



(10) 授权公告号 CN 111699189 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 18

(21) 申请号 201880088219.8

(22) 申请日 2018.12.06

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111699189 A

(43) 申请公布日 2020.09.22

(30) 优先权数据  
62/595,133 2017.12.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.07.30

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/064316 2018.12.06

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/113359 EN 2019.06.13

(73) 专利权人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T-A·陈 B·乌尔曼  
B·A·克莱默 Q-Q·T·杜  
Y-J·申

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.  
C07D 491/10 (2006.01)  
A61P 9/04 (2006.01)  
A61K 31/4525 (2006.01)

(56) 对比文件  
W0 2017214002 A1, 2017.12.14

审查员 吴凤意

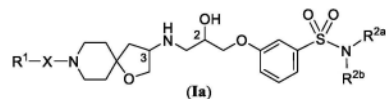
权利要求书17页 说明书127页 附图21页

(54) 发明名称

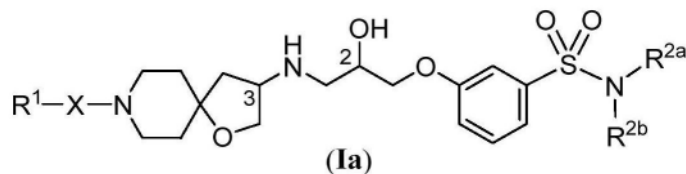
可用于治疗或预防与其相关的心力衰竭和  
障碍的  $\beta$ -3 肾上腺素能受体的调节剂

(57) 摘要

本发明涉及调节  $\beta$ -3 肾上腺素能受体的活性的具有式 (Ia) 的化合物及其药物组合物。本发明的化合物及其药物组合物涉及用于治疗  $\beta$ -3 肾上腺素能受体介导的障碍如心力衰竭以及与其相关的病症的方法。



1. 一种化合物,其选自具有式 (Ia) 的化合物及其药学上可接受的盐:



其中:

X为-SO<sub>2</sub>-或不存在;

R<sup>1</sup>选自:芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-杂芳基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,杂芳基和杂环基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基甲酰胺,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰胺基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基,氨基,芳氧基,芳基磺酰基,羧酰胺,亚氨代氨基甲酰基,羧基,氰基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基磺酰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,卤素,杂环基,羟基亚氨代氨基甲酰基,羟基,氧代和氨磺酰基;其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,芳氧基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羧酰胺,羧基,任选地被氧代取代的-Y-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-Z,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基氨基,杂环基,羟基,氧代和苯基;

Y选自:-O-和-NH-;

Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,羟基和苯基;

R<sup>2a</sup>为H或选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和杂环基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基羟基,氨基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基,任选被一个氧代基取代的杂环基,卤素,羟基和氧代;和

R<sup>2b</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,

其中:

术语“芳基”是指苯基、联苯基、茚满基、四氢萘基或萘基;

术语“芳氧基”是指由直接键合至氧原子的芳基组成的基团;

术语“杂芳基”是指包含5至18个环原子的环系统,其中至少一个环原子是选自O、S、N和NH的杂原子,并且至少一个环是芳族的;

术语“杂环基”是指含有3到8个环原子的非芳族环基,其中环原子中的一个、两个或三个是选自O、S和N的杂原子,其中N任选地被H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>酰基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中X是-SO<sub>2</sub>-。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中X不存在。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-杂芳基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,杂环基,芳基和杂芳基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,氨基,溴,亚氨代氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,庚基,羟基亚氨代氨基甲酰基,羟基,异丁基,异丙氧基,异丙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲氧羰基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,吗

啉代, N, N-二甲基氨磺酰基, 氧代, 苯氧基, 苯磺酰基, 哌嗪基, 哌啶基, 丙氧基, 丙基, 仲丁基, 氨磺酰基, 叔丁基, 叔戊基, 三氟甲氧基和三氟甲基; 并且其中 (2-乙基) (甲基) 氨基, 环丙基, 乙氧基, 乙基, 乙基氨基, 异丙基 (甲基) 氨基, 甲氧基, 甲基, 甲基 (丙基) 氨基, 苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 2- (二甲基氨基) 乙基氨基, 2, 2, 2-三氟乙基氨基, 2, 2-二氟乙基氨基, 2-氨基-2-氧代乙酰氨基, 2-氨基乙酰氨基, 2-氟乙基氨基, 2-羟基乙基氨基, 2-甲氧基乙基氨基, 乙酰氨基, 氨基, 氨基, 氧代, 氨基, 苄氧基, 羧基, 氰基, 氰基甲基氨基, 环丙基, 二甲基氨基, 乙基氨基, 羟基, 羟基, 氧代, 异丁基氨基, 异戊基氨基, 异丙基氨基, 甲氧基, 甲基氨基, 吗啉代, 氧代, 苯基, 吡咯烷基, 噻唑烷基和三氟甲基。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 选自: (1, 2, 3, 4-四氢嘧啶-5-基) 苯基, (5-异噁唑-3-基) 噻吩-3-基, (5-异噁唑-3-基) 噻吩-2-基, (吡啶-2-基) 苯基, [3, 3'-联吡啶]基, 1, 2, 3, 4-四氢吡啶并[2, 3-b][1, 4]氧氮杂萘基, 1', 2'-二氢螺[环丙烷-1, 3'-吡啶并[2, 3-b][1, 4]噁嗪]-7'-基, 1, 4-二氢吡啶基, 1, 4-二氢喹啉基, 1, 5-萘啶基, 1, 8-萘啶基, 1H-苯并[d]咪唑基, 1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶基, 1H-咪唑基, 1H-吡唑基, 1H-吡啶基, (1H-吡唑-5-基) 噻吩-3-基, (1H-吡唑-5-基) 噻吩-2-基, 1H-吡唑并[3, 4-b]吡啶基, 1H-吡唑并[4, 3-b]吡啶基, 1H-吡唑基, 1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶基, 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶基, 1-苯基-1H-吡唑基, 2- (吡啶-4-基) 乙基, 2, 3-二氢-[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-b]吡啶基, 2, 3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基, 2, 3-二氢-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶基, 2, 3-二氢-1H-吡啶并[2, 3-b][1, 4]噁嗪基, 2, 3-二氢-1H-吡咯基[2, 3-b]吡啶基, 2, 3-二氢苯并[b][1, 4]二氧杂环己烯基, 2, 3-二氢苯并[d]噻唑基, 2, 3-二氢苯并呋喃基, 2, 3-二氢呋喃[2, 3-b]吡啶基, 2-苯基噻唑基, 3- (1H-吡唑-3-基) 苯基, 3- (1H-吡唑-4-基) 苯基, 3- (1H-吡咯-3-基) 苯基, 3- (2H-四唑-5-基) 苯基, 3- (呋喃-2-基) 苯基, 3- (异噁唑-4-基) 苯基, 3- (吡啶-2-基) 苯基, 3- (吡啶-3-基) 苯基, 3- (吡啶-4-基) 苯基, 3- (嘧啶-5-基) 苯基, 3- (噻唑-5-基) 苯基, 3- (噻吩-2-基) 苯基, 3- (噻吩-3-基) 苯基, 3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]噁嗪基, 3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-b]吡啶基, 3, 4-二氢-2H-吡啶并[3, 2-b][1, 4]噁嗪基, 3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶基, 4'- (1, 2, 4-噁二唑-3-基) 联苯基, 4- (2H-四唑-5-基) 苯基, 4- (苯基) 嘧啶基, 4- (吡啶-3-基) 苯基, 4- (吡啶-4-基) 苯基, 4-苯基嘧啶基, 5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶基, 5- (苯基) 吡啶基, 5, 6, 7, 8-四氢-1, 6-萘啶基, 5, 6, 7, 8-四氢萘基, 5, 6, 7, 8-四氢喹啉基, 5-苯基-2, 3-二氢苯并呋喃基, 5-苯基嘧啶基, 5-苯基噻吩-3-基, 5-苯基噻吩-2-基, 6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基, 6, 7-二氢-5H-吡咯并[3, 4-b]吡啶基, 6-苯基嘧啶基, 7, 8-二氢-5H-吡喃并[4, 3-b]吡啶基, 苯并[c][1, 2, 5]噁二唑基, 苯并[c][1, 2, 5]噻二唑基, 苯并[d]异噁唑基, 苯并呋喃基, 苄基, 联苯基, 苯并二氢吡喃基, 环己基, 呋喃基, 咪唑并[1, 2-a]吡啶基, 咪唑并[2, 1-b]噻唑基, 二氢吡啶基, 异噁唑基, 萘基, 苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 喹啉基, 噻吩-3-基和噻吩-2-基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基) (甲基) 氨基, (2- (二甲基氨基) 乙基氨基) 甲基, (2, 2, 2-三氟乙基氨基) 甲基, (2, 2-二氟乙基氨基) 甲基, (2-乙酰氨基乙基) (甲基) 氨基, (2-氨基-2-氧代乙酰氨基) 甲基, (2-氨基乙酰氨基) 甲基, (2-氟乙基氨基) 甲基, (2-羟乙基氨基) 甲基, (2-甲氧基乙基氨基) 甲基, (氰基甲基氨基) 甲基, (二甲基氨基) 甲基, (乙基氨基) 甲基, (异丁基氨基) 甲基, (异戊基氨基) 甲基, (异丙基氨基) 甲基, (甲基氨基) 甲基, 1-氨基环丙基, 2- (苄氧基) 乙基, 2-

(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-氨基乙基氨基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,乙酰基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,亚氨基代氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,环丙基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,庚基,羟基亚氨基代氨基甲酰基,羟基,羟甲基,异丁基,异丙氧基,异丙基,甲氧基,甲氧基羰基,甲氧基甲基,甲基,甲氨基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂萘-8-基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶-3-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-3-基,1H-吡唑-4-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,2-(吡啶-4-基)乙基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻唑-5-基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶-2-基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-苯基嘧啶-2-基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(苯基)吡啶-3-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢萘-1-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-苯基嘧啶-2-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苄基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,苯并二氢吡喃-6-基,环己基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基,咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,二氢吡唑-5-基,异噁唑-4-基,萘-1-基,萘-2-基,苯基,吡嗪-2-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基,喹啉-8-基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,氨基,溴,亚氨基

代氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,庚基,羟基亚氨基代氨基甲酰基,羟基,异丁基,异丙氧基,异丙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲氧羰基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基氨基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪基,哌啶基,丙氧基,丙基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,乙基氨基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基,氨基,氨基,氧代,氨基,苄氧基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,环丙基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,羟基,氧代,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,吗啉代,氧代,苯基,吡咯烷基,噻唑烷基和三氟甲基。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 选自:5,6,7,8-四氢萘基,联苯基,萘基和苯基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,溴,亚氨基代氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,羟基亚氨基代氨基甲酰基,异丙氧基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,N,N-二甲基氨基磺酰基,苯氧基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,和苯氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基,氨基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,氧代,吡咯烷-1-基,噻唑烷-3-基和三氟甲基。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 选自:5,6,7,8-四氢萘-1-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,萘-1-基,萘-2-基和苯基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基,(2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基,(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基,(2,2-二氟乙基氨基)甲基,(2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基,(2-氨基-2-氧代乙酰氨基)甲基,(2-氨基乙酰氨基)甲基,(2-氟乙基氨基)甲基,(2-羟基乙基氨基)甲基,(2-甲氧基乙基氨基)甲基,(氰基甲基氨基)甲基,(二甲基氨基)甲基,(乙基氨基)甲基,(异丁基氨基)甲基,(异戊基氨基)甲基,(异丙基氨基)甲基,(甲基氨基)甲基,1-氨基环丙基,2-(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰胺基,乙酰基,氨基甲基,溴,亚氨基代氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,氟,羟基亚氨基代氨基甲酰基,羟基甲基,异丙氧基,甲氧基,甲氧基甲基,甲基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,N,N-二甲基氨基磺酰基,苯氧基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基。

9. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-

联吡啶]基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂萘基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑基,1H-吡啶基,1H-吡咯基,(1H-吡啶-5-基)噻吩-2-基,(1H-吡啶-5-基)噻吩-3-基,1H-吡啶并[3,4-b]吡啶基,1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基,1H-吡啶基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,1-苯基-1H-吡啶基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基,2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基,2,3-二氢苯并[d]噻唑基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基,2-苯基噻唑基,3-(1H-吡啶-3-基)苯基,3-(1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-苯基嘧啶基,5-(1H-吡啶-4-基)吡啶基,5-(苯基)吡啶基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基,5,6,7,8-四氢喹啉基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃基,5-苯基嘧啶基,5-苯基噻吩-2-基,5-苯基噻吩-3-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,6-苯基嘧啶基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基,苯并[c][1,2,5]噁二唑基,苯并[c][1,2,5]噻二唑基,苯并[d]异噁唑基,苯并呋喃基,苯并二氢吡喃基,呋喃基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,二氢吡啶基,异噁唑基,吡啶基,嘧啶基,喹啉基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,溴,羧基,氯,氰基,二甲基氨基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,庚基,羟基,异丁基,异丙基,甲氧基,甲氧羰基,甲基,甲基氨基,吗啉代,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙氧基,丙基,和三氟甲基;并且其中乙基,乙基氨基,甲基,和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,苯氧基,羧基,环丙基,二甲基氨基,羟基,甲氧基,吗啉代,和苯基。

10. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂萘-8-基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡啶-5-基,1H-吡啶-6-基,1H-吡啶-3-基,1H-吡啶-4-基,5-(1H-吡啶-5-基)噻吩-2-基,1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡啶-4-基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻

唑-5-基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶-2-基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-(苯基)嘧啶-2-基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(苯基)吡啶-3-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-苯基嘧啶-2-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苯并二氢吡喃-6-基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基,咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,二氢吡啶-5-基,异噁唑-4-基,吡嗪-2-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基,喹啉-8-基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(苄氧基)乙基,2-氨基乙基氨基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,羧基,羧甲基,氯,氰基,环丙基甲基,二甲基氨基,乙氧基,乙基,氟,庚基,羟基,异丁基,异丙基,甲氧基,甲氧基羰基,甲基,甲氨基,吗啉代,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,和丙基,三氟甲基。

11. 根据权利要求1到3中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的杂芳基:C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,氰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,卤素,羟基和氧代。

12. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自:1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,喹啉基,1,4-二氢喹啉基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:乙基,甲基,氰基,三氟甲基,氟,羟基和氧代。

13. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自:(二甲基氨基甲酰基)苯基,1-(2-(苄氧基)乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-(2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-(羧甲基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基,1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1,5-萘啶-3-基,1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-乙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基,1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基,1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6-基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-4-

基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基,1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,1-异丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂萘-8-基,1'-甲基-1',2'-二氢螺并[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1-甲基-1H-咪唑-4-基,1-甲基-1H-吡啶-5-基,1-甲基-1H-吡啶-3-基,1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基,1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-甲基-6-(甲氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-苯基-1H-吡啶-4-基,1-丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2-(二甲基氨基)吡啶-3-基,2-(甲基磺酰基)苯基,2-(吡啶-4-基)乙基,2-(三氟甲氧基)苯基,2-(三氟甲基)苯基,2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基,2,3-二氯苯基,2,3-二氟苯基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二甲基苯基,2,3-二氧代二氢吡啶-5-基,2,4-二氯苯基,2,4-二氟苯基,2,5-二氯苯基,2,5-二氟苯基,2,5-二甲基苯基,2,6-二氟苯基,2-溴苯基,2-氯-3-氟苯基,2-氯-4-氰基苯基,2-氯-4-氟苯基,2-氯-5-(甲基磺酰基)苯基,2-氯-5-(三氟甲基)苯基,2-氯-5-氟苯基,2-氯苯基,2-氰基-5-甲氧基苯基,2-氰基-5-甲基苯基,2-氰基苯基,2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-氟-3-甲基苯基,2-氟-5-甲氧基苯基,2-氟-5-甲基苯基,2-氟苯基,2-羟基嘧啶-5-基,2-甲氧基-4-甲基苯基,2-甲氧基-5-甲基苯基,2-甲氧基苯基,2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-吗啉代吡啶-3-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2-氧代二氢吡啶-5-基,3'-(二甲基氨基)甲基)联苯-3-基,3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1,3-二甲基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,3-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1H-吡啶-3-基)苯基,3-(1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(1-异丁基-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基,3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)苯基,3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基,3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基,3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基,3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基,3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基,3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基,3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基,3-(5-(氨基甲基)噻吩-2-基)苯基,3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基,3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基,3-(6-(2-吗啉代乙基氨基)吡啶-3-基)苯基,3-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基,3-(6-(氨基甲基)吡啶-3-基)苯基,3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基,3-(6-甲基吡啶)-3-基)苯基,3'-(氨基甲基)联苯-3-基,3-(氨基甲基)苯基,3'-(羧基)联苯-3-基,3'-(二甲基氨基)联苯-3-基,3-(呋喃-2-基)苯基,3'-(羟甲基)联苯-3-基,3-(羟甲基)苯基,3'-(甲氧基甲基)联苯-3-基,3'-(甲基磺酰基)联苯-3-基,3'-(N,N-二甲基氨基磺酰



基)联苯-3-基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,3-(三氟甲基)苯基,3,4-二氟苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3,4-二甲氧基苯基,3,4-二甲基苯基,3,5-二氯苯基,3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基,3,5-二甲基异噁唑-4-基,3,5-二甲基苯基,3-溴-4-甲基苯基,3-溴-5-甲基苯基,3-溴苯基,3-羧基苯基,3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,3-氯-2-氟苯基,3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,3-氯-2-甲基苯基,3-氯-4-氰基苯基,3-氯-4-甲氧基苯基,3-氯苯基,3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,3-氰基-4-甲基苯基,3'-氰基联苯-3-基,3-氰基苯基,3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,3-氟-4-甲氧基苯基,3-氟-5-甲基苯基,3-氟苯基,3-甲氧基苯基,3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3-苯氧基苯基,4'-((1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基)联苯-3-基,4'-((2-(二甲基氨基)乙氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((2,2-二氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基)联苯-3-基,4'-((2-氨基-2-氧代乙酰胺基)甲基)联苯-3-基,4'-((2-氨基乙酰胺基)甲基)联苯-3-基,4'-((2-氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((2-羟乙基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((氰基甲基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((二甲基氨基)甲基)联苯-4-基,4'-((乙基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((异丁基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((异戊基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基,4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基,4'-(1-氨基环丙基)联苯-3-基,4'-(2-羧基-N-甲基乙酰胺基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基,4-羧基嘧啶-2-基,4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-3-(三氟甲氧基)联苯-4-基,4'-(氨基甲基)-4-(三氟甲氧基)联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-4-氯联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-4-甲氧基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-4-甲基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-5-(三氟甲基)联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-5-甲基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基,4'-(氨基甲基)联苯-2-基,4'-(氨基甲基)联苯-3-基,4'-(氨基甲基)联苯-4-基,4-(氨基甲基)苯基,4'-(羧甲基)联苯-3-基,4'-(氰甲氧基)联苯-3-基,4'-(氰甲基)联苯-3-基,4-(羟甲基)苯基,4'-(甲基磺酰胺基)联苯-3-基,4-(甲基磺酰基)苯基,4'-(N'-羟基亚氨基代氨基甲酰基)-联苯-3-基,4-(苯磺酰基)噻吩-2-基,4-(吡啶-2-基)苯基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4'-(氨基磺酰基)联苯-3-基,4'-(噻唑烷-3-基甲基)联苯-3-基,4-(三氟甲氧基)苯基,4'-(三氟甲基)联苯-4-基,4-(三氟甲基)苯基,4-(三氟甲基)嘧啶-2-基,4,5-二氯噻吩-2-基,4,6-二甲氧基嘧啶-2-基,4,6-二甲基嘧啶-2-基,4-乙酰胺基苯基,4-乙酰基苯基,4-氨基嘧啶-2-基,4-苄基嘧啶-2-基,4-溴-3-氯苯基,4-溴-3-甲基苯基,4-溴苯基,4'-亚氨基代氨基甲酰基-联苯-3-基,4'-氨基甲酰基-联苯-3-基,4-羧苯基,4-氯-3-甲氧基苯基,4-氯-3-甲基苯

基,4-氯苯基,4-氯吡啶-2-基,4-氰基苯基,4-乙氧基-4'-(异丙氨基)甲基联苯-3-基,4-乙氧基苯基,4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-氟-3-甲基苯基,4'-氟联苯-4-基,4-氟苯基,4-羟基-6-甲基喹啉-3-基,4-羟基-6-甲基喹啉-8-基,4-羟基-7-甲基喹啉-3-基,4-羟基-8-甲基喹啉-3-基,4-羟基喹啉-3-基,4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-异丙氧基苯基,4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-甲氧基-1H-吡唑-5-基,4-甲氧基-2,3-二甲基苯基,4-甲氧基-2-甲基苯基,4-甲氧基-3-甲基苯基,4-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-1-基,4-甲氧基萘-1-基,4-甲氧基苯基,4-甲氧基嘧啶-2-基,4-甲基-2-苯基噻唑-5-基,4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基,4-甲基嘧啶-2-基,4-氧代-1-丙基-1,4-二氢喹啉-3-基,4-苯基嘧啶-2-基,4-仲丁基苯基,4-叔丁基苯基,4-叔戊基苯基,5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,5-(4-(氨基甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基,5-(5-(三氟甲基)异噻唑-3-基)噻吩-2-基,5-(甲氧基羰基)嘧啶-2-基,5-(三氟甲基)吡啶-2-基,5-(三氟甲基)嘧啶-2-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苄基嘧啶-2-基,5-溴-2-(2-(吡咯烷基-1-基)乙氧基)苯基,5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-溴-2-氯苯基,5-溴-2-甲氧基苯基,5-溴-2-甲基苯基,5-溴吡啶-3-基,5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基,5-氯-2-氰基苯基,5-氯-2-氟苯基,5-氯-2-甲氧基苯基,5-氯-2-甲基苯基,5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,5-氯萘-2-基,5-氯噻吩-2-基,5-氰基-2-甲基苯基,5-乙基嘧啶-2-基,5-氟-2-甲氧基苯基,5-氟-2-甲基苯基,5-庚基嘧啶-2-基,5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基,5-甲氧基吡啶-3-基,5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基,5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基,5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,5-丙基嘧啶-2-基,6-(2-氨基乙基氨基)吡啶-3-基,6-(2-羟基乙基氨基)吡啶-3-基,6-(2-甲氧基乙基氨基)吡啶-3-基,6'-(氨基甲基)-3,3'-联吡啶-5-基,6-(二甲基氨基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-(二甲基氨基)吡啶-3-基,6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基,6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-氨基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,6-氯萘-2-基,6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-乙氧基吡啶-3-基,6-氟-4-羟基喹啉-3-基,6-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-基,6-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-羟基吡啶-3-基,6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-甲氧基萘-2-基,6-甲氧基吡啶-3-基,6-吗啉代吡啶-3-基,6-苯氧基吡啶-3-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,7-氨基-1,8-萘啶-3-基,7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,7-氟-4-羟基喹啉-3-基,7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,8-氟-4-羟基喹啉-3-基,8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噻唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苄基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,苯并二氢吡喃-6-基,环己基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-

a]吡啶-6-基,间甲苯基,萘-1-基,萘-2-基,苯基,对甲苯基,吡嗪-2-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,吡啶-3-基N-氧化物,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基和噻吩-3-基。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 为H或 $C_1-C_6$ 烷基,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_1-C_6$ 烷氧基, $C_1-C_6$ 烷基氨基, $C_1-C_6$ 烷基, $C_1-C_6$ 亚烷基羟基,氨基, $C_3-C_7$ 环烷基,氰基, $C_2-C_8$ 二烷基氨基,任选被一个氧代基取代的杂环基,卤素,羟基和氧代。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 为H或选自:2-甲基丙基,丁基,环丁基,环己基,环戊基,环丙基,二甲基丁基,乙基,乙基丁基,异戊基,异丙基,甲氧基,甲基,戊基,哌啶基,丙烷基,丙基,仲丁基,叔丁基和四氢-2H-吡喃基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,氰基,环丙基,二甲基氨基,乙氧基,乙基,氟,羟基,羟甲基,甲氧基,甲氨基,氧代,氧代吡咯烷基和哌啶基。

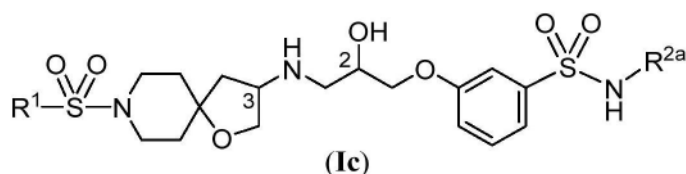
16. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 选自:H,甲基,丙基,戊基,(2,2,2-三氟乙基),异丙基,环丙基甲基,2,2-二氟乙基,仲丁基,甲氧基,2-羟基乙基,2-甲氧基乙基,2-羟基丙基,2-乙氧基乙基,1-羟基丙-2-基,1-羟基-2-甲基丙-2-基,四氢-2H-吡喃-4-基,3-羟基丙基,环丙基,3-甲氧基丙基,3,3-二氟环丁基,2-氨基乙基,3-羟基-1-(甲基氨基)-1-氧丁-2-基,1-环丙基乙基,叔丁基,1,3-二羟基丙烷-2-基,2-乙基丁基,异戊基,1-(羟甲基)环丙基,3,3-二甲基丁-2-基,乙基,2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基,1-乙基哌啶-4-基,2,3-二羟基丙基,2-(二甲基氨基)乙基,哌啶-3-基甲基,3-(二甲基氨基)丙基,乙酰基,2-氟乙基,2-羟基环戊基,2-羟基环己基和氰基甲基。

17. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 为H、乙基或甲基。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中 $R^{2b}$ 选自:H、乙基、异丙基和甲基。

19. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中 $R^{2b}$ 为H。

20. 根据权利要求1所述的化合物,其选自具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐:



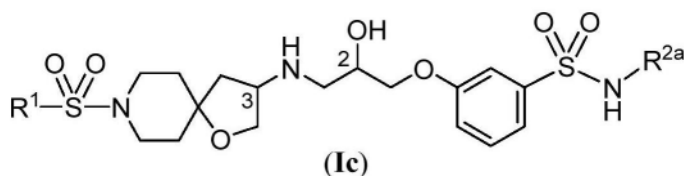
其中:

$R^1$ 选自:芳基,杂芳基和杂环基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,乙酰氨基,氨基,溴,亚氨基氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,羟基亚氨基氨基甲酰基,羟基,异丁基,异丙氧基,异丙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基氨基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙氧基,丙基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,乙基氨基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基

基,氨基,苄氧基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,环丙基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,吗啉代,氧代,苯基,吡咯烷-1-基,噻唑烷-3-基和三氟甲基;和

$R^{2a}$ 是H、乙基或甲基。

21. 根据权利要求1所述的化合物,其选自具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐:



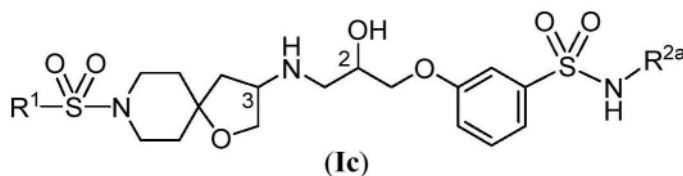
其中:

$R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(吡啶-2-基)苯基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂萘基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑基,1H-吡唑基,1H-吡啶基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-3-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基,1H-吡唑基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,1-苯基-1H-吡唑基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基,2,3-二氢苯并[d]噻唑基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基,2-苯基噻唑基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,4'-((1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶基,5-(苯基)吡啶基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃基,5-苯基噻吩-2-基,5-苯基噻吩-3-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基,苯并[c][1,2,5]噁二唑基,苯并[c][1,2,5]噻二唑基,苯并[d]异噁唑基,苯并呋喃基,联苯基,苯并二氢吡喃基,呋喃基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,二氢吡啶基,异噁唑基,萘基,苯基,吡啶基,嘧啶基,喹啉基,噻吩-2-基和噻吩-3-基; $R^1$ 选自:芳基、杂芳基和杂环基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,乙酰氨基,氨基,溴,亚氨基氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,羟基亚氨基氨基甲酰基,羟基,异丁基,异丙氧基,异丙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基氨基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙氧基,丙基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲

氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,乙基氨基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基,氨基,苄氧基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,环丙基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,吗啉代,氧代,苯基,吡咯烷-1-基,噻唑烷-3-基和三氟甲基;和

$R^{2a}$ 是H、乙基或甲基。

22. 根据权利要求1所述的化合物,其选自具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐:



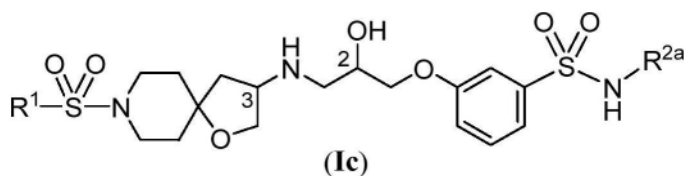
其中:

$R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂萘-8-基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶-3-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-3-基,1H-吡唑-4-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻唑-5-基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(苯基)吡啶-3-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢萘-1-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁

唑-5-基, 苯并呋喃-2-基, 苯并呋喃-5-基, 联苯-2-基, 联苯-3-基, 联苯-4-基, 苯并二氢吡喃-6-基, 呋喃-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基, 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基, 二氢吡啶-5-基, 异噻唑-4-基, 萘-1-基, 萘-2-基, 苯基, 吡啶-2-基, 吡啶-3-基, 嘧啶-5-基, 喹啉-3-基, 喹啉-6-基, 喹啉-8-基, 噻吩-2-基和噻吩-3-基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基) (甲基) 氨基, (2-(二甲基氨基) 乙基氨基) 甲基, (2,2,2-三氟乙基氨基) 甲基, (2,2-二氟乙基氨基) 甲基, (2-乙酰氨基乙基) (甲基) 氨基, (2-氨基-2-氧代乙酰氨基) 甲基, (2-氨基乙酰氨基) 甲基, (2-氟乙基氨基) 甲基, (2-羟乙基氨基) 甲基, (2-甲氧基乙基氨基) 甲基, (氰基甲基氨基) 甲基, (二甲基氨基) 甲基, (乙基氨基) 甲基, (异丁基氨基) 甲基, (异戊基氨基) 甲基, (异丙基氨基) 甲基, (甲基氨基) 甲基, 1-氨基环丙基, 2-(苄氧基) 乙基, 2-(吡咯烷-1-基) 乙氧基, 2-(三氟甲基) 苯氧基, 2-氨基乙基氨基, 2-羧基-N-甲基乙酰胺基, 2-羟基乙基, 2-羟基乙基氨基, 2-甲氧基乙基, 2-甲氧基乙基氨基, 2-吗啉代乙基氨基, 3-(二甲基氨基) 丙氧基, 4-(三氟甲基) 苯氧基, 乙酰氨基, 乙酰基, 氨基, 氨基甲基, 苄基, 溴, 亚氨代氨基甲酰基, 羧酰胺, 羧基, 羧甲基, 氯, 氰基, 氰基甲氧基, 氰基甲基, 环丙基甲基, 二甲基氨基, 二甲基氨基甲酰基, 乙氧基, 乙基, 氟, 羟基, 羟基亚氨代氨基甲酰基, 羟基, 羟甲基, 异丁基, 异丙氧基, 异丙基, 甲氧基, 甲氧基甲基, 甲基, 甲氨基, 甲基磺酰胺基, 甲基磺酰基, 吗啉代, N,N-二甲基磺酰基, 氧代, 苯氧基, 苯磺酰基, 哌嗪-1-基, 哌啶-1-基, 丙基, 仲丁基, 氨磺酰基, 叔丁基, 叔戊基, 噻唑烷-3-基甲基, 三氟甲氧基和三氟甲基; 和

$R^{2a}$  是 H、乙基或甲基。

23. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐:

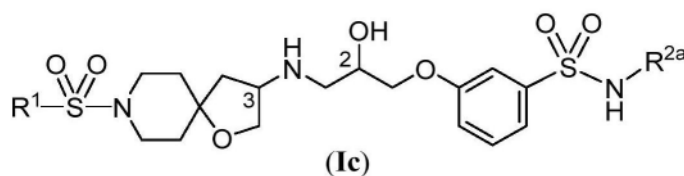


其中:

$R^1$  是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的杂芳基:  $C_1$ - $C_7$  烷基, 氰基,  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基, 卤素, 羟基和氧代; 和

$R^{2a}$  为 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基。

24. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐:

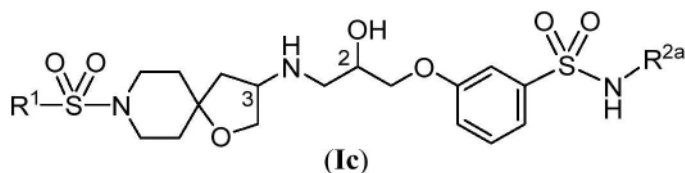


其中:

$R^1$  选自: 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基, 喹啉基, 1,4-二氢喹啉基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和 2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪基; 每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 乙基, 甲基, 氰基, 三氟甲基, 氟, 羟基和氧代; 和

$R^{2a}$ 为H或 $C_1-C_6$ 烷基。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其选自具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐:



其中:

$R^1$ 选自:1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,4-羟基喹啉-3-基,1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基和3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基;和

$R^{2a}$ 是H或甲基。

26. 根据权利要求1到25中任一项所述的化合物,其中与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(R),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(S)或(R)。

27. 根据权利要求1到25中任一项所述的化合物,其中与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(S),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(S)或(R)。

28. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下列化合物及其药学上可接受的盐:

3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物61);

3-((2S)-3-(8-(苄基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物172);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物300);

3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物303);

3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((异戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物320);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物336);

3-((2S)-3-(8-(4'-((2,2-二氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物339);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物344);

$N^1$ -((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲基)草酰胺, (化合物354);

3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物419);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰

胺, (化合物437);

3-((S)-3-((R)-8-((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物468);

3-((S)-3-((R)-8-(3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物493);

3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)吡啶1-氧化物, (化合物496);

3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物505);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物509);

3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺, (化合物532);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物541);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺, (化合物548);

3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺, (化合物550);

3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物568); 和

3-((S)-3-((R)-8-(4-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺, (化合物573)。

29. 一种药物产品, 其选自: 药物组合物、配制品、单位剂型和试剂盒; 每种包括根据权利要求1到28中任一项所述的化合物。

30. 一种药物组合物, 其包括根据权利要求1到28中任一项所述的化合物和药学上可接受的载剂。

31. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物在制备药物组合物中的用途, 其包括掺合所述化合物和药学上可接受的载剂的步骤。

32. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物; 根据权利要求29所述的药物产品; 或根据权利要求30所述的药物组合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途。

33. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物; 根据权利要求29所述的药物产品; 或根据权利要求30所述的药物组合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途; 其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自由以下组成的组: 心力衰竭; 心力衰竭时的心脏功能; 与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗; 与心力衰竭相关的器官损伤; 心肌梗死后的心血管死亡率; 心肌梗死后的病症; 患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率; 左心室衰竭; 左心室功能障碍; 通过放射性核素



心室造影术得出 $LVEF < 40\%$ ; 以及通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出 $LVEF \leq 35\%$ 。

34. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物; 根据权利要求29所述的药物产品; 或根据权利要求30所述的药物组合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途; 其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自以下组成的组: 急性心力衰竭; 充血性心力衰竭; 由于左心室功能障碍引起的心力衰竭; 射血分数正常的心力衰竭; 使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的II级心力衰竭; 使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的III级心力衰竭; 和使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭。

35. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物; 根据权利要求29所述的药物产品; 或根据权利要求30所述的药物组合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途; 其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍为急性失代偿性心力衰竭。

36. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物; 根据权利要求29所述的药物产品; 或根据权利要求30所述的药物组合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途; 其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍为严重的充血性心力衰竭。

37. 根据权利要求33所述的用途, 其中与心力衰竭相关的器官损伤选自以下组成的组: 肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和肝脏损伤。

38. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物; 根据权利要求29所述的药物产品; 或根据权利要求30所述的药物组合物在制备用于治疗心肌梗死后的患者的药物中的用途。

39. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途。

40. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途, 其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自以下组成的组: 心力衰竭; 心力衰竭时的心脏功能; 与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗; 与心力衰竭相关的器官损伤; 心肌梗死后的心血管死亡率; 患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率; 心肌梗死后的病症; 左心室衰竭; 左心室功能障碍; 通过放射性核素心室造影术得出 $LVEF < 40\%$ ; 以及通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出 $LVEF \leq 35\%$ 。

41. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途; 其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自以下组成的组: 急性心力衰竭; 充血性心力衰竭; 由于左心室功能障碍引起的心力衰竭; 射血分数正常的心力衰竭; 使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的II级心力衰竭; 使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的III级心力衰竭; 和使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭。

42. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途; 其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍为急性失代偿性心力衰竭。

43. 根据权利要求1到28中任一项所述的化合物在制备用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途;其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍为严重的充血性心力衰竭。

44. 根据权利要求40所述的用途,其中与心力衰竭相关的器官损伤选自由以下组成的组:肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和肝脏损伤。

45. 根据权利要求1至28中任一项的化合物在制备用于治疗心肌梗死后的患者的药物中的用途。

46. 一种用于在通过疗法治疗人或动物的方法中使用的根据权利要求1到28中任一项所述的化合物;根据权利要求29所述的药物产品;或根据权利要求30所述的药物组合物。

47. 一种用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法中使用的根据权利要求1到28中任一项所述的化合物;根据权利要求29所述的药物产品;或根据权利要求30所述的药物组合物。

48. 一种用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法中使用的根据权利要求1到28中任一项所述的化合物;根据权利要求29所述的药物产品;或根据权利要求30所述的药物组合物;其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自由以下组成的组:心力衰竭;心力衰竭时的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗;与心力衰竭相关的器官损伤;心肌梗死后的心血管死亡率;心肌梗死后的病症;患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率;左心室衰竭;左心室功能障碍;通过放射性核素心室造影术得出LVEF $<40\%$ ;以及通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF $\leq 35\%$ 。

49. 一种用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法中使用的根据权利要求1到28中任一项所述的化合物;根据权利要求29所述的药物产品;或根据权利要求30所述的药物组合物;其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自由以下组成的组:急性失代偿性心力衰竭;充血性心力衰竭;由于左心室功能障碍引起的心力衰竭;射血分数正常的心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭;和使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的IV级心力衰竭。

50. 一种用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法中使用的根据权利要求1到28中任一项所述的化合物;根据权利要求29所述的药物产品;或根据权利要求30所述的药物组合物;其中所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍为严重的充血性心力衰竭。

51. 根据权利要求48所述用途的化合物、药物产品或药物组合物,其中与心力衰竭相关的器官损伤选自由以下组成的组:肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和肝脏损伤。

52. 一种用于在治疗心肌梗死后的患者的方法中使用的根据权利要求1到28中任一项所述的化合物;根据权利要求29所述的药物产品;或根据权利要求30所述的药物组合物。

## 可用于治疗或预防与其相关的心力衰竭和障碍的 $\beta$ -3肾上腺素能受体的调节剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及具有式 (Ia) 的化合物及其调节 $\beta$ -3肾上腺素能受体的活性的药物组合物。本发明的化合物及其药物组合物涉及用于治疗 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法,如心力衰竭;心力衰竭时的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗;急性心力衰竭;急性失代偿性心力衰竭;充血性心力衰竭;严重的充血性心力衰竭;与心力衰竭相关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤);由于左心室功能障碍引起的心力衰竭;射血分数正常的心力衰竭;心肌梗死后的心血管死亡率;患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率;左心室衰竭;左心室功能障碍;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的IV级心力衰竭;通过放射性核素血管显影术得出左心室射血分数(LVEF)  $LVEF < 40\%$ ;通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出 $LVEF \leq 35\%$ ;以及与其相关的病症。

### 背景技术

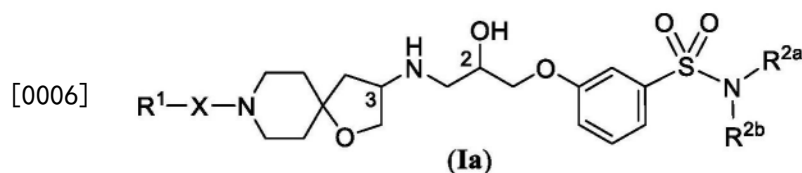
[0002] 急性心力衰竭是心脏功能的快速下降,这可能导致组织(特别是大脑)缺氧,从而导致死亡。急性心力衰竭可能发生在先前无症状的个体(例如,患有肺水肿或心源性休克的个体)中,或发生在患有慢性心力衰竭急性发作的个体中。

[0003] 在健康的心脏中, $\beta$ -1和 $\beta$ -2肾上腺素能受体的作用占主导地位并且通过Gs偶联途径起作用以增加心肌收缩的力和频率,而 $\beta$ -3肾上腺素能受体通过Gi偶联的eNOS途径起作用以发挥弱负性肌力作用。在衰竭的心脏中, $\beta$ -1和 $\beta$ -2肾上腺素能受体被下调或脱敏,而 $\beta$ -3肾上腺素能受体被上调,从而强调了 $\beta$ -3激动作用对心脏收缩性的负面影响。Morimoto, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286:H2425-H2433, 2004; Kulandavelu, J Am College Cardiology, 59(22):1988-90, 2012。

[0004] 在经历急性心力衰竭的个体中,短期目标是增加收缩性并改善血液动力学状态。目前的急性心力衰竭护理标准包含施用正性肌力药-改变心脏收缩的力或能量的药剂。这些药剂通常通过连续注射在重症监护室中施用。这种药剂的实例包含肾上腺素、多巴酚丁胺、多巴胺、左西孟旦和去甲肾上腺素。然而,这些药剂提供的收缩性初步改善之后可以加速死亡率。Katz AM和Konstam MA, Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management, Lippincott, Williams & Wilkins, 第二版, 1999。施用这些药剂后的过高死亡率与心动过速增加和心肌耗氧量增加有关,这导致心律失常和心肌缺血。Francis等人, J Am College of Cardiology, 63(20):2069-2078, 2014。

### 发明内容

[0005] 本发明的一个方面涵盖某些1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基丙基-醚衍生物,其选自具有式 (Ia) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和N-氧化物:



[0007] 其中:

[0008] X为-SO<sub>2</sub>-或不存在;

[0009] R<sup>1</sup>选自:芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-杂芳基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,杂芳基和杂环基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基甲酰胺,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰胺基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基,氨基,芳氧基,芳基磺酰基,羧酰胺,氨基甲酰氨基,羧基,氰基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨磺酰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,卤素,杂环基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,氧代和氨磺酰基;其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,芳氧基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羧酰胺,羧基,任选地被氧代取代的-Y-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-Z,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基氨基,杂环基,羟基,氧代和苯基;

[0010] Y选自:-O-和-NH-;

[0011] Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,羟基和苯基;

[0012] R<sup>2a</sup>为H或选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和杂环基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基羟基,氨基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基,任选被一个氧代基取代的杂环基,卤素,羟基和氧代;和

[0013] R<sup>2b</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,

[0014] 本发明的一个方面涉及选自以下的药物产品:药物组合物、配制品、单位剂型和试剂盒;每种包括本发明的化合物。

[0015] 本发明的一个方面涉及药物组合物,所述药物组合物包括本发明的化合物和药学上可接受的载剂。

[0016] 本发明的一个方面涉及制备药物组合物的方法,其包括将本发明的化合物与药学上可接受的载剂掺合的步骤。

[0017] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗或预防β-3肾上腺素能受体介导的障碍的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0018] 本发明的一个方面涉及治疗或预防个体心力衰竭的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0019] 本发明的一个方面涉及治疗低血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0020] 本发明的一个方面涉及用于治疗临界低血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0021] 本发明的一个方面涉及治疗血压正常患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0022] 本发明的一个方面涉及治疗高血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0023] 本发明的一个方面涉及治疗心肌梗死后患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0024] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途。

[0025] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防心力衰竭的药物中的用途。

[0026] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗低血压患者的药物中的用途。

[0027] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗临界低血压患者的药物中的用途。

[0028] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗血压正常患者的药物中的用途。

[0029] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗高血压患者的药物中的用途。

[0030] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗心肌梗死后患者的药物中的用途。

[0031] 本发明的一个方面涉及用于在通过疗法治疗人或动物身体的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0032] 本发明的一个方面涉及用于在用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0033] 本发明的一个方面涉及用于在用于在个体中治疗或预防心力衰竭的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0034] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗低血压患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0035] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗临界低血压患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0036] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗血压正常患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0037] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗高血压患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0038] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗心肌梗死后患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0039] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自以下组成的列表:心力衰竭;心力衰竭时的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗;急性心力衰竭;急性失代偿性心力衰竭;充血性心力衰竭;严重的充血性心力衰竭;与心力衰竭相

关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤);由于左心室功能障碍引起的心力衰竭;射血分数正常的心力衰竭;心肌梗死后的心血管死亡率;患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率;左心室衰竭;左心室功能障碍;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的IV级心力衰竭;通过放射性核素心室造影术得出LVEF<40%;以及通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF≤35%。

[0040] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是心力衰竭。

[0041] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是心力衰竭时减少的心脏功能。

[0042] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗。

[0043] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是急性心力衰竭。

[0044] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是急性失代偿性心力衰竭。

[0045] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是充血性心力衰竭。

[0046] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是严重的充血性心力衰竭。

[0047] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是与心力衰竭相关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤)。

[0048] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是由于左心室功能障碍引起的心力衰竭。在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是射血分数正常的心力衰竭。在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是心肌梗死后的心血管死亡率。在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率。

[0049] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是左心室衰竭。在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是左心室功能障碍。

[0050] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭。

[0051] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭。

[0052] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的IV级心力衰竭。

[0053] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是通过放射性核素血管显影术得出左心室射血分数(LVEF) LVEF<40%。

[0054] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出左心室射血分数(LVEF) ≤35%。

[0055] 本文描述了可用于增强心脏的收缩性的 $\beta$ -3肾上腺素能受体拮抗剂。这些化合物对 $\beta$ -3肾上腺素能受体具有选择性,并且具有不同于目前规定的具有已知心脏毒性作用的肌力剂的独特作用机制。

[0056] 因为已知增加的 $\beta$ -3肾上腺素能受体活性抑制衰竭心脏的收缩性,所以进行研究以评估 $\beta$ -3肾上腺素能受体拮抗剂对收缩功能的影响。如本文所述,这些研究表明 $\beta$ -3肾上腺

腺素能受体拮抗剂对 $\beta$ -3肾上腺素能受体的抑制改善了衰竭心脏的收缩功能和血液动力学状态。需要新的药剂来增加心脏收缩性,同时避免心脏毒性作用。

[0057] 随着专利公开的进行,在此公开的本发明的这些和其它方面将进行更详细地阐述。

## 附图说明

[0058] 图1示出了用于制备可用于制备具有式(Ia)的化合物的中间体的一般合成方案,其中PG<sup>1</sup>(即,保护基团1)可以是本领域技术人员已知的各种保护基团,如苄氧基氨基甲酸酯(即CBz)基团。

[0059] 图2示出了用于制备可用于制备具有式(Ia)的化合物的中间体的一般合成方案,其中PG<sup>1</sup>(保护基团1)和PG<sup>2</sup>(保护基团2)可以是本领域技术人员已知的各种保护基团,如苄氧基氨基甲酸酯(Cbz)基团和叔丁氧基羰基(BOC)基团。在某些情况下,PG<sup>1</sup>和PG<sup>2</sup>是不同的并且是正交保护基团,如PG<sup>1</sup>是Cbz且PG<sup>2</sup>是BOC。

[0060] 图3示出了制备具有式(Ia)的化合物的一般合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。例如,中间体3-1和3-2的C(2)处的立体化学可以是(R)或(S),和中间体3-3的C(3)处的立体化学可以是(R)或(S)。

[0061] 图4示出了制备具有式(Ia)的化合物的一般合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。例如,中间体3-2的C(2)处的立体化学可以是(R)或(S),和中间体1-1的C(3)处的立体化学可以是(R)或(S)。PG<sup>1</sup>和PG<sup>2</sup>是保护基团,如BOC(叔丁氧基羰基)、Cbz(羧基苄基或者可替代地称为苄氧基氨基甲酸酯)等。

[0062] 图5示出了制备具有式(Ia)的化合物的一般合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。例如,中间体3-2的C(2)处的立体化学可以是(R)或(S),和中间体1-1的C(3)处的立体化学可以是(R)或(S)。

[0063] 图6显示了利用手性环氧乙烷中间体6-1制备式(Ia)化合物的一般合成方案,其中C(2)具有(S)立体化学。可以理解,可以利用其中C(3)为(R)或(S)的中间体1-1。

[0064] 图7示出了用于制备式(Ia-1)的化合物的一般合成方案,其利用手性环氧乙烷中间体6-1与手性胺中间体1-1A(参见图2),其中式(Ia-1)的化合物具有C(2)的(S)立体化学和C(3)的(R)立体化学。

[0065] 图8示出了用于制备式(Ia-3)的化合物的一般合成方案,其利用手性环氧乙烷中间体6-1与手性胺中间体1-1B(参见图2),其中式(Ia-3)的化合物具有C(2)的(S)立体化学和C(3)的(S)立体化学。

[0066] 图9示出了用于制备式(Ia-2)的化合物的一般合成方案,其利用手性环氧乙烷中间体9-1与手性胺中间体1-1A(参见图2),其中式(Ia-2)的化合物具有C(2)的(R)立体化学和C(3)的(R)立体化学。

[0067] 图10示出了用于制备式(Ia-4)的化合物的一般合成方案,其利用手性环氧乙烷中间体9-1与手性胺中间体1-1B(参见图2),其中式(Ia-4)的化合物具有C(2)的(R)立体化学和C(3)的(S)立体化学。

[0068] 图11示出了制备具有式(Ia)的化合物的一般合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。例如,在图11所示的合成

方案中,手性环氧乙烷中间体6-1或9-1可以代替中间体3-2和/或手性胺中间体1-1A或1-1B可以代替中间体1-1。

[0069] 图12示出了制备具有式(Ia)的化合物的一般合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。例如,在图12所示的合成方案中,手性环氧乙烷中间体6-1或9-1可以代替中间体3-2和/或手性胺中间体2-1A或2-1B可以代替中间体2-1。

[0070] 图13示出了制备具有式(Ia)的化合物的一般合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。例如,在图13所示的合成方案中,手性胺中间体2-1A或2-1B可以代替中间体2-1。

[0071] 图14示出了用于制备式(Ia)的化合物的一般合成方案,其中X是-SO<sub>2</sub>-和不存在。应理解,中间体可以是手性的,从而提供具有式(Ia)的手性化合物。

[0072] 图15示出了用于制备某些具有式(Ia)的化合物的一般合成方案,其中R<sup>1</sup>是-Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>。应理解,Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>可以任选地被一个或多个如本文所述的基团取代。

[0073] 图16显示了制备某些式(Ia)的化合物的一般合成方案,其中R<sup>1</sup>是-Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>,其中Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>独立地是本文所述的芳基或杂芳基,条件是Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>是单环的。所述方案具体示出Ar<sup>2</sup>至少被-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代。应理解,Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>(不包括与-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基键合的Ar<sup>2</sup>的环原子)可以任选地被如本文所述的一个或多个基团取代。

[0074] 图17A显示了制备某些式(Ia)的化合物的一般合成方案,其中R<sup>1</sup>是-Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>,其中Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>独立地是本文所述的芳基或杂芳基,条件是Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>是单环的。所述方案具体示出Ar<sup>2</sup>至少被-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>取代。应理解,Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>(不包括与-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>键合的Ar<sup>2</sup>的环原子)可以任选地被如本文所述的一个或多个基团取代。

