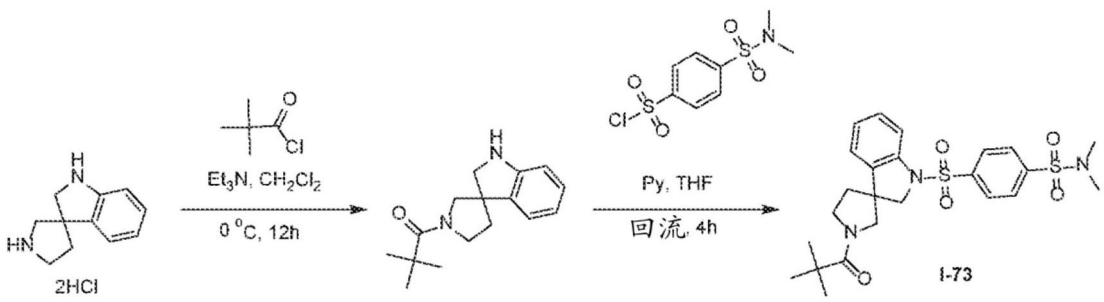
[0702] 步骤1.1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-4-醇的合成

[0703] 将1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-2',4-二酮(1g,4.64mmol)在无水THF(10mL)中的溶液在0℃下1小时内滴加到LiAlH4(0.44g,11.57mmol)在无水THF(15mL)中的溶液中。然后将反应混合物回流4小时,冷却至室温并用水(1.76mL)淬灭。将所得混合物过滤并将滤饼用DCM和MeOH的混合物(1/1(体积/体积),20mL)洗涤。真空浓缩滤液,得到1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-4-醇(0.6g,2.95mmol,90%纯度,57.2%产率)。

[0704] 步骤2.4-({4-羟基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

[0705] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.278g,0.983mmol)添加到1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-4-醇(0.2g,0.983mmol)和吡啶(0.621g,7.86mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,并将反应混合物搅拌6h。然后将其用水(5mL)稀释并用DCM(5mL x 2)萃取产物。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到4-({4-羟基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺,I-72。产量:65.3mg,14.16%;外观:白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.10-8.02(m,2H),7.91(dt,J=11.6,3.5Hz,2H),7.52(d,J=7.9Hz,1H),7.26(t,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=7.7Hz,1H),7.07(q,J=7.8Hz,1H),3.81(s,2H),3.47-3.33(m,1H),2.58(d,J=1.8Hz,6H),1.85-1.54(m,2H),1.46(d,J=14.0Hz,3H),1.31-0.48(m,3H);HPLC纯度:75.86%;$C_{21}H_{26}N_2O_5S_2$的LCMS计算值:450.57;实验值:451.2[M+H]$^+$。

[0706] 实施例10-4-{[1'-(2,2-二甲基丙酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-73)的合成:

[0707] 

[0708] 步骤1.1-{1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-基}-2,2-二甲基丙-1-酮的合成

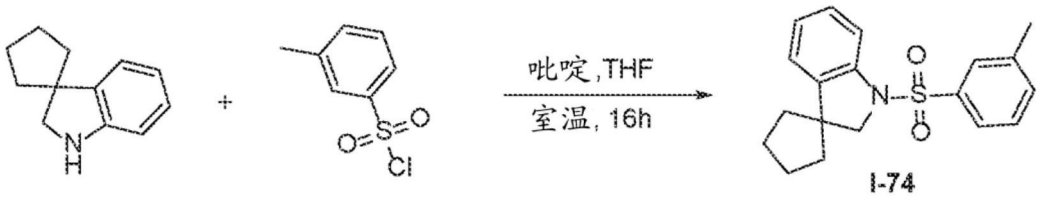
[0709] 将1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]二盐酸盐(0.5g,2.02mmol)和三乙胺(0.714g,

7.06mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,将混合物冷却至0℃并向其中滴加2,2-二甲基丙酰氯(0.243g,2.02mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后用水(5mL)、盐水(5mL)洗涤。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并将滤液减压蒸发,得到1-{1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-基}-2,2-二甲基丙-1-酮(0.6g,2.32mmol,79.55%纯度,91.5%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0710] 步骤2.4-{[1'-(2,2-二甲基丙酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

[0711] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.65g,2.29mmol)添加至粗制1-{1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-基}-2,2-二甲基丙-1-酮(0.6g,1.84mmol,79.55%纯度)和吡啶(0.25g,3.16mmol)于无水THF(20mL)中的混合物中。将反应混合物回流4h并减压蒸发。通过HPLC(去离子水/HPLC级甲醇)纯化粗物质,得到4-{[1'-(2,2-二甲基丙酰基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺,I-73。产量:25.0mg,2.54%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.11-7.97(m,2H),7.95-7.84(m,2H),7.53(d,J=8.2Hz,1H),7.33-7.26(m,1H),7.16(s,1H),7.08(td,J=7.6,1.0Hz,1H),3.90(q,J=11.3Hz,2H),3.34(s,4H),2.59(s,6H),1.71(d,J=66.5Hz,2H),1.06(s,9H);HPLC纯度:100%;$C_{24}H_{31}N_3O_5S_2$的LCMS计算值:505.65;实验值:506.2$[M+H]^+$。

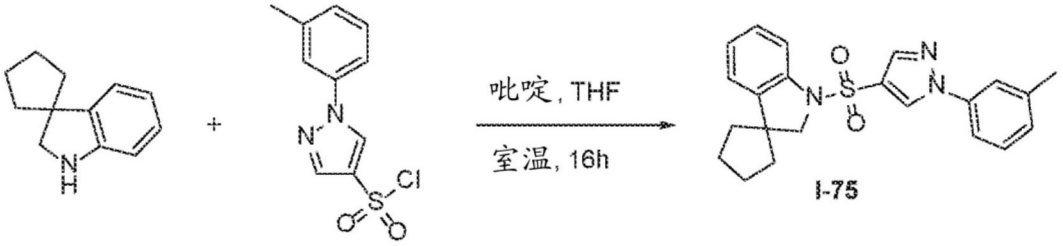
[0712] 实施例11-1'-(3-甲基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚](I-74)的合成

[0713] 

I-74

[0714] 将3-甲基苯-1-磺酰氯(0.5g,2.62mmol)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚](0.453g,2.62mmol)和吡啶(0.310g,3.93mmol)在无水THF(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇,氨),得到1'-(3-甲基苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚],I-74。产量:92.5mg,10.2%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.63(s,1H),7.56(d,J=7.8Hz,1H),7.43(dt,J=18.8,7.9Hz,3H),7.24-7.15(m,1H),7.13(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.01-6.94(m,1H),3.67(s,2H),2.31(s,3H),1.81-1.66(m,2H),1.62(dddd,J=19.2,14.6,9.9,5.3Hz,2H),1.58-1.51(m,2H),1.50-1.33(m,2H);HPLC纯度:100%;$C_{19}H_{21}NO_2S$的LCMS计算值:327.44;实验值:328.0$[M+H]^+$。

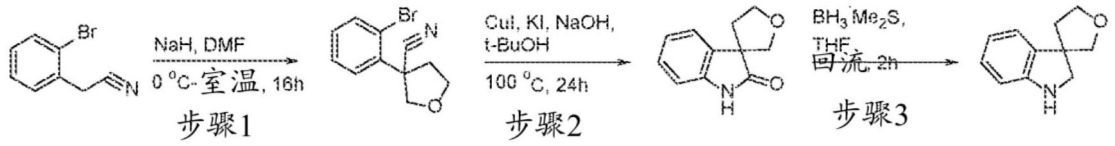
[0715] 实施例12-1'-{[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚](I-75)的合成

[0716] 

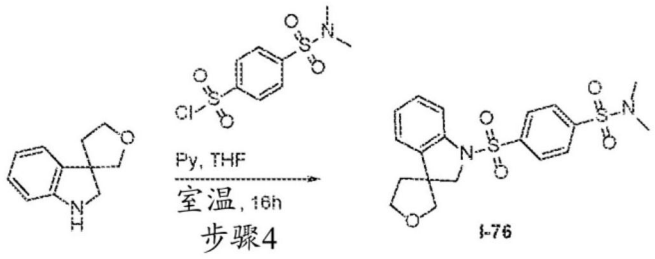
I-75

[0717] 将1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-4-磺酰氯(0.5g,1.94mmol)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚](0.34g,1.96mmol)和吡啶(0.23g,2.9mmol)在无水THF(20mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇,氨),得到1'-{[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]磺酰基}-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚],I-75。产量:64.0mg,8.0%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.23(s,1H),8.13(s,1H),7.72(s,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.20(q,J=7.0Hz,3H),7.02(t,J=7.5Hz,1H),3.73(s,2H),2.36(s,3H),1.89-1.56(m,8H);HPLC纯度:100%;$C_{22}H_{23}N_3O_2S$的LCMS计算值:393.51;实验值:394.2$[M+H]^+$。

[0718] 实施例13-4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-76)的合成



[0719]



[0720] 步骤1.3-(2-溴苯基)四氢呋喃烷-3-甲腈的合成

[0721] 在0℃将2-(2-溴苯基)乙腈(3g,15.3mmol)分批添加到氢化钠(1.83g,45.9mmol,60重量%)在DMF(20mL)中的悬浮液中。将混合物在该温度下搅拌30min,并在相同温度下分批添加1-溴-2-(氯甲氧基)乙烷(2.65g,15.3mmol)。然后使混合物升温至室温并搅拌过夜直至完成。在减压下蒸发溶剂,用水/乙酸乙酯混合物(30mL/30mL)处理残余物。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。通过快速色谱法(己烷/MTBE)纯化粗产物,得到3-(2-溴苯基)四氢呋喃烷-3-甲腈(1.6g,6.34mmol,95%纯度,39.4%产率)。

[0722] 步骤2.1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃]-2-酮的合成

[0723] 将碘化钾(0.105g,0.634mmol)、碘化铜(0.120g,0.634mmol)和N-乙酰基甘氨酸(0.0742g,0.634mmol)添加至3-(2-溴苯基)四氢呋喃烷-3-甲腈(1.6g,6.34mmol)和氢氧化钠(0.76g,19mmol)于叔丁醇(20mL)中的溶液中。将混合物回流24h,然后冷却至室温,通过二氧化硅过滤,并将滤液蒸发至干。将残余物用水/乙酸乙酯混合物(50mL/50mL)处理。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。通过快速色谱法(氯仿/MTBE)纯化粗产物,得到1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃]-2-酮(0.4g,2.11mmol,95%纯度,31.9%产率)。

[0724] 步骤3.1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃烷]的合成

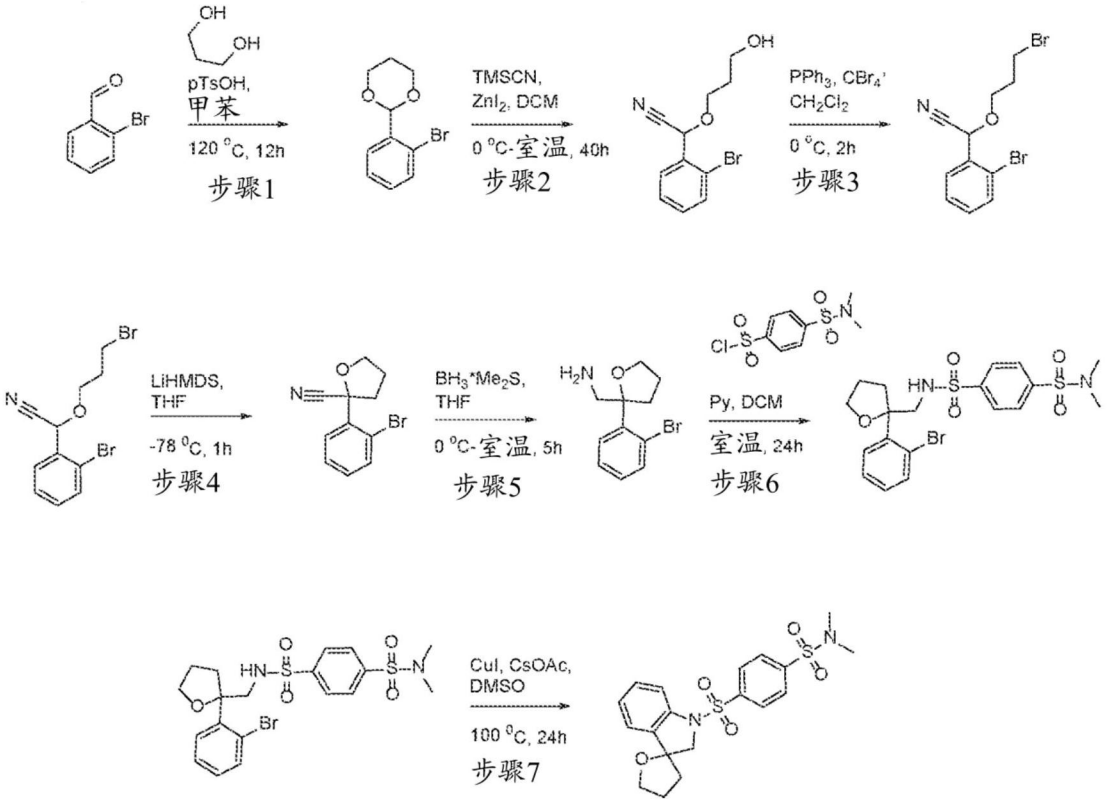
[0725] 将10M硼烷二甲基硫醚络合物在THF(0.63mL,0.480g,6.32mmol)中的溶液添加到1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃]-2-酮(0.4g,2.11mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中,将混合物回流2h并冷却至室温。然后滴加甲醇(10mL),将混合物回流2h,冷却至室温并减压蒸发。将残余物用水/乙酸乙酯混合物(20mL/20mL)处理。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到粗制1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃烷](0.3g,1.71mmol,

46.6%纯度,37.6%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0726] 步骤4.4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

[0727] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.485g,1.71mmol)添加至1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃烷](0.3g,1.71mmol)和吡啶(0.202g,2.56mmol)在无水THF(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发至干。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇),得到4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-四氢呋喃]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺,I-76。产量:133.7mg,17.5%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(dd,J=8.4,1.6Hz,2H),7.93(dd,J=8.4,1.6Hz,2H),7.54(d,J=8.1Hz,1H),7.31(t,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=7.5Hz,1H),7.11(t,J=7.5Hz,1H),3.93(s,2H),3.88(dd,J=8.5,4.7Hz,1H),3.80(q,J=7.8Hz,1H),2.60(d,J=1.6Hz,6H),1.97-1.89(m,1H),1.83(dq,J=12.5,6.6,6.0Hz,1H);HPLC纯度:100%;$C_{19}H_{22}N_2O_5S_2$的LCMS计算值:422.52;实验值:423.0$[M+H]^+$。

[0728] 实施例14-4-({1,2-二氢螺[吲哚-3,2'-四氢呋喃]-1-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-77)的合成

[0729] 

[0730] 步骤1.2-(2-溴苯基)-1,3-二噁烷的合成

[0731] 将丙-1,3-二醇(2.26g,29.7mmol)和p-TsOH(0.464g,2.7mmol)添加到2-溴苯甲醛(5g,27mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中。将混合物在120℃下用Dean-Stark装置搅拌直至从反应混合物中完全除去水(过夜)。冷却至室温后,将反应混合物用盐水(50mL)洗涤并经硫酸镁干燥。在减压下蒸发,得到2-(2-溴苯基)-1,3-二噁烷(6g,24.6mmol,100%纯度,91.4%产率)。

[0732] 步骤2.2-(2-溴苯基)-2-(3-羟基丙氧基)乙腈的合成

[0733] 将碘化锌(1.96g,6.15mmol)添加到2-(2-溴苯基)-1,3-二噁烷(3g,12.3mmol)在

DCM(30mL)中的冰冷溶液中,然后在10分钟的时间段内添加三甲基甲硅烷基氰化物(1.82g,18.4mmol),将温度保持在0℃。在除去冷却后,将反应物在室温下搅拌40小时直至完成(TLC控制)。将混合物倒入水(60mL)中并用DCM(60mL x 3)萃取,将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(氯仿/乙腈)纯化残余物,得到2-(2-溴苯基)-2-(3-羟基丙氧基)乙腈(0.5g,1.85mmol,95%纯度,14.3%产率)。

[0734] 步骤3.2-(2-溴苯基)-2-(3-溴丙氧基)乙腈的合成

[0735] 将2-(2-溴苯基)-2-(3-羟基丙氧基)乙腈(0.5g,1.85mmol)和四溴甲烷(1.71g,5.18mmol)在DCM(30mL)中的溶液冷却至0℃,并在5分钟的时间段内滴加三苯基膦(1.35g,5.18mmol)在DCM(10mL)中的溶液。将反应物在0℃搅拌2小时,然后温热至室温。将乙醚(50mL)添加到混合物中,并将混浊的溶液通过硅藻土塞过滤。将滤液真空浓缩并通过快速色谱法(MTBE/己烷)纯化,得到2-(2-溴苯基)-2-(3-溴丙氧基)乙腈(0.55g,1.65mmol,95%纯度,84.7%产率)。

[0736] 步骤4.2-(2-溴苯基)四氢呋喃烷-2-甲腈的合成

[0737] 将2-(2-溴苯基)-2-(3-溴丙氧基)乙腈(0.55g,1.65mmol)在THF(60mL)中的溶液冷却至-78℃,然后添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(0.441g,2.64mmol)在THF(2.7mL)中的1M溶液,并将所得混合物在-78℃搅拌1小时。添加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)后,将混合物温热至室温。将反应混合物用水(10mL)稀释,并且将产物用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到2-(2-溴苯基)四氢呋喃烷-2-甲腈(0.3g,1.18mmol,95%纯度,72.2%产率)。

[0738] 步骤5.1-[2-(2-溴苯基)四氢呋喃-2-基]甲胺的合成

[0739] 将2-(2-溴苯基)四氢呋喃烷-2-甲腈(0.3g,1.22mmol)在THF(20mL)中的溶液冷却至0℃,然后在氩气气氛下添加BH_3二甲基硫醚络合物(0.268g,3.54mmol)在THF中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌5h。然后将混合物冷却至0℃并添加甲醇(10mL)以淬灭反应。将所得混合物在回流条件下搅拌0.5h。在减压下浓缩后,得到1-[2-(2-溴苯基)四氢呋喃-2-基]甲胺(0.04g,0.156mmol,95.78%纯度,12.8%产率)。

[0740] 步骤6.N4-{[2-(2-溴苯基)四氢呋喃-2-基]甲基}-N1,N1-二甲基苯-1,4-二磺酰胺的合成

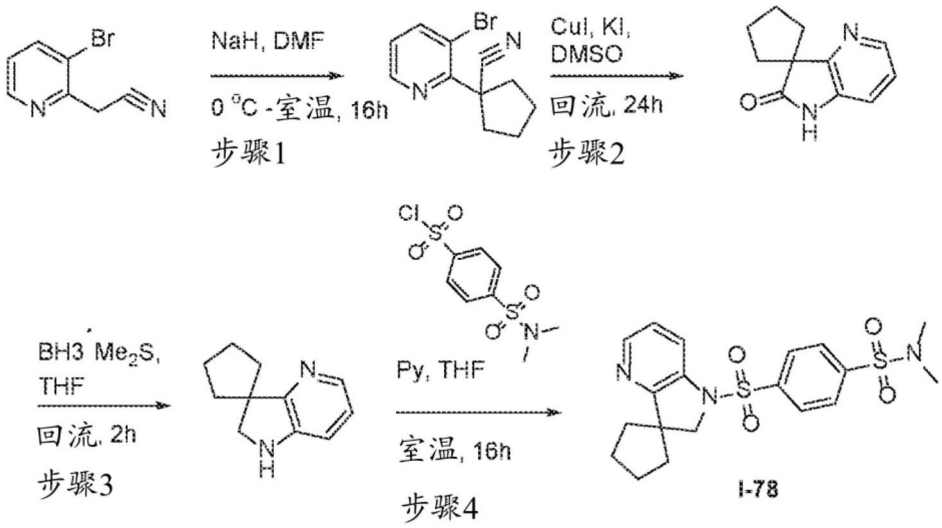
[0741] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.05g,0.176mmol)添加到1-[2-(2-溴苯基)四氢呋喃-2-基]甲胺(0.04g,0.156mmol)和吡啶(0.037g,0.468mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌24h。然后将饱和NH_4Cl水溶液(10mL)添加到反应混合物中,并用DCM(10mL x 2)萃取产物。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到N4-{[2-(2-溴苯基)四氢呋喃-2-基]甲基}-N1,N1-二甲基苯-1,4-二磺酰胺(0.1g,0.168mmol,88%纯度,95.2%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0742] 步骤7.4-{[(3R)-1,2-二氢螺[吲哚-3,2'-四氢呋喃]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

[0743] 将10mL圆底烧瓶中的CuI(0.0754g,0.396mmol)、CsOAc(0.264g,1.38mmol)和N4-{[2-(2-溴苯基)四氢呋喃-2-基]甲基}-N1,N1-二甲基苯-1,4-二磺酰胺(0.100g,0.198mmol)的混合物在高真空下干燥0.5h。将烧瓶用氩气吹扫后,添加无水DMSO(2.0mL)并将混合物在氩气气氛下在100℃加热24h。将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释后,依次用饱和

NH_4Cl水溶液(10mL)和1M HCl水溶液(10mL)、盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥并浓缩,得到粗产物,将其进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇),得到4-{[1,2-二氢螺[吲哚-3,2'-四氢呋喃]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺,I-77。产量:32.8mg,39.2%;外观:黄色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07-7.98(m,2H),7.90(dd,J=8.6,1.8Hz,2H),7.56(d,J=8.1Hz,1H),7.45-7.23(m,2H),7.13(t,J=7.4Hz,1H),3.96-3.80(m,2H),3.72(d,J=6.3Hz,2H),2.60(d,J=1.7Hz,6H),2.12-1.82(m,4H)。HPLC纯度:95.43%;$C_{19}H_{22}N_2O_5S_2$的LCMS计算值:422.52;实验值:423.0$[M-H]^+$。

[0744] 实施例15-N,N-二甲基-4-(螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'(2'H)-基磺酰基)苯磺酰胺(I-78)的合成

[0745] 

[0746] 步骤1.1-(3-溴吡啶-2-基)环戊腈的合成

[0747] 在0℃将2-(3-溴吡啶-2-基)乙腈(2g,10.1mmol)滴加到氢化钠(60重量%,1.21g,30.3mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液中。将混合物在该温度下搅拌30min并缓慢添加1,4-二溴丁烷(2.18g,10.1mmol)。使溶液升温至室温并搅拌过夜。之后,减压蒸发溶剂,将残余物用水(30mL)/乙酸乙酯(30mL)混合物处理。分离有机层,将水层用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过柱色谱法(己烷/MTBE)纯化,得到1-(3-溴吡啶-2-基)环戊腈(1.2g,4.77mmol,95%纯度,45.0%产率)。

[0748] 步骤2.1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'-酮的合成

[0749] 将碘化钾(0.0791g,0.477mmol)、碘化铜(0.0908g,0.477mmol)和2-乙酰氨基乙酸(0.0558g,0.477mmol)添加到1-(3-溴吡啶-2-基)环戊烷-1-甲腈(1.2g,4.77mmol)的溶液中,然后添加NaOH(0.571g,14.3mmol)在t-BuOH(20mL)中的溶液。将混合物回流24h,然后通过二氧化硅过滤,在减压下蒸发。向残余物中添加水(30mL),并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取产物。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗产物,将其通过柱色谱法(氯仿/乙酸乙酯)纯化,得到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'-酮(0.5g,2.65mmol,95%纯度,52.9%产率)。

[0750] 步骤3.1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]的合成

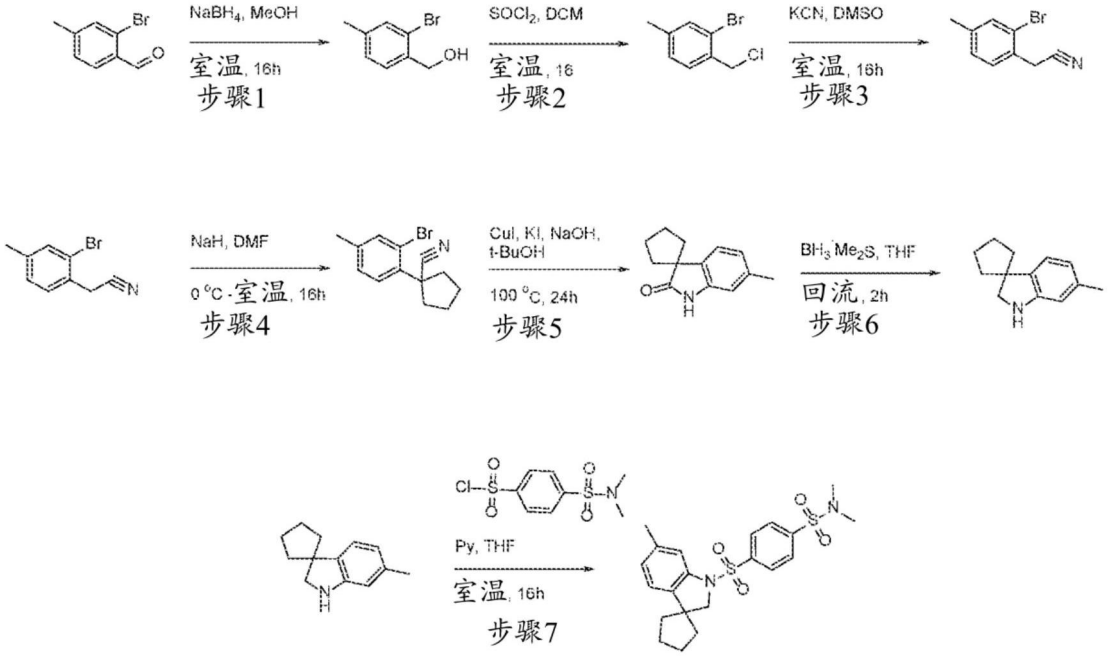
[0751] 将硼烷二甲基硫醚络合物(0.603g,7.95mmol,0.795mL的10M THF溶液)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'-酮(0.5g,2.65mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中。将反应混合物回流直至完成(TLC控制,2h)。然后滴加甲醇(10mL),蒸发溶剂,

添加水(20mL)，并且将产物用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。快速色谱(氯仿-乙酸乙酯)后，得到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶](0.3g,1.72mmol,95%纯度,65%产率)。

[0752] 步骤4.N,N-二甲基-4-(螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'(2'H)-基磺酰基)苯磺酰胺的合成

[0753] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.488g,1.72mmol)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶](0.3g,1.72mmol)和吡啶(0.203g,2.57mmol)在无水THF(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇)，得到N,N-二甲基-4-(螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1'(2'H)-基磺酰基)苯磺酰胺，I-78。产量:168.4mg,21.9%;外观:米色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.21(dd,J=4.9,1.4Hz,1H),8.07(d,J=8.3Hz,2H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.81(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),7.30-7.20(m,1H),3.84(s,2H),2.59(d,J=1.8Hz,6H),1.79-1.55(m,6H),1.37(s,2H)。HPLC纯度:100%;$C_{19}H_{23}N_3O_4S_2$的LCMS计算值:421.53;实验值:422.2$[M-H]^+$。

[0754] 实施例16-N,N-二甲基-4-((6'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)磺酰基)苯磺酰胺(I-79)的合成

[0755] 

[0756] 步骤1.(2-溴-4-甲基苯基)甲醇的合成

[0757] 将硼氢化钠(0.283g,7.45mmol)分批添加到2-溴-4-甲基苯甲醛(3g,15mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并减压蒸发溶剂。将残余物在水/乙酸乙酯(50mL/50mL)之间分配。将有机层分离，经硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发，得到(2-溴-4-甲基苯基)甲醇(2.8g,13.9mmol,90%纯度,83.7%产率)，其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0758] 步骤2.2-溴-1-(氯甲基)-4-甲基苯的合成

[0759] 将亚硫酰氯(1.97g,16.6mmol)滴加到(2-溴-4-甲基苯基)甲醇(2.8g,13.9mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中，并将混合物在室温搅拌过夜。反应完成后(NMR控制)，将混合物用水(30mL x 3)洗涤并真空浓缩，得到2-溴-1-(氯甲基)-4-甲基苯(2.3g,10.4mmol,

85%纯度,63.9%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0760] 步骤3.2-(2-溴-4-甲基苯基)乙腈的合成

[0761] 将氰化钾(1.01g,15.6mmol)添加到2-溴-1-(氯甲基)-4-甲基苯(2.3g,10.4mmol)在DMSO(20mL)中的溶液中,将混合物搅拌过夜并用水(40mL)稀释。将产物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到2-(2-溴-4-甲基苯基)乙腈(1.7g,8.09mmol,90%纯度,70.1%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0762] 步骤4.1-(2-溴-4-甲基苯基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0763] 在0℃将2-(2-溴-4-甲基苯基)乙腈(1.7g,8.09mmol)分批添加到氢化钠(0.966g,24.2mmol,60重量%)在DMF(20mL)中的悬浮液中。将混合物在该温度下搅拌30min,并在相同温度下分批添加1,4-二溴丁烷(1.74g,8.09mmol)。然后将混合物升温至室温并搅拌过夜直至完成。在减压下蒸发溶剂,用水/乙酸乙酯混合物(30mL/30mL)处理残余物。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。通过快速色谱法(已烷/MTBE)纯化粗产物,得到1-(2-溴-4-甲基苯基)环戊烷-1-甲腈(0.6g,2.27mmol,95%纯度,26.7%产率)。

[0764] 步骤5.6'-甲基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-2'-酮的合成

[0765] 将碘化钾(0.038g,0.228mmol)、碘化铜(0.043g,0.225mmol)和N-乙酰基甘氨酸(0.027g,0.230mmol)添加到1-(2-溴-4-甲基苯基)环戊烷-1-甲腈(0.6g,2.27mmol)和氢氧化钠(0.272g,6.81mmol)在叔丁醇(20mL)中的溶液中。将混合物回流24h,然后冷却至室温,通过二氧化硅过滤,并将滤液蒸发至干。将残余物用水/乙酸乙酯混合物(50mL/50mL)处理。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。通过快速色谱法(氯仿/MTBE)纯化粗产物,得到6'-甲基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-2'-酮(0.3g,1.49mmol,90%纯度,59.2%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0766] 步骤6.6'-甲基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]的合成

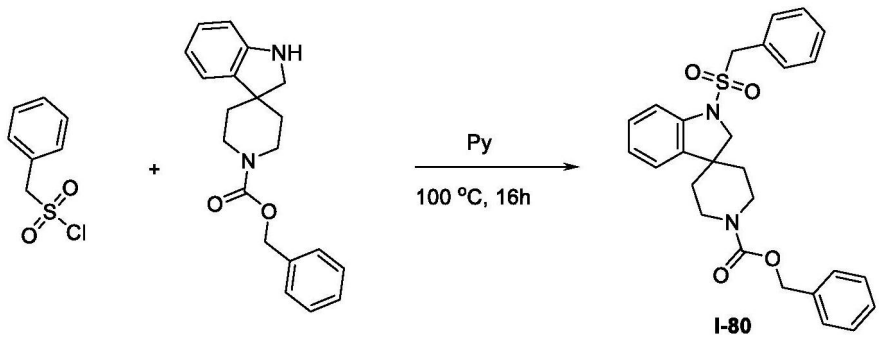
[0767] 将10M硼烷二甲基硫醚络合物在THF(0.45mL,0.339g,4.47mmol)中的溶液添加到6'-甲基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-2'-酮(0.3g,1.49mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中,将混合物回流2h并冷却至室温。然后滴加甲醇(10mL),将混合物回流2h,冷却至室温并减压蒸发。将残余物用水/乙酸乙酯混合物(20mL/20mL)处理。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到粗制6'-甲基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚](0.25g,1.33mmol,75%纯度,67%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0768] 步骤7.N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺的合成

[0769] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.377g,1.33mmol)添加到6'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉](0.25g,1.33mmol)和吡啶(0.157g,1.99mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发至干。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇),得到呈粉红色固体状的产物(0.0596g,0.137mmol,95%纯度,9.8%产率)。对该化合物提供的分析数据临时支持N,N-二甲基-4-((6'-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)磺酰基)苯磺酰胺,I-79的提议结构。产量:59.6mg,9.8%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=8.5Hz,2H),7.97-7.88(m,2H),7.34(s,1H),7.05(d,J=7.7Hz,1H),6.89(d,J=7.8Hz,1H),3.73(s,2H),2.33(s,3H),1.73-1.54(m,4H),1.48(dd,J=12.8,6.1Hz,2H),1.31(dd,J=11.8,6.5Hz,2H)。HPLC纯度:100%;$C_{21}H_{26}N_2O_4S_2$的LCMS计

算值:434.57;实验值:435.2[M-H]$^+$。

[0770] 实施例17-1-(苄基磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(I-80)的合成

[0771] 

[0772] 将苯基甲磺酰氯(0.066g,0.346mmol)添加至含有在无水吡啶(1mL)中的1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(0.101g,0.313mmol)的小瓶中。将反应混合物在100℃下在搅拌下加热16h。冷却至室温后,蒸发混合物。将残余物溶于DMSO(2mL)中,过滤除去不溶性杂质。将所得滤液进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1-(苄基磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯,I-80。产量:28.8mg,16.6%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.42-7.23(m,10H),7.13(dd,J=15.1,7.6Hz,3H),7.03-6.88(m,1H),5.06(s,2H),4.50(s,2H),4.02(d,J=13.7Hz,2H),3.68(s,2H),1.71(td,J=13.0,4.5Hz,2H),1.54(d,J=13.5Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{27}H_{28}N_2O_4S_2$的LCMS计算值:476.59;实验值:475.0[M-H]$^-$。

[0773] 实施例18

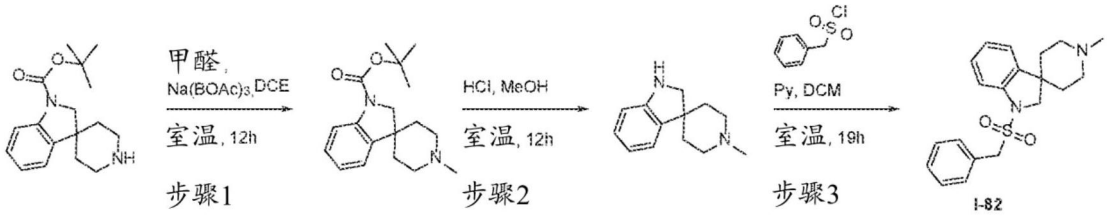
[0774] 使用与实施例17中使用的那些类似的标准化学操作和程序制备以下实施例化合物。

[0775]

化合物编号	结构	分析数据
I-81		**产量:** 54.3 mg,31.2%; **外观:** 粉红色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.23 – 6.97 (m, 4H), 5.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 50.7 Hz, 2H), 1.55 (td, *J* = 13.1, 4.5 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{27}H_{26}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 512.57; **实验值:** 513.2 [M+H]$^+$。

[0776]

[0777] 实施例19-1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶](I-82)的合成

[0778] 

[0779] 步骤1.1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯的合成

[0780] 将1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(5g,17.3mmol)和37%甲醛水溶液(5.83mL,78.9mmol)在1,2-二氯乙烷(50mL)中的混合物在室温下搅拌20min,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(8.14g,38.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌15h并用1M氢氧化钠水溶液(100mL)稀释。用二氯甲烷(100mL x 2)萃取产物。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(6g,19.8mmol,80%纯度,91.7%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0781] 步骤2.1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]二盐酸盐的合成

[0782] 将1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(4g,13.2mmol)溶解于1M HCl的甲醇溶液(100mL)中。将反应混合物在室温下搅拌1h,蒸发至干。将获得的残余物用乙醚(100mL)处理,将形成的固体滤出,用乙醚(100mL)洗涤并在空气中干燥,以得到呈黄色固体状的1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]二盐酸盐(3.5g,12.7mmol,95%纯度,91.4%产率)。

