[19] Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[11] 1226074 B
CN 105764903 B

[12] **STANDARD PATENT SPECIFICATION**
**標準專利說明書**

[21] Application no. 申請編號
16114542.6

[22] Date of filing 提交日期
21.12.2016

[51] Int. Cl.
C07D A61K

[54] TETRACYCLIC AUTOTAXIN INHIBITORS
四環自分泌運動因子抑制劑

[30] Priority 優先權
22.11.2013 US 61/907 ,947
15.08.2014 US 62/038 ,093

[43] Date of publication of application 申請發表日期
22.09.2017

[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期
02.08.2019

[86] International application no. 國際申請編號
PCT/US2014/066705

[87] International publication no. and date 國際申請發表編號及日期
WO2015/077502 28.05.2015

CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期
CN 201480063882.4 20.11.2014

CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期
CN 105764903 13.07.2016

Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期
18.09.2018

[73] Proprietor 專利所有人
PHARMAKEA, INC.
法瑪克亞公司
12780 El Camino Real
Suite 200 San Diego
CA 92130
UNITED STATES/UNITED STATES OF AMERICA

[72] Inventor 發明人
HUTCHINSON, John, Howard 約翰．霍華德．哈欽森
LONERGAN, David 戴維．羅納根
ROWBOTTOM, Martin 馬丁．羅伯特姆
LAI, Andiliy, Gokching 安迪利耶．戈克欽．賴伊

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址
IT&T Intellectual Property
1/F, Everglory Centre
1B Kimberley Street
Tsim Sha Tsui
Kowloon HONG KONG

(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105764903 B
(45)授权公告日 2018.09.18

(21)申请号 201480063882.4

(22)申请日 2014.11.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105764903 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(30)优先权数据
61/907,947 2013.11.22 US
62/038,093 2014.08.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/066705 2014.11.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/077502 EN 2015.05.28

(73)专利权人 法玛克亚公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 约翰·霍华德·哈钦森
戴维·罗纳根 马丁·罗伯特姆
安迪利耶·戈克钦·赖伊

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 郑霞

(51)Int.Cl.
*C07D 471/12*(2006.01)
*C07D 471/04*(2006.01)
*A61K 31/437*(2006.01)

(56)对比文件
JP 2013129632 A,2013.07.04,摘要第[0150]段,表1,第[0018]-[0022]段.
WO 2012112964 A2,2012.08.23,全文.
CN 1095841 C,2002.12.11,全文.
Alain Daugan等.The Discovery of Tadalafil: A Novel and Highly Selective PDE5 Inhibitor. 1:5,6,11,11a-Tetrahydro-1H-imidazo[1¢,5¢:1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,3(2H)-dione Analogues.《J. Med. Chem.》.2003,第46卷第4525-4532页.
Gerard Klein等.Solid-phase synthesis of new fused tetra, penta and hexacyclic β-carboline derivatives.《Tetrahedron Letters》.2003,第44卷第2211-2215页.
Joao E. Antunes等.In silico prediction of novel phosphodiesterase type-5 inhibitors derived from Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2008,第16卷第7599-7606页.

审查员 吴姗姗

权利要求书7页 说明书109页

(54)发明名称

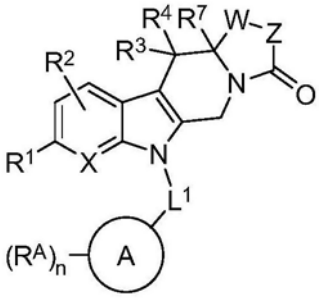
四环自分泌运动因子抑制剂

(57)摘要

本文描述了作为自分泌运动因子抑制剂的化合物,制备此类化合物的方法,包含此类化合物的药物组合物和药物,以及使用此类化合物治疗与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的方法。

CN 105764903 B

1.具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(II)

其中,

$R^1$为H、卤素、-CN、$C_1$-$C_4$烷基、$-CF_3$或$C_1$-$C_4$氘代烷基;

$R^2$为H、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、或$C_1$-$C_4$氘代烷基;

$R^3$为H、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基;

$R^4$为H、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基;

$R^7$为H;

$L^1$为$C_1$-$C_4$亚烷基;

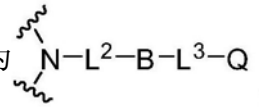
A为苯基、或含有1-4个N原子和0-1个S原子的单环五元或六元杂芳基;

每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、$-OR^9$、-CN、$-NO_2$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、或$C_1$-$C_6$杂烷基;

n为0、1或2;

X为-CH=、-N=或-CF=;

W为-C(=O)-或$-CH_2$-;

Z为;

$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基或$C_3$-$C_6$亚环烷基;

B为不存在;

$L^3$为不存在、或$C_1$-$C_6$亚烷基、;

Q为$-CO_2H$、$-CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、$-B(OH)_2$、$-C(=O)NHSO_2R^9$、$-C(=O)N(R^{10})_2$、-C(=O)NH-OH、-C(=O)NH-CN、$-OP(=O)(OH)_2$、$-P(=O)(OH)_2$或四唑基;

每个$R^9$独立地为$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基或苯基;且

每个$R^{10}$独立地为H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、或$C_1$-$C_6$氘代烷基。

2.如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基或$C_3$-$C_6$亚环烷基;

B不存在;且

$L^3$不存在。

3.如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基;

B不存在;且

$L^3$不存在。

4.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基；且

Q为-$CO_2H$、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-$B(OH)_2$、-$C(=O)NHSO_2R^9$、-$C(=O)N(R^{10})_2$、或四唑基。

5.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

$L^2$为不存在、-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-；且

Q为-$CO_2H$或-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)。

6.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

$R^3$为H、-$CH_3$或-$CF_3$；且

$R^4$为H、-$CH_3$或-$CF_3$。

7.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

A为苯基、噻唑基、或吡啶基。

8.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

$L^1$为-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。

9.如权利要求8所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

A为苯基。

10.如权利要求8所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

A为吡啶基。

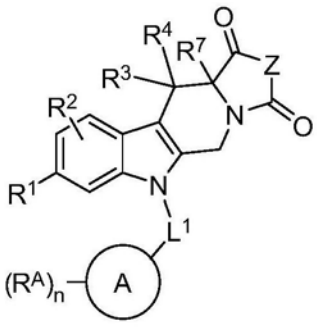
11.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

$R^1$为H、F、Cl、Br、-CN、--$CH_3$、-$CF_3$、或-$CD_3$。

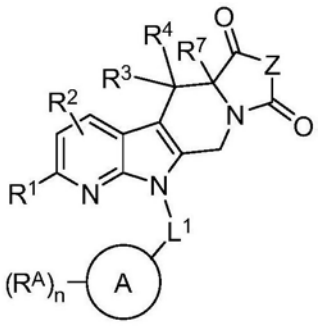
12.如权利要求11所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

$R^2$为H、-$CH_3$、-$CF_3$、或-$CD_3$。

13.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中该化合物具有以下式(III)或式(IV)的结构：

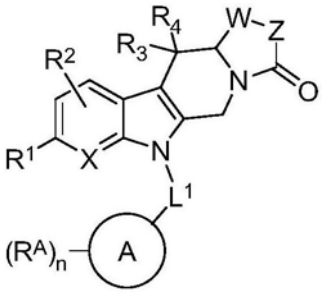



式(III)




式(IV)。

14.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中该化合物具有以下式(V)的结构：



式(V)

其中：

$R^1$为H或Cl；

$R^3$为H或$-CH_3$；

$R^4$为H或$-CH_3$；

A为苯基；

n为1；

$R^A$为4-F；

$L^1$为$-CH_2-$；

X为-CH＝或-N＝；且

W为-C(＝O)-或$-CH_2-$。

15.如权利要求14所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基；

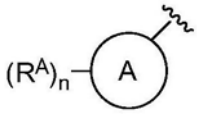
B不存在；

$L^3$不存在；且

Q为$-CO_2H$、$-CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、$-OP(=O)(OH)_2$、或$-P(=O)(OH)_2$。

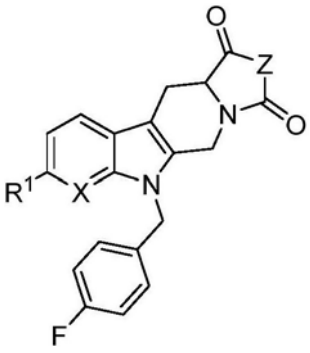
16.如权利要求13所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

$L^1$为$-CH_2-$；



为苯基；3-氟苯基；4-氟苯基；3-氯苯基；4-氯苯基；3,5-二氟苯基；2,4-二氟苯基；3,5-二氯苯基；2,4-二氯苯基；2-甲氧基吡啶-5-基；2-乙氧基吡啶-5-基；2-氯吡啶-5-基；或2-三氟甲基噻唑-5-基。

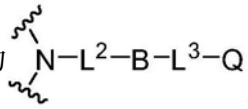
17.如权利要求13所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有下列结构：



其中：

$R^1$为H或Cl；

X为-CH＝或-N＝；且

Z为；

$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基、或$C_3$-$C_6$亚环烷基；

B为不存在；

$L^3$为不存在、或$C_1$-$C_6$亚烷基；

Q为-$CO_2$H、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、-B(OH)$_2$、或-OP(＝O)(OH)$_2$。

18.如权利要求17所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：$L^2$为-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。

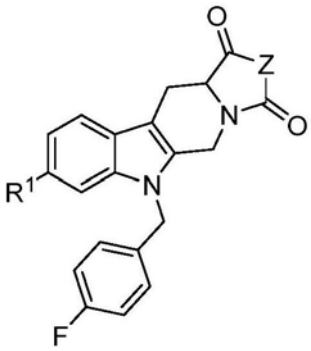
19.如权利要求17所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

-$L^2$-B-$L^3$-Q为-$CH_2CO_2$H、-$CH_2CH_2CO_2$H、-$CH_2CH_2$OH、-$CH_2$CH($CH_3$)$CO_2$H、-$CH_2$C($CH_3$)$_2CO_2$H、-$CH_2$CH($CH_2CH_3$)$CO_2$H、-$CH_2$C($CH_2CH_3$)$_2CO_2$H、-C($CH_3$)$_2CH_2CO_2$H、-$CH_2CH_2CH_2CO_2$H、-$CH_2$CH($CH_3$)$CH_2CO_2$H、-$CH_2$C($CH_3$)$_2CH_2CO_2$H、-$CH_2CH_2$CH($CH_3$)$CO_2$H、-$CH_2CH_2$C($CH_3$)$_2CO_2$H、-$CH_2$C(-$CH_2CH_2$-)$CO_2$H、-$CH_2CH_2$C(-$CH_2CH_2$-)$CO_2$H、或-$CH_2$C(-($CH_2$)$_3$-)$CO_2$H。

20.如权利要求17所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

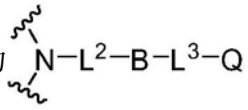
-$L^2$-B-$L^3$-Q为-$CH_2CH_2CO_2$H或-$CH_2CH_2$OH。

21.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有下列结构：



其中：

$R^1$为H或Cl；

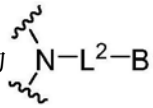
Z为且；

-$L^2$-B-$L^3$-Q为-$CH_2CO_2$H、-$CH_2CH_2CO_2$H或-$CH_2CH_2$OH。

22.如权利要求17所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

$R^1$为H；

X为-CH＝或-N＝；

Z为  且

$-L^2-B-L^3-Q$为$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CH_2CO_2H$或$-CH_2CH_2OH$。

23.化合物,其为:

4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸;

(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸;

(R)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸;

3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(对映体A);

3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(对映体B);

4-(1,3-二氧代-6-(3-苯基丙基)-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸;

(S)-4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸;

(S)-3-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

6-(4-氟苄基)-2-(2-羟乙基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮;

2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)乙酸;

(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丁酸;

(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-3,3-二甲基丁酸;

(S)-4-(8-氯-6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸;

(S)-3-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸;

(S)-1-((6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸;

(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丙酸;

(S)-1-((6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸;

3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.$0^{2,7}$.$0^{11,15}$]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸;

3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.$0^{2,7}$.$0^{11,15}$]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(对映体A);

3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.$0^{2,7}$.$0^{11,15}$]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(对映体B);

3-(6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸;

(S)-3-(1,3-二氧代-6-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲基)-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

(S)-3-(6-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

(S)-3-(6-(2,4-二氯苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

(S)-3-(6-(4-氯-2-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

(S)-3-(6-(2,4-二氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

(S)-3-(6-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

(S)-3(6-(4-氟苄基)-3-氧代-1-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1`,5`:1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸;

3-{8-[(对氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.$0^{2,7}$.$0^{11,15}$]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}-2,2-二甲基丙酸;

3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.$0^{2,7}$.$0^{11,15}$]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸;

(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺;

(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺;

3-(6-(4-氟苄基)-11a-甲基-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸;

2-((2H-四唑-5-基)甲基)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮;或

3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.$0^{2,7}$.$0^{11,15}$]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}-2,2-二甲基丙酸;

或前述化合物中的任一种的药学上可接受的盐。

24.一种药物组合物,其包含如权利要求1-23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

25.如权利要求1-23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防哺乳动物的癌症的药物中的应用。

26.如权利要求25所述的应用,其中所述癌症适合于用自分泌运动因子抑制剂治疗。

27.如权利要求1-23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防哺乳动物的纤维化的药物中的应用。

28.如权利要求27所述的应用,其中所述纤维化适合于用自分泌运动因子抑制剂治疗。

29.如权利要求27所述的应用,其中除了施用如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐外,向所述哺乳动物施用第二治疗剂。

# 四环自分泌运动因子抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2013年11月22日提交的、名称为“TETRACYCLIC AUTOTAXIN INHIBITORS”的美国临时专利申请61/907,947和2014年8月15日提交的、名称为“TETRACYCLIC AUTOTAXIN INHIBITORS”的美国临时专利申请62/038,093的权益,其中每一篇专利申请均通过引用整体并入本文。

## 技术领域

[0003] 本文描述了作为自分泌运动因子(autotaxin)抑制剂的化合物,制备此类化合物的方法,包含此类化合物的药物组合物和药物,以及使用此类化合物治疗与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的方法。

## 背景技术

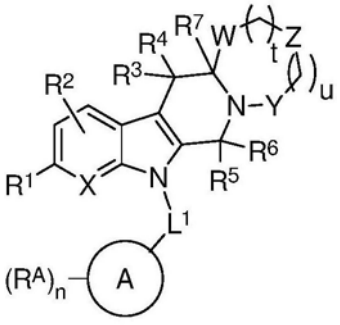
[0004] 溶血磷脂酸(LPA)是一种充当例如多种细胞类型的促分裂原、化学引诱物和存活因子的脂质介质。LPA信号传导与例如癌症和纤维化疾病相关。

## 发明内容

[0005] 本文所述的化合物是自分泌运动因子(ATX)抑制剂。在一些实施方案中,本文所述的自分泌运动因子抑制剂作为用于治疗或预防这样的疾病或病况的药剂是有用的,其中ATX和/或LPA参与、涉及该疾病的病因学或病理学,或以其他方式与该疾病的至少一种症状相关联。抑制ATX和/或LPA的生理学活性对多种疾病或病况是有用的。ATX-LPA信号传导途径与纤维化疾病和癌症相关。

[0006] 本文所述的化合物用于治疗这样的疾病或病况,其中自分泌运动因子活性导致该疾病、病症或病况的症状或进展。在一个方面,本文所述的方法、化合物、药物组合物和药物包含自分泌运动因子抑制剂。

[0007] 在一个方面,本文描述了式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0008] 


式(Ia)

[0009] 其中,

[0010] $R^1$为H、卤素、-CN、$C_1$-$C_4$烷基、-$CF_3$或$C_1$-$C_4$氘代烷基;

[0011] $R^2$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基或$C_1$-$C_4$

氟烷氧基；

[0012] $R^3$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0013] $R^4$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0014] $R^5$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0015] $R^6$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0016] $R^7$为H或F；

[0017] $R^8$独立地选自H、-OH、-$OR^9$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基；

[0018] $L^1$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_4$亚烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_7$亚环烷基；

[0019] A为取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的双环杂芳基、取代或未取代的单环杂环烷基、取代或未取代的双环杂环烷基；

[0020] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、-$OR^9$、-CN、-$NO_2$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_1$-$C_6$杂烷基、取代或未取代的$C_3$-$C_8$环烷基、取代或未取代的$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、取代或未取代的芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的杂芳基、-C(=O)$R^9$、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)$R^9$、-$SR^9$、-S(=O)$_2$N($R^{10}$)$_2$、-$NR^{10}$S(=O)$_2R^9$、-OC(=O)$R^9$、-$CO_2R^{10}$、-$OCO_2R^9$、-N($R^{10}$)$_2$、-C(=O)N($R^{10}$)$_2$、-OC(=O)N($R^{10}$)$_2$、-NHC(=O)$R^9$、-NHC(=O)O$R^9$；

[0021] 或者两个$R^A$基团可以与连接这两个$R^A$基团的居间原子一起形成含有0-3个选自-O-、-$NR^{11}$-和-S-的杂原子的取代或未取代的环；

[0022] n为0、1、2、3或4；

[0023] X为-CH=、-N=或-CF=；

[0024] W为-C(=O)-、-C(=S)-或-$CH_2$-；

[0025] Y为-C(=O)-、-C(=S)-、-$CH_2$-或-$CF_2$-；

[0026] Z为-$CH_2$-、-O-、>N-($C_1$-$C_6$烷基)、-Z'-、-Z'-NH-或-NH-Z'-；

[0027] Z'为>N-$L^2$-B-$L^3$-Q；

[0028] $L^2$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；

[0029] B为不存在、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-$NR^{11}$-、-C(=O)-、-C(=O)$NR^{10}$-或-$NR^{10}$C(=O)-；

[0030] $L^3$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；

[0031] Q为-$CO_2$H、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、-B(OH)$_2$、-C(=O)N$HSO_2R^9$、-C(=O)N($R^{10}$)$_2$、-C(=O)NH-OH、-C(=O)NH-CN、-$SO_2$NHC(=O)$R^9$、-OP(=O)(OH)$_2$、-P(=O)(OH)$_2$、四唑基、羧酸生物电子等排体、取代或未取代的单环杂环、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)$R^9$、-$SR^9$、-S(=O)$_2$N($R^{10}$)$_2$、-$NR^{10}$S(=O)$_2R^9$、-OC(=O)$R^9$、-$OCO_2R^9$、-N($R^{10}$)$_2$、-C(=O)N($R^{10}$)$_2$、-OC(=O)N($R^{10}$)$_2$、-NHC(=O)$R^9$、-NHC(=O)O$R^9$；

[0032] 每个$R^9$为$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基，或取代或未取代的双环杂芳基；

[0033] 每个$R^{10}$独立地选自H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代

或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基，或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基；

[0034] 或者连接至同一N原子的两个$R^{10}$基团与它们所连接的N原子一起形成取代或未取代的杂环；

[0035] $R^{11}$为H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基，或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基、-$S(=O)_2R^9$、-$C(=O)R^9$、-$CO_2R^{10}$或-$C(=O)N(R^{10})_2$；

[0036] t为0或1；

[0037] u为0或1。

[0038] 对于任何及所有实施方案，取代基选自所列出的替代选择的子集。例如，在一些实施方案中，t为0或1。在其他实施方案中，t为0。在一些实施方案中，u为0或1。在一些实施方案中，u为0。

[0039] 在一些实施方案中，Z为-$CH_2$-、-O-、>N-($C_1$-$C_6$烷基)或-Z'-；Z'为>N-$L^2$-B-$L^3$-Q；$L^2$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；B为不存在、-O-、-S-、-$S(=O)$-、-$S(=O)_2$-、-$NR^{11}$-、-$C(=O)$-、-$C(=O)NR^{10}$-或-$NR^{10}C(=O)$-；$L^3$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；Q为-$CO_2H$、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、-$B(OH)_2$、-$C(=O)NHSO_2R^9$、-$C(=O)N(R^{10})_2$、-$C(=O)NH$-OH、-$C(=O)NH$-CN、-$SO_2NHC(=O)R^9$、-$OP(=O)(OH)_2$、-$P(=O)(OH)_2$、四唑基或羧酸生物电子等排体。

[0040] 在一些实施方案中，Z为-Z'-。

[0041] 在一些实施方案中，$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基或$C_3$-$C_6$亚环烷基；B不存在；$L^3$不存在。

[0042] 在一些实施方案中，$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基；B不存在；$L^3$不存在或为$C_3$-$C_6$亚环烷基。

[0043] 在一些实施方案中，$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基；Q为-$CO_2H$、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-$B(OH)_2$、-$C(=O)NHSO_2R^9$、-$C(=O)N(R^{10})_2$、四唑基或羧酸生物电子等排体。

[0044] 在一些实施方案中，$L^2$为不存在、-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-；Q为-$CO_2H$或-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)。

[0045] 在一些实施方案中，$R^3$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$CH_3$或-$CF_3$；$R^4$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$CH_3$或-$CF_3$；或者$R^3$和$R^4$与它们所连接的碳原子一起形成-C(=O)-或环丙基。

[0046] 在一些实施方案中，$R^3$为H。

[0047] 在一些实施方案中，$R^4$为H。

[0048] 在一些实施方案中，$R^5$为H、F、Cl、-$CH_3$或-$CF_3$；

[0049] $R^6$为H、F、Cl、-$CH_3$或-$CF_3$。

[0050] 在一些实施方案中，$R^5$为H。

[0051] 在一些实施方案中，$R^6$为H。

[0052] 在一些实施方案中，$R^7$为H、F、Cl、-$CH_3$或-$CF_3$。

[0053] 在一些实施方案中，$R^7$为H。

[0054] 在一些实施方案中，$L^1$不存在或为$C_{1-4}$亚烷基；

[0055] A为苯基、萘基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉

基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

[0056] 在一些实施方案中，$L^1$为不存在、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$。

[0057] 在一些实施方案中，$L^1$为$-CH_2-$。

[0058] 在一些实施方案中，A为苯基。

[0059] 在一些实施方案中，A为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

[0060] 在一些实施方案中，A为吡啶基。

[0061] 在一些实施方案中，A为呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

[0062] 在一些实施方案中，A为呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基或噻二唑基。

[0063] 在一些实施方案中，A为喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

[0064] 在一些实施方案中，$R^1$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$羟基烷基。

[0065] 在一些实施方案中，$R^1$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、$-CH_3$、$-CF_3$、$-CD_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$或$-CH_2OH$。

[0066] 在一些实施方案中，$R^1$为H、F或Cl。

[0067] 在一些实施方案中，$R^2$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基或$C_1$-$C_4$氟烷氧基。

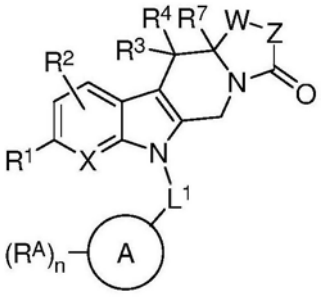
[0068] 在一些实施方案中，$R^2$为H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CH_3$、$-CF_3$、$-CD_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$。

[0069] 在一些实施方案中，$R^2$为H、F或Cl。

[0070] 在一些实施方案中，t为0。

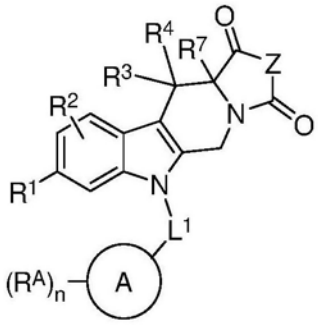
[0071] 在一些实施方案中，u为0。

[0072] 在一些实施方案中，所述化合物具有以下式(II)的结构：

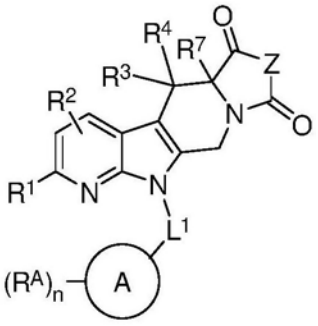
[0073] 


式(II)。

[0074] 在一些实施方案中，所述化合物具有以下式(III)或式(IV)的结构：

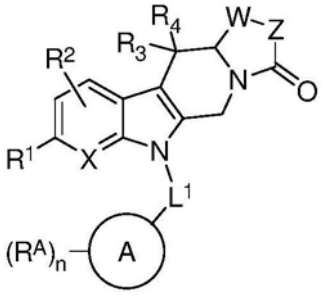
[0075] 

式(III)



式(IV)

[0076] 在一些实施方案中,所述化合物具有以下式(V)的结构:

[0077] 

式(V)。

[0078] 本文涉及以上针对各种变量描述的基团的任意组合。在整篇说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0079] 在一些实施方案中,式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物为:

[0080] 4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(化合物编号1-1);

[0081] (S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(化合物编号1-2);

[0082] (R)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(化合物编号1-3);

[0083] 3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-4);

[0084] 3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-5;对映体A);

[0085] 3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-6;对映体B);

[0086] 4-(1,3-二氧代-6-(3-苯基丙基)-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(化合物编号1-7);

[0087] 6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(1H)-酮(化合物编号1-8);

[0088] (S)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(1H)-酮(化合物编号1-9);

[0089] (R)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3

(1H)-酮(化合物编号1-10)；

[0090] (S)-4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(化合物编号1-11)；

[0091] (S)-3-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-12)；

[0092] 6-(4-氟苄基)-2-甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(2H)-酮(化合物编号1-14)；

[0093] 6-(4-氟苄基)-2-甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号1-129)；

[0094] 6-(4-氟苄基)-2-(2-羟乙基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号1-121)；

[0095] 2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1`,5`:1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)乙腈(化合物编号1-139)；

[0096] 2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)乙酸(化合物编号1-19)；

[0097] 7-(4-氟苄基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮(化合物编号1-16)；

[0098] 2-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)乙酸(化合物编号1-23)；

[0099] 3-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)丙酸(化合物编号1-24)；

[0100] (S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丁酸(化合物编号1-39)；

[0101] (S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-3,3-二甲基丁酸(化合物编号1-42)；

[0102] (S)-4-(8-氯-6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸(化合物编号1-27)；

[0103] (S)-8-氯-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号1-26)；

[0104] (S)-3-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(化合物编号1-84)；

[0105] (S)-1-((6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸(化合物编号1-18)；

[0106] (S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丙酸(化合物编号1-30)；

[0107] (S)-1-((6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸(化合物编号1-34)；

[0108] 3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(化合物编号C114)；

[0109] 3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(化合物编号C114对映体A)；

[0110] 3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(化合物编号C114对映体B)；

[0111] (S)-3-(6-(4-氟苄基)-1-氧代-3-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(化合物编号E1)；

[0112] 3-(6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(化合物编号A11)；

[0113] 2-(6-(4-氟苄基)-3-氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)乙酸(化合物编号1-20)；

[0114] 3-(6-(4-氟苄基)-3-氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-21)；

[0115] (S)-3-(1,3-二氧代-6-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲基)-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-102)；

[0116] (S)-3-(6-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-131)；

[0117] (S)-3-(6-(2,4-二氯苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-132)；

[0118] (S)-3-(6-(4-氯-2-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-133)；

[0119] (S)-3-(6-(2,4-二氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-134)；

[0120] (S)-3-(6-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号1-135)；

[0121] (S)-6-(4-氟苄基)-3-硫代-2,3,5,6,11,11a-六氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮(化合物编号E2)；

[0122] (S)-3(6-(4-氟苄基)-3-氧代-1-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1`,5`:1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(化合物编号1-141)；

[0123] 3-{8-[(对氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}-2,2-二甲基丙酸(化合物编号C111)；

[0124] 8-[对氟苯基)甲基]-12-硫代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-14-酮(化合物编号E3)；

[0125] 3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(化合物编号C11)；

[0126] (S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺(化合物编号1-142)；

[0127] (S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺(化合物编号1-143)；

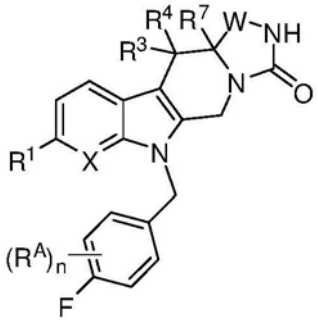
[0128] 3-(6-(4-氟苄基)-11a-甲基-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]

吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(化合物编号A113)；

[0129] 2-((2H-四唑-5-基)甲基)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号1-140)；或

[0130] 3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}-2,2-二甲基丙酸(化合物编号C13)。

[0131] 在一个方面，本文描述了式(VI)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0132] 

式(VI)

[0133] 其中，

[0134] $R^1$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$羟基烷基；

[0135] $R^3$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)$_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0136] $R^4$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)$_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0137] $R^7$为H或F；

[0138] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基或$C_1$-$C_6$氘代烷基；

[0139] n为0或1；

[0140] X为-CH=、-N=或-CF=；且

[0141] W为-C(=O)-、-C(=S)-或-$CH_2$-。

[0142] 在一些实施方案中，$R^1$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$CH_3$、-$CF_3$、-$CD_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCF_3$、-$OCH_2CF_3$或-$CH_2OH$。

[0143] 在一些实施方案中，$R^1$为H或Cl。

[0144] 在一些实施方案中，$R^3$为H或-$CH_3$。

[0145] 在一些实施方案中，$R^4$为H或-$CH_3$。

[0146] 在一些实施方案中，n为0。

[0147] 在一些实施方案中，X为-CH=或-N=。

[0148] 在一些实施方案中，W为-C(=O)-或-$CH_2$-。

[0149] 在一些实施方案中，式(VI)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物为：

[0150] 6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(2H)-酮(化合物编号1-13)；

[0151] 6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号1-15);

[0152] (S)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号1-130);

[0153] 8-[对氟苯基)甲基]-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-12,14-二酮(化合物编号C109);

[0154] 6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号A110);

[0155] 6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号A110对映体A);或

[0156] 6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(化合物编号A110对映体B)。

[0157] 在一个方面,本文描述了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于通过静脉内给药、皮下给药、口服给药、吸入、经鼻给药、皮肤给药或眼部给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中,该药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、凝胶、分散液、溶液、乳液、软膏或洗剂的形式。

[0158] 在一个方面,本文描述了治疗或预防任一种本文所述的疾病或病况的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0159] 在另一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物的癌症或纤维化或其组合的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0160] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物的癌症的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该癌症是实体瘤。在一些实施方案中,该癌症适合于用自分泌运动因子抑制剂治疗。在一些实施方案中,该方法除了施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外,进一步包括向所述哺乳动物施用第二治疗剂。

[0161] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物的纤维化的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在其他实施方案中,该纤维化适合于用自分泌运动因子抑制剂治疗。在一些实施方案中,该方法除了施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外,进一步包括向所述哺乳动物施用第二治疗剂。

[0162] 上述方面中的任何方面是进一步的实施方案,其中将有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过吸入施用;和/或(e)通过经鼻给药而施用;和/或(f)通过注射施用于哺乳动物;和/或(g)局部施用于哺乳动物;和/或(h)通过眼部给药而施用;和/或(i)经直肠施用于哺乳动物;和/或(j)非全身性地或局部施用于哺乳动物。

[0163] 上述方面中的任何方面是包括单次施用有效量的所述化合物的进一步的实施方

案，包括这样的进一步的实施方案，其中将所述化合物每日一次施用于哺乳动物或将所述化合物在一天的时间段内多次施用于哺乳动物。在一些实施方案中，所述化合物依照连续给药时间表施用。在一些实施方案中，所述化合物依照连续每日给药时间表施用。

[0164] 涉及ATX依赖性疾病或病况的治疗的任何上述方面是这样的进一步的实施方案，其包括除了施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之外还施用至少一种其他药剂。在各个实施方案中，各种药剂以任意次序施用，包括同时施用。

[0165] 在本文公开的任何实施方案中，所述哺乳动物为人。

[0166] 在一些实施方案中，将本文提供的化合物施用于人。

[0167] 在一些实施方案中，口服施用本文提供的化合物。

[0168] 提供了这样的制品，其包括包装材料，在该包装材料内的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及标签，该标签指示该化合物或组合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物用于抑制自分泌运动因子的活性，或用于治疗、预防或改善将会受益于自分泌运动因子活性的抑制的疾病或病况的一种或多种症状。

[0169] 本文所述的化合物、方法和组合物的其他目标、特征和优势将通过下面的详述而变得明显。然而，应理解，详述和具体实施例尽管说明了具体实施方案，但仅以说明性方式给出，因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修改将通过该详述而对本领域技术人员变得明显。

## 具体实施方式

[0170] 自分泌运动因子和LPA

[0171] 自分泌运动因子(ATX、NPP2或ENPP2)——一种约120kDa的糖蛋白，是一种分泌的核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶(NPP)，其具有将细胞外溶血磷脂酰胆碱(LPC)及其他溶血磷脂转化成溶血磷脂酸(LPA)的溶血磷脂酶D活性。ATX被认为导致大部分循环LPA产生。

[0172] LPA以自分泌和旁分泌的方式通过特异性G蛋白偶联受体(GPCR)如LPA1、LPA2、LPA3、LPA4、LPA5、LPA6、LPA7、LPA8的组起作用，从而产生多种生物响应。例如，已知溶血磷脂如溶血磷脂酸(LPA)影响诸如细胞增殖、分化、存活、迁移、粘附、侵袭和形态发生等生物功能。此外，已知LPA在诸如血小板活化、平滑肌收缩、肌动蛋白应力纤维形成和细胞迁移等过程中起作用。

[0173] 已经在动物和人的各种生物流体如血清、血浆、脑脊液、精液、尿液以及唾液中检测到ATX和LPA，提示它们是用于预测某些疾病的潜在生物标志物。例如，在患有慢性肝病的患者和孕妇中，血清ATX浓度和活性升高。此外，已经发现，手术后损伤或较差的营养状态导致手术后癌症患者的ATX浓度较低。此外，已知ATX对正常发育必不可少。例如，ATX缺乏的小鼠在胚胎的第9.5天死亡，其卵黄囊和胚胎中都有重大的血管缺陷。而且，发现在胚胎的第8.5天，ATX缺乏的胚胎具有畸形的尿囊、神经管缺陷和不对称的头褶。

[0174] 癌症

[0175] 已经证明，ATX增加肿瘤的细胞运动性、新血管形成、增殖和攻击性。它在多个肿瘤谱系如乳腺癌、肾癌、肝癌、成胶质细胞瘤、卵巢癌和前列腺癌中上调。

[0176] 在一些实施方案中，本文公开了用本文公开的化合物治疗癌症的方法。

[0177] ATX是一种最初从人黑素瘤细胞的条件培养基中分离的促转移酶(prometastatic enzyme)。此外,经常在恶性肿瘤组织如乳腺癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、胰腺癌和成胶质细胞瘤中观察到ATX过表达。LPA还通过增加细胞的运动性和侵袭性来导致肿瘤发生。

[0178] 如本文所用的术语“癌症”是指倾向于以不受控的方式增殖并在一些情况下倾向于转移(扩散)的细胞异常生长。癌症的类型包括但不限于处于疾病的任何阶段的、有或没有转移的实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳房、子宫内膜、心脏、肾、肺、肝、子宫、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑素瘤或基底细胞癌)的实体瘤)或血液肿瘤(如白血病和淋巴瘤)。

[0179] 纤维化

[0180] 在一些实施方案中,本文公开了用本文公开的化合物治疗纤维化的方法。

[0181] 如本文所用的“纤维化”是指在创伤、炎症、组织修复、免疫反应、细胞增生和瘤形成之后发生的细胞外基质成分的积累。

[0182] 在一些实施方案中,本文公开了减少组织的纤维化的方法,该方法包括使纤维化细胞或组织与足以减少或抑制该纤维化的量的本文公开的化合物接触。在一些实施方案中,该纤维化包括纤维化病况。

[0183] 在一些实施方案中,减少纤维化或治疗纤维化病况包括减少或抑制以下的一种或多种:细胞外基质蛋白的形成或沉积;促纤维化细胞类型的数目(例如,成纤维细胞或免疫细胞数目);纤维化病变内的细胞胶原或羟脯氨酸含量;纤维发生蛋白的表达或活性;或减少与炎性反应相关的纤维化。

[0184] 在一些实施方案中,所述纤维化病况是原发性纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化病况是特发性的。在一些实施方案中,所述纤维化病况与疾病、毒素、损伤(例如,环境危害)、医学治疗或其组合相关(例如,是继发性的)。

[0185] 在一些实施方案中,所述纤维化病况是肺的纤维化病况(肺纤维化)、肝的纤维化病况(肝纤维化)、心脏或脉管系统的纤维化病况(心脏纤维化)、肾的纤维化病况(肾纤维化)、皮肤的纤维化病况、胃肠道的纤维化病况或其组合。

[0186] 在一些实施方案中,所述纤维化病况是肺的纤维化病况。在一些实施方案中,肺的纤维化病况选自以下的一种或多种:肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、普通型间质性肺炎(UIP)、间质性肺病、隐源性纤维化肺泡炎(CFA)、闭塞性细支气管炎或支气管扩张。在一些实施方案中,用本发明的方法治疗的肺的纤维化病况与癌症治疗相关(例如,继发于癌症治疗)。

[0187] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为肝的纤维化病况。

[0188] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为心脏的纤维化病况。

[0189] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为肾的纤维化病况。

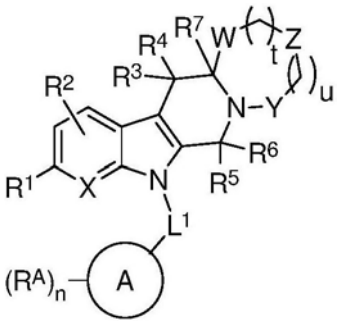
[0190] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为皮肤的纤维化病况。

[0191] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为胃肠道的纤维化病况。

[0192] 化合物

[0193] 本文所述的化合物,包括其药学上可接受的盐、前药、活性代谢物和药学上可接受的溶剂化物,是自分泌运动因子抑制剂。

[0194] 在一个方面,本文描述了式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0195] 

[0196] 其中，

[0197] $R^1$为H、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^9$、$-SR^9$、$-S(=O)R^9$、$-S(=O)_2R^9$、$-S(=O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(=O)_2R^9$、$-C(=O)R^9$、$-OC(=O)R^9$、$-CO_2R^{10}$、$-OCO_2R^9$、$-N(R^{10})_2$、$-C(=O)N(R^{10})_2$、$-OC(=O)N(R^{10})_2$、$-NHC(=O)R^9$、$-NHC(=O)OR^9$、$C_1-C_4$烷基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$氘代烷基、$C_1-C_4$羟基烷基、$C_1-C_4$杂烷基或$C_3-C_6$环烷基；

[0198] $R^2$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1-C_4$烷基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$氘代烷基、$C_1-C_4$烷氧基或$C_1-C_4$氟烷氧基；

[0199] $R^3$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1-C_4$烷基、$-O-C_1-C_4$烷基、$-S-C_1-C_4$烷基、$-S(=O)-C_1-C_4$烷基、$-S(=O)_2-C_1-C_4$烷基或$C_1-C_4$氟烷基；

[0200] $R^4$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1-C_4$烷基、$-O-C_1-C_4$烷基、$-S-C_1-C_4$烷基、$-S(=O)-C_1-C_4$烷基、$-S(=O)_2-C_1-C_4$烷基或$C_1-C_4$氟烷基；

[0201] 或者$R^3$和$R^4$与它们所连接的碳原子一起形成$-C(=O)-$、$-C(=NR^8)-$、取代或未取代的环烷基环，或含有1或2个选自-O-、$-NR^{11}-$和-S-的杂原子的取代或未取代的杂环状环；

[0202] $R^5$为H、F、$C_1-C_4$烷基、$-O-C_1-C_4$烷基或$C_1-C_4$氟烷基；

[0203] $R^6$为H、F、$C_1-C_4$烷基、$-O-C_1-C_4$烷基或$C_1-C_4$氟烷基；

[0204] $R^7$为H、F、$C_1-C_4$烷基、$-O-C_1-C_4$烷基或$C_1-C_4$氟烷基；

[0205] 或者$R^3$和$R^7$与连接$R^3$和$R^7$基团的居间原子一起形成双键；

[0206] 或者$R^3$和$R^7$与连接$R^3$和$R^7$基团的居间原子一起形成环丙基环；

[0207] $R^8$独立地选自H、-OH、$-OR^9$、$C_1-C_6$烷基、$C_1-C_6$氟烷基；

[0208] $L^1$为不存在、取代或未取代的$C_1-C_4$亚烷基，或取代或未取代的$C_3-C_7$亚环烷基；

[0209] A为取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的双环杂芳基、取代或未取代的单环杂环烷基、取代或未取代的双环杂环烷基；

[0210] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、$-OR^9$、-CN、$-NO_2$、$C_1-C_6$烷基、$C_1-C_6$氟烷基、$C_1-C_6$氘代烷基、$C_1-C_6$杂烷基、取代或未取代的$C_3-C_8$环烷基、取代或未取代的$C_2-C_{10}$杂环烷基、取代或未取代的芳基、$-C_1-C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-C_1-C_4$亚烷基-取代或未取代的杂芳基、$-C(=O)R^9$、$-S(=O)_2R^9$、$-S(=O)R^9$、$-SR^9$、$-S(=O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(=O)_2R^9$、$-OC(=O)R^9$、$-CO_2R^{10}$、$-OCO_2R^9$、$-N(R^{10})_2$、$-C(=O)N(R^{10})_2$、$-OC(=O)N(R^{10})_2$、$-NHC(=O)R^9$、$-NHC(=O)OR^9$；

[0211] 或者两个$R^A$基团可以与连接这两个$R^A$基团的居间原子一起形成含有0-3个选自-O-、$-NR^{11}-$和-S-的杂原子的取代或未取代的环；

[0212] n为0、1、2、3或4；

[0213] X为-CH=、-N=或-CF=；

[0214] W为-C(=O)-、-C(=S)-或-$CH_2$-；

[0215] Y为-C(=O)-、-C(=S)-、-$CH_2$-或-$CF_2$-；

[0216] Z为-$CH_2$-、-O-、-NH-、>N-($C_1$-$C_6$烷基)、-Z'-、-Z'-NH-或-NH-Z'-；

[0217] Z'为>N-$L^2$-B-$L^3$-Q；

[0218] $L^2$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；

[0219] B为不存在、-O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-$NR^{11}$-、-C(=O)-、-C(=O)$NR^{10}$-或-$NR^{10}$C(=O)-；

