



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110678463 B

(45) 授权公告日 2023.06.06

(21) 申请号 201880035414.4

(22) 申请日 2018.05.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110678463 A

(43) 申请公布日 2020.01.10

(30) 优先权数据

201711019293 2017.06.01 IN

201811004486 2018.02.06 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.11.28(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/035270 2018.05.31(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/222795 EN 2018.12.06(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 N·D·亚达夫 R·S·彼得

R·O·保拉 P·格纳加 M·潘达

E·S·普里斯特利 J·里希特

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2015065866 A1, 2015.05.07

WO 2013039802 A1, 2013.03.21

审查员 王少华

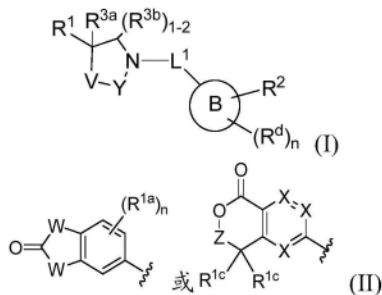
权利要求书21页 说明书457页

(54) 发明名称

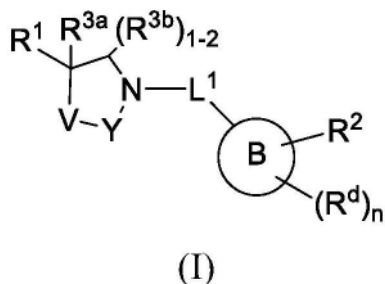
经取代的含氮化合物

(57) 摘要

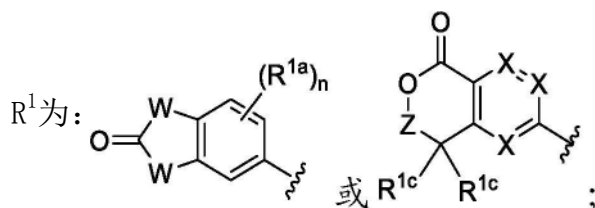
本申请公开了式(I)化合物或其盐,其中R¹为式(II);每一W独立地为NR_{1b}或O;Z为键或CHR^{1d};且R¹、R²、R^d、R^{3a}、R^{3b}、L¹、B、V、Y和n为如本文所定义。本申请还公开了使用此类化合物作为ROMK抑制剂的方法和包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗心血管疾病。



1. 一种具有式(I)的结构的化合物或其盐,



其中:



每一W独立地为NR^{1b}或O;

Z为键或CHR^{1d};

X独立地为N或CR^{1a}, 其中X仅在0、1或2个位置为N;

每一R^{1a}独立地为H、F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基;

每一R^{1b}独立地为H、C₁₋₃烷基、C₂₋₃氟烷基、C₃₋₆环烷基

R^{1c}独立地为H、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氟烷基或C₃₋₆环烷基;

R^{1d}为H、C₁₋₃烷基、C₁₋₄氟烷基或C₃₋₆环烷基;

Y为-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-、-C(O)-、-C(O)-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-C(O)-或-SO₂-;

V为-O-、-NR⁴-、-CR⁵R⁵-、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-; 其中若V为-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-, 则Y不为-SO₂-, 且其中若V为-O-、-S-或NR⁴, 则Y不为C(R⁶)₂, 且其中若V为-S(O)-、-SO₂-或C(=O)-, 则Y不为-C(=O)-、-C(=O)-C(R⁶)₂-;

L¹为-C(R)₂-、-C(O)-或-C(R)₂-C(R)₂-; 其中R独立地为H、F、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃烷氧基烷基或C₁₋₃氟烷基; 其中若R附接至毗邻氮原子的碳原子, 则其不为-OH或F;

环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、哒嗪基、吡咯烷基或咪唑烷基,

R²为C₆₋₁₀芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10员杂环, 所述杂环任选地含有氧取代, 所述芳基或杂环经0至3个R^{2a}取代;

R^{2a}独立地为OH、=O、CN、卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氘代烷基、C₁₋₄氟烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄氘代烷氧基、C₁₋₄氟烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C(=O)N(R^{4b}R^{4b})、C(=O)C₁₋₄烷基、SO₂R^e、NR^{4b}SO₂R^{4b}或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至6员杂环, 所述杂环任选地含有氧取代且经0至3个R^{2b}取代;

R^{2b}独立地为C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆氟环烷基;

R^{3a}为H、卤基、OH、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基或C₃₋₆环烷基, 其中若V为-O-、-NR⁴-、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-, 则R^{3a}不为卤基, 且其中若V为-O-、-NR⁴-、-S-, 则R^{3a}不为OH、CN;

R^{3b} 为H、=O、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

R^4 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{2-3} 羟基烷基、 CO_2R^{4a} 、 $C(O)R^{4a}$ 、 SO_2R^{4a} 、 $C(O)N(R^{4b}R^{4b})$ 、 $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$ 或OH；

R^{4a} 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至10员杂环，所述芳基或杂环经0至3个 R^{4c} 取代；

R^{4b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至10员杂环；

或者，2个 R^{4b} 与其附接的原子一起接合以形成含有额外0至2个选自O、S和N的杂原子的3至6员饱和环；

R^{4c} 独立地为H、F、Cl或 C_{1-3} 烷基；

R^5 独立地为H、F、OH、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 $NR^{5b}R^{5b}$ 、 $O-R^{5c}$ ；或2个 R^5 为=O；其中若一个 R^5 为F、OH或 $NR^{5b}R^{5b}$ ，则另一 R^5 不为OH或 $NR^{5b}R^{5b}$ ；

R^{5b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)R^a$ 、 SO_2R^a 或 $C(O)NR^bR^b$ ；

或者，2个 R^{5b} 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

R^{5c} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $C(O)NR^bR^b$ ；

R^6 独立地为H、OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 羟基氘代烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷氧基烷基或 $NR^{6b}R^{6b}$ ；其中若一个碳原子上的一个 R^6 为F、OH或 $NR^{6b}R^{6b}$ ，则同一碳原子上的另一 R^6 不为OH或 $NR^{6b}R^{6b}$ ；

R^{6b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)R^a$ 、 SO_2R^a 或 $C(O)NR^bR^b$ ；或者，2个 R^6 与其附接的相同原子一起可形成含有0至2个选自O、S和N的杂原子的3至6员饱和环；

R^a 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至10员杂环；

R^b 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至10员杂环；

或者，2个 R^b 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S和N的杂原子的3至6员饱和环；

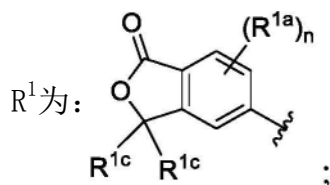
每一 R^d 独立地为H、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、OH、=O、CN、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 、 CF_3 或 $C(O)NR^eR^e$ ；

每一 R^e 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-3} 羟基烷基、 C_{2-3} 烷氧基烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的5至10员杂芳基；

或者，2个 R^e 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；且

n为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中：



每一R^{1a}独立地选自F、Cl、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基和C₃₋₆环烷基；

R^{1c}独立地为H、氘、C₁₋₂烷基或C₃₋₆环烷基；

n为0、1或2。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐，其中：

R²为苯基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并[d]噁唑-酮基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2-酮基、吡唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻唑基、噻吩基、1,2,3-三唑基、苯并[d][1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、苯并[d]咪唑基、咪唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、四唑基、1,2,4-三唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、哒嗪基、嘧啶基或苯并[d]噁唑-2-酮基、三唑基、噁二唑基或吡咯并吡啶基，其各自经0至3个R^{2a}取代。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐，其中：

环B为吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噁唑基、吡嗪基、噁唑基或哒嗪基。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐，其中：

V为-O-、-NR⁴-、-CR⁵R⁵-或-C(=O)-；

其中若V为-O-或NR⁴，则Y不为C(R⁶)₂；

Y为-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-、-C(=O)-、-C(=O)-C(R⁶)₂-或-C(R⁶)₂-C(=O)-；

L¹为-C(R)₂-、-C(O)-或-CH₂-C(R)₂-；其中R独立地为氢、F、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃烷氧基烷基或C₁₋₃氟烷基。

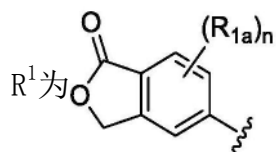
6. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐，其中：

R²为苯基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻吩基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基或苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基，其各自经0至3个R^{2a}取代；且

R^{2a}为OH、=O、CN、卤基、SO₂C₁₋₄烷基、噁唑烷-2-酮，其经0至1个R^{2b}取代；

R^{2b}为C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐，其中：



R^{1a}独立地为H或-CH₃。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐, 其中:
环B为吡啶基、三唑基、噻唑基、噁二唑基、咪唑基或吡唑基; 且
 R^2 为苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、咪唑基、吡唑基、三唑基或噁二唑基, 其各自经0至3个 R^{2a} 取代。
9. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐, 其中
V为 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 或 $-CR^5R^5-$;
Y为 $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-$ 或 $-C(R^6)_2-$;
 L^1 为 $-C(R)_2-$; 其中R独立地为氢、F、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷基; 且
 R^6 独立地为H、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -氟烷基或 C_{3-6} -环烷基。
10. 根据权利要求1所述的化合物或其盐, 其中所述化合物选自:
(R)-4-甲基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-3-甲基-5-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)吡啶-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;
5-(4-((4,4-二氟-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;
6-(4-((4,4-二氟-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;
(R)-6-(5-甲氧基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;
(R)-4-甲基-5-(4-((1-(2-甲基噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;
(R)-4-环丙基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-4-甲基-6-(4-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-4-甲基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-4-甲氧基-6-(4-(2-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-6-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-4-甲基-6-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈;
(R)-4-甲氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲氧基-5'-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈;

6-(4-(1-羟基-2-((R)-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)乙基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I和II);

(R)-3-甲基-5-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)噻唑-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-3-甲基-5-(5-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉-4-羰基)噻唑-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-((1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

(S)-4-甲基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-3-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-6-(5-甲氧基-4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-3-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-4-甲基-6-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-(2-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-6-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(5-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉-4-羰基)噻

唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-6-(5-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉-4-羰基)噻唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-5'-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-1-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((1-(噻吩-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲基-5-(4-((1-(吡嗪-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((1-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-5-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-3-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲基-5-(4-((1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-2-甲基-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈;

(R)-3-甲基-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈;

(R)-5-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲腈;

(R)-2-甲氧基-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-3-甲氧基-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈;

(R)-4-甲基-6-(3-甲基-4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(3-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(S)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-5-(5-甲氧基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-7-氟-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-7-甲氧基-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-3,7-二甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-4-甲氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-6-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-5'-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲基-5-(4-((6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-6-(4-((4-乙酰基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-((4-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-

基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-5'-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈;

(R)-6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-((6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-酮;

(R)-6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-酮;

(R)-4-甲基-6-(4-((4-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-6-(4-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-6-(5-甲氧基-4-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

(R)-3-甲基-5-(4-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

6-(4-(((3R,5R)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

6-(4-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

2,4-二甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲氧基-2-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-((3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈,(对映异构体-III);

6-(4-((3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈,(对映异构体-III);

6-(4-((3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈,(对映异构体-III);

6-(4-((3-(羟基甲基-d2)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈,(对映异构体-I);

1-(5-(((3R,5R)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈;

2-甲氧基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈;

5-((2R,6S)-4-((2-(4,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4,6-二甲基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲腈;

4-甲基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)嘧啶-5-甲腈;

4-甲氧基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲氧基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)嘧啶-5-甲腈;

4-甲基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)嘧啶-5-甲腈;

2-甲氧基-4-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯甲腈;

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲氧基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲腈;

2-(4-(((3R,5R)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-甲腈;

4-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲氧基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

3-甲基-1-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈;

5-(4-(((3R,5R)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)

甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈;

4,4-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-((4-羟基-4-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(4-((2-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-((4-羟基-3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2-氧代噁唑-3(2H)-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-((4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-((4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

2-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮;

4-甲基-6-(4-(1-((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈(Dia-I:Ena-I);

4-甲基-6-(4-(1-((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈(Dia-II:Ena-I);

4-甲基-6-(3-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-((2-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(Dia-I:Ena-I);

6-(4-((2-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(Dia-I:Ena-II);

6-(5-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

5-((2R,6S)-4-((1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌啶-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

5-((2R,6S)-4-((1-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-甲基哌啶-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

1-(二氟甲基)-4-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮;

1-(5-(((3R,5R)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈;

1-(二氟甲基)-4-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)噁唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

5-((2R,6S)-4-((1-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-3,4-二甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲腈;

(R)-4-乙氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

(R)-5-(4-((2-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-异丙氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((4-甲基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲基-5-(4-((2-甲基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4,6'-二甲氧基-5'-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈;

(R)-5-(4-((5-氟-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲基-6-(3-甲基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(5-甲基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-5-(4-((2-(4,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-5-(4-((4-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲

基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-5-(4-((2-(5-(二氟甲基)-4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4,6-二甲基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)嘧啶-5-甲腈;

3-(3-甲基-5-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)噁唑烷-2-酮;

(R)-4-甲基-5-(4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)哒嗪-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲氧基-6-(3-(((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I);

4-甲氧基-6-(3-(((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-II);

4-甲基-6-(3-(((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I);

4-甲基-6-(3-(((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-II);

4-甲基-6-(4-(((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-II);

4-甲氧基-6-(4-(((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I);

4-甲基-6-(5-(((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-II);

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-2-甲氧基苯甲腈;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

4-甲基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲腈;

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((6'-(甲基磺酰基)-[2,3'-联吡啶]-5-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲氧基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)嘧啶-5-甲腈;

4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(R)-4-甲氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-6-(4-甲基-5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲氧基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I);

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈;

6-(3-异丙基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈;

3-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮;

3-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)噁唑烷-2-酮;

6-(4-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

4-甲基-6-(5-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((1-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(p-甲苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

5-((2R,6S)-4-((1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

5-((2R,6S)-4-((1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲基-6-(2-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-2,4-二甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-3-(2-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)噁唑烷-2-酮;

(R)-2,4-二甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-2-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲氧基-2-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-

1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-2-甲氧基-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

4-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲氧基-6-(4-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

6-(5-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)异噁唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

5-((2R,6S)-4-((1-(4-甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

6-(4-(((3R,5R)-3-(羟基甲基)-4-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

(R)-2-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲腈;

6-(4-((3-羟基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-IV);

6-(4-((3-甲氧基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-II);

(R)-5-(4-((2-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

3-甲基-2-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲腈;

6-(4-((3-氟-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

6-(4-((3-(1-羟基乙基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

6-(4-((3-(二氟甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

5-((2R,6S)-4-((1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

5-((2R,6S)-4-((1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

4-甲基-6-(3-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑-5-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-((3-羟基-4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I:对映异构体-I);

6-(4-((3-氟-4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I:对映异构体-II);

6-(4-((3-(2-羟基丙-2-基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

4-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑-3-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈;

(R)-3-环丙基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈;

(R)-3-(二氟甲氧基)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈;

(R)-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-吗啉代吡啶-3-甲腈;

(R)-3-甲基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-3-甲氧基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈;

(R)-3-乙基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈;

(R)-3-甲氧基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲

基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈;

(R)-3-乙基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈;

(R)-3-(二氟甲基)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈;

(R)-4-甲基-2-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(R)-2-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲腈;

4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-氧代哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-6-(3-(二氟甲基)-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

(R)-5-(4-((2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-5-(4-((6-(4(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-4-甲基-5-(4-((2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

(R)-6-(3-环丙基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

1'-甲基-5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-[2,3'-联吡啶]-6'(1'H)-酮;

(R)-4-甲基-6-(4-((3-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(4-(((6R)-2-甲基-6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I);

(R)-3-甲基-1-(6-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲腈;

(R)-4-甲基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-甲腈;

4-甲基-6-(4-((2-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈(对映异构体-II);

6-(3-(二氟甲基)-4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

6-(4-(((3S,5R)-4-羟基-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

4'-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-5'-甲腈;

N-(1-((1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-4-基)乙酰胺(非对映异构体-II对映异构体-I);

3-(6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)噁唑烷-2-酮;

6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈;

3-(2-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)噁唑烷-2-酮;

N-甲基-N-(6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)甲烷磺酰胺;

5-((2R,6S)-4-((1-(4-(1,1-二氧代异噁唑烷-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-2-酮(非对映异构体-I);

(R)-4-甲氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

6-(4-((2,2-二甲基-6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-II);

N-(1-((1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-3-基)乙酰胺(对映异构体-I);

甲基氨基甲酸1-((1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-4-基酯(对映异构体-I);

4-甲基-6-(3-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;

6-(4-((3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(非对映异构体-II;对映异构体-II);

(R)-1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;

(R)-4-(甲氧基-d3)-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈;

(R)-4-甲基-5-(4-((6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

2-甲基-4-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-四唑-2-基)苯甲腈;

3-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-

1-基)甲基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮;

6-(5-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

6-(5-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);

4-甲氧基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑-3-基)吡啶-3-甲腈;

1-(二氟甲基)-4-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮;

5-((2R,6S)-4-((1-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮;

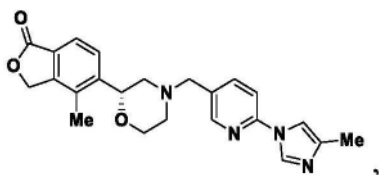
4-(5-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2H-四唑-2-基)-2-甲氧基苯甲腈;

6-(5-((3-(二氟甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(对映异构体-I);4-甲氧基-6-(3-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I);

1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮;

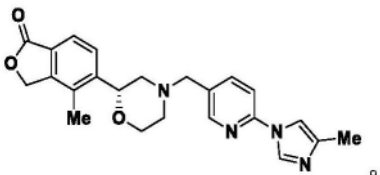
1-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮;和4-甲氧基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基-3,3-d2)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑-3-基)吡啶-3-甲腈。

11.一种化合物,其中所述化合物为:

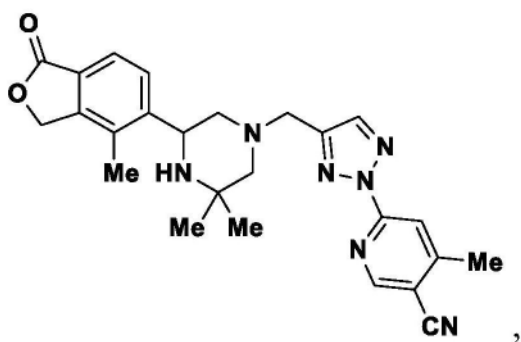


或其盐。

12.一种化合物,其中所述化合物为:

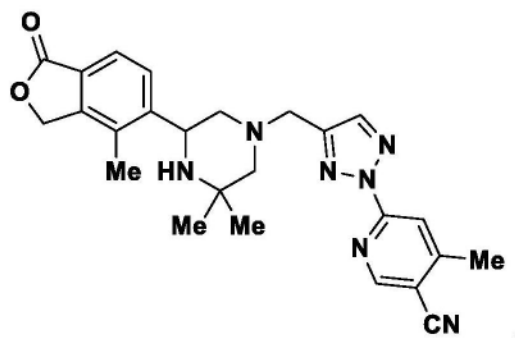


13.一种化合物,其中所述化合物为:

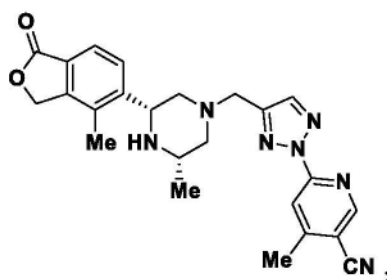


或其盐。

14. 一种化合物,其中所述化合物为:

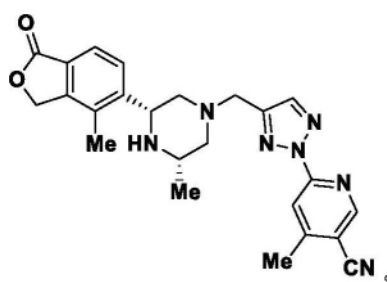


15. 一种化合物,其中所述化合物为:

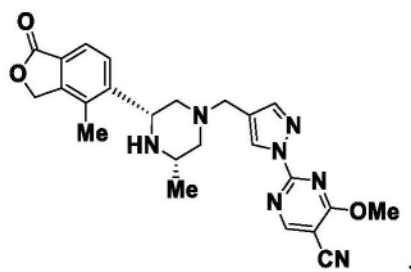


或其盐。

16. 一种化合物,其中所述化合物为:

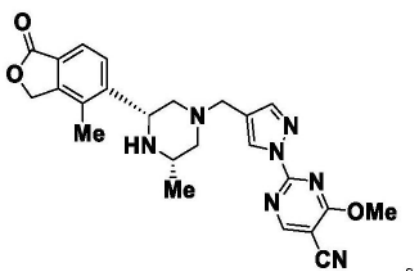


17. 一种化合物,其中所述化合物为:

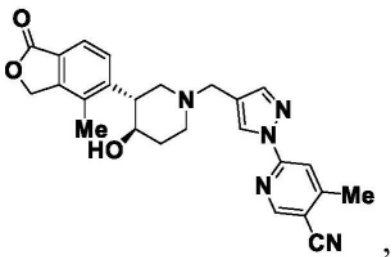


或其盐。

18. 一种化合物,其中所述化合物为:

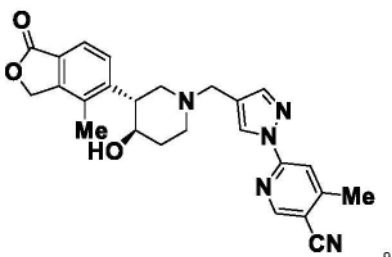


19. 一种化合物, 其中所述化合物为:

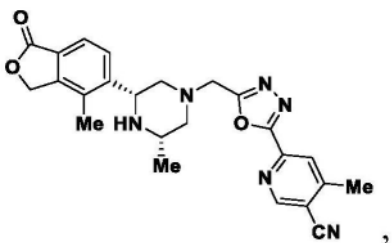


或其盐。

20. 一种化合物, 其中所述化合物为:

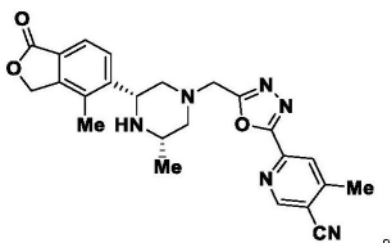


21. 一种化合物, 其中所述化合物为:



或其盐。

22. 一种化合物, 其中所述化合物为:



23. 一种药物组合物, 其包含一或多种根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其盐; 和药学上可接受的载体或稀释剂。

24. 根据权利要求1至22中任一项所述的化合物在制备用于治疗心血管疾病的药物中的用途。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述疾病选自高血压、冠状动脉心脏病、中风、心力衰竭、术后体液过剩、特发性水肿、心功能不全、肾病综合征和急性肾功能不全。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述疾病为肺高血压。

27. 根据权利要求24所述的用途,其中所述疾病为肺动脉高血压。

28. 根据权利要求24所述的用途,其中所述疾病选自收缩期心力衰竭、舒张期心力衰竭、糖尿病心力衰竭和急性失代偿性心力衰竭。

29. 根据权利要求1至22中任一项所述的化合物在制备用于促进利尿或尿钠排泄的药物中的用途。

经取代的含氮化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年2月6日提交的第201811004486号印度临时申请和2017年6月1日提交的第201711019293号印度临时申请的权益,将其内容通过引用特别地并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及用作ROMK通道活性的抑制剂的经取代的含氮杂环化合物。本文提供经取代的含氮化合物、包含此类化合物的组合物及其使用方法。本发明进一步涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物,其可用于治疗与ROMK通道活性相关的病况,包括心血管疾病。

背景技术

[0004] 肾外髓钾(ROMK,Kir1.1)通道为在肾 K^+ 循环和分泌中具有重要作用的弱的向内整流 K^+ 通道(Ho等人,Nature,1993,362,31-38;Shuck等人,The Journal of Biological Chemistry,1994,269(39),24261-24270;Lee和Hebert,American Journal of Physiology-Renal Physiology,1995,268(6),F1124-F1131;Lu等人,The Journal of Biological Chemistry,2002,277,37881-37887;和Hebert等人,Physiological Reviews,2005,85:319-371)。在肾单位的升支粗段(TAL)中,ROMK通道活性提供Na和Cl由 $Na^+-K^+-2Cl^-$ (NKCC2)共运输蛋白再吸收所必需的 K^+ 梯度。在远曲小管(DCT)和皮质集合管(CCD)中,ROMK通常形成 K^+ 的主要分泌通路,且因此,在生理条件下在 K^+ 急态中起重要作用(Welling和Ho,American Journal of Physiology-Renal Physiology,2009,297(4):F849-F863)。

[0005] 多条证据指示,ROMK通道活性的抑制引起尿钠排泄、利尿和血压降低。因此,ROMK抑制可在患有高血压、充血性心力衰竭或任何其他水肿性疾病病况的患者中提供血压调控和利尿的新颖机制。NKCC2运输蛋白的活性与TAL区中的ROMK活性紧密相关联,且人类中ROMK的功能突变的同型接合损失产生与NKCC2同型接合突变极为类似的疾病表型(肾性耗盐、增加的醛固酮含量、代谢碱中毒、血压降低)但具有较弱低钾血症(Simon等人,Nature Genetics,1996,14:152-156)。另外,来自Framingham Heart Study的经鉴别具有异型接合ROMK突变的人类呈现血压降低(Ji等人,Nature Genetics,2008,40(5):592-599)。类似于人类遗传学,小鼠遗传学也支持ROMK在肾中的 Na^+ 再吸收和总体血压调控中的作用(Lu等人,The Journal of Biological Chemistry,2002,277,37881-37887;和Lorenz等人,The Journal of Biological Chemistry,2002,277:37871-37880)。此外,已显示ROMK通道的药理学阻断可在急性投药时在大鼠中且在急性和延长投药时在狗中诱导尿钠排泄和利尿(Tang等人,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter,2013,23:5829-5832;Garcia等人,The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2014,348:153-164;Walsh等人,ACS Medicinal Chemistry Letters,2015,6:747-752;和Dajee等人,Circulation,2014,130:A12397)。由于ROMK通道还参与肾单位的远程部分中的净 K^+ 分泌的调控,故据信此区中的ROMK抑制将减轻 K^+ 消耗和与袢利尿剂和噻嗪利尿剂相关的低钾血

症。急性或延长(高达122天)ROMK拮抗在狗中不导致尿钾增多或低钾血症(Garcia等人,The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2014,348:153-164;Walsh等人,ACS Medicinal Chemistry Letters,2015,6:747-752;Dajee等人,Circulation,2014,130:A12397)。总之,这些数据表明,ROMK的抑制可产生等效于或优于当前可用的袢利尿剂且具有潜在较低的低钾血症发病率的利尿剂效能。

[0006] WO 2015/095097公开了可用作ROMK抑制剂的化合物。公开了可用作ROMK抑制剂的化合物的其他公开案包括WO 2010/129379、WO 2010/136144、WO 2012/058116、WO 2012/058134、WO 2013/028474、WO 2013/039802、WO 2013/062892、WO 2013/062900、WO 2013/066714、WO 2013/066717、WO 2013/066718、WO 2013/090271、WO 2014/015495、WO 2014/018764、WO 2014/085210、WO 2014/099633、WO 2014/126944、WO 2014/150132、WO 2015/017305、WO 2015/065866、WO 2015/095097、WO 2015/100147、WO 2015/105736、WO 2016/008064、WO 2016/010801、WO 2016/010802、WO2016/060941、WO2016/065582、WO2016/065602、WO2016/065603、WO2016/069426、WO2016/069427、WO2016/069428、WO2016/069430、WO2016/091042、WO2016/122994、WO2016/127358、WO2016/130444、CN105693706和WO2016/091042。

[0007] 鉴于所涵盖可受益于涉及ROMK抑制的治疗的各种病况,显而易见的是,能够抑制ROMK的新化合物和使用这些化合物的方法将向众多患者提供显著治疗益处。

[0008] 本发明涉及发现作为ROMK的有效抑制剂的新一类化合物。

发明内容

[0009] 本发明提供式(I)化合物,其可用作ROMK抑制剂,且可用于治疗心血管疾病和促进利尿或尿钠排泄。

[0010] 本发明还提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体和至少一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0011] 本发明还提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0012] 本发明还提供抑制ROMK的方法,其包含向需要该治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0013] 本发明还提供抑制心血管疾病的方法,其包含向需要该治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0014] 本发明还提供治疗心血管疾病的方法,其包含向需要该治疗的宿主单独或与本发明的其他化合物组合或与一或多种其他试剂组合给予给予治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。一个实施方案提供治疗心血管疾病的方法。具体而言,心血管疾病包括(但不限于)高血压、冠状动脉心脏病、中风、心力衰竭、收缩期心力衰竭、舒张期心力衰竭、糖尿病心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭、术后体液过剩、特发性水肿、肺高血压、肺动脉高血压、心功能不全、肾病综合征和急性肾功能不全。

[0015] 一个实施方案提供促进利尿或尿钠排泄的方法。

[0016] 本发明还提供用于疗法的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

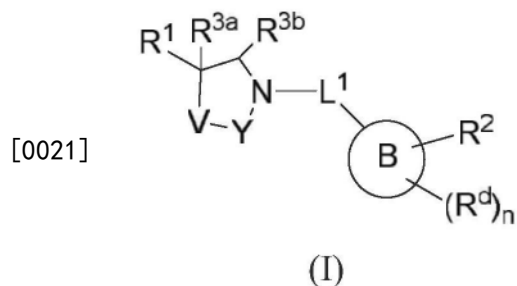
[0017] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的用途,其用于制造用于治疗心血管疾病或促进利尿或尿钠排泄的药物。本发明还提供呈试剂盒的式(I)化合物或药物组合物,所述试剂盒具有化合物或组合物的使用说明书。

[0018] 本发明还提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的方法和中间体。

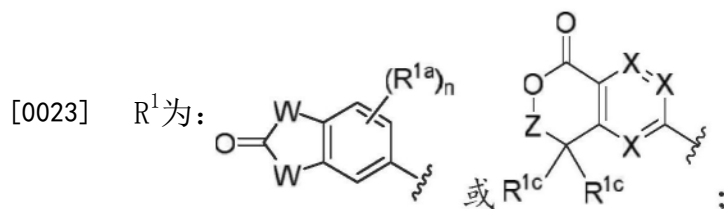
[0019] 下文将进一步阐述本发明的这些及其他特征。

具体实施方式

[0020] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)化合物:



[0022] 或其立体异构体、互变异构体、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中:



[0024] 每一W独立地为 NR^{1b} 或O;

[0025] Z为键或 CHR^{1d} ;

[0026] X独立地为N或 CR^{1a} ,其中X仅在0、1或2个位置为N;

[0027] 每一 R^{1a} 独立地为H、F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基;

[0028] 每一 R^{1b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基

[0029] R^{1c} 独立地为H、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0030] R^{1d} 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0031] Y为 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2-C(=O)-$ 或 $-SO_2-$;

[0032] V为 $-O-$ 、 $-NR^4$ 、 $-CR^5R^5$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(=O)-$;其中若V为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(=O)-$,则Y不为 $-SO_2-$,且其中若V为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 NR^4 ,则Y不为 $C(R^6)_2$,且其中若V为 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $C(=O)-$,则Y不为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^6)_2-$;

[0033] L^1 为 $-C(R)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-C(R)_2-C(R)_2-$;其中R独立地为H、F、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟

基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷基；其中若R附接至毗邻氮原子的碳原子，则其不为-OH或F；

[0034] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、哒嗪基、吡咯烷基或咪唑烷基，

[0035] R^2 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10员杂环，所述杂环任选地含有氧取代，所述芳基或杂环经0至3个 R^{2a} 取代；

[0036] R^{2a} 独立地为OH、=O、CN、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氘代烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2R^e 、 $NR^{4b}SO_2R^{4b}$ 或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至6员杂环，其中所述杂环任选地含有氧取代且经0至3个 R^{2b} 取代；

[0037] R^{2b} 独立地为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基；

[0038] R^{3a} 为H、卤基、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基，其中若V为-O-、 $-NR^4$ 、-S-、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(=O)-$ ，则 R^{3a} 不为卤基，其中若V为-O-、 $-NR^4$ 、-S-，则 R^{3a} 不为OH、CN；

[0039] R^{3b} 为H、=O、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

[0040] R^4 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{2-3} 羟基烷基、 CO_2R^{4a} 、 $C(=O)R^{4a}$ 、 SO_2R^{4a} 、 $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$ 、 $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$ 或OH；

[0041] R^{4a} 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至10员杂环，所述芳基或杂环经0至3个 R^{4c} 取代；

[0042] R^{4b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环；

[0043] 或者，2个 R^{4b} 与其附接的原子一起接合以形成含有额外0至2个选自O、S和N的杂原子的3至6员饱和环；

[0044] R^{4c} 独立地为H、F、Cl或 C_{1-3} 烷基；

[0045] R^5 独立地为H、F、OH、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 $NR^{5b}R^{5b}$ 或 $O-R^{5c}$ ；或2个 R^5 为=O；其中若一个 R^5 为F、OH或 $NR^{5b}R^{5b}$ ，则另一 R^5 不为OH或 $NR^{5b}R^{5b}$ ；

[0046] R^{5b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)R^a$ 、 SO_2R^a 或 $C(O)NR^bR^b$ ；

[0047] 或者，2个 R^{5b} 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

[0048] R^{5c} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $C(O)NR^bR^b$ ；

[0049] R^6 独立地为H、OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 羟基氘代烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷氧基烷基或 $NR^{6b}R^{6b}$ ；其中若一个碳原子上的一个 R^6 为F、OH或 $NR^{6b}R^{6b}$ ，则同一碳原子上的另一 R^6 不为OH或 $NR^{6b}R^{6b}$ ；

[0050] R^{6b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)R^a$ 、 SO_2R^a 或 $C(O)NR^bR^b$ ；或者，2个 R^6 与其附接的相同原子一起可形成含有0至2个选自O、S和N的杂原子的3至6员饱和环；

[0051] R^a 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至10员杂环；

[0052] R^b 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、

3或4个选自O、S和N的杂原子的4至10员杂环；

[0053] 或者，2个 R^b 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S和N的杂原子的3至6员饱和环；

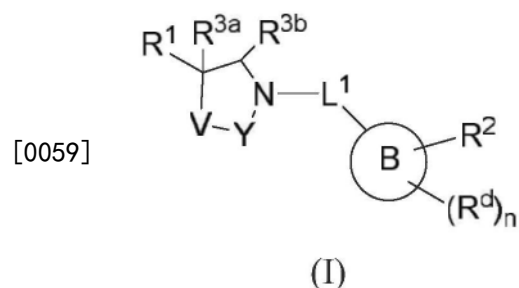
[0054] 每一 R^d 独立地为H、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、OH、=O、CN、OCF₃、OCHF₂、CHF₂、CF₃或C(O)NR^eR^e；

[0055] 每一 R^e 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-3} 羟基烷基、 C_{2-3} 烷氧基烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的5至10员杂芳基；

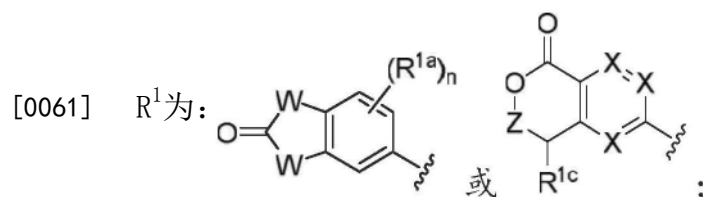
[0056] 或者，2个 R^e 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S和N的杂原子的3至6员饱和环；且

[0057] n为0、1或2。

[0058] 本发明的另一方面提供至少一种式(I)化合物：



[0060] 或其立体异构体、互变异构体、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：



[0062] 每一W独立地为NR^{1b}或O；

[0063] Z为键或CHR^{1d}；

[0064] X为N或CR^{1a}，其中X仅在0、1或2个位置为N；

[0065] 每一 R^{1a} 独立地为H、F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基；

[0066] 每一 R^{1b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基；

[0067] R^{1c} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基；

[0068] R^{1d} 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基；

[0069] V为-O-、-NR⁴、-CR⁵R⁵-、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-；其中若V为-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-，则Y不为-SO₂，且其中若V为-O-、-S-或NR⁴，则Y不为C(R⁶)₂；

[0070] Y为-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-、-C(=O)-、-C(=O)-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-C(=O)-或-SO₂-；

[0071] L¹为-C(R)₂-、-C(=O)-、-C(R)₂-CH₂-、-CH₂-C(R)₂-或-C(R)₂-C(R)₂；其中R独立地为H、F、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷基；其中若R附接至毗邻氮原子的碳原子，则其不为-OH或F；

[0072] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四

唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、噁唑基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、三嗪基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；

[0073] R^2 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10员杂环，所述杂环任选地含有氧代取代，所述芳基或杂环经0至3个 R^{2a} 取代；

[0074] R^{2a} 独立地为OH、=O、CN、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2R^e 或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至6员杂环基，其中所述杂环经0至3个 R^{2b} 取代；

[0075] R^{2b} 独立地为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基；

[0076] R^{3a} 为H、卤基、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基，其中若V为-O-、-NR⁴、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-，则 R^{3a} 不为卤基；

[0077] R^{3b} 为H、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基；

[0078] R^4 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{2-3} 羟基烷基、 CO_2R^{4a} 、 $C(=O)R^{4a}$ 、 SO_2R^{4a} 、 $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$ 或 $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$ ；

[0079] R^{4a} 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环，所述芳基或杂环经0至3个 R^{4c} 取代；

[0080] R^{4b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环，

[0081] 或者，2个 R^{4b} 与其附接的原子一起接合以形成含有额外0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

[0082] R^{4c} 独立地为H、F、Cl或 C_{1-3} 烷基；

[0083] R^5 独立地为H、F、OH、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基或 $NR^{5b}R^{5b}$ ；

[0084] R^{5b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)R^a$ 、 SO_2R^a 或 $C(O)NR^bR^b$ ；

[0085] 或者，2个 R^{5b} 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

[0086] R^6 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 羟基氘代烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷氧基烷基；

[0087] 或者，2个附接至同一原子的 R^6 可形成含有0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

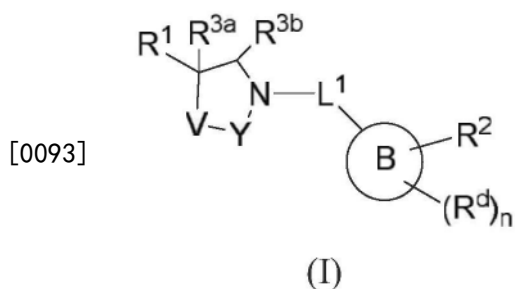
[0088] R^a 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环；

[0089] R^b 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环；

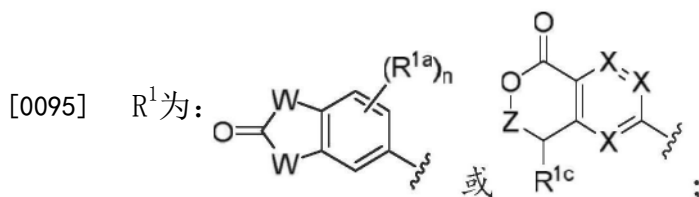
[0090] 每一 R^d 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{2-3} 羟基烷基、卤基、OH、=O、CN、OCF₃、OCHF₂、CHF₂和CF₃；每一 R^e 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的5至10员杂芳基；且

[0091] n为0、1或2。

[0092] 本发明的另一方面提供至少一种式(I)化合物:



[0094] 或其立体异构体、互变异构体、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中:



[0096] 每一W独立地为 NR^{1b} 或O;

[0097] Z为键或 CHR^{1d} ;

[0098] X为N或 CR^{1a} ,其中X仅在0、1或2个位置为N;

[0099] 每一 R^{1a} 独立地为H、F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基;

[0100] 每一 R^{1b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0101] R^{1c} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0102] R^{1d} 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0103] V为-O-、- NR^4 、- CR^5R^5 、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-;其中若V为-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-或-C(=O)-,则Y不为-SO₂,且其中若V为-O-、-S-或 NR^4 ,则Y不为C(R^6)₂;

[0104] Y为-C(R^6)₂-、-C(R^6)₂-C(R^6)₂-、-C(=O)-、-C(=O)-C(R^6)₂-、-C(R^6)₂-C(=O)-或-SO₂-;

[0105] L¹为-C(R)₂-、-C(=O)-、-C(R)₂-CH₂-、-CH₂-C(R)₂-或-C(R)₂-C(R)₂;其中R独立地为氢、F、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷基;其中若R附接至毗邻氮原子的碳原子,则其不为-OH或F;

[0106] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、噁唑基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、三嗪基、氮杂咪唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基;

[0107] R^2 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10员杂环,所述杂环任选地含有氧取代,所述芳基或杂环经0至3个 R^{2a} 取代;

[0108] R^{2a} 独立地为OH、=O、CN、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、C(=O)N(R^{4b}) R^{4b} 、C(=O) C_{1-4} 烷基、SO₂ R^e 或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至6员杂环基,其中所述杂环经0至3个 R^{2b} 取代;

[0109] R^{2b} 独立地为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基;

[0110] R^{3a} 为H、卤基、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基,其

中若V为 $-O-$ 、 $-NR^4$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(=O)-$ ，则 R^{3a} 不为卤基；

[0111] R^{3b} 为H、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基；

[0112] R^4 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基、 C_{2-3} 羟基烷基、 CO_2R^{4a} 、 $C(=O)R^{4a}$ 、 SO_2R^{4a} 、 $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$ 或 $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$ ；

[0113] R^{4a} 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环，所述芳基或杂环经0至3个 R^{4c} 取代；

[0114] R^{4b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环，

[0115] 或者，2个 R^{4b} 与其附接的原子一起接合以形成含有额外0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

[0116] R^{4c} 独立地为H、F、Cl或 C_{1-3} 烷基；

[0117] R^5 独立地为H、F、OH、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基或 $NR^{5b}R^{5b}$ ；

[0118] R^{5b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)R^a$ 、 SO_2R^a 或 $C(O)NR^bR^b$ ；

[0119] 或者，2个 R^{5b} 与其附接的原子一起接合以形成含有0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

[0120] R^6 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷氧基烷基；

[0121] 或者，2个附接至同一原子的 R^6 可形成含有0至2个选自O、S或N的杂原子的3至6员饱和环；

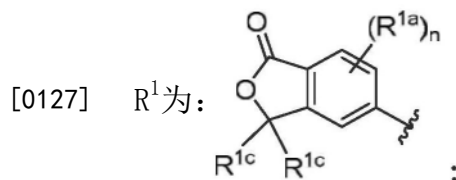
[0122] R^a 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环；

[0123] R^b 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氟环烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S、N的杂原子的4至10员杂环；

[0124] 每一 R^d 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{2-3} 羟基烷基、卤基、OH、 $=O$ 、CN、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 和 CF_3 ；每一 R^e 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基、 C_{6-10} 芳基或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的5至10员杂芳基；且

[0125] n为0、1或2。

[0126] 在另一方面中，公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的任一者阐述的式(I)化合物，包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：



[0128] 每一 R^{1a} 独立地选自F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基和 C_{3-6} 环烷基；

[0129] R^{1c} 为H、氘、 C_{1-2} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

[0130] n为0、1或2。

[0131] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0132] R^2 为苯基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、苯并[d]噁唑-酮基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2-酮基、吡唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻唑基、噻吩基、1,2,3-三唑基、苯并[d][1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、苯并[d]咪唑基、咪唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、四唑基、1,2,4-三唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、哒嗪基、嘧啶基或苯并[d]噁唑-2-酮基、三唑基、噁二唑基、吡咯并吡啶基,其各自经0至3个 R^{2a} 取代。

[0133] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0134] 环B为吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噁唑基、吡嗪基、噁唑基或哒嗪基。

[0135] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0136] V为-O-、-NR⁴-、-CR⁵R⁵-或-C(=O)-;

[0137] 其中若V为-O-或NR⁴,则Y不为C(R⁶)₂;

[0138] Y为-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-、-C(=O)-、-C(=O)-C(R⁶)₂-或-C(R⁶)₂-C(=O)-;

[0139] L¹为-C(R)₂-、-C(=O)-或-CH₂-C(R)₂-;其中R独立地为氢、F、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃烷氧基烷基或C₁₋₃氟烷基。

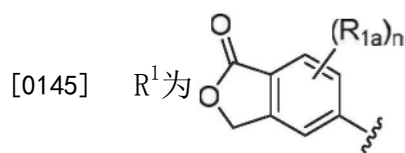
[0140] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0141] R^2 为苯基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻吩基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基或苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基,其各自经0至3个 R^{2a} 取代;且

[0142] R^{2a} 为OH、=O、CN、卤基、SO₂C₁₋₄烷基、经0至1个 R^{2b} 取代的噁唑烷-2-酮;

[0143] R^{2b} 为C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基。

[0144] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:



[0146] R^{1a} 为H或-CH₃。

[0147] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0148] 环B为吡啶基、三唑基、噻唑基、噁二唑基、咪唑基或吡唑基;且

[0149] R^2 为苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、咪唑基、吡唑基、三唑基或噁二唑基,其各自经0至3个 R^{2a} 取代。

[0150] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

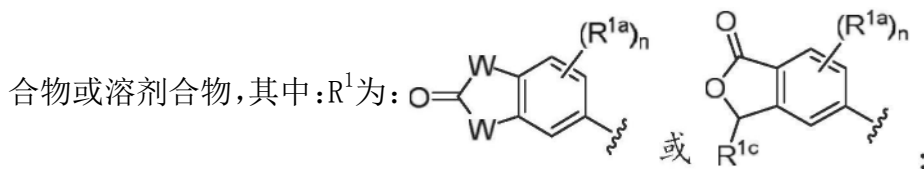
[0151] V为-O-、-NR⁴-或-CR⁵R⁵-;

[0152] Y为-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-或-C(R⁶)₂-;

[0153] L¹为-C(R)₂-;其中R独立地为氢、F、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃烷氧基烷基或C₁₋₃氟烷基;且

[0154] R⁶独立地为H、C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-氟烷基或C₃₋₆-环烷基。

[0155] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水



[0156] 一个W为NR^{1b}且另一W为O:

[0157] 每一 R^{1a} 独立地选自F、Cl、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基和C₃₋₆环烷基;

[0158] R^{1b} 为H、C₁₋₃烷基或C₁₋₃氟烷基;

[0159] R^{1c} 为H、C₁₋₂烷基或C₃₋₆环烷基;

[0160] n为0、1或2。

[0161] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0162] R^2 为苯基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、苯并[d]噁唑-酮基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2-酮基、1H-吡唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻唑基、噻吩基、1,2,3-三唑基、苯并[d][1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、苯并[d]咪唑基、咪唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、四唑基、1,2,4-三唑基、异噻唑

基、异噁唑基、噁唑基、哒嗪基、嘧啶基或苯并[d]噁唑-2-酮基,其各自经0至3个 R^{2a} 取代。

[0163] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0164] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶酮基、1,2-二氢-3H吡唑-3-酮基、1H-1,2,3-三唑基、吡嗪基或哒嗪基或噁唑基。

[0165] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0166] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶酮基、1,2-二氢-3H吡唑-3-酮基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、吡嗪基或哒嗪基或噁唑基。

[0167] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0168] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、哒嗪基、吡咯烷基、噁唑酮基、噁唑烷酮基、吡唑啉酮基、咪唑烷基、咪唑酮基、吡咯烷酮基、嘧啶酮基、哒嗪酮基或吡啶酮基。

[0169] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0170] 环B为吡唑基、三唑基、噁二唑基、异噁唑基、咪唑基或咪唑酮基。

[0171] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0172] V为-O-、-NR⁴-、-CR⁵R⁵-或-C(=O)-;

[0173] 其中若V为-O-或NR⁴,则Y不为C(R⁶)₂;

[0174] Y为-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-、-C(=O)-、-C(=O)-C(R⁶)₂-或-C(R⁶)₂-C(=O)-;

[0175] L¹为-C(R)₂-、-C(=O)-或-CH₂-C(R)₂-;其中R独立地为氢、F、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃烷氧基烷基或C₁₋₃氟烷基。

[0176] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0177] R²为苯基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、1H-吡唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻吩基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基或苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基,其各自经0至3个R^{2a}取代;且

[0178] R^{2a}为OH、=O、CN、卤基、SO₂C₁₋₄烷基、经0至1个R^{2b}取代的噁唑烷-2-酮;

[0179] R^{2b}为C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基。

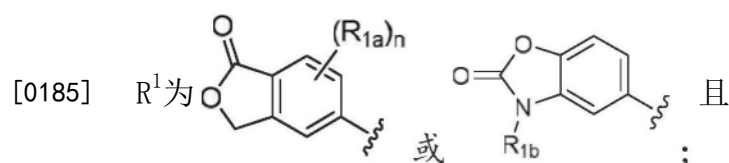
[0180] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0181] R^2 为苯基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、1H-吡唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻吩基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基或苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基,其各自经0至3个 R^{2a} 取代;且

[0182] R^{2a} 为OH、=O、CN、卤基、 C_{1-4} 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、经0至1个 R^{2b} 取代的噁唑烷-2-酮;

[0183] R^{2b} 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基。

[0184] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:



[0186] R^{1a} 为H或-CH₃。

[0187] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0188] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基或吡唑基、吡唑基;且

[0189] R^2 为苯基、吡啶基、吡唑基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、吡啶-2(1H)-酮基或吡唑基。

[0190] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0191] R^2 为苯基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、噻吩基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基或苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基,其各自经0至3个 R^{2a} 取代;且

[0192] R^{2a} 为OH、=O、CN、卤基、 SO_2C_{1-4} 烷基、经0至1个 R^{2b} 取代的噁唑烷-2-酮;

[0193] R^{2b} 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基。

[0194] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0195] V为-O-、-NR⁴-或-CR⁵R⁵-;

[0196] Y为-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-、-C(=O)-、-C(=O)-C(R⁶)₂-或-C(R⁶)₂-C(=O)-;

[0197] L¹为-C(R)₂-、-C(=O)-或-CH₂-CH(R)-;其中R独立地为氢、F、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基

烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷基；

[0198] R^6 独立地为H、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -氟烷基或 C_{3-6} -环烷基。

[0199] 在另一方面中，公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物，包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

[0200] V为-O-、-NR⁴-或-CR⁵R⁵-；

[0201] Y为-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-或-C(R⁶)₂-；

[0202] L¹为-C(R)₂-；其中R独立地为氢、F、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷基；且

[0203] R^6 独立地为H、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -氟烷基或 C_{3-6} -环烷基。

[0204] 在另一方面中，公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物，包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中： R^6 独立地为H或 C_{1-3} 烷基；或 R^6 独立地为H或甲基；或 R^6 为甲基。

[0205] 在另一方面中，公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物，包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

[0206] R^{2a} 为OH、=O、CN、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 氟烷氧基。或者， R^{2a} 为OH、=O、CN、卤基、SO₂ C_{1-4} 烷基、经0至1个 R^{2b} 取代的噁唑烷-2-酮；

[0207] R^{2b} 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基。

[0208] 在另一方面中，公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物，包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

[0209] R^4 为H、 C_{1-3} -烷基、CO₂R^{4a}、C(=O)R^{4a}、SO₂R^{4a}、C(=O)N(R^{4b}R^{4b})、SO₂N(R^{4b}R^{4b})；

[0210] R^{4a} 为 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{3-6} -环烷基；

[0211] R^{4b} 独立地为H、 C_{1-3} -烷基、 C_{3-6} -环烷基，

[0212] R^5 独立地为H、F、OH、 C_{1-3} -烷氧基、 C_{1-3} -烷基、 C_{3-6} -环烷基、NR^{5b}R^{5b}；

[0213] R^{5b} 独立地为H、 C_{1-3} -烷基、 C_{3-6} -环烷基、C(O)R^a、SO₂R^a或C(O)NR^bR^b。

[0214] 在另一方面中，公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物，包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

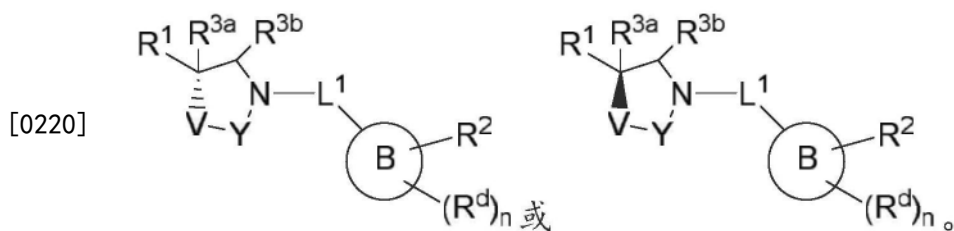
[0215] R^4 为H、 C_{1-3} -烷基、CO₂R^{4a}、C(=O)R^{4a}、SO₂R^{4a}、C(=O)N(R^{4b}R^{4b})、SO₂N(R^{4b}R^{4b})；

[0216] R^{4a} 为 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{3-6} -环烷基；

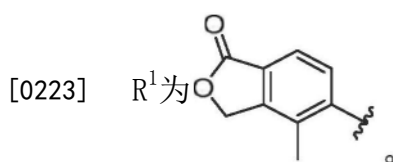
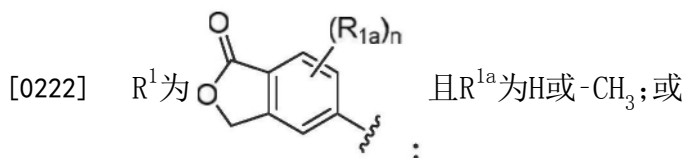
[0217] R^{4b} 独立地为H、 C_{1-3} -烷基、 C_{3-6} -环烷基，

[0218] R^5 独立地为H、F、OH、 C_{1-3} -烷基。

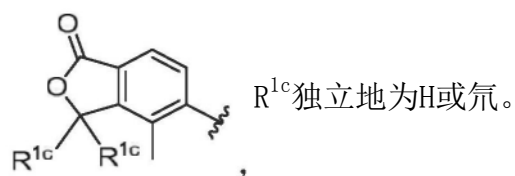
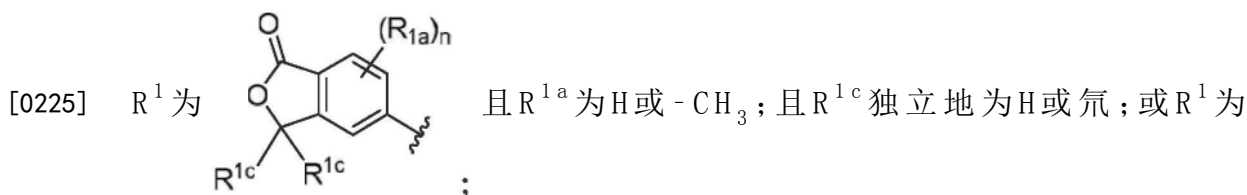
[0219] 在另一方面中，公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物，包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：式(I)化合物为



[0221] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:



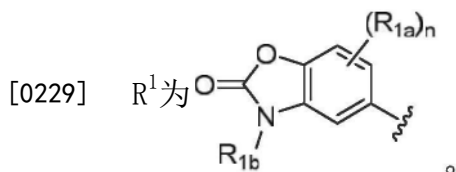
[0224] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:



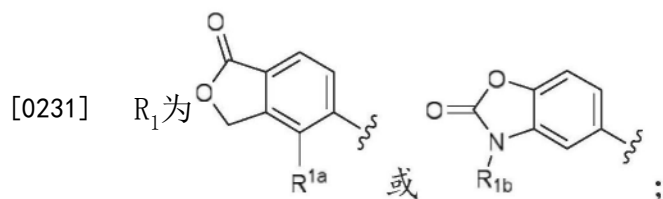
[0226] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0227] R^{3a} 和 R^{3b} 为H。

[0228] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:



[0230] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:



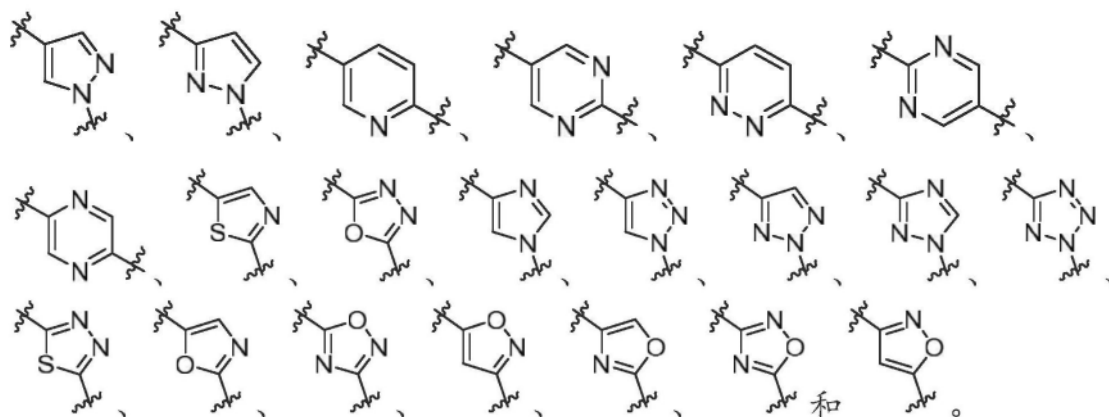
[0232] R^{1a} 为 H 或 $-CH_3$; R_{1b} 为 H 或 $-CH_3$; L_1 为键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 或 $-CH(OH)CH_2-$ 。

[0233] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中: R^{1a} 为 H、F、 C_{1-3} 烷基或 CF_3 ; 或 R^{1a} 为 H。

[0234] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:每一 R^{1b} 独立地为 H 或 C_{1-3} 烷基; 或每一 R^{1b} 为 H。

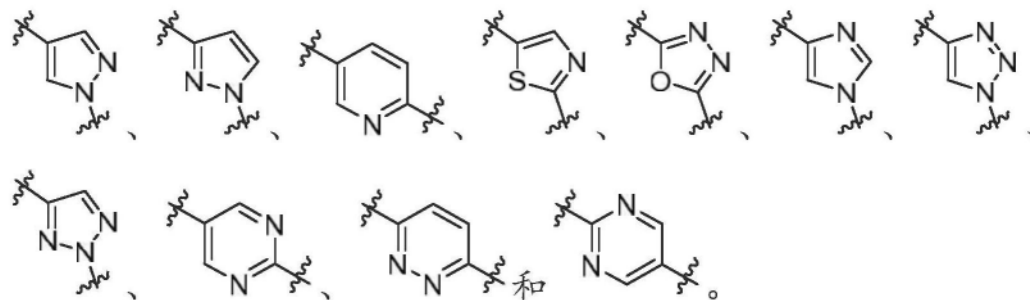
[0235] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0236] 环B为



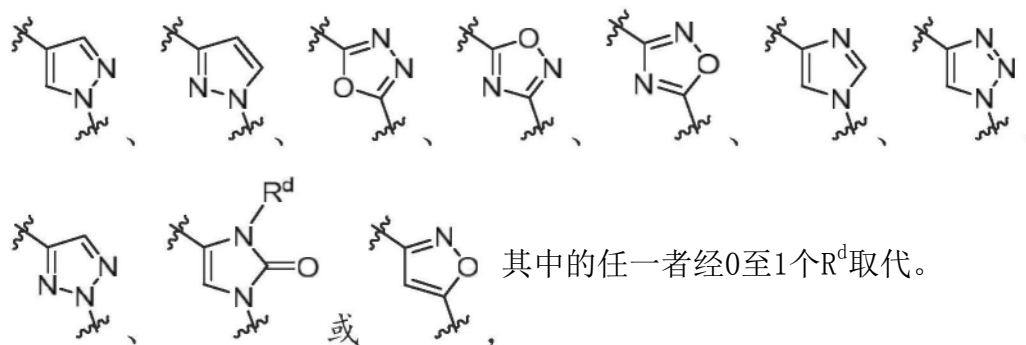
[0237] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0238] 环B为



[0239] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0240] 环B为



[0241] 在本发明的第九方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物、其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0242] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基或呋唑基;且

[0243] R^2 为苯基、咪唑基、吡啶基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、吡啶-2(1H)-酮基或呋唑基。

[0244] 在本发明的第九方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物、其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0245] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、三唑基或呋唑基;且 R^2 为苯基、咪唑基、吡啶基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、吡啶-2(1H)-酮基或呋唑基。

[0246] 在本发明的另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物、其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0247] 环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、吡唑基或三唑基。

[0248] 在本发明的另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物、其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0249] R^2 为苯基、咪唑基、吡啶基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、吡啶-2(1H)-酮基、吡嗪基、吡唑基、吡唑并嘧啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基或三唑基。

[0250] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中: R^{2a} 为CN、卤基或 C_{1-4} 烷基。

[0251] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0252] R^{2a} 为OH、=O、CN、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 SO_2R^e 或经0

至1个 R^{2b} 取代的噁唑烷-2-酮。

[0253] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0254] R^{2a} 独立地为OH、=O、CN、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氘代烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2R^e 、 $NR^{4b}SO_2R^{4b}$ 或具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子的4至6员杂环,其中所述杂环任选地含有氧取代且经0至3个 R^{2b} 取代;

[0255] 或者,毗邻原子上的两个 R^{2a} 接合以形成 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CF_2-O-$;

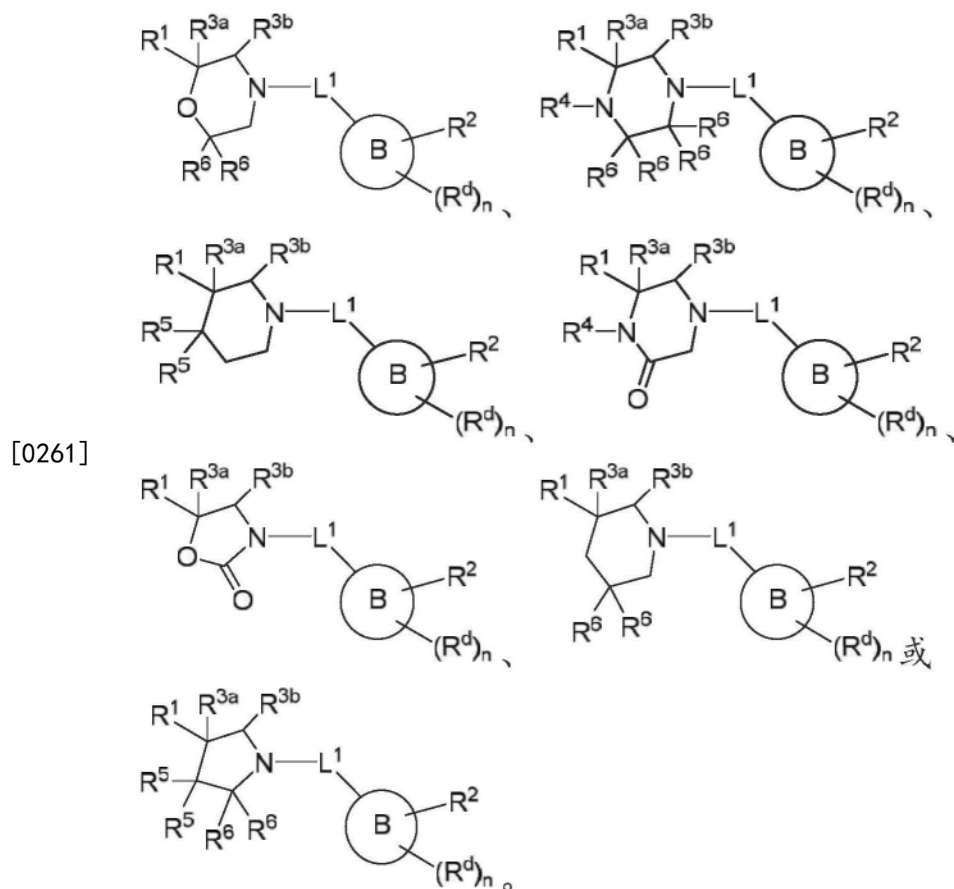
[0256] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0257] L^1 为 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-CH_2-CH(R)-$;其中R独立地为氢、F、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基烷基或 C_{1-3} 氟烷基;或

[0258] L^1 为 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-CH_2-CH(R)-$;其中R独立地为氢或OH;或

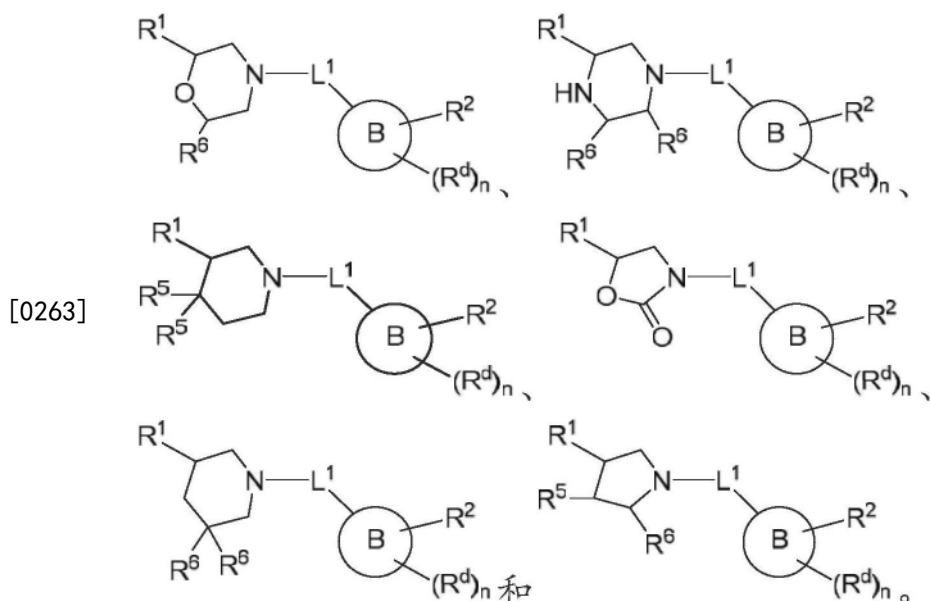
[0259] L^1 为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 。

[0260] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:式(I)化合物为:

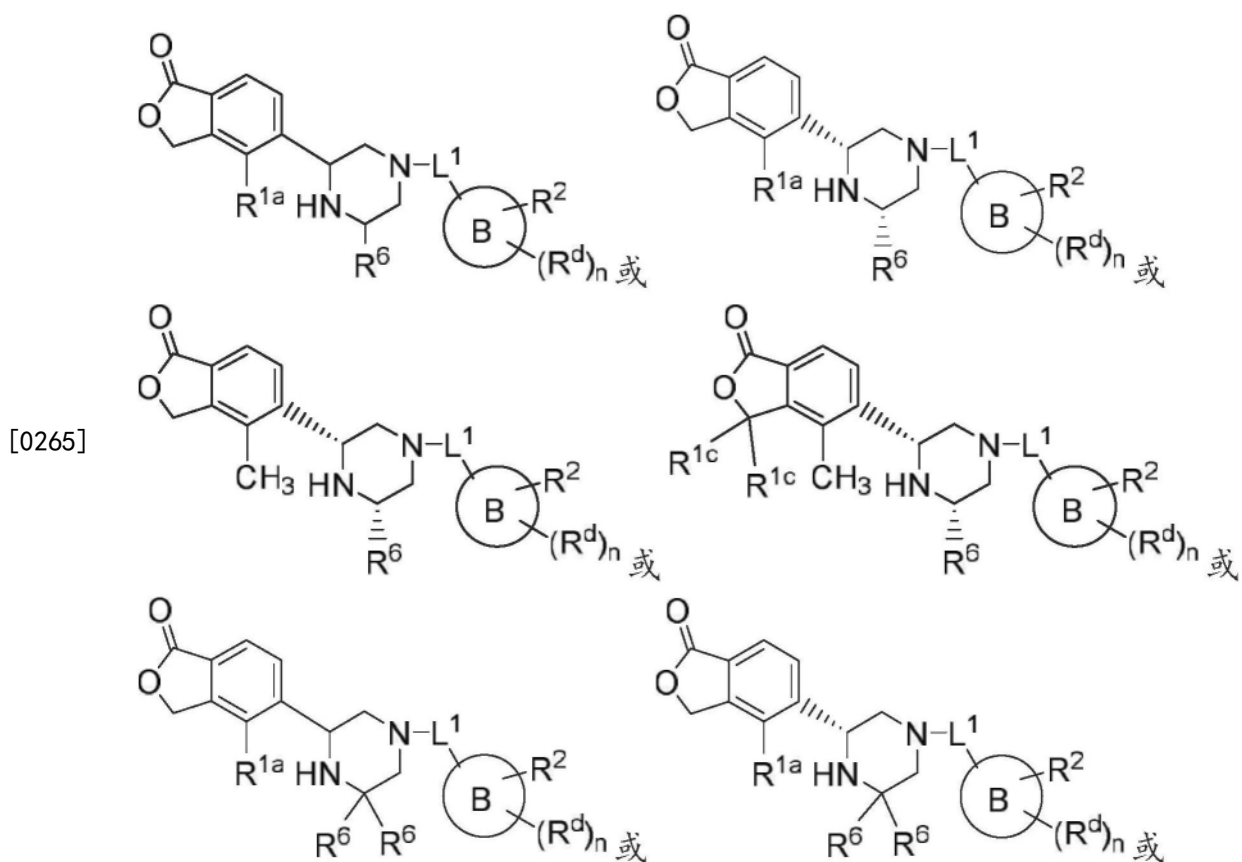


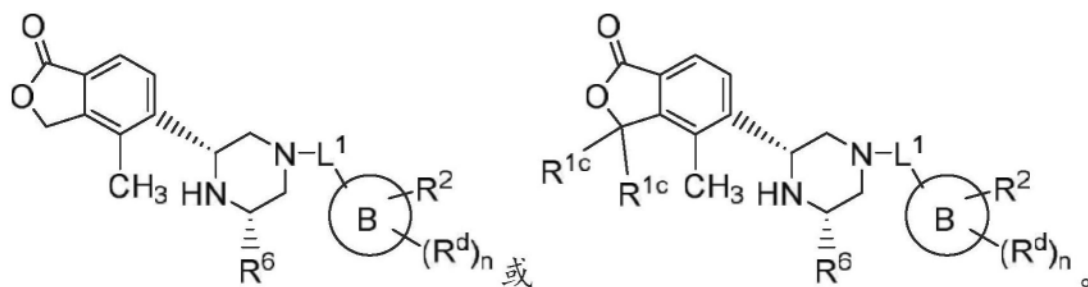
[0262] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述

的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:式(I)化合物为:

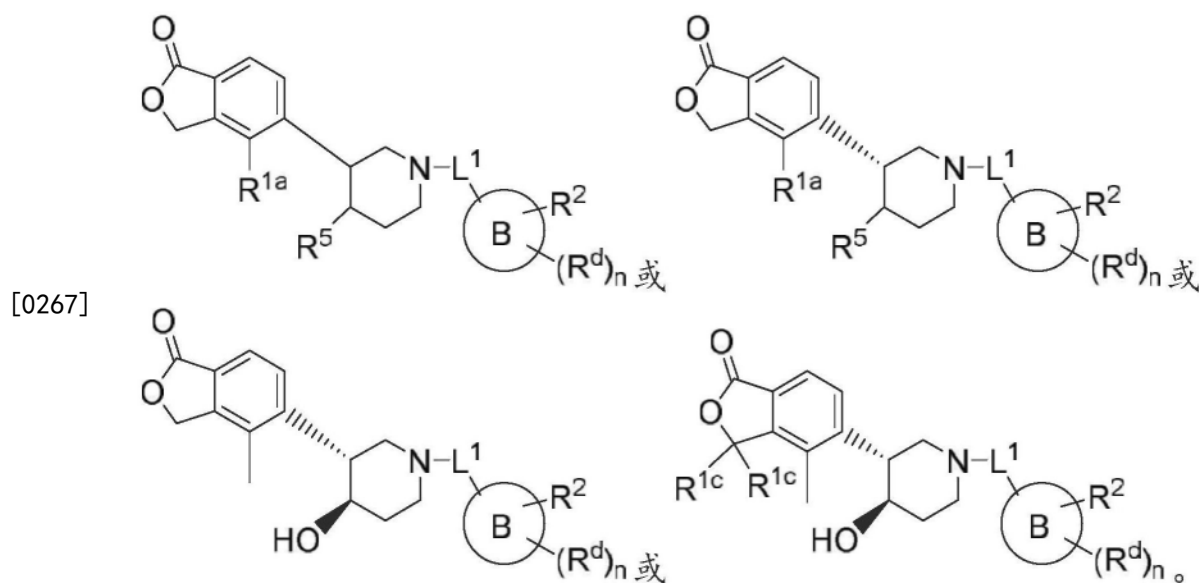


[0264] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:式(I)化合物为:





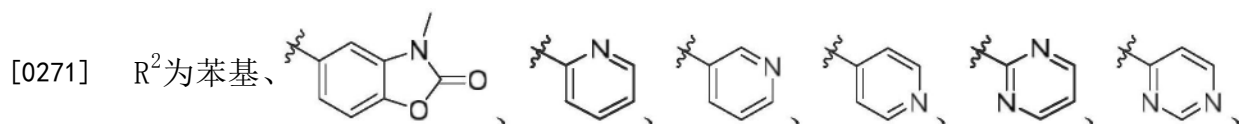
[0266] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:式(I)化合物为:

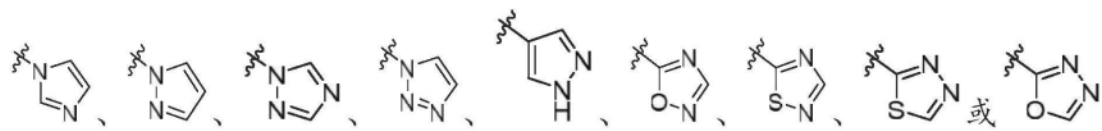


[0268] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

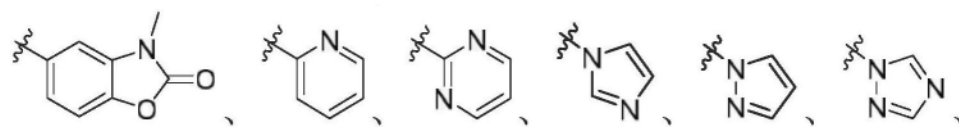
[0269] R^2 为苯基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、1H-吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]噁唑基、吡啶基、吡啶并[1,5-a]噁唑基、噻唑基、噻吩基、1H-1,2,3-三唑基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻唑基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-咪唑基、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-c]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-c]吡啶基、1H-吡咯基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡啶并[1,5-a]噁唑基、1H-四唑基、4H-1,2,4-三唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻唑基或苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基,其各自经0至3个 R^{2a} 取代。

[0270] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

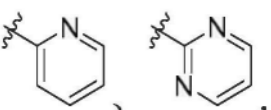


 其各自经0至3个 R^{2a} 取代(只要化合价容许)。

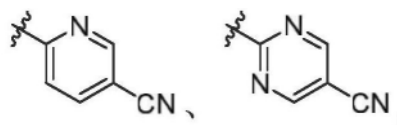
[0272] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0273] R^2 为苯基、 其各自经0至3个 R^{2a} 取代(只要化合价容许)。

[0274] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0275] R^2 为苯基、 其各自经0至3个 R^{2a} 取代(只要化合价容许)。

[0276] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

[0277] R^2 为苯基、 其各自经0至2个 R^{2a} 取代(只要化合价容许)。

[0278] 在另一方面中,公开了式(I)化合物或如由其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物,包括其盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:所述化合物选自实施例。

[0279] 在另一方面中,公开了药物组合物,其包含药学上可接受的载体和任一或多种式(I)化合物或如由其他实施方案或方面或实施例中的任一者阐述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0280] 在另一方面中,公开了一种治疗一或多种可通过抑制ROMK得以调节的疾病或病症的方法,其包括向需要该治疗或预防的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或如由其他实施方案或方面或实施例中的任一者阐述的式(I)化合物中的至少一者,其中通过促进利尿或尿钠排泄治疗所述疾病或病症。

[0281] 在另一方面中,公开了一种治疗或预防一或多种可通过ROMK抑制得以调节的疾病或病症的方法,其中任一实施方案的化合物为与至少一种其他类型的治疗剂组合给予。

[0282] 在另一方面中,公开了一种治疗或预防多种疾病或病症的方法,其包括向需要该

治疗或预防的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或如其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物中的至少一者,其中通过促进利尿或尿钠排泄治疗所述疾病或病症,或针对ROMK相关病症。

[0283] 在另一方面中,公开了一种治疗或预防疾病或病症的方法,其中任一实施方案的化合物为与至少一种其他类型的治疗剂组合给予。在另一方面中,本发明提供选自所例示实施例的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0284] 在另一方面中,本发明提供选自实施例范围内的化合物的任一子集清单的化合物。

[0285] 在另一方面中,本发明为需要利尿或尿钠排泄的患者提供高血压或心力衰竭的治疗。

[0286] 在另一方面中,本发明提供高血压的治疗。

[0287] 在另一方面中,本发明提供高血压、特发性高血压、难治性高血压和/或肺高血压的治疗。

[0288] 在另一方面中,本发明提供心力衰竭的治疗。

[0289] 在另一方面中,本发明提供水肿、心功能不全、收缩期心力衰竭、舒张期心力衰竭、糖尿病心力衰竭和/或急性失代偿性心力衰竭的治疗。

[0290] 在不背离本发明的精神或基本属性的情况下,本发明可以其他特定形式体现。本发明涵盖本文所述的本发明优选方面的所有组合。应理解,本发明的任一和所有实施方案可结合任何其他实施方案来阐述额外实施方案。还应理解,实施方案的每一个别要素为其自身独立性实施方案。此外,实施方案的任一要素意欲与任一实施方案的任一和所有其他要素组合以阐述额外实施方案。

[0291] 定义

[0292] 本领域普通技术人员在阅读以下详细说明后可更易于理解本发明的特征和优点。应了解,也可组合在上下文中在单独实施方案的背景下出于清晰原因阐述的本发明的某些特征来形成单一实施方案。反之,也可组合出于简洁原因在单一实施方案的背景下阐述的本发明的各种特征,以便形成其子组合。在本文中鉴别为例示性或优选的实施方案意欲具有阐释性而不具有限制性。

[0293] 除非本文另外明确说明,否则所提及的单数形式亦可包括复数形式。举例而言,“一(a和an)”可指一个或一或多个。

[0294] 如本文所用短语“化合物”是指至少一种化合物。举例而言,式(I)化合物包括式(I)化合物和两种或更多种式(I)化合物。

[0295] 除非另有指示,否则假定具有未满足价的任一杂原子具有足以满足所述价的氢原子。


[0296] 本文所阐述的定义优于以引用方式并入本文中的任一专利、专利申请案和/或专利申请公开案中所阐述的定义。

[0297] 下文列示用于阐述本发明的各术语的定义。除非在特定情况下另有限制,否则当在本说明书通篇个别地或作为较大基团的一部分使用所述术语时,这些定义适用于所述术语。

[0298] 在本说明书通篇中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定部分和化

合物。当取代基定义表示一个以上的取代基时,每一取代基独立地选自其他取代基。

[0299] 根据本领域所用的惯例,

[0300] 

[0301] 在本文中的结构式中用于绘示为部分或取代基至核心或主链结构的附接点的键。

[0302] 本文所用术语“卤基”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0303] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0304] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0305] 术语“氧代”是指基团=O。

[0306] 本文所用术语“烷基”是指含有(例如)1至12个碳原子、1至6个碳原子和1至4个碳原子的具支链和直链饱和脂肪族烃基团,且意欲包括C₁、C₂、C₃和C₄烷基。烷基的实施例包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。当数字在符号“C”后面以下标形式出现时,该下标更具体地定义特定基团可含有的碳原子的数量。举例而言,“C₁₋₆烷基”表示具有1至6个碳原子的直链和具支链烷基。

[0307] 本文所用术语“卤代烷基”意欲包括经一或多个卤素原子取代的具支链和直链饱和脂肪族烃基团。举例而言,“C₁₋₄卤代烷基”意欲包括经一或多个卤素原子取代的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。卤代烷基的代表性实施例包括(但不限于)-CF₃、-CCl₃、-CFC1₂和-CH₂CF₃。

[0308] 本文所用术语“氟烷基”意欲包括经一或多个氟原子取代的具支链和直链饱和脂肪族烃基团。举例而言,“C₁₋₄氟烷基”意欲包括经一或多个氟原子取代的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。氟烷基的代表性实施例包括(但不限于)-CF₃和-CH₂CF₃。

[0309] 术语“羟基烷基”包括经一或多个羟基取代的具支链和直链饱和烷基。举例而言,“羟基烷基”包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH和C₁₋₄羟基烷基。

[0310] 本文所用术语“环烷基”是指通过自饱和环碳原子移除一个氢原子自非芳香族单环或多环烃分子衍生的基团。环烷基的代表性实施例包括(但不限于)环丙基、环戊基和环己基。当数字在符号“C”后面以下标形式出现时,该下标更具体地定义特定环烷基可含有的碳原子的数量。举例而言,“C₃₋₆环烷基”表示具有3至6个碳原子的环烷基。

[0311] 本文所用术语“烷氧基”是指经由氧原子附接至母体分子部分的烷基,例如甲氧基(-OCH₃)。举例而言,“C₁₋₃烷氧基”表示具有1至3个碳原子的烷氧基。

[0312] 术语“卤代烷氧基”和“-O(卤代烷基)”代表经由氧链接(-O-)附接的如上文定义的卤代烷基。举例而言,“C₁₋₄卤代烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃和C₄卤代烷氧基。

[0313] 术语“氟烷氧基”和“-O(氟烷基)”代表经由氧链接(-O-)附接的如上文所定义的氟烷基。举例而言,“C₁₋₄氟烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃和C₄氟烷氧基。

[0314] 本文所用术语“芳基”是指通过移除一个键合至含有4至10或6至10个碳原子的芳香族环的氢自含有芳香族环的分子衍生的原子团。具有两个或更多个环的芳基必须仅包括芳香族环。芳基的代表性实施例包括(但不限于)苯基和萘基。芳基环可未经取代,或只要化合价容许,可含有一或多个取代基。

[0315] 如本文使用术语“苄基”是指一个氢原子由苯基置换的甲基。苯基环可未经取代,

或只要化合价容许,可含有一或多个取代基。

[0316] 术语“杂原子”是指氧(O)、硫(S)和氮(N)。

[0317] 本文所用术语“杂环基”或“杂环”是指经取代和未经取代的饱和、部分饱和及芳香族3至7员单环基团、7至11员二环基团和10至15员三环基团,其中所述环中的至少一者具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含杂原子的环具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子。含有杂原子的所述基团的每一环可含有一个或两个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,条件为每一环中的杂原子的总数为4或更少,且进一步条件为所述环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可任选地经氧化且氮原子可任选地经季铵化。构成二环和三环基团的稠合环可含有其他杂原子或仅含有碳原子;且可为饱和的、部分饱和的或芳香族的。杂环基团可附接于杂环基团中的任一可用氮或碳原子。术语“杂环基”包括“杂芳基”。只要化合价容许,若该另一环为环烷基或杂环,则其另外任选地经=O(氧代)取代。

[0318] 术语“杂芳基”是指在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N)的经取代和未经取代的芳香族5或6员单环基团、9或10员双环基团和11至14员三环基团,所述含杂原子环优选地具有1、2或3个独立地选自O、S和/或N的杂原子。含杂原子的杂芳基的每一环可含有一或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,前提为每一环中的杂原子的总数为4或更少且每一环具有至少一个碳原子。构成二环基团的稠合环为芳香族且可含有其他杂原子或仅含有碳原子。氮和硫原子可任选地经氧化且氮原子可任选地经季铵化。二环和三环杂芳基必须仅包括芳香族环。杂芳基可附接于任一环的任一可用氮或碳原子。杂芳基环系统可未经取代或可含有一或多个取代基。

[0319] 实施例性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。

[0320] 实施例性二环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色原酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基和吡咯并吡啶基。

[0321] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范围内适于与人类和动物组织接触使用且无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症且与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0322] 可以无定形固体或结晶固体形式提供式(I)化合物。可采用冻干来提供呈无定形固体形式的式(I)化合物。

[0323] 应进一步理解,式(I)化合物的溶剂合物(例如,水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂合物”意指式(I)化合物与一或多种溶剂分子(有机或无机)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况中,例如,当一或多种溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂合物能够分离。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离溶剂合物二者。例示性溶剂合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、异丙醇合物、乙腈溶剂合物和乙酸乙酯溶剂合物。溶剂化方法为本领域已知。

[0324] 各种形式的前药为本领域所熟知且阐述于以下文献中:

[0325] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth等人,第31章,(Academic Press, 1996);

[0326] b) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985);

[0327] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson 和 H. Bundgaard 编辑, 第5章, 第113-191页 (Harwood Academic Publishers, 1991); 和

[0328] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa 和 Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

[0329] 另外, 在制备式(I)化合物后可对其实施分离和纯化, 以获得含有等于或大于99重量%的量的式(I)化合物(“实质上纯”)的组合物, 随后如本文中所阐述对其进行使用或调配。所述“实质上纯的”式(I)化合物也作为本发明的一部分涵盖于本文中。

[0330] 在一些情形下, 式I化合物和/或本文中的实施例可形成还在本发明的范围内的盐。应理解, 除非另有说明, 否则在提及式I化合物和/或本文中的实施例时应理解为包括提及其盐。本文所用术语“盐”表示利用无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。两性离子(内部盐或内盐)包括于如本文所用术语“盐”内(且可形成, 例如, 其中R取代基包含诸如羧基部分)。本文还包括季铵盐, 例如烷基铵盐。药学上可接受的(即, 无毒、生理上可接受的)盐为优选的, 但其他盐可用于(例如)可在制备期间采用的分离或纯化步骤。例如, 可通过使化合物I与一定量(例如1当量)的酸或碱在诸如可沉淀盐的介质等介质中或在水性介质中反应、随后冻干来形成式I化合物的盐。如本文中所使用, “药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物, 其中通过制备母体化合物的酸式或碱式盐对其进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性基团(例如胺)的无机或有机酸盐; 和酸性基团(例如羧酸)的碱性或有机盐。药学上可接受的盐包括自(例如)无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。举例而言, 所述常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些, 所述无机酸为(例如)盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸; 和自有机酸制得的盐, 所述有机酸为(例如)乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、巴莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸和诸如此类。

[0331] “碱加成盐”是指保留游离酸在生物学上或其他方面期望的生物有效性和性质的那些盐。这些盐为自向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括(但不限于)钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐和铝盐和诸如此类。在一方面中, 无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括(但不限于)以下的盐: 伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的经取代胺在内的经取代胺、环状胺和碱离子交换树脂(例如, 异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因(caffeine)、普鲁卡因(procaine)、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂和诸如此类。在另一方面中, 有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0332] “稳定化合物”和“稳定结构”意欲指示化合物足够稳健以自反应混合物分离至可用纯度和调配为有效治疗剂。本发明意欲体现稳定化合物。取代基和/或变量的组合仅在所述组合产生稳定化合物时才容许存在。

[0333] “治疗有效量”意欲包括单独本发明化合物的量或所要求保护的化合物组合的量或本发明化合物与可有效用作ROMK抑制剂或可有效治疗或预防心血管疾病的其他活性成

分的组合的量。

[0334] 在另一方面中,公开了一种治疗或预防一或多种可通过ROMK抑制得以调节的疾病或病症的方法,其包括向需要该治疗或预防的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或如其他实施方案或方面中的任一者阐述的式(I)化合物中的至少一者,其中通过促进利尿或尿钠排泄治疗所述疾病或病症。

[0335] 在另一方面中,公开了一种治疗一或多种可通过促进利尿或尿钠排泄得以治疗的疾病或病症的方法,其中心血管疾病包括(但不限于)高血压、冠状动脉心脏病、中风、心力衰竭、收缩期心力衰竭、舒张期心力衰竭、糖尿病心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭、术后体液过剩、特发性水肿、肺高血压、肺动脉高血压、难治性高血压心功能不全、肾病综合征和急性肾功能不全。

[0336] 本文所用“治疗(treating或treatment)”涵盖哺乳动物(具体而言人类)的疾病状态的治疗,且包括:(a)在哺乳动物中、具体而言在该哺乳动物易患所述疾病状态但尚未诊断为患有所述疾病状态时预防所述疾病状态发生;(b)抑制所述疾病状态,即遏制其发展;和/或(c)缓解所述疾病状态,即使所述疾病状态消退。

[0337] 本发明化合物意欲包括母体化合物中出现的原子的所有同位素,不管那些同位素为以其天然丰度存在或富集至大于其天然丰度的程度。同位素包括具有相同原子数但具有不同质量数的那些原子。以一般实例的方式但并非限制,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。举例而言,甲基(-CH₃)还包括氘化甲基,例如-CD₃、-CHD₂或-CH₂D。

[0338] 式(I)化合物可通过适于欲治疗的病况的任何方式给药,此可取决于对位点特异性治疗的需求或欲递送的式(I)化合物的量。

[0339] 本发明中还涵盖一类药物组合物,其包含式(I)化合物和一或多种无毒、药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂(本文中统称为“载体”材料)和(若期望)其他活性成分。式(I)化合物可通过任一适宜途径给药,优选地以适于此一途径的药物组合物形式且以对预期治疗有效的剂量给药。本发明化合物和组合物可(例如)经口、经粘膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内和胸骨内)以含有常规药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位制剂给药。举例而言,药学载体可含有甘露醇或乳糖与微晶纤维素的混合物。该混合物可含有其他组分,例如润滑剂(例如硬脂酸镁)和崩解剂(例如交聚维酮(crospovidone))。可将载体混合物填充至明胶胶囊中或压缩成片剂。药物组合物可以(例如)经口服型或输注形式给药。

[0340] 对于经口给药,药物组合物可呈(例如)片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体形式。药物组合物优选为以含有特定量的活性成分的剂量单位形式制得。举例而言,药物组合物可提供为包含约0.1mg至1000mg、优选约0.25mg至250mg且更优选约0.5mg至100mg范围内的量的活性成分的片剂或胶囊。人类或其他哺乳动物的适宜日剂量可根据患者的病况及其他因素广泛变化,但可使用常规方法测定。

[0341] 本文所涵盖的任一药物组合物可(例如)经由任一可接受且适宜的经口服剂经口递送。例示性经口服剂包括(但不限于)(例如)片剂、含片、菱形片剂、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬质和软质胶囊、液体胶囊、糖浆和酏剂。意欲经口服药的药物组合物可根据本领域已知用于制造意欲经口服药的药物组合物的任何方法来制备。为提供药学上适口的制剂,本发明的药物组合物可含有至少一种选自以下的试剂:甜味剂、矫味剂、着

色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂。

[0342] 片剂可通过(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种适于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。例示性赋形剂包括(但不限于)(例如)惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮和阿拉伯树胶(acacia);和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。另外,片剂可为未经包覆的,或通过已知技术包覆,以遮蔽不愉快味道药物的难闻味道,或延迟活性成分在胃肠道中的崩解和吸收,由此使活性成分的效应维持较长时段。例示性水溶性遮味材料包括(但不限于)羟丙基-甲基纤维素和羟丙基-纤维素。例示性延时材料包括(但不限于)乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0343] 硬质明胶胶囊可通过(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种惰性固体稀释剂(例如碳酸钙;磷酸钙;和高岭土(kaolin))混合来制备。

[0344] 软质明胶胶囊可通过(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种水溶性载体(例如聚乙二醇)和至少一种油性介质(例如花生油、液体石蜡和橄榄油)混合来制备。

[0345] 水性悬浮液可通过(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种适于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备。适于制造水性悬浮液的例示性赋形剂包括(但不限于)(例如)悬浮剂,例如,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯基-吡咯烷酮、黄耆树胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,例如,天然磷脂,例如,卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如,聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物,例如十七乙烯-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如,聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;和环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如,聚乙烯去水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液还可含有至少一种防腐剂,例如,对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙基酯;至少一种着色剂;至少一种矫味剂;和/或至少一种甜味剂,包括(但不限于)(例如)蔗糖、糖精和阿斯巴甜(aspartame)。

[0346] 油性悬浮液可通过(例如)将至少一种式(I)化合物悬浮于植物油(例如花生油;橄榄油;芝麻油;和椰子油)中;或矿物油(例如液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可含有至少一种增稠剂,例如,蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为提供适口的油性悬浮液,可将至少一种上文中已阐述的甜味剂和/或至少一种矫味剂添加至油性悬浮液中。油性悬浮液可进一步含有至少一种防腐剂,包括(但不限于)(例如)抗氧化剂,例如,丁基化羟基甲苯醚和 α -生育酚。

[0347] 可分散粉末和颗粒可通过(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种悬浮剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。适宜分散剂、润湿剂和悬浮剂已在上文阐述。例示性防腐剂包括(但不限于)(例如)抗氧化剂,例如,抗坏血酸。另外,可分散粉末和颗粒还可含有至少一种赋形剂,包括(但不限于)(例如)甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0348] 至少一种式(I)化合物的乳液可(例如)制备成水包油型乳液。可以已知方式自己知成分构成包含式(I)化合物的乳液的油相。可通过(但不限于)(例如)以下的油提供油相:植物油,例如,橄榄油和花生油;矿物油,例如,液体石蜡;和其混合物。尽管该相可仅包含乳化剂,但其可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者与脂肪和油二者的混合物。适宜乳化剂包括(但不限于)(例如)天然磷脂,例如,大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐室温酯或偏

酯,例如,去水山梨醇单油酸酯;和偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如,聚氧乙烯去水山梨醇单油酸酯。优选地,包括亲水性乳化剂以并用作稳定剂的亲脂性乳化剂。还优选者为包括油和脂肪二者。同时,乳化剂在有或没有稳定剂的情况下构成所谓的乳化蜡,且该蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳霜制剂的油性分散相。乳液还可含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、二硬酯酸甘油酯,所述物质可单独或与蜡或本领域熟知的其他材料一起。

[0349] 式(I)化合物还可(例如)经静脉内、经皮下和/或经肌内经由任何药学上可接受且适宜的可注射形式递送。例示性可注射形式包括(但不限于)(例如)包含可接受的媒介物和溶剂(例如水、林格式溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液)的无菌水溶液;无菌水包油型微乳液;和水性或油性悬浮液。

