



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118955409 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202410976837.3	C07D 401/04 (2006.01)
(22) 申请日 2019.08.30	C07D 401/06 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 401/14 (2006.01)
62/726,162 2018.08.31 US	C07D 403/06 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	C07D 405/04 (2006.01)
201980068999.4 2019.08.30	C07D 405/06 (2006.01)
(71) 申请人 赛特凯恩蒂克公司	C07D 405/12 (2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	C07D 405/14 (2006.01)
(72) 发明人 C·庄 B·P·摩根 M·万德瓦尔	C07D 409/14 (2006.01)
L·W·阿什克拉夫特 K·刘	C07D 413/04 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	C07D 417/04 (2006.01)
11105	C07D 471/10 (2006.01)
专利代理师 何伟	C07D 487/10 (2006.01)
(51) Int. Cl.	C07D 491/107 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
C07D 241/38 (2006.01)	A61K 31/499 (2006.01)
	A61P 9/00 (2006.01)

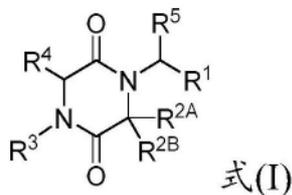
权利要求书2页 说明书413页

(54) 发明名称

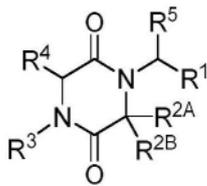
心肌小节抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如本文所定义。还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药学上可接受的组合物。还提供了使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法。



1. 一种式 (I) 化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>和R<sup>3</sup>由(i)至(iii)中的任一项来定义:

(i) R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

R<sup>2B</sup>选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;并且

R<sup>3</sup>是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

或者

(ii) R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

R<sup>2B</sup>是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;并且

R<sup>3</sup>是取代或未取代的烷基;

或者

(iii) R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>与它们所连接的碳原子一起形成G<sup>1</sup>,其中G<sup>1</sup>是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合;并且

R<sup>3</sup>选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

R<sup>4</sup>是H或者取代或未取代的烷基;并且

R<sup>5</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

其中当规定(a)至(c)中的一项或多项适用时,则R<sup>1</sup>是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基:

(a) R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>如(i)所定义,并且R<sup>3</sup>是取代或未取代的苯基;

(b) R<sup>2A</sup>和R<sup>3</sup>如(ii)所定义,并且R<sup>2B</sup>是4-甲氧基苯基;

(c) R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>如(iii)所定义,并且R<sup>3</sup>是4-甲氧基苯基甲基。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

R<sup>2B</sup>选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;并且

$R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基。

3. 如权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是取代或未取代的苯基。

4. 如权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是取代或未取代的吡啶基。

5. 如权利要求2至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是被一个或多个选自F和Cl组成的群组的卤代取代基取代的苯基。

6. 如权利要求5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 还被一、二或三个-CN取代基取代。

7. 如权利要求2至6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2A}$ 是取代或未取代的烷基。

8. 如权利要求2至6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2A}$ 是H。

9. 如权利要求2至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是取代或未取代的烷基。

10. 如权利要求2至9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:甲基、羟甲基和异丙基。

## 心肌小节抑制剂

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2019年8月30日;申请号:201980068999.4;发明名称:心肌小节抑制剂)的分案申请。

[0002] 对相关申请案的交叉参考

[0003] 本申请要求2018年8月31日提交的标题为“CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS”的美国临时申请号62/726,162的优先权,所述美国临时申请的内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

### 技术领域

[0004] 本文提供了杂环化合物、包含所述化合物的药物组合物和用所述化合物治疗多种心脏疾病和疾患的方法。

### 发明背景

[0006] 本发明涉及某些选择性地调节心肌小节的化学实体,并且具体来说涉及某些用于治疗多种心脏疾病和疾患的化学实体、药物组合物和方法。

[0007] 心肌小节由调控心肌功能的可收缩性结构蛋白质网状结构组成。心肌小节的组分提供了治疗多种心脏疾病和疾患的靶标,例如分别通过增加收缩性或促进完全弛缓来调节收缩和舒张功能。心肌收缩的力量和速度是器官功能的主要决定因素,并且受肌动蛋白与肌球蛋白的周期性相互作用调节。对肌动蛋白与肌球蛋白结合的调控由肌丝调控蛋白网状结构和细胞内Ca<sup>2+</sup>水平决定。肌钙蛋白复合物和原肌球蛋白是细丝蛋白,它们控制肌动蛋白结合位点以及必需和调控轻链的可利用性,而肌球蛋白结合蛋白C调节肌球蛋白的位置和机械性质。

[0008] 心肌小节异常已经被鉴定为多种心脏疾病和疾患,如肥大性心肌病(HCM)和心力衰竭合并保留射出分数(HFpEF)的驱动原因。肌小节蛋白质突变因致使心肌具‘高’或‘低’收缩性而引起疾病。可以使用心肌小节调节剂使收缩性重新平衡并终止或逆转病程。

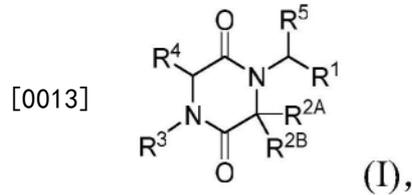
[0009] 靶向心肌小节的现有诸剂,如促心肌收缩剂(增加心脏收缩能力的药物)对心脏组织的选择性不良,由此导致公认的不良作用,从而限制了它们的使用。这些不良作用包括由能量消耗率增加引起的细胞损伤、弛缓异常加剧和可能由促心肌收缩性刺激的心肌中胞质Ca<sup>2+</sup>和环状AMP浓度增加而引起的潜在致心律不齐副作用。鉴于现有诸剂的限制,需要新方法改善HCM和HFpEF情况下的心脏功能。

[0010] 仍然非常需要利用新的作用机制并且在短期和长期症状减轻、安全性和患者死亡率方面可能具有较佳结果的剂。相对于现有诸剂具有改善的治疗指数的新剂将提供实现这些临床结果的手段。诸剂针对心肌小节的选择性(例如,通过靶向心肌球蛋白)已经被鉴定为实现这种改善的治疗指数的重要手段。本发明提供了此种药剂(特别是心肌小节抑制剂)及其使用方法。这些药剂是心肌球蛋白的异位抑制剂。这些化合物的益处包括较宽治疗指数、较弱心脏弛缓影响、较佳药代动力学和较佳安全性。

[0011] 本发明提供了用于治疗心力衰竭,包括HCM和HFpEF的化学实体、药物组合和方法。所述组合是心脏肌小节抑制剂,例如心脏肌球蛋白抑制剂。

### 发明概要

[0012] 在一个方面,提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0014] 其中:

[0015]  $R^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[0016]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 和 $R^3$ 由(i)至(iii)中的任一项来定义:

[0017] (i)  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0018]  $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;并且

[0019]  $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[0020] 或者

[0021] (ii)  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0022]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;并且

[0023]  $R^3$ 是取代或未取代的烷基;

[0024] 或者

[0025] (iii)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $G^1$ ,其中 $G^1$ 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合;并且

[0026]  $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

[0027]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0028]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

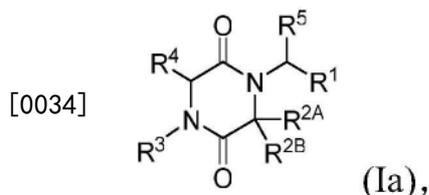
[0029] 其中当规定(a)至(c)中的一项或多项适用时,则 $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基:

[0030] (a)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(i)所定义,并且 $R^3$ 是取代或未取代的苯基;

[0031] (b)  $R^{2A}$ 和 $R^3$ 如(ii)所定义,并且 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基;

[0032] (c)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(iii)所定义,并且 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基。

[0033] 在另一个方面,提供了一种式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐:



[0035] 其中:

[0036]  $R^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[0037]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0038]  $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

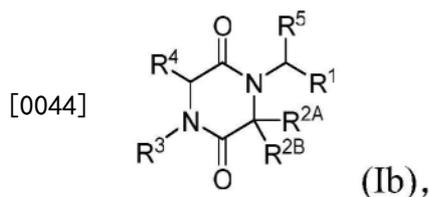
[0039]  $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[0040]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0041]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0042] 其中,当 $R^3$ 是取代或未取代的苯基时, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0043] 在另一个方面,提供了一种式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐:



[0045] 其中:

[0046]  $R^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[0047]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0048]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

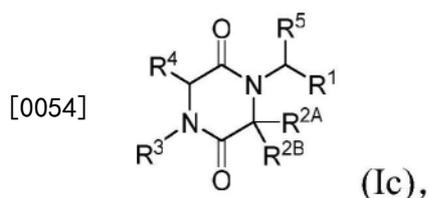
[0049]  $R^3$ 是取代或未取代的烷基;

[0050]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0051]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0052] 其中,当 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基时, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0053] 在另一个方面,提供了一种式(Ic)化合物或其药学上可接受的盐:



[0055] 其中:

[0056]  $R^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的吡啶基和取代或未取代的吡啶基;

[0057]  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $G^1$ ,其中 $G^1$ 是取代或未取代的环烷基、取

代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合;

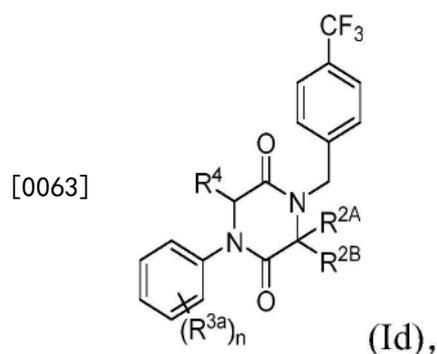
[0058]  $R^3$ 选自自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

[0059]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0060]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0061] 其中,当 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基时, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0062] 在另一个方面,提供了一种式(Id)化合物或其药学上可接受的盐:



[0064] 其中:

[0065]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

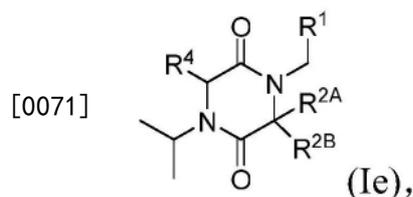
[0066]  $R^{2B}$ 选自自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

[0067] n是0、1或2;

[0068]  $R^{3a}$ 选自自由以下组成的群组:卤代和氰基;并且

[0069]  $R^4$ 是H。

[0070] 在另一个方面,提供了一种式(Ie)化合物或其药学上可接受的盐:



[0072] 其中:

[0073]  $R^1$ 选自自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

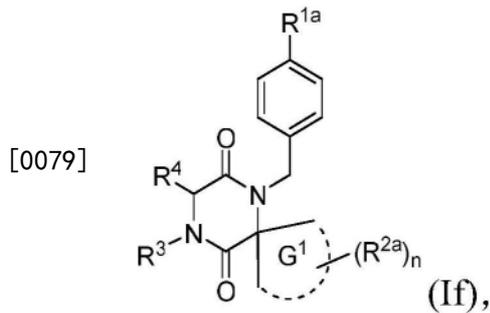
[0074]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0075]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;并且

[0076]  $R^4$ 是H;

[0077] 其中,当 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基时, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0078] 在另一个方面,提供了一种式(If)化合物或其药学上可接受的盐:



[0080] 其中:

[0081]  $G^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基和取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合;

[0082]  $R^{1a}$ 选自由以下组成的群组:氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;

[0083]  $R^{2a}$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;

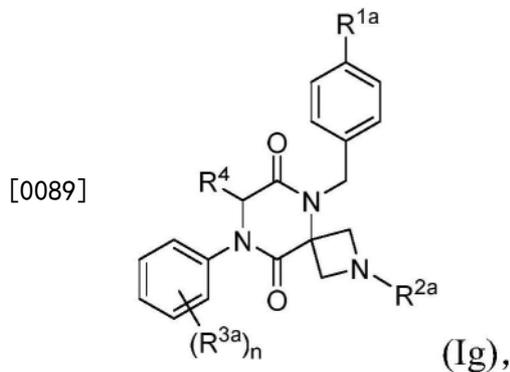
[0084]  $n$ 是0、1、2或3;

[0085]  $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基;并且

[0086]  $R^4$ 是H;

[0087] 其中,当 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基时, $R^{1a}$ 不是甲基或甲氧基。

[0088] 在另一个方面,提供了一种式(Ig)化合物或其药学上可接受的盐:



[0090] 其中:

[0091]  $R^{1a}$ 选自由以下组成的群组:氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;

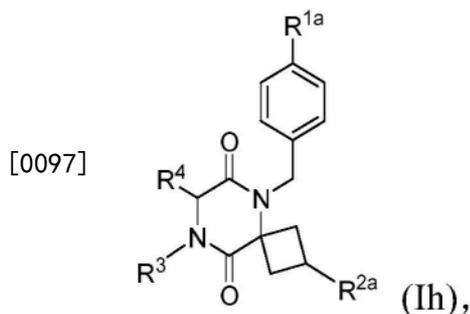
[0092]  $R^{2a}$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;

[0093]  $n$ 是0、1、2或3;

[0094]  $R^{3a}$ 选自由以下组成的群组:卤代和氰基;并且

[0095]  $R^4$ 是H。

[0096] 在另一个方面,提供了一种式(Ih)化合物或其药学上可接受的盐:



[0098] 其中:

[0099]  $R^{1a}$ 选自由以下组成的群组:氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;

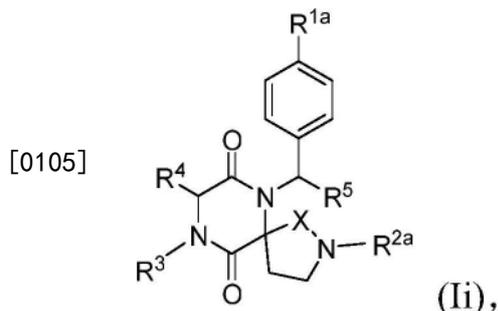
[0100]  $R^{2a}$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;

[0101]  $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基;并且

[0102]  $R^4$ 是H;

[0103] 其中,当 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基时, $R^{1a}$ 不是甲基或甲氧基。

[0104] 在另一个方面,提供了一种式(Ii)化合物或其药学上可接受的盐:



[0106] 其中:

[0107]  $R^{1a}$ 选自由以下组成的群组:氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;

[0108]  $R^{2a}$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;

[0109]  $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基;

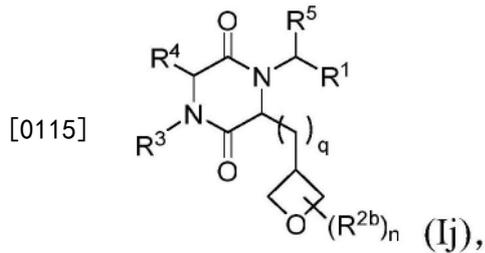
[0110]  $R^4$ 是H;

[0111]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0112] X是 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ;

[0113] 其中,当 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基时, $R^{1a}$ 不是甲基或甲氧基。

[0114] 在另一个方面,提供了一种式(Ij)化合物或其药学上可接受的盐:



[0116] 其中:

[0117]  $R^1$ 是取代或未取代的苯基;

[0118] 各个 $R^{2b}$ 独立地为取代或未取代的烷基;

[0119]  $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[0120]  $R^4$ 是H;

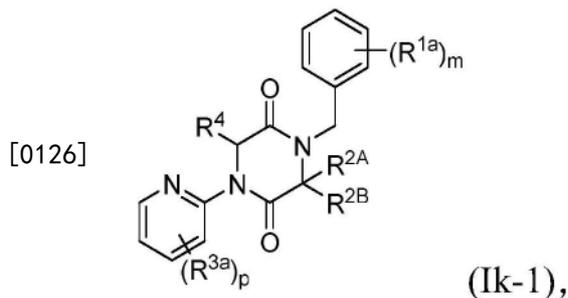
[0121]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0122] n是0、1或2;并且

[0123] q是0或1,

[0124] 其中当 $R^3$ 是取代或未取代的苯基时,则 $R^1$ 是被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0125] 在另一个方面,提供了一种式(Ik-1)化合物或其药学上可接受的盐:



[0127] 其中:

[0128]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0129]  $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基;

[0130] m是0、1或2;

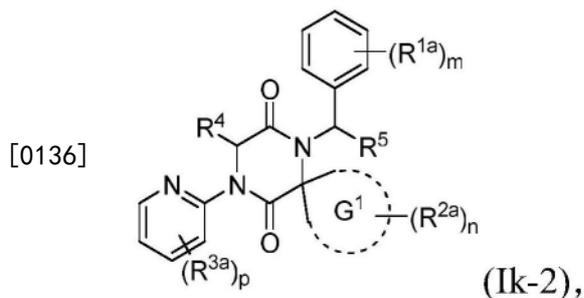
[0131] p是0、1或2;

[0132] 各个 $R^{1a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基;

[0133] 各个 $R^{3a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的烷氧基;并且

[0134]  $R^4$ 是H。

[0135] 在另一个方面,提供了一种式(Ik-2)化合物或其药学上可接受的盐:



[0137] 其中:

[0138]  $G^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基;

[0139] 各个 $R^{1a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基;

[0140] 各个 $R^{2a}$ 独立地选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基亚硫酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;

[0141] 各个 $R^{3a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代、氰基和取代或未取代的烷基;

[0142]  $R^4$ 是H;

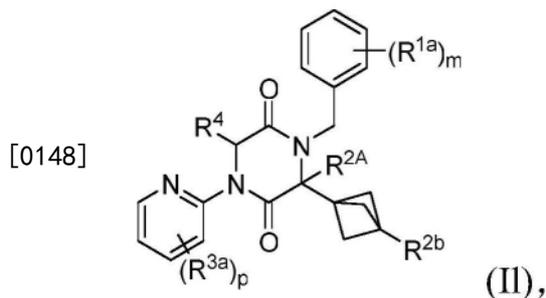
[0143]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0144]  $m$ 是0、1或2;

[0145]  $n$ 是0、1或2;并且

[0146]  $p$ 是0、1或2。

[0147] 在另一个方面,提供了一种式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0149] 其中:

[0150]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0151]  $R^{2b}$ 选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基和羟基;

[0152]  $m$ 是0、1或2;

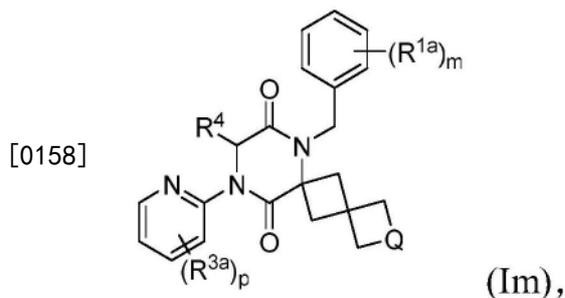
[0153]  $p$ 是0、1或2;

[0154] 各个 $R^{1a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基;

[0155] 各个 $R^{3a}$ 独立地为卤代;并且

[0156]  $R^4$ 是H。

[0157] 在另一个方面,提供了一种式 (Im) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0159] 其中:

[0160] Q是-O-或-N(R<sup>2b</sup>)-;

[0161] R<sup>2b</sup>选自由以下组成的群组: H和取代或未取代的酰基;

[0162] m是0、1或2;

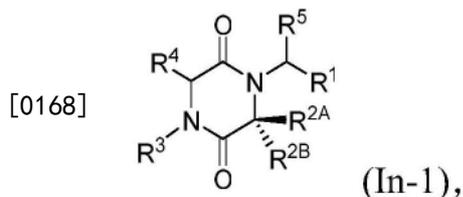
[0163] p是0、1或2;

[0164] 各个R<sup>1a</sup>独立地选自由以下组成的群组: 卤代和取代或未取代的烷基;

[0165] 各个R<sup>3a</sup>独立地为卤代; 并且

[0166] R<sup>4</sup>是H。

[0167] 在另一个方面, 提供了一种式 (In-1) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0169] 其中:

[0170] R<sup>1</sup>选自由以下组成的群组: 取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[0171] R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>和R<sup>3</sup>由 (i) 至 (iii) 中的任一项来定义:

[0172] (i) R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

[0173] R<sup>2B</sup>选自由以下组成的群组: H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; 并且

[0174] R<sup>3</sup>是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[0175] 或者

[0176] (ii) R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

[0177] R<sup>2B</sup>是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基; 并且

[0178] R<sup>3</sup>是取代或未取代的烷基;

[0179] 或者

[0180] (iii) R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>与它们所连接的碳原子一起形成G<sup>1</sup>, 其中G<sup>1</sup>是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环, 所述基团各自任选地与苯基环稠合; 并且

[0181] R<sup>3</sup>选自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

[0182]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0183]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

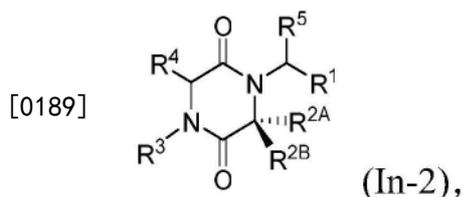
[0184] 其中当规定 (a) 至 (c) 中的一项或多项适用时,则 $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基:

[0185] (a)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(i)所定义,并且 $R^3$ 是取代或未取代的苯基;

[0186] (b)  $R^{2A}$ 和 $R^3$ 如(ii)所定义,并且 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基;

[0187] (c)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(iii)所定义,并且 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基。

[0188] 在另一个方面,提供了一种式(In-2)化合物或其药学上可接受的盐:



[0190] 其中:

[0191]  $R^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[0192]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 和 $R^3$ 由(i)至(iii)中的任一项来定义:

[0193] (i)  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0194]  $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;并且

[0195]  $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[0196] 或者

[0197] (ii)  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0198]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;并且

[0199]  $R^3$ 是取代或未取代的烷基;

[0200] 或者

[0201] (iii)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $G^1$ ,其中 $G^1$ 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合;并且

[0202]  $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

[0203]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0204]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0205] 其中当规定 (a) 至 (c) 中的一项或多项适用时,则 $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基:

[0206] (a)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(i)所定义,并且 $R^3$ 是取代或未取代的苯基;

[0207] (b)  $R^{2A}$ 和 $R^3$ 如(ii)所定义,并且 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基;

[0208] (c)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(iii)所定义,并且 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基。

[0209] 一些实施方案中提供了选自表1的化合物或其药学上可接受的盐组成的群组的化合物。

[0210] 一些方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物含有具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0211] 一些方面提供了治疗有需要的受试者的心脏疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐或者含有具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中,所述心脏疾病是肥大性心肌病(HCM)。在一些实施方案中,所述HCM是阻塞性或非阻塞性的,或者由肌小节和/或非肌小节突变引起。在一些实施方案中,所述心脏疾病是心力衰竭合并保留射出分数(HFpEF)。在一些实施方案中,所述心脏疾病选自以下组成的群组:舒张功能障碍、原发性或继发性限制性心肌病、心肌梗塞、心绞痛和左心室流出道阻塞。在一些实施方案中,所述心脏疾病是高血压性心脏病、先天性心脏病、心脏局部缺血、冠状动脉心脏病、糖尿病性心脏病、充血性心力衰竭、右心衰竭、心肾综合征或浸润性心肌病。在一些实施方案中,所述心脏疾病是心脏老化和/或由于老化所致的舒张功能障碍或与其有关的疾患。在一些实施方案中,所述心脏疾病是左心室肥大和/或同心性左心室重塑或与其有关的疾患。

[0212] 其他态样提供了治疗有需要的受试者的与HCM相关的疾病或疾患的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐或者含有具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病或疾患选自以下组成的群组:法布瑞氏症(Fabry's Disease)、达农氏病(Danon Disease)、线粒体心肌病和努南氏综合征(N Noonan Syndrome)。

[0213] 一些方面提供了治疗有需要的受试者的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或疾患的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐或者含有具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病或疾患选自以下组成的群组:高血压、瓣膜性心脏病(如主动脉狭窄和二尖瓣闭锁不全)、代谢综合征(如糖尿病和肥胖)、末期肾脏病、硬皮病、睡眠呼吸中止、淀粉样变性病、法布瑞氏症、弗里德赖希共济失调(Friedreich Ataxia)、达农氏病、努南氏综合征和庞贝氏症(Pompe disease)。

[0214] 其他态样提供了治疗与左心室腔室狭小和腔室闭塞、高动力性左心室收缩、心肌局部缺血或心脏纤维化相关的疾病或疾患的方法。还提供了治疗肌肉失养症(例如杜显氏肌肉失养症(Duchenne muscular dystrophy))或糖原贮积病的方法。

[0215] 还提供了抑制心脏肌小节的方法,其中所述方法包括使心脏肌小节与具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐或者含有具有式(I)或其任何变化形式的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物接触。

## 具体实施方式

[0216] 定义

[0217] 如本说明书中所使用,以下词语和短语一般希望具有如以下所阐述的含义,但在

使用它们的上下文中另外指明的情况除外。

[0218] 贯穿本申请,除非上下文另外指出,否则提到式(I)化合物包括本文定义的所有式(I)子群,如式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2),包括本文定义和/或描述的所有子结构、亚属、偏好、实施方案、实施例和特定化合物。提到式(I)化合物及其子群,如式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2),包括其离子形式、多形体、假多形体、非晶形式、溶剂合物、共晶体、螯合物、异构体、互变异构体、氧化物(例如N-氧化物、S-氧化物)、酯、前药、同位素和/或保护形式。在一些实施方案中,提到式(I)化合物及其子群,如式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2),包括它们的多形体、溶剂合物、共晶体、异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,提到式(I)化合物及其子群,如式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2),包括其多形体、溶剂合物和/或共晶体。在一些实施方案中,提到式(I)化合物及其子群,如式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2),包括其异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,提到式(I)化合物及其子群,如式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2),包括其溶剂合物。

[0219] “烷基”涵盖具有所指出的数目的碳原子,例如1至20个碳原子、或1至8个碳原子、或1至6个碳原子的直碳链和分支碳链。举例来说, $C_{1-6}$ 烷基涵盖1至6个碳原子的直链和支链烷基。当命名具有具体数目的碳的烷基残基时,希望涵盖具有所述数目的碳的所有支链和直链型式;因此,举例来说,“丙基”包括正丙基和异丙基;并且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。

[0220] 当提供值的范围(例如, $C_{1-6}$ 烷基)时,包括所述范围内的每一个值以及所有中间范围。举例来说,“ $C_{1-6}$ 烷基”包括 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{4-6}$ 、 $C_{5-6}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{3-5}$ 、 $C_{4-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{3-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{2-3}$ 和 $C_{1-2}$ 烷基。

[0221] “烯基”是指具有所指出的数目的碳原子(例如2至8或2至6个碳原子)和至少一个碳-碳双键的不饱和支链或直链烷基。所述基团可以关于双键呈顺式或反式构象(Z或E构象)。烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基(例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基)和丁烯基(例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基)。

[0222] “炔基”是指具有所指出的数目的碳原子(例如2至8或2至6个碳原子)和至少一个碳-碳三键的不饱和支链或直链烷基。炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基(例如,丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基)和丁炔基(例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基)。

[0223] “环烷基”指示具有所指出的数目的碳原子,例如3至10、或3至8、或3至6个环碳原子的非芳香族完全饱和碳环。环烷基可以是单环或多环(例如双环、三环)。环烷基的实例包

括环丙基、环丁基、环戊基和环己基,以及桥接和笼形环基团(例如降冰片烷、双环[2.2.2]辛烷)。另外,多环环烷基的一个环可以是芳香族,条件是所述多环环烷基经由非芳香族碳与母结构结合。举例来说,1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳香族碳原子与母结构结合)是环烷基,而认为1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳香族碳原子与母结构结合)不是环烷基。下文描述由与芳香族环稠合的环烷基组成的多环环烷基的实例。

[0224] “环烯基”指示含有所指出的数目的碳原子(例如3至10、或3至8、或3至6个环碳原子)和至少一个碳-碳双键的非芳香族碳环。环烯基可以是单环或多环(例如双环、三环)。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基,以及桥接和笼形环基团(例如双环[2.2.2]辛烯)。另外,多环环烯基的一个环可以是芳香族,条件是所述多环环烯基经由非芳香族碳原子与母结构结合。举例来说,认为茛-1-基(其中所述部分经由非芳香族碳原子与母结构结合)是环烯基,而认为茛-4-基(其中所述部分经由芳香族碳原子与母结构结合)不是环烯基。下文描述由与芳香族环稠合的环烯基组成的多环环烯基的实例。

[0225] “环炔基”是指环烷基内具有至少一个炔属不饱和位点(即,具有至少一个式 $C\equiv C$ 的部分)的不饱和烃基。环炔基可以由一个环(如环辛炔)或多个环组成。一个环炔基部分是具有5至10个环碳原子的不饱和环状烃(“ $C_5-C_{10}$ 环炔基”)。实例包括环戊炔、环己炔、环庚炔、环辛炔、环壬炔等等。

[0226] “芳基”指示具有所指出的数目的碳原子,例如6至12或6至10个碳原子的芳香族碳环。芳基可以是单环或多环(例如双环、三环)。在一些情况下,多环芳基的两个环都是芳香族的(例如萘基)。在其他情况下,多环芳基可以包括与芳香族环稠合的非芳香族环,条件是多环芳基经由芳香族环中的原子与母结构结合。因此,认为1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳香族碳原子与母结构结合)是芳基,而认为1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳香族碳原子与母结构结合)不是芳基。类似地,认为1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳香族碳原子与母结构结合)是芳基,而认为1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳香族氮原子与母结构结合)不是芳基。然而,术语“芳基”不涵盖如本文所定义的“杂芳基”或与其重叠,无论连接点如何(例如,喹啉-5-基和喹啉-2-基都是杂芳基)。在一些情况下,芳基是苯基或萘基。在某些情况下,芳基是苯基。下文描述包含与非芳香族环稠合的芳香族碳环的芳基的其他实例。

[0227] “杂芳基”指示含有所指出的数目的原子的芳香族环(例如5元至12元或5元至10元杂芳基),它由选自N、O和S的一个或多个杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)组成,并且其余环原子为碳。杂芳基不含相邻的S和O原子。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不超过1。除非另外指出,否则杂芳基可以在原子价允许时通过碳或氮原子与母结构结合。举例来说,“吡啶基”包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基,并且“吡咯基”包括1-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基。

[0228] 在一些情况下,杂芳基是单环。实例包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑)、四唑、呋喃、异恶唑、恶唑、恶二唑(例如1,2,3-恶二唑、1,2,4-恶二唑、1,3,4-恶二唑)、噁吩、异噁唑、噁唑、噁二唑(例如1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)和四嗪。

[0229] 在一些情况下,多环杂芳基的两个环都是芳香族。实例包括吡啶、异吡啶、吡唑、苯

并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并恶唑、苯并异恶唑、苯并恶二唑、苯并噁吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、恶唑并[5,4-b]吡啶、异恶唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]恶二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、恶唑并[4,5-b]吡啶、异恶唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]恶二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、恶唑并[5,4-c]吡啶、异恶唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]恶二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、恶唑并[4,5-c]吡啶、异恶唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]恶二唑并[4,5-c]吡啶、噁吩并[2,3-b]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、异噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、噁吩并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、异噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、噁吩并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、异噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、噁吩并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、异噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、喹恶啉、吡嗪、萘啶(例如1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、2,7-萘啶、2,6-萘啶)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噁唑、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑和咪唑并[2,1-b]噁唑。

[0230] 在其他情况下,多环杂芳基可能包括与杂芳基环稠合的非芳香族环(例如环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),条件是多环杂芳基经由芳香族环中的原子与母结构结合。举例来说,认为4,5,6,7-四氢苯并[d]噁唑-2-基(其中所述部分经由芳香族碳原子与母结构结合)是杂芳基,而认为4,5,6,7-四氢苯并[d]噁唑-5-基(其中所述部分经由非芳香族碳原子与母结构结合)不是杂芳基。下文描述由与非芳香族环稠合的杂芳基环组成的多环杂芳基的实例。

[0231] “杂环烷基”指示具有所指出的数目的原子的非芳香族完全饱和环(例如,3元至10元或3元至7元杂环烷基),它由选自N、O和S的一个或多个杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)组成,并且其余环原子为碳。杂环烷基可以是单环或多环(例如双环、三环)。杂环烷基的实例包括环氧乙烷基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基。实例包括硫代吗啉S-氧化物和硫代吗啉S,S-二氧化物。另外,多环杂环烷基的一个环可以是芳香族(例如芳基或杂芳基),条件是所述多环杂环烷基经由非芳香族碳或氮原子与母结构结合。举例来说,认为1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳香族氮原子与母结构结合)是杂环烷基,而认为1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳香族碳原子与母结构结合)不是杂环烷基。下文描述由与芳香族环稠合的杂环烷基组成的多环杂环烷基的实例。

[0232] “杂环烯基”指示具有所指出的数目的原子的非芳香族环(例如3元至10元或3元至7元杂环烷基),它由选自N、O和S的一个或多个杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)组成,并且其余环原子为碳,并且至少一个双键通过从相应杂环烷基的相邻碳原子、相邻氮原子或相邻碳和氮原子去除一个氢分子而得到。杂环烯基可以是单环或多环(例如双环、三环)。杂环烯基的实例包括二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氢噁吩基(例如2,

3-二氢噻吩基、2,5-二氢噻吩基)、二氢吡咯基(例如2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基)、二氢咪唑基(例如2,3-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基)、吡喃基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基)、四氢吡啶基(例如1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基)和二氢吡啶(例如1,2-二氢吡啶、1,4-二氢吡啶)。另外,多环杂环烯基的一个环可以是芳香族(例如芳基或杂芳基),条件是所述多环杂环烯基经由非芳香族碳或氮原子与母结构结合。举例来说,认为1,2-二氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳香族氮原子与母结构结合)是杂环烯基,而认为1,2-二氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳香族碳原子与母结构结合)不是杂环烯基。下文描述由与芳香族环稠合的杂环烯基组成的多环杂环烯基的实例。

[0233] 由与非芳香族环(例如环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基)稠合的芳香族环(例如芳基或杂芳基)组成的多环状环的实例包括茛基、2,3-二氢-1H-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、苯并[1,3]二氧呋基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[1,4]二恶英基(dioxinyl)、吲哚基、异吲哚基、2,3-二氢-1H-吲唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、1,3-二氢苯并[c]异恶唑基、2,3-二氢苯并[d]异恶唑基、2,3-二氢苯并[d]恶唑基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、吲哚啉-2-酮、吲哚啉-3-酮、异吲哚啉-1-酮、1,2-二氢吲唑3-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并呋喃-3(2H)-酮、异苯并呋喃-1(3H)-酮、苯并[c]异恶唑-3(1H)-酮、苯并[d]异恶唑-3(2H)-酮、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-3(2H)-酮、苯并[c]噻吩-1(3H)-酮、苯并[c]异噻唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、喹恶啉-2(1H)-酮、喹恶啉-2,3(1H,4H)-二酮、噌啉-4(3H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、哒嗪-3(2H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮和4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮。如本文所论述,无论各环被视为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基还是杂环烯基,都由所述部分与母结构结合的原子决定。

[0234] 术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”是指含有至少一个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的饱和、部分不饱和或不饱和4元至12元环。除非另外规定,否则杂原子可以是碳或氮连接的,-CH<sub>2</sub>-基团可以任选地替换为-C(O)-,并且环硫原子可以任选地氧化以形成亚磺酰基或磺酰基。杂环可以是芳香族(杂芳基)或非芳香族。另外,并非多环杂环基的所有环都可以是芳香族(例如芳基或杂芳基)。举例来说,1,2,3,4-四氢喹啉-1-基和1,2,3,4-四氢喹啉-8-基二者都被视为杂环基。

[0235] “杂环”、“杂环基”或“杂环的”还包括双环、三环和四环基团,其中以上杂环中的任一个与一个或两个独立地选自芳基、环烷基和杂环的环稠合。示例性杂环包括吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、生物素基、噌啉基、二氢呋喃基、二氢吲哚基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑烷基、咪唑啉

基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异恶唑烷基、异恶唑基、吗啉基、恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹恶啉酰基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫代吗啉基、噻喃基和三唑基。

[0236] “卤素”或“卤代”是指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0237] 除非另外指出,否则本文公开和/或描述的化合物包括所有可能的对映异构体、非对映异构体、内消旋异构体及其他立体异构体形式,包括外消旋混合物、光学纯形式及其中间混合物。对映异构体、非对映异构体、内消旋异构体及其他立体异构体形式可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用传统技术拆分。除非另外规定,否则当本文公开和/或描述的化合物包含烯系双键或其他几何不对称中心时,希望所述化合物包括E与Z异构体。当本文描述的化合物含有能够互变异构化的部分时,并且除非另外规定,否则希望所述化合物包括所有可能的互变异构体。

[0238] “保护基”具有有机合成中通常与它相关的含义,即,选择性地阻断多官能团化合物中的一个或多个反应位点的基团,使得可以选择性地在另一个未受保护的反应位点上进行化学反应并且可以在选择性反应完成后容易地去除所述基团。多种保护基公开于例如 T.H.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley&Sons, New York (1999) 中。举例来说,“羟基保护形式”含有至少一个被羟基保护基保护的羟基。同样,可以类似地保护胺及其他反应基团。

[0239] 术语“药学上可接受的盐”是指已知无毒而且医药文献中常用的本文化合物中任一种的盐。在一些实施方案中,化合物的药学上可接受的盐保留本文描述的化合物的生物效应,而且不会在生物学或其他方面不合需要。药学上可接受的盐的实例可见于 Berge 等, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977年1月, 66(1), 1-19 中。药学上可接受的酸加成盐可以与无机酸和有机酸形成。可以衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可以衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟乙基磺酸、对甲苯磺酸、硬脂酸和水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可以与无机碱和有机碱形成。可以衍生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝。可以衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代胺,包括天然存在的取代胺;环胺;以及碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0240] 如果本文描述的化合物在获得时呈酸加成盐形式,则可以通过使所述酸盐的溶液碱化来获得游离碱。相反,如果所述化合物是游离碱,则可以根据由碱化合物制备酸加成盐的传统程序,通过将游离碱溶解在适合的有机溶剂中并且用酸处理所述溶液来产生加成盐,尤其是药学上可接受的加成盐(参见例如 Berge 等, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977年1月, 66(1), 1-19)。本领域技术人员应当承认可以使用多种合成方法来制备药学上可接受的加成盐。

[0241] 通过溶剂与化合物的相互作用形成“溶剂合物”。合适的溶剂包括例如水和醇(例如乙醇)。溶剂合物包括具有任何比例的化合物与水的水合物,如单水合物、二水合物和半

水合物。

[0242] 术语“被取代的”意谓规定基团或部分带有一个或多个取代基,包括但不限于如烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、芳氧基、氰基、叠氮基、卤代、羟基、硝基、羧基、硫醇、烷硫基、烷基、烯基、炔基、杂环基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代等取代基。术语“未取代的”意谓规定基团不带有取代基。在使用术语“被取代的”来描述结构系统时,取代希望发生在所述系统上的任何原子价允许的位置。在基团或部分带有超过一个取代基时,应当理解,所述取代基可能彼此相同或不同。在一些实施方案中,取代的基团或部分带有一个至五个取代基。在一些实施方案中,取代的基团或部分带有一个取代基。在一些实施方案中,取代的基团或部分带有两个取代基。在一些实施方案中,取代的基团或部分带有三个取代基。在一些实施方案中,取代的基团或部分带有四个取代基。在一些实施方案中,取代的基团或部分带有五个取代基。

[0243] “任选地”意谓然后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并且所述描述包括所述事件或情形发生的情况及其不发生的情况。举例来说,“任选地被取代的烷基”涵盖如本文所定义的“烷基”与“被取代的烷基”。关于含有一个或多个取代基的任何基团,本领域技术人员应当理解,所述基团不希望引入空间上不切实际、合成上不可行和/或固有地不稳定的任何取代或取代模式。还应当理解,在基团或部分任选地被取代时,本发明包括基团或部分被取代的实施方案以及基团或部分未被取代的实施方案。

[0244] 本文公开和/或描述的化合物可以是富集的同位素形式,例如在<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C和/或<sup>14</sup>C的含量方面富集。在一个实施方案中,化合物含有至少一个氘原子。所述氘化形式可以例如通过美国专利号5,846,514和6,334,997中描述的程序来制造。所述氘化化合物可以提高本文公开和/或描述的化合物的效力,并且增加其作用持续时间。被氘取代的化合物可以使用多种方法合成,如以下文献中所描述的那些方法:Dean,D.,Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development,Curr.Pharm.Des.,2000;6(10);Kabalka,G.等,The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,E.,Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0245] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散媒介、包覆剂、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等等。此种媒介和剂用于医药学活性物质的用途在本领域中是众所周知的。除非任何传统媒介或剂都与活性成分不相容,否则预期它们用于药物组合物中。还可以将补充活性成分并入至药物组合物中。

[0246] 术语“患者”、“个体”和“受试者”是指动物,如哺乳动物,鸟或鱼。在一些实施方案中,患者或受试者是哺乳动物。哺乳动物包括例如小鼠、大鼠、狗、猫、猪、绵羊、马、牛和人。在一些实施方案中,患者或受试者是人,例如已经或将要成为治疗、观测或实验目标的人。本文描述的化合物、组合物和方法可用于人类疗法和兽医应用。

[0247] 如本文所使用,术语“治疗”是指调节心脏肌小节的能力。如本文所使用,“调节”是指相对于不存在化学实体时的活性,作为对如本文描述的化学实体的存在的直接或间接反应的活性变化。所述变化可以是活性增高或活性降低,而且可能由于化学实体与靶标的直

接相互作用或由于化学实体与一种或多种又影响靶标活性的其他因素的相互作用。举例来说,化学实体的存在可以例如通过直接结合至靶标、通过(直接或间接地)致使另一个因素增高或降低靶标活性,或者通过(直接或间接地)增加或减少细胞或生物体中存在的靶标的量而增高或降低靶标活性。

[0248] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指在施用需要治疗(如本文所定义)的患者时足以影响此种治疗的本文公开和/或描述的化合物的量。化合物的治疗有效量可以是足以治疗对调节心脏肌小节有反应的疾病的量。治疗有效量将取决于例如所治疗的受试者和疾病疾患、受试者的体重和年龄、疾病疾患的严重程度、特定化合物、将要遵循的给药方案、施用时程、施用方式,所有所述因素都可以由本领域普通技术人员容易地确定。治疗有效量可以例如通过测定化学实体的血液浓度而凭实验确定,或通过计算生物利用率而凭理论确定。

[0249] “治疗”包括以下一项或多项:抑制疾病或病症;减缓或阻遏疾病或病症的临床症状发展;和/或减轻疾病或病症(即,致使临床症状减轻或消退)。所述术语涵盖疾患或病症的完全或部分减轻,以及疾病或病症的临床症状的完全或部分减轻。因此,本文描述和/或公开的化合物可以防止现有疾病或病症恶化,帮助控制疾病或病症,或者减轻或消除疾病或病症。

[0250] “ATP酶”是指使ATP水解的酶。ATP酶包括包含分子马达的蛋白质,如肌球蛋白。

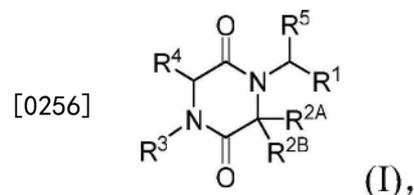
[0251] 如本文所使用,“选择性结合”或“选择性地结合”是指优先结合至一种类型肌肉或肌纤维而非其他类型的靶蛋白。举例来说,如果与慢速肌纤维或肌小节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C或者与心脏肌小节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C相比,化合物优先结合快速骨骼肌纤维或肌小节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C,则所述化合物选择性地结合至快速骨骼肌钙蛋白C。

[0252] 应当理解,本文描述为“包含”的实施方案包括“由...组成”和“基本上由...组成”实施方案。

[0253] 化合物

[0254] 化合物及其盐(如药学上可接受的盐)详述于本文,包括发明内容和所附权利要求书中。还提供了本文描述的所有化合物(包括任何和所有立体异构体,包括几何异构体(顺式/反式)、E/Z异构体、对映异构体、非对映异构体及其任何比例的混合物,包括外消旋混合物;本文描述的化合物的盐和溶剂合物)的用途,以及制造所述化合物的方法。本文描述的任何化合物都还可以称为药物。

[0255] 在一个方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0257] 其中:

[0258] R<sup>1</sup>选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[0259] R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>和R<sup>3</sup>由(i)至(iii)中的任一项来定义:

[0260] (i) R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

[0261]  $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;并且

[0262]  $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[0263] 或者

[0264] (ii)  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0265]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;并且

[0266]  $R^3$ 是取代或未取代的烷基;

[0267] 或者

[0268] (iii)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $G^1$ ,其中 $G^1$ 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合;并且

[0269]  $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

[0270]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且

[0271]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[0272] 其中当规定(a)至(c)中的一项或多项适用时,则 $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基:

[0273] (a)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(i)所定义,并且 $R^3$ 是取代或未取代的苯基;

[0274] (b)  $R^{2A}$ 和 $R^3$ 如(ii)所定义,并且 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基;

[0275] (c)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(iii)所定义,并且 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基。

[0276] 在式(I)的一些实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地为H。在式(I)的一些实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 中至少一个不是H。在式(I)的一些实施方案中, $R^4$ 是取代或未取代的烷基。在式(I)的一些实施方案中, $R^4$ 是甲基。在式(I)的一些实施方案中, $R^4$ 是被烷氧基取代的烷基。在式(I)的一些实施方案中, $R^4$ 是甲氧基甲基。在式(I)的一些实施方案中, $R^5$ 是取代或未取代的烷基。在式(I)的一些实施方案中, $R^5$ 是甲基。在式(I)的一些实施方案中, $R^5$ 是取代的烷基。在式(I)的一些实施方案中, $R^5$ 是羟甲基。

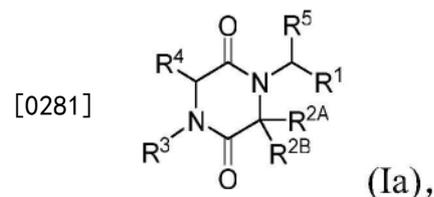
[0277] 在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是未取代的吡啶基或未取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是2-吡啶基。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)独立地选自由氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的二氮杂环丙烯基组成的群组的取代基取代。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或两个选自由F和Cl组成的群组的卤代取代的吡啶基。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的吡啶基。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由F和Cl组成的群组的卤代取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)甲基取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)氰基取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个(例如1个或2

个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) -CF<sub>3</sub>取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, R<sup>1</sup>是被一个卤代和一个氰基取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, R<sup>1</sup>是被一个C1和一个F取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, R<sup>1</sup>是被一个卤代和一个-CF<sub>3</sub>取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, R<sup>1</sup>是被二氮杂环丙烯基取代的苯基。在式(I)的一些实施方案中, R<sup>1</sup>是被三氟甲基取代的二氮杂环丙烯基取代的苯基。

[0278] 在式(I)的一些实施方案中, 带有R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>部分的碳呈“S”立体化学构象。在式(I)的一些实施方案中, 带有R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>部分的碳呈“R”立体化学构象。应当理解, 对于本文提供的式(I)及其子式的任何实施方案, 本发明包括其中带有R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>部分的碳呈“S”立体化学构象的实施方案和其中带有R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>的碳呈“R”立体化学构象的实施方案。

[0279] 应当理解, 本文描述的各个变量可以与其他变量组合, 如同具体地且个别地列出各个和每个组合。举例来说, 式(I)的各个R<sup>1</sup>可以个别地或共同地与R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的每一个组合。还应当理解, 这适用于式(I)和各个子群: 本文描述的式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(Il)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2)。

[0280] 在另一个方面, 式(I)化合物是式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐:



[0282] 其中R<sup>1</sup>选自由以下组成的群组: 取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基; R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基; R<sup>2B</sup>选自由以下组成的群组: H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; R<sup>3</sup>是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基; R<sup>4</sup>是H或者取代或未取代的烷基; 并且R<sup>5</sup>是H或者取代或未取代的烷基; 其中, 当R<sup>3</sup>是取代或未取代的苯基时, R<sup>1</sup>是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0283] 在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为H。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中至少一个不是H。

[0284] 在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是取代或未取代的吡啶基。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是2-吡啶基。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是未取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由F和C1组成的群组的卤代取代基取代。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是苯基或吡啶基, 所述基团各自被两个选自由F和C1组成的群组的卤代取代基取代。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是苯基或吡啶基, 所述基团各自被两个F取代。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是苯基或吡啶基, 所述基团各自被两个C1取代。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个F和一个C1取代。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)CN取代基取代。在式(Ia)的一些实施方案中, R<sup>3</sup>是苯基或吡啶

基,所述基团各自被两个CN取代基取代。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^3$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被一个卤代和一个CN取代基取代。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^3$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被一个C1和一个CN取代。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^3$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被一个F和一个CN取代。

[0285] 在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是H。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是取代或未取代的甲基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是甲基。

[0286] 在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是H。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 选自由甲基、异丙基和丙基组成的群组。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被羟基或者取代或未取代的烷氧基取代的烷基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是羟甲基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代的烷氧基烷基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是三氟甲氧基甲基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的环烷基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的 $C_3$ - $C_7$ 环烷基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是环丁基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的杂环基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的 $C_3$ - $C_7$ 杂环基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的 $C_3$ - $C_7$ 杂环基,它含有一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)N或O环原子。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是氧杂环丁基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是3-氧杂环丁基。

[0287] 在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是2-吡啶基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是未取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)独立地选自由氰基、卤代、烷氧基、 $-CF_3$ 、烷基和二氮杂环丙烯基组成的群组的取代基取代。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被取代的烷基取代。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被 $-CF_3$ 取代。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被4- $CF_3$ 取代的苯基。

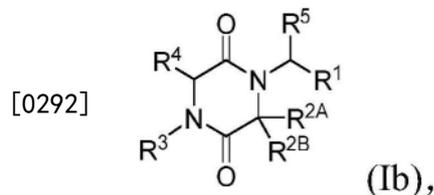
[0288] 在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的苯基且 $R^3$ 是被两个卤代取代基取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的苯基且 $R^3$ 是被一个卤代和一个CN取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基且 $R^3$ 是被两个卤代取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基且 $R^3$ 是被一个卤代和一个CN取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是2-吡啶基且 $R^3$ 是被两个卤代取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是2-吡啶基且 $R^3$ 是被一个卤代和一个CN取代的苯基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的苯基且 $R^3$ 是苯基。

[0289] 在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的苯基, $R^{2A}$ 是H, $R^{2B}$ 是3-氧杂环丁基, $R^3$ 是被一个或多个选自由F和C1组成的群组的取代基取代的苯基, $R^4$ 是H,并且 $R^5$ 是H。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的苯基, $R^{2A}$ 是H, $R^{2B}$ 是3-氧杂环丁基, $R^3$ 是被一个或多个选自由F和C1组成的群组的取代基取代的吡啶基, $R^4$ 是H,并且 $R^5$ 是H。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的苯基, $R^{2A}$ 是H, $R^{2B}$ 是异丙基, $R^3$ 是被一个或多个选自由F和C1组成的群组的取代基取代的苯基, $R^4$ 是H,并且 $R^5$ 是H。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CF_3$ 取代的苯基, $R^{2A}$ 是H, $R^{2B}$ 是异丙基, $R^3$ 是被一个或多个选自由F和C1组成的群组的取代基取代

的吡啶基,  $R^4$ 是H, 并且 $R^5$ 是H。

[0290] 在式(Ia)的一些实施方案中: $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地为H; $R^3$ 是苯基或吡啶基, 所述基团各自被两个选自由F和Cl组成的群组的卤代取代基取代; $R^{2A}$ 是H或甲基; $R^{2B}$ 选自由甲基、异丙基、丙基、羟甲基、三氟甲氧基甲基、环丁基和3-氧杂环丁基组成的群组; 并且 $R^1$ 是苯基或吡啶基, 所述基团各自被 $-CF_3$ 取代。

[0291] 在另一个方面, 式(I)化合物是式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐:



[0293] 其中 $R^1$ 选自由以下组成的群组: 取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基; $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基; $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基; $R^3$ 是取代或未取代的烷基; $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基; 并且 $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基; 其中, 当 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基时,  $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0294] 在式(Ib)的一些实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地为H。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 中至少一个不是H。

[0295] 在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是H。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是取代或未取代的甲基。在式(Ia)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是甲基。

[0296] 在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的吡啶基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是2-吡啶基。在一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)独立地选自由卤代、取代或未取代的烷氧基和取代或未取代的烷基组成的群组的取代基取代。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由卤代和取代或未取代的烷基组成的群组的取代基取代的吡啶基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)卤代取代的吡啶基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)卤代取代的苯基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) $-CF_3$ 取代的苯基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)烷氧基取代的苯基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)甲氧基取代的苯基。

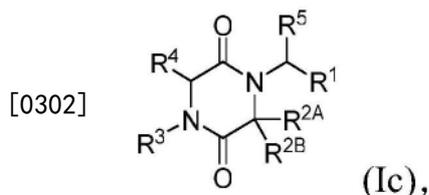
[0297] 在式(Ib)的一些实施方案中, $R^3$ 是取代或未取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^3$ 是未取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^3$ 是未取代的 $C_2$ - $C_6$ 烷基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^3$ 是未取代的 $C_3$ - $C_5$ 烷基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^3$ 是未取代的 $C_3$ 烷基。在式(Ib)的一些实施方案中, $R^3$ 是未取代的异丙基。

[0298] 在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是 2-吡啶基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是取代或未取代的苯基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 独立地选自由氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的二氮杂环丙烯基组成的群组的取代基取代。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的吡啶基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个)  $-CF_3$  取代的吡啶基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的苯基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个)  $-CF_3$  取代的苯基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 甲基取代的苯基。

[0299] 在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是 2-吡啶基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的 2-吡啶基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的苯基。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是被 4-Cl 取代的苯基。

[0300] 在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个独立地选自由卤代和  $-CF_3$  组成的群组的取代基取代的吡啶基,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是被一个或多个选自由 F 和 Cl 组成的群组的取代基取代的吡啶基,  $R^3$  是异丙基,  $R^4$  是 H, 并且  $R^5$  是 H。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个独立地选自由卤代、 $-CF_3$ 、 $-CN$  和甲基组成的群组的取代基取代的苯基,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是被一个或多个选自由 F 和 Cl 组成的群组的取代基取代的吡啶基,  $R^3$  是异丙基,  $R^4$  是 H, 并且  $R^5$  是 H。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个独立地选自由卤代和  $-CF_3$  组成的群组的取代基取代的吡啶基,  $R^{2A}$  是甲基,  $R^{2B}$  是被一个或多个选自由 F 和 Cl 组成的群组的取代基取代的吡啶基,  $R^3$  是异丙基,  $R^4$  是 H, 并且  $R^5$  是 H。在式 (Ib) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个独立地选自由卤代、 $-CF_3$ 、 $-CN$  和甲基组成的群组的取代基取代的苯基,  $R^{2A}$  是甲基,  $R^{2B}$  是被一个或多个选自由 F 和 Cl 组成的群组的取代基取代的吡啶基,  $R^3$  是异丙基,  $R^4$  是 H, 并且  $R^5$  是 H。

[0301] 在另一个方面, 式 (I) 化合物是式 (Ic) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0303] 其中  $R^1$  选自由取代或未取代的吡啶基和取代或未取代的苯基组成的群组;  $R^{2A}$  和  $R^{2B}$  与它们所连接的碳原子一起形成  $G^1$ , 其中  $G^1$  是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯

基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合; $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基;并且 $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基;其中,当 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基时, $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0304] 在式(Ic)的一些实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地为H。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 中至少一个不是H。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^4$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^4$ 是甲基。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^4$ 是被烷氧基取代的烷基。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^4$ 是甲氧基甲基。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^5$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^5$ 是甲基。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^5$ 是取代的烷基。在式(Ic)的一些实施方案中, $R^5$ 是羟甲基。

[0305] 在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 选自由取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的2,3-二氢-1H-茛组成的群组。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的 $C_3$ - $C_6$ 杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的环丙基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的环丁基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的氮杂环丁基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的四氢吡喃基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的吡咯烷基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的吡咯烷-2-酮-基。

[0306] 在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是杂环基或环烷基,所述基团各自被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由以下组成的群组的取代基取代:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基亚硫酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的苯基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被卤代取代的苯基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的杂芳基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的吡啶基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由烷基、CN、羟基、烷氧基羰基、甲氧基羰基、烷氧基、羧基、环烷基、卤代和氨基酰基组成的群组的取代基取代的吡啶基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的嘧啶基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的吡唑基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被烷基取代的吡唑基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的噁唑基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被氨基酰基取代的噁唑基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的烷氧基羰基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被甲氧基羰基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被取代或未取代的氨基酰基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被甲基氨基酰基取代的杂环基。在式(Ic)的一些实施方案中, $G^1$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由芳基、

环烷基、吡啶基、吡唑基和烷氧基烷基组成的群组的取代基取代的氨基酰基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的吡啶-酮-基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被烷基取代的吡啶-酮-基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的恶二唑基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基和苯基组成的群组的取代基取代的恶二唑基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的9元双环杂环基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被-C(O)H取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的哒嗪基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由卤代、烷氧基、烷基和氨基酰基组成的群组的取代基取代的哒嗪基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的氨基亚硫酰基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被烷基取代的氨基亚硫酰基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的酰基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由环烷基、烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的酰基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被吗啉基取代的酰基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的氨基羰基氨基取代的杂环基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由环烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的氨基羰基氨基取代的杂环基。

[0307] 在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的苯基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的噻唑基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被烷基取代的噻唑基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的恶唑基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被烷基取代的恶唑基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的氨基酰基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、杂环基和环烷基组成的群组的取代基取代的氨基酰基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的恶二唑基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由环烷基和烷基组成的群组的取代基取代的恶二唑基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的酰基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被杂环基取代的酰基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的氨基羰基氨基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、环烷基和杂环基组成的群组的取代基取代过的氨基羰基氨基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的烷氧基羰基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被烷基取代的烷氧基羰基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被取代或未取代的烷基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被羟基取代的烷基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $G^1$  是羟基取代的环烷基。

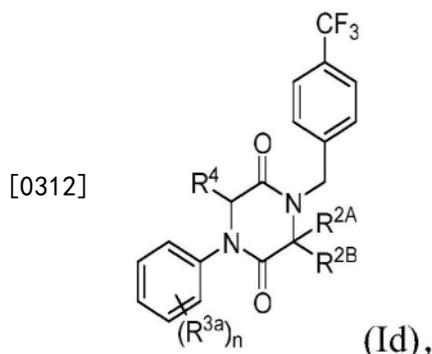
[0308] 在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^3$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷基、取

代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由硝基、烷氧基、卤代、环烷基、氰基、烯基、烷氧基羰基、苯基羰基和烷基组成的群组的取代基取代的苯基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的环烷基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷氧基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的烷基。

[0309] 在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是2-吡啶基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是取代或未取代的苯基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 独立地选自由氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的二氮杂环丙烯基组成的群组的取代基取代。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 卤代取代的苯基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)  $-CF_3$  取代的苯基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 甲基取代的苯基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 二氮杂环丙烯基取代的苯基。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被三氟甲基二氮杂环丙烯基取代的苯基。

[0310] 在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被  $Cl$  取代的苯基且  $R^3$  被4-甲氧基苯基甲基取代。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被  $F$  取代的苯基且  $R^3$  被4-甲氧基苯基甲基取代。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被  $-CF_3$  取代的苯基且  $R^3$  被4-甲氧基苯基甲基取代。在式 (Ic) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被三氟甲基二氮杂环丙烯基取代的苯基且  $R^3$  被4-甲氧基苯基甲基取代。

[0311] 在另一个方面, 式 (I) 化合物是式 (Id) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0313] 其中  $R^{2A}$  是  $H$  或者取代或未取代的烷基;  $R^{2B}$  选自由以下组成的群组:  $H$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;  $n$  是 0、1 或 2; 各个  $R^{3a}$  独立地选自由卤代和氰基组成的群组; 并且  $R^4$  是  $H$ 。

[0314] 在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是  $H$ 。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是取代或未取代的烷基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是取代或未取代的甲基。在式 (Id) 的一些实施

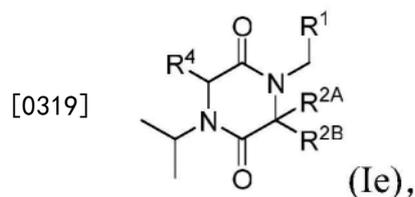
方案中,  $R^{2A}$  是甲基。

[0315] 在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 H。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的烷基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  选自由甲基、异丙基和丙基组成的群组。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是被羟基或者取代或未取代的烷氧基取代的烷基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是羟甲基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代的烷氧基烷基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是三氟甲氧基甲基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的环烷基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的  $C_3$ - $C_7$  环烷基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是环丁基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的杂环基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的  $C_3$ - $C_7$  杂环基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的  $C_3$ - $C_7$  杂环基, 其含有一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) S、N 或 O 环原子。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是氧杂环丁基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 3-氧杂环丁基。

[0316] 在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 0。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 1。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2。在式 (Id) 的一些实施方案中, 各个  $R^{3a}$  是卤代, 如 Cl 或 F。在式 (Id) 的一些实施方案中, 各个  $R^{3a}$  是氰基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2, 一个  $R^{3a}$  是卤代且一个  $R^{3a}$  是氰基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且两个  $R^{3a}$  都是卤代。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且两个  $R^{3a}$  都是氰基。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-F 和 4-F。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-Cl 和 4-Cl。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-F 和 4-Cl。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-F 和 4-CN。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-Cl 和 4-CN。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-CN 和 4-Cl。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-CN 和 4-F。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-CN 和 4-CN。

[0317] 在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是三氟甲氧基甲基,  $n$  是 1, 并且  $R^{3a}$  是氰基或卤代。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是 3-氧杂环丁基,  $n$  是 1, 并且  $R^{3a}$  是氰基或卤代。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是环丁基,  $n$  是 1, 并且  $R^{3a}$  是氰基或卤代。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是三氟甲氧基甲基,  $n$  是 2, 并且各个  $R^{3a}$  独立地为氰基或卤代。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是 3-氧杂环丁基,  $n$  是 2, 并且各个  $R^{3a}$  独立地为氰基或卤代。在式 (Id) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是 H,  $R^{2B}$  是环丁基,  $n$  是 2, 并且各个  $R^{3a}$  独立地为氰基或卤代。

[0318] 在另一个方面, 式 (I) 化合物是式 (Ie) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0320] 其中  $R^1$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;  $R^{2A}$  是 H 或者取代或未取代的烷基;  $R^{2B}$  是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基; 并且  $R^4$  是 H; 其中, 当  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基时,  $R^1$  是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

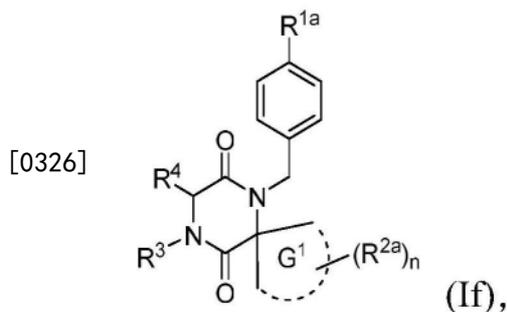
[0321] 在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是 H。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是取代或未取代的烷基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是取代或未取代的甲基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2A}$  是甲基。

[0322] 在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 2-吡啶基。在一些实施方案中,  $R^{2B}$  是取代或未取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 独立地选自由卤代、取代或未取代的烷氧基和取代或未取代的烷基组成的群组的取代基取代。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自由卤代和取代或未取代的烷基组成的群组的取代基取代的吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个)  $-CF_3$  取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 烷氧基取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 甲氧基取代的苯基。

[0323] 在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是 2-吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是未取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是苯基或吡啶基, 所述基团各自被一个或多个独立地选自由氰基、卤代和取代或未取代的烷基组成的群组的取代基取代。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个)  $-CF_3$  取代的吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个)  $-CF_3$  取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) CN 取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 甲基取代的苯基。

[0324] 在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是 2-吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的 2-吡啶基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 卤代取代的苯基。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  $R^{2B}$  是 4-甲氧基苯基且  $R^1$  是被 4-Cl 取代的苯基。

[0325] 在另一个方面, 式 (I) 化合物是式 (If) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0327] 其中 $G^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基和取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合; $R^{1a}$ 选自由以下组成的群组:氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;各个 $R^{2a}$ 独立地选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基; $n$ 是0、1、2或3; $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基;并且 $R^4$ 是H;其中,当 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基时, $R^{1a}$ 不是甲基或甲氧基。

[0328] 应当理解, $G^1$ 基团是包括它与哌嗪二酮环共用的碳原子的环。

[0329] 在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 选自由取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的2,3-二氢-1H-茛组成的群组。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的 $C_3$ - $C_6$ 杂环基。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的环丙基。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的环丁基。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的氮杂环丁基。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的四氢吡喃基。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的吡咯烷基。在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的吡咯烷-2-酮-基。

[0330] 在式(If)的一些实施方案中, $G^1$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) $R^{2a}$ 取代的杂环基。各个 $R^{2a}$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基亚磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的苯基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被卤代取代的苯基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的杂芳基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的吡啶基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由烷基、CN、羟基、烷氧基羰基、甲氧基羰基、烷氧基、羧基、环烷基、卤代和氨基酰基组成的群组的取代基取代的吡啶基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的嘧啶基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的吡唑基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被烷基取代的吡唑基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的噁唑基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被氨基酰基取代的噁唑基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的烷氧基羰基。在式(If)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是甲氧基羰基。在式(If)的

一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是甲基氨基酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由芳基、环烷基、吡啶基、吡唑基和烷氧基烷基组成的群组的取代基取代的氨基酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的吡啶-酮-基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的吡啶-酮-基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶二唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基和苯基组成的群组的取代基取代的恶二唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的9元双环杂环基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是 -C(O)H。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的哒嗪基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由卤代、烷氧基、烷基和氨基酰基组成的群组的取代基取代的哒嗪基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基亚硫酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的氨基亚硫酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由环烷基、烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被吗啉基取代的酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基羰基氨基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由环烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的氨基羰基氨基。

[0331] 在式 (If) 的一些实施方案中,  $G^1$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)  $R^{2a}$  取代的环烷基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的苯基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的噻唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的噻唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的恶唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、杂环基和环烷基组成的群组的取代基取代的氨基酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶二唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由环烷基和烷基组成的群组的取代基取代的恶二唑基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被杂环基取代的酰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基羰基氨基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、环烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的氨基羰基氨基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷氧基羰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的烷氧基羰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被羟基取代的烷基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是羟基。

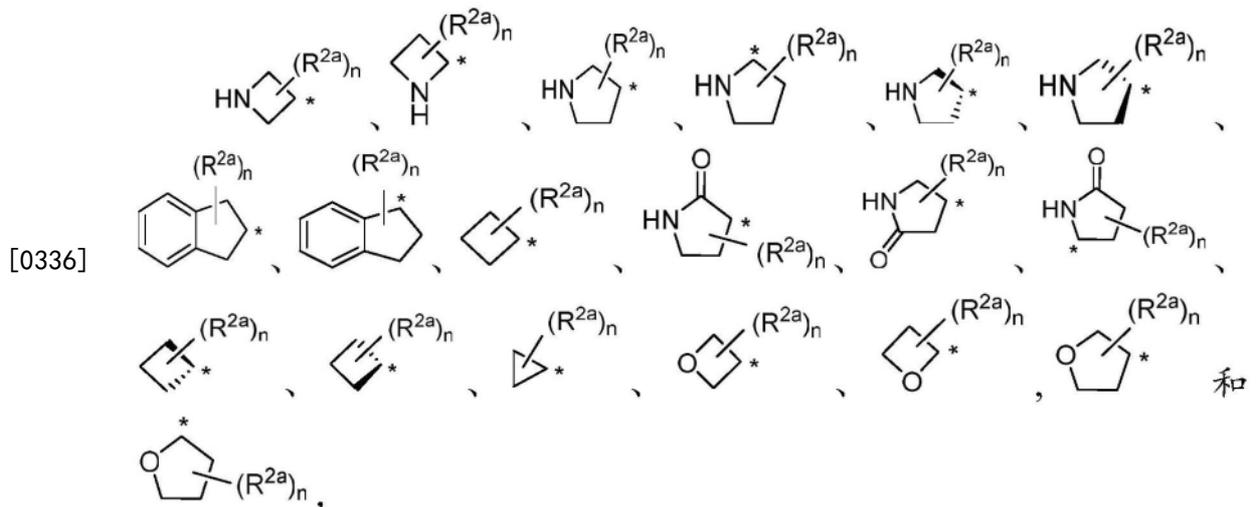
[0332] 在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^3$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选

自由硝基、烷氧基、卤代、环烷基、氰基、烯基、烷氧基羰基、苯基羰基和烷基组成的群组的取代基取代的苯基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的环烷基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷氧基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的烷基。

[0333] 在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  选自由以下组成的群组: 氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的二氮杂环丙烯基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是卤代。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是  $-CF_3$ 。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是甲基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是二氮杂环丙烯基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是三氟甲基二氮杂环丙烯基。

[0334] 在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是 C1 且  $R^3$  被 4-甲氧基苯基甲基取代。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是 F 且  $R^3$  被 4-甲氧基苯基甲基取代。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是  $-CF_3$  且  $R^3$  被 4-甲氧基苯基甲基取代。在式 (If) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是三氟甲基二氮杂环丙烯基且  $R^3$  被 4-甲氧基苯基甲基取代。

[0335] 在式 (I)、式 (Ic) 和式 (If) 的一些实施方案中,  $G^1$  选自由以下组成的群组:

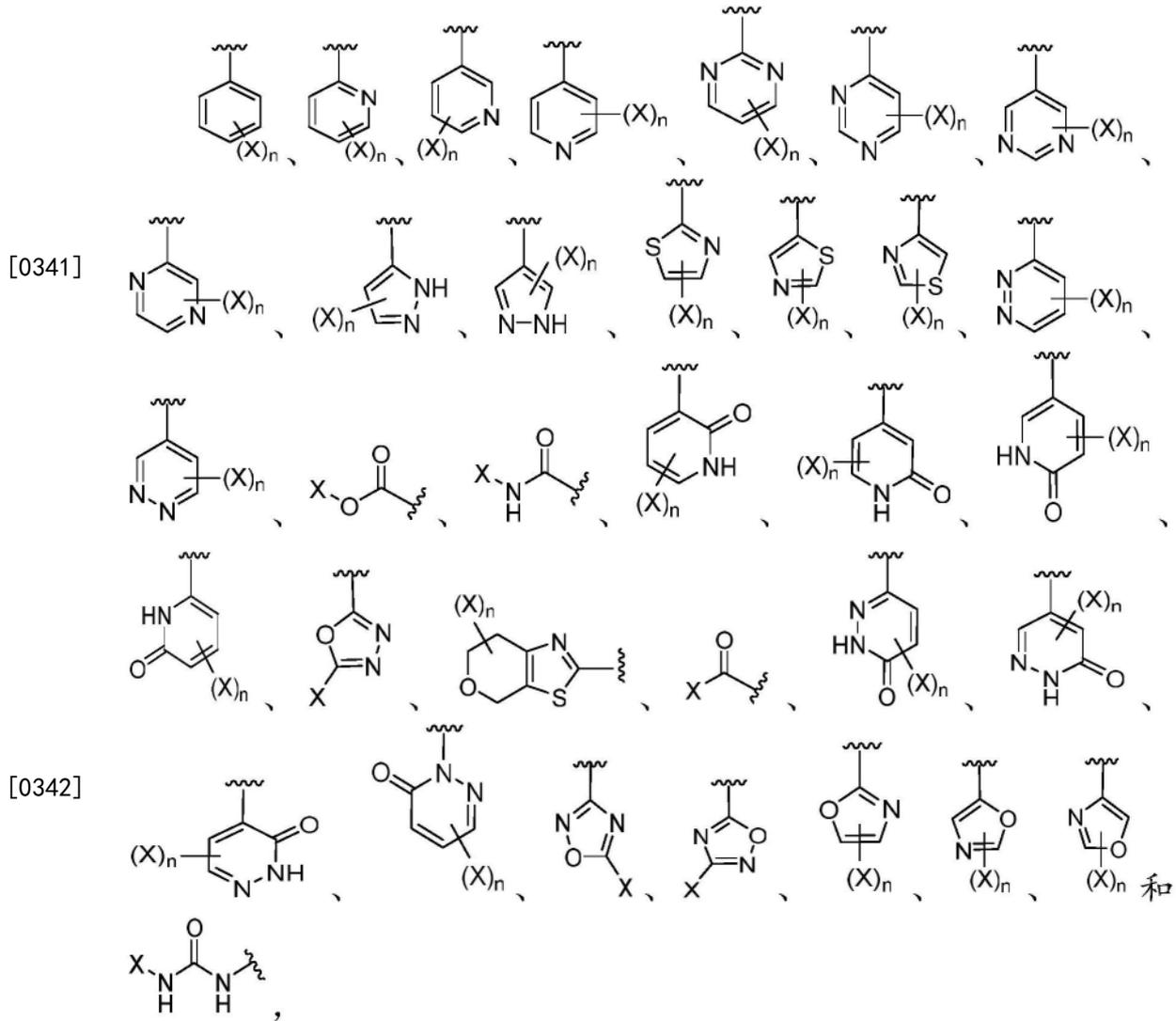


[0337] 其中\*指示与母结构的连接点,

[0338]  $R^{2a}$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基; 并且

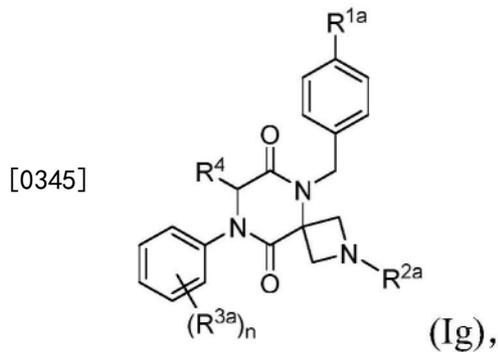
[0339]  $n$  是 0、1、2 或 3。

[0340] 在式 (I)、式 (Ic) 和式 (If) 的一些实施方案中,  $G^1$  被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 独立地选自由以下组成的群组的  $R^{2a}$  取代:



[0343] 其中n是0至3且各X独立地选自由以下组成的群组:H、卤代、烷基、氰基、羟基、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基酰基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基亚硫酰基和杂环基。

[0344] 在另一个方面,提供了一种式 (Ig) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0346] 其中R<sup>1a</sup>选自由以下组成的群组:氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;R<sup>2a</sup>选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷

基;  $n$  是 0、1、2 或 3; 各个  $R^{3a}$  独立地选自自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、卤代、硝基和氰基; 并且  $R^4$  是 H。

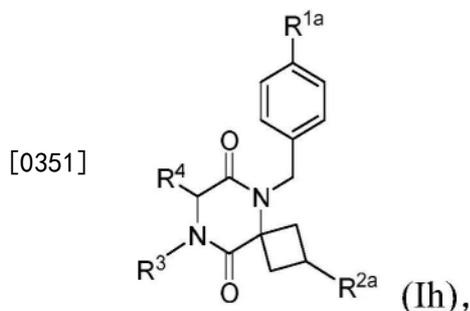
[0347] 在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  选自自由以下组成的群组: 氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的二氮杂环丙烯基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是卤代。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是  $-CF_3$ 。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是甲基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是二氮杂环丙烯基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是三氟甲基二氮杂环丙烯基。

[0348] 在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 0。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 1。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2。在式 (Ig) 的一些实施方案中, 各个  $R^{3a}$  是卤代, 如 Cl 或 F。在式 (Ig) 的一些实施方案中, 各个  $R^{3a}$  是氰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2, 一个  $R^{3a}$  是卤代且一个  $R^{3a}$  是氰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且两个  $R^{3a}$  都是卤代。在式 (If) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且两个  $R^{3a}$  都是氰基。在式 (If) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-F 和 4-F。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-Cl 和 4-Cl。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-F 和 4-Cl。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 3-F 和 4-Cl。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 3-F 和 4-CN。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 4-F 和 3-Cl。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-F 和 4-CN。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-Cl 和 4-CN。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-CN 和 4-Cl。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-CN 和 4-F。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 2-CN 和 4-CN。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{3a}$  是硝基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 1 且  $R^{3a}$  是 4-硝基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 1 且  $R^{3a}$  是 4-Cl 或 3-Cl。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 1 且  $R^{3a}$  是 4-F 或 3-F。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 1 且  $R^{3a}$  是 4-CN 或 3-CN。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{3a}$  是二氟甲氧基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{3a}$  是丙烯基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{3a}$  是甲基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 3-甲基和 4-Cl。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 3-甲基和 4-CN。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $n$  是 2 且  $R^{3a}$  是 3-F 和 4-二氟甲氧基。

[0349] 在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的苯基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自自由烷基、杂环基和环烷基组成的群组的取代基取代的氨基酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶二唑基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自自由环烷基和烷基组成的群组的取代基取代的恶二唑基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被杂环基取代的酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被芳基取代的酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被苯基取代的酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被 CN 或卤代取代的吡啶基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基羰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自自由烷基、环烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的氨基羰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷氧基羰基。在式 (Ig) 的一些实施方

案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的烷氧基羰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被羟基取代的烷基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被卤代取代的烷基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是羟基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基磺酰基。在式 (Ig) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的氨基磺酰基。

[0350] 在另一个方面, 提供了一种式 (Ih) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0352] 其中  $R^{1a}$  选自由以下组成的群组: 氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;  $R^{2a}$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;  $R^3$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基; 并且  $R^4$  是 H; 其中, 当  $R^3$  是 4-甲氧基苯基甲基时,  $R^{1a}$  不是甲基或甲氧基。

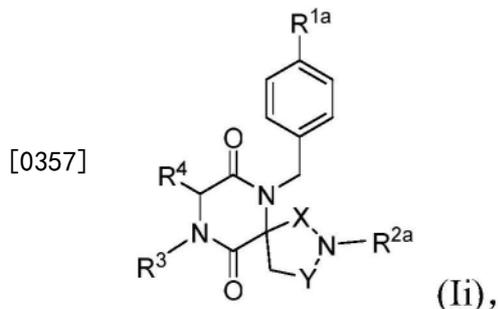
[0353] 在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  选自由以下组成的群组: 氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的二氮杂环丙烯基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是卤代。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是  $-CF_3$ 。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是甲基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是二氮杂环丙烯基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是三氟甲基二氮杂环丙烯基。

[0354] 在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的苯基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自由烷基、杂环基和环烷基组成的群组的取代基取代的氨基酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶二唑基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自由环烷基和烷基组成的群组的取代基取代的恶二唑基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被杂环基取代的酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被芳基取代的酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被苯基取代的酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被 CN 或卤代取代的吡啶基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基羰基氨基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自由烷基、环烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的氨基羰基氨基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷氧基羰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,

案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的烷氧基羰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被羟基取代的烷基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被卤代取代的烷基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是羟基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基磺酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的氨基磺酰基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的噻唑基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的噻唑基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶唑基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的恶唑基。

[0355] 在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^3$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由硝基、烷氧基、卤代、环烷基、氰基、烯基、烷氧基羰基、苯基羰基和烷基组成的群组的取代基取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^3$  是被CN和F取代的苯基。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷氧基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的烷基。在一些实施方案中,  $R^3$  是异丙基。

[0356] 在另一个方面, 提供了一种式 (Ii) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0358] 其中  $R^{1a}$  选自由以下组成的群组: 氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基;  $R^{2a}$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;  $R^3$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基;  $R^4$  是H;  $R^5$  是H或者取代或未取代的烷基; 并且X和Y独立地是  $-CH_2-$  或  $-C(O)-$ ; 其中, 当  $R^3$  是4-甲氧基苯基甲基时,  $R^{1a}$  不是甲基或甲氧基。

[0359] 在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  选自由以下组成的群组: 氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的二氮杂环丙烯基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是卤代。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是  $-CF_3$ 。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是甲基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是Cl。在式 (Ih) 的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是三氟甲基二氮杂环丙烯基。

[0360] 在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的苯基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基、CN或卤代取代的吡啶基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的嘧啶基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的哒嗪基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由卤代、烷氧基、烷基和氨基

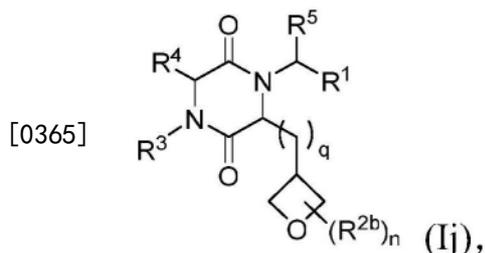
酰基组成的群组的取代基取代的哒嗪基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、杂环基、芳基、杂芳基和环烷基组成的群组的取代基取代的氨基酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的吡唑基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的吡唑基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶二唑基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由环烷基和烷基组成的群组的取代基取代的恶二唑基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被杂环基取代的酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被芳基取代的酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被苯基取代的酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基羰基氨基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、环烷基和杂环基组成的群组的取代基取代的氨基羰基氨基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷氧基羰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的烷氧基羰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被羟基取代的烷基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被卤代取代的烷基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是羟基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基磺酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的氨基磺酰基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的噁唑基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的噁唑基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶唑基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被烷基取代的恶唑基。

[0361] 在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  选自由以下组成的群组: 取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由硝基、烷氧基、卤代、环烷基、氰基、烯基、烷氧基羰基、苯基羰基和烷基组成的群组的取代基取代的苯基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被CN和F取代的苯基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被CN或Cl取代的苯基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的环烷基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被烷基取代的环丙基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是被一个或多个 (例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) 选自由烷氧基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的烷基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是异丙基、甲基或乙基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是取代或未取代的杂环基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^3$  是咪喃基。

[0362] 在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^5$  是取代或未取代的烷基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^5$  是甲基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^5$  是取代的烷基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^5$  是羟甲基。在式 (Ii) 的一些实施方案中,  $R^5$  是H。

[0363] 在式 (Ii) 的一些实施方案中, X和Y独立地为  $-CH_2-$  或  $-C(O)-$ 。在式 (Ii) 的一些实施方案中, X和Y都是  $-CH_2-$ 。在式 (Ii) 的一些实施方案中, X是  $-CH_2-$  且Y是  $-C(O)-$ 。在式 (Ii) 的一些实施方案中, Y是  $-CH_2-$  且X是  $-C(O)-$ 。

[0364] 在另一个方面,式(I)化合物是式(Ij)化合物或其药学上可接受的盐:



[0366] 其中 $R^1$ 是取代或未取代的苯基;各个 $R^{2b}$ 独立地为取代或未取代的烷基; $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基; $R^4$ 是H; $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基; $n$ 是0、1或2;并且 $q$ 是0或1;其中,当 $R^3$ 是取代或未取代的苯基时,则 $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基。

[0367] 在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是取代或未取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由卤代、未取代的烷基和被一个或多个卤代基团取代的烷基组成的群组的取代基取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被卤代取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被F或Cl取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被未取代的烷基取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被甲基或乙基取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个卤代基团取代的烷基取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被4-Cl取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被4- $CF_3$ 取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被两个或更多个选自由F、Cl、甲基和 $-CF_3$ 组成的群组的基团取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被两个F基团取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被F和Cl取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被F和甲基取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被F和 $-CF_3$ 取代的苯基。

[0368] 在式(Ij)的一些实施方案中, $n$ 是0、1或2。在式(Ij)的一些实施方案中, $n$ 是0。在式(Ij)的一些实施方案中, $n$ 是1。在式(Ij)的一些实施方案中, $n$ 是1,并且 $R^{2b}$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ij)的一些实施方案中, $n$ 是1,并且 $R^{2b}$ 是未取代的烷基。在式(Ij)的一些实施方案中, $n$ 是1,并且 $R^{2b}$ 是甲基。

[0369] 在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是取代或未取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由卤代和氰基组成的群组的取代基取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被卤代取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F、Cl或Br取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被氰基取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被两个或更多个选自由F、Cl、Br和氰基组成的群组的基团取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F和Cl取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F和Br取代的苯基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F和氰基取代的苯基。

[0370] 在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是取代或未取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由卤代、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的烷氧基组成的群组

的取代基取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被卤代取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F或Cl取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被未取代的烷基取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被甲基取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被未取代的烯基取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被-CH=CH<sub>2</sub>取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被任选地被卤代取代的烷氧基取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被甲氧基或-OCHF<sub>2</sub>取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被两个或更多个选自由卤代、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的烷氧基组成的群组的基团取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F和Cl取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被Cl和甲基取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F和甲氧基取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F和-OCHF<sub>2</sub>取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是被F和-CH=CH<sub>2</sub>取代的吡啶基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^3$ 是取代或未取代的吡啶-2-基。

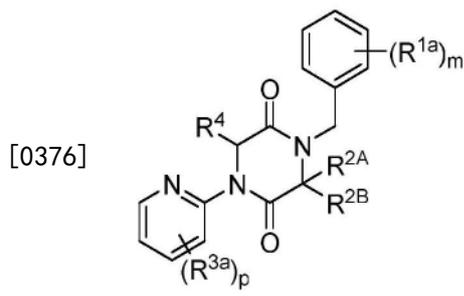
[0371] 在式(Ij)的一些实施方案中, $R^5$ 是H。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^5$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^5$ 是甲基。

[0372] 在式(Ij)的一些实施方案中,q是0。在式(Ij)的一些实施方案中,q是1。

[0373] 在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CHF<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基,n是0, $R^3$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CH=CH<sub>2</sub>、甲氧基和-OCHF<sub>2</sub>组成的群组的取代基取代的吡啶基, $R^5$ 是H,并且q是0。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CHF<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基,n是0, $R^3$ 是被一个或多个选自由F、Cl、Br和氰基组成的群组的取代基取代的苯基, $R^5$ 是H,并且q是0。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CHF<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基,n是1, $R^{2b}$ 是甲基, $R^3$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CH=CH<sub>2</sub>、甲氧基和-OCHF<sub>2</sub>组成的群组的取代基取代的吡啶基, $R^5$ 是H,并且q是0。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CHF<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基,n是1, $R^{2b}$ 是甲基, $R^3$ 是被一个或多个选自由F、Cl、Br和氰基组成的群组的取代基取代的苯基, $R^5$ 是H,并且q是0。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CHF<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基,n是0, $R^3$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CH=CH<sub>2</sub>、甲氧基和-OCHF<sub>2</sub>组成的群组的取代基取代的吡啶基, $R^5$ 是H,并且q是1。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CHF<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基,n是0, $R^3$ 是被一个或多个选自由F、Cl、Br和氰基组成的群组的取代基取代的苯基, $R^5$ 是H,并且q是1。在式(Ij)的一些实施方案中, $R^1$ 是被一个或多个选自由F、Cl、甲基、-CHF<sub>2</sub>和-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基,n是1, $R^{2b}$ 是甲基, $R^3$ 是被一个或多个选自由F、Cl、Br和氰基组成的群组的取代基取代的苯基, $R^5$ 是H,并且q是1。

[0374] 在式(Ij)的一些实施方案中: $R^1$ 是被一个选自由F、Cl、甲基、乙基、-CHF<sub>2</sub>或-CF<sub>3</sub>组成的群组的取代基取代的苯基;n是0或n是1,并且 $R^{2b}$ 是甲基; $R^3$ 是被两个选自由F、Cl、甲基、-CH=CH<sub>2</sub>、甲氧基和-OCHF<sub>2</sub>组成的群组的取代基取代的吡啶基; $R^5$ 是H;并且q是0或1。

[0375] 在另一个方面,式(I)化合物是式(Ik-1)化合物或其药学上可接受的盐:



[0377] 其中 $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基; $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基; $m$ 是0、1或2; $p$ 是0、1或2;各个 $R^{1a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基;各个 $R^{3a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的烷氧基;并且 $R^4$ 是H。

[0378] 在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是H。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是取代或未取代的甲基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是甲基。

[0379] 在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是异丙基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代的烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被卤代取代的烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是 $-\text{CHF}_2$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被 $-\text{OH}$ 取代的烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被杂环基取代的烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被杂环基取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被氧杂环丁基取代的甲基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被氮杂环丁基取代的甲基。

[0380] 在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的环烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ 环烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是未取代的环丙基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是未取代的环丁基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被羟基取代的环丁基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被甲氧基取代的环丁基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是多环环烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的双环[1.1.1]戊基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是由选自由羟基、烷氧基羰基、胺甲酰基和羟甲基组成的群组的基团取代的双环[1.1.1]戊基。

[0381] 在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的杂环基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的4元至7元杂环基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的4元至7元杂环基,其含有一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个) $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 或 $\text{S}$ 原子。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是含有一个 $\text{N}$ 原子的取代或未取代的4元至6元杂环基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的氮杂环丁基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被氨基酰基或酰基取代的3-氮杂环丁基。在式

(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是含有一个O原子的取代或未取代的4元至6元杂环基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的氧杂环丁基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是未取代的3-氧杂环丁基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是被甲基取代的3-氧杂环丁基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的四氢-2H-吡喃基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是未取代的四氢-2H-吡喃基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是含有一个S原子的取代或未取代的4元至6元杂环基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2B}$ 是取代或未取代的4-四氢-2H-噻喃基。

[0382] 在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 都是甲基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是甲基且 $R^{2B}$ 是取代的甲基。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是甲基且 $R^{2B}$ 是 $-CH_2OH$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是甲基且 $R^{2B}$ 是 $-CH_2N(H)C(O)CH_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中, $R^{2A}$ 是甲基且 $R^{2B}$ 是 $-CHF_2$ 。

[0383] 在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是0。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2。在式(Ik-1)的一些实施方案中,各个 $R^{1a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 处于苯基部分的4位。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是卤代。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是4-F。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是4-Cl。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是取代或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是4-甲基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是4-乙基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是4- $CHF_2$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是1,并且 $R^{1a}$ 是4- $CF_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2,并且两个 $R^{1a}$ 基团处于苯基部分的3位和4位上。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2,并且 $R^{1a}$ 是3-F和4-F。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2,并且 $R^{1a}$ 是3-F和4-Cl。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2,并且 $R^{1a}$ 是3-F和4-甲基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2,并且 $R^{1a}$ 是3-F和4- $CF_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2,并且 $R^{1a}$ 是3-Cl和4-F。在式(Ik-1)的一些实施方案中,m是2,并且 $R^{1a}$ 是3-甲基和4-F。

[0384] 在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是0。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是1。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且各个 $R^{3a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代、氰基、取代或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基、取代或未取代的 $C_2-C_3$ 烯基和取代或未取代的 $C_1-C_3$ 烷氧基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且各个 $R^{3a}$ 独立地为F、Cl、Br、氰基、甲基、 $-CH=CH_2$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCHF_2$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且至少一个 $R^{3a}$ 是F。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且至少一个 $R^{3a}$ 是3-F。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且一个 $R^{3a}$ 是3-F且一个 $R^{3a}$ 处于吡啶基部分的5位上并且选自由以下组成的群组:卤代、氰基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基、未取代的 $C_2-C_3$ 烯基和取代或未取代的 $C_1-C_3$ 烷氧基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5-Cl。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5-Br。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5-氰基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5-甲基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5-乙烯基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5-甲氧基。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5- $OCH_3$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p是2,并且 $R^{3a}$ 是3-F和5- $OCHF_2$ 。在式(Ik-1)的一些实施方案中,p

是2,并且R<sup>3a</sup>是3-甲基和5-C1。

[0385] 在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是异丙基,m是1,R<sup>1a</sup>选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是1,并且R<sup>3a</sup>选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是3-氧杂环丁基,m是1,R<sup>1a</sup>选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是1,并且R<sup>3a</sup>选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是甲基,R<sup>2B</sup>是甲基,m是1,R<sup>1a</sup>选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是1,并且R<sup>3a</sup>选自由F、Cl和氰基组成的群组。

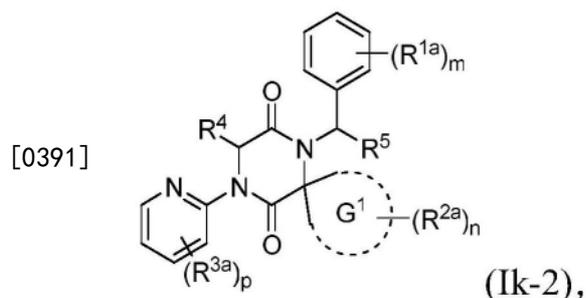
[0386] 在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是异丙基,m是1,R<sup>1a</sup>选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是3-氧杂环丁基,m是1,R<sup>1a</sup>选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是甲基,R<sup>2B</sup>是甲基,m是1,R<sup>1a</sup>选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地选自由F、Cl和氰基组成的群组。

[0387] 在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是异丙基,m是2,各个R<sup>1a</sup>独立地选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是1,并且R<sup>3a</sup>选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是3-氧杂环丁基,m是2,各个R<sup>1a</sup>独立地选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是1,并且R<sup>3a</sup>选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是甲基,R<sup>2B</sup>是甲基,m是2,各个R<sup>1a</sup>独立地选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是1,并且R<sup>3a</sup>选自由F、Cl和氰基组成的群组。

[0388] 在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是异丙基,m是2,各个R<sup>1a</sup>独立地选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H,R<sup>2B</sup>是3-氧杂环丁基,m是2,各个R<sup>1a</sup>独立地选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地选自由F、Cl和氰基组成的群组。在式(Ik-1)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是甲基,R<sup>2B</sup>是甲基,m是2,各个R<sup>1a</sup>独立地选自由F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地选自由F、Cl和氰基组成的群组。

[0389] 在式(Ik-1)的一些实施方案中:R<sup>2A</sup>是H或甲基;R<sup>2B</sup>选自由以下组成的群组:异丙基、-CHF<sub>2</sub>、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、被氧杂环丁基或氮杂环丁基取代的甲基、环丙基、环丁基、被氨基酰基或酰基取代的3-氮杂环丁基、3-氧杂环丁基、被甲基取代的3-氧杂环丁基、四氢-2H-吡喃基和4-四氢-2H-噻喃基;m是1;R<sup>1a</sup>是4-F、4-Cl、4-甲基、4-CHF<sub>2</sub>和4-CF<sub>3</sub>;p是2;并且两个R<sup>3a</sup>基团选自由以下组成的群组:3-F和5-Cl、3-F和5-Br、3-F和5-氰基、3-F和5-甲基、3-F和5-乙烯基、3-F和5-甲氧基、3-F和5-OCH<sub>3</sub>、3-F和5-OCHF<sub>2</sub>,以及3-甲基和5-Cl。

[0390] 在另一个方面,式(I)化合物是式(Ik-2)化合物或其药学上可接受的盐:



[0392] 其中 $G^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环基;各个 $R^{1a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基;各个 $R^{2a}$ 独立地选自由以下组成的群组:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基亚硫酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基;各个 $R^{3a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代、氰基和取代或未取代的烷基; $R^4$ 是H; $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基; $m$ 是0、1或2; $n$ 是0、1或2;并且 $p$ 是0、1或2。

[0393] 在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的环烷基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的环丙基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的环丁基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的4元至6元杂环基,其含有一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)N或O原子。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的4元至6元杂环基,其含有一个N原子。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的氮杂环丁基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的哌啶基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的4元至6元杂环基,其含有一个O原子。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的氧杂环丁基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $G^1$ 是取代或未取代的四氢咪喃基。

[0394] 在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是0。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 处于苯基部分的4位。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 是4-F。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 是4-Cl。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 是任选地被卤代取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 是4-甲基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 是4- $CHF_2$ 。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $m$ 是1,并且 $R^{1a}$ 是4- $CF_3$ 。

[0395] 在式(Ik-2)的一些实施方案中, $n$ 是0。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $n$ 是1。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $n$ 是2。

[0396] 在式(Ik-2)的一些实施方案中,各个 $R^{2a}$ 独立地选自由以下组成的群组:卤代、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基和羟基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是卤代,如氟代。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的芳基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被一个或多个(例如1个或2个或3个或1个至4个或1个至3个或2个至4个)选自由卤代、烷氧基羰基、取代或未取代的氨基和取代或未取代的氨基酰基组成的群组的取代基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被卤代取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被烷氧基羰基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被甲氧基羰基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的氨基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被甲基氨基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代或未取代的氨基酰基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被甲基氨基酰基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是被两个选自由甲氧基羰基、甲基氨基和甲基氨基酰基组成的群组的取代基取代的苯基。在式(Ik-2)的一些实施方案中, $R^{2a}$ 是取代

或未取代的杂芳基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的恶二唑基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是未取代的恶二唑基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被环烷基取代的恶二唑基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被环丙基取代的恶二唑基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是未取代的吡啶基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被如 F 的卤代取代的吡啶基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被氰基取代的吡啶基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的吡啶-2-基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷氧基羰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是甲氧基羰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是乙氧基羰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是未取代的氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自由  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基和 4 元至 7 元杂环基组成的群组的取代基取代的氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是甲基氨基酰基、乙基氨基酰基或异丙基氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是二甲基氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是环丙基氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是四氢吡喃基氨基酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是未取代的酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被一个或多个 (例如 1 个或 2 个或 3 个或 1 个至 4 个或 1 个至 3 个或 2 个至 4 个) 选自由取代或未取代的烷基和取代或未取代的芳基组成的群组的取代基取代的酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被甲基取代的酰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被苯基取代的酰基, 其中苯基任选地被氨基取代。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是取代或未取代的烷基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被卤代取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是被两个氟代取代的乙基, 如  $-CH_2CHF_2$ 。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^{2a}$  是羟基。

[0397] 在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 0。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 1。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 1, 并且  $R^{3a}$  是卤代。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 1, 并且  $R^{3a}$  是 5-Cl。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且各个  $R^{3a}$  独立地为卤代、氰基或者取代或未取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且各个  $R^{3a}$  独立地为 F、Cl、Br、氰基或甲基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且至少一个  $R^{3a}$  是 F 或甲基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且至少一个  $R^{3a}$  是 3-F 或 3-甲基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且一个  $R^{3a}$  处于吡啶基部分的 3 位上并且选自由 F 和甲基组成的群组, 并且一个  $R^{3a}$  处于吡啶基部分的 5 位上并且选自由卤代、氰基和未取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基组成的群组。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且  $R^{3a}$  是 3-F 和 5-Cl。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且  $R^{3a}$  是 3-F 和 5-Br。在式 (Ik-1) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且  $R^{3a}$  是 3-F 和 5-氰基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且  $R^{3a}$  是 3-甲基和 5-Cl。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $p$  是 2, 并且  $R^{3a}$  是 3-甲基和 5-氰基。

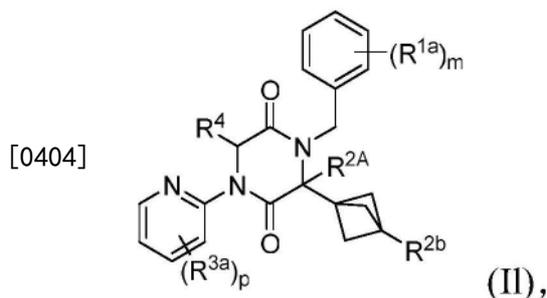
[0398] 在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^5$  是 H。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^5$  是取代或未取代的烷基。在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $R^5$  是甲基。

[0399] 在式 (Ik-2) 的一些实施方案中,  $G^1$  是环丁基,  $m$  是 1,  $R^{1a}$  选自由 F、Cl 和  $-CF_3$  组成的群组,  $n$  是 0,  $p$  是 1,  $R^{3a}$  选自由 F、Cl 和氰基组成的群组, 并且  $R^5$  是 H。在式 (Ik-2) 的一些实施方案



地选自F、Cl和氰基组成的群组,并且R<sup>5</sup>是甲基。在式(Ik-2)的一些实施方案中,G<sup>1</sup>是氧杂环丁基,m是2,各个R<sup>1a</sup>独立地选自F、Cl和-CF<sub>3</sub>组成的群组,n是0,p是2,各个R<sup>3a</sup>独立地选自F、Cl和氰基组成的群组,并且R<sup>5</sup>是甲基。

[0403] 在另一个方面,式(I)化合物是式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



[0405] 其中R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;R<sup>2b</sup>选自自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基和羟基;m是0、1或2;p是0、1或2;各个R<sup>1a</sup>独立地选自自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基;各个R<sup>3a</sup>独立地为卤代;并且R<sup>4</sup>是H。

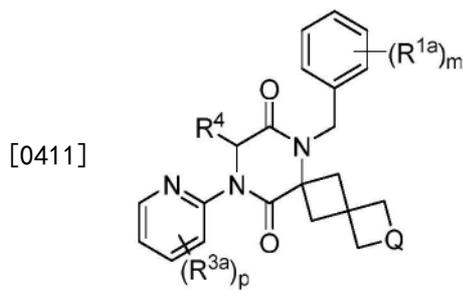
[0406] 在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2A</sup>是H。

[0407] 在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>选自自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基和羟基。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>选自自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基和羟基。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>选自自由以下组成的群组:取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基羰基、未取代的氨基酰基和羟基。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是-CH<sub>2</sub>OH。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是甲氧基羰基。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是乙氧基羰基。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是未取代的氨基酰基。在式(II)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是羟基。

[0408] 在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>选自自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基。在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>处于苯基部分的4位。在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-F。在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-Cl。在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是任选地被卤代取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-甲基。在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-CHF<sub>2</sub>。在式(II)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-CF<sub>3</sub>。

[0409] 在式(II)的一些实施方案中,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地为卤代。在式(II)的一些实施方案中,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地是F或Cl。在式(II)的一些实施方案中,p是2,并且一个R<sup>3a</sup>是3-卤代且一个R<sup>3a</sup>是5-卤代。在式(II)的一些实施方案中,p是2,并且R<sup>3a</sup>是3-F和5-Cl。

[0410] 在另一个方面,式(I)化合物是式(Im)化合物或其药学上可接受的盐:



[0412] 其中Q是-O-或-N(R<sup>2b</sup>)-;R<sup>2b</sup>选自由以下组成的群组:H和取代或未取代的酰基;m是0、1或2;p是0、1或2;各个R<sup>1a</sup>独立地选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基;各个R<sup>3a</sup>独立地为卤代;并且R<sup>4</sup>是H。

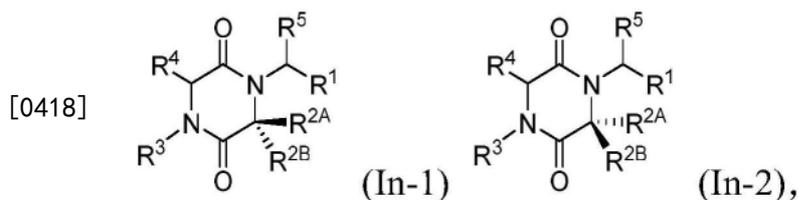
[0413] 在式(Im)的一些实施方案中,Q是-O-。在式(Im)的一些实施方案中,Q是-N(R<sup>2b</sup>)-。

[0414] 在式(Im)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是取代或未取代的酰基。在式(Im)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是未取代的酰基。在式(Im)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是被烷基取代的酰基。在式(Im)的一些实施方案中,R<sup>2b</sup>是被甲基取代的酰基。

[0415] 在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>选自由以下组成的群组:卤代和取代或未取代的烷基。在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>处于苯基部分的4位。在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-F。在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-Cl。在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是任选地被卤代取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-甲基。在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-CHF<sub>2</sub>。在式(Im)的一些实施方案中,m是1,并且R<sup>1a</sup>是4-CF<sub>3</sub>。

[0416] 在式(Im)的一些实施方案中,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地为卤代。在式(Im)的一些实施方案中,p是2,并且各个R<sup>3a</sup>独立地为F或Cl。在式(Im)的一些实施方案中,p是2,并且一个R<sup>3a</sup>是3-卤代且一个R<sup>3a</sup>是5-卤代。在式(Im)的一些实施方案中,p是2,并且R<sup>3a</sup>是3-F和5-Cl。

[0417] 在另一个方面,式(I)化合物是式(In-1)或式(In-2)化合物或其药学上可接受的盐:



[0419] 其中:

[0420] R<sup>1</sup>选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[0421] R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>和R<sup>3</sup>由(i)至(iii)中的任一项来定义:

[0422] (i) R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

[0423] R<sup>2B</sup>选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;并且

[0424] R<sup>3</sup>是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[0425] 或者

[0426] (ii) R<sup>2A</sup>是H或者取代或未取代的烷基;

- [0427]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基；并且
- [0428]  $R^3$ 是取代或未取代的烷基；
- [0429] 或者
- [0430] (iii)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $G^1$ ,其中 $G^1$ 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合；并且
- [0431]  $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；
- [0432]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基；并且
- [0433]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基；
- [0434] 其中当规定(a)至(c)中的一项或多项适用时,则 $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基:
- [0435] (a)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(i)所定义,并且 $R^3$ 是取代或未取代的苯基；
- [0436] (b)  $R^{2A}$ 和 $R^3$ 如(ii)所定义,并且 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基；
- [0437] (c)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(iii)所定义,并且 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基。
- [0438] 在一些实施方案中,本文提供表1中所描述的化合物及其盐。

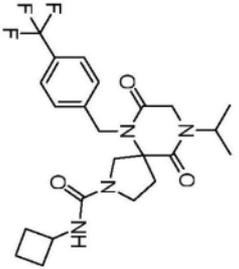
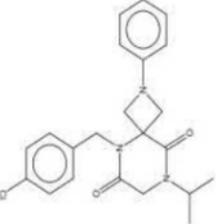
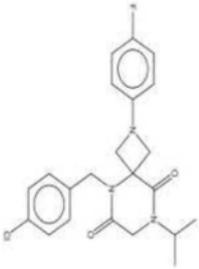
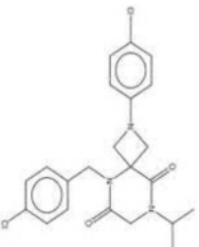
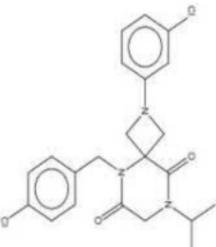
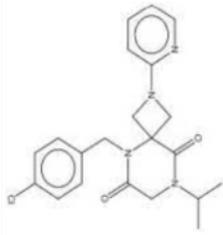
编号	结构	名称
1		N-环丁基-9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟甲螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
2		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-苯基-2,5,8-三氯杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
3		5-(4-氯苯甲基)-2-(4-氯苯基)-8-异丙基-2,5,8-三氯杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

表 1.