[0220] $L^3$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；

[0221] Q为-$CO_2$H、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、-$B(OH)_2$、-C(=O)$NHSO_2R^9$、-C(=O)$N(R^{10})_2$、-C(=O)NH-OH、-C(=O)NH-CN、-$SO_2$NHC(=O)$R^9$、-OP(=O)$(OH)_2$、-P(=O)$(OH)_2$、四唑基、羧酸生物电子等排体、取代或未取代的单环杂环、-$S(=O)_2R^9$、-S(=O)$R^9$、-$SR^9$、-$S(=O)_2N(R^{10})_2$、-$NR^{10}S(=O)_2R^9$、-OC(=O)$R^9$、-$OCO_2R^9$、-$N(R^{10})_2$、-C(=O)$N(R^{10})_2$、-OC(=O)$N(R^{10})_2$、-NHC(=O)$R^9$、-NHC(=O)$OR^9$；

[0222] 每个$R^9$为$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基，或取代或未取代的双环杂芳基；

[0223] 每个$R^{10}$独立地选自H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基；

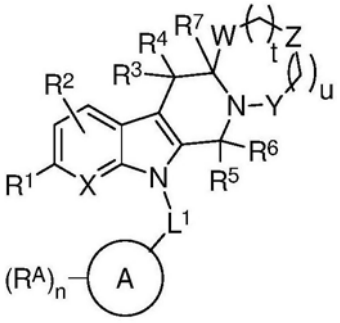
[0224] 或者连接至同一N原子的两个$R^{10}$基团与它们所连接的N原子一起形成取代或未取代的杂环；

[0225] $R^{11}$为H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基，或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基、-$S(=O)_2R^9$、-C(=O)$R^9$、-$CO_2R^{10}$或-C(=O)$N(R^{10})_2$；

[0226] t为0或1；

[0227] u为0或1。

[0228] 在一个方面，本文描述了式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0229] 


式(Ia)

[0230] 其中，

[0231] $R^1$为H、卤素、-CN、-$NO_2$、-OH、-$OR^9$、-$SR^9$、-S(=O)$R^9$、-$S(=O)_2R^9$、-$S(=O)_2N(R^{10})_2$、-

$NR^{10}S(=O)_2R^9$、$-C(=O)R^9$、$-OC(=O)R^9$、$-CO_2R^{10}$、$-OCO_2R^9$、$-N(R^{10})_2$、$-C(=O)N(R^{10})_2$、$-OC(=O)N(R^{10})_2$、$-NHC(=O)R^9$、$-NHC(=O)OR^9$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$羟基烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或$C_3$-$C_6$环烷基；

[0232] $R^2$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基或$C_1$-$C_4$氟烷氧基；

[0233] $R^3$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_4$烷基、$-S(=O)_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0234] $R^4$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_4$烷基、$-S(=O)_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0235] 或者$R^3$和$R^4$与它们所连接的碳原子一起形成-C(=O)-、$-C(=NR^8)$-、取代或未取代的环烷基环，或含有1或2个选自-O-、$-NR^{11}$-和-S-的杂原子的取代或未取代的杂环状环；

[0236] $R^5$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0237] $R^6$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0238] $R^7$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0239] 或者$R^3$和$R^7$与连接$R^3$和$R^7$基团的居间原子一起形成双键；

[0240] 或者$R^3$和$R^7$与连接$R^3$和$R^7$基团的居间原子一起形成环丙基环；

[0241] $R^8$独立地选自H、-OH、$-OR^9$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基；

[0242] $L^1$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_4$亚烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_7$亚环烷基；

[0243] A为取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的双环杂芳基、取代或未取代的单环杂环烷基、取代或未取代的双环杂环烷基；

[0244] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、$-OR^9$、-CN、$-NO_2$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_1$-$C_6$杂烷基、取代或未取代的$C_3$-$C_8$环烷基、取代或未取代的$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、取代或未取代的芳基、$-C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的杂芳基、$-C(=O)R^9$、$-S(=O)_2R^9$、$-S(=O)R^9$、$-SR^9$、$-S(=O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(=O)_2R^9$、$-OC(=O)R^9$、$-CO_2R^{10}$、$-OCO_2R^9$、$-N(R^{10})_2$、$-C(=O)N(R^{10})_2$、$-OC(=O)N(R^{10})_2$、$-NHC(=O)R^9$、$-NHC(=O)OR^9$；

[0245] 或者两个$R^A$基团可以与连接这两个$R^A$基团的居间原子一起形成含有0-3个选自-O-、$-NR^{11}$-和-S-的杂原子的取代或未取代的环；

[0246] n为0、1、2、3或4；

[0247] X为-CH=、-N=或-CF=；

[0248] W为-C(=O)-、-C(=S)-或$-CH_2$-；

[0249] Y为-C(=O)-、-C(=S)-、$-CH_2$-或$-CF_2$-；

[0250] Z为$-CH_2$-、-O-、>N-($C_1$-$C_6$烷基)、-Z'-、-Z'-NH-或-NH-Z'-；

[0251] Z'为$>N-L^2-B-L^3-Q$；

[0252] $L^2$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；

[0253] B为不存在、-O-、-S-、$-S(=O)$-、$-S(=O)_2$-、$-NR^{11}$-、-C(=O)-、$-C(=O)NR^{10}$-或$-NR^{10}C(=O)$-；

[0254] $L^3$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代

或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；

[0255] Q为-$CO_2H$、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、-$B(OH)_2$、-C(=O)$NHSO_2R^9$、-C(=O)$N(R^{10})_2$、-C(=O)NH-OH、-C(=O)NH-CN、-$SO_2NHC$(=O)$R^9$、-OP(=O)$(OH)_2$、-P(=O)$(OH)_2$、四唑基、羧酸生物电子等排体、取代或未取代的单环杂环、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)$R^9$、-$SR^9$、-S(=O)$_2N(R^{10})_2$、-$NR^{10}S(=O)_2R^9$、-OC(=O)$R^9$、-$OCO_2R^9$、-$N(R^{10})_2$、-C(=O)$N(R^{10})_2$、-OC(=O)$N(R^{10})_2$、-NHC(=O)$R^9$、-NHC(=O)$OR^9$；

[0256] 每个$R^9$为$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基，或取代或未取代的双环杂芳基；

[0257] 每个$R^{10}$独立地选自H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基，或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基；

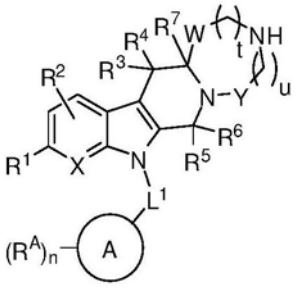
[0258] 或者连接至同一N原子的两个$R^{10}$基团与它们所连接的N原子一起形成取代或未取代的杂环；

[0259] $R^{11}$为H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基，或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基、-S(=O)$_2R^9$、-C(=O)$R^9$、-$CO_2R^{10}$或-C(=O)$N(R^{10})_2$；

[0260] t为0或1；

[0261] u为0或1。

[0262] 在一个方面，本文描述了式(Ib)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0263] 

式(Ib)

[0264] 其中，

[0265] $R^1$为H、卤素、-CN、-$NO_2$、-OH、-$OR^9$、-$SR^9$、-S(=O)$R^9$、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)$_2N(R^{10})_2$、-$NR^{10}S(=O)_2R^9$、-C(=O)$R^9$、-OC(=O)$R^9$、-$CO_2R^{10}$、-$OCO_2R^9$、-$N(R^{10})_2$、-C(=O)$N(R^{10})_2$、-OC(=O)$N(R^{10})_2$、-NHC(=O)$R^9$、-NHC(=O)$OR^9$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$羟基烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或$C_3$-$C_6$环烷基；

[0266] $R^2$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基或$C_1$-$C_4$氟烷氧基；

[0267] $R^3$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)$_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0268] $R^4$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)-$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)$_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0269] 或者$R^3$和$R^4$与它们所连接的碳原子一起形成-C(=O)-、-C(=$NR^8$)-、取代或未取代的环烷基环，或含有1或2个选自-O-、-$NR^{11}$-和-S-的杂原子的取代或未取代的杂环状环；

[0270] $R^5$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0271] $R^6$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0272] $R^7$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0273] 或者$R^3$和$R^7$与连接$R^3$和$R^7$基团的居间原子一起形成双键；

[0274] 或者$R^3$和$R^7$与连接$R^3$和$R^7$基团的居间原子一起形成环丙基环；

[0275] $R^8$独立地选自H、-OH、-$OR^9$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基；

[0276] $L^1$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_4$亚烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_7$亚环烷基；

[0277] A为取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的双环杂芳基、取代或未取代的单环杂环烷基、取代或未取代的双环杂环烷基；

[0278] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、-$OR^9$、-CN、-$NO_2$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_1$-$C_6$杂烷基、取代或未取代的$C_3$-$C_8$环烷基、取代或未取代的$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、取代或未取代的芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的杂芳基、-C(=O)$R^9$、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)$R^9$、-$SR^9$、-S(=O)$_2$N($R^{10}$)$_2$、-$NR^{10}$S(=O)$_2R^9$、-OC(=O)$R^9$、-$CO_2R^{10}$、-$OCO_2R^9$、-N($R^{10}$)$_2$、-C(=O)N($R^{10}$)$_2$、-OC(=O)N($R^{10}$)$_2$、-NHC(=O)$R^9$、-NHC(=O)O$R^9$；

[0279] 或者两个$R^A$基团可以与连接这两个$R^A$基团的居间原子一起形成含有0-3个选自-O-、-$NR^{11}$-和-S-的杂原子的取代或未取代的环；

[0280] n为0、1、2、3或4；

[0281] X为-CH=、-N=或-CF=；

[0282] W为-C(=O)-、-C(=S)-或-$CH_2$-；

[0283] Y为-C(=O)-、-C(=S)-、-$CH_2$-或-$CF_2$-；

[0284] 每个$R^9$为$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基，或取代或未取代的双环杂芳基；

[0285] 每个$R^{10}$独立地选自H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基，或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基；

[0286] 或者连接至同一N原子的两个$R^{10}$基团与它们所连接的N原子一起形成取代或未取代的杂环；

[0287] $R^{11}$为H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、取代或未取代的苯基、-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的芳基、取代或未取代的单环杂芳基，或-$C_1$-$C_4$亚烷基-取代或未取代的单环杂芳基、-S(=O)$_2R^9$、-C(=O)$R^9$、-$CO_2R^{10}$或-C(=O)N($R^{10}$)$_2$；

[0288] t为0或1；

[0289] u为0或1。

[0290] 对于任何及所有实施方案，取代基选自所列出的替代选择的子集。例如，在一些实施方案中，t为0或1。在其他实施方案中，t为0。在一些实施方案中，u为0或1。在一些实施方案中，u为0。

[0291] 在一些实施方案中，Z为-$CH_2$-、-O-、-NH-、>N-($C_1$-$C_6$烷基)或-Z'-；Z'为>N-$L^2$-B-$L^3$-Q；$L^2$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；B为不存在、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-$NR^{11}$-、-C(=O)-、-C(=O)$NR^{10}$-或-$NR^{10}$C(=O)-；$L^3$为不存在、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚氟烷基，或取代或未取代的$C_3$-$C_6$亚环烷基；Q为-$CO_2$H、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-OH、-B(OH)$_2$、-C(=O)$NHSO_2R^9$、-C(=O)N($R^{10}$)$_2$、-C(=O)NH-OH、-C(=O)NH-CN、-$SO_2$NHC(=O)$R^9$、-OP(=O)(OH)$_2$、-P(=O)(OH)$_2$、四唑基或羧酸生物电子等排体。

[0292] 在一些实施方案中，Z为-$CH_2$-、-O-、>N-($C_1$-$C_6$烷基)或-Z'-。在一些实施方案中，Z为-Z'-。在一些实施方案中，Z为-NH-。

[0293] 在一些实施方案中，$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基或$C_3$-$C_6$亚环烷基；B不存在；$L^3$不存在。

[0294] 在一些实施方案中，$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基；B不存在；$L^3$不存在或为$C_3$-$C_6$亚环烷基。

[0295] 在一些实施方案中，$L^2$为$C_1$-$C_6$亚烷基；Q为-$CO_2$H、-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)、-B(OH)$_2$、-C(=O)$NHSO_2R^9$、-C(=O)N($R^{10}$)$_2$、四唑基或羧酸生物电子等排体。

[0296] 在一些实施方案中，$L^2$为不存在、-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-；Q为-$CO_2$H或-$CO_2$($C_1$-$C_6$烷基)。

[0297] 在一些实施方案中，$R^3$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$CH_3$或-$CF_3$；$R^4$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$CH_3$或-$CF_3$；或者$R^3$和$R^4$与它们所连接的碳原子一起形成-C(=O)-或环丙基。

[0298] 在一些实施方案中，$R^3$为H或-$CH_3$。在一些实施方案中，$R^4$为H或-$CH_3$。

[0299] 在一些实施方案中，$R^3$为H。

[0300] 在一些实施方案中，$R^4$为H。

[0301] 在一些实施方案中，$R^5$为H、F、Cl、-$CH_3$或-$CF_3$。

[0302] 在一些实施方案中，$R^6$为H、F、Cl、-$CH_3$或-$CF_3$。

[0303] 在一些实施方案中，$R^5$为H。

[0304] 在一些实施方案中，$R^6$为H。

[0305] 在一些实施方案中，$R^3$为H；且$R^4$为H。在一些实施方案中，$R^5$为H；且$R^6$为H。在一些实施方案中，$R^3$为H；$R^4$为H；$R^5$为H；且$R^6$为H。

[0306] 在一些实施方案中，$R^7$为H、F、Cl、-$CH_3$或-$CF_3$。

[0307] 在一些实施方案中，$R^7$为H。

[0308] 在一些实施方案中，$L^1$不存在或为$C_{1-4}$亚烷基。

[0309] 在一些实施方案中，A为苯基、萘基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

[0310] 在一些实施方案中，$L^1$为不存在、-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。

[0311] 在一些实施方案中，$L^1$为-$CH_2$-。

[0312] 在一些实施方案中，A为苯基。

[0313] 在一些实施方案中，A为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

[0314] 在一些实施方案中，A为吡啶基。

[0315] 在一些实施方案中，A为呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

[0316] 在一些实施方案中，A为呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基或噻二唑基。

[0317] 在一些实施方案中，A为喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

[0318] 在一些实施方案中，$R^1$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$羟基烷基。

[0319] 在一些实施方案中，$R^1$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、$-CH_3$、$-CF_3$、$-CD_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$或$-CH_2OH$。

[0320] 在一些实施方案中，$R^1$为H、F或Cl。在一些实施方案中，$R^1$为H或Cl。

[0321] 在一些实施方案中，$R^2$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基或$C_1$-$C_4$氟烷氧基。

[0322] 在一些实施方案中，$R^2$为H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CH_3$、$-CF_3$、$-CD_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCF_3$或$-OCH_2CF_3$。

[0323] 在一些实施方案中，$R^2$为H、F或Cl。在一些实施方案中，$R^2$为H。

[0324] 在一些实施方案中，t为0。

[0325] 在一些实施方案中，u为0。

[0326] 在一些实施方案中，t为0；且u为0。

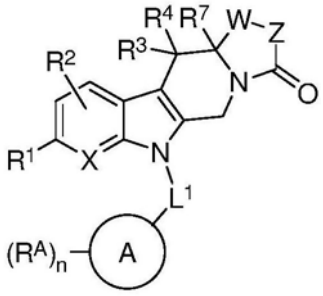
[0327] 在一些实施方案中，n为0。

[0328] 在一些实施方案中，X为-CH＝或-N＝。在一些实施方案中，X为-CH＝。在一些实施方案中，X为-N＝。

[0329] 在一些实施方案中，W为-C(＝O)-或$-CH_2-$。在一些实施方案中，W为-C(＝O)-。在一些实施方案中，W为$-CH_2-$。在一些实施方案中，W为-C(＝S)-。

[0330] 在一些实施方案中，Y为-C(＝O)-。在一些实施方案中，Y为-C(＝S)-。在一些实施方案中，Y为$-CH_2-$。在一些实施方案中，Y为$-CF_2-$。

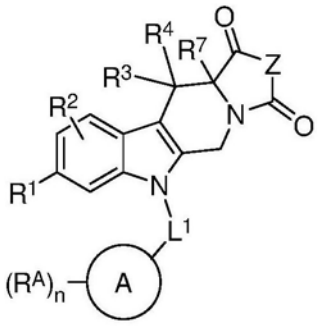
[0331] 在一些实施方案中，所述化合物具有以下式(II)的结构：

[0332] 

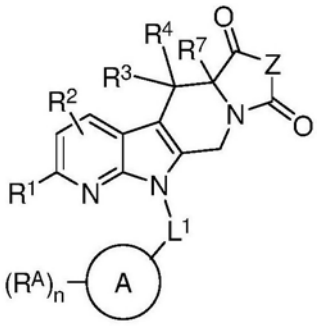

式(II)

[0333] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0334] 在一些实施方案中，所述化合物具有以下式(III)或式(IV)的结构：

[0335] 

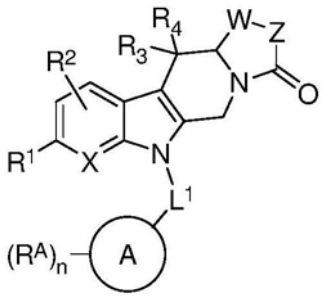
式(III)



式(IV)

[0336] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

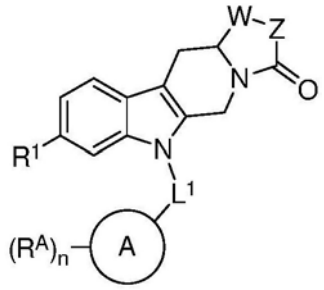
[0337] 在一些实施方案中,所述化合物具有以下式(V)的结构:

[0338] 

式(V)

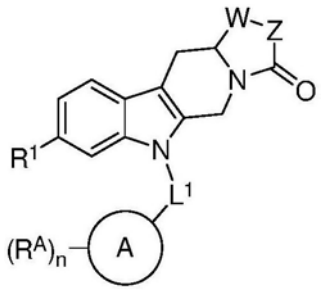
[0339] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0340] 在一些实施方案中,本文描述的化合物包括具有以下结构的化合物:

[0341] 

[0342] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

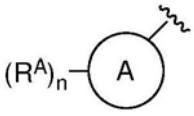
[0343] 在一些实施方案中,本文描述的化合物包括具有以下结构的化合物:

[0344] 

[0345] 其中,

[0346] $R^1$如表1中所述;

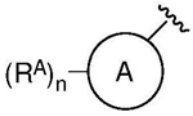
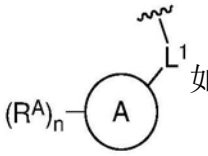
[0347] $L^1$为$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$;

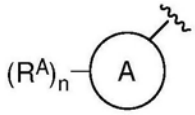
[0348]  为苯基;3-氟苯基;4-氟苯基;3-氯苯基;4-氯苯基;3,5-二氟苯基;2,4-二氟苯基;3,5-二氯苯基;2,4-二氯苯基;2-甲氧基吡啶-5-基;2-乙氧基吡啶-5-基;2-氯吡啶-5-基;2-三氟甲基噻唑-5-基;噻吩-2-基;或5-氯噻吩-2-基;

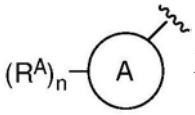
[0349] W如表1中所述;

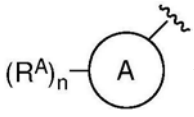
[0350] Z如表1中所述;

[0351] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0352] 在一些实施方案中, 如表1和/或表2中所述。在一些实施方案中,$L^1$如表1和/或表2中所述。在一些实施方案中, 如表1和/或表2中所述。

[0353] 在一些实施方案中,$L^1$为$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$; 为苯基;3-氟苯基;4-氟苯基;3-氯苯基;4-氯苯基;3,5-二氟苯基;2,4-二氟苯基;3,5-二氯苯基;2,4-二氯苯基;2-甲氧基吡啶-5-基;2-乙氧基吡啶-5-基;2-氯吡啶-5-基;2-三氟甲基噻唑-5-基;噻吩-2-基;或5-氯噻吩-2-基。

[0354] 在一些实施方案中, 为苯基;4-氟苯基;4-氯苯基;2-甲氧基吡啶-5-基;2-乙氧基吡啶-5-基;2-氯吡啶-5-基。

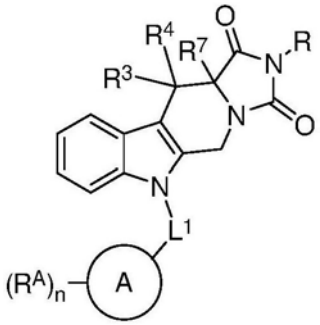
[0355] 在一些实施方案中,$L^1$为$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$; 为苯基;4-氟苯基;4-氯苯基;2-甲氧基吡啶-5-基;2-乙氧基吡啶-5-基;2-氯吡啶-5-基。

[0356] 在一些实施方案中,W如表1中所述。

[0357] 在一些实施方案中,Z如表1中所述。

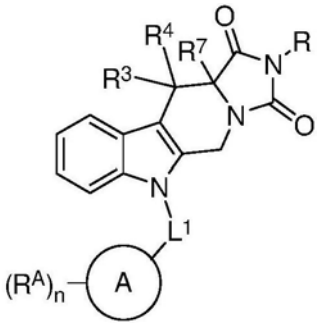
[0358] 在一些实施方案中,$R^1$如表1中所述。

[0359] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有以下结构:

[0360] 

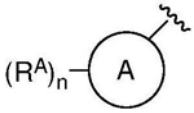
[0361] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0362] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0363] 

[0364] 其中，

[0365] $L^1$为$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；

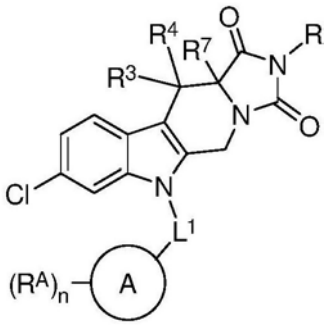
[0366] 为苯基；3-氟苯基；4-氟苯基；3-氯苯基；4-氯苯基；3,5-二氟苯基；2,4-二氟苯基；3,5-二氯苯基；2,4-二氯苯基；2-甲氧基吡啶-5-基；2-乙氧基吡啶-5-基；2-氯吡啶-5-基；2-三氟甲基噻唑-5-基；噻吩-2-基；或5-氯噻吩-2-基；

[0367] $R^3$、$R^4$、$R^7$如表2中所述；

[0368] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

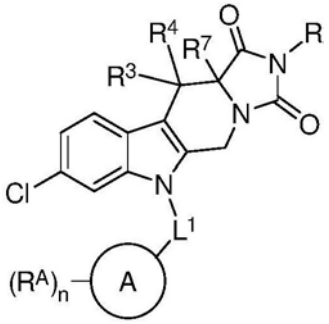
[0369] 在一些实施方案中，R为如本文所述的$-L^2-B-L^3-Q$。在一些实施方案中，R如表2中所述。

[0370] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0371] 

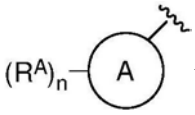
[0372] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0373] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0374] 

[0375] 其中，

[0376] $L^1$为$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；

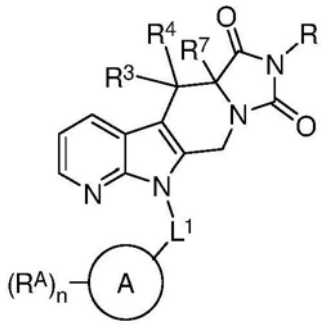
[0377]  为苯基;3-氟苯基;4-氟苯基;3-氯苯基;4-氯苯基;3,5-二氟苯基;2,4-二氟苯基;3,5-二氯苯基;2,4-二氯苯基;2-甲氧基吡啶-5-基;2-乙氧基吡啶-5-基;2-氯吡啶-5-基;2-三氟甲基噻唑-5-基;噻吩-2-基;或5-氯噻吩-2-基;

[0378] $R^3$、$R^4$、$R^7$如表2中所述;

[0379] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

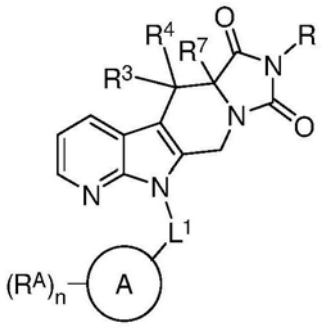
[0380] 在一些实施方案中,R为如本文所述的-$L^2$-B-$L^3$-Q。在一些实施方案中,R如表2中所述。

[0381] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有以下结构:

[0382] 

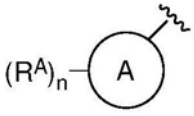
[0383] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0384] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有以下结构:

[0385] 

[0386] 其中,

[0387] $L^1$为-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2$-;

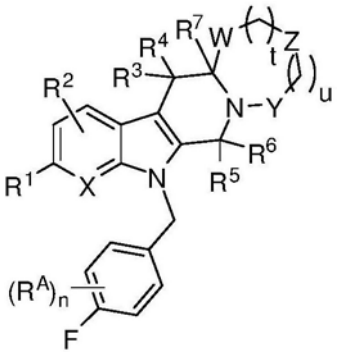
[0388]  为苯基;3-氟苯基;4-氟苯基;3-氯苯基;4-氯苯基;3,5-二氟苯基;2,4-二氟苯基;3,5-二氯苯基;2,4-二氯苯基;2-甲氧基吡啶-5-基;2-乙氧基吡啶-5-基;2-氯吡啶-5-基;2-三氟甲基噻唑-5-基;噻吩-2-基;或5-氯噻吩-2-基;

[0389] $R^3$、$R^4$、$R^7$如表2中所述;

[0390] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0391] 在一些实施方案中,R为如本文所述的-$L^2$-B-$L^3$-Q。在一些实施方案中,R如表2中所述。

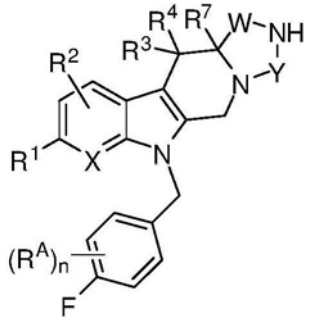
[0392] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有以下结构:

[0393] 

[0394] 其中n为0、1、2或3；

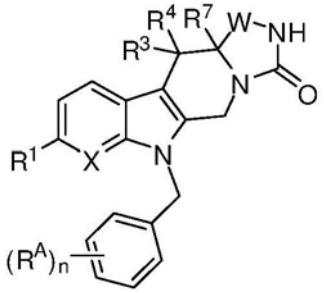
[0395] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0396] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0397] 

[0398] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0399] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0400] 

[0401] 其中，

[0402] $R^1$为H、卤素、-CN、$C_1$-$C_4$烷基、-$CF_3$或$C_1$-$C_4$氘代烷基；

[0403] $R^3$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0404] $R^4$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0405] $R^7$为H或F；

[0406] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基或$C_1$-$C_6$氘代烷基；

[0407] n为0、1、2或3；

[0408] $L^1$为取代或未取代的$C_1$-$C_4$亚烷基；

[0409] X为-CH＝、-N＝或-CF＝；且

[0410] W为-C(＝O)-、-C(＝S)-或-$CH_2$-。

[0411] 在一些实施方案中，$L^1$为-$CH_2$-。

[0412] 在一些实施方案中，$R^1$为H、F、Cl、-CN、-$CH_3$、-$CF_3$、-$CD_3$、-$OCH_3$或-$OCF_3$。

[0413] 在一些实施方案中，$R^1$为H或Cl。

[0414] 在一些实施方案中，$R^3$为H或$-CH_3$。

[0415] 在一些实施方案中，$R^4$为H或$-CH_3$。

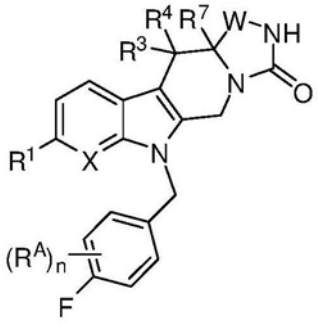
[0416] 在一些实施方案中，n为1且$R^A$为4-F且$L^1$为$-CH_2-$。

[0417] 在一些实施方案中，X为-CH＝或-N＝。

[0418] 在一些实施方案中，W为-C(＝O)-或$-CH_2-$。

[0419] 在一些实施方案中，$R^1$为H或Cl；$R^3$为H或$-CH_3$；$R^4$为H或$-CH_3$；$R^7$为H或F；n为1；$R^A$为4-F；$L^1$为$-CH_2-$；X为-CH＝或-N＝；W为-C(＝O)-或$-CH_2-$。

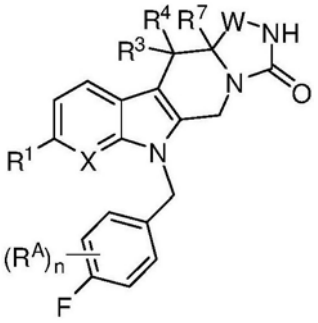
[0420] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有式(VI)的结构：

[0421] 

式(VI)

[0422] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0423] 在一个方面，本文描述了式(VI)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0424] 

式(VI)

[0425] 其中，

[0426] $R^1$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氘代烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$羟基烷基；

[0427] $R^3$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(＝O)-$C_1$-$C_4$烷基、-S(＝O)$_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0428] $R^4$为H、F、Cl、Br、CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-S-$C_1$-$C_4$烷基、-S(＝O)-$C_1$-$C_4$烷基、-S(＝O)$_2$-$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基；

[0429] $R^7$为H或F；

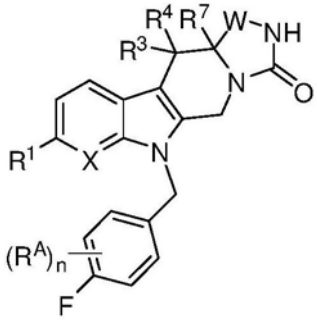
[0430] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基或$C_1$-$C_6$氘代烷基；

[0431] n为0或1；

[0432] X为-CH=、-N=或-CF=;且

[0433] W为-C(=O)-、-C(=S)-或-$CH_2$-。

[0434] 在一个方面,本文描述了式(VI)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0435] 

式(VI)

[0436] 其中,

[0437] $R^1$为H、卤素、-CN、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基或$C_1$-$C_4$氘代烷基;

[0438] $R^3$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基;

[0439] $R^4$为H、F、$C_1$-$C_4$烷基或$C_1$-$C_4$氟烷基;

[0440] $R^7$为H或F;

[0441] 每个$R^A$取代基独立地为H、卤素、OH、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$氟烷基或$C_1$-$C_6$氘代烷基;

[0442] n为0或1;

[0443] X为-CH=、-N=或-CF=;且

[0444] W为-C(=O)-、-C(=S)-或-$CH_2$-。

[0445] 在一些实施方案中,$R^1$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$CH_3$、-$CF_3$、-$CD_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCF_3$、-$OCH_2CF_3$或-$CH_2OH$。在一些实施方案中,$R^1$为H或Cl。在一些实施方案中,$R^1$为H。在一些实施方案中,$R^1$为Cl。

[0446] 在一些实施方案中,$R^3$为H或-$CH_3$。在一些实施方案中,$R^3$为H。在一些实施方案中,$R^3$为-$CH_3$。

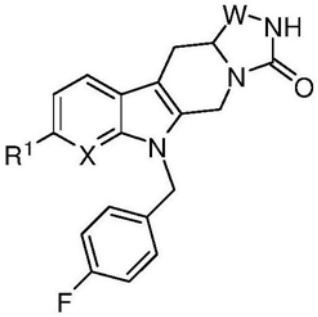
[0447] 在一些实施方案中,$R^4$为H或-$CH_3$。在一些实施方案中,$R^4$为H。在一些实施方案中,$R^4$为-$CH_3$。

[0448] 在一些实施方案中,n为0。

[0449] 在一些实施方案中,X为-CH=或-N=。在一些实施方案中,X为-CH=。在一些实施方案中,X为-N=。在一些实施方案中,X为-CF=。

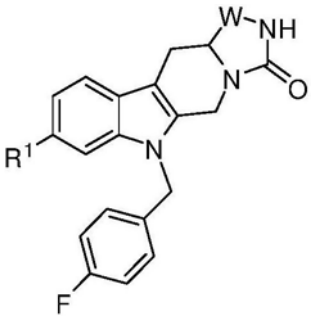
[0450] 在一些实施方案中,W为-C(=O)-或-$CH_2$-。在一些实施方案中,W为-C(=O)-。在一些实施方案中,W为-$CH_2$-。

[0451] 在一些实施方案中,式(VI)的化合物具有以下结构:

[0452] 

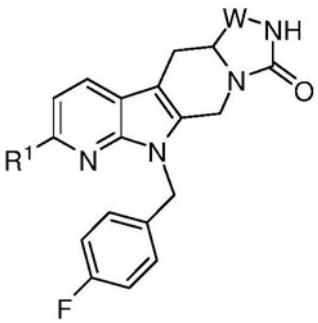
[0453] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0454] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0455] 

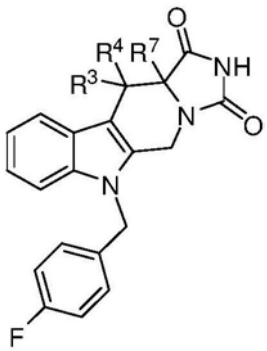
[0456] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0457] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0458] 

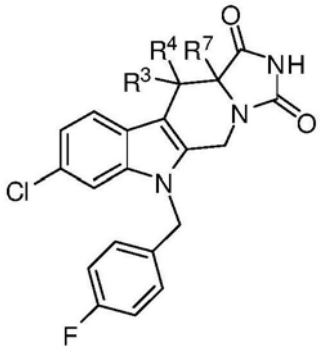
[0459] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0460] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0461] 

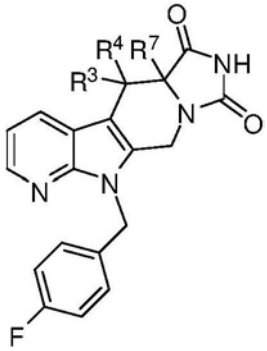
[0462] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0463] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

[0464] 

[0465] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0466] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有以下结构：

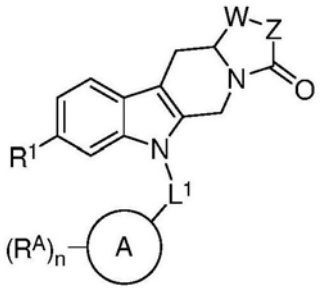
[0467] 

[0468] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

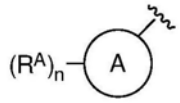
[0469] 本文涉及以上针对各种变量描述的基团的任意组合。在整篇说明书中，基团及其取代基由本领域技术人员选择，以提供稳定的部分和化合物。

[0470] 示例性的化合物包括表1、表2和表3的以下化合物：

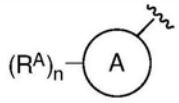
[0471] 表1：

[0472] 

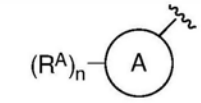
[0473]

| 化合物编号 | | $R^1$ | $L^1$ |  | W | Z |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-1 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-2 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-3 | R-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-4 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-5 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-6 | R-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-7 | Rac | H | $-CH_2CH_2CH_2-$ | 苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-8 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | O |
| 1-9 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | O |
| 1-10 | R-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | O |
| 1-11 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 2-甲氧基吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-12 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 2-甲氧基吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-13 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | >NH |
| 1-14 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >NMe |
| 1-15 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >NH |
| 1-16 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $-NHCH_2-$ |
| 1-17 | | H | $-CH_2-$ | 2-甲氧基吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-18 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 2-甲氧基吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-19 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CO_2H$ |
| 1-20 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | $>NCH_2CO_2H$ |
| 1-21 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |

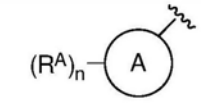
[0474]

| 化合物编号 | | $R^1$ | $L^1$ |  | W | Z |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-22 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-23 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $-N(CH_2CO_2H)CH_2-$ |
| 1-24 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $-N(CH_2CH_2CO_2H)CH_2-$ |
| 1-25 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $-N(CH_2CH_2CH_2CO_2H)CH_2-$ |
| 1-26 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2-$ | O |
| 1-27 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-28 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-29 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CO_2H$ |
| 1-30 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-31 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-32 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-33 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-34 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-35 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(Et)CO_2H$ |
| 1-36 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(Et)_2CO_2H$ |
| 1-37 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-(CH_2)_3-)CO_2H$ |
| 1-38 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-39 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-40 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-41 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CH_2CO_2H$ |
| 1-42 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-43 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-44 | | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-(CH_2)_3-)CH_2CO_2H$ |
| 1-45 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-46 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-47 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-48 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(Et)CO_2H$ |
| 1-49 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(Et)_2CO_2H$ |
| 1-50 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-(CH_2)_3-)CO_2H$ |
| 1-51 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH(CH_3)CO_2H$ |

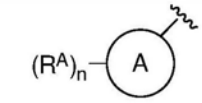
[0475]

| 化合物编号 | | $R^1$ | $L^1$ |  | W | Z |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-52 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-53 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-54 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH(CH_3)CH_2CO_2H$ |
| 1-55 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-56 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-57 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(-(CH_2)_3-)CH_2CO_2H$ |
| 1-58 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-59 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-60 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-61 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH(Et)CO_2H$ |
| 1-62 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(Et)_2CO_2H$ |
| 1-63 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(-(CH_2)_3-)CO_2H$ |
| 1-64 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-65 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-66 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-67 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH(CH_3)CH_2CO_2H$ |
| 1-68 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-69 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >N $CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-70 | | H | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(-(CH_2)_3-)CH_2CO_2H$ |
| 1-71 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-72 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-73 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-74 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH(Et)CO_2H$ |
| 1-75 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(Et)_2CO_2H$ |
| 1-76 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2C(-(CH_2)_3-)CO_2H$ |
| 1-77 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-78 | | Cl | -$CH_2$- | 4-氯苯基 | –C(=O)- | >$NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |

[0476]

| 化合物编号 | | $R^1$ | $L^1$ |  | W | Z |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-79 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氯苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-80 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氯苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CH_2CO_2H$ |
| 1-81 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氯苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-82 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氯苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-83 | | Cl | $-CH_2-$ | 4-氯苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-(CH_2)_3-)CH_2CO_2H$ |
| 1-84 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-85 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-86 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-87 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-88 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-89 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-90 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-91 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-92 | | H | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-93 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-94 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-95 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-96 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-97 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-98 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-99 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-100 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-101 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-氯吡啶-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-102 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-103 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-104 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-105 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-106 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-107 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(CH_3)_2C$ |

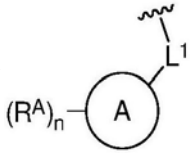
[0477]

| 化合物编号 | | $R^1$ | $L^1$ |  | W | Z |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | $O_2H$ |
| 1-108 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-109 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-110 | | H | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-111 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-112 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-113 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH(CH_3)CO_2H$ |
| 1-114 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-115 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-116 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ |
| 1-117 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ |
| 1-118 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(CH_3)_2CH_2CO_2H$ |
| 1-119 | | Cl | $-CH_2-$ | 2-三氟甲基噻唑-5-基 | –C(=O)- | $>NCH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ |
| 1-120 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CN$ |
| 1-121 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2OH$ |
| 1-122 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CONH_2$ |
| 1-123 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CONHCH_2Ph$ |
| 1-124 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO$-[3-羟基-3-三氟甲基吡咯烷-1-基) |
| 1-125 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO$-(3-氟基氮杂环丁-1-基) |
| 1-126 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CONHCH_2$(4-(四唑-5-基)苯基) |
| 1-127 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CONHCH_2CH_2$-(吡啶-4-基) |
| 1-128 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CONHCH_2$-(吡嗪-2-基) |
| 1-129 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_3$ |
| 1-130 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | –C(=O)- | >NH |
| 1-131 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-甲氧基苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-132 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 2,4-二氯苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-133 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氯-2-氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-134 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 2,4-二氟苯基 | –C(=O)- | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |

[0478]

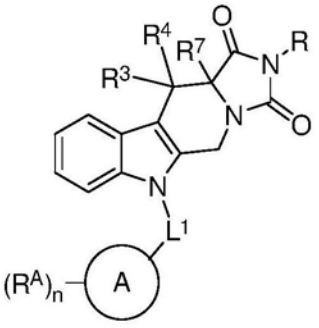
| 化合物编号 | | $R^1$ | $L^1$ | $(R^A)_n$–A | W | Z |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-135 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 2-氟吡啶-5-基 | $-C(=O)-$ | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-136 | Rac | H | $-CH_2-$ | 2-氟吡啶-5-基 | $-CH_2-$ | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-137 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-C(=O)-$ | $>NCH_2CH_2CONHCH_2CH_2SO_3H$ |
| 1-138 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-C(=O)-$ | $>NCH_2CH_2CO_2$-酰基葡糖苷酸 |
| 1-139 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-C(=O)-$ | $>NCH_2CN$ |
| 1-140 | Rac | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-C(=O)-$ | $>NCH_2CN_4H$ |
| 1-141 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-C(=S)-$ | $>NCH_2CH_2CO_2H$ |
| 1-142 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-C(=O)-$ | $>NCH_2CH_2CONHSO_2CH_3$ |
| 1-143 | S-Ent | H | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-C(=O)-$ | $>NCH_2CH_2CONHSO_2Ph$ |

[0479] Rac＝外消旋的;S-Ent＝S-对映体;R-Ent＝R-对映体

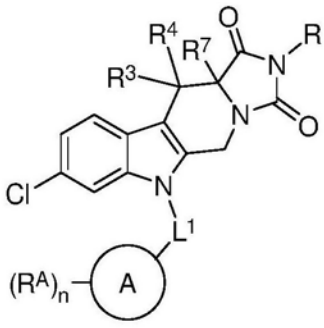
[0480] 在一些实施方案中,将表1中所述的任何化合物的  基团替换为4-氯苄基;3-氯苄基;3-氟苄基;3,5-二氟苄基;2,4-二氟苄基;3,5-二氯苄基;苯基丙-3-基;噻吩-2-基甲基;或5-氯噻吩-2-基甲基。

[0481] 表2:

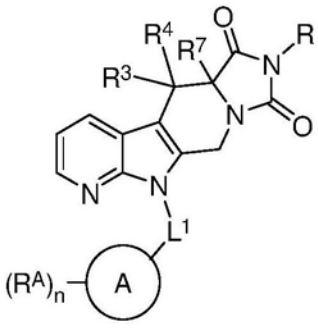
[0482]