[0075] 图17B示出了用于制备某些具有式(Ia)的化合物的一般合成方案,其中R<sup>1</sup>是-Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>。所述方案具体示出Ar<sup>2</sup>至少被-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>取代。胺可任选地与羧酸耦合,形成酰胺(即-CH<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>17</sup>,其中R<sup>17</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。应理解,Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>(不包括与-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>17</sup>键合的Ar<sup>2</sup>的环原子)可以任选地被如本文所述的一个或多个基团取代。

[0076] 图18示出了用于制备某些具有式(Ia)的化合物的一般合成方案,其中R<sup>1</sup>是4-羟基-喹啉-3-基(或与其相关的互变异构体,如4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)或1-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,如1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。应当理解,喹啉-3-基环(或与其相关的互变异构体,例如4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)可以任选地被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0077] 图19示出了用于制备某些具有式(Ia)的化合物的一般合成方案,其中R<sup>1</sup>是1-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,例如1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。应该理解,1,4-二氢喹啉-3-基可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基取代。

[0078] 图20显示以剂量依赖性方式用化合物505抑制BRL对慢性心力衰竭(CHF)大鼠的左心室压力(LVP)的负面影响(实施例4),其中在图20中“mpkph”指“mg/kg/hr”。

## 具体实施方式

[0079] 定义

[0080] 为了清楚和一致,在本专利文件中将使用以下定义。



[0081] 如本文所用,“施用”是指向需要治疗的个体提供本发明的采用可以以治疗有用的形式和治疗有用的量引入到那个个体的体内的形式的化合物或其它疗法、补救或治疗,包括但不限于:口服剂型,如片剂、胶囊、糖浆、悬浮液等;注射剂型,如IV、IM或IP等;透皮剂型,包含乳膏、果冻、粉末或贴剂;口腔剂型;吸入粉末、喷雾剂、悬浮液等;以及直肠栓剂。保健医生可以以样品的形式直接向个体提供化合物,或者可以通过提供化合物的口服或书面处方间接地向个体提供化合物。另外,例如,个体可以自己获得化合物而无需医疗保健从业者的参与。当化合物施用给个体时,身体以某种方式被化合物转化。当本发明的化合物与一种或多种其它药剂组合提供时,“施用”应理解为包含化合物和同时或在不同时间施用的其它药剂。当组合的药剂同时施用时,它们可以在单一组合中一起施用,或者它们可以分开施用。

[0082] 如本文所用,术语“拮抗剂”是指可以竞争性地与 $\beta_3$ -肾上腺素能受体结合的作为激动剂的部分(例如,内源性配体),但与激动剂相比不激活或基本上降低胞内应答,并且由此可以通过激动剂或部分激动剂抑制胞内应答。在没有激动剂或部分激动剂的情况下,“拮抗剂”不会减少基线胞内应答,或者在可忽略的程度上减少。

[0083] 术语“组合物”是指其与至少一种额外组分组合的化合物或结晶形式,包括但不限于本发明的化合物的盐、溶剂化物和水合物,如所获得的组合物/在合成、预制剂、过程测试过程中合成的化合物(即,TLC,HPLC,NMR样品)等。

[0084] 如本文所用,术语“水合物”是指本发明的化合物或其盐,其进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水。

[0085] 在提及治疗时,术语“需要治疗的”和术语“有需要的”可互换使用来意指由护理者(在人的情况下,例如医师、护士、从业护士等;在动物(包含非人哺乳动物)的情况下,兽医)作出对个体或动物需要或将从治疗中受益的判断。这种判断基于护理者的专业知识范围内的各种因素(但是包含个体或动物作为可用本发明的化合物治疗的疾病、病症或障碍的结果患病或将要患病的知识)作出。因此,本发明的化合物可以以保护性或预防性方式使用;或者本发明的化合物可以用于缓解、抑制或改善疾病、病症或障碍。

[0086] 术语“个体”是指任何动物,包括哺乳动物如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人。在一些实施例中,“个体”是指人。

[0087] 术语“药物组合物”是指包括至少一种活性成分的特定组合物;包括但不限于本发明的化合物的盐、溶剂化物和水合物,由此所述组合物适于研究哺乳动物(例如但不限于人)的特定有效结果。本领域的普通技术人员将会理解和领会适合于基于技术人员的需要确定活性成分是否具有所希望的有效结果的技术。

[0088] 当提及如本文所述的一种化合物/多种化合物时,短语“药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物”涵盖一种化合物/多种化合物的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物、一种化合物/多种化合物的药学上可接受的盐、以及一种化合物/多种化合物的药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。还应理解,当提及本文所述的作为盐的一种化合物/多种化合物时,当使用短语“药学上可接受的溶剂化物和/或水合物”或短语“药学上可接受的溶剂化物或水合物”时,其涵盖这种盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。本领域普通技术人员还应理解,水合物是溶剂化物的亚属。

[0089] 术语“开处方”是指订购、授权或推荐使用药物或其它疗法、补救或治疗。在一些实

施例中,医疗保健提供者口头建议、推荐或授权对个体使用化合物、剂量方案或其它治疗。医疗保健提供者可能会或可能不会提供化合物、剂量方案或治疗的书面处方。进一步地,医疗保健提供者可以或可以不向个体提供化合物或治疗。例如,医疗保健提供者可以建议个体在何处获得化合物而不提供化合物。在一些实施例中,医疗保健提供者可以向个体提供化合物、剂量方案或治疗的书面处方。处方可以写在纸上或记录在电子媒体上。此外,处方可以(口头)或传真(书面)到药房或诊疗所。在一些实施例中,将化合物或治疗的样品给予个体。如本文所用,给予化合物样品构成化合物的隐含处方。世界各地的不同医疗保健系统使用不同的方法来开处方和施用化合物或治疗,并且这些方法涵盖在本文的公开内容中。

[0090] 医疗保健提供者可以包含例如医师、护士、执业护士或可以为本文公开的障碍开处方或施用化合物(药物)的其它医疗保健专业人员。此外,医疗保健提供者可以包含可以推荐、开处方、施用或防止个体接收化合物或药物的任何人,包含例如保险提供者。

[0091] 术语“预防(prevent、preventing和prevention)”是指消除或减少与特定障碍相关的一种或多种症状的发生或发作。例如,术语“预防(prevent、preventing和prevention)”可以指在预防性(prophylactic或preventative)基础上对可能最终表现出障碍的至少一种症状但尚未治疗的个体施用疗法。可以基于已知与疾病的后续发生相关的风险因素如生物标志物的存在来识别此类个体。可替代地,预防性疗法可以作为预防措施施用,而无需事先识别风险因素。延迟障碍的至少一个发作性症状和/或病症的发作也可以被认为是预防(prevention或prophylaxis)。

[0092] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指本发明的化合物或其盐,其进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂。优选的溶剂是挥发性的、无毒的和/或对于以痕量施用给人来说可接受的。

[0093] 术语“治疗(treat、treating和treatment)”是指对已经表现出或曾经表现出疾病、障碍、病症、依赖性行为的至少一种症状的个体施用疗法。例如,“治疗”可以包含关于疾病、障碍、病症、依赖性行为的以下中的任一种:缓解、减弱、减轻、改善、抑制(例如,阻止发展)、缓解或引起消退。“治疗”还可以包含治疗症状、预防额外症状、预防症状的潜在生理原因、或停止疾病、障碍、病症、依赖性行为的症状(预防性和/或治疗性)。例如,关于障碍的术语“治疗”是指与特定障碍相关的一种或多种症状的严重性降低。因此,治疗障碍不一定意味着与障碍相关的所有症状的严重性降低,并且不一定意味着与障碍相关的一种或多种症状的严重性完全降低。

[0094] 术语“治疗有效量”是指在个体、研究者、兽医、内科医生或其它临床医师寻找的组织、系统、动物或人中引起生物或药物应答的活性化合物或药剂的量,所述生物或药物应答可以包含以下中的一个或多个:

[0095] (1) 预防障碍,例如预防可能易患疾病、病症或障碍但尚未经历或表现出相关病理学或症状学的个体的疾病、病症或障碍;

[0096] (2) 抑制障碍,例如抑制正在经历或表现出相关病理学或症状学的个体的疾病,病症或病症(即,阻止病理学和/或症状学的进一步发展);以及

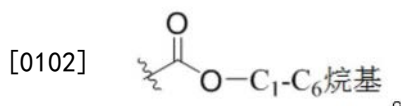
[0097] (3) 改善障碍,例如改善正在经历或表现出相关病理学或症状学的个体的疾病、病症或障碍(即,逆转病理学和/或症状学)。

[0098] 化学基团、部分或自由基

[0099] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基”指由具有1至6个碳原子的直链或支链的饱和脂族二价基团组成的基团。一些实施例含有1到5个碳(即,“C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基”)。一些实施例含有1到4个碳(即,“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基”)。一些实施例含有1到3个碳(即,“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基”)。一些实施例含有1或2个碳(即,“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基”)。一些实施例含有1个碳原子(即,-CH<sub>2</sub>-)。实例包括亚甲基(即-CH<sub>2</sub>-),亚乙基(即-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-),正亚丙基(即-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-),丙烷-1,1-二基[即-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-],丙烷-1,2-二基[即-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-],正亚丁基(即-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-),正亚戊基(即-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-),正亚己基等。

[0100] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”是指由直接与氧原子键合的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基组成的自由基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基具有与本文中发现的相同的定义。一些实施例含有1到5个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷氧基)。一些实施例含有1到4个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)。一些实施例含有1到3个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基)。一些实施例含有1或2个碳。实例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。

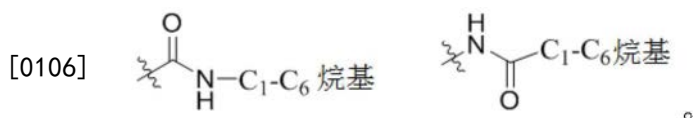
[0101] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基”是指由结合到羰基的碳上的单个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基组成的基团,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基具有与本文所发现的相同的定义。烷氧基羰基可以由以下表示:



[0103] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基”是指含有1到7个碳的直链或支链碳自由基。一些实施例是1到6个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基),一些实施例是1到5个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基),一些实施例是1到4个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基),一些实施例为1到3个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基),并且一些实施例是1或2个碳。实例包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即,CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]、2-甲基丁基[即,CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]、正己基、正庚基等。

[0104] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基”是指由与NH基团结合的一个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基组成的自由基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基具有与本文所述相同的含义。一些实施例是“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基氨基”。一些实例包含甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基等。

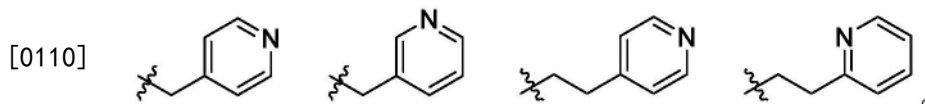
[0105] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基甲酰胺”是指与酰胺基团的碳或氮结合的单个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基组成的基团,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基具有与本文中发现的相同的定义。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基甲酰胺基可以由以下表示:



[0107] 实例包含N-甲基甲酰胺、N-乙基甲酰胺、N-正丙基甲酰胺、N-异丙基甲酰胺、N-正丁基甲酰胺、N-仲丁基甲酰胺、N-异丁基甲酰胺、N-叔丁基甲酰胺等。

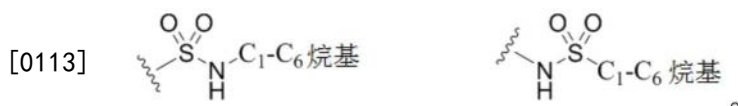
[0108] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基芳基”是指由与C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基自由基键合的芳基组成的自由基,其中芳基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括苄基(即-CH<sub>2</sub>-苯基)、苯乙基(即-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-苯基)等。

[0109] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基杂芳基”是指由与C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基自由基键合的杂芳基组成的自由基,其中杂芳基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括吡啶基-4-基甲基[即-CH<sub>2</sub>-(吡啶-4-基)],吡啶-3-基甲基[即-CH<sub>2</sub>-(吡啶-3-基)],2-(吡啶-4-基)乙基[即-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(吡啶-4-基)],2-(吡啶-2-基)乙基[即-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(吡啶-2-基)]等。



[0111] 术语“ $C_1$ - $C_6$ 亚烷基羟基”是指由与 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基自由基键合的羟基组成的自由基,其中羟基和 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基具有与本文所述相同的定义。实例包含羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基等。

[0112] 术语“ $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰胺基”是指由与 $-SO_2-NH-$ 基团的硫或氮键合的单个 $C_1$ - $C_6$ 烷基组成的基团,其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基具有与本文相同的定义,并且 $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰胺基可由下式表示:

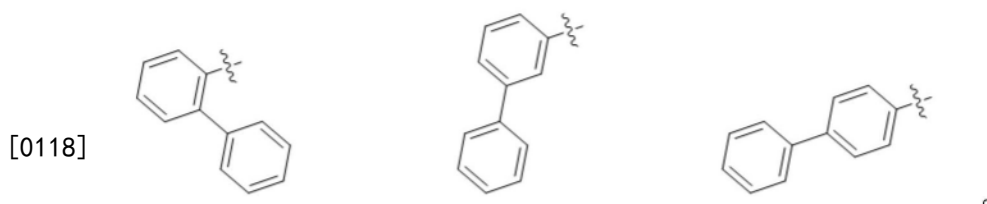


[0114] 实例包括 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHSO_2CH_2CH_3$ 、 $-NHSO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_2CH_2CH_3$ 等。

[0115] 术语“ $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基”是指由与式 $-S(=O)_2-$ 的磺基的硫键合的 $C_1$ - $C_6$ 烷基组成的基团,其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括甲基磺酰基,乙基磺酰基,正丙基磺酰基,异丙基磺酰基,正丁基磺酰基,仲丁基磺酰基,异丁基磺酰基,叔丁基磺酰基等。

[0116] 术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0117] 术语“芳基”是指含有6到12个碳原子的环系统,其可以含有单个环、两个稠合环、或两个通过单键(即,联苯基)键合的环,并且其中至少一个环是芳族的。实例包含苯基、联苯基、茚满基、四氢萘基、萘基等。联苯基的实例包含:[1,1'-联苯基]-2-基(即,联苯基-2-基)、[1,1'-联苯基]-3-基(即,联苯吡啶-3-基)、或[1,1'-联苯]-4-基(即,联苯基-4-基),其分别具有以下结构:



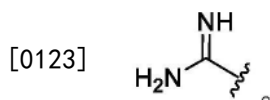
[1,1'-联苯]-2-基 [1,1'-联苯]-3-基 [1,1'-联苯]-4-基

[0119] 当取代基存在于芳基环上时,取代基可以在任何可用的环碳上键合。

[0120] 术语“芳氧基”是指由直接键合至氧原子的芳基组成的基团,其中芳基具有与本文所发现的相同的定义。实例包括苯氧基、萘-2-基氧基、[1,1'-联苯]-4-基氧基等。

[0121] 术语“芳基磺酰基”是指由与式 $-S(=O)_2-$ 的磺基的硫键合的芳基组成的基团,其中芳基具有与本文所述相同的定义。实例包括苯基磺酰基、萘-2-基磺酰基等。

[0122] 术语“氨基甲酰氨基”是指以下基团:



[0124] 术语“氨基甲酰胺”是指基团 $-CONH_2$ 。

[0125] 术语“羧基(carboxy)”或“羧基(carboxyl)”是指基团 $-CO_2H$ ;也称为羧酸基团。

[0126] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0127] 术语“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基”是指由含有3到7个碳的饱和环自由基组成的自由基。一些实施例含有3至6个碳(即C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)。一些实施例含有3至5个碳(即C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基)。一些实施例含有5至7个碳(即C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>环烷基)。一些实施例含有3至4个碳(即C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基)。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0128] 术语“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基”是指由被两个烷基取代的氨基的自由基组成的自由基,烷基可以相同或不同,条件是两个烷基不超过两个烷基之间的总共8个碳原子。一些实施例是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基。一些实施例是C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>二烷基氨基。一些实例包含二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、丙基异丙基氨基等。

[0129] 术语“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨磺酰基”是磺酰胺基团,其中氮被两个烷基取代,烷基可以相同或不同,条件是两个烷基不超过两个烷基之间的总共8个碳原子。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)等。

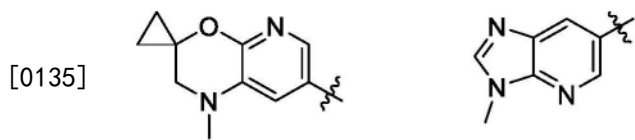
[0130] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基”是指由直接键合至氧原子的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基组成的基团,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基具有与本文相同的定义。一些实施例含有1到5个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>卤代烷氧基)。一些实施例含有1到4个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基)。一些实施例含有1到3个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>卤代烷氧基)。一些实施例含有1或2个碳。实例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯二氟甲氧基、1-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、4,4,4-三氟丁氧基等。

[0131] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基”是指由被一个或多个卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基组成的基团,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和卤素具有与本文中所述的相同的定义。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基可以被完全取代,在这种情况下,其可以由式C<sub>n</sub>L<sub>2n+1</sub>表示,其中L是卤素,并且“n”是1、2、3、4、5或6。当存在多于一种卤素时,则它们可以相同或不同并选自:氟、氯、溴和碘。在一些实施例中,卤代烷基含有1到5个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>卤代烷基)。在一些实施例中,卤代烷基含有1到4个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基)。在一些实施例中,卤代烷基含有1到3个碳(即,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>卤代烷基)。在一些实施例中,卤代烷基含有1或2个碳。卤代烷基的实例包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、4,4,4-三氟丁基等。

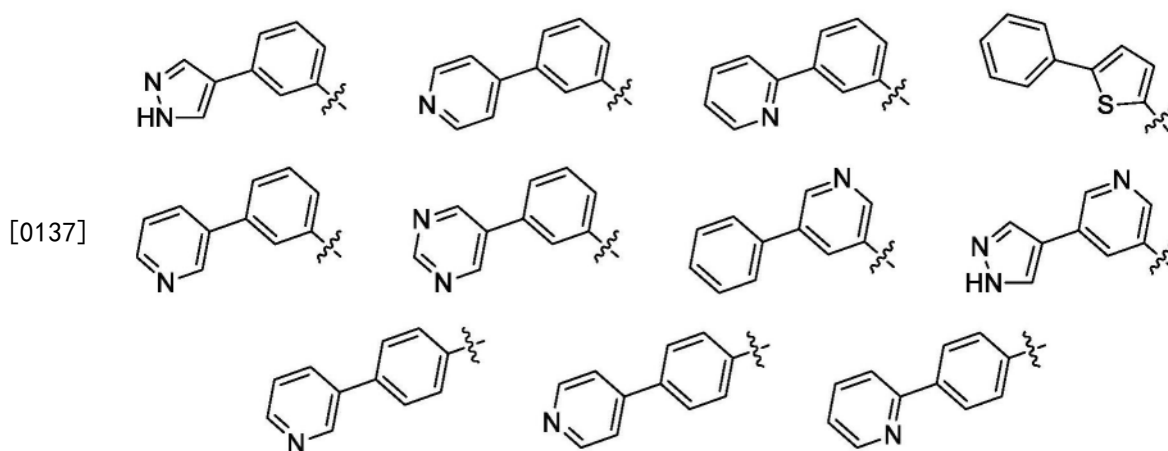
[0132] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基氨基”是指由与NH基团结合的一个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基组成的自由基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基具有与本文所述相同的含义。一些实施例是“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>卤代烷基氨基”。一些实例包含2-氟乙基氨基、2,2,2-三氟乙基氨基、(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基、3,3,3-三氟丙基氨基、2,2,2-三氟丙基氨基等。

[0133] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘基团。在一些实施例中,卤素是氟、氯或溴。在一些实施例中,卤素是氟或氯。在一些实施例中,卤素是氟。

[0134] 术语“杂芳基”是指包含5至18个环原子的环系统,该环系统可以包含单环、两个稠合环、两个通过单键键合的环、三个通过单键键合的环、三个稠合环、通过单键连接的两个稠合环和单环,其中至少一个环原子是选自O、S、N和NH的杂原子,并且至少一个环是芳族的。可以理解,在此定义的上下文中稠合环包括共享一个共同环原子(即螺合)或两个共同环原子的两个环。共享一个共同环原子和两个共同环原子的两个环的实例分别包括以下:

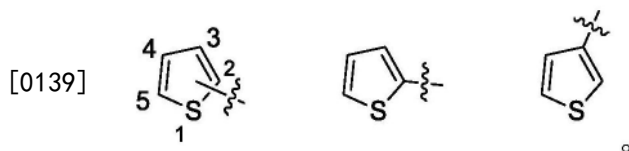


[0136] 当杂芳基被氧代基取代时,氧代基可以在任何可用的环原子上,例如形成羰基的环碳、形成N-氧化物的环氮和形成无论是亚砷(即, $-S(=O)-$ )或砷(即, $-S(=O)_2-$ )的环硫。一些实施例含有5到6个环原子,例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。一些实施例含有8到14个环原子,例如喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吲嗪基、嘌呤基、萘啶基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、苯丙噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯基、3,4-双氢-1H-异喹啉基、1,4,6,7-四氢-咪唑并[4,5-c]吡啶基、7,8-二氢-5H-[1,6]二氮杂萘基、5,6-二氢8H-咪唑并[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基等。当“杂芳基”是含有通过单键键合的两个环的环系统时,应理解这两个环可以在任何可用的环碳或可用的氮原子上键合。一些实施例包含(对应于以下化学结构的)3-(1H-吡唑-4-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、5-苯基噻吩-2-基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、5-(苯基)吡啶-3-基、5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-(吡啶-2-基)苯基等。



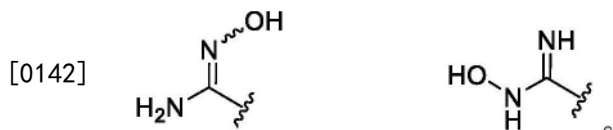
[0138] 在一些实施例中,“杂芳基”选自:(1H-吡唑基)苯基、(1H-吡唑基)吡啶基、(吡啶基)苯基、(嘧啶基)苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吲唑基、1H-吲哚基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异噁唑基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、喹啉基和噻唑基。在一些实施例中,

“杂芳基”选自:1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基、1,2-二氢喹啉-6-基、1,4-二氢喹啉-3-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-6-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基、1,4-二氢喹啉-3-基、2,3-二氢基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、3-(1H-吡唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、异噁唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和噻唑-4-基。当提及杂芳基时,应理解术语噻吩基、噻吩-2-基、噻吩-3-基等分别指以下杂芳基:



[0140] 术语“杂环基”是指含有3到8个环原子的非芳族环基,其中环原子中的一个、两个或三个是选自例如O、S和N的杂原子,其中N任选地被H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>酰基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代。在一些实施例中,“杂环基”是指含有3到8个环原子的非芳族环基,其中环原子中的一个或两个是选自例如O、S和NH的杂原子。杂环基的实例包含吡丙啶基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、[1,4]氧氮杂环庚、氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基等。

[0141] 术语“羟基氨基甲酰氨基”是指由在氨基甲酰氨基的一个氮原子上键合的羟基组成的基团。羟基氨基甲酰氨基可以由以下表示:



[0143] 术语“羟基”是指基团-OH。

[0144] 术语“苯基”是指芳环基团C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-。

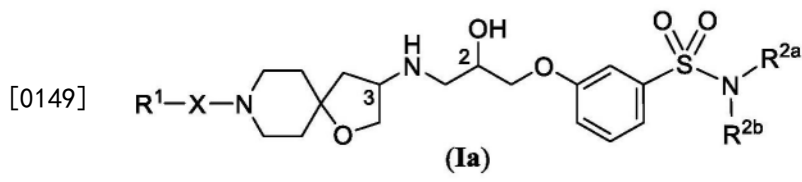
[0145] 术语“氧代”是指二价=O。

[0146] 术语“氨磺酰基”是指基团-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

[0147] 本发明的化合物

[0148] 本发明的一个方面涵盖某些1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基丙基-醚衍生物,其选自具有式(Ia)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和N-氧化物,等

等:



[0150] 其中 $R^1$  (以及与 $R^1$ 相关的Y和Z)、X、 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 都具有与本文上文和下文所述相同的定义。应理解的是,为清楚起见在单独的实施例的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施例中组合提供。相反地,出于简洁的目的描述于单个实施例的情形中的本发明不同特征还可以分开地或以任何合适的子组合形式提供。与由本文所述的通用化学式例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)和附图中公开的式中包含的变量(例如 $R^1$ 、Y、Z、X、 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ )表示的化学基团有关的实施例的所有组合具体包括在本发明中,就这些组合包括产生稳定化合物(即可以被分离、表征和测试生物活性的化合物)的化合物而言,就好像每种和每个组合被单独和明确地列举一样。此外,描述此类变量的实施例中列出的化学基团的所有亚组合以及本文所描述的用途和医学指征的所有亚组合也具体涵盖于本发明中,如同本文中单独地和明确地叙述了化学基团以及用途和医学指征的亚组合中的每个和每种亚组合一样。

[0151] 如本文所使用的,“取代的”指示化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或基团替代,所述非氢取代基或基团可以是单价或二价的。当所述取代基或基团是二价时,则应当理解所述基团进一步被另一个取代基或基团取代。当本文的化学基团是“取代的”情况下,它可具有达到完全的取代价;例如,甲基基团可以被1、2、或3个取代基取代,亚甲基基团可以被1或2个取代基取代,苯基基团可以被1、2、3、4、或5个取代基取代,萘基基团可以被1、2、3、4、5、6、或7个取代基取代等。同样地,“被一个或多个取代基取代”是指用一个取代基取代基团以达到所述基团物理上允许的取代基总数。此外,当基团被多于一个基团取代时,它们可以是相同的或者可以是不同的。

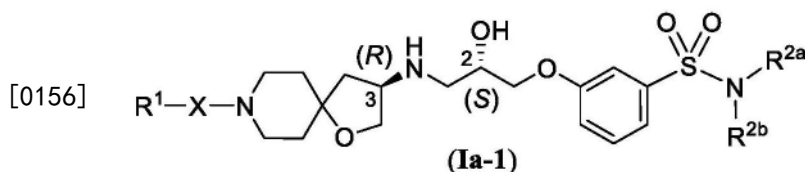
[0152] 本发明的化合物还可以包含互变异构体形式,如酮-烯醇互变异构体等。互变异构形式可以通过适当的取代处于平衡或空间上锁定成一种形式。应当理解,各种互变异构形式在本发明的化合物的范围内。一个实例涉及含有本文所述基团的化合物,如4-羟基喹啉-3-基,如化合物548。即使有一种互变异构体示出了化合物,如表A所示化合物,但应理解所述化合物涵盖所有此类互变异构体;以下是4-羟基喹啉-3-基的代表性互变异构体:



[0154] 应该理解和认识到,具有式(Ia)和与其相关的式的化合物可以具有一个或多个手性中心,并且因此可以以对映异构体和/或非对映异构体存在。本发明被理解为延伸到并涵盖所有此类对映异构体、非对映异构体及其混合物,包含但不限于外消旋体。

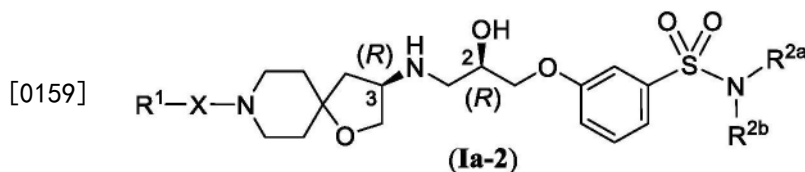
[0155] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式(Ia-1)中所示的以下定义的立体化学:





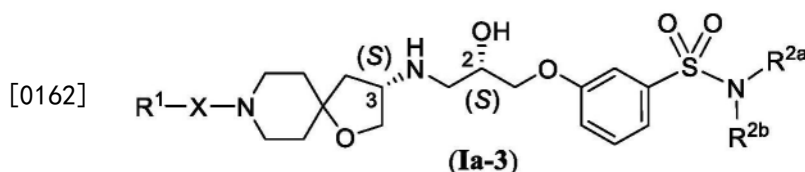
[0157] 其中:R<sup>1</sup>、X、R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)的碳具有(R)立体化学,并且指定为与羟基键合的丙基的C(2)的碳具有(S)立体化学。

[0158] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式(Ia-2)中所示的以下定义的立体化学:



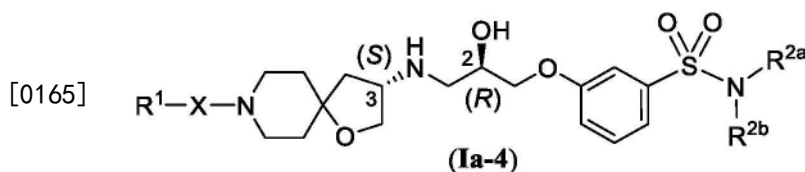
[0160] 其中:R<sup>1</sup>、X、R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)的碳具有(R)立体化学,并且指定为与羟基键合的丙基的C(2)的碳具有(R)立体化学。

[0161] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式(Ia-3)中所示的以下定义的立体化学:



[0163] 其中:R<sup>1</sup>、X、R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)的碳具有(S)立体化学,并且指定为与羟基键合的丙基的C(2)的碳具有(S)立体化学。

[0164] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式(Ia-4)中所示的以下定义的立体化学:



[0166] 其中:R<sup>1</sup>、X、R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)的碳具有(S)立体化学,并且指定为与羟基键合的丙基的C(2)的碳具有(R)立体化学。

[0167] 应当理解,本文所述的任何未具体示出立体化学的式可以被写为具体地将C(3)和C(2)的立体化学以类似的方式分别示出为(R)和(S)、(R)和(R)、(S)和(S)、或(S)和(R),因为式(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)和(Ia-4)在上文示出式(Ia)的立体化学。类似地,本文所述的任何未具体示出立体化学的化学名称可以可替代地使用如所上文描述的式(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)和Ia-4的语言进行限定以将该化学名称的立体化学分别限定为(R)和(S)、(R)

和(R)、(S)和(S)、和/或(S)和(R)。

[0168] 因此,在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(R)。在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(S)。在一些实施例中,与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(S)。在一些实施例中,与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(R)。在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(R),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(S)。在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(R),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(R)。在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(S),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(S)。在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(S),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(R)。

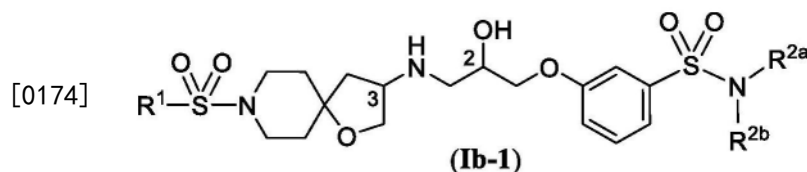
[0169] 除非另有具体地说明或显示,否则具有式(Ia)和贯穿本公开中使用的式的化合物表示所有单独的对映异构体及其混合物。

[0170] X基团

[0171] 在一些实施例中,X是-SO<sub>2</sub>-或不存在。

[0172] 在一些实施例中,X是-SO<sub>2</sub>-。

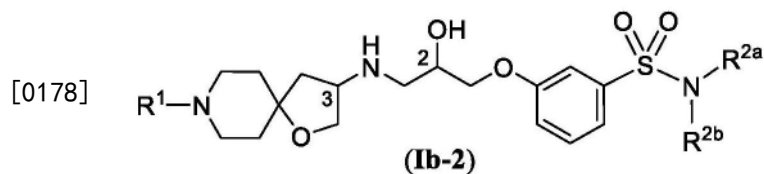
[0173] 在一些实施例中,本发明涉及式(Ib-1)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和N-氧化物:



[0175] 其中:R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且各自可以独立地选自本文上文和下文所述的任何实施例。

[0176] 在一些实施例中,X是不存在。

[0177] 在一些实施例中,本发明涉及式(Ib-2)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和N-氧化物:



[0179] 其中:R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且各自可以独立地选自本文上文和下文所述的任何实施例。

[0180] Y和Z基团

[0181] Y和Z基团与任选被氧取代的-Y-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-Z有关。

[0182] 在一些实施例中,Y选自:-O-和-NH-;和Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,羟基和苯基。

[0183] 在一些实施例中,Y是-NH-;和Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,和羟基。

[0184] 在一些实施例中,Y选自:-O-和-NH-;和Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,羟基和苯基。

[0185] 在一些实施例中,Y是-O-;和Z是苯基。

[0186] Y选自:-O-和-NH-。

[0187] 在一些实施例中,Y是-O-。

[0188] 在一些实施例中,Y是-NH-。

[0189] 在一些实施例中,Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,羟基和苯基;在一些实施例中,Z是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在一些实施例中,Z是氨基。在一些实施例中,Z是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基。在一些实施例中,Z是氰基。在一些实施例中,Z是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基。在一些实施例中,Z是羟基。在一些实施例中,Z是苯基。

[0190] R<sup>1</sup>基团

[0191] 在一些实施例中,R<sup>1</sup>选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-杂芳基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,杂环基,芳基和杂芳基;各自任选地被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0192] 在一些实施例中,R<sup>1</sup>选自:芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-杂芳基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,杂芳基和杂环基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基甲酰胺,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰胺基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基,氨基,芳氧基,芳基磺酰基,羧酰胺,氨基甲酰氨基,羧基,氰基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基磺酰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,卤素,杂环基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,氧代和氨基磺酰基;其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,芳氧基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羧酰胺,羧基,任选地被氧代取代的-Y-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-Z,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基氨基,杂环基,羟基,氧代和苯基;

[0193] Y选自:-O-和-NH-;和

[0194] Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,羟基和苯基。

[0195] 在一些实施例中,R<sup>1</sup>选自:芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-杂芳基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,杂芳基和杂环基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基甲酰胺,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰胺基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基,氨基,芳氧基,芳基磺酰基,羧酰胺,氨基甲酰氨基,氰基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基,C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基磺酰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,卤素,杂环基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,氧代和氨基磺酰基;其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,芳氧基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羧酰胺,羧基,任选地被氧代取代的-Y-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-Z,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基氨基,杂环基,羟基,氧代和苯基;

[0196] Y选自:-O-和-NH-;和

[0197] Z选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,氨基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基,氰基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基,羟基和苯基。

[0198] 在一些实施例中,R<sup>1</sup>选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-芳基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-亚烷基-杂芳基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基,杂环基,芳基和杂芳基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲

基)氨基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,氨基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,庚基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,异丁基,异丙氧基,异丙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲氧羰基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基氨基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪基,哌啶基,丙氧基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,乙基氨基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基,氨基,氨基,氧代,氨基,苄氧基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,环丙基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,羟基,氧代,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,吗啉代,氧代,苯基,吡咯烷基,噻唑烷基和三氟甲基。

[0199] 在一些实施例中, $R^1$ 选自: $C_1-C_6$ -亚烷基-芳基, $C_1-C_6$ -亚烷基-杂芳基, $C_3-C_7$ 环烷基,杂环基,芳基和杂芳基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基,(2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基,(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基,(2,2-二氟乙基氨基)甲基,(2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基,(2-氨基-2-氧代乙酰氨基)甲基,(2-氨基乙酰氨基)甲基,(2-氟乙基氨基)甲基,(2-羟乙基氨基)甲基,(2-甲氧基乙基氨基)甲基,(氰基甲基氨基)甲基,(二甲基氨基)甲基,(乙基氨基)甲基,(异丁基氨基)甲基,(异戊基氨基)甲基,(异丙基氨基)甲基,(甲基氨基)甲基,1-氨基环丙基,2-(苄氧基)乙基,2-(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-氨基乙基氨基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,乙酰基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,环丙基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,庚基,羟基氨基甲酰基,羟基,羟甲基,异丁基,异丙氧基,异丙基,甲氧基,甲氧羰基,甲氧基甲基,甲基,甲氨基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基。

[0200] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑基,1H-吡啶基,1H-吡啶基,(1H-吡啶-5-基)噻吩-3-基,(1H-吡啶-5-基)噻吩-2-基,1H-吡啶并[3,4-b]吡啶基,1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基,1H-吡啶基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,1-苯基-1H-吡啶基,2-(吡啶-4-基)乙基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基,2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基,2,3-二氢苯并[d]噻唑基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基,2-苯基噻唑基,3-(1H-吡啶-3-基)苯基,3-(1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-

(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-苯基嘧啶基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶基,5-(苯基)吡啶基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃基,5-苯基嘧啶基,5-苯基噻吩-3-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,6-苯基嘧啶基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基,苯并[c][1,2,5]噁二唑基,苯并[c][1,2,5]噻二唑基,苯并[d]异噁唑基,苯并呋喃基,苄基,联苯基,苯并二氢吡喃基,环己基,呋喃基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,吡啶基,异噁唑基,萘基,苯基,吡嗪基,吡啶基,嘧啶基,喹啉基,噻吩-3-基和噻吩-2-基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基, $C_1$ - $C_7$ 烷基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷基甲酰胺, $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰胺基, $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基,氨基,芳氧基,芳基磺酰基,羧酰胺,氨基甲酰氨基,羧基,氰基, $C_3$ - $C_7$ 环烷基, $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基, $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基磺酰基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基,卤素,杂环基,羟基氨基甲酰基,羟基,氧代和氨基磺酰基;其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_7$ 烷基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基,芳氧基, $C_3$ - $C_7$ 环烷基和 $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷基羧酰胺,羧基,任选地被氧代取代的-Y- $C_1$ - $C_6$ -亚烷基-Z, $C_3$ - $C_7$ 环烷基,氰基, $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基氨基,杂环基,羟基,氧代和苯基;

[0201] Y选自:-O-和-NH-;和

[0202] Z选自: $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基,氰基, $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基,羟基和苯基。

[0203] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑基,1H-吡唑基,1H-吡啶基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-3-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基,1H-吡唑基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,1-苯基-1H-吡唑基,2-(吡啶-4-基)乙基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基,2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基,2,3-二氢羟基苯并[d]噻唑基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基,2-苯基噻唑基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-

基) 苯基, 4- 苯基嘧啶基, 5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶基, 5- (苯基) 吡啶基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基, 5,6,7,8-四氢萘基, 5,6,7,8-四氢喹啉基, 5- 苯基-2,3-二氢苯并呋喃基, 5- 苯基嘧啶基, 5- 苯基噻吩-3-基, 5- 苯基噻吩-2-基, 6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基, 6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基, 6- 苯基嘧啶基, 7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基, 苯并[c][1,2,5]噁二唑基, 苯并[c][1,2,5]噻二唑基, 苯并[d]异噁唑基, 苯并呋喃基, 苄基, 联苯基, 苯并二氢吡喃基, 环己基, 呋喃基, 咪唑并[1,2-a]吡啶基, 咪唑并[2,1-b]噻唑基, 吡啶基, 异噁唑基, 萘基, 苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 喹啉基, 噻吩-3-基和噻吩-2-基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (2-乙基) (甲基) 氨基, 4- (三氟甲基) 苯氧基, 乙酰氨基, 氨基, 溴, 氨基甲酰氨基, 羧酰胺, 羧基, 氯, 氰基, 环丙基, 二甲基氨基, 二甲基氨基甲酰基, 乙氧基, 乙基, 乙基氨基, 氟, 庚基, 羟基氨基甲酰氨基, 羟基, 异丁基, 异丙氧基, 异丙基, 异丙基 (甲基) 氨基, 甲氧基, 甲氧羰基, 甲基, 甲基 (丙基) 氨基, 甲基氨基, 甲基磺酰氨基, 甲基磺酰基, 吗啉代, N,N-二甲基氨基磺酰基, 氧代, 苯氧基, 苯磺酰基, 哌嗪基, 哌啶基, 丙氧基, 丙基, 仲丁基, 氨磺酰基, 叔丁基, 叔戊基, 三氟甲氧基和三氟甲基; 并且其中 (2-乙基) (甲基) 氨基, 环丙基, 乙氧基, 乙基, 乙基氨基, 异丙基 (甲基) 氨基, 甲氧基, 甲基, 甲基 (丙基) 氨基, 苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 2- (二甲基氨基) 乙基氨基, 2,2,2-三氟乙基氨基, 2,2-二氟乙基氨基, 2-氨基-2-氧代乙酰氨基, 2-氨基乙酰氨基, 2-氟乙基氨基, 2-羟基乙基氨基, 2-甲氧基乙基氨基, 乙酰氨基, 氨基, 氨基, 氧代, 氨基, 苄氧基, 羧基, 氰基, 氰基甲基氨基, 环丙基, 二甲基氨基, 乙基氨基, 羟基, 羟基, 氧代, 异丁基氨基, 异戊基氨基, 异丙基氨基, 甲氧基, 甲基氨基, 吗啉代, 氧代, 苯基, 吡咯烷基, 噻唑烷基和三氟甲基。

[0204] 在一些实施例中,  $R^1$  选自: (1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基) 苯基, (5-异噁唑-3-基) 噻吩-3-基, (5-异噁唑-3-基) 噻吩-2-基, (吡啶-2-基) 苯基, [3,3'-联吡啶]基, 1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂基, 1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基, 1,4-二氢吡啶基, 1,4-二氢喹啉基, 1,5-萘啶基, 1,8-萘啶基, 1H-苯并[d]咪唑基, 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基, 1H-咪唑基, 1H-吡唑基, 1H-吡啶基, (1H-吡唑-5-基) 噻吩-3-基, (1H-吡唑-5-基) 噻吩-2-基, 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基, 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基, 1H-吡唑基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基, 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基, 1-苯基-1H-吡唑基, 2- (吡啶-4-基) 乙基, 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基, 2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基, 2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基, 2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基, 2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基, 2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基, 2,3-二氢羟基苯并[d]噻唑基, 2,3-二氢苯并呋喃基, 2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基, 2- 苯基噻唑基, 3- (1H-吡唑-3-基) 苯基, 3- (1H-吡唑-4-基) 苯基, 3- (1H-吡咯-3-基) 苯基, 3- (2H-四唑-5-基) 苯基, 3- (呋喃-2-基) 苯基, 3- (异噁唑-4-基) 苯基, 3- (吡啶-2-基) 苯基, 3- (吡啶-3-基) 苯基, 3- (吡啶-4-基) 苯基, 3- (嘧啶-5-基) 苯基, 3- (噻唑-5-基) 苯基, 3- (噻吩-2-基) 苯基, 3- (噻吩-3-基) 苯基, 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基, 3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基, 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基, 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基, 4'- (1,2,4-噁二唑-3-基) 联苯基, 4- (2H-四唑-5-基) 苯基, 4- (苯基) 嘧啶基, 4- (吡啶-3-基) 苯基, 4- (吡啶-4-基) 苯基, 4- 苯基嘧啶基, 5- (1H-吡唑-4-基) 吡啶基, 5- (苯基) 吡啶基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基, 5,6,7,8-四氢萘基, 5,6,7,8-四氢喹啉基, 5- 苯基-2,3-二氢苯并呋喃基, 5- 苯基嘧

啉基,5-苯基噻吩-3-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,6-苯基嘧啶基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基,苯并[c][1,2,5]噁二唑基,苯并[c][1,2,5]噻二唑基,苯并[d]异噁唑基,苯并呋喃基,苄基,联苯基,苯并二氢吡喃基,环己基,呋喃基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,吡啶基,异噁唑基,萘基,苯基,吡嗪基,吡啶基,嘧啶基,喹啉基,噻吩-3-基和噻吩-2-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基,(2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基,(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基,(2,2-二氟乙基氨基)甲基,(2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基,(2-氨基-2-氧代乙酰氨基)甲基,(2-氨基乙酰氨基)甲基,(2-氟乙基氨基)甲基,(2-羟乙基氨基)甲基,(2-甲氧基乙基氨基)甲基,(氰基甲基氨基)甲基,(二甲基氨基)甲基,(乙基氨基)甲基,(异丁基氨基)甲基,(异戊基氨基)甲基,(异丙基氨基)甲基,(甲基氨基)甲基,1-氨基环丙基,2-(苄氧基)乙基,2-(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-氨基乙基氨基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,乙酰基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,环丙基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,庚基,羟基氨基甲酰基,羟基,羟甲基,异丁基,异丙氧基,异丙基,甲氧基,甲氧基羰基,甲氧基甲基,甲基,甲氨基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基。

[0205] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑啉-8-基,1',2'-二氢螺并[环丙烷]-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7'-基,1,4-二氢吡啶-3-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-3-基,1H-吡唑-4-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,2-(吡啶-4-基)乙基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻唑-5-基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶-2-基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-苯基嘧啶-2-基,5-

(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(苯基)吡啶-3-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢萘-1-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-苯基嘧啶-2-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苄基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,苯并吡喃-6-基,环己基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基,咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,吡啶-5-基,异噁唑-4-基,萘-1-基,萘-2-基,苯基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基,喹啉-8-基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基, $C_1$ - $C_7$ 烷基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷基甲酰胺, $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰胺基, $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基,氨基,芳氧基,芳基磺酰基,羧酰胺,氨基甲酰氨基,羧基,氰基, $C_3$ - $C_7$ 环烷基, $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基, $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨磺酰基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基,卤素,杂环基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,氧代和氨磺酰基;其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_7$ 烷基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基,芳氧基, $C_3$ - $C_7$ 环烷基和 $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷基羧酰胺,羧基,任选地被氧代取代的-Y- $C_1$ - $C_6$ -亚烷基-Z, $C_3$ - $C_7$ 环烷基,氰基, $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基氨基,杂环基,羟基,氧代和苯基;

[0206] Y选自:-O-和-NH-;和

[0207] Z选自: $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基,氰基, $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基,羟基和苯基。

[0208] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶-3-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡啶-5-基,1H-吡啶-6-基,1H-吡啶-5-基,1H-吡啶-3-基,1H-吡啶-4-基,(1H-吡啶-5-基)噻吩-2-基,1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡啶-4-基,2-(吡啶-4-基)乙基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻唑-5-基,3-(1H-吡啶-3-基)苯基,3-(1H-吡啶-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯



基)嘧啶-2-基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-苯基嘧啶-2-基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(苯基)吡啶-3-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢萘-1-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-苯基嘧啶-2-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苄基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,苯并吡喃-6-基,环己基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基,咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,吡啶-5-基,异噁唑-4-基,萘-1-基,萘-2-基,苯基,吡嗪-2-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基,喹啉-8-基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,氨基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,庚基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,异丁基,异丙氧基,异丙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲氧羰基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基氨基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪基,哌啶基,丙氧基,丙基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,乙基氨基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基,氨基,氨基,氧代,氨基,苄氧基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,环丙基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,羟基,氧代,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,吗啉代,氧代,苯基,吡咯烷基,噻唑烷基和三氟甲基。

[0209] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶-3-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-3-基,1H-吡唑-4-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,2-(吡啶-4-基)乙基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻唑-5-基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯

基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶-2-基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-苯基嘧啶-2-基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(苯基)吡啶-3-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢萘-1-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-苯基嘧啶-2-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苄基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,苯并吡喃-6-基,环己基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基,咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,吡啶-5-基,异噁唑-4-基,萘-1-基,萘-2-基,苯基,吡嗪-2-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基,喹啉-8-基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基,(2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基,(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基,(2,2-二氟乙基氨基)甲基,(2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基,(2-氨基-2-氧代乙酰氨基)甲基,(2-氨基乙酰氨基)甲基,(2-氟乙基氨基)甲基,(2-羟乙基氨基)甲基,(2-甲氧基乙基氨基)甲基,(氰基甲基氨基)甲基,(二甲基氨基)甲基,(乙基氨基)甲基,(异丁基氨基)甲基,(异戊基氨基)甲基,(异丙基氨基)甲基,(甲基氨基)甲基,1-氨基环丙基,2-(苄氧基)乙基,2-(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-氨基乙基氨基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,乙酰基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,环丙基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,庚基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,羟甲基,异丁基,异丙氧基,异丙基,甲氧基,甲氧基羰基,甲氧基甲基,甲基,甲氨基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基。

[0210] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑基,1H-吡唑基,1H-吡啶基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-3-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基,1H-吡唑基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,1-苯基-1H-吡唑基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基,2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基,2,3-二氢羟基苯并[d]噻唑基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基,2-苯基噻唑基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-

(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶基,5-(苯基)吡啶基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃基,5-苯基噻吩-2-基,5-苯基噻吩-3-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基,苯并[c][1,2,5]噁二唑基,苯并[c][1,2,5]噻二唑基,苯并[d]异噁唑基,苯并呋喃基,联苯基,苯并二氢吡喃基,呋喃基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,吡啶基,异噁唑基,萘基,苯基,吡啶基,嘧啶基,喹啉基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基,(2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基,(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基,(2,2-二氟乙基氨基)甲基,(2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基,(2-氨基-2-氧代乙酰氨基)甲基,(2-氨基乙酰氨基)甲基,(2-氟乙基氨基)甲基,(2-羟乙基氨基)甲基,(2-甲氧基乙基氨基)甲基,(氰基甲基氨基)甲基,(二甲基氨基)甲基,(乙基氨基)甲基,(异丁基氨基)甲基,(异戊基氨基)甲基,(异丙基氨基)甲基,(甲基氨基)甲基,1-氨基环丙基,2-(苄氧基)乙基,2-(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-氨基乙基氨基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,乙酰基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,环丙基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,庚基,羟基氨基甲酰氨基,羟基,羟甲基,异丁基,异丙氧基,异丙基,甲氧基,甲氧基甲基,甲基,甲氨基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基。

[0211] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶-3-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-3-基,1H-吡唑-4-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻唑-5-基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-

5-基) 苯基, 3-(呋喃-2-基) 苯基, 3-(异噁唑-4-基) 苯基, 3-(吡啶-2-基) 苯基, 3-(吡啶-3-基) 苯基, 3-(吡啶-4-基) 苯基, 3-(嘧啶-5-基) 苯基, 3-(噻唑-5-基) 苯基, 3-(噻吩-2-基) 苯基, 3-(噻吩-3-基) 苯基, 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基, 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基, 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 4'-(1,2,4-噁二唑-3-基) 联苯-3-基, 4-(2H-四唑-5-基) 苯基, 4-(吡啶-3-基) 苯基, 4-(吡啶-4-基) 苯基, 5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-基, 5-(苯基) 吡啶-3-基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基, 5,6,7,8-四氢萘-1-基, 5,6,7,8-四氢萘-2-基, 5,6,7,8-四氢萘基, 5,6,7,8-四氢喹啉-3-基, 5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基, 5-苯基噻吩-2-基, 6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基, 6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基, 7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基, 苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基, 苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基, 苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基, 苯并[d]异噁唑-5-基, 苯并呋喃-2-基, 苯并呋喃-5-基, 联苯-2-基, 联苯-3-基, 联苯-4-基, 苯并吡喃-6-基, 呋喃-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基, 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基, 吡啶-5-基, 异噁唑-4-基, 萘-1-基, 萘-2-基, 苯基, 吡啶-2-基, 吡啶-3-基, 嘧啶-5-基, 喹啉-3-基, 喹啉-6-基, 喹啉-8-基, 噻吩-2-基和噻吩-3-基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基) (甲基) 氨基, (2-(二甲基氨基) 乙基氨基) 甲基, (2,2,2-三氟乙基氨基) 甲基, (2,2-二氟乙基氨基) 甲基, (2-乙酰氨基乙基) (甲基) 氨基, (2-氨基-2-氧代乙酰氨基) 甲基, (2-氨基乙酰氨基) 甲基, (2-氟乙基氨基) 甲基, (2-羟乙基氨基) 甲基, (2-甲氧基乙基氨基) 甲基, (氰基甲基氨基) 甲基, (二甲基氨基) 甲基, (乙基氨基) 甲基, (异丁基氨基) 甲基, (异戊基氨基) 甲基, (异丙基氨基) 甲基, (甲基氨基) 甲基, 1-氨基环丙基, 2-(苄氧基) 乙基, 2-(吡咯烷-1-基) 乙氧基, 2-(三氟甲基) 苯氧基, 2-氨基乙基氨基, 2-羧基-N-甲基乙酰胺基, 2-羟基乙基, 2-羟基乙基氨基, 2-甲氧基乙基, 2-甲氧基乙基氨基, 2-吗啉代乙基氨基, 3-(二甲基氨基) 丙氧基, 4-(三氟甲基) 苯氧基, 乙酰氨基, 乙酰基, 氨基, 氨基甲基, 苄基, 溴, 氨基甲酰氨基, 羧酰胺, 羧基, 羧甲基, 氯, 氰基, 氰基甲氧基, 氰基甲基, 环丙基甲基, 二甲基氨基, 二甲基氨基甲酰基, 乙氧基, 乙基, 氟, 羟基氨基甲酰氨基, 羟基, 羟甲基, 异丁基, 异丙氧基, 异丙基, 甲氧基, 甲氧基甲基, 甲基, 甲氨基, 甲基磺酰胺基, 甲基磺酰基, 吗啉代, N,N-二甲基磺酰基, 氧代, 苯氧基, 苯磺酰基, 哌嗪-1-基, 哌啶-1-基, 丙基, 仲丁基, 氨磺酰基, 叔丁基, 叔戊基, 噻唑烷-3-基甲基, 三氟甲氧基和三氟甲基。