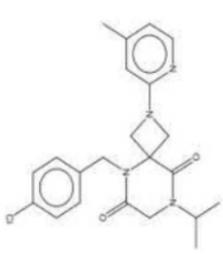
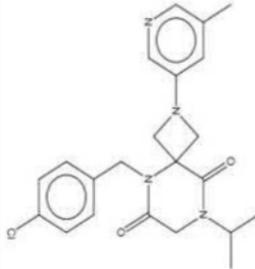
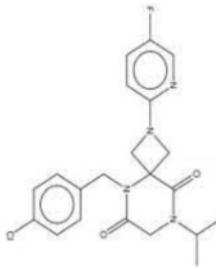
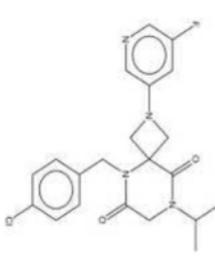
编号	结构	名称
4		5-(4-氯苯甲基)-2-(4-氯苯基)-8-异丙基-2,5,8-三氯杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
5		5-(4-氯苯甲基)-2-(3-氯苯基)-8-异丙基-2,5,8-三氯杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
6		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,5,8-三氯杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0439]

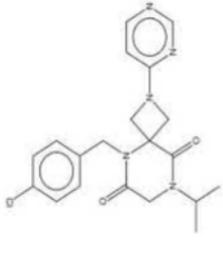
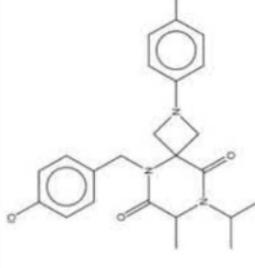
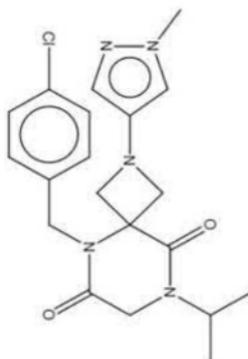
编号	结构	名称
7		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(吡啶-3-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
8		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(吡啶-4-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
9		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
10		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0440]

编号	结构	名称
11		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(咪啶-2-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
12		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(吡嗪-2-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
13		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
14		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
15		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(4-甲基吡啶-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
16		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
17		5-(4-氯苯甲基)-2-(5-氯吡啶-2-基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
18		5-(4-氯苯甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0441]

编号	结构	名称
19		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(噻啶-4-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
20		5-(4-氯苯甲基)-2-(4-氯苯基)-8-异丙基-7-甲基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
21		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

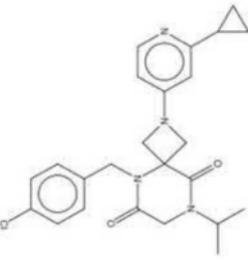
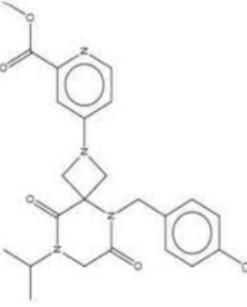
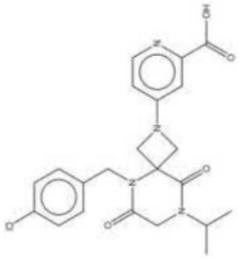
编号	结构	名称
22		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(噻唑-2-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
23		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(吡啶-3-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
24		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(吡嗪-4-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
25		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(嘧啶-5-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
26		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
27		4-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氟代-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)氰基吡啶

[0442]

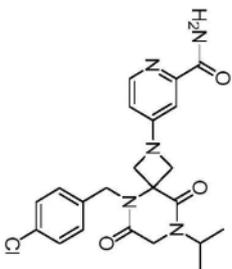
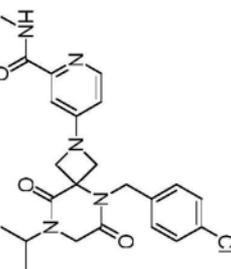
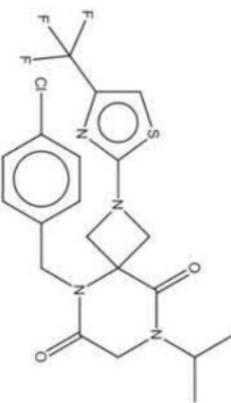
编号	结构	名称
28		5-(4-氯苯甲基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
29		5-(4-氯苯甲基)-2-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
30		8-异丙基-5-(4-甲基苯甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0443]

编号	结构	名称
31		8-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
32		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(2-(噻唑-4-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
33		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(2-(噻唑-5-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
34		5-(4-氯苯甲基)-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
35		4-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶甲酸甲酯
36		4-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶甲酸

[0444]

编号	结构	名称
37		4-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶甲酰胺
38		4-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基吡啶甲酰胺
39		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
40		2-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)噻唑-4-甲酰胺
41		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(1H-吡唑-4-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
42		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

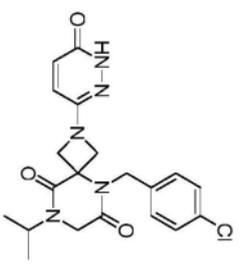
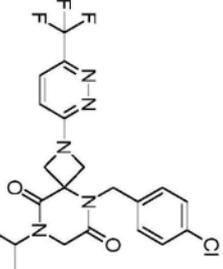
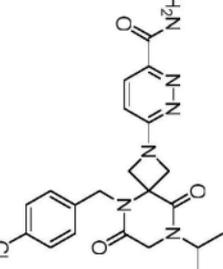
[0445]

编号	结构	名称
43		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
44		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
45		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

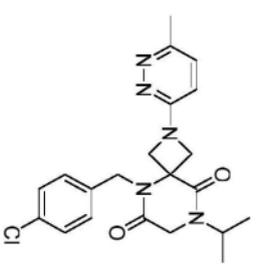
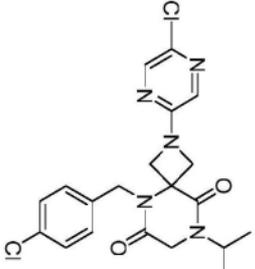
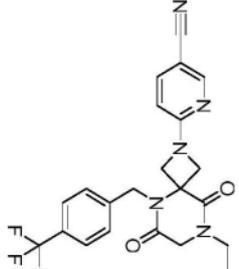
编号	结构	名称
46		8-异丙基-2-(吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
47		5-(4-氟苯甲基)-2-(6,7-二氢-4H-吡喃并[4,3-d]噻唑-2-基)-8-异丙基-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
48		8-异丙基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

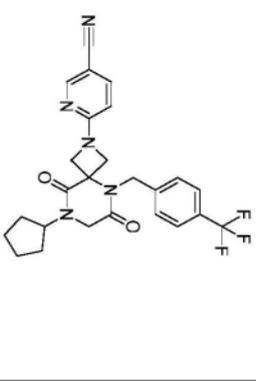
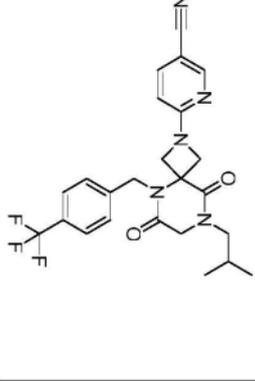
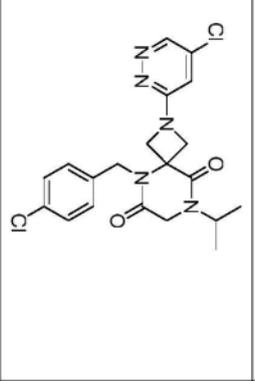
[0446]

编号	结构	名称
49		5-(4-氟苯甲基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-8-异丙基-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
50		5-(4-氟苯甲基)-2-(6-氟哒嗪-3-基)-8-异丙基-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
51		5-(4-氟苯甲基)-8-异丙基-2-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

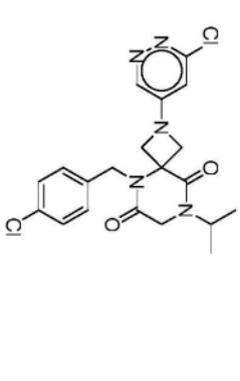
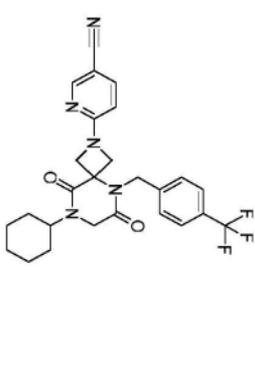
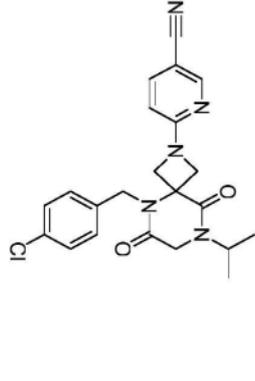
编号	结构	名称
52		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
53		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
54		6-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)哒嗪-3-甲酰胺

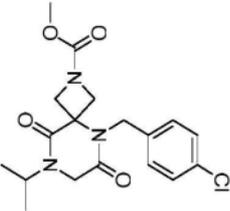
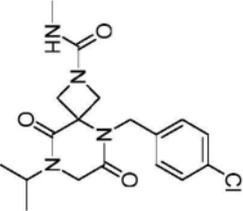
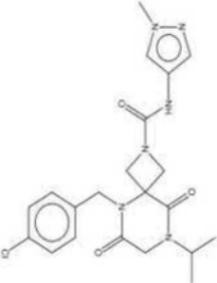
[0447]

编号	结构	名称
55		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-(6-甲基哒嗪-3-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
56		5-(4-氯苯甲基)-2-(5-氯哒嗪-2-基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
57		6-(8-乙基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈

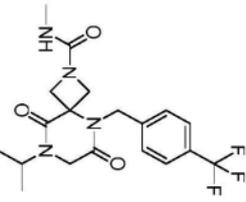
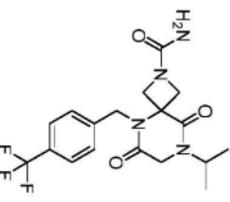
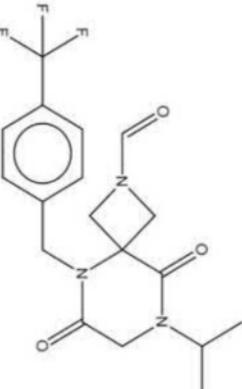
编号	结构	名称
58		6-(8-环戊基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈
59		6-(8-异丁基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈
60		5-(4-氯苯甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-8-异丙基-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

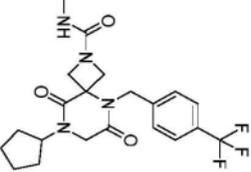
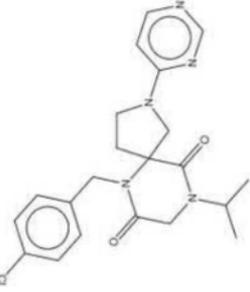
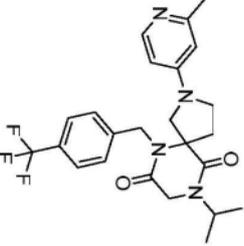
[0448]

编号	结构	名称
61		5-(4-氯苯甲基)-2-(6-氯吡啶-4-基)-8-异丙基-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
62		6-(8-环己基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈
63		6-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈

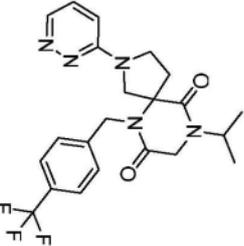
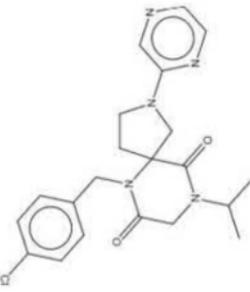
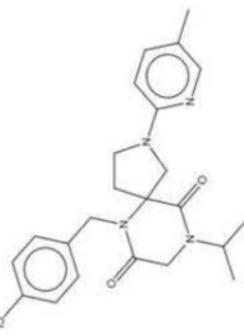
编号	结构	名称
64		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸甲酯
65		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-N-(1-甲基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
66		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

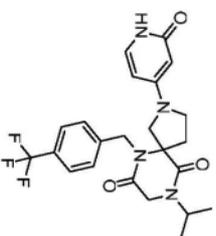
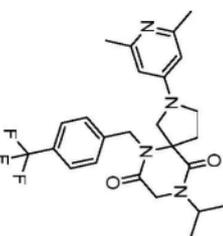
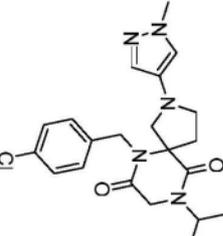
[0449]

编号	结构	名称
67		8-异丙基-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
68		8-异丙基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
69		8-异丙基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

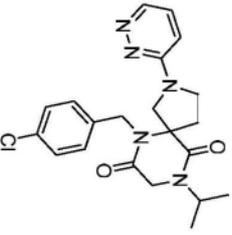
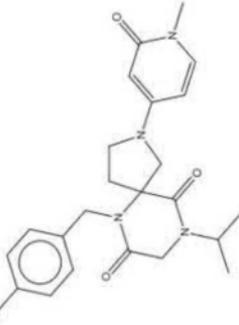
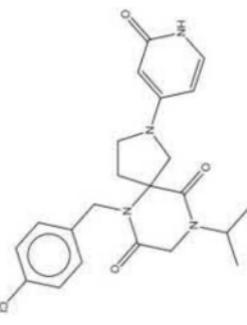
编号	结构	名称
70		8-环戊基-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
71		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
72		9-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

[0450]

编号	结构	名称
73		9-异丙基-2-(吡嗪-3-基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
74		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡嗪-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
75		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

编号	结构	名称
76		9-异丙基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-(4-(3-氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
77		2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-9-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
78		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

[0451]

编号	结构	名称
79		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(咪唑-3-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
80		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
81		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

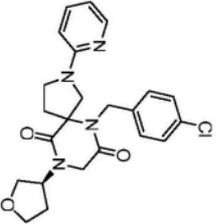
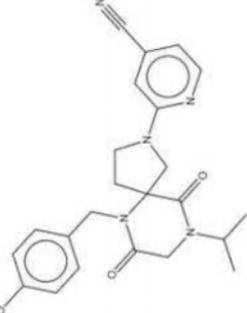
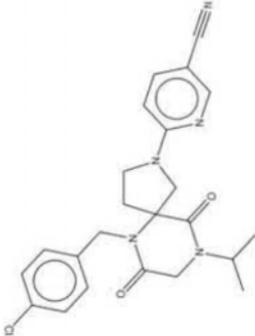
编号	结构	名称
82		6-(4-氯苯甲基)-9-乙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
83		6-(4-氯苯甲基)-9-环戊基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
84		6-(4-氯苯甲基)-9-异丁基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

[0452]

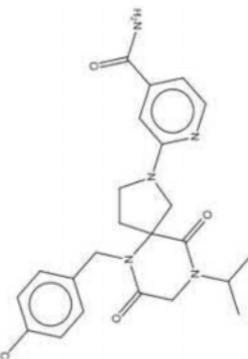
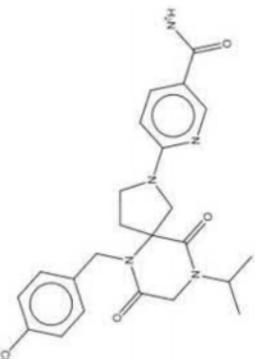
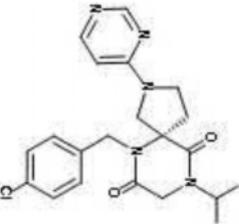
编号	结构	名称
85		6-(4-氯苯甲基)-9-(1-甲基环丙基)-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
86		6-(4-氯苯甲基)-9-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
87		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

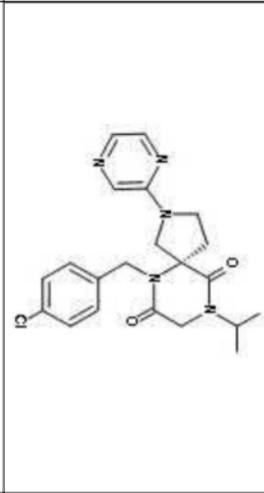
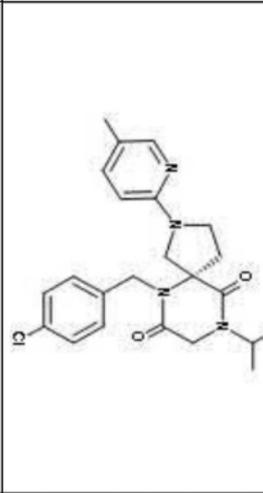
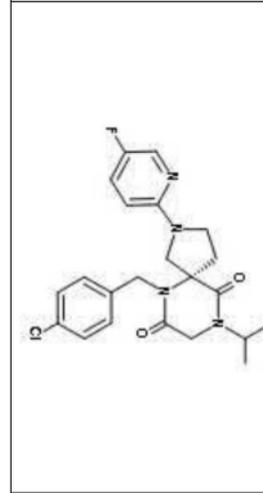
编号	结构	名称
88		2-(9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-2-基)异烟碱甲脞
89		2-(9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-2-基)异烟碱酰胺
90		6-(6-(3,4-二氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-2-基)烟碱甲脞
91		6-(6-(3,4-二氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-2-基)烟碱酰胺
92		6-(4-氯苯甲基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-9-异丙基-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
93		6-(4-氯苯甲基)-2-(吡啶-2-基)-9-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

[0453]

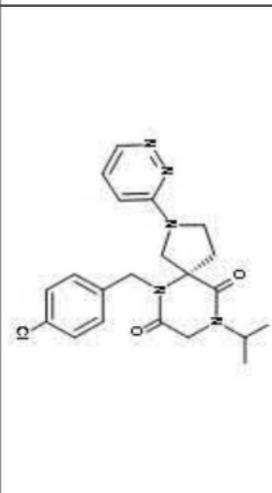
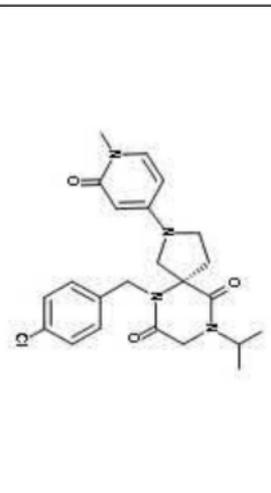
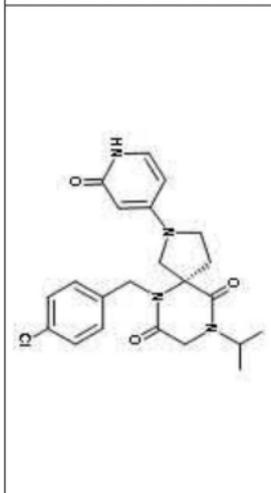
编号	结构	名称
94		6-(4-氯苯甲基)-2-(吡啶-2-基)-9-((S)-四氢吡喃-3-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
95		2-(6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)异烟碱甲脞
96		6-(6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)烟碱甲脞

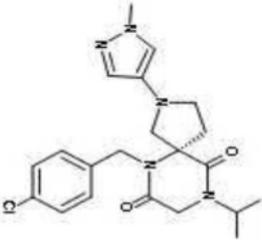
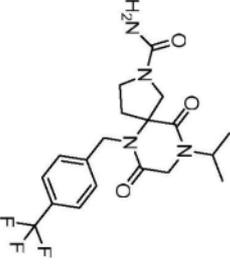
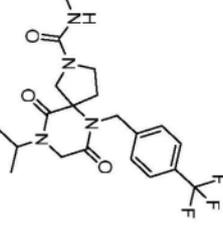
[0454]

编号	结构	名称
97		2-(6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)异烟碱酰胺
98		6-(6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)烟碱酰胺
99		(S)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

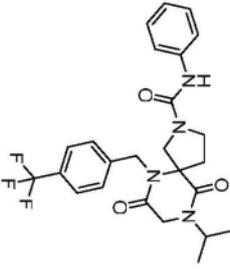
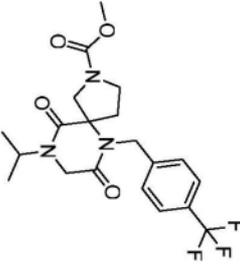
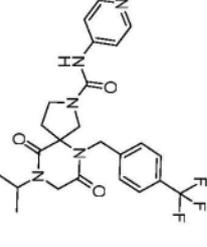
编号	结构	名称
100		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(吡嗪-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
101		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
102		(S)-6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-9-异丙基-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

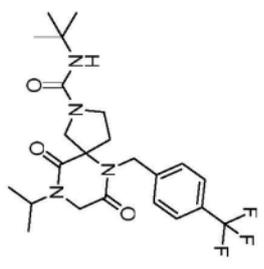
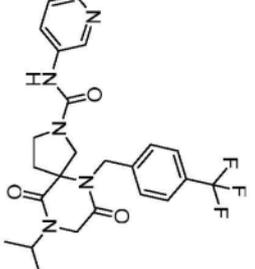
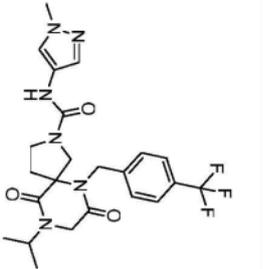
[0455]

编号	结构	名称
103		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(吡嗪-3-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
104		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
105		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

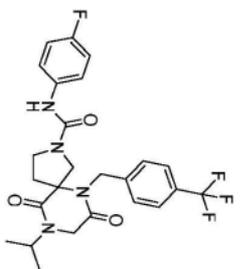
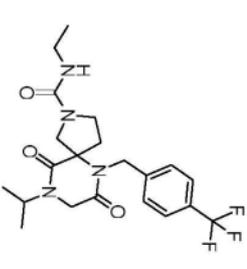
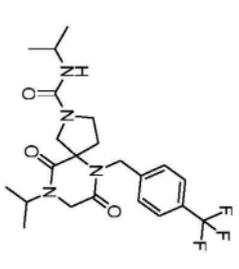
编号	结构	名称
106		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
107		9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
108		9-异丙基-N-甲基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

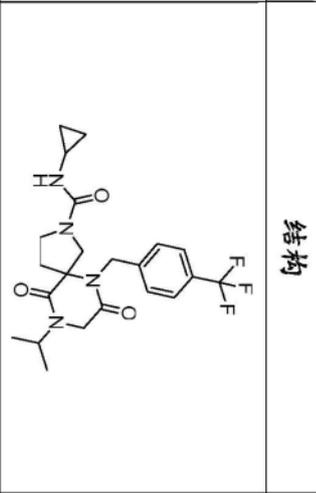
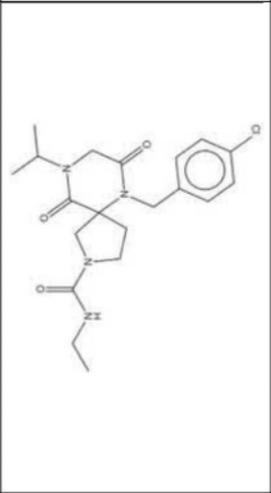
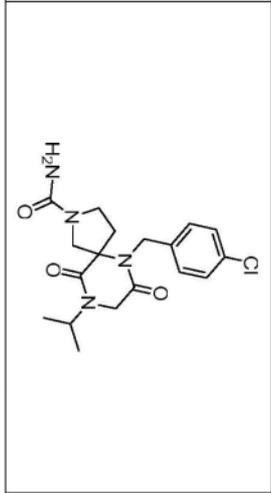
[0456]

编号	结构	名称
109		9-异丙基-7,10-二氧代-N-苯基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
110		9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸甲酯
111		9-异丙基-N-(吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

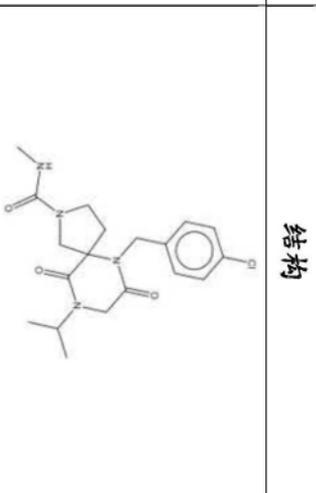
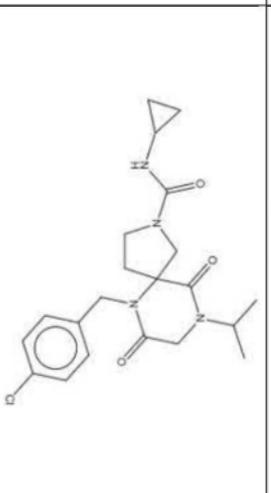
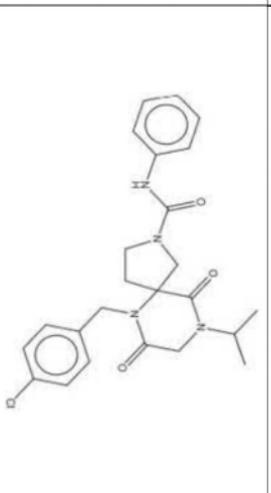
编号	结构	名称
112		N-(叔丁基)-9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
113		9-异丙基-7,10-二氧代-N-(吡啶-3-基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
114		9-异丙基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

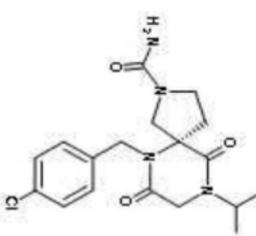
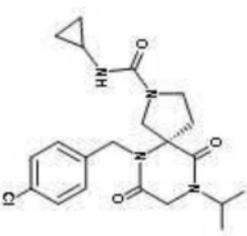
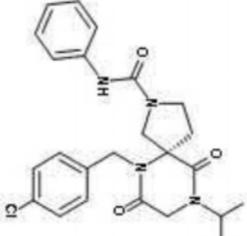
[0457]

编号	结构	名称
115		N-(4-氟苯基)-9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
116		N-乙基-9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
117		N,9-二异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

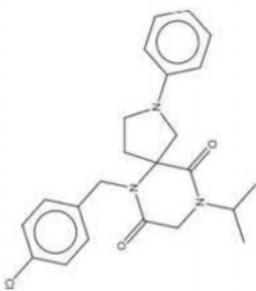
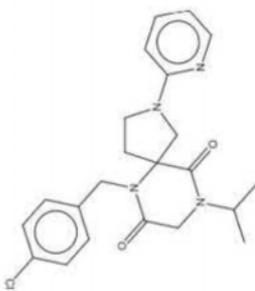
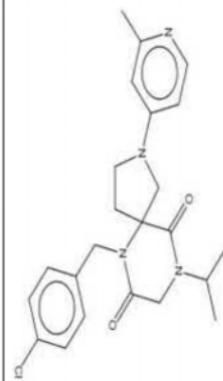
编号	结构	名称
118		N-环丙基-9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
119		6-(4-氯苯甲基)-N-乙基-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
120		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

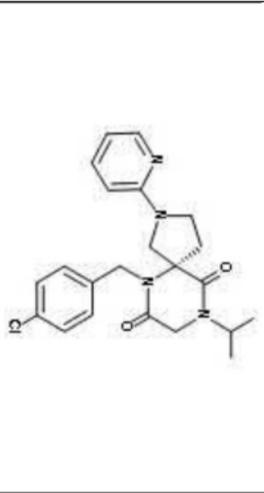
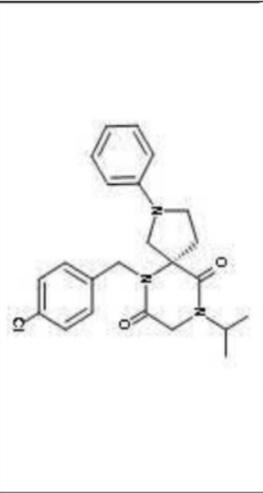
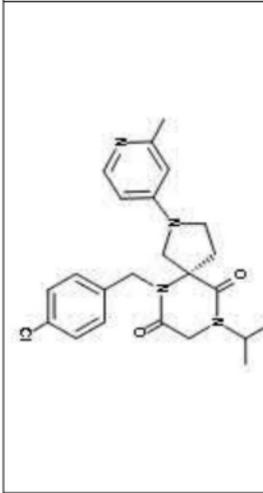
[0458]

编号	结构	名称
121		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-N-甲基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
122		6-(4-氯苯甲基)-N-环丙基-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
123		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-N-苯基-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

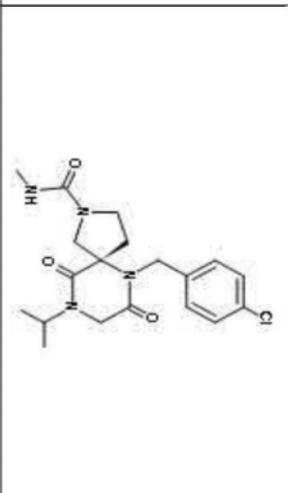
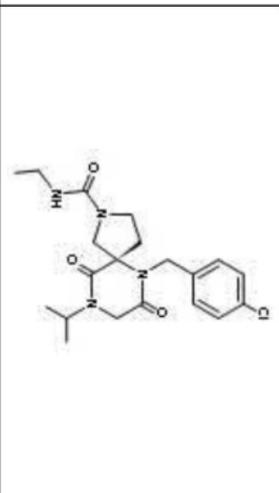
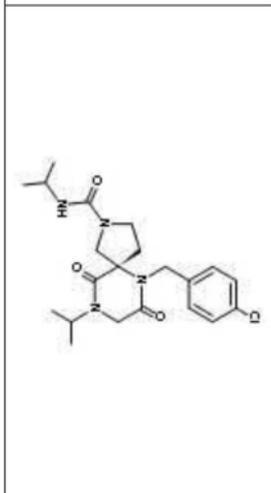
编号	结构	名称
124		(S)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
125		(S)-6-(4-氯苯甲基)-N-环丙基-9-异丙基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
126		(S)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-N-苯基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

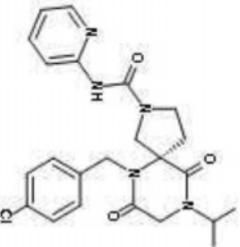
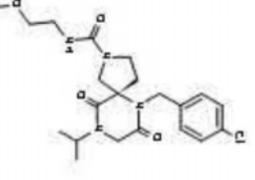
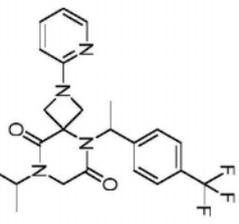
[0459]

编号	结构	名称
127		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-苯基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
128		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
129		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

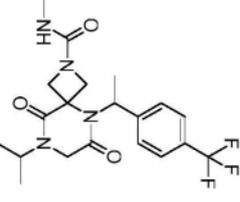
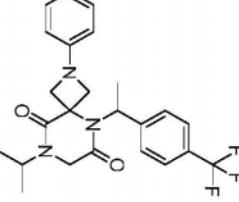
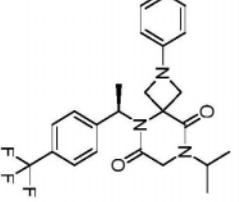
编号	结构	名称
130		(S)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-二氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
131		(S)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-苯基-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
132		(S)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-(4-甲基吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

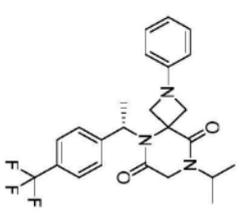
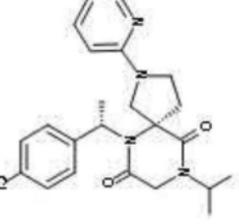
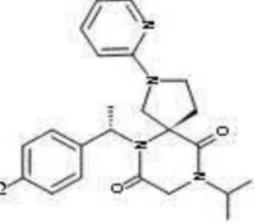
[0460]

编号	结构	名称
133		(S)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-N-甲基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
134		(S)-6-(4-氯苯甲基)-N-乙基-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
135		(S)-6-(4-氯苯甲基)-N,N-二异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

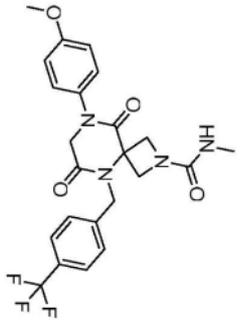
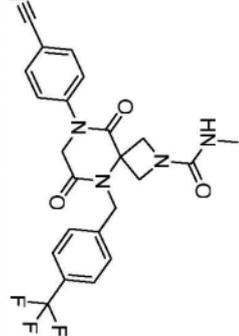
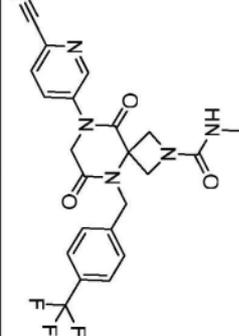
编号	结构	名称
136		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-7,10-二氧代-N-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]壬烷-2-甲酰胺
137		(S)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]壬烷-2-甲酰胺
138		8-异丙基-2-(吡啶-2-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0461]

编号	结构	名称
139		8-异丙基-N-甲基-6,9-二氧代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
140		8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
141		(R)-8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
142		(S)-8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
143		(S)-6-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
144		(R)-6-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

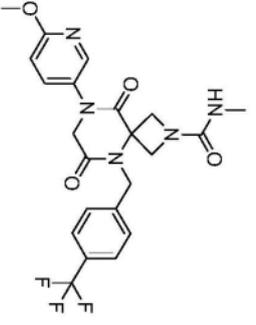
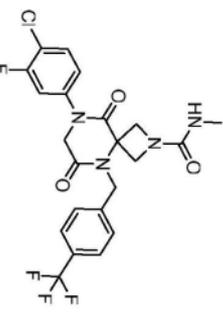
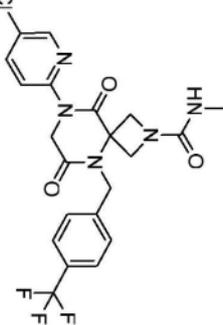
[0462]

编号	结构	名称
145		8-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
146		8-(4-氟基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
147		8-(6-氟基吡啶-3-基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

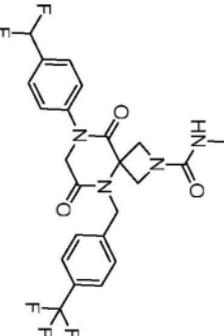
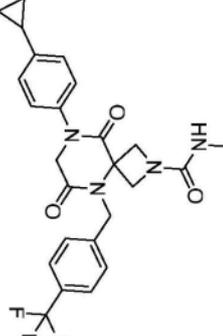
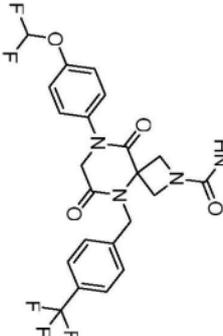
编号	结构	名称
148		4-(2-(甲基胺甲酰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)苯甲酸甲酯
149		8-(4-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
150		8-(4-氯苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0463]

编号	结构	名称
151		N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
152		8-(3,4-二氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
153		N-甲基-6,9-二氧代-8-(对甲苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
154		8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
155		8-(4-氯-3-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
156		8-(5-氯吡啶-2-基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

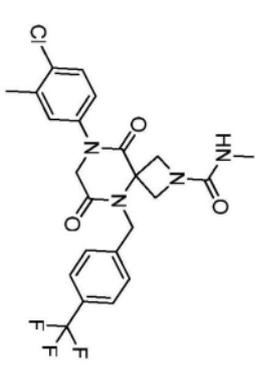
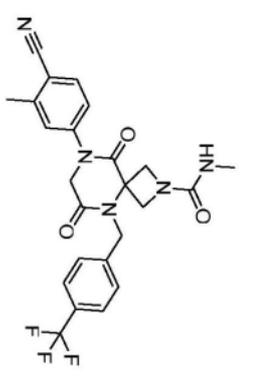
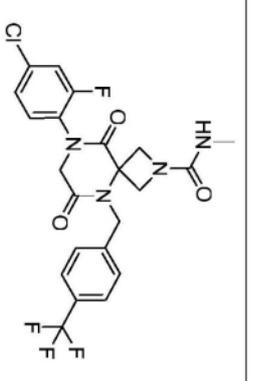
[0464]

编号	结构	名称
157		8-(4-(二氟甲基)苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
158		8-(4-环丙基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
159		8-(4-(二氟甲基)苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

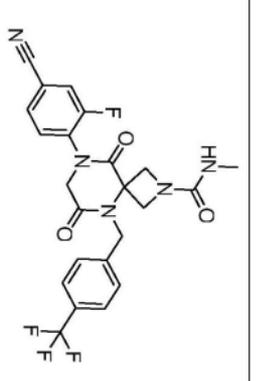
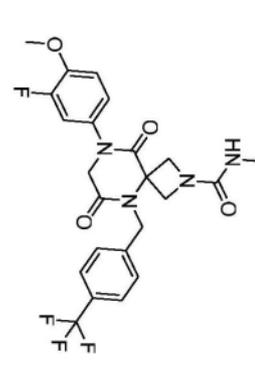
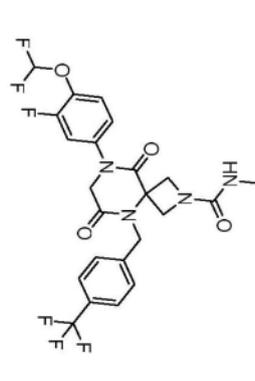
编号	结构	名称
160		N-甲基-6,9-二氧代-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
161		N-甲基-6,9-二氧代-8-(4-(丙-1-烯-2-基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
162		8-(4-氟基-3-氟苯基)-N-甲基-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0465]

编号	结构	名称
163		8-(3-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
164		5-(4-氟苯基)-8-(4-氟基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
165		8-(4-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
166		8-(4-氟-3-甲基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
167		8-(4-氟-3-甲基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
168		8-(4-氟-2-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0466]

编号	结构	名称
169		8-(4-氟-2-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
170		8-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
171		8-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

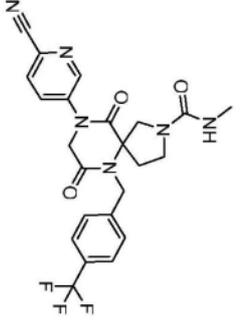
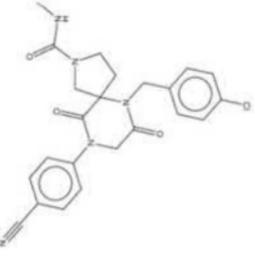
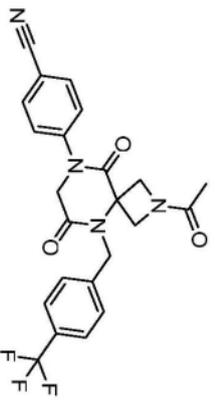
编号	结构	名称
172		8-(4-苯甲酰基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
173		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(3-(三氟甲基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
174		3-氟-4-(2-异丁酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-8-基)苯甲腈

[0467]

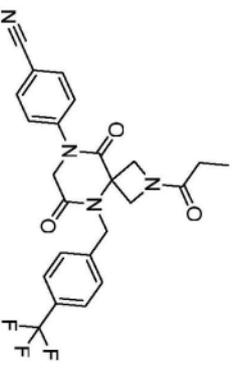
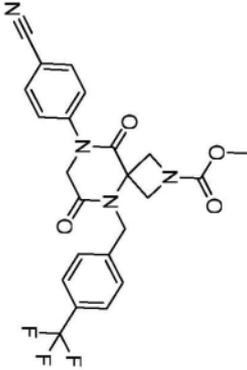
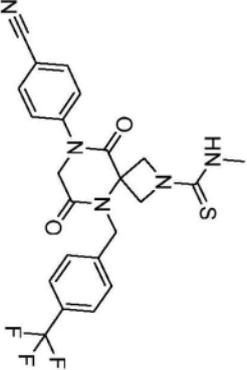
编号	结构	名称
175		4-(2-乙酰基-5-(4-氟苯甲基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-8-基)-3-氟苯甲腈
176		4-(2-乙酰基-5-(4-氟苯甲基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-8-基)-3-氟苯甲腈
177		N-甲基-6,9-二氧代-8-(2-氧代-2H-色烯-6-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
178		8-(4-乙炔基-2-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(3-(二氟甲基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基)苯甲基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
179		3-氟-4-(2-甲酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-8-基)苯甲腈
180		4-(2-(环丁烷羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-8-基)-3-氟苯甲腈
181		N-甲基-6,9-二氧代-8-(2-氧代-2H-色烯-6-基)-5-(4-(3-(三氟甲基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基)苯甲基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
182		2-乙酰基-8-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
183		9-(4-氟基苯基)-N-甲基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

[0468]

编号	结构	名称
184		9-(6-氯基吡啶-3-基)-N-甲基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
185		6-(4-氯基苯基)-9-(4-氟基苯基)-N-甲基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
186		4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲脒

[0469]

编号	结构	名称
187		4-(6,9-二氧代-2-丙酰基-5-(4-(三氟甲基)苯基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲脒
188		8-(4-氧基苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸甲酯
189		8-(4-氧基苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺硫酸脒

编号	结构	名称
190		4-(2-甲酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
191		4-(2-(2,2-二氟乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
192		6-(8-(4-氟基苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈
193		4-(2-(2,2-二氟乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-2-氟苯甲腈

[0470]

编号	结构	名称
194		2-氟-4-(2-甲酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
195		8-(4-氟基-3-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺硫酸脲
196		8-(4-氟基-3-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸甲酯

编号	结构	名称
197		4-(2-乙酰基-6,9-二氰代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-8-基)-2-氟苯甲腈
198		8-(4-氰基-3-氟苯基)-6,9-二氰代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
199		8-(4-氰基-3-氟苯基)-N-环丙基-6,9-二氰代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0471]

编号	结构	名称
200		8-(4-氰基-3-氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,9-二氰代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
201		8-(4-氰基-3-氟苯基)-N,N-二甲基-6,9-二氰代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
202		4-(2-乙酰基-6,9-二氰代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-8-基)-3-氟苯甲腈

编号	结构	名称
203		4-(2-(环丙烷羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
204		8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
205		4-(2-乙酰基-6-(4-氟苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈

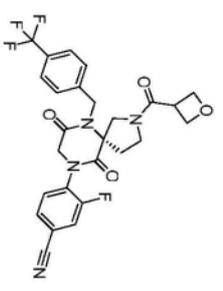
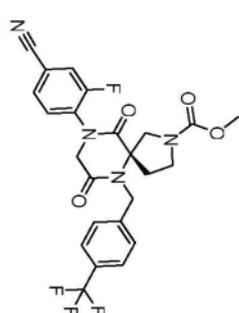
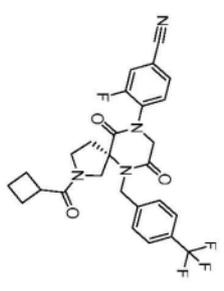
[0472]

编号	结构	名称
206		(S)-4-(2-乙酰基-6-(4-氟苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
207		(S)-6-(4-氟苯基)-9-(4-氟基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯
208		(S)-9-(4-氟基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯

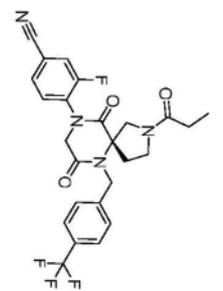
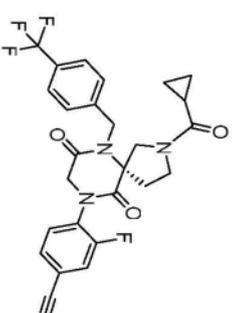
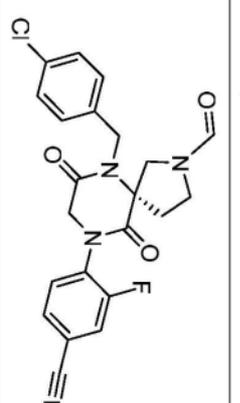
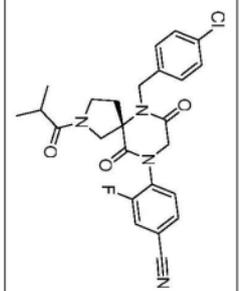
编号	结构	名称
209		(S)-4-(2-乙酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
210		(S)-4-(6-(4-氟苯基)-2-(氧杂环丁烷-3-羰基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
211		(S)-6-(4-氟苯基)-9-(4-氟苯基)-2-氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸甲酯

[0473]

编号	结构	名称
212		(S)-4-(6-(4-氟苯基)-2-(环丙烷羰基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
213		(S)-4-(6-(4-氟苯基)-2-(环丙烷羰基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
214		(S)-4-(6-(4-氟苯基)-7,10-二氧代-2-丙酰基-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈

编号	结构	名称
215		(S)-3-氟-4-(2-(氧杂环丁烷-3-羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲氧基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)苯甲脒
216		(S)-9-(4-氟基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲氧基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-2-甲酸甲酯
217		(S)-4-(2-(环丁烷羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲氧基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲脒

[0474]

编号	结构	名称
218		(S)-4-(7,10-二氧代-2-丙酰基-6-(4-(三氟甲基)苯甲氧基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲脒
219		(S)-4-(2-(环丙烷羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲氧基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲脒
220		(S)-4-(6-(4-氟苯甲氧基)-2-甲酰基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲脒
221		(S)-4-(6-(4-氟苯甲氧基)-2-异丁酰基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲脒

编号	结构	名称
222		(S)-3-氟-4-(2-甲酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-9-基)苯甲脒
223		(S)-3-氟-4-(2-异丁酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-9-基)苯甲脒
224		(S)-2-乙酰基-6-(4-氟苯甲基)-9-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

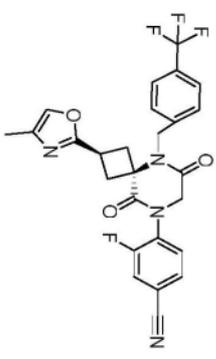
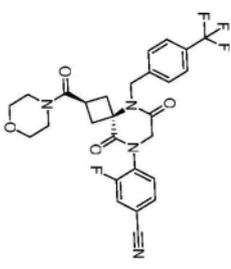
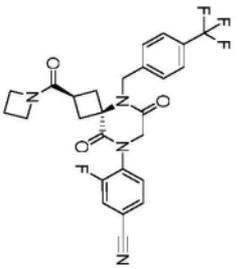
[0475]

编号	结构	名称
225		(S)-2-乙酰基-6-(4-氟苯甲基)-9-(5-甲氧基吡啶-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
226		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯
227		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

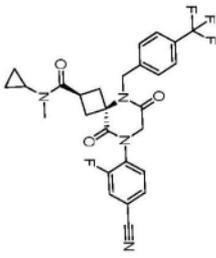
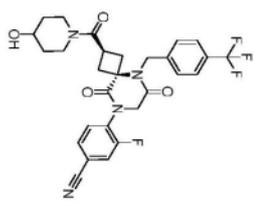
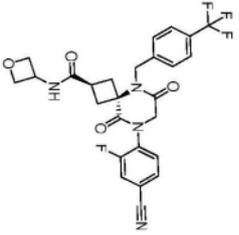
编号	结构	名称
228		4-((2s,4s)-2-(1,3,4-恶二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
229		3-氟-4-((2s,4s)-2-(3-甲基-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
230		3-氟-4-((2s,4s)-2-(3-(1-羟基乙基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

[0476]

编号	结构	名称
231		3-氟-4-((2s,4s)-2-(5-甲基恶唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
232		4-((2s,4s)-2-(3-环丙基-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
233		3-氟-4-((2s,4s)-2-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

编号	结构	名称
234		3-氟-4-((2s,4s)-2-(4-甲基恶唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
235		3-氟-4-((2s,4s)-2-(吗啉-4-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲腈)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
236		4-((2s,4s)-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲腈)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈

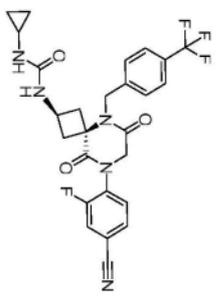
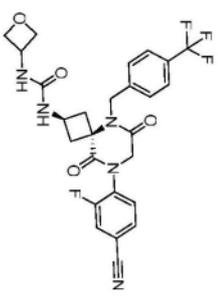
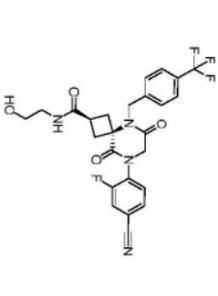
[0477]

编号	结构	名称
237		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丙氧代-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲腈)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
238		3-氟-4-((2s,4s)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲腈)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
239		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(氧杂环丁-3-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲腈)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

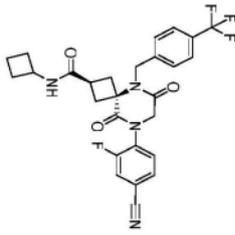
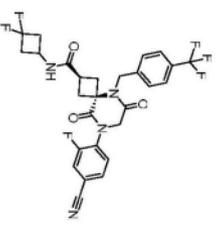
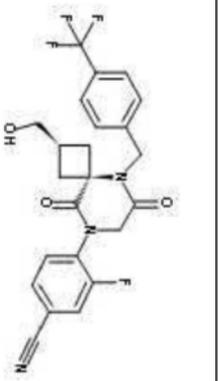
编号	结构	名称
240		4-((2s,4s)-2-(3-(二氟甲基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲腈
241		4-((2s,4s)-2-(3-(二氟甲基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲腈
242		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丙基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

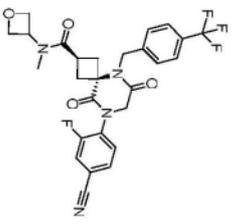
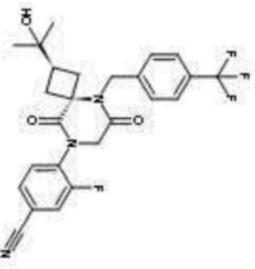
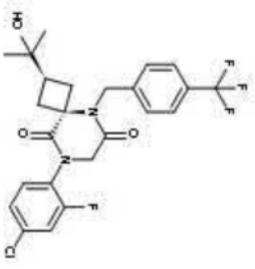
[0478]

编号	结构	名称
243		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
244		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-((1r,3r)-3-羟基环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
245		1-((2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-3-甲基脒

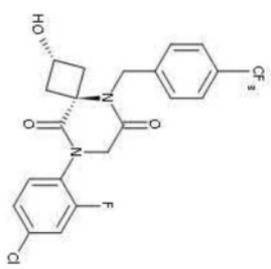
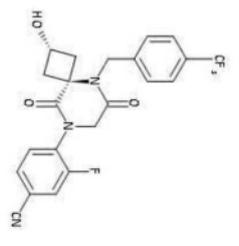
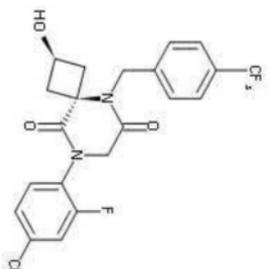
编号	结构	名称
246		1-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-环丙基脲
247		1-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)脲
248		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟基-2-氟苯基)- <i>N</i> -(2-羟基乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0479]

编号	结构	名称
249		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟基-2-氟苯基)- <i>N</i> -环丁基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
250		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟基-2-氟苯基)- <i>N</i> -(3,3-二氟环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
251		3-氟-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(羟基乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

编号	结构	名称
252		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟-2-氟苯基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(氧杂环丁-3-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
253		3-氟-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(2-羟基丙-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
254		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟-2-氟苯基)-2-(2-羟基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0480]

编号	结构	名称
255		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氟-2-氟苯基)-2-羟基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
256		3-氟-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-羟基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
257		(2 <i>T</i> ,4 <i>T</i> )-8-(4-氟-2-氟苯基)-2-羟基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
258		3-氟-4-((2r,4r)-2-羟基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)苯甲腈
259		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
260		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

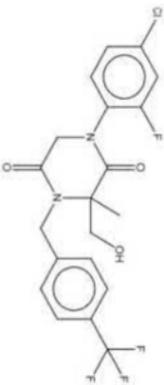
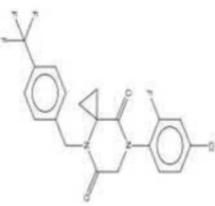
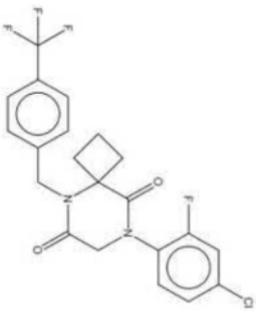
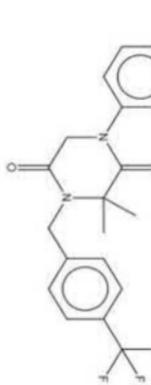
[0481]

编号	结构	名称
261		(2s,4s)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
262		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N,N-二甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
263		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

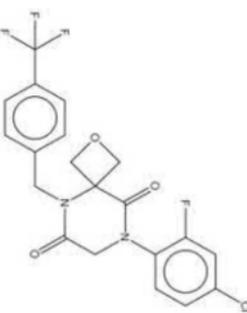
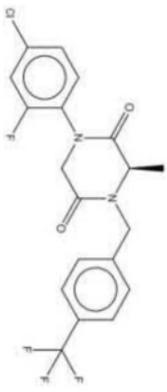
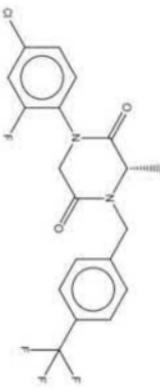
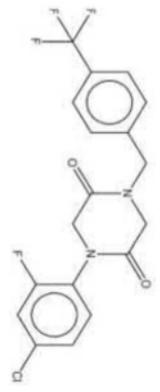
编号	结构	名称
264		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氯苯-2-氟苯基)- <i>N,N</i> -二甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
265		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-5-(4-氯苯甲基)-8-(4-氯苯-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸甲酯
266		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-5-(4-氯苯甲基)-8-(4-氯苯-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0482]

编号	结构	名称
267		4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-5-(4-氯苯甲基)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
268		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氯苯甲基)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
269		3-氟-4-(3-(羟基甲基)-3-甲氧基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-1-基)苯甲腈

编号	结构	名称
270		1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(羟基甲基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮
271		7-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)-4,7-二氟杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮
272		8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
273		1-(4-氯-2-氟苯基)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮

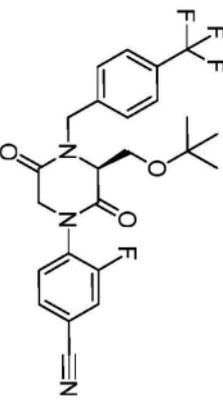
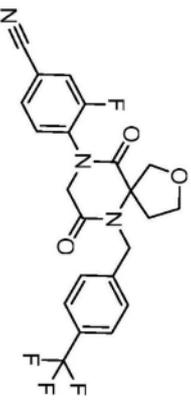
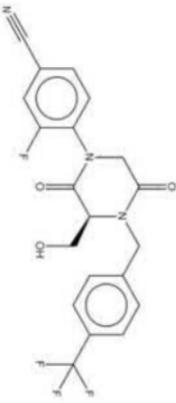
[0483]

编号	结构	名称
274		8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
275		(R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮
276		(S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮
277		1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮

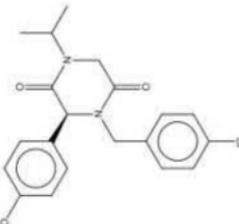
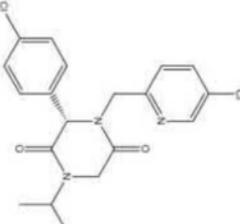
编号	结构	名称
278		4-(5,8-二氧代-4-(4-(三氟甲基)-4,7-二氧杂螺[2.5]辛-7-基)-3-氟苯甲腈
279		4-(3,3-二甲基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈
280		4-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
281		1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮

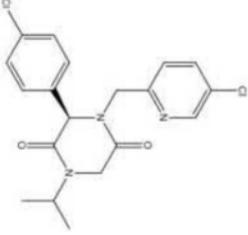
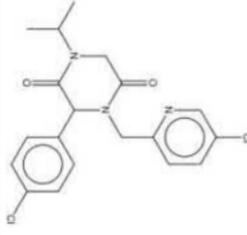
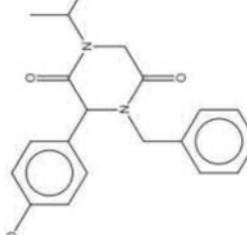
[0484]

编号	结构	名称
282		3-氟-4-(3-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈
283		(S)-3-氟-4-(3-异丙基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈
284		(S)-4-(3-环丁基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈

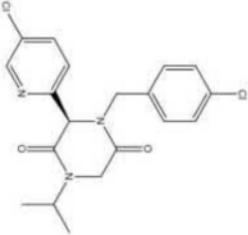
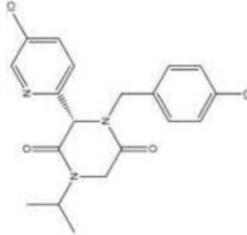
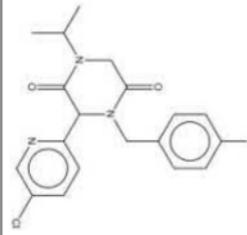
编号	结构	名称
285		(S)-4-(3-(叔丁氧基甲基)-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈
286		4-(7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氧杂-6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
287		(S)-3-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈
288		4-(4-氯苯甲基)-3-(4-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮

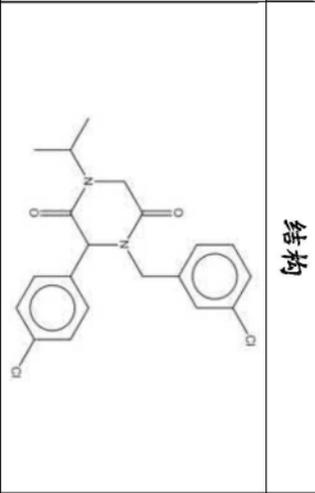
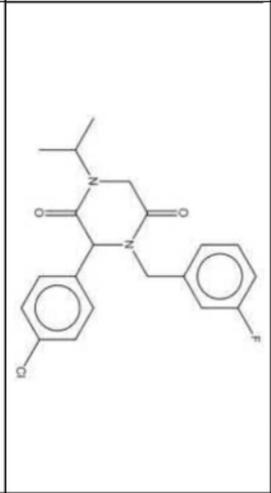
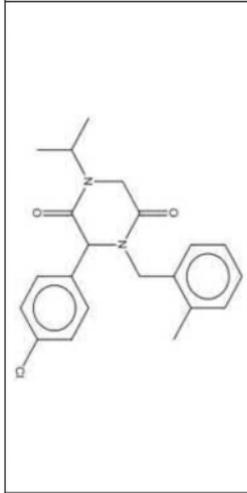
[0485]

编号	结构	名称
289		(S)-4-(4-(4-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
290		(R)-4-(4-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
291		(S)-3-(4-氯苯基)-4-(5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮

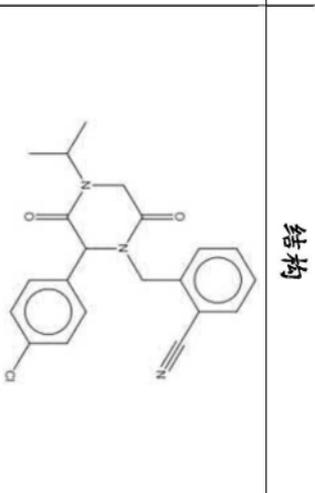
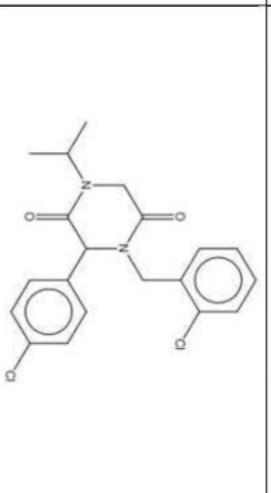
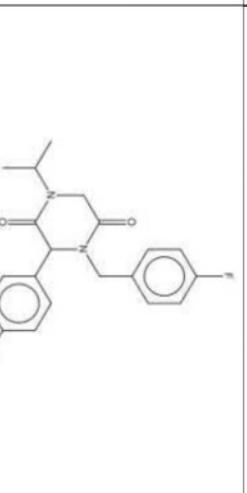
编号	结构	名称
292		(R)-3-(4-氯苯基)-4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
293		3-(4-氯苯基)-4-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
294		4-苯甲基-3-(4-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮

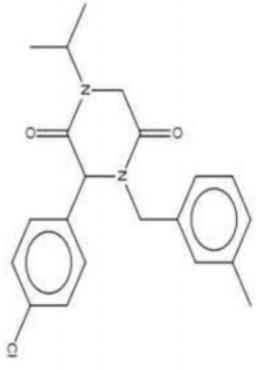
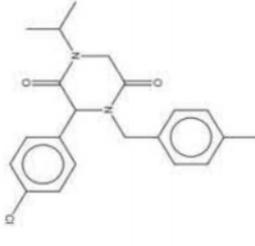
[0486]

编号	结构	名称
295		(R)-4-(4-氯苯基)-3-(5-氯吡啶-2-基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
296		(S)-4-(4-氯苯基)-3-(5-氯吡啶-2-基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
297		4-(4-氯苯基)-3-(5-氯吡啶-2-基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮

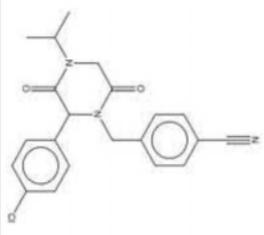
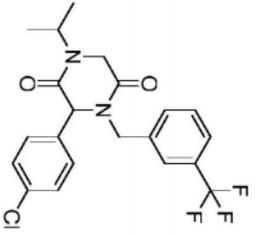
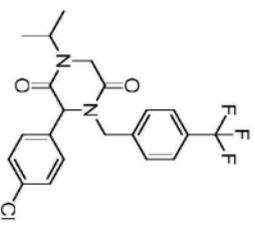
编号	结构	名称
298		4-(3-氯苯甲基)-3-(4-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
299		3-(4-氯苯基)-4-(3-氟苯甲基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
300		3-(4-氯苯基)-1-异丙基-4-(2-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮

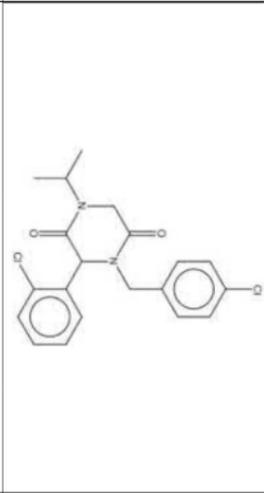
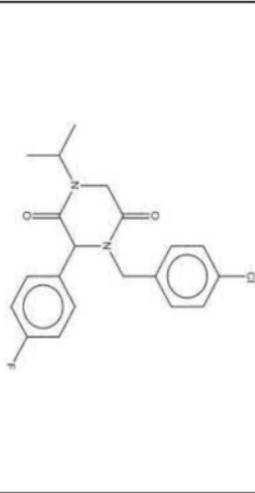
[0487]

编号	结构	名称
301		2-((2-(4-氯苯基)-4-异丙基-3,6-二氧代哌嗪-1-基)甲基)苯腈
302		4-(2-氯苯甲基)-3-(4-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
303		3-(4-氯苯基)-4(4-氟苯甲基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮

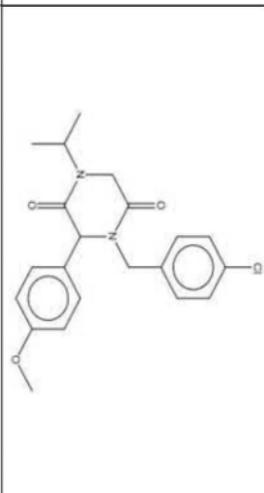
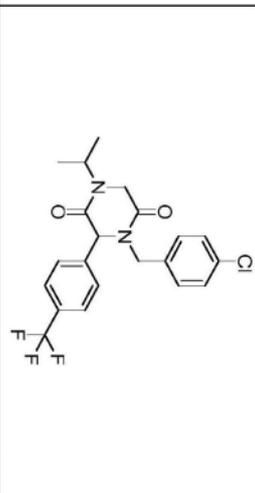
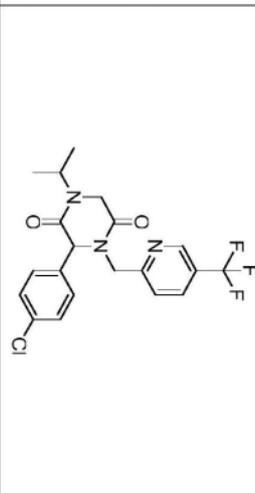
编号	结构	名称
304		3-(4-氯苯基)-1-异丙基-4-(3-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮
305		3-(4-氯苯基)-1-异丙基-4-(4-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮
306		3-((2-(4-氯苯基)-4-异丙基-3,6-二氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲腈

[0488]

编号	结构	名称
307		4-((2-(4-氯苯基)-1-异丙基-3,6-二氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲腈
308		3-(4-氯苯基)-1-异丙基-4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
309		3-(4-氯苯基)-1-异丙基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
310		4-(4-氯苯甲基)-3-(2-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
311		4-(4-氯苯甲基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮
312		4-(4-氯苯甲基)-3-(3-氯苯基)-1-异丙基哌嗪-2,5-二酮

[0489]

编号	结构	名称
313		4-(4-氯苯甲基)-1-异丙基-3-(4-甲氧基苯基)哌嗪-2,5-二酮
314		4-(4-氯苯甲基)-1-异丙基-3-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
315		3-(4-氯苯基)-1-异丙基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
316		4-(4-氯苯甲基)-3-(4-氯苯基)-1-异丙基-3-甲基哌嗪-2,5-二酮
317		1'-(4-氯苯甲基)-4-异丙基-1,3-二氢螺[茛-2,2'-哌嗪]-3',6'-二酮
318		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2-苯基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0490]

编号	结构	名称
319		4-(4-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(2,3-二氟苯基)-1-异丙基-2,3-二氢螺[茛-2,2'-哌嗪]-3',6'-二酮)哌嗪-2,5-二酮
320		8-(1-氟基丙-2-基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
321		8-((1S,3R)-3-氟基环戊基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
322		2-乙酰基-8-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-甲基环己基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
323		2-乙酰基-8-(4-乙基环己基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
324		2-乙酰基-8-(4-(二氟甲基)环己基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

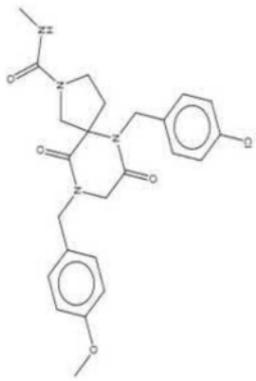
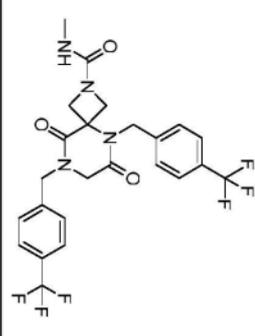
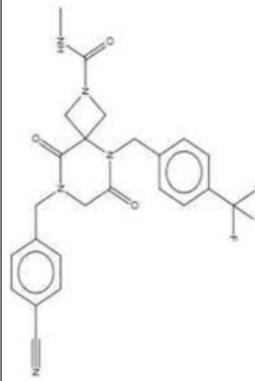
[0491]

编号	结构	名称
325		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)环己烷-1-腈
326		2-乙酰基-8-环庚基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
327		9-异丙基-2-苯基-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,7,10-三酮

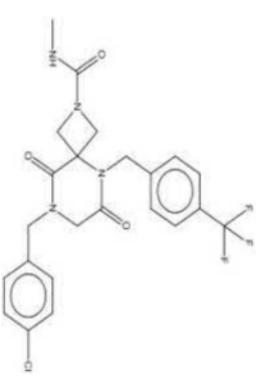
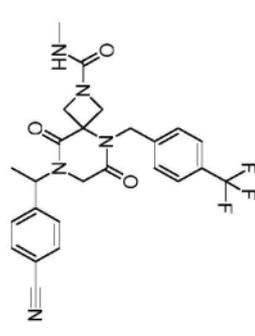
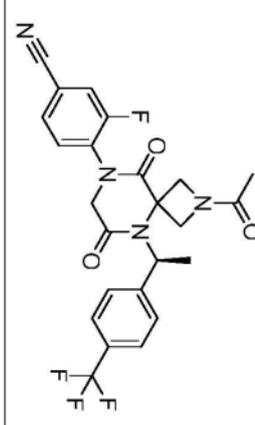
编号	结构	名称
328		(S)-9-亚氨基-8-8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-6-酮
329		5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-7-甲基-2-苯基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
330		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,7,10-三酮

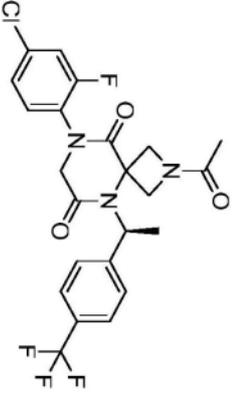
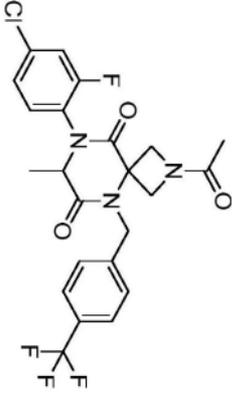
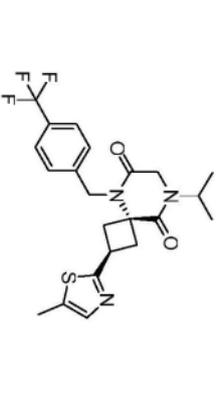
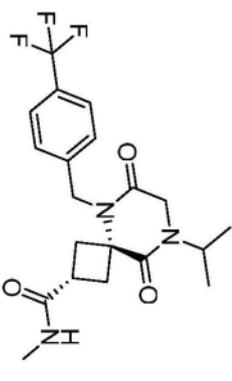
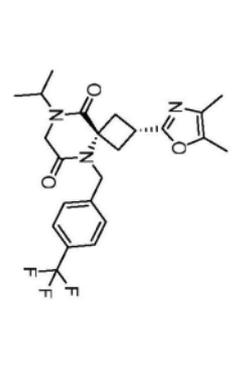
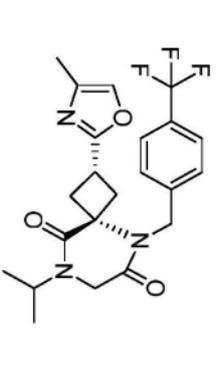
[0492]

编号	结构	名称
331		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-苯基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-3,7,10-三酮
332		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-3,7,10-三酮
333		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,7,10-三酮

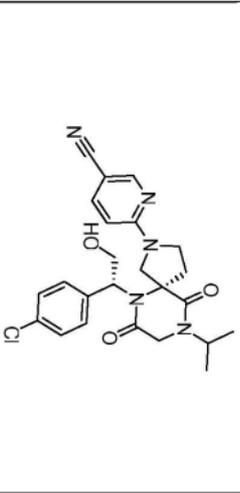
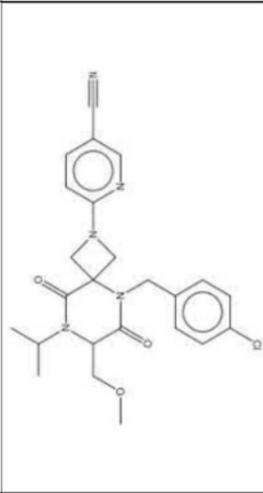
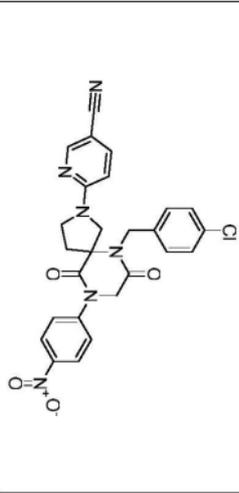
编号	结构	名称
334		6-(4-氯苯甲基)-9-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
335		N-甲基-6,9-二氧代-5,8-双(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
336		8-(4-氟基苯甲基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0493]

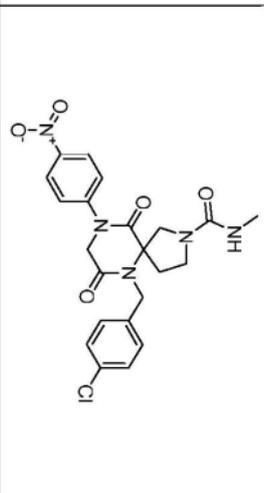
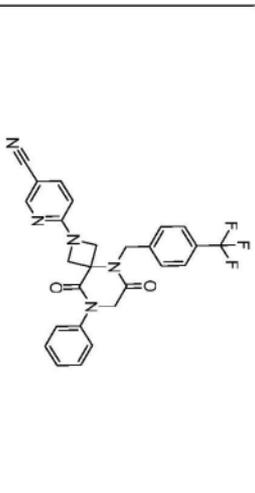
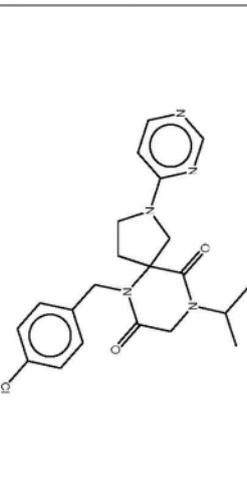
编号	结构	名称
337		8-(4-氯苯甲基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
338		8-(1-(4-氟基苯基)乙基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
339		(S)-4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈

编号	结构	名称
340		(S)-2-乙酰基-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
341		2-乙酰基-8-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
342		(2r,4r)-8-异丙基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
343		(2s,4s)-8-异丙基-N-甲基-6,9-二氟代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
344		(2s,4s)-2-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-8-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
345		(2s,4s)-8-异丙基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0494]

编号	结构	名称
346		6-((S)-6-(R)-1-(4-氯苯基)-2-羟基乙基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-2-基)烟碱甲腈
347		6-(5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-7-(甲氧基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈
348		6-(6-(4-氯苯甲基)-9-(4-硝基苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-2-基)烟碱甲腈

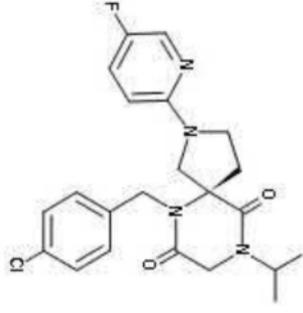
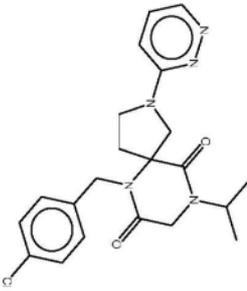
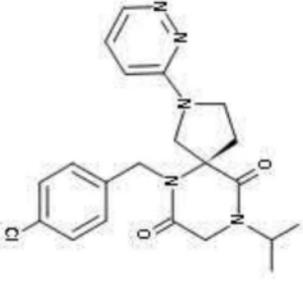
[0495]

编号	结构	名称
349		6-(4-氯苯甲基)-N-甲基-9-(4-硝基苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
350		6-(6,9-二氧代-8-苯基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈
351		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(嘧啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

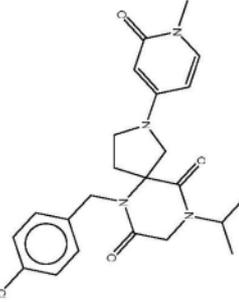
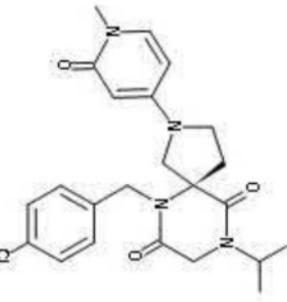
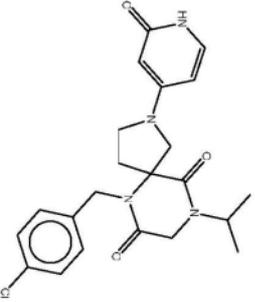
编号	结构	名称
352		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(嘧啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
353		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡嗪-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
354		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡嗪-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

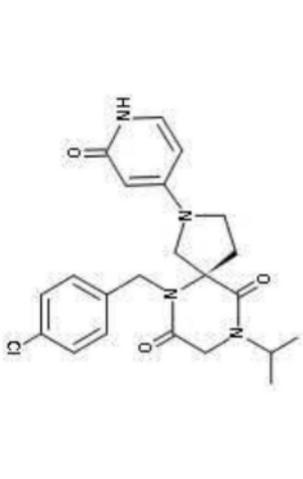
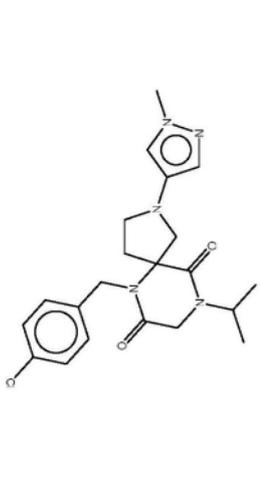
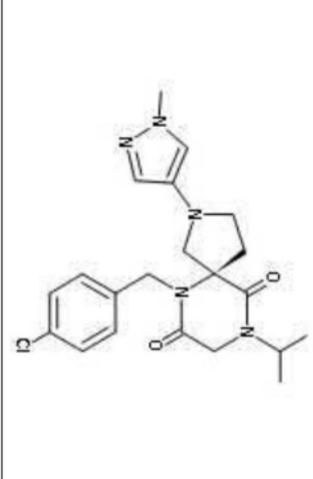
[0496]

编号	结构	名称
355		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
356		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
357		6-(4-氯苯甲基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-9-异丙基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

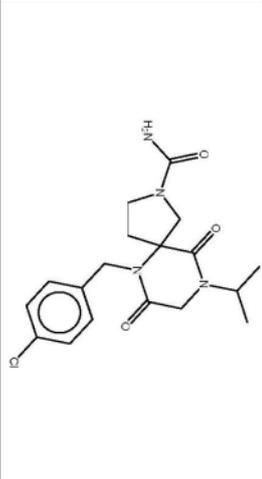
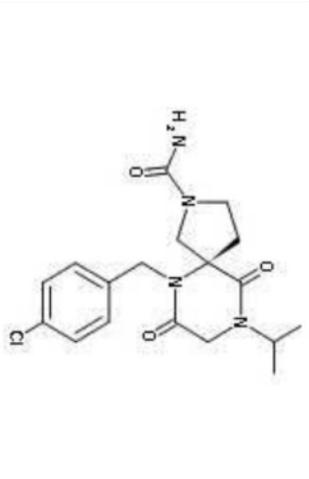
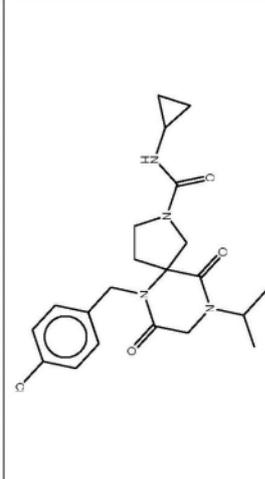
编号	结构	名称
358		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(5-氟吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
359		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-咪唑基-3-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
360		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-咪唑基-3-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

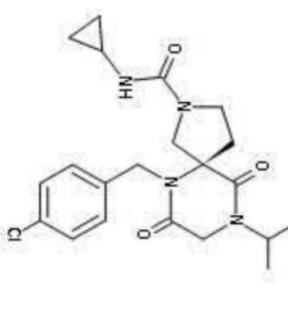
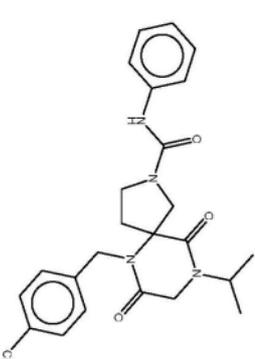
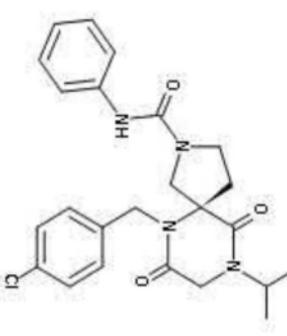
[0497]

编号	结构	名称
361		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
362		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
363		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

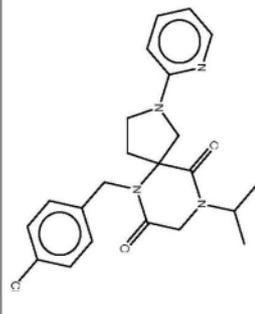
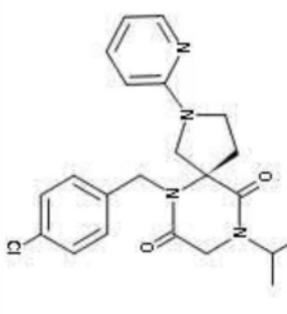
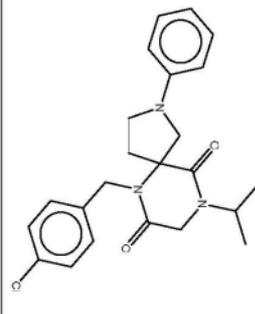
编号	结构	名称
364		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2,2-二氧吡啶-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
365		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
366		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

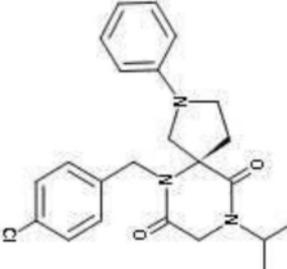
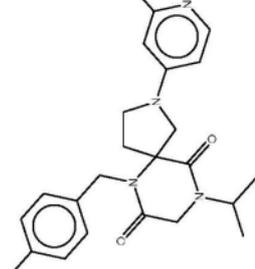
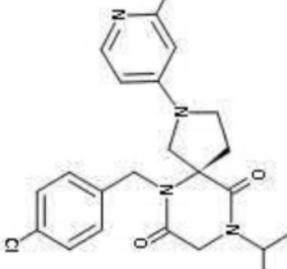
[0498]

编号	结构	名称
367		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
368		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
369		6-(4-氯苯甲基)-N-环丙基-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

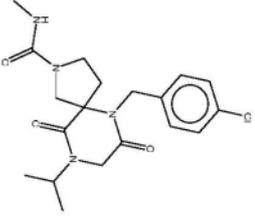
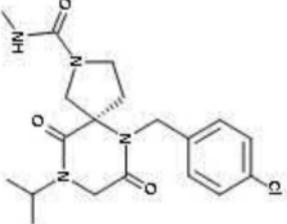
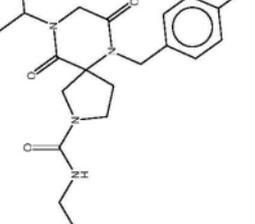
编号	结构	名称
370		(R)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-N-环丙基-2-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
371		6-(4-氯苯基)-9-异丙基-7,10-二氧代-N-苯基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
372		(R)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-7,10-二氧代-N-苯基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

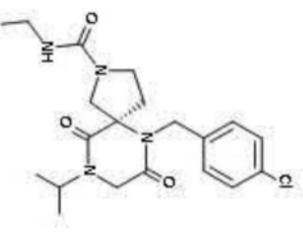
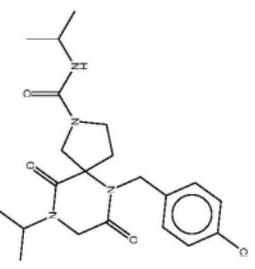
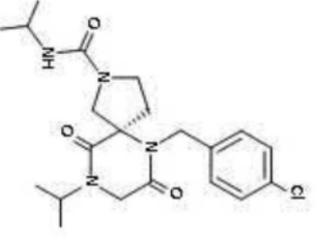
[0499]

编号	结构	名称
373		6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
374		(R)-6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
375		6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-苯基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

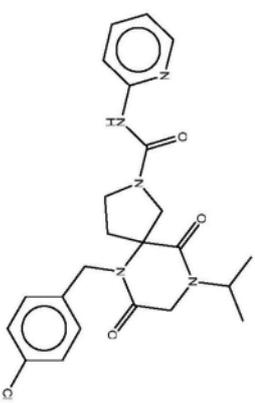
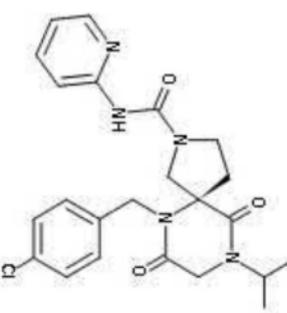
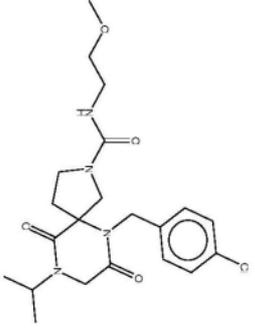
编号	结构	名称
376		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-苯基-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
377		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
378		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

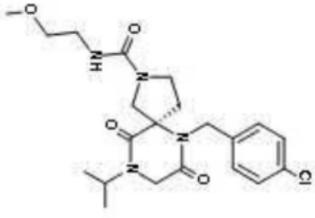
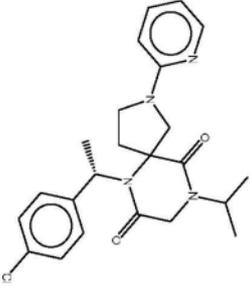
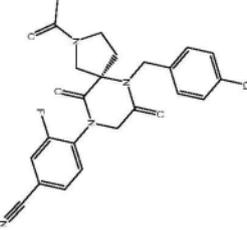
[0500]

编号	结构	名称
379		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-N-甲基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
380		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-N-甲基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
381		6-(4-氯苯甲基)-N-乙基-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

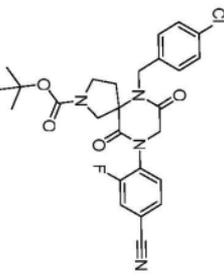
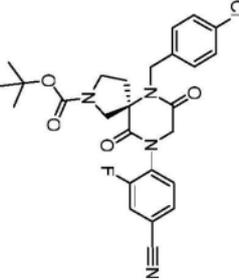
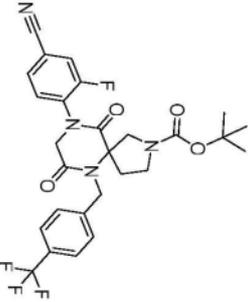
编号	结构	名称
382		(R)-6-(4-氯苯甲基)-N-乙基-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-[4.5]癸烷-2-甲酰胺
383		6-(4-氯苯甲基)-N,9-二异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
384		(R)-6-(4-氯苯甲基)-N,9-二异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

[0501]

编号	结构	名称
385		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-N-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
386		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-7,10-二氧代-N-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
387		6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
388		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-N-(2-甲氧基乙基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺
389		6-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
390		(R)-4-(2-乙酞基-6-(4-氯苯甲基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-9-基)-3-氟苯甲腈

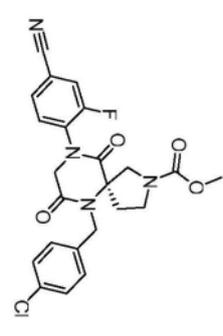
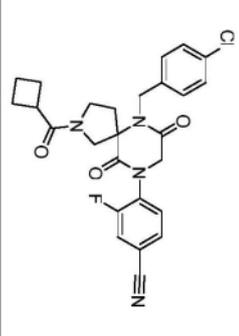
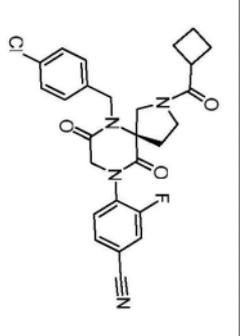
[0502]

编号	结构	名称
391		6-(4-氯苯甲基)-9-(4-氟苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯
392		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-(4-氟苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯
393		9-(4-氟苯基)-2-(4-氰基-3-氟苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯

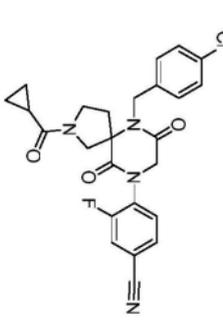
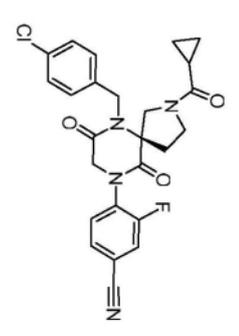
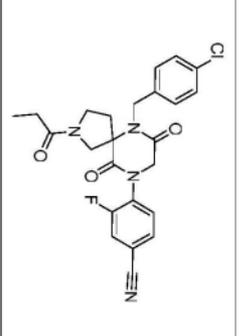
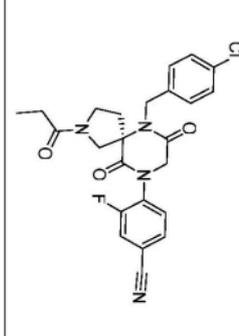
编号	结构	名称
394		(R)-9-(4-氟基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟杂苯甲酯
395		4-(2-乙酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟杂苯甲酯
396		(R)-4-(2-乙酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟杂苯甲酯

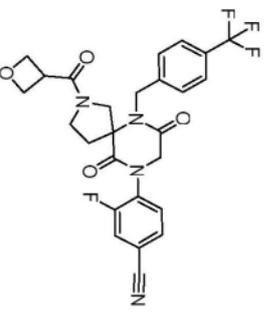
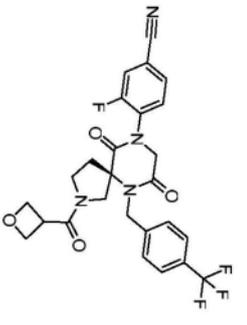
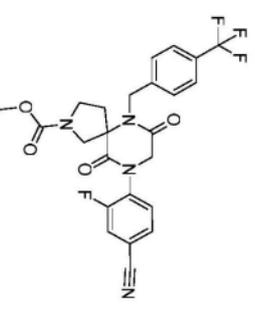
[0503]

编号	结构	名称
397		4-(6-(4-氟苯甲基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟杂苯甲酯
398		(R)-4-(6-(4-氟苯甲基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟杂苯甲酯
399		6-(4-氟苯甲基)-9-(4-氟基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸甲酯

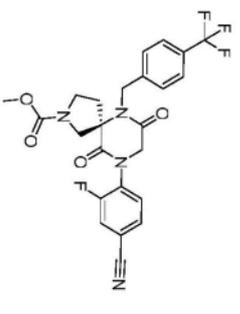
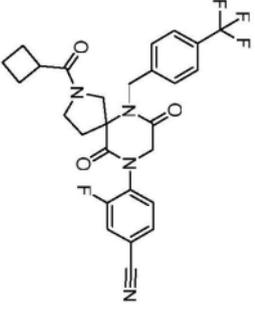
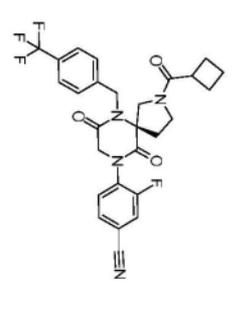
编号	结构	名称
400		(R)-6-(4-氯苯甲基)-9-(4-氧基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸甲酯
401		4-(6-(4-氯苯甲基)-2-(环丁烷羰基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
402		(R)-4-(6-(4-氯苯甲基)-2-(环丁烷羰基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈

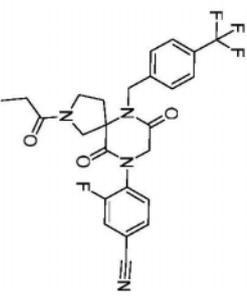
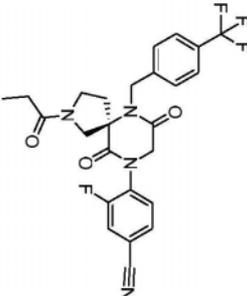
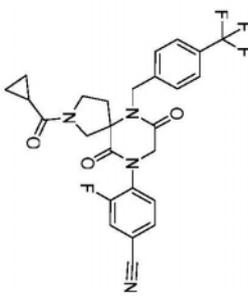
[0504]

编号	结构	名称
403		4-(6-(4-氯苯甲基)-2-(环丙烷羰基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
404		(R)-4-(6-(4-氯苯甲基)-2-(环丙烷羰基)-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
405		4-(6-(4-氯苯甲基)-7,10-二氧代-2-丙酰基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
406		(R)-4-(6-(4-氯苯甲基)-7,10-二氧代-2-丙酰基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈

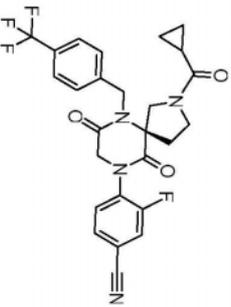
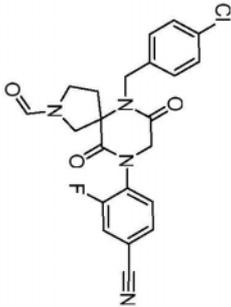
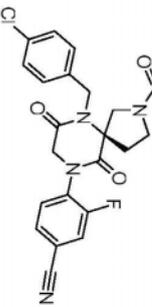
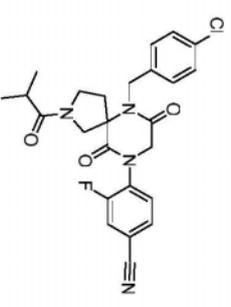
编号	结构	名称
407		3-氟-4-(2-(氧杂环丁烷-3-羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)苯甲腈
408		(R)-3-氟-4-(2-(氧杂环丁烷-3-羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)苯甲腈
409		9-(4-氟基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸甲酯

[0505]

编号	结构	名称
410		(R)-9-(4-氟基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸甲酯
411		4-(2-(环丁烷羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
412		(R)-4-(2-(环丁烷羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈

编号	结构	名称
413		4-(7,10-二氧代-2-丙酰基-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
414		(R)-4-(7,10-二氧代-2-丙酰基-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
415		4-(2-(环丙烷羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈

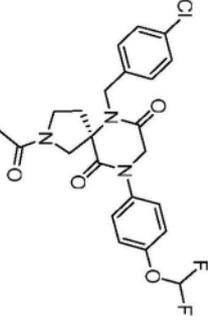
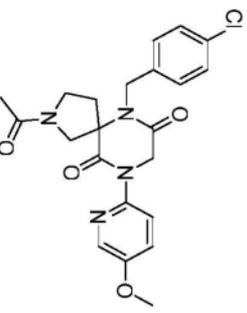
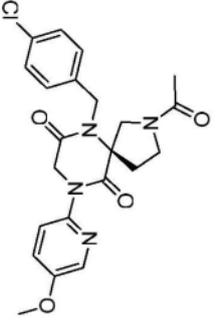
[0506]

编号	结构	名称
416		(R)-4-(2-(环丙烷羰基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
417		4-(6-(4-氯苯甲基)-2-甲酰基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
418		(R)-4-(6-(4-氯苯甲基)-2-甲酰基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
419		4-(6-(4-氯苯甲基)-2-异丁酰基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈

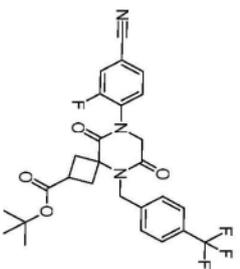
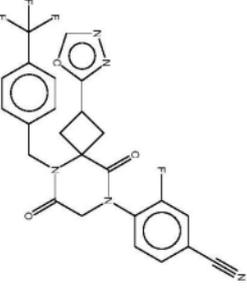
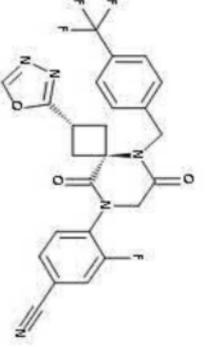
编号	结构	名称
420		(R)-4-(6-(4-氯苯甲基)-2-异丁酰基-7,10-二氧代-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈
421		3-氟-4-(2-甲酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)苯甲腈
422		(R)-3-氟-4-(2-甲酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)苯甲腈

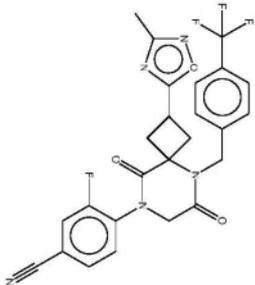
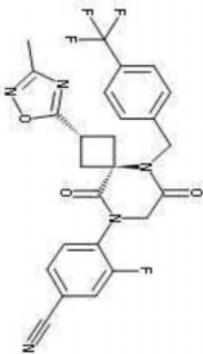
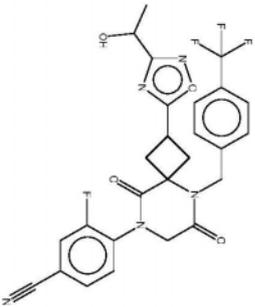
[0507]

编号	结构	名称
423		3-氟-4-(2-异丁酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)苯甲腈
424		(R)-3-氟-4-(2-异丁酰基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸-9-基)苯甲腈
425		2-乙酰基-6-(4-氯苯甲基)-9-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

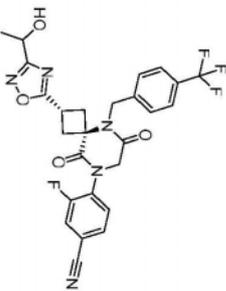
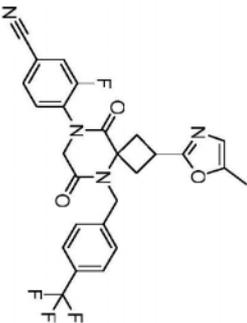
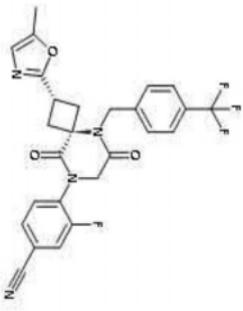
编号	结构	名称
426		(R)-2-乙酰基-6-(4-氯苯甲基)-9-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
427		2-乙酰基-6-(4-氯苯甲基)-9-(5-甲氧基吡啶-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
428		(R)-2-乙酰基-6-(4-氯苯甲基)-9-(5-甲氧基吡啶-2-基)-2,6,9-三氟杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮

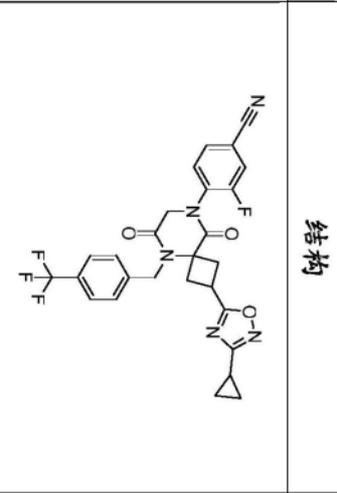
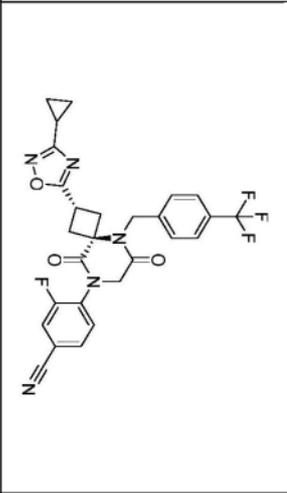
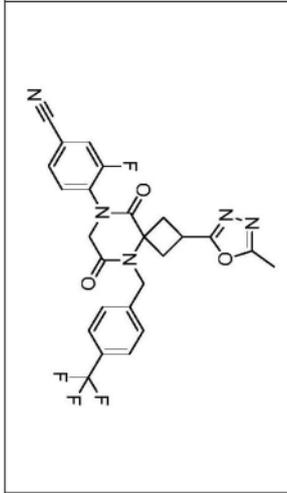
[0508]

编号	结构	名称
429		8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲氧基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯
430		4-(2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲氧基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
431		4-((2r,4r)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈

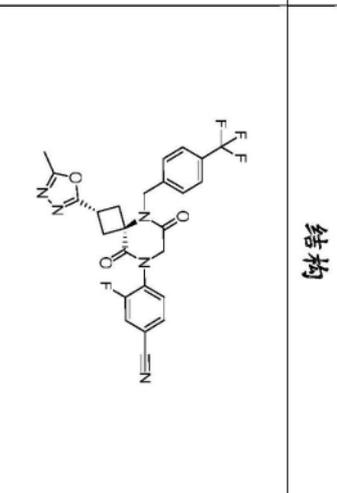
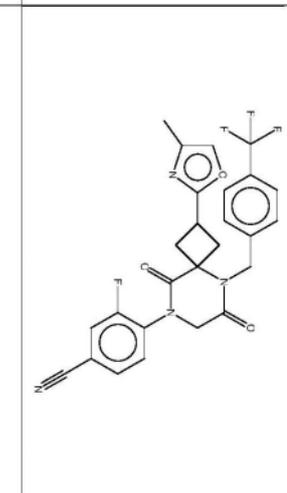
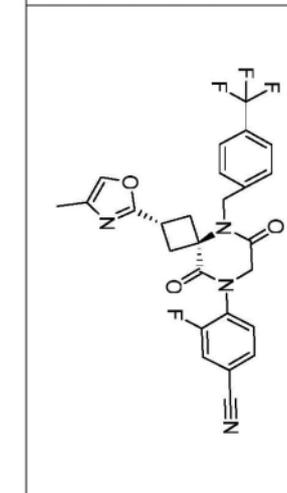
编号	结构	名称
432		3-氟-4-(2-(3-甲基-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
433		3-氟-4-(2-(2,4-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
434		3-氟-4-(2-(3-(1-羟基乙基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

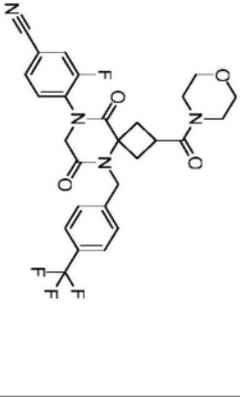
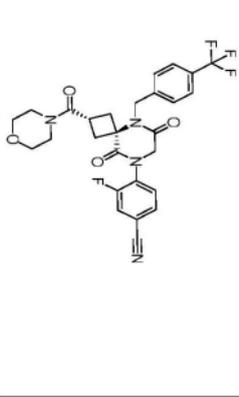
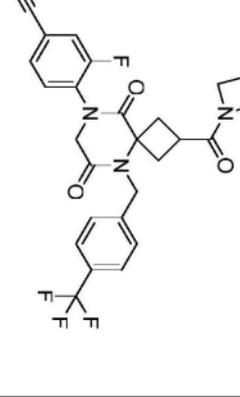
[0509]

编号	结构	名称
435		3-氟-4-(2-(2,4-二氧代-5-(3-(1-羟基乙基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
436		3-氟-4-(2-(5-甲基恶二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
437		3-氟-4-(2-(2,4-二氧代-5-(5-甲基恶二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

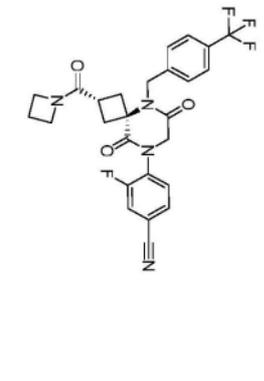
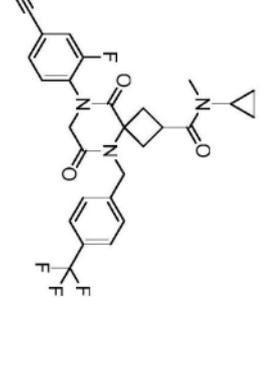
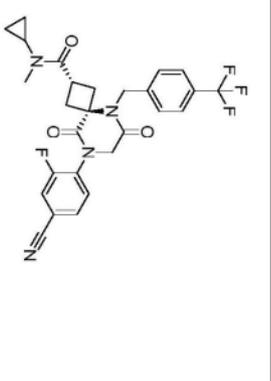
编号	结构	名称
438		4-(2-(3-环丙基-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
439		4-((2i,4i)-2-(3-环丙基-1,2,4-恶二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
440		3-氟-4-(2-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

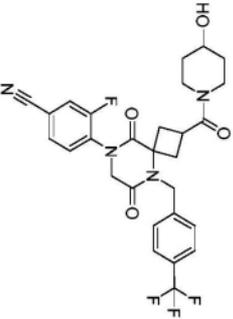
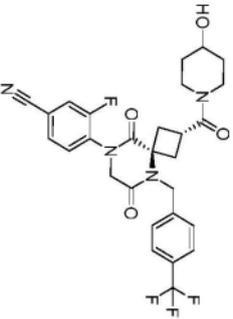
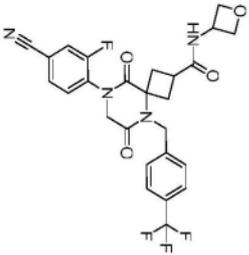
[0510]

编号	结构	名称
441		3-氟-4-((2i,4i)-2-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
442		3-氟-4-(2-(4-甲基恶唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
443		3-氟-4-((2i,4i)-2-(4-甲基恶唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

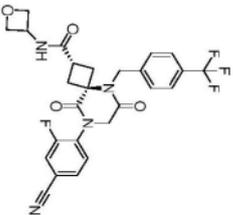
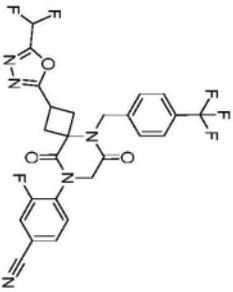
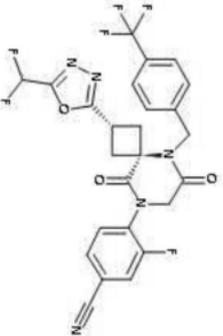
编号	结构	名称
444		3-氟-4-(2-(吗啉-4-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
445		3-氟-4-((2r,4r)-2-(吗啉-4-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
446		4-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈

[0511]

编号	结构	名称
447		4-((2r,4r)-2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
448		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丙基-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
449		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丙基-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
450		3-氟-4-(2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)苯甲腈
451		3-氟-4-((2r,4r)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)苯甲腈
452		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(氧杂环丁-3-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

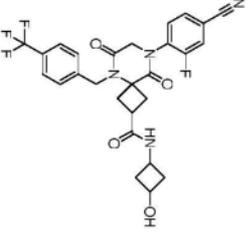
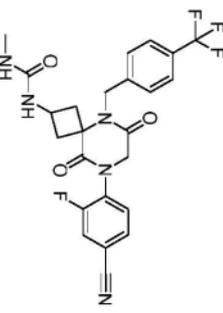
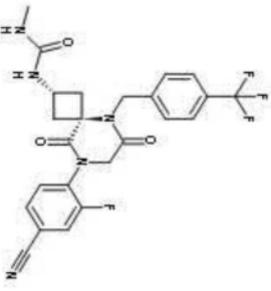
[0512]

编号	结构	名称
453		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(氧杂环丁-3-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
454		4-(2-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-3-氟苯甲腈
455		4-((2r,4r)-2-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-3-氟苯甲腈

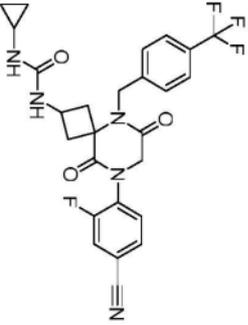
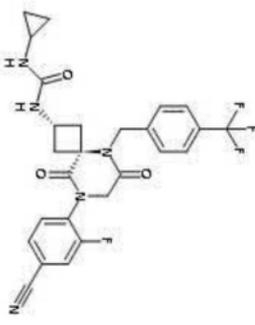
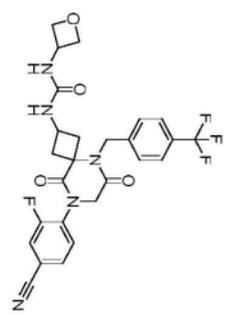
编号	结构	名称
456		4-(2-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
457		4-((2r,4r)-2-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈
458		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丙基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0513]

编号	结构	名称
459		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丙基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
460		(2r,4R)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-((1s,3S)-3-羟基环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
461		(2r,4R)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-((1r,3R)-3-羟基环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
462		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(3-羟基环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
463		1-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)胺
464		1-((2i,4i)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-甲基脲

[0514]

编号	结构	名称
465		1-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-环丙基脲
466		1-((2i,4i)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-环丙基脲
467		1-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)脲

编号	结构	名称
468		1-((2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)脲
469		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(2-羟基乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
470		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(2-羟基乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

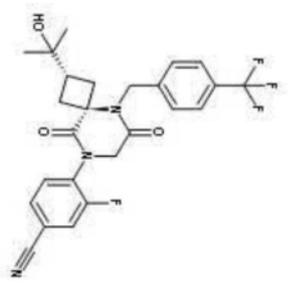
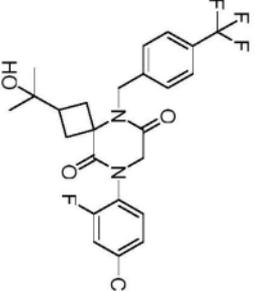
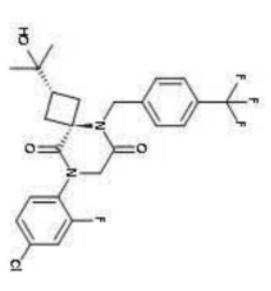
[0515]

编号	结构	名称
471		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丁基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
472		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-环丁基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
473		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

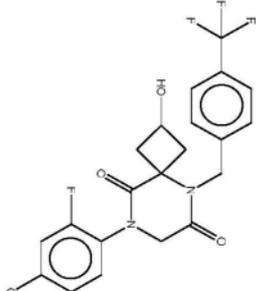
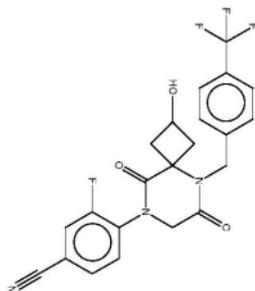
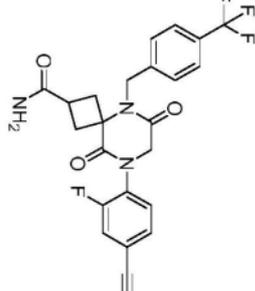
编号	结构	名称
474		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
475		3-氟-4-(2-(羟基甲基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
476		3-氟-4-(2-(2-(2,2,2-三氟乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

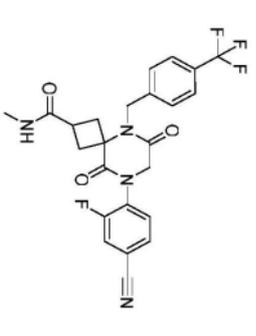
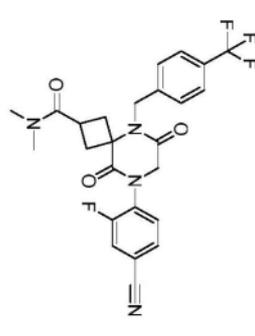
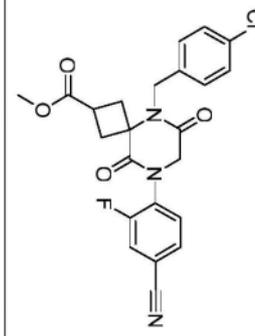
[0516]

编号	结构	名称
477		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
478		(2r,4r)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
479		3-氟-4-(2-(2-羟基丙-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