核心 A



核心 B

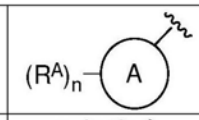


核心 C

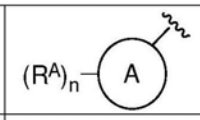
[0483]

| 核心A | 核心B | 核心C | $L^1$ | $(R^A)_n$–A | R | $R^3, R^4$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A1 | B1 | C1 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | F, F | H |
| A2 | B2 | C2 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | F, F | H |
| A3 | B3 | C3 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | F, F | H |

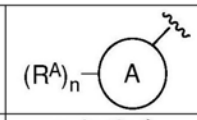
[0484]

| 核心 A | 核心 B | 核心 C | $L^1$ |  | R | $R^3$, $R^4$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A4 | B4 | C4 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | F, F | H |
| A5 | B5 | C5 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | F, F | H |
| A6 | B6 | C6 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | F, F | H |
| A7 | B7 | C7 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | F, F | H |
| A8 | B8 | C8 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | F, F | H |
| A9 | B9 | C9 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | F, F | H |
| A10 | B10 | C10 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A11 | B11 | C11 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A12 | B12 | C12 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A13 | B13 | C13 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A14 | B14 | C14 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A15 | B15 | C15 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A16 | B16 | C16 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A17 | B17 | C17 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A18 | B18 | C18 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | H |
| A19 | B19 | C19 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A20 | B20 | C20 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A21 | B21 | C21 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A22 | B22 | C22 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A23 | B23 | C23 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A24 | B24 | C24 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A25 | B25 | C25 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A26 | B26 | C26 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | H |
| A27 | B27 | C27 | $-CH_2$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2$ | H, $CH_3$ | H |

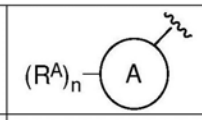
[0485]

| 核心 A | 核心 B | 核心 C | $L^1$ |  | R | $R^3$, $R^4$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | - | | H | | |
| A28 | B28 | C28 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A29 | B29 | C29 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A30 | B30 | C30 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A31 | B31 | C31 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A32 | B32 | C32 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A33 | B33 | C33 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A34 | B34 | C34 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A35 | B35 | C35 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A36 | B36 | C36 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | H |
| A37 | B37 | C37 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | =O | H |
| A38 | B38 | C38 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | =O | H |
| A39 | B39 | C39 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | =O | H |
| A40 | B40 | C40 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | =O | H |
| A41 | B41 | C41 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | =O | H |
| A42 | B42 | C42 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | =O | H |
| A43 | B43 | C43 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | =O | H |
| A44 | B44 | C44 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | =O | H |
| A45 | B45 | C45 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | =O | H |
| A46 | B46 | C46 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | H, OH | H |
| A47 | B47 | C47 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, OH | H |
| A48 | B48 | C48 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | H, OH | H |
| A49 | B49 | C49 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, OH | H |
| A50 | B50 | C50 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | H, OH | H |

[0486]

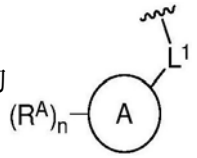
| 核心 A | 核心 B | 核心 C | $L^1$ |  | R | $R^3$, $R^4$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A51 | B51 | C51 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, OH | H |
| A52 | B52 | C52 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | H, OH | H |
| A53 | B53 | C53 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | H, OH | H |
| A54 | B54 | C54 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | H, OH | H |
| A55 | B55 | C55 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A56 | B56 | C56 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A57 | B57 | C57 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A58 | B58 | C58 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A59 | B59 | C59 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A60 | B60 | C60 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A61 | B61 | C61 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A62 | B62 | C62 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A63 | B63 | C63 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | F, F | $CH_3$ |
| A64 | B64 | C64 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A65 | B65 | C65 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A66 | B66 | C66 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A67 | B67 | C67 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A68 | B68 | C68 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A69 | B69 | C69 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A70 | B70 | C70 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A71 | B71 | C71 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A72 | B72 | C72 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | $CH_3$, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A73 | B73 | C73 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A74 | B74 | C74 | $-CH_2$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |

[0487]

| 核心A | 核心B | 核心C | $L^1$ |  | R | $R^3$, $R^4$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | - | | | | |
| A75 | B75 | C75 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A76 | B76 | C76 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A77 | B77 | C77 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A78 | B78 | C78 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A79 | B79 | C79 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A80 | B80 | C80 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A81 | B81 | C81 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | H, $CH_3$ | $CH_3$ |
| A82 | B82 | C82 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A83 | B83 | C83 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A84 | B84 | C84 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A85 | B85 | C85 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A86 | B86 | C86 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A87 | B87 | C87 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A88 | B88 | C88 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A89 | B89 | C89 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A90 | B90 | C90 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3$ |
| A91 | B91 | C91 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A92 | B92 | C92 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A93 | B93 | C93 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A94 | B94 | C94 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A95 | B95 | C95 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A96 | B96 | C96 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A97 | B97 | C97 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | =O | $CH_3$ |

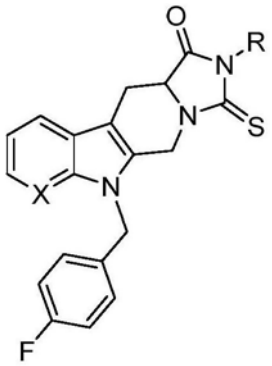
[0488]

| 核心A | 核心B | 核心C | $L^1$ | $(R^A)_n$–A | R | $R^3, R^4$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A98 | B98 | C98 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A99 | B99 | C99 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | =O | $CH_3$ |
| A100 | B100 | C100 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A101 | B101 | C101 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A102 | B102 | C102 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A103 | B103 | C103 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A104 | B104 | C104 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)\ CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A105 | B105 | C105 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A106 | B106 | C106 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2C(-CH_2CH_2-)CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A107 | B107 | C107 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2\ CH_2CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A108 | B108 | C108 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(-CH_2CH_2-)CH_2CO_2H$ | H, OH | $CH_3$ |
| A109 | B109 | C109 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | H | H, H | H |
| A110 | B110 | C110 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | H | $CH_3, CH_3$ | H |
| A111 | B111 | C111 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ | H, H | H |
| A112 | B112 | C112 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | $CH_3, CH_3$ | H |
| A113 | B113 | C113 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, H | $CH_3$ |
| A114 | B114 | C114 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, H | H Rac |
| A115 | B115 | C115 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, H | H S-Ent |
| A116 | B116 | C116 | $-CH_2-$ | 4-氟苯基 | $-CH_2CH_2CO_2H$ | H, H | H R-Ent |

[0489] 在一些实施方案中,将表2中针对核心A和核心B描述的任何化合物的 

基团替换为4-氯苄基;3-氯苄基;3-氟苄基;3,5-二氟苄基;2,4-二氟苄基;3,5-二氯苄基;2-氯吡啶-5-基甲基;2-甲氧基吡啶-5-基甲基;2-三氟甲基噻唑-5-基甲基;苯基丙-3-基;噻吩-2-基甲基;或5-氯噻吩-2-基甲基。

[0490] 表3:

[0491] 

核心 E

[0492]

| 化合物 | X | R |
|---|---|---|
| E1 | CH | $-CH_2CH_2CO_2H$ |
| E2 | CH | H |
| E3 | N | H |

[0493] 在一个方面,本文所述的化合物为药学上可接受的盐的形式。同样地,具有相同类型的活性的这些化合物的活性代谢物也包括在本发明的范围内。此外,本文所述的化合物可以以未溶剂化的形式以及用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等溶剂化的形式存在。本文所提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。

[0494] 如本文所用的“药学上可接受的”是指诸如载体或稀释剂的物质,其不消除化合物的生物活性或性质并且是相对无毒的,即,该物质施用于个体时不会引起不期望的生物效应或不会与其中所含的组合物的任意组分以有害的方式相互作用。

[0495] 术语“药学上可接受的盐”是指一种形式的治疗活性剂,其由治疗活性剂的阳离子形式与合适的阴离子组合而组成,或者在替代实施方案中,由治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子组合而组成。Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use.International Union of Pure and Applied Chemistry,Wiley-VCH 2002。S.M.Berge,L.D.Bighley,D.C.Monkhouse,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。P.H.Stahl和C.G.Wermuth编著,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002。相比于非离子型物质,药用盐通常在胃液和肠液中溶解度更大且溶解更迅速,因此其固体剂型是有用的。而且,因为其溶解度通常为pH的函数,所以在消化道的一个或另一个部分中的选择性溶出是可能的,并且这种能力可作为延迟和持续释放性质的一个方面而被操控。同样,因为成盐分子可以与中性形式平衡,所以可以调节生物膜通过。

[0496] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与酸反应而获得。在一些实施方案中,本文所述的化合物(即,游离碱形式)是碱性的并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但不限于,1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);羊蜡酸(癸酸);羊油酸(己酸);羊脂酸(辛酸);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环拉酸;

十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;富马酸;半乳糖二酸;龙胆酸;葡庚糖酸(D);葡糖酸(D);葡糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;扁桃酸(DL);甲磺酸;萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟酸;油酸;草酸;棕榈酸;帕莫酸;磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(对);和十一碳烯酸。

[0497] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物制备成氯化物盐、硫酸盐、溴化物盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。在一些实施方案中,将本文所述的化合物制备为盐酸盐。

[0498] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与碱反应而获得。在一些实施方案中,本文所述的化合物是酸性的并且与碱反应。在此类情况下,本文所述的化合物的酸性质子被金属离子如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子所替代。在一些情况下,本文所述的化合物与有机碱配位,该有机碱例如是但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇(tromethamine)、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟甲基)甲胺。在其他情况下,本文所述的化合物与诸如但不限于精氨酸、赖氨酸等氨基酸形成盐。用于与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中,将本文提供的化合物制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。在一些实施方案中,将本文提供的化合物制备为钠盐。

[0499] 应理解,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。此外,本文提供的化合物任选地以未溶剂化以及溶剂化的形式存在。

[0500] 本文所述的方法和制剂包括使用本文所述的化合物的N-氧化物(若合适)、结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。

[0501] 在一些实施方案中,本文所述的化合物的有机基团(例如,烷基基团、芳香环)上的位点易发生各种代谢反应。在有机基团上并入合适的取代基将减少、最小化或消除该代谢途径。在具体的实施方案中,仅举例而言,用于减少或消除芳香环对代谢反应的敏感性的合适取代基为卤素、氘、烷基基团、卤代烷基基团或氘代烷基基团。

[0502] 在另一个实施方案中,本文所述的化合物通过同位素(例如,采用放射性同位素)或通过另外其他手段标记,包括但不限于使用生色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

[0503] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然中发现的原子质量或质量数不同的原子替代之外,该同位素标记的化合物与在本文提出的各个通式和结构中描述的那些化合物相同。可以并入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,诸如,例如,$^{2}H$、$^{3}H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{18}O$、$^{17}O$、$^{35}S$、$^{18}F$、$^{36}Cl$。在一个方面,本文所述的同位素标记的化合物,例如其中并入放射性同位素如$^{3}H$和$^{14}C$的那些化合物,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。在一个方面,用同

位素如氘取代提供了由更高的代谢稳定性导致的某些治疗优势，诸如，例如，延长的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0504] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有一个或多个立体中心，并且每个立体中心独立地以R或S构型存在。本文提出的化合物包括所有非对映体、对映体、阻转异构体和差向异构体形式及其合适的混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其合适的混合物。

[0505] 如果需要，通过诸如立体选择性合成和/或经由手性色谱柱分离立体异构体等方法来获得单独的立体异构体。在某些实施方案中，通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物/盐，分离非对映体并回收光学纯的对映体，从而将本文所述的化合物制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中，采用本文所述的化合物的共价非对映体衍生物进行对映体的拆分。在另一个实施方案中，非对映体通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在其他实施方案中，通过色谱法或通过形成非对映体盐并通过重结晶或色谱法或其任意组合分离来进行立体异构体的分离。Jean Jacques,Andre Collet,Samuel H.Wilen,“Enantiomers,Racemates and Resolutions”,John Wiley And Sons,Inc.,1981。在一些实施方案中，立体异构体通过立体选择性合成获得。

[0506] 在一些实施方案中，将本文所述的化合物制备成前药。“前药”是指在体内转化成母体药物的药剂。前药通常是有用的，因为在一些情况下它们比母体药物更容易施用。例如，它们可通过口服而生物利用，而母体药物不能。进一步或替代地，前药还具有相对于母体药物在药物组合物中改善的溶解度。在一些实施方案中，前药的设计增加了有效的水溶解度。前药的非限制性实例是本文所述的化合物，其作为酯(“前药”)施用但随后被代谢水解以提供活性实体。前药的另一个实例是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸)，其中该肽被代谢从而露出活性部分。在某些实施方案中，在体内施用时，前药被化学转化成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在某些实施方案中，前药通过一个或多个步骤或过程被酶促代谢成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。

[0507] 本文所述的化合物的前药包括但不限于酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰基氧基烷基衍生物、叔胺的季胺衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见，例如Design of Prodrugs,Bundgaard,A.编著,Elseview,1985和Method in Enzymology,Widder,K.等人,编著;Academic,1985,vol.42,p.309-396;Bundgaard,H.“Design and Application of Prodrugs”,于A Textbook of Drug Design and Development,Krosgaard-Larsen和H.Bundgaard编著,1991,第5章,p.113-191;以及Bundgaard,H.,Advanced Drug Delivery Review,1992,8,1-38,每一篇文献均通过引用并入本文。在一些实施方案中，本文公开的化合物的羟基基团用于形成前药，其中该羟基基团并入到酰基氧基烷基酯、烷氧羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖脂、醚等中。在一些实施方案中，本文公开的化合物的羟基基团为一种前药，其中该羟基随后在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中，使用羧基基团提供酯或酰胺(即，前药)，该酯或酰胺随后在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中，将本文所述的化合物制备为烷基酯前药。

[0508] 本文所述的化合物的前药形式(其中该前药在体内代谢以提供本文所述的化合物)包括在权利要求的范围内。在一些情况下，一些本文所述的化合物是另一种衍生物或活

性化合物的前药。

[0509] 在另外或进一步的实施方案中，本文所述的化合物在向有需要的生物体施用后被代谢，以产生代谢物，该代谢物随后用于产生期望的效果，包括期望的治疗效果。

[0510] 本文公开的化合物的“代谢物”是在该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指在化合物被代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所用的，术语“代谢”是指以下过程(包括但不限于水解反应和被酶催化的反应)的总和，通过这些过程，特定的物质被生物体改变。因此，酶可产生化合物的特定结构变化。例如，细胞色素P450催化多种氧化和还原反应，而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基基团的转移。本文公开的化合物的代谢物任选地通过将化合物施用于宿主并分析来自该宿主的组织样品，或通过将化合物与肝细胞在体外温育并分析所得的化合物来进行鉴定。

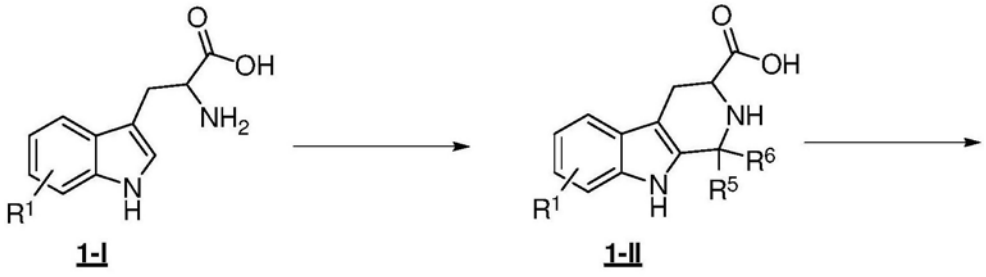
[0511] 化合物的合成

[0512] 本文所述的化合物使用标准合成技术或使用本领域已知的方法结合本文所述的方法来合成。可以使用用于本文所述的合成转化的替代反应条件，如溶剂、反应温度、反应时间的变化以及不同化学试剂和其他反应条件。起始材料可从商业来源获得或易于制备。

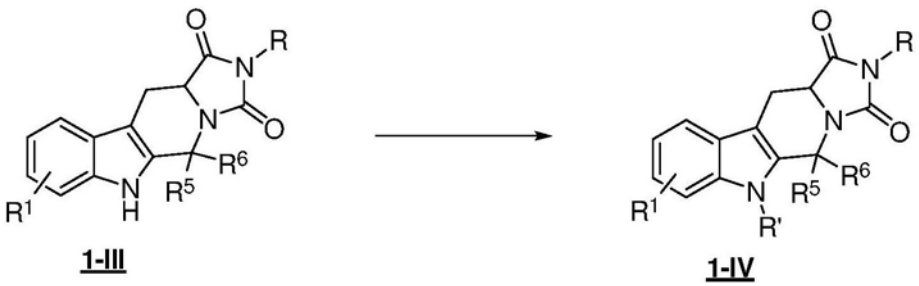
[0513] 色氨酸和取代的色氨酸可商购获得。在一些实施方案中，取代的色氨酸以外消旋形式合成。在一些实施方案中，色氨酸和取代的色氨酸的单个对映体通过拆分(参见Coker等人，J.Org.Chem.，1962，27，p850)外消旋的色氨酸和取代的色氨酸而获得。在其他实施方案中，对映选择性地制备色氨酸和取代的色氨酸的单个对映体(参见Ma等人，J.Med.Chem.，2001，66，p4525和Pavlov等人，J.Org.Chem.，2011，76，p6116以及其中引用的参考文献)。化合物使用标准有机化学技术如在例如March’s Advanced Organic Chemistry，第6版，John Wiley and Sons，Inc.中描述的技术来制备。可以使用用于本文所述的合成转化的替代反应条件，如溶剂、反应温度、反应时间的变化以及不同化学试剂和其他反应条件。起始材料可从商业来源获得。

[0514] 在一些实施方案中，本文所述的化合物如流程1概括的那样制备。

[0515] 流程1




[0516]

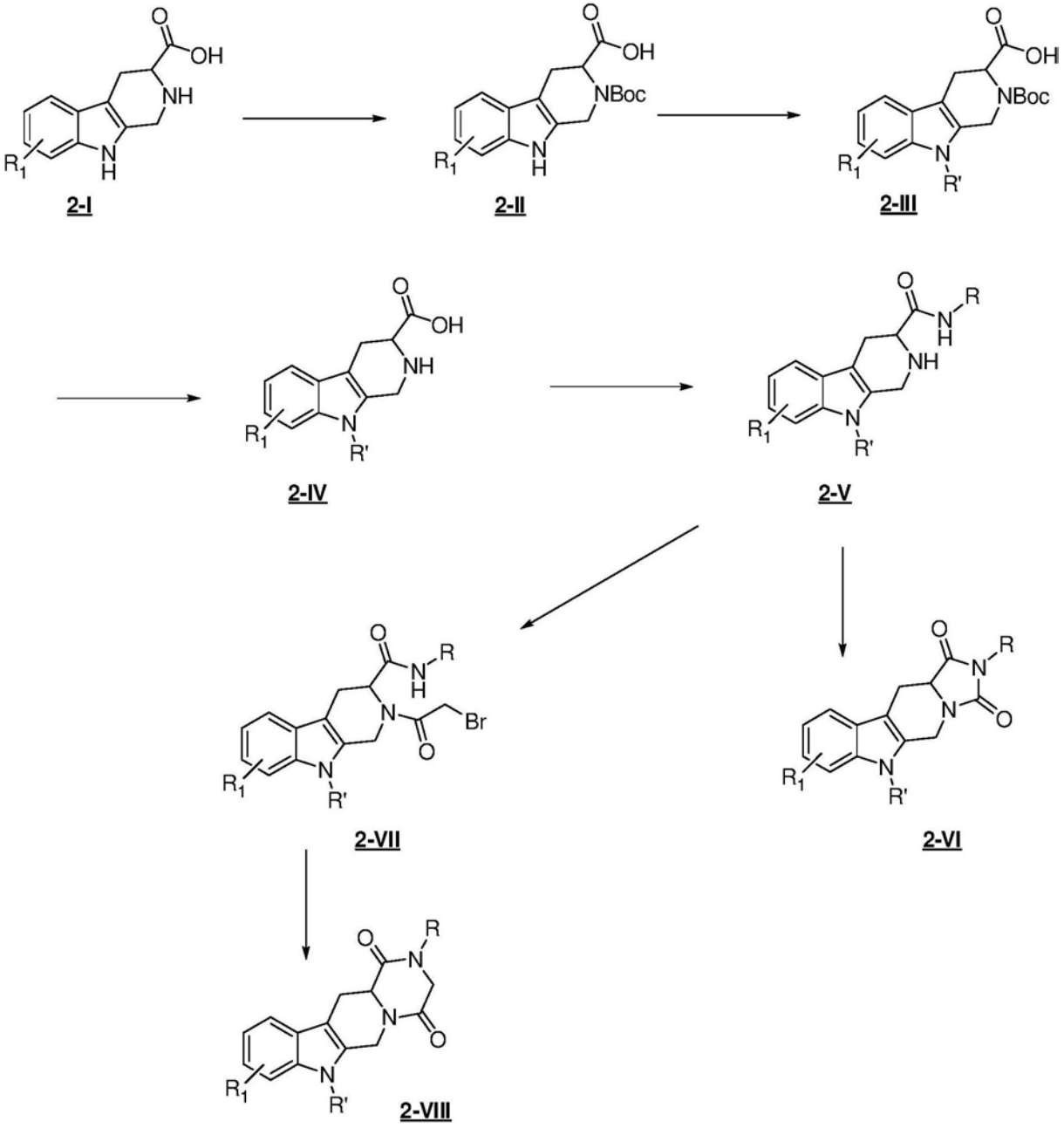


[0517] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的制备从适当取代的色氨酸1-I开始。在一些实施方案中，通过1-I与甲醛的Pictet-Spengler反应制备四氢去甲哈尔满碱(tryptoline)类似物1-II(R5＝R6＝H;流程1)。使用醛或酮，制备取代的四氢去甲哈尔满碱衍生物($R^5$和$R^6$为H和/或烷基)。在一些实施方案中，1-II的氨基酸在三光气的存在下与胺R-$NH_2$(其中R为如本文所述的-$L^2$-B-$L^3$-Q)偶联，随后在溶剂如DMSO中加热以产生1-III。在一些实施方案中，通过在溶剂如DMF中用例如$Cs_2CO_3$和烷化剂处理1-III来对吲哚NH进行烷基化。在一些进一步的实施方案中，采用标准的化学转化进一步修饰所得的N-烷基化的类似物(1-IV)。可采用标准程序，例如采用手性相HPLC，将采用该路径合成的外消旋化合物拆分成相应的对映体。

[0518] 制备本文所述的化合物的一种替代路径在流程2中示出。

[0519] 流程2

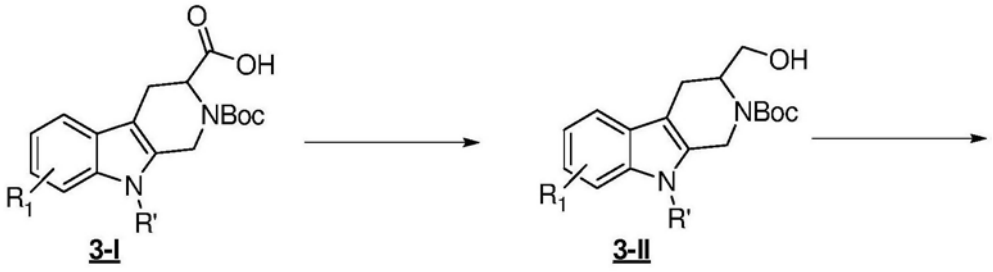
[0520]



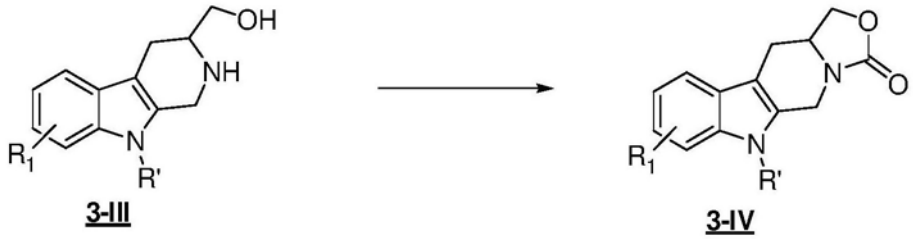
[0521] 在一些实施方案中，在标准条件下使用$Boc_2O$将三环四氢去甲哈尔满碱2-I的碱性氮保护成N-Boc衍生物2-II。在一些实施方案中，采用针对流程1描述的程序实现2-II的吲哚N-H的烷基化，得到2-III。在酸性条件下(例如，使用TFA)的去保护产生2-IV。这种顺序允许从旋光性色氨酸开始进行取代的色氨酸衍生物2-IV的不对称制备，其中手性中心的外消旋作用已大幅降低。在一些实施方案中，如针对流程1所述，化合物2-IV一步转化成2-VI。在一些其他的实施方案中，化合物2-IV分两步转化成2-VI，这两步由与胺$R-NH_2$形成酰胺键(得到2-V)以及随后在三光气的存在下环化得到2-VI组成。在一些实施方案中，通过在诸如THF的溶剂中在诸如$Et_3N$的碱的存在下用溴乙酰溴处理，从2-V合成通用结构2-VIII的6元环类似物。在一些实施方案中，所得的含溴化合物2-VII经历分子内环化，得到2-VIII。

[0522] 流程3描述了含有噁唑烷酮环的四环类似物，如3-IV。

[0523] 流程3




[0524]

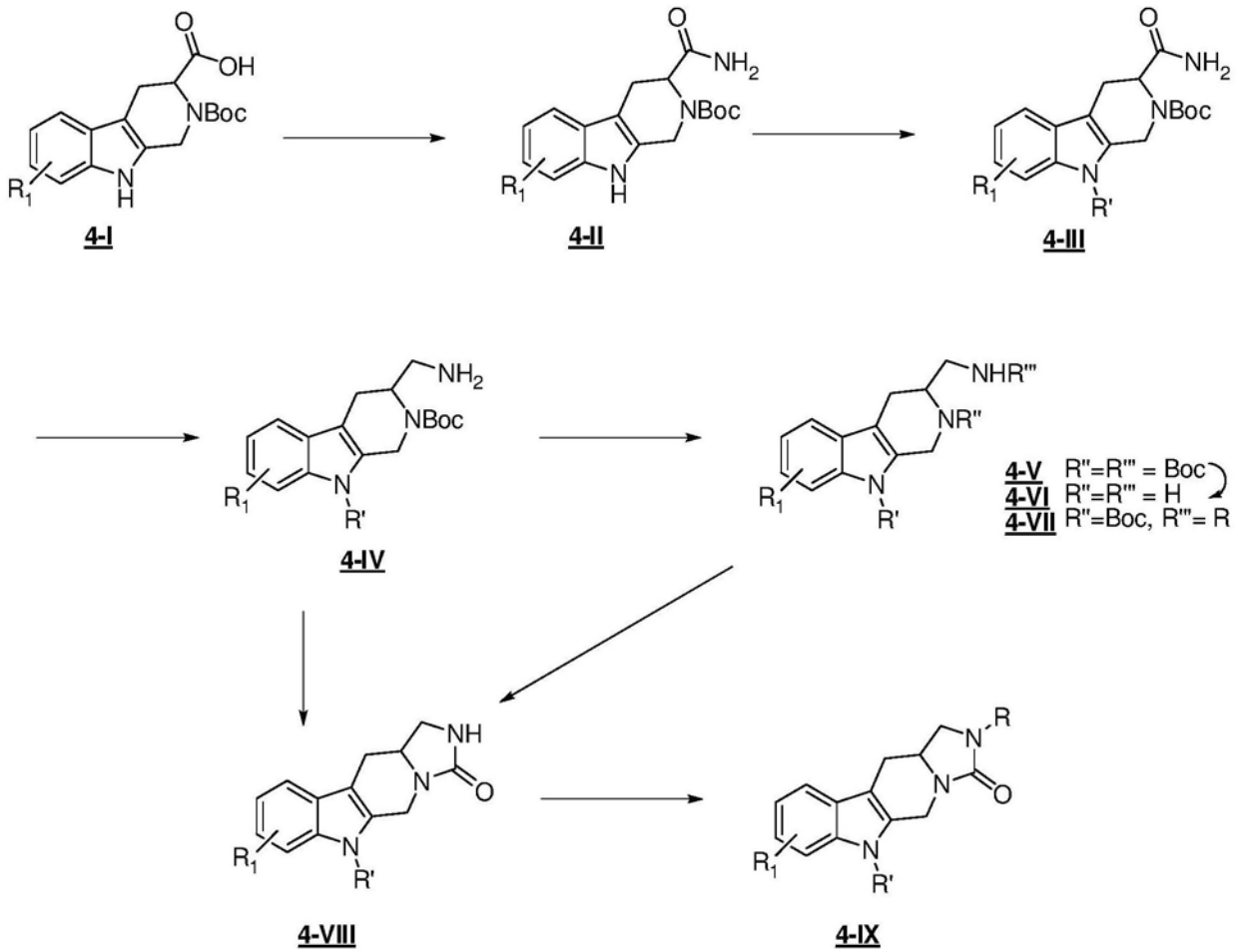



[0525] 在一些实施方案中，从开始，例如在THF中使用$BH_3$对四氢去甲哈尔满碱3-I的酸基团进行的化学选择性还原得到醇3-II。采用例如TFA对Boc-胺的去保护产生3-III，3-III随后可以在CDI和碱如$Et_3N$的存在下环化，得到3-IV。

[0526] 制备含有环状脲环的四环类似物如4-VIII和4-IX的路径在流程4中描述。

[0527] 流程4

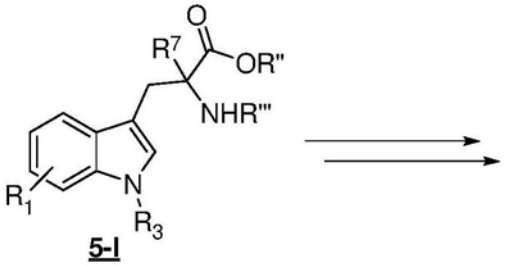
[0528]




[0529] 在一些实施方案中，例如在适当的溶剂如THF中采用EDCI、HOBt和$NH_4Cl$将N-Boc衍生物4-I的酸转化成伯酰胺4-II。然后，如针对流程1描述的N-烷基化产生4-III。在一些实施方案中，颠倒反应的顺序，使得N-烷基化在伯酰胺形成之前。在THF中使用$BH_3$.DMS对伯酰胺进行的还原产生伯胺4-IV，并且环化随后产生未取代的噁唑烷酮4-VIII。或者，在酸性条件下去除4-IV的Boc基团以得到4-VI，或者4-IV的伯胺是Boc保护的(以产生4-V)，随后去除这两个Boc基团以得到4-VI。在一些实施方案中，醛与4-IV的还原胺化用于在伯胺上引入取代基(以得到4-VII)。例如在THF中使用CDI和$Et_3N$的4-VI环化产生四环4-VIII，并且在THF中使用碱如NaH进行的N-烷基化以及随后与亲电体的反应提供通用结构4-IX的化合物。一种替代程序包括中间体4-VII，其可在酸性条件下去保护以去除Boc基团，并且二胺如上所述使用CDI环化以产生4-IX。

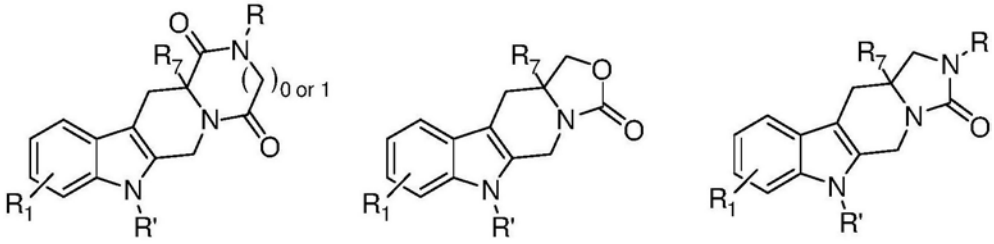
[0530] 在一些实施方案中，使用取代的色氨酸如化合物5-I制备如本文所述的化合物。

[0531] 流程5



5-I

[0532]

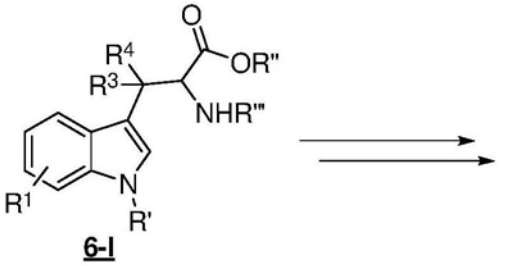


5-II 5-III 5-IV

[0533] 向氨基酸的α位引入取代基以得到诸如5-I的化合物的程序已被描述(方案5;参见例如Schirlin等人,J.Med.Chem.,1988,31,p30和Zembower等人,J.Med.Chem.,1993,36,p305)。采用在上文流程1-4中描述的化学法,可以合成诸如5-II、5-III和5-IV的化合物。

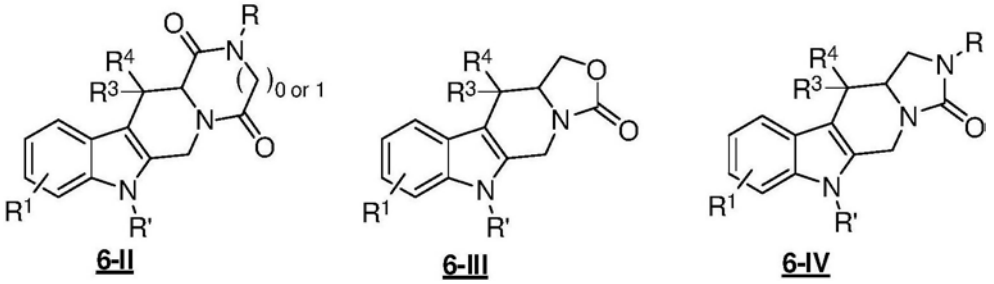
[0534] 在一些实施方案中,使用取代的色氨酸如化合物6-I制备本文所述的化合物。

[0535] 流程6



6-I

[0536]

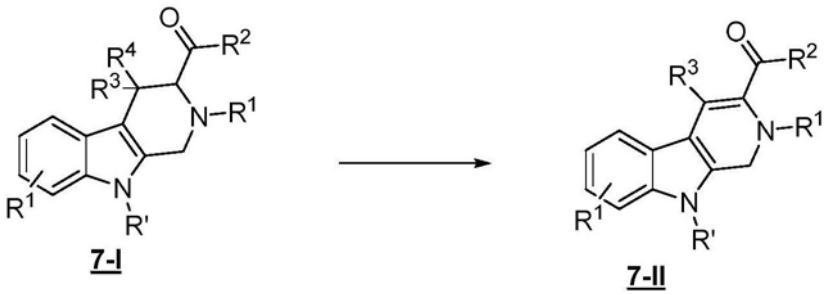


6-II 6-III 6-IV

[0537] 在苄基位置含有取代基的色氨酸衍生物(例如,流程6,6-I)可通过3-吲哚乙酸酯或腈衍生物的烷基化来制备(Anderson等人,Tet Lett.,1997,38,317),或者它们可以直接从3-H吲哚制备(Reddy等人,org.Letts.,2002,4,695)。在氨基酸侧链的苄基位置处引入取代基以得到诸如6-I的化合物的程序已被描述(X=OH;参见例如Crich和Banerjee,J.Org.Chem.,2006,71,p7106)。采用上文流程1-4中描述的化学法,可以合成诸如6-II、6-III和6-IV的化合物。当取代基$R^3$为OH时,其可被氧化以产生羰基,然后进一步与例如烷基锂或格式试剂反应以引入叔醇($R^3$=OH;$R^4$=烷基)。

[0538] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的合成包括流程7中概括的步骤。

[0539] 流程7

[0540] 


[0541] 在一些实施方案中，四氢-b-咔啉衍生物7-I中双键的引入通过采用例如二氧化硒氧化来实现，以产生通用结构7-II的化合物(流程7；参见Gatta，J.Heterocyclic Chem.，1987，24，p1183)。实现该转化的备选方法包括羟基衍生物($R^3$=OH)的脱水，或苄基溴化(以得到$R^3$=Br)及随后采用诸如DBU的碱进行消除。

[0542] 在一些实施方案中，本文所述的化合物如实施例中所概述的那样合成。

[0543] 某些术语

[0544] 除非另有说明，否则在本申请中所用的下列术语具有以下给出的定义。术语“包括”以及其他形式如“包含”的使用是非限制性的。本文所用的章节标题仅用于组织的目的，而不应理解为限制所描述的主题。

[0545] 如本文所用的，$C_1$-$C_x$包括$C_1$-$C_2$、$C_1$-$C_3$……$C_1$-$C_x$。仅举例而言，被称为"$C_1$-$C_4$"的基团表示该部分中存在一到四个碳原子，即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此，仅举例而言，"$C_1$-$C_4$烷基"表示该烷基基团中存在一到四个碳原子，即该烷基基团选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0546] “烷基”基团是指脂肪烃基团。烷基基团是支链或直链。在一些实施方案中，“烷基”基团具有1到10个碳原子，即$C_1$-$C_{10}$烷基。每当其在本文中出现时，数值范围如“1到10”是指在该给定范围内的每个整数；例如，“1到10个碳原子”意味着该烷基基团由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直到并包括10个碳原子组成，但是本定义还包括没有指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中，烷基是$C_1$-$C_6$烷基。在一个方面，该烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。典型的烷基基团包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基。

[0547] “亚烷基”基团是指二价的烷基基团。通过从烷基中去掉第二个氢原子，任何以上提到的单价烷基基团均可成为亚烷基。在一些实施方案中，亚烷基为$C_1$-$C_6$亚烷基。在其他实施方案中，亚烷基为$C_1$-$C_4$亚烷基。典型的亚烷基基团包括但不限于，$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$等。

[0548] “氘代烷基”是指其中烷基的1个或多个氢原子被氘替代的烷基基团。

[0549] 术语“烯基”是指其中存在至少一个碳-碳双键的一类烷基基团。在一个实施方案中，烯基基团具有式$-C(R)=CR_2$，其中R指该烯基基团的其余部分，其可以是相同的或不同的。在一些实施方案中，R为H或烷基。烯基基团的非限制性实例包括$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、$-CH=CHCH_3$、$-C(CH_3)=CHCH_3$和$-CH_2CH=CH_2$。

[0550] 术语“炔基”是指其中存在至少一个碳-碳三键的一类烷基基团。在一个实施方案中，炔基基团具有式$-C\equiv C-R$，其中R指该炔基基团的其余部分。在一些实施方案中，R为H或

烷基。炔基基团的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡$CCH_3$、-C≡$CCH_2CH_3$、-$CH_2$C≡CH。

[0551] “烷氧基”基团是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0552] 术语“烷基胺”是指-N(烷基)$_x$H$_y$基团,其中x为0且y为2,或者其中x为1且y为1,或者其中x为2且y为0。

[0553] 术语“芳族(芳香)”是指具有含4n+2个π电子的离域π-电子体系的平面环,其中n是整数。术语“芳族(芳香)”包括碳环芳基(“芳基”,例如,苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族”)基团(例如,吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即,共享相邻碳原子对的环)基团。

[0554] 术语“碳环的”或“碳环”是指其中构成环骨架的原子都是碳原子的环或环系。因此,该术语将碳环与其中环骨架含有至少一个与碳不同的原子的“杂环状”环或“杂环”区分开。在一些实施方案中,双环碳环的两个环中的至少一个是芳族的。在一些实施方案中,双环碳环的两个环都是芳族的。

[0555] 如本文所用的,术语“芳基”是指其中构成环的每个原子均为碳原子的芳环。在一个方面,芳基是苯基或萘基。在一些实施方案中,芳基是苯基。在一些实施方案中,芳基是$C_6$-$C_{10}$芳基。根据结构,芳基基团是单价或双价的(即,亚芳基基团)。

[0556] 术语“环烷基”是指其中构成环的每个原子(即骨架原子)均为碳原子的单环或多环脂肪族的非芳族基团。在一些实施方案中,环烷基是螺环或桥环化合物。在一些实施方案中,环烷基任选地与芳环稠合,并且连接点处于不是芳环碳原子的碳上。环烷基基团包括具有3至10个环原子的基团。在一些实施方案中,环烷基基团选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、螺[2.2]戊基、降冰片基和双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中,环烷基是$C_3$-$C_6$环烷基。

[0557] 术语“卤代”或可替代的“卤素”或“卤”意指氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,卤代是氟代、氯代或溴代。

[0558] 术语“氟烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟原子替代的烷基。在一个方面,氟烷基是$C_1$-$C_6$氟烷基。

[0559] 术语“杂烷基”是指这样的烷基基团,其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子,例如,氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基在该杂烷基的碳原子处与该分子的其余部分连接。在一个方面,杂烷基是$C_1$-$C_6$杂烷基。

[0560] 术语“杂环”或“杂环的”是指在环中含有一到四个杂原子的杂芳环(也称为杂芳基)和杂环烷基环(也称为杂脂环基团),其中环中的每个杂原子选自O、S和N,其中每个杂环基团在其环系中具有3到10个原子,但条件为任何环均不含有两个相邻的O或S原子。非芳族杂环基团(也称为杂环烷基)包括在其环系中具有3到10个原子的环,而芳族杂环基团包括在其环系中具有5到10个原子的环。杂环基团包括苯并稠环体系。非芳族杂环基团的实例为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基(thiepanyl)、氧氮杂䓬基、二氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻戊环基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、异吲哚

啉-1-酮基、异吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、异吲哚啉-1,3-二亚硫酰基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基和喹嗪基。芳族杂环基团的实例为吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。上述基团是C-连接的(或C-附接的)或N-连接的(如果这样是可能的)。例如,衍生自吡咯的基团包括吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,衍生自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(均为N-连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均为C-连接的)。杂环基团包括苯并稠环体系。非芳族杂环任选地被一个或两个氧代(=O)部分取代,例如吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,双环杂环的两个环中的至少一个是芳族的。在一些实施方案中,双环杂环的两个环均是芳族的。

[0561] 术语“杂芳基”或可替代的“杂芳族的”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基基团。杂芳基基团的说明性实例包括单环杂芳基和双环杂芳基。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基和呋咱基。单环杂芳基包括吲嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基是$C_1$-$C_9$杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基是$C_1$-$C_5$杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基是5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,双环杂芳基是$C_6$-$C_9$杂芳基。