[0350] 用于肠胃外给药的制剂可呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或悬浮液形式。这些溶液和悬浮液可自无菌粉末或颗粒使用针对用于经口给药制剂中所提及的载体或稀释剂中的一或多者或通过使用其他适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂制备。所述化合物可溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜蓿醇、氯化钠、黄蓍树胶和/或各种缓冲剂中。其他佐剂和给药模式是医药领域众所周知的。活性成分亦可通过以与适宜载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即,Captisol)的组合物形式注射、共溶剂溶解(即,丙二醇)或微胞溶解(即,Tween 80)来给药。

[0351] 无菌可注射制剂还可为无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒介物和溶剂为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任一温和和不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。另外,发现诸如油酸等脂肪酸可用于可注射制剂中。

[0352] 无菌可注射水包油型微乳液可通过以下来制备:例如,1)将至少一种式(I)化合物溶解于油相(例如,大豆油与卵磷脂的混合物)中;2)将含式(I)的油相与水和甘油的混合物组合;和3)处理该组合以形成微乳液。

[0353] 可根据本领域已知的方法来制备无菌水性或油性悬浮液。举例而言,可利用无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如,1,3-丁二醇)制备无菌水溶液或悬浮液;且可利用无菌无毒性可接受的溶剂或悬浮介质(例如,无菌不挥发性油(例如,合成甘油单酯或甘油二酯)和脂肪酸(例如,油酸))制备无菌油性悬浮液。

[0354] 可用于本发明药物组合物中的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS,例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、药物剂型中所用的表面活性剂(例如Tween、诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF)等聚乙氧基化蓖麻油或其他类似聚合递送基质)、血清蛋白(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶质二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精(例如 α -、 β -和 γ 环糊精)或经化学修饰的衍生物(例如羟基烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基-环糊精)或其他增溶

衍生物亦可有利地用于增强本文所述各式的化合物的递送。

[0355] 药物组合物可于一或多个包括式(I)化合物的单位剂型的包装或分配器装置中呈递。包装可(例如)包含金属或塑料箔,例如泡罩包。包装或分配器装置可附有给药说明书。

[0356] 本发明的药学活性化合物可根据常规制药方法处理以产生给予患者(包括人类及其他哺乳动物)的医学药剂。药物组合物可经受常规制药操作(例如灭菌)和/或可含有常规佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂。片剂和丸剂可另外用肠溶包衣制备。所述组合物还可包含佐剂,例如润湿剂、甜味剂、矫味剂和香味剂。

[0357] 所给药化合物的量和利用本发明化合物和/或组合物治疗疾病病况的剂量方案取决于各种因素,包括受试者的年龄、体重、性别和医学病况、疾病类型、疾病的严重程度、给药的途径和频率及所用特定化合物。因此,该剂量方案可在宽范围内变化,但可使用标准方法常规地测定。约0.001mg/kg体重至100mg/kg体重、优选地介于约0.0025mg/kg体重与约50mg/kg体重之间且最优选地介于约0.005mg/kg体重至10mg/kg体重之间的日剂量可为适当的。日剂量可以每天1至4个剂量来给药。其他给药时间表包括每周一个剂量和每两天周期一个剂量。

[0358] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一或多种适于所指示给药途径的佐剂组合。若经口给药,则化合物可与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯树胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,且随后制片或囊封以方便给药。所述胶囊或片剂可含有受控释放制剂,其可以活性化合物于羟丙基甲基纤维素中的分散液形式提供。

[0359] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)化合物和任选地选自任何药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的其他试剂。本发明的替代组合物包含本文所阐述的式(I)化合物或其前药和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0360] 药物组合物可含有其他治疗剂且可通过(例如)采用常规固体或液体媒介物或稀释剂、以及适于期望给药方式的一类药学添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂和矫味剂)根据技术(例如药物制剂领域中熟知的那些)来调配。

[0361] 本发明还涵盖制品。如本文所用制品意欲包括(但不限于)试剂盒和包装。本发明制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中该组合物包含:包含本发明化合物或其药学上可接受的盐形式的第一治疗剂;和(c)包装插页,其陈述,该药物组合物可用于治疗心血管病症、利尿和/或尿钠排泄。在另一实施方案中,包装插页陈述,该药物组合物可与第二治疗剂组合(如先前所定义)以治疗心血管病症、利尿和/或尿钠排泄。制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于该第二容器内且组分(c)位于该第二容器内或外侧。位于第一和第二容器内意指各别容器将物品容纳于其边界内。

[0362] 第一容器为用于容纳药物组合物的贮器。此容器可用于制造、储存、运送和/或零售/批发。第一容器意欲涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳霜制备)或用于制造、容纳、储存或分配药品的任何其他容器。

[0363] 第二容器为用于容纳第一容器和任选地容纳包装插页者。第二容器的实例包括(但不限于)盒(例如,纸板盒或塑料盒)、条板箱、纸板箱、袋(例如,纸袋或塑料袋)、小袋和包。包装插页可经由胶带、胶水、U形钉或另一附接方法物理附接至第一容器外侧,或其可位

于第二容器内侧,未经任何物理方式附接至第一容器。或者,包装插页位于第二容器外侧。在位于第二容器外侧时,包装插页优选经由胶带、胶水、U形钉或另一附接方法物理附接。或者,其可不经物理附接毗邻或触及第二容器外侧。

[0364] 包装插页为标记、卷标、标记物或其他书面薄板,其列举与位于第一容器内的药物组合物相关的信息。所列举信息通常将由管理欲出售制品的地方的管理机构(例如,美国食品药品监督管理局(United States Food and Drug Administration))确定。优选地,包装插页明确列举已批准使用药物组合物的适应症。包装插页可由任一材料制得,可在该材料上阅读其中或其上所含的信息。优选地,包装插页为其上已形成(例如,印刷或施加)期望信息的可印刷材料(例如,纸、塑料、纸板、箔、粘着剂背衬纸或塑料)。

[0365] 效用

[0366] 本发明化合物抑制ROMK的活性。因此,式(I)化合物具有治疗与ROMK抑制相关的病症的效用。

[0367] 本文所述化合物意欲用于治疗 and/或预防受益于水和钠自体内增加排泄或需要利尿或尿钠排泄的任何患者的任何病症。具体病症可包括任何形式的高血压或心力衰竭(急性失代偿性和慢性、舒张期和收缩期)。对于心力衰竭治疗,可使用所述化合物以治疗急性失代偿性心力衰竭以减轻水肿及其他症状和/或克服对其他类别的利尿剂的抗性或缩短住院期。所述化合物还可用于出院后或长期疗法期间的心力衰竭以治疗症状且减少急性失代偿和住院的复发。利尿剂或促尿钠排泄药或二者可具有治疗性或预防性益处的其他病症包括术后体液过剩、任何水肿状态(包括特发性水肿)、肺高血压(包括肺动脉高血压)、心功能不全、肾病综合征和急性肾功能不全。

[0368] 本发明化合物有益于治疗和/或预防各种人类疾病。本发明化合物可作为单独疗法或与可治疗性提供更大益处的其他疗法组合有益。本发明化合物可具有益处的疾病包括心血管疾病;和促进利尿或尿钠排泄。

[0369] 一个实施方案提供治疗心血管疾病的方法。特定心血管疾病包括(但不限于)高血压、冠状动脉心脏病、中风、心力衰竭、收缩期心力衰竭、舒张期心力衰竭、糖尿病心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭、术后体液过剩、特发性水肿、肺高血压、肺动脉高血压、心功能不全、肾病综合征和急性肾功能不全。举例而言,在本实施方案的方法中可给予用于治疗病症的治疗有效量。

[0370] 一个实施方案提供促进利尿或尿钠排泄的方法。

[0371] 一或多种额外药理学活性剂可与本文所述化合物组合给予,包括任何其他利尿剂类别的任何其他利尿剂(噻嗪类、袢利尿剂、保钾、渗透、碳酸酐酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂)、乙酰胆碱酯酶抑制剂、血管收缩肽受体阻断剂、中性肽链内切酶抑制剂、双重血管收缩肽受体拮抗剂和中性肽链内切酶抑制剂、醛固酮拮抗剂、利钠肽、钙通道阻断剂、松弛素或松弛素模拟物、正性肌力药、外周血管舒张剂或盐皮质激素受体拮抗剂。一个实施方案提供用于疗法中的式(I)化合物。在本实施方案中,疗法中的使用可包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

[0372] 本发明还提供式(I)化合物的用途,其用于制造用于治疗心血管疾病的药物。在本实施方案中,制造药物的用途可包括给予治疗有效量的式(I)化合物用于治疗心血管疾病。

[0373] 本发明还提供式(I)化合物的用途,其用于制造用于促进利尿或尿钠排泄的药物。

[0374] 在一个实施方案中,式(I)化合物以如通过铊通量测定(Thallium Flux assay)小于10 μ M、例如0.001 μ M至小于10 μ M的IC₅₀值抑制ROMK活性。优选地,式(I)化合物以小于1 μ M、例如0.001 μ M至小于1 μ M的IC₅₀值抑制ROMK活性。其他化合物以100nM及更小、例如1nM至100nM的IC₅₀值抑制ROMK活性。

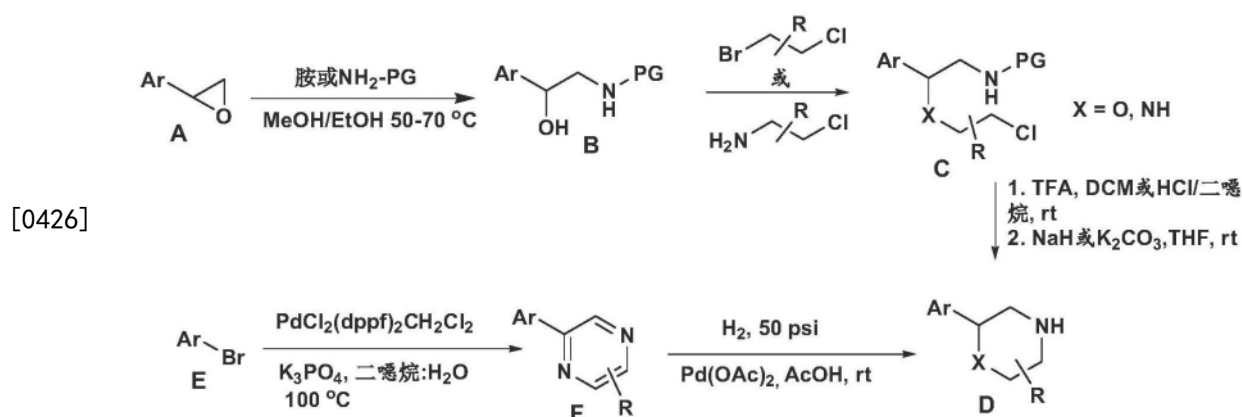
[0375] 如下文“实施例”部分中所指示的式(I)化合物的实施例已在下文所述测定中的一或多者中测试。

[0376] 制备方法

[0377] 下文为所用符号的定义。

[0378]	Ar	芳基
[0379]	ACN.	乙腈
[0380]	BF ₃ .OEt ₂	三氟化硼乙醚合物
[0381]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0382]	CHCl ₃	氯仿
[0383]	CDCl ₃	氘化氯仿
[0384]	CD ₃ OD	氘化甲醇
[0385]	DCM	二氯甲烷
[0386]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0387]	DMF	N,N-二-甲基甲酰胺
[0388]	DMSO	二甲基亚砷
[0389]	DMSO-d ₆	氘化二甲亚砷
[0390]	Et	乙基
[0391]	EtOAc	乙酸乙酯
[0392]	EtOH	乙醇
[0393]	HATU	(六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓)
[0394]	HCl	盐酸
[0395]	HCOOH	甲酸
[0396]	HCOONH ₄	甲酸铵
[0397]	KI	碘化钾
[0398]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0399]	KOAc	乙酸钾
[0400]	K ₃ PO ₄	磷酸钾
[0401]	LiOH	氢氧化锂
[0402]	Me	甲基
[0403]	MeOH	甲醇
[0404]	NaH	氢化钠
[0405]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0406]	NaNO ₂	亚硝酸钠
[0407]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0408]	Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸钠

- [0409] NH_3 氨
- [0410] NH_4OAc 乙酸铵
- [0411] Pd/C 碳载钯
- [0412] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
- [0413] $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [1,1'双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的复合物
- [0414] POCl_3 氧氯化磷
- [0415] THF 四氢呋喃
- [0416] TFA 三氟乙酸
- [0417] XANTPHOS 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
- [0418] IPA 异丙醇
- [0419] DEA 二乙胺
- [0420] STAB 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0421] 合成:
- [0422] 可适于制备本发明化合物的合成方法的尤其有用的概要可参见Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989)。优选方法包括(但不限于)下文所述的那些。本文所引用所有参考文献的全部内容皆以引用方式并入本文中。
- [0423] 本发明的新颖化合物可使用此部分中所述的反应和技术来制备。同样,在下述合成方法的说明中,应理解所有提出的反应条件(包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和处理操作的选择)经选择为该反应的条件标准,本领域技术人员应易于了解这些条件。本领域技术人员易于明了与反应条件兼容的对取代基的限制,且随后必须使用替代方法。
- [0424] 还应认识到,在此领域中计划任何合成途径时,另一主要考虑因素为慎重选择用于保护存于本发明所述化合物中的反应官能团的保护基团。向受过训练的从业者阐述许多替代方式的权威解释为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons(1991))。
- [0425] 方案1:

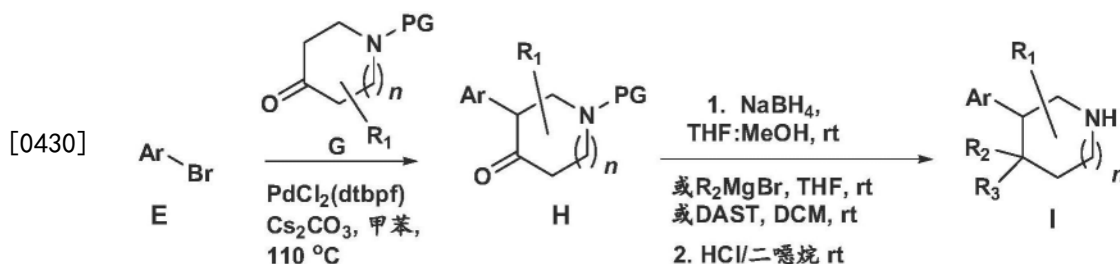


[0427] 通式D的中间体可根据方案1合成。

[0428] 经取代的环氧化物(A)通过与适当胺反应而转化成(B)。使B经受与适当取代的烷基胺或烷基/酰卤的烷基化、酰化或mitsunobu转化反应以生成(C)。使用氯甲酸氯乙酯、TFA或在Pd/C存在下氢化使化合物C脱保护,之后环化以生成中间体(D)。亦通过替代途径使用

适当取代的芳基卤化物 (E) 合成中间体D (X=N), 使用适当取代的卤基吡啶的铃木偶联 (Suzuki coupling) 将E转化成 (F), 之后在乙酸钯 (II) 存在下在氢压力下还原F, 以生成中间体 (D)。

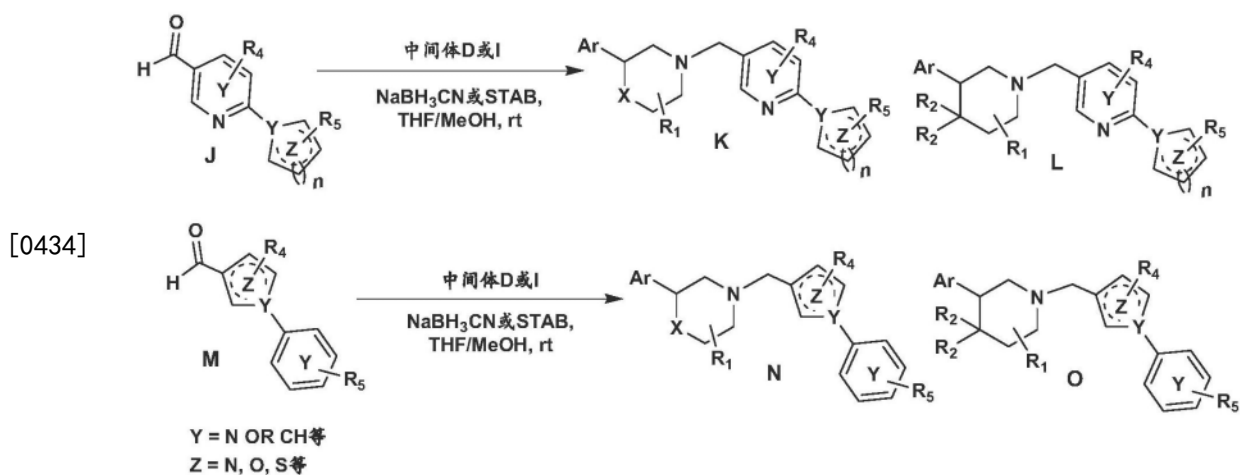
[0429] 方案2:



[0431] 通式I的中间体可根据方案2合成。

[0432] 使适当取代的芳基卤化物 (E) 在N-保护且适当取代的哌啶酮/吡咯烷酮存在下经受C-H活化反应以生成H。使化合物H经受还原和/或氟化, 之后N-脱保护, 以生成通式 (I) 的中间体。

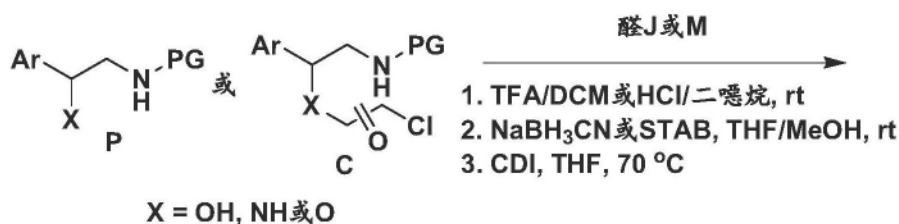
[0433] 方案3:



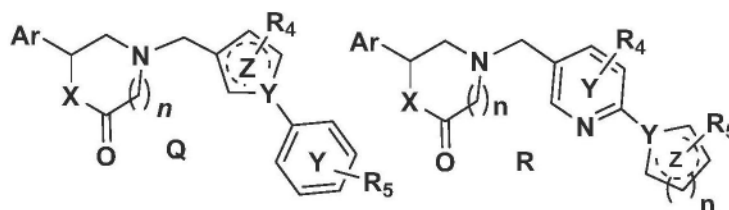
[0435] 通式K、L、N和O化合物可根据方案3合成。

[0436] 根据文献操作合成醛J和M且使J和M经受利用诸如三乙酰氧基硼氢化钠等硼烷试剂和适当取代的中间体 (D或I) 的还原胺化, 以生成通式K、L、N和O化合物。

[0437] 方案4:



[0438]



[0439] 通式Q和R化合物可根据方案4合成。

[0440] 根据文献操作合成中间体P和C。使中间体P和C经受脱保护,且在诸如氰基硼氢化钠等硼烷试剂存在下利用适当取代的醛(J或M)还原胺化脱保护的胺,之后环化,从而生成通式Q和R化合物。

[0441] 一般方法:

[0442] 除非若另有所述,否则在工作实施例中使用以下方法。

[0443] 采用分析型HPLC和HPLC/MS方法以表征实施例:

[0444] 在与Waters ZMD质谱仪偶联的Shimadzu LC10AS系统或与Waters Micromass ZQ质谱仪偶联的Waters Aquity系统上实施反相分析型HPLC/MS。在Berger分析型SFC仪器上实施手性分析型LC。

[0445] 方法A:Ascentis Express C18 (2.1×50mm) 2.7微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.1%TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1%TFA;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,随后于100%B下保持1分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0446] 方法B:Ascentis Express C18 (2.1×50mm) 2.7微米;溶剂A:95%水、5%乙腈(含10mM乙酸铵);溶剂B:95%乙腈、5%水(含10mM乙酸铵);温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,随后于100%B下保持1分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0447] 方法C:SunFire C18 (4.6×150mm) 5.0微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:5%水、95%乙腈、0.05%TFA;梯度:50-100%B,经15分钟,随后于100%B下保持5分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0448] 方法D:Kinetex, XB C18 (2.6μm×75.3mm);溶剂A:98%水、2%乙腈(含10mM NH₄CO₂H);溶剂B:2%水、98%乙腈(含10mM NH₄CO₂H),梯度:20-100%B,经4分钟,随后于100%B下保持0.6分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0449] 方法E:Sunfire C18 (4.6×150mm) 3.5微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:5%水、95%乙腈、0.05%TFA;梯度:10-100%B,经25分钟,随后于100%B下保持5分钟;流速:1.1mL/min,UV 254nm。

[0450] 方法F:Sunfire C18 (4.6×150mm) 3.5微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:5%水、95%乙腈、0.05%TFA;梯度:10-100%溶剂B,经18分钟,随后于100%B下保持5分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0451] 方法G:XBridge Phenyl (4.6×150mm) 3.5微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05% TFA;溶剂B:5%水、95%乙腈、0.05%TFA;梯度:10-100%溶剂B,经18分钟,随后于100%B下保持5分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0452] 方法H:ZORBAX SB C18 (4.6×50mm) 5.0微米;溶剂A:98%水、2%乙腈(含10mM $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$);溶剂B:2%水、98%乙腈(含10mM $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$),梯度:30-100%B,经4分钟,随后于100%B下保持0.6分钟;流速:1.0mL/min,UV 220nm。

[0453] 方法I:Acquity BEH C8 (2.1×50mm) 1.7微米;溶剂A:95%水、5%乙腈(含10mM乙酸铵);溶剂B:5%水、95%乙腈(含10mM乙酸铵),梯度:20-90%B,经1.1分钟,随后于90%B下保持0.7分钟;流速:0.5mL/min,UV 220nm。

[0454] 方法J:Kinetex XB-C18 (3×75mm) 2.6微米;溶剂A:0.1% HCOOH /水;溶剂B:乙腈,梯度:20-90%B,经1.1分钟,随后于90%B下保持0.7分钟;流速:0.5mL/min,UV220nm。

[0455] 方法K:Kinetex C18 (2.1×50mm) 2.6微米;溶剂A:95%水、5%乙腈(含5mM乙酸铵);溶剂B:5%水、95%乙腈(含5mM乙酸铵),梯度:20-90%B,经1.1分钟,随后于90%B下保持0.6分钟;流速:0.7mL/min,UV 220nm。

[0456] 方法L:Acquity BEH C18 (3×50mm) 1.7微米;溶剂A:0.1%TFA/水,溶剂B:0.1%TFA/ACN,梯度:20-90%B,经1.0分钟,随后于90%B下保持0.6分钟;流速:0.7mL/min,UV 220nm。

[0457] 方法M:Xbridge Phenyl (21.2×250ID) 5微米;溶剂A:0.1%TFA/水,溶剂B:乙腈,梯度:5-25%B,经1.0分钟,随后于90%B下保持0.6分钟,流速:0.7mL/min,UV 220nm。

[0458] 方法N:ZORBAX SB C18 (4.6×50mm) 5.0微米;溶剂A:0.1%TFA/95%水、5%乙腈;溶剂B:0.1%TFA/5%水、95%乙腈,梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0459] 方法O:AcquityUPLC BEH C18 (3×50mm) 1.7微米;溶剂A:95%水、5%乙腈(含5mM乙酸铵);溶剂B:5%水、95%乙腈(含5mM乙酸铵),梯度:20-90%B,经1.1分钟,随后于90%B下保持0.6分钟;流速:0.7mL/min,UV 220nm。

[0460] 方法P:Kinetex EVO C18 (4.6×100mm) 2.6微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:5%水、95%乙腈、0.05%TFA;梯度:20-100%B,经11分钟,随后于100%B下保持1.5分钟;流速:1.0mL/min,UV 300nm。

[0461] 方法Q:Kinetex Biphenyl (4.6×11mm) 2.6微米;溶剂A:0.05%TFA/水;溶剂B:乙腈,梯度:20-100%B,经11分钟,随后于100%B下保持1.5分钟;流速:1.0mL/min,UV 300nm。

[0462] 方法R:XBidge BEH XP C18 (2.1×50mm) 2.5微米;溶剂A:0.1%TFA/95%水、5%乙腈;溶剂B:0.1%TFA/5%水、95%乙腈,梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0463] 方法S:XBidge BEH XP C18 (2.1×50mm) 2.5微米;溶剂A:95%水、5%乙腈(含10mM乙酸铵);溶剂B:5%水、95%乙腈(含10mM乙酸铵),梯度:0-100%B,经3分钟;流速:1.1mL/min,UV 220nm。

[0464] 方法T:DAD-1 Kinetix biphenyl (4.6×100mm) 2.6微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:5%水、95%乙腈、0.05%TFA;梯度:0-100%B,经12.5分钟,随后于100%B下保持1.5分钟;流速:1.0mL/min,UV 300nm。

[0465] 方法U:DAD-1 Kinetex EVO C18 (4.6×100mm) 2.6微米;溶剂A:95%水、5%乙腈、

0.05%TFA;溶剂B:5%水、95%乙腈、0.05%TFA;梯度:0-100%B,经12.5分钟,随后于100%B下保持1.5分钟;流速:1.0mL/min,UV 300nm。

[0466] SFC和手性纯化方法:

[0467] 方法I:Lux Amylose 2(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/正己烷:EtOH:5:95,流速:2.0mL/min,温度:25℃,UV:270nm。

[0468] 方法II:Chiralpak AS-H(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/正己烷:EtOH:5:95,流速:2.0mL/min,温度:25℃,UV:270nm。

[0469] 方法III:Chiralpak IE(250×4.6mm)5.0微米;0.2%DEA/EtOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:220nm。

[0470] 方法IV:Chiralcel IE(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/正己烷:EtOH:50:50,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:260nm。

[0471] 方法V:Chiralpak IB(250×4.6mm)5微米;0.1%DEA/EtOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:270nm。

[0472] 方法VI:Chiralpak ID(250×4.6mm)5微米;0.1%DEA/EtOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0473] 方法VII:Chiralpak IF(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/EtOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0474] 方法VIII:Chiralpak IA(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/MeOH,流速:4.0mL/min,温度:25℃,UV:280nm。

[0475] 方法IX:Chiralpak ID(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/正己烷:EtOH(10:90),流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0476] 方法X:Chiralcel OJ-H(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/MeOH,流速:4.0mL/min,温度:30℃,UV:296nm。

[0477] 方法XI:Chiralpak IC(250×4.6mm)5微米;0.1%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0478] 方法XII:Chiralpak ADH(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/MeOH+IPA(1:1),流速:1.2mL/min,温度:25℃,UV:233nm。

[0479] 方法XIII:Chiralpak AS-H(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/MeOH,流速:1.2mL/min,温度:23.3℃,UV:271nm。

[0480] 方法XIV:Chiralpak IB(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0481] 方法XV:Chiralpak ID(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0482] 方法XVI:Lux Amylose 2(250×4.6mm)5微米;0.1%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0483] 方法XVII:Chiralpak IF(250×4.6mm)5微米;0.2%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0484] 方法XVIII:Chiralpak IE(250×4.6mm)5.0微米;0.2%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:220nm。

[0485] 方法XIX:Lux Cellulose 4 (250×4.6mm) 5.0微米;0.1%DEA/EtOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:220nm。

[0486] 方法XX:Chiralcel OD-H (250×4.6mm) 5微米;0.2%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:220nm。

[0487] 方法XXI:Chiralcel OD-H (250×4.6mm) 5微米;0.2%DEA/MeOH和ACN (1:1),流速:4.0mL/min,温度:30℃,UV:290nm。

[0488] 方法XXII:Lux Cellulose C2 (250×4.6mm) 5.0微米;0.2%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:220nm。

[0489] 方法XXIII:Phenomenex IC (250×4.6mm) 5微米;0.2%DEA/EtOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0490] 方法XXIV:Whelk-1 (R,R) (250×4.6mm) 5微米;0.1%DEA/MeOH,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:220nm。

[0491] 方法XXV:Cellulose-4 (250×4.6mm) 5.0微米;0.1%DEA/ACN,流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:254nm。

[0492] 方法XXVI:Chiralpak IC (250×4.6mm) 5.0微米;0.2%氨/ACN:MeOH (1:1),流速:1.0mL/min,温度:25℃,UV:220nm

[0493] 方法XXVII:Chiralpak IC (250×4.6mm) 5微米;0.2%NH₄OH/MeOH+ACN (1:1),流速:1.2mL/min,温度:30℃,UV:235nm

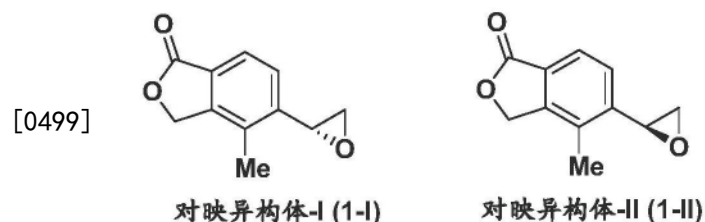
[0494] 方法XXVIII:Lux Cellulose-2 (250×4.6mm) 5微米;0.2%NH₄OH/MeOH,流速:1.2mL/min,温度:30℃,UV:240nm

[0495] 实施例的表征中所采用的NMR:

[0496] 利用以如下频率操作的Bruker或JEOL Fourier转变光谱仪获得NMR谱:¹H NMR:400MHz或300MHz (Bruker)。¹³C NMR:100MHz或75MHz (Bruker)。光谱数据以如下格式报告:化学位移(多重性,偶合常数和氢的数量)。化学位移以四甲基硅烷内标准品的ppm低场区(δ单位,四甲基硅烷=0ppm)和/或参照溶剂峰指示,在¹H NMR谱中,对于CD₂HSOCD₃,其在2.49ppm出现,对于CD₂HOD为3.30ppm,且对于CHCl₃为7.24ppm,且在¹³C NMR谱中,对于CD₃SOCD₃,其在39.7ppm出现,对于CD₃OD为49.0ppm且对于CDCl₃为77.0ppm。对所有¹³C NMR谱进行质子去偶。

[0497] 中间体1-I: (R)-4-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

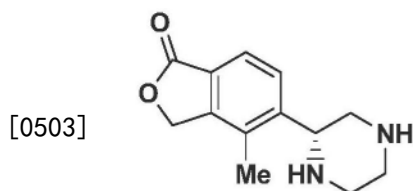
[0498] 中间体1-II: (S)-4-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



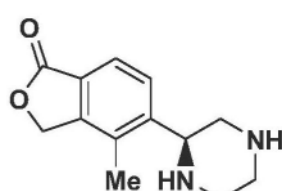
[0500] 两种对映异构体皆根据文献操作(WO 2010/129379)合成。

[0501] 中间体2-I: (R)-4-甲基-5-(哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0502] 中间体2-II: (S)-4-甲基-5-(哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

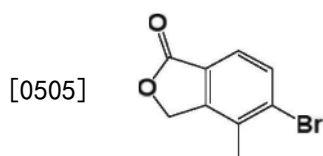


对映异构体-I (2-I)



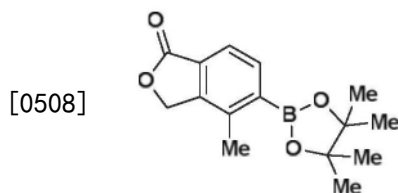
对映异构体-II (2-II)

[0504] 中间体2A:5-溴-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



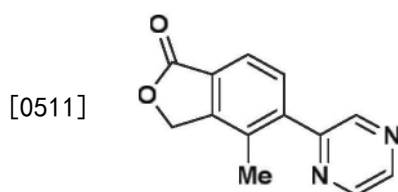
[0506] 根据文献操作(PCT Int.App1.,2015095097)合成。

[0507] 中间体2B:4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



[0509] 将中间体2A(12.50g,55.10mmol)、双频哪醇二硼(20.97g,83.00mmol)和乙酸钾(16.21g,165.00mmol)于二噁烷(200mL)中的溶液用氮脱气20分钟。添加PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂(4.50g,5.51mmol)并将所得混合物再次脱气10分钟,随后于100℃加热12h。将反应冷却至环境温度,经由**Celite®**过滤并在减压下浓缩滤液。将所得残余物用正己烷洗涤以获得黑色固体状中间体2B(8.55g,56.70%)。化合物不经进一步纯化即直接用于后续步骤。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δppm 1.28-1.43(m,12H),2.46(s,3H),5.41(s,2H),7.65(d,J=7.9Hz,1H),7.72-7.87(m,1H)。LCMS(方法-I):保留时间1.43min,[M+H]⁺275.1。

[0510] 中间体2C:4-甲基-5-(吡嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

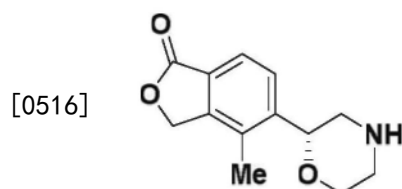


[0512] 将2-氯吡嗪(7.94g,69.30mmol)、中间体2B(19.00g,69.30mmol)和磷酸钾(36.80g,173.00mmol)于1,4-二噁烷(100mL)和H₂O(20mL)的混合物中的溶液用氮脱气10分钟。添加PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂(2.83g,3.47mmol)并将所得混合物再次脱气10分钟,随后于100℃加热12h。将反应混合物冷却至环境温度,经由**Celite®**过滤并在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(Redisep-330g,40%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得灰白色固体状中间体2C(13.00g,83.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.32(s,3H),5.50(s,2H),7.72(d,J=7.5Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),8.73(d,J=2.5Hz,1H),8.77-8.87(m,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H)。LCMS(方法-H):保留时间1.06min,[M+H]⁺227.0。

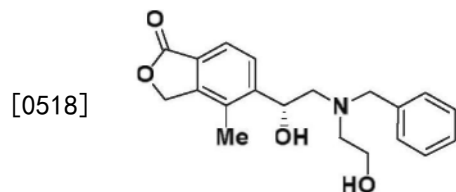
[0513] 中间体2-I和2-II:

[0514] 向中间体2C(13.00g, 57.50mmol)于乙酸(150mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钬(II)(1.94g, 8.62mmol)。将反应混合物在H₂气体压力(50psi)下于环境温度搅拌14h。将反应混合物经由Celite®过滤并用MeOH洗涤。在减压下蒸发滤液并通过超临界流体色谱(SFC)[Chiralpak ADH(250×4.6mm) 5微米; 0.2%DEA/MeOH+IPA(1:1), 流速: 1.2mL/min, 温度: 23.8℃, UV: 235nm]将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得黄色半固体状态命名为中间体2-I的首先洗脱的化合物(保留时间2.98min)(4.00g, 30.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.32(s, 3H), 2.37-2.39(m, 1H), 2.57-2.68(m, 2H), 2.71-2.85(m, 4H), 2.91(d, J=11.55Hz, 1H), 3.94(dd, J=9.79, 2.76Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 7.64(d, J=8.03Hz, 1H), 7.79(d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS(方法-H)保留时间0.74min, [M+H]⁺233.0。手性纯度(方法-XII): 保留时间3.00min, 99.0% ee。SOR: [α]_D²⁵ = -52.00(c 0.05, MeOH)。获得黄色固体状态命名为中间体2-II的第二洗脱的化合物(保留时间3.90min)(4.00g, 30.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.32(s, 3H), 2.37-2.39(m, 1H), 2.57-2.68(m, 2H), 2.71-2.85(m, 4H), 2.91(d, J=11.55Hz, 1H), 3.94(dd, J=9.79, 2.76Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 7.64(d, J=8.03Hz, 1H), 7.79(d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS(方法-H)保留时间3.73min, [M+H]⁺233.0。手性纯度(方法-XII): 保留时间3.73min, 100% ee。SOR: [α]_D²⁵ = +62.00(c 0.05, MeOH)。

[0515] 中间体3-I: (R)-4-甲基-5-(吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

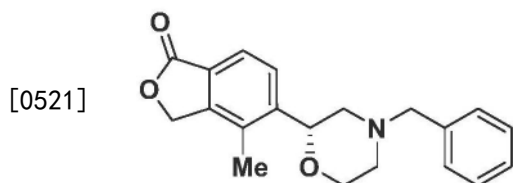


[0517] 中间体3A-I: (R)-5-(2-(苄基(2-羟基乙基)氨基)-1-羟基乙基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[0519] 向中间体1-I(1.00g, 5.26mmol)于乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加2-(苄基氨基)乙醇(0.75mL, 5.26mmol)并将所得反应混合物于85℃搅拌48h。将反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物用正己烷(50mL)洗涤以获得中间体3A-I(1.20g, 66.90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.11(s, 3H), 2.56-2.72(m, 4H), 3.40-3.53(m, 3H), 3.72(s, 2H), 4.45-4.51(m, 1H), 4.98(dd, J=7.53, 4.52Hz, 1H), 5.27-5.37(m, 2H), 5.75(s, 3H), 7.18-7.34(m, 3H), 7.62(s, 1H)。LCMS(方法-H): 保留时间1.48min, [M+H]⁺342.2。

[0520] 中间体3B-I: (R)-5-(4-苄基吗啉-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

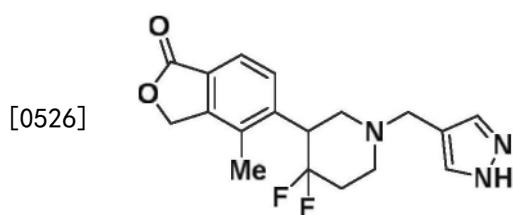


[0522] 向中间体3A-I (1.20g, 3.51mmol) 于THF (25mL) 中的溶液中添加三-正丁基膦 (1.42g, 7.03mmol), 之后添加DIAD (0.82mL, 4.22mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱 (Redisep-40g, 55% EtOAc/正己烷) 纯化残余物以得到中间体3B-I (0.75g, 66.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.18-2.22 (m, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.75 (d, J=12.55Hz, 1H), 2.85 (d, J=11.55Hz, 1H), 3.55 (d, J=5.52Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.99 (dd, J=11.55, 2.01Hz, 1H), 4.82 (dd, J=10.04, 2.51Hz, 1H), 5.38 (d, J=2.01Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.34 (d, J=4.52Hz, 4H), 7.58-7.70 (m, 2H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.74min, [M+H]⁺ 324.2。

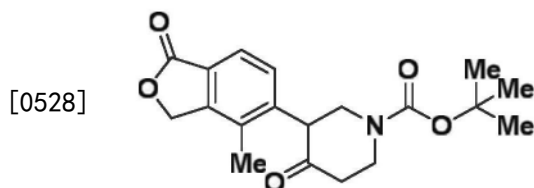
[0523] 中间体3-I:

[0524] 将中间体3B-I (0.75g, 2.32mmol) 于乙醇 (50mL) 中的溶液用氮吹扫2min。添加10% Pd/C (0.25g, 2.32mmol) 并将反应混合物于环境温度在H₂气氛下搅拌3h。将所得反应混合物在减压下浓缩, 用水稀释, 通过NaHCO₃水溶液中和并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Alumina-24g, 5% MeOH/DCM) 纯化残余物, 以获得中间体3-I (0.25g, 46.20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.27 (s, 3H), 2.45 (d, J=2.51Hz, 1H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.93 (dd, J=12.55, 2.51Hz, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.71 (dd, J=10.04, 2.51Hz, 1H), 5.39 (d, J=3.01Hz, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), (未观察到可交换质子)。LCMS (方法-H): 保留时间0.89min, [M+H]⁺ 234.2。

[0525] 中间体4: 5-(1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



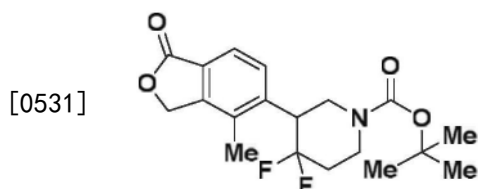
[0527] 中间体4A: 3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0529] 将5-溴-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮 (1.70g, 7.53mmol)、4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (2.50g, 12.55mmol) 和Cs₂CO₃ (4.91g, 15.06mmol) 于甲苯 (50mL) 中的溶液用氮脱气20

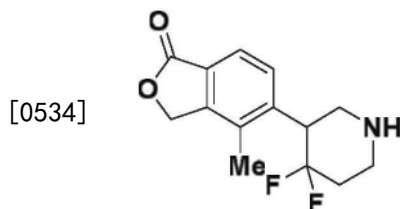
分钟。添加PdCl₂(dtbpf) (0.81g, 1.25mmol) 并将所得混合物再次脱气10分钟且随后于110℃加热12h。将反应混合物冷却至环境温度, 经由**Celite®**过滤并在减压下浓缩滤液。通过柱色谱(Redisep-24g, 60%EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得中间体4A (0.90g, 20.77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41-1.47 (m, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 3.47 (br. s., 2H), 4.04-4.21 (m, 3H), 5.41 (d, J=3.01Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间1.92min, [M+H₂O] 363.2

[0530] 中间体4B: 4,4-二氟-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0532] 于0℃向中间体4A (0.05g, 0.14mmol) 于DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加DAST (0.19mL, 1.44mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌2h。将所得反应混合物在减压下浓缩, 用水 (10mL) 稀释, 通过NaHCO₃水溶液 (10mL) 中和并用DCM (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-12g, 35% EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得中间体4B (0.02g, 37.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.60 (d, J=9.54Hz, 1H), 3.98 (d, J=17.07Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 5.43 (d, J=5.52Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.03Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.03Hz, 1H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm -93.57, -111.02。LCMS (方法-H): 保留时间2.45min, [M+H] 368.2。

[0533] 中间体4C: 5-(4,4-二氟哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



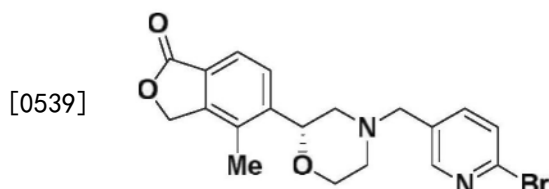
[0535] 于0℃向中间体4B (0.24g, 0.65mmol) 于DCM (25mL) 中的溶液中添加4N HCl/二噁烷 (5mL, 1.14mmol)。将所得混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥并用水 (10mL) 稀释。将水层用乙酸乙酯 (2×20mL) 洗涤, 用10%NaHCO₃溶液碱化并用DCM (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得中间体4C (0.12g, 68.70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.94-2.12 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.76 (td, J=12.93, 3.26Hz, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 3.14 (d, J=12.05Hz, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 5.38-5.43 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.03Hz, 1H) (未观察到可交换质子)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm -88.62, -110.24。LCMS (方法-H): 保留时间1.34min, [M+H] 268.0。

[0536] 中间体4:

[0537] 向中间体4C (0.10g, 0.37mmol) 于MeOH (2mL) 中的溶液中添加1H-吡唑-4-甲醛 (0.030g, 0.37mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌15min。向此混合物中添加NaCNBH₃

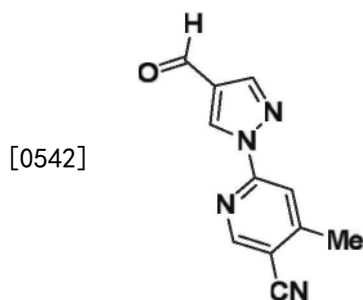
(0.071g, 1.12mmol) 并继续搅拌12h。将反应混合物用水(15mL)稀释并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将所得残余物用二乙醚(20mL)洗涤以获得中间体4(0.08g, 61.60%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.08-2.18(m, 2H) 2.23(s, 3H) 2.76(d, J=11.04Hz, 1H) 2.86(d, J=11.55Hz, 1H) 3.45(s, 2H) 3.65-3.80(m, 2H) 4.78(d, J=8.03Hz, 1H) 5.33-5.43(m, 2H) 7.41(br.s., 1H) 7.52-7.71(m, 3H) 12.64(br.s., 1H)。LCMS(方法-H):保留时间1.121min, [M+H]⁺348.2。

[0538] 中间体5-I: (R)-5-(4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)吗啉-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



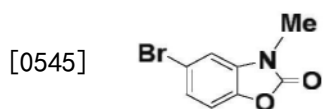
[0540] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛(0.15g, 0.85mmol)和中间体3-I开始制备中间体5-I(0.25g, 72.30%) LCMS(方法-I):保留时间0.68min, [M+H]⁺403.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[0541] 中间体6: 6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



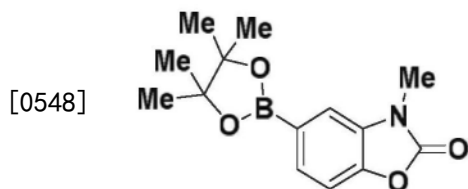
[0543] 向1H-吡唑-4-甲醛(1.00g, 10.40mmol)和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(2.05g, 10.40mmol)于二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(4.31g, 31.20mmol)。将所得反应混合物用氮脱气5分钟,随后添加碘化铜(I)(0.59g, 3.12mmol),之后添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(2.59mL, 16.4mmol)。将所得混合物再次脱气10分钟且于110℃在微波辐照下加热1h。将反应混合物冷却至环境温度,经由Celite®过滤并在减压下浓缩有机层。通过柱色谱(Redisep-24g, 20-40%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得浅黄色固体状中间体6(1.15g, 52.10%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.62(s, 3H), 8.10(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.95(s, 1H), 9.37(s, 1H), 9.98(s, 1H)。LCMS(方法-D),保留时间1.68min, [M+H]⁺213.2。

[0544] 中间体7: 5-溴-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



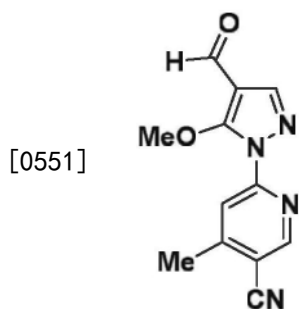
[0546] 根据文献操作(PCT Int.Appl., 2010130773)合成。

[0547] 中间体8: 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

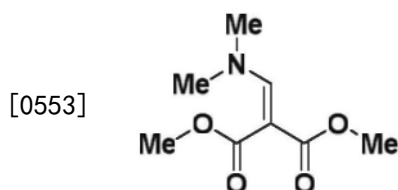


[0549] 通过使用中间体7(1.50g, 6.44mmol)以类似于针对中间体2A所述的方式制备黄色固体状中间体8(1.30g, 59.80%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31(s, 12H), 3.37(s, 3H), 7.34(d, J=7.93Hz, 1H), 7.41-7.54(m, 2H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.79min, [M-H] 292.2(水加成物)。

[0550] 中间体9: 6-(4-甲酰基-5-甲氧基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

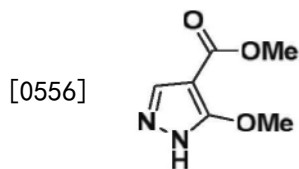


[0552] 中间体9A: 2-((二甲基氨基)亚甲基)丙二酸二甲基酯



[0554] 于环境温度在氮气氛下向丙二酸二甲基酯(10.00g, 76.00mmol)于甲苯(100mL)中的溶液中添加DMF-DMA(20.27mL, 151.00mmol)。将所得反应混合物于100℃加热5h。将反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩, 以获得黄色固体状中间体9A(13.00g, 84.00%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.92-3.07(m, 6H), 3.66-3.72(br. s., 3H), 3.74-3.79(br. s., 3H), 7.53(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.63min, [M+H] 188.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

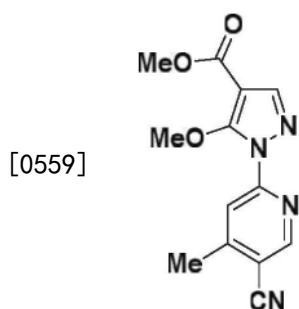
[0555] 中间体9B: 5-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯



[0557] 于环境温度在氮气氛下向中间体9A(13.00g, 69.40mmol)于EtOH(50mL)中的溶液中添加NH₂NH₂·2HCl(7.29g, 69.40mmol)。将所得反应混合物于70℃加热5h。将反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将残余物溶解于DCM(250mL)中并用饱和NaHCO₃溶液(0.5L)碱化。分离有机层, 用盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-120g, 45-50%EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得浅黄色固体状中间体9B(2.50g, 13.14%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 3.67(s, 3H), 3.84(s, 3H), 8.11(d, J=

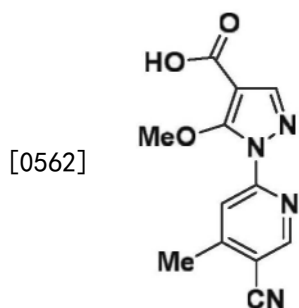
2.27Hz, 1H), 12.56 (br. s., 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.48min, [M+H] 157.0。

[0558] 中间体9C: 1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸甲基酯



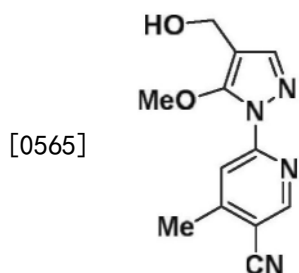
[0560] 使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体9B (2.50g, 16.01mmol) 开始制备米黄色固体状中间体9C (0.80g, 15.42%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 7.81 (d, J=1.00Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间1.81min, [M+H] 273。

[0561] 中间体9D: 1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸



[0563] 向中间体9C (0.80g, 2.94mmol) 于THF (25mL) 中的溶液中添加 (CH₃)₃SiOK (1.50g, 11.75mmol) 并于环境温度继续搅拌16h。将反应混合物用水 (80mL) 稀释, 用固体柠檬酸中和并用乙酸乙酯 (2×80mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得米黄色固体状中间体9D (0.75g, 61.30%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.59 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.37-12.91 (br. s., 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间0.40min, [M+H] 259.5。

[0564] 中间体9E: 6-(4-(羟基甲基)-5-甲氧基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



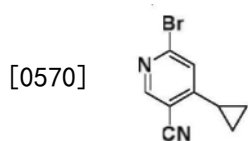
[0566] 于0℃在氮气氛围下向中间体9D (0.75g, 2.90mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中添加TEA (1.21mL, 8.71mmol), 之后添加氯甲酸异丁基酯 (0.76mL, 5.81mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物经由烧结玻璃漏斗过滤并将滤液冷却至0℃并用NaBH₄ (0.22g, 5.81mmol) 于水 (2mL) 中的溶液处理10分钟。使所得混合物达到环境温度并搅拌16h。将反应混合物用饱和NH₄Cl (40mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用10%

NaHCO₃溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得米黄色固体状中间体9E(0.43g,53.30%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.54(s,3H),3.96(s,3H),4.30(d,J=5.02Hz,2H),4.97(t,J=5.52Hz,1H),7.72(s,1H),8.37(s,1H),8.75(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.681min,[M+H]⁺245.0。

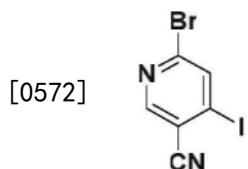
[0567] 中间体9:

[0568] 于环境温度在氮气氛下向中间体9E(0.40g,1.64mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(1.39g,3.28mmol)并继续搅拌20h。将反应混合物用DCM(50mL)稀释并添加10%NaHCO₃(50mL)。分离有机层并用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得米黄色固体状中间体9(0.30g,68.10%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.61(s,3H),4.05(s,3H),7.91(s,1H),8.90(s,1H),9.18(s,1H),9.85(s,1H)。LCMS(方法-H):保留时间2.13min,[M+H]⁺243.0。

[0569] 中间体10:6-溴-4-环丙基吡啶-3-甲腈



[0571] 中间体10A:6-溴-4-碘吡啶-3-甲腈



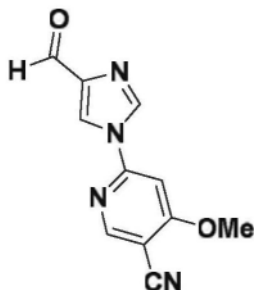
[0573] 于-78℃在氮气氛下向二异丙胺(7.79mL,54.60mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加n-BuLi(21.86mL,54.60mmol)。30分钟后,添加6-溴吡啶-3-甲腈(10.00g,54.6mmol)/THF(20mL),之后添加碘(15.26g,60.10mmol)/THF(10mL)并继续搅拌2h。将所得反应混合物用饱和NH₄Cl(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-80g,10-15%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得褐色固体状中间体10A(6.50g,38.50%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.51(s,1H),8.76(s,1H)。LCMS:化合物未充分离子化。

[0574] 中间体10:

[0575] 向中间体10A(0.60g,1.94mmol)于甲苯(10mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中添加环丙基硼酸(0.20g,2.33mmol),之后添加K₃PO₄(0.82g,3.88mmol)并将所得混合物脱气15分钟。添加乙酸钪(II)(0.05g,0.19mmol)和三环己基膦(0.11g,0.39mmol)。将所得混合物再次脱气10分钟并于140℃在微波下加热1h。将反应混合物冷却至环境温度并经由Celite®过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱色谱(Redisep-12g,15-20%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得黄色固体状中间体10(0.10g,23.08%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 0.93-1.02(m,1H),1.04-1.13(m,1H),1.19-1.35(m,2H),2.05-2.21(m,1H),8.51(s,1H),8.75(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间2.25min,[M+2H]⁺223.0。

[0576] 中间体11:6-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

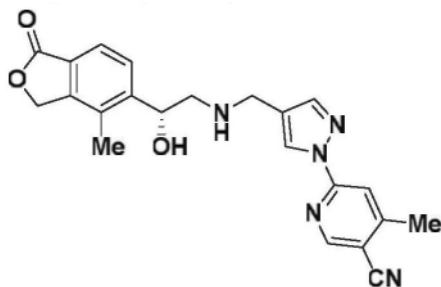
[0577]



[0578] 于环境温度在氮气氛下向1H-咪唑-4-甲醛(0.50g,5.20mmol)和6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(1.05g,6.24mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (1.08g,7.81mmol)。将所得反应混合物于90℃加热1h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰水(30mL)稀释。过滤所得沉淀并用乙醇(2mL)洗涤以获得中间体11(0.30g,25.00%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 4.13(s,3H),7.81(s,1H),8.83(s,2H),8.95(d, $J=1.19$ Hz,1H),9.87(s,1H)。LCMS(方法-L):保留时间0.75min,[M+H]229.1。

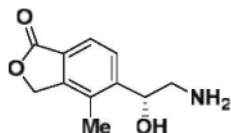
[0579] 中间体12-I:(R)-6-(4-(((2-羟基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[0580]



[0581] 中间体12A-I:(R)-5-(2-氨基-1-羟基乙基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0582]



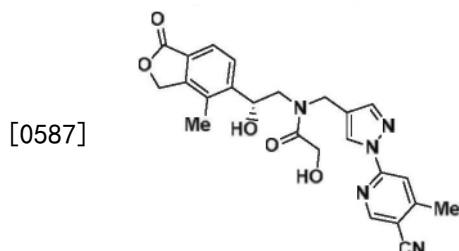
[0583] 于-10℃向中间体1-I(1.00g,5.26mmol)于MeOH(40mL)中的溶液中吹扫过量氨气体并将所得反应混合物于50℃在密封管中搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用醚(30mL)洗涤,以获得中间体12A-I(0.75g,68.80%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 2.26(s,3H),2.52-2.56(m,1H),2.69(dd, $J=13.05,4.02$ Hz,1H),4.80(dd, $J=8.03,3.51$ Hz,1H),5.38(d, $J=1.51$ Hz,3H),7.65(s,2H),(未观察到2个可交换质子)。LCMS(方法-H):保留时间0.54min,[M+H]208.2。

[0584] 中间体12-I:

[0585] 向中间体-6(0.20g,0.94mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加乙酸(0.08mL,1.42mmol),之后添加中间体12A-I(0.23g,1.13mmol)并将反应混合物于环境温度搅拌10分钟。向反应中添加 $NaCNBH_3$ (0.18g,2.83mmol)并继续搅拌12h。将反应混合物用水(20mL)稀释,用10% $NaHCO_3$ 溶液碱化并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过HPLC[Luna C18(250 \times 30ID)5微米;溶剂A:0.1%TFA/ H_2O ,溶剂B:乙腈,梯度:20-100%B,经14min,流速:25mL/min,保留时间11.16min,UV 220nm]纯化残余物,以获得中间体12-I(0.09g,22.86%)。 1H NMR(400MHz,

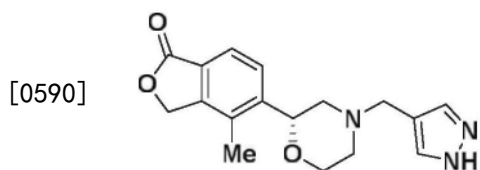
CDCl_3) δ ppm 2.28 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.86 (d, $J=6.00\text{Hz}$, 2H), 5.10-5.03 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.95 (d, $J=0.80\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=0.80\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H)。LCMS/HPLC(方法-H): 保留时间1.80min, $[\text{M}+\text{H}]$ 404.2, 纯度: 99.7%。(方法-C): 保留时间10.54min, 纯度: 99.70%。手性纯度(方法-VI): 保留时间9.44min, 100% ee。

[0586] 中间体13-I: (R)-N-((1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-羟基-N-(2-羟基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)乙酰胺



[0588] 向中间体12-I (0.23g, 0.57mmol) 和2-羟基乙酸 (0.05g, 0.57mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加HATU (0.43g, 1.14mmol), 之后添加DIPEA (0.29mL, 1.71mmol)。将所得混合物在环境温度搅拌过夜。向反应混合物中添加水 (30mL), 随后将其用DCM ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-12g, 10-12% MeOH/DCM) 纯化残余物, 以获得灰白色固体状中间体13-I (0.15g, 57.00%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.21-2.35 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.14-3.29 (m, 1H), 3.37-3.68 (m, 1H), 4.10-4.36 (m, 2H), 4.41-4.78 (m, 3H), 5.08-5.30 (m, 1H), 5.31-5.45 (m, 2H), 5.66-5.92 (m, 1H), 7.61-7.77 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.94-8.02 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。LCMS/HPLC(方法-A): 保留时间1.382min, $[\text{M}+\text{H}]$ 462.1, 纯度: 98.52%。(方法-B): 保留时间1.372min, $[\text{M}+\text{H}]$ 462.1, 纯度: 99.62%。

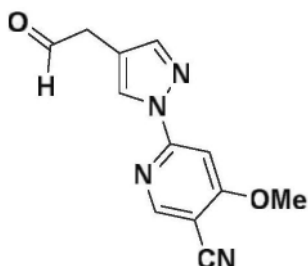
[0589] 中间体14-I: (R)-5-(4-((1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[0591] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自中间体3-I (2.00g, 8.57mmol) 开始制备中间体14-I (0.75g, 27.90%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.78-1.87 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.76 (d, $J=11.04\text{Hz}$, 1H), 2.86 (d, $J=11.55\text{Hz}$, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.97 (d, $J=9.54\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 2H), 7.41 (br. s., 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 12.64 (br. s., 1H)。LCMS/HPLC(方法-H): 保留时间0.767min, $[\text{M}+\text{H}]$ 314.2。

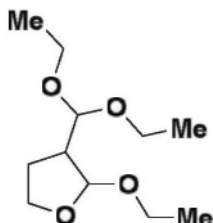
[0592] 中间体15: 4-甲氧基-6-(4-(2-氧代乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

[0593]



[0594] 中间体15A:3-(二乙氧基甲基)-2-乙氧基四氢呋喃

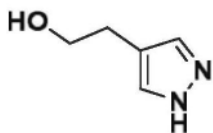
[0595]



[0596] 向含有三乙氧基甲烷 (23.26g, 157.00mmol) 的烧瓶中添加 FeCl_3 (0.02g, 0.14mmol) 并冷却至 10°C 。将所得反应混合物于相同温度下搅拌30分钟并经30分钟逐滴添加2,3-二氢呋喃 (10.00g, 143.00mmol)。将反应混合物于 10°C 搅拌1h, 用DCM (100mL) 稀释并经由 **Celite®** 过滤。在减压下浓缩滤液以获得褐色油状中间体15A (30.00g, 96.00%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.09-1.29 (m, 9H), 1.76 (dd, $J=12.55, 5.52\text{Hz}$, 1H), 1.84-2.13 (m, 1H), 2.29-2.57 (m, 1H), 3.38-3.81 (m, 6H), 3.82-4.14 (m, 2H), 4.33 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 4.88-5.09 (m, 1H)。

[0597] 中间体15B:2-(1H-吡唑-4-基)乙醇

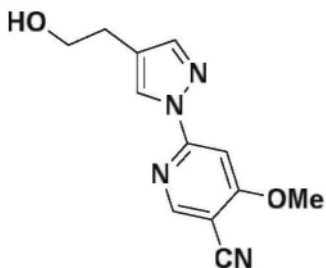
[0598]



[0599] 于 0°C 向 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (18.75g, 179.00mmol) 于水 (50mL) 和乙醇 (25mL) 的混合物中的溶液中添加中间体15A (30.00g, 137.00mmol)。将反应混合物于 0°C 搅拌1h并于环境温度搅拌1h。向反应混合物中添加碳酸钠 (30.00g) 并在减压下蒸发至干燥。将残余物用乙醇 (100mL) 洗涤并蒸发以获得褐色油状中间体15B (15.00g, 92.00%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.78 (t, $J=6.38\text{Hz}$, 2H), 3.72 (d, $J=7.25\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.88 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 9.52-10.74 (m, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.40min, $[\text{M}+\text{H}]$ 113.0。

[0600] 中间体15C:6-(4-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[0601]



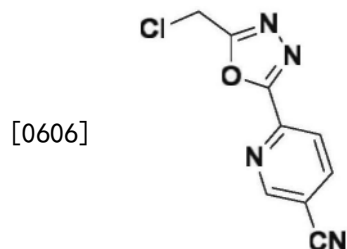
[0602] 向中间体15B (0.50g, 4.46mmol) 和6-溴-4-甲氧基吡啶-3-甲腈 (0.95g, 4.46mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (1.54g, 11.15mmol) 和 XANTPHOS (0.52g, 0.89mmol) 并

将所得反应混合物用氮脱气5分钟。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.41g, 0.45mmol) 并将所得混合物再次脱气5分钟, 随后于100℃加热16h。将反应混合物冷却至环境温度, 经由**Celite®**过滤并在减压下浓缩滤液。通过柱色谱(Redisep-24g, 2-2.5%MeOH/DCM)纯化残余物, 以获得浅黄色固体状中间体15C (0.40g, 36.70%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 2.65 (t, $J=6.78\text{Hz}$, 2H), 3.61 (td, $J=6.78, 5.02\text{Hz}$, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.62-4.76 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.83min, $[\text{M}+\text{H}]$ 245.3。

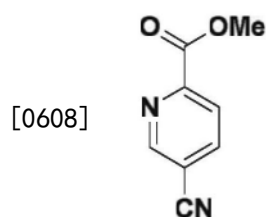
[0603] 中间体15:

[0604] 向中间体15C (0.20g, 0.82mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁过碘烷 (0.52g, 1.23mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌10分钟。将反应混合物用10% NaHCO_3 (30mL) 稀释并用DCM (3×25mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得中间体15 (0.20g, 45.32%)。LCMS (方法-I): 保留时间0.95min, $[\text{M}+\text{H}]$ 243.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[0605] 中间体16: 6-(5-(氯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈

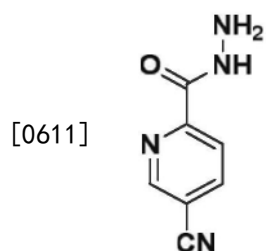


[0607] 中间体16A: 5-氰基吡啶-2-甲酸甲基酯



[0609] 向6-溴吡啶-3-甲腈 (3.00g, 16.39mmol) 于MeOH (80mL) 和DMF (80mL) 中的搅拌溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.68g, 3.28mmol) 和TEA (5.71mL, 41.00mmol)。将所得混合物于60℃在 CO 气氛 (50psi压力) 下加热14h。将反应混合物冷却至环境温度并经由**Celite®**过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱色谱(Redisep-40.00g, 60%EtOAc/正己烷)纯化所得残余物, 以获得灰白色固体状中间体16A (2.25g, 85.00%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 3.93 (s, 3H), 8.20 (dd, $J=8.03, 1.00\text{Hz}$, 1H), 8.54 (dd, $J=8.03, 2.01\text{Hz}$, 1H), 9.09-9.25 (m, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.70min, $[\text{M}+\text{H}]$ 163.1。

[0610] 中间体16B: 5-氰基吡啶-2-甲酰胺



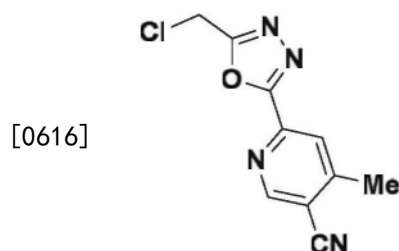
[0612] 向中间体16A (2.25g, 13.88mmol) 于EtOH (50mL) 中的搅拌溶液中添加水合肼

(3.39mL, 69.40mmol)。将反应混合物于80℃搅拌14h, 随后冷却至环境温度。过滤所得沉淀并用EtOH (30mL) 洗涤, 以获得白色固体状中间体16B (1.90g, 84.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.68 (d, J=4.02Hz, 2H), 7.91-8.23 (m, 1H), 8.42-8.61 (m, 1H), 8.92-9.24 (m, 1H), 10.21 (br. s., 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.45min, [M+H] 163.1。

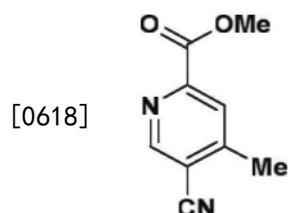
[0613] 中间体16:

[0614] 向中间体16B (1.00g, 6.17mmol) 于POCl₃ (15mL) 中的搅拌溶液中添加2-氯乙酸 (0.58g, 6.17mmol)。将所得反应混合物于100℃回流14h, 随后冷却至环境温度。在减压下蒸发POCl₃并将混合物用冰水 (100mL) 稀释。通过缓慢添加固体NaHCO₃碱化酸性溶液并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 20% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得黄色固体状中间体16 (0.25g, 18.37%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 5.20 (s, 2H), 8.38 (dd, J=8.53, 1.00Hz, 1H), 8.55-8.64 (m, 1H), 9.24 (dd, J=2.01, 1.00Hz, 1H)。(方法-I): 保留时间0.84min, [M+H] 221.4。

[0615] 中间体17: 6-(5-(氯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

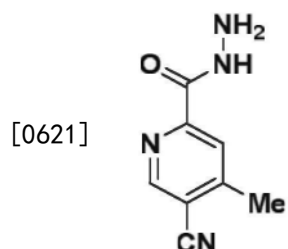


[0617] 中间体17A: 5-氰基-4-甲基吡啶-2-甲酸甲基酯



[0619] 通过使用与中间体16A的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (3.00g, 15.23mmol) 开始制备灰白色固体状中间体17A (1.05g, 39.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.60 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.85-8.33 (m, 1H), 9.04 (s, 1H)。(方法-I): 保留时间0.76min, [M+H] 177.2。

[0620] 中间体17B: 5-氰基-4-甲基吡啶-2-甲酰肼



[0622] 通过使用与中间体16B的合成方案类似的合成方案且自中间体17A (0.55g, 3.12mmol) 开始制备白色固体状中间体17B (0.45g, 82.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.59 (s, 3H), 4.67 (br. s., 2H), 8.07 (s, 1H), 8.74-9.05 (m, 1H), 10.15 (br. s., 1H)。(方法-

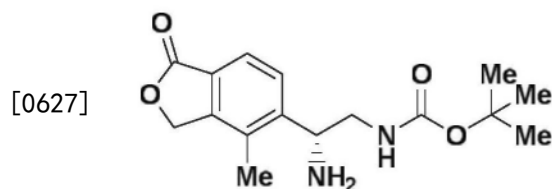
I): 保留时间0.51min, [M+H] 177.2。

[0623] 中间体17:

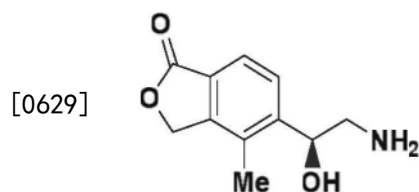
[0624] 通过使用与中间体16的合成方案类似的合成方案且自中间体17B (0.60g, 3.41mmol) 开始制备黄色固体状中间体17 (0.20g, 25.03%)。

[0625] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.64 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)。(方法-I): 保留时间0.93min, [M-H] 232.9。

[0626] 中间体18-I: (R) - (2-氨基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁基酯

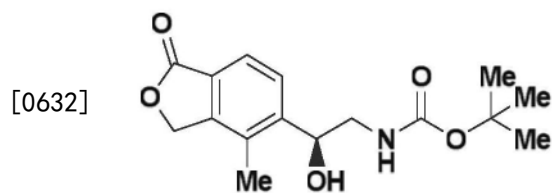


[0628] 中间体18A-II: (S) - 5-(2-氨基-1-羟基乙基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



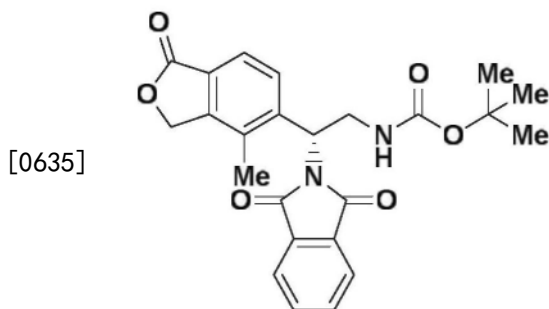
[0630] 通过使用与中间体12A-I的合成方案类似的合成方案且自中间体1-II (40.00g, 210.00mmol) 开始制备褐色固体状中间体18A-II (40.00g, 68.80%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.69 (dd, $J=13.05, 4.02\text{Hz}$, 1H), 4.80 (dd, $J=8.03, 3.51\text{Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J=1.51\text{Hz}$, 3H), 7.65 (s, 2H)。(未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-H): 保留时间0.54min, [M+H] 208.2。

[0631] 中间体18B-II: (S) - (2-羟基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁基酯



[0633] 将中间体18A-II (40.00g, 145.00mmol) 于DCM (400mL) 中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TEA (60.50mL, 434.00mmol), 之后添加 BOC_2O (40.30mL, 174.00mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌过夜, 水 (200mL) 稀释并用DCM ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (150mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-750g, 2% MeOH/氯仿) 纯化残余物, 以获得无色油状中间体18B-II: (48.00g, 80.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.96 (ddd, $J=13.70, 7.90, 6.00\text{Hz}$, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 4.89-5.02 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.54 (d, $J=4.50\text{Hz}$, 1H), 6.89 (t, $J=5.80\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 2H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.93min, [M+H] 308.4。

[0634] 中间体18C-I: (R) - (2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁基酯

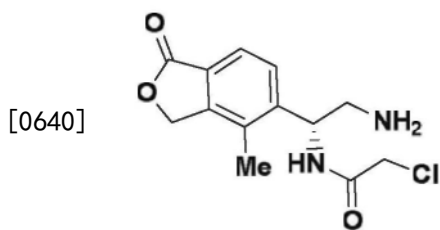


[0636] 向中间体18B-II (47.00g, 113.00mmol) 于THF (800mL) 中的搅拌溶液中添加三苯基膦 (65.30g, 249.00mmol), 之后添加DIAD (39.60mL, 204.00mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌2h, 用水 (1.5L) 稀释并用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱 (Redisep-1.5kg, 40% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得无色油状中间体18C-I (50.00g, 91.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.19-1.33 (m, 9H), 2.28 (s, 3H), 3.63 (dt, J=13.79, 5.57Hz, 1H), 3.94-4.15 (m, 1H), 5.26-5.46 (m, 2H), 5.65 (dd, J=9.44, 4.15Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.78-7.94 (m, 5H)。LCMS (方法-I): 保留时间1.23min, [M+H]⁺ 437.2。

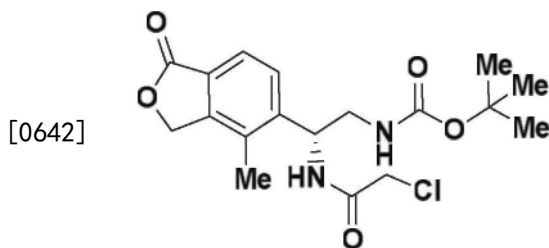
[0637] 中间体18-I:

[0638] 向中间体18C-I (40.00g, 92.00mmol) 于MeOH (500mL) 中的搅拌溶液中添加水合肼 (44.80mL, 916.00mmol)。将所得反应混合物于60℃加热14h, 冷却至环境温度并用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。过滤所得固体, 并在减压下蒸发滤液。通过硅胶柱色谱 (Redisep-330g, 2% MeOH/氯仿) 纯化残余物, 以获得浅绿色油状中间体18-I (28.50g, 91.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.35 (s, 9H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 1H), 3.10 (dd, J=12.30, 6.27Hz, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.87-6.98 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.84min, [M+H]⁺ 307.1。

[0639] 中间体19-I: (R) -N-(2-氨基-1-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)-2-氯乙酰胺



[0641] 中间体19A-I: (R) - (2-(2-氯乙酰氨基)-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

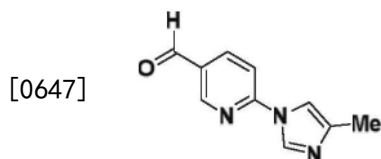


[0643] 于0℃向中间体18-I (0.50g, 1.63mmol) 于DCM (20mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (0.68mL, 4.90mmol), 之后添加氯乙酰氯 (0.13mL, 1.63mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌14h, 用水 (30mL) 稀释并用DCM (3×30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-12g, 2% MeOH/氯仿) 纯化残余物, 以获得灰白色固体状中间体19A-I (0.40g, 64.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 3.15-3.26 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.25 (q, J=7.36Hz, 1H), 5.34-5.45 (m, 2H), 7.00 (t, J=5.77Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.03Hz, 1H), 8.76 (d, J=7.53Hz, 1H)。(方法-H): 保留时间1.53min, [M+H]⁺ 383.0。

[0644] 中间体19-I:

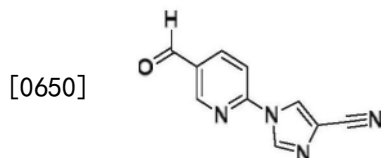
[0645] 向中间体19A-I (0.05g, 0.13mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加TFA (1.00mL, 12.98mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌30分钟。将反应混合物在减压下浓缩至干燥。将残余物溶解于MeCN (10mL)、水 (0.3mL) 中并添加Na₂CO₃ (0.07g, 0.65mmol) 并将反应混合物于80℃加热1h。将反应混合物冷却至环境温度并过滤出过量固体碳酸钠。将滤液经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 以获得无色油状中间体19-I (0.04g, 95.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.36 (s, 3H), 3.04-3.27 (m, 2H), 4.04-4.23 (m, 2H), 5.37-5.53 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.03Hz, 1H), 8.01 (br. s., 2H), 8.91 (d, J=8.53Hz, 1H)。(方法-I): 保留时间0.53min, [M-1]⁻ 281.3。

[0646] 中间体20: 6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲醛



[0648] 向6-溴吡啶-3-甲醛 (1.25g, 6.72mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (2.32g, 16.80mmol) 和4-甲基-1H-咪唑 (0.55g, 6.72mmol)。将所得混合物于100℃加热1h, 随后冷却至环境温度。将反应物倾倒至冰水 (30mL) 中并用乙酸乙酯 (2×75mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过快速色谱 (Redisep-40g, 0-100% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得浅褐色固体状中间体20 (0.50g, 39.70%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.50 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.00, 1.20Hz, 1H), 8.39 (dd, J=6.60, 1.80Hz, 1H), 8.55 (d, 1.20Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), LCMS: (方法-H) 保留时间: 1.03min, [M+1]⁺: 188.0。

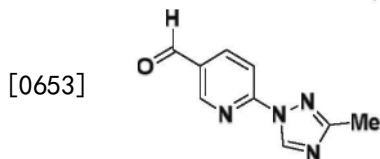
[0649] 中间体21: 1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈



[0651] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛 (1.00g, 5.38mmol) 和1H-咪唑-4-甲腈开始制备灰白色固体状中间体21 (0.40g, 37.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.11 (d, J=8.53Hz, 1H), 8.53 (dd, J=8.28, 2.26Hz, 1H), 8.89 (d, J=1.51Hz, 1H), 9.03 (d, J=1.51Hz, 1H), 9.05-9.10 (m, 1H), 10.14 (s, 1H)。LCMS/HPLC: (方

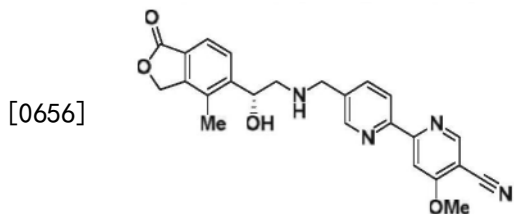
法-H) 保留时间0.85min, [M+1]:199.2。

[0652] 中间体22: 6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛

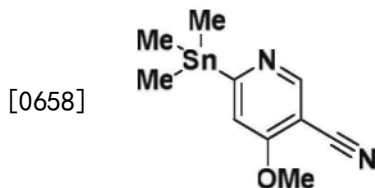


[0654] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛(0.50g, 2.69mmol)和3-甲基-1H-1,2,4-三唑(0.33g, 4.03mmol)开始制备灰白色固体状中间体22(0.30g, 59.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.42(s, 3H), 7.99(d, J=8.53Hz, 1H), 8.47(dd, J=8.53, 2.01Hz, 1H), 9.02-9.04(m, 1H), 9.37(s, 1H), 10.12(s, 1H)。LCMS/HPLC: (方法-H) 保留时间0.88min, [M+1]:189.0。

[0655] 中间体23-I: (R)-5'-(((2-羟基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈

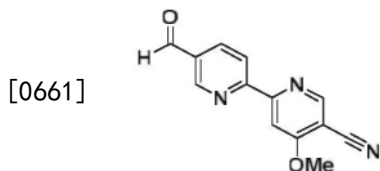


[0657] 中间体23A: 4-甲氧基-6-(三甲基锡烷基)吡啶-3-甲腈



[0659] 将6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(2.00g, 11.86mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液用氮脱气20分钟。添加六甲基二锡(2.71mL, 13.05mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(II)(0.77g, 1.19mmol)。将所得反应混合物再次脱气10分钟, 于100℃加热12h并冷却至环境温度。将反应混合物经由Celite®过滤并在减压下浓缩滤液以获得深色油状中间体23A: (5.00g, 39.50%)。LCMS(方法-I): 保留时间1.26min, [M+H] 299.1。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[0660] 中间体23B: 5'-甲酰基-4-甲氧基-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈



[0662] 将6-溴吡啶-3-甲醛(1.10g, 5.91mmol)和中间体23A(4.83g, 6.51mmol)于二噁烷(20mL)中的溶液用氮脱气20分钟。向搅拌溶液中添加四三苯基膦钯(0.68g, 0.59mmol), 之后添加碘化铜(I)(0.11g, 0.59mmol)并将所得混合物再次脱气10分钟。将所得反应混合物于100℃加热16h, 随后冷却至环境温度并经由Celite®过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱色

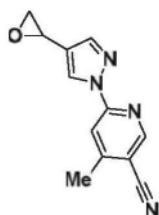
谱 (Redisep-40g, 0-40% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得灰白色固体状中间体23B (1.60g, 79.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 4.16 (s, 3H), 8.22 (d, J=14.35Hz, 1H), 8.46 (d, J=8.31Hz, 1H), 8.55-8.72 (m, 1H), 8.99 (d, J=1.51Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)。LCMS/HPLC: (方法H) 保留时间: 1.63min, [M+1]: 240.0。

[0663] 中间体23-I:

[0664] 向中间体23B (0.60g, 1.75mmol) 于DCM (20mL) 和MeOH (6mL) 的混合物中的溶液中添加12A-I (0.36g, 1.75mmol), 之后添加AcOH (0.40mL, 7.02mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌2h, 之后添加NaBH(CH₃CO₂)₃ (0.37g, 1.75mmol)。继续搅拌12h。随后将反应用水 (15mL) 稀释并用DCM (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过制备型HPLC [Symmetry C8 (300x19ID) 9微米; 溶剂A: 10mM 乙酸铵, 溶剂B: 乙腈, 梯度: 0-100%B, 经21min, 流速: 18mL/min, 保留时间12.50min, UV 220nm] 纯化残余物, 以获得白色固体状中间体23-I (0.10g, 13.76%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.22 (s, 3H), 2.58-2.71 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 5.04 (br. s., 1H), 5.30-5.42 (m, 2H), 5.52 (br. s., 1H), 7.59-7.71 (m, 2H), 7.94 (dd, J=8.19, 2.32Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.31Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), (未观察到可交换质子)。LCMS/HPLC: (方法-D) 保留时间: 1.70min, [M+1]: 431.0。

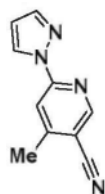
[0665] 中间体24: 4-甲基-6-(4-(环氧乙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

[0666]



[0667] 中间体24A: 4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

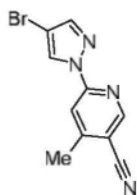
[0668]



[0669] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑 (0.52g, 7.61mmol) 开始制备灰白色固体状中间体24A (0.85g, 60.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.50 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。LCMS/HPLC: (方法-H) 保留时间: 1.63min, [M+1]: 185.0。

[0670] 中间体24B: 6-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[0671]

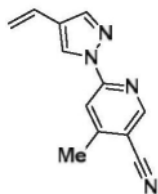


[0672] 向中间体24A (0.85g, 4.61mmol) 于AcOH (20mL) 中的溶液中逐滴添加溴 (0.59mL, 11.54mmol)/AcOH (3mL)。将所得混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物倾倒至冰水中,

之后添加饱和硫代硫酸铵(10mL)。将所得沉淀过滤并在减压下干燥,以得到灰白色固体状中间体24B(1.12g,92.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.60(s,3H),8.02(s,1H),8.08(s,1H),8.88(s,2H)。LCMS/HPLC:(方法-D)保留时间:2.89min,[M+2]:265.0。

[0673] 中间体24C:4-甲基-6-(4-乙烯基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

[0674]



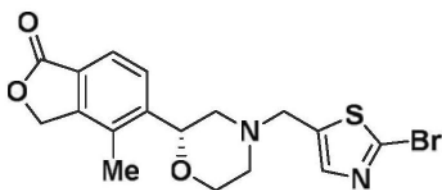
[0675] 向中间体24B(1.12g,4.37mmol)于THF(25mL)中的搅拌溶液中添加三丁基乙烯基锡(1.66g,5.25mmol)并将所得混合物用氮脱气15分钟。添加三苯基膦(0.34g,1.31mmol),之后添加乙酸钯(II)(0.15g,0.66mmol)并将混合物再次脱气10分钟。将所得反应混合物于80℃加热48h,随后冷却至环境温度。经由Celite®过滤反应,且在减压下浓缩滤液。通过柱色谱(Redisep-40g,0-10%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得灰白色固体状中间体24C(0.80g,87.00%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δppm 2.58(s,3H),5.76(d,J=17.70Hz,1H),5.23(d,J=11.10Hz,1H),6.61-6.71(m,1H),8.02(s,1H),8.17(s,1H),8.73(s,1H),8.85(s,1H)。LCMS/HPLC:(方法-H)保留时间:2.06min,[M+1]:211.2。

[0676] 中间体24:

[0677] 向中间体24C(0.40g,1.90mmol)于叔丁醇(10mL)和水(20mL)中的搅拌溶液中添加NBS(0.40g,2.28mmol)并将反应混合物于40℃加热1h。将反应混合物冷却至0℃并添加NaOH(0.23g,5.71mmol)/水(5mL)。将反应混合物于环境温度搅拌2h,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得中间体24(0.30g)。LCMS:(方法-I)保留时间:1.06min,[M+1]:227.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

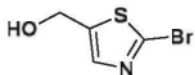
[0678] 中间体25-I:(R)-5-(4-((2-溴噻唑-5-基)甲基)吗啉-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0679]



[0680] 中间体25A:(2-溴噻唑-5-基)甲醇

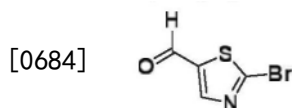
[0681]



[0682] 向2-溴噻唑-5-甲酸甲基酯(2.00g,9.01mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液中添加LiBH₄(1.96g,90mmol)并于环境温度继续搅拌48h。将反应混合物在减压下蒸发并将残余物用水(50mL)稀释并用DCM(3×75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-40g,0-35%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得黄色固体状中间体25A(0.65g,37.20%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 4.63(d,J=5.60Hz,2H),5.67(d,J=5.60Hz,1H),7.53(s,1H)。LCMS:(方法-D)保留时间:0.68min,[M+

2]:196.0。

[0683] 中间体25B:2-溴噻唑-5-甲醛

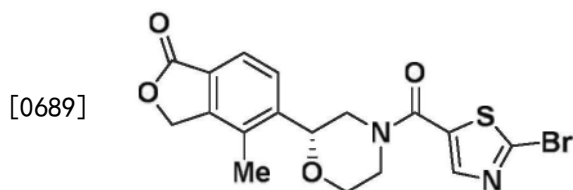


[0685] 通过使用与自9E制备中间体9的合成方案类似的合成方案自中间体25A (0.60g, 3.09mmol) 制备白色固体状中间体25B (0.38g, 64.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.55 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

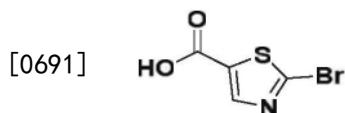
[0686] 中间体25-I:

[0687] 通过使用与中间体23-I的合成方案类似的合成方案且自中间体25B (0.18g, 0.93mmol) 和中间体3-I (0.22g, 0.94mmol) 开始制备灰白色固体状中间体25-I (0.35g, 45.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.24 (s, 3H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.78 (br. s., 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.64 (d, J=5.02Hz, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.39 (d, J=2.01Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H)。LCMS: (方法-I) 保留时间:1.23分钟, [M+2]:411.0。

[0688] 中间体26-I: (R)-5-(4-(2-溴噻唑-5-羰基)吗啉-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[0690] 中间体26A:2-溴噻唑-5-甲酸



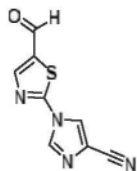
[0692] 向2-溴噻唑-5-甲酸甲基酯 (1.50g, 6.75mmol) 于THF (10mL)、MeOH (4mL) 和水 (2mL) 中的搅拌溶液中添加LiOH (0.81g, 33.80mmol) 并于环境温度继续搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,用水 (10mL) 稀释并用2N HCl酸化。过滤固体沉淀并在减压下干燥,以获得灰白色固体状中间体26A (0.70g, 49.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.21 (s, 1H), 13.83 (br. s., 1H)。LCMS: (方法-D) 保留时间:0.38min, [M+2]:208.0。

[0693] 中间体26-I:

[0694] 向中间体26A (0.40g, 1.92mmol) 和中间体3-I (0.45g, 1.92mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (0.80mL, 5.77mmol), 之后添加丙基膦酸酐 (1.22g, 3.85mmol) 并于环境温度继续搅拌3h。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并用DCM (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物与DCM/正己烷一起研磨以获得灰白色固体状中间体26-I (0.80g, 67.80%)。LCMS: (方法-D) 保留时间:2.06min, [M+2]:425.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[0695] 中间体27:1-(5-甲酰基噻唑-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈

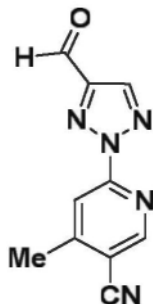
[0696]



[0697] 通过使用与中间体11的合成方案类似的合成方案且自中间体25B (0.20g, 1.04mmol) 开始制备浅褐色固体状中间体27 (0.12g, 37.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。LCMS: (方法-D) 保留时间: 0.96min, [M+1]: 205.0。

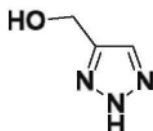
[0698] 中间体28: 6-(4-甲酰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[0699]



[0700] 中间体28A: (1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇

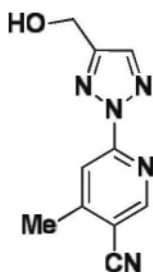
[0701]



[0702] 于环境温度向密封管中的丙-2-炔-1-醇 (2.00g, 35.70mmol) 于DMF (18mL) 和MeOH (0.50mL) 的混合物中的溶液中添加TMS-N₃ (7.10mL, 53.50mmol) 和碘化铜(I) (0.34g, 1.78mmol)。将所得反应混合物于95℃加热12h, 冷却至环境温度, 用DCM (100mL) 稀释并经由 **Celite®** 过滤。在减压下蒸发滤液, 以获得褐色液体状中间体28A (3.30g 93.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.55 (d, J=3.51Hz, 2H), 5.12-5.27 (m, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 14.58-15.07 (br. s., 1H)。GCMS: 保留时间9.36min, [M] 99.0。化合物不经进一步纯化即直接用于后续步骤。

[0703] 中间体28B: 6-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[0704]

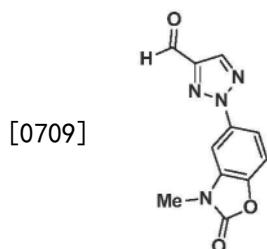


[0705] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体28A (1.00g, 10.09mmol) 开始制备浅褐色固体状中间体28B (0.50g, 20.95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.62 (s, 3H), 4.67 (d, J=5.52Hz, 2H), 5.49-5.54 (m, 1H), 8.12 (d, J=1.00Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.951min, [M+H] 216.2。

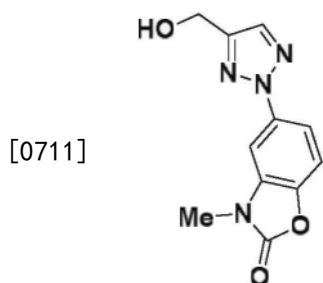
[0706] 中间体28:

[0707] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体28B (1.40g, 6.51mmol) 开始制备黄色固体状中间体28 (0.90g, 64.20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.67 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间 1.32min, [M+H]⁺ 214.2。

[0708] 中间体29: 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醛



[0710] 中间体29A: 5-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

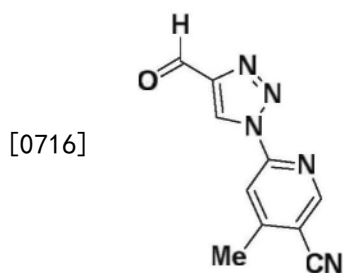


[0712] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体28A (1.50g, 15.14mmol) 开始制备褐色固体状29A (0.65g, 13.78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.42 (s, 3H), 4.65 (d, J=5.52Hz, 2H), 5.43 (t, J=5.77Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.53Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.78, 2.26Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.26Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间 1.04min, [M+H]⁺ 247.2。

[0713] 中间体29:

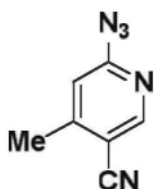
[0714] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体29A (0.15g, 0.60mmol) 开始制备灰白色固体状中间体29 (0.12g, 79.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.44 (s, 3H), 7.57 (d, J=8.78Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.78, 2.26Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.26Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间 1.687min, [M+H]⁺ 245.2。

[0715] 中间体30: 6-(4-甲酰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈。



[0717] 中间体30A: 6-叠氮基-4-甲基吡啶-3-甲腈。

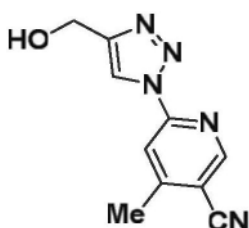
[0718]



[0719] 向6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(2.00g, 10.15mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加叠氮化钠(1.32g, 20.30mmol)并于环境温度继续搅拌12h。将反应混合物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisepp-40g, 20-35%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得中间体30A(0.87g, 54.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.62(d, J=1.00Hz, 3H), 8.28(t, J=1.00Hz, 1H), 10.21(s, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间0.88min, [M+H]⁺160.2。

[0720] 中间体30B:6-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈。

[0721]



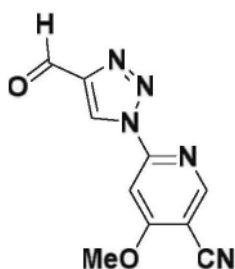
[0722] 通过使用与中间体28A的合成方案类似的合成方案且自中间体30A(0.50g, 3.14mmol)开始制备中间体30B(0.21g, 31.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.65(s, 3H), 4.63(d, J=6.53Hz, 2H), 5.33-5.39(m, 1H), 8.30(d, J=1.00Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 9.00(s, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间0.87min, [M+H]⁺216.2。

[0723] 中间体30:

[0724] 通过使用与自中间体9E制备中间体9的合成方案类似的合成方案自中间体30B制备中间体30(0.13g, 65.60%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.64-2.70(m, 3H), 8.39(s, 1H), 9.06(s, 1H), 9.58(s, 1H), 10.13(s, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.42min, [M+H]⁺214.2。

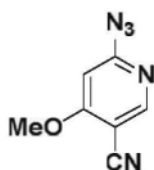
[0725] 中间体31:6-(4-甲酰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[0726]



[0727] 中间体31A:6-叠氮基-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

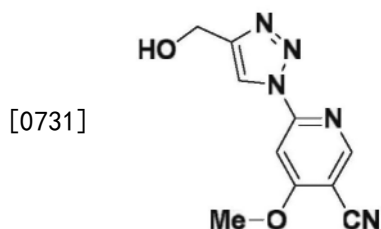
[0728]



[0729] 通过使用与中间体30A的合成方案类似的合成方案且自6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲

腈(2.00g, 11.86mmol)开始制备中间体31A(1.40g, 67.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.10(s, 3H), 7.81(s, 1H), 7.89(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.79min, [M+H]⁺176.0。

[0730] 中间体31B: 6-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

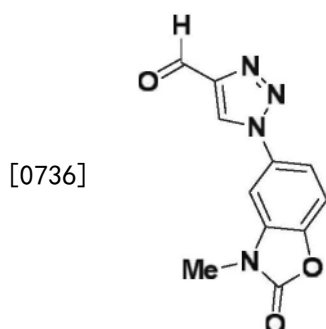


[0732] 通过使用与中间体28A的合成方案类似的合成方案且自中间体31A(1.30g, 7.42mmol)开始制备中间体31B(0.23g, 13.40%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.15-4.19(m, 3H), 4.64(s, 2H), 7.89(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.89(s, 1H), (未观察到可交换质子)。LCMS(方法-D): 保留时间1.01min, [M+H]⁺232.2。