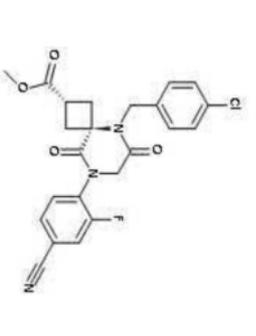
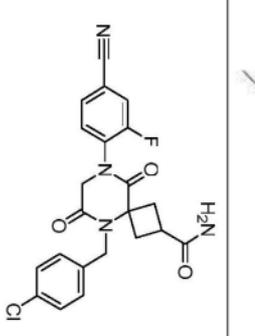
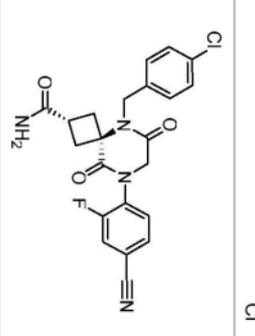
编号	结构	名称
480		3-氟-4-((2 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-2-(2-羟基丙-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
481		8-(4-氟-2-氟苯基)-2-(2-羟基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
482		(2 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-8-(4-氟-2-氟苯基)-2-(2-羟基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0517]

编号	结构	名称
483		8-(4-氟-2-氟苯基)-2-羟基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
484		3-氟-4-(2-羟基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
485		8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
486		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N,N-二甲氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
487		8-(4-氟基-2-氟苯基)-N,N-二甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
488		5-(4-氟苯甲基)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

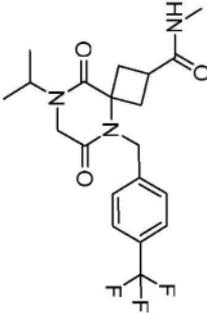
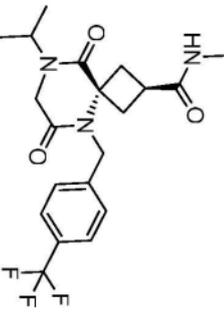
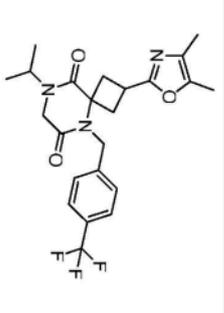
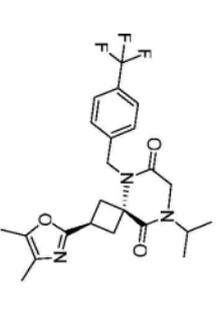
[0518]

编号	结构	名称
489		(2r,4r)-5-(4-氟苯甲基)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
490		5-(4-氟苯甲基)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
491		(2r,4r)-5-(4-氟苯甲基)-8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

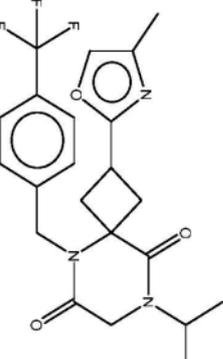
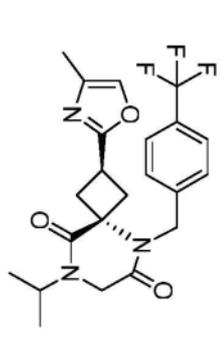
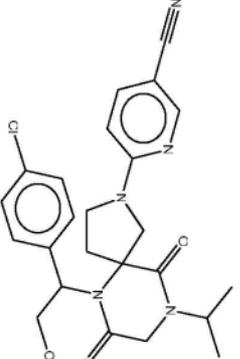
编号	结构	名称
492		4-(5-(4-氯苯甲基)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲脞
493		4-((2i,4i)-5-(4-氯苯甲基)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲脞
494		8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氯苯甲基)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0519]

编号	结构	名称
495		(2i,4i)-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氯苯甲基)-2-(4-羟基哌啶-1-羰基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
496		8-异丙基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
497		(2s,4s)-8-异丙基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
498		8-异丙基-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
499		(2R,4R)-8-异丙基-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
500		2-(4,5-二甲基恶唑-2-基)-8-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
501		(2R,4R)-2-(4,5-二甲基恶唑-2-基)-8-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0520]

编号	结构	名称
502		8-异丙基-2-(4-甲基恶唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
503		(2R,4R)-8-异丙基-2-(4-甲基恶唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
504		6-(6-(1-(4-氯苯基)-2-羟基乙基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-2-基)烟碱甲腈

编号	结构	名称
505		6-(R)-6-(R)-1-(4-氯苯基)-2-羟基乙基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-2-基) 烟碱甲腈
506		6-(4-氯苯基)-2-(吡啶-2-基)-9-(四氢吡喃-3-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
507		1-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
508		3-氟-4-(3-异丙基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯甲腈

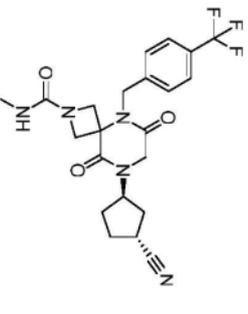
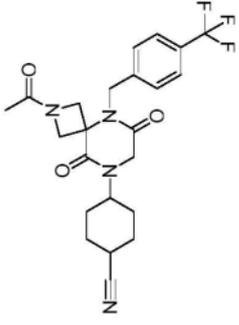
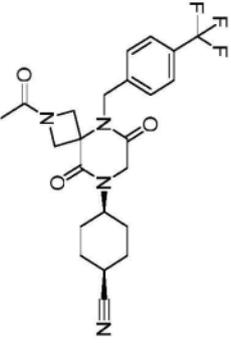
[0521]

编号	结构	名称
509		(R)-3-氟-4-(3-异丙基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯甲腈
510		4-(3-环丁基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈
511		(R)-4-(3-环丁基-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈

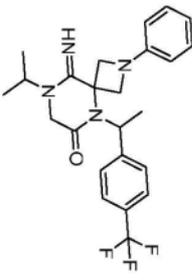
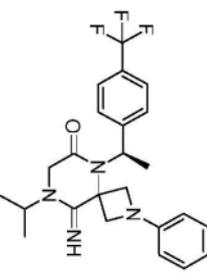
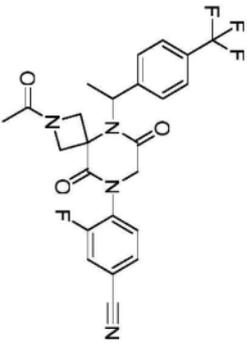
编号	结构	名称
512		4-(3-(叔丁氧基甲基)-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈
513		(R)-4-(3-(叔丁氧基甲基)-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈
514		3-氟-4-(3-(羟基甲基)-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯甲腈
515		(R)-3-氟-4-(3-(羟基甲基)-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯甲腈

[0522]

编号	结构	名称
516		2-乙酰基-8-(4-甲基环己基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
517		2-乙酰基-8-((1s,4s)-4-甲基环己基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
518		8-(3-氧基环戊基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
519		8-((1R,3R)-3-氟基环戊基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
520		4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-8-基)环己烷-1-甲腈
521		(1s,4s)-4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-8-基)环己烷-1-甲腈

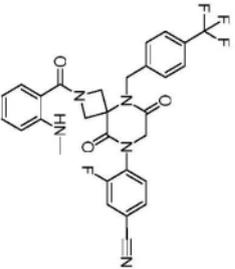
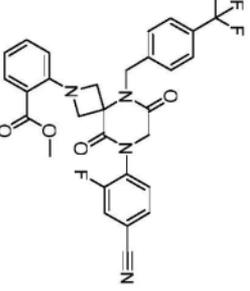
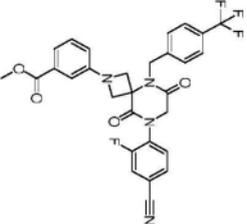
[0523]

编号	结构	名称
522		9-亚氨基-8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-6-酮
523		(R)-9-亚氨基-8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-6-酮
524		4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈

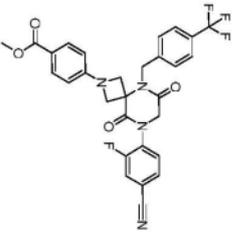
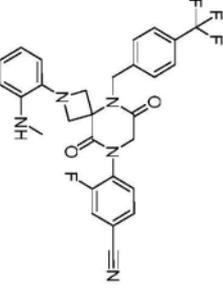
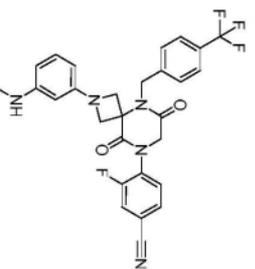
编号	结构	名称
525		(R)-4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-3-氟苯甲腈
526		2-乙酰基-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
527		(R)-2-乙酰基-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0524]

编号	结构	名称
528		2-乙酰基-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
529		6-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-5-甲基烟碱甲腈
530		6-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-5-氟烟碱甲腈

编号	结构	名称
531		3-氟-4-(2-(2-(甲基氨基)苯甲酰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
532		2-(8-(4-氟基)-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)苯甲酸甲酯
533		3-(8-(4-氟基)-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)苯甲酸甲酯

[0525]

编号	结构	名称
534		4-(8-(4-氟基)-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-2-基)苯甲酸甲酯
535		3-氟-4-(2-(2-(氨基)苯甲酰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
536		3-氟-4-(2-(3-(氨基)苯甲酰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈

编号	结构	名称
537		2-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基苯甲酰胺
538		3-氟-4-(2-(4-(甲氧基)苯基)苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈
539		3-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

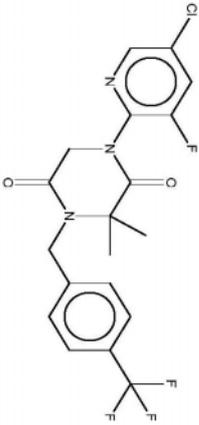
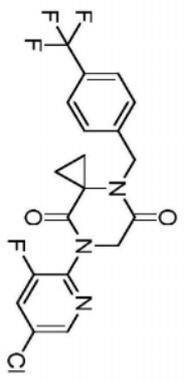
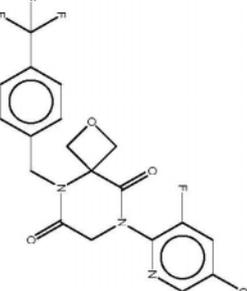
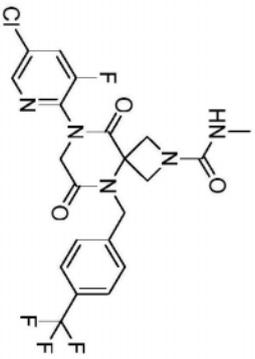
[0526]

编号	结构	名称
540		4-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基苯甲酰胺
541		4-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-(甲氧基)苯甲酸酯
542		4-(8-(4-氟基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基-2-(甲氧基)苯甲酰胺

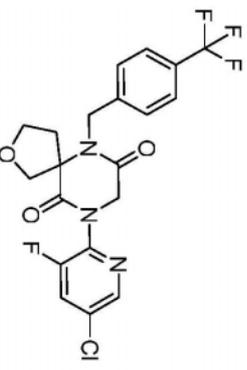
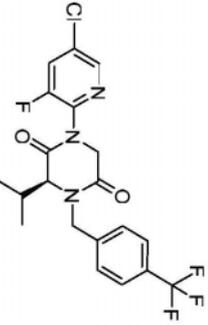
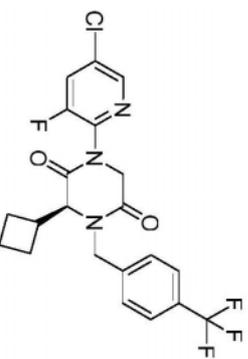
编号	结构	名称
543		5-(8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯
544		2-(8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(1-(甲基氨基)苯甲酰)酸甲酯
545		5-(8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基-2-(甲基氨基)苯甲酰)胺

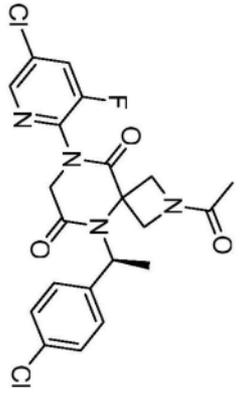
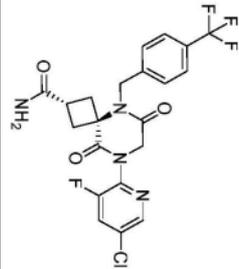
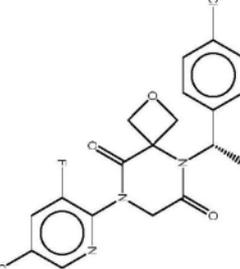
[0527]

编号	结构	名称
546		3-(8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯
547		3-(8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基-2-(甲基氨基)苯甲酰)胺
548		8-(5-氰-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氧杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

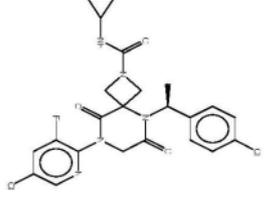
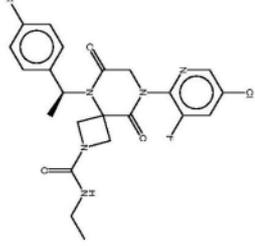
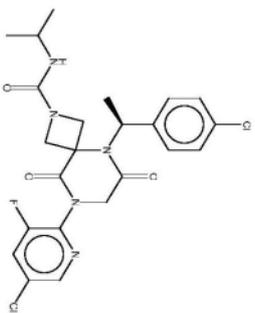
编号	结构	名称
549		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯-2,5-二酮
550		7-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮
551		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
552		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

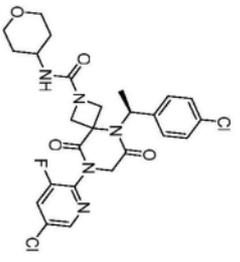
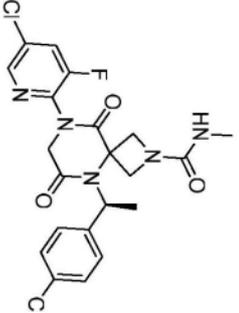
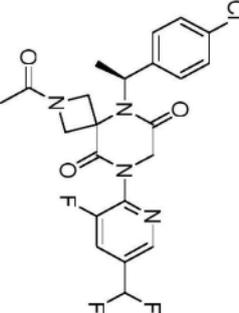
[0528]

编号	结构	名称
553		9-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氧杂-6,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮
554		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-异丙基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯-2,5-二酮
555		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-环丁基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯-2,5-二酮

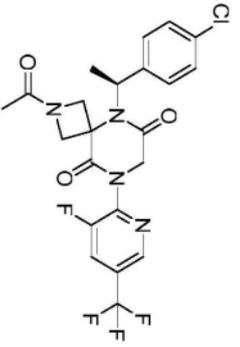
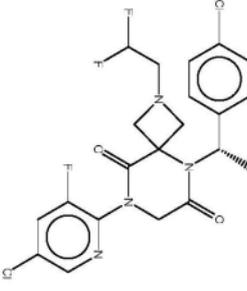
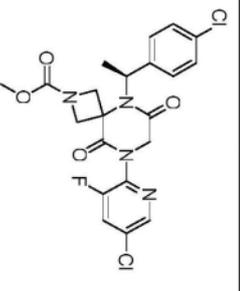
编号	结构	名称
556		(S)-2-乙酰基-8-(5-氟-3-吡啶基)-5-(1-(4-氯苯基)-5-(2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮)乙基)苯基)乙基)壬烷-2-甲酰胺
557		(2r,4t)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氟代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
558		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-2-氧杂螺-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0529]

编号	结构	名称
559		(S)-8-(5-氯-3-吡啶基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-N-环丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
560		(S)-8-(5-氯-3-吡啶基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-N-乙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
561		(S)-8-(5-氯-3-吡啶基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-N-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
562		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,9-二氧代-N-(四氯苯基)-2H-吡喃-4-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-ylidene酰胺
563		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-N-甲基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-ylidene酰胺
564		(S)-2-乙酞基-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-8-(5-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0530]

编号	结构	名称
565		(S)-2-乙酞基-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-8-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
566		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-2-(2,2-二氟乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
567		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-ylidene甲酸甲酯

编号	结构	名称
568		(S)-8-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲醛
569		(S)-8-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-(4-氟苯基)乙基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸 2,2-二氟乙酯
570		(S)-2-乙酰基-8-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0531]

编号	结构	名称
571		(S)-2-乙酰基-8-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
572		9-乙酰基-4-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4,9-三氟杂螺[5.5]十一烷-2,5-二酮
573		1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基甲基)-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮
574		8-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
575		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
576		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-2,5-二酮
577		7-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮
578		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((S)-1-羟基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮

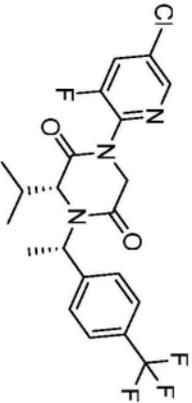
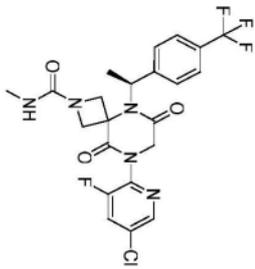
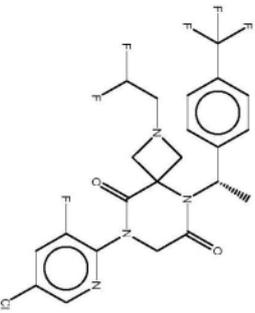
[0532]

编号	结构	名称
579		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((R)-1-羟基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮
580		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((S)-1-羟基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮
581		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((R)-1-羟基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮
582		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((S)-1-羟基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮

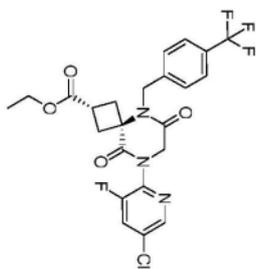
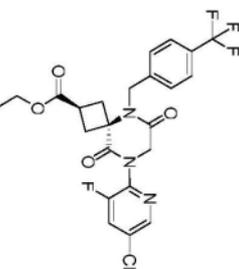
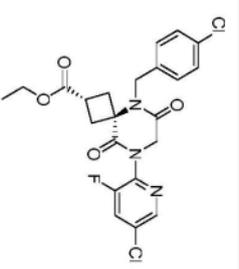
编号	结构	名称
583		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(4-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌嗪-2,5-二酮
584		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(羟基甲基)哌嗪-2,5-二酮
585		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(羟基甲基)哌嗪-2,5-二酮
586		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-异丙基哌嗪-2,5-二酮

[0533]

编号	结构	名称
587		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-异丙基哌嗪-2,5-二酮
588		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基甲基)-4-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基哌嗪-2,5-二酮
589		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基甲基)-4-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基哌嗪-2,5-二酮
590		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-异丙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
591		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-异丙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)吡咯啉-2,5-二酮
592		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
593		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-(2,2-二氟乙基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0534]

编号	结构	名称
594		(2r,4r)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸乙酯
595		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸乙酯
596		(2r,4r)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸乙酯

编号	结构	名称
597		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸乙酯
598		(2t,4t)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
599		(2t,4t)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

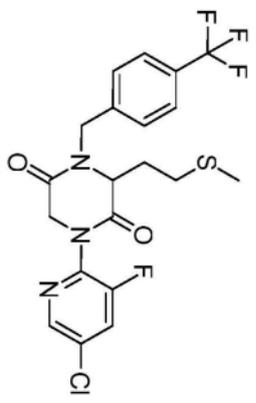
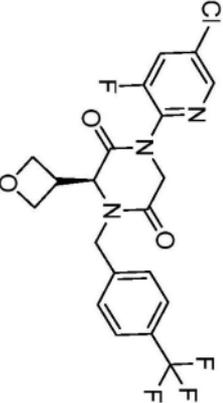
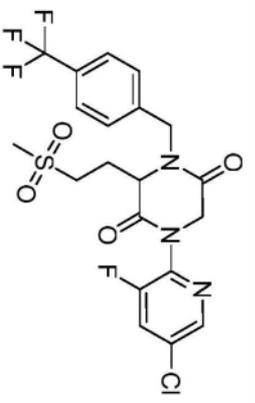
[0535]

编号	结构	名称
600		(2t,4t)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
601		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
602		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

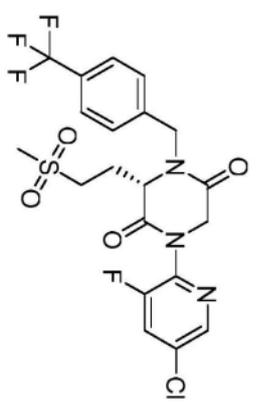
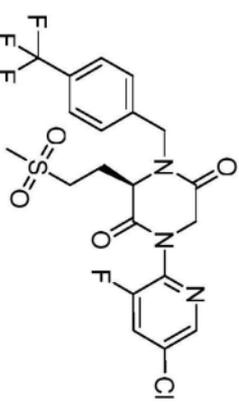
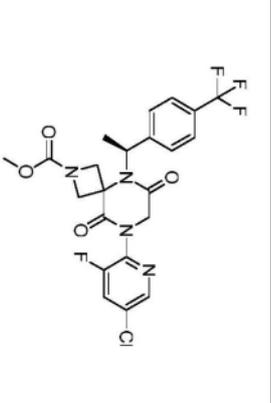
编号	结构	名称
603		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)- <i>N,N</i> -二甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
604		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)- <i>N,N</i> -二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
605		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)- <i>N,N</i> -二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

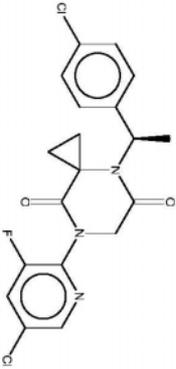
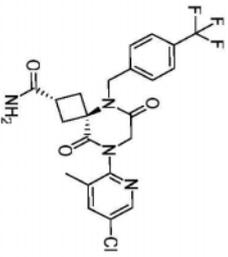
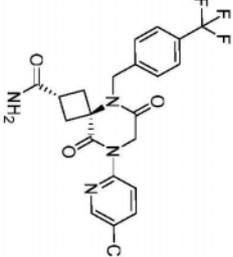
[0536]

编号	结构	名称
606		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)- <i>N,N</i> -二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
607		(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)- <i>N,N</i> -二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
608		(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)- <i>N,N</i> -二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
609		( <i>R</i> )-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

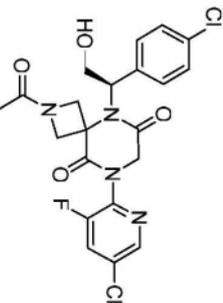
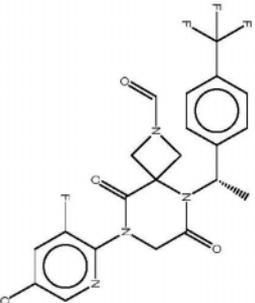
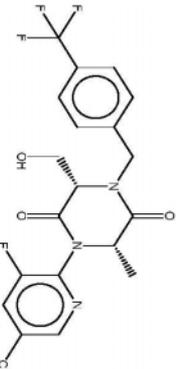
编号	结构	名称
610		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
611		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
612		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

[0537]

编号	结构	名称
613		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
614		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
615		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸甲酯

编号	结构	名称
616		(R)-7-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(1-(4-氯苯基)乙基)-4,7-二氟杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮
617		(2R,4R)-8-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-6,9-二氟代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
618		(2R,4R)-8-(5-氯吡啶-2-基)-6,9-二氟代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0538]

编号	结构	名称
619		(R)-2-乙酰基-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(1-(4-氯苯基)-2-羟基乙基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
620		(S)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氟代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-二氟杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
621		(3S,6S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基甲基)-6-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮

编号	结构	名称
622		(3R,6R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基甲基)-6-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
623		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
624		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

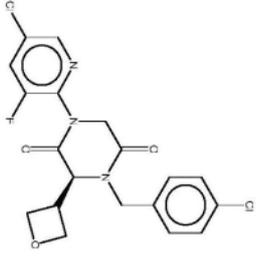
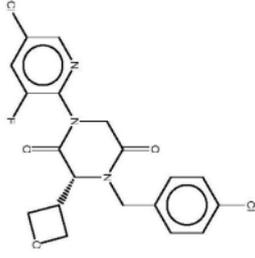
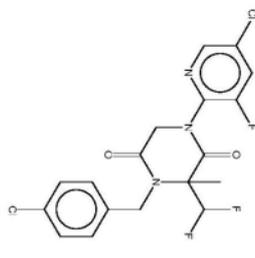
[0539]

编号	结构	名称
625		(S)-N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺
626		(R)-N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺
627		(S)-N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺

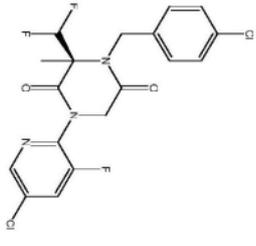
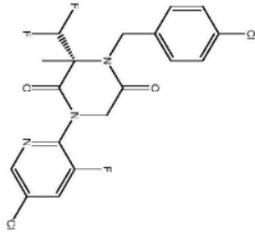
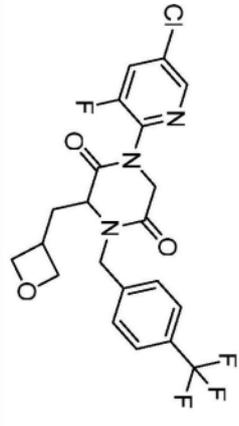
编号	结构	名称
628		(R)-N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺
629		N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺
630		N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺

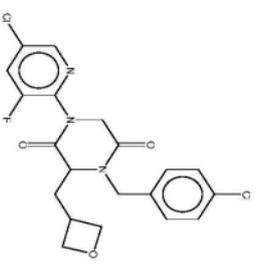
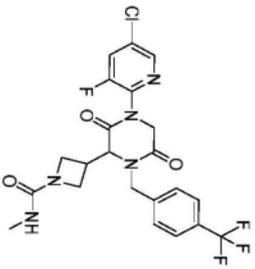
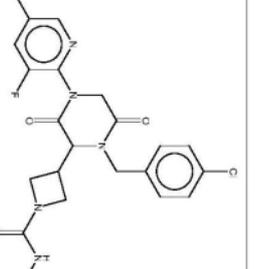
[0540]

编号	结构	名称
631		N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-2-甲基-3,6-二氧代哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺
632		N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺
633		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

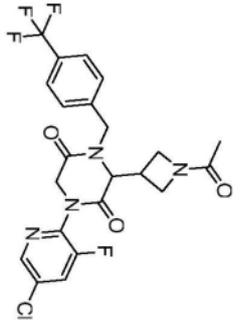
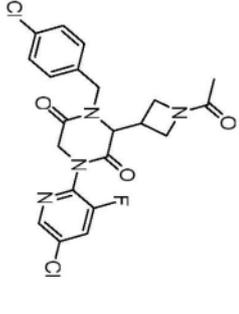
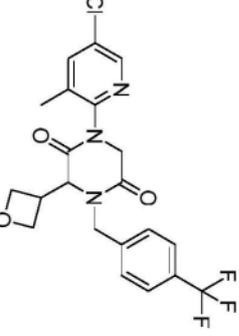
编号	结构	名称
634		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
635		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
636		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(3-(二氟甲基)-3-甲基哌嗪-2,5-二酮

[0541]

编号	结构	名称
637		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(二氟苯基)-3-甲基哌嗪-2,5-二酮
638		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(二氟苯基)-3-甲基哌嗪-2,5-二酮
639		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-4-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
640		1-(5-氯-3-吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑-2,5-二酮
641		3-(4-(5-氯-3-吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑-2-基)-N-甲基杂环丁烷-1-甲酰胺
642		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-3,6-二氧代咪唑-2-基)-N-甲基杂环丁烷-1-甲酰胺

[0542]

编号	结构	名称
643		3-(1-乙基氧杂杂环丁-3-基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑-2,5-二酮
644		3-(1-乙基氧杂杂环丁-3-基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)咪唑-2,5-二酮
645		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑-2,5-二酮

编号	结构	名称
646		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
647		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3,4-二氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
648		4-(4-氯-3-氟苯基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

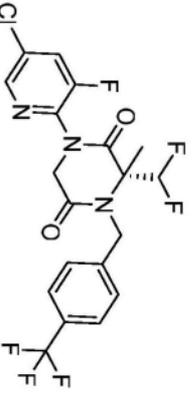
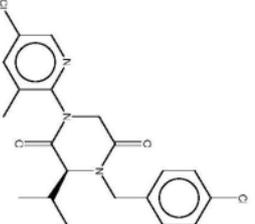
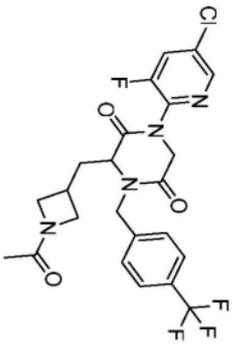
[0543]

编号	结构	名称
649		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
650		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
651		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

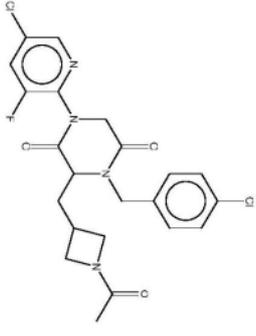
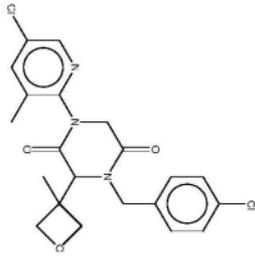
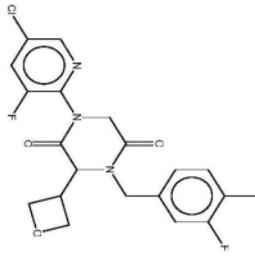
编号	结构	名称
652		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
653		3-(1-乙酰基氧杂环丁-3-基)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
654		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

[0544]

编号	结构	名称
655		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
656		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)丙酰胺
657		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(二氟甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-2,5-二酮
658		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(二氟甲基)-3-(三氟甲基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
659		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(二氟甲基)-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
660		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)-3-异丙基哌嗪-2,5-二酮
661		3-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

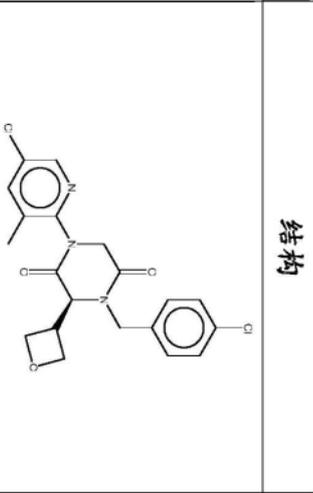
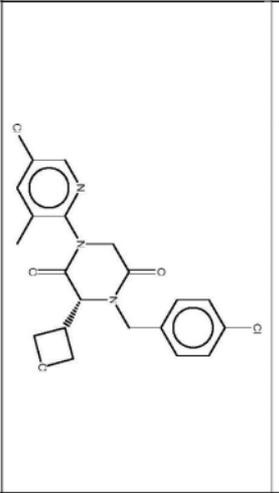
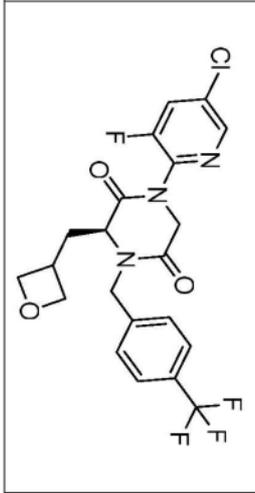
[0545]

编号	结构	名称
662		3-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
663		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)-3-(3-氧氮杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
664		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

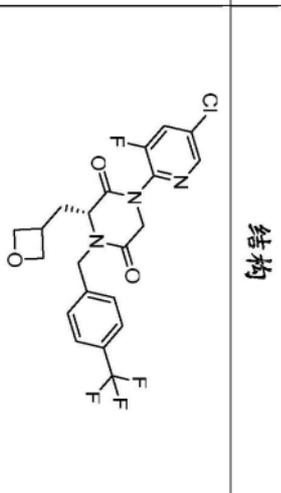
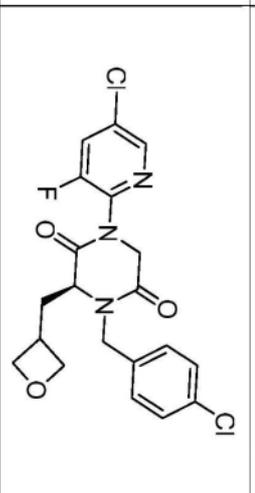
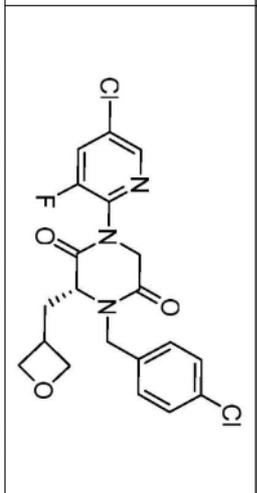
编号	结构	名称
665		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-乙基苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
666		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
667		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(4-氟-3-甲基苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

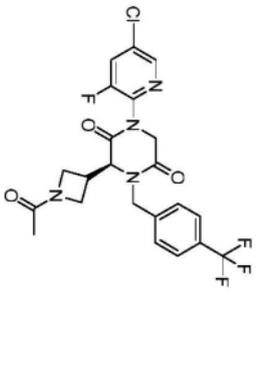
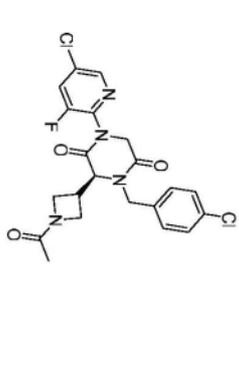
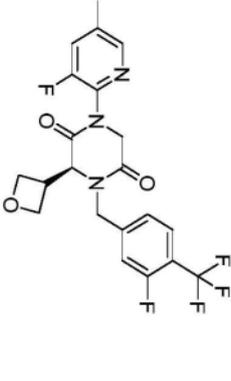
[0546]

编号	结构	名称
668		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
669		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
670		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

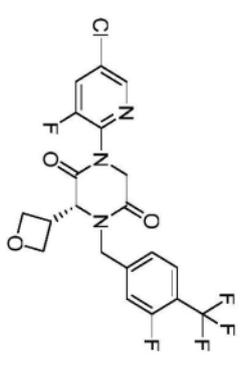
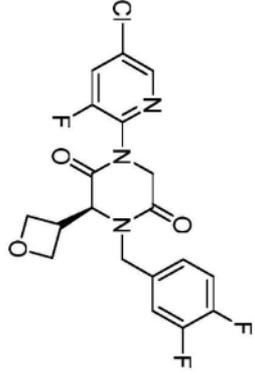
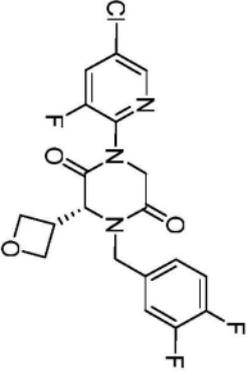
编号	结构	名称
671		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
672		(R)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
673		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(4-氯杂环丁-3-基甲基)苯基(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

[0547]

编号	结构	名称
674		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(4-氯杂环丁-3-基甲基)苯基(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
675		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)哌嗪-2,5-二酮
676		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
677		(S)-3-(1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯基)吡咯-2,5-二酮
678		(S)-3-(1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(5-氟苯基)-4-(4-氯苯基)吡咯-2,5-二酮
679		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氟苯基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-2-基)吡咯-2,5-二酮

[0548]

编号	结构	名称
680		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氟苯基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-2-基)吡咯-2,5-二酮
681		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3,4-二氟苯基)-3-(氧杂环丁-2-基)吡咯-2,5-二酮
682		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3,4-二氟苯基)-3-(氧杂环丁-2-基)吡咯-2,5-二酮

编号	结构	名称
683		(S)-1-(5-氯-3-氟苯甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-2,5-二酮)
684		(R)-1-(5-氯-3-氟苯甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-2,5-二酮)
685		(S)-4-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-2,5-二酮)

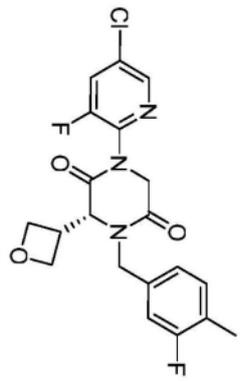
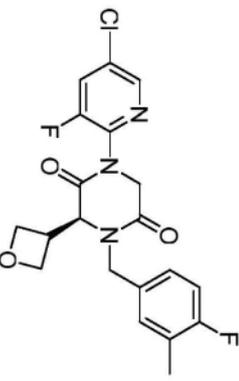
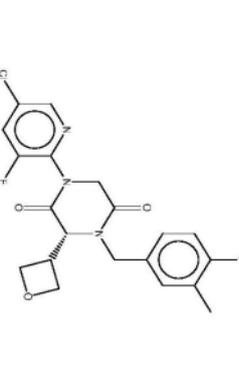
[0549]

编号	结构	名称
686		(R)-4-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-2,5-二酮)
687		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(四氢-2H-噻吡喃-4-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)吡啶-2,5-二酮
688		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(四氢-2H-噻吡喃-4-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)吡啶-2,5-二酮

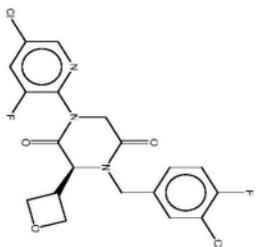
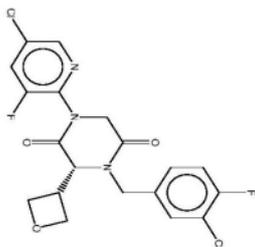
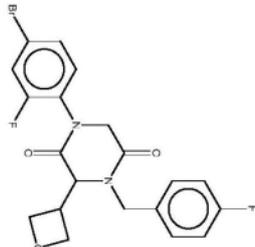
编号	结构	名称
689		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(1,1-二氟乙基)吡咯-2-羧基四氢-2H-噻吩-4-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
690		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(1,1-二氟乙基)吡咯-2-羧基四氢-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
691		1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3-(1,1-二氟乙基)吡咯-2-羧基四氢-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮

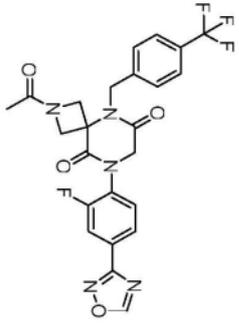
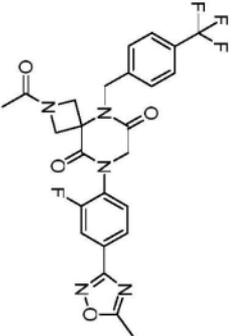
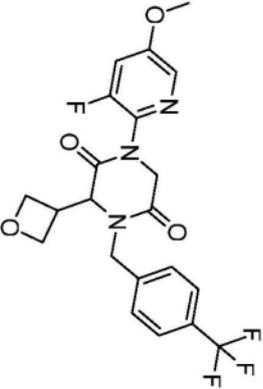
[0550]

编号	结构	名称
692		(S)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3-(1,1-二氟乙基)吡咯-2-羧基四氢-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
693		(R)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3-(1,1-二氟乙基)吡咯-2-羧基四氢-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
694		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯甲基)-3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-2,5-二酮

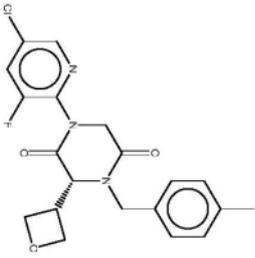
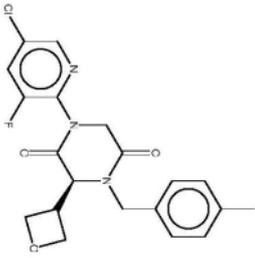
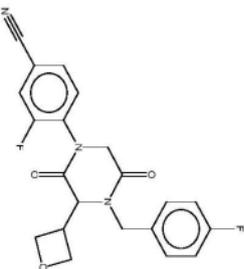
编号	结构	名称
695		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
696		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
697		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

[0551]

编号	结构	名称
698		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
699		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
700		1-(4-溴-2-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
701		2-乙氧基-8-(2-氟-4-(1,2,4-恶二唑-3-基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
702		2-乙氧基-8-(2-氟-4-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
703		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)呋喃-2,5-二酮

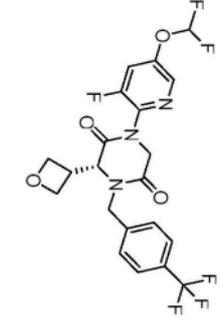
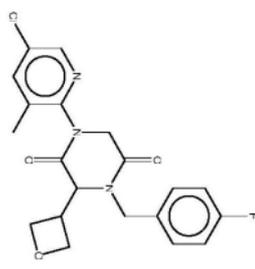
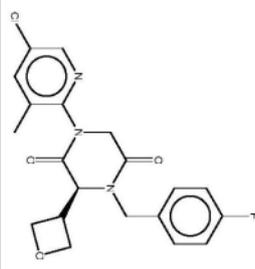
[0552]

编号	结构	名称
704		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)苯基)呋喃-2,5-二酮
705		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)苯基)呋喃-2,5-二酮
706		3-氟-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)苯基)-2,5-二氧代呋喃-1-基)苯甲腈

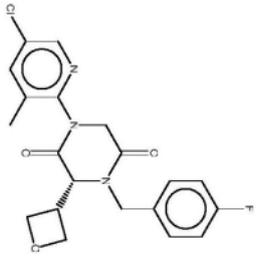
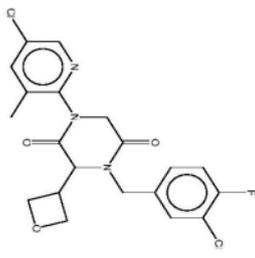
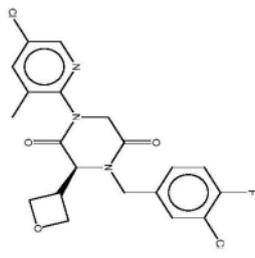
编号	结构	名称
707		1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-(2,5-二氟苯基)吡咯-2,5-二酮
708		1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)-3-(3-(2,5-二氟苯基)吡咯-2,5-二酮
709		(S)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯-2,5-二酮

[0553]

编号	结构	名称
710		(R)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯-2,5-二酮
711		1-(5-(二氟甲氧基)-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯-2,5-二酮
712		(S)-1-(5-(二氟甲氧基)-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯-2,5-二酮

编号	结构	名称
713		(R)-1-(5-(2-氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-2,5-二酮
714		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌啶-2,5-二酮
715		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌啶-2,5-二酮

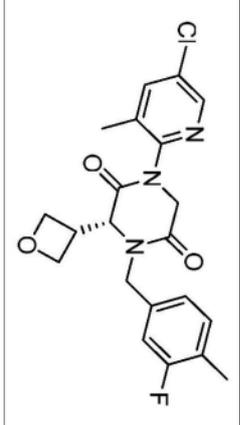
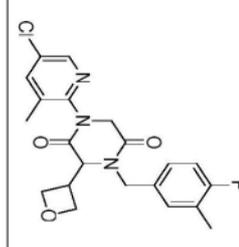
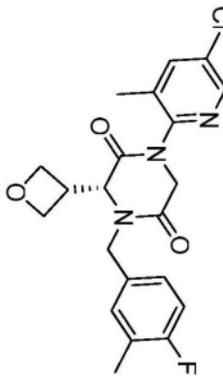
[0554]

编号	结构	名称
716		(R)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌啶-2,5-二酮
717		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌啶-2,5-二酮
718		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌啶-2,5-二酮

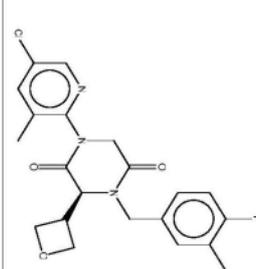
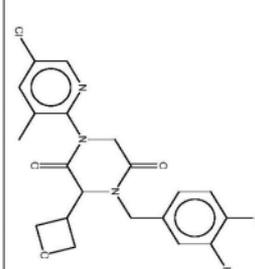
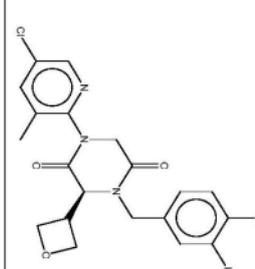
编号	结构	名称
719		(R)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
720		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3,4-二氟苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
721		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3,4-二氟苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

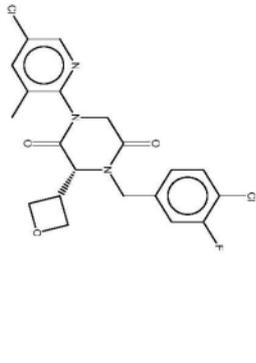
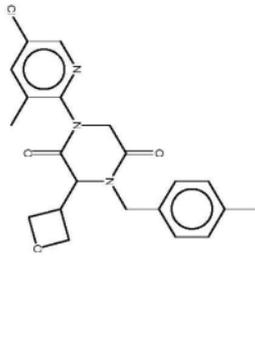
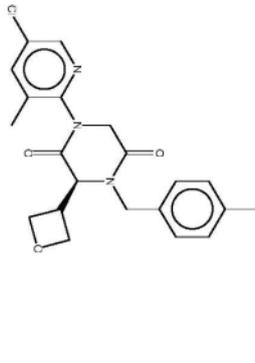
[0555]

编号	结构	名称
722		(R)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3,4-二氟苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
723		4-(4-氯苯甲基)-1-(3-氟-5-乙炔基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
724		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
725		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

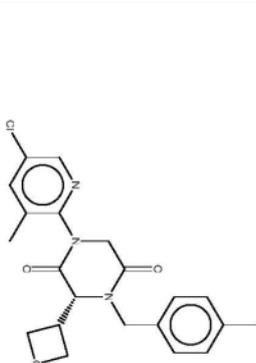
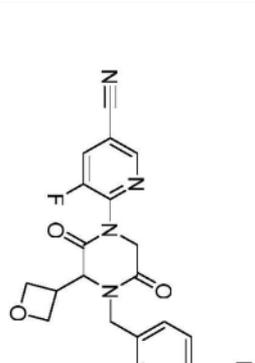
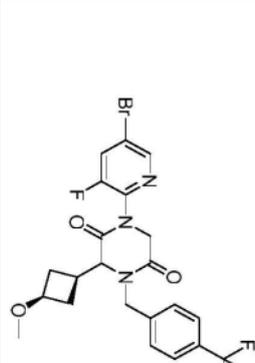
编号	结构	名称
726		(R)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
727		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
728		(R)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

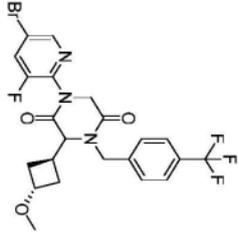
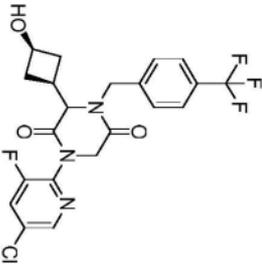
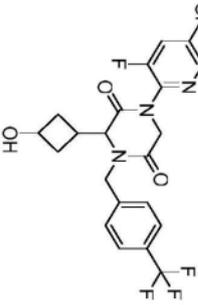
[0556]

编号	结构	名称
729		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-碘-3-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
730		4-(4-氯-3-氟苯基)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
731		(S)-4-(4-氯-3-氟苯基)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

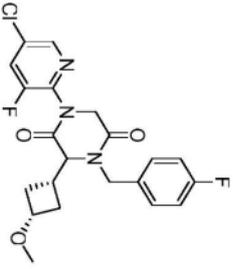
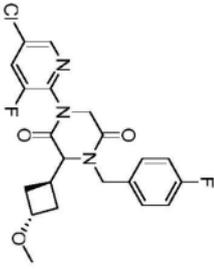
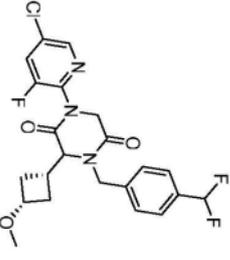
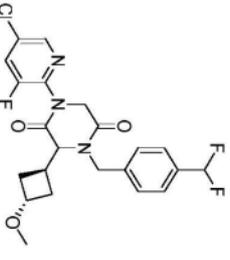
编号	结构	名称
732		(R)-4-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
733		1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
734		(S)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

[0557]

编号	结构	名称
735		(R)-1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
736		5-氟-6-(3-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)吡啶-1-基)哌嗪-2,5-二酮
737		1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-3-((1S,3S)-3-甲基苯基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
738		1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-3-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
739		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
740		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1r,3r)-3-丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

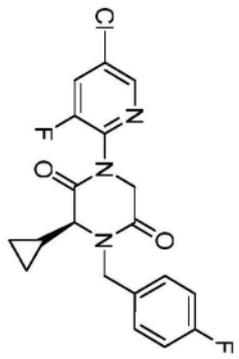
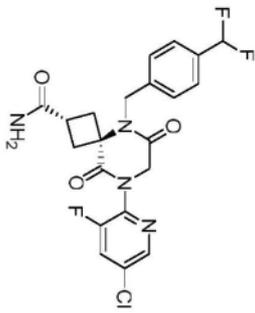
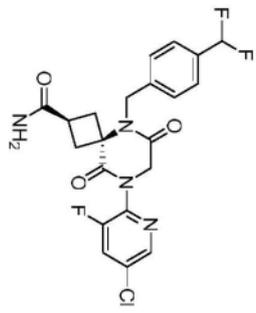
[0558]

编号	结构	名称
741		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
742		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
743		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯基)-3-((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
744		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯基)-3-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)哌嗪-2,5-二酮

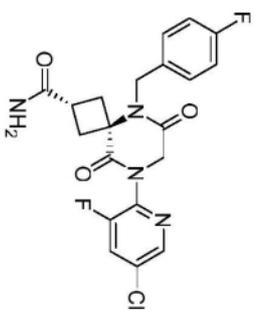
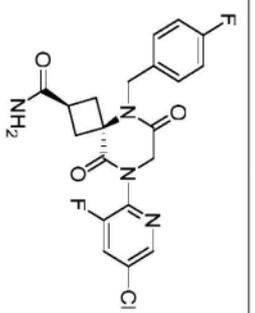
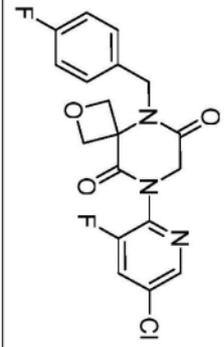
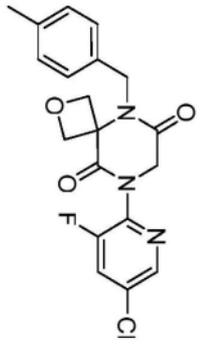
编号	结构	名称
745		(S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮
746		(R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮
747		1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮

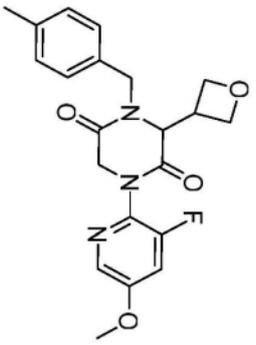
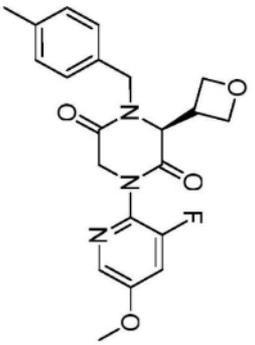
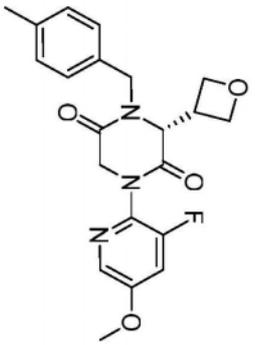
[0559]

编号	结构	名称
748		(S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮
749		(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮
750		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-环丙基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-2,5-二酮

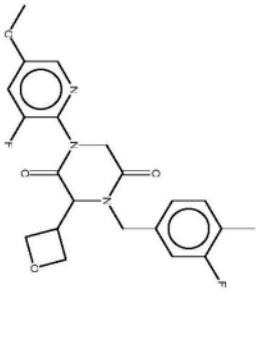
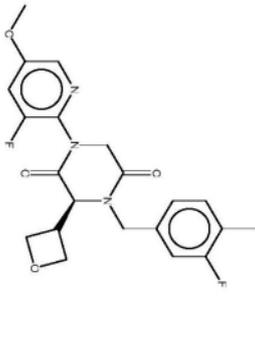
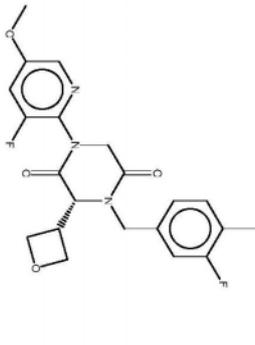
编号	结构	名称
751		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-环丙基-4-(4-氟苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
752		(2r,4r)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
753		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

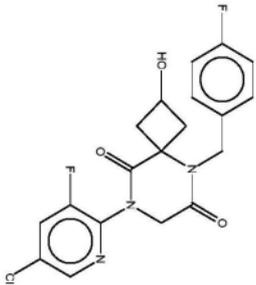
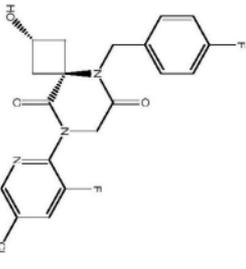
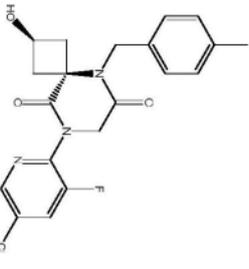
[0560]

编号	结构	名称
754		(2r,4r)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
755		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
756		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
757		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)哌嗪-2,5-二酮

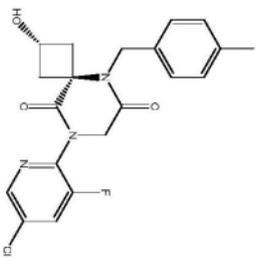
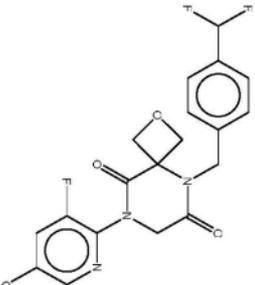
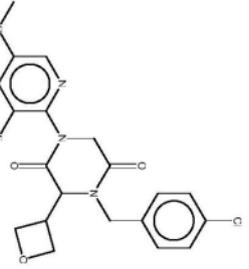
编号	结构	名称
758		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
759		(S)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
760		(R)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-4-(4-甲基苯基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

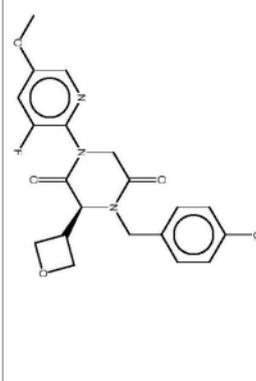
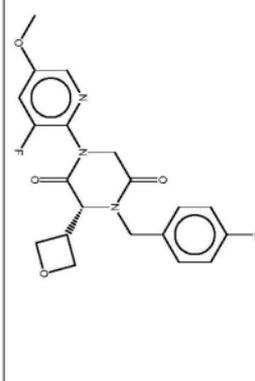
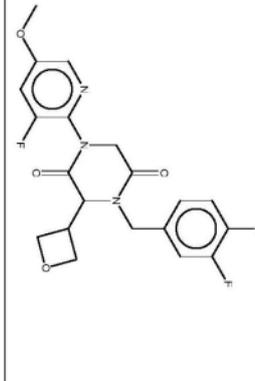
[0561]

编号	结构	名称
761		4-(3-氟-4-甲基苯基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
762		(S)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮
763		(R)-4-(3-氟-4-甲基苯基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-2,5-二酮

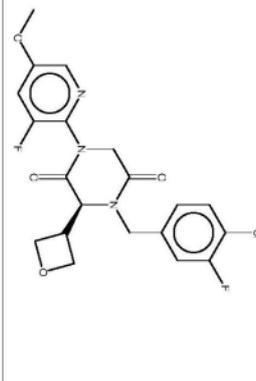
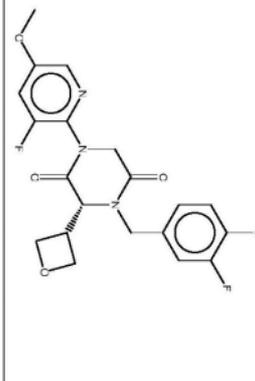
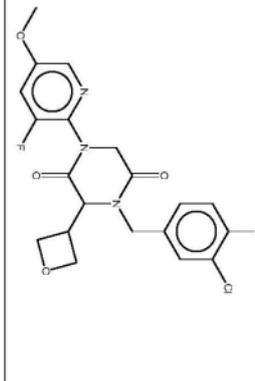
编号	结构	名称
764		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
765		(2r,4r)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
766		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-羟基-5-(4-甲基苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

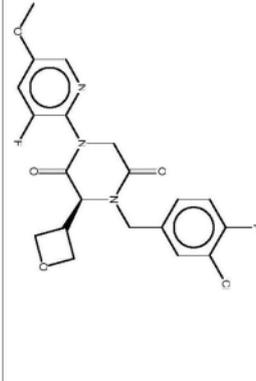
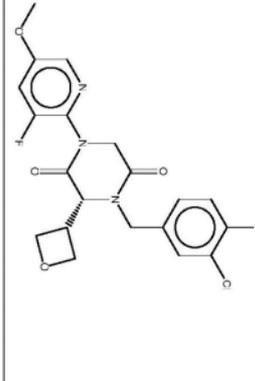
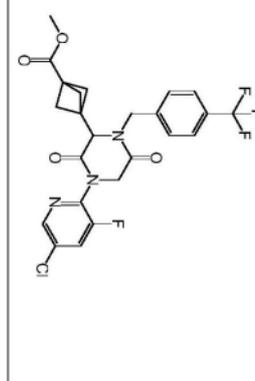
[0562]

编号	结构	名称
767		(2r,4r)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-羟基-5-(4-甲基苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
768		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯甲基)-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
769		4-(4-氟苯甲基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)咪唑-2,5-二酮

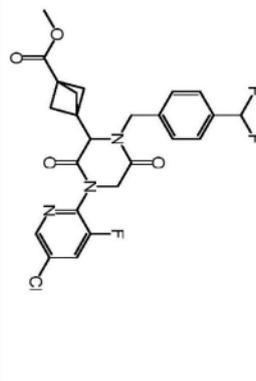
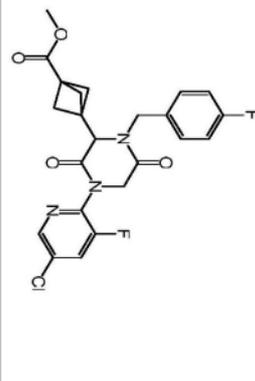
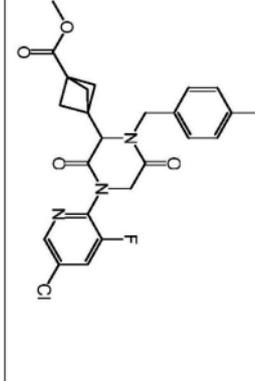
编号	结构	名称
770		(S)-4-(4-氯苯甲 基)-1-(3-氟-5-甲 氧基吡啶-2-基)-3- (氧杂环丁-3-基)哌 嗪-2,5-二酮
771		(R)-4-(4-氯苯甲 基)-1-(3-氟-5-甲 氧基吡啶-2-基)-3- (氧杂环丁-3-基)哌 嗪-2,5-二酮
772		4-(4-氯-3-氟苯甲 基)-1-(3-氟-5-甲 氧基吡啶-2-基)-3- (氧杂环丁-3-基)哌 嗪-2,5-二酮

[0563]

编号	结构	名称
773		(S)-4-(4-氯-3-氟苯 甲基)-1-(3-氟-5-甲 氧基吡啶-2-基)-3- (氧杂环丁-3-基)哌 嗪-2,5-二酮
774		(R)-4-(4-氯-3-氟苯 甲基)-1-(3-氟-5-甲 氧基吡啶-2-基)-3- (氧杂环丁-3-基)哌 嗪-2,5-二酮
775		4-(3-氯-4-氟苯甲 基)-1-(3-氟-5-甲 氧基吡啶-2-基)-3- (氧杂环丁-3-基)哌 嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
776		(S)-4-(3-氯-4-氟苯甲氧基)-1-(3-氟-5-甲基噻杂环丁-3-基)-3-噻-2,5-二酮
777		(R)-4-(3-氯-4-氟苯甲氧基)-1-(3-氟-5-甲基噻杂环丁-3-基)-3-噻-2,5-二酮
778		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯甲氧基)-3,6-二氧代-1,2,3,4-四氢-1H-苯并噻嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

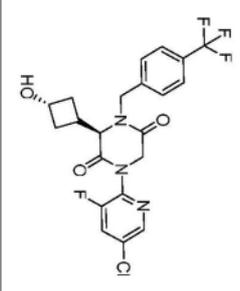
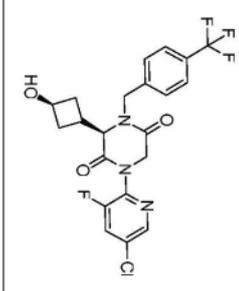
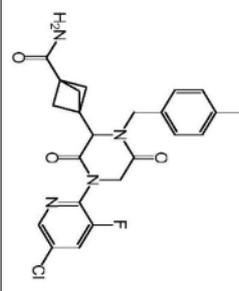
[0564]

编号	结构	名称
779		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-(二氟甲基)苯甲氧基)-3,6-二氧代-1,2,3,4-四氢-1H-苯并噻嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯
780		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲氧基)-3,6-二氧代-1,2,3,4-四氢-1H-苯并噻嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯
781		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲氧基)-3,6-二氧代-1,2,3,4-四氢-1H-苯并噻嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

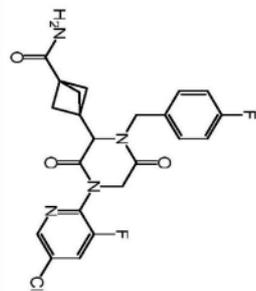
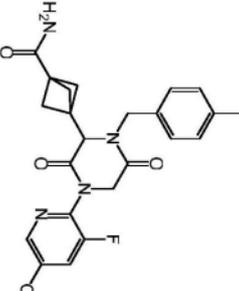
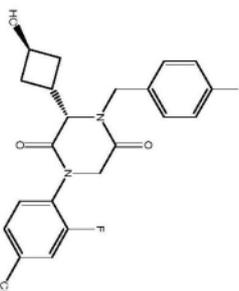
编号	结构	名称
782		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸乙酯
783		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
784		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

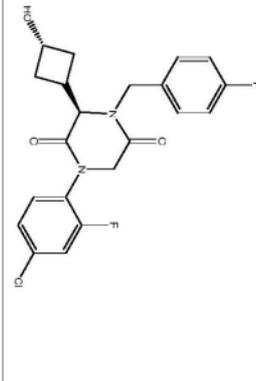
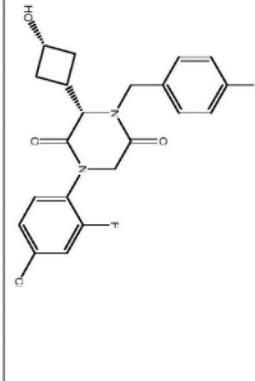
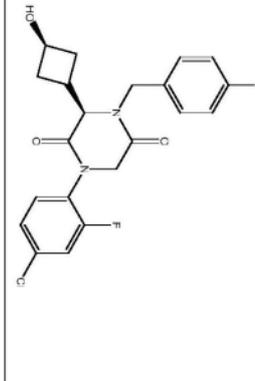
[0565]

编号	结构	名称
785		2-乙酰基-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-2,5,8-三氟杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
786		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1s,3R)-3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
787		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1r,3S)-3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮

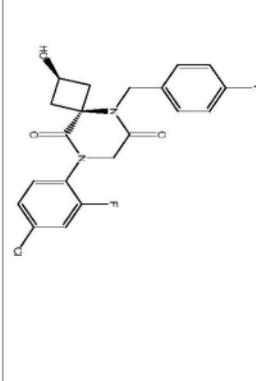
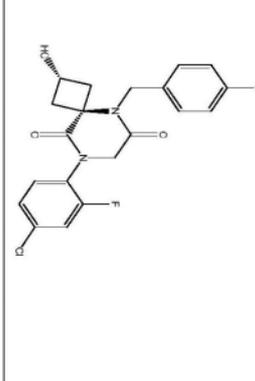
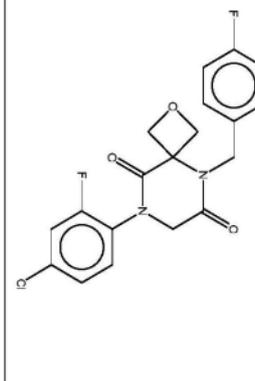
编号	结构	名称
788		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
789		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
790		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-(二氟甲基)苯基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

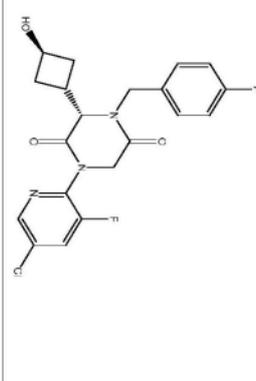
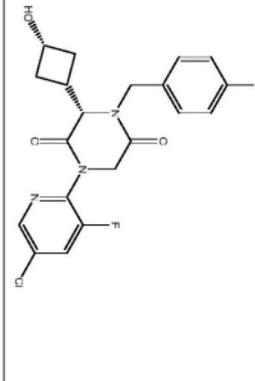
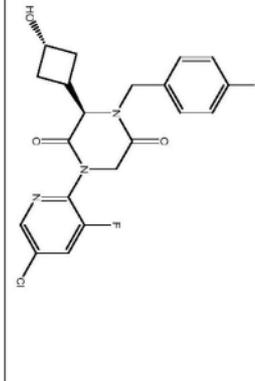
[0566]

编号	结构	名称
791		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氟苯基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
792		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-甲基苯基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
793		(S)-1-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮

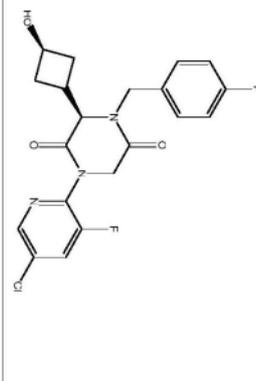
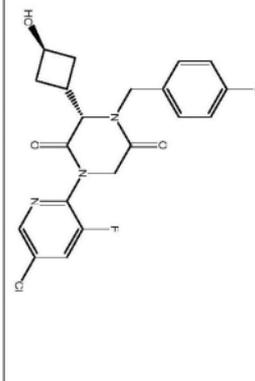
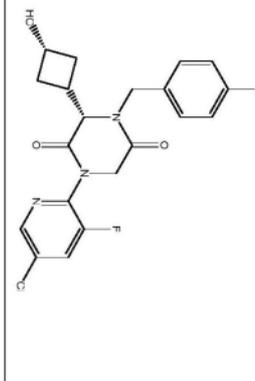
编号	结构	名称
794		(R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟-2,5-二酮
795		(S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-3-((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟-2,5-二酮
796		(R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-3-((1 <i>r</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟-2,5-二酮

[0567]

编号	结构	名称
797		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
798		(2 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
799		8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-2-氧-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
800		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
801		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
802		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮

[0568]

编号	结构	名称
803		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
804		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
805		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
806		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
807		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-((1 <i>r</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮
808		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0569]

编号	结构	名称
809		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟基环丁基)-4-(4-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮
810		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1 <i>r</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)-4-(4-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮
811		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-羟基环丁基)-4-(4-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮

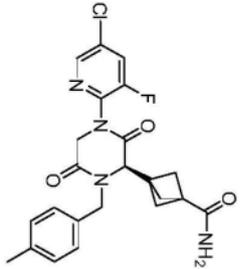
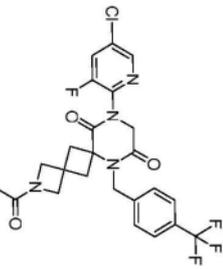
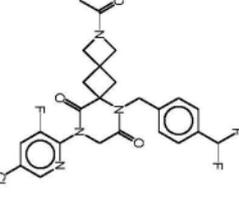
编号	结构	名称
812		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-羟基环丁基)-4-(4-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮
813		10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氧杂[3.1.5,6.1,4]十二烷-8,11-二酮
814		10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-(二氟甲基)苯基)-2-氧杂[3.1.5,6.1,4]十二烷-8,11-二酮
815		10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-氟苯基)-2-氧杂[3.1.5,6.1,4]十二烷-8,11-二酮
816		10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-甲基苯基)-2-氧杂[3.1.5,6.1,4]十二烷-8,11-二酮
817		(S)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[0570]

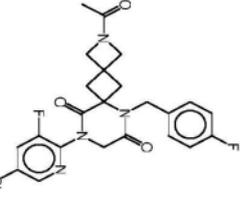
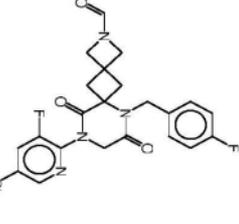
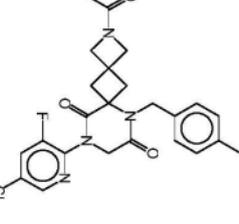
编号	结构	名称
818		(R)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
819		(S)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-氟苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
820		(R)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-氟苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

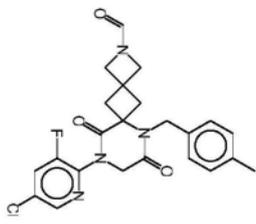
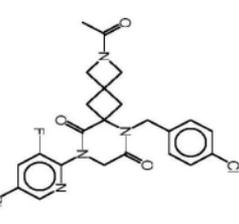
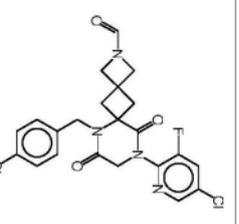
[0571]

编号	结构	名称
821		(S)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(二氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
822		(R)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(二氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
823		(S)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-甲基苯基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

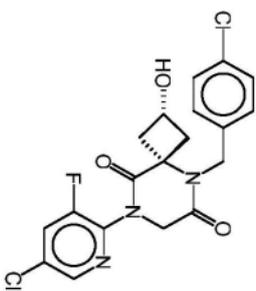
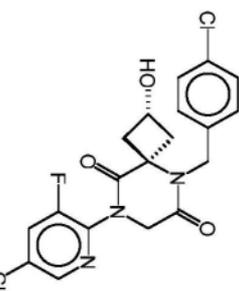
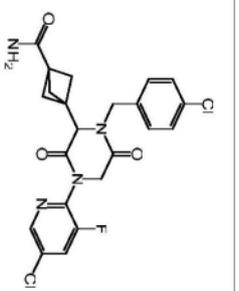
编号	结构	名称
824		(R)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-甲基苯甲基)-3,6-二氢代咪唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
825		2-乙酰基-10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,7,10-三氮杂二螺[3.1.5.6.1.4]十二烷-8,11-二酮
826		2-乙酰基-10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-(二氟甲基)苯甲基)-2,7,10-三氮杂二螺[3.1.5.6.1.4]十二烷-8,11-二酮

[0572]

编号	结构	名称
827		2-乙酰基-10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-氟苯甲基)-2,7,10-三氮杂二螺[3.1.5.6.1.4]十二烷-8,11-二酮
828		10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-氟苯甲基)-8,11-二氧代-2,7,10-三氮杂二螺[3.1.5.6.1.4]十二烷-2-甲醛
829		2-乙酰基-10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-甲基苯甲基)-2,7,10-三氮杂二螺[3.1.5.6.1.4]十二烷-8,11-二酮

编号	结构	名称
830		10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-甲基苯甲基)-8,11-二氧代螺[3.1.5.6.14]十二烷-2-甲醛
831		2-乙酰氨基-10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-氯苯甲基)-2,7,10-三氧杂螺[3.1.5.6.14]十二烷-8,11-二酮
832		10-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-(4-氯苯甲基)-8,11-二氧代螺[3.1.5.6.14]十二烷-2-甲醛

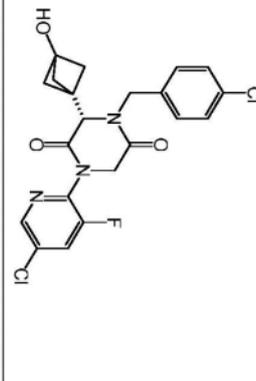
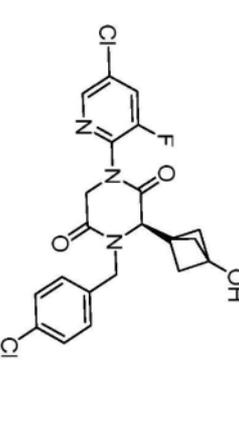
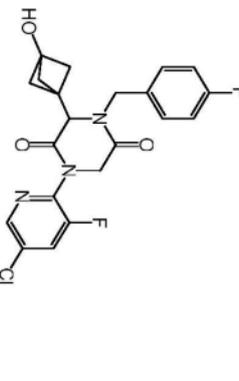
[0573]

编号	结构	名称
833		(2s,4s)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-2-羟基-5,8-二氧杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
834		(2r,4r)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-2-羟基-5,8-二氧杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
835		3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯甲基)-3,6-二氧代哌啶-2-基)戊烷-1-甲酰胺

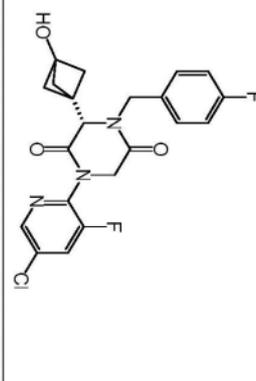
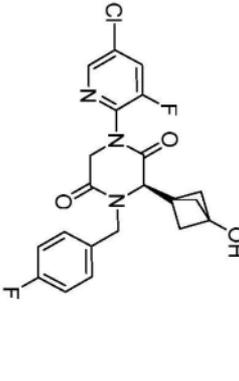
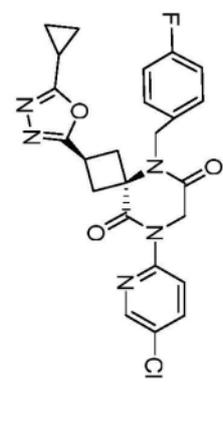
编号	结构	名称
836		(S)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-3,6-二氢-1H-苯并三唑-2-基)丁烷-1-甲酰胺
837		(R)-3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-3,6-二氢-1H-苯并三唑-2-基)丁烷-1-甲酰胺
838		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡唑-2,5-二酮

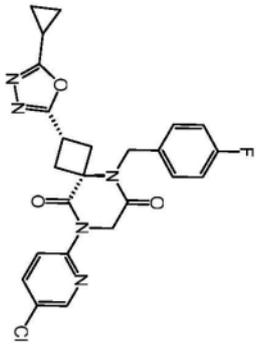
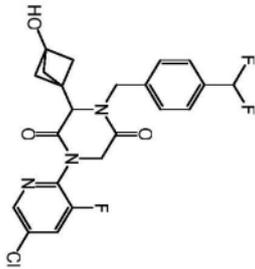
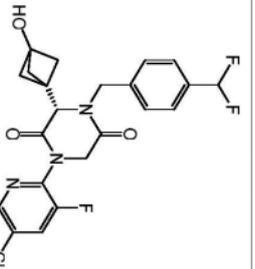
[0574]

编号	结构	名称
839		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡唑-2,5-二酮
840		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡唑-2,5-二酮
841		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(3-羟基丁基)吡唑-2,5-二酮

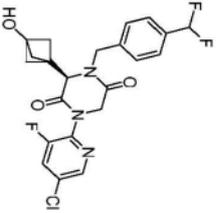
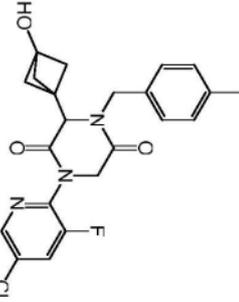
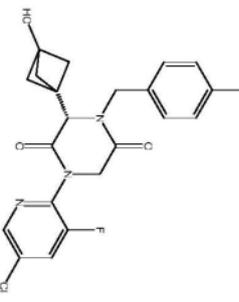
编号	结构	名称
842		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)-3-(3-羟基丙基)哌嗪[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮
843		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)-3-(3-羟基丙基)哌嗪[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮
844		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-(3-氯苯基)丙基)哌嗪[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮

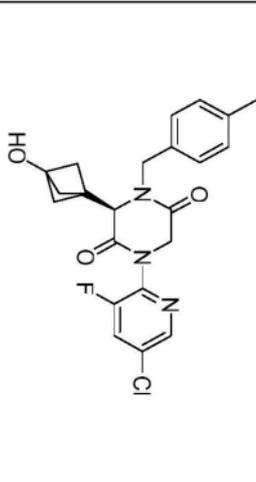
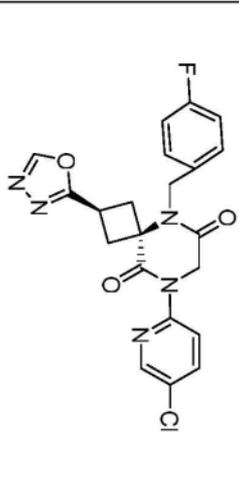
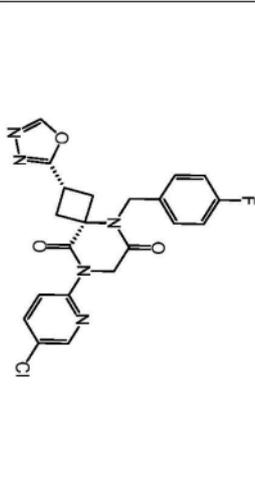
[0575]

编号	结构	名称
845		(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-羟基丙基)哌嗪[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮
846		(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-羟基丙基)哌嗪[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮
847		(2s,4s)-8-(5-氯吡啶-2-基)-2-(5-环丙基-1,3,4-恶二唑-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]十一烷-6,9-二酮

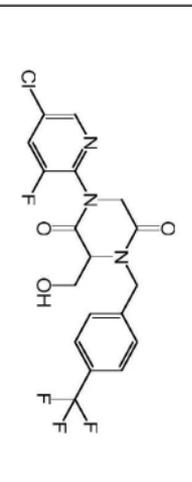
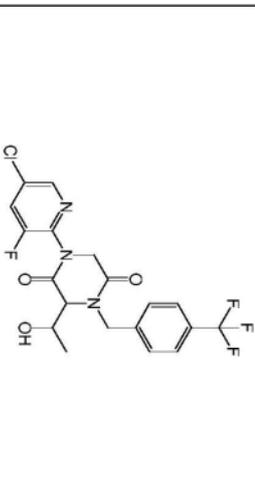
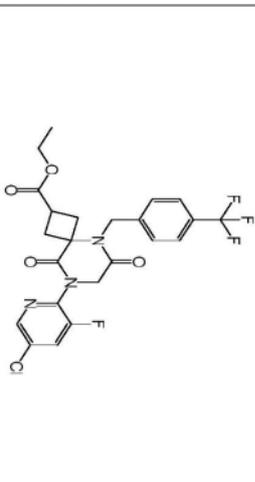
编号	结构	名称
848		(2r,4r)-8-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-环丙基-1,3,4-恶二唑-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
849		1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯甲基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮
850		(S)-1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯甲基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮

[0576]

编号	结构	名称
851		(R)-1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯甲基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)哌嗪-2,5-二酮
852		1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-甲基苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
853		(S)-1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-甲基苯甲基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
854		(R)-1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-甲基苯基)哌嗪-2,5-二酮
855		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(5-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-2-(1,3,4-恶二唑-2-基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
856		(2 <i>t</i> ,4 <i>t</i> )-8-(5-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-2-(1,3,4-恶二唑-2-基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

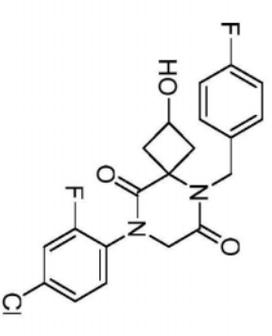
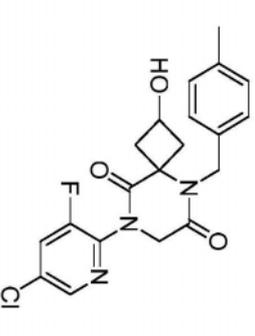
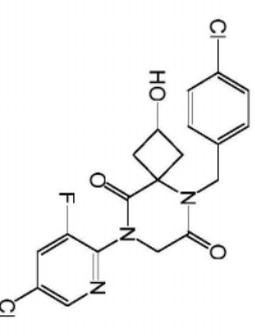
[0577]

编号	结构	名称
857		1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-3-(1-羟基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
858		1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-3-(1-羟基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮
859		8-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸乙酯

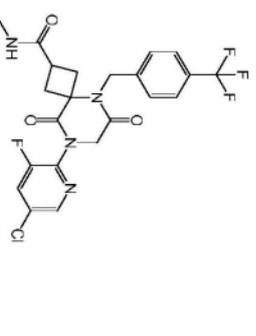
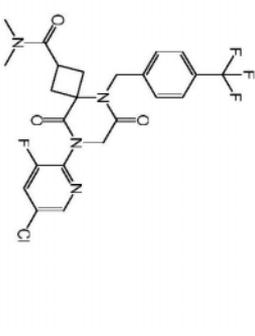
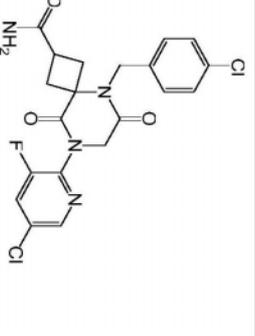
编号	结构	名称
860		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸乙酯
861		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
862		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)-3-(羟基苯基)哌嗪-2,5-二酮
863		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯甲基)-3-异丙基哌嗪-2,5-二酮

[0578]

编号	结构	名称
864		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-异丙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-2,5-二酮
865		(6S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基苯甲基)-6-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
866		1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
867		8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯甲基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
868		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-羟基-5-(4-甲基苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
869		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

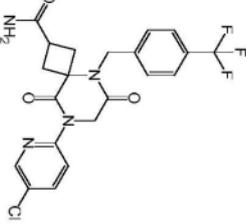
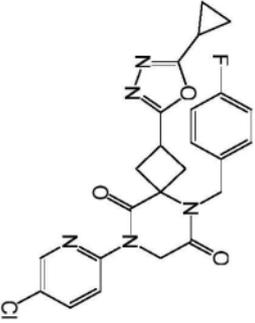
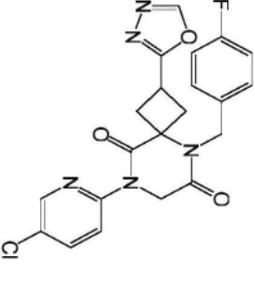
[0579]

编号	结构	名称
870		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基-2-(三氟代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
871		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
872		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

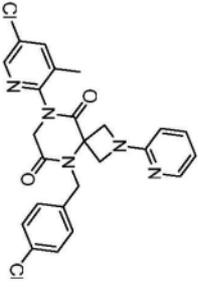
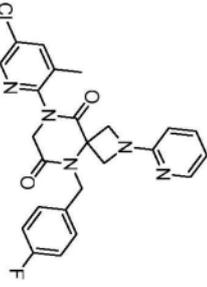
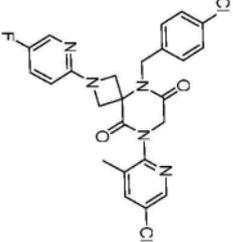
编号	结构	名称
873		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-N-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
874		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-N,N-二甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
875		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯甲基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

[0580]

编号	结构	名称
876		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
877		8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
878		8-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺

编号	结构	名称
879		8-(5-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺
880		8-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-环丙基-1,3,4-恶二唑-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
881		8-(5-氟吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-2-(1,3,4-恶二唑-2-基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

[0581]

编号	结构	名称
882		8-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-2-(吡啶-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
883		8-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-2-(吡啶-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮
884		8-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-5-(4-氯苯甲基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮

编号	结构	名称
885		8-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-烷-6,9-二酮
886		6-(8-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈
887		6-(8-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)-5-(4-氟苯甲基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈

[0582]

编号	结构	名称
888		(6R)-1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟甲基)-6-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
889		1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮
890		1-(5-氟-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-甲氧基环丁基)哌嗪-2,5-二酮

编号	结构	名称
891		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(二氟甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-N-(2,5-二甲苯基)吡嗪-2,5-二酮
892		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氟苯基)-3-(3-羟基苯基)-N-(2,5-二甲苯基)吡嗪-2,5-二酮
893		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-氯苯基)-3-(3-羟基苯基)-N-(2,5-二甲苯基)吡嗪-2,5-二酮

[0583]

编号	结构	名称
894		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基苯基)-N-(4-(4-甲基苯基)苯基)吡嗪-2,5-二酮

[0584] 在一些变化形式中,本文描述的化合物中的任一种,如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式

(I1)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或其任何变化形式或表1的化合物可能被氘化(例如氢原子被置换为氘原子)。在这些变化形式中的一些中,化合物在单个位点被氘化。在其他变化形式中,化合物在多个位点被氘化。可以由氘化的起始物质以类似于制备相应未氘化化合物的方式制备氘化化合物。氢原子还可以使用本领域中已知的其他方法置换为氘原子。

[0585] 希望本文提供的任何式,如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(I<sub>f</sub>)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)都表示具有由结构式所描绘的结构以及某些变化或形式的化合物。具体来说,本文提供的任何式的化合物都可以具有不对称中心且因此呈不同的对映异构或非对映异构形式存在。通式化合物的所有光学异构体和立体异构体以及其任何比例的混合物都被视为在所述式的范围内。因此,本文提供的任何式都希望表示外消旋物、一种或多种对映异构形式、一种或多种非对映异构形式、一种或多种构象异构形式及其任何比例的混合物。在用特定立体化学构象描绘表1的化合物时,本文还提供了化合物的任何替代立体化学构象,以及化合物立体异构体的任何比例的混合物。举例来说,在表1的化合物具有呈“S”立体化学构象的立体中心时,本文还提供了化合物的对映异构体,其中所述立体中心呈“R”立体化学构象。同样,当表1的化合物具有呈“R”构象的立体中心时,本文还提供了呈“S”立体化学构象的化合物对映异构体。还提供了具有“S”和“R”立体化学构象的化合物的混合物。另外,如果表1的化合物具有两个或更多个立体中心,那么还提供化合物的任何对映异构体或非对映异构体。举例来说,如果表1的化合物含有分别具有“R”和“R”立体化学构象的第一立体中心和第二立体中心,那么还提供含有分别具有“S”和“S”立体化学构象、分别具有“S”和“R”立体化学构象以及分别具有“R”和“S”立体化学构象的第一和第二立体中心的化合物立体异构体。举例来说,如果表1的化合物含有分别具有“S”和“S”立体化学构象的第一立体中心和第二立体中心,那么还提供含有分别具有“R”和“R”立体化学构象、分别具有“S”和“R”立体化学构象以及分别具有“R”和“S”立体化学构象的第一和第二立体中心的化合物立体异构体。举例来说,如果表1的化合物含有分别具有“S”和“R”立体化学构象的第一立体中心和第二立体中心,那么还提供含有分别具有“R”和“S”立体化学构象、分别具有“R”和“R”立体化学构象以及分别具有“S”和“S”立体化学构象的第一和第二立体中心的化合物立体异构体。类似地,如果表1的化合物含有分别具有“R”和“S”立体化学构象的第一立体中心和第二立体中心,那么还提供含有分别具有“S”和“R”立体化学构象、分别具有“R”和“R”立体化学构象以及分别具有“S”和“S”立体化学构象的第一和第二立体中心的化合物立体异构体。此外,某些结构可以作为几何异构体(即,顺式异构体和反式异构体)、作为互变异构体或作为构象异构体存在。另外,本文提供的任何式都希望指所述化合物的水合物、溶剂合物以及非晶和多晶形式中的任一种及其混合物,即使未具体列出所述形式。在一些实施方案中,溶剂是水且溶剂合物是水合物。

[0586] 本文详述的化合物(包括中间物和最终化合物)的代表性实例描绘于本文的表和其他部分中。应当理解,在一个方面,所述化合物中的任一种都可以用于本文详述的方法中,包括(适用时)可以分离并施用至个体或受试者的中间化合物。

[0587] 本文所描绘的化合物即使未描绘为盐也可以呈盐形式存在,并且应当理解,本文提供的组合物和方法涵盖本文描述的化合物的所有盐和溶剂合物,以及化合物的非盐和非

溶剂合物形式,如本领域技术人员充分理解。在一些实施方案中,本文提供的化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0588] 在一种变化中,本文的化合物是制备用于施用至个体或受试者的合成化合物。在另一种变化中,提供了含有呈基本上纯形式的化合物的组合物。在另一种变化中,提供了包含本文详述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在另一种变化中,提供了施用化合物的方法。化合物的提纯形式、药物组合物和施用方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0589] 本文提供的 $G^1$ 、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 的任何变化或实施方案都可以与 $G^1$ 、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 的每个其他变化或实施方案组合,如同已个别地且具体地描述每一个组合。

[0590] 本文提供的 $G^1$ 、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $X$ 和 $Q$ 的任何变化或实施方案都可以与 $G^1$ 、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $X$ 和 $Q$ 的每个其他变化或实施方案组合,如同已个别地且具体地描述每一个组合。

[0591] 如本文所使用,当任何变量在化学式中出现超过一次时,它在每次出现时的定义与它在所有其他出现时的定义无关。

[0592] 式(I)包括其所有子式。举例来说,式(I)包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2)化合物。

[0593] 本文提供的某些化合物名称(包括在表1中)由ChemBioDraw Professional 15.0.0.106提供。本领域技术人员应当理解,可以使用各种公认命名系统和符号来命名或鉴定化合物。举例来说,化合物可以用常用名称、系统或非系统名称来命名或鉴定。化学领域中通常公认的命名系统和符号包括例如Chemical Abstract Service(CAS)、ChemBioDraw Ultra和International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC)。

[0594] 组合物

[0595] 还提供了包括本文公开和/或描述的化合物和一种或多种其他医学剂、药物制剂、助剂、载体、赋形剂等等的组合物,如药物组合物。合适的医学和药物制剂包括本文描述的那些。在一些实施方案中,药物组合物包括药学上可接受的赋形剂或助剂和至少一种如本文描述的化学实体。药学上可接受的赋形剂的实例包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖和碳酸镁。在一些实施方案中,提供了一种或多种本文描述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,如药物组合物。

[0596] 在一些实施方案中,提供了一种药学上可接受的组合物,其包含式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些方面,组合物可以含有可用于制备本文描述的化合物的合成中间物。本文描述的组合物可以含有任何其他合适的活性或非活性剂。

[0597] 本文描述的任何组合物都可以是无菌的或含有无菌组分。可以通过本领域中已知的方法来实现灭菌。本文描述的任何组合物都可以含有一种或多种基本上纯的化合物或结合物。

[0598] 还提供了包含如本文描述的药物组合物的包装药物组合物和使用所述组合物治

疗罹患本文描述的疾病或疾患的患者的说明书。

[0599] 使用方法

[0600] 本文的化合物和药物组合物可以用于治疗或预防个体或受试者的疾病或疾患。

[0601] 当以预防方式使用时,本文公开和/或描述的化合物可以在有罹患疾病或病症风险的个体或受试者中预防疾病或病症发展,或者减轻可能罹患的疾病或病症的程度。

[0602] 不受理论束缚,认为本文公开的化合物和药物组合物通过抑制肌球蛋白起作用。这种抑制可能减少与肌动蛋白纤维相互作用的独立肌球蛋白头数量,从而减少收缩量。减少心肌收缩对治疗过度收缩造成问题的心脏疾病可能是重要的。在一些实施方案中,提供了在个体或受试者中治疗或预防心脏疾病的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了治疗有需要的受试者的或预防心脏疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的至少一种如本文描述的化学实体。在一些实施方案中,提供了治疗有需要的受试者的心脏疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的至少一种如本文描述的化学实体。在一些实施方案中,提供了治疗有需要的受试者的已确定或已诊断的心脏疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的至少一种如本文描述的化学实体。在一些实施方案中,提供了在有需要的受试者中预防心脏疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用预防有效量的至少一种如本文描述的化学实体。

[0603] 本文还提供了式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗受试者的心脏疾病的药物中的用途。在一些方面,提供了如本文描述的化合物或组合物,以供用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗或预防心脏疾病。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗心脏疾病。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗已确定或已诊断的心脏疾病。在其他实施方案中,本文提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于预防心脏疾病。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗与HCM相关的疾病或疾患。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式

(Ic)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗与继发性左心室壁增厚相关的疾病或疾患。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于改善与心脏疾病相关的症状。在其他实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于降低与心脏疾病相关的症状的风险。在其他实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗与左心室腔室狭小、腔室闭塞、高动力性左心室收缩、左心室血液流出阻塞、心脏肥大、心搏量偏小、左心室弛缓受损、左心室填充压力偏高、心肌局部缺血或心脏纤维化相关的疾病或疾患。在某些实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗与左心室腔室狭小和腔室闭塞、高动力性左心室收缩、心肌局部缺血或心脏纤维化相关的疾病或疾患。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗肌肉失养症。在一些实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于治疗糖原贮积病。在其他实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于调节心脏肌小节,如抑制心脏肌小节。在其他实施方案中,本文提供式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)或式(I<sub>k-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,以供用于强化心脏肌球蛋白。

[0604] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是小鼠、大鼠、狗、猫、猪、绵羊、马、奶牛或人。在一些实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,所述受试者患有已确定或已诊断的心脏疾病。在一些实施方案中,所述受试者患有已确定或已诊断的肥大性心肌病(HCM)。在一些实施方案中,所述受试者有罹患心脏疾病的风险。在一些实施方案中,所述受试者具有使心脏疾病风险增加的突变。在一些实施方案中,所述受试者具有使肥大性心肌病(HCM)风险增加的突变。在一些实施方案中,所述突变是肌小节突变。在一些实施方案中,所述突变是肌球蛋白重链 $\beta$ (MHC- $\beta$ )、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、原肌球蛋白 $\alpha$ -1链(TPM1)、心脏型肌球蛋白结合蛋白C(MYBPC3)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌球蛋白必需轻链(ELC)、肌联蛋白(TTN)、肌球蛋白调控轻链2心室/心肌同功异形体(MLC-2)、心肌 $\alpha$ 肌动蛋白、肌肉LIM蛋白(MLP)或蛋白激酶AMP活化型非催化性次单元 $\gamma$ 2(PRKAG2)中的突变。在一些实施方案中,所述突变是MHC- $\beta$ 中的突变。在一些实施方案中,所述受试者患有已确定或已诊断的肥大性心肌病而无证实的基因病因。

[0605] 在一些实施方案中,所述受试者具有高进行性症状风险。在一些实施方案中,所述受试者具有高心房纤维颤动、心室心搏过速性心律不齐、中风和/或猝死风险。在一些实施

方案中,所述受试者的运动能力降低。在一些实施方案中,运动能力降低是相较于年龄匹配的对照群体。在一些实施方案中,所述受试者适于手术干预或经皮摘除来治疗心脏疾病。

[0606] 在一些实施方案中,所述心脏疾病是肥大性心肌病(HCM)。在一些实施方案中,所述心脏疾病是阻塞性HCM。在一些实施方案中,所述心脏疾病是非阻塞性HCM。在一些实施方案中,所述HCM与肌小节突变相关。在一些实施方案中,所述HCM与非肌小节突变相关。在一些实施方案中,所述心脏疾病是由肌小节和/或非肌小节突变引起的阻塞性或非阻塞性HCM。在一些实施方案中,所述肌小节突变是肌球蛋白重链 $\beta$ (MHC- $\beta$ )、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、原肌球蛋白 $\alpha$ -1链(TPM1)、心脏型肌球蛋白结合蛋白C(MYBPC3)、心脏肌钙蛋白I(cTnI)、肌球蛋白必需轻链(ELC)、肌联蛋白(TTN)、肌球蛋白调控轻链2心室/心肌同功异型体(MLC-2)、心肌 $\alpha$ 肌动蛋白或肌肉LIM蛋白(MLP)中的突变。在一些实施方案中,所述肌小节突变是MHC- $\beta$ 中的突变。在一些实施方案中,所述非肌小节突变是蛋白激酶AMP活化型非催化性次单元 $\gamma$ 2(PRKAG2)中的突变。

[0607] 在一些实施方案中,本文提供治疗与HCM相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是法布瑞氏症、达农氏病、线粒体心肌病或努南氏综合征。

[0608] 本文还提供了式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与HCM相关的疾病或疾患的药物中的用途。

[0609] 在一些实施方案中,所述心脏疾病是心力衰竭合并保留射出分数(HFpEF)。在一些实施方案中,所述心脏疾病是舒张功能障碍。在一些实施方案中,所述心脏疾病是心肌病。在一些实施方案中,所述心脏疾病是原发性或继发性限制性心肌病。在一些实施方案中,所述心脏疾病是由冠状动脉疾病引起的疾患或症状。在一些实施方案中,所述心脏疾病是心肌梗塞或心绞痛。在一些实施方案中,所述心脏疾病是左心室流出道阻塞。在一些实施方案中,所述心脏疾病是高血压性心脏病。在一些实施方案中,所述心脏疾病是先天性心脏病。在一些实施方案中,所述心脏疾病是心脏局部缺血和/或冠状动脉心脏病。在一些实施方案中,所述心脏疾病是糖尿病性心脏病。在其他实施方案中,所述心脏疾病是充血性心力衰竭。在一些实施方案中,所述心脏疾病是右心衰竭。在其他实施方案中,所述心脏疾病是心肾综合征。在一些实施方案中,所述心脏疾病是浸润性心肌病。在一些实施方案中,所述心脏疾病是心脏老化或由于老化所致的舒张功能障碍或与其有关的疾患。在一些实施方案中,所述心脏疾病是左心室肥大和/或同心性左心室重塑或与其有关的疾患。

[0610] 在一些实施方案中,提供了在个体或受试者中治疗与继发性左心室壁增厚相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(I1)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述疾病是高血压、瓣膜性心脏病(主动脉狭窄、二尖瓣闭锁不全)、代谢综合征(糖尿病、肥胖)、末期肾脏病、硬皮病、睡眠呼吸中止、淀粉样变性病、法布瑞氏症、弗里德

赖希共济失调、达农氏病、努南氏综合征或庞贝氏症。

[0611] 本文还提供了式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(Il)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与继发性左心室壁增厚相关的疾病或疾患的药物中的用途。

[0612] 在一些实施方案中,提供了在受试者中改善与心脏疾病相关的症状的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述症状是选自心脏弹性不良或降低、舒张性左心室弛缓不良或降低、异常左心房压(例如异常高左心房压)、阵发性或永久性心房纤维性颤动、左心房和肺毛细血管楔压增高、左心室舒张压增高、晕厥、舒张期间心室弛缓、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度增加、左心室中空阻塞、二尖瓣收缩期前移运动增加、左心室流出道阻塞、胸痛、运动性呼吸困难、晕厥前期、异常运动能力和疲劳中的一种或多种。

[0613] 在一些实施方案中,提供了在受试者中降低与心脏疾病相关的症状的风险的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述症状是选自心因性猝死、心脏弹性不良或降低、舒张性左心室弛缓不良或降低、异常左心房压(例如异常高左心房压)、阵发性或永久性心房纤维性颤动、左心房和肺毛细血管楔压增高、左心室舒张压增高、晕厥、舒张期间心室弛缓、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度增加、左心室中空阻塞、二尖瓣收缩期前移运动增加、左心室流出道阻塞、胸痛、运动性呼吸困难、晕厥前期、异常运动能力和疲劳中的一种或多种。

[0614] 在一些实施方案中,提供了在个体或受试者中治疗与左心室腔室狭小、腔室闭塞、高动力性左心室收缩、左心室血液流出阻塞、心脏肥大、心搏量偏小、左心室弛缓受损、左心室填充压力偏高、心肌局部缺血或心脏纤维化相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)或式(Ik-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0615] 在一些实施方案中,提供了在个体或受试者中治疗与左心室腔室狭小和腔室闭塞、高动力性左心室收缩、心肌局部缺血或心脏纤维化相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(Il)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0616] 本文还提供了式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(Il)、式(Im)、式(In-1)或式(In-2)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与左心室腔室狭小和腔室闭塞、高动力性左心室收缩、心肌局部缺血或心脏纤维化相关的疾病或疾患的药物中的用途。

[0617] 在一些实施方案中,提供了在个体或受试者中治疗肌肉失养症(例如杜显氏肌肉失养症)的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式

(Ic)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗肌肉失养症(例如杜显氏肌肉失养症)的药物中的用途。

[0618] 在一些实施方案中,提供了在个体或受试者中治疗糖原贮积病的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗糖原贮积病的药物中的用途。

[0619] 还提供了在个体或受试者中调节心脏肌小节的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用治疗有效量的至少一种如本文描述的化学实体。在一些实施方案中,提供了抑制心脏肌小节的方法,所述方法包括使心脏肌小节与至少一种如本文描述的化学实体,如式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐接触。本文另外提供至少一种如本文描述的化学实体,如式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制个体或受试者的心脏肌小节的药物中的用途。

[0620] 还提供了强化个体或受试者的心脏肌球蛋白的方法,所述方法包括向有需要的个体或受试者施用治疗有效量的至少一种如本文描述的化学实体,如式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文另外提供至少一种如本文描述的化学实体,如式(I)、式(I<sub>a</sub>)、式(I<sub>b</sub>)、式(I<sub>c</sub>)、式(I<sub>d</sub>)、式(I<sub>e</sub>)、式(I<sub>f</sub>)、式(I<sub>g</sub>)、式(I<sub>h</sub>)、式(I<sub>i</sub>)、式(I<sub>j</sub>)、式(I<sub>k-1</sub>)、式(I<sub>k-2</sub>)、式(I<sub>l</sub>)、式(I<sub>m</sub>)、式(I<sub>n-1</sub>)或式(I<sub>n-2</sub>)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于强化个体或受试者的心脏肌球蛋白的药物中的用途。

[0621] 在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括监控治疗的有效性。指标的实例包括但不限于以下一项或多项的改善:美国纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)功能分级、运动能力、心脏弹性、舒张性左心室弛缓、左心房压、阵发性或永久性心房纤维性颤动、左心房和肺毛细血管楔压、左心室舒张压、晕厥、舒张期间心室弛缓、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度、左心室中腔阻塞、二尖瓣收缩期前移运动、左心室流出道阻塞、胸痛、运动性呼吸困难、晕厥前期、异常运动能力和疲劳。这些指标可以通过本领域中已知的技术加以监控,包括自我报告;ECG,包括不需卧床型ECG;心脏超声;心脏MRI;CT;活检;心肺运动测试(CPET);以及腕动计。

[0622] 在一些实施方案中,所述化合物使心肌细胞的收缩力降低。在一些实施方案中,所

述化合物使心肌细胞的收缩力降低超过40%，如超过45%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中，所述化合物使心肌细胞的收缩力降低40%至90%，如40%至80%、40%至70%、50%至90%、50%至80%或50%至70%。在一些实施方案中，所述化合物不显著改变心肌细胞中的钙暂态值。在一些实施方案中，所述化合物使心肌细胞中的ATP酶活性降低。测量收缩力、ATP酶活性和钙暂态值的方法在本领域中是已知的，例如，通过钙标记、电生理记录和显微镜成像。在一些实施方案中，所述化合物不显著抑制或诱导细胞色素P450 (CYP) 蛋白。

[0623] 不受理论束缚，认为带有 $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 部分的碳呈“S”立体化学构象的式(I)或其任何变化形式的化合物立体异构体比带有 $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 部分的碳呈“R”立体化学构象的相应立体异构体更具活性，如通过肌原纤维测定(如实施例B-1中所描述的测定)所测量。获得代表性式(I)化合物的晶体结构，说明如在“S”异构体与“R”异构体之间，更具活性的立体异构体是带有 $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 部分的碳呈“S”立体化学构象的立体异构体，如通过实施例B-1中描述的肌原纤维测定所测量。

[0624] 在一些实施方案中，所述受试者的左心室壁在治疗前比正常值更厚。在一些实施方案中，所述受试者的左心室壁厚度在治疗前超过15mm，如超过18mm、20mm、22mm、25mm或30mm。在一些实施方案中，左心室壁厚度在治疗后降低超过5%，如超过8%、10%、12%、15%、20%或30%。左心室壁厚度可以通过本领域中已知的方法来测量，如通过心脏超声、CT扫描或心脏MRI。

[0625] 在一些实施方案中，所述受试者在治疗前患有异常心脏纤维化。在一些实施方案中，异常心脏纤维化在治疗后减轻超过5%，如超过8%、10%、12%、15%、20%或30%。心脏纤维化可以通过本领域中已知的方法来测量，如通过活检或心脏MRI。

[0626] 在一些实施方案中，所述受试者在治疗前运动能力降低。在一些实施方案中，所述受试者的运动能力在治疗后增加超过5%，如超过8%、10%、12%、15%、20%或30%。在一些实施方案中，通过心肺运动测试(CPET)来测量运动能力。CPET测量氧消耗( $VO_2$ 最大值)变化。测量CPET和 $VO_2$ 最大值的方法在本领域中是众所周知的(Malhotra等, JACC:Heart Failure, 2016, 4(8):607-616; Guazzi等, J Amer College Cardiol, 2017, 70(13):1618-1636; Rowin等, JACC:Cariovasc Imaging, 2017, 10(11):1374-1386)。在一些实施方案中， $VO_2$ 最大值在治疗后提高超过 $1\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ ，如超过 $1.2\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $1.4\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $1.5\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $1.7\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $2\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $2.2\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $2.5\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $3\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $3.2\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $3.5\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0627] 在一些实施方案中，所述受试者在治疗前具有美国纽约心脏协会(NYHA)功能分级II、III或IV。在一些实施方案中，所述受试者在治疗前具有美国纽约心脏协会(NYHA)功能分级III或IV。在一些实施方案中，所述受试者在治疗前具有美国纽约心脏协会(NYHA)功能分级IV。在一些实施方案中，所述受试者在治疗后保持相同NYHA功能等级或具有降低的NYHA功能等级。

[0628] 在一些实施方案中，在治疗后， $VO_2$ 最大值提高超过 $1\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ ，如超过 $1.2\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $1.4\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $1.5\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $1.7\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $2\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 且所述受试者具有降低的NYHA功能等级。在一些实施方案中，在治疗后， $VO_2$ 最大值提高超过 $2.5\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $3\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $3.2\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $3.5\text{mL}/\text{kg}/\text{m}^2$ 且所述受试者保持相同NYHA功能等级或具有降低的NYHA功能等级。

[0629] 在一些实施方案中,所述受试者的日常功能和/或活动水平在治疗后得以改善。改善的日常功能和/或活动水平可以例如通过日志记录或腕动计,如FitBit或类FitBit监控器来测量。

[0630] 在一些实施方案中,所述受试者在治疗后具有呼吸急促减轻、胸痛减轻、心律不齐负担(如心房纤维性颤动和心室性心律不齐)减轻、心力衰竭发病率降低和心室流出阻塞减轻中的一项或多项。

[0631] 剂量

[0632] 本文公开和/或描述的化合物和组合物是以治疗有效剂量,例如足以针对疾病状态提供治疗的剂量施用。尽管本文描述的化学实体的人类剂量水平还有待最佳化,但一般来说,每日剂量在约0.01至100mg/kg体重的范围内;在一些实施方案中为约0.05至10.0mg/kg体重,并且在一些实施方案中为约0.10至1.4mg/kg体重。因此,对于施用至70kg人士来说,在一些实施方案中,剂量范围将为每天约0.7至7000mg;在一些实施方案中为每天约3.5至700.0mg,并且在一些实施方案中为每天约7至100.0mg。所施用的化学实体的量将依赖于例如所治疗的受试者和疾病状态、疾患的严重程度、施用方式和时程以及处方医师的判断。举例来说,口服施用的示例性剂量范围是每天约5mg至约500mg,并且示例性静脉内施用剂量是每天约5mg至约500mg,各自取决于化合物药代动力学。

[0633] 每日剂量是一天内施用的总量。每日剂量可以但不限于每一天、每隔一天、每一周、每2周、每个月或以变化间隔施用。在一些实施方案中,施用每日剂量持续从一天至受试者一生范围内的时间段。在一些实施方案中,每天一次施用每日剂量。在一些实施方案中,每日剂量是以多个分次剂量,如以2、3或4个分次剂量施用。在一些实施方案中,每日剂量是以2个分次剂量施用。

[0634] 本文公开和/或描述的化合物和组合物的施用可以经由治疗剂的任何可接受施用模式进行,包括但不限于口服、舌下、皮下、肠胃外、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠或眼内施用。在一些实施方案中,所述化合物或组合物是口服或经静脉内施用。在一些实施方案中,本文所公开和/或描述的化合物或组合物是口服施用。