[0562] “杂环烷基”或“杂脂环”基团是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基基团。在一些实施方案中,杂环烷基与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中,杂环烷基是噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶-2-酮基、吡咯烷-2,5-二亚硫酰基、吡咯烷-2,5-二酮基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、咪唑烷-2-酮基或噻唑烷-2-酮基。术语杂脂环还包括所有环形式的碳水化合物,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。在一个方面,杂环烷基是$C_2$-$C_{10}$杂环烷基。在另一个方面,杂环烷基是$C_4$-$C_{10}$杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子、0-2个O原子和0-1个S原子。

[0563] 当由键连接的原子被认为是较大亚结构的一部分时,术语“键”或“单键”是指两个原子或两个部分之间的化学键。在一个方面,当本文所述的基团是键时,所提及的基团是不存在的,从而允许在剩余的确定的基团之间形成键。

[0564] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分通常是嵌入分子中或附于分子上的公认的化学实体。

[0565] 术语“任选取代的”或“取代的”意指所提及的基团任选地被一个或多个其他基团所取代,该一个或多个其他基团单独且独立地选自卤素、-CN、-$NH_2$、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-

OH、-$CO_2$H、-$CO_2$烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)$_2$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NH(烷基)、-S(=O)$_2$N(烷基)$_2$、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其他实施方案中,任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-$NH_2$、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-OH、-$CO_2$H、-$CO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_1$-$C_4$烷基)、-C(=O)N($C_1$-$C_4$烷基)$_2$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NH($C_1$-$C_4$烷基)、-S(=O)$_2$N($C_1$-$C_4$烷基)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、-S$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)$C_1$-$C_4$烷基和-S(=O)$_2C_1$-$C_4$烷基。在一些实施方案中,任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-$NH_2$、-OH、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$和-$OCF_3$。在一些实施方案中,取代的基团被一个或两个前述基团所取代。在一些实施方案中,脂肪族碳原子(无环的或环状的)上的任选的取代基包括氧代(=O)。

[0566] 如本文所用的,与制剂、组合物或成分有关的术语“可接受的”意指对所治疗的受试者的总体健康没有持续有害的影响。

[0567] 如本文所用的术语“调节”意指与靶标直接或间接地相互作用,以改变该靶标的活性,仅举例而言,包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延伸靶标的活性。

[0568] 如本文所用的术语“调节剂”是指与靶标直接或间接地相互作用的分子。该相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是拮抗剂。在一些实施方案中,调节剂是降解剂。

[0569] 如本文所用的,术语“施用”、“给药”及类似用语是指可用于使化合物或组合物能够递送至期望的生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和经直肠给药。本领域技术人员熟悉可以与本文所述的化合物和方法一起使用的给药技术。在一些实施方案中,口服施用本文所述的化合物和组合物。

[0570] 如本文所用的,术语“共施用”或类似用语意在包括选定治疗剂向单个患者的施用,并且旨在包括通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。

[0571] 如本文所用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂或化合物的足够量,该量将在一定程度上减轻所治疗的疾病或病况的一种或多种症状。结果包括疾病的指征、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其他期望的变化。例如,用于治疗用途的“有效量”是对于提供疾病症状的临床显著减少所需的、包含本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当的“有效”量任选地采用诸如剂量递增研究的技术进行确定。

[0572] 如本文所用的,术语“增强”意指增加或延长所需效果的效力或持续时间。因此,就增强治疗剂的效果而言,术语“增强”是指在效力或持续时间方面增加或延长其他治疗剂对系统的效果的能力。如本文所用的“增强有效量”是指足以在所需的系统中增强另一种治疗剂的效果的量。

[0573] 如本文所用的术语“药物组合”意指由多于一种活性成分混合或组合而得的产物,并且其包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分例如本文所述的

化合物或其药学上可接受的盐以及助剂(co-agent)均以单个实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分例如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及助剂作为分开的实体同时、共同或者在没有特定间隔时间限制的情况下依次施用于患者,其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如,三种或更多种活性成分的施用。

[0574] 术语“药剂盒”和“制品”作为同义词使用。

[0575] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人,非人灵长类动物如黑猩猩,以及其他猿类和猴类;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠,等等。在一个方面,该哺乳动物是人。

[0576] 如本文所用的术语“治疗”包括预防性地和/或治疗性地缓解、缓和或改善疾病或病况的至少一种症状,预防其他症状,抑制疾病或病况,例如,阻止疾病或病况的发展、减轻疾病或病况、引起疾病或病况的消退、减轻由疾病或病况引起的状况,或终止疾病或病况的症状。

[0577] 药物组合物

[0578] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物配制成药物组合物。采用一种或多种药学上可接受的非活性成分以常规方式配制药物组合物,该非活性成分有利于将活性化合物加工成药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文所述的药物组合物的概述见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版.(Lippincott Williams&Wilkins1999)中,这些文献通过引用以其公开内容并入本文。

[0579] 在一些实施方案中,本文所述的化合物单独施用,或在药物组合物中与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合施用。本文所述的化合物和组合物的施用可通过使化合物能够递送至作用部位的任意方法来实现。这些方法包括但不限于,通过肠内途径(包括口服、胃或十二指肠饲管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、肠胃外途径(注射或输注,包括动脉内、心脏内、皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入、经皮、经粘膜、舌下、经颊和局部(包括皮表、真皮、灌肠剂、滴眼剂、滴耳剂、鼻内、阴道)施用来递送,但最合适的途径可能取决于例如接受者的病况和病症。仅举例而言,本文所述的化合物可通过例如手术中的局部输注、局部施用如乳膏或软膏、注射、导管或植入物,而局部施用于需要治疗的区域。还可通过在病变组织或器官部位处直接注射来施用。

[0580] 在一些实施方案中,适于口服施用的药物组合物作为各自含有预定量的活性成分的离散单元如胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液而呈现。在一些实施方案中,活性成分作为丸剂、药糖剂或糊剂而呈现。

[0581] 可口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊以

及由明胶和塑化剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中将任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分进行压制来制备。模制的片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。在一些实施方案中，对片剂进行包衣或刻痕并且配制，以便提供其中活性成分的缓慢或控制释放。所有用于口服施用的制剂应为适合于该施用的剂量。推入配合式胶囊可含有与诸如乳糖等填充剂、诸如淀粉等粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁等润滑剂以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中，添加稳定剂。糖锭核设置有合适的包衣。为达到该目的，可使用浓缩的糖溶液，其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加至片剂或糖锭包衣中，以用于标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0582] 在一些实施方案中，药物组合物被配制用于通过注射，例如通过团注或连续输注来胃肠外施用。用于注射的制剂可以以添加有防腐剂的单位剂型呈现于例如安瓿或多剂量容器中。该组合物可以采取诸如在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式，并且可含有调配剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。该组合物可以呈现于单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中，并且可以以粉末形式或在冷冻干燥(冻干)的条件下储存，仅需要在即将使用前添加无菌液体载体，例如盐水或无菌无热原的水。临时注射溶液和悬浮液可以由前面描述的这类无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0583] 用于肠胃外施用的药物组合物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液，该溶液可含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂以及使该制剂与预期接受者的血液等渗的溶质；以及水性和非水性无菌悬浮液，该悬浮液可包含悬浮剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如芝麻油，或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯，或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地，悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的试剂，以允许制备高度浓缩的溶液。

[0584] 药物组合物还可配制为贮库型(depot)制剂。此类长效制剂可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射而施用。因此，例如，化合物可以与合适的聚合物材料或疏水材料(例如，在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制，或者配制为微溶的衍生物，例如，配制为微溶的盐。

[0585] 对于经颊或舌下施用，所述组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂或凝胶的形式。这样的组合物可以包含在调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分。

[0586] 药物组合物也可配制成直肠组合物，如栓剂或保留灌肠剂，例如，其含有常规栓剂基质，如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0587] 药物组合物可以局部施用，即通过非全身性给药而施用。这包括将本发明的化合物外部施用于表皮或颊腔，以及将这样的化合物滴注到耳朵、眼睛和鼻子中，使得该化合物不会显著地进入血流。相比之下，全身性施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0588] 适用于局部施用的药物组合物包括适用于通过皮肤渗透到炎症部位的液体或半

液体制剂，如凝胶、搽剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂，以及适用于向眼睛、耳朵或鼻子施用的滴剂。对于局部施用，活性成分可构成制剂的0.001％到10％w/w，例如1％到2％(重量)。

[0589] 用于通过吸入施用的药物组合物从吹入器、喷雾器加压包装或递送气雾喷雾剂的其他方便的装置方便地递送。加压包装可包含合适的推进剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压的气雾剂的情况下，剂量单位可通过提供用于递送计量的量的阀门来确定。或者，对于吸入或吹入施用，药物制剂可采取干粉组合物的形式，例如化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以以单位剂型呈现于例如可在吸入器或吹入器的帮助下从中施用粉末的胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中。

[0590] 应理解，除了上文特别提及的成分外，本文所述的化合物和组合物还可包含本领域中关于所讨论的制剂类型的其他常规的试剂，例如，适合于口服施用的那些试剂可包括调味剂。

[0591] 给药方法和治疗方案

[0592] 在一个实施方案中，使用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐制备用于治疗哺乳动物中将会受益于自分泌运动因子活性的抑制或降低的疾病或病况的药物。用于在需要这种治疗的哺乳动物中治疗本文所述的任何疾病或病况的方法包括以治疗有效量向所述哺乳动物施用包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、活性代谢物、前药或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0593] 在某些实施方案中，施用含有本文所述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中，将组合物以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量施用于已经患有该疾病或病况的患者。对该用途有效的量取决于疾病或病况的严重性和进程、既往治疗、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医师的判断。任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法来确定治疗有效量。

[0594] 在预防性应用中，将含有本文所述的化合物的组合物施用于易患特定疾病、病症或病况或处于其风险下的患者。将这样的量定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中，精确的量还取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者时，用于该用途的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重性和进程、既往治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。在一个方面，预防性治疗包括向哺乳动物(该哺乳动物之前经历过待治疗的疾病的至少一种症状并且目前正在缓解中)施用包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，以便预防疾病或病况的症状的复发。

[0595] 在患者的状况没有改善的某些实施方案中，经医生判断，需长期进行化合物的施用，即持续延长的一段时间，包括患者的整个生命期，以便缓解或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0596] 在患者的状况得到改善的某些实施方案中，将所施用的药物的剂量暂时减少或暂时中止某一段时间(即，“休药期”)。在具体的实施方案中，休药期的长度为2天到1年，仅举例而言，包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或多于28天。仅举例而言，休药期期间剂量减少10％-100％，仅举例而言，包括10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％和100％。

[0597] 一旦患者的病况出现改善，如有必要，施用维持剂量。随后，在具体的实施方案中，

根据症状的变化，将给药剂量或频率或两者降低至该改善的疾病、病症或病况得以保持的水平。然而，在某些实施方案中，在任何症状复发时，患者需要长期的间歇治疗。

[0598] 对应于这样的量的给定药剂的量根据诸如具体化合物、疾病状况及其严重性、需要治疗的受试者或宿主的特征(例如，体重、性别)等因素而变化，然而其仍根据与该病例有关的具体情况来确定，该具体情况包括例如所施用的具体药剂、给药途径、所治疗的病况以及所治疗的受试者或宿主。

[0599] 然而，通常，针对成年人治疗而采用的剂量一般在每天0.01mg-5000mg的范围内。在一个方面，针对成年人治疗而采用的剂量为每天约1mg到约1000mg。在一个实施方案中，所需的剂量方便地以单剂量或以分开的剂量呈现，该分开的剂量同时施用或以适当的间隔施用，例如每天2、3、4个或更多个亚剂量。

[0600] 在一个实施方案中，适于本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约0.01到约50mg/kg体重。在一些实施方案中，基于与单个治疗方案有关的多个变量，每日剂量或在剂型中的活性物质的量比本文指出的范围更低或更高。在各个实施方案中，每日剂量和单位剂量根据多个变量而改变，该变量包括但不限于所用的化合物的活性、待治疗的疾病或病况、给药模式、受试个体的需求、所治疗的疾病或病况的严重性以及医生的判断。

[0601] 此类治疗方案的毒性和治疗功效通过在细胞培养物或实验动物中的标准药学程序来确定，包括但不限于$LD_{50}$和$ED_{50}$的确定。毒性效果与治疗效果之间的剂量比为治疗指数，并且将其表示为$LD_{50}$与$ED_{50}$之间的比值。在某些实施方案中，使用从细胞培养试验和动物研究中获得的数据来制定用于包括人类在内的哺乳动物的治疗有效的每日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量。在一些实施方案中，本文所述的化合物的每日剂量处于包括具有最小毒性的$ED_{50}$的循环浓度的范围内。在某些实施方案中，每日剂量范围和/或单位剂量根据采用的剂型和使用的给药途径在该范围内变化。

[0602] 在一些实施方案中，雄性生殖组织毒性可以在合适的体内模型中评价。在一些实施方案中，雄性生殖组织毒性通过监测睾丸重量和/或附睾重量的任何降低来评价。例如，在合适的大鼠雄性生殖组织毒性研究中，化合物(1-5)、外消旋化合物(1-30)和外消旋化合物(1-33)表现出睾丸重量的不希望的降低，而化合物(1-1)和(1-15)不表现出同样的效果。在一些实施方案中，对于化合物(1-1)和(1-15)，在以300mpk经口给药5天时，没有观察到睾丸重量的降低(作为体重的百分比)。

[0603] 上述方面中的任何方面是这样的进一步的实施方案，其中将有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐：(a)全身施用于哺乳动物；和/或(b)口服施用于哺乳动物；和/或(c)静脉内施用于哺乳动物；和/或(d)通过注射施用于哺乳动物；和/或(e)局部施用于哺乳动物；和/或(f)非全身性地或局部施用于哺乳动物。

[0604] 上述方面中的任何方面是包括单次施用有效量的所述化合物的进一步的实施方案，包括这样的进一步的实施方案，其中(i)所述化合物每日施用一次；或(ii)所述化合物在一天的时间段内多次施用于哺乳动物。

[0605] 上述方面中的任何方面是包括多次施用有效量的所述化合物的进一步的实施方案，包括这样的进一步的实施方案，其中(i)所述化合物连续或间歇地施用：如以单剂量；(ii)多次施用之间的时间为每6小时；(iii)每8小时向哺乳动物施用所述化合物；(iv)每12

小时向哺乳动物施用所述化合物;(v)每24小时向哺乳动物施用所述化合物。在进一步的或替代的实施方案中,所述方法包括休药期,其中暂时中止所述化合物的施用或者暂时减少所施用的化合物的剂量;在休药期结束时,恢复所述化合物的给药。在一个实施方案中,休药期的长度在2天到1年之间不等。

[0606] 在某些情况下,将至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其他治疗剂联合施用是合适的。在某些实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种抗癌剂。

[0607] 在一个实施方案中,佐剂的施用增强了一种本文所述的化合物的治疗有效性(即,该佐剂自身具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂联合时对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,在一些实施方案中,将一种本文所述的化合物与同样具有治疗益处的另一种药剂(也包括治疗方案)一起施用增强了患者所感受到的益处。

[0608] 在一个具体的实施方案中,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与第二治疗剂共施用,其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病况的不同方面,由此提供比单独施用任一治疗剂更大的总体益处。

[0609] 在任何情况下,不论所治疗的疾病、病症或病况如何,患者所感受的总体益处均简单地为两种治疗剂的加和,或者患者感受到协同益处。

[0610] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与一种或多种其他药剂如其他治疗有效的药物、佐剂等联合施用时,本文公开的化合物的不同的治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或在治疗方案中使用。用于联合治疗方案的药物以及其他药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文针对活性物质自身所述的那些手段相似的手段来确定。此外,本文所述的预防/治疗方法包括使用节律性给药,即,提供更频繁的、较低的剂量以便使毒性副作用最小化。在一些实施方案中,联合治疗方案包括这样的治疗方案,其中在用本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始本文所述化合物或其药学上可接受的盐的施用,并且持续施用直到用第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗结束之后的任意时间。还包括这样的治疗,其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及联合使用的第二药剂在治疗期期间同时施用或在不同的时间施用和/或以减小或增加的间隔施用。联合治疗进一步包括在不同的时间开始和停止的周期性治疗,以协助患者的临床管理。

[0611] 应理解,用于治疗、预防或改善寻求缓解的病况的剂量方案根据多种因素(例如,受试者所患的疾病、病症或病况;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗条件)而改变。因此,在一些情况下,实际采用的剂量方案与本文所述的剂量方案不同,并且在一些实施方案中偏离本文所述的剂量方案。

[0612] 对于本文所述的联合疗法,共施用的化合物的剂量根据采用的共施用的药物的类型、采用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而变化。在另外的实施方案中,当本文提供的化合物与一种或多种其他治疗剂共施用时,其与该一种或多种其他治疗剂同时或依次施用。

[0613] 在联合疗法中,所述多种治疗剂(其中之一是一种本文所述的化合物)以任意次序或甚至同时施用。如果同时施用,则仅举例而言,所述多种治疗剂以单一统一的形式提供,或以多种形式(例如,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供。

[0614] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及联合疗法在疾病或病况发生之前、

期间或之后施用，并且施用含有化合物的组合物的时机不同。因此，在一个实施方案中，本文所述的化合物用作预防药，并且连续地施用于具有发展病况或疾病倾向的受试者，以便阻止该疾病或病况的发生。在另一个实施方案中，所述化合物和组合物在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中，在检测到或怀疑疾病或病况发作之后，在可行的情况下尽可能快地施用本文所述的化合物，并持续对于治疗该疾病所必需的时长。在一些实施方案中，治疗所需的时长可变化，并且调整治疗时长以适应每个受试者的具体需求。例如，在具体的实施方案中，本文所述的化合物或含有该化合物的制剂施用至少2周、约1个月到约5年。

[0615] 在一些实施方案中，本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与化疗、激素阻断疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合联合施用。

[0616] 化疗包括抗癌剂的使用。

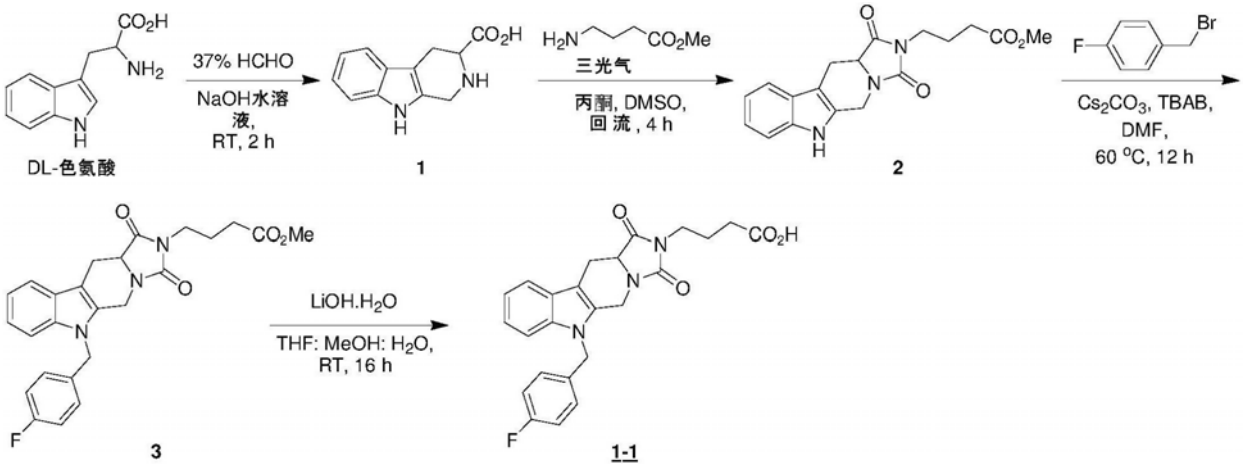
[0617] 在一个方面，本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种抗癌剂联合施用或配制。

[0618] 实施例

[0619] 提供以下实施例仅仅是为了说明目的，而并非限制此处提供的权利要求的范围。

[0620] 实施例1：4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(1-1)的合成

[0621]




[0622] 步骤1.2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(1)的合成：

[0623] 在室温下，向在惰性气氛下搅拌的DL-色氨酸1(5.0g，24.5mmol)在NaOH水溶液(在10mL $H_2O$中0.98g)中的溶液中加入37％福尔马林(735mg，24.5mmol)，并搅拌2h；加热至回流并搅拌3h。通过TLC监测反应；反应完成后，反应混合物用6N HCl水溶液(4mL)中和至pH～5。将获得的沉淀物过滤，用水洗涤，用MeOH(2x10mL)、$CH_2Cl_2$(2x10mL)磨碎并减压干燥，得到呈浅黄色固体的化合物1(2.72g，51％)。$^1H$ NMR(400MHz，DMSO-$d_6$)：δ10.96(s，1H)，9.02(br s，1H)，7.43(d，J＝8.0Hz，1H)，7.32(d，J＝8.0Hz，1H)，7.08(d，J＝8.0Hz，1H)，6.96(t，J＝8.0Hz，1H)，4.25-4.15(m，2H)，3.90(br s，1H)，3.64-3.60(m，1H)，3.16-3.11(m，1H)，2.85-2.79(m，1H)。

[0624] 步骤2：4-(1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸甲酯(2)的合成：

[0625] 在0℃下,向搅拌的4-氨基丁酸甲酯(300mg,1.95mmol)在$CH_2Cl_2$和饱和$NaHCO_3$水溶液(1:1;20mL)中的溶液中添加三光气(231mg,0.78mmol),并搅拌30min。使反应溶液升温至室温并搅拌30min。反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(3X10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得粗品异氰酸酯。

[0626] 在惰性气氛下将粗异氰酸酯(225mg)溶解在丙酮和DMSO(2.5:1,14mL)中,并在室温下加入化合物1(340mg,1.57mmol);加热至回流并搅拌4h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用3-5%MeOH/$CH_2Cl_2$通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅黄色固体的化合物2(314mg,58%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ11.01(s,1H),7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.07(t,J=7.6Hz,1H),6.99(t,J=7.6Hz,1H),4.89(d,J=16.0Hz,1H),4.41-4.37(m,2H),3.56(s,3H),3.47(t,J=6.4Hz,2H),3.24-3.19(m,1H),2.76-2.70(m,1H),2.36(t,J=7.6Hz,2H),1.85-1.78(m,2H);LC-MS(ESI):97.8%;m/z 340.4(M-H$^-$);(柱:X Select C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温3.25min,5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0627] 步骤3:4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸甲酯(3)的合成:

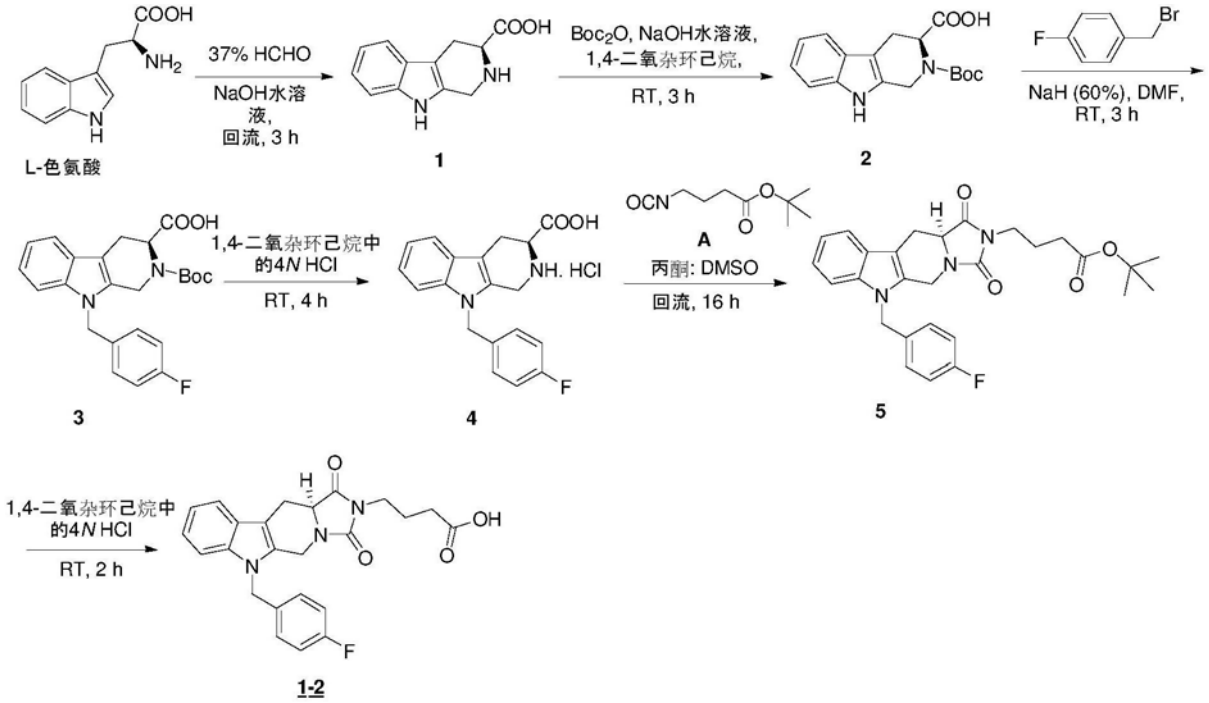
[0628] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物2(150mg,0.44mmol)的DMF(10mL)溶液中添加4-氟苄基溴(0.08mL,0.66mmol)、$Cs_2CO_3$(286mg,0.88mmol)、TBAB(7mg,0.02mmol);加热至60℃并搅拌12h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用30-40%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅黄色固体的化合物3(151mg)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),7.16-7.06(m,6H),5.42(q,J=17.2Hz,2H),4.89(d,J=16.0Hz,1H),4.40-4.30(m,2H),3.55(s,3H),3.46(t,J=6.8Hz,2H),3.27-3.23(m,1H),2.78-2.71(m,1H),2.35(t,J=7.6Hz,2H),1.83-1.76(m,2H);LC-MS(ESI):67.5%;m/z 450.5(M+H$^+$);(柱:X Select C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温3.71min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0629] 步骤4:4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸的合成:

[0630] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物3(35mg,0.077mmol)在THF:MeOH:$H_2O$(3:1:1,5mL)中的溶液中添加LiOH.$H_2O$(9mg,0.22mmol),并搅拌12h。通过TLC监测反应;反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用水(20mL)稀释,用1N HCl水溶液酸化至pH～3,并用$CH_2Cl_2$(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用50-60%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅黄色固体的标题化合物1-1(8mg,23%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ12.06(br s,1H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.16-7.04(m,6H),5.42(q,J=16.8Hz,2H;ABX图案),4.91(d,J=16.0Hz,1H),4.40-4.30(m,2H),3.46(t,J=6.8Hz,2H),3.31-3.24(m,1H),2.81-2.74(m,1H),2.25(t,J=7.2Hz,2H),1.80-1.73(m,2H);MS(ESI):m/z 436.8(M+H$^+$);UPLC:85.6%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.42min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min。

[0631] 实施例2:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(1-2)的合成

[0632]




[0633] 步骤1:(S)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(1)的合成:

[0634] 按照实施例1步骤1的程序,但使用L-色氨酸代替DL-色氨酸作为起始材料,获得标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ10.90(s,1H),9.02(br s,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),6.96(t,J=8.0Hz,1H),4.20(q,J=16.0Hz,2H),3.62(t,J=7.2Hz,1H),3.16-3.11(m,1H),2.82-2.78(m,1H);LC-MS(ESI):95.3%;m/z 217.2(M+H$^+$);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温1.68min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0635] 步骤2:(S)-2-(叔丁氧羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(2)的合成:

[0636] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物1(9.0g,41.6mmol)的1,4-二氧杂环己烷(150mL)溶液中添加NaOH(3.4g,83.3mmol)的水(75mL)溶液、Boc-酸酐(11.0g,49.99mmol),并搅拌3h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(40mL)稀释,用柠檬酸溶液酸化。将获得的固体过滤,用水(2x15mL)洗涤,用正戊烷(2x10mL)磨碎并减压干燥,得到呈灰白色固体的化合物2(8.0g,61%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ12.75(br s,1H),10.87(s,1/2H),10.82(s,1/2H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.27(m,1H),7.04(t,J=7.5Hz,1H),6.95(t,J=7.5Hz,1H),5.15-5.03(m,1H),4.71(t,J=16.5Hz,1H),4.46-4.32(m,1H),3.29-3.26(m,1H),2.99-2.92(m,1H),1.47(s,9X 1/2H),1.44(s,9X 1/2H);LC-MS(ESI):99.4%;m/z 315.3(M-H-);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温2.56min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0637] 步骤3:(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(3)的合成:

[0638] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物2(4.0g,12.65mmol)的DMF(150mL)溶液中缓慢添加NaH(在矿物油中60%;1.1g,27.84mmol)30min,随后添加4-氟苄基溴(2.9g,15.34mmol);升温至室温并搅拌3h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(40mL)稀释,用柠檬酸酸化,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(60mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用15-20%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅褐色固体的化合物3(2.3g,43%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ12.80(br s,1H),7.50-7.44(m,2H),7.13-7.00(m,6H),5.41-5.28(m,2H),5.16-5.06(m,1H),4.68-4.61(m,1H),4.44-4.29(m,1H),3.34-3.31(m,1H),3.06-2.98(m,1H),1.43(s,9X 1/2H),1.41(s,9X 1/2H);LC-MS(ESI):95.7%;m/z423.5(M-H-);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温3.10min;5mM $NH_4OAc$(水溶液):ACN;0.8mL/min);UPLC:96.5%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.80min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min;手性HPLC:98.6%,$R_t$=4.35min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)在正己烷中的0.1%TFA,(B)THF:MeOH(80:20),(A:B=75:25);流速:1.0mL/min);ee:100%。

[0639] 步骤4:(S)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸盐酸盐(4)的合成:

[0640] 在惰性气氛和室温下,向含4M HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(20mL)中加入化合物3(1.0g,2.35mmol),并搅拌4h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用三乙胺碱化,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。粗品用正戊烷(2x5mL)磨碎,得到呈浅褐色固体的化合物4(500mg,59%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ7.49(d,J=7.5Hz,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.11-7.02(m,6H),5.33(s,2H),4.25(d,J=15.5Hz,1H),4.09(d,J=15.5Hz,1H),3.62-3.61(m,1H),3.15-3.12(m,1H),2.86-2.81(m,1H);LC-MS(ESI):94.0%;m/z 325.4($M+H^+$);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温2.68min;5mM $NH_4OAc$(水溶液):ACN;0.8mL/min)。

[0641] 步骤5:4-异氰酸基丁酸叔丁酯(A)的合成:

[0642] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的4-氨基丁酸叔丁酯盐酸盐(300mg,1.53mmol)在$CH_2Cl_2$(10mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)中的溶液中添加三光气(182mg,0.61mmol);升温至室温并搅拌1h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(25mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤(30mL),经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈浅绿色液体的粗品A(250mg)。该粗物质无需纯化而直接用于下一反应。

[0643] 步骤6:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸叔丁酯(5)的合成:

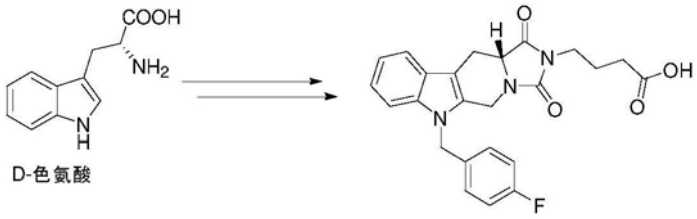
[0644] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物4(300mg,0.92mmol)在丙酮:DMSO(2:1,24mL)中的溶液中添加A(171mg);加热至回流并搅拌16h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用10%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅绿色粘稠浆液的化合物5(110mg,24%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ7.55(d,J=7.5Hz,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.16-7.05(m,6H),5.43(q,J=14.0Hz,2H),4.99(d,J=16.5Hz,1H),4.40-4.31(m,2H),3.45(t,J=7.0Hz,2H),3.29-3.25

(m,1H),2.81-2.77(m,1H),2.24(t,J＝7.0Hz,2H),1.77-1.74(m,2H),1.39(s,9H);LC-MS(ESI):98.4%;m/z 435.9($M^+$-(-$CMe_3$));(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温4.41min;0.05%TFA(水溶液):ACN;0.8mL/min)。

[0645] 步骤7:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸的合成:

[0646] 在惰性气氛和室温下,向在1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl溶液(4mL)中加入化合物5(90mg,0.18mmol),并搅拌2h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用冰冷的水(15mL)稀释并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(15mL)、盐水(15mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。粗品用正己烷(2x5mL)磨碎,得到呈灰白色固体的标题化合物1-2(60mg,75%)。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.54(d,J＝7.4Hz,1H),7.36(d,J＝7.8Hz,1H),7.16-6.98(m,6H),5.35(s,2H),4.95(d,J＝16.0Hz,1H),4.36-4.31(m,2H),3.61(t,J＝7.0Hz,2H),3.37-3.33(m,1H),2.88-2.81(m,1H),2.33(t,J＝7.4Hz,2H),1.96-1.90(m,2H);MS(ESI):m/z 434.2(M-$H^-$);UPLC:95.8%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.40min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min;手性HPLC:93.9%,$R_t$＝14.21min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA,(B)THF:MeOH(80:20),(A:B＝75:25);流速:1.0mL/min);ee:94.2%。

[0647] 实施例3:(R)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(1-3)的合成

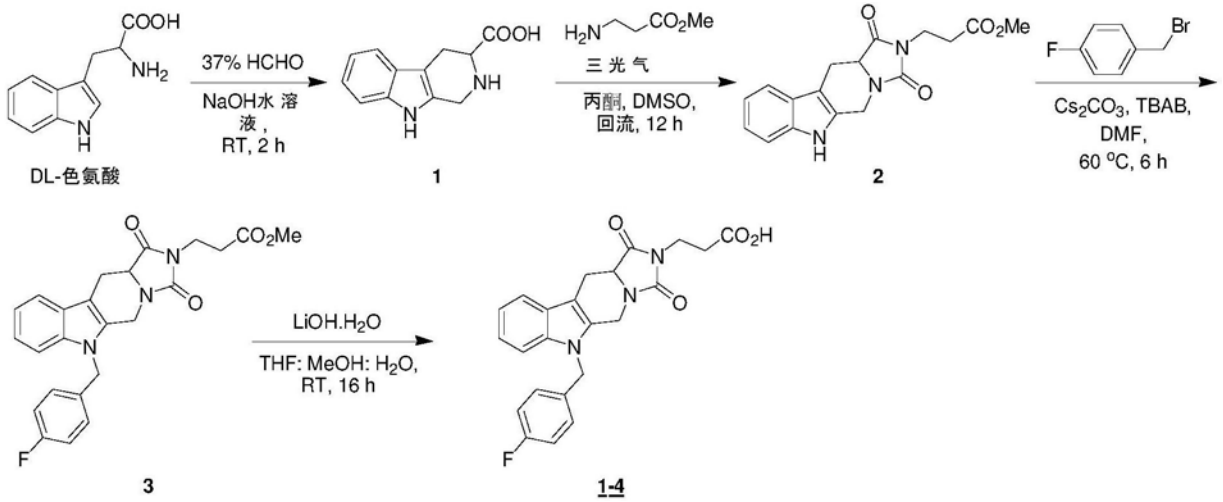
[0648] 


1-3

[0649] 按照实施例2的程序,但使用D-色氨酸代替L-色氨酸,制得呈灰白色固体的标题化合物1-3。$^1$H NMR数据与1-2数据相同;MS(ESI):m/z 436.3(M+$H^+$);UPLC:95.7%(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.39min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min;手性HPLC:96.5%,$R_t$＝12.81min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA,(B)THF:MeOH(80:20),(A:B＝75:25);流速:1.0mL/min);ee:100%。

[0650] 实施例4:3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-4)的合成

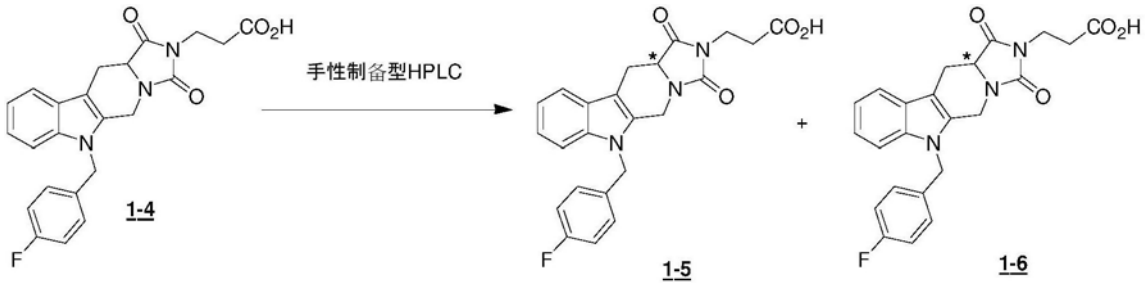
[0651]




[0652] 按照实施例1的程序，但在步骤2中使用3-氨基丙酸甲酯代替4-氨基丁酸甲酯，制得呈浅黄色固体的标题化合物1-4。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.52(d,J＝8.0Hz,1H),7.35(d,J＝8.0Hz,1H),7.18-7.01(m,6H),5.34(s,2H),4.95(d,J＝16.0Hz,1H),4.36-4.30(m,2H),3.81(d,J＝7.2Hz,2H),3.38-3.31(m,1H),2.84-2.77(m,1H),2.67(d,J＝7.2Hz,2H);MS(ESI):m/z 422.6($M+H^+$);HPLC:85.5%(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.37min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min。

[0653] 实施例5:3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-5;对映体A)和3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-6;对映体B)的合成

[0654]




[0655] 从外消旋物1-4分离两种对映体：

[0656] 对HPLC纯度为97%的120mg化合物1-4(实施例4)进行手性制备型HPLC纯化(柱:Chiralpak IB,250x20mm;流动相(A):正己烷中的0.1%TFA;流动相(B):$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50);洗脱液(A:B)＝80:20;流速:15mL/min),得到对映体A 1-5(15mg)和对映体B 1-6(13mg)。

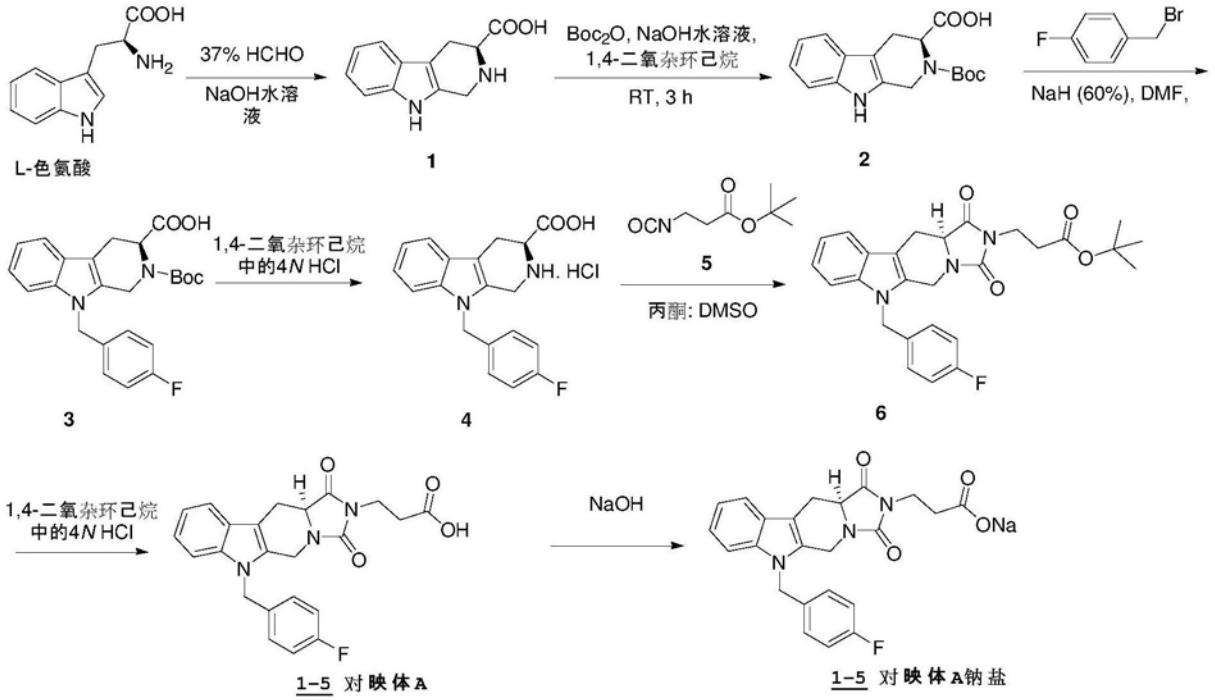
[0657] 对映体A 1-5:$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):数据与外消旋物1-4相同;MS(ESI):m/z 422.3($M+H^+$);HPLC:80.1%(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.37min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min;手性HPLC:83.0%;$R_t$＝14.18min(Chiralpak IB,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)(A:B＝80:20);流速:1.0mL/min);ee:100%。

[0658] 该物质与按照实施例2所述的程序、但在步骤5中使用β-丙氨酸叔丁酯.HCl代替4-氨基丁酸叔丁酯盐酸盐由L-色氨酸制备的化合物相同。

[0659] 对映体B 1-6:$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):数据与外消旋物1-4相同;MS(ESI):m/z 422.3($M+H^+$);UPLC:98.8%(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.38min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min;手性HPLC:98.9%,$R_t$=16.74min(Chiralpak IB,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA,(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)(A:B=80:20);流速:1.0mL/min);ee:97.9%。

[0660] (S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-5;对映体A)的备选制备:

[0661]




[0662] 步骤1:(S)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(1)的合成:

[0663] 向搅拌的L-色氨酸(100.0g,490mmol)在NaOH水溶液(在200mL $H_2O$中19.6g,490mmol)中的溶液中添加甲醛(37%水溶液,39.7mL,490mmol)并搅拌2hr。将混合物加热至回流并搅拌3.5hr。将混合物冷却至50℃并用6.0M HCl(水)溶液小心酸化至pH 5-6。混合物用水(200mL)稀释。将烧瓶从加热中取出并冷却至室温。滤出沉淀物并用水洗涤。将固体重悬浮于THF(800mL)中,在室温下搅拌1hr,并过滤,得到呈米色固体的化合物1(101.3g,95%)。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ10.93(s,1H),8.88(br s,1H),7.43(d,1H),7.31(d,1H),7.02(t,1H),6.97(t,1H),4.18(q,2H),3.61-3.56(m,1H),3.12(dd,1H),2.83-2.75(m,1H);LC-MS[$M+H^+$217]。

[0664] 步骤2:(S)-2-(叔丁氧羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(2)的合成:

[0665] 在0℃下将溶解在水(470mL)中的$K_2CO_3$(129.5g,937mmol)倒入搅拌的(S)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(1;101.3g,468mmol)和二碳酸二叔丁酯(122.7g,562mmol)在THF(470mL)中的溶液中。反应在室温下搅拌过夜。次日,减压去除THF,用饱和柠