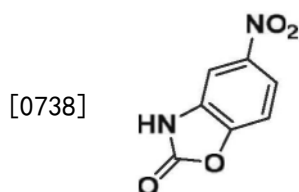
[0733] 中间体31:

[0734] 通过使用与自中间体9E制备中间体9的合成方案类似的合成方案自中间体31B(0.20g, 0.86mmol)制备中间体31(0.12g, 60.50%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 4.19(s, 3H), 7.99(s, 1H), 8.96(s, 1H), 9.59(s, 1H), 10.14(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.1.42min, [M+H]⁺230.2。

[0735] 中间体32: 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛



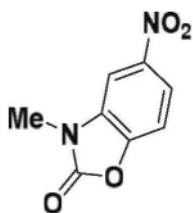
[0737] 中间体32A: 5-硝基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



[0739] 于70℃向2-氨基-4-硝基苯酚(5.00g, 32.40mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加CDI(6.84g, 42.20mmol)并于环境温度继续搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩, 用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得黄色固体状中间体32A(5.50g, 94.00%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.49(d, J=8.69Hz, 1H), 7.82(d, J=2.27Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.69, 2.27Hz, 1H)。(未观察到可交换质子)。LCMS(方法-H): 保留时间0.69min, [M-H]⁺179.0。

[0740] 中间体32B: 3-甲基-5-硝基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

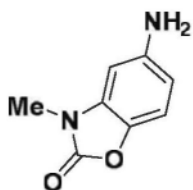
[0741]



[0742] 向中间体32A (5.00g, 27.80mmol) 于DMSO (55mL) 中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (4.22g, 30.50mmol), 之后添加碘甲烷 (5.21mL, 83.00mmol) 并于环境温度继续搅拌12h。将反应混合物冷却至0℃并用冰水 (150mL) 稀释。将所得悬浮液于环境温度搅拌1h。过滤所形成固体, 在减压下干燥, 以获得黄色固体状中间体32B (4.50g, 83.00%)。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.57 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.69, 2.27$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)。LCMS (方法-H): 保留时间1.23min, $[M+H]$ 195.2。

[0743] 中间体32C: 5-氨基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮。

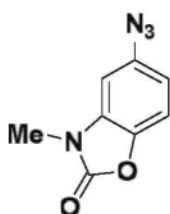
[0744]



[0745] 向中间体32B (1.80g, 9.27mmol) 于乙酸 (50mL) 中的溶液中添加10% Pd/C (0.10g, 0.93mmol) 并将反应混合物于环境温度在氢气氛下搅拌14h。将反应混合物经由 Celite® 过滤, 随后用10% MeOH/DCM (20mL) 洗涤。在减压下蒸发滤液以获得中间体32C (1.20g, 80.00%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.23 (s, 3H), 5.06 (br. s., 2H), 6.28 (dd, $J=8.53, 2.51$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.53$ Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.59min, $[M+H]$ 165.2。

[0746] 中间体32D: 5-叠氮基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

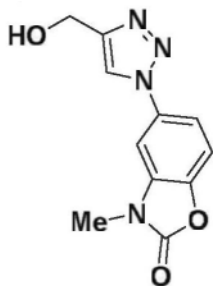
[0747]



[0748] 于0℃向中间体32C (1.50g, 9.14mmol) 于ACN (20mL) 中的溶液中添加亚硝酸叔丁基酯 (3.26mL, 27.40mmol), 之后添加叠氮基三甲基硅烷 (3.61mL, 27.40mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将其用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发以获得中间体32D (1.00g, 57.20%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.34 (s, 3H), 6.85 (dd, $J=8.53, 2.01$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.53$ Hz, 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间2.30min, $[M+H]$ 191.2。

[0749] 中间体32E: 5-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0750]



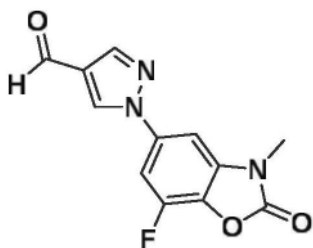
[0751] 向中间体32D (1.30g, 6.84mmol) 和丙-2-炔-1-醇 (0.83g, 6.84mmol) 于叔丁醇 (8mL) 和水 (8mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加新鲜制备的1M抗坏血酸钠溶液 (0.55mL, 0.55mmol), 之后添加硫酸铜(II)五水合物 (0.014g, 0.055mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌8h, 用DCM (200mL) 稀释, 并用水 (100mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。通过柱色谱 (Redisep-24g, 20-35% EtOAc/正己烷) 纯化残余物以获得中间体32E (1.40g, 83.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 3.32 (s, 3H), 4.62 (d, J=5.67Hz, 2H), 5.35 (t, J=5.67Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.50, 2.08Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.27Hz, 1H), 8.67 (s, 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间0.62min, [M+H]⁺ 247.0。

[0752] 中间体32:

[0753] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体32E (1.30g, 5.28mmol) 开始制备中间体32 (1.00g, 78.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 3.41 (s, 3H), 7.58 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.69-7.80 (m, 1H), 7.98 (d, J=2.27Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.55min, [M+H]⁺ 245.0。

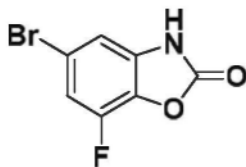
[0754] 中间体33: 1-(7-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0755]



[0756] 中间体33A: 5-溴-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

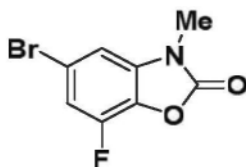
[0757]



[0758] 将2-氨基-4-溴-6-氟苯酚 (2.00g, 9.71mmol) 和CDI (1.73g, 10.68mmol) 于THF (20mL) 中的溶液于70℃加热2h。将反应混合物浓缩至干燥并用水 (30mL) 稀释。过滤沉淀的固体并在减压下干燥, 以获得灰白色固体状中间体33A (2.00g, 89.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (d, J=1.50Hz, 1H), 7.34 (dd, J=10.00, 2.0Hz, 1H), 7.82 (br. s, 1H)。LCMS: (方法-I) 保留时间: 1.17min, [M+2]⁺: 232.0。

[0759] 中间体33B: 5-溴-7-氟-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0760]



[0761] 通过使用与中间体32B的合成方案类似的合成方案且自中间体33A (2.00g, 8.62mmol) 开始制备黑色固体状中间体33B (1.90g, 90.00%)。

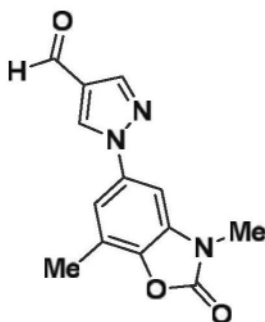
[0762] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.40 (s, 3H), 6.94 (dd, $J=1.60, 0.90\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=9.3, 1.8\text{Hz}$, 1H)。LCMS: (方法-I) 保留时间: 1.17min, $[\text{M}+2]: 248.0$ 。

[0763] 中间体33:

[0764] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体33B (0.50g, 2.03mmol) 和吡啶-4-甲醛 (0.49g, 5.08mmol) 开始制备褐色固体状中间体33 (0.06g, 11.30%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.41 (s, 3H), 7.73 (dd, $J=11.55, 2.01\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。LCMS: (方法-L) 保留时间: 0.95min, $[\text{M}+1]: 262.0$ 。

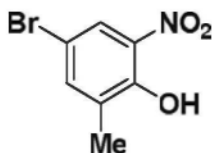
[0765] 中间体34: 1-(3,7-二甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吡啶-4-甲醛

[0766]



[0767] 中间体34A: 4-溴-2-甲基-6-硝基苯酚

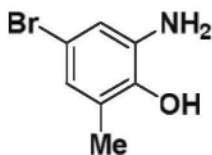
[0768]



[0769] 于0℃向4-溴-2-甲基苯酚 (3.00g, 16.04mmol) 于水 (25mL) 中的悬浮液中添加AcOH (1.84mL, 32.10mmol), 之后添加硝酸 (3.58mL, 80.00mmol), 并将所得反应混合物于环境温度搅拌30分钟。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 0-15% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得黄色固体状中间体34A (1.20g, 30.00%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.34 (s, 3H), 8.38 (dd, $J=3.02, 0.76\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=3.02\text{Hz}$, 1H), (未观察到可交换质子)。LCMS (方法-D) 保留时间: 2.93min, $[\text{M}+2]: 234.0$

[0770] 中间体34B: 2-氨基-4-溴-6-甲基苯酚

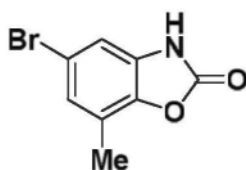
[0771]



[0772] 于0℃向氯化锡(II)(5.31g,28.00mmol)和浓HCl(6.00mL,197.00mmol)于MeOH(25mL)中的溶液中添加中间体34A(1.30g,5.60mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌14h,在减压下浓缩并用水(100mL)稀释。使用饱和NaHCO₃碱化混合物,经由Celite®过滤并用DCM(2×75ml)萃取滤液。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以获得褐色固体状中间体34B(0.90g,80.00%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δppm 2.15(s,3H),4.83(br.s.,2H),6.44(d,J=2.64Hz,1H),6.61(d,J=2.27Hz,1H),8.06(br.s.,1H)。LCMS:(方法-D)保留时间:2.93min,[M+2]:204.0

[0773] 中间体34C:5-溴-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

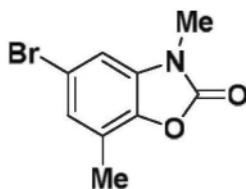
[0774]



[0775] 通过使用与中间体33A的合成方案类似的合成方案且自中间体34B(0.90g,4.45mmol)开始制备浅褐色固体状中间体34C(0.85g,84.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.28(s,3H)7.08(d,J=1.51Hz,1H)7.14(s,1H),11.80(br.s.,1H)。LCMS:(方法-D)保留时间:2.93min,[M+2]:230.0。

[0776] 中间体34D:5-溴-3,7-二甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0777]



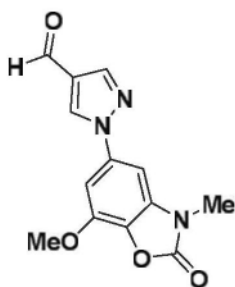
[0778] 通过使用与中间体32B的合成方案类似的合成方案且自中间体34C(0.95g,4.17mmol)开始制备浅褐色固体状中间体34D(0.90g,89.00%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 2.35(s,3H),3.37(s,3H),6.94(d,J=1.51Hz,1H),7.08-7.10(m,1H)。LCMS:(方法-H)保留时间:2.09min,[M+H₂O]:260.0。

[0779] 中间体34:

[0780] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体34D(0.50g,2.07mmol)开始制备灰白色固体状中间体34(0.08g,15.06%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.39(s,3H),3.38(s,3H),7.58(s,1H),7.70(d,J=2.01Hz,1H),8.28(s,1H),9.19(s,1H),9.92(s,1H)。LCMS:(方法-L)保留时间:0.94min,[M+1]:258.4。

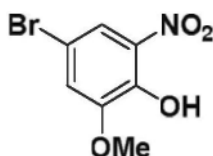
[0781] 中间体35:1-(7-甲氧基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0782]



[0783] 中间体35A:4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯酚

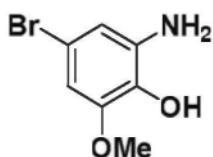
[0784]



[0785] 经5分钟向4-溴-2-甲氧基苯酚(4.50g, 22.16mmol)于二乙醚(30mL)和水(10mL)的混合物中的搅拌溶液中添加硝酸(1.19mL, 26.6mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌30分钟,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-40g, 0-20% EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得黄色固体状中间体35A(2.50g, 45.50%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.90(s, 3H), 7.43(d, J=2.51Hz, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 10.70(br. s., 1H)。LCMS: (方法I) 保留时间:0.94min, [M+2]:250.2。

[0786] 中间体35B:2-氨基-4-溴-6-甲氧基苯酚

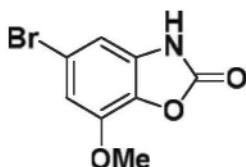
[0787]



[0788] 通过使用与中间体34B的合成方案类似的合成方案且自中间体35A(2.50g, 10.08mmol)开始制备灰白色固体状中间体35B(1.50g, 68.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.73(s, 3H), 4.79(br. s., 2H), 6.36(d, J=2.01Hz, 1H), 6.43-6.47(m, 1H), 8.34(br. s., 1H)。LCMS: (方法-D) 保留时间:1.51min, [M+2]:220.0。

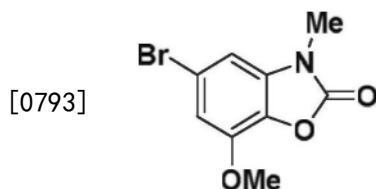
[0789] 中间体35C:5-溴-7-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0790]



[0791] 通过使用与中间体33A的合成方案类似的合成方案且自中间体35B(1.63g, 7.48mmol)开始制备灰白色固体状中间体35C(1.50g, 82.00%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.90(s, 3H), 6.89(d, J=1.13Hz, 1H), 7.01(d, J=1.51Hz, 1H), 11.80(br. s., 1H)。LCMS: (方法-D) 保留时间:1.79min, [M+2]:246.0。

[0792] 中间体35D:5-溴-7-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

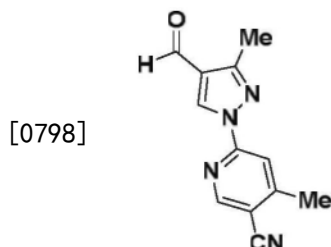


[0794] 通过使用与中间体32B的合成方案类似的合成方案且自中间体35C (1.50g, 6.15mmol) 开始制备灰白色固体状中间体35D (1.40g, 88.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.31 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.06 (d, J=1.51Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.13Hz, 1H)。LCMS: (方法-H) 保留时间1.84min, [M+H₂O]: 275.0。

[0795] 中间体35:

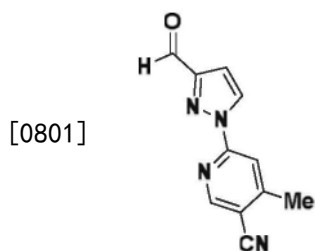
[0796] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体35D (0.50g, 1.94mmol) 开始制备灰白色固体状中间体35 (0.24g, 45.30%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.34 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.42 (d, J=1.89Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.89Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。LCMS: (方法-L) 保留时间: 0.90min, [M+1]: 274.1。

[0797] 中间体36: 6-(4-甲酰基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[0799] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (0.40g, 3.63mmol) 和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈开始制备米黄色固体状中间体36 (0.21g, 25.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。LCMS: (方法-H) 保留时间1.85min, [M+H] 227.0。

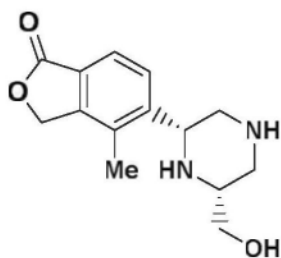
[0800] 中间体37: 6-(3-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[0802] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑-3-甲醛 (0.40g, 4.16mmol) 和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈开始制备中间体37 (0.27g, 30.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.50-2.68 (s, 3H), 7.20-7.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.09-8.17 (s, 1H), 8.95-8.99 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)。LCMS: (方法-I) 保留时间1.00min, [M+H] 213.0。

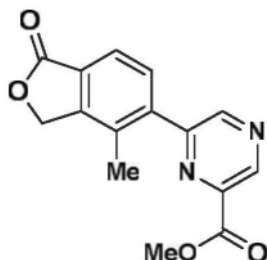
[0803] 中间体38-I: 5-((2R,6R)-6-(羟基甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0804]



[0805] 中间体38A:6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-2-甲酸甲基酯

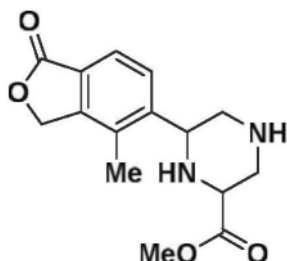
[0806]



[0807] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2B (8.74g, 31.90mmol) 和6-氯吡啶-2-甲酸酯 (5.00g, 29.00mmol) 开始制备灰白色固体状中间体38A (6.20g, 75.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.34 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.76 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.53Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。LCMS (方法-J): 保留时间1.15min, [M+H]⁺ 285.2。

[0808] 中间体38B:6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-2-甲酸甲基酯

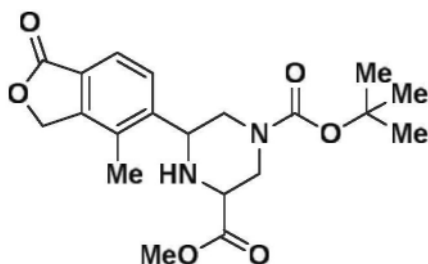
[0809]



[0810] 通过使用与中间体2-I的合成方案类似的合成方案且自中间体38A (4.00g, 14.07mmol) 开始制备中间体38B (4.00g, 97.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25-2.32 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.82 (d, J=12.55Hz, 1H), 3.10 (d, J=12.05Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.06 (d, J=8.03Hz, 1H), 5.32-5.43 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间0.49min, [M+H]⁺ 291.5。

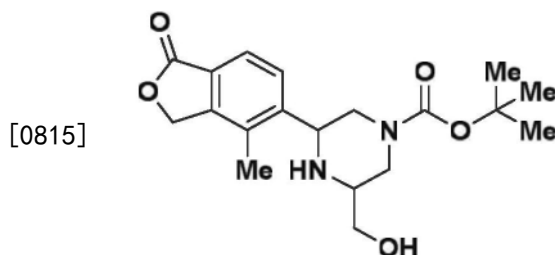
[0811] 中间体38C:5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯

[0812]



[0813] 通过使用与中间体18B-II的合成方案类似的合成方案且自中间体38B (3.50g, 12.06mmol) 开始制备中间体38C (4.50g, 95.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31-1.51 (m, 9H), 2.26-2.39 (m, 3H), 2.74-2.95 (m, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 3.58 (d, J=8.03Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.82-3.94 (m, 1H), 4.03 (d, J=8.53Hz, 1H), 4.13-4.28 (m, 1H), 5.38-5.46 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 1H), 7.82 (d, J=7.53Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间1.17min, [M+H]⁺391.6。

[0814] 中间体38D-I、II、III和IV: 3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[0816] 在氮气氛下向中间体38C (6.20g, 11.12mmol) 于THF (50mL) 和EtOH (50mL) 的混合物中的溶液中添加LiCl (0.94g, 22.23mmol) 和NaBH₄ (0.84g, 22.23mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌14h。将反应混合物用10%碳酸氢钠水溶液 (150mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×150mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过制备型HPLC [Sunfire OBD (250×30ID) 5微米; 溶剂A: 10mM乙酸铵/水, 溶剂B: 乙腈, 梯度: 30-100%B, 经16min, 流速: 25mL/min] 纯化残余物, 以获得非对映异构体-I和II。通过超临界流体色谱 (SFC) [Chiralpak ADH (250×4.6mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH, 流速: 3.0mL/min, 温度: 30℃, UV: 210nm] 将非对映异构体-I分离成两种单独的对映异构体。获得白色固体状命名为中间体38D-I的首先洗脱的化合物 (保留时间2.67min) (1.10g, 27.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.78 (dd, J=10.79, 3.26Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 3H), 3.79-4.11 (m, 4H), 4.73 (br. s., 1H), 5.41 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间0.97min, [M+H]⁺363.2。手性纯度 (方法-XII): 保留时间2.69min, 100% ee。SOR: [α]²⁵_D = -26.00 (c 0.1, MeOH)。

[0817] 获得白色固体状命名为中间体38D-II的第二洗脱的化合物 (保留时间3.72min) (1.10g, 27.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.78 (dq, J=13.62, 2.99Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, 3H), 3.82-4.12 (m, 4H), 4.74 (br. s., 1H), 5.41 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间0.97min, [M+H]⁺363.2。手性纯度 (方法-XII): 保留时间3.81min, 100% ee。

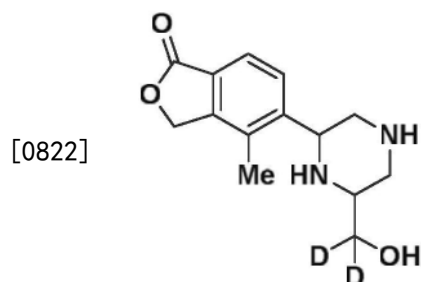
[0818] 通过SFC [Luxcellulose-2 (250×21.5mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH+ACN (1:1), 流速: 3.0g/min, 温度: 30℃, UV: 235nm] 将非对映异构体-II分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体38D-III的首先洗脱的化合物 (保留时间6.64min) (0.25g, 6.21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41 (s, 9H), 2.26-2.37 (m, 3H), 2.96 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.57 (d, J=10.54Hz, 2H), 3.70-3.92 (m, 3H), 4.67 (br. s., 1H), 5.40 (s, 2H), 7.68 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方

法-I):保留时间0.92min, [M+H]⁺ 363.2。手性纯度(方法-XIX):保留时间6.69min, 100% ee。
 SOR: $[\alpha]^{25}_D = +26.00$ (c 0.1, MeOH)。获得白色固体状命名为38D-IV的第二洗脱的化合物(保留时间8.49min) (0.25g, 6.21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 9H), 2.28-2.36 (m, 3H), 2.96 (br. s., 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.58 (br. s., 3H), 3.75 (d, J=14.05Hz, 1H), 4.67 (t, J=5.27Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.68 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-I):保留时间0.92min, [M+H]⁺ 363.2。手性纯度(方法-XIX):保留时间8.62min, 100% ee。

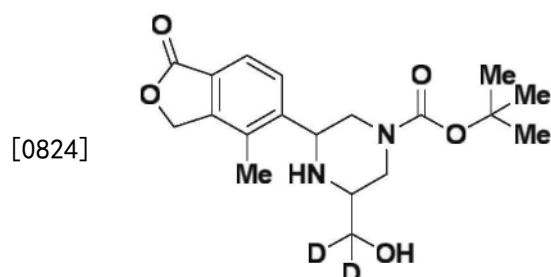
[0819] 中间体38-I:

[0820] 向中间体38D-I (1.50g, 4.14mmol) 于MeOH (50mL) 中的溶液中添加4N HCl/二噁烷 (20mL, 80mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1h且浓缩至干燥。将残余物用MeOH (100mL) 稀释, 冷却至0℃并将氨吹扫通过其5min。在减压下浓缩所得澄清溶液以获得中间体38-I (1.00g, 92.00%)。化合物不经进一步纯化即直接用于后续步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.31 (s, 3H), 2.59-2.77 (m, 2H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.73 (br. s., 1H), 3.87 (d, J=11.04Hz, 1H), 4.04-4.23 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.70 (d, J=7.53Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-I):保留时间0.40min, [M+H]⁺ 263.2。为测定中间体38-I的立体化学, 根据文献操作 (US2002/156081A1, 2002) 制备5-((2R, 6R)-4-(4-溴苯甲酰基)-6-(羟基甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮, 并通过单晶X射线衍射法测定绝对构型。

[0821] 中间体39-I: 5-(6-(羟基甲基-d₂)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[0823] 中间体39A-I、II、III和IV: 3-(羟基甲基-d₂)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[0825] 通过使用与中间体38A-I、II、III和IV的合成方案类似的合成方案且自中间体38C (1.40gm, 2.51mmol) 和NaBD₄ (0.21g, 5.02mmol) 开始制备中间体39A-I、II、III和IV。通过制备型HPLC [Sunfire OBD (250×30ID) 5微米; 溶剂A: 10mM乙酸铵/水, 溶剂B: 乙腈, 梯度: 30-100%B, 经16min, 流速: 25mL/min] 纯化粗制残余物, 以获得非对映异构体-I和II。通过SFC [Chiralpak ADH (250×4.6mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH, 流速: 3.0g/min, 温度: 30℃, UV:

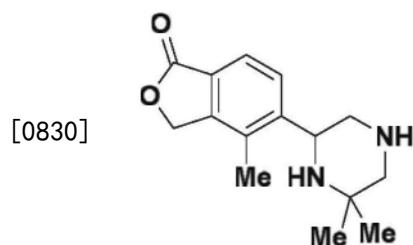
210nm] 将非对映异构体-I 分离成两种单独的对映异构体。获得白色固体状命名为中间体 39A-I 的首先洗脱的化合物(保留时间 2.67min) (0.20g, 21.80%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 2H), 3.86-4.14 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.70 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间 0.97min, $[\text{M}+\text{H}]$ 365.3。手性纯度(方法-XII): 保留时间 2.27min, 100% ee。获得白色固体状命名为中间体 39A-II 的第二洗脱的化合物(保留时间 3.72min) (0.20g, 21.80%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.84-4.08 (m, 3H), 4.69-4.75 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.70 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间 0.97min, $[\text{M}+\text{H}]$ 365.3。手性纯度(方法-XII): 保留时间 2.97min, 95.40% ee。

[0826] 通过 SFC [Luxcellulose-2 (250 \times 21.5mm) 5 微米; 0.2% NH_4OH /MeOH+ACN (1:1), 流速: 70.0g/min, 温度: 30 $^\circ\text{C}$, UV: 235nm] 将非对映异构体-II 分离成两种单独的对映异构体。获得白色固体状命名为中间体 39A-III 的首先洗脱的化合物(保留时间 6.59min) (0.05g, 5.47%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 (s, 9H), 2.28-2.36 (m, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.70-3.94 (m, 2H), 4.26 (d, $J=9.54\text{Hz}$, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.69 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间 0.93min, $[\text{M}+\text{H}]$ 365.3。手性纯度(方法-XIX): 保留时间 6.56min, 100% ee。获得白色固体状命名为中间体 39A-IV 的第二洗脱的化合物(保留时间 8.32min) (0.05g, 5.47%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 (s, 9H), 2.28-2.37 (m, 3H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.70-3.94 (m, 2H), 4.26 (d, $J=10.54\text{Hz}$, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.69 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间 0.93min, $[\text{M}+\text{H}]$ 365.3。手性纯度(方法-XIX): 保留时间 8.32min, 98% ee。

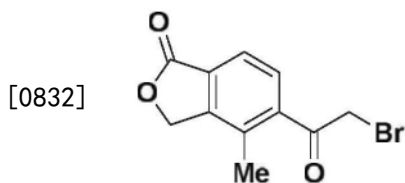
[0827] 中间体 39-I:

[0828] 通过使用与中间体 38-I 的合成方案类似的合成方案且自中间体 39A-I (0.20g, 0.55mmol) 开始制备灰白色固体状中间体 39-I (0.13g, 93.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.34 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 2H), 3.17 (d, $J=10.54\text{Hz}$, 1H), 3.21-3.31 (m, 2H), 4.59 (d, $J=9.54\text{Hz}$, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 5.33-5.48 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), (未观察到 2 个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间 0.39min, $[\text{M}+\text{H}]$ 265.2。

[0829] 中间体 40-I: 5-(6,6-二甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

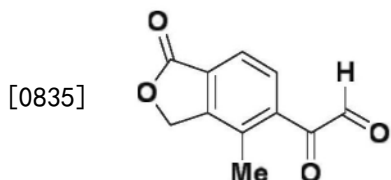


[0831] 中间体 40A: 5-(2-溴乙酰基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



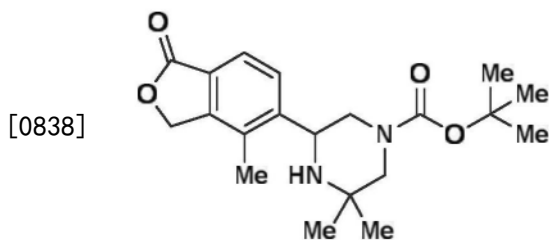
[0833] 根据类似文献操作(WO2010/129379,A1,2010)合成

[0834] 中间体40B:2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代乙醛



[0836] 向中间体40A(2.65g,7.88mmol)于DMSO(15mL)和水(0.142mL)的混合物中的溶液中添加48% HBr /水(0.018mL,0.158mmol)并将反应混合物于80℃加热5h。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,通过10%碳酸氢钠水溶液(50mL)碱化并用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得灰白色固体状中间体40B(1.00g,43.50%)。化合物不经进一步纯化即直接用于后续步骤。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 2.29(s,3H),5.54(br.s.,2H),7.20(dd, $J=8.07,0.98\text{Hz}$,1H),7.74-7.88(m,1H),7.95(d, $J=8.31\text{Hz}$,1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.82min,[$\text{M}-\text{H}$]203.0。

[0837] 中间体40C:3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



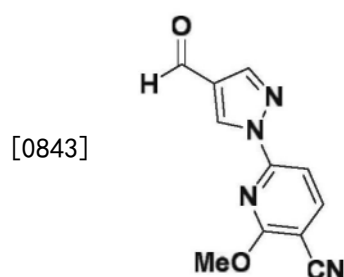
[0839] 向中间体40B(0.95g,3.72mmol)于THF(24mL)和MeOH(6mL)的混合物中的溶液中添加2-甲基丙烷-1,2-二胺(0.33g,3.72mmol)并将反应混合物于环境温度搅拌1h。添加 NaBH_4 (0.28g,7.44mmol)并将所得混合物搅拌30min。添加TEA(1.556mL,11.17mmol),之后添加 BOC_2O (0.864mL,3.72mmol)并将反应混合物于环境温度搅拌14h,用水(100mL)稀释并用DCM($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-40g,50%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得外消旋体(1.10g)。通过SFC[Chiralpak ADH(250 \times 21.5mm)5微米;0.2% NH_4OH /MeOH+ACN(1:1),流速:3.0g/min,温度:30℃,UV:235nm]将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得白色固体状命名为中间体40C-I的首先洗脱的化合物(保留时间3.02min)(0.40g,29.80%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.13(d, $J=16.56\text{Hz}$,6H),1.37-1.48(m,9H),2.34(s,3H),2.64-2.77(m,2H),3.71(br.s.,1H),3.97(br.s.,1H),4.26(d, $J=8.03\text{Hz}$,1H),5.33-5.48(m,2H),7.70(d, $J=8.03\text{Hz}$,1H),7.83(d, $J=8.03\text{Hz}$,1H),(未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-I):保留时间1.61min,[$\text{M}+\text{H}$]361.4。手性纯度(方法-XII):保留时间3.04min,100%ee。获得白色固体状命名为中间体40C-II的第二洗脱的化合物(保留时间4.42min)(0.40g,29.80%)。 ^1H

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=16.56$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.30-2.40 (m, 3H), 2.68 (d, $J=2.01$ Hz, 2H), 3.73 (br. s., 1H), 3.94 (s, 1H), 4.26 (d, $J=9.54$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.70 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.03$ Hz, 1H) (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间1.61min, $[M+H]$ 361.4。手性纯度 (方法-XII): 保留时间4.44min, 100% ee。

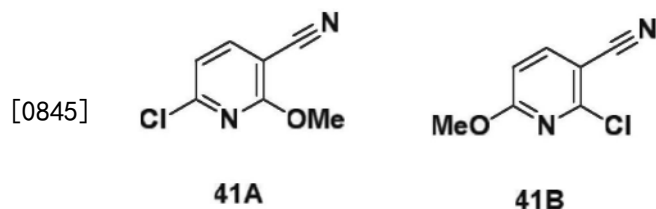
[0840] 中间体40-I:

[0841] 通过使用与中间体38-I的合成方案类似的合成方案且自中间体40C-I (0.40g, 1.11mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体40-I (0.26g, 90.00%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.06 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (dd, $J=12.01, 10.51$ Hz, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.95 (dt, $J=12.01, 1.50$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=10.51, 2.75$ Hz, 1H), 5.12-5.20 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间0.47min, $[M-H]$ 261.3。

[0842] 中间体41: 6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-甲腈



[0844] 中间体41A: 6-氯-2-甲氧基吡啶-3-甲腈和中间体41B: 2-氯-6-甲氧基吡啶-3-甲腈



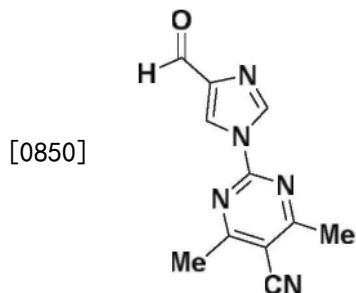
[0846] 于环境温度向2,6-二氯吡啶-3-甲腈 (0.50g, 2.89mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加甲醇钠 (0.62g, 2.89mmol) 并将所得混合物于60℃搅拌12h。将反应混合物冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥。将残余物用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过制备型HPLC [Xbridge Phenyl (250×21.2ID) 5微米; 溶剂A: 0.1% TFA/水, 溶剂B: 乙腈, 梯度: 0-100%B, 经20min, 流速: 20mL/min, UV 220nm] 纯化残余物。获得白色固体状命名为中间体41A的首先洗脱的化合物 (保留时间15.34min) (0.10g, 19.70%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 4.08 (s, 3H), 7.02 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.83$ Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.94min, $[M+1H]$ 169.2。获得灰白色固体状命名为中间体41B的第二洗脱的化合物 (保留时间16.74min) (0.04g, 1.64%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.95 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.53$ Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.89min, $[M+1H]$ 169.2。通过单晶X射线衍射法测定中间体41A和41B的结构。

[0847] 中间体41:

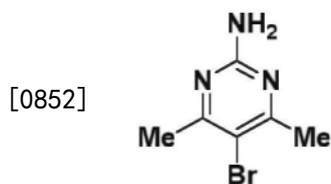
[0848] 通过使用与中间体11的合成方案类似的合成方案且自中间体41A (0.16g,

0.98mmol)开始制备浅黄色固体状中间体41 (0.15g, 62.20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.15 (s, 3H), 7.65-7.67 (d, J=6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45-8.47 (d, J=6Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[0849] 中间体42: 2-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲腈

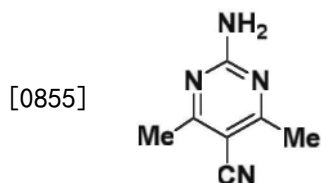


[0851] 中间体42A: 5-溴-4,6-二甲基嘧啶-2-胺



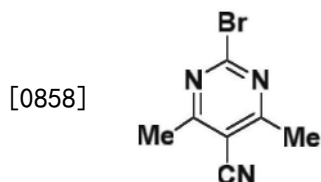
[0853] 根据文献操作 (W02011/103536 A1, 2011) 合成。

[0854] 中间体42B: 2-氨基-4,6-二甲基嘧啶-5-甲腈



[0856] 向中间体42A (6.00g, 29.70mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加氰化铜(I) (3.99g, 44.55mmol) 并将所得混合物于180℃加热16h。将反应混合物冷却至环境温度, 用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 稀释。将所得混合物经由 **Celite®** 过滤并在减压下浓缩滤液, 以获得中间体42B (3.00g, 54.00%)。化合物不经进一步纯化即直接用于后续步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.32-2.41 (m, 6H), 7.533 (s, 2H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.72min, [M+H]⁺ 149.1。

[0857] 中间体42C: 2-溴-4,6-二甲基嘧啶-5-甲腈



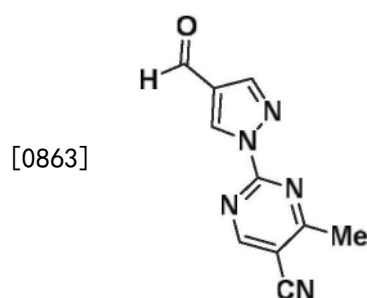
[0859] 于0℃向亚硝酸异戊基酯 (4.91mL, 36.4mmol) 于乙腈 (50mL) 中的溶液中添加溴化铜(II) (8.14g, 36.40mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌10分钟并添加乙腈 (10mL) 中的中间体42B (2.70g, 18.22mmol) 且继续搅拌3h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 10-20% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得中间体42C

(0.90g, 23.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.50-2.63 (m, 6H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.692min, [M+H]⁺211.9。

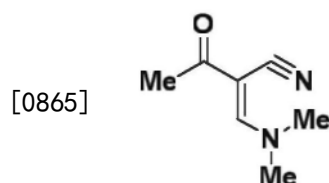
[0860] 中间体42:

[0861] 向1H-咪唑-4-甲醛(0.50g, 5.20mmol)和中间体42C(1.10g, 5.20mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加三乙胺(2.18mL, 15.61mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌1.5h。在减压下将反应混合物浓缩至干燥。通过柱色谱(Redisepp-24g, 40%EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得白色固体状中间体42(0.25g, 21.14%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.89-2.73 (s, 6H), 8.80 (s, 2H), 9.88 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.41min, [M+H]⁺228.2。

[0862] 中间体43: 2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基嘧啶-5-甲腈

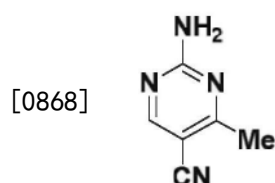


[0864] 中间体43A: (E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁腈



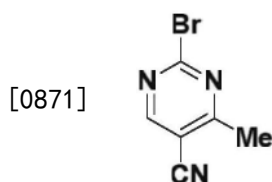
[0866] 向3-氧代丁腈(10.00g, 120.00mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加DMF-DMA(19.34mL, 144.00mmol)并将所得混合物于80℃搅拌16h。将反应冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥, 用正己烷(200mL)稀释。过滤固体沉淀并在真空下干燥, 以获得中间体43A(13.00g, 78.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.17 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 7.83 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.54min, [M+H]⁺139.2。

[0867] 中间体43B: 2-氨基-4-甲基嘧啶-5-甲腈



[0869] 向中间体43A(12.00g, 87.00mmol)于EtOH(25mL)中的搅拌溶液中添加碳酸胍(31.30g, 174.00mmol)和乙酸钠(21.37g, 261.00mmol)并将反应于80℃搅拌5h。将反应混合物冷却至环境温度, 浓缩至干燥并用正己烷(200mL)稀释。过滤固体沉淀, 用EtOH(30mL)洗涤并在真空下干燥, 以获得中间体43B(9.50g, 82.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.38 (s, 3H), 7.62 (s, 2H), 8.53 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.54min, [M+H]⁺135.1。

[0870] 中间体43C: 2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲腈

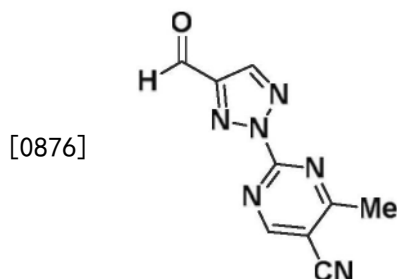


[0872] 于环境温度向中间体43B (5.00g, 37.30mmol) 于THF (75mL) 和DMF (15mL) 的混合物中的溶液中添加溴化铜(II) (16.65g, 74.50mmol)、亚硝酸异戊基酯 (7.53ml, 55.9mmol) 并将反应混合物回流1h。将反应混合物冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥, 用DCM (200mL) 稀释, 过滤固体沉淀并用THF (200mL) 洗涤。将合并的有机滤液用10%碳酸氢钠水溶液 (150mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-120g, 0-15% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得中间体43C (0.75g, 10.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 2.65 (s, 3H), 9.08 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.92min, [M+2H] 199.1。

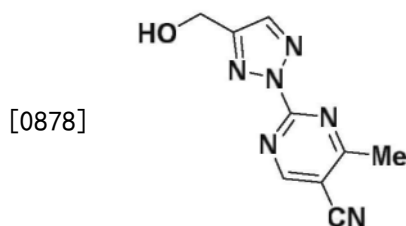
[0873] 中间体43:

[0874] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自中间体43C (0.30g, 1.56mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛 (0.18g, 1.89mmol) 开始制备中间体43 (0.04g, 14.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 2.66 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.74min, [M+H] 214.1。

[0875] 中间体44: 2-(4-甲酰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-甲腈



[0877] 中间体44A: 2-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基嘧啶-5-甲腈



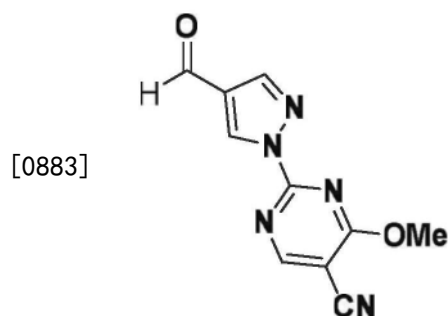
[0879] 向 (2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (0.75g, 0.76mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加 K₂CO₃ (1.08g, 7.81mmol)、中间体43C (0.10g, 0.50mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌1h。在减压下将反应混合物浓缩至干燥, 用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得中间体44A (0.02g, 18.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 2.75 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-0): 保留时间0.74min, [M-H] 215.1。

[0880] 中间体44:

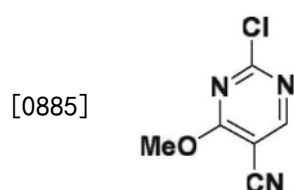
[0881] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体44A (0.25g,

1.16mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.61g, 1.44mmol) 开始制备中间体44 (0.19g, 77.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.80(s, 3H), 8.80(s, 1H), 9.42(s, 1H), 10.23(s, 1H)。LCMS(方法-0): 保留时间0.59min, [M+H] 215.1。

[0882] 中间体45: 2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基嘧啶-5-甲腈



[0884] 中间体45A: 2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-甲腈

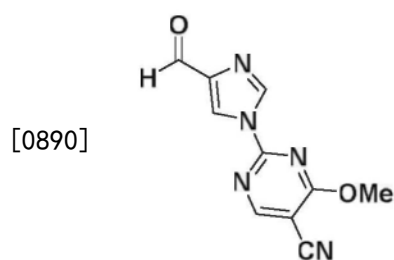


[0886] 根据文献操作 (US2015/291629 A1, 2015) 合成。

[0887] 中间体45:

[0888] 通过使用与中间体11的合成方案类似的合成方案且自中间体45A (0.20g, 1.18mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛 (0.17g, 1.77mmol) 开始制备灰白色固体状中间体45 (0.15g, 55.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.20(s, 3H), 8.38(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.48(s, 1H), 10.00(s, 1H)。LCMS(方法-0): 保留时间0.75min, [M+H] 230.1。

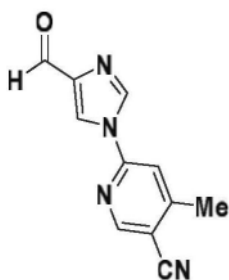
[0889] 中间体46: 2-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基嘧啶-5-甲腈



[0891] 通过使用与中间体11的合成方案类似的合成方案且自中间体45A (1.00g, 5.90mmol) 和1H-咪唑-4-甲醛 (1.13g, 11.79mmol) 开始制备灰白色固体状中间体46 (0.75g, 55.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.23(s, 3H), 8.84(s, 1H), 8.87(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.88(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.80min, [M+H] 230.2。

[0892] 中间体47: 6-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

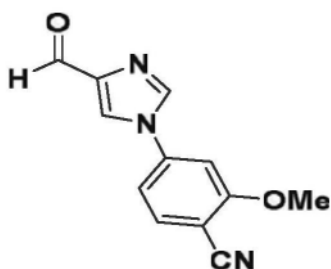
[0893]



[0894] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (1.0g, 5.08mmol) 和1H-咪唑-4-甲醛 (0.61g, 6.34mmol) 开始制备灰白色固体状中间体47 (0.10g, 9.28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.59 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.86 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.73min, [M+H]⁺ 213.1。

[0895] 中间体48: 4-(4-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-2-甲氧基苯基)-2-甲氧基苯甲腈

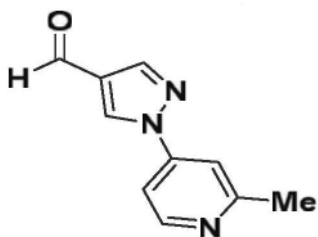
[0896]



[0897] 向1H-咪唑-4-甲醛 (1.00g, 10.41mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的搅拌溶液中添加4-溴-2-甲氧基苯甲腈 (2.20g, 10.41mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (1.073g, 10.41mmol) 和Cs₂CO₃ (3.39g, 10.41mmol), 之后添加碘化铜(I) (1.98g, 10.41mmol)。将所得反应混合物于110℃在密封管中加热16h。将反应混合物冷却至环境温度, 在真空下浓缩至干燥, 用水 (40mL) 稀释并用DCM (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得褐色固体状中间体48 (0.80g, 33.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.04 (s, 3H), 7.56 (dd, J=8.35, 1.95Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.44Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.41Hz, 1H), 8.67-8.72 (m, 1H), 8.85-8.89 (m, 1H), 9.84-9.87 (m, 1H)。LCMS (方法-O): 保留时间0.76min, [M+H]⁺ 228.1。

[0898] 中间体49: 1-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

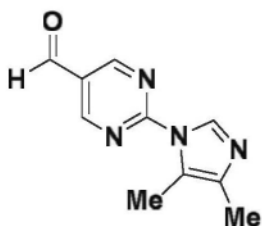
[0899]



[0900] 通过使用与中间体48的合成方案类似的合成方案且自4-溴-2-甲基吡啶 (1.00g, 5.81mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛 (0.84g, 8.72mmol) 开始制备灰白色固体状中间体49 (0.50g, 49.50%)。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。LCMS (方法-O): 保留时间0.69min, [M+H]⁺ 188.2。

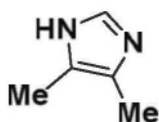
[0901] 中间体50: 2-(4,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲醛

[0902]



[0903] 中间体50A:4,5-二甲基-1H-咪唑

[0904]



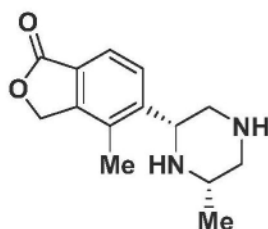
[0905] 根据文献操作(Angewandte Chemie,49,(2010),5322-5326)合成。

[0906] 中间体50:

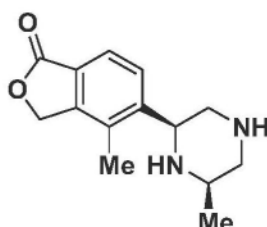
[0907] 向4,5-二甲基-1H-咪唑(0.15g,1.60mmol)于乙腈(10mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (0.44g,3.21mmol)、2-溴嘧啶-5-甲醛(0.20g,1.07mmol)并将所得混合物于环境温度搅拌1.5h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并经由**Celite®**过滤。在减压下蒸发滤液。通过柱色谱(Redisep-24g,40%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得白色固体状中间体50(0.18g,86.00%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 2.13(d, $J=0.49$ Hz,3H),2.16(s,3H),8.47(s,1H),9.27(s,2H),10.11(s,1H)。LCMS:化合物未充分离子化。

[0908] 中间体51-I:4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮和中间体51-II:4-甲基-5-((2S,6R)-6-甲基哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0909]



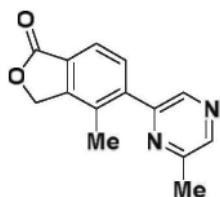
对映异构体-I (51-I)



对映异构体-II (51-II)

[0910] 中间体51A:4-甲基-5-(6-甲基吡嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0911]



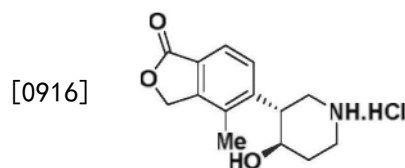
[0912] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2B(20.00g,7.3.00mmol)和2-氯-6-甲基吡嗪(9.38g,73.0mmol)开始制备灰白色固体状中间体51A(14.00g,80.00%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 2.23(s,3H),2.59(s,3H)5.50(s,2H),7.69(d, $J=7.83$ Hz,1H),7.81(d, $J=7.83$ Hz,1H),8.62(s,1H),8.69(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.41min,[M+H]⁺241.2。

[0913] 中间体51-I和51-II:

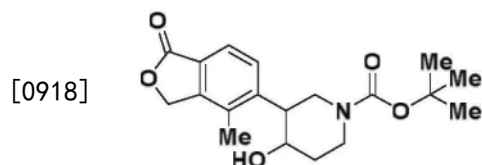
[0914] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体51A

(10.00g, 41.6mmol) 开始制备中间体51-I和51-II。通过SFC[Chiralpak IC(250×4.6mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH+ACN(1:1), 流速: 1.2mL/min, 温度: 30℃, UV: 235nm] 将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得褐色固体状命名为中间体51-I的首先洗脱的化合物(保留时间4.83min) (3.50g, 41.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.96(d, J=6.02Hz, 3H) 2.14-2.22(m, 2H) 2.29(s, 3H) 2.74-2.84(m, 3H) 4.02(dd, J=10.04, 2.51Hz, 1H) 5.38(s, 2H) 7.65(d, J=8.03Hz, 1H) 7.81(d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS(方法-D): 保留时间0.636min, [M+H]⁺ 247.2。手性纯度(方法-XXVII): 保留时间4.86min, 99.30% ee。SOR: [α]_D²⁵ = -38.00(c 0.10, MeOH)。为测定中间体51-I的立体化学, 根据文献操作(WO2011/012896, 2011) 制备5-((2R, 6S)-4-(3, 5-二溴苯甲酰基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮, 并通过单晶X射线衍射法测定绝对构型。获得褐色固体状命名为中间体51-II的第二洗脱的化合物(保留时间6.12min) (3.10g, 36.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.97(d, J=6.02Hz, 3H), 2.12-2.26(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.74-2.84(m, 3H), 4.02(dd, J=10.04, 2.51Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 7.65(d, J=8.03Hz, 1H), 7.81(d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS(方法-D): 保留时间0.548min, [M+H]⁺ 247.2。手性纯度(方法-XXVII): 保留时间5.96min, 96.00% ee。SOR: [α]_D²⁵ = +32.00(c 0.10, MeOH)。

[0915] 中间体52-I: 5-((3R, 4R)-4-羟基哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮盐酸盐



[0917] 中间体52A-I、II、III和IV: 4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



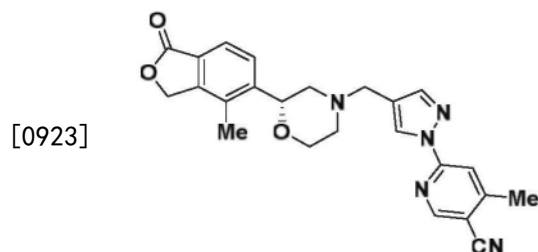
[0919] 向中间体4A (4.00g, 11.58mmol) 于MeOH (100mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (1.46g, 23.16mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥并用水 (100mL) 稀释。过滤固体沉淀并在真空下干燥, 以获得非对映异构体-I (2.7gm)。将滤液用10% MeOH/DCM (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得非对映异构体-II (0.8g)。通过SFC[Lux Cellulose-2 (250×4.6mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH, 流速: 1.2mL/min, 温度: 30℃, UV: 240nm] 将非对映异构体-I分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体52A-I的首先洗脱的化合物(保留时间3.98min) (1.20g, 30.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42(s, 9H), 1.89-1.98(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.82(d, J=9.54Hz, 3H), 3.17(d, J=4.02Hz, 1H), 3.78(br. s., 1H), 3.95(br. s., 2H), 4.70(br. s., 1H), 5.40(s, 2H), 7.55(d, J=8.03Hz, 1H), 7.66(d, J=8.03Hz, 1H)。手性纯度(方法-XXVIII): 保留时间3.98min, 100% ee。SOR: [α]_D²⁵ = -38.00(c 0.1, MeOH)。LCMS: 化合物未充分离子化。获得灰白色固体状命名为中间体52A-II的第二洗脱的

化合物(保留时间5.85min) (1.30g, 32.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (d, J=9.54Hz, 3H), 3.17 (d, J=4.02Hz, 1H), 3.78 (br.s., 1H), 3.95 (br.s., 2H), 4.70 (br.s., 1H), 5.40 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.03Hz, 1H)。手性纯度(方法-XXVIII): 保留时间5.85min, 99.3% ee。LCMS: 化合物未充分离子化。通过使用与非对映异构体-I的合成方案类似的SFC方法将非对映异构体-II分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体52A-III的首先洗脱的化合物(保留时间8.61min) (0.20g, 5.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40 (s, 9H), 1.64-1.82 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.06 (d, J=11.04Hz, 1H), 3.17 (d, J=5.52Hz, 1H), 3.52 (br.s., 1H), 3.81 (br.s., 2H), 3.97 (br.s., 1H), 4.82 (br.s., 1H), 5.39 (s, 2H), 7.56 (br.s., 1H), 7.59-7.65 (m, 1H)。手性纯度(方法-XXVIII): 保留时间8.61min, 100% ee。LCMS: 化合物未充分离子化。获得灰白色固体状命名为中间体52A-IV的第二洗脱的化合物(保留时间9.82min) (0.21g, 5.20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40 (s, 9H), 1.64-1.82 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.06 (d, J=11.04Hz, 1H), 3.17 (d, J=5.52Hz, 1H), 3.52 (br.s., 1H), 3.81 (br.s., 2H), 3.97 (br.s., 1H), 4.82 (br.s., 1H), 5.39 (s, 2H), 7.56 (br.s., 1H), 7.59-7.65 (m, 1H)。手性纯度(方法-XXVIII): 保留时间9.82min, 97.80% ee。LCMS: 化合物未充分离子化。

[0920] 中间体52-I:

[0921] 于0℃向中间体52A-I (1.20g, 3.45mmol) 于DCM (50mL) 中的溶液中添加4N HCl/二噁烷(12.95mL, 51.8mmol)。将所得混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥, 用二乙醚(2×50mL)洗涤并在减压下干燥, 以获得灰白色固体状中间体52-I (0.90g, 92.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.72-1.85 (m, 1H), 2.08 (d, J=13.05Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.08 (d, J=9.04Hz, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.97 (br.s., 1H), 4.99 (br.s., 1H), 5.40 (d, J=5.52Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.03Hz, 1H), 8.96 (br.s., 1H), 9.05 (br.s., 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-D) 保留时间0.395min, [M+H]⁺ 248.0。为测定中间体52-I的立体化学, 根据文献操作(WO2011/012896, 2011)制备5-((3R,4R)-1-(4-溴苯甲酰基)-4-羟基哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮, 并通过单晶X射线衍射法测定绝对构型。

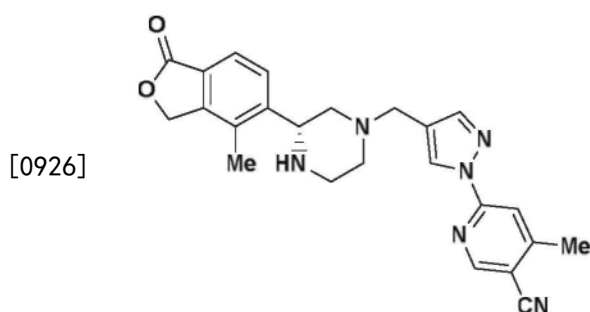
[0922] 实施例1-I: (R)-4-甲基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[0924] 向中间体6 (0.05g, 0.23mmol) 于MeOH (1mL) 中的溶液中添加中间体3-I (0.05g, 0.23mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌15min。添加NaCNBH₃ (0.04g, 0.71mmol) 并于环境温度继续搅拌12h。将反应混合物用水 (15mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过HPLC[XBridge C18

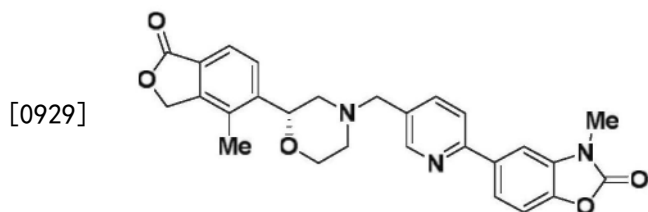
(19x150mm) 5微米;溶剂A:0.1% TFA;溶剂B:乙腈,梯度:10-100%B,经25分钟,流速:15mL/min,保留时间1.60min,UV 220nm]纯化残余物,以获得实施例1-I (0.02g, 17.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 1.86-1.96 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.81 (d, J=11.74Hz, 1H), 2.92 (d, J=11.49Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.99 (d, J=9.54Hz, 1H), 4.81 (d, J=8.07Hz, 1H), 5.38 (d, J=4.89Hz, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A):保留时间1.25min, [M+H]⁺ 430.0, 纯度:100%。(方法-B):保留时间1.90min, [M+H]⁺ 430.0, 纯度:98.3%。手性纯度(方法-I):保留时间10.04min, 100% ee。

[0925] 实施例2-I: (R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[0927] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体6 (0.25g, 1.17mmol) 和中间体2-I开始制备白色固体状实施例2-I (0.11g, 21.36%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 1.79 (t, J=10.29Hz, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.66-2.67 (m, 4H), 2.79 (t, J=9.04Hz, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 2H), 4.06 (d, J=9.54Hz, 1H), 5.36 (d, J=1.51Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)。HPLC (方法-F):保留时间5.62min, 纯度:98.55%。(方法-G):保留时间5.62min, 纯度:98.55%。LCMS (方法-H):保留时间1.82min, [M+H]⁺ 429.0。手性纯度(方法-VII):保留时间4.29min, 100% ee。

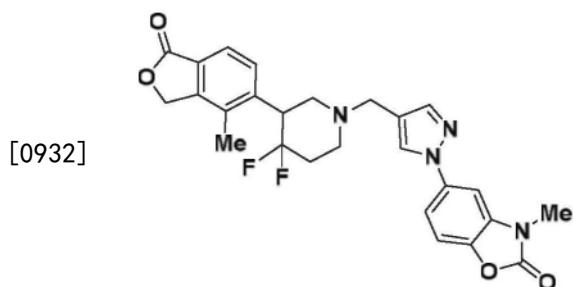
[0928] 实施例3-1: (R)-3-甲基-5-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)吡啶-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



[0930] 通过使用与中间体2B的合成方案类似的合成方案且自中间体8 (0.06g, 0.24mmol) 和中间体5-I开始制备白色固体状实施例3-I (0.006g, 5.13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 1.99 (t, J=10.76Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.79 (d, J=11.25Hz, 1H), 2.90 (d, J=10.52Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 4.01 (d, J=11.49Hz, 1H), 4.85 (d, J=8.80Hz, 1H), 5.38 (d, J=3.67Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 7.96 (d, J=1.47Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.56Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A):保留时间1.21min, [M+H]⁺ 472.2, 纯度:

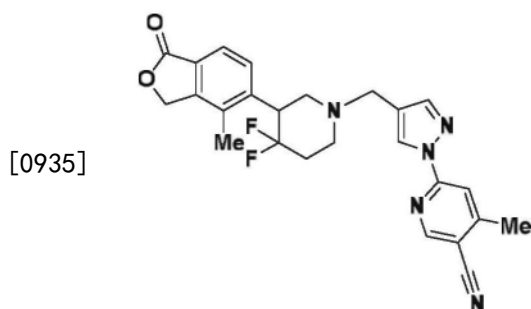
100%。(方法-B):保留时间1.83min, [M+H] 472.2, 纯度:99.40%。手性纯度(方法-XVIII):保留时间24.29min, 100% ee。

[0931] 实施例4: 5-(4-((4,4-二氟-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



[0933] 通过使用中间体4 (0.05g, 0.15mmol) 以类似于针对中间体6所述的合成方案的方式制备实施例4 (0.01g, 13.77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.16 (br.s., 2H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.90 (br.s., 1H), 3.01 (br.s., 1H), 3.39 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 5.40 (q, J=15.41Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.56, 2.20Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.74 (d, J=2.20Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.29min, [M+H] 495.0, 纯度:94.70%。(方法-B): 保留时间1.87min, [M+H] 495.1, 95.90%。

[0934] 实施例5: 6-(4-((4,4-二氟-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

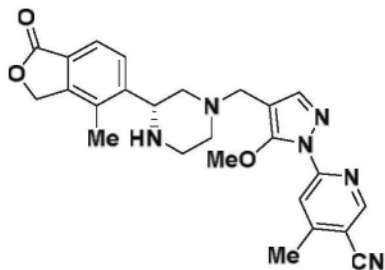


[0936] 通过使用中间体6 (0.04g, 0.19mmol) 和中间体4C以类似于针对实施例1-I所述的合成方案的方式制备实施例5 (0.01g, 12.92%)。

[0937] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 2.34 (s, 3H), 2.44 (br.s., 2H), 2.66 (s, 3H), 3.04 (d, J=10.58Hz, 1H), 3.22 (t, J=2.46Hz, 1H), 3.64 (t, J=15.86Hz, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 2H), 5.26-5.33 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm -96.34, -110.26。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.375min, [M+H] 464.0, 纯度:95.80%。(方法-B): 保留时间2.11min, [M+H] 464.0, 95.20%。

[0938] 实施例6-I: (R)-6-(5-甲氧基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

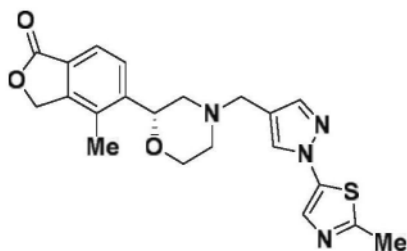
[0939]



[0940] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体9 (0.05g, 0.20mmol) 和中间体2-I开始制备灰白色固体状实施例6-I (0.02g, 22.08%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.87 (t, J=10.76Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (d, J=10.76Hz, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.99 (d, J=10.03Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.09 (d, J=10.27Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), (未观察到可交换质子)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.31min, [M+H]⁺ 459, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间1.78min, [M+H]⁺ 459, 纯度: 99.40%。手性纯度 (方法-XV): 保留时间9.83min, 82.80% ee。

[0941] 实施例7-I: (R)-4-甲基-5-(4-((1-(2-甲基噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

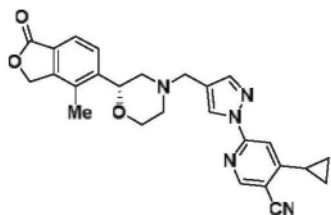
[0942]



[0943] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体14-I (0.10g, 0.319mmol) 开始制备浅黄色固体状实施例7-I (0.02g, 17.25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.87-1.95 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.80 (d, J=11.00Hz, 1H), 2.91 (d, J=11.74Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.99 (dd, J=11.49, 2.20Hz, 1H), 4.81 (dd, J=10.03, 2.20Hz, 1H), 5.33-5.44 (m, 2H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.06min, [M+H]⁺ 411.1, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间1.52min, [M+H]⁺ 411.1, 纯度: 99.60%。手性纯度 (方法-XVI): 保留时间11.36min, 100% ee。

[0944] 实施例8-1: (R)-4-环丙基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

[0945]

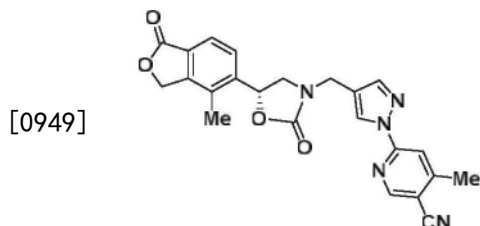


[0946] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体14-I (0.05g, 0.16mmol) 和中间体10 (0.05g, 0.23mmol) 开始制备灰白色固体状实施例8-I (0.003g,

4.27%)。

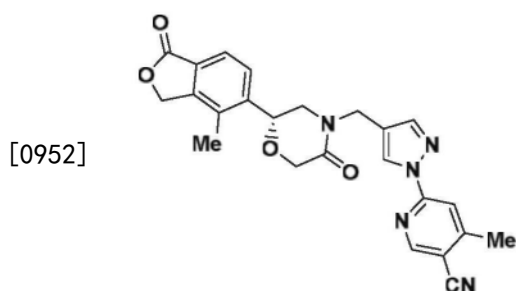
[0947] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02-1.11 (m, 2H), 1.26-1.40 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.90 (d, $J=11.49\text{Hz}$, 2H), 4.18 (d, $J=11.25\text{Hz}$, 4H), 5.05 (br. s., 1H), 5.33-5.52 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.72-8.90 (m, 2H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.40min, $[\text{M}+\text{H}]$ 456.1, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间2.09min, $[\text{M}+\text{H}]$ 456.1, 纯度: 94.50%。手性纯度 (方法-V): 保留时间10.54min, 100% ee。

[0948] 实施例9-I: (R)-4-甲基-6-(4-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[0950] 向中间体12-I (0.06g, 0.149mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加二吡啶基-2-碳酸酯 (0.03mg, 0.15mmol)、TEA (0.04mL, 0.29mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。通过制备型HPLC [XBridge C18 (19x150mm) 5- μm ; 溶剂A: 10mM 乙酸铵, 溶剂B: 甲醇, 梯度: 15-57%B, 经20min, 随后于100%B下保持5分钟; 流速: 15mL/min, 保留时间2.70min, UV 220nm] 纯化残余物, 以获得灰白色固体状实施例9-I (0.13g, 19.34%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.10 (t, $J=9.04\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.53 (m, 3H), 5.35-5.48 (m, 2H), 5.97 (dd, $J=9.04, 7.03\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.69min, $[\text{M}+\text{H}]$ 430.1, 纯度: 95.30%。(方法-B): 保留时间1.70min, $[\text{M}+\text{H}]$ 430.1, 纯度: 94.30%。手性纯度 (方法-X): 保留时间5.58min, 100% ee。

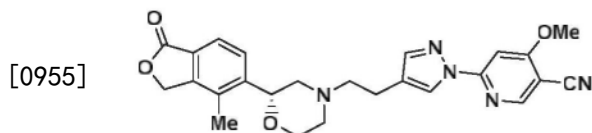
[0951] 实施例10-I: (R)-4-甲基-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[0953] 向中间体13-I (0.05g, 0.11mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加三-正丁基膦 (0.08mL, 0.32mmol), 之后添加偶氮二甲酸二异丙基酯 (0.04mL, 0.22mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌1h并用水 (30mL) 稀释。用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过制备型HPLC [XBridgephenyl (19x250mm) 5微米; 溶剂A: 10mM $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ -PH-4.5, 溶剂B: 乙腈; 梯度: 40-

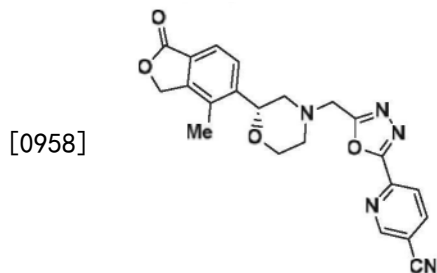
65%, 经24min; 流速: 17mL/min, 保留时间11.24min, UV 254nm] 纯化残余物, 以获得实施例10-I (0.001g, 2.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.29 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.57 (dd, J=12.23, 3.18Hz, 1H), 4.28-4.51 (m, 3H), 4.60 (d, J=14.92Hz, 1H), 5.29 (dd, J=10.52, 3.42Hz, 1H), 5.34-5.50 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.67-7.76 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.67min, [M+H] 444.1, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间1.65min, [M+H] 444.1, 纯度: 100%。手性纯度 (方法-I): 保留时间22.89min, 100% ee。

[0954] 实施例11-I: (R)-4-甲氧基-6-(4-(2-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[0956] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体15 (0.07g, 0.31mmol) 和中间体3-I开始制备实施例11-I (0.05g, 32.65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85-2.00 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 3H), 2.60 (br. s., 3H), 2.71 (d, J=5.87Hz, 2H), 2.89 (d, J=11.98Hz, 1H), 2.99 (d, J=11.49Hz, 1H), 3.75 (t, J=11.13Hz, 1H), 4.00 (d, J=10.03Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.80 (d, J=10.03Hz, 1H), 5.30-5.51 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.76 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.29min, [M+H] 460.1, 纯度: 98.12%。(方法-B): 保留时间1.95min, [M+H] 460.1, 纯度: 97.20%。手性纯度 (方法-I): 保留时间10.17min, 100% ee。

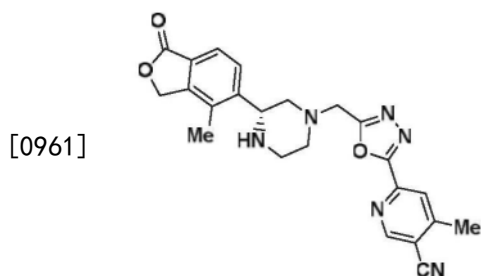
[0957] 实施例12-I: (R)-6-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈



[0959] 向中间体16 (0.04g, 0.18mmol) 和中间体3-I (0.04g, 0.18mmol) 于ACN (5mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (0.07g, 0.54mmol), 之后添加KI (0.003g, 0.02mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌14h, 用水 (25mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×15mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (15mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC [XBridge C18 (19x150mm) 5微米; 溶剂A: 0.1% 三氟乙酸; 溶剂B: 乙腈; 梯度: 5-32%, 经20min, 流速: 15mL/min, 保留时间10.63min, UV 220nm] 纯化残余物, 以获得实施例12-I (0.058g, 76.31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.18 (t, J=10.64Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.89 (d, J=11.00Hz, 1H), 3.05 (d, J=11.49Hz, 1H), 3.69-3.84 (m, 1H), 3.96-4.12 (m, 3H), 4.85 (dd, J=9.90, 2.08Hz, 1H), 5.31-5.47 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 8.35 (dd, J=8.31, 0.98Hz, 1H), 8.57 (dd, J=8.19, 2.08Hz, 1H), 9.23 (dd, J=2.08, 0.86Hz, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A):

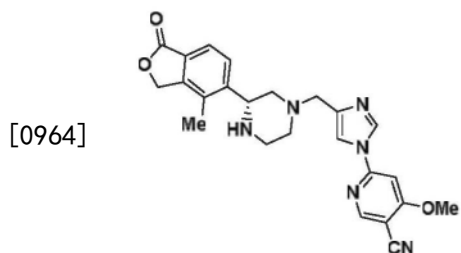
保留时间1.26min, [M+H] 418.1, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间1.41min, [M+H] 418.0, 纯度: 100%。手性纯度(方法-VII): 保留时间17.41min, 100% ee。

[0960] 实施例13-I: (R)-4-甲基-6-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈



[0962] 通过使用与实施例12-I的合成方案类似的合成方案且自中间体17 (0.04g, 0.17mmol) 和中间体2-I开始制备实施例13-I (0.02g, 21.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.00-2.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.63 (s, 4H), 2.89 (t, J=10.76Hz, 4H), 2.97-3.06 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.11 (d, J=8.56Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.12min, [M+H] 431.1, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间1.66min, [M+H] 431.1, 纯度: 99.56%。手性纯度(方法-V): 保留时间8.77min, 100% ee。

[0963] 实施例14-I: (R)-4-甲氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈

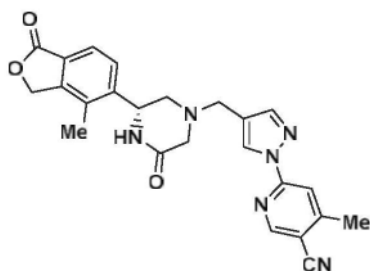


[0965] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体11 (0.25g, 1.10mmol) 和中间体2-I开始制备实施例14-I (0.10g, 20.13%)。

[0966] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89 (br.s., 1H), 2.19 (br.s., 1H), 2.27 (s, 3H), 2.81-3.05 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 4.03-4.14 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.22Hz, 1H), 8.74 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间0.99min, [M+H] 445.1, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间1.28min, [M+H] 445.0, 纯度: 99.56%。手性纯度(方法-V): 保留时间7.10min, 84.55% ee。

[0967] 实施例15-I: (R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

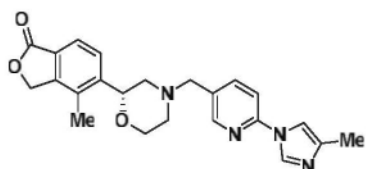
[0968]



[0969] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体6 (0.03g, 0.14mmol) 和中间体19-I开始制备白色固体状实施例15-I (0.008g, 12.95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.22 (s, 3H), 2.41 (dd, J=11.62, 6.24Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.90 (dd, J=11.98, 4.16Hz, 1H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.47-3.65 (m, 2H), 4.94 (br. s., 1H), 5.21-5.34 (m, 1H), 5.36-5.46 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.23min, [M+H]⁺ 443.1, 纯度: 96.48%。(方法-B): 保留时间1.51min, [M+H]⁺ 443.1, 纯度: 100%。手性纯度 (方法-V): 保留时间12.48min, 92% ee。

[0970] 实施例16-I: (R)-4-甲基-5-(4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

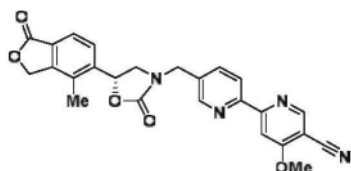
[0971]



[0972] 通过使用与中间体23-I的合成方案类似的合成方案且自中间体20 (0.05g, 0.26mmol) 和中间体3-I开始制备实施例16-I (0.01g, 9.26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.77 (d, J=11.25Hz, 1H), 2.87 (d, J=11.98Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.69-3.85 (m, 1H), 3.99 (d, J=9.54Hz, 1H), 4.82 (d, J=7.58Hz, 1H), 5.26-5.45 (m, 2H), 7.54-7.75 (m, 4H), 7.92 (dd, J=8.31, 2.20Hz, 1H), 8.39 (s, 2H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间0.83min, [M+H]⁺ 405.1, 纯度: 99.20%。(方法-B): 保留时间1.56min, [M+H]⁺ 405.0, 纯度: 95.99%。手性纯度 (方法-X): 保留时间12.55min, 96.10% ee。

[0973] 实施例17-I: (R)-4-甲氧基-5'-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈

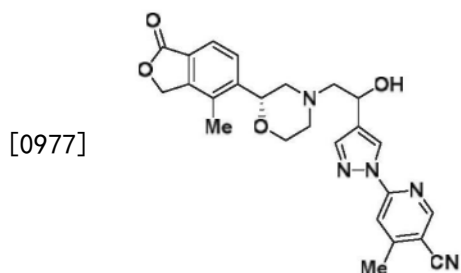
[0974]



[0975] 于70℃向中间体23-I (0.15g, 0.35mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加1,1'-羰基二咪唑 (0.06g, 0.38mmol) 并将所得反应混合物搅拌1h。将反应混合物冷却至环境温度并在减压下蒸发。将残余物用水 (15mL) 稀释并用DCM (3×15mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过HPLC [Intertsil ODS (250×10mm) 5微米; 溶剂A: 10mM NH₄OAc/H₂O, 溶剂B: 乙腈, 梯度: 20-65%, 经14min, 流速: 17mL/min, 保留时间15.06min, UV254nm] 纯化残余物, 以获得实施例17-I (0.02g, 8.68%)。¹H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.22 (s, 3H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.51 (d, $J=16.00$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=16.00$ Hz, 1H), 5.22-5.48 (m, 2H), 6.02 (t, $J=8.19$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)。LCMS/HPLC: (方法-A) 保留时间: 1.59min, $[M+1]: 457.1$, 纯度: 100%。(方法-B) 保留时间: 1.65min, $[M+1]: 457.0$, 纯度: 100%。手性纯度(方法-XVII): 保留时间 6.39min, 100% ee。

[0976] 实施例18-I: 6-(4-(1-羟基-2-((R)-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)乙基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈(非对映异构体-I和II)

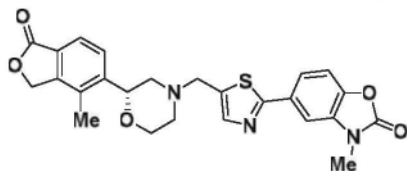


[0978] 向中间体24 (0.12g, 0.53mmol) 于EtOH (10mL) 中的溶液中添加中间体3-I (0.12g, 0.53mmol) 并将所得反应混合物于85℃搅拌48h。在减压下蒸发乙醇并通过HPLC[XBridge phenyl (250×19ID) 5微米; 溶剂A: 10mM NH_4HCO_3 -PH-9.5, 溶剂B: 乙腈; 梯度: 0-62%, 经15min; 流速: 16mL/min, UV254nm] 纯化残余物。获得命名为实施例18-I Dia-I (非对映异构体-1) 的首先洗脱的化合物(保留时间15.33min) (0.009g, 19.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01-2.08 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.31-2.34 (m, 1H), 2.36 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 1H), 2.85 (d, $J=10.80$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=10.80$ Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 4.79 (d, $J=9.54$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J=4.52$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间 1.93min, $[M+H] 460.1$, 纯度: 98.60%。HPLC (方法-F): 保留时间 5.12min, 纯度: 99.14%。(方法-G): 保留时间 6.03min, 纯度: 99.42%。手性纯度(方法-X): 保留时间 10.19min, 97.70% ee。

[0979] 获得命名为实施例18-I Dia-II (非对映异构体-II) 的第二洗脱的化合物(保留时间 17.02min) (0.008g 16.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01-2.08 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.31-2.34 (m, 1H), 2.36 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 1H), 2.96 (t, $J=11.80$ Hz, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 4.79 (d, $J=9.54$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J=4.52$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间 1.92min, $[M+H] 460.1$, 纯度: 95.43%。HPLC (方法-F): 保留时间 5.11min, 纯度: 90.01%。(方法-G): 保留时间 6.00min, 纯度: 88.76%。手性纯度(方法-X): 保留时间 12.55min, 96.10% ee。

[0980] 实施例19-I: (R)-3-甲基-5-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)噻唑-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

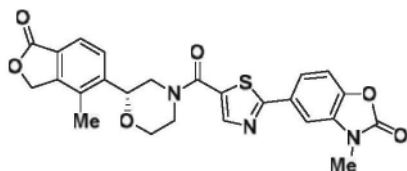
[0981]



[0982] 通过使用与实施例3-I的合成方案类似的合成方案且自中间体25-I (0.10g, 0.12mmol) 和中间体8开始制备实施例19-I (0.01g, 16.97%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.94-2.07 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.96 (d, J=11.74Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.03 (d, J=9.29Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.38 (d, J=2.45Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.00Hz, 1.60Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.79 (d, J=1.71Hz, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.23min, [M+H]⁺ 478.1, 纯度: 99.56%。(方法-B): 保留时间1.89min, [M+H]⁺ 478.0, 纯度: 99.59%。手性纯度 (方法-X): 保留时间9.67min, 100% ee。

[0983] 实施例20-I: (R)-3-甲基-5-(5-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉-4-羰基)噻唑-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0984]

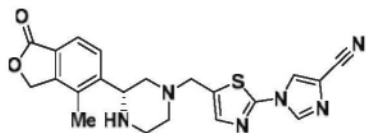


[0985] 通过使用与实施例3-I的合成方案类似的合成方案且自中间体26-I (0.15g, 0.35mmol) 和中间体8开始制备实施例20-I (0.01g, 5.29%)。

[0986] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.08 (s, 3H), 2.20-2.37 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.83 (dd, J=11.49, 8.80Hz, 1H), 4.12 (d, J=9.78Hz, 1H), 4.15-4.31 (br. s., 1H), 4.94 (d, J=10.03Hz, 1H), 5.42 (br. s., 2H), 7.49 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.66-7.83 (m, 3H), 7.87 (d, J=1.71Hz, 1H), 8.26 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.71min, [M+H]⁺ 492.1, 纯度: 96.82%。(方法-B): 保留时间1.73min, [M+H]⁺ 492.0, 纯度: 97.44%。手性纯度 (方法-XVI): 保留时间3.40min, 100% ee。

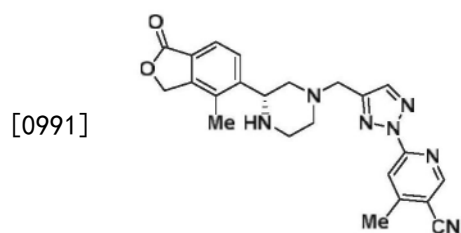
[0987] 实施例21-I: (R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈

[0988]



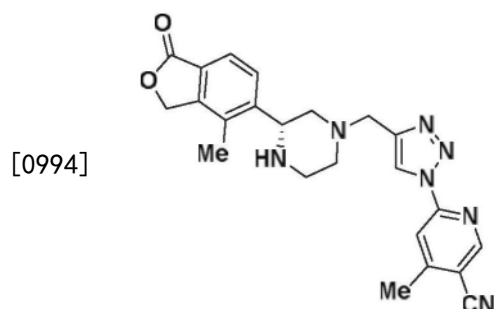
[0989] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体27 (0.03g, 0.17mmol) 和中间体2-I开始制备白色固体状实施例21-I (0.006g, 9.11%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.84-2.00 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.78-2.94 (m, 4H), 3.02 (d, J=12.23Hz, 1H), 3.69-3.85 (m, 2H), 4.07 (d, J=8.56Hz, 1H), 5.27-5.41 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.58Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), (未观察到可交换质子)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.07min, [M+H]⁺ 421.1, 纯度: 100%。(方法-B): 保留时间1.32min, [M+H]⁺ 421.0, 纯度: 100%。手性纯度 (方法-XVIII): 保留时间11.69min, 100% ee。

[0990] 实施例22-I: (R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈



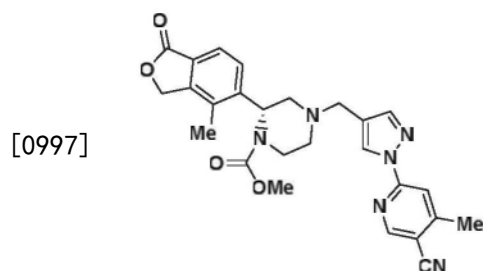
[0992] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体28 (0.04g, 0.19mmol) 和中间体2-I (0.05g, 0.206mmol) 开始制备实施例22-I (0.01g, 10.83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.87-1.95 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80-3.03 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 4.10 (d, J=8.07Hz, 1H), 5.37 (d, J=2.45Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.07Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), (存在可交换的质子)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.15min, [M+H]⁺ 430, 纯度: 96.70%。(方法-B): 保留时间1.36min, [M+H]⁺ 430, 纯度: 100%。手性纯度 (方法-XVIII): 保留时间26.46min, 100% ee。

[0993] 实施例23-I: (R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[0995] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体30 (0.04g, 0.19mmol) 和中间体2-I开始制备实施例23-I (0.008g, 8.83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.86-1.95 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.81-3.03 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 4.09 (d, J=9.54Hz, 1H), 5.32-5.43 (m, 2H), 7.64 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), (未观察到可交换质子)。LCMS/HPLC (方法-A): 保留时间1.43min, [M+H]⁺ 430.0, 纯度: 98.88%。(方法-B): 保留时间1.23min, [M+H]⁺ 430.1, 纯度: 98.70%。手性纯度 (方法-IX): 保留时间12.83min. 98.50% ee。

[0996] 实施例24-I: (R)-4-((1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸甲酯



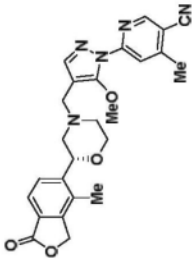
[0998] 于0℃向实施例2-I (0.03g, 0.06mmol) 于DCM (3.00mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (0.03mL, 0.18mmol), 之后添加氯甲酸甲酯 (4.52μL, 0.06mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌18h, 用水 (15mL) 稀释并用DCM (3×15mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (15mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过HPLC[XBridge C18 (19x150mm) 5微米; 溶剂A: 10-mM乙酸铵; 溶剂B: 乙腈, 梯度: 20-100%B, 经15分钟, 流速: 15mL/min, 保留时间2.80min, UV 220nm]纯化残余物, 以获得实施例24-I (0.003g, 9.15%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.19 (br. s., 1H), 2.20-2.26 (m, 3H), 2.46 (d, J=4.89Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.89-3.05 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.87 (d, J=11.98Hz, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 5.34-5.43 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.07Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-4): 保留时间1.26min, [M+H] 487.1, 纯度: 98.94%。(方法-B): 保留时间2.02min, [M+H] 487.1, 纯度: 100%。手性纯度(方法-X): 保留时间25.56min, 86.55% ee。

[0999] 表1中的实施例使用实施例1至24-I中的操作合成

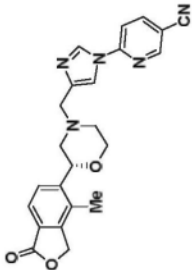
[1001]

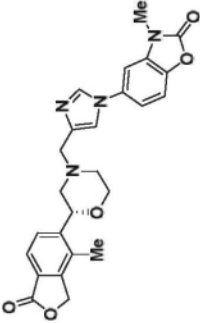
25-I		(R)-3-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1,3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	461.1	A: 1.16, 96.80 % B: 1.66, 98.20 % XIV: 11.59, 100 % ee	400 MHz, DMSO-d6: δ 2.29 (s, 3 H), 3.03-3.41 (m, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.96 (d, J = 12.40 Hz, 2 H), 4.23-4.32 (m, 3 H), 5.11 (d, J = 10.40 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 4.00 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 2.40, 8.60 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。
------	---	--	-------	--	---

[1002]

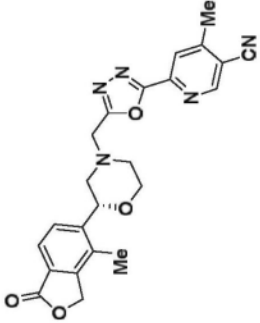
26-I	 <p>(R)-6-(5-甲氧基-4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异 苯并呋喃-5-基)吗啉代) 甲基)-1H-吡唑-1-基)-4- 甲基吡啶-3-甲腈</p>	460.1	<p>A: 1.40, 100 % B: 2.12, 100 % XIV: 11.66, 100 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.01 - 3.26 (m, 3 H), 3.83 - 3.95 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.10 - 4.31 (m, 3 H), 4.99 - 5.12 (m, 1 H), 5.42 (d, <i>J</i> = 3.51 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.67 - 8.78 (m, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 10.15 - 10.34 (m, 1 H)。
------	--	-------	--	---

[1004]

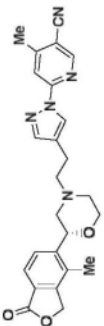
28-I		(R)-6-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并咪唑-5-基)吗啉代)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈	416.1	A: 1.43, 96.32 % V: 8.62, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.26 - 2.34 (m, 1 H), 2.82 - 2.88 (m, 1 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 4.79 - 4.84 (m, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 4.46 Hz, 2 H), 7.59 - 7.63 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.68 Hz, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.26 Hz, 1 H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.10 Hz, 1 H), 8.96 (d, <i>J</i> = 2.08 Hz, 1 H)。
------	---	---	-------	---------------------------------------	--

29-I		<p>(R)-3-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮</p>	<p>A: 1.43, 98.01 % B: 1.08, 99.47 % V: 10.25, 99.38 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.84 - 2.91 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.39-3.40 (m, 1 H), 3.50 - 3.53 (m, 2 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 4.81 (dd, <i>J</i> = 10.12, 1.80 Hz, 1 H), 5.33 - 5.35 (m, 2 H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.26 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 4 H), 8.17 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H).</p>
------	---	---	---	---

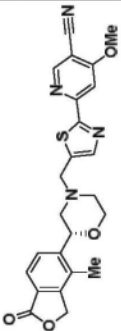
[1006]

30-I		(R)-4-甲基-6-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯基并吡喃-5-基)吗啉代)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-甲腈	432.1	A: 1.39, 98.15 % B: 1.54, 97.20 % X: 6.62, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.22 - 2.33 (m, 4 H), 2.57 (br. s., 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.96 (d, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 3.11 (d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 4.04 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 4.13 (br. s., 2 H), 4.79 - 4.93 (m, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 2.93 Hz, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	---	---

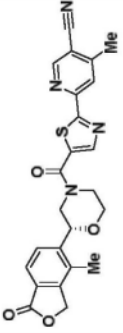
[1007]

31-I		<p>(R)-4-甲基-6-(4-(2-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈</p> <p>444.1</p>	<p>A: 1.84, 99.37 % B: 2.04, 99.95 % XIX: 9.24, 100 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 2.17 - 2.26 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.58 - 2.64 (m, 4 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 2.99 (d, <i>J</i> = 11.25 Hz, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 4.00 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 1 H), 4.80 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 5.29 - 5.46 (m, 2 H), 7.66 (q, <i>J</i> = 8.07 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.79 - 8.87 (m, 1 H)。</p>
------	---	--	--	---

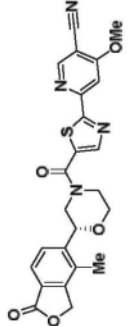
[1008]

32-I		<p>(<i>R</i>)-4-甲氧基-6-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)咪唑代)甲基)-2-基)吡啶-3-甲腈</p> <p>A: 1.31, 100 % B: 1.98, 99.23 % XV: 11.34, 100 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.02 (t, <i>J</i> = 10.64 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.82 - 3.00 (m, 2 H), 3.68 - 3.88 (m, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 4.02 (d, <i>J</i> = 13.21 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 4.84 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 5.30 - 5.45 (m, 2 H) 7.63 (s, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.90 - 8.01 (m, 1 H), 8.87 (s, 1 H)。
------	---	--	--

[1009]

33-I		(R)-4-甲基-6-(5-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉-4-羧基)噻唑-2-基)吡啶-3-甲基 睛	461.2	A: 1.61, 99.48 % A: 1.62, 100 % V: 16.99, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.66 - 2.70 (m, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 4.11 (br. s., 1 H), 4.95 (d, <i>J</i> = 9.05 Hz, 1 H), 5.41 (br. s., 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	--	--

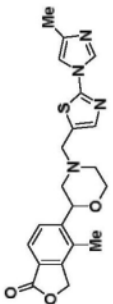
[1010]

34-I		(R)-4-甲氧基-6-(5-(2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异 苯并呋喃-5-基)吗啉-4- 羰基)噻唑-2-基)吡啶-3- 甲腈	477.1	<p>A: 1.82, 96.63 %</p> <p>B: 1.81, 96.20 %</p> <p>V: 17.05, 100 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.31 - 2.35 (m, 1 H), 2.67 (br. s., 1 H), 3.83 (t, <i>J</i> = 11.62 Hz, 1 H), 4.04 - 4.11 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 4.94 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 5.40 (br. s., 2 H), 7.65 - 7.78 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	---	--

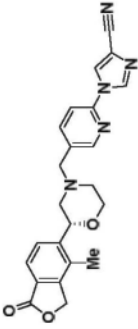
[1011]

35-I		(R)-4-甲氧基-5'-((2-(4-甲 基-1-氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)吗啉代)甲 基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲基	457.1	A: 1.27, 94.23 % B: 1.95, 95.37 % X: 10.00, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 2.27-2.36 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 2.89 - 2.95 (m, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 3.78 (br. s., 2 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.64 (d, <i>J</i> = 5.02 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 4.98 (br. s., 1 H), 5.34 - 5.47 (m, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H), 8.77 (br. s., 1 H), 8.94 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	--	--

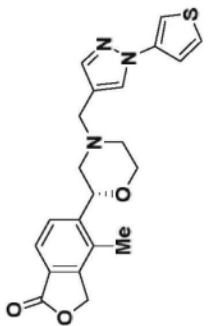
[1012]

36-I		(R)-4-甲基-5-(4-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	411.1	A: 0.88, 96.07 % B: 1.59, 94.02 % XIV: 6.91, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.22 - 2.43 (m, 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 1 H), 2.95 (d, <i>J</i> = 11.25 Hz, 1 H), 3.73 (d, <i>J</i> = 9.78 Hz, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 4.02 (d, <i>J</i> = 9.78 Hz, 1 H), 4.80 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 5.33 - 5.47 (m, 2 H), 7.49 (s, 2 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。
------	---	--	-------	--	---

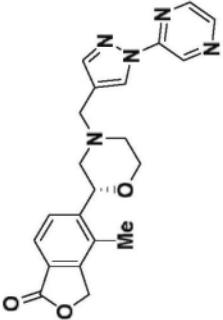
[1013]

37-I	 <p>(R)-1-(5-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基腈</p>	390.0	<p>A: 0.92, 95.02 % B: 1.18, 95.73 % X: 2.76, 100% ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.77 (d, <i>J</i> = 11.49 Hz, 1 H), 2.89 (d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.72 - 3.86 (m, 1 H), 4.00 (d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 1 H), 4.75 - 4.93 (m, 1 H), 5.29 - 5.46 (m, 2 H), 7.52 - 7.73 (m, 2 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 8.31, 2.20 Hz, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H), 8.91 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H)。
------	--	-------	---	--

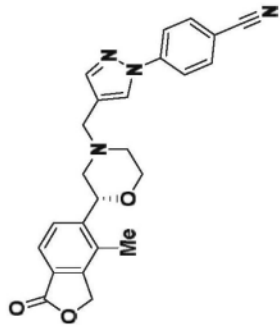
[1014]

38-I		(R)-4-甲基-5-(4-((1-(噻吩-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	396.2.0	A: 0.96, 96.60 %, B: 1.50, 97.10 % XVIII: 9.15, 100% ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 2.18 - 2.21 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 11.49 Hz, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.49 Hz, 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.99 (d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 1 H), 4.81 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 5.34 - 5.44 (m, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 5 H), 8.29 (s, 1 H)。
------	---	--	---------	--	---

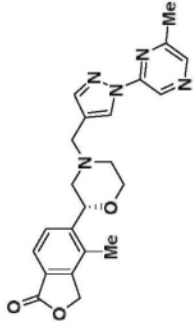
[1015]

39-I	 <p>(R)-4-甲基-5-(4-((1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮</p>	392.2	<p>A: 0.77, 95.20 % B: 1.31, 95.20 % XVIII: 21.35, 100% ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 2.18 - 2.21 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 11.49 Hz, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.49 Hz, 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.99 (d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 1 H), 4.82 (dd, <i>J</i> = 10.03, 2.20 Hz, 1 H), 5.33 - 5.45 (m, 2 H), 7.57 - 7.69 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.49 - 8.56 (m, 2 H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 1 H), 9.20 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H)。
------	---	-------	--	---

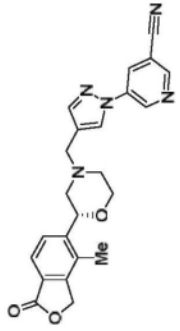
[1016]

40-I	 <p>(R)-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯腈</p>	415.2	<p>A: 1.00, 96.90 % B: 1.55, 96.50 % XVIII: 11.29, 100% ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.92 (t, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 2.18 - 2.21 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 11.25 Hz, 1 H), 2.93 (d, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.99 (d, <i>J</i> = 9.29 Hz, 1 H), 4.81 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 5.32 - 5.43 (m, 2 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 2 H), 8.00 - 8.06 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H)。
------	---	-------	--	--