[0635] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体和气雾剂剂型,如片剂、胶囊剂、粉剂、液体、悬浮液、栓剂和气雾剂形式。本文公开和/或描述的化合物还可以呈持续或控制释放剂型(例如,控制/持续释放丸剂、贮库注射剂、渗透泵或经皮(包括电转运)贴剂形式)施用较长时间和/或以预定速度脉冲式施用。在一些实施方案中,所述组合物是以适合单次施用精确剂量的单位剂型提供。

[0636] 本文公开和/或描述的化合物可以单独抑或与一种或多种传统医药载体或赋形剂(例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁)组合施用。需要时,药物组合物还可以含有微量无毒助剂物质,如湿润剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等等(例如,乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、脱水山梨醇单月桂酸酯、乙酸三乙醇胺、油酸三乙醇胺)。一般来说,取决于预定施用模式,药物组合物将含有以重量计约0.005%至95%或约0.5%至50%本文公开和/或描述的化合物。制备所述剂型的实际方法对本领域技术人员是已知或显而易知的;举例来说,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

[0637] 在一些实施方案中,组合物将呈丸剂或片剂形式,并且因此组合物可以含有本文

公开和/或描述的化合物以及稀释剂(例如乳糖、蔗糖、磷酸二钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁)和/或粘合剂(例如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物)中的一种或多种。其他固体剂型包括粉剂、丸剂、囊封在明胶胶囊中的溶液或悬浮液(例如,在碳酸丙二酯、植物油或甘油三酸酯中)。

[0638] 液体医药学上可施用的组合物可以例如通过将本文公开和/或描述的化合物和任选医药加入剂溶解、分散或悬浮等在载体(例如水、生理盐水、葡萄糖水溶液、甘油、二醇、乙醇或其类似物)中以形成溶液或悬浮液来制备。可注射剂可以制备为传统形式,呈液体溶液或悬浮液形式、呈乳液形式或者呈适合在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式。此种肠胃外组合物中所含有的化合物的百分比取决于例如化合物的物理性质、化合物的活性和受试者的需要。然而,可以采用0.01%至10%的溶液活性成分百分比,并且在组合物是固体时可能较高,然后稀释至另一种浓度。在一些实施方案中,组合物将在溶液中包含约0.2%至2%本文公开和/或描述的化合物。

[0639] 本文公开和/或描述的化合物的药物组合物还可以作为供喷雾器用的气雾剂或溶液,或者作为供吹入的微细粉剂单独或与惰性载体(如乳糖)组合施用至呼吸道。在此种情况下,药物组合物的粒子直径可以小于50微米,或在一些实施方案中,小于10微米。

[0640] 另外,药物组合物可以包括本文公开和/或描述的化合物以及一种或多种其他医学剂、药物制剂、助剂等等。合适的医学和药物制剂包括本文描述的那些。

[0641] 药盒

[0642] 还提供了含有本文提供的化合物或药物组合物中的任一种的制品和药盒。所述制品可以包括具有标签的容器。合适的容器包括例如瓶子、小瓶和试管。容器可以由多种材料形成,如玻璃或塑胶。容器可以容纳本文提供的药物组合物。容器上的标签可以指示药物组合物用于预防、治疗或抑制本文描述的疾患,而且还可以指示关于体内抑或体外使用的指导。

[0643] 在一个方面,本文提供含有本文描述的化合物或组合物和使用说明书的药盒。所述药盒可以含有在需要的个体或受试者中治疗心脏疾病的使用说明书。药盒可以另外含有可用于施用化合物或组合物的任何材料或设备,如小瓶、注射器或IV袋。药盒还可以含有无菌包装。

[0644] 组合

[0645] 本文描述和/或公开的化合物和组合物可以单独或与可用于治疗上述病症、疾病或疾患的其他疗法和/或治疗剂组合施用。

[0646] 本文描述和/或公开的化合物和组合物可以与一种或多种其他疗法组合以治疗心脏疾病,如HCM或HFpEF。在一些实施方案中,一种或多种疗法包括通过下调心脏的神经激素刺激来延迟心力衰竭发展且试图防止心脏重塑的疗法(例如,ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 $\beta$ -阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂)。在一些实施方案中,一种或多种疗法包括通过刺激心脏收缩来改善心脏功能的疗法(例如,增强心肌收缩剂,如 $\beta$ -肾上腺素能激动剂丁酚多巴胺(dobutamine)或磷酸二酯酶抑制剂米力农(milrinone))。在其他实施方案中,一种或多种疗法包括降低心脏预负荷的疗法(例如利尿剂,如弗西迈(furosemide))或降低心脏后负荷的疗法(任何类别的血管扩张剂,包括但不限于钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)。

[0647] 本文描述和/或公开的化合物和组合物可以与一种或多种其他疗法组合以治疗HCM或HFpEF。在一些实施方案中,化合物和/组合物可以与 $\beta$ -阻断剂、泛泊密(verapamil)和/或二丙吡胺(disopyramide)组合。

[0648] 通用合成方法

[0649] 现在将参考以下通用制备的说明性合成流程和然后的具体实施例来描述式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(Il)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2)化合物。技术人员应当承认,为了获得本文的各种化合物,可以适当地选择起始物质,使得最终所需取代基将在适当时在有或无保护的情况下完成反应流程以产生所需产物。另外地,可能必需或期望采用可以完成反应流程且在适当时置换为所需取代基的适合基团来替代最终所需取代基。另外,本领域技术人员应当承认,可以使用保护基团来保护某些官能团(氨基、羧基或侧链基团)免受反应条件影响并且在适当时在标准条件下去除所述基团。除非另外规定,否则变量如以上参考式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(Il)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2)所定义。

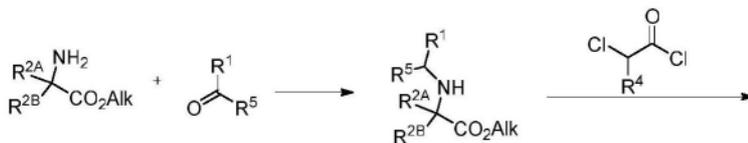
[0650] 在期望获得化合物的特定对映异构体的情况下,这可以使用任何合适的传统程序分离或拆分对映异构体而由相应的对映异构体混合物实现。因此,举例来说,非对映异构体衍生物可以通过对映异构体混合物,例如外消旋物与适当手性化合物的反应来产生。然后可以通过任何方便的手段,例如通过结晶来分离非对映异构体,并回收所需对映异构体。在另一种拆分方法中,可以使用手性高效液相色谱法来分离外消旋物。另外地,需要时可以通过在所描述的方法之一中使用适当的手性中间物来获得特定对映异构体。

[0651] 在期望获得化合物的特定异构体或以其他方式提纯反应产物的情况下,色谱、再结晶及其他传统分离程序也可用于中间物或最终产物。

[0652] 以下示例性方法描绘了制备本文描述的化合物的通用方法。本文提供的流程中的可变基团如针对式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik-1)、式(Ik-2)、式(Il)、式(Im)、式(In-1)和式(In-2)或其任何变化形式所定义。本文描述的其他化合物可以通过类似的方法制备。

[0653] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可以根据流程1来合成。

[0654] 流程1



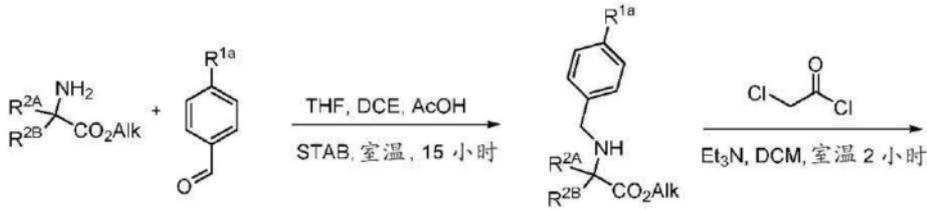
[0655]



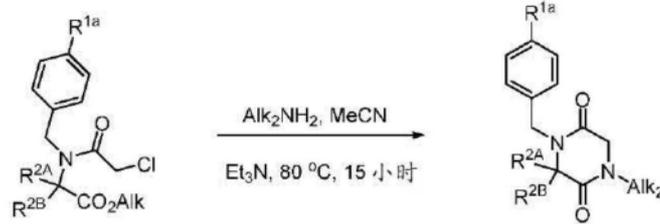
[0656] 其中 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0657] 流程1中的制备方法的示例性实施方案示于流程1a中。

[0658] 流程1a



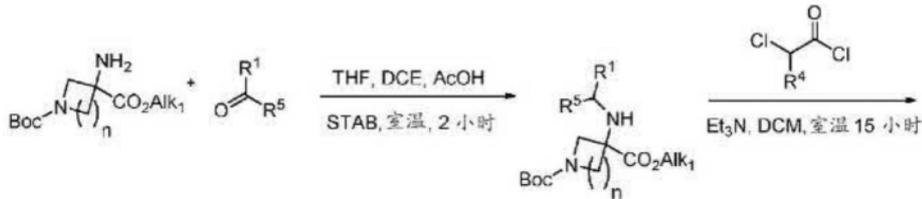
[0659]



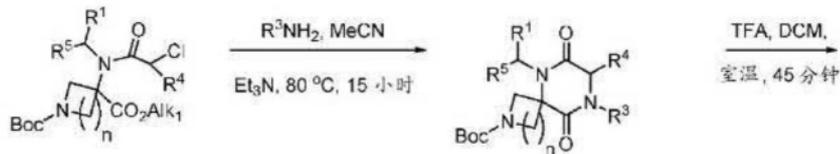
[0660] 其中 $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义;并且其中 $R^{1a}$ 如针对式(I<sub>f</sub>)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0661] 流程1中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程1b中。

[0662] 流程1b



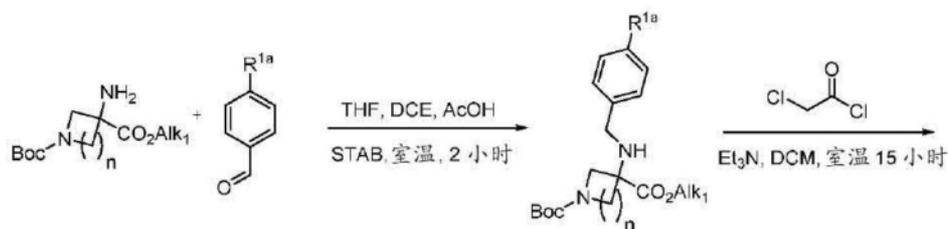
[0663]



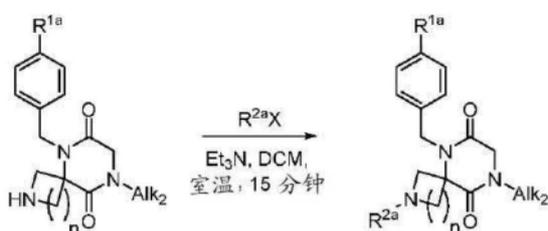
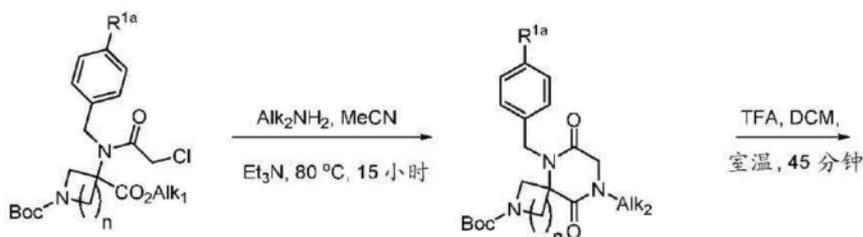
[0664] 其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义;并且其中 $R^{2a}$ 如针对式(I<sub>f</sub>)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0665] 流程1中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程1c中。

[0666] 流程1c

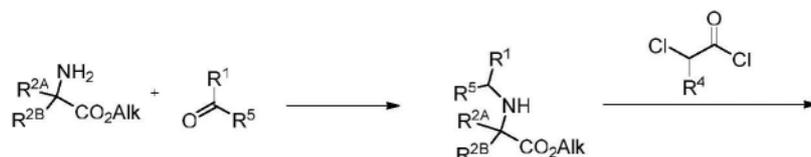


[0667]

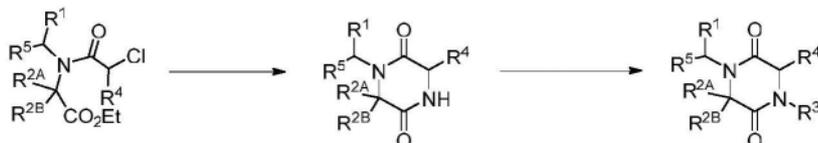
[0668] 其中R<sup>1a</sup>和R<sup>2a</sup>如针对式 (If) 或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0669] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可以根据流程2来合成。

[0670] 流程2

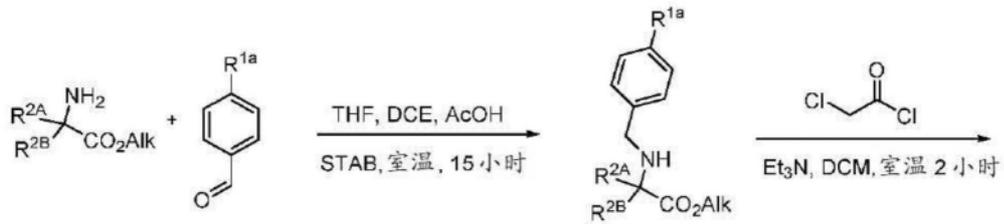


[0671]

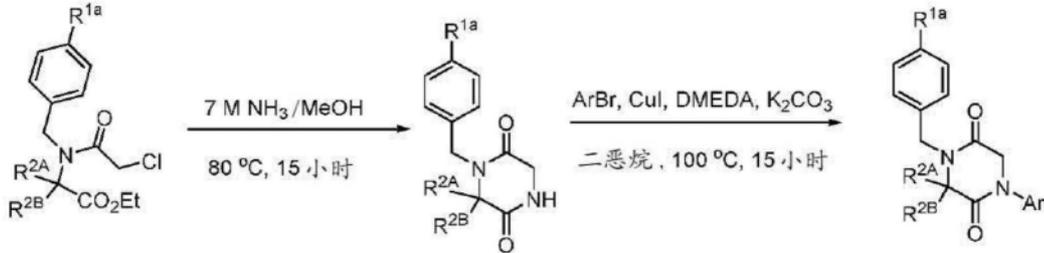
[0672] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如针对式 (I) 或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0673] 流程2中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程2a中。

[0674] 流程2a



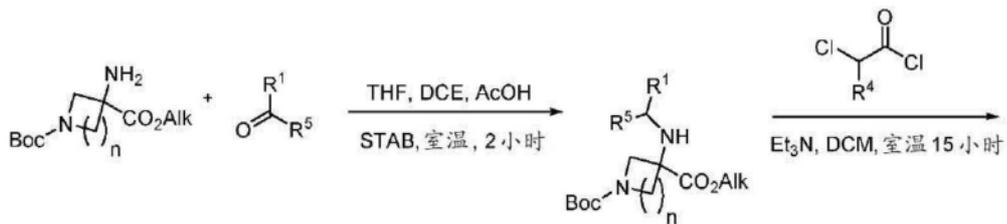
[0675]



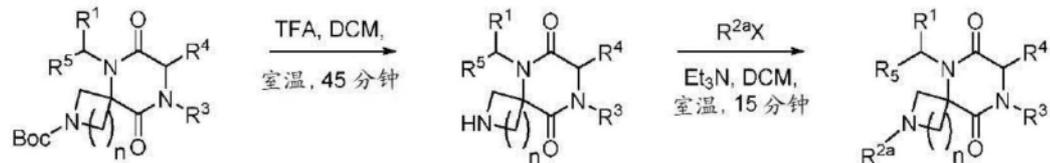
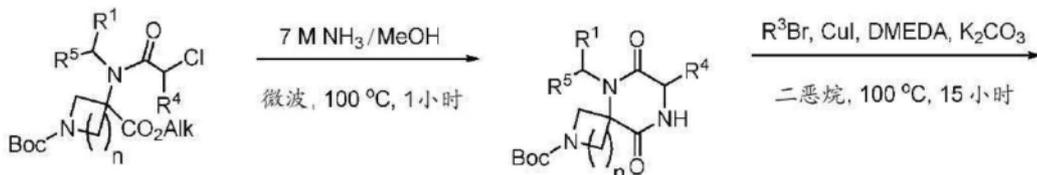
[0676] 其中 $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义;并且其中 $R^{1a}$ 如针对式(If)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0677] 流程2中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程2b中。

[0678] 流程2b



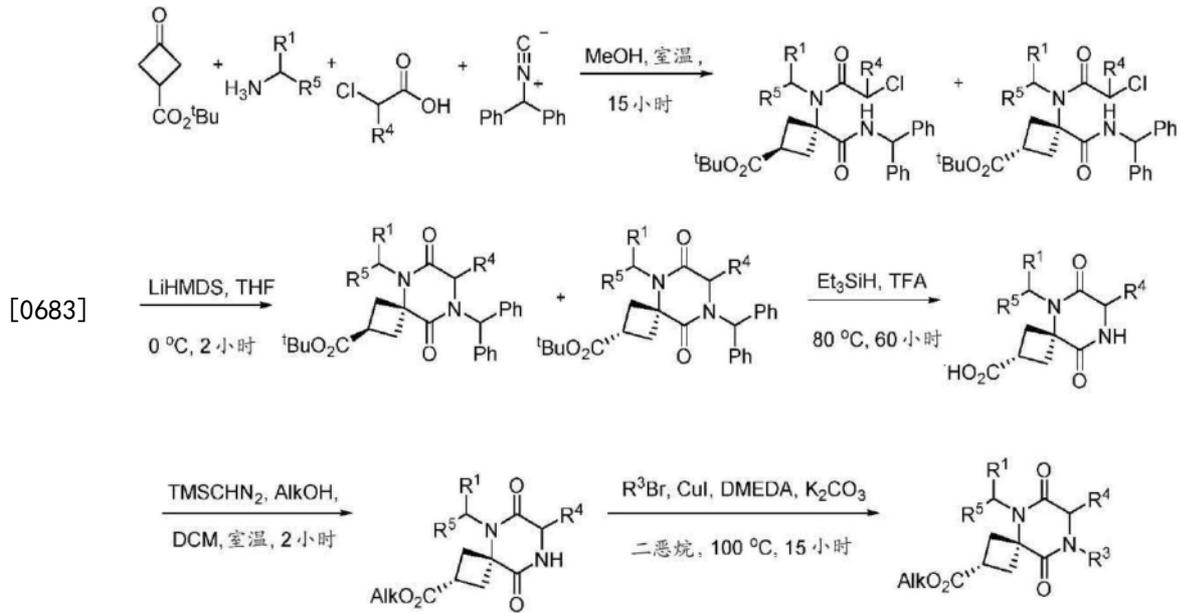
[0679]



[0680] 其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义,其中 $R^{2a}$ 如针对式(If)或本文详述的其任何变化形式所定义,并且其中X是卤素。

[0681] 另一个示例性实施方案(例如流程2中的制备方法的另一个示例性实施方案)示于流程2c中。

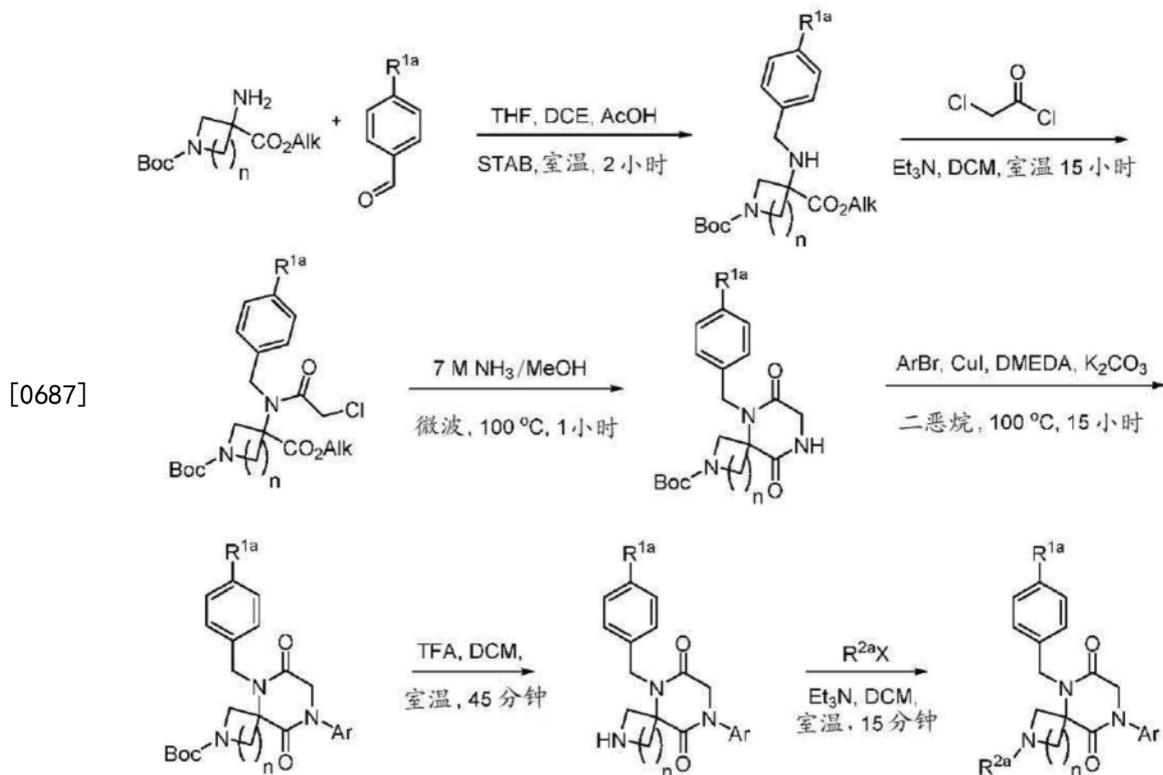
[0682] 流程2c



[0684] 其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0685] 流程2中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程2d中。

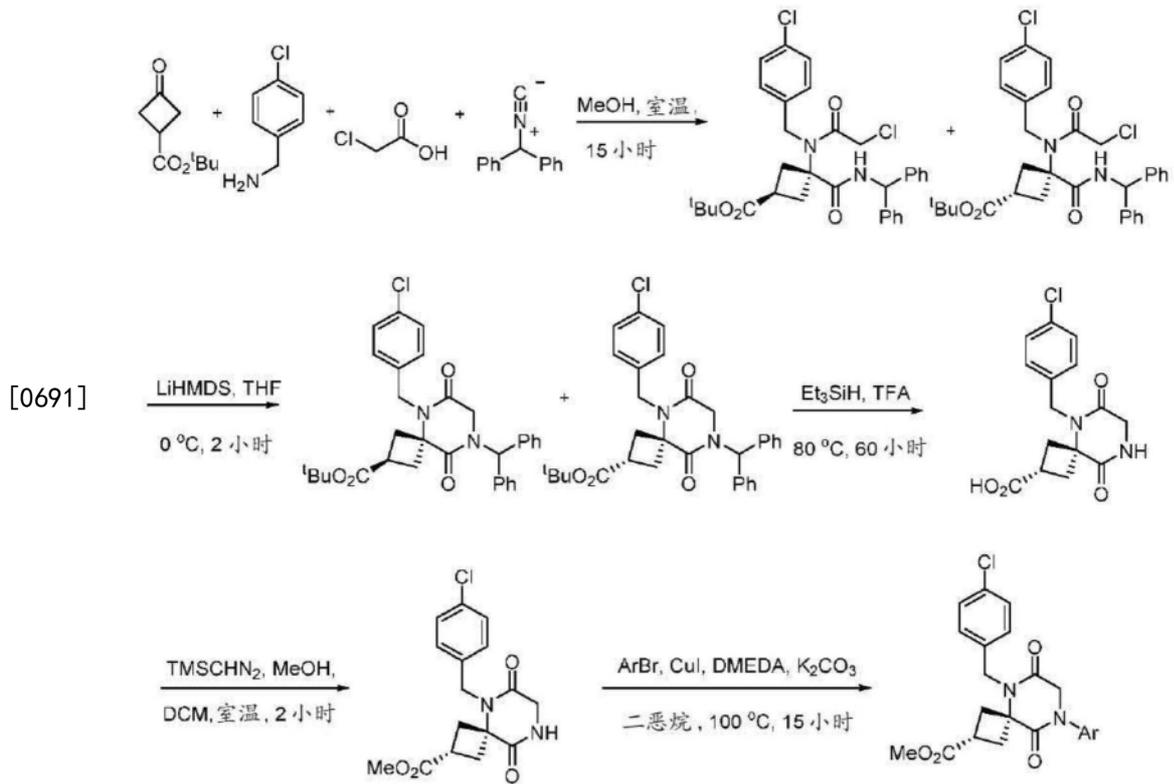
[0686] 流程2d



[0688] 其中 $R^{1a}$ 和 $R^{2a}$ 如针对式(I<sub>f</sub>)或本文详述的其任何变化形式所定义。

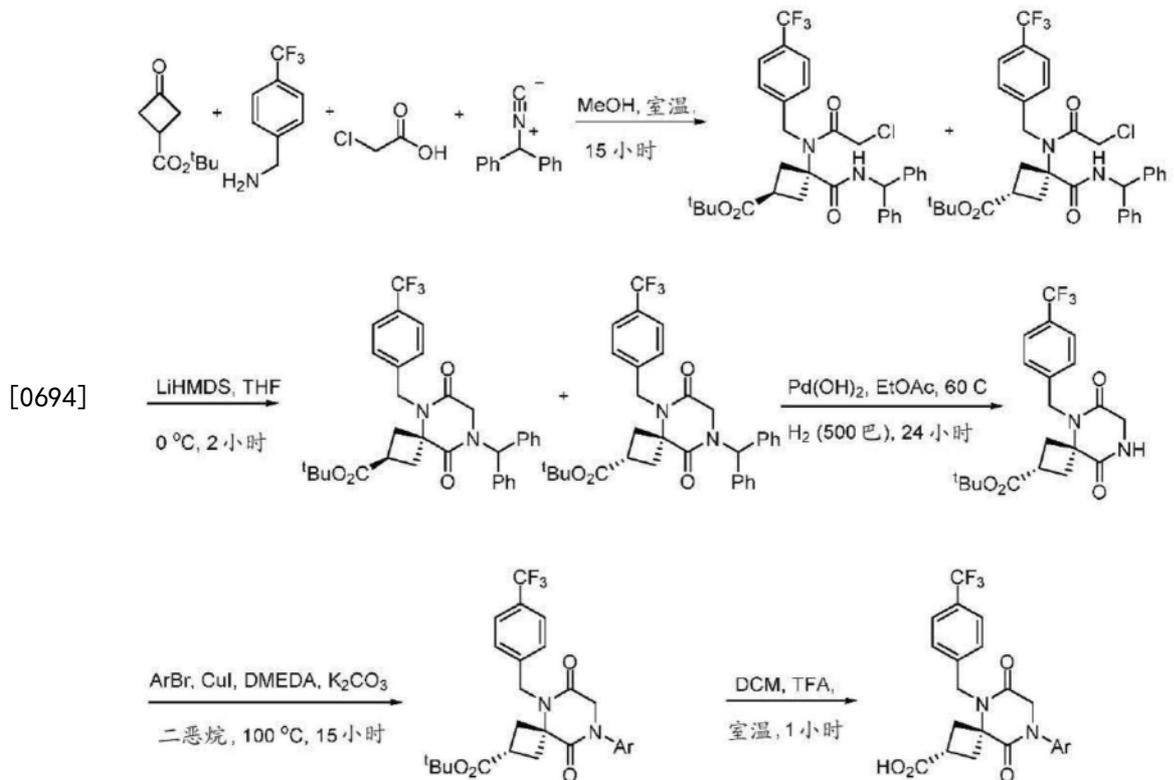
[0689] 另一个示例性实施方案(例如流程2中的制备方法的另一个示例性实施方案)示于流程2e中。

[0690] 流程2e



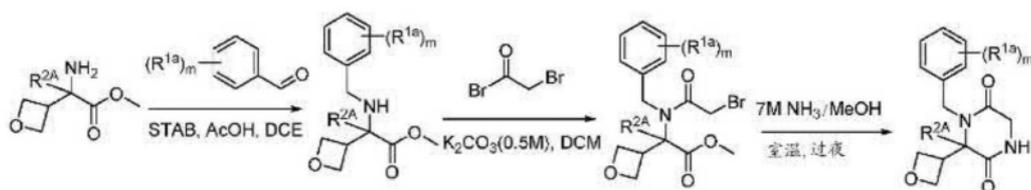
[0692] 另一个示例性实施方案(例如流程2中的制备方法的另一个示例性实施方案)示于流程2f中。

[0693] 流程2f

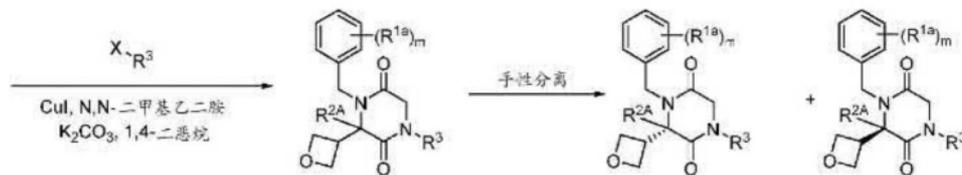


[0695] 流程2中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程2g中。

[0696] 流程2g



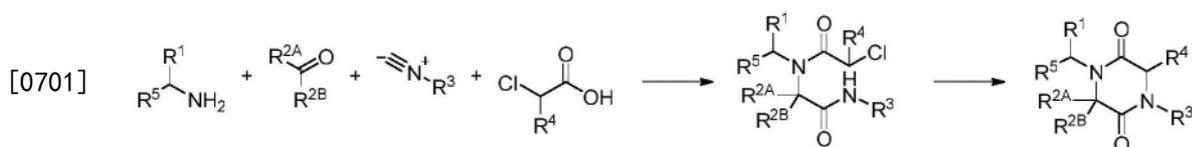
[0697]



[0698] 其中X是卤化物；其中 $R^{2A}$ 和 $R^3$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义；并且其中 $R^{1a}$ 和m如针对式(Ik-1)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0699] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可以根据流程3来合成。

[0700] 流程3

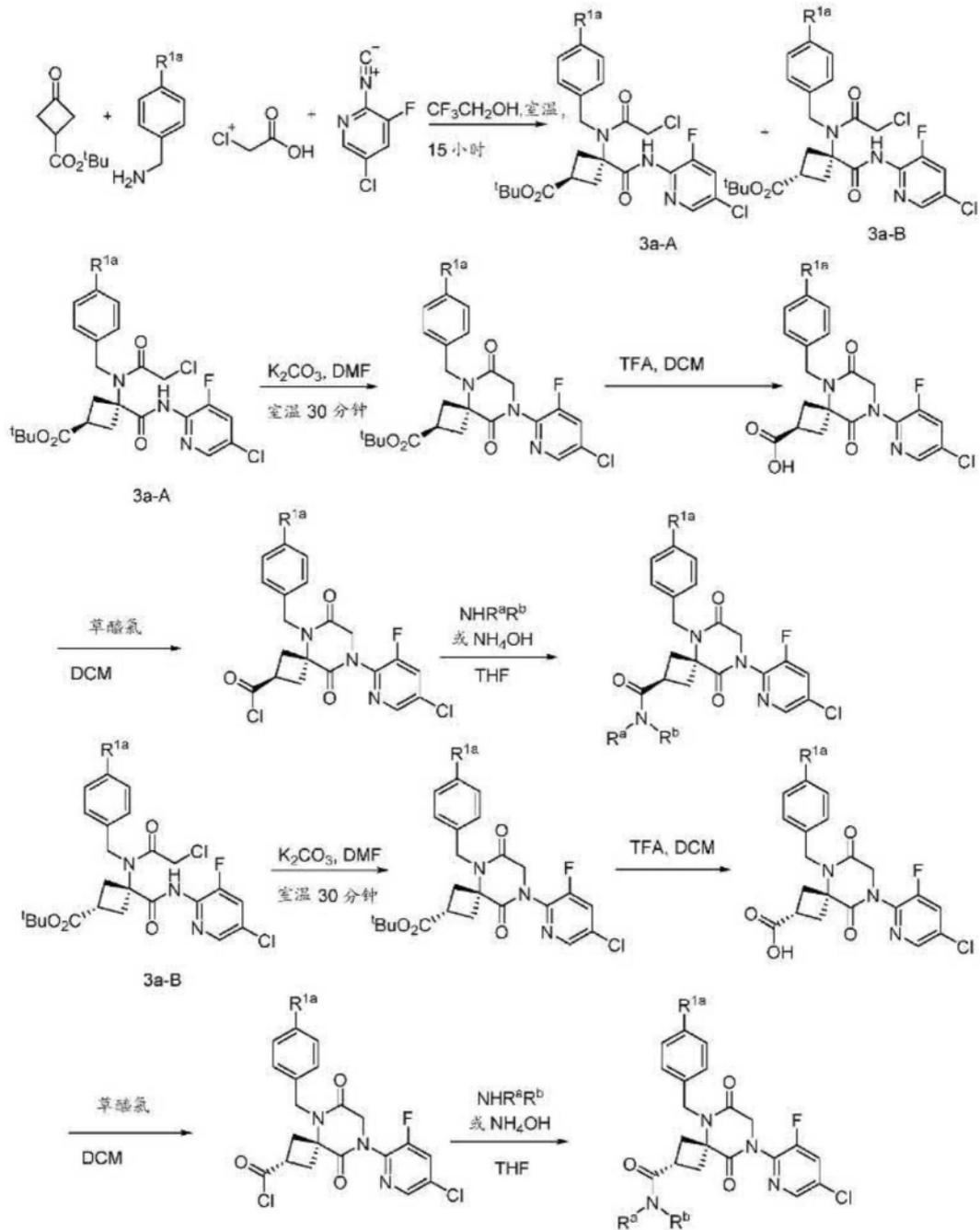


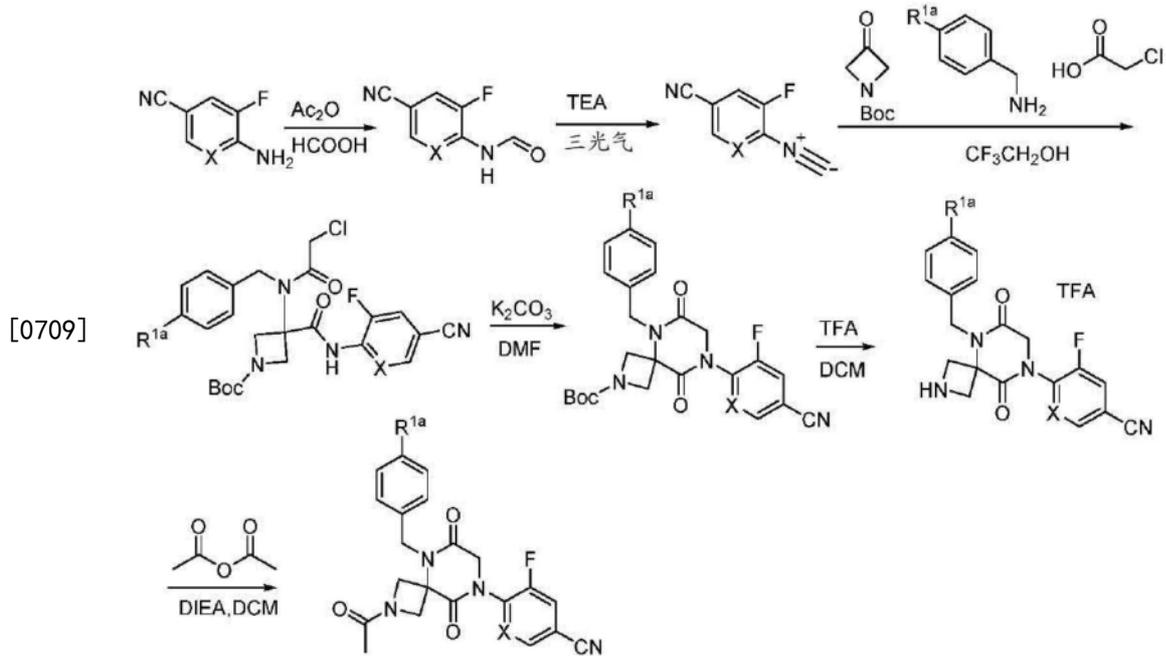
[0701]

[0702] 其中 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 如针对式(I)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0703] 流程3中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程3a中。

[0704] 流程3a

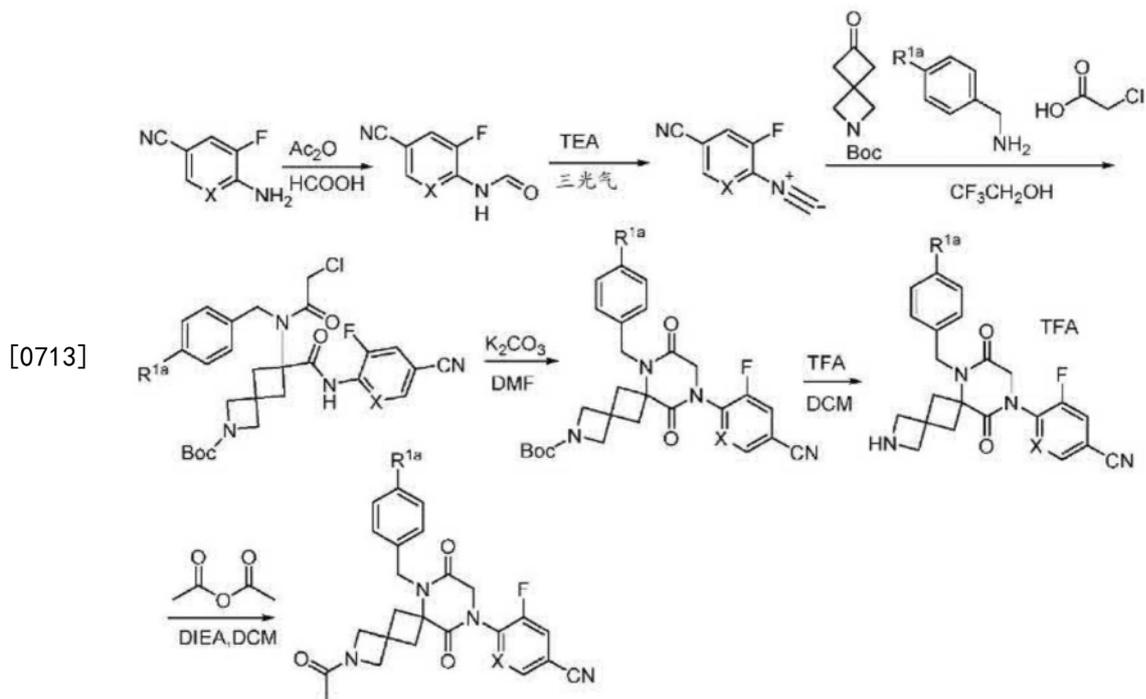




[0710] 其中X是CH或N;并且其中R<sup>1a</sup>如针对式(I<sub>f</sub>)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0711] 流程3中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程3b-2中。

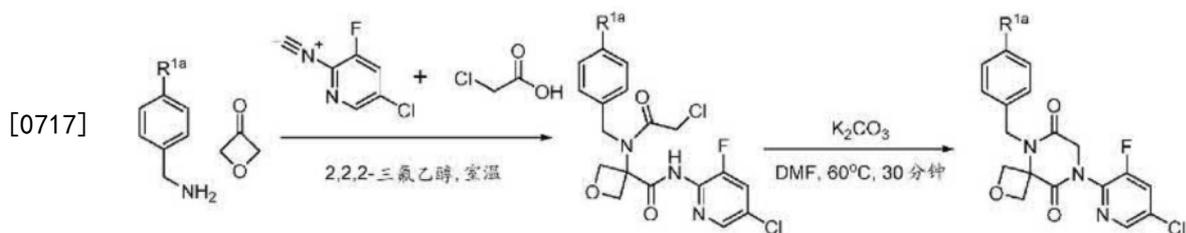
[0712] 流程3b-2



[0714] 其中X是CH或N;并且其中R<sup>1a</sup>如针对式(I<sub>f</sub>)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0715] 流程3中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程3c中。

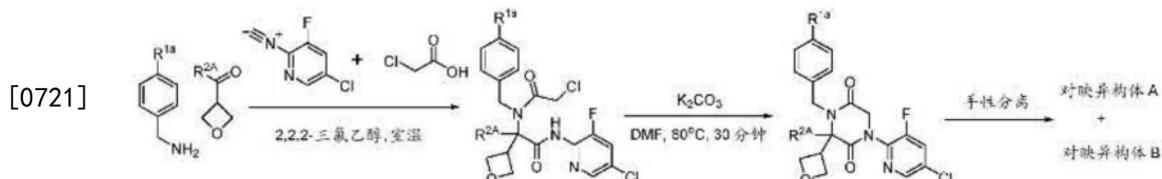
[0716] 流程3c



[0718] 其中R<sup>1a</sup>如针对式 (If) 或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0719] 流程3中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程3d中。

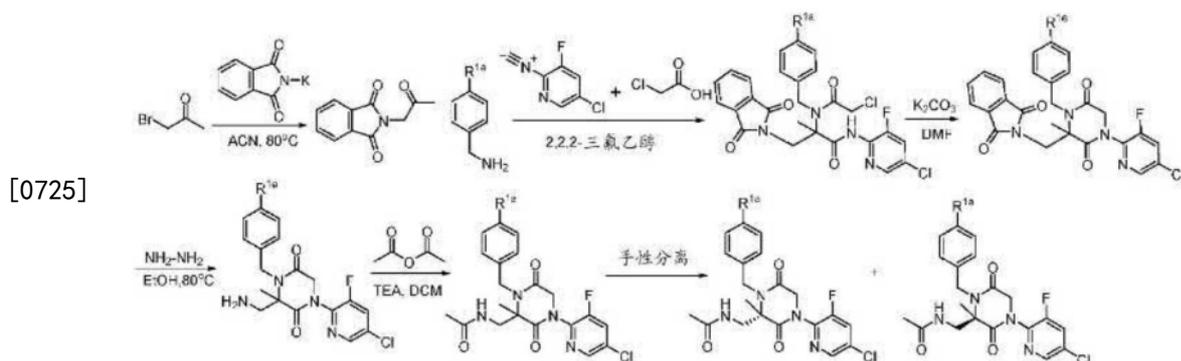
[0720] 流程3d



[0722] 其中R<sup>2a</sup>如针对式 (I) 或本文详述的其任何变化形式所定义;并且其中R<sup>1a</sup>选自由以下组成的群组: 氰基、卤代取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基。

[0723] 流程3中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程3e中。

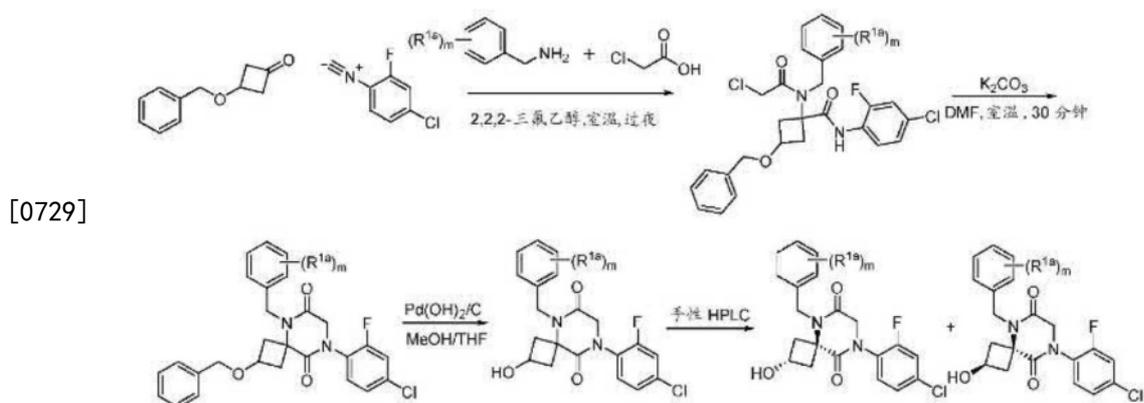
[0724] 流程3e



[0726] 其中R<sup>1a</sup>选自由以下组成的群组: 氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基。

[0727] 流程3中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程3f中。

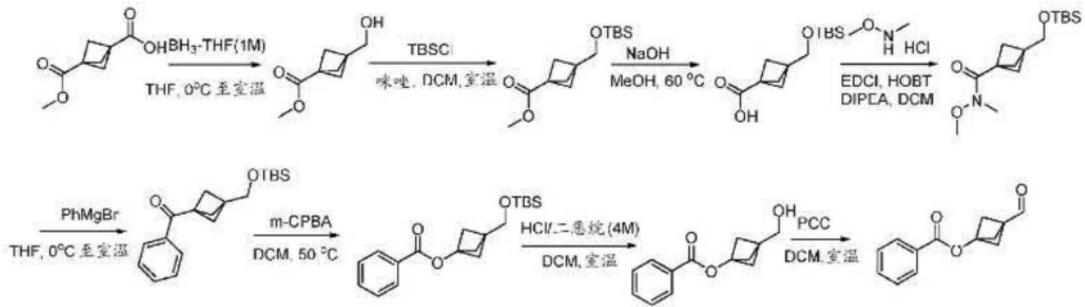
[0728] 流程3f



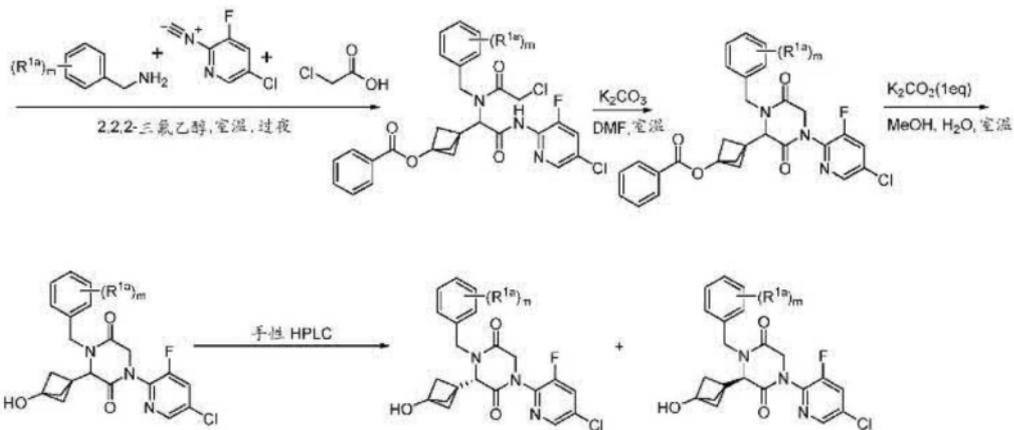
[0730] 其中R<sup>1a</sup>选自自由以下组成的群组: 卤代和取代或未取代的烷基; 并且其中m是0、1或2。

[0731] 流程3中的制备方法的另一个示例性实施方案示于流程3g中。

[0732] 流程3g



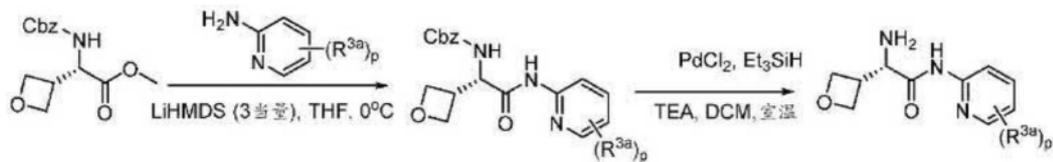
[0733]



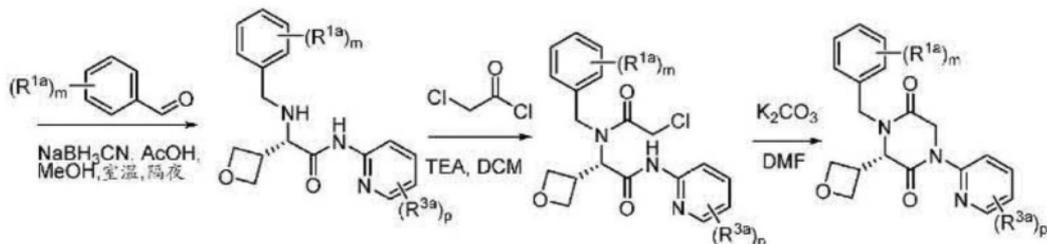
[0734] 其中R<sup>1a</sup>和m如针对式(Ik-1)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0735] 另一种示例性制备方法示于流程4中。

[0736] 流程4



[0737]



[0738] 其中R<sup>1a</sup>、R<sup>3a</sup>、m和p如针对式(Ik-1)或本文详述的其任何变化形式所定义。

[0739] 特定非限制性实例提供于以下实施例部分中。

[0740] 实施例

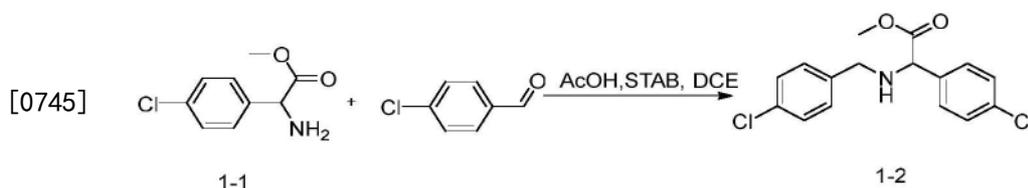
[0741] 提供以下实施例以说明而非限制本文提供的组合物、用途和方法。使用以上描述的通用方法来制备化合物。在以下实施例中, 通过使用化合物编号后跟特定字母的化合物

名称来指明此种化合物的立体异构形式或立体异构体混合物,如从特定实施例的上下文显而易见。因此,应当了解,如果化合物如化合物288可能呈两种单独的立体异构形式存在,那么本文可以使用两种字母名称288A和288B来指代单独的立体异构形式。类似地,如将从以下实施例显而易见的单独非对映异构体或其混合物可以命名为858A、858B、858C和858D。应当了解,本文提供的数据表(例如表A)在适用时将通过使用这些实施例中所指示的名称来提供与特定立体异构体相关的数据。关于本文所使用的术语,还应当了解,这些实施例中以字母名称提到的呈特定立体异构体形式的某些化合物可以在通过结构和名称指明所述化合物的表1中找到对应物。

[0742] 贯穿实施例,使用以下缩写:TEA(三甲胺)、DCM(二氯甲烷)、(Boc)<sub>2</sub>O(二碳酸二(叔丁)酯)、EA(乙酸乙酯)、PE(石油醚)、DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、DIEA(N-乙基-N-异丙基丙-2-胺)、HATU(六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、HOBt(羟基苯并三唑)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺)、MeOH(甲醇)、EtOH(乙醇)、IPA(iPrOH;丙-2-醇)、NMP(1-甲基吡咯烷-2-酮)、STAB(三乙酰氧基硼氢化钠)、ACN(乙腈)、TFA(三氟乙酸)、DPPA(二苯基磷酰基叠氮化物)、DBU(1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯)、THF(四氢呋喃)、PPh<sub>3</sub>(三苯基磷烷)、SM(起始物质)、Hex(己烷)、NCS(N-氯丁二酰亚胺)、r.t.(室温)、DCE(二氯乙烷)、FA(甲酸)、CHCl<sub>3</sub>(三氯甲烷)、BnBr(溴甲苯)、HCl(氯化氢)、equiv(当量)、RT(停留时间)、SFC(超临界流体色谱)和DSC(碳酸双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯)。

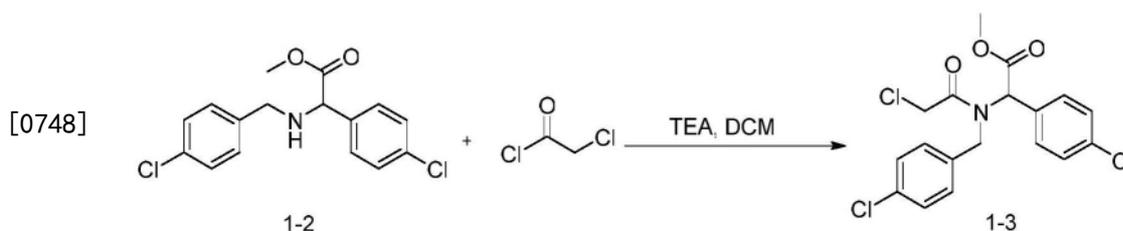
[0743] 实施例1:合成化合物288

[0744] 1.合成中间物1-2:



[0746] 在室温下向2-氨基-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(1.5g,7.51mmol,1.0当量)在DCE(20mL)中的溶液中加入4-氯苯甲醛(1.05g,7.47mmol,1.00当量)、乙酸(900mg,14.99mmol,2.00当量)和STAB(2.4g,11.32mmol,1.50当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,用EA(100mL)稀释,用盐水(50mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,得到2.4g(99%)2-(4-氯苯基)-2-[[4-(4-氯苯基)甲基]氨基]乙酸甲酯,呈棕色油状。

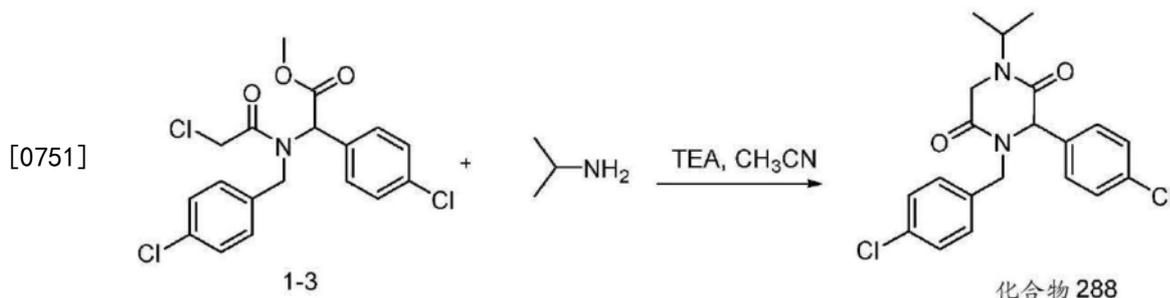
[0747] 2.合成中间物1-3:



[0749] 在室温下向2-(4-氯苯基)-2-[[4-(4-氯苯基)甲基]氨基]乙酸甲酯(2.4g,7.40mmol,1.00当量)在DCM(30mL)中的溶液中逐滴加入TEA(1.5g,14.82mmol,2.00当量)和2-氯乙酰氯(1g,8.85mmol,1.20当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,用DCM(50mL)稀释,用盐水(20mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱用ACN和水(3:1)

进行提纯,得到2g (67%) 2-[2-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]乙酰氨基]-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯,呈棕色油状。

[0750] 3.合成化合物288:



[0752] 在室温下向2-[2-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]乙酰氨基]-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(150mg, 0.37mmol, 1.0当量)在ACN(10mL)中的溶液中加入丙-2-胺(66.5mg, 1.1mmol, 3.0当量)和TEA(115mg, 1.1mmol, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌1小时且在80℃下搅拌2小时,在减压下浓缩,并且通过Prep-HPLC用以下条件(2号AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))进行提纯:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5um,19\*150mm;流动相,水(0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)和ACN(48.0% ACN直到68.0%,8分钟);检测器,UV 220nm,得到100mg 3-(4-氯苯基)-4-[(4-氯苯基)甲基]-1-(丙-2-基)哌嗪-2,5-二酮。LRMS (ES) m/z 391 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ7.44-7.33 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 4H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.88 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.40 (h, J=6.9Hz, 1H), 4.15 (d, J=17.7Hz, 1H), 3.98 (d, J=17.8Hz, 1H),

[0753] 3.86 (d, J=15.1Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)。

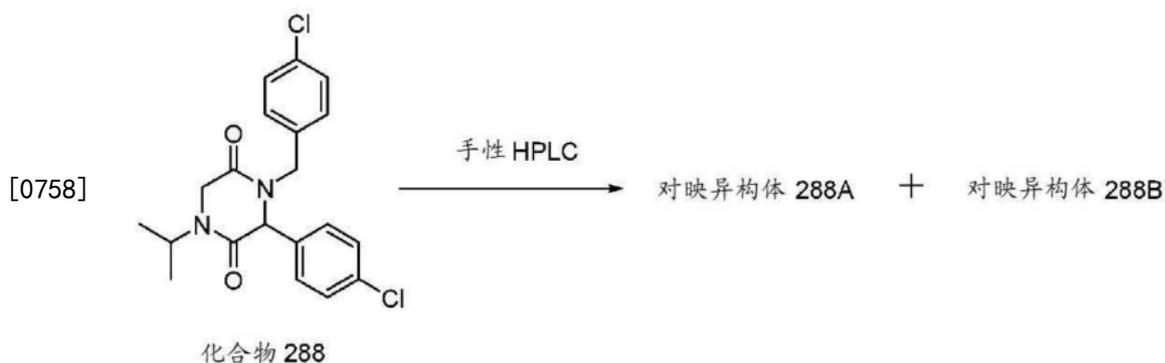
[0754] 通过与针对化合物288所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
293	M+H=392
294	M+H=357
297	M+H=392
298	M+H=391
299	M+H=375
300	M+H=371
301	M+H=382
302	M+H=391
303	M+H=375

[0755]

化合物编号	LRMS (ES) m/z
304	M+H=371
305	M+H=371
306	M+H=382
307	M+H=382
308	M+H=425
309	M+H=425
310	M+H=391
[0756] 311	M+H=375
312	M+H=391
313	M+H=387
314	M+H=425
315	M+H=426
316	M+H=405
317	M+H=383
318	M+H=397.2
319	M+H=417.1

[0757] 4. 分离化合物288对映异构体:对映异构体288A和对映异构体288B



[0759] 通过手性HPLC用以下条件分离外消旋化合物3-(4-氯苯基)-4-[ (4-氯苯基) 甲基]-1-环戊基哌嗪-2,5-二酮(80mg,0.19mmol,1.0当量):(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB, 2\*25cm,5 $\mu$ m;流动相A:Hex--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:30B:30B, 10min;220/254nm),得到25.4mg(第一洗脱峰)对映异构体288A和32mg(第二洗脱峰)对映异构体288B。手性分析数据(柱:CHIRAL Cellulose-SB;0.46cm $\times$ 15cm;5 $\mu$ m;Hex(0.2% IPAmine):EtOH=70:30,1ml/min)显示对映异构体288A是第一洗脱峰(RT 3.3分钟)且对映异构体288B是第二洗脱峰(RT 4.0分钟)。

[0760] 对映异构体288A:LRMS (ES) m/z 391 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 7.44-7.34 (m, 2H), 7.39-7.22 (m, 4H), 7.27-7.13 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.87 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.39 (h, J=6.8Hz, 1H), 4.15 (d, J=17.7Hz, 1H), 3.97 (d, J=17.8Hz, 1H), 3.86 (d, J=15.1Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.9Hz, 3H)。

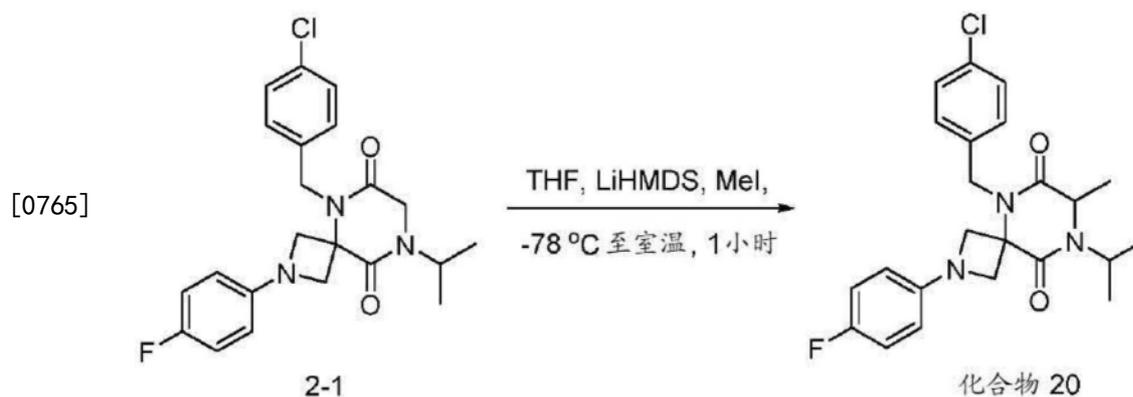
[0761] 对映异构体288B:LRMS (ES) m/z 391 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 7.44-7.33 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 4H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.87 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.41

(p, J=6.8Hz, 1H), 4.15 (d, J=17.7Hz, 1H), 3.97 (d, J=17.8Hz, 1H), 3.86 (d, J=15.1Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0762] 通过与针对对映异构体288A和对映异构体288B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

对映异构体编号	HPLC RT (分钟)	LRMS (ES) m/z	HPLC 分离条件
293A	2.1	M+H=392	CHIRALPAK IA-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 mL/min
293B	2.5	M+H=392	
297A	1.7	M+H=392	
297B	2.3	M+H=392	
629A	1.48	M+H=473	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 mL/min
629B	1.90	M+H=473	

[0764] 实施例2:合成化合物20



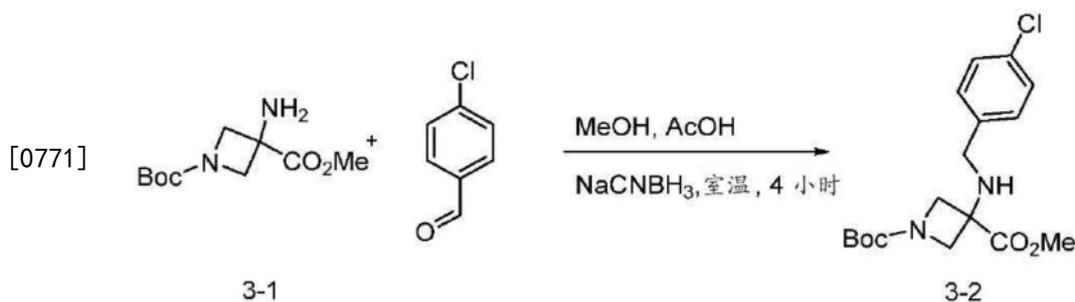
[0766] 在-78℃下向5-(4-氯苯甲基)-2-(4-氟苯基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(20.5mg, 0.049mmol, 1.0当量)在无水THF(2mL)中的溶液中加入LHMDS(1M THF溶液, 54μL, 0.054mmol, 1.1当量)。在-78℃下将混合物搅拌2分钟,向混合物中加入MeI(2M 乙醚溶液, 30μL, 0.059mmol, 1.2当量),在-78℃下搅拌5分钟,缓慢升温至室温并且用水和EA稀释。使有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱(40g柱, 0-60% EtOAc/己烷)进行提纯,得到9.9mg(47%)5-(4-氯苯甲基)-2-(4-氟苯基)-8-异丙基-7-甲基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮,呈白色固体状。LRMS (ES) m/z 430.1 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(二氯甲烷-d<sub>2</sub>, 400MHz, ppm) δ7.40-7.28 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 2H), 6.46-6.37 (m, 2H), 5.29 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.87 (d, J=16.3Hz, 1H), 4.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.44 (hept, J=6.8Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.03 (dd, J=9.8, 8.2Hz, 2H), 1.49 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.33 (dd, J=6.9, 5.0Hz, 6H)。

[0767] 通过与针对化合物20所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
329	M+H=412.1

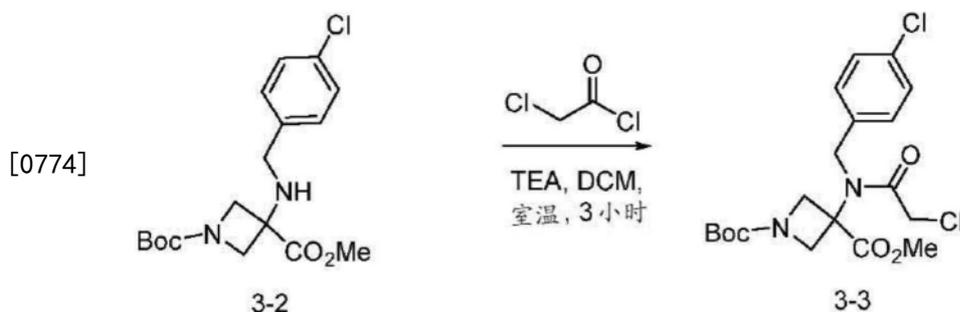
[0769] 实施例3:合成化合物65

[0770] 1.合成中间物3-2



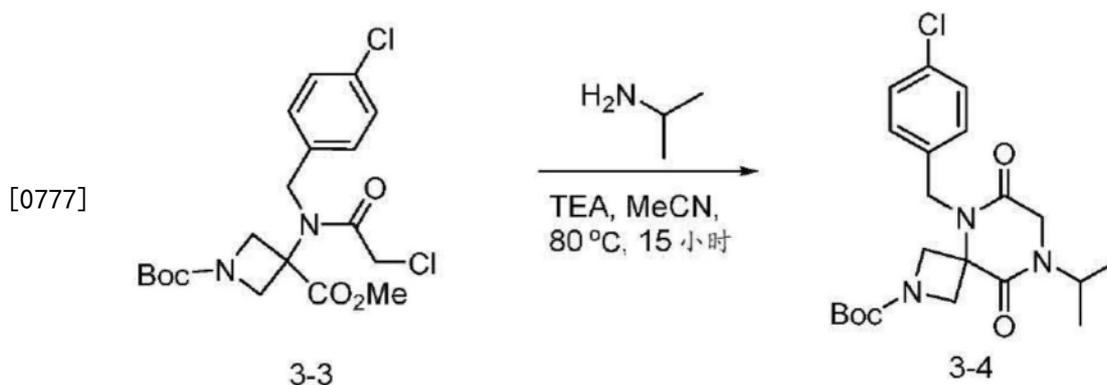
[0772] 向3-甲基-3-氨基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯(5.0g,21.7mmol,1.0当量)在MeOH(50mL)中的溶液中加入4-氯苯甲醛(4.5g,32.6mmol,1.5当量)。在室温下将混合物搅拌1小时。向此混合物中加入NaCNBH<sub>3</sub>(1.4g,21.7mmol,1.0当量)和AcOH(1mL)。将此混合物继续搅拌4小时,在减压下浓缩,并且用DCM(60mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)稀释。用DCM(25mL)萃取水层。使所合并的有机层经硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱(80g柱,0-100% EtOAc/己烷)进行提纯,得到6.0g(78%)3-((4-氯苯甲基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(ES)m/z 355.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(二氯甲烷-d<sub>2</sub>,400MHz,ppm)δ7.35(s,4H),4.19(d,J=8.8Hz,2H),3.86(d,J=8.8Hz,2H),3.82(s,3H),3.68(s,2H),1.46(s,9H)。

[0773] 2.合成中间物3-3



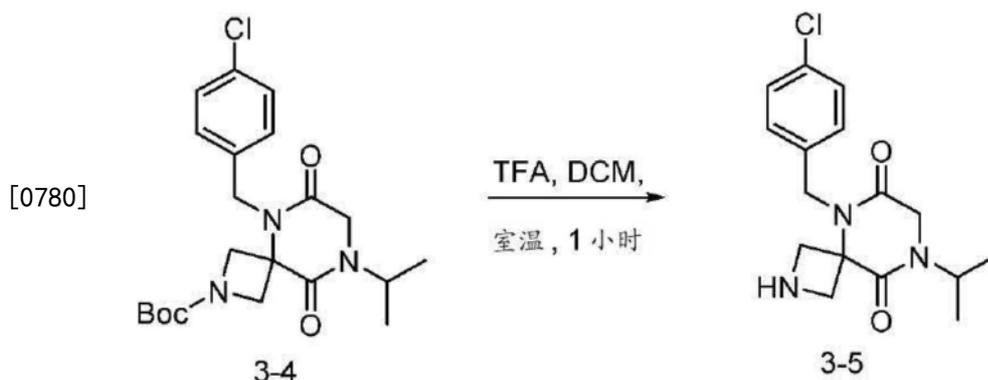
[0775] 向冷却降至0℃的3-((4-氯苯甲基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(6.0g,16.9mmol,1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入TEA(7.1mL,50.7mmol,3.0当量)和氯乙酰氯(2.7mL,33.8mmol,2.0当量)。去除冰浴并且在室温下将混合物搅拌3小时,然后倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)中。用DCM(100mL)将水层萃取三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到中间产物3-(2-氯-N-(4-氯苯甲基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(ES)m/z 431.1(M+H)。

[0776] 3.合成中间物3-4



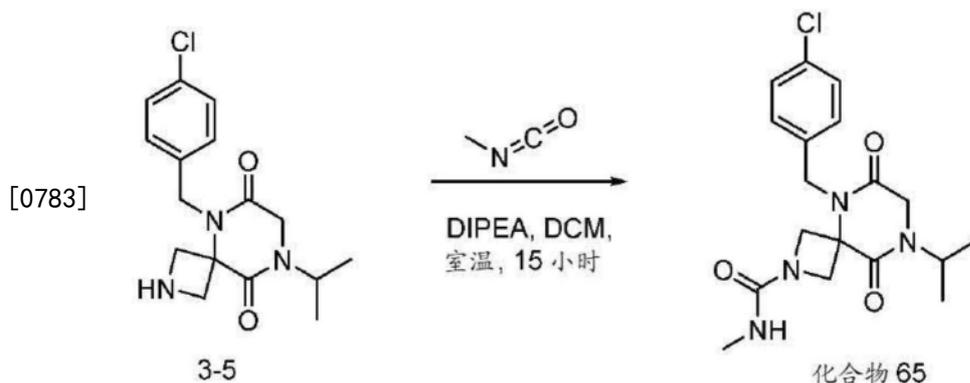
[0778] 向3-(2-氯-N-(4-氯苯基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(16.9mmol, 1.0当量, 假定100%产率)在ACN(300mL)中的溶液中加入异丙胺(2.9mL, 33.9mmol, 2.0当量)和TEA(7.1mL, 50.8mmol, 3.0当量)。将混合物加热至80℃后维持15小时, 浓缩, 并且通过硅胶色谱(80g, 0-100% EtOAc/己烷)进行提纯, 得到6.5g(91%)5-(4-氯苯基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯, 呈有色固体状。LRMS(ES)m/z 366.1(M+H-<sup>t</sup>Bu)。

[0779] 4.合成中间物3-5



[0781] 向5-(4-氯苯基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(6.5g, 15.4mmol, 1.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中加入TFA(12mL)。在室温下将混合物搅拌1小时, 浓缩, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)稀释, 并且用DCM萃取三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 浓缩, 并且通过硅胶色谱(40g柱, 0-50% MeOH/DCM)进行提纯, 得到4.1g(83%)5-(4-氯苯基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮, 呈灰白色固体状。LRMS(ES)m/z 322.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(二氯甲烷-d<sub>2</sub>, 400MHz, ppm) δ 7.36-7.32(m, 2H), 7.28-7.24(m, 2H), 5.16(s, 2H), 4.85(p, J=6.9Hz, 1H), 4.30-4.19(m, 4H), 4.00(s, 2H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0782] 5.合成化合物65



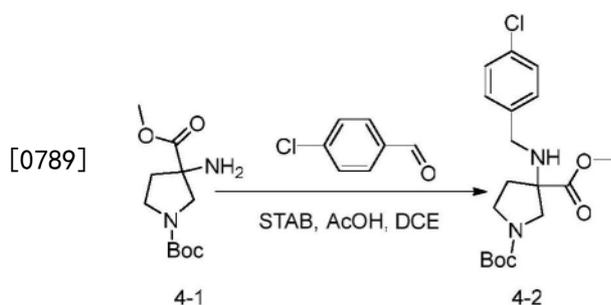
[0784] 向5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(20mg, 0.062mmol, 1.0当量)在DCM(0.2mL)中的溶液中加入DIEA(22 $\mu$ L, 0.12mmol, 2.0当量)和异氰酸甲酯(5.0mg, 0.093mmol, 1.5当量)。在室温下将混合物搅拌15小时,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5 $\mu$ C18 150 $\times$ 21.2mm, 10-70%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯,得到8.6mg (37%) 5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-N-甲基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺,呈白色发泡固体状。LRMS (ES)  $m/z$  379.1 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR: (甲醇- $d_4$ , 400MHz, ppm)  $\delta$  7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.75 (hept, J=6.9Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0785] 通过与针对化合物65所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) $m/z$
64	M+H=380.1
66	M+H=445.2
67	M+H=413.1
68	M+H=399.1
69	M+H=384.1
70	M+H=439.2

[0787] 实施例4:合成化合物373

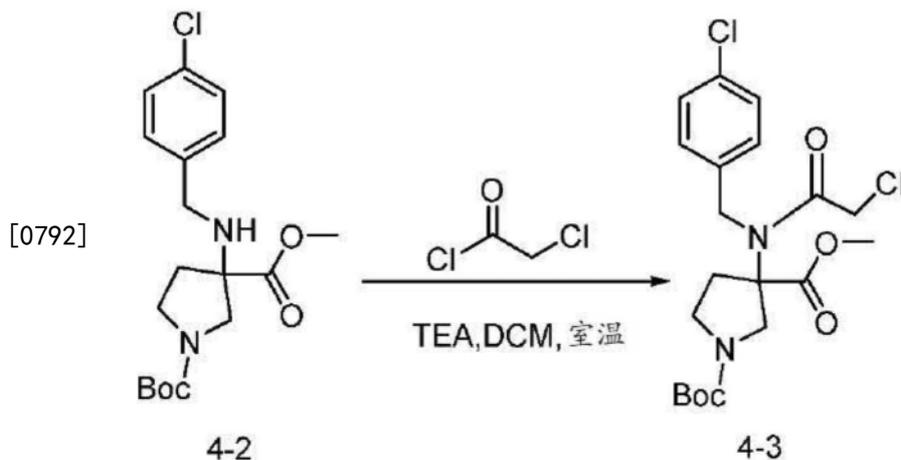
[0788] 1.合成中间物4-2



[0790] 在室温下向3-氨基吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯(1.9g, 7.78mmol, 1.0当量)在DCE(30mL)中的溶液中加入4-氯苯甲醛(1.1g, 7.83mmol, 1.0当量)和乙酸(934mg, 15.55mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌10分钟。向此混合物中逐份加入STAB(2.5g, 11.80mmol, 1.50当量)。将混合物继续搅拌1.5小时,用水(20mL)淬灭,并且用DCM(20mL)萃取两次。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤所合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,在

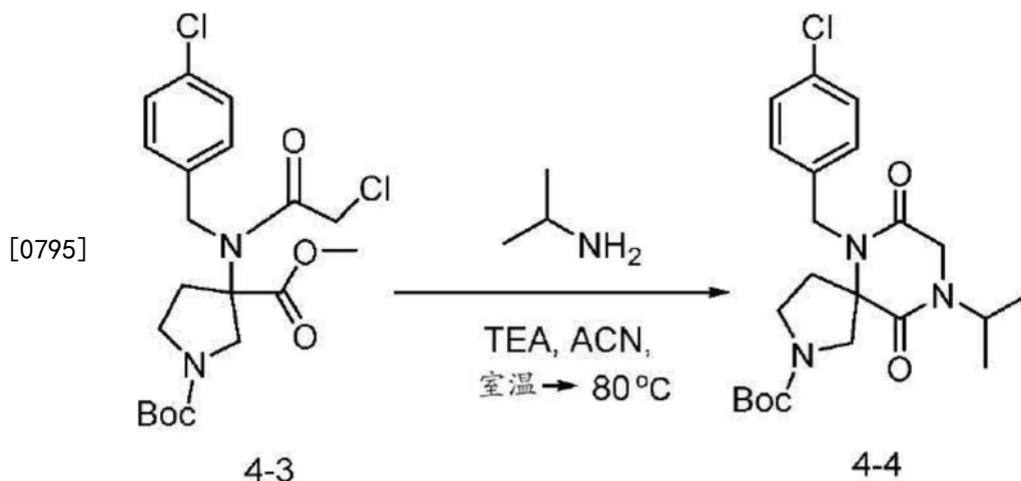
减压下浓缩,并且通过反相HPLC用以下条件进行提纯: (柱, C18硅胶; 流动相, A: 水 (10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: ACN, 65% B至75% B梯度, 20min; 检测器, UV 210/254nm), 得到2.2g (77%) 3-[[ (4-氯苯基) 甲基] 氨基] 吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁3-甲酯, 呈棕色油状。LRMS (ES)  $m/z$  313 (M+H-56)。

[0791] 2. 合成中间物4-3



[0793] 向冷却至0℃的3-[[ (4-氯苯基) 甲基] 氨基] 吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯 (2.28g, 6.18mmol, 1.0当量) 在DCM (30mL) 中的溶液中加入2-氯乙酰氯 (3.12g, 27.62mmol, 4.50当量) 和TEA (5.63g, 55.64mmol, 9.00当量)。在室温下将混合物搅拌过夜, 用水 (20mL) 淬灭, 并且用DCM (20mL) 萃取两次。用盐水 (20mL) 将所合并的有机层洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥并且在减压下浓缩, 得到2.9g 3-[2-氯-N-[(4-氯苯基) 甲基] 乙酰氨基] 吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯, 呈棕色油状。LRMS (ES)  $m/z$  389 (M+H-56)。

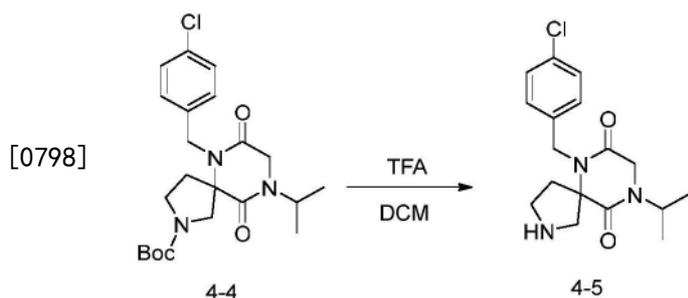
[0794] 3. 合成中间物4-4



[0796] 在室温下向3-[2-氯-N-[(4-氯苯基) 甲基] 乙酰氨基] 吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯 (2.9g, 6.51mmol, 1.0当量) 在ACN (30mL) 中的溶液中加入丙-2-胺 (1.9g, 32.14mmol, 5.00当量) 和TEA (5.3g, 8.00当量)。在室温下将混合物搅拌1小时, 然后加热至80℃过夜。次日将混合物冷却至室温, 在减压下浓缩, 并且通过反相HPLC用以下条件进行提纯: 柱, C18硅胶; 流动相, A: 水 (10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: ACN, 20% B至25% B梯度, 20min; 检测器, UV 210/254nm, 得到2.4g (85%) 6-[(4-氯苯基) 甲基]-7,10-二氧化-9-(丙-2-基)-2,

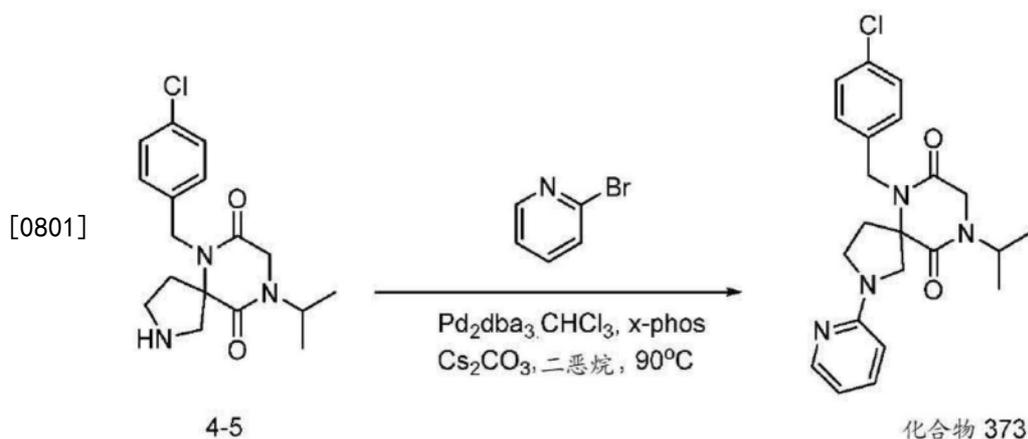
6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯,呈棕色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  380 (M+H-56)。

[0797] 4.合成中间物4-5



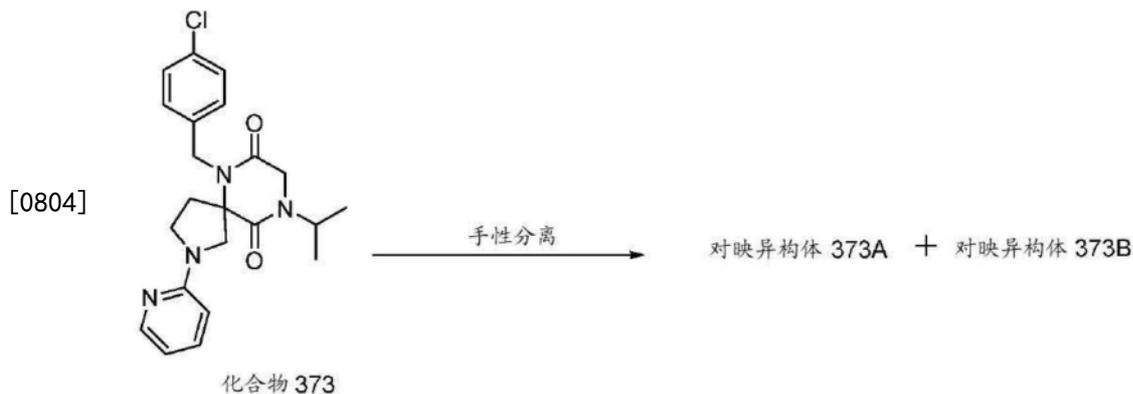
[0799] 在室温下向6-[ (4-氯苯基) 甲基]-7,10-二氧代-9-(丙-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯 (2.4g, 5.51mmol, 1.0当量) 在DCM (30mL) 中的溶液中加入TFA (8mL)。在室温下将混合物搅拌1小时。用氢氧化钠 (6N, 约3mL) 将溶液的pH值调节至9。用水稀释混合物且用DCM (20mL) 萃取两次。用盐水 (20mL) 将所合并的有机层洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥并且在减压下浓缩, 得到1.7g (92%) 6-[ (4-氯苯基) 甲基]-9-(丙-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮, 呈棕色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  336 (M+H)。

[0800] 5.合成化合物373



[0802] 在氮气下向2-溴吡啶 (200mg, 1.27mmol, 1.0当量) 在二恶烷 (5mL) 中的溶液中加入6-[ (4-氯苯基) 甲基]-9-(丙-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮 (94mg, 0.28mmol, 1.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (62mg, 0.06mmol, 0.10当量)、Xphos (57mg, 0.12mmol, 0.20当量) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (389mg, 1.19mmol, 2.0当量)。在90℃下将混合物搅拌过夜, 冷却至室温, 过滤以去除固体, 并且通过Prep-HPLC用以下条件 (2号AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)) 进行提纯: 柱, XBridge Prep C180BD柱, 5um, 19\*150mm; 流动相, 水 (10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 和ACN (39.0% ACN直到53.0%梯度, 8min); 检测器, UV 254nm, 得到15mg (6%) 6-[ (4-氯苯基) 甲基]-9-(丙-2-基)-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮, 呈白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  413 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ : (300MHz, 甲醇- $d_4$ , ppm) :  $\delta$  8.01-7.93 (m, 1H), 7.50 (ddd,  $J=8.9, 7.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.61 (dd,  $J=6.9, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.76-4.54 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (d,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 3.66-3.42 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.20 (dd,  $J=6.8, 1.4\text{Hz}$ , 6H)。

[0803] 6.分离化合物373对映异构体



[0805] 通过手性HPLC用以下条件 (Prep-HPLC-009) 分离外消旋化合物6-[ (4-氯苯基) 甲基] -9-(丙-2-基)-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮 (80mg, 0.19mmol, 1.0当量): 柱: Chiralpak IC, 2\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相A: Hex--HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 15mL/min; 等度洗脱21min; 220/254nm, 得到28.7mg (36%, 第一洗脱峰) 对映异构体373A和29mg (第二洗脱峰) 对映异构体373B, 呈白色固体状。手性分析数据 (CHIRALPAK IC-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; Hex (0.1% DEA) : EtOH=55:45, 1ml/min) 显示对映异构体373A是第一洗脱峰 (RT 2.2分钟) 且对映异构体373B是第二洗脱峰 (RT 3.2分钟)。对映异构体373A: LRMS (ES) m/z 413 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR: (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>, ppm)  $\delta$  7.97 (ddd, J=5.2, 1.9, 0.9Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.8, 7.1, 1.9Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.61 (ddd, J=7.2, 5.1, 0.9Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.76-4.54 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.75 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.66-3.42 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.20 (dd, J=6.8, 1.4Hz, 6H)。

[0806] 对映异构体373B: LRMS (ES) m/z 413 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR: (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.01-7.93 (m, 1H), 7.50 (ddd, J=8.8, 7.2, 1.9Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.61 (dd, J=6.9, 5.4Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.76-4.54 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.75 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.66-3.42 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.20 (dd, J=6.9, 1.4Hz, 6H)。

[0807] 通过与针对化合物373所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[0808] HPLC分离条件

字母	HPLC 条件
<b>A</b>	Repaired Chiral IA; 0.46 cm×10 cm; 5 μ; Hex:EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>B</b>	Repaired IA; 0.46 cm×10 cm; 5 μ; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>C</b>	CHIRALPAK IA-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>D</b>	CHIRALPAK IC-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=55:45, 1 ml/min
<b>E</b>	CHIRALPAK IC-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>F</b>	CHIRALPAK IC-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min
<b>G</b>	CHIRALART Cellulose-SB; 0.46 cm×10 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>H</b>	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×10 cm; 3 μ; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min

[0809]

对映异构 体编号	LRMS (ES) m/z	停留时 间(分钟)	HPLC 分离条件
375A	M+H=412	3.4	A
375B	M+H=412	4.1	
377A	M+H=427	2.9	D
377B	M+H=427	3.7	
351A	M+H=414	3.0	C
351B	M+H=414	4.9	
353A	M+H=414	3.8	C
353B	M+H=414	5.0	
355A	M+H=427	2.0	E
355B	M+H=427	4.0	
357A	M+H=431	1.7	D

对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	停留时间(分钟)	HPLC 分离条件
357B	M+H=431	2.3	
359A	M+H=414	2.6	C
359B	M+H=414	3.9	
361A	M+H=443	3.8	B
361B	M+H=443	5.5	
363A	M+H=429	2.6	C
363B	M+H=429	3.6	
365A	M+H=416	2.4	B
365B	M+H=416	3.8	
379A	M+H=393	2.4	E
379B	M+H=393	2.9	
381A	M+H=407	2.1	E
381B	M+H=407	2.5	
383A	M+H=421	3.0	F
383B	M+H=421	3.6	
369A	M+H=419	2.7	D
369B	M+H=419	3.4	
371A	M+H=455	2.8	G
371B	M+H=455	3.7	
385A	M+H=456	1.6	E
385B	M+H=456	3.1	
387A	M+H=437	3.3	H
387B	M+H=437	4.8	

[0811] 实施例5:合成化合物108

[0812] 1.合成中间物5-2



[0814] 向3-氨基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(7.0g, 30.4mmol, 1.0当量)在MeOH(80mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲醛(5.6g, 31.9mmol, 1.05当量)。在室温下将混合物搅拌1小时,加入NaCNBH<sub>3</sub>(2.9g, 45.6mmol, 1.5当量)和AcOH(0.5mL),并且搅拌2小时。将含有1-(叔丁氧基羰基)-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-3-甲酸的混合物直接用于下一个步骤。LRMS (ES)m/z 389.2(M+H)。

## [0815] 2.合成中间物5-3



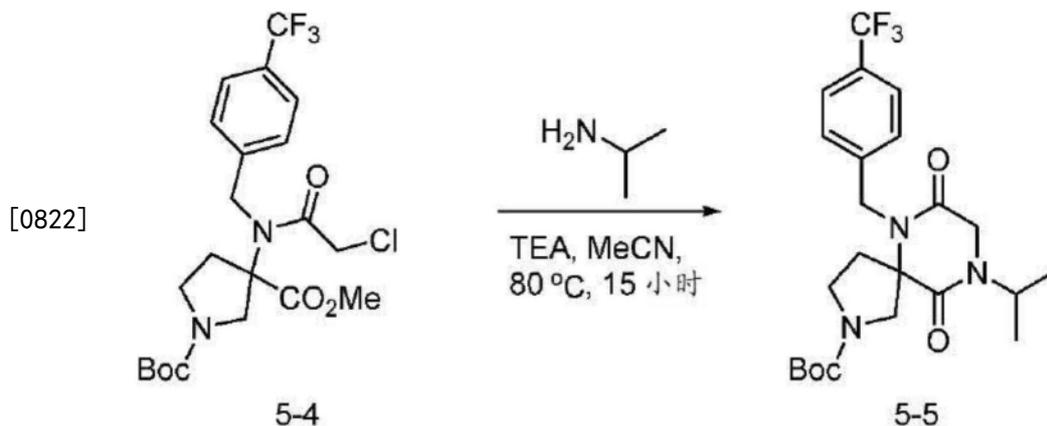
[0817] 向获自前一个反应的含有1-(叔丁氧基羰基)-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-3-甲酸(30.4mmol, 1.0当量)的溶液中加入DCM(100mL)和(三甲基硅烷基)重氮甲烷(2M己烷溶液, 45.6mL, 91.1mmol, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时, 加入AcOH(5.0g), 浓缩至二氧化硅(30g)上, 并且通过硅胶色谱(120g, 0-100% EtOAc/己烷)进行提纯, 得到7.4g(61%, 经过多个步骤)3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯, 呈白色固体状。LRMS(ES) $m/z$  403.2(M+H)。

## [0818] 3.合成中间物5-4



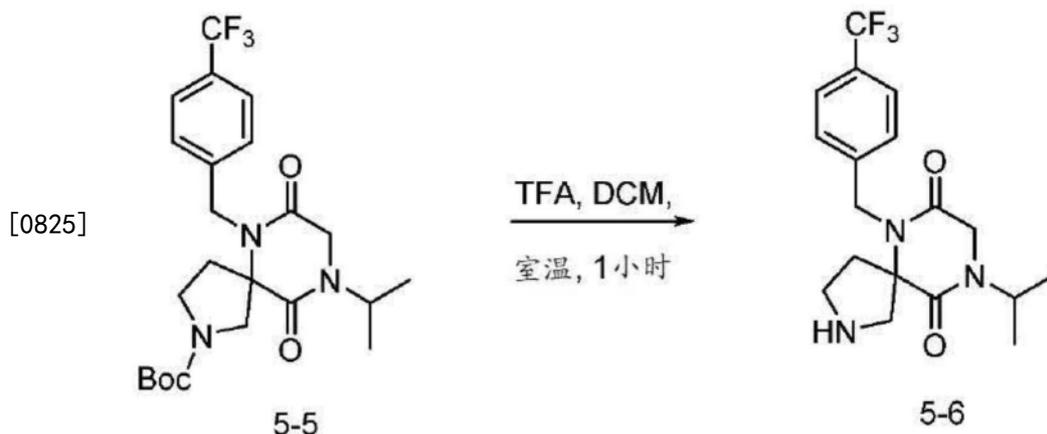
[0820] 向冷却至0℃的3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(7.4g, 18.4mmol, 1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入TEA(7.7mL, 84.9mmol, 3.0当量)和氯乙酰氯(2.9mL, 36.8mmol, 2.0当量)。去除冰浴并且在室温下将混合物搅拌3小时, 然后倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)中。用DCM(100mL)将水层萃取三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 得到中间产物3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(ES) $m/z$  379.1(M+H-Boc)。

## [0821] 4.合成中间物5-5



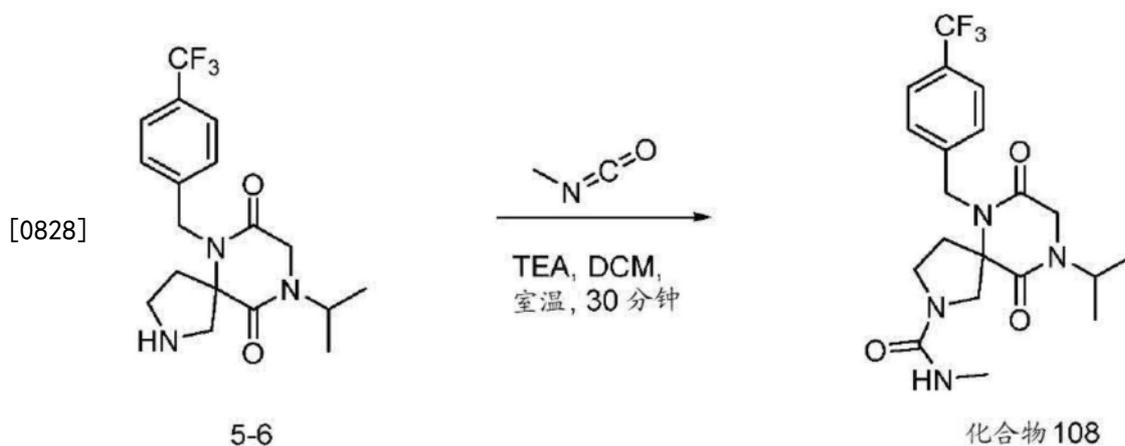
[0823] 向3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(18.4mmol, 1.0当量, 假定100%产率)在ACN(300mL)中的溶液中加入异丙胺(4.7mL, 55.1mmol, 3.0当量)和TEA(7.7mL, 55.1mmol, 3.0当量)。在80°C下将混合物加热15小时, 浓缩, 并且通过硅胶色谱(80g, 0-100% EtOAc/己烷)进行提纯, 得到含有9-异丙基-7,10-二氧化-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯的中间混合物。LRMS(ES)m/z 414.2(M+H<sup>+</sup>tBu)。

[0824] 5.合成中间物5-6



[0826] 向9-异丙基-7,10-二氧化-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(18.4mmol, 1.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中加入TFA(20mL)。在室温下将混合物搅拌1小时, 浓缩, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)稀释, 并且用DCM萃取三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩, 并且通过硅胶色谱(40g柱, 0-50% MeOH/DCM+1% TEA)进行提纯, 得到2.8g(41%, 经过3个步骤)9-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮, 呈固体状。LRMS(ES)m/z 370.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(二氯甲烷-d<sub>2</sub>, 400MHz, ppm) δ7.65-7.60(m, 2H), 7.39-7.33(m, 2H), 4.93-4.65(m, 3H), 4.02(s, 2H), 3.46-3.40(m, 1H), 3.16(ddd, J=11.3, 8.2, 5.3Hz, 1H), 3.00(ddd, J=11.3, 8.1, 6.7Hz, 1H), 2.92(d, J=12.1Hz, 1H), 2.45(ddd, J=13.6, 8.3, 6.7Hz, 1H), 1.98(ddd, J=13.5, 8.0, 5.2Hz, 1H), 1.23(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0827] 6.合成化合物108



[0829] 向9-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮(50mg,0.14mmol,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入TEA(27mg,0.27mmol,2.0当量)和异氰酸甲酯(15mg,0.27mmol,2.0当量)。在室温下将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5 $\mu$ C18 150 $\times$ 21.2mm,10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到49mg(85%)9-异丙基-N-甲基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺,呈白色发泡固体状。LRMS(ES)m/z 327.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm) $\delta$ 7.67-7.62(m,2H),7.43-7.36(m,2H),4.95(d,J=17.0Hz,1H),4.79-4.65(m,2H),4.18(d,J=2.1Hz,2H),3.95(d,J=11.7Hz,1H),3.59(d,J=11.7Hz,1H),3.52-3.43(m,2H),2.69(s,3H),2.49-2.33(m,2H),1.24(dd,J=6.8,1.3Hz,6H)。

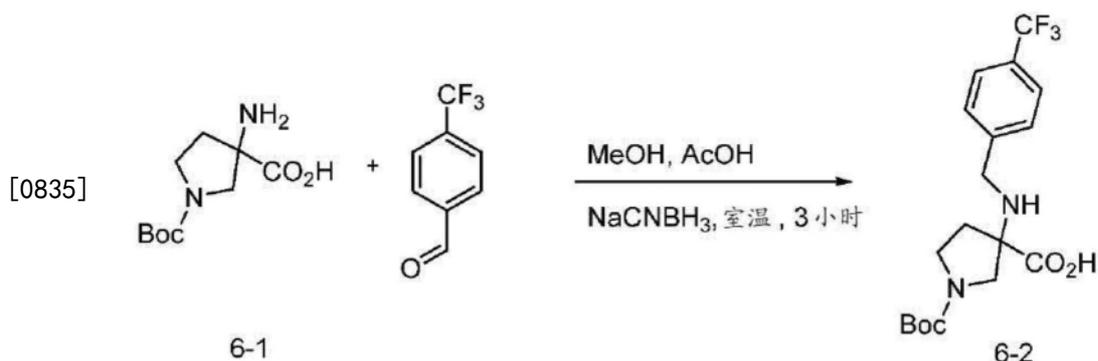
[0830] 通过与针对化合物108所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
107	M+H=413.2
109	M+H=489.2
1	M+H=467.2
[0831] 110	M+H=428.2
111	M+H=490.2
112	M+H=469.2
113	M+H=490.2
114	M+H=493.2

化合物编号	LRMS (ES) m/z
115	M+H=507.2
116	M+H=441.2
117	M+H=455.2
[0832] 118	M+H=453.2
119	M+H=407
120	M+H=379
121	M+H=393
122	M+H=419
123	M+H=455

[0833] 实施例6:合成化合物76

[0834] 1.合成中间物6-2



[0836] 向3-氨基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(7.0g, 30.4mmol, 1.0当量)在MeOH(80mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲醛(5.6g, 31.9mmol, 1.05当量),并且在室温下将混合物搅拌1小时。向此混合物中加入NaCNBH<sub>3</sub>(2.9g, 45.6mmol, 1.5当量)和AcOH(0.5mL)。在室温下将混合物搅拌2小时,得到含有1-(叔丁氧基羰基)-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)吡咯烷-3-甲酸的溶液,未进行处理就用于下一个反应。LRMS(ES)m/z 389.2(M+H)。

[0837] 2.合成中间物6-3



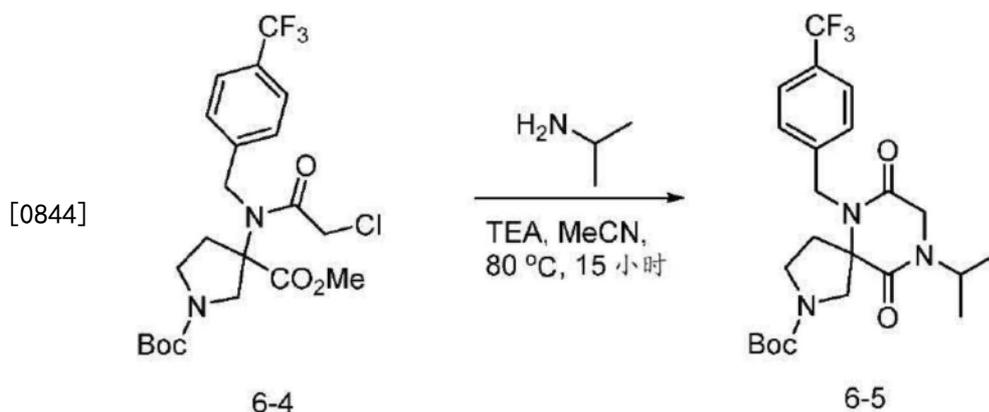
[0839] 向获自前一个步骤的含有1-(叔丁氧基羰基)-3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)吡咯烷-3-甲酸(30.4mmol, 1.0当量)的溶液中加入DCM(100mL)和(三甲基硅烷基)重氮甲烷(2M己烷溶液, 45.6mL, 91.1mmol, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时,用AcOH(5g)淬灭,浓缩至30g SiO<sub>2</sub>上,并且通过硅胶色谱(120g, 0-100% EtOAc/己烷)进行提纯,得到7.4g(61%, 经过2个步骤)3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯,呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 403.15(M+H)。

[0840] 3.合成中间物6-4



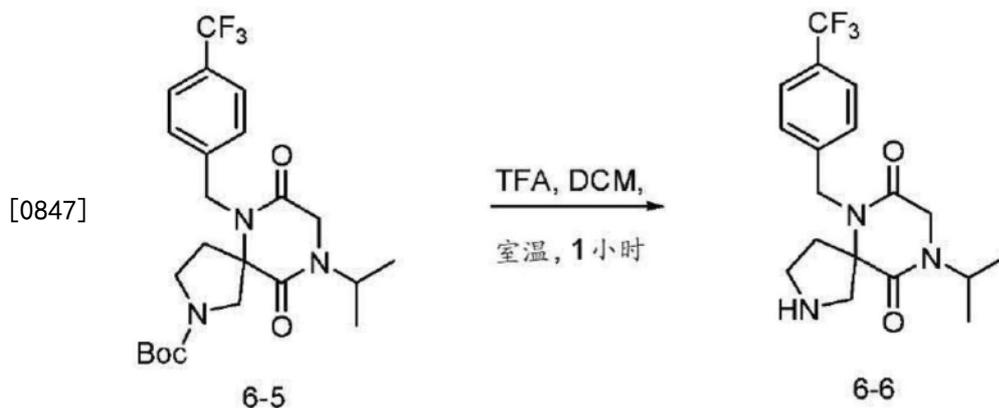
[0842] 在0℃下向3-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(7.4g,18.4mmol,1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入TEA(7.7mL,84.9mmol,3.0当量)和氯乙酰氯(2.9mL,36.8mmol,2.0当量)。去除冰浴并且在室温下将混合物搅拌3小时。将反应物倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)中并且分离诸层。用DCM(100mL)将水层萃取三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到中间产物3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(ES)m/z 379.1(M+H-Boc)。

[0843] 4.合成中间物6-5



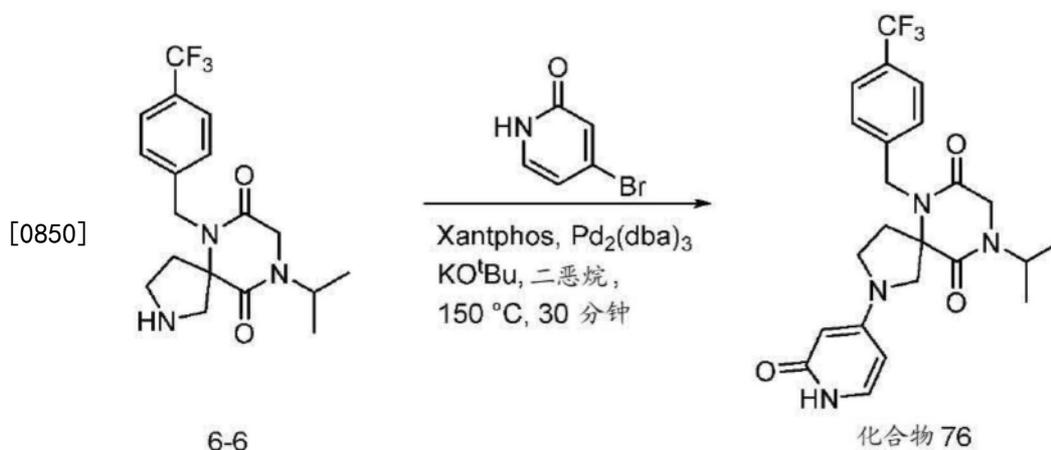
[0845] 向3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(18.4mmol,1.0当量,假定100%产率)在ACN(300mL)中的溶液中加入异丙胺(4.7mL,55.1mmol,3.0当量)和TEA(7.7mL,55.1mmol,3.0当量)。在80℃下将混合物加热15小时,浓缩,并且通过硅胶色谱(80g,0-100% EtOAc/己烷)进行提纯,得到中间产物9-异丙基-7,10-二氧化-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯,呈有色固体状。LRMS(ES)m/z 414.15(M+H-<sup>t</sup>Bu)。

[0846] 5.合成中间物6-6



[0848] 向来自前一个步骤的9-异丙基-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(18.4mmol,1.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中加入TFA(20mL)。在室温下将混合物搅拌1小时,浓缩,用饱和NaHCO<sub>3</sub>(200mL)稀释,并且用DCM萃取三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(40g柱,0-50% MeOH/DCM+1% TEA)进行提纯,得到2.8g(41%,经过3个步骤)9-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮,呈深色粘着固体状。LRMS(ES)m/z 370.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(二氯甲烷-d<sub>2</sub>,400MHz,ppm)δ7.65-7.60(m,2H),7.39-7.33(m,2H),4.93-4.65(m,3H),4.02(s,2H),3.46-3.40(m,1H),3.16(ddd,J=11.3,8.2,5.3Hz,1H),3.00(ddd,J=11.3,8.1,6.7Hz,1H),2.92(d,J=12.1Hz,1H),2.45(ddd,J=13.6,8.3,6.7Hz,1H),1.98(ddd,J=13.5,8.0,5.2Hz,1H),1.23(d,J=6.8Hz,6H)。

[0849] 6.合成化合物76



[0851] 向合并在5mL微波小瓶(5mL)中的9-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮(50mg,0.14mmol,1.0当量)、叔丁醇钾(61mg,0.54mmol,4.0当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(12mg,0.014mmol,0.1当量)和xantphos(16mg,0.027mmol,0.2当量)的混合物中加入4-溴吡啶-2(1H)-酮(47mg,0.27mmol,2.0当量)和二恶烷(2mL)。将混合物密封并且在微波反应器中在150℃下加热30分钟,过滤,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5 μm C18 150×21.2mm,10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到4.8mg(8%)9-异丙基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮,呈发泡固体状。LRMS(ES)m/z463.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm)δ8.18(s,1H),7.62(d,J=8.1Hz,2H),7.41-7.36(m,2H),7.20(d,J=7.4Hz,

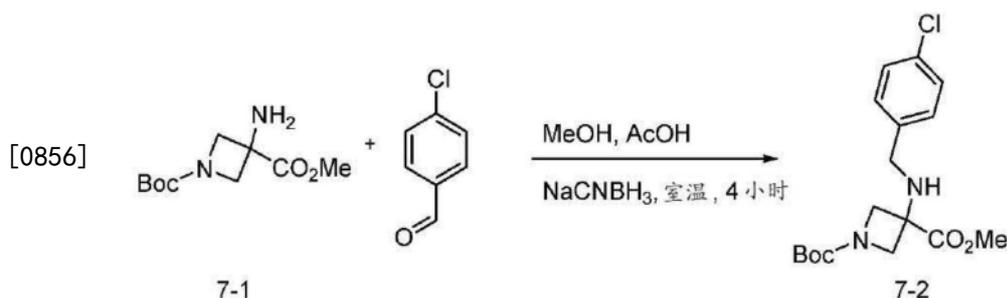
1H), 5.88 (dd, J=7.4, 2.4Hz, 1H), 5.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.99 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.23 (d, J=2.0Hz, 2H), 3.88 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.66 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.67-2.46 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0852] 通过与针对化合物76所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
[0853] 127	M+H=412
128	M+H=413

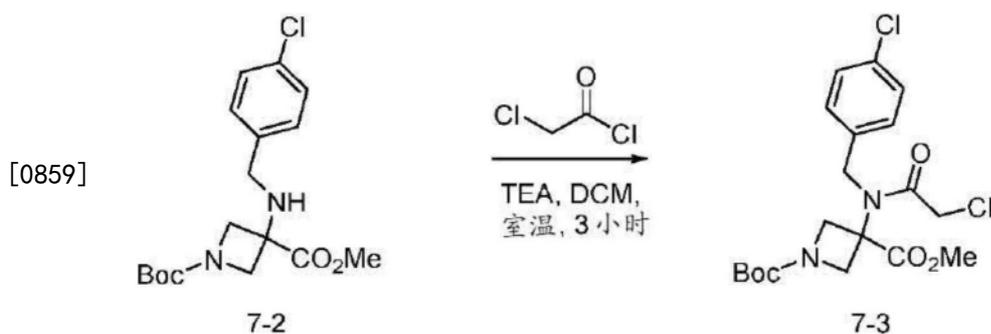
化合物编号	LRMS (ES) m/z
129	M+H=427
71	M+H=414
72	M+H=461.2
73	M+H=448.2
74	M+H=414
75	M+H=427
92	M+H=431
77	M+H=475.2
78	M+H=416
79	M+H=414
80	M+H=443
81	M+H=429
[0854] 82	M+H=399.1
83	M+H=439.2
84	M+H=427.2
85	M+H=425.2
86	M+H=443.2
93	M+H=441.2
94	M+H=441.1
87	M+H=443.2
95	M+H=438.2
96	M+H=438.2
97	M+H=456.1
98	M+H=456.2
88	M+H=472.2
89	M+H=490.2
90	M+H=472.1
91	M+H=490.1