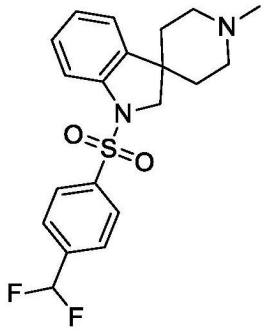
[0783] 步骤3.1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]的合成

[0784] 将苯基甲磺酰氯(0.434g,2.28mmol)添加至1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]二盐酸盐(0.6g,2.18mmol)和吡啶(0.517g,6.54mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中,将反应混合物在室温下搅拌16h并用水(10mL)稀释。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇,氨)进行纯化,得到1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶],I-82。产量:135.0mg,16.4%;外观:米色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.29(dq,J=7.3,4.8,3.7Hz,5H),7.21(d,J=7.5Hz,1H),7.15-7.06(m,2H),6.96(ddd,J=7.9,6.2,2.2Hz,1H),4.61(s,2H),3.61(s,2H),2.67(d,J=10.8Hz,2H),2.14(s,3H),1.87-1.69(m,4H),1.53-1.39(m,2H)。HPLC纯度:100%;$C_{20}H_{24}N_2O_2S$的LCMS计算值:356.48;实验值:357.4$[M-H]^+$。

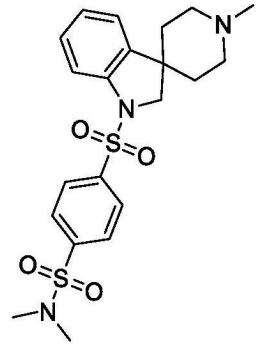
[0785] 实施例20

[0786] 使用与用于实施例19中制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

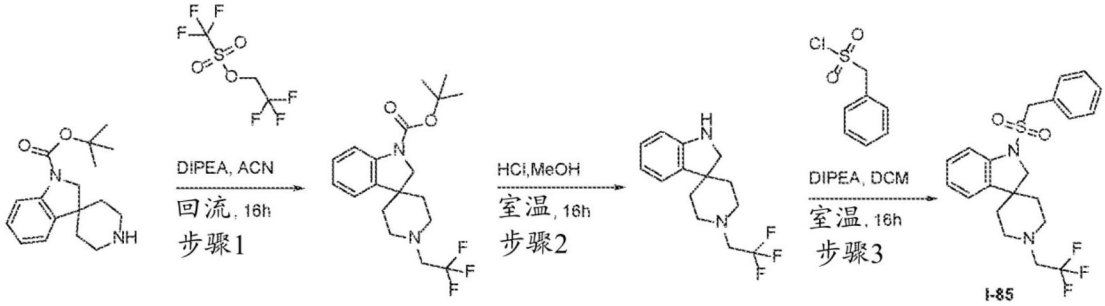
[0787]

化合物编号	结构	分析数据
I-83		**产量：** 305.7 mg，33.9%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 6.97 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.58 (dt, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.64 (td, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{20}H_{22}F_2N_2O_2S$ 的 LCMS 计算值：** 392.46；**实验值：** 393.2 $[M+H]^+$。

[0788]

化合物编号	结构	分析数据
I-84		**产量：** 250.9 mg，24.2%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.05 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 8H), 2.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.89 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{21}H_{27}N_3O_4S_2$ 的 LCMS 计算值：** 449.59；**实验值：** 450.2 $[M+H]^+$。

[0789] 实施例21-1-苯基甲磺酰基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶](I-85)的合成

[0790] 

[0791] 步骤1.1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯的合成

[0792] 将2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(1.71g,7.37mmol)添加到螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯盐酸盐(2g,6.15mmol)和乙基双(丙-2-基)胺(2.37g,18.4mmol)在无水乙腈(25mL)中的混合物中。将反应混合物回流过夜,冷却至室温,倒入饱和NaHCO3水溶液(15mL)中并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(1.9g,5.12mmol,91%纯度,75.7%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0793] 步骤2.1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]的合成

[0794] 将1'-(2,2,2-三氟乙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(1.9g,5.12mmol)

添加到搅拌的1.5M HCl MeOH溶液(20mL)中,将所得混合物搅拌过夜并蒸发。粗残余物用饱和NaHCO3水溶液处理,达到pH=8,并将产物用二氯甲烷(20mL x 3)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发以得到1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶](1.1g,4.06mmol,95%纯度,75.3%产率)。

[0795] 步骤3.1-苯基甲磺酰基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]的合成

[0796] 将苯基甲烷磺酰氯(0.192g,1.01mmol)添加到1'-(2,2,2-三氟乙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶](0.25g,0.924mmol)和乙基双(丙-2-基)胺(0.178g,1.38mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜,倒入$NaHCO_3$水溶液(15mL)中并用二氯甲烷(20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。通过HPLC(去离子水/HPLC级乙腈)纯化所得固体,得到1-苯基甲磺酰基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶],I-85。产量:137.2mg,33.1%;外观:白色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.37-7.19(m,6H),7.14-7.03(m,2H),6.95(ddt,J=7.7,5.6,2.6Hz,1H),4.60(d,J=2.3Hz,2H),3.63(s,2H),3.14(q,J=10.4Hz,2H),2.82(d,J=11.7Hz,2H),2.31(t,J=12.1Hz,2H),1.78(td,J=12.9,4.0Hz,2H),1.46(d,J=13.1Hz,2H)。HPLC纯度:100%;$C_{21}H_{23}F_3N_2O_2S$的LCMS计算值:424.48;实验值:425.2$[M+H]^+$。

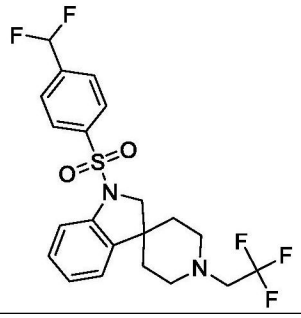
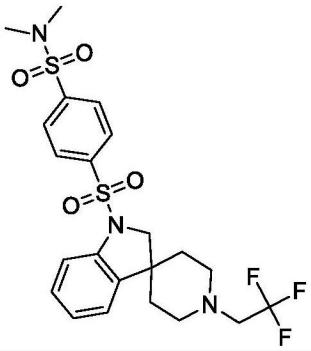
[0797] 实施例22

[0798] 使用与用于实施例21的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

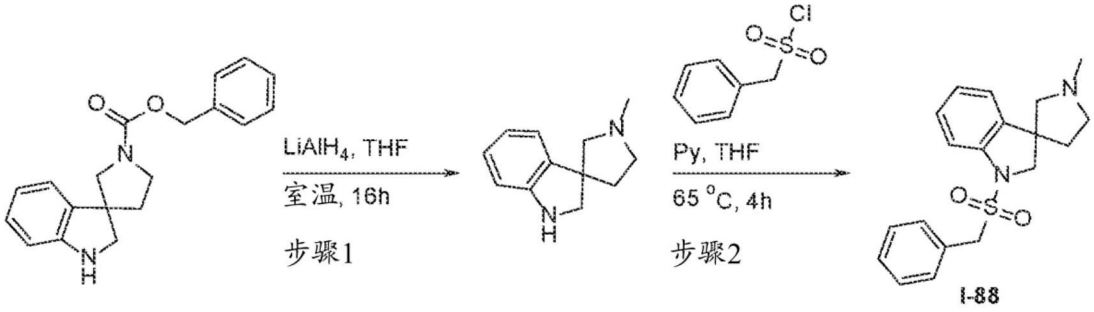
[0799]

化合物编号	结构	分析数据

[0800]

化合物编号	结构	分析数据
I-86		**产量:** 80.8 mg，18.0 %; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.21 (dq, *J* = 7.3, 4.6, 3.2 Hz, 2H), 7.13 – 6.87 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 10.7, 10.3 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H)。**HPLC 纯度:** 100%; **$C_{21}H_{21}F_5N_2O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 460.46; **实验值:** 461.2 $[M+H]^+$。
I-87		**产量:** 77.2 mg，15.3 %; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.15 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.37 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.67 (td, *J* = 13.0, 4.1 Hz, 2H), 1.00 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H)。**HPLC 纯度:** 100%; **$C_{22}H_{26}F_3N_3O_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 517.58; **实验值:** 518.2 $[M+H]^+$。

[0801] 实施例23-1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷](I-88)的合成

[0802] 

[0803] 步骤1.1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]的合成

[0804] 将氢化铝锂(0.75g,19.7mmol)悬浮于无水THF(20mL)中。将1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯(1.3g,4.21mmol)在无水THF(5mL)中的溶液滴加到该悬浮液中,并将反应混合物在室温搅拌过夜。用20%氢氧化钠水溶液(25mL)淬灭反应。通过过滤除去固体,并用乙酸乙酯(20mL x 2)洗涤。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。通过HPLC(去离子水/HPLC级甲醇,氨)纯化粗产物,得到1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷](0.34g,1.8mmol,95%纯度,40.7%产率)。

[0805] 步骤2.1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]的合成

[0806] 将苯基甲磺酰氯(0.125g,0.655mmol)添加到1'-甲基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷](0.12g,0.637mmol)和吡啶(0.1g,1.27mmol)在无水THF(3mL)中的混合物中。将反应

混合物回流4h，冷却至室温并蒸发至干。通过HPLC(去离子水/HPLC级乙腈，氨)纯化粗残余物，得到1'-甲基-1-苯基甲磺酰基-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]，I-88。产量：56.8mg，24.78％；外观：黄色油；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.35-7.27(m,6H)，7.14(d,J＝9.5Hz,2H)，7.02(t,J＝7.1Hz,1H)，4.61(s,2H)，3.83-3.63(m,2H)，2.70(s,1H)，2.58(d,J＝9.1Hz,2H)，2.38(d,J＝9.0Hz,1H)，2.26(s,3H)，2.08-1.87(m,2H)；HPLC纯度：100％；$C_{19}H_{22}N_2O_2S$的LCMS计算值：342.46；实验值：343.2$[M+H]^+$。

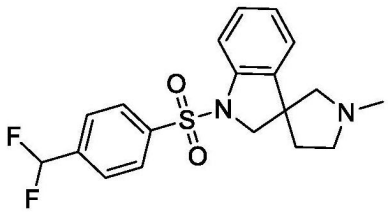
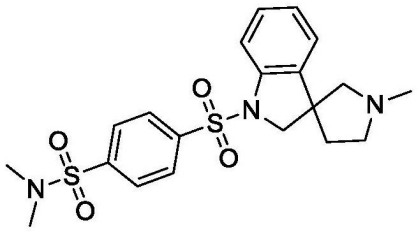
[0807] 实施例24

[0808] 使用与用于实施例23的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

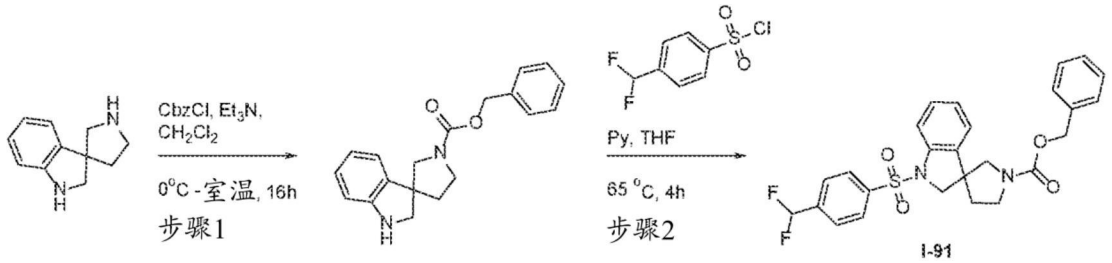
[0809]

化合物编号	结构	分析数据

[0810]

化合物编号	结构	分析数据
I-89		**产量：** 141 mg，55.1 %；**外观：** 粉红色油；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.14 – 6.91 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H)；**HPLC纯度：** 100%；**$C_{19}H_{20}F_2N_2O_2S$ 的LCMS 计算值：** 378.44；**实验值：** 379.4 $[M+H]^+$。
I-90		**产量：** 37.2 mg，12.5 %；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 7H), 2.42 (dt, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 5H), 1.78 (ddd, *J* = 14.1, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 13.5, 8.2, 5.9 Hz, 1H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{20}H_{25}N_3O_4S_2$ 的 LCMS 计算值：** 435.56；**实验值：** 436.2 $[M+H]^+$。

[0811] 实施例25-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯(I-91)的合成

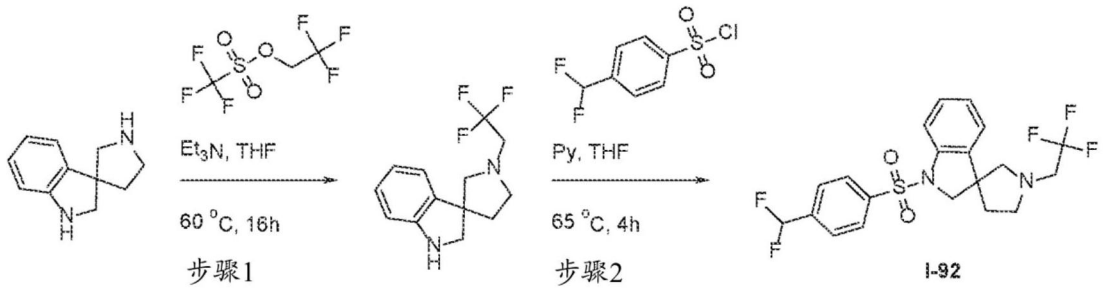
[0812] 

[0813] 步骤1.1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯的合成将1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]二盐酸盐(1.5g,6.06mmol)和三乙胺(2.14g,21.2mmol)溶解于二氯甲烷(50mL)中,将混合物搅拌30min,冷却至0℃并向其中滴加氯甲酸苄酯(1.03g,6.06mmol)。将混合物温热至室温并搅拌过夜,然后用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯(1.8g,5.83mmol,85%纯度,82.2%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0814] 步骤2.1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯的合成

[0815] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.22g,0.972mmol)添加至1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯(0.3g,0.972mmol)和吡啶(0.230g,2.91mmol)在无水THF(10mL)中的混合物中。将反应混合物回流4h,冷却至室温并蒸发至干。通过HPLC(去离子水/HPLC级乙腈)纯化粗残余物,得到1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸苄酯,I-91。产量:88.5mg,17.3%;外观:粉红色油;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(d,J=7.8Hz,2H),7.75(s,2H),7.52(d,J=8.2Hz,1H),7.45-7.28(m,5H),7.23(d,J=7.4Hz,1H),7.15-6.98(m,2H),5.08(d,J=9.5Hz,2H),3.93(s,2H),3.30-3.24(m,2H),1.93(d,J=11.7Hz,1H),1.77(s,1H).);HPLC纯度:100%;$C_{20}H_{25}N_3O_4S_2$的LCMS计算值:498.54;实验值:499.2$[M+H]^+$。

[0816] 实施例26-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷](I-92)的合成

[0817] 

[0818] 步骤1.1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]的合成

[0819] 将2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(1.87g,8.09mmol)滴加到1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]二盐酸盐(2g,8.09mmol)和三乙胺(3.26g,32.3mmol)在THF(30mL)中的混合物中。将混合物在60℃下搅拌过夜,冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中,将溶液用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷](1.65g,6.43mmol,87%纯度,69%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0820] 步骤2.1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺-[吲哚-

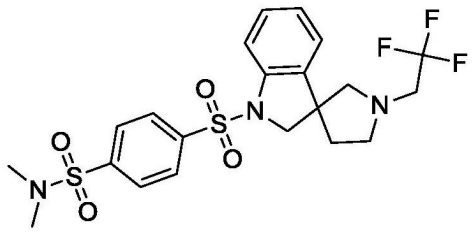
3,3'-吡咯烷]的合成

[0821] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.2g,0.882mmol)添加到1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷](0.22g,0.858mmol)和吡啶(0.203g,2.57mmol)在无水THF(3mL)中的混合物中。将反应混合物回流4h,冷却至室温并蒸发至干。通过HPLC(去离子水/HPLC级乙腈)纯化粗残余物,得到1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢螺-[吲哚-3,3'-吡咯烷],I-92。产量:172mg,42.5%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.93(d,J=8.1Hz,2H),7.74(d,J=8.1Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.27-6.95(m,4H),3.93-3.76(m,2H),3.23(qq,J=10.5,5.0Hz,2H),2.88(td,J=8.5,6.4Hz,1H),2.78(td,J=9.0,5.3Hz,1H),2.49(s,2H),1.85(ddd,J=13.1,8.8,6.4Hz,1H),1.74(ddd,J=13.2,8.2,5.4Hz,1H)。HPLC纯度:100%;$C_{20}H_{19}F_5N_2O_2S$的LCMS计算值:446.43;实验值:447.2$[M+H]^+$。

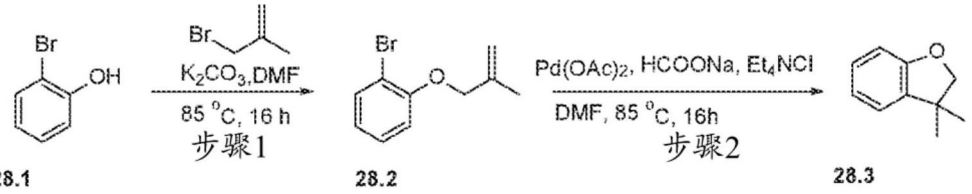
[0822] 实施例27

[0823] 使用与用于实施例26的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

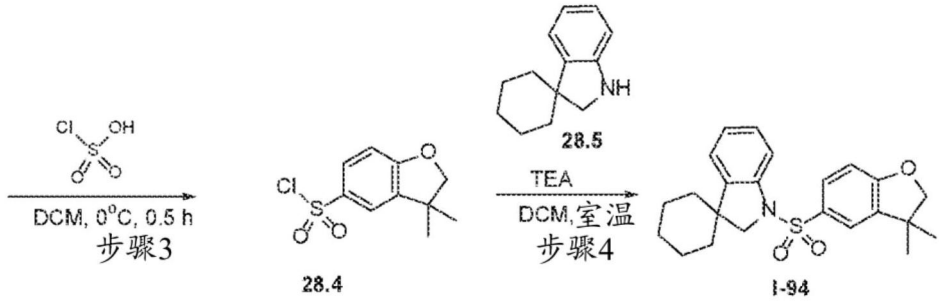
[0824]

化合物编号	结构	分析数据
I-93		**产量:** 71.7 mg, 15.7 %; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.23 (ddt, *J* = 14.8, 10.8, 4.5 Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.78 (td, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 1.77 (ddd, *J* = 13.0, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 13.2, 8.1, 5.3 Hz, 1H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 503.56; **实验值;** 504.2 $[M+H]^+$。

[0825] 实施例28-1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](I-94)的合成



[0826]



[0827] 步骤1:1-溴-2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯28.2的合成程序:

[0828] 在室温下,向2-溴代苯酚28.1(5.0g,28.90mmol,1.0当量)于乙腈(50mL)中的搅拌溶液中添加3-溴-2-甲基丙(4.27g,31.70mmol,1.1当量)和碳酸钾(9.97g,72.20mmol,2.5当量)。将反应混合物加热至85℃并搅拌16h。通过LCMS监测反应进程。将残余物过滤并在减压下浓缩以得到粗品。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化(0-10%,EA在PE中),得到呈无色油状的1-溴-2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯28.2(6.6g,100%)。LCMS:227.1$[M+H]^+$。

[0829] 步骤2:3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃28.3的合成程序

[0830] 在室温下在N_2下向1-溴-2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯28.2(3.0g,13.20mmol,1.0当量)于N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的搅拌溶液中添加甲酸钠(1.07g,15.80mmol,1.2当量)、乙酸钠(2.7g,33.0mmol,2.5当量)、四乙基氯化铵(2.61g,15.80mmol,1.2当量)和乙酸钯(296mg,1.32mmol,0.1当量)。将反应混合物加热至85℃并在N_2下搅拌16h。通过LCMS监测反应进程。反应完成后,向残余物中添加水并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化(PE)以得到呈无色油状的3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃28.3(1.34g,68.7%)。LCMS:149.1$[M+H]^+$。

[0831] 步骤3:螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉28.4的合成程序:

[0832] 在0℃下向3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃28.3(188mg,1.26mmol,1.0当量)于DCM(8mL)中的混合物中滴加氯磺酸(220mg,1.89mmol,1.5当量)。将所得混合物在该温度下搅拌20min。当TLC显示反应完全时。将所得混合物倒入冰水(100mL)中并用DCM(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱纯化(0-10% EA的PE溶液),得到呈灰白色固体状的3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰氯28.4(69.3mg,281μmol)。LCMS:243.3$[M-Cl+MeOH]^+$。

[0833] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.39(d,J=1.5Hz,1H),7.36(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),6.66(d,J=8.2Hz,1H),1.28(s,6H)。

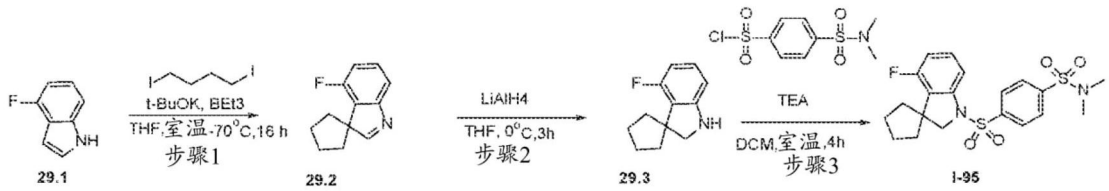
[0834] 步骤4:1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成程序:

[0835] 在20℃向1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](30mg,160μmol,1.0当量)、TEA(32.3mg,320μmol,2.0当量)在DCM(5mL)中的混合物中分批添加3,3-二甲基-2,3-二氢-1-

苯并呋喃-5-磺酰氯(39.4mg,160μmol,1.0当量)。将所得混合物在该温度下搅拌16h。然后将溶液倒入水中并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(0-30% EA的PE溶液),得到1'-[(3,3-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)磺酰基]-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚],I-94。

[0836] 产量:26.5mg,41.1%;外观:灰白色固体;^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ7.65(d,J=8.0Hz,1H),7.57(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.49(d,J=1.6Hz,1H),7.17-7.22(m,1H),6.99-7.01(m,2H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),4.27(s,2H)3.75(s,2H),1.59-1.70(m,3H)1.35-1.40(m,2H),1.17-1.32(m,11H);HPLC纯度:99.06%;C23H27NO3S的LCMS计算值:397.17;实验值:398.4$[M+H]^+$。

[0837] 实施例29-4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-95)的合成

[0838] 

[0839] 步骤1:4'-氟螺环[环戊烷-1,3'-吲哚]29.2的合成程序:

[0840] 向4-氟-1H-吲哚29.1(500mg,3.69mmol,1.0当量)于THF(10mL)中的溶液中添加t-BuOK(910mg,8.11mmol,2.2当量),将反应混合物在室温下在N_2下搅拌30min。将BEt_3(7.38mL,7.38mmol,2.0当量)添加到混合物中,将混合物继续搅拌30min,然后将1,4-二碘丁烷(1.25g,4.05mmol,1.1当量)添加到混合物中。将混合物在70℃搅拌16h。将混合物冷却至室温,用H_2O(20mL)稀释,用EA(30mL x 3)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用快速柱色谱法(EA的PE溶液,0%至17%)纯化以得到呈黄色固体状的4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚]29.2(300mg,43.0%)。LCMS:190.2$[M+H]^+$。

[0841] 步骤2:4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]29.3的合成程序:

[0842] 在0℃向4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚]29.2(300mg,1.59mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中缓慢添加$LiAlH_4$(120.8mg,3.18mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌3h。将混合物用NH_4Cl(5mL)淬灭,用EA(15mL x 3)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用快速柱色谱法(EA的PE溶液,0%至20%)纯化以得到呈黄色油状的4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]29.3(100mg,33%)。LCMS:192.2$[M+H]^+$。

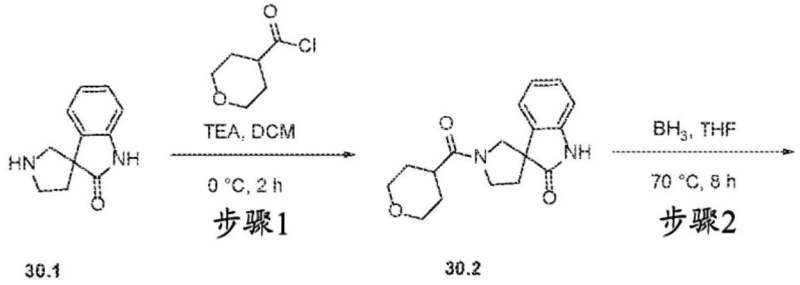
[0843] 步骤3:4-((4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)磺酰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的合成程序:

[0844] 向4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚](100mg,522μmol,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(148mg,522μmol,1.0当量)和TEA(157mg,1.56mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌4h。然后将混合物用H_2O(10mL)稀释,用DCM(15mLx 3)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-95)。

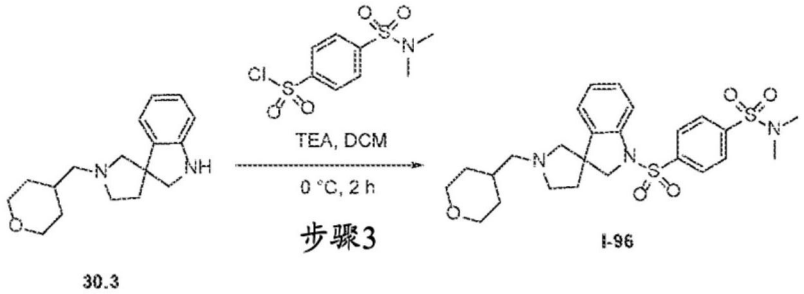
[0845] 产量:45.9mg,20.0%;外观:白色固体;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98-7.95(m,2H),7.88-7.55(m,2H),7.44(dd,J=8.0Hz,0.8Hz,1H),7.21-7.16(m,1H),6.75-6.70(m,1H),

3.69(s,2H),2.72(s,6H),2.02-1.94(m,2H),1.84-1.75(m,2H),1.63-1.60(m,2H),1.45-1.40(m,2H);HPLC纯度:95.43%;$C_{20}H_{23}FN_2O_4S_2$的LCMS计算值:438.11;实验值:439.1$[M+H]^+$。

[0846] 实施例30-N,N-二甲基-4-({1-[(氧杂-4-基)甲基]-1',2'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺(I-96)的合成



[0847]



[0848] 步骤1:1'-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]-2-酮30.2的合成程序:

[0849] 在0℃下在N_2下向50mL圆底烧瓶中装入螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]-2-酮30.1(100mg,531μmol,1当量)、噁烷-4-碳酰氯(86.7mg,584μmol,1.1当量)、三乙胺(53.7mg,531μmol,1当量)和DCM(20mL)。将反应混合物搅拌2h。LCMS表明SM被消耗,反应完全。将反应混合物倒入水(20mL)中。将水层用DCM(20mL)萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。产物不需要进一步纯化。获得产物1'-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]-2-酮30.2(230mg,719μmol)。LCMS:301.1$[M+H]^+$。

[0850] 步骤2:1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]30.3的合成程序:

[0851] 在N_2下向50mL圆底烧瓶中装入1'-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]-2-酮30.2(200mg,665μmol,1当量)和1M三氟(四氢呋喃-1-鎓-1-基)硼氢化物(20mL,20.0mmol,30当量)。将反应混合物在70℃搅拌8h。LCMS表明SM被消耗。用MeOH(1mL)淬灭反应。将反应混合物倒入水(20mL)中。用固体$NaHCO_3$将pH调节至8-9。将水层用EA(20mL)萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂。将残余物通过快速柱色谱法(MeOH的DCM溶液,2%至10%)纯化,得到呈淡黄色固体状的产物1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]30.3(95.0mg,348μmol)。LCMS:273.0$[M+H]^+$。

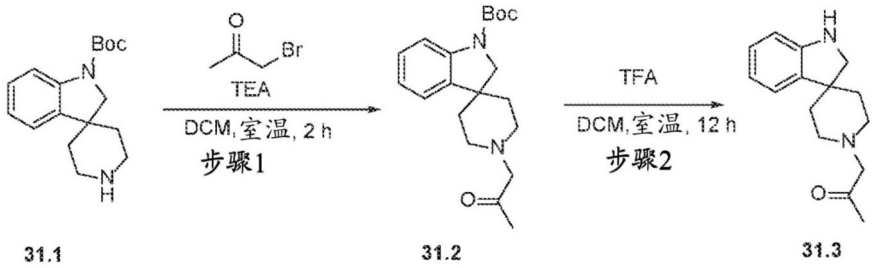
[0852] 步骤3:N,N-二甲基-4-((1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]-1-基)磺酰基)苯磺酰胺的合成程序:

[0853] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中装入1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,3'-吡咯烷]30.3(80mg,293μmol,1当量)、4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(83.1mg,293μmol,1当量)、三乙胺(59.2mg,586μmol,2当量)和DCM(10mL)。将反应混合物搅拌2h,此时

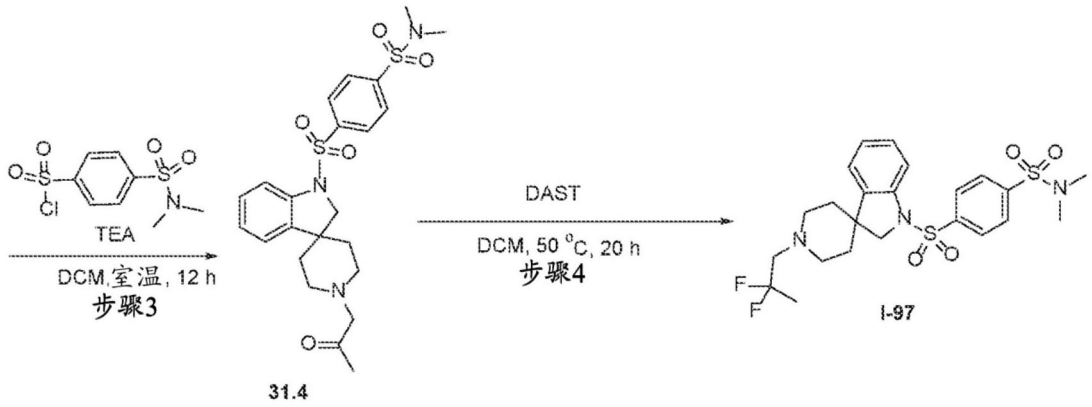
LCMS显示原料完全消耗。将反应混合物倒入H_2O(20mL)中。将水层用DCM(25mL)萃取3次。将有机层合并,用盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到N,N-二甲基-4-({1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,3'-吡咯烷]-1-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺,I-96。

[0854] 产量:31.4mg,20.5%;外观:白色固体;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.64(d,J=8.1Hz,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),7.20(d,J=7.0Hz,1H),7.08(d,J=7.4Hz,1H),4.04-3.89(m,3H),3.72(d,J=10.6Hz,1H),3.38(q,J=10.2Hz,2H),2.73(s,6H),2.57(s,1H),2.36(s,2H),2.27(s,2H),1.94(s,4H),1.67(m,2H);HPLC纯度:100.00%;$C_{25}H_{33}N_3O_5S_2$的LCMS计算值:519.19;实验值:520.2$[M+H]^+$。

[0855] 实施例31-4-{[1'-(2,2-二氟丙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-97)的合成



[0856]



[0857] 步骤1:1'-(2-氧代丙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯31.2的合成程序:

[0858] 在25℃下向1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯31.1(HCl盐,650mg,1.85mmol,1.0当量)、TEA(935mg,9.25mmol,5.0当量)于DCM(10mL)中的混合物中滴加1-溴丙-2-酮(260mg,1.90mmol,1.0当量)。将所得混合物在70℃下搅拌1.5h,然后倒入水(30mL)中。将混合物用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈黄色粘性油状的粗产物1'-(2-氧代丙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯31.2(598mg,1.73mmol,91.4%)。LCMS:345.4$[M+H]^+$。

[0859] 步骤2:1-(螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-酮31.3的合成程序:

[0860] 将1'-(2-氧代丙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯31.2(598mg,1.73mmol,1.0当量)、2,2,2-三氟乙醛(55.2mg,564umol,0.32当量)于DCM(10mL)中的混合物在室温下保持2h。将反应溶液浓缩,得到呈棕色油状的粗产物1-(螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-酮31.3(1.2g,TFA盐,纯度:49.3%)。LCMS:246.2$[M+H]^+$。

[0861] 步骤3:N,N-二甲基-4-((1'-(2-氧代丙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-基)磺酰基)苯磺酰胺31.4的合成程序:

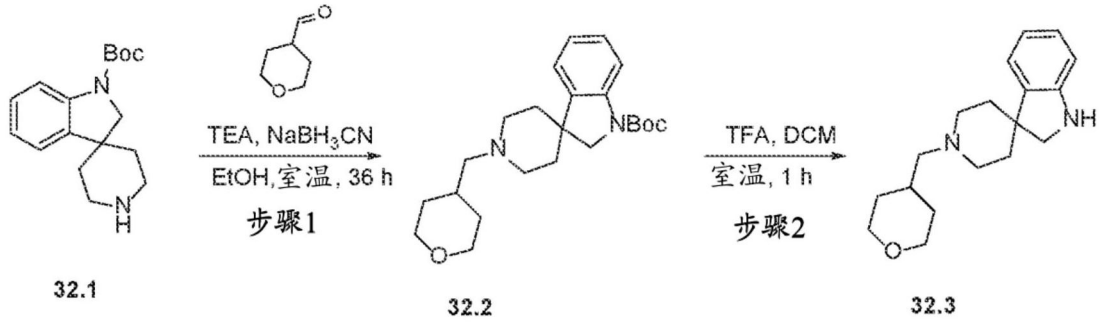
[0862] 将1-{1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基}丙-2-酮31.3(406mg,TFA盐,纯度:49.3%,818umol,1.0当量)、4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(232mg,818umol,1.0当量)和TEA(247mg,2.45mmol,3.0当量)在DCM(10mL)中的混合物在25℃搅拌2h。LCMS表明反应完成。然后,将反应物用饱和碳酸氢钠淬灭,用DCM(3x 10mL)萃取。将合并的有机层通过饱和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=2/1)纯化,得到呈白色固体状的N,N-二甲基-4-((1'-(2-氧代丙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-基)磺酰基)苯磺酰胺31.4(110mg,纯度:90%,223μmol)。LCMS:492.3$[M+H]^+$。

[0863] 步骤4:4-((1'-(2,2-二氟丙基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-基)磺酰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的合成程序:

[0864] 在50℃下,向N,N-二甲基-4-{[1'-(2-氧代丙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺31.4(110mg,223μmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加DAST(178mg,1.11mmol,5.0当量),持续20h。然后,向反应物中添加水(20mL),用DCM(3x 30mL)萃取,合并有机层,通过饱和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干。通过制备型HPLC纯化所得残余物,得到产物4-{[1'-(2,2-二氟丙基)-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基]磺酰基}-N,N-二甲基苯-1磺酰胺,I-97。

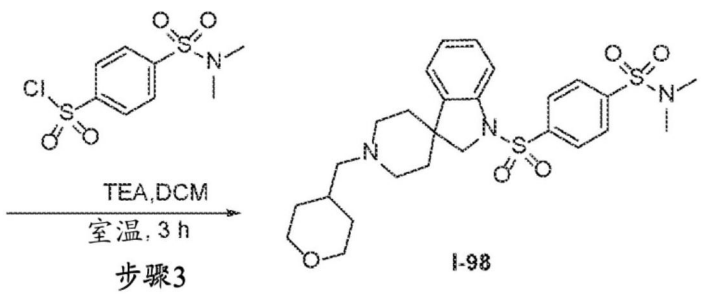
[0865] 产量:20.4mg,17.8%;外观:白色固体;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.26-7.19(m,1H),7.14-7.02(m,2H),3.77(s,2H),2.88(d,J=7.0Hz,2H),2.69(d,J=20.5Hz,8H),2.32-2.16(m,2H),1.83(t,J=12.3Hz,2H),1.66(d,J=18.7Hz,3H),1.24(d,J=13.2Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{23}H_{29}F_2N_3O_4S_2$的LCMS计算值:513.16;实验值:514.1$[M+H]^+$。