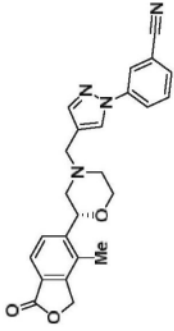
[1017]

41-I	 <p>(R)-4-甲基-5-(4-((1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮</p>	406.2	<p>A: 0.87, 99.10 % B: 1.44, 98.50 % XVIII: 20.05, 100% ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.84 - 1.97 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.72 - 3.84 (m, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 4.78 - 4.87 (m, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 4.89 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 14.92 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.47 - 8.52 (m, 2 H), 8.99 (s, 1 H).
------	---	-------	--	--

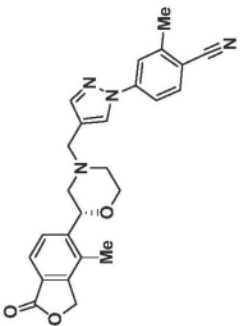
[1018]

42-I		(R)-5-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈	416.2	A: 0.86, 93.10 %B: 1.50, 97.10 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 4 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.04 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 11.55, 9.04 Hz, 1 H), 4.01 (d, <i>J</i> = 9.54 Hz, 1 H), 4.82 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 5.34 - 5.42 (m, 2 H), 7.59 - 7.74 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.71 - 8.78 (m, 1 H), 8.93 (d, <i>J</i> = 1.51 Hz, 1 H), 9.38 (d, <i>J</i> = 2.51 Hz, 1 H).
------	---	---	-------	----------------------------------	--

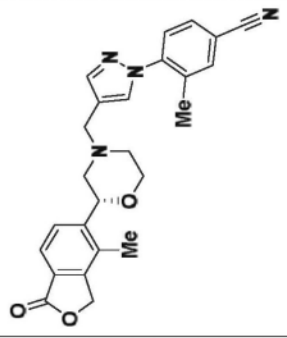
[1019]

43-I		(R)-3-(4-((2-(4-甲基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并呋喃 -5-基)吗啉代)甲基)-1H- 吡唑-1-基)苯甲腈	415.2	A: 1.02, 97.60 %, B: 1.57, 96.70 % XVIII: 11.61, 100% ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.88 (s, 1 H), 2.22 - 2.28 (m, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 10.54 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H) 3.77 (dd, <i>J</i> = 11.29, 9.29 Hz, 2 H), 4.01 (d, <i>J</i> = 9.54 Hz, 1 H), 4.82 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 4.52 Hz, 2 H), 7.59 - 7.78 (m, 5 H), 8.19 (dt, <i>J</i> = 8.03, 1.76 Hz, 1 H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1.51 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	--	--

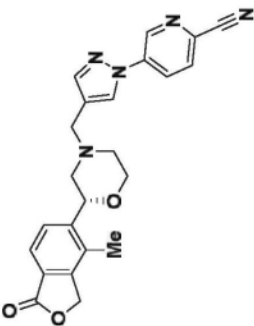
[1022]

46-I	 <p>(R)-2-甲基-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯基并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈</p>	429.2	<p>A: 1.09, 98.60 % B: 1.68, 98.20 % XVIII: 13.04, 100% <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.76 (t, <i>J</i> = 11.04 Hz, 1 H), 4.00 (d, <i>J</i> = 10.04 Hz, 1 H), 4.81 (d, <i>J</i> = 9.04 Hz, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 4.52 Hz, 2 H), 7.59 - 7.69 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 8.51 - 8.59 (m, 3 H), 9.19 (s, 1 H)。
------	--	-------	---	--

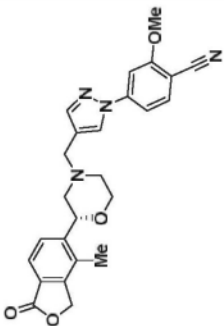
[1023]

47-I	 <p>(R)-3-甲基-4-(4-((2-(4-甲基-1,3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈</p>	429.2	<p>A: 1.01, 97.80 % B: 1.56, 99.10 %</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (t, <i>J</i> = 11.04 Hz, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 11.04 Hz, 1 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.04 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.76 (td, <i>J</i> = 11.29, 2.51 Hz, 1 H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 11.04, 2.01 Hz, 1 H), 4.81 (dd, <i>J</i> = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 4.02 Hz, 2 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.03, 1.51 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。
------	---	-------	--	--

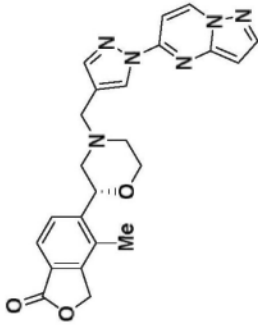
[1024]

48-I		(R)-5-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吗啉代)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-甲腈	416.2	A: 0.89, 94.50 % B: 1.39, 94.60 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 4.00 (d, <i>J</i> = 11.04 Hz, 1 H), 4.82 (dd, <i>J</i> = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 5.52 Hz, 2 H), 7.57 - 7.71 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.04 Hz, 1 H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.53, 2.51 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 9.28 (d, <i>J</i> = 2.01 Hz, 1 H)。
------	---	---	-------	--------------------------------------	--

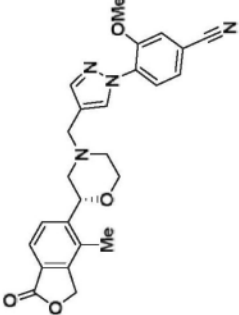
[1025]

49-I		(R)-2-甲氧基-4-(4-((2-(4-异 甲基-1-氧代-1,3-二氢异 苯并呋喃-5-基)吗啉代) 甲基)-1H-吡唑-1-基)苯 甲腈	445.1	A: 1.32, 97.40 % B: 1.83, 97.60 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 4.00 - 4.05 (m, 4 H), 4.82 (br. s., 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 4.02 Hz, 2 H), 7.53 - 7.70 (m, 4 H), 7.78 - 7.84 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H)。
------	---	--	-------	--------------------------------------	--

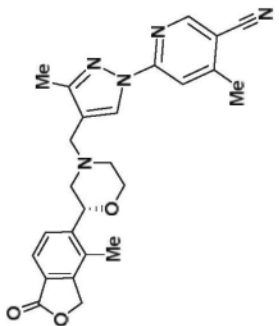
[1026]

50-I		(R)-4-甲基-5-(4-((1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	431.2	A: 0.08, 98.80 % B: 1.41, 99.30 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 11.04 Hz, 1 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.77 (td, <i>J</i> = 11.42, 2.26 Hz, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.83 (dd, <i>J</i> = 9.79, 2.26 Hz, 1 H), 5.34 - 5.44 (m, 2 H), 6.56 - 6.64 (m, 1 H), 7.50 - 7.73 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.51 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.19 (dd, <i>J</i> = 7.53, 1.00 Hz, 1 H)。
------	---	--	-------	--------------------------------------	--

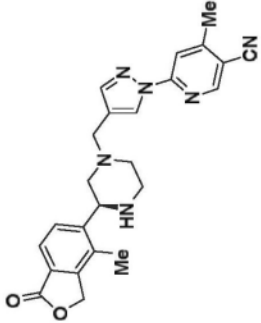
[1027]

51-I	 <p>(R)-3-甲氧基-4-(4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异 苯并吡喃-5-基)吗啉代)苯 甲基)-1H-吡啶-1-基)苯 甲腈</p>	445.2	<p>A: 1.03, 98.40 % B: 1.59, 99.40 % XVIII: 12.11, 100% ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 2.22 - 2.28 (m, 4 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 12.05 Hz, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 3.98 (d, <i>J</i> = 2.01 Hz, 1 H), 4.00 (br. s., 3 H), 4.81 (dd, <i>J</i> = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 3.51 Hz, 2 H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.28, 1.76 Hz, 1 H), 7.60 - 7.63 (m, 1 H), 7.65 - 7.69 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.51 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H)。
------	--	-------	--	--

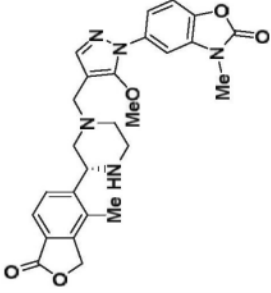
[1028]

52-I		<p>(R)-4-甲基-6-(3-甲基-4-((2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)咪唑代)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈</p>	<p>A: 1.26, 100 % B: 2.13, 98.47 % XIV: 10.49, 99.69 %</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.94 (s, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.77 - 2.84 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.49 (s, 2 H) 3.75 (d, <i>J</i> = 1.71 Hz, 1 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.80 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H) 5.38 (d, <i>J</i> = 3.91 Hz, 2 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H)。
------	---	--	--	---

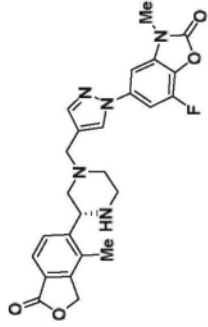
[1030]

2-II		(S)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)吡唑-1-基)吡啶-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈	429.2	E: 10.23, 99.23 % G: 11.07, 99.52 % II: 3.56, 100% ee。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.79 (t, <i>J</i> = 10.29 Hz, 1 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.66 - 2.67 (m, 4 H), 2.79 (t, <i>J</i> = 9.04 Hz, 2 H), 2.84 - 2.92 (m, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 3.45 - 3.59 (m, 2 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 9.54 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 1.51 Hz, 2 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	--	--

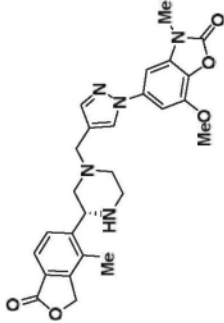
[1031]

54-I		(R)-5-(5-甲氧基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	490.1	A: 1.19, 98.00 % B: 1.55, 98.47 % XVIII: 14.42, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.37 (s, 3 H), 2.72 - 2.79 (m, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.47 - 3.50 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.89 - 3.96 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.19 - 4.25 (m, 1 H), 4.72 - 4.77 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.50 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	--	--

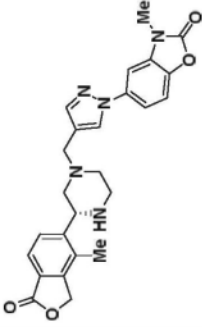
[1032]

55-I		(R)-7- 氟 -3- 甲 基 -5-(4-((3-(4- 甲 基 -1- 氧 代 -1,3- 二 氢 异 苯 并 呋 喃 -5- 基) 吡 嗪 -1- 基) 甲 基) -1H- 吡 啶 -1- 基) 苯 并 [d] 噻 唑 -2(3H)- 酮	478.0	<p>A: 1.18, 98.05 % B: 1.52, 98.34 % XI: 13.14, 100% ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.75 - 1.85 (m, 1 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.75 - 3.01 (m, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 9.54 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.57 - 7.70 (m, 4 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	--	-------	---	--

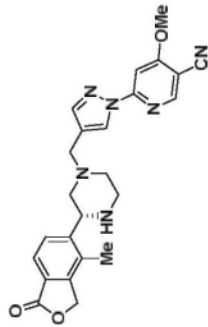
[1033]

56-I		(R)-7-甲氧基-3-甲基-5-(4-(3-(4-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)咪唑-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	490.2	A: 0.90, 92.18 % B: 1.20, 95.48 % XX: 10.23, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.86 - 3.04 (m, 4 H), 3.35 (s, 3 H), 3.51 (br. s., 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 2 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	---	-------	---	---

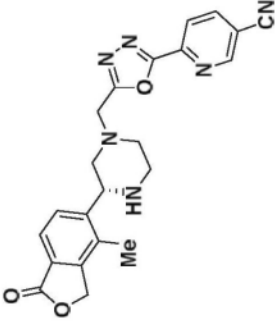
[1035]

58-I		(R)-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并咪唑-5-基)哌嗪-1-基)苯甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	A: 1.08, 95.95 % B: 1.38, 95.74 % V: 9.53, 92.68 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.17 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.87 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.06 (br. s., 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.52 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 2 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1 H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.68, 2.32 Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.72 - 7.80 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	--	---	--

[1036]

59-I	 <p>(R)-4-甲氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡唑-1-基)甲基)吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈</p>	<p>A: 1.15, 98.35 % B: 1.51, 98.43 % V: 8.30, 98.31 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.93 (br. s., 1 H), 2.20 (br. s., 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.85 (br. s., 2 H), 2.95 - 3.12 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 4.10 (s, 3 H), 4.20 (br. s., 1 H), 5.30 - 5.47 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H).
------	---	--	--

[1038]

62-I		(R)-6-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-3-甲腈	417.0	A: 0.99, 100 % B: 1.14, 98.88 % XX: 8.88, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.04 (t, <i>J</i> = 10.27 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1 H), 2.80 - 2.94 (m, 3 H), 3.00 (d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 4.09 (d, <i>J</i> = 10.03 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 8.19, 2.08 Hz, 1 H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	--	-------	--	---

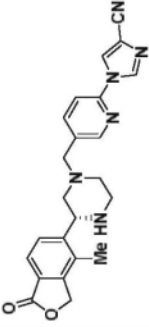
[1039]

63-I		(<i>R</i>)-4-甲氧基-5'-((3-(4-甲 基-1-氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)哌嗪-1-基) 甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲 腈		A: 1.23, 100 % B: 1.63, 100 % VIII: 13.51, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (br. s, 1 H), 2.16 - 2.20 (br. s, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.80 (t, <i>J</i> = 11.13 Hz, 2 H), 2.87 - 3.10 (m, 2 H), 3.53 - 3.76 (m, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 4.12 - 4.19 (br.s, 1 H), 5.26 - 5.43 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.31, 1.96 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), (未观察到可交换质 子)。
------	---	---	--	--	---

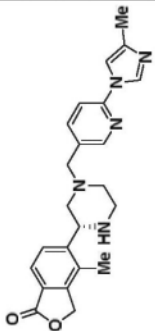
[1040]

64-I		(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲腈	415.1	A: 1.19, 100 % B: 1.54, 100 % IV: 14.93, 99.42 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.85 (t, <i>J</i> = 10.39 Hz, 1 H), 2.15 (d, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.64 - 2.84 (m, 2 H), 2.86 - 3.04 (m, 2 H), 3.54 - 3.68 (m, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 1 H), 7.99 - 8.07 (m, 1 H), 8.37 - 8.48 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	--	-------	---	--

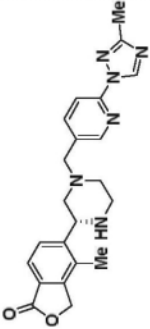
[1041]

65-I		(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并呋喃 -5-基)吡嗪-1-基)甲基)吡 啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈	415.2	A: 0.84, 98.26 % B: 1.08, 98.91 % IV: 15.06, 98.12 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.86 (t, <i>J</i> = 9.90 Hz, 1 H), 2.14 (d, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 (t, <i>J</i> = 8.07 Hz, 2 H), 2.90 (d, <i>J</i> = 10.52 Hz, 1 H), 2.99 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 1 H), 3.55 - 3.69 (m, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 3.42 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 8.56, 1.96 Hz, 1 H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H), 8.91 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	--	-------	---	--

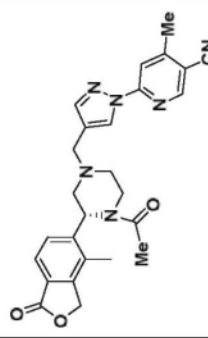
[1042]

66-I		(R)-4-甲基-5-(4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)苯基)吡唑-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	404.2	F: 6.15, 97.63 % G: 6.93, 98.08 % V: 6.36, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.84 (t, <i>J</i> = 9.90 Hz, 1 H), 2.17 (s, 4 H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.71 Hz, 3 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 2.99 (d, <i>J</i> = 11.25 Hz, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 2 H), 4.07 (d, <i>J</i> = 9.54 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.19, 2.08 Hz, 1 H), 8.33 - 8.50 (m, 2 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	---	-------	---	--

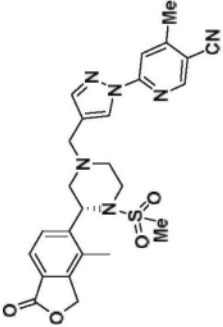
[1043]

67-I		(R)-4-甲基-5-(4-((6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	405.1	A: 1.01, 100 % B: 1.25, 99.51 % V: 6.16, 96.66 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.75-1.92 (m, 1 H), 2.08-2.18 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.64-2.82 (m, 2 H), 2.91 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 3.48-3.71 (m, 2 H), 4.08 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 8.19, 3.30 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 8.31, 1.96 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H), (未观察到可交换质子)。
------	---	--	-------	---	--

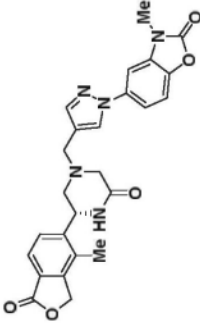
[1044]

68-I	 <p>(<i>R</i>)-6-(4-((4-乙酰基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈</p>	471.1	<p>A: 1.16, 100 % B: 1.77, 100 % X: 9.45, 100 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.05 (d, <i>J</i> = 13.69 Hz, 3 H), 2.13 - 2.31 (m, 4 H), 2.40 (br. s., 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.91 - 3.15 (m, 2 H), 3.46 - 3.66 (m, 3 H), 3.72 (br. s., 1 H), 5.15 - 5.42 (m, 2 H), 5.72 (br. s., 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.06 - 8.51 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H)°。
------	---	-------	---	---

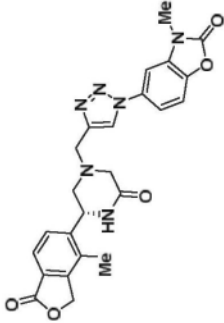
[1045]

69-I	 <p>(R)-4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1,3-二氧异苯并呋喃-5-基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈</p>	507.0	<p>A: 1.27, 100 % B: 1.85, 100 % XIX: 11.31, 87.54 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.07 (s, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.45 (dd, <i>J</i> = 11.37, 5.75 Hz, 1 H), 2.55 - 2.69 (m, 3 H), 2.73 - 2.84 (m, 4 H), 2.90 (d, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m, 3 H), 5.15 (t, <i>J</i> = 3.67 Hz, 1 H), 5.25 - 5.34 (m, 1 H), 5.37 - 5.47 (m, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H)°。
------	---	-------	---	---

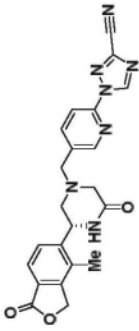
[1047]

71-I		(R)-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代咪唑-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	474.0	A: 1.09, 97.66 % B: 1.32, 94.12 % IV: 6.81, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.22 (s, 3 H), 2.33-2.44 (m, 1 H), 2.94 (dd, J = 11.98, 4.40 Hz, 1 H), 3.14 (s, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.47-3.63 (m, 2 H), 4.95 (br. s., 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.36-5.45 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.44-7.52 (m, 1 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.67-7.77 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H)。
------	---	--	-------	--	--

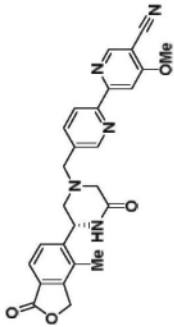
[1048]

72-I		(R)-3-甲基-5-(4-((3-(4-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-噻唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	475.0	A: 1.21, 97.22 % B: 1.12, 100 % V: 13.58, 88 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.25 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 11.74, 6.60 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J = 12.10, 4.77 Hz, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 4.96 (br. s., 1 H), 5.23-5.42 (m, 2 H), 7.46-7.59 (m, 3 H), 7.72 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)。
------	---	---	-------	---	---

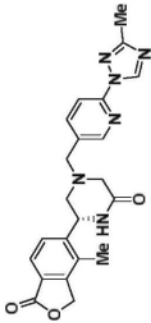
[1049]

73-I		(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲基	430.1	A: 1.35, 100 % B: 1.43, 100 % XIV: 8.05, 91.59 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.01 (d, <i>J</i> = 9.78 Hz, 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 3 H), 3.76 (br. s., 2 H), 4.98 (br. s., 1 H), 5.38 (q, <i>J</i> = 15.65 Hz, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	---	---

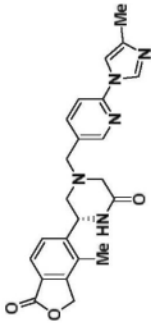
[1050]

74-I	 <p>(R)-4-甲氧基-5'-((3-(4-甲 基-1-氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)-5-氧代咪 嗪-1-基)甲基)-[2,2'-联吡 啶]-5-甲腈</p>	470.1	<p>A: 1.32, 94.19 % B: 1.51, 94.93 % XVIII: 14.74, 95.27 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.91 - 2.94 (m, 1 H), 3.16 (q, <i>J</i> = 16.30 Hz, 2 H), 3.57 - 3.76 (m, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 4.96 (br. s., 1 H), 5.20 - 5.31 (m, 1 H), 5.33 - 5.43 (m, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H)。
------	--	-------	--	--

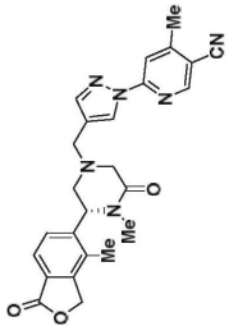
[1051]

75-I	 <p>(R)-6-(4- 甲 基 -1- 氧 代 -1,3-二氢异苯并呋喃-5- 基)-4-((6-(3- 甲 基 -1H-1,2,4-三唑-1-基)吡 啶-3-基)甲基)吡啶-2-酮</p>	419.1	<p>A: 1.06, 100 % B: 1.18, 100 % XIV: 7.21, 94.14 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 2.93 - 2.96 (m, 1 H), 3.05 - 3.19 (m, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.96 (br. s., 1 H), 5.29 - 5.46 (m, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 15.77, 8.19 Hz, 2 H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.44, 2.08 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H)。
------	---	-------	--	--

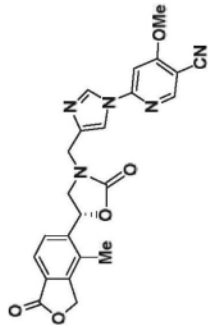
[1052]

76-I	 <p>(R)-6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-酮</p>	<p>A: 0.90, 100 % B: 1.21, 100 % IV: 13.83, 94.47 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.16 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.44 (dd, <i>J</i> = 11.86, 6.48 Hz, 1 H), 2.93 (dd, <i>J</i> = 11.74, 4.40 Hz, 1 H), 3.03 - 3.19 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H) 4.95 (br. s., 1 H), 5.37 (q, <i>J</i> = 15.65 Hz, 2 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.67 - 7.76 (m, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H)°
------	---	--	--

[1053]

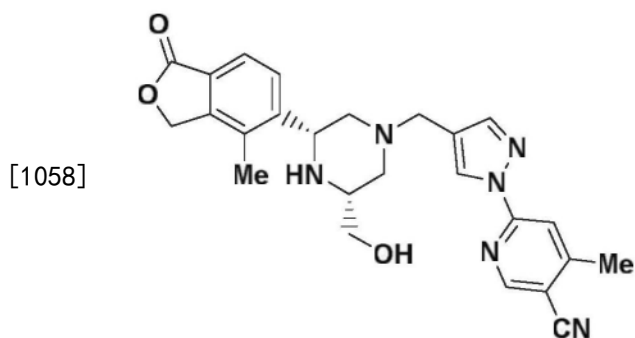
77-I		(R)-4-甲基-6-(4-((4-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-氧代哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈	457.2	<p>A: 1.15, 97.87 % B: 1.39, 99.90 % XI: 9.28, 100 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.65 (s, 4 H), 2.67 - 2.69 (m, 1 H), 2.86 - 2.90 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 3.31 - 3.57 (m, 2 H), 4.97 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 5.25 - 5.29 (m, 1 H), 5.39 - 5.43 (m, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H)°
------	---	---	-------	---	---

[1054]

78-I	 <p>(R)-4-甲氧基-6-(4-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异 苯并呋喃-5-基)-2-氧代 咪唑烷-3-基)甲基)-1H- 咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈</p>	446.0	<p>A: 1.45, 95.92 % B: 1.31, 95.39 % III: 18.26, 91.42 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.10 - 4.14 (m, 2 H), 4.31 - 4.35 (m, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 7.03 Hz, 2 H), 5.94 - 6.01 (m, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.01 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.95 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H)。
------	--	-------	---	---

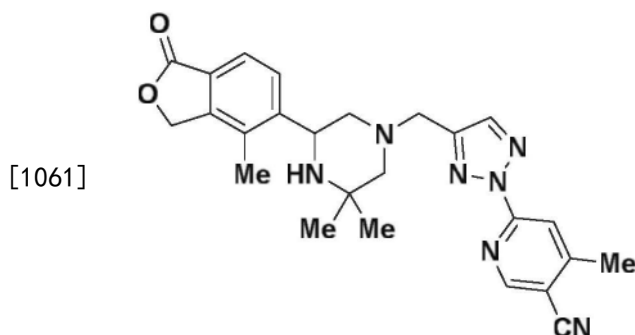
80-I		(<i>R</i>)-3-甲基-5-(4-((5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮	461.1	A: 1.50, 98.39 % B: 1.48, 98.56 % V: 13.40, 97.89 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.23, (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 4.05 - 4.12 (m, 2 H), 4.38 (d, <i>J</i> = 19.56 Hz, 2 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 2 H), 5.92 - 6.01 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H), 7.69 - 7.79 (m, 3 H), 8.48 (s, 1 H)。
------	--	--	-------	--	--

[1057] 实施例81-I:6-(4-(((3R,5R)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1059] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体38-I (0.35g, 1.32mmol) 和中间体6 (0.20g, 0.94mmol) 开始制备灰白色固体状实施例81-I (0.130g, 30.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.73 (dt, J=15.90, 10.15Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.82 (d, J=10.03Hz, 1H), 2.88-3.02 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.17 (d, J=8.07Hz, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 5.37 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC(方法-U): 保留时间4.78min, 纯度: 99.33%, (方法-T): 保留时间4.90min, 纯度: 98.18%, LCMS(方法D): 保留时间1.66min, [M+H]⁺ 459.2。手性纯度(方法-XIX): 保留时间11.50min, 100% ee。

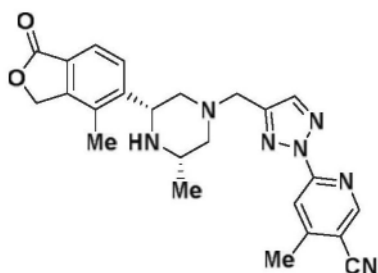
[1060] 实施例82-I: 6-(4-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1062] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体40-I (0.30g, 0.117mmol) 和中间体28 (0.25g, 0.117mmol) 开始制备灰白色固体状实施例82-I (0.25g, 46.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.07 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.83 (t, J=10.1Hz, 1H), 1.92 (d, J=10.3Hz, 1H), 2.06 (br. s., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.57 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 4.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)。HPLC(方法-U): 保留时间4.84min, 纯度: 96.03%, (方法-T): 保留时间6.27min, 纯度: 97.15%, LCMS(方法-D): 保留时间2.15min, [M+H]⁺ 458.4。手性纯度(方法-XV): 保留时间4.60min, 100% ee。SOR: [α]_D²⁵ = -30.00 (c 0.1, DMSO)。

[1063] 实施例83-I: 4-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈

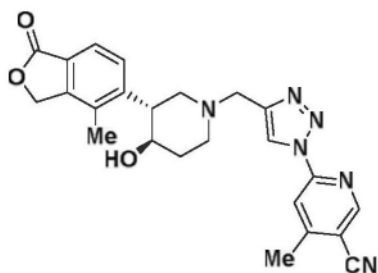
[1064]



[1065] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体51-I (0.12g, 0.49mmol) 和中间体28 (0.102g, 0.49mmol) 开始制备实施例83-I (0.045g, 20.41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.02 (d, J=5.9Hz, 3H), 1.80 (br.s., 2H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.84 (br.s., 2H), 2.96 (br.s., 1H), 3.75 (s, 2H), 4.15 (br.s., 1H), 5.45-5.30 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC (方法-U): 保留时间6.50min, 纯度: 97.70%。(方法-T): 保留时间7.53min, 纯度: 98.10%。LCMS (方法-J): 保留时间1.86min, [M+H]⁺ 444.2, 纯度: 99.60%。手性纯度 (方法-XIV): 保留时间7.27min, 100% ee。

[1066] 实施例84-I: 6-(4-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

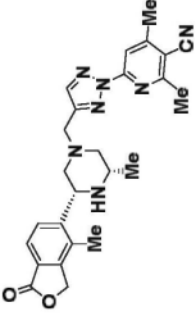
[1067]



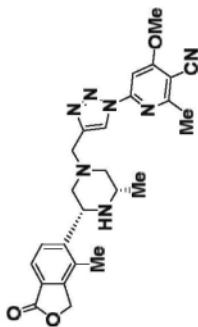
[1068] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体52-I (0.05g, 0.49mmol) 和中间体30 (0.04g, 0.49mmol) 开始制备实施例84-I (0.02g, 20.68%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.62 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.92 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.67-2.60 (m, 3H), 2.80 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.94 (br.s., 1H), 3.07 (br.s., 1H), 3.75 (br.s., 3H), 4.56 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.46-5.26 (m, 2H), 7.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-R): 保留时间0.89min, [M+H]⁺ 445.2, 纯度: 95.00%, (方法-S): 保留时间1.20min, [M+H]⁺ 445.2, 纯度: 100%。手性纯度 (方法-XVIII): 保留时间14.30min, 98.40% ee。

[1069] 表2中的实施例根据实施例1-I至24-I和81-I至84-I中的操作合成。

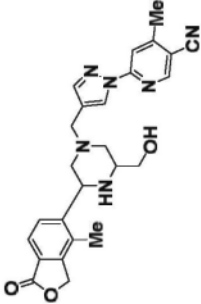
[1070]

实施例	结构	名称	LCMS (M+H) ⁺	HPLC/LCMS 方法：RT (min.), 纯度	NMR
85-I		2, 4-二甲基-6-(4-(((3S, 5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并吡喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)-2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈	458.3	S: 1.50, 96.42 % R: 1.15, 96.95 % V: 7.33, 98.50 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.04 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3 H), 1.84 (br. s., 2 H), 2.24 - 2.31 (m, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.69 - 2.74 (m, 3 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.20 (br. s., 1 H), 5.31 - 5.46 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。

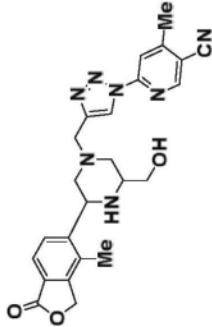
[1071]

86-I		<p>4- 甲 氧 基 -2- 甲 基 -6-(4-(((3<i>S</i>, 5<i>R</i>)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基-1-氧代-1, 3- 二氢异苯并呋喃-5-基) 哌嗪-1-基) 甲 基)-1<i>H</i>-1, 2, 3-三唑-1-基)吡啶-3- 甲 腈</p>	474.3	<p>S: 1.50, 94.55 % R: 1.49, 99.47 % XVIII: 13.27, 100 % <i>ee</i></p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 - 1.34 (m, 3 H), 2.37 (s, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 3.18 (s, 2 H), 3.94 - 3.99 (m, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 4.78 (br. s., 1 H), 5.37 - 5.56 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。</p>
------	---	--	-------	--	--

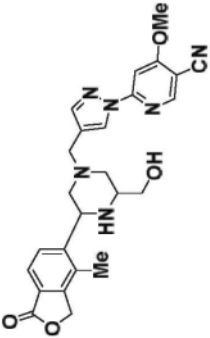
[1072]

87-III		6-(4-((3-(羟 基 甲 基)-5-(4-甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5- 基) 哌 嗪 -1- 基) 甲 基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲 基吡啶-3-甲基, (对映 异构体-III)	459.3	S: 1.39, 100 % R: 1.15, 100 % XXIV: 5.80, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.98 - 2.14 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.41 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.65 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 2.73 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1 H), 3.46 - 3.58 (m, 3 H), 3.76 (br. s., 1 H), 4.40 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 4.58 (br. s., 1 H), 5.29 - 5.45 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.93 - 8.05 (m, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), (未观察到 1 个可 交换质子)。
--------	---	---	-------	---	--

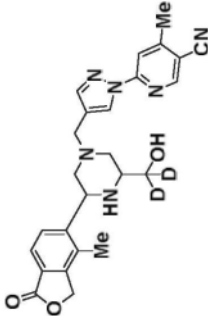
[1073]

88-III		6-(4-((3-(基)-5-(4-甲基-1-氧代-1, 基) 啶 苯并 呋喃-5- 基) 啶 啉-1-基) 甲 基)-1H-1, 2, 3-三唑-1- 基)-4-甲基吡啶-3-甲腈, (对映异构体-III)	460.2	S: 1.28, 100 % R: 1.09, 97.86 % XIX: 7.63, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 2.02 - 2.17 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.45 (br. s., 1 H), 2.63 - 2.69 (m, 4 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1 H), 2.91 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1 H), 3.53 (br. s., 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.40 (br. s., 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质 子)。
--------	---	---	-------	--	--

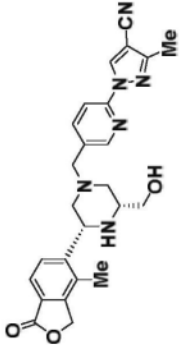
[1074]

89-III		6-(4-((3-(羟 基 甲 基)-5-(4-甲基-1-氧代-1, 3- 二 氢 异 苯 并 呋 喃 -5- 基) 吡 嗪 -1- 基) 甲 基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲 氧基吡啶-3- 甲 腈, (对 映异构体-III)	475.3	S: 1.34, 96.27 % R: 1.11, 97.98 % VI: 17.65, 100 % ee	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.99 - 2.11 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 3 H), 2.40 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1 H), 2.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.90 - 2.96 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.36 - 4.43 (m, 1 H), 4.57 (br. s., 1 H), 5.32 - 5.42 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H)。
--------	---	---	-------	---	--

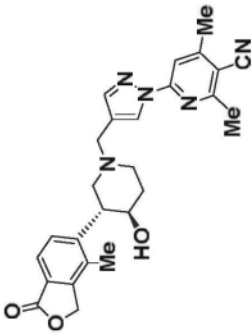
[1075]

90-I		6-(4-((3-(羟基 甲基 -d2)-5-(4- 甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基) 哌 嗪-1-基) 甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈, (对映异构体-I)	461.3	S: 1.33, 100 % R: 1.05, 99.36 % XVIII: 14.17, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.73 (br. s., 2 H), 1.92 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 2 H), 3.54 (br. s., 2 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 5.30 - 5.49 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H)。
------	---	--	-------	---	--

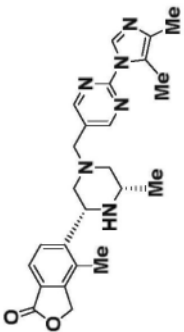
[1076]

91-I		1-(5-(((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-甲腈	460.3	S: 1.13, 100 % R: 0.96, 100 % XV: 5.55, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2 H), 3.37 (br. s., 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.21 (br. s., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 5.30 - 5.47 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 9.36 (s, 1 H), (未观察到 2 个可交换质子)。
------	---	---	-------	---	--

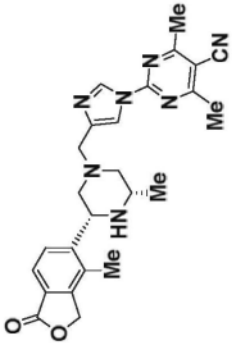
[1077]

92-I		6-(4-(((3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)-2, 4-二甲基吡啶-3-甲腈	458.2	S: 1.47, 99.34 % R: 1.06, 100 % XXI: 3.85, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.54 - 1.70 (m, 1 H), 1.93 (d, <i>J</i> = 9.78 Hz, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 2.18 (t, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.73 (d, <i>J</i> = 10.03 Hz, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 12.23 Hz, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 3.43 - 3.57 (m, 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 4.56 (br. s., 1 H), 5.26 - 5.44 (m, 2 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 7.82 (s, 2 H), 8.49 (s, 1 H)。
------	---	---	-------	--	---

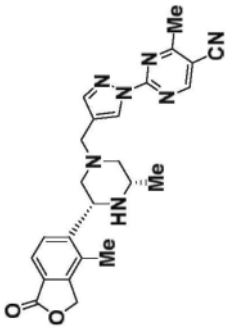
[1079]

94-I		5-((2 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-4-((2-(4, 5-二甲基-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3 <i>H</i>)-酮	433.3	S: 1.44, 100 % R: 0.77, 98.00 % XXI: 6.06, 96.51 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3 H), 1.81 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.31 - 2.20 (m, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 3 H), 3.61 (s, 2 H), 4.20 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1 H), 5.52 - 5.30 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.77 (s, 2 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
------	---	--	-------	--	---

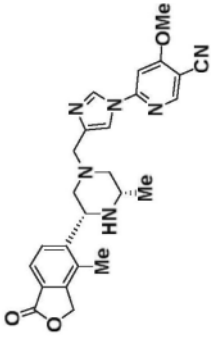
[1080]

95-I		458.2	<p>S: 1.36, 100 %</p> <p>R: 0.96, 100 %</p> <p>XIX: 9.54, 92.65 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.23 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.70 (s, 6 H), 3.09 (br. s., 2 H), 3.69 (br. s., 4 H), 4.63 (br. s., 1 H), 5.55 - 5.33 (m, 2 H), 7.15 (br. s., 1 H), 7.80 (br. s., 2 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.60 (br. s., 1H), (未观察到 1 个可交换质子)。
------	---	-------	--	---

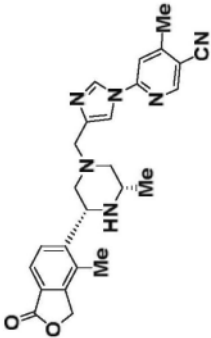
[1081]

96-I		444.3	<p>S: 1.21, 100 %</p> <p>B: 0.86, 100 %</p> <p>XVIII: 14.76, 97.78 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.04 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3 H), 1.76 (br. s., 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.82 (br. s., 2 H), 3.01 (br. s., 1 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H), 3.54 (br. s., 2 H), 4.20 (br. s., 1 H), 5.45 - 5.30 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H)。
------	---	-------	---	---

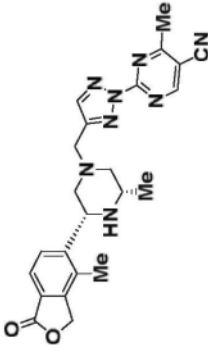
[1082]

97-I	 <p>4- 甲 氧 基 -6-(4-(((3S, 5R)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1-氧代-1, 3-二氢异苯并吡喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲基</p>	459.3	S: 1.25, 99.45 % R: 8.78, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.63 - 2.55 (m, 1 H), 2.81 - 2.70 (m, 1 H), 3.30 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2 H), 3.66 (br. s., 1 H), 3.92 (br. s., 3 H), 4.13 (s, 3 H), 4.79 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1 H), 5.57 - 5.35 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.88 - 8.75 (m, 2 H)。
------	--	-------	------------------------------------	--

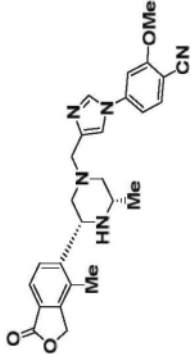
[1083]

98-I		<p>4- 甲 基 -6-(4-(((3S,5R)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1-氧代-1, 3-二氢异苯并咪唑-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲腈</p>	443.3	<p>R: 0.85, 97.18 % S: 1.25, 98.65 % XVIII: 13.30, 95.52 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3 H), 1.84 (br. s., 2 H), 2.32 - 2.23 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.90 - 2.78 (m, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.18 (br. s., 1 H), 5.50 - 5.26 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.63 - 8.45 (m, 1 H), 8.86 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。</p>
------	---	---	-------	---	--

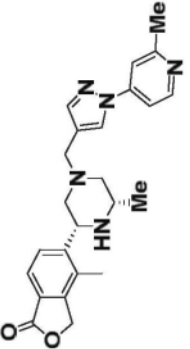
[1085]

100-I		445.2	<p>S: 1.14, 94.5 % R: 8.87, 97.32 % XI: 16.27, 100 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.87 - 1.69 (m, 2 H), 2.30 - 2.21 (m, 3 H), 2.78 - 2.70 (m, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.78 (s, 2 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 5.45 - 5.27 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	--	---

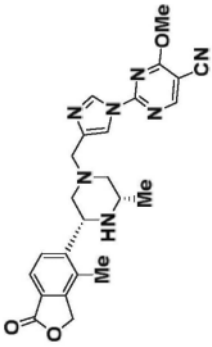
[1086]

101-I		2- 甲 氧 基 -4-(4-(((3S, 5R)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯甲腈	458.2	S: 1.28, 95.64 % R: 0.88, 100 % XI: 5.88, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.10 - 0.93 (m, 4 H), 1.83 - 1.68 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.84 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H), 3.00 - 2.91 (m, 1 H), 3.46 (s, 2 H), 4.08 - 3.95 (m, 3 H), 4.15 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 - 7.75 (m, 3 H), 8.40 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	---	--

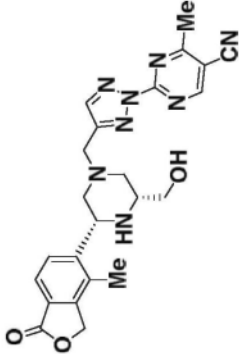
[1087]

102-I		4-甲基-5-((2 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-6-甲基-4-((1-(2-甲基吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)吡啶-2-基)异苯并呋喃-1(3 <i>H</i>)-酮	418.2	S: 1.21, 100 %。R: 0.63, 100 %。XI: 4.31, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.34 - 1.23 (m, 3 H), 2.44 - 2.34 (m, 3 H), 2.59 (br. s., 1 H), 2.69 - 2.63 (m, 3 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H), 3.67 (br. s., 1 H), 3.80 (br. s., 2 H), 4.77 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2 H), 5.46 (q, <i>J</i> = 15.5 Hz, 2 H), 7.90 - 7.76 (m, 2 H), 8.05 - 7.91 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.73 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	---

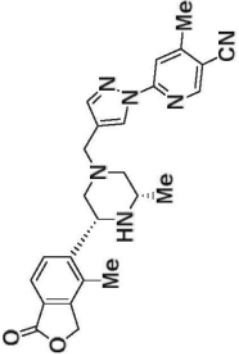
[1088]

103-I		4- 甲 氧 基 -2-(4-(((3S, 5R)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲腈	460.2	S: 1.28, 97.98 %。R: 0.90, 97.82 %。XVIII: 18.68, 100 % ee	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.88 - 1.74 (m, 2 H), 1.92 (s, 1 H), 2.31 - 2.24 (m, 3 H), 2.85 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.56 - 3.48 (m, 2 H), 4.24 - 4.07 (m, 4 H), 5.47 - 5.30 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.87 - 7.74 (m, 2 H), 8.62 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	--	--

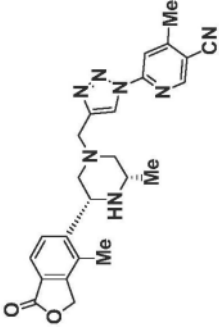
[1089]

104-I		2-(4-(((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-3-(羟基 甲基)-5-(4-甲基-1-氧代 -1, 3-二氢异苯并呋喃 -5-基) 哌 嗪 -1-基) 甲 基)-2H-1, 2, 3-三唑-2- 基)-4-甲基嘧啶-5-甲腈	461.2	S: 0.95, 96.95 %。R: 0.82, 100 %。	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.94 - 1.72 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.79 - 2.70 (m, 4 H), 3.05 - 2.80 (m, 4 H), 3.45 - 3.35 (m, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 4.20 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1 H), 5.48 - 5.32 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	-------------------------------------	--

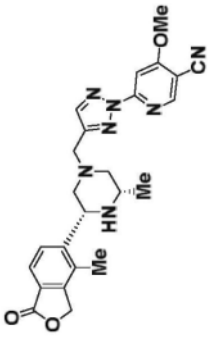
[1090]

105-I		4- 甲 基 -6-(4-(((3S, 5R)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈	443.3	R: 1.01, 100 % S: 1.48, 100 % XXV: 6.28, 97.70 % ee	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.44 - 5.27 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

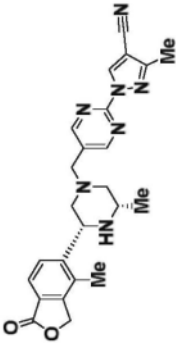
[1091]

106-I		4- 甲 基 -6-(4-(((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈	R: 0.99, 100 % S: 1.29, 98.10 % XII: 19.17, 98.2 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3 H), 1.80 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.75 (s, 2 H), 4.15 (br. s., 1 H), 5.45 - 5.30 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	--	---

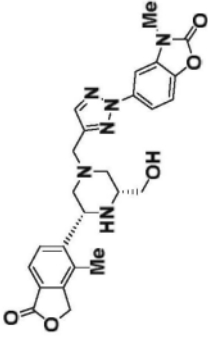
[1092]

107-I		460.3	<p>R: 1.02, 95.00 % S: 1.30, 94.00 % XVIII: 16.50, 100 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3 H), 1.83 (br. s., 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.77 (br. s., 2 H), 4.23 - 4.07 (m, 4 H), 5.50 - 5.28 (m, 2 H), 7.72 - 7.49 (m, 2 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	--	--

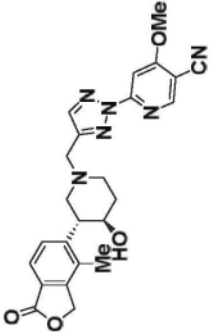
[1093]

108-I		3- 甲 基 -1-(5-(((3S, 5R)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈	444.1	R: 1.01, 99.20 % S: 1.33, 99.00 % XII: 8.83, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3 H), 1.91 - 1.67 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.79 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.63 (s, 2 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 5.50 - 5.24 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 9.35 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	--	---

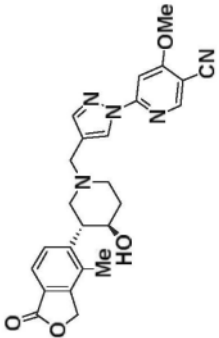
[1094]

109-I		5-(4-(((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-3-(羟基 甲基)-5-(4-甲基-1-氧代 -1, 3-二氢异苯并呋喃 -5-基) 哌嗪-1-基) 甲 基)-2H-1, 2, 3-三唑-2- 基)-3-甲基苯并[d]噁唑 -2(3H)-酮	R: 1.26, 100 % S: 1.05, 95.00 % XXVI: 3.72, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.93 - 1.74 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.74 (s, 2 H), 3.03 - 2.80 (m, 2 H), 3.37 (br.s., 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.80 - 3.68 (m, 2 H), 4.20 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 5.46 - 5.33 (m, 2 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	---	---

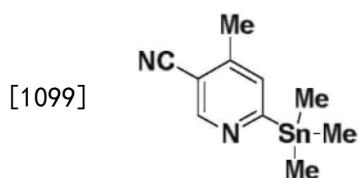
[1096]

111-I		6-(4-(((3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2H-1, 2, 3-三唑-2-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈	461.1	R: 0.90, 95.30 % S: 1.20, 94.00 % XVIII: 16.31, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 - 1.54 (m, 1 H), 1.93 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1 H), 2.16 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1 H), 2.35 - 2.21 (m, 4 H), 2.75 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1 H), 2.93 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1 H), 3.16 - 3.03 (m, 1 H), 3.88 - 3.59 (m, 3 H), 4.12 (s, 3 H), 4.61 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 5.50 - 5.22 (m, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	---	--

[1097]

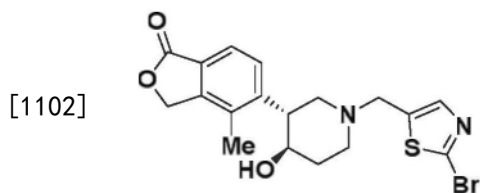
112-I	 <p>6-(4-(((3R, 4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-基)-3-甲腈</p>	460.2	R: 0.94, 100 % S: 1.30, 100 % XVIII: 12.2, 99.1 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63 (br. s., 1 H), 1.91 (s, 1 H), 2.05 (br. s., 1 H), 2.25 (s, 4 H), 2.75 (br. s., 1 H), 2.92 (br. s., 1 H), 3.07 (br. s., 1 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.57 (br. s., 1 H), 5.45 - 5.26 (m, 2 H), 7.54 (br. s., 1 H), 7.72 - 7.57 (m, 2 H), 7.87 (br. s., 1 H), 8.52 (br. s., 1 H), 8.74 (s, 1 H)。
-------	---	-------	--	--

[1098] 中间体53:4-甲基-6-(三甲基锡烷基)吡啶-3-甲腈



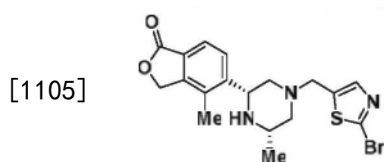
[1100] 通过使用与中间体23A的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(1.00g, 5.08mmol)开始制备黑色糖浆状中间体53(1.80g, 粗制)。LCMS(方法-I): 保留时间1.40min, $[M+H]$ 283.1。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1101] 中间体54-I: 5-((3R, 4R)-1-((2-溴噻唑-5-基)甲基)-4-羟基哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



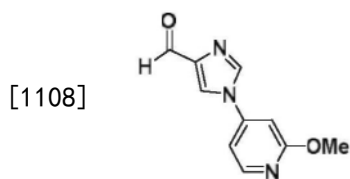
[1103] 通过使用与中间体23-I的合成方案类似的合成方案且自中间体52-I(0.36g, 1.30mmol)和中间体25B(0.25g, 1.30mmol)开始制备灰白色固体状中间体54-I(0.30g, 21.77%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56-1.58(m, 1H), 1.89-1.90(m, 1H), 2.10(br. s., 1H), 2.20-2.22(m, 4H), 2.80(br. s., 1H), 2.90(br. s., 1H), 3.10(br. s., 1H), 3.80-3.85(m, 3H), 4.62(br. s., 1H), 5.25-5.27(m, 2H), 7.50-7.52(m, 2H), 7.70(d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间1.01min, $[M+H]$ 423.2。

[1104] 中间体55-I: 5-((2R, 6S)-4-((2-溴噻唑-5-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1106] 通过使用与中间体23-I的合成方案类似的合成方案且自中间体51-I(0.38g, 1.56mmol)和中间体25B(0.30g, 1.56mmol)开始制备灰白色固体状中间体55-I(0.40g, 60.60%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10(s, 3H), 1.80(br. s., 2H), 2.30(s, 3H), 2.80(br. s., 2H), 2.84(br. s., 1H), 3.85(s, 2H), 4.16(br. s., 1H), 5.37(br. s., 2H), 7.79(d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.92(m, 2H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-I): 保留时间1.10min, $[M+H]$ 422.2。

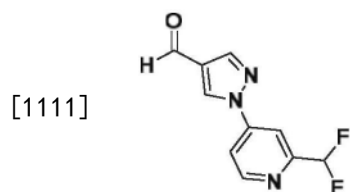
[1107] 中间体56: 1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醛



[1109] 通过使用与中间体11的合成方案类似的合成方案且自1H-咪唑-4-甲醛(0.51g, 5.32mmol)和4-溴-2-甲氧基吡啶(1.00g, 5.32mmol)开始制备灰白色固体状中间体56

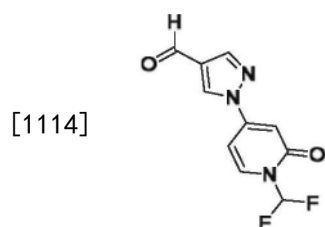
(0.20g, 19.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.92 (s, 3H), 7.36 (d, J=1.60Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 8.31 (d, J=6.00Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.20Hz, 1H), 8.71 (d, J=6.00Hz, 1H), 9.82 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.08min, [M+H]⁺204.2。

[1110] 中间体57: 1-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醛

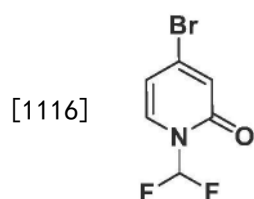


[1112] 通过使用与中间体11的合成方案类似的合成方案且自1H-吡啶-4-甲醛(0.11g, 1.15mmol)和(4-溴-2-(二氟甲基)吡啶(0.20g, 0.96mmol)开始制备灰白色固体状中间体57(0.12g, 55.90%)。LCMS (方法-S): 保留时间0.49min, [M+H]⁺224.3。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1113] 中间体58: 1-(1-(二氟甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醛



[1115] 中间体58A: 4-溴-1-(二氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



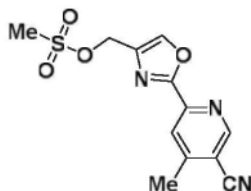
[1117] 向4-溴-2-氯吡啶(1.25g, 6.72mmol)于ACN(100mL)中的溶液中添加NaHCO₃(8.73g, 10mmol)并将所得反应混合物于80℃加热30分钟。经10分钟添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(5.38mL, 52.00mmol)于MeCN(15mL)中的溶液并将反应混合物于80℃加热2h。将反应混合物冷却至环境温度,用水(50mL)稀释,用10%NaHCO₃水溶液碱化并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得浅黄色液体状中间体58A(3.00g, 25.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.6 (dd, J=1.20, 3.20Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.20Hz, 1H), 7.75 (t, J=5.60Hz, 1H), 7.8 (d, J=3.20Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.64min [M+H]⁺224.2。

[1118] 中间体58:

[1119] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡啶-4-甲醛(0.09g, 0.89mmol)和中间体58A(0.20g, 0.90mmol)开始制备灰白色固体状中间体58(0.10g, 50.00%)。LCMS (方法-D): 保留时间0.73min。[M+H]⁺240.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

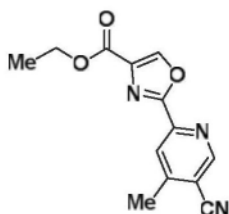
[1120] 中间体59: 甲烷磺酸(2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)噁唑-4-基)甲基酯

[1121]



[1122] 中间体59A: 2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)噁唑-4-甲酸乙基酯

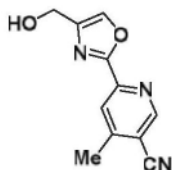
[1123]



[1124] 向6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(1.34g, 7.09mmol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加噁唑-4-甲酸乙基酯(1.00g, 7.09mmol)、 Cs_2CO_3 (4.62g, 14.17mmol)和三-邻甲苯基膦(0.21g, 0.80mmol)。将所得反应混合物用氮脱气20分钟。添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.16g, 0.80mmol)并将反应混合物再次脱气10分钟且随后于110℃加热12h。将反应混合物冷却至环境温度,经由**Celite®**过滤并在减压下蒸发滤液。通过柱色谱(Rediseep-40g, 30%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得白色固体状中间体59A(0.25g, 13.71%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.34(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 2.60(s, 3H), 4.34(q, $J=7.00\text{Hz}$, 2H), 8.31(s, 1H), 9.07(s, 1H), 9.10(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.99min, $[\text{M}+\text{H}]$ 258.2。

[1125] 中间体59B: 6-(4-(羟基甲基)噁唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1126]



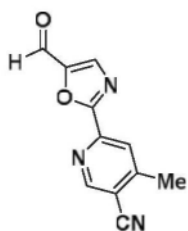
[1127] 向中间体59A(0.13g, 0.51mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加DIBAL-H(2.10mL, 2.53mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌1h。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液(2mL)、水(10mL)稀释并用10%MeOH/DCM($2 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得中间体59B(0.06g, 55.20%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.65(s, 3H), 4.49(br. s., 2H), 5.32(br. s., 1H), 8.20(s, 1H), 8.21(s, 1H), 9.03(s, 1H)。LCMS(方法D): 保留时间0.93min $[\text{M}+\text{H}]$ 216.2。

[1128] 中间体59:

[1129] 于0℃向中间体59B(0.04g, 0.19mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(0.08mL, 0.56mmol)和甲磺酰氯(0.02mL, 0.24mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌30分钟。将反应混合物用水(5mL)稀释并用DCM($2 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Rediseep-24g, 60-70%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得白色固体状中间体59(0.04g, 73.40%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.60(s, 3H), 3.23(s, 3H), 5.75(s, 2H), 8.25(s, 1H), 8.56(s, 1H), 9.06(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.65min, $[\text{M}+\text{H}]$ 294.0。

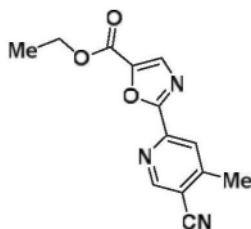
[1130] 中间体6: 6-(5-甲酰基噁唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1131]



[1132] 中间体60A:2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)噁唑-5-甲酸乙基酯

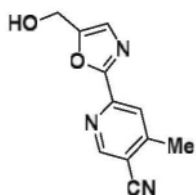
[1133]



[1134] 通过使用与中间体59A的合成方案类似的合成方案且自噁唑-5-甲酸乙基酯(0.80g, 5.67mmol)和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(1.11g, 5.67mmol)开始制备灰白色固体状中间体60A(0.50g, 34.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34(t, J=7.00Hz, 3H), 2.60(s, 3H), 4.34(q, J=7.00Hz, 2H), 8.26(s, 1H), 8.30(s, 1H), 9.10(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.26min, [M+H]⁺258.2。

[1135] 中间体60B:6-(5-(羟基甲基)噁唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈。

[1136]



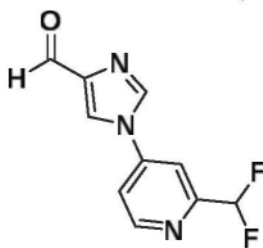
[1137] 于0℃向中间体60A(0.10g, 0.34mmol)于THF(10mL)和MeOH(2mL)的混合物中的溶液中添加NaBH₄(0.05g, 1.17mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌30分钟。将反应混合物用水(20mL)稀释并用0%MeOH/DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-4g, 60-70%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得白色固体状中间体60B(0.04g, 47.80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.60(s, 3H), 5.65(t, J=5.60Hz, 1H), 5.85-5.99(m, 1H), 7.36(s, 1H), 8.18(s, 1H), 9.03(s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-I): 保留时间0.70min, [M+H]⁺216.2。

[1138] 中间体60:

[1139] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体60B(0.07g, 0.32mmol)和戴斯-马丁过碘烷(0.18g, 0.43mmol)开始制备灰白色固体状中间体60(0.06g, 87.00%)。LCMS(方法-I): 保留时间0.60min, [M+H]⁺214.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1140] 中间体61:1-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲醛:

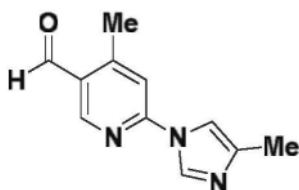
[1141]



[1142] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自4-溴-2-(二氟甲基)吡啶 (0.20g, 0.96mmol) 和1H-咪唑-4-甲醛 (0.09g, 0.96mmol) 开始制备灰白色固体状中间体61 (0.03g, 13.98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.00 (t, J=7.20Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.80 (d, J=1.60Hz, 1H), 9.16 (d, J=3.20Hz, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.66min [M+H]⁺ 224.0。

[1143] 中间体62: 4-甲基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲醛

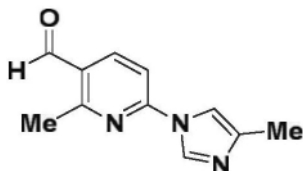
[1144]



[1145] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自4-甲基-1H-咪唑 (0.24g, 2.89mmol) 和6-氯-4-甲基吡啶-3-甲醛 (0.30g, 1.93mmol) 开始制备中间体62 (0.21g, 54.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.19 (d, J=0.98Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 7.75 (d, J=1.22Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.22Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.20min, [M+H]⁺ 202.2。

[1146] 中间体63: 2-甲基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲醛

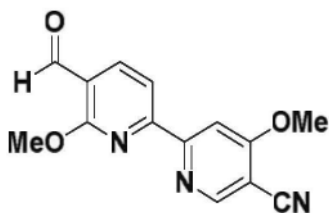
[1147]



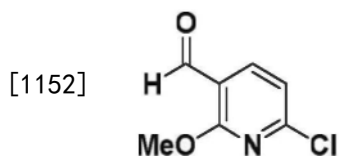
[1148] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自4-甲基-1H-咪唑 (0.24g, 2.89mmol) 和6-氯-2-甲基吡啶-3-甲醛 (0.30g, 1.93mmol) 开始制备中间体63 (0.25g, 64.40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.19 (d, J=0.98Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 7.75 (d, J=1.22Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.22Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.20min, [M+H]⁺ 202.2。

[1149] 中间体64: 5'-甲酰基-4,6'-二甲氧基-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈

[1150]



[1151] 中间体64A: 6-氯-2-甲氧基吡啶-3-甲醛

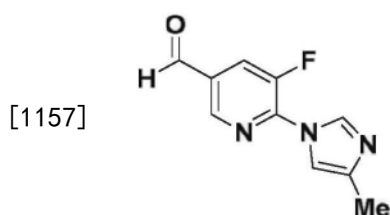


[1153] 根据文献操作 (EP1405859 A1, 2004) 合成。

[1154] 中间体64:

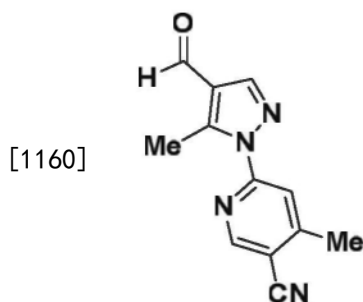
[1155] 通过使用与中间体23B的合成方案类似的合成方案且自中间体23A (0.62g, 2.09mmol) 和中间体64A (0.30g, 1.75mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体64 (0.15g, 39.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.14-4.24 (m, 6H), 8.15-8.22 (m, 2H), 8.28-8.36 (m, 1H), 8.95-9.01 (m, 1H), 10.27-10.35 (m, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.603min, [M+H]⁺ 270.1。

[1156] 中间体65: 5-氟-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲醛



[1158] 通过使用与中间体11的合成方案类似的合成方案且自4-甲基-1H-咪唑 (0.18g, 2.20mmol) 和6-溴-5-氟吡啶-3-甲醛 (0.30g, 1.47mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体65 (0.18g, 59.70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.18-2.24 (m, 3H), 7.63-7.72 (m, 1H), 8.31-8.44 (m, 2H), 8.87-8.92 (m, 1H), 10.04-10.13 (m, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.16min, [M+H]⁺ 206.0。

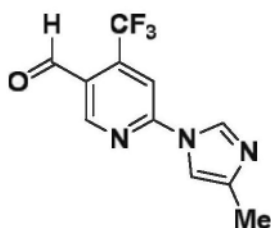
[1159] 中间体66: 6-(4-甲酰基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1161] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (0.40g, 3.63mmol) 和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.54g, 2.72mmol) 开始制备灰白色固体状中间体66 (0.09g, 14.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.97-8.07 (m, 1H), 8.38-8.46 (m, 1H), 8.75-8.83 (m, 1H)。LCMS (方法-O): 保留时间1.14min, [M+H]⁺ 227.0。

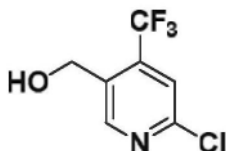
[1162] 中间体67: 6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛

[1163]



[1164] 中间体67A: (6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-3-基) 甲醇

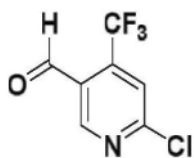
[1165]



[1166] 于-78℃向6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸酯(2.00g, 8.35mmol)于甲苯(25mL)中的搅拌溶液中添加1M DIBAL-H/甲苯(12.52mL, 12.52mmol)并将反应混合物于-78℃搅拌2h。将所得反应混合物用饱和NH₄Cl(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得中间体67A(2.20g, 87.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.70(s, 2H), 5.65-5.77(m, 1H), 7.88(s, 1H), 8.76(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1167] 中间体67B: 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛

[1168]



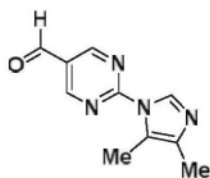
[1169] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体67A(1.30g, 6.14mmol)和戴斯-马丁过碘烷(2.61g, 6.14mmol)开始制备中间体67B(0.97g, 75.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.16(s, 1H), 9.11(s, 1H), 10.24(q, J=1.71Hz, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1170] 中间体67:

[1171] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自中间体67B(0.30g, 1.43mmol)和4-甲基-1H-咪唑(0.17g, 2.15mmol)开始制备中间体67(0.23g, 47.20%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.72-3.76(m, 3H), 6.88-6.95(m, 2H), 7.10-7.17(m, 2H), 7.77-7.81(m, 1H)。LCMS(方法-0): 保留时间1.05min, [M+H]⁺256.4。

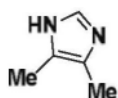
[1172] 中间体68: 2-(4,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲醛

[1173]



[1174] 中间体68A: 4,5-二甲基-1H-咪唑

[1175]

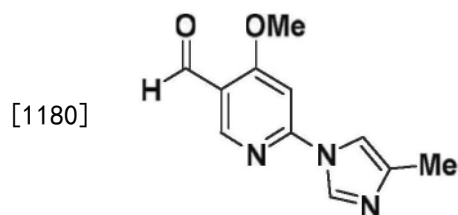


[1176] 根据文献操作(Angewandte Chemie, 5322-5326, 49, 2010)合成。

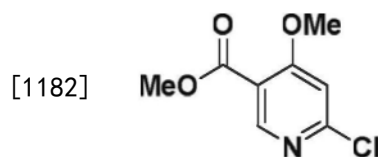
[1177] 中间体68:

[1178] 向2-溴嘧啶-5-甲醛(0.20g, 1.07mmol)于ACN(20mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (443mg, 3.21mmol), 之后添加中间体68A(0.16g, 1.60mmol)并将所得反应混合物于50℃搅拌1.5h。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(30mL)稀释并经由Celite®过滤。在减压下蒸发滤液以获得白色固体状中间体68(0.19g, 86.00%)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.13(d, $J=0.49$ Hz, 3H), 2.16(s, 3H), 8.47(s, 1H), 9.27(s, 2H), 10.11(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1179] 中间体69: 4-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-甲醛

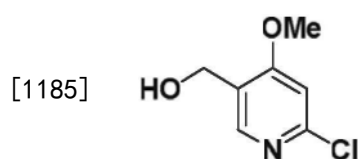


[1181] 中间体69A: 6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲基酯



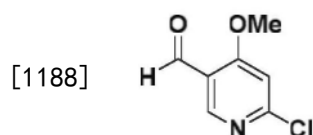
[1183] 根据文献操作(US2015/166505 A1, 2015)合成。

[1184] 中间体69B: (6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)甲醇



[1186] 于0℃向中间体69A(2.20g, 10.91mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加1M DIBAL-H/庚烷(16.37mL, 16.37mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌1h。将所得反应混合物用饱和 NH_4Cl (40mL)稀释并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisepp-24g, 20%EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得中间体69B(1.20g, 63.30%)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88(s, 3H), 4.46(dd, $J=5.52, 1.00$ Hz, 2H), 5.19(t, $J=5.77$ Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 8.16(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.69min, $[M+H]$ 174.4。

[1187] 中间体69C: 6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲醛

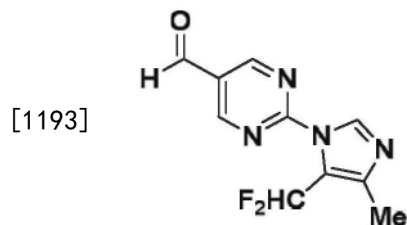


[1189] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体69B(1.20g, 6.91mmol)和戴斯-马丁过碘烷(2.93g, 6.91mmol)开始制备中间体69C(0.75g, 63.20%)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.02(s, 3H), 7.45(s, 1H), 8.55(s, 1H), 10.24(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.06min, $[M+H]$ 172.2。

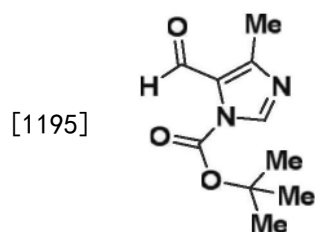
[1190] 中间体69:

[1191] 通过使用与中间体68的合成方案类似的合成方案且自中间体69C (0.25g, 1.46mmol) 和4-甲基-1H-咪唑 (0.24g, 2.91mmol) 开始制备中间体69 (0.12g, 37.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.19 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.00Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.89min, [M+H]⁺ 218.3。

[1192] 中间体70: 2-(5-(二氟甲基)-4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲醛

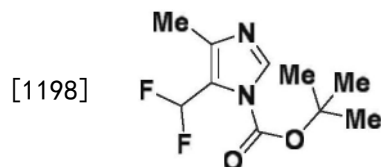


[1194] 中间体70A: 5-甲酰基-4-甲基-1H-咪唑-1-甲酸叔丁基酯



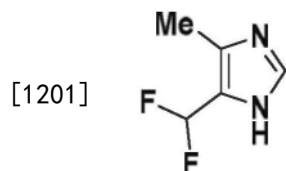
[1196] 通过使用与中间体18B-II的合成方案类似的合成方案且自4-甲基-1H-咪唑-5-甲醛 (2.00g, 18.16mmol) 和BOC₂O (5.06mL, 21.80mmol) 开始制备白色固体状中间体70A (2.80g, 73.30%)。LCMS (方法-I): 保留时间1.07min, [M-56]⁺ 155.9。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1197] 中间体70B: 5-(二氟甲基)-4-甲基-1H-咪唑-1-甲酸叔丁基酯



[1199] 通过使用与中间体4B的合成方案类似的合成方案且自中间体70A (1.50g, 7.14mmol) 和DAST (1.89mL, 14.27mmol) 开始制备中间体70B (0.85g, 51.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.58 (s, 9H), 2.44 (t, J = 2.26Hz, 3H), 6.82-7.18 (m, 1H), 8.19 (s, 1H)。化合物未充分离子化。

[1200] 中间体70C: 5-(二氟甲基)-4-甲基-1H-咪唑

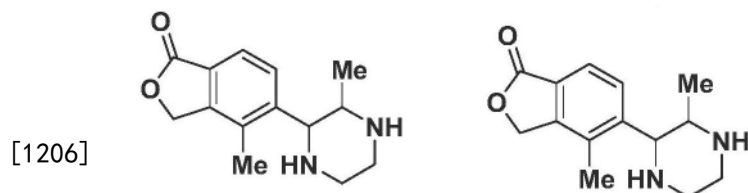


[1202] 通过使用与中间体4C的合成方案类似的合成方案且自中间体70B (0.85g, 3.66mmol) 开始制备中间体70C (0.48g, 99.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.38 (t, J = 2.08Hz, 3H), 7.06-7.52 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间0.58min, [M+H]⁺ 133.4。

[1203] 中间体70:

[1204] 通过使用与中间体68的合成方案类似的合成方案且自中间体70C (0.28g, 1.68mmol) 和2-氯嘧啶-5-甲醛 (0.20g, 1.40mmol) 开始制备中间体70 (0.10g, 20.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.69 (t, J=2.32Hz, 3H), 6.92-7.26 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 10.15 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.50min, [M+H] 239.0。

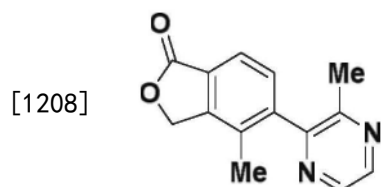
[1205] 中间体71-I和71-II: 4-甲基-5-(3-甲基哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



对映异构体-I (71-I)

对映异构体-II (71-II)

[1207] 中间体71A: 4-甲基-5-(3-甲基吡嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



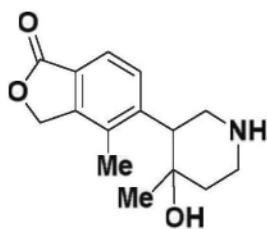
[1209] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2B (5.00g, 18.24mmol) 和2-氯-3-甲基吡嗪 (2.81g, 21.89mmol) 开始制备灰白色固体状中间体71A (3.00g, 65.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.51 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.53Hz, 1H), 8.56-8.64 (m, 2H)。LCMS (方法-O): 保留时间0.77min, [M+H] 241.4。

[1210] 中间体71-I和71-II:

[1211] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体71A (10.00g, 41.6mmol) 开始制备中间体71-I和71-II。通过SFC [Chiralpak AD-H (250×4.6mm), 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH+ACN (1:1), 流速: 1.2mL/min, 温度: 27℃, UV: 235nm] 将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得褐色固体状命名为中间体71-I的首先洗脱的化合物 (保留时间3.37min) (0.65g, 21.13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.7 (d, J=6.02Hz, 3H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 3H), 4.02 (dd, J=10.04, 2.51Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-O): 保留时间0.77min, [M+H] 241.4。获得褐色固体状命名为中间体71-II的第二洗脱的化合物 (保留时间4.79min) (1.20g, 39.00%)。LCMS (方法-O): 保留时间0.77min, [M+H] 241.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.70 (d, J=6.02Hz, 3H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 3H), 4.02 (dd, J=10.04, 2.51Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。

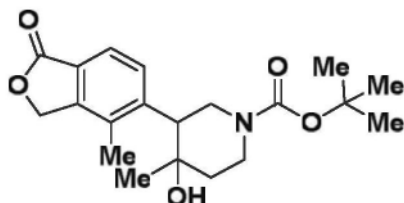
[1212] 中间体72: 5-(4-羟基-4-甲基哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

[1213]



[1214] 中间体72A:4-羟基-4-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[1215]



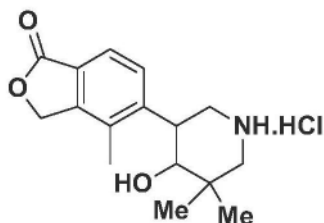
[1216] 于0℃向中间体4A(1.80g,5.21mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加3M甲基氯化镁/THF(5.21mL,15.63mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌1h。将反应混合物用饱和NH₄Cl(40mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redise-p-40g,20-40%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得中间体72A(1.00g,53.10%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 0.94(s,3H),1.39(s,9H),1.59(br.s.,2H),1.89(s,1H),2.27(s,3H),2.88-2.96(m,1H),3.52-3.65(m,1H),3.79-3.94(m,1H),4.61-4.72(m,1H),5.40(s,2H),7.61(d,J=8.03Hz,1H),7.82-7.93(m,1H),(未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-D):保留时间2.22min,[M+H]⁺362.2。

[1217] 中间体72:

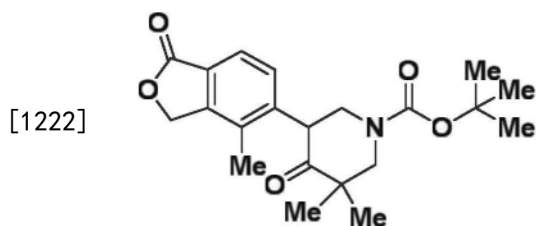
[1218] 通过使用与中间体19-I的合成方案类似的合成方案且自中间体72A(1.00g,2.77mmol)和TFA(4mL,51.9mmol)开始制备灰白色固体状中间体72(0.90g,87.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 0.95(s,3H),1.71-1.84(m,1H),1.87-1.96(m,1H),2.28(s,3H),2.96-3.02(m,1H),3.26(br.s.,2H),3.37(br.s.,2H),5.41(d,J=5.02Hz,2H),7.66(d,J=8.03Hz,1H),7.76(d,J=8.53Hz,1H),(未观察到2个可交换质子)。LCMS(方法-O)保留时间0.52min,[M+H]⁺262.2。

[1219] 中间体73-I:5-(4-羟基-5,5-二甲基哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮酸盐(非对映异构体-I:对映异构体-I)

[1220]

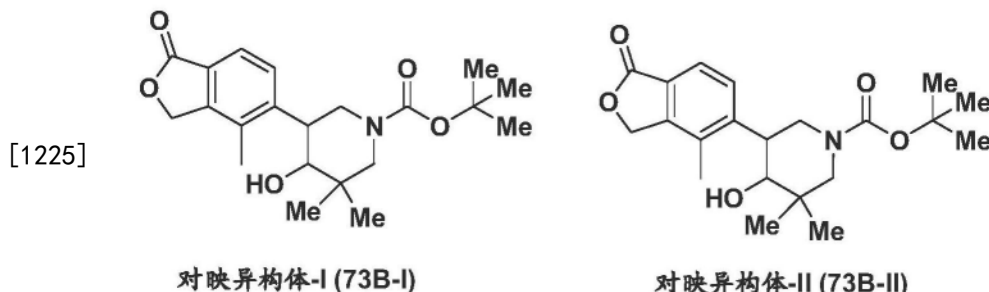


[1221] 中间体73A:3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[1223] 通过使用与中间体4A的合成方案类似的合成方案且自中间体2A (5.00g, 22.02mmol) 和3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁基酯(10.01g, 44.0mmol) 开始制备灰白色固体状中间体73A (2.30g, 28.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.01-1.07 (m, 3H), 1.21-1.26 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 4H), 4.34-4.44 (m, 1H), 5.35-5.44 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H)。LCMS (方法-O): 保留时间1.29min, [M+H]⁺ 374.6。

[1224] 中间体73B-I和73B-II: 4-羟基-3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

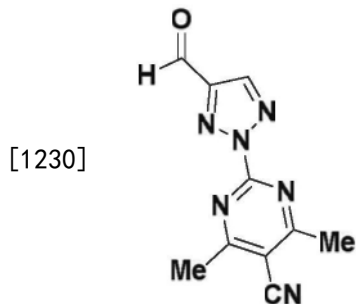


[1226] 向中间体73A (3.50g, 9.37mmol) 于MeOH (20mL) 中的搅拌溶液中添加2M LiBH₄/THF (4.69mL, 9.37mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥, 用水 (50mL) 稀释, 并用10% MeOH/DCM (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过制备型HPLC [Sunfire C18 (250×4.6mm) 5微米; 10mM 乙酸铵/水, 溶剂B: 乙腈, 梯度: 30-100%B, 经16min, 流速: 25mL/min, UV: 250nm] 纯化残余物, 以获得非对映异构体-I和II。通过超临界流体色谱 (SFC) [Chiralpak AD-H (250×4.6mm), 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH, 流速: 1.2mL/min, 温度: 30℃, UV: 240nm] 将非对映异构体-I分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体73B-I的首先洗脱的化合物 (保留时间4.17min) (0.75g, 21.31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.82-0.98 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.61-2.85 (m, 2H), 3.01-3.14 (m, 1H), 3.54-3.69 (m, 1H), 3.79-3.99 (m, 1H), 4.53-4.67 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间2.69min, [M-55]⁻ 320.2。手性纯度 (方法-XXXII): 保留时间4.3min, 100% ee。获得灰白色固体状命名为中间体73B-II的第二洗脱的化合物 (保留时间7.81min) (0.80g, 22.73%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.82-0.98 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.61-2.85 (m, 2H), 3.01-3.14 (m, 1H), 3.54-3.69 (m, 1H), 3.79-3.99 (m, 1H), 4.53-4.67 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间2.47min, [M-55]⁻ 320.2。手性纯度 (方法-XXXII): 保留时间8.43min, 99.50% ee。

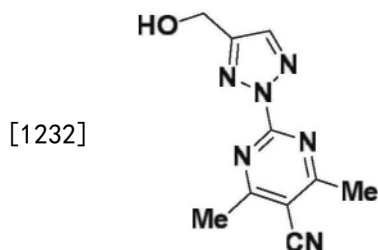
[1227] 中间体73-I:

[1228] 通过使用与中间体52-I的合成方案类似的合成方案且自中间体73B-I (0.75g, 1.20mmol) 和4N HCl/二噁烷 (6mL, 24.00mmol) 开始制备灰白色固体状中间体73-I (0.60g, 96.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.00 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 3H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.81-4.91 (m, 1H), 5.36-5.45 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.53min, [M+H]⁺ 276.2。

[1229] 中间体74: 2-(4-甲酰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲腈



[1231] 中间体74A: 2-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲腈

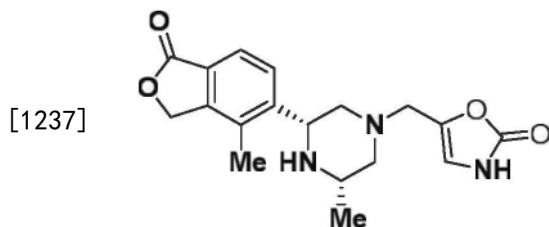


[1233] 通过使用与中间体42的合成方案类似的合成方案且自中间体28A (3.50g, 35.30mmol) 和中间体42C (7.49g, 35.30mmol) 开始制备中间体74A (0.80g, 9.84%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.68-2.76 (m, 6H), 4.69 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。

[1234] 中间体74:

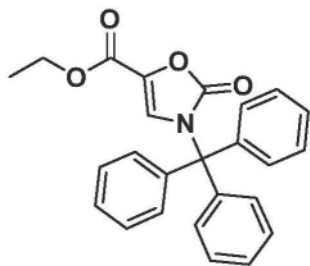
[1235] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体74A (0.95g, 4.13mmol) 开始制备中间体74 (0.81g, 86.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.79 (s, 6H), 8.79 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.706min, [M+H]⁺ 229.0。

[1236] 中间体75: 5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑-2(3H)-酮



[1238] 中间体75A: 2-氧代-3-三苯甲基-2,3-二氢噁唑-5-甲酸乙基酯

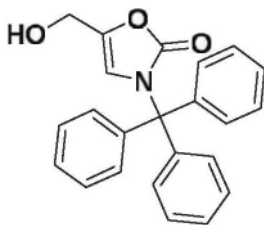
[1239]



[1240] 向2-氧代-2,3-二氢噁唑-5-甲酸乙基酯(1.50g, 9.55mmol, 商购)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加TEA(3.99mL, 28.6mmol), 之后添加三苯甲基氯(2.66g, 9.55mmol)并将所得混合物于环境温度搅拌14h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redise-40g, 10-20% EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得白色固体状中间体75A(3.20g, 84.00%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.22(t, J=7.10Hz, 3H), 4.22(q, J=7.10Hz, 2H), 7.22-7.42(m, 15H), 7.50(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1241] 中间体75B: 5-(羟基甲基)-3-三苯甲基噁唑-2(3H)-酮

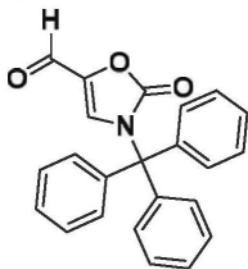
[1242]



[1243] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体75A(3.20g, 8.01mmol)开始制备白色固体状中间体75B(1.70g, 59.40%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 4.15(d, J=4.79Hz, 2H), 5.24(t, J=5.04Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 7.18-7.44(m, 15H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1244] 中间体75C: 2-氧代-3-三苯甲基-2,3-二氢噁唑-5-甲醛

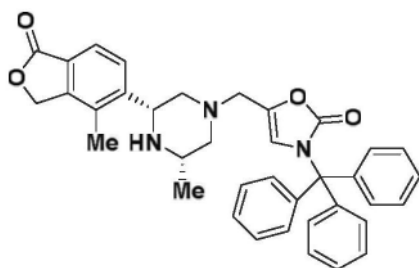
[1245]



[1246] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体75B(1.7g, 4.76mmol)开始制备中间体75C(1.00g, 59.20%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.18-7.44(m, 15H), 8.167(s, 1H), 9.25(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1247] 中间体75D: 5-(((3S, 5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-三苯甲基噁唑-2(3H)-酮

[1248]



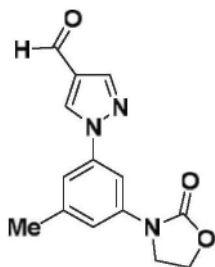
[1249] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自中间体75C (0.50g, 1.41mmol) 和中间体51-I (0.45g, 1.83mmol) 开始制备中间体75D (0.52g, 63.10%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 0.95-1.04 (m, 3H), 1.64-1.79 (m, 2H), 2.24 (s, 4H), 2.61-2.74 (m, 3H), 2.83-2.95 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.63-6.71 (m, 1H), 7.13-7.38 (m, 15H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间3.12, [M+H]⁺ 586.6。

[1250] 中间体75:

[1251] 于0℃向中间体75D (0.52g, 0.89mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (3mL, 38.9mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥, 用二乙醚 (100mL) 稀释, 过滤固体沉淀并在真空下干燥, 以获得 (0.32g, 64.25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.29 (d, J=6.53Hz, 3H), 2.37 (s, 5H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.53 (d, J=4.52Hz, 2H), 3.61-3.74 (m, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 5.47 (d, J=10.54Hz, 2H), 6.88 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 10.49-10.56 (m, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-O): 保留时间0.57min, [M+H]⁺ 344.4。

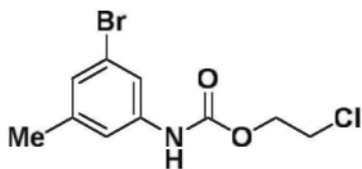
[1252] 中间体76: 1-(3-甲基-5-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲醛

[1253]



[1254] 中间体76A: (3-溴-5-甲基苯基)氨基甲酸2-氯乙基酯

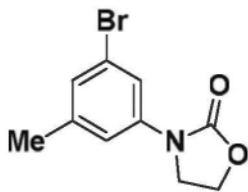
[1255]



[1256] 向3-溴-5-甲基苯胺 (5.00g, 26.9mmol) 于THF (100mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (11.14g, 81mmol), 之后添加氯甲酸2-氯乙基酯 (4.16mL, 40.3mmol) 并将所得反应混合物回流4h。将反应混合物冷却至环境温度, 用5% NaHCO₃ 溶液 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得白色固体状中间体76A (7.00g, 89.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25 (s, 3H), 3.81-3.95 (m, 2H), 4.32-4.42 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.99min, [M+H]⁺ 291.0。

[1257] 中间体76B:3-(3-溴-5-甲基苯基)噁唑烷-2-酮

[1258]



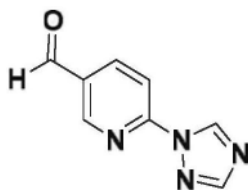
[1259] 向中间体76A (7.00g, 23.93mmol) 于THF (80mL) 中的溶液中添加NaH (2.39g, 59.80mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌4h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 50% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得白色固体状中间体76B (4.20g, 68.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.32 (s, 3H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.69 (t, J=1.76Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.37min, [M+H]⁺ 257.4。

[1260] 中间体76:

[1261] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体76B (0.96g, 3.75mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛 (0.30g, 3.12mmol) 开始制备中间体76 (0.06g, 7.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25-2.43 (m, 3H), 3.99-4.19 (m, 2H), 4.31-4.53 (m, 2H), 6.47-6.62 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.41-7.58 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间1.05min, [M+H]⁺ 272.3。

[1262] 中间体77:6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛

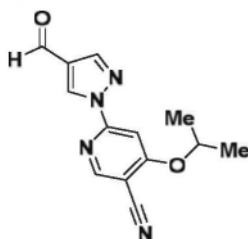
[1263]



[1264] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛 (0.50g, 2.69mmol) 和4H-1,2,4-三唑 (0.204g, 2.96mmol) 开始制备中间体77 (0.3g, 49.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.07 (d, J=8.31Hz, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=7.83Hz, 1H), 9.07 (br. s., 1H), 9.52 (br. s., 1H), 10.15 (br. s., 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间0.62min, [M+H]⁺ 175.2。

[1265] 中间体78:6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-异丙氧基吡啶-3-甲腈

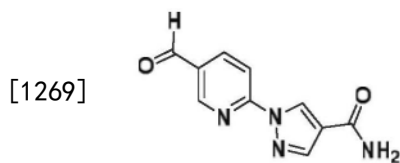
[1266]



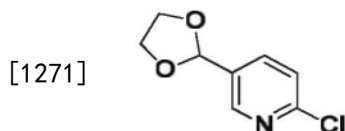
[1267] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-氯-4-异丙氧基吡啶-3-甲腈 (0.61g, 3.12mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛 (0.30g, 3.12mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体78 (0.45g, 54.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.05Hz, 6H), 5.09-5.16 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.37 (d, J=0.55Hz, 1H), 9.99 (s, 1H)。LCMS

(方法-J): 保留时间2.36min, [M+H] 257.2。

[1268] 中间体79: 1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

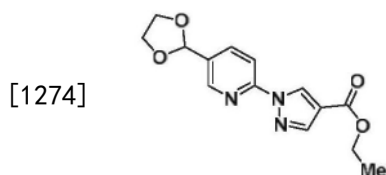


[1270] 中间体79A: 2-氯-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶(中间体-I)



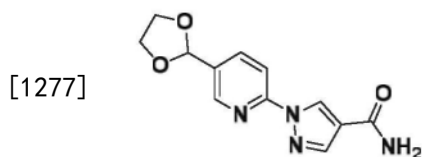
[1272] 向6-氯吡啶-3-甲醛(5.00g, 35.30mmol)于甲苯(100mL)中的搅拌溶液中添加乙烷-1,2-二醇(2.63g, 42.4mmol)、p-TsOH(0.67g, 3.53mmol)并将反应混合物在Dean-Stark条件下回流6h。将反应混合物冷却至环境温度并用饱和NaHCO₃(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将分离的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得黄色液体状中间体79A(5.50g, 77.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.95-4.00(m, 4H), 5.85(s, 1H), 7.56(m, J=8.25, 0.43Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.25, 2.45Hz, 1H), 8.48(dd, J=1.83, 0.49Hz, 1H)。LCMS(方法-O): 保留时间0.85min, [M+H] 188.3。

[1273] 中间体79B: 1-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯



[1275] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体79A(1.50g, 8.08mmol)和1H-吡唑-4-甲酸酯(1.25g, 8.89mmol)开始制备灰白色固体状中间体79B(0.80g, 27.40%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31(t, J=7.09Hz, 3H), 3.98-4.02(m, 2H), 4.08-4.13(m, 2H), 4.28(q, J=7.09Hz, 2H), 5.90(s, 1H), 8.01(dd, J=8.44, 0.60Hz, 1H), 8.08-8.11(m, 1H), 8.23(d, J=0.69Hz, 1H), 8.58(d, J=2.13Hz, 1H), 9.00(d, J=0.69Hz, 1H)。LCMS(方法-J): 保留时间2.39min, [M+H] 290.1。

[1276] 中间体79C: 1-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



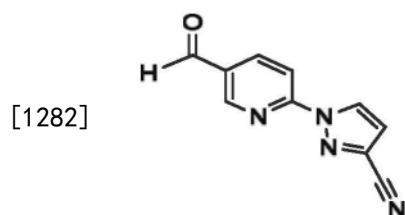
[1278] 向中间体79B(0.35g, 1.21mmol)于EtOH(10mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化铵(10mL, 257mmol)并将反应混合物于60℃加热40h。将反应混合物冷却至环境温度,浓缩至干燥,用水(20mL)稀释并用10%MeOH/DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得黄色固体状中间体79C(0.20g, 55.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.98-4.03(m, 2H), 4.09-4.13(m, 2H), 5.90(s, 1H), 7.24(br.s, 1H), 7.84(br.s, 1H), 7.98-8.01(m, 1H), 8.09(d, J=2.14Hz, 1H), 8.15(d, J=0.55Hz, 1H),

8.57 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 9.15 (d, $J=0.61\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-J): 保留时间0.60min, $[M+H]$ 261.1。

[1279] 中间体79:

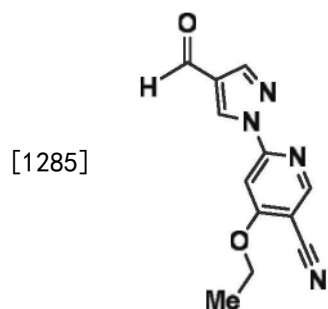
[1280] 向中间体79C (0.20g, 0.77mmol) 于甲苯 (3mL) 和水 (0.5mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加p-TsOH (0.22g, 1.15mmol) 并将反应混合物于70℃加热1h。将反应混合物浓缩至干燥, 用水 (30mL) 稀释并通过抽滤分离所得固体沉淀且在真空下干燥, 以获得灰白色固体状中间体79 (0.120g, 62.80%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.30 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 8.13 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=0.69\text{Hz}$, 1H), 8.46 (dd, $J=8.53, 2.20\text{Hz}$, 1H), 9.05 (dd, $J=2.13, 0.69\text{Hz}$, 1H), 9.24 (d, $J=0.69\text{Hz}$, 1H), 10.12 (s, 1H)。LCMS (方法-J): 保留时间0.60min, $[M+H]$ 216.1。

[1281] 中间体80: 1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲腈

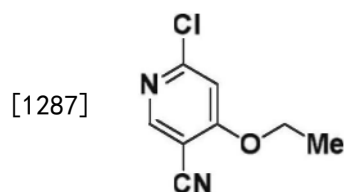


[1283] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑-3-甲腈 (0.02g, 2.96mmol) 和6-溴吡啶-3-甲醛 (0.05g, 2.69mmol) 开始制备黄色固体状中间体80 (0.45g, 84.00%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.53 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 8.49-8.52 (m, 1H), 8.99 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 9.07 (d, $J=1.20\text{Hz}$, 1H), 10.15 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.95min, $[M+H]$ 199.0。

[1284] 中间体81: 4-乙氧基-6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[1286] 中间体81A: 6-氯-4-乙氧基吡啶-3-甲腈



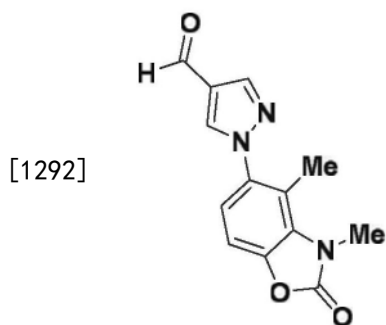
[1288] 根据文献操作 (PCT 2016091042, 2016) 合成。

[1289] 中间体81:

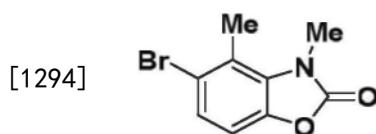
[1290] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体81A (0.30g, 1.66mmol) 和1H-吡唑-4-甲酸酯 (0.20g, 1.66mmol) 开始制备中间体81 (0.30g, 41.70%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.40 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 3H), 4.40 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 8.38 (s, 1H),

