[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910134138.X

[43] 公开日 2009 年 9 月 9 日

[11] 公开号 CN 101525339A

[22] 申请日 2005.6.13
[21] 申请号 200910134138.X
分案原申请号 200580019259.X
[30] 优先权
[32] 2004.6.15 [33] SE [31] 0401539-2
[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司
地址 瑞典南泰利耶
[72] 发明人 A·布乔里 P·邦 U·格兰
J·卡贾努斯 C·奥尔森
F·庞坦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 李炳爱

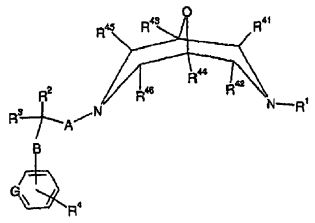
权利要求书 1 页 说明书 93 页

[54] 发明名称

新颖的氧杂双哌啶(oxabispidine)化合物以及它们在心律失常治疗中的应用

[57] 摘要

本发明涉及新颖的氧杂双哌啶(oxabispidine)化合物以及它们在心律失常治疗中的应用。提供了式(I)化合物，其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^{41}～R^{46}、A、B 和 G 具有与说明书中所述相同的含义。其可用于预防和治疗心律不齐，并且特别是房性和室性心律不齐。



(I)

1.化合物，为

（1）(2-{7-(3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)氨基甲酸叔丁酯;

（2）(3-{7-(2-(4-氰基-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基甲酸叔丁酯;

（3）7-(4-氰基-苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯;

（4） (2-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;或者

（5） (3-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯。

2.化合物，为

(2-{7-(3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)氨基甲酸叔丁酯。

3. 化合物，为

(3-{7-(2-(4-氰基-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基甲酸叔丁酯。

4.化合物，为

7-(4-氰基-苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯。

5.化合物，为

(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。

6.化合物，为

(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯。

新颖的氧杂双哌啶（oxabispidine）化合物以及它们在心律失常治疗中的应用

本申请是200580019259.X号专利申请的分案申请，国际申请号为PCT/SE2005/000891，优先权日为2004年6月15日。

技术领域

本发明涉及新颖的药学上可用的化合物，特别是可以用于心律失常治疗的化合物。

背景技术

心律失常可以定义为心脏搏动速率、规律性或者起点的反常或者定义为导致异常驱动顺序的传导紊乱。在临床上，心律失常可以通过假定的起点分类（即，包括房性和房室性的室上性心律失常和室性心律失常）和/或通过心率分类（即，心动过缓（慢）和心律加快（快））。

在心律失常的治疗中，“常规”抗心律失常药主要通过降低传导速率起作用（I类抗心律失常药），其临床试验的负面结果（参见，例如，New England Journal of Medicine，321，406（1989）中报道的心律失常抑制试验（CAST）结果）已经促使人们开发选择性延迟心脏复极化、从而延长QT间隔的药物。III类抗心律失常药可以定义为在不影响心脏传导的情况下，可以延长跨膜作用电位持续时间（可以通过阻断向外的K+流或者增加向内的离子流引起）和不应期的药物。

迄今为止，通过延迟再极化而起作用的已知药物（III类药物或者其它药物）的主要缺点是，已知它们都表现出称为折返点（torsades de pointes）的独特形式的前心律失常，这有时会是致命的。基于安全性的角度来讲，将这种现象（据证实，这也是给药比如吩噻嗪、三环抗抑郁药、抗组胺剂和抗生素的非心脏药物的结果）降低到最低限度是提供有效的抗心律失常药物所要解决的关键性问题。

已知多种基于双哌啶(3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷)的抗心律失常药，特别是国际专利申请WO 91/07405和WO 99/31100、欧洲专利申请306 871、308 843和655 228以及美国专利3,962,449、4,556,662、4,550,112、4,459,301和5,468,858以及期刊文章，所述期刊文章特别包括：J. Med.

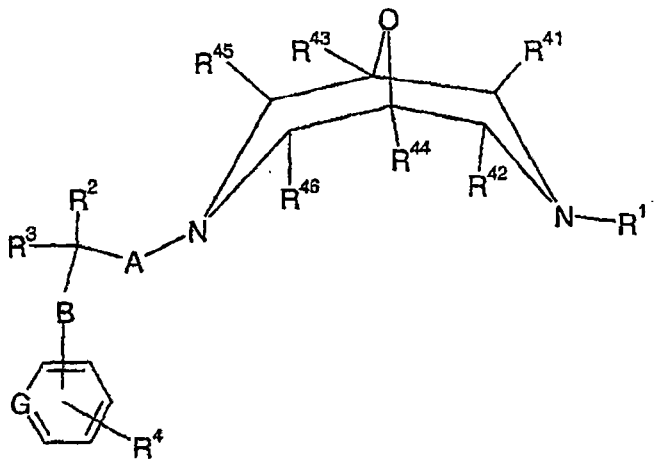
Chem. 39,2559，（1996）、Pharmacol. Res.，24,149（1991）、Circulation，90，2032（1994）和 Anal. Sci. 9，429，（1993）。

某些氧杂双哌啶化合物作为新化学品公开于 Chem. Ber.，96，2872（1963）中。某些其它氧杂双哌啶化合物用于治疗心律失常的应用公开于 WO 01/28992 中。上述氧杂双哌啶化合物的制备方法公开于 WO 02/28863、WO 02/28864、WO 02/83690 和 WO 02/83691 中。其中一个或者两个 N-原子带有含有“链内”磺酰胺基团的取代基的氧杂双哌啶化合物既没有被公开，也未曾被提出过。

我们惊人地发现一组新颖的基于氧杂双哌啶的化合物显示出电生理学活性，并且由此预期它们可以用于治疗心律失常。同现有技术的化合物相比，所述新颖的基于氧杂双哌啶的化合物组具有有利的性能，比如具有增强的效力、升高的选择性和/或降低的总间隙。这些有利性能使得将所述化合物因用作药物试剂可以降低每日临床剂量、延长作用持续时间和/或改良副作用分布而突显出来。

发明内容

根据本发明提供了式 I 化合物，



I

其中

R^1 表示 C_{1-12} 烷基（其中烷基任选被一个或者多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、芳基、Het^1、$-N(R^{5a})R^6$、$-C(O)R^{5b}$、$-OR^{5c}$、$-C(O)XR^7$、$-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$、$-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$、$-S(O)_2R^{9a}$、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ 和 $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$）或者 R^1 表示 $-C(O)XR^7$、$-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ 或者 $-S(O)_2R^{9a}$；

R^{5a}表示H或者C_{1-6}烷基(其中后述基团任选被一个或者多个选自以下的基团取代:-OH、卤素、氰基、硝基、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和$-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$);

在本文中应用时,在各次出现时,R^{5b}~R^{5e}独立地表示H、C_{1-6}烷基(后者任选被一个或者多个选自以下的基团所取代:-OH、卤素、氰基、硝基、芳基、Het^2、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和$-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$)、芳基或者Het^3,或者R^{5d}或R^{5e}可以分别与R^{8a}或R^{8b}合起来表示C_{3-6}亚烷基(所述亚烷基任选被O原子中断和/或任选被一个或者多个C_{1-3}烷基所取代);

R^6表示H、C_{1-6}烷基(任选被一个或者多个选自以下的基团所取代:-OH、卤素、氰基、硝基、芳基、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和$-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$)、芳基、$-C(O)R^{10a}$、$-C(O)OR^{10b}$或者$-C(O)N(H)R^{10c}$或者$-S(O)_2R^{10d}$;

R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}和R^{10d}独立地表示C_{1-6}烷基(任选被一个或者多个选自-OH、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基所取代)、芳基,或者R^{10a}表示H;

在本文中使用时,在各次出现时,R^7表示C_{1-12}烷基(任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代:-OH、卤素、氰基、硝基、芳基、C_{1-6}烷氧基、Het^4、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和$-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$);

R^{8a}和R^{8b}独立地表示H、C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基(后述两个基团任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代:-OH、卤素、氰基、硝基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和$-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$)、-D-芳基、-D-芳氧基、$-D-Het^5$、$-D-N(H)C(O)R^{11a}$、$-D-S(O)_2R^{12a}$、$-D-C(O)R^{11b}$、$-D-C(O)OR^{12a}$、$-D-C(O)N(R^{11c})R^{11d}$,或者R^{8a}或R^{8b}可以分别与R^{5d}或R^{5e}合起来表示C_{3-6}亚烷基(所述亚烷基任选被O原子中断和/或任选被一个或者多个C_{1-3}烷基所取代);

R^{11a}~R^{11d}独立地表示H、C_{1-6}烷基(任选被一个或者多个选自-OH、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基所取代)、芳基,或者R^{11c}与R^{11d}合起来表示C_{3-6}亚烷基;

R^{12a}和R^{12b}独立地表示C_{1-6}烷基(任选被一个或者多个选自-OH、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基所取代)或者芳基;

当在本文中使用时,在每次出现时,D表示直接键或者C_{1-6}亚烷基;

X 表示 O 或者 S;

在本文中使用时，在各次出现时，R^{9a} 表示 C_{1-6} 烷基（任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代：-OH、卤素、氰基、硝基、芳基、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ 和 $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$）或者芳基;

当在本文中使用时，在各次出现时，R^{9b} 表示 H 或者 C_{1-6} 烷基;

当在本文中使用时，在各次出现时，R^{9c} 和 R^{9d} 独立地表示 C_{1-6} 烷基（任选被一个或者多个选自-OH、卤素、氰基、硝基、芳基和 Het^6 的取代基所取代）、芳基或者 Het^7，或者 R^{9c} 表示 H;

R^2 表示 H、卤素、C_{1-6} 烷基、$-OR^{13}$、$-E-N(R^{14})R^{15}$ 或者与 R^3 合起来表示=O;

R^3 表示 H、C_{1-6} 烷基或者与 R^2 合起来表示=O;

R^{13} 表示 H、C_{1-6} 烷基、-E-芳基、$-E-Het^8$、$-C(O)R^{16a}$、$-C(O)OR^{16b}$ 或者 $-C(O)N(R^{17a})R^{17b}$;

R^{14} 表示 H、C_{1-6} 烷基、-E-芳基、$-E-Het^9$、$-C(O)R^{16a}$、$-C(O)OR^{16b}$、$S(O)_2R^{16c}$、$-[C(O)]_pN(R^{17a})R^{17b}$ 或者 $-C(NH)NH_2$;

R^{15} 表示 H、C_{1-6} 烷基、-E-芳基或者 $-C(O)R^{16d}$;

在本文中使用时，在各次出现时，R^{16a} ~ R^{16d} 独立地表示 C_{1-6} 烷基（任选被一个或者多个选自卤素、芳基和 Het^{10} 的取代基所取代）、芳基、Het^{11}，或者 R^{16a} 和 R^{16d} 独立地表示 H;

当在本文中使用时，在各次出现时，R^{17a} 和 R^{17b} 独立地表示 H 或者 C_{1-6} 烷基（任选被一个或者多个选自卤素、芳基和 Het^{12} 的取代基所取代）、芳基、Het^{13}，或者合起来表示任选被 O 原子中断的 C_{3-6} 亚烷基;

在本文中使用时，在各次出现时，E 表示直接键或者 C_{1-4} 亚烷基;

p 表示为 1 或者 2;

Het^1 ~ Het^{13} 独立地表示含有一个或者多个选自氧、氮和/或硫的杂原子的五元至十二元杂环基团，所述基团任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代：-OH、氧代、卤素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳氧基、$-N(R^{18a})R^{18b}$、$-C(O)R^{18c}$、$-C(O)OR^{18d}$、$-C(O)N(R^{18e})R^{18f}$、$-N(R^{18g})C(O)R^{18h}$、$-S(O)_2N(R^{18i})R^{18j}$ 和 $-N(R^{18k})S(O)_2R^{18l}$;

R^{18a} ~ R^{18l} 独立地表示 C_{1-6} 烷基、芳基或者 R^{18a} ~ R^{18k} 独立地表示

H;

A 表示直接键、-J-、-J-N(R^{19a})-、-J-S(O)$_2$N(R^{19b})-、-J-N(R^{19c})S(O)$_2$-或者-J-O-(在后述四个基团中，-J 连接在氧杂双哌啶环的氮原子上)；

B 表示 -Z-{[C(O)]$_a$C(H)(R^{20a})}$_b$-、-Z-[C(O)]$_c$N(R^{20b})-、-Z-N(R^{20c})S(O)$_2$-、-Z-S(O)$_2$N(R^{20d})-、-Z-S(O)$_n$、-Z-O-(其中在后述六个基团中，Z 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上)、-N(R^{20e})-Z-、-N(R^{20f})S(O)$_2$-Z-、-S(O)$_2$N(R^{20g})-Z-或者-N(R^{20h})C(O)O-Z-(其中在后述四个基团中，Z 连接在任选被 R^4 取代的苯基或者吡啶基上)；

J 表示 C_{1-6} 亚烷基，其任选被-S(O)$_2$N(R^{19d})-或者-N(R^{19e})S(O)$_2$-中断和/或任选被一个或者多个选自-OH、卤素和氨基的取代基所取代；

Z 表示直接键或者 C_{1-4} 亚烷基，任选被-N(R^{20i})S(O)$_2$-或者S(O)$_2$N(R^{20j})-所中断；

a、b 和 c 独立地表示 0 或者 1；

n 表示为 0、1 或者 2；

在本文中使用时，在各次出现时，R^{19a}～R^{19e} 独立地表示 H 或者 C_{1-6} 烷基；

R^{20a} 表示 H、或者与苯基或者吡啶基上连接基团 B 的位置邻位上的单 R^4 取代基合起来表示任选被 O、S、N(H)或 N(C_{1-6} 烷基)中断或者封端的 C_{2-4} 亚烷基；

R^{20b} 表示 H、C_{1-6} 烷基或者与苯基或者吡啶基上连接基团 B 的位置邻位上的单 R^4 取代基合起来表示 C_{2-4} 亚烷基；

当在本文中使用时，在各次出现时，R^{20c}～R^{20j} 独立地表示 H 或者 C_{1-6} 烷基；

G 表示 CH 或者 N；

R^4 表示一个或者多个任选选自以下的取代基：-OH、氰基、卤素、硝基、C_{1-6} 烷基(任选端接-N(H)C(O)OR^{21a})、C_{1-6} 烷氧基、-N(R^{22a})R^{22b}、-C(O)R^{22c}、-C(O)OR^{22d}、-C(O)N(R^{22e})R^{22f}、-N(R^{22g})C(O)R^{22h}、-N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}、-N(R^{22m})S(O)$_2$$R^{21b}$、-S(O)$_2$N($R^{22n}$)$R^{22o}$、-S(O)$_2$$R^{21c}$、-OS(O)$_2$$R^{21d}$和芳基，

并且在苯基或者吡啶基上连接基团 B 的位置邻位上的 R^4 取代基可以

(i)与 R^{20a} 合起来表示任选被 O、S 或者 N(H)或者 N(C_{1-6} 烷基)

中断或者封端的 C_{2-4} 亚烷基，或者

（ii）与 R^{20b} 合起来表示 C_{2-4} 亚烷基；

R^{21a} ~ R^{21d} 独立地表示 C_{1-6} 烷基；

R^{22a} 和 R^{22b} 独立地表示 H、C_{1-6} 烷基或者合起来表示 C_{3-6} 亚烷基，从而形成四元至七元含氮环；

R^{22c} ~ R^{22o} 独立地表示 H 或者 C_{1-6} 烷基；和

R^{41} ~ R^{46} 独立地表示 H 或者 C_{1-3} 烷基；

除非另有说明，其中各个芳基和芳氧基任选被取代；条件是

（a）至少存在一种以下情形

（i）R^1 表示 C_{1-12} 烷基（所述烷基任选被一个或者多个包括至少一个-$S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ 和/或-$N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ 基团的基团取代），

（ii）A 表示-J-$S(O)_2N(R^{19b})$-或者-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-，

（iii）J 被-$S(O)_2N(R^{19d})$-或者-$N(R^{19e})S(O)_2$-中断，

（iv）B 表示 -Z-$N(R^{20c})S(O)_2$- 、 -Z-$S(O)_2N(R^{20d})$- 、 -$N(R^{20f})S(O)_2$-Z-或者-$S(O)_2N(R^{20g})$-Z-和/或

（v）Z 被-$N(R^{20i})S(O)_2$-或者-$S(O)_2N(R^{20j})$-中断；

（b）当 A 表示-J-$N(R^{19a})$-、-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-或者-J-O-时，那么：

（i）J 不表示 C_1 亚烷基或者 1,1-C_{2-6} 亚烷基；和

（ii）当 R^2 和 R^3 不合起来表示=O 时，B 不表示-$N(R^{20b})$-、-$N(R^{20c})S(O)_2$- 、 -$S(O)_n$- 、 -O- 、 -$N(R^{20f})S(O)_2$-Z- 或者-$N(R^{20h})C(O)O$-Z-；和

（c）当 R^2 表示-OR^{13} 或者-$N(R^{14})(R^{15})$时，那么：

（i）A 不表示-J-$N(R^{19a})$-、-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-或者-J-O-；和

（ii）B 不表示-$N(R^{20b})$-、-$N(R^{20c})S(O)_2$-、-$S(O)_n$-、-O-、-$N(R^{20f})S(O)_2$-Z-或者-$N(R^{20h})C(O)O$-Z-；

或者其药学上可接受的衍生物。

为了避免引起怀疑，应当理解，当在此说明书中将基团限定为“先前所定义”、“如先前定义”或者“如上定义”时，所述基团包括首次出现和最宽泛的定义以及对此基团的各个和所有具体定义。

除非另作说明，在此定义的烷基或者烷氧基可以为直链，或者当其具有足够数目（即，至少三个）碳原子时，其可以为支链和/或环状烷基或者烷氧基。此外，当存在足够数目（即，至少四个）碳原子时，

所述烷基和烷氧基还可以为部分环状/非环烷基和烷氧基。所述烷基和烷氧基还可以为饱和，或者当其具有足够数目（即，至少两个）碳原子时，其可以为不饱和和/或被一个或者多个氧和/或硫原子中断的烷基或者烷氧基。除非另作说明，所述烷基和烷氧基还可以被一个或者多个卤素原子取代，并且特别是氟原子。

除非另作说明，在此定义的亚烷基可以为直链，或者当其具有足够数目（即，至少两个）碳原子时，其可以为支链亚烷基。 所述亚烷基链还可以为饱和，或者当其具有足够数目（即，至少两个）的碳原子时，其可以为不饱和和/或被一个或者多个氧和/或硫原子中断的亚烷基链。除非另作说明，所述亚烷基还可以被一个或者多个卤素原子取代。

当在本文中使用时，术语“芳基”包括 C_{6-10} 芳基，比如苯基和萘基等等。当在本文中使用时，术语“芳氧基”包括 C_{6-10} 芳氧基，比如苯氧基和萘氧基等等。为了避免引起怀疑，在此所述的芳氧基经氧基的 O-原子连接在分子的剩余部分上。除非另作说明，芳基和芳氧基可以被一个或者多个以下取代基所取代，包括：-OH、卤素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-N(R^{22a})R^{22b}$、$-C(O)R^{22c}$、$-C(O)OR^{22d}$、$-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$、$-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$、$-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$、$-S(O)_2R^{21c}$ 和/或 $-OS(O)_2R^{21d}$（其中 R^{21b}～R^{21d} 和 R^{22a}～R^{22o} 如上所定义）；当被取代时，优选芳基和芳氧基被 1～3 个取代基所取代。

当在本文中使用时，术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

可以提及的 Het（Het^1、Het^2、Het^3、Het^4、Het^5、Het^6、Het^7、Het^8、Het^9、Het^{10}、Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13}）包括含有 1～4 个杂原子（选自氧、氮和/或硫）并且其中环系统中原子总数为 5～12 个原子的那些。Het（Het^1、Het^2、Het^3、Het^4、Het^5、Het^6、Het^7、Het^8、Het^9、Het^{10}、Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13}）基团可以是特征为完全饱和、完全芳香、部分芳香和/或二环的基团。可以提及的杂环基团包括 1-氮杂双环[2.2.2]辛基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并二噁烷基、苯并二氧环庚烷（benzodioxepanyl）、benzodioxolyl、苯并呋喃基、苯并呋咱基、苯并吗啉基、2,1,3-苯并噁二唑基、benzoxazinonyl、benzoxazolidinyl、苯并噁唑基、苯并吡唑基、苯并[e]嘧啶、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并噻

唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并二氢吡喃基、chromenyl、噌啉基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并[b]-呋喃基、1,3-二氢苯并[c]呋喃基、2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶基、二甲基异噁唑基、二噁烷基、呋喃基、六氢嘧啶基、hydantoinyl、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,3-b]噻唑基、吲哚基、异喹啉基、异噁唑基、马来酰亚胺基、吗啉基、噁二唑基、1,3-oxazinanyl、噁唑基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、purinyl、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[5,1-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、环丁砜基(sulfolanyl)、3-环丁烯砜基(3-sulfolenyl)、4,5,6,7-四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并吡唑基、5,6,7,8-四氢苯并[e]-嘧啶、四氢呋喃基、四氢吡喃基、3,4,5,6-四氢-吡啶基、1,2,3,4-四氢嘧啶基、3,4,5,6-四氢嘧啶基、噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、噻吩并[5,1-c]吡啶基、硫代苯并二氢吡喃基、三唑基和 1,3,4-三唑并[2,3-b]嘧啶基等等。

可以提及的 Het^1 包括 2,3-二氢苯并[b]呋喃基、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、吡啶基和噻唑基。

可以提及的 Het^7 的值包括咪唑基和异噁唑基。

适当时，Het（Het^1、Het^2、Het^3、Het^4、Het^5、Het^6、Het^7、Het^8、Het^9、Het^{10}、Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13}）基团上的取代基可以位于含有杂原子的环系统中的任何原子上。Het（Het^1、Het^2、Het^3、Het^4、Het^5、Het^6、Het^7、Het^8、Het^9、Het^{10}、Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13}）基团的连接点可以经含有（适当时）杂原子的环系统中的任何原子或者可以经作为部分环系统存在的任何稠合碳环上的原子进行连接。Het（Het^1、Het^2、Het^3、Het^4、Het^5、Het^6、Het^7、Het^8、Het^9、Het^{10}、Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13}）基团还可以为 N-氧化物或者 S-氧化物形式。

药学上可接受的衍生物包括盐和溶剂化物。可以提及的盐包括酸加成盐。

药学上可接受的衍生物还包括，在氧杂双哌啶或者（当 G 表示 N 时）吡啶基氮上的 C_{1-4} 烷基季铵盐和 N-氧化物，条件是当 N-氧化物存在时：

（a）没有 Het（Het^1、Het^2、Het^3、Het^4、Het^5、Het^6、Het^7、Het^8、Het^9、Het^{10}、Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13}）基团含有未氧化的 S-原子；和/