[0212] 在一些实施例中,  $R^1$  选自: (二甲基氨基甲酰基) 苯基, 1-(2-(苄氧基) 乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1-(2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1-(羧甲基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基, 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基, 1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1,5-萘啶-3-基, 1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 1-乙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基, 1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基, 1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基, 1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基, 1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基, 1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基, 1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基, 1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基, 1-乙基-8-

甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6-基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-4-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基,1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,1-异丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基,1'-甲基-1',2'-二氢螺并[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1-甲基-1H-咪唑-4-基,1-甲基-1H-吡唑-5-基,1-甲基-1H-吡唑-3-基,1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基,1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-甲基-6-(甲氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,1-丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2-(二甲基氨基)吡啶-3-基,2-(甲基磺酰基)苯基,2-(吡啶-4-基)乙基,2-(三氟甲氧基)苯基,2-(三氟甲基)苯基,2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基,2,3-二氯苯基,2,3-二氟苯基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二甲基苯基,2,3-二氧吡啶-5-基,2,4-二氯苯基,2,4-二氟苯基,2,5-二氯苯基,2,5-二氟苯基,2,5-二甲基苯基,2,6-二氟苯基,2-溴苯基,2-氯-3-氟苯基,2-氯-4-氰基苯基,2-氯-4-氟苯基,2-氯-5-(甲基磺酰基)苯基,2-氯-5-(三氟甲基)苯基,2-氯-5-氟苯基,2-氰基-5-甲氧基苯基,2-氰基-5-甲基苯基,2-氰基苯基,2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-氟-3-甲基苯基,2-氟-5-甲氧基苯基,2-氟-5-甲基苯基,2-氟苯基,2-羟基嘧啶-5-基,2-甲氧基-4-甲基苯基,2-甲氧基-5-甲基苯基,2-甲氧基苯基,2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-吗啉并吡啶-3-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2-氧吡啶-5-基,3'-((二甲基氨基)甲基)联苯-3-基,3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1,3-二甲基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基,3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基,3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基,3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基,3-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)苯基,3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基,3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基,3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基,3-(5-(氨基甲基)噻吩-2-基)苯基,3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基,3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基,3-(6-(2-吗啉代乙基氨基)吡啶-3-基)苯基,3-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基,3-(6-(氨基甲基)吡啶-3-基)苯基,3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基,3-(6-甲基吡啶)-3-基)苯基,3'-((氨基甲基)联苯-3-基,3-(氨基甲基)苯基,3'-(羧基)联苯-3-基,3'-(二甲基氨基)联苯-3-基,3-(呋喃-2-

基) 苯基, 3'- (羟甲基) 联苯-3-基, 3- (羟甲基) 苯基, 3'- (甲氧基甲基) 联苯-3-基, 3'- (甲基磺酰基) 联苯-3-基, 3'- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 联苯-3-基, 3- (吡啶-2-基) 苯基, 3- (吡啶-3-基) 苯基, 3- (吡啶-4-基) 苯基, 3- (嘧啶-5-基) 苯基, 3- (噻吩-3-基) 苯基, 3- (三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3- (三氟甲基) 苯基, 3,4-二氟苯基, 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基, 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基, 3,4-二甲氧基苯基, 3,4-二甲基苯基, 3,5-二氯苯基, 3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基, 3,5-二甲基异噁唑-4-基, 3,5-二甲基苯基, 3-溴-4-甲基苯基, 3-溴-5-甲基苯基, 3-溴苯基, 3-羧基苯基, 3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基, 3-氯-2-氟苯基, 3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-氯-2-苯基, 3-氯-4-氰基苯基, 3-氯-4-甲氧基苯基, 3-氯苯基, 3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-氰基-4-甲基苯基, 3'-氰基联苯-3-基, 3-氰基苯基, 3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 3-氟-4-甲氧基苯基, 3-氟-5-甲基苯基, 3-氟苯基, 3-甲氧基苯基, 3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基, 3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 3-苯氧基苯基, 4'- ((1-氨基-3-羟基-1-氧丙烷-2-基) (甲基) 氨基) 联苯-3-基, 4'- ((2- (二甲基氨基) 乙氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2,2,2-三氟乙基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2,2-二氟乙基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-乙酰氨基乙基) (甲基) 氨基) 联苯-3-基, 4'- ((2-氨基-2-氧乙酰氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-氨基乙酰氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-氟乙基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-羟乙基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-甲氧基乙基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((氰基甲基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((二甲基氨基) (甲基) 联苯-4-基, 4'- ((乙基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((异丁基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((异戊基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((异丙基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- ((甲基氨基) (甲基) 联苯-3-基, 4'- (1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基, 4'- (1-氨基环丙基) 联苯-3-基, 4'- (2-羧基-N-甲基乙酰胺基) 联苯-3-基, 4- (2H-四唑-5-基) 苯基, 4- (3-甲氧基苯基) 嘧啶-2-基, 4-羧基嘧啶-2-基, 4'- (5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-3- (三氟甲氧基) 联苯-4-基, 4'- (氨基甲基)-4- (三氟甲氧基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-4-氯联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-4-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-4-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-5- (三氟甲基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-5-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) 联苯-2-基, 4'- (氨基甲基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) 联苯-4-基, 4- (氨基甲基) 苯基, 4'- (羧甲基) 联苯-3-基, 4'- (氰甲氧基) 联苯-3-基, 4'- (氰甲基) 联苯-3-基, 4- (羟甲基) 苯基, 4'- (甲基磺酰胺基) 联苯-3-基, 4- (甲基磺酰基) 苯基, 4'- (N'-羟基氨基甲酰氨基)-联苯-3-基, 4- (苯磺酰基) 噻吩-2-基, 4- (吡啶-2-基) 苯基, 4- (吡啶-3-基) 苯基, 4- (吡啶-4-基) 苯基, 4'- (氨基磺酰基) 联苯-3-基, 4'- (噻唑烷-3-基甲基) 联苯-3-基, 4- (三氟甲氧基) 苯基, 4'- (三氟甲基) 联苯-4-基, 4- (三氟甲基) 苯基, 4- (三氟甲基) 嘧啶-2-基, 4,5-二氯噻吩-2-基, 4,6-二甲氧基嘧啶-2-基, 4,6-二甲基嘧啶-2-基, 4-乙酰酰胺基苯基, 4-乙酰基苯基, 4-氨基嘧啶-2-基, 4-苄基嘧啶-2-基, 4-溴-3-氯苯基, 4-溴-3-

甲基苯基,4-溴苯基,4'-氨基甲酰氨基-联苯-3-基,4'-氨基甲酰基-联苯-3-基,4-羧苯基,4-氯-3-甲氧基苯基,4-氯-3-甲基苯基,4-氯苯基,4-氯吡啶-2-基,4-氰基苯基,4-乙氧基-4'-((异丙氨基)甲基)联苯-3-基,4-乙氧基苯基,4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-氟-3-甲基苯基,4'-氟联苯-4-基,4-氟苯基,4-羟基-6-甲基喹啉-3-基,4-羟基-6-甲基喹啉-8-基,4-羟基-7-甲基喹啉-3-基,4-羟基-8-甲基喹啉-3-基,4-羟基喹啉-3-基,4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-异丙氧基苯基,4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-甲氧基-1H-吡唑-5-基,4-甲氧基-2,3-二甲基苯基,4-甲氧基-2-甲基苯基,4-甲氧基-3-甲基苯基,4-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-1-基,4-甲氧基萘-1-基,4-甲氧基苯基,4-甲氧基嘧啶-2-基,4-甲基-2-苯基噻唑-5-基,4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基,4-甲基嘧啶-2-基,4-氧-1-丙基-1,4-二氢喹啉-3-基,4-苯基嘧啶-2-基,4-仲丁基苯基,4-叔丁基苯基,4-叔戊基苯基,5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,5-(4-(氨基甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基,5-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)噻吩-2-基,5-(甲氧基羰基)嘧啶-2-基,5-(三氟甲基)吡啶-2-基,5-(三氟甲基)嘧啶-2-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苄基嘧啶-2-基,5-溴-2-(2-(吡咯烷基-1-基)乙氧基)苯基,5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-溴-2-氯苯基,5-溴-2-甲氧基苯基,5-溴-2-甲基苯基,5-溴吡啶-3-基,5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基,5-氯-2-氰基苯基,5-氯-2-氟苯基,5-氯-2-甲氧基苯基,5-氯-2-甲基苯基,5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,5-氯萘-2-基,5-氯噻吩-2-基,5-氰基-2-甲基苯基,5-乙基嘧啶-2-基,5-氟-2-甲氧基苯基,5-氟-2-甲基苯基,5-庚基嘧啶-2-基,5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基,5-甲氧基吡啶-3-基,5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基,5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基,5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,5-丙基嘧啶-2-基,6-(2-氨基乙基氨基)吡啶-3-基,6-(2-羟基乙基氨基)吡啶-3-基,6-(2-甲氧基乙基氨基)吡啶-3-基,6'-(氨基甲基)-3,3'-联吡啶-5-基,6-(二甲基氨基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-(二甲基氨基)吡啶-3-基,6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基,6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-氨基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,6-氯萘-2-基,6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-乙氧基吡啶-3-基,6-氟-4-羟基喹啉-3-基,6-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-基,6-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-羟基吡啶-3-基,6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-甲氧基萘-2-基,6-甲氧基吡啶-3-基,6-吗啉代吡啶-3-基,6-苯氧基吡啶-3-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,7-氨基-1,8-萘啶-3-基,7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,7-氟-4-羟基喹啉-3-基,7-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-基,7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,8-氟-4-羟基喹啉-3-基,8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,

苯并呋喃-2-基, 苯并呋喃-5-基, 苄基, 联苯-2-基, 联苯-3-基, 联苯-4-基, 苯并二氢吡喃-6-基, 环己基, 呋喃-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基, 间甲苯基, 萘-1-基, 萘-2-基, 苯基, 对甲苯基, 吡嗪-2-基, 吡啶-2-基, 吡啶-3-基, 吡啶-3-基N-氧化物, 嘧啶-2-基, 嘧啶-4-基, 喹啉-3-基, 喹啉-6-基和噻吩-3-基。

[0213]  $R^1$ 基团(芳基)

[0214] 本发明的一个方面涉及其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个本文所述的取代基取代的芳基。

[0215] 在一些实施例中, $R^1$ 是芳基,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_7$ 烷基, $C_1$ - $C_6$ 烷基甲酰胺, $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰胺基, $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基,芳氧基,羧酰胺,氨基甲酰氨基,羧基,氰基, $C_3$ - $C_7$ 环烷基, $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基, $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基磺酰基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基,卤素,羟基氨基甲酰氨基,和氨基磺酰基;其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_7$ 烷基,芳氧基,和 $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷基羧酰胺,羧基,任选地被氧取代的-Y- $C_1$ - $C_6$ -亚烷基-Z,氰基, $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基氨基,杂环基,羟基,和氧代;

[0216] Y为-NH-;和

[0217] Z选自: $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,氨基,氰基, $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基,和羟基。

[0218] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:5,6,7,8-四氢萘基,联苯基,萘基和苯基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,羟基氨基甲酰氨基,异丙氧基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,N,N-二甲基氨基磺酰基,苯氧基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,和苯氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基,氨基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,环丙基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,氧代,吡咯烷-1-基,噻唑烷-3-基和三氟甲基。

[0219] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:5,6,7,8-四氢萘-1-基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,萘-1-基,萘-2-基和苯基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基,(2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基,(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基,(2,2-二氟乙基氨基)甲基,(2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基,(2-氨基-2-氧代乙酰氨基)甲基,(2-氨基乙酰氨基)甲基,(2-氟乙基氨基)甲基,(2-羟基乙基氨基)甲基,(2-甲氧基乙基氨基)甲基,(氰基甲基氨基)甲基,(二甲基氨基)甲基,(乙基氨基)甲基,(异丁基氨基)甲基,(异戊基氨基)甲基,(异丙基氨基)甲基,(甲基氨基)甲基,1-氨基环丙基,2-(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰胺基,乙酰基,氨基甲基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,氟,羟基氨



基甲酰氨基,羟基甲基,异丙氧基,甲氧基,甲氧基甲基,甲基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基, N,N-二甲基氨基磺酰基,苯氧基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基。

[0220] 在一些实施例中,  $R^1$  选自: (二甲基氨基甲酰基) 苯基, 2- (甲基磺酰基) 苯基, 2- (三氟甲氧基) 苯基, 2- (三氟甲基) 苯基, 2,3-二氯苯基, 2,3-二氟苯基, 2,3-二甲基苯基, 2,4-二氯苯基, 2,4-二氟苯基, 2,5-二氯苯基, 2,5-二氟苯基, 2,5-二甲基苯基, 2,6-二氟苯基, 2-溴苯基, 2-氯-3-氟苯基, 2-氯-4-氰基苯基, 2-氯-4-氟苯基, 2-氯-5- (甲基磺酰基) 苯基, 2-氯-5- (三氟甲基) 苯基, 2-氯-5-氟苯基, 2-氯苯基, 2-氰基-5-甲氧基苯基, 2-氰基-5-甲基苯基, 2-氟苯基, 2-氟-3-甲基苯基, 2-氟-5-甲氧基苯基, 2-氟-5-甲基苯基, 2-氟苯基, 2-甲氧基-4-甲基苯基, 2-甲氧基-5-甲基苯基, 2-甲氧基苯基, 3'- ((二甲基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 3- (2- (三氟甲基) 苯氧基) 苯基, 3- (4- (三氟甲基) 苯氧基) 苯基, 3'- (氨基甲基) 联苯-3-基, 3- (氨基甲基) 苯基, 3'- (羧基) 联苯-3-基, 3'- (二甲基氨基) 联苯-3-基, 3'- (羟基甲基) 联苯-3-基, 3- (羟甲基) 苯基, 3'- (甲氧基甲基) 联苯-3-基, 3'- (甲基磺酰基) 联苯-3-基, 3'- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 联苯-3-基, 3- (三氟甲基) 苯基, 3,4-二氟苯基, 3,4-二甲氧基苯基, 3,4-二甲基苯基, 3,5-二氯苯基, 3,5-二甲基苯基, 3-溴-4-甲基苯基, 3-溴-5-甲基苯基, 3-溴苯基, 3-羧基苯基, 3-氯-2-氟苯基, 3-氯-2-甲基苯基, 3-氯-4-氰基苯基, 3-氯-4-甲氧基苯基, 3-氯苯基, 3-氰基-4-甲基苯基, 3'- 氰基联苯-3-基, 3-氰基苯基, 3-氟-4-甲氧基苯基, 3-氟-5-甲基苯基, 3-氟苯基, 3-甲氧基苯基, 3-苯氧基苯基, 4'- ((1-氨基-3-羟基-1-氧丙烷-2-基) (甲基) 氨基) 联苯-3-基, 4'- ((2- (二甲基氨基) 乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2,2,2-三氟乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2,2-二氟乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-乙酰胺基乙基) (甲基) 氨基) 联苯-3-基, 4'- ((2-氨基-2-氧代乙酰胺基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-氨基乙酰胺基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-氟乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-羟乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((2-甲氧基乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((氰基甲氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((二甲基氨基) 甲基) 联苯-4-基, 4'- ((乙氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((异丁基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((异戊基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((异丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- ((甲基氨基) 甲基) 联苯-3-基, 4'- (1-氨基环丙基) -6-甲氧基联苯-3-基, 4'- (1-氨基环丙基) 联苯-3-基, 4'- (2-羧基-N-甲基乙酰胺基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -2-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -2-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -3- (三氟甲氧基) 联苯-4-基, 4'- (氨基甲基) -4- (三氟甲氧基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -4-氯联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -4-乙氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -4-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -4-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -5- (三氟甲基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -5-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -5-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -6-甲氧基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) -6-甲基联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) 联苯-2-基, 4'- (氨基甲基) 联苯-3-基, 4'- (氨基甲基) 联苯-4-基, 4- (氨基甲基) 苯基, 4'- (羧甲基) 联苯-3-基, 4'- (氰基甲氧基) 联苯-3-基, 4'- (氰甲基) 联苯-3-基, 4- (羟甲基) 苯基, 4'- (甲基磺酰胺基) 联苯-3-基, 4- (甲基磺酰基) 苯基, 4'- (N'-羟基氨基甲酰氨基) -联苯-3-基, 4'- (氨基磺酰基) 联苯-3-基, 4'- (噻唑烷-3-基甲基) 联苯-3-基, 4- (三氟甲氧基) 苯基, 4'- (三氟甲基) 联苯-4-基, 4- (三氟甲基) 苯基, 4-乙酰氨基苯基, 4-乙酰基苯基, 4-溴-3-氯苯基, 4-溴-3-甲基苯基, 4-溴苯基, 4'-氨基甲酰氨基-联苯-3-基, 4'-氨基甲酰基-联苯-3-基, 4-羧基苯基, 4-

氯-3-甲氧基苯基,4-氯-3-甲基苯基,4-氯苯基,4-氰基苯基,4-乙氧基-4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基,4-乙氧基苯基,4-氟-3-甲基苯基,4'-氟联苯-4-基,4-氟苯基,4-异丙氧基苯基,4-甲氧基-2,3-二甲基苯基,4-甲氧基-2-甲基苯基,4-甲氧基-3-甲基苯基,4-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-1-基,4-甲氧基萘-1-基,4-甲氧基苯基,4-仲丁基苯基,4-叔丁基苯基,4-叔戊基苯基,5,6,7,8-四氢萘-2-基,5-溴-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基,5-溴-2-氯苯基,5-溴-2-甲氧基苯基,5-溴-2-甲基苯基,5-氯-2-氰基苯基,5-氯-2-氟苯基,5-氯-2-甲氧基苯基,5-氯-2-甲基苯基,5-氯萘-2-基,5-氰基-2-甲基苯基,5-氟-2-甲氧基苯基,5-氟-2-甲基苯基,6-氯萘-2-基,6-甲氧基萘-2-基,联苯-2-基,联苯-3-基,联苯-4-基,间甲苯基,萘-1-基,萘-2-基,苯基和对甲苯基。

[0221]  $R^1$ 基团(杂芳基)

[0222] 本发明的一个方面涉及其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个本文所述的取代基取代的杂芳基。

[0223] 在一些实施例中, $R^1$ 是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的杂芳基: $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基, $C_1$ - $C_7$ 烷基, $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基,氨基,芳氧基,芳基磺酰基,羧基,氰基, $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基,卤素,杂环基,羟基和氧代;并且其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷基, $C_1$ - $C_7$ 烷基和 $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,羧基,任选地被氧代取代的-Y- $C_1$ - $C_6$ -亚烷基-Z, $C_3$ - $C_7$ 环烷基, $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基,杂环基,羟基和苯基;

[0224] Y为-O-;和

[0225] Z是苯基。

[0226] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑基,1H-吡唑基,1H-吡啶基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-3-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基,1H-吡唑基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,1-苯基-1H-吡唑基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基,2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基,2,3-二氢羟基苯并[d]噻唑基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基,2-苯基噻唑基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-苯基嘧啶基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶基,5-(苯基)吡啶基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基,5,6,7,8-四氢喹啉基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃基,5-苯基嘧啶基,5-苯基噻吩-2-基,5-苯基噻吩-3-基,6,7-二氢-5H-环

戊[b]吡啶基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,6-苯基嘧啶基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基,苯并[c][1,2,5]噁二唑基,苯并[c][1,2,5]噻二唑基,苯并[d]异噁唑基,苯并呋喃基,苯并二氢吡喃基,呋喃基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,吡啶基,异噁唑基,吡嗪基,吡啶基,嘧啶基,喹啉基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,溴,羧基,氯,氰基,二甲基氨基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,庚基,羟基,异丁基,异丙基,甲氧基,甲氧羰基,甲基,甲基氨基,吗啉代氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙氧基,丙基,和三氟甲基;并且其中乙基,乙基氨基,甲基,和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基,苄氧基,羧基,环丙基,二甲基氨基,羟基,甲氧基,吗啉代,和苯基。

[0227] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]-5-基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1,5-萘啶-3-基,1,8-萘啶-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6基,1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,1H-咪唑-4-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-3-基,1H-吡唑-4-基,5-(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢苯并呋喃-7-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2-苯基噻唑-5-基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基,3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(苯基)嘧啶-2-基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,4-(苯基)嘧啶-2-基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基,5-(苯基)吡啶-3-基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基,5,6,7,8-四氢喹啉-3-基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基,5-苯基嘧啶-2-基,5-苯基噻吩-2-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基,6-苯基嘧啶-2-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苯并吡喃-6-基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基,咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基,吡啶-5-基,异噁唑-4-基,哌嗪-2-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基,喹啉-8-基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(苄氧基)乙基,2-氨基乙基氨基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,羧基,羧甲基,氯,氰基,环

丙基甲基,二甲基氨基,乙氧基,乙基,氟,庚基,羟基,异丁基,异丙基,甲氧基,甲氧基羰基,甲基,甲氨基,吗啉代,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,和丙基,三氟甲基。

[0228] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:1-(2-(苄氧基)乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-(2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-(羧甲基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基,1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1,5-萘啶-3-基,1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基,1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1H-苯并[d]咪唑-5-基,1H-苯并[d]咪唑-6-基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1H-吡唑-5-基,1H-吡唑-6-基,1H-吡唑-4-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基,1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,1-异丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基,1'-甲基-1',2'-二氢螺并[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1-甲基-1H-咪唑-4-基,1-甲基-1H-吡唑-5-基,1-甲基-1H-吡唑-3-基,1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基,1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,1-甲基-6-(甲氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,1-苯基-1H-吡唑-4-基,1-丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2-(二甲基氨基)吡啶-3-基,2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基,2,3-二氢苯并呋喃-5-基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基,2,3-二氧吡啶-5-基,2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-羟基嘧啶-5-基,2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基,2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-吗啉并吡啶-3-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基,2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基,2-氧吡啶-5-基,3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1,3-二甲基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基,3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基,3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基,3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基,3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基,3-(3-甲基

噻吩-2-基) 苯基, 3-(4-甲基噻吩-3-基) 苯基, 3-(5-(氨基甲基) 噻吩-2-基) 苯基, 3-(5-氰基吡啶-3-基) 苯基, 3-(5-甲基吡啶-3-基) 苯基, 3-(6-(2-吗啉代乙基氨基) 吡啶-3-基) 苯基, 3-(6-(3-(二甲基氨基) 丙氧基) 吡啶-3-基) 苯基, 3-(6-(氨基甲基) 吡啶-3-基) 苯基, 3-(6-氨基吡啶-3-基) 苯基, 3-(6-甲基吡啶-3-基) 苯基, 3-(呋喃-2-基) 苯基, 3-(吡啶-2-基) 苯基, 3-(吡啶-3-基) 苯基, 3-(吡啶-4-基) 苯基, 3-(嘧啶-5-基) 苯基, 3-(噻吩-3-基) 苯基, 3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基, 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基, 3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基, 3,5-二甲基异噁唑-4-基, 3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基, 3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基, 3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 4-(2H-四唑-5-基) 苯基, 4-(3-甲氧基苯基) 嘧啶-2-基, 4-羧基嘧啶-2-基, 4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 联苯-3-基, 4-(苯磺酰基) 噻吩-2-基, 4-(吡啶-2-基) 苯基, 4-(吡啶-3-基) 苯基, 4-(吡啶-4-基) 苯基, 4-(三氟甲基) 嘧啶-2-基, 4,5-二氯噻吩-2-基, 4,6-二甲氧基嘧啶-2-基, 4,6-二甲基嘧啶-2-基, 4-氨基嘧啶-2-基, 4-苄基嘧啶-2-基, 4-氯吡啶-2-基, 4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 4-羟基-6-甲基喹啉-3-基, 4-羟基-6-甲基喹啉-8-基, 4-羟基-7-甲基喹啉-3-基, 4-羟基-8-甲基喹啉-3-基, 4-羟基喹啉-3-基, 4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 4-甲氧基-1H-吡唑-5-基, 4-甲氧基嘧啶-2-基, 4-甲基-2-苯基噻唑-5-基, 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基, 4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基, 4-甲基嘧啶-2-基, 4-氧-1-丙基-1,4-二氢喹啉-3-基, 4-苯基嘧啶-2-基, 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-基, 5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 噻吩-2-基, 5-(4-(氨基甲基) 苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基, 5-(4-(氨基甲基) 苯基) 吡啶-3-基, 5-(5-(三氟甲基) 异噁唑-3-基) 噻吩-2-基, 5-(甲氧基羰基) 嘧啶-2-基, 5-(三氟甲基) 吡嗪-2-基, 5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基, 5,6,7,8-四氢喹啉-3-基, 5-苄基嘧啶-2-基, 5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基, 5-溴吡啶-3-基, 5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基, 5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基, 5-氯噻吩-2-基, 5-乙基嘧啶-2-基, 5-庚基嘧啶-2-基, 5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基, 5-甲氧基吡啶-3-基, 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基, 5-甲基-2-(三氟甲基) 呋喃-3-基, 5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基, 5-氧-6,7-二氢-5H-吡咯[3,4-b]吡啶-3-基, 5-苯基嘧啶-2-基, 5-苯基噻吩-2-基, 5-丙基嘧啶-2-基, 6-(2-氨基乙基氨基) 吡啶-3-基, 6-(2-羟基乙基氨基) 吡啶-3-基, 6-(2-甲氧基乙基氨基) 吡啶-3-基, 6'-(氨基甲基)-3,3'-联吡啶-5-基, 6-(二甲基氨基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 6-(二甲氨基) 吡啶-3-基, 6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基, 6-(哌啶-1-基) 哌啶-3-基, 6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基, 6,7-二氢-5H-吡咯[3,4-b]吡啶-3-基, 6-氨基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 6-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基, 6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,

6-乙氧基吡啶-3-基,6-氟-4-羟基喹啉-3-基,6-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-基,6-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-羟基吡啶-3-基,6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基,6-甲氧基吡啶-3-基,6-吗啉并吡啶-3-基,6-苯氧基吡啶-3-基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基,7-氨基-1,8-萘啶-3-基,7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,7-氟-4-羟基喹啉-3-基,7-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-基,7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,8-氟-4-羟基喹啉-3-基,8-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-基,8-甲基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基,苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基,苯并[d]异噁唑-5-基,苯并呋喃-2-基,苯并呋喃-5-基,苯并呋喃-6-基,呋喃-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基,吡嗪-2-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,吡啶-3-基N-氧化物,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基和噻吩-3-基。

[0229] 在一些实施例中, $R^1$ 是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的杂芳基: $C_1$ - $C_7$ 烷基,氰基, $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基,卤素,羟基和氧代。

[0230] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,喹啉基,1,4-二氢喹啉基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:乙基,甲基,氰基,三氟甲基,氟,羟基和氧代。

[0231] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,喹啉-3-基,1,4-二氢喹啉-3-基,1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基和2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:乙基,甲基,氰基,三氟甲基,氟,羟基和氧代。

[0232] 在一些实施例中, $R^1$ 选自:1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,4-羟基喹啉-3-基,1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基和3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。

[0233] 某些 $R^1$ 基团

[0234] 本发明的一个方面涉及如本文所述的某些 $R^1$ 基团。在一些实施例中, $R^1$ 是(二甲基氨基甲酰基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-(2-(苄氧基)乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-(2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-(羧甲基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1,5-萘啶-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。

在一些实施例中,  $R^1$  是 1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-苯并[d]咪唑-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-苯并[d]咪唑-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡啶-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-异丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-8-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1'-甲基-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-1H-咪唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-1H-吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-1H-吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 1-甲基-6-(甲基氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 1-苯基-1H-吡啶-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 1-丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-(二甲基氨基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-(甲基磺酰基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-(吡啶-4-基)乙基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-(三氟甲氧基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-(三氟甲基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,3-二氯苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,3-二氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2,3-二氢苯并呋喃-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,3-二甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,3-二氧代吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,4-二氯苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,4-二氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,5-二氯苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,5-二氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,5-二甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2,6-二氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-溴苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氯-3-氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氯-4-氰基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氯-4-氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氯-5-(甲基磺酰基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氯-5-(三氟甲基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氯-5-氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氯苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氰基-5-甲氧基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氰基-5-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氰基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氟-3-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氟-5-甲氧基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氟-5-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-羟基嘧啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-甲氧基-4-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-甲氧基-5-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-甲氧基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基。在一些

实施例中,  $R^1$  是 2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-吗啉并吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 2-氧吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3'-((二甲基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1,3-二甲基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1H-吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1H-吡咯-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3-(1-异丁基-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(2H-四唑-5-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(5-(氨基甲基)噻吩-2-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(6-(2-吗啉代乙基氨基)吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3-(6-(氨基甲基)吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3'-(氨基甲基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(氨基甲基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3'-(羧基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3'-(二甲基氨基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3-(呋喃-2-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3'-(羟甲基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3-(羟甲基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3'-(甲氧基甲基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3'-(甲基磺酰基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3'-(N,N-二甲基氨基磺酰基)联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(吡啶-2-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(嘧啶-5-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(噻吩-3-基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3-(三氟甲基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为 3,4-二氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3,4-二甲氧基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3,4-二甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是 3,5-二氯苯基。在一些实施例中,



$R^1$ 是3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 是3,5-二甲基异噁唑-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 是3,5-二甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-溴-4-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-溴-5-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-溴苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-羧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-氯-2-氟苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-氯-2-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氯-4-氰基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-氯-4-甲氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氯苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-氰基-4-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为3'-氰基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氰基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-氟-4-甲氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-氟-5-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氟苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-甲氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 是3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 为3-苯氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((2,2-二氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((2-氨基-2-氧代乙酰胺基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((2-氨基乙酰氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((2-氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((2-羟乙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((氰基甲基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((二甲基氨基)甲基)联苯-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((乙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((异丁基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((异戊基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((1-氨基环丙基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((2-羧基-N-甲基乙酰胺基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-(2H-四唑-5-基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-羧基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((氨基甲基)-3-(三氟甲氧基)联苯-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((氨基甲基)-4-(三氟甲氧基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((氨基甲基)-4-氯联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-((氨基甲基)-4-甲氧基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((氨基甲基)-4-甲基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-((氨基甲

基)-5-(三氟甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(氨基甲基)-5-甲基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(氨基甲基)联苯-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-(氨基甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-(氨基甲基)联苯-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-(氨基甲基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(羧甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(氰基甲氧基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-(氰基甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-(羟甲基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(甲基磺酰胺基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-(甲基磺酰基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-(N'-羟基氨基甲酰氨基)-联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-(苯磺酰基)噻吩-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-(吡啶-2-基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-(吡啶-3-基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-(吡啶-4-基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4'-(氨磺酰基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(噻唑烷-3-基甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-(三氟甲氧基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-(三氟甲基)联苯-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-(三氟甲基)苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-(三氟甲基)嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4,5-二氯噻吩-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4,6-二甲氧基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4,6-二甲基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-乙酰氨基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-乙酰苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-氨基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-苄基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-溴-3-氯苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-溴-3-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-溴苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-氨基甲酰基-联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-氨基甲酰基-联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-羧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-氯-3-甲氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-氯-3-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-氯苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-氯吡啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-氰基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-乙氧基-4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-乙氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-氟-3-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4'-氟联苯-4-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-氟苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-羟基-6-甲基喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-羟基-6-甲基喹啉-8-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-羟基-7-甲基喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-羟基-8-甲基喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-羟基喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-异丙氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲氧基-1H-吡唑-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲氧基-2,3-二甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-甲氧基-2-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲氧基-3-甲基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-1-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲氧基萘-1-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲氧基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲氧基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-甲基-2-苯基噻唑-5-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基。在一些实施例中, $R^1$ 是4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-甲基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-氧代-1-丙基-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-苯基嘧啶-2-基。在一些实施例中, $R^1$ 为4-仲丁基苯基。在一些实施例中, $R^1$ 为

4-叔丁基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为4-叔戊基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-(4-(氨基甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)噻吩-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-(甲氧基羰基)嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-(三氟甲基)吡嗪-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-(三氟甲基)嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5,6,7,8-四氢萘-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5,6,7,8-四氢喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-苄基嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-溴-2-(2-(吡咯烷基-1-基)乙氧基)苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-溴-2-氯苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-溴-2-甲氧基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-溴-2-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-溴吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氯-2-氰基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氯-2-氟苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-氯-2-甲氧基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氯-2-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-氯萘-2基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-氯噻吩-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氰基-2-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-乙基嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氟-2-甲氧基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氟-2-甲基苯基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-庚基嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-甲氧基吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-苯基嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是5-苯基噻吩-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为5-丙基嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-(2-氨基乙基氨基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-(2-羟乙基氨基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-(2-甲氧基乙基氨基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6'-(氨基甲基)-3,3'-联吡啶-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-(二甲基氨基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-(二甲基氨基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-氨基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-氯萘-2基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-乙氧基吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-氟-4-羟基喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-羟基吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-甲氧基萘-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是6-甲氧基吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为6-吗啉代吡啶-3-基。在一些实

施例中,  $R^1$  是 6-苯氧基吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 7-氨基-1,8-萘啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 7-氟-4-羟基喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为 7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 8-氟-4-羟基喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是 8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  为苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  为苯并[d]异噁唑-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是苯并呋喃-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是苯并呋喃-5-基。在一些实施例中,  $R^1$  是苄基。在一些实施例中,  $R^1$  是联苯-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是联苯-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是联苯-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是苯并二氢吡喃-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是环己基。在一些实施例中,  $R^1$  是呋喃-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  为间甲苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为萘-1-基。在一些实施例中,  $R^1$  是萘-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为对甲苯基。在一些实施例中,  $R^1$  为吡嗪-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为吡啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  是吡啶-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  为吡啶-3-基N-氧化物。在一些实施例中,  $R^1$  为嘧啶-2-基。在一些实施例中,  $R^1$  为嘧啶-4-基。在一些实施例中,  $R^1$  是喹啉-3-基。在一些实施例中,  $R^1$  是喹啉-6-基。在一些实施例中,  $R^1$  是噻吩-3-基。

[0235]  $R^2$  基团 ( $R^{2a}$  和  $R^{2b}$ )

[0236] 在一些实施例中,  $R^{2a}$  为 H 或选自:  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_3$ - $C_7$  环烷基和杂环基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_1$ - $C_6$  亚烷基羟基, 氨基,  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 氰基,  $C_2$ - $C_8$  二烷基氨基, 任选被一个氧代基取代的杂环基, 卤素, 羟基和氧代。

[0237] 在一些实施例中,  $R^{2a}$  为 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_1$ - $C_6$  亚烷基羟基, 氨基,  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 氰基,  $C_2$ - $C_8$  二烷基氨基, 任选被一个氧代基取代的杂环基, 卤素, 羟基和氧代。

[0238] 在一些实施例中,  $R^{2a}$  为 H 或选自:  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_3$ - $C_7$  环烷基和杂环基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 氨基, 氰基, 环丙基, 二甲基氨基, 乙氧基, 乙基, 氟, 羟基, 羟甲基, 甲氧基, 甲氨基, 氧代, 氧代吡咯烷基和哌啶基。

[0239] 在一些实施例中,  $R^{2a}$  为 H 或选自: 2-甲基丙基, 丁基, 环丁基, 环己基, 环戊基, 环丙基, 二甲基丁基, 乙基, 乙基丁基, 异戊基, 异丙基, 甲氧基, 甲基, 戊基, 哌啶基, 丙烷基, 丙基, 仲丁基, 叔丁基和四氢-2H-吡喃基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_1$ - $C_6$  亚烷基羟基, 氨基,  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 氰基,  $C_2$ - $C_8$  二烷基氨基, 任选被一个氧代基取代的杂环基, 卤素, 羟基和氧代。

[0240] 在一些实施例中,  $R^{2a}$  为 H 或选自: 2-甲基丙基, 丁基, 环丁基, 环己基, 环戊基, 环丙基, 二甲基丁基, 乙基, 乙基丁基, 异戊基, 异丙基, 甲氧基, 甲基, 戊基, 哌啶基, 丙烷基, 丙基, 仲丁基, 叔丁基和四氢-2H-吡喃基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 氨基, 氰基, 环丙基, 二甲基氨基, 乙氧基, 乙基, 氟, 羟基, 羟甲基, 甲氧基, 甲氨基, 氧代, 氧代吡咯烷基和哌啶基。

[0241] 在一些实施例中,  $R^{2a}$ 选自: H, 甲基, 丙基, 戊基, (2, 2, 2-三氟乙基), 异丙基, 环丙基甲基, 2, 2-二氟乙基, 仲丁基, 甲氧基, 2-羟乙基, 2-甲氧基乙基, 2-羟丙基, 2-乙氧基乙基, 1-羟基丙-2-基, 1-羟基-2-甲基丙-2-基, 四氢-2H-吡喃-4-基, 3-羟丙基, 环丙基, 3-甲氧基丙基, 3, 3-二氟环丁基, 2-氨基乙基, 3-羟基-1-(甲基氨基)-1-氧丁-2-基, 1-环丙基乙基, 叔丁基, 1, 3-二羟基丙烷-2-基, 2-乙基丁基, 异戊基, 1-(羟甲基)环丙基, 3, 3-二甲基丁-2-基, 乙基, 2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基, 1-乙基哌啶-4-基, 2, 3-二羟丙基, 2-(二甲基氨基)乙基, 哌啶-3-基甲基, 3-(二甲基氨基)丙基, 乙酰基, 2-氟乙基, 2-羟基环戊基, 2-羟基环己基和氰基甲基。

[0242] 在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基。

[0243] 在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是H、乙基或甲基。

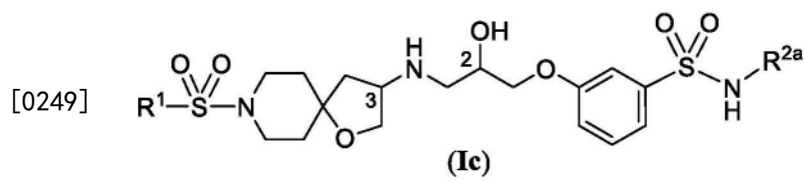
[0244] 在一些实施例中,  $R^{2a}$ 为H。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 为甲基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是戊基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是(2, 2, 2-三氟乙基)。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是异丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是环丙基甲基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2, 2-二氟乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是仲丁基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是甲氧基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-羟乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-甲氧基乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-羟丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-乙氧基乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是1-羟基丙烷-2-基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是1-羟基-2-甲基丙烷-2-基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是四氢-2H-吡喃-4-基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是3-羟丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是环丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是3-甲氧基丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是3, 3-二氟环丁基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-氨基乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是3-羟基-1-(甲基氨基)-1-氧代丁烷-2-基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是1-环丙基乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是叔丁基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是1, 3-二羟基丙烷-2-基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-乙基丁基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是异戊基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是1-(羟甲基)环丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是3, 3-二甲基丁烷-2-基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是1-乙基哌啶-4-基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2, 3-二羟丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-(二甲基氨基)乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是哌啶-3-基甲基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是3-(二甲基氨基)丙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是乙酰基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-氟乙基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-羟基环戊基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是2-羟基环己基。在一些实施例中,  $R^{2a}$ 是氰基甲基。

[0245] 在一些实施例中,  $R^{2b}$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基。

[0246] 在一些实施例中,  $R^{2b}$ 选自: H、乙基、异丙基和甲基。在一些实施例中,  $R^{2b}$ 选自: H和甲基。在一些实施例中,  $R^{2b}$ 为H。

[0247] 某些组合

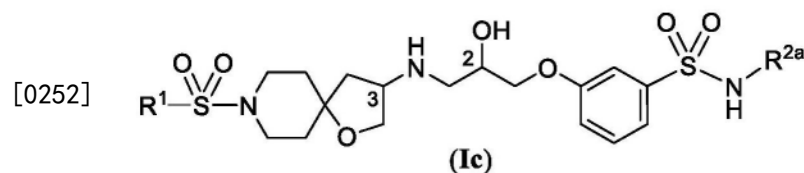
[0248] 本发明的一个方面涉及具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和合物:



[0250] 其中:  $R^1$  (以及与 $R^1$ 相关的Y和Z)、 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 都具有与本文上文和下文所述相同的定

义。

[0251] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



[0253] 其中：

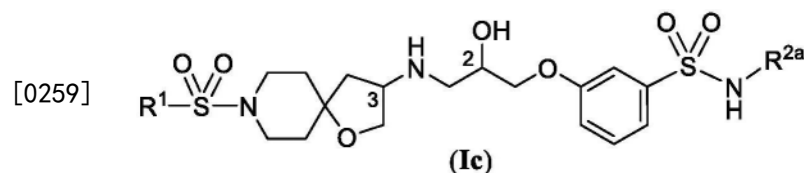
[0254]  $R^1$ 选自：芳基，杂芳基和杂环基；每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_1$ - $C_6$ 烷氧基， $C_1$ - $C_7$ 烷基， $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基， $C_1$ - $C_6$ 烷基甲酰胺， $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰胺基， $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基，氨基，芳氧基，芳基磺酰基，羧酰胺，氨基甲酰氨基，羧基，氰基， $C_3$ - $C_7$ 环烷基， $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基， $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基磺酰基， $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基， $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基，卤素，杂环基，羟基氨基甲酰氨基，羟基，氧代和氨基磺酰基；其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基， $C_1$ - $C_7$ 烷基， $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基，芳氧基， $C_3$ - $C_7$ 环烷基和 $C_2$ - $C_8$ 二烷基氨基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氨基， $C_1$ - $C_6$ 烷氧基， $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基， $C_1$ - $C_6$ 烷基羧酰胺，羧基，任选地被氧代取代的-Y- $C_1$ - $C_6$ -亚烷基-Z， $C_3$ - $C_7$ 环烷基，氰基， $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基， $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基， $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基氨基，杂环基，羟基，氧代和苯基；

[0255] Y选自：-O-和-NH-；

[0256] Z选自： $C_1$ - $C_6$ 烷氧基，氨基，氰基， $C_2$ - $C_6$ 二烷基氨基，羟基和苯基；和

[0257]  $R^{2a}$ 是H、乙基或甲基。

[0258] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



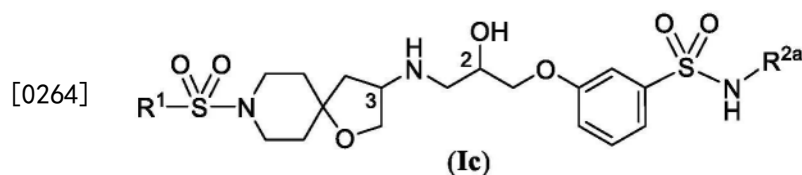
[0260] 其中：

[0261]  $R^1$ 选自：芳基，杂芳基和杂环基；各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：(2-乙基)(甲基)氨基，乙酰氨基，氨基，溴，氨基甲酰氨基，羧酰胺，羧基，氯，氰基，环丙基，二甲基氨基，二甲基氨基甲酰基，乙氧基，乙基，乙基氨基，氟，羟基氨基甲酰氨基，羟基，异丁基，异丙氧基，异丙基，异丙基(甲基)氨基，甲氧基，甲基，甲基(丙基)氨基，甲基氨基，甲基磺酰氨基，甲基磺酰基，吗啉代，N,N-二甲基氨基磺酰基，氧代，苯氧基，苯磺酰基，哌嗪-1-基，哌啶-1-基，丙氧基，丙基，仲丁基，氨基磺酰基，叔丁基，叔戊基，三氟甲氧基和三氟甲基；并且其中(2-乙基)(甲基)氨基，环丙基，乙氧基，乙基，乙基氨基，异丙基(甲基)氨基，甲氧基，甲基，甲基(丙基)氨基，苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2-(二甲基氨基)乙基氨基，2,2,2-三氟乙基氨基，2,2-二氟乙基氨基，2-氨基-2-氧代乙酰氨基，2-氨基乙酰氨基，2-氟乙基氨基，2-羟基乙基氨基，2-甲氧基乙基氨基，乙酰氨基，氨基，苄氧基，羧基，氰基，氰基甲基氨基，环丙基，二甲基氨基，乙基氨基，羟基，异丁基氨基，异戊基氨基，异丙基氨基，甲氧基，甲基氨基，吗啉代，氧代，苯基，吡咯烷-1-基，噻唑

烷-3-基和三氟甲基;和

[0262]  $R^{2a}$ 是H、乙基或甲基。

[0263] 本发明的一个方面涉及具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

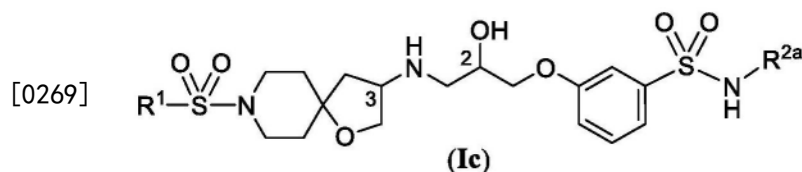


[0265] 其中:

[0266]  $R^1$ 选自:芳基,杂芳基和杂环基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基,(2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基,(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基,(2,2-二氟乙基氨基)甲基,(2-乙酰氨基乙基)(甲基)氨基,(2-氨基-2-氧代乙酰氨基)甲基,(2-氨基乙酰氨基)甲基,(2-氟乙基氨基)甲基,(2-羟乙基氨基)甲基,(2-甲氧基乙基氨基)甲基,(氰基甲基氨基)甲基,(二甲基氨基)甲基,(乙基氨基)甲基,(异丁基氨基)甲基,(异戊基氨基)甲基,(异丙基氨基)甲基,(甲基氨基)甲基,1-氨基环丙基,2-(苄氧基)乙基,2-(吡咯烷-1-基)乙氧基,2-(三氟甲基)苯氧基,2-氨基乙基氨基,2-羧基-N-甲基乙酰胺基,2-羟基乙基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基,2-甲氧基乙基氨基,2-吗啉代乙基氨基,3-(二甲基氨基)丙氧基,4-(三氟甲基)苯氧基,乙酰氨基,乙酰基,氨基,氨基甲基,苄基,溴,氨基甲酰基,羧酰胺,羧基,羧甲基,氯,氰基,氰基甲氧基,氰基甲基,环丙基甲基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,氟,羟基氨基甲酰基,羟基,羟甲基,异丁基,异丙氧基,异丙基,甲氧基,甲氧基甲基,甲基,甲氨基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基;和

[0267]  $R^{2a}$ 是H、乙基或甲基。

[0268] 本发明的一个方面涉及具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



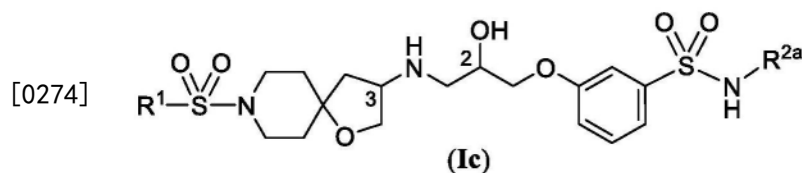
[0270] 其中:

[0271]  $R^1$ 选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(吡啶-2-基)苯基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑基,1H-吡唑基,1H-吡啶基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基,(1H-吡唑-5-基)噻吩-3-基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基,1H-吡唑基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,1-苯基-1H-吡唑基,2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基,2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,

3-b][1,4]噁嗪基,2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基,2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基,2,3-二氢羟基苯并[d]噻唑基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基,2-苯基噻唑基,3-(1H-吡唑-3-基)苯基,3-(1H-吡唑-4-基)苯基,3-(1H-吡咯-3-基)苯基,3-(2H-四唑-5-基)苯基,3-(呋喃-2-基)苯基,3-(异噁唑-4-基)苯基,3-(吡啶-2-基)苯基,3-(吡啶-3-基)苯基,3-(吡啶-4-基)苯基,3-(嘧啶-5-基)苯基,3-(噻唑-5-基)苯基,3-(噻吩-2-基)苯基,3-(噻吩-3-基)苯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基,3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,4'- (1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基,4-(2H-四唑-5-基)苯基,4-(吡啶-3-基)苯基,4-(吡啶-4-基)苯基,5-(1H-吡唑-4-基)吡啶基,5-(苯基)吡啶基,5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基,5,6,7,8-四氢萘基,5,6,7,8-四氢喹啉基,5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃基,5-苯基噻吩-2-基,5-苯基噻吩-3-基,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基,6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基,苯并[c][1,2,5]噁二唑基,苯并[c][1,2,5]噻二唑基,苯并[d]异噁唑基,苯并呋喃基,联苯基,苯并二氢吡喃基,呋喃基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,吡啶基,异噁唑基,萘基,苯基,吡啶基,嘧啶基,喹啉基,噻吩-2-基和噻吩-3-基;R<sup>1</sup>选自:芳基、杂芳基和杂环基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2-乙基)(甲基)氨基,乙酰氨基,氨基,溴,氨基甲酰氨基,羧酰胺,羧基,氯,氰基,环丙基,二甲基氨基,二甲基氨基甲酰基,乙氧基,乙基,乙基氨基,氟,羟基氨基甲酰氨基,羟基,异丁基,异丙氧基,异丙基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,甲基氨基,甲基磺酰氨基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基氨基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙氧基,丙基,仲丁基,氨基磺酰基,叔丁基,叔戊基,三氟甲氧基和三氟甲基;并且其中(2-乙基)(甲基)氨基,环丙基,乙氧基,乙基,乙基氨基,异丙基(甲基)氨基,甲氧基,甲基,甲基(丙基)氨基,苯氧基和丙氧基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-(二甲基氨基)乙基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基,2,2-二氟乙基氨基,2-氨基-2-氧代乙酰氨基,2-氨基乙酰氨基,2-氟乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-甲氧基乙基氨基,乙酰氨基,氨基,苄氧基,羧基,氰基,氰基甲基氨基,环丙基,二甲基氨基,乙基氨基,羟基,异丁基氨基,异戊基氨基,异丙基氨基,甲氧基,甲基氨基,吗啉代,氧代,苯基,吡咯烷-1-基,噻唑烷-3-基和三氟甲基;和

[0272] R<sup>2a</sup>是H、乙基或甲基。

[0273] 本发明的一个方面涉及具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0275] 其中:

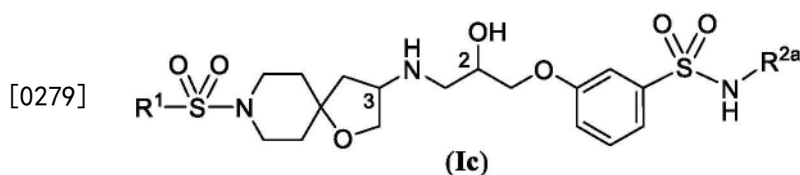
[0276] R<sup>1</sup>选自:(1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-2-基,(5-异噁唑-3-基)噻吩-3-基,(吡啶-2-基)苯基,[3,3'-联吡啶]基,1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂基,1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基,1,4-二氢吡啶基,1,4-二氢喹啉基,1,5-萘啶基,1,8-萘啶基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-咪唑并[4,5-b]



吡啶基, 1H-咪唑基, 1H-呋唑基, 1H-吡唑基, (1H-吡唑-5-基) 噻吩-2-基, (1H-吡唑-5-基) 噻吩-3-基, 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基, 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基, 1H-吡唑基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基, 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基, 1-苯基-1H-吡唑基, 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基, 2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基, 2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基, 2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基, 2,3-二氢-1H-吡咯基[2,3-b]吡啶基, 2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基, 2,3-二氢羟基苯并[d]噻唑基, 2,3-二氢苯并呋喃基, 2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶基, 2-苯基噻唑基, 3-(1H-吡唑-3-基)苯基, 3-(1H-吡唑-4-基)苯基, 3-(1H-吡咯-3-基)苯基, 3-(2H-四唑-5-基)苯基, 3-(呋喃-2-基)苯基, 3-(异噻唑-4-基)苯基, 3-(吡啶-2-基)苯基, 3-(吡啶-3-基)苯基, 3-(吡啶-4-基)苯基, 3-(嘧啶-5-基)苯基, 3-(噻唑-5-基)苯基, 3-(噻吩-2-基)苯基, 3-(噻吩-3-基)苯基, 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基, 3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基, 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基, 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基, 4'-(1,2,4-噁二唑-3-基)联苯基, 4-(2H-四唑-5-基)苯基, 4-(吡啶-3-基)苯基, 4-(吡啶-4-基)苯基, 5-(1H-吡唑-4-基)吡啶基, 5-(苯基)吡啶基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基, 5,6,7,8-四氢萘基, 5,6,7,8-四氢喹啉基, 5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃基, 5-苯基噻吩-2-基, 5-苯基噻吩-3-基, 6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基, 6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基, 7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶基, 苯并[c][1,2,5]噁二唑基, 苯并[c][1,2,5]噻二唑基, 苯并[d]异噻唑基, 苯并呋喃基, 联苯基, 苯并二氢吡喃基, 呋喃基, 咪唑并[1,2-a]吡啶基, 咪唑并[2,1-b]噻唑基, 吡啶基, 异噻唑基, 萘基, 苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 喹啉基, 噻吩-2-基和噻吩-3-基; 各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基) (甲基) 氨基, (2-(二甲基氨基) 乙基氨基) 甲基, (2,2,2-三氟乙基氨基) 甲基, (2,2-二氟乙基氨基) 甲基, (2-乙酰氨基乙基) (甲基) 氨基, (2-氨基-2-氧代乙酰氨基) 甲基, (2-氨基乙酰氨基) 甲基, (2-氟乙基氨基) 甲基, (2-羟乙基氨基) 甲基, (2-甲氧基乙基氨基) 甲基, (氰基甲基氨基) 甲基, (二甲基氨基) 甲基, (乙基氨基) 甲基, (异丁基氨基) 甲基, (异戊基氨基) 甲基, (异丙基氨基) 甲基, (甲基氨基) 甲基, 1-氨基环丙基, 2-(苄氧基) 乙基, 2-(吡咯烷-1-基) 乙氧基, 2-(三氟甲基) 苯氧基, 2-氨基乙基氨基, 2-羧基-N-甲基乙酰胺基, 2-羟基乙基, 2-羟基乙基氨基, 2-甲氧基乙基, 2-甲氧基乙基氨基, 2-吗啉代乙基氨基, 3-(二甲基氨基) 丙氧基, 4-(三氟甲基) 苯氧基, 乙酰氨基, 乙酰基, 氨基, 氨基甲基, 苄基, 溴, 氨基甲酰氨基, 羧酰胺, 羧基, 羧甲基, 氯, 氰基, 氰基甲氧基, 氰基甲基, 环丙基甲基, 二甲基氨基, 二甲基氨基甲酰基, 乙氧基, 乙基, 氟, 庚基, 羟基氨基甲酰氨基, 羟基, 羟甲基, 异丁基, 异丙氧基, 异丙基, 甲氧基, 甲氧基甲基, 甲基, 甲氨基, 甲基磺酰胺基, 甲基磺酰基, 吗啉代, N,N-二甲基磺酰基, 氧代, 苯氧基, 苯磺酰基, 哌嗪-1-基, 哌啶-1-基, 丙基, 仲丁基, 氨磺酰基, 叔丁基, 叔戊基, 噻唑烷-3-基甲基, 三氟甲氧基和三氟甲基; 和

[0277]  $R^{2a}$  是 H、乙基或甲基。

[0278] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



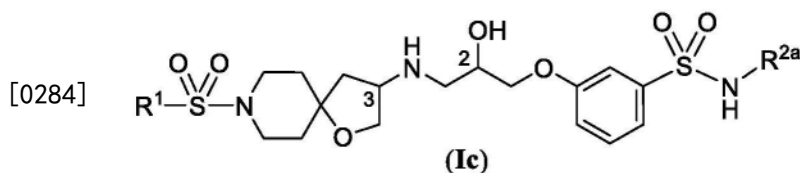
[0280] 其中:

[0281]  $R^1$ 选自: (1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基) 苯基, (5-异噁唑-3-基) 噻吩-2-基, (吡啶-2-基) 苯基, [3,3'-联吡啶]-5-基, 1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基, 1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基, 1,4-二氢吡啶-3-基, 1,4-二氢喹啉-3-基, 1,5-萘啶-3-基, 1,8-萘啶-3-基, 1H-苯并[d]咪唑-5-基, 1H-苯并[d]咪唑-6基, 1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基, 1H-咪唑-4-基, 1H-吡唑-5-基, 1H-吡唑-6-基, 1H-吡唑-5-基, 1H-吡唑-3-基, 1H-吡唑-4-基, (1H-吡唑-5-基) 噻吩-2-基, 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基, 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基, 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6基, 1-苯基-1H-吡唑-4-基, 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基, 2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基, 2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基, 2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基, 2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基, 2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基, 2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基, 2,3-二氢苯并呋喃-5-基, 2,3-二氢苯并呋喃-7-基, 2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基, 2-苯基噻唑-5-基, 3-(1H-吡唑-3-基) 苯基, 3-(1H-吡唑-4-基) 苯基, 3-(1H-吡咯-3-基) 苯基, 3-(2H-四唑-5-基) 苯基, 3-(呋喃-2-基) 苯基, 3-(异噁唑-4-基) 苯基, 3-(吡啶-2-基) 苯基, 3-(吡啶-3-基) 苯基, 3-(吡啶-4-基) 苯基, 3-(嘧啶-5-基) 苯基, 3-(噻唑-5-基) 苯基, 3-(噻吩-2-基) 苯基, 3-(噻吩-3-基) 苯基, 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基, 3,4-二氢-2H-吡喃[2,3-b]吡啶-6-基, 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基, 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基, 4'-(1,2,4-噁二唑-3-基) 联苯-3-基, 4-(2H-四唑-5-基) 苯基, 4-(吡啶-3-基) 苯基, 4-(吡啶-4-基) 苯基, 5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-基, 5-(苯基) 吡啶-3-基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基, 5,6,7,8-四氢萘-1-基, 5,6,7,8-四氢萘-2-基, 5,6,7,8-四氢萘基, 5,6,7,8-四氢喹啉-3-基, 5-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基, 5-苯基噻吩-2-基, 6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基, 6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基, 7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基, 苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基, 苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基, 苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基, 苯并[d]异噁唑-5-基, 苯并呋喃-2-基, 苯并呋喃-5-基, 联苯-2-基, 联苯-3-基, 联苯-4-基, 苯并吡喃-6-基, 呋喃-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基, 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基, 吡唑-5-基, 异噁唑-4-基, 萘-1-基, 萘-2-基, 苯基, 吡啶-2-基, 吡啶-3-基, 嘧啶-5-基, 喹啉-3-基, 喹啉-6-基, 喹啉-8-基, 噻吩-2-基和噻吩-3-基;各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (1-氨基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基) (甲基) 氨基, (2-(二甲基氨基) 乙基氨基) 甲基, (2,2,2-三氟乙基氨基) 甲基, (2,2-二氟乙基氨基) 甲基, (2-乙酰氨基乙基) (甲基) 氨基, (2-氨基-2-氧代乙酰氨基) 甲基, (2-氨基乙酰氨基) 甲基, (2-氟乙基氨基) 甲基, (2-羟乙基氨基) 甲基, (2-甲氧基乙基氨基) 甲基, (氰基甲基氨基) 甲基, (二甲基氨基) 甲基, (乙基氨基) 甲基, (异丁基氨基) 甲基, (异戊基氨基) 甲基, (异丙基氨基) 甲基, (甲基氨基) 甲基, 1-氨基环丙基, 2-(苄氧基) 乙基, 2-(吡咯烷-1-基) 乙氧基, 2-(三氟甲基) 苯氧基, 2-氨基乙基氨基, 2-羧基-N-甲基乙酰胺基, 2-羟基乙基, 2-羟基乙基氨基, 2-甲氧基乙基, 2-甲氧基乙基氨基, 2-吗啉代乙基氨基, 3-(二甲基氨基) 丙氧基, 4-(三氟甲基) 苯氧基, 乙酰氨基, 乙酰基, 氨基, 氨基甲基, 苄基, 溴, 氨基甲酰氨基, 羧酰胺, 羧基, 羧甲基, 氯, 氰基, 氰基甲氧基, 氰基甲基, 环丙基甲基, 二甲基氨基, 二甲基氨基甲酰基, 乙氧基, 乙基, 氟, 羟基氨基甲酰氨基, 羟基,

羟甲基,异丁基,异丙氧基,异丙基,甲氧基,甲氧基甲基,甲基,甲氨基,甲基磺酰胺基,甲基磺酰基,吗啉代,N,N-二甲基磺酰基,氧代,苯氧基,苯磺酰基,哌嗪-1-基,哌啶-1-基,丙基,仲丁基,氨磺酰基,叔丁基,叔戊基,噻唑烷-3-基甲基,三氟甲氧基和三氟甲基;和

[0282]  $R^{2a}$  是H、乙基或甲基。

[0283] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

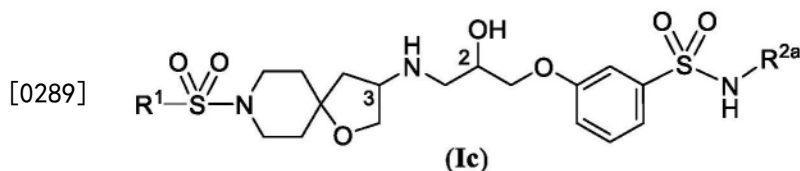


[0285] 其中:

[0286]  $R^1$  是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的杂芳基:  $C_1$ - $C_7$  烷基, 氰基,  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基, 卤素, 羟基和氧代; 和

[0287]  $R^{2a}$  为H或  $C_1$ - $C_6$  烷基。

[0288] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

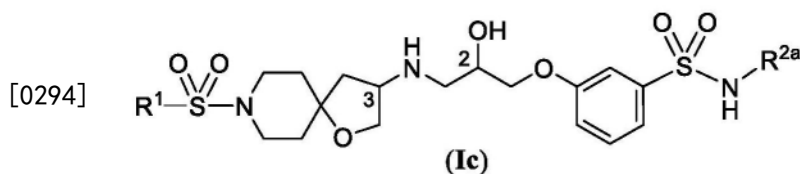


[0290] 其中:

[0291]  $R^1$  选自: 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基, 喹啉基, 1,4-二氢喹啉基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪基; 每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 乙基, 甲基, 氰基, 三氟甲基, 氟, 羟基和氧代; 和

[0292]  $R^{2a}$  为H或  $C_1$ - $C_6$  烷基。

[0293] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

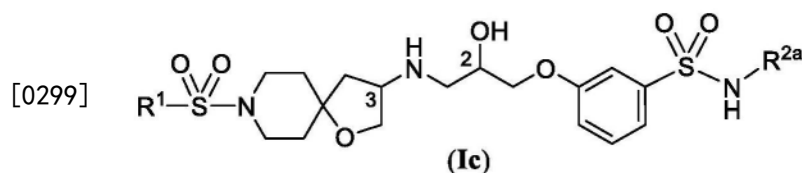


[0295] 其中:

[0296]  $R^1$  选自: 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基, 喹啉-3-基, 1,4-二氢喹啉-3-基, 1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基和2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基; 每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 乙基, 甲基, 氰基, 三氟甲基, 氟, 羟基和氧代; 和

[0297]  $R^{2a}$  是H、乙基或甲基。

[0298] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0300] 其中:

[0301]  $R^1$ 选自:1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基,4-羟基喹啉-3-基,1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基和3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基;和

[0302]  $R^{2a}$ 是H或甲基。

[0303] 本发明的一些实施例包括选自以下组的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和含水物的每种组合,其中紧跟在化学名称前的粗体化合物编号在本公开的其他地方使用:化合物1:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物2:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-丙基苯磺酰胺;化合物3:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-戊基苯磺酰胺;化合物4:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物5:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯磺酰胺;化合物6:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-异丙基苯磺酰胺;化合物7:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-异丙基苯磺酰胺;化合物8:N-(环丙基甲基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物9:N-(2,2-二氟乙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物10:N-仲丁基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物11:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲氧基苯磺酰胺;化合物12:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2-羟乙基)苯磺酰胺;化合物13:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺;化合物14:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物15:3-((2S)-3-(8-(3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物16:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5,6,7,8-四氢萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物17:3-((2S)-3-(8-(4-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物18:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物19:3-((2S)-3-(8-(3,4-二甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物20:3-((2S)-3-(8-(3-溴苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物21:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(间甲苯磺酰基)-1-氧

杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物22:3-((2S)-3-(8-(4-仲丁基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物23:3-((2S)-3-(8-(3,5-二甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物24:4-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;化合物25:3-((2S)-3-(8-(4-乙酰基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物26:3-((2S)-3-(8-(4-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物27:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物28:3-((2S)-3-(8-(3-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物29:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物30:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物31:3-((2S)-3-(8-(联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物32:3-((2S)-3-(8-(3-氰基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物33:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物34:3-((2S)-3-(8-(2-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物35:3-((2S)-3-(8-(2-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物36:3-((2S)-3-(8-(4-叔丁基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物37:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(甲基磺酰基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物38:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物39:3-((2S)-3-(8-(2-氰基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物40:4-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)苯甲酸;化合物41:3-((2S)-3-(8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物42:N-(4-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)苯基)乙酰胺;化合物43:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-(甲基磺酰基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物44:3-((2S)-3-(8-(4-氰基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物45:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物46:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2-羟丙基)苯磺酰胺;化合物47:N-(2-乙氧基乙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物48:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((S)-1-羟基丙烷-2-基)苯磺酰胺;化合物49:N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-

(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物50:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;化合物51:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(3-羟丙基)苯磺酰胺;化合物52:3-((2S)-3-(8-(4-溴苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物53:3-((2S)-2-羟基-3-(8-甲磺酰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物54:3-((2S)-3-(8-(2-溴苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物55:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-1-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物56:3-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)苯甲酸;化合物57:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物58:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物59:3-((2S)-3-(8-(3-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物60:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物61:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物62:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物63:3-((2S)-3-(8-(3-(1H-吡咯-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物64:3-((2S)-3-(8-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物65:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3'-(甲氧基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物66:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(噻吩-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物67:3-((2S)-3-(8-(3'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物68:3-((2S)-3-(8-(3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物69:3-((2S)-3-(8-(3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物70:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物71:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3'-(甲磺酰基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物72:3-((2S)-3-(8-(3'-(氰基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物73:3-((2S)-3-(8-(3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物74:N-环丙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物75:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)

丙氧基)-N-(3-甲氧基丙基)苯磺酰胺;化合物76:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物77:3-((2S)-3-(8-(3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物78:3-((2S)-3-(8-(3-(呋喃-2-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物79:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物80:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物81:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物82:3-((2S)-3-(8-(3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物83:3-((2S)-3-(8-(3'-(二甲基氨基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物84:3-((2S)-3-(8-(3-(1H-吡唑-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物85:3'-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-磺酰胺;化合物86:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(甲基磺酰胺基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物87:2-(3'-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)乙酸;化合物88:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物89:N-(3,3-二氟环丁基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物90:N-环丙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物91:N-(2-氨基乙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物92:(2S,3R)-3-羟基-2-(3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺基)-N-甲基丁酰胺;化合物93:N-((R)-1-环丙基乙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物94:N-叔丁基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物95:N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物96:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((R)-1-羟基丙烷-2-基)苯磺酰胺;化合物97:N-(2-乙基丁基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物98:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-异戊基苯磺酰胺;化合物99:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(1-(羟甲基)环丙基)苯磺酰胺;化合物100:N-((R)-3,3-二甲基丁烷-2-基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物101:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-

1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物102:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(吡啶-2-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物103:3-((2S)-3-(8-(3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物104:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(嘧啶-5-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物105:3-((2S)-3-(8-(3'-(二甲基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物106:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(吡啶-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物107:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物108:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物109:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(4-甲基噻吩-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物110:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物111:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物112:3'-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-3-羧酸;化合物113:3-((2S)-3-(8-(3-(1,3-二甲基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物114:3-((2S)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物115:3'-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-N,N-二甲基联苯-3-磺酰胺;化合物116:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(3-甲基噻吩-2-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物117:3-((2S)-3-(8-(4'-(氰甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物118:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3'-(羟甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物119:3-((2S)-3-(8-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物120:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-叔戊基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物121:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(三氟甲基)联苯-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物122:3-((2S)-3-(8-(4'-氟联苯-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物123:3-((2S)-3-(8-(联苯-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物124:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-苯氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物125:3-((2S)-3-(8-(环己基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物126:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物127:3-((2S)-3-(8-(2,



2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物128:3-((2S)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物129:3-((2S)-3-(8-(6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物130:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-苯氧基吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物131:3-((2S)-3-(8-(1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物132:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物133:3-((2S)-3-(8-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸三-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物134:3-((2S)-3-(8-(2,4-二氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物135:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-甲氧基-4-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物136:3-((2S)-3-(8-(4-乙氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸三-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物137:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-异丙氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物138:3-((2S)-3-(8-(3,5-二氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物139:3-((2S)-3-(8-(3-氯-2-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物140:3-((2S)-3-(8-(2,5-二氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物141:3-((2S)-3-(8-(3,4-二氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物142:3-((2S)-3-(8-(2,3-二氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物143:3-((2S)-3-(8-(3-氯-2-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物144:3-((2S)-3-(8-(5-氯-2-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物145:3-((2S)-3-(8-(5-氯-2-氰基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物146:3-((2S)-3-(8-(1H-苯并[d]咪唑-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物147:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物148:3-((2S)-3-(8-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物149:3-((2S)-3-(8-(4-氟-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物150:3-((2S)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物151:3-((2S)-3-(8-(4-氯-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物152:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物153:3-((2S)-3-(8-(3,4-二甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-

N-甲基苯磺酰胺;化合物154:3-((2S)-3-(8-(2,5-二甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物155:3-((2S)-3-(8-(4-溴-3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物156:3-((2S)-3-(8-(2,6-二氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物157:3-((2S)-3-(8-(2-氯-4-氰基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物158:3-((2S)-3-(8-(2,4-二氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物159:3-((2S)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物160:3-((2S)-3-(8-(2-氟-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物161:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物162:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物163:3-((2S)-3-(8-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物164:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基)苯磺酰胺;化合物165:N-(1-乙基哌啶-4-基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物166:N-((S)-2,3-二羟丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物167:N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物168:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(哌啶-3-基甲基)苯磺酰胺;化合物169:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-甲氧基萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物170:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物171:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-(三氟甲氧基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物172:3-((2S)-3-(8-(苄基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物173:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(7-甲氧基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物174:3-((2S)-3-(8-(联苯-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物175:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物176:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-甲氧基-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物177:3-((2S)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物178:3-((2S)-3-(8-(4,5-二氯噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物179:3-((2S)-3-(8-(3-氟-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化

合物180:3-((2S)-3-(8-(2-氰基-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物181:3-((2S)-3-(8-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物182:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-氧代吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物183:3-((S)-3-((S)-8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物184:3-((S)-3-((R)-8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物185:3-((2S)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物186:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲基-2-苯基噻唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物187:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物188:3-((2S)-3-(8-(3,5-二甲基异噻唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物189:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物190:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(苯磺酰基)噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物191:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-(1-甲基-3-(三氟甲基))-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物192:3-((2S)-3-(8-(呋喃-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物193:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物194:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物195:3-((2S)-3-(8-(3-氟-4-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物196:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(噻吩-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物197:3-((2S)-3-(8-(5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物198:3-((2S)-3-(8-(3-氰基-4-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物199:3-((2S)-3-(8-(2-氯-3-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物200:3-((2S)-3-(8-(2-氯-4-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物201:3-((2S)-3-(8-(2,3-二氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物202:3-((2S)-3-(8-(2-氯-5-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物203:3-((2S)-3-(8-(2-氯-5-(甲基磺酰基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物204:3-((2S)-3-(8-(5-氟-2-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物205:3-((2S)-3-(8-(2,5-二氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物206:3-((2S)-

3-(8-(4-氯-3-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物207:3-((2S)-3-(8-(3-氯-4-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物208:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物209:N-乙基-3-((2S)-3-(8-(3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物210:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物211:3'-(3-((S)-3-(3-(N-乙基氨磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-磺酰胺;化合物212:3-((2S)-3-(8-(3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物213:3-((2S)-3-(8-(4'-(氰基甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物214:3-((2S)-3-(8-(4'-(氰甲基))联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物215:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物216:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物217:3-((2S)-3-(8-(5-氰基-2-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物218:3-((2S)-3-(8-(3-溴-4-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物219:3-((2S)-3-(8-(3-溴-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物220:3-((2S)-3-(8-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物221:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物222:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-1-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物223:3-((2S)-3-(8-(5-氯萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物224:3-((2S)-3-(8-(3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物225:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物226:N-乙基-3-((2S)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物227:3-((2S)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物228:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-氧杂-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物229:3-((2S)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物230:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物231:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5,6,7,8-四氢萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-

基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物232:3-((2S)-3-(8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物233:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-苯基噁吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物234:N-乙基-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁唑-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物235:3-((2S)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物236:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基-2-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物237:3-((2S)-3-(8-(5-溴-2-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物238:3-((2S)-3-(8-(5-氟-2-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物239:3-((2S)-3-(8-(3-氯-4-氰基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物240:3-((2S)-3-(8-(5-氯-2-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物241:3-((2S)-3-(8-(2-氟-5-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物242:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基-2,3-二甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物243:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物244:3-((S)-3-((S)-8-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物245:3-((S)-3-((R)-8-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物246:3-((2S)-3-(8-(3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物247:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物248:3-((2S)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物249:3-((2S)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物250:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁唑-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物251:3-((2S)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物252:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物253:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5,6,7,8-四氢萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物254:3-((2S)-3-(8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物255:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-苯基噁吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物256:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁唑-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物257:3-

((2S)-3-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物258:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基萘-1-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物259:3-((2S)-3-(8-(5-溴-2-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物260:3-((2S)-3-(8-(5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物261:3-((2S)-3-(8-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物262:3-((2S)-3-(8-(5-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物263:3-((2S)-3-(8-(2-氰基-5-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物264:3-((2S)-3-(8-(6-氯萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物265:3-((2S)-3-(8-(2,3-二甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物266:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物267:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物268:3-((S)-3-((S)-8-(2-氟-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物269:3-((S)-3-((R)-8-(2-氟-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物270:3-((S)-3-((S)-8-(4-溴-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物271:3-((S)-3-((R)-8-(4-溴-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物272:3-((2S)-3-(8-(3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物273:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物274:3'-3-((S)-3-(3-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-磺酰胺;化合物275:3-((2S)-3-(8-(3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物276:3-((2S)-3-(8-(4'-(氰甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物277:3-((2S)-3-(8-(4'-(氰甲基))联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物278:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物279:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物280:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物281:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物282:3-((S)-3-((S)-8-

(3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物283:3-((S)-3-((R)-8-(3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物284:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(3-(吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物285:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-(吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物286:3-((S)-3-((S)-8-(3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物287:3-((S)-3-((R)-8-(3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物288:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物289:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物290:3-((2S)-3-(8-(4-(氨基甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;化合物291:3'-((S)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-磺酰胺;化合物292:3'-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-磺酰胺;化合物293:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氰甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物294:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氰甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物295:3-((S)-3-((S)-8-(3-(1H-吡唑-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物296:3-((S)-3-((R)-8-(3-(1H-吡唑-3-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物297:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氰基甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物298:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氰基甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物299:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物300:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物301:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物302:3-((2S)-3-(8-(4'-((乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物303:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物304:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((2-羟基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物305:3-((2S)-3-(8-(4'-((2-(二甲基氨基)乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物306:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基

氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物307:3-((2S)-3-(8-(3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)苯磺酰胺;化合物308:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲氧基-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物309:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-3-(8-(2-氟-5-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物310:3-((2S)-3-(8-(4-溴-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)苯磺酰胺;化合物311:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物312:3-((2S)-3-(8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)苯磺酰胺;化合物313:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物314:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5,6,7,8-四氢萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物315:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物316:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物317:N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物318:N-(3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物319:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((异丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物320:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((异戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物321:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物322:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(吡啶-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物323:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物324:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物325:3-((2S)-3-(8-(1H-吡唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物326:3-((2S)-3-(8-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物327:3-((2S)-3-(8-(苯并[d]异噁唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物328:3-((2S)-3-(8-(1H-吡唑-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物329:3-((2S)-3-(8-(1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物330:3-((2S)-3-(8-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物331:3-((2S)-3-(8-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物331:3-((2S)-3-(8-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺



基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物332: 3-((2S)-3-(8-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物333:3-((2S)-3-(8-(4-乙基-3,4-二氢-2H)-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物334:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-异丙基-3,4-二氢-2H)-苯并[b][1,4]噁嗪-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物335:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物336:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物337:3-((2S)-3-(8-(5-溴吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物338:3-((2S)-3-(8-(4'-((氰甲基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物339:3-((2S)-3-(8-(4'-((2,2-二氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物340:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物341:3-((2S)-3-(8-(5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶基-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物342:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物343:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物344:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物345:(2S)-3-羟基-2-((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲氨基)丙酰胺;化合物346:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(噻唑烷-3-基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物347:3-((2S)-3-(8-(4'-(2-氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物348:N-(2-((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲氨基)乙基)乙酰胺;化合物349:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-异丁基-3,4-二氢-2H)-苯并[b][1,4]噁嗪-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物350:3-((S)-3-((S)-8-(4-乙基-3,4-二氢-2H)-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物351:3-((S)-3-((R)-8-(4-乙基-3,4-二氢-2H)-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物352:3-((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲氨基)-3-氧代丙酸;化合物353:2-氨基-N-((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯基-4-基)甲基)乙酰胺;化合物354:N<sup>1</sup>-((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲基)草酰胺;化合

物355:3-((2S)-3-(8-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物356:N-(2-氟乙基)-3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物357:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-4-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物358:3-((2S)-3-(8-(5-(4-(氨基甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物359:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物360:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(4'-(异丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物361:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(4'-(异戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物362:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物363:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4'-(异丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物364:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4'-(异戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物365:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-4-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物366:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物367:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-5-(三氟甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物368:3'-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-羧酰胺;化合物369:3-((2S)-3-(8-(3-(5-(氨基甲基)噻吩-2-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物370:3-((2S)-3-(8-(3-(5-氰基吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物371:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(6-(2-吗啉代乙基氨基)吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物372:3-((2S)-3-(8-(3-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶基-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物373:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-5-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物374:3-((S)-3-((S)-8-(5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶基-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物375:3-((S)-3-((R)-8-(5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶基-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物376:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物377:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-4-氯联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物378:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-(吡啶-4-基)乙基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-

基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物379:(Z)-N'-羟基-3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-羧酰亚胺;化合物380:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物381:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)联苯-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物382:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)联苯-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物383:3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-羧酰亚胺;化合物384:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物385:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物386:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲氧基吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物387:3-((2S)-3-(8-(3-(6-(氨基甲基)吡啶-3-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物388:3-((2S)-3-(8-(6'-(氨基甲基)-3,3'-联吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物389:3-((2S)-3-(8-(3-(氨基甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物390:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(羟甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物391:3-((2S)-3-(8-(4-(氨基甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物392:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(羟甲基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物393:N-(2-氟乙基)-3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物394:N-(2-氟乙基)-3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物395:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-羟基吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物396:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-甲氧基吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物397:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物398:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-甲氧基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物399:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物400:3-((2S)-3-(8-(6-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物401:3-((2S)-3-(8-(6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物402:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(吡啶-2-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物403:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-3-(三氟甲氧基)联苯-4-基磺酰基)-1-

氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物404:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物405:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(二甲氨基)甲基)联苯-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物406:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-吗啉代吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物407:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(吡啶-3-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物408:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4-(吡啶-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物409:3-((2S)-3-(8-(3-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物410:3-((2S)-3-(8-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物411:3-((2S)-3-(8-(4'-(氨基甲基)-4-(三氟甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物412:3-((2S)-3-(8-(5-溴-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物413:3-((S)-2-羟基-3-((S)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物414:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物415:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-(三氟甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物416:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-(三氟甲氧基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物417:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2-羟乙基)苯磺酰胺;化合物418:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((R)-1-羟基丙烷-2-基)苯磺酰胺;化合物419:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物420:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物421:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-(哌啶-1-基)吡啶基-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物422:3-((2S)-3-(8-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物423:3-((2S)-3-(8-(1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物424:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-((R)-1-羟基丙-2-基)苯磺酰胺;化合物425:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-羟基嘧啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物426:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-(2-甲氧基乙基氨基)吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺

[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物427:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰胺;化合物428:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-(2-羟基乙基氨基)吡啶-3-基-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物429:3-((2S)-3-(8-(6-(2-氨基乙基氨基)吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物430:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(6-(哌嗪-1-基)吡啶基-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物431:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)苯磺酰胺;化合物432:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((S)-1-羟基丙-2-基)苯磺酰胺;化合物433:3-((2S)-3-(8-(4-氯吡啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物434:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((S)-2-羟丙基)苯磺酰胺;化合物435:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((1R,2S)-2-羟基环己基)苯磺酰胺;化合物436:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((R)-2-羟丙基)苯磺酰胺;化合物437:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰胺;化合物438:3-((S)-3-((S)-8-(4-乙氧基-4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物439:3-((S)-3-((R)-8-(4-乙氧基-4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物440:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物441:3-((2S)-3-(8-(2-(二甲基氨基)吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物442:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(2-吗啉代吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物443:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物444:3-((S)-3-((R)-8-(2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物445:3-((2S)-3-(8-(6-乙氧基吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物446:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物447:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物448:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基

基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物449:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物450:3-((S)-3-((S)-8-(6-乙氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物451:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲氧基苯磺酰胺;化合物452:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-6-(甲基氨基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物453:3-((S)-3-((R)-8-(6-(二甲基氨基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物454:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(6-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物455:3-((S)-3-((R)-8-(6-氨基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物456:N-乙基-3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物457:N-(2-氟乙基)-3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物458:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物459:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺;化合物460:N-(氰甲基)-3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物461:N-(2,2-二氟乙基)-3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物462:3-((S)-3-((R)-8-(1-(2-(苄氧基)乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物463:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物464:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物465:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-(2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物466:3-((S)-3-((R)-8-(1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-酰基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物467:3-((S)-3-((R)-8-(1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-酰基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物468:3-((S)-3-((R)-8-((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物

469:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-异丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物470:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-丙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物471:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物472:3-((S)-3-((R)-8-((S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物473:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物474:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1'-甲基-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物475:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物476:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(6-甲氧基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物477:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物478:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物479:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5,6,7,8-四氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物480:3-((S)-3-((R)-8-(2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物481:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物482:3-((S)-3-((R)-8-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物483:3-((S)-3-((R)-8-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物484:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物485:3-((S)-3-((R)-8-(1,5-萘啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物486:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物487:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂-8-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物488:3-((S)-3-((R)-8-(7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物489:3-((S)-3-((R)-8-(7-氨基-1,8-萘啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物490:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧

基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物491:3-((S)-3-((R)-8-(6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物492:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物493:3-((S)-3-((R)-8-(3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物494:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物495:3-((S)-3-((R)-8-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物496:3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)吡啶1-氧化物;化合物497:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物498:3-((S)-3-((R)-8-(2,3-二氧化代呋喃-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物499:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物500:3-((S)-3-((R)-8-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物501:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物502:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物503:3-((S)-3-((R)-8-(1H-苯并[d]咪唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物504:3-((S)-3-((R)-8-(2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物505:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物506:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物507:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物508:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲氧基-1H-吡唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物509:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物510:3-((S)-3-((R)-8-(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物511:3-((S)-3-((R)-8-(3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物512:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物513:3-((S)-3-((R)-8-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物514:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(2-氧杂-2,3-二氢-1H-吡咯



[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物515:3-((S)-3-((R)-8-(2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物516:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物517:3-((S)-3-((R)-8-(3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物518:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物519:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物520:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-乙基苯磺酰胺;化合物521:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;化合物522:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物523:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物524:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-氧代-1-丙基-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物525:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物526:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物527:3-((S)-3-((R)-8-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物528:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基-8-甲基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物529:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物530:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺;化合物531:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物532:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物533:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基-6-甲基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物534:3-((S)-3-((R)-8-(6-氟-4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物535:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物536:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物537:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(咪唑并[1,

2-a]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物538:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基-7-甲基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物539:3-((S)-3-((R)-8-(7-氟-4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物540:3-((S)-3-((R)-8-(8-氟-4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物541:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物542:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基-7-甲基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物543:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺; 化合物544:2-(3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-4-氧喹啉-1(4H)-基)乙酸; 化合物545:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物546:3-((S)-3-(R)-8-(1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物547:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基-6-甲基喹啉-8-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物548:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物549:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物550:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺; 化合物551:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-氧代-1-丙基-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物552:3-((S)-3-((R)-8-(6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺; 化合物553:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物554:3-((S)-3-((R)-8-(8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺; 化合物555:3-((S)-3-((R)-8-(7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺; 化合物556:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5,6,7,8-四氢萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物557:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺; 化合物558:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物559:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物560:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺; 化合物561:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(吡啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺; 化合物562:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-

氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物563:3-((S)-3-((S)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物564:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物565:3-((S)-3-(R)-8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物566:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物567:3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物568:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物569:3-((S)-3-((R)-8-(4-氨基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物570:3-((S)-3-((R)-8-(5-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物571:3-((S)-3-((R)-8-(5-乙基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物572:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物573:3-((S)-3-((R)-8-(4-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物574:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物575:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物576:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物577:3-((S)-3-((R)-8-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物578:3-((S)-3-((R)-8-(5-庚基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物579:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5-丙基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物580:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物581:2-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-5-羧酸甲酯;化合物582:2-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-4-羧酸;化合物583:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物584:3-((S)-3-((R)-8-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物585:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物586:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(吡嗪-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物587:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物588:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物589:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(嘧啶-4-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基

基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物590:3-((S)-3-((R)-8-(4-溴-3-甲基苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物591:3-((S)-3-((R)-8-(3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物592:3-((S)-3-((R)-8-(3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物593:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;和化合物594:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲基-6-苯基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺。

[0304] 本发明的一些实施例包含选自以下组中的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和含水物的每种组合,其中直接在化学名称之前的粗体化合物编号用于本公开的其它地方:化合物61:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物172:3-((2S)-3-(8-(苄基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物300:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物303:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物320:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(异戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物336:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物339:3-((2S)-3-(8-(4'-(2,2-二氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物344:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物354: $N^1$ -(3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲基)草酰胺;化合物419:3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物437:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰胺;化合物468:3-((S)-3-((R)-8-((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物493:3-((S)-3-((R)-8-(3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物496:3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)吡啶1-氧化物;化合物505:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物509:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物532:3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物541:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮

杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;化合物548:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺;化合物550:3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺;化合物568:3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺;和化合物573:3-((S)-3-((R)-8-(4-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺。

[0305] 另外,本发明的化学属和单个化合物例如在表A中发现的那些化合物(包含其非对映异构体和对映异构体)涵盖其所有药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和N-氧化物。

[0306] 本发明的具有式(Ia)的化合物可以根据本领域技术人员使用的相关公开文献程序制备。用于这些反应的示例性试剂和程序在下文的工作实施例中显示。保护和脱保护可以通过本领域通常已知的方法来进行(参见例如Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M., 《有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis)》, 第3版, 1999[Wiley(威利)])。

[0307] 应当理解,本发明涵盖本文公开的每种化合物和通式的每种异构体、每种非对映异构体、每种对映异构体及其混合物,就好像它们各自单独公开具有每种手性碳的特定立体化学名称一样。单体异构体和对映体可以通过选择性合成制备,如通过对映体选择性合成;或者它们可以使用本领域从业者公知的分离技术获得,如通过HPLC(包含正相、反相和手性)、重结晶(即,非对映体的混合物)等技术。

[0308] 障碍和治疗方法

[0309] 本文公开的化合物可用于治疗或预防若干疾病、障碍、病症和/或适应症(在本文中累积地称为“障碍”)。本领域技术人员将认识到,当本文公开了障碍或治疗或预防方法时,此类公开内容涵盖第二医学用途(例如,用于治疗障碍的化合物、用于治疗障碍的化合物的用途、以及在制造用于治疗障碍的药物中使用的化合物的用途)。

[0310] 在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防障碍。在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防障碍的亚型。在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防障碍的症状。

[0311] 本文提供了用于治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法。在一些实施例中,本文公开的化合物可用于预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍。

[0312] 在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍。

[0313] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0314] 本发明的一个方面涉及治疗或预防个体心力衰竭的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0315] 本发明的一个方面涉及用于治疗低血压患者或临界低血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防

$\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的药物中的用途。

[0316] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防心力衰竭的药物中的用途。

[0317] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗低血压患者或临界低血压患者的药物中的用途。

[0318] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗血压正常患者的药物中的用途。

[0319] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗高血压患者的药物中的用途。

[0320] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗心肌梗死后患者的药物中的用途。

[0321] 本发明的一个方面涉及用于在通过疗法治疗人或动物身体的方法中使用的本发明的化合物；本发明的药物产品；或本发明的药物组合物。

[0322] 本发明的一个方面涉及用于在用于在个体中治疗或预防 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍的方法中使用的本发明的化合物；本发明的药物产品；或本发明的药物组合物。

[0323] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍选自由以下组成的列表：心力衰竭；心力衰竭时减少的心脏功能；与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗；急性心力衰竭；急性失代偿性心力衰竭；充血性心力衰竭；严重的充血性心力衰竭；与心力衰竭相关的器官损伤（例如，肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤）；由于左心室功能障碍引起的心力衰竭；射血分数正常的心力衰竭；心肌梗死后的心血管死亡率；患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率；心肌梗死后的病症；左心室衰竭；左心室功能障碍；使用纽约心脏病协会（NYHA）分类系统的II级心力衰竭；使用纽约心脏病协会（NYHA）分类系统的III级心力衰竭；使用纽约心脏病协会（NYHA）分类系统的IV级心力衰竭；通过放射性核素心室造影术得出LVEF < 40 %；以及通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF  $\leq$  35 %。

[0324] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是心力衰竭。

[0325] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是心力衰竭时减少的心脏功能。

[0326] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是与心力衰竭有关的死亡率、再梗死和/或住院治疗。

[0327] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是急性心力衰竭。

[0328] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是急性失代偿性心力衰竭。

[0329] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是充血性心力衰竭。

[0330] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是严重的充血性心力衰竭。

[0331] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是与心力衰竭相关的器官损伤（例如，肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤）。

[0332] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是由于左心室功能障碍引起的心力衰竭。

[0333] 在一些实施例中，所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是射血分数正常的心力衰

竭。

[0334] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是心肌梗死后的心血管死亡率。在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是降低心肌梗死后的心血管死亡率或其降低。

[0335] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡率。

[0336] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是心肌梗死后。

[0337] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是左心室衰竭。

[0338] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是左心室功能障碍。

[0339] 医生可以根据症状的严重程度对患者的心力衰竭进行分类。下表描述了最常用的分类系统,即纽约心脏协会 (NYHA) 功能分类。其基于身体活动期间受限的程度将患者置于四类中的一类。

[0340]	级别	患者症状
	I	身体活动无限制。普通的身体活动不会引起过度疲劳、心悸、呼吸困难(呼吸短促)。
[0341]	II	身体活动略受限制。休息时很舒服。普通的身体活动会导致疲劳、心悸、呼吸困难(呼吸短促)。
	III	身体活动明显受限制。休息时很舒服。低于普通活动会导致疲劳、心悸或呼吸困难。
[0341]	IV	不能舒服地进行任何身体活动。休息时心力衰竭的症状。如果进行任何身体活动,则会增加不适感。

[0342] 相应地,在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的II级心力衰竭。

[0343] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的III级心力衰竭。

[0344] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭。

[0345] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是通过放射性核素血管显影术得出LVEF<40%。

[0346] 在一些实施例中,所述 $\beta$ -3肾上腺素能受体介导的障碍是通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF $\leq$ 35%。

[0347] 多晶型和伪多晶型

[0348] 多晶型是物质作为两个或更多个晶相存在的能力,其在晶格中具有分子的不同布置和/或构象。多晶型在液态或气态下显示出相同的性质,但它们在固态下可表现不同。

[0349] 除单组分多晶型外,药物还可以呈盐和其它多组分晶相存在。例如,溶剂化物和水合物可以分别含有API主体和作为客体的溶剂或水分子。类似地,当客体化合物在室温下为固体时,所得形式通常称为共晶。盐、溶剂化物、水合物和共晶体也可以显示多晶型。共享相同API主体但在其客体方面不同的晶相可以称为彼此的假多晶型物。

[0350] 溶剂化物含有确定晶格中结晶的溶剂分子。其中结晶溶剂是水的溶剂化物被称为水合物。因为水是大气的重要组成部分,所以可以相当容易地形成药物的水合物。

[0351] 举例来说,Stahly发表了由“多种结构类型”组成的245种化合物的多晶型筛选,其中显示约90%的化合物显示出多种固体形式。总体而言,大约一半的化合物是多晶型的,其通常具有一到三种形式。约三分之一的化合物形成水合物,并且约三分之一形成溶剂化物。来自64种化合物的共晶筛选的数据显示60%形成除水合物或溶剂化物之外的共晶。(G.P.Stahly,《晶体生长与设计(Crystal Growth&Design)》,(2007),7(6),1007-1026)。

[0352] 同位素

[0353] 本公开包含本文提供的化合物中存在的所有原子同位素。同位素包含具有相同原子序数而具有不同质量数的那些原子。应理解,本发明的某些特征包含本文提供的化合物中的一个或多个原子的每种组合,其被具有相同原子序数但质量数不同的原子取代。一个这种实例是替代在本文提供的化合物中的一种中发现的最天然丰富的同位素原子,如 $^1\text{H}$ 或 $^{12}\text{C}$ ,其具有不是最天然丰富的同位素的不同原子,如 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$ (替代 $^1\text{H}$ )、或 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ (替代 $^{12}\text{C}$ )。发生这种替代的化合物通常被称为同位素标记的。本发明化合物的同位素标记可以使用本领域普通技术人员已知的各种不同合成方法中的任何一种来完成,并且他们很容易理解合成方法和进行这种同位素标记所需的可用试剂。通过一般的举例但不具有限制性,氢的同位素包含 $^2\text{H}$ (重氢)和 $^3\text{H}$ (氚)。碳的同位素包括 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。氮的同位素包含 $^{13}\text{N}$ 和 $^{15}\text{N}$ 。氧的同位素包含 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 。氟的同位素包含 $^{18}\text{F}$ 。硫的同位素包括 $^{35}\text{S}$ 。氯的同位素包括 $^{36}\text{Cl}$ 。溴的同位素包括 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 和 $^{82}\text{Br}$ 。碘的同位素包括 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 。还提供了组合物如在合成、预制剂等期间制备的那些组合物以及药物组合物,如旨在用于哺乳动物以治疗本文所述的障碍中的一种或多种障碍而制备的那些药物组合物,其包括本发明化合物中的一种或多种,其中组合物中天然存在的干扰被扰动。本文还提供了包括如本文所述的本发明化合物的组合物和药物组合物,其中所述盐在一个或多个位置富集除最天然丰富的同位素以外的同位素。方法很容易用于测量这种同位素扰动或富集如质谱,并且对于放射性同位素的同位素,可以使用额外方法,如与HPLC或GC结合使用的放射检测器。

[0354] 药物开发中的一个挑战是改善吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADMET)特性,同时维持所需的药理学特征。改善ADMET特性的结构变化通常会改变先导化合物的药理学。虽然氘取代对ADMET性质的影响是不可预测的,但在选定情况下,氘可以改善化合物的ADMET特性,



同时对其药理学的干扰最小。氘能够改善治疗实体的两个例子是：CTP-347和CTP-354。CTP-347是帕罗西汀的氘化形式，其临床上用帕罗西汀观察到的基于机制的CYP2D6失活的可能性降低。CTP-354是有希望的临床前  $\gamma$ -氨基丁酸A受体 (GABAA) 调节剂 (L-838417) 的氘代形式，其由于药代动力学 (PK) 性质差而未开发。在两种情况下，氘取代导致改善的ADMET谱，其提供改善安全性、功效和/或耐受性的潜力，而不显著改变相对于全氢化合物的生物化学效力和选择性。本发明的氘取代的化合物具有改进的ADMET特征，并且相对于相应的全氢化合物具有基本相似的生物化学效力和选择性。

[0355] 其它效用

[0356] 本发明的另一目的涉及本发明的放射性标记的化合物，所述放射性标记的化合物不仅在放射成像，而且在用于定位和定量组织样品中 $\beta$ -3肾上腺素能受体的体外和体内测定中将是有益的，包含人类和用于通过抑制放射性标记化合物的结合来识别 $\beta$ -3肾上腺素能受体配体方面。本发明的另一个目的是开发新颖的 $\beta$ -3肾上腺素能受体测定，其包括这种放射性标记的化合物。

[0357] 本公开包含本发明化合物中存在的所有原子同位素、其中间体、盐和结晶形式。同位素包含具有相同原子序数而具有不同质量数的那些原子。本发明的一个方面包含本发明化合物中的一个或多个原子的每种组合、其中间体、盐和结晶形式，其被具有相同原子序数但质量数不同的原子取代。一个这种实例是替代在本发明化合物、其中间体、盐和结晶形式中的一种中发现的最天然丰富的同位素原子，如 $^1\text{H}$ 或 $^{12}\text{C}$ ，其具有不是最自然丰富的同位素的不同原子，如 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$  (替代 $^1\text{H}$ )、或 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$  (替代 $^{12}\text{C}$ )。发生这种替代的化合物通常被称为同位素标记的化合物。本发明化合物、其中间体、盐和结晶形式的同位素标记可以使用本领域普通技术人员已知的各种不同合成方法中的任何一种来完成，并且他们很容易理解合成方法和进行这种同位素标记所需的可用试剂。通过一般的举例但不具有限制性，氢的同位素包含 $^2\text{H}$  (重氢) 和 $^3\text{H}$  (氚)。碳的同位素包括 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。氮的同位素包含 $^{13}\text{N}$ 和 $^{15}\text{N}$ 。氧的同位素包含 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 。氟的同位素包含 $^{18}\text{F}$ 。硫的同位素包括 $^{35}\text{S}$ 。氯的同位素包括 $^{36}\text{Cl}$ 。溴的同位素包括 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 和 $^{82}\text{Br}$ 。碘的同位素包括 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 。本发明的另一方面包含如在合成、预制剂等期间制备的那些组合物以及药物组合物，如旨在用于哺乳动物以治疗本文所述的障碍中的一种或多种障碍而制备的那些药物组合物，其包括本发明化合物、其中间体、盐和结晶形式中的一种或多种，其中组合物中天然存在的干扰被扰动。本发明的另一方面包含包括如本文所述的化合物的组合物和药物组合物，其中所述化合物在一个或多个位置富集除最天然丰富的同位素以外的同位素。方法很容易用于测量这种同位素扰动或富集如质谱，并且对于放射性同位素的同位素，可以使用额外方法，如与HPLC或GC结合使用的放射检测器。

[0358] 本发明的某些同位素标记的化合物可用于化合物和/或底物组织分布测定。在一些实施例中，放射性核素 $^3\text{H}$ 和/或 $^{14}\text{C}$ 同位素可用于这些研究。此外，用较重的同位素如氘 (即， $^2\text{H}$ ) 进行取代可以赋予由更好的代谢稳定性引起的某些治疗优势 (例如，增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情况下可能是优选的。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过以下与下文附图和实例中公开的方法类似的程序通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。在下文中讨论了可用的其它合成方法。此外，应该理解，本发明的化合物中表示的所有原子可以是这种原子的最常出现的同位素或稀有的放射

性同位素或非放射性同位素。

[0359] 用于将放射性同位素掺入有机化合物中的合成方法适用于本发明的化合物并且在本领域是熟知的。用于将氚的活性水平掺入靶分子的代表性合成方法包含例如：

[0360] A. 用氚气催化还原：该方法通常产生高比活性产物并且需要卤化或不饱和前体。

[0361] B. 用硼氢化钠 [ $^3\text{H}$ ] 还原：该方法相当便宜并且需要含有可还原官能团的前体，例如醛、酮、内酯、酯等。

[0362] C. 用氢化铝锂 [ $^3\text{H}$ ] 还原：该方法提供几乎理论比活性的产品。它也需要含有可还原官能团的前体，例如醛、酮、内酯、酯等。

[0363] D. 氚气体暴露标记：该方法包括在合适的催化剂存在下将含有可交换质子的前体暴露于氚气。

[0364] E. 使用甲基碘 [ $^3\text{H}$ ] 的 N-甲基化：此方法通常用于通过用高比活性碘甲烷 ( $^3\text{H}$ ) 处理合适的前体来制备 O-甲基或 N-甲基 ( $^3\text{H}$ ) 产品。该方法通常允许更高的比活性，例如约 70-90 Ci/mmol。

[0365] 将  $^{125}\text{I}$  的活性水平结合入靶分子的合成方法包括：

[0366] A. Sandmeyer 和类似反应：该方法将芳基胺或杂芳基胺转化为重氮盐，例如重氮四氟硼酸盐，然后使用  $\text{Na}^{125}\text{I}$  转化为  $^{125}\text{I}$  标记的化合物。由 Zhu, G-D. 和《有机化学杂志 (J. Org. Chem.)》，2002, 67, 943-948 的同事报道了所表示的程序。

[0367] B. 酚的正  $^{125}\text{I}$  碘化：此方法允许将  $^{125}\text{I}$  在苯酚的邻位掺入，如 Collier, T.L. 和同事在 J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266 中报告的。

[0368] C. 芳基溴和杂芳基溴与  $^{125}\text{I}$  交换：该方法通常是两步法。第一步是使用例如 Pd 催化的反应 [即  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] 或在三烷基卤化物或六烷基二锡 [例如， $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ] 存在的情况下通过芳基锂或杂芳基锂将芳基溴或杂芳基溴转化为相应的三烷基锡中间体。由 Le Bas, M.-D. 和《标记化合物与放射性药物杂志 (J. Labelled Compd. Radiopharm.)》2001, 44, S280-S282 的同事报道了代表性程序。