8.69(s,1H),8.84(s,1H),9.36(s,1H),9.98(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间2.12min,[M+H]⁺243.2。

[1291] 中间体82:1-(3,4-二甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲醛



[1293] 中间体82A:5-溴-3,4-二甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

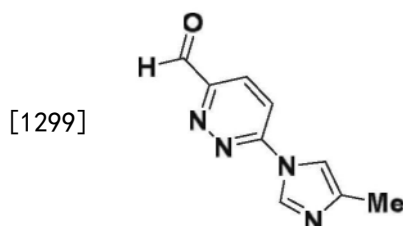


[1295] 根据文献操作(PCT2017/001991,2017)合成。

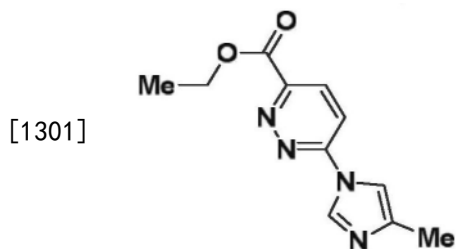
[1296] 中间体82:

[1297] 向1H-吡唑-4-甲醛(0.25g,2.60mmol)和中间体82A(0.69g,2.86mmol)于DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(0.90g,6.50mmol)并用氮脱气5分钟。向所得反应混合物中添加碘化铜(I)(0.25g,1.30mmol),之后添加N,N-二甲基甘氨酸(0.13g,1.30mmol)并于110℃加热16h。将反应混合物冷却至环境温度,用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱(Redisep-24g,20-40% EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得褐色固体状(0.35g,40.80%),¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δppm 2.39(s,3H),3.34(s,3H),7.42(d,J=1.89Hz,1H),7.51(d,J=1.89Hz,1H),8.30(s,1H),9.28(s,1H),9.93(s,1H)。LCMS:(方法-I)保留时间:0.84min,[M+1]⁺:258.4。

[1298] 中间体83:6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)哒嗪-3-甲醛



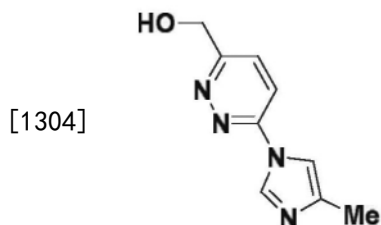
[1300] 中间体83A:6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)哒嗪-3-甲酸乙基酯



[1302] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自4-甲基-1H-咪唑(0.11g,

1.34mmol) 和6-氯吡啶-3-甲酸乙基酯(0.20g, 1.07mmol) 开始制备中间体83A(0.18g, 72.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38(t, J=7.12Hz, 3H), 2.22(d, J=0.94Hz, 3H), 4.41-4.47(m, 2H), 7.86(t, J=1.19Hz, 1H), 8.28(d, J=9.20Hz, 1H), 8.30(d, J=8.80Hz, 1H), 8.64(d, J=1.32Hz, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1303] 中间体83B: 6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基) 甲醇

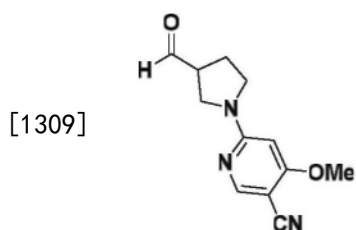


[1305] 于环境温度向中间体83A(0.10g, 0.43mmol) 于THF(5mL) 中的溶液中添加硼氢化钠(0.17g, 0.43mmol)。逐滴添加MeOH(0.2mL) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应物用饱和氯化铵溶液淬灭, 浓缩至干燥, 用水(10mL) 稀释并用DCM(2×25mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得中间体83B(0.05g, 61.00%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.20(s, 3H), 4.77(d, J=5.52Hz, 2H), 5.69(t, J=5.95Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.89(d, J=9.07Hz, 1H), 8.13(d, J=9.11Hz, 1H), 8.51(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

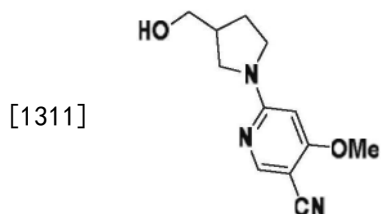
[1306] 中间体83:

[1307] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体83B(0.04g, 0.21mmol) 开始制备中间体83(0.04g, 85.00%)。LCMS: 化合物未充分离子化。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1308] 中间体84: 6-(3-甲酰基吡咯烷-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈



[1310] 中间体84A: 6-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

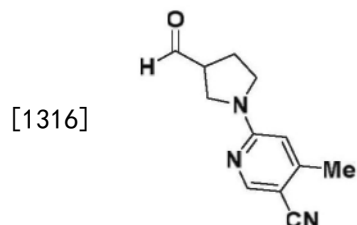


[1312] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(0.40g, 1.88mmol) 和吡咯烷-3-基甲醇(0.19g, 1.88mmol) 开始制备中间体84A(0.30g, 68.00%)。LCMS(方法-L): 保留时间1.26min, [M+H]⁺ 234.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.90-1.92(m, 1H), 2.01-2.10(m, 1H), 2.32-2.35(m, 1H), 2.39-2.47(m, 2H), 2.52-2.54(m, 3H), 3.37-3.49(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.73-4.78(m, 1H), 6.00(s, 1H), 8.26(s, 1H)。

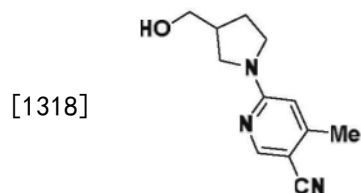
[1313] 中间体84:

[1314] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体84A (0.05g, 0.214mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.09g, 0.214mmol) 开始制备中间体84 (0.05g, 粗制)。LCMS (方法-L): 保留时间0.47min, [M+H] 232.1。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1315] 中间体85: 6-(3-甲酰基吡咯烷-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1317] 中间体85A: 6-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

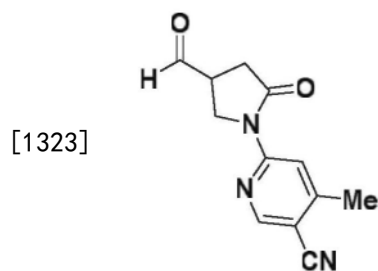


[1319] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.40g, 2.03mmol) 和吡咯烷-3-基甲醇 (0.20g, 2.03mmol) 开始制备中间体85A (0.30g, 25.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.70-1.80 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.74 (t, J=4.98Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.37 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间1.30min, [M+H] 218.2。

[1320] 中间体85:

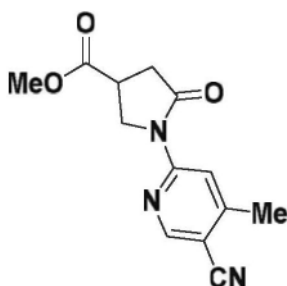
[1321] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体85A (0.05g, 0.230mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.10g, 0.230mmol) 开始制备中间体85 (0.50g, 68.10%)。LCMS: 化合物未充分离子化。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1322] 中间体86: 6-(4-甲酰基-2-氧代吡咯烷-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1324] 中间体86A: 1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲基酯

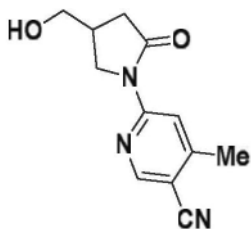
[1325]



[1326] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.50g, 2.54mmol) 和5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲基酯 (0.36g, 2.54mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体86A (0.50g, 76.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.45-2.55 (m, 4H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间1.03min, [M+1] 260.1。

[1327] 中间体86B: 6-(4-(羟基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1328]



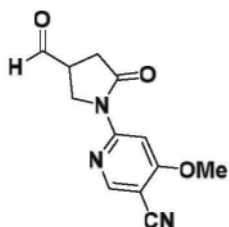
[1329] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体86A (0.50g, 1.93mmol) 和NaBH₄ (0.18g, 4.82mmol) 开始制备中间体86B (0.10g, 22.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.30-2.35 (m, 3H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间0.75min, [M+H] 232.1。

[1330] 中间体86:

[1331] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体86B (0.08g, 0.346mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.15g, 0.346mmol) 开始制备中间体86 (0.08g, 68.10%)。LCMS (方法-L): 保留时间0.72min, [M+H] 230.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

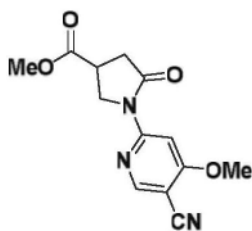
[1332] 中间体87: 6-(4-甲酰基-2-氧代吡咯烷-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[1333]



[1334] 中间体87A: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲基酯

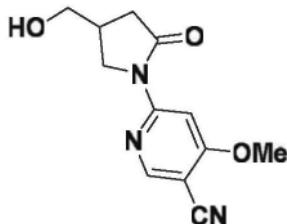
[1335]



[1336] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(0.50g, 2.35mmol)和5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲基酯(0.34g, 2.35mmol)开始制备浅黄色固体状中间体87A(0.50g, 59.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.82-3.00(m, 2H), 3.43-3.52(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.90(s, 1H), 4.00(s, 3H), 4.22-4.35(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.65(s, 1H)。LCMS(方法-L): 保留时间1.01min, [M+H]⁺276.9。

[1337] 中间体87B: 6-(4-(羟基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[1338]



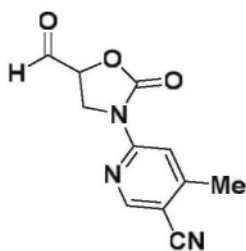
[1339] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体87A(0.50g, 1.82mmol)和NaBH₄(0.17g, 4.54mmol)开始制备中间体87B(0.20g, 44.50%)。LCMS(方法-L): 保留时间0.73min, [M+H]⁺248.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1340] 中间体87:

[1341] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体87B(0.18g, 0.73mmol)和戴斯-马丁过碘烷(0.31g, 0.73mmol)开始制备中间体87(0.15g, 68.10%)。LCMS(方法-L): 保留时间0.71min, [M+H]⁺246.1。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

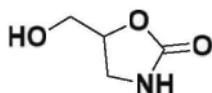
[1342] 中间体88: 6-(5-甲酰基-2-氧代噁唑烷-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1343]



[1344] 中间体88A: 5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮

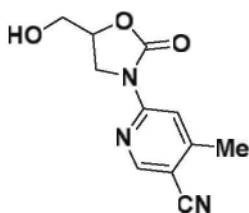
[1345]



[1346] 根据文献操作(US2014/206677 A1, 2014)合成。

[1347] 中间体88B: 6-(5-(羟基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1348]



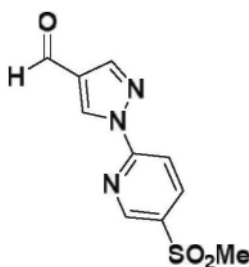
[1349] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自中间体88A(0.50g, 4.27mmol)和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(0.72g, 4.27mmol)开始制备浅黄色固体状中间体88B(0.35g, 35.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.45(s, 3H), 3.53-3.61(m, 1H), 3.66-3.73(m, 1H), 3.99(dd, J=10.38, 5.93Hz, 1H), 4.15-4.23(m, 1H), 4.72-4.79(m, 1H), 5.22(t, J=5.21Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.75(s, 1H)。LCMS(方法-L): 保留时间0.82min, [M+1] 234.2。

[1350] 中间体88:

[1351] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体88B(0.25g, 1.07mmol)和戴斯-马丁过碘烷(0.57g, 1.34mmol)开始制备中间体88(0.16g, 64.00%)。LCMS: 化合物未充分离子化。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1352] 中间体89: 1-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

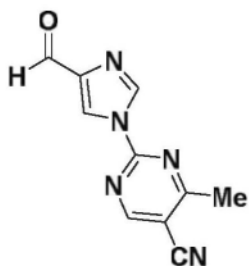
[1353]



[1354] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自2-溴-5-(甲基磺酰基)吡啶(0.50g, 2.12mmol)和1H-吡唑-4-甲醛(0.20g, 2.12mmol)开始制备中间体89(0.40g, 75.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.43-3.90(s, 3H), 8.20-8.22(m, 2H), 8.40(s, 1H), 8.54-8.57(m, 1H), 9.00-9.04(m, 1H), 10.00(s, 1H)。LCMS(方法-L): 保留时间0.76min, [M+H] 252.1。

[1355] 中间体90: 2-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-4-甲基嘧啶-5-甲腈

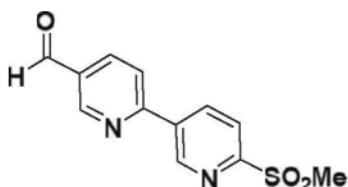
[1356]



[1357] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自中间体43C(0.62g, 3.12mmol)和1H-咪唑-4-甲醛(0.25g, 2.60mmol)开始制备浅黄色固体状中间体90(0.05g, 9.00%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.70(s, 3H), 8.80(s, 2H), 9.30(s, 1H), 9.80(s, 1H)。LCMS(方法-O): 保留时间0.76min, [M+H] 214.4。

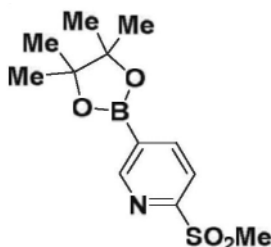
[1358] 中间体91: 6'-(甲基磺酰基)-[2,3'-联吡啶]-5-甲醛

[1359]



[1360] 中间体91A:2-(甲基磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶

[1361]



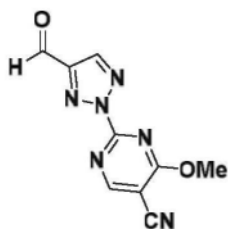
[1362] 通过使用与中间体2B的合成方案类似的合成方案且自5-溴-2-(甲基磺酰基)吡啶(0.05g,0.21mmol)和双(频哪醇)二硼(0.07g,0.26)开始制备中间体91A(0.05g,粗制)。LCMS(方法-0):保留时间0.94min,[M+H]⁺284.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1363] 中间体91:

[1364] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体91A(0.50g,1.77mmol)和6-溴吡啶-3-甲醛(0.33g,1.77mmol)开始制备灰白色固体状中间体91(0.30g,64%)。LCMS(方法-0):保留时间0.94min,[M+H]⁺263.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

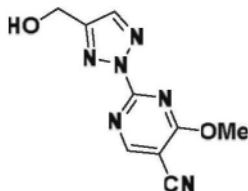
[1365] 中间体92:2-(4-甲酰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲氧基嘧啶-5-甲腈

[1366]



[1367] 中间体92A:2-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲氧基嘧啶-5-甲腈

[1368]



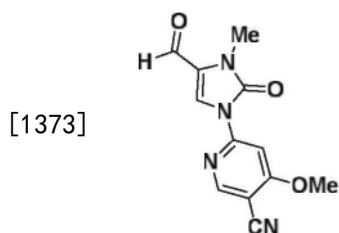
[1369] 通过使用与中间体42的合成方案类似的合成方案且自中间体45A(1.00g,5.90mmol)和中间体28A(0.88g,8.85mmol)开始制备灰白色固体状中间体92A(0.90g,65.70%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 4.18(s,3H),4.69(d,J=5.84Hz,2H),5.59(t,J=5.87Hz,1H),8.25(s,1H),9.18(s,1H)。LCMS(方法-0):保留时间0.60min,[M+H]⁺233.2。

[1370] 中间体92:

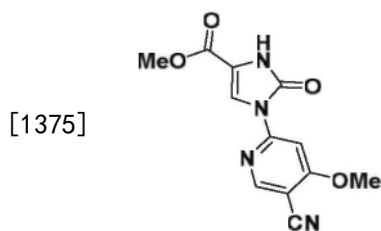
[1371] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体92A(0.03g,

5.90mmol) 和戴斯-马丁过碘烷(0.06g, 0.129mmol) 开始制备中间体92(0.02g, 粗制)。LCMS: 化合物未充分离子化。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1372] 中间体93: 6-(4-甲酰基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

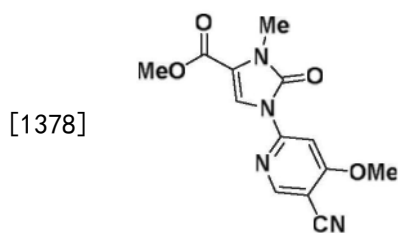


[1374] 中间体93A: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯



[1376] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(4.27g, 25.3mmol) 和2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(3.00g, 21.11mmol) 开始制备褐色固体状中间体93A(4.20g, 70.70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.79(s, 3H), 4.03(s, 3H), 7.9(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.71(s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-D): 保留时间1.81min, [M+1]⁺275。

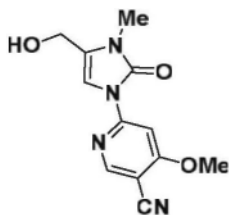
[1377] 中间体93B: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯



[1379] 向中间体93A(2.00g, 7.29mmol) 于DMF(5mL) 中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(4.75g, 14.59mmol), 之后添加碘甲烷(0.91mL, 14.6mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌12h。在减压下蒸发DMF并将混合物用水(50mL) 稀释。过滤固体沉淀并用水(50mL)、二乙醚(50mL) 洗涤并在真空下干燥, 以获得褐色固体状中间体93B(1.70g, 81.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.44(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.04(s, 3H), 8.02(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.76(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.34min, [M+1]⁺289.2。

[1380] 中间体93C: 6-(4-(羟基甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[1381]



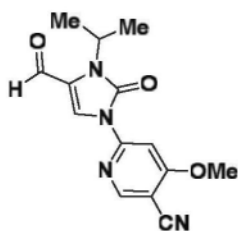
[1382] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体93B (1.00g, 3.47mmol) 和 NaBH_4 (0.26g, 6.94mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体93C (0.85g, 92.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.24 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.36 (br. s, 2H), 5.25 (br. s, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.24min, $[\text{M}+1]$ 261。

[1383] 中间体93:

[1384] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体93C (0.20g, 0.76mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.39g, 0.92mmol) 开始制备中间体93 (0.100g, 50.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.46 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.91min, $[\text{M}+1]$ 259。

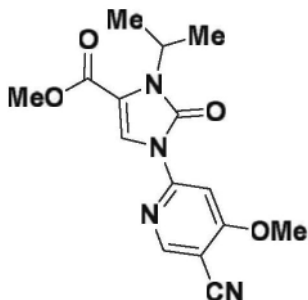
[1385] 中间体94: 6-(4-甲酰基-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[1386]



[1387] 中间体94A: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯

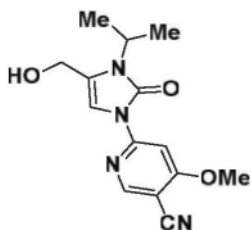
[1388]



[1389] 通过使用与中间体93B的合成方案类似的合成方案且自中间体93A (1.00g, 3.65mmol) 和2-碘丙烷 (1.24g, 7.29mmol) 开始制备黄色固体状中间体94A (0.48g, 41.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.0 (t, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.70min, $[\text{M}+1]$ 317.2。

[1390] 中间体94B: 6-(4-(羟基甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[1391]



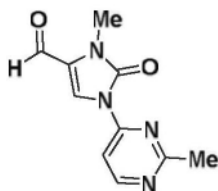
[1392] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体94A (0.40g, 1.26mmol) 和 NaBH_4 (0.10g, 2.53mmol) 开始制备黄色固体状中间体94B (0.35g, 96.00%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.45 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.26-4.35 (m, 3H), 5.25 (br. s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), LCMS (方法-O): 保留时间0.9min, $[\text{M}+1]$ 289.2。

[1393] 中间体94:

[1394] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体94B (0.38g, 1.32mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.67g, 1.58mmol) 开始制备中间体94 (0.25g, 49.00%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.45 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 6H), 4.01 (s, 3H), 5.0 (t, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.3min, $[\text{M}+1]$ 287.2。

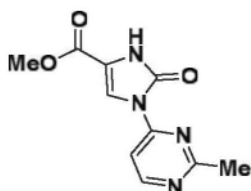
[1395] 中间体95: 3-甲基-1-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲醛

[1396]



[1397] 中间体95A: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯

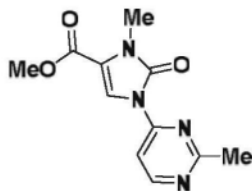
[1398]



[1399] 向2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯 (1.50g, 10.55mmol) 于DMF (30mL) 中的溶液中添加4-氯-2-甲基嘧啶 (1.63g, 12.67mmol), 之后添加 Cs_2CO_3 (6.88g, 21.11mmol) 并将所得反应混合物于100℃加热4h。将反应混合物冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥并用水 (50mL) 稀释。过滤所得固体沉淀并在真空下干燥, 以得到中间体95A (1.20g, 36.40%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.67 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (d, 6.0Hz, 1H), 8.6 (d, 6.0Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间1.06min, $[\text{M}+1]$ 235.2。

[1400] 中间体95B: 3-甲基-1-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯

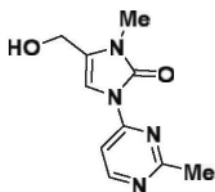
[1401]



[1402] 通过使用与中间体93B的合成方案类似的合成方案且自中间体95A (1.00g, 4.27mmol) 和2-碘甲烷 (0.5mL, 8.54mmol) 开始制备中间体95B (0.50g, 47.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 2.63 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.00Hz, 1H), 8.75 (d, J=6.00Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.54min, [M+1] 249.2。

[1403] 中间体95C: 4-(羟基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基嘧啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

[1404]



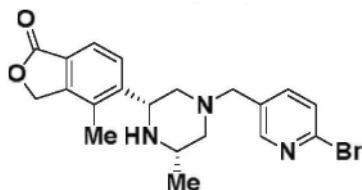
[1405] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体95B (0.50g, 2.014mmol) 和NaBH₄ (0.15g, 4.03mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体95C (0.20g, 45.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 2.58 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.36 (d, 5.2Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.00Hz, 1H), 8.65 (d, J=6.00Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.55min, [M+1] 221.5。

[1406] 中间体95:

[1407] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体95C (0.20g, 0.91mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.46g, 1.09mmol) 开始制备中间体95 (0.13g, 64.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 2.66 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 8.2 (d, 6.0Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (d, 6.0Hz, 1H), 9.54 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.08min, [M+1] 219.2。

[1408] 中间体96-I: 5-((2R,6S)-4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

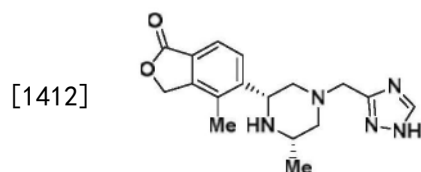
[1409]



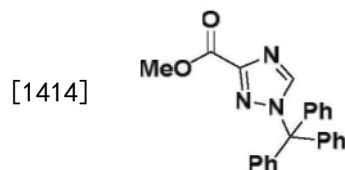
[1410] 向6-溴吡啶-3-甲醛 (0.300g, 1.61mmol) 于THF (20mL) 中的搅拌溶液中添加中间体51-I (0.44g, 1.77mmol) 并将反应混合物于环境温度继续搅拌10分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (0.68g, 3.23mmol) 并继续搅拌48h。将反应混合物用NaHCO₃水溶液 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 65-70% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以得到中间体96-I (0.32g, 47.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.01 (d, J=6.02Hz, 3H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.72 (t, J=8.78Hz, 2H), 2.96 (td, J=6.53, 3.01Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 4.15 (dd, J=10.04, 2.51Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.80

(d, J=8.03Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.01Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-D): 保留时间1.95min, [M+H] 417。

[1411] 中间体97: 5-((2R,6S)-4-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

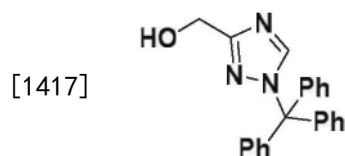


[1413] 中间体97A: 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲基酯



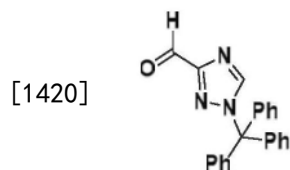
[1415] 通过使用与中间体75A的合成方案类似的合成方案且自1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯(5.00g, 39.30mmol)和三苯甲基氯(13.16g, 47.20mmol)开始制备中间体97A(8.00g, 45.10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.83(s, 3H), 7.05-7.09(m, 5H), 7.40-7.42(m, 10H), 8.38(s, 1H), LCMS: 化合物未充分离子化。

[1416] 中间体97B: (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇



[1418] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体97A(2.00g, 5.41mmol)和NaBH₄(0.60g, 16.24mmol)开始制备灰白色固体状中间体97B(1.00g, 50.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.45(d, J=6.02Hz, 2H), 5.30(t, J=6.02Hz, 1H), 7.05-7.09(m, 5H), 7.37-7.42(m, 10H), 8.04(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

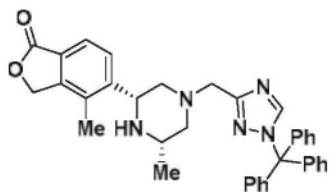
[1419] 中间体97C: 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醛



[1421] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体97B(0.80g, 2.34mmol)和戴斯-马丁过碘烷(2.00g, 4.70mmol)开始制备中间体97C(0.75g, 90.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.05-7.09(m, 5H), 7.40-7.42(m, 10H), 8.38(s, 1H), 9.45(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1422] 中间体97D: 4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基-4-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[1423]



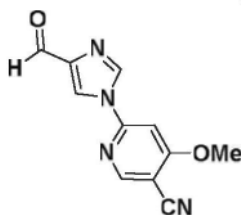
[1424] 通过使用与中间体96-I的合成方案类似的合成方案且自中间体97C (0.75g, 2.21mmol) 和中间体51-I (0.60g, 2.43mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体97D (0.90g, 71.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 0.98 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.69-1.86 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.90 (br. s., 1H), 3.60 (s, 2H), 4.10 (d, J=7.10Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.01-7.07 (m, 6H), 7.31-7.38 (m, 9H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间4.045min, [M+H]⁺ 570.4。

[1425] 中间体97:

[1426] 通过使用与中间体4C的合成方案类似的合成方案且自中间体97D (1.00g, 1.75mmol) 和4M HCl/二噁烷 (0.88ml, 3.51mmol) 开始制备中间体97 (0.18g, 28.20%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.00 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.76 (d, J=10.24Hz, 2H), 2.94 (br. s., 1H), 3.62 (s, 2H), 4.14 (d, J=9.25Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.26Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 13.9 (br. s., 1H)。(未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间0.63min, [M+H]⁺ 328.2。

[1427] 中间体98: 6-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

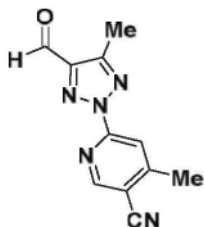
[1428]



[1429] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自1H-咪唑-4-甲醛 (0.50g, 5.20mmol) 和6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲腈 (1.05g, 6.24mmol) 开始制备中间体98 (0.30g, 25.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.13 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.95 (d, J=1.19Hz, 1H), 9.87 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.75min, [M+H]⁺ 229.1。

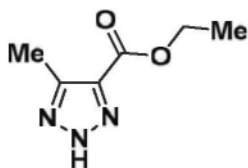
[1430] 中间体99: 6-(4-甲酰基-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1431]



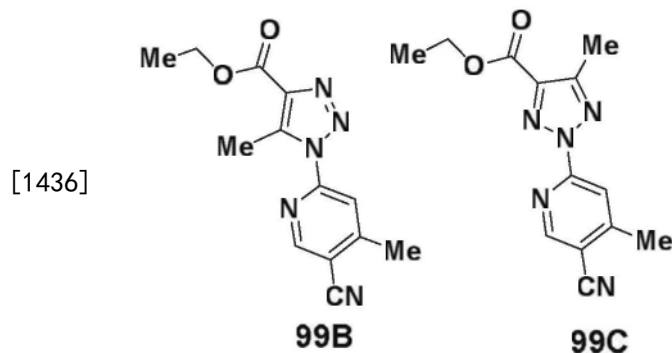
[1432] 中间体99A: 5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙基酯

[1433]



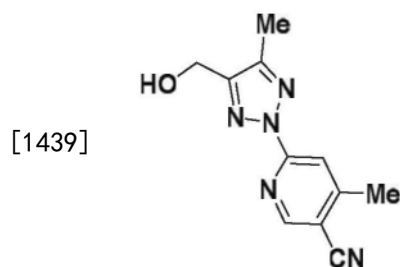
[1434] 通过使用与中间体28A的合成方案类似的合成方案且自丁-2-炔酸乙基酯(10.00g, 89.00mmol)和叠氮基三甲基硅烷(17.76mL, 134.00mmol)开始制备褐色固体状中间体99A(5.20g, 35.70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31(t, J=7.09Hz, 3H), 2.51(br. s., 3H), 4.30(q, J=6.93Hz, 2H), 15.36(br. s., 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.68min, [M+H] 156.2。

[1435] 中间体99B: 1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙基酯和中间体99C: 2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙基酯



[1437] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体99A(5.00g, 32.20mmol)和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(7.62g, 38.70mmol)开始制备中间体99B和99C。通过HPLC[YMC trait(250×20mm)5微米; 溶剂A: 10mM NaHCO₃; 溶剂B: 乙腈: MeOH(1:1), 梯度: 50-100%B, 经15分钟, 流速: 20mL/min, UV: 254]将区域异构体分离成个别异构体。获得灰白色固体状命名为中间体99B的首先洗脱的化合物(保留时间10.42min)(0.50g, 5.50%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.33-1.38(m, 3H), 2.67(s, 3H), 2.83(s, 3H), 4.39(q, J=7.03Hz, 2H), 8.20(s, 1H), 9.07(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.37min, [M+H] 272.0。获得灰白色固体状命名为中间体99C的第二洗脱的化合物(保留时间11.65min)(3.10g, 28.40%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.33-1.38(m, 3H), 2.56(s, 3H), 2.64(s, 3H), 4.39(q, J=7.03Hz, 2H), 8.18(s, 1H), 8.97(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.45min, [M+H] 272.0。

[1438] 中间体99D: 6-(4-(羟基甲基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

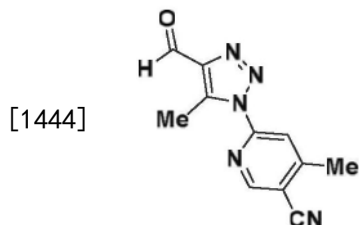


[1440] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体99C(0.60g, 2.21mmol)和NaBH₄(0.17g, 4.43mmol)开始制备褐色固体状中间体99D(0.25g, 48.80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.39(s, 3H), 2.60(s, 3H), 4.62(d, J=5.52Hz, 2H), 5.39(t, J=5.77Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.89(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.16min, [M+H] 230.0。

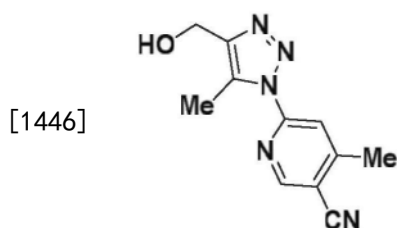
[1441] 中间体99:

[1442] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体99D (0.20g, 0.87mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.74g, 1.75mmol) 开始制备中间体99 (0.25g, 48.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.58 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 8.24 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.95min, [M-H] 226.1。

[1443] 中间体100: 6-(4-甲酰基-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1445] 中间体100A: 6-(4-(羟基甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

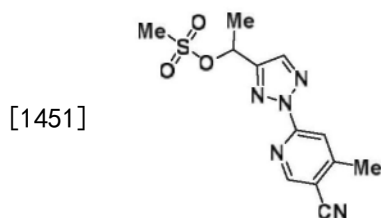


[1447] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体99B (0.40g, 1.47mmol) 和NaBH₄ (0.11g, 2.95mmol) 开始制备灰白色固体状中间体100A (0.28g, 71.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.55 (d, J=5.52Hz, 2H), 5.19 (t, J=5.77Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.22min, [M+H] 230.2。

[1448] 中间体100:

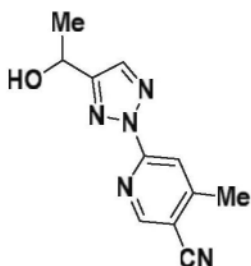
[1449] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体100A (0.25g, 1.09mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.70g, 1.64mmol) 开始制备中间体100 (0.20g, 56.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.66 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 8.24 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.97min, [M+H] 228.2。

[1450] 中间体101: 甲磺酸1-(2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)乙基酯



[1452] 中间体101A: 6-(4-(1-羟基乙基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1453]



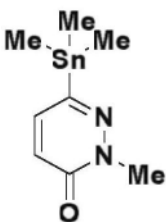
[1454] 通过使用与中间体72A的合成方案类似的合成方案且自中间体28 (0.80g, 3.75mmol) 开始制备黄色固体状中间体101A (0.74g, 80.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.93-5.00 (m, 1H), 5.58 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 8.10-8.11 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.05min, $[\text{M}+\text{H}]$ 230.0。

[1455] 中间体101:

[1456] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体101A (0.25g, 1.09mmol) 和甲磺酰氯 (0.102mL, 1.31mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体101A (0.20g, 56.70%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78 (d, $J=6.80\text{Hz}$, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 6.03 (q, $J=6.80\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.56min, $[\text{M}+\text{H}]$ 308.2。

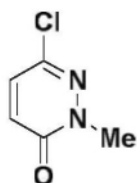
[1457] 中间体102: 2-甲基-6-(三甲基锡烷基)吡嗪-3(2H)-酮

[1458]



[1459] 中间体102A: 6-氯-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮

[1460]

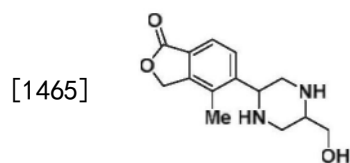


[1461] 向6-氯吡嗪-3(2H)-酮 (0.35g, 2.68mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.93g, 6.70mmol), 之后添加碘甲烷 (0.20mL, 3.22mmol) 并于环境温度搅拌1h。将所得反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得灰白色固体状中间体102A (0.25g, 56.10%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.75 (s, 3H), 6.92 (d, $J=9.76\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=9.76\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.66min, $[\text{M}+1]$ 145.2。

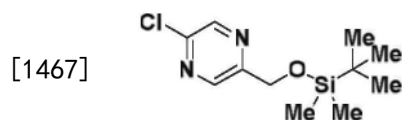
[1462] 中间体102:

[1463] 通过使用与中间体23A的合成方案类似的合成方案且自中间体102A (0.10g, 0.69mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (0.16mL, 0.76mmol) 开始制备中间体102 (0.15g, 粗制)。LCMS (方法-D): 保留时间1.30min, $[\text{M}+1]$ 275.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1464] 中间体103:5-(5-(羟基甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮(非对映异构体-I)

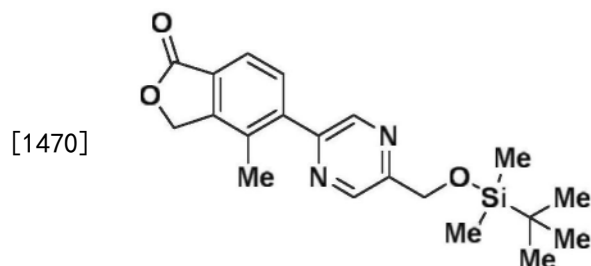


[1466] 中间体103A:2-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-氯吡嗪



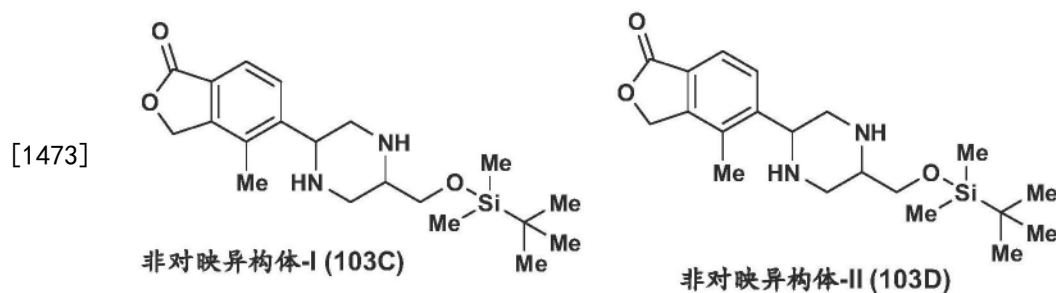
[1468] 向(5-氯吡嗪-2-基)甲醇(0.50g, 3.46mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(0.94g, 13.84mmol),之后添加TBDMS-Cl(1.04g, 6.92mmol)并于环境温度继续搅拌12h。将所得反应混合物用水(40mL)稀释并用DCM(2×40mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisepp-24g, 5-10%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得中间体103A(0.85g, 89.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.11(s, 6H), 0.91(s, 9H), 4.84(s, 2H), 8.50(s, 1H), 8.75(d, J=1.00Hz, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间3.69min, [M+H]⁺ 259。

[1469] 中间体103B:5-(5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1471] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体103A(2.83g, 10.94mmol)和中间体2B(3.00g, 10.94mmol)开始制备褐色固体状中间体103B(1.80g, 44.0%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.15(s, 6H), 0.94(s, 9H), 2.33(s, 3H), 4.93(s, 2H), 5.50(s, 2H), 7.71(d, J=8.00Hz, 1H), 7.8(d, J=8.00Hz, 1H), 8.81(s, 1H), 8.84(d, J=1.51Hz, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间3.78min, [M+H]⁺ 371.2。

[1472] 中间体103C和103D:5-(5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1474] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体103B

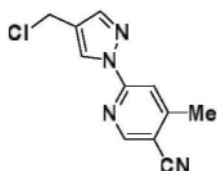
(2.30g, 6.21mmol) 开始制备中间体103C和103D。通过柱色谱(Redisepp-40g, 5-10% EtOAc/正己烷)分离两种非对映异构体。获得黄色固体状命名为中间体103C的首先洗脱的化合物(0.35g, 30.40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.43 (br. s., 2H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.90-2.92 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-D) 保留时间2.34min, [M+H] 377.3。获得无色糖浆状命名为中间体103D的第二洗脱的化合物(0.08g, 7.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.08 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.26 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.78 (dd, J=9.54, 7.03Hz, 1H), 3.90-3.99 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-D) 保留时间2.61min, [M+H] 377.3。

[1475] 中间体103:

[1476] 向中间体103C(0.15g, 0.40mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加1.4M HCl/二噁烷(0.011mL, 0.362mmol)并将反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥并将残余物用二乙醚(2×10mL)洗涤。将所得固体再溶解至ACN(3mL)中并添加K₂CO₃(0.30g)并将所得混合物于环境温度搅拌3h。过滤固体沉淀并在真空下干燥,以获得黄色固体状中间体103(0.08g, 79.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.18-2.23 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 3H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.56Hz, 1H)。(未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间0.55min, [M+H] 263.2。

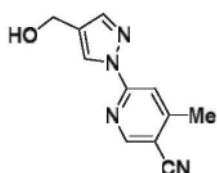
[1477] 中间体104: 6-(4-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1478]



[1479] 中间体104A: 6-(4-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1480]



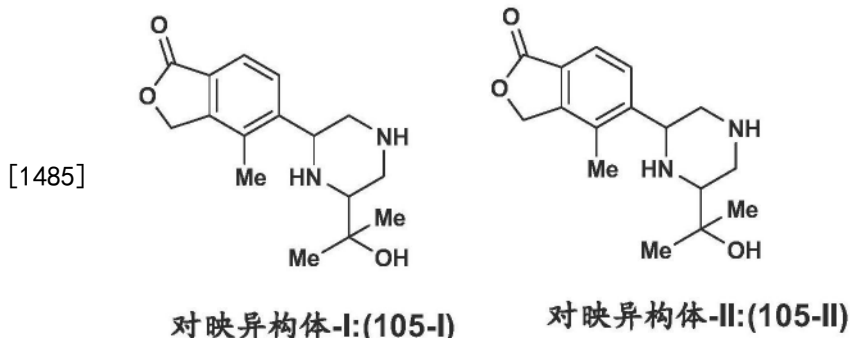
[1481] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体6(0.50g, 2.36mmol)和NaBH₄(0.09g, 2.36mmol)开始制备浅黄色固体状中间体104A(0.30g, 41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.6 (s, 3H), 4.45 (d, J=5.6Hz, 2H), 5.1 (t, J=5.60Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.33min, [M+H] 215.2。

[1482] 中间体104:

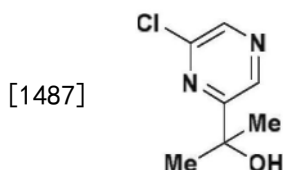
[1483] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体104A(0.20g, 0.93mmol)和甲磺酰氯(0.087mL, 1.120mmol)开始制备中间体104(0.02g, 69.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.6 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.85

(s, 1H)。LCMS(方法-L):保留时间1.24min, [M+2] 234.9。

[1484] 中间体105-I和105-II: 5-(6-(2-羟基丙-2-基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

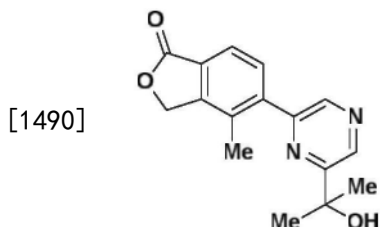


[1486] 中间体105A: 2-(6-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇



[1488] 于0℃向6-氯吡嗪-2-甲酸甲基酯(2.50g, 14.49mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加3M甲基氯化镁/二乙醚(12.07mL, 36.2mmol)。将所得混合物于环境温度搅拌30分钟。将反应混合物用饱和NH₄Cl(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱(Redisepp-24g, 0.40% EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得中间体105A(0.70g, 28.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.44(s, 6H), 5.58(br, s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.86(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1489] 中间体105B: 5-(6-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



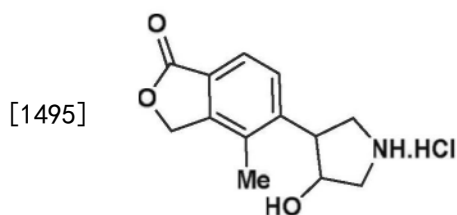
[1491] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体105A(0.50g, 2.92mmol)和中间体2B(0.80g, 2.92mmol)开始制备灰白色固体状中间体105B(0.65g, 78.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.51(s, 6H), 2.27-2.37(m, 3H), 5.50(s, 2H), 5.54(s, 1H), 7.71-7.77(m, 1H), 7.79-7.85(m, 1H), 8.77(s, 1H), 8.95(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.82min, [M+H] 285.1。

[1492] 中间体105-I和105-II:

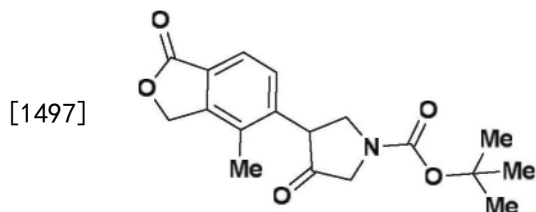
[1493] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体105B(0.65g, 2.28mmol)开始制备中间体105-I和105-II。通过制备型HPLC[Lux-cellulose C5(250×30mm) 5微米;溶剂:0.1%DEA+ACN:IPA(90:10),梯度:100%,经17min,流速:30mL/min,UV:254]纯化粗制残余物,以获得纯外消旋体。通过超临界流体色谱(SFC)[Chiralpak ADH(250×21mm) 5微米;0.2%NH₄OH/MeOH,流速:60.0g/min,温度:30℃,UV:235nm]将外消

旋混合物分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体105-I的首先洗脱的化合物(保留时间5.16min) (0.04g, 5.27%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.13 (d, J=3.01Hz, 6H), 2.23-2.34 (m, 6H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.84 (t, J=9.79Hz, 2H), 4.03 (d, J=9.54Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.68 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.62min, [M+H] 291.2。手性纯度(方法-XII): 保留时间3.89min, 100% ee。获得灰白色固体状命名为中间体105-II的第二洗脱的化合物(保留时间6.50min) (0.04g, 5.27%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.13 (d, J=3.01Hz, 6H), 2.20-2.36 (m, 6H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.84 (t, J=8.53Hz, 2H), 4.03 (d, J=7.03Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.68 (d, J=7.53Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.613min, [M+H] 291.2。手性纯度(方法-XII): 保留时间4.94min, 100% ee。

[1494] 中间体106: 5-(4-羟基吡咯烷-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮盐酸盐(非对映异构体-I)

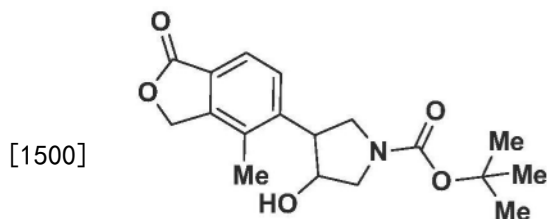


[1496] 中间体106A: 3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

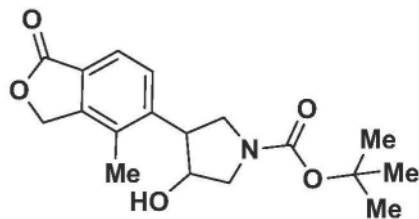


[1498] 通过使用与中间体4A的合成方案类似的合成方案且自中间体2A (5.00g, 22.02mmol) 和3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (6.93g, 37.4mmol) 开始制备灰白色固体状中间体106A (0.80g, 10.96%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.27-1.59 (m, 9H), 2.15-2.30 (m, 3H), 3.62 (dd, J=10.79, 8.78Hz, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.37-4.48 (m, 1H), 5.32-5.41 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间1.11min, [M-H] 330.3。

[1499] 中间体106B和106C: 3-羟基-4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



非对映异构体-I (106B)



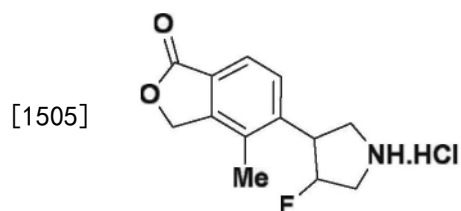
非对映异构体-II (106C)

[1501] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体106A (0.80g, 2.41mmol) 和 NaBH_4 (0.18g, 4.83mmol) 开始制备中间体106B和106C。通过超临界流体色谱 (SFC) [ChiralpakAD-H (250×21mm) 5微米; 0.2% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$, 流速: 70.0g/min, 温度: 30℃, UV: 240nm] 分离两种非对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体106B的首先洗脱的化合物 (保留时间4.08min) (0.29g, 36.00%)。 ^1H NMR: 显示非对映异构混合物。LCMS (方法-D): 保留时间1.96min和2.02min, $[\text{M}-100]+\text{H}$ 334.1。手性纯度 (方法-XII): 保留时间2.44min, 100% ee。获得灰白色固体状命名为中间体106C的第二洗脱的化合物 (保留时间7.31min) (0.30g, 37.30%)。 ^1H NMR: 显示非对映异构混合物。LCMS (方法-D): 保留时间1.95min和2.02min, $[\text{M}-100]+\text{H}$ 334.1。手性纯度 (方法-XII): 保留时间4.55min, 100% ee。

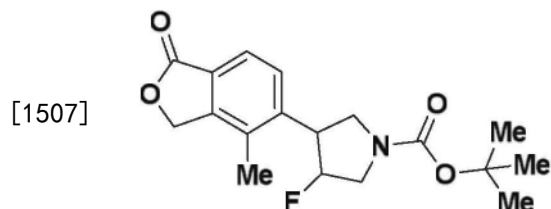
[1502] 中间体106:

[1503] 通过使用与中间体52-I的合成方案类似的合成方案且自中间体106B (0.25g, 0.75mmol) 开始制备灰白色固体状中间体106 (0.20g, 99.00%)。LCMS (方法-I): 保留时间0.46min, $[\text{M}+\text{H}]$ 234.1。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1504] 中间体107: 5-(4-氟吡咯烷-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮盐酸盐



[1506] 中间体107A: 3-氟-4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1508] 通过使用与中间体4B的合成方案类似的合成方案且自中间体106A (0.35g, 1.05mmol) 和DAST (0.69mL, 5.25mmol) 开始制备中间体107 (0.22g, 粗制)。LCMS: 化合物未充分离子化。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

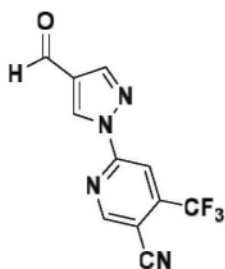
[1509] 中间体107:

[1510] 通过使用与中间体52-I的合成方案类似的合成方案且自中间体108A (0.25g, 0.75mmol) 开始制备灰白色固体状中间体107 (0.18g, 99.00%)。

[1511] LCMS (方法-I): 保留时间0.47min和0.57min, $[\text{M}+\text{H}]$ 216.5。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

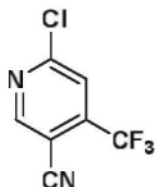
[1512] 中间体108: 6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲腈

[1513]



[1514] 中间体108A:6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲腈

[1515]



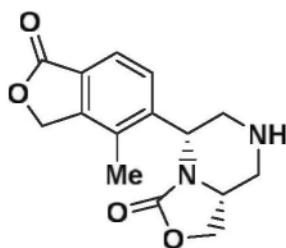
[1516] 根据文献操作(WO2006/68618 A1,2006)合成。

[1517] 中间体108:

[1518] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体107A (0.77g, 3.75mmol) 和1H-吡啶-4-甲醛(0.30g, 3.12mmol)开始制备灰白色固体状中间体108(0.40g, 48.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.35(s, 1H), 8.47(s, 1H), 9.37(s, 1H), 9.49(s, 1H), 10.02(s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

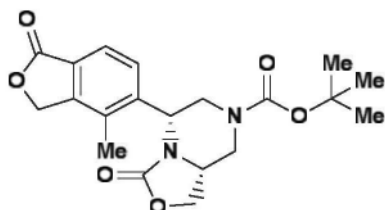
[1519] 中间体109-I: (5R, 8aR) -5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 六氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮

[1520]



[1521] 中间体109A-I: (5R, 8aR) -5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) -3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H) -甲酸叔丁基酯

[1522]



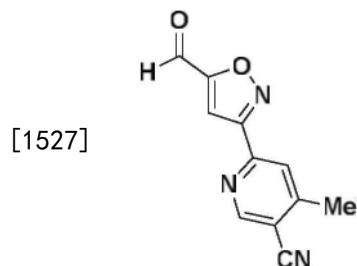
[1523] 向中间体38D-I (0.75g, 2.07mmol) 于THF (20mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (0.86g, 6.21mmol), 之后添加三光气 (0.61g, 2.07mmol) 并将所得反应混合物于70℃加热16h。将反应混合物冷却至环境温度, 用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-12g, 50% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得浅黄色固体状中间体109A-I (0.700g, 87.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.15-1.23 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.96 (br. s., 1H), 3.49 (dd, J = 12.00, 4.00Hz, 1H), 4.01-4.11 (m, 3H), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.78-4.80 (m, 1H), 5.15 (d, J =

5.00Hz, 1H), 5.35-5.41 (m, 2H), 7.58 (d, J=6.50Hz, 1H), 7.68 (d, J=6.50Hz, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间1.34min, [M+H] 389.2。

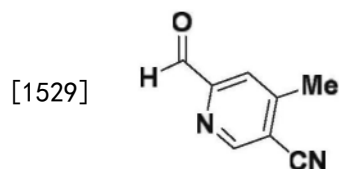
[1524] 中间体109-I:

[1525] 通过使用与中间体4C的合成方案类似的合成方案且自中间体109A-I (0.70g, 1.80mmol) 开始制备灰白色固体状中间体109-I (0.40g, 77.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.29-2.38 (m, 3H), 3.00-3.23 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.60 (br. s., 2H), 3.90-4.07 (m, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 5.10 (dd, J=11.55, 3.51Hz, 1H), 5.35-5.52 (ddm, 1H), 7.67-7.76 (m, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.5min, [M+H] 289.2。

[1526] 中间体110: 6-(5-甲酰基异噁唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

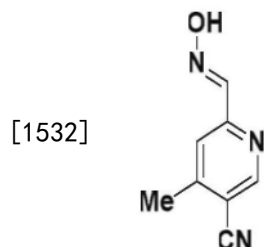


[1528] 中间体110A: 6-甲酰基-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1530] 于环境温度在氮气氛下向6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (2.00g, 10.15mmol) 于DMF (15mL) 中的搅拌溶液中添加固体Na₂CO₃ (1.08g, 10.15mmol)。将所得反应混合物用氮气体脱气10分钟并添加叔丁基异氰化物 (1.01g, 12.18mmol)、1,4-双(二苯基膦基)丁烷 (0.13g, 0.30mmol)、乙酸钯(II) (0.07g, 0.30mmol) 和三乙基硅烷 (1.18g, 10.15mmol)。将反应混合物加热至65℃并保持5h并冷却至环境温度。将反应混合物经由Celite®过滤并将滤液用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。以获得中间体110A (0.30g, 20.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.61 (s, 3H), 8.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.01 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.45min, [M+H] 147.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

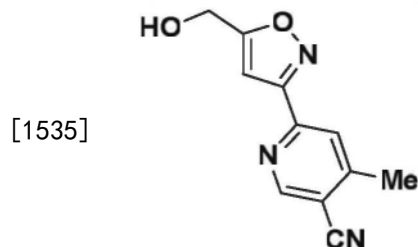
[1531] 中间体110B: (E)-6-((羟基亚氨基)甲基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1533] 于环境温度在氮气氛下向中间体110A (0.50g, 3.00mmol) 于EtOH (10mL) 中的搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐 (0.26g, 3.70mmol) 和乙酸钠 (0.30g, 3.70mmol)。将所得悬浮液加热至75℃并保持25分钟。将反应混合物冷却至环境温度, 用水 (60mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×

100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物用DCM(5mL)制成浆液并通过抽滤收集固体并在真空下干燥,以获得白色固体状中间体110B(0.30g,60.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.52(s,3H),7.86(s,1H),8.12(s,1H),8.92(s,1H),12.13(s,1H)。LCMS(方法H):保留时间0.77min,[M+H]⁺162.2。

[1534] 中间体110C:6-(5-(羟基甲基)异噁唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

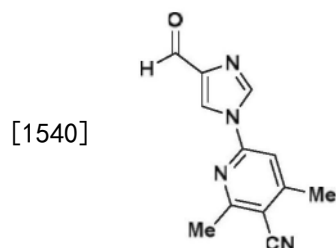


[1536] 向中间体110B(0.20g,1.24mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(0.17mg,1.24mmol)并将所得反应混合物于50℃加热1h。将反应混合物冷却至环境温度并添加丙-2-炔-1-醇(0.07g,1.24mmol),之后添加TEA(0.17mL,1.24mmol)并搅拌3h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisepp-12g,30%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得灰白色固体状中间体110C(0.08g,30.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.55-2.63(m,3H),4.67(dd,J=6.02,1.00Hz,2H),5.76(t,J=6.02Hz,1H),6.95(s,1H),8.16(s,1H),9.06(s,1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.9min,[M+H]⁺216.0。

[1537] 中间体110:

[1538] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体110C(0.08g,0.37mmol)和戴斯-马丁过碘烷(0.24g,0.56mmol)开始制备灰白色固体状中间体110(0.75g,95.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.50-2.51(m,3H),7.92(s,1H),8.27(s,1H),9.12(s,1H),9.99(s,1H)。LCMS:化合物未充分离子化。

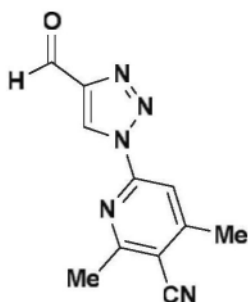
[1539] 中间体111:6-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈



[1541] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-氯-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈(0.20g,1.18mmol)和1H-咪唑-4-甲醛(0.12g,1.12mmol)开始制备灰白色固体状中间体111(0.08g,29.50%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.55-2.61(m,3H),2.73(s,3H),7.98(s,1H),8.76(d,J=0.98Hz,1H),8.81(d,J=1.22Hz,1H),9.88(s,1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.92min,[M+H]⁺227.5。

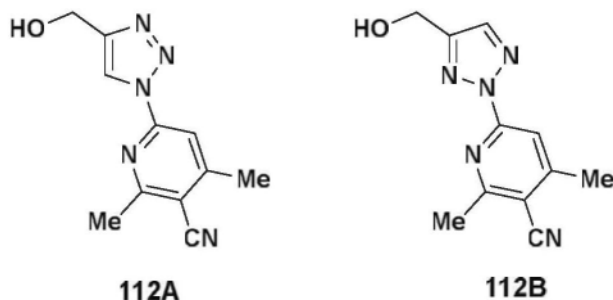
[1542] 中间体112:6-(4-甲酰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈

[1543]



[1544] 中间体112A:6-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈
和中间体112B:6-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈

[1545]



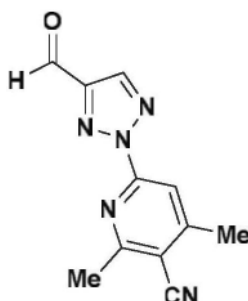
[1546] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体28A (1.00g, 10.09mmol) 和6-氯-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈(1.85g, 11.10mmol) 开始制备中间体112A和中间体112B。获得灰白色固体状命名为中间体112A的首先洗脱的化合物(0.30g, 12.97%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.63(s, 3H), 2.74(s, 3H), 4.64(d, J=6.00Hz, 2H), 5.37(t, J=6.00Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.69(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.77min, [M+1] 230.4。获得灰白色固体状命名为中间体112B的第二洗脱的化合物(0.32g, 13.83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.59(s, 3H), 2.71(s, 3H), 4.67(d, J=6.00Hz, 2H), 5.53(t, J=6.00Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.16(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.74min, [M+1] 230.4。

[1547] 中间体112:

[1548] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体112A (0.32g, 1.40mmol) 开始制备灰白色固体状中间体112(0.30g, 66.20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.65(s, 3H), 2.76(s, 3H), 8.21(s, 1H), 9.56(s, 1H), 10.13(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.98min, [M-1] 228.4。

[1549] 中间体113:6-(4-甲酰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈

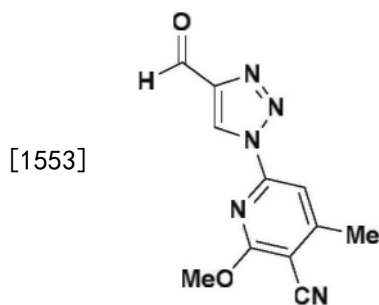
[1550]



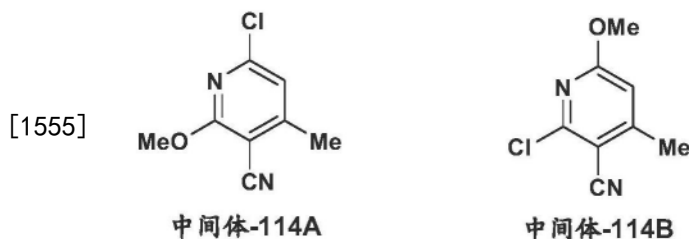
[1551] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体112B (0.32g, 1.40mmol) 开始制备灰白色固体状中间体113(0.40g, 86.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.64(s, 3H), 2.76(s, 3H), 8.11(s, 1H), 8.77(s, 1H), 10.21(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留

时间0.93min, [M+H] 228.4。

[1552] 中间体114:6-(4-甲酰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-甲腈

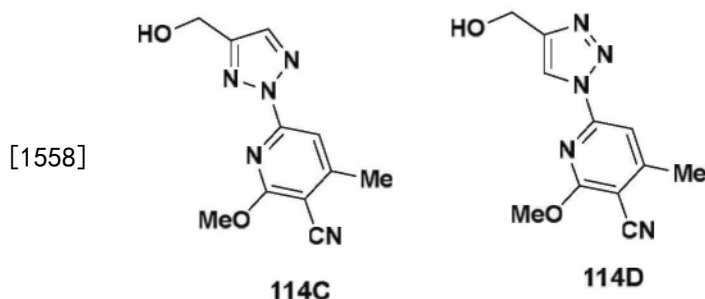


[1554] 中间体114A:6-氯-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-甲腈和中间体114B:2-氯-6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1556] 向2,6-二氯-4-甲基吡啶-3-甲腈(15.00g, 80.00mmol)于MeOH(100mL)中的搅拌溶液中添加甲醇钠(14.89mL, 80.00mmol)并将反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物用水(300mL)稀释并用DCM(3×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过SFC[柱:Lux Cellulose-2(50x250mm) 5微米;10%的0.2% DEA/IPA;总流速:150g/min;UV:220nm]纯化残余物,以获得灰白色固体状中间体114A(5.50g, 32.30%)(保留时间:6.3min)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.46(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.27(s, 1H)。LCMS:(方法-I)保留时间:1.22min, [M+1] 183.3。灰白色固体状中间体114B(6.50g, 40.40%)(保留时间:5.8min)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.43(s, 3H), 3.91(s, 3H), 6.94(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间1.29min, [M+1] 183.4。

[1557] 中间体114C:6-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-甲腈和中间体114D:6-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-甲腈



[1559] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体114A(2.21g, 12.11mmol)和中间体28A(1.00g, 10.09mmol)开始制备中间体114C和中间体114D。获得灰白色固体状命名为中间体114C的首先洗脱的化合物(0.15g, 5.45%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.56(s, 3H), 4.07(s, 3H), 4.67(d, J=5.52Hz, 2H), 5.51(t, J=5.77Hz, 1H), 7.68

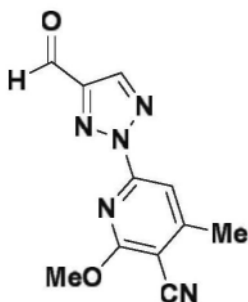
(s,1H), 8.16(s,1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.82min, [M+1] 246.4。获得灰白色固体状命名为中间体114D的第二洗脱的化合物(0.25g, 9.60%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55-2.62(m, 3H), 4.05-4.15(m, 3H), 4.61-4.72(m, 2H), 5.38(t, J=5.77Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.76(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.81min, [M+1] 246.4。

[1560] 中间体114:

[1561] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体114D(0.23g, 0.89mmol)开始制备灰白色固体状中间体114(0.08g, 36.90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.67(s, 3H), 4.18(s, 3H), 7.86(s, 1H), 8.79(s, 1H), 10.21(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间1.03min, [M+1] 244.4。

[1562] 中间体115: 6-(4-甲酰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-甲腈

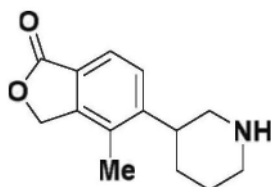
[1563]



[1564] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体114C(0.40g, 1.63mmol)开始制备灰白色固体状中间体115(0.38g, 82.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.62(s, 3H), 4.11(s, 3H), 7.85(s, 1H), 8.78(s, 1H), 10.21(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间1.06min, [M+H] 244.0。

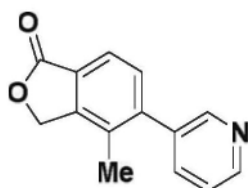
[1565] 中间体116-I和116-II: 4-甲基-5-(哌啶-3-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[1566]



[1567] 中间体116A: 4-甲基-5-(吡啶-3-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[1568]



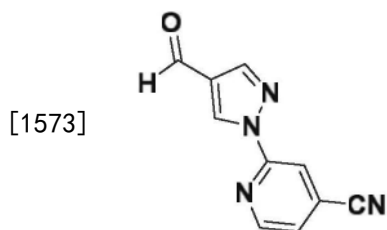
[1569] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2A(0.50g, 2.20mmol)和吡啶-3-基硼酸(0.27g, 2.20mmol)开始制备中间体116A(0.42g, 85.00%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.29(s, 3H), 5.45(s, 2H), 7.52(d, J=7.53Hz, 1H), 7.56-7.70(m, 1H), 7.83(d, J=7.53Hz, 1H), 7.93(dt, J=7.91, 1.82Hz, 1H), 8.46-8.76(m, 2H)。LCMS(方法-D):保留时间1.71min, [M+H] 226.2。

[1570] 中间体116-I和116-II:

[1571] 向中间体116A(0.42g, 1.87mmol)于EtOH(50mL)中的溶液中添加HCl(0.57mL,

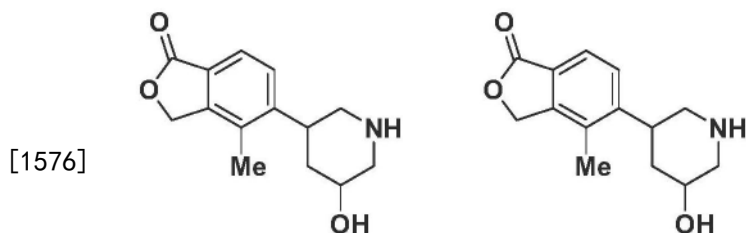
18.65mmol)并用氮脱气5分钟。添加氧化铂(IV) (0.09g, 0.37mmol)并将反应混合物于环境温度在 H_2 气体气氛下搅拌12h。将反应混合物经由**Celite®**过滤并用EtOH (40mL)洗涤。在减压下蒸发滤液并通过超临界流体色谱(SFC) [Chiralpak IC (250×4.6mm) 5.0微米; 0.2% DEA/MeOH, 流速: 1.6mL/min, 温度: 25℃, UV: 220nm] 将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得褐色固体状命名为中间体116-I的首先洗脱的化合物(保留时间8.18min) (0.12g, 27.80%)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-2.02 (m, 4H), 2.26-2.47 (m, 3H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.02-3.26 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.29-7.60 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间0.47min, $[M+H]$ 232.2。获得褐色固体状命名为中间体116-II的第二洗脱的化合物(保留时间10.32min) (0.08g, 18.55%)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.79 (m, 2H), 1.81-2.01 (m, 2H), 2.23-2.43 (m, 3H), 2.59-2.84 (m, 2H), 2.95-3.24 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.49 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), (未观察到1个交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间0.52min, $[M+H]$ 232.2。

[1572] 中间体117: 2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲腈



[1574] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自1H-吡啶-4-甲醛 (0.05g, 0.55mmol) 和2-溴吡啶-4-甲腈 (0.10g, 0.55mmol) 开始制备中间体117 (0.03g, 22.99%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 (dd, $J=4.88, 1.38$ Hz, 1H), 8.09-8.38 (m, 2H), 8.64 (dd, $J=5.00, 0.75$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J=0.75$ Hz, 1H), 10.02 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.42min, $[M+H]$ 199.0。

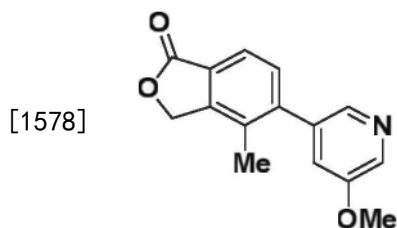
[1575] 中间体118A和118B: 5-(5-羟基哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



非对映异构体-I (118A)

非对映异构体-II (118B)

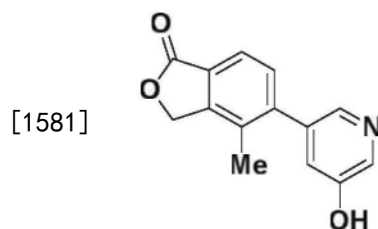
[1577] 中间体118C: 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1579] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2A (3.12g, 13.73mmol) 和(5-甲氧基吡啶-3-基)硼酸 (3.00g, 19.62mmol) 开始制备浅黄色固体状中间

体118C (1.30g, 24.15%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=1.51\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=3.01\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.58min, $[\text{M}+\text{H}]$ 256.2。

[1580] 中间体118D: 5-(5-羟基吡啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

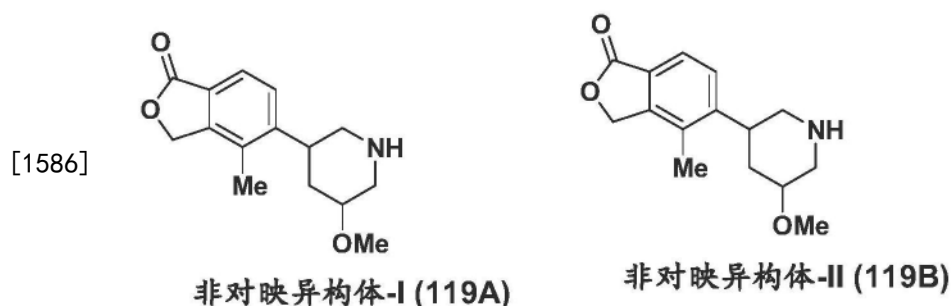


[1582] 将中间体118C (1.70g, 6.66mmol) 于33% HBr/AcOH (28.2mL, 166mmol) 中的溶液于120℃加热20h。将反应混合物冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥, 以获得褐色固体状中间体118D (1.20g, 31.40%)。LCMS (方法-I): 保留时间0.71min, $[\text{M}+\text{H}]$ 242.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1583] 中间体118A和118B:

[1584] 将中间体118A (1.20g, 4.97mmol) 于AcOH (100mL) 中的溶液用氮脱气5分钟。添加氧化铂(IV) (0.01mL, 0.50mmol) 并将反应混合物于环境温度在 H_2 气体压力 (50psi) 下搅拌28h。将反应混合物经由Celite®过滤并用MeOH (40mL) 洗涤。在减压下蒸发滤液。通过HPLC [Xterra RP 18 (250×4.6mm) 5微米; 溶剂A: 10mM碳酸氢铵, 溶剂B: ACN+MeOH (1:1), 梯度: 0-100%B, 经18min, 流速: 1mL/min, UV: 254nm] 分离两种非对映异构体。获得浅黄色固体状命名为中间体118A: Dia-I 的首先洗脱的化合物 (保留时间10.33min) (0.20g, 16.26%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.87-2.02 (m, 2H), 2.18-2.36 (m, 3H), 2.81 (d, $J=12.05\text{Hz}$, 1H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.45-3.58 (m, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 5.37 (s, 2H), 6.66 (br. s., 1H), 7.45 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.49min, $[\text{M}+\text{H}]$ 248.1。获得褐色固体状命名为中间体118B: Dia-II 的第二洗脱的化合物 (保留时间12.13min) (0.07g, 5.69%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 2.28-2.38 (m., 4H), 2.81 (d, $J=12.05\text{Hz}$, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.61-4.21 (m, 2H), 5.37 (br. s., 2H), 6.65 (br. s., 1H), 7.06-7.32 (m, 1H), 7.38-7.95 (m, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.50min, $[\text{M}+\text{H}]$ 248.2。

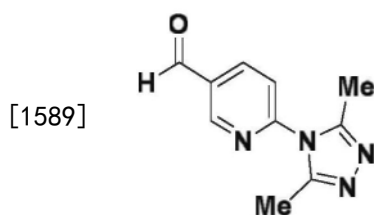
[1585] 中间体119A和119B: 5-(5-甲氧基哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1587] 通过使用与中间体118A和118B的合成方案类似的合成方案且自中间体118C (1.27g, 4.97mmol) 开始制备中间体119A和119B。通过HPLC [Xterra RP 18 (250×4.6mm) 5微米; 溶剂A: 10mM碳酸氢铵, 溶剂B: ACN+MeOH (1:1), 梯度: 0-100%B, 经18min, 流速: 1mL/min,

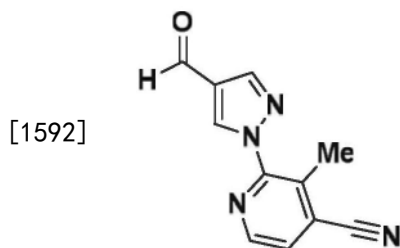
UV:254nm]分离两种非对映异构体。获得浅黄色固体状命名为中间体119A:Dia-I的首先洗脱的化合物(保留时间14.48min)(0.20g,15.39%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.35-1.85(m,5H),2.16-2.38(m,4H),3.17(s,3H),4.09(d,J=9.54Hz,2H),4.46(br.s.,1H),5.39(d,J=2.93Hz,2H),7.49(d,J=7.83Hz,1H),7.65(d,J=8.31Hz,1H)。LCMS(方法-D):保留时间0.78min,[M+H]⁺262.2。获得褐色固体状命名为中间体119B:Dia-II的第二洗脱的化合物(保留时间17.38min)(0.20g,15.39%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.35-1.85(m,5H),2.16-2.38(m,4H),3.17(s,3H),4.09(d,J=9.54Hz,2H),4.46(br.s.,1H),5.39(d,J=2.93Hz,2H),7.49(d,J=7.83Hz,1H),7.65(d,J=8.31Hz,1H)。LCMS(方法-D):保留时间0.77min,[M+H]⁺262.2。

[1588] 中间体120:2-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)嘧啶-5-甲醛

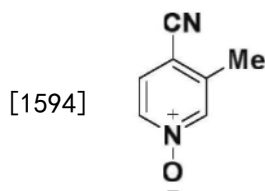


[1590] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自2-溴嘧啶-5-甲醛(0.10g,0.54mmol)和3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑(0.05g,0.54mmol)开始制备中间体120(0.10g,粗制)。LCMS(方法-I):保留时间0.49min,[M+H]⁺204.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1591] 中间体121:2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-3-甲基吡啶-4-甲腈

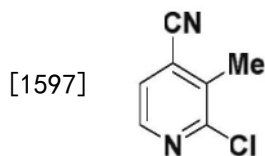


[1593] 中间体121A:4-氰基-3-甲基吡啶1-氧化物



[1595] 于0℃向3-甲基吡啶-4-甲腈(5.00g,42.30mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(14.61g,85.00mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物用水(50mL)稀释,用10%NaHCO₃溶液碱化并用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得浅黄色固体状中间体121A(3.50g,61.30%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.38(s,3H),7.84-7.85(d,J=6.80Hz,1H),8.21-8.23(dd,J=1.20Hz,6.80Hz,1H),8.41(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间0.44min,[M+H]⁺135.2。

[1596] 中间体121B:2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-3-甲基吡啶-4-甲腈

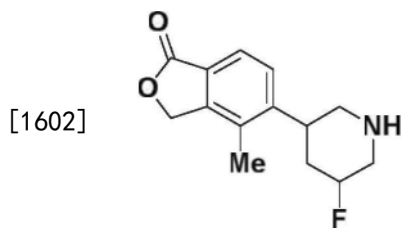


[1598] 将中间体121A(3.5g, 26.1mmol)于POCl₃(48.6mL, 52mmol)中的搅拌溶液于100℃加热3h。将反应混合物冷却至环境温度并倾倒至冷水(50mL)中,用10%NaHCO₃溶液碱化并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-80g, 0-20%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得浅黄色固体状中间体121B(0.62g, 15.57%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 2.41-2.83(m, 3H), 7.44(d, J=5.00Hz, 1H), 8.39(dd, J=5.00, 0.75Hz, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.66min, [M+H]⁺ 153.2。

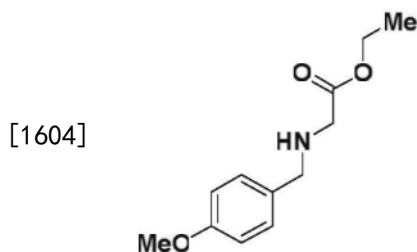
[1599] 中间体121:

[1600] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑-4-甲醛(0.03g, 0.33mmol)和中间体121B(0.05g, 0.33mmol)开始制备中间体121(0.03g 30.25%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.56-2.69(m, 3H), 7.82-8.07(m, 1H), 8.12-8.40(m, 1H), 8.48-8.82(m, 1H), 8.90-9.29(m, 1H), 9.99(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.43min, [M+H]⁺ 213.2。

[1601] 中间体122-I: 5-(5-氟哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



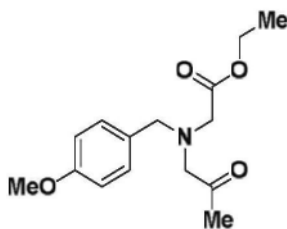
[1603] 中间体122A: (4-甲氧基苄基)甘氨酸乙基酯



[1605] 于0℃向(4-甲氧基苄基)甲胺(19.05mL, 146mmol)于DCM(250mL)中的搅拌溶液中添加TEA(20.32mL, 146mmol),之后添加溴乙酸乙酯(16.13mL, 146mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物用水(250mL)稀释并用DCM(3×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-220g, 35-40%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得浅黄色液体状中间体122A(21.00g, 63.90%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.22-1.30(m, 3H), 3.39(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.80(s, 3H), 4.19(q, J=7.03Hz, 2H), 6.68-6.96(m, 2H), 7.13-7.30(m, 3H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.80min, [M+H]⁺ 224.0。

[1606] 中间体122B: N-(4-甲氧基苄基)-N-(2-氧代丙基)甘氨酸乙基酯

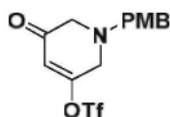
[1607]



[1608] 于0℃向中间体122A (21.00g, 71.90mmol) 于EtOH (250mL) 中的搅拌溶液中添加NaHCO₃ (11.29g, 134mmol), 之后添加1-氯丙-2-酮 (11.04mL, 134mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物经由**Celite®**过滤并用EtOH (50mL) 洗涤并在减压下蒸发滤液。通过柱色谱 (Redisep-220g, 20%EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得浅黄色液体状中间体122B (21.00g, 80.00%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 1.26 (t, J=7.25Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, J=7.09Hz, 2H), 6.70-6.98 (m, 2H), 7.26 (s, 2H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.19min, [M+H]⁺280.2。

[1609] 中间体122C: 三氟甲烷磺酸1-(4-甲氧基苄基)-5-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基酯

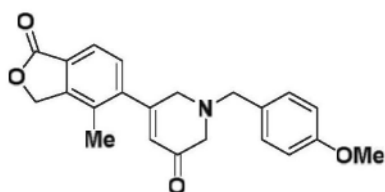
[1610]



[1611] 于0℃向中间体122B (16.30g, 58.40mmol) 于THF (50mL) 中的搅拌溶液中添加1M叔丁醇钾/THF (58.4mL, 58.4mmol), 之后添加2-[n,n-双(三氟甲烷磺酰基)氨基]-5-氯吡啶 (22.91g, 58.4mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物用NH₄Cl溶液 (50mL) 稀释并用二乙醚 (2×75mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-80g, 12-15%EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得浅黄色液体状中间体122C (4.40g, 20.64%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 3.25 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.71-4.02 (m, 3H), 6.15 (t, J=1.25Hz, 1H), 6.74-6.96 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 2H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.81min, [M+H]⁺366.2。

[1612] 中间体122D: 1-(4-甲氧基苄基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-1,6-二氢吡啶-3(2H)-酮

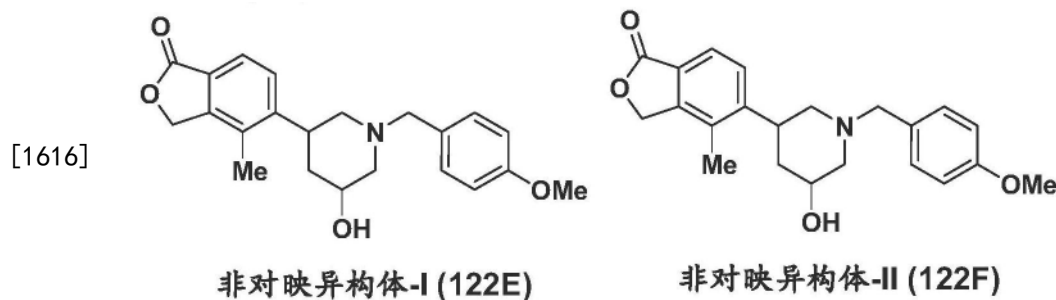
[1613]



[1614] 向中间体122C (4.20g, 11.50mmol) 于二噁烷 (100mL) 中的溶液中添加中间体2B (3.15g, 11.50mmol), 之后添加磷酸钾 (4.88g, 22.99mmol) 并将所得混合物用氩脱气15分钟。添加PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂ (0.47g, 0.58mmol) 并将所得反应混合物于40℃搅拌12h。将反应混合物冷却至环境温度, 经由**Celite®**过滤并用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。在减压下蒸发滤液并通过柱色谱 (Redisep-40g, 70%EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得中间体122D (3.20g, 72.80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 2.22 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.78-3.83 (m, 3H), 5.08-5.34 (m, 2H), 6.07 (t, J=1.76Hz, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.22-

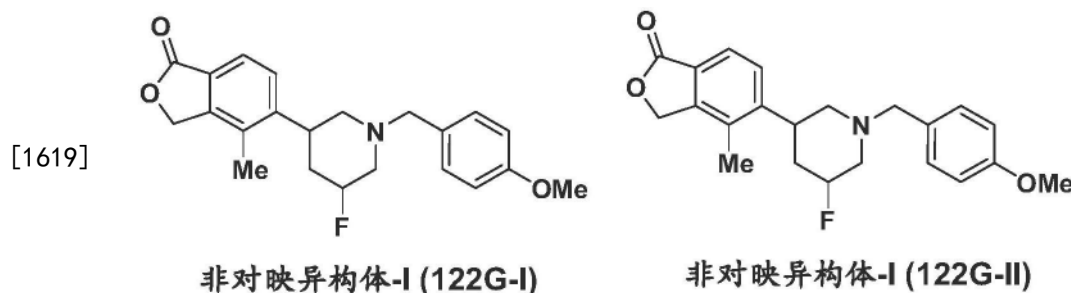
7.24(m, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.76(d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.39min, [M+H]⁺ 364.2。

[1615] 中间体122E和122F: 5-(5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1617] 向中间体122D(2.00g, 5.50mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中添加氯化镍(II)六水合物(2.62g, 11.01mmol), 之后添加NaBH₄(0.416g, 11.01mmol)并将所得反应混合物于50℃搅拌2h。将反应混合物冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥, 用10%NH₄Cl溶液(50mL)稀释并用10%MeOH/CHCl₃(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-40g, 10%MeOH/CHCl₃)分离非对映异构混合物。获得浅黄色固体状命名为中间体122E: Dia-I的首先洗脱的化合物(0.70g, 34.60%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.59-1.80(m, 4H), 2.06-2.27(m, 4H), 3.39-3.60(m, 4H), 3.63-3.78(s, 3H), 3.82(br. s., 1H), 4.60(d, J=5.02Hz, 1H), 5.13-5.43(m, 2H), 6.88(d, J=9.04Hz, 2H), 7.13-7.36(m, 2H), 7.62(s, 2H)。LCMS(方法-J): 保留时间1.14min, [M+H]⁺ 368.1。获得灰白色固体状命名为中间体122F: Dia-II第二溶析的化合物(0.90g, 44.50%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.39(q, J=12.05Hz, 1H), 1.70-1.97(m, 3H), 2.21(s, 3H), 2.63-2.82(m, 1H), 2.98(d, J=5.52Hz, 1H), 3.04-3.21(m, 1H), 3.38-3.56(m, 3H), 3.60-3.81(m, 3H), 4.82(d, J=5.02Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 6.73-6.95(m, 2H), 7.21(d, J=9.04Hz, 2H), 7.45(d, J=8.03Hz, 1H), 7.63(d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.93min, [M+H]⁺ 368.1。

[1618] 中间体122G-I和122G-II: 5-(5-氟-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



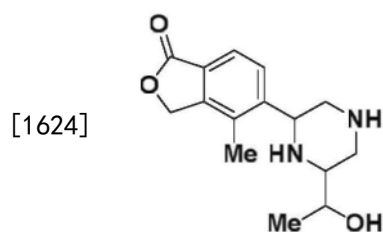
[1620] 通过使用与中间体4B的合成方案类似的合成方案且自中间体122E(0.03g, 0.33mmol)和DAST(0.43mL, 3.27mmol)开始制备中间体122G-I和122G-II。通过SFC[Chiralpak AD-H(250×4.6mm) 5.0微米; 0.2%NH₄OH/ACN+MaOH(1:1), 流速: 70.0g/min, 温度: 30℃, UV 230nm]将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得浅黄色固体状命名为中间体122G-I的首先洗脱的化合物(保留时间5.0min)(0.120g, 20.00%)。¹H NMR(300MHz,

CDCl_3) δ_{ppm} 1.57 (s, 1H), 1.72 (t, $J=12.22\text{Hz}$, 1H), 2.00 (t, $J=11.06\text{Hz}$, 1H), 2.12 (td, $J=9.91, 5.28\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.82 (d, $J=11.23\text{Hz}$, 1H), 3.12-3.36 (m, 1H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.65-4.89 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.41 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H)。 ^{19}F NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} -180.45。LCMS (方法-D): 保留时间3.09min, $[\text{M}+\text{H}]$ 370.2。获得浅黄色固体状命名为中间体122G-II的第二洗脱的化合物(保留时间7.0min) (0.110g, 18.23%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.55 (br. s., 1H), 1.61-1.81 (m, 1H), 2.00 (t, $J=11.29\text{Hz}$, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.27 (br. s., 1H), 2.35 (s, 1H), 2.82 (d, $J=11.04\text{Hz}$, 1H), 3.18 (br. s., 1H), 3.32 (br. s., 1H), 3.46-3.65 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.58-4.92 (m, 1H), 5.15-5.28 (m, 2H), 6.73-6.94 (m, 2H), 7.11-7.24 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.91min, $[\text{M}+\text{H}]$ 370.5。 ^{19}F NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} -180.46。

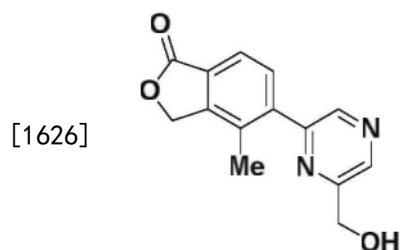
[1621] 中间体122-I:

[1622] 将中间体122G-I (0.12g, 0.33mmol) 于AcOH (10mL) 中的溶液用氮吹扫5分钟。向所得反应混合物中添加20%Pd(OH)₂/C (0.01g, 0.06mmol) 并于环境温度在H₂气氛下搅拌12h。将反应混合物经由Celite®过滤, 用EtOH (10mL) 洗涤并在减压下浓缩滤液, 用NaHCO₃水溶液 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得褐色固体状中间体122-I (0.08g, 95.00%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 2.22 (br. s., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.37 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.82 (d, $J=12.55\text{Hz}$, 1H), 3.10 (t, $J=10.79\text{Hz}$, 1H), 3.24 (d, $J=12.55\text{Hz}$, 2H), 4.48-4.77 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.54 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H)。 ^{19}F NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} -175.06。LCMS (方法-D): 保留时间1.32min, $[\text{M}+\text{H}]$ 250.2。

[1623] 中间体123-I、II、III和IV: 5-(6-(1-羟基乙基)吡嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



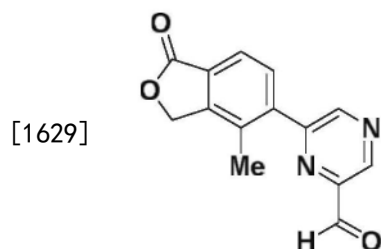
[1625] 中间体123A: 5-(6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1627] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2B (7.02g, 25.60mmol) 和 (6-氯吡嗪-2-基) 甲醇 (3.70g, 25.60mmol) 开始制备中间体123A (6.00g,

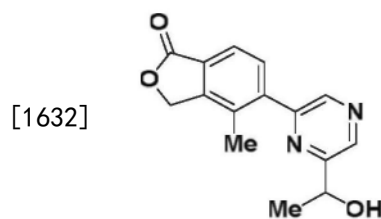
87.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.98-1.23 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.42-7.60 (m, 1H), 7.70 (d, J=7.53Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.03Hz, 1H), 8.77 (d, J=6.53Hz, 2H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.92min, [M+H]⁺257.0。

[1628] 中间体123B: 6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-2-甲醛



[1630] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体123A (8.00g, 31.20mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (26.50g, 62.40mmol) 开始制备中间体123B (4.40g, 55.40%)。¹H (400MHz, CDCl₃) δppm 2.42 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.69 (d, J=7.75Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.75Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.12-10.29 (m, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.18min, [M+H]⁺255.0。

[1631] 中间体123C: 5-(6-(1-羟基乙基)吡嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



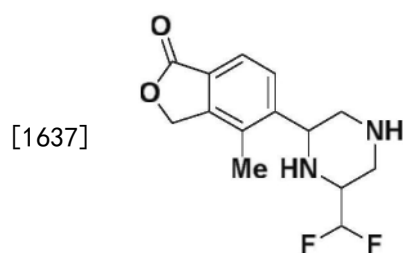
[1633] 通过使用与中间体72A的合成方案类似的合成方案且自中间体123B (1.00g, 3.93mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体123C (0.95g, 89.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.47 (d, J=6.53Hz, 3H), 2.22-2.39 (m, 3H), 4.90 (dd, J=6.53, 4.52Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.69 (d, J=4.80Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.03Hz, 1H), 8.82 (s, 2H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.78min, [M+H]⁺271.2。

[1634] 中间体123-I、II、III和IV:

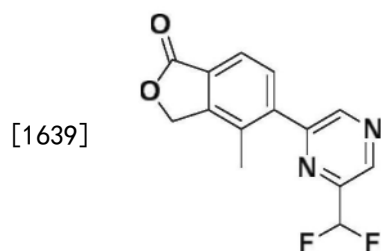
[1635] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体123C (0.90g, 3.33mmol) 开始制备中间体123-I。通过SFC [Chiralpak IC (250×4.6mm) 5.0微米; 0.2% NH₄OH/ACN+MeOH (1:1), 流速: 4.0mL/min, 温度: 30℃, UV: 235nm] 将外消旋体分离成四种个别对映异构体。获得浅黄色固体状命名为中间体123-I的首先洗脱的化合物 (保留时间12.40min) (0.08g, 8.69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.01-1.11 (m, 3H), 1.56-1.76 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 3H), 2.29-2.36 (m, 3H), 2.82 (d, J=11.74Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 4.00 (dd, J=9.78, 2.45Hz, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 5.28-5.44 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.75-7.89 (m, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.51min, [M+H]⁺277.2。获得浅黄色固体状命名为中间体123-II的第二洗脱的化合物 (保留时间12.80min) (0.03g, 3.26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.98-1.17 (m, 3H), 1.33 (dt, J=13.76, 7.18Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.75-2.92 (m, 2H), 3.82-4.13 (m, 2H), 4.51-4.72 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.56-7.72 (m, 1H), 7.82 (dd, J=7.95, 4.03Hz, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间

0.51min, [M+H] 277.2。获得浅黄色固体状命名为中间体123-III的第三洗脱的化合物(保留时间15.0min) (0.18g, 19.56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.96-1.15 (m, 3H), 2.10-2.37 (m, 4H), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.84 (d, J=13.05Hz, 1H), 2.96 (d, J=11.04Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 1H), 4.04 (dd, J=9.79, 2.76Hz, 1H), 4.46 (br. s., 1H), 5.19-5.49 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.74-7.89 (m, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.59min, [M+H] 277.2。获得浅黄色固体状命名为中间体123-IV的第四洗脱的化合物(保留时间17.47min) (0.15g, 16.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.09 (d, J=6.02Hz, 3H), 2.21 (d, J=11.55Hz, 1H), 2.26-2.34 (m, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.83 (d, J=12.05Hz, 1H), 2.95 (d, J=10.04Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.51 (d, J=4.52Hz, 1H), 3.91-4.18 (m, 1H), 4.46 (d, J=4.02Hz, 1H), 5.27-5.48 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.03Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.59min, [M+H] 277.2。

[1636] 中间体124: 5-(6-(二氟甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1638] 中间体124A: 5-(6-(二氟甲基)吡嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



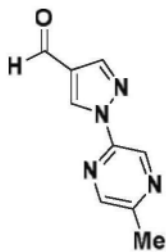
[1640] 通过使用与中间体4B的合成方案类似的合成方案且自中间体123B (0.10g, 0.39mmol) 和DAST (0.10mL, 0.78mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体124A (0.07g, 64.40%)。¹H (400MHz, CDCl₃) δppm 2.39 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.46-6.98 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.53Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.03Hz, 1H), 8.79-9.07 (m, 2H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.16min, [M+H] 277.2。

[1641] 中间体124:

[1642] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体124A (0.28g, 1.01mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体124 (0.30g, 粗制)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.94-1.05 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 3H), 2.15-2.40 (m, 2H), 2.74-3.00 (m, 2H), 3.06-3.22 (m, 2H), 4.00-4.22 (m, 1H), 5.27-5.43 (m, 2H), 5.67-6.02 (m, 1H), 7.57-7.73 (m, 1H), 7.80 (dd, J=8.03, 4.02Hz, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.87min, [M+H] 283.2。

[1643] 中间体125: 1-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

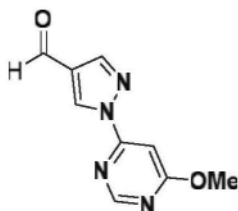
[1644]



[1645] 向2-氯-5-甲基吡嗪(2.00g, 15.56mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加1H-吡唑-4-甲醛(2.24g, 23.34mmol),之后添加 Cs_2CO_3 (10.14g, 31.10mmol)并将所得反应混合物于100℃加热6h。将反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩至干燥,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯($2 \times 75\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Rediseep-80g, 0-100%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得浅黄色固体状中间体125(1.10g, 37.10%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.58(s, 3H), 8.36(s, 1H), 8.54(s, 1H), 9.14(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.98(s, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.25min, $[\text{M}+\text{H}]$ 189.2。

[1646] 中间体126:1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

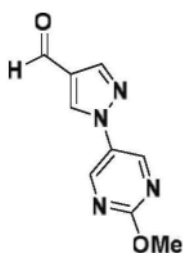
[1647]



[1648] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自4-氯-6-甲氧基嘧啶(2.00g, 13.84mmol)和1H-吡唑-4-甲醛(1.99g, 20.75mmol)开始制备灰白色固体状中间体126(1.50g, 53.10%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.03(s, 3H), 7.30(d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 8.38(s, 1H), 8.84(s, 1H), 9.37(s, 1H), 9.99(s, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.60min, $[\text{M}+\text{H}]$ 205.2。

[1649] 中间体127:1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-甲醛

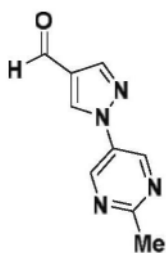
[1650]