或

（b）当 B 表示-Z-$S(O)_n$-时，n 不表示 0。

本发明化合物可以表现出互变异构现象。所有互变异构形式及其混合物都包括在本发明范围内。

本发明化合物还可以含有一个或多个不对称碳原子，并且由此可以表现出旋光和/或非对映异构现象。非对映体可以利用常规技术进行分离，例如色谱法或分步结晶法。不同的立体异构体可以通过使用常规技术分离化合物的外消旋体或其它混合物得到分离，例如分步结晶或 HPLC 技术。另外，所需的旋光异构体可以通过以下方法得到：使适当的旋光性原料在不引起外消旋化或差向异构化作用的条件下与例如纯手性酸进行反应或者进行衍生化，然后通过常规方法(例如 HPLC、在二氧化硅上进行色谱分离)分离出非对映酯。所有立体异构体都包括在本发明范围内。

缩略语列于本说明书的结尾。

各个基团的优选值如下。这些值可以适当地与上下文中定义的其它任何值、定义、权利要求、方面或者实施方案一起使用。特别是，各个值可以用作对式（I）最宽泛定义的单独限定。

本发明优选的化合物包括以下化合物，其中：

R^1 表示 C_{1-8} 烷基（所述烷基任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代：卤素、芳基（其中后述基团任选被一个或者多个选自-OH、卤素、氰基、硝基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素原子取代）、$-C(O)R^{22c}$ 和 $-S(O)_2R^{21c}$ 的取代基所取代）、Het^1、$-N(R^{5a})R^6$、$-C(O)R^{5b}$、$-OR^{5c}$、$-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$、$-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$、$-S(O)_2R^{9a}$、$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ 和 $-N(H)S(O)_2R^{9d}$）或者 R^1 表示 $-C(O)OR^7$、$-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ 或者 $-S(O)_2R^{9a}$；

R^{5a} 表示 H 或者 C_{1-5} 烷基；

在本文中应用时，在各次出现时，R^{5b}～R^{5e} 独立地表示 H、C_{1-6} 烷基（后述基团任选被一个或者多个选自氰基、硝基和任选被取代的芳基的取代基所取代）、芳基（其中后述基团任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代：-OH、卤素、氰基、硝基、$N(R^{22a})R^{22b}$（其中后述基团中的 R^{22a} 和 R^{22b} 合起来表示 C_{3-6} 亚烷基）、C_{1-5} 烷基和 C_{1-5} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素原子取代））、Het^3

或者 R^{5d} 与 R^{8a} 合起来表示 C_{4-5} 亚烷基（所述亚烷基任选被 O 原子中断）；

R^6 表示 H、C_{1-6} 烷基、任选被取代的芳基-C(O)R^{10a}、-C(O)R^{10b} 或者-C(O)N(H)R^{10c}；

R^{10a} 和 R^{10b} 独立地表示 C_{1-5} 烷基（任选被一个或者多个选自卤素和任选取代的芳基的取代基所取代）或者任选取代的芳基；

R^{10c} 表示 C_{1-4} 烷基；

R^7 表示 C_{1-6} 烷基（任选被一个或者多个选自卤素、任选取代的芳基、C_{1-4} 烷氧基和 Het^4 的取代基所取代）；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地表示 H、C_{1-6} 烷基（其中后述基团任选被一个或者多个选自卤素、氰基和硝基的取代基所取代）、-D-(任选取代的芳基)、-D-(任选取代的芳氧基)、-D-Het^5、-D-N(H)C(O)R^{11a}、-D-C(O)R^{11b} 或者 R^{8a} 与 R^{5d} 合起来表示 C_{4-5} 亚烷基(所述亚烷基任选被 O 原子中断)；

R^{11a} 和 R^{11d} 独立地表示 C_{1-4} 烷基（任选被一个或者多个选自卤素、氰基、硝基和任选取代的芳基的取代基所取代）或者任选取代的芳基；

在本文中应用时，在各次出现时，D 表示直接键或者 C_{1-4} 亚烷基；

R^{9a} 表示 C_{1-6} 烷基（任选被一个或者多个卤素基团取代）或者任选取代的芳基；

R^{9b} 表示 H 或者 C_{1-3} 烷基；

在本文中应用时，在各次出现时，R^{9c} 和 R^{9d} 独立地表示 C_{1-5} 烷基（任选被一个或者多个选自卤素、任选取代的芳基和 Het^6 的取代基所取代）、任选取代的芳基或者 Het^7，或者 R^{9c} 表示 H；

R^2 表示 H、卤素、C_{1-3} 烷基、-OR^{13}、-N(H)R^{14} 或者与 R^3 合起来表示=O；

R^3 表示 H、C_{1-3} 烷基或者与 R^2 合起来表示=O；

R^{13} 表示 H、C_{1-4} 烷基、-E-(任选取代的芳基)或者-E-Het^8；

R^{14} 表示 H、C_{1-6} 烷基、-E-(任选被取代的芳基)、-C(O)R^{16a}、-C(O)OR^{16b}、-$S(O)_2R^{16c}$、-C(O)N(R^{17a})R^{17b} 或者-$C(NH)NH_2$；

R^{16a} ~ R^{16c} 独立地表示 C_{1-6} 烷基或者 R^{16a} 表示 H；

R^{17a} 和 R^{17b} 独立地表示 H 或者 C_{1-4} 烷基；

在本文中应用时，在各次出现时，E 表示直接键或者 C_{1-2} 亚烷基；

Het^1 和 Het^3 ~ Het^8 独立地表示含有 1 ~ 4 个选自氧、氮和/或硫的

杂原子的四元至十元杂环基团，所述基团任选被一个或者多个选自以下的取代基取代：-OH、氧代、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、苯基、$-N(H)R^{18a}$、$-C(O)R^{18c}$、$-N(H)C(O)R^{18h}$和$-N(H)S(O)_2R^{18j}$；

R^{18a}、R^{18c}、R^{18h}和R^{18j}独立地表示C_{1-4}烷基或者任选取代的芳基，或者R^{18a}、R^{18c}和R^{18h}独立地表示H；

A表示任选被一个或者多个选自OH和氨基的取代基所取代的C_{1-4}亚烷基、$-C_{1-3}$ n-亚烷基-$S(O)_2N(H)$-或者$-C_{2-3}$n-亚烷基-$N(H)S(O)_2$-（其中在后述两个基团中，亚烷基连接在氧杂双哌啶环中的氮原子上）；

B表示-Z-、-Z-N(H)-、$-Z-C(O)N(R^{20b})$-、$-Z-N(R^{20c})S(O)_2$-、$-Z-S(O)_2N(R^{20d})$-、-Z-$S(O)_2$-、-Z-O-（其中在后述六个基团中，Z连接在带有R^2和R^3的碳原子上）；

Z表示直接键或者C_{1-4}亚烷基；

R^{20b}表示H、C_{1-4}烷基或者与苯基或者吡啶基上连接基团B的位置邻位上的一个R^4取代基合起来，R^{20b}表示C_{2-4}亚烷基；

R^{20c}和R^{20d}独立地表示H或者C_{1-3}烷基；

当G表示N时，相对于B的连接点，G位于邻位或者特别是对位；

当G表示N时，R^4不存在（即，表示H）或者表示一个氰基；

R^4表示一个或者多个选自以下的基团：-OH、氰基、卤素、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$和$-N(R^{22m})S(O)_2-C_{1-4}$烷基，或者在苯基或者吡啶基上的与连接基团B的位置邻位的R^4取代基可以与R^{20b}合起来表示C_{2-4}亚烷基；

R^{21c}表示C_{1-4}烷基；

R^{22c}、R^{22e}、R^{22f}和R^{22m}独立地表示H或者C_{1-4}烷基；

R^{41}～R^{46}独立地表示H；

除非另作说明，芳基和芳氧基上的任选取代基为一个或者多个选自以下的取代基：卤素、氰基、硝基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素原子取代）、$-N(H)S(O)_2R^{21b}$和$-S(O)_2N(H)R^{22o}$。

本发明更优选的化合物包括以下化合物，其中：

R^1表示直链或者支链或者部分环状/非环C_{1-6}烷基，其中所述烷基任选被氧原子中断和/或被以下基团取代：

（i）一个或多个卤素或者OR^{5c}基团；和/或

（ii）一个选自苯基（后述基团任选被一个或者多个（例如 1～3 个）选自以下的取代基所取代：卤素、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素（例如氟）原子取代）、-C(O)-C_{1-3} 烷基和-$S(O)_2$-C_{1-4} 烷基）、Het^1、-$C(O)R^{5b}$、-$N(H)R^6$、-$C(O)N(R^{8a})R^{5d}$、-$OC(O)N(H)R^{8b}$、-$S(O)_2$-C_{1-4} 烷基、-$S(O)_2N(H)R^{9c}$ 和-$N(H)S(O)_2R^{9d}$ 的基团，或者 R^1 表示-$C(O)OR^7$、-$C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ 或者-$S(O)_2$-C_{1-5} 烷基基团；

Het^1 表示含有 1～3 个选自氧、氮和/或硫的杂原子的四元（例如五元）至十元杂环基团，所述基团任选被一个或者多个（例如 1～3 个）选自卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基和-C(O)-C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^{5b}、R^{5c} 和 R^{5d} 独立地表示 H、C_{1-5} 烷基、苯基（其中后述基团任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代：-OH、卤素、氰基、吡咯烷-1-基、C_{1-4} 烷基和 C_{1-5} 烷氧基（后述基团任选被一个或者多个卤素（例如氟）原子取代））或者 Het^3；

Het^3 表示含有一个或者两个选自氧和氮的杂原子的五元至十元杂环基团，所述基团任选被一个或者多个选自氧代、C_{1-2} 烷基和-C(O)-C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^6 表示 H、C_{1-4} 烷基、苯基（后述基团任选被一个或者多个氰基所取代）或者-C(O)O-C_{1-5} 烷基；

R^7 表示任选被 Het^4 取代的 C_{1-5} 烷基；

Het^4 表示含有一个或者两个选自氧和氮的杂原子的五元至十元杂环基团，所述基团任选被一个或者多个选自 C_{1-2} 烷基和-C(O)-C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地表示 H、C_{1-5} 烷基或者-D-(苯基)，后述基团中的苯基部分任选被一个或者多个（例如，1～3 个）选自卤素、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

D 表示 C_{1-3} 亚烷基（例如 CH_2 或者 $C(CH_3)_2$）；

R^{9c} 和 R^{9d} 独立地表示 C_{1-4} 烷基（任选被一个或者多个选自以下的取代基所取代：卤素、苯基（其中后述基团任选被一个或者多个选自以下的取代基取代：卤素、C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素（例如氟）原子取代））和 Het^6）、苯基（其中后述基团任选被一个或者多个选自以下的基团取代：卤素、C_{1-3} 烷基

和 C_{1-3} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素（例如氟）原子取代））或者 Het^7；

Het^6 和 Het^7 独立地表示含有 1～3 个选自氧、氮和/或硫的杂原子的四元（例如五元）至十元杂环基团，所述基团任选被一个或者多个（例如 1～3 个）选自卤素、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

R^2 表示 H、$-OR^{13}$ 或者 $-N(H)R^{14}$；

R^3 表示 H；

R^{13} 表示 H 或者苯基（其中后述基团任选被一个或者多个选自氰基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基所取代）；

R^{14} 表示 H、苯基（其中后述基团任选被一个或者多个氰基所取代）或者 $-C(O)O-C_{1-5}$ 烷基；

A 表示 C_{1-3} n-亚烷基；

B 表示 $-Z-$、$-N(H)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(H)-$、$-Z-N(H)-$、$-Z-C(O)N(R^{20b})-$、$-Z-S(O)_2-$、$-Z-O-$（其中在后述四个基团中，Z 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上）；

Z 表示直接键或者 C_{1-3} 亚烷基；

R^{20b} 与苯基或者吡啶基上连接基团 B 的位置邻位上的一个 R^4 取代基合起来表示 C_{2-3} 亚烷基；

G 表示 CH；

相对于基团 B 的连接点，R^4 表示邻位和/或特别是对位上的一个或者两个氰基或者卤素（例如氟）基团，或者另外，当 B 表示 $-Z-C(O)N(R^{20b})-$ 时，

（i）在苯基或者吡啶基上连接基团 B 的位置邻位上的 R^4 取代基可以与 R^{20b} 合起来表示 C_{2-3} 亚烷基，和

（ii）R^4 还可以表示位于基团 B 连接点对位的硝基。

本发明特别优选的化合物包括以下化合物，其中：

R^1 表示直链或者支链或者部分环状/非环 C_{1-6} 烷基，其中所述烷基任选被氧原子中断和/或被以下基团取代：

（i）一个或多个卤素或者 OR^{5c} 基团；和/或

（ii）一个选自苯基（后述基团任选被一个或者多个（例如 1～3 个）选自以下的取代基所取代：卤素、氰基、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素（例如氟）原子取代）、

-C(O)-C_{1-2} 烷基和-$S(O)_2$-C_{1-2} 烷基）、Het^1、-C(O)R^{5b}、-N(H)R^6、-C(O)N(H)R^{8a}、-OC(O)N(H)-C_{1-4} 烷基、-$S(O)_2$-C_{1-4} 烷基、-$S(O)_2$N(H)C_{1-4} 烷基和-N(H)$S(O)_2R^{9d}$ 的基团；

Het^1 表示含有一个或者两个选自氧、氮和/或硫的杂原子的五元或者六元杂环基团，所述基团任选被一个或者多个（例如一个或者两个）选自卤素（例如氯）、C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基所取代；

R^{5b} 和 R^{5c} 独立地表示任选被一个至三个选自卤素、氰基、C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基所取代的苯基；

R^6 表示 H、C_{1-4} 烷基或者-C(O)O-C_{1-5} 烷基；

R^{8a} 表示 C_{1-4} 烷基（例如叔丁基）或者-D-(苯基)；

R^{9d} 表示 C_{1-4} 烷基（任选被一个或者多个选自以下的取代基取代：卤素和苯基（其中后述基团任选被一个或者多个选自卤素（例如氯）、C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素（例如氟）原子取代）的取代基所取代））、苯基（其中后述基团任选被一个或者多个选自卤素（例如氟）、C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个卤素（例如氟）原子取代）的取代基取代））或者 Het^7；

Het^7 表示含有一个氮原子和任选含有一个或者两个选自氧、氮和/或硫的其它杂原子的五元或者六元杂环基团，所述杂环基团任选被 1～3 个选自卤素和 C_{1-2} 烷基的取代基所取代；

A 表示-$(CH_2)_{1-2}$-；

B 表示-Z-、-N(H)$S(O)_2$-（其中在后述基团中，-N(H)连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上）、-C(O)N(R^{20b})-（其中在后述基团中，-C(O)连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上）或者-Z-O-（其中在后述基团中，Z 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上）；

Z 表示直接键或者-$(CH_2)_{1-2}$-；

R^{20b} 与苯基或者吡啶基上连接基团 B 的位置邻位上的一个 R^4 取代基合起来表示-$(CH_2)_{2-3}$-；

R^4 表示位于基团 B 的连接点对位上的氰基或氟基团，和当 B 表示-C(O)N(R^{20b})-时，R^4 还可以与 R^{20b} 合起来表示-$(CH_2)_{2-3}$-。

本发明特别优选的化合物包括以下化合物，其中：

R^1 表示被 OR^{5c} 取代的直链或者支链 C_{1-3} 烷基、苯基（其中后述基

团任选被一个或者两个选自卤素（例如氟或者氯）、氰基、甲基、甲氧基（其中后述两个基团任选被 1～3 个氟原子取代）、$-C(O)CH_3$ 和 $-S(O)_2CH_3$ 的取代基所取代）、Het^1、$-C(O)R^{5b}$、$-N(H)C(O)O-C_{3-4}$ 烷基、$-C(O)N(H)R^{8a}$、$-OC(O)N(H)-C_{3-4}$ 烷基、$-S(O)_2N(H)-C_{3-4}$ 烷基或者 $-N(H)S(O)_2R^{9d}$；

Het^1 表示含有一个或者两个选自氧、氮和/或硫的杂原子的芳香五元或者六元杂环基团，其中所述基团任选被一个或者两个选自氯、甲基和甲氧基的取代基所取代；

R^{5b} 和 R^{5c} 独立地表示任选被一个或者两个选自氰基、甲基和甲氧基的取代基所取代的苯基；

R^{8a} 表示叔丁基、CH_2-苯基或者 $C(CH_3)_2$-苯基；

R^{9d} 表示 C_{1-4} 烷基（其中后述基团任选被一个或者多个氟原子取代）、$(CH_2)_{1-2}$-苯基（后述基团的苯基部分任选被 1～3 个选自氯、甲基和甲氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个氟原子取代）的取代基取代）、苯基（任选被一个或者多个选自氟、甲基和甲氧基（其中后述两个基团任选被一个或者多个氟原子取代）的取代基取代）或者 Het^7；

Het^7 表示含有一个氮原子和任选含有一个选自氧、氮和硫的其它杂原子的五元杂环基团，所述杂环基团任选被 1～3 个甲基取代；

R^2 表示 H 或者-OH；

A 表示-CH_2-；

B 表示-CH_2-、$-N(H)S(O)_2-$（其中在后述基团中，-N(H)连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上）或者$-(CH_2)_{0-1}-O-$（其中在后述基团中，$-CH_2-$连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上）。

更优选的式 I 化合物包括以下化合物，其中：

R^1 表示

（i）被苯基（其中后述基团任选被 1～3 个选自甲基和甲氧基（其中后述两个基团任选被 1～3 个（例如 2 个）氟原子取代）的取代基取代）或者苯氧基（后述基团的苯基部分任选被氰基取代）取代的 C_{1-3} 正烷基，

（ii）-N(H)C(O)O-叔丁基，

（iii）$-S(O)_2N(H)$-叔丁基或者

（iv）-$N(H)S(O)_2R^{9d}$;

R^{9d}表示

（a）甲基（任选被1～3个氟原子取代），

（b）异丙基，

（c）正丁基，

（d）-(CH_2)-苯基（后述基团中的苯基部分任选被一个或者两个选自氯、甲基和三氟甲基的取代基所取代），

（e）苯基（其中后述基团任选被一个或者两个选自氟、甲氧基和三氟甲氧基的取代基所取代）或者

（f）咪唑基（例如，咪唑-4-基）或者异噁唑基（例如，异噁唑-4-基），其中后述两个基团任选被一个或者两个甲基取代。

各个可变基团的具体值如下。这些值可以适当地与上下文中定义的其它任何值、定义、权利要求、方面或者实施方案一起使用。特别是，它们各自都可以用作对式（I）最宽泛定义的单独限定。

R^1表示C_{2-3}烷基，所述烷基被至少一个-$S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和/或-$N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$基团取代;

R^{9b}表示H或者C_{1-3}烷基;

R^{9c}和R^{9d}各自独立地表示氢、C_{1-6}烷基（任选被一个或者多个卤素基团取代）、芳基（任选被一个或者多个卤素、氰基、甲氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基或者三氟甲氧基所取代）或者Het^7（比如咪唑基或者异噁唑基）;

R^2和R^3各自独立地表示氢或者羟基;

A表示直接键或者C_{1-3}亚烷基;

B表示直接键、C_{1-3}亚烷基或者C_{1-3}烷氧基（其中所述氧连接在任选被R^4取代的苯基上）;

G表示碳;

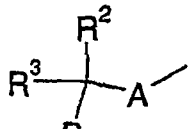
R^{41}～R^{46}表示氢；和

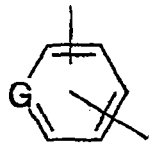
R^4表示一个或多个选自氰基和/或卤素（比如氟）的任选取代基，并且R^4取代基位于苯基上基团B的位置的邻位和/或对位的位置。

本发明的具体化合物包括，例如式I化合物或者其药学上可接受的盐，其中除非另有说明，各个可变基团具有任何上述含义或者以下段落（a）～（d）中所述含义:

（a）R^1表示C_2-C_5烷基（比如乙基、丙基、丁基、丙基或者戊基），其任选被一个或者多个选自以下的磺酰胺基团取代：4-氰基苯磺酰胺、丙基-2-磺酰胺、1-苯基甲磺酰胺、丙基-1-磺酰胺、4-氟苯磺酰胺、苯磺酰胺、2,4-二氟苯磺酰胺、甲基-磺酰胺、3-氯-1-苯基甲磺酰胺、三氟甲基-磺酰胺、1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺、丁基-1-磺酰胺、1-[4-(三氟甲基)苯基]甲磺酰胺、3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺、2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺、[2-(三氟甲氧基)苯基]甲磺酰胺、2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺、2-氰基苯磺酰胺、4-甲氧基苯磺酰胺、5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺、3-氟苯磺酰胺、5-甲基异噁唑-4-磺酰胺、3-氰基苯磺酰胺、4 氰基-1-苯基甲磺酰胺或者 2-氟苯磺酰胺；

（b）R^{41}～R^{46}是氢；

（c）基团  表示亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基或者2-羟基亚丙基，任选端接氧原子或者被氧原子中断和/或任选被-SO_2-NH-或者-NH-SO_2-基团中断；

（d）基团  表示苯基、4-氰基苯基、3,4-二(二氟甲氧基)苯基、4-氟苯基、4-(二氟甲氧基)-苯基、2-氟苯基、2,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氰基-2-氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氰基苯基、3-氟苯基、4-氰基-2,6-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-氰基苯基、4-氯苯基、4-(三氟甲基)苯基、2,4-二氟苯基、2-(三氟甲氧基)苯基、3-氯苯基或者 4-甲氧基苯基。

本发明优选的化合物包括下文公开的实施例化合物。在此方面，可以提及的本发明优选化合物包括：

(i)N-(2-{7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)丙烷-2-磺酰胺；

(ii)N-(2-{7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂

二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(iii)N-(叔丁基)-3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙烷-1-磺酰胺;

(iv){2-[7-(2-{[(4-氟苯基)磺酰基]氨基}乙基)-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯;

(v)N-[2-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-4-氟苯磺酰胺;

(vi)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1 –苯基甲磺酰胺;

(vii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)丙烷-2-磺酰胺;

(viii)N-[2-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-4-氰基苯磺酰胺;

(ix)N-[2-(7-{2-[3,4-二(二氟甲氧基)苯基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-4-氰基苯磺酰胺;

(x)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xi)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(xii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(xiii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xiv)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(xv)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xvi)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xvii)1-(3-氯苯基)-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xviii)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二

环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xix)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺;

(xx)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(xxi)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

(xxii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)丁烷-1-磺酰胺;

(xxiii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

(xxiv)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]甲磺酰胺;

(xxv)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(xxvi)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]甲磺酰胺;

(xxvii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(xxviii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

(xxix)1-(3-氯苯基)-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xxx)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxi)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(xxxii)4-氰基-N-{2-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(xxxiii)4-氰基-N-(2-{7-[4-(二氟甲氧基)苄基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxiv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环

[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxvi)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxvii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(xxxviii)5-氯-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

(xxxix)2-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xl)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-甲氧基苯磺酰胺;

(xli)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(xlii)5-氯-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

(xliii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-甲氧基苯磺酰胺;

(xliv)4-氰基-N-(2-{7-[3-(2-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlv)4-氰基-N-(2-{7-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3. 3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlvi)4-氰基-N-(2-{7-[3-(3,4-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlvii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlviii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlix)4-氰基-N-[2-(7-{2-[(4-氟苄基)氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]苯磺酰胺;