[0866] 实施例32-N,N-二甲基-4-({1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺(I-98)的合成



32.1 32.2 32.3

[0867]



I-98

[0868] 步骤1:1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯32.2的合成程序:

[0869] 向1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯32.1(200mg,693μmol,1当量)和噁烷-4-甲醛(157mg,1.38mmol,2当量)于乙醇(10mL)中的溶液中添加三乙胺(70.1mg,693μmol,1当量)。将混合物在室温搅拌6小时后,添加硼(3^+)亚氨基甲烷三氢化钠(217mg,3.46mmol,5当量)并将所得混合物搅拌12h。将混合物倒入水(20mL)中。将水层用EA(20mL)萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂。无需进一步纯化,即获得产物1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(338mg,875μmol)32.2。LCMS:387.3$[M+H]^+$。

[0870] 步骤2:1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]32.3的合成程序:

[0871] 向50mL圆底烧瓶中装入1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯32.2(268mg,693μmol,1当量)、三氟乙酸(790mg,6.93mmol,10当量)和二氯甲烷(15mL)。将反应混合物在室温搅拌1h。LCMS表明SM被完全消耗。将反应混合物浓缩至干。用$NaHCO_3$水溶液将混合物的pH调节至8-9。将水层用DCM(20mL)萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。无需进一步纯化。获得产物1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]32.3(149mg,520μmol)。LCMS:287.2$[M+H]^+$。

[0872] 步骤3:N,N-二甲基-4-((1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-基)磺酰基)苯磺酰胺的合成程序:

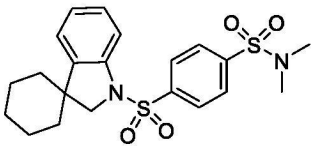
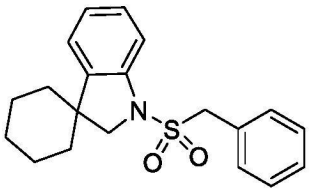
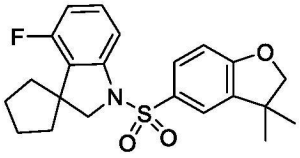
[0873] 在室温下向50mL圆底烧瓶中装入1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶](181.9mg,631μmol)、4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯32.3(196mg,694μmol,1当量)、三乙胺(127mg,1.26mmol,1.8当量)和二氯甲烷(15mL)。将反应混合物搅拌3h。LCMS表明SM被消耗,反应完全。将反应混合物倒入水(20mL)中。将水层用DCM(20mL)萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到N,N-二甲基-4-({1'-[(氧杂-4-基)甲基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺,I-98。

[0874] 产量:39.3mg,11.6%;外观:白色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.35-7.24(m,1H),7.24-7.19(m,1H),7.07(td,J_1=7.5Hz,J_2=0.8Hz,1H),3.83(s,2H),3.80(d,J=2.6Hz,2H),3.31-3.10(m,2H),2.65(d,J=12.1Hz,2H),2.59(s,6H),2.13(d,J=7.3Hz,2H),1.91(t,J=11.5Hz,2H),1.79-1.70(m,1H),1.68-1.62(m,2H),1.58(d,J=13.1Hz,2H),1.22-1.05(m,2H),1.01(d,J=12.7Hz,2H);HPLC纯度:99.28%;$C_{26}H_{35}N_3O_5S_2$的LCMS计算值:533.20;实验值:534.3$[M+H]^+$。

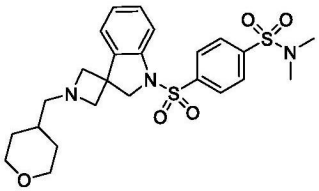
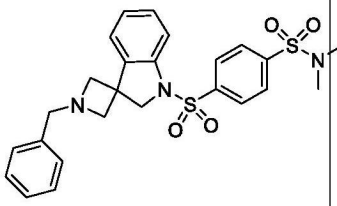
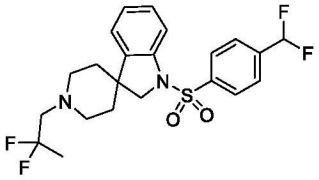
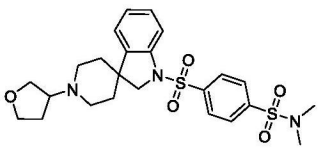
[0875] 实施例33

[0876] 使用与用于实施例32的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

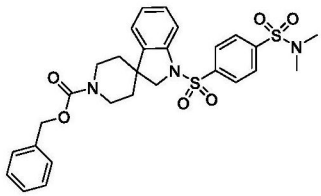
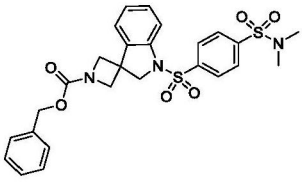
[0877]

化合物编号	结构	分析数据
I-99		**^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.62 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 3H), 1.19-1.28 (m, 5H); **HPLC 纯度:** 99.00%; **C21H26N2O4S2 的 LCMS** 计算值: 434.13; **实验值**: 435.3 [M+H]+。
I-121		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.30-7.35 (m, 5H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.80-1.38 (m, 7H), 1.15-1.30 (m, 3H); **HPLC 纯度:** 99.39%; **C20H23NO2S 的 LCMS 计算值:** 341.14; **实验值**: 342.2 $[M+H]^+$。
I-100		**^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.58 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.28 (s, 6H); **HPLC 纯度**: 100%; **C22H24FNO3S 的 LCMS 计算值**: 401.15; **实验值**: 402.4 $[M+H]^+$。

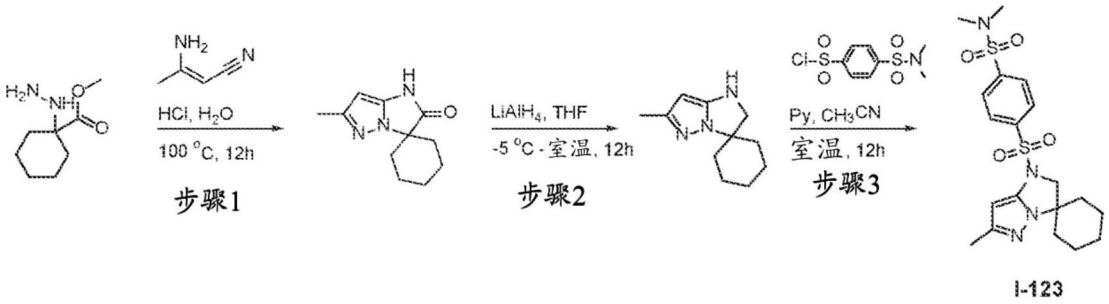
[0878]

化合物编号	结构	分析数据
I-101		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96-7.88 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.5 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (dd, *J* = 11.3 Hz, 2.8 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.47-1.26 (m, 1H), 1.15-1.04 (m, 2H); **HPLC 纯度**: 99.17%; **C24H31N3O5S2 的 LCMS 计算值:** 505.17; **实验值**: 506.1 $[M+H]^+$。
I-102		**^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.96-7.86 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 7H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.64 (s, 6H); **HPLC 纯度:** 99.45%; **C25H27N3O4S2 的 LCMS 计算值:** 497.14; **实验值:** 498.1 $[M+H]^+$。
I-122		**^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 15.8, 8.4 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.67 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); HPLC 纯度: 99.56 %; **C22H24F4N2O2S 的 LCMS 计算值:** 456.15; **实验值:** 457.1 $[M+H]^+$。
I-103		**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.15 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz,1H), 3.84 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.64 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 8.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.55 (s, 1H), 2.11-1.86 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 96.24%; **C24H31N3O5S2 的 LCMS 计算值**: 505.17; **实验值**: 506.1 $[M+H]^+$。

[0879]

化合物编号	结构	分析数据
I-104		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.81 (s, 2H) 2.88-2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 2H)；HPLC 纯度：100%；C28H31N3O6S2 的 LCMS 计算值：569.17；实验值：570.1 [M+H]+。
I-105		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03-7.75 (m, 4H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.43-7.29 (m, 6H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.55 (s, 6H); HPLC 纯度：100.00%；C26H27N3O6S2 的 LCMS 计算值：541.13；实验值：542.0 [M+H]+。

[0880] 实施例34-N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺(I-123)的合成

[0881] 

[0882] 步骤1.6'-甲基螺[环己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡唑]-2'(1'H)-酮的合成

[0883] 将(2Z)-3-氨基丁-2-烯腈(0.35g,4.25mmol)添加至1-肼基环己烷-1-羧酸甲酯二盐酸盐(1.04g,4.25mmol)在3M HCl/H_2O混合物(1/3,12mL)中的悬浮液中,并将所得混合物在回流下加热12小时。然后将其冷却至室温并用2.5M氢氧化钠水溶液中和。用二氯甲烷(30mL x 3)萃取悬浮液。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中蒸发,得到呈白色固体状的6'-甲基螺[环己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡唑]-2'(1'H)-酮(0.35g,1.70mmol,100%纯度,40%产率)。

[0884] 步骤2.6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]的合成

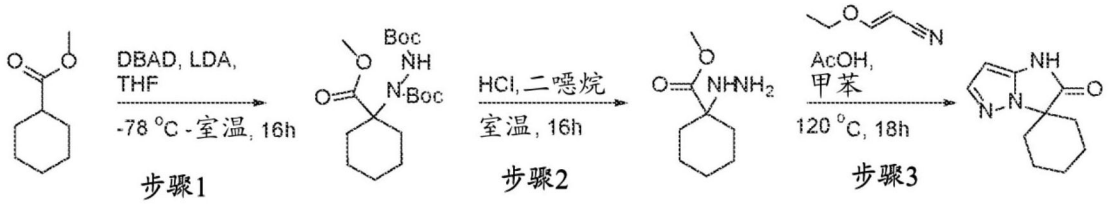
[0885] 在-5℃将6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.35g,1.70mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液滴加到氢化铝锂(0.079g,2.03mmol)在四氢呋喃(5mL)中的悬浮液中。添加后,将溶液温热至室温并搅拌12小时。将溶液用水/四氢呋喃的混合物(1/1,5mL)淬灭。过滤所得混合物,减压蒸发滤液,得到6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.11g,0.575mmol,100%纯度,33.8%产率)。

[0886] 步骤3.N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪

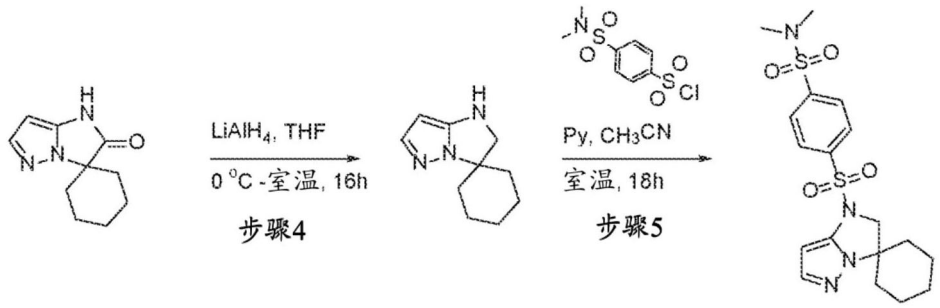
唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺的合成

[0887] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.179g,0.630mmol)添加到6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.11g,0.575mmol)和吡啶(0.454g,5.75mmol)在无水乙腈(25mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺,I-123。产量:33.1mg,12.4%;外观:白色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ8.09(dd,J=8.6,2.1Hz,2H),8.01-7.94(m,2H),5.77(d,J=2.0Hz,1H),4.11(d,J=2.1Hz,2H),2.60(d,J=2.0Hz,6H),2.11(d,J=2.1Hz,3H),1.60(dt,J=13.8,4.2Hz,2H),1.51(ddd,J=15.2,11.6,3.8Hz,2H),1.44(d,J=12.5Hz,1H),1.30-1.21(m,2H),1.16(d,J=11.5Hz,1H),1.11(d,J=13.0Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{19}H_{26}N_4O_4S_2$的LCMS计算值:438.56;实验值:439.2$[M+H]^+$。

[0888] 实施例35-4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-125)的合成



[0889]



I-125

[0890] 步骤1.1-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}-环己烷-1-羧酸甲酯的合成

[0891] 在氩气气氛下,在-10℃下,将2.5M正丁基锂(3.14g,49.1mmol)的己烷(19.6mL)溶液滴加至双(丙-2-基)胺(5.32g,52.6mmol)于无水四氢呋喃(500mL)中的搅拌溶液中,并将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。接着,在-78℃下添加环己烷羧酸甲酯(5g,35.1mmol)于无水四氢呋喃(50mL)中的溶液,且在-70℃下搅拌反应混合物1.5h。然后,在-78℃下添加(E)-N-{[(叔丁氧基)羰基]亚氨基}(叔丁氧基)甲酰胺(12.1g,52.6mmol)于无水四氢呋喃(50mL)中的溶液,之后使反应混合物升温并在室温下搅拌过夜。然后将其倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(250mL x 3)萃取。将有机层用水(250mL)、盐水(250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。获得呈米色油状的1-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}环己烷-1-羧酸甲酯(10g,26.8mmol,80%纯度,61.5%产率),并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0892] 步骤2.1-肼基环己烷-1-羧酸甲酯二盐酸盐的合成

[0893] 将1-{[(叔丁氧基)羰基](叔丁氧基)羰基]氨基}环己烷-1-羧酸甲酯(10g,21.4mmol)添加至无水二噁烷(200mL)中的搅拌饱和HCl溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。将形成的固体过滤并用MTBE(50mL x 3)洗涤,得到呈白色固体状的1-肼基环己烷-1-羧酸甲酯二盐酸盐(3g,12.2mmol,95%纯度,54.3%产率)。

[0894] 步骤3.1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮的合成

[0895] 将1-肼基环己烷-1-羧酸甲酯二盐酸盐(1g,4.07mmol)和(2E)-3-乙氧基丙-2-烯腈(0.473g,4.07mmol)添加到乙酸(50mL)中。将反应混合物在120℃搅拌18h,冷却至室温,减压浓缩。将残余物倒入10%碳酸钾水溶液(100mL)并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层用水(300mL)、盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到呈米色固体状的1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.2455g,1.28mmol,95%纯度,29.9%产率)。

[0896] 步骤4.1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]的合成

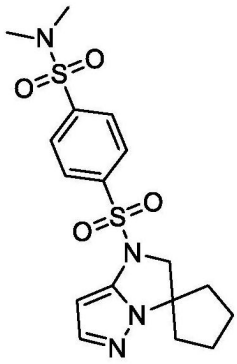
[0897] 在0℃下,将1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.2455g,1.28mmol)添加至氢化铝锂(0.0651g,0.754mmol)于无水THF(50mL)中的浆液中,使反应混合物升温并在室温下搅拌16h。然后,将其倒入10%氢氧化钠水溶液(100mL)中并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈米色油状的1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.18g,0.944mmol,100%纯度,79.6%产率)。

[0898] 步骤5.4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

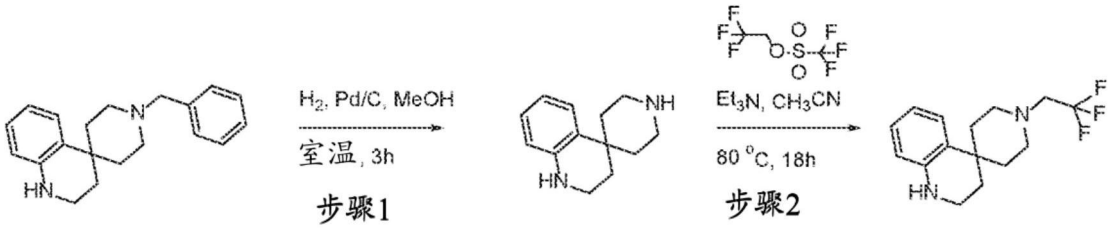
[0899] 将吡啶(0.149g,1.88mmol)和4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.149g,0.525mmol)添加到1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.078g,0.440mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。减压除去溶剂,并将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到呈白色固体状的4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(0.0401g,0.0944mmol,95%纯度,20.4%产率)。为该化合物提供的分析数据临时支持4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺I-125的提议结构。产量:40.1mg,20.4%;外观:白色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.12(dd,J=8.5,1.8Hz,2H),8.02-7.92(m,2H),7.41(d,J=1.9Hz,1H),5.98(d,J=1.9Hz,1H),4.21(s,2H),2.60(d,J=1.8Hz,6H),1.54(tt,J=24.6,9.5Hz,5H),1.40-1.05(m,5H);HPLC纯度:96.75%;$C_{18}H_{24}N_4O_4S_2$的LCMS计算值:424.54;实验值:425.2$[M+H]^+$。

[0900] 如下表所示,使用与用于前述实施例的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下实施例:

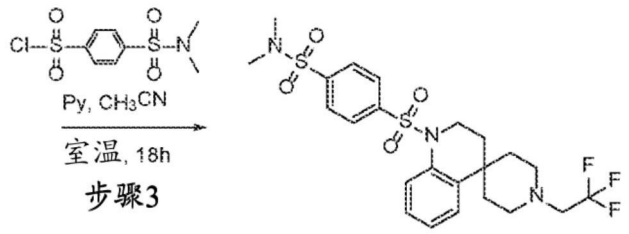
[0901]

化合物编号	结构	分析数据
I-124		**产量:** 293.8 mg，23.3%; **外观:** 橙色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)** δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.60 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.55 (d, J = 14.4 Hz, 6H); **HPLC 纯度:** 97.3%; **$C_{17}H_{22}N_4O_4S_2$ 的 LCMS 计算值:** 410.51; **实验值:** 411.2$[M+H]^+$。

[0902] 实施例36-N,N-二甲基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1'-基)磺酰基)苯磺酰胺(I-126)的合成



[0903]



I-126

[0904] 步骤1.2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]的合成

[0905] 将10% Pd/C(0.2g)添加到1-苄基-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉](0.8g,2.73mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中,并将反应混合物在环境压力和室温下氢化直至反应完成(3h)。过滤混合物后,用甲醇(50mL)洗涤形成的沉淀。将合并的滤液减压浓缩,得到呈无色油状的2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉](0.453g,2.3mmol,91%纯度,74.6%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0906] 步骤2.1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]的合成

[0907] 将2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(0.568g,2.45mmol)添加到2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉](0.453g,2.23mmol)和三乙胺(0.337g,3.34mmol)在乙腈(15mL)中的溶液中。将混合物在80℃搅拌18h,冷却至室温,并过滤。减压蒸发滤液,得到1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉](0.58g,2.03mmol,91%纯度,83.1%产率)。为该化合物提供的分析数据临时支持1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-

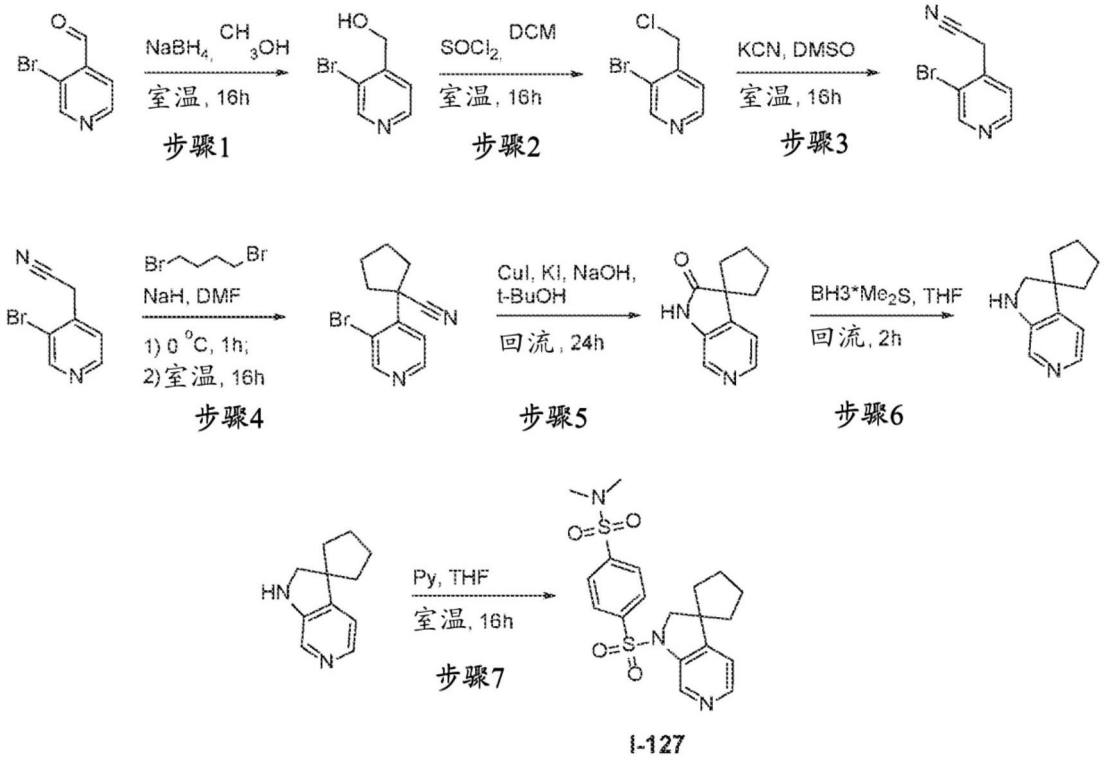
喹啉]的提议结构。

[0908] 步骤3.N,N-二甲基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1'-基)磺酰基)苯磺酰胺的合成

[0909] 将吡啶(192mg,2.43mmol)和4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(632mg,2.23mmol)添加到1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉](0.58g,2.03mmol)在乙腈(25mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h直至完成(TLC控制),并在减压下除去溶剂。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到N,N-二甲基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1'-基)磺酰基)苯磺酰胺,I-126。产量:46.8mg,4.37%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.90(d,J=8.3Hz,2H),7.77(d,J=8.2Hz,2H),7.69-7.56(m,1H),7.50-7.38(m,1H),7.25(hept,J=5.5Hz,2H),3.77(dd,J=7.6,3.9Hz,2H),3.14(q,J=10.3Hz,2H),2.56(d,J=15.5Hz,8H),2.38(t,J=12.0Hz,2H),1.81(td,J=13.1,4.4Hz,2H),1.42(t,J=5.8Hz,2H),0.93(d,J=13.2Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{23}H_{28}F_3N_3O_4S_2$的LCMS计算值:431.61;实验值:432.0$[M+H]^+$。

[0910] 实施例37-4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-127)的合成

[0911]



[0912] 步骤1.(3-溴吡啶-4-基)甲醇的合成

[0913] 将硼氢化钠(2.53g,67mmol)分批添加到3-溴吡啶-4-甲醛(25g,134mmol)在甲醇(200mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并减压蒸发溶剂。将残余物在水/乙酸乙酯(200mL/200mL)之间分配。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到(3-溴吡啶-4-基)甲醇(17g,90.4mmol,95%纯度,64.1%产率)。

[0914] 步骤2.3-溴-4-(氯甲基)吡啶的合成

[0915] 将亚硫酰氯(12.8g,108mmol)滴加到(3-溴吡啶-4-基)甲醇(17g,90.4mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。反应完成后(NMR控制),将混合物

用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤，真空浓缩，得到3-溴-4-(氯甲基)吡啶(12g，58.1mmol，64.5％产率)，其不经进一步纯化立即用于下一步骤。

[0916] 步骤3.2-(3-溴吡啶-4-基)乙腈的合成

[0917] 将氰化钾(5.67g，87.1mmol)添加到3-溴-4-(氯甲基)吡啶(12g，58.1mmol)在DMSO(50mL)中的溶液中，将混合物搅拌过夜并用水(100mL)稀释。将产物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取，将合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发，得到粗产物，将其通过快速色谱法(氯仿/MTBE)纯化，得到2-(3-溴吡啶-4-基)乙腈(8g，40.6mmol，95％纯度，66.6％产率)。

[0918] 步骤4.1-(3-溴吡啶-4-基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0919] 在0℃下将2-(3-溴吡啶-4-基)乙腈(8g，40.6mmol)分批添加至氢化钠(1.62g，40.6mmol，60重量％)于DMF(20mL)中的悬浮液中。将混合物在该温度下搅拌30min，并在相同温度下分批添加1,4-二溴丁烷(8.76g，40.6mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜直至完成。在减压下蒸发溶剂，用水/乙酸乙酯混合物(30mL/30mL)处理残余物。将有机层分离，经硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发。通过快速色谱法(已烷/MTBE)纯化粗产物，得到1-(3-溴吡啶-4-基)环戊腈(4g，15.9mmol，95％纯度，37.6％产率)。

[0920] 步骤5.螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮的合成

[0921] 将碘化钾(0.066g，0.398mmol)、碘化铜(0.076g，0.398mmol)和N-乙酰基甘氨酸(0.047g，0.398mmol)添加到1-(3-溴吡啶-4-基)环戊腈(1g，3.98mmol)和氢氧化钠(0.475g，11.9mmol)在叔丁醇(20mL)中的溶液中。将混合物回流24h，然后冷却至室温，通过二氧化硅过滤，并将滤液蒸发至干。将残余物用水/乙酸乙酯混合物(50mL/50mL)处理。将有机层分离，经硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发。通过快速色谱法(氯仿/MTBE)纯化粗产物，得到螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮(0.4g，2.12mmol，95％纯度，50.7％产率)。

[0922] 步骤6.1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶的合成

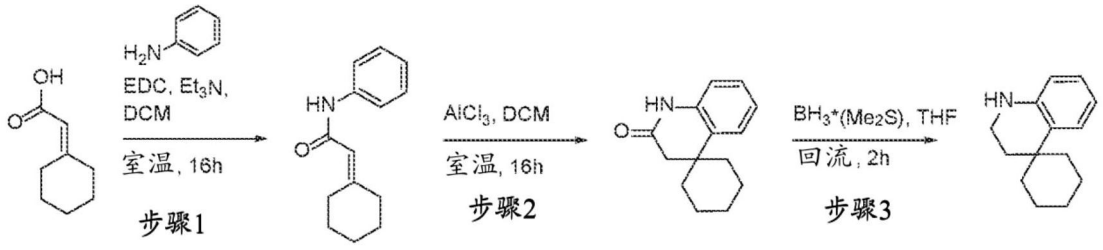
[0923] 向螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮(0.4g，2.12mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加10M硼烷二甲基硫醚络合物的THF溶液(0.636mL，0.483g，6.36mmol)，将混合物回流2h并冷却至室温。然后滴加甲醇(10mL)，将混合物回流2h，冷却至室温并减压蒸发。将残余物用水/乙酸乙酯混合物(20mL/20mL)处理。将有机层分离，经硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发，得到粗制1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶](0.2g，1.14mmol，50％纯度，27.1％产率)，其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0924] 步骤7.4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

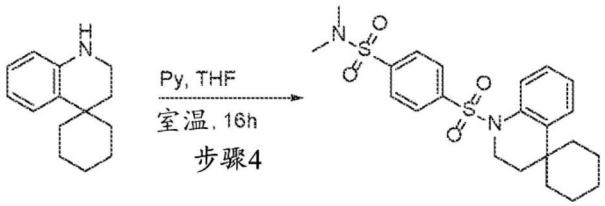
[0925] 将4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.323g，1.14mmol)添加到1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶](0.2g，1.14mmol)和吡啶(0.135g，1.71mmol)在无水THF(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈)，得到4-({1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺，I-127。产量：21.5mg，4.24％；外观：黄色固体；^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ8.70(s，1H)，8.30(d，J＝4.9Hz，1H)，8.09(dd，J＝8.5，1.9Hz，2H)，7.98-7.89(m，2H)，7.30(d，J＝4.9Hz，1H)，3.80(s，2H)，2.59(s，6H)，1.81-1.58(m，4H)，1.54(q，J＝5.8，5.0Hz，2H)，1.41(dd，J＝11.4，6.2Hz，2H)；HPLC纯度：100％；$C_{19}H_{23}N_3O_4S_2$的

LCMS计算值:421.53;实验值:422.2[M+H]$^+$。

[0926] 实施例38-4-({2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-128)的合成



[0927]



I-128

[0928] 步骤1.2-亚环己基-N-苯基乙酰胺的合成

[0929] 在5℃下将三乙胺(5.41g,53.5mmol)滴加至2-亚环己基乙酸(3g,21.4mmol)、苯胺(1.99g,21.4mmol)、EDC盐酸盐(4.5g,23.5mmol)、1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇(3.17g,23.5mmol)于二氯甲烷(30mL)中的悬浮液中。将混合物搅拌过夜,然后用水(100mL)稀释。将有机层分离,减压浓缩。将残余物进行快速色谱(己烷/乙酸乙酯),得到2-亚环己基-N-苯基乙酰胺(2.1g,9.75mmol,95%纯度,43.2%产率)。

[0930] 步骤2.2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]-2'-酮的合成

[0931] 在室温下将三氯氢化铝(Trichloroalumane)(3.89g,29.2mmol)添加至2-亚环己基-N-苯基乙酰胺(2.1g,9.75mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中,将混合物搅拌过夜。然后向其中添加水(50mL),将有机层分离并减压浓缩。残余物的快速色谱(氯仿/MTBE)产生2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]-2'-酮(2.1g,9.75mmol,90%纯度,90.4%产率)。

[0932] 步骤3.2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]的合成

[0933] 将10M硼烷二甲基硫醚络合物的THF溶液(5.1mL,3.86g,50.9mmol)添加到2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]-2'-酮(1.1g,5.1mmol)的无水THF(20mL)中的溶液中。将混合物回流2h并冷却至室温。然后滴加甲醇(20mL),将混合物回流2h,冷却至室温并减压蒸发。将残余物用水/乙酸乙酯混合物(20mL/20mL)处理。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到粗制2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉](0.8g,3.97mmol,90%纯度,70.5%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

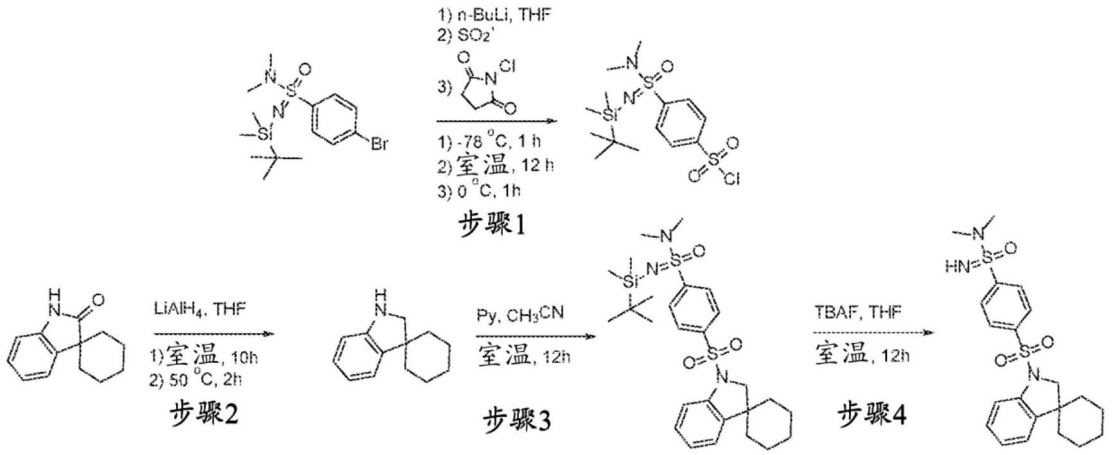
[0934] 步骤4.4-({2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成

[0935] 将4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(1.12g,3.97mmol)添加到2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉](0.8g,3.97mmol)和吡啶(0.47g,5.95mmol)在无水THF(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇),得到4-({2',3'-二氢-1'H-螺[环己烷-1,4'-喹啉]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-

1-磺酰胺,I-128。产量:110.8mg,5.89%;外观:米色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.89(d,J=8.0Hz,2H),7.75(d,J=8.0Hz,2H),7.68-7.59(m,1H),7.49-7.40(m,1H),7.29-7.14(m,2H),3.76(t,J=5.5Hz,2H),2.57(d,J=1.5Hz,6H),1.52(dd,J=19.5,7.9Hz,3H),1.37(t,J=5.7Hz,4H),1.22(q,J=11.3,8.9Hz,3H),0.95(d,J=13.0Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{22}H_{28}N_2O_4S_2$的LCMS计算值:448.6;实验值:449.0[M+H]$^+$。

[0936] 实施例39-N,N-二甲基-4-(螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基磺酰基)苯磺酰亚胺酰胺(I-129)的合成

[0937]



I-129

[0938] 步骤1.4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)二甲基-S-氨基磺亚氨酰基]苯-1-磺酰氯的合成

[0939] 在-78℃下在氩气气氛下将2.5M正丁基锂(0.382g,5.97mmol)的己烷(2.38mL)溶液添加至4-溴-N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N,N-二甲基苯磺酰亚胺酰胺(1.88g,4.98mmol)于无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中,并将混合物在-78℃下搅拌1h。在相同温度下将SO_2(0.954g,14.9mmol)于四氢呋喃(20mL)中的溶液添加至所得混合物中。然后除去冷却浴,使混合物温热至室温并搅拌12h。真空蒸发溶液,将残余物溶于二氯甲烷(20mL),添加N-氯代琥珀酰亚胺(0.797g,5.97mmol),保持反应混合物温度在0℃。将混合物搅拌30分钟,用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并真空蒸发滤液,得到呈深色树脂状的4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)二甲基-S-氨基磺酰亚胺基]苯-1-磺酰氯(1.76g,4.43mmol,58.66%纯度,52.2%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0940] 步骤2.螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]的合成

[0941] 将氢化铝锂(0.751g,19.8mmol)分批添加至螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮(2g,9.93mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌10h。然后将其加热至50℃保持2h,之后冷却至室温并用水(2mL)和6N NaOH水溶液(2mL)淬灭。用乙酸乙酯(20mLx3)萃取水层。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发以得到呈白色固体状的螺[环己烷-1,3'-吲哚啉](1.8g,9.61mmol,100%纯度,97.2%产率)。

[0942] 步骤3.N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N,N-二甲基-4-(螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基磺酰基)苯磺酰亚胺酰胺的合成

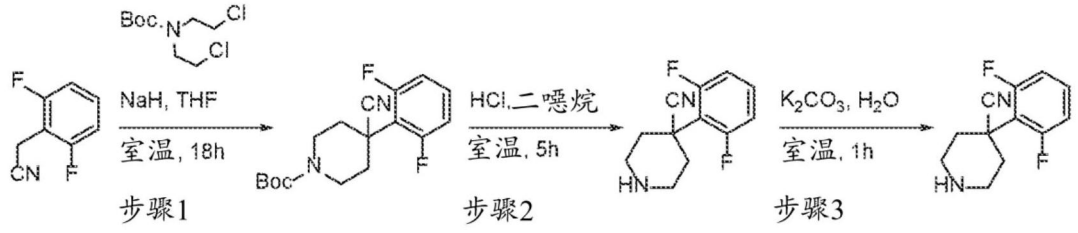
[0943] 将4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)二甲基-S-氨基磺亚氨酰基]苯-1-磺酰氯(1.69g,

4.27mmol)添加到1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.8g,4.27mmol)和吡啶(0.982g,12.4mmol)在无水乙腈(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌12h并真空蒸发,得到呈深色树脂状的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N,N-二甲基-4-(螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基磺酰基)苯磺酰亚胺酰胺(1.8g,通过NMR测定约20%纯度,0.657mmol,15.4%产率),其不经纯化即用于下一步骤。