[1651] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑-4-甲醛(0.76g, 7.94mmol)和5-溴-2-甲氧基嘧啶(1.00g, 5.29mmol)开始制备灰白色固体状中间体127(0.20g, 18.51%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.99(s, 3H), 8.36(s, 1H), 9.14(s, 2H), 9.22(s, 1H), 9.94(s, 1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.0min, $[\text{M}+\text{H}]$ 205.2。

[1652] 中间体128:1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-甲醛

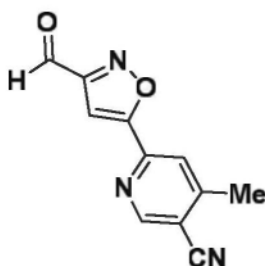
[1653]



[1654] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑-4-甲醛(0.08g, 0.87mmol)和5-溴-2-甲基嘧啶(0.10g, 0.58mmol)开始制备灰白色固体状中间体128(0.02g, 18.39%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.62-2.89(m, 3H), 8.39(s, 1H), 9.25(s, 2H), 9.34(s, 1H), 9.95(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.71min, [M+H]⁺ 189.2。

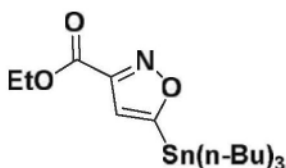
[1655] 中间体129: 6-(3-甲酰基异噁唑-5-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1656]



[1657] 中间体129A: 5-(三丁基锡烷基)异噁唑-3-甲酸乙基酯

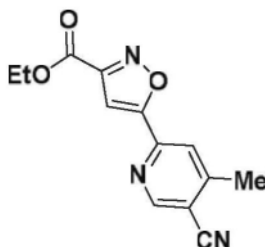
[1658]



[1659] 向2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙基酯(0.72g, 4.76mmol)于二乙醚(15mL)中的溶液中添加三丁基锡烷基乙炔(0.92mL, 3.17mmol), 之后添加TEA(0.88mL, 6.35mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物经由Celite®过滤并用二乙醚(50mL)洗涤。在减压下蒸发滤液以获得浅黄色液体状中间体129A(0.60g, 43.90%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 0.76-0.95(m, 12H), 1.02-1.11(m, 2H), 1.13-1.24(m, 3H), 1.24-1.35(m, 5H), 1.37-1.47(m, 4H), 1.48-1.72(m, 4H), 4.27-4.58(m, 2H), 6.80(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.76min, [M+H]⁺ 432.2。

[1660] 中间体129B: 5-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)异噁唑-3-甲酸乙基酯

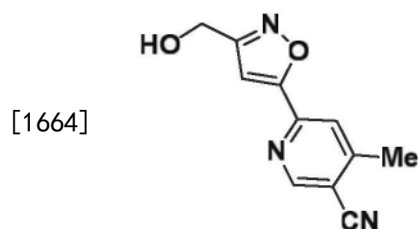
[1661]



[1662] 将中间体129A(0.06g, 1.27mmol)和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(0.25g, 1.27mmol)于二噁烷(10mL)中的搅拌溶液用氮脱气20分钟。向搅拌溶液中添加双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.09g, 0.13mmol)并再次脱气10分钟。将所得反应混合物于

110℃加热16h,随后冷却至环境温度并经由**Celite®**过滤。在减压下浓缩所得滤液。通过柱色谱(Redisep-24g,12-14%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得浅黄色固体状中间体129B(0.07g,21.45%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.39-1.52(m,3H),2.55-2.81(m,3H),4.35-4.67(m,2H),7.42(s,1H),7.95(s,1H),8.72-8.96(m,1H)。LCMS(方法-H):保留时间2.71min,[M+1]258.2。

[1663] 中间体129C:6-(3-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

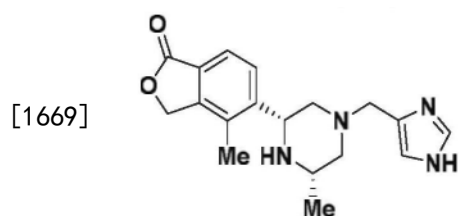


[1665] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体129B(0.02g,0.58mmol)和NaBH₄(0.09mg,2.33mmol)开始制备中间体129C(0.01g,71.70%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.55-2.64(m,3H),4.60(br.s.,2H),5.61(d,J=4.02Hz,1H),7.40-7.66(m,1H),8.14(s,1H),8.96-9.10(m,1H)。LCMS(方法-D):保留时间2.79min,[M+H]216.2。

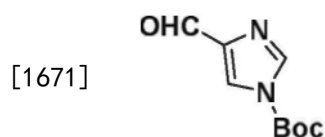
[1666] 中间体129:

[1667] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体129C(0.01g,0.46mmol)和戴斯-马丁过碘烷(26.5g,62.40mmol)开始制备中间体129(0.08g,55.00%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 2.01-2.20(m,3H),7.39(s,1H),7.96(s,1H),8.89(s,1H),10.25(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间0.75min,[M+H]214.0。

[1668] 中间体130-I:5-((2R,6S)-4-((1H-咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并-呋喃-1(3H)-酮



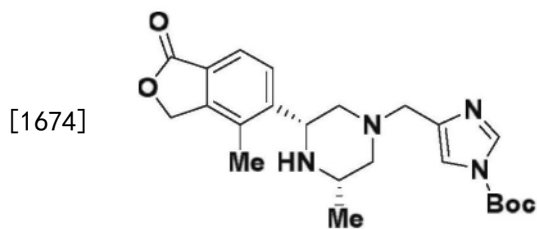
[1670] 中间体130A:4-甲酰基-1H-咪唑-1-甲酸叔丁基酯



[1672] 向1H-咪唑-4-甲醛(2.00g,20.81mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(0.64g,5.20mmol)和TEA(5.80mL,41.60mmol),之后添加Boc-酸酐(5.80mL,24.98mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥并用水(50mL)稀释。过滤固体沉淀并在真空下干燥,以获得浅黄色固体状中间体130A(2.50g,49.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.59(s,9H),8.37-8.39(d,J=5.40Hz,2H),9.80(s.,1H)。LCMS(方法-O):保留时间1.00min,[M-56]141.2。

[1673] 中间体130B-I:4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-

5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-甲酸叔丁基酯

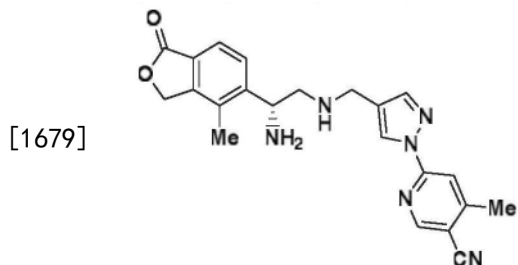


[1675] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自中间体51-I (1.30g, 5.28mmol) 和中间体130A (1.24g, 6.33mmol) 开始制备中间体130B-I (0.8g, 22.39%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 0.60-0.62 (d, J=6.00Hz, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.37-1.43 (m, 2H), 2.29-2.31 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.69-3.71 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-0): 保留时间1.17min, [M+1] 427.3。

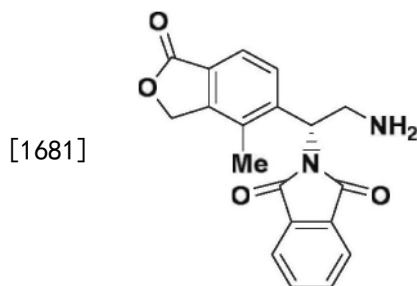
[1676] 中间体130-I:

[1677] 通过使用与中间体38-I的合成方案类似的合成方案且自中间体130B-I (0.70g, 1.64mmol) 开始制备中间体130-I (0.65g, 99.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.40 (d, J=6.60Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.9 (br. s., 1H), 5.40-5.53 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.80Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.10Hz, 1H), 9.1 (s, 1H), 10.20 (b. s., 2H)。LCMS (方法-0): 保留时间0.51min, [M+H] 327.4。

[1678] 中间体131-I: (R)-6-(4-(((2-氨基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



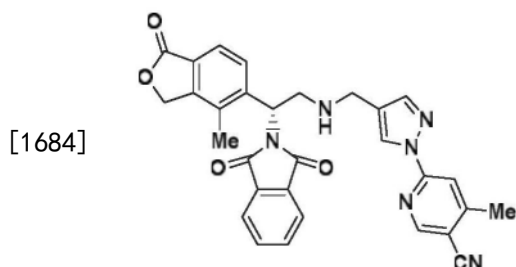
[1680] 中间体131A-I: (R)-2-(2-氨基-1-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮



[1682] 通过使用与中间体19-I的合成方案类似的合成方案且自中间体18C-I (0.20g, 0.458mmol) 和TFA (2mL, 26.0mmol) 开始制备中间体131A-I (0.15g, 97.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 2.33-2.37 (m, 3H), 3.16 (dd, J=13.05, 5.02Hz, 1H), 3.66 (dd, J=13.05, 9.54Hz, 1H), 5.35-5.41 (m, 2H), 5.50 (dd, J=9.79, 5.27Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76-

7.81 (m, 1H), 7.82-7.89 (m, 4H)。(未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间 0.81min, [M+H] 337.3。

[1683] 中间体131B-I: (R)-6-(4-(((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

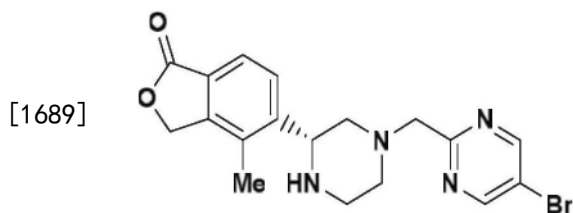


[1685] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自中间体131A-I (1.7g, 3.03mmol) 和6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.98g, 3.03mmol) 开始制备灰白色固体状中间体131B-I (1.1g, 45.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.27-2.36 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.13 (dd, J=12.30, 5.27Hz, 1H), 3.63-3.75 (m, 3H), 5.37 (d, J=3.01Hz, 2H), 5.67 (dd, J=10.04, 5.02Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)。(未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-I): 保留时间1.46min, [M+H] 533.5。

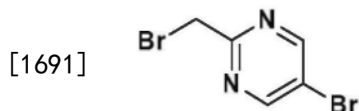
[1686] 中间体131-I:

[1687] 通过使用与中间体18-I的合成方案类似的合成方案且自中间体131B-I (0.13g, 0.12mmol) 和水合肼 (0.06mL, 1.22mmol) 开始制备中间体131-I (0.03g, 51.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ2.15-2.29 (m, 5H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.59-3.76 (m, 2H), 4.31 (dd, J=8.56, 4.16Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.63 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-R): 保留时间0.98min, [M+H] 403.1, 纯度: 98.53%。(方法-S): 保留时间1.28min, [M+H] 403.1, 纯度: 98.81%。手性纯度 (方法-XVIII): 保留时间5.86min, 100% ee。

[1688] 中间体132-I: (R)-5-(4-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1690] 中间体132A: 5-溴-2-(溴甲基)嘧啶



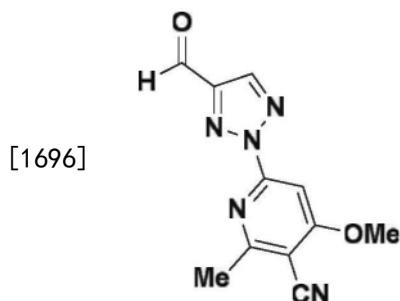
[1692] 向5-溴-2-甲基嘧啶 (5.00g, 28.90mmol) 于CCl₄ (40mL) 中的搅拌溶液中添加AIBN (0.48g, 2.89mmol) 和N-溴琥珀酰亚胺 (5.14g, 28.9mmol) 并将反应混合物于80℃加热48h。将反应混合物冷却至环境温度。过滤固体沉淀且在减压下浓缩滤液。通过柱色谱 (Redisep-

80g, 0-15% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得浅黄色固体状中间体132A (1.05g, 12.98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.68 (s, 2H), 9.03 (s, 2H)。LCMS (方法-I): 保留时间1.03min, [M+1] 252.9。

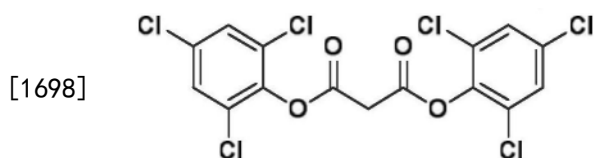
[1693] 中间体132-I:

[1694] 向中间体123A (0.38g, 1.63mmol) 和中间体2-I (0.41g, 1.63mmol) 于THF (20mL) 中的搅拌溶液中添加DIPEA (0.69mL, 3.97mmol) 并将反应混合物于室温搅拌16h。将反应混合物用水 (40mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-24g, 2-4% MeOH/CHCl₃) 纯化残余物, 以获得褐色固体状中间体132-I (0.32g, 28.40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.89-2.06 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 4H), 2.74-3.01 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.01-4.13 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.07Hz, 1H), 8.96 (s, 2H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间1.17min, [M+H] 405.0。

[1695] 中间体133: 6-(4-甲酰基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-甲腈

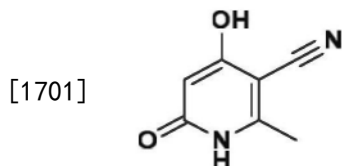


[1697] 中间体133A: 丙二酸双(2,4,6-三氯苯基)酯



[1699] 将丙二酸 (20.00g, 192.00mmol)、2,4,6-三氯酚 (76.00g, 384.00mmol) 和POCl₃ (50mL) 中的混合物回流12h。将反应混合物冷却至70℃并倾倒入冰水中。通过过滤收集固体沉淀, 用水洗涤并在真空下干燥, 以获得浅黄色固体状中间体133A (70.30g, 67.20%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 3.91-4.17 (m, 2H), 7.33-7.59 (m, 4H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

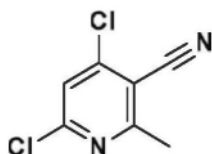
[1700] 中间体133B: 4-羟基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲腈



[1702] 将3-氨基丙烯腈 (10.25g, 151.00mmol) 和中间体133A (70.30g, 152.00mmol) 于二甘二甲醚 (75mL) 中的混合物于120℃加热2.5h。将混合物冷却至环境温度并倾倒入Et₂O (40mL) 中并过滤。用Et₂O (15mL) 洗涤沉淀, 以获得深褐色固体状中间体133B (13.50g, 59.70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25-2.41 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 11.85 (br. s., 2H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.32min, [M+1] 151.3。

[1703] 中间体133C:4,6-二氯-2-甲基吡啶-3-甲腈

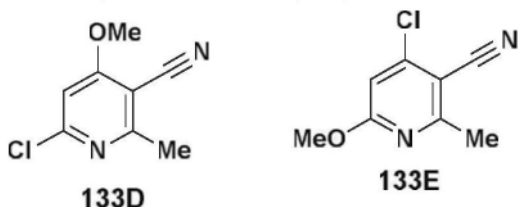
[1704]



[1705] 将中间体133B(10.70g, 71.30mmol)于POCl₃(6.64ml, 71.3mmol)中的搅拌溶液于100℃加热16h。将反应混合物在减压下浓缩,用水(200mL)稀释,用固体Na₂CO₃碱化并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisepp-120g, 0-5%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得灰白色固体状中间体133C(8.50g, 57.40%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.69(s, 3H), 8.02(s, 1H)。LCMS:(方法-I):保留时间1.16min, [M+1]188.3。

[1706] 中间体133D:6-氯-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-甲腈和中间体133E:4-氯-6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-甲腈

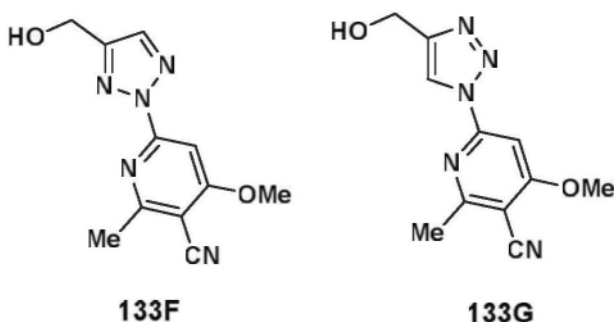
[1707]



[1708] 通过使用与中间体114A的合成方案类似的合成方案且自中间体133C(8.50g, 45.40mmol)开始制备中间体133D和中间体133E。获得灰白色固体状命名为中间体133D的首先洗脱的化合物(5.50g, 66.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.57(s, 3H), 4.02(s, 3H), 7.35(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.99min, [M+1]183.3。获得灰白色固体状命名为中间体133E的第二洗脱的化合物(1.50g, 18.07%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.62(s, 3H) 3.94(s, 3H) 7.17(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间1.24min, [M+1]183.3。

[1709] 中间体133F:6-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-甲腈和中间体133G:6-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-甲腈

[1710]



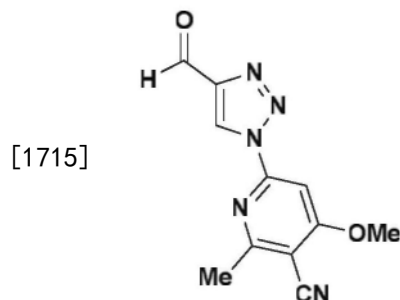
[1711] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体133D(1.84g, 10.09mmol)和中间体28A(1.00g, 10.09mmol)开始制备中间体133F和中间体133G。获得灰白色固体状命名为中间体133F的首先洗脱的化合物(0.37g, 10.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.65(s, 3H), 4.11(s, 3H), 4.68(d, J=5.02Hz, 2H), 5.55(t, J=5.77Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 8.17(s, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.75min, [M+1]246.1。获得灰白色固体状命

名为中间体133G的第二洗脱的化合物(0.27g, 9.33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.67(s, 3H), 4.14(s, 3H), 4.64(d, J=4.02Hz, 2H), 5.27-5.42(m, 1H), 7.74(s, 1H), 8.68(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.80min, [M+1] 246.1。

[1712] 中间体133:

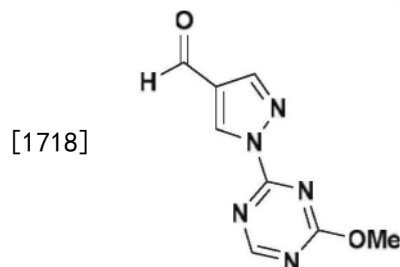
[1713] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体133F(0.38g, 1.53mmol)开始制备灰白色固体状中间体133(0.35g, 94.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.70(s, 3H), 4.15(s, 3H), 7.73(s, 1H), 8.79(s, 1H), 10.22(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.92min, [M+H] 244.1。

[1714] 中间体134: 6-(4-甲酰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-甲腈



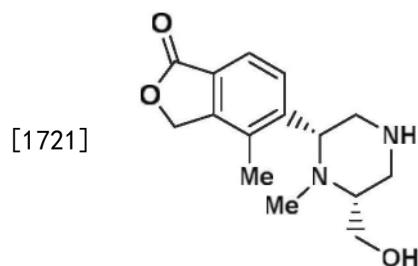
[1716] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体133G(0.28g, 1.12mmol)开始制备灰白色固体状中间体134(0.26g, 95.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.70(s, 3H), 4.17(s, 3H), 7.84(s, 1H), 9.56(s, 1H), 10.14(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间1.00min, [M-H] 242.1。

[1717] 中间体135: 1-(4-甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡啶-4-甲醛

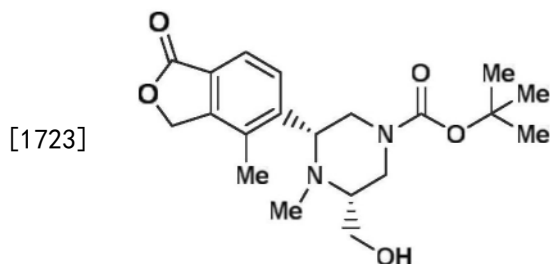


[1719] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自1H-吡啶-4-甲醛(1.00g, 10.41mmol)和2-氯-4-甲氧基-1,3,5-三嗪(1.52g, 10.41mmol)开始制备灰白色固体状中间体135(0.70g, 32.80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.11(s, 3H), 8.39(s, 1H), 8.60(s, 1H), 9.47(s, 1H), 10.01(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.62min, [M+H] 206.2。

[1720] 中间体136-I: 5-((2R,6R)-6-(羟基甲基)-1-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1722] 中间体136A-I: (3R,5R)-3-(羟基甲基)-4-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

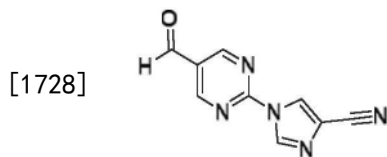


[1724] 向中间体38D-I (0.15g, 0.41mmol) 和多聚甲醛 (0.05g, 1.63mmol) 于MeOH (15mL) 中的搅拌溶液中添加氰基硼氢化钠 (0.51g, 8.16mmol) 并将所得混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用DCM (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-24g, 0-2% MeOH/CHCl₃) 纯化残余物, 以获得灰白色固体状中间体136A-I (0.15g, 96.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (d, J=2.20Hz, 9H), 1.98 (d, J=2.20Hz, 3H), 2.20 (br. s., 1H), 2.33 (br. s., 3H), 2.61-2.80 (m, 3H), 3.17 (dd, J=5.26, 3.06Hz, 1H), 3.46 (d, J=10.52Hz, 2H), 3.73 (br. s., 2H), 4.11 (d, J=5.38Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间1.06min, [M+H]⁺ 377.3。

[1725] 中间体136-I:

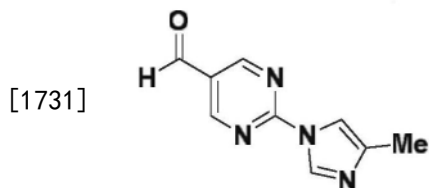
[1726] 通过使用与中间体38-I的合成方案类似的合成方案且自中间体136A-I (1.00g, 10.41mmol) 和4M HCl/二噁烷 (5mL, 20.00mmol) 开始制备灰白色固体状中间体136-I (0.10g, 91.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.98 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.55 (br. s., 1H), 2.77 (t, J=11.86Hz, 1H), 2.90 (t, J=11.98Hz, 1H), 3.07-3.21 (m, 2H), 3.36-3.53 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.91 (d, J=10.27Hz, 1H), 4.85 (t, J=5.14Hz, 1H), 5.31-5.48 (m, 2H), 7.73 (s, 2H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.46min, [M+H]⁺ 277.2。

[1727] 中间体137: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈



[1729] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛 (1.00g, 5.38mmol) 和1H-咪唑-4-甲腈开始制备灰白色固体状中间体137 (0.40g, 37.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间0.91min, [M+1]⁺ 200.05。

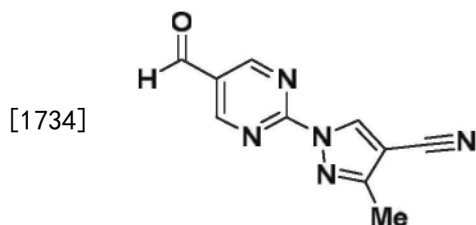
[1730] 中间体138: 2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-甲醛



[1732] 向2-氯嘧啶-5-甲醛 (3.00g, 21.05mmol) 于DMSO (20mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃

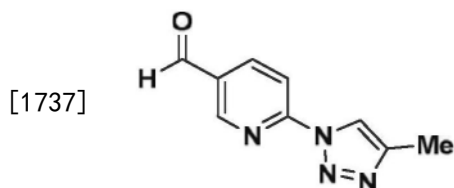
(7.27g, 52.60mmol), 之后添加4-甲基-1H-咪唑(2.59g, 31.6mmol)并将所得混合物于环境温度搅拌30分钟。将反应混合物倾倒入冰冷水(50mL)中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱(Redisep-24g, 80%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得白色固体状中间体138(1.40g, 34.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.20(s, 3H), 7.72(t, J=1.2Hz, 1H), 8.56(d, J=1.2Hz, 1H), 9.26(s, 2H), 10.09(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.07min, [M+H]⁺189.1。

[1733] 中间体139: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈



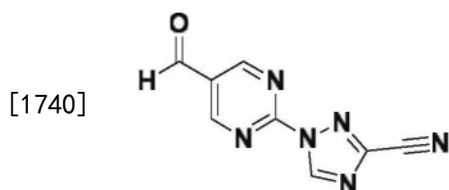
[1735] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.50g, 3.51mmol)和4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(0.41g, 3.86mmol)开始制备中间体139(0.30g, 40.10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.30(d, J=1.00Hz, 3H), 8.65(s, 1H), 8.90(s, 1H), 9.36(s, 1H), 10.15(s, 1H)。LCMS(方法-D), 保留时间1.54min, [M+H]⁺214.0。

[1736] 中间体140: 6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛



[1738] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛(0.50g, 2.69mmol)和4-甲基-1H-1,2,3-三唑(0.38g, 4.03mmol)开始制备中间体140(0.25g, 46.70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.31-2.40(m, 3H), 8.30(d, J=8.53Hz, 1H), 8.44-8.54(m, 1H), 8.70(s, 1H), 9.10(d, J=1.51Hz, 1H), 10.15(s, 1H)。LCMS: (方法-D) 保留时间: 1.119min, [M+1]⁺: 189.2。

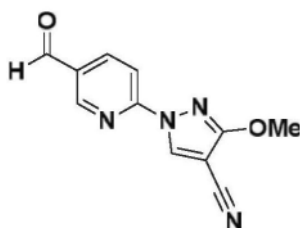
[1739] 中间体141: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈



[1741] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.50g, 2.69mmol)和1H-1,2,4-三唑-3-甲腈(0.38g, 4.03mmol)开始制备褐色固体状中间体141(0.25g, 46.70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.14-8.16(d, J=8.80Hz, 1H), 9.13(s, 2H), 10.18(s, 1H)。LCMS(方法-H): 保留时间1.27min, [M+H]⁺201.2。

[1742] 中间体142: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲腈

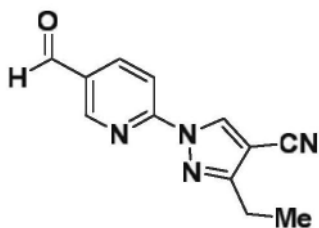
[1743]



[1744] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛(1.00g, 5.42mmol)和3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲腈(0.80g, 6.50mmol)开始制备灰白色固体状中间体142(1.15g, 93.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.07(s, 3H), 7.95-8.00(m, 1H), 8.45-8.48(m, 2H), 9.37(s, 1H), 10.11(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.21min, [M+H]⁺229.0。

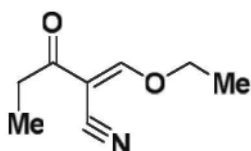
[1745] 中间体143: 3-乙基-1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1746]



[1747] 中间体143A: ((E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代戊腈

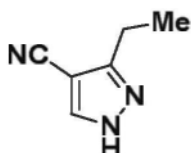
[1748]



[1749] 根据文献操作(Australian Journal of Chemistry, 44, 1263-1273, 1991)合成。

[1750] 中间体143B: 3-乙基-1H-吡唑-4-甲腈

[1751]

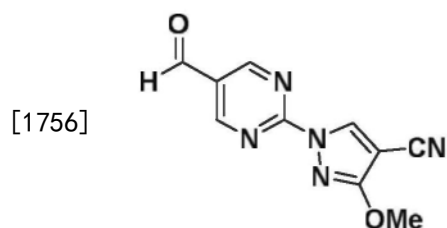


[1752] 向中间体143A(5.00g, 32.60mmol)于EtOH(50mL)中的溶液中添加水合肼(5.12mL, 163mmol)并将反应混合物于环境温度搅拌1h。将反应混合物用水(40mL)稀释并用10% MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过combiflash(Redisepp-40g, 50% EtOAc/正己烷)纯化粗产物, 以获得黄色固体状中间体143B(3.10g, 78.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.23(t, J=7.6Hz, 3H), 2.73(q, J=7.6Hz, 2H), 8.16(s, 1H), 13.4(br. s, 1H)。LCMS(方法-L), 保留时间0.75min, [M+H]⁺122.1。

[1753] 中间体143:

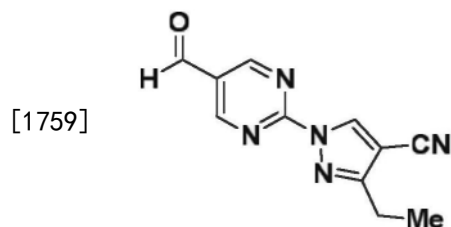
[1754] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体143B(0.19g, 1.61mmol)和6-溴吡啶-3-甲醛(0.25g, 1.34mmol)开始制备中间体143(0.22g, 68.70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31(t, J=7.6Hz, 3H), 2.82(q, J=7.6Hz, 2H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.6Hz, J=8.4Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 9.43(s, 1H), 10.12(s, 1H)。LCMS(方法-L), 保留时间1.18min, [M+H]⁺227.1。

[1755] 中间体144:1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲腈



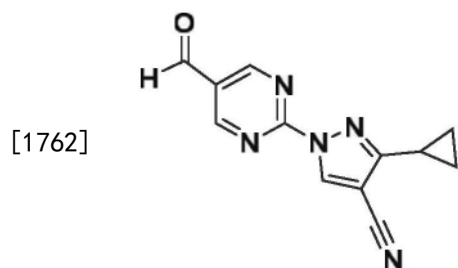
[1757] 向2-氯嘧啶-5-甲醛(0.25g,1.75mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲腈(0.32g,2.63mmol),之后添加 K_2CO_3 (0.36g,2.63mmol)并将所得反应混合物于70℃加热1h。将反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩至干燥,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisepp-24g,0-50%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得中间体144(0.24g,60.00%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 4.06(s,3H),9.29(s,1H),9.31(s,1H),9.45(s,1H),10.13(s,1H)。LCMS:化合物未充分离子化。

[1758] 中间体145:3-乙基-1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈

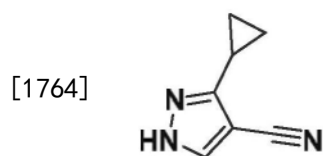


[1760] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体143B(0.32g,2.63mmol)和2-氯嘧啶-5-甲醛(0.25g,1.75mmol)开始制备中间体145(0.23g,57.70%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.31(t, $J=7.6$ Hz,3H),2.82(q, $J=3.6$ Hz,2H),9.34(s,2H),9.49(s,1H),10.14(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.55min,[M+18+H] $^+$ 246.1。

[1761] 中间体146:3-环丙基-1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈



[1763] 中间体146A:3-环丙基-1H-吡唑-4-甲腈

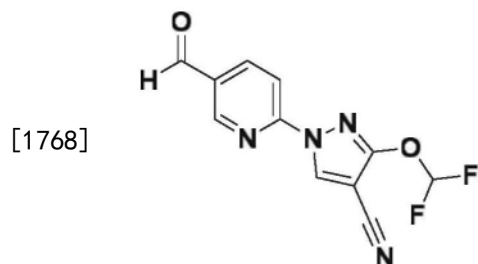


[1765] 根据文献操作(PCT Int.Appl.,2015052264)合成。

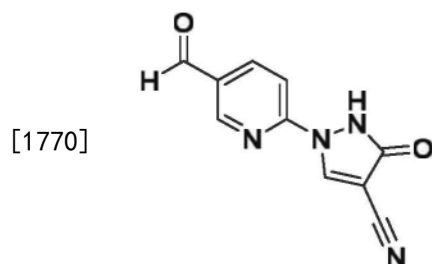
[1766] 通过使用与中间体144的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.25g,1.75mmol)和中间体146A(0.35g,2.63mmol)开始制备灰白色固体状中间体146(0.22g,51.90%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 0.99-1.06(m,2H),1.12(dt, $J=8.53,3.01$ Hz,

2H), 2.00-2.20 (m, 1H), 9.23-9.36 (m, 2H), 9.46 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.70min, [M+H] 240.2。

[1767] 中间体147: 3-(二氟甲氧基)-1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈



[1769] 中间体147A: 1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲腈

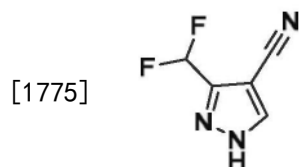


[1771] 于0℃向中间体142 (0.60g, 2.63mmol) 于DCM (25mL) 中的溶液中添加 BBr_3 (0.75mL, 7.89mmol) 并将所得反应混合物于50℃搅拌16h。将反应混合物冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥并用水 (50mL) 稀释。过滤固体沉淀并在真空下干燥, 以获得中间体147A (0.80g, 粗制)。LCMS (方法-L): 保留时间1.57min, [M+H] 294.1。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

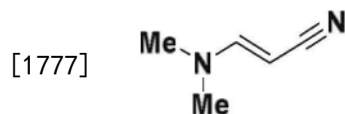
[1772] 中间体147:

[1773] 向中间体147A (0.80g, 2.71mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加氯二氟乙酸钠 (0.62g, 4.07mmol), 之后添加 Cs_2CO_3 (2.65g, 8.13mmol) 并将所得反应混合物于100℃加热3h。将反应混合物冷却至环境温度并用水 (30mL) 稀释。过滤固体沉淀并在真空下干燥, 以获得灰白色固体状中间体12 (0.25g, 16.41%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.33-7.86 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 8.33-8.63 (m, 1H), 9.03 (dd, $J=17.32, 1.76\text{Hz}$, 1H), 9.29-9.59 (m, 1H), 10.12 (d, $J=9.54\text{Hz}$, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间2.20min, [M+H] 265.2。

[1774] 中间体148: 3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲腈



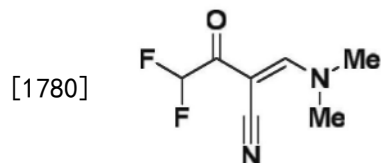
[1776] 中间体148A: (E)-3-(二甲基氨基)丙烯腈



[1778] 向2-氰乙酸 (5.00g, 58.8mmol) 于1,4-二噁烷 (30mL) 中的溶液中添加DMF-DMA (8.66mL, 64.7mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌4h。将反应混合物冷却至环境温

度,在减压下浓缩至干燥,以获得中间体148A(5.90g,粗制)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 2.73(s,6H) 6.89(s,1H) 6.93(s,1H)。

[1779] 中间体148B: (Z)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4-二氟-3-氧代丁腈

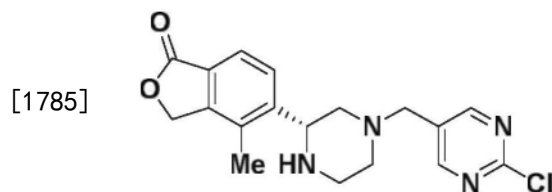


[1781] 于0℃向中间体148A(2.00g,20.81mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中添加TEA(5.80mL,41.6mmol),之后添加2,2-二氟乙酸(1.99g,20.81mmol)。随后添加20%光气/甲苯(10mL,22.89mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌1.5h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥,用饱和NaHCO₃(120mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得褐色固体状中间体148B(1.70g,46.90%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 3.35(s,6H),6.31-6.75(m,1H),8.02(s,1H)。LCMS(方法-O):保留时间0.62min,[M-H]175.3。

[1782] 中间体148:

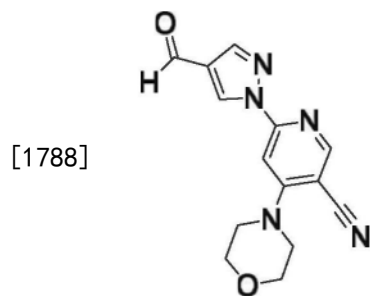
[1783] 通过使用与中间体143B的合成方案类似的合成方案且自中间体148B(1.70g,9.76mmol)和水合肼(1.53mL,48.80mmol)开始制备褐色固体状中间体148(0.65g,32.60%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 6.72-7.44(m,1H),8.63(s,1H),9.11-9.87(m,1H)。LCMS(方法-L):保留时间1.28min,[M-H]141.9。

[1784] 中间体149-I: (R)-5-(4-((2-氯嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

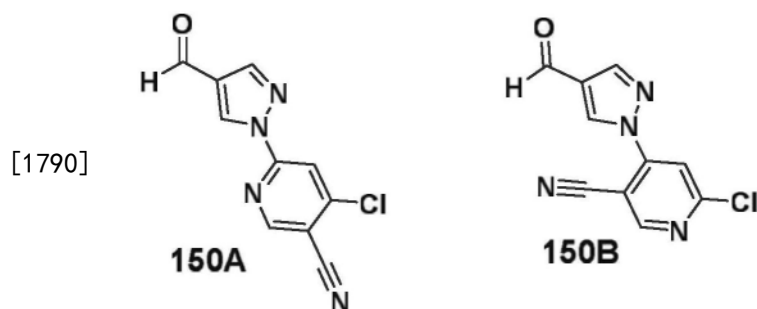


[1786] 通过使用与中间体143B的合成方案类似的合成方案且自中间体2-I(0.27g,1.17mmol)和2-氯嘧啶-5-甲醛(0.20g,1.40mmol)开始制备中间体149-I(0.38g,80.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.25-2.39(m,4H),2.95(d,J=11.98Hz,3H),3.52-3.67(m,1H),4.17-4.39(m,1H),4.46-4.75(m,2H),4.85(d,J=10.03Hz,1H),5.31-5.50(m,2H),7.67-7.81(m,1H),7.92(d,J=6.60Hz,1H),8.59-8.77(m,1H),8.85(br.s.,2H),9.66-9.89(m,1H),(未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-D):保留时间0.91min,[M+H]359.0。

[1787] 中间体150:6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-吗啉代吡啶-3-甲腈



[1789] 中间体150A:4-氯-6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈和中间体150B:6-氯-4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

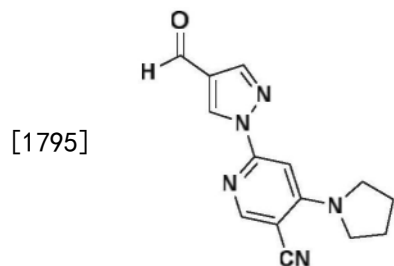


[1791] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自4,6-二氯吡啶-3-甲腈(2.50g,14.45mmol)和1H-吡唑-4-甲醛(1.26g,13.14mmol)开始制备中间体150A和150B。获得浅黄色固体状命名为中间体150A的第一洗脱的化合物(0.60g,19.63%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.27(s,1H),8.41(s,1H),9.12(s,1H),9.39(s,1H),9.99(s,1H)。获得浅黄色固体状命名为中间体150B的第二洗脱的化合物(0.40g,13.09%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.33(s,1H),8.50(s,1H),9.05(s,1H),9.43(s,1H),9.99(s,1H)。

[1792] 中间体150:

[1793] 向中间体150A(0.15g,0.65mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加K₂CO₃(0.22mg,1.61mmol),之后添加吗啉(0.14g,1.61mmol)并将所得反应混合物搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得灰白色固体状中间体150(0.05g,37.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.19-2.35(m,2H),2.41(br.s.,2H),3.49(s,2H),3.77(d,J=4.52Hz,2H),7.40(s,1H),7.74(s,1H),7.97(br.s.,1H),8.47(s,1H),8.61(s,1H)。LCMS(方法-D):保留时间1.89min,[M+H]⁺284.0。

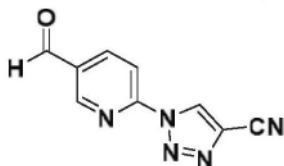
[1794] 中间体151:6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲腈



[1796] 通过使用与中间体150的合成方案类似的合成方案且自中间体150A(0.15g,0.65mmol)和吡咯烷(0.12g,1.61mmol)开始制备灰白色固体状中间体151(0.08g,46.40%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.99(dt,J=6.27,3.39Hz,4H),3.69(br.s.,4H),7.11(s,1H),8.30(s,1H),8.49(s,1H),9.26(s,1H),9.95(s,1H)。LCMS(方法-I):保留时间1.09min,[M+1]⁺268.4。

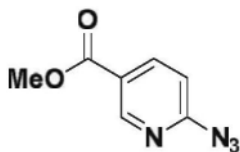
[1797] 中间体152:1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

[1798]



[1799] 中间体152A:6-叠氮基吡啶-3-甲酸甲基酯

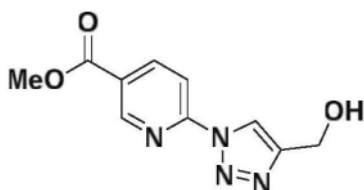
[1800]



[1801] 向6-氟吡啶-3-甲酸甲基酯(9.00g, 58.00mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中添加叠氮化钠(3.77g, 58.0mmol)并将所得反应混合物于70℃加热2h。将反应混合物用水(300mL)稀释并过滤沉淀的固体,并在真空下干燥,以获得中间体152A(6.80g, 65.80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.96(s, 3H), 8.20(dd, J=9.35, 1.53Hz, 1H), 8.30(m, J=0.98Hz, 1H), 9.89(t, J=1.25Hz, 1H)。LCMS(方法-L):保留时间0.73min, [M+H]⁺ 179.1。

[1802] 中间体152B:6-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲酸甲基酯

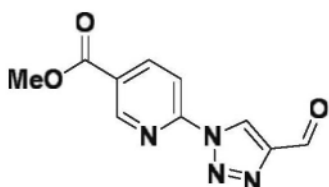
[1803]



[1804] 向中间体152A(3.50g, 19.65mmol)和丙-2-炔-1-醇(3.30g, 58.90mmol)于DMF(50mL)和MeOH(12mL)的混合物中的搅拌溶液中添加碘化铜(I)(0.37g, 1.96mmol)并于90℃继续搅拌4h。将反应混合物冷却至环境温度,经由Celite®过滤并在减压下浓缩滤液,以获得褐色固体状中间体152B(4.50g, 98.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.93(s, 3H), 4.64(d, J=5.32Hz, 2H), 5.38(t, J=5.69Hz, 1H), 8.27(d, J=8.56Hz, 1H), 8.57(dd, J=8.56, 2.20Hz, 1H), 8.74(s, 1H), 9.08(s, 1H)。LCMS(方法-O):保留时间0.71min, [M+H]⁺ 235.1。

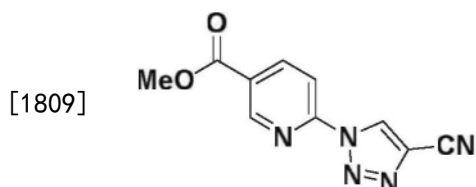
[1805] 中间体152C:6-(4-甲酰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲酸甲基酯

[1806]



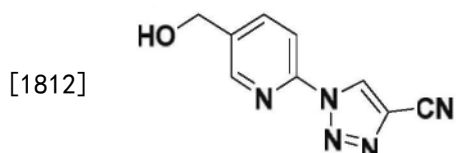
[1807] 向中间体152B(4.50g, 11.91mmol)于丙酮(100mL)中的溶液中添加二氧化锰(10.36g, 119mmol)并将所得反应混合物于60℃搅拌16h。将反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩至干燥,用DCM(250mL)稀释并经由Celite®过滤。在减压下蒸发滤液,以获得褐色固体状中间体152C(1.90g, 68.70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.98(s, 3H), 8.36(dd, J=8.53, 0.76Hz, 1H), 9.08-9.10(m, 1H), 9.13(dd, J=2.20, 0.73Hz, 1H), 9.61(s, 1H), 10.15(s, 1H)。LCMS:化合物未充分离子化。

[1808] 中间体152D:6-(4-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲酸甲基酯



[1810] 向中间体152C (1.90g, 5.73mmol) 于吡啶 (10mL) 和乙酸酐 (10mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐 (0.59g, 8.59mmol) 并将所得反应混合物于110℃加热2h。将反应混合物冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干燥, 用NaHCO₃溶液 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得褐色固体状中间体152D (1.00g, 76.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.94 (s, 3H), 8.34 (d, J=8.50Hz, 1H), 8.65 (dd, J=8.56, 2.20Hz, 1H), 9.12 (d, J=1.77Hz, 1H), 9.90 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间1.10min, [M+H]⁺ 230.1。

[1811] 中间体152E: 1-(5-(羟基甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

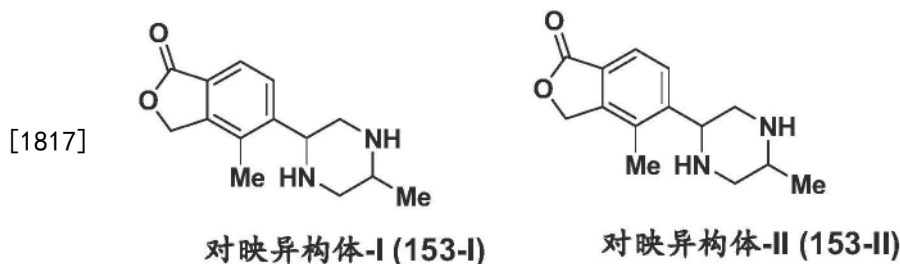


[1813] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体152D (1.00g, 2.79mmol) 和NaBH₄ (0.53g, 13.96mmol) 开始制备灰白色固体状中间体152E (0.45g, 46.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.61-4.67 (m, 2H), 5.53 (t, J=5.59Hz, 1H), 8.06-8.17 (m, 2H), 8.58 (m, 1H), 9.79 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.81min, [M+H]⁺ 202.1。

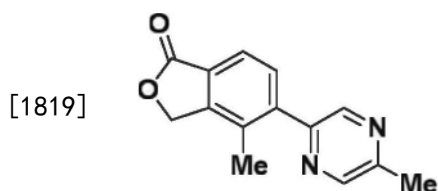
[1814] 中间体152:

[1815] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体152E (0.42g, 1.21mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.51g, 1.21mmol) 开始制备灰白色固体状中间体152 (0.18g, 74.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.39 (d, J=8.41Hz, 1H), 8.60 (dd, J=8.44, 2.16Hz, 1H), 9.16 (dd, J=2.13, 0.69Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[1816] 中间体153-I和153-II: 4-甲基-5-(5-甲基哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮。



[1818] 中间体153A: 5-(5-甲基吡嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



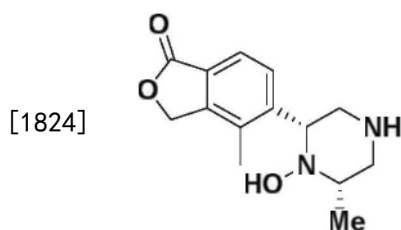
[1820] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2B (7.46g,

27.2mmol) 和2-氯-5-甲基吡嗪 (3.50g, 27.20mmol) 开始制备灰白色固体状中间体153A (3.20g, 49.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.32 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 7.70 (d, J=7.53Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.53Hz, 1H), 8.71 (d, J=1.00Hz, 1H), 8.77 (d, J=1.51Hz, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.22min, [M+H]⁺241.1。

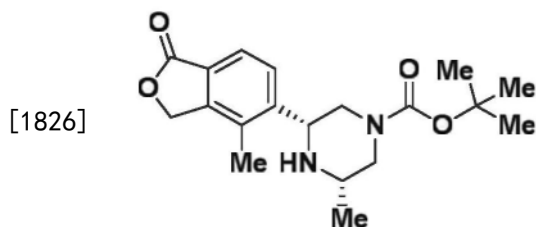
[1821] 中间体153-I和153-II:

[1822] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体153A (3.20g, 13.32mmol) 开始制备中间体153-I和153-II。通过SFC [Chiralpak AD-H (250×4.6mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH+ACN (1:1), 流速: 1.2mL/min, 温度: 30℃, UV: 235nm] 将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体153-I的首先洗脱的化合物 (保留时间3.1min) (0.60g, 25.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.96 (d, J=6.36Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.86 (dd, J=11.74, 2.69Hz, 1H), 2.95 (dd, J=10.88, 2.81Hz, 1H), 3.91 (dd, J=9.90, 2.81Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.07Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间0.56min, [M+H]⁺247.2。手性纯度 (方法-XXXII): 保留时间3.11min, 97.10% ee。获得灰白色固体状命名为中间体153-II的第二洗脱的化合物 (保留时间4.5min) (0.55g, 23.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.96 (d, J=6.36Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.86 (dd, J=11.74, 2.69Hz, 1H), 2.95 (dd, J=10.88, 2.81Hz, 1H), 3.91 (dd, J=9.90, 2.81Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.07Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间0.38min, [M+H]⁺247.2。手性纯度 (方法-XXXII): 保留时间4.82min, 90.00% ee。

[1823] 中间体154-I: 5-((2R,6S)-1-羟基-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



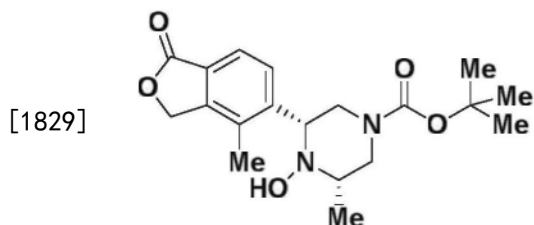
[1825] 中间体154A-I: (3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[1827] 向中间体51-I (0.20g, 0.81mmol) 于DCM (20mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (0.17mL, 1.22mmol), 之后添加Boc-酸酐 (0.23mL, 0.97mmol) 并于环境温度继续搅拌2h。将反应混合物用10% NaOH溶液 (40mL) 稀释并用10% MeOH/DCM (2×250mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-24g, 35% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得中间体154A-I (0.20g, 71.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm

1.05 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.33 (s, 4H), 2.75-2.83 (m, 2H), 3.82-3.92 (br. s., 1H), 3.94-4.01 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间 2.42min, [M+H] 347.2。

[1828] 中间体154B-I: (3S, 5R)-4-羟基-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯。

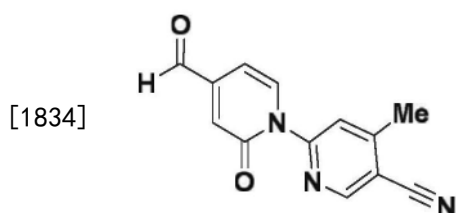


[1830] 向中间体154A-I (0.20g, 0.57mmol) 于DCM (15mL) 中的搅拌溶液中添加m-CPBA (0.10g, 0.57mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥并通过制备型HPLC [YMC Triart (150x4.6mm) 5微米; 0.1% NH₄OH/水+ACN (1:1), 流速: 1.2mL/min, 温度: 30°C, UV: 235nm] 纯化残余物, 以获得中间体154B-I (0.06mg, 26.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.14 (d, J=6.02Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.26-2.36 (m, 3H), 2.68 (d, J=2.01Hz, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 3.80 (d, J=10.54Hz, 2H), 3.93 (br. s., 1H), 5.42 (s, 2H), 7.68 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.53Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.44min, [M+H] 363.4。

[1831] 中间体154-I:

[1832] 向中间体154B-I (0.03g, 0.08mmol) 于DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加4M HCl/二噁烷 (0.04mL, 0.16mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于二乙醚 (100mL) 中并过滤固体沉淀并在真空下干燥, 以获得中间体154-I (0.02g, 89.00%)。LCMS (方法-P) 保留时间0.45min, [M+H] 263.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

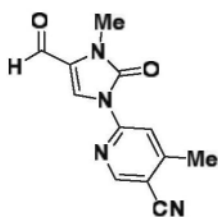
[1833] 中间体155: 4-甲酰基-4'-甲基-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-5'-甲腈。



[1835] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自2-羟基吡啶-4-甲醛 (0.50g, 4.06mmol) 和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.80g, 4.06mmol) 开始制备中间体155 (0.25g, 25.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.57 (s, 3H) 6.63-6.66 (m, 1H), 7.21 (d, J=1.60Hz, 1H), 8.05 (t, J=5.2Hz, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), LCMS (方法-D): 保留时间 2.44min, [M-H] 238.0。

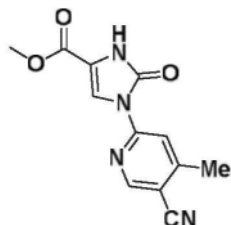
[1836] 中间体156: 6-(4-甲酰基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1837]



[1838] 中间体156A:1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯

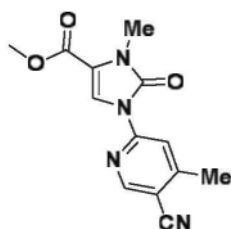
[1839]



[1840] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(4.16g, 21.11mmol)和2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(3.00g, 21.11mmol)开始制备白色固体状中间体156A(4.30g, 79.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.54(s, 3H), 3.79(s, 3H), 7.89(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.82(s, 1H), 11.52(s, 1H)。LCMS(方法-0): 保留时间0.88min, [M+1] 259.1。

[1841] 中间体156B:1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯

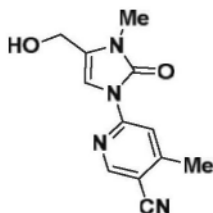
[1842]



[1843] 通过使用与中间体93B的合成方案类似的合成方案且自中间体156A(1.10g, 4.26mmol)和碘甲烷(2.65mL, 42.6mmol)开始制备勃艮第酒红色固体状中间体156B(1.15g, 99.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.58(s, 3H), 3.43(s, 3H), 3.81(s, 3H), 8.01(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.86(s, 1H)。LCMS(方法-0): 保留时间1.07min, [M+1] 273.5。

[1844] 中间体156C:6-(4-(羟基甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1845]



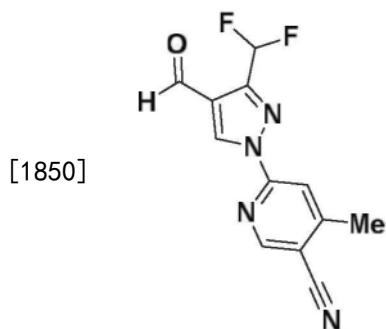
[1846] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体156B(1.30g, 4.77mmol)和NaBH₄(0.90g, 23.87mmol)开始制备勃艮第酒红色固体状中间体156C(0.80g, 69.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25(s, 3H), 3.24(s, 3H), 4.36(br.s, 2H), 5.25(br.s, 1H), 7.28(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.79(s, 1H)。LCMS(方法-0): 保留时间0.69min, [M+1]

245.4。

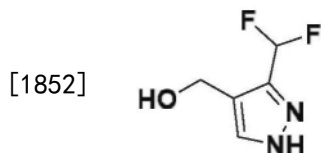
[1847] 中间体156:

[1848] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体156C (1.50g, 6.20mmol) 开始制备白色固体状中间体156 (0.070g, 粗制)。LCMS (方法-0): 保留时间 0.92min, $[M+1]$ 243.5。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1849] 中间体157: 6-(3-(二氟甲基)-4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

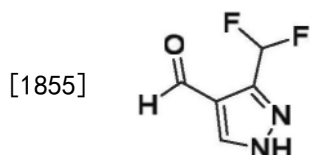


[1851] 中间体157A: (3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基) 甲醇



[1853] 通过使用与中间体67A的合成方案类似的合成方案且自3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (2.50g, 13.15mmol) 和DIBAL-H (39.40mL, 39.40mmol) 开始制备中间体157A (1.40g, 71.90%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 4.48 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 2H), 4.96 (t, $J=5.27\text{Hz}$, 1H), 6.77-7.15 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 13.06 (br. s., 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间 0.394min, $[M+H]$ 149.2。

[1854] 中间体157B: 3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛



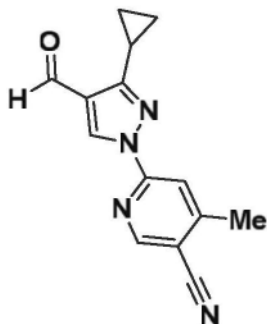
[1856] 通过使用与中间体152C的合成方案类似的合成方案且自中间体157A (1.00g, 6.75mmol) 和二氧化锰 (1.17g, 13.50mmol) 开始制备中间体157B (1.00g, 50.70%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.01-7.38 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 13.94 (br. s., 1H)。LCMS (方法-H): 保留时间 0.54min, $[M-H]$ 145.0。 ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} -112.87。

[1857] 中间体157:

[1858] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体157B (0.25g, 1.71mmol) 和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.34g, 1.71mmol) 开始制备中间体157 (0.50g, 43.50%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 2.66 (s, 3H), 7.30-7.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.04 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间 1.48min, $[M-H]$ 261.0。

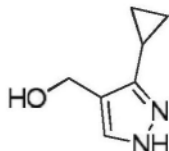
[1859] 中间体158: 6-(3-环丙基-4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[1860]



[1861] 中间体158A: (3-环丙基-1H-吡唑-4-基) 甲醇

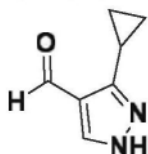
[1862]



[1863] 通过使用与中间体157A的合成方案类似的合成方案且自3-环丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(5.00g, 27.7mmol)开始制备中间体158A(2.60g, 67.10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.78-0.90(m, 4H), 1.78-1.94(m, 1H), 4.37(d, J=5.14Hz, 2H), 4.65(t, J=5.26Hz, 1H), 7.24-7.43(m, 1H), 12.16(br. s., 1H)。LCMS(方法-H): 保留时间0.54min, [M+H]⁺ 208.2。

[1864] 中间体158B: 3-环丙基-1H-吡唑-4-甲醛

[1865]



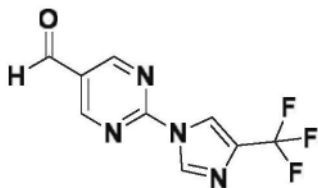
[1866] 通过使用与中间体157B的合成方案类似的合成方案且自中间体158A(2.00g, 14.48mmol)开始制备中间体158B(1.20g, 39.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.78-0.90(m, 4H), 2.08-2.14(m, 1H), 7.98-8.19(m, 1H), 9.90(s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-D): 保留时间0.57min, [M+H]⁺ 137.1。

[1867] 中间体158:

[1868] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自中间体158B(0.03g, 1.83mmol)和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈(0.04g, 1.836mmol)开始制备中间体158(0.03g, 52.90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.93-1.12(m, 4H), 2.50-2.52(m, 1H), 2.60(s, 3H), 7.94(s, 1H), 8.91(s, 1H), 9.27(s, 1H), 10.05(s, 1H)。LCMS(方法-H): 保留时间2.72min, [M+H]⁺ 253.1。

[1869] 中间体159: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈

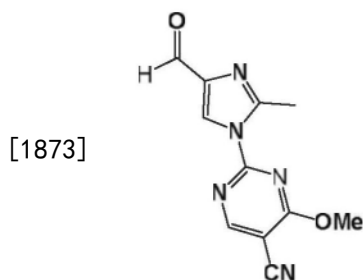
[1870]



[1871] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.10g, 0.70mmol)和4-(三氟甲基)-1H-咪唑(0.10g, 0.77mmol)开始制备中间体159(0.10g,

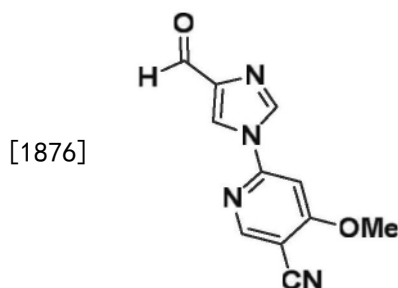
58.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.62 (t, J=1.60Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.00Hz, 1H), 9.36 (s, 2H), 10.16 (s, 1H)。LCMS (方法-J): 保留时间1.80min, [M+H]⁺243.0。

[1872] 中间体160: 2-(4-甲酰基-2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基嘧啶-5-甲腈



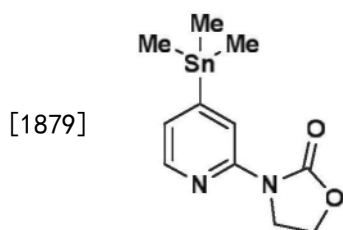
[1874] 向2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛 (0.24g, 2.21mmol) 于ACN (25mL) 中的搅拌溶液中添加2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-甲腈 (0.25g, 1.47mmol), 之后添加K₂CO₃ (0.20g, 1.47mmol) 并于环境温度继续搅拌1h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释。过滤固体沉淀, 用EtOH (2mL) 洗涤并在真空下干燥, 以获得中间体160 (0.15g, 粗制)。LCMS (方法-O): 保留时间0.81min, [M+H]⁺244.1。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1875] 中间体161: 6-(4-甲酰基-1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

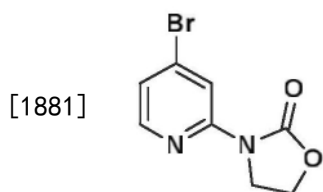


[1877] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自1H-咪唑-4-甲醛 (0.50g, 5.20mmol) 和6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲腈 (1.05g, 6.24mmol) 开始制备中间体161 (0.30g, 25.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.13 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.95 (d, J=1.19Hz, 1H), 9.87 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间0.75min, [M+H]⁺229.1。

[1878] 中间体162: 3-(4-(三甲基锡烷基)吡啶-2-基)噁唑烷-2-酮



[1880] 中间体162A: 3-(4-溴吡啶-2-基)噁唑烷-2-酮



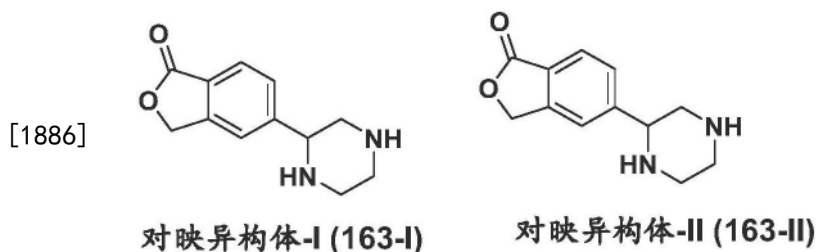
[1882] 向4-溴吡啶-2-胺 (5.00g, 28.90mmol) 于THF (50mL) 中的搅拌溶液中添加氯甲酸2-

氯乙基酯(4.47mL, 43.30mmol)和 K_2CO_3 (11.98g, 87.00mmol)并将所得混合物加热至70℃并保持10h。将反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩至干燥,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Rediseep-40g, 10-20%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得浅黄色固体状中间体162A(1.40g, 20.00%)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.13-4.20(m, 2H), 4.44-4.50(m, 2H), 7.41(dd, $J=5.27, 1.76$ Hz, 1H), 8.29(d, $J=5.52$ Hz, 1H), 8.30(d, $J=1.51$ Hz, 1H)。LCMS(方法-D), 保留时间1.86min, $[M+H]^+$ 243。

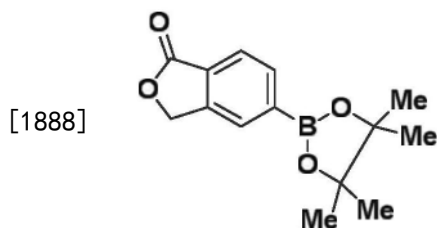
[1883] 中间体162:

[1884] 通过使用与中间体23A的合成方案类似的合成方案且自中间体162A(0.15g, 0.62mmol)开始制备中间体162(0.15g, 粗制)。LCMS(方法-O): 保留时间1.30min, $[M+1]^+$ 328.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1885] 中间体163-I和163-II: 5-(哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮。

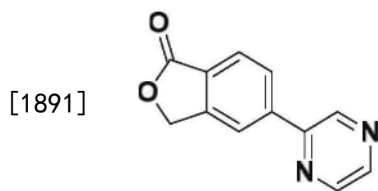


[1887] 中间体163A: 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1889] 根据文献操作(PCT Int.Appl., 2012037132)合成。

[1890] 中间体163B: 5-(吡嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



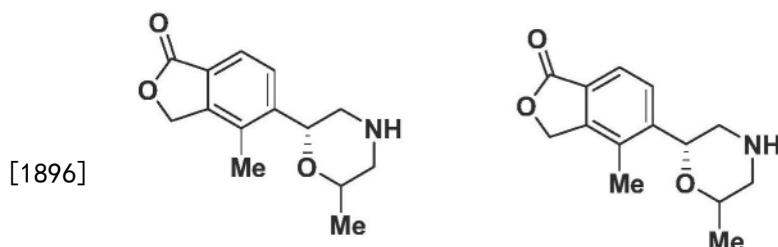
[1892] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体163A(20.44g, 79.00mmol)和2-氯吡嗪(9.00g, 79.00mmol)开始制备中间体163B(3.20g, 49.00%)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.51(s, 2H), 8.00(d, $J=8.03$ Hz, 1H), 8.35(dd, $J=8.03, 1.51$ Hz, 1H), 8.44(d, $J=1.00$ Hz, 1H), 8.72(d, $J=2.51$ Hz, 1H), 8.81(dd, $J=2.51, 1.51$ Hz, 1H), 9.38(d, $J=1.51$ Hz, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.11min, $[M+H]^+$ 213.0。

[1893] 中间体163-I和163-II:

[1894] 通过使用与中间体2-I和2-II的合成方案类似的合成方案且自中间体163B(5.50g, 25.90mmol)开始制备中间体163-I和163-II。通过SFC[Lux Amylose-2 (250×

4.6mm) 5微米; 0.4%DEA/EtOH, 流速: 3.0g/min, 温度: 30℃, UV: 230nm] 将外消旋体分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为中间体163-I的首先洗脱的化合物(保留时间1.8min) (0.50g, 16.70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.43 (d, J=11.55Hz, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.92 (d, J=11.55Hz, 2H), 3.81 (d, J=8.03Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.58 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间0.39min, [M+H]⁺ 219.1。手性纯度(方法-XVI): 保留时间3.11min, 95.80% ee。获得灰白色固体状命名为中间体163-II的第二洗脱的化合物(保留时间2.40min) (0.70g, 23.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.43 (d, J=11.55Hz, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.92 (d, J=11.55Hz, 2H), 3.81 (d, J=8.03Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.58 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.03Hz, 1H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-D) 保留时间0.53min, [M+H]⁺ 219.1。手性纯度(方法-XVI): 保留时间4.82min, 90.00% ee。

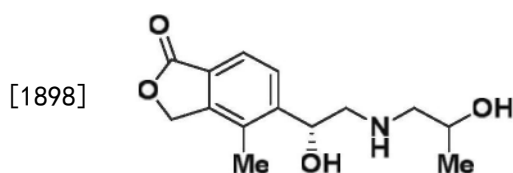
[1895] 中间体164-I和164-II: 4-甲基-5-((2R)-6-甲基吗啉-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮



非对映异构体-I (164-I)

非对映异构体-II (164-II)

[1897] 中间体164A-I: 5-((1R)-1-羟基-2-((2-羟基丙基)氨基)乙基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



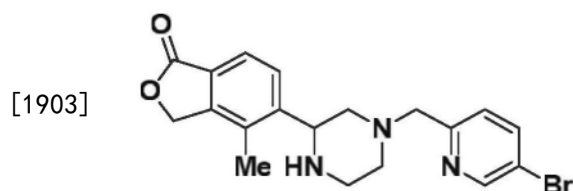
[1899] 向中间体1-I (10.00g, 52.60mmol) 于EtOH (150mL) 中的搅拌溶液中添加1-氨基丙-2-醇 (11.85g, 158.0mmol) 并于50℃继续搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并用二乙醚 (50mL) 稀释。过滤固体沉淀并在真空下干燥, 以获得中间体164A-I (8.00g, 57.40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.96-1.05 (m, 3H), 1.98 (br. s., 1H), 2.26 (s, 3H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 3.47 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 5.38 (d, J=2.01Hz, 2H), 5.42 (br. s., 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-O): 保留时间0.43min, [M+H]⁺ 266.5。

[1900] 中间体164-I和164-II:

[1901] 将中间体164A-I (5.00g, 18.85mmol) 于63% HBr/水 (50mL, 921mmol) 中的搅拌溶液于90℃加热16h。将反应混合物冷却至环境温度, 用10% NaOH溶液 (100mL) 稀释并用10% MeOH/DCM (2×250mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过SFC [Chiralpak AD-H (250×4.6mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH, 流速: 4.0g/

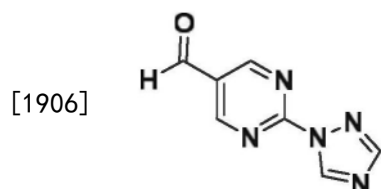
min, 温度: 30℃, UV: 235nm] 将非对映异构体分离成个别异构体。获得命名为中间体164-I的首先洗脱的化合物(保留时间6.20min) (0.80g, 32.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.15 (d, J=6.02Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.32 (br. s., 2H), 3.83 (ddd, J=10.42, 6.15, 2.51Hz, 1H), 4.89 (dd, J=10.29, 2.26Hz, 1H), 5.40 (d, J=3.51Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), (未观察到1个交换质子)。LCMS (方法-D) 保留时间0.83min, [M+H]⁺ 248.2。手性纯度 (XXXII): 保留时间6.00min, 99.00% ee。获得灰白色固体状态命名为中间体164-II的第二洗脱的化合物(保留时间7.80min) (1.00g, 40.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.15 (d, J=6.02Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.32 (br. s., 2H), 3.83 (ddd, J=10.42, 6.15, 2.51Hz, 1H), 4.89 (dd, J=10.29, 2.26Hz, 1H), 5.40 (d, J=3.51Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.00Hz, 1H), (未观察到1个交换质子)。LCMS (方法-D) 保留时间0.80min, [M+H]⁺ 248.2。手性纯度 (方法-XXXII): 保留时间7.62min, 95.00% ee。

[1902] 中间体165: 5-(4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮。



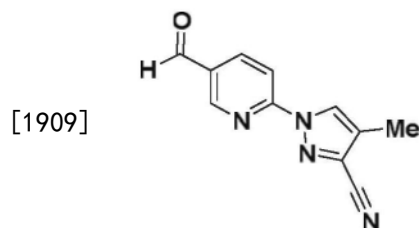
[1904] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自中间体2-I (0.19g, 0.81mmol) 和5-溴吡啶甲醛 (0.15g, 0.81mmol) 开始制备中间体165 (0.18g, 15.54%)。LCMS (方法-D): 保留时间1.416min, [M+2H]⁺ 404.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1905] 中间体166: 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-5-甲醛。



[1907] 通过使用与中间体144的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛 (0.50g, 3.51mmol) 和4H-1,2,4-三唑 (0.266g, 3.86mmol) 开始制备中间体166 (0.30g, 33.20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.42 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 10.16 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间0.43min, [M+H]⁺ 174.2。

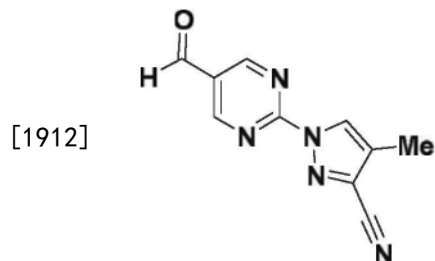
[1908] 中间体167: 1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈



[1910] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛 (0.30g,

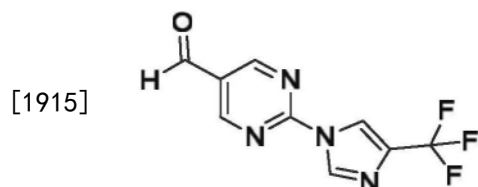
1.61mmol) 和4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(0.19g, 1.77mmol) 开始制备中间体167(1.15g, 52.10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25(d, J=1.00Hz, 3H), 8.15(d, J=8.53Hz, 1H), 8.45-8.50(m, 1H), 8.83(s, 1H), 9.03-9.07(m, 1H), 10.14(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.164min, [M+H]⁺213.2。

[1911] 中间体168: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈



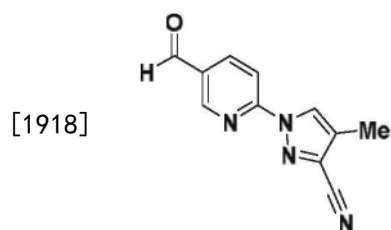
[1913] 通过使用与中间体144的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.50g, 3.51mmol) 和4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(0.41g, 3.86mmol) 开始制备中间体168(0.30g, 40.10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.23(d, J=1.00Hz, 3H), 8.85(d, J=1.00Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 9.36(s, 1H), 10.15(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.54min, [M+H]⁺214.0。

[1914] 中间体169: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈



[1916] 通过使用与中间体144的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.10g, 0.70mmol) 和4-(三氟甲基)-1H-咪唑(0.11g, 0.77mmol) 开始制备中间体169(0.10g, 58.90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.62(t, J=1.60Hz, 1H), 8.87(d, J=1.00Hz, 1H), 9.36(s, 2H), 10.16(s, 1H)。LCMS(方法-J): 保留时间1.80min, [M+H]⁺243.0。

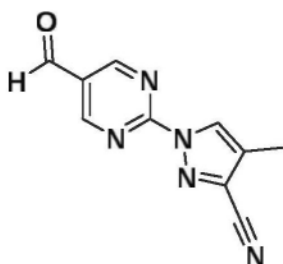
[1917] 中间体170: 1-(5-甲酰基吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈



[1919] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛(0.3g, 1.61mmol) 和4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(0.19g, 1.77mmol) 开始制备中间体170(0.20g, 58.40%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25(d, J=1.00Hz, 3H), 8.15(d, J=8.53Hz, 1H), 8.45-8.50(m, 1H), 8.83(s, 1H), 9.03-9.07(m, 1H), 10.14(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间2.16min, [M+H]⁺213.2。

[1920] 中间体171: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈

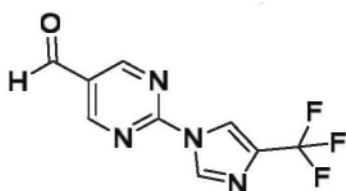
[1921]



[1922] 通过使用与中间体144的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.50g, 3.51mmol)于4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(0.413g, 3.86mmol)开始制备中间体171(0.30g, 40.10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.23(d, J=1.00Hz, 3H), 8.85(d, J=1.00Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 9.36(s, 1H), 10.15(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.54min, [M+H]⁺ 214.0。

[1923] 中间体172: 1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲腈

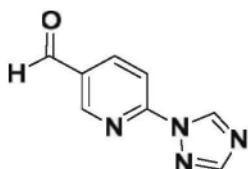
[1924]



[1925] 通过使用与中间体144的合成方案类似的合成方案且自2-氯嘧啶-5-甲醛(0.10g, 0.70mmol)和4-(三氟甲基)-1H-咪唑(0.10g, 0.77mmol)开始制备中间体172(0.10g, 58.90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.62(t, J=1.6Hz, 1H), 8.87(d, J=1.00Hz, 1H), 9.36(s, 2H), 10.16(s, 1H)。LCMS(方法-J), 保留时间1.80min, [M+H]⁺ 243.0。

[1926] 中间体173: 6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛

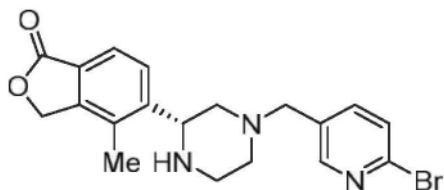
[1927]



[1928] 通过使用与中间体138的合成方案类似的合成方案且自6-溴吡啶-3-甲醛(0.50g, 2.69mmol)和4H-1,2,4-三唑(0.204g, 2.96mmol)开始制备中间体173(0.30g, 49.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.07(d, J=8.31Hz, 1H), 8.41(br. s., 1H), 8.51(d, J=7.83Hz, 1H), 9.07(br. s., 1H), 9.52(br. s., 1H), 10.15(br. s., 1H), LCMS(方法-O): 保留时间0.62min, [M+H]⁺ 175.2。

[1929] 中间体174-I: (R)-5-(4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮

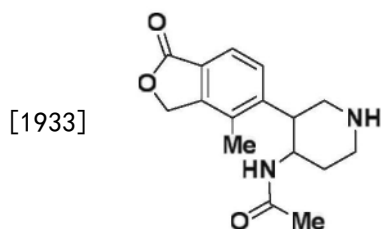
[1930]



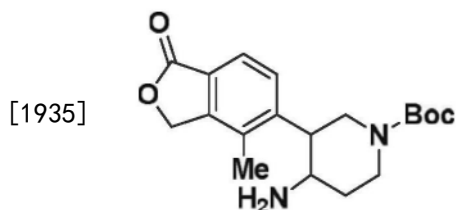
[1931] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自中间体2-I(0.18g, 0.77mmol)和5-溴吡啶甲醛(0.12g, 0.64mmol)开始制备中间体174-I(0.22g, 24.50%)。

LCMS(方法-D):保留时间1.02min, $[M+2H]$ 404.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1932] 中间体175: N-(3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-4-基)乙酰胺

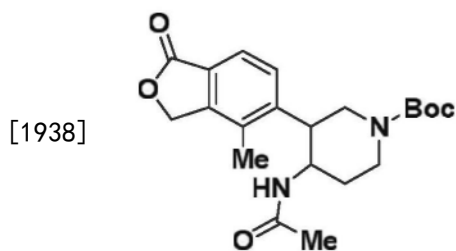


[1934] 中间体175A: 4-氨基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[1936] 向中间体4A(0.20g, 0.58mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加乙酸铵(0.13g, 1.74mmol)并于环境温度继续搅拌12h。向所得溶液中添加 NaCNBH_4 (0.07g, 1.16mmol)并于环境温度继续搅拌8h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥,用饱和 NaHCO_3 溶液(50mL)稀释并用乙酸乙酯($2 \times 40\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物吸收至二乙醚(30mL)中,且过滤固体沉淀并在真空下干燥,以获得中间体175A(0.201g, 99.10%)。LCMS(方法-I):保留时间0.91min, $[M-H]$ 291.5。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1937] 中间体175B: 4-乙酰氨基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



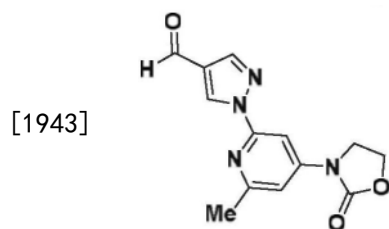
[1939] 于0℃向中间体175A(0.18g, 0.52mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.22mL, 1.56mmol),之后添加乙酰氯(0.06mL, 0.78mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用DCM($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物吸收至二乙醚(20mL)中,且过滤固体沉淀并在真空下干燥,以获得黄色固体状中间体175B(0.20g, 99.00%)。LCMS(方法-I):保留时间1.19min, $[M+1]$ 387.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1940] 中间体175:

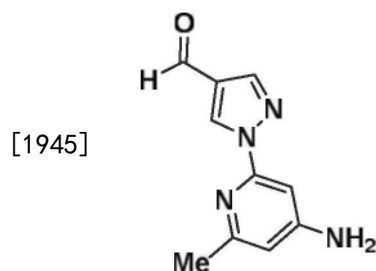
[1941] 通过使用与中间体19-I的合成方案类似的合成方案且自中间体175B(0.15g,

0.38mmol) 和TFA(0.300mL, 3.86mmol)开始制备黄色固体状中间体175(0.160g, 粗制)。LCMS (方法-I): 保留时间0.38min, [M+1]289.6。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1942] 中间体176: 1-(6-甲基-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

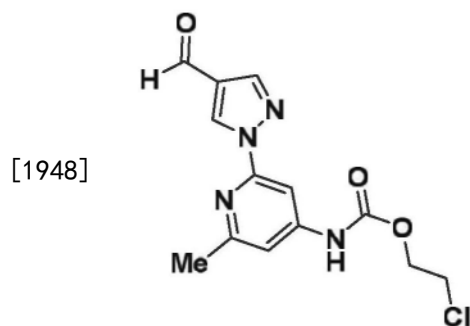


[1944] 中间体176A: 1-(4-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛



[1946] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑-4-甲醛(1.54g, 16.04mmol)和2-溴-6-甲基吡啶-4-胺(3.00g, 16.04mmol)开始制备中间体176(2.10g, 64.70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.31(s, 3H), 6.21-6.26(m, 2H), 6.97(d, J=2.01Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 8.19(s, 1H), 9.15(s, 1H), 9.94(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.74min, [M+1]203.4。

[1947] 中间体176B: (2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸2-氯乙基酯



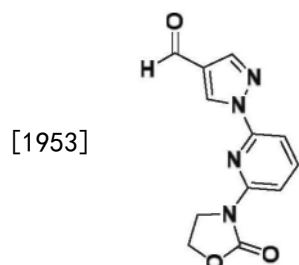
[1949] 通过使用与中间体76A的合成方案类似的合成方案且自中间体176A(1.00g, 4.95mmol)和氯甲酸2-氯乙基酯(0.70mL, 6.43mmol)开始制备中间体176B(1.10g, 72.10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.52(s, 3H), 3.90-3.93(m, 2H), 4.41-4.43(m, 2H), 7.33(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.26(s, 1H), 9.24(s, 1H), 9.96(s, 1H), 10.59(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间1.14min, [M+1]309.2。

[1950] 中间体176:

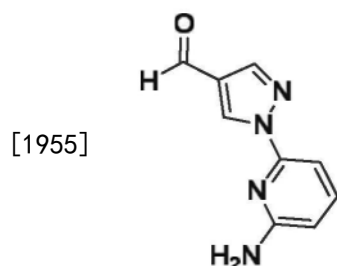
[1951] 通过使用与中间体76B的合成方案类似的合成方案且自中间体176B(1.00g, 3.24mmol)和NaH(0.26g, 6.48mmol)开始制备中间体176(0.60g, 68.00%)。¹H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.54 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=9.04, 7.03$ Hz, 2H), 4.52 (dd, $J=9.04, 7.03$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.90min, $[M+1]$ 273.1。

[1952] 中间体177: 1-(6-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

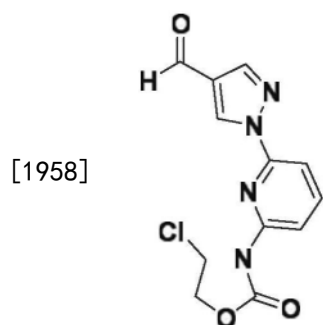


[1954] 中间体177A: 1-(6-氨基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛



[1956] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡唑-4-甲醛(2.00g, 20.81mmol)和6-溴吡啶-2-胺(3.60g, 20.81mmol)开始制备中间体177A(2.00g, 51.10%)。LCMS(方法-I) 保留时间0.72min, $[M+H]$ 189.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1957] 中间体177B: (6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸2-氯乙基酯



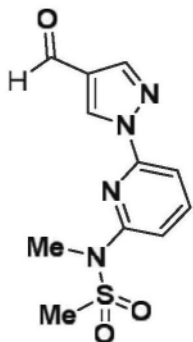
[1959] 通过使用与中间体76A的合成方案类似的合成方案且自中间体177A(0.05g, 0.27mmol)和氯甲酸2-氯乙基酯(0.04mL, 0.35mmol)开始制备黄色固体状中间体177B(0.09g, 60.00%)。LCMS(方法-I): 保留时间1.06min, $[M+1]$ 295.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1960] 中间体177:

[1961] 通过使用与中间体76B的合成方案类似的合成方案且自中间体177B(0.08g, 0.27mmol)和NaH(0.02g, 0.41mmol)开始制备黄色固体状中间体177B(0.01g, 99.90%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.20-4.41 (m, 2H), 4.43-4.68 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=6.53, 2.01$ Hz, 1H), 7.87-8.16 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.92min, $[M+1]$ 259.2。

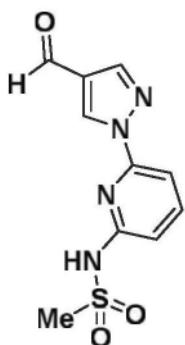
[1962] 中间体178:N-(6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-N-甲基甲烷磺酰胺

[1963]



[1964] 中间体178A:N-(6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲烷磺酰胺

[1965]



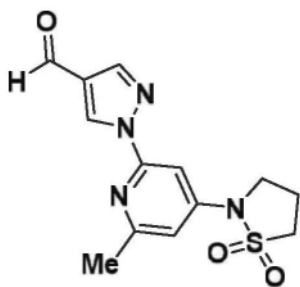
[1966] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体177A(0.40g, 2.13mmol)和甲磺酰-Cl(0.23mL, 2.76mmol)开始制备黄色固体状中间体178A(0.52g 92.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.76(s, 3H), 7.82(d, J=7.53Hz, 1H), 8.14(d, J=9.04Hz, 1H), 8.25-8.32(m, 1H), 8.37(s, 1H), 9.40(s, 1H), 10.00(s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-I): 保留时间0.94min, [M-1]265.2。

[1967] 中间体178:

[1968] 通过使用与中间体93B的合成方案类似的合成方案且自中间体178A(0.20g, 0.75mmol)和碘甲烷(1.07g, 7.51mmol)开始制备浅黄色固体状中间体178(0.150g, 71.20%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.10(s, 3H), 3.29(s, 3H), 7.48(d, J=8.03Hz, 1H), 7.77(d, J=8.03Hz, 1H), 8.08(t, J=8.03Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 9.28(s, 1H), 10.00(s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.93min, [M+1]281.1。

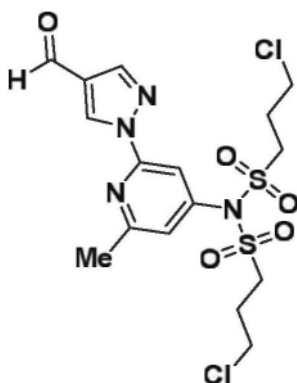
[1969] 中间体179:1-(4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[1970]



[1971] 中间体179A:3-氯-N-((3-氯丙基)磺酰基)-N-(2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺

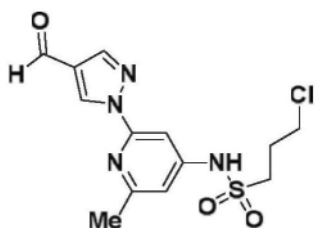
[1972]



[1973] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体176A (0.40g, 1.97mmol) 和3-氯丙烷-1-磺酰氯 (0.70g, 3.96mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体179A (0.85g, 53.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.17 (t, J=7.28Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 3.71-3.82 (m, 4H), 3.86-3.96 (m, 4H), 7.62 (d, J=1.51Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间1.69min, [M+2H] 485.2。

[1974] 中间体179B: 3-氯-N-(2-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺

[1975]



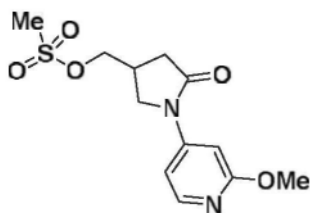
[1976] 向中间体179A (0.85g, 1.76mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中添加NaH (0.141g, 3.52mmol) 并将所得反应混合物搅拌4h。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过二乙醚 (30mL) 研磨残余物并在真空下干燥, 以获得黄色固体状中间体179B (0.50g, 83.00%)。LCMS (方法-I): 保留时间1.11min, [M+H] 343.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[1977] 中间体179:

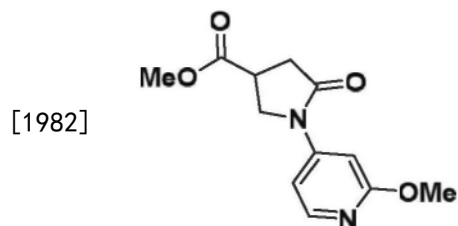
[1978] 通过使用与中间体76B的合成方案类似的合成方案且自中间体179B (0.50g, 1.46mmol) 和NaH (0.12g, 2.92mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体179 (0.35g, 79.54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.40-2.49 (m, 3H), 3.60-3.69 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 3H), 7.00 (d, J=1.51Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间1.13min, [M+H] 307.2。

[1979] 中间体180: 甲烷磺酸(1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基酯

[1980]

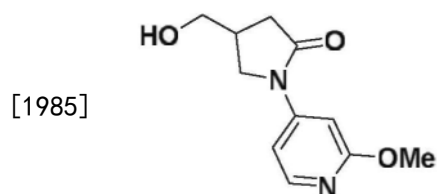


[1981] 中间体180A:1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲基酯



[1983] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自4-溴-2-甲氧基吡啶(1.31g,6.99mmol)和5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲基酯(1.00g,6.99mmol)开始制备浅黄色固体状中间体180A(1.50g,86.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.71-2.90(m,2H),3.69(s,3H),3.84(s,3H),3.97(dd,J=10.04,5.52Hz,2H),4.03-4.13(m,1H),7.05(d,J=2.01Hz,1H),7.36(dd,J=6.02,2.01Hz,1H),8.09(d,J=5.52Hz,1H)。LCMS(方法-I)保留时间0.90min,[M+H]⁺251.4。

[1984] 中间体180B:4-(羟基甲基)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡咯烷-2-酮

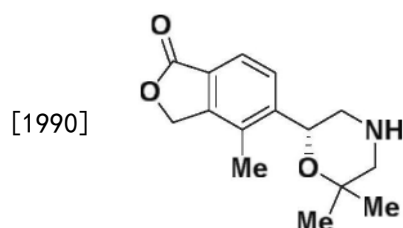


[1986] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体180A(1.00g,4.00mmol)和NaBH₄(0.45g,11.99mmol)开始制备浅黄色固体状中间体180B(0.85g,96.00%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 2.48(dd,J=16.56,6.02Hz,1H),2.61-2.80(m,2H),3.55-3.69(m,2H),3.73(dd,J=10.04,5.52Hz,1H),3.91(s,3H),4.00(dd,J=9.54,8.03Hz,1H),7.14(d,J=1.51Hz,1H),7.25-7.47(m,1H),8.06(d,J=6.02Hz,1H),(未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-I):保留时间0.58min,[M+H]⁺223.3。

[1987] 中间体180:

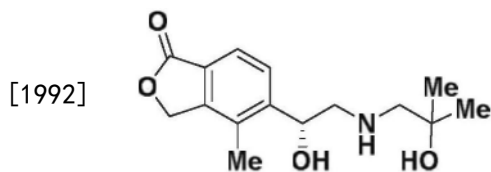
[1988] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体180B(0.40g,1.80mmol)和甲磺酰氯(0.17mL,2.16mmol)开始制备灰白色固体状中间体180B(0.45g,83.00%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.44(dd,J=17.32,6.78Hz,1H),2.69-2.80(m,1H),2.83-2.95(m,1H),3.02-3.14(m,1H),3.16-3.26(m,3H),3.64(dd,J=10.04,6.02Hz,1H),3.84(s,3H),3.98(dd,J=10.04,8.03Hz,1H),4.12-4.44(m,1H),7.05(d,J=1.51Hz,1H),7.24-7.54(m,1H),8.10(d,J=5.52Hz,1H)。LCMS(方法-I):保留时间0.84min,[M+H]⁺301.3。

[1989] 中间体181:(R)-5-(6,6-二甲基吗啉-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



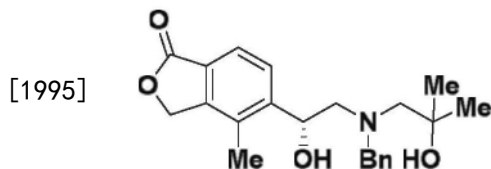
[1991] 中间体181A-I:(R)-5-(1-羟基-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)乙基)-4-甲基异

苯并呋喃-1(3H)-酮



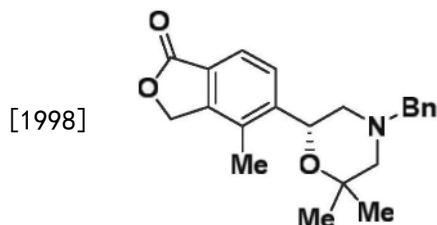
[1993] 通过使用与中间体164A-I的合成方案类似的合成方案且自中间体1-I (1.00g, 5.26mmol) 和1-氨基-2-甲基丙-2-醇 (1.00g, 11.22mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体181A-I (1.00g, 34.70%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 0.98-1.19 (m, 6H), 2.21-2.32 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 4.14-4.31 (m, 1H), 4.97-5.12 (m, 1H), 5.34-5.40 (m, 2H), 5.42-5.48 (m, 1H), 7.53-7.80 (m, 2H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-0): 保留时间0.57min, [M+H]⁺ 280.0。

[1994] 中间体181B-I: (R)-5-(2-(苄基(2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-1-羟基乙基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1996] 通过使用与中间体4的合成方案类似的合成方案且自中间体181A-I (2.00g, 7.16mmol) 和苯甲醛 (0.91g, 8.59mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体181B-I (1.30g, 38.30%)。LCMS (方法-L): 保留时间0.78min, [M+1]⁺ 370。

[1997] 中间体181C-I: (R)-5-(4-苄基-6,6-二甲基吗啉-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮



[1999] 通过使用与中间体164-I的合成方案类似的合成方案且自中间体181B-I (1.30g, 3.52mmol) 开始制备褐色固体状中间体181C-I (0.45g, 26.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.75-2.97 (m, 1H), 3.43-3.66 (m, 2H), 4.97-5.15 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.33-7.35 (m, 5H), 7.61-7.65 (m, 2H)。LCMS (方法-0): 保留时间1.67min, [M+1]⁺ 352.4。

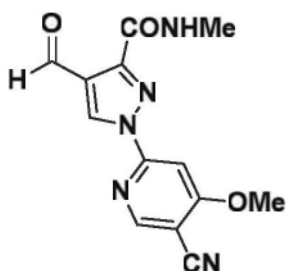
[2000] 中间体181-I:

[2001] 将中间体181B-I (0.40g, 1.14mmol) 于MeOH (40mL) 和THF (10mL) 的混合物中的溶液用氮吹扫2分钟。添加10% Pd/C (0.100g, 0.09mmol) 并反应混合物于环境温度在H₂气氛下搅拌16h。将反应混合物经由Celite®过滤并在真空下浓缩滤液。将残余物与二乙醚 (50mL) 一起研磨并在真空下干燥, 以获得浅褐色固体状中间体181-I (0.350g, 99.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.17 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.95 (dd, J=12.80, 2.26Hz, 1H), 4.97 (dd, J=10.54, 2.51Hz, 1H), 5.38 (s,

2H), 7.50-7.80 (m, 2H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-O): 保留时间0.81min, [M+1] 262.4。

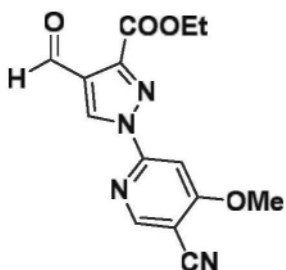
[2002] 中间体182: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲酰基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2003]



[2004] 中间体182A: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯

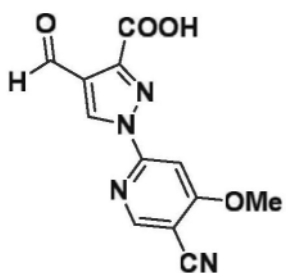
[2005]