(l)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环

[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(li)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(lii)4-氰基-N-{2-[7-(2-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(liii)4-氰基-N-(2-{7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(liv)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3-氟苯磺酰胺;

(lv)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3-氟苯磺酰胺;

(lvi)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-5-甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(lvii)N-{2-[7-(1-苯并呋喃-3-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氰基苯磺酰胺;

(lviii)4-氰基-N-{2-[7-(1H-吲哚-3-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(lix)4-氰基-N-(2-{7-[(l-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(lx)4-氰基-N-(2-{7-[(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(lxi)N-(3-(7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-4-氟苯磺酰胺;

(lxii)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(lxiii)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(lxiv)N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-1-苯基甲磺酰胺;

(lxv)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(lxvi)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]

壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(Ixvii)4-氰基-N-(2-{7-[(2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixviii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixix)4-氰基-N-(2-{7-[3-(3-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixx)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基-2-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxi)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基-2,6-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxiii)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)丙烷-2-磺酰胺;

(Ixxiv)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二[3.3.1]壬-3-基}丙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(Ixxv)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxvi)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxvii)N-{3-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxviii)N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxix)N-{2-[7-(1,3-苯并噁唑-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氰基苯磺酰胺;

(Ixxx)3-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxxi)3-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxxii)3-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]

壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(Ixxxiii)2-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(lxxxiv)2-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxxv)N-(4-氰基苄基)-2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙磺酰胺;

(lxxxvi)N-(4-氰基苄基)-2-[7-(2-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙磺酰胺;

(Ixxxvii)N-(4-氰基苄基)-N-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-2-{7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙磺酰胺;

(Ixxxviii)4-氰基-N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(Ixxxix)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-4-氟苯磺酰胺;

(xc)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-2-氟苯磺酰胺;

(xci)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2-氟苯磺酰胺;

(xcii)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(xciii)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(xciv)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(xcv)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3-氟苯磺酰胺;

(xcvi)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(xcvii)3-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xcviii)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xcix)N-(2-{7-[2-(4-氯苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氰基苯磺酰胺;

(c)4-氰基-N-[2-(7-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]苯磺酰胺;

(ci)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(ciii)4-氰基-N-{2-[7-(2-苯基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(civ)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基]乙基}-N-甲基苯磺酰胺;

(cv)N-[2-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-4-氰基-N-甲基苯磺酰胺;

(cvi)4-氰基-N-{2-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基]乙基}-N-甲基苯磺酰胺 ;

(cvii)4-氰基-N-甲基-N-{2-[7-(2-苯基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(cviii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cix)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cx)N-(4-氰基苄基)-2-{7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙磺酰胺;

(cxi)N-(4-氰基苄基)-2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙磺酰胺;

(cxii)N-(4-氰基苄基)-2-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙磺酰胺;

(cxiii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N, 3,5-三甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(cxiv)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(cxv)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,3-二氢-l-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(cxvi)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(cxvii)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(cxviii)N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氟苯磺酰胺;

(cxix)4-氟-N-{2-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(cxx)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(cxxi)4-氟-N-(2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxxii)4-氰基-N-[2-(7-{2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基]苯磺酰胺;

(cxxiii)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,4-二氟-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxiv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxvi)N-(2-{7-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氰基苯磺酰胺;

(cxxvii)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-N –甲基苯磺酰胺;

(cxxviii)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(cxxix)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]-壬-3-基}乙基)-N-甲基-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(cxxx)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基-2-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(cxxxi)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基-2-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxxii)4-氰基-N-[2-(7-{2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxxiii)4-氟-N-(2-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxxxiv)4-氟-N-(2-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxxxv)4-氟-N-{2-[7-(2-苯基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(cxxxvi)N-{2-[7-(1,2-苯并异噁唑-3-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氰基苯磺酰胺;

(cxxxvii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3. 3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxxviii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxxix)4-氰基-N-{3-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}苯磺酰胺;

(cxl)4-氰基-N-{3-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}苯磺酰胺;

(cxli)4-氰基-N-(3-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1l]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxlii)4-氰基-N-(3-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxliii)4-氰基-N-(3-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxliv)4-氰基-N-(3-{7-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxlv)4-氰基-N-(3-{7-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxlvi)N-[3-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙基]-4-氰基苯磺酰胺;

(cxlvii)4-氰基-N-(3-{7-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxlviii)4-氰基-N-(3-{7-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxlix)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cl)4-氰基-N-(2-{7-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cli)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(clii)4-氰基-N-(2-{7-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cliii)N-(2-{7-[2-(4-氯苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氰基-N-甲基苯磺酰胺; 和

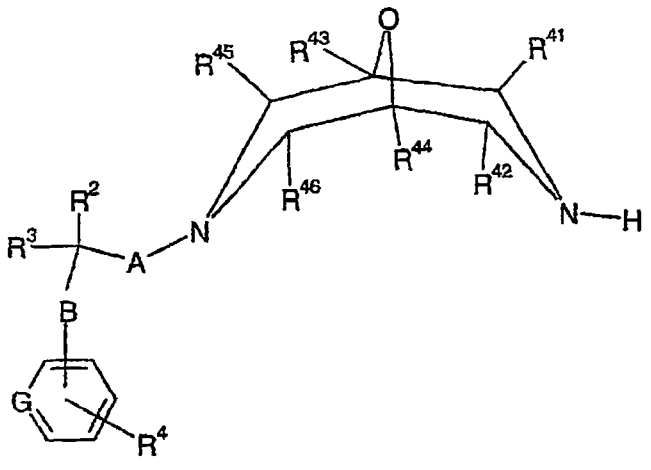
(cliv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-N-甲基-苯磺酰胺;

或者其药学上可接受的盐。

制备

根据本发明还提供了制备式 I 化合物的方法，包括:

（a）使式 II 化合物



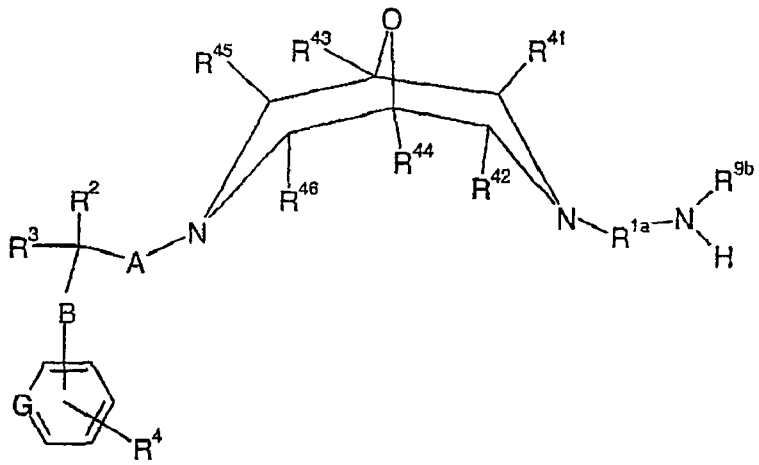
II

其中 R^2、R^3、R^4、R^{41}～R^{46}、A、B 和 G 如上所定义，与式 III 化合物反应，

R^1-L^1 III

其中 L^1 表示离去基团，比如卤素、烷基磺酸基、全氟烷基磺酸基、芳基磺酸基、-OC(O)XR^7、咪唑或者 R^{23}O-（其中 R^{23} 表示，例如 C_{1-10} 烷基或者芳基，所述基团任选被一个或者多个卤素或者硝基取代）并且 X、R^1 和 R^7 如上所定义，该反应例如在室温至回流温度的温度下，在适宜的碱（例如三乙胺、碳酸钾或者碳酸氢盐（比如碳酸氢钠））和适当的溶剂（例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、THF、甲苯、水、低级烷醇（例如乙醇）或者其混合物）存在下进行；

（b）对于其中 R^1 表示被一个或者多个如上关于 R^1 所定义的取代基（所述取代基为/包括-N(R^{9b})S(O)$_2$$R^{9d}$ 基团）取代的 C_{1-12} 烷基的式 I 化合物，使式 IV 化合物



IV

其中 R^{1a} 表示 C_{1-12} 亚烷基，该基团任选被一个或者多个如上关于 R^1 所定义的取代基所取代，并且 R^2、R^3、R^4、R^{41}～R^{46}、A、B 和 G 如以上所定义，与式 V 化合物反应

L^2-S(O)$_2$$R^{9d}$ V

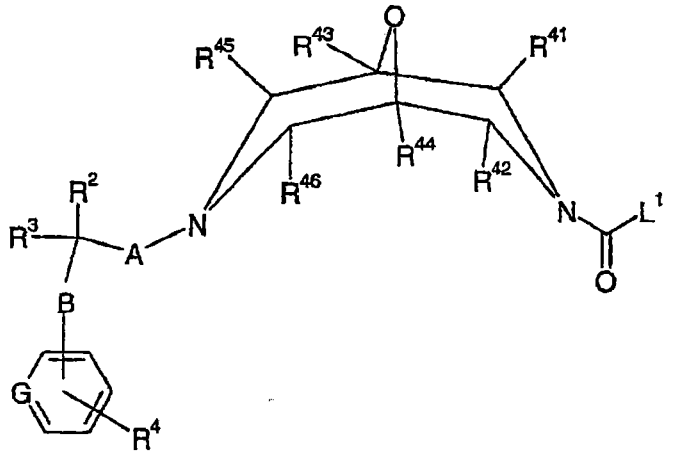
其中 L^2 表示适宜的离去基团（比如卤素）和 R^{9d} 如上所定义，该反应例如在本领域熟练技术人员熟知的条件下进行（例如，在环境温度（比如 15～30℃）下，在适宜的碱（比如三乙胺、碳酸钾或者碳酸氢钠）和适当的溶剂（比如 DCM、$CHCl_3$、乙腈、DMF、THF、甲苯或者其混合物）存在下进行）；

（c）对于其中 R^1 表示被一个或者多个如上关于 R^1 所定义的取代基（所述取代基为/包括-$S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ 基团）取代的 C_{1-12} 烷基的式 I 化合物，使如上所定义的式 II 化合物与式 VA 化合物反应，

L^1-R^{1a}-SO_2-$N(R^{9b})R^{9c}$ VA

其中 L^1、R^{1a}、R^{9b} 和 R^{9c} 如上所定义，该反应例如在本领域熟练技术人员熟知的条件下进行（例如，在环境温度至回流温度下，在适宜的碱（比如三乙胺、碳酸钾或者碳酸氢钠）和适当的溶剂（比如 DCM、$CHCl_3$、乙腈、DMF、THF、甲苯或者其混合物）存在下进行）；

（d）对于其中 R^1 表示-$C(O)XR^7$ 或者-$C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ 的式 I 化合物，使式 VI 化合物



VI

其中 R^2、R^3、R^4、R^{41}～R^{46}、A、B、G 和 L^1 如上所定义，与式 VII 化合物反应

R^{24}-H VII

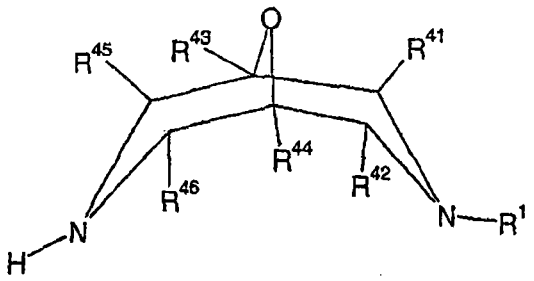
其中 R^{24} 表示-XR^7 或者-$N(R^{8a})R^{5d}$，并且 R^{5d}、R^7、R^{8a} 和 X 如上所定义，该反应例如在与上述方法（工艺步骤（a））相似的条件下进行；

（e）对于其中 R^1 表示-$C(O)N(H)R^{8a}$ 的式 I 化合物，使如上所定义的式 II 化合物与式 VIII 化合物反应

R^{8a}-N = C = O VIII

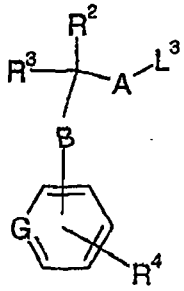
其中 R^{8a} 如上所定义，该反应例如在 0℃至回流温度的温度下，在适当的有机溶剂（例如二氯甲烷）存在下进行，或者经固相合成在本领域熟练技术人员熟知的条件下进行；

（f）使式 IX 化合物



IX

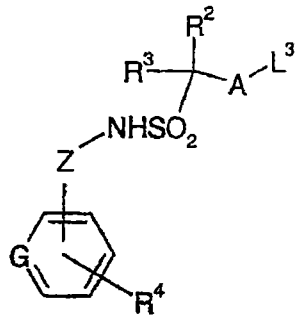
其中 R^1 和 R^{41}～R^{46} 如上所定义，与式 X 化合物反应，



X

其中 L^3 表示离去基团，比如卤素、烷基磺酸基（例如甲磺酸基）、全氟烷基磺酸基或者芳基磺酸基（例如 2-或者 4-硝基苯磺酸基、甲苯磺酸基或者苯磺酸基），并且 R^2、R^3、R^4、A、B 和 G 如上所定义，该反应例如在高温（例如，在 35℃至回流温度的温度）下，在适宜的碱（例如三乙胺或者碳酸钾）和适当的有机溶剂（例如乙腈、二氯甲烷、氯仿、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、低级烷醇（例如乙醇）、乙酸异丙酯或者其混合物）存在下进行；

（g）对于其中 B 表示-Z-N(R^{20c})$S(O)_2$-的式 I 化合物，使如上所定义的式 IX 化合物与式 XA 化合物反应

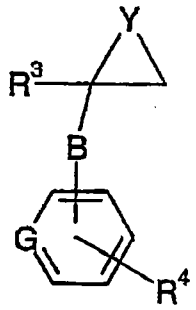


XA

其中 R^2、R^3、R^4、A、G、Z 和 L^3 如上所定义，该反应例如在以上关于工艺（f）所述的条件下进行；

（h）对于其中 A 表示 CH_2 并且 R^2 表示-OH 或者-N(H)R^{14} 的式 I

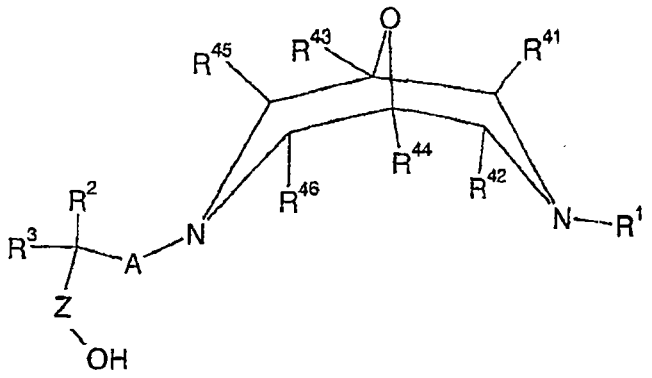
化合物，使如上所定义的式 IX 化合物与式 XI 化合物反应



XI

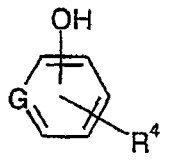
其中 Y 表示 O 或者 $N(R^{14})$，并且 R^3、R^4、R^{14}、B 和 G 如上所定义，该反应例如在高温（例如 60℃至回流温度）下，在适宜的溶剂（例如低级烷醇（例如 IPA）、乙腈或者低级烷醇与水的混合物）存在下进行；

（i）对于其中 B 表示-Z-O-的式 I 化合物，使式 XII 化合物



XII

其中 R^1、R^2、R^3、R^{41}～R^{46}、A 和 Z 如上所定义，与式 XIII 化合物反应

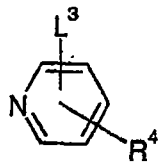


XIII

其中 R^4 和 G 如上所定义，该反应例如在 Mitsunobu 型条件下进行，例如在环境温度（例如 25℃）至回流温度的温度下，在叔膦（如三丁基膦或者三苯基膦）、偶氮二羧酸酯衍生物（例如，偶氮二羧酸二乙酯或者 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶）和适当的有机溶剂（例如二氯甲烷或

者甲苯）存在下进行；

（j）对于其中 G 表示 N 并且 B 表示-Z-O-的式 I 化合物，使如上所定义的式 XII 化合物与式 XIV 化合物反应



XIV

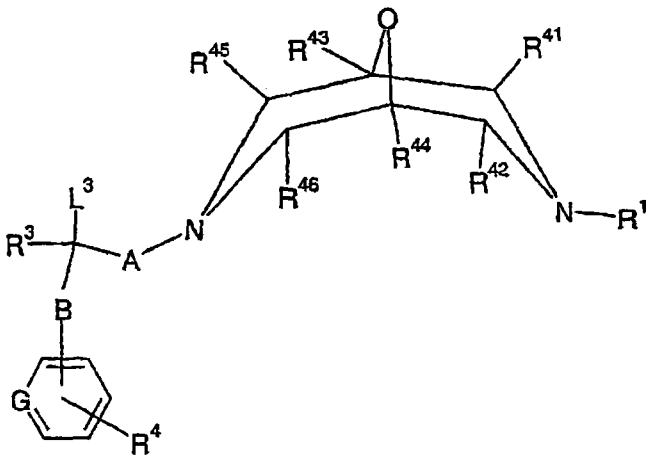
其中 R^4 和 L^3 如上所定义，该反应例如在 10℃至回流温度的温度下，在适宜的碱（例如氢化钠）和适当的溶剂（例如 N,N-二甲基甲酰胺）存在下进行；

（k）对于其中 R^2 表示-OR^{13}（其中 R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基、-E-芳基或者-E-Het^8）的式 I 化合物，使其中 R^2 表示 OH 的式 I 化合物与式 XV 化合物反应

$R^{13a}OH$ XV

其中 R^{13a} 表示 C_{1-6} 烷基、-E-芳基或者-E-Het^8，并且 E 和 Het^8 如上所定义，该反应例如在 Mitsunobu 型条件（例如，如以上工艺步骤（h）中所述的条件）下进行；

（l）对于其中 R^2 表示-OR^{13}（其中 R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基、-E-芳基或者-E-Het^8）的式 I 化合物，使式 XVI 化合物

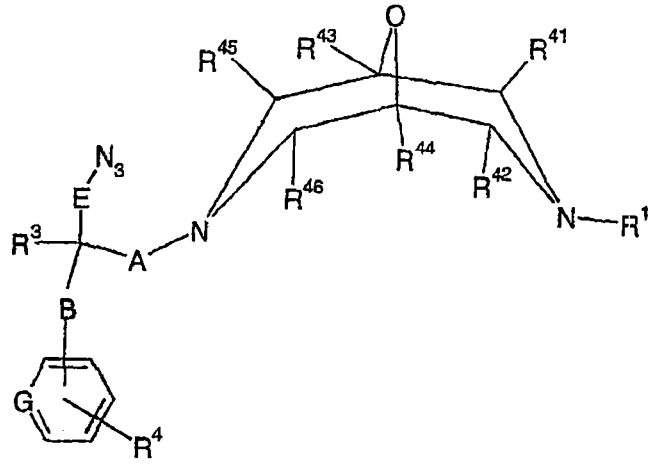


XVI

其中 R^1、R^3、R^4、R^{41}～R^{46}、A、B、G 和 L^3 如上所定义，与如上所定义的式 XV 化合物反应，该反应例如在环境温度（例如，25℃）至

回流温度的温度下，在 Williamson 型反应条件（即，在适当的碱（例如 KOH 或者 NaH）和适宜的有机溶剂（例如，二甲亚砜或者 N,N-二甲基甲酰胺）存在下进行）（本领域熟练技术人员应当理解，某些式 XVI 化合物（例如，L^3 表示卤素的那些化合物）也可以看作为如上所定义的式 I 化合物）；

（m）对于其中 R^2 表示-E-NH_2 的式 I 化合物，还原式 XVII 化合物



XVII

其中 R^1、R^3、R^4、R^{41}～R^{46}、A、B、 E 和 G 如上所定义，该反应例如在适宜的催化剂（例如，钯碳催化剂）和适当的溶剂（例如，水-乙醇混合物）存在下，通过在适宜的压力下进行氢化得到完成；

（n）对于其中 R^2 表示-E-$N(R^{14})R^{15}$（其中 R^{14} 表示 C_{1-6} 烷基、-E-芳基 -E-Het^9、-C(O)R^{16a}、-C(O)OR^{16b}、-$S(O)_2R^{16c}$ 或者 -C(O)N(R^{17a})R^{17b}）的式 I 化合物，使其中 R^2 表示-E-N(H)R^{15} 的式 I 化合物与式 XVIII 化合物反应

R^{14a}-L^1 XVIII

其中 R^{14a} 表示 C_{1-6} 烷基、-E-芳基 -E-Het^9、-C(O)R^{16a}、-C(O)OR^{16b}、-$S(O)_2R^{16c}$ 或者-C(O)N(R^{17a})R^{17b}，并且 R^{16a}、R^{16b}、R^{16c}、R^{17a}、R^{17b}、Het^9、E 和 L^1 如上所定义，该反应例如在以上（工艺步骤（a））所述的条件下进行；

（o）对于其中 R^2 表示-E-N(R^{15})C(O)N(H)R^{17a} 的式 I 化合物，使其中 R^2 表示-E-N(H)R^{15} 的式 I 化合物与式 XIX 化合物反应

R^{17a}-N = C = O XIX

其中 R^{17a} 如上所定义，该反应例如在以上（工艺步骤（e））所述的条件下进行；

（p）对于其中 R^2 表示-E-N(H)[C(O)]$_2$NH$_2$ 的式 I 化合物，使其中 R^2 表示-E-NH$_2$ 的式 I 化合物与草酸二酰胺反应，该反应例如在-10～25℃的温度下，在适宜的偶联剂（例如，1-(3-二甲基-氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺）、适当的活化剂（例如，1-羟基苯并三唑）、适宜的碱（例如，三乙胺）和反应惰性溶剂（例如，N,N-二甲基甲酰胺）存在下进行；

（q）对于其中 R^2 表示-E-N(H)C(NH)NH$_2$ 的式 I 化合物，使其中 R^2 表示-E-NH$_2$ 的式 I 化合物与式 XX 化合物或者其 N-保护衍生物反应，

$R^{23}O$-C(=NH)NH$_2$ XX

其中 R^{23} 如上所定义，该反应例如在室温至回流温度的温度下，任选在适宜的溶剂（例如，甲苯）和/或适当的酸性催化剂（例如，浓度为比如 10 mol%的乙酸）存在下进行；

（r）对于其中 R^2 表示-OR^{13} 的式 I 化合物（其中 R^{13} 表示-C(O)R^{16a}、-C(O)OR^{16b} 或者-C(O)N(R^{17a})R^{17b}），使其中 R^2 表示-OH 的式 I 化合物与式 XXI 化合物反应