[0369] 具有式 (Ia) 的放射性标记的  $\beta$ -3 肾上腺素能受体化合物可以用于筛选测定以识别/评估化合物。一般而言，可以评估新合成的或识别的化合物 (即，测试化合物) 减少其“具有式 (Ia) 的放射性标记的化合物”与  $\beta$ -3 肾上腺素能受体结合的能力。因此，试验化合物与“具有式 (Ia) 的放射性标记的化合物”竞争与  $\beta$ -3 肾上腺素能受体结合的能力直接与其结合亲和力相关。

[0370] 本发明的某些标记的化合物与某些  $\beta$ -3 肾上腺素能受体结合。在一个实施例中，标记的化合物具有小于约  $500\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ ，在另一个实施例中，标记的化合物具有小于约  $100\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ ，在又一个实施例中，标记的化合物具有小于约  $10\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ ，在又一个实施例中，标记的化合物具有小于约  $1\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ ，并且在仍又一个实施例中，标记的化合物具有小于约  $0.1\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$ 。

[0371] 组合物和配制品

[0372] 配制品可以通过任何合适的方法制备，典型地通过将一种或多种活性化合物与液体或细碎的固体载剂或两者以所需的比例均匀混合，然后如果需要，将所得的混合物形成所希望的形状。

[0373] 常规的赋形剂，如结合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可以用

于口服施用的片剂和胶囊中。口服施用的液体制剂可以是溶液、乳液、水性或油性悬浮液和糖浆的形式。替代地,口服制剂可以呈干粉形式,其可以在使用前用水或另一种合适的液体媒剂复原。可以将另外的加入剂如助悬剂或乳化剂、非水媒剂(包括食用油)、防腐剂和调味剂和着色剂加入到液体制剂中。肠胃外剂型可以通过将本文提供的化合物溶解在合适的液体媒剂中并且在填充和密封适当的小瓶或安瓿之前将溶液过滤灭菌来制备。这些只是本领域熟知的用于制备剂型的许多合适方法的一些实例。

[0374] 可以使用本领域技术人员众所周知的技术将本发明化合物配制成药物组合物。在本文提到的那些之外的合适的药学上可接受的载体是本领域已知的;例如参见Remington, The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2000,Lippincott Williams&Wilkins (编辑:Gennaro等人)。

[0375] 虽然用于预防或治疗的本文提供的化合物可以以可替代的用途作为原料化学品或纯化学品施用,但优选地将化合物或活性成分呈现为药物配制品或组合物(进一步包含药学上可接受的载剂)。

[0376] 药物配制品包括适合于口服、直肠、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下和静脉内)施用的那些,或者处于适合通过吸入、隔离(insulation)或通过透皮贴剂的形式。透皮贴剂通过以药物最低程度降解的有效方式呈递药物用于吸收来以受控的速率分配药物。通常,透皮贴剂包括不可渗透的背衬层、单一压敏粘合剂和具有剥离衬垫的可去除保护层。本领域普通技术人员将会理解和领会基于技术人员的需要适合于制造所希望的有效的透皮贴剂的技术。

[0377] 因此,可以将本文提供的化合物与常规的佐剂、载剂或稀释剂一起置于药物配制品和其单位剂量的形式中,并且以这种形式可以以固体(例如片剂或填充胶囊剂)或液体(例如溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶或用其填充的胶囊剂)的形式使用,全部用于口服,以用于直肠施用的栓剂的形式;或以用于肠胃外(包含皮下)使用的无菌注射溶液的形式。在具有或不具有另外的活性化合物或成分的情况下,这类药物组合物及其单位剂型具有含有常规比例的常规成分,并且这类单位剂型可以包含与有待使用的预期日剂量范围相当的任何合适有效量的活性成分。

[0378] 对于口服来说,药物组合物可以是例如片剂、胶囊、悬浮液或液体的形式。药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单元的形式制备。这种剂量单元的实例是胶囊、片剂、粉剂、颗粒或悬浮液,其中常规添加剂如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;粘合剂如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠等;和润滑剂,如滑石粉或硬脂酸镁。活性成分还可以作为组合物通过注射施用,其中例如盐水、右旋糖或水可以用作合适的药学上可接受的载剂。

[0379] 本文所提供的化合物或其盐、溶剂化物、或水合物可用作药物组合物中的活性成分,特别是作为 $\beta$ -3肾上腺素能受体调节剂。在“药物组合物”的上下文中定义的术语“活性部分”是指提供主要药理学效果的药物组合物的组分,这与“非活性成分”相反,其通常被认为不提供药物益处。

[0380] 当使用本文提供的化合物时,剂量可以在宽限制内变化,并且按照惯例并且医师或其它临床医生已知,它应针对每种个体情况的个体条件进行定制。这取决于例如待治疗的疾病的性质和严重性、患者的病症、所采用的化合物、或进行治疗或预防的是急性还是慢

性疾病状态或除了本文提供的化合物之外是否施用了其它活性化合物。代表性剂量包括但不限于约0.001mg至约5000mg、约0.001mg至约2500mg、约0.001mg至约1000mg、约0.001mg至约500mg、约0.001mg至约250mg、约0.001mg至100mg、约0.001mg至约50mg和约0.001mg至约25mg。可以在一天施用多剂量,特别是当认为需要相对大量时,例如2、3或4剂量。取决于个体并且医疗保健提供者认为合适,可需要向上或向下偏离本文所述的剂量。

[0381] 用于治疗所需的活性成分或其活性盐或衍生物的量将不仅随所选择的具体盐而变化,而且随着施用途径、正在治疗的病症的性质和患者的年龄与情况而变化,并且最终在于主治医师或临床医师的判断。通常,本领域技术人员理解如何将在模型系统(通常是动物模型)中获得的体内数据外推至其它,例如人。在一些情况下,这些外推可能仅仅基于动物模型相对于另一个(例如哺乳动物,优选人)的重量,然而,更常见的是,这些外推不是简单地基于重量,而且还结合各种因素。代表性因素包含患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医学状况,疾病的严重性、施用途径、药理学考虑因素,如所采用的具体化合物的活性、功效、药代动力学和毒理学特征、是否利用药物递送系统、正在治疗和预防的是急性还是慢性疾病状态、或除了本文提供的化合物之外是否施用了其它活性化合物以及是否将其作为药物组合的一部分。根据上述各种因素来选择本文提供的化合物和/或组合物治疗疾病状况的剂量方案。因此,所采用的实际剂量方案可能变化很大,因此可能偏离优选的剂量方案,并且本领域技术人员将认识到,可以对这些典型范围以外的剂量和剂量方案进行测试,并且在适当的情况下可以用于本文提供的方法。

[0382] 所希望的剂量可以方便地以单个剂量提供或以适当时间间隔施用的分次剂量提供,例如以每天两次、三次、四次或更多次亚剂量提供。亚剂量本身可以被进一步分开,例如分成多个离散的松散分开的施用。每日剂量可以分成几个例如两个、三个或四个部分施用,尤其是当认为施用相对大量适当的时候。如果适当的话,根据个体情况,有必要上调或下调所述日剂量。

[0383] 本文提供的化合物可以以各种各样的口服和肠胃外剂型施用。对本领域的普通技术人员将显而易见的是,剂型可以包括作为活性组分的本文提供的一种化合物或本文提供的一种化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、或水合物。

[0384] 为了从本发明的化合物制备药物组合物,合适的药学上可接受的载剂的选择可以是固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质,它们也可以用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0385] 在粉剂中,载剂为精细分散的固体,其与精细分散的活性组分混合。

[0386] 在片剂中,所述活性组分被与处于适合的比例的具有必需的结合能力的载剂掺合并且被压实为所希望的形状和尺寸。

[0387] 所述粉剂和片剂可以含有不同百分比量的活性化合物。所述粉剂或片剂中的代表量可以含有0.5%到约90%的活性化合物;然而,技术人员会知道什么时候超出这个范围的数量是必要的。适合的用于粉剂和片剂的载剂是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油、以及类似物。术语“制剂”是指具有与作为载剂的包囊材料一起提供胶囊的活性化合物的配制品,其中在具有或不具有多种载剂的情况下,所述活性组分是由一种载剂所围绕着的,因此,它与所述载剂

相结合。类似地,扁囊剂以及锭剂包含在内。可以将片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂、以及锭剂用作适于口服施用的固体形式。

[0388] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物),并通过搅拌将活性组分均匀分散于其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0389] 适合用于阴道施用的配制品可以呈现为阴道栓剂、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾的形式,其除了活性成分还含有例如本领域已知适当的载剂。

[0390] 液体形式制剂包含溶液剂、混悬剂、以及乳剂,例如水或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体剂可以被配制为处于聚乙二醇水溶液中的溶液。可以使用合适的分散或湿润剂和悬浮剂,根据已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,发现脂肪酸(如油酸)可用于注射剂的制品中。

[0391] 本文提供的化合物因此可以被配制为用于肠胃外施用(例如,通过注射,例如弹丸注射或连续输注)并且可以以在安瓿、预填充的注射器、小体积的输注中或在具有加入的防腐剂的剂量容器中的单位剂量形式存在。这些药物组合物可以采用这种形式,如在油性或水性媒剂中的混悬剂、溶液剂、或乳剂,并且可以含有配制剂,如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,通过无菌分离无菌固体或通过从溶液中冷冻干燥获得,用于在使用前用合适的媒剂(例如无菌无热原水)构建。

[0392] 可以通过将活性组分溶解或悬浮于水中并且按需要加入适合的着色剂、调味剂、稳定剂以及增稠剂来制备适于口服使用的水性配制品。

[0393] 可以通过用粘性材料(例如天然的或合成的胶质、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其他熟知的助悬剂)将细碎的活性组分分散于水中来制造适于口服使用的水性混悬剂。

[0394] 还包含固体形式的制剂,其在使用前不久旨在被转化成用于口服施用的液体形式制剂。这些液体形式包含溶液、悬浮液和乳液。除活性组分外,这些制剂还可含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0395] 对于表皮的局部给药,本文提供的化合物可以配制成软膏、乳膏或洗剂,或作为透皮贴剂。

[0396] 软膏和乳膏可以例如用水性或油性基质配制,其中加入合适的增稠剂和/或胶凝剂。洗剂可以用水性或油性基质配制,并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0397] 适于在口腔中局部给药的制剂包括在调味的基质中含有活性剂的锭剂,所述基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶;在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分的锭片;和在合适的液体载体中含有活性成分的漱口水。

[0398] 通过常规手段将溶液或悬浮液直接施用于鼻腔,例如用滴管、移液管或喷雾器。制剂可以单剂量或多剂量形式提供。在滴管或移液管的后一种情况下,这可以通过患者施用

适当的预定体积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾的情况下,这可以例如通过计量雾化喷雾泵实现。

[0399] 也可以通过气溶胶制剂给予呼吸道,其中活性成分提供在有合适的推进剂的加压包中。如果本文提供的化合物或包含它们的药物组合物作为气溶胶给药,例如作为鼻气雾剂或通过吸入给药,则可以例如使用喷雾器、雾化器、泵雾化器、吸入装置、计量吸入器或干粉吸入器进行。用于给予本文提供的化合物作为气雾剂的药物形式可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。对于它们的制备,例如,可以应用本文提供的化合物在水、水/醇混合物或合适的盐水溶液中的溶液或分散体,其使用常规添加剂,例如苯甲醇或其他合适的防腐剂,用于提高生物利用度的吸收促进剂,增溶剂,分散剂和其他物质,并且如果合适的话,常规推进剂,例如包括二氧化碳,CFC,如二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷;等等。气溶胶可方便地还含有表面活性剂,例如卵磷脂。可以通过提供计量阀来控制药物剂量。

[0400] 在意图施用呼吸道的配制物(包括鼻内配制物)中,化合物通常具有小的粒径,例如约10微米或更小。这种粒径可通过本领域已知的方法获得,例如通过微粉化。需要时,可以使用适于持续释放活性成分的制剂。

[0401] 或者,活性成分可以以干粉的形式提供,例如,化合物在合适的粉末基质中的粉末混合物,所述基质例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。方便的是,粉末载体会在鼻腔中形成凝胶。粉剂组合物可以以单位剂量形式存在,例如以具有明胶的胶囊剂或盒或泡罩包装形式存在,粉剂可以通过吸入器从其中施用。

[0402] 这些药物制剂优选处于单位剂型中。在这种形式中,制剂细分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,所述包装含有离散量的制剂,如小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊和粉剂。此外,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可以是包装形式的任何这些中的适当数量。

[0403] 用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉内给药的液体是优选的组合物。

[0404] 本文提供的化合物可以任选地以药学上可接受的盐(包含由药学上可接受的无毒酸(包含无机酸和有机酸)制备的药学上可接受的酸加成盐)存在。代表性酸包含但不限于:乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等。本文提供的含有羧酸官能团的某些化合物可以任选地作为药学上可接受的盐存在,其含有无毒的、药学上可接受的金属阳离子和衍生自有机碱的阳离子。代表性金属包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等。在一些实施例中,药学上可接受的金属是钠。代表性的有机碱包含但不限于苺星( $N^1, N^2$ -二苺基乙烷-1,2-二胺),氯普鲁卡因(2-(二乙基氨基)乙基4-(氯氨基)苯甲酸酯)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺((2R,3R,4R,5S)-6-(甲基氨基)己烷-1,2,3,4,5-五醇)、普鲁卡因(2-(二乙基氨基)乙基4-氨基苯甲酸酯)等。某些药学上可接受的盐列于Berge等人,《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Sciences)》,66:1-19(1977)。

[0405] 这些酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。或者,可以将游离碱溶解在含有适当酸的合适溶剂中,并通过蒸发溶剂或以其它方式分离盐和溶剂来分离盐。本文提供的化合物可使用本领域技术人员已知的方法与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[0406] 本文提供的化合物可以转化为“前药”。术语“前药”是指用本领域已知的特定化学

基团修饰的化合物,当给予个体时,这些基团进行生物转化以得到母体化合物。因此,前药可视为本文提供的化合物,其含有一种或多种以瞬时方式使用的专门的无毒保护基团,以改变或消除化合物的性质。在一个总体方面,使用“前药”途径促进口服吸收。透彻讨论提供在以下文献中:T.Higuchi和V.Stella,《作为新型递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)》,A.C.S.会议录的第14卷;以及《药物设计中的生物可逆载剂(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,编辑Edward B.Roche,美国制药协会(American Pharmaceutical Association),1987。

[0407] 一些实施例包含产生用于“组合-疗法”的药物组合物的方法,所述方法包括混合至少一种根据本文披露的任何化合物实施例的化合物与至少一种已知药剂和药学上可接受的载剂。

[0408] 值得注意的是,当 $\beta$ -3肾上腺素能受体调节剂被用作药物组合物中的活性成分,这些调节剂并不旨在仅用于人,而也用于其它非人哺乳动物。动物卫生保健领域的最新进展要求考虑使用活性剂,如 $\beta$ -3肾上腺素能受体调节剂,用于治疗伴侣动物(例如猫、狗等)和牲畜动物(例如马、牛等)的 $\beta$ -3肾上腺素能受体相关疾病或病症。本领域普通技术人员容易理解这些化合物在这种情况下的高效用。

[0409] 所公开的受体和方法的其它用途将基于本公开的内容等等对本领域技术人员变得显而易见。

[0410] 如将认识到的,本发明的方法的步骤不需要执行任何特定次数或以任何特定顺序执行。在参阅下列实例后,本发明的其它目的、优点和新颖特征将对本领域技术人员变得显而易见,这些实例旨在是说明性的而非限制性的。

[0411] 实例

[0412] 实例1:合成本发明的化合物

[0413] 通过以下实例进一步说明本文公开的化合物及其合成。图1到图19中示出了本发明的化合物的额外说明的合成,其中符号具有与贯穿本公开使用的相同的定义。提供以下实例以进一步定义本发明,但是不将本发明限制于这些实例的细节。本文上文和下文所述的化合物是根据CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7或ChemDraw Professional 16.0.0.82(68)命名的。在某些情况下,使用通用名称,并且应理解,本领域技术人员将认识到这些通用名称。

[0414] 化学:质子核磁共振( $^1\text{H}$  NMR)光谱记录在Bruker Avance III-400上,其配备有5mm BBF0探针。化学位移以百万分率(ppm)给出,残留溶剂信号用作参考。NMR缩写如下:s=单峰、d=双峰、dd=双二重峰、ddd=双二重峰的双峰、dddd=双二重峰的双二重峰、dt=双三重峰、t=三重峰、q=四重峰、m=多重峰、bs=宽单峰、sxt=六重峰。使用引发剂 $^{+TM}$ (Biotage®)进行微波辐射。在硅胶60F<sub>254</sub>(Merck)上进行薄层色谱法(TLC),在PK6F硅胶60 Å 1mm板(Whatman)上进行预备薄层色谱法(制备TLC),并使用0.063mm到0.200mm(Merck)的Kieselgel 60在硅胶柱上进行柱色谱法。在Büchi旋转蒸发器上在减压下进行蒸发。Celite®545用于钯的过滤。

[0415] LCMS规范:HPLC-Agilent 1200;泵:G1312A;DAD:G1315B;自动进样器:G1367B;质谱仪-Agilent G1956A;电离源:ESI;干燥气体流量:10L/min;雾化器压力:40psig;干燥气

体温度:350℃;毛细管电压:2500V) 软件:Agilent Chemstation Rev.B.04.03。

[0416] 实例1.1:制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯

[0417] 步骤A:制备4-烯丙基-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯。

[0418] 向4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(51g,218.6mmol)在THF(36.44mL)中的混合物中加入3-溴丙-1-烯(54.72mL,655.92mmol)和饱和NH<sub>4</sub>Cl(114mL,218.6mmol)水溶液。然后分批加入锌粉(31.59g,483.1mmol),同时将内部反应温度保持在40℃以下。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,用H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(10%,225mL)淬灭。将反应混合物通过celite®垫过滤并用用MTBE(1L)洗涤。用MBTE(2x)和EtOAc(1x)对水层进行萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,并且然后经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到标题化合物(62.39g,103.6%产率)。将这种材料不进行进一步纯化而用在下一步骤中。LC/MS m/z=276.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.55-1.63(m,5H), 2.24(d, J=7.33Hz, 2H), 3.25(br.s., 2H), 3.93(br.s., 2H), 5.14(s, 2H), 5.21(td, J=9.54, 1.89Hz, 1H), 5.79-5.93(m, J=17.27, 10.01, 7.58, 7.58Hz, 1H), 7.33(dd, J=5.18, 3.41Hz, 1H), 7.35-7.40(m, 4H)。

[0419] 步骤B:制备4-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯。

[0420] 将K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>(62.64g,190.3mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(26.29g,190.3mmol)、奎宁环(0.25g, 2.25mmol)、K<sub>2</sub>Oso<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>(0.20g,0.53mmol)的混合物溶于H<sub>2</sub>O(354.0mL)中,并且然后在室温下搅拌20分钟。(注:并非所有的盐都溶解在水中)。在t-BuOH(354mL)中制备苄基4-烯丙基-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(14.72g,53.44mmol)的溶液,然后在室温下通过加料漏斗分批加入到盐水溶液中。(注:当加入4-烯丙基-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯溶液时,所有的盐都进入溶液中。)然后加入甲磺酰胺(5.08g,53.44mmol)。反应混合物的颜色从红色变为绿色,并在室温下搅拌5小时。用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(51.5g)淬灭反应。分离有机层并进行浓缩。将残余物溶于EtOAc,用水和盐水萃取,然后经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(19g,115%),为油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。LC/MS m/z=310.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.47(dd, J=14.65, 2.27Hz, 1H), 1.57(s, 2H), 1.72(dd, J=14.65, 11.12Hz, 1H), 1.81(d, J=12.63Hz, 1H), 1.88(t, J=5.43Hz, 1H), 3.12(s, 2H), 3.16-3.23(m, 1H), 3.25-3.37(m, 1H), 3.48(ddd, J=10.86, 6.95, 5.68Hz, 1H), 3.65(ddd, J=10.80, 4.61, 3.54Hz, 1H), 3.92(br.s., 2H), 4.14(br.s., 1H), 4.68(br.s., 1H), 5.14(s, 2H), 7.29-7.40(m, 5H)。

[0421] 步骤C:制备3-羟基-1-氧杂-8-氮杂螺并[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯。

[0422] 在氮气下,在0℃下,向4-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(17.80g, 57.55mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(16mL)和吡啶(8.90mL)中的溶液中加入N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.41g, 11.51mmol)和4-甲基苯-1-磺酰氯(12.07g,63.30mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,将其用水淬灭,然后用DCM(5x)萃取。将合并的有机层用1M HCl水溶液、水和盐水洗涤,然后经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物(12.5g,75%)。LC/MS m/z=292.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 1.53-1.60(m, 2H), 1.63-1.72(m, 1H), 1.79(ddd, J=13.52, 1.26, 1.14Hz, 1H), 1.82-1.89(m, 1H), 1.98(dd, J=13.52, 6.44Hz, 1H), 3.41(br.s., 2H), 3.67(dd, J=12.51, 6.44Hz, 2H), 3.74(ddd, J=9.60, 2.53, 1.01Hz, 1H), 3.90(dd, J=9.60, 4.55Hz, 1H), 4.39-4.48(m, J=6.57, 4.55,



2.53, 2.53Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H)。

[0423] 步骤D: 制备3-叠氮基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯。

[0424] 在氮气下将3-羟基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(10g, 34.31mmol)溶解在吡啶(22mL)中, 然后冷却到0℃。加入甲磺酰氯(8.76mL, 113.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。(注: 形成了沉淀)。反应完成后, 将其用EtOAc稀释, 然后用H<sub>2</sub>O(40mL)、HCl(1N, 30mL)和盐水(30mL)洗涤。将水层用EtOAc(2x)反萃取。将合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到为棕色油状物的3-((甲基磺酰基)氧基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LC/MS m/z=370.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0425] 在氮气下将来自前一步骤的3-((甲基磺酰基)氧基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯溶解在DMF(30mL)中。加入叠氮化钠(5.13g, 78.91mmol)。将反应在50℃下加热过夜。将反应冷却到室温后, 将其用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤。将水层用EtOAc(2x)反萃取。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物(10.02g, 92%)。

[0426] LC/MS m/z=317.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.57-1.70 (m, 3H), 1.83 (d, J=12.88Hz, 1H), 1.88 (dd, J=13.64, 2.27Hz, 1H), 2.03 (dd, J=13.64, 7.07Hz, 1H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.85 (dd, J=10.36, 2.78Hz, 1H), 3.97 (dd, J=9.09, 6.32Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H)。

[0427] 步骤E: 制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯

[0428] 向3-叠氮基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(13.11g, 41.43mmol)在THF(220mL)中的溶液中加入乙酸(16.59mL, 290.0mmol)和锌粉尘(10.84g, 165.7mmol)。将反应在70℃下加热1小时。将反应冷却至室温后, 将其用NaHCO<sub>3</sub>中和至pH 7, 然后通过Celite®垫, 并用EtOAc和IPA/DCM(30%)洗涤。将水层用EtOAc(3x)反萃取。(注: 产物仍留在水层中, 然后用IPA/DCM(30%)对其进行反萃取。将合并的萃取液用MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到为白色胶状固体的3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LC/MS m/z=291.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0429] 将来自前一步骤的3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(220mL)中, 然后加入DIEA(14.43mL, 82.86mmol)和Boc<sub>2</sub>O(13.56g, 62.15mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 除去溶剂, 然后通过快速柱色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(11.55g, 71%)。LC/MS m/z=391.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 1.43 (s, 9H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.59-1.76 (m, 4H), 2.10 (dd, J=13.14, 8.08Hz, 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.58 (dd, J=9.09, 5.56Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, J=8.97, 6.19Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.85 (br. s., 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)。

[0430] 步骤F: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯的对映异构体的手性HPLC拆分

[0431] 在以下条件下拆分外消旋的3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(11.55g, 29.58mmol)以通过正相制备型手性HPLC得到两种对映异构体:

[0432] 柱: Chiralcel OD, 5cm x 50cm ID, 20μm粒径

[0433] 稀释剂: EtOH/Hex(10%)与TEA(0.1%)

[0434] 注射: 每次注射800mg/6mL

- [0435] 梯度:等度
- [0436] 流速:60mL/min
- [0437] 检测器:250nm
- [0438] 保留时间:第1对映异构体28.978分钟,第2对映异构体39.382分钟
- [0439] 在以下条件下通过分析正相制备型手性HPLC检查第1对映异构体(在Chiralcel OD柱上28.978分钟)和第2对映异构体(在Chiralcel OD柱上39.382分钟):
- [0440] 柱:ChiralPak IC,250x 20mm ID,5 $\mu$ m粒径
- [0441] 稀释剂:EtOH/Hex(10%)与TEA(0.1%)
- [0442] 注射:每次注射2mg/mL
- [0443] 梯度:等度
- [0444] 流速:1mL/min
- [0445] 检测器:250nm
- [0446] 第1对映异构体的保留时间(在Chiralcel OD上28.978分钟)和%ee:31.13min; 100%ee。
- [0447] 第2对映异构体的保留时间(在Chiralcel OD上39.382分钟)和%ee:28.14min; 100%ee。
- [0448] (S)-苄基-3-((叔丁氧羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(第1对映异构体,5.14g,45%产率,100%ee)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD-d) ppm 1.43(s,9H), 1.49-1.59(m,1H), 1.59-1.75(m,4H), 2.10(dd,J=13.14,8.08Hz,1H), 3.38(br.s.,2H), 3.58(dd,J=9.09,5.56Hz,1H), 3.63-3.72(m,2H), 3.99(dd,J=9.09,6.32Hz,1H), 4.10-4.20(m,1H), 5.11(s,2H), 7.26-7.39(m,5H)。
- [0449] 3-((叔-丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯(第2对映异构体,4.86g,42%产率,100%ee):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD-d) ppm 1.43(s,9H), 1.49-1.58(m,1H), 1.60-1.75(m,4H), 2.10(dd,J=13.14,8.08Hz,1H), 3.37(br.s.,2H), 3.58(dd,J=9.09,5.56Hz,1H), 3.63-3.72(m,2H), 3.99(dd,J=9.09,6.32Hz,1H), 4.10-4.20(m,1H), 5.11(s,2H), 7.24-7.40(m,5H)。
- [0450] 使用如在实例1.2和实例1.3中示出的Mosher酰胺分别阐明立体化学。
- [0451] 实例1.2:制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-2-苯基丙酰胺和(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺
- [0452] 步骤A:(由第1对映异构体)制备(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯的一个对映异构体。
- [0453] 将来自实例1.1的手性HPLC的3-((叔丁氧羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(1.13g,2.89mmol)的第1对映异构体溶解在MeOH(10mL)中。施加钨/C(30.72mg,0.289mmol)和H<sub>2</sub>球囊。将反应在室温下搅拌过夜。第二天,移除H<sub>2</sub>球囊。将反应混合物通过celite®垫过滤,用EtOAc和MeOH洗涤并进行浓缩以得到作为无色胶状物的叔丁基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸酯的对映异构体(0.64g,86%),将其不经进一步纯化用于下一步骤。LC/MS m/z=257.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.37(s,9H), 1.39-1.42(m,2H), 1.46-1.59(m,4H), 1.95(dd,J=12.63,8.34Hz,1H), 2.70-2.82(m,

2H), 3.17 (d,  $J=2.78\text{Hz}$ , 1H), 3.40 (dd,  $J=8.59, 6.57\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 6.99 (d,  $J=5.56\text{Hz}$ , 1H)。

[0454] 将上述获得的1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸叔丁脂的对映异构体(0.64g, 2.49mmol)溶解在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12mL)中。加入DIEA(1.00mL, 5.77mmol), 然后使所得混合物在冰浴上冷却。向冷却的溶液中加入萘-2-磺酰氯(0.92g, 4.04mmol)。将反应升温到室温并搅拌过夜。将反应混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物(1.12g, 87%), 为白色固体。LC/MS  $m/z=447.4[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{ppm}$  1.34(s, 9H), 1.52(dd,  $J=13.01, 6.44\text{Hz}$ , 1H), 1.57-1.63(m, 2H), 1.64-1.71(m, 2H), 1.89(dd,  $J=12.88, 8.34\text{Hz}$ , 1H), 2.53-2.56(m, 1H), 2.59-2.71(m, 2H), 3.33(d,  $J=1.77\text{Hz}$ , 2H), 3.70(dd,  $J=8.97, 6.44\text{Hz}$ , 1H), 3.93(br. s., 1H), 6.97(br. s., 1H), 7.66-7.78(m, 3H), 8.08(d,  $J=8.08\text{Hz}$ , 1H), 8.17(d,  $J=8.84\text{Hz}$ , 1H), 8.21(d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 8.42(d,  $J=1.52\text{Hz}$ , 1H)。

[0455] 步骤B: 制备8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺的一种对映异构体

[0456] 向在室温下的(8-萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸叔丁酯(1.12g, 2.50mmol)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)中的溶液中加入4N HCl(在二噁烷中, 6.25mL, 25.01mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后, 将其浓缩以得到作为白色固体的标题化合物(1.19g, 125%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LC/MS  $m/z=347.0[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{ppm}$  1.52-1.72(m, 3H), 1.73-1.90(m, 2H), 2.06(dd,  $J=13.64, 8.08\text{Hz}$ , 1H), 2.53-2.70(m, 2H), 3.33-3.44(m, 2H), 3.58(dd,  $J=9.60, 4.29\text{Hz}$ , 1H), 3.69-3.82(m, 2H), 7.64-7.83(m, 3H), 8.09(d,  $J=8.08\text{Hz}$ , 1H), 8.13-8.27(m, 5H), 8.44(d,  $J=1.52\text{Hz}$ , 1H)。

[0457] 步骤C: 制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺。

[0458] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 $\mu\text{mol}$ )和DIEA(7.542 $\mu\text{L}$ , 43.30 $\mu\text{mol}$ )在THF(1mL)中的溶液中加入(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(7.92mg, 31.34 $\mu\text{mol}$ ), 然后搅拌1.5小时。将反应用水淬灭, 然后用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将所合并的有机物用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(12mg, 82%)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LC/MS  $m/z=563.4[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$  1.53-1.64(m, 3H), 1.67-1.76(m, 2H), 2.07(dd,  $J=13.52, 7.45\text{Hz}$ , 1H), 2.79(qd,  $J=5.68, 3.41\text{Hz}$ , 2H), 3.39(t,  $J=1.52\text{Hz}$ , 3H), 3.49(td,  $J=11.62, 8.59\text{Hz}$ , 2H), 3.59(dd,  $J=9.73, 3.41\text{Hz}$ , 1H), 3.89(dd,  $J=9.73, 5.43\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.51(m,  $J=7.52, 5.37, 3.66, 3.66\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=7.33\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.43(m, 3H), 7.46(d,  $J=2.27\text{Hz}$ , 2H), 7.64(qd,  $J=7.71, 7.45\text{Hz}$ , 2H), 7.75(dd,  $J=8.59, 1.77\text{Hz}$ , 1H), 7.93(d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=8.34\text{Hz}$ , 2H), 8.33(d,  $J=1.26\text{Hz}$ , 1H)。

[0459] 步骤D: 制备(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺。

[0460] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 $\mu\text{mol}$ )和DIEA(6.82 $\mu\text{L}$ , 39.17 $\mu\text{mol}$ )在THF(1mL)中的溶液中加入(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-

2-苯基丙酰氯 (7.92mg, 31.34 $\mu$ mol)。将反应在室温下搅拌1.5小时。将反应用水淬灭,然后用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物 (12mg, 82%)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LC/MS  $m/z=563.4[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 1.64-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd,  $J=13.52, 7.45$ Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.33 (d,  $J=1.26$ Hz, 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd,  $J=9.85, 5.56$ Hz, 1H), 4.48 (dq,  $J=5.24, 3.81$ Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=7.33$ Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=2.78$ Hz, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.64 (qd,  $J=7.71, 7.45$ Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J=8.59, 1.77$ Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=8.08$ Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=8.34$ Hz, 2H), 8.34 (d,  $J=1.26$ Hz, 1H)。

[0461] 实例1.3:制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺和(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺

[0462] 步骤A: (由第2对映异构体)制备(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯的一个对映异构体

[0463] 将来自实例1.1的手性HPLC的3-((叔丁氧羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯 (1.14g, 2.92mmol) 的第2对映异构体溶解在MeOH(10mL)中。向所得溶液中施加钨/C (31.07mg, 0.29mmol) 和球囊H<sub>2</sub>。将反应在室温下搅拌16小时。第二天, 移除H<sub>2</sub>球囊。将反应混合物通过celite®垫过滤, 用EtOAc和MeOH洗涤并进行浓缩以得到作为无色胶状物的叔丁基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸酯的对映异构体 (峰值2, 735mg, 98%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LC/MS  $m/z=257.4[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.34-1.45 (m, 11H), 1.52 (dd,  $J=6.69, 3.41$ Hz, 4H), 1.96 (dd,  $J=12.63, 8.34$ Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd,  $J=8.59, 6.57$ Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J=8.59, 6.82$ Hz, 1H), 3.91-4.07 (m, 1H), 6.99 (br. s., 1H)。

[0464] 将上述获得的1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸叔丁酯的对映异构体重新溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12mL) 中, 然后加入DIEA (1.02mL, 5.84mmol)。将反应在冰浴上冷却, 然后加入萘-2-磺酰氯 (0.93g, 4.09mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生作为白色固体的标题化合物 (1.07g, 82%)。LC/MS  $m/z=447.4[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd,  $J=12.88, 6.32$ Hz, 1H), 1.60 (t,  $J=4.55$ Hz, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.89 (dd,  $J=12.88, 8.34$ Hz, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 3.70 (dd,  $J=8.72, 6.44$ Hz, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 7.66-7.77 (m, 3H), 8.08 (d,  $J=8.34$ Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=8.84$ Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=8.08$ Hz, 1H), 8.42 (d,  $J=1.26$ Hz, 1H)。

[0465] 步骤B: 制备8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺的一种对映异构体

[0466] 向在室温下的叔丁基(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸酯 (1.07g, 2.39mmol) 在DCM中的溶液中加入HCl (在二噁烷中4N, 5.97mL, 23.89mmol)。将反应在室温下搅拌16小时。反应完成后, 将其浓缩以得到作为白色固体的标题化合物 (934mg, 102%), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LC/MS  $m/z=347.2[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.53-1.72 (m, 3H), 1.80 (d,  $J=3.79$ Hz, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H),

2.54-2.73 (m, 6H), 3.39 (d,  $J=15.41\text{Hz}$ , 3H), 3.57 (d,  $J=5.05\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (d,  $J=8.84\text{Hz}$ , 2H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.09 (d,  $J=8.08\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=8.84\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (d,  $J=8.08\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (s, 1H)。

[0467] 步骤C: 制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺。

[0468] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 $\mu\text{mol}$ )和DIEA(7.54 $\mu\text{L}$ , 43.30 $\mu\text{mol}$ )在THF(1mL)中的溶液中加入(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(7.92mg, 31.34 $\mu\text{mol}$ )。反应在室温搅拌1.5小时。然后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将所合并的有机物用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以产生作为白色固体的标题化合物(11mg, 75%)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LC/MS  $m/z=563.2[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$  1.65-1.79 (m, 4H), 1.85 (dd,  $J=10.99, 4.42\text{Hz}$ , 1H), 2.13 (dd,  $J=13.64, 7.58\text{Hz}$ , 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.33 (d,  $J=1.52\text{Hz}$ , 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd,  $J=9.73, 5.43\text{Hz}$ , 1H), 4.48 (dq,  $J=5.24, 3.81\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J=7.33\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=2.78\text{Hz}$ , 3H), 7.44 (q,  $J=3.79\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (quin,  $J=7.64\text{Hz}$ , 2H), 7.76 (dd,  $J=8.72, 1.89\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=8.34\text{Hz}$ , 2H), 8.34 (d,  $J=1.26\text{Hz}$ , 1H)。

[0469] 步骤D: (R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺。

[0470] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 $\mu\text{mol}$ )和DIEA(7.54 $\mu\text{L}$ , 43.30 $\mu\text{mol}$ )在THF(1mL)中的溶液中加入(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(7.92mg, 31.34 $\mu\text{mol}$ )。将反应在室温下搅拌1.5小时。然后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将合并的有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(12mg, 82%)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LC/MS  $m/z=563.2[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$  1.52-1.66 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 3H), 2.07 (dd,  $J=13.52, 7.45\text{Hz}$ , 1H), 2.72-2.89 (m,  $J=5.81, 5.62, 5.62, 3.41\text{Hz}$ , 2H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (ddd,  $J=15.98, 11.94, 3.92\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (dd,  $J=9.60, 3.54\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (dd,  $J=9.73, 5.43\text{Hz}$ , 1H), 4.39-4.54 (m, 1H), 6.81 (d,  $J=7.33\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.46 (d,  $J=2.27\text{Hz}$ , 2H), 7.66 (dd,  $J=7.71, 1.39\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (dd,  $J=8.59, 1.77\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (d,  $J=8.34\text{Hz}$ , 2H), 8.33 (s, 1H)。

[0471] 实例1.4: 制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯

[0472] 步骤A: 制备3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯。

[0473] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(126g, 434mmol, 1.0当量)在MeOH(2.5L)中的溶液中加入二-甲苯甲酰基-D-酒石酸(37g, 95.5mmol, 0.44当量),并将混合物加热到78 $^{\circ}\text{C}$ 。在此温度下搅拌5小时后,将混合物缓慢冷却到25 $^{\circ}\text{C}$ 并在此温度下搅拌1小时。过滤收集白色固体,并用MeOH(500mL)洗涤固体。将滤饼加入到 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(500mL)中并用DCM(1L $\times$ 2)萃取。合并的有机物用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(54g),将其通过SFC分析(AD-3S\_4\_25\_3ML柱: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 移动相: 在 $\text{CO}_2$ 中的25%异丙醇(0.05%DEA), 流速: 3mL/min, 波长: 220nm), ee值为93%。将

上述材料(42g, 145mmol, 1.0当量)用MeOH(800mL)溶解, 然后加入二对甲苯甲酰-D-酒石酸(27g, 69mmol, 0.96当量)。将混合物加热到78℃过夜。在此温度下搅拌5小时后, 将混合物缓慢冷却到25℃并在此温度下搅拌1小时。通过过滤来收集白色固体, 用EtOH(500mL)进行洗涤。将滤饼加入到NaHCO<sub>3</sub>水溶液(500mL)中并用DCM(1L×2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到作为无色油状物的标题化合物(36g, 97.5% ee)。

[0474] 步骤B: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯的制备。

[0475] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯(36g, 124mmol, 1.0当量)在DCM(600mL)中的溶液中加入TEA(25g, 248mmol, 2.0当量)和Boc<sub>2</sub>O(30g, 136mmol, 1.1当量)。将反应在20℃下搅拌6小时。将混合物用冷HCl水溶液(1N, 200mL)和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物用石油醚研磨以得到作为白色固体的标题化合物(44g, 113mmol, 91%)。LC/MS m/z=335.1 (M-tBu+H); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.38-7.32(m, 5H), 7.10-7.09(d, J=6.0Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.04(m, 1H), 3.89(t, J=6.4Hz, 1H), 3.53-3.30(m, 3H), 3.39-3.36(m, 2H), 2.69(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.62-1.48(m, 5H), 1.38(s, 9H)。

[0476] SFC: EW2734-5-P1D(AD-3S\_5\_40\_3ML柱; Chiralpak AD-3 100×4.6mm内径, 3μm流动相: CO<sub>2</sub>中40%乙醇(0.05%DEA), 流速: 3mL/min, 波长: 220nm) 100% ee。

[0477] 实例1.5: 制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(S)-苄酯

[0478] 步骤A: 制备3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(S)-苄酯。

[0479] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(97g, 0.334mol, 1.0eq.)在MeOH(2.5L)中的溶液中加入二对甲苯甲酰基-L-酒石酸(40g, 104mmol, 0.62eq.), 并将混合物加热到78℃。在此温度下搅拌5小时后, 将混合物缓慢冷却到25℃并在此温度下搅拌1小时。过滤收集白色固体, 并用MeOH(250mL)洗涤固体。将滤饼加入到NaHCO<sub>3</sub>水溶液(300mL)中并用DCM(500mL×2)萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物(45g), 将其通过SFC分析(AD-3S\_4\_25\_3ML柱; Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm移动相: 在CO<sub>2</sub>中的25%异丙醇(0.05%DEA), 流速: 3mL/min, 波长: 220nm), ee值为95%。将上述材料(45g, 150mmol, 1.0当量)用MeOH(1.2L)溶解, 然后加入二对甲苯甲酰-L-酒石酸(28g, 72mmol, 0.96当量)并将混合物加热到78℃。在此温度下搅拌5小时后, 将混合物缓慢冷却到25℃并在此温度下搅拌1小时。通过过滤来收集白色固体, 用EtOH(500mL)进行洗涤。将饼加入到NaHCO<sub>3</sub>水溶液(300mL)中并用DCM(500mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以得到作为无色油状物的标题化合物(40g, 97.5% ee)。

[0480] 步骤B: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(S)-苄酯的制备。

[0481] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(S)-苄酯(40g, 138mmol, 1.0当量)在DCM(600mL)中的溶液中加入TEA(28g, 276mmol, 2.0当量)和Boc<sub>2</sub>O(33g, 152mmol, 1.1当量)。将反应在20℃下搅拌6小时。将该混合物用冷HCl水溶液(1N, 200mL)和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物用石油醚研磨以得到作为白色固体的标题化合物(51g, 131mmol, 95%)。LC/MS m/z=335.1 (M-tBu+H); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.38-7.32(m, 5H), 7.10-7.09(d, J=6.0Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.04(m, 1H), 3.89(t, J=6.4Hz, 1H), 3.53-

3。(m, 3H), 3.39-3.36(m, 2H), 2.69(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.62-1.48(m, 5H), 1.38(s, 9H)。

[0482] SFC:EW2734-5-P1C(AD-3S\_5\_40\_3ML柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm内径, 3μm流动相:CO<sub>2</sub>中40%乙醇(0.05%DEA), 流速:3mL/min, 波长:220nm) 100% ee。

[0483] 实例1.6: (S)-N-甲基-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺酰胺的制备。

[0484] 步骤A:制备3-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺。

[0485] 通过注射器将3-甲氧基苯-1-磺酰氯(2.831mL, 20mmol)缓慢加入到40%甲胺水溶液(34.43mL, 400.0mmol)中。将反应搅拌1小时, 在真空下浓缩, 并用EtOAc稀释。有机层用NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 为黄色油状物(4.47g, 111%收率)。LCMS m/z=202.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0486] 步骤B:制备3-羟基-N-甲基苯磺酰胺。

[0487] 通过注射器向3-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺(4.025g, 20mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)溶液中缓慢加入三溴化硼(20.00mL, 20.00mmol), 并将反应搅拌1小时。加入另外的三溴化硼(20.00mL, 20.00mmol), 并将反应搅拌过夜。用水淬灭反应并用EtOAc稀释。有机层用水(2x)和盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为白色固体(2.8g, 75%产率)。LCMS m/z=188.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0488] 步骤C: (S)-N-甲基-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺酰胺的制备。

[0489] 向3-羟基-N-甲基苯磺酰胺(1.263g, 6.746mmol)在丙酮(20mL)中的溶液中加入碳酸钾(3.729g, 26.98mmol)。搅拌10分钟后, 加入3-硝基苯磺酸(S)-环氧乙烷-2-基甲基酯(1.749g, 6.746mmol)。将反应密封并加热至70℃2小时, 冷却至RT, 过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:3EtOAc/己烷), 得到1.142g(75%收率)的透明油状物为标题化合物。LCMS m/z=244.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0490] 实例1.7: (S)-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺酰胺的制备。

[0491] 步骤A:制备二硫烷二基双(3,1-亚苯基)二乙酸酯。

[0492] 向3,3'-二硫烷二基二酚(2.503g, 10mmol)和DIEA(5.225mL, 30.00mmol)在DCM(10mL)中的混合物中加入乙酰氯(2.355g, 30.00mmol)。将反应搅拌1小时, 并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:3EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为澄清油状物(3.2g, 96%收率)。LCMS m/z=335.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0493] 步骤B:3-羟基苯磺酰氯的制备。

[0494] 向二硫烷二基双(3,1-亚苯基)二乙酸酯(3.208g, 9.593mmol)在AcOH(10mL)/H<sub>2</sub>O(3.333mL)中的溶液中添加NCS(6.405g, 47.97mmol)。将反应搅拌1小时, 在真空下浓缩并吸收在EtOAc中。有机层用水(3x)和盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:3EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为蜡状白色固体(1.94g, 52%收率)。LCMS m/z=193.0[M+H]<sup>+</sup>。

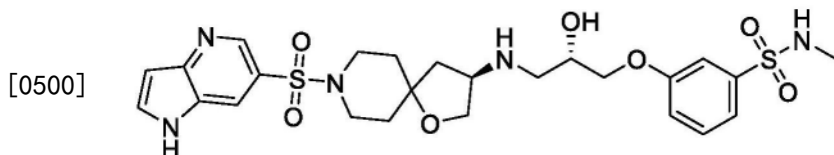
[0495] 步骤C:3-羟基苯磺酰胺的制备。

[0496] 向3-羟基苯-1-磺酰氯(1.938g, 10.06mmol)的THF(30mL)溶液中加入7M氨水(14.37mL, 100.6mmol)。将反应搅拌1小时, 在真空下浓缩并吸收在EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为白色固体(0.51g, 29%产率)。LCMS m/z=174.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0497] 步骤D:制备(S)-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺酰胺。

[0498] 向3-羟基苯磺酰胺(0.511g, 2.951mmol)在丙酮(20mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.631g, 11.80mmol)。搅拌10分钟后,加入3-硝基苯磺酸(S)-环氧乙烷-2-基甲基酯(0.765g, 2.951mmol)。将反应密封并加热至70℃2小时,过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为澄清油状物(140mg, 21%收率)。LCMS  $m/z = 459.0[2M+H]^+$ 。

[0499] 实例1.8:制备3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物505)。



[0501] 步骤A: (R)-3-(((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯的制备。

[0502] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯(8.00g, 27.55mmol)在二噁烷(30mL)中的溶液中添加在EtOH(8mL)中的(S)-N-甲基-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺酰胺(3.351g, 13.78mmol)。将反应搅拌10分钟,然后密封并加热至90℃保持2小时。浓缩混合物,并通过柱色谱法(1:9MeOH/DCM)纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(3.35g, 45.6%产率)。LC/MS  $m/z = 534.4[M+H]^+$ 。

[0503] 步骤B: (R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯的制备。

[0504] 向(R)-3-(((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(3.34g, 6.259mmol)的DCM(20mL)溶液加入(Boc)<sub>2</sub>O(1.639g, 7.511mmol)。将反应搅拌18小时,并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(3.41g, 86.1%收率)。LC/MS  $m/z = 634.8[M+H]^+$ 。

[0505] 步骤C: 制备((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸叔丁酯。

[0506] 向(R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-氰基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(3.41g, 5.381mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中加入钯/C(0.341g, 0.320mmol)。添加氢气球囊。将反应搅拌2小时,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(2.69g, 100%收率)。LC/MS  $m/z = 500.0[M+H]^+$ 。

[0507] 步骤D: 制备6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。

[0508] 将6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.970g, 10mmol)、苯基甲硫醇(1.291mL, 11.00mmol)、DIEA(3.484mL, 20.00mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.458g, 0.500mmol)和(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(0.579g, 1.000mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在微波条件下加热至150℃持续2小时。将混合物冷却至室温,并吸收在EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法(1:1EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为橙色固体。LCMS  $m/z = 241.0[M+H]^+$ 。

[0509] 步骤E: 制备6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯



[0510] 向6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2.122g, 8.830mmol)和吡啶(1.428mL, 17.66mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(2.312g, 10.60mmol)。将反应搅拌18小时,并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为黄色固体(2.782g, 93%产率)。LCMS m/z = 341.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0511] 步骤F:制备6-(氯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯和1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺酰氯。

[0512] 向6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(2.782g, 8.172mmol)在AcOH(10mL)/H<sub>2</sub>O(3.333mL)中的溶液中加入NCS(3.274g, 24.52mmol)。将反应搅拌5小时,在真空下浓缩,并在DCM/NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。分离各层。将水层用DCM萃取(2x)。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(1:1EtOAc/己烷)纯化,得到6-(氯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.67g, 26%产率),LCMS m/z = 317.0[M+H]<sup>+</sup>;和1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺酰氯磺酰氯(0.46g, 26%产率),LCMS m/z = 217.0[M+H]<sup>+</sup>为白色固体。

[0513] 步骤G:制备((R)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0514] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.056g, 2.114mmol)的THF(10mL)溶液加入DIEA(0.736mL, 4.228mmol),然后加入1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺酰氯(0.458g, 2.114mmol)。将反应搅拌2小时,并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷→1:9MeOH/EtOAc),得到标题化合物,为白色固体(1.06g 73.8%收率)。LC/MS m/z = 680.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0515] 步骤H:制备6-(((R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁基酯。

[0516] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.057g, 2.115mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入DIEA(0.737mL, 4.230mmol),然后加入6-(氯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.67g, 2.115mmol)。将反应搅拌2小时,并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷→1:9MeOH/EtOAc),得到标题化合物,为白色固体(1.31g, 79.6%收率)。LC/MS m/z = 780.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0517] 步骤I:制备3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物505),为二盐酸盐。

[0518] 向((R)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(1.06g, 1.559mmol,得自步骤G)和6-(((R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8基)磺酰基)-1H吡咯并[3,2-b]吡啶-1甲酸叔丁酯(1.31g, 1.68mmol,来自步骤H)的EtOAc(20mL)溶液中加入几滴水,然后加入在二噁烷中的4N HCl(11.69mL, 46.78mmol)。将反应搅拌18小时并真空浓缩,得到标题化合物,

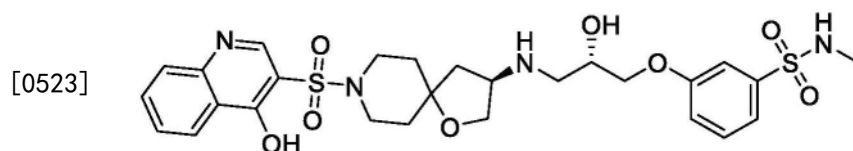
为黄色固体 (2.117g, 98.3% 产率)。

[0519] LC/MS  $m/z = 580.6 [M+H]^+$ 。

[0520] 步骤K: 制备3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺 (化合物505)。

[0521] 将1M碳酸氢钠 (6.488mL, 6.488mmol) 添加至3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐 (2.117g, 3.244mmol)。将反应物用刮铲手动混合直至形成胶。倾析出水层。将该胶用DCM (3x) 洗涤, 吸收在足够的MeOH中以制成均匀溶液, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物, 其为棕褐色固体 (1.9g, 99.4% 产率)。LC/MS  $m/z = 580.8 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ ppm 1.61-1.87 (m, 5H), 2.23 (dd,  $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.03-3.05 (m, 1H), 3.11-3.12 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.76-4.06 (m, 6H), 6.768 (d,  $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J = 8.4, 2.80, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.65 (d,  $J = 2.0$ Hz, 1H)。

[0522] 实例1.9: 制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺 (化合物541), 为二盐酸盐。