[2006] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲腈 (1.00g, 5.93mmol) 和4-甲酰基-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯 (1.49g, 8.90mmol) 开始制备褐色固体状中间体182A (0.50g, 21.05%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.35 (d, J=7.60Hz, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.43 (q, J=7.20Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间1.11min, [M+1] 301.4。

[2007] 中间体182B: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-甲酸

[2008]



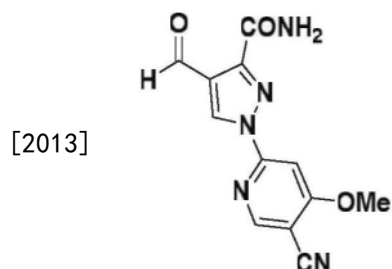
[2009] 向中间体182A (0.30g, 0.99mmol) 于水 (5mL) 和THF (15mL) 的混合物中的溶液中添加LiOH (0.48g, 1.99mmol) 并将所得混合物于环境温度搅拌4h。将反应混合物在真空下浓缩并用水 (30mL) 稀释, 用1N HCl溶液酸化并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得灰白色固体状中间体182B (0.30g, 56.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.11 (s, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), (1H未观察到可交换质子)。LCMS (方法-L): 保留时间1.03min, [M+1] 273.1。

[2010] 中间体182:

[2011] 向中间体182B (0.10g, 0.37mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加HATU (280mg, 0.74mmol)、甲胺HCl (0.12g, 1.84mmol), 之后添加TEA (0.26mL, 1.84mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将

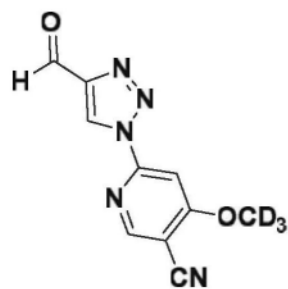
合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以获得褐色固体状中间体182 (0.20g, 51.50%)。LCMS (方法-0): 保留时间0.87min, [M+1]286.4。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[2012] 中间体183: 1-(5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲酰基-1H-吡唑-3-甲酰胺

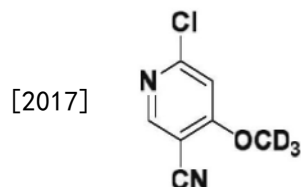


[2014] 通过使用与中间体182的合成方案类似的合成方案且自中间体182B (0.20g, 0.74mmol) 和氯化铵 (0.39g, 7.35mmol) 开始制备褐色固体状中间体183 (0.30g, 15.05%)。LCMS (方法-0): 保留时间0.78min, [M+1]272。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[2015] 中间体184: 6-(4-甲酰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(甲氧基-d3)吡啶-3-甲腈

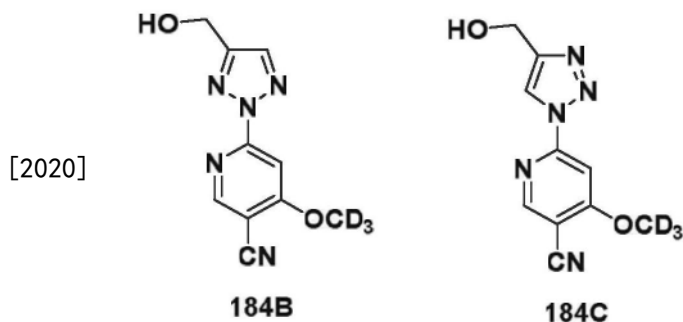


[2016] 中间体184A: 6-氯-4-(甲氧基-d3)吡啶-3-甲腈



[2018] 于0℃向CD₃OD (0.20mL, 5.78mmol) 和NaH (0.116g, 2.89mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加4,6-二氯吡啶-3-甲腈 (1.00g, 5.78mmol) /DMA (20mL)。将所得反应混合物在环境温度搅拌2h。将混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×75mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-24g, 0-100% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得灰白色固体状中间体184A (0.25g, 25.20%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间1.09min, [M+1]173.1。

[2019] 中间体184B: 6-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-(甲氧基-d3)吡啶-3-甲腈和中间体184C: 6-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(甲氧基-d3)吡啶-3-甲腈

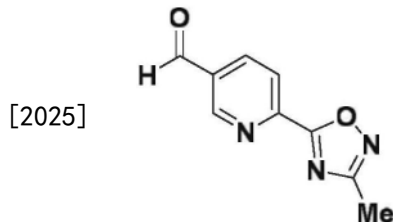


[2021] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体184A (0.22g, 1.28mmol) 和中间体28A (0.25g, 2.56mmol) 开始制备中间体184B和184C。获得灰白色固体状命名为中间体184B的首先洗脱的化合物 (0.12g, 40.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.68 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间 0.70min, [M+1] 235.5。获得浅黄色固体状命名为中间体184C的第二洗脱的化合物 (0.06g, 19.98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.63 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间 0.70min, [M+1] 235.5。

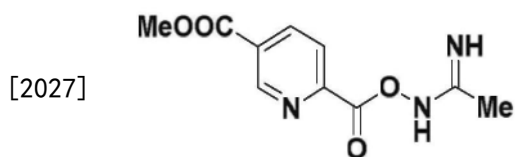
[2022] 中间体184:

[2023] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体184B (0.05g, 0.21mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.18g, 0.43mmol) 开始制备褐色固体状中间体184 (0.05g, 99.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 10.15 (s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[2024] 中间体185: 6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-甲醛



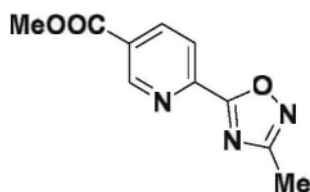
[2026] 中间体185A: 6-(((1-氨基乙基)氨基)氧基)羰基)吡啶-3-甲酸甲基酯



[2028] 向5-(甲氧基羰基)吡啶-2-甲酸 (0.60g, 3.31mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液中添加草酰氯 (0.580mL, 6.62mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌1h。在减压下蒸发反应物。将残余物再溶解于THF (20mL) 中并添加TEA (2.31mL, 16.56mmol), 之后添加(E)-N'-羟基乙脒 (0.37g, 4.97mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 0-100% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得灰白色固体状中间体185A (0.18g, 22.72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.83 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.47 (br. s, 2H), 8.29 (dd, J=0.80, 8.40Hz, 1H), 8.42 (dd, J=2.00, 8.00Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。LCMS (方法-L): 保留时间 0.61min, [M+1] 238.1。

[2029] 中间体185B: 6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-甲酸甲基酯

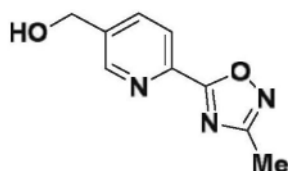
[2030]



[2031] 向中间体185(0.15g, 0.63mmol)于THF(15mL)中的搅拌溶液中添加1M TBAF/THF溶液(1.26mL, 1.26mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌18h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Rediseip-12g, 0-40% EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得浅黄色固体状中间体185B(0.14g, 100%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.59(s, 3H), 4.01(s, 3H), 8.26(dd, J=0.80, 8.40Hz, 1H), 8.49(dd, J=2.00, 8.00Hz, 1H), 9.38(s, 1H)。LCMS(方法-L): 保留时间0.93min, [M+1] 220.1。

[2032] 中间体185C: (6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇

[2033]



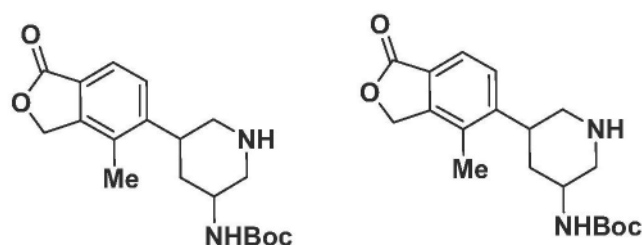
[2034] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体185B(0.12g, 0.55mmol)和NaBH₄(0.04g, 1.00mmol)开始制备灰白色固体状中间体185C(0.10g, 96.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.44(s, 3H), 4.65(d, J=5.60, 2H), 5.54(d, J=5.60Hz, 1H), 7.98(d, J=6.80Hz, 1H), 8.19(d, J=8.00Hz, 1H), 8.74(s, 1H)。LCMS(方法-I) 保留时间0.74min, [M-H] 192.2。

[2035] 中间体185:

[2036] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体185C(0.07g, 0.37mmol)和戴斯-马丁过碘烷(0.31g, 0.73mmol)开始制备褐色固体状中间体185(0.10g, 39.00%)。LCMS(方法-L): 保留时间0.78min, [M+1] 190.0。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

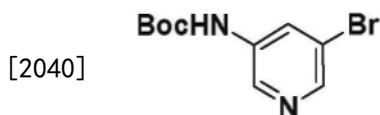
[2037] 中间体186A和186B: (5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯

[2038]



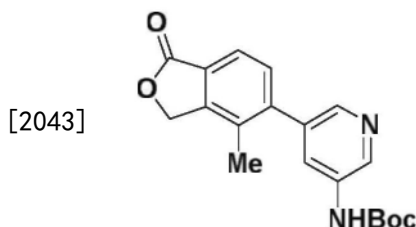
非对映异构体-I (186A) 非对映异构体-I (186B)

[2039] 中间体186C: (5-溴吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯



[2041] 向5-溴吡啶-3-甲酸HCl盐(4.00g, 19.80mmol)于甲苯(25mL)中的搅拌溶液中添加TEA(13.80mL, 99mmol), 之后添加二苯基磷酰基叠氮化物(6.54g, 23.76mmol)并将所得混合物于60℃加热2h。在添加叔丁醇(25mL)后, 将反应混合物于100℃加热18h。将所得反应混合物在真空下蒸发, 用10%NaHCO₃溶液稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisep-40g, 40-80%EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得褐色固体状中间体186C(4.00g, 74.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.49(s, 9H), 8.17(s, 1H), 8.29(d, J=1.60Hz, 1H), 8.56(d, J=1.60Hz, 1H), 9.82(s, 1H)。LCMS(方法-L): 保留时间1.32min, [M+2]274.7。

[2042] 中间体186D: (5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯



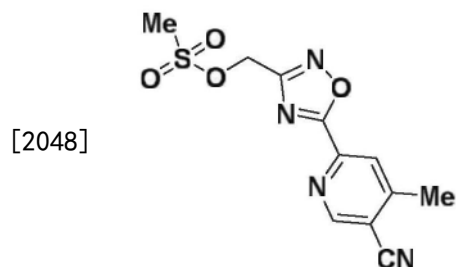
[2044] 向中间体186C(4.00g, 14.65mmol)于二噁烷(100mL)和水(10mL)的混合物中的搅拌溶液中添加中间体2B(4.82g, 17.57mmol)和Cs₂CO₃(9.54g, 29.3mmol)。将所得反应混合物用氮吹扫10分钟并添加Pd(Ph₃P)₄(0.86g, 0.73mmol)。将所得反应混合物于100℃加热18h并冷却至环境温度。将反应混合物经由celite®过滤并在真空下浓缩滤液。通过柱色谱(Redisep-40g, 0-40%EtOAc/正己烷)纯化所得残余物, 以获得浅褐色固体状中间体186D(5.00g, 94.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.49(s, 9H), 2.22(s, 3H), 5.47(s, 2H), 7.47(d, J=7.60Hz, 1H), 7.76(d, J=7.60Hz, 1H), 7.93(d, J=2.00Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.65(s, 1H), (1H未观察到可交换质子)。LCMS(方法-O): 保留时间1.12min, [M+1]341.5。

[2045] 中间体186A和186B:

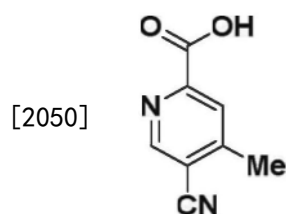
[2046] 通过使用与中间体118A的合成方案类似的合成方案且自中间体186D(5.00g, 14.69mmol)开始制备褐色固体状中间体186。通过SFC[Chiralpak ADH(250×4.6mm)5微米; 0.2%NH₄OH/MeOH, 流速: 1.2mL/min, 温度: 27℃, UV: 210nm]分离两种非对映异构体。获得浅黄色固体状命名为中间体186A: Dia-I的首先洗脱的化合物(保留时间4.08min)(0.15g, 2.96%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38(s, 9H), 1.45-1.50(m, 1H), 1.81-1.96(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.78-2.89(m, 1H), 2.94-3.11(m, 2H), 3.36-3.50(m, 1H), 5.37(s, 2H), 6.73-6.75(m, 1H), 7.38(d, J=8.30Hz, 1H), 7.64(d, J=8.30Hz, 1H)。(未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-O): 保留时间0.84min, [M+1]347.6。获得浅黄色固体状命名为中间体186B: Dia-II的第二洗脱的化合物(保留时间7.99min)(0.12g, 2.37%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38(s, 9H), 1.45-1.50(m, 1H), 1.81-1.96(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.78-2.89(m, 1H), 2.94-3.11(m, 2H), 3.36-3.50(m, 1H), 5.37(s, 2H), 6.73-6.75(m, 1H), 7.38(d, J=8.30Hz, 1H), 7.64(d, J=8.30Hz, 1H), (未观察到1个可交换

质子)。LCMS(方法-0):保留时间0.86min, [M+1] 347.6。

[2047] 中间体187: 甲烷磺酸(5-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基酯

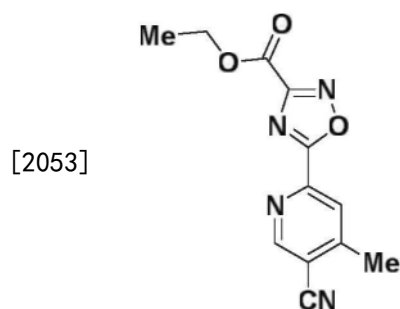


[2049] 中间体187A: 5-氰基-4-甲基吡啶-2-甲酸



[2051] 通过使用与中间体182B的合成方案类似的合成方案且自5-氰基-4-甲基吡啶-2-甲酸甲基酯(1.00g, 5.68mmol)和LiOH(0.27g, 11.35mmol)开始制备灰白色固体状中间体187A(0.70g, 76.00%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.56(s, 3H), 8.07(s, 1H), 8.98(s, 1H), (1H未观察到可交换质子)。LCMS:(方法-I)保留时间:0.41min, [M+1]:163.3。

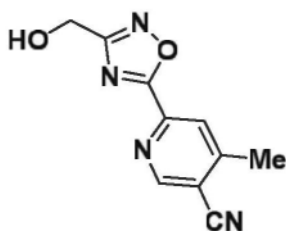
[2052] 中间体187B: 5-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙基酯



[2054] 于0℃向中间体187A(0.70g, 4.32mmol)于EtOAc(25mL)中的搅拌溶液中添加TEA(2.41mL, 17.27mmol)、(Z)-2-氨基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙基酯(0.07g, 5.18mmol), 之后添加1-丙烷膦酸酐(5.49g, 8.63mmol)并将所得反应混合物于70℃加热18h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱(Redisepp-24g, 35%EtOAc/正己烷)纯化残余物, 以获得中间体187B(0.50g, 44.90%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.51(t, J=7.03Hz, 3H), 2.66-2.77(s, 3H), 4.59(q, J=7.36Hz, 2H), 8.39(s, 1H), 9.00(s, 1H)。LCMS(方法-I)保留时间1.39min, [M+H] 259.3。

[2055] 中间体187C: 6-(3-(羟基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈

[2056]



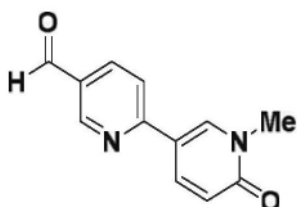
[2057] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体187B(0.70g, 2.71mmol)和 NaBH_4 (0.20g, 5.42mmol)开始制备灰白色固体状中间体187C(0.25g, 42.70%)。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 2.62(s, 3H), 4.67(d, $J=4.60\text{Hz}$, 2H), 5.83(s, 1H), 8.51(s, 1H), 9.09(s, 1H)。LCMS(方法-I)保留时间0.74min, $[\text{M-H}]$ 217.0。

[2058] 中间体187:

[2059] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体187C(0.25g, 1.16mmol)和甲磺酰氯(0.09mL, 1.16mmol)开始制备灰白色固体状中间体187(0.15g, 6.61%)。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 2.37(s, 3H), 2.73(s, 3H), 5.01(s, 2H), 7.95(s, 1H), 8.76(d, $J=4.80\text{Hz}$, 1H)。LCMS(方法-I):保留时间1.08min, $[\text{M}+1]$ 295.2。

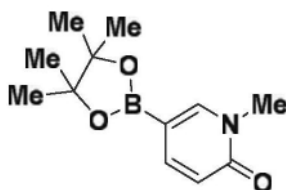
[2060] 中间体188:1'-甲基-6'-氧代-1',6'-二氢-[2,3'-联吡啶]-5-甲醛

[2061]



[2062] 中间体188A:1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[2063]



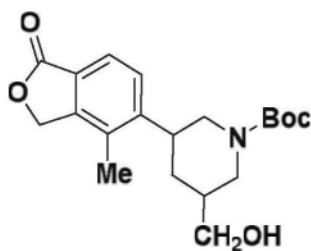
[2064] 通过使用与中间体2B的合成方案类似的合成方案且自5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.10g, 0.53mmol)开始制备褐色固体状中间体188A(0.75g, 60.00%)。LCMS(方法-H):保留时间1.08min, $[\text{M}+1]$ 252.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[2065] 中间体188:

[2066] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体188A(0.61g, 3.27mmol)和6-溴吡啶-3-甲醛开始制备褐色固体状中间体188(0.25g, 24.27%)。LCMS(方法-O):保留时间0.55min, $[\text{M}+1]$ 215。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

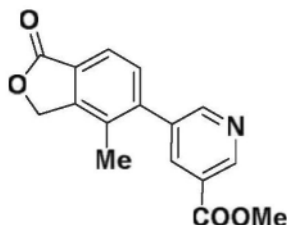
[2067] 中间体189-I、II、III和IV:3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[2068]



[2069] 中间体189A:5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-3-甲酸甲基酯

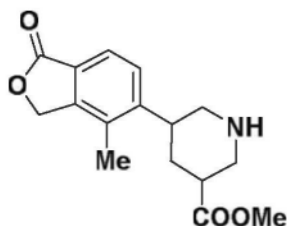
[2070]



[2071] 通过使用与中间体2C的合成方案类似的合成方案且自中间体2B (2.00g, 7.30mmol) 和5-溴吡啶-3-甲酸甲基酯 (1.50g, 6.90mmol) 开始制备褐色固体状中间体189A (1.30g, 63.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.43 (d, J=7.60Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.60Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间0.68min, [M+1] 284.1。

[2072] 中间体189B:5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-3-甲酸甲基酯

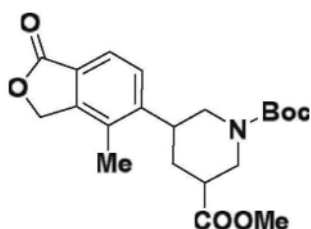
[2073]



[2074] 通过使用与中间体118A的合成方案类似的合成方案且自中间体189A (1.30g, 4.59mmol) 开始制备褐色固体状中间体189B (1.30g, 98.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.97-2.06 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.52 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.00Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-0): 保留时间0.65min, [M+1] 290.1。

[2075] 中间体189C:5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯

[2076]



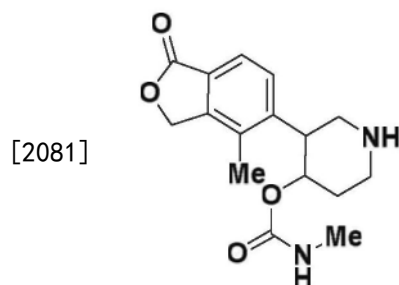
[2077] 通过使用与中间体154A-I的合成方案类似的合成方案且自中间体189B (1.30g, 4.50mmol) 开始制备中间体189C (1.00g, 70.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.75-2.81 (m,

1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.52 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.00Hz, 1H), LCMS (方法-I): 保留时间 1.28min, [M+H]⁺ 390.3。

[2078] 中间体189-I、II、III和IV:

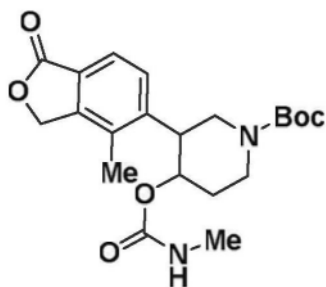
[2079] 向中间体189C (2.00g, 5.14mmol) 于THF (20mL) 中的搅拌溶液中添加2M LiBH₄/THF 溶液 (12.84mL, 25.70mmol) 并将所得反应混合物于70℃加热18h。将反应混合物冷却至环境温度, 用10% NH₄Cl 溶液 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过SFC [Chiralpak ADH (250×4.6mm) 5 微米; 0.2% NH₄OH/MeOH, 流速: 1.2mL/min, 温度: 27℃, UV: 210nm] 将外消旋体分离成个别对映异构体。获得浅黄色固体状命名为中间体189-I 的首先洗脱的化合物 (保留时间 6.12min) (0.12g, 6.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.77 (br. s., 1H), 1.80 (br. s., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.98 (br. s., 1H), 3.39-3.47 (m, 3H), 4.00 (br. s., 1H), 4.20 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 1H), 5.29-5.51 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.30Hz, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间 1.04min, [M+1]⁺ 362.4。获得浅黄色固体状命名为中间体189-II 的第二洗脱的化合物 (保留时间 6.37min) (0.04g, 2.16%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.80-1.86 (m., 2H), 2.32 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.96-2.99 (m., 1H), 3.39-3.47 (m, 3H), 3.82-3.90 (m., 1H), 3.94-4.16 (m., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 5.40-5.44 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.30Hz, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间 1.07min, [M+1]⁺ 362.4。获得浅黄色固体状命名为中间体189-III 的第三洗脱的化合物 (保留时间 7.77min) (0.08g, 4.33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 1.77-1.92 (m., 3H), 2.29 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.55 (br. s., 1H), 5.4 (s, 2H), 7.50 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.30Hz, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间 1.04min, [M+1]⁺ 362.4。获得浅黄色固体状命名为中间体189-IV 的第四洗脱的化合物 (保留时间 8.38min) (0.03g, 1.62%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 1.77-1.92 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.80-4.00 (m., 2H), 4.55 (br. s., 1H), 5.4 (s, 2H), 7.50 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.30Hz, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间 1.07min, [M+1]⁺ 362.4。

[2080] 中间体190: 甲基氨基甲酸3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-4-基酯



[2082] 中间体190A: 3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-((甲基胺甲酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[2083]



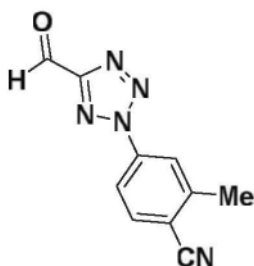
[2084] 于0℃向中间体52A (0.30g, 0.86mmol) 于THF (25mL) 中的搅拌溶液中添加NaH (41.6mg, 1.73mmol), 之后添加CDI (0.21g, 1.30mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌10分钟。向所得反应混合物中添加甲胺盐酸盐 (0.23g, 3.46mmol) 并于环境温度继续搅拌18h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 0-80% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得褐色固体状中间体190A (0.15g, 43.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (s, 9H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.77-3.17 (m, 3H), 3.69-3.95 (m, 1H), 3.98-4.19 (m, 2H), 5.07-5.30 (m, 1H), 5.40 (d, J=5.02Hz, 2H), 6.57-6.90 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.53Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.53Hz, 1H)。LCMS (方法-0): 保留时间1.16min, [M-56] 349.5。

[2085] 中间体190:

[2086] 通过使用与中间体38-I的合成方案类似的合成方案且自中间体190A (0.15g, 0.37mmol) 开始制备中间体190 (0.80g, 0.55mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.04-2.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.77-3.17 (m, 3H), 3.69-3.95 (m, 1H), 3.98-4.19 (m, 2H), 5.07-5.30 (m, 1H), 5.40 (d, J=5.02Hz, 2H), 6.57-6.90 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.53Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.53Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-0): 保留时间0.44min, [M+1] 305.5。

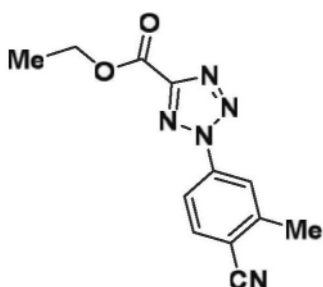
[2087] 中间体191: 4-(5-甲酰基-2H-四唑-2-基)-2-甲基苯甲腈

[2088]



[2089] 中间体191A: 2-(4-氰基-3-甲基苯基)-2H-四唑-5-甲酸乙基酯

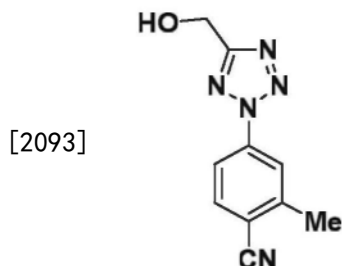
[2090]



[2091] 于0℃向4-氨基-2-甲基苯甲腈 (1.00g, 7.57mmol) 于EtOH (10mL) 和水 (10mL) 的混

合物中的搅拌溶液中添加浓HCl (4.60mL, 151mmol) 和亚硝酸钠 (1.04g, 15.13mmol)。将所得反应混合物于0℃搅拌20分钟。在另一50mL圆底烧瓶中添加EtOH (20mL)、苯磺酰肼 (1.30g, 7.57mmol), 之后添加2-氧代乙酸乙基酯 (1.545g, 15.13mmol) 并将混合物于环境温度搅拌1h。将反应混合物在减压下蒸发以获得(E)-2-(2-(苯基磺酰基)亚肼基)乙酸乙基酯, 将其溶解于吡啶 (12.24mL, 15mmol) 中并添加至含有第一组反应(重氮化)的反应混合物中。将所得反应混合物于环境温度搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥, 用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-24g, 35-55% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得中间体191A (0.15g, 7.71%)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δppm 1.48 (t, J=7.20Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 4.55 (q, J=6.90Hz, 2H), 8.0 (d, J=8.40Hz, 1H), 8.22 (m, 1H) 8.33 (s, 1H)。LCMS (方法-I) 保留时间1.60min, [M+H] 258.1。

[2092] 中间体191B: 4-(5-(羟基甲基)-2H-四唑-2-基)-2-甲基苯甲腈

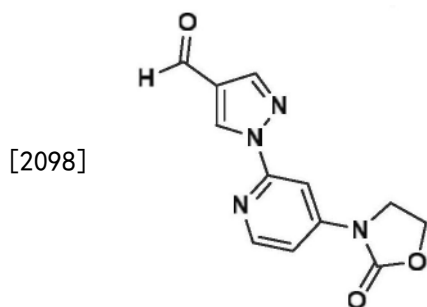


[2094] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体191A (0.15g, 0.58mmol) 开始制备中间体191B (0.12g, 83.00%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 2.50 (s, 3H), 4.81 (d, J=6.00Hz, 2H), 5.81 (t, J=6.00Hz, 1H), 8.09 (s, 2H) 8.25 (s, 1H)。LCMS (方法-I) 保留时间0.97min, [M+H] 216.4。

[2095] 中间体191:

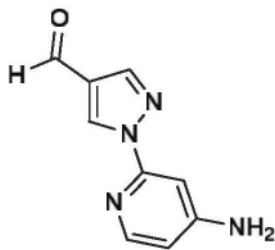
[2096] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体191B (0.12g, 0.56mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.35g, 0.84mmol) 开始制备中间体191 (0.08g, 67.30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.66 (s, 3H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.18 (d, J=2.51Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.87min, [M-H] 212.0。

[2097] 中间体192: 1-(4-(2-氧代噁唑烷-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛



[2099] 中间体192A: 1-(4-氨基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

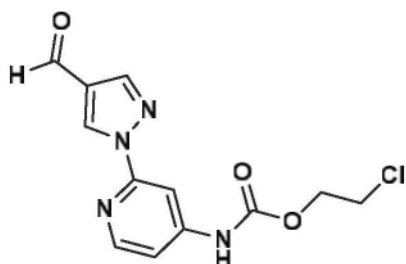
[2100]



[2101] 通过使用与中间体6的合成方案类似的合成方案且自1H-吡啶-4-甲醛(0.80g, 8.33mmol)和2-溴吡啶-4-胺(1.44g, 8.33mmol)开始制备浅黄色固体状中间体192A(0.40g, 26.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.49-6.53(m, 3H), 7.12(d, J=2.01Hz, 1H), 7.93(d, J=5.52Hz, 1H), 8.21(d, J=1.00Hz, 1H), 9.16(s, 1H), 9.93(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间0.73min, [M+H]⁺ 189.1。

[2102] 中间体192B: (2-(4-甲酰基-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)氨基甲酸2-氯乙基酯

[2103]



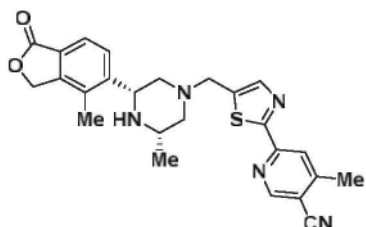
[2104] 通过使用与中间体76A的合成方案类似的合成方案且自中间体192A(0.30g, 1.60mmol)和氯甲酸2-氯乙基酯(0.27g, 1.91mmol)开始制备浅黄色固体状中间体192B(0.20g, 43.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.89-3.93(m, 2H), 4.41-4.45(m, 2H), 7.47(dd, J=5.52, 2.01Hz, 1H), 8.22(d, J=2.01Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.36(d, J=6.02Hz, 1H), 9.27(s, 1H), 9.96(s, 1H), 10.66(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.92min, [M+H]⁺ 295。

[2105] 中间体192:

[2106] 通过使用与中间体76B的合成方案类似的合成方案且自中间体192B(0.15g, 0.51mmol)和NaH(0.02g, 1.018mmol)开始制备浅黄色固体状中间体192(0.10g, 56.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.16(dd, J=8.93, 6.97Hz, 2H), 4.50-4.55(m, 2H), 7.52(dd, J=5.75, 2.08Hz, 1H), 8.31(s, 2H), 8.47(d, J=5.87Hz, 1H), 9.31(s, 1H), 9.97(s, 1H)。LCMS(方法-D): 保留时间1.20min, [M+H]⁺ 259.1。

[2107] 实施例113-I: 4,4-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-甲腈。

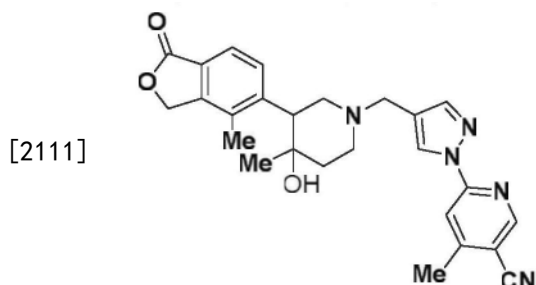
[2108]



[2109] 通过使用与中间体23B的合成方案类似的合成方案且自中间体55-I(0.20g, 0.47mmol)和中间体53(0.26g, 0.98mmol)开始制备白色固体状实施例113-I(0.02g, 32.30%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.20(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.60

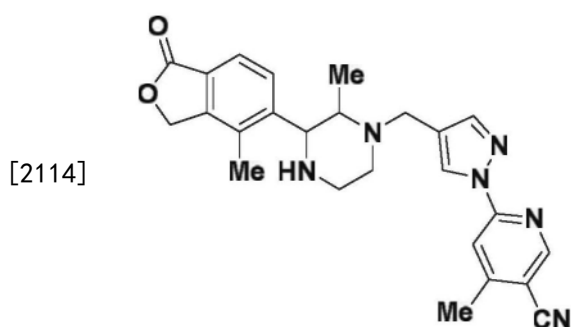
(br.s., 2H), 2.84 (br.s., 2H), 2.98 (br.s., 1H), 3.71-3.96 (m, 2H), 4.16 (br.s., 1H), 5.37 (br.s., 2H), 7.65 (m, J=8.00Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS/HPLC (方法-S): 保留时间1.69min, [M+H]⁺ 460.2, 纯度:100%。(方法-R): 保留时间1.25min, [M+H]⁺ 460.2, 纯度:96.09%。

[2110] 实施例114-I: 6-(4-((4-羟基-4-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[2112] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体72 (0.02g, 0.919mmol) 和中间体6 (0.02g, 0.707mmol) 开始制备实施例114-I。通过SFC[Luxcellulose-2 (250×21.5mm) 5微米; 0.1%DEA/IPA+ACN(10:90), 流速:1.0g/min, 温度:30℃, UV:235nm] 将外消旋体分离成个别对映异构体。获得灰白色固体状命名为实施例114-I的首先洗脱的化合物(保留时间7.34min) (0.01g, 3.86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.93 (s, 3H), 1.62 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.79 (td, J=12.80, 4.3Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.71 (d, J=10.80Hz, 1H), 3.12 (dd, J=11.20, 3.4Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 4.34 (br.s., 1H), 5.45-5.23 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.80Hz, 1H), 7.88-7.75 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)。HPLC/LCMS (方法-R): 保留时间1.14min, [M+H]⁺ 458.2, 纯度:100%。(方法-S): 保留时间1.46min, [M+H]⁺ 458.2, 纯度:100%。手性纯度(方法-XXVIII): 保留时间7.34min, 100% ee。

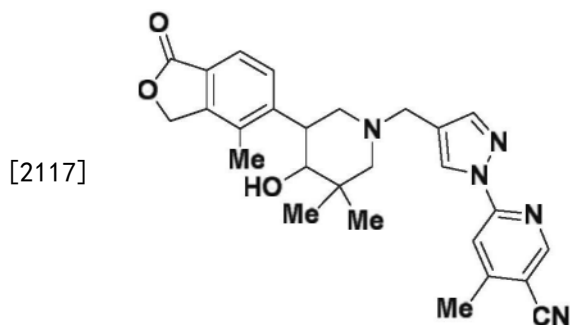
[2113] 实施例115-I: 4-甲基-6-(4-((2-甲基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[2115] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体71-I (0.15g, 0.61mmol) 和中间体6 (0.10g, 0.47mmol) 开始制备实施例115-I (0.01g, 5.86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.67 (d, J=6.10Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.66 (d, J=10.80Hz, 1H), 3.08-2.86 (m, 3H), 3.17 (d, J=5.10Hz, 1H), 3.61 (br.s., 2H), 4.31 (br.s., 1H), 5.35 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS/HPLC (方法-R): 滞留1.04min, [M+H]⁺ 443.2, 纯度:98.77%。(方法-

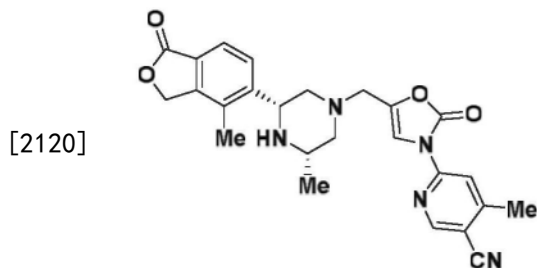
S): 保留时间1.46min, [M+H] 443.2, 纯度: 98.63%。手性纯度(方法-V): 保留时间7.99min, 97.93% ee。

[2116] 实施例116-I: 6-(4-((4-羟基-3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈



[2118] 通过使用与实施例1-I的合成方案类似的合成方案且自中间体73-I (0.02g, 0.92mmol) 和中间体6 (0.03g, 0.14mmol) 开始制备实施例116-I (0.01g, 15.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.90 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 2.03 (t, J=11.10Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.78 (d, J=10.30Hz, 1H), 3.29 (d, J=4.20Hz, 1H), 3.54-3.38 (m, 3H), 4.42 (d, J=6.10Hz, 1H), 5.44-5.29 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.80Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。HPLC/LCMS(方法-R): 保留时间1.12min, [M+H] 472.3, 纯度: 96.20%。(方法-S): 保留时间1.82min, [M+H] 472.3, 纯度: 94.72%。手性纯度(方法-V): 保留时间4.17min, 100% ee。

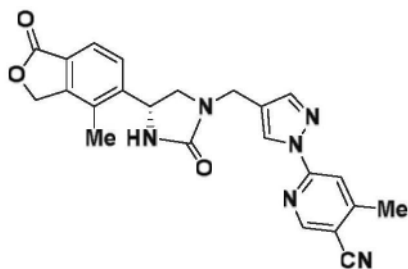
[2119] 实施例117-I: 4-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代噁唑-3(2H)-基)吡啶-3-甲腈



[2121] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自中间体75 (0.07g, 0.204mmol) 和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.05g, 0.245mmol) 开始制备实施例117-I (0.02g, 21.10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.04 (d, J=6.10Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.95-1.74 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 3H), 2.83 (d, J=10.3Hz, 2H), 2.96 (br. s., 1H), 3.48 (s, 2H), 4.16 (d, J=9.00Hz, 1H), 5.46-5.30 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.80Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.80Hz, 1H), 8.24-8.15 (m, 1H), 8.84 (s, 1H)。LCMS/HPLC(方法-R): 保留时间0.93min, [M+H] 460.2, 纯度: 97.01%。(方法-S): 保留时间1.42min, [M+H] 460.2, 纯度: 95.11%。

[2122] 实施例118-I: (R)-4-甲基-6-(4-((4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈

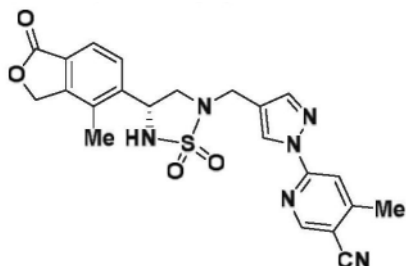
[2123]



[2124] 向中间体131-I (0.05g, 0.12mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (0.03mL, 0.25mmol), 之后添加CDI (0.03g, 0.18mmol) 并将所得反应混合物于70℃加热1h。将反应混合物于环境温度冷却, 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过HPLC[XBridge C18 (19x150mm) 5微米; 溶剂A: 0.1% TFA; 溶剂B: 乙腈; 梯度: 10-40%B, 经25分钟, 流速: 15mL/min, 保留时间13.72min, UV: 240nm] 纯化残余物, 以获得实施例118-I (0.012g, 20.41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.93 (dd, J=8.93, 6.48Hz, 1H), 3.87 (t, J=8.93Hz, 1H), 4.13-4.34 (m, 2H), 5.06 (t, J=7.09Hz, 1H), 5.31-5.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)。LCMS/HPLC (方法-S): 保留时间1.60min, [M+H]⁺ 429.1, 纯度: 96.70%。(方法-R): 保留时间1.61min, [M+H]⁺ 429.1, 纯度: 97.92%。手性纯度 (方法-XVIII): 保留时间13.72min, 95.00% ee。

[2125] 实施例119-I: (R)-4-甲基-6-(4-((4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲腈。

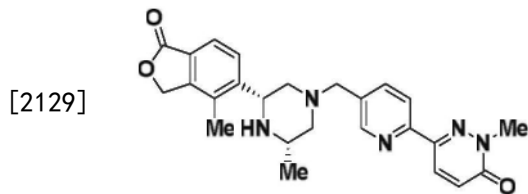
[2126]



[2127] 向中间体131-I (0.06g, 0.15mmol) 于吡啶 (0.50mL) 中的搅拌溶液中添加磺酰胺 (0.30g, 0.30mmol) 并将所得反应混合物于125℃加热16h。将反应混合物冷却至环境温度, 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过HPLC[Sunfire OBD-C18 (30x250mm) 5微米; 溶剂A: 10mM 乙酸铵; 溶剂B: 乙腈; 梯度: 20-50%B, 经12分钟, 流速: 25mL/min, 保留时间17.55min, UV: 240nm] 纯化残余物, 以获得白色固体状实施例119-I (0.02g, 24.55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.94 (dd, J=9.90, 7.70Hz, 1H), 3.92-4.08 (m, 2H), 4.20 (d, J=14.43Hz, 1H), 5.11 (q, J=7.42Hz, 1H), 5.30-5.43 (m, 2H), 7.65-7.78 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.09Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), LCMS/HPLC (方法-S): 保留时间1.42min, [M+H]⁺ 465.1, 纯度: 100%。(方法-R): 保留时间1.41min, [M+H]⁺ 465.1, 纯度: 100%。[M+H]⁺ 465.1, 手性纯度 (方法-XVIII): 保留时间17.55min., 97.25% ee。

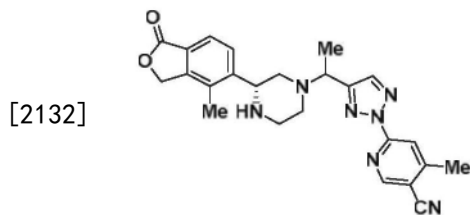
[2128] 实施例120-I: 2-甲基-6-(5-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异

苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮



[2130] 通过使用与中间体23B的合成方案类似的合成方案且自中间体96-I (0.15g, 0.36mmol) 和中间体102 (0.01g, 0.36mmol) 开始制备实施例120-I (0.02g, 11.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.02 (d, J=5.90Hz, 3H), 1.68-1.82 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.76 (t, J=10.00Hz, 2H), 2.99 (br. s., 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.17 (d, J=9.00Hz, 1H), 5.27-5.46 (m, 2H), 7.07 (d, J=9.80Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.10Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.10Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.20Hz, 1.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.30Hz, 1H), 8.29 (d, J=9.80Hz, 1H), 8.57 (br. s., 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS/HPLC (方法-S): 保留时间1.17min, [M+H] 446.2, 纯度: 100%。(方法-R): 保留时间0.60min, [M+H] 446.2, 纯度: 99.60%。手性纯度 (方法-XI): 保留时间12.50min, 100% ee。

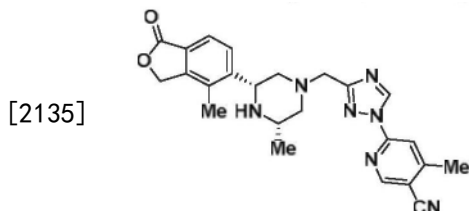
[2131] 实施例121-I: 4-甲基-6-(4-(1-((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈 (Dia-I:Ena-I) 和实施例121-I: 4-甲基-6-(4-(1-((R)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈 (Dia-II:Ena-I),



[2133] 向中间体101 (0.100g, 0.325mmol) 于ACN (6mL) 中的搅拌溶液中添加中间体2-I (0.08g, 0.36mmol), 之后添加K₂CO₃ (0.09g, 0.65mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌4h。将反应混合物通过ACN (20mL) 稀释并经由硅藻土过滤。在减压下蒸发滤液并通过HPLC [Sunfire OBD (250×30mm) 5微米; 溶剂A: 10-mM乙酸铵; 溶剂B: 乙腈, 梯度: 30-100%B, 经15.5分钟, 保留时间-12.07, UV: 254nm] 纯化残余物以获得外消旋体, 通过超临界流体色谱 (SFC) [Chiralpak OJ-H (250×21mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH+ACN (1:1), 流速: 70.0mL/min, 温度: 30℃, UV: 290nm] 将其分离成两种单独的对映异构体。获得白色固体状命名为实施例121-I的首先洗脱的化合物 (保留时间5.9min) (0.02g, 12.20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.43 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.87 (t, J=10.30Hz, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (d, J=11.00Hz, 1H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.99 (br. s., 1H), 4.07 (d, J=7.00Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.61 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.00Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC (方法-P): 保留时间7.92min, 纯度: 97.9%。(方法-Q): 保留时间6.98min, 纯度: 98.0%。LCMS (方法-D): 保留时间1.73min, [M+H] 444.2。手性纯度 (方法-XX): 保留时间4.79min, 99.5% ee。获得白色固体状命名为实施例121-II的第二洗脱的化合物 (保留时间7.70min) (0.02g, 12.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.43 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.87 (t, J=10.30Hz, 1H), 2.12-2.20 (m,

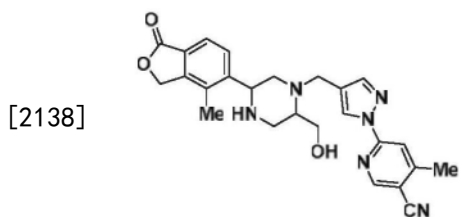
1H), 2.26 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (d, J=11.00Hz, 1H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.99 (br. s., 1H), 4.07 (d, J=7.00Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.61 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.00Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC(方法-P): 保留时间7.83min, 纯度: 98.20%。(方法-Q): 保留时间7.02min, 纯度: 98.8%。LCMS(方法-D): 保留时间1.84min, [M+H] 444.2。手性纯度(方法-XX): 保留时间6.34min, 98.60% ee。

[2134] 实施例122-I: 4-甲基-6-((3-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈



[2136] 通过使用与中间体20的合成方案类似的合成方案且自中间体97 (0.03g, 0.09mmol) 和6-溴-4-甲基吡啶-3-甲腈 (0.02g, 0.110mmol) 开始制备实施例122-I (0.02g, 28.40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1-21-1.35 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 4H), 3.14-3.26 (m, 3H), 3.93 (s., 3H), 4.78 (br. s., 1H), 5.38-5.56 (m, 2H), 7.80 (d, J=7.80Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.80Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.92-8.99 (m, 1H), 9.59 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS/HPLC(方法-S): 保留时间1.86min, [M+H] 444.2, 纯度: 96.60%。(方法-R): 保留时间1.19min, [M+H] 444.2, 纯度: 93.30%。手性纯度(方法-VIII): 保留时间4.64min, 100% ee。

[2137] 实施例123-I: 6-(4-((2-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (DiR-I:Ena-I) 和实施例123-II: 6-(4-((2-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (DiR-I:Ena-II)



[2139] 向103 (非对映异构体-I) (0.06g, 0.23mmol) 于ACN (5mL) 中的溶液中添加中间体104 (0.08g, 0.34mmol), 之后添加K₂CO₃ (0.13g, 0.91mmol) 并将所得反应混合物于60℃加热12h。将反应混合物用ACN (20mL) 稀释并经由硅藻土过滤。在减压下蒸发滤液并通过HPLC [Intersil ODS (250×20mm) 5微米; 溶剂A: 10mM乙酸铵; 溶剂B: 乙腈, 梯度: 20-100%B, 经16分钟, 保留时间: 11.8, UV: 220] 纯化残余物以获得外消旋混合物, 通过超临界流体色谱 (SFC) [Lux Amylose-2 (250×21mm) 5微米; 0.2% NH₄OH/MeOH+乙腈 (1:1), 流速: 70.0mL/min, 温度: 30℃, UV: 240nm] 将其分离成两种单独的对映异构体。获得灰白色固体状命名为实施例123-I的首先洗脱的化合物 (保留时间6.38) (0.005g, 4.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.84-1.90 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.58 (s, 4H), 2.60-2.62 (m, 1H), 2.75 (dd, J=10.79, 2.26Hz, 1H), 3.13 (dd, J=11.55, 3.01Hz, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.68-3.73 (m,

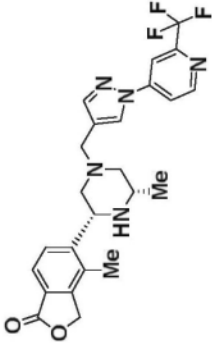
1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.87 (d, J=15.06Hz, 1H), 4.01 (d, J=8.03Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.27Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC (方法-P): 保留时间9.77min, 纯度:98.80%。(方法-Q): 保留时间7.95min, 纯度:97.0%。LCMS (方法-D): 保留时间1.55min, [M+H]⁺ 459.2。手性纯度 (方法-XIII) 保留时间7.20min, 100% ee。获得灰白色固体状命名为实施例123-II的第二洗脱的化合物 (保留时间9.20min) (0.005g, 4.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.84-1.90 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.58 (s, 4H), 2.60-2.62 (m, 1H), 2.75 (dd, J=10.79, 2.26Hz, 1H), 3.13 (dd, J=11.55, 3.01Hz, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.87 (d, J=15.06Hz, 1H), 4.01 (d, J=8.03Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.27Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC (方法-P): 保留时间9.96min, 纯度:99.30%。(方法-Q): 保留时间8.13min, 纯度:98.70%。LCMS (方法-D): 保留时间1.55min, [M+H]⁺ 459.2。手性纯度 (方法-XIII) 保留时间10.25min, 100% ee。

[2140] 表3中的实施例根据实施例1-I至24-I、81-I至84-I和113-I至123-I的操作合成。

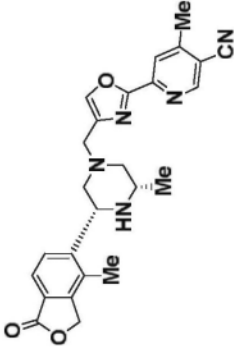
[2141]

实施例	结构	名称	LCMS (M+H) ⁺	HPLC/LCMS 方法： RT (min.), 纯度	NMR
125-I		6-(5-(((3R,4R)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并咪唑-5-基)吡啶-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)苯并甲腈.	461.2	S: 1.52, 93.70 % R: 1.03, 94.16 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (br. s., 1 H), 1.92 (br. s., 1 H), 2.15 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.32 (d, <i>J</i> = 14.20 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.76 (d, <i>J</i> = 9.40 Hz, 1 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 11.80 Hz, 1 H), 3.08 (t, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 3.76 (br. s., 1 H), 3.80 - 3.96 (m, 2 H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), 5.26 - 5.47 (m, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H).

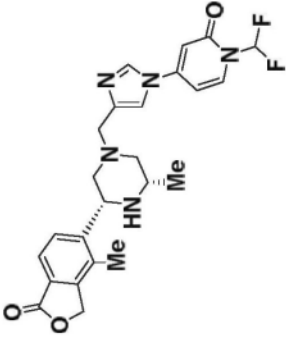
[2144]

128-I		4-甲基 -5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-甲基 -4-((1-(2-(三氟甲 基)吡啶-4-基)-1 <i>H</i> - 吡啶-4-基)甲基)哌 嗪-2-基)异苯并呋 喃-1(3 <i>H</i>)-酮	S: 1.16, 96.16 % R: 0.92, 96.93 % IX: 4.77, 100 % <i>ee</i> 472.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 3 H), 1.75 (br. s., 2 H), 2.15 - 2.31 (m, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 1 H), 5.25 - 5.49 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 2.20, 5.60 Hz, 1 H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1 H), 8.72 - 8.88 (m, 2 H), (未观察到 1 个可 交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 66.70。
-------	---	---	---	---

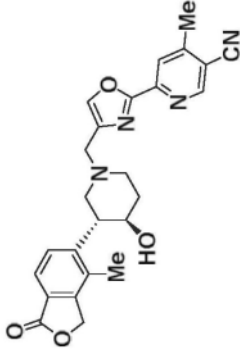
[2146]

130-I		1-(5-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈	444.2	S: 1.31, 100 % R: 0.99, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3 H), 1.72 - 1.88 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.85 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 2 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 10.50 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	--

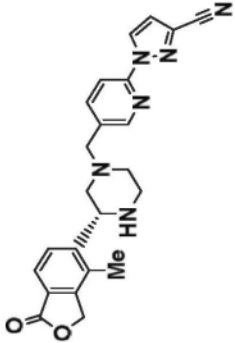
[2147]

131-I		1-(二氟甲基)-4-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并咪唑-5-基)咪唑-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)咪唑-2(1H)-酮	470.2	S: 1.08, 100 % R: 0.77, 100 % V: 2.77, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.66 - 1.85 (m, 2 H), 2.19 - 2.33 (m, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.45 (s, 2 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 5.29 - 5.45 (m, 2 H), 6.81 - 6.93 (m, 1 H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 2.20, 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.20 Hz, 1 H), 7.55- 7.72 (m, 1 H), 7.75 - 7.91 (m, 2 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -114.90。
-------	---	---	-------	--	--

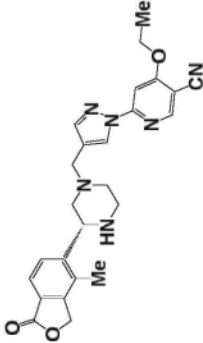
[2148]

132-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟 基-3-(4-甲基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)吡啶-1- 基)甲基)噁唑-2- 基)-4-甲基吡啶-3- 甲腈	445.2	S: 1.25, 97.81 % R: 0.95 95.67 % V: 4.37, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 1.88 - 1.97 (m, 1 H), 2.16 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1 H), 2.21 - 2.32 (m, 4 H), 2.55 (m, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 11.70 Hz, 1 H), 3.08 (td, <i>J</i> = 3.40, 10.20 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.72 (td, <i>J</i> = 5.20, 9.8 Hz, 1 H), 4.58 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), 5.25 - 5.46 (m, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	--

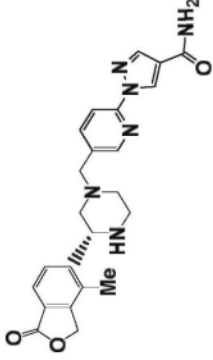
[2152]

136-I	 <p>(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡唑-2-基)-1<i>H</i>-吡唑-3-甲腈</p>	415.1	<p>S: 1.70, 98.44 %</p> <p>R: 1.36, 99.60 %</p> <p>XVIII: 11.56, 98.10 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.88 (t, <i>J</i> = 10.76 Hz, 1 H), 2.12 - 2.29 (m, 4 H), 2.71 - 2.85 (m, 2 H), 2.86 - 3.05 (m, 2 H), 3.57 - 3.71 (m, 2 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 5.33 - 5.41 (m, 2 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.69 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.95 - 8.07 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.69 Hz, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	--	--

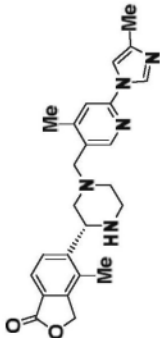
[2153]

137-I		(R)-4-乙氧基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲基。	459.1	S: 1.74, 97.53 % R: 1.39, 97.64 % XVIII: 16.38, 99.23 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.42 (t, <i>J</i> = 6.97 Hz, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 10.03 Hz, 2 H), 2.87 - 3.07 (m, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 4.41 (q, <i>J</i> = 7.09 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

[2154]

138-I		<p>(<i>R</i>)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-甲酰胺</p>	433.1	<p>S: 1.18, 100 % R: 1.00, 100 % XVIII: 13.07, 98.77 % <i>ee</i></p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.87 (t, <i>J</i> = 10.52 Hz, 1 H), 2.13 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.78 (dd, <i>J</i> = 17.12, 11.25 Hz, 2 H), 2.87 - 3.04 (m, 2 H), 3.61 (q, <i>J</i> = 13.37 Hz, 2 H), 4.03 - 4.14 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 7.21 (br. s., 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H), 7.89 - 8.01 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。</p>
-------	---	--	-------	--	--

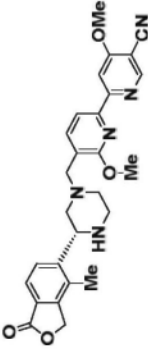
[2157]

141-I	 <p>(<i>R</i>)-4-甲基-5-(4-((4-甲基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮</p>	418.1	<p>R: 0.99, 100 %</p> <p>S: 1.49, 99.12 %</p> <p>V: 6.57 99.43 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.70 - 2.77 (m, 3 H), 2.85 - 2.88 (m, 1 H), 2.96 - 3.02 (m, 1 H), 3.52 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 2 H), 4.00 - 4.05 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.62 (s, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H), (未观察到 1 个可交 换质子)。
-------	---	-------	---	---

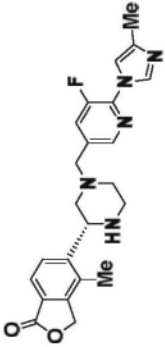
[2158]

142-I		(R)-4-甲基-5-(4-((2-甲基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	418.1	R: 1.01, 99.50 % S: 1.55, 99.05 % V: 6.65 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.67 - 2.69 (m, 1 H), 2.70 - 2.77 (m, 3 H), 2.85 - 2.92 (m, 1 H), 2.96 - 3.04 (m, 1 H), 3.48 - 3.55 (m, 2 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.77 - 7.84 (m, 2 H), 8.31 - 8.42 (m, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	---

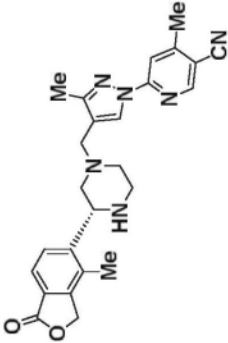
[2159]

143-I		(R)-4,6'-二甲氧基-5'-((3-(4-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-[2,2'-联吡啶]-5-甲腈	486.1	R: 1.52, 98.06 % S: 1.98, 95.85 % V: 8.55, 98.56 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.80 (t, <i>J</i> = 9.90 Hz, 2 H), 2.93 - 3.03 (m, 2 H), 3.57 (d, <i>J</i> = 3.18 Hz, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 4.10 - 4.16 (m, 5 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	--	--

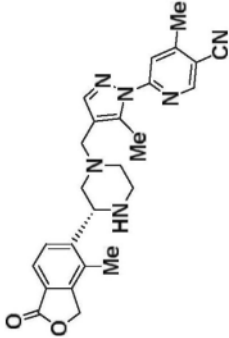
[2160]

144-I		<p>(R)-5-(4-((5- -6-(4-甲基-1H-咪唑 -1-基)吡啶-3-基)甲 基)哌嗪-2-基)-4-甲 基异苯并呋喃 -1(3H)-酮</p>	422.1	<p>R: 0.95, 100 % S: 1.47, 98.31 % XVIII: 14.16, 98.50 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 2 H), 2.31 - 2.34 (m, 1 H), 2.64 - 2.70 (m, 2 H), 2.73 - 2.82 (m, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 3.62 (d, <i>J</i> = 3.42 Hz, 2 H), 4.08 - 4.13 (m, 1 H), 5.37 (d, <i>J</i> = 3.42 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm -130.24.</p>
-------	---	---	-------	---	--

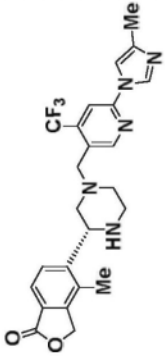
[2161]

145-I		(<i>R</i>)-4-甲基-6-(3-甲基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并吡喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲基	443.2	R: 1.06, 96.45 % S: 1.46, 97.52 % V: 8.08, 98.28 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.83 (t, <i>J</i> = 10.10 Hz, 1 H), 2.17 - 2.07 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.32 - 2.27 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.79 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2 H), 2.92 - 2.84 (m, 1 H), 3.00 (d, <i>J</i> = 11.70 Hz, 1 H), 3.51 - 3.39 (m, 2 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.41-8.78 (s, 1 H), (未观察到1个 可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

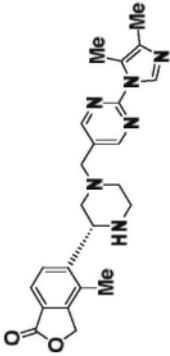
[2162]

146-I		(R)-4-甲基-6-(5-甲基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲基	443.2	R: 1.09, 100 % S: 1.46, 97.73 % V: 8.16, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95 - 1.82 (m, 1 H), 2.14 (d, <i>J</i> = 13.00 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.82 (t, <i>J</i> = 10.00 Hz, 2 H), 2.91 (d, <i>J</i> = 14.20 Hz, 1 H), 3.04 (d, <i>J</i> = 11.50 Hz, 1 H), 3.54 - 3.42 (m, 2 H), 4.12 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1 H), 5.46 - 5.27 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	--

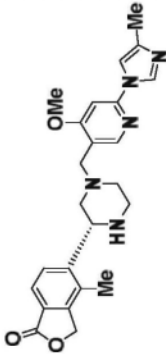
[2163]

147-I		(<i>R</i>)-4-基 -5-(4-((6-(4-甲基 -1H-咪唑-1-基 基)-4-(三氟甲基)吡 啶-3-基)甲基)哌嗪 -2-基)异苯并呋喃 -1(3H)-酮	472.1	R: 0.80, 95.13 % S: 1.48, 95.42 % V: 5.82, 98.48 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.35 (m, 2 H), 2.84 (d, <i>J</i> = 13.40 Hz, 1 H), 3.08 (s, 2 H), 3.16 (br. s., 2 H), 3.82 - 3.69 (m, 2 H), 5.47 - 5.31 (m, 2 H), 7.76 - 7.70 (m, 1 H), 7.83 - 7.76 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), (未观察 到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 59.25, - 60.50, - 61.47。
-------	---	--	-------	--	--

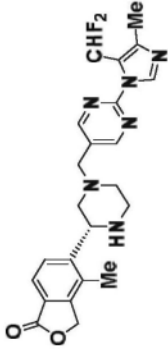
[2164]

148-I		(R)-5-((2-((4,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮	419.2	R: 0.68, 94.87 % S: 1.17, 95.02 % V: 8.32, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.93 - 1.87 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20 - 2.13 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.79 (t, <i>J</i> = 9.70 Hz, 2 H), 2.95 - 2.86 (m, 1 H), 3.03 - 2.96 (m, 1 H), 3.64 - 3.53 (m, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1 H), 5.43 - 5.30 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.77 (s, 2 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	--	--

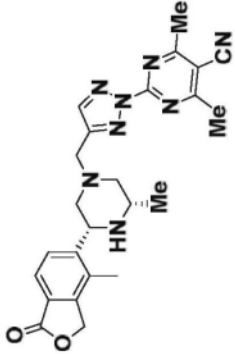
[2165]

149-I		<p>(R)-5-(4-((4-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮</p>	434.2	<p>R: 0.64, 100 % S: 1.08, 100 % XII: 2.71, 100 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.94 - 1.85 (m, 1 H), 2.17 (s, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 2 H), 2.91 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 3.01 - 2.95 (m, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.07 (br. s., 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。</p>
-------	---	---	-------	--	--

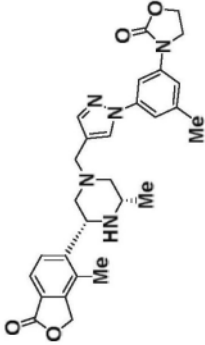
[2166]

150-I		(R)-5-(4-((2-(5-(2- 氟甲基)-4-甲基 -1H-咪唑-1-基)啞 啉-5-基)甲基)哌嗪 -2-基)-4-甲基异苯 并呋喃-1(3H)-酮	455.3	S: 1.23, 97.70 % R: 0.95, 99.03 % XVIII: 6.04, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.37 - 2.33 (m, 3 H), 2.59 - 2.53 (m, 2 H), 2.63 (t, <i>J</i> = 2.10 Hz, 3 H), 3.08 (d, <i>J</i> = 10.50 Hz, 2 H), 3.43 (br. s., 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.73 (br. s., 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 7.14 - 7.00 (m, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.89 (s, 2 H), (未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -110.99.
-------	---	--	-------	--	---

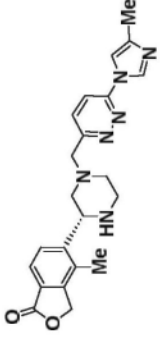
[2167]

151-I		4,6-二甲基 -2-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲 基-5-(4-甲基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)哌嗪-1- 基)甲基)-2H-1,2,3- 三唑-2-基)嘧啶-5- 甲腈	459.2	R : 0.95, 97.35 % S : 1.19, 100 % XXV: 7.12, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 3 H), 1.82 (br. s., 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.76 - 2.66 (m, 6 H), 2.81 (br. s., 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.78 (s, 2 H), 4.19 (br. s., 1 H), 5.46 - 5.30 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	---

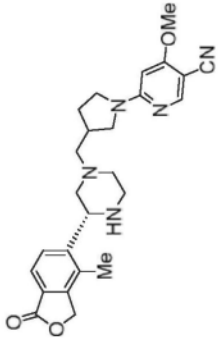
[2168]

152-I		3-(3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡唑-1-基)甲基-2-醌	502.2	S: 1.42, 100 % R: 0.90, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.50 Hz, 3 H), 1.79 - 1.64 (m, 2 H), 2.32 - 2.18 (m, 3 H), 2.43 - 2.35 (m, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.48 (s, 2 H), 4.24 - 4.03 (m, 3 H), 4.56 - 4.40 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.69 - 7.58 (m, 2 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 7.90 - 7.84 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	----------------------------------	--

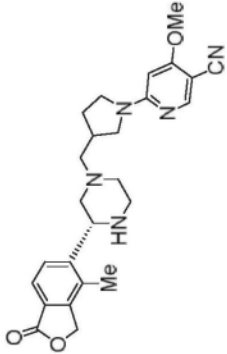
[2169]

153-I	 <p>(R)-4-甲基 -5-((6-(4-甲基 -1H-咪唑-1-基)吡 啶-3-基)甲基)吡啶 -2-基)异苯并呋喃 -1(3H)-酮</p>	405.4	<p>S: 1.13, 95.04 % R: 0.75, 95.90 %</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.90 - 2.01 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.27 - 2.34 (m, 2 H), 2.73 - 2.80 (m, 2 H), 2.89 - 3.03 (m, 2 H), 3.85 (d, <i>J</i> = 5.32 Hz, 2 H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H), 5.31 - 5.41 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.13 Hz, 1 H), 7.74 - 7.80 (m, 2 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.93 Hz, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> = 9.05 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H)。
-------	---	-------	--	--

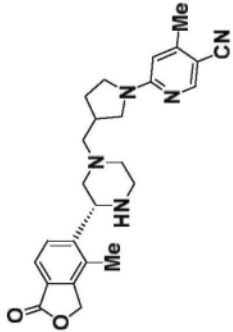
[2170]

154-I	 <p>4-甲氧基 -6-(3-(((R)-3-(4-甲 基-1-氧代-1,3-二氢 异苯并呋喃-5-基) 哌嗪-1-基)甲基)吡 咯烷-1-基)吡啶-3- 甲腈 (非对映异构体-I)</p>	448.2	G: 9.96, 95.87 % F: 8.77, 96.16 % XIII: 3.39, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.00 - 1.06 (m, 1 H), 1.73 - 1.81 (m, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.34 - 2.40 (m, 3 H), 2.44 - 2.48 (m, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 2.78 - 3.02 (m, 4 H), 3.92 (s, 3 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 5.77 Hz, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.09 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.55 - 8.56 (m, 1 H)。
-------	---	-------	---	---

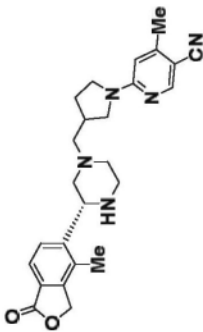
[2171]

155-I	 <p>4-甲氧基 -6-(3-(((R)-3-(4-甲 基-1-氧代-1,3-二氢 异苯并呋喃-5-基) 哌嗪-1-基)甲基)吡 咯烷-1-基)吡啶-3- 甲腈 (非对映异构体-II)</p>	448.2	<p>F: 8.09 96.88 % G: 10.05, 96.44 % XIII: 4.72, 97.82 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.79 - 1.86 (m, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.34 - 2.39 (m, 4 H), 2.76 - 2.81 (m, 2 H), 2.84 - 2.93 (m, 5 H), 2.95 - 3.01 (m, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.07 (d, <i>J</i> = 9.79 Hz, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 4.14 Hz, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.09 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.91 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。
-------	--	-------	---	--

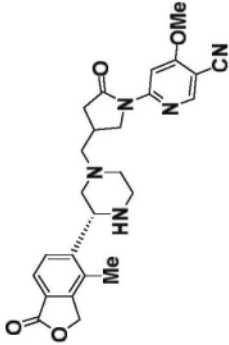
[2172]

156-I		4- 甲 基 -6-(3-(((R)-3-(4- 甲 基-1-氧代-1,3-二氢 异苯并呋喃-5-基) 吡啶-1-基)甲基)吡 咯烷-1-基)吡啶-3- 甲腈 (非对映异构体-I)	F: 9.61 96.97 % G: 10.62, 97.28 % XIII: 3.05, 99.92 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.79 - 1.86 (m, 2 H), 2.00 - 2.14 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.33 (m, 4 H), 2.34 - 2.39 (m, 2 H), 2.53 - 2.61 (m, 1 H), 2.77 - 2.93 (m, 4 H), 2.94 - 3.01 (m, 1 H), 3.35 - 3.46 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 5.96 Hz, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 7.97 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H)。
-------	---	---	---	--

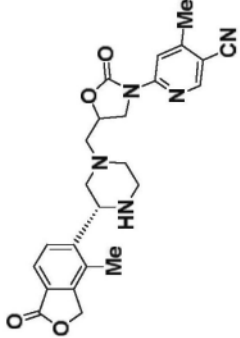
[2173]

157-I	 <p>4-甲基-6-(3-(((<i>R</i>)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢-5H-苯并呋喃-5-基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-2-基)吡啶-3-基甲腈 (非对映异构体-II)</p>	432.2	F: 9.60 97.43 % G: 10.59, 97.53 % XIII: 3.86, 95.66 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.10 - 1.16 (m, 1 H), 1.79 - 1.87 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.33 (m, 5 H), 2.33 - 2.37 (m, 3 H), 2.53 - 2.61 (m, 1 H), 2.77 - 2.93 (m, 4 H), 2.94 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.15 (m, 1 H), 3.35 - 3.46 (m, 2 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.91 Hz, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 3.95 Hz, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.16 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H)。
-------	--	-------	--	--

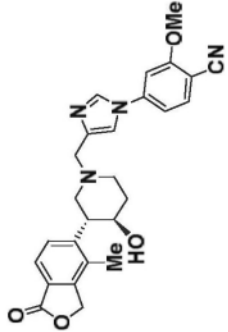
[2175]

159-I		462.3	<p>S: 1.22</p> <p>97.06 %</p> <p>R: 0.97,</p> <p>96.87 %</p> <p>XIII: 5.20,</p> <p>97.50 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.85 - 1.93 (m, 1 H), 2.07 - 2.11 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.37 - 2.45 (m, 2 H), 2.69 - 2.81 (m, 3 H), 2.84 - 2.96 (m, 2 H), 2.98 - 3.05 (m, 3 H), 3.47 - 3.57 (m, 2 H), 3.72 - 3.78 (m, 3 H), 4.07 - 4.15 (m, 1 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 3.91 Hz, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.01 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。
-------	---	-------	---	---

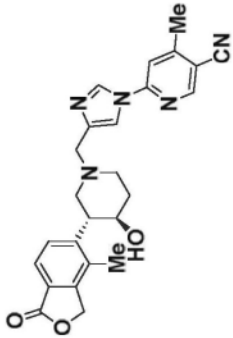
[2176]

160-I		4-甲 基 -6-(5-(((<i>R</i>)-3-(4-甲 基-1-氧代-1,3-二氢异 苯并呋喃-5-基) 哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基) 吡啶-3-甲腈 (非对映异构体-II)	448.2	Q: 8.61, 94.33 % D: 1.67, 99.28 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.99 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.46 - 2.48 (m, 3 H), 2.59 - 2.62 (m, 2 H), 2.71 - 2.75 (m, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 4 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 1 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.72 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	---

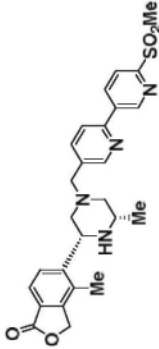
[2178]

162-I		4-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-2-甲氧基苯甲腈	459.2	<p>S: 1.19, 100 %</p> <p>R: 0.97, 100 %</p> <p>XXIX: 3.00, 100 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.96 (br. s., 1 H), 2.13-2.43 (m, 4 H), 2.74 (m, 1 H), 2.79-3.07 (m, 2 H), 3.07-3.20 (m, 2 H), 3.82 (br. s., 1 H), 3.94 - 4.12 (m, 4 H), 4.68 (br. s., 1 H), 5.36 (br. s., 2 H), 7.46-7.56 (m, 4 H), 7.61-7.79 (m, 2 H), 7.94-8.13 (m, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	--

[2179]

163-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈	444.5	P: 4.27, 98.40 % Q: 5.59, 98.86 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 - 1.80 (m, 1 H), 1.92 - 1.97 (m, 1 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.76 - 2.91 (m, 3 H), 2.95 - 3.16 (m, 2 H), 3.44 - 3.61 (m, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 5.37 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.91 Hz, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 2 H), 8.55 (br. s., 1 H), 8.86 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	--	---

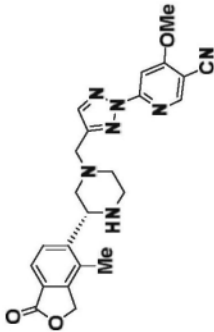
[2181]

165-I		4- 甲 基 -5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6- 甲 基 -4-((6'- (甲 基 磺 酰 基)-[2,3'-联吡啶]-5- 基) 甲 基) 吡 嗪-2-基) 异 苯 并 呋 喃-1(3H)- 酮	493.2	S: 1.27, 99.27 % R: 0.81, 98.46 % XXIX: 9.99, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3 H), 1.64-1.88 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.99 (br. s., 2 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 4.19 (d, <i>J</i> = 9.50 Hz, 1 H), 5.46 - 5.28 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.10, 2.00 Hz, 1 H), 8.09 - 8.25 (m, 2 H), 8.70 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1 H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 8.10, 2.20 Hz, 1 H), 9.39-9.49 (m, 1H)。
-------	---	---	-------	--	--

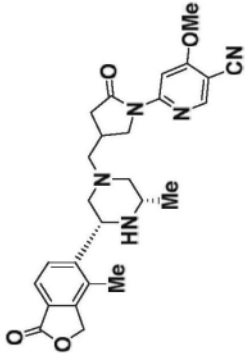
[2182]

166-I		4-甲氧基 -2-(4-(((3S,5R)-3-甲 基-5-(4-甲基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)哌嗪-1- 基)甲基)-2H-1,2,3- 三唑-2-基)嘧啶-5- 基 甲脒	461.3	P: 6.75, 95.94 % Q: 8.64, 96.38 % V: 5.85, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 6.21 Hz, 3 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 10.60 Hz, 2 H), 2.94 - 3.01 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.17 - 4.19 (m, 4 H), 5.37 (d, <i>J</i> = 3.01 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), (未观察到 1 个 可交换质子)。
167-I		4-甲氧基-2-(2-甲基 -4-(((3S,5R)-3-甲基 -5-(4-甲基-1-氧代 -1,3-二氢异苯并呋 喃-5-基)哌嗪-1-基) 甲基)-1H-咪唑-1- 基)嘧啶-5-基 甲脒	474.3	Q: 9.51, 99.30 % P: 5.20, 99.42 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.73 - 1.84 (m, 3 H), 1.91 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.54 - 2.58 (m, 2 H), 2.66 - 2.69 (m, 1 H), 2.72 (s, 1 H), 2.79 - 2.88 (m, 3 H), 2.92 - 2.99 (m, 2 H), 4.15 (m, 4 H), 4.16 - 5.38 (d, <i>J</i> = 1.51 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.84 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.91 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H)。

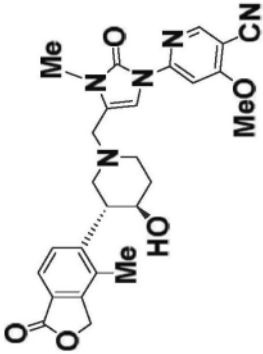
[2183]

168-I		(R)-4- 甲 氧 基 -6-((3-(4- 甲 基-1- 氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)哌嗪 -1- 基) 甲 基)-2H-1,2,3- 三 唑 -2-基)吡啶-3-甲腈	446.2	E: 8.07, 99.40 % G: 9.30, 99.10 % XIV: 9.58, 99.00 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.90 (t, <i>J</i> = 10.39 Hz, 1 H), 2.21 (d, <i>J</i> = 2.93 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.79 - 2.94 (m, 3 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.09 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), (未观察到 1 个 可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	---

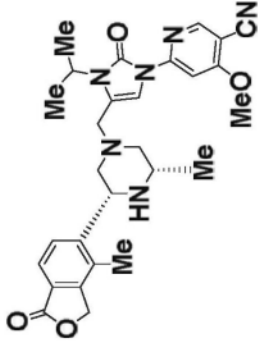
[2185]

170-I		4- 甲 氧 基 -6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3- 甲 基-5-(4- 甲 基-1- 氧 代-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)哌嗪-1- 基)甲基)-2-氧代吡 咯烷-1-基)吡啶-3- 甲腈(非对映异构体 -I)	476.3	S: 1.49, 100 % R: 1.07, 99.06 % XXXI: 4.36, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.74 (t, <i>J</i> = 9.80 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.33 - 2.48 (m, 3 H), 2.64 - 2.89 (m, 4 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 11.0, 5.40 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 11.40, 7.70 Hz, 2 H), 5.31 - 5.50 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质 子)。
-------	---	--	-------	--	--

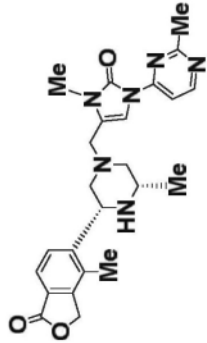
[2186]

171-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈	490.2	P: 9.20, 99.40 % Q: 5.03, 98.10 % XXVII: 5.46, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.55 - 1.66 (m, 1 H), 1.91 - 1.98 (m, 1 H), 2.07 - 2.15 (m, 1 H), 2.25 (s, 4 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 2.92 - 2.99 (m, 1 H), 3.01 - 3.08 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.43 (d, <i>J</i> = 9.04 Hz, 2 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.52 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	---	--

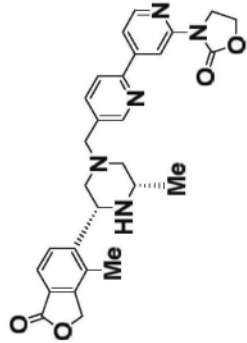
[2187]

172-I		6-(3- 异 丙 基 -4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基-1- 氧 代 -1,3-二氢异苯并呋 喃-5-基)哌嗪-1-基) 甲 基)-2- 氧 代-2,3- 二 氢 -1 <i>H</i> - 咪 唑 -1- 基)-4- 甲 氧 基 吡 啶 -3- 甲 腈	517.3	S: 1.88, 98.00 % R: 1.35, 98.45 % XXX: 6.78, 96.70 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.05 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3 H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 3 H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 3 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.63 (br. s., 1 H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.85 (d, <i>J</i> = 10.00 Hz, 1 H), 2.88 - 2.99 (m, 1 H), 3.45 (d, <i>J</i> = 14.20 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1 H), 4.36 - 4.48 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	---	--

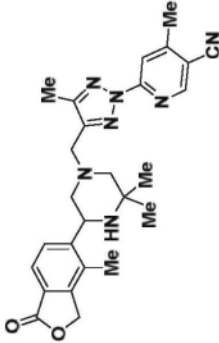
[2188]

173-I		3- 甲 基 -4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲 基 -5-(4-甲 基-1-氧 代 -1,3-二 氢异苯 并呋 喃-5-基) 咪唑-1-基) 甲基)-1-(2-甲 基 咪 啉-4-基)-1,3-二 氢-2H-咪唑-2-酮	449.3	S: 1.29, 98.42 % R: 0.78, 97.30 % VI: 12.32, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.84 - 1.64 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.83 (t, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.40 (s, 2 H), 4.12 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), (未观察到 1 个可交换质 子)。
-------	---	---	-------	---	--

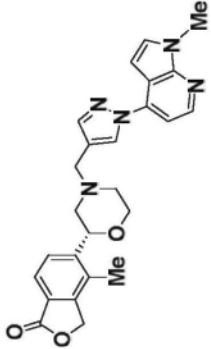
[2189]

174-I		500.3	<p>S: 1.37, 98.95 % R: 0.66, 98.40 % XVII: 11.04, 100 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (br. s., 3 H), 1.78 (d, <i>J</i> = 13.00 Hz, 2 H), 1.92 (s, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.61 (br. s., 2 H), 4.07 - 4.30 (m, 3 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H), 5.29 - 5.47 (m, 2 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.59 - 7.75 (m, 1 H), 7.75 - 7.88 (m, 2 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	--	--

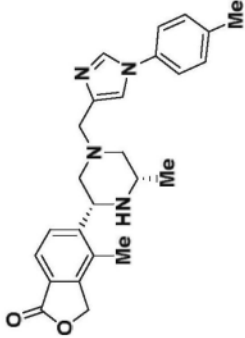
[2190]

175-I		6-(4-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲基腈 (对映异构体-I)	472.3	S: 1.96, 98.70 % R: 1.41, 98.60 % VIII: 3.60 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.20 - 1.41 (m, 3 H), 1.82 (t, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1 H), 1.93 (d, <i>J</i> = 9.80 Hz, 1 H), 2.06 (d, <i>J</i> = 13.20 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.54 - 2.64 (m, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 10.00 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 4.38 (d, <i>J</i> = 9.50 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	---

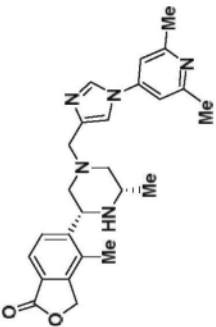
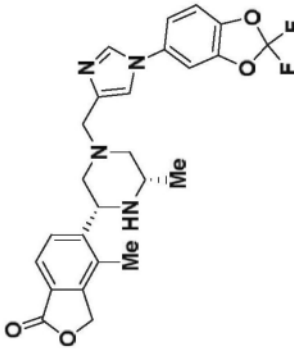
[2192]

<p>177-I</p> 	<p>(R)-4-甲基 -5-(4-((1-(1-甲基 -1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)甲基)吗啉 -2-基)异苯并呋喃 -1(3H)-酮</p>	<p>444.2</p>	<p>A:1.41, 98.80 % B: 0.95, 98.40 %</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 3.15 - 3.20 (m, 2 H), 3.50 - 3.90 (m, 2 H), 3.90 -3.40 (m, 5 H), 4.40 (br. s., 2 H), 5.10 (br. s., 1 H), 5.40 - 5.50 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H)。</p>
--	---	--------------	---	--

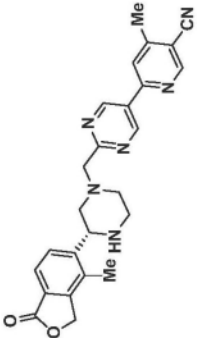
[2193]

178-I		4- 甲 基 -5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6- 甲 基 -4-((1-(<i>p</i> - 基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基) 甲 基)哌嗪-2-基)异 苯 并呋喃-1(3 <i>H</i>)-酮	417.3	A:1.35, 97.80 % B: 0.79, 99.10 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.02 Hz, 3 H), 1.72 - 1.83 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H), 2.85 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.45 (s, 2 H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 3 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.53 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.06 - 8.07 (m, 1 H), (未观察 到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	---

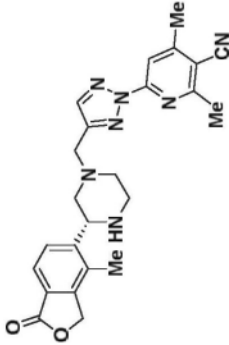
[2196]

181-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3 <i>H</i>)-酮.	432.3	A: 0.99, 99.50 % B: 0.79, 94.90 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 - 1.07 (m, 3 H), 1.74 - 1.82 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.46 (s, 6 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.39 - 3.41 (m, 2 H), 4.15 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1 H), 5.38 (br. s., 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 2 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 7.95 - 7.97 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
182-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3 <i>H</i>)-酮	483.3	A: 1.48, 97.10 % B: 0.92, 97.80 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.96 - 1.06 (m, 3 H), 1.80 (br. s., 2 H), 2.27 (s., 3 H), 2.80 - 2.90 (m, 3 H), 3.40 (br. s., 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 5.32 - 5.45 (m, 2 H), 7.50 - 7.60 (m, 3 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.85 - 7.90 (m, 2 H), (未观察到 1 个可交换质子)。

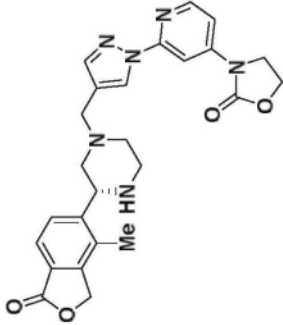
[2197]

183-I		(R)-4- 甲 基 -6-(2-((3-(4- 甲 基-1- 氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)哌嗪 -1-基)甲基)嘧啶-5- 基)吡啶-3-甲腈	441.2	A: 0.93, 97.97 % B: 1.12, 100 % XVIII: 23.32, 95.58 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.03 (t, J = 10.40 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.32 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.81 - 3.05 (m, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 4.10 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.44 (s, 2 H), (未观察到 1 个可交 换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

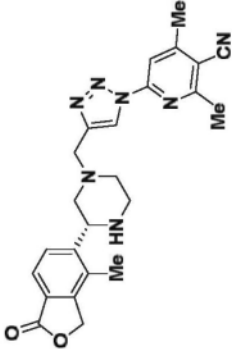
[2198]

184-I		(<i>R</i>)-2,4-二甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-基)吡啶-3-甲腈	444.2	A: 1.04, 100 % B: 1.27, 99.69 % XIV: 10.30 98.57 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.84 - 1.97 (m, 1 H), 2.16 - 2.24 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.69 - 2.73 (m, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2 H), 2.88 - 2.95 (m, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1 H), 5.31 - 5.48 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

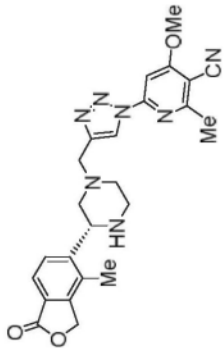
[2199]

185-I	 <p>(R)-3-(2-(4-((3-(4- 甲基-1-氧代-1,3-二 氢异苯并呋喃-5- 基)哌嗪-1-基)甲 基)-1H-吡唑-1-基) 吡啶-4-基)噁唑烷 -2-酮</p>	475.1	<p>S: 1.35, 100 % R: 1.11 , 100 % XIV: 15.72, 98.00 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.79 (t, <i>J</i> = 10.15 Hz, 1 H), 2.07 - 2.15 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.77 - 3.01 (m, 3 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.14 Hz, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 2 H), 4.04 - 4.17 (m, 3 H), 4.47 - 4.54 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 5.87, 2.20 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5.87 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), (未 观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	--	--

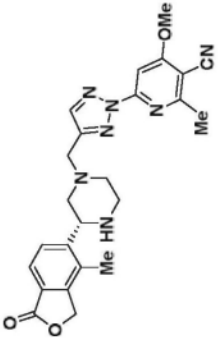
[2200]

186-I		(R)-2,4-二甲基-6-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈	444.2	C: 6.15, 98.53 % G: 6.95, 99.21 % V: 11.71, 99.21 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 (t, <i>J</i> = 10.39 Hz, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.69 - 2.75 (m, 3 H), 2.78 - 2.92 (m, 3 H), 2.95 - 3.02 (m, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	--	--

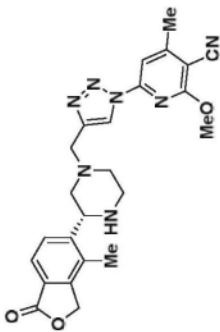
[2201]

187-I		(R)-4-甲氧基-2-甲基-6-(4-(3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈	460.3	R: 1.06, 100 % S: 1.27, 99.47 % V: 10.37, 98.87 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.64 - 2.69 (m, 3 H), 2.85 (t, J = 9.50 Hz, 2 H), 2.92 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.04 - 4.19 (m, 4 H), 5.31 - 5.46 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

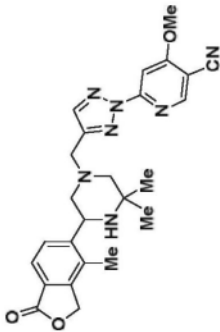
[2202]

188-I		(R)-4-甲氧基-2-甲基-6-(4-(3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈	460.3	R: 1.02, 100 % S: 1.20, 98.54 % V: 8.18, 99.14 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (t, <i>J</i> = 10.30 Hz, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 11.20 Hz, 2 H), 2.90 (t, <i>J</i> = 11.20 Hz, 1 H), 3.00 (d, <i>J</i> = 12.0 0Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.03 - 4.17 (m, 4 H), 5.27 - 5.46 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

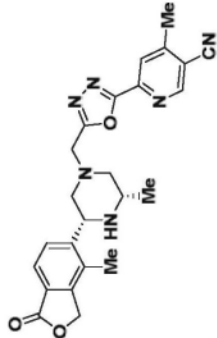
[2203]

189-I		(R)-2-甲氧基-4-甲基-6-(4-(3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-甲腈	460.3	R: 1.13, 100 % S: 1.35, 100 % VI: 14.78, 98.24 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.85 (t, <i>J</i> = 9.50 Hz, 2 H), 2.91 (br. s., 2 H), 3.78 (br. s., 2 H), 4.11 (s, 4 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 3.70 Hz, 2 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.80 - 7.74 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	--	--

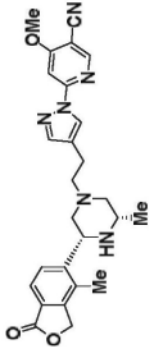
[2204]

190-I		6-(4-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)咪唑-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈 (对映异构体-I)	474.3	R: 1.10, 97.63 % S: 1.53, 96.84 % XVIII: 17.70, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.85 (t, J = 10.40 Hz, 1 H), 1.93 (d, J = 10.50 Hz, 1 H), 2.04 (br. s., 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 2.88 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 3.65 - 3.88 (m, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 4.42 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.32 - 5.47 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	---	---

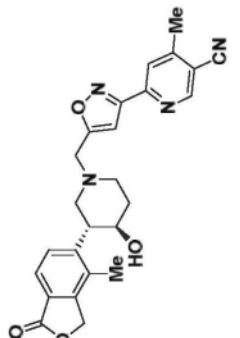
[2205]

191-I		445.2	<p>A: 0.95, 100 %</p> <p>B: 1.26, 100 %</p> <p>XIV: 8.77, 100 %</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.03 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3 H), 1.87 - 2.03 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.78 - 2.93 (m, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 4.00 (s, 2 H), 4.19 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质 子)。
-------	---	-------	---	--

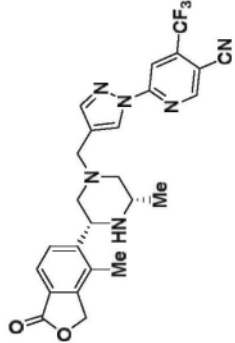
[2206]

192-I		4-甲氧基 -6-(4-(2-((3S,5R)-3- 甲基-5-(4-甲基-1- 氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)哌嗪 -1-基)乙基)-1H-吡 啶-1-基)吡啶-3-甲 腈	433.3	R: 0.54, 100 % S: 1.26, 94.95 % XV: 6.26, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.05 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.24 (s, 1 H), 1.65 - 1.82 (m, 2 H), 2.27 - 2.34 (m, 3 H), 2.56 (d, <i>J</i> = 7.10 Hz, 1 H), 2.59 - 2.65 (m, 3 H), 2.65 - 2.74 (m, 2 H), 2.88 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 9.80 Hz, 1 H), 5.32 - 5.47 (m, 2 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 7.78 - 7.90 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.73 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), (未观察 到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	---

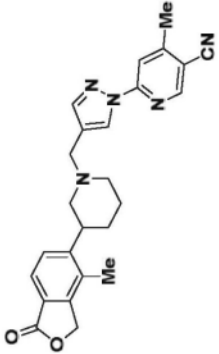
[2207]

193-I		6-(5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-1-基)甲基)异噻唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈	445.3	<p>R: 1.17, 100 %</p> <p>S: 1.58, 100 %</p> <p>XVIII: 5.84, 100 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 1.94 (d, <i>J</i> = 9.50 Hz, 1 H), 2.16 - 2.41 (m, 5 H), 2.59 (s, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 11.20 Hz, 1 H), 2.95 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 1 H), 3.09 (t, <i>J</i> = 10.40 Hz, 1 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 3.86 (br. s., 2 H), 4.61 (d, <i>J</i> = 5.40 Hz, 1 H), 5.30 - 5.49 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	---	---

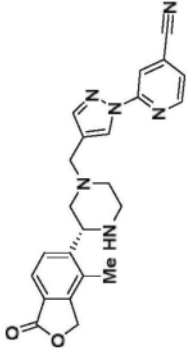
[2210]

196-I		6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲 基-5-(4-甲 基-1-氧 基-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)吡嗪-1- 基) 甲 基)-1H-吡唑 -1-基)-4-(三氟甲基) 吡啶-3-甲腈	497.3	R: 1.91, 100 % S: 2.07, 100 % XXVIII: 4.19, 96.40 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.64 - 1.81 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 9.80 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.55 (s, 2 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1 H), 5.28 - 5.46 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 63.47.
-------	---	---	-------	--	--

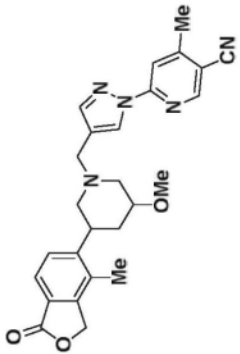
[2211]

197-I		4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈(对映异构体-I)	428.1	S: 1.98, 98.50 % R: 1.40, 94.37 % V: 11.03, 97.37 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.51 (br. s., 1 H), 1.75 (br. s., 3 H), 2.04 (br. s., 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.54 - 2.62 (m, 3 H), 2.73 - 3.00 (m, 2 H), 3.04 - 3.24 (m, 1 H), 3.53 (br. s., 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H), 8.83 (s, 1 H)°
-------	---	--	-------	---	---

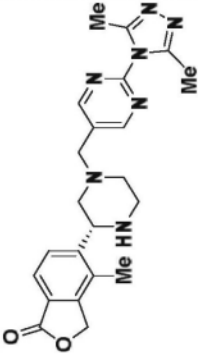
[2212]

198-I		(R)-2-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)甲基)-1H-吡啶-4-吡啶-4-甲腈	415.1	S: 1.20, 100 % R: 0.87, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.83 (t, <i>J</i> = 10.90 Hz, 1 H), 2.14 (t, <i>J</i> = 9.80 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 2 H), 2.94 - 2.86 (m, 1 H), 3.05 - 2.97 (m, 1 H), 3.59 - 3.45 (m, 2 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1 H), 5.45 - 5.30 (m, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 - 7.70 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	----------------------------------	---

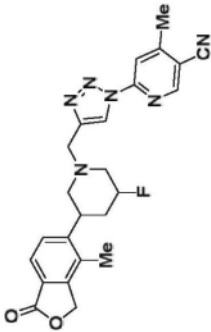
[2214]