R^{13b}-L^4 XXI

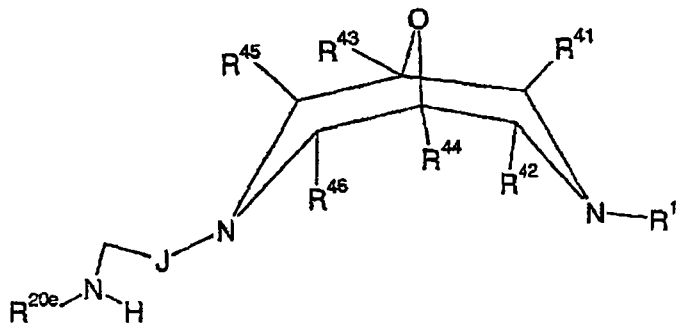
其中 R^{13b} 表示-C(O)R^{16a}、-C(O)OR^{16b} 或者-C(O)N(R^{17a})R^{17b}，L^4 表示离去基团（比如卤素、对-硝基苯氧基、-OC(O)R^{16a}、-OC(O)OR^{16b}、-OH 或者咪唑），并且 R^{16a}、R^{16b}、R^{17a} 和 R^{17b} 如上所定义，该反应例如在-10℃至回流温度的温度下，在适宜的碱（例如，三乙胺、吡啶或者碳酸钾）、适当的有机溶剂（例如，THF、二氯甲烷或者乙腈）和（适当时）适宜的偶联剂（例如，1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺）存在下进行；

（s）对于其中 R^2 表示 H 或者-OH 并且 R^3 表示 H 的式 I 化合物，在适宜的还原剂存在下和在适当的反应条件下，还原其中 R^2 和 R^3 合起来表示=O 的式 I 化合物；例如，为了形成其中 R^2 表示 OH 的式 I 化合物，还原可以在例如硼氢化钠和适当的有机溶剂（例如，THF）存在下，在温和的反应条件下进行；为了形成其中 R^2 表示 OH 的式 I 化合物，其中所述化合物在连接 R^2 的手性中心光学异构富集（或者为单个对映异构体），还原可以在酶催化下进行（例如，在本领域熟练技术人员熟知的条件下，比如在马肝脏酒精脱氢酶和 NADPH 存在下

进行）或者在适宜的溶液相（均相）催化剂存在下，在本领域技术人员熟知的条件下通过氢化进行；并且为了形成其中 R^2 表示 H 的式 I 化合物，还原反应或者可以在本领域熟练技术人员熟知的 WolffKischner 条件下进行，或者可以在适宜的还原剂（例如，硼氢化钠或者氰基硼氢化钠）和适当的有机溶剂（例如，低级（例如 C_{1-6}）烷醇）存在下，通过使用适当的试剂（比如，甲苯磺酰肼）活化相关的 C=O 基团进行；

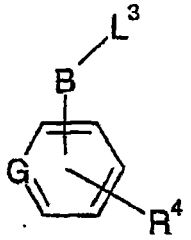
（t）对于其中 R^2 表示卤素的式 I 化合物，使用适当的卤化试剂取代其中 R^2 表示-OH 的相应式 I 化合物（例如，对于其中 R^2 表示氟的化合物，与(二乙基氨基)三氟化硫反应）；

（u）对于其中 R^2 和 R^3 表示 H、A 表示-J-和 B 表示-N(R^{20e})-Z-（其中-N(R^{20e})连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上）的式 I 化合物，使式 XXII 化合物



XXII

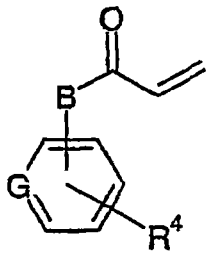
其中 R^1、R^{20e}、R^{41}～R^{46} 和 J 如上所定义，与式 XXIII 化合物反应，



XXIII

其中 R^4、G、Z 和 L^3 如上所定义，该反应例如在高温（例如，40℃至回流的温度）下，在适宜的有机溶剂（例如，乙腈）存在下进行；

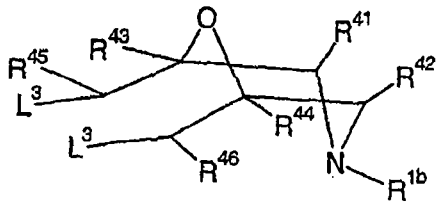
（v）对于其中 A 表示-$(CH_2)_2$-和 R^2 与 R^3 合起来表示=O 的式 I 化合物，使如上所定义的式 IX 化合物与式 XXIV 化合物反应，



XXIV

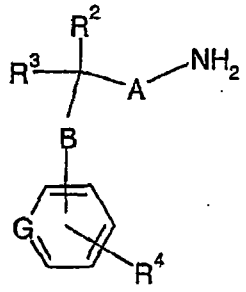
其中 B、G 和 R^4 如上所定义，该反应例如在室温至回流温度的温度下，在适宜的碱（例如，三乙胺、碳酸钾或者四丁基氢氧化铵）和适当的有机溶剂（例如，低级烷基（C_{1-6}）醇）存在下反应；

（w）对于其中 R^1 表示-C(O)XR^7、-C(O)N(R^{8a})R^{5d} 或者-S(O)$_2R^{9a}$ 的式 I 化合物，使式 XXV 化合物



XXV

其中 R^{1b} 表示-C(O)XR^7、-C(O)N(R^{8a})R^{5d} 或者-S(O)$_2R^{9a}$，并且 R^{5d}、R^7、R^{8a}、R^{9a}、R^{41}～R^{46} 和 L^3 如上所定义，与式 XXVI 化合物反应



XXVI

其中 R^2、R^3、R^4、A、B 和 G 如上所定义，该反应例如在室温至回流温度的温度下，在适宜的碱（例如，碳酸氢钠或者碳酸钾）和适当的有机溶剂（例如，乙腈）存在下进行；

（x）对于为氧杂双哌啶-氮的 N-氧化物衍生物的式 I 化合物，在适宜的氧化剂（例如 mCPBA）存在下，例如在 0℃下，在适宜的有机溶剂（例如，二氯甲烷）存在下，氧化相应的式 I 化合物的相应的氧杂双哌啶氮；

（y）对于为 C_{1-4} 烷基季铵盐衍生物的式 I 化合物（其中烷基连接在氧杂双哌啶氮上），使相应的式 I 化合物与式 XXVII 化合物在氧杂双哌啶氮上进行反应，

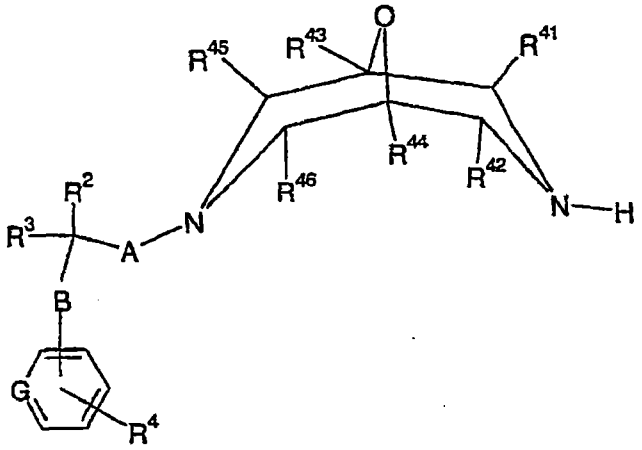
R^{25}-L^5 XXVII

其中 R^{25} 表示 C_{1-4} 烷基，和 L^5 为离去基团（比如卤素、烷基磺酸基或者芳基磺酸基），该反应例如在室温下，在适当的有机溶剂（例如，N,N-二甲基甲酰胺）存在下进行，随后在适宜的反荷离子给体（例如，NH_4OAc）存在下对其进行纯化（使用例如 HPLC）；

（z）使用本领域熟练技术人员熟知的工艺将一种 R^4 取代基转化成其它取代基；或者

（aa）使用本领域技术人员熟知的工艺（例如，氯化）将一个或者多个（另外的）R^4 取代基引入到芳环上。

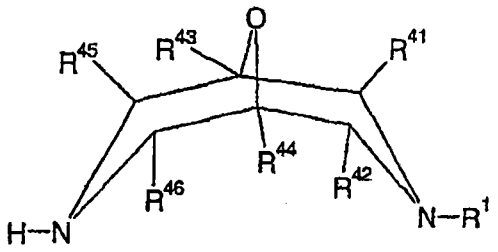
（ab）对于其中 R^1 表示 C_{1-12} 亚烷基（该基团任选被一个或者多个如上关于 R^1 所定义的取代基所取代）的式 I 化合物，使式 II 化合物



II

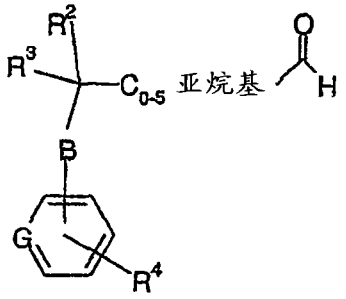
其中 R^2、R^3、R^4、R^{41}～R^{46}、A、B 和 G 如上所定义，与适当的醛反应，该反应例如在还原剂（比如，氰基硼氢钠、三乙酰氧基硼氢化钠或者类似化合物）和适当的溶剂（比如 1,2-二氯乙烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇或者其混合物）存在下，在本领域熟练技术人员熟知的条件下进行（例如，在室温下，比如 15～30℃）；

（ac）对于其中 A 表示 -J-、-J-N(R^{19a})-、-J-S(O)$_2$N(R^{19b})-、-J-N(R^{19c})S(O)$_2$-或者-J-O-（在后述四个基团中，-J 连接在氧杂双哌啶环中氮原子上）的式 I 化合物，使式 VII 化合物



VII

其中 R^1 和 R^{41}～R^{46} 如上所定义，与式 XXIII 化合物反应，



XXIII

其中 R^2、R^4、B 和 G 如上所定义，并且 C_{0-5} 亚烷基任选被一个或者多个如上关于 J 所定义的取代基取代，该反应例如在还原剂（比如，氰基硼氢钠、三乙酰氧基硼氢化钠或者类似的氢化物给体化合物）和适当的溶剂（比如 1,2-二氯乙烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇或者其混合物）存在下，在本领域熟练技术人员熟知的条件下进行（例如，在室温下，比如 15～30℃）；或者

（ad）对如上所定义的受保护的式 I 化合物衍生物进行去保护。

式 II、IV、IX、X、XI、XII、XVI、XVII、XXII 和 XXV 化合物可以根据与 WO 01/28992、WO 02/28863、WO 02/28864、WO 02/83690 和 WO 02/83691 中所述或者引用的方法相类似方法进行制备，这些文献的全部内容在此引入作为参考

式 VA 化合物可以通过以下方法进行制备，使式 XXVIII 化合物

$HN(R^{9b})R^{9c}$ XXVIII

其中 R^{9b} 和 R^{9c} 如上所定义，与式 XXIX 化合物反应

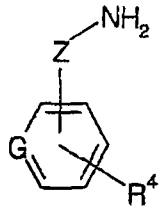
L^1-R^{1a}-SO_2-L^2 XXIX

其中 L^1、L^2 和 R^{1a} 如上所定义，该反应例如在本领域技术人员熟知的条件（例如，以上关于工艺（b）所述的那些条件）下进行。

式 XA 化合物可以通过以下方法进行制备，使式 XXX 化合物

L^2-SO_2-A-L^3 XXX

其中 A、L^2 和 L^3 如上所定义，与式 XXXI 化合物反应



XXXI

其中 R^4、G 和 Z 如上所定义，该反应例如在本领域技术人员熟知的条件（例如，以上关于工艺（b）所述的那些条件）下进行。

式 III、V、VII、VIII、XIII、XIV、XV、XVIII、XIX、XX、XXI、XXIII、XXIV XXVI XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI 化合物及其衍生物或者可以市场购买到、公开于文献中或者可以通过在此所述类似工艺获得，或者根据标准技术使用适当的溶剂和反应条件，由可轻易获得的原料通过常规合成方法获得。

利用本领域技术人员熟知的工艺，可以将在此定义的化合物中的芳基（例如苯基）和（如果适当）杂环基团上的取代基转化为其它要求的取代基。例如，羟基可以转化为烷氧基，苯基可以进行卤化从而得到卤代苯基，硝基可以还原为氨基，卤素可以被氰基替换，等等。

本领域技术人员还可以理解，某些式 I 化合物中的标准取代基或者官能团的互变和转化将提供其它式 I 化合物。例如，羰基可以还原为羟基或者亚烷基，和羟基可以转化为卤素。

本发明化合物可以利用常规技术从它们的反应混合物中分离出来。

本领域技术人员应当理解，在上述工艺中，中间体化合物的官能团可以或者可能需要通过保护基团进行保护。

需要保护的官能团包括羟基、氨基和羧酸。适宜的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基和二芳基烷基甲硅烷基(例如，叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基和烷基羰基(例如，甲基羰基和乙基羰基)。适宜的氨基保护基包括苄基、磺酰胺基（例如，苯磺酰胺基）、叔丁氧羰基、9-芴基甲氧基羰基或苄氧基羰

基。适宜的脒基和胍基保护基包括苄氧基羰基。适宜的羧酸保护基包括 C 1-6 烷基或苄基酯。

官能团的保护和脱保护可以在任何上述反应步骤之前或之后进行。所述保护基可以根据本领域技术人员熟知的技术和如下文所述的技术除去。

保护基团的应用完全公开于"Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press(1973)和"Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T. W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience(1999)中。

本领域技术人员应当理解，为了以其它方式、并且在某些情况下更为便利的方式获得本发明化合物，本文所提及的各个工艺步骤可以以不同顺序进行，和/或单个反应可在整个合成路线的不同阶段进行(即可以对先前所述与特定反应相关的不同中间体加上取代基和/或对其进行化学转化)。这特别取决于以下因素：比如存在于特定反应底物上的其它官能团的性质、关键中间体的可获得性以及欲采用的保护基策略(如果需要)。很明显，所涉及的化学类型将影响用于所述合成步骤的试剂的选择、所用的保护基的需要及其类型和完成合成的顺序。

本领域技术人员还应当理解，虽然可在最终的脱保护阶段之前制得的一些受保护的式 I 化合物衍生物可能本身不具有药理活性，但是它们可非胃肠道给药或口服给药，之后在体内代谢从而形成具有药理活性的本发明化合物。因此，这样的衍生物可作为“前药”描述。此外，一些式 I 化合物可起其它式 I 化合物的前药的作用。

所有式 I 化合物的前药都包括在本发明范围内。

一些上述提及的中间体是新的。根据本发明的另一方面，在此提供了：

（a）如上所定义的式 II 化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）A 表示-J-$S(O)_2N(R^{19b})$-或者-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-，

（ii）J 被-$S(O)_2N(R^{19d})$-或者-$N(R^{19e})S(O)_2$-中断，

（iii）B 表示-Z-$N(R^{20c})S(O)_2$-、-Z-$S(O)_2N(R^{20d})$-、-$N(R^{20f})S(O)_2$-Z-或者-$S(O)_2N(R^{20g})$-Z-和/或

（iv）Z 被-$N(R^{20i})S(O)_2$-或者-$S(O)_2N(R^{20j})$-中断；

（b）如上所定义的式 IV 化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）A 表示-J-$S(O)_2N(R^{19b})$-或者-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-，

（ii）J 被-$S(O)_2N(R^{19d})$-或者-$N(R^{19e})S(O)_2$-中断，

（iii）B 表示 -Z-$N(R^{20c})S(O)_2$-、-Z-$S(O)_2N(R^{20d})$-、-$N(R^{20f})S(O)_2$-Z-或者-$S(O)_2N(R^{20g})$-Z-和/或

（iv）Z 被-$N(R^{20i})S(O)_2$-或者-$S(O)_2$ $N(R^{20j})$-中断；

（c）如上所定义的式 VI 化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）A 表示-J-$S(O)_2N(R^{19b})$-或者-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-，

（ii）J 被-$S(O)_2N(R^{19d})$-或者-$N(R^{19e})S(O)_2$-中断，

（iii）B 表示 -Z-$N(R^{20c})S(O)_2$-、-Z-$S(O)_2N(R^{20d})$-、-$N(R^{20f})S(O)_2$-Z-或者-$S(O)_2N(R^{20g})$-Z-和/或

（iv）Z 被-$N(R^{20i})S(O)_2$-或者-$S(O)_2$ $N(R^{20j})$-中断；

（d）如上所定义的式 IX 化合物或者其受保护的衍生物，条件是 R^1 表示 C_{1-12} 烷基（所述烷基被一个或者多个基团取代，所述基团包括至少一个-$S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ 和/或-$N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ 基团）；

（e）如上所定义的式 X 化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）A 表示-J-$S(O)_2N(R^{19b})$-或者-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-，

（ii）J 被-$S(O)_2N(R^{19d})$-或者-$N(R^{19e})S(O)_2$-中断，

（iii）B 表示 -Z-$N(R^{20c})S(O)_2$-、-Z-$S(O)_2N(R^{20d})$-、-$N(R^{20f})S(O)_2$-Z-或者-$S(O)_2N(R^{20g})$-Z-和/或

（iv）Z 被-$N(R^{20i})S(O)_2$-或者-$S(O)_2$ $N(R^{20j})$-中断；

（f）如上所定义的式 XI 化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）B 表示 -Z-$N(R^{20c})S(O)_2$-、-Z-$S(O)_2N(R^{20d})$-、-$N(R^{20f})S(O)_2$-Z-或者-$S(O)_2N(R^{20g})$-Z-和/或

（ii）Z 被-$N(R^{20i})S(O)_2$-或者-$S(O)_2$ $N(R^{20j})$-中断；

（g）如上所定义的式 XII 化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）R^1 表示 C_{1-12} 烷基（所述烷基被一个或者多个基团取代，所述基团包括至少一个-$S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ 和/或-$N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$ 基团）；

（ii）A 表示-J-$S(O)_2N(R^{19b})$-或者-J-$N(R^{19c})S(O)_2$-，和/或

（iii）J 被-$S(O)_2N(R^{19d})$-或者-$N(R^{19e})S(O)_2$-中断；

（h）如上所定义的式 XVII 化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）R^1表示C_{1-12}烷基（所述烷基被一个或者多个基团取代，所述基团包括至少一个$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和/或$-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$基团）；

（ii）A表示$-J-S(O)_2N(R^{19b})-$或者$-J-N(R^{19c})S(O)_2-$，

（iii）J被$-S(O)_2N(R^{19d})-$或者$-N(R^{19e})S(O)_2-$中断，

（iv）B表示$-Z-N(R^{20c})S(O)_2-$、$-Z-S(O)_2N(R^{20d})-$、$-N(R^{20f})S(O)_2-Z-$或者$-S(O)_2N(R^{20g})-Z-$和/或

（v）Z被$-N(R^{20i})S(O)_2-$或者$-S(O)_2N(R^{20j})-$中断；

（i）如上所定义的式XXII化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）R^1表示C_{1-12}烷基（所述烷基被一个或者多个基团取代，所述基团包括至少一个$-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$和/或$-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$基团），和/或

（ii）J被$-S(O)_2N(R^{19d})-$或者$-N(R^{19e})S(O)_2-$中断；

（j）如上所定义的式XXIII化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）B表示$-Z-N(R^{20c})S(O)_2-$、$-Z-S(O)_2N(R^{20d})-$、$-N(R^{20f})S(O)_2-Z-$或者$-S(O)_2N(R^{20g})-Z-$和/或

（ii）Z被$-N(R^{20i})S(O)_2-$或者$-S(O)_2N(R^{20j})-$中断；

（k）如上所定义的式XXIV化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）B表示$-Z-N(R^{20c})S(O)_2-$、$-Z-S(O)_2N(R^{20d})-$、$-N(R^{20f})S(O)_2-Z-$或者$-S(O)_2N(R^{20g})-Z-$和/或

（ii）Z被$-N(R^{20i})S(O)_2-$或者$-S(O)_2N(R^{20j})-$中断；和

（l）如上所定义的式XXVI化合物或者其受保护的衍生物，条件是：

（i）A表示$-J-S(O)_2N(R^{19b})-$或者$-J-N(R^{19c})S(O)_2-$，

（ii）J被$-S(O)_2N(R^{19d})-$或者$-N(R^{19e})S(O)_2-$中断，

（iii）B表示$-Z-N(R^{20c})S(O)_2-$、$-Z-S(O)_2N(R^{20d})-$、$-N(R^{20f})S(O)_2-Z-$或者$-S(O)_2N(R^{20g})-Z-$和/或

（iv）Z被$-N(R^{20i})S(O)_2-$或者$-S(O)_2N(R^{20j})-$中断。

医药用途

本发明化合物是有用的，因为它们具有药理学活性。由此，它们可以用作药物。

因此，根据本发明的另一方面提供了用作药物的本发明化合物。

特别是，本发明化合物表现出了心肌电生理学活性，例如在下述测试中证实的活性。

由此，预期本发明化合物可用于预防和治疗心律失常，并且特别是心房和心室心律失常。

由此，本发明化合物可用于治疗或预防其中确认心律失常起主要作用的心脏病或者与心脏病相关的适应征，包括局部缺血性心脏病、心脏病骤然发作、心肌梗塞、心力衰竭、心脏手术和血栓栓塞性病症。

在心律失常的治疗中，已经发现本发明化合物可以选择性地延迟心脏复极化和增强不应性。

根据本发明的另一方面，本发明提供了治疗心律失常的方法，所述方法包括给药患有或易患该病症的人治疗有效量的本发明化合物。

药物制剂

本发明化合物通常以药物制剂的形式口服、皮下、静脉内、动脉内、经皮、鼻内给药、通过吸入给药或者通过任何其它非胃肠道途径给药，所述药物制剂是在药学上可接受的剂型中含有游离碱或者无毒有机或无机酸加成盐形式的活性成分。取决于欲进行治疗的病症和患者以及给药途径，所述组合物可以以不同剂量给药。

本发明化合物还可以与用于治疗心律失常和/或其它心血管病症的任何其它药物联合使用。特别是，本发明化合物可以与抗凝血剂联合使用。

当在此使用时，术语“抗凝血剂”包括一种选自以下的物质：阿斯匹林、华法林、依诺肝素、肝磷脂、低分子量肝磷脂、西洛他唑、氯吡格雷、噻氯匹定、替罗非班、阿昔单抗、潘生丁、血浆蛋白组分、人白蛋白、低分子量葡聚糖、羟乙基淀粉、瑞替普酶、阿替普酶、链激酶、尿激酶、达肝素、非可司亭、immunoglogulin、银杏内酯 B、水蛭素、福罗帕泛、罗塞帕泛、比伐芦定、硫酸皮肤素 mediolanum、eptilibatide、替罗非班、栓调蛋白、abcxmab、低分子量硫酸皮肤素-opocrin、重组人凝结因子VIIa、阿加曲班、戊聚糖钠、tifacogin、来匹卢定、地西卢定、OP2000、罗西非班、依诺肝素钠、人血红蛋白

（Hemosol）、牛血红蛋白（Biopure）、人血红蛋白（Northfield）、抗凝血酶 III、RSR 13、口服肝磷脂（Emisphere）转基因抗凝血酶 III、H37695、依诺肝素钠、mesoglycan、CTC 111、bivalirudin 及其任何衍生物和/或组合物。

可以提及的具体抗凝血剂包括阿斯匹林和华法林。

术语“抗凝血剂”还包括凝血抑制因子。

可以提及的凝血抑制因子包括低分子量凝血抑制因子。本领域熟练技术人员可以理解术语“低分子量凝血抑制因子”，并且其包括任何将凝血因子抑制至可试验确定的程度（通过体内和/或体外试验确定）的物质（例如化合物）的组合物，并且物质的分子量低于约 2,000，优选低于约 1,000。