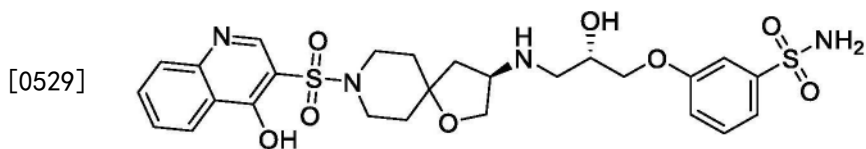
[0524] 步骤A: 制备((S)-2-羟基-3-((3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0525] 向((S)-2-羟基-3-((3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.100mmol) 在THF (4mL) 中的溶液中加入DIEA (34.86  $\mu$ l, 0.200mmol), 然后加入4-羟基喹啉-3-磺酰氯 (24.39mg, 0.100mmol)。将反应搅拌2小时, 用水淬灭并在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (1:1EtOAc至1:9EtOAc/MeOH), 得到标题化合物, 为白色固体 (26.4mg, 37.3% 产率)。LC/MS  $m/z = 707.4 [M+H]^+$ 。

[0526] 步骤B: 3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺的制备。

[0527] 向((S)-2-羟基-3-((3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (10mg, 14.15  $\mu$ mol) 的EtOAc (10mL) 溶液加入几滴水, 然后加入4N HCl的二噁烷 (70.74  $\mu$ l, 0.283mmol) 溶液。将反应搅拌1小时并在真空下还原, 得到标题化合物, 为棕褐色固体。LC/MS  $m/z = 607.8 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ ppm 1.64-1.68 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd,  $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 3H), 3.50-3.94 (m, 3H), 3.98-4.30 (m, 6H), 7.23 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.63 (d,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)。

[0528] 实例1.10: 准备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰胺 (化合物548), 为盐酸盐。



[0530] 步骤A: (R)-3-(((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯的制备。

[0531] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯(2.44g, 8.403mmol)在二噁烷(10mL)/EtOH(30mL)中的溶液添加(S)-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺酰胺(0.963g, 4.202mmol)。将反应密封并加热至90℃持续18小时。浓缩混合物,并通过柱色谱法(1:9MeOH/DCM)纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(1.96g, 50.2%产率)。LC/MS  $m/z = 520.4 [M+H]^+$ 。

[0532] 步骤B: (R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯的制备。

[0533] 向3-(((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯(1.096g, 2.109mmol)在THF(50mL)中的混合物中加入DIEA(1.837mL, 10.55mmol)和(Boc)<sub>2</sub>O(0.552g, 2.531mmol)。将反应搅拌18小时。将混合物用EtOAc稀释,用水(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(1.22g, 92.3%收率)。LC/MS  $m/z = 620.4 [M+H]^+$ 。

[0534] 步骤C: ((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0535] 向3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯(1.218g, 1.965mmol)的MeOH(50mL)溶液中加入钯/C(0.122g, 0.115mmol),然后加入氢气球囊。将反应搅拌过夜,过滤以除去Pd,并真空浓缩,得到标题化合物,其为白色固体(0.95g, 99.8%产率)。LC/MS  $m/z = 486.4 [M+H]^+$ 。

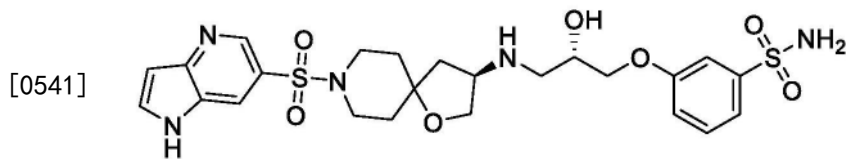
[0536] 步骤D: 制备((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)((R)-8-((4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0537] 向((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.200g, 0.412mmol)的THF(10mL)溶液中加入DIEA(0.143mL, 0.824mmol),然后加入4-羟基喹啉-3-磺酰氯(0.130g, 0.535mmol)。将反应搅拌2小时,用水淬灭并在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc->9:1EtOAc/MeOH),得到标题化合物,为白色固体(0.102g, 35.7%产率)。LC/MS  $m/z = 693.2 [M+H]^+$ 。

[0538] 步骤E: 3-((S)-2-羟基-3-(((R)-8-((4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)苯磺酰胺盐酸盐的制备。

[0539] 将在二噁烷(0.722mL, 2.887mmol)中的4N HCl添加到((S)-2-羟基-3-(3-氨基磺酰基苯氧基)丙基)((R)-8-((4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.100g, 0.144mmol)和几滴水的THF(5mL)溶液中。将反应搅拌1小时,真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(93.3mg, 100%产率)。LC/MS  $m/z = 593.2 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ ppm 1.62-1.68(m, 1H), 1.77-1.93(m, 4H), 2.37(dd, J=13.6, 8.4Hz, 1H), 3.19-3.34(m, 2H), 3.50-3.73(m, 4H), 3.98-4.10(m, 6H), 7.18(m, 1H), 7.42-7.52(m, 4H), 7.63(d, J=8.0Hz, 1H), 7.79(m, 1H), 8.29(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H)。

[0540] 实例1.11:制备3-((S)-3-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺(化合物532),为二盐酸盐。



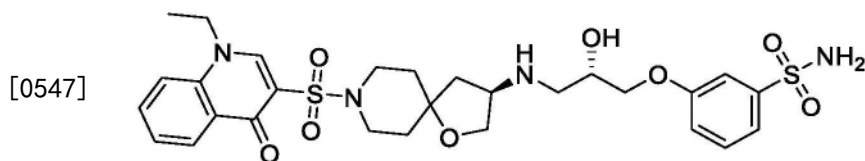
[0542] 步骤A:制备6-(((R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯。

[0543] 向((S)-2-羟基-3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(14.35 $\mu$ l, 82.37 $\mu$ mol)的THF(5mL)溶液加入DIEA(14.35 $\mu$ l, 82.37 $\mu$ mol),然后加入6-(氯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(16.96mg, 53.54 $\mu$ mol)。将反应搅拌2小时,用水淬灭并在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc>1:9EtOAc/MeOH),得到标题化合物,为白色固体(25mg, 79.3%产率)。LC/MS  $m/z$ =766.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0544] 步骤B:制备3-((S)-3-(((R)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺二盐酸盐。

[0545] 将在二噁烷(0.163mL, 0.653mmol)中的4N HCl添加到6-(((R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(25mg, 32.64 $\mu$ mol)和几滴水的二噁烷(5mL)溶液中。将反应搅拌1小时,真空浓缩,得到标题化合物,为灰白色固体(19.9mg, 99.2%产率)。LC/MS  $m/z$ =566.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ ppm 1.68-1.98(m, 5H), 2.37(dd, J=14.0, 8.4Hz, 1H), 2.77-2.89(m, 2H), 3.25-3.35(m, 2H), 3.60-3.75(m, 2H), 3.86-4.36(m, 6H), 7.0(d, J=3.2Hz, 1H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.44-7.50(m, 3H), 8.36(d, J=3.2Hz, 1H), 8.78(d, J=0.8Hz, 1H), 9.0(s, 1H)。

[0546] 实例1.12:制备3-((S)-3-((R)-8-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺(化合物550),为盐酸盐。



[0548] 步骤A:1-乙基喹啉-4(1H)-酮的制备。

[0549] 向喹啉-4-醇(25g, 172.2mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入碳酸钾(47.61g, 344.5mmol)。将反应在室温下搅拌30分钟。加入溴乙烷(17.87mL, 241.1mmol)。将反应混合物加热到80℃过夜。在反应完成并冷却到室温后,将混合物在真空下通过Celite®垫过滤,然后用DCM洗涤。浓缩得到的滤液,然后通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(13.65g, 46%)。LC/MS  $m/z$ =174.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.34(t, J=7.07Hz, 3H), 4.28(q, J=7.16Hz, 2H), 6.05(d, J=7.58Hz, 1H), 7.37(ddd, J=7.96, 4.93, 3.03Hz, 1H), 7.69-7.76(m, 2H), 7.99(d, J=7.58Hz, 1H), 8.19(d, J=7.83Hz, 1H)。

[0550] 步骤B:制备1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯。

[0551] 在N<sub>2</sub>下将新蒸馏的硫代氯酸(9.21mL,138.6mmol)逐滴加入到含有1-乙基喹啉-4(1H)-酮(4g,23.09mmol)的3颈圆底烧瓶中,直到气泡减慢。(注:形成许多烟并放出气体)。将所得澄清棕色溶液在室温下搅拌30分钟,并且然后在N<sub>2</sub>下在100℃下加热过夜。将反应冷却到室温。在剧烈搅拌下将混合物缓慢倒入500mL烧杯中的碎冰中。过滤沉淀物并用冷水洗涤以得到作为米色固体的标题化合物(3.86g,54%)。LC/MS m/z=271.8[M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.46(t,J=7.07Hz,3H),4.76(q,J=7.07Hz,2H),7.79(t,J=7.58Hz,1H),8.08(dd,J=15.66,1.52Hz,1H),8.22(d,J=8.84Hz,1H),8.43(dd,J=8.34,1.52Hz,1H),9.26(s,1H)。

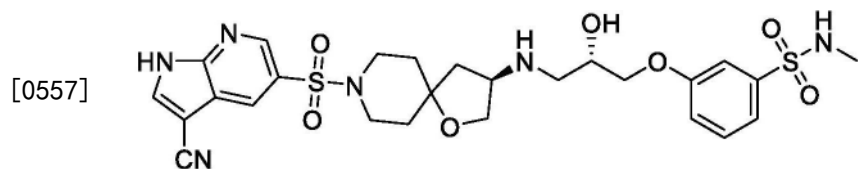
[0552] 步骤C:制备叔丁基((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0553] 向((S)-2-羟基-3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(14.35μl,82.37μmol)的THF(10mL)溶液加入DIEA(14.35μl,82.37μmol),然后加入1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯(14.55mg,53.54μmol)。将反应搅拌2小时,用水淬灭并在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc->1:9EtOAc/MeOH),得到标题化合物,为白色固体(4.8mg,16.2%产率)。LC/MS m/z=721.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0554] 步骤D:3-((S)-3-((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯磺酰胺盐酸盐的制备。

[0555] 将在二噁烷(33.29μl,0.133mmol)中的4N HCl添加到((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.8mg,6.7μmol)的二噁烷(5mL)溶液中。将反应搅拌1小时并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(4.5mg,97.5%收率)。LC/MS m/z=621.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm 1.53(t,J=7.2Hz,3H),1.62-1.68(m,1H),1.78-1.84(m,5H),2.31-2.35(m,1H),2.69(s,1H),3.25-3.32(m,2H),3.63-6.78(m,2H),4.01-4.08(m,1H),3.94-4.15(m,4H),4.25-4.29(m,1H),4.45-4.50(m,2H),7.18(m,1H),7.44-7.56(m,4H),7.87-7.86(m,2H),8.39(d,J=8.0Hz,1H),8.71(s,1H)。

[0556] 实例1.13:制备3-((S)-3-((R)-8-(3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物493),为二盐酸盐。



[0558] 步骤A:制备5-(苄硫基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-腈。

[0559] 将5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-腈(0.110g,0.495mmol)、苯甲硫醇(63.97μl,0.545mmol)、DIEA(0.173mL,0.991mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(22.68mg,24.77μmol)和(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(28.66mg,49.54μmol)在甲苯(10mL)中的混合物加热至90℃持续18小时,冷却至室温,并拾取于EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为黄

色固体 (0.11g, 84% 产率)。LC/MS  $m/z = 266.0 [M+H]^+$ 。

[0560] 步骤B: 制备3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺酰氯。

[0561] 向5-(苄硫基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-腈 (35mg, 0.132mmol) 在AcOH (2mL) /H<sub>2</sub>O (0.667mL) 的溶液中加入NCS (52.84mg, 0.396mmol)。将反应搅拌过夜并在真空下浓缩。将混合物在DCM/NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。将水层用DCM萃取 (2x)。将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，过滤并真空浓缩，得到白色固体 (15.1mg, 47.4% 产率)。

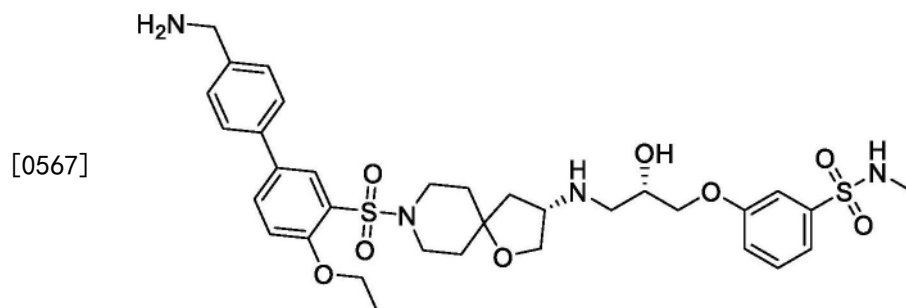
[0562] 步骤C: 制备((R)-8-((3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基-5-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0563] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (20mg, 40.03μmol) 在THF (4mL) 中的溶液中加入DIEA (13.95μL, 80.06μmol)，然后加入3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺酰氯 (9.674mg, 40.03μmol)。将反应搅拌2小时，并用EtOAc稀释。有机层用水 (3x) 和盐水洗涤，并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (1:1EtOAc/己烷→1:9MeOH/EtOAc)，得到标题化合物，为黄色固体 (18mg, 63.8% 收率)。LC/MS  $m/z = 705.4 [M+H]^+$ 。

[0564] 步骤D: 制备3-((S)-3-(((R)-8-((3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0565] 向叔丁基((R)-8-((3-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基) (17mg, 20.76μmol) 的EtOAc (4mL) 溶液中加入滴加几滴水，然后加入在二噁烷 (51.90μL, 0.208mmol) 中的4N HCl。将反应搅拌18小时并真空浓缩，得到标题化合物，为黄色固体 (14.1mg, 98.3% 产率)。LC/MS  $m/z = 605.4 [M+H]^+$ ；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 1.68-1.72 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.32 (dd, J=13.6, 8.0Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.76-4.06 (m, 6H), 7.21 (m, 1H), 7.37 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50 (t, J=7.6Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0566] 实例1.14: 制备3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺 (化合物419)，为二盐酸盐。



[0568] 步骤A: 制备((S)-8-((4-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0569] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺

[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.150mmol)的THF(2mL)溶液加入DIEA(52.29 $\mu$ l, 0.300mmol),然后添加4-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯(67.45mg, 0.225mmol)。将反应搅拌18小时,并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(64mg, 66%产率)。LC/MS m/z = 762.6[M+H]<sup>+</sup>。

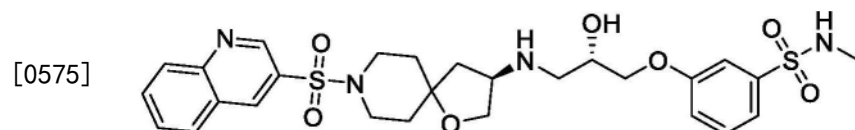
[0570] 步骤B:制备((S)-8-((4'-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0571] 向((S)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(64mg, 83.91 $\mu$ mol)的二噁烷(1mL)溶液中加入Pd(dppf)<sub>2</sub>·DCM(6.903mg, 8.4 $\mu$ mol)。将反应搅拌10分钟。加入碳酸钠(92.30 $\mu$ l, 0.185mmol)和(4'-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(25.28mg, 0.101mmol)。将反应加热至90℃持续18小时,然后用水淬灭。将水层用DCM萃取(3x)。将合并的有机萃取物在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(65mg, 87.1%产率)。LC/MS m/z = 889.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0572] 步骤C:制备3-((S)-3-((S)-8-((4'-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0573] 向((S)-8-((4'-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(65mg, 73.11 $\mu$ mol)的EtOAc(3mL)溶液中添加几滴水,然后添加在二噁烷(0.366mL, 1.462mmol)中的4N HCl。将反应在室温搅拌1小时,然后真空浓缩,得到标题化合物,为米色固体(58mg, 101%收率)。LC/MS m/z = 689.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0574] 实例1.15:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物336),为二盐酸盐。



[0576] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

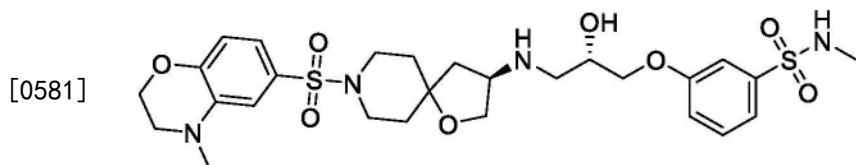
[0577] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.100mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入DIEA(34.86 $\mu$ l, 0.200mmol),然后加入喹啉-3-磺酰氯(34.18mg, 0.150mmol)。将反应搅拌过夜,然后用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(61mg, 88%产率)。LC/MS m/z = 691.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0578] 步骤B:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0579] 将((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 86.85 $\mu$ mol)溶于EtOAc(5mL),

加入几滴水,然后加入在二噁烷(0.434mL,1.737mmol)中的4N HCl。将反应搅拌1小时并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(57mg,98%收率)。LC/MS  $m/z=591.4[M+H]^+$ 。

[0580] 实例1.16:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物300),为二盐酸盐。



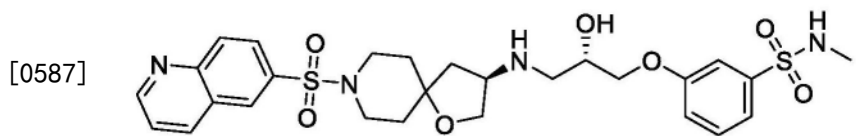
[0582] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-((4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0583] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.150mmol)的THF(1mL)溶液中加入三乙胺(41.85 $\mu$ l,0.300mmol),然后加入4-甲基-3,4-二氢-2H苯并[b][1,4]噁嗪-6-磺酰氯(55.77mg,0.225mmol)。将反应在室温搅拌过夜,然后用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(67mg,62%产率)。LC/MS  $m/z=711.4[M+H]^+$ 。

[0584] 步骤B:制备3-((S)-2-羟基-3-(((R)-8-((4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0585] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-((4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(67mg,94.25 $\mu$ mol)的EtOAc(10mL)溶液中加入几滴水,然后加入在二噁烷(0.471mL,1.885mmol)中的4N HCl。将反应在室温搅拌18小时,并在真空下浓缩,得到标题化合物,为灰白色固体(68.2mg,97%产率)。LC/MS  $m/z=611.4[M+H]^+$ 。

[0586] 实例1.17:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物344),为二盐酸盐。



[0588] 步骤A:制备3-(喹啉-6-基磺酰基)丙酸甲酯。

[0589] 向5-mL微波小瓶中加入6-溴喹啉(200mg,0.96mmol)、3-甲氧基-3-氧代丙烷-1-亚磺酸钠(0.84g,4.81mmol)和碘化铜(I)(0.92g,4.81mmol),然后加入DMSO(2mL)。将反应用氮气脱气(2x),然后在110℃下加热过夜。在将反应冷却到室温后,将其用EtOAc稀释。将所得混合物通过硅胶垫过滤,用EtOAc洗涤,并且然后浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物(95mg,33%)。LC/MS  $m/z=280.2[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ ppm 2.77(t,  $J=7.20$ Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.65(t,  $J=7.20$ Hz, 2H), 7.72(dd,  $J=8.46, 4.42$ Hz, 1H), 8.17-8.22(m, 1H), 8.24-8.29(m, 1H), 8.61(dd,  $J=8.46, 1.14$ Hz, 1H),



8.64 (d,  $J=2.02\text{Hz}$ , 1H), 9.07 (dd,  $J=4.29, 1.77\text{Hz}$ , 1H)。

[0590] 步骤B: 制备喹啉-6-磺酰氯

[0591] 在室温下, 向3-(喹啉-6-基磺酰基)丙酸甲酯(425mg, 1.52mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入甲醇钠(0.35 $\mu\text{L}$ , 1.52mmol)。将反应混合物搅拌30分钟, 然后浓缩以得到作为黄色固体的喹啉-6-磺酸甲酯。LC/MS  $m/z=266.0[M+H]^+$ 。

[0592] 将前步骤的喹啉-6-磺酸甲酯在0℃下溶解在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15.00mL)中, 然后加入NCS(0.20g, 1.52mmol)。将反应搅拌2小时。用盐水淬灭反应, 然后温热到室温。分离有机层, 并用DCM洗涤水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为米色固体的标题化合物(199mg, 57%)。LC/MS  $m/z=228.2[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta\text{ppm}$  7.78(dd,  $J=8.59, 4.29\text{Hz}$ , 1H), 8.35(d,  $J=1.52\text{Hz}$ , 2H), 8.69(dd,  $J=8.59, 1.52\text{Hz}$ , 1H), 8.86(s, 1H), 9.14(dd,  $J=4.29, 1.77\text{Hz}$ , 1H)。

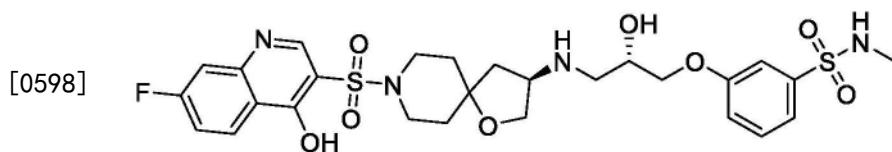
[0593] 步骤C: 制备((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0594] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(26mg, 52.04 $\mu\text{mol}$ )在THF(2mL)中的溶液中加入DIEA(18.13 $\mu\text{L}$ , 0.104mmol), 然后加入喹啉-6-磺酰氯(17.77mg, 78.06 $\mu\text{mol}$ )。将反应搅拌过夜, 并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤, 并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为白色固体(37mg, 99%产率)。LC/MS  $m/z=691.4[M+H]^+$ 。

[0595] 步骤D: 制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0596] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(37mg, 53.56 $\mu\text{mol}$ )的EtOAc(5mL)溶液中加入几滴水, 然后加入在二噁烷(0.268mL, 1.071mmol)中的4N HCl。将反应搅拌1小时并真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体(30.6mg, 82%收率)。LC/MS  $m/z=591.4[M+H]^+$ 。

[0597] 实例1.18: 制备3-((S)-3-((R)-8-(7-氟-4-羟基喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物539), 为二盐酸盐。



[0599] 步骤A: 制备7-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯。

[0600] 在0℃下在 $\text{N}_2$ 气氛下向硫代氯酸(10.71g, 91.9mmol, 30当量)中加入7-氟喹啉-4-醇(12-1)(500mg, 3.06mmol, 1.0当量)。将所得溶液在90℃下搅拌16小时。在冷却到室温后, 将反应混合物逐滴加入到冰上。过滤所得沉淀物, 并用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1)洗涤滤饼, 以去除不太溶的磺酸, 将滤液冻干以得到作为白色固体的标题化合物(550mg, 65%)。LC/MS:  $m/z=261.9[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{ppm}$  6.90(br. s, 1H), 7.59(td,  $J=8.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78(dd,  $J=9.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.41(dd,  $J=9.3, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.99(s, 1H)。

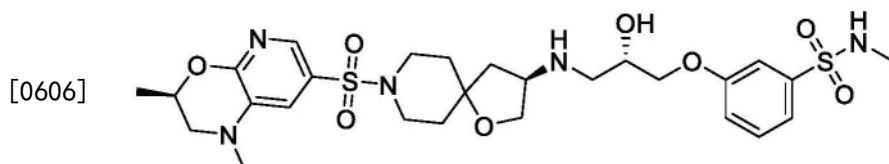
[0601] 步骤B: 制备((R)-8-((7-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0602] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.100mmol)在THF(4mL)中的溶液中加入DIEA(34.86  $\mu$ l, 0.200mmol), 然后加入7-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯(26.19mg, 0.100mmol)。将反应搅拌2小时, 用水淬灭并在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷>1:9MeOH/EtOAc), 得到标题化合物, 为白色固体(40mg, 55%产率)。LC/MS  $m/z=725.4[M+H]^+$ 。

[0603] 步骤C: 制备3-((S)-3-((R)-8-((7-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0604] 向((R)-8-((7-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(36mg, 49.67 $\mu$ mol)的EtOAc(10mL)溶液中加入几滴水, 然后加入在二噁烷(0.248mL, 0.993mmol)中的4N HCl。将反应搅拌1小时并真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体(34mg, 96%收率)。LC/MS  $m/z=625.4[M+H]^+$ 。

[0605] 实例1.19: 制备3-((S)-3-((R)-8-((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物468), 为二盐酸盐。



[0607] 步骤A: 制备2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)丙酸(R)-甲酯。

[0608] 向5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(4-1)(8.00g, 33.7mmol, 1.0当量)、甲基(2R)-2-羟基丙酸甲酯(10.52g, 101mmol, 3.0当量)在MeCN(250mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (18.63g, 135mmol, 4.0当量)。将反应在75℃下搅拌15小时。冷却后, 过滤混合物, 并将滤液在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物(4.84g, 15.9mmol, 47%产率)。

[0609] 步骤B: 制备(R)-7-溴-3-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮。

[0610] 向(R)-甲基-2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)丙酸甲酯(4.80g, 15.7mmol, 1.0eq.)在AcOH(250mL)中的溶液中加入Fe粉(4.39g, 78.7mmol, 5.0eq.), 并且然后将混合物加热到80℃保持1小时。在冷却到室温后, 过滤混合物, 并将滤液在真空中浓缩以得到无需进一步纯化的标题化合物(10g)。

[0611] 步骤C: (R)-7-溴-1,3-二甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮的制备。

[0612] 向(R)-7-溴-3-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮(4-3)(4.81g粗品, 19.8mmol, 1.0eq.)在丙酮(80mL)中的溶液中加入MeI(3.98g, 28.0mmol, 1.4eq.)和 $K_2CO_3$ (2.74g, 19.8mmol, 1.0eq.)。将混合物在50-70℃下搅拌15小时。冷却后, 过滤反应混合物, 并将滤液在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(1.24g, 4.82mmol, 24%产率, 88%纯度)。LC/MS  $m/z=256.9[M+H]^+$ 。

[0613] 步骤D: (R)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪的制备。

[0614] 在 $N_2$ 气氛下在0℃下向(R)-7-溴-1,3-二甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2(3H)-酮(400mg, 1.37mmol, 88%纯度, 1.0eq.)在THF(40mL)中的溶液中逐滴加入 $BH_3 \cdot THF$ (15.6mL, THF中1M溶液, 15.6mmol, 11.4eq.)。然后将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在0

℃下加入MeOH(4mL)淬灭反应混合物,并且然后加入1M HCl以调节pH<7。然后将混合物加热回流1小时。冷却后,加入1M NaOH水溶液以调节pH>7。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,石油醚/乙酸乙酯=4:1至2:1洗脱液)以得到标题化合物(269mg,3.70mmol,71%产率),为黄色固体。LCMS(ESI):m/z=242.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0615] 步骤E:制备(R)-7-(苄硫基)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪。

[0616] 使用与实例7步骤A中描述的方法类似的方法,由(R)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪制备标题化合物。LCMS m/z=287.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):δppm 1.42(d, J=6.4Hz, 3H), 2.73(s, 3H), 2.98(dd, J=11.5, 8.4Hz, 1H), 3.16(dd, J=11.6, 2.6Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 4.48(dqd, J=8.5, 6.3, 2.6Hz, 1H), 6.66(d, J=2.0Hz, 1H), 7.18-7.32(m, 5H), 7.57(d, J=2.0Hz, 1H)。

[0617] 步骤F:(R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯的制备。

[0618] 向(R)-7-(苄硫基)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(0.150g, 0.524mmol)在AcOH(5mL)/H<sub>2</sub>O(1.667mL)中的溶液加入NCS(0.210g, 1.571mmol)。将反应搅拌过夜,在真空下浓缩,并吸收在EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(2x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:3EtOAc/己烷),得到黄色固体(90mg, 66%收率)。LCMS m/z=263.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0619] 步骤G:制备((R)-8-(((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

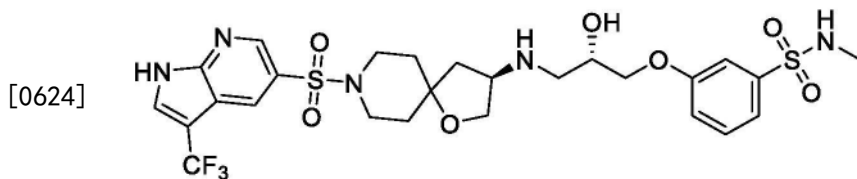
[0620] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(32mg, 64.05μmol)在THF(4mL)中的溶液中加入DIEA(22.31μl, 0.128mmol),然后加入(R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯(20.19mg, 76.86μmol)。将反应搅拌2小时,并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(38mg, 82%产率)。LCMS m/z=726.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0621] 步骤H:3-((S)-3-(((R)-8-(((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0622] 向((R)-8-(((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(32mg, 44.08μmol)的EtOAc(10mL)溶液中加入二噁烷(0.220mL, 0.441mmol)中的4N HCl。将反应搅拌18小时并在真空下浓缩以得到呈白色固体状的标题化合物(31mg, 98%产率)。LCMS m/z=626.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0623] 实例1.20:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物

509), 为二盐酸盐。



[0625] 步骤A:制备5-(苄硫基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

[0626] 将5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.250g,0.943mmol)、苯甲硫醇(0.122mL,1.038mmol)、DIEA(0.329mL,1.887mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(43.19mg,47.16μmol)和(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(54.58mg,94.33μmol)在二噁烷(10mL)中的混合物搅拌1小时,并在微波条件下加热至150℃保持2小时。将混合物冷却至室温,并吸收在EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为黄色固体(0.78g,95%产率)。LCMS m/z=309.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0627] 步骤B:制备3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺酰氯。

[0628] 向5-(苄硫基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.276g, 0.895mmol)在AcOH(2mL)/H<sub>2</sub>O(0.667mL)中的溶液中添加NCS(0.359g, 2.686mmol)。将反应搅拌过夜并在真空下浓缩。将残余物在EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(2x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到标题化合物,为白色固体(0.122g, 48%收率)。LCMS m/z = 285.2 [M+H]<sup>+</sup>。

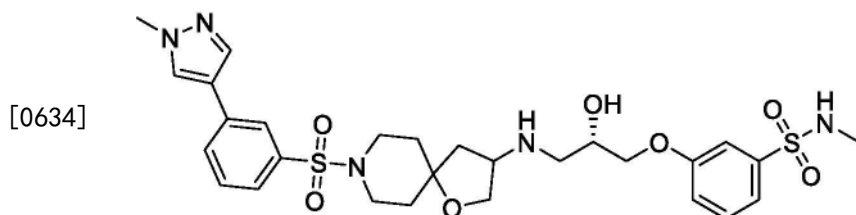
[0629] 步骤C: 制备 ((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-((3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0630] 向叔丁基((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸酯(30mg, 60.05 $\mu$ mol)在THF(4mL)中的溶液中加入DIEA(20.92 $\mu$ l, 0.120mmol), 然后加入3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5磺酰氯(17.09mg, 60.05 $\mu$ mol), 将反应搅拌2小时并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤, 并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷 $\rightarrow$ 1:9MeOH/EtOAc), 得到标题化合物, 为白色固体(32mg, 71%产率)。LCMS  $m/z$ =748.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0631] 步骤D:3-((S)-2-羟基-3-(((R)-8-((3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0632] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-((3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 40.12 $\mu$ mol)的EtOAc(4mL)溶液中加入几滴水,然后加入在二噁烷(0.100mL, 0.401mmol)中的4N HCl,将反应搅拌18小时并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(30mg, 97%收率)。LCMS  $m/z$ =648.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0633] 实例1.21:制备3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物61),为2,2,2-三氟乙酸盐。



[0635] 步骤A:制备3-(((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯。

[0636] 向(S)-N-甲基-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯磺酰胺(0.614g,2.524mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(1.466g,5.048mmol)。将反应密封并加热至90℃持续18小时并浓缩。残余物通过柱色谱法(1:9MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物,为白色固体(0.93g,69%产率)。LCMS  $m/z$  534.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0637] 步骤B:制备3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯。

[0638] 向3-(((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(0.925g,1.733mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(0.378g,1.733mmol),将反应搅拌18小时并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(0.97g,88%产率)。LCMS  $m/z$  634.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0639] 步骤C:制备((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0640] 向3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(0.967g,1.526mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入钯/C(200mg,0.188mmol)。添加氢气球囊。将反应搅拌2小时,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(0.74g,97%收率)。LCMS  $m/z$  500.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0641] 步骤D:制备(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

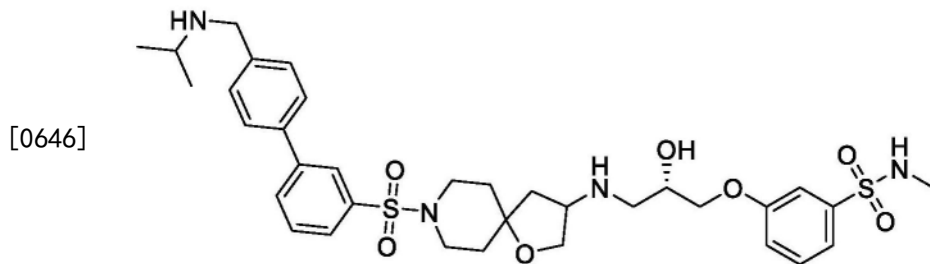
[0642] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.530g,1.061mmol)的THF(20mL)溶液中加入DIEA(0.370mL,2.122mmol),然后加入3-溴苯-1-磺酰氯(0.325g,1.273mmol)。将反应搅拌过夜,并用EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为固体(0.64g,97%产率)。LCMS  $m/z$  720.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0643] 步骤E:制备3-((2S)-2-羟基-3-(8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯。

[0644] 将(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,13.91μmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>·DCM(2.289mg,2.8μmol)在二噁烷(0.3mL)中的溶液加入到1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H吡唑(14.48mg,69.57μmol)和碳酸钠(69.57μl,0.139mmol)的二噁烷(0.2mL)溶液中。将反应加热至90℃持续18小时,并用水淬灭并浓缩。残余物通过制备型LCMS纯化。合并适当的级分并冻干。将粉末吸收在DCM中,加入几滴水,然后加入TFA(0.3mL,

3.918mmol)。将反应搅拌18小时并在真空下浓缩。残余物通过制备型LCMS纯化。收集适当的级分并冻干,得到标题化合物,为棕色固体(6.2mg,60%产率)。LCMS  $m/z$  620.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0645] 实例1.22:制备3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物303),为双-(2,2,2-三氟乙酸酯)盐。



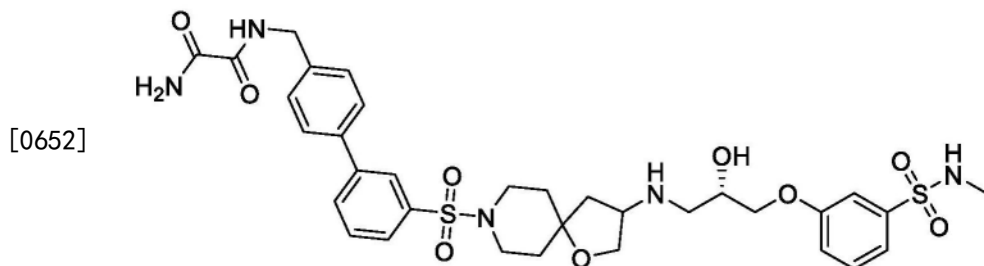
[0647] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0648] 向(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.369g,0.513mmol)的二噁烷(20mL)溶液中加入Pd(dppf)<sub>2</sub>·DCM(42.24mg,51.34μmol)。将反应搅拌10分钟。加入碳酸钠(0.565mL,1.130mmol)和(4-(羟甲基)苯基)硼酸(93.62mg,0.616mmol)。将反应加热至90℃持续18小时,冷却至室温,并吸收于EtOAc中。有机层用水、NH<sub>4</sub>Cl(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷->1:0EtOAc/己烷->1:9MeOH/EtOAc),得到标题化合物,为白色固体(0.33g,85%收率)。LCMS  $m/z$  746.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0649] 步骤B:3-((2S)-2-羟基-3-(8-(4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺双(2,2,2-三氟乙酸酯)的制备。

[0650] 向((S)-2-羟基-3-(3-(甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,13.41μmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中加入DIEA(14.01μL,80.44μmol)和甲磺酰氯(3.113μL,40.22μmol)。将反应搅拌30分钟。加入丙-2-胺(1.189mg,20.11μmol)。将反应搅拌过夜,用水淬灭并浓缩。残余物通过制备型LCMS纯化。合并适当的级分并冻干。将粉末吸收于DCM中,加入几滴水,然后加入TFA(20.53μL,0.268mmol)。将反应搅拌1小时并真空浓缩,得到标题化合物,为棕色油状物(6.7mg,54.4%收率)。LCMS  $m/z$  687.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0651] 实例1.23:制备N1-((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲基)草酰胺(化合物354),为2,2,2-三氟乙酸盐。



[0653] 步骤A:制备(8-((4'-(氨基甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺

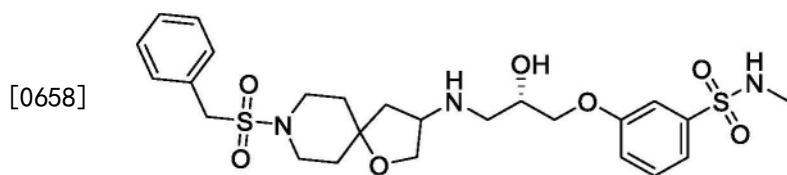
[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0654] 向(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.100g, 0.139mmol)的二噁烷(2mL)溶液中加入Pd(dppf)<sub>2</sub>·DCM(11.45mg, 13.91μmol)。将反应搅拌10分钟。加入碳酸钠(0.292mL, 0.584mmol)和(4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐(31.30mg, 0.167mmol)。将反应加热至90℃持续18小时并吸收于EtOAc中。有机层用水、NH<sub>4</sub>Cl(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(25mg, 24%产率)。LCMS m/z 745.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0655] 步骤B:制备N<sup>1</sup>-((3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)甲基)草酰胺2,2,2-三氟乙酸酯。

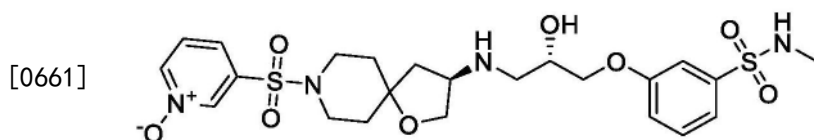
[0656] 将(8-((4'-(氨基甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(8mg, 10.74μmol)和DIEA(18.71μl, 0.107mmol)的溶液添加到2-氨基-2-氧代乙酸(1.913mg, 21.48μmol)中,然后加入在EtOAc(9.763μl, 16.11μmol)中的50重量%的T<sub>3</sub>P(丙基膦酸酐溶液)。将反应搅拌过夜,并浓缩。残余物通过制备型LCMS纯化。合并适当的级分并冻干。将粉末吸收在DCM中,并用300uL TFA处理。将反应搅拌过夜,并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(7.3mg, 92%收率)。LCMS m/z 716.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0657] 实例1.24:制备3-((2S)-3-(8-(苄基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物172),为2,2,2-三氟乙酸盐。



[0659] 将((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 20.02μmol)和DIEA(6.973μl, 40.03μmol)的THF(0.3mL)溶液添加到苯基甲烷磺酰氯(4.6mg, 24.02μmol)的THF(0.2mL)溶液中,将反应搅拌18小时,用水淬灭,并浓缩。残余物通过制备型LCMS纯化。合并适当的级分并冻干。将该粉末吸收在DCM中,添加几滴水,然后添加TFA(0.3mL, 3.918mmol)。将反应搅拌18小时并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(7.1mg, 52%产率)。LCMS m/z 554.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0660] 实例1.25:制备3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)吡啶1-氧化物(化合物496),为盐酸盐。



[0662] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0663] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 90.07μmol)在THF(4mL)中的溶液中加入DIEA(31.38μl, 0.180mmol),然后加入吡啶-3-磺酰氯(16.00mg, 90.07μmol)。将反应搅拌2小时,并用

EtOAc稀释。有机层用水(3x)和盐水洗涤,并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷->1:9MeOH/EtOAc),得到标题化合物,为白色固体(47mg,82%产率)。LCMS  $m/z$  641.2[M+H]<sup>+</sup>。

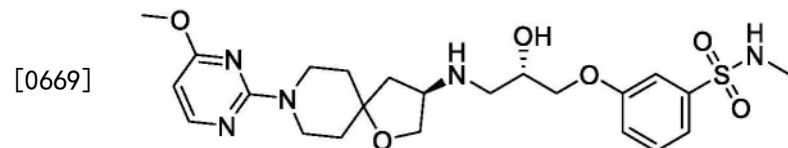
[0664] 步骤B:制备3-(((R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺并[4.5]癸-8-基)磺酰基)吡啶1-氧化物。

[0665] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-8-(吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(47.3mg,73.82 $\mu$ mol)的DCM(5mL)溶液中加入3-氯过苯甲酸(mCPBA)(66.17mg,0.295mmol)。将反应搅拌1小时。通过LCMS发行不彻底,添加另外的3-氯过苯甲酸(MCPBA)(66.17mg,0.295mmol)。将反应搅拌过夜,然后用EtOAc稀释。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷->1:9MeOH/EtOAc),得到标题化合物,为白色固体(40mg,82%产率)。LCMS  $m/z$  657.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0666] 步骤C:制备3-(((R)-3-(((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)吡啶1-氧化物盐酸盐。

[0667] 向3-(((R)-3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)吡啶1-氧化物(39mg,59.38 $\mu$ mol)的EtOAc(4mL)溶液中加入几滴水,然后加入在二噁烷(0.148mL,0.594mmol)中的4N HCl。将反应搅拌18小时并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(36mg,99%产率)。LCMS  $m/z$  557.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0668] 实例1.26:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物568),为二盐酸盐。

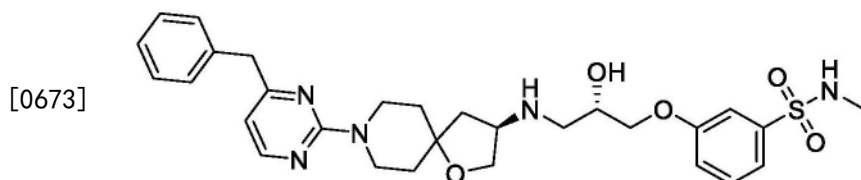


[0670] 步骤A:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺二盐酸盐。

[0671] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,20.02 $\mu$ mol)和DIEA(10.46 $\mu$ l,60.05 $\mu$ mol)在EtOH(2mL)中的溶液中加入2-氯-4-甲氧基嘧啶(5.8mg,40.03 $\mu$ mol)。将反应密封并加热至90℃持续18小时并浓缩。残余物通过制备型LCMS纯化。合并适当的级分并冻干。将粉末吸收在THF(2.000mL)中,加入几滴水,然后加入在二噁烷(0.100mL,0.400mmol)中的4N HCl。将反应搅拌1小时并真空浓缩,得到标题化合物,为双HCl盐(8.5mg,70%产率)。LCMS  $m/z$  508.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0672] 实例1.27:制备3-((S)-3-((R)-8-(4-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺(化合物573),为双-(2,2,2-三氟乙酸酯)盐。

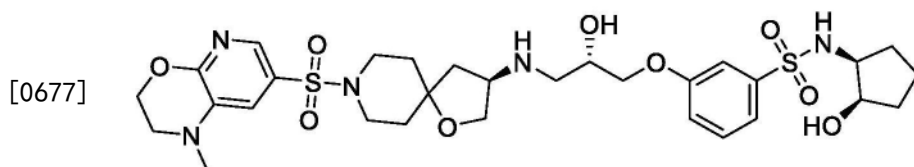




[0674] 步骤A:制备3-((S)-3-((R)-8-(4-苄基嘧啶-2-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)-N-甲基苯磺酰胺双(2,2,2-三氟乙酸酯)。

[0675] 向((S)-2-羟基-3-(3-(N-甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 20.02 $\mu$ mol)和DIEA(10.46 $\mu$ l, 60.05 $\mu$ mol)在EtOH(2mL)中的溶液中加入4-苄基-2-氯嘧啶(8.2mg, 40.03 $\mu$ mol)。将反应密封并加热至90℃持续18小时并浓缩。残余物通过制备型LCMS纯化。合并适当的级分并冻干。将该粉末吸收在THF(2.000mL)中。加入几滴水,并将反应用二噁烷(0.100mL, 0.400mmol)中的4N HCl处理。将反应搅拌1小时并真空浓缩,得到标题化合物双HCl盐,为黄色产物(6.4mg, 40%产率)。LCMS  $m/z$  568.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0676] 实例1.28:制备3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰胺(化合物437)。



[0678] 步骤A:制备7-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪。

[0679] 向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(1.40g, 6.510mmol)在DMF中的溶液中添加氢化钠(60%重量, 0.391g, 9.765mmol)。将反应搅拌20分钟。加入碘甲烷(0.924g, 6.510mmol)。将反应加热至60℃达2小时,在真空下浓缩并吸收在EtOAc中。有机层用水(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体(1.22g, 82%收率)。LC/MS  $m/z$  = 229.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0680] 步骤B:制备7-(苄硫基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪。

[0681] 将7-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(0.687g, 3mmol)、苯甲硫醇(0.387mL, 3.300mmol)、DIEA(1.045mL, 6.000mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.137g, 0.150mmol)和(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(0.174g, 0.300mmol)在甲苯(10mL)中的混合物加热至110℃,保持3小时,然后冷却至室温。将混合物吸收在EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:3EtOAc/己烷),得到标题化合物,为橙色油状物(0.77g, 95%收率)。LC/MS  $m/z$  = 273.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0682] 步骤C:制备1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯。

[0683] 向7-(苄硫基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(0.573g, 2.104mmol)在AcOH(5mL)/H<sub>2</sub>O(1.667mL)中的溶液加入NCS(0.843g, 6.311mmol)。将反应搅拌18小时并在真空下浓缩。将残余物吸收在EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:3EtOAc/己烷),得到标题化合物,为黄色油,其缓慢固化(0.35g, 68%收率)。LC/MS  $m/z$  = 249.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0684] 步骤D:制备(R)-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0685] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(R)-苄酯(1.171g,3mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入钨/C(0.117g,0.110mmol)。添加氢气球囊。将反应搅拌2小时,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(0.8g,100%收率)。LC/MS  $m/z=257.6[M+H]^+$ 。

[0686] 步骤E:(R)-(8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0687] 向1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯(0.769g,3mmol)和DIEA(1.829mL,10.50mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯(0.746g,3.000mmol)。反应混合物搅拌过夜。滤出所得沉淀物,并用EtOAc洗涤,得到0.333g白色固体。将母液在真空下浓缩。将残余物吸收于EtOAc中,用水(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:3EtOAc/己烷),得到标题化合物,为白色固体。合并来自两个后处理的产物,得到标题化合物,为白色固体(0.54g,80%产率)。LC/MS  $m/z=469.6[M+H]^+$ 。

[0688] 步骤F:(R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺的制备。

[0689] 向(8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯(0.536g,1.144mmol)的EtOAc(20mL)溶液中加入几滴水,然后加入在二噁烷(5.720mL,22.88mmol)中的4N HCl。将反应搅拌1小时,并真空浓缩。将残余物在NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc之间分配。用EtOAc(2x)萃取水层。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到48mg白色固体。将固体在EtOH中研磨并过滤。真空浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体(0.438g,100%收率)。LC/MS  $m/z=369.2[M+H]^+$ 。

[0690] 步骤G:制备3-羟基-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰胺。

[0691] 向乙酸3-(氯磺酰基)苯酯(0.208g,0.886mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)溶液中加入(1R,2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐(0.122g,0.886mmol)和DIEA(0.340mL,1.950mmol)。将反应搅拌一个小时。加入氨水(1.899mL,13.30mmol)。将反应搅拌另外一小时,在真空下浓缩并吸收在EtOAc中。有机层用NaHCO<sub>3</sub>(3x)和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为蜡状白色固体(0.11g,50%收率)。LC/MS  $m/z=258.2[M+H]^+$ 。

[0692] 步骤H:制备N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)-3-(((S)-环氧乙烷-2-基)甲氧基)苯磺酰胺。

[0693] 向3-羟基-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰胺(0.113g,0.439mmol)的丙酮(10mL)溶液中加入碳酸钾(0.243g,1.757mmol)。将反应搅拌5分钟。加入(S)-环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸盐(0.114g,0.439mmol)。将反应加热至70℃持续1小时,过滤并在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(1:1EtOAc/己烷),得到标题化合物,为蜡白色固体(98mg,71%产率)。LC/MS  $m/z=314.2[M+H]^+$ 。

[0694] 步骤I:3-((S)-2-羟基-3-(((R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基)丙氧基)-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)苯磺酰胺。



	化学名称	观察到的 MS
	1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰氯	217.0
	1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯	263.2
	1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯	263.0
	1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯	263.2
	5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-磺酰氯	233.2
	2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰氯	234.0
	5,6,7,8-四氢喹唑啉-3-磺酰氯	232.2
	3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-磺酰氯	234.0
	2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯	236.0
[0701]	4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯	249.2
	1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯	277.2
	叔丁基-7-(氯磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯	335.4
	(S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯	263.2
	2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺酰氯	233.2
	1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-磺酰氯	218.0
	8-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯	261.9
	4-羟基-8-甲基喹啉-3-磺酰氯	258.0
	4-羟基喹啉-3-磺酰氯	244.2
	1'-甲基-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪]-7'-磺酰氯	275.2
	4-羟基-6-甲基喹啉-3-磺酰氯	258.1
	化学名称	观察到的 MS
[0702]	6-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯	262.0
	1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯	258.2

[0703] 实例1.31:制备本发明的其它化合物

[0704] 使用与上述实例中描述的方法类似的方法由适当中间体制备以下化合物。中间体是通过商业来源获得的,或者如上所述合成或根据文献制备合成。下面提供了本发明化合物的具体LCMS  $[M+H]^+$ :

[0705]

化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS	化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS
1	589.2	590.2	300	610.2	611.4
2	617.2	618.2	301	658.2	659.6
3	645.3	646.4	302	672.3	673.2
4	603.2	604.6	303	686.3	687.4
5	657.2	658.6	304	688.3	689.6
6	617.2	618.4	305	715.3	716.8
7	645.3	646.2	306	575.2	576.2
8	629.2	630.2	307	644.2	645.2
9	639.2	640.2	308	654.3	655.4
10	631.2	632.4	309	642.3	643.4
12	619.2	620.6	310	702.2	705.2
13	633.2	634.6	311	681.2	682.4
14	539.2	540.2	312	668.2	669.4
15	573.1	574.4	313	690.3	691.6
16	593.2	594.6	314	664.3	665.6
17	573.1	574.4	315	692.2	693.4
18	569.2	570.2	316	681.3	682.6
19	567.2	568.6	317	660.3	661.6
20	617.1	618.2	318	617.2	618.2
21	553.2	554.8	319	700.3	701.4
22	595.2	596.4	320	714.3	715.4
23	567.2	568.4	321	726.2	727.4
24	610.2	611.2	322	540.2	541.2
25	581.2	582.4	323	590.2	591.4
26	557.2	558.4	324	540.2	541.4
27	569.2	570.6	325	579.2	580.6
28	557.2	558.2	326	579.2	580.6
29	589.2	590.4	327	580.2	581.4
30	589.2	590.4	328	579.2	580.6
31	615.2	616.4	329	571.2	572.2
32	564.2	565.2	330	581.2	582.6

[0706]