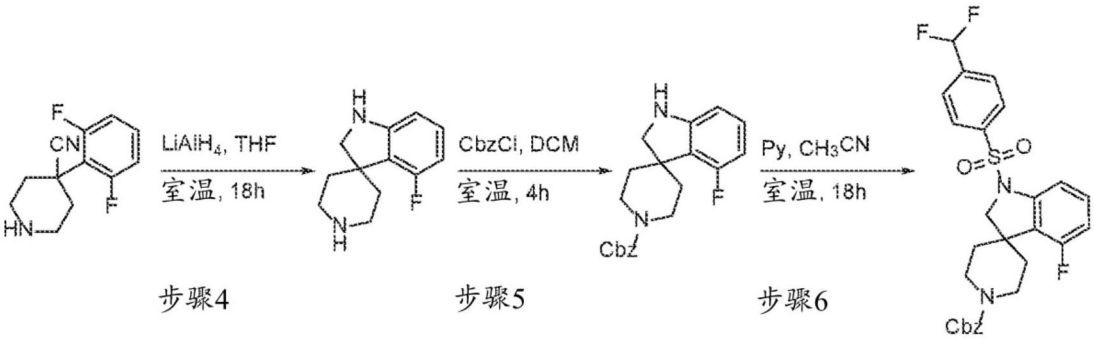
[0944] 步骤4.N,N-二甲基-4-(螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基磺酰基)苯磺酰亚胺酰胺的合成

[0945] 在氩气气氛下,将1M TBAF的THF溶液(0.857g,3.28mmol,3.28mL)添加到N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-({1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}磺酰基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰亚胺酰胺(1.8g,3.28mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌12h并在真空中蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到N,N-二甲基-4-(螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基磺酰基)苯磺酰亚胺酰胺,I-129。产量:70.5mg,4.71%;外观:橙色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.91(d,J=8.0Hz,2H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.25(t,J=7.7Hz,1H),7.17(d,J=7.5Hz,1H),7.06(t,J=7.5Hz,1H),4.70(s,1H),3.81(s,2H),2.50(s,6H),1.35(dddt,J=70.4,45.3,24.2,12.0Hz,8H),0.96(t,J=12.4Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{21}H_{26}N_3O_3S_2$的LCMS计算值:433.59;实验值:434.2$[M+H]^+$。

[0946] 实施例40-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(I-130)的合成



[0947]



[0948] 步骤1.4-氰基-4-(2,6-二氟苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成:

[0949] 将2-(2,6-二氟苯基)乙腈(15g,97.9mmol)在室温下在30min内添加至氢化钠(60%重量/重量;9.75g,244mmol)在无水四氢呋喃(500mL)中的浆液中。将反应混合物搅拌1h,在15min内添加N,N-双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(25.9g,107mmol),并将反应混合物在室温搅拌18h。然后将其倒入水(1000mL)中并用乙酸乙酯(250mL x 3)萃取。将有机层用水(300mL)和盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物进行

硅胶色谱纯化(己烷/MTBE),得到呈无色油状的4-氰基-4-(2,6-二氟苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(12g,37.2mmol,95%纯度,38%产率)。

[0950] 步骤2.4-(2,6-二氟苯基)哌啶-4-甲腈盐酸盐的合成:

[0951] 将4-氰基-4-(2,6-二氟苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.3g,14.6mmol)添加至饱和氯化氢溶液于无水二噁烷(250mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。将固体过滤并用MTBE反复洗涤,然后风干,得到呈白色固体状的4-(2,6-二氟苯基)哌啶-4-甲腈盐酸盐(3.8g,14.6mmol,100%纯度,89.6%产率)。

[0952] 步骤3.4-(2,6-二氟苯基)哌啶-4-甲腈的合成:

[0953] 在15℃将碳酸钾(2.1g,14.6mmol)添加至4-(2,6-二氟苯基)哌啶-4-甲腈盐酸盐(3.8g,14.6mmol)于水(250mL)中的搅拌溶液中。用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取混合物。将有机层用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到呈白色固体状的4-(2,6-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(2.8g,12.5mmol,95%纯度,82%产率)。

[0954] 步骤4.4-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]的合成:

[0955] 在0℃下将4-(2,6-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(1.8g,8.09mmol)分批添加至氢化铝锂(0.820g,24.2mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的浆液中,并将反应混合物温热至50℃并搅拌18小时。然后,将反应混合物冷却至0℃,用水(40mL)淬灭,并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到4-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶](0.8g,3.29mmol,85%纯度,40.9%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0956] 步骤5.4-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯的合成:

[0957] 在室温下,将三乙胺(0.809mL,5.80mmol)和氯甲酸苄酯(0.725g,4.25mmol)添加到4-氟螺[吲哚啉-3,4'-哌啶](0.8g,3.87mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌5h直至完成(TLC控制)。然后将反应混合物在减压下蒸发,得到呈无色油状的4-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(1.2g,3.27mmol,93%纯度,84.7%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0958] 步骤6.1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯的合成:

[0959] 将吡啶(0.417g,5.28mmol)和4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.417g,3.52mmol)添加至4-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(1.2g,3.52mmol)于乙腈(100mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。在减压下除去溶剂并将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈)以得到1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(I-130)。产量:210mg,10.6%;外观:米色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.02(d,J=7.4Hz,2H),7.92-7.71(m,2H),7.50-7.13(m,8H),6.93-6.82(m,1H),5.08(s,2H),4.02(s,2H),3.94-3.82(m,2H),3.06-2.82(m,2H),1.89-1.71(m,2H),1.36-1.08(m,2H);HPLC纯度:100%;$C_{27}H_{25}F_3N_2O_4S$的LCMS计算值:530.56;实验值:532.2$[M+H]^+$。

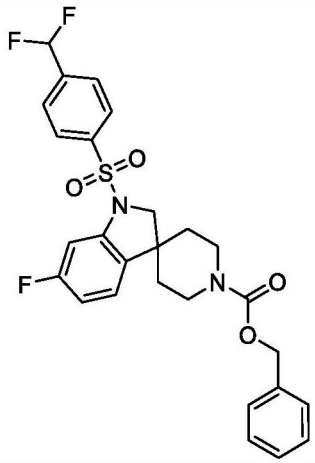
[0960] 实施例41

[0961] 使用与用于前述实施例的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

[0962]

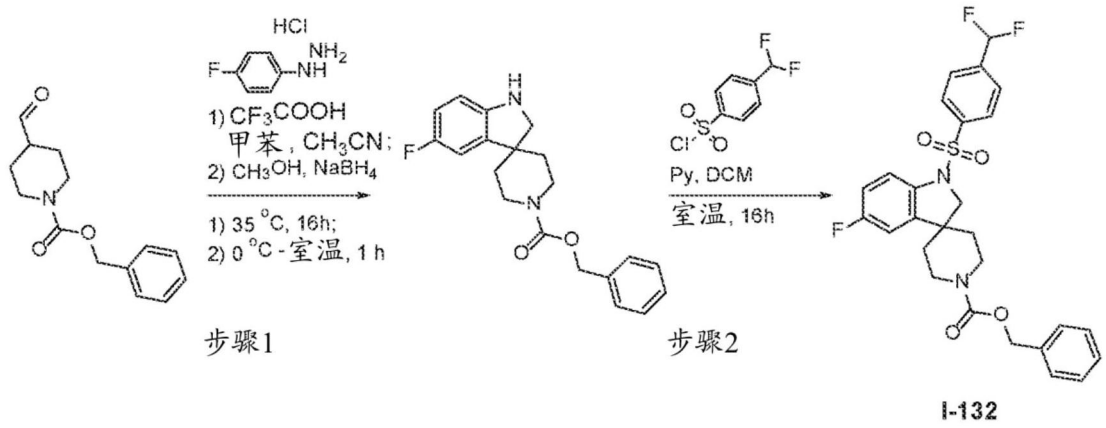
化合物编号	结构	分析数据

[0963]

I-131		**产量:** 19 mg，4%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.01 (m, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 1H), 5.12 – 4.96 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.04 – 2.82 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{27}H_{25}F_3N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 530.56; **实验值:** 531.2$[M+H]^+$。

[0964] 实施例42-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-5-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(I-132)的合成

[0965]



[0966] 步骤1.5-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯的合成:

[0967] 将(4-氟苯基)肼(3g,23.7mmol)和三氟乙酸(6.0mL)在甲苯/乙腈混合物(49/1,100mL)中的溶液加热至35℃,然后滴加4-甲酰基-哌啶-1-羧酸苄酯(5.31g,21.5mmol)在甲苯/乙腈混合物(49/1,40mL)中的溶液。将混合物在35℃搅拌16h,然后冷却至0℃并用冷甲醇(10mL)稀释。将$NaBH_4$(1.22g,32.3mmol)缓慢添加到混合物中,并将其再搅拌45min。之后,将反应混合物用NH_4OH水溶液(6%,50mL)和盐水(100mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发至干。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的5-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(1.75g,5.14mmol,95%纯度,23.9%产率)。

[0968] 步骤2.1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-5-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯的合成:

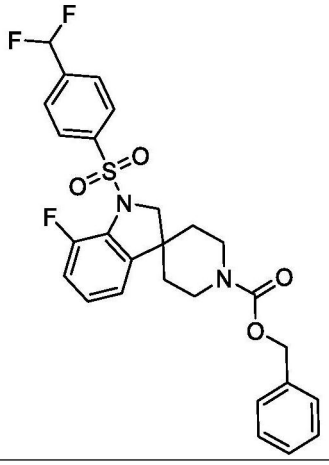
[0969] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.0729g,322μmol)添加至5-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(0.1g,0.293mmol)和吡啶(0.0463g,0.586mmol)于无水二氯甲烷(25mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),提供1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-5-氟-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(I-132)。产量:82.9mg,50.7%;外观:黄色油固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98-7.92(m,2H),7.76(d,J=8.1Hz,2H),7.52-7.45(m,1H),7.39-7.26(m,5H),7.20-

6.99(m,3H),5.05(d,J＝11.4Hz,2H),3.94(s,2H),3.88-3.76(m,2H),2.90(d,J＝53.0Hz,2H),1.64-1.51(m,2H),1.00(d,J＝13.3Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{27}H_{25}F_3N_2O_4S$的LCMS计算值:530.56;实验值:531.0$[M+H]^+$。

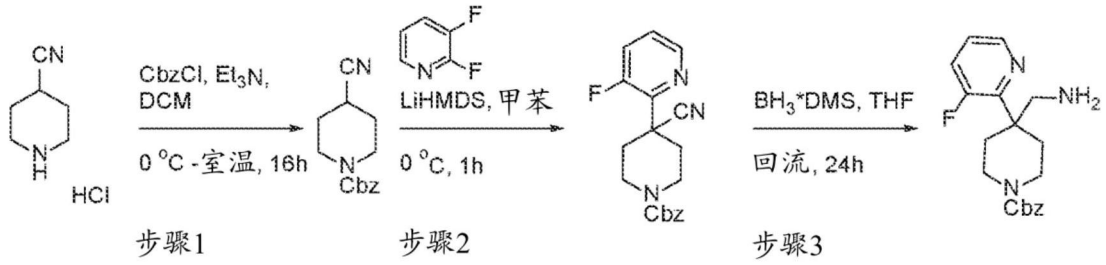
[0970] 实施例43

[0971] 使用与用于前述实施例的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

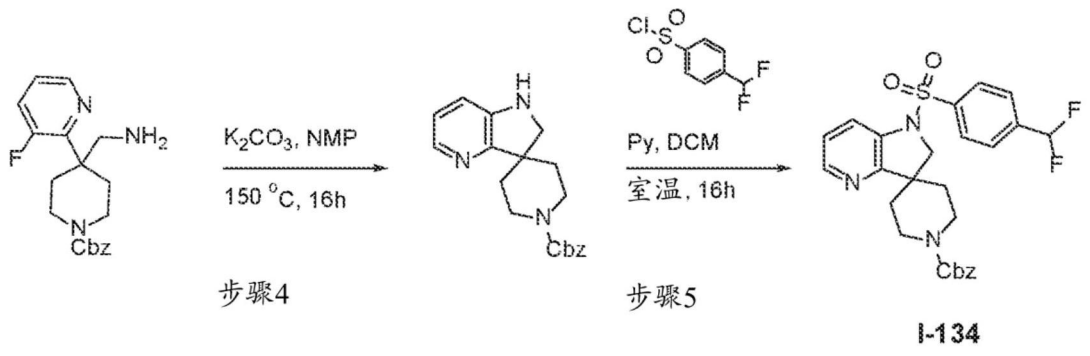
[0972]

化合物编号	结构	分析数据
I-133		**产量:** 285.3 mg，58%; **外观:** 棕色油; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.24 – 7.02 (m, 4H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.07 – 2.85 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.28 (d, J = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{27}H_{25}F_3N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 530.56; **实验值:** $[M+H]^+$。

[0973] 实施例44-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯(I-134)的合成



[0974]



[0975] 步骤1.4-氰基哌啶-1-羧酸苄酯的合成:

[0976] 将4-氰基哌啶盐酸盐(7.00g,47.7mmol)和三乙胺(6.63g,47.7mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液冷却至0℃,并向其中滴加氯甲酸苄酯(8.52g,50.0mmol)。将所得混合物温热至室温并搅拌16小时。之后,将混合物用水(100mL)稀释并用二氯甲烷(150mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和柠檬酸水溶液(150mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)洗涤,然

后经硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发，得到4-氰基哌啶-1-羧酸苄酯(10g，38.8mmol，95％纯度，81.8％产率)。

[0977] 步骤2.4-氰基-4-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯的合成：

[0978] 在0℃下在氩气气氛下将六甲基二硅氮烷钾(37.5mL，40.9mmol，1.05M甲苯溶液)缓慢添加至2,3-二氟吡啶(4.70g，40.9mmol)和4-氰基哌啶-1-羧酸苄酯(10g，40.9mmol)在甲苯(200mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时。之后，将反应混合物用1N HCl水溶液(100mL)淬灭。用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层用水(200mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，并在真空中浓缩，得到粗产物，其不经纯化即使用。

[0979] 步骤3.4-(氨基甲基)-4-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯的合成：

[0980] 将10M硼烷二甲基硫醚络合物的四氢呋喃溶液(17.2mL，172mmol)添加至4-氰基-4-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯(8.4g，17.3mmol)于四氢呋喃(100mL)中的溶液中，并将混合物在回流下搅拌24小时。之后，将反应混合物用甲醇(10mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释。将有机层分离，用饱和柠檬酸水溶液(100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤，然后经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下蒸发，得到粗制4-(氨基甲基)-4-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯(8.8g，8.84mmol，34.5％纯度，51％产率)，其不经进一步纯化即使用。

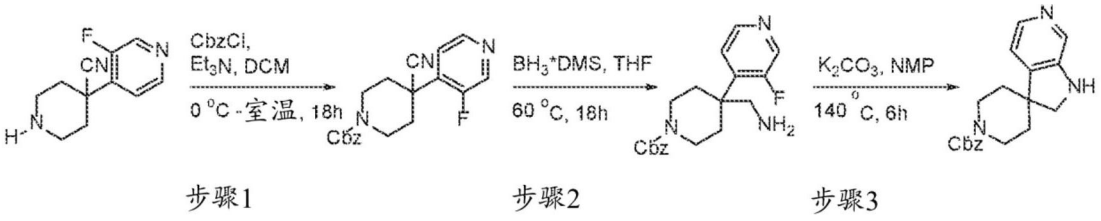
[0981] 步骤4.1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯的合成：

[0982] 将4-(氨基甲基)-4-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯(8.8g，8.82mmol)溶解于NMP(150mL)中。添加碳酸二钾(12.1g，88.2mmol)，并将混合物在150℃加热过夜。之后，将反应混合物冷却至室温。将反应混合物用饱和柠檬酸水溶液(100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤，然后经硫酸钠干燥，过滤并减压蒸发，得到1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯(9g，7.68mmol，25％纯度，78.9％产率)。对该粗产物进行快速色谱(氯仿/乙腈)，得到1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯(3g，4.63mmol，50％纯度，52.6％产率)，其不经进一步纯化即用于下一步骤。

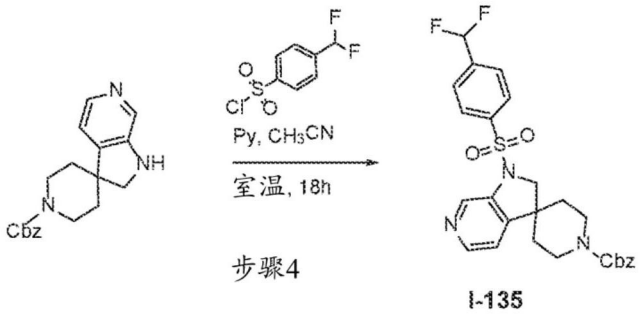
[0983] 步骤5.1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯的合成：

[0984] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.768g，3.39mmol)添加至1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯(2g，3.09mmol，50％纯度)和吡啶(0.488g，6.18mmol)于无水二氯甲烷(25mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈)，得到1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯(I-134)。产量：251mg，15％；外观：米色固体；^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.17(dd，J＝4.0，2.5Hz，1H)，8.03(d，J＝8.1Hz，2H)，7.86-7.72(m，3H)，7.41-7.29(m，5H)，7.29-6.93(m，2H)，5.08(s，2H)，3.96(d，J＝1.7Hz，2H)，3.86(d，J＝13.6Hz，2H)，3.20-2.96(m，2H)，1.60(t，J＝12.0Hz，2H)，1.21(d，J＝13.5Hz，2H)；HPLC纯度：％；$C_{26}H_{25}F_2N_3O_4S$的LCMS计算值：513.56；实验值：514$[M+H]^+$。

[0985] 实施例45-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯(I-135)的合成



[0986]



[0987] 步骤1.哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯的合成：

[0988] 在0℃下将三乙胺(1.74mL,12.6mmol)和氯甲酸苄酯(1.97g,11.6mmol)添加至4-(3-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲腈(2g,9.74mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌18h直至完成(TLC控制)。之后,将反应混合物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并通过二氧化硅过滤。将二氧化硅用二氯甲烷(250mL)洗涤,并将合并的滤液在减压下蒸发以得到呈无色油状的哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯(2.7g,6.52mmol,82%纯度,66.9%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0989] 步骤2.4-(氨基甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸苄酯的合成：

[0990] 在室温将10M(甲基磺酰基)甲烷硼烷的四氢呋喃溶液(3.23mL,32.4mmol)添加到4-氰基-4-(3-氟吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸苄酯(2.2g,5.30mmol,82%纯度)在无水四氢呋喃(150mL)中的溶液中。使反应混合物升温并在60℃下搅拌18小时。然后,将其冷却至15℃并用甲醇(50mL)淬灭。将混合物再搅拌1h。之后,将其在减压下浓缩,得到呈无色油状的4-(氨基甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸苄酯(2.5g,5.82mmol,80%纯度,90%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0991] 步骤3.1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯的合成：

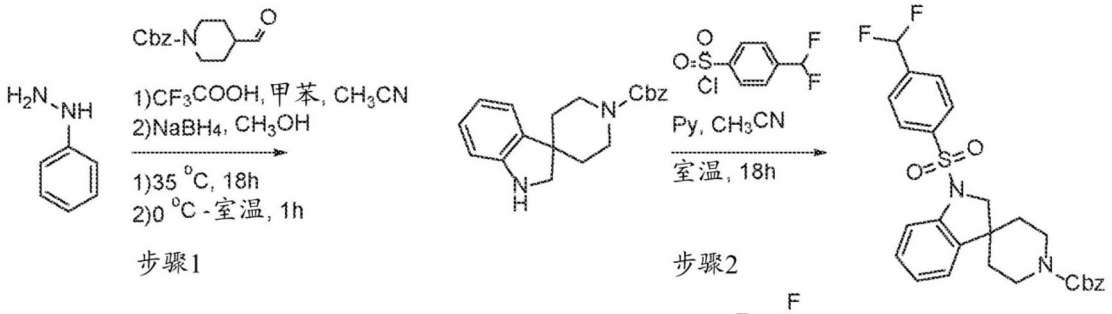
[0992] 将4-(氨基甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸苄酯(2.5g,5.82mmol,80%纯度)添加至碳酸二钾(1.60g,11.6mmol)在无水NMP(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在140℃搅拌6小时。然后,将其冷却至室温,倒入水(100mL)中,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到呈米色油状的1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯(0.0339g,89.1μmol,85%纯度,1.53%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0993] 步骤4.1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯的合成：

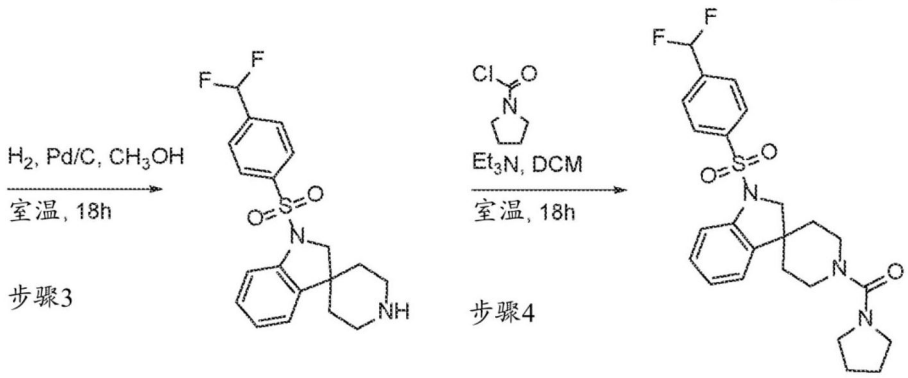
[0994] 将吡啶(0.0123g,0.156mmol)和4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.0281g,0.124mmol)添加到1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯(0.0339g,0.104mmol)

在乙腈(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。减压除去溶剂,并将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯,(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-c]吡啶]-1-羧酸苄酯(I-135)。产量:19mg,4%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.93(s,1H),8.35(d,J=4.9Hz,1H),7.97(d,J=8.1Hz,2H),7.66(d,J=8.1Hz,2H),7.42-7.31(m,5H),7.01(d,J=4.9Hz,1H),6.83-6.49(m,1H),5.16(s,2H),4.27-4.00(m,2H),3.82(s,2H),2.98-2.79(m,2H),1.79-1.58(m,3H),1.36(d,J=13.6Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{26}H_{25}F_2N_3O_4S$的LCMS计算值:513.56;实验值:514.2$[M+H]^+$。

[0995] 实施例46-(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(I-136)的合成



[0996]



I-136

[0997] 步骤1.1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯的合成:

[0998] 在35℃下将4-甲酰基哌啶-1-羧酸苄酯(27g,109mmol)于甲苯/乙腈(49/1,100mL)中的溶液滴加至苯肼(12.9g,102mmol)和三氟乙酸(30mL)于甲苯/乙腈(49/1,500mL)中的混合物中。将反应混合物在35℃下搅拌过夜。然后,将反应混合物冷却至0℃并用甲醇(50mL)稀释。向反应混合物中缓慢添加硼氢化钠(6.19g,163mmol)。将混合物搅拌45min,然后用6% NH_4OH水溶液(250mL)和盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过快速色谱(氯仿/MTBE)纯化,得到呈白色固体状的1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(22g,64.8mmol,95%纯度,63.7%产率)。

[0999] 步骤2.1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯的合成:

[1000] 将吡啶(2.57g,32.5mmol)和4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(5.89g,26.0mmol)添加至1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(7g,21.7mmol)于乙腈(200mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。减压蒸发溶剂。快速色谱(己烷/氯仿/MTBE)纯化残余物,得到呈米色固体状的1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯

(10.5g,20.4mmol,100%纯度,94.5%产率)。

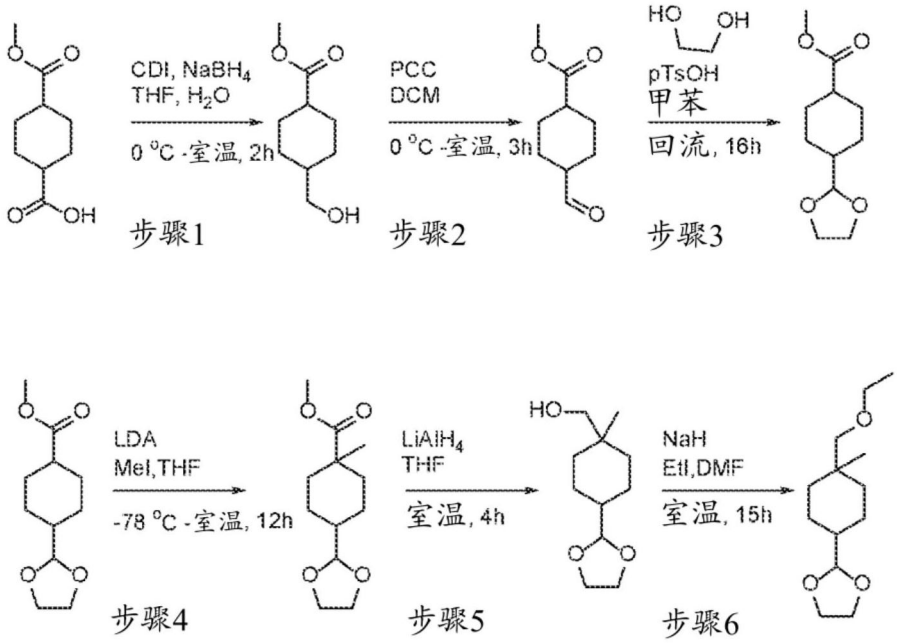
[1001] 步骤3.1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]的合成:

[1002] 将苄基1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4(7.5g,14.6mmol)溶解在MeOH/四氢呋喃混合物(1/1,300mL)中。向溶液中添加Pd/C(20%,3g),然后将黑色悬浮液在环境压力和室温下氢化18h。然后,将混合物过滤,将沉淀物用四氢呋喃(200mL)洗涤,并将合并的滤液减压浓缩,得到呈米色油状的1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶](3.65g,9.25mmol,96%纯度,63.4%产率)。

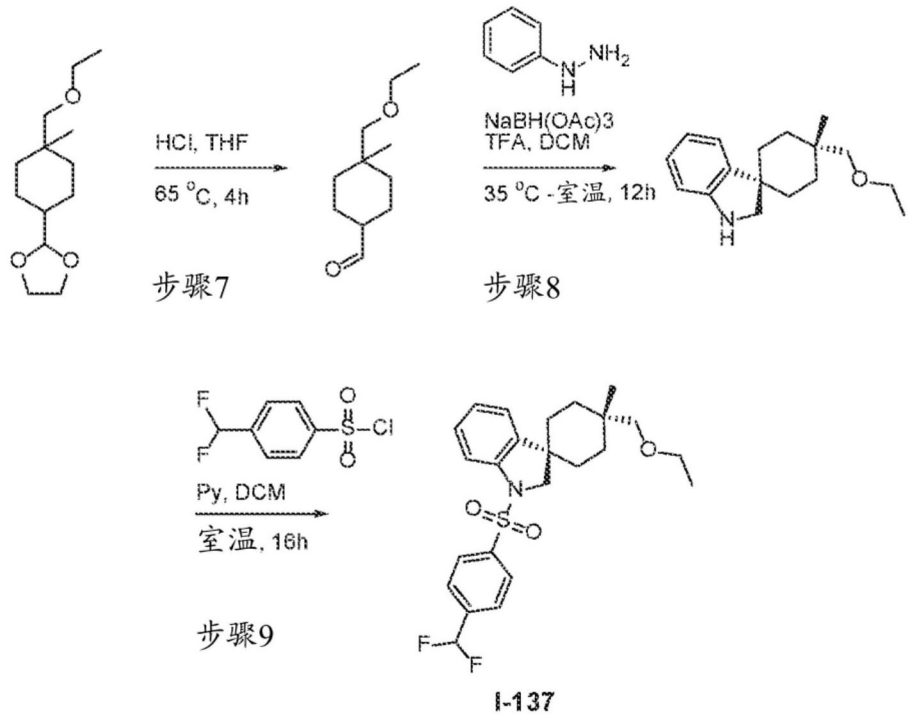
[1003] 步骤4.(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)(吡咯烷-1-基)甲酮]的合成:

[1004] 将三乙胺(0.217μL,1.57mmol)和吡咯烷-1-碳酰氯(0.168g,1.26mmol)添加到1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4(0.4g,1.05mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌18h。减压除去溶剂,并将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到(1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)(吡咯烷-1-基)甲酮](I-136)。产量:166mg,31.4%;外观:白色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.00(d,J=8.1Hz,2H),7.78(d,J=8.1Hz,2H),7.51(d,J=8.1Hz,1H),7.28-6.95(m,4H),3.92(s,2H),3.52(d,J=13.4Hz,2H),3.25(d,J=13.0Hz,4H),2.78(t,J=12.9Hz,2H),1.79-1.68(m,4H),1.61(td,J=12.9,4.0Hz,2H),1.12-1.02(m,2H);HPLC纯度:100%;$C_{24}H_{27}F_2N_3O_3S$的LCMS计算值:475.55;实验值:476.2$[M+H]^+$。

[1005] 实施例47-(1r,4r)-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](I-137)的合成



[1006]



I-137

[1007] 步骤1.4-(羟甲基)环己烷-1-羧酸甲酯的合成：

[1008] 在0℃下将1-(1H-咪唑-1-羰基)-1H-咪唑(5.20g,32.1mmol)添加至4-(甲氧基羰基)环己烷-1-羧酸(5g,26.8mmol)于四氢呋喃(50mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃搅拌1h,然后添加硼氢化钠(1.51g,40.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用柠檬酸(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供4-(羟甲基)环己烷-1-羧酸甲酯(3.5g,12.2mmol,90%纯度,68%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1009] 步骤2.4-甲酰基环己烷-1-羧酸甲酯的合成：

[1010] 将4-(羟甲基)环己烷-1-羧酸甲酯(3.3g,19.1mmol)溶解于二氯甲烷(30mL)中。将溶液冷却至0℃,并添加吡啶氯铬酸盐(chlorochromiumoylol;pyridine)(5.34g,24.8mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌3h直至完成(TLC控制),并通过硅藻土垫过滤。减压蒸发滤液。将粗残余物溶解于乙醚(100mL)中并通过硅藻土过滤。蒸发滤液,得到4-甲酰基环己烷-1-羧酸甲酯(2.4g,12.6mmol,90％纯度,66.4％产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1011] 步骤3.4-(1,3-二氧戊环-2-基)环己烷-1-羧酸甲酯的合成：

[1012] 将4-(甲氧基羰基)-环己烷甲醛(4g,23.5mmol)、1,2-乙二醇(2.91g,47.0mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.201g,1.17mmol)在苯(100mL)中的溶液在Dean-Stark阱下回流过夜。将混合物冷却至室温,用乙醚(100mL)稀释,并用水(100mL x 3)洗涤,接着用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到4-(1,3-二氧戊环-2-基)环己烷-1-羧酸甲酯(3.8g,14.1mmol,80％纯度,60.4％产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1013] 步骤4.4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸甲酯的合成：

[1014] 在0℃下,将2.5M n-BuLi的己烷溶液(2.7mL,6.71mmol)添加至双(丙-2-基)胺(1.02mL,7.28mmol)在20mL无水四氢呋喃中的溶液中。将混合物在0℃搅拌20min。之后滴加4-(1,3-二氧戊环-2-基)环己烷-1-羧酸酯(1.2g,5.60mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。然后将混合物在0℃搅拌1h。然后,将混合物冷却至-78℃,并滴加碘甲烷(1.58g,11.2mmol)。添加完成后,将混合物在-78℃下再搅拌1h,然后温热至15℃并搅拌12h。将所得混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸甲酯(1.2g,4.20mmol,80％纯度,75.5％产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1015] 步骤5.[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基环己基]甲醇的合成：

[1016] 将4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸甲酯(1.2g,5.25mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液添加到$LiAlH_4$(0.196g,5.8mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌4h。然后,将其用水(0.8mL)和6N NaOH水溶液(0.2mL)淬灭。将混合物过滤,并将滤饼用四氢呋喃(10mL x 2)洗涤。将合并的滤液减压下蒸发,得到[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基环己基]甲醇(1.05g,4.71mmol,90％纯度,90％产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1017] 步骤6.2-[4-(乙氧基甲基)-4-甲基环己基]-1,3-二氧戊环的合成：

[1018] 将氢化钠(0.230g,5.76mmol,60重量％分散在矿物油中)添加到[4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基环己基]甲醇(1.05g,5.24mmol)在四氢呋喃(15mL)中的冰冷却的溶液中。将反应混合物温热至室温。3h后,添加碘乙烷(1.22g,7.86mmol),并将反应混合物在室温下搅拌12h。将过量的氢化钠用甲醇(5mL)淬灭,并将反应混合物在减压下浓缩以得到2-[4-(乙氧基甲基)-4-甲基环己基]-1,3-二氧戊环(1.2g,4.20mmol,80％纯度,80.6％产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1019] 步骤7.4-(乙氧基甲基)-4-甲基环己烷-1-甲醛的合成：

[1020] 将2-[4-(乙氧基甲基)-4-甲基环己基]-1,3-二氧戊环(1.2g,4.2mmol)和1N HCl水溶液(14mL)在四氢呋喃(45mL)中的溶液在65℃加热4h。将反应混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(80mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到4-(乙氧基甲基)-4-甲基环己烷-1-甲醛(0.8g,3.03mmol,70%纯度,57.9%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

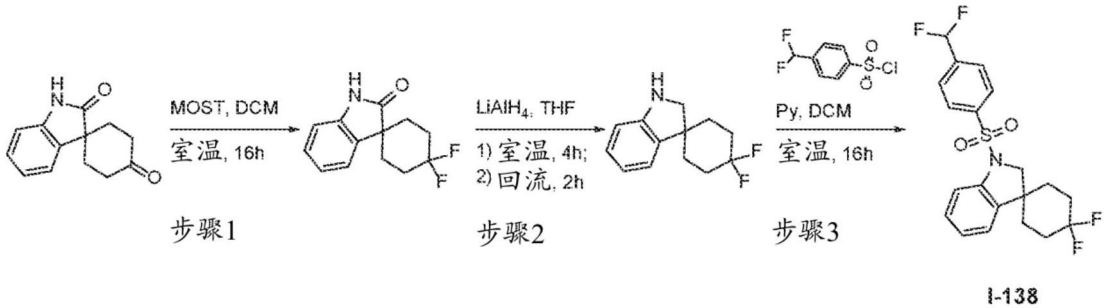
[1021] 步骤8.4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成:

[1022] 将4-(乙氧基甲基)-4-甲基环己烷-1-甲醛(0.8g,4.34mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液滴加到苯肼(0.469g,4.34mmol)和三氟乙酸(4.94g,43.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中。将混合物在35℃下搅拌过夜。然后将混合物冷却至0℃,并缓慢添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.75g,13.0mmol),然后在室温下搅拌4小时。然后将混合物用6%NH4OH水溶液(25mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发至干。通过快速色谱法(已烷/MTBE)纯化粗残余物,得到4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.17g,0.589mmol,90%纯度,13.6%产率)。

[1023] 步骤9.(1r,4r)-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成:

[1024] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.178g,0.786mmol)添加到4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.17g,0.655mmol)和吡啶(0.258g,3.27mmol)在二氯甲烷(10mL)中的冰冷却的溶液中。使反应混合物温热至室温并搅拌直至完成(过夜,NMR控制)。然后将反应混合物用水(10mL)稀释,并将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到(1r,4r)-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4-(乙氧基甲基)-4-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](I-137)。产量:95.6mg,30.8%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.96(d,J=8.1Hz,2H),7.74(d,J=8.1Hz,2H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.27-7.18(m,2H),7.17-6.97(m,2H),3.78(s,2H),3.41(q,J=7.0Hz,2H),3.25(s,2H),1.58-1.48(m,2H),1.46-1.38(m,2H),1.19-1.11(m,2H),1.08(t,J=7.0Hz,3H),0.91(d,J=13.5Hz,2H),0.87(s,3H);HPLC纯度:97.86%;$C_{24}H_{29}F_2NO_3S$的LCMS计算值:449.55;实验值:450.2$[M+H]^+$。

[1025] 实施例48-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](I-138)的合成

[1026] 

[1027] 步骤1.4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-2'-酮的合成:

[1028] 将三氟化硫吗啉(12.1g,69.6mmol))添加至1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-2',4-二酮(5g,23.2mmol)于二氯甲烷(50mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物搅拌过夜并蒸发至干。将粗残余物用饱和碳酸钠水溶液处理,并将混合物用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。将

有机层合并，经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。通过快速色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化粗残余物，得到4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-2'-酮(0.92g,3.87mmol,95%纯度,15.8%产率)。