[0855] 实施例7:合成化合物491.合成中间物7-2



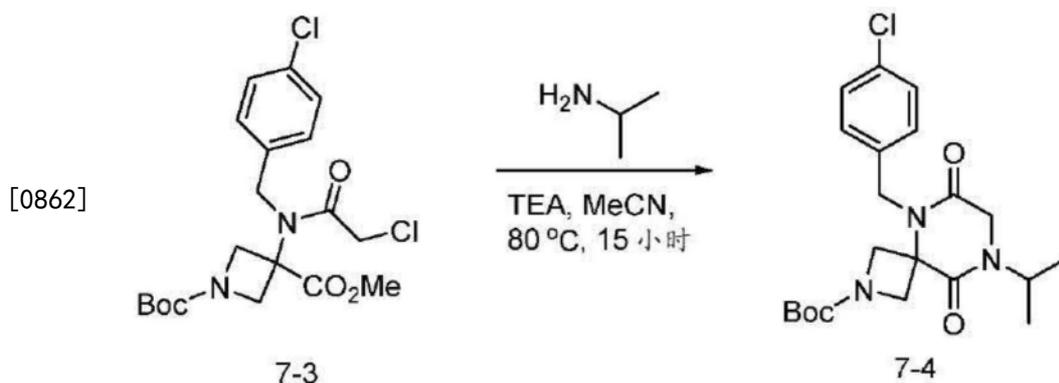
[0857] 向3-甲基-3-氨基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯(5.0g,21.7mmol,1.0当量)在MeOH(50mL)中的溶液中加入4-氯苯甲醛(4.5g,32.6mmol,1.5当量)。在室温下将混合物搅拌1小时。向混合物中加入NaCNBH<sub>3</sub>(1.4g,21.7mmol,1.0当量)和AcOH(1mL)。将混合物继续搅拌4小时,在减压下浓缩,并且分配在DCM(60mL)与饱和碳酸氢钠(60mL)之间。分离诸层,并且用DCM(25mL)萃取水相。使所合并的有机层经硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱(80g柱,0-100% EtOAc/己烷)进行提纯,得到6.0g(78%)3-((4-氯苯甲基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(ES)m/z 355.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(二氯甲烷-d<sub>2</sub>,400MHz,ppm)δ7.35(s,4H),4.19(d,J=8.8Hz,2H),3.86(d,J=8.8Hz,2H),3.82(s,3H),3.68(s,2H),1.46(s,9H)。

[0858] 2.合成中间物7-3



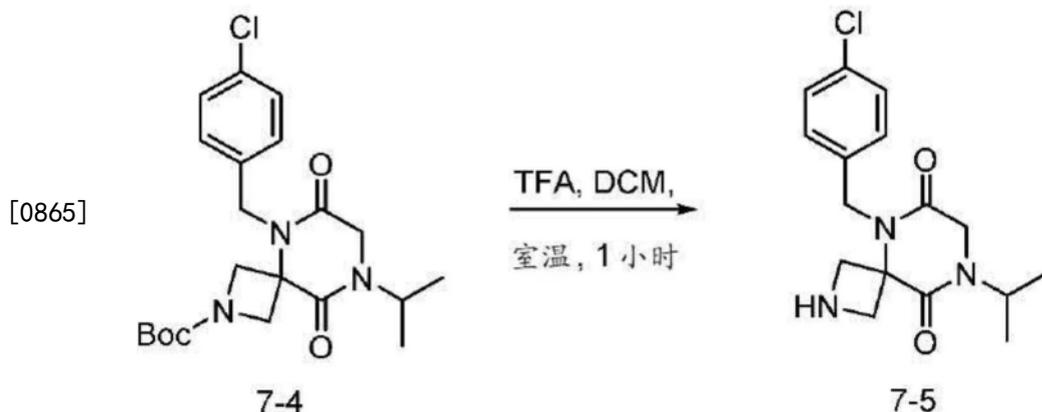
[0860] 向冷却至0℃的3-((4-氯苯甲基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(6.0g,16.9mmol,1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入TEA(7.1mL,50.7mmol,3.0当量)和氯乙酰氯(2.7mL,33.8mmol,2.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时并且倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)中。用DCM(100mL)将水层萃取三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到中间产物3-(2-氯-N-((4-氯苯甲基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(ES)m/z 431.1(M+H)。

[0861] 3.合成中间物7-4



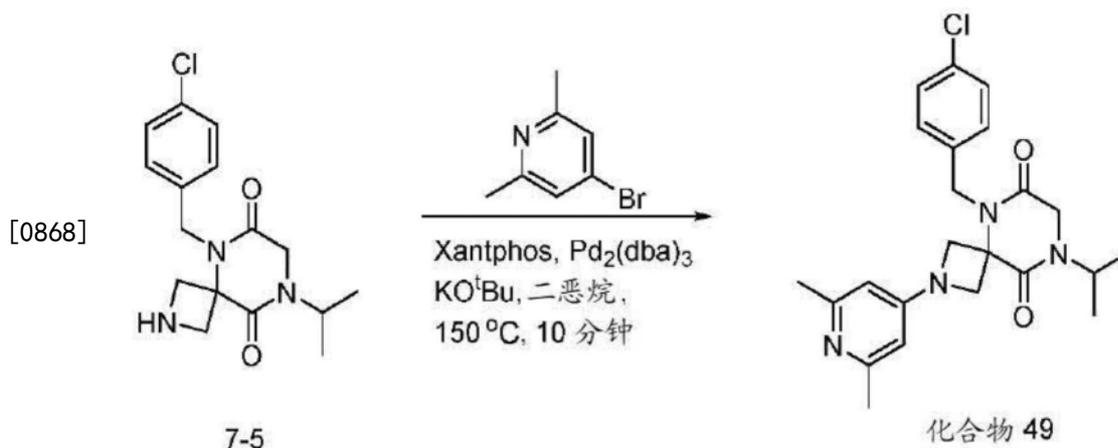
[0863] 向3-(2-氯-N-(4-氯苯甲基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(16.9mmol, 1.0当量)在ACN(300mL)中的溶液中加入异丙胺(2.9mL, 33.9mmol, 2.0当量)和TEA(7.1mL, 50.8mmol, 3.0当量)。在80℃下将混合物加热15小时,冷却至室温,浓缩,并且通过硅胶色谱(80g, 0-100% EtOAc/己烷)进行提纯,得到6.5g(91%)5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧化-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈有色固体状。LRMS(ES)m/z 366.1(M+H-<sup>t</sup>Bu)。

[0864] 4.合成中间物7-5



[0866] 向5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-6,9-二氧化-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(6.5g, 15.4mmol, 1.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中加入TFA(12mL)。在室温下将混合物搅拌1小时,浓缩,用饱和NaHCO<sub>3</sub>(200mL)稀释,并且用DCM萃取三次。使所合并的有机洗涤液经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩并且通过硅胶色谱(40g柱, 0-50% MeOH/DCM)进行提纯,得到4.1g(83%)5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮,呈灰白色固体状。LRMS(ES)m/z 322.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(二氯甲烷-d<sub>2</sub>, 400MHz, ppm) δ 7.36-7.32(m, 2H), 7.28-7.24(m, 2H), 5.16(s, 2H), 4.85(p, J=6.9Hz, 1H), 4.30-4.19(m, 4H), 4.00(s, 2H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0867] 5.合成化合物49



[0869] 向合并微波小瓶(5mL)中的5-(4-氯苯甲基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(50mg, 0.16mmol, 1.0当量)、叔丁醇钾(70mg, 0.62mmol, 4.0当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(7mg, 0.008mmol, 0.05当量)和xantphos(9mg, 0.016mmol, 0.1当量)的混合物中加入4-溴-2,6-二甲基吡啶(58mg, 0.31mmol, 2.0当量)和二恶烷(2mL)。将混合物密封,在微波反应器

中在150℃下加热10分钟,过滤,并且通过反相HPLC (Phenomenex, gemini 5 $\mu$ m C18 150 $\times$ 21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到7.1mg (10%) 5-(4-氯苯甲基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-8-异丙基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮,呈白色发泡固体状。LRMS (ES) m/z 427.15 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR (二氯甲烷-d<sub>2</sub>, 400MHz, ppm)  $\delta$  7.42-7.33 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.84 (p, J=6.9Hz, 1H), 4.62 (dd, J=9.5, 1.1Hz, 2H), 4.25 (dd, J=9.5, 1.1Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 1.25 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0870] 通过与针对化合物49所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[0871]

化合物编号	LRMS (ES) m/z
2	M+H=398
3	M+H=416
4	M+H=432
5	M+H=432
6	M+H=399.1
7	M+H=399
8	M+H=399
9	M+H=413
10	M+H=413
11	M+H=400
12	M+H=400
13	M+H=413.1
14	M+H=413.1
15	M+H=413.1
16	M+H=413
17	M+H=417
18	M+H=417
19	M+H=400
21	M+H=402.2
22	M+H=405.1
23	M+H=400
24	M+H=400
25	M+H=400
26	M+H=402.2
27	M+H=424.1
28	M+H=415.1
29	M+H=449.1
30	M+H=393.2
31	M+H=447.2
32	M+H=405.1
33	M+H=405.1
34	M+H=439.1
35	M+H=457.2
36	M+H=443.1
37	M+H=442.1
38	M+H=456.2
39	M+H=473.1
40	M+H=448.1

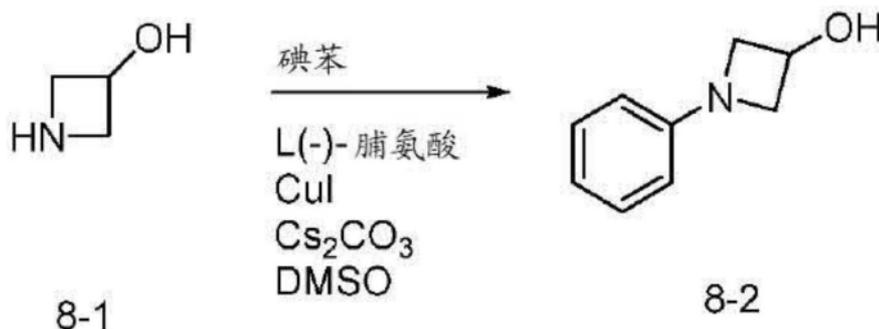
化合物编号	LRMS (ES) m/z
41	M+H=388.1
42	M+H=429.3
43	M+H=419.1
44	M+H=419.1
45	M+H=404.1
46	M+H=433.2
47	M+H=461.1
48	M+H=449.1
50	M+H=434.1
51	M+H=430.2
52	M+H=416.1
53	M+H=468.1
54	M+H=443.1
55	M+H=414.2
56	M+H=434.1
57	M+H=444.1
58	M+H=484.2
59	M+H=472.2
60	M+H=434.1
61	M+H=434.1
62	M+H=498.2
63	M+H=424.2

[0872]

[0873] 实施例8:合成化合物142

[0874] 1.合成中间物8-2

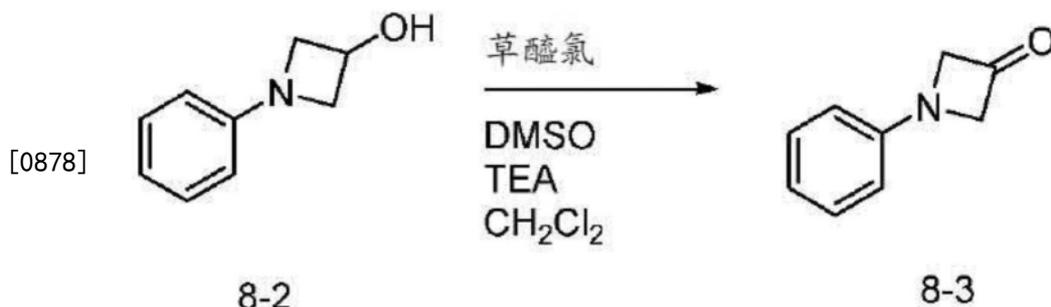
[0875]



[0876] 对合并在具有隔膜的烧瓶中的氮杂环丁烯-3-醇盐酸盐(1.3g, 11.9mmol, 1.0当量)、L(-)-脯氨酸(0.55g, 4.8mmol, 0.4当量)、碘化铜(I)(0.45g, 2.4mmol, 0.2当量)和碳酸铯(9.7g, 29.7mmol, 2.5当量)的混合物进行真空-氮气吹扫3次。向此容器中加入碘苯(2.0mL, 18mmol, 1.5当量)和无水DMSO(30mL)。在90℃下将混合物加热15小时,用水稀释,并且用EA萃取三次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,蒸发,并且通过硅胶色谱(40g, 60 $\mu\text{m}$ , 0-100%乙酸乙酯/己烷梯度, 14分钟)进行提纯,得到1.6g(90%)1-苯基氮杂环丁-3-醇,呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 150(M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$ 7.27-7.20(m,

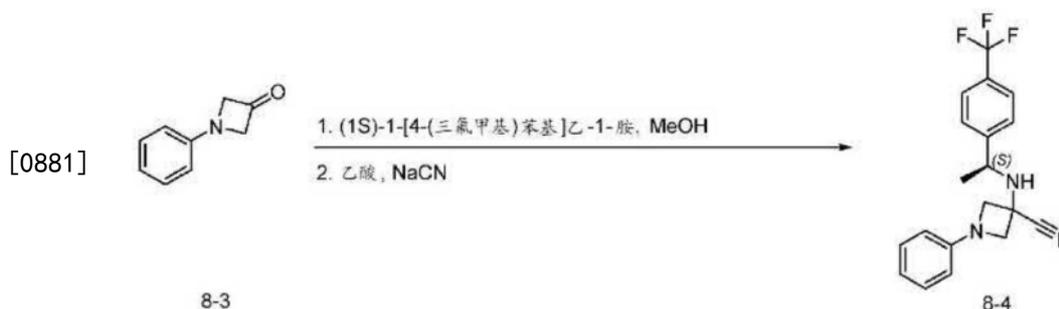
2H), 6.81-6.74(m, 1H), 6.55-6.49(m, 2H), 4.80-4.72(m, 1H), 4.23-4.16(m, 2H), 3.71-3.65(m, 2H)。

[0877] 2. 合成中间物8-3



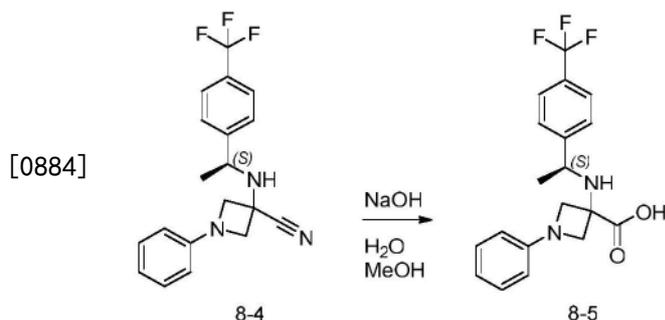
[0879] 在-78℃下向草酰氯(1.5mL, 17mmol, 1.7当量)在无水DCM(15mL)中的溶液中逐滴加入DMSO(2.4mL, 34mmol, 3.3当量)。在-78℃下将混合物搅拌10分钟, 随后逐滴加入含1-苯基氮杂环丁-3-醇(1.5g, 10.3mmol, 1.0当量)的无水DCM(15mL)并且搅拌1小时。在-78℃下向此混合物中加入TEA(10.0mL, 71.9mmol, 7.0当量)。在-78℃下将混合物继续搅拌1小时, 用饱和碳酸氢钠稀释, 并且用DCM萃取三次。用盐水洗涤所合并的有机萃取物, 经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发, 并且通过硅胶色谱(40g, 60um, 0-10%乙酸乙酯/己烷梯度, 28分钟)进行提纯, 得到0.96g (63%) 1-苯基氮杂环丁-3-酮, 呈澄清黄色油状。LRMS (ES) m/z 148 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.36-7.29(m, 2H), 6.92-6.87(m, 1H), 6.69-6.63(m, 2H), 4.70(s, 4H)。

[0880] 3. 合成中间物8-4



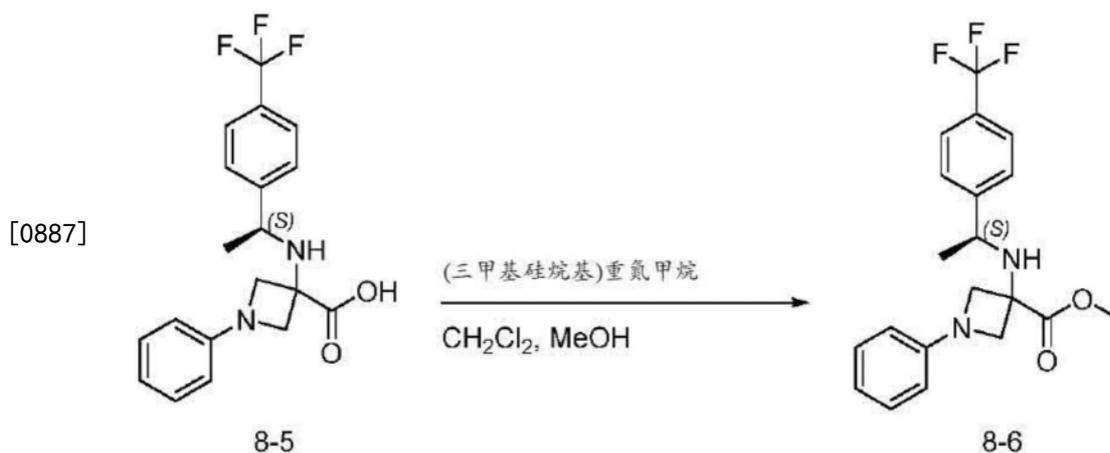
[0882] 将1-苯基氮杂环丁-3-酮(0.31g, 2.1mmol, 1.0当量)和(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺(0.44g, 2.3mmol, 1.1当量)合并并在无水MeOH(3mL)中并且在60℃下将混合物加热1小时。向冷却至0℃的此混合物中依次加入乙酸(0.13mL, 2.3mmol, 1.1当量)和氰化钠(0.11g, 2.3mmol, 1.1当量)。在60℃下将混合物加热15小时, 用水稀释, 并且用EA萃取三次。使所合并的有机洗涤液经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发, 并且通过硅胶色谱(12g, 60um, 0-20%乙酸乙酯/己烷梯度, 22分钟)进行提纯, 得到0.46g (62%) (S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲腈, 呈澄清无色油状。LRMS (ES) m/z 346 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.69-7.65(m, 2H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 6.85-6.79(m, 1H), 6.42-6.38(m, 2H), 4.38-4.35(m, 1H), 4.26(q, J=6.6Hz, 1H), 3.92-3.88(m, 1H), 3.83-3.79(m, 1H), 3.38-3.34(m, 1H), 1.48(d, J=6.6Hz, 3H)。

[0883] 4. 合成中间物8-5



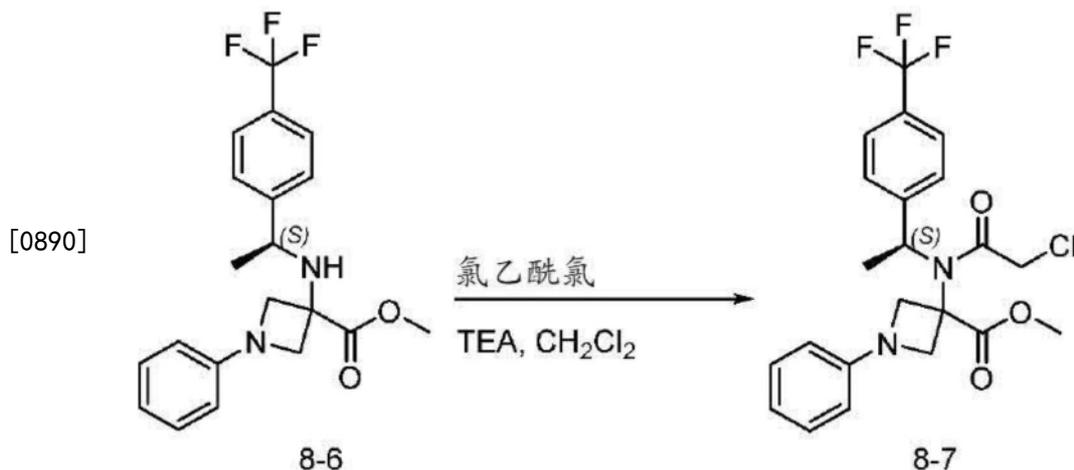
[0885] 向(S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲腈(0.20g,0.58mmol,1.0当量)在无水MeOH(2mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(1N,1.2mL,1.2mmol,2.0当量)。在100℃下将混合物加热15小时,冷却至室温,用HCl(1M,1.2mL,1.2mmol,2.0当量)中和并且用EA萃取两次。使所合并的有机洗涤液经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到89mg(42%)(S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲酸,呈浅黄色固体状。

[0886] 5.合成中间物8-6



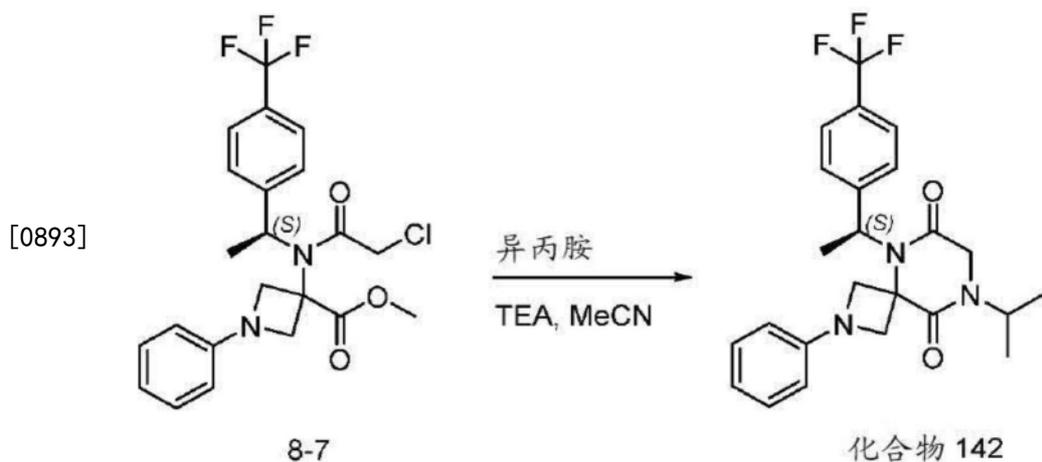
[0888] 向(S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲酸(89mg,0.24mmol,1.0当量)在DCM(1mL)与甲醇(1mL)的混合物中的溶液中逐滴加入含(三甲基硅烷基)重氮甲烷的己烷(2M,0.37mL,0.74mmol,3.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,浓缩,并且通过硅胶色谱(12g,60 $\mu$ ,0-30%乙酸乙酯/己烷梯度,22分钟)进行提纯,得到79mg(86%)(S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯,呈澄清无色油状。LRMS(ES) $m/z$ 379(M+H)。

[0889] 6.合成中间物8-7



[0891] 向(S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(79mg, 0.21mmol, 1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中逐滴加入TEA(0.18mL, 1.2mmol, 6.0当量)和氯乙酰氯(0.067mL, 0.84mmol, 4.0当量)。在室温下将混合物搅拌30分钟,用饱和碳酸氢钠稀释,并且用DCM萃取。使有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到140mg(S)-3-(2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰氨基)-1-苯基氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯,呈红色油状。LRMS(ES)m/z 455(M+H)。

[0892] 7.合成化合物142



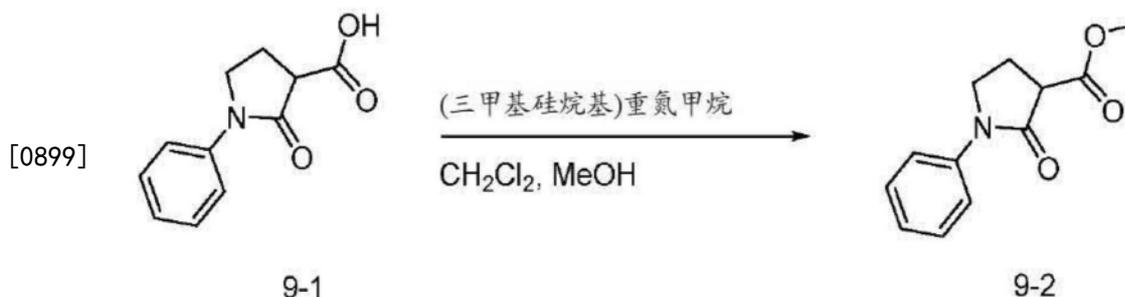
[0894] 向(S)-3-(2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰氨基)-1-苯基氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(0.21mmol, 1.0当量)在无水ACN(7.5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.13mL, 0.94mmol, 4.5当量)和异丙胺(0.053mL, 0.62mmol, 3.0当量)。在80℃下将混合物加热15小时,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯,得到19mg(20%, 经过2个步骤)(S)-8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮,呈白色发泡固体状。LRMS(ES)m/z 446(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.67-7.62(m, 2H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.22-7.16(m, 2H), 6.79-6.73(m, 1H), 6.49-6.44(m, 2H), 5.74-5.65(m, 1H), 4.73(hept, J=6.8Hz, 1H), 4.46-4.41(m, 1H), 4.37-4.32(m, 1H), 4.27-4.21(m, 1H), 4.13-4.09(m, 1H), 4.07-3.96(m, 2H), 2.01(d, J=7.0Hz, 3H), 1.23(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0895] 通过与针对化合物142所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[0896]	化合物编号	LRMS (ES) m/z
	138	M+H=447.2
	139	M+H=427.2
	140	M+H=446.2
	141	M+H=446.2

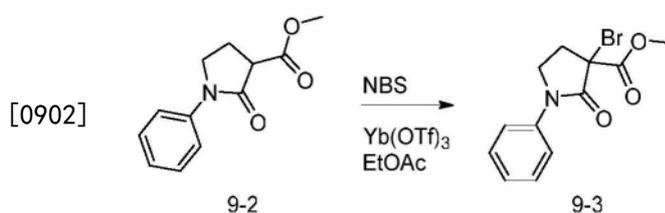
[0897] 实施例9:合成化合物327

[0898] 1.合成中间物9-2



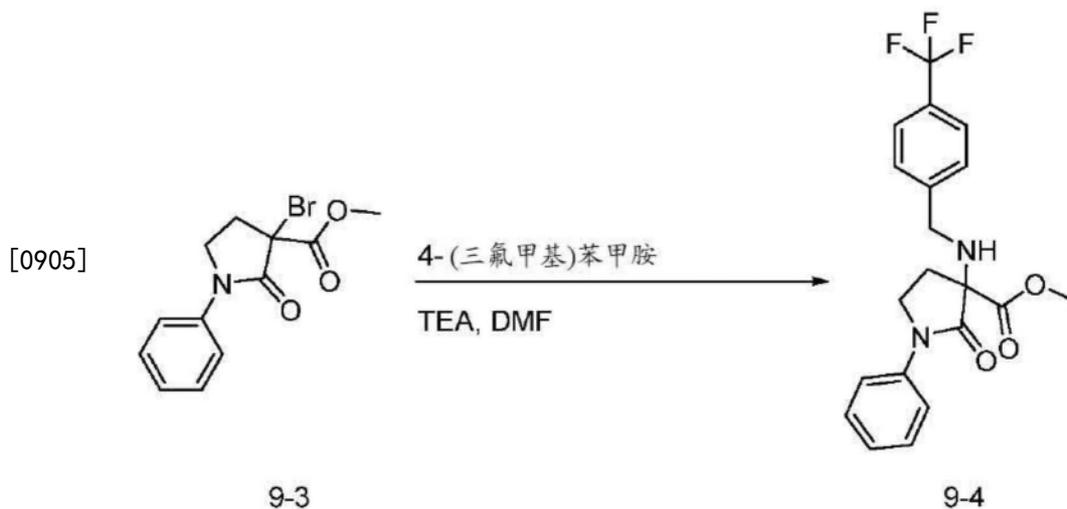
[0900] 向冷却至0℃的1-苯基-2-氧代-3-吡咯烷甲酸(0.95g,4.6mmol,1.0当量)在DCM(10mL)与MeOH(10mL)的混合物中的溶液中逐滴加入含(三甲基硅烷基)重氮甲烷的己烷(2M,7.0mL,14mmol,3.0当量)。在室温下将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且通过硅胶色谱(24g,0-10%乙酸乙酯/己烷梯度,11.5分钟)进行提纯,得到1.02g(100%)2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酸甲酯,呈白色固体状。LRMS (ES) m/z 220 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.66-7.61(m,2H),7.45-7.38(m,2H),7.25-7.19(m,1H),4.02-3.95(m,1H),3.91-3.84(m,1H),3.81(s,3H),3.68-3.63(m,1H),2.59-2.50(m,1H),2.48-2.38(m,1H)。

[0901] 2.合成中间物9-3



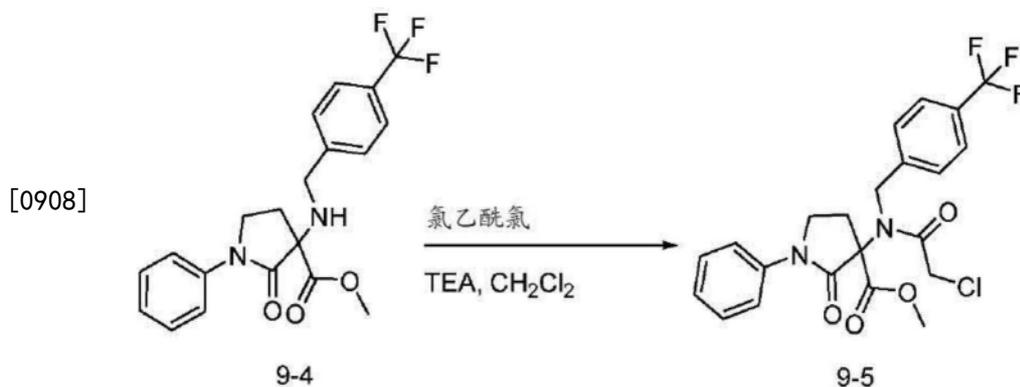
[0903] 向含2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酸甲酯(0.30g,1.4mmol,1.0当量)与三氟甲烷磺酸铯(III)(0.255g,0.41mmol,0.30当量)的混合物的EA(9mL)中加入NBS(0.244g,1.4mmol,1.0当量)。在室温下将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且通过硅胶色谱(24g,0-30%乙酸乙酯/己烷梯度,11.5分钟)进行提纯,得到408mg(100%)3-溴-2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酸酯,呈白色固体状。LRMS (ES) m/z 298 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.68-7.62(m,2H),7.48-7.42(m,2H),7.30-7.24(m,1H),4.04-3.97(m,1H),3.94-3.88(m,4H),3.19-3.10(m,1H),2.72-2.64(m,1H)。

[0904] 3.合成中间物9-4



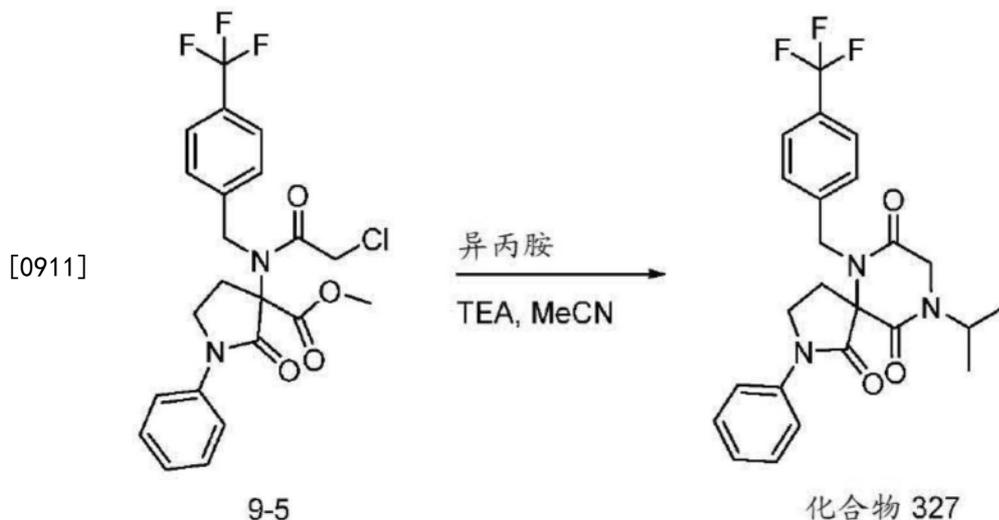
[0906] 向3-溴-2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酸酯(0.113g, 0.38mmol, 1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入TEA(0.21mL, 1.5mmol, 4.0当量)和4-(三氟甲基)苯甲胺(0.11mL, 0.76mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌15分钟,在50℃下加热1小时,用水稀释,并且用EA萃取三次。将所合并的有机萃取物用盐水洗涤一次,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,通过硅胶色谱(12g, 60 $\mu$ m, 0-40%乙酸乙酯/己烷梯度, 22分钟)进行提纯,并且再次通过硅胶色谱(12g, 60 $\mu$ m, 0-30%乙酸乙酯/己烷梯度, 22分钟)进行提纯,得到24mg(16%)2-氧代-1-苯基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-3-甲酸甲酯,呈澄清无色油状。LRMS(ES)  $m/z$  393(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$ 7.59-7.54(m, 2H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.49-7.44(m, 2H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.15-7.09(m, 1H), 3.95-3.84(m, 2H), 3.81-3.69(m, 5H), 2.68-2.61(m, 1H), 2.24-2.14(m, 1H)。

[0907] 4.合成中间物9-5



[0909] 向2-氧代-1-苯基-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(0.024g, 0.061mmol, 1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TEA(0.051mL, 0.36mmol, 6.0当量)和氯乙酰氯(0.022mL, 0.24mmol, 4.0当量)。将混合物搅拌15分钟。向此混合物中再加入两次TEA(0.051mL, 0.36mmol, 6.0当量)和氯乙酰氯(0.022mL, 0.24mmol, 4.0当量)。将混合物搅拌15分钟,用二氯乙烷(2mL)稀释,在83℃下加热过夜,冷却至室温,用饱和碳酸氢钠稀释,并且用DCM萃取三次。然后将所合并的有机萃取物用盐水洗涤一次,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到29mg(定量)3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酸甲酯,呈棕色固体状。LRMS(ES)  $m/z$  469(M+H)。

## [0910] 5. 合成化合物327



[0912] 向3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酸甲酯(29mg, 0.079mmol, 1.0当量)在ACN(4mL)中的溶液中加入TEA(0.067mL, 0.48mmol, 7.8当量)和异丙胺(0.027mL, 0.32mmol, 6.3当量)。在80℃下将混合物加热1小时, 浓缩, 并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯, 得到15mg(20%)9-异丙基-2-苯基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,7,10-三酮, 呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 460(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.64-7.59(m, 2H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.53-7.49(m, 2H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.27-7.21(m, 1H), 4.99-4.92(m, 1H), 4.76-4.67(m, 2H), 4.33-4.16(m, 2H), 4.16-4.08(m, 1H), 3.87-3.78(m, 1H), 2.86-2.77(m, 1H), 2.59-2.48(m, 1H), 1.28-1.20(m, 6H)。

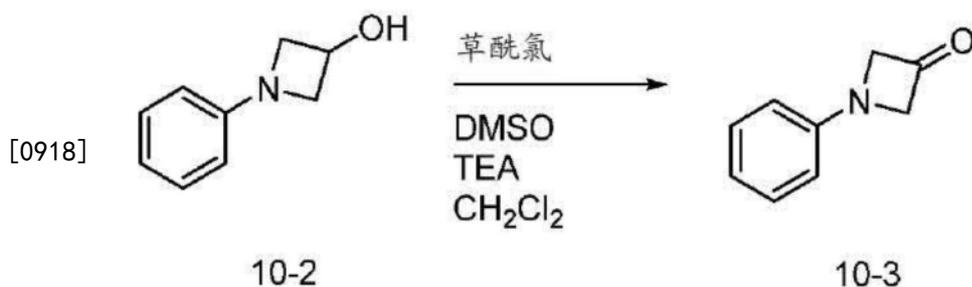
[0913] 实施例10: 合成化合物328

## [0914] 1. 合成中间物10-2



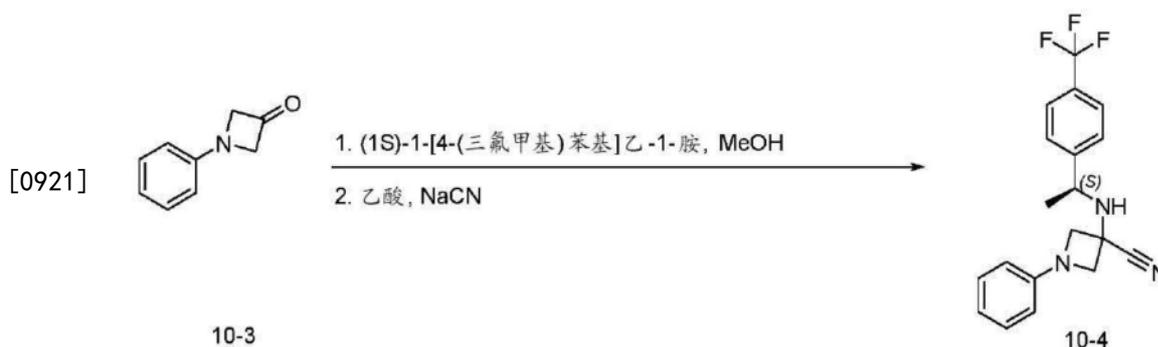
[0916] 将氮杂环丁烯-3-醇盐酸盐(1.3g, 11.9mmol, 1.0当量)、L(-)-脯氨酸(0.55g, 4.8mmol, 0.4当量)、碘化铜(I)(0.45g, 2.4mmol, 0.2当量)和碳酸铯(9.7g, 29.7mmol, 2.5当量)合并具有在具有隔膜的烧瓶中, 然后进行真空-氮气吹扫3次。向此容器中加入碘苯(2.0mL, 18mmol, 1.5当量)和无水二甲亚砜(30mL)。在90℃下将混合物加热15小时, 用水稀释, 并且用EA萃取三次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发, 并且通过硅胶色谱(40g, 60μm, 0-100%乙酸乙酯/己烷梯度, 14分钟)进行提纯, 得到1.6g(90%)1-苯基氮杂环丁-3-醇, 呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 150(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.27-7.20(m, 2H), 6.81-6.74(m, 1H), 6.55-6.49(m, 2H), 4.80-4.72(m, 1H), 4.23-4.16(m, 2H), 3.71-3.65(m, 2H)。

[0917] 2. 合成中间物10-3



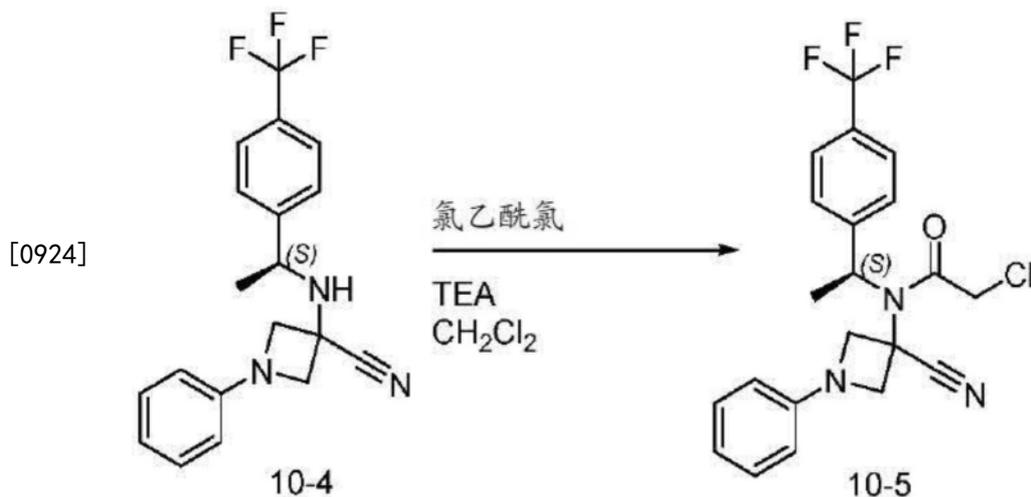
[0919] 在-78℃下向草酰氯(1.5mL, 17mmol, 1.7当量)在无水DCM(15mL)中的溶液中逐滴加入DMSO(2.4mL, 34mmol, 3.3当量)。在-78℃下将混合物搅拌10分钟并且逐滴加入含1-苯基氮杂环丁-3-醇(1.5g, 10.3mmol, 1.0当量)的无水DCM(15mL), 搅拌1小时, 加入TEA(10.0mL, 71.9mmol, 7.0当量), 在-78℃下继续搅拌1小时, 用饱和碳酸氢钠稀释, 并且用DCM萃取三次。用盐水洗涤所合并的有机萃取物, 经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发, 并且通过硅胶色谱(40g, 60um, 0-10%乙酸乙酯/己烷梯度, 28分钟)进行提纯, 得到0.96g(63%)1-苯基氮杂环丁-3-酮, 呈澄清黄色油状。LRMS(ES)  $m/z$  148(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ 7.36-7.29(m, 2H), 6.92-6.87(m, 1H), 6.69-6.63(m, 2H), 4.70(s, 4H)。

[0920] 3. 合成中间物10-4



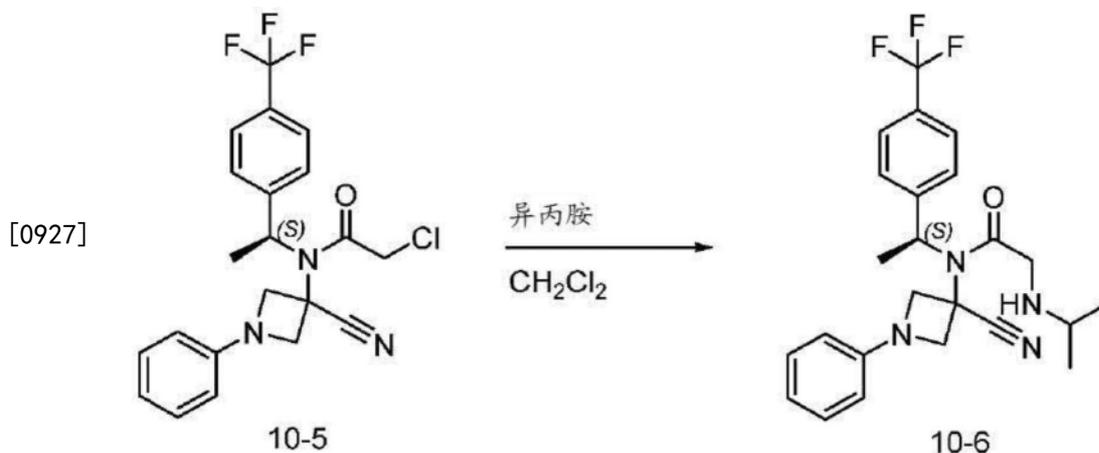
[0922] 将1-苯基氮杂环丁-3-酮(0.31g, 2.1mmol, 1.0当量)和(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺(0.44g, 2.3mmol, 1.1当量)合并并在无水MeOH(3mL)中并且在60℃下将混合物加热1小时。向冷却至0℃的此混合物中依次加入乙酸(0.13mL, 2.3mmol, 1.1当量)和氰化钠(0.11g, 2.3mmol, 1.1当量)。在60℃下将混合物加热15小时, 用水稀释, 并且用EA萃取三次。使所合并的有机洗涤液经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发, 并且通过硅胶色谱(12g, 60um, 0-20%乙酸乙酯/己烷梯度, 22分钟)进行提纯, 得到0.46g(62%)(S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲腈, 呈澄清无色油状。LRMS(ES)  $m/z$  346(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ 7.69-7.65(m, 2H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 6.85-6.79(m, 1H), 6.42-6.38(m, 2H), 4.38-4.35(m, 1H), 4.26(q, J=6.6Hz, 1H), 3.92-3.88(m, 1H), 3.83-3.79(m, 1H), 3.38-3.34(m, 1H), 1.48(d, J=6.6Hz, 3H)。

[0923] 4. 合成中间物10-5



[0925] 向(S)-1-苯基-3-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲腈(0.272g, 0.787mmol, 1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液中逐滴加入TEA(0.33mL, 2.4mmol, 3.0当量)和氯乙酰氯(0.12mL, 1.6mmol, 2.0当量)。将混合物搅拌15分钟。向此混合物中加入TEA(0.33mL, 2.4mmol, 3.0当量)和氯乙酰氯(0.12mL, 1.6mmol, 2.0当量)。将混合物搅拌30分钟,用饱和碳酸氢钠稀释,并且用DCM萃取两次。使所合并的萃取物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到332mg(100%) (S)-2-氯-N-(3-氰基-1-苯基氮杂环丁-3-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺,呈红色油状。LRMS(ES)m/z 422(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.72-7.67(m, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.28-7.21(m, 2H), 6.89-6.84(m, 1H), 6.45-6.41(m, 2H), 5.19-5.11(m, 1H), 4.49-4.45(m, 1H), 4.42-4.39(m, 1H), 4.07-3.94(m, 3H), 3.83-3.79(m, 1H), 1.96(d, J=7.1Hz, 3H)。

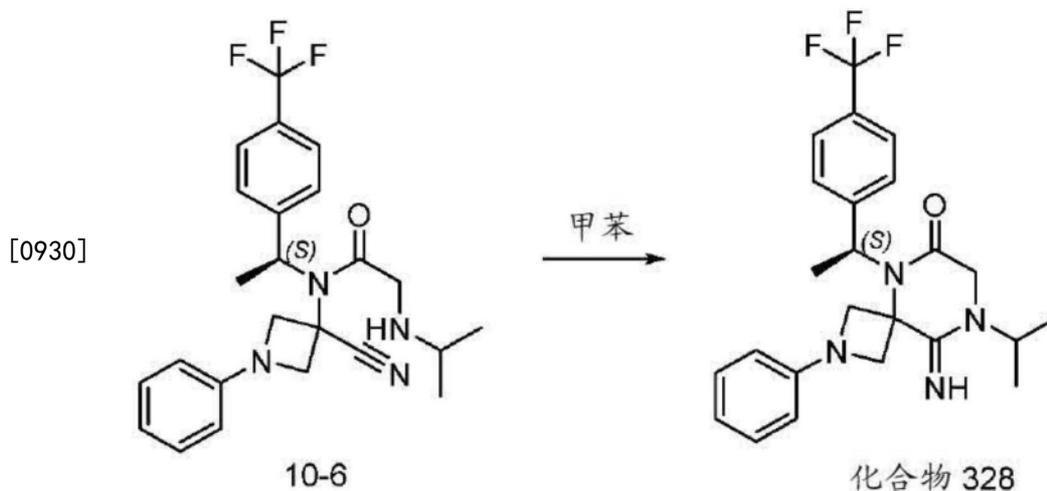
[0926] 5.合成中间物10-6



[0928] 向(S)-2-氯-N-(3-氰基-1-苯基氮杂环丁-3-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺(0.332g, 0.787mmol, 1.0当量)在无水DCM(3mL)中的溶液中加入异丙胺(3.4mL, 39mmol, 50当量)。在室温下将混合物搅拌3天,浓缩,并且通过硅胶色谱(12g, 60um, 0-10%甲醇/二氯甲烷梯度, 22分钟)进行提纯,得到314mg(90%) (S)-N-(3-氰基-1-苯基氮杂环丁-3-基)-2-(异丙基氨基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺,呈澄清淡黄色油状。LRMS(ES)m/z 445(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.64-7.60(m, 2H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.24-7.18(m, 2H), 6.82-6.77(m, 1H), 6.43-6.39(m, 2H), 5.90-5.80(m, 1H), 4.60-4.46

(m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 1.87 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.28-1.21 (m, 6H)。

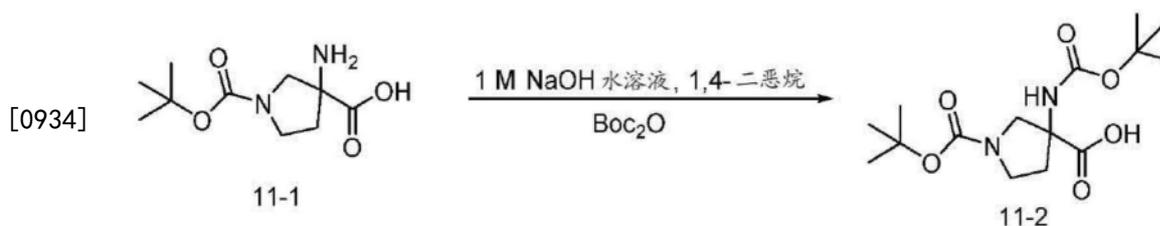
[0929] 6. 合成化合物328



[0931] 在微波反应器中将(S)-N-(3-氰基-1-苯基氮杂环丁-3-基)-2-(异丙基氨基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺(54mg, 0.12mmol, 1.0当量)在无水甲苯(0.5mL)中的溶液加热至150℃后维持30分钟。浓缩混合物,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯,得到28mg (52%) (S)-9-亚氨基-8-异丙基-2-苯基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-6-酮,呈澄清无色油状。LRMS (ES)m/z 445 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.38 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.56-6.48 (m, 2H), 5.73-5.61 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.32-4.14 (m, 5H), 1.86 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.46-1.39 (m, 6H)。

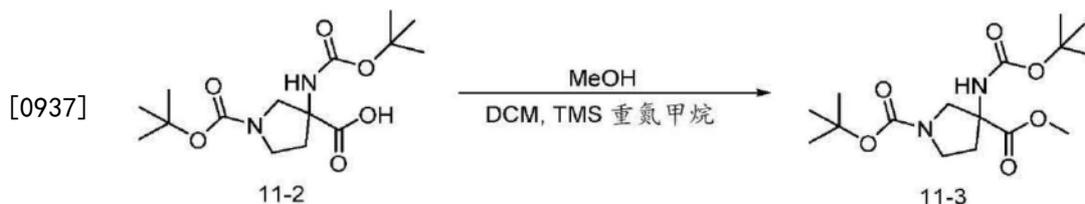
[0932] 实施例11:合成化合物332

[0933] 1. 合成中间物11-2



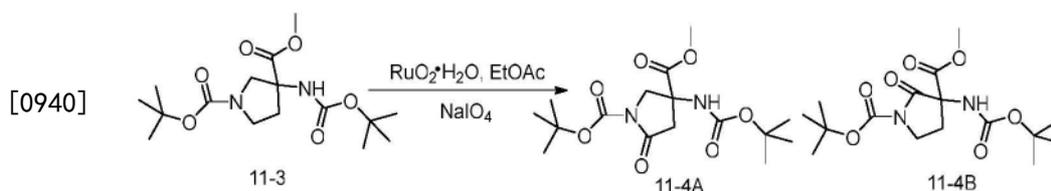
[0935] 向外消旋3-氨基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(2.00g, 8.69mmol)在NaOH (1M, 15mL)中的溶液中加入含二碳酸二(叔丁)酯(3.79g, 17.37mmol, 2.0当量)的1,4-二恶烷(15mL)。在室温下将所得混合物搅拌18小时。使用3M HCl水溶液将pH调节至3,并且用EA (总体积=125mL)将所得混合物萃取两次。合并有机萃取物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到1-(叔丁氧基羰基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-3-甲酸(2.93g, 7.98mmol, 92%产率),呈粘性发泡体状,未进行其他提纯就用于以下步骤中。LRMS (APCI)m/z 329.1 (M-H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.51 (dd, J=20.3, 11.4Hz, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.39 (s, 18H)。

[0936] 2. 合成中间物11-3



[0938] 向1-(叔丁氧基羰基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-3-甲酸(2.93g, 7.98mmol)在DCM(40mL)与MeOH(20mL)的混合物中的溶液中逐份加入(重氮甲基)三甲基硅烷(11.97mL, 2.0M己烷溶液, 23.95mmol, 3.0当量)。在室温下将所得溶液搅拌30分钟,用冰醋酸(1mL)淬灭直到气体逸出停止,并且在减压下浓缩。将剩余残余物溶解在DCM(100mL)中并且用2M  $K_2CO_3$ 水溶液(25mL)洗涤。使有机相经硫酸钠干燥,浓缩,并且用硅胶使用30% EA/Hex进行提纯,得到2.12g (77%) 3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯,呈无色粘性固体状。LRMS (APCI)  $m/z$  245.2 (M+H) (Boc损失)。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  3.84-3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 18H)。

[0939] 3.合成中间物11-4A和中间物11-4B

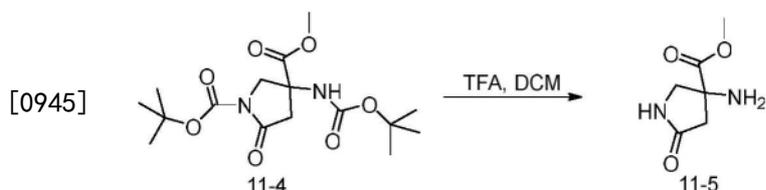


[0941] 这个步骤遵循Chem. Pharm. Bull. 42 (8) 1302-1306, 1995中的公开方法。向含水合氧化钌(386mg, 2.90mmol, 0.5当量)与过碘酸钠(6.21g, 29.04mmol, 5.0当量)的混合物的圆底烧瓶(250mL)中加入水(25mL)和含3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(2.00g, 5.81mmol, 1.0当量)的EA(25mL)。将所得两相混合物用力搅拌3小时,用额外的EA(50mL)稀释,并且通过硅藻土过滤。分离诸层,并且用EA(50mL)萃取水相一次。合并有机相并且用MeOH(5mL)稀释。在室温下将所得黑色溶液搅拌30分钟并且再次通过硅藻土过滤。在真空中蒸发溶剂,并且用硅胶使用30% EA/Hex提纯剩余固体残余物,得到1.44g (69%) 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(11-4A)和437mg (21%) 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(11-4B),在TLC上利用 $KMnO_4$ 染色观察二者。

[0942] 中间物11-4A的表征:LRMS (APCI)  $m/z$  203.1 (M+H) (Boc损失和叔丁基损失)。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  4.21 (d,  $J=11.5$ Hz, 1H), 3.95 (d,  $J=11.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (d,  $J=17.5$ Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J=17.5, 0.8$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

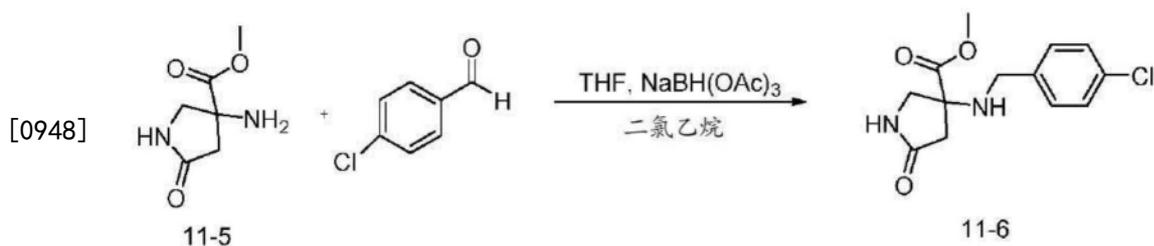
[0943] 中间物11-4B的表征:LRMS (APCI)  $m/z$  203.1 (M+H) (Boc损失和叔丁基损失)。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  3.94-3.74 (m, 5H), 2.63 (ddd,  $J=13.4, 7.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.42 (dt,  $J=13.5, 9.2$ Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0944] 4.合成中间物11-5



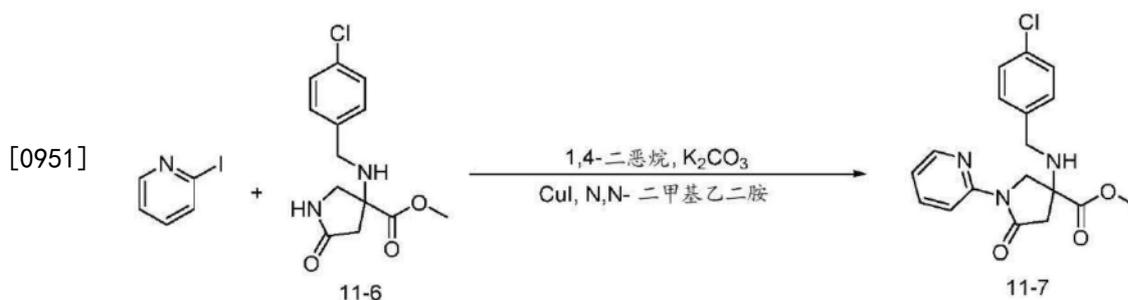
[0946] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(916mg, 2.56mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(5mL)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟。在减压下去除溶剂并且在高真空下干燥,得到692mg(定量产率)3-氨基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯,呈TFA盐形式,未进行进一步提纯。LRMS (APCI) m/z 159.1 (M+H)。

[0947] 5.合成中间物11-6



[0949] 向搅拌15分钟的含3-氨基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯TFA盐(692mg, 2.55mmol)与对氯苯甲醛(1.07g, 7.63mmol, 3.0当量)的混合物的THF(30mL)与二氯乙烷(10mL)的混合物中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.69g, 12.71mmol, 5.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌1小时,在此期间观察到均质溶液。在减压下蒸发溶剂并且使剩余残余物分配在DCM(60mL)与饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(60mL)之间。用DCM(25mL)萃取水相。合并有机相,经硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤并且在减压下浓缩。利用硅胶,使用0%-100% EA/Hex梯度作为洗脱剂来提纯剩余残余物,得到548mg(76%)3-((4-氯苯甲基)氨基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯。LRMS (APCI) m/z 159.1 (M+H)。

[0950] 6.合成中间物11-7



[0952] 向CuI(25mg, 0.13mmol, 0.5当量)与 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (143mg, 1.03mmol, 4.0当量)的混合物中依次加入含3-((4-氯苯甲基)氨基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(73mg, 0.26mmol, 1.0当量)的无水1,4-二恶烷(2mL)、2-碘吡啶(41 $\mu\text{L}$ , 0.39mmol, 1.5当量)和N,N-二甲基乙二胺(13 $\mu\text{L}$ , 0.13mmol, 0.5当量)。用氮气冲洗所得混合物,密封并且在油浴中在115 $^\circ\text{C}$ 下加热18小时。使反应物经由注射器式过滤器过滤,在减压下浓缩,并且利用反相HPLC,使用10%-100% ACN/水(都含0.1%甲酸;Phenomenex Gemini C18 5 $\mu\text{m}$ 柱)进行提纯,得到59mg(62%)3-((4-氯苯甲基)氨基)-5-氧代-1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯。LRMS (APCI) m/z 360.1 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.40-8.23(m, 2H), 7.79(ddd, J=8.3, 7.3, 2.1Hz, 1H), 7.33

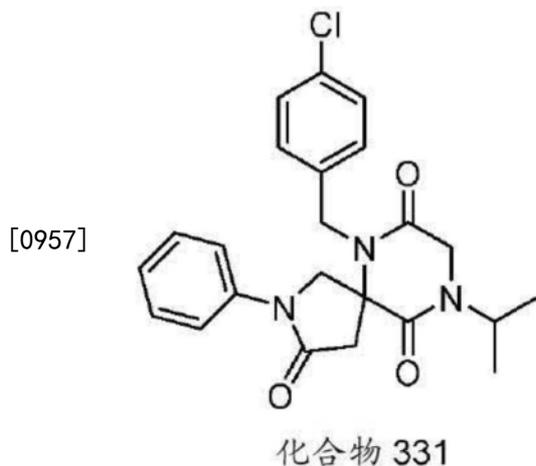
(d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (ddd,  $J=7.3, 4.8, 1.1$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J=11.8$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J=11.7, 0.7$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d,  $J=2.1$  Hz, 2H), 3.22 (d,  $J=17.1$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J=17.2, 0.7$  Hz, 1H)。

[0953] 7. 合成化合物332



[0955] 向3-((4-氯苯甲基)氨基)-5-氧代-1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(59mg, 0.16mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (229 $\mu\text{L}$ , 1.64mmol, 10.0当量)。向用冰浴冷却至0℃的所得溶液中逐滴加入氯乙酰氯(131 $\mu\text{L}$ , 1.64mmol, 10.0当量)。去除冰浴并且在室温下将所得混合物搅拌30分钟,用DCM(20mL)稀释,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空中浓缩。向溶解在ACN(3mL)中的剩余残余物中加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (229 $\mu\text{L}$ , 1.64mmol, 10.0当量)和异丙胺(140 $\mu\text{L}$ , 1.64mmol, 10.0当量)。在密封管中在100℃油浴中将所得溶液加热45分钟,冷却至室温,在减压下浓缩,并且用反相HPLC使用10%-100% ACN/水(都含0.1%甲酸;Phenomenex Gemini C18 5 $\mu\text{m}$ 柱)和通过硅胶使用50% EA/Hex作为洗脱剂进行提纯,得到32mg(46%)6-(4-氯苯甲基)-9-异丙基-2-(吡啶-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-3,7,10-三酮,呈白色固体状。LRMS (APCI)  $m/z$  427.2 (M+H)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.31-8.22 (m, 2H), 7.78 (ddd,  $J=8.5, 7.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 7.13 (ddd,  $J=7.3, 4.9, 1.0$  Hz, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.46 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.18 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H), 3.40 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H), 1.30-1.22 (m, 6H)。

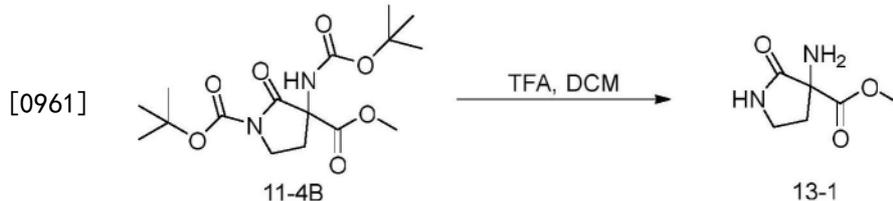
[0956] 实施例12:合成化合物331



[0958] 使用与实施例11类似的方法,但在步骤6中使用碘苯替代2-碘吡啶。

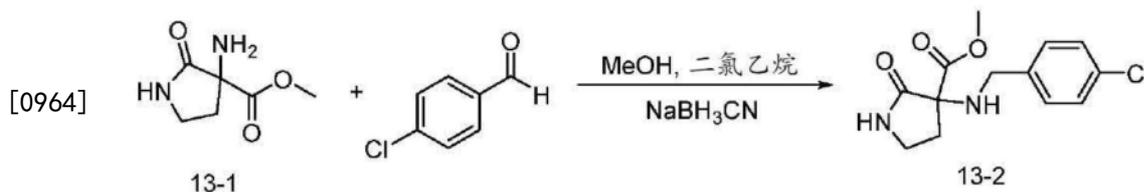
[0959] 实施例13:合成化合物330

## [0960] 1. 合成中间物13-1



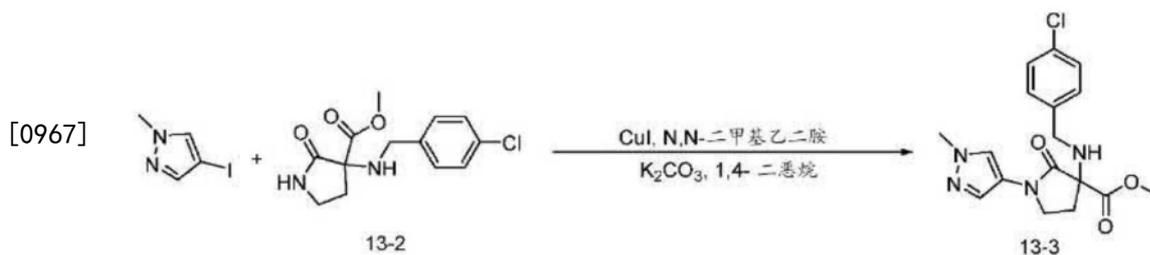
[0962] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(437mg, 1.22mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(5mL)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟,在减压下干燥并浓缩,得到330mg(定量产率)3-氨基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯,呈TFA盐形式。LRMS(APCI)m/z 159.1(M+H)。

## [0963] 2. 合成中间物13-2



[0965] 向在室温下搅拌15分钟的含3-氨基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯TFA盐(330mg, 1.22mmol)与对氯苯甲醛(513mg, 3.65mmol, 3.0当量)的混合物的二氯乙烷(5mL)与MeOH(5mL)的混合物中加入NaBH<sub>3</sub>CN(229mg, 3.65mmol, 3.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌18小时。向混合物中加入额外的对氯苯甲醛(513mg, 3.65mmol, 3.0当量)和NaBH<sub>3</sub>CN(229mg, 3.65mmol, 3.0当量)。在65℃油浴中将混合物加热2小时,在真空中蒸发,并且分配在EA(40mL)与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(40mL)之间。分离诸层,并且用额外的EA(30mL)萃取水相一次。合并有机相,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且利用硅胶色谱使用EA/Hex(0-100%)进行提纯,得到258mg(75%)3-((4-氯苯甲基)氨基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯。LRMS(APCI)m/z 283.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.37-7.15(m, 4H), 3.74(d, J=12.4Hz, 1H), 3.59(d, J=12.4Hz, 1H), 3.47-3.33(m, 2H), 2.59(ddd, J=13.4, 7.3, 3.6Hz, 1H), 2.23(ddd, J=13.4, 8.7, 7.5Hz, 1H)。

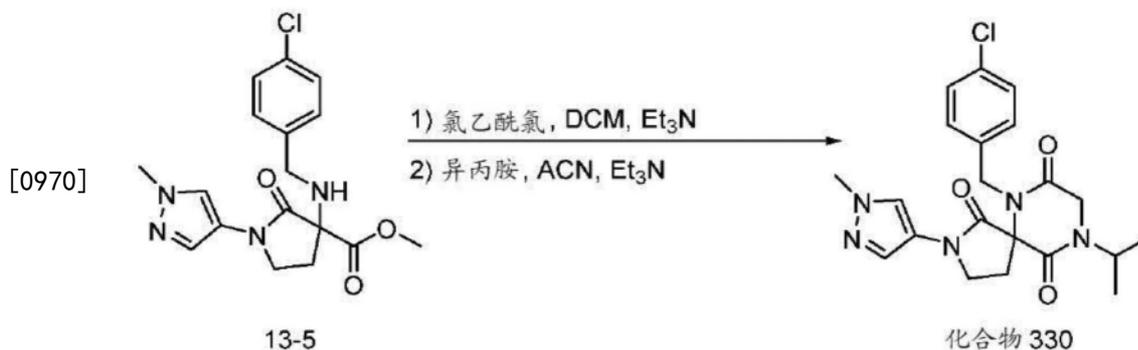
## [0966] 3. 合成中间物13-3



[0968] 向CuI(6mg, 0.033mmol, 0.2当量)、4-碘-1-甲基-1H-吡唑(41mg, 0.195mmol, 1.2当量)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(90mg, 0.651mmol, 4.0当量)的混合物中加入含3-((4-氯苯甲基)氨基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(46mg, 0.163mmol, 1.0当量)的无水1,4-二恶烷(2mL)和N,N-二甲基乙二胺(4μL, 0.033mmol, 0.2当量)。用氮气冲洗所得混合物,密封,在115℃油浴中加热18小时,冷却至室温,经由注射器式过滤器过滤,并且利用反相HPLC使用10%-100% ACN/水(都含0.1%甲酸;Phenomenex Gemini C18 5μ柱)进行提纯,得到8mg(14%)3-((4-氯苯甲基)

氨基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯。LRMS (APCI)  $m/z$  363.2 (M+H)。

[0969] 4. 合成化合物330



[0971] 向3-((4-氯苯基)氨基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(8mg, 0.022mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入Et<sub>3</sub>N(31μL, 0.22mmol, 10.0当量)。向用冰浴冷却至0℃的所得溶液中逐滴加入氯乙酰氯(18μL, 0.22mmol, 10.0当量),并且在加入完毕后去除冰浴。在室温下将所得混合物搅拌30分钟,用DCM(10mL)稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)洗涤一次,经硫酸钠干燥,并且在真空中浓缩。将剩余残余物溶解在ACN(1mL)中。向混合物中依次加入Et<sub>3</sub>N(62μL, 0.44mmol, 20.0当量)和异丙胺(38μL, 0.44mmol, 20.0当量)。在密封管中在100℃油浴中将所得溶液加热45分钟,冷却至室温,在减压下蒸发,并且用反相HPLC,使用10%-100% ACN/水(都含0.1%甲酸;Phenomenex Gemini C18 5μ柱)进行提纯,得到5mg (53%) 6-(4-氯苯基)-9-异丙基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,7,10-三酮。LRMS (APCI)  $m/z$  430.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 4.84 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.68 (p, J=6.9Hz, 1H), 4.55 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.27 (d, J=17.7Hz, 1H), 4.17 (d, J=17.7Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.70 (td, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 2.82 (ddd, J=14.0, 8.4, 2.6Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 1.23 (dd, J=10.0, 6.8Hz, 6H)。

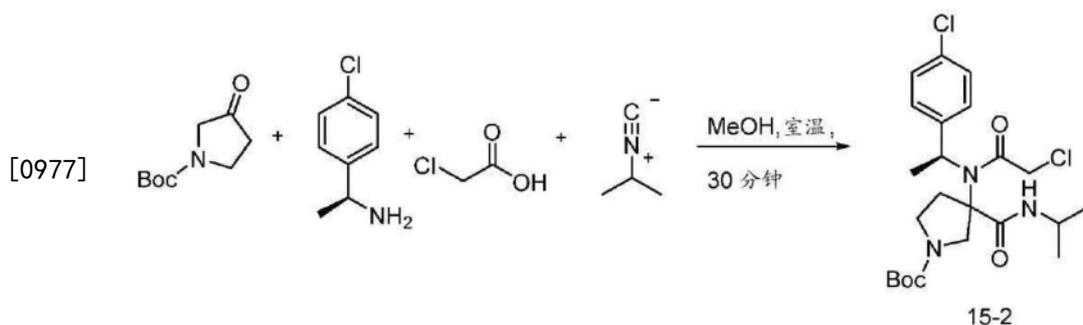
[0972] 实施例14:合成化合物333



[0974] 使用与实施例13类似的方法,但在步骤4中使用4-碘-2-甲基吡啶替代4-碘-1-甲基-1H-吡唑。

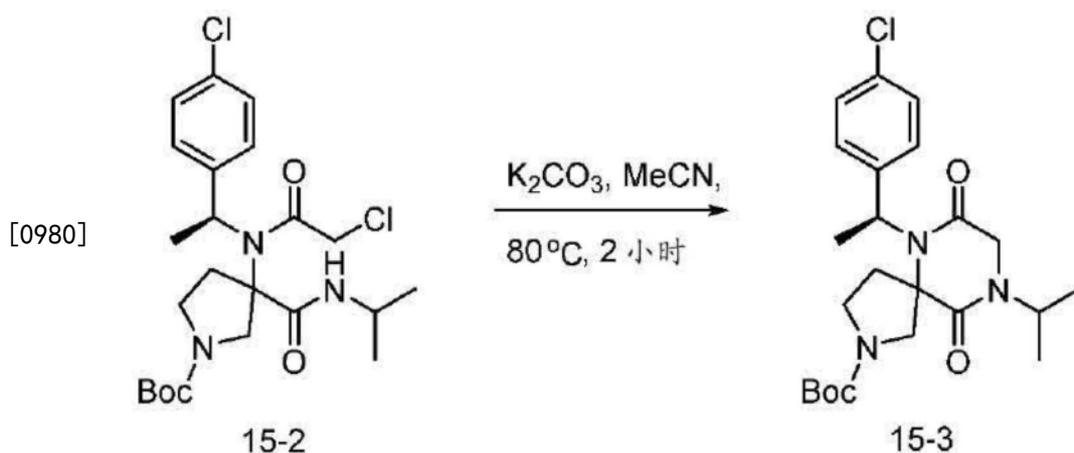
[0975] 实施例15:合成化合物389

[0976] 1. 合成中间物15-2



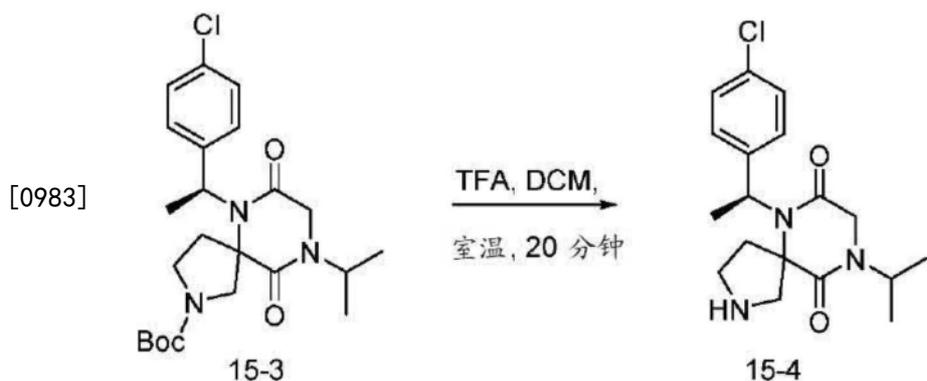
[0978] 向(S)-1-(4-氯苯基)乙-1-胺(2.4mL,16.7mmol,1.0当量)和3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.1g,16.7mmol,1.0当量)在MeOH(16mL)中的溶液中加入2-异氰基丙烷(1.6mL,16.7mmol,1.0当量)和氯乙酸(1.6g,16.7mmol,1.0当量)。将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且通过硅胶色谱进行提纯,得到3.2g(39%)3-(2-氯-N-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)乙酰氨基)-3-(异丙基胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,呈非对映异构体混合物形式。LRMS(ES)m/z 486.2(M+H)。

[0979] 2.合成中间物15-3



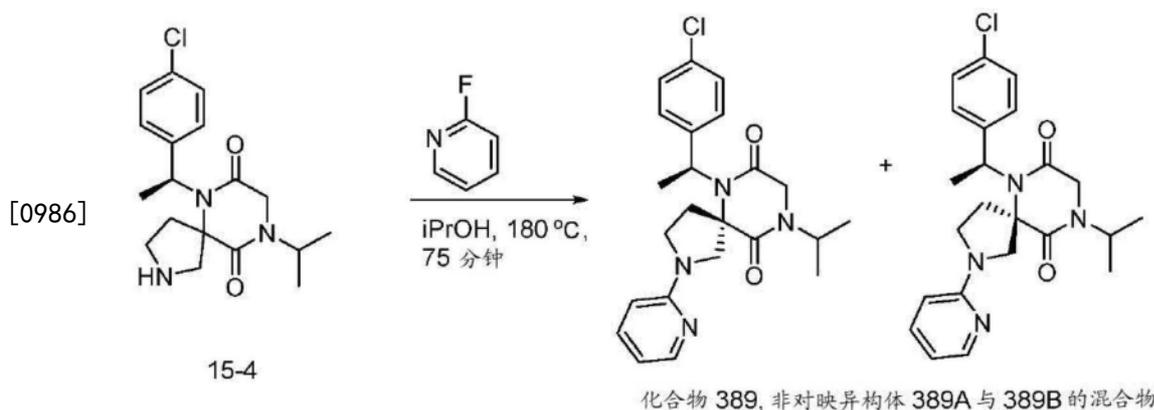
[0981] 向3-(2-氯-N-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)乙酰氨基)-3-(异丙基胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.2g,6.6mmol,1.0当量)在ACN(20mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.9g,6.6mmol,2.0当量)。将混合物加热至80°C后维持2小时,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(80g,0-100%EtOAc/己烷)进行提纯,得到1.0g(34%)6-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-9-异丙基-7,10-二氧化-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯,呈非对映异构体混合物形式。LRMS(ES)m/z 394.15(M+H-<sup>t</sup>Bu)。

[0982] 3.合成中间物15-4



[0984] 向6-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-9-异丙基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(1.0g,2.2mmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中加入TFA(5mL)。将混合物搅拌20分钟,浓缩,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)稀释,并且分离诸层。用DCM将水层萃取三次。使所合并的有机洗涤液经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,并且通过硅胶色谱(24g柱,0-40% MeOH/DCM)进行提纯,得到380mg(49%)6-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-9-异丙基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮,呈非对映异构体混合物形式。LRMS(ES) m/z 350.2(M+H)。

[0985] 4.合成化合物389(非对映异构体389A和非对映异构体389B)



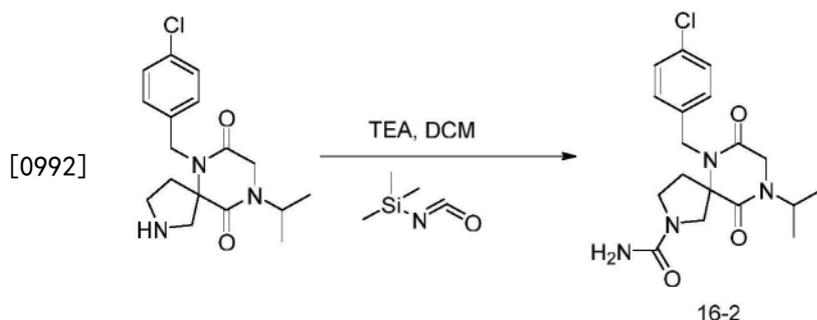
[0987] 向含6-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-9-异丙基-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮(190mg,0.54mmol,1.0当量)与2-氟吡啶(132mg,1.4mmol,2.5当量)的混合物的微波小瓶中加入IPA(3mL)。在微波反应器中在180℃下将混合物加热75分钟,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5uM C18 150×21.2mm,10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到16mg(14%)第一洗脱峰(为非对映异构体389A)和15mg第二洗脱峰(为非对映异构体389B)。非对映异构体389A表征:LRMS(ES) m/z 427.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm) δ8.01(ddd,J=5.3,1.9,0.9Hz,1H),7.59(ddd,J=8.9,7.1,1.9Hz,1H),7.29(s,4H),6.69(ddd,J=7.2,5.2,0.9Hz,1H),6.57(dt,J=8.7,0.9Hz,1H),4.70(p,J=6.9Hz,1H),4.19-4.00(m,3H),3.83(d,J=11.9Hz,2H),3.60(q,J=8.5Hz,1H),2.73-2.52(m,2H),1.89(d,J=6.9Hz,3H),1.23(dd,J=6.8,2.1Hz,6H)。非对映异构体389B表征:LRMS(ES) m/z 427.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR:(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm) δ8.06(ddd,J=5.2,1.9,0.8Hz,1H),7.63(ddd,J=8.8,7.1,1.9Hz,1H),7.37-7.27(m,4H),6.73(ddd,J=7.1,5.3,0.9Hz,1H),6.62(d,J=8.6Hz,1H),4.70(p,J=6.9Hz,1H),4.08(d,J=2.6Hz,2H),4.02(d,J=11.3Hz,1H),3.92(d,J=11.8Hz,1H),3.71(td,J=9.2,4.0Hz,1H),3.60(t,J=8.5Hz,1H),2.77(ddd,J=13.8,8.2,3.9Hz,1H),2.52(dt,J=13.8,8.3Hz,1H),1.87(d,J=6.9Hz,3H),1.23(dd,J=6.8,3.4Hz,6H)。

[0988] 通过与针对化合物389所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[0989]	对映异构体编号	LRMS(ES) m/z
	504A	M+H=468.2

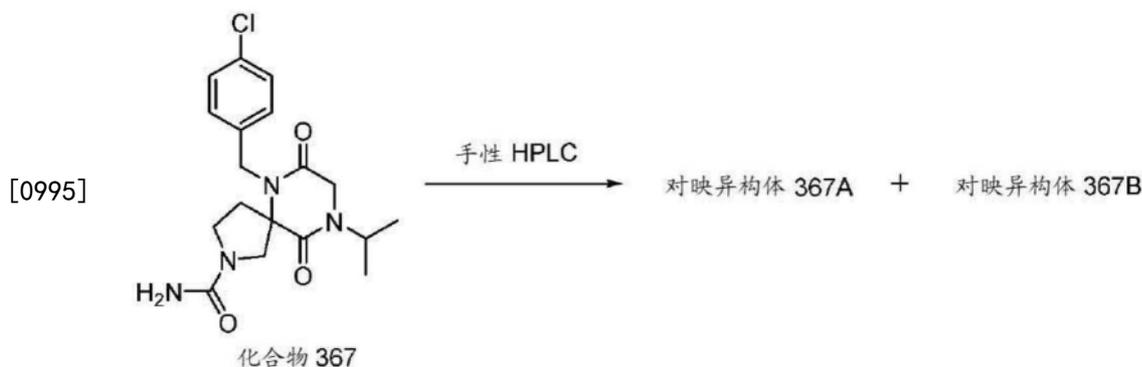
[0990] 实施例16:合成化合物367

[0991] 1.合成中间物16-2



[0993] 在室温下向6-[(4-氯苯基)甲基]-9-(丙-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮(150mg,0.45mmol,1.00当量)在DCM(5mL)中的溶液中加入异氰酸基三甲基硅烷(103mg,0.89mmol,2.00当量)和TEA(90mg,0.89mmol,2.00当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,并且通过反相HPLC利用以下条件进行提纯[(2号AnalyseHPLC-SHIMADZU):柱,XBridge Prep OBD C18柱,5 $\mu$ m,30\*150mm;流动相,水(10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )和ACN(22.0% ACN直到35.0%,8min);检测器,UV 220nm],得到105mg(62%)6-[(4-氯苯基)甲基]-7,10-二氧代-9-(丙-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺,呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 379(M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.40-7.28(m,2H),7.16-7.07(m,2H),5.77(s,2H),4.69(d,J=16.8Hz,1H),4.62-4.45(m,2H),4.04(d,J=2.8Hz,2H),3.77(d,J=11.7Hz,1H),3.34(s,1H),3.27(s,2H),2.20(dt,J=8.8,4.7Hz,2H),1.09(d,J=6.8Hz,6H)。

[0994] 2.分离化合物367



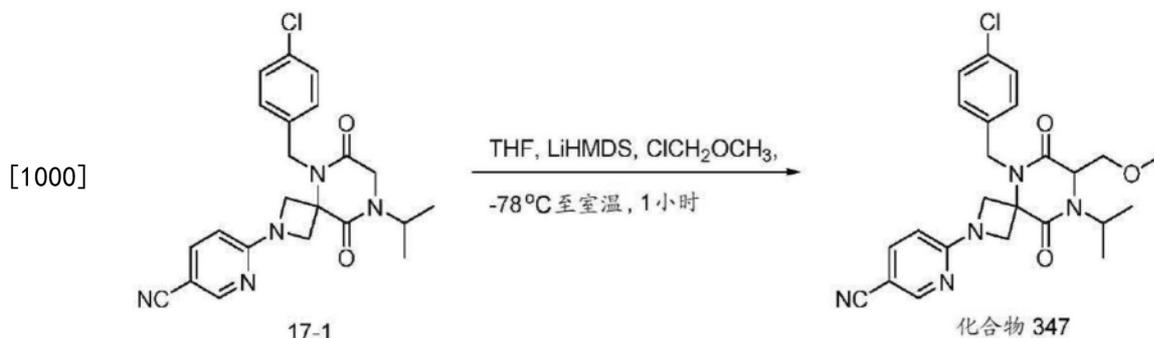
[0996] 通过手性HPLC利用以下条件分离外消旋化合物6-[(4-氯苯基)甲基]-7,10-二氧代-9-(丙-2-基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺(80mg,0.21mmol,1.00当量)(柱:CHIRALPAK IC,2\*25cm,5 $\mu$ m;流动相A:Hex--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:16mL/min;在50% B下等度28分钟;254/220nm),得到37.7mg第一洗脱峰(为对映异构体367A)和33.2mg第二洗脱峰(为对映异构体367B)。手性分析数据(CHIRALPAK IC-3;0.46cm $\times$ 5cm;3 $\mu$ ;Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50,1ml/min)显示第一峰(RT:3.75分钟)是对映异构体367A且第二峰(RT:4.61分钟)是对映异构体367B。

[0997] 对映异构体367A:LRMS(ES)m/z 379(M+H)。 $^1\text{H}$ NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.40-7.30(m,2H),7.16-7.07(m,2H),5.77(s,2H),4.69(d,J=16.8Hz,1H),4.62-4.45(m,2H),4.04(d,J=2.8Hz,2H),3.77(d,J=11.7Hz,1H),3.34(s,1H),3.27(s,2H),2.26-2.14(m,2H),1.09(d,J=6.8Hz,6H)。

[0998] 对映异构体367B:LRMS(ES)m/z 379(M+H)。 $^1\text{H}$ NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.40-7.30(m,

2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.69 (d, J=16.7Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.04 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.77 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.20 (dt, J=8.9, 4.7Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 6H)。

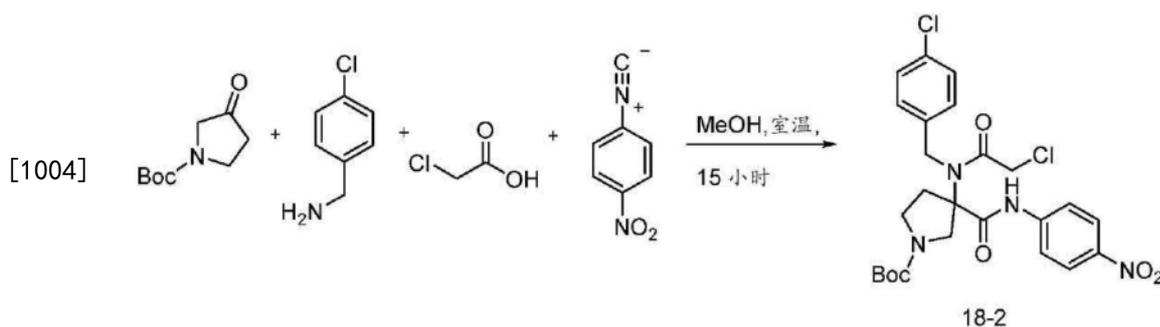
[0999] 实施例17:合成化合物347



[1001] 在-78°C下向6-(5-(4-氯苯基)-8-异丙基-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈(100mg, 0.236mmol, 1.0当量)在THF(4mL)中的溶液中依次加入LHMDS(1M THF溶液, 354μL, 0.35mmol, 1.5当量)和氯甲基甲醚(38mg, 0.47mmol, 2.0当量)。在-78°C下将混合物搅拌5分钟,在1小时的时间段内升温至室温,用MeOH(0.5mL)淬灭,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 20-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 40分钟)进行提纯,得到7.2mg(7%)6-(5-(4-氯苯基)-8-异丙基-7-(甲氧基甲基)-6,9-二氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈,呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 468.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ8.38(dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.25(d, J=8.6Hz, 2H), 6.48(dd, J=8.8, 0.9Hz, 1H), 5.12(d, J=16.4Hz, 1H), 4.75(d, J=10.0Hz, 1H), 4.40-4.31(m, 2H), 4.26(d, J=10.2Hz, 1H), 4.18-4.04(m, 2H), 3.81(dd, J=9.8, 1.7Hz, 1H), 3.74(dd, J=9.8, 2.7Hz, 1H), 3.40(s, 3H), 1.40(dd, J=6.8, 5.1Hz, 6H)。

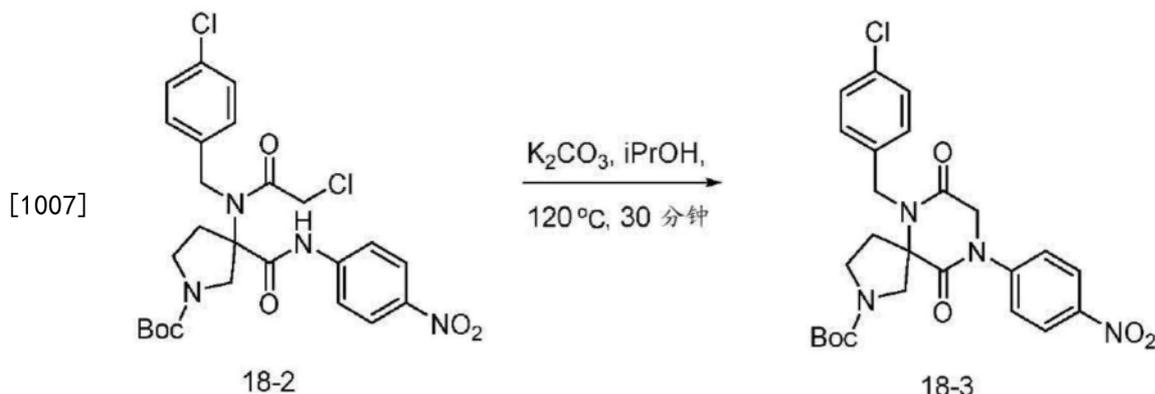
[1002] 实施例18:合成化合物348

[1003] 1.合成中间物18-2



[1005] 向(4-氯苯基)甲胺(0.27g, 1.9mmol, 1.0当量)和3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.36g, 1.9mmol, 1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中加入1-异氰基-4-硝基苯(0.30g, 2.0mmol, 1.05当量)和氯乙酸(0.18g, 1.9mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌15小时,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-100% EtOAc/己烷)进行提纯,得到200mg 3-(2-氯-N-(4-氯苯基)乙酰氨基)-3-((4-硝基苯基)胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LRMS(ES)m/z 495.1(M+H-<sup>t</sup>Bu)。

## [1006] 2.合成中间物18-3



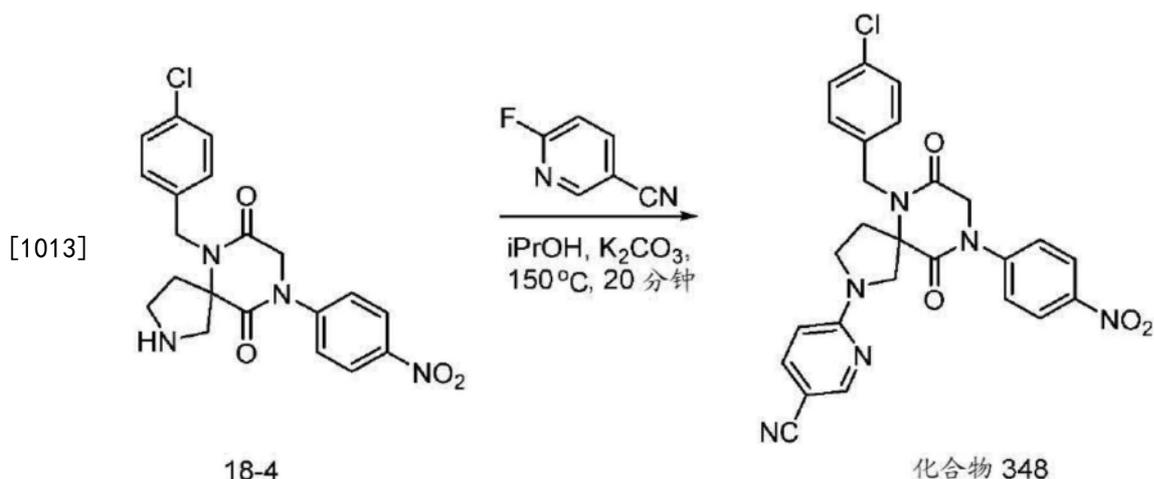
[1008] 向3-(2-氯-N-(4-氯苯甲基)乙酰氨基)-3-((4-硝基苯基)胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.36mmol,1.0当量)在IPA(5mL)中的溶液中加入碳酸钾(151mg,1.1mmol,3.0当量)。在120℃下将混合物加热30分钟,冷却至室温,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-100%EtOAc/己烷)进行提纯,得到6-(4-氯苯甲基)-9-(4-硝基苯基)-7,10-二氧化-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯。LRMS(ES)m/z 459.1(M+H<sup>-t</sup>Bu)。

## [1009] 3.合成中间物18-4



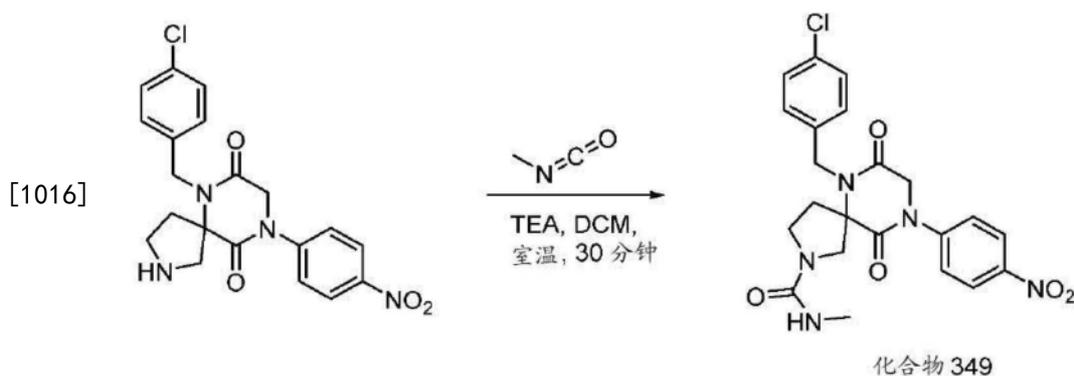
[1011] 向6-(4-氯苯甲基)-9-(4-硝基苯基)-7,10-二氧化-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(0.36mmol,1.0当量,假定100%产率)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将混合物搅拌20分钟,浓缩,用饱和NaHCO<sub>3</sub>(200mL)稀释,并且用DCM萃取三次。使所合并的有机洗涤液经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到6-(4-氯苯甲基)-9-(4-硝基苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮。将这种物质分成二等份并用于后续反应中。LRMS(ES)m/z 415.1(M+H)。

## [1012] 4.合成化合物348



[1014] 向含6-(4-氯苯甲基)-9-(4-硝基苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮(0.18mmol,1.0当量)、5-氰基-2-氟吡啶(33mg,0.27mmol,1.5当量)和碳酸钾(50mg,0.36mmol,2.0当量)的混合物的微波管中加入IPA(3mL)。将混合物密封并且在微波反应器中在150℃下加热20分钟,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5u C18150×21.2mm,20-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到16mg(17%,经过3个步骤)6-(6-(4-氯苯甲基)-9-(4-硝基苯基)-7,10-二氧化-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-2-基)烟碱甲脒,呈白色发泡固体状。LRMS(ES)m/z 517.0(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR:(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm)δ8.41-8.27(m,3H),7.81-7.68(m,3H),7.35-7.29(m,2H),7.28-7.20(m,2H),6.49(d,J=8.9Hz,1H),4.99(d,J=16.6Hz,1H),4.85-4.69(m,3H),4.23(d,J=12.6Hz,1H),3.99(d,J=12.6Hz,1H),3.79-3.58(m,2H),2.79(ddd,J=13.1,8.2,4.7Hz,1H),2.68(dt,J=13.6,8.1Hz,1H)。

[1015] 实施例19:合成化合物349



[1017] 向6-(4-氯苯甲基)-9-(4-硝基苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮(0.18mmol,1.0当量)在DCM(4mL)中的溶液中加入TEA(55mg,0.54mmol,3.0当量)和异氰酸甲酯(31mg,0.54mmol,3.0当量)。将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5u C18 150×21.2mm,20-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到17mg(20%,经过3个步骤)6-(4-氯苯甲基)-N-甲基-9-(4-硝基苯基)-7,10-二氧化-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺,呈白色发泡固体状。LRMS(ES)m/z 472.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm)δ8.37-8.30(m,2H),7.77-7.69(m,2H),7.40-7.34(m,2H),7.32-7.28(m,2H),4.92(d,J=16.8Hz,1H),4.81-4.63(m,3H),4.09(d,J=11.8Hz,

1H), 3.72 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.47 (dd, J=8.1, 6.4Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.64-2.46 (m, 2H)。

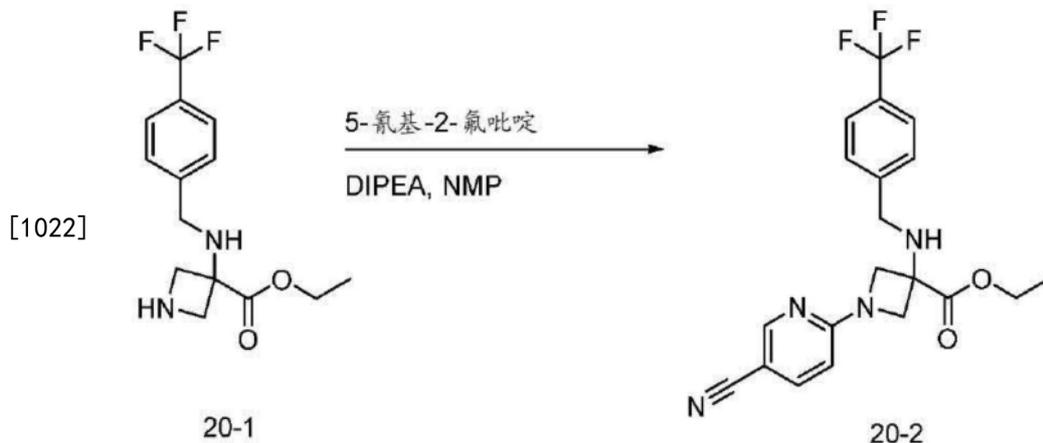
[1018] 通过与针对化合物349所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1019]

化合物编号	LRMS (ES) m/z
552	M+H=500
559	M+H=506
560	M+H=494
561	M+H=508.1
562	M+H=550.1
563	M+H=480
564	M+H=481
565	M+H=499
567	M+H=481
568	M+H=451
569	M+H=530.9
570	M+H=499.1
571	M+H=543
592	M+H=514
615	M+H=515

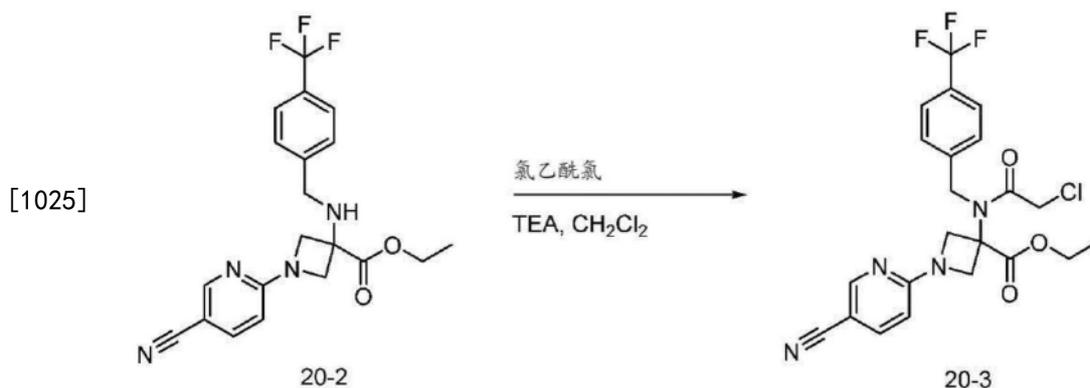
[1020] 实施例20:合成化合物350

[1021] 1.合成中间物20-2



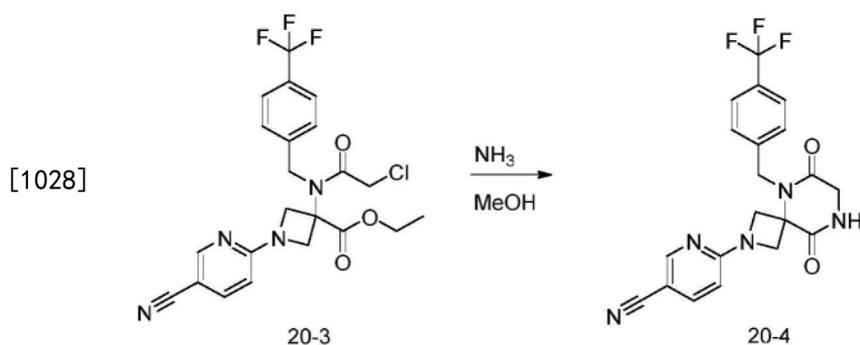
[1023] 向3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲酸乙酯(1.53g, 5.1mmol, 1.0当量)和5-氰基-2-氟吡啶(1.86g, 15.2mmol, 3.0当量)在NMP(15mL)中的混合物中加入二异丙基乙胺(4.4mL, 25mmol, 5.0当量)。在130°C下将混合物加热15分钟,用水稀释,并且用DCM萃取三次。使所合并的萃取物经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-50%乙酸乙酯/己烷梯度,26分钟)进行提纯,得到1.7g(83%)1-(5-氰基吡啶-2-基)-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲酸乙酯,呈澄清黄色油状。LRMS (ES) m/z 405 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ8.43-8.41 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.59-7.53 (m, 2H), 6.35-6.31 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H)。

## [1024] 2. 合成中间物20-3



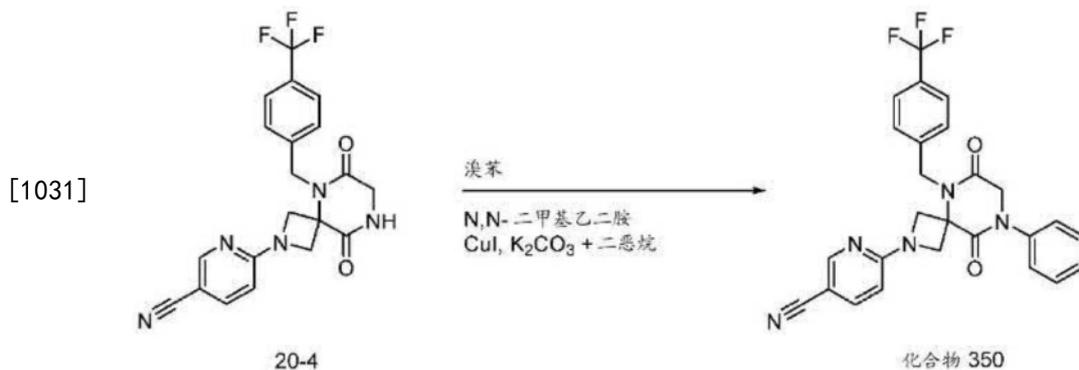
[1026] 向冷却至0℃的1-(5-氰基吡啶-2-基)-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-3-甲酸乙酯(1.7g, 4.2mmol, 1.0当量)在DCM(17mL)中的溶液中逐滴加入TEA(3.6mL, 25mmol, 6.0当量)和氯乙酰氯(1.4mL, 17mmol, 4.0当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,用饱和碳酸氢钠稀释,并且用DCM萃取三次。使所合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-40%乙酸乙酯/己烷梯度,25分钟)进行提纯,得到2.1g(100%)3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酸乙酯,呈澄清黄色油状。LRMS(ES)m/z 481(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ8.38-8.35(m, 1H), 7.70-7.66(m, 3H), 7.53-7.48(m, 2H), 6.36-6.32(m, 1H), 4.83-4.81(m, 2H), 4.61-4.56(m, 2H), 4.31(q, J=7.2Hz, 2H), 4.27-4.21(m, 2H), 4.01(s, 2H), 1.31(t, J=7.1Hz, 3H)。

## [1027] 3. 合成中间物20-4



[1029] 向含3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酸乙酯(214mg, 0.45mmol, 1.0当量)的圆底烧瓶中加入氨(7N MeOH溶液, 1.3mL, 8.9mmol, 20当量)。将混合物密封,在80℃下加热2小时,冷却至室温,用水稀释,并且用EA萃取三次。使所合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-10% MeOH/DCM梯度,11分钟)进行提纯,得到185mg(定量)6-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈,呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 416(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ8.43(dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.42-7.37(m, 2H), 6.79(s, 1H), 6.32(dd, J=8.7, 0.9Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 4.69-4.63(m, 2H), 4.28-4.23(m, 2H), 4.22-4.18(m, 2H)。

## [1030] 4. 合成化合物350



[1032] 向用真空-氮气吹扫3次的含碘化铜(I) (10mg, 0.06mmol, 0.5当量) 与碳酸钾 (61mg, 0.44mmol, 4.0当量) 的混合物的烧瓶中加入溴苯 (0.017mL, 0.16mmol, 1.5当量)、N, N'-二甲基乙二胺 (0.006mL, 0.06mmol, 0.5当量)、6-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈 (46mg, 0.11mmol, 1.0当量) 和二恶烷 (1mL)。然后将混合物加热至115℃后维持15小时, 冷却至室温, 过滤, 并且通过反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟) 进行提纯, 得到12mg (22%) 6-(6,9-二氧代-8-苯基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈, 呈白色固体状。LRMS (ES) m/z 492 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.38 (dd, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.49 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.71-4.66 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.44-4.38 (m, 2H)。

[1033] 通过与针对化合物350所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
882	M+H=482.0
883	M+H=466.1
884	M+H=500.0
885	M+H=484.0
886	M+H=507.0
887	M+H=491.0

[1035] 实施例21: 合成化合物334

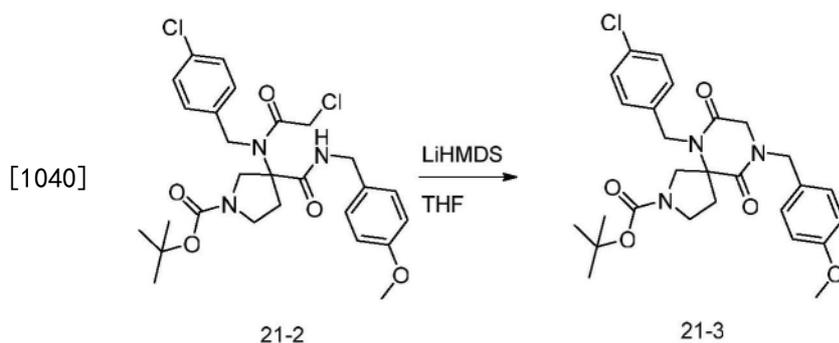
[1036] 1. 合成中间物21-2



[1038] 向含3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.26g, 6.8mmol, 1.0当量) 与4-氯苯甲胺

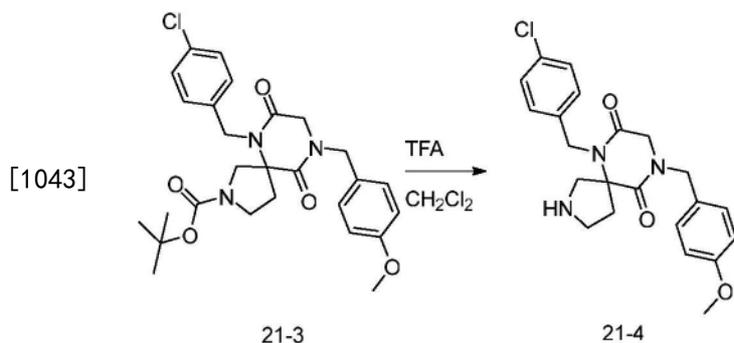
(0.96g, 6.8mmol, 1.0当量)的混合物的MeOH(15mL)中加入4-甲氧基苯甲基异氰化物(1.0g, 6.8mmol, 1.0当量)和氯乙酸(0.64g, 6.8mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,用EA稀释,用饱和碳酸氢钠和饱和氯化铵洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-30%乙酸乙酯/己烷梯度,25分钟)进行提纯,得到1.2g(32%)3-(2-氯-N-(4-氯苯甲基)乙酰氨基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,呈白色发泡体状。LRMS(ES)m/z 494(M+H-叔丁基)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.41-7.37(m, 2H), 7.25-7.18(m, 4H), 6.92-6.87(m, 2H), 4.82-4.64(m, 2H), 4.55-4.47(m, 1H), 4.41-4.36(m, 2H), 4.08-4.02(m, 1H), 4.01-3.96(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.54-3.48(m, 1H), 3.45-3.34(m, 1H), 3.33-3.24(m, 1H), 2.69-2.52(m, 1H), 2.19-2.08(m, 1H), 1.44(s, 9H)。