檬酸溶液将剩余的残余物小心酸化至pH 3-4。滤出沉淀物并用水洗涤，得到呈米色粉末的化合物2(143.5g,97%)。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.75(br s,1H),10.88(s,1/2H),10.83(s,1/2H),7.40(d,1H),7.28-7.25(m,1H),7.05(t,1H),6.92(t,1H),5.15-5.10(m,1H),4.69(t,1H),4.45-4.29(m,1H),3.30-3.23(m,1H),2.98-2.88(m,1H),1.46(s,9X1/2H),1.42(s,9X1/2H);LC-MS[M+H$^+$317]。

[0666] 步骤3:(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(3)的合成：

[0667] 将DMF(630mL)中的酸2(20.0g,63.2mmol)脱气，并将烧瓶在冰水浴中冷却。在0℃下经45min逐份缓慢添加NaH(在矿物油中60%;7.8g,196.0mmol)并搅拌1hr。在0℃下经45min逐滴加入4-氟苄基溴(8.7mL,69.5mmol)并搅拌1.5hr。用水猝灭反应。混合物用水(1.8L)稀释并用EtOAc(1L)洗涤。水层用固体柠檬酸酸化至pH 3-4。混合物用EtOAc(3x300mL)萃取。合并的有机萃取物用水(900mL)、盐水(200mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤，并减压浓缩。使用0-30%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化粗品，得到固体。该固体用10%$CH_2Cl_2$/己烷洗涤，得到呈白色粉末的酸3(19.5g,72%)。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.81(br s,1H),7.48-7.42(m,2H),7.13-6.97(m,6H),5.41-5.28(m,2H),5.14-5.03(m,1H),4.66-4.58(m,1H),4.42-4.27(m,1H),3.32-3.28(m,1H),3.06-2.96(m,1H),1.40(s,9X1/2H),1.39(s,9X1/2H);LC-MS[M+H$^+$425]。

[0668] 步骤4:(S)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(4)的合成：

[0669] 将酸3(18.9g,44.5mmol)、含4M HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(56mL,222.7mmol)和1,4-二氧杂环己烷(85mL)在室温下搅拌过夜。反应用水(200mL)稀释并用$Et_3N$中和至pH 7。加入水(400mL)并将混合物搅拌30min。通过过滤收集固体并用水(300mL)洗涤，得到呈浅黄色粉末的氨基酸4(13.0g,90%)。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ8.95(br s,1H),7.48(d,1H),7.39(d,1H),7.14-6.99(m,6H),5.33(s,2H),4.24(d,1H),4.08(d,1H),3.63-3.58(m,1H),3.17-3.10(m,1H),2.86-2.81(m,1H);LC-MS[M+H$^+$325]。

[0670] 步骤5:3-异氰酸基丙酸叔丁酯(5)的合成：

[0671] 将在$CH_2Cl_2$(240mL)和饱和$NaHCO_{3(水)}$溶液(240mL)中的β-丙氨酸叔丁酯盐酸盐(13.0,71.6mmol)脱气，并将烧瓶在冰水浴中冷却。在惰性气氛和0℃下一次性加入三光气(21.2g,71.6mmol)。反应在0℃至室温下搅拌2.5hr。反应用水(500mL)稀释并倒入分液漏斗中。分层，水层用$CH_2Cl_2$萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤，并减压浓缩，获得呈黄色液体的粗品5(11.5g)。该粗物质无需纯化而直接用于下一反应。$^1$H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ3.53(t,2H),2.52(t,2H),1.47(s,9H)。

[0672] 步骤6:(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯(6)的合成：

[0673] 将氨基酸4(21.0g,64.7mmol)和无水DMA(260mL)在配备有冷凝器的1L圆底烧瓶中脱气。加入3-异氰酸基丙酸叔丁酯(5)(11.1g,64.7mmol)并将混合物加热至100℃过夜。使反应冷却至室温并用水(1.25L)和盐水(50mL)稀释。混合物用EtOAc(3x300mL)萃取。合并的有机萃取物用水(900mL)、盐水(200mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤，并减压浓缩。使用10%EtOAc/$CH_2Cl_2$通过硅胶柱纯化粗物质。将级分减压浓缩，得到固体。该固体用10%$CH_2Cl_2$/己

烷洗涤，得到酯6(25.9g，84％)。$^1$H NMR(300MHz，DMSO-$d_6$)：δ7.54(d，1H)，7.47(d，1H)，7.16-7.02(m，6H)，5.42(q，2H)，4.88(d，1H)，4.41-4.30(m，2H)，3.62(t，2H)，3.31-3.23(m，1H)，2.77-2.68(m，1H)，1.34(s，9H)；LC-MS[M+H$^+$478]。

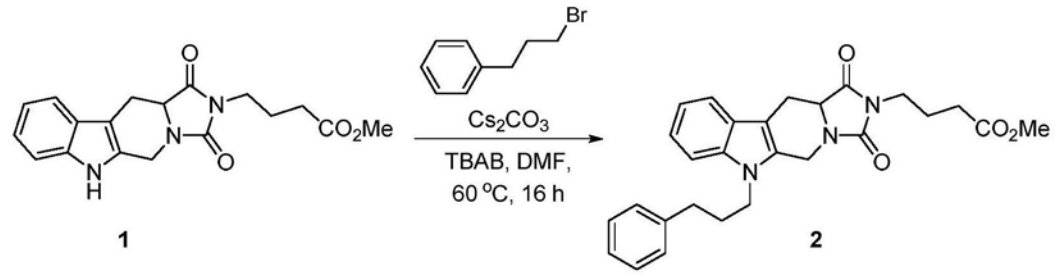
[0674] 步骤7：(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1，3-二氧代-5，6，11，11a-四氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-5；对映体A)的合成：

[0675] 在室温下向1，4-二氧杂环己烷中的4N HCl溶液(100mL)中加入叔丁酯6(20.0g，41.9mmol)并搅拌6hr。反应用冰冷的水(1L)稀释并用EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机萃取物用$Na_2SO_4$洗涤，过滤，并减压浓缩，得到粗品。使用0-70％EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品。将合并的级分减压浓缩，得到浅黄色的泡沫(16.4g)。该泡沫溶解在乙酸异丙酯(75mL)中，然后加入醚(75mL)。向溶液中加入戊烷(10mL)，并超声处理，直到形成沉淀物。加入戊烷(100mL)。混合物在室温下搅拌1.5hr。滤出固体并用乙酸异丙酯：醚：戊烷(150mL，1：1：1.5)洗涤，得到呈白色固体的(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1，3-二氧代-5，6，11，11a-四氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-5)(12.8g，72％)。$^1$H NMR(300MHz，DMSO-$d_6$)：δ12.37(s，1H)，7.54(d，1H)，7.48(d，1H)，7.15-7.02(m，6H)，5.42(q，2H)，4.89(d，1H)，4.40-4.30(m，2H)，3.65(d，2H)，3.32-3.22(m，1H)，2.79-2.70(m，1H)，2.56-2.54(m，2H)；LC-MS[M+H$^+$422]。

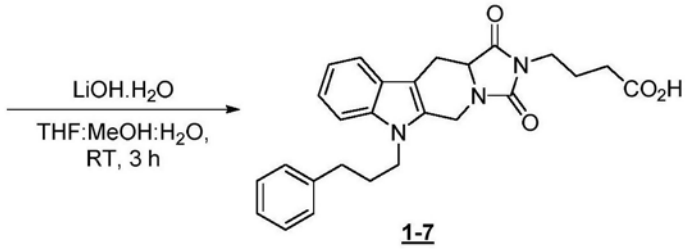
[0676] 步骤8：(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1，3-二氧代-5，6，11，11a-四氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸钠盐(1-5钠盐)的合成：

[0677] 使溶解于四氢呋喃(960mL)中的(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1，3-二氧代-5，6，11，11a-四氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-5)(40.35g，95.7mmol)在配备有加料漏斗的2L圆底烧瓶中脱气，并在冰水浴中冷却。在0℃下经3hr逐滴加入1M NaOH(86.2mL，86.2mmol)。减压除去溶剂，得到呈浅黄色固体的(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1，3-二氧代-5，6，11，11a-四氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸钠盐(1-5钠盐；42.4g，100％)。$^1$H NMR(300MHz，DMSO-$d_6$)：δ7.53(d，1H)，7.47(d，1H)，7.16-7.02(m，6H)，5.40(q，2H)，4.89(d，1H)，4.36-4.28(m，2H)，3.56-3.49(m，2H)，3.27-3.20(m，1H)，2.76-2.67(m，1H)，2.17-2.11(m，2H)；LC-MS[M+H$^+$422]。

[0678] 实施例6：4-(1，3-二氧代-6-(3-苯基丙基)-11，11a-二氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-2(3H，5H，6H)-基)丁酸(1-7)的合成




[0679]




[0680] 步骤1:4-(1,3-二氧代-6-(3-苯基丙基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸甲酯(2)的合成:

[0681] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的4-(1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸甲酯1(实施例1,步骤2;100mg,0.29mmol)的DMF(1mL)溶液中添加$Cs_2CO_3$(190mg,0.58mmol)、TBAB(4mg,0.014mmol)和(3-溴丙基)苯(0.05mL,0.35mmol);加热至60℃并搅拌16h。通过TLC监测反应;反应完成后,使反应混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用7-10%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈黄色粘稠浆液的化合物2(22mg,16%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.50(d,J=7.6Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.29-7.26(m,2H),7.20-7.17(m,3H),7.12(t,J=7.6Hz,1H),7.02(t,J=7.6Hz,1H),4.99(d,J=16.0Hz,1H),4.44-4.37(m,2H),4.13(t,J=7.2Hz,2H),3.58(s,3H),3.49(t,J=7.6Hz,2H),3.29-3.24(m,1H),2.77-2.75(m,1H),2.65(t,J=7.6Hz,2H),2.34(t,J=7.6Hz,2H),2.01-1.97(m,2H),1.82-1.78(m,2H);LC-MS(ESI):89.2%;m/z 460.6(M+$H^+$);(柱:X Select C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温4.04min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

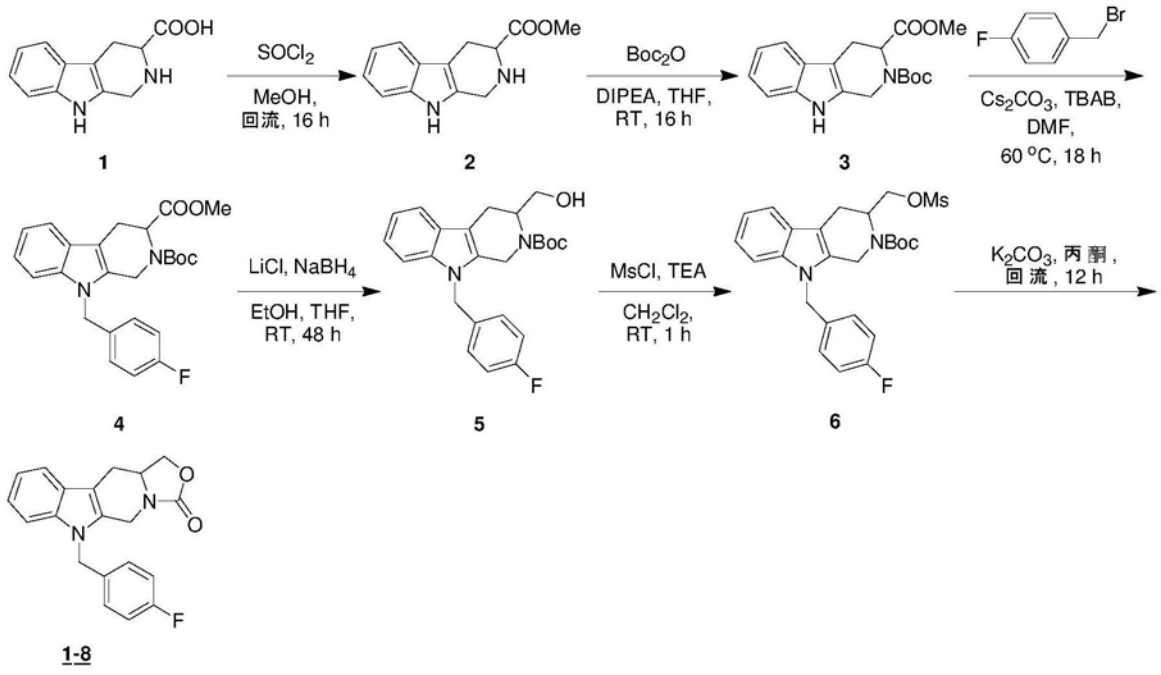
[0682] 步骤2:4-(1,3-二氧代-6-(3-苯基丙基)-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸的合成:

[0683] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物2(21mg,0.045mmol)在THF:MeOH:$H_2O$(3:1:1,2.5mL)中的溶液中添加LiOH.$H_2O$(6mg,0.14mmol);升温至室温并搅拌3h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(15mL)稀释,用1N HCl水溶液酸化至pH～2,并用$CH_2Cl_2$(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。粗品用正戊烷(2x5mL)磨碎,得到呈浅黄色固体的标题化合物1-7(8mg,40%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ12.05(br s,1H),7.50(d,J=7.6Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.28-7.26(m,2H),7.23-7.13(m,4H),7.03(t,J=7.6Hz,1H),5.00(d,J=16.0Hz,1H),4.44-4.36(m,2H),4.13(t,J=6.8Hz,2H),3.48(t,J=7.2Hz,2H),3.27-3.23(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.65(t,J=7.2Hz,2H),2.24(t,J=7.2Hz,2H),1.97-1.94(m,2H),1.80-1.76(m,2H);LC-MS(ESI):85.71%;m/z 446.5(M+$H^+$);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温3.00min;

5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min);UPLC:88.2%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.59min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min。

[0684] 实施例7:6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(1H)-酮(1-8)的合成

[0685]




[0686] 步骤1:2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸甲酯(2)的合成:

[0687] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸1(实施例1,步骤1;4.0g,18.5mmol)的MeOH(50mL)溶液中添加亚硫酰氯(10mL);加热至回流并搅拌16h。通过TLC监测反应;反应完成后,减压除去挥发物。将残余物用水(40mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至约9,并用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(35mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈无色浆液的化合物2(4.2g,99%)。

[0688] 步骤2:1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2,3-二甲酸2-(叔丁)酯3-甲酯(3)的合成:

[0689] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物2(4.2g,18.3mmol)的THF(30mL)溶液中添加二异丙基乙胺(3.18mL,18.3mmol)和Boc-酸酐(3.58mg,16.4mmol),并搅拌16h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc(2x35mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用10-15%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅黄色油的化合物3(3.7g,61%)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ10.89(s,1/2H),10.84(s,1/2H),7.41(d,J=7.5Hz,1H),7.29-7.27(m,1H),7.04(t,J=7.5Hz,1H),6.96(t,J=7.5Hz,1H),5.27-5.14(m,1H),4.77-4.70(m,1H),4.44-4.30(m,1H),3.57(s,3/2H),3.56(m,3/2H),3.28-3.26(m,1H),3.03-2.97(m,1H),1.48-1.43(m,9H);LC-MS(ESI):94.6%;m/z 329.3($M-H^-$);(柱:X Select C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温3.80min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0690] 步骤3:9-(4-氟苄基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2,3-二甲酸2-(叔丁)酯3-甲酯(4)的合成:

[0691] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物3(3.7g,11.2mmol)的DMF(25mL)溶液中添加4-氟苄基溴(2.1mL,16.8mmol)、$Cs_2CO_3$(7.28g,22.4mmol)和TBAB(181mg,0.56mmol);加热至60℃并搅拌18h。通过TLC监测反应;反应完成后,使反应混合物冷却至室温,用冷水(40mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用10-15%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到3.65g纯度为63%的化合物4。该物质无需进一步纯化直接用于下一步。

[0692] 步骤4:9-(4-氟苄基)-3-(羟甲基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯(5)的合成:

[0693] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的无水LiCl(767mg,18.26mmol)的EtOH(15mL)溶液中添加$NaBH_4$(694mg,18.26mmol);升温至室温并搅拌1h。在0℃下向其中加入在无水THF(20mL)中的化合物4(1.6g);升温至室温并搅拌48h。通过TLC监测反应;反应完成后,减压除去挥发物。将残余物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用15-20%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈无色粘性油的化合物5(997mg)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ7.45(d,J=7.5Hz,2H),7.14-7.01(m,6H),5.36-5.29(m,2H),4.79(t,J=5.5Hz,2H),4.56-4.51(m,1H),4.04-4.01(m,2H),2.85-2.81(m,2H),1.43-1.36(m,9H);LC-MS(ESI):97.02%;m/z 411.5($M+H^+$);(柱:X Select C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温4.33min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0694] 步骤5:9-(4-氟苄基)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯(6)的合成:

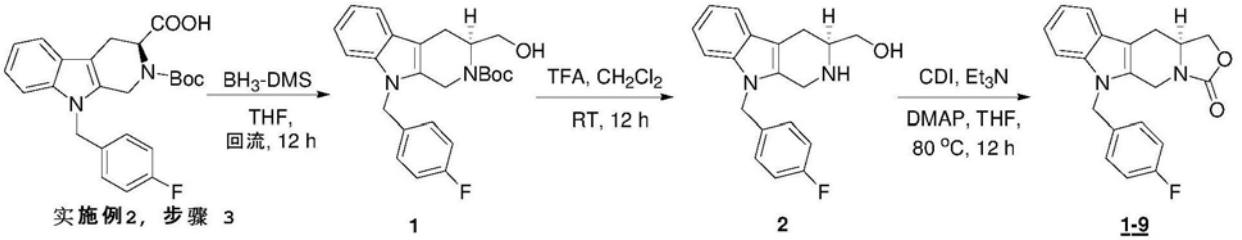
[0695] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物5(150mg,0.36mmol)的$CH_2Cl_2$(8mL)溶液中逐滴添加$Et_3N$(0.13mL,0.91mmol)、甲烷磺酰氯(0.03mL,0.36mmol)2min,并搅拌1h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈浅黄色半固体的粗化合物6(130mg,粗品)。该粗品无需进一步纯化而转入下一步。

[0696] 步骤6:6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(1H)-酮的合成:

[0697] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物6(130mg,0.26mmol)的丙酮(10mL)溶液中添加碳酸钾(220mg,1.59mmol);加热至回流并搅拌12h。通过TLC监测反应;反应完成后,减压除去挥发物。将残余物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用20-30%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈灰白色固体的标题化合物1-8(40mg,45%)。$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.16-7.12(m,1H),7.09-6.98(m,5H),5.33(s,2H),4.74-4.64(m,2H),4.32-4.27(m,2H),4.18-4.10(m,1H),3.17-3.12(m,1H),2.79-2.72(m,1H);MS(ESI):m/z 336.9($M^+$);UPLC:99.2%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.53min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min。

[0698] 实施例8:(S)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(1H)-酮(1-9)的合成

[0699]




[0700] 步骤1：(S)-9-(4-氟苄基)-3-(羟甲基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯(1)的合成：

[0701] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(实施例2，步骤3；500mg，1.17mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加$BH_3$.DMS(在醚中5M，0.75mL，3.53mmol)；加热至80℃并搅拌12h。通过TLC监测反应；反应完成后，将反应混合物用冰冷的水(20mL)猝灭并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。使用10-15％EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品，得到呈灰白色固体的1(370mg，77％)。$^1$H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ 7.51(d，J＝7.2Hz，1H)，7.16(d，J＝7.6Hz，1H)，7.12-7.10(m，2H)，6.99-6.95(m，4H)，5.20(br s，2H)，4.82-4.76(m，2H)，4.14-4.09(m，1H)，3.60-3.58(m，2H)，3.06-3.00(m，1H)，2.82-.278(m，1H)，1.47(s，9H)；LC-MS(ESI)：95.8％；m/z 411.3(M+H$^+$)；(柱：X Select CSH C-18，50×3.0mm，3.5μm)；室温4.10min；5mM $NH_4OAc$:ACN；0.8mL/min)；UPLC：93.4％；(柱：Eclipse-XDB-C18(150x4.6mm，5μm)；室温11.69min；ACN：5mM $NH_4OAc$；1.0mL/min；手性HPLC：95.6％，$R_t$＝5.13min(Chiralpak IA，250x4.6mm，5μm)；流动相(A)正己烷中的0.1％DEA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)；(A:B＝80:20)；流速：1.0mL/min)。

[0702] 步骤2：(S)-(9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-基)甲醇(2)的合成：

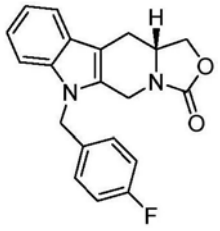
[0703] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的1(130mg，0.31mmol)在$CH_2Cl_2$(10mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)；升温至室温并搅拌12h。通过TLC监测反应；反应完成后，减压除去挥发物，得到呈黄色油的化合物1(150mg)。获得的物质无需纯化而用于下一反应。

[0704] 步骤3：(S)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(1H)-酮(1-9)的合成：

[0705] 在0℃和惰性气氛下，向搅拌的化合物2(75mg，0.24mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加CDI(39mg，0.24mmol)、$Et_3N$(73mg，0.72mmol)和DMAP(5.9mg，0.04mmol)；加热至80℃并搅拌12h。通过TLC监测反应；反应完成后，反应混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。使用15-20％EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品，得到呈无色油的标题化合物1-9(12mg，15％)。$^1$H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ7.51(d，J＝7.6Hz，1H)，7.28(d，J＝8.0Hz，1H)，7.23-7.13(m，2H)，6.98-6.96(m，4H)，5.26(q，J＝16.8Hz，2H)，4.80(d，J＝16.0Hz，1H)，4.65(t，J＝8.0Hz，1H)，4.27-4.20(m，2H)，4.11-4.04(m，1H)，3.16-3.11(m，1H)，2.85-2.79(m，1H)；LC-MS(ESI)：99.0％；m/z 337.3(M+H$^+$)；(柱：X Select CSH C-18，50×3.0mm，3.5μm)；室温4.47min；5mM $NH_4OAc$:ACN；0.8mL/min)；UPLC：94.2％；(柱：Acquity BEH C-18(50x2.1mm，1.7μ)；室温2.53min；ACN：0.025％TFA(水溶液)；0.5mL/min；手性HPLC：85.1％，$R_t$＝

10.47min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μ);流动相(A)正己烷中的0.1%DEA,(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50);(A:B=80:20);流速:1.0mL/min);ee=100%。

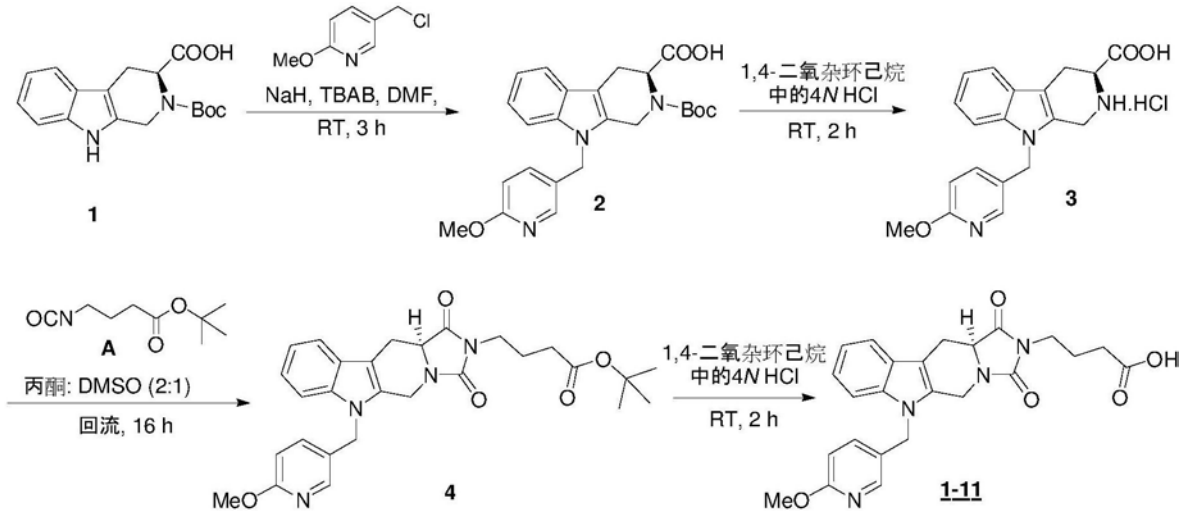
[0706] 实施例9:(R)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(1H)-酮(1-10)的合成

[0707] 

1-10

[0708] 按照实施例8的程序,但在步骤1中使用(R)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸代替(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸,制得呈灰白色固体的标题化合物1-10。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.16-7.12(m,1H),7.09-6.97(m,5H),5.32(s,2H),4.73-4.63(m,2H),4.31-4.25(m,2H),4.16-4.09(m,1H),3.16-3.11(m,1H),2.77-2.70(m,1H);LC-MS(ESI):95.0%;m/z 337.3($M+H^+$);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温4.47min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min);HPLC:97.4%;(柱:Eclipse-XDB-C18(150x4.6mm,5μm);室温10.83min;ACN:5mM $NH_4OAc$(水溶液);1.0mL/min;手性HPLC:96.3%,Rt=11.17min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μ);流动相(A)正己烷中的0.1%DEA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50);(A:B=80:20);流速:1.0mL/min);ee=100%。

[0709] 实施例10:(S)-4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(1-11)的合成

[0710] 


[0711] 步骤1:(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(2)的合成:

[0712] 在0℃和惰性气氛下,将(S)-2-(叔丁氧羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(1)(实施例2,步骤2;1.0g,3.16mmol)的DMF(5mL)溶液添加至在DMF(15mL)中的NaH(在矿物油中60%;278mg,6.95mmol)中,并搅拌30min。在0℃下向其中加入5-(氯甲

基)-2-甲氧基吡啶(596mg,3.79mmol);升温至室温,加入TBAB(25mg)并搅拌3h。通过TLC监测反应;反应完成后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)猝灭并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用30-40%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅褐色油的化合物2(1.2g,86%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ12.83(br s,1H),7.95(s,1/2H),7.91(s,1/2H),7.52-7.47(m,2H),7.34-7.30(m,1H),7.11(t,J=7.5Hz,1H),7.03(t,J=7.5Hz,1H),6.73(d,J=8.0Hz,1H),5.37-5.25(m,2H),5.14-5.05(m,1H),4.75-6.68(m,1H),4.49-4.36(m,1H),3.79(s,3H),3.39-3.35(m,1H),3.00-2.94(m,1H),1.43(s,9H);MS(ESI):m/z 436.2(M-H$^-$);HPLC:99.0%;(柱:Eclipse-XDB-C18(150x4.6mm,5μm);室温7.95min;ACN:5mM $NH_4OAc$(水溶液);1.0mL/min)。

[0713] 步骤2:(S)-9-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸盐酸盐(3)的合成:

[0714] 在惰性气氛下将化合物2(150mg,0.34mmol)溶解在含4N HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(4mL)中并在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应;反应完成后,用EtOAc(20mL)稀释反应混合物。过滤获得的固体,用EtOAc(2x10mL)洗涤并减压干燥,得到呈浅褐色固体的化合物2(100mg,78%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ14.20(br s,1H),10.03(br s,2H),7.98(s,1H),7.57-7.54(m,2H),7.41(d,J=7.2Hz,1H),7.18(t,J=7.2Hz,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),5.36(s,2H),4.56-4.51(m,2H),4.38-4.34(m,1H),3.79(s,3H),3.37-3.32(m,1H),3.08-3.05(m,1H);LC-MS(ESI):95.8%;m/z 338.3(M+H$^+$);(柱:X Select C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温3.02min;5mM水溶液$NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0715] 步骤3:(S)-4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸叔丁酯(4)的合成:

[0716] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物3(100mg,0.26mmol)在丙酮:DMSO(2:1,7.5mL)中的溶液中添加4-异氰酸基丁酸叔丁酯(A)(100mg);加热至回流并搅拌16h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(2x25mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢盐溶液(20ml)、盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用20-30%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅褐色固体的化合物4(50mg,38%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.02(s,1H),7.58-7.56(m,2H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.0Hz,1H),7.04(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.5Hz,1H),5.39(q,J=14.5Hz,2H),4.98(d,J=16.0Hz,1H),4.39-4.37(m,2H),3.78(s,3H),3.45(t,J=7.0Hz,2H),3.26-3.21(m,1H),2.78-2.76(m,1H),2.23(t,J=7.5Hz,2H),1.77-1.73(m,2H),1.37(s,9H);LC-MS(ESI):97.2%;m/z 505.6(M+H$^+$);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温4.13min;5mM水溶液$NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min);手性HPLC:89.9%,(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA,(B)THF:MeOH(80:20),(A:B=75:25);流速:1.0mL/min)。

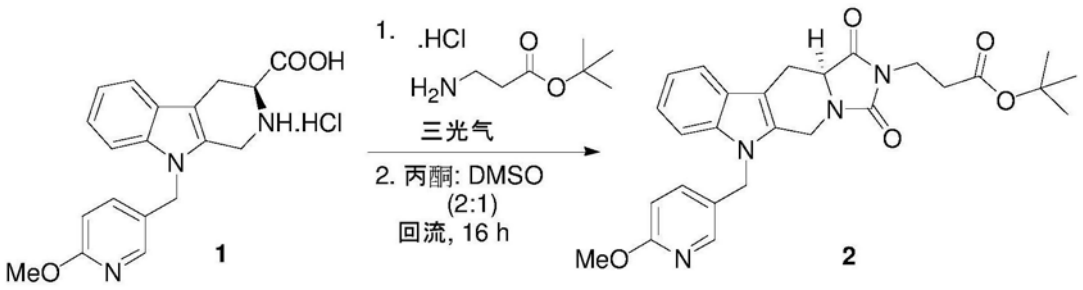
[0717] 步骤4:(S)-4-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丁酸(1-11)的合成:

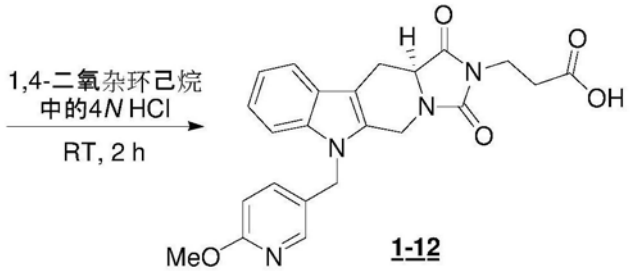
[0718] 在惰性气氛下将化合物3(50mg,0.09mmol)溶解在含4N HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(2mL)中并在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用冰冷的水(15mL)稀释并用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,

得到粗品。粗品用正己烷(2x5mL)磨碎,得到呈浅褐色固体的标题化合物1-11(30mg,74%)。$^1$H NMR(500MHz,$CD_3OD$):δ7.98(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=7.5Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),7.22(t,J=7.5Hz,1H),7.15(t,J=8.0Hz,1H),5.46-5.43(m,2H),5.04(d,J=16.0Hz,1H),4.46-4.37(m,2H),4.08(s,3H),3.64-3.62(m,2H),3.39-3.36(m,1H),2.86-2.82(m,1H),2.40-2.37(t,J=7.5Hz,2H),1.97-1.95(m,2H);MS(ESI):m/z 449.4($M+H^+$);UPLC:88.3%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.18min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min;手性HPLC:80.6%,$R_t$=15.68min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA,(B)THF:MeOH(80:20),(A:B=75:25);流速:1.0mL/min)。

[0719] 实施例11:(S)-3-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-12)的合成

[0720]




[0721] 步骤1:(S)-3-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯(2)的合成:

[0722] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的3-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐(200mg,1.10mmol)在$CH_2Cl_2$(10mL)、饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)中的溶液中添加三光气(130mg,0.44mmol),并搅拌1h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(25mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得150mg呈浅褐色浆液的异氰酸酯化合物。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ3.48(t,J=6.5Hz,2H),2.54(t,J=6.5Hz,2H),1.40(s,9H)。

[0723] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物1(实施例11,步骤2;150mg,0.40mmol)在丙酮:DMSO(2:1,10.5mL)中的溶液中添加异氰酸酯(150mg);加热至回流并搅拌16h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。使用20%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈灰白色固体的化合物2(40mg,20%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.00(s,1H),7.55-7.53(m,2H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.15(t,J=7.5Hz,1H),7.07(t,J=8.5Hz,1H),6.75(d,J=8.5Hz,1H),5.38(q,J=14.5Hz,2H),4.98

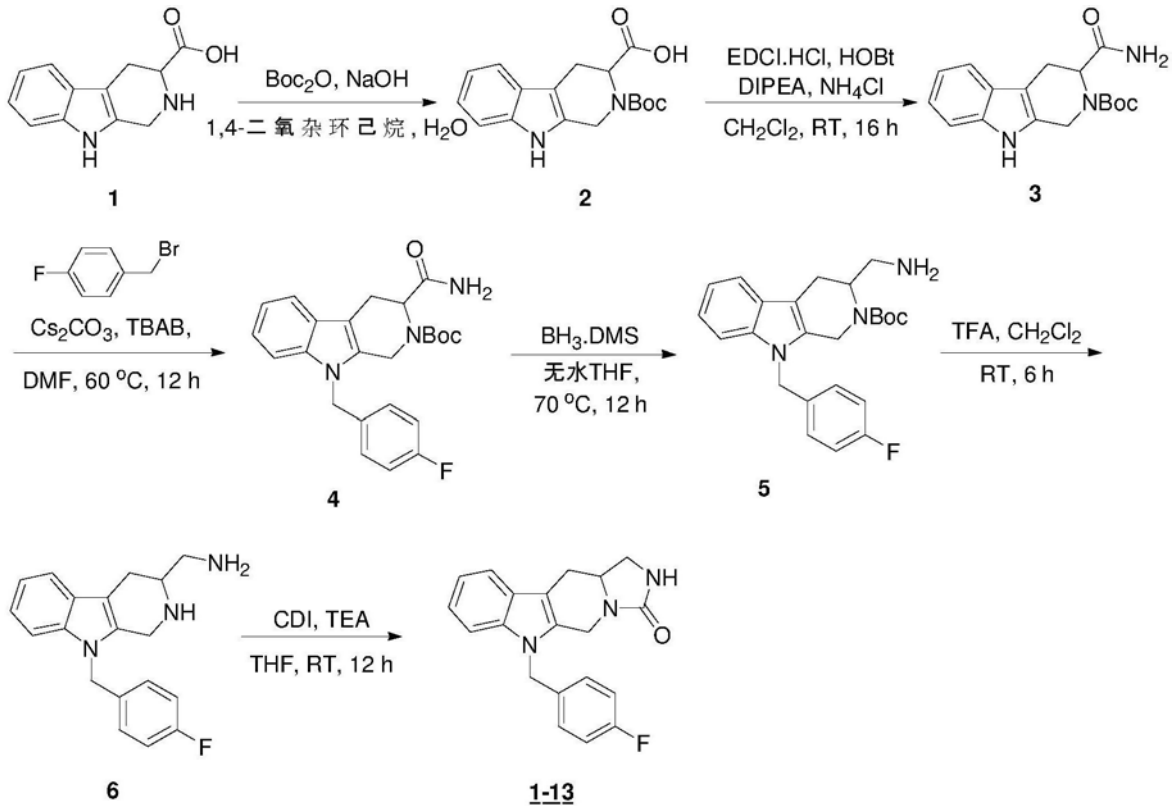
(d,J＝16.5Hz,1H),4.42-4.39(m,2H),3.80(s,3H),3.65(t,J＝7.0Hz,2H),3.36-3.32(m,1H),2.76-2.72(m,1H),2.56-2.54(m,2H),1.36(m,9H);LC-MS(ESI):98.2%;m/z 491.6(M+H$^+$);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温4.02min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0724] 步骤2:(S)-3-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-12)的合成:

[0725] 在惰性气氛下,将化合物2(40mg,0.08mmol)在含4N HCl的1,4-二氧杂环己烷(2mL)中的溶液在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用冰冷的水(10mL)稀释并用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。粗品用正戊烷(2x5mL)磨碎,得到呈灰白色固体的标题化合物1-12(20mg,57%)。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.90(s,1H),7.53(d,J＝7.6Hz,1H),7.42(d,J＝8.0Hz,1H),7.39(d,J＝7.6Hz,1H),7.17(t,J＝7.6Hz,1H),7.09(t,J＝7.6Hz,1H),6.70(d,J＝8.0Hz,1H),5.32(s,2H),5.03(d,J＝16.0Hz,1H),4.39-4.34(m,2H),3.85(s,3H),3.81(t,J＝7.2Hz,2H),3.37-3.32(m,1H),2.84-2.79(m,1H),2.67(t,J＝7.2Hz,2H);MS(ESI):m/z 435.3(M+H$^+$);UPLC:97.7%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ);室温2.15min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min;手性HPLC:94.7%,$R_t$＝15.84min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA,(B)THF:MeOH(80:20),(A:B＝75:25);流速:1.0mL/min)。

[0726] 实施例12:6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-3(2H)-酮(1-13)的合成

[0727]




[0728] 步骤1:2-(叔丁氧羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(2)的合

成：

[0729] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸1(15.0g,69.44mmol)的1,4-二氧杂环己烷(350mL)溶液中添加NaOH水溶液(在180mL的$H_2O$中5.7g)和Boc-酸酐(15.5g,71.42mmol)；升温至室温并搅拌4h。通过TLC监测反应；反应完成后，用柠檬酸酸化反应混合物。获得的固体用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x80mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(70mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到呈灰白色固体的化合物2(17.0g,77％)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)：数据提示为1:1旋转异构(rotameric)混合物；δ12.72(br s,1H),10.87(s,1/2H),10.82(s,1/2H),7.40(d,J＝8.0Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.06-7.02(m,1H),6.98-6.94(m,1H),5.14-5.02(m,1H),4.75-4.67(m,1H),4.47-4.32(m,1H),3.31-3.26(m,1H),2.98-2.90(m,1H),1.47(s,9/2H),1.44(s,9/2H)；LC-MS(ESI)：99.06％；m/z 315.3(M-$H^-$)；(柱：X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm)；室温2.53min；5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0730] 步骤2：3-氨基甲酰基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯(3)的合成：

[0731] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的化合物2(15.0g,47.40mmol)的$CH_2Cl_2$(500mL)溶液中添加EDCI.HCl(55.45g,290.32mmol)、HOBt(39.19g,290.32mmol)、DIEA(37.45g,290.32mmol)、$NH_4Cl$(2.56g,48.38mmol)；升温至室温并搅拌16h。通过TLC监测反应；反应完成后，反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x80mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2x70mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。使用20-25％EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品，得到呈灰白色固体的化合物3(10.0g,67％)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)：δ10.82(s,1/2H),10.77(s,1/2H),7.39-7.35(m,2H),7.27-7.25(m,1H),7.02(t,J＝8.0Hz,1H),6.97-6.92(m,2H),5.04-4.92(m,1H),4.73-4.70(m,1H),4.59-4.56(m,1/2H),4.47-4.43(m,1/2H),3.31-3.29(m,1H),2.91-2.89(m,1H),1.46(s,9/2H),1.43(m,9/2H)；LC-MS(ESI)：84.4％；m/z 314.3(M-H-)；(柱：X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm)；室温3.16min；5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)。

[0732] 步骤3：3-氨基甲酰基-9-(4-氟苄基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯(4)的合成：

[0733] 在室温下，向在惰性气氛下搅拌的化合物3(1.0g,3.17mmol)的DMF(20mL)溶液中添加$Cs_2CO_3$(2.06g,6.34mmol)、TBAB(51mg,0.15mmol)、4-氟苄基溴(0.89g,4.76mmol)；加热至60℃并搅拌12h。通过TLC监测反应；反应完成后，反应混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。使用15-20％EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品，得到呈灰白色固体的化合物4(430mg,32％)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)：δ7.44-7.40(m,3H),7.14-7.00(m,6H),6.95(br s,1H),5.46-5.22(m,2H),5.06-4.94(m,1H),4.69-4.43(m,2H),3.29-3.20(m,1H),3.03-2.90(m,1H),1.42-1.39(s,9/2H),1.39(s,9/2H)；LC-MS(ESI)：86.3％；m/z 424.2(M+$H^+$)；(柱：X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5μm)；室温3.97min；5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min)；HPLC：85.4％；(柱：Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7μ)；室温2.62min.ACN:0.025％TFA(水溶液)；0.5mL/min。

[0734] 步骤4：3-(氨基甲基)-9-(4-氟苄基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-

甲酸叔丁酯(5)的合成：

[0735] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的化合物4(5.0g，11.82mmol)在无水THF(150mL)中的溶液中逐滴添加$BH_3$.DMS(在醚中5M；5.39g，70.92mmol)10min；加热至70℃并搅拌12h。通过TLC监测反应；反应完成后，将反应混合物用冰冷的水(50mL)猝灭并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。粗品用正戊烷(2x10mL)、醚(2x10mL)磨碎，得到呈灰白色固体的化合物5(3.0g，62％)。$^1$H NMR(400MHz，$CD_3OD$)：δ7.45(d，J＝7.6Hz，1H)，7.32-7.29(m，1H)，7.14-6.98(m，6H)，5.33-5.29(m，2H)，4.66-4.64(m，1H)，4.15-4.11(m，1H)，3.63-3.61(m，1H)，2.99-2.95(m，1H)，2.82-2.79(m，1H)，2.68-2.64(m，2H)，1.47(br s，9H)；LC-MS(ESI)：85.5％；m/z 410.5(M+$H^+$)；(柱：X Select CSH C-18，50×3.0mm，3.5μm)；室温4.01min；5mM $NH_4OAc$:ACN；0.8mL/min)；HPLC：80.6％；(柱：Acquity BEH C-18(50x2.1mm，1.7μ)；室温2.21min；ACN：0.025％TFA(水溶液)；0.5mL/min。

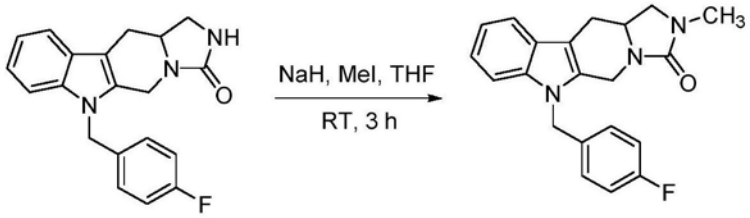
[0736] 步骤5：(9-(4-氟苄基)-2，3，4，9-四氢-1H-吡啶并[3，4-b]吲哚-3-基)甲胺(6)的合成：