优选低分子量凝血抑制因子包括基于低分子量肽、基于氨基酸、和/或基于肽类似物的凝血抑制因子及其衍生物。

本领域技术人员应当充分理解，术语“基于低分子量肽、基于氨基酸和/或基于肽类似物的凝血抑制因子”包括具有 1～4 个肽键的低分子量凝血抑制因子，并且包括由综述论文 Claesson in Blood Coagul. Fibrin. 5, 411(1994)所述的那些低分子量凝血抑制因子以及公开于 US 专利 No 4,346,078、国际专利申请WO 93/11152,
WO 93/18060, WO 93/05069, WO 94/20467, WO 94/29336, WO 95/35309,
WO 95/23609, WO 96/03374, WO 96/06832, WO 96/06849, WO 96/25426,
WO 96/32110, WO 97/01338, WO 97/02284, WO 97/15190, WO 97/30708,
WO 97/40024, WO 97/46577, WO 98/06740, WO 97/49404, WO 97/11693,
WO 97/24135, WO 97/47299, WO 98/01422, WO 98/57932, WO 99/29664,
WO 98/06741, WO 99/37668, WO 99/37611, WO 98/37075, WO 99/00371,
WO 99/28297, WO 99/29670, WO 99/40072, WO 99/54313, WO 96/31504,
WO 00/01704 和 WO 00/08014; 以及欧洲专利申请 648
780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362
002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 和 623 596,
中的那些低分子量凝血抑制因子，所有文献的公开内容在此引入作为参考。

在本申请中，凝血抑制因子衍生物包括化学修饰衍生物（具活性

或者惰性的，如酯、前药和代谢产物）和任何这些物质的药学上可接受的盐以及溶剂化物（比如水合物），和任何上述盐的溶剂化物。

优选基于低分子量肽的凝血抑制因子包括熟知为“凝血酶原抑制剂（gatrans）”的那些凝血抑制因子。可以提及的具体凝血酶原抑制剂包括 HOOC-CH_2-(R)Cha-Pic-Nag-H（熟知为伊诺加群）和 HOOC-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-H（熟知为美拉加群）（分别参见国际专利申请 WO 93/11152 和 WO 94/29336 和其中包含的略语表）。

国际专利申请 WO 97/23499 公开了多种可以作为有效凝血抑制因子前药的化合物。所述前药具有以下通式

R^aOOC-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-R^b

其中 R^a 表示 H、苄基或者 C_{1-10} 烷基，R^b（其替换脒基单元 Pab-H 中的一个氢原子）表示 OH、OC(O)R^c 或者 C(O)OR^d，R^c 表示 C_{1-17} 烷基、苯基或者 2-萘基，和 R^d 表示 C_{1-12} 烷基、苯基、C_{1-3} 烷基苯基或者 2-萘基。优选的化合物包括 R^aOOC-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH，其中 Ra 表示苄基或者 C_{1-10} 烷基，例如乙基或者异丙基，特别是 EtOOC-CH_2-(R)Cgl-Aze-PabOH。活性凝血抑制因子自身公开于 WO 94/29336 中。

根据本发明的另一方面，本发明提供了药物制剂，其中包括与药学上可接受的添加剂、稀释剂或者载体混合的本发明化合物。

在人类治疗中，本发明化合物的合适的日剂量为：在口服给药时为约 0.005～50.0 mg/kg 体重，在非胃肠道给药时为约 0.005～15.0 mg/kg 体重。在人类治疗中，本发明化合物的优选日剂量为：在口服给药时为约 0.005～20.0 mg/kg 体重，在非胃肠道给药时为约 0.005～10.0 mg/kg 体重。

本发明化合物的优点在于它们能够有效抗心律失常。

本发明化合物还具有以下优点：与现有技术中已知的化合物相比，它们可能更为高效、毒性更低、活性范围更宽（包括表现出任何 I 类、II 类、III 类和/或 IV 类活性的组合(尤其是除 III 类活性以外还有 I 类和/或 IV 类活性））、更有效、作用持续时间更长、产生更少的副作用（包括更低的前心律失常，例如折返点发生率)、更易于吸收或者具有其它有用的药理学性能。

生物试验

试验 A

在麻醉豚鼠中的主要电生理学作用

使用体重为 500～1000 g 的豚鼠。在实验前将动物饲养至少一周，在此期间它们可以自由摄取食物和自来水。

通过腹膜内注射戊巴比妥(50～60 mg/kg)来进行麻醉，并且将导管插入一支颈动脉内（用于记录血压和采集血样）和一支颈静脉内（用于输注药物）。将针状电极置于四肢上以记录 ECGs(lead II)。将热敏电阻置于直肠中并且将动物放置在加热垫上,把直肠温度设置为 37.5～38.5℃。

进行气管切开术，使用小动物通风机给动物人工换气（空气），将血液气体设置为该类动物的正常范围内。为了降低自主影响，在开始试验前 15 分钟，将颈口中的两条迷走神经都切断，并静脉内给予 0.5 mg/kg 普萘洛尔。

通过左侧胸廓切开术暴露出左心室心外膜，并且在左心室壁上应用记录单相动作电位（MAP）的专门设计的吸入电极。将电极保持在能够记录可接受的信号的位置上，否则它将移动至新的位置。将双极电极夹在左心房上。用定制的恒电流刺激器进行调步（1 ms 持续时间，舒张阈的两倍）。在每次研究的五分钟时间内，将心脏的节律定步为超出正常窦速率 30 秒钟。

在每次 30 秒定步频率的最后 10 秒和之后的窦节律分钟的最后 10 秒期间，在个人电脑上收集 MAP 信号、血压和 lead II ECG(采样频率 1000 Hz 和每次采样周期为 10 秒)。使用定制程序对信号进行处理（PharmLab v4.0）。

在定步和窦旋律期间，测试操作由间隔 3 分钟的两次基准对照记录组成。在第二次对照记录后，将第一次剂量的测试物以 0.2mL/kg 的体积输注到颈静脉导管内，输注 30 秒。三分钟后开始定步，并进行新的记录。前次剂量给药五分钟后，给药下一剂量的测试物质。在每次实验期间连续给药 6～10 次。

数据分析

在该分析中测定的多个变量中，选择 3 个变量作为比较和选择活性化合物的最重要变量。所选的 3 个变量是在定步期间在 75％再极化

的 MAP 持续时间，在定步期间的心房-心室(AV)传导时间（定义为心房跳动与心室 MAP 开始之间的时间间隔）和心搏率(定义为窦节律期间的 RR 间隔）。对心脏收缩和心脏舒张血压进行测定，以判断麻醉动物的血动力学状态。此外，对 ECG 进行检查以获知心律失常和/或形态的改变。

将两个对照记录的平均值设定为零点，并且将测试物连续给药后记录的作用表示为该值的百分比变化。通过将这些百分比值相对于每个记录前施用的累积剂量绘图，可构建剂量-反应曲线。通过这种方法，每个实验可以产生 3 条剂量反应曲线，一条关于 MAP 持续时间，一条关于 AV 传导时间，一条关于窦频率(RR 时间间隔)。对用一种测试物进行的所有实验的平均曲线进行计算，并从平均曲线中推导出效力值。在这些实验中的所有剂量-反应曲线都是通过线性连接所获得的数据点来构建。使用与基准相比将 MAP 持续时间延长 10％的累积剂量作为评价测试物的 III 类电生理学效力的指数(D_{10})。

试验 B

用于检测 HERG 通道阻断剂的 Rb^+-流量测定

在心脏快速延迟整流器电流 I_{Kr} 作用下，人类 ether-a-go-go 相关基因（HERG）编码栅极电压 K^+通道。利用基于稳定表达 HERG-频道的中国仓鼠卵巢细胞去极化诱发的 Rb^+-流量的高流通量官能测定，对 HERG 通道阻断的 IC_{50} 值进行确定。

在补充有 10% FBS 和 0.6 mg/mL 潮霉素 B 的 Ham F12（Life Technologies 31765-027）中对细胞进行培养并且其通常每周繁殖两次。为了进行试验研究，将细胞以 15,000 细胞/孔的密度置于 Falcon，384-孔组织培养-处理黑色-壁清洁-底部板的板中，并且随后在细胞培养培养器中，在 37℃下将其培养过夜。

培养过夜之后，对细胞板进行洗涤并且将 Rb^+-负载缓冲液（含有 Rb^+的生理缓冲液）加入其中。然后将细胞板配药 3 小时，随后对其进行洗涤。在上述洗涤之后，将试验化合物加入其中。然后再将细胞板培养 10 分钟，并且在此次培养之后，增加外部 K^+浓度以对细胞进行去极化和对 HERG 通道进行活化。在对升高的 K^+浓度曝置十分钟后，将上清液转入新的微板中，以随后利用原子吸收光谱分析对 Rb^+含量进行测定。

将基本 Rb^+流量（仅仅接收洗涤缓冲液的孔中的上清液中的 Rb^+含量（mg/L）定义为 100%抑制作用，并且将受激的 Rb^+流量（仅仅暴露于升高的外部钾浓度的孔的上清液中的 Rb^+含量（mg/L））定义为 0%抑制作用。

化合物活性表示为：

$$100 \times \left[1-\frac{A-B}{C-B}\right]$$

A：容纳试验化合物+升高的外部 K^+的孔中的 Rb^+含量。

B：基本 Rb^+流量。

C：受激的 Rb^+流量。

本发明通过以下实施例进行说明。

实施例

一般实验操作

质谱在以下一种仪器上进行记录：MUX（8）LCT、ZQ 质谱仪和 Quattro micro，都得自于 Waters Micromass。

LC-MS：使用 Agilent 1100 Series Modules 或者 Waters 1525 泵，在 ACT（Advanced Chromatography Technologies）ACE C8 3×50 mm 3 m 上用梯度洗脱进行分离。

样品使用 Waters 2700 Sample Manager 进行注射。

流动相：应用 5%～95%乙腈的一般梯度。

使用含有 10 mM 乙酸铵或者 5 mM 甲酸铵/5 mM 甲酸的缓冲液。

质谱通过转换正负离子化模式，用装备有电喷射界面 WatersZQ2000 或者 Waters ZMD 进行记录。通过 Agilent 1100 PDA 或者 Waters 2996 DAD 对 UV 光谱进行收集和通过 Sedere Sedex 55 或者 75 收集汽化的光散射（ELS）信号。

使用 MassLynx 软件进行数据收集和评价。

^1H NMR 和 ^{13} NMR 测定在 BRUKER ACP 300 和 Varian 300、400、500 和 600 Mercury、Unity plus 和 Inova 光谱仪上进行，^1H 频率分别在 300、400、500 和 600 MHz 下进行操作，和 ^{13}C 频率分别在 75.4、100.6、125.7 和 150.9 MHz 下进行操作。

取决于光谱是否易于解析，在光谱中可以或者不必指出旋转异构体。除非另有说明，化学位移以 ppm 给出，同时溶剂作为内标。

中间体的合成

以下中间体不能市场购买到，因此通过如下所述方法对其进行制备。

制备 A

4-{(2S)-3-[7-(2-氨乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈

将 2-{7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯（2.9 g，6.56 mmol；参见 WO01/28992）溶于 DCM（30 mL）中。将三氟乙酸（22.2 g，194.7 mmol）加入其中并将所得溶液搅拌 2 小时。在减压下对上述混合物进行浓缩、将其再溶解于甲苯和乙腈中并且在真空中再次对其进行浓缩。将所得产品混合物溶于乙腈（50 mL）中，和将固体 K_2CO_3（9.7 g，10.2 mmol）加入其中。将上述混合物过滤并且在减压下对其进行浓缩。

然后，将所得混合物再溶解于 EtOAc 和 $NaHCO_3$ 饱和溶液的混合物中。所得混合物用 DCM 提取两次，对合并的有机提取物进行干燥（Na_2SO_4）和蒸发，从而得到 1.6 g（68.7%）标题化合物。

制备 B

4-{3-[7-(2-氨乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈盐酸盐

（i）(2-{7-(3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)氨基甲酸叔丁酯

将 4-[3-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙氧基]苄腈（6.5 g，0.0226 mol；参见 WO01/28992）和 2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯（6 g，0.0271 mol；参见 WO 01/28992）溶于 80 mL 无水乙腈中。

将无水碳酸钾（4.68 g，0.034 mol）加入其中，并且在 60℃下将上述混合物搅拌过夜。将另一份 2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯（2.53 g，0.0113 mol）加入其中并且在 65℃下将该反应加热过夜。然后，将上述反应混合物过滤并且在减压下对所得滤液进行浓缩。使用甲醇-氯仿作为洗脱液，通过柱色谱对上述所得产品进行纯化，从而得到为黄色固体的亚标题化合物（4.5 g）。

（ii）4-{3-[7-(2-氨乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈盐酸盐

将(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)氨基甲酸叔丁酯（4.5 g，0.0104 mol；参见以上步骤（i））加入到 HCl 的二氧六环溶液中。在室温下将该反应搅拌 2 小时，在此之后对反应混合物进行过滤，并且用二氧六环、随后用乙醚对所得固体进行洗涤并且对其进行干燥，从而得到为白色固体的标题化合物（3.89 g）。

制备 C

{2-[9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}叔丁基氨基甲酸酯盐酸盐

（i）2-溴乙基叔丁基氨基甲酸酯

在 0℃和 N_2 气氛下，在 3 小时期间内，向冷却的三光气（76 g，0.256 mol，0.75 当量）的无水 DCM（150 mL）溶液中滴加加入叔丁基胺（25 g，0.3418 mol，1.0 当量）、DMAP（2.08 g，0.017 mol，0.05 当量）和三乙胺（67.1g，0.6836 mol，2.0 当量）的无水 DCM（100 mL）混合物。在上述混合物完全加入之后，在室温下将所得反应混合物搅拌 12 小时。将上述反应混合物冷却至 0℃并且将 2-溴乙醇（106.8 g，0.854 mol，2.5 当量）加入其中。然后，在室温下对上述反应混合物进行搅拌 6 小时，随后用水对其进行稀释和用 DCM 对其进行提取。合并的有机层用盐水洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并且然后在减压下进行浓缩。在减压下对上述所得残余物进行蒸馏，从而得到为无色液体的亚标题化合物氨基甲酸酯。产量：28 g。

（ii）(2-[7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}叔丁基氨基甲酸酯

在 N_2 气氛下，将 3-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷二盐酸化物（8 g，0.0275 mol，1.0 当量；参见 WO01/28992）、2-溴乙基叔丁基氨基甲酸酯（9.23 g，0.0412 mol，1.5 当量）和熔融 K_2CO_3（18.96 g，0.1375 mol，5.0 当量）的无水乙腈（120 mL）混合物在 70℃下搅拌过夜。然后，将上述反应混合物冷却至室温、过滤并且在减压下对其进行浓缩。所得残余物在硅胶上（使用 92：8 DCM：甲醇作为最终洗脱液）通过柱色谱进行纯化，从而得到亚标题化合物（5 g，43%）。

（iii）{2-[9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}叔丁基氨基甲酸酯盐酸盐

将{2-[7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}叔丁基氨基甲酸酯（5 g；参见以上步骤（ii））溶于无水二氧六环（50 mL）中，并且将所得溶液冷却至 0℃。在持续搅拌下，向上述溶液中滴加加入 100 mL 饱和有 HCl 的无水二氧六环。在室温下将此反应混合物搅拌 1 小时。将二氧六环小心地倒出，所得吸湿性固体沉淀用无水乙醚洗涤两次，然后在真空下干燥，从而得到为白色固体的二盐酸化物。将上述盐溶于无水甲醇（100 mL）中，然后向其中加入 10%钯碳。在 H_2 气氛下将上述所得混合物搅拌 12 小时。将反应混合物滤过 Celite®，所得滤液在减压下进行浓缩并且在高真空下对所得固体进行干燥，从而得到为浅黄色固体的标题化合物。产量：3.8 g。

制备 D

1-[3-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙酰基]二氢吲哚-5-腈盐酸盐

（i）5 溴-2,3-二氢-1H-吲哚

将 $NaBH_3CN$（19.3 g，0.3061 mol）分成三份加入到冷却的（15℃）的 5-溴吲哚（20 g，0.10 mol）的冰醋酸（500 mL）溶液中，并且在此温度下将其搅拌 2 小时。上述反应混合物用水猝灭、冷却、并且用氢氧化钠颗粒对其进行碱化。然后用乙醚对其进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥、浓缩并且在硅胶上通过柱色谱进行纯化，从而得到为浅黄色固体的亚标题化合物。产量：20 g。

（ii）5-溴-1-(三氟乙酰基)二氢吲哚

将 5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚（20 g，0.1010 mol；参见以上步骤（i））引入到 DCM（100 mL）中并且将其冷却至 0℃。将三氟乙酸酐（42.42 g，0.2020 mol）滴加加入到上述反应混合物中，然后将其搅拌 30 分钟。所得反应混合物用水猝灭并用乙酸乙酯对其进行萃取。所得有机层用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥、浓缩并且在硅胶上通过柱色谱进行纯化，从而得到为白色固体的亚标题化合物。产量：28 g。

（iii）1-(2,2,2-三氟乙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-腈

将 1-(5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-2,2,2-三氟乙酮（19 g，0.0646 mol；参见以上步骤（ii））溶于 DMF（50 mL）中。然后，将 CuCN

（8.68 g，0.0969 mol）加入其中，并且在160℃下将所得反应混合物搅拌4天，随后将其冷却至室温、用水稀释并且用乙酸乙酯进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥并且然后在减压下进行浓缩。通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为白色固体的亚标题化合物。产量：13 g。

（iv）2,3-二氢-1H-吲哚-5-腈

将1-(2,2,2-三氟乙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-腈（13 g，0.0542 mol；参见以上步骤（iii））溶于THF（100 mL）中，然后将1% NaOH加入其中。在室温下搅拌5小时后，反应混合物用乙酸乙酯进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥并且将溶剂蒸发，从而得到为浅黄色固体的亚标题化合物。产量：8 g。

（v）1-(3-氯丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-腈

在0℃下，向2,3-二氢-1H-吲哚-5-腈（8 g，0.0556 mol；参见以上步骤（iv））的DCM（50 mL）溶液中加入N,N-二甲基苯胺（13.5 g，0.1112 mol），随后向其中加入2-氯丙酰氯（8.46 g，0.0667 mol）。将上述反应混合物搅拌3小时，随后用水对其进行稀释和用DCM对其进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥并且然后在减压下进行浓缩。在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为浅黄色固体的亚标题化合物。产量：10.5 g。

（vi）7-(3-氧代-3-(5-氰基-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

将1-(3-氯丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-腈（3.07 g，0.031 mol；参见以上步骤（v））、9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（3 g，0.031 mol；参见WO 01/28992）和碳酸钾（6.43 g，0.0465 mol）置入无水乙腈（30 mL）中，并且在氮气气氛和60℃下将其搅拌过夜。然后，将上述反应混合物过滤并且在减压下对其进行浓缩，从而得到粗产品。然后，使用甲醇的DCM溶液作为洗脱液，通过柱色谱对上述产品进行纯化，从而得到为浅黄色固体的亚标题化合物。产量：5 g。

（vii）1-[3-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙酰基]二氢吲哚-5-腈盐酸盐

将7-[3-氧代-3-(5-氰基-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（5 g，0.017 mol；参见以上步骤（vi））

加入到饱和有 HCl 气体的 50 mL 二氧六环中。然后在氮气气氛下，在室温中将该混合物搅拌 1 小时。对所得固体过滤并且用醚对其进行洗涤，然后在真空下对其进行干燥，从而得到 4.42 g 为灰白色固体的标题化合物。

制备 E

4-氰基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]苯磺酰胺

（i）N-(2-溴乙基)-4-氰基苯磺酰胺

向 2-溴乙胺溴化氢化物（12.2 g，0.0595 mol）的无水二氯甲烷（100 mL）冰冷溶液中加入三乙胺，并且将该混合物搅拌 15 分钟。将二氯甲烷中的 4-氰基苯磺酰氯（10 g，0.0486 mol）滴加加入其中。在室温下继续搅拌 1 小时。上述反应混合物用二氯甲烷进行稀释、用水洗涤、随后用盐水洗涤和然后用硫酸钠干燥。将溶剂蒸发并且在石油醚中对所得残余物进行结晶，从而得到 12.5 g 为浅黄色固体的亚标题化合物。

（ii）7-[2-(4-氰基苯磺酰氨基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在 60℃下，将 N-(2-溴乙基)-4-氰基苯磺酰胺（5 g，0.017 mol；参见以上步骤(i)）、9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3 甲酸叔丁酯（3.96 g，0.0173 mol；参见 WO01/28992）和碳酸钾（3.6 g，0.025 mol）的乙腈（50 mL）悬浮液搅拌过夜。将上述反应混合物过滤并且在减压下将溶剂蒸发，从而得到粗产品，通过柱色谱（使用甲醇的氯仿溶液作为洗脱液）进行纯化，从而得到为浅黄色固体的亚标题化合物（5 g）。

（iii）4-氰基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]苯磺酰胺

将 7-[2-(4-氰基苯磺酰氨基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]-壬烷-3-甲酸叔丁酯（5 g；参见以上步骤（ii））吸收在饱和有 HCl 气体的 30 mL 二氧六环中。将此混合物搅拌 1 小时，之后将二氧六环倾倒出，剩余的固体用乙醚进行洗涤，从而得到标题化合物的 HCl 盐。然后，将上述盐吸收在 DCM-$NaHCO_3$（200 mL，1:1）中并且在室温下将所得混合物搅拌 1 小时。化合物用二氯甲烷进行提取、用水和盐水洗涤以及用硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，从而得到 3.4 g 为白色固体的标题化合物。

制备 F

4-{2-[7-(2-氨乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈三盐酸化物

（i）(2-{7-(2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)氨基甲酸叔丁酯双乙酸盐

在乙腈（200 mL）中，将[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯、2,4,6-三甲基苯磺酸盐（10.1g，21.3 mmol；参见 WO 02/83690）与 4-(2-溴乙氧基)苄腈（5.37 g，23.7 mmol）和 K_2CO_3（7.44 g，74.6 mmol）混合。将上述混合物回流过夜，随后将另外的 K_2CO_3（2.88 g，21 mmol）加入其中，和将所得混合物再另外回流 8 小时。对所得反应混合物进行过滤和蒸发。通过色谱法（kromasil C8，100×500 mm，CH_3CN/NH_4OAc-缓冲液与 0.2%甲酸；梯度 40～80%乙腈）对由此获得的产品进行纯化。对所得产品进行冷冻干燥，由此双乙酸盐得到分离。（10.8 g，产率 94.5%）

（ii）4-{2-[7-(2-氨乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈三盐酸化物

将盐酸（140 mmol，35 mL 4 M 的二氧六环溶液）加入到(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)氨基甲酸叔丁酯的双乙酸盐（10.75 g，20 mmol；参见以上步骤（i））的二氧六环（50 mL）冰冷浆液中。在室温下将该反应混合物搅拌过夜。再将 65 mL（260 mmol）4 M HCl 溶液加入其中，在此之后将所得反应混合物搅拌三小时，然后对其进行蒸发。将所得残余物溶于水中并且用乙醚对其进行洗涤。对水相进行冷冻干燥，从而得到 8.3 g（97%）为白色固体的标题化合物。

^{1}H NMR (D_2O): δ 2.78 (m, 4 H), 3.22 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 4.36 (bs, 2 H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 9 Hz), 7.79 (d, J = 9 Hz).