化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS	化合物 编号	精确 质量	观察到 的 MS
33	607.2	608.6	331	579.2	580.2
34	557.2	558.4	332	597.2	598.4
35	573.1	574.4	333	624.2	625.2
36	595.2	596.6	334	638.2	639.6
37	617.2	618.2	335	590.2	591.4
38	607.2	608.6	336	590.2	591.2
39	564.2	565.4	337	618.1	619
40	583.2	584.4	338	683.2	684
41	595.2	596.4	339	708.2	709.4
42	596.2	597.4	340	702.3	703.6
43	617.2	618.4	341	645.2	646.2
44	564.2	565.4	342	620.2	621.4
45	607.2	608	343	590.2	591.4
46	633.2	634.4	344	590.2	591.4
47	647.2	648.6	345	731.3	732.6
48	633.2	634.4	346	716.2	717.6
49	647.2	648.6	347	690.3	691.6
50	659.2	660.4	348	729.3	730.4
51	633.2	634.6	349	652.3	653.6
52	617.1	620.4	350	624.2	625.6
53	553.2	554.6	351	624.2	625.4
54	617.1	620.4	352	730.2	731.6
55	589.2	590.4	353	701.3	702.6
56	583.2	584.6	354	715.2	716.4
57	623.2	624.2	355	596.2	597.6
58	612.1	613.2	356	621.2	622.4
59	634.2	635.8	357	674.2	675.6
60	647.2	648.4	358	686.2	687.8
61	619.2	620.4	359	686.3	687.9
62	687.2	688.8	360	700.3	701.5
63	604.2	605.2	361	714.3	715.8
64	605.2	606.8	362	686.3	687.7
65	659.2	660.6	363	700.3	701.6
66	621.2	622.4	364	714.3	715.7
67	644.2	645.4	365	658.2	659.8
68	633.2	634.4	366	674.2	675.6
69	633.2	634.6	367	712.2	713.8
70	649.2	650.6	368	658.2	659.4
71	693.2	694	369	650.2	651.5
72	640.2	641.4	370	641.2	642.6
73	650.2	651.4	371	744.3	745.4
74	615.2	616.4	372	717.3	718.4
75	647.2	648.6	373	658.2	659.8
76	618.2	619	374	645.2	646.6
77	695.2	696.4	375	645.2	646.4
78	605.2	606.4	376	658.2	659.6

[0707]

化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS	化合物 编号	精确 质量	观察到 的 MS
79	644.2	645.2	377	678.2	679.2
80	647.2	648.4	378	568.2	569.4
81	661.3	662.4	379	673.2	674.4
82	659.2	660.6	380	697.2	698.2
83	658.2	659.6	381	644.2	645.4
84	605.2	606.4	382	644.2	645.4
85	694.2	695.4	383	657.2	658.4
86	708.2	709.4	384	674.2	675.4
87	673.2	674.4	385	674.2	675.6
88	616.2	617.4	386	570.2	571.4
89	665.2	666.4	387	645.2	646.4
90	629.2	630.4	388	646.2	647.6
91	618.2	619.2	389	568.2	569.6
92	690.2	691.4	390	569.2	570.6
93	643.2	644.4	391	568.2	569.4
94	631.2	632.4	392	569.2	570.6
95	649.2	650.4	393	622.2	623.6
96	633.2	634.6	394	622.2	623.6
97	659.3	660.8	395	556.2	557
98	645.3	646.4	396	570.2	571.2
99	645.2	646.4	397	584.2	585.2
100	659.3	660.8	398	569.2	570.4
101	603.2	604.6	399	611.2	612.2
102	616.2	617.44	400	645.2	646.2
103	631.2	632.6	401	655.2	656.4
104	617.2	618	402	616.2	617.4
105	672.3	673.4	403	728.2	729.6
106	616.2	617.4	404	688.3	689.4
107	630.2	631.6	405	672.3	673.6
108	647.2	648.4	406	625.2	626.6
109	635.2	636.6	407	616.2	617.6
110	630.2	631.6	408	616.2	617.6
111	630.2	631.6	409	607.2	608.8
112	659.2	660.4	410	607.2	608.6
113	677.2	678.4	411	728.2	729.6
114	670.2	671.4	412	730.2	733.2
115	722.2	723.4	413	611.2	612.4
116	635.2	636.4	414	611.2	612.2
117	654.2	655.4	415	728.2	730
118	645.2	646.2	416	728.2	729.8
119	557.2	558.4	417	641.2	642.8
120	609.3	610.6	418	655.2	656.6
121	683.2	684.6	419	688.3	689.8
122	633.2	634.6	420	688.3	689.8
123	615.2	616.4	421	623.2	624.6
124	631.2	632.6	422	583.2	584.4

[0708]

化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS	化合物 编号	精确 质量	观察到 的 MS
125	545.2	546.4	423	625.2	626.6
126	610.2	611.6	424	688.3	689.8
127	623.2	624.6	425	557.2	558.4
128	597.1	598.4	426	613.2	614.4
129	619.1	620	427	681.2	682.6
130	632.2	633.6	428	599.2	600.6
131	529.2	530.4	429	598.2	599.5
132	619.2	620.4	430	624.2	625.7
133	641.1	642.4	431	695.3	696.6
134	575.2	576.4	432	655.2	656.4
135	583.2	584.6	433	510.2	511.2
136	583.2	584.4	434	655.2	656.6
137	597.2	598.4	435	695.3	696.6
138	607.1	608.6	436	655.2	656.4
139	591.1	592.4	437	681.2	682.4
140	607.1	608.6	439	730.3	731.6
141	575.2	576.2	440	672.3	673.2
142	607.1	608.4	441	583.2	584.6
143	587.2	588.4	442	625.2	626.6
144	591.1	592.4	443	611.2	612.2
145	598.1	599.2	444	597.2	598
146	579.2	580.6	445	584.2	585.4
147	583.2	584.4	446	670.2	671.5
148	603.1	604.4	447	658.2	659.8
149	571.2	572.4	448	674.2	675.2
150	571.2	572.4	449	674.2	675.4
151	587.2	588.4	450	655.2	656.4
152	611.2	612.4	451	627.2	628.6
153	599.2	600.4	452	640.2	641.6
154	567.2	568.2	453	654.2	655.6
155	651	654.4	454	627.2	628.4
156	575.2	576.6	455	626.2	627.6
157	598.1	599.2	456	625.2	626.4
158	607.1	608.6	457	643.2	644.4
159	631.1	634.6	458	597.2	598.6
160	571.2	572.4	459	655.2	656.4
161	699.2	700.4	460	636.2	637
162	611.2	612.2	461	661.2	662.2
163	591.2	592.2	462	731.3	732.6
169	619.2	620.4	463	700.3	701.4
170	699.2	700.4	464	700.3	701.4
171	623.2	624.4	465	641.2	642.4
172	553.2	554.6	466	625.2	626.6
173	611.2	612.4	467	625.2	626.2
174	615.2	616.2	468	625.2	626.6
175	595.2	596.6	469	639.2	640.4



[0709]

化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS	化合物 编号	精确 质量	观察到 的 MS
176	583.2	584.2	470	639.2	640.2
177	597.1	598	471	655.2	656.2
178	613.1	616.2	472	625.2	626.2
179	571.2	572.2	473	639.2	640.4
180	578.2	579.6	474	637.2	638.6
181	579.1	580.4	475	594.2	595.6
182	594.2	595.4	476	641.2	642.4
183	595.2	596.6	477	596.2	597.4
184	595.2	596.6	478	595.2	596.4
185	615.1	616.2	479	594.2	595.6
186	636.2	637.2	480	598.2	599.4
187	621.2	622.2	481	611.2	612.4
188	558.2	559.2	482	581.2	582.6
189	610.2	611.4	483	596.2	597.6
190	685.1	686.4	484	595.2	596.6
191	693.2	694.2	485	591.2	592.4
192	529.2	530.4	486	594.2	595.6
193	543.2	544.4	487	625.2	626.6
194	543.2	544.4	488	596.2	597.4
195	587.2	588.4	489	606.2	607.6
196	545.1	546.4	490	580.2	581.6
197	631.1	632.2	491	580.2	581.6
198	578.2	579.6	492	634.2	635.6
199	591.1	592.4	493	604.2	605.4
200	591.1	592.2	494	620.2	621.6
201	575.2	576.4	495	580.2	581.6
202	591.1	592.4	496	556.2	557.4
203	651.1	652.4	497	594.2	595.4
204	571.2	572.6	498	608.2	609.5
205	575.2	576.4	499	595.2	596.6
206	603.1	604.6	500	597.2	598.2
207	603.1	604.6	501	593.2	594.2
208	680.1	681.4	502	580.2	581.6
209	647.2	648.6	503	579.2	580.6
210	658.2	659.2	505	579.2	580.6
211	708.2	709.4	506	579.2	580.6
212	645.2	646	507	579.2	580.6
213	684.2	685.6	508	609.2	610.6
214	668.2	669.6	509	647.2	648.4
215	619.2	620.4	510	613.1	614.4
216	619.2	620.6	511	608.2	609.6
217	578.2	579.8	512	593.2	594.6
218	631.1	634.4	513	627.2	628.4
219	631.1	634.6	514	595.2	596.6
220	647.1	648.4	515	608.2	609.6
221	592.2	593.4	516	594.2	595.4

[0710]

化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS	化合物 编号	精确 质量	观察到 的 MS
222	623.2	624.6	517	627.2	628.4
223	623.2	624.6	518	610.2	611.6
224	587.2	588.4	519	594.2	595.4
225	597.2	598.2	520	593.2	594.4
226	585.2	586.4	521	609.2	610.4
227	645.1	648.6	522	610.2	611.6
228	624.2	625.2	523	594.2	595.6
229	611.2	612.4	524	648.2	649.6
230	633.2	634.8	525	652.2	653.2
231	607.2	608.8	526	593.2	594.4
232	572.2	573.6	527	627.2	628.4
233	635.2	636.6	528	620.2	621.6
234	624.2	625.6	529	579.2	580.6
235	629.1	630.4	530	623.2	624.6
236	583.2	584.4	531	648.2	649.2
237	631.1	634.6	532	565.2	566.4
238	587.2	588.4	533	620.2	621.6
239	598.1	599.4	534	624.2	625.4
240	587.2	588.4	535	648.2	649.6
241	587.2	588.4	536	652.2	653.6
242	597.2	598.4	537	579.2	580.8
243	605.2	606.6	538	620.2	621.6
244	597.1	598.2	539	624.2	625.4
245	597.1	598.4	540	624.2	625.2
246	587.2	588	541	606.2	607.8
247	597.2	598.4	542	606.2	607.2
248	585.2	586.4	543	638.2	639.2
249	645.1	648.4	544	664.2	665.4
250	624.2	625.6	545	648.2	649.6
251	611.2	612.4	546	652.2	653.6
252	633.2	634.6	547	620.2	621.2
253	607.2	608.8	548	592.2	593.2
254	572.2	573.4	549	606.2	607.6
255	635.2	636.6	550	620.2	621.4
256	624.2	625.6	551	634.2	635.8
257	629.1	630.2	552	610.2	611.6
258	619.2	620.6	553	606.2	607.2
259	651	654.4	554	610.2	611.2
260	659.1	662.6	555	610.2	611.2
261	633.2	634.6	556	579.2	580.2
262	615.1	616.4	557	634.2	635.4
263	594.2	595.2	558	579.2	580.2
264	623.2	624.4	559	580.2	581.2
265	567.2	568.6	560	575.2	576.4
266	583.2	584.2	561	476.2	477
267	583.2	584.6	562	576.2	577.2

[0711]

化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS	化合物 编号	精确 质量	观察到的 MS
268	571.2	572.6	563	565.2	566.2
269	571.2	572.2	564	580.2	581.4
270	631.1	634.4	565	581.2	582.2
271	631.1	634.4	566	576.2	577.6
272	647.2	648.6	567	674.2	675.4
273	658.2	659.8	568	507.2	508.4
274	708.2	709.4	569	492.2	493.2
275	645.2	646.4	570	567.3	568.4
276	684.2	685.6	571	505.2	506
277	668.2	669.4	572	553.2	554.2
278	610.2	611.4	573	567.3	568.2
279	610.2	611.4	574	545.2	546.2
280	619.2	620.4	575	491.2	492
281	619.2	620.4	576	477.2	478.2
282	633.2	634.8	577	505.2	506.4
283	633.2	634.6	578	575.3	576.6
284	616.2	617.4	579	519.3	520.4
285	616.2	617.4	580	553.2	554.4
286	631.2	632.6	581	535.2	536.2
287	631.2	632.4	582	521.2	522.4
288	644.2	645	583	545.2	546.2
289	644.2	645.2	584	537.2	538.2
290	582.2	583.6	585	545.2	546.2
291	694.2	695.4	586	477.2	478.4
292	694.2	695.4	587	570.2	571.2
293	654.2	655.4	588	584.2	585.2
294	654.2	655.4	589	477.2	478.4
295	605.2	606.2	590	617.1	620
296	605.2	606.2	591	559.1	560.2
297	670.2	671.6	592	573.1	574.4
298	670.2	671.4	593	583.2	584.4
299	610.2	611.4	594	567.3	568.4

[0712] 实例2:均相时间分辨荧光(**HTRF®**)cAMP拮抗剂测定中的IC<sub>50</sub>确定

[0713] 根据制造商的说明书(Cisbio,cAMP动态2测定试剂盒;#62AM4PEJ)进行HTRF cAMP测定。收获稳定表达重组受体的CHO-K1细胞并悬浮在温PBS中以制成300,000个细胞/mL的储备液。将这种细胞悬浮液以5μL/孔(1500个细胞/孔)与cAMP标准曲线一起分配到384孔测定板(PerkinElmer ProxiPlate#6008280)中。

[0714] 将化合物溶解并在DMSO中连续稀释(5倍)以产生10点剂量应答储备液。然后,在将2.5μL的体积加入到细胞中之前,将储备液在测定缓冲液中稀释100倍(含有1mM IBMX的PBS)(剂量-应答化合物的最终最高浓度通常为10μM或100μM)。在短暂孵育后,将2.5μL的异丙肾上腺素储备液加入到孔中,所述异丙肾上腺素原液以其所关注受体的EC<sub>90</sub>的4倍浓度制备。使用标准方法在单独的实验中测定异丙肾上腺素(一种β-肾上腺素能激动剂)的EC<sub>90</sub>以测量激动剂效力。

[0715] 在室温下孵育1小时后,将在裂解缓冲液中稀释的5μL的cAMP-D2试剂加入到每个

孔中,然后加入5 $\mu$ L的穴状化合物试剂。在读数之前,将板在室温下进一步孵育1小时。在合适的具有HTRF功能的读板器上收集时间分辨荧光测量值。

[0716] 将来自板读数器的计数与测定板上的cAMP标准曲线拟合,以确定每个孔中的cAMP浓度,并将这些值用于构建剂量-应答曲线以获得IC<sub>50</sub>值。

[0717] 下表B提供了某些化合物的特定IC<sub>50</sub>值。

[0718] 表B

[0719]  $\beta$ -3肾上腺素受体IC<sub>50</sub>值

[0720]

化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>
1	5.4 nM	149	20.6	297	15.9	445	30.4
2	21.1	150	13.5	298	26 nM	446	11.9
3	133 nM	151	5.38	299	11.8	447	19.9
4	11.2	152	90.7	300	10.9	448	32 nM
5	220 nM	153	43.6	301	31.6	449	12.2
6	24.3	154	34.4	302	458 nM	450	28.2
7	285 nM	155	4.36	303	32.6	451	2.13
8	38.7	156	25.4	304	43 nM	452	25.7
9	107 nM	157	26.4	305	63.5	453	115 nM
10	49.2	158	25.6	306	65.4	454	453 nM
11	15.1	159	4.78	307	3.37	455	25.1
12	31.7	160	14.6	308	1.82	456	16.4
13	28.7	161	83.7	309	3 μM	457	29.6
14	30.1	162	42.6	310	877 nM	458	45.7
15	12.4	163	64.1	311	2 μM	459	160 nM
16	7.47	164	84.9	312	3.17	460	3.02
17	15.3	165	311 nM	313	4.01	461	31.9
18	20.8	166	143 nM	314	716 nM	462	107 nM
19	10 nM	167	2.15	315	1.07	463	24.3
20	13.2	168	1.47	316	1.94	464	13.9
21	13.4	169	11.6	317	1.01	465	26.3
22	15 nM	170	50.6	318	2.18	466	101 nM
23	13.8	171	30.7	319	34.3	467	33.4
24	106 nM	172	78.9	320	26.3	468	31.1
25	26 nM	173	29 nM	321	70.5	469	31.3
26	34.1	174	125 nM	322	73.5	470	35.8
27	13.8	175	23.8	323	24.8	471	69 nM
28	16.2	176	23.3	324	78 nM	472	35.4
29	4.53	177	11.9	325	42.7	473	59.2
30	4.41	178	20.8	326	11.7	474	44.2
31	21 nM	179	8.15	327	92.1	475	33.2
32	16.6	180	29.8	328	37 nM	476	38.9
33	17.6	181	24.3	329	156 nM	477	52.3
34	24.2	182	105 nM	330	36.7	478	204 nM
35	18.9	183	16.4	331	19.6	479	32.1
36	13.2	184	11.9	332	17.9	480	75.3
37	49.3	185	7.25	333	9.02	481	31.1
38	18.7	186	15.7	334	27.3	482	1.51
39	30.7	187	7.72	335	12.1	483	41.8
40	577 nM	188	18.1	336	15.3	484	278 nM
41	6.82	189	8.51	337	18.6	485	35.8
42	31.9	190	18 nM	338	47.1	486	41.5

[0721]

化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>
43	74 nM	191	80.9	339	42.4	487	25.2
44	34.1	192	28.3	340	30.9	488	38.1
45	19.4	193	54.8	341	28.5	489	33.9
46	54.1	194	97.6	342	42.6	490	37.3
47	155 nM	195	23.4	343	27.7	491	24.4
48	133 nM	196	39.7	344	42.7	492	33 nM
49	107 nM	197	12.8	345	107 nM	493	10.6
50	87.2	198	8.65	346	126 nM	494	62.4
51	58.5	199	15 nM	347	33.5	495	50.6
52	14.1	200	22.2	348	36.7	496	541 nM
53	21.8	201	17.1	349	67.9	497	16.4
54	17.4	202	10.8	350	21.8	498	117 nM
55	18 nM	203	14.9	351	38.6	499	73 nM
56	387 nM	204	12.1	352	167 nM	500	28.8
57	31.7	205	14 nM	353	58 nM	501	22.9
58	43 nM	206	9.62	354	35.2	502	18.9
59	14.5	207	8.79	355	17.2	503	28.9
60	58.8	208	64.6	356	16.9	504	217 nM
61	13.5	209	41 nM	357	15.7	505	8.46
62	44.9	210	20.4	358	16.1	506	11.9
63	19.3	211	16.5	359	17.9	507	58.8
64	11.1	212	13.6	360	20.5	508	211 nM
65	85.6	213	49.1	361	22.1	509	6.95
66	22.7	214	31.4	362	27.5	510	4.89
67	23.1	215	7.41	363	123 nM	511	20.4
68	36.9	216	57.7	364	144 nM	512	6.62
69	21.1	217	35.1	365	20.7	513	6.36
70	25.7	218	39.3	366	27.5	514	176 nM
71	31.2	219	25.3	367	31.2	515	74.9
72	28.7	220	19.1	368	35.2	516	166 nM
73	22.1	221	9.58	369	14.6	517	7.74
74	236 nM	222	109 nM	370	47.8	518	133 nM
75	39.8	223	13.6	371	42 nM	519	68.4
76	26.5	224	33.1	372	41.8	520	14.6
77	17.5	225	186 nM	373	24.4	521	98.3
78	20.7	226	155 nM	374	15.7	522	22.2
79	7.15	227	31.3	375	25.4	523	273 nM
80	14.3	228	24.2	376	499 nM	524	87.2
81	16.6	229	272 nM	377	18.9	525	21.6
82	15.9	230	85.4	378	131 nM	526	6.97
83	99.9	231	72.6	379	11.1	527	9.03
84	9.09	232	188 nM	380	102 nM	528	10.2
85	9.73	233	156 nM	381	357 nM	529	124 nM
86	9.36	234	52.6	382	21 nM	530	214 nM
87	66.1	235	108 nM	383	21.8	531	50.5
88	9.82	236	54.9	384	11 nM	532	12.7

[0722]

化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>
89	429 nM	237	42.8	385	11 nM	533	24.4
90	49.2	238	38.4	386	57.9	534	20.8
91	1.12	239	22.3	387	30.8	535	43.9
92	1.99	240	28.4	388	79.4	536	166 nM
93	112 nM	241	27.8	389	475 nM	537	101 nM
94	59.8	242	420 nM	390	153 nM	538	54.2
95	159 nM	243	26.2	391	446 nM	539	26 nM
96	42.1	244	76.1	392	168 nM	540	32.7
97	127 nM	245	15.5	393	141 nM	541	13.4
98	71.1	246	38.6	394	46.9	542	15.6
99	121 nM	247	27.2	395	206 nM	543	66.7
100	256 nM	248	40.5	396	30.3	544	32.7
101	9.62	249	29.5	397	115 nM	545	121 nM
102	26 nM	250	24.2	398	51.3	546	53 nM
103	10.5	251	32.9	399	20.2	547	179 nM
104	17.3	252	29.3	400	33.1	548	14.3
105	31.2	253	22.6	401	25.3	549	140 nM
106	13.3	254	97.3	402	20.4	550	40.3
107	10.9	255	55.1	403	80.6	551	74.7
108	13.4	256	21.1	404	13 nM	552	17.8
109	13.7	257	37 nM	405	51.8	553	23.6
110	19 nM	258	67.9	406	31.1	554	34.6
111	26.3	259	23.1	407	23 nM	555	21.3
112	239 nM	260	20.3	408	39.1	556	48.5
113	213 nM	261	47.5	409	180 nM	557	83.9
114	10.3	262	54.3	410	389 nM	558	13.6
115	33.5	263	30.8	411	9.84	559	34.7
116	23.5	264	39 nM	412	49.6	560	19.2
117	14.5	265	28.8	413	14 nM	561	429 nM
118	24.1	266	24.7	414	16.8	562	16.3
119	203 nM	267	9.43	415	19.5	563	26.4
120	36.4	268	12.3	416	262 nM	564	27 nM
121	67 nM	269	24.7	417	112 nM	565	51.2
122	34.1	270	16.7	418	172 nM	566	78.6
123	40.5	271	7.53	419	9.69	567	17.9
124	36.2	272	107 nM	420	10.2	568	411 nM
125	78.1	273	15.5	421	16.9	569	427 nM
126	13 nM	274	21.1	422	16.7	570	143 nM
127	14.9	275	21.3	423	12.6	571	237 nM
128	11.4	276	200 nM	424	51.3	572	65.6
129	24.9	277	46.7	425	216 nM	573	115 nM
130	8.32	278	12.8	426	98.6	574	609 nM
131	84.7	279	31.6	427	184 nM	575	216 nM
132	10.8	280	98 nM	428	61.5	576	528 nM
133	65.4	281	10.7	429	149 nM	577	102 nM
134	37.9	282	15.5	430	93.4	578	424 nM

[0723]

化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>	化合物 编号	IC <sub>50</sub>
135	33.3	283	84.6	431	1.16	579	340 nM
136	23.5	284	11.6	432	196 nM	580	262 nM
137	23.8	285	25 nM	433	352 nM	581	788 nM
138	14.2	286	20.5	434	578 nM	582	100 $\mu$ M
139	10.2	287	21.9	435	191 nM	583	1.84
140	11.3	288	13.4	436	367 nM	584	266 nM
141	35.1	289	16.5	437	472 nM	585	202 nM
142	16.8	290	175 nM	438	20.5	586	762 nM
143	17.1	291	8.84	439	27.2	587	2.39
144	12.2	292	30.1	440	112 nM	588	1.96
145	21.5	293	16.2	441	81.1	589	1.45
146	36.2	294	56.2	442	367 nM	590	17.4
147	13 nM	295	7.22	443	36.9	591	149 nM
148	11 nM	296	17.5	444	31.8	592	21 nM

[0724] 实例3:通过放射性配体结合确定K<sub>i</sub>

[0725] 使用市售的肾上腺素能受体激动剂 [<sup>125</sup>I] 氰基咪唑洛尔作为放射性配体进行放射性配体结合测定,并且在未标记的L-748,337存在的情况下以10 $\mu$ M的饱和浓度确定非特异性结合。对于 $\beta$ -3肾上腺素能受体,放射性配体以最终浓度0.4nM在测定中使用。由稳定表达重组 $\beta$ -3肾上腺素能受体的CHO-K1细胞制备膜沉淀是使用标准方法制备的并储存于-80℃下。将膜在冰上解冻并通过杜恩斯匀浆重悬于测定缓冲液(20mM HEPES, pH7.4, 10mM MgCl<sub>2</sub>)中。竞争实验通过将145 $\mu$ L的膜、50 $\mu$ L的放射性配体储备液和5 $\mu$ L的稀释于DMSO中的测试化合物加入到96孔微量滴定板上组成。将板在室温下孵育一小时,并在真空压力下使用96孔Packard过滤设备通过Perkin Elmer GF/C过滤、用0.5%PEI预处理的板快速过滤来终止测定。将板用冰冷的测定缓冲液快速洗涤数次,然后在45℃下干燥过夜。最后,向每个孔中加入25 $\mu$ L的BetaCint闪烁混合物,并在Packard TopCount闪烁计数器中对板进行计数。在每次竞争研究中,测试化合物以八到十的浓度给药,其中在每个测试浓度下进行三次确定。出于质量控制目的,参考化合物(通常是异丙肾上腺素)包含在每个实验中。

[0726] 来自闪烁计数器的原始计数适合于非线性最小二乘曲线拟合程序以获得IC<sub>50</sub>值。使用Cheng-Prusoff方程和放射性配体K<sub>d</sub>从IC<sub>50</sub>值确定K<sub>i</sub>值。从平均log(K<sub>i</sub>)值计算平均K<sub>i</sub>值和95%置信区间。

[0727] 实例4:慢性心力衰竭模型中的 $\beta$ -3肾上腺素能受体拮抗剂

[0728] 可评估 $\beta$ -3肾上腺素能受体拮抗剂对慢性心力衰竭(CHF)大鼠的心脏收缩性的影响。在患有CHF的正常大鼠心脏中, $\beta$ -3肾上腺素受体表达弱,而在患有CHF的大鼠心脏中则较高。因为在患有CHF的大鼠心脏中 $\beta$ -3肾上腺素能受体表达较高,所以与该CHF大鼠模型中的基线相比,评价了本发明化合物减弱 $\beta$ -3肾上腺素能受体激动剂BRL 37344(BRL)的负收缩作用的能力。

[0729] 通过进行左冠状动脉下行动脉结扎,在雄性Sprague-Dawley大鼠中诱导心肌梗塞。使用异氟烷蒸发器(Summit Medical;5%诱导和手术期间2到3%)麻醉大鼠,插管并置于呼吸机(Cat.#55-0000,Harvard Apparatus,霍利斯顿,马萨诸塞州)上,从而以每分钟70冲程提供氧气中潮气量为2.5mL/冲程的2到3%的异氟烷。用止血钳打开2cm的切口以打开



胸部。左冠状动脉下行动脉用距左冠状动脉下行动脉起点3mm的7-0Prolene缝合线结扎。然后使用4-0丝线缝合 (Cat#1677G, Ethicon, Somerville, NJ) 关闭胸部, 并将大鼠从呼吸机中取出并在自主呼吸后置于家笼中。

[0730] 通过超声心动图检测左心室功能受损, 手术后每周评估心力衰竭。在长轴视图图像中测量至少三个连续心动周期的左心室舒张末期容积 (LVEDV) 和左心室收缩末期容积 (LVESV)。使用以下公式计算喷射分数 (EF%) :  $EF\% = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$ 。射血分数 < 30% 用于心力衰竭的截止值。

[0731] 左心室功能的直接确定用于所有大鼠以评估化合物对左心室收缩的影响。右颈动脉导管插入术用于收缩性测量。通过腹膜内注射 **INACTIN®** (Cat#T-133, Sigma, St. Louis, MO) (100mg/kg体重) 来麻醉大鼠, 并且使 Millar **MIKRO-TIP®** 压力导管 (Cat#SPR-320NR, Millar, Inc., 休斯顿, 得克萨斯州) 通过颈动脉进入左心室。通过 LabChart 使用 **POWERLAB®** 数据采集系统 (ADInstruments, 悉尼, 澳大利亚) 监测左心室压力 (LVP)。

[0732] 颈静脉导管插入术用于化合物施用。将硅橡胶导管 (Cat#427411, BD, 富兰克林湖, 新泽西州) 引入颈静脉中, 并将右静脉导管连接到自动药物递送系统 (11+注射泵, Harvard Apparatus, 霍利斯顿, 马萨诸塞州)。

[0733] 在手术诱导的心肌梗塞后, 通过超声心动图监测 CHF 的发展。当 EF% 降到 30% 以下 (通常在动脉结扎后 3 到 5 个月) 时, 每只动物准备用于药物测试。稳定后施用媒剂 10 分钟。然后在单独的动物中, 分别以以下剂量 3mg/kg/hr、10mg/kg/hr 和 30mg/kg/hr 施用测试化合物 10 分钟, 在每次输注 (媒剂和测试化合物) 结束时, 施用 BRL 推注 (3μg/kg)。然后在每次 10 分钟药物输注后立即从左静脉导管取血样 (800 微升全血) 以监测试验化合物的血浆浓度。

[0734] 化合物 505 在慢性心力衰竭大鼠模型中显示出左心室压力的剂量依赖性改善 (参见图 20)。

[0735] 本领域技术人员将认识到, 在不脱离本发明的精神的情况下, 可以对本文所述的说明性实例进行各种修改、添加、替换和变化, 并且因此被认为在本发明的范围内。