[1029] 步骤2.4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成：

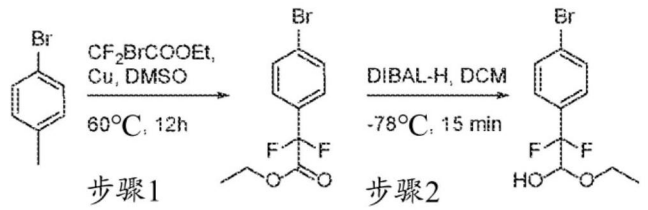
[1030] 将4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-2'-酮(0.92g,3.87mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液添加到$LiAlH_4$(0.196g,5.8mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌4h。然后将其回流2h,冷却至室温，并用水(0.8mL)和6N NaOH水溶液(0.2mL)淬灭。将混合物过滤，并将滤饼用四氢呋喃(10mL x 2)洗涤。将合并的滤液减压蒸发，得到4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.8g,3.58mmol,95%纯度,87.9%产率)。

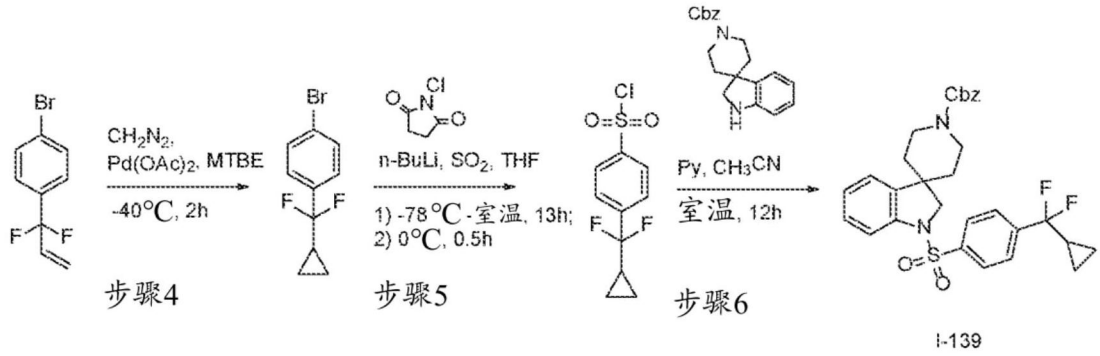
[1031] 步骤3.1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成：

[1032] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.222g,0.984mmol)添加到4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.2g,0.895mmol)和吡啶(0.353g,4.47mmol)在二氯甲烷(10mL)中的冰冷却的溶液中。使反应混合物温热至室温并搅拌直至完成(过夜,NMR控制)。然后，将反应混合物用水(10mL)稀释，并将有机层分离，经硫酸镁干燥，过滤，并在真空中浓缩。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇)，得到1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-4,4-二氟-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](I-138)。产量:22.7mg,5.81%;外观:粉红色固体;^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.00(d,J=8.1Hz,2H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.50(d,J=8.1Hz,1H),7.28-7.22(m,1H),7.18(d,J=7.4Hz,1H),7.04(dd,J=31.4,24.0Hz,2H),3.94(s,2H),2.00(t,J=14.6Hz,1H),1.96-1.83(m,3H),1.66(td,J=13.6,4.0Hz,2H),1.18(d,J=13.6Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{20}H_{19}F_4NO_2S$的LCMS计算值:413.3;实验值:414.0$[M+H]^+$。

[1033] 实施例49-1-((4-(环丙基二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(I-139)的合成

[1034]





[1035] 步骤1.2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯的合成：

[1036] 在氩气气氛下，将1-溴-4-碘苯(20g,70.6mmol)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯

(15.7g,77.6mmol)添加至活化铜粉(11.6g,183mmol)于DMSO(200mL)中的悬浮液中,且在60℃下搅拌混合物12h。然后,将混合物倒入冰(400g)和饱和NH_4Cl水溶液(200mL)的混合物中,并用MTBE(200mL x 3)萃取产物。将合并的MTBE层用饱和NH_4Cl水溶液(400mL)和盐水(400mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法(己烷/氯仿)纯化,得到呈浅黄色油状的2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(14.2g,48.3mmol,95%纯度,68%产率)。

[1037] 步骤2.2-(4-溴苯基)-1-乙氧基-2,2-二氟乙醇的合成:

[1038] 在-78℃在氩气气氛下将DIBAL(8.66g,60.9mmol)在环己烷(60.9mL)中的1M溶液滴加到2-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯(14.2g,50.8mmol)在无水二氯甲烷(150mL)中的溶液中。将反应混合物在-78℃搅拌15min,然后倒入10% HCl水溶液(150mL)中。用二氯甲烷(150mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压蒸发,得到呈白色固体状的2-(4-溴苯基)-1-乙氧基-2,2-二氟乙醇(11.9g,42.3mmol,97%纯度,80.9%产率)。

[1039] 步骤3.1-溴-4-(1,1-二氟烯丙基)苯的合成:

[1040] 在氩气气氛下,将甲基三苯基溴化膦(59.8g,148mmol)悬浮于无水四氢呋喃(200mL)中,且在0℃下经30min添加(叔丁氧基)钾(16.6g,148mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。然后,添加2-(4-溴苯基)-1-乙氧基-2,2-二氟乙醇(11.9g,42.3mmol),并将混合物在室温搅拌12h。然后,用水(200mL)稀释反应物。用MTBE(200mL x 2)萃取产物。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中蒸发。通过快速色谱法(己烷/氯仿)纯化粗产物,得到呈无色油状的1-溴-4-(1,1-二氟烯丙基)苯(6.85g,27.9mmol,95%纯度,65.9%产率)。

[1041] 步骤4.1-溴-4-(环丙基二氟甲基)苯的合成:

[1042] 在-40℃下将重氮甲烷(6.13g,146mmol)于MTBE(182mL)中的0.8M溶液添加至1-溴-4-(1,1-二氟烯丙基)苯(6.85g,29.3mmol)和$Pd(OAc)_2$(0.327g,1.46mmol)于无水MTBE(200mL)中的混合物中。将混合物在-40℃下搅拌直至停止放出气体(持续2h)。然后过滤混合物,并真空浓缩滤液。将残余物通过快速色谱法(己烷/MTBE)纯化,得到呈无色油状的1-溴-4-(环丙基二氟甲基)苯(3.5g,13.6mmol,96.39%纯度,46.6%产率)。

[1043] 步骤5.(环丙基二氟甲基)苯-1-磺酰氯的合成:

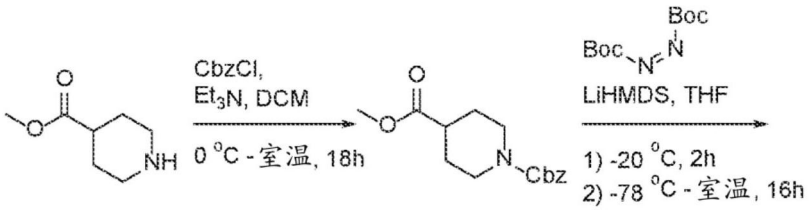
[1044] 在-78℃下在氩气气氛下,将2M正丁基锂(384mg,6mmol)的己烷(2.4mL)溶液添加到1-溴-4-(环丙基二氟甲基)苯(1.23g,5mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中,并将混合物在该温度下搅拌1h。在-78℃下将SO_2(0.96g,15mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液添加至所得混合物中。使混合物温热至室温并搅拌12h。真空蒸发溶液。将残余物溶于二氯甲烷(20mL)中并分批添加N-氯代琥珀酰亚胺(0.801g,6mmol),保持混合物温度在0℃。将混合物搅拌30分钟,用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并过滤,并且真空蒸发滤液。将残余物通过快速色谱法(己烷/$CHCl_3$)纯化,得到呈无色油状的4-(环丙基二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.18g,0.674mmol,91%纯度,12.2%产率)。

[1045] 步骤6.1-((4-(环丙基二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯的合成:

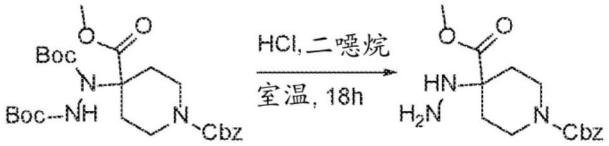
[1046] 将4-(环丙基二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.18g,0.674mmol)添加至螺[吲哚啉-3,4'-

哌啶]-1'-羧酸苄酯(0.217g,0.674mmol)和吡啶(0.266g,3.37mmol)于无水乙腈(20mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌12h并真空蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1-((4-(环丙基二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(I-139)。产量:45.1mg,11.5%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J=8.1Hz,2H),7.76(d,J=8.1Hz,2H),7.51(d,J=8.1Hz,1H),7.36(s,6H),7.31-7.19(m,3H),7.05(t,J=7.3Hz,1H),5.07(s,2H),3.93(s,2H),3.86(d,J=14.3Hz,2H),2.95(s,2H),1.67(s,1H),1.56(s,2H),1.03(s,2H),0.63(d,J=11.6Hz,4H);HPLC纯度:100%;$C_{30}H_{30}F_2N_2O_4S$的LCMS计算值:552.64;实验值:554.2[M+H]$^+$。

[1047] 实施例50-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯(I-140)的合成

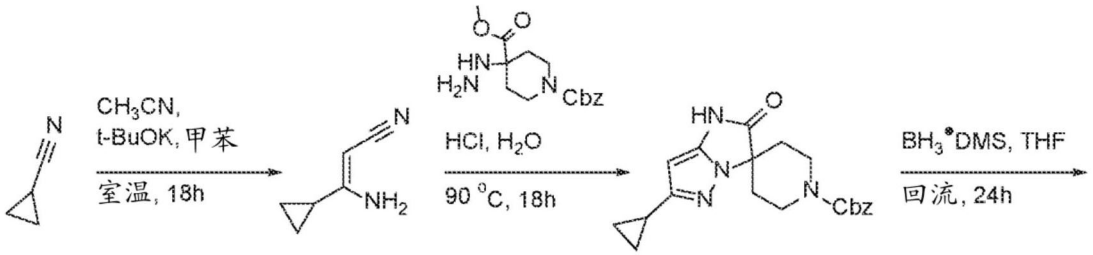


步骤1 步骤2

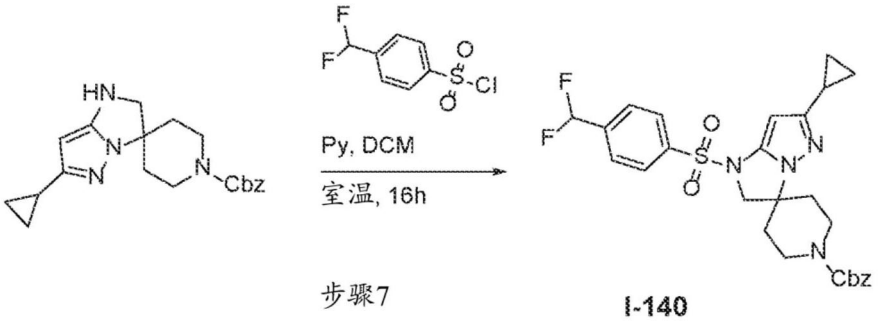


步骤3

[1048]



步骤4 步骤5 步骤6



步骤7 I-140

[1049] 步骤1.哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯的合成:

[1050] 在0℃下,将三乙胺(15.7g,156mmol)和氯甲酸苄酯(23.0g,135mmol)添加至哌啶-4-羧酸甲酯(15g,104mmol)于二氯甲烷(500mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌18h直至完成(TLC控制)。之后,将反应混合物用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并通过二氧化硅过滤。将二氧化硅用二氯甲烷(250mL)洗涤,并将合并的滤液在减压下蒸发。将残余物通过快速色谱法(已烷/MTBE)纯化,得到呈无色油状的哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯(28.8g,103mmol,95%纯度,91.3%产率)。

[1051] 步骤2.4-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]-氨基})氨基}哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯的合成:

[1052] 在氩气气氛下,在-30℃下,将1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃溶液(21.6mL,21.6mmol)滴加至哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯(5g,18.0mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中,并将反应混合物在-20℃下搅拌2h。然后,在-78℃添加(E)-N-{[(叔丁氧基)羰基]亚氨基}(叔丁氧基)甲酰胺(5.38g,23.4mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液。然后,使反应混合物升温并在室温下搅拌过夜。然后将其倒入水(250mL)中并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈米色油状的4-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯(10.2g,13.6mmol,68%纯度,76.9%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1053] 步骤3.4-肼基哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯二盐酸盐的合成:

[1054] 将4-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯(10.2g,13.6mmol,68%纯度)添加至搅拌的饱和HCl水溶液的无水二噁烷溶液(100mL)中。将反应混合物在室温搅拌18h。在减压下浓缩残余物,得到呈米色油状的4-肼基哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯二盐酸盐(7.3g,5.75mmol,30%纯度,42.3%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1055] 步骤4.(2Z)-3-氨基-3-环丙基丙-2-烯腈的合成:

[1056] 将(叔丁氧基)钾(25g,223mmol)添加至环丙烷腈(10g,149mmol)和乙腈(9.15g,223mmol)于无水甲苯(300mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌18h。然后,将反应混合物倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(250mL x 3)萃取。将有机层用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈白色油状的(2Z)-3-氨基-3-环丙基丙-2-烯腈(4.5g,20.8mmol,50%纯度,13.9%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1057] 步骤5.6'-环丙基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸苄酯的合成:

[1058] 将4-肼基哌啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯二盐酸盐(7.3g,5.75mmol,30%纯度)和(2Z)-3-氨基-3-环丙基丙-2-烯腈(1.86g,8.62mmol,30%纯度)添加到10% HCl水溶液(100mL)中。将反应混合物在90℃搅拌18h,冷却至室温,并减压浓缩。将残余物倒入10%碳酸钾水溶液(200mL)中并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层用水(300mL)和盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物进行快速色谱(已烷/MTBE)纯化,得到呈米色固体状的6'-环丙基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸苄酯(0.2g,316μmol,53%纯度,5.04%产率),其不经进一步纯化即

用于下一步骤。

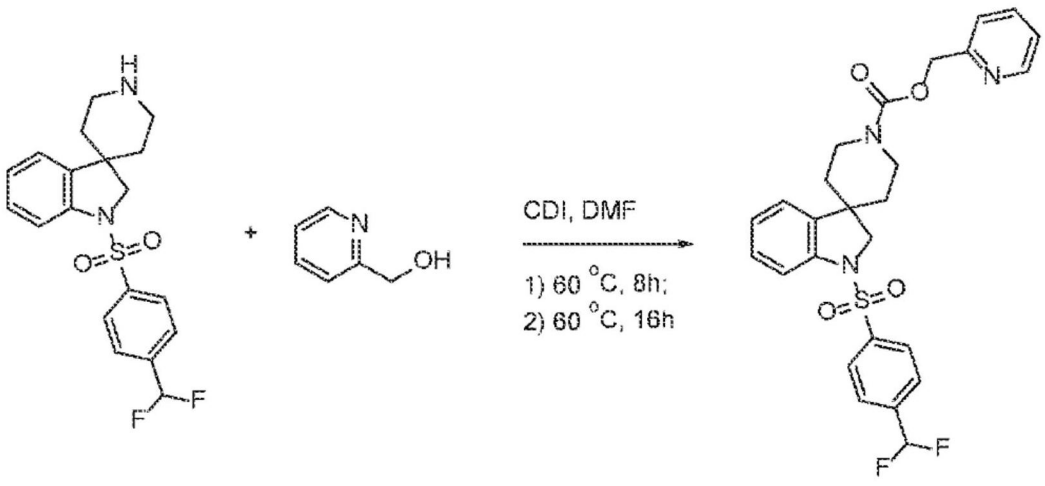
[1059] 步骤6.6'-环丙基-1',2'-二氢螺[哌啶4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸苄酯的合成：

[1060] 将10M硼烷二甲基硫醚络合物的四氢呋喃溶液(0.1mL,1.09mmol)添加至6'-环丙基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸苄酯(0.2g,0.289mmol,53%纯度)于四氢呋喃(10mL)中的溶液中,且将混合物回流24h。然后,将其用甲醇(10mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和柠檬酸水溶液(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到6'-环丙基-1',2'-二氢螺[哌啶4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸苄酯(0.13g,0.265mmol,72%纯度,92.6%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1061] 步骤7.1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1-羧酸苄酯的合成：

[1062] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.06g,0.268mmol)添加到6'-环丙基-1',2'-二氢螺[哌啶4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸苄酯(0.13g,0.265mmol,72%纯度)和吡啶(0.2g,2.68mmol)在无水二氯甲烷(25mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到6'-环丙基-1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸苄酯(I-140)。产量:31.8mg,20.8%;外观:白色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=8.1Hz,2H),7.84(d,J=8.1Hz,2H),7.42-7.30(m,5H),7.30-6.98(m,1H),5.69(s,1H),5.07(s,2H),4.16(s,2H),3.77-3.63(m,2H),3.29-3.13(m,2H),1.84-1.74(m,1H),1.63-1.52(m,2H),1.46-1.37(m,2H),0.88-0.77(m,2H),0.70-0.59(m,2H);HPLC纯度:100%;$C_{27}H_{28}F_2N_4O_4S$的LCMS计算值:542.6;实验值:543.0$[M+H]^+$。

[1063] 实施例51-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸吡啶-2-基甲酯(I-141)的合成

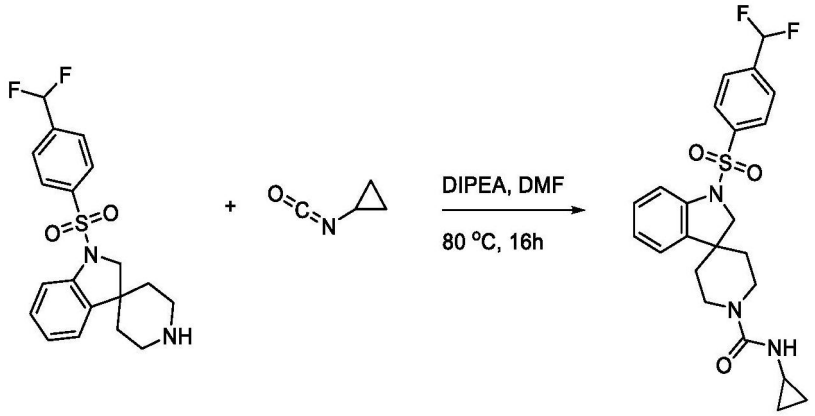
[1064] 

I-141

[1065] 将(吡啶-2-基)甲醇(0.028g,1.1当量)和1,1'-羰基二咪唑(0.053g,1.4当量)在无水二甲基甲酰胺(1mL)中混合。将反应混合物密封并在60℃下加热8小时。然后,将混合物冷却至环境温度并一次性添加1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]

(0.088g,1当量)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时,并冷却至环境温度。减压蒸发溶剂,并将残余物溶于DMSO(1mL)中。将溶液过滤,并且进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸吡啶-2-基甲酯(I-141)。产量:42.9mg,34.2%;外观:米色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50(d,J=4.8Hz,1H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),7.78-7.66(m,3H),7.54(d,J=8.1Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.28-6.77(m,5H),5.13(s,2H),4.15-3.94(m,2H),3.91(s,2H),3.00-2.84(m,2H),1.75-1.58(m,2H),1.22(d,J=13.4Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{26}H_{25}F_2N_3O_4S$的LCMS计算值:513.56;实验值:514.2$[M+H]^+$。

[1066] 实施例52-N-环丙基-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺(I-142)的合成

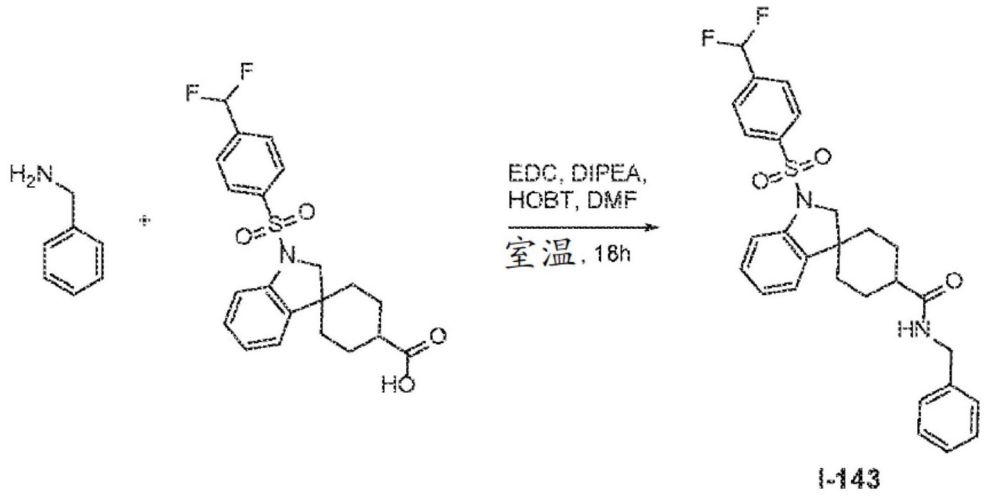
[1067] 

I-142

[1068] 将1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶](0.098g,1当量)、异氰酸环丙烷(0.024g,1.1当量)和N,N-二异丙基乙胺(0.067g,2当量)在无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中混合,并将混合物在80℃加热16小时。然后,将其冷却至环境温度,并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解于DMSO(1mL)中,将溶液过滤并进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇),得到N-环丙基-1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-甲酰胺(I-142)。产量:56.6mg,45.1%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.75(d,J=7.8Hz,2H),7.48(d,J=8.1Hz,1H),7.26-7.20(m,1H),7.20-6.98(m,3H),6.55(s,1H),3.82-3.77(m,2H),2.73-2.66(m,2H),1.53-1.42(m,2H),1.07-0.99(m,2H),0.53-0.47(m,2H),0.36-0.30(m,2H);HPLC纯度:95.03%;$C_{23}H_{25}F_2N_3O_3S$的LCMS计算值:461.53;实验值:462.2$[M+H]^+$。

[1069] 实施例53-N-苄基-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺(I-143)的合成

[1070]

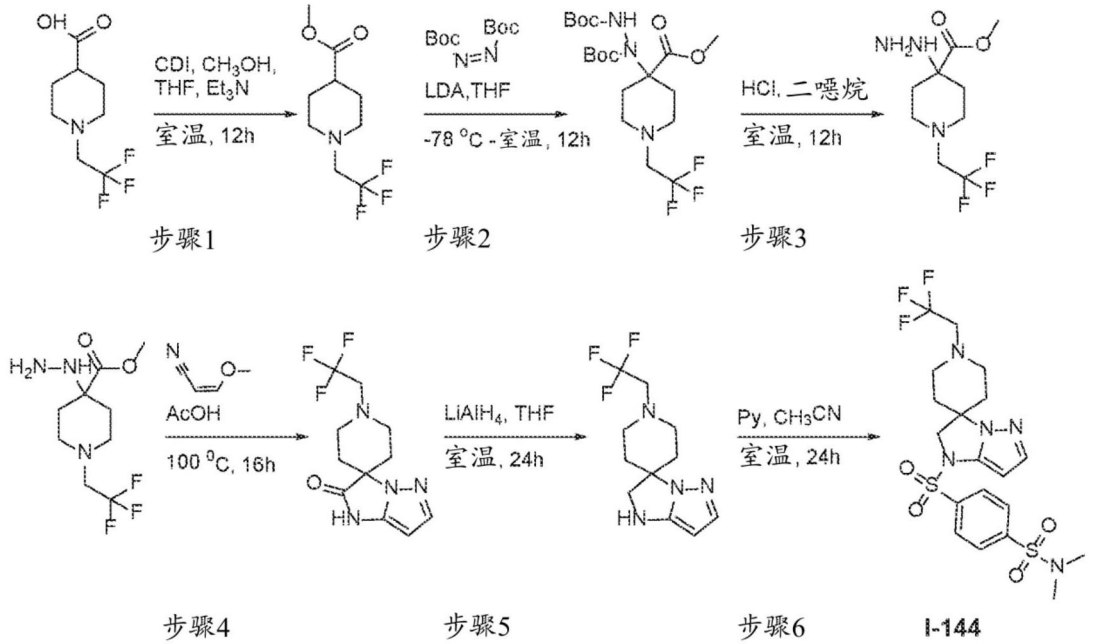


I-143

[1071] 将1-苯基甲胺(0.02g,1.1当量)、1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-羧酸(0.072g,1当量)、N,N-二异丙基乙胺(0.055g,2.5当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(0.029g,1.05当量)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(0.024g,1.1当量)在无水DMF(1mL)中混合。将反应混合物在环境温度下搅拌18小时。然后,在减压下蒸发溶剂并将残余物溶解于DMSO(1mL)中。将溶液过滤,通过LCMS分析,并进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级甲醇),得到N-苄基-1'-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-4-甲酰胺(I-143)。产量:30.3mg,30.2%;外观:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.14-8.06(m,1H),7.98-7.86(m,2H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.53(d,J=8.2Hz,1H),7.34-7.18(m,6H),7.18-6.79(m,3H),4.32-4.23(m,2H),3.83-3.65(m,2H),2.41-2.12(m,1H),1.94-1.82(m,1H),1.77-1.42(m,5H),1.32-1.15(m,2H);HPLC纯度:100%;$C_{28}H_{28}F_2N_2O_3S$的LCMS计算值:510.6;实验值:511.2$[M+H]^+$。

[1072] 实施例54-N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺(I-144)的合成

[1073]



步骤1 步骤2 步骤3

步骤4 步骤5 步骤6 I-144

[1074] 步骤1.1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯的合成:

[1075] 将羰基二咪唑(3.58g,22.1mmol)添加至三乙胺(6.10g,60.3mmol)和1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸盐酸盐(5g,20.1mmol)在无水THF(100mL)中的溶液中。将混合物回流2小时。然后,向沸腾的混合物中添加甲醇(6.44g,201mmol),并再继续回流6小时。然后将混合物减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(150mL)中并过滤。将滤液用水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯(4g,17.7mmol,99.98%纯度,88.2%产率)。

[1076] 步骤2.4-{[(叔丁氧基)羰基](){[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯的合成:

[1077] 在-78℃将2.5M n-BuLi的己烷溶液(7.76mL,19.4mmol)添加至二异丙胺(1.96g,19.4mmol)于无水THF(100mL)中的溶液中。将混合物搅拌10min,并在相同温度下向其中滴加1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯(4g,17.7mmol)在无水THF(20mL)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌3h。然后,添加偶氮二甲酸二叔丁酯(4.46g,19.4mmol)在无水THF(50mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温,搅拌过夜,并减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(150mL)中并过滤。将滤液用水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到4-{[(叔丁氧基)羰基](){[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯(7g,15.3mmol,80%纯度,69.4%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1078] 步骤3.4-肼基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯三盐酸盐的合成:

[1079] 将4M HCl的二噁烷溶液(31mL)添加至4-{[(叔丁氧基)羰基](){[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯(7g,12.2mmol)在二噁烷(50mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌24h。然后,将其在减压下浓缩,得到4-肼基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯三盐酸盐(4g,10.9mmol,75%纯度,96.4%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1080] 步骤4.1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮的合成:

[1081] 将(2E)-3-甲氧基丙-2-烯腈(0.972g,11.7mmol)添加至4-肼基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸甲酯三盐酸盐(4g,11.7mmol)于乙酸(50mL)中的悬浮液中,并将所得混合物在回流下加热12小时。然后,将反应混合物冷却至室温并在真空中蒸发至干。通过快速色谱法(氯仿/乙腈)纯化粗产物,得到呈白色固体状的1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.4g,1.45mmol,90%纯度,11.2%产率)。

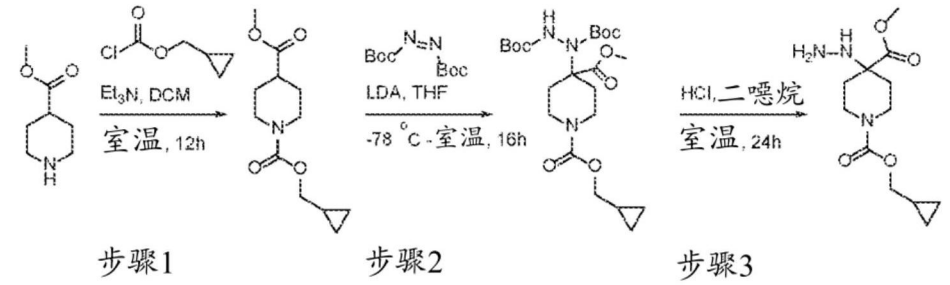
[1082] 步骤5.1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]的合成:

[1083] 在-5℃下,将1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(0.4g,1.31mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液滴加至氢化铝锂(0.099g,2.62mmol)在四氢呋喃(5mL)中的悬浮液中。添加后,将溶液温热至室温并搅拌12小时。将溶液用水/四氢呋喃(1/1.5mL)的混合物淬灭。过滤所得混合物,且在减压下蒸发滤液,得到1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.35g,1.34mmol,91.35%纯度,93.8%产率)。

[1084] 步骤6.N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺的合成:

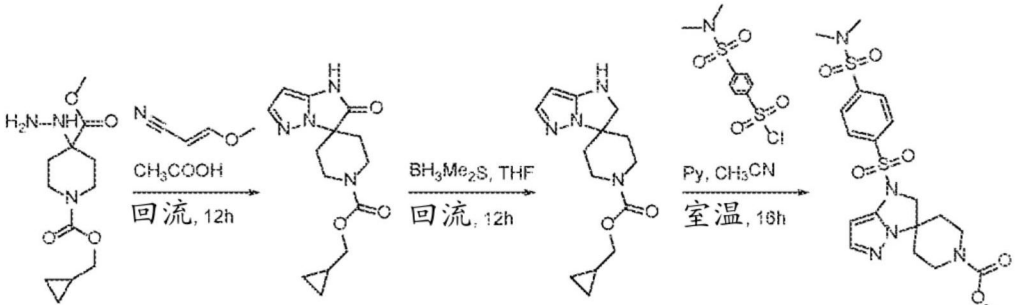
[1085] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.417g,1.47mmol)添加到1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.35g,1.22mmol)和吡啶(0.965g,12.2mmol)在无水乙腈(50mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到产物N,N-二甲基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基]磺酰基}苯-1-磺酰胺(I-144)。产量:40.6mg,6.21%;外观:米色固体;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.21(s,1H),7.39-7.36(m,2H),7.33(d,J=3.2Hz,1H),7.15-7.12(m,2H),3.32(s,3H),3.28(d,J=6.7Hz,2H),1.87(t,J=6.8Hz,2H),1.25(s,9H);HPLC纯度:100%;$C_{19}H_{24}F_3N_5O_4S_2$的LCMS计算值:507.55;实验值:508.2$[M+H]^+$。

[1086] 实施例55-1'-[4-(二甲基氨磺酰基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯(I-145)的合成



步骤1 步骤2 步骤3

[1087]



步骤4 步骤5 步骤6 I-145

[1088] 步骤1.哌啶-1,4-二羧酸1-环丙基甲基4-甲酯的合成:

[1089] 将氯甲酸环丙基甲酯(5.15g,38.3mmol)添加至三乙胺(3.87g,38.3mmol)和哌啶-4-羧酸甲酯(5g,34.9mmol)于无水二氯甲烷(100mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌12小时。然后,将混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(150mL)中且过滤,且将滤液用水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到哌啶-1,4-二羧酸1-环丙基甲基4-甲酯(8g,33.1mmol,100%纯度,95.0%产率)。

[1090] 步骤2.4-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}哌啶-1,4-二羧酸4-甲酯的合成

[1091] 在-78℃将2.5M n-BuLi的己烷溶液(14.5mL,36.4mmol)添加至二异丙胺(3.68g,36.4mmol)于无水THF(100mL)中的溶液中。将混合物搅拌10min,并在相同温度下向其中滴加哌啶-1,4-二羧酸1-环丙基甲基4-甲酯(8g,33.1mmol)在无水THF(20mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌3h。然后,添加偶氮二甲酸二叔丁酯(7.99g,34.7mmol)在无水THF(50mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温,搅拌过夜,并减压浓缩。将残余物溶解于乙酸

乙酯(150mL)中且过滤,且将滤液用水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到4-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}哌啶-1,4-二羧酸1-环丙基甲基4-甲酯(12g,25.4mmol,90%纯度,69.2%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1092] 步骤3.4-肼基哌啶-1,4-二羧酸4-甲酯二盐酸盐的合成:

[1093] 将4M HCl的二噁烷溶液(50mL)添加至4-{[(叔丁氧基)羰基]({[(叔丁氧基)羰基]氨基})氨基}哌啶-1,4-二羧酸1-环丙基甲基4-甲酯(12g,22.9mmol)于二噁烷(100mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌24h。然后,将其在减压下浓缩,得到4-肼基哌啶-1,4-二羧酸1-环丙基甲基4-甲酯二盐酸盐(7g,12.2mmol,60%纯度,53.3%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1094] 步骤4.2'-氧代-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯的合成:

[1095] 将(2E)-3-甲氧基丙-2-烯腈(1.27g,15.4mmol)添加至4-肼基哌啶-1,4-二羧酸1-环丙基甲基4-甲酯(7g,15.4mmol)于乙酸(100mL)中的悬浮液中,并将所得混合物在回流下加热12小时。然后,将其冷却至室温并在真空中蒸发至干。通过快速色谱法(氯仿/乙腈)纯化粗产物,得到呈白色固体状的2'-氧代-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯(0.8g,15.4mmol,95%纯度,17.0%产率)。

[1096] 步骤5.1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯的合成:

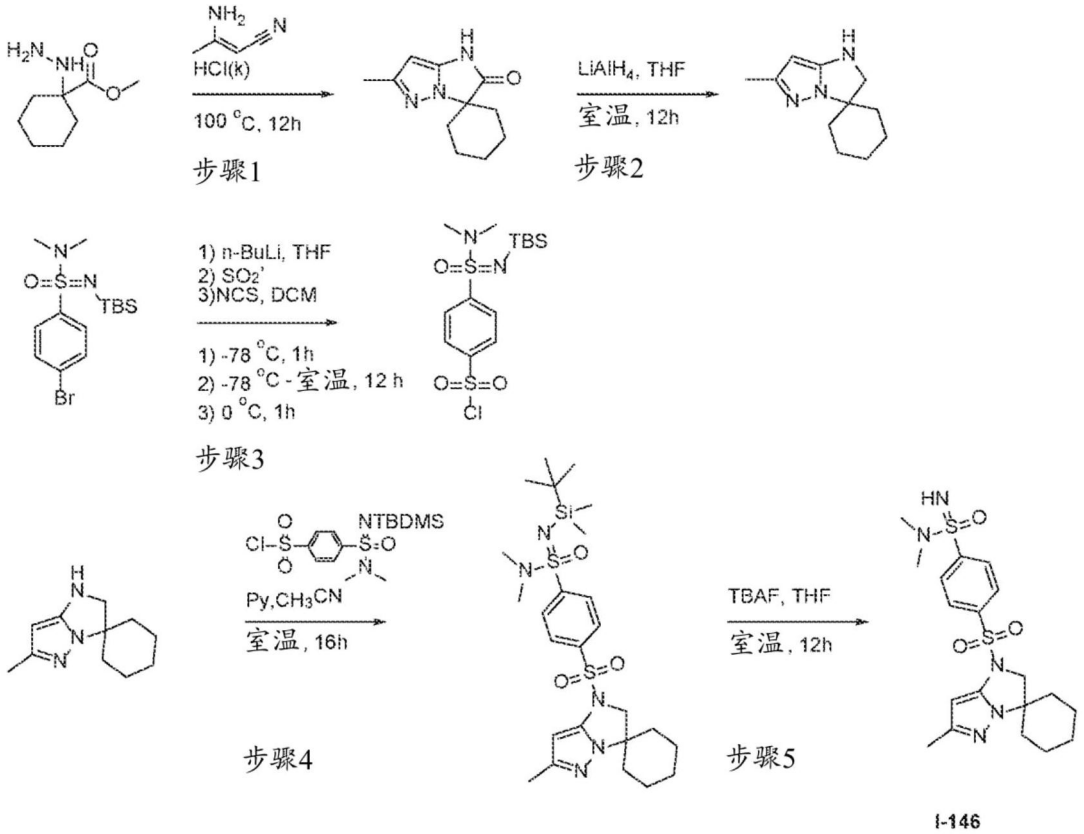
[1097] 在-5℃将2'-氧代-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯(0.8g,2.61mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液滴加到硼烷二甲基硫醚络合物(0.587g,7.83mmol)中。添加后,将溶液温热至室温并回流12小时。将溶液冷却至室温,用甲醇(5mL)淬灭,过滤,并且减压蒸发滤液,得到1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯(0.3g,1.08mmol,100%纯度,41.6%产率)。