[0737] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的化合物5(250mg，0.61mmol)的$CH_2Cl_2$(10mL)溶液中添加TFA(1mL)；升温至室温并搅拌6h。通过TLC监测反应；反应完成后，减压除去挥发物，得到呈灰白色固体的粗化合物6(270mg)。该粗物质直接用于下一反应。

[0738] 步骤6：6-(4-氟苄基)-5，6，11，11a-四氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-3(2H)-酮(1-13)的合成：

[0739] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的化合物6(270mg，粗品)在无水THF(20mL)中的溶液中添加CDI(141.5mg，0.87mmol)、$Et_3N$(529.5mg，5.24mmol)；升温至室温并搅拌12h。通过TLC监测反应；反应完成后，反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。将粗品通过制备型HPLC纯化，得到呈浅褐色浆液的标题化合物1-13(40mg，两步19％)。$^1$H NMR(400MHz，$CD_3OD$)：δ7.48(d，J＝7.6Hz，1H)，7.31(d，J＝8.0Hz，1H)，7.14-7.10(m，1H)，7.07-6.97(m，5H)，5.32(s，2H)，4.72(d，J＝16.4Hz，1H)，4.12(d，J＝16.4Hz，1H)，3.98-3.92(m，1H)，3.74(t，J＝8.4Hz，1H)，3.32-3.30(m，1H)，3.08-3.03(m，1H)，2.80-2.74(m，1H)；LC-MS(MS)：99.7％；m/z 336.1(M+$H^+$)；(柱：X Select CSH C-18，50×3.0mm，3.5μm)；室温3.61min；5mM $NH_4OAc$:ACN；0.8mL/min)；HPLC：97.1％；(柱：Eclipse-XDB-C18(150x4.6mm，5μm)；室温10.29min；ACN：5mM $NH_4OAc$水溶液；1.0mL/min。

[0740] 实施例13：6-(4-氟苄基)-2-甲基-5，6，11，11a-四氢-1H-咪唑并[1'，5'：1，6]吡啶并[3，4-b]吲哚-3(2H)-酮(1-14)的合成

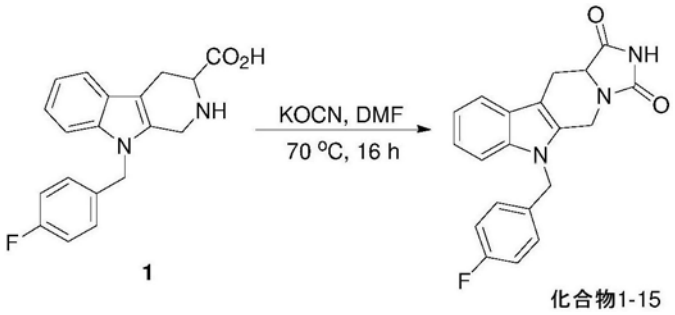
[0741] 


1-13 1-14

[0742] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的1-13(实施例12；20mg，0.06mmol)在无水THF

(10mL)中的溶液中添加NaH(在矿物油中60％;3.6mg,0.089mmol);升温至室温并搅拌30min。在0℃下向其中加入碘甲烷(8.47mg,0.06mmol);升温至室温并搅拌3h。通过TLC监测反应;反应完成后,反应混合物用水(10mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色半固体的标题化合物1-14(8mg,38％)。$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.48(d,J＝7.6Hz,1H),7.31(d,J＝8.0Hz,1H),7.12(t,J＝7.6Hz,1H),7.07-6.97(m,5H),5.32(s,2H),4.72(d,J＝16.0Hz,1H),4.13(d,J＝16.0Hz,1H),3.90-3.82(m,1H),3.69(t,J＝8.4Hz,1H),3.28-3.26(m,1H),3.10-3.05(m,1H),2.83(s,3H),2.74-2.68(m,1H);LC-MS(MS):90.5％;m/z 350.3($M+H^+$);(柱:X Select C-18,50×3.0mm,3.5μm);室温4.50min;5mM $NH_4OAc$:ACN;0.8mL/min);HPLC:90.1％;(柱:Eclipse-XDB-C18(150x4.6mm,5μm);室温10.96min;ACN:5mM $NH_4OAc$;1.0mL/min。

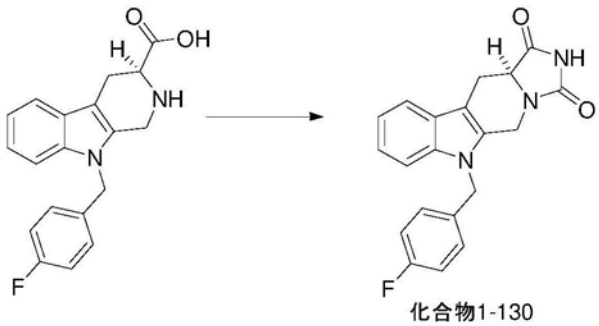
[0743] 实施例14:化合物6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(1-15)的合成

[0744] 

1 化合物1-15

[0745] 在室温和惰性气氛下向化合物1(实施例2步骤4,但在步骤1中使用外消旋起始材料;1.0g,88％纯)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加KOCN(750mg,9.25mmol)。将反应混合物加热至70℃16h。通过TLC确定反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;40-50％EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的标题化合物1-15(178mg,两步约19％)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ10.93(s,1H),7.54(d,J＝8.0Hz,1H),7.49(d,J＝8.0Hz,1H),7.16-7.05(m,6H),5.44(d,J＝16.5Hz,1H),5.38(d,J＝16.5Hz,1H),4.85(d,J＝17.0Hz,1H),4.36-4.33(m,1H),4.28(d,J＝17.0Hz,1H),3.25-3.21(m,1H),2.79-2.74(m,1H);LC-MS(ESI):97.0％;m/z347.9($M-H^+$)。

[0746] 实施例15:(S)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(1-130)的合成

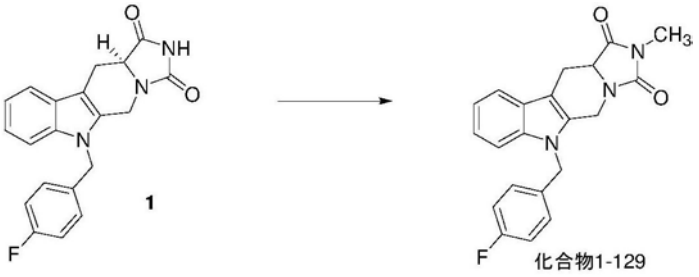
[0747] 

化合物1-130

[0748] 按照实施例14的程序,但使用(S)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(实施例2,步骤4)作为起始材料,制得呈白色固体的标题化合物1-130。$^1H$

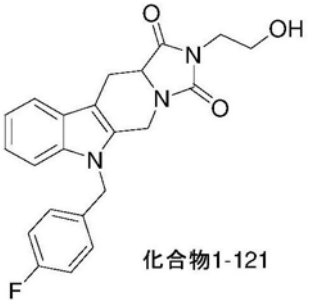
NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ10.93(s,1H),7.46-7.54(m,2H),7.01-7.16(m,6H),5.43(d,1H),5.36(d,1H),4.83(d,1H),4.33(dd,1H),4.25(d,1H),3.21(dd,1H),2.75(m,1H);LC-MS(ESI):m/z 350($M+H^+$)。

[0749] 实施例16:6-(4-氟苄基)-2-甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(1-129)的合成

[0750] 

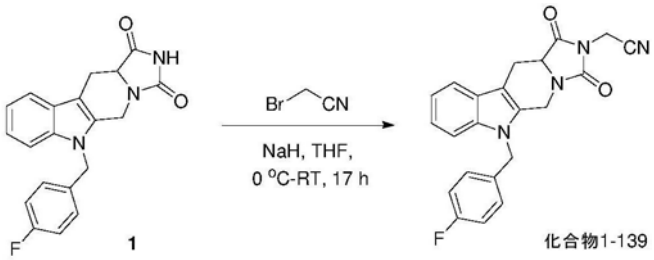

[0751] 将二酮1(实施例15;50mg,0.143mmol)、$K_2CO_3$(30mg,0.22mmol)和DMF(1mL)的混合物在室温下搅拌10min。加入碘甲烷(41mg,0.29mmol),并将混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物在水与10:1EtOAc:MeOH之间分配。分离有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法(用己烷中的0-60%EtOAc洗脱)纯化,得到作为固体的标题化合物1-129(33mg,63%)。$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ7.40-7.60(m,2H),7.02-7.13(m,6H),5.45(d,1H),5.38(d,1H),4.89(d,1H),4.30-4.40(m,2H),3.24(dd,1H),2.89(s,3H),2.76(m,1H);LC-MS(ESI):m/z 364($M+H^+$)。

[0752] 实施例17:6-(4-氟苄基)-2-(2-羟乙基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(1-121)的合成

[0753] 


[0754] 按照实施例16的程序,但使用2-溴乙醇代替碘甲烷,获得标题化合物。$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ7.47-7.55(m,2H),7.02-7.14(m,6H),5.46(d,1H),5.38(d,1H),4.79-4.91(m,2H),4.30-4.40(m,2H),3.47-3.53(m,4H),3.25(dd,1H),2.77(m,1H);LC-MS(ESI):m/z 394($M+H^+$)。

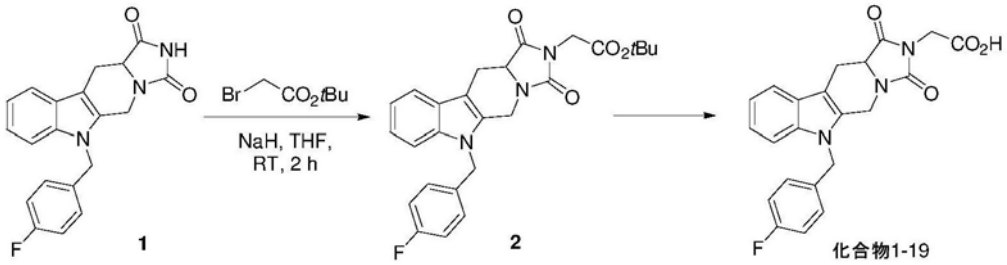
[0755] 实施例18:2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1`,5`:1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)乙腈(1-139)的合成

[0756] 


[0757] 在0℃和惰性气氛下向二酮1(实施例14;400mg,1.04mmol)在无水THF(30mL)中的

搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中60％,98mg,2.07mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌45min。在0℃下向其中逐滴加入在THF(10mL)中的2-溴乙腈(247mg,2.07mmol);升温至室温并搅拌16h。反应完成后(TLC),将混合物用冰冷的水(50mL)猝灭并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥。将粗品纯化(硅胶色谱法;25％EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的标题化合物1-139(270mg,66％)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):7.55(d,J＝7.5Hz,1H),7.49(d,J＝8.0Hz,1H),7.16-7.05(m,6H),5.43(q,2H),4.92(d,J＝16.5Hz,1H),4.59(s,2H),4.55-4.52(m,1H),4.38(d,J＝17.0Hz,1H),3.28-3.27(m,1H),2.84(t,J＝12.5Hz,1H);LC-MS(ESI):99.6％;m/z 387.9(M-H$^+$)。

[0758] 实施例19:2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)乙酸(1-19)的合成

[0759] 


[0760] 步骤1:2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)乙酸叔丁酯的合成:

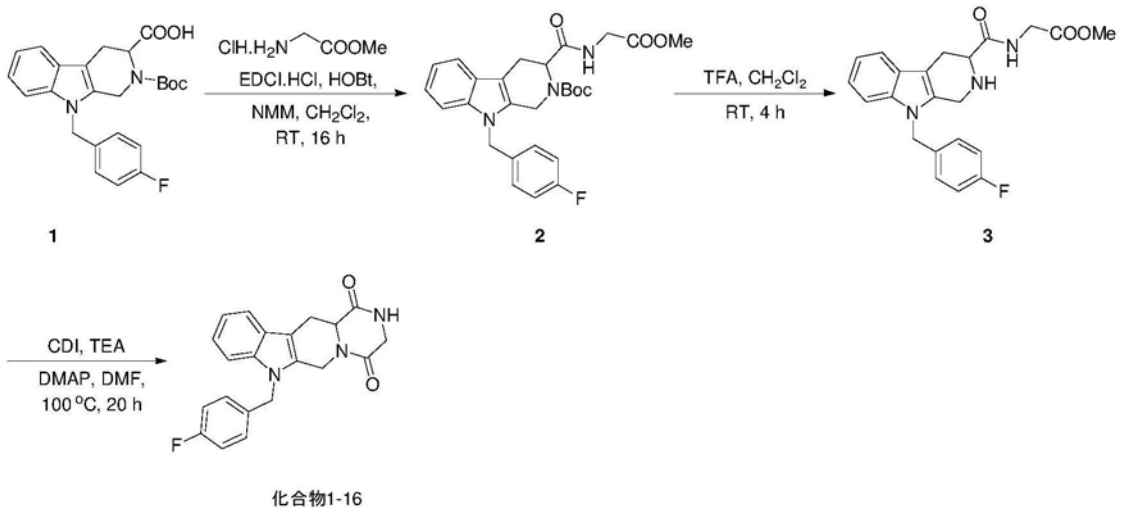
[0761] 按照实施例18的程序,但使用2-溴乙酸叔丁酯代替2-溴乙腈,获得呈浅黄色固体的酯2。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.56(d,J＝7.6Hz,1H),7.48(d,J＝7.6Hz,1H),7.16-7.05(m,6H),5.42(d,J＝16.8Hz,1H),5.39(d,J＝16.8Hz,1H),4.95(d,J＝16.0Hz,1H),4.56-4.52(m,1H),4.38(d,J＝16.0Hz,1H),4.13(s,2H),3.36-3.34(m,1H),2.77-2.73(m,1H),1.40(s,9H);LC-MS(ESI):93.8％;m/z 408.4([M-tBu]+H$^+$)。

[0762] 步骤2:2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)乙酸(1-19)的合成:

[0763] 按照实施例5步骤7的程序,但使用酯2代替(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯,获得呈灰白色固体的标题化合物1-19。LC-MS(ESI):m/z 408(M+H$^+$)。

[0764] 实施例20:7-(4-氟苄基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮(1-16)的合成

[0765]




化合物1-16

[0766] 步骤1:9-(4-氟苄基)-3-((2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯(2)的合成:

[0767] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的酸1(实施例2步骤3,但在步骤1中使用外消旋起始材料;800mg,1.88mmol)的$CH_2Cl_2$(15mL)溶液中添加EDCI.HCl(540mg,2.83mmol)、HOBt(382mg,2.83mmol)、NMM(0.62mL,5.66mmol),并搅拌10min。在室温下向其中加入甘氨酸甲酯.HCl(353mg,2.83mmol)并搅拌16h。通过TLC确定反应完成后,反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;30-40%EtOAc/己烷),得到呈粘性油的化合物2(578mg,62%)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):数据提示为1:1旋转异构体;δ8.41-8.38(m,1H),7.44-7.39(m,2H),7.11-7.01(m,6H),5.42-5.06(m,3H),4.77-4.69(m,1H),4.56-4.46(m,1H),3.81-3.70(m,2H),3.47(s,3H),3.34-3.30(m,1H),3.01-2.92(m,1H),1.43-1.39(m,9H);LC-MS(ESI):97.6%;m/z 396.4([M-Boc]+$H^+$)。

[0768] 步骤2:(9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-羰基)甘氨酸甲酯(3)的合成:

[0769] 在0℃和惰性气氛下,向化合物2(570mg,1.14mmol)在$CH_2Cl_2$(10mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.5mL)。将反应升温至室温并在相同温度下维持4h。减压除去挥发物。残余物用饱和$NaHCO_3$(20mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,获得450mg呈粘稠浆液的化合物3,其不经进一步纯化而使用。

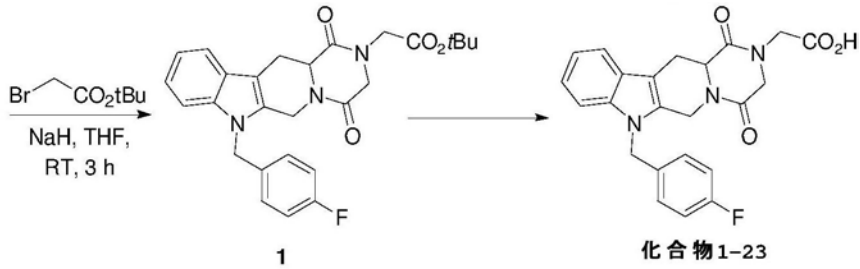
[0770] 步骤3:7-(4-氟苄基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮(化合物1-16)的合成:

[0771] 在室温和惰性气氛下,向粗化合物3(450mg)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加CDI(185mg,1.13mmol)、$Et_3N$(0.15mL)和DMAP(27mg,0.22mmol)。将反应混合物加热至100℃并搅拌20h。反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;70-80%EtOAc/己烷),得到呈浅黄色固体的标题化合物1-16(160mg,两步约39%)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.26(s,1H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),7.15-

7.03(m,6H),5.45-5.36(m,3H),4.27-4.24(m,1H),4.13(d,J＝16.5Hz,1H),4.05(d,J＝16.5Hz,1H),3.88-3.84(m,1H),3.25-3.21(m,1H),2.95-2.89(m,1H);MS(ESI):m/z 364.3($M+H^+$);HPLC:96.9%。

[0772] 实施例21:2-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)乙酸(1-23)的合成

[0773] 化合物16




1 化合物1-23

[0774] 步骤1:2-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)乙酸叔丁酯的合成:

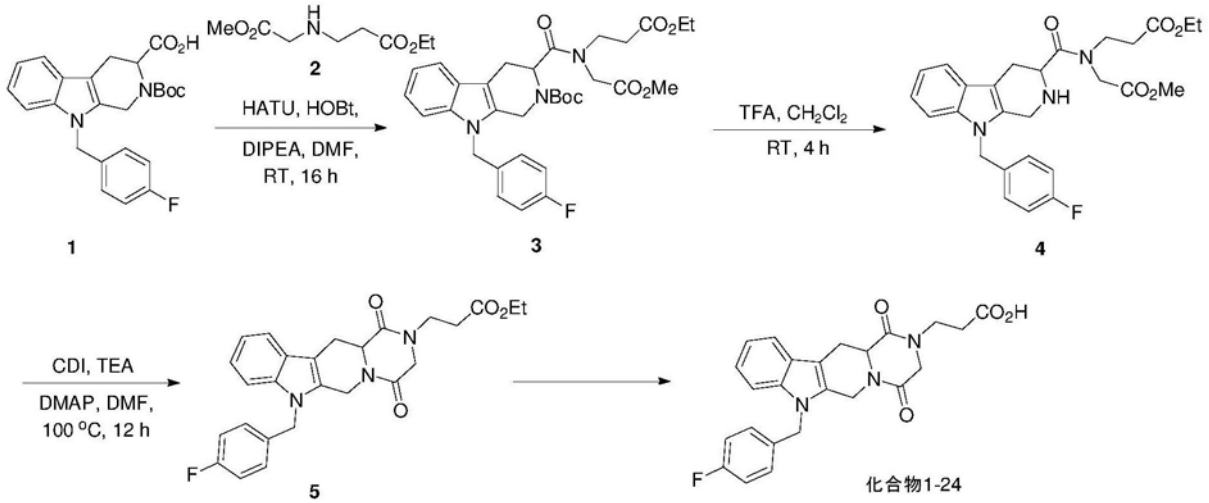
[0775] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物1-16(实施例20;100mg,0.27mmol)的THF(10mL)溶液中添加NaH(13mg,0.55mmol);升温至室温并搅拌45min。在0℃下向其中加入2-溴乙酸叔丁酯(0.04mL,0.27mmol);升温至室温并搅拌3h。反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;40-50%EtOAc/己烷),得到呈浅黄色固体的酯1(90mg,69%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.52(d,J＝8.0Hz,1H),7.45(d,J＝8.0Hz,1H),7.16-7.10(m,5H),7.05(t,J＝7.5Hz,1H),5.46-5.35(m,3H),4.46-4.43(m,1H),4.22-4.01(m,5H),3.26-3.23(m,1H),2.93-2.88(m,1H),1.45(s,9H);LC-MS(ESI):98.2%;m/z 478.5($M+H^+$)。

[0776] 步骤2:2-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)乙酸(1-23)的合成

[0777] 按照实施例5步骤7的程序,但使用酯1代替(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯,获得标题化合物1-23。LC-MS(ESI):m/z 422($M+H^+$)。

[0778] 实施例22:3-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)丙酸(1-24)的合成

[0779]




[0780] 步骤1:3-((2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基)丙酸乙酯(2)的合成:

[0781] 在60℃和惰性气氛下,向甘氨酸甲酯.HCl(5.0g,39.8mmol)在2-丙醇:$H_2O$(3:1,40mL)中的搅拌溶液中添加$Et_3N$(5.69mL,42.2mmol)。以2h的间隔分两批向其中加入丙烯酸乙酯(2.8mL,26.2mmol)并搅拌5h;然后在室温下搅拌16h。反应混合物用3%$NaHCO_3$水溶液(30mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并真空干燥,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;30-50%EtOAc/己烷),得到呈无色液体的化合物2(720mg,10%)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ4.05(q,J=7.0Hz,2H),3.62(s,3H),3.33-3.32(m,2H),2.74(t,J=6.5Hz,2H),2.40(t,J=6.5Hz,2H),2.09(br s,1H),1.18(t,J=7.0Hz,3H)。

[0782] 步骤2:3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基)-9-(4-氟苄基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸叔丁酯(3)的合成:

[0783] 向酸1(实施例2步骤3,但在步骤1中使用外消旋起始材料;400mg,0.94mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加二异丙基乙胺(0.41mL,2.35mmol)、HATU(537mg,1.40mmol)、HOBt(191mg,1.40mmol)并在惰性气氛下搅拌15min。在室温下向其中加入化合物2(178mg,0.94mmol)并搅拌16h。反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤(30mL),经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;15-20%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的化合物3(350mg,62%)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):(1:1旋转异构体)δ7.47-7.39(m,2H),7.11-7.00(m,6H),5.46-5.26(m,3H),4.81-4.74(m,1H),4.46-4.32(m,2H),4.18-3.92(m,5H),3.69(s,3/2H),3.47(s,3/2H),3.05-3.02(m,2H),2.81-2.79(m,2H),1.44-1.41(m,9H),1.22(t,J=7.0Hz,3/2H),1.11(t,J=7.0Hz,3/2H);LC-MS(ESI):97.9%;m/z 496.6([M-Boc]+$H^+$)。

[0784] 步骤3:3-(9-(4-氟苄基)-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酰氨基)丙酸乙酯(4)的合成:

[0785] 在室温和惰性气氛下,向二酯3(350mg,0.71mmol)在$CH_2Cl_2$(3mL)中的搅拌溶液中添加TFA(3mL),并搅拌4h。减压除去挥发物。残余物用饱和$NaHCO_3$(30mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,获得250mg呈浅黄色固体的化合物4,其不经进一步纯化而使用。

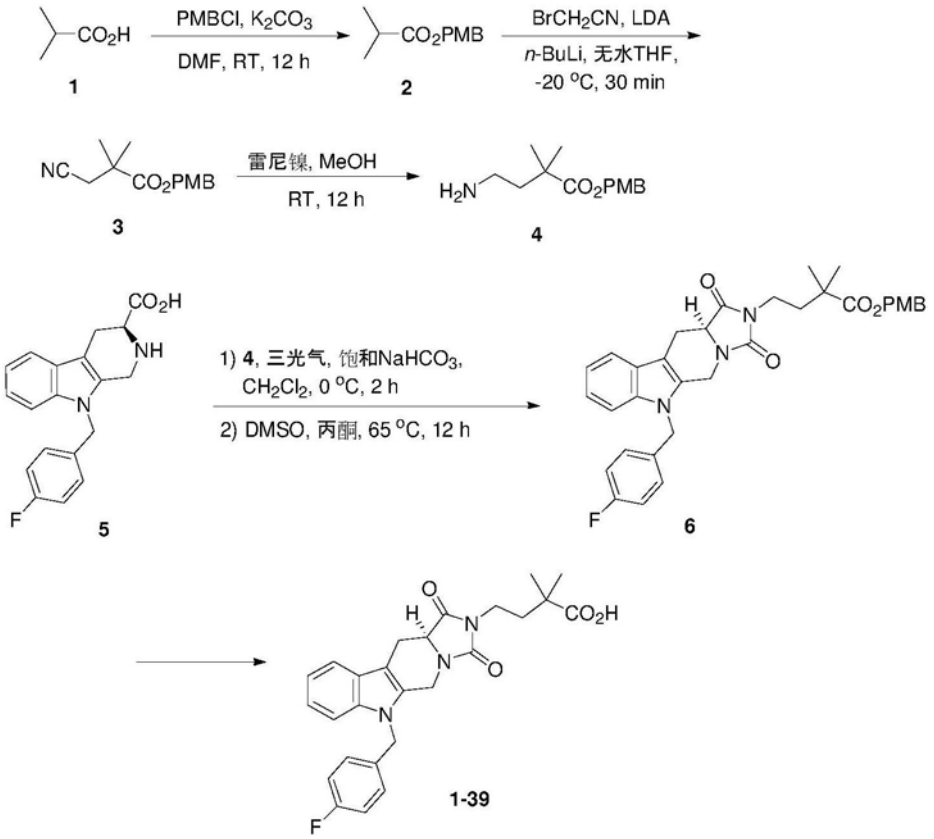
[0786] 步骤4:3-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)丙酸乙酯(5)的合成:

[0787] 在室温和惰性气氛下,向粗胺4(250mg)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加CDI(82mg,0.51mmol)、$Et_3N$(0.14mL,1.04mmol)和DMAP(12mg,0.10mmol)。将反应混合物在密封管中加热至100℃12h。反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;40-60%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的5(95mg,41%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.50(d,J=8.0Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.02(m,6H),5.45-5.35(m,3H),4.33(dd,J=11.6,4.0Hz,1H),4.31-4.05(m,5H),3.63-3.50(m,2H),3.25-3.20(m,1H),2.92-2.86(m,1H),2.63(t,J=7.2Hz,2H),1.19(t,J=6.8Hz,3H);LC-MS(ESI):99.9%;m/z 464.5($M+H^+$)。

[0788] 步骤5:3-(7-(4-氟苄基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(1H)-基)丙酸(1-24)的合成:

[0789] 向5在2mL THF、1mL MeOH和1mL水的混合物中的搅拌溶液中添加1当量的0.1N NaOH。将混合物在室温下搅拌5-7小时。反应完成后,将混合物蒸发至干,得到标题化合物1-24。LC-MS(ESI):m/z 436($M+H^+$)。

[0790] 实施例23:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丁酸(1-39)的合成

[0791] 


[0792] 步骤1:4-甲氧基苄基异丁酸酯(2)的合成:

[0793] 在0℃和惰性气氛下,向异丁酸1(5.0g,56.8mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液中添加$K_2CO_3$(23.5g,170.4mmol)、PMB-氯化物(8.86g,56.8mmol)。使反应混合物升温至室温并

搅拌12h。反应混合物用水(120mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将其纯化(硅胶色谱法;3-5%EtOAc/己烷),得到呈无色液体的化合物2(7.5g,63%)。$^1H$ NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.28(d,J=9.0Hz,2H),6.88(d,J=9.0Hz,2H),5.04(s,2H),3.80(s,3H),2.58-2.55(m,1H),1.16(t,J=7.0Hz,6H)。

[0794] 步骤2:3-氰基-2,2-二甲基丙酸4-甲氧基苄酯(3)的合成:

[0795] 在-78℃下,向在惰性气氛下搅拌的二异丙胺(13.26g,131.31mmol)在无水THF(200mL)中的溶液中添加n-BuLi(2.5M,4.61g,72.11mmol);升温至-20℃并搅拌30min。在-78℃下向其中加入化合物2(7.5g,36.05mmol);升温至-20℃并搅拌30min。将反应混合物再次冷却至-78℃并加入溴乙腈(5.19g,43.2mmol)。然后让反应混合物缓慢升温至-20℃并搅拌3h。将反应混合物用冰冷的水(50mL)猝灭并用EtOAc(3x70mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将其纯化(硅胶色谱法;5-7%EtOAc/己烷),得到呈黄色油的化合物3(4.5g,50%)。$^1H$ NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.28(d,J=8.0Hz,2H),6.89(d,J=8.0Hz,2H),5.09(s,2H),3.81(s,3H),2.59(s,2H),1.36(s,6H)。

[0796] 步骤3:4-氨基-2,2-二甲基丁酸4-甲氧基苄酯(4)的合成:

[0797] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物3(1.5g,6.07mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加雷尼镍(3.0g),并在$H_2$气氛(气球压力)下搅拌12h。通过celite垫过滤反应混合物,将滤液减压浓缩,获得呈黄色油的粗化合物4(1.7g),其不经进一步纯化而使用。

[0798] 步骤4:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丁酸4-甲氧基苄酯(6)的合成:

[0799] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物4(500mg)在$CH_2Cl_2$(20mL)中的溶液中添加饱和$NaHCO_3$(20mL)、三光气(236.4mg,0.79mmol),并搅拌2h。通过TLC确定反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈无色油的粗异氰酸酯(400mg),其不经进一步纯化而使用。

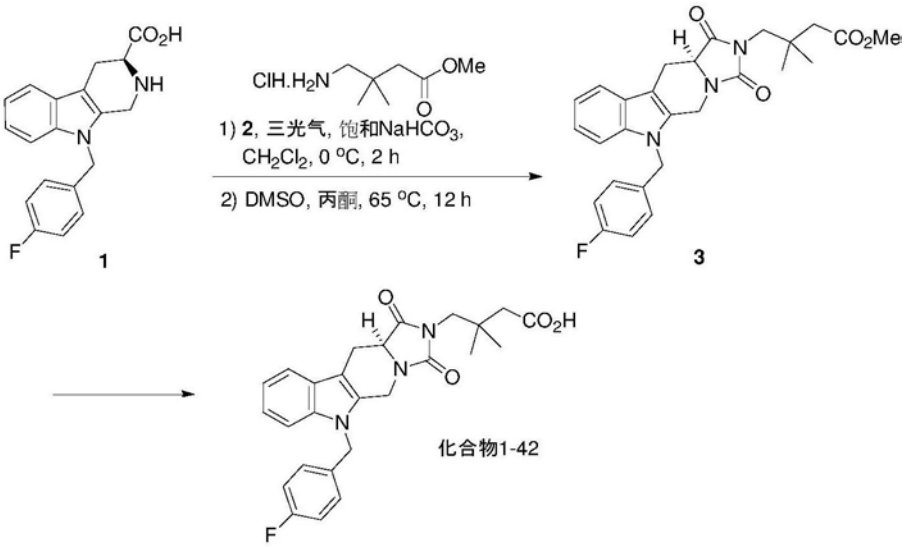
[0800] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的粗异氰酸酯(400mg)在丙酮(20mL)中的溶液中添加酸5(实施例2,步骤4;185mg,0.57mmol)和DMSO(5mL);加热至65℃12h。通过TLC确定反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;20%EtOAc/己烷)并进一步通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的6(50mg)。$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.52(d,J=7.6Hz,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.15(t,J=8.0Hz,1H),7.08(t,J=8.0Hz,1H),7.03-7.01(m,2H),6.99-6.92(m,2H),6.82(d,J=8.8Hz,2H),5.32(s,2H),4.96-4.91(m,3H),4.29(d,J=16.0Hz,1H),4.21-4.17(m,1H),3.71(s,3H),3.57-3.53(m,2H),3.34-3.28(m,1H),2.86-2.80(m,1H),1.90(t,J=7.2Hz,2H),1.21(s,6H);LC-MS(ESI):99.0%;m/z 584.6($M+H^+$);手性HPLC:95.4%,$R_t$=9.56min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%DEA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)(A:B:75:25);流速:1.0mL/min)。

[0801] 步骤5:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丁酸(1-39)的合成:

[0802] 在$N_2$下,向6在甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加甲酸铵(500mg)。然后向混合物中添加10%Pd/C(10mg)。将混合物在室温下剧烈搅拌2小时。完成后,将混合物通过Celite过滤。

将滤液蒸发至干。残余物用乙酸乙酯(10mL)和去离子水(10mL)萃取。分离有机层,用盐水(10mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并蒸发至干,得到呈白色固体的标题化合物1-39。LC-MS(ESI):m/z 464($M+H^+$)。

[0803] 实施例24:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-3,3-二甲基丁酸(1-42)的合成

[0804] 


[0805] 步骤1:4-氨基-3,3-二甲基丁酸甲酯盐酸盐(2)的合成:

[0806] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的4-氨基-3,3-二甲基丁酸盐酸盐(50mg,0.29mmol)的MeOH(15mL)溶液中添加$SOCl_2$(42.2mg,0.35mmol);将反应混合物加热至80℃12h。使混合物冷却至室温并除去挥发物,得到呈灰白色固体的粗化合物2(70mg),其原样使用。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.99-7.89(br s,3H),3.59(s,3H),2.80(s,2H),2.38(s,2H),1.01(s,6H);LC-MS(ESI):100%;146.3($M+H^+$)。

[0807] 步骤2:(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-3,3-二甲基丁酸甲酯(3)的合成:

[0808] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物2(70mg)在$CH_2Cl_2$(10mL)中的溶液中添加饱和$NaHCO_3$(10mL)、三光气(57.2mg,0.19mmol)。将反应混合物在0-20℃下搅拌2h。通过TLC确定反应完成后,反应混合物用水(10mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x25mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈无色油的粗异氰酸酯(80mg)。

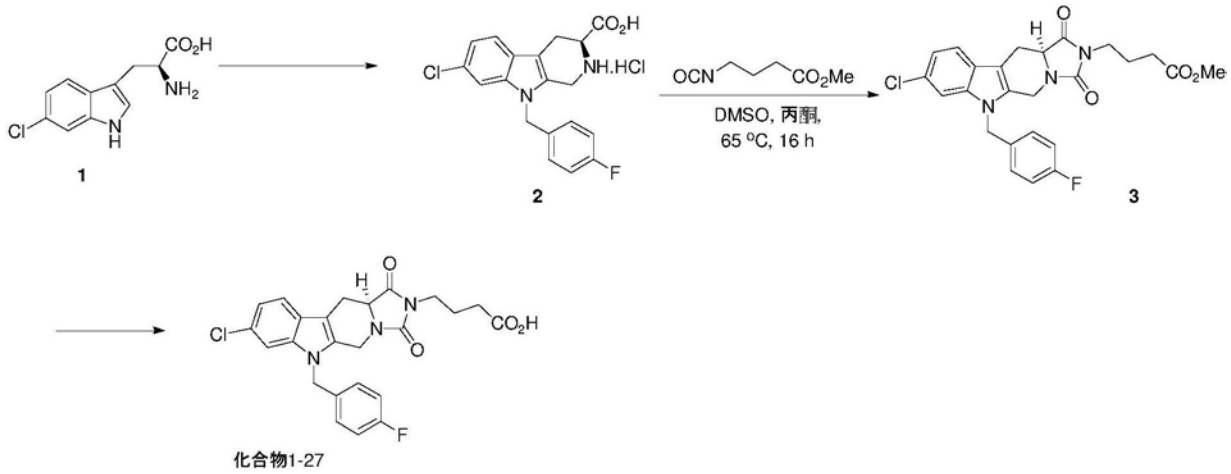
[0809] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的粗异氰酸酯(80mg)在丙酮(2mL)中的溶液中添加酸1(实施例2,步骤4;151mg,0.46mmol)和DMSO(2mL);加热至65℃12h。通过TLC确定反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;20%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的3(15mg,三步10%)。$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.54(d,J=8.0Hz,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=7.6Hz,1H),7.11-6.98(m,5H),5.36(s,2H),4.96(d,J=15.6Hz,1H),4.39-4.34(m,2H),3.63(s,3H),3.53(s,2H),3.41-3.36(m,1H),2.86-2.81(m,1H),2.32(s,2H),1.05(s,6H);LC-MS(ESI):97.5%;m/z 476.8($M+H^+$);手性HPLC:95.2%,$R_t$=10.73min(Chiralpak IB,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%DEA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)(A:B:80:20);1.0mL/min)。

[0810] 步骤3：(S)-4-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-3,3-二甲基丁酸(1-42)的合成：

[0811] 在0℃下，向3在2mL THF、1mL MeOH和1mL水的混合物中的搅拌溶液中添加1当量的0.1N NaOH。将混合物在室温下搅拌24小时，然后蒸发至干，得到标题化合物1-42。LC-MS(ESI)：m/z 486(M+$Na^+$)。

[0812] 实施例25：(S)-4-(8-氯-6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸(1-27)的合成

[0813]




[0814] 步骤1：(S)-7-氯-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸盐酸盐(2)的合成：

[0815] 按照实施例5步骤1-4的程序，但使用6-氯-L-色氨酸代替L-色氨酸作为起始材料，获得化合物2。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)：δ14.20(br s,1H)，9.92(br s,1H)，7.66(s,1H)，7.60(d,J＝8.5Hz,1H)，7.18-7.09(m,5H)，5.48-5.40(m,2H)，4.54-4.51(m,1H)，4.47(d,J＝16.0Hz,1H)，4.29(d,J＝16.0Hz,1H)，3.37-3.33(m,1H)，3.08-3.05(m,1H)。

[0816] 步骤2：4-异氰酸基丁酸甲酯的合成：

[0817] 在0℃下，向4-氨基丁酸甲酯.HCl(550mg,3.58mmol)在$CH_2Cl_2$和饱和$NaHCO_3$水溶液(1:1;20mL)中的搅拌溶液中添加三光气(425mg,1.43mmol)，并搅拌30min。使反应溶液升温至室温并搅拌2h。反应混合物然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(3X15mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，获得粗异氰酸酯(466mg)。

[0818] 步骤3：(S)-4-(8-氯-6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸甲酯(3)的合成：

[0819] 在室温下，向在惰性气氛下搅拌的4-异氰酸基丁酸甲酯(466mg)在丙酮(12mL)中的溶液中添加化合物5(100mg,0.27mmol)和DMSO(6mL)；加热至65℃16h。通过TLC确定反应完成后，用EtOAc(3x30mL)萃取反应混合物。将合并的有机萃取物用水(2x30mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;20-30％EtOAc/己烷)，得到呈白色固体的3(13mg,10％)。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$)：δ7.50(d,J＝8.4Hz,1H)，7.40(s,1H)，7.09-7.01(m,5H)，5.34(s,2H)，4.94(d,J＝16.0Hz,1H)，4.35-4.30(m,2H)，3.61(s,3H)，3.60-3.58(m,2H)，3.31-3.30(m,1H)，2.85-2.78(m,1H)，2.39(t,J＝7.2Hz,2H)，1.97-

1.90(m,2H);MS(ESI):m/z 484.5(M+H$^+$);手性HPLC:80.3%,$R_t$=24.09min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%DEA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)(A:B::80:20);1.0mL/min)。

[0820] 步骤4:(S)-4-(8-氯-6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丁酸(1-27)的合成:

[0821] 按照实施例22步骤5的程序,但使用酯1代替(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯,获得标题化合物1-27。LC-MS(ESI):m/z 492(M+Na$^+$)。

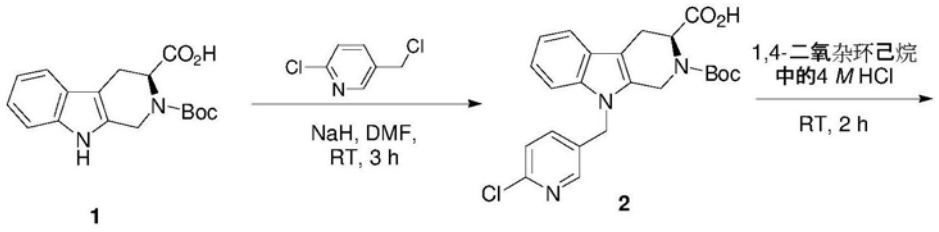
[0822] 实施例26:(S)-8-氯-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(1-26)的合成

[0823] 

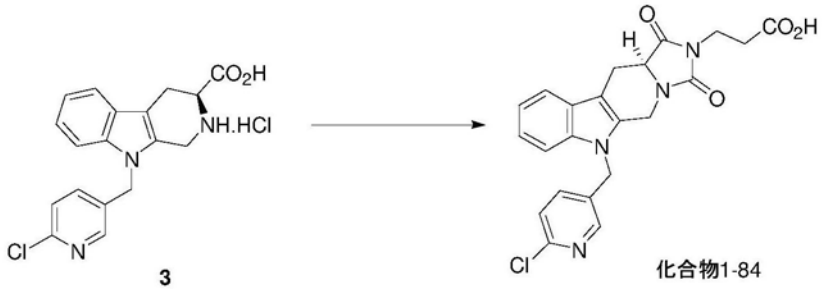

1 1-26

[0824] 在室温和惰性气氛下,向酸1(实施例25,步骤1;100mg,0.27mmol)在THF:$H_2O$(1:1,4mL)中的搅拌溶液中添加KOCN(45mg,0.55mmol)。将反应混合物加热至回流30min。使反应冷却至室温并加入2.0M HCl(4mL)。将所得到的溶液再次加热至回流7h。将混合物冷却至室温,过滤出沉淀的固体,用水(2x5mL)、正戊烷(2x5mL)洗涤。纯化获得的固体(硅胶色谱法;2-3%MeOH/$CH_2Cl_2$),得到呈灰白色固体的标题化合物1-26(50mg,51%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ10.93(s,1H),7.66(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.18-7.06(m,5H),5.46(d,J=16.8Hz,1H),5.39(d,J=16.8Hz,1H),4.82(d,J=16.4Hz,1H),4.35-4.31(m,1H),4.24(d,J=16.4Hz,1H),3.25-3.20(m,1H),2.78-2.72(m,1H);LC-MS(ESI):99.6%;m/z 383.2(M-H$^+$);手性HPLC:100%,$R_t$=23.40min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%DEA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)(A:B:80:20);1.0mL/min)。

[0825] 实施例27:(S)-3-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-84)的合成




[0826]




[0827] 步骤1:(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(2)的合成:

[0828] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的酸1(实施例5,步骤2;1.0g,3.16mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加NaH(278mg,6.96mmol);然后升温至室温30min。在室温下向其中加入2-氯-5-(氯甲基)吡啶(622mg,3.79mmol)并搅拌3h。将反应混合物用水(10mL)猝灭并用柠檬酸酸化至pH～5,并用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;20%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的化合物2(1.0g,72%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):约1:1旋转异构体;δ12.85(br s,1H),8.12(s,1/2H),8.08(s,1/2H),7.51-7.34(m,4H),7.13-7.04(m,2H),5.48-5.39(m,2H),5.17-5.06(m,1H),4.72-4.65(m,1H),4.43(d,J=16.5Hz,1/2H),4.31(d,J=16.5Hz,1/2H),3.33-3.31(m,1H),3.04-2.95(m,1H),1.43(s,9H)。