^{13}C NMR (D_2O): δ 33.2, 52.4, 53.0, 53.4, 53.9, 59.2, 63.7, 101.4, 113.1, 117.6, 132.3, 158.5.

制备 G

4-(2-溴乙基)-1, 2-二(二氟甲氧基)苯

（i）3,4-二(二氟甲氧基)苯甲醛

将 3,4-二羟基苯甲醛（20 g，0.144 mol）和碳酸钾（40 g，0.2898 mol）吸收在无水 DMF（1 L）中并且将其冷却至-78℃。装配 Dewar 冷凝器并且使氟利昂气体（$CHClF_2$）流通通过反应混合物 1 小时。在 85C 下将该反应混合物搅拌过夜。在减压下将溶剂蒸发和所得残余物在硅胶上（使用石油醚的乙酸乙酯溶液作为洗脱液）通过柱色谱进行纯化，从而得到为浅黄色液体的亚标题化合物。产量：11 g。

（ii）甲基三苯基碘化磷

向三苯基膦（30 g，0.114 mol）的苯（200 mL）溶液中滴加加入碘代甲烷（11 ml，0.1756 mol），并且在氮气气氛下将所得溶液在室温下搅拌 15 分钟。为无色固体的亚标题化合物得到形成，将其过滤并且随后进行干燥。产量：30 g。

（iii）1,2-二(二氟甲氧基)-4-乙烯基苯

将叔丁醇钾（6.7 g，0.0683 mol）吸收在无水 THF（25 mL）中，并且在 0℃下，在氮气气氛中将其搅拌 15 分钟。然后，将甲基三苯基碘化磷（27.6 g，0.0683 mol；参见以上步骤（ii））加入其中，随后将 3,4-二(二氟甲氧基)苯甲醛（8 g，0.034 mol；参见以上步骤（i））加入其中。然后，在室温下将此反应混合物搅拌 1 小时，随后用水将其猝灭。在减压下将有机溶剂蒸发和用二氯甲烷对水层进行提取。将溶剂蒸发之后，所得残余物在硅胶上（使用石油醚的乙酸乙酯溶液作为洗脱液）通过柱色谱进行纯化，从而得到为浅黄色液体的亚标题化合物。产量：6.5 g。

（iv）2-[3,4-二(二氟甲氧基)苯基]乙醇

向 1,2-二(二氟甲氧基)-4-乙烯基苯（10 g，0.0431 mol；参见以上步骤（iii））的 25 mL THF 溶液中滴加加入硼化氢-甲硫醚配合物（10 mmol；10 mL 1 M 的 THF 溶液）。在 60℃下将所得混合物搅拌 1 小时，随后将其冷却至室温。通过加入几滴水将过量硼化氢分解，并且使所得混合物与 2 M NaOH（100 mL）的 50% H_2O_2（87 mL）溶液一起回流 1 小时。然后，上述混合物用二氯甲烷进行提取、用水以及随后用盐水洗涤并且用硫酸钠干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到为浅黄色液体的亚标题化合物。产量：6 g。

（v）4-(2-溴乙基)-1,2-二(二氟甲氧基)苯

将 2-[3,4-二(二氟甲氧基)苯基]乙醇（6 g，0.024 mol；参见以上步骤（iv））和三苯基膦（12.6 g，0.048 mol）吸收在二氯甲烷（100 mL）中并且将上述溶液冷却至 0℃。将 CBr_4（15.9 g，0.048 mol）的二氯甲烷溶液滴加加入其中，并且在氮气气氛下，在室温中将上述混合物搅拌过夜。将所得反应混合物过滤，在减压下对所得滤液进行浓缩和在硅胶上（使用 20%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为黄色液体的标题化合物。产量：5.2 g。

制备 H

4-氟-N-[2-(9-氧杂-3, 7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]-苯磺酰胺

（i）N-(2-溴-乙基)-4-氟-苯磺酰胺

在 0℃下，将 4-氟苯磺酰氯（8 g，0.0411 mol）滴加加入到 2-溴乙胺溴化氢（10.27 g，0.0501 mol））和三乙胺（14.3 ml，0.1029 mol）的无水二氯甲烷（100 ml）溶液中，并且在氮气气氛下，在室温下将其搅拌 1 小时。所得反应混合物用水进行稀释并用乙酸乙酯进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠对其进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到为液体的亚标题产品。产量：11 g。

（ii）7-[2-(4-氟-苯磺酰氨基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在氮气气氛中，在 60℃下将 N-(2-溴-乙基)-4-氟-苯磺酰胺（7 g，0.0179 mol；参见以上步骤（i））和 9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（11.2 g，0.159 mol；参见 WO01/28992）和 K_2CO_3（9.7 g，0.0798 mol）的无水乙腈（50 mL）悬浮液搅拌过夜。将所得反应混合物分配在盐水和乙酸乙酯之间。所得有机层用盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，随后使用 7%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液，在硅胶上运行柱色谱分离，从而得到为固体的亚标题化合物。产量：4 g。

（iii）4-氟-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]苯磺酰胺盐酸盐

在室温下，将在二氧六环中的 HCl（50 ml）加入到 7-[2-(4-氟-苯磺酰氨基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（4 g；参见以上步骤（ii））的无水二氧六环（50 ml）中，并且在室温下将上述反应混合物搅拌 1 小时。将二氧六环倾析出，用无水乙醚对沉淀

固体进行洗涤（三次）和在真空下对其进行干燥，从而得到为浅黄色固体的标题化合物。产量：3.55 g

制备 I

4-氰基-N-甲基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]苯磺酰胺盐酸盐

（i）4-氰基-N-甲基-N-(2-氧代-乙基)-苯磺酰胺

在氮气气氛中，在 0℃下将在 50 ml 无水 DCM 中的 4-氰基苯磺酰氯（6 g，0.0297 mol）加入到 N-甲基乙醇胺（2.67 g，0.0356 mol）和三乙胺 7.49 g，0.0742 mol）的无水二氯甲烷（75 ml）溶液中，并且在室温下将其搅拌 2 小时。反应混合物用水猝灭并用二氯甲烷对其进行萃取。所得有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠对其进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到固体粗产品。然后用石油醚对该固体进行洗涤（三次）和在真空下对其进行干燥，从而得到为白色固体的亚标题化合物（5.18 g）。

（ii）4-氰基-N-甲基-N-(2-氧代-乙基)-苯磺酰胺

将无水 DMSO（5.03 g，0.0465 mol）加入到草酰氯（4.1g，0.0323 mol）的无水 DCM（100 ml）溶液中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 30 分钟。在室温下，将 4-氰基-N-甲基-N-(2-氧代-乙基)-苯磺酰胺（5.17 g，0.0215 mol；参见以上步骤（i））的无水 DCM（30 ml）加入其中，并且在室温下将其继续搅拌 2 小时。在-78℃下，用三乙胺（10.85 g）将上述反应混合物猝灭并且使其缓缓升至室温。将 10%柠檬酸加入其中，和用二氯甲烷对化合物进行提取。合并的有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到为黄色油的亚标题化合物（4.97 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iii）7-{2-[(4-氰基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在室温下，将步骤（ii）产品 4-氰基-N-甲基-N-(2-氧代-乙基)-苯磺酰胺（4.97 g）和 9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（4.95 g；参见 WO 01/28992）和乙酸（1.7 ml）的无水二氯甲烷（50 ml）混合物搅拌 3 小时，然后将其冷却至 0℃。将 $NaBH_3CN$（1.96 g，0.0312 mol）加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下对其继续进行搅拌过夜。

用水将上述反应混合物猝灭、用二氯甲烷进行提取、用水和盐水洗涤并且用硫酸钠对其进行干燥。在减压下将溶剂蒸发和在硅胶上（使用28%的乙酸乙酯石油醚洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到液体亚标题化合物（2.2 g）。

（iv）4-氰基-N-甲基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]苯磺酰胺盐酸盐

将步骤（iii）产品 7-{2-[(4-氰基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（2.2 g）溶于二氧六环（10 ml）中，并且在氮气气氛中，在室温下将 HCl 的二氧六环溶液（饱和，20 ml）逐滴加入其中。将溶剂倾倒出，所得沉淀固体用无水乙醚进行洗涤（三次）并且在真空下干燥，从而得到为白色粉末的标题化合物（2 g）。

制备 J

4-{2-[7-(3-氨基-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基苄腈

（i）(3-{7-(2-(4-氰基-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基甲酸叔丁酯

在 N_2 气氛中，在 60℃下，将 4-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙氧基]-苄腈（6.5 g，0.02 mol，参见 WO 01/28992）、(3-溴-丙基)-氨基甲酸叔丁酯（6.0 g，0.025 mol）和无水 K_2CO_3（13.08 g，0.0946 mol）的 40 ml 无水乙腈悬浮液搅拌过夜。将上述反应混合物滤过 celite 并且在减压下对所得滤液进行浓缩。在硅胶上（使用 20%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为液体的亚标题化合物（3.5 g）。

（ii）4-{2-[7-(3-氨基-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}苄腈

将二氧六环（15 ml，饱和有 HCl 气体）加入到(3-{7-[2-(4-氰基-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯（3.5 g，得自于以上步骤（i））的 5 ml 无水二氧六环溶液中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 1 小时。将二氧六环倾倒出，将沉淀固体过滤并且用无水乙醚洗涤（三次）和在真空下对其进行干燥，从而得到为白色粉末的标题化合物的 HCl 盐（1.7 g）。

制备 K

4-{3-[7-(3-氨-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-丙氧基}-苄腈盐酸盐

（i）(3-{7-[3-(4-氰基-苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

该亚标题化合物类似于以上制备 J（i）进行制备，但是使用 4-[3-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-丙氧基]-苄腈替换 4-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙氧基]-苄腈（参见 WO 01/28992）。

（ii）4-{3-[7-(3-氨基丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-丙氧基}-苄腈盐酸盐

将得自于以上步骤（i）的(3-{7-[3-(4-氰基-苯氧基)-丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯（3.5 g）吸收在 25 ml 二氧六环（用 HCl 气体饱和）中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 30 分钟。将二氧六环倾倒出，所得固体用乙醚洗涤（3 次）并且在真空下干燥，从而得到为白色粉末的标题化合物（2.8 g）。

制备 L

4-氰基-N-[3-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-丙基]苯磺酰胺盐酸盐

（i）N-(3-溴-丙基)-4-氰基-苯磺酰胺:

在 0℃下，将 4-氰基苯磺酰氯（5 g，0.0248 mol）滴加加入到 3-溴丙胺氢溴酸盐（6.61 g，0.0302 mol）和三乙胺（6.26 g，0.062 mol）的无水二氯甲烷（50 ml）溶液中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌过夜。反应混合物用水猝灭并用二氯甲烷对其进行萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到固体亚标题化合物（6.39 g）。该化合物直接用于下一步骤，不需要进行进一步纯化。

（ii）7-[3-(4-氰基-苯磺酰氨基)-丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在 N_2 气氛中，在 60℃下将 N-(3-溴-丙基)-4-氰基-苯磺酰胺（6.39 g，0.021 mol；参见以上步骤（i））、9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（4.32 g，0.0189 mol；参见 WO 01/28992）和无水 K_2CO_3（10.16 g，0.0735 mol）的无水乙腈（70 ml）悬浮液搅拌过夜。将上

述反应混合物滤过 celite 并且在减压下对所得滤液进行浓缩。在硅胶上（使用 50%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到固体亚标题化合物（4.29 g）。

（iii）4-氰基-N-[3-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐

将 7-[3-(4-氰基-苯磺酰氨基)-丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-甲酸叔丁酯（4.29 g，参见以上步骤（ii））吸收在 20 ml 二氧六环中，将 40 ml 二乙醚（用 HCl 气体饱和）加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 1 小时。将溶剂倾倒出。所得固体用二乙醚进行洗涤（4 次）并且在真空下进行干燥，从而得到为白色固体的标题化合物（5.3 g）。

制备 M

4-[7-(3-氨-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基甲基]-苄腈盐酸盐

（i）7-(4-氰基-苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在 N_2 气氛中，在 60℃下，将 4-溴甲基苄腈（10 g，0.054 mol）、9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（11.5 g，0.0439 mol；参见 WO01/28992）和 K_2CO_3（21.2 g，0.153 mol）的 200 ml 无水乙腈悬浮液搅拌过夜。将上述反应混合物滤过 celite 并且在减压下对所得滤液进行浓缩。所得残余物在硅胶上（使用 10%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱进行纯化，从而得到为无色液体的亚标题化合物（10 g）。

（ii）4-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基-甲基)苄腈盐酸盐

将得自于以上步骤（i）的 7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]-壬烷-3-甲酸叔丁酯（10 g）吸收在 15 ml 二氧六环（用 HCl 气体饱和）中并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 1 小时。将二氧六环倾倒出，将所得沉淀固体滤出、用无水乙醚洗涤（4 次）并且在真空下对其进行干燥，从而得到粉末标题化合物 HCl 盐（7.5 g）。该化合物可以直接没有于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iii）{3-[7-(4-氰基-苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

在 N_2 气氛中，在 60℃下，将 4-（9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬

-3-基-甲基)-苄腈盐酸盐（6.8 g，0.021 mol；得自于以上步骤（ii））、(3-溴丙基)-氨基甲酸叔丁酯（3.93 g，0.017 mol）和无水 K_2CO_3（8.24 g，0.059 mol）的 27 ml 无水乙腈悬浮液搅拌过夜。将上述反应混合物滤过 celite，在减压下对所得滤液进行浓缩，从而得到为浅色液体的亚标题化合物（7.5 g）。

（iv）4-[7-(3-氨基-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基甲基]苄腈盐酸盐

将{3-[7-(4-氰基-苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯（7 g，得自于以上步骤（ii））吸收在 50 ml 二氧六环（用 HCl 气体饱和）中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 1 小时。将二氧六环倾倒出，将所得沉淀固体滤出、用乙醚洗涤（4 次）并且在真空下对其进行干燥，从而得到粉末标题化合物（6.5 g）。

制备 N

4-{2-[7-(2-氨基-乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈盐酸盐

（i）4 溴-2-氟苯酚

将溶解于乙酸（300 ml）中的溴（68.7 ml，1.339 mol）逐滴加入到 2-氟苯酚（150 g，1.339 mol）的乙酸（1300 ml）冷却溶液中，并且在室温下将上述反应混合物搅拌过夜。用亚硫酸氢钠水溶液将上述反应混合物猝灭并且用二氯甲烷对其进行提取。合并的有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到液体 4-溴-2-氟苯酚（210 g）。该化合物可以直接没有于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（ii）4-溴-2-氟-1-茴香醚

在 0℃下，将碘代甲烷（182.1ml，1.319 mol）加入到充分搅拌的 4-溴-2-氟苯酚（210 g，1.099 mol，得自于以上步骤（i））和 K_2CO_3（303.92 g，2.19 mol）的无水丙酮（1.7 L）悬浮液中，并且在氮气气氛下，在 60℃下将上述混合物继续搅拌两天。将上述反应混合物过滤并且在减压下将溶剂浓缩，从而得到液体 4-溴-2-氟-苯甲醚（225 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iii）3-氟-4-甲氧基苄腈

在 120℃下，将 4-溴-2-氟-1-茴香醚（107 g，0.5244 mol，得自于

以上步骤（ii））、CuCN（70.4 g，0.7866 mol）的无水 DMF（150 ml）混合物搅拌过夜。将上述反应混合物冷却至室温、用水稀释并且用乙酸乙酯对其进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠对其进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，随后使用 3%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液，在硅胶上运行柱色谱分离，从而得到为固体的亚标题化合物（24.4 g）。

（iv）3-氟-4-羟基-苄腈

在-78℃下，将 BBr_3（23 ml，0.242 mol）加入到 3-氟-4-甲氧基-苄腈（24.4 g，0.16 mol）的二氯甲烷（200 ml）溶液中，并且在室温下将其继续搅拌过夜。在-78℃下将另一份 BBr_3（23 ml，0.242 mol）加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下继续将其搅拌 2 天。反应混合物用冰水猝灭并用二氯甲烷进行萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到 20 g 固体亚标题化合物。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（v）4-(2-溴-乙氧基)-3-氟苄腈

在氮气气氛中，在 60℃下将 3-氟-4-羟基苄腈（20 g，0.1459 mol，得自于以上步骤（iv））、无水 K_2CO_3（40.33 g，0.2918 mol）和 1,2-二溴乙烷（76.8 ml，0.8754 mol）的无水 DMF（150 ml）悬浮液搅拌 5 天。将上述反应混合物滤过 celite 并且在减压下将溶剂蒸发。在硅胶上（使用 2%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到固体亚标题化合物（21.6 g）。

（vi）7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在 N_2 气氛中，在 60℃下，将 4-(2-溴-乙氧基)-3-氟-苄腈（21.6 g，0.0885 mol，得自于以上步骤（v））、9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（21.1g，0.07965 mol；参见 WO 01/28992）和无水 K_2CO_3（48.9 g，0.354 mol）的 200 ml 无水乙腈悬浮液搅拌 5 天。将上述反应混合物滤过 celite 并且在减压下对所得滤液进行浓缩。在硅胶上（使用 27%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到固体亚标题化合物（20.5 g）。

（vii）3-氟-4-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙氧基]-苄腈盐

酸化物盐酸盐

将 7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（20.5 g，得自于以上步骤（vi））吸收在 20 ml 二氧六环中，将 100 ml 二氧六环（用 HCl 气体饱和）加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 1 小时。将溶剂倾倒出，所得沉淀固体用无水二乙醚进行洗涤（4 次）并且在真空下进行干燥，从而得到固体亚标题化合物 HCl 盐（21 g）。

（viii）(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

在氮气气氛中，在 60℃下，将中间体 3-氟-4-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙氧基]-苄腈盐酸化物（5 g，0.0137 mol，得自于以上步骤（vii））和 2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯（3.98 g 0.0178 mol，参见 WO 01/28992）和碳酸钾（7.57 g，0.0548 mol）的无水乙腈（100 ml）悬浮液搅拌过夜。将上述反应混合物滤过 celite 并且在减压下对所得滤液进行浓缩。在硅胶上（使用 5%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为油的亚标题化合物（4.6 g）。

（viv）4-{2-[7-(2-氨基-乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈三氟乙酸盐

将(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯（4.6 g，得自于以上步骤（viii））吸收在无水二氯甲烷（20 ml）中，并且将其冷却至 0℃。将三氟乙酸（75 ml）逐滴加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下将上述反应混合物搅拌 2 小时。在减压下将溶剂和三氟乙酸蒸发，从而得到为油的亚标题化合物 TFA 盐（7.6 g）。

（x）4-{2-[7-(2-氨基-乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈盐酸盐

将 4-{2-[7-(2-氨基-乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈三氟乙酸盐（8.3 g，12.3 mmol，得自于以上步骤（viv））溶于二氧六环（15 ml）中。在搅拌的同时，将 HCl（15 ml，4M 二氧六环溶液）加入其中，从而形成 HCl-盐沉淀。将该盐滤出并且干燥、溶于水中和进行冷冻干燥。产量：3.6 g 固体标题化合物。

制备 O

4-{2-[7-(3-氨基-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈盐酸盐

（i）(3-溴-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

在氮气气氛中，在 0℃下将$(Boc)_2O$（13.5 g，0.062 mol）逐滴加入到 3-溴丙胺氢溴酸盐（15 g，0.0688 mol）和三乙胺（13.89 g，0.1376 mol）的无水二氯甲烷（125 ml）溶液中。在室温下将此反应混合物搅拌 1 小时并且用水将其猝灭。所得有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠对其进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，随后使用 5%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液，在硅胶上进行纯化，从而得到为黄色油的亚标题化合物（11.6 g）。

（ii）(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

在氮气气氛中，在 60℃下，将中间体 3-氟-4-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙氧基]-苄腈盐酸化物盐酸盐（5 g，0.0137 mol，得自于以上步骤 N（vii））和(3-溴-丙基)-氨基甲酸叔丁酯（4.24 g 0.0178 mol，得自于以上步骤（i））和碳酸钾（7.57 g，0.0548 mol）的无水乙腈（100 ml）悬浮液搅拌过夜。将上述反应混合物滤过 celite 并且在减压下将溶剂浓缩。在硅胶上（使用 5%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为黄色油的亚标题化合物（5.8 g）。

（iii）4-{2-[7-(3-氨基-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈 TFA-盐

将(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-丙基)-氨基甲酸异丙酯（5.8 g，得自于以上步骤（ii））吸收在无水二氯甲烷（25 ml）中并且将其冷却至 0℃。将三氟乙酸（75 ml）逐滴加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下将上述反应混合物搅拌 2 小时。在减压下将溶剂和三氟乙酸蒸发，从而得到为油的亚标题化合物 TFA 盐（9 g）。

（iv）4-{2-[7-(3-氨基-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈盐酸盐

将 4-{2-[7-(3-氨基-丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙

氧基}-3-氟-苄腈 TFA-盐（7.79 g，11.3 mmol，得自于以上步骤（iii））溶于二氧六环（15 ml）中。将 HCl（14 ml 4M 二氧六环溶液）加入其中。由此产生 HCl 盐沉淀，将二氧六环倾倒出，并且向所得固体中加入二氧六环（10 ml），随后加入 HCl（4 ml 二氧六环溶液）。将溶剂倾倒出，并且在真空下对固体进行干燥。将固体溶于水（5 ml）中并且对其进行冷冻干燥，从而得到 2.98 g 标题化合物。

制备 P

2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙磺酸 4-氰基-苄基酰胺

（i）2-氯-乙磺酸 4-氰基-苄基酰胺

在氮气气氛中，在-5℃下，将氯乙磺酰氯（4.8 g，0.029 mol）逐滴加入到 4-氨甲基苄腈甲磺酸盐（7 g，0.029 mol）和吡啶（24 ml）的无水二氯甲烷（25 ml）溶液中。在室温下将上述反应混合物搅拌 2 天，然后将其分配在水和二氯甲烷之间。合并的有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，在硅胶上（使用 1%甲醇的氯仿溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到固体亚标题化合物和乙烯磺酸 4-氰基-苄基酰胺（3.4 g）的混合物。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（ii）7-[2-(4-氰基-苄基氨磺酰基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

在氮气气氛中，在 60℃下，将步骤（i）中间体（3.4 g，0.013 mol）、9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（3.49 g，0.013 mol；参见 WO 01/28992）和碳酸钾（4.54 g，0.033 mol）的无水乙腈（50 ml）悬浮液搅拌过夜。对上述反应混合物进行过滤并且在减压下对溶剂进行浓缩。在硅胶上（使用 1%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为白色固体的亚标题化合物（2.2 g）。

（iii）7-[2-(4-氰基-苄基氨磺酰基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯

将 7-[2-(4-氰基-苄基氨磺酰基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯（2.2 g，得自于以上步骤（ii））吸收在无水二氧六环（5 ml）中，将 15 ml 二氧六环（用 HCl 气体饱和）加入其中，并且在室温下将其搅拌 30 分钟。将沉淀固体滤出、用无水二乙醚进行洗