[1098] 步骤6.1'-[4-(二甲基氨磺酰基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯的合成:

[1099] 将4-(二甲基氨磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.169g,0.596mmol)添加至1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯(0.15g,0.542mmol)和吡啶(0.213g,2.7mmol)于无水乙腈(50mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到产物1'-[4-(二甲基氨磺酰基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[哌啶-4,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1-羧酸环丙基甲酯(I-145)。产量:21.6mg,7.24%;外观:无色油;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=8.2Hz,2H),7.99(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=1.9Hz,1H),6.01(d,J=1.9Hz,1H),4.29(s,2H),3.83(d,J=7.2Hz,2H),3.67(d,J=14.7Hz,2H),3.30(s,2H),2.63(s,6H),1.54(dd,J=9.0,4.0Hz,2H),1.43(s,2H),1.06(q,J=6.2,5.0Hz,1H),0.52-0.42(m,2H),0.23(dt,J=6.3,3.1Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{22}H_{29}N_5O_6S_2$的LCMS计算值:523.63;实验值:524.4$[M+H]^+$。

[1100] 实施例56-N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰亚胺酰胺(I-146)的合成

[1101]



[1102] 步骤1.6'-甲基螺[环己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡唑]-2'(1'H)-酮的合成：

[1103] 将(2Z)-3-氨基丁-2-烯腈(1.05g,12.75mmol)添加至1-肼基环己烷-1-羧酸甲酯二盐酸盐(3.12g,12.75mmol)在3M HCl/H_2O混合物(1/3,36mL)中的悬浮液中,并将所得混合物在回流下加热12小时。然后将其冷却至室温并用2.5M氢氧化钠水溶液中和。用二氯甲烷(30mL x 3)萃取悬浮液。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中蒸发,得到呈白色固体状的6'-甲基螺[环己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡唑]-2'(1'H)-酮(1.05g,5.10mmol,100％纯度,40％产率)。

[1104] 步骤2.6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]的合成：

[1105] 在-5℃将6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-2'-酮(1.05g,5.10mmol)在四氢呋喃(75mL)中的溶液滴加到氢化铝锂(0.237g,6.09mmol)在四氢呋喃(15mL)中的悬浮液中。添加后,将溶液温热至室温并搅拌12小时。将溶液用水/四氢呋喃(3/4.5mL)的混合物淬灭。过滤所得混合物,并且减压蒸发滤液,得到6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.33g,1.725mmol,100％纯度,33.8％产率)。

[1106] 步骤3.4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)二甲基-S-氨基磺亚氨酰基]苯-1-磺酰氯的合成：

[1107] 在-78℃下在氩气气氛下将2.5M正丁基锂(0.382g,5.97mmol)于己烷(2.38mL)中的溶液添加至4-溴-N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N,N-二甲基苯磺酰亚胺酰胺(1.88g,4.98mmol)于无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中,且将混合物在-78℃下搅拌1h。然后,在相同温度下将SO_2(0.954g,14.9mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加到所得混合物中。然后除去冷却浴,使混合物温热至室温并搅拌12h。然后真空蒸发溶液。将残余物溶于二氯甲烷(20mL)中,并添加N-氯代琥珀酰亚胺(0.797g,5.97mmol),保持反应混合物温度在0℃。将混

合物搅拌30分钟，然后用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释。将有机层分离，经硫酸钠干燥，过滤，并且真空蒸发滤液，得到呈深色树脂状的4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)二甲基-S-氨基磺酰亚胺基]苯-1-磺酰氯(1.76g，4.43mmol，58.66％纯度，52.2％产率)，其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1108] 步骤4.N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1109] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.387g，1.71mmol)添加到6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.3g，1.56mmol)和吡啶(0.6g，7.80mmol)在无水乙腈(25mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈)，得到呈白色固体状的1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑](0.2882g，0.755mmol，95％纯度，45.8％产率)。为该化合物提供的分析数据临时支持1'-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]的提议结构。

[1110] 步骤5.N,N-二甲基-4-((6'-甲基螺[环己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡唑]-1'(2'H)-基)磺酰基)苯磺酰亚胺酰胺的合成：

[1111] 在氩气气氛下，将1M TBAF的THF溶液(1.55mL，0.405g，1.55mmol)添加到N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N,N-二甲基-4-((6'-甲基螺[环己烷-1,3'-咪唑并[1,2-b]吡唑]-1'(2'H)-基)磺酰基)苯磺酰亚胺酰胺(0.86g，1.55mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌12h并真空蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈)，得到N,N-二甲基-4-({6'-甲基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡唑并[1,5-a]咪唑]-1'-基}磺酰基)苯-1-磺酰亚胺酰胺(I-146)。产量：81mg，11.3％；外观：黄色固体；^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.07(d，J＝8.2Hz，2H)，7.98(d，J＝8.3Hz，2H)，5.78(s，1H)，4.76(s，1H)，4.12(s，2H)，2.54(s，6H)，2.12(s，3H)，1.62(d，J＝11.5Hz，2H)，1.50(q，J＝18.7，15.1Hz，3H)，1.20(dq，J＝54.3，13.2，12.4Hz，5H)；HPLC纯度：100％；$C_{19}H_{27}N_5O_3S_2$的LCMS计算值：437.58；实验值：438.2$[M+H]^+$。

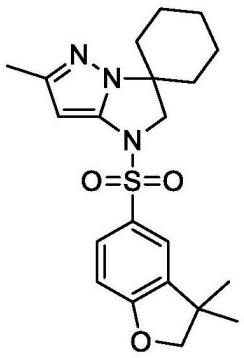
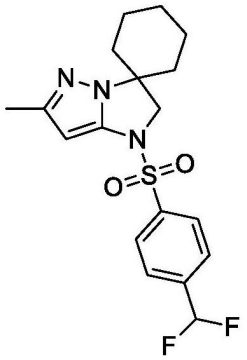
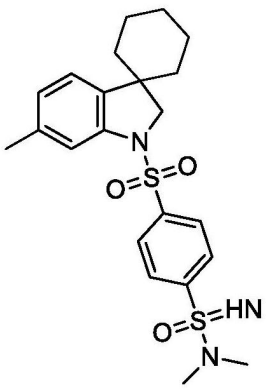
[1112] 实施例57

[1113] 使用与用于前述实施例的制备的那些类似的标准化学操作和程序制备以下化合物。

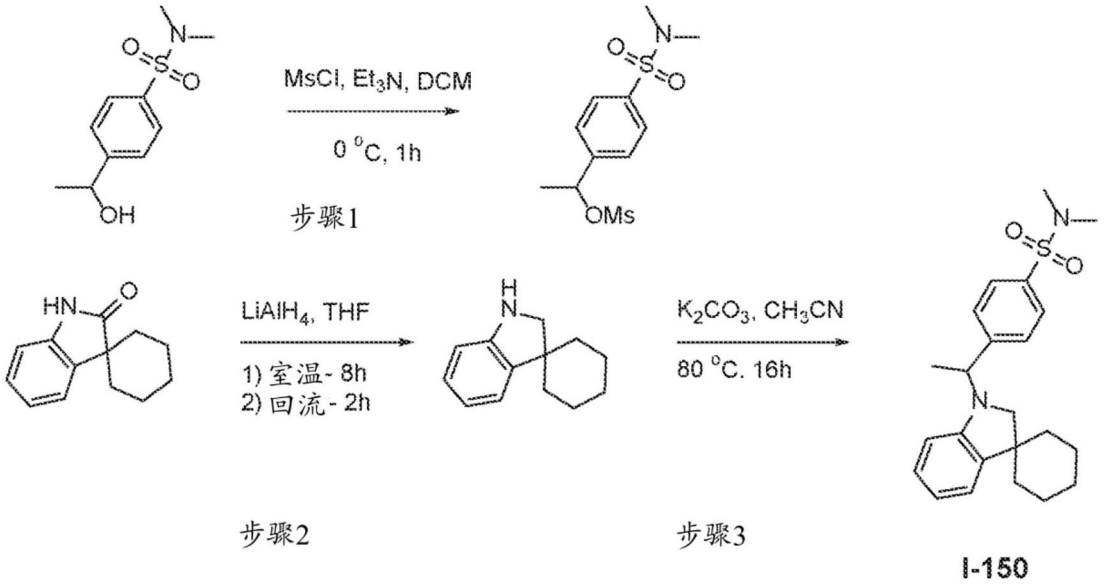
[1114]

化合物编号	结构	分析数据

[1115]

化合物编号	结构	分析数据
I-147		**产量:** 108.6 mg，16.4%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.60 (dt, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 2H), 1.50 (td, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.46 – 1.42 (m, 1H), 1.25 (s, 8H), 1.15 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{27}N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 401.21; **实验值**: 402.2 $[M+H]^+$。
I-148		**产量:** 288.2 mg，45.8%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 55.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.61 (dt, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 2H), 1.52 (td, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{18}H_{21}F_2N_3O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 381.44; **实验值**: 382.2 $[M+H]^+$。
I-149		**产量:** 356.7 mg，36.6%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.06 – 7.86 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.06 (m, 5H), 0.94 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{22}H_{29}N_3O_3S_2$ 的 LCMS 计算值:** 447.61; **实验值**: 448.2 $[M+H]^+$。

[1116] 实施例58-4-(1-{1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}乙基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-150)的合成

[1117] 

[1118] 步骤1.甲磺酸1-[4-(二甲基氨磺酰基)苯基]乙酯的合成：

[1119] 将三乙胺(0.164g,1.63mmol)添加到4-(1-羟乙基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.250g,1.09mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将溶液在冰水浴中冷却并滴加甲磺酰氯(0.148g,1.30mmol)。将混合物在0℃搅拌1h并倒入水(20mL)中。分离各层,并将水相用二氯甲烷(10mL)萃取。将合并的有机萃取物依次用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤,并减压蒸发,得到呈浅黄色固体状的甲磺酸1-[4-(二甲基氨磺酰基)苯基]乙酯(0.325g,1.05mmol,95%纯度,91.9%产率)。

[1120] 步骤2.1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成：

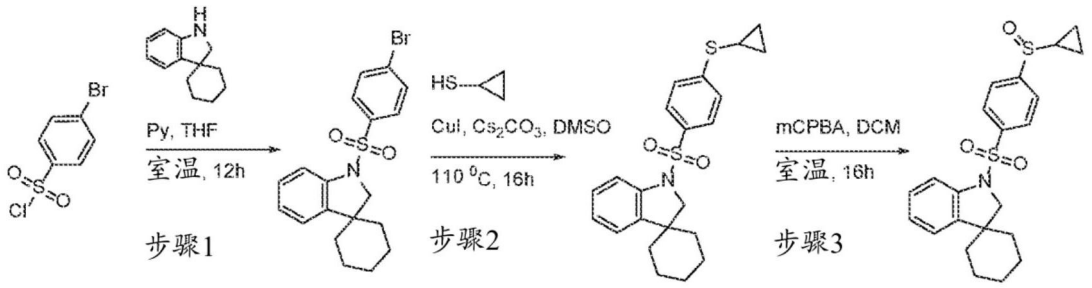
[1121] 将1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-2'-酮(0.55g,2.73mmol)在THF(1mL)中的溶液添加到$LiAlH_4$(0.117g,3.09mmol)在THF(10mL)中的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌8h,然后回流2h。将混合物冷却至室温,并小心地用H_2O(0.12mL)淬灭,然后小心地用6N NaOH水溶液(0.12mL)淬灭。然后将混合物用水(5mL)稀释。过滤所得浆液;将滤液在减压下浓缩并溶解在乙酸乙酯(20mL)中。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.51g,2.58mmol,95%纯度,94.7%产率)。

[1122] 步骤3.4-[(3-环己基-4-氟-1H-吲哚-1-基)磺酰基]-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺的合成：

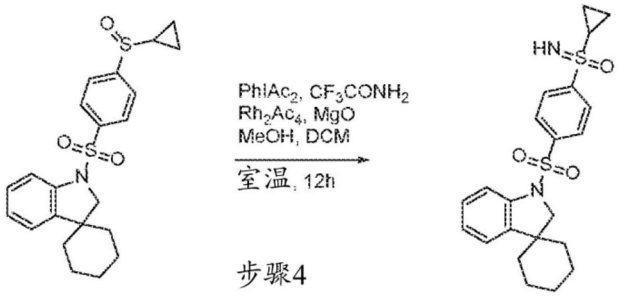
[1123] 将碳酸二钾(0.439g,3.18mmol)添加到1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.2g,1.06mmol)和甲磺酸1-[4-(二甲基氨磺酰基)苯基]乙酯(0.325g,1.06mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌16h。完成后(TLC控制),将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过HPLC(去离子水/HPLC级乙腈,氨)纯化粗产物,得到4-(1-{1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}乙基)-N,N-二甲基苯-1-磺酰胺(I-150)。产量:67.6mg,15.2%;外观:黄色固体;^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.70(dd,J=9.1,7.4Hz,2H),7.62(d,J=8.3Hz,2H),6.96(dd,J=7.3,1.3Hz,1H),6.88(td,J=7.6,1.3Hz,1H),6.55-6.47(m,1H),6.29(d,J=7.8Hz,1H),4.84(q,J=6.9Hz,1H),3.30-3.19

(m,2H),2.57(s,6H),1.66-1.53(m,6H),1.51(d,J＝6.9Hz,3H),1.44(tt,J＝13.0,6.3Hz,1H),1.36-1.18(m,3H);HPLC纯度:100%;$C_{23}H_{30}N_2O_2S$的LCMS计算值:398.56;实验值:399.4 $[M+H]^+$。

[1124] 实施例59-环丙基(亚氨基)(4-(螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基磺酰基)苯基)-λ^6-磺胺酮(I-151)的合成



[1125]



[1126] 步骤1.苄基1'-(4-溴苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成:

[1127] 将吡啶(0.471mL,5.84mmol)和4-溴苯-1-磺酰氯(1g,3.91mmol)添加到苄基1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.805g,4.3mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌12小时。减压蒸发溶剂。残余物的快速色谱纯化(己烷/氯仿/MTBE)得到苄基1'-(4-溴苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](1.4g,3.1mmol,90%纯度,79.7%产率)。

[1128] 步骤2.1'-((4-(环丙基硫基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]的合成:

[1129] 将1'-(4-溴苯磺酰基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.5g,1.23mmol)、环丙烷硫醇(0.136g,1.84mmol)、碳酸二铯(1+)(0.8g,2.46mmol)和碘化铜(0.0584g,0.307mmol)在DMSO(20mL)中的混合物在110℃搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的层经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1'-((4-(环丙基硫基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉](0.2g,0.5mmol,100%纯度,26%产率)。

[1130] 步骤3.1'-[4-(环丙烷磺酰基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]的合成:

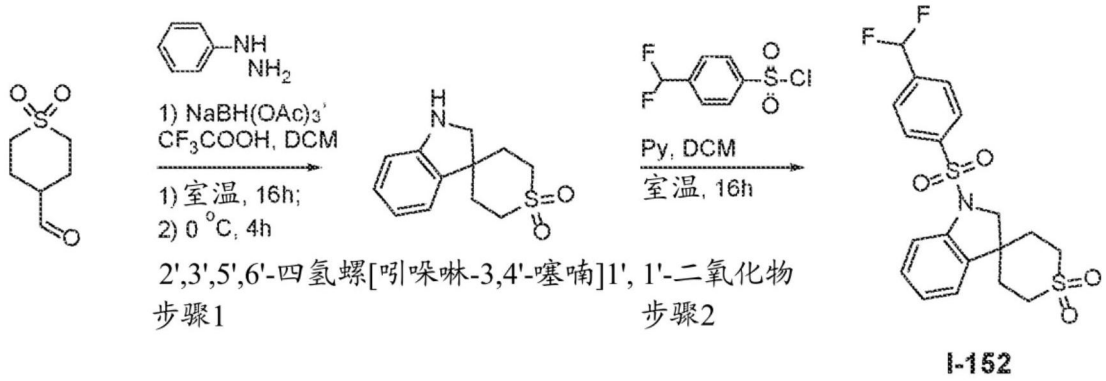
[1131] 将3-氯苯-1-碳过氧酸(0.0862g,0.5mmol)添加到1'-[4-(环丙基硫基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚](0.2g,0.5mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中。将混合物搅拌过夜,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤并蒸发至干。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1'-[4-(环丙烷磺酰基)苯磺酰基]-1',2'-二氢螺[环己

烷-1,3'-吲哚](0.074g,0.178mmol,100%纯度,35.8%产率)。

[1132] 步骤4.1'-((4-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]的合成:

[1133] 将1'-((4-(环丙基亚磺酰基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉](0.0743g,0.178mmol)、三氟乙酰胺(0.0441g,0.391mmol)、二乙酸碘苯(0.0943g,0.293mmol)和氧化镁(0.0315g,0.783mmol)在甲醇/二氯甲烷混合物(1/1,30mL)中混合。将混合物搅拌5分钟,用乙酸铑(II)二聚体(0.0039g,0.0089mmol)处理,并在室温下搅拌12小时。然后将悬浮液用甲醇(25mL)稀释,用饱和碳酸钾溶液(30mL)处理,并在室温下搅拌4小时。然后,用水(50mL)处理混合物,分离有机相并通过硅藻土过滤。用二氯甲烷(30mL x 3)萃取水相。减压蒸发溶剂,并将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1'-((4-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉](I-151)。产量:6.7mg,8.3%;外观:无色油;^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.08-7.96(m,4H),7.64(d,J=8.1Hz,1H),7.22(ddd,J=8.3,6.4,2.4Hz,1H),7.08-7.03(m,2H),3.77(s,2H),2.55(tt,J=7.9,4.7Hz,1H),1.70(d,J=11.3Hz,1H),1.68-1.62(m,2H),1.49-1.38(m,3H),1.32-1.22(m,5H),1.20-1.14(m,1H),1.13-1.07(m,1H),0.95(dtd,J=8.9,7.5,5.2Hz,1H);HPLC纯度:100%;$C_{22}H_{26}N_2O_3S_2$的LCMS计算值:430.58;实验值:431.2$[M+H]^+$。

[1134] 实施例60-1-((4-(二氟甲基)苯基)磺酰基)-2',3',5',6'-四氢螺[吲哚啉-3,4'-噻喃]1',1'-二氧化物(I-152)的合成

[1135] 

2',3',5',6'-四氢螺[吲哚啉-3,4'-噻喃]1',1'-二氧化物

步骤1 步骤2

I-152

[1136] 步骤1.1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-[1λ^6]硫化环戊烷]-1',1'-二酮的合成:

[1137] 将1,1-二氧代-[1λ^6-硫化环戊烷-4-甲醛](1g,6.16mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液滴加到苯肼(0.9g,8.31mmol)和三氟乙酸(7g,61.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中。将混合物在35℃下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至0℃,并将三乙酰氧基硼氢化钠(3.89g,18.4mmol)缓慢添加至溶液中,随后在室温下搅拌4小时。然后,将混合物用6% NH_4OH水溶液(25mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且蒸发至干以得到1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-[1λ^6]硫化环戊烷]-1',1'-二酮(1.3g,5.47mmol,100%纯度,89%产率)。

[1138] 步骤2.1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-[1λ6]硫化环戊烷]-1',1'-二酮的合成:

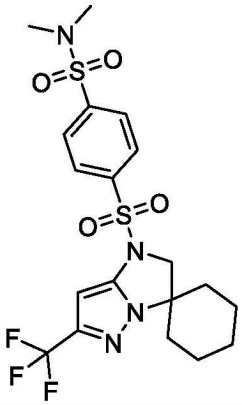
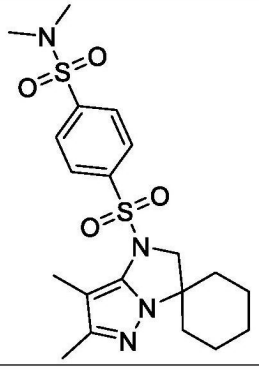
[1139] 将4-(二氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.251g,1.11mmol)添加到1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-[1λ6]硫化环戊烷]-1',1'-二酮(0.24g,1.01mmol)和吡啶(0.399g,5.05mmol)在二氯甲烷(10mL)中的冰冷却的溶液中。使反应混合物温热至室温并搅拌直至完成(过夜,NMR控制)。然后,将反应混合物用水(10mL)稀释,并将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓

缩。将残余物进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈),得到1-[4-(二氟甲基)苯磺酰基]-1,2-二氢螺[吲哚-3,4'-[1λ6]硫化环戊烷]-1',1'-二酮(I-152)。产量:192.3mg,42.2%;外观:粉红色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=8.1Hz,2H),7.77(d,J=8.2Hz,2H),7.52(d,J=8.1Hz,1H),7.29(t,J=7.8Hz,1H),7.25-6.92(m,3H),4.09(s,2H),3.35(t,J=13.3Hz,2H),2.94(d,J=14.1Hz,2H),2.12(t,J=13.5Hz,2H),1.48(d,J=14.2Hz,2H);HPLC纯度:100%;$C_{19}H_{19}F_2NO_4S_2$的LCMS计算值:427.48;实验值:428.0$[M+H]^+$。

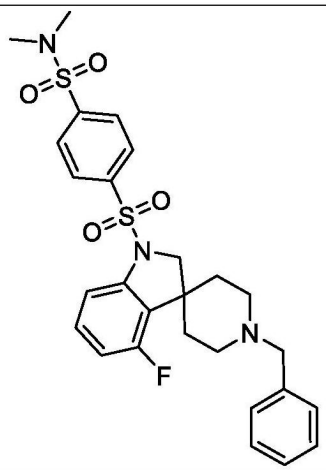
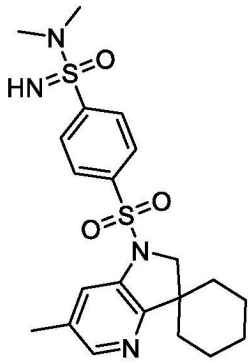
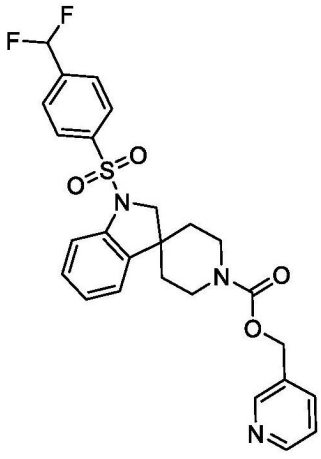
[1140] 实施例61

[1141] 根据以上实施例中提供的方法,使用本领域技术人员已知且理解的常规修改制备以下化合物。

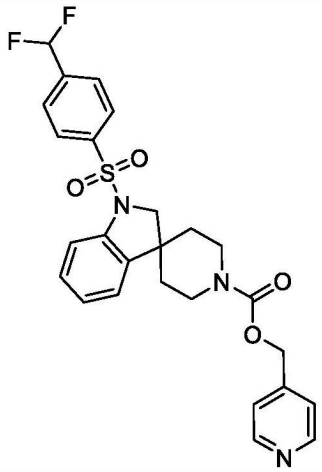
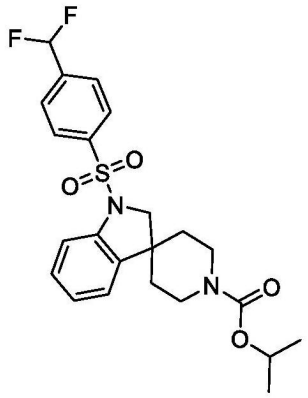
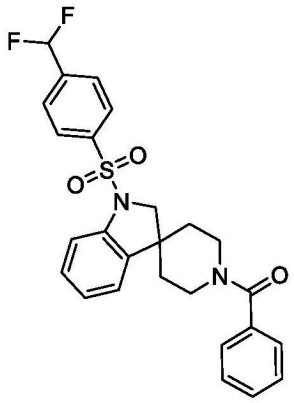
[1142]

化合物编号	结构	分析数据
I-153		**产量:** 673.2 mg,64.8%; **外观:** 米色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.23 – 8.15 (m, 2H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.62 (s, 6H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 1H), 1.31 (h, *J* = 12.4, 11.5 Hz, 5H); **HPLC纯度:** 100%; **$C_{19}H_{23}F_3N_4O_4S_2$ 的LCMS计算值:** 492.53; **实验值:** 493.0$[M+H]^+$。
I-154		**产量:** 702.7 mg,73.7%; **外观:** 粉红色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.07 – 7.94 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.14 – 2.06 (m, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 3H), 1.31 – 1.06 (m, 3H), 0.89 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); **HPLC纯度:** 100%; **$C_{20}H_{28}N_4O_4S_2$ 的LCMS计算值:** 452.59; **实验值:** 453.4$[M+H]^+$。

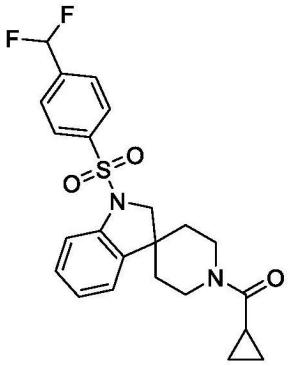
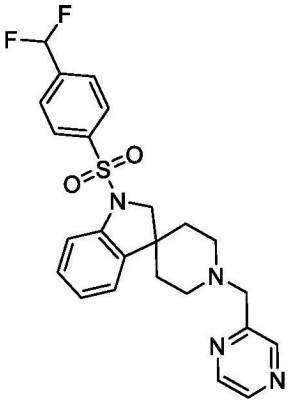
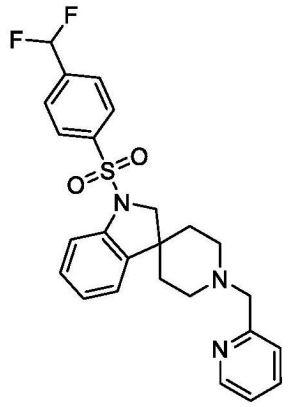
[1143]

化合物编号	结构	分析数据
I-155		**产量：** 1170 mg，53.4%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 4H), 1.12 – 1.02 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{27}H_{30}FN_3O_4S_2$ 的 LCMS 计算值：** 543.67；**实验值：** 544.2$[M+H]^+$。
I-157		**产量：** 157.2 mg，22.6%；**外观：** 橙色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.08 – 7.98 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 3H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.34 – 1.10 (m, 3H), 0.96 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{21}H_{28}N_4O_3S_2$ 的 LCMS 计算值：** 448.6；**实验值：** 449.4$[M+H]^+$。
I-158		**产量：** 37.5 mg，29.9%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.54 (s, 1H), 8.51 – 8.40 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 6.77 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{26}H_{25}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 513.56；**实验值：** 514.2$[M+H]^+$。

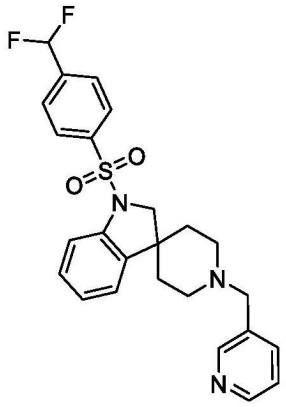
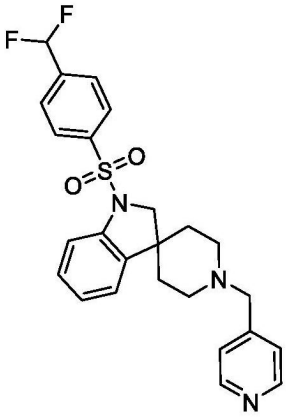
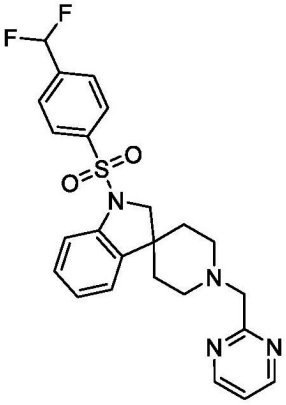
[1144]

化合物编号	结构	分析数据
I-159		**产量:** 38.9 mg，31%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.18 – 6.74 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.99 – 2.83 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{25}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 513.56; **实验值:** 514.0$[M+H]^+$。
I-160		**产量:** 38.7 mg，30.8%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.07 (m, 3H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.87 – 3.70 (m, 2H), 3.00 – 2.70 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{23}H_{26}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 464.53; **实验值:** 465.2$[M+H]^+$。
I-161		**产量:** 32.8 mg，26.1%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 6.96 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 18.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 97.44%; **$C_{26}H_{24}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 482.55; **实验值:** 483.2$[M+H]^+$。

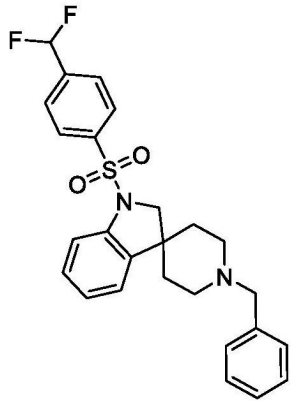
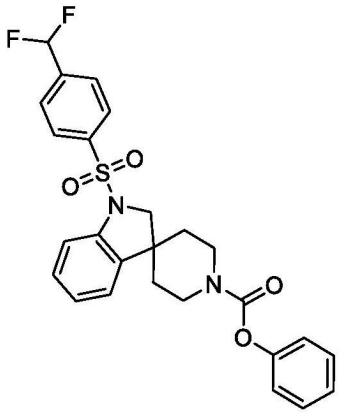
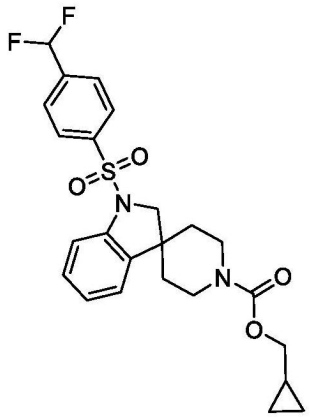
[1145]

化合物编号	结构	分析数据
I-162		**产量:** 33.3 mg，26.7%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 6.79 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.06 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.73 – 1.46 (m, 2H), 1.37 – 1.09 (m, 2H), 0.79 (s, 2H), 0.74 – 0.63 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{23}H_{24}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 446.51; **实验值:** 447.2$[M+H]^+$。
I-163		**产量:** 28.6 mg，22.7%; **外观:** 黄色油; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 6.95 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.69 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 97.4%; **$C_{24}H_{24}F_2N_4O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 470.54; **实验值:** 471.2$[M+H]^+$。
I-164		**产量:** 48.8 mg，38.9%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.52 – 8.41 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 6.93 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.14 – 1.04 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{25}F_2N_3O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 469.55; **实验值:** 470.0$[M+H]^+$。

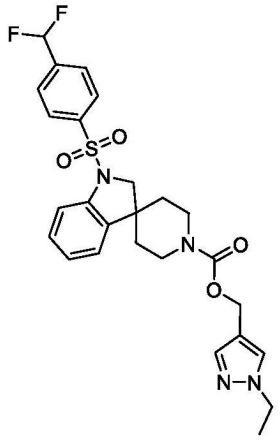
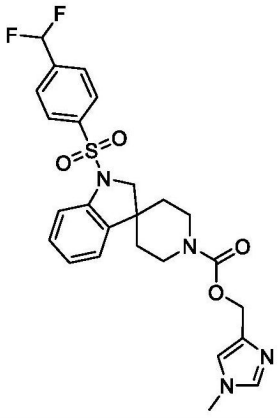
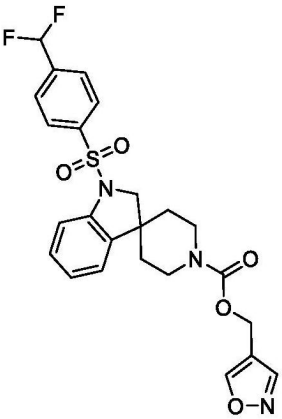
[1146]

化合物编号	结构	分析数据
I-165		**产量:** 30.9 mg，24.6%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 6.90 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H) ; **HPLC 纯度:** 100% ; **$C_{25}H_{25}F_2N_3O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 469.55; **实验值:** 470.0[M+H]$^+$。
I-166		**产量:** 35.7 mg，28.4%; **外观:** 黄色油; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.53 – 8.45 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 6.95 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{25}F_2N_3O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 469.55; **实验值:** 470.0[M+H]$^+$。
I-167		**产量:** mg，%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.26 – 6.92 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.78 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 96.39%; **$C_{24}H_{24}F_2N_4O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 470.54; **实验值:** 471.2[M+H]$^+$。

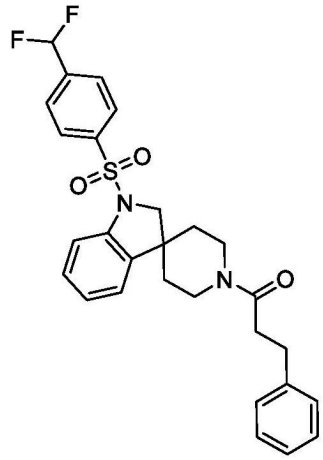
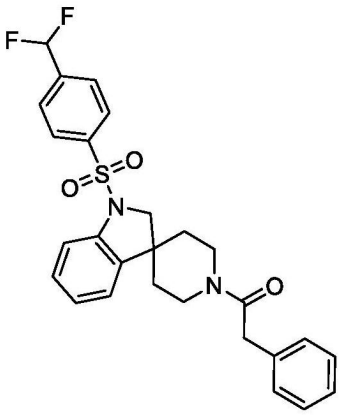
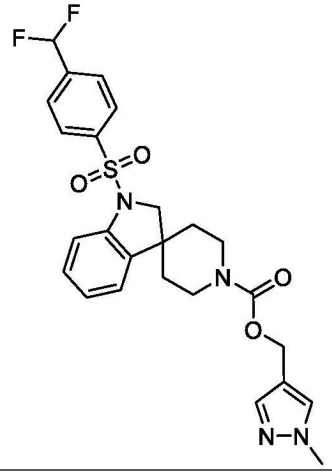
[1147]

化合物编号	结构	分析数据
I-168		**产量:** 26.8 mg，21.3%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.16 – 6.96 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.65 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{26}F_2N_2O_2S$ 的 LCMS 计算值:** 468.56; **实验值:** 469.0$[M+H]^+$。
I-169		**产量:** 156.2 mg，75.1%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 6.96 (m, 5H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 98.27%; **$C_{26}H_{24}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 498.54; **实验值:** 499.2$[M+H]^+$。
I-170		**产量:** 58.9 mg，46.9%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 1H), 7.12 – 6.79 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 2H), 1.29 – 1.16 (m, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 1H), 0.59 – 0.45 (m, 2H), 0.32 – 0.22 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{24}H_{26}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 476.54; **实验值:** 477.2$[M+H]^+$。