[1039] 2.合成中间物21-3



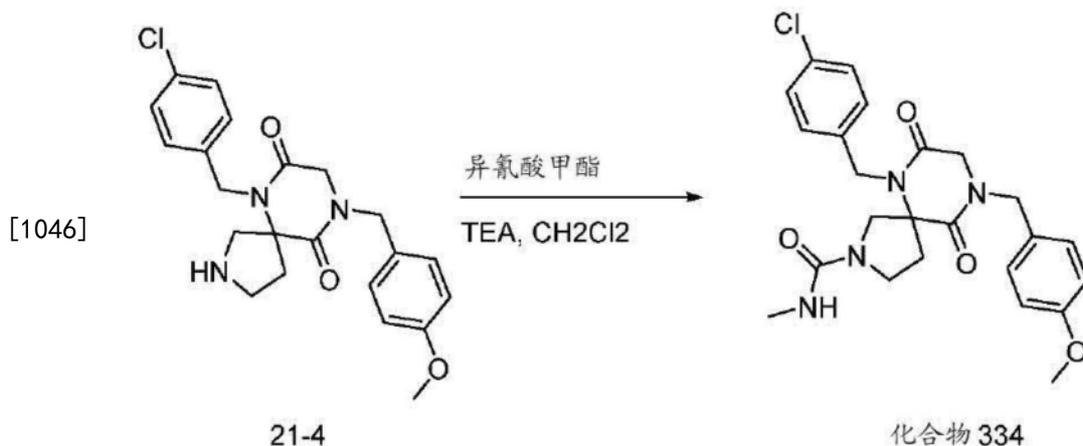
[1041] 向冷却至0℃的3-(2-氯-N-(4-氯苯甲基)乙酰氨基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g, 2.9mmol, 1.0当量)在THF(16mL)中的溶液中逐滴加入LHMDS(1.0M THF溶液, 9.0mL, 8.6mmol, 3.0当量)。在0℃下将混合物搅拌1小时,用MeOH淬灭,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-100%乙酸乙酯/己烷梯度,14分钟)进行提纯,得到54mg(4%)6-(4-氯苯甲基)-9-(4-甲氧基苯甲基)-7,10-二氧化-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯,呈澄清无色油状。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.23-6.68(m, 8H), 5.11-4.62(m, 2H), 4.53-4.13(m, 3H), 3.91-3.79(m, 1H), 3.69-3.57(m, 3H), 3.51-3.22(m, 3H), 2.43-1.95(m, 2H), 1.39-1.20(m, 9H)。

[1042] 3.合成中间物21-4



[1044] 向6-(4-氯苯甲基)-9-(4-甲氧基苯甲基)-7,10-二氧化-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(0.055g, 0.11mmol, 1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(0.080mL, 1.0mmol, 10当量)。在40℃下将混合物加热1小时,浓缩,并且真空泵干燥2小时,得到56mg(定量)6-(4-氯苯甲基)-9-(4-甲氧基苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮,呈TFA盐形式。LRMS(ES)m/z 414(M+H)。

## [1045] 4. 合成化合物334

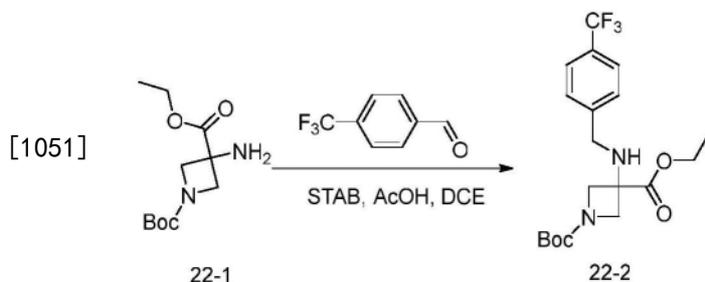


[1047] 向冷却至0℃的6-(4-氯苯甲基)-9-(4-甲氧基苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-7,10-二酮TFA盐(56mg, 0.11mmol, 1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TEA(0.06mL, 0.4mmol, 4当量)和异氰酸甲酯(9mg, 0.2mmol, 1.5当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟, 浓缩, 并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-70%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯, 得到46mg(90%)6-(4-氯苯甲基)-9-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基-7,10-二氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺, 呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 471(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.36-7.31(m, 2H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.20-7.14(m, 2H), 6.98-6.93(m, 2H), 4.87-4.81(m, 1H), 4.66-4.59(m, 3H), 4.17-4.06(m, 2H), 3.98-3.93(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.63

[1048] -3.58(m, 1H), 3.55-3.44(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.47-2.39(m, 2H)。

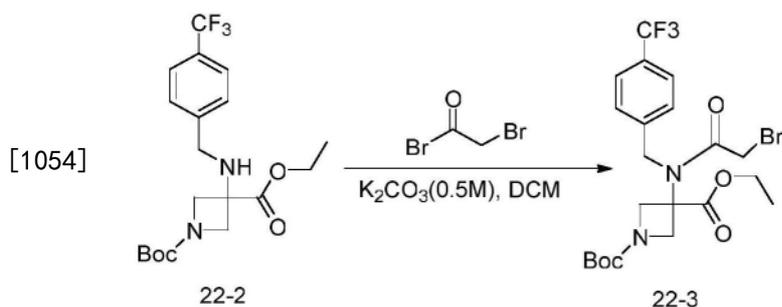
[1049] 实施例22: 合成化合物202

## [1050] 1. 合成中间物22-2



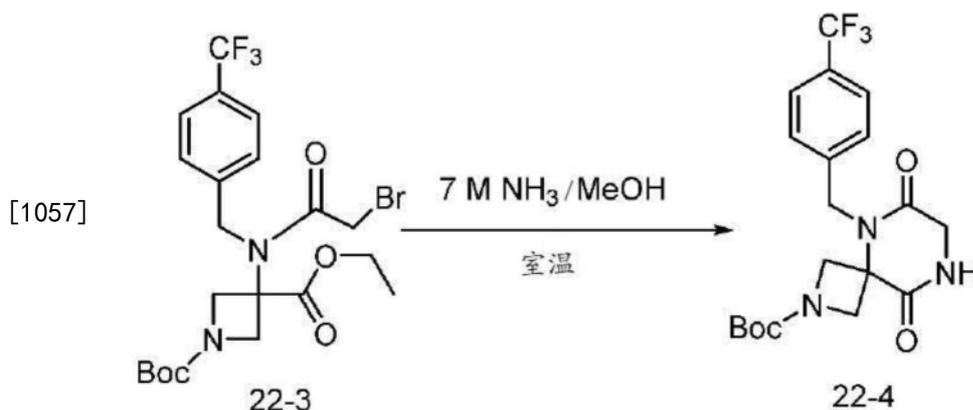
[1052] 在室温下向3-氨基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(20g, 81.9mmol, 1.0当量)在DCE(200mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲醛(15.7g, 90.2mmol, 1.10当量)和AcOH(9.8g, 163.2mmol, 2.0当量)。将混合物搅拌10分钟。向此混合物中逐份加入STAB(26g, 122.676mmol, 1.50当量)。将混合物搅拌4小时, 用水(200mL)淬灭, 并且用DCM(200mL)萃取两次。将所合并的有机层用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)和盐水(200mL)洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到33g 3-([4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(粗物质), 呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 347(M+H-56)。

## [1053] 2. 合成中间物22-3



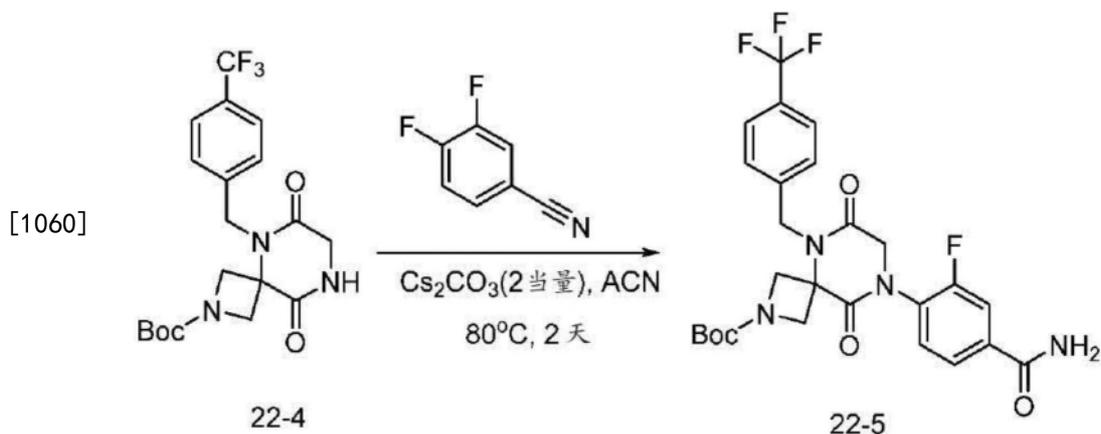
[1055] 在15分钟的时间段内向冷却至0℃的含3- ([[4- (三氟甲基) 苯基] 甲基] 氨基) 氮杂环丁烷-1, 3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯 (33g, 82.005mmol, 1当量) 的DCM (300mL) 与含K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17g, 123.0mmol, 1.50当量, 0.5) 的水 (246mL) 的混合物中逐滴加入2-溴乙酰溴 (19.8g, 98.1mmol, 1.2当量)。在室温下将混合物搅拌过夜并且用DCM (300mL) 萃取两次。用盐水 (300mL) 将所合并的有机层洗涤两次, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩, 得到42g (95%) 3- (2-溴-N-[[4- (三氟甲基) 苯基] 甲基] 乙酰氨基) 氮杂环丁烷-1, 3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯, 呈黄色油状。LRMS (ES) m/z 467 (M+H-56)。

[1056] 3. 合成中间物22-4



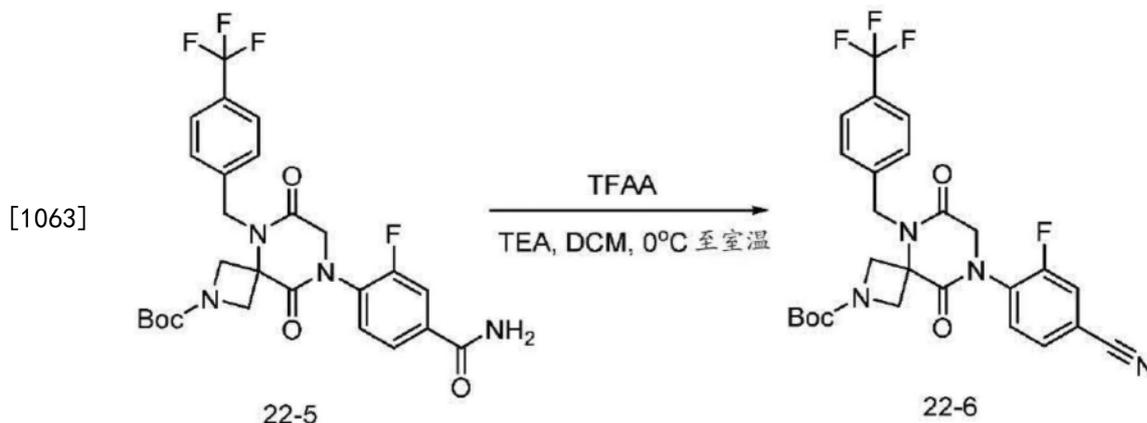
[1058] 向含3- (2-溴-N-[[4- (三氟甲基) 苯基] 甲基] 乙酰氨基) 氮杂环丁烷-1, 3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯 (42g, 80.3mmol, 1当量) 的圆底烧瓶中加入含NH<sub>3</sub>的MeOH (7M, 300mL)。在室温下将混合物搅拌过夜, 在减压下浓缩, 并且用EtOAc (300mL) 稀释。收集固体并干燥, 得到29g (87%) 6, 9-二氧化-5-[[4- (三氟甲基) 苯基] 甲基]-2, 5, 8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯, 呈白色固体状。LRMS (ES) m/z 358 (M+H-56)。

[1059] 4. 合成中间物22-5



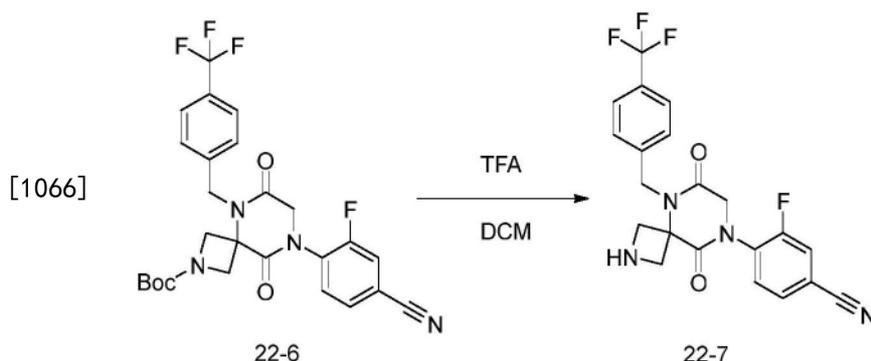
[1061] 在室温下向6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(33g,79.8mmol,1当量)在ACN(330mL)中的溶液中加入3,4-二氟苯甲腈(16.6g,119.3mmol,1.5当量)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (52g,159.6mmol,2.0当量)。在80℃下将混合物搅拌2天,冷却至室温并过滤以去除固体。在减压下浓缩滤液且通过硅胶柱色谱使用EA/MeOH(7:3)作为洗脱剂进行提纯并利用反相色谱使用ACN/水(35-45%梯度,20分钟)再次提纯,得到20g(45%)8-(4-胺甲酰基-2-氟苯基)-6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈灰白色固体状。LRMS(ES) $m/z$  495(M+H-56)。

[1062] 5.合成中间物22-6



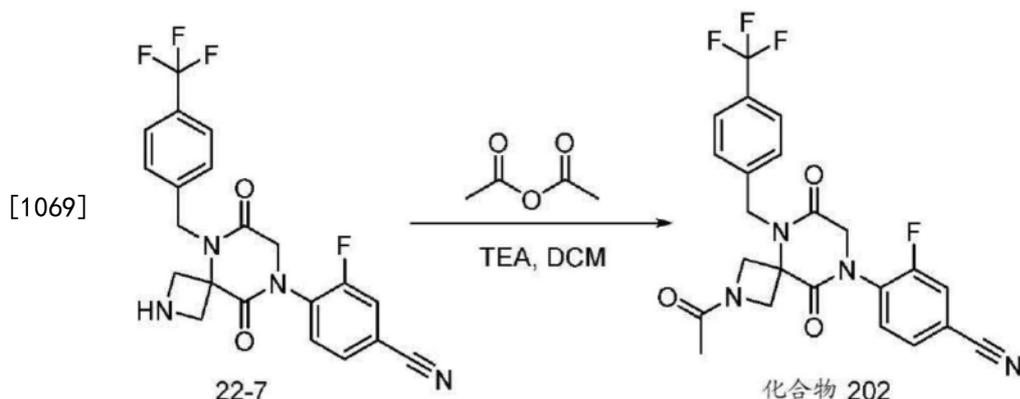
[1064] 向在0℃下冷却的8-(4-胺甲酰基-2-氟苯基)-6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(20g,36.3mmol,1当量)在DCM(200mL)中的溶液中加入TEA(11g,108.7mmol,3.0当量)和TFAA(15g,71.4mmol,2.0当量)。在室温下将混合物搅拌过夜,用水(200mL)淬灭,并且用DCM(200mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(300mL)洗涤两次,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,通过硅胶色谱使用PE/EtOAc(1:2)作为洗脱剂进行提纯,得到13g(68%)8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈黄色油状。LRMS(ES) $m/z$  477(M+H-56)。

[1065] 6.合成中间物22-7



[1067] 在室温下向8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(13g,24.4mmol,1当量)在DCM(120mL)中的溶液中加入TFA(30mL)。在室温下将混合物搅拌4小时并且在减压下浓缩,得到10g(98%)4-(6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈,呈TFA盐形式。LRMS(ES) $m/z$  433(M+H)。

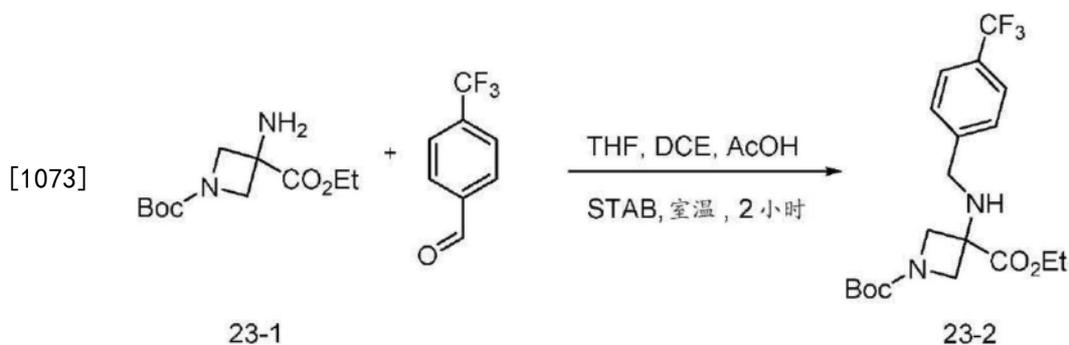
## [1068] 7. 合成化合物202



[1070] 在室温下向4-(6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈(10g, 23.1mmol, 1当量)在DCM(100mL)中的溶液中加入乙酸乙酯(3.5g, 34.3mmol, 1.5当量)和TEA(7g, 69.2mmol, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时,用水(100mL)淬灭,并且用DCM(100mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(100mL)洗涤两次,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并且通过反相色谱使用ACN/水(10M  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 35-45%梯度, 20分钟)进行提纯,得到7.8g (70%) 4-(2-乙酰基-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈,呈灰白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  475 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz, 甲醇- $d_4$ , ppm)  $\delta$  7.83-7.77 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.57 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 4.86 (s, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.25 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 1.87 (s, 3H)。

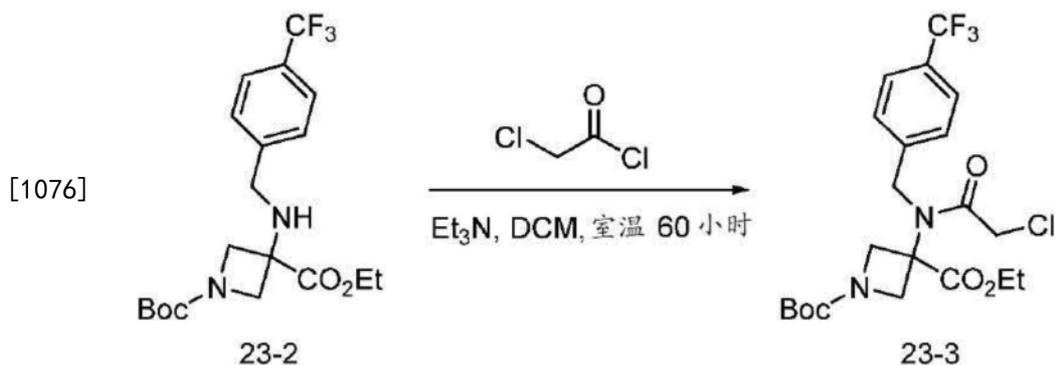
[1071] 实施例23:合成化合物169

[1072] 1. 合成中间物23-2



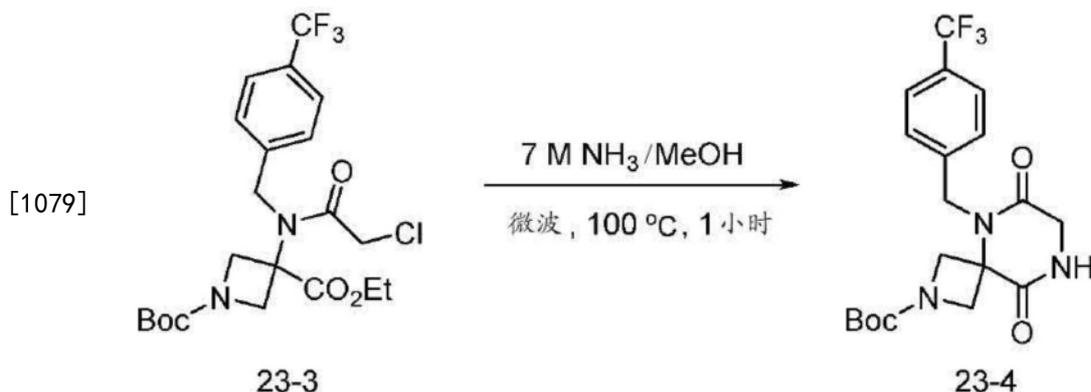
[1074] 向3-乙基-3-氨基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯(6.0g, 24.6mmol, 1.0当量)在THF(30mL)与DCE(10mL)的混合物中的溶液中加入4-三氟甲基苯甲醛(6.4g, 36.8mmol, 1.5当量)。将混合物搅拌15分钟。向此混合物中加入STAB(26.0g, 123mmol, 5.0当量)和AcOH(5mL)。将混合物搅拌2小时,在减压下蒸发,并且分配在DCM(60mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)之间。分离诸层并且用DCM(25mL)萃取水相。使所合并的有机相经硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,在减压下浓缩,并且利用硅胶色谱使用EtOAc/己烷(0-100%梯度)进行提纯,得到9.4g (95%) 3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯。LRMS (ES)  $m/z$  347.1 (M+H- $^t\text{Bu}$ )。

[1075] 2. 合成中间物23-3



[1077] 在0℃下向3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯(5.0g, 12.4mmol, 1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入TEA(8.7mL, 62.1mmol, 5.0当量)和氯乙酰氯(4.0mL, 49.7mmol, 4.0当量)。去除冰浴并且在室温下将混合物搅拌60小时,然后倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)中。分离诸层且用DCM萃取水层三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩,得到3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯。产物未进行进一步提纯便直接用于下一个反应中。

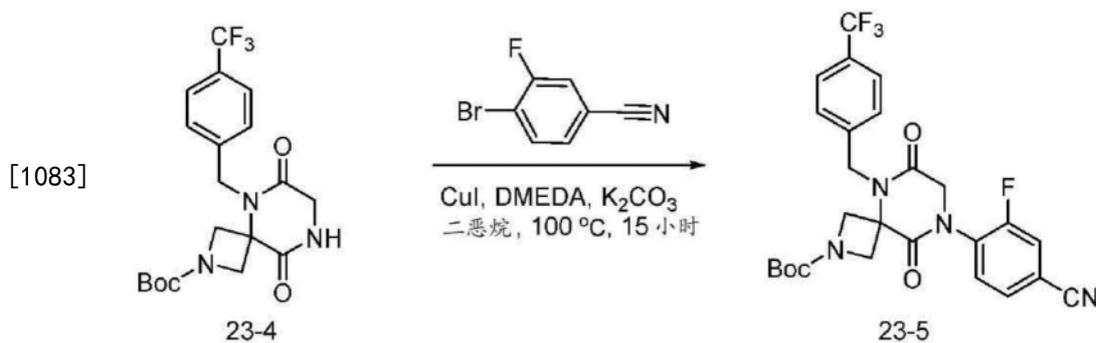
[1078] 3.合成中间物23-4



[1080] 向含3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯(5.75g, 12.4mmol)溶液的微波小瓶中加入7M NH<sub>3</sub>/MeOH(7N, 30mL)。将混合物密封,在微波反应器中在100℃下加热1小时,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EtOAc/己烷9梯度(0-100%)和MeOH/DCM(等度在20%)作为洗脱剂进行提纯,得到3.6g(70%, 经过2个步骤)6,9-二氧化代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 358.1(M+H-<sup>t</sup>Bu)。<sup>1</sup>H-NMR:(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.68(d, J=7.7Hz, 2H), 7.50(d, J=7.9Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 4.41(d, J=9.7Hz, 2H), 4.19-3.93(m, 4H), 1.44(s, 9H)。

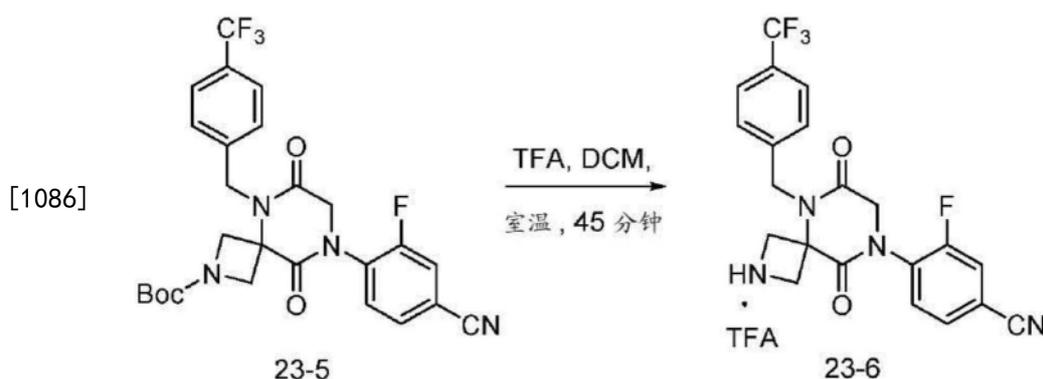
[1081] 中间物23-4具有与中间物22-4相同的结构。在一些实施方案中,中间物23-4是通过遵循实施例22中的步骤1至步骤3来制备。在一些实施方案中,中间物22-4是通过遵循实施例23中的步骤1至步骤3来制备。

[1082] 4.合成中间物23-5



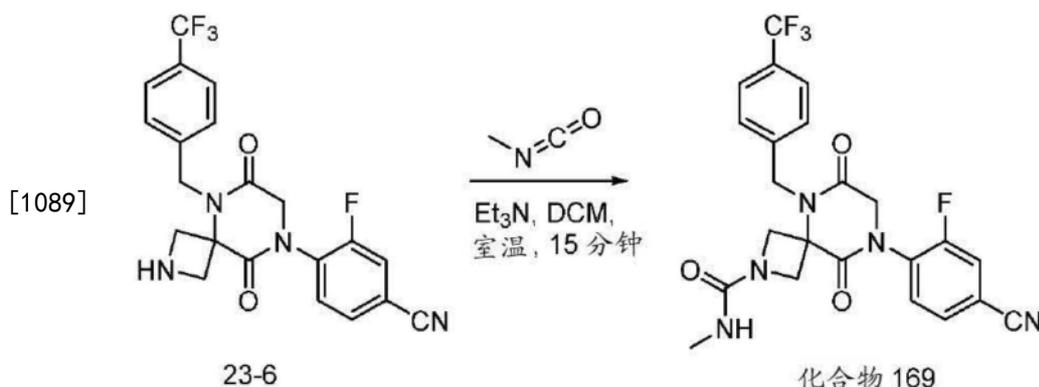
[1084] 向含碘化铜(12mg, 0.06mmol, 0.5当量)、碳酸钾(67mg, 0.48mmol, 4当量)、4-溴-3-氟苯甲腈(36mg, 0.18mmol, 1.5当量)和6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(50mg, 0.12mmol, 1.0当量)的混合物的小瓶(3.0mL)中加入二恶烷(1mL)和N,N'-二甲基乙二胺(7 $\mu$ L, 0.06mmol, 0.5当量)。将混合物密封于小瓶中,在100 $^{\circ}$ C下加热15小时,冷却至室温,过滤,并且在减压下浓缩,得到8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,未进行提纯就用于下一个步骤。

[1085] 5.合成中间物23-6



[1087] 向8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(64mg, 0.12mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。在室温下将混合物搅拌45分钟,然后浓缩,得到4-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈,呈玻璃状固体状。产物未进行进一步提纯就用于下一个反应中。

[1088] 6.合成化合物169



[1090] 向4-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-

氟苯甲腈 (52mg, 0.12mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中依次加入TEA (0.5mL) 和异氰酸甲酯 (15mg, 0.26mmol, 2.2当量)。将混合物搅拌15分钟, 在减压下浓缩, 并且用反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水 (含0.1%甲酸) 梯度, 40分钟) 进行提纯, 得到15.6mg (27%产率, 经过3个步骤) 8-(4-氰基-2-氟苯基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺, 呈白色发泡固体状。LRMS (ES) m/z 490.2 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR: (甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.82-7.77 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (d, J=9.5Hz, 2H), 4.17 (d, J=9.5Hz, 2H), 2.68 (s, 3H)。

[1091] 通过与针对化合物169所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
145	M+H=477.2
146	M+H=472.1
147	M+H=473.1
148	M+H=505.1
149	M+H=465.2
150	M+H=481.1
151	M+H=515.1
152	M+H=483.2
153	M+H=461.1
154	M+H=478.2
155	M+H=499.1
156	M+H=482.1
157	M+H=497.1
158	M+H=487.2
[1092] 159	M+H=513.1
160	M+H=531.1
161	M+H=487.2
162	M+H=490.1
163	M+H=481.1
164	M+H=438.1
165	M+H=565.2
186	M+H=457.1
187	M+H=471.2
188	M+H=473.1
189	M+H=488.1
190	M+H=443.1
191	M+H=479.2
193	M+H=497.2
194	M-H=459.2
195	M+H=506.1

化合物编号	LRMS (ES) m/z
196	无质量信号
197	M+H=475.1
198	M+H=476.1
199	M+H=516.2
200	无产物质量
201	M+H=504.2
166	M+H=495.1
167	M+H=486.2
168	M+H=499.1
170	M+H=495.1
171	M+H=531.1
203	M+H=501.1
[1093] 204	M+H=476.1
172	M+H=551.2
173	M+H=530.2
174	M+H=503.1
175	M+H=441.1
176	M+H=425.1
177	M+H=515.1
178	M+H=529.2
179	M+H=461.1
180	M+H=515.1
181	M+H=555.1
182	M+H=451.1
566	M+H=487
593	M+H=521

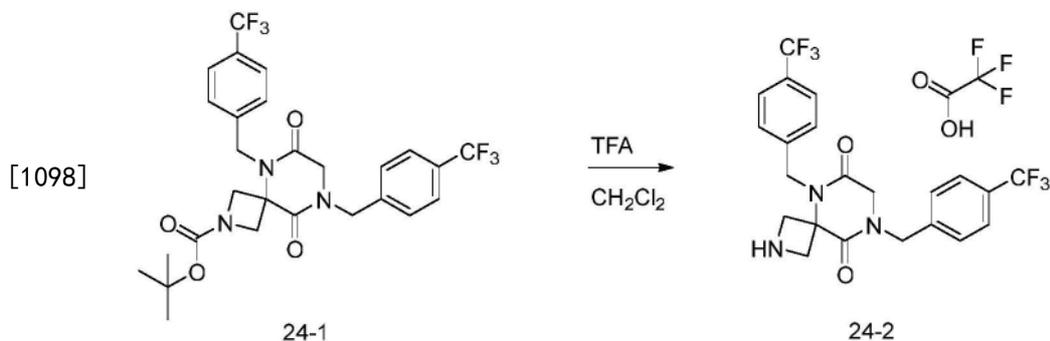
[1094] 实施例24:合成化合物3351.合成中间物24-1



[1096] 在0℃下向含6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(50mg,0.12mmol,1.0当量)与4-(三氟甲基)苯甲基溴化物(32mg,0.13mmol,1.1当量)的混合物的DMF(1mL)中加入NaH(60%,于矿物油中,5mg,0.13mmol,1.1当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,用水淬灭,并且用EA萃取三次。使所合并的有机洗涤液经硫酸镁

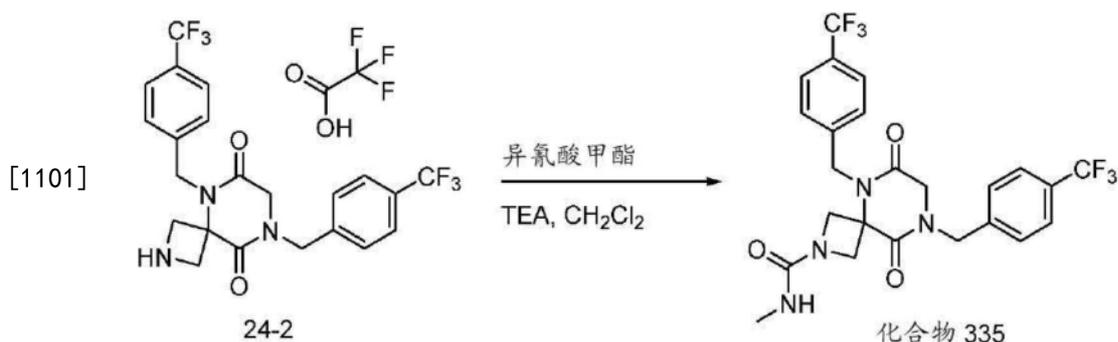
干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-100%乙酸乙酯/己烷梯度,11分钟)进行提纯,得到33mg(48%)6,9-二氧代-5,8-双(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 516(M+H-叔丁基)。

[1097] 2.合成中间物24-2



[1099] 在室温下向6,9-二氧代-5,8-双(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(33mg,0.058mmol,1.0当量)在DCM(1mL)中的混合物中加入TFA(0.10mL,1.3mmol,22当量)。在40℃下将混合物加热2小时,浓缩,并且真空泵干燥,得到34mg(100%)5,8-双(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮2,2,2-三氟乙酸盐,呈澄清黄色油状。LRMS(ES)m/z 472(M+H)。

[1100] 3.化合物335的合成

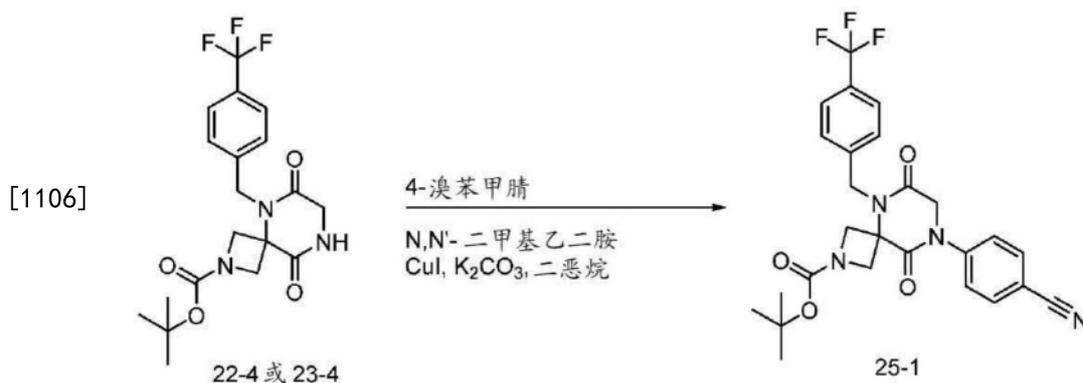


[1102] 向冷却至0℃的5,8-双(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(34mg,0.06mmol,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TEA(32μL,0.23mmol,4.0当量)和异氰酸甲酯(5mg,0.087mmol,1.5当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5u C18 150×21.2mm,10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,25分钟)进行提纯,得到21mg(69%)N-甲基-6,9-二氧代-5,8-双(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺,呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 529(M+H)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.73-7.69(m,2H),7.69-7.64(m,2H),7.60-7.56(m,2H),7.52-7.47(m,2H),5.08(s,2H),4.79(s,2H),4.48-4.43(m,2H),4.14(s,2H),4.12-4.05(m,2H),2.70(s,3H)。

[1103] 实施例25

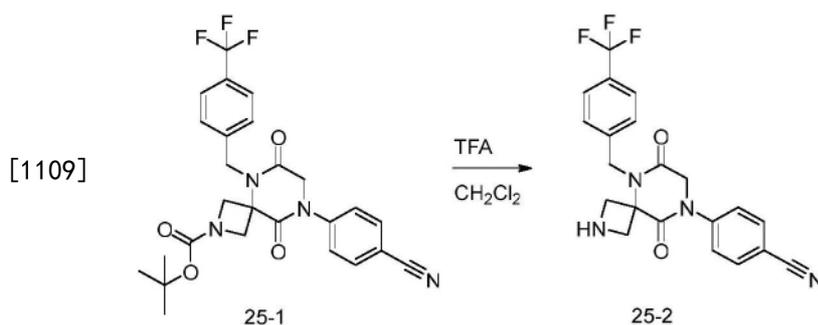
[1104] 合成化合物192

[1105] 1.合成中间物25-1



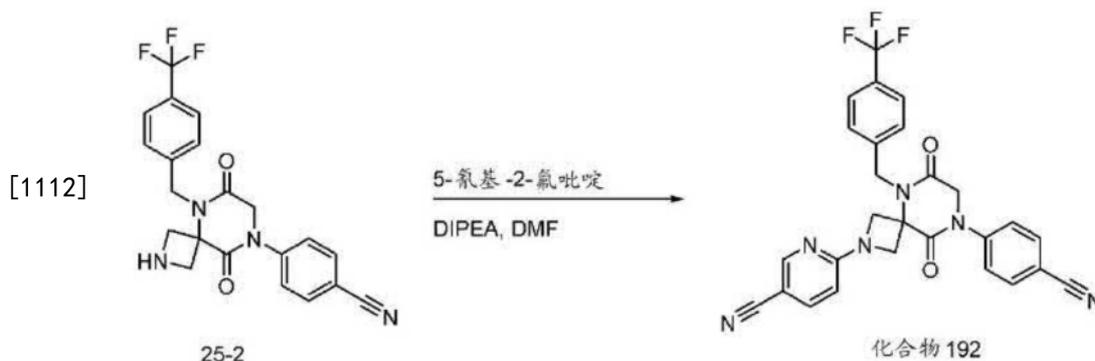
[1107] 向悬浮在无水1,4-二恶烷中的6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.871g, 2.11mmol, 1.0当量)、4-溴苯甲腈(0.575g, 3.16mmol, 1.5当量)、碘化铜(I)(0.201g, 1.05mmol, 0.50当量)和碳酸钾(0.873g, 6.32mmol, 3.0当量)的混合物中加入 $N,N'$ -二甲基乙二胺(0.11mL, 1.0mmol, 0.50当量)。用氮气冲洗混合物,密封,并且在100℃下加热15小时,冷却至室温,通过硅藻土过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱使用EtOAc/己烷(0-100%梯度)进行提纯,得到0.968g(89%)8-(4-氰基苯基)-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈白色发泡体状。LRMS(ES) $m/z$  459(M+H-叔丁基)。

[1108] 2.合成中间物25-2



[1110] 向8-(4-氰基苯基)-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.968g, 1.88mmol, 1.0当量)在DCM(14mL)中的溶液中加入TFA(1.4mL, 19mmol, 10当量)。在40℃下将混合物加热3小时,浓缩,用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并且用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤所合并的有机层,经硫酸镁干燥并浓缩,得到0.751g(96%)4-(6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈,呈白色发泡体状。LRMS(ES) $m/z$  415(M+H)。 $^1H$  NMR(400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$  7.70-7.66(m, 2H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.38-7.34(m, 2H), 5.19(s, 2H), 4.34(s, 2H), 4.31-4.24(m, 2H), 3.74-3.66(m, 2H)。

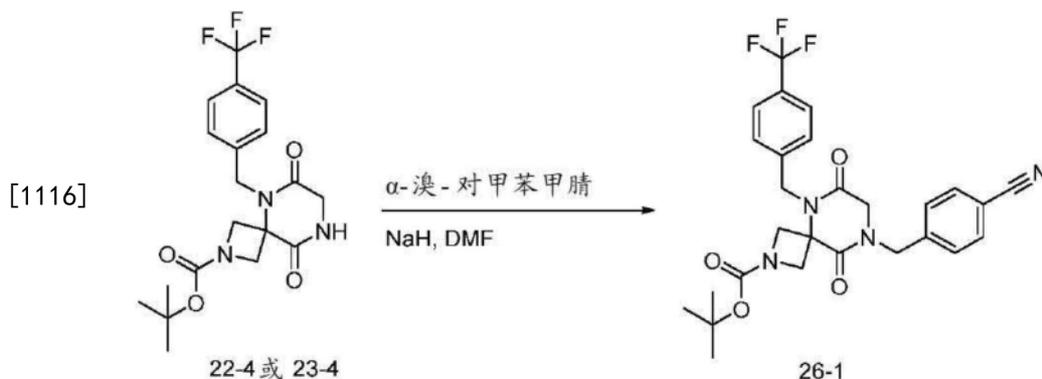
[1111] 3.合成化合物192



[1113] 向含4-(6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈(67mg,0.16mmol,1.0当量)与5-氰基-2-氟吡啶(0.024g,0.19mmol,1.2当量)的混合物的DMF(1mL)中加入DIEA(0.042mL,0.24mmol,1.5当量)。在100℃下将混合物加热15小时,冷却至室温,并且利用反相HPLC(Phenomenex,gemini 5u C18 150×21.2mm,10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,25分钟)进行提纯,得到40mg(48%)6-(8-(4-氰基苯基)-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱甲腈,呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 517(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ8.38(dd,J=2.2,0.8Hz,1H),7.89-7.83(m,2H),7.77(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.72-7.68(m,2H),7.68-7.63(m,2H),7.60-7.55(m,2H),6.49(dd,J=8.8,0.8Hz,1H),5.18(s,2H),4.71-4.66(m,2H),4.64(s,2H),4.43-4.38(m,2H)。

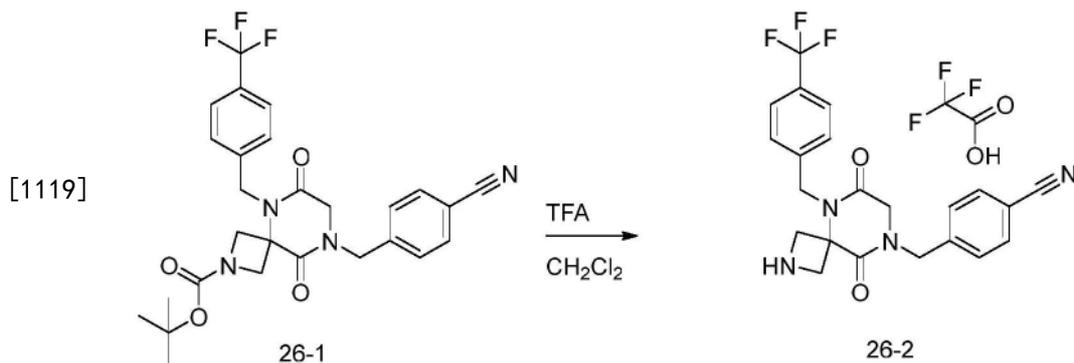
[1114] 实施例26:合成化合物336

[1115] 1.合成中间物26-1



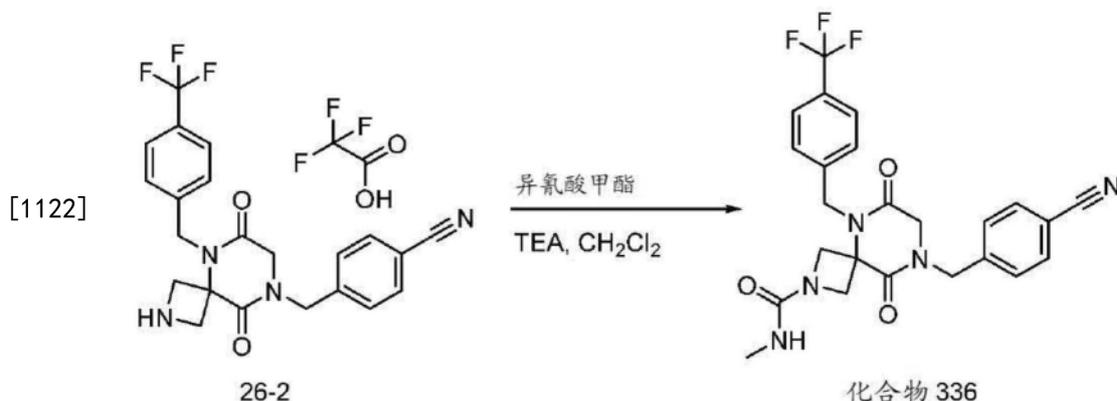
[1117] 在0℃下向6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(0.050g,0.12mmol,1.0当量)和4-(溴甲基)苯甲腈(25mg,0.13mmol,1.1当量)在0℃DMF(1mL)中的混合物中加入NaH(60%,于矿物油中,5mg,0.13mmol,1.1当量),然后加入含60%氢氧化钠的矿物油(0.005g,0.13mmol,1.1当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,用水淬灭,并且用EA萃取三次。使所合并的有机洗涤液经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(0-100%乙酸乙酯/己烷梯度,11分钟)进行提纯,得到55mg(87%)8-(4-氰基苯甲基)-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 473(M+H-叔丁基)。

[1118] 2.合成中间物26-2



[1120] 在室温下向8-(4-氰基苯甲基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(55mg,0.10mmol,1.0当量)在DCM(1mL)中的混合物中加入TFA(0.10mL,1.3mmol,12当量)。在40℃下将混合物加热2小时,浓缩,并且真空泵干燥,得到57mg(100%)4-((6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)甲基)苯甲腈2,2,2-三氟乙酸盐,呈澄清黄色油状。LRMS(ES) $m/z$  429(M+H)。

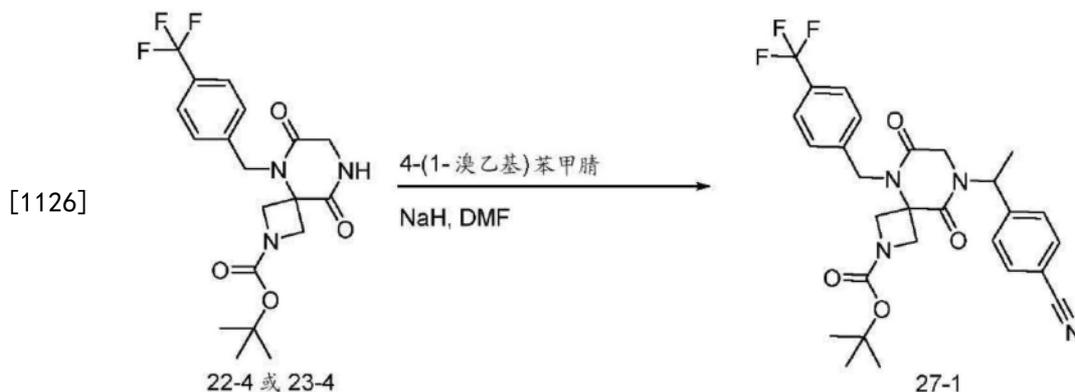
[1121] 3.合成化合物336



[1123] 向冷却至0℃的4-((6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)甲基)苯甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(57mg,0.10mmol,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TEA(59μL,0.42mmol,4.0当量)和异氰酸甲酯(9mg,0.087mmol,1.5当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5uC18 150×21.2mm,10-80%乙腈/水(都含0.1%甲酸),25分钟)进行提纯,得到32mg(62%)8-(4-氰基苯甲基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺,呈白色固体状。LRMS(ES) $m/z$  486(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.89-7.84(m,2H),7.74-7.69(m,2H),7.57-7.47(m,4H),6.43-6.38(m,1H),4.94(s,2H),4.69(s,2H),4.28-4.20(m,2H),4.08(s,2H),3.91-3.83(m,2H),2.54-2.47(m,3H)。

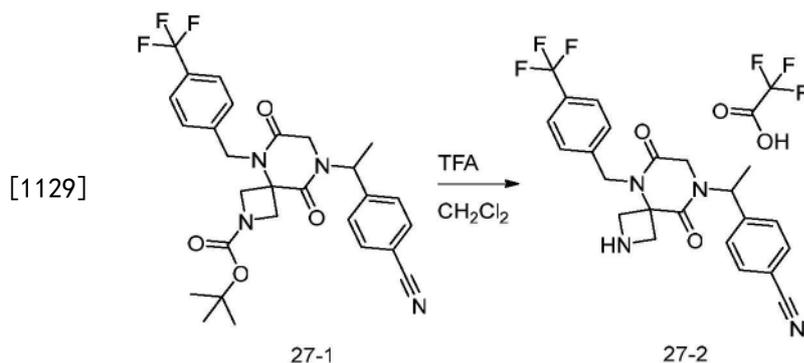
[1124] 实施例27:合成化合物338

[1125] 1.合成中间物27-1



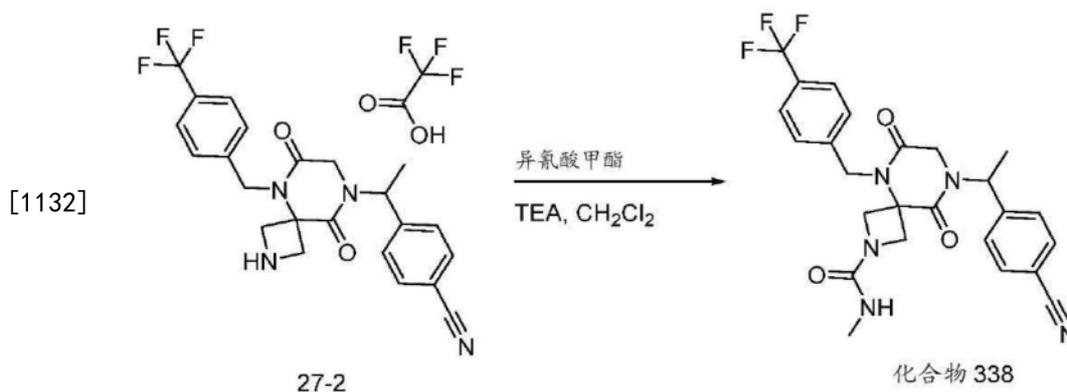
[1127] 在0℃下向6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯和4-(1-溴乙基)苯甲腈(50mg,0.12mmol,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入NaH(5mg,在矿物油中的60%分散液,0.13mmol,1.1当量)。在0℃下将所得混合物搅拌1小时,利用逐滴加入水(1mL)进行淬灭,并且用EA萃取三次。将所合并的有机层用饱和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,在减压下浓缩,并且利用硅胶使用0-100% EtOAc/己烷梯度进行提纯,得到58mg(88%)8-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 487(M+H-叔丁基)。

[1128] 2.合成中间物27-2



[1130] 向8-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(58mg,0.11mmol,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.082mL,1.1mmol,10当量)。在40℃下将混合物加热1小时,然后在减压下浓缩,得到59mg(100%)4-(1-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)乙基)苯甲腈2,2,2-三氟乙酸盐,呈黄色油状。LRMS(ES)m/z443(M+H)。

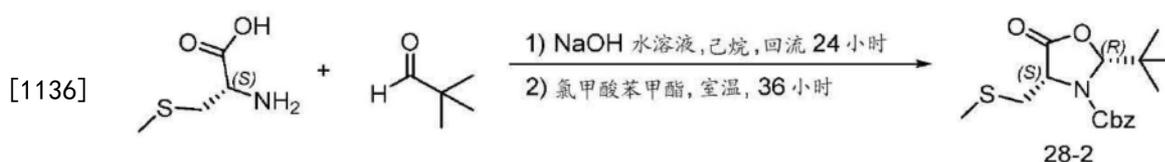
[1131] 3.合成化合物338



[1133] 在0℃下向4-(1-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)乙基)苯甲脒2,2,2-三氟乙酸盐(59mg,0.11mmol,1.0当量)在无水DCM(1mL)中的溶液中加入TEA(59μL,0.42mmol,4.0当量)和异氰酸甲酯(9mg,0.16mmol,1.5当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,浓缩,并且利用反相HPLC(Phenomenex,gemini 5uC18 150×21.2mm,10-80%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,25分钟)进行提纯,得到34mg(63%)8-(1-(4-氰基苯基)乙基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺,呈澄清红色油状。LRMS(ES)m/z 500(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.81-7.76(m,2H),7.69-7.64(m,2H),7.63-7.58(m,2H),7.50-7.45(m,2H),5.95(q,J=7.1Hz,1H),5.06(s,2H),4.46-4.40(m,2H),4.21-4.13(m,1H),4.11-4.03(m,2H),3.74-3.65(m,1H),2.69(s,3H),1.67(d,J=7.2Hz,3H)。

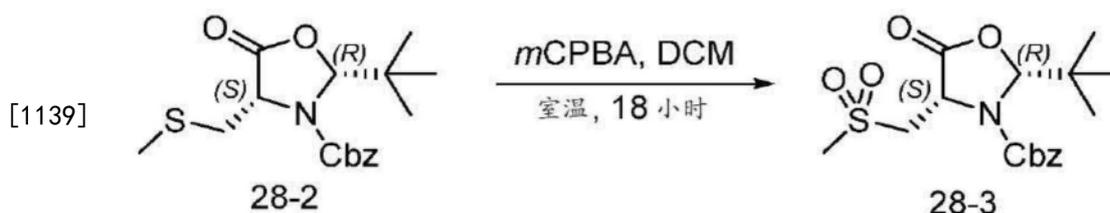
[1134] 实施例28:合成化合物216

[1135] 1.合成中间物28-2



[1137] 这个步骤遵循Aust.J.Chem.,1993,46,73-93和Org.Biomol.Chem.,2010,8,5120-5125中的公开方法。将(S)-S-甲基半胱氨酸(5.61g,41.5mmol)用NaOH(1.7g,41.5mmol,1当量)在水(25mL)中的溶液处理,并且在5分钟之后,在减压下将所得均质溶液蒸发至干燥,得到白色固体。向此混合物中加入三甲基乙醛(5.35g,62.2mmol,1.5当量)在己烷(75mL)中的溶液。在搅拌下将所得悬浮液加热至回流后维持24小时,用Dean-Stark水器去除水。周期性地中断回流以便从烧瓶壁刮下固体物质以有助于搅拌。回流24小时之后,将反应物蒸发至干燥,得到白色固体。向悬浮在用冰浴冷却至0℃的DCM(75mL)中的白色固体中加入氯甲酸苄酯(8.88mL,62.2mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌36小时,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)淬灭,搅拌3小时,并且分离诸层。用DCM(50mL)萃取水相。使所合并的有机相经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且利用硅胶色谱使用EA/HE(1/9)作为洗脱剂进行提纯,得到3.0g(21%)(2R,4S)-2-(叔丁基)-4-((甲硫基)甲基)-5-氧代恶唑烷-3-甲酸苄酯(利用碘使其可视化),呈粘性无色油状。LRMS(APCI)m/z 338.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,三氯甲烷-d) δ 7.35-7.28(m,5H),5.48(s,1H),5.12(d,J=1.7Hz,2H),4.43(dd,J=7.9,5.7Hz,1H),2.93(dd,J=14.0,8.0Hz,1H),2.79(dd,J=14.0,5.7Hz,1H),2.03(s,3H),0.89(s,9H)。

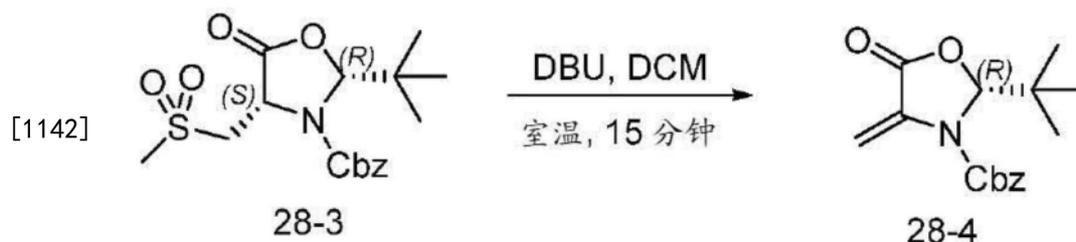
[1138] 2.合成中间物28-3



[1140] 向(2R,4S)-2-(叔丁基)-4-((甲硫基)甲基)-5-氧代恶唑烷-3-甲酸叔丁酯(2.95g,8.7mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入mCPBA(3.77g,21.8mmol,2.5当量)。在室温下将所得溶液搅拌18小时并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)淬灭。用DCM(50mL)萃取水相。

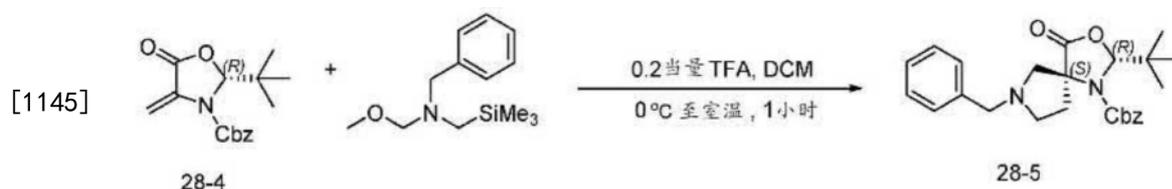
将所合并的有机相合并,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/Hex (1/3) 作为洗脱剂进行提纯,得到3.1g (95%) (2R,4S)-2-(叔丁基)-4-((甲基磺酰基)甲基)-5-氧代恶唑烷-3-甲酸苯甲酯。LRMS (APCI)  $m/z$  370.1 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 三氯甲烷- $d$ )  $\delta$  7.46-7.37 (m, 5H), 5.65 (s, 1H), 5.34-5.20 (m, 2H), 5.01 (dd,  $J=8.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.60 (dd,  $J=15.1, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。

[1141] 3. 合成中间物28-4



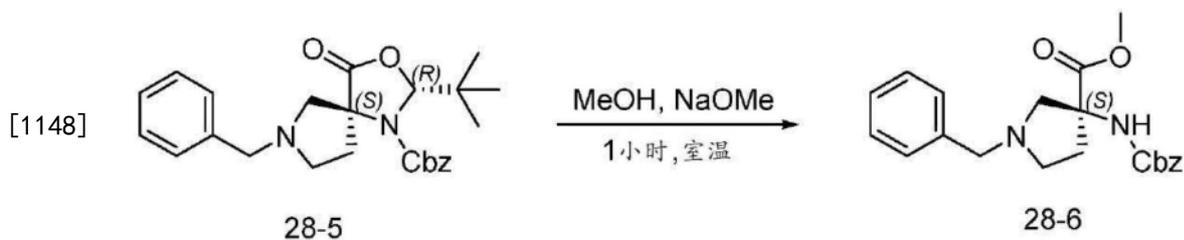
[1143] 这个步骤遵循使用Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 5120-5125中的公开方法。向用冰浴冷却至0℃的(2R,4S)-2-(叔丁基)-4-((甲基磺酰基)甲基)-5-氧代恶唑烷-3-甲酸苯甲酯(3.05g, 8.3mmol)在DCM(50mL)中的溶液中逐滴加入DBU(1.36mL, 9.1mmol, 1.1当量)。在0℃下将所得溶液搅拌30分钟,用水(50mL)稀释并且分离诸层。用额外的水(50mL)将有机相洗涤两次,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且经由短硅胶塞使用EA/Hex (1/2) 作为洗脱剂进行提纯,得到2.3g (94%) (R)-2-(叔丁基)-4-亚甲基-5-氧代恶唑烷-3-甲酸苯甲酯,呈无色油状。LRMS (APCI)  $m/z$  290.0 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 三氯甲烷- $d$ )  $\delta$  7.46-7.37 (m, 5H), 5.79-5.58 (m, 3H), 5.28 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 2H), 0.96 (s, 9H)。

[1144] 4. 合成中间物28-5



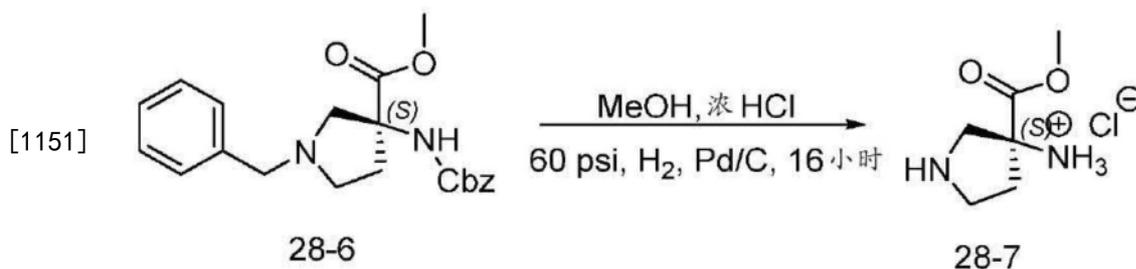
[1146] 这个步骤遵循Tetrahedron Letters, 第33卷, 第45期, 第6755-6758页, 1992和Synthetic Communications, 25(9), 1295-1302(1995)中的公开方法。向(R)-2-(叔丁基)-4-亚甲基-5-氧代恶唑烷-3-甲酸苯甲酯(1.49g, 5.1mmol)在DCM(25mL)中的溶液中加入N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基硅烷基甲基)苯甲胺(3.95mL, 15.4mmol, 3当量)。向用冰浴冷却至0℃的所得溶液中逐滴加入TFA(0.079mL, 0.2当量)。在0℃下将混合物搅拌5分钟并去除冰浴。在室温下将混合物搅拌1小时,用DCM(40mL)稀释,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/HE (1/4) 作为洗脱剂进行提纯,得到2.2g (96%) (2R,5S)-7-苯甲基-2-(叔丁基)-4-氧代-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸苯甲酯(2.20g, 4.9mmol, 96%产率),呈无色粘性油状。LRMS (APCI)  $m/z$  423.3 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.45-7.32 (m, 5H), 7.28-7.17 (m, 5H), 5.58 (s, 1H), 5.16 (d,  $J=12.1\text{Hz}$ , 1H), 5.09 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 3.46 (s, 2H), 3.01-2.58 (m, 4H), 2.22 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 0.83 (s, 9H)。

[1147] 5. 合成中间物28-6



[1149] 在室温下向(2R,5S)-7-苯甲基-2-(叔丁基)-4-氧代-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸苯甲酯(2.18g, 5.2mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中逐滴加入NaOMe(2.8mL, 25% MeOH溶液)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟并且用EtOAc(200mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)和水(100mL)稀释。分离诸层并且用EtOAc(100mL)萃取水相。将所合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/HE(1/1)作为洗脱剂进行提纯,得到1.8g(94%) (S)-1-苯甲基-3-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-3-甲酸甲酯,呈无色粘性固体状。LRMS(APCI) m/z 369.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.37-7.18(m, 10H), 5.04(s, 2H), 3.73-3.43(m, 5H), 3.12(d, J=10.7Hz, 1H), 2.89(d, J=10.7Hz, 1H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.61(dt, J=9.3, 7.1Hz, 1H), 2.40(ddd, J=13.2, 7.4, 5.6Hz, 1H), 2.05(dt, J=13.6, 7.0Hz, 1H)。

[1150] 6. 合成中间物28-7



[1152] 向(S)-1-苯甲基-3-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(1.78g, 4.8mmol)在MeOH(25mL)中的溶液中加入浓HCl(0.150mL)和钯(5%, 在碳上, 300mg)。用氢气对所得混合物鼓泡30分钟,然后在室温下在氢气(1大气压)下搅拌18小时。使反应混合物通过硅藻土过滤并且在减压下浓缩滤液,得到691mg(61%) (S)-3-氨基吡咯烷-3-甲酸甲酯二盐酸盐,呈粘性盐形式。LRMS(APCI) m/z 145.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ3.73(s, 3H), 3.42-3.31(m, 2H), 3.28-3.20(m, 1H), 3.03(d, J=11.9Hz, 1H), 2.29(dt, J=13.3, 8.5Hz, 1H), 1.92(td, J=8.0, 3.9Hz, 1H)。

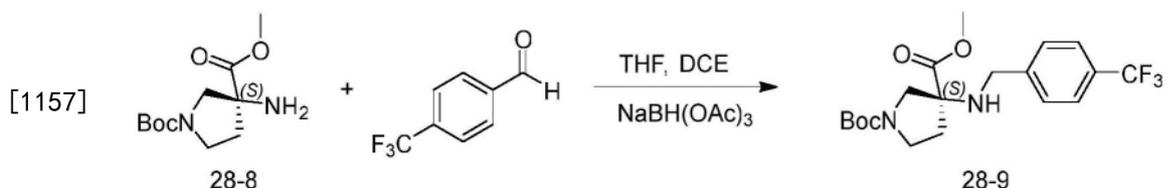
[1153] 7. 合成中间物28-8



[1155] 向(S)-3-氨基吡咯烷-3-甲酸甲酯二盐酸盐(631mg, 2.9mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入TEA(3.1mL, 22.0mmol, 7.6当量)和含(Boc)<sub>2</sub>O(960mg, 4.4mmol, 1.5当量)的DCM

(5mL)。在室温下将所得溶液搅拌15分钟,用二乙胺(0.453mL,4.4mmol,1.5当量)淬灭,在室温下搅拌15分钟,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/HE(0-100%梯度)进行提纯,得到656mg(61%)(S)-3-氨基吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(APCI)m/z 189.1(M+H)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ3.77(s, 3H), 3.72(dd, J=11.2, 4.4Hz, 1H), 3.53(dq, J=8.4, 4.6, 3.7Hz, 2H), 3.32-3.31(m, 1H), 2.33(dq, J=12.8, 8.2Hz, 1H), 2.00-1.88(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

[1156] 8.合成中间物28-9



[1158] 向含(S)-3-氨基吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(1.20g,4.91mmol)与对三氟甲基苯甲醛(1.71g,9.8mmol,2.0当量)的混合物的THF(30mL)与DCE(10mL)的混合物中加入HOAc(1mL)。向在室温下搅拌5分钟的所得溶液中加入STAB(5.21g,24.56mmol,5.0当量)。在室温下将混合物继续搅拌48小时,在减压下蒸发,并且分配在DCM(150mL)与饱和NaHCO<sub>3</sub>(60mL)之间。用DCM(25mL)萃取水相。使所合并的有机相经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/Hex(1/4)作为洗脱剂进行提纯,得到1.2g(62%)(S)-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(APCI)m/z 403.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.61(d, J=8.1Hz, 2H), 7.55(d, J=8.1Hz, 2H), 3.90-3.79(m, 1H), 3.79-3.65(m, 5H), 3.55(qd, J=8.3, 7.9, 4.2Hz, 1H), 3.50-3.40(m, 2H), 2.37

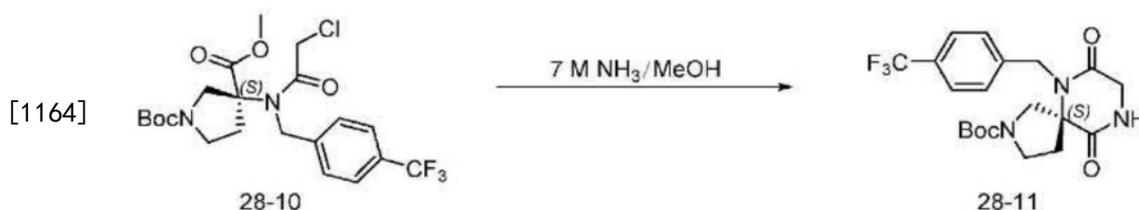
[1159] -2.26(m, 1H), 2.09(ddt, J=12.0, 7.5, 3.7Hz, 1H), 1.46(d, J=20.4Hz, 9H)。

[1160] 9.合成中间物28-10



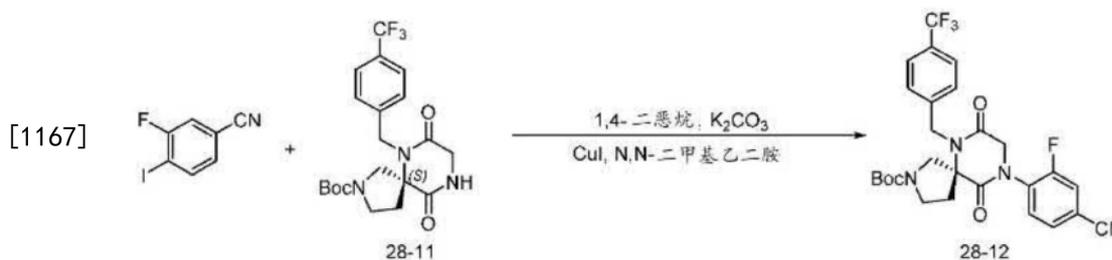
[1162] 使用注射器向冷却至0℃的(S)-3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(1.20g,2.98mmol)和TEA(6.24mL,44.73mmol,15.0当量)在DCM(50mL)中的混合物中逐滴加入氯乙酰氯(3.37g,29.82mmol,10.0当量)。加入完毕后,去除冰浴。在室温下将所得棕色悬浮液搅拌1.5小时,用DCM(75mL)稀释,并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(75mL)洗涤。使有机相经硫酸钠干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/Hex(4/6)作为洗脱剂进行提纯,得到0.92g(64%)(S)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯。LRMS(APCI)m/z 379.2(M+H有Boc损失)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.75(d, J=8.1Hz, 2H), 7.63(d, J=6.9Hz, 2H), 5.02(d, J=19.3Hz, 1H), 4.85(d, 1H), 4.34-4.16(m, 3H), 3.78(s, 3H), 3.53-3.42(m, 1H), 3.40-3.33(m, 2H), 2.46-2.21(m, 2H), 1.46(d, J=4.3Hz, 9H)。

[1163] 10.合成中间物28-11



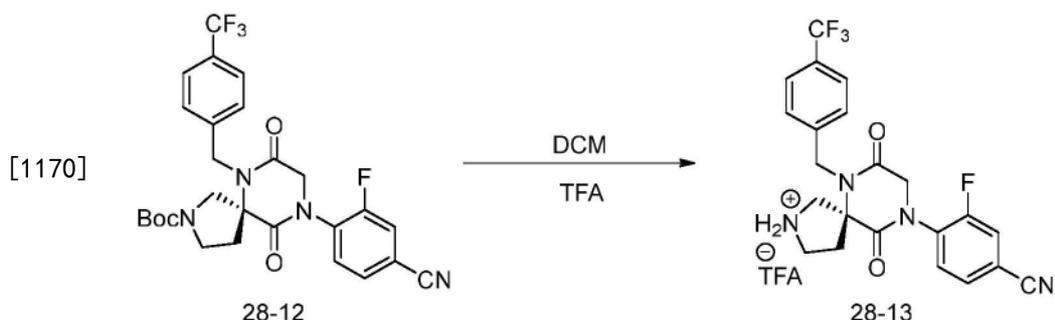
[1165] 向(S)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲酯(0.90g, 1.88mmol)中加入NH<sub>3</sub>/MeOH(7M, 25mL)。将混合物密封,在80℃下加热1.5小时,冷却至室温,在减压下蒸发,并且分配在DCM(100mL)与水(50mL)之间。用DCM(25mL)萃取水相。使所合并的有机相经硫酸钠干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/Hex(0-100%和100%梯度)作为洗脱剂进行提纯,得到0.72g(89%)(S)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯。LRMS(APCI)m/z 372.1(M+H)(-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.66(d, J=7.9Hz, 2H), 7.43(d, J=8.0Hz, 2H), 5.01(dd, J=33.8, 17.0Hz, 1H), 4.69(dd, J=37.6, 17.1Hz, 1H), 4.18(d, J=4.5Hz, 2H), 3.95-3.84(m, 1H), 3.61-3.46(m, 3H), 2.49-2.33(m, 2H), 1.42(d, J=24.0Hz, 9H)。

[1166] 11.合成中间物28-12



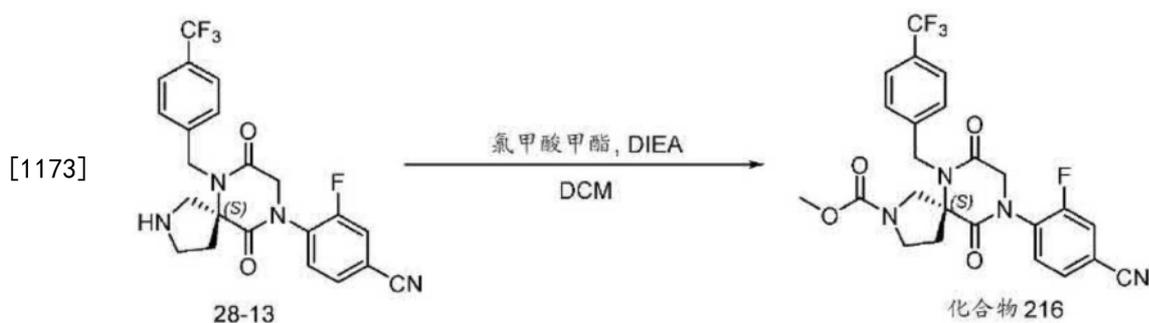
[1168] 向(S)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(280mg, 0.63mmol)、CuI(60mg, 0.32mmol, 0.5当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(349mg, 2.53mmol, 4.0当量)和芳基碘(234mg, 0.95mmol, 1.5当量)在1,4-二恶烷(6mL)中的混合物中加入N,N-二甲基乙二胺(0.034mL, 0.32mmol, 0.5当量)。在密封管中在115℃下在N<sub>2</sub>下将所得混合物加热18小时,冷却至室温,通过硅藻土过滤,用额外的二恶烷(15mL)和DCM(30mL)洗涤,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/Hex(1/1)作为洗脱剂进行提纯,得到187mg(54%)(S)-9-(4-氰基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯。LRMS(APCI)m/z 491.1(M+H)(-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.82-7.64(m, 5H), 7.50(d, J=8.0Hz, 2H), 5.15-5.02(m, 1H), 4.81-4.57(m, 3H), 4.00(d, J=12.1Hz, 1H), 3.66(d, J=12.3Hz, 1H), 3.62-3.47(m, 2H), 2.59-2.48(m, 2H), 1.43(d, J=15.3Hz, 9H)。

[1169] 12.合成中间物28-13



[1171] 向(S)-9-(4-氰基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(186mg,0.34mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(3mL)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟且在减压下浓缩,得到189mg(99%)(S)-4-(7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈,呈TFA盐形式。LRMS(APCI)m/z 447.1(M+H)。

[1172] 13.合成化合物216



[1174] 向(S)-4-(7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸-9-基)-3-氟苯甲腈(30mg TFA盐,0.054mmol)和DIEA(0.047mL,0.27mmol,5.0当量)在DCM(1.0mL)中的混合物中加入氯甲酸甲酯(0.012mL,0.16mmol,3.0当量)。在室温下将混合物搅拌5分钟,在减压下蒸发,并且利用反相HPLC使用10-100% ACN/水(都含0.1%甲酸;Phenomenex Gemini C18 5 $\mu$ 柱)进行提纯,得到21mg(78%)(S)-9-(4-氰基-2-氟苯基)-7,10-二氧代-6-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸甲酯(21mg,0.042mmol,78%产率,化合物216),呈白色非晶固体状。LRMS(APCI)m/z 505(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 7.84-7.65(m,5H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),5.05(dt,J=9.5,5.2Hz,1H),4.87-4.73(m,1H),4.73-4.56(m,2H),4.05(d,J=12.2Hz,1H),3.76-3.48(m,6H),2.64-2.45(m,2H)。

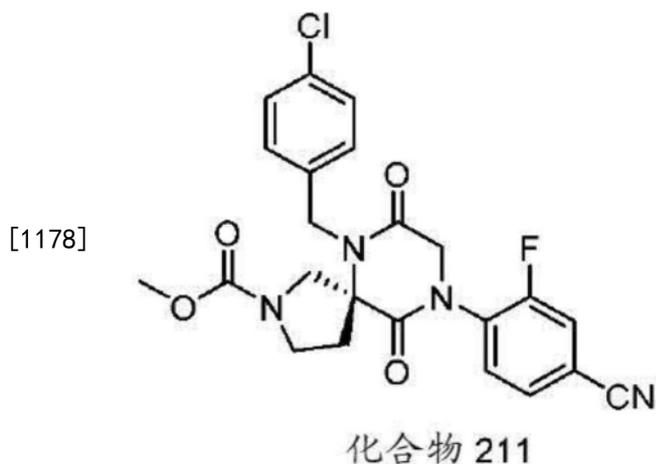
[1175] 通过与针对化合物216所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1176]

化合物编号	LRMS(ES)m/z
183	M+H=486.1
184	M+H=487.2
185	M+H=452.1
205	M+H=455.1
206	M+H=455.1
207	M+H-Boc=413.1
208	M+H-Boc=447.1

209	M+H=489.2
210	M+H=497.2
211	M+H=471.1
212	M+H=495.2
213	M+H=481.2
214	M+H=469.1
215	M+H=531.2
217	M+H=529.2
218	M+H=503.2
219	M+H=515.2
220	M+H=441.1
221	M+H=483.2
222	M+H=475.1
223	M+H=517.2
224	M+H=478.1
225	M+H=443.2

[1177] 实施例29:合成化合物211



[1179] 使用与实施例28类似的方法,但在步骤8中使用对氯苯甲醛替代对CF<sub>3</sub>苯甲醛。

[1180] 实施例30:合成化合物320

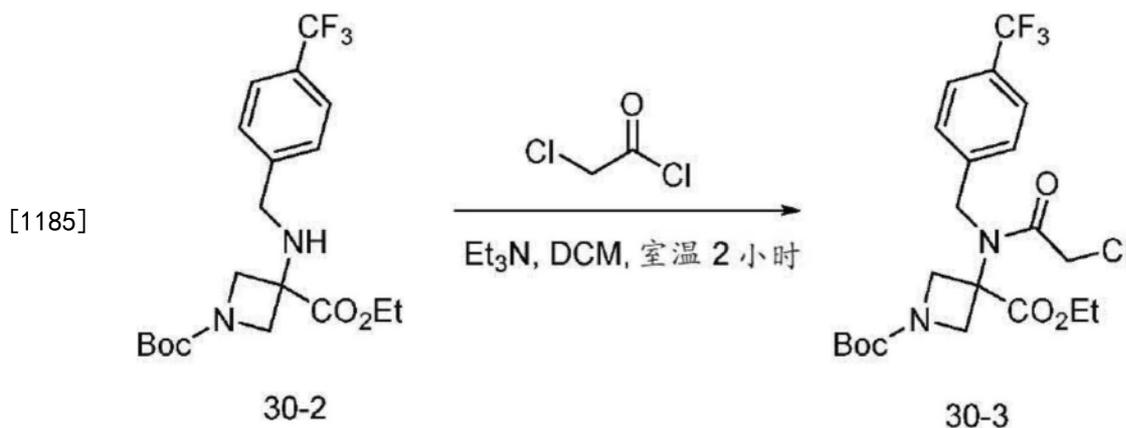
[1181] 1.合成中间物30-2



[1183] 向3-乙基-3-氨基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯(5.0g,20.5mmol,1.0当

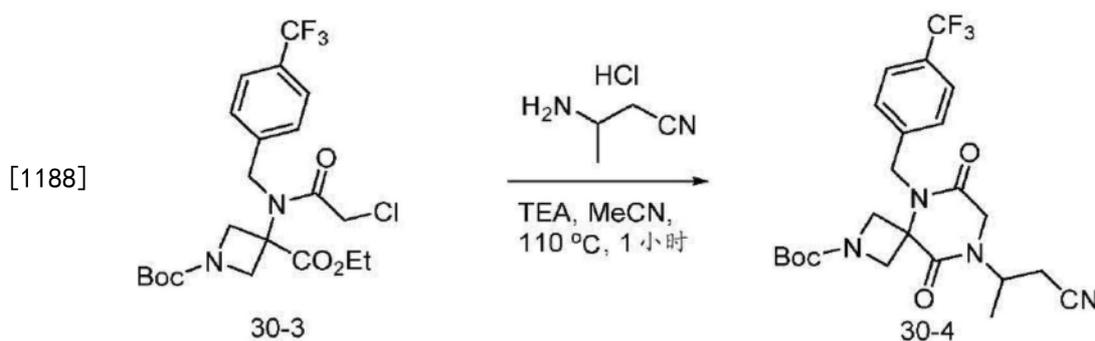
量)在THF (50mL)与DCE (10mL)的混合物中的溶液中加入4-三氟甲基苯甲醛 (5.3g, 30.7mmol, 1.5当量)。向搅拌15分钟的混合物中加入STAB (13.0g, 61.4mmol, 3.0当量)和AcOH (5mL)。在室温下将混合物搅拌2小时,在减压下蒸发,并且分配在DCM (60mL)与饱和碳酸氢钠水溶液 (60mL)之间。分离诸层并且用DCM (25mL)萃取水相。使所合并的有机相经硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱 (0-100% EtOAc/己烷梯度)进行提纯,得到3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯。LRMS (ES)  $m/z$  347.15 (M+H-<sup>t</sup>Bu)。

[1184] 2. 合成中间物30-3



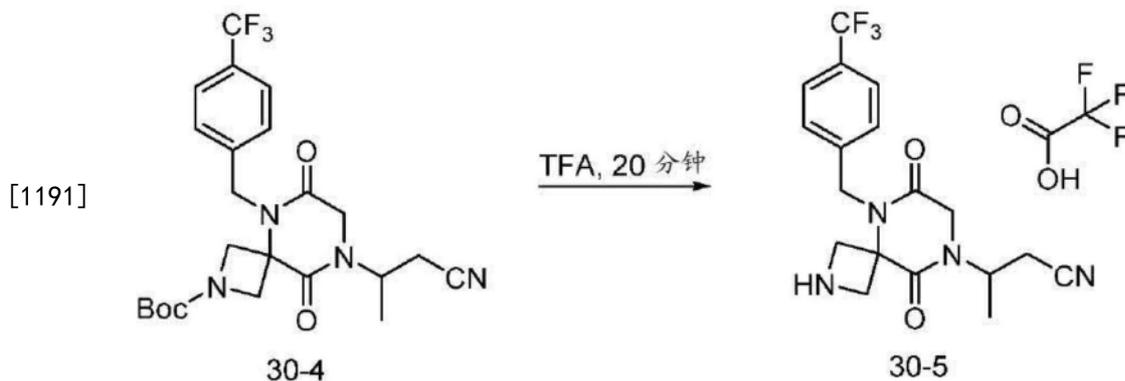
[1186] 在0℃下向3-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯 (20.5mmol, 1.0当量)在DCM (50mL)中的溶液中加入TEA (14.3mL, 102mmol, 5.0当量)和氯乙酰氯 (3.3mL, 40.9mmol, 2.0当量)。去除冰浴并且在室温下将混合物搅拌2小时,然后倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (200mL)中。分离诸层并且用DCM (100mL)萃取水层三次。使所合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱 (0-100% EtOAc/己烷梯度)进行提纯,得到8.2g (84%, 经过2个步骤)3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯,呈灰白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  479.15 (M+H)。

[1187] 3. 合成中间物30-4



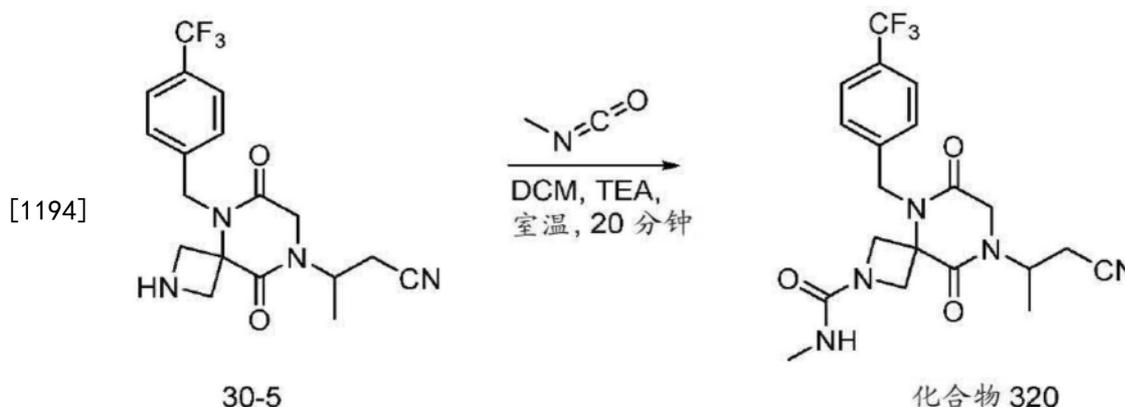
[1189] 向含3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-乙酯 (0.20g, 0.42mmol, 1.0当量)在ACN (2mL)中的溶液的微波小瓶中加入3-氨基丁腈盐酸盐 (76mg, 0.63mmol, 1.5当量)和TEA (175μL, 1.3mmol, 3.0当量)。在微波反应器中在110℃下将混合物加热1小时。将含8-(1-氰基丙-2-基)-6,9-二氧化代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的混合物直接用于下一个步骤。LRMS (ES)  $m/z$  481.1 (M+H)。

## [1190] 4. 合成中间物30-5



[1192] 向含有8-(1-氰基丙-2-基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(202mg, 0.42mmol)在DCM中的混合物中加入TFA(2mL)。在室温下将混合物搅拌20分钟并浓缩,得到3-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)丁腈2,2,2-三氟乙酸盐。LRMS (ES)  $m/z$  381.1 (M+H)。

## [1193] 5. 合成化合物320



[1195] 向3-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)丁腈2,2,2-三氟乙酸盐(160mg, 0.42mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TEA(0.5mL)和异氰酸甲酯(200mg, 3.5mmol, 8.3当量)。在室温下将混合物搅拌20分钟,在减压下蒸发,并且用反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-70%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 40分钟)进行提纯,得到6.8mg(4%, 经过3个步骤)8-(1-氰基丙-2-基)-N-甲基-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺。LRMS (ES)  $m/z$  438.1 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR: (甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.66 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.22-5.01 (m, 2H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.44 (dd, J=17.3, 9.3Hz, 2H), 4.18 (d, J=1.6Hz, 2H), 4.07 (dd, J=9.3, 0.6Hz, 2H), 2.98 (dd, J=17.1, 8.6Hz, 1H), 2.86 (dd, J=17.1, 6.1Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[1196] 通过与针对化合物320所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

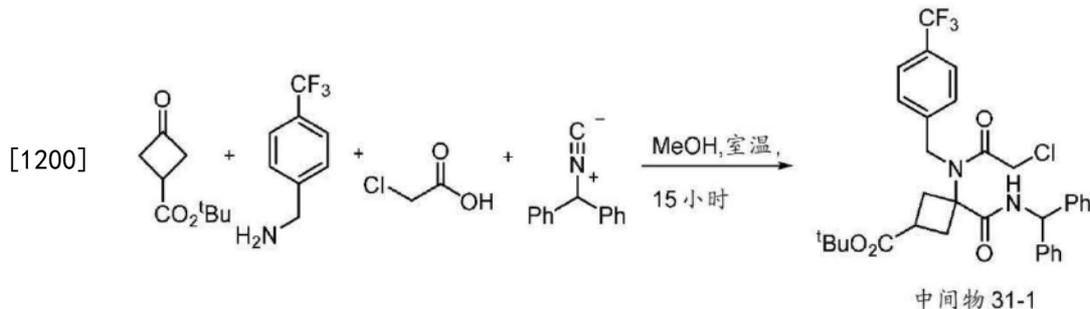
[1197]

化合物编号	LRMS (ES) $m/z$
518A	M+H=464.2
516A	M+H=452.2
323	M+H=466.2

324	M+H=488.2
520A	M+H=463.2
326	M+H=452.2

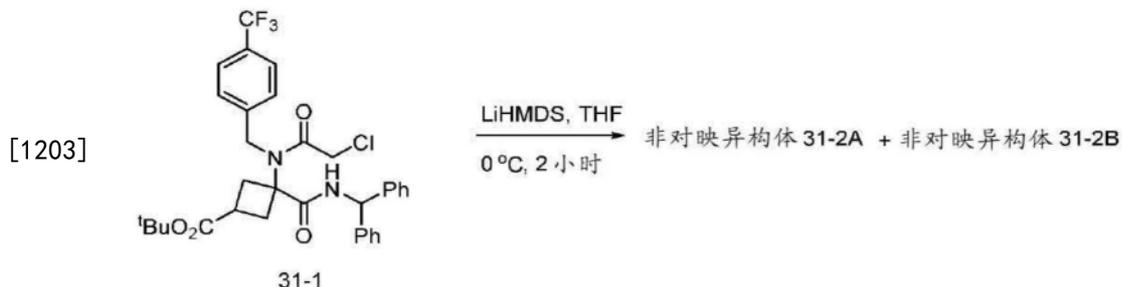
[1198] 实施例31:合成化合物429B

[1199] 1.合成中间物31-1



[1201] 向4-三氟甲基苯甲胺(1.8g,10.4mmol,1.0当量)和3-氧代环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.8g,10.4mmol,1.0当量)在MeOH(30mL)中的混合物中加入(异氰基亚甲基)二苯(2.1g,10.9mmol,1.05当量)和氯乙酸(1.0g,10.4mmol,1.05当量)。在室温下将混合物搅拌15小时,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱EA/HE(0-100%梯度)进行提纯,得到4.5g(70%)3-(二苯甲基胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间物1-1)。LRMS(ES)m/z 615.2(M+H)。

[1202] 2.合成非对映异构体31-2A和非对映异构体31-2B



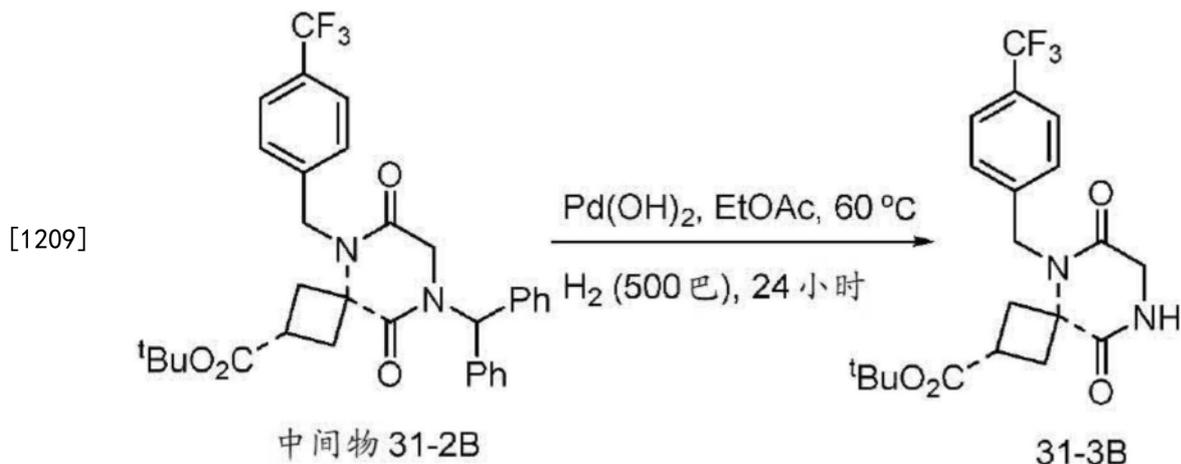
[1204] 在10分钟内向用冰浴冷却至0°C的3-(二苯甲基胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间物31-1)(4.5g,7.3mmol,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中逐滴加入LiHMDS(1M THF溶液,8.8mmol,1.2当量)。在0°C下将混合物搅拌2小时,用MeOH(5mL)淬灭,浓缩至SiO<sub>2</sub>(20g)上,并且通过硅胶色谱使用EA/HE(0-100%梯度)进行提纯,得到相应非对映异构体。非对映异构体31-2A(1.8g,42%),非对映异构体31-2B(1.8g,42%)。

[1205] 非对映异构体31-2A的表征:LRMS(ES)m/z 579.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm)δ7.60-7.48(m,2H),7.35-7.24(m,8H),7.17-7.06(m,4H),6.89(s,1H),4.76(s,2H),3.76(s,2H),2.88-2.76(m,1H),2.68-2.46(m,4H),1.29(s,9H)。

[1206] 非对映异构体31-2B的表征:LRMS(ES)m/z 579.2(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm)δ7.49(d,J=7.9Hz,2H),7.34-7.25(m,6H),7.21(d,J=7.9Hz,2H),7.13-7.07(m,4H),6.88(s,1H),4.86(s,2H),3.68(s,2H),3.01-2.79(m,3H),2.59-2.40(m,2H),1.32(s,9H)。

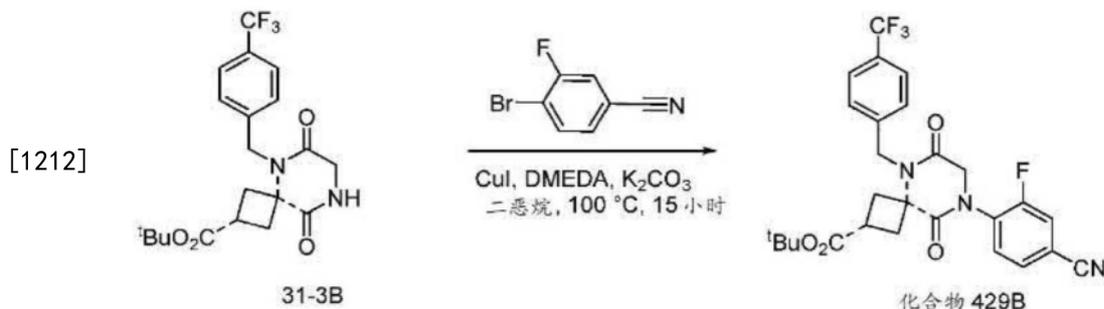
[1207] 将非对映异构体31-2B用于后续实施例中。使用非对映异构体31-2A作为起始物质,以类似顺序分离衍生于非对映异构体31-2A的最终化合物。

## [1208] 3. 合成中间物31-3B



[1210] 向非对映异构体31-2B(1.8g, 3.1mmol, 1.0当量)在EtOAc(20mL)中的溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub>(20%, 在碳上, 2g)。用氢气对混合物鼓泡10分钟, 在60°C下在氢气下(最初在700psi下)加热24小时, 冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用MeOH/DCM(0-20%梯度)进行提纯, 得到1.0g(78%)中间物31-3B。LRMS(ES)m/z 357.1(M+H-<sup>t</sup>Bu)。<sup>1</sup>H-NMR:(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.67(d, J=8.0Hz, 2H), 7.44(d, J=7.9Hz, 2H), 5.04(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.16-3.02(m, 1H), 3.02-2.86(m, 2H), 2.73-2.59(m, 2H), 1.46(s, 9H)。如此实施例中所使用, 虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

## [1211] 4. 合成429B



[1213] 向含碘化铜(109mg, 0.57mmol, 0.5当量)、碳酸钾(0.32g, 2.3mmol, 2.0当量)、4-溴-3-氟苯甲腈(0.27g, 1.4mmol, 1.2当量)和中间物1-3B(0.47g, 1.1mmol, 1.0当量)的混合物的小瓶中加入1,4-二恶烷(5mL)和N,N'-二甲基乙二胺(61μL, 0.57mmol, 0.5当量)。将混合物密封并且在100°C下加热4小时, 冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 并且通过硅胶色谱使用EA/HE(0-100%梯度)进行提纯, 得到0.40g(66%)化合物429B。LRMS(ES)m/z 476.1(M+H-<sup>t</sup>Bu)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.80-7.74(m, 1H), 7.71-7.66(m, 4H), 7.53-7.46(m, 2H), 5.10(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.15-2.99(m, 3H), 2.85-2.71(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

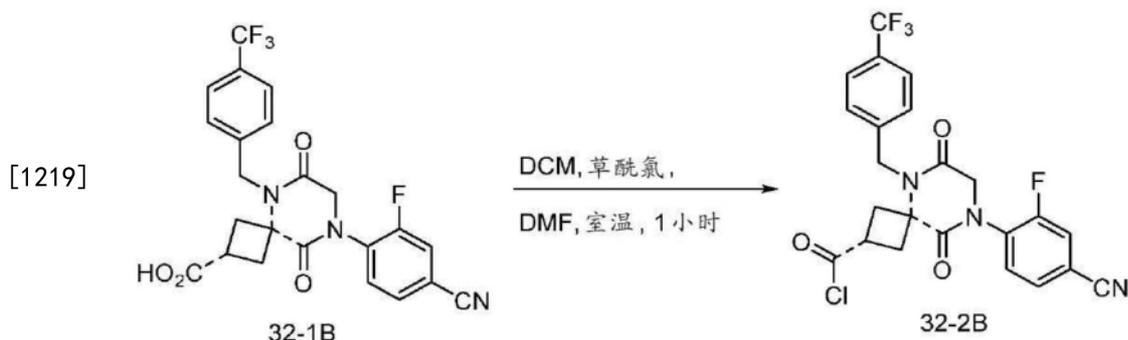
## [1214] 实施例32: 合成化合物486B

## [1215] 1. 合成中间物32-1B



[1217] 向含有化合物429B(0.36g,0.68mmol,1.0当量)的烧瓶中加入TFA(5mL)。在室温下将混合物搅拌15小时并浓缩,得到中间物32-1B。LRMS(ES)m/z 474.1(M-H)。如本实施例中所使用,虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1218] 2.合成中间物32-2B



[1220] 向溶解在DCM(5mL)中的中间物32-1B(0.32g,0.68mmol,1.0当量)中加入草酰氯(0.17g,1.36mmol,2.0当量)和一滴DMF(约50mg)。在室温下将混合物搅拌1小时并浓缩,得到中间物32-2B,未加以表征就直接使用。

[1221] 3.合成化合物486B



[1223] 向溶解在DCM(3mL)中的中间物32-2B(50mg,0.10mmol,1.0当量)中加入甲胺(2M THF溶液,2mL)。在室温下将混合物搅拌1小时并浓缩。将此物质溶解在DMF(2.0mL)中,过滤,并且利用反相HPLC(Phenomenex,gemini 5u C18 150×21.2mm,20-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,25分钟)进行提纯,得到31.4mg(64%)化合物486B。LRMS(ES)m/z 489.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.78-7.74(m,1H),7.72-7.65(m,4H),7.50-7.45(m,2H),5.12(s,2H),4.49(s,2H),3.18-3.07(m,3H),2.78-2.67(m,5H)。

[1224] 通过与针对化合物486B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

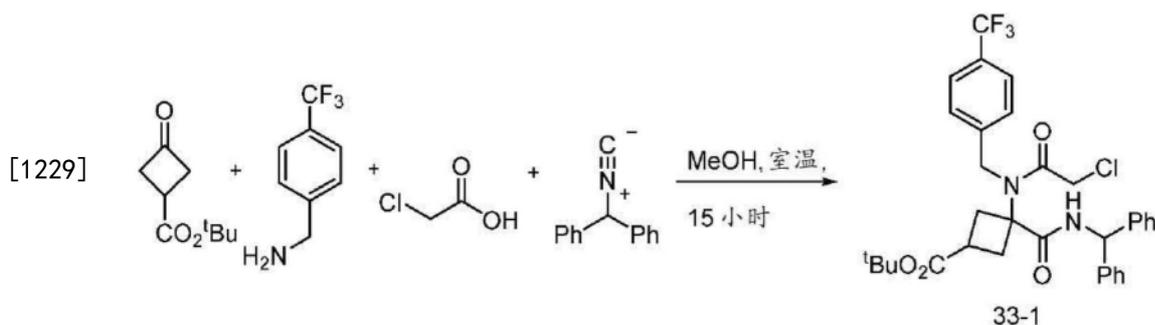
[1225]

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
429B	M+H- <sup>1</sup> Bu=476.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.78 - 7.64 (m, 5H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)
429A	M+H=532.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)
485A	M+H=475.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.81 - 7.76

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		(m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 4H)
485B	M+H=475.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 2H)
486B	M+H=489.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 5H)
487A	M+H=503.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 4H)
486A	M+H=489.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 7H)
487B	M+H=503.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 4H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 2H)
877A	M+H=485	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 4H).