涤（三次）并且最后在真空下进行干燥，从而得到为固体的标题化合物（1.96 g）。

制备 Q

4-(2-溴乙基)-1,2-二氟苯

（i）1,2-二氟-4-(2-甲氧基-乙烯基)-苯

在氩气气氛中，在-30℃下，将叔丁氧钾（11 g，0.098 mol）加入到在 150 ml 无水 THF 中的甲氧基甲基三苯基氯化鏻（31.12 g，0.091 mol)中，并且将上述混合物搅拌 1 小时。在相同温度下，将在 60 ml THF 中的 3,4-二氟苯甲醛（10 g，0.07 mol）滴加加入其中，并且在室温下将其继续搅拌 3 小时。用 100 ml 水和 150 ml 石油醚对上述反应混合物进行处理并且将其滤过 celite。将有机层分离，所得水层用石油醚（2×100 mL）进行提取。合并的有机层用盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，随后使用 7%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液，在硅胶上进行纯化，从而得到为无色液体的亚标题化合物（5.5 g）。

（ii）(3,4-二氟-苯基)-乙醛

向 1,2-二氟-4-(2-甲氧基-乙烯基)-苯（5.5 g，0.032 mol，得自于以上步骤（i））的 80 ml 丙酮溶液中加入 66 ml 3（M）HCl，并且在 45℃下将上述混合物搅拌 4 小时。在减压下将丙酮蒸发，并且将所得残余物分配水和醚之间。所得有机层用 $NaHCO_3$、盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到液体亚标题化合物（5.5 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iii）2-(3,4-二氟-苯基)-乙醇

在 0℃下，将 $NaBH_4$（1.46 g，0.038 mol）加入到(3,4-二氟-苯基)-乙醛（5.5 g，0.35 mol，得自于以上步骤（ii））的 90 ml 乙醇溶液中，并且在室温下将其搅拌过夜。在减压下将溶剂蒸发，并且将所得残余物分配在 50 ml 1 N HCl 和 50 ml 二乙醚之间。所得有机层用水洗涤、用硫酸钠干燥并且在减压下将溶剂蒸发，从而得到液体亚标题化合物（5.5 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iv）4-(2-溴-乙基)-1,2-二氟苯

将 100℃下，将 2-(3,4-二氟-苯基)-乙醇（5 g，0.032 mol，得自于

以上步骤（iii））、51.84 ml（49%，0.64 mol）HBr 的乙酸溶液和 5 ml 硫酸的混合物搅拌 4 小时。将上述反应混合物倾倒入冰中并且用二乙醚对其进行提取。所得有机层用 $NaHCO_3$、水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，随后使用石油醚溶液作为洗脱液在硅胶上对其进行纯化（三次），从而得到为液体的标题化合物（1.8 g）。

制备 R

4-溴甲基-3-氟-苄腈

（i）(4-溴-2-氟-苯基)-甲醇

向 4-溴-2-氟苯甲醛（25 g，0.123 mol）的甲醇（250 ml）溶液中加入 $NaBH_4$（7.02 g，0.1847 mol），并且在室温下将上述反应混合物搅拌 2 小时。用 25 ml 水对上述反应混合物进行稀释，并且在减压下将溶剂蒸发。用乙酸乙酯对上述化合物进行提取，所得有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到为油的亚标题化合物（25 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（ii）3-氟-4-羟基甲基苄腈

在氮气气氛中，在 90℃下，将(4-溴-2-氟-苯基)-甲醇（25 g，0.122 mol，得自于以上步骤（i））、$Zn(CN)_2$（9.7 g，0.085 mol）和 $Pd(PPh_3)_4$（7.04 g，0.006 mol）的无水 DMF（150 ml）悬浮液搅拌过夜。对上述反应混合物进行过滤并且在减压下对溶剂进行浓缩。在硅胶上（使用 25%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为白色固体的亚标题化合物（13 g）。

（iii）4-溴甲基-3-氟苄腈

将四溴化碳（5.7 g，0.172 mol）的无水二氯甲烷（150 ml）溶液加入到 3-氟-4-羟基甲基苄腈（13 g，0.086 mol，得自于以上步骤（ii））和三苯膦（45 g，0.172 mol）无水二氯甲烷（50 ml）溶液中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌过夜。用水将上述反应混合物猝灭、用二氯甲烷进行提取、用水和盐水洗涤并且用硫酸钠对其进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，在硅胶上（使用 10%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为灰白色固体的标题化合物（8 g）。

制备 S

2-(2-溴-乙氧基)-1,3-二氟苯

在氮气气氛中，在60℃下，将2,6-二氟苯酚（18 g，0.385 mol）、1,2-二溴乙烷（71.6 ml，0.83 mol）和K_2CO_3（47.86 g，0.3463 mol）的无水乙腈（190 ml）悬浮液搅拌过夜。对上述反应混合物进行过滤并且在减压下对溶剂进行浓缩。在硅胶上（使用7%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为无色油的标题化合物（20.8 g）。

制备T

4-(3-溴-丙氧基)-3,5-二氟苄腈

在氮气气氛中，在室温下，将2,6-二氟-4-氰基苯酚（6 g，0.038 mol）、1,3-二溴丙烷（46.9 g，0.23 mol）和无水碳酸钾（8 g，0.058 mol）的无水DMF（50 ml）混合物搅拌过夜。在减压下将溶剂除去，在硅胶上（使用4%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为液体的标题化合物（9.6 g）。

制备U

4-(3-溴-丙氧基)-3-氟苄腈

（i）3-氟-4-(3-羟基-丙氧基)-苄腈

在氮气气氛中，在60℃下，将4-氰基-2-氟苯酚（5 g，0.0365 mol;得自于以上制备N（iv））、3-溴丙醇（10.15 g，0.073 mol）和碳酸钾（7.6 g，0.054 mol）的无水丙酮（50 ml）混合物搅拌过夜。对上述反应混合物进行过滤并且在减压下对溶剂进行浓缩。在硅胶上（使用5%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到为固体的亚标题化合物（5.5 g）。

（ii）4-(3-溴丙氧基)-3-氟苄腈

在0℃下，将PBr_3（8.14 g，0.03 mol）逐滴加入到3-氟-4-(3-羟基丙氧基)-苄腈（5.5 g，0.028 mol，得自于以上步骤（i））的四氯化碳（50 ml）溶液中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌过夜。用水将上述反应猝灭并且用二氯甲烷对其进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥并且然后在减压下将溶剂蒸发。所得残余物在硅胶上（使用6%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液）通过柱色谱进行纯化，从而得到为液体的标题化合物（4.3 g）。

制备U

甲磺酸 2-(2,6-二氟-苯基)-乙酯

（i）甲基-2,6-二氟苯基乙酸酯

将 H_2SO_4（浓硫酸，0.75 ml）加入到(2,6-二氟-苯基)-乙酸（14 g，0.0814 mol）的无水甲醇（160 ml）溶液中，并且在室温下将其搅拌过夜。在减压下将溶剂蒸发，并且将所得残余物分配水和乙醚之间。所得有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到 16 g 为浅黄色液体的甲基-2,6-二氟苯基乙酸酯。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（ii）2-(2,6-二氟-苯基)-乙醇

在 0℃下，将 LAH（4.7 g 0.129 mol）的无水二乙醚（400 ml）溶液加入到搅拌的甲基-2,6-二氟苯基乙酸酯（16 g，0.086 mol，得自于以上步骤（i））的无水二乙醚（80 ml）悬浮液中，并且在氮气气氛中，在室温下将其搅拌 2 小时。用水和 NaOH 将上述反应混合物猝灭，并且对其进行过滤。所得水层再次用 1.5 N HCl 溶液进行酸化并且用二乙醚进行提取。所得有机层用水和盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到为液体的 2-(2,6-二氟-苯基)乙醇（13.5 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iii）甲磺酸 2-(2,6-二氟-苯基)-乙酯

在 0℃下，将甲磺酰氯（10.76 g，0.094 mol）加入到 2-(2,6-二氟苯基)乙醇（13.5 g，0.085 mol，得自于以上步骤（ii））和三乙胺（12.93 g，0.128 mol）的二氯甲烷（135 ml）溶液中，并且在氮气气氛中将其搅拌 3 小时。用水将上述反应猝灭、用二氯甲烷提取、用硫酸钠干燥并且在减压下将溶剂蒸发，从而得到为油的标题化合物（18 g）。

制备 V

1-(2-溴乙基)-4-三氟甲基苯

（i）1-(2-甲氧基-乙烯基)-4-三氟甲基苯

在氩气气氛中，在-30℃下，将叔丁氧钾（13.46 g，0.120 mol）加入到在 150 ml 无水 THF 中的甲氧基甲基三苯基氯化鏻（38.30 g，0.112 mol）中，并且将上述混合物搅拌 1 小时。在相同温度下，将在 60 ml THF 中的 4-三氟甲基苯甲醛（15.0 g，0.086 mol）滴加加入其中，并且在室温下将其继续搅拌 3 小时。用 100 ml 水和 150 ml 石油醚对上述反应混合物进行处理并且将其滤过 celite。将有机层分离，所得水层用石油醚

（2×100 mL）进行提取。合并的有机层用盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，随后使用石油醚溶液作为洗脱液在硅胶上对其进行纯化，从而得到为无色液体的亚标题化合物（10.5 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（ii）(4-三氟甲基-苯基)-乙醛

向 1-(2-甲氧基-乙烯基)-4-三氟甲基苯（10.5 g，0.052 mol，得自于以上步骤（i））的 158 ml 丙酮溶液中加入 107.3 ml 3 M HCl，并且在 45℃下将其搅拌 4 小时。在减压下将丙酮蒸发，并且将所得残余物分配水和醚之间。所得有机层用 $NaHCO_3$、盐水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，从而得到为浅黄色液体的亚标题化合物（9.4 g）。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iii）2-(4-三氟甲基苯基)-乙醇

在 0℃下，将 $NaBH_4$（2 g，0.055 mol）加入到(4-三氟甲基-苯基)-乙醛（9.4 g，0.05 mol，得自于以上步骤（ii））的 154 ml 乙醇溶液中，并且在室温下将其搅拌过夜。在减压下将溶剂蒸发，并且将所得残余物分配在 50 ml 1N HCl 和 50 ml 乙醚之间。所得有机层用水洗涤、用硫酸钠干燥并且在减压下将溶剂蒸发，从而得到 10 g 液体亚标题化合物。该化合物可以直接用于下一步骤，不需要对其进行进一步纯化。

（iv）1-(2-溴-乙基)-4-三氟甲基苯

在 100℃下，将 2-(4-三氟甲基苯基)-乙醇（10 g，0.053 mol，得自于以上步骤（iii））、86 ml（1.06 M）HBr 的乙酸溶液和 10 ml 硫酸的混合物搅拌 4 小时。将上述反应混合物倾倒入冰中并且用二乙醚对其进行提取。所得有机层用 $NaHCO_3$、水洗涤并且用硫酸钠进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，随后使用石油醚溶液作为洗脱液在硅胶上对其进行纯化，从而得到 5 g 为液体的标题化合物。

制备 W

甲磺酸 2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙酯

（i）1-二氟甲氧基-4-((E,Z)-2-甲氧基-乙烯基)-苯（E/Z 比例 ~3:2）

将甲氧基甲基三苯基氯化鏻（6.69 g，19.5 mmol）的 THF（200 mL）悬浮液冷却至大约-20℃。在 5 分钟时间内，将 n-BuLi（在己烷中为 2.5 M，7.2 mL，18 mmol）分份加入其中，并且将所得橙红色反应混

合物再另外搅拌15分钟。在-10℃下，将4-二氟甲氧基苯甲醛（2.58 g，15.0 mmol）的THF（50 mL）溶液加入其中，并且在该温度下将所得反应混合物搅拌30分钟，然后在室温下将其搅拌19小时。将水（100 mL）加入其中，并且在减压下对反应混合物进行浓缩。用乙酸乙酯对剩余的水相进行提取（2×100 mL），并且将有机相合并，用水（2×100 mL）和盐水（100 mL）洗涤、用Na_2SO_4干燥并且在真空下进行浓缩。通过在硅胶上重复色谱法三次，对上述粗产品进行纯化（Horizon™，Biotage™的闪蒸系统，柱：Flash 40+M，40×150 mm.洗脱液：3%的乙酸乙酯庚烷溶液）。将纯组分合并并且在真空中对其进行浓缩，从而得到1.60 g为无色油的标题化合物（53%）。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (2H, 次要异构体), 7.20 (2H, 主要异构体), 7.03 (d, 2H, 次要异构体), 7.02 (d, 2H, 主要异构体), 7.00 (d, 1H, 主要异构体), 6.47 (t, 1H, 次要异构体),6.47 (t, 1H, 主要异构体), 6.14 (d, 1H, 次要异构体), 5.78 (d, 1H, 主要异构体), 5.20 (d, 1H, 次要异构体), 3.78 (s, 3H, 次要异构体), 3.69 (s, 3H, 主要异构体)

（ii）(4-二氟甲氧基苯基)-乙醛

向1-二氟甲氧基-4-((E,Z)-2-甲氧基乙烯基)-苯（E/Z比例~3：2，）（1.58 g，7.9 mmol，得自于以上步骤（i））的丙酮（20 mL）溶液中加入3 M HCl（3.7 mL，11.1mmol），并且在45℃下将上述溶液搅拌4小时。在减压下进行浓缩之后，将水（25 mL）加入到所得残余物中，用二乙醚对上述水相进行提取（2×50 mL）。合并的有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液（50 mL）和盐水（50 mL）洗涤、用Na_2SO_4干燥并且在真空中进行浓缩，从而得到1.32 g为黄色油的粗产品，纯度大约为80%。该粗产品直接用于随后的还原步骤，不需要进行进一步纯化。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.76 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 3.70 (d, 2H)

（iii）2-(4-二氟甲氧基苯基)-乙醇

将(4-二氟甲氧基苯基)-乙醛（1.22 g，6 mmol；得自于以上步骤（ii））的乙醇（20 mL）溶液冷却至0℃。将硼氢化钠（0.27 g，7.2 mmol）加入到上述溶液中，并且在0℃下将所得反应混合物搅拌2小时，随后在室温下将其搅拌16小时。在减压下进行浓缩之后，所得残余物用二

乙醚（50 mL）和 1 M HCl（50 mL）进行稀释。将各相分离，所得有机相用水（50 mL）和盐水（50 mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并且在真空中进行浓缩。通过在硅胶上重复色谱法两次，对上述粗产品进行纯化（Horizon™，Biotage™ 的闪蒸系统，柱：Flash 40+M，40×150 mm. 洗脱液：梯度 25～40%的乙酸乙酯庚烷溶液）。在真空中进行浓缩，从而得到 0.62 g 为淡黄色油的亚标题化合物（50%）。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 3.88–3.80 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.55 (m, br, 1H)

（iv）甲磺酸 2-(4-二氟甲氧基苯基)-乙酯

将 2-(4-二氟甲氧基苯基)-乙醇（0.582 g，3.09 mmol，得自于以上步骤（iii））的二氯甲烷（8 mL）溶液冷却至 0℃。将三乙胺（0.52 mL，3.7 mmol）加入其中，随后将甲磺酰氯（0.26 mL，3.4 mmol）的二氯甲烷（2 mL）溶液加入其中，在 0℃下将上述反应混合物搅拌 90 分钟。用二氯甲烷（40 mL）对上述反应混合物进行稀释，所得有机相用水（2×30 mL）和盐水（30 mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并且在真空中进行浓缩，从而得到 0.78 g 为无色油的标题化合物（95%）。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.49 (t, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.89 (s, 3H)

制备 X

1-(3-溴丙氧基)-2-氟苯

在 80℃下，将 2-氟苯酚（2.24 g，20.0 mmol）、1,3-二溴丙烷（20.3 mL，200 mmol）和碳酸钾（2.76 g，20.0 mmol）的乙腈（30 mL）混合物加热过夜。对上述反应混合物进行过滤并且在真空中对滤液进行浓缩，从而得到 4.70 g 为淡黄色油的标题化合物，纯度大约为 80%。该产品直接用于随后的反应步骤，不需要进行进一步纯化。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11–7.03 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.39–2.31 (m, 2H)

制备 Y

2-(3-溴-丙氧基)-1,4-二氟-苯

在 80℃下，将 2,5-二氟苯酚（2.60 g，20.0 mmol）、1,3-二溴丙烷

（20.3 mL，200 mmol）和碳酸钾（2.76 g，20.0 mmol）的乙腈（30 mL）混合物加热过夜。对上述反应混合物进行过滤并且在真空中对滤液进行浓缩，从而得到 4.82 g 为淡黄色油的标题化合物，纯度大约为 80%。该产品直接用于随后的反应步骤，不需要进行进一步纯化。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.39–2.31 (m, 2H)

制备 Z

4-(3-溴-丙氧基)-1,2-二氟-苯

在 75℃下，将 3,4-二氟苯酚（2.60 g，20.0 mmol）、1,3-二溴丙烷（20.3 mL，200 mmol）和碳酸钾（2.76 g，20.0 mmol）的乙腈（30 mL）混合物加热过夜。将上述反应混合物过滤并且在真空下对滤液进行浓缩。所得粗产品在硅胶上通过色谱法进行纯化。（Horizon™, Biotage™ 的闪蒸系统，柱：Flash 40+M，40 × 150 mm.洗脱液：3%的乙酸乙酯庚烷溶液。在真空中进行浓缩，从而得到 4.35 g 为无色油的标题化合物，纯度为大约 90%。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (dd, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.33–2.27 (m, 2H)

制备 AA

1-(3-溴丙氧基)-3-氟苯

在 80℃下，将 3-氟苯酚（2.24 g，20.0 mmol）、1,3-二溴丙烷（20.3 mL，200 mmol）和碳酸钾（2.76 g，20.0 mmol）的乙腈（30 mL）混合物加热过夜。将上述反应混合物过滤并且在真空下对滤液进行浓缩。所得粗产品在硅胶上通过色谱法进行纯化。（Horizon™，Biotage™ 的闪蒸系统，柱：Flash 40+M，40 × 150 mm.洗脱液：3%的乙酸乙酯庚烷溶液，在真空中进行浓缩，从而得到 3.68 g 为无色油的标题化合物，纯度为大约 75%。该产品直接用于随后的反应步骤，不需要进行进一步纯化。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (m, 1H), 6.75–6.63 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.38–2.31 (m, 2H)

制备 AB

甲磺酸 2-(4-氟-苄氧基)-乙酯

（i）2-(4-氟苄氧基)-乙醇

在15分钟时间内，向氢化钠（1.9 g 60%的矿物油悬浮液，用庚烷进行洗涤）的THF（20 mL）悬浮液中分份加入乙二醇（19.9 g，0.32 mol）。在室温下将上述反应混合物搅拌2小时，然后将其加热至80℃。将苄基溴（6.05 g，32.0 mmol）的THF（30 mL）溶液加入到上述溶液中，并且在85℃下将所得反应混合物搅拌3.5小时。冷却至室温后，将饱和NH_4Cl（75 mL）加入其中并且将各相分离，所得水相用二乙醚进行提取（3×75 mL），合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液（75 mL）和盐水（75 mL）进行洗涤、用$MgSO_4$干燥并且在真空下进行浓缩，从而得到6.83 g为油的亚标题化合物（95%），纯度大约为90%。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33–7.28 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77–3.72 (m, 2H), 3.60–3.55 (m, 2H), 2.23 (m, 1H)

（ii）甲磺酸2-(4-氟-苄氧基)-乙酯

将2-(4-氟苄氧基)-乙醇（5.11 g，30.0 mmol，得自于以上步骤（i））的二氯甲烷（60 mL）溶液冷却至-10℃。将三乙胺（5.0 mL，36 mmol）加入其中，随后将甲磺酰氯（3.78 g，33.0 mmol）加入其中，并且在-5℃下将上述反应混合物搅拌2小时。用二氯甲烷（200 mL）对上述反应混合物进行稀释，所得有机相用水（2×75 mL）和盐水（75 mL）洗涤、用$MgSO_4$干燥并且在真空中进行浓缩，从而得到7.16 g为黄色油的标题化合物（96%）。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33–7.28 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.41–4.37 (m, 2H), 3.76–3.71 (m, 2H), 3.09 (s, 3H)

制备AC

4-{[7-(2-氨基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]甲基}-苄腈盐酸盐

（i）{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

将碳酸钾（3.82 g，27.6 mmol）加入到[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯（5.00 g，18.4 mmol）和4-(溴甲基)苄腈（3.61 g，18.4 mmol）的乙腈（150 mL）混合物中。将上述反应混合物加热回流过夜、冷却至室温、过滤并且蒸发。将所得残余物

溶于二氯甲烷（100 mL）中、用水洗涤并且用 $MgSO_4$ 对其进行干燥。通过制备 HPLC 进行纯化，从而得到 7.04 g 为一当量乙酸盐和一当量甲酸盐的亚标题化合物（78%）。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (1 H, bs), 7.77 (2 H, d), 7.58 (2 H, d), 4.15 (2 H, m), 3.75 (2 H, s), 3.69 (2 H, m), 3.46 (2 H, t), 3.33 (2 H, m), 3.16 (2 H, t) 3.09 (2 H, m), 2.76 (2 H, m), 1.96 (3 H, s), 1.44 (9 H, s).

4-{[7-(2-氨基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]甲基}-苄腈盐酸盐

将 HCl 的乙酸乙酯饱和溶液（200 mL）加入到{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁酯的乙酸和甲酸盐（7.00 g，14.2 mmol）的冰冷浆液中。在室温下将上述反应混合物搅拌 3 小时，在此之后将其过滤并且用乙酸乙酯对所得的固体进行洗涤。真空干燥，从而得到 6.12 g（96%）标题化合物与一当量剩余的乙酸乙酯。

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.95 (2 H, d), 7.71 (2 H, d), 4.48 (2H, s), 4.31 (2 H, m), 3.69 (2 H, m), 3.52 (2 H, m), 3.20 (4 H, m), 2.77 (4 H, m).