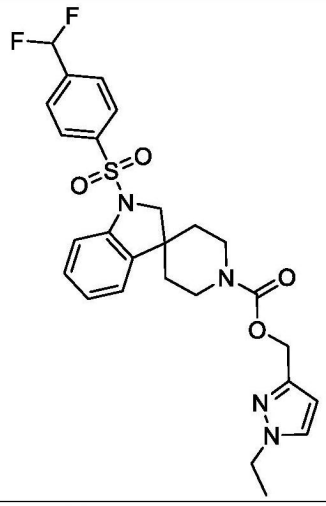
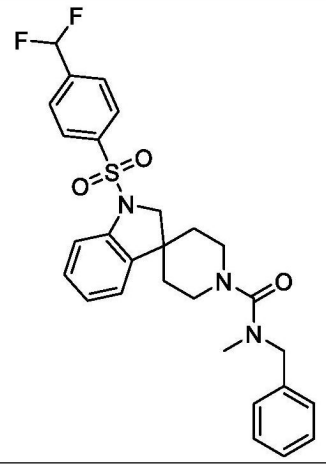
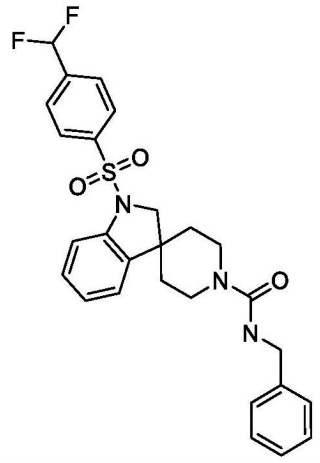
[1148]

化合物编号	结构	分析数据
I-171		**产量：** 17.5 mg，16.6%；**外观：** 白色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 6.94 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 34.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.74 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{26}H_{28}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 530.59；**实验值：** 531.2$[M+H]^+$。
I-172		**产量：** 72.6 mg，62.6%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 – 6.95 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 – 3.72 (m, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{25}H_{26}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 516.56；**实验值：** 517.0$[M+H]^+$。
I-173		**产量：** 41.6 mg，20.2%；**外观：** 黄色油；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 6.94 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.06 – 2.76 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{24}H_{23}F_2N_3O_5S$ 的 LCMS 计算值：** 504.52；**实验值：** 505.2$[M+H]^+$。

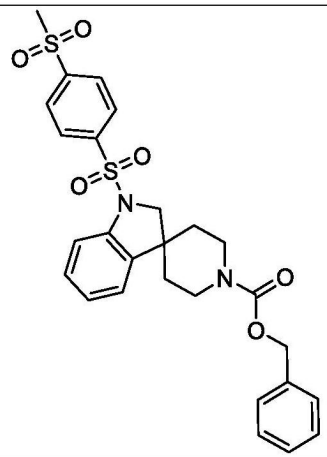
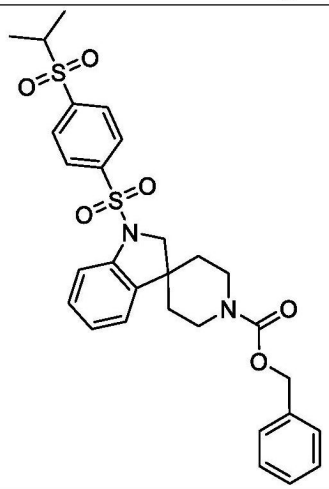
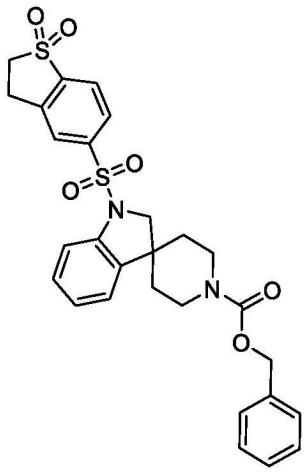
[1149]

化合物编号	结构	分析数据
I-174		**产量:** 57.6 mg，54.9%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 6H), 7.10 – 6.80 (m, 3H), 4.36 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.09 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 3H), 1.47 (q, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{28}H_{28}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 510.6; **实验值:** 511.2[M+H]$^+$。
I-175		**产量:** 24.1 mg，22.8%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 4H), 7.11 – 6.93 (m, 3H), 4.26 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.77 – 3.60 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.12 – 0.95 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{27}H_{26}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 496.57; **实验值:** 497.0[M+H]$^+$。
I-176		**产量:** 16 mg，15.2%; **外观:** 米色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 3H), 4.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{26}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 516.56; **实验值:** 517.0[M+H]$^+$。

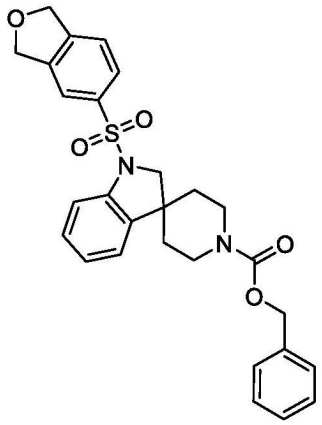
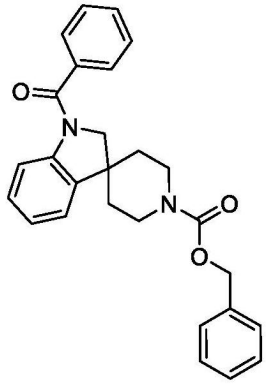
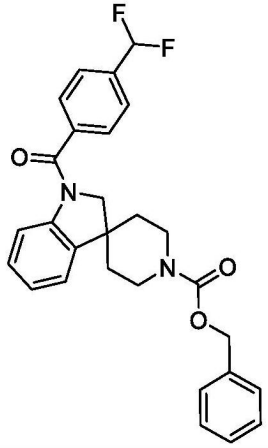
[1150]

化合物编号	结构	分析数据
I-177		**产量:** 92.4 mg，41.1%; **外观:** 米色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 6.92 (m, 4H), 6.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.89 (s, 0H), 3.83 (s, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 97.29%; **$C_{26}H_{28}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 530.59; **实验值:** 531.2$[M+H]^+$。
I-178		**产量:** 8.5 mg，6.16%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 6.94 (m, 7H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.44 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J* = 5.2, 2.1 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{28}H_{29}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 525.61; **实验值:** 526.4$[M+H]^+$。
I-179		**产量:** 208.6 mg，48.8%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 7H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.53 (td, *J* = 13.0, 4.3 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{27}H_{27}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 511.59; **实验值:** 512.2$[M+H]^+$。

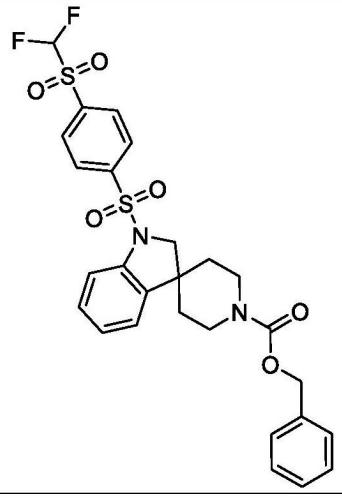
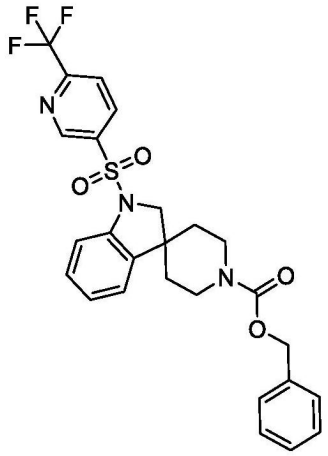
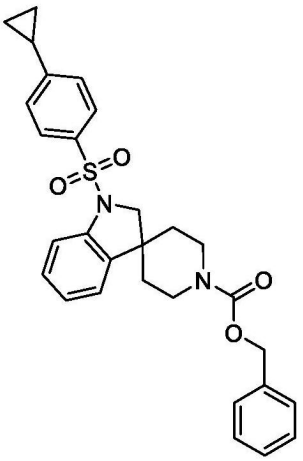
[1151]

化合物编号	结构	分析数据
I-180		**产量：** 50.1 mg，31.6%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.11 (s, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07 – 2.79 (m, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 98%；**$C_{27}H_{28}N_2O_6S_2$ 的 LCMS 计算值：** 540.65；**实验值：** 541.2$[M+H]^+$。
I-181		**产量：** 63.8 mg，18.9%；**外观：** 白色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.07 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 5H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.51 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.04 (s, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{29}H_{32}N_2O_6S_2$ 的 LCMS 计算值：** 569.7；**实验值：** 570.0$[M+H]^+$。
I-182		**产量：** 332.3 mg，30.5%；**外观：** 白色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.12 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (h, *J* = 5.9 Hz, 4H), 7.31 (td, *J* = 6.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 42.7 Hz, 2H), 1.60 (td, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{28}H_{28}N_2O_6S_2$ 的 LCMS 计算值：** 553.66；**实验值：** 554.0$[M+H]^+$。

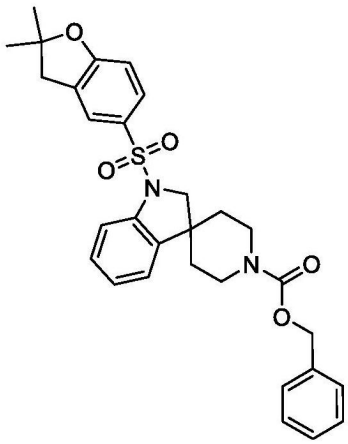
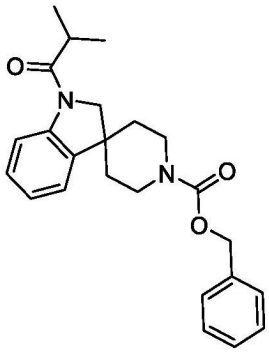
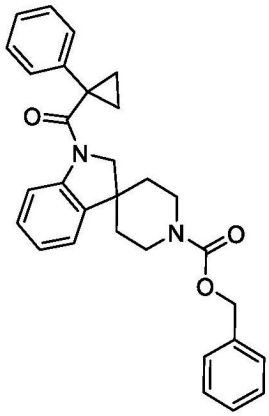
[1152]

化合物编号	结构	分析数据
I-183		**产量：** 89.1 mg，56.7%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 4H), 3.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 – 2.80 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 99%；**$C_{28}H_{28}N_2O_5S$ 的 LCMS 计算值：** 504.6；**实验值：** 505.2$[M+H]^+$。
I-184		**产量：** 41.8 mg，28.6%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.24 – 6.94 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.01 – 2.72 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{27}H_{26}N_2O_3$ 的 LCMS 计算值：** 426.52；**实验值：** 427.2$[M+H]^+$。
I-185		**产量：** 72.3 mg，46%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.73 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 6H), 7.25 – 6.98 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.06 – 3.85 (m, 4H), 3.02 – 2.71 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{28}H_{26}F_2N_2O_3$ 的 LCMS 计算值：** 476.52；**实验值：** 477.2$[M+H]^+$。

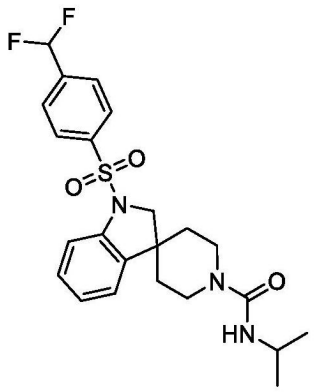
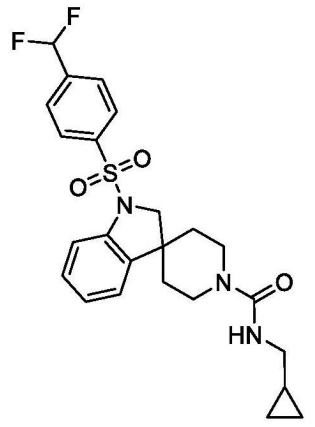
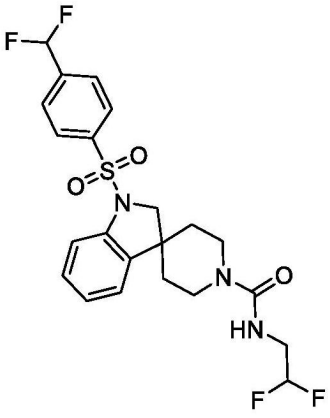
[1153]

化合物编号	结构	分析数据
I-186		**产量:** 87.3 mg，55.6%; **外观:** 橙色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.21 – 8.13 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.18 (m, 8H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.01 – 2.79 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 0.98 (s, 2H) ; **HPLC 纯度:** 100% ; **$C_{27}H_{26}F_2N_2O_6S_2$ 的 LCMS 计算值:** 577.63; **实验值:** 578.8[M+H]$^+$。
I-187		**产量:** 83.7 mg，53.3%; **外观:** 橙色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 9.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.10 – 2.82 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H) ; **HPLC 纯度:** 100% ; **$C_{26}H_{24}F_3N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 531.55; **实验值:** 532.0[M+H]$^+$。
I-188		**产量:** 77.9 mg，49.6%; **外观:** 橙色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.98 – 2.80 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.12 – 0.97 (m, 2H), 0.80 – 0.65 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 99%; **$C_{29}H_{30}N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 502.63; **实验值:** 503.2[M+H]$^+$。

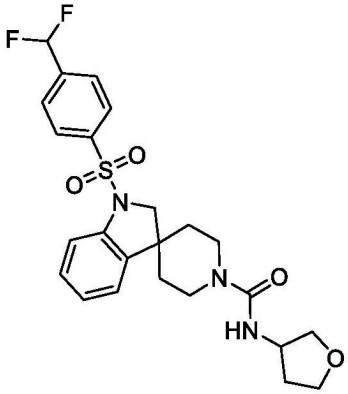
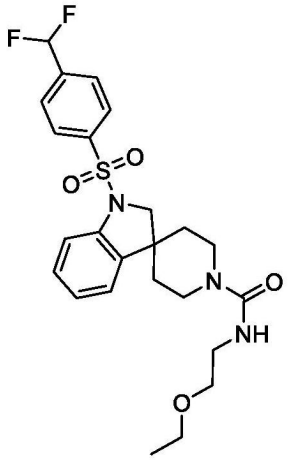
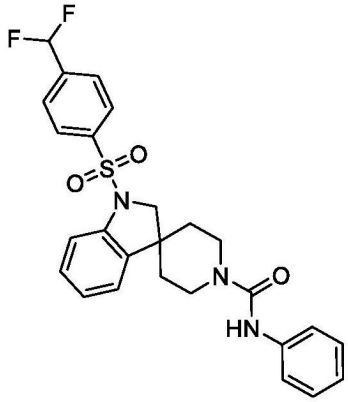
[1154]

化合物编号	结构	分析数据
I-189		**产量:** 90.4 mg，57.5%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{30}H_{32}N_2O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 532.66; **实验值:** 533.2$[M+H]^+$。
I-190		**产量:** 88.9 mg，56.6%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{24}H_{28}N_2O_3$ 的 LCMS 计算值:** 392.5; **实验值:** 393.2$[M+H]^+$。
I-191		**产量:** 14.2 mg，9.05%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.02 (s, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 7H), 7.27 – 7.12 (m, 5H), 7.06 – 6.94 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.64 – 2.50 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.33 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{30}H_{30}N_2O_3$ 的 LCMS 计算值:** 466.58; **实验值:** 467.1$[M+H]^+$。

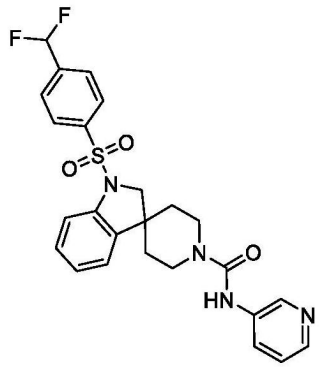
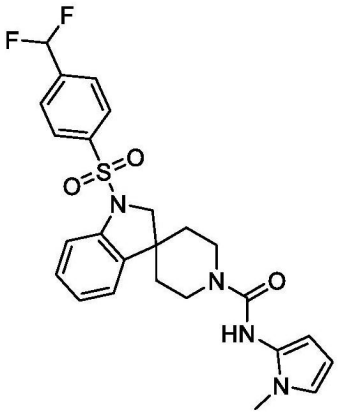
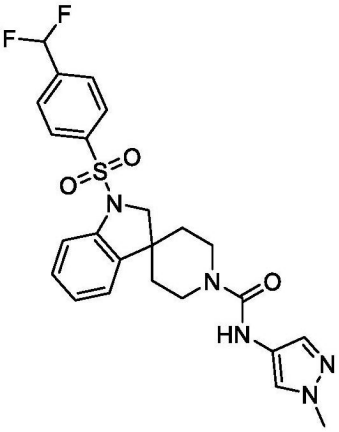
[1155]

化合物编号	结构	分析数据
I-192		**产量:** 43.2 mg，34.4%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 6.81 (m, 3H), 5.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.12 – 0.99 (m, 6H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{23}H_{27}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 463.54; **实验值:** 464.2$[M+H]^+$。
I-193		**产量:** 37.9 mg，30.2%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 6.97 (m, 3H), 6.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 13.4, 12.9 Hz, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 1H), 0.39 – 0.30 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{24}H_{27}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 475.55; **实验值:** 476.2$[M+H]^+$。
I-194		**产量:** 33.1 mg，26.3%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.78 (m, 3H), 6.03 – 5.67 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.42 – 3.30 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 96.3%; **$C_{22}H_{23}F_4N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 485.5; **实验值:** 486.0$[M+H]^+$。

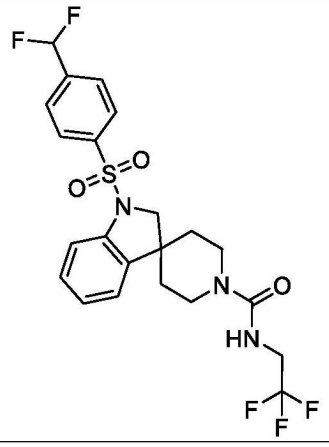
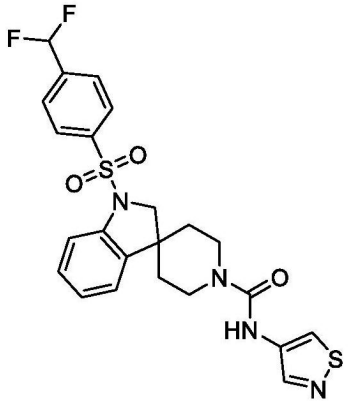
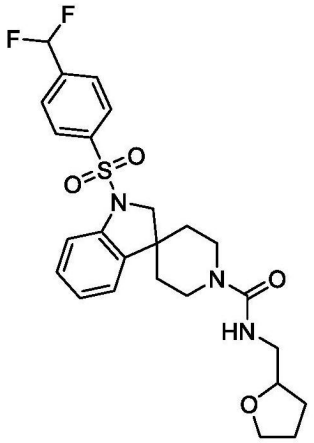
[1156]

化合物编号	结构	分析数据
I-195		**产量:** 7.8 mg，6.79%; **外观:** 米色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H) ; **HPLC 纯度:** 100% ; **$C_{24}H_{27}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 491.55; **实验值:** 492.2$[M+H]^+$。
I-196		**产量:** 59.1 mg，47.1%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 6.80 (m, 3H), 6.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 3H), 3.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 5H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{24}H_{29}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 493.57; **实验值:** 494.2$[M+H]^+$。
I-197		**产量:** 12.4 mg，9.83%; **外观:** 棕色油; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.08 (m, 5H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 98.48%; **$C_{26}H_{25}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 497.56; **实验值:** 498.2$[M+H]^+$。

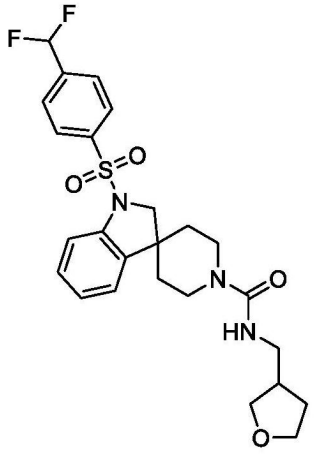
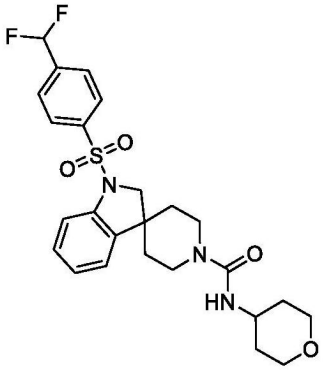
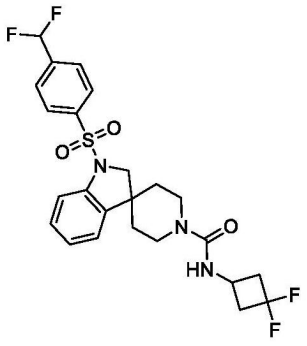
[1157]

化合物编号	结构	分析数据
I-198		**产量:** 16.7 mg，14.4%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 – 8.23 (m, 1H), 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 6.98 (m, 4H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{24}F_2N_4O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 498.55; **实验值:** 499.0[M+H]$^+$。
I-199		**产量:** 23.5 mg，10.9%; **外观:** 粉红色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 – 6.98 (m, 3H), 6.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.84 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 1.57 (td, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 97.6%; **$C_{25}H_{26}F_2N_4O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 500.56; **实验值:** 501.2[M+H]$^+$。
I-200		**产量:** 124.1 mg，57.6%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.57 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{24}H_{25}F_2N_5O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 501.55; **实验值:** 502.0[M+H]$^+$。

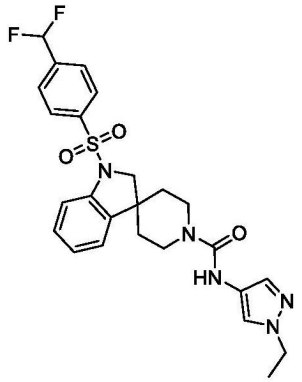
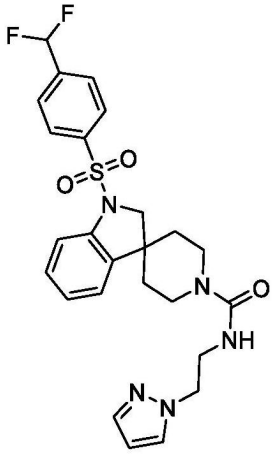
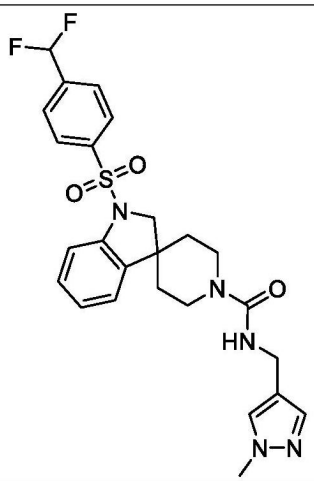
[1158]

化合物编号	结构	分析数据
I-201		**产量：** 99.1 mg，46.1%；**外观：** 白色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 6.94 (m, 5H), 3.94 (s, 2H), 3.92 – 3.74 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.68 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{22}H_{22}F_5N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 503.49；**实验值：** 504.0$[M+H]^+$。
I-202		**产量：** 76.1 mg，37.3%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 9.22 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 4H), 2.94 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{23}H_{22}F_2N_4O_3S_2$ 的 LCMS 计算值：** 504.57；**实验值：** 505.2$[M+H]^+$。
I-203		**产量：** 55.7 mg，48.5%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 6.97 (m, 3H), 6.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.87 – 3.77 (m, 3H), 3.71 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.03 (q, *J* = 5.8, 5.4 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.87 – 1.69 (m, 3H), 1.54 – 1.44 (m, 3H), 1.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{25}H_{29}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 506.58；**实验值：** 506.2$[M+H]^+$。

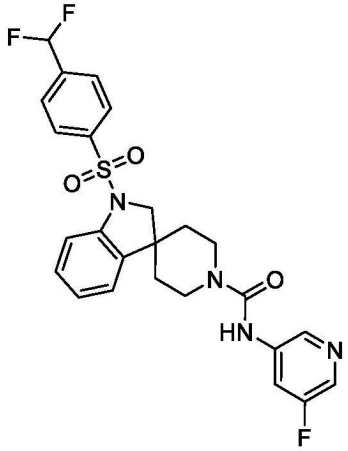
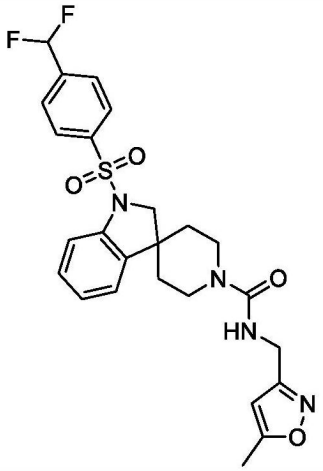
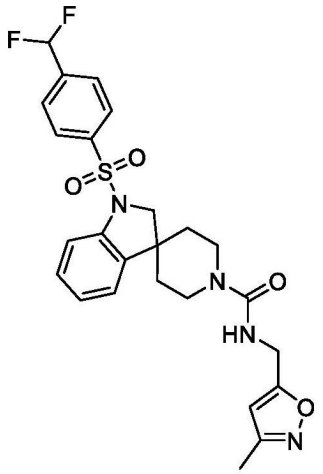
[1159]

化合物编号	结构	分析数据
I-204		**产量:** 64.1 mg，51%; **外观:** 橙色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 6.79 (m, 3H), 6.54 – 6.38 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 4H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{29}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 506.58; **实验值:** 506.0[M+H]$^+$。
I-205		**产量:** 52.2 mg，41.5%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 3H), 6.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (dd, *J* = 27.8, 12.2 Hz, 4H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{29}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 506.58; **实验值:** 506.0[M+H]$^+$。
I-206		**产量:** 46.3 mg，36.8%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 4H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{24}H_{25}F_4N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 511.54; **实验值:** 512.2[M+H]$^+$。

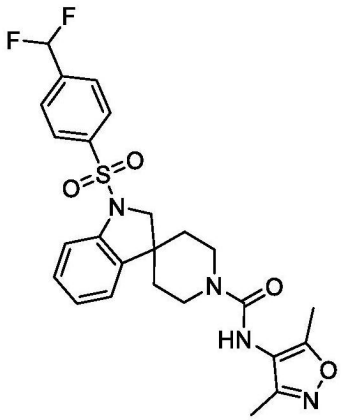
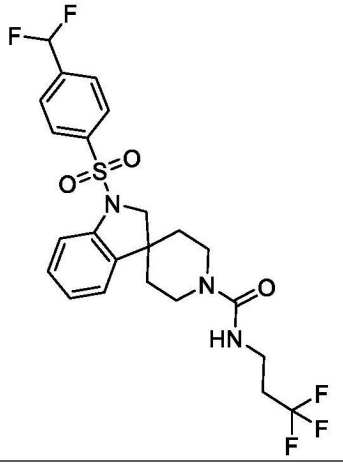
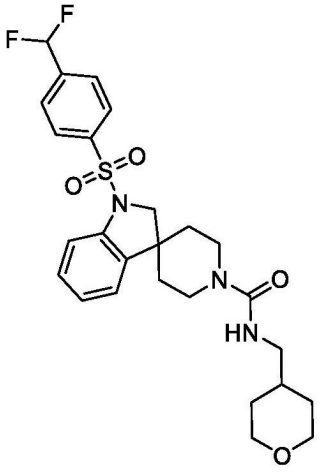
[1160]

化合物编号	结构	分析数据
I-207		**产量:** 3.2 mg，2.55%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.00 (m, 3H), 4.01 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.97 – 3.85 (m, 4H), 2.85 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{27}F_2N_5O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 515.58; **实验值:** 516.4[M+H]$^+$。
I-208		**产量:** 40.4 mg，32.1%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 6.58 – 6.43 (m, 1H), 6.22 – 6.09 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 4H), 3.40 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{27}F_2N_5O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 515.58; **实验值:** 516.0[M+H]$^+$。
I-209		**产量:** 47.5 mg，13.6%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H, 2.77 – 2.69 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 97.92%; **$C_{25}H_{27}F_2N_5O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 515.58; **实验值:** 516.0[M+H]$^+$。

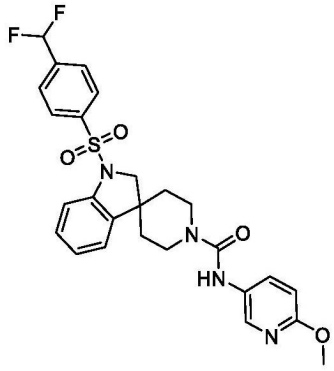
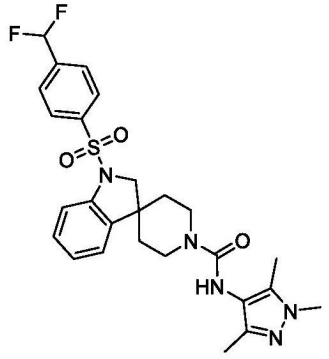
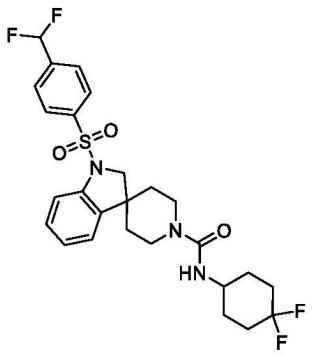
[1161]

化合物编号	结构	分析数据
I-210		**产量：** 91.2 mg，41.4%；**外观：** 白色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 6.97 (m, 5H), 3.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.92 – 3.75 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{25}H_{23}F_3N_4O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 516.54；**实验值：** 517.2$[M+H]^+$。
I-211		**产量：** 16.9 mg，4.87%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{25}H_{26}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 516.56；**实验值：** 517.0$[M+H]^+$。
I-212		**产量：** 28.5 mg，20.6%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{25}H_{26}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 516.56；**实验值：** 517.2$[M+H]^+$。

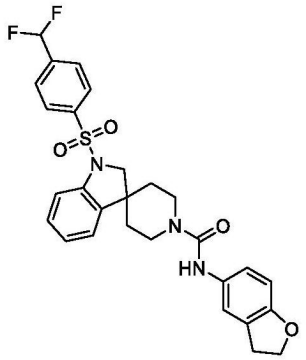
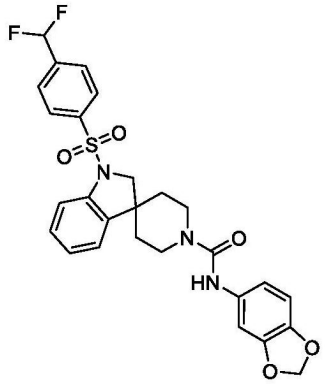
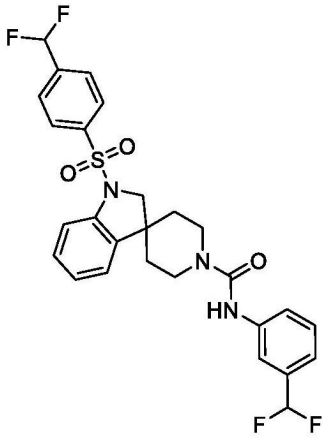
[1162]

化合物编号	结构	分析数据
I-213		**产量：** 5.8 mg，4.51%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.00 (m, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 95.14%；**$C_{25}H_{26}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 516.56；**实验值：** 517.0$[M+H]^+$。
I-214		**产量：** 50.5 mg，39.2%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.12 – 6.78 (m, 3H), 6.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{23}H_{24}F_5N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 517.52；**实验值：** 518.0$[M+H]^+$。
I-215		**产量：** 53.5 mg，42.3%；**外观：** 浅棕色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 6.81 (m, 3H), 6.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 7H), 3.26 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H), 1.22 – 1.07 (m, 4H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{26}H_{31}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 519.61；**实验值：** 520.0$[M+H]^+$。

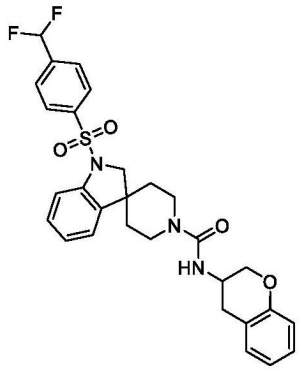
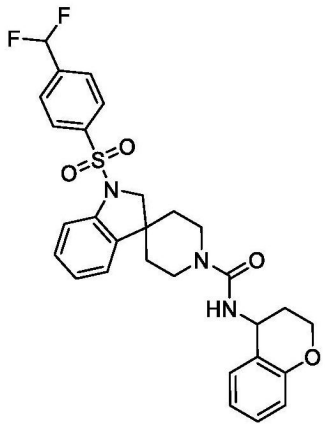
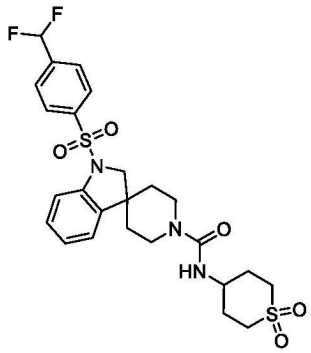
[1163]

化合物编号	结构	分析数据
I-216		**产量:** 33.5 mg，28.6%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.00 (m, 4H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.90 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{26}F_2N_4O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 528.57; **实验值:** 529.0$[M+H]^+$。
I-217		**产量:** 90 mg，39.7%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.14 – 6.95 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{29}F_2N_5O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 529.61; **实验值:** 530.0$[M+H]^+$。
I-218		**产量:** 48 mg，41%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 – 6.96 (m, 4H), 6.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.72 (m, 4H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{29}F_4N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 539.59; **实验值:** 540.0$[M+H]^+$。

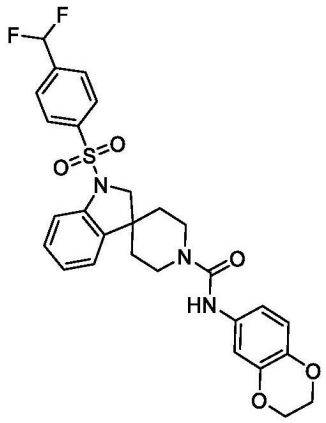
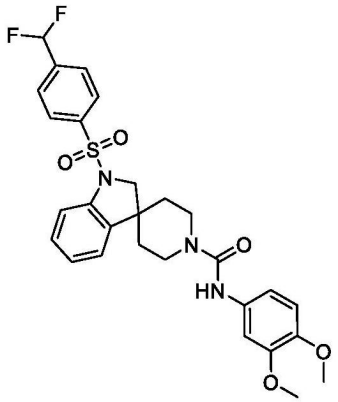
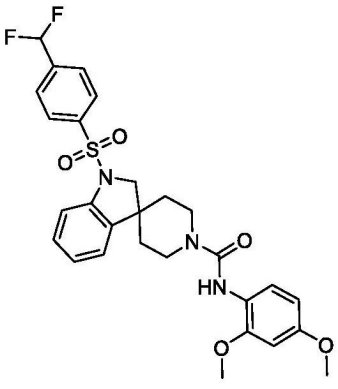
[1164]

化合物编号	结构	分析数据
I-219		**产量:** 38.3 mg，14.2%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.17 – 6.81 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 97.98%; **$C_{28}H_{27}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 539.6; **实验值:** 540.2$[M+H]^+$。
I-220		**产量:** 29.3 mg，27.2%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.00 (m, 5H), 6.80 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.87 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 98.07%; **$C_{27}H_{25}F_2N_3O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 541.57; **实验值:** 542.0$[M+H]^+$。
I-221		**产量:** 8.8 mg，8.78%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 4H), 7.04 – 6.85 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.91 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 96.42%; **$C_{27}H_{25}F_4N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 547.57; **实验值:** 548.2$[M+H]^+$。

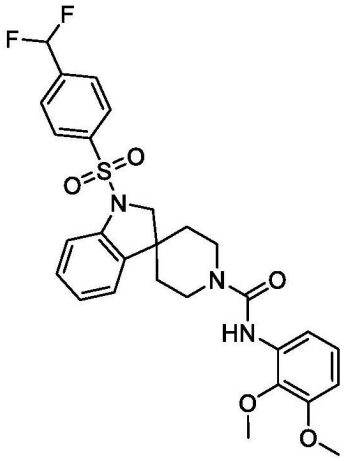
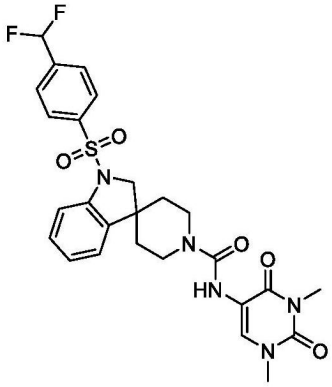
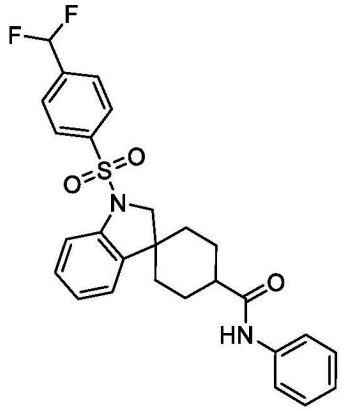
[1165]