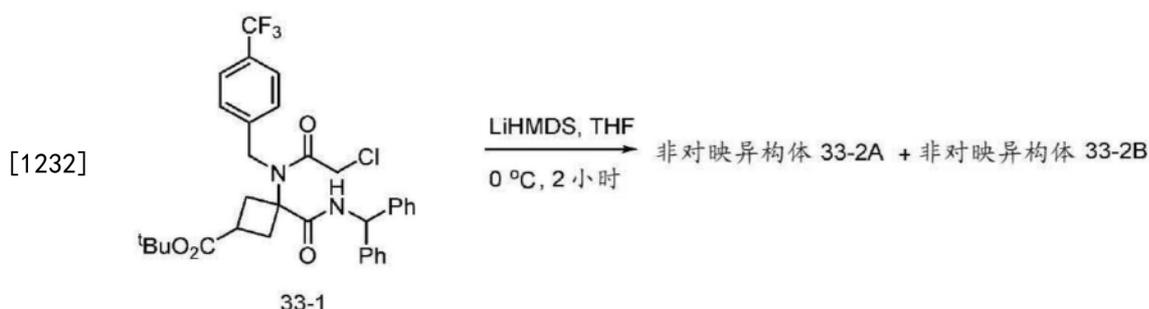
[1227] 实施例33:合成化合物444B

[1228] 1.合成中间物33-1



[1230] 向4-三氟甲基苯甲胺 (3.2g, 18.4mmol, 1.0当量) 和3-氧代环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (3.1g, 18.4mmol, 1.0当量) 在MeOH (30mL) 中的混合物中加入 (异氰基亚甲基) 二苯 (3.7g, 19.3mmol, 1.05当量) 和氯乙酸 (1.8g, 19.3mmol, 1.05当量)。在室温下将混合物搅拌15小时, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱EA/HE (0-100%梯度) 进行提纯, 得到10.5g (93%) 3-(二苯甲基胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (中间物33-1)。LRMS (ES)  $m/z$  615.25 (M+H)。

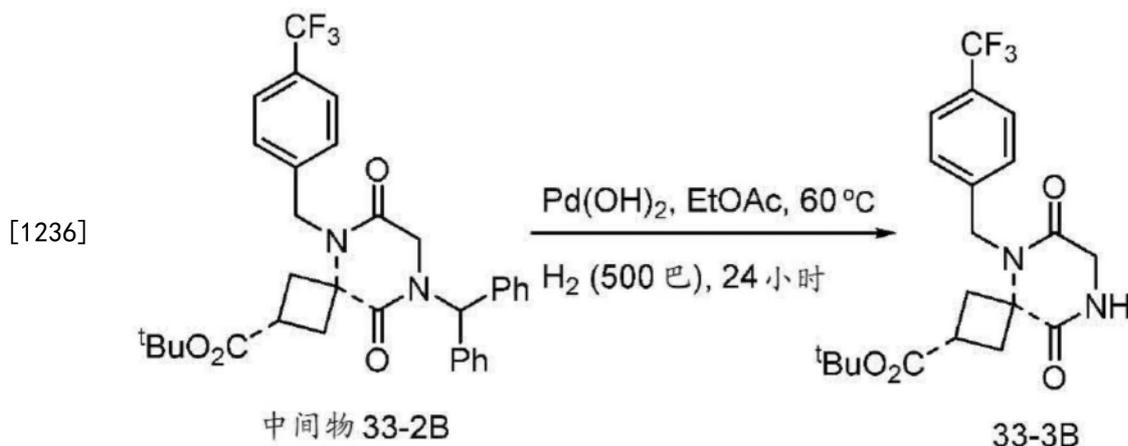
[1231] 2. 合成非对映异构体33-2B



[1233] 在10分钟内向用冰浴冷却至0°C的3-(二苯甲基胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (中间物33-1) (10.5g, 17.1mmol, 1.0当量) 在THF (200mL) 中的溶液中逐滴加入LHMDS (1M THF溶液, 20.5mmol, 1.2当量)。在0°C下将混合物搅拌2小时, 并且加入MeOH (5mL), 浓缩至SiO<sub>2</sub> (20g) 上, 并且通过硅胶色谱使用EA/HE (0-100%梯度) 进行提纯, 得到相应非对映异构体。非对映异构体33-2A ((丢弃), 非对映异构体33-2B (3.0g, 30%)。

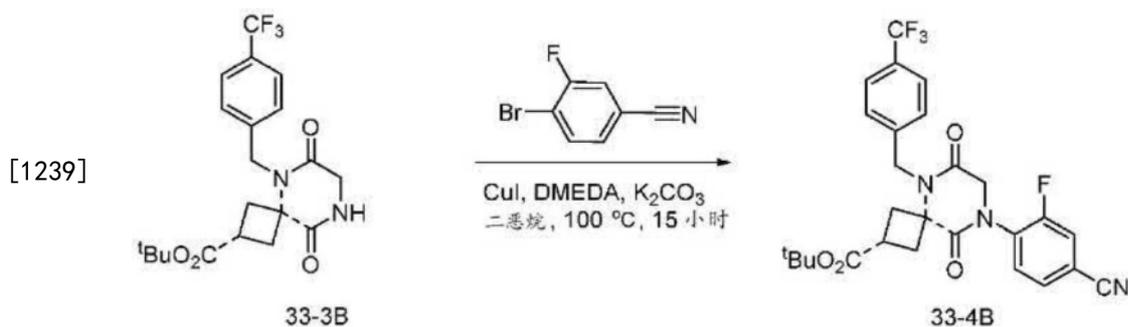
[1234] 非对映异构体33-2B的表征: LRMS (ES)  $m/z$  579.2 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR (甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ 7.49 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.21 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.13-7.07 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.01-2.79 (m, 3H), 2.59-2.40 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。

[1235] 3. 合成中间物33-3B



[1237] 向非对映异构体33-2B (3.0g, 5.2mmol, 1.0当量) 在EtOAc (80mL) 中的溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub> (20%, 在碳上, 6g)。用氢气对混合物鼓泡10分钟, 在60°C下在氢气下(最初在500psi下)加热24小时, 冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用MeOH/DCM (0-20%梯度) 进行提纯, 得到1.75g (82%) 中间物33-3B。LRMS (ES) m/z 357.1 (M+H-<sup>t</sup>Bu)。<sup>1</sup>H-NMR: (甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.67 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.9Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.16-3.02 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。如此实施例中所使用, 虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

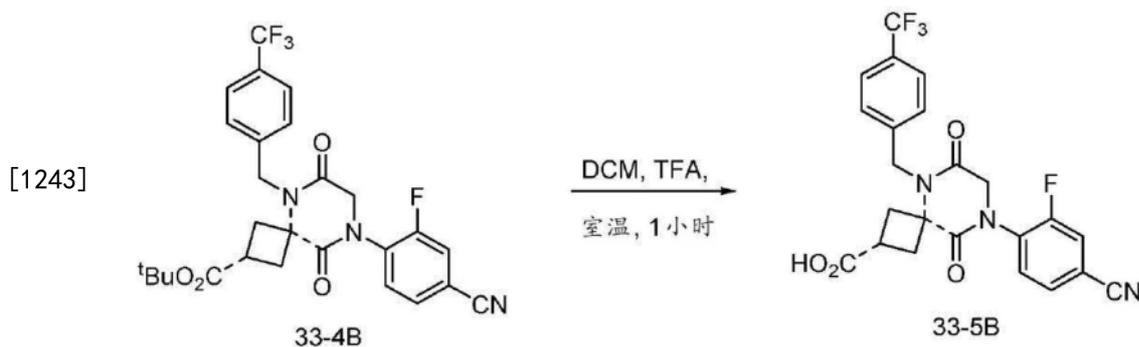
[1238] 4. 合成中间物33-4B



[1240] 向含碘化铜 (369mg, 1.9mmol, 0.5当量)、碳酸钾 (1.6g, 11.6mmol, 3.0当量)、4-溴-3-氟苯甲腈 (1.4g, 7.0mmol, 1.8当量) 和中间物33-3B (1.6g, 3.9mmol, 1.0当量) 的混合物的小瓶中加入1,4-二恶烷 (16mL) 和N,N'-二甲基乙二胺 (209μL, 1.9mmol, 0.5当量)。将混合物密封并且在100°C下加热15小时, 冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 并且通过硅胶色谱使用EA/HE (0-100%梯度) 进行提纯, 得到1.7g (84%) 中间物33-4B。LRMS (ES) m/z 476.1 (M+H-<sup>t</sup>Bu)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400MHz, ppm) δ7.70-7.65 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.40

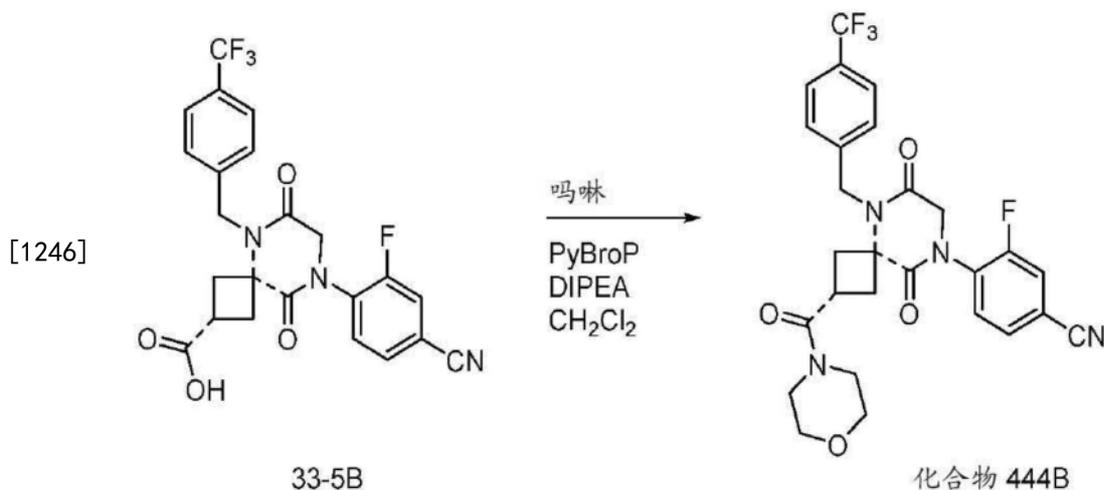
[1241] -4.38 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1242] 5. 合成中间物33-5B



[1244] 向中间物1-4B(1.7g, 3.3mmol, 1.0当量)在DCM(18mL)中的溶液中加入TFA(18mL)。在室温下将混合物搅拌1小时并浓缩,得到中间物33-5B。LRMS (ES)  $m/z$  474.0 (M-H)。

[1245] 6.合成化合物444B



[1247] 向用冰浴冷却至0℃的的吗啉(9.0mg, 0.10mmol, 1.0当量)、PyBroP(49mg, 0.10mmol, 1.0当量)和中间物33-5B(50mg, 0.10mmol, 1.0当量)在DCM(1mL)中的混合物中逐滴加入DIPEA(0.073mL, 0.42mmol, 4.0当量)。使混合物升温至室温,搅拌30分钟,在减压下浓缩,并且利用反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-80%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯,得到混合物,通过硅胶色谱使用MeOH/DCM(1/9)再次提纯,得到26.4mg(46%)化合物444B。LRMS (ES)  $m/z$  545 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 7.81-7.75 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 4H), 7.55-7.49 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, 5H), 2.81-2.72 (m, 2H)。

[1248] 通过与针对化合物444B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

非对映异构体编号	LRMS (ES) $m/z$	<sup>1</sup> H NMR
[1249] 446B	M+H=515.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.06

[1250]

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		- 3.94 (m, 4H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H)
448B	M+H=529.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 4H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 5.20 - 5.13 (m, 2H), 4.54 - 4.50 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 3H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 2H)
450B	M+H=559.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 4H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 5.23 - 5.09 (m, 2H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.01 (m, 5H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)
452B	M+H=531.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.95 - 4.80 (m, 3H), 4.55 - 4.49 (m, 4H), 3.21 - 3.09 (m, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 2H)
458B	M+H=515.10	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 2H), 0.48 - 0.42 (m, 2H)
462B	M+H=545.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 4H)
469B	M+H=519.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz,

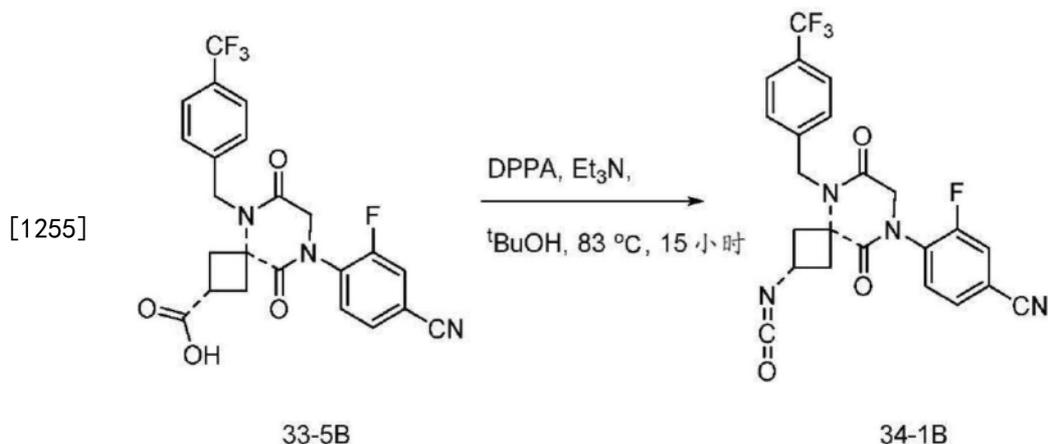
[1251]

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		2H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 2H)
473B	M+H=565.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.59 - 2.43 (m, 2H)
477B	M+H=545.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 5.24 - 4.67 (m, 7H), 4.54 - 4.49 (m, 2H), 3.36 - 2.91 (m, 6H), 2.84 - 2.73 (m, 2H)
462A	M+H=545	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H)。
249B	M+H=529	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 4H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H)。
878B	M+H= 481.0	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.41 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.65 (br, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.08 (p, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.30 (s, 3H)。
879B	M+H=467	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.05 (p, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.80 (p, <i>J</i> = 11.4 Hz,

[1252]	非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
			4H)。

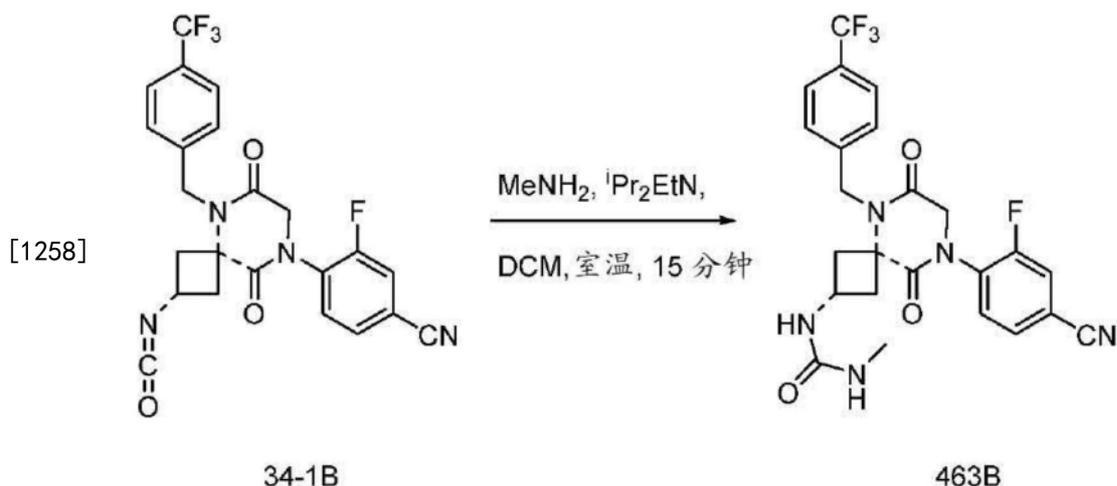
[1253] 实施例34:合成化合物463B

[1254] 1.合成中间物34-1B



[1256] 向三乙胺 (0.070mL, 0.51mmol, 1.2当量) 和二苯基磷酰基叠氮化合物 (0.10mL, 0.46mmol, 1.1当量) 在叔丁醇 (1.3mL) 中的混合物中加入中间物33-5B (0.20g, 0.42mmol, 1.0当量)。使混合物升温至83℃并且搅拌15小时过夜。用水稀释反应物并且用DCM萃取三次。合并DCM萃取物,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,蒸发,并且通过硅胶色谱使用EA/己烷 (0-100%梯度) 进行提纯,得到94mg (48%) 中间物34-1B。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.71-7.66 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.49-4.37 (m, 3H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H)。如此实施例中所使用,虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1257] 2.合成化合物463B



[1259] 向含中间物34-1B (32mg, 0.067, 1.0当量) 的无水二氯甲烷 (1mL) 中依序加入二异丙基乙胺 (0.035mL, 0.20mmol, 3.0当量) 和甲胺 (2.0M/THF, 0.10mL, 0.20mmol, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌15分钟,蒸发,并且通过反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-80%乙腈/水 (含0.1%甲酸), 25分钟) 进行提纯,得到15mg (45%) 化合物463B。

LRMS (ES)  $m/z$  504.1 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.81-7.77 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 4H), 7.52-7.46 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)。

[1260] 通过与针对化合物463B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

非对映异构体编号	LRMS (ES) $m/z$	$^1\text{H}$ NMR
[1261] 463B	M+H=504.1	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)
465B	M+H=530.1	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H)
[1262] 467B	M+H=546.1	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.85 - 4.75 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H)

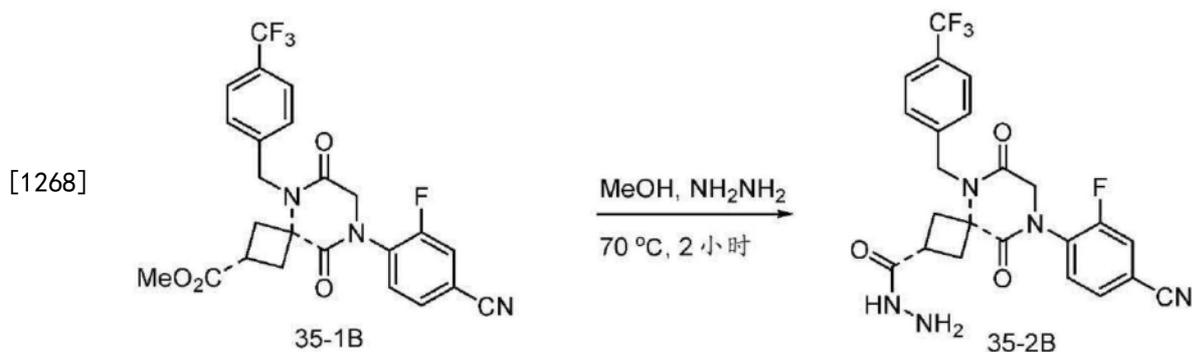
[1263] 实施例35:合成化合物454B

[1264] 1.合成中间物35-1B



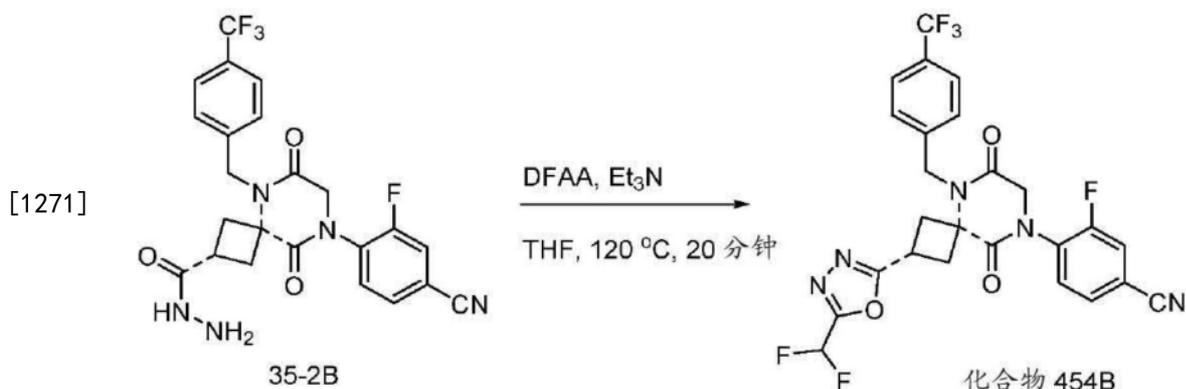
[1266] 向中间物33-5B (0.25g, 0.53mmol, 1.0当量) 在DCM (10mL) 与MeOH (10mL) 的混合物中的溶液中加入TMSCHN<sub>2</sub> (2M己烷溶液, 0.79mL, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时并浓缩, 得到中间物35-1B。LRMS (ES)  $m/z$  490.1 (M+H)。如此实施例中所使用, 虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1267] 2.合成中间物35-2B



[1269] 向中间物35-1B (259mg, 0.53mmol, 1.0当量) 在MeOH (5mL) 中的溶液中加入NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (35%水溶液, 1mL)。在70 °C下将混合物加热2小时, 冷却至室温, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用MeOH/DCM (1/4) 进行提纯, 得到75mg (29%, 经过2个步骤) 中间物35-2B。LRMS (ES) m/z 490.2 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR: (甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ 7.76-7.71 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.44 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.17-3.02 (m, 3H), 2.78-2.62 (m, 2H), 1.87 (s, 2H)。

[1270] 3. 合成化合物454B



[1272] 向中间物35-2B (25mg, 0.051mmol, 1.0当量) 在THF (1mL) 中的溶液中加入TEA (0.2mL) 和二氟乙酸酐 (13mg, 0.077mmol, 1.5当量)。在微波中在120 °C下将所得混合物加热20分钟并且用反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-80%乙腈/水 (都含0.1%甲酸) 梯度, 40分钟) 进行提纯, 得到10.2mg (36%) 化合物454B。LRMS (ES) m/z 550.1 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR: (甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ 7.80-7.74 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.09 (t, J=51.7Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.92 (dq, J=10.8, 6.0, 5.4Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.16 (dd, J=14.1, 10.5Hz, 2H)。

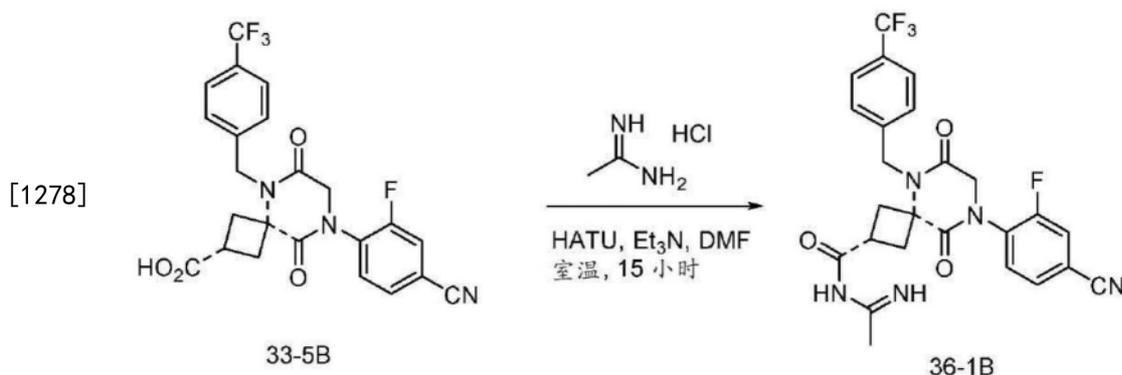
[1273] 通过与针对化合物454B所描述的方法来制备以下化合物:

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
430B	M+H=500.1	(400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.82 (s, 1H),

		7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 4H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H)
[1275]	440B M+H=514.2	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)

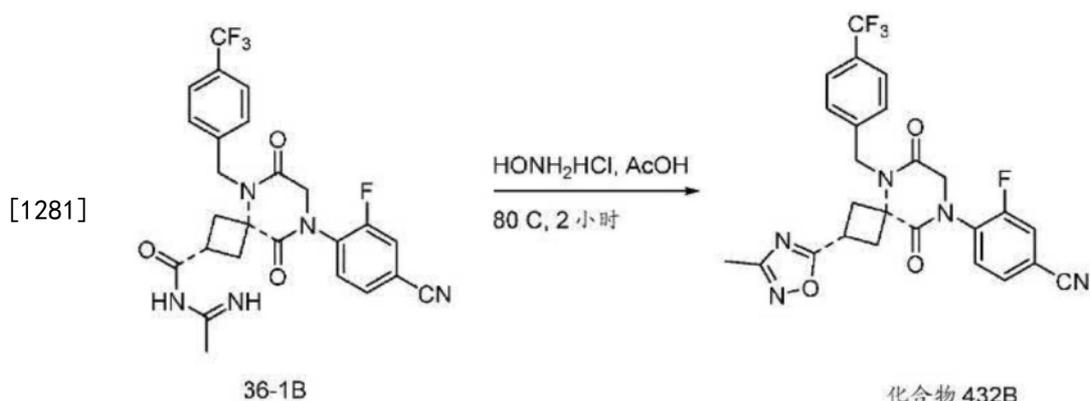
[1276] 实施例36:合成化合物432B

[1277] 1.合成中间物36-1B



[1279] 向中间物33-5B(100mg,0.21mmol,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入HATU(88mg,0.23mmol,1.1当量)、乙酰胺盐酸盐(30mg,0.32mmol,1.5当量)和TEA(106mg,1.1mmol,5.0当量)。在室温下将混合物搅拌15小时,得到中间物36-1B,直接用于下一个步骤。LRMS(ES) $m/z$  516.1(M+H)。如此实施例中所使用,虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1280] 2.合成化合物432B



[1282] 向含有36-1B的DMF溶液中加入羟胺盐酸盐(100mg,1.44mmol,6.9当量)和AcOH(2mL)。在80°C下将所得混合物加热2小时,在减压下浓缩,并且利用反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm,20-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到15.3mg(14%,经过2个步骤)化合物432B。LRMS(ES) $m/z$  514.1(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ : (甲醇- $d_4$ , 400MHz, ppm)  $\delta$  7.77-7.73 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 7.54-7.49 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.52

(s, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[1283] 通过与针对化合物432B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1284]

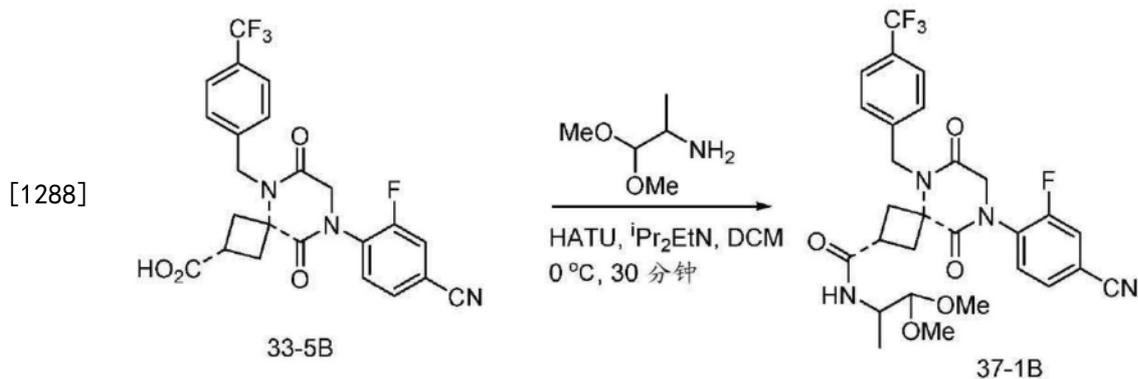
非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
432B	M+H=514.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 4H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)
434B	M+H=544.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
438B	M+H=540.10	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 5.11 (s, 2H),

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		4.51 (s, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)
456B	M+H=550.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 4H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 6.95 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H)
880B	M+H=482	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.15 (tt, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 2H)
880A	M+H=482	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.45 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.15 (tt, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.87 (m, 2H)
881B	M+H=442	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.11 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.76 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 2H).
881A	M+H=442	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 10.7 Hz, 2H)。

[1285]

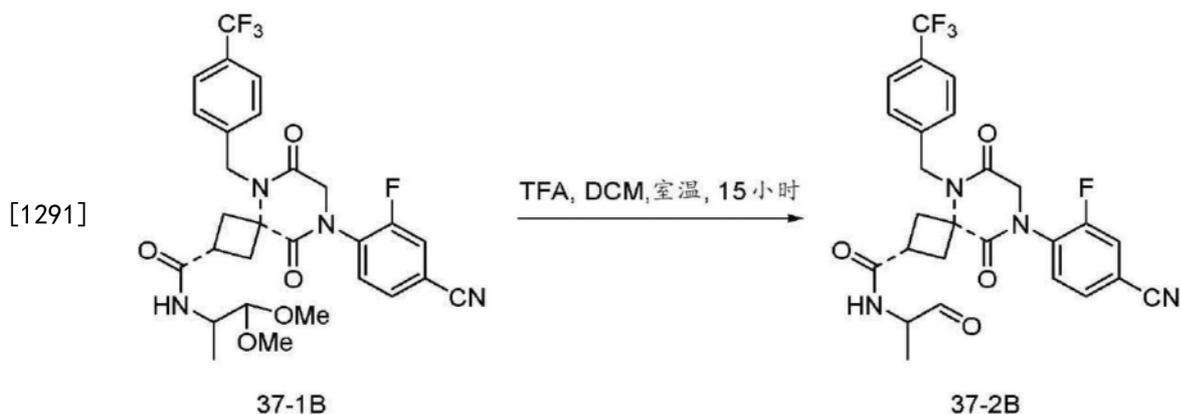
[1286] 实施例37:合成化合物442B

[1287] 1.合成中间物37-1B



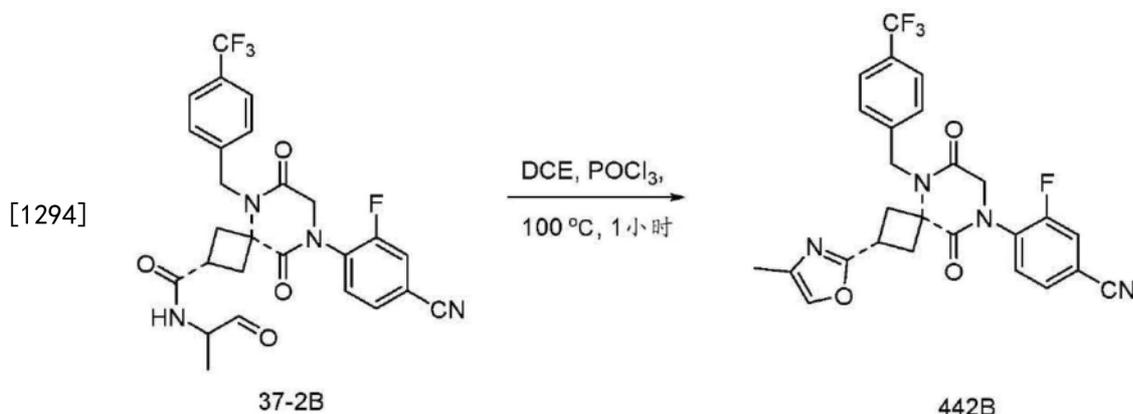
[1289] 在0℃下向中间物33-5B(200mg,0.42mmol,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入HATU(192mg,0.51mmol,1.2当量)、1,1-二甲氧基丙-2-胺(55mg,0.46mmol,1.1当量)和DIEA(106mg,1.1mmol,5.0当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱(12g,60um,0-10% MeOH/DCM梯度)进行提纯,得到中间物37-1B。LRMS(ES)m/z 577.2(M+H)。

[1290] 2.合成中间物37-2B



[1292] 向中间物37-1B于DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(0.3mL)。在室温下将混合物搅拌15小时,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱(4g,60um,0-10% MeOH/DCM梯度)进行提纯,得到中间物37-2B。LRMS(ES)m/z 531.2(M+H)。如此实施例中所使用,虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

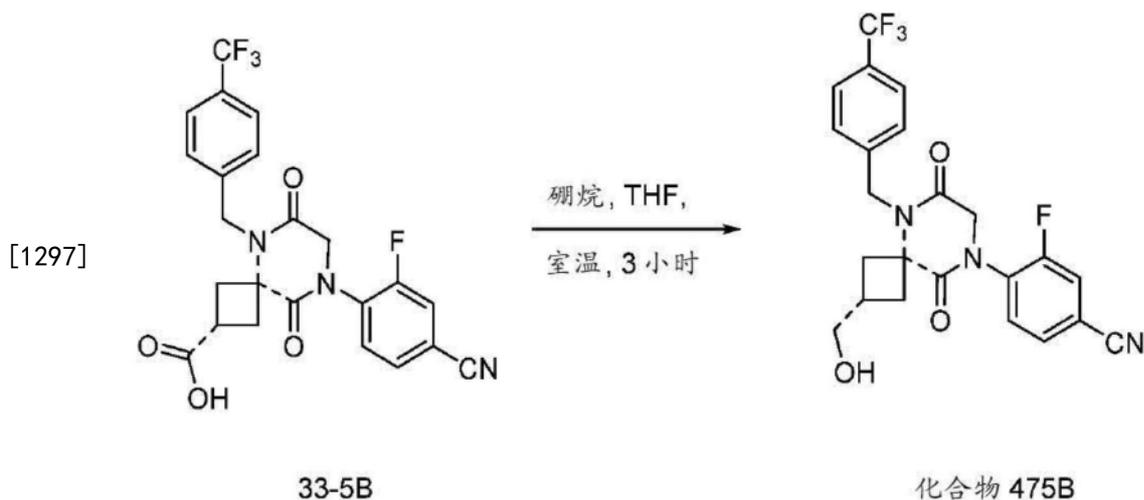
[1293] 3.合成化合物442B



[1295] 向中间物37-2B于DCE(2mL)中的溶液中加入POCl<sub>3</sub>(1mL)并且在100 °C下将混合物搅拌1小时。浓缩混合物,用DCM稀释,并且倒入NaOH(1N)溶液中。用DCM萃取水层(3次)。将

所合并的DCM层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩,并且利用反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm,10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到33.9mg (33%,经过3个步骤)化合物442B。LRMS (ES) m/z 513.1 (M+H)。<sup>1</sup>H-NMR: (甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.79-7.74 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 4H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.49 (q, J=1.3Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.10 (d, J=1.3Hz, 3H)。

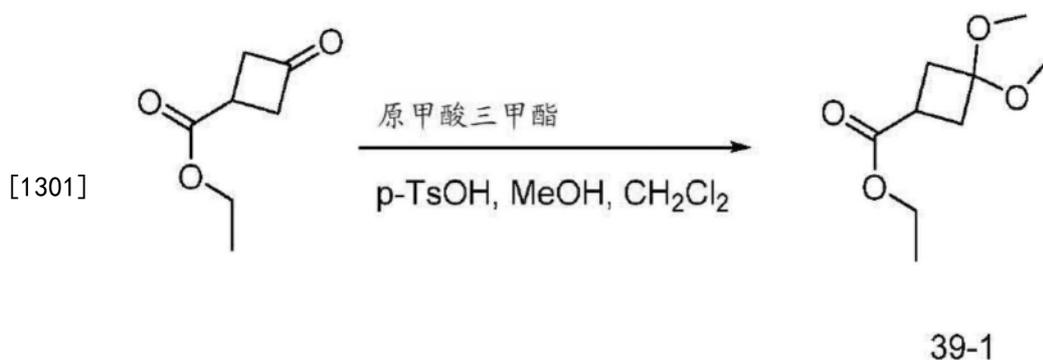
[1296] 实施例38:合成化合物475B



[1298] 向中间物33-5B (50mg, 0.10mmol, 1.0当量) 在THF (5mL) 中的混合物中加入含甲硼烷的THF (1.0M, 0.21mL, 0.21mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时,用MeOH淬灭,并且在减压下浓缩。将此物质溶解在2mL DMF中并且利用反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-70%乙腈/水(都含0.1%甲酸) 梯度, 25分钟) 进行提纯, 得到混合物, 利用相同条件再次提纯, 得到4.3mg (9%) 化合物475B。LRMS (ES) m/z 462.1 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.63-2.44 (m, 3H)。

[1299] 实施例39:合成化合物479B

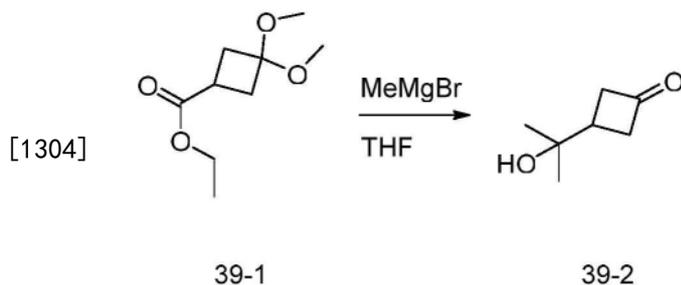
[1300] 1.合成中间物39-1



[1302] 向3-氧代环丁烷甲酸乙酯 (5.0g, 35mmol, 1.0当量) 在无水二氯甲烷 (50mL) 与无水甲醇 (50mL) 的混合物中的溶液中依次加入原甲酸三甲酯 (38mL, 350mmol, 10当量) 和对甲苯磺酸单水合物 (0.67g, 3.5mmol, 0.10当量)。将混合物搅拌过夜, 浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠 (两次) 和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并且通过硅胶色谱 (80g, 0-

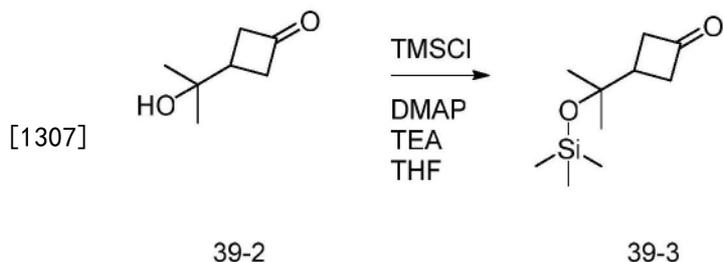
20%乙酸乙酯/己烷梯度,25分钟)进行提纯,得到4.6g (70%) 3,3-二甲氧基环丁烷-1-甲酸乙酯(中间物39-1),呈无色油状。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ4.26-4.11 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 3H)。

[1303] 2.合成中间物39-2



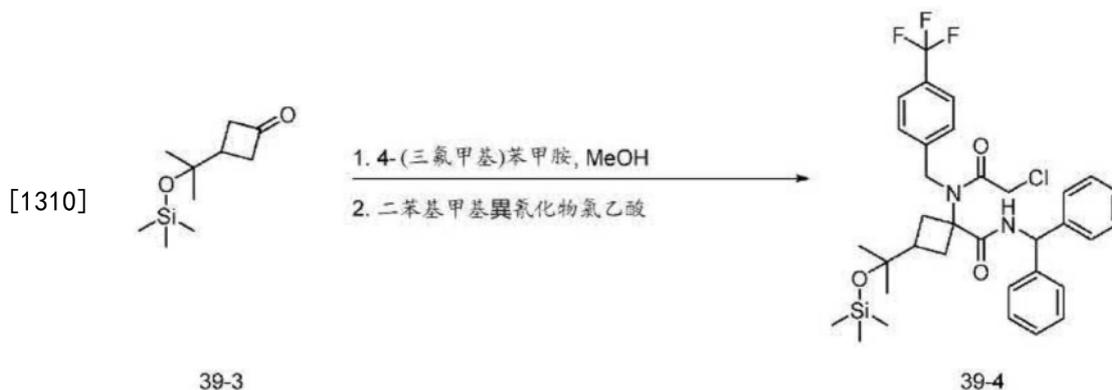
[1305] 在0℃下向3,3-二甲氧基环丁烷-1-甲酸乙酯(1.0g, 5.3mmol, 1.0当量)在无水THF (100mL)中的溶液中逐滴加入含甲基溴化镁的乙醚(3.0M, 18mL, 53mmol, 10当量)。在85℃下将混合物加热2小时,冷却至0℃,用HCl (4M)淬灭,搅拌1小时,并且用乙酸乙酯萃取三次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(12g, 0-100%乙酸乙酯/己烷梯度,11分钟)进行提纯,得到0.78g (定量) 3-(2-羟基丙-2-基)环丁-1-酮(中间物39-2),呈澄清黄色油状。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ3.13-3.02 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.28 (s, 6H)。

[1306] 3.合成中间物39-3



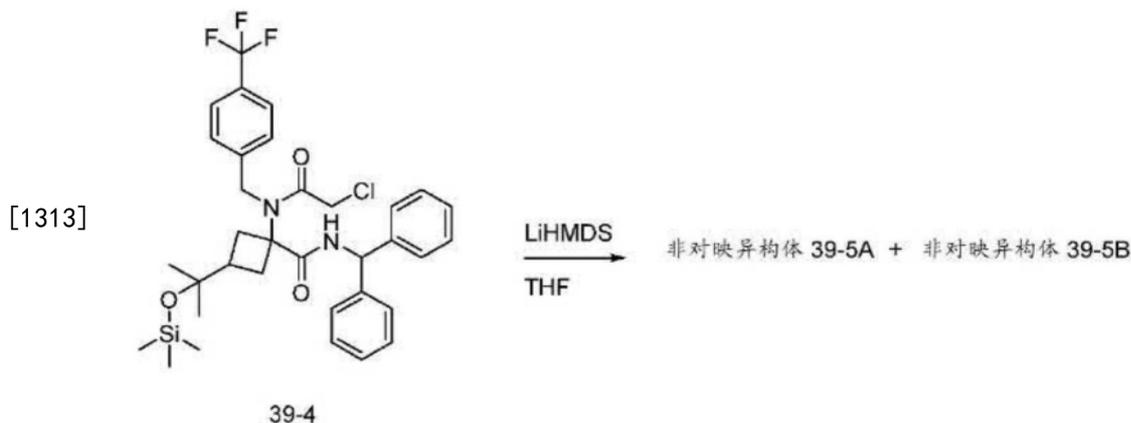
[1308] 向冷却至0℃的3-(2-羟基丙-2-基)环丁-1-酮(0.78g, 6.0mmol, 1.0当量)和4-(二甲基氨基)吡啶(37mg, 0.30mmol, 0.05当量)在无水四氢呋喃(30mL)中的混合物中逐滴加入三乙胺(1.6mL, 12mmol, 1.9当量),然后加入三甲基氯硅烷(1.2mL, 9.1mmol, 1.5当量)。使混合物升温至室温,搅拌3天,用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取两次。将所合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱(12g, 0-20%乙酸乙酯/己烷梯度,11分钟)进行提纯,得到1.1g (92%) 3-(2-((三甲基硅烷基)氧基)丙-2-基)环丁-1-酮(中间物39-3),呈无色油状。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ3.07-2.98 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.25 (s, 6H), 0.12 (s, 9H)。

[1309] 4.合成中间物39-4



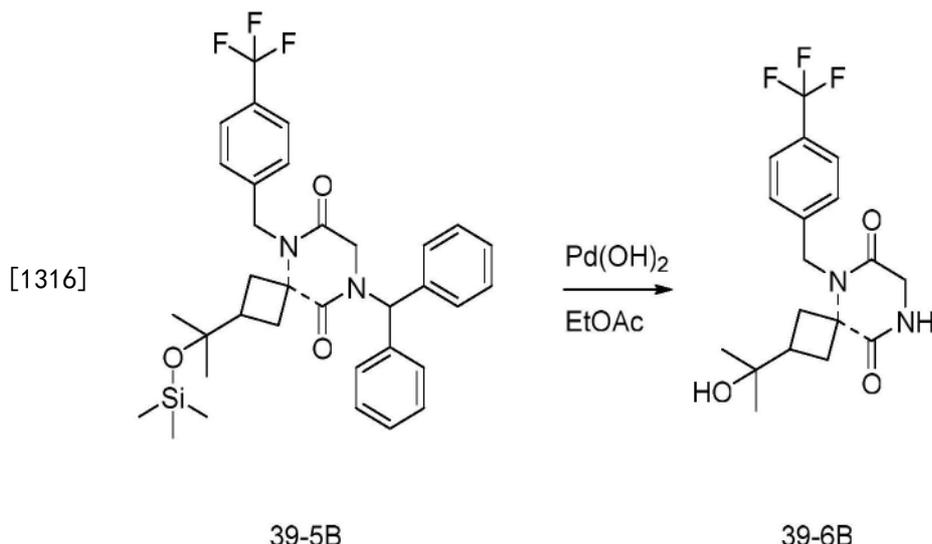
[1311] 向3-(2-((三甲基硅烷基)氧基)丙-2-基)环丁-1-酮(0.5g, 2.5mmol, 1.0当量)在无水甲醇(7.5mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲胺(0.36g, 2.5mmol, 1.0当量)。将混合物搅拌5分钟。向此混合物中加入二苯甲基异氰化物(0.48g, 2.5mmol, 1.0当量)和氯乙酸(0.24g, 2.5mmol, 1.0当量)。将混合物搅拌1小时, 浓缩, 并且通过硅胶色谱(40g, 0-20%乙酸乙酯/己烷梯度, 14分钟)进行提纯, 得到0.86g (53%) N-二苯甲基-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-3-(2-((三甲基硅烷基)氧基)丙-2-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间物39-4, 立体异构体混合物), 呈白色固体状。LRMS (ES) 573 (M+H-TMS)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ 7.68-7.23 (m, 14H), 6.14-6.06 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 6H), 0.44--0.00 (m, 9H)。

[1312] 5. 合成非对映异构体39-5B



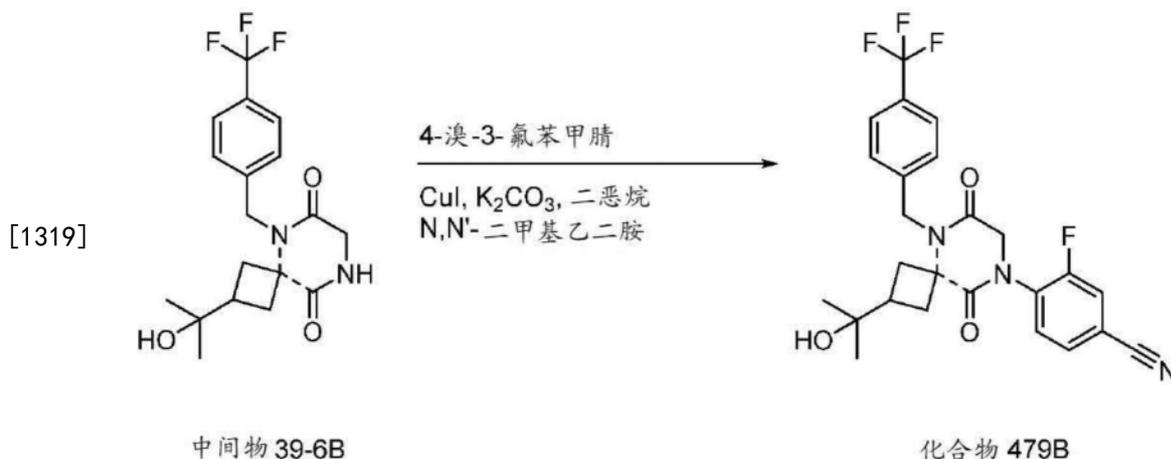
[1314] 在0℃下向N-二苯甲基-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-3-(2-((三甲基硅烷基)氧基)丙-2-基)环丁烷-1-甲酰胺(0.86g, 1.3mmol, 1.0当量)在无水THF(9mL)中的溶液中逐滴加入含LiHMDS(1.0M, 1.6mL, 1.6mmol, 1.2当量)的无水THF(9mL)。在0℃下将混合物搅拌2小时, 用MeOH缓慢淬灭, 浓缩, 并且通过硅胶色谱(40g, 0-20%乙酸乙酯/己烷梯度, 28分钟)进行提纯, 得到非对映异构体39-5A(丢弃)和0.4g (49%) 非对映异构体39-5B(呈无色油状)。LRMS (ES) 537 (M+H-TMS)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 6H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.12 (s, 9H)。

[1315] 6. 合成中间物39-6B



[1317] 向非对映异构体39-5B(0.40g, 0.65mmol, 1.0当量)在乙酸乙酯(25mL)中的溶液中加入20%氢氧化钡/碳(1.5g, 2.1mmol, 3.3当量),并且用氢气对所得混合物鼓泡5分钟,随后在Parr压力反应器中在500psi下在50℃下搅拌18小时。然后冷却反应混合物,经由硅藻土垫过滤,浓缩并且通过色谱(12g, 60 $\mu$ m, 0-10%甲醇/二氯甲烷梯度, 22分钟)进行提纯,得到0.13g (57%) 中间物39-6B, 呈白色固体状。LRMS (ES) 371 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>)  $\delta$ 7.64-7.56 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.80-6.55 (m, 1H), 5.01-4.93 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 3H), 1.06-1.02 (m, 6H)。如此实施例中所使用,虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1318] 7. 合成化合物479B



[1320] 将4-溴-3-氟苯甲腈(65mg, 0.33mmol, 1.8当量)、碘化铜(I)(17mg, 0.090mmol, 0.50当量)和碳酸钾(75mg, 0.54mmol, 3.0当量)合并真空-氮气吹扫过3次的烧瓶中。向此混合物中加入N,N'-二甲基乙二胺(0.010mL, 0.090mmol, 0.50当量)、中间物6-6B(67mg, 0.18mmol, 1.0当量)和无水二恶烷(1mL)。然后在100℃下随搅拌加热反应容器过夜,冷却至室温,过滤,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150 $\times$ 21.2mm, 10-90%乙腈/水(含0.1%甲酸), 25分钟)进行提纯。通过硅胶色谱(4g, 60 $\mu$ m, 0-100%乙酸乙酯/己烷梯度, 11分钟)再次提纯所合并的洗脱份,得到34mg (38%) 化合物479B。LRMS (ES) 490 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 7.78-7.73 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 5.14 (s,

2H), 4.48 (s, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 3H), 1.05 (s, 6H)。

[1321] 通过与针对化合物479B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
[1322] 479B	M+H=490.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 4H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 3H), 1.05 (s, 6H)
481B	M+H=499.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 3H), 1.07 (s, 6H)

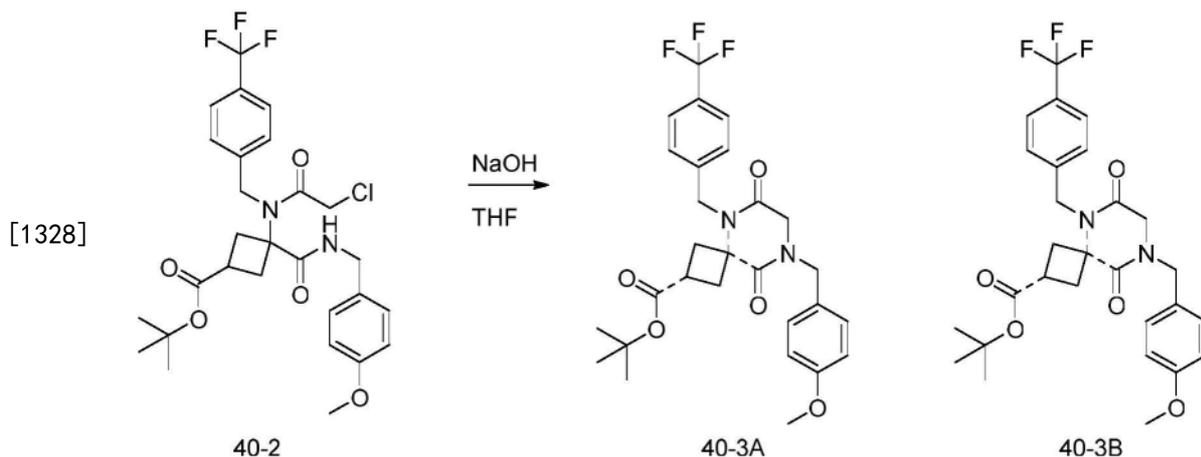
[1323] 实施例40:合成化合物436B

[1324] 1.合成中间物40-2



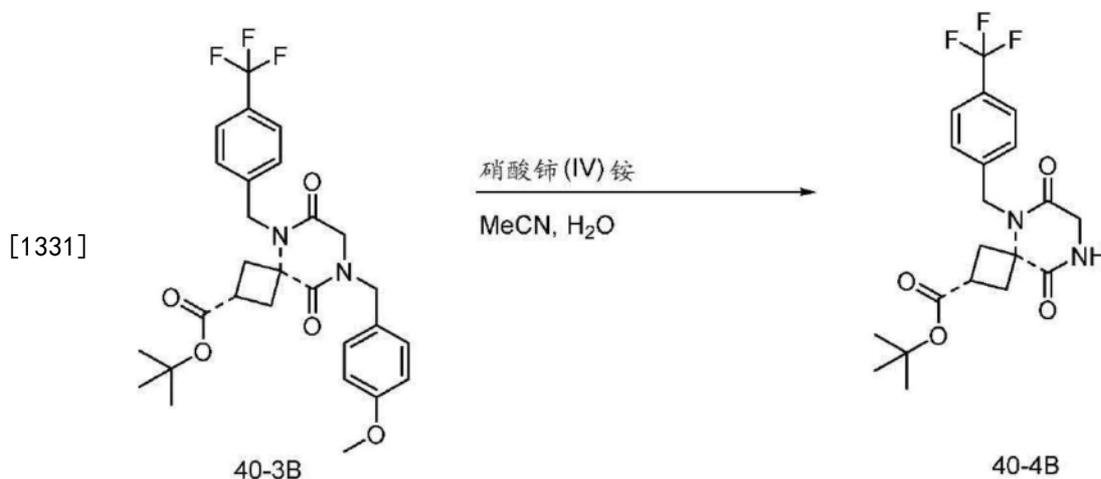
[1326] 在0℃下向3-氧代环丁烷甲酸叔丁酯(5.8g, 34mmol, 1.0当量)在无水甲醇(75mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲胺(4.8mL, 34mmol, 1.0当量)。立即使混合物升温至室温,在室温下搅拌5分钟,并且冷却降至0℃,随后依次加入4-甲氧基苯甲基异氰化物(5.0g, 34mmol, 1.0当量)和氯乙酸(3.2g, 34mmol, 1.0当量),升温至室温,搅拌1小时,浓缩,并且通过硅胶色谱依序使用EA/HE(0-100%和100%梯度)和MeOH/DCM(1/9)作为洗脱剂进行提纯,得到11.4g(79%)3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺甲酰基)环丁烷-1-甲酸酯,呈异构体混合物形式。LRMS (ES) m/z 569(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-*d*<sub>2</sub>) δ 7.71-7.61 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 3H), 3.03-2.75 (m, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[1327] 2.合成中间物40-3B



[1329] 向冷却至0℃的3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-3-((4-甲氧基苯甲基)胺甲酰基)环丁烷-1-甲酸酯(11.4g, 20mmol, 1.0当量)在THF(60mL)中的溶液中逐滴加入氢氧化钠(1N, 60.0mL, 60.1mmol, 3.0当量)水溶液。允许混合物升温至室温, 搅拌3小时, 部分浓缩, 并且用乙酸乙酯萃取三次。使所合并的有机洗涤液经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并且通过二氧化硅色谱使用EA/HE(0-50%梯度, 等度在50%, 50-100%梯度)进行提纯, 得到第一洗脱非对映异构体40-3A(丢弃)和2.1g(20%)第二洗脱非对映异构体40-3B。LRMS(ES)  $m/z$  533(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$  7.66-7.61(m, 2H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.28-7.23(m, 2H), 6.96-6.90(m, 2H), 4.93(s, 2H), 4.61(s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.11-3.04(m, 2H), 3.02-2.93(m, 1H), 2.58-2.51(m, 2H), 1.48(s, 9H)。如此实施例中所使用, 虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1330] 3.合成中间物40-4B



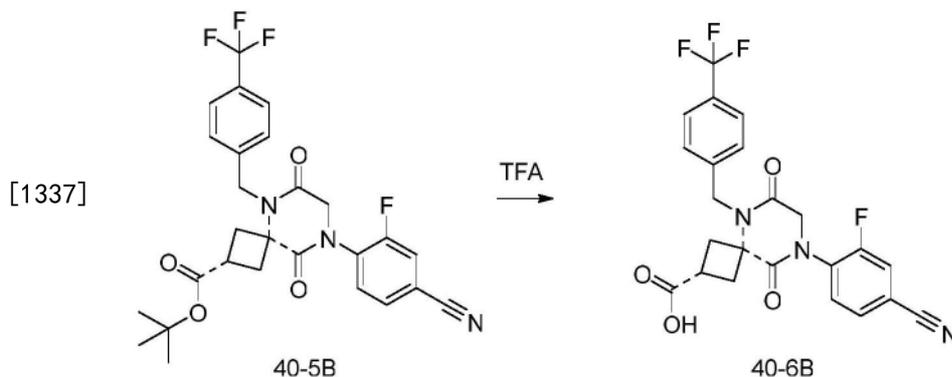
[1332] 在0℃下向40-3B(2.1g, 3.9mmol, 1.0当量)在乙腈(32mL)中的溶液中逐滴加入含硝酸铈(IV)铵(6.4g, 11.7mmol, 3.0当量)的水(16mL)。将混合物超声处理10分钟, 在室温下搅拌1小时, 浓缩, 并且用乙酸乙酯萃取三次。使所合并的有机洗涤液经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并且通过二氧化硅色谱使用MeOH/DCM(0-10%梯度)作为洗脱剂进行提纯。收集洗脱份且通过硅胶色谱使用EA/HE(0-100%梯度)作为洗脱剂再次提纯, 得到0.44g(28%) 40-4B。LRMS(ES)  $m/z$  357(M+H-叔丁基)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$  7.68-7.60(m, 2H), 7.42-7.34(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.07-4.04(m, 2H), 3.09-2.92(m, 3H), 2.62-2.54(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

## [1333] 4. 合成中间物40-5B



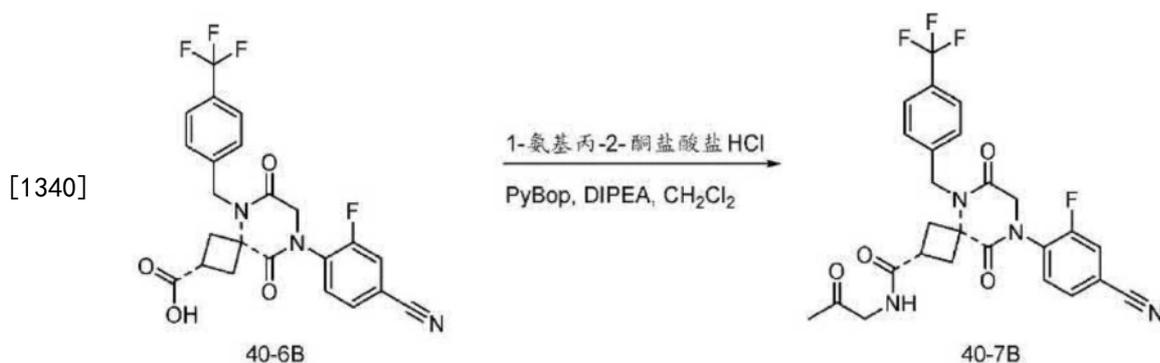
[1335] 向真空-氮气吹扫过的含40-4B (0.37g, 0.90mmol, 1.0当量)、4-溴-3-氟苯甲腈 (0.33g, 1.6mmol, 1.8当量)、碘化铜(I) (0.086g, 0.45mmol, 0.5当量)和碳酸钾 (0.38g, 2.7mmol, 3.0当量)的混合物的烧瓶中加入N,N'-二甲基乙二胺 (0.049mL, 0.45mmol, 0.5当量)和无水二恶烷 (4mL)。在100℃下将混合物加热15小时,通过硅藻土过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/HE (0-100%梯度)作为洗脱剂进行提纯,得到0.29g (61%) 40-5B。LRMS (APCI) m/z 476.1 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ 7.70-7.66 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

## [1336] 5. 合成中间物40-6B



[1338] 将40-5B (0.29g, 0.55mmol, 1.0当量)与TFA (3.0mL, 39mmol, 71当量)合并,搅拌30分钟,浓缩,并且在真空下干燥,得到40-6B。LRMS (ES) m/z 476 (M+H)。

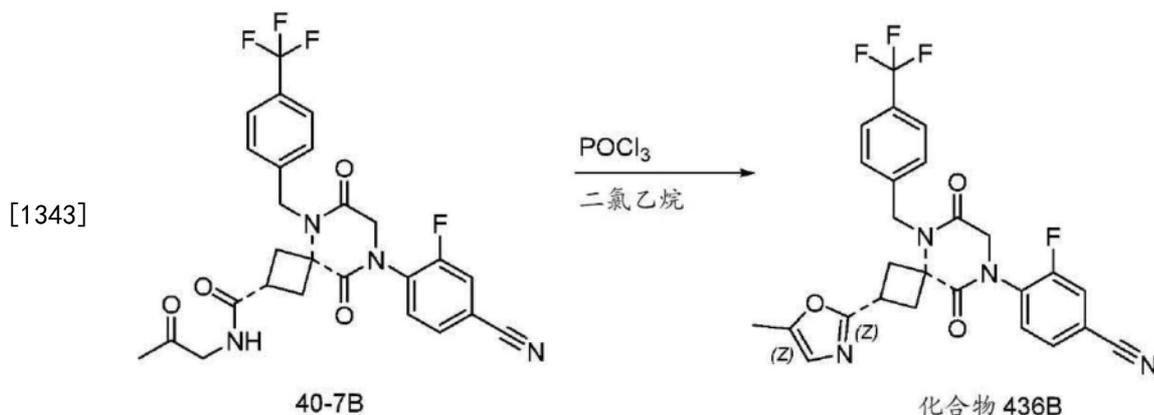
## [1339] 6. 合成中间物40-7B



[1341] 向1-氨基丙-2-酮盐酸盐 (10mg, 0.092mmol, 0.92当量)、PyBop (52mg, 0.10mmol,

1.0当量)和40-6B (49mg, 0.10mmol, 1.0当量) 在无水DCM (1mL) 中的混合物中加入DIEA (0.073mL, 0.42mmol, 4.2当量)。在室温下将混合物搅拌30分钟, 浓缩, 并且通过二氧化硅色谱使用MeOH/DCM (0-10%梯度) 进行提纯, 得到45mg (92%) 40-7B。LRMS (ES) m/z 531 (M+H)。

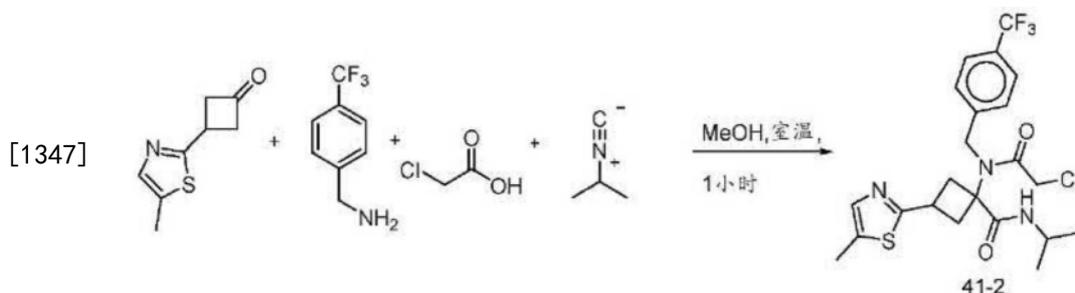
[1342] 7. 合成化合物436B



[1344] 向40-7B (45mg, 0.085mmol, 1.0当量) 在DCE (1mL) 中的溶液中逐滴加入氯氧化磷(V) (0.39mL, 4.2mmol, 50当量)。在100℃下将混合物加热1小时, 冷却至0℃, 用NaOH (1N) 逐滴碱化至pH大于14, 升温至室温, 并且搅拌过夜。用DCM将混合物萃取三次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并且通过RP-HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水 (都含0.1%甲酸) 梯度, 25分钟) 进行提纯, 得到14.9mg (35%) 化合物436B。LRMS (ES) m/z 513 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.80-7.75 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 4H), 7.56-7.51 (m, 2H), 6.66 (q, J=1.2Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.27 (d, J=1.2Hz, 3H)。

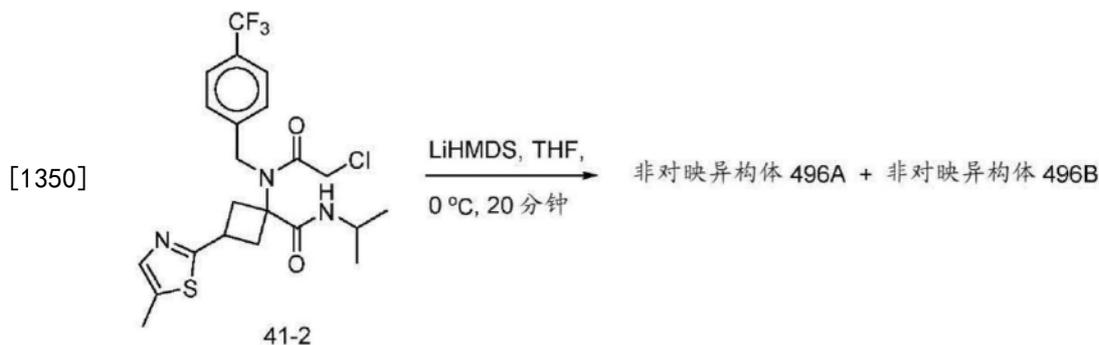
[1345] 实施例41: 合成化合物496

[1346] 1. 合成中间物41-2



[1348] 向(4-(三氟甲基)苯基)甲胺 (143mg, 0.82mmol, 1.05当量) 和3-(5-甲基噻唑-2-基)环丁-1-酮 (130mg, 0.78mmol, 1.0当量) 在MeOH (10mL) 中的混合物中加入2-异氰基丙烷 (56mg, 0.82mmol, 1.05当量) 和氯乙酸 (77mg, 0.82mmol, 1.05当量)。在室温下将混合物搅拌1小时, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用EtOAc/己烷 (7/3) 作为洗脱剂进行提纯, 得到380mg中间物41-2, 呈异构体混合物形式, 未进行进一步提纯就用于后续步骤。LRMS (ES) m/z 488.1 (M+H)。

[1349] 2. 合成化合物496B



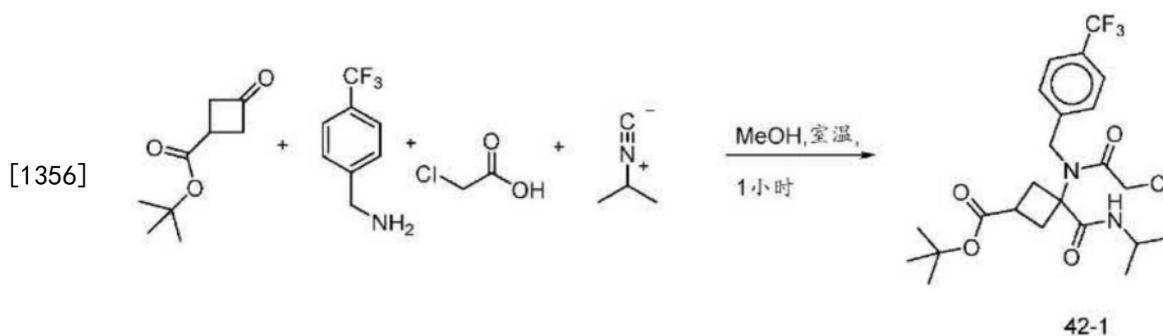
[1351] 向用冰浴冷却至0℃的中间物41-2(380mg,0.78mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的混合物中逐滴加入LHMDS(1M THF溶液,0.78mL,0.78mmol,1.0当量)。在0℃下将混合物搅拌2小时,加入MeOH,在减压下浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex,gemini 5uC18 150×21.2mm,10-80%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,40分钟)进行提纯,得到3.6mg(2%,经过2个步骤)第一洗脱洗脱峰(为非对映异构体496B)和8.1mg(5%,经过2个步骤)第二洗脱峰(为非对映异构体496A)。

[1352] 非对映异构体496B的表征:LRMS(ES)m/z 452.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz,ppm)δ7.68(d,J=8.1Hz,2H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),7.31(q,J=1.2Hz,1H),5.14(s,2H),4.70(p,J=6.8Hz,1H),4.06(s,2H),3.93-3.77(m,1H),3.20-3.08(m,2H),2.98-2.86(m,2H),2.45(d,J=1.2Hz,3H),1.22(d,J=6.8Hz,6H)。

[1353] 非对映异构体496A的表征:LRMS(ES)m/z 452.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.65(d,J=8.1Hz,2H),7.44(d,J=8.0Hz,2H),7.36(q,J=1.2Hz,1H),5.07(s,2H),4.86-4.74(m,1H),4.08(s,2H),3.69(p,J=8.9Hz,1H),2.99(ddd,J=10.0,8.4,2.7Hz,2H),2.76(td,J=9.5,2.8Hz,2H),2.43(d,J=1.2Hz,3H),1.26(d,J=6.8Hz,6H)。

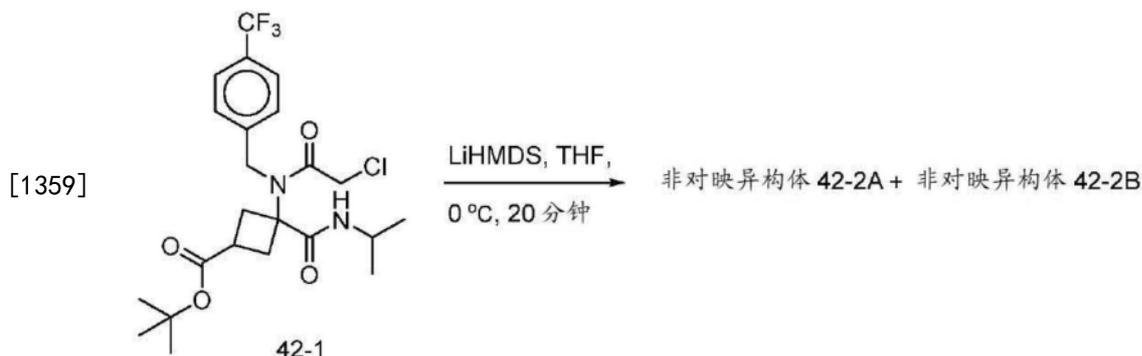
[1354] 实施例42:合成化合物498B

[1355] 1.合成中间物42-1



[1357] 向(4-(三氟甲基)苯基)甲胺(6.7g,38.0mmol,1.05当量)和3-氧代环丁烷-1-甲酸叔丁酯(6.2g,36.2mmol,1.0当量)在MeOH(100mL)中的混合物中加入2-异氰基丙烷(3.0g,43.4mmol,1.2当量)和氯乙酸(3.6mg,38.0mmol,1.05当量)。在室温下将混合物搅拌1小时,在减压下浓缩,并且用硅胶色谱使用EtOAc/己烷(7/3)作为洗脱剂进行提纯,得到中间物42-1,呈非对映异构体混合物形式,未进行进一步提纯就用于后续步骤。LRMS(ES)m/z 491.2(M+H)

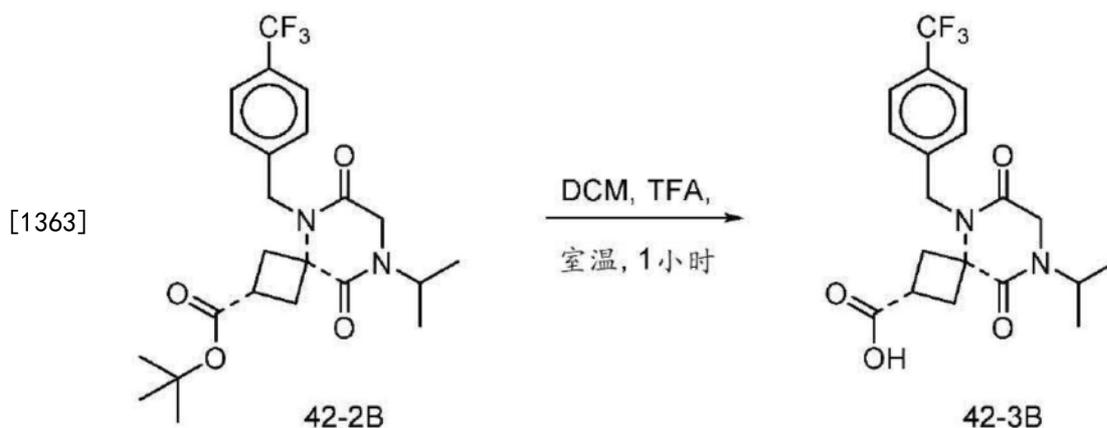
[1358] 2.合成非对映异构体42-2B



[1360] 向用冰浴冷却至0°C的中间物42-1 (16.5g, 33.6mmol, 1.0当量) 在THF (200mL) 中的溶液中逐滴加入LHMDS (1M THF溶液, 40.3mL, 40.3mmol, 1.2当量)。在0°C下将混合物搅拌2小时, 加入MeOH, 在减压下浓缩, 并且用硅胶色谱 (220g, 0-50% EtOAc/己烷梯度) 进行提纯, 得到不纯产物。通过硅胶色谱 (120g, 0-50% EtOAc/己烷梯度) 再次提纯此物质, 得到第一洗脱非对映异构体42-2A (丢弃) 和2.5g (16%) 第二洗脱非对映异构体42-2B。

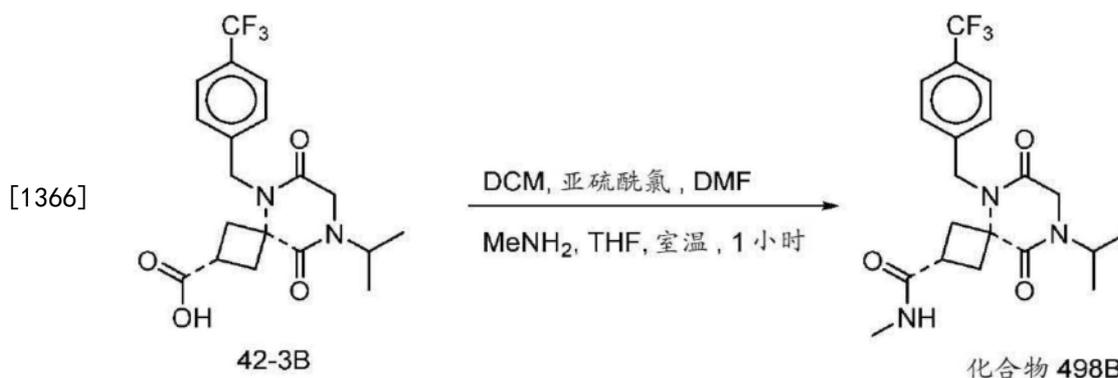
[1361] 非对映异构体42-2B的表征: LRMS (ES)  $m/z$  455.25 (M+H)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.72-7.63 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.72 (p, J=6.9Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.11-2.89 (m, 3H), 2.71-2.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.23 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[1362] 3. 合成中间物42-3B



[1364] 向非对映异构体42-2B (2.5g, 5.5mmol, 1.0当量) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入TFA (10mL)。在室温下将混合物搅拌1小时并浓缩, 得到2.2g (99%产率) 中间物42-3B。LRMS (ES)  $m/z$  399.2 (M+H)。

[1365] 4. 合成化合物498B



[1367] 向42-3B (0.20g, 0.50mmol, 1.0当量) 在DCM (3mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (0.2mL, 2.7mmol, 5.5当量) 和一滴DMF (约50mg)。在室温下将混合物搅拌1分钟, 随后加入MeNH<sub>2</sub> (2M THF溶液, 6mL, 12mmol, 24当量), 在室温下搅拌1小时, 倒入水中, 并且用DCM萃取。浓缩有机层, 并且通过反相HPLC (Phenomenex, gemini5u C18 150×21.2mm, 10-700%乙腈/水 (都含0.1%甲酸) 梯度, 25分钟) 进行提纯, 得到8.6mg (4%) 化合物498B。LRMS (ES) m/z 412.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.81-7.72 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.70 (hept, J=6.8Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.14-2.96 (m, 3H), 2.74-2.69 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 6H)。

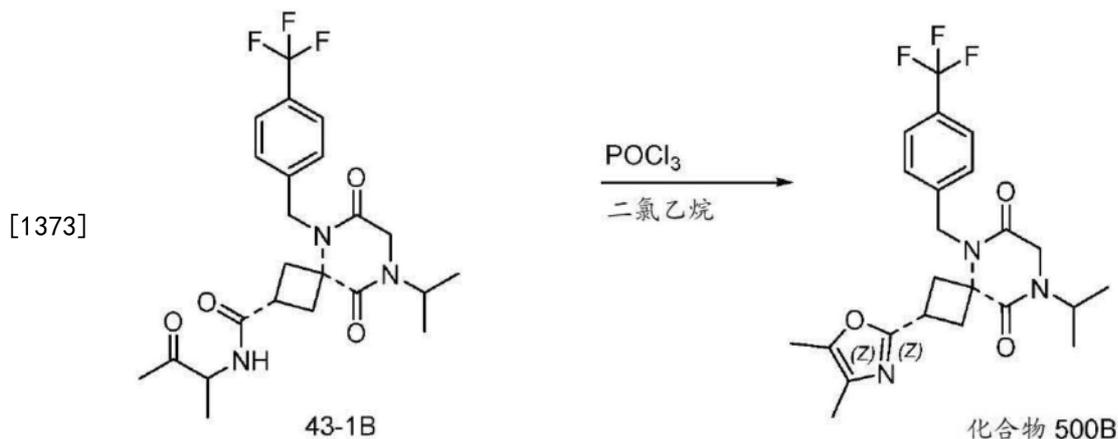
[1368] 实施例43: 合成化合物500B

[1369] 1. 合成中间物43-1B



[1371] 向3-氨基丁-2-酮 (68mg, 0.55mmol, 1.1当量)、HATU (229mg, 0.60mmol, 1.2当量) 和 42-3B (200mg, 0.50mmol, 1.0当量) 在无水的DCM (2mL) 中的混合物中加入DIEA (0.35mL, 2.0mmol, 4.0当量)。在室温下将混合物搅拌1小时, 浓缩, 并且通过二氧化硅色谱使用MeOH/DCM (0-10%梯度) 进行提纯, 得到239mg 43-1B。LRMS (ES) m/z 468.2 (M+H)。如此实施例中所使用, 虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1372] 2. 合成化合物500B



[1374] 向43-1B (239mg, 0.50mmol, 1.0当量) 在DCE (3mL) 中的溶液中逐滴加入氯氧化磷 (V) (2.4mL, 25.5mmol, 50当量)。在100℃下将混合物加热1小时, 冷却至0℃, 用NaOH (1N) 逐滴碱化至pH大于14, 升温至室温, 并且搅拌过夜。用DCM将混合物萃取三次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并且通过反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水 (都含0.1%甲酸) 梯度, 25分钟) 进行提纯, 得到103mg (45%) 化合

物500B。LRMS (ES)  $m/z$  450.2 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.70-7.65 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.68 (hept,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 2H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 3H), 2.04-2.02 (m, 3H), 1.22 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。

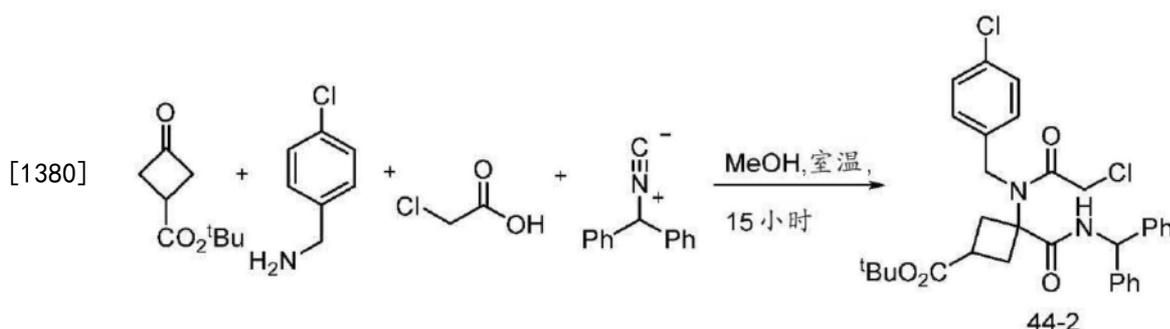
[1375] 通过与针对化合物500B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

非对映异构体编号	LRMS (ES) $m/z$	$^1\text{H}$ NMR
[1376] 500B	M+H=450.2	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.68 (hept, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.23 - 2.21 (m, 3H), 2.04 - 2.02 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 6H)
502B	M+H=436.2	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.70 - 7.65 (m,

非对映异构体编号	LRMS (ES) $m/z$	$^1\text{H}$ NMR
[1377]		2H), 7.51 (q, $J = 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.67 (hept, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.12 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.22 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 6H)

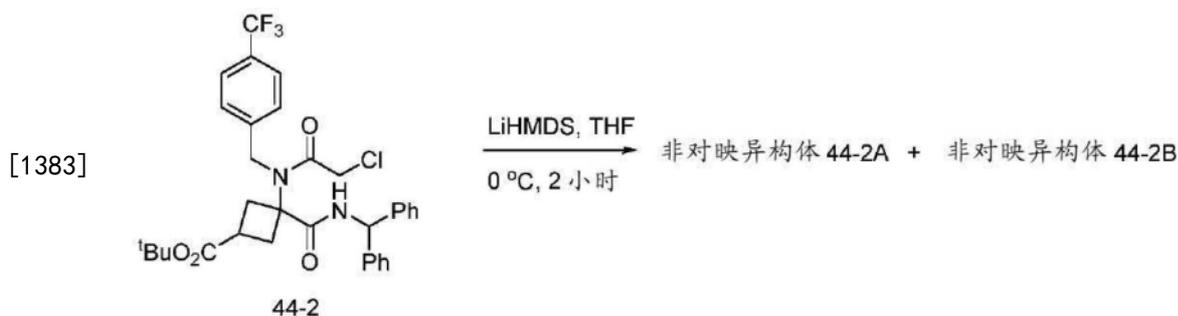
[1378] 实施例44:合成化合物488B和化合物490B

[1379] 1.合成中间物44-2



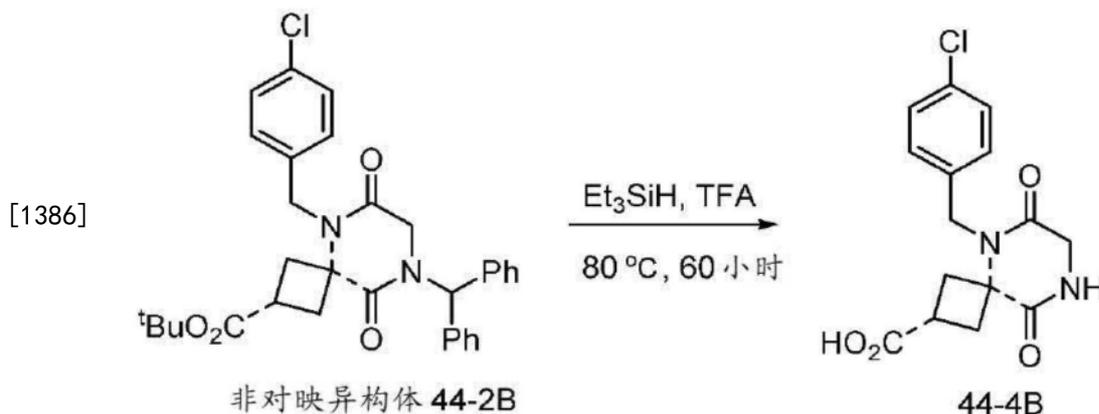
[1381] 向4-氯苯甲胺 (2.9g, 20.2mmol, 1.0当量) 和3-氧代环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (3.4g, 20.2mmol, 1.0当量) 在MeOH (30mL) 中的混合物中加入(异氰基亚甲基)二苯 (4.1g, 21.2mmol, 1.05当量) 和氯乙酸 (2.0g, 21.2mmol, 1.05当量)。在室温下将混合物搅拌15小时,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/HE (0-100%梯度) 进行提纯,得到9.0g (77%) 3-(二苯甲基胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-氯苯基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯,呈非对映异构体混合物形式。LRMS (ES)  $m/z$  581.2 (M+H)。

[1382] 2.合成非对映异构体44-2B



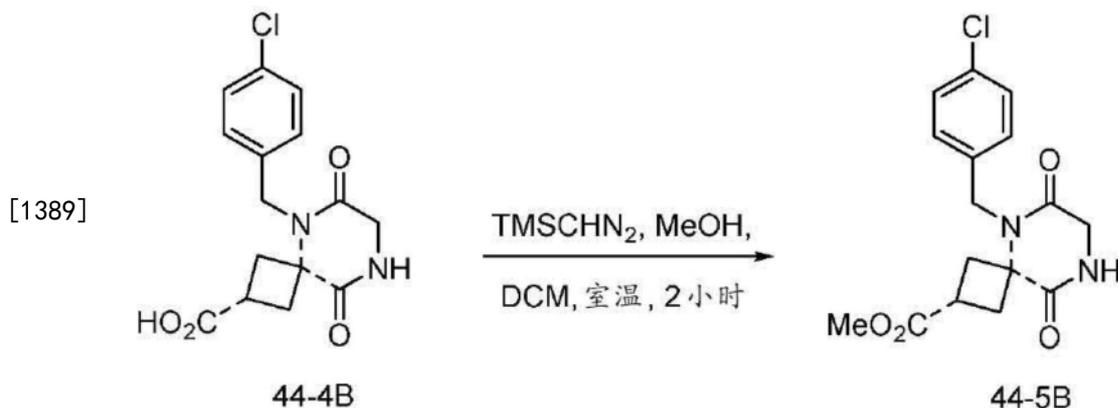
[1384] 在10分钟内向用冰浴冷却至0°C的3-(二苯甲基胺甲酰基)-3-(2-氯-N-4-(氯苯甲基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯(9.0g, 15.5mmol, 1.0当量)在THF(200mL)中的溶液中逐滴加入LHMDS(1M THF溶液, 18.6mmol, 1.2当量)。在0°C下将混合物搅拌2小时, 用MeOH(5mL)淬灭, 浓缩至SiO<sub>2</sub>(20g)上, 并且通过硅胶色谱使用EA/HE(0-100%梯度)进行提纯, 得到两种独立的非对映异构体。将第一洗脱峰(非对映异构体44-2A)丢弃并且收集第二洗脱峰(非对映异构体44-2B)(3.0g, 36%)。非对映异构体44-2B的表征: LRMS(ES)m/z 545.3(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.45-7.30(m, 8H), 7.24-7.12(m, 6H), 6.99(s, 1H), 4.88(s, 2H), 3.77(s, 2H), 3.08-2.86(m, 3H), 2.69-2.51(m, 2H), 1.44(s, 9H)。

[1385] 3. 合成中间物44-4B



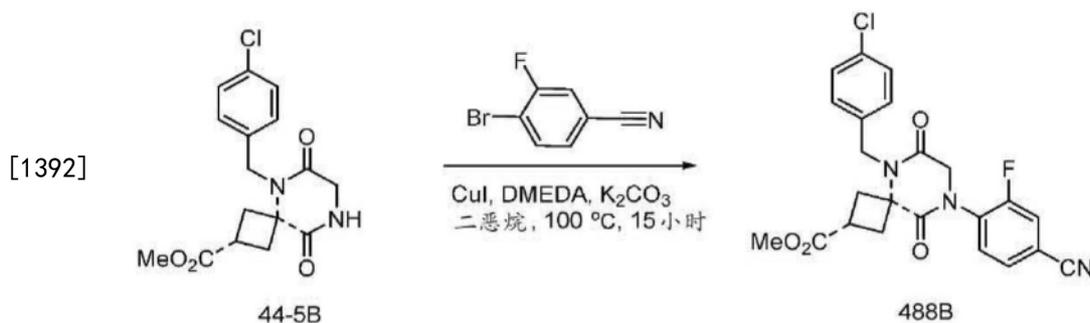
[1387] 向非对映异构体44-2B(0.6g, 1.1mmol, 1.0当量)在TFA(20mL)中的溶液中加入Et<sub>3</sub>SiH(20mL)。在80°C下将混合物搅拌60小时, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用MeOH/DCM(0-30%)进行提纯, 得到0.3g(84%)中间物44-4B。LRMS(ES)m/z 323.1(M+H)。如此实施例中所使用, 虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1388] 4. 合成中间物44-5B



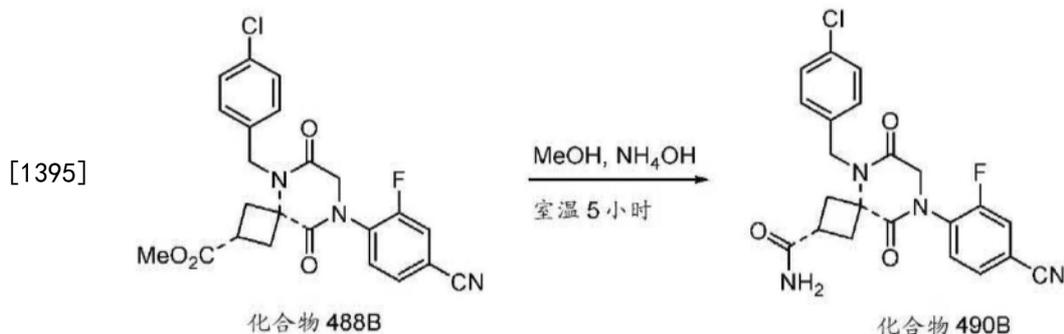
[1390] 向中间物44-4B(354mg, 1.1mmol)在DCM(5mL)与MeOH(5mL)的混合物中的溶液中加入TMSCHN<sub>2</sub>(2M己烷溶液, 2.8mL, 5.1当量)。在室温下将混合物搅拌2小时并且在减压下浓缩,得到中间物44-5B。LRMS(ES)m/z 337.1(M+H)。

[1391] 5.合成化合物488B



[1393] 向含碘化铜(113mg, 0.59mmol, 0.5当量)、碳酸钾(492mg, 3.6mmol, 3.0当量)、4-溴-3-氟苯甲腈(428mg, 2.1mmol, 1.8当量)和中间物44-5B(370mg, 1.1mmol, 1.0当量)的混合物的小瓶中加入1,4-二恶烷(16mL)和N,N'-二甲基乙二胺(64μL, 0.59mmol, 0.5当量)。将混合物密封并且在100°C下加热15小时,冷却至室温,通过硅藻土过滤,并且通过硅胶色谱使用EA/HE(0-100%梯度)进行提纯,得到100mg(19%, 经过3个步骤)化合物488B。LRMS(ES)m/z 456.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR:(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.78-7.73(m, 1H), 7.71-7.63(m, 2H), 7.40-7.35(m, 2H), 7.31-7.26(m, 2H), 4.99(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.64(s, 3H), 3.18-3.02(m, 3H), 2.87-2.78(m, 2H)。

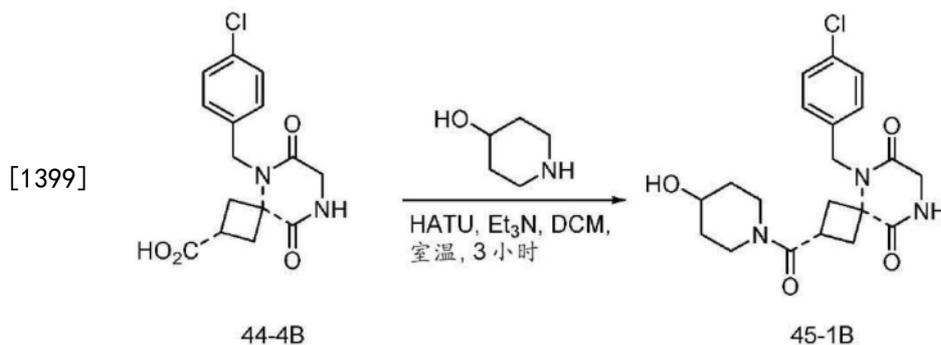
[1394] 6.合成化合物490B



[1396] 向化合物488B(70mg, 0.15mmol, 1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中加入NH<sub>4</sub>OH(2mL)。在室温下将所得混合物搅拌5小时,在真空中浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18150×21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 40分钟)进行提纯,得到2.4mg(4%)化合物490的异构体B(490B)。LRMS(ES)m/z441.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR:(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ7.80-7.75(m, 1H), 7.73-7.65(m, 2H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.34-7.28(m, 2H), 5.04(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.21-3.06(m, 3H), 2.84-2.68(m, 2H)。

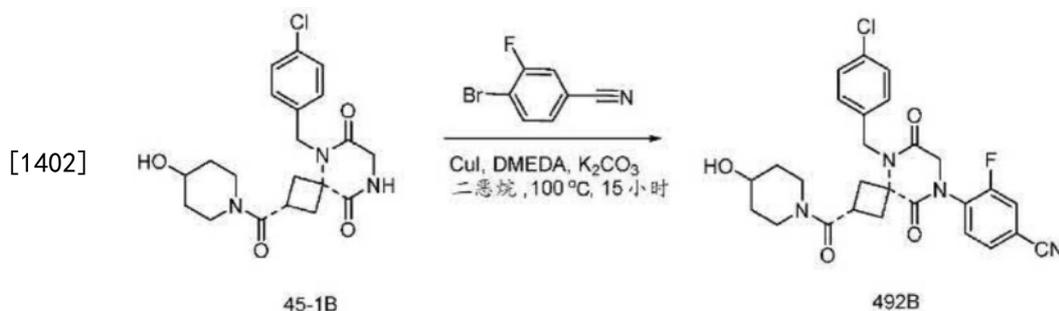
[1397] 实施例45:合成化合物492B

[1398] 1.合成中间物45-1B



[1400] 向哌啶-4-醇 (269mg, 2.7mmol, 1.1当量)、HATU (1.1g, 2.9mmol, 1.2当量) 和44-4B (0.78g, 2.4mmol, 1.0当量) 在无水DCM (10mL) 中的混合物中加入TEA (1.0mL, 7.3mmol, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时, 浓缩, 并且通过二氧化硅色谱使用MeOH/DCM (0-30%梯度) 进行提纯, 得到150mg (15%) 45-1B。LRMS (ES)  $m/z$  406.2 (M+H)。

[1401] 2. 合成化合物492B



[1403] 向含碘化铜 (12mg, 0.062mmol, 0.5当量)、碳酸钾 (51mg, 0.37mmol, 3.0当量)、4-溴-3-氟苯甲腈 (44mg, 0.22mmol, 1.8当量) 和中间物45-1B (50mg, 0.12mmol, 1.0当量) 的混合物的小瓶中加入1,4-二恶烷 (3mL) 和N,N'-二甲基乙二胺 (7 $\mu$ L, 0.062mmol, 0.5当量)。将混合物密封并且在100 $^{\circ}$ C下加热15小时, 冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 并且通过反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150 $\times$ 21.2mm, 10-80%乙腈/水 (都含0.1%甲酸) 梯度, 40分钟) 进行提纯, 得到13.1mg (20%) 化合物492B。LRMS (ES)  $m/z$  525.2 (M+H)。 $^1$ H-NMR: (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.79-7.75 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 5H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H)。

[1404] 通过与针对化合物492B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

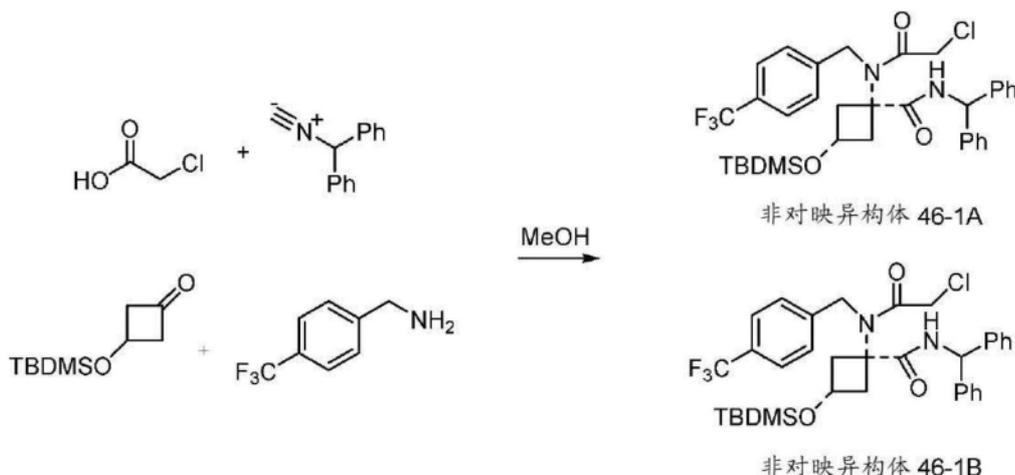
化合物编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
492B	M+H=525.2	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 5H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)
494B	M+H=534.1	(400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 5H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H)

[1405]

[1406] 实施例46:合成化合物483B

[1407] 1.合成非对映异构体46-1A和非对映异构体46-1B

[1408]



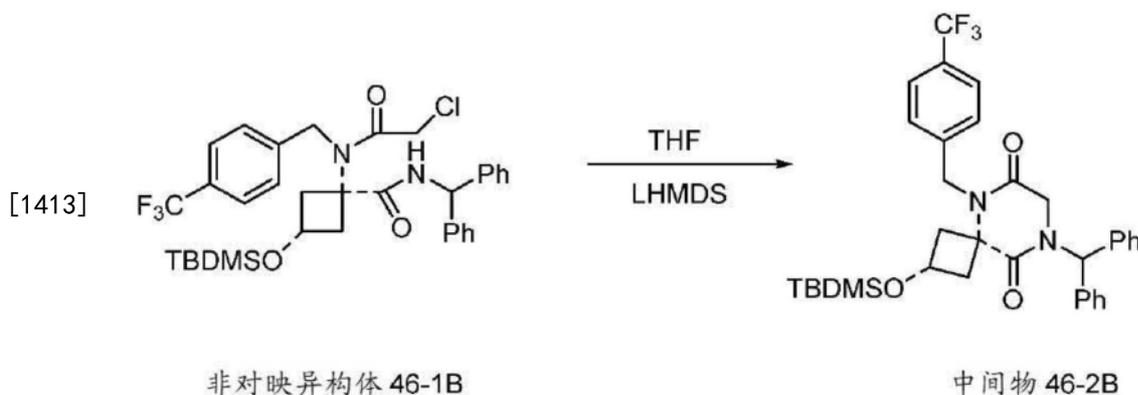
[1409] 向含3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁-1-酮(1.0g, 5.0mmol)与(4-(三氟甲基)苯基)甲胺(874mg, 5.0mmol)的混合物的RB烧瓶中加入MeOH(10mL)。在室温下将混合物搅拌5分钟。向此混合物中依次加入(异氰基亚甲基)二苯(965mg, 5.0mmol)和2-氯乙酸(472mg, 5.0mmol)。在室温下将所得混合物搅拌5小时,用EtOAc(150mL)稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50mL)和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且通过二氧化硅色谱使用20% EA/Hex进行提纯,得到1.2g(1.8mmol, 36%产率)第一洗脱非对映异构体46-1A和698mg(1.08mmol, 21%产率)第二洗脱非对映异构体46-1B。

[1410] 非对映异构体46-1A的表征:LRMS(APCI)m/z 645.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ7.57(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(d, J=8.1Hz, 2H), 7.41-7.10(m, 10H), 6.13(s, 1H), 4.82(s, 2H), 4.24(s, 2H), 4.18(t, J=7.0Hz, 1H), 3.07(ddd, J=9.8, 6.8, 3.0Hz, 2H), 2.26(t, J

=9.9Hz, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

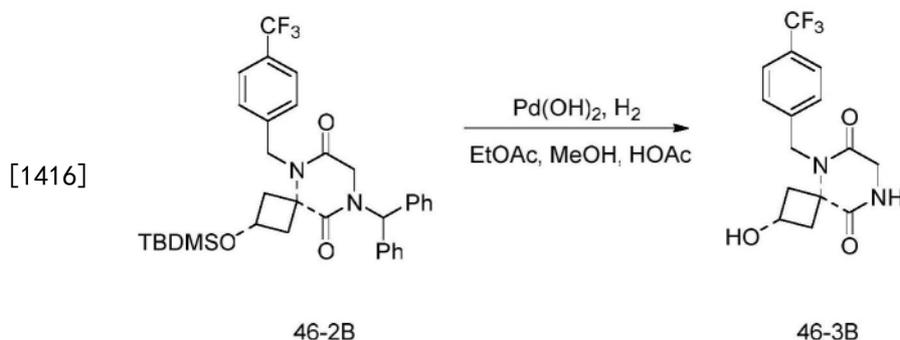
[1411] 非对映异构体46-1B的表征:LRMS (APCI)  $m/z$  645.3 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.51 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.25 (m, 10H), 6.18 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.12 (s, 6H)。

[1412] 2.合成中间物46-2B



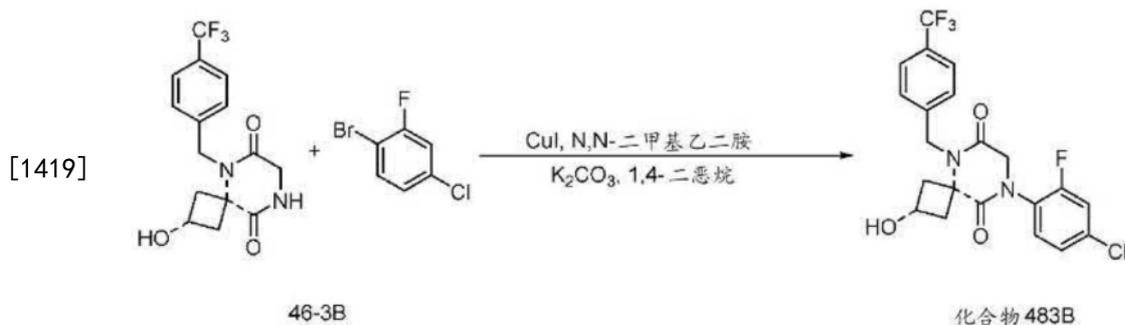
[1414] 在5分钟内向用冰浴冷却至 $0^\circ\text{C}$ 的非对映异构体46-1B (698mg, 1.08mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中逐滴加入LHMDS (1.3mL, 1.3mmol, 1.2当量)。在 $0^\circ\text{C}$ 下将混合物搅拌1小时, 用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (30mL) 淬灭, 并且用EtOAc (75mL) 稀释。用盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用10% EtOAc/Hex作为洗脱剂进行提纯, 得到600mg (92%) 中间物46-2B。LRMS (APCI)  $m/z$  609.3 (M+H)。

[1415] 3.合成中间物46-3B



[1417] 向中间物46-2B (600mg, 0.99mmol) 在MeOH (25mL)、EtOAc (25mL) 和乙酸 (0.5mL) 的混合物中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 。用氢气对混合物鼓泡5分钟, 在400psi氢气下搅拌20小时, 通过硅藻土过滤, 在真空中浓缩, 并且溶解在EtOAc (75mL) 中。将有机相用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (50mL) 和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用50% EtOAc/Hex和5% MeOH/DCM作为洗脱剂进行提纯, 得到256mg (79%) 中间物46-3B。LRMS (APCI)  $m/z$  329.1 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.48 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 5.03 (s, 2H), 4.35 (p,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 2H), 2.79 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H)。

[1418] 4.合成化合物483B



[1420] 向中间物46-3B(100mg,0.31mmol)、 $K_2CO_3$ (126mg,0.91mmol,3.0当量)、CuI(29mg,0.15mmol,0.5当量)和1-溴-4-氯-2-氟苯(57 $\mu$ L,0.46mmol,1.5当量)的混合物中加入无水1,4-二恶烷(3mL)和N,N-二甲基乙二胺(16 $\mu$ L,0.15mmol,0.5当量)。在密封管中在氮气下在115 $^{\circ}$ C下将所得悬浮液加热18小时,冷却至室温,通过硅藻土过滤,再用1,4-二恶烷(20mL)洗涤,在真空中蒸发,并且利用反相HPLC使用10-100% ACN/水(都含0.1%甲酸;Phenomenex Gemini 5 $\mu$ C18柱)和利用硅胶色谱使用75% EA/Hex作为洗脱剂进行提纯,得到19mg(14%)化合物483B。LRMS(APCI) $m/z$  457.1(M+H)。 $^1H$  NMR(400MHz,甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.69-7.64(m,2H),7.49-7.39(m,4H),7.35-7.31(m,1H),5.03(s,2H),4.43(s,2H),4.33-4.24(m,1H),2.86-2.76(m,4H)。

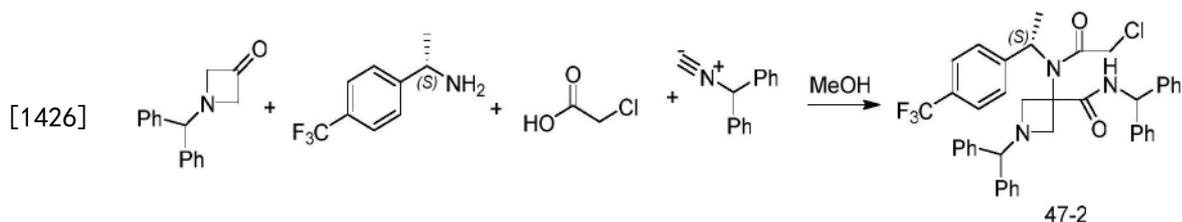
[1421] 通过与针对化合物483B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1422] 使用非对映异构体46-1A作为起始物质,以类似顺序分离衍生于非对映异构体46-1A之最终化合物。

化合物编号	LRMS (ES) $m/z$	$^1H$ NMR
483B	M+H=457.1	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 4H)
484B	M+H=448.1	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 4H)
483A	M+H=457.1	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H)
484A	M+H=448.1	(400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 4H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H)

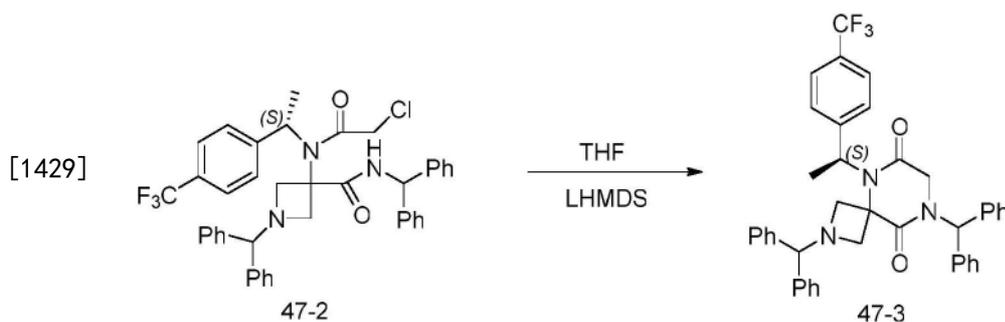
[1424] 实施例47:合成化合物339

[1425] 1.合成中间物47-2



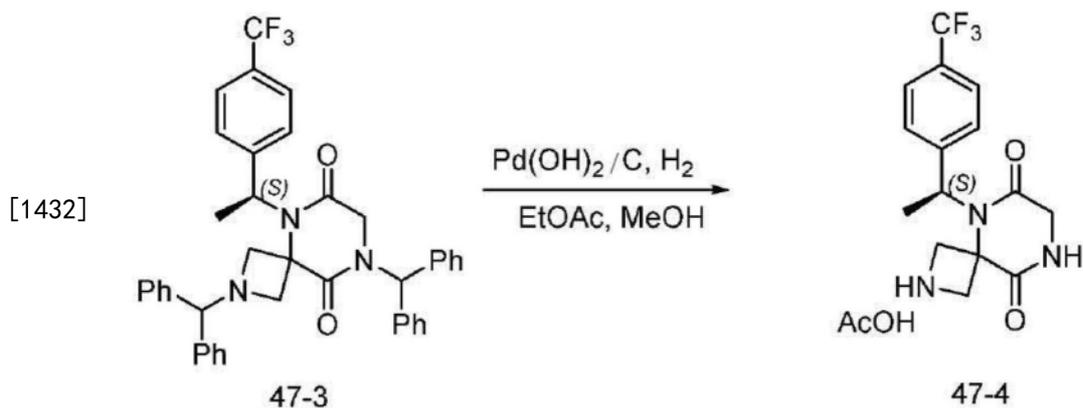
[1427] 这个步骤遵循Synlett 2007,第2期,第0227-0230页中的公开方法。简单来说,向1-二苯甲基氮杂环丁-3-酮(1.84g,7.76mmol)和(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(1.47g,7.76mmol,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中依次加入二苯甲基异氰化物(1.50g,7.76mmol,1.0当量)和2-氯乙酸(733mg,7.76mmol,1.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌5小时,用EA(150mL)稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL)和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/Hex(1/4)进行提纯,得到2.0g(36%)(S)-N,1-二(二苯甲基)-3-(2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。LRMS(APCI)m/z 696.3(M+H)。

[1428] 2.合成中间物47-3



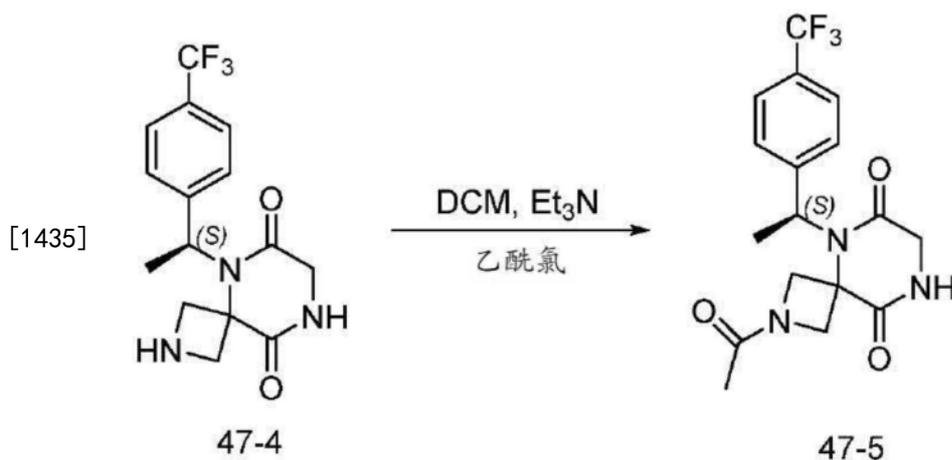
[1430] 在5分钟内向用冰浴冷却至0℃的(S)-N,1-二(二苯甲基)-3-(2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(1.97g,2.83mmol)在THF(25mL)中的溶液中逐滴加入LHMDS(3.39mL 1.0M THF溶液,3.39mmol,1.2当量)。在0℃下将所得混合物搅拌1小时,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)淬灭,并且用EA(75mL)稀释。用盐水洗涤有机相,经硫酸钠干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/HE(15/85)进行提纯,得到1.1g(59%)(S)-2,8-二(二苯甲基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮。LRMS(APCI)m/z660.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.61(d,J=8.2Hz,2H),7.49(d,J=8.2Hz,2H),7.34-7.03(m,20H),6.85(s,1H),5.84(t,J=7.0Hz,1H),4.12(s,1H),3.76(d,J=8.9Hz,1H),3.71-3.59(m,2H),3.49(d,J=8.8Hz,1H),3.39(t,J=9.1Hz,2H),1.79(d,J=7.1Hz,3H)。

[1431] 3.合成中间物47-4



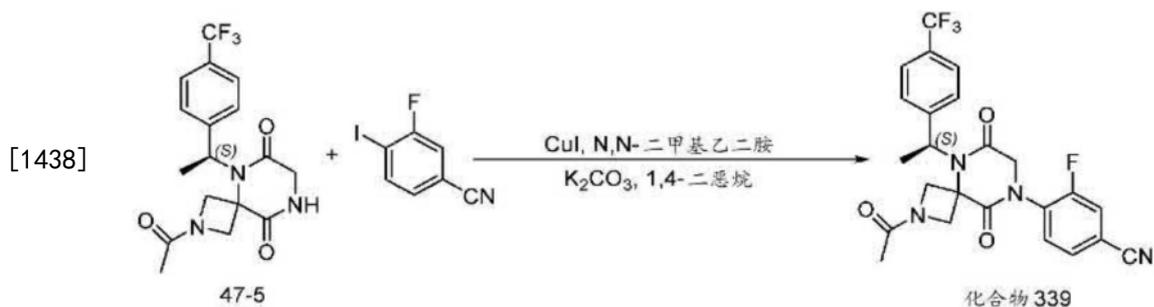
[1433] 向(S)-2,8-二(二苯甲基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(1.10g, 1.66mmol)在MeOH(100mL)与EA(100mL)的混合物中的溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub>(20%在碳上, 1.3g)和乙酸(0.5mL)。用氢气对所得混合物鼓泡5分钟,在50℃下在氢气下(最初在500psi下)加热20小时,通过硅藻土过滤,并且在减压下浓缩,得到640mg(S)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮乙酸盐。LRMS(APCI)m/z 328.1(M+H)。

[1434] 4.合成中间物47-5



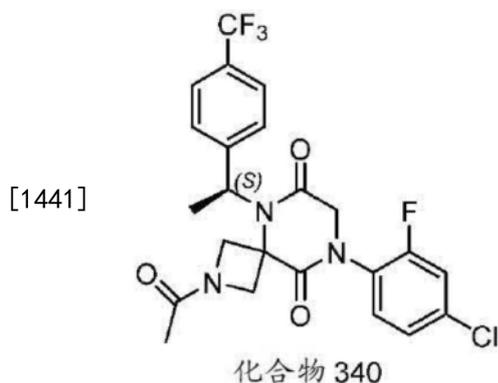
[1436] 向用冰浴冷却至0℃的(S)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮乙酸盐(320mg, 0.83mmol)在DCM(10mL)中的混合物中依次加入TEA(346μL, 3.0当量)和乙酰氯(1.66mL 1.0M DCM溶液, 1.66mmol, 2.0当量)。在加入完毕后去除冰浴。在室温下将混合物搅拌30分钟,用DCM(20mL)稀释,并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15mL)洗涤。用DCM(20mL)萃取水相。使所合并的有机相经硫酸钠干燥并浓缩。使混合物悬浮在Et<sub>2</sub>O(10mL)中,进行超声处理,过滤并干燥,得到188mg(61%)(S)-2-乙酰基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮。LRMS(APCI)m/z 370.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52(s, 1H), 7.67(d, J=8.1Hz, 2H), 7.55(d, J=8.1Hz, 2H), 5.1-5.30(bs, 1H), 4.51(dd, J=36.1, 9.5Hz, 1H), 4.40-4.24(m, 1H), 4.18(t, J=9.5Hz, 1H), 4.06-3.82(m, 3H), 1.87(dd, J=6.9, 3.5Hz, 3H), 1.74(d, J=23.2Hz, 3H)。

[1437] 5.合成化合物339



[1439] 向含(S)-2-乙酰基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(102mg,0.28mmol)、CuI(26mg,0.14mmol,0.5当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(115mg,0.83mmol,3.0当量)和3-氟-4-碘苯甲腈(136mg,0.55mmol,2.0当量)的混合物的管中加入1,4-二恶烷(1.5mL)和N,N-二甲基乙二胺(15 $\mu$ L,0.14mmol,0.5当量)。用N<sub>2</sub>吹扫混合物,密封,在115 $^{\circ}$ C下加热18小时,冷却至室温,并且通过硅藻土过滤。用1,4-二恶烷(20mL)洗涤固体。在真空中蒸发滤液并且利用反相HPLC使用ACN/水(都含0.1%甲酸,10-100%梯度;Phenomenex Gemini 5 $\mu$ C18柱)进行提纯。收集洗脱份得到混合物,通过硅胶色谱使用EA/Hex(3/7)和MeOH/DCM(1/9)作为洗脱剂再次提纯,得到24mg(18%)(S)-4-(2-乙酰基-6,9-二氧代-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈。LRMS(APCI) m/z 489.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 7.83-7.61(m,7H),5.4-5.6(bs,1H),4.82-4.43(m,5H),4.37(d,J=11.0Hz,1H),2.03(t,J=6.8Hz,3H),1.88(d,J=23.1Hz,3H)。

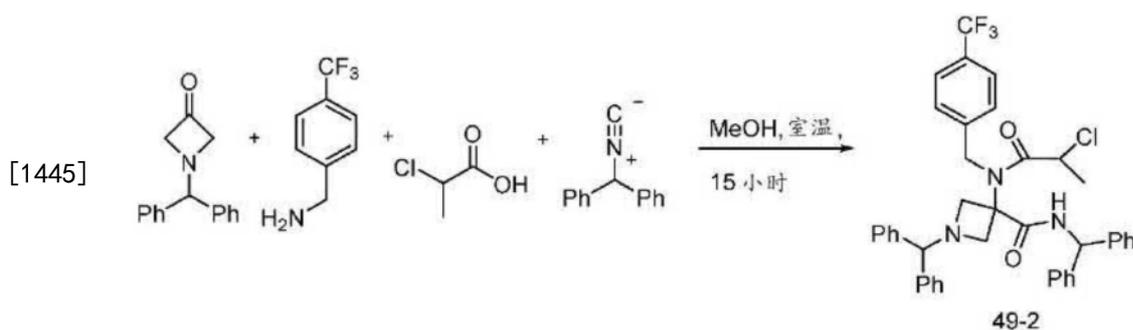
[1440] 实施例48:合成化合物340



[1442] 使用与实施例47类似的方法,但在步骤5中使用1-溴-4-氯-2-氟苯替代3-氟-4-碘苯甲腈。

[1443] 实施例49:合成化合物341

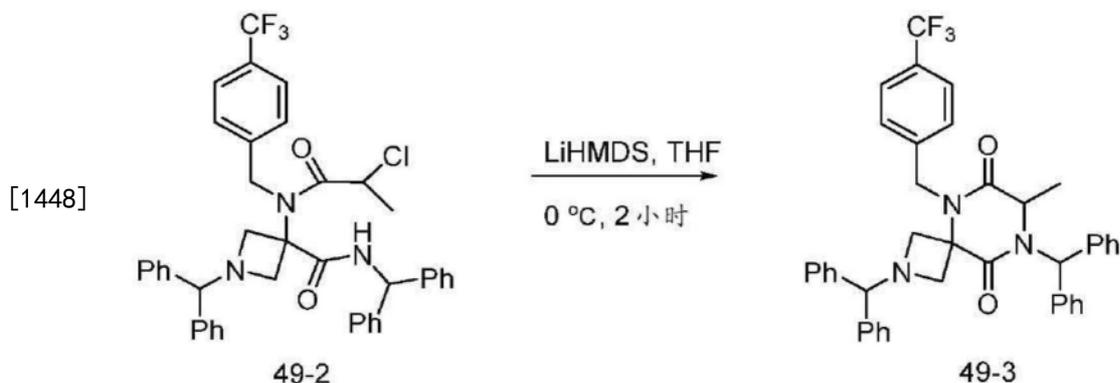
[1444] 1.合成中间物49-2



[1446] 向4-三氟甲基苯甲胺(1.2g,7.0mmol,1.1当量)和1-二苯甲基氮杂环丁-3-酮

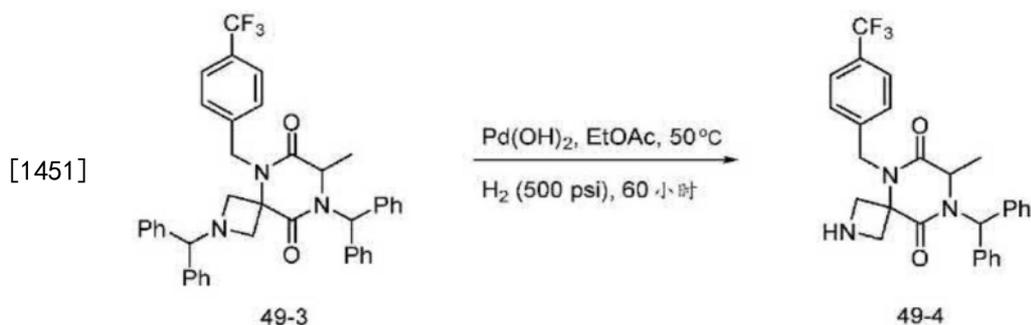
(1.5g, 6.3mmol, 1.0当量) 在MeOH (30mL) 中的混合物中加入(异氰基亚甲基) 二苯(1.3g, 7.0mmol, 1.1当量) 和2-氯丙酸(0.76g, 7.0mmol, 1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌15小时, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱使用EA/HE (1/3) 作为洗脱剂进行提纯, 得到1.8g (41%) N,1-二(二苯甲基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基) 苯甲基) 丙酰氨基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺。LRMS (ES) m/z 696.3 (M+H)。