<div>200-I I</div> <div></div>	<div>6-(4-(3-甲氧基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)甲基 (对映异构体-II)</div>	<div>S: 1.66, 97.24 % R: 1.13, 97.40 % XVIII: 18.01, 100 % ee</div>	<div>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.41- 1.30 (m, 1 H), 1.84 (t, <i>J</i> = 10.60 Hz, 1 H), 1.95 (t, <i>J</i> = 10.80 Hz, 1 H), 2.14 (s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 11.70 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 11.20 Hz, 1 H), 3.24 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.48 (s, 1 H), 3.69 - 3.55 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H)。</div>
---	--	---	---

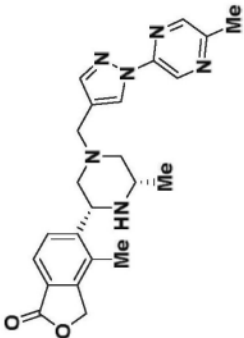
[2215]

201-I		(R)-5-(4-((2-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)嘧啶-5-基)甲基)苯并吡喃-1(3H)-酮	420.2	S: 0.88, 97.02 % R: 0.70, 96.77 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95 - 1.83 (m, 1 H), 2.23 - 2.08 (m, 2 H), 2.32 - 2.24 (m, 6 H), 2.70 (s, 3 H), 2.80 (t, <i>J</i> = 10.90 Hz, 2 H), 2.92 (t, <i>J</i> = 10.30 Hz, 1 H), 3.07 - 2.98 (m, 1 H), 3.73 - 3.54 (m, 2 H), 4.11 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 5.48 - 5.29 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H)。
-------	---	--	-------	--	---

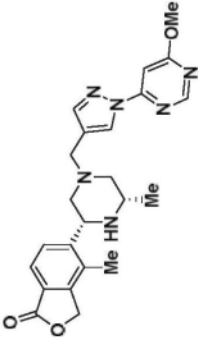
[2217]

203-I		6-(4-((3-氟-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (对映异构体-I)	447.2	S: 1.66, 100 % R: 1.17, 100 % XXVIII: 6.53, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.79 - 1.65 (m, 1 H), 2.24 - 2.03 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.67 - 2.60 (m, 3 H), 2.86 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 1 H), 3.21 (t, <i>J</i> = 10.80 Hz, 1 H), 3.31 (d, <i>J</i> = 3.90 Hz, 1 H), 3.96 - 3.79 (m, 2 H), 4.95 - 4.68 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H)。 ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 178.31。
-------	---	--	-------	---	--

[2220]

206-I		4- 甲 基 -5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6- -4-((1-(5- -2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)甲基)哌嗪-2-基) 异苯并呋喃-1(3 <i>H</i>)- 酮	419.3	R: 0.63, 94.20 % S: 1.40, 95.10 % VIII: 5.80, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.73 (br. s., 2 H), 2.31 - 2.18 (m, 3 H), 2.56 - 2.52 (m, 4 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.53 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.37 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.88 - 7.74 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 1.50 Hz, 1 H)。
-------	---	---	-------	--	--

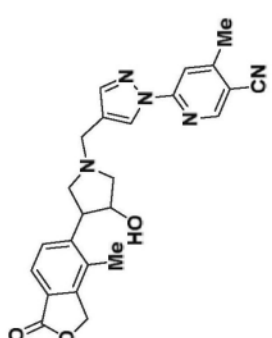
[2221]

207-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3 <i>H</i>)-酮	435.2	S: 1.34, 99.14 % R: 0.73, 100 % XXV: 13.93, 98.14 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.80 - 1.61 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.18 (d, <i>J</i> = 5.40 Hz, 1 H), 3.51 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.15 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 5.47 - 5.29 (m, 2 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.00 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.88 - 7.81 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.71 (d, <i>J</i> = 1.00 Hz, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	--

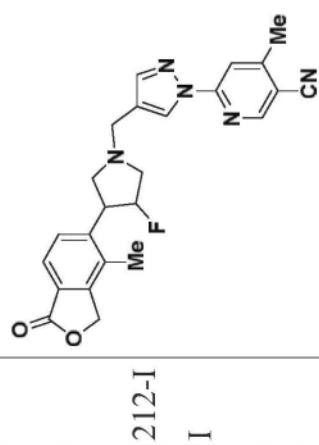
[2224]

210-I		4- 甲 基 -6-(3-(((3S,5R)-3-甲 基-5-(4-甲基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)呋喃-1- 基)甲基)异噻唑-5- 基)吡啶-3-甲腈	444.2	R: 1.50, 94.28 % S: 1.13, 95.39 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.94 - 1.80 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.64 - 2.54 (m, 4 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.72 (s, 2 H), 4.19 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	--	--

[2225]

211-I		6-(4-(3-羟基-4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (非对映异构体-I: 对映异构体-I)	430.2	R: 0.99, 100 % S: 1.25, 100 % XVIII: 16.83, 99.40 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.84 - 3.03 (m, 2 H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 10.10, 5.70 Hz, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.90 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H)。(未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

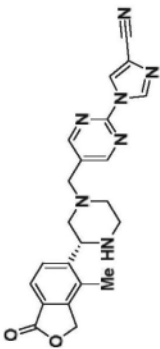
[2226]

<p>212-I I</p> 	<p>6-(4-((3-氟-4-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (非对映异构体-I: 对映异构体-II)</p>	<p>432.2</p>	<p>R: 1.12, 94.07 % S: 1.80, 93.34 % VIII: 4.92, 99.73 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 3.05 (br. s., 1 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.39 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.74 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H)。 ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm -164.03。</p>
--	--	--------------	---	--

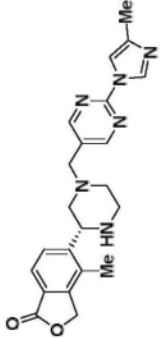
[2228]

214-I		4- 甲 基 -6-(5-(((3S,5R)-3- 基-5-(4-甲 基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)哌嗪-1- 基)甲基)异噻唑-3- 基)吡啶-3-甲腈	444.2	R: 1.16, 97.73 % S: 1.56, 97.61 % XVIII: 5.63, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.86 (dt, <i>J</i> = 13.60, 10.5 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 4 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 2 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.73 - 7.83 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	---

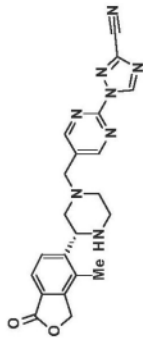
[2229]

215-I		416.20	A: 1.07, 99.60 % B: 1.32, 98.32 % XVIII: 16.98, 98.00 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 12.96 Hz, 1 H), 3.02 (d, <i>J</i> = 11.98 Hz, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 4.12 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H), 8.75 (s, 2 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--------	---	--

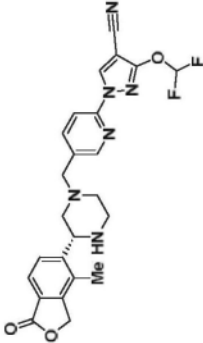
[2230]

216-I	 <p>(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲基</p>	405.20	E:7.08, 97.55 % G: 8.03, 98.45 % XIV: 7.18, 98.01 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 12.96 Hz, 1 H), 3.02 (d, <i>J</i> = 11.98 Hz, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 4.12 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1 H), 8.75 (s, 2 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--------	---	---

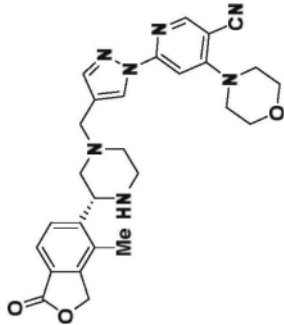
[2231]

217-I		(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)咪唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈	417.5	S: 1.14, 98.53 % R: 1.34, 99.21 % XVIII: 24.93, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.92 (t, <i>J</i> = 10.64 Hz, 1 H), 2.15 - 2.22 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.80 (t, <i>J</i> = 9.05 Hz, 2 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H), 3.58 - 3.74 (m, 2 H), 4.11 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 5.28 - 5.43 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.94 (s, 2 H), 9.78 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交 换质子)。
-------	---	--	-------	---	---

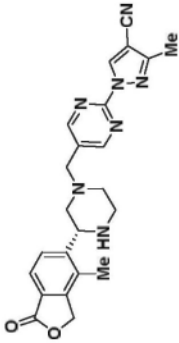
[2233]

219-I		<p>(R)-3-(二氟甲氧基)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲脞</p>	481.3	<p>S: 1.29, 99.02 % R: 1.60, 99.41 % XVIII: 7.03, 100 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.16 (t, <i>J</i> = 7.20 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.93 (dd, <i>J</i> = 12.20, 7.1 Hz, 2 H), 3.03 (br. s., 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 3.78 (br. s., 2 H), 4.73 (br. s., 1 H), 5.43 (d, <i>J</i> = 14.20 Hz, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i> = 53.50 Hz, 1 H), 7.80 - 7.67 (m, 1 H), 7.90 - 7.81 (m, 1 H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.40, 2.10 Hz, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H)。 ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm - 84.69。</p>
-------	---	---	-------	--	--

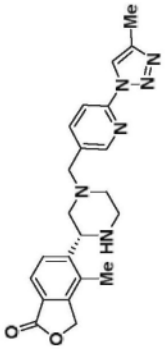
[2234]

220-I		(R)-6-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-吗啉代吡啶-3-甲腈	500.2	S: 0.96, 99.62 % R: 1.27, 97.76 % XIV: 10.79, 99.64 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.33 (s, 3 H), 2.60 (br. s., 1 H), 3.16 (br.s., 2 H), 3.21 (br. s., 1 H), 3.48 - 3.34 (m, 2 H), 3.60 - 3.54 (m, 4 H), 3.80 - 3.74 ((m, 4 H), 3.83br.s., 2 H), 4.74 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 1 H), 5.52 - 5.39 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	---

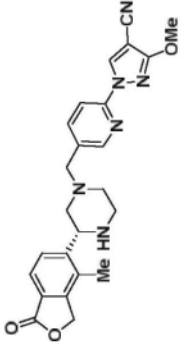
[2235]

221-I		(R)-3-甲基-1-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-2-基)甲基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-基 430.20	G:11.37, 97.70 % F: 10.57, 97.50 % XVIII: 18.61, 98.90 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.15 - 2.23 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.72 - 2.85 (m, 2 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 10.52 Hz, 1 H), 3.01 (d, <i>J</i> = 9.54 Hz, 1 H), 3.57 - 3.71 (m, 2 H), 4.11 (d, <i>J</i> = 9.54 Hz, 1 H), 5.29 - 5.43 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 9.34 (s, 1 H)。(未观察到1个可交换质子)。
-------	---	---	--	---

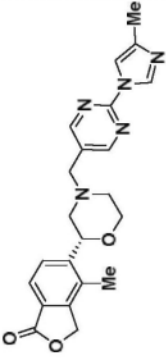
[2236]

222-I		<p>(<i>R</i>)-4-甲基 -5-(4-((6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)苯基)吡啶-3-基)甲基)苯基 吩嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮</p>	405.00	<p>B: 1.42, 100 % A: 1.18, 100 % XIV: 7.16, 98.10 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.93 (br. s., 1 H), 2.15 - 2.22 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H), 2.80 (t, <i>J</i> = 12.47 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.57 - 3.71 (m, 2 H), 4.17 (br. s., 1 H), 5.28 - 5.43 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.01 - 8.14 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H)。(未观察到 1 个可交换质子)。</p>
-------	---	---	--------	--	--

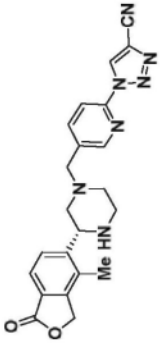
[2237]

223-I		(R)-3-甲氧基-1-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-腈	445.10	B: 1.81, 100 % A: 1.48, 100 % XIV: 7.96, 98.66 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.85 (t, <i>J</i> = 10.52 Hz, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 10.03 Hz, 1 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 4.04 (m, 4 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.29 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.73 - 7.83 (m, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H)。 (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	--------	---	--

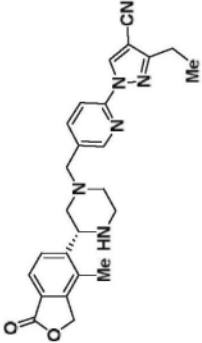
[2238]

224-I		(R)-4-甲基 -5-(4-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)吡啶-2-基)异苯并咪喃-1(3H)-酮	406.3	C: 7.89, 98.69 % G: 8.99, 98.54 % XVIII: 20.31, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95 - 2.04 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.23 - 2.36 (m, 1 H), 2.70 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 1 H), 2.90 (d, <i>J</i> = 12.00 Hz, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.97 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1 H), 4.82 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 5.26 - 5.45 (m, 2 H), 7.61 - 7.68 (m, 3 H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 8.31, 2.20 Hz, 1 H), 8.78 (s, 2 H)。
-------	---	--	-------	--	---

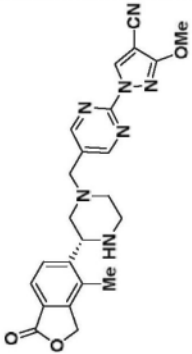
[2239]

225-I	 <p>(R)-1-(5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈</p>	416.2	B: 1.24, 100 % A: 0.99, 100 % XIV: 7.96, 97.30 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95 - 1.84 (m, 1 H), 2.21 - 2.14 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.78 (t, <i>J</i> = 9.80 Hz, 2 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 9.80 Hz, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 10.50 Hz, 1 H), 5.43 - 5.29 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.21 - 8.08 (m, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	---	---

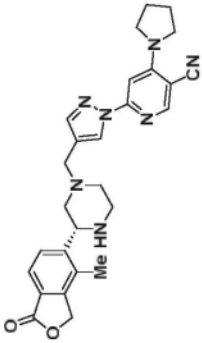
[2240]

226-I	 <p>(R)-3-乙基 -1-(5-((3-(4-甲基-1- 氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)吡啶-2- -1-基)甲基)吡啶-4-甲 基)-1H-吡啶-4-甲 基</p>	443.2	<p>B: 1.67, 100 % A: 1.25, 98.15 % XIV: 7.78, 99.0 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.30 (t, <i>J</i> = 7.60 Hz, 3 H), 1.85 (t, <i>J</i> = 10.30 Hz, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.70-2.85 (m, 4 H), 2.94 - 2.85 (m, 1 H), 3.06 - 2.95 (m, 1 H), 3.60 (q, <i>J</i> = 13.50 Hz, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 10.00 Hz, 1 H), 5.24 -5.48 (m, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.40, 2.1 Hz, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	--	-------	---	--

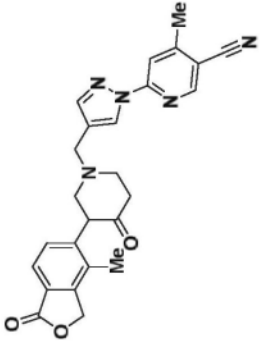
[2241]

227-I		(R)-3- 甲 氧 基 -1-(5-((3-(4- 甲 基-1- 氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)哌嗪 -1-基)甲基)嘧啶-2- 基)-1H-吡啶-4- 甲 腈	446.2	B: 1.17, 95.59 % A: 0.97, 94.45 % XVIII: 18.87, 97.5 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 (t, <i>J</i> = 10.50 Hz, 1 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 2.21-2.30 (m, 3 H), 2.77 (t, <i>J</i> = 12.30 Hz, 2 H), 2.84 -2.94 (m, 1 H), 2.95 -3.06 (m, 1 H), 3.53 -3.74 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.07 (d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 1 H), 5.27 -5.50 (m, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H), 8.80 (s, 2 H), 9.30 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	---

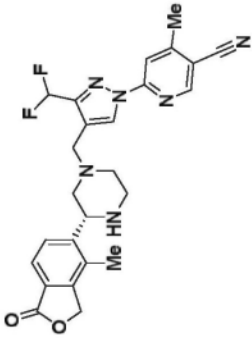
[2245]

231-I		(R)-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-甲基	484.3	B: 1.45, 99.72 % A: 1.09, 100 % XVIII: 15.10, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.97 -2.01 (m, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 3.05 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.40 (br. s., 1 H), 3.67 (br. s., 5 H), 4.72 (br.s., 1 H), 5.45 (d, <i>J</i> = 12.70 Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.69-7.76 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	---	---

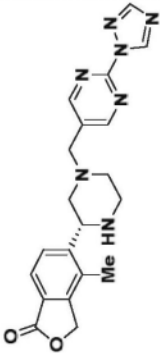
[2246]

232-I		4-甲基-6-(4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-4-氧代吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲腈	442.2	R: 1.34, 62.00 % S: 1.86, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.15 (s, 3 H), 2.35 (d, <i>J</i> = 14.43 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 3.20 (br. s., 2 H), 3.75 (s, 2 H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 11.37, 5.50 Hz, 1 H), 5.30 - 5.44 (m, 2 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	--

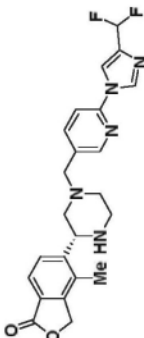
[2247]

233-I		(R)-6-(3-(二氟甲基)-4-(3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈	479.1	R: 1.59, 99.30 % S: 1.94, 98.00 % XVIII: 10.70, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.89 (br. s., 1 H), 2.19 (br. s., 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.76 - 2.89 (m, 2 H), 2.94 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 2 H), 4.12 (br. s., 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 3.18 Hz, 2 H), 7.08 - 7.39 (m, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H)。(未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -114.2。
-------	---	---	-------	---	--

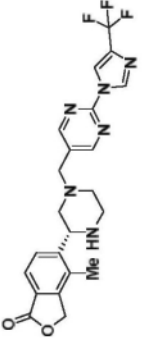
[2248]

234-I		(R)-5-(4-((2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基-1H-苯并三唑-5-羧基 咪唑-1(3H)-酮	392.1	R: 0.93, 97.00 % S: 1.06, 93.50 % XIV: 7.53, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.64 - 2.84 (m, 2 H), 2.86 - 3.05 (m, 2 H), 3.65 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 2 H), 4.09 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.87 (s, 2 H), 9.43 (s, 1 H)。(未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	--	--

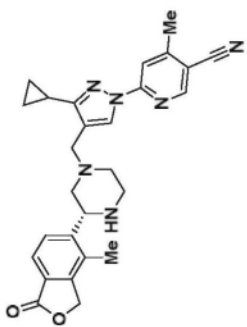
[2249]

235-I		440.1	<p>R: 1.19, 95.40 % S: 1.45, 98.40 % XIV: 6.79, 88.00 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 3.49 - 3.53 (m, 2 H), 4.07 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 6.82 - 7.14 (m, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.31, 2.20 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.71 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。 (未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -112.0。
-------	---	-------	--	--

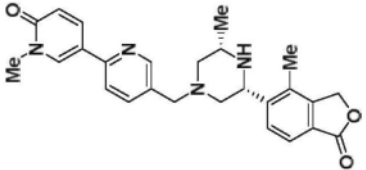
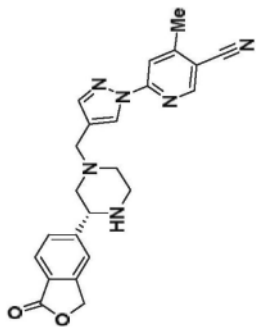
[2250]

236-I		(R)-4-甲基 -5-(4-((2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-5-基)甲基)苯基)吡啶-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	459.1	A: 1.34, 96.60 % B: 1.65, 97.40 % XIV: 6.82, 97.00 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.94 (br. s., 1 H), 2.21 (br. s., 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.91 - 3.08 (m, 2 H), 3.66 (d, <i>J</i> = 5.87 Hz, 2 H), 4.13 (br. s., 1 H), 5.37 (d, <i>J</i> = 6.36 Hz, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.86 (s, 2 H)。(未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 61.7。
-------	---	---	-------	--	--

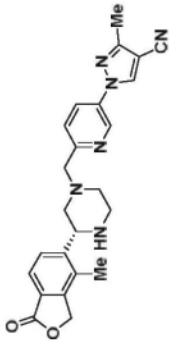
[2251]

<p>237-I</p> 	<p>(R)-6-(3-环丙基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-3-甲腈</p>	<p>469.1</p>	<p>R: 1.57, 97.90 % S: 2.03, 98.00 % XVII: 8.49, 100 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0.89 - 0.99 (m, 4 H), 1.84 (t, <i>J</i> = 10.03 Hz, 1 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.76 - 2.95 (m, 3 H), 3.01 (d, <i>J</i> = 12.23 Hz, 1 H), 3.54 (d, <i>J</i> = 9.78 Hz, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H)。(未观察到 1 个可交换质子)。</p>
--	---	--------------	---	---

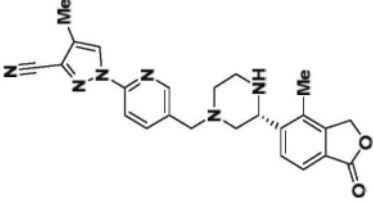
[2252]

<div>238-I</div> <div></div>	<div>1'- 甲 基 -5-(((3S,5R)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基 -1- 氧 代 -1,3- 二 氢 异 苯 并 呋 喃 -5- 基) 哌 嗪 -1- 基) 甲 基)-[2,3'- 联 吡 啶]-6'(1'H)-酮</div>	<div>445.2</div>	<div>R: 0.46, 100 % S: 1.02, 96.10 %</div>	<div>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.15 - 1.24 (m, 3 H), 2.20 - 2.24 (m, 4 H), 2.52 - 2.55 (m, 2 H), 2.96 (br. s., 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.68 (br. s., 2 H), 5.54 - 5.31 (m, 2 H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1 H), 7.79 (s, 4 H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 9.40, 2.60 Hz, 1 H), (8.53 (d, <i>J</i> = 2.70 Hz, 2 H)). (未观察到 1 个可交换质子)。</div>
<div>239-I</div> <div></div>	<div>(<i>R</i>)-4- 甲 基 -6-(4-((3-(1- 氧 代 -1,3- 二 氢 异 苯 并 呋 喃 -5- 基) 哌 嗪 -1- 基) 甲 基)-1H- 吡 啶 -3- 甲 腈</div>	<div>415.2</div>	<div>R: 0.93, 95.50 % S: 1.23, 95.40 %</div>	<div>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.83-1.97 (m, 1 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.75 - 2.92 (m, 3 H), 3.00 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H)).(未观察到 1 个可交换质子)。</div>

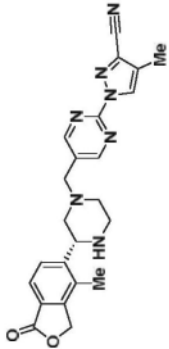
[2254]

241-I		(R)-3-甲基-1-(6-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶	429.1	R: 0.94, 98.10 % S: 1.18, 94.30 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.60 (d, <i>J</i> = 13.00 Hz, 2 H), 3.09 (d, <i>J</i> = 12.50 Hz, 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 3.89 (br. s., 2 H), 4.78 (br. s., 1 H), 5.54 - 5.34 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 8.60, 2.4 Hz, 1 H), 9.01 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 2 H), 9.29 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	--

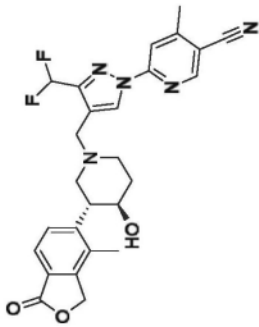
[2255]

242-I		(R)-4-甲基 -1-(5-((3-(4-甲基-1- 氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)吡啶-2- -1-基)甲基)吡啶-2- 基)-1H-吡啶-3-甲 腈	429.1	R: 1.54, 97.80 % S: 1.89, 95.10 % XVIII: 14.07, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.85 (t, <i>J</i> = 9.66 Hz, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (d, <i>J</i> = 4.16 Hz, 6 H), 2.71 - 2.82 (m, 2 H), 2.90 (t, <i>J</i> = 11.37 Hz, 1 H), 2.99 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 1 H), 3.54 - 3.68 (m, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.07 Hz, 1 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H)。(未观察 到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	---	--

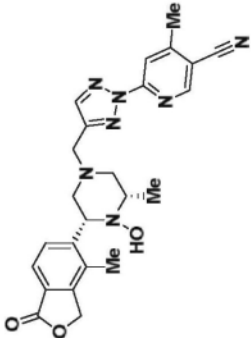
[2256]

243-I		(R)-4-甲基-1-((5-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-2-基)甲基)吡嗪-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲基	431.0	R: 1.00, 98.90 % S: 1.24, 99.30 % XVIII: 9.09, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.97 - 1.82 (m, 1 H), 2.13 - 2.21 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 6 H), 2.80 (t, <i>J</i> = 11.60 Hz, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 1 H), 3.55 - 3.74 (m, 2 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 5.26 - 5.48 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.72 (d, <i>J</i> = 0.70 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H), (未观察到1个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	--

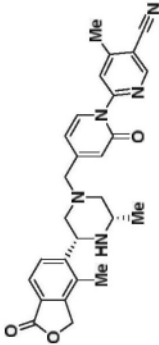
[2258]

245-I		<p>6-(3-(二氟甲基)-4-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1<i>H</i>-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈</p>	494.2	<p>R: 1.18, 100 % S: 1.71, 98.90 % XXVI: 4.36, 100 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1 H), 1.92 (br. s., 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.23 (s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.72 (d, <i>J</i> = 11.70 Hz, 1 H), 2.95 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 1 H), 3.01 - 3.14 (m, 1 H), 3.46 - 3.67 (m, 2 H), 3.75 (br. s., 1 H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.40 Hz, 1 H), 5.48 - 5.24 (m, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H). ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 114.00
-------	---	---	-------	--	---

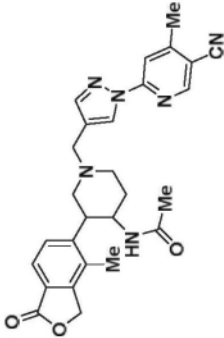
[2259]

246-I		460.3	<p>R: 0.76, 97.20 %</p> <p>S: 1.30, 93.30 %</p> <p>XXV: 15.22 , 98.00 % ee。</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.20 - 1.11 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.30 - 2.33 (m, 1 H) 2.55 - 2.66 (m, 4 H), 2.74 (s, 1 H), 2.80 (br. s., 1 H), 4.25 (br. s., 3 H), 5.31 - 5.49 (m, 2 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.96 - 8.22 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.92 - 9.05 (m, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	---	--

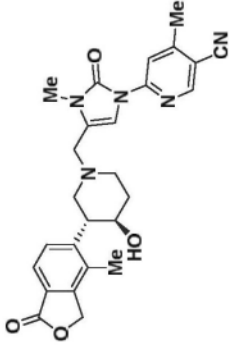
[2260]

247-I		4'- 甲 基 -4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3- 甲 基 -5-(4- 甲 基-1- 氧 代 -1,3-二氢异苯并呋 喃-5-基)哌嗪-1-基) 甲 基)-2- 氧 代 -2H-[1,2'- 联 吡 啶]-5'-甲腈	470.2	R: 1.18, 96.30 % S: 1.52, 100 % XIV: 3.45, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 2.32 - 2.25 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.75 - 2.72 (m, 1 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 11.50 Hz, 2 H), 2.90 (s, 1 H), 3.01 (br. s., 1 H), 3.42 (s, 2 H), 4.20 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 6.51 - 6.39 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.30 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), (未观察 到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	---

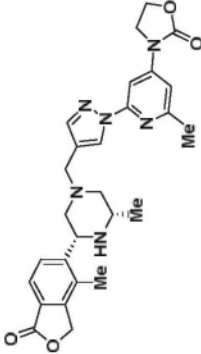
[2261]

248-I		N-(1-((1-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-4-基)乙酰胺 (非对映异构体-II 对映异构体-I)	485.3	S: 1.28, 100 % R: 0.94, 100 % XXV: 4.99, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 1.65 - 1.57 (m, 1 H), 1.98 - 1.79 (m, 2 H), 2.18 (t, <i>J</i> = 11.70 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.98 - 2.85 (m, 2 H), 3.22 - 3.13 (m, 2 H), 4.13 - 4.04 (m, 1 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 4.60 Hz, 1 H), 5.42 - 5.23 (m, 2 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	--	--

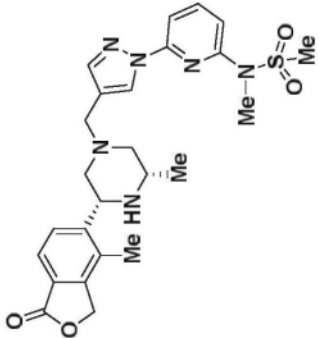
[2263]

250-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟 基-3-(4-甲基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并 呋喃-5-基)吡啶-1- 基)甲基)-3-甲基-2- 氧代-2,3-二氢-1 <i>H</i> - 咪唑-1-基)-4-甲基 吡啶-3-甲腈	474.4	S: 1.44, 100 % R: 0.95, 100 % VIII: 5.92, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.25 (s, 2 H), 1.69 - 1.54 (m, 1 H), 2.03 - 1.87 (m, 1 H), 2.11 (t, <i>J</i> = 11.40 Hz, 1 H), 2.31 - 2.16 (m, 4 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 1 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 12.50 Hz, 1 H), 3.05 (td, <i>J</i> = 10.40, 3.40 Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.50 - 3.36 (m, 2 H), 3.81 - 3.70 (m, 1 H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.40 Hz, 1 H), 5.45 - 5.24 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), (未观察到 1 个 可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	--

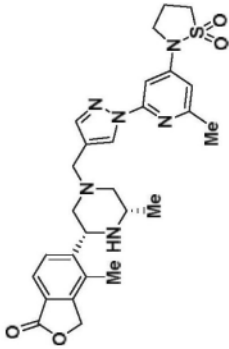
[2264]

251-I		3-(2- 基 -6-(4-(((3S,5R)-3- 基 基-5-(4-甲基-1-氧 基 代-1,3-二氢异苯并 基 呋喃-5-基)吡嗪-1- 基) 基)甲基)-1H-吡唑 -1-基)吡啶-4-基)噁 唑烷-2-酮	503.2	S: 1.39, 100 % R: 0.95, 100 % XV: 4.95, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 3 H), 1.73 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.48 (s, 4 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.52 (br. s., 2 H), 4.26 - 4.03 (m, 3 H), 4.57 - 4.44 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H)。
-------	---	---	-------	---	---

[2265]

252-I		N-甲基 -N-(6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲磺酰胺	511.3	S: 1.42, 97.31 % R: 1.00, 97.44 % XV: 3.94, 98.52 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.73 (br. s., 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.74 (s, 1 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 9.80 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.26 - 3.22 (m, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.55 - 3.46 (m, 2 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 5.44 - 5.29 (m, 2 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.70 - 7.60 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.04 -7.95 (m, 1 H), 8.44 (s, 1 H)。
-------	---	--	-------	---	--

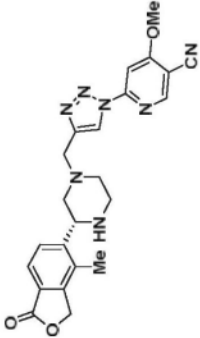
[2266]

253-I		537.3	<p>S: 1.41, 96.07%</p> <p>R: 0.99, 97.18 %</p> <p>XVII: 8.82, 100 % ee</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3 H), 1.24-1.20 (s, 2 H), 1.71 (t, <i>J</i> = 10.10 Hz, 2 H), 2.48 - 2.40 (m, 6 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.56 - 3.44 (m, 2 H), 3.64 (t, <i>J</i> = 7.20 Hz, 2 H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.60 Hz, 2 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 6.87 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	-------	--	--

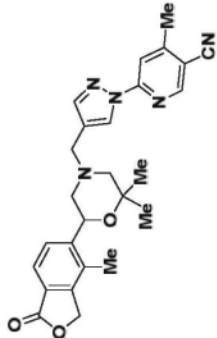
[2267]

254-I		1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡咯烷-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮 (非对映异构体-I)	451.3	S: 1.23, 100 % R: 0.47, 100 % XXV: 7.16, 97.00 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.09 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 3 H), 1.73 (q, <i>J</i> = 10.60 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.43 - 2.32 (m, 3 H), 2.75 - 2.59 (m, 2 H), 2.81 (t, <i>J</i> = 11.50 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 9.80, 5.60 Hz, 1 H), 3.87 - 3.77 (m, 3 H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 9.70, 7.70 Hz, 1 H), 4.15 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 5.48 - 5.30 (m, 2 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.50 Hz, 1 H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 6.00, 1.80 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	---	---

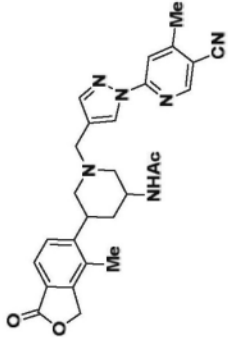
[2268]

255-I		(R)-4- 甲 氧 基 -6-(4-((3-(4- 甲 基-1- 氧代-1,3-二氢异苯 并呋喃-5-基)哌嗪 -1- 基) 甲 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)吡啶-3-甲腈	446.2	G: 12.33, 99.40 % E: 10.51, 98.80 % XVIII: 20.06, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.84 - 1.94 (m, 1 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 - 2.92 (m, 3 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 4.03 - 4.09 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (未观察到 1 个可 交换质子)。
-------	---	---	-------	---	--

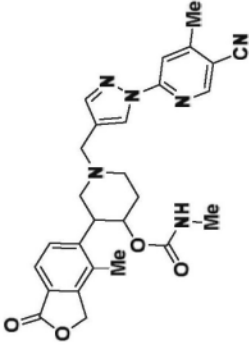
[2269]

256-I I		6-(4-(2,2-二甲基-6-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)咪唑代)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (对映异构体-II)	458.0	<p>G: 14.03, 95.39 %</p> <p>C: 12.55, 95.71 %</p> <p>XIII: 3.82, 95.27 % ee</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.20 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.87 - 1.93 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.69-2.72 (m, 1 H), 2.93-2.96 (m, 1 H), 3.42 - 3.67 (m, 2 H), 5.08 (d, <i>J</i> = 8.69 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.64 (q, <i>J</i> = 7.93 Hz, 2 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz 1 H), 8.84 (s, 1 H)。
------------	---	---	-------	---	---

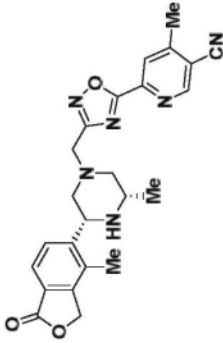
[2270]

257-I		N-(1-((1-(5-氟基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-3-基)乙酰胺 (非对映异构体-I)	485.1	R: 1.08, 100 % S: 1.43, 100 % XXI: 2.38, 100 % ee。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.47 - 1.37 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.00 Hz, 1 H), 1.98 (t, <i>J</i> = 10.90 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.86 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 1 H), 3.02 (br. s., 1 H), 3.21 (s, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	---	---

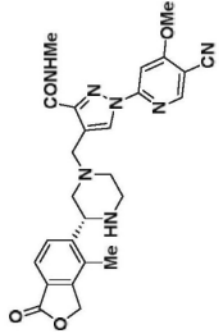
[2271]

258-I		甲基氨基甲酸 1-((1-(5-氟基-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-4-基酯 (非对映异构体-I)	501.5	<p>R: 1.10, 95.00 %</p> <p>S: 1.55, 96.00 %</p> <p>XXII: 6.23, 94.05 % ee</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.66 (d, <i>J</i> = 11.70 Hz, 1 H), 2.20 - 1.99 (m, 2 H), 2.33 - 2.23 (m, 4 H), 2.42 (d, <i>J</i> = 4.60 Hz, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.84 (d, <i>J</i> = 9.50 Hz, 1 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 11.00 Hz, 1 H), 3.50 - 3.68 (m, 2 H), 5.00 - 4.75 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 6.73 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。</p>
-------	---	--	-------	---	---

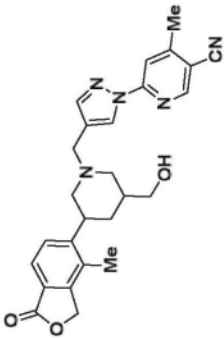
[2272]

259-I		445.2	R: 1.05, 100 % S: 1.35, 99.10 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.12 - 0.93 (m, 3 H), 1.94 (dt, <i>J</i> = 17.20, 10.40 Hz, 2 H), 2.23 - 2.34 (m, 3 H), 2.68 - 2.60 (m, 3 H), 2.88 (t, <i>J</i> = 12.00 Hz, 2 H), 3.05 - 2.93 (m, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 5.47 - 5.32 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 9.15 (s, 1 H)。
-------	---	-------	--	--

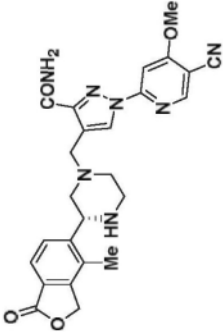
[2273]

260-I		(R)-1-(5-氟基-4-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基-4-((3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺	502.2	<p>R: 0.94, 100 % S: 1.22, 98.74 % XIV: 9.16, 98.74 % <i>ee</i></p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95 (br. s., 1 H), 2.21 (br. s., 1 H), 2.27 (s, 4 H), 2.96 - 2.77 (m, 6 H), 3.04 (br. s., 1 H), 3.76 (br. s., 2 H), 4.14 (s, 3 H), 5.42 - 5.33 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.30 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.17 (br. s., 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	---	---

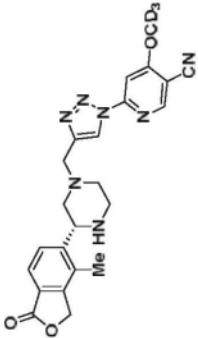
[2274]

261-I I		6-(4-((3-(羟基甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (非对映异构体-II: 对映异构体-II)	458.2	<p>R: 1.08, 100 %</p> <p>S: 1.44, 100 %</p> <p>XXVII: 4.90, 100 % <i>ee</i>。</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 - 1.45 (m, 1 H), 1.78 (d, <i>J</i> = 12.20 Hz, 1 H), 2.14 (br. s., 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.59 - 2.54 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 3.11 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 3.37 - 3.28 (m, 2 H), 3.56 - 3.46 (m, 1 H), 3.37-3.43 (m, 2 H), 4.39 (br. s., 2 H), 4.88 (br. s., 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 9.01 - 8.86 (m, 2 H)。
------------	---	---	-------	--	--

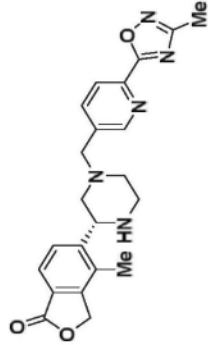
[2275]

262-I		(R)-1-(5-氟基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-4-(3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并吡喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺	488.2	R: 0.86, 100 % S: 1.13, 100 % XIV: 9.31, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.34 (s, 4 H), 2.93 (dd, <i>J</i> = 12.20, 6.40 Hz, 1 H), 3.11 (d, <i>J</i> = 11.70 Hz, 2 H), 3.97 (br. s., 2 H), 4.13 (s, 3 H), 4.74 (br. s., 1 H), 5.57 - 5.28 (m, 2 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.11 (br. s., 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H), 9.37 (br. s., 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	--

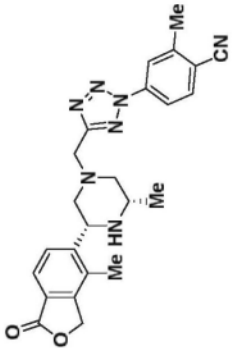
[2276]

263-I		(R)-4-(甲 氧 基 -d3)-6-(4-((3-(4- 甲 基)-1-氧代-1,3-二氢 异苯并呋喃-5-基) 甲 哌 嗪 -1- 基) 甲 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)吡啶-3-甲腈	449.2	R: 0.95, 100 %, S: 1.3, 98.70 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.45 (br. s., 1 H), 2.86 (br. s., 3 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.12 (br. s., 1 H), 5.44 - 5.31 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (未观察 到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	--

[2277]

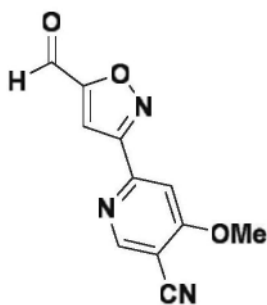
264-I		(R)-4-甲基 -5-(4-((6-(3-甲基 -1,2,4-噁二唑-5-基) 吡啶-3-基)甲基)哌 嗪-2-基)异苯并呋 喃-1(3H)-酮	406.2	R: 0.85, 98.08 % S: 1.07, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.99 (br. s., 1 H), 2.25 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.81 (t, <i>J</i> = 12.80 Hz, 2 H), 3.11 - 2.95 (m, 2 H), 3.63-3.78 - (m, 2 H), 4.20 (br.s., 1 H), 5.44 - 5.30 (m, 2 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.10, 2.00 Hz, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.50 Hz, 1 H), (未 观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	--	-------	--	---

[2278]

265-I		2- 甲 基 -4-(5-(((3S,5R)-3- 基-5-(4-甲 基-1-氧 代-1,3-二氢异苯并 咪唑-5-基)咪唑-1- 基)甲基)-2H-四唑 -2-基)苯甲腈	444.2	R: 1.23, 97.88 % S: 1.63, 100 % VIII: 4.75, 98.84 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 3 H), 2.00 - 1.78 (m, 2 H), 2.32 - 2.21 (m, 3 H), 2.66 - 2.56 (m, 3 H), 3.05 - 2.79 (m, 3 H), 4.04 - 3.86 (m, 2 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.15 - 7.99 (m, 2 H), 8.23 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
-------	---	---	-------	--	---

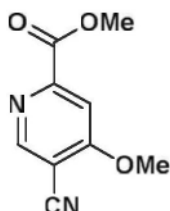
[2279] 中间体193:6- (5-甲酰基异噁唑-3-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[2280]



[2281] 中间体193A:5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲基酯

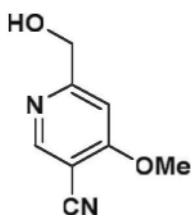
[2282]



[2283] 通过使用与中间体16A的合成方案类似的合成方案且自6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲腈(10.00g, 59.30mmol)开始制备灰白色固体状中间体193A(6.00g, 52.60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 3.93 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 7.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.79min, [M+H]⁺ 192.9。

[2284] 中间体193B:6-(羟甲基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

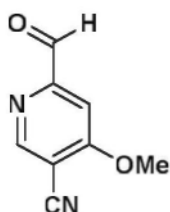
[2285]



[2286] 向5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲基酯(3.00g, 15.61mmol)于THF(50mL)和EtOH(50mL)的混合物中的搅拌溶液中添加氯化钙(4.33g, 39.00mmol),之后添加NaBH₄(2.36g, 62.40mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩至干燥,用饱和NaHCO₃溶液(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得灰白色固体状中间体193B(1.80g, 70.20%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 4.02 (s, 3H), 4.60 (d, J=3.00Hz, 2H), 5.72 (t, J=3.50Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。LCMS(方法-I): 保留时间0.56min, [M+H]⁺ 164.9。

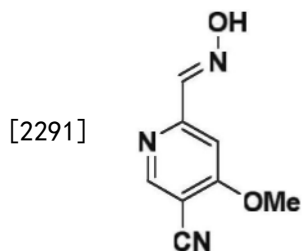
[2287] 中间体193C:6-甲酰基-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

[2288]



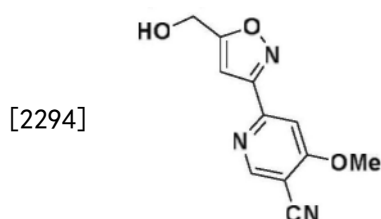
[2289] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体193B(1.80g, 10.96mmol)和戴斯-马丁过碘烷(6.98g, 16.45mmol)开始制备灰白色固体状中间体193C(1.70g, 96.00%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 4.12 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[2290] 中间体193D: (E)-6-((羟基亚氨基)甲基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈



[2292] 通过使用与中间体110B的合成方案类似的合成方案且自中间体193C (1.05g, 6.48mmol) 和羟胺盐酸盐 (0.54g, 7.77mmol) 开始制备灰白色固体状中间体193D (0.90g, 78.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.04 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.14 (s, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.73min, [M+H]⁺ 177.9。

[2293] 中间体193E: 6-(5-(羟基甲基)异噁唑-3-基)-4-甲氧基吡啶-3-甲腈

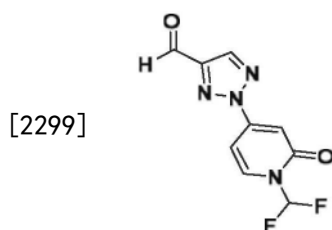


[2295] 通过使用与中间体110C的合成方案类似的合成方案且自中间体193D (0.77g, 3.75mmol) 和丙-2-炔-1-醇 (0.14g, 2.54mmol) 开始制备灰白色固体状中间体193E (0.15g, 25.50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.12 (s, 3H), 4.66 (d, J=5.00Hz, 2H), 5.77 (t, J=5.00Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。LCMS (方法-I): 保留时间0.84min, [M+H]⁺ 232.0。

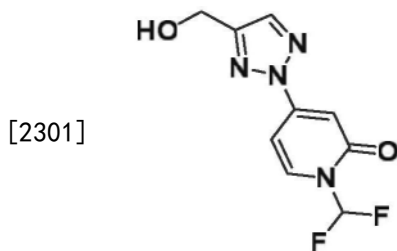
[2296] 中间体193:

[2297] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体193E (0.19g, 0.82mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.52g, 1.23mmol) 开始制备灰白色固体状中间体193 (0.17g, 90.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.12 (s, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[2298] 中间体194: 2-(1-(二氟甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醛



[2300] 中间体194A: 1-(二氟甲基)-4-(4-(羟基甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮



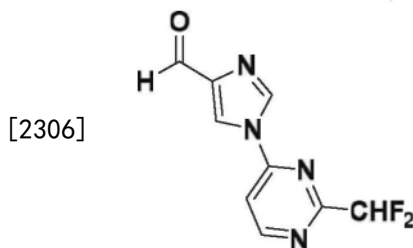
[2301]

[2302] 通过使用与中间体42的合成方案类似的合成方案且自中间体28A (0.13g, 1.33mmol) 和中间体58A (0.30g, 1.33mmol) 开始制备灰白色固体状中间体194A (0.20g, 61.70%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.62 (d, J=5.52Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 7.14 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.85-8.04 (m, 1H), 8.07 (d, J=7.53Hz, 1H), 8.91 (s, 1H)。 ¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm -101.0。 LCMS (方法-D): 保留时间0.54min, [M+H]⁺ 243.0。

[2303] 中间体194:

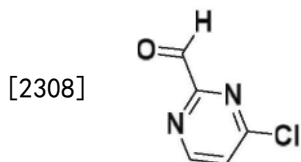
[2304] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体194A (0.20g, 0.82mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.70g, 1.65mmol) 开始制备中间体194 (0.08g, 40.40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.16-7.23 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.70-8.07 (m, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)。LCMS (方法-J): 保留时间0.98min, [M+H]⁺ 241.0。

[2305] 中间体195:1-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醛



[2306]

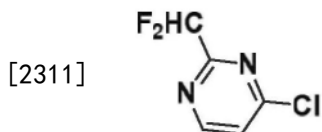
[2307] 中间体195A:4-氯嘧啶-2-甲醛



[2308]

[2309] 于-78℃向4-氯嘧啶-2-甲腈(0.25g, 1.79mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加1M DIBAL-H/庚烷(1.79mL, 1.79mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌3h。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(20mL)稀释并用10%MeOH/DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以获得中间体195A(0.100g,粗制)。LCMS(方法-D):保留时间0.42min[M+H]⁺143.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[2310] 中间体195B:4-氯-2-(二氟甲基)嘧啶



[2311]

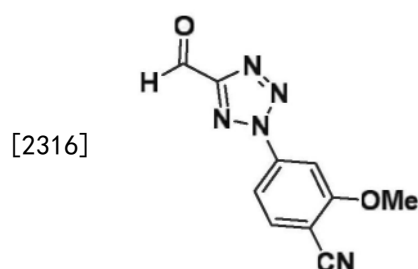
[2312] 通过使用与中间体4B的合成方案类似的合成方案且自中间体195A (1.70g,

11.93mmol) 和DAST (3.15mL, 23.85mmol) 开始制备中间体195B (0.80g, 36.70%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 6.44-6.80 (m, 1H), 7.49 (d, J=5.40Hz, 1H), 8.76 (d, J=5.40Hz, 1H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm-118.95。化合物未充分离子化。

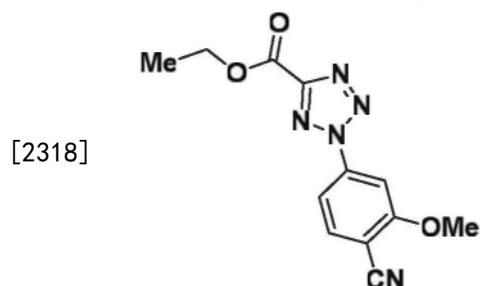
[2313] 中间体195:

[2314] 向中间体195B (0.01g, 0.06mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (0.02g, 0.122mmol), 之后添加1H-咪唑-4-甲醛 (0.01g, 0.09mmol) 并将所得反应混合物于80℃搅拌12h。将反应混合物冷却至环境温度, 经由Celite®过滤并用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤。在减压下蒸发滤液以获得中间体195 (0.005g, 36.70%)。LCMS (方法-D): 保留时间0.92min, [M+H]⁺ 225.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 6.54-6.81 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.40 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.02 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.01 (s, 1H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm-119.25。

[2315] 中间体196: 4-(5-甲酰基-2H-四唑-2-基)-2-甲氧基苯甲腈

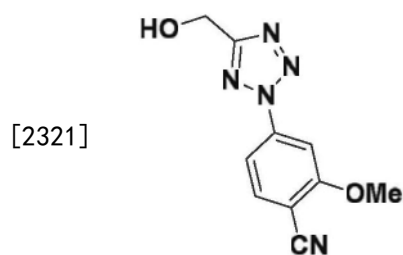


[2317] 中间体196A: 2-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-2H-四唑-5-甲酸乙基酯



[2319] 通过使用与中间体191A的合成方案类似的合成方案且自4-氨基-2-甲氧基苯甲腈 (1.00g, 6.75mmol) 开始制备褐色固体状中间体196A (0.15g, 7.71%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.48-1.52 (t, J=6.80Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.56-4.62 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.60Hz, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H)。LCMS (方法-I) 保留时间1.60min, [M+H]⁺ 274.2。

[2320] 中间体196B: 4-(5-(羟基甲基)-2H-四唑-2-基)-2-甲氧基苯甲腈



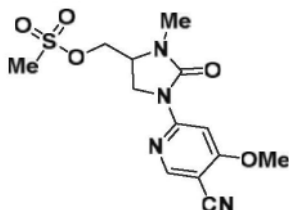
[2322] 通过使用与中间体60B的合成方案类似的合成方案且自中间体196A (0.13g, 0.48mmol) 和NaBH₄ (0.07g, 1.90mmol) 开始制备中间体196B (0.06g, 54.50%)。¹H NMR

(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.07 (s, 3H), 4.82 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 5.84 (t, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 8.06 (m, 1H)。LCMS (方法-I) 保留时间1.52min, $[M+H]$ 232.2。

[2323] 中间体196:

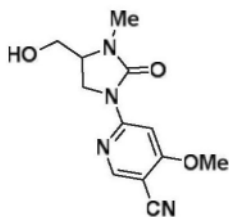
[2324] 通过使用与中间体9的合成方案类似的合成方案且自中间体196B (0.10g, 0.43mmol) 和戴斯-马丁过碘烷 (0.37g, 0.86mmol) 开始制备中间体196 (0.95g, 粗制)。LCMS (方法-I): 保留时间1.29min, $[M-H]$ 228.2。化合物不经进一步纯化或表征即直接用于后续步骤。

[2325] 中间体197: 甲烷磺酸 (1- (5-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基) -3-甲基-2-氧代咪唑烷-4-基) 甲基酯



[2326]

[2327] 中间体197A: 6- (4- (羟基甲基) -3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) -4-甲氧基吡啶-3-甲腈



[2328]

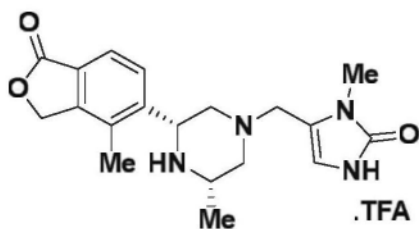
[2329] 将中间体93C (0.50g, 1.92mmol) 于乙酸乙酯 (20mL) 中的溶液用氮吹扫2分钟。添加 10% Pd/C (0.10g, 0.96mmol) 且将反应混合物于环境温度在 H_2 气氛下搅拌20h。将反应混合物经由 Celite® 过滤并在真空下浓缩滤液, 以获得灰白色固体状中间体197A (0.25g, 47.10%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.83 (s, 3H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.79 (dd, $J=10.79, 5.27$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.98 (t, $J=5.52$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.22min, $[M+H]$ 263.2。

[2330] 中间体197:

[2331] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体197A (0.20g, 0.76mmol) 和甲磺酰氯 (0.07mL, 0.91mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体197 (0.24g, 81.00%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.87 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.80 (dd, $J=10.79, 4.77$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.36 (dd, $J=11.04, 3.51$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J=11.04, 3.01$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.69min, $[M+H]$ 340.9。

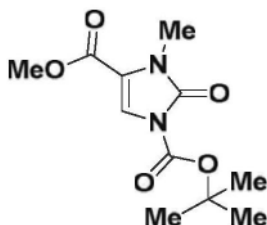
[2332] 中间体198: 1-甲基-5- (((3S,5R)-3-甲基-5- (4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 哌嗪-1-基) 甲基) -1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮TFA盐

[2333]



[2334] 中间体198A:3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-甲基酯

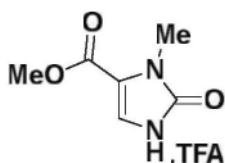
[2335]



[2336] 于0℃向2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(5.00g,35.20mmol)于MeCN(25mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (4.86g,35.20mmol),之后添加 BOC_2O (8.17mL,35.2mmol)并将所得反应混合物于环境温度搅拌14h。将反应混合物用MeCN(50mL)和 K_2CO_3 (14.55g,105.00mmol)稀释,添加碘甲烷(6.58mL,105.00mmol)并将所得反应混合物于环境温度再搅拌14h。将反应混合物经由Celite®过滤并在减压下浓缩滤液。通过柱色谱(Redisep-40g,10-20%EtOAc/正己烷)纯化残余物,以获得白色固体状中间体198A(3.70g,41.10%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.53(s,9H),3.30(s,3H),3.79(s,3H),7.40(s,1H)。LCMS(方法-0):保留时间1.17min,[M-55]201.2。

[2337] 中间体198B:3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯TFA盐

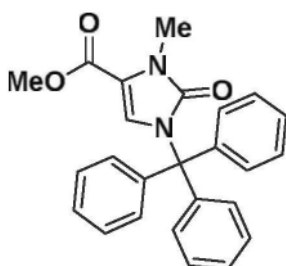
[2338]



[2339] 于0℃向中间体198A(3.70g,14.44mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加TFA(10mL,130mmol)并将所得混合物于环境温度搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于二乙醚(50mL)中并过滤固体沉淀并在真空下干燥,以获得中间体198B(0.22g,98.00%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 3.30(s,3H),3.37(s,3H),5.33(br.s.,1H),7.38(s,1H),10.96(br.s.,1H)。LCMS(方法-0):保留时间0.16min,[M+H]156.9

[2340] 中间体198C:3-甲基-2-氧代-1-三苯甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯

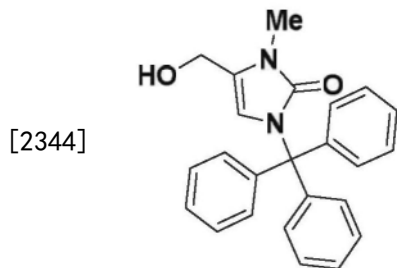
[2341]



[2342] 通过使用与中间体75A的合成方案类似的合成方案且自中间体198B(2.00g,12.81mmol)和三苯甲基氯(4.29g,15.37mmol)开始制备白色固体状中间体198C(2.90g,

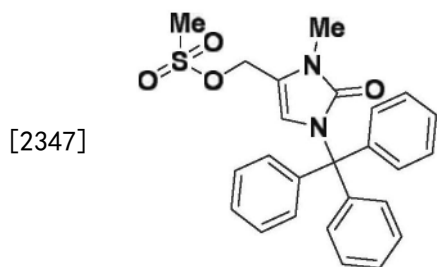
56.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.27 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.11-7.40 (m, 16H)。LCMS (方法-D): 保留时间3.28min, [M+H]⁺ 399.2。

[2343] 中间体198D: 4-(羟基甲基)-3-甲基-1-三苯甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮



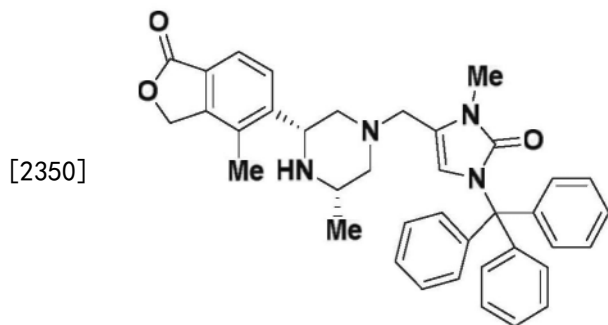
[2345] 于0℃向中间体198C (5.00g, 12.55mmol) 于THF (40mL) 中的搅拌溶液中添加2M LiBH₄/THF溶液 (18.82mL, 37.6mmol) 并将所得反应混合物于环境温度搅拌14h。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 50-80% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得白色固体状中间体198D (3.30g, 71.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.06 (s, 3H), 4.21 (d, J=6.80, 2H), 5.03 (t, J=14.00, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 6H), 7.22-7.37 (m, 9H)。LCMS (方法-D): 保留时间2.42min, [M+H]⁺ 371.2。

[2346] 中间体198E: 甲烷磺酸(3-甲基-2-氧代-1-三苯甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基) 甲基酯



[2348] 通过使用与中间体59的合成方案类似的合成方案且自中间体198D (2.00g, 5.40mmol) 和甲磺酰-Cl (0.50mL, 6.48mmol) 开始制备中间体198E (1.40g 99.17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.04-3.13 (s, 3H), 3.16-3.28 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 15H)。LCMS: 化合物未充分离子化。

[2349] 中间体198F-I: 3-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-三苯甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮



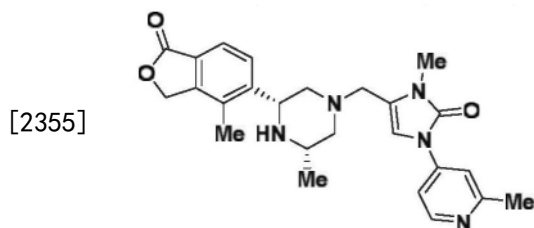
[2351] 向中间体51-I (0.50g, 2.02mmol) 于MeCN (40mL) 中的搅拌溶液中添加中间体198E

(0.70g, 1.56mmol)、碘化钠(0.234g, 1.561mmol)、 K_2CO_3 (0.647g, 4.68mmol), 之后添加4-甲基-1H-咪唑(0.18g, 2.21mmol)并将所得混合物于65℃加热4h。将反应混合物冷却至环境温度, 经由**Celite**®过滤并在减压下蒸发滤液。通过柱色谱(Redisep-40g, 5-10% MeOH/ $CHCl_3$)纯化残余物, 以获得中间体198F-I (0.30g, 32.10%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.98-1.11 (m, 3H), 2.16-2.28 (m, 3H), 2.34-2.47 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 3H), 2.87 (br. s., 1H), 3.09 (s, 3H), 3.17-3.30 (m, 1H), 4.04 (d, $J=14.00$, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.10-7.32 (m, 15H), 7.67 (d, $J=10.80$, 1H), 7.80 (d, $J=10.40$, 1H)。LCMS(方法-0): 保留时间1.87min, $[M+H]$ 599.3。

[2352] 中间体198-I:

[2353] 通过使用与中间体198B的合成方案类似的合成方案且自中间体198F-I (1.00g, 1.67mmol) 和TFA (5mL, 64.90mmol) 开始制备中间体198-I (0.55g, 93.20%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.28 (d, $J=3.00$, 3H), 2.17-2.45 (m, 3H), 2.96-3.26 (m, 5H), 3.27-3.44 (m, 5H), 4.70 (br. s., 1H), 5.39-5.53 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.79-7.91 (m, 2H), 8.49-8.84 (m, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS(方法-0): 保留时间0.57min, $[M+H]$ 357.1。

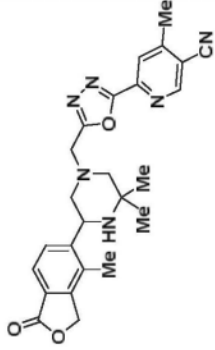
[2354] 实施例266-I: 3-甲基-4-(((3S, 5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1, 3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-1, 3-二氢-2H-咪唑-2-酮



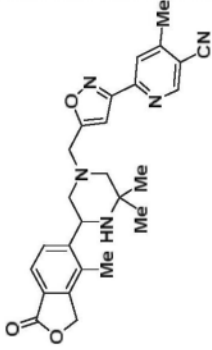
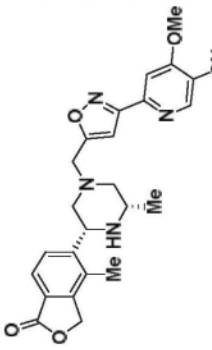
[2356] 通过使用与中间体15C的合成方案类似的合成方案且自中间体198-I (0.08g, 0.23mmol) 和4-溴-2-甲基吡啶(0.05g, 0.27mmol) 开始制备实施例266-I (0.02g, 18.73%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.06 (d, $J=4.90$ Hz, 3H), 1.75 (br. s., 2H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.87 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 1H), 3.28 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.18 (br. s., 1H), 5.52-5.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.78-7.54 (m, 3H), 7.82 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=5.40$ Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS/HPLC(方法-R): 保留时间0.83min, $[M+H]$ 448.3, 纯度: 97.78%。(方法-S): 保留时间1.34min, $[M+H]$ 448.3, 纯度: 97.09%。手性纯度(方法-XVIII): 保留时间13.72min, 95.00% ee。

[2357] 表4中的实施例使用实施例1-I至24-I、81-I至84-I、113-I至123-I和266-I的操作合成

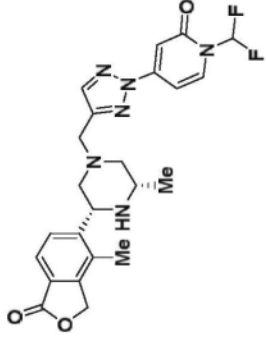
[2358]

实施例	结构	名称	LCMS (M+H) ⁺	HPLC/LCMS 方法: RT (min.), 纯度	NMR
267-I		6-(5-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (对映异构体-I)	459.3	R: 1.20, 100 % S: 1.62, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H), 2.06 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.63 (s, 4 H), 2.95 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 4.40 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。

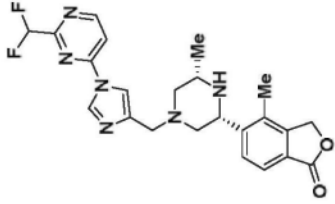
[2359]

268-I		6-(5-((3,3-二甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑-3-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (对映异构体-I)	458.2	R: 1.46, 100 % S: 1.98, 100 % XV: 8.87, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.88 (t, <i>J</i> = 10.60 Hz, 1 H), 1.97 (d, <i>J</i> = 10.30 Hz, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 4 H), 2.88 (d, <i>J</i> = 9.50 Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 4.40 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
269-I		4-甲氧基-6-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑-3-基)吡啶-3-甲腈	460.3	R: 1.30, 96.82 % S: 1.67, 96.12 % VIII: 6.79, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.74 - 1.94 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.83 (br. s., 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.86 (s, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.89 - 7.72 - 7.89 (m, 2 H), 8.94 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。

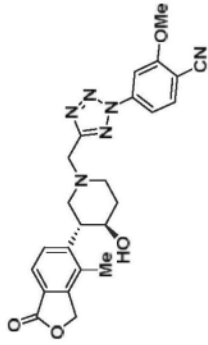
[2360]

270-I		1-(二氟甲基)-4-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并吡喃-5-基)哌嗪-1-基)甲氧基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮。	471.1	R: 1.10, 100 % S: 1.55, 100 % XXIX: 3.35, 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.24 (s, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.90, 2.30 Hz, 1 H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1 H), 5.47 - 5.27 (m, 2 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 9.80 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.83 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 2 H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), (未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 103.0。
-------	---	---	-------	---	--

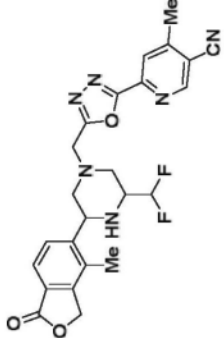
[2361]

271-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)甲基)-6-甲基哌嗪-2-基)-4-甲基异苯并呋喃-1(3 <i>H</i>)-酮	455.3	S: 1.31, 100 % R: 0.98, 100 % VIII: 3.83, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 6.10 Hz, 3 H), 1.80 (q, <i>J</i> = 10.00 Hz, 2 H), 2.31 - 2.18 (m, 3 H), 2.91 - 2.69 (m, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.51 (s, 2 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1 H), 5.49 - 5.26 (m, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。 ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm - 119.33
-------	---	---	-------	--	---

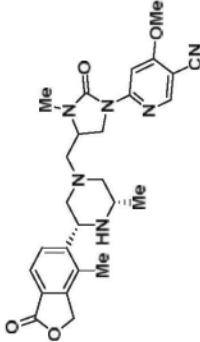
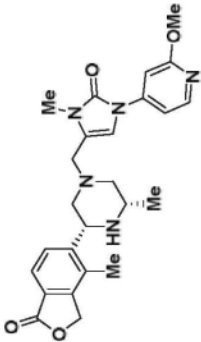
[2362]

272-I		4-(5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡唑-1-基)甲基)-2H-四唑-2-基)-2-甲氧基苯甲腈	461.2	S: 1.60, 100 % R: 1.22, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.68 - 1.56 (m, 1 H), 1.99 - 1.85 (m, 2 H), 2.31 - 2.19 (m, 4 H), 2.41 - 2.31 (m, 1 H), 2.85 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 1 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 1 H), 3.13 - 3.04 (m, 1 H), 3.17 (s, 1 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.59 (d, <i>J</i> = 5.40 Hz, 1 H), 5.47 - 5.28 (m, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H)。
-------	---	---	-------	--	---

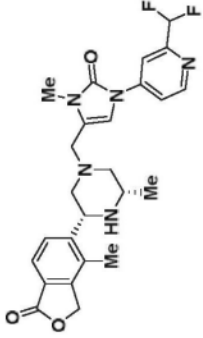
[2363]

273-I		6-(5-((3-(二氟甲基)-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-3-甲腈 (对映异构体-I)	481.2	S: 1.67, 100 % R: 1.27, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.02 (t, <i>J</i> = 10.50 Hz, 1 H), 2.33 - 2.15 (m, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 2.88 (br. s., 1 H), 2.95 (d, <i>J</i> = 10.80 Hz, 1 H), 3.02 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 1 H), 4.10 (s, 2 H), 4.24 (d, <i>J</i> = 9.80 Hz, 1 H), 5.45 - 5.37 (m, 2 H), 5.96 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H)
-------	---	---	-------	--	---

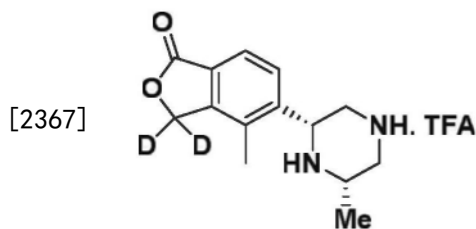
[2364]

274-I		4-甲氧基-6-(3-甲基-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲基-5-(4-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)-2-氧代咪唑烷-1-基)吡啶-3-甲腈 (非对映异构体-I)	491.2	P: 8.11, 99.10 % Q: 7.37 , 99.30 % XXXIII: 14.00, 100 % <i>ee</i>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> = 6.53 Hz, 3 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.60 - 2.66 (m, 2 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 10.54 Hz, 2 H), 2.86 - 2.93 (m, 4 H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 10.79, 5.27 Hz, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 - 4.14 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H) (未观察到 1 个可交换质子)。
275-I		1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲基-5-(4-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡嗪-1-基)甲基)-1,3-二氢-2-酮	464.3	R: 1.00, 96.14 % S: 1.50, 97.76 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.06 (br. s., 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.85 (br. s., 3 H), 2.95 (br. s., 3 H), 3.28 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.14 (br. s., 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1 H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 5.90, 2.00 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.30 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 1 H)。

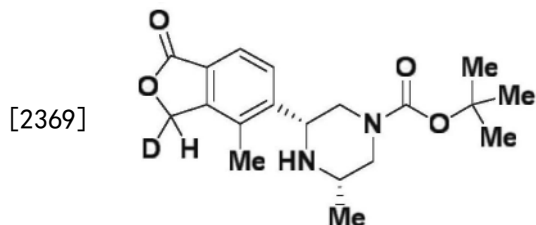
[2365]

276-I		1-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基-4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,3-二氢-2-酮	484.3	R: 1.14, 98.10 % S: 1.52, 96.63 % XV: 8.55 100 % ee	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.05 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.86 (br. s., 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 4.14 (br. s., 1 H), 5.46 - 5.27 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 4.60 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1H)
-------	---	---	-------	--	--

[2366] 中间体199-I:4-甲基-5-((2R,6S)-6-甲基哌嗪-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮-3,3-d2 TFA盐

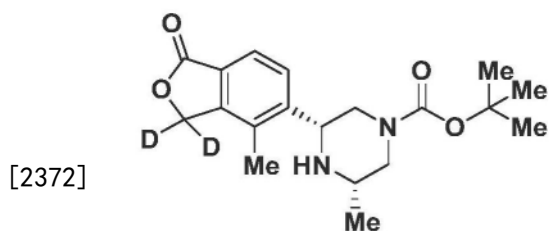


[2368] 中间体199A-I: (3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基-3-d)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[2370] 向中间体51-I (1.50g, 4.33mmol) 于THF (150mL) 中的搅拌溶液中添加1M LiHMDS/THF (21.65mL, 21.65mmol) 并将反应混合物于环境温度搅拌30分钟。向所得反应混合物中添加D₂O (5.09mL, 281mmol) 并于环境温度继续搅拌15分钟。将反应混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-40g, 60-80% EtOAc/正己烷) 纯化残余物, 以获得白色固体状中间体I99A-I (1.00g, 33.20%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.42 (br s, 1H), 2.70-2.88 (m, 2H), 3.91-4.04 (m, 3H), 5.37-5.44 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.90Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.90Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间2.46min, [M+H]⁺ 348.2。

[2371] 中间体199B-I和199C-I: (3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基-3,3-d₂)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



199B-I: 单-D与双-D同位素比率 28:72

199C-I: 单-D与双-D同位素比率 17:83

[2373] 通过使用与中间体199A-I的合成方案类似的合成方案且自中间体I99A-I (1.00g, 2.89mmol) 和1M LiHMDS (14.39mL, 14.39mmol) 开始制备白色固体状中间体199B-I (0.40g, 39.80%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.42 (br s, 1H), 2.70-2.88 (m, 2H), 3.91-4.04 (m, 3H), 7.69 (d, J=7.90Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.90Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间2.47min, [M+H]⁺ 349.2。通过¹H NMR测定单-D与二-D的同位素比率 (28:72)。

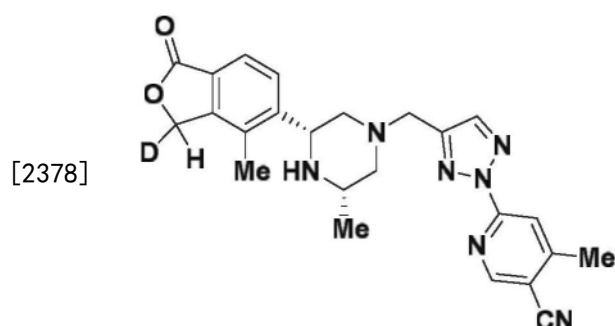
[2374] 通过使用与中间体199A的合成方案类似的合成方案且自中间体I99B-I (0.40g, 1.15mmol) 和1M LiHMDS (5.76mL, 5.76mmol) 开始制备白色固体状中间体199C-I (0.20g,

19.88%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.42 (br., s., 1H), 2.70-2.88 (m, 2H), 3.91-4.04 (m, 3H), 7.69 (d, J=7.90Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.90Hz, 1H), (未观察到1个可交换质子)。LCMS (方法-D): 保留时间2.47min, [M+H]⁺ 349.2。通过¹H NMR测定单-D与二-D的同位素比率(17:83)。

[2375] 中间体199-I:

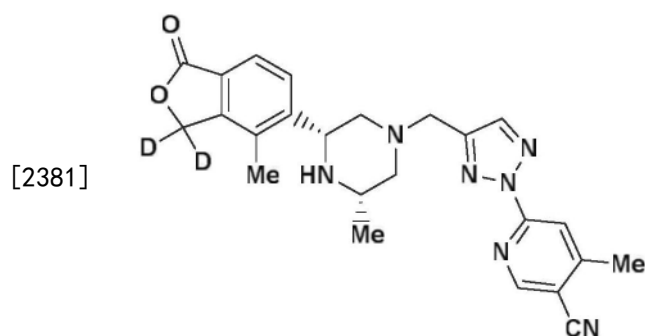
[2376] 通过使用与中间体198B的合成方案类似的合成方案且自中间体199C-I (0.20g, 0.57mmol) 和TFA (0.88mL, 11.48mmol) 开始制备浅黄色固体状中间体199-I (0.18g, 87.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.29 (d, J=6.00Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.0-3.20 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 3H), 4.86 (br., s., 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), (未观察到2个可交换质子)。LCMS (方法-J): 保留时间0.40min, [M+H]⁺ 249.2。

[2377] 中间体200-I: 4-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基-3-d)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈



[2379] 于-50℃向实施例83-I (0.10g, 0.22mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加1M LiHMDS/THF (1.13mL, 1.13mmol) 并将反应混合物于相同温度下搅拌10分钟。向所得反应混合物中添加D₂O (2.0mL, 113mmol) 并于-50℃继续搅拌10分钟。将反应混合物用水 (15mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱 (Redisep-24g, 3-4% MeOH/DCM) 纯化残余物, 以获得灰白色固体状中间体200-I (0.045g, 40.00%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.02 (d, J=5.60Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.75-2.86 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.05-4.29 (m, 1H), 5.34-5.37 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.00Hz, 1H), 8.07-8.26 (m, 2H), 8.87-9.03 (m, 1H)。LCMS (方法-D): 保留时间1.15min, [M+H]⁺ 445.0。通过¹H NMR测定单-D与二-D的同位素比率(27:73)。

[2380] 实施例277-I: 4-甲基-6-(4-(((3S,5R)-3-甲基-5-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基-3,3-d₂)哌嗪-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-甲腈



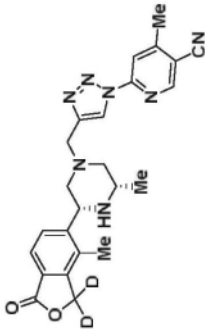
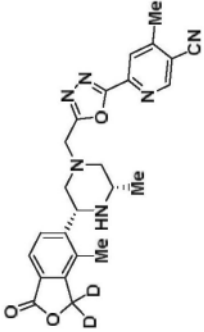
[2382] 通过使用与中间体96-I的合成方案类似的合成方案且自中间体199-I (0.05g, 0.188mmol) 和中间体28 (0.04g, 0.188mmol) 开始制备白色固体状实施例277-I (0.01g, 14.80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.02 (d, J=5.60Hz, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.74-2.86 (m, 2H), 2.92-3.04 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 4.14-4.18 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.60Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.10Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC (方法-P): 保留时间7.71min, 纯度: 98.20%, (方法-Q): 保留时间5.65min, 纯度: 98.17%。LCMS (方法-D): 保留时间1.93min, [M+H] 446.2。通过¹H NMR测定单-D与二-D的同位素比率(17:83)。

[2383] 实施例277-I的替代操作:

[2384] 通过使用与中间体199A-I的合成方案类似的合成方案且自中间体200-I (0.04g, 0.101mmol) 和1M LiHMDS (0.50mL, 0.50mmol) 开始制备白色固体状实施例277-I (0.001g, 2.82%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.02 (d, J=5.60Hz, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.74-2.86 (m, 2H), 2.92-3.04 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 4.14-4.18 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.60Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.10Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), (未观察到1个可交换质子)。HPLC (方法-P): 保留时间7.49min, 纯度: 92.50%, (方法-Q): 保留时间6.54min, 纯度: 93.04%。LCMS (方法-D): 保留时间1.84min, [M+H] 446.2。手性纯度 (方法-VIII): 保留时间4.99min, 100% ee。通过¹H NMR测定单-D与二-D的同位素比率(5:95)。

[2385] 表5中的实施例使用实施例1-I至24-I、81-I至84-I、113-I至123-I、266-I和277-I的操作合成

[2387]

279-I		4- 基 甲 基 -6-(4-(((3S,5R)-3- -5-(4-甲基-1-氧代-1,3- 二氢异苯并呋喃-5-基 -3,3-d2)哌嗪-1-基)甲 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基)吡啶-3-甲腈 (单-D 与二-D 的同位 素比率: 17:83)	446.2	P: 8.22, 97.00 % Q: 9.50, 96.30 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.01 (d, J = 6.00 Hz, 3 H), 1.66 - 1.87 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.82 (t, J = 8.80 Hz, 2 H), 2.95 (br., s., 1 H), 3.73 (s, 2 H), 4.14 (d, J = 7.50 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质子)。
280-I		4- 基 甲 基 -6-(5-(((3S,5R)-3- -5-(4-甲基-1-氧代-1,3- 二氢异苯并呋喃-5-基 -3,3-d2)哌嗪-1-基)甲 基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 吡啶-3-甲腈 (单-D 与二-D 的同位 素比率: 22:78)	447.2	T: 5.26, 94.27 % S: 12.13, 95.10 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.03 (d, J = 6.50 Hz, 3 H), 1.84 - 2.08 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.80 - 3.94 (m, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.18 (d, J = 8.00 Hz, 3 H), 7.50 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), (未观察到 1 个可交换质 子)。

文所例示的生物测定。

[2391] 当针对具体化合物的任何具体测试生成一个以上数据点时,将其表示为表中的平均值。

[2392] 铈通量测定

[2393] 溶液和试剂:使用FluxOR试剂盒(F10017,Life Technologies)实施铈通量测定。使用试剂盒组分制备上样缓冲液、测定缓冲液和刺激缓冲液。HBSS(汉克氏平衡盐溶液(Hank's balanced salt solution),目录号14025-092)单独购自Life Technologies。

[2394] 为制备10ml上样缓冲液:首先将10 μ l FluxOR染料(于DMSO中重构)添加至100 μ l PowerLoad浓缩物中且随后将此混合物以及100 μ l丙磺舒(100X)一起添加至9.79ml HBSS中。通过向7.7ml去离子水中添加2ml FluxOR无氯化物缓冲液(5X)、100 μ l丙磺舒(100X)和0.2ml乌巴因(Ouabain)(13.77mM)制备测定缓冲液(10ml)。刺激缓冲液由FluxOR无氯化物缓冲液(使用去离子水稀释至1X)中的15mM Ti_2SO_4 、0.75mM K_2SO_4 构成。测定板中 Ti_2SO_4 和 K_2SO_4 的最终浓度分别为3mM和0.15mM。

[2395] 细胞的平板接种和诱导:于37 $^{\circ}\text{C}$ 在5% CO_2 培育器中将CHO T-Rex hROMK(人类 $\text{K}_{\text{ir}}1.1$)稳定细胞为维持于补充有10%FBS、1%青霉素(Penicillin)-链霉素(Streptomycin)、500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 吉欧霉素(Zeocin)和10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 杀稻瘟菌素(Blasticidin)的Ham's F12培养基中。实验前一天,通过于37 $^{\circ}\text{C}$ 与维耳新(Versene)溶液(15040-066,Life Technologies)一起培育10分钟使细胞离解,之后添加生长培养基。将细胞悬浮液以1200rpm离心5min。弃去上清液后,将细胞再悬浮于新鲜生长培养基中并使用血球计数器确定细胞浓度。接下来,向细胞悬浮液中添加0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 强力霉素(Doxycycline)以诱导hROMK通道表达并向多-D赖氨酸涂布的384孔、黑色光学透明底板(6007718,Perkin Elmer)的每一孔中添加50 μ l(10,000个细胞/孔)的细胞悬浮液。将测定板于37 $^{\circ}\text{C}$ 保持于5% CO_2 培育器中。

[2396] 测定方案:在实验当天,移除培养基并向测定板中添加上样缓冲液(30 μ l/孔)。于37 $^{\circ}\text{C}$ 将细胞在上样缓冲液中培育30分钟。随后由测定缓冲液(30 μ l/孔)替代上样缓冲液,之后添加测试化合物或对照。将细胞与化合物一起培育30分钟且随后将板安装于FlexStation(Molecular Devices)上用于荧光读出,且激发和发射波长分别于488nm和525nm。以2秒间隔对每一孔读取90秒,且基线记录后20秒,添加刺激缓冲液。测定板中的最终DMSO浓度为0.5%或1%。通过向孔中分别添加DMSO或3 μM 标准ROMK抑制剂代替测试化合物来定义阳性和阴性对照。

[2397] 数据分析:将刺激缓冲液添加后荧光增加的斜率(在15秒的时段内)自SoftMax Pro输出至定制软件中,其中该斜率转化成抑制%。使用10点浓度响应曲线以估计测试化合物的 IC_{50} 值。

[2398] 表6中的数据以两位有效数字报告。

[2399] 表6

[2400]

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
1-I	14
2-I	15
3-I	210
4	640
5	270
6-I	40
7-I	1000
8-I	280
9-I	44
10-I	620
11-I	30
12-I	530
13-I	110
14-I	36
15-I	84
16-I	33
17-I	900
18-I	870
19-I	180
20-I	490
21-I	93
22-I	26
23-I	30
24-I	500
1-II	800
25-I	51
26-I	69
27-I	32
28-I	85

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
29-I	120
30-I	260
31-I	190
32-I	24
33-I	690
34-I	190
35-I	120
36-I	680
37-I	16
38-I	3400
39-I	770
40-I	27
41-I	980
42-I	490
43-I	110
44-I	200
45-I	370
46-I	26
47-I	49
48-I	62
49-I	23
50-I	670
51-I	29
52-I	2.8
53-I	370
2-II	1200
54-I	110
55-I	86
56-I	150

[2401]

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
57-I	59
58-I	60
59-I	20
61-I	57
62-I	170
63-I	60
64-I	8.8
65-I	14
66-I	33
67-I	110
68-I	1700
69-I	900
70-I	59
71-I	800
72-I	550
73-I	150
74-I	570
75-I	680
76-I	300
77-I	820
78-I	810
79-I	320
80-I	490
81-I	22
82-I	13
83-I	23
84-I	52
85-I	45
86-I	64

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
87-III	62
88-III	36
89-III	30
90-I	49
91-I	56
92-I	35
93-I	44
94-I	39
95-I	26
96-I	27
97-I	28
98-I	45
99-I	33
100-I	40
101-I	26
102-I	48
103-I	25
104-I	36
105-I	26
106-I	57
107-I	26
108-I	30
109-I	56
110-I	25
111-I	23
112-I	18
113-I	25
114-I	32
115-I	23

[2402]

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
116-I	39
117-I	34
118-I	290
119-I	140
120-I	160
121-I	31
122-I	50
123-I	74
125-I	30
126-I	34
127-I	21
128-I	66
129-I	26
130-I	52
131-I	75
132-I	170
133-I	84
134-I	43
135-I	170
136-I	28
137-I	26
138-I	670
139-I	36
140-I	26
141-I	69
142-I	76
143-I	63
144-I	24
145-I	15

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
146-I	25
147-I	87
148-I	27
149-I	52
150-I	100
151-I	43
152-I	490
153-I	84
154-I	12
155-I	11
156-I	14
157-I	12
158-I	36
159-I	16
160-I	130
161-I	170
162-I	260
163-I	29
164-I	31
165-I	67
166-I	30
167-I	26
168-I	20
169-I	23
170-I	39
171-I	27
172-I	160
173-I	55
174-I	220

[2403]

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
175-I	31
176-I	120
177-I	500
178-I	220
179-I	360
180-I	77
181-I	150
182-I	260
183-I	180
184-I	30
185-I	100
186-I	18
187-I	43
188-I	37
189-I	25
190-I	17
191-I	29
192-I	16
193-I	44
194-I	60
195-I	66
196-I	35
197-I	15
198-I	83
199-IV	16
200-II	64
201-I	190
202-I	140
203-I	43

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
204-I	220
205-I	71
206-I	82
207-I	53
208-I	190
209-I	100
210-I	41
211-I	30
212-II	97
213-I	1200
214-I	6.6
215-I	11
216-I	25
217-I	24
218-I	33
219-I	21
220-I	29
221-I	22
222-I	60
223-I	18
224-I	27
225-I	19
226-I	14
227-I	28
228-I	14
229-I	21
230-I	32
231-I	240
232-I	480

[2404]

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
233-I	22
234-I	78
235-I	83
236-I	75
237-I	69
238-I	470
239-I	63
240-I	42
241-I	41
242-I	10
243-I	13
244-II	17
245-I	18
246-I	870
247-I	330
248-I	1500
249-I	120
250-I	27
251-I	61
252-I	72
253-I	400
254-I	1600
255-I	33
256-II	57

专利实施例号	人类 ROMK Th 流量 IC50 (nM)
257-I	1400
258-I	250
259-I	53
260-I	430
261-II	27
262-I	120
263-I	23
264-I	580
265-I	22
266-I	36
267-I	16
268-I	20
269-I	24
270-I	580
271-I	100
272-I	65
273-I	720
274-I	58
275-I	42
276-I	35
277-I	38

[2405] ROMK手动膜片钳测定

[2406] 细胞培养条件:将细胞维持于与铯通量测定的那些条件类似的条件中。通过在实验之前16-24小时添加0.6 μ g/ml的强力霉素诱导hROMK通道表达。在实验当天,使用维耳新使细胞离解,再悬浮于生长培养基中并在使用前15分钟平铺于盖玻片上。

[2407] 电生理学:将平铺有细胞的盖玻片放置于灌注有浴液溶液的实验舱中,该浴液溶液由以下构成:(以mM计)135 NaCl、5 KCl、2 CaCl₂、1 MgCl₂、10 HEPES、5葡萄糖(pH 7.4)。当具有2-5兆欧姆电阻的膜片吸管填充有含有以下的溶液时,使用所述膜片吸管以形成千兆封口(gigaseal):(以mM计)135 KCl、1 EGTA、1 MgCl₂、10 HEPES、2 Na₂ATP(pH 7.3)。使用

由pClamp软件(Molecular Devices)控制的Axopatch 200b或Multiclamp 700b(Molecular Devices)放大器以全细胞构型中将细胞电压钳制于-75mV。通过每10秒施加电压阶跃至-120mV来记录电流。对于每一化合物,以最低浓度开始以连续方式施加4-6个浓度达3-8分钟。在实验结束时,用含有2mM Ba^{2+} 的浴液溶液灌注细胞以分离hROMK电流的贡献。

[2408] 数据分析:将原始电流值(对于对照、不同化合物浓度和 Ba^{2+} 处理组各自5条迹线)自Clampfit输出至Microsoft Excel中,其中自原始电流减去施加 Ba^{2+} 后剩余的电流以获得hROMK特定电流。随后将这些hROMK电流值(每组5条迹线的平均值)导入定制的模板中以生成浓度响应曲线,随后用四参数方程拟合以计算测试化合物的 IC_{50} 值。

[2409] 表7中的数据以两位有效数字报告。

[2410] 表7

[2411]

专利实施例号	ROMK EP IC50 (nM)
1-I	11
2-I	5.7
3-I	44
14-I	51
16-I	11
22-I	25
23-I	4.9
37-I	22
59-I	4.8
61-I	40
65-I	9.8
66-I	4.7
67-I	29
82-I	7.9
83-I	6.8
84-I	57
87-III	57
90-I	74
92-I	23
94-I	14
96-I	12
97-I	43

[2412]

255-I	9.1
-------	-----

专利实施例号	ROMK EP IC50 (nM)
98-I	23
99-I	29
100-I	25
101-I	34
102-I	17
103-I	29
105-I	11
106-I	10
107-I	18
108-I	21
109-I	54
110-I	16
111-I	62
121-I	740
126-I	17
127-I	14
130-I	20
139-I	30
148-I	19
151-I	64
164-I	30
165-I	39

263-I	23
-------	----

专利实施例号	ROMK EP IC50 (nM)
166-I	13
167-I	18
168-I	29
171-I	26
173-I	21
175-I	17
184-I	10
187-I	25
188-I	18
189-I	17
190-I	13
191-I	21
193-I	20
195-I	79
207-I	18
210-I	20
216-I	14
221-I	13
228-I	20
230-I	19
240-I	34
244-II	22

267-I	17
-------	----

[2413] hERG手动膜片钳测定

[2414] hERG电生理学测定：使用膜片钳技术评价实验化合物对稳定表达hERG通道的HEK 293细胞的hERG活性。将平铺有hERG表达细胞的盖玻片放置于实验室中并于室温灌注由以下构成的溶液：(以mM计) 140 NaCl、4 KCl、1.8 CaCl_2 、1 MgCl_2 、10葡萄糖、10 HEPES (pH 7.4, NaOH)。硼硅酸盐膜片吸管在填充有含有以下的内部溶液时具有2-4M Ω 的端电阻：130 KCl、1 MgCl_2 、1 CaCl_2 、10 EGTA、10 HEPES、5 ATP- K_2 (pH 7.2, KOH)。使用由pClamp (Axon instruments) 软件控制的Axopatch 200B (Axon instruments, Union City, CA) 膜片钳放大器以全细胞构型将细胞钳制于-80mV。形成千兆封口后，重复 (0.05Hz) 施加以下电压方案以记录尾电流：自 -80mV至+20mV持续2秒的去极化步骤，之后至-65mV (3秒) 的过极化步骤以引发尾电流。在尾电流稳定后施加化合物。首先，在仅细胞外溶液 (对照) 存在下且随后在含有增加化合物浓度的细胞外溶液中记录尾电流。持续2-5分钟施加每一化合物浓度。在每一浓度的抑制%计算为峰尾电流相对于在对照溶液存在下记录的峰尾电流的减少。在定制模板中实施数据分析。绘制在不同浓度的抑制%以获得浓度响应曲线，随后使用四参数方程式拟合该曲线来计算hERG IC_{50} 值。

[2415] 在hERG测定中测试本发明的一些化合物。优选化合物具有低hERG抑制或高 IC_{50} 。

[2416] 表8

[2417]

专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh
1-I	26
2-I	19
3-I	26
6-I	38
9-I	47
11-I	40
14-I	1.7
15-I	5.8
16-I	7.3
21-I	8.5
22-I	6.0
23-I	12
25-I	8.7
26-I	20
27-I	11
28-I	15
32-I	6.2
35-I	20
37-I	6.2
40-I	54
46-I	43
47-I	49

专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh
48-I	78
49-I	27
51-I	43
52-I	72
57-I	26
59-I	15
63-I	23
64-I	45
65-I	21
66-I	0
67-I	7.1
70-I	8.4
81-I	7.7
82-I	7.1
83-I	11
84-I	6.7
85-I	11
86-I	8.8
87-III	4.9
88-III	8.3
89-III	14
90-I	2.6

专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh
91-I	0
92-I	5.2
93-I	23
94-I	4.3
95-I	13
96-I	9.6
98-I	9.3
99-I	9.6
100-I	3.6
101-I	3.0
102-I	5.6
103-I	14
104-I	3.4
105-I	9.7
106-I	0.98
107-I	13
108-I	8.7
109-I	3.6
110-I	9.2
111-I	5.1
112-I	22
114-I	4.2

[2418]

专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh
115-I	45
116-I	6.4
121-I	10
122-I	6.6
123-I	7.2
125-I	8.3
126-I	7.8
127-I	16
128-I	19
129-I	32
130-I	8.4
134-I	22
136-I	29
137-I	23
139-I	6.6
140-I	49
141-I	7.1
142-I	8.5
143-I	49
144-I	7.8
145-I	25
146-I	16

专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh
148-I	8.8
149-I	7.6
150-I	14
151-I	5.1
153-I	10
154-I	43
155-I	26
156-I	51
157-I	40
158-I	20
159-I	21
163-I	4.5
164-I	6.0
165-I	5.4
166-I	6.0
167-I	11
168-I	22
169-I	12
170-I	26
171-I	16
173-I	4.0
175-I	15

专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh
184-I	6.1
185-I	9.6
187-I	11
188-I	18
189-I	8.9
190-I	9.1
191-I	4.3
192-I	46
193-I	14
194-I	11
195-I	5.9
196-I	18
197-I	75
198-I	0
199-IV	22
200-II	27
203-I	16
205-I	10
207-I	10
210-I	5.2
211-I	58
214-I	22

[2419]

专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh	专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh	专利实施 例号	在 1uM 的 hERG EP %Inh
215-I	29	233-I	31	259-I	8.6
216-I	5.6	236-I	20	261-II	44
217-I	16	237-I	37	263-I	10
218-I	39	239-I	18	265-I	20
219-I	75	240-I	8.3	266-I	3.1
220-I	30	241-I	18	267-I	9.9
221-I	5.4	242-I	36	268-I	9.0
222-I	12	243-I	9.8	269-I	9.5
223-I	56	245-I	17	272-I	5.2
225-I	39	249-I	9.1	274-I	43
226-I	33	250-I	20	275-I	8.4
227-I	18	251-I	7.6	276-I	5.4
228-I	16	252-I	8.8	277-I	7.0
229-I	25	255-I	9.5		
230-I	2.2	256-II	13		