化合物编号	结构	分析数据
I-222		**产量:** 32.2 mg，28.7%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 6.93 (m, 5H), 6.89 – 6.74 (m, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.82 – 3.66 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (dd, *J* = 16.3, 5.5 Hz, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 3H), 1.70 – 1.51 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{29}H_{29}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 53.62; **实验值:** 554.2$[M+H]^+$。
I-223		**产量:** 37.3 mg，31%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.14 – 6.79 (m, 5H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.13 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{29}H_{29}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 554.62; **实验值:** 554.0$[M+H]^+$。
I-224		**产量:** 32 mg，27.8%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 6.79 (m, 3H), 6.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 4H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{29}F_2N_3O_5S_2$ 的 LCMS 计算值:** 553.64; **实验值:** 554.0$[M+H]^+$。

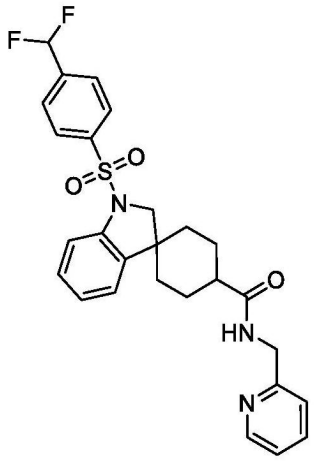
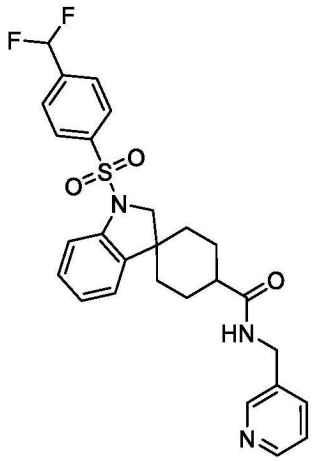
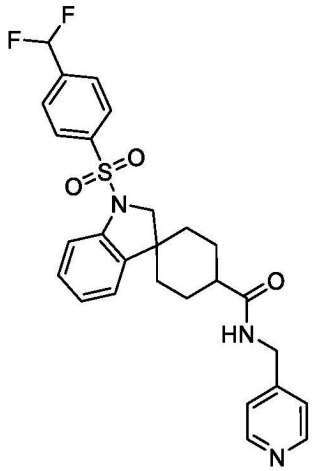
[1166]

化合物编号	结构	分析数据
I-225		**产量:** 0.0441 mg，37.3%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 6.79 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 4H), 4.05 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.87 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H) ; **HPLC 纯度:** 96% ; **$C_{28}H_{27}F_2N_3O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 555.6; **实验值:** 556.2$[M+H]^+$。
I-226		**产量:** 44.5 mg，39%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.08 (m, 4H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.87 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{28}H_{29}F_2N_3O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 557.61 ; **实验值:** 558.0$[M+H]^+$。
I-227		**产量:** 5.4 mg，4.66%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 6.99 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H) ; **HPLC 纯度:** 100% ; **$C_{28}H_{29}F_2N_3O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 557.61; **实验值:** 558.2$[M+H]^+$。

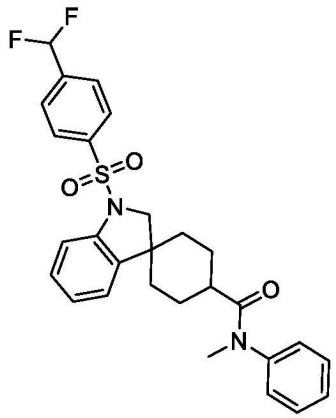
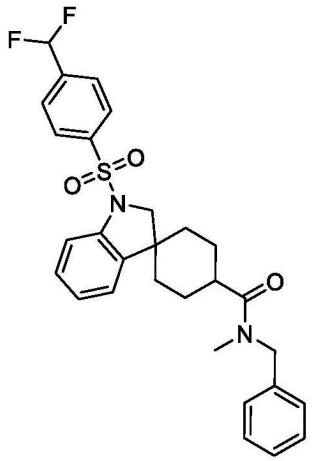
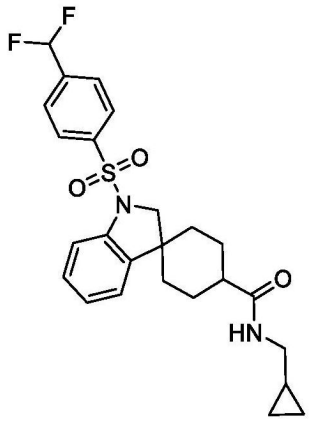
[1167]

化合物编号	结构	分析数据
I-228		**产量:** 45.5 mg，40.3%; **外观:** 米色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 6.82 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{28}H_{29}F_2N_3O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 557.61; **实验值:** 558.2[M+H]$^+$。
I-229		**产量:** 1.9 mg，1.85%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{27}F_2N_5O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 559.59; **实验值:** 560.2[M+H]$^+$。
I-230		**产量:** 14.1 mg，11.5%; **外观:** 棕色油; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 9.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 3H), 3.88 – 3.73 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 1.89 – 1.62 (m, 3H), 1.58 – 1.43 (m, 3H), 1.28 – 1.10 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{27}H_{26}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 496.57; **实验值:** 497.0[M+H]$^+$。

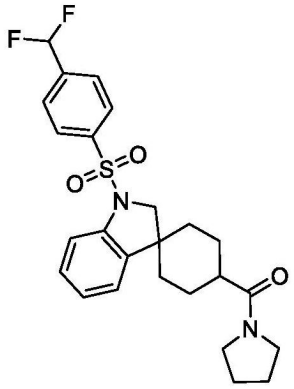
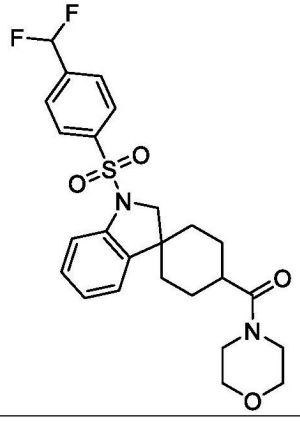
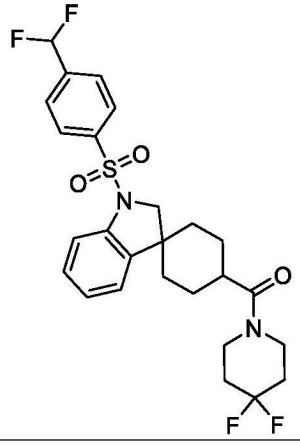
[1168]

化合物编号	结构	分析数据
I-231		**产量:** 19.1 mg，15.2%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.47 (dd, *J* = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 8.42 – 8.31 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 3H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 6.97 (m, 3H), 4.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 – 3.67 (m, 2H), 2.43 – 2.21 (m, 0H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.63 – 1.43 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 2H) ; **HPLC 纯度:** 100% ; **$C_{27}H_{27}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 511.59; **实验值:** 512.2$[M+H]^+$。
I-232		**产量:** 16.9 mg，17.7%; **外观:** 米色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.47 – 8.40 (m, 2H), 8.38 – 8.32 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 6.97 (m, 3H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.84 – 1.43 (m, 6H), 1.19 – 1.08 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{27}H_{27}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 511.59; **实验值:** 512.2$[M+H]^+$。
I-233		**产量:** 15 mg，19.5%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.51 – 8.44 (m, 2H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 6.96 (m, 3H), 4.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 2.41 – 2.19 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 97.6%; **$C_{27}H_{27}F_2N_3O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 511.59; **实验值:** 512.2$[M+H]^+$。

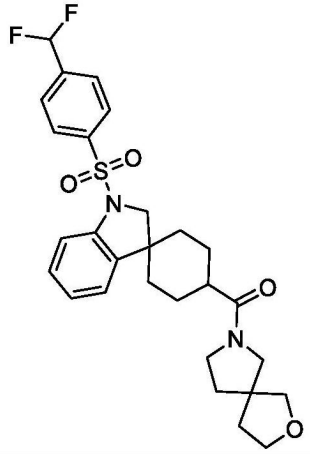
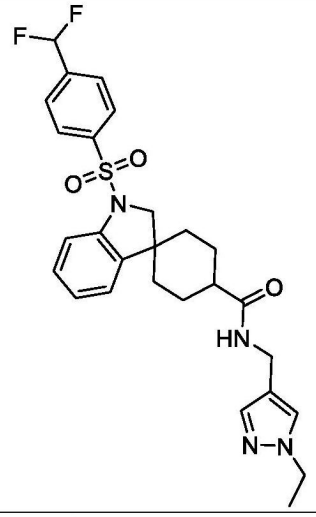
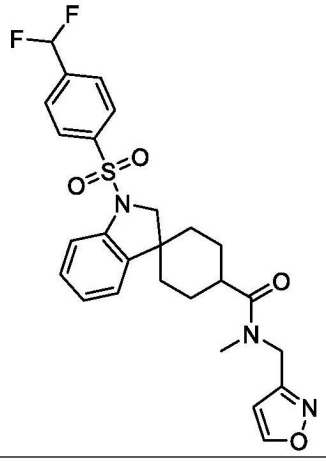
[1169]

化合物编号	结构	分析数据
I-234		**产量：** 5.8 mg，5.51%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 – 6.89 (m, 4H), 3.83 – 3.55 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.35 – 2.10 (m, 1H), 1.73 – 1.32 (m, 5H), 1.23 – 1.08 (m, 2H), 1.07 – 0.96 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{28}H_{28}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 510.6；**实验值：** 511.2$[M+H]^+$。
I-235		**产量：** 43 mg，39.6%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 4H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 4.65 – 4.47 (m, 2H), 3.86 – 3.64 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.86 – 2.64 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.63 – 1.46 (m, 4H), 1.34 – 1.01 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{29}H_{30}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 524.63；**实验值：** 525.2$[M+H]^+$。
I-236		**产量：** 33.9 mg，34.6%；**外观：** 白色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.26 – 6.87 (m, 4H), 3.84 – 3.64 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.34 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.40 (m, 6H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.97 – 0.83 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{25}H_{28}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 474.57；**实验值：** 475.2$[M+H]^+$。

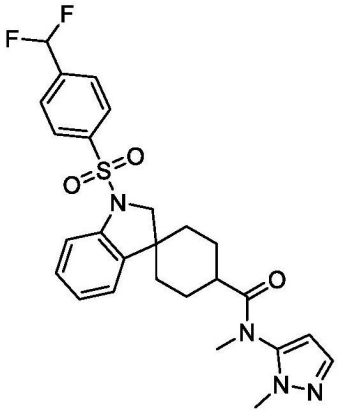
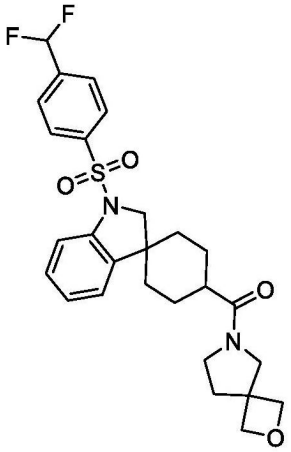
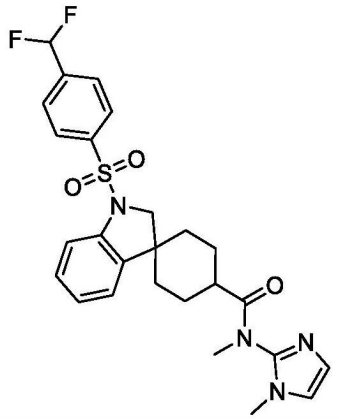
[1170]

化合物编号	结构	分析数据
I-237		**产量:** 58 mg，38%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.01 – 7.88 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 – 6.80 (m, 4H), 3.82 – 3.62 (m, 3H), 3.46 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.26 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.73 (m, 3H), 1.65 – 1.42 (m, 5H), 1.25 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{28}F_2N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 474.57; **实验值:** 475.0$[M+H]^+$。
I-238		**产量:** 42.3 mg，46.1%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.26 – 6.94 (m, 4H), 3.83 – 3.66 (m, 2H), 3.58 – 3.39 (m, 8H), 2.79 – 2.58 (m, 1H), 1.76 – 1.36 (m, 6H), 1.28 – 1.06 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{28}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 490.57; **实验值:** 491.0$[M+H]^+$。
I-239		**产量:** 14.8 mg，15%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 7.26 – 6.97 (m, 4H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 4H), 2.86 – 2.63 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 54.4 Hz, 4H), 1.72 – 1.36 (m, 6H), 1.31 – 1.03 (m, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{28}F_4N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 524.57; **实验值:** 525.2$[M+H]^+$。

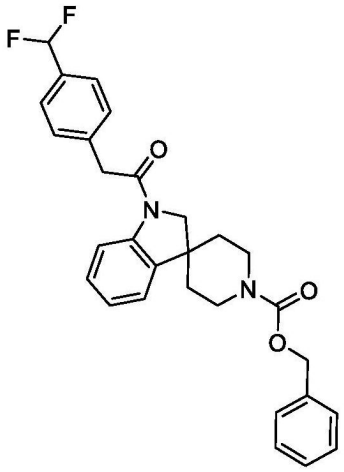
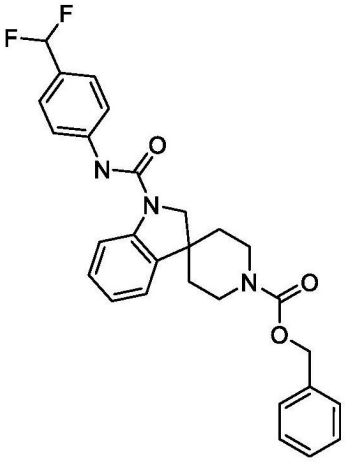
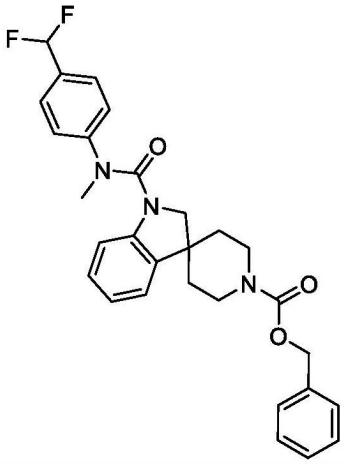
[1171]

化合物编号	结构	分析数据
I-240		**产量：** 47.3 mg，49.2%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 6.75 (m, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.68 – 3.22 (m, 7H), 2.38 (sm, 1H), 2.01 – 1.71 (m, 5H), 1.67 – 1.44 (m, 5H), 1.25 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{28}H_{32}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 530.63；**实验值：** 531.2$[M+H]^+$。
I-241		**产量：** 49.7 mg，47.2%；**外观：** 黄色油；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.26 – 6.95 (m, 4H), 4.15 – 4.05 (m, 4H), 3.83 – 3.65 (m, 3H), 3.20 (dd, *J* = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 2.36 – 2.06 (m, 1H), 1.76 – 1.36 (m, 8H), 1.29 – 1.15 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{27}H_{30}F_2N_4O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 528.62；**实验值：** 529.2$[M+H]^+$。
I-242		**产量：** 50 mg，45%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.77 – 8.54 (m, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 6.76 (m, 4H), 6.52 – 6.26 (m, 1H), 4.69 – 4.50 (m, 2H), 3.87 – 3.60 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.82 – 2.59 (m, 1H), 1.88 – 1.44 (m, 6H), 1.39 – 1.15 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{26}H_{27}F_2N_3O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 515.58；**实验值：** 516.0$[M+H]^+$。

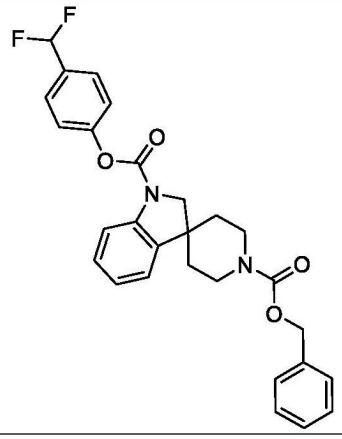
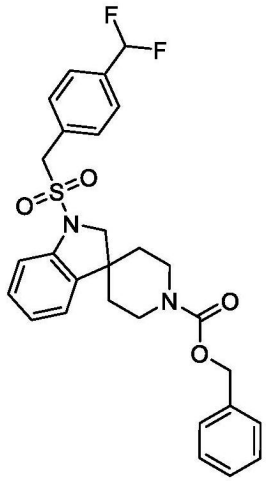
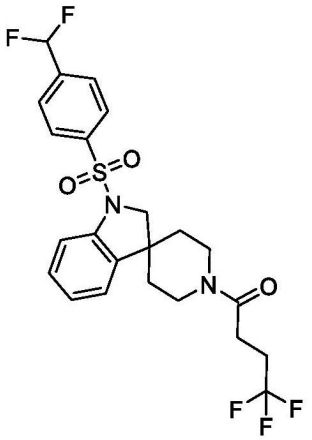
[1172]

化合物编号	结构	分析数据
I-243		**产量：** 15.6 mg，13.9%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.95 (dd, *J* = 31.2, 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.30 – 6.91 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 3.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.20 – 1.95 (m, 1H), 1.69 – 1.20 (m, 6H), 1.07 – 0.97 (m, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{26}H_{28}F_2N_4O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 514.59；**实验值：** 515.0$[M+H]^+$。
I-244		**产量：** 6.7 mg，6.65%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.46 – 4.38 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.0, 6.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.04 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 1H), 1.16 – 1.05 (m, 1H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{27}H_{30}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值：** 516.6；**实验值：** 517.2$[M+H]^+$。
I-245		**产量：** 29.5 mg，27.7%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.06 – 7.87 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 7.22 – 6.81 (m, 5H), 3.83 – 3.62 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 2.04 – 0.91 (m, 9H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{26}H_{28}F_2N_4O_3S$ 的 LCMS 计算值：** 514.59；**实验值：** 515.0$[M+H]^+$。

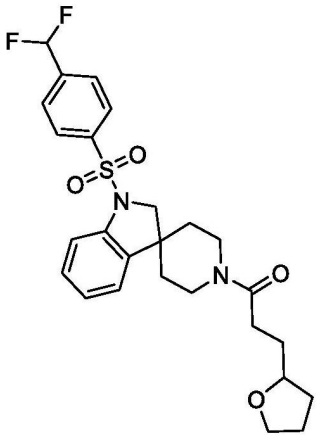
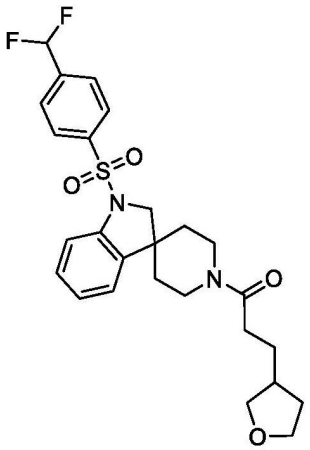
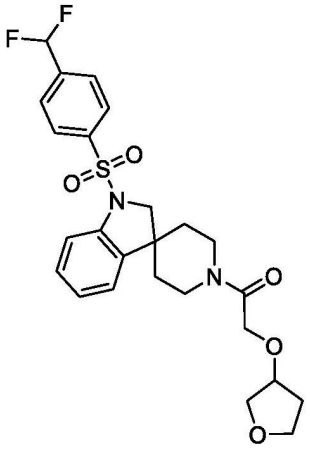
[1173]

化合物编号	结构	分析数据
I-246		**产量：** 33.2 mg，21.1%；**外观：** 米色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.11 – 6.88 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.13 – 2.89 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{29}H_{28}F_2N_2O_3$ 的 LCMS 计算值：** 490.55；**实验值：** 491.0$[M+H]^+$。
I-247		**产量：** 30.3 mg，19.2%；**外观：** 黄色固体；**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.11 – 6.88 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.13 – 2.89 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{28}H_{27}F_2N_3O_3$ 的 LCMS 计算值：** 491.54；**实验值：** 492.2$[M+H]^+$。
I-248		**产量：** 159.3 mg，92%；**外观：** 黄色油；**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.27 (m, 8H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 6.84 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.73 – 2.57 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H)；**HPLC 纯度：** 100%；**$C_{29}H_{29}F_2N_3O_3$ 的 LCMS 计算值：** 505.57；**实验值：** 507.2$[M+H]^+$。

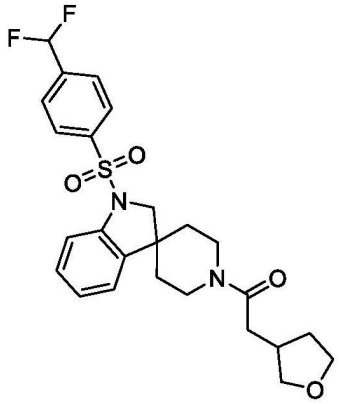
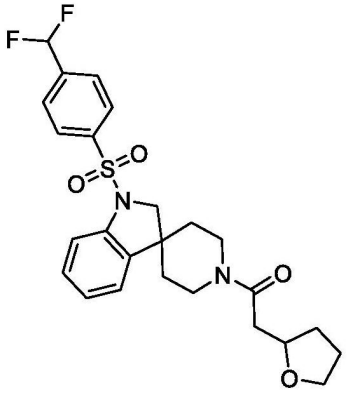
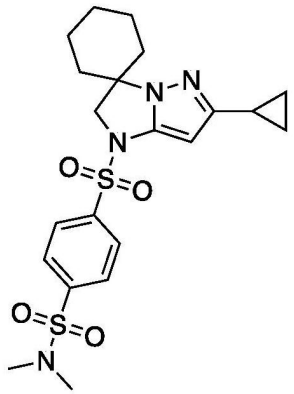
[1174]

化合物编号	结构	分析数据
I-249		**产量:** mg，%; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 7.10 – 6.91 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.18 – 2.96 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 4H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{28}H_{26}F_2N_2O_4$ 的 LCMS 计算值:** 492.52; **实验值:** 493.0$[M+H]^+$。
I-250		**产量:** 24.3 mg，15.4%; **外观:** 浅棕色固体; **^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.06 – 2.78 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{28}H_{28}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 526.6; **实验值:** 527.2$[M+H]^+$。
I-251		**产量:** 47.9 mg，45.5%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 6.79 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 1.70 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 1H), 1.24 (dd, *J* = 41.4, 13.5 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{23}H_{23}F_5N_2O_3S$ 的 LCMS 计算值:** 502.5; **实验值:** 503.0$[M+H]^+$。

[1175]

化合物编号	结构	分析数据
I-252		**产量:** 52.6 mg，50.2%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 4.35 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.66 (m, 3H), 3.60 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.25 (m, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.78 – 1.36 (m, 5H), 1.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{26}H_{30}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 504.59; **实验值:** 505.2[M+H]$^+$。
I-253		**产量:** 52.5 mg，50.1%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 4.34 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.00 – 3.84 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 3H), 3.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.69 – 1.42 (m, 5H), 1.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H); **HPLC 纯度:** 99.17%; **$C_{26}H_{30}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 504.59; **实验值:** 505.2[M+H]$^+$。
I-254		**产量:** 52.6 mg，48.9%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 – 6.78 (m, 3H), 4.28 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.22 – 4.00 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.81 – 3.63 (m, 5H), 3.13 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.22 (dd, *J* = 23.6, 13.1 Hz, 2H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{28}F_2N_2O_5S$ 的 LCMS 计算值:** 506.56; **实验值:** 507.1[M+H]$^+$。

[1176]

化合物编号	结构	分析数据
I-255		**产量:** 61.9 mg，59%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.15 – 6.79 (m, 3H), 4.34 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.69 (m, 3H), 3.63 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 3.15 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{28}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 490.57; **实验值:** 491.2$[M+H]^+$。
I-256		**产量:** 52.8 mg，50.3%; **外观:** 白色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 6.77 (m, 3H), 4.35 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.15 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.42 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H); **HPLC 纯度:** 100%; **$C_{25}H_{28}F_2N_2O_4S$ 的 LCMS 计算值:** 490.57; **实验值:** 491.2$[M+H]^+$。
I-257		**产量:** 160.5 mg，17.7 %; **外观:** 黄色固体; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.80 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.36 – 1.16 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 0.83 (dt, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 2H), 0.65 (dt, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 2H); **HPLC 纯度**: 100%; **$C_{21}H_{28}N_4O_4S_2$** 的 LCMS 计算值: 464.6; **实验值**: 465.2 $[M+H]^+$。

[1177] 实施例62-生物活性

[1178] 实施例62a

[1179] 对于TFEB核易位测定,将HeLa wt或HeLa TRPML1 KO细胞在完全培养基中以2700个细胞/孔铺种到黑壁384孔Cell carrier Ultra组织培养处理板中并孵育过夜。第二天,将细胞用化合物处理2小时并在37℃孵育。然后将细胞在室温下在4%最终PFA中固定30分钟,并用90μL PBS洗涤五次。从孔中吸出PBS并用7.5μL阻断缓冲液(含有0.1%triton x-100和1%山羊血清的1:1PBS/Odyssey阻断缓冲液)阻断细胞。阻断30-60分钟后,添加7.5μL一抗TFEB(兔)抗体,以在15μL阻断缓冲液中得到1:200抗体的最终稀释度。将板在4℃下孵育过夜。第二天,将板再次用90μL PBS洗涤5次,从孔中吸出所有PBS并将细胞在1:1000山羊抗兔Alexa 488二抗(也含有10μg/mL Hoechst 33342)中孵育1小时。在室温下孵育1小时后,将板最后一次用PBS洗涤,用箔密封并用自动落射荧光显微镜(PerkinElmer Operetta CLS)成像。对于DAPI和FITC滤波器组,使用20倍放大率,每孔成像4个不同视野。使用PerkinElmer Harmony软件对图像进行量化,简单地说:对输入图像应用平场校正(基本/高级)。使用通道设置为Hoechst的寻找细胞核(Find Nuclei)构建块来寻找细胞核。使用通道设置为Alexa 488的寻找细胞质(Find cytoplasm)构建块来寻找细胞质。使用通道设置为Alexa 488的选择细胞区域(select cell region)和感兴趣区域作为细胞核(Nuclei),并将外边界定义在0μm,内边界定义在45μm以覆盖完整细胞核。使用通道设置为Alexa 488的选择细胞区域和感兴趣区域作为环区域(ring region),并将外边界定义在-5μm,内边界定义在0μm,以限定围绕细胞核的环。使用寻找计算强度(find calculate intensity)参数来计算细胞核区域和环区域的强度。将结果定义为细胞核数量和A/B比,其中A是细胞核的强度,B是环区域的强度。

[1180] 表3显示了所选的本发明化合物在TFEB测定中的活性。具有表示为“++++”的活性的化合物提供≤2.00μM的EC_{50};具有表示为“+++”的活性的化合物提供2.01-8.00μM的EC_{50};具有表示为“++”的活性的化合物提供8.01-9.99μM的EC_{50};并且具有表示为“+”的活性的化合物提供≥10.00μM的EC_{50}。

[1181] 表3

[1182]

化合物编号	TFEB EC_{50} (μM)	化合物编号	TFEB EC_{50} (μM)
I-1	++	I-14	+++
I-2	+++	I-15	++
I-3	+++	I-16	+
I-4	++	I-17	+
I-5	++++	I-18	+++
I-6	+	I-19	+
I-7	+	I-20	+
I-8	+	I-21	+
I-9	+++	I-22	+
I-10	+++	I-23	+
I-11	+	I-24	+
I-12	+	I-25	+++
I-13	+	I-26	+++

[1183]

化合物编号	TFEB EC_{50} (μM)	化合物编号	TFEB EC_{50} (μM)
I-27	+++	I-71	+
I-28	+	I-72	+++
I-29	+++	I-73	+++
I-30	+	I-74	+++
I-31	+++	I-75	++
I-32	+	I-76	+++
I-33	+	I-77	++++
I-34	+++	I-78	+++
I-35	+++	I-79	++++
I-36	+	I-80	++++
I-37	+++	I-81	++++
I-38	+	I-82	+
I-39	+	I-83	+
I-40	+++	I-84	+
I-41	++	I-85	+
I-42	+++	I-86	++++
I-43	+	I-87	++++
I-44	+++	I-88	+
I-45	+++	I-89	+
I-46	+++	I-90	+
I-47	+++	I-91	+++
I-48	+++	I-92	+++
I-49	+++	I-93	++++
I-50	+	I-94	++++
I-51	++	I-95	++++
I-52	+	I-96	+++
I-53	+	I-97	++++
I-54	+	I-98	++++
I-55	+	I-99	++++
I-56	+	I-100	++++
I-57	+++	I-101	+++
I-58	+++	I-102	+++
I-59	+	I-103	+++
I-60	++	I-104	++++
I-61	+	I-105	++++
I-62	+	I-106	++++
I-63	+	I-115	+++
I-64	+++	I-116	++++
I-65	++++	I-117	+
I-66	+++	I-118	++++
I-67	+++	I-119	++++
I-68	++++	I-120	+++
I-69	++++	I-121	++++
I-70	+	I-122	++++

[1184]

化合物编号	TFEB EC_{50} (μM)
I-123	+++
I-124	+
I-125	+
I-126	++++
I-127	+++
I-128	++++
I-129	++++
I-130	++++
I-131	++++
I-132	++++
I-133	++++
I-134	++++
I-137	++++
I-139	++++
I-144	+
I-145	+
I-146	+
I-147	+
I-148	+
I-149	++++
I-150	+
I-151	+
I-153	++++
I-154	+
I-157	++++
I-158	++++
I-160	++++
I-161	+++
I-162	+
I-163	++++
I-164	++++
I-165	+++
I-166	++++
I-167	++
I-168	++++
I-169	++++
I-170	++++
I-174	++++
I-178	+++
I-180	++++
I-181	++++
I-182	++++
I-184	+
I-186	++++

化合物编号	TFEB EC_{50} (μM)
I-187	++++
I-188	++++
I-189	++++
I-190	+
I-191	+++
I-219	+
I-220	+++
I-221	+++
I-222	++++
I-223	++++
I-225	+
I-226	+
I-227	+++
I-228	++++
I-230	++++
I-234	++++
I-235	++++
I-246	+
I-247	+
I-248	+
I-249	+
I-250	++++
I-257	++++

[1185] 实施例62b

[1186] 对于Lamp1溶酶体胞吐测定,使用人单核细胞悬浮细胞系(THP-1)。在测定当天,应使用密度在800e5/mL与1.2e6/mL之间的培养细胞。对于待使用的每个96孔测定板,将11e6

THP-1细胞以330xg在50mL锥形管中沉淀5min,吸出培养基并重悬浮于22mL RPMI 1640/10% FBS培养基中,使最终细胞浓度为5e5/mL。在将细胞添加到测定板之前,使用2mM的最高化合物剂量进行7pt稀释曲线,并使用3倍连续稀释液,第8点为仅DMSO。测定中化合物的最终最高剂量为20μM。将2μL各连续稀释液转移至新的96孔v形底测定板中。如上在测定板的每个孔中准备198μL细胞(总共1e5个细胞/孔)并在37℃/5% CO_2/95% RH下孵育55min。在孵育55min之后,将细胞在4℃下以400xg在台式离心机中沉淀5min。将培养基与板中的细胞沉淀分离。使用200μL冰冷缓冲液(含有2%最终BSA和80μM最终Dynasore的PBS Ca^{++}/Mg^{++})洗涤沉淀。在4℃台式离心机中以400xg-5min将细胞再次沉淀。将缓冲液与细胞分离。将每个孔悬浮于75uL Lamp1-PE抗体缓冲液(PBS Ca^{++}/Mg^{++},含有2%最终BSA,80uM最终Dynasore和1:800最终稀释度的Lamp1-PE标记的抗体)中。在冰上孵育抗体45min后,添加25μL sytox green(1滴/mL缓冲液),并将各孔混合并在冰上再孵育15min。sytox green孵育15min后,添加100μL冰冷的缓冲液(含有2%最终BSA和80uM最终Dynasore的PBS Ca^{++}/Mg^{++})并将细胞以400xg沉淀5min。除去缓冲液并将各样品重悬浮于100uL冰冷的缓冲液(含有2%最终BSA和80μM最终Dynasore的PBS Ca^{++}/Mg^{++})中。FACs门控策略:FACS分析sytox green(A488)和Lamp1-PE(DsRed)。首先对FSC-A/SSC-A门控以发现未片段化的或“活的”THP-1细胞。接着对FITC-A/FSC-A门控以忽略sytox green阳性细胞。然后对FSC-A/FSC-H门控以除去任何双联体细胞(doublet cells)。最后一个门控是PE的直方图。对最后一个门控记录PE的“计数”和“几何平均荧光强度”(gMFI)的统计数据。

[1187] 表4显示了所选的本发明化合物在胞吐测定中的活性。具有表示为“++++”的活性的化合物提供≤0.50μM的胞吐读数;具有表示为“+++”的活性的化合物提供0.51-1.00μM的胞吐读数;具有表示为“++”的活性的化合物提供1.01-5.00μM的胞吐读数;并且具有表示为“+”的活性的化合物提供≥5.01μM的胞吐读数。

[1188] 表4

[1189]

化合物编号	胞吐(μM)	化合物编号	胞吐(μM)
I-2	+	I-119	++
I-5	+	I-122	+
I-31	+	I-124	+
I-35	+	I-126	+
I-48	+	I-127	++
I-57	+	I-129	+++
I-67	+	I-130	++++
I-68	++++	I-131	+
I-73	+	I-132	+
I-74	+	I-133	+
I-79	++++	I-134	++++
I-80	+	I-135	++++
I-81	++++	I-136	+
I-83	+	I-137	++++
I-86	+	I-138	+
I-87	+++	I-139	++++
I-91	+	I-141	++
I-92	+	I-142	+
I-94	+	I-143	+
I-95	++++	I-145	+
I-97	+++	I-148	+
I-98	++	I-149	++++
I-99	++++	I-152	+
I-100	+	I-154	+
I-101	+	I-155	++++
I-103	+	I-157	+
I-104	++++	I-158	+++
I-105	+	I-159	+
I-107	+	I-160	++++
I-108	+	I-161	++
I-109	+	I-162	+
I-116	+	I-163	+
I-118	++	I-164	+

[1190]

化合物编号	胞吐(μM)	化合物编号	胞吐(μM)
I-165	+	I-208	+
I-166	+	I-209	+
I-167	+	I-210	+
I-168	+	I-211	+
I-169	+	I-212	+
I-170	+++	I-213	+
I-171	+++	I-214	+
I-172	+	I-215	+
I-173	++	I-216	+
I-174	++++	I-217	+
I-175	+	I-218	+
I-176	++	I-219	+
I-177	+++	I-220	+
I-178	+++	I-221	+
I-179	+	I-222	+
I-180	++++	I-223	+++
I-181	++++	I-224	+
I-182	+	I-225	+
I-183	++++	I-226	+
I-184	+	I-227	+
I-185	+	I-228	+
I-186	++++	I-229	+
I-187	+++	I-230	+
I-188	+	I-231	+
I-189	++++	I-232	+
I-190	+	I-233	+
I-191	+	I-234	+
I-192	+	I-235	+
I-193	+	I-236	+
I-194	+	I-237	+
I-195	+	I-238	+
I-196	+	I-239	+
I-197	+	I-240	+
I-198	+	I-241	+
I-199	+	I-242	+
I-200	+	I-243	+
I-201	+	I-244	+
I-202	+	I-245	+
I-203	+	I-246	+
I-204	+	I-247	+
I-205	+	I-248	+
I-206	+	I-249	+
I-207	+	I-250	++++

[1191]

化合物编号	胞吐(μM)
I-251	++
I-252	+
I-253	+
I-254	+
I-255	+
I-256	+