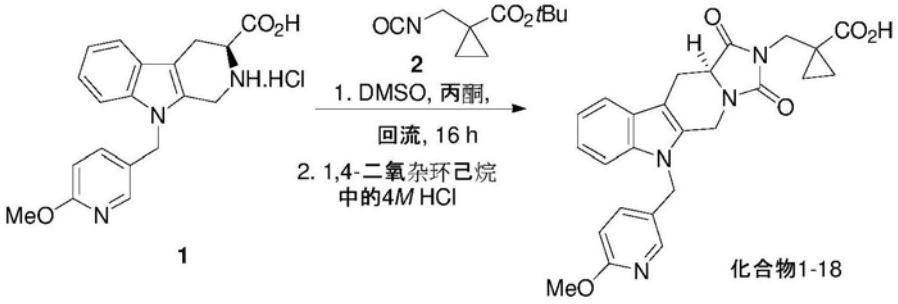
[0829] 步骤2:(S)-9-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(3)的合成:

[0830] 将化合物2(300mg,0.68mmol)在含4.0M HCl的1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的溶液在室温和惰性气氛下搅拌2h。反应混合物用EtOAc(25mL)稀释,过滤出沉淀的固体,用EtOAc(5mL)洗涤,并减压浓缩,获得呈浅褐色固体的化合物3(150mg,49%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.70(br s,1H),8.20(s,1H),7.51(d,J=7.5Hz,1H),7.45-7.41(m,3H),7.12(t,J=7.5Hz,1H),7.05(t,J=7.5Hz,1H),5.42(s,2H),4.29(d,J=15.5Hz,1H),4.15(d,J=15.5Hz,1H),3.65-3.62(m,1H),3.17-3.13(m,1H),2.86-2.81(m,1H)。

[0831] 步骤3:(S)-3-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-84)的合成:

[0832] 按照实施例5步骤6和7的程序,但使用酸3作为起始材料,获得标题化合物1-84。$^1$H NMR(500MHz,$CD_3OD$):δ8.12(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.37(m,3H),7.20(t,J=8.0Hz,1H),7.13(t,J=8.0Hz,1H),5.46(s,2H),5.03(d,J=15.5Hz,1H),4.39-4.36(m,2H),3.86-3.82(m,2H),3.41-3.37(m,1H),2.88-2.82(m,1H),2.69(t,J=7.5Hz,2H);MS(ESI):m/z 437.2(M+H$^+$);手性HPLC:90.4%,$R_t$=29.5min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA(B)THF:MeOH(80:20)(A:B::75:25);1.0mL/min)。

[0833] 实施例28:(S)-1-((6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸(1-18)的合成

[0834] 

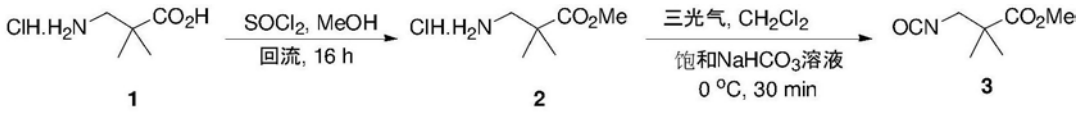

[0835] 步骤1:1-(异氰酸基甲基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:

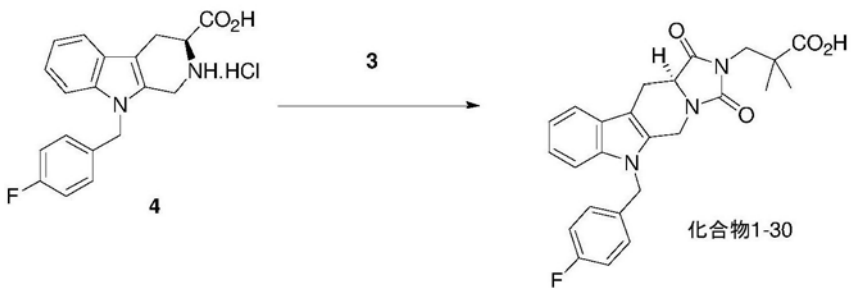
[0836] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的1-(氨基甲基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.87mmol)在$CH_2Cl_2$(20mL)中的溶液中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和三光气(103mg,0.35mmol),并搅拌30min。通过TLC确定反应完成后,反应混合物用水(20mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈无色液体的粗异氰酸酯2(100mg),其不经进一步纯化而使用。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ3.39(s,2H),1.41(s,9H),1.11-1.09(m,2H),0.93-0.90(m,2H)。

[0837] 步骤2:(S)-1-((6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸(1-18)的合成:

[0838] 按照实施例5步骤6和7的程序,但使用酸1(实施例27,步骤2)和异氰酸酯2作为起始材料,制得标题化合物1-18。$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.93(s,1H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),7.11(t,J=8.0Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),5.39(s,2H),5.02(d,J=16.4Hz,1H),4.43-4.33(m,2H),3.90(d,J=14.4Hz,1H),3.83(d,J=14.4Hz,1H),3.66(s,3H),3.40-3.39(m,1H),2.84-2.78(m,1H),1.24-1.21(m,2H),1.04-1.01(m,2H);MS(ESI):m/z 461.4($M+H^+$);手性HPLC:83.8%,$R_t$=22.59min(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1% TFA(B)THF:MeOH(80:20)(A:B:75:25);1.0mL/min)。

[0839] 实施例29:(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丙酸(1-30)的合成




[0840] 

[0841] 步骤1:3-氨基-2,2-二甲基丙酸甲酯盐酸盐(2)的合成:

[0842] 在0℃和惰性气氛下,向3-氨基-2,2-二甲基丙酸HCl 1(300mg,1.97mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1.5mL)。将混合物加热至回流16h,然后减压除去挥发物,用EtOAc(2x5mL)、正戊烷(2x5mL)磨碎,并减压干燥,获得呈灰白色固体的化合物2(310mg,94%)。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.10(br s,3H),3.65(s,3H),2.94(s,2H),1.20(s,6H)。

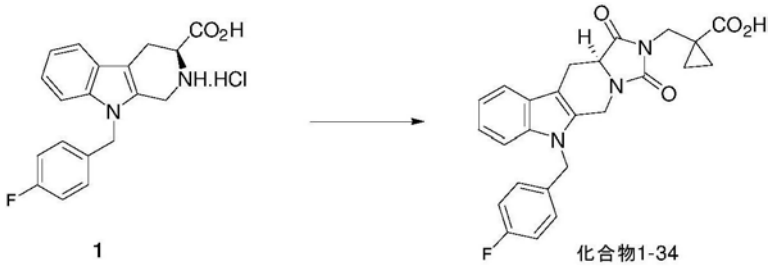
[0843] 步骤2:3-异氰酸基-2,2-二甲基丙酸甲酯(3)的合成:

[0844] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物2(300mg,1.79mmol)在$CH_2Cl_2$(25mL)中的溶液中添加饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)和三光气(241mg,0.81mmol),并搅拌2h。通过TLC确定反应完成后,混合物用水(20mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈浅褐色液体的粗异氰酸酯3(250mg),其不经纯化而使用。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ3.65(s,3H),3.46(s,2H),1.16(s,6H)。

[0845] 步骤3:(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)-2,2-二甲基丙酸(1-30)的合成:

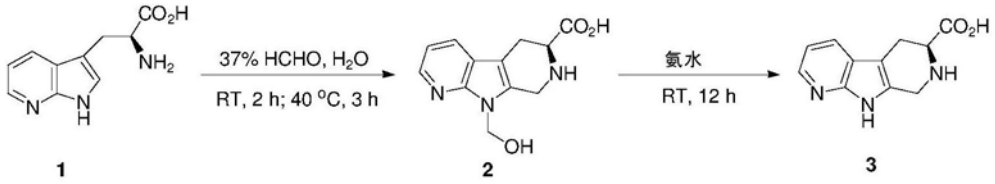
[0846] 按照实施例5步骤6和7的程序,但使用异氰酸酯3作为起始材料,获得标题化合物1-30。LC-MS(ESI):m/z 472($M+Na^+$)。

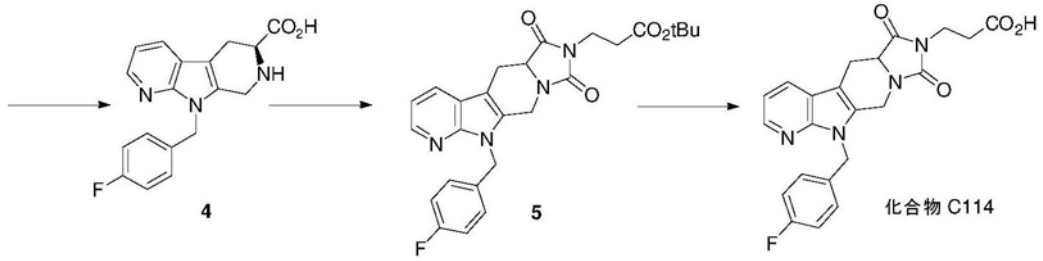
[0847] 实施例30:(S)-1-((6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸(1-34)的合成

[0848] 


[0849] 按照实施例5步骤6和7的程序,但使用1-(异氰酸基甲基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯作为起始材料,获得标题化合物1-34。LC-MS(ESI):m/z470($M+Na^+$)。

[0850] 实施例31:3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(C114)的合成




[0851] 

[0852] 步骤1:(S)-9-(羟甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡咯并[2,3-b:5,4-c']二吡啶-6-甲酸(2)的合成:

[0853] 在室温和惰性气氛下,向搅拌的(S)-2-氨基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙酸1(500mg,2.43mmol)的水(1mL)溶液中添加37%甲醛水溶液(73.2mg,2.43mmol),并搅拌2h。然后将反应混合物加热至40℃3h。使反应混合物冷却至室温,过滤,并将获得的固体减压干燥,得到呈灰白色固体的化合物2(220mg,36%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.23-8.21(m,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.12-7.09(m,1H),6.41(br s,1H),5.59-5.52(m,2H),4.42(d,J=16.0Hz,1H),4.28(d,J=16.0Hz,1H),3.62-3.58(m,1H),3.16-3.12(m,1H),2.85-2.79(m,1H)。

[0854] 步骤2:(S)-6,7,8,9-四氢-5H-吡咯并[2,3-b:5,4-c']二吡啶-6-甲酸(3)的合成:

[0855] 将化合物2(220mg,0.89mmol)在氨水溶液(2mL)中的溶液在室温和惰性气氛下搅拌12h。将混合物减压浓缩,得到呈灰白色固体的化合物3(190mg)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ11.40(br s,1H),8.14(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.04-7.01(m,1H),4.21(d,J=16.0Hz,1H),4.16(d,J=16.0Hz,1H),3.61-3.57(m,1H),3.13-3.08(m,1H),2.81-2.75(m,1H);LC-MS(ESI):96.9%;m/z 218.1($M+H^+$)。

[0856] 步骤3:(S)-9-(4-氟苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡咯并[2,3-b:5,4-c']二吡啶-6-甲酸(4)的合成:

[0857] 按照实施例5步骤3-5的程序,但使用酸3作为起始材料,制得酸4,并且不经纯化而使用。

[0858] 步骤4:3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸叔丁酯(5)的合成:

[0859] 按照实施例5步骤6的程序,但使用酸4作为起始材料,获得标题化合物5。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ8.26(d,J=6.4Hz,1H),8.00(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.12(m,3H),7.04-7.00(m,2H),5.56-5.46(m,2H),4.94(d,J=16.4Hz,1H),4.35-4.31(m,2H),3.77(t,J=6.8Hz,2H),3.40-3.35(m,1H),2.84-2.78(m,1H),2.61-2.56(m,2H),1.40(s,9H);LC-MS(ESI):98.7%;m/z 479.5($M+H^+$);手性HPLC:$R_t$=23.22min(51.65%);24.66min(48.35%)(Chiralpak IA,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA(B)THF:MeOH(80:20)(A:B::85:15);1.0mL/min)。

[0860] 步骤5:3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(C114)的合成:

[0861] 按照实施例5步骤7的程序,但使用酯5代替(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯,获得标题化合物C114。LC-MS(ESI):m/z 423($M+H^+$)。

[0862] 实施例32:3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(C114对映体A)和3-{8-[(4-氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(C114对映体B)的合成

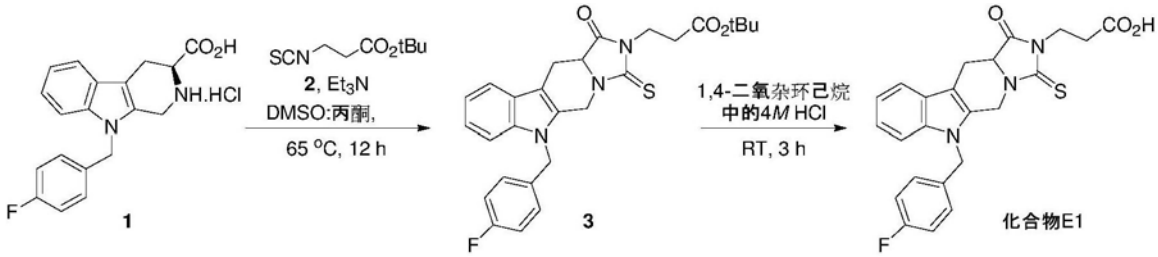
[0863] 通过手性HPLC(Chiralpak IC,250x4.6mm,5μm;流动相(A)正己烷中的0.1%DEA(B)EtOH(A:B::80:20);1.0mL/min)分离来自实施例31的化合物5(外消旋物)。

[0864] 首先洗脱的是化合物5对映体A：$^1$H-NMR与外消旋物5数据相同；MS(ESI)：m/z 479.6(M+H$^+$)；手性HPLC：98.4％；$R_t$＝25.14min。该物质按照实施例31步骤4去保护，得到C114对映体A。

[0865] 其次洗脱的是化合物5对映体B：$^1$H-NMR与外消旋物5数据相同；MS(ESI)：m/z 479.6(M+H$^+$)；手性HPLC：97.4％；$R_t$＝31.72min。该物质按照实施例31步骤4去保护，得到C114对映体B。

[0866] 实施例33：(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1-氧代-3-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(E1)的合成

[0867]




[0868] 步骤1：3-异硫氰酸基丙酸叔丁酯(2)的合成：

[0869] 在0℃下，向在惰性气氛下搅拌的β-丙氨酸叔丁酯.HCl(200mg，1.10mmol)的$CH_2Cl_2$(20mL)溶液中添加三光气(38.11mg，0.33mmol)和$NaHCO_3$水溶液(20mL)，并搅拌2h。通过TLC确定反应完成后，混合物用水(25mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(3X25mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，获得呈黄色油的粗异硫氰酸酯2(200mg)，其不经进一步纯化而使用。

[0870] 步骤2：(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1-氧代-3-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯(3)的合成：

[0871] 在室温和惰性气氛下，向在惰性气氛下搅拌的酸1(实施例2，步骤4；346.5mg，1.07mmol)的丙酮(20mL)溶液中添加粗异硫氰酸酯2(200mg)、$Et_3N$(108mg，1.06mmol)和DMSO(5mL)。将反应加热至65℃并搅拌12h。混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩，得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法；10-15％EtOAc/己烷)，得到呈黄色固体的化合物3(250mg，47％)。$^1$H NMR(500MHz，$CDCl_3$)：δ7.54(d，J＝8.0Hz，1H)，7.29-7.17(m，3H)，7.03-6.98(m，4H)，5.54(d，J＝16.0Hz，1H)，5.33(d，J＝16.5Hz，1H)，5.22(d，J＝16.5Hz，1H)，4.43(d，J＝16.0Hz，1H)，4.31-4.30(m，1H)，4.17-4.13(m，2H)，3.47-3.46(m，1H)，2.91-2.89(m，1H)，2.71-2.67(m，2H)，1.44(s，9H)；LC-MS(ESI)：89.9％；m/z 492.6(M-H$^+$)。

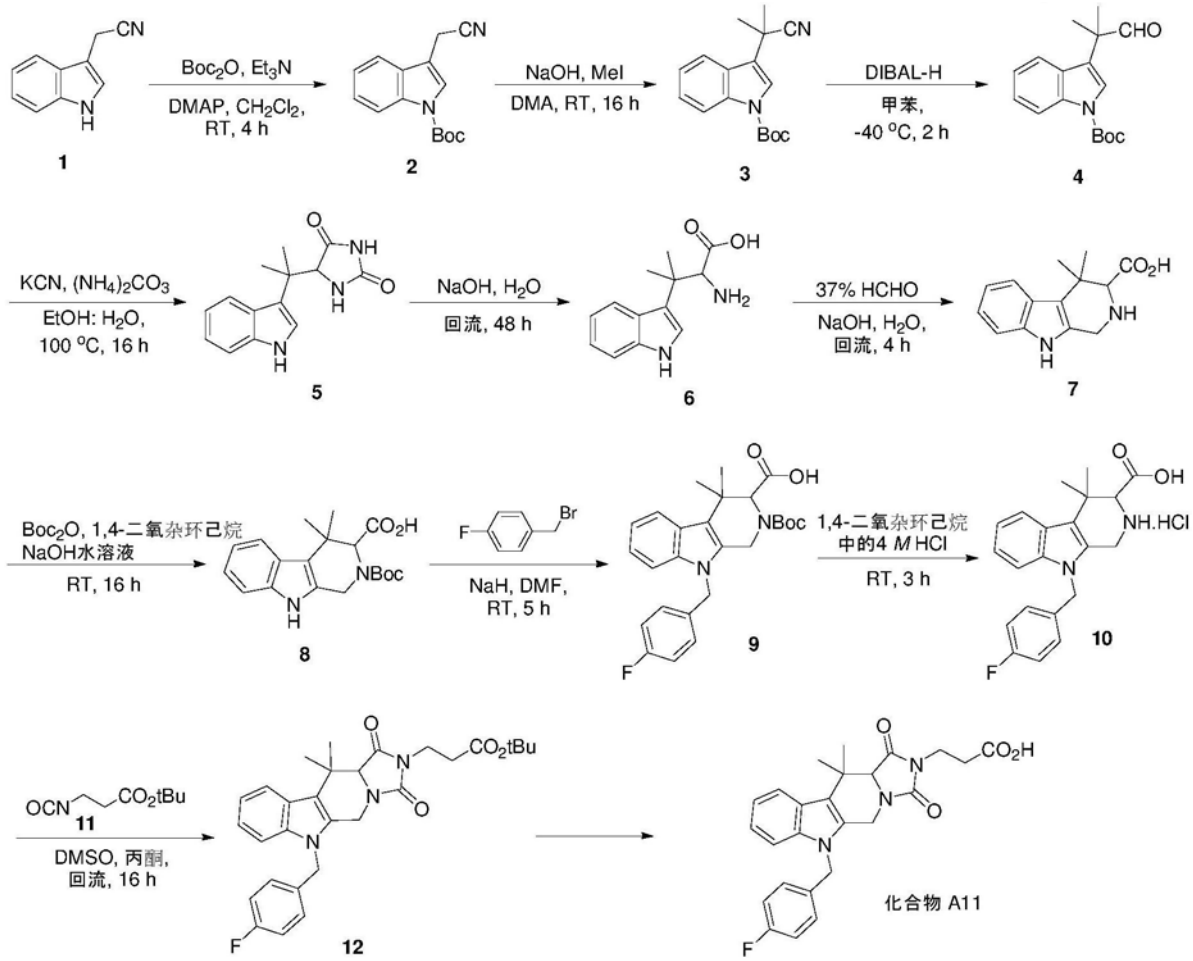
[0872] 步骤3：(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1-氧代-3-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(E1)的合成：

[0873] 在惰性气氛下，将化合物3(100mg，0.20mmol)在含4.0M HCl的1,4-二氧杂环己烷(2mL)中的溶液在0℃至室温下搅拌3h。减压除去挥发物。将残余物用水(10mL)稀释并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压浓缩。残余物用正戊烷(8mL)磨碎，得到50mg呈褐色固体的HPLC纯度为90％的标题化合物E1(57％)。$^1$H NMR(500MHz，$CD_3OD$)：δ7.54(d，J＝7.5Hz，1H)，7.37(d，J＝8.0Hz，1H)，7.18(t，J＝7.5Hz，1H)，

7.12-7.01(m,5H),5.49(d,J＝16.5Hz,1H),5.38(s,2H),4.52-4.49(m,2H),4.16-4.12(m,2H),3.44-3.40(m,1H),2.90-2.85(m,1H),2.76-2.71(m,2H);MS(ESI):m/z 436.2(M-H$^+$);手性HPLC:$R_t$＝11.70min(42.2%);14.52min(40.79%)(Chiralpak IB,250x4.6mm,5μm);流动相(A)正己烷中的0.1%TFA(B)$CH_2Cl_2$:MeOH(50:50)(A:B:80:20);1.0mL/min)。

[0874] 实施例34:3-(6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(A11)的合成

[0875]




[0876] 步骤1:3-(氰基甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:

[0877] 在室温和惰性气氛下,向2-(1H-吲哚-3-基)乙腈1(5.0g,32.0mmol)在$CH_2Cl_2$(100mL)中的搅拌溶液中添加$Et_3N$(5.8g,57.6mmol)、DMAP(234mg,1.92mmol)和Boc-酸酐(8.3g,38.4mmol)。将反应搅拌4h并通过TLC监测。反应混合物用水(100mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(3x75mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。粗产物用正戊烷(2x20mL)磨碎并减压干燥,得到呈灰白色固体的化合物2(7.0g,85%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.08(d,J＝8.0Hz,1H),7.70-7.67(m,2H),7.40(t,J＝8.0Hz,1H),7.32(t,J＝8.0Hz,1H),4.12(s,2H),1.63(s,9H)。

[0878] 步骤2:3-(2-氰基丙-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:

[0879] 在0℃和惰性气氛下,向化合物2(7.0g,27.31mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(75mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(3.2g,80.0mmol),并搅拌30min。在0℃下向其中加入MeI(11.5g,81.56mmol),使反应升温至室温并搅拌16h。反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc

(2x75mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将粗产物纯化(硅胶色谱法;5%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的化合物3(4.5g,58%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=7.5Hz,1H),7.60(s,1H),7.42-7.39(m,1H),7.36-7.33(m,1H),1.80(s,6H),1.64(s,9H)。

[0880] 步骤3:3-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:

[0881] 在-40℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物3(4.5g,15.82mmol)的甲苯(150mL)溶液中逐滴添加DIBAL-H(2.3g,16.17mmol)10min。将反应搅拌2h。将反应混合物用醚(40mL)、$NH_4Cl$水溶液(40mL)的混合物猝灭,并用醚(3x75mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。纯化该粗品(硅胶色谱法;3%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的化合物4(2.5g,55%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ9.52(s,1H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),7.57(s,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.34(t,J=8.0Hz,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),1.64(s,9H),1.49(s,6H)。

[0882] 步骤4:5-(2-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)咪唑烷-2,4-二酮(5)的合成:

[0883] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物4(2.0g,6.96mmol)在EtOH:$H_2O$(1:1,40mL)中的溶液中添加KCN(779mg,11.98mmol)、$(NH_4)_2CO_3$(2.67g,27.81mmol);在密封管中加热至100℃并搅拌16h。使混合物冷却至室温,用水(60mL)稀释并用EtOAc(3X70mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(60mL)、盐水(60mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈灰白色固体的粗化合物5(1.6g),其不经进一步纯化而使用。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ10.87(s,1H),10.27(s,1H),7.75-7.74(m,2H),7.32(d,J=8.5Hz,1H),7.06-7.01(m,2H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),4.30(s,1H),1.48(s,6H);LC-MS(ESI):92.6%;m/z 258.0($M+H^+$)。

[0884] 步骤5:2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)-3-甲基丁酸(6)的合成:

[0885] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物5(1.6g,6.22mmol)的$H_2O$(3.6mL)溶液中添加NaOH(2.76g,68.48mmol);加热至回流48h。将混合物冷却至室温,将溶液过滤,用水(2x20mL)洗涤,将滤液减压浓缩,获得呈灰白色固体的粗化合物6(2.1g),其不经进一步纯化而使用。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ10.84(s,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.34(d,J=7.5Hz,1H),7.05-7.02(m,2H),6.94(t,J=8.0Hz,1H),3.68(s,1H),1.51(s,3H),1.31(s,3H)。

[0886] 步骤6:4,4-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(7)的合成:

[0887] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的粗化合物6(1.3g)的$H_2O$(3.3mL)溶液中添加NaOH(224mg,5.60mmol)、37%福尔马林(0.45mL,5.60mmol);加热至回流并搅拌4h。将混合物冷却至室温,用10%HCl水溶液酸化(至pH~4)。过滤出沉淀的固体,用水(2x10mL)和正戊烷(2x10mL)洗涤。获得的固体用$CH_2Cl_2$(2x5mL)、正戊烷(2x5mL)磨碎,并减压干燥,获得呈浅黄色固体的7(750mg,~58%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ11.05(s,1H),9.55(br s,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),4.25(d,J=15.6Hz,1H),4.08(d,J=15.6Hz,1H),3.69-3.67(m,1H),1.71(s,3H),1.35(s,3H);LC-MS(ESI):85.7%;m/z 245.2($M+H^+$)。

[0888] 步骤7:2-(叔丁氧羰基)-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(8)的合成:

[0889] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物7(700mg,2.86mmol)在1,4-二氧杂环己

烷:$H_2O$(2:1,19.8mL)中的溶液中添加NaOH(229mg,5.73mmol)。在0℃下向其中加入Boc-酸酐(938mg,4.30mmol);升温至室温并搅拌16h。将混合物用饱和柠檬酸溶液酸化(可达pH～4)并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;1-2%MeOH/$CH_2Cl_2$),得到呈灰白色固体的化合物8(350mg,35%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):(1:1旋转异构混合物)δ12.53(br s,1H),10.86(br s,1/2H),10.83(br s,1/2H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.28-7.27(m,1H),7.00(t,J=8.0Hz,1H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),4.74(d,J=17.5Hz,1H),4.64-4.52(m,2H),1.62(s,3H),1.46(s,9/2H),1.44(s,9/2H),1.28(s,3H)。

[0890] 步骤8:2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(9)的合成:

[0891] 在0℃下,向在惰性气氛下搅拌的化合物8(350mg,1.01mmol)的DMF(5mL)溶液中添加NaH(107mg,在矿物油中60%;2.67mmol);升温至室温,并搅拌1h。在0℃下向其中加入DMF(1mL)中的4-氟苄基溴(230mg,1.22mmol)。使反应升温至室温并搅拌5h。将混合物用水(5mL)猝灭,并用饱和柠檬酸溶液酸化(至pH～5-6),并用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;1%MeOH/$CH_2Cl_2$),得到呈灰白色固体的化合物9(360mg,78%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),7.12-7.04(m,2H),6.91-6.89(m,4H),5.26-5.13(m,2H),4.90-4.81(m,1H),4.69-4.66(m,1H),4.57-4.44(m,1H),1.76(s,3H),1.46(s,9H),1.41(s,3H)。

[0892] 步骤9:9-(4-氟苄基)-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸盐酸盐(10)的合成:

[0893] 在惰性气氛下将化合物9(360mg,0.79mmol)在含4.0M HCl的1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的溶液在0℃至室温下搅拌3h。减压除去挥发物,用醚(2x8mL)洗涤获得的固体,得到呈灰白色固体的化合物10(250mg,81%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ14.21(br s,1H),10.39(br s,1H),7.71(d,J=7.6Hz,1H),7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.15-7.04(m,6H),5.40(s,2H),4.41-4.33(m,2H),4.25(s,1H),1.72(s,3H),1.43(s,3H)。

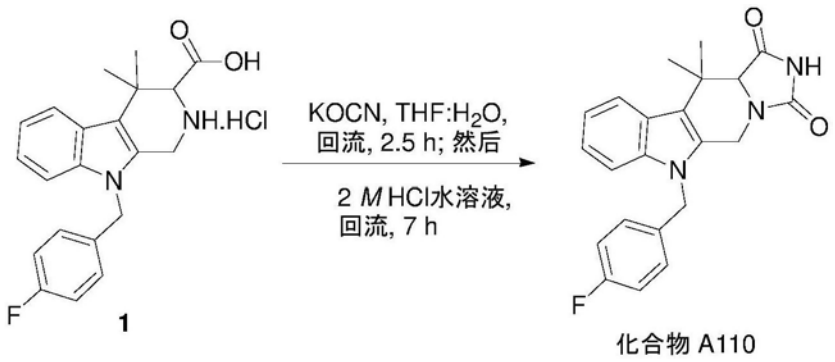
[0894] 步骤10:3-(6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯(12)的合成:

[0895] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物10(100mg,0.28mmol)的丙酮(20mL)溶液中添加粗异氰酸酯11(228mg)和DMSO(3mL);加热至回流并搅拌16h。混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;15%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的12(22mg,15%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.24(t,J=8.0Hz,1H),7.12(t,J=8.0Hz,1H),7.01-6.96(m,4H),5.28(d,J=16.0Hz,1H),5.14(d,J=16.0Hz,1H),5.02(d,J=16.8Hz,1H),4.24(d,J=16.8Hz,1H),3.92(s,1H),3.84-3.82(m,2H),2.60(t,J=7.2Hz,2H),1.94(s,3H),1.40(s,9H),1.26(s,3H);LC-MS(ESI):98.9%;m/z 504.7($M-H^+$)。

[0896] 步骤11:3-(6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(A11)的合成:

[0897] 按照实施例5步骤7的程序，但使用酯12代替(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯，获得标题化合物A11。LC-MS(ESI)：m/z 450(M+H$^+$)。

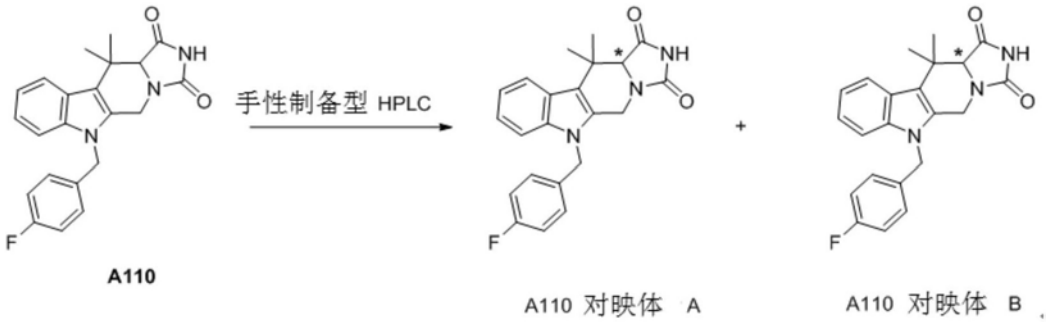
[0898] 实施例35:6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(A110)的合成

[0899] 

1 化合物 A110

[0900] 在室温下，向在惰性气氛下搅拌的化合物1(实施例34，步骤9;100mg,0.25mmol)在THF:$H_2O$(1:1,4mL)中的溶液中添加KOCN(45.8mg,0.56mmol)；加热至回流并搅拌2.5h。使反应混合物冷却至室温，并加入2.0M HCl水溶液(4mL)。将反应混合物加热至回流并搅拌7h。使混合物冷却至室温，过滤出沉淀的固体，用水(2x10mL)、正戊烷(2x5mL)洗涤，溶解在10%MeOH/$CH_2Cl_2$(20mL)中并减压浓缩，得到粗品。将粗品纯化(硅胶色谱法;1-2%MeOH/$CH_2Cl_2$)，得到呈灰白色固体的标题化合物A110(40mg,42%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)：δ 10.95(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.08(m,4H),7.03(t,J=8.0Hz,2H),5.38(s,2H),4.84(d,J=16.5Hz,1H),4.24(d,J=16.5Hz,1H),4.12(s,1H),1.76(s,3H),1.17(s,3H)；LC-MS(ESI):99.4%；m/z 376.4(M-H$^+$)。

[0901] 实施例36:6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(A110对映体A)和 6-(4-氟苄基)-11,11-二甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(A110对映体B)的合成

[0902] 

A110 A110 对映体 A A110 对映体 B

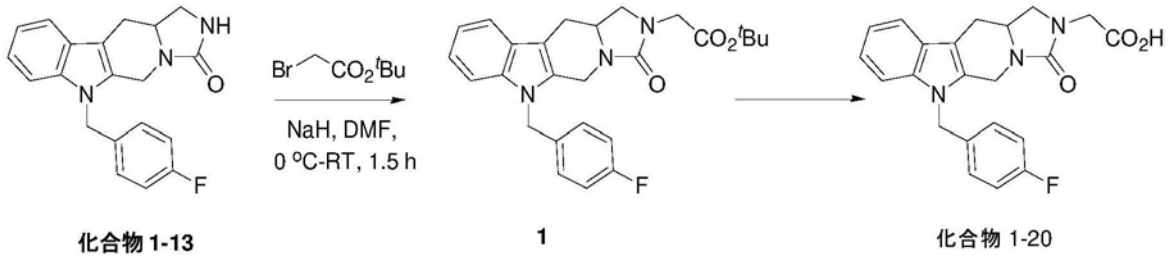
[0903] 通过手性制备型HPLC(Chiralpak-IC,250x4.6mm,5μ;(A)：正己烷中的0.1%DEA;(B)：$CH_2Cl_2$:$CH_3OH$(50:50)；洗脱液(A:B)=85:15;流速：1.0mL/min.)分离外消旋乙内酰脲A110(实施例35)，得到A110对映体A作为第一洗脱化合物：$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)：数据与外消旋物相同；手性HPLC:100%；$R_t$=16.91min(Chiralpak-IC,250x4.6mm,5μ)；流动相(A)正己烷中的0.1%DEA(B)$CH_2Cl_2$:$CH_3OH$(50:50)(A:B=85:15)；1.0mL/min)。

[0904] 以及A110对映体B作为第二洗脱化合物：$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)：数据与外消旋

物相同;手性HPLC:100%;$R_t$=24.50min。

[0905] 实施例37:2-(6-(4-氟苄基)-3-氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)乙酸(1-20)的合成

[0906]

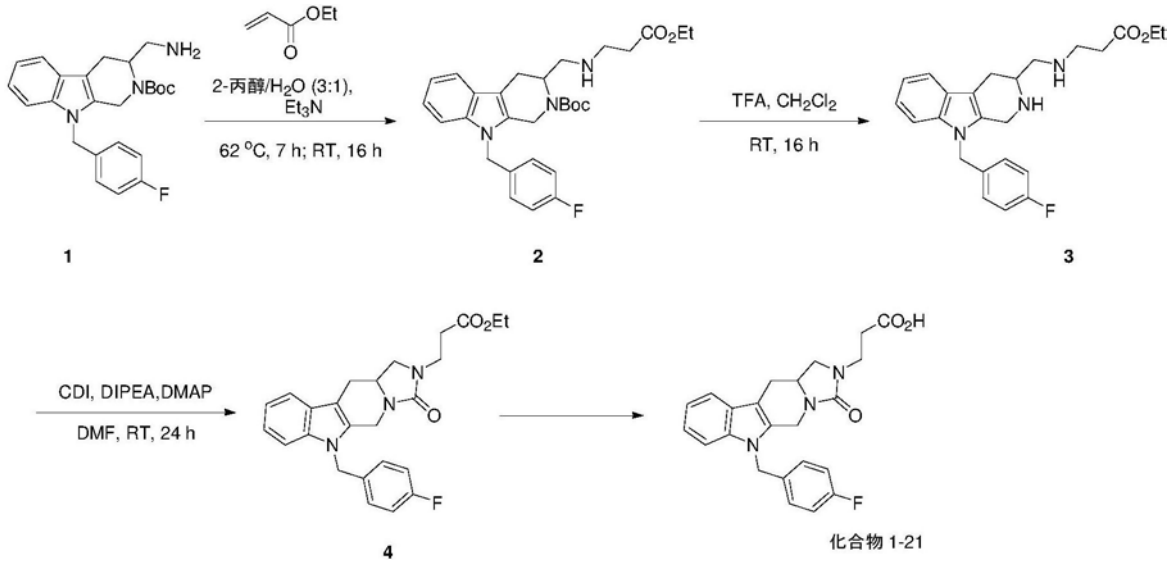



化合物 1-13 1 化合物 1-20

[0907] 按照实施例21步骤1和2的程序,但使用化合物1-13(实施例12)作为起始材料,获得标题化合物1-20。LC-MS(ESI):m/z 394($M+H^+$)。

[0908] 实施例38:3-(6-(4-氟苄基)-3-氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-21)的合成

[0909]




1 2 3 4 化合物 1-21

[0910] 步骤1:3-(((3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-9-(4-氟苄基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2(9H)-甲酸叔丁酯(2)的合成:

[0911] 在60℃下,向胺1(实施例12,步骤4;3.0g,7.33mmol)在2-丙醇/$H_2O$(3:1,20mL)中的搅拌溶液中添加$Et_3N$(1.05mL,7.77mmol)。在62-63℃的内部温度下向其中加入丙烯酸乙酯(0.26mL,2.42mmol)并搅拌2h。在62℃下加入额外的丙烯酸乙酯(0.26mL,2.42mmol)并搅拌5h。将反应混合物冷却至室温并使之静置过夜。将混合物用3%$NaHCO_3$水溶液(80mL)稀释并用EtOAc(3x40mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥。将粗品纯化(硅胶色谱法;40-50%EtOAc/己烷),得到呈无色液体的化合物2(425mg,11%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.44-7.40(m,2H),7.15-7.00(m,6H),5.36-5.31(m,2H),5.04-4.94(m,1H),4.77-4.48(m,2H),4.05-3.99(m,2H),2.78-2.66(m,2H),2.34(t,J=6.8Hz,2H),1.41(s,9H),1.23-1.12(m,3H);LC-MS(ESI):59.8%;m/z 510.7($M+H^+$)。

[0912] 步骤2:3-(((9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-基)甲基)氨基)丙酸乙酯(3)的合成:

[0913] 在室温和惰性气氛下，向搅拌的化合物2(700mg，1.37mmol)的$CH_2Cl_2$(3mL)溶液中添加TFA(4mL)并搅拌16h。减压除去挥发物。残余物用$NaHCO_3$水溶液(30mL)猝灭并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压干燥，获得呈灰白色固体的粗化合物3(708mg)，其原样使用。LC-MS(ESI)：46.4％；m/z 410.5(M+H$^+$)。

[0914] 步骤3：3-(6-(4-氟苄基)-3-氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸乙酯(4)的合成：

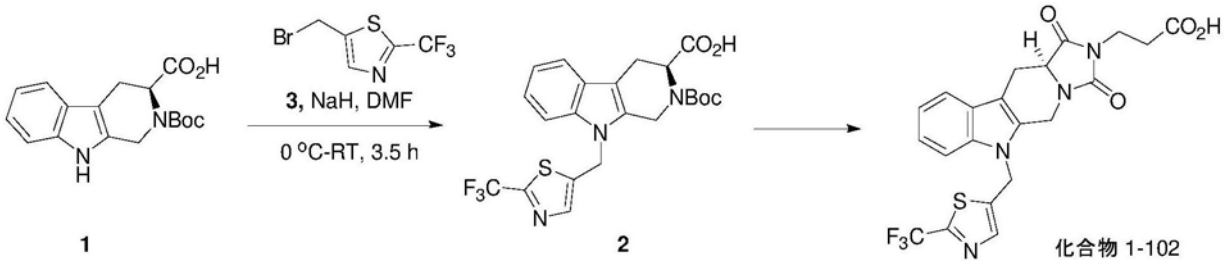
[0915] 在室温和惰性气氛下，向搅拌的化合物3(320mg，粗品)的DMF(10mL)溶液中添加CDI(127mg，0.78mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.29mL，1.56mmol)，随后添加DMAP(19mg，0.15mmol)，并搅拌24h。混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压干燥。将粗品纯化(硅胶色谱法；60％-70％EtOAc/己烷)，得到呈灰白色粘性固体的4(26mg，8％)。$^1$H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ7.49(d，J＝7.6Hz，1H)，7.19-7.17(m，1H)，7.15-7.10(m，2H)，6.99-6.92(m，4H)，5.21(q，2H)，4.80(d，J＝16.0Hz，1H)，4.13(q，2H)，4.10-4.06(m，1H)，3.83-3.76(m，1H)，3.69(t，J＝8.0Hz，1H)，3.56(t，J＝6.8Hz，2H)，3.30-3.26(m，1H)，3.06-3.01(m，1H)，2.78-2.70(m，1H)，2.58(t，J＝6.8Hz，2H)，1.26(t，J＝7.2Hz，3H)；LC-MS(ESI)：97.5％；m/z 436.4(M+H$^+$)。

[0916] 步骤4：3-(6-(4-氟苄基)-3-氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-21)的合成

[0917] 经10分钟向搅拌的4在0.750mL THF和0.250mL MeOH的混合物中的冰冷溶液中加入1当量的0.1N NaOH。将混合物在室温下搅拌24小时，然后将混合物蒸发至干，得到标题化合物1-21。LC-MS(ESI)：m/z 408(M+H$^+$)

[0918] 实施例39：(S)-3-(1,3-二氧代-6-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲基)-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-102)的合成

[0919]




[0920] 步骤1：(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(2)的合成：

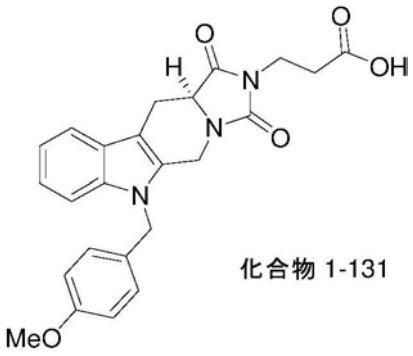
[0921] 在0℃下和惰性气氛下，向搅拌的酸1(实施例5，步骤2；600mg，1.86mmol)的DMF(20mL)溶液中添加NaH(在矿物油中60％，89.4mg，3.73mmol)；升温至室温并搅拌30min。在0℃下向其中加入DMF(5mL)中的5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)噻唑3(458mg，1.86mmol)；升温至室温并搅拌3h。将混合物用冰冷的水(40mL)猝灭并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤并减压干燥。将粗品纯化(硅胶色谱法；2％$CH_3OH/CH_2Cl_2$)，得到呈褐色固体的化合物2(300mg，33％)。$^1$H NMR(500MHz，$CDCl_3$)：δ7.69-