制备 AD

甲磺酸 2-苯并[d]异噁唑-3-基-乙酯

（i）2-苯并[d]异噁唑-3-基-乙醇

在 0℃下，向苯并[d]异噁唑-3-基-乙酸（0.86 g，4.85 mmol）的无水 THF（40 mL）溶液中滴加加入硼化氢二甲硫配合物（0.58 mL，10 M，5.8 mmol）。使得上述混合物升温至室温并且将其搅拌过夜。将 MeOH（10 mL）小心地加入其中，并且当气体产生停止时，在轻微回流下将该混合物加热 4 小时。在真空中对该反应混合物进行浓缩，并且将剩余物溶于二氯甲烷（20 mL）中。将 Na_2CO_3 水溶液（20 mL）加入其中，并且用二氯甲烷对所得水层进行提取（3×20 mL）。合并的有机层用 Na_2SO_4 进行干燥并且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过色谱法对所得粗产品进行纯化，从而得到 537 mg（67.8%）标题化合物。

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 163.06, 156.92, 130.27, 123.65, 121.98, 121.65, 110.10, 60.34, 29.01

（ii）甲磺酸 2-苯并[d]异噁唑-3-基-乙酯

在 0℃下，向 2-苯并[d]异噁唑-3-基-乙醇（0.537 g，3.29 mmol，得自于以上步骤（i））和三乙胺（0.55 mL，3.95 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液中加入甲磺酰氯（0.31 mL，3.95 mmol）。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后用水（2 × 20 mL）和盐水（20 mL）对其进行提取。所得有机层用 Na_2SO_4 进行干燥并且在真空中进行浓缩，从而得到 818 mg（98%）标题化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (1H, d), 7.61 (2H, m), 7.37 (1H, m), 4.73 (2H, t), 3.49 (2H, t), 3.01 (3H, s)

制备 AE

甲磺酸 2-(2-氟-苯基)-乙酯

在-5℃下，向 2-(2-氟苯基)-乙醇（4.00 g，28.5 mmol）和三乙胺（6.36 mL，45.7 mmol）的二氯甲烷（15 mL）溶液中加入甲磺酰氯（2.88 mL，37.1mmol）。将上述混合物搅拌 4 小时，并且使其缓缓升温至室温。用二氯甲烷对上述混合物进行稀释并且用 1 M HCl 和水对其进行提取。所得有机层用 Na_2SO_4 干燥并且在真空下进行浓缩。所得粗产品通过柱色谱进行纯化，使用二氯甲烷作为洗脱液，从而得到 5.88 g（94.4%）标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.22 (2H, m), 7.12-7.02 (2H, m), 4.42 (2H, t), 3.10 (2H, t), 2.88 (3H, s)

实施例

实施例 1

N-(2-{7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-苯基甲磺酰胺

将 4-{(2S)-3-[7-(2-氨乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈（0.096 g，0.28 mmol；参见以上步骤制备 A）溶于比例为 1：2 的 DCM：乙腈（3 mL）中。将三乙胺（0.17 g，1.68 mmol）加入其中，随后将苯基甲磺酰氯（0.068 g，0.36 mmol）加入其中。在室温下将上述混合物搅拌过夜，同时向其中加入 K_2CO_3（0.38 g，2.77 mmol）以确保三乙胺在反应混合物中处于游离碱的形式。将上述反应混合物过滤并且在减压下对所得滤液进行浓缩。通过制备 HPLC 进行

纯化，从而得到 0.1g（72%）标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.66 (2H, d), 7.36-7.43 (5H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 4.41 (3H, m), 4.17 (2H, m), 4.08 (2H, m), 3.62-3.7 (2H, m), 3.12-3.4 (8H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m).

实施例 2

N-(2-{7-[2-(3,4-二(二氟甲氧基)苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氰基苯磺酰胺

在氮气气氛中，在 60℃下，将 4-氰基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-苯磺酰胺（0.3 g，7.5 mmol；参见以上制备 E）、4-(2-溴-乙基)-1,2-二(二氟甲氧基)苯（0.26 g，9 mmol；参见以上制备 G）和碳酸钾（0.41 g，30 mmol）的混合物搅拌过夜。对上述反应混合物进行过滤并且在减压下将溶剂蒸发。通过柱色谱对所得残余物进行纯化，使用甲醇的氯仿溶液作为洗脱液，从而得到为白色固体的标题化合物。产量：0.23 g。

^{13}C NMR (75 MHz) δ 144.5, 142.31 140.52,132.78, 127.51, 126.91, 122.53, 122.34, 119.23, 117.29, 116.02, 115.76, 112.29, 68.14, 67.50, 66.72, 61.22, 56.34, 55.35, 54.48, 53.33, 39,07, 38.74, 31.39

实施例 3

4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基}-苯磺酰胺

通过微波辐射，对 4-氰基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]-苯磺酰胺二盐酸化物(0.164 g, 0.40 mmol, 参见以上制备 E)、甲磺酸 2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基酯（0.128 g，0.48 mmol，得自于以上制备 W）、碳酸钾（0.210 g，1.52 mmol）和水（0.1mL）的乙腈（4 mL）混合物进行加热（160℃，15 min）。将固体物质滤出并且将所得滤液加载在阳离子交换柱（SCX-2，Isolute™，2 g/15 mL）上。用二氯甲烷/乙腈/甲醇（2：1:1，40 mL）溶液对该柱进行洗涤，并且用饱和有氨气的 20%甲醇的二氯甲烷溶液（30 mL）对其进行洗脱。在真空中对所得滤液进行浓缩，并且使用甲醇的氯仿溶液作为洗脱液，在硅胶上通过色谱法对所得粗产品进行纯化。在真空中进行浓缩，从

而得到 37 mg 为黄色油的标题化合物（18%）。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.47 (t, 1H), 4.15–3.70 (m, 宽 , 2H), 3.70–2.25 (m, 16H)

13C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 149.8, 144.9, 137.3, 133.0, 130.3, 127.7, 119.8, **117.5, 116.1, 116.1** (t), 68.2, 62.2, 56.8, 54.7, 53.6, 39.4, 32.1.

实施例 4

4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基}-N-甲基-苯磺酰胺

在油浴（60℃）中，将 4-氰基-N-甲基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]-苯磺酰胺二盐酸化物（0.169 g，0.40 mmol，参见以上制备 I）、甲磺酸 2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基酯（0.107 g，0.40 mmol，得自于以上制备 W）、碳酸钾（0.177 g，1.28 mmol）和水（0.1mL）在乙腈（4 mL）中的混合物加热 20 小时。将固体物质滤出并且将所得滤液加载在阳离子交换柱（SCX-2，Isolute™，2 g/15 mL）上。用二氯甲烷/乙腈/甲醇（2:1:1，40 mL）溶液对该柱进行洗涤，并且用饱和有氨气的 20%甲醇的二氯甲烷溶液（30 mL）对其进行洗脱。在真空中对所得滤液进行浓缩，并且使用饱和有氨气的甲醇的二氯甲烷洗脱液，在硅胶上通过色谱法对所得粗产品进行纯化。在真空中进行浓缩，从而得到 118 mg 为固体白色物质的标题化合物（57%）。

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 3.88 (m, br, 2H), 3.21–3.14 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.91–2.79 (m, 4H), 2.75–2.67 (m, 2H), 2.58–2.40 (m, 8H)

13C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 149.5, 142.6, 137.9, 133.0, 130.1, 127.9, 119.6 , **117.4, 116.3, 116.1 (t),** 68.4, 61.1, 58.3, 56.4, 46.7, 35.8, 32.3

实施例 5

N-{2-[7-(2-苯并[d]异噁唑-3-基-乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙基}-4-氰基-苯磺酰胺

向 4-氰基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]-苯磺酰胺二盐酸化物（0.123 g，0.30 mmol，得自于以上制备 E）、甲磺酸

2-苯并[d]异噁唑-3-基-乙基酯（0.076 g，0.315 mmol，得自于以上制备AD）和碳酸钾（0.145 g，1.05 mmol）中加入乙腈（4 mL）和水（0.1mL）。通过微波辐射对上述混合物进行加热（10 分钟，160℃），然后对其进行过滤和蒸发。通过色谱法对上述粗产品进行纯化，使用饱和有氨气的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液，从而得到 60 mg（41.5%）标题化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (2H, d), 7.85 (1H, d), 7.78 (2H, d), 7.55 (2H, m), 7.31 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.12-2.47 (14H, m, 宽)

实施例 6

4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-N-甲基-苯磺酰胺

向 4-氰基-N-甲基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]-苯磺酰胺二盐酸化物（0.127 g，0.30 mmol，以上制备 I）、1-(2-溴-乙氧基)-2-氟-苯（0.069 g，0.315 mmol）和碳酸钾（0.145 g，1.05 mmol）中加入乙腈（4 mL）和水（0.1mL）。通过微波辐射对上述混合物进行加热（10 分钟，160℃），然后对其进行过滤和蒸发。通过色谱法对上述粗产品进行纯化，使用饱和有氨气的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液，从而得到 85 mg（58.0%）标题化合物。

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 153.90, 151.95, 147.02, 142.81, 133.06, 128.02, 124.64, 124.61, 121.54, 117.60, 116.53, 116.38, 116. 33, 115.36, 68.52, 67.57, 58.46, 58.27, 56.96, 56.44, 46.66, 35.93

实施例 7

2-{7-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙磺酸 4-氰基-苄基酰胺(benzylamide)

向 2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙磺酸 4-氰基-苄基酰胺二盐酸化物（0.127 g，0.30 mmol；以上制备 P）、1-(2-溴-乙基)-3-氟-苯（0.064 g，0.315 mmol）和碳酸钾（0.145 g，1.05 mmol）中加入乙腈（4 mL）和水（0.1mL）。将上述混合物搅拌 20 分钟，在此之后通过微波辐射对上述混合物进行加热（10 分钟，160℃），然后对其进行过滤和蒸发。通过色谱法对上述粗产品进行纯化，使用饱和有氨气

的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液，从而得到 43 mg（30.3%）标题化合物。

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 163.90, 161.94, 144.35, 141.66, 132.65, 130.03, 129.96, 128.11, 123.86, 118.70, 115.12, 114.95, 113.51, 113.34, 111.76, 68.34, 60.85, 56.85, 56.41, 54.40, 47.82, 47.47, 31.35

实施例 8

4-氰基-N-{2-[7-(1-甲基-1H-吲哚-3-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙基}-苯磺酰胺

在室温下，将 4-氰基-N-[2-(9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-乙基]-苯磺酰胺（0.101 g，0.30 mmol）和 1-甲基-1H-吲哚-3-甲醛（0.081 g，0.51 mmol）在 1,2-二氯乙烷（4 mL）中的混合物鼓动 1.5 小时。将三乙酰氧基硼氢化钠（0.216 g，1.02 mmol）加入其中，并且在室温下将所得混合物鼓动过夜。将 Na_2CO_3 水溶液（3 mL）加入其中，并且用二氯甲烷对所得水层进行提取（3 × 4 mL）。在真空中对合并的有机层进行浓缩，并且使用饱和有氨气的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液，在硅胶上通过色谱法对所得粗产品进行纯化，从而得到 76 mg（52.8%）标题化合物。

^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 144.59, 136.86, 132.87, 130.73, 129.14, 127.65, 121.86, 119.68, 119.10, 117.56, 116.05, 109.75, 68.56, 56.97, 55.04, 54.68, 54.19, 39.40, 32.93

实施例 9

N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺

将 4-{2-[7-(2-氨基-乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}苄腈三盐酸盐（1 g，2.35 mmol；制备 F）和 3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰氯（0.597 g，3 mmol）溶于 DCM（25 ml）中。将三乙胺（1.95 mL，3 mmol）加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下将上述反应混合物搅拌过夜。对上述反应混合物进行浓缩，然后将其再溶解于 DCM（25 mL）中和转入相分离器中。所得 DCM 层用水（30 mL）进行洗涤并且将各相分离。用 DCM（25 mL）对剩余的水进行提取并且将各相分离。在减压下对合并的 DCM 组分进行浓缩。通过从 DCM、EtOAc 和

IPA 混合物中沉淀进行纯化，从而得到固体物质（0.2 g，17%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.60 (2H, d), 6.98-7.00 (2H, d), 4.30-4.33 (2H, m), 3.89 (2H, m), 2.98-3.01 (4H, m), 2.69-2.81 (8H, m), 2.64 (3H, s), 2.44-2.46 (2H, t), 2.39 (3H, s).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173.11, 162.15 157.69, 134.21, 119.43, 116.30, 115.55, 104.18, 68.62, 67.01, 58.45, 57.50, 54.96, 54.22, 38.97, 12.81, 10.91.

实施例 10

N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N,3,5-三甲基异噁唑-4-磺酰胺

将 N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺（43 mg，0.09 mmol，得自于以上实施例 9）和 Cs_2CO_3（86 mg，0.26 mmol）悬浮在乙腈（2 mL）中。将碘代甲烷（17 μL，0.26 mmol）加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下将上述反应混合物搅拌过夜。再次将碘代甲烷（17 μL，0.26 mmol）加入其中。在氮气气氛中，在室温下将上述反应混合物再继续搅拌 20 小时。对上述反应混合物进行过滤并且在减压下对滤液进行浓缩。使用饱和有氨气的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液，通过色谱法对上述粗产品进行纯化，从而得到 39 mg（88%）标题化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.61 (2H, d), 6.96-6.98 (2H, d), 4.12-4.15 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.23-3.26 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.86-2.92 (4H, m), 2.68-2.75 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.49-2.56 (4H, m), 2.40 (3H, s).

实施例 11

N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-2,4-二氟-苯磺酰胺

将 4-{2-[7-(2-氨基-乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-乙氧基}-3-氟-苄腈盐酸盐（0.266 g，0.6 mmol，以上制备 N）和 2,4-二氟苯磺酰氯（0.170 g，0.80 mmol）溶于 DCM（6 ml）中。将三乙胺（0.416 mL，3 mmol）加入其中，并且在氮气气氛中，在室温下将上述反应混合物搅拌对于 20 小时。对上述反应混合物进行浓缩，然后将其再溶解

于 DCM（3 mL）中和转入相分离器中。所得 DCM 层用水（3 mL）进行洗涤并且将各相分离。用 DCM（3 mL）对剩余的水进行提取并且将各相分离。在减压下对合并的 DCM 组分进行浓缩。使用饱和有氨气的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液，通过色谱法对上述粗产品进行纯化，从而得到 173 mg（56%）标题化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.89-7.94 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.10-7.26 (3H, m), 4.42-4.45 (2H, t), 3.86 (2H, m), 3.05-3.09 (4H, m), 2.78-2.82 (4H, m), 2.60-2.65 (4H, m), 2.34-2.37 (2H, m).

实施例 12

N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-2,4-二氟-N-甲基-苯磺酰胺

将氰基亚甲基三正丁基正膦（90%，0.158g，0.59 mmol）称重加入微波管形瓶中。将 N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-2,4-二氟-苯磺酰胺（100 mg，0.2 mmol，得自于以上实施例 11）和 THF（2 mL）加入其中。然后，将甲醇（16 μL，0.39 mmol）加入其中，在微波辐射下将该反应在 160 ℃下加热 15 分钟。为了消耗过量的试剂，将甲醇（1 mL）加入其中，并且在微波辐射下再将该反应加热 10 分钟。对上述反应混合物进行浓缩，并且使用饱和有氨气的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液，在硅胶上通过色谱法对所得粗产品进行纯化。上述分离得到的产品通过在 MeOH 中进行重结晶可以得到进一步纯化，得到固体产品（55 mg，53%）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.90 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 6.93-7.02 (2H, m), 4.23-4.26 (2H, m), 3.88-3.90 (2H, m), 3.28-3.30 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.89-2,95 (4H, m), 2.77-2.79 (2H, m), 2.70-2.72 (2H, m), 2.48-2.54 (4H, m).

实施例 13

根据在此所述方法或者其类似方法，以下化合物可以由适当中间体（例如以上所述中间体）进行制备：

(i)N-(2-{7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂

二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)丙烷-2-磺酰胺;

(ii)N-(叔丁基)-3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙烷-1-磺酰胺;

(iii){2-[7-(2-{[(4-氟苯基)磺酰基]氨基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯;

(iv)N-[2-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-4-氟苯磺酰胺;

(v)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基乙基)-1 –苯基甲磺酰胺;

(vi)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)丙烷-2-磺酰胺;

(vii)N-[2-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-4-氰基苯磺酰胺;

(viii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(ix)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(x)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(xi)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(xiii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xiv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xv)1-(3-氯苯基)-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xvi)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xvii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]

壬-3-基}乙基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺;

(xviii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(xix)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

(xx)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)丁烷-1-磺酰胺;

(xxi)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

(xxii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]甲磺酰胺;

(xxiii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]甲磺酰胺;

(xxiv)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(xxv)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

(xxvi)1-(3-氯苯基)-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)甲磺酰胺;

(xxvii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxviii)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(xxix)4-氰基-N-{2-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(xxx)4-氰基-N-(2-{7-[4-(二氟甲氧基)苄基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxi)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxiii)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二

环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxiv)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(xxxv)5-氯-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

(xxxvi)2-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xxxvii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-甲氧基苯磺酰胺;

(xxxviii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(xxxix)5-氯-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

(xl)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-甲氧基苯磺酰胺;

(xli)4-氰基-N-(2-{7-[3-(2-氟苯氧基)丙基 l-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlii)4-氰基-N-(2-{7-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xliii)4-氰基-N-(2-{7-[3-(3,4-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xliv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlvi)4-氰基-N-[2-(7-{2-[(4-氟苄基)氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]苯磺酰胺;

(xlvii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlviii)4-氰基-N-(2-(7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xlix)4-氰基-N-{2-[7-(2-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]

壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(l)4-氰基-N-(2-{7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(li)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3-氟苯磺酰胺;

(lii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3-氟苯磺酰胺;

(liii)N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-5-甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(liv)N-{2-[7-(1-苯并呋喃-3-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氰基苯磺酰胺;

(lv)4-氰基-N-{2-[7-(1H-吲哚-3-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(lvi)4-氰基-N-(2-{7-[(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(lvii)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-4-氟苯磺酰胺;

(lviii)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(lix)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(lx)N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-1-苯基甲磺酰胺;

(lxi)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(lxii)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(lxiii)4-氰基-N-(2-{7-[(2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(lxiv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(lxv)4-氰基-N-(2-{7-[3-(3-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环

[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixvi)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基-2-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixvii)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基-2,6-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixviii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixix)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)丙烷-2-磺酰胺;

(Ixx)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-1-苯基甲磺酰胺;

(Ixxi)N-(3-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxii)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxiii)N-{3-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxiv)N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-3, 5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(Ixxv)N-{2-[7-(1,3-苯并噁唑-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氰基苯磺酰胺;

(Ixxvi)3-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxvii)3-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxviii)3-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(Ixxix)2-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(Ixxx)2-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(Ixxxi)N-(4-氰基苄基)-2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环

[3.3.1]壬-3-基]乙磺酰胺;

(Ixxxii)N-(4-氰基苄基)-2-[7-(2-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙磺酰胺;

(Ixxxiii)N-(4-氰基苄基)-N-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-2-{7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙磺酰胺;

(Ixxxiv)4-氰基-N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(Ixxxv)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-4-氟苯磺酰胺;

(Ixxxvi)N-(3-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-2-氟苯磺酰胺;

(Ixxxvii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2-氟苯磺酰胺;

(Ixxxviii)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(Ixxxix)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(xc)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(xci)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3-氟苯磺酰胺;

(xcii)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

(xciii)3-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xciv)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xcv)N-(2-{7-[2-(4-氯苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氰基苯磺酰胺;

(xcvi)4-氰基-N-[2-(7-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]苯磺酰胺;

(xcvii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xcviii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(xcix)4-氰基-N-{2-[7-(2-苯基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(c)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-N-甲基苯磺酰胺;

(ci)N-[2-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙基]-4-氰基-N-甲基苯磺酰胺;

(cii)4-氰基-N-{2-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-N-甲基苯磺酰胺;

(ciii)4-氰基-N-甲基-N-2-[7-(2-苯基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(civ)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cvi)N-(4-氰基苄基)-2-{7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙磺酰胺;

(cvii)N-(4-氰基苄基)-2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙磺酰胺;

(cviii)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-l-苯基甲磺酰胺;

(cix)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2, 3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(cx)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-2,4-二氟苯磺酰胺;

(cxi)N-{2-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氟苯磺酰胺;

(cxii)4-氟-N-{2-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(cxiii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氟苯磺酰胺;

(cxiv)4-氟-N-(2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxvi)N-(3-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxvii)N-(2-{7-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(cxviii)N-(2-{7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]-壬-3-基}乙基)-N-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;

(cxix)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基-2-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(cxx)4-氰基-N-{2-[7-(4-氰基-2-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxi)4-氟-N-(2-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxxii)4-氟-N-(2-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxxiii)4-氟-N-{2-[7-(2-苯基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苯磺酰胺;

(cxxiv)N-{2-[7-(1,2-苯并异噁唑-3-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}-4-氰基苯磺酰胺;

(cxxv)4-氰基-N-(2-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxvi)4-氰基-N-(2-{7-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxvii)4-氰基-N-{3-[7-(4-氰基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}苯磺酰胺;

(cxxviii)4-氰基-N-{3-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}苯磺酰胺;

(cxxix)4-氰基-N-(3-{7-[2-(4-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxxx)4-氰基-N-(3-{7-[2-(3-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxxxi)4-氰基-N-(3-{7-[2-(2-氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxxxii)4-氰基-N-(3-{7-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxxxiii)4-氰基-N-(3-{7-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxxxiv)N-[3-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙基]-4-氰基苯磺酰胺;

(cxxxv)4-氰基-N-(3-{7-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxxxvi)4-氰基-N-(3-{7-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)苯磺酰胺;

(cxxxvii)4-氰基-N-(2-{7-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxxviii)4-氰基-N-(2-(7-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3 ,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)-N-甲基苯磺酰胺;

(cxxxix)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxl)4-氰基-N-(2-{7-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)苯磺酰胺;

(cxli)N-(2-{7-[2-(4-氯苯基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环-[3.3.1]壬-3-基}乙基)-4-氰基-N-甲基苯磺酰胺; 和

(cxlii)4-氰基-N-(2-{7-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-乙基)-N-甲基-苯磺酰胺;

实施例 14

在在测试 A 中对上述实施例的标题化合物进行测试，发现其显示出大于 5.5 的 D_{10} 值。

实施例 15

在在测试 B 中对上述实施例的标题化合物进行测试，发现其显示出大于 4.5 的 pIC_{50} 值。实际上，发现实施例 1 和 9 化合物的 pIC_{50} 值分别为 5.72 和 5.49。

缩略语

Ac =乙酰基

API =大气压电离（关于 MS）

aq. = 水

br =宽峰（关于 NMR）

Bt =苯并三唑

t-BuOH =叔丁醇

CI =化学电离（关于 MS）

mCPBA = 间-氯过氧苯甲酸

d =双重峰（关于 NMR）

DBU =二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯

DCM = 二氯甲烷

dd = 双二重峰（关于 NMR）

DMAP = 4-二甲基氨基吡啶

DMF = N , N-二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲亚砜

EDC = 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺

Et =乙基

EtOAc = 乙酸乙酯

eq. = 当量

ES = 电喷射（关于 MS）

FAB = 快速原子轰击（关于 MS）

FBS = 胎牛血清

h = 小时

HCl = 盐酸

HEPES = 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸

HPLC = 高效液相色谱法

IMS = 工业用甲醇变性酒精

IPA = 异丙醇（丙-2-醇）
m = 多重峰（关于 NMR）

Me = 甲基
MeCN = 乙腈
MeOH = 甲醇
min. = 分钟
m. p. = 熔点
MS = 质谱
NADPH = 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，还原形式
OAc = 乙酸基
Pd/C = 钯碳
q = 四重峰（关于 NMR）
RT = 室温
s = 单峰（关于 NMR）
t = 三重峰（关于 NMR）
TEA = 三乙胺
THF = 四氢呋喃
tlc = 薄层色谱法
前缀 n-、s-、i-、t-和 tert-具有它们通常的含义：正、仲、异和叔。