## 制备中间体的—般合成方案

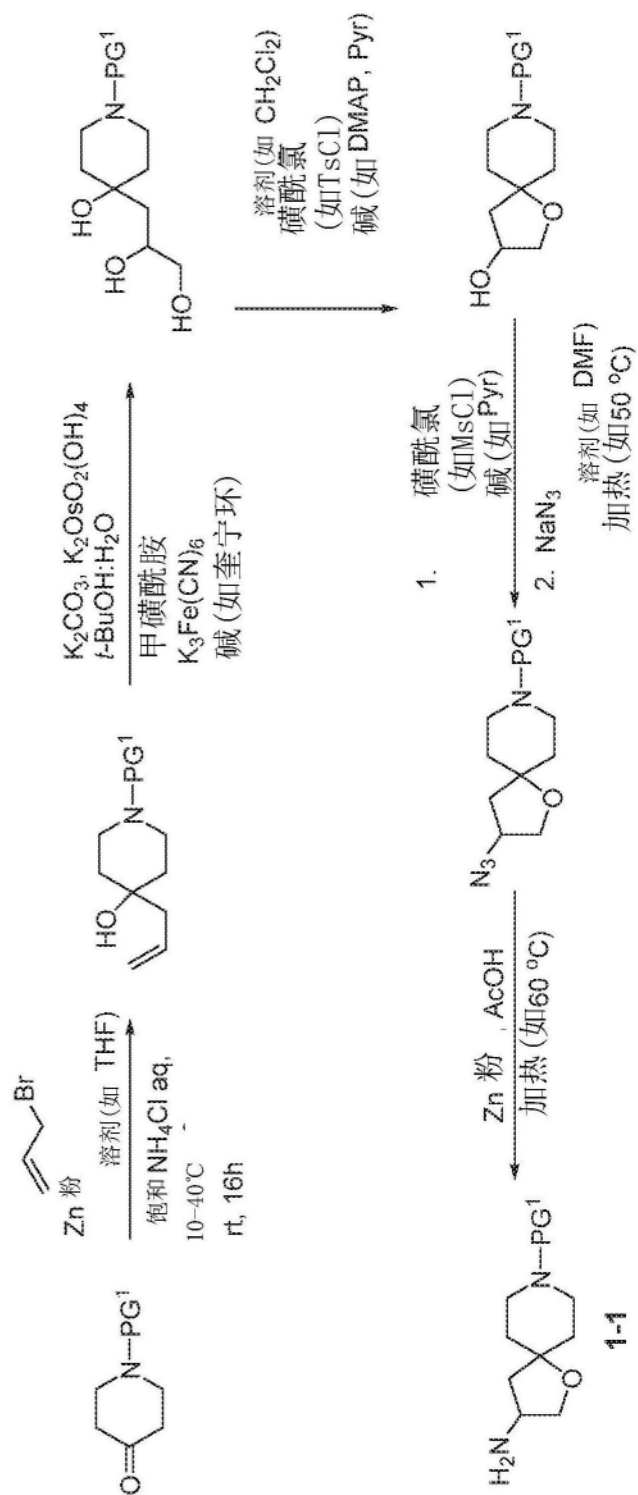


图1



## 制备本发明化合物的一般合成方案

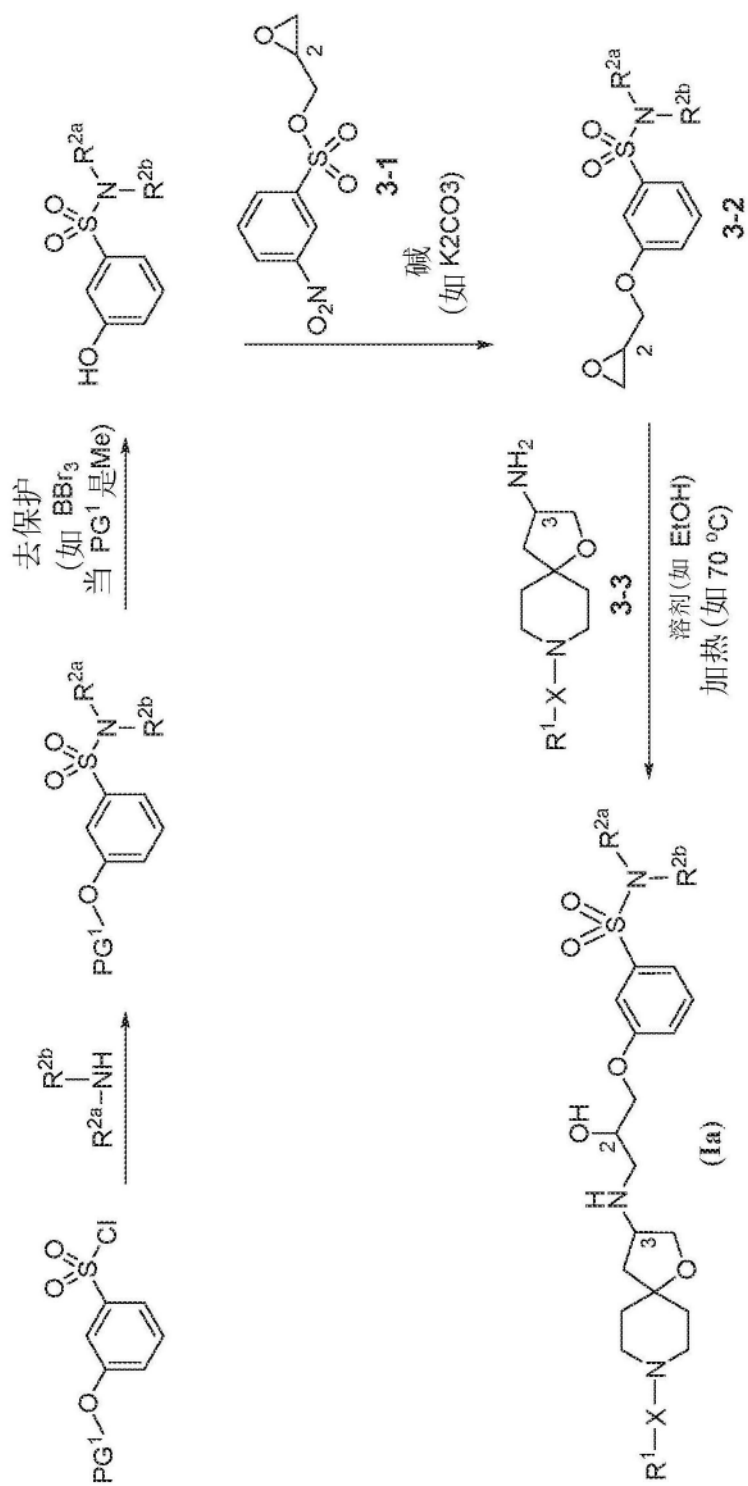


图3

## 制备本发明化合物的一般合成方案

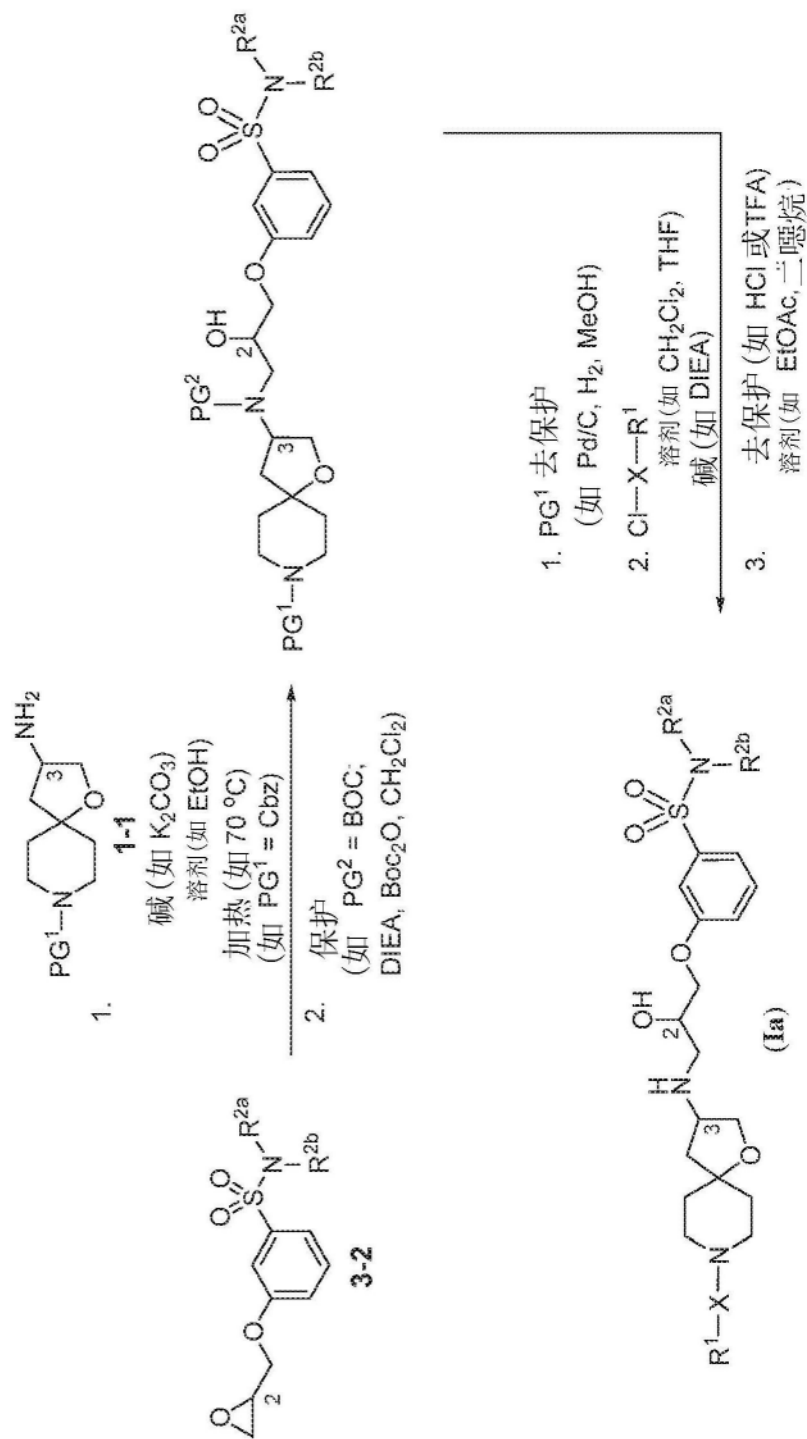


图4

## 制备本发明化合物的—般合成方案

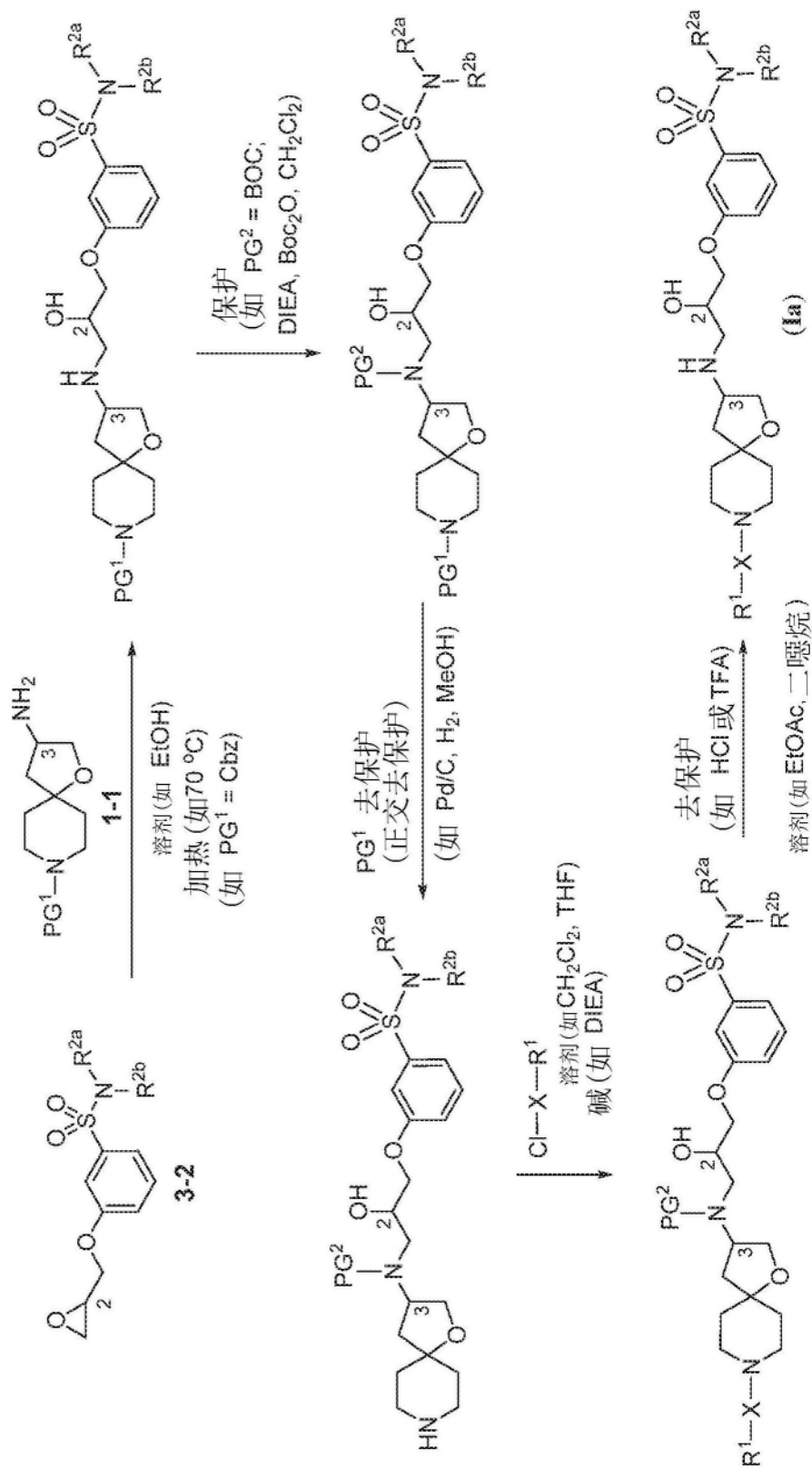


图5

## 制备本发明化合物的一般合成方案

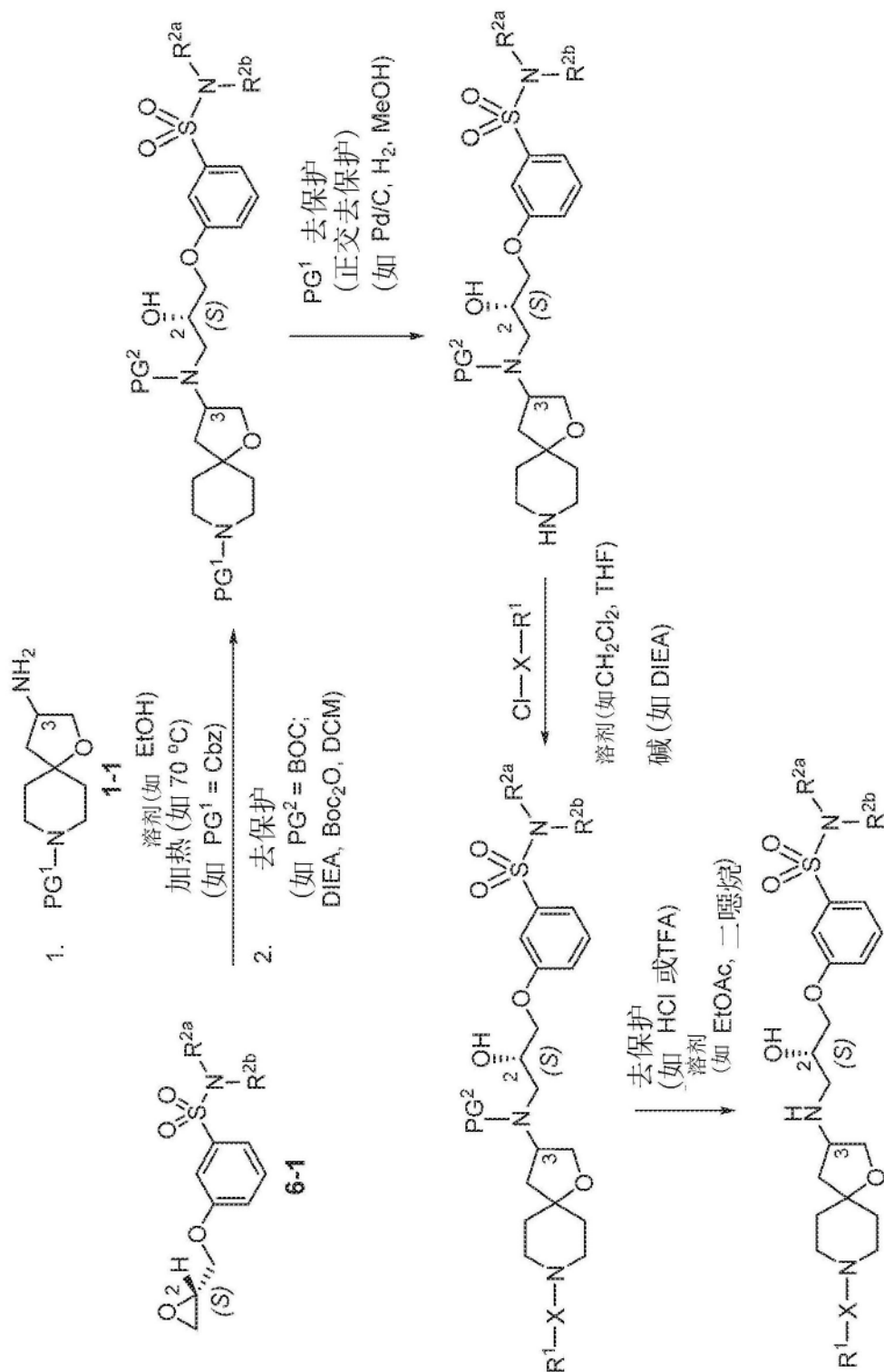


图6

## 制备本发明化合物的一般合成方案

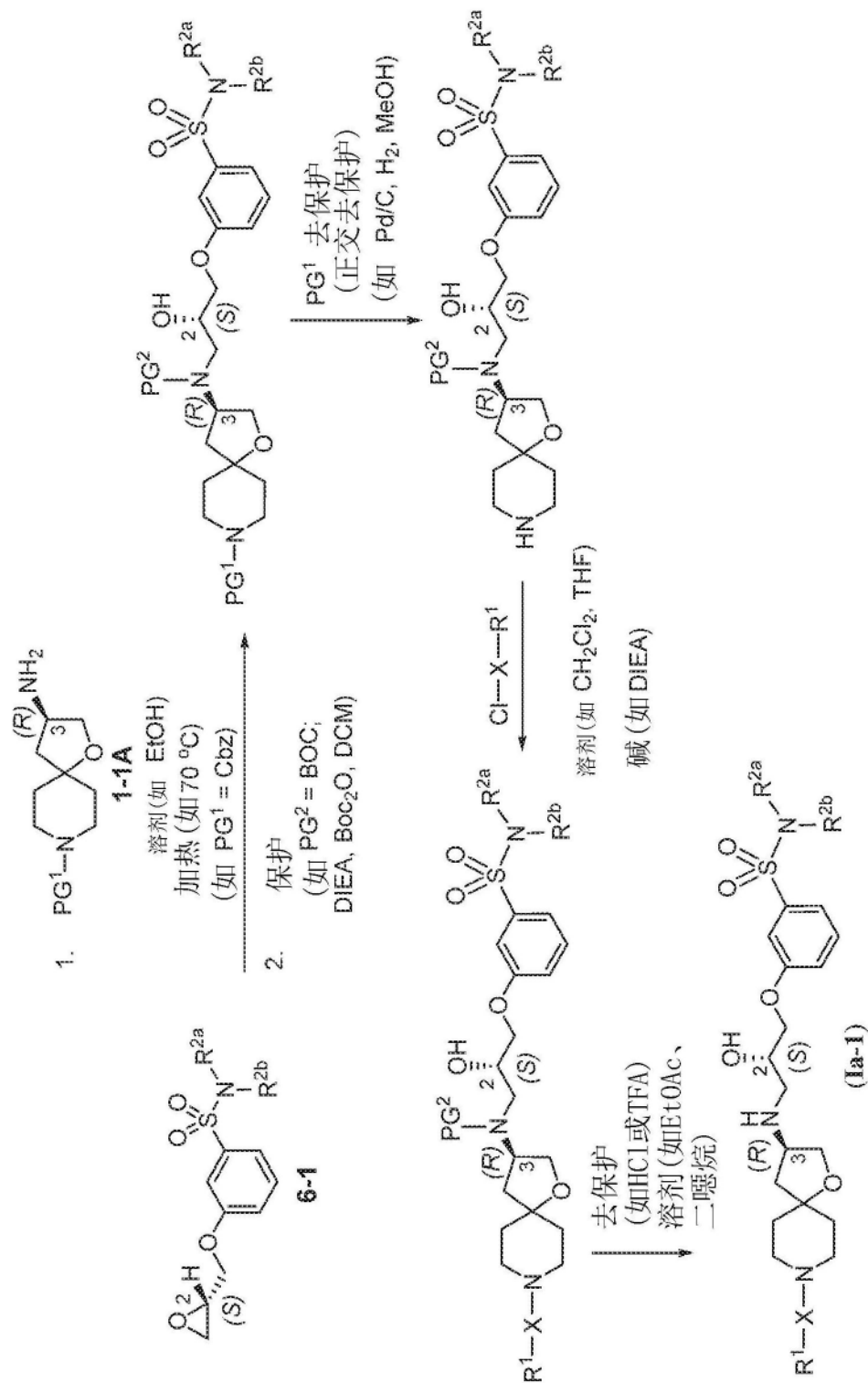


图7



## 制备本发明化合物的一般合成方案

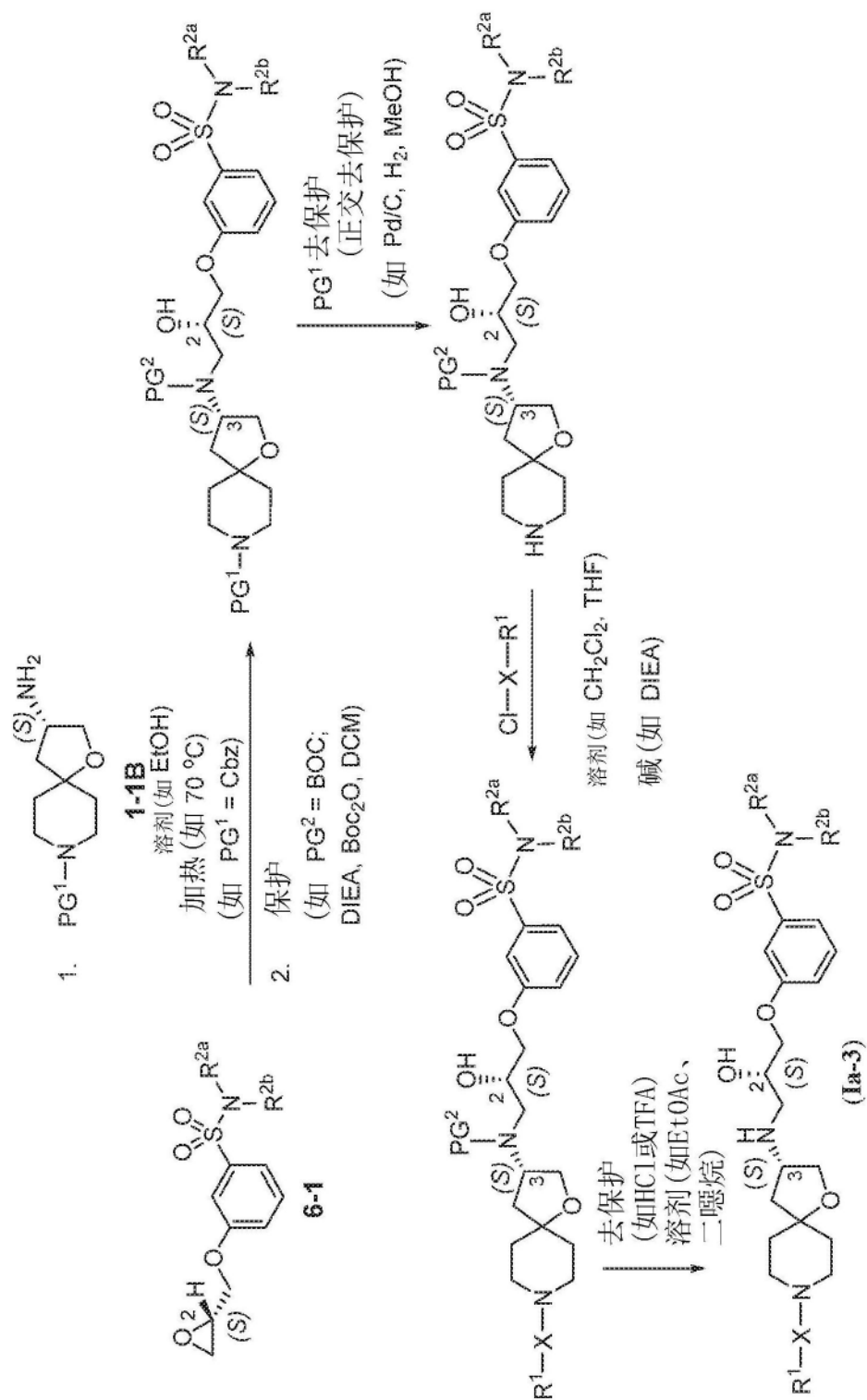


图8

## 制备本发明化合物的一般合成方案

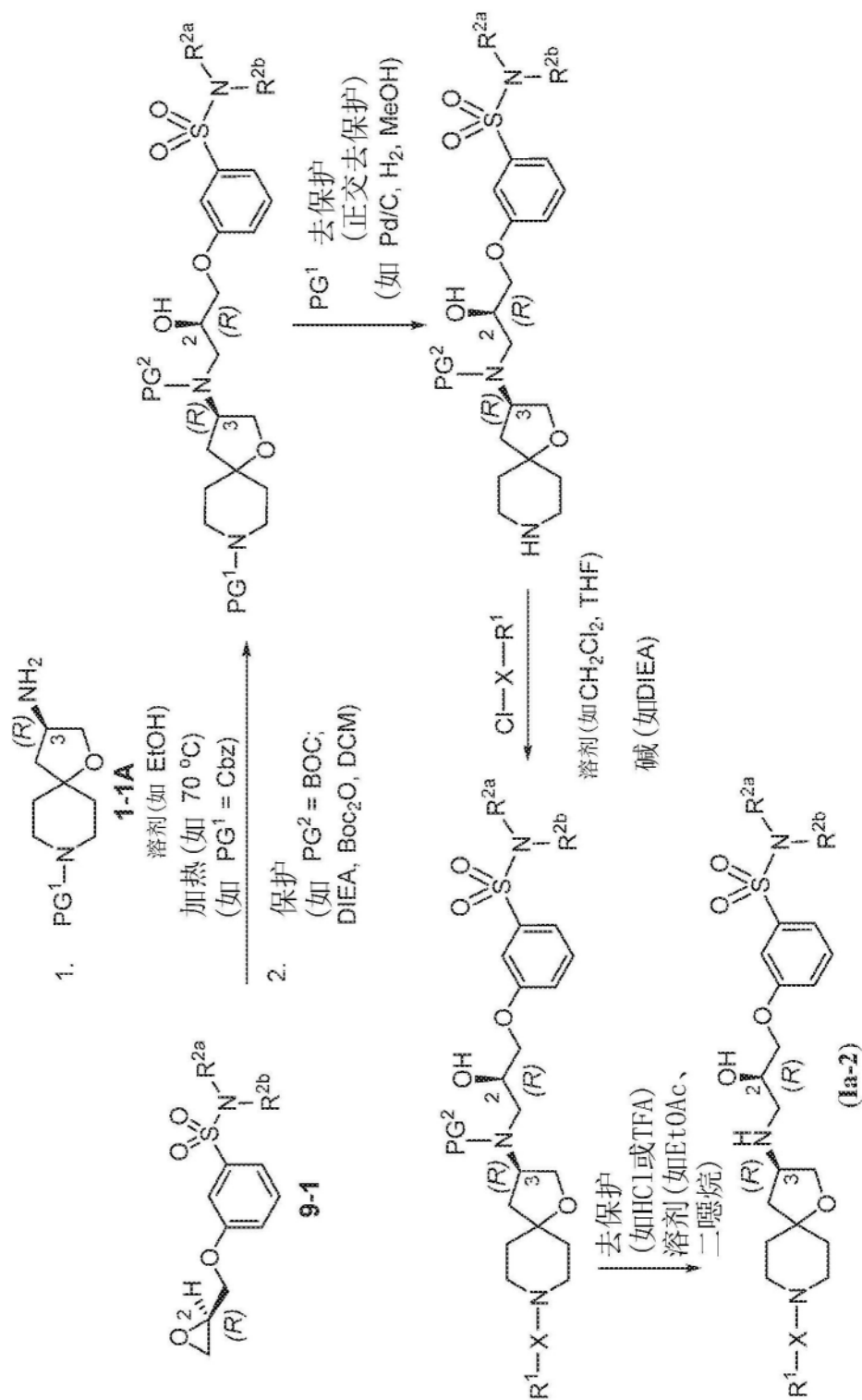


图9

## 制备本发明化合物的合成方案

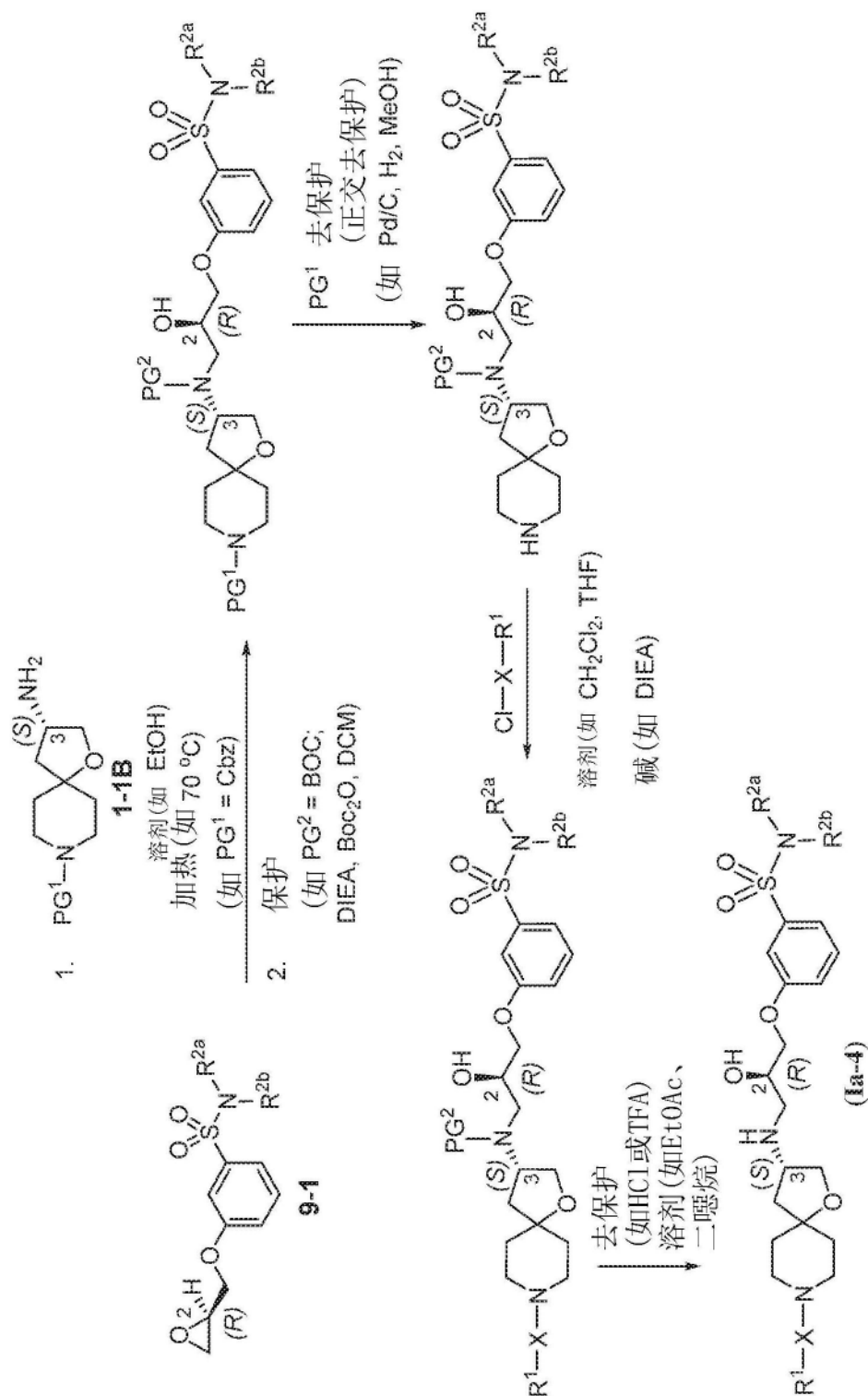


图10

## 制备本发明化合物的一般合成方案

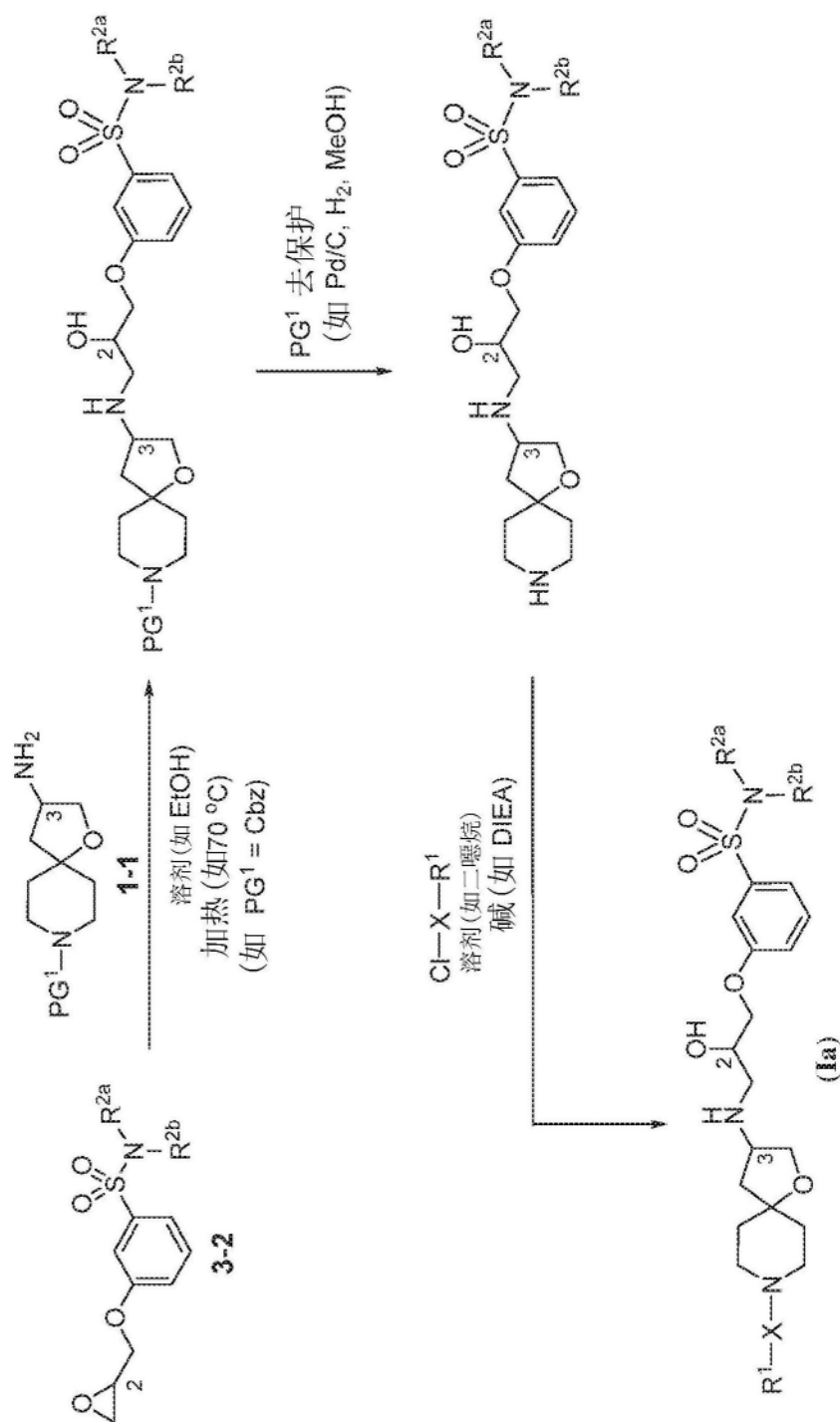


图11

## 制备本发明化合物的一般合成方案

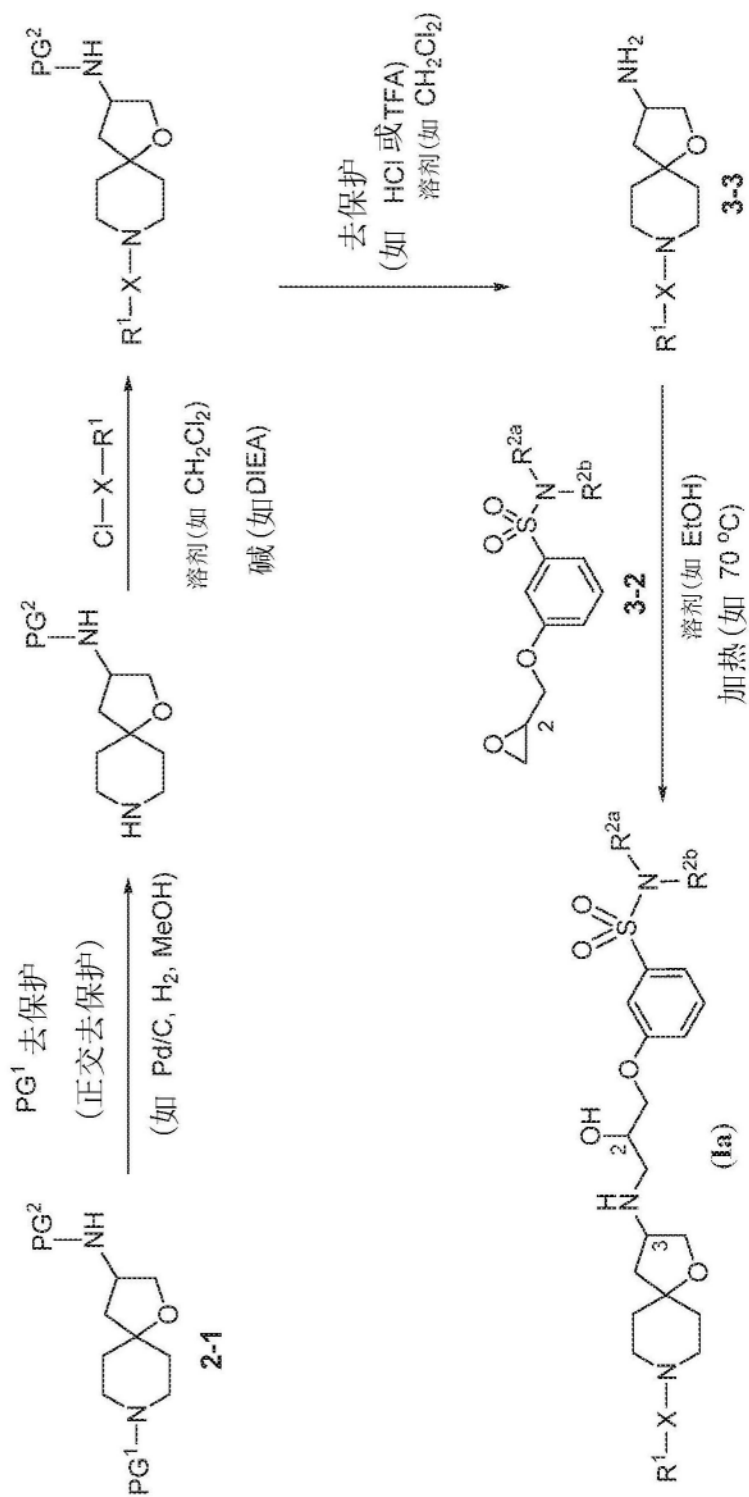


图12

## 制备本发明化合物的一般合成方案

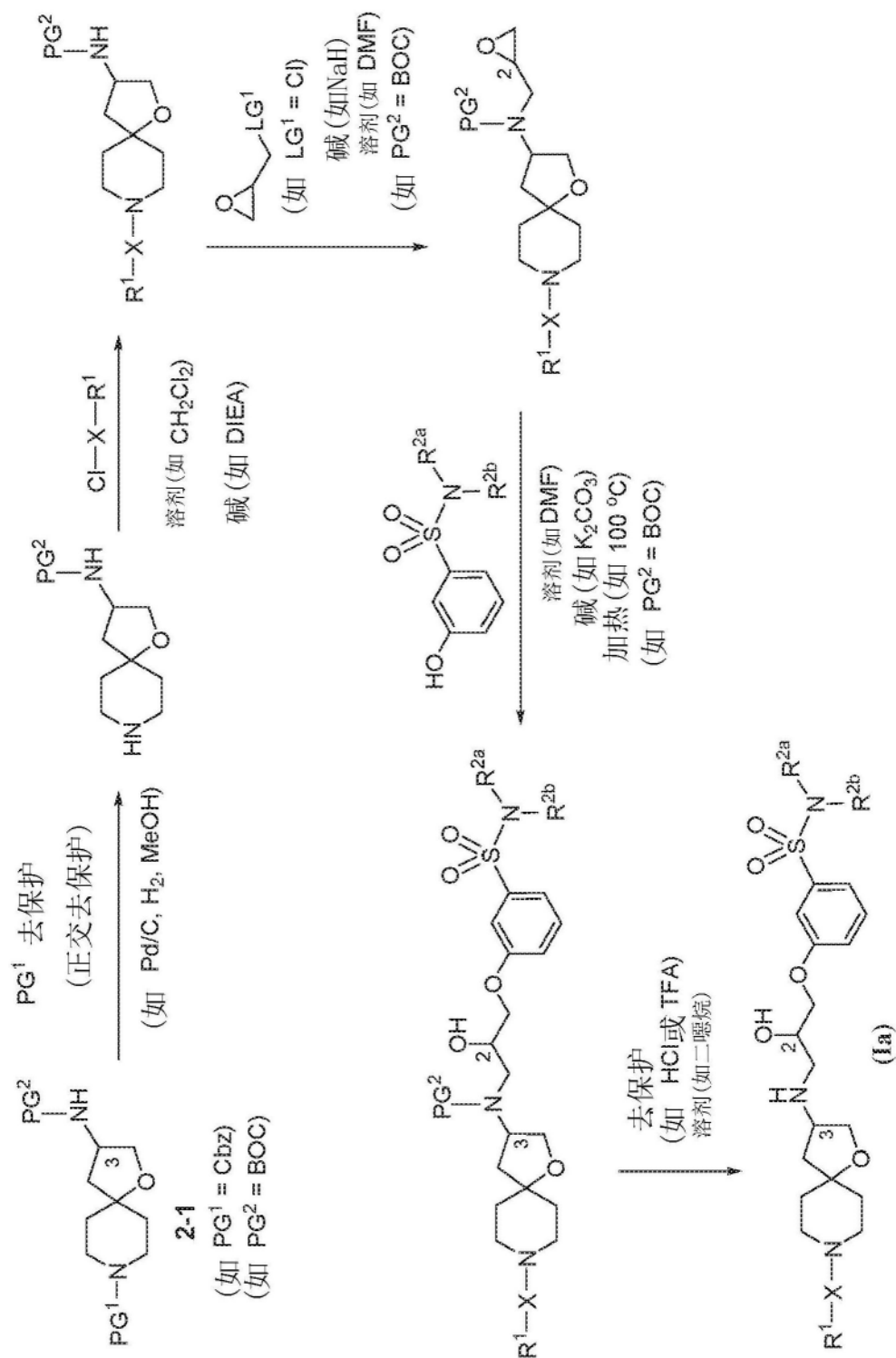


图13

## 制备本发明化合物的一般合成方案

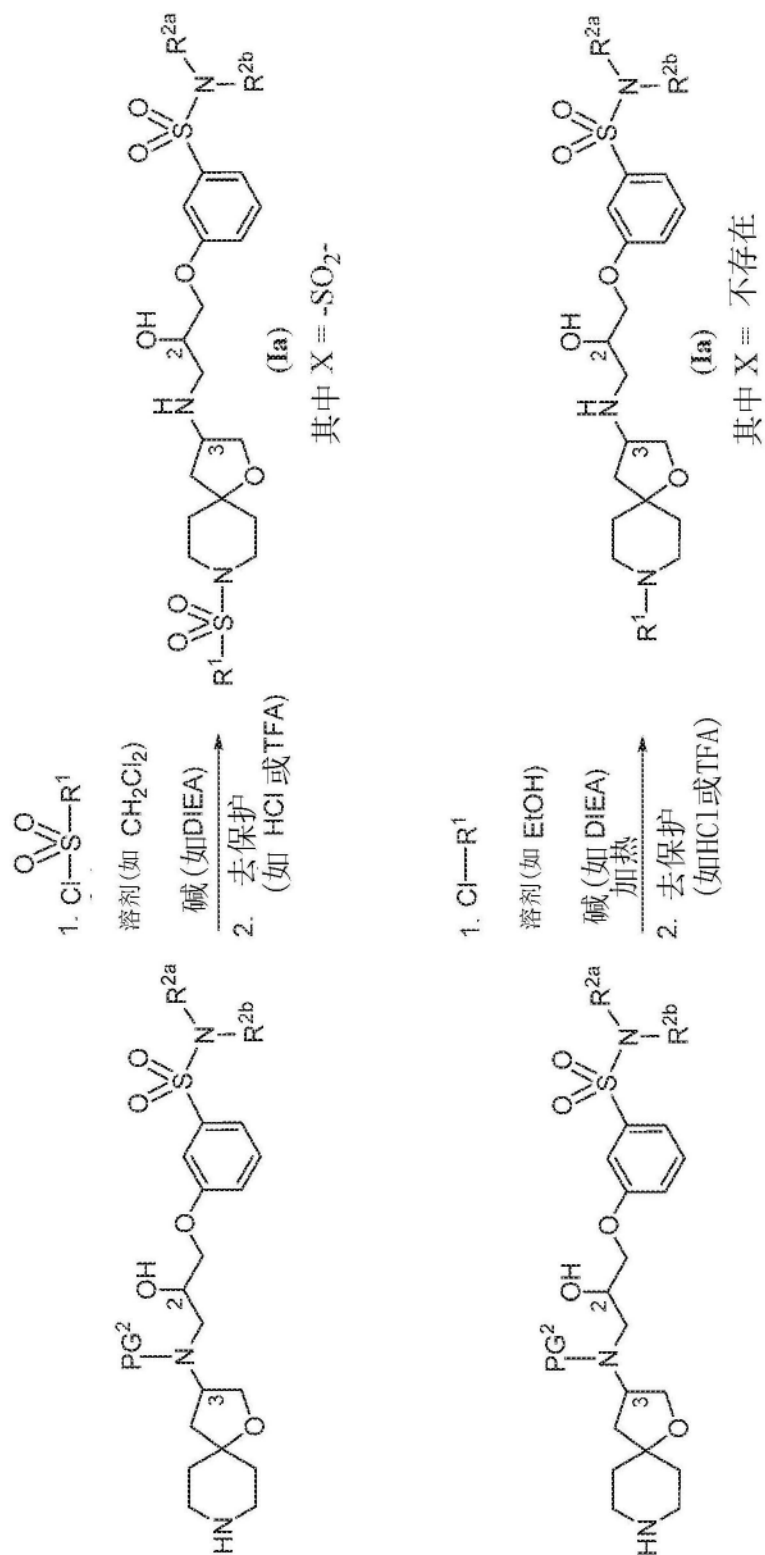


图14

## 制备某些式(Ia)化合物的一般合成方案

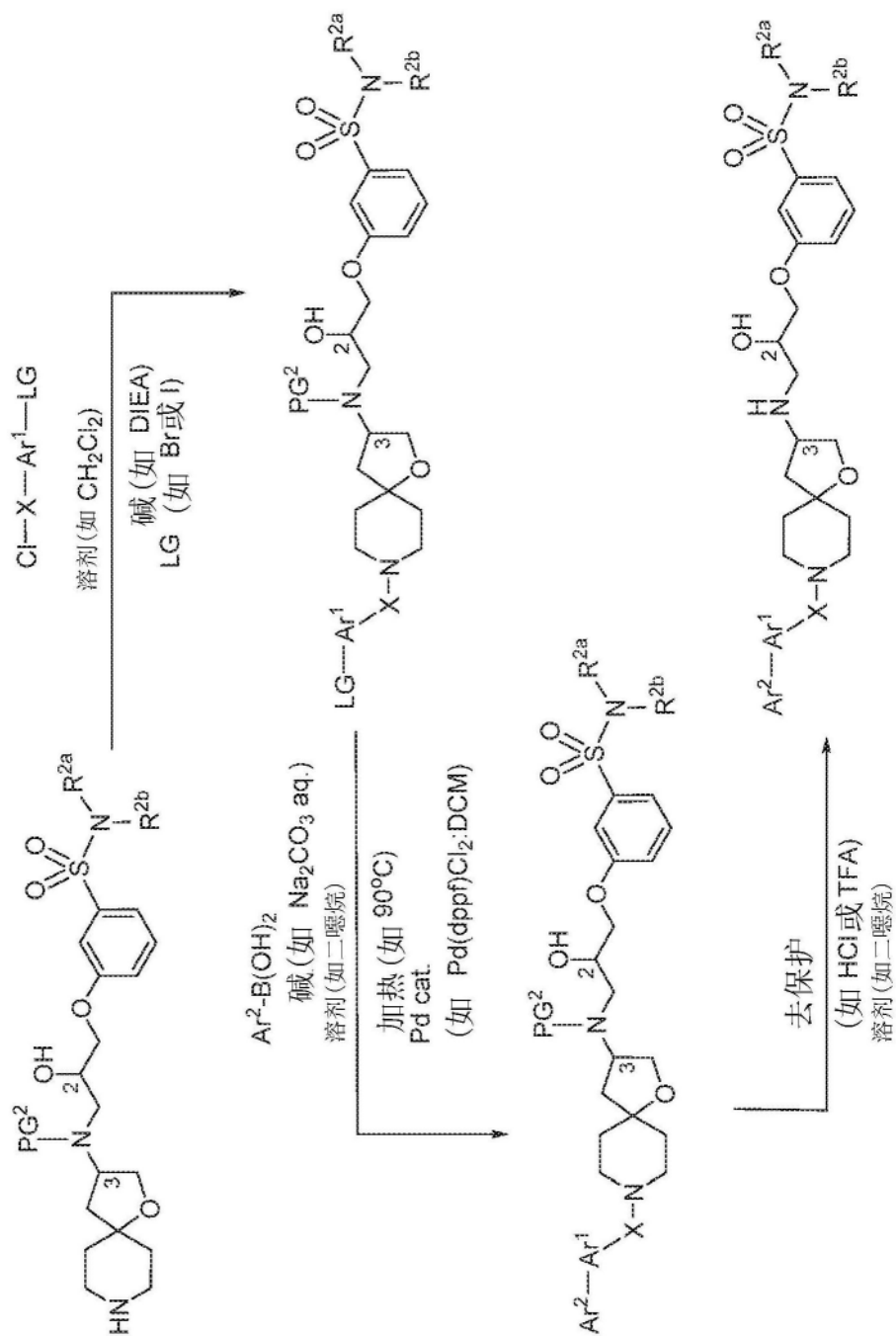


图15



## 制备某些式(Ia)化合物的一般合成方案

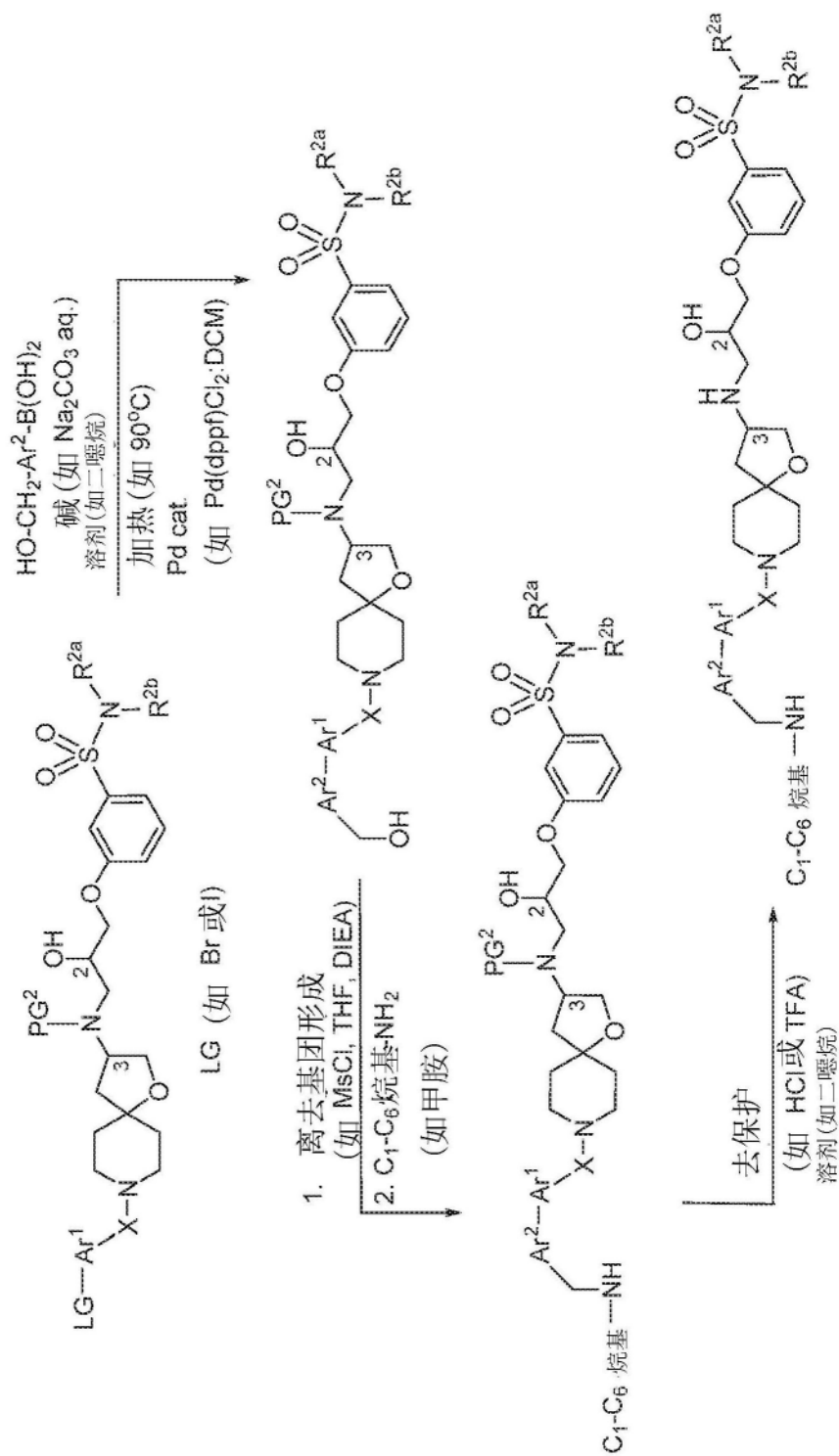


图16

## 制备某些式(Ia)化合物的一般合成方案

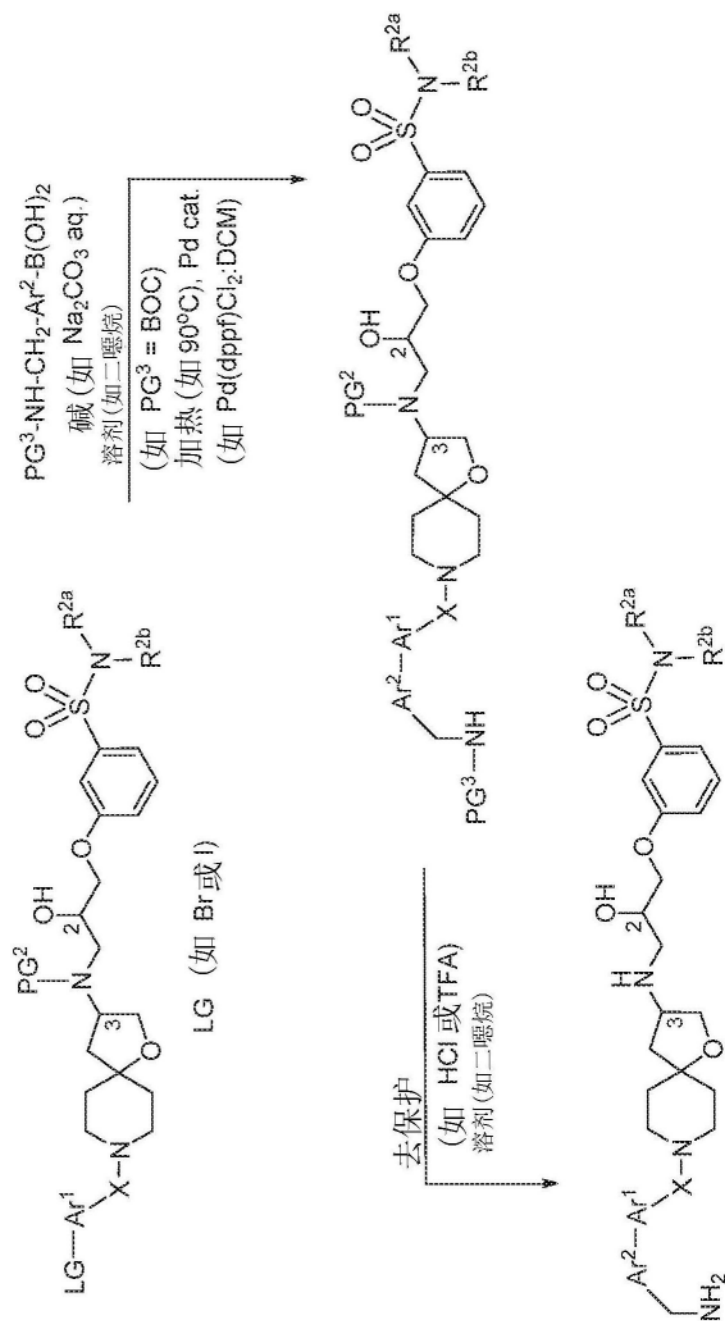


图17A

## 制备某些式 (Ia) 化合物的一般合成方案

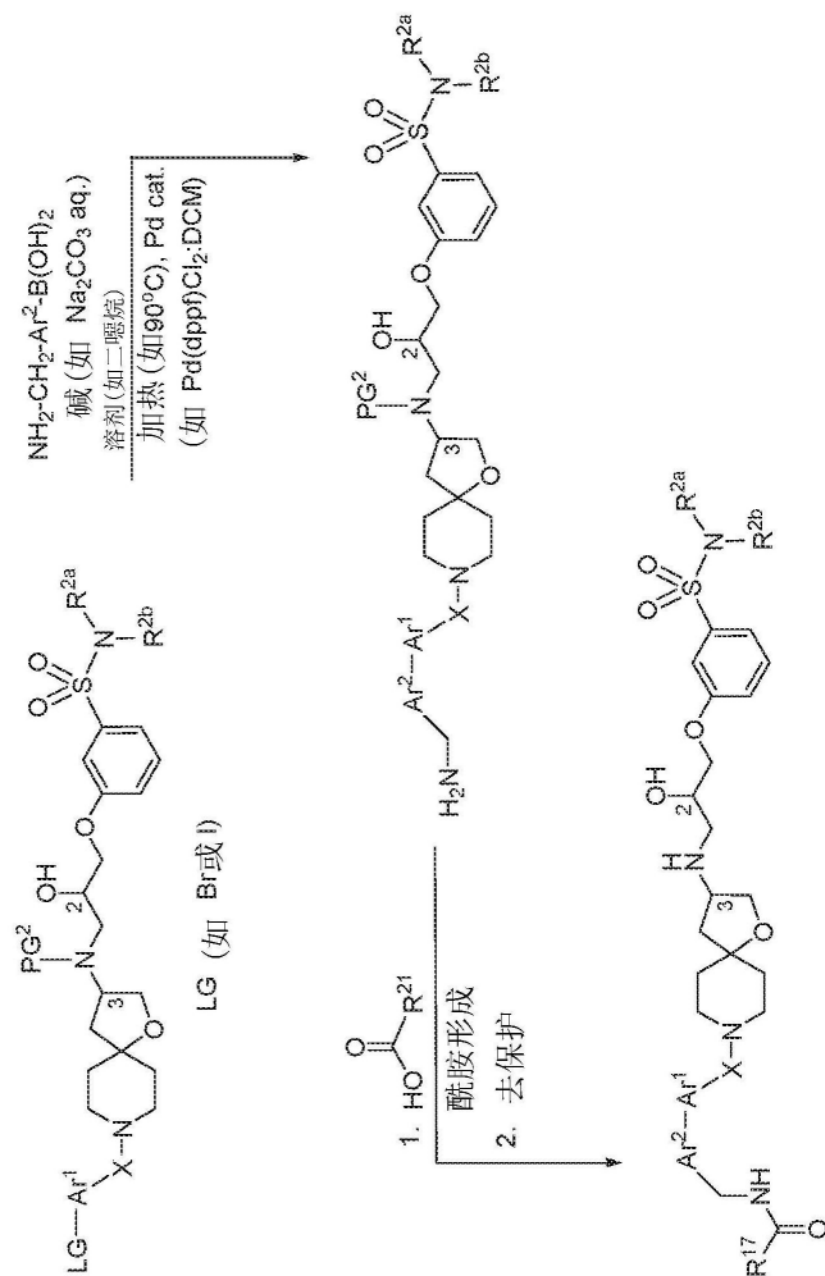


图17B

## 制备某些式(Ia)化合物的一般合成方案

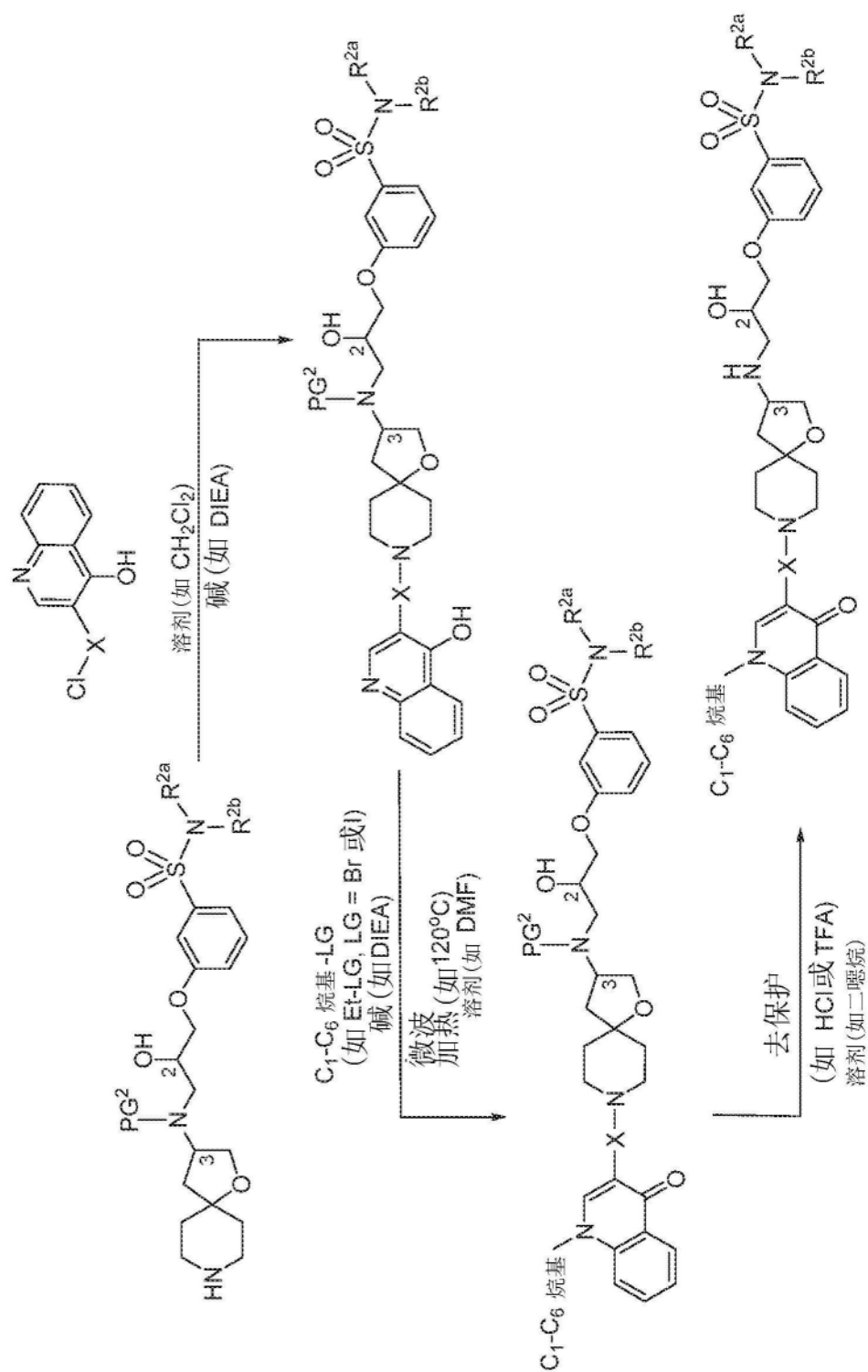


图18

## 制备某些式 (Ia) 化合物的一般合成方案

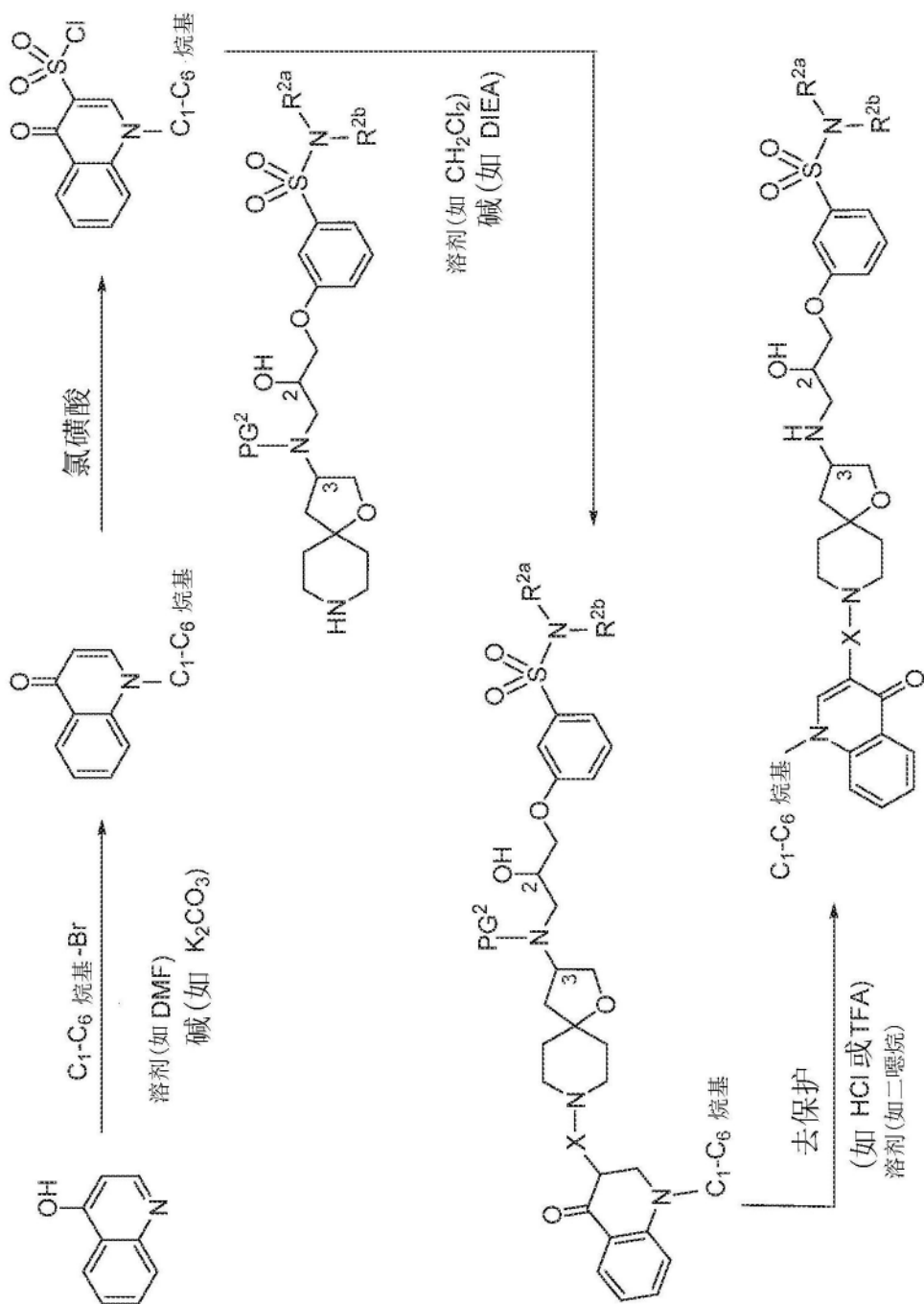


图19

用化合物505抑制CHF大鼠中BRL对LVP的不利影响

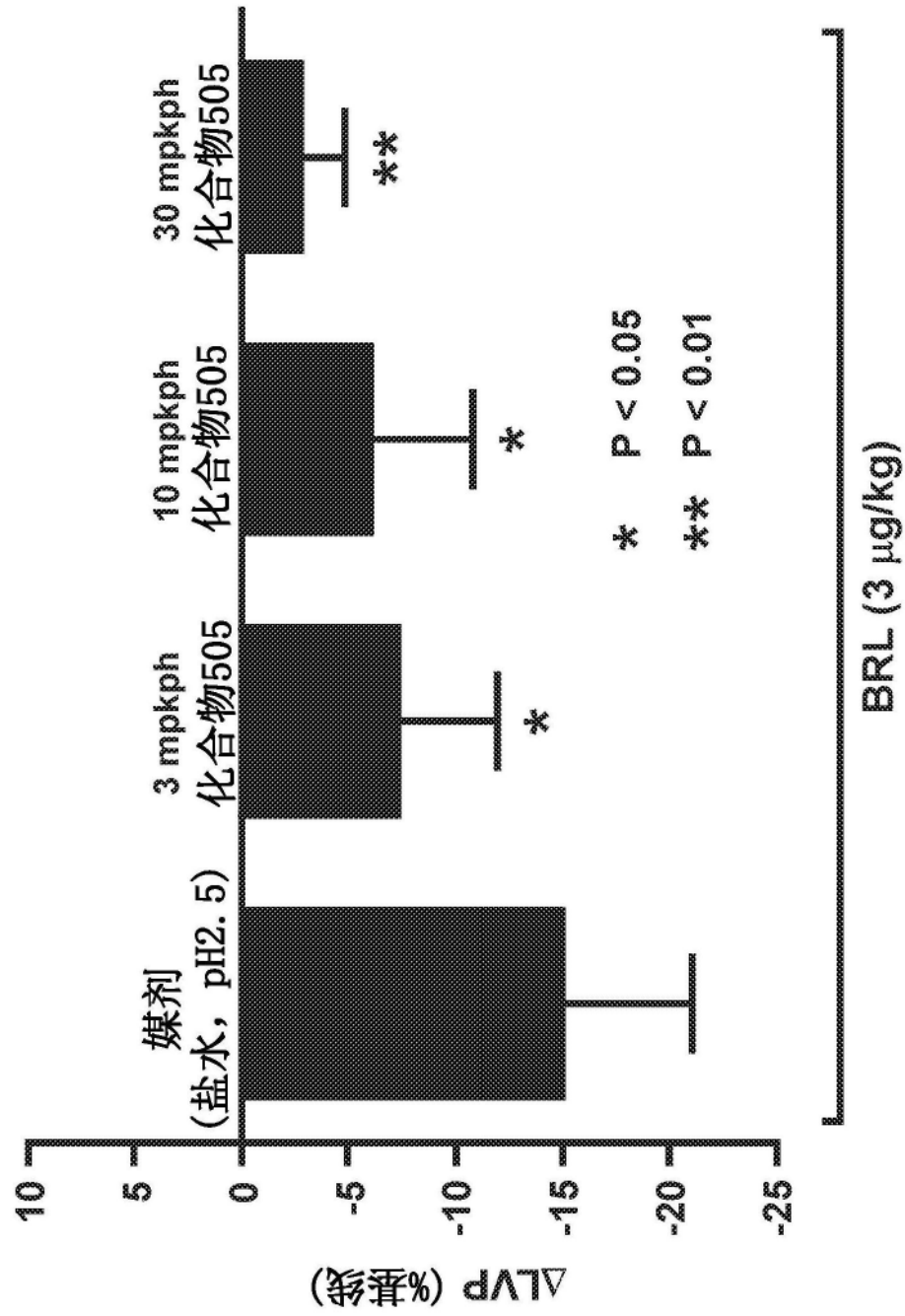


图20