7.63(m,1H),7.52(d,J＝8.0Hz,1H),7.25-7.14(m,3H),5.39(s,2H),5.29-5.24(m,1H),4.88-4.74(m,1H),4.59-4.49(m,1H),3.44-3.41(m,1H),3.14-3.11(m,1H),1.51(s,9H);LC-MS(ESI):72.0%;m/z 480.8(M-H$^+$)。

[0922] 步骤2:(S)-3-(1,3-二氧代-6-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲基)-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-102)的合成

[0923] 按照实施例5步骤4-6的程序,但使用酸2作为起始材料,获得标题化合物1-102。LC-MS(ESI):m/z 479(M+H$^+$)。

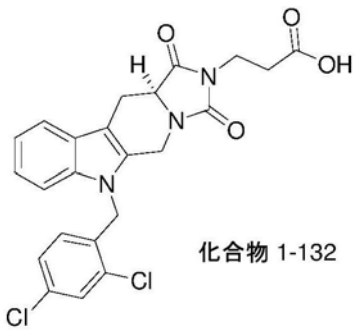
[0924] 实施例40:(S)-3-(6-(4-甲氧基苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-131)的合成

[0925] 

化合物 1-131

[0926] 按照实施例39的程序,但在步骤1中使用4-甲氧基苄基氯作为烷化剂,获得呈棕褐色固体的标题化合物1-131。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.36(br s,1H),7.48-7.53(m,2H),7.00-7.15(m,4H),6.84-6.86(m,2H),5.38(d,1H),5.29(d,1H),4.89(d,1H),4.30-4.39(m,2H),3.68(s,3H),3.61-3.68(m,2H),3.20-3.38(m,2H),2.73(m,1H),2.53(m,1H);LC-MS(ESI):m/z 432(M-H;负离子化)。

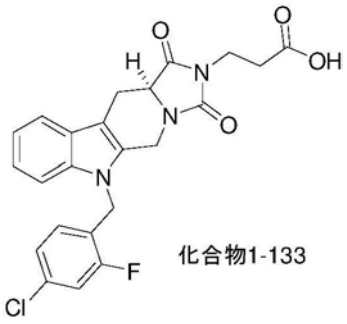
[0927] 实施例41:(S)-3-(6-(2,4-二氯苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-132)的合成

[0928] 

化合物 1-132

[0929] 按照实施例39的程序,但在步骤1中使用2,4-二氯苄基氯作为烷化剂,获得标题化合物1-132。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.37(br s,1H),7.71(d,1H),7.57(d,1H),7.34(d,1H),7.27(dd,1H),7.04-7.14(m,2H),6.31(d,1H),5.50(d,1H),5.43(d,1H),4.85(d,1H),4.38(m,1H),4.30(d,1H),3.63(t,2H),3.27(m,1H),2.77(m,1H),2.54(t,2H);LC-MS(ESI):m/z 472(M-H;负离子化)。

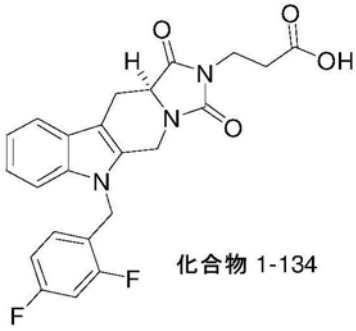
[0930] 实施例42:(S)-3-(6-(4-氯-2-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-133)的合成

[0931] 

化合物1-133

[0932] 按照实施例39的程序，但在步骤1中使用4-氯-2-氟苄基溴作为烷化剂，获得标题化合物1-133。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.36(br s,1H),7.42-7.55(m,3H),7.03-7.21(m,3H),6.78(t,1H),5.47(s,2H),4.94(d,1H),4.31-4.40(m,2H),3.59-3.69(m,2H),3.26(m,1H),2.72(m,1H),2.54(t,2H);LC-MS(ESI):m/z 456($M+H^+$)。

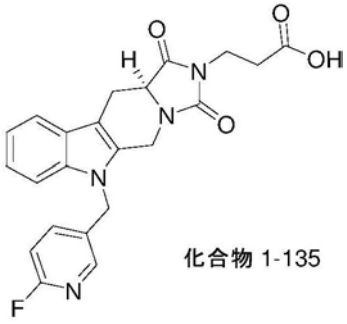
[0933] 实施例43：(S)-3-(6-(2,4-二氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-134)的合成

[0934] 

化合物 1-134

[0935] 按照实施例39的程序，但在步骤1中使用2,4-二氟苄基溴作为烷化剂，获得标题化合物1-134。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.37(br s,1H),7.53(d,1H),7.46(d,1H),7.28(m,1H),6.96-7.14(m,3H),6.86(m,1H),5.46(d,1H),5.43(d,1H),4.94(d,1H),4.32-4.40(m,2H),3.62(t,2H),3.24(m,1H),2.74(m,1H),2.54(t,2H);LC-MS(ESI):m/z 440($M+H^+$)。

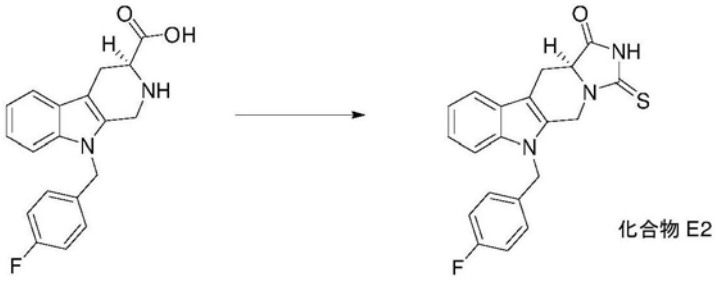
[0936] 实施例44：(S)-3-(6-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(1-135)的合成

[0937] 

化合物 1-135

[0938] 按照实施例39的程序，但在步骤1中使用5-(氯甲基)-2-氟吡啶作为烷化剂，获得标题化合物1-135。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.36(br s,1H),8.04(d,1H),7.43-7.63(m,3H),7.06-7.16(m,3H),5.48(s,2H),4.98(d,1H),4.34-4.41(m,2H),3.64(t,2H),3.24(dd,1H),2.74(m,1H),2.54(t,2H);LC-MS(ESI):m/z 421(M-H,负离子化)。

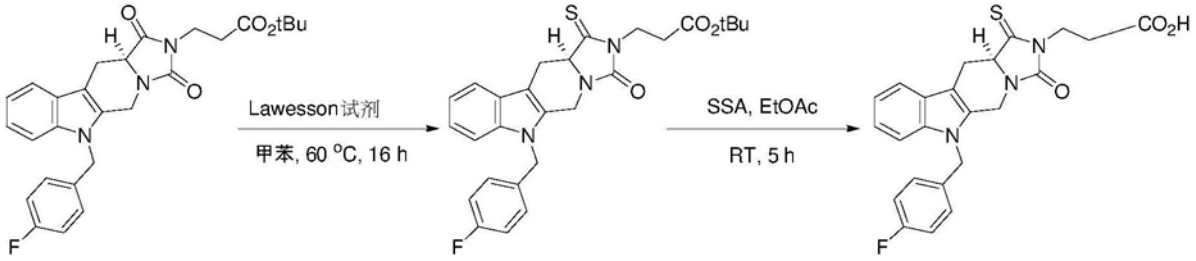
[0939] 实施例45：(S)-6-(4-氟苄基)-3-硫代-2,3,5,6,11,11a-六氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮(E2)的合成

[0940] 

化合物 E2

[0941] 将酸1(实施例2,步骤4;200mg,0.62mmol)、KSCN(598mg,6.17mmol)、THF(2mL)和水(2mL)的混合物在Biotage微波合成仪中160℃加热2h。将混合物冷却至室温,并在EtOAc与2M HCl水溶液之间分配。分离有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的0-100%EtOAc洗脱)纯化粗品,得到作为固体的标题化合物E2(41mg,18%)。$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ12.01(s,1H),7.55(d,1H),7.49(d,1H),7.03-7.17(m,6H),5.50(d,1H),5.40(d,1H),5.28(d,1H),4.60(dd,1H),4.58(d,1H),3.29(dd,1H),2.85(dd,1H);LC-MS(ESI):m/z 366($M+H^+$)。

[0942] 实施例46:(S)-3(6-(4-氟苄基)-3-氧代-1-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1`,5`:1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-141)的合成

[0943] 

1 2 化合物 1-141

[0944] 步骤1:(S)-3(6-(4-氟苄基)-3-氧代-1-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1`,5`:1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸叔丁酯(2)的合成:

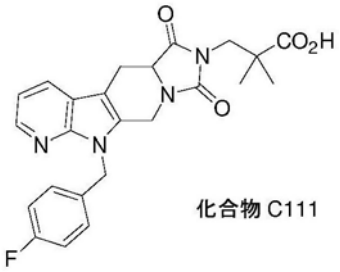
[0945] 在室温和惰性气氛下,向搅拌的酯1(实施例5,步骤5;50mg,0.1mmol)的甲苯(5mL)溶液中添加Lawesson试剂(42mg,0.1mmol);加热至低于60℃并搅拌16h。反应完成后(TLC),减压除去挥发物。将粗品纯化(硅胶色谱法;10%EtOAc/己烷),得到呈红色粘性固体的化合物2(16mg,31%)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.56(d,J=7.2Hz,1H),7.29-7.24(m,1H),7.23-7.15(m,2H),6.97(d,J=6.8Hz,4H),5.24(q,2H),4.99(d,J=16.4Hz,1H),4.47-4.43(m,1H),4.31(d,J=16.0Hz,1H),4.18(t,J=7.2Hz,2H),3.68-3.63(m,1H),2.80-2.69(m,3H),1.43(s,9H);LC-MS(ESI):95.1%;m/z 492.5($M-H^+$)。

[0946] 步骤2:(S)-3(6-(4-氟苄基)-3-氧代-1-硫代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1`,5`:1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H)-基)丙酸(1-141)的合成:

[0947] 在室温和惰性气氛下,向搅拌的化合物2(50mg,0.1mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加二氧化硅硫酸(500mg)并搅拌5h。反应完成后(TLC),过滤混合物,用EtOAC(20mL)洗涤。滤液用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将粗品纯化(硅胶色谱法;50%EtOAc/己烷),得到呈红色固体的标题化合物1-141(15mg,34%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ12.40(br s,1H),7.56(d,J=7.6Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),

7.16-7.04(m,6H),5.43(q,2H),4.92(d,J＝15.6Hz,1H),4.70-4.66(m,1H),4.43(d,J＝16.0Hz,1H),4.05-4.00(m,2H),3.47-3.42(m,1H),2.75-2.68(m,1H),2.66-2.62(m,2H);LC-MS(ESI):93.3%;m/z 436.4(M-H$^+$)。

[0948] 实施例47:3-{8-[(对氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}-2,2-二甲基丙酸(C111)的合成

[0949] 

化合物 C111

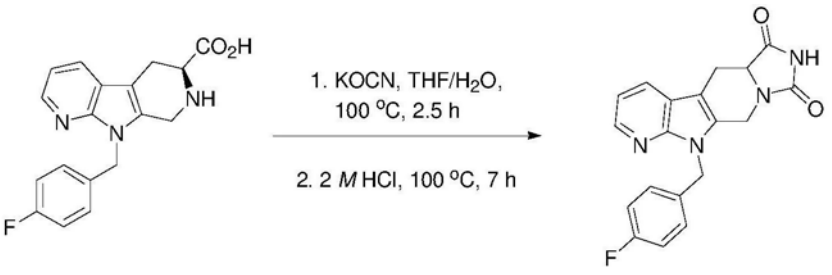
[0950] 步骤1:3-异氰酸基-2,2-二甲基丙酸叔丁酯的合成:

[0951] 在0℃下向搅拌的3-氨基-2,2二甲基丙酸叔丁酯盐酸盐(100mg,0.48mmol)的$CH_2Cl_2$(20mL)溶液中加入$NaHCO_3$水溶液(20mL)和三光气(42mg,0.14mmol),并在0℃下搅拌2h。反应完成后(TLC),将混合物用水(20mL)稀释并用$CH_2Cl_2$(3X20mL)萃取。将合并的有机萃取物经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,获得呈无色油的粗异氰酸酯(30mg),其不经进一步纯化而使用。

[0952] 步骤2:3-{8-[(对氟苯基)甲基]-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}2,2二甲基丙酸(C111)的合成

[0953] 按照实施例31的程序,但使用来自以上步骤1的3-异氰酸基-2,2-二甲基丙酸叔丁酯代替3-异氰酸基丙酸叔丁酯作为异氰酸酯,获得标题化合物C111。LC-MS[M+H$^+$451]。

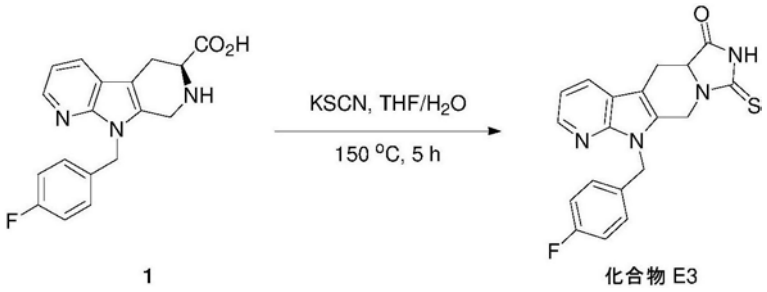
[0954] 实施例48:8-[对氟苯基)甲基]-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-12,14-二酮(C109)的合成

[0955] 


1 化合物 C109

[0956] 按照实施例14的程序,但使用酸1(实施例31,步骤3)作为起始材料,获得呈灰白色固体的标题化合物C109。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ8.26-8.25(m,1H),8.00(d,J＝8.0Hz,1H),7.19-7.13(m,3H),7.05-6.99(m,2H),5.50(s,2H),4.93-4.89(m,1H),4.36-4.26(m,2H),3.39-3.34(m,1H),2.88-2.81(m,1H);LC-MS(ESI):96.2%;m/z 351.3(M+H$^+$)。

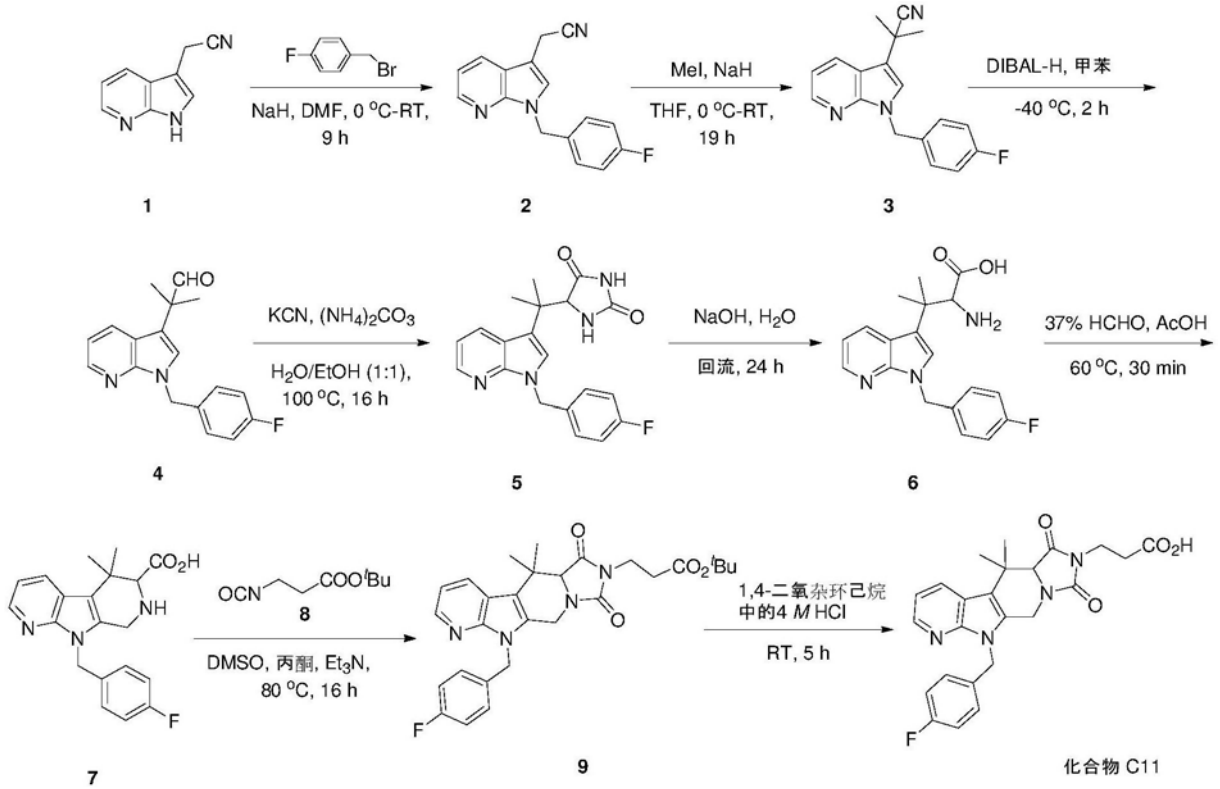
[0957] 实施例49:8-[对氟苯基)甲基]-12-硫代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-14-酮(E3)的合成

[0958] 


1 化合物 E3

[0959] 按照实施例45的程序,但使用酸1(实施例31,步骤3)作为起始材料,获得呈黄色粘性油的标题化合物E3。$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ8.27(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.00(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.20-7.14(m,3H),7.06-7.00(m,2H),5.52(s,2H),5.44(d,J=17.2Hz,1H),4.51-4.47(m,1H),4.44-4.40(m,1H),3.44-3.38(m,1H),2.92-2.84(m,1H);MS(Agilent 6310Ion Trap):m/z 365.1($M-H^+$)。

[0960] 实施例50:3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(C11)的合成

[0961] 


1 2 3 4 5 6 7 9 化合物 C11

[0962] 步骤1:2-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙腈(2)的合成:

[0963] 在0℃和惰性气氛下,向搅拌的NaH(在矿物油中60%,1.34g,28.02mmol)的DMF(15mL)溶液中逐滴添加在DMF(10mL)中的2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙腈1(2.0g,12.73mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌1h。在0℃下向其中逐滴加入在DMF(10mL)中的1-(溴甲基)-4-氟苯(2.05g,10.83mmol);升温至室温并搅拌8h。反应完成后(TLC),将混合物用冰冷的水(100mL)猝灭并用EtOAc(3x40mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(40mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥。将粗品纯化(硅胶色谱法;10-15%EtOAc/己烷),得到呈浅褐色半固体的化合物2(1.2g,36%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.33-8.32(m,1H),

8.06(d,J＝8.0Hz,1H),7.64(s,1H),7.33-7.31(m,2H),7.19-7.11(m,3H),5.45(s,2H),4.09(s,2H);LC-MS(ESI):80.6%;m/z 266.2($M+H^+$)。

[0964] 步骤2:2-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-甲基丙腈(3)的合成:

[0965] 在0℃和惰性气氛下,向NaH(在矿物油中60%,652mg,13.5mmol)在无水THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加在THF(5mL)中的化合物2(1.2g,4.53mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌1h。在0℃下向其中加入在THF(5mL)中的MeI(1.16mL,18.11mmol);在0℃下搅拌2h并在室温下搅拌16h。反应完成后(TLC),将混合物用冰冷的水(100mL)猝灭并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥。将粗品纯化(硅胶色谱法;10%EtOAc/己烷),得到呈浅黄色半固体的化合物3(800mg,61%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.34-8.32(m,1H),8.19(d,J＝8.0Hz,1H),7.70(s,1H),7.37-7.33(m,2H),7.20-7.11(m,3H),5.44(s,2H),1.77(s,6H);LC-MS(ESI):89.0%;m/z 294.2($M+H^+$)。

[0966] 步骤3:2-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-甲基丙醛(4)的合成:

[0967] 在-40℃和惰性气氛下,向搅拌的化合物3(1.06g,3.62mmol)的甲苯(15mL)溶液中逐滴添加DIBAL-H(在甲苯中1M,4.3mL,4.34mmol);在-40℃下搅拌2h。反应完成后(TLC),将混合物用饱和$NH_4Cl$水溶液(40mL)猝灭。加入乙醚(20mL),将得到的悬浮液通过celite垫过滤,并用醚(20mL)洗涤。分离有机层,用醚(3x20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥。将粗品纯化(硅胶色谱法;2%-7%EtOAc/己烷),得到作为半固体的化合物4(600mg,56%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ9.46(s,1H),8.28-8.26(m,1H),7.86(d,J＝8.0Hz,1H),7.65(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.16-7.07(m,3H),5.44(s,2H),1.47(s,6H);LC-MS(ESI):95.0%;m/z297.2($M+H^+$)。

[0968] 步骤4:5-(2-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙-2-基)咪唑烷-2,4-二酮(5)的合成:

[0969] 在室温下在密封管中,向化合物4(500mg,1.68mmol)在EtOH/$H_2O$(1:1,20mL)中的搅拌溶液中添加KCN(164mg,2.53mmol)和$(NH_4)_2CO_3$(648mg,6.75mmol);加热至100℃并搅拌16h。反应完成后(TLC),将混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,并用EtOAc(3X30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。粗品用正戊烷(2x5mL)磨碎并真空干燥,得到呈无色固体的化合物5(400mg,65%),其不经进一步纯化而使用。$^1H$ NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ10.26(s,1H),8.19-8.17(m,2H),7.97(s,1H)7.39(s,1H),7.24-7.21(m,2H),7.11-7.02(m,3H),5.44(q,2H),4.25(s,1H),1.51(s,3H),1.47(S,3H);LC-MS(ESI):90.6%;m/z 367.4($M+H^+$)。

[0970] 步骤5:2-氨基-3-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-甲基丁酸(6)的合成:

[0971] 在室温下向搅拌的化合物5(400mg,粗品)的$H_2O$(10mL)溶液中添加NaOH(568mg,14.21mmol);加热至回流并搅拌24h。反应完成后(TLC),将混合物冷却至室温并用1N HCl(20mL)中和至pH～7。过滤获得的固体,并减压浓缩滤液,获得呈白色固体的粗化合物6(1.1g),其不经进一步纯化而使用。LC-MS(ESI):92.9%;m/z 342.3($M+H^+$)。

[0972] 步骤6:9-(4-氟苄基)-5,5-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡咯并[2,3-b:5,4-c`]二吡啶-6-甲酸(7)的合成:

[0973] 在室温下向搅拌的化合物6(510mg,粗品)的乙酸(6mL)溶液中添加37%福尔马林(181mg,6.11mmol);加热至60℃并搅拌30min。反应完成后(TLC),将混合物过滤,用乙酸(10mL)洗涤,并减压浓缩滤液,得到粗品。将其用正戊烷(2x5mL)磨碎,并真空干燥,得到呈浅黄色固体的化合物7(250mg,47%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):δ8.23-8.00(m,2H),7.21-7.02(m,5H),6.28(br s,1H),5.50-5.36(m,2H),4.54(s,1H),4.17(d,J=14.5Hz,1H),3.56(d,J=14.5Hz,1H),1.66(s,3H),1.31(s,3H);LC-MS(ESI):93.2%;m/z 354.3(M+H$^+$)。

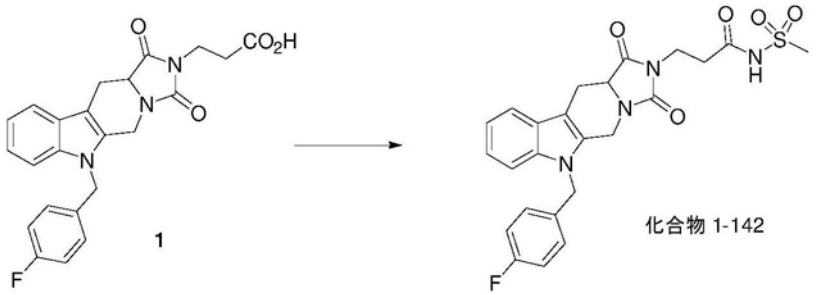
[0974] 步骤7:3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸叔丁酯(9)的合成:

[0975] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物7(250mg,0.71mmol)在丙酮(25mL)和DMSO(6mL)中的溶液中添加3-异氰酸基丙酸叔丁酯8(1g,粗品)和$Et_3N$(0.11mL,0.85mmol);加热至80℃并搅拌16h。反应完成后(TLC),混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将粗品纯化(硅胶色谱法;10%-15%EtOAc/己烷),得到呈浅黄色半固体的化合物9(90mg,21%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.33-8.32(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.14-7.08(m,3H),7.00-6.95(m,2H),5.61(d,J=16.0Hz,1H),5.22(d,J=16.0Hz,1H),4.98(d,J=16.4Hz,1H),4.19(d,J=16.4Hz,1H),3.90(s,1H),3.81(t,J=7.2Hz,2H),2.60(t,J=7.2Hz,2H),1.87(s,3H),1.45(s,9H),(1.19(s,3H);LC-MS:97.9%;m/z 507.5(M+H$^+$)。

[0976] 步骤8:3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}丙酸(C11)的合成:

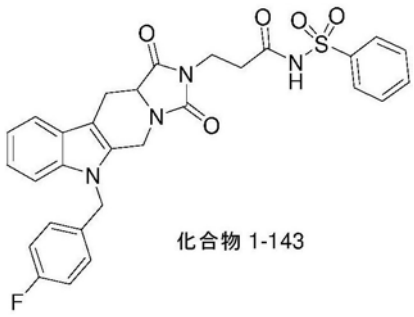
[0977] 将化合物9(50mg,0.1mmol)在含4M HCl的1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的溶液在室温和惰性气氛下搅拌5h。反应完成后(TLC),减压除去挥发物,获得的固体用乙醚(2x5mL)和正戊烷(2x5mL)磨碎并真空干燥,得到呈浅粉色固体的标题化合物C11(25mg,40%)。$^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$):8.27-8.26(m,1H),8.17(d,J=7.5Hz,1H),7.24-7.12(m,5H),5.48(q,2H),4.94(d,J=16.5Hz,1H),4.29(d,J=16.5Hz,1H),4.14(s,1H),3.69-3.59(m,2H),2.54-2.50(m,2H),1.76(s,3H),1.09(s,3H);LC-MS(ESI):97.7%;m/z 451.5(M+H$^+$)。

[0978] 实施例51:(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺(1-142)的合成

[0979] 

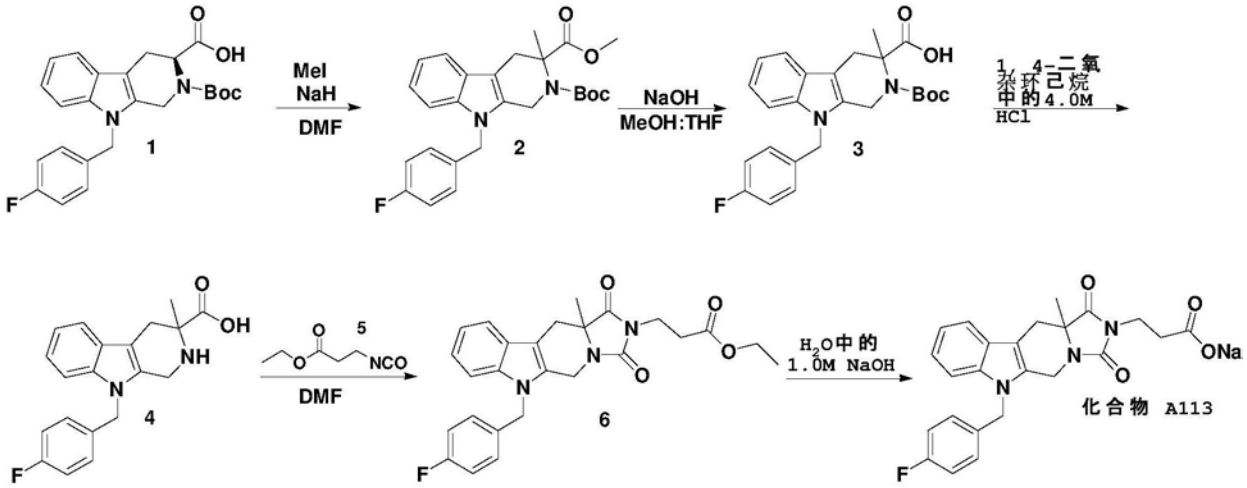

[0980] 将酸1(实施例5;200mg,0.47mmol)、HATU(271mg,0.71mmol)、甲基磺酰胺(54mg,0.57mmol)、N,N-二异丙基乙胺(289μL,1.66mmol)和DCM(2.0mL)在室温下搅拌过夜。该混合物用水、盐水洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。使用0-5%MeOH/DCM通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到呈黄色固体的标题化合物1-142(36mg,15%)。LC-MS[M+H$^+$499]。

[0981] 实施例52:(S)-3-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺(1-143)的合成

[0982] 


[0983] 按照实施例51的程序，但使用苯磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈白色固体的标题化合物1-143。LC-MS[M+H+561]。

[0984] 实施例53：3-(6-(4-氟苄基)-11a-甲基-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸(A113)的合成

[0985] 


[0986] 步骤1：9-(4-氟苄基)-3-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2,3(9H)-二甲酸2-叔丁酯3-甲酯(2)

[0987] 将溶解在DMF(14mL)中的酸1(实施例5，步骤3；1.5g，3.53mmol)脱气并在冰水浴中冷却。逐批加入含60％NaH的矿物油(580mg，14.49mmol)，并将混合物在0℃下搅拌30min。然后逐滴加入磺甲烷(154μL，2.47mmol)，将反应在0℃室温下搅拌过夜。混合物在冰水浴中冷却并用水猝灭。然后将其用水稀释并用EtOAc萃取(2x)。合并有机萃取物，用盐水洗涤，经$Na_2SO_4$干燥，过滤，并减压浓缩。使用0-20％EtOAc/Hx通过硅胶柱色谱法纯化粗物质，得到呈白色泡沫的2(441mg，28％)。$^1$H NMR(300MHz，DMSO-$d_6$)：7.50-7.42(m,2H)，7.14-6.98(m,6H)，5.37(q,2H)，4.77(d,1H)，4.29(d,1H)，3.65(s,3H)，3.19(d,1H)，2.82(d,1H)，1.33(s,3H)，1.25(s,9H)；LC-MS[M+H+453]。

[0988] 步骤2：2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(3)

[0989] 向在MeOH:THF(2:1)(6mL)中的2(441mg，0.97mmol)中加入水(4mL)中的NaOH(780mg，19.49mmol)。反应在90℃下加热过夜。次日将混合物浓缩并用水(20mL)稀释。该溶液用6.0M HCl水溶液酸化。过滤出固体，得到呈灰白色粉末的酸3(439mg，98％)。$^1$H NMR(300MHz，DMSO-$d_6$)：7.45-7.38(m,2H)，7.13-6.98(m,6H)，5.33(m,2H)，4.69(d,1H)，4.32(d,1H)，3.19(d,1H)，2.70(d,1H)，1.37(s,3H)，1.27(s,9H)；LC-MS[M+H+439]。

[0990] 步骤3:9-(4-氟苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(4)

[0991] 将酸3(438mg,0.95mmol)和含4M HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(2mL)在室温下搅拌过夜。反应用水(200mL)稀释并用三乙胺中和至pH7。过滤出沉淀物并用水洗涤,得到呈米色粉末的4(275mg,85%)。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ8.95(br s,1H),7.47-7.39(m,2H),7.14-6.99(m,6H),5.33(m,2H),4.33(d,1H),3.96(d,1H),3.18(d,1H),2.74(d,1H),1.34(s,3H);LC-MS[M+H$^+$339]。

[0992] 步骤4:3-异氰酸基丙酸乙酯(5)

[0993] 将在$CH_2Cl_2$(8mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(8mL)中的β-丙氨酸乙酯HCl(263mg,1.71mmol)脱气,并将小瓶在冰水浴中冷却。在惰性气氛和0℃下一次性加入三光气(508mg,1.71mmol)。将反应在0℃至室温下搅拌3hr。将反应用水(15mL)稀释,分层,用$CH_2Cl_2$萃取水层。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并减压浓缩,获得呈白色结晶固体的粗品5(216mg)。该粗物质不经纯化直接用于下一反应。$^1$H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ4.20(q,2H),3.59(t,2H),2.60(t,2H),1.28(t,3H)。

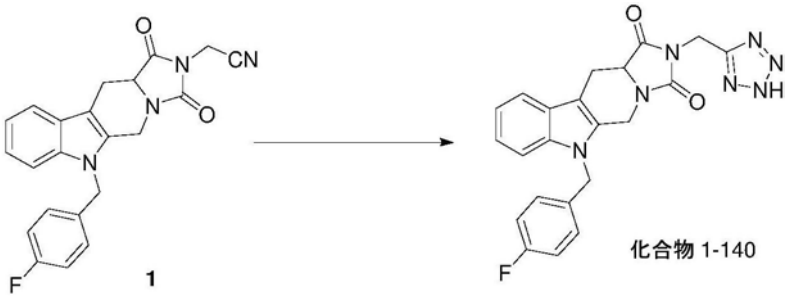
[0994] 步骤5:3-(6-(4-氟苄基)-11a-甲基-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸乙酯(6)

[0995] 使无水DMF(2mL)中的酸4(100mg,0.30mmol)脱气。向其中加入异氰酸酯5(43mg,0.30mmol),并将混合物加热至100℃过夜。使反应冷却至室温,并用水稀释。用EtOAc萃取混合物(3x)。合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。使用0-50% EtOAc/Hx通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到呈白色泡沫的酯6(69mg,51%)。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ7.52-7.44(m,2H),7.16-7.01(m,6H),5.43(q,2H),4.96(d,1H),4.25(d,1H),4.00(q,2H),3.66(t,2H),3.03(d,1H),2.88(d,1H),2.60(t,2H),1.32(s,3H),1.10(t,3H);LC-MS[M+H$^+$464]。

[0996] 步骤6:3-(6-(4-氟苄基)-11a-甲基-1,3-二氧代-11,11a-二氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-2(3H,5H,6H)-基)丙酸:

[0997] 在0℃下向THF:MeOH(3:1)(4mL)中的酯6(66mg,0.14mmol)中加入1M NaOH(142μL,0.14mmol)。在0℃至室温下搅拌混合物6hr。在0℃下加入额外的1M NaOH(14μL,0.014mmol),并在0℃至室温下搅拌该混合物2hr。减压去除溶剂,得到呈灰白色粉末的标题化合物A113(53mg,81%)。$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ7.51-7.43(m,2H),7.16-7.03(m,6H),5.42(q,2H),4.97(d,1H),4.22(d,1H),3.60-3.51(m,2H),3.00(d,1H),2.85(d,1H),2.13-2.08(m,2H),1.31(s,3H);LC-MS[M+H$^+$436]。

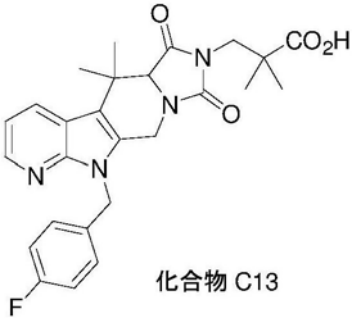
[0998] 实施例53:2-((2H-四唑-5-基)甲基)-6-(4-氟苄基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,3(2H)-二酮(1-140)的合成

[0999] 


[1000] 在室温下向腈1(实施例18;100mg,0.25mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中加入

$NaN_3$(83mg,1.27mmol)和$NH_4Cl$(68mg,1.27mmol),并加热至130℃6h。将反应混合物用冰冷的水(30mL)猝灭并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压干燥,得到粗品。通过制备型HPLC纯化将粗品纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物1-140(12mg,11%)。$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.16(t,J=7.2Hz,1H),7.11-6.98(m,5H),5.36(s,2H),5.01-4.97(m,1H),4.94(s,2H),4.45-4.41(m,2H),3.37-3.36(m,1H),2.98-2.94(m,1H);LC-MS(ESI):99.2%;m/z 432.4($M+H^+$)。

[1001] 实施例51:3-{8-[(对氟苯基)甲基]-16,16-二甲基-12,14-二氧代-6.8.11.13-四氮杂四环[7.7.0.02,7.011,15]十六烷-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基}-2,2-二甲基丙酸(C13)的合成

[1002] 

化合物 C13

[1003] 按照实施例50的程序,但在步骤7中使用3-异氰酸基-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(来自实施例47的步骤1),获得标题化合物C13。LCMS m/z479($M+H^+$)。

[1004] 实施例54:肠胃外药物组合物

[1005] 为制备适于通过注射(皮下、静脉内)施用的肠胃外药物组合物,将1-100mg本文所述的化合物的水溶性盐或其药学上可接受的盐或溶剂化物溶解在无菌水中,随后与10mL的0.9%无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲液以及任选的酸或碱来调节pH。将混合物引入适于通过注射施用的单位剂型中。

[1006] 实施例55:口服溶液

[1007] 为制备用于口服递送的药物组合物,将足量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐添加至水(含有任选的增溶剂、任选的缓冲液和掩味赋形剂)中,以提供20mg/mL的溶液。

[1008] 实施例56:口服片剂

[1009] 通过将20-50重量%的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、20-50重量%的微晶纤维素、1-10重量%的低取代羟丙基纤维素以及1-10重量%的硬脂酸镁或其他合适的赋形剂混合来制备片剂。通过直接压制制备片剂。压制的片剂的总重量保持在100-500mg。

[1010] 实施例57:口服胶囊

[1011] 为制备用于口服递送的药物组合物,将10-500mg本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与淀粉或其他合适的粉末掺合物混合。将该混合物引入适于口服施用的口服剂量单位如硬明胶胶囊中。

[1012] 在另一个实施方案中,将10-500mg本文所述的化合物或其药学上可接受的盐置于4号胶囊或1号胶囊(羟丙甲纤维素或硬明胶)中,并将该胶囊封闭。

[1013] 实施例58:局部凝胶组合物

[1014] 为制备药用局部凝胶组合物，将本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与羟丙基纤维素、丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯和纯化的醇USP混合。然后将所得凝胶混合物引入适于局部施用的容器如管中。

[1015] 实施例59：人自分泌运动因子测定

[1016] 通过测量在被裂解成LPA时从底物溶血磷脂酰胆碱(LPC)释放的胆碱的量，在来自Hep3B人肝细胞癌细胞的浓缩条件培养基中测定ATX活性。从汇合的Hep3B细胞中收集条件培养基，并采用Centriprep-30过滤装置(Millipore)将该条件培养基浓缩20倍。为测定自分泌运动因子抑制，将10-20μL的浓缩条件培养基与2.5μL在DMSO中的测试化合物以及72.5-82.5μL lyso-PLD缓冲液(100mM Tris pH 9,500mM NaCl,5mM $MgCl_2$,5mM $CaCl_2$,0.05％Triton X-100,存在或不存在0.2％无脂肪酸的人血清白蛋白)在37℃下温育15min。在15min的温育后，添加5ul在lyso-PLD缓冲液中稀释的2mM LPC(14:0;Avanti Polar Lipids目录号855575C)以达到100uM的最终浓度，并在37℃下继续温育1.5-3小时。添加100μl在50mM Tris,pH 8,4.5mM $MgCl_2$中含有4.5mM 4-氨基安替比林、2.7mM N-乙基-N-(2-羟基-3-磺丙基)-间甲苯胺、21单位/ml辣根过氧化物酶和3单位/ml胆碱氧化酶的颜色混合物，并在室温下继续温育15分钟，之后读取555nm处的吸光度。

[1017] 本文所述的人自分泌运动因子测定中的代表性化合物的说明性生物活性示于下表中：

[1018]

| 化合物编号 | $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|
| 1-1 | A |
| 1-2 | A |
| 1-3 | A |
| 1-4 | A |
| 1-5 | A |
| 1-6 | A |
| 1-7 | A |
| 1-8 | A |
| 1-9 | A |
| 1-10 | C |
| 1-11 | A |
| 1-12 | A |
| 1-13 | A |
| 1-14 | A |
| 1-15 | A |
| 1-16 | A |
| 1-18 | A |
| 1-19 | A |
| 1-20 | B |
| 1-21 | A |
| 1-23 | A |
| 1-24 | A |
| 1-26 | C |
| 1-27 | C |
| 1-30 | A |
| 1-34 | A |
| 1-39 | A |
| 1-42 | A |
| 1-84 | A |
| 1-102 | A |
| 1-121 | A |
| 1-129 | A |
| 1-130 | A |
| 1-131 | A |
| 1-132 | A |
| 1-133 | A |
| 1-134 | A |
| 1-135 | A |
| 1-139 | A |
| 1-140 | A |
| 1-141 | C |
| 1-142 | A |
| 1-143 | A |
| A11 | A |
| A110 | A |

[1019]

| 化合物编号 | $IC_{50}$(μM) |
|---|---|
| A110 ent A | A |
| A110 ent B | A |
| A113 | C |
| C11 | A |
| C13 | A |
| C109 | A |
| C111 | A |
| C114 | A |
| C114 entA | A |
| C114 entB | A |
| E1 | C |
| E2 | A |
| E3 | A |

[1020] A≤0.5μM;B>0.5μM但≤1μM;C>1μM。Ent＝对映体

[1021] 实施例60:人全血自分泌运动因子测定

[1022] 通过在37℃下延长温育后测量血浆中20:4LPA的浓度来测定人全血中ATX活性的抑制。从知情同意的人类志愿者抽取血液至肝素真空采血管中,并将200μl等份添加至在DMSO中的2μl测试化合物或单独的DMSO中。立即将若干个载体管在4℃下以800xg离心10分钟,并取出血浆以供处理,以确定20:4LPA的基线浓度。将其余的含有载体或测试化合物的血液样品在37℃下温育4小时,之后在4℃下以800xg离心10分钟以获得血浆。将血浆如下处理以用于LCMS:取出40ul血浆,并添加5倍体积的含有125ng/ml 17:0LPA作为内标物的甲醇,并将混合物在-20℃下温育10min,之后在4℃下以4000xg离心10分钟。将150μl上清液转移至96孔板,并用100μl有机溶液(90:10:0.1的水/乙腈/氢氧化铵)稀释,以用于通过LCMS分析20:4LPA浓度。通过多反应监测(MRM),在四极质谱仪(ABI Sciex 4000QTrap)上以负离子模式(ESI)分析LPA 20:4和内标物(LPA 17:0)。流动相含有在90%水/10%乙腈中的0.1%氢氧化铵(溶剂A),以及在90%乙腈/10%水中的0.1%氢氧化铵(溶剂B)。流速维持在0.8mL/min并且总运行时间为3min。采用如下的线性梯度分离分析物:1)使流动相在10%B下保持0.5min;2)在接下来的1min使B从10%升至90%;3)使B在90%下保持恒定0.5min;以及4)使B回到初始梯度条件。

[1023] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且向本领域技术人员建议的各种修改或变化都将包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。