[1447] 2. 合成中间物49-3



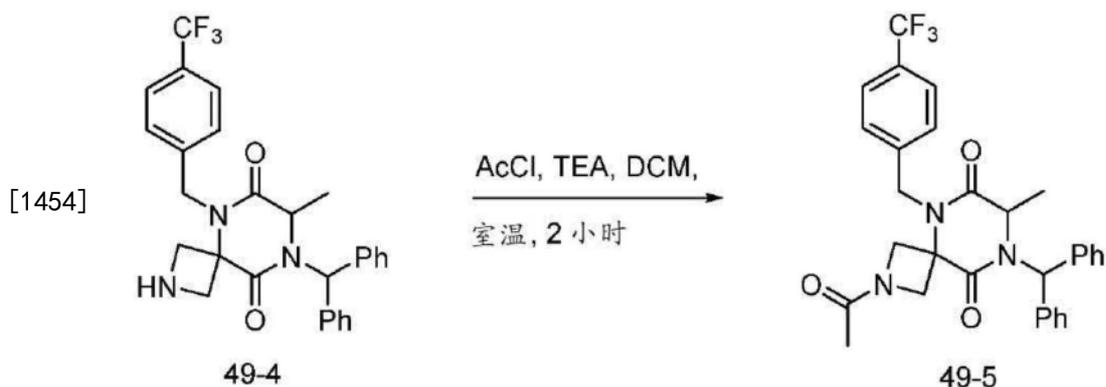
[1449] 在10分钟内向用冰浴冷却至0°C的N,1-二(二苯甲基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基) 苯甲基) 丙酰氨基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺(1.8g, 2.6mmol, 1.0当量) 在THF (200mL) 中的溶液中逐滴加入LHMDS (1M THF溶液, 3.1mL, 3.1mmol, 1.2当量)。在0°C下将所得混合物搅拌2小时, 用MeOH (5mL) 淬灭, 并且浓缩至SiO<sub>2</sub> (20g) 上。通过硅胶色谱使用EA/HE (0-100%梯度) 提纯混合物, 得到1.2g (70%) 2,8-二(二苯甲基)-7-甲基-5-(4-(三氟甲基) 苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮。LRMS (ES) m/z 660.3 (M+H)。

[1450] 3. 合成中间物49-4



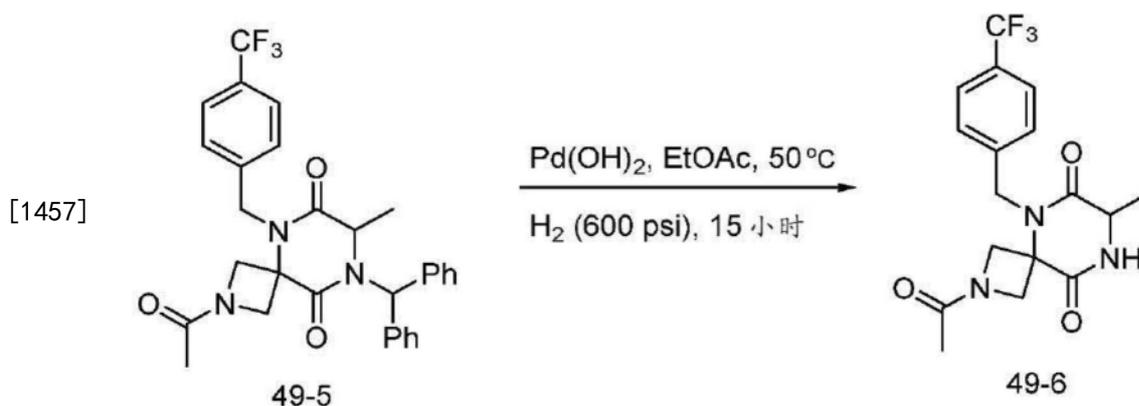
[1452] 向2,8-二(二苯甲基)-7-甲基-5-(4-(三氟甲基) 苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(1.2g, 1.8mmol, 1.0当量) 在EtOAc (100mL) 中的溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub> (20%, 在碳上, 6g)。用氢气对所得混合物鼓泡10分钟, 在50°C下在氢气下(最初在500psi下) 加热60小时, 冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 并且在减压下浓缩, 得到887mg 8-二苯甲基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基) 苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮, 呈混合物形式。LRMS (ES) m/z 494.2 (M+H)。

[1453] 4. 合成中间物49-5



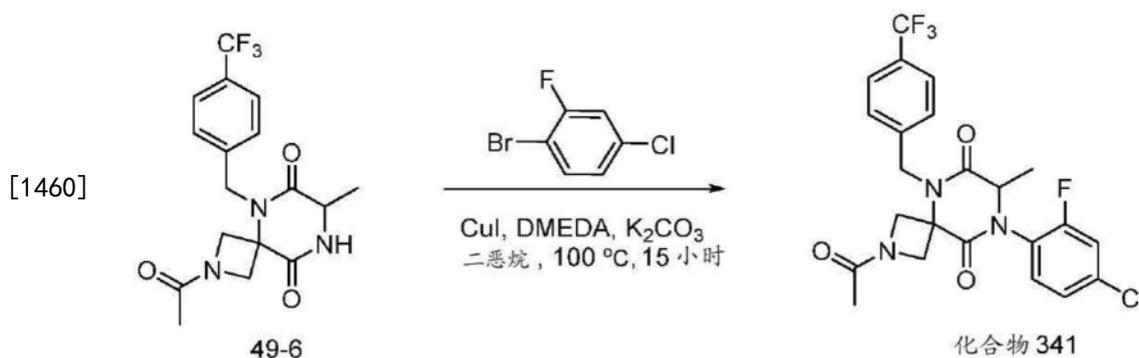
[1455] 向8-二苯甲基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(887mg, 1.8mmol, 1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入TEA(1mL)和乙酰氯(1M DCM溶液, 5mL, 5.0mmol, 2.8当量)。在室温下将所得混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EtOAc(100%)和MeOH/DCM(1/4)作为洗脱剂进行提纯,得到963mg 2-乙酰基-8-二苯甲基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮,呈混合物形式。LRMS(ES)m/z 536.2(M+H)。

[1456] 5.合成中间物49-6



[1458] 向2-乙酰基-8-二苯甲基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(963mg, 1.8mmol, 1.0当量)在EtOAc(100mL)中的溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub>(20%,在碳上,6g)。用氢气对所得混合物鼓泡10分钟,在50°C下在氢气下(最初在600psi下)加热15小时,冷却至室温,通过硅藻土过滤,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EtOAc(100%)和MeOH/DCM(1/4)作为洗脱剂进行提纯,得到200mg 2-乙酰基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮。LRMS(ES)m/z 370.2(M+H)。

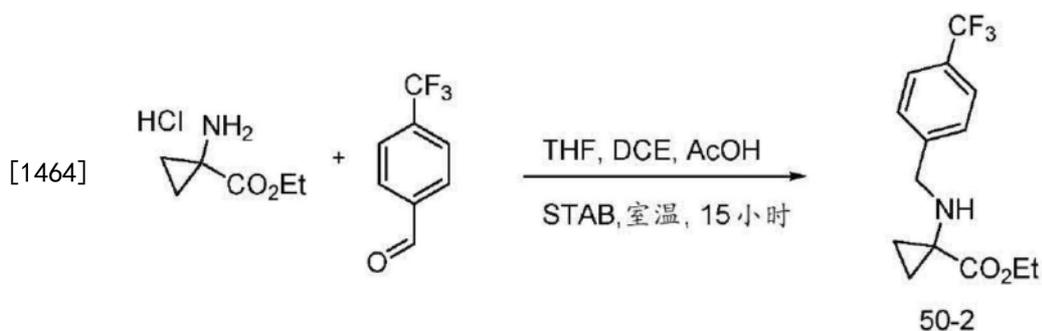
[1459] 6.合成化合物341



[1461] 向含碘化铜(26mg, 0.14mmol, 0.5当量)、碳酸钾(112mg, 0.81mmol, 3.0当量)、1-溴-4-氯-2-fluorobenzene(102mg, 0.49mmol, 1.8当量)和2-乙酰基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(200mg, 0.27mmol, 1.0当量)的混合物的小瓶中加入1.4-二恶烷(3mL)和N,N'-二甲基乙二胺(15 $\mu$ L, 0.14mmol, 0.5当量)。将小瓶密封并且在100 $^{\circ}$ C下将混合物加热15小时。将混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,在减压下浓缩,并且利用反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150 $\times$ 21.2mm, 10-70%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 40分钟)进行提纯,得到1.4mg (1%) 2-乙酰基-8-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮。LRMS (ES) m/z 498.1 (M+H)。 $^1$ H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm)  $\delta$  7.71 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.55 (dd, J=8.1, 4.8Hz, 3H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40 (dt, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 5.22 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.68-4.41 (m, 4H), 4.26 (t, J=11.5Hz, 1H), 1.88 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.45 (d, J=7.0Hz, 3H)。

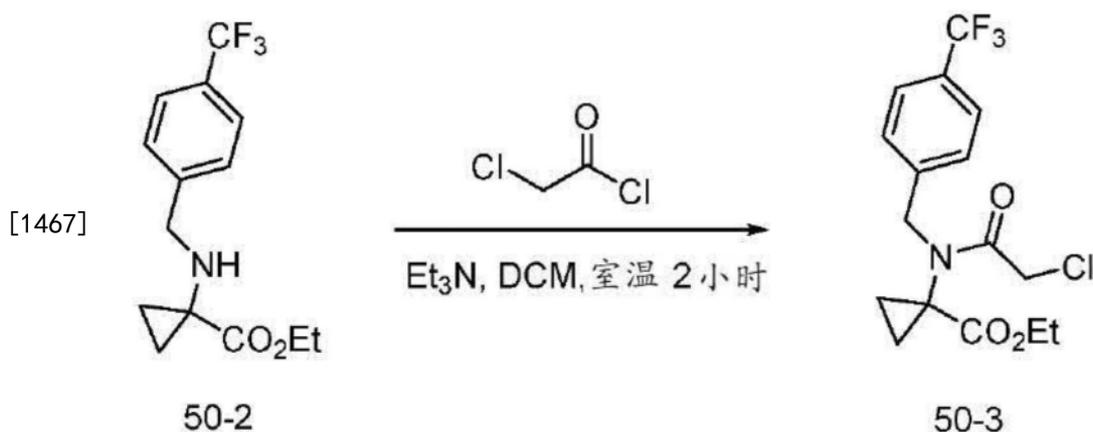
[1462] 实施例50:合成化合物278

[1463] 1.合成中间物50-2



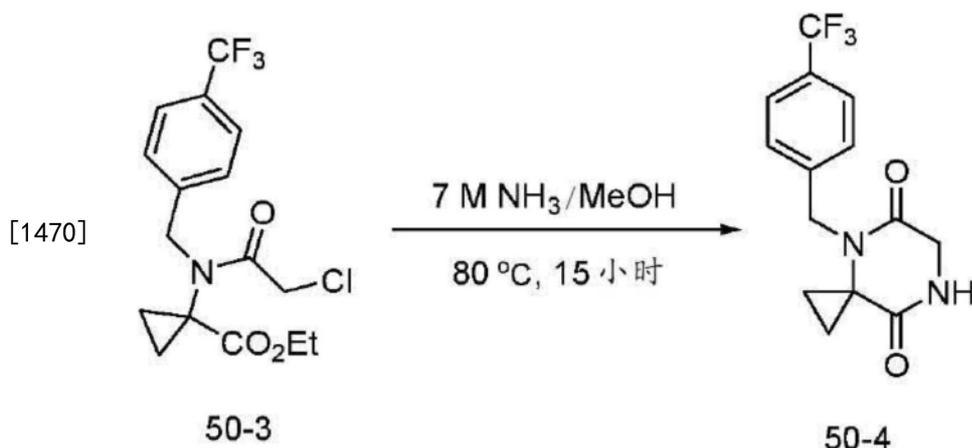
[1465] 向1-氨基环丙烷-1-甲酸乙酯盐酸盐(0.5g, 3.0mmol, 1.0当量)在THF(50mL)与DCE(10mL)的混合物中的溶液中加入4-三氟甲基苯甲醛(0.79g, 4.5mmol, 1.5当量)。向在室温下搅拌15分钟的混合物中加入STAB(1.9g, 9.1mmol, 3.0当量)和AcOH(5mL)。在室温下将混合物搅拌15小时,在减压下蒸发,并且分配在DCM(60mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)之间。分离诸层并且用DCM(25mL)萃取水相。使所合并的有机相经硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,并且在减压下浓缩,得到1-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯,呈粘性油状。

[1466] 2.合成中间物50-3



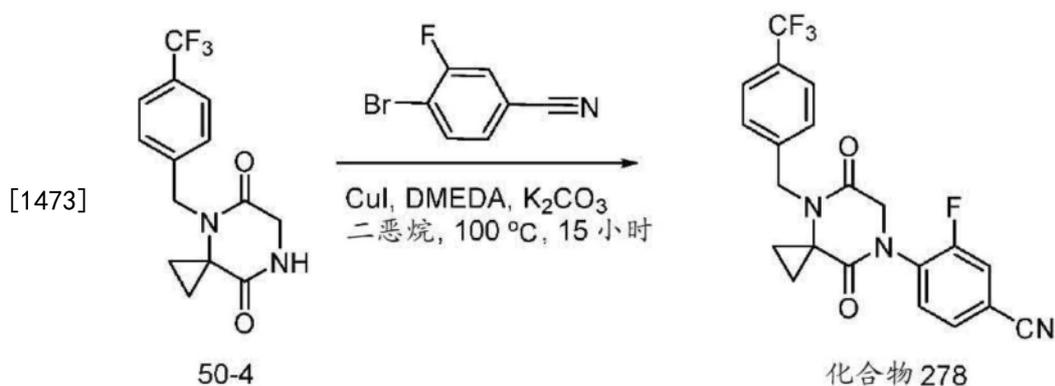
[1468] 向1-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯(861mg, 3.0mmol, 1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入TEA(1.5g, 15.1mmol, 5.0当量)和氯乙酰氯(0.68g, 6.0mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,然后倒入水(50mL)中。分离有机相,经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩,得到1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯。

[1469] 3.合成中间物50-4



[1471] 向1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.1g, 3.0mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入NH<sub>3</sub>/MeOH(7N, 5mL)。在密封管中在80℃下将所得混合物加热15小时,冷却至室温,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用EA/HE(0-100%梯度)和MeOH/DCM(3/7)进行提纯,得到4-(4-(三氟甲基)苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮。LRMS(ES)m/z 299.1(M+H)。

[1472] 4.合成化合物278



[1474] 向含碘化铜(33mg, 0.18mmol, 0.5当量)、碳酸钾(146mg, 1.1mmol, 3.0当量)、4-溴-3-氟苯甲腈(126mg, 0.63mmol, 1.8当量)和4-(4-(三氟甲基)苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮(200mg, 0.35mmol, 1.0当量)的混合物的小瓶中加入1,4-二恶烷(16mL)和N,N'-二甲基乙二胺(19μL, 0.18mmol, 0.5当量)。将小瓶密封并且在100℃下将混合物加热15小时。将混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,在减压下浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18150×21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 40分钟)进行提纯,得到40mg(27%)4-(5,8-二氧化-4-(4-(三氟甲基)苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-3-氟苯甲腈。LRMS(ES)m/z 418.1(M+H)。<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-d<sub>4</sub>, 400MHz, ppm) δ 7.76(dd, J=10.2, 1.6Hz, 1H), 7.71-7.62(m, 4H), 7.48(d, J=8.0Hz, 2H), 4.74(s, 2H), 4.66

(s, 2H), 1.55-1.30 (m, 4H)。

[1475] 通过与针对化合物278所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
269	M+H=436.1

化合物编号	LRMS (ES) m/z
270	M+H=445.1
271	M+H=427.1
272	M+H=441.1
273	M+H=429.1
274	M+H=443.1
277	M+H=401.0
279	M+H=420.1
280	M+H=434.1
281	M+H=457.1
282	M+H=448.1
286	M+H=448.0

[1478] 5. 分离对映异构体

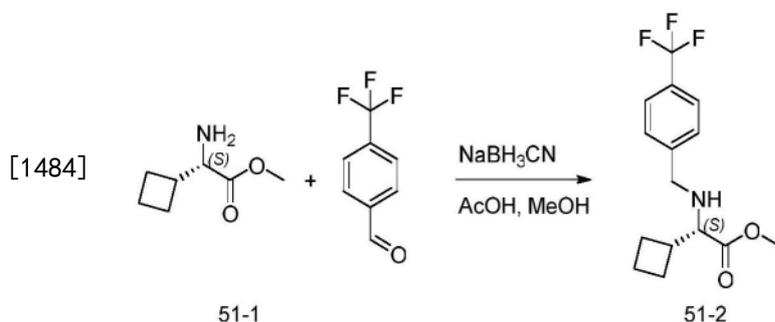
[1479] 通过手性HPLC利用以下条件分离外消旋化合物(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB, 2\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相A:Hex--HPLC, 流动相B:EtOH--HPLC; 流速:20mL/min; 梯度:30B至30B, 10分钟; 220/254nm), 得到第一洗脱峰和第二洗脱峰。

[1480] 通过以上描述的方法分离以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
275	M+H=415.1
276	M+H=415.1
283	M+H=434.0
285	M+H=478.1
287	M+H=422.1

[1482] 实施例51:合成化合物284

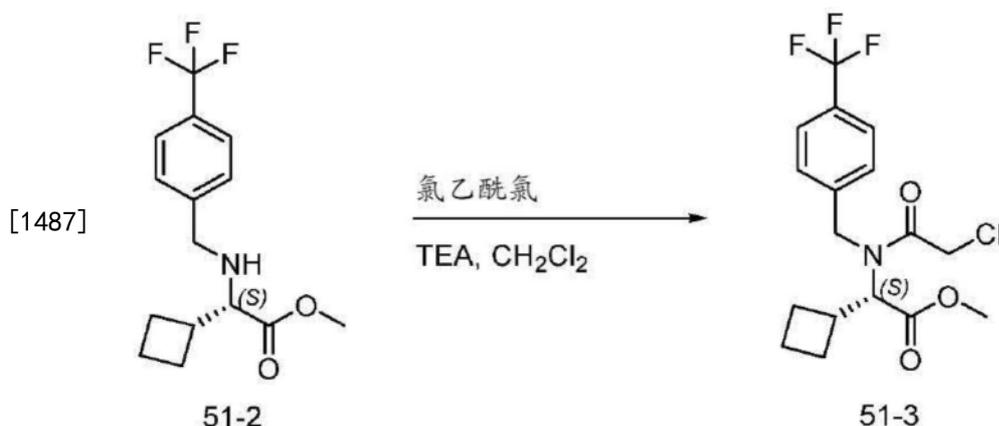
[1483] 1. 合成中间物51-2



[1485] 向(S)-2-氨基-环丁基乙酸甲酯盐酸盐(0.50g, 2.8mmol, 1.0当量)在无水MeOH(16mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲醛(0.42mL, 3.1mmol, 1.1当量)和乙酸(0.32mL,

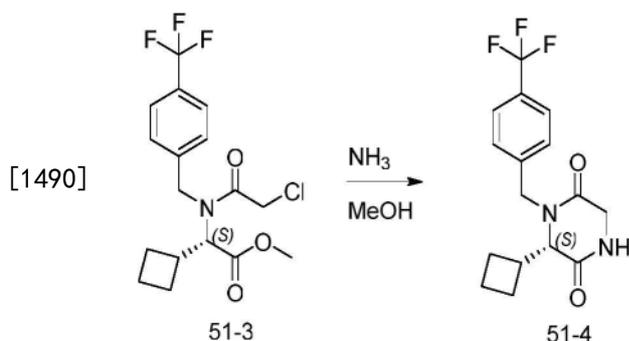
5.6mmol, 2.0当量)。向搅拌1小时的混合物中加入氰基硼氢化钠(0.306g, 4.87mmol, 1.8当量)。将混合物继续搅拌过夜,用水稀释,并且用DCM萃取三次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,蒸发,并且通过硅胶色谱经由硅胶使用EA/HE (0-20%梯度)作为洗脱剂进行提纯,得到138mg (16%) (S)-2-环丁基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)乙酸甲酯,呈澄清无色油状。LRMS (ES)  $m/z$  302 (M+H)。

[1486] 2.合成中间物51-3



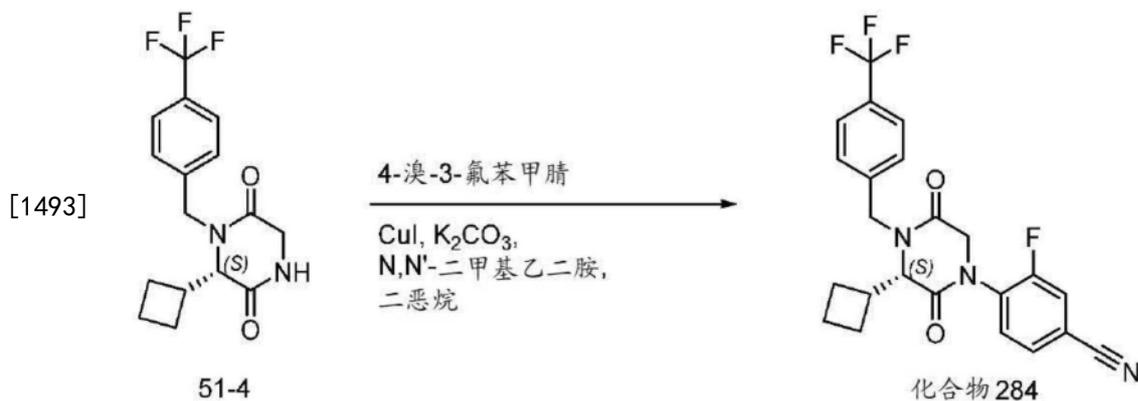
[1488] 向冷却至0℃的(S)-2-环丁基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)乙酸甲酯(138mg, 0.46mmol, 1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中逐滴加入TEA(0.38mL, 2.8mmol, 6.0当量)和氯乙酰氯(0.15mL, 1.8mmol, 4.0当量)。在0℃下将混合物搅拌1小时,用饱和碳酸氢钠稀释,用DCM萃取两次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,蒸发,并且通过硅胶色谱经由硅胶使用EA/HE (0-30%梯度)作为洗脱剂进行提纯,得到0.162g (93%) (S)-2-(2-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-2-环丁基乙酸甲酯,呈澄清黄色油状。LRMS (ES)  $m/z$  378 (M+H)。

[1489] 3.合成中间物51-4



[1491] 向(S)-2-(2-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-2-环丁基乙酸甲酯(162mg, 0.43mmol, 1.0当量)在无水甲醇(1.2mL)中的溶液中加入7M氨的甲醇溶液(1.2mL, 8.6mmol, 20当量)。密封混合物,在80℃下加热过夜,用水稀释,并且用EA萃取两次。使所合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,蒸发,并且通过硅胶色谱经由硅胶使用MeOH/DCM(0-10%梯度)作为洗脱剂进行提纯,得到123mg (88%) (S)-6-环丁基-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮,呈澄清无色油状。LRMS (ES)  $m/z$  327 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ7.70-7.61 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 6.63-6.46 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.12-1.66 (m, 6H)。

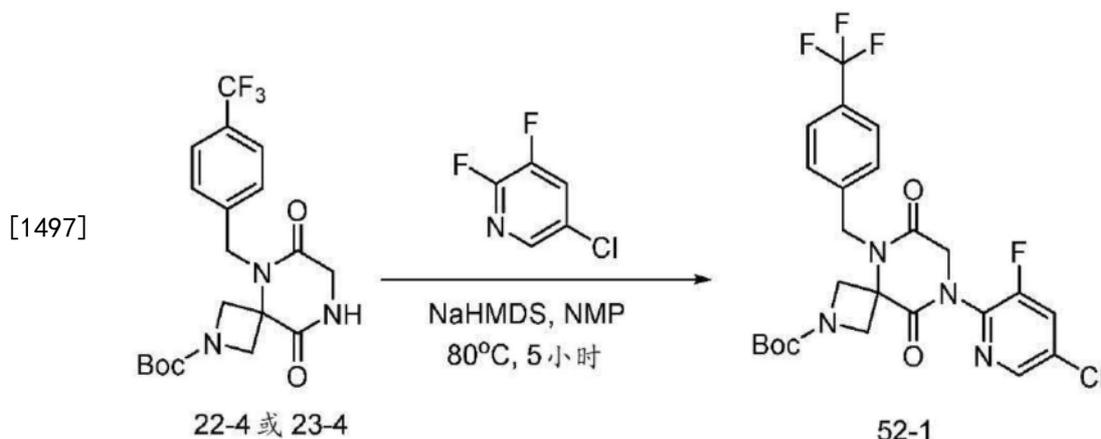
[1492] 4.合成化合物284



[1494] 向真空-氮气吹扫过的含4-溴-3-氟苯甲腈(68mg,0.34mmol,1.8当量)、碘化铜(I)(1.8mg,0.09mmol,0.50当量)和碳酸钾(78mg,0.56mmol,3.0当量)的混合物的小瓶中加入含N,N'-二甲基乙二胺(0.010mL,0.094mmol,0.50当量)和(S)-6-环丁基-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(61mg,0.19mmol,1.0当量)的无水二恶烷(1mL)。将小瓶密封并且在100℃下将混合物加热过夜。将混合物冷却至室温,过滤,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm,10-90%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,25分钟)进行提纯,得到39mg(47%)(S)-4-(3-环丁基-2,5-二氧化-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈,呈澄清无色油状。LRMS(ES)m/z 446(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.77-7.72(m,1H),7.71-7.62(m,4H),7.55-7.50(m,2H),5.26-5.18(m,1H),4.83-4.76(m,1H),4.43-4.36(m,1H),4.25-4.17(m,1H),4.02-3.97(m,1H),3.04-2.91(m,1H),2.16-1.75(m,6H)。

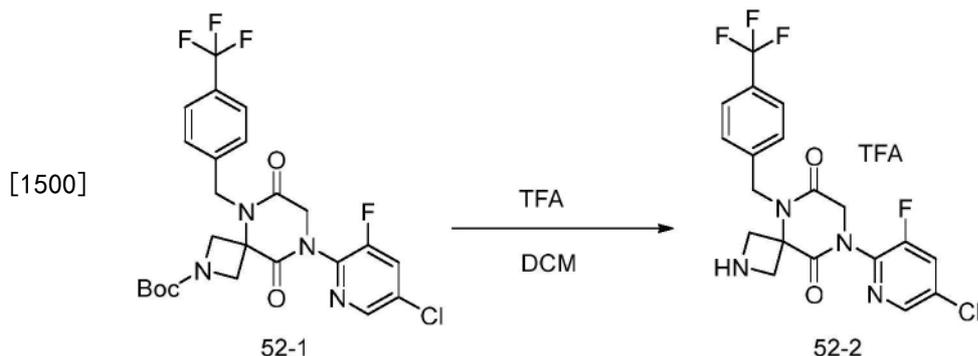
[1495] 实施例52:合成化合物528

[1496] 1.合成中间物52-1



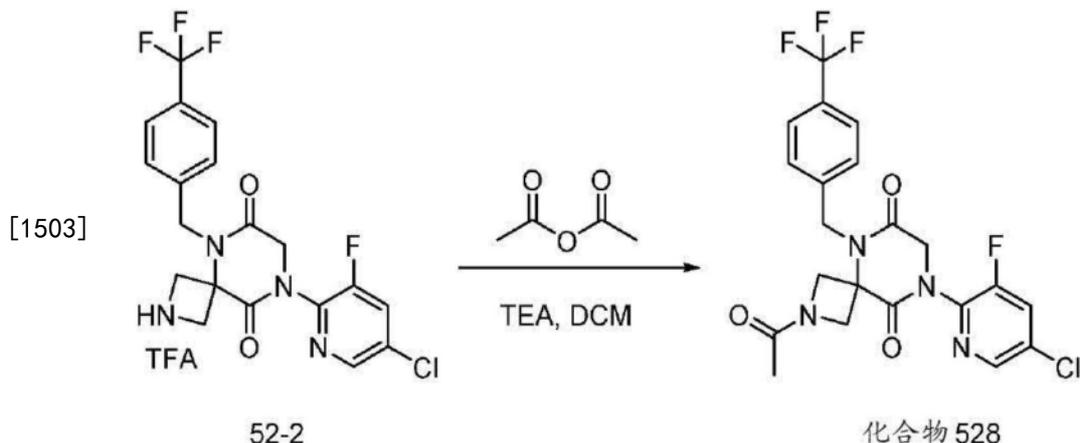
[1498] 在0℃下向6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(450mg,1.1mmol,1当量)在NMP(5mL)中的溶液中逐滴加入NaHMDS(0.82mL,1.6mmol,1.5当量,2MTHF溶液)。在室温下搅拌30分钟之后,向混合物中加入5-氯-2,3-二氟吡啶(243mg,1.6mmol,1.5当量)。在80℃下将所得混合物搅拌5小时并且冷却至0℃。在0℃下用水(10mL)淬灭反应物并且用EtOAc(20mL)萃取。用盐水(20mL)将有机层洗涤两次,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱使用PE/EA(5/1)作为洗脱剂进行提纯,得到350mg 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(中间物52-1),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 487(M+H-56)。

## [1499] 2. 合成中间物52-2



[1501] 向8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(350mg, 0.6mmol, 1当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。在室温下将所得混合物搅拌3小时并且在减压下浓缩,得到300mg 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮三氟乙酸盐(中间物52-2),呈黄色油状。LRMS(ES) $m/z$  443(M+H)。

## [1502] 3. 合成化合物528



[1504] 向8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮三氟乙酸盐(300mg, 0.6mmol, 1当量)在DCM(5mL)中的溶液中加入乙酸乙酐(85mg, 0.8mmol, 1.5当量)和TEA(168mg, 1.67mmol, 3.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌2小时,在真空下浓缩,并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Prep OBD C18柱,30\*150mm5um;流动相,水(10mM,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )和ACN(31%梯度直到49%,8分钟);检测器,UV 254nm,得到90mg 2-乙酰基-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(化合物528),呈白色固体状。LRMS(ES) $m/z$  485(M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.43(d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.98(dt,  $J=9.3, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77-7.67(m, 2H), 7.56(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 5.13(s, 2H), 4.71(d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 3H), 4.50(d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 2H), 4.25(d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 1.87(s, 3H)。

[1505] 通过与针对化合物528所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

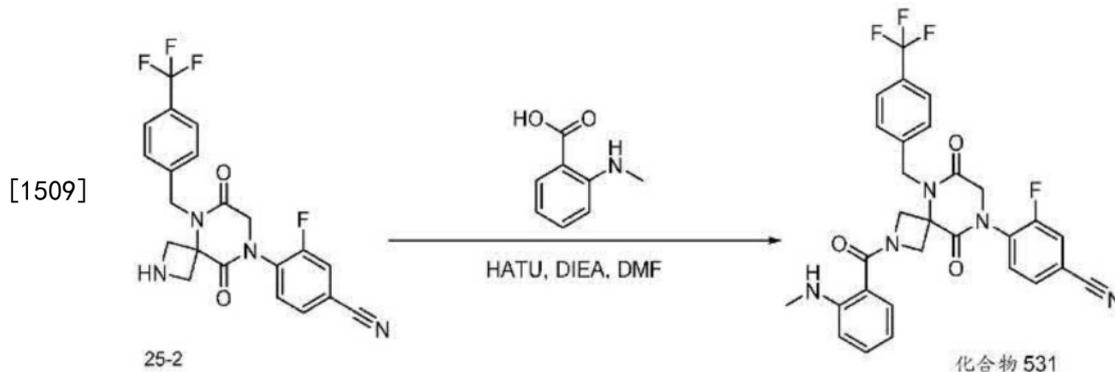
[1506]

化合物编号	LRMS(ES) $m/z$
529	M+H=472
530	M+H=476

556	M+H=465
619	M+H=479
620	M+H=485

[1507] 实施例53:合成化合物531

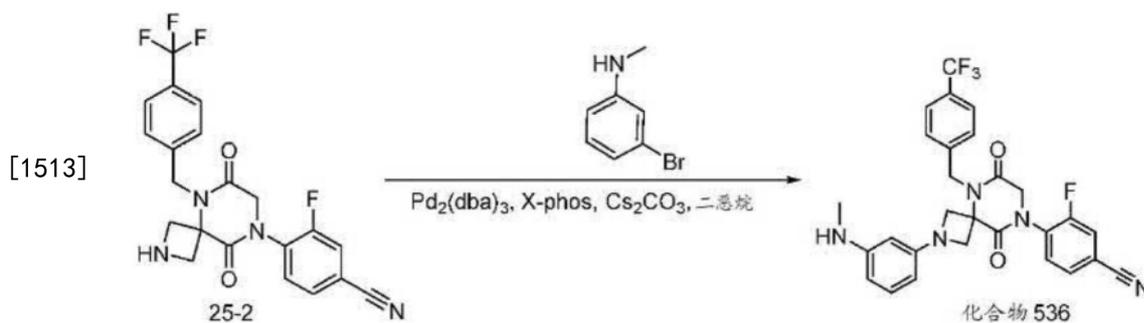
[1508] 1.合成化合物531



[1510] 向4-(6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈(35.0mg,0.08mmol,1.0当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入2-(甲基氨基)苯甲酸(12.0mg,0.08mmol,1.0当量)、HATU(37.0mg,0.1mmol,1.2当量)和DIEA(21.0mg,0.2mmol,2.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。通过Prep-HPLC利用以下条件对溶液进行提纯(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5um,19\*150mm;流动相,水(10mM,NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和ACN(30%梯度直到50%,8分钟);检测器,uv 254/220nm,得到20mg 3-氟-4-(2-(2-(甲基氨基)苯甲酰基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)苯甲腈(化合物531),呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 566(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.79(d,J=9.8Hz,1H),7.76-7.65(m,4H),7.58(d,J=8.1Hz,2H),7.31(t,J=8.0Hz,1H),7.15(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.72(d,J=8.4Hz,1H),6.57(t,J=7.4Hz,1H),5.17(s,2H),4.68(d,J=10.6Hz,2H),4.57(s,2H),4.46(d,J=10.6Hz,2H),2.83(s,3H)。

[1511] 实施例54:合成化合物536

[1512] 1.合成化合物536



[1514] 向4-(6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈(100.0mg,0.23mmol,1.0当量)在二恶烷(2.0mL)中的溶液中加入3-溴-N-甲基苄胺(50.0mg,0.27mmol,1.2当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(24.0mg,0.03mmol,0.11当量)、X-phos(22.0mg,0.05mmol,0.2当量)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(151.0mg,0.5mmol,2.0当量)。在80℃下在氮气氛围下将所得混合物搅拌3小时,冷却至室温,并且通过Prep-TLC(PE/EtOAc 1/1)进行提纯,得

到混合物,通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,Xselect CSH OBD柱30\*150mm 5um;流动相,水(10mM,NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和ACN(45%梯度直到80%,9分钟);检测器,UV 254/220nm),得到43mg 3-氟-4-[2-[3-(甲基氨基)苯基]-6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基]苯甲腈(化合物536),呈灰白色固体状。LRMS(ES)m/z 538(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,三氯甲烷-d) δ7.69-7.38(m,7H),7.07(t,J=7.9Hz,1H),6.17(d,J=8.0Hz,1H),5.87(d,J=7.9Hz,1H),5.70(s,1H),5.28(s,2H),4.53(d,J=8.3Hz,2H),4.45(s,2H),4.12(d,J=8.3Hz,2H),2.83(s,3H)。

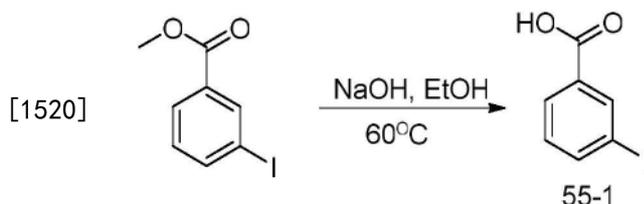
[1515] 通过与针对化合物536所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS(ES) m/z
535	M+H=538

化合物编号	LRMS(ES) m/z
538	M+H=538

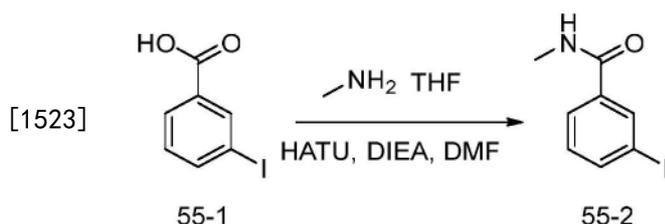
[1518] 实施例55:合成化合物539

[1519] 1.合成中间物55-1



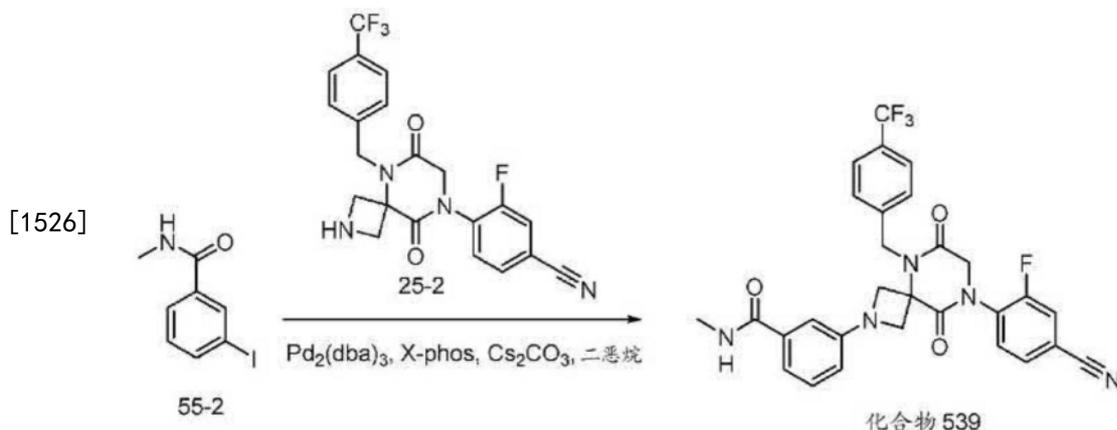
[1521] 向3-碘苯甲酸甲酯(250.0mg,1.0mmol,1.0当量)在EtOH(4.0mL)与水(1.0mL)的混合物中的溶液中加入NaOH(115mg,3.0mmol,3.0当量)。在60°C下将混合物搅拌2小时,冷却至室温,酸化至pH3,并且用EA(20mL)萃取。将有机层用盐水洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩,得到200mg 3-碘苯甲酸(中间物55-1),呈灰白色固体状。LRMS(ES)m/z 249(M+H)。

[1522] 2.合成中间物55-2



[1524] 向甲基3-碘苯甲酸(250.0mg,0.81mmol,1.0当量)在DMF(3.0mL)中的溶液中加入甲胺(0.6mL,1.2mmol,1.5当量,2M/THF)、HATU(368mg,1.0mmol,1.2当量)和DIEA(208mg,1.6mmol,2.0当量)。在室温下将混合物搅拌过夜,用水稀释,并且用EA(20mL)萃取。将有机层用盐水洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱使用PE/EA(4/1)作为洗脱剂进行提纯,得到200mg 3-碘-N-甲基苯甲酰胺(中间物55-2),呈灰白色固体状。LRMS(ES)m/z 262(M+H)。

[1525] 3.合成化合物539



[1527] 向4-(6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈(100.0mg,0.23mmol,1.0当量)在二恶烷(2.0mL)中的溶液中加入3-碘-N-甲基苯甲酰胺(90.0mg,0.35mmol,1.5当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(24.0mg,0.03mmol,0.11当量)、X-phos(22.0mg,0.05mmol,0.2当量)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(151.0mg,0.5mmol,2.0当量)。在90℃下在氮气氛围下将所得混合物搅拌2小时,冷却至室温,过滤,并且通过Prep-TLC(PE/EtOAc 1/8)进行提纯,得到混合物,通过Prep-HPLC利用以下条件进行进一步提纯(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,Xselect CSHOBD柱30\*150mm 5um;流动相,水(10mM,NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和ACN(35%梯度直到58%,10分钟);检测器,UV 254/220nm,得到45mg 3-(8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-甲基苯甲酰胺(化合物539),呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 566(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.82-7.75(m,1H),7.78-7.68(m,2H),7.68(d,J=8.1Hz,2H),7.57(d,J=8.1Hz,2H),7.30(t,J=7.8Hz,1H),7.21(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),6.92(t,J=2.0Hz,1H),6.68-6.61(m,1H),5.29(s,2H),4.60(s,2H),4.48(d,J=8.7Hz,2H),4.27(d,J=8.7Hz,2H),2.90(s,3H)。

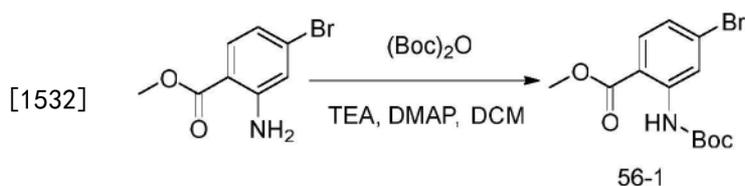
[1528] 通过与针对化合物539所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1529]

化合物编号	LRMS(ES)m/z
532	M+H=567
533	M+H=567
534	M+H=567
537	M+H=566
540	M+H=566

[1530] 实施例56:合成化合物541

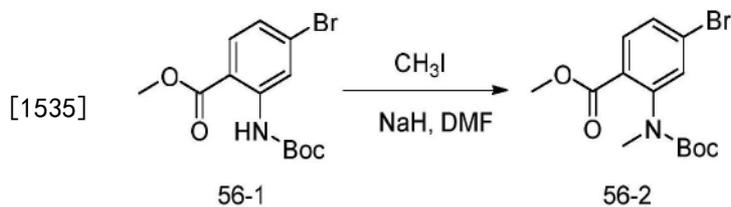
[1531] 1.合成中间物56-1



[1533] 在0℃下向2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯(1.5g,6.5mmol,1.0当量)在DCM(15.0mL)中的溶液中加入TEA(2.0g,19.8mmol,3.0当量)、DMAP(797mg,6.5mmol,1.0当量)和(Boc)<sub>2</sub>O(1.7g,7.8mmol,1.2当量)。在室温下将混合物搅拌过夜,用DCM(50mL)稀释,用盐水(50mL)

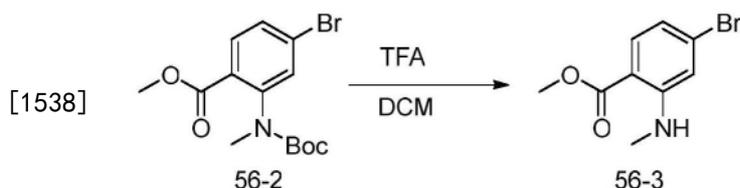
洗涤两次,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用PE/EA作为洗脱剂进行提纯,得到1.1g 4-溴-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯(中间物56-1),呈白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  274 (M+H-56)。

[1534] 2.合成中间物56-2



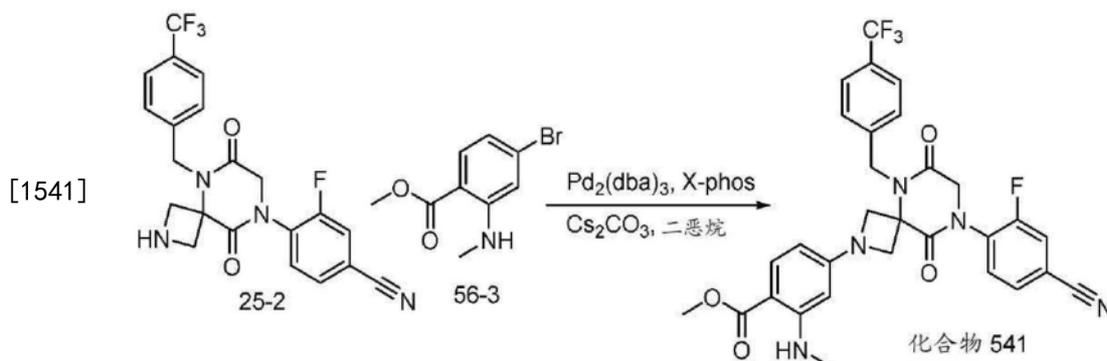
[1536] 在 $0^\circ\text{C}$ 下向4-溴-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯(1.1g, 3.3mmol, 1.0当量)在DMF (15.0mL)中的溶液中加入NaH(60%,于矿物油中,160mg, 4.0mmol, 1.2当量)。在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟之后,向此混合物中加入碘甲烷(521mg, 3.7mmol, 1.1当量)。然后在室温下将混合物搅拌过夜,用水淬灭,并且用EA (100mL)萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤一次且用盐水(20mL)洗涤两次,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱使用PE/EA (50/1)作为洗脱剂进行提纯,得到800mg 4-溴-2-[[叔丁氧基]羰基] (甲基)氨基]苯甲酸甲酯(中间物56-2),呈黄色油状。LRMS (ES) 288 $m/z$  (M+H-56)。

[1537] 3.合成中间物56-3



[1539] 向4-溴-2-[[叔丁氧基]羰基] (甲基)氨基]苯甲酸甲酯(400mg, 3.3mmol, 1.0当量)在DCM (4.0mL)中的溶液中加入TFA (1.0mL)。在室温下将混合物搅拌2小时,用饱和碳酸氢钠将pH调节至9,并且用EA (20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤两次,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在减压下浓缩,得到4-溴-2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(中间物56-3),呈黄色油状。LRMS (ES) 244 $m/z$  (M+H)。

[1540] 4.合成化合物541



[1542] 向4-(6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈(100.0mg, 0.2mmol, 1.0当量)在二恶烷(2.0mL)中的溶液中加入4-溴-2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(80.0mg, 0.3mmol, 1.4当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (24.0mg, 0.023mmol, 0.10当量)、X-phos (22.0mg, 0.05mmol, 0.2当量)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (151.0mg, 0.5mmol, 2.0当量)。在

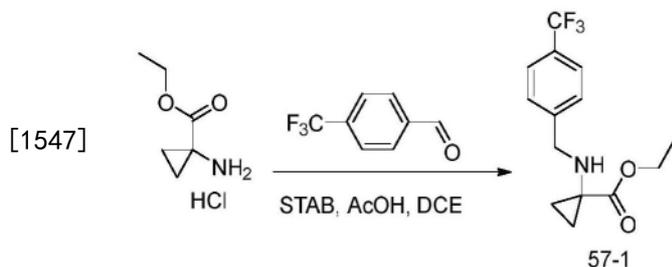
80°C下在氮气氛围下将所得混合物搅拌2小时,冷却至室温,并且通过Prep-TLC (PE/EtOAc 1:1)进行提纯,得到混合物,通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯 (SHIMADZU (HPLC-01)): 柱, XBridge Prep OBD C18柱, 30\*150mm 5um; 流动相, 水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 和ACN (50%梯度直到80%, 8分钟); 检测器uv 254nm, 得到80mg 4-(8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯 (化合物541), 呈白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  596 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ : (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.83-7.62 (m, 6H), 7.56 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 5.73 (dd,  $J=8.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.54 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.22 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H), 4.27 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)。

[1543] 通过与针对化合物541所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) $m/z$
542	M+H=595
543	M+H=596
544	M+H=596
545	M+H=595
546	M+H=596
547	M+H=595

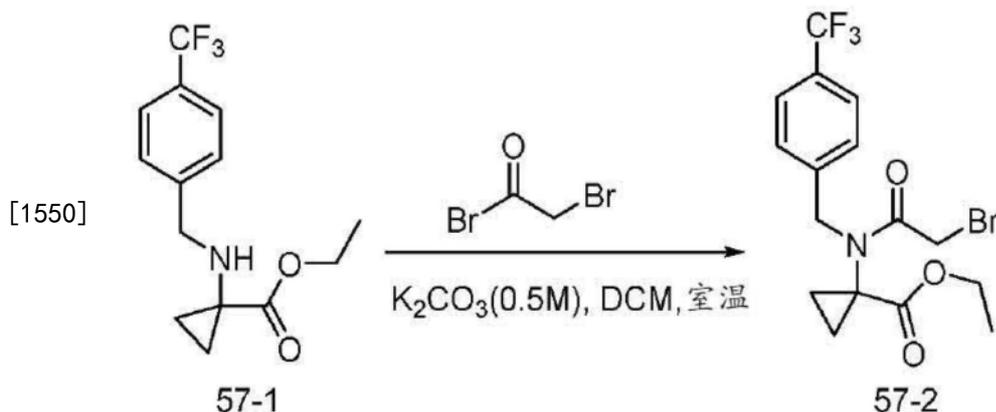
[1545] 实施例57: 合成化合物550

[1546] 1. 合成中间物57-1



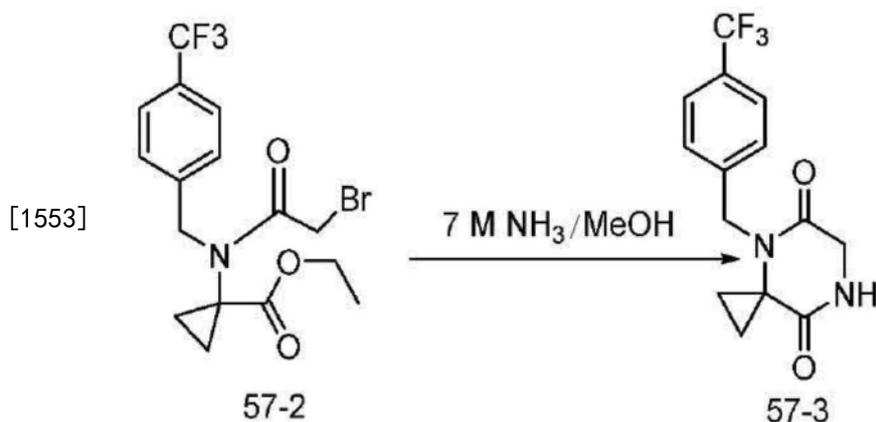
[1548] 向1-氨基环丙烷-1-甲酸乙酯盐酸盐 (1.14g, 7mmol, 1.2当量) 和4-(三氟甲基)苯甲醛 (1.0g, 6mmol, 1.0当量) 在DCE (20mL) 中的搅拌溶液中加入乙酸 (0.69g, 11mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌5分钟之后, 向混合物中加入STAB (1.83g, 9mmol, 1.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜, 用DCM (20mL) 稀释, 并且用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并且在减压下浓缩, 得到1.48g (73%) 1-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯 (中间物57-1), 呈黄色油状。LRMS (ES)  $m/z$  274 (M+H)。

[1549] 2. 合成中间物57-2



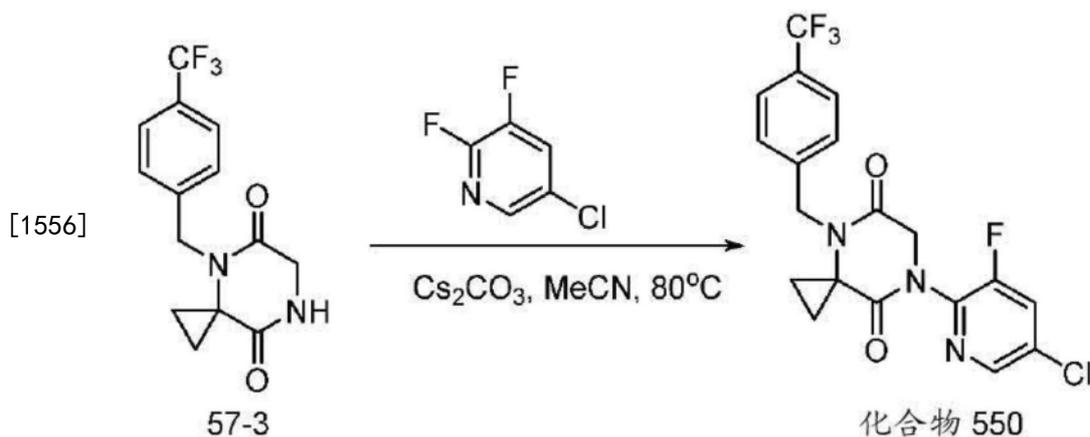
[1551] 向冷却至0°C的1-((4-(三氟甲基)苯甲基)氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.48g, 5.4mmol, 1.0当量)在DCM(90mL)中的搅拌溶液中逐滴加入 $K_2CO_3$ (16.2mL, 0.5M水溶液, 1.5当量)和2-溴乙酰溴(1.31g, 6mmol, 1.2当量)。在室温下将所得混合物再搅拌3小时,用盐水(80mL)洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,得到1.8g(82%)1-(2-溴-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯(中间物57-2),呈黄色油状。LRMS(ES)  $m/z$  394(M+H)。

[1552] 3.合成中间物57-3



[1554] 向1-(2-溴-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.79g, 4.4mmol, 1.0当量)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中加入氨(25.0mL, 7M MeOH溶液)。在室温下将所得混合物再搅拌1.5小时,在减压下浓缩,并且与EA(10mL)一起湿磨,得到1.0g(76%)4-(4-(三氟甲基)苯甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮(中间物57-3),呈黄色固体状。LRMS(ES)  $m/z$  299(M+H)。

[1555] 4.合成化合物550



[1557] 向4-(4-(三氟甲基)苯甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮(300.0mg, 1.0mmol, 1.0当量)在ACN(3mL)中的搅拌溶液中加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (651.0mg, 2.0mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌5分钟之后,向混合物中加入5-氯-2,3-二氟吡啶(179.3mg, 1.2mmol, 1.2当量)。在80°C下将所得混合物搅拌2天,冷却至室温,过滤以去除 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,在减压下浓缩,并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯:(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 $\mu\text{m}$ ,19\*150mm;流动相,水(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0.1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )和ACN(41%梯度直到71%,8分钟);检测器,UV 254nm,得到6.7mg(2%)7-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮(化合物550),呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 428(M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.48(d, J=2.1Hz, 1H), 8.25(dd, J=9.6, 2.1Hz, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(d, J=8.0Hz, 2H), 4.67(s, 4H), 1.34(d, J=4.4Hz, 4H)。

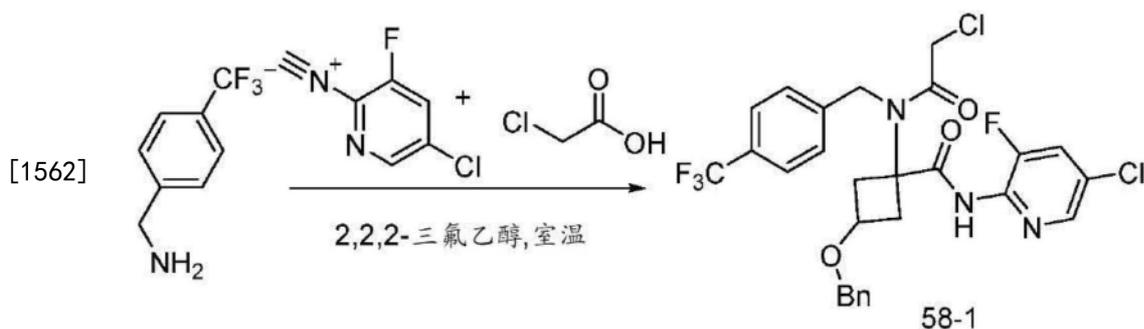
[1558] 通过与针对化合物550所描述的方法来制备以下化合物:

[1559]

化合物编号	LRMS(ES)m/z
548	M+H=442
554	M+H=444
555	M+H=456
577	M+H=394
616	M+H=408
629	M+H=473
632	M+H=439
660	M+H=406

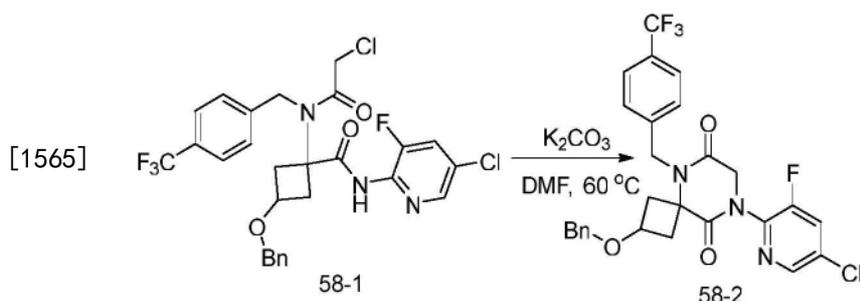
[1560] 实施例58:合成化合物574

[1561] 1.合成中间物58-1



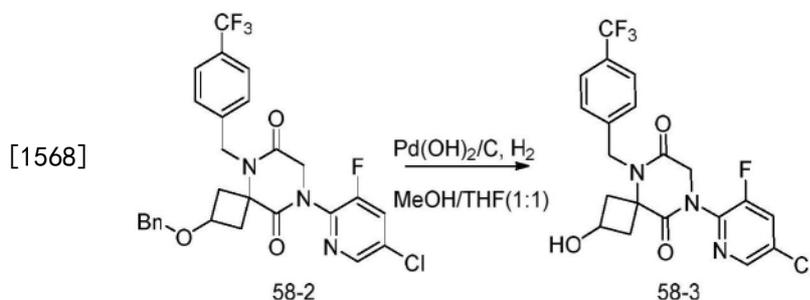
[1563] 向3-(苯甲氧基)环丁-1-酮(1.80g, 10.215mmol, 1.07当量)在2,2,2-三氟乙醇(15mL)中的溶液中加入1-(4-三氟甲基)苯基)甲胺(1.9g, 10.8g, 1.1当量)。在室温下搅拌5分钟之后,向此所得混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(1.5g, 9.6mmol, 1.0当量)和氯乙酸(994.0mg, 10.5mmol, 1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,并且通过C18柱进行提纯,用水(0.5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN(1:1)洗脱,得到1.5g 3-(苯甲氧基)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酰胺(中间物58-1),呈黄色油状。LRMS (ES)  $m/z$  584 (M+H)。

[1564] 2.合成中间物58-2



[1566] 在室温下向3-(苯甲氧基)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酰胺(1.4g, 2.4mmol, 1.0当量)在DMF(15.0mL)中的溶液中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (994mg, 7.1mmol, 3.0当量)。在60°C下将混合物搅拌30分钟,冷却至室温,并且用水(30mL)稀释。收集沉淀物,用水洗涤并干燥,得到1.2g 2-(苯甲氧基)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(中间物58-2)。LRMS (ES)  $m/z$  548 (M+H)。

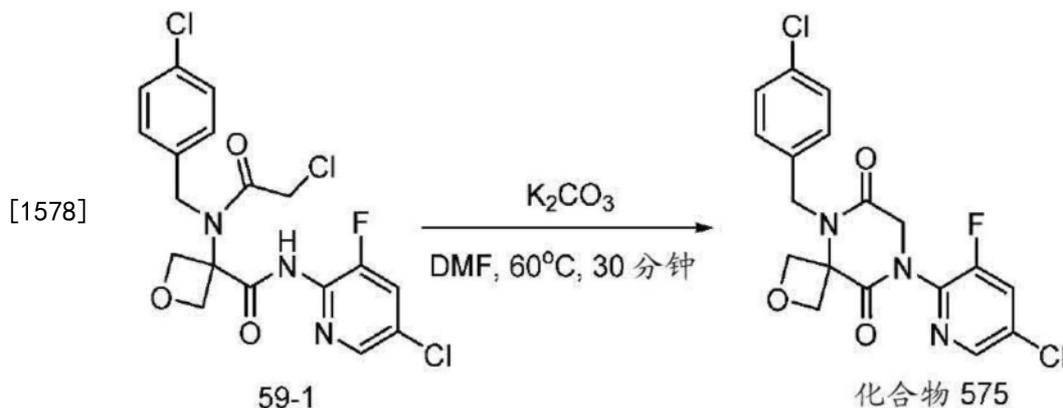
[1567] 3.合成中间物58-3



[1569] 向2-(苯甲氧基)-8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(500mg, 0.9mmol, 1.0当量)在MeOH(5.0mL)和THF(5.0mL)中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20wt%, 250mg)。在室温下在氢气(1大气压,氢气球)下将混合物搅拌1小时,经由硅藻土塞过滤,并且在减压下浓缩,得到400mg 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-羟基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(中间物58-3),呈黄色油状。LRMS (ES) 458  $m/z$  (M+H)。

[1570] 4.合成化合物574





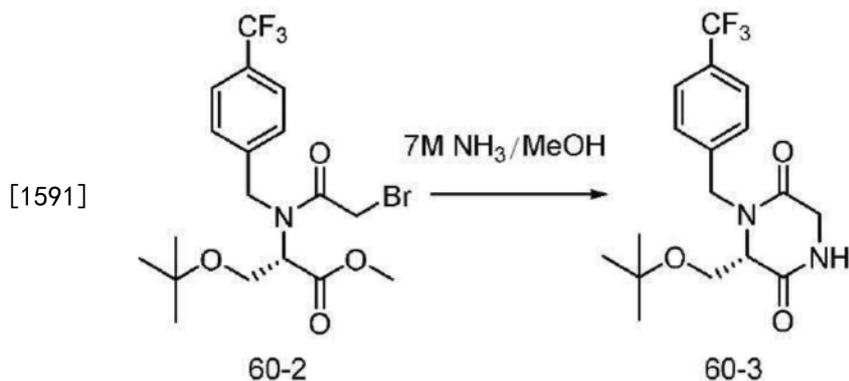
[1579] 向N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[2-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]乙酰氨基]氧杂环丁烷-3-甲酰胺(260.0mg, 0.58mmol, 1.0当量)在DMF(5.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(242.0mg, 1.7mmol, 3.0当量)。在60℃下将所得混合物搅拌30分钟并且用水(5mL)稀释。通过过滤收集沉淀物,用水(5mL)洗涤两次,并且通过Prep-HPLC进行提纯:柱:Xselect CSH OBD柱30\*150mm 5um;流动相A:水(10mM,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:35%至65%,9分钟;UV 254nm),得到60mg 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-氯苯基)-2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(化合物575),呈白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  410(M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.52(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.29(dd,  $J=9.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.32(m, 4H), 5.08(s, 2H), 4.93(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 4.75(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 4.54(s, 2H)。

[1580] 通过与针对化合物575所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) $m/z$
549	M+H=430
551	M+H=444.0
553	M+H= 458
558	M-H=422
572	M+H=513.1
573	M+H=446
576	M+H=396
610	M+H=476
623	M+H=472.0
624	M+H=438
652	M+H=468
663	M+H=434
665	M+H= 418.0
687	M+H=502.0
688	M+H=486.0
689	M+H=534
756	M+H=494.0
757	M+H=390.0
768	M+H=428.0

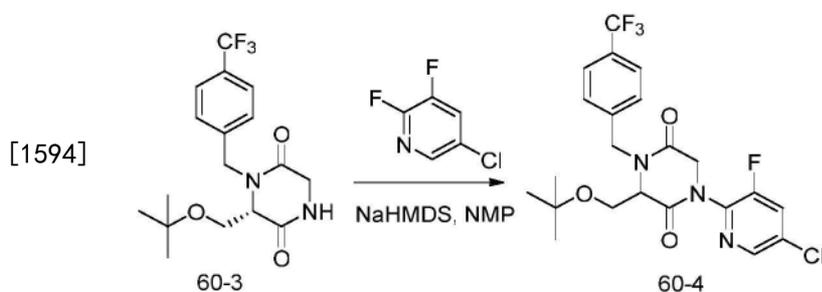
[1581]





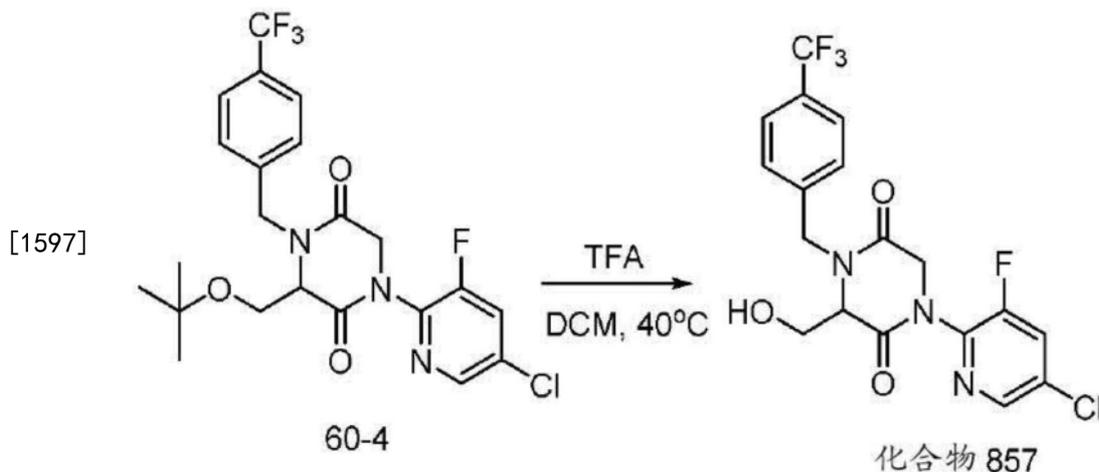
[1592] 向氨溶液 (7N MeOH溶液, 15.0mL) 中加入N-(2-溴乙酰基)-O-(叔丁基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-L-丝氨酸甲酯 (1.3g, 2.9mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌5小时, 在减压下浓缩, 并且与乙酸乙酯 (10mL) 一起湿磨, 得到500mg (S)-6-(叔丁氧基甲基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮 (中间物60-3), 呈白色固体状。

[1593] 4. 合成中间物60-4



[1595] 在0℃下向(S)-6-(叔丁氧基甲基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮 (500.0mg, 1.4mmol, 1.0当量) 在NMP (6mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入NaHMDS (2mL, 1M THF溶液, 1.5当量)。在室温下搅拌15分钟之后, 向混合物中加入5-氯-2,3-二氟吡啶 (314mg, 2.1mmol, 1.5当量)。在室温下将混合物搅拌2小时并且通过反相急骤色谱利用以下条件进行提纯: 水 (0.05%  $NH_4HCO_3$ ) : ACN = 1:1, 得到300mg (44%) 3-(叔丁氧基甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮 (中间物60-4)。

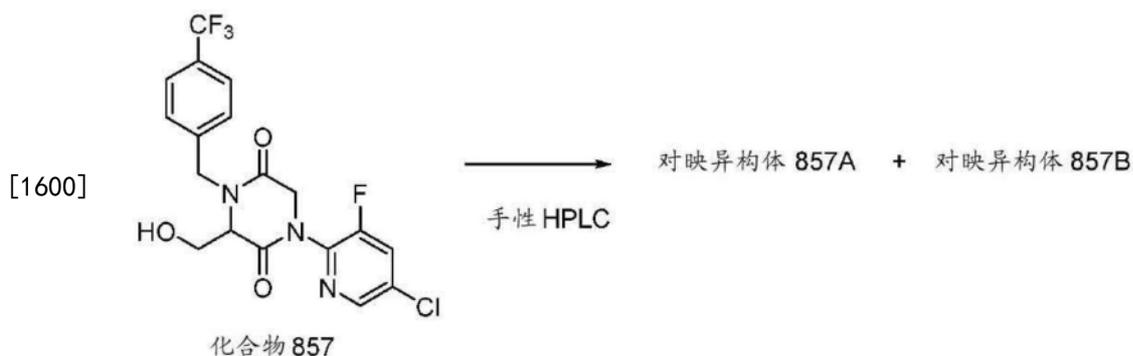
[1596] 5. 合成化合物857



[1598] 在室温下向3-(叔丁氧基甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮 (300.0mg, 0.6mmol, 1.0当量) 在DCM (24.0mL) 中的搅拌溶液中加入TFA

(6.0mL)。在40℃下将所得混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,X Bridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)和流动相B:ACN(30%梯度直到60%,8分钟);检测器,UV 254/220nm,得到150mg 1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基甲基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(化合物857)。

[1599] 6.分离化合物857对映异构体:对映异构体857A和对映异构体857B



[1601] 通过手性HPLC利用以下条件分离1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(羟基甲基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(320mg)的外消旋混合物:柱,CHIRALPAK IG,2cm\*25cm L(5um);流动相A:Hex(8mM NH<sub>3</sub>·MeOH)和流动相B:EtOH;流速:18mL/min;(50% B/A,18分钟);检测器,UV 254/220nm,得到98mg(第一洗脱峰)对映异构体857A和91mg(第二洗脱峰)对映异构体857B。

[1602] 对映异构体857A:LCMS(ES)m/z 432(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.48(t,J=2.2Hz,1H),8.24(dt,J=9.5,2.3Hz,1H),7.79-7.70(m,2H),7.58(d,J=7.8Hz,2H),5.64-5.54(m,1H),5.06(d,J=15.6Hz,1H),4.79(dd,J=16.1,2.0Hz,1H),4.44(d,J=15.6Hz,1H),4.28-4.15(m,2H),3.88-3.80(m,2H)。分析型手性HPLC RT:1.72min(CHIRALPAK IG-3;0.46cm×5cm;3μ;Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50,1ml/min)。

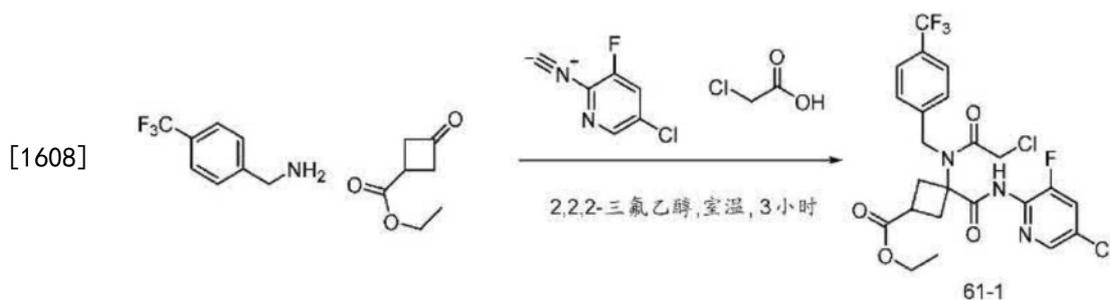
[1603] 对映异构体857B:LCMS(ES)m/z 432(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.48(d,J=2.1Hz,1H),8.24(dd,J=9.5,2.2Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),5.59(t,J=4.8Hz,1H),5.06(d,J=15.6Hz,1H),4.79(d,J=16.2Hz,1H),4.44(d,J=15.6Hz,1H),4.27-4.15(m,2H),3.83(dd,J=5.0,2.4Hz,2H)。分析型手性HPLC RT:2.61min(CHIRALPAK IG-3;0.46cm×5cm;3μ;Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50,1ml/min)。

[1604] 通过与针对对映异构体857A和对映异构体857B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	HPLC 分离条件
862A	M+H=398	1.34	CHIRALPAK ID-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
862B	M+H=398	1.83	

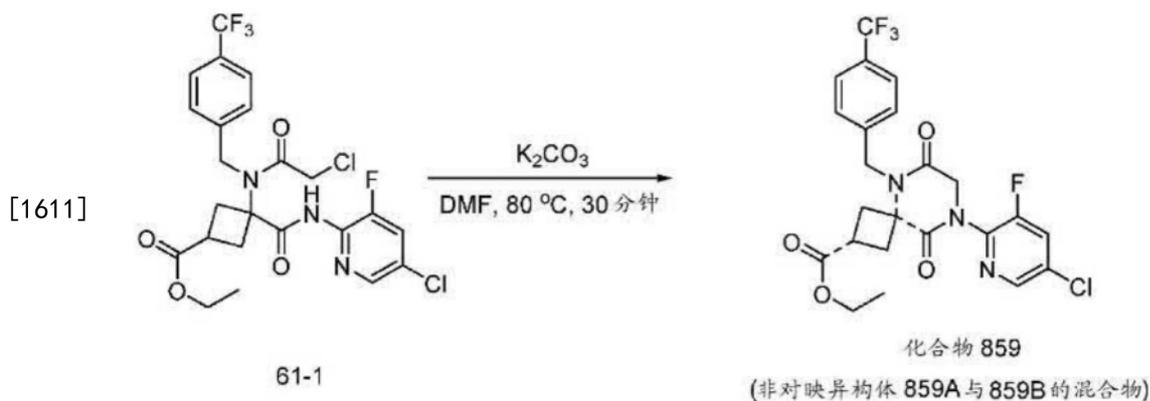
[1606] 实施例61:合成化合物859

[1607] 1.合成中间物61-1



[1609] 向(4-(三氟甲基)苯基)甲胺(2.76g, 15.73mmol, 1.1当量)在2,2,2-三氟乙醇(10.0mL)中的溶液中加入3-氧代环丁烷-1-甲酸乙酯(2.03g, 14.30mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向此所得混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(2.53g, 14.30mmol, 1.0当量)和氯乙酸(1.49g, 15.73mmol, 1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌3小时,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱进行提纯,用EA/HE洗脱,得到1.6g(20%)3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸乙酯(中间物61-1),呈发泡体状。LRMS(ES)m/z 550(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ9.55(s, 0H), 9.36(s, 1H), 8.15(dd, J=4.5, 2.1Hz, 1H), 7.57(dd, J=17.6, 8.1Hz, 2H), 7.46(dd, J=9.2, 2.1Hz, 1H), 7.34(t, J=6.6Hz, 2H), 4.57(s, 2H), 4.09-3.97(m, 2H), 3.90(d, J=10.6Hz, 2H), 3.07-2.97(m, 3H), 2.83(p, J=8.9Hz, 1H), 2.74-2.61(m, 1H), 2.52(dd, J=12.3, 9.6Hz, 1H), 1.12(q, J=6.9Hz, 3H)。

[1610] 2.合成化合物859(非对映异构体859A与非对映异构体859B的混合物)



[1612] 在室温下向3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸乙酯(1.5g, 2.73mmol, 1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.14g, 8.18mmol, 3.0当量)。在80°C下将混合物搅拌1小时,用EA(20mL)稀释,过滤并浓缩。在硅胶柱上用EA/HE作为洗脱剂提纯残余物,得到8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸乙酯的相应非对映异构体859A(680mg, 49%)和非对映异构体859B(610mg, 44%)(即,(2r, 4r)非对映异构体和(2s, 4s)非对映异构体)。

[1613] 非对映异构体859A的表征:LRMS(ES)m/z 514(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>) δ8.23(d, J=2.1Hz, 1H), 7.58-7.50(m, 3H), 7.30(d, J=8.0Hz, 2H), 4.95(s, 2H), 4.43(s, 2H), 4.01(q, J=7.1Hz, 2H), 3.01(p, J=8.8Hz, 1H), 2.83-2.72(m, 2H), 2.63(dd, J=12.9, 9.4Hz, 2H), 1.12(t, J=7.1Hz, 3H)。

[1614] 非对映异构体859B的表征:LRMS(ES)m/z 514(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d<sub>2</sub>)

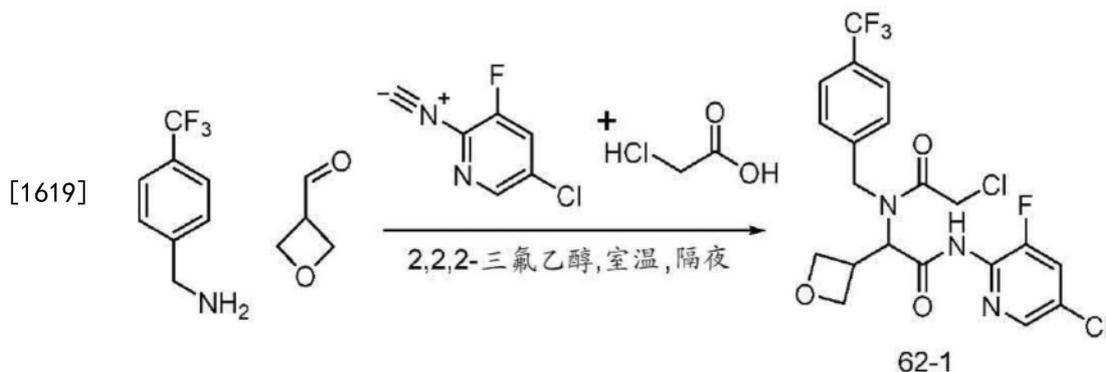
$\delta$  8.22 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.29 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.00 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 1.10 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H)。

[1615] 通过与针对化合物859所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z	$^1\text{H NMR}$
860A	M+H=480	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.23 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)
860B	M+H=480	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.34 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

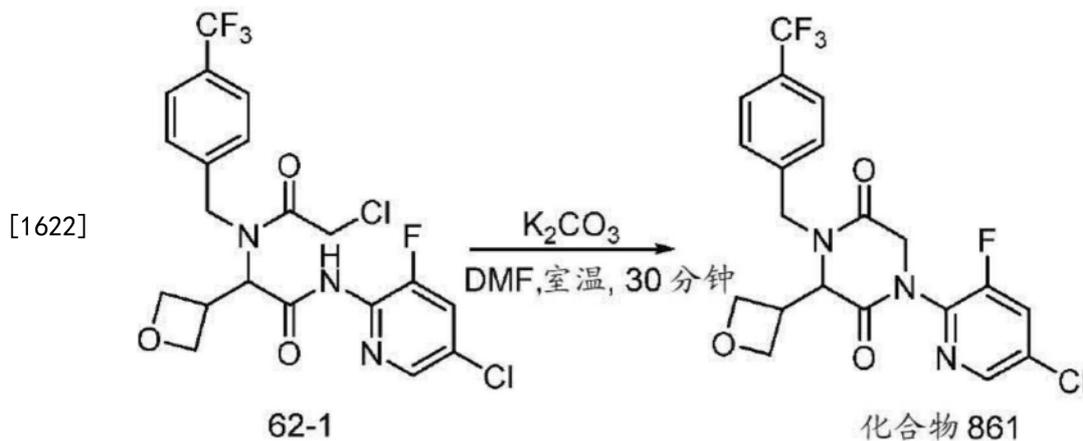
[1617] 实施例62:合成化合物861

[1618] 1.合成中间物62-1



[1620] 向1-[4-(三氟甲基)苯基]甲胺(15.3g, 87.1mmol, 1.1当量)在三氟乙醇(40.0mL)中的溶液中加入氧杂环丁烷-3-甲醛(7.5g, 87.1mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(12.4g, 79.2mmol, 1.0当量)和氯乙酸(8.2g, 87.1mmol, 1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/EtOAc (2/1)洗脱,得到33.5g 2-氯-N-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(中间物62-1),呈黄色油状。LRMS (ES) m/z 494 (M+H)。

[1621] 2.合成化合物861



[1623] 向2-氯-N-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(33.5g, 67.8mmol, 1.0当量)在DMF(350.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(18.9g, 135.6mmol, 2.0当量)。向在室温下搅拌30分钟的所得混合物中加入水(800mL)。通过过滤收集沉淀物,用水(400mL)洗涤两次,并且在高真空下干燥,得到26g 1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(化合物861),呈灰白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  458 (M+H)。

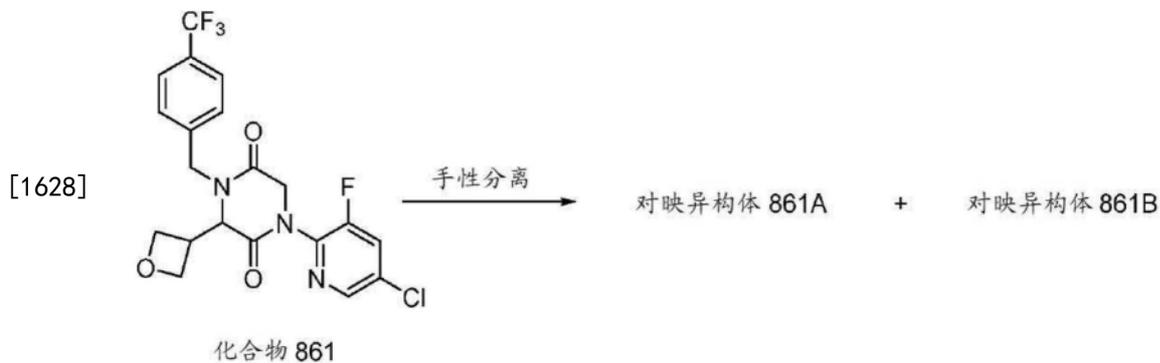
[1624] 通过与针对化合物861所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) $m/z$
612	M+H=508
633	M+H=424
636	M+H=432
639	M+H=472
640	M+H=438

[1625]

化合物编号	LRMS (ES) m/z
645	M+H=454.0
646	M+H=408
647	M+H=426
648	M+H=442
649	M+H=476
650	M+H=440
651	M+H=468
654	M+H=420
655	M+H=434
656	M+H=487
657	M+H=466
661	M+H=513
662	M+H=479
[1626] 664	M+H= 422.0
666	M+H= 404.0
667	M+H=422.0
668	M+H=442.0
700	M+H=451
706	M+H=398.0
707	M+H=452.0
708	M+H=468.0
714	M+H=404
717	M+H=438
720	M+H=422
724	M+H=418
727	M+H=418
730	M+H=438
733	M+H=400

[1627] 3. 分离化合物861对映异构体:对映异构体861A和对映异构体861B



[1629] 通过Prep-SFC利用以下条件分离1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(26g, 57mmol, 1.0当量)的外消旋化合物(Prep

SFC80-1):柱,CHIRALPAK IC,3\*25cm,5 $\mu$ m;流动相,CO<sub>2</sub>(65%)和EtOH-(35%);检测器,UV 254nm),得到11.4g(第一洗脱峰)对映异构体861A和11.2g(第二洗脱峰)对映异构体861B,呈白色固体状。

[1630] 对映异构体861A的表征。LCMS(ES)m/z 458(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.48(d,J=2.1Hz,1H),8.24(dd,J=9.5,2.1Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,2H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),4.84(dd,J=16.4,11.0Hz,2H),4.71-4.51(m,3H),4.54-4.38(m,2H),4.37(d,J=16.9Hz,1H),4.25(dd,J=7.9,6.0Hz,1H),3.76(h,J=7.7Hz,1H)。分析型手性HPLC RT:0.51min(CHIRALPAK IC-U;0.3cm $\times$ 5cm;1.6 $\mu$ m;MtBE(0.1%DEA):EtOH=60:40,0.7ml/min)。

[1631] 对映异构体861B的表征。LCMS(ES)m/z 458(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.48(d,J=2.1Hz,1H),8.24(dd,J=9.4,2.2Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,2H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),4.84(dd,J=16.4,11.1Hz,2H),4.71-4.51(m,3H),4.54-4.38(m,2H),4.38(d,J=16.9Hz,1H),4.25(dd,J=7.9,6.0Hz,1H),3.76(h,J=7.8Hz,1H)。分析型手性HPLC RT:0.64min(CHIRALPAK IC-U;0.3cm $\times$ 5cm;1.6 $\mu$ m;MtBE(0.1%DEA):EtOH=60:40,0.7ml/min)。

[1632] 通过与针对对映异构体861A和对映异构体861B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1633] HPLC分离条件

字母	HPLC 条件
I	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm $\times$ 5 cm; 3 $\mu$ ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
J	CHIRALPAK ID-3; 0.46 cm $\times$ 5 cm; 3 $\mu$ ; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min

[1634]

[1635]

<b>K</b>	CHIRALPAK IA-U; 0.3 cm×5 cm; 1.6 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 0.7 ml/min
<b>L</b>	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):MeOH=50:50, 1 ml/min
<b>M</b>	CHIRALPAK IG-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>N</b>	CHIRALPAK IC-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>O</b>	CHIRALPAK IC-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 2 ml/min
<b>p</b>	CHIRALPAK IC-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; (Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>Q</b>	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>r</b>	CHIRALPAK ID-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):MeOH=50:50, 1 ml/min
<b>S</b>	CHIRAL Cellulose-SB; 0.46 cm×10 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min
<b>T</b>	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>X</b>	CHIRALPAK ID-3; 0.46 cm×5 cm; 3 micro; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min

化合物 编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	HPLC 分离 条件
863A	M+H=410	1.982	I
863B	M+H=410	2.875	I
573A	M+H=446	1.196	J
573B	M+H=446	1.640	J
864A	M+H=458	1.111	J
864B	M+H=458	2.081	J
612A	M+H=508	0.899	K
612B	M+H=508	1.179	K
633A	M+H=424	1.038	L
633B	M+H=424	1.94	L
636A	M+H=432	0.97	M
636B	M+H=432	1.33	M

[1636]

化合物 编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	HPLC 分离 条件
657A	M+H=466	1.29	I
657B	M+H=466	2.30	I
650A	M+H=440	2.17	N
650B	M+H=440	3.16	N
654A	M+H=420	2.18	N
654B	M+H=420	2.90	N
639A	M+H=472	1.77	N
639B	M+H=472	3.10	N
640A	M+H=438	1.34	O
640B	M+H=438	2.02	O
643A	M+H=499	1.38	O
644A	M+H=465	2.28	P
649A	M+H=476	1.55	N
649B	M+H=476	2.86	N
647A	M+H=426	1.47	P
647B	M+H=426	2.55	P
646A	M+H=408	2.24	N
646B	M+H=408	3.46	N
648A	M+H=442	1.52	P
648B	M+H=442	2.64	P
645A	M+H=454	1.01	Q
664A	M+H=422	2.61	N
664B	M+H=422	3.91	N
667A	M+H=422	2.21	N
667B	M+H=422	2.93	N
668A	M+H=442	2.07	N
668B	M+H=442	3.30	N
714A	M+H=404	1.10	R
714B	M+H=404	3.07	R
717A	M+H=438	2.87	S
717B	M+H=438	3.27	S
720A	M+H=422	1.02	R
720B	M+H=422	2.76	R
724A	M+H=418	1.46	X
724B	M+H=418	3.89	X
727B	M+H=418	1.78	T
727A	M+H=418	2.58	T
730A	M+H=438	1.14	Q
730B	M+H=438	2.15	Q

化合物编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	HPLC 分离条件
730A	M+H=400	1.31	Q
730B	M+H=400	2.54	Q

化合物编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	SFC 条件
666A	M+H=404	1.39	CHIRALPAK AS-3; 0.3 cm×10 cm; 3 μ; 梯度 A:CO <sub>2</sub> ; 梯度 (B%): MeOH(0.1%DEA); 梯度 (B%):5%至 20%, 2 分钟, 在 20%保持 1 分钟; 2 ml/min
666B	M+H=404	1.83	

[1637]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
865A	M+H=446	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.52 (t, <i>J</i> = 4.6, Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.64 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.90-3.75 (m, 2 H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)
888A	M+H=446	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 5.52 (br, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 4.85 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.92-3.73 (m, 2 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H)

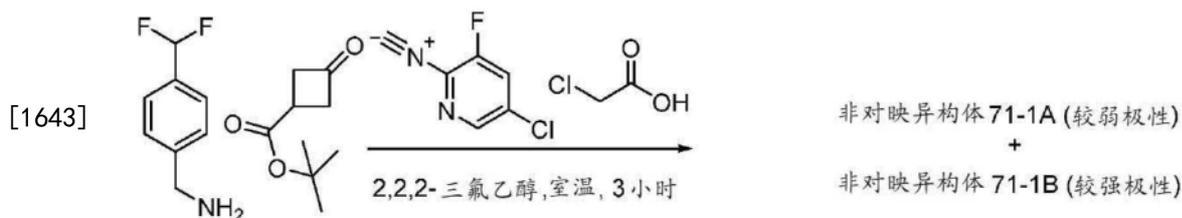
[1638] 通过与针对对映异构体861A和对映异构体861B所描述的方法类似的方法且使用外消旋2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙醛替代氧杂环丁烷-3-甲醛来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
[1639] 858A	M+H=446	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.37 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 16.7, 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.27 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.1 Hz, 3H)
858B	M+H=446	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 3H), 3.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)

[1640] 通过与针对对映异构体861A和对映异构体861B所描述的方法类似的方法且使用(S)-2-(叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙醛替代氧杂环丁烷-3-甲醛来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
[1641] 858C	M+H=446	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 13.0, 8.0 Hz, 2H), 5.18 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 16.7, 3.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 16.0, 6.2 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)。
858D	M+H=446	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.37 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)。

[1642] 实施例63:合成3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)胺甲酰基)-3-(2-氯-N-(4-(二氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间物非对映异构体71-1A与中间物非对映异构体71-1B的混合物)

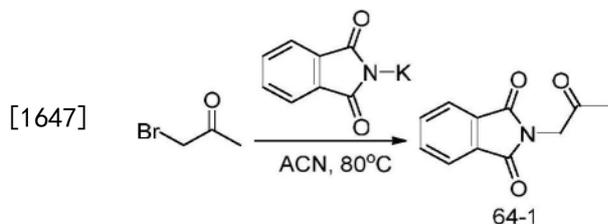


[1644] 向4-(二氟甲基)苯基)甲胺(1.0g, 6.3mmol, 1.0当量)在2,2,2-三氟乙醇(5.0mL)中的溶液中加入3-氧代环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g, 6.3mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌10

分钟之后,向此所得混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(1.0g,6.3mmol,1.0当量)和氯乙酸(0.66g,7.0mmol,1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱进行提纯,用EA/HE洗脱,得到800mg(22%)中间物非对映异构体71-1A(第一峰,较弱极性)和1.0g(28%)中间物非对映异构体71-1B(第二峰,较强极性)。对于两种异构体,LRMS(ES)m/z 560(M+H)。

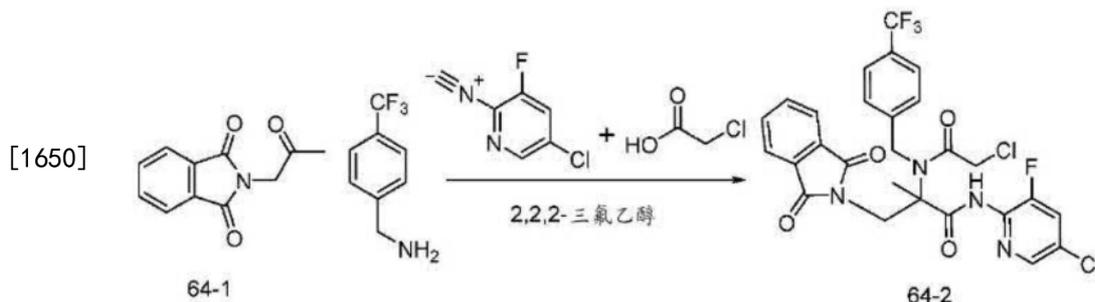
[1645] 实施例64:合成化合物630

[1646] 1.合成中间物64-1



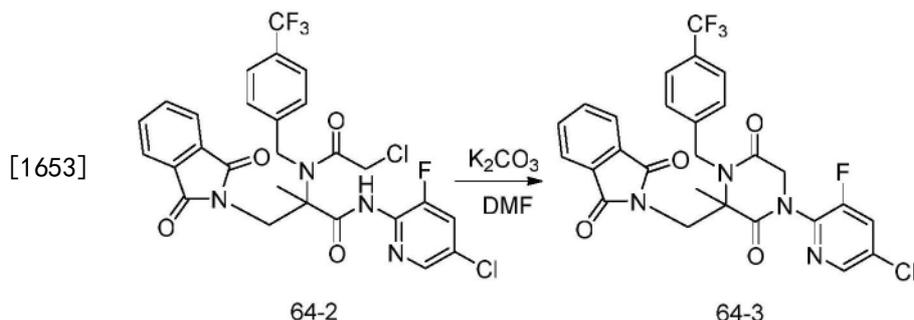
[1648] 向1-溴丙-2-酮(5g,36.5mmol,1.0当量)在ACN(50mL)中的溶液中加入1,3-二氧代异吡啶-2-化钾(7.5g,40.5mmol,1.11当量)。在80°C下将混合物搅拌2小时,冷却至室温,并且用水(50mL)淬灭,并且用DCM(50mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱使用PE/EA(1/2)作为洗脱剂进行提纯,得到6.6g 2-(2-氧代丙基)异吡啶-1,3-二酮(中间物64-1),呈黄色固体状。LRMS(ES)m/z 204(M+H)。

[1649] 2.合成中间物64-2



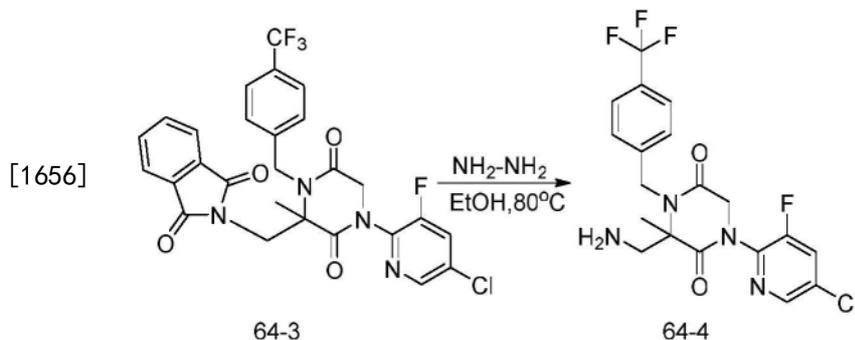
[1651] 向1-[4-(三氟甲基)苯基]甲胺(1.7g,9.7mmol,1.5当量)在三氟乙醇(10.0mL)中的溶液中加入2-(2-氧代丙基)异吡啶-1,3-二酮(2.0g,9.6mmol,1.5当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(1.0g,6.4mmol,1.0当量)和氯乙酸(899.4mg,9.5mmol,1.5当量)。在60°C下将所得混合物搅拌过夜,在真空下浓缩,并且通过C18柱进行提纯,用水(0.5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN(1/5)洗脱,得到750mg N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-(2-氯-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]乙酰氨基)-3-(1,3-二氧代异吡啶-2-基)-2-甲基丙酰胺(中间物64-2),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 611(M+H)。

[1652] 3.合成中间物64-3



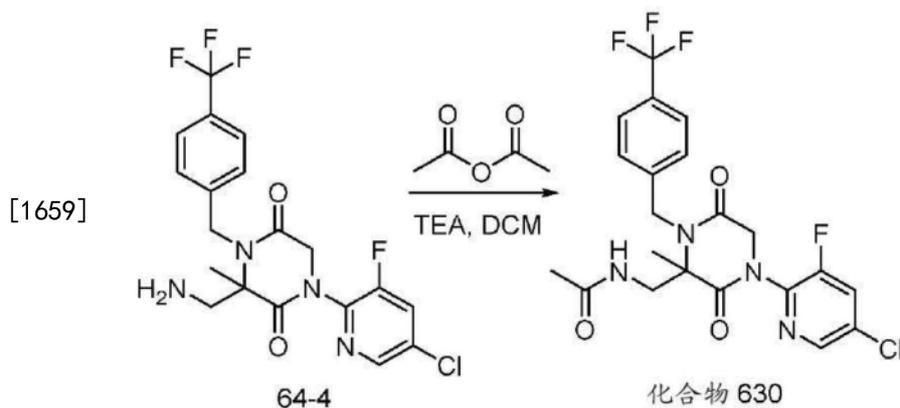
[1654] 向N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-(2-氯-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]乙酰氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-2-甲基丙酰胺(700.0mg,1.1mmol,1.0当量)在二甲基甲酰胺(7.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(317.0mg,2.3mmol,2.0当量)。在60℃下将所得混合物搅拌30分钟,冷却至室温,并且用水(15mL)稀释。通过过滤收集沉淀物,用水(10mL)洗涤两次,干燥,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/EtOAc(4:/)洗脱,得到400mg 2-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物64-3),呈灰白色固体状。LRMS(ES)m/z 575(M+H)。

[1655] 4.合成中间物64-4



[1657] 向2-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(320.0mg,0.56mmol,1.0当量)在EtOH(5.0mL)中的溶液中加入NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(83.0mg,1.7mmol,3.0当量)。在80℃下将所得混合物搅拌2小时,冷却至室温,过滤以去除固体,并且在减压下浓缩,得到200mg 3-(氨基甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(中间物64-4),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 445(M+H)。

[1658] 5.合成化合物630

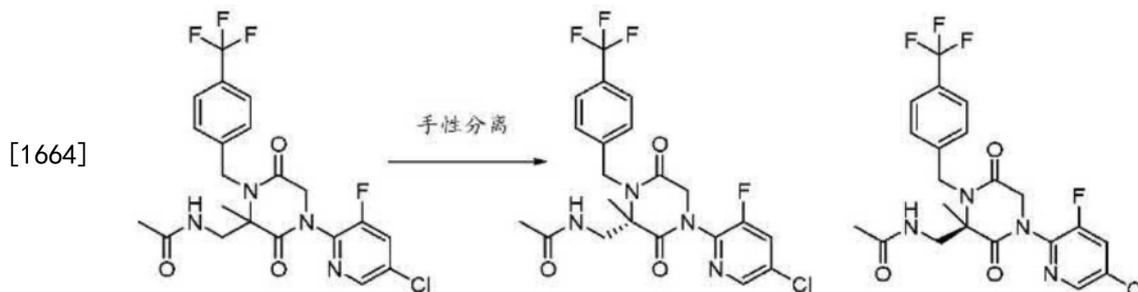


[1660] 向3-(氨基甲基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(200mg, 0.45mmol, 1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入乙酸酐(55mg, 0.54mmol, 1.2当量)和TEA(91mg, 0.9mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯:(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Prep OBD C18柱,30\*150mm 5um;流动相,水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)和ACN(38%梯度直到60%,9分钟);检测器UV 254nm,得到140mg N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧化-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺(化合物630),呈白色固体状。LCMS(ES)m/z 487(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.42(d, J=1.9Hz, 1H), 7.94(d, J=9.1Hz, 1H), 7.66(d, J=8.1Hz, 2H), 7.53(d, J=8.1Hz, 2H), 5.29(d, J=16.7Hz, 1H), 4.83-4.75(m, 1H), 4.58-4.44(m, 2H), 3.96(d, J=14.0Hz, 1H), 3.53(d, J=14.4Hz, 1H), 1.96(d, J=1.5Hz, 3H), 1.58-1.51(m, 3H)。

[1661] 通过与针对化合物861所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS(ES)m/z
631	M+H=453

[1663] 6.分离化合物630对映异构体:对映异构体630A和对映异构体630B



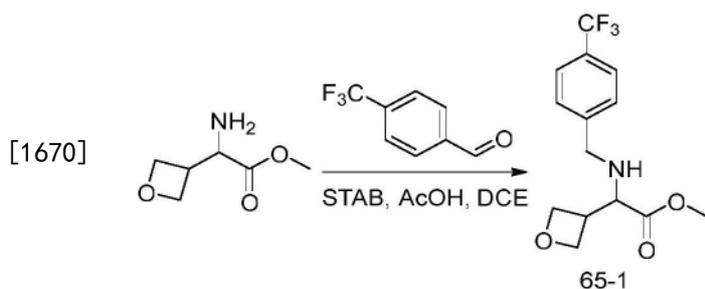
[1665] 通过手性制备型HPLC利用以下条件对N-((4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氧化-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)甲基)乙酰胺(90mg, 0.19mmol, 1.0当量)的外消旋化合物进行提纯(Prep-HPLC-009):柱,CHIRALPAK IE,2\*25cm,5um;流动相,30% EtOH/Hex(8mM NH<sub>3</sub>·MeOH),15分钟;检测器,UV 254nm,得到37mg(第一洗脱峰)对映异构体630A和39mg(第二洗脱峰)对映异构体630B,呈白色固体状。

[1666] 对映异构体630A的表征。LCMS(ES)m/z 487(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.51(d, J=2.1Hz, 1H), 8.29-8.20(m, 2H), 7.70(d, J=8.1Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 5.07(d, J=16.9Hz, 1H), 4.64(d, J=17.0Hz, 1H), 4.46(t, J=17.5Hz, 2H), 3.81(dd, J=14.1, 7.1Hz, 1H), 3.37(dd, J=14.1, 5.4Hz, 1H), 1.82(s, 3H), 1.43(s, 3H)。分析型手性HPLC RT: 2.33min(CHIRALPAK IE-3;0.46cm×5cm;3μ;Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30,1ml/min)。

[1667] 对映异构体630B的表征。LCMS(ES)m/z 487(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.51(d, J=2.1Hz, 1H), 8.30-8.20(m, 2H), 7.70(d, J=8.1Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 5.07(d, J=16.9Hz, 1H), 4.64(d, J=17.0Hz, 1H), 4.46(t, J=17.5Hz, 2H), 3.81(dd, J=14.1, 7.1Hz, 1H), 3.44-3.33(m, 1H), 1.82(s, 3H), 1.43(s, 3H)。分析型手性HPLCRT:2.71min(CHIRALPAK IE-3;0.46cm×5cm;3μ;Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30,1ml/min)。

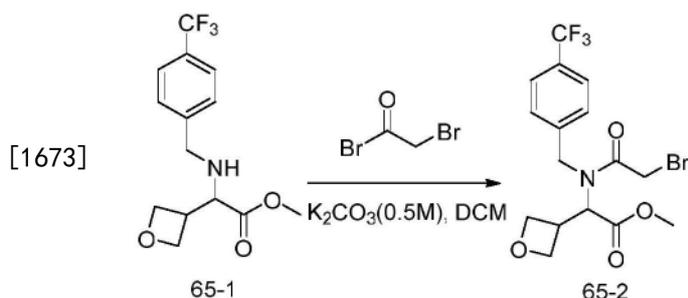
[1668] 实施例65:合成化合物691

[1669] 1.合成中间物65-1



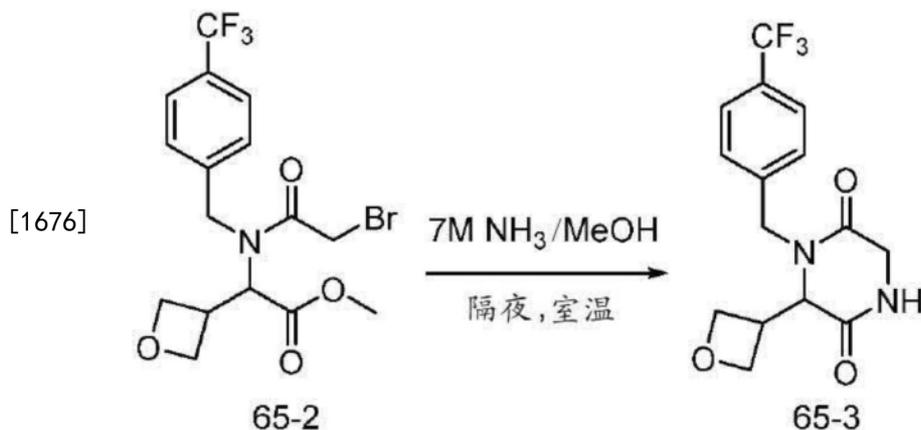
[1671] 向2-氨基-2-(氧杂环丁-3-基)乙酸甲酯(3.0g, 20.7mmol, 1.0当量)在DCE(60.0mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲醛(3.6g, 21mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌30分钟之后,在室温下向混合物中加入AcOH(2.50g, 41.631mmol, 2.01当量)和STAB(8.80g, 41.521mmol, 2.01当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,用氢氧化铵(200mL)将pH调节至8,并且用DCM(300mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(200mL)洗涤两次,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并且通过C18柱进行提纯,用水(0.5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN(1:1)洗脱,得到5.2g 2-(氧杂环丁-3-基)-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)乙酸甲酯(中间物65-1),呈黄色固体状。LRMS(ES) $m/z$  304(M+H)。

[1672] 2.合成中间物65-2



[1674] 在 $0^\circ\text{C}$ 下向2-(氧杂环丁-3-基)-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)乙酸甲酯(5.0g, 16.5mmol, 1.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.5M, 49mL, 24.6mmol, 1.5当量)和溴乙酰溴(4.0g, 19.8mmol, 1.2当量)。在室温下将所得混合物搅拌2小时并且用DCM(50mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(100mL)洗涤两次,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在减压下浓缩,得到7.1g 2-(2-溴-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]乙酰氨基)-2-(氧杂环丁-3-基)乙酸甲酯(中间物65-2),呈黄色油状。LRMS(ES) $m/z$  424(M+H)。

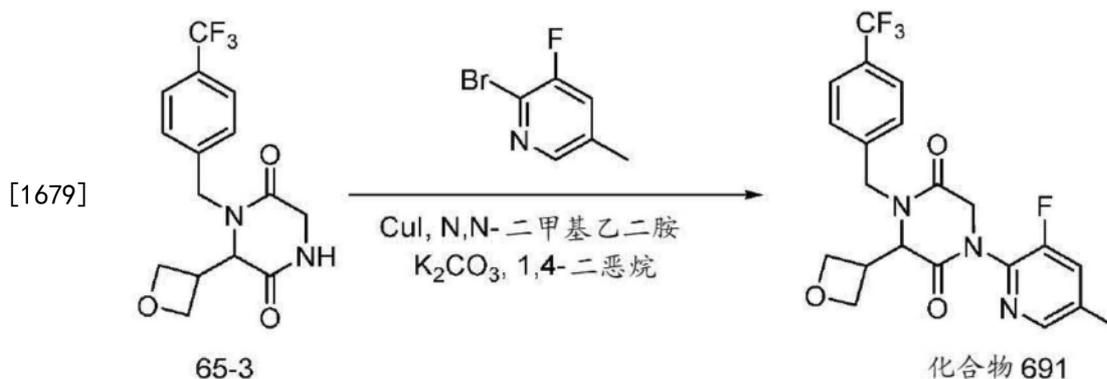
[1675] 3.合成中间物65-3



[1677] 向含2-(2-溴-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]乙酰氨基)-2-(氧杂环丁-3-基)乙酸

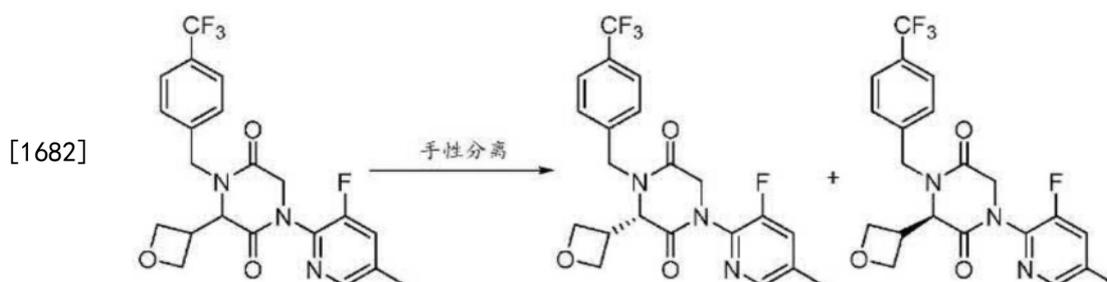
甲酯 (7.0g, 16.5mmol, 1.0当量) 的RB烧瓶中加入NH<sub>3</sub>/MeOH (70.0mL, 7M)。在室温下将混合物搅拌过夜, 在真空下浓缩, 并且与乙酸乙酯 (100mL) 一起湿磨, 得到5.7g 6-(氧杂环丁-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮 (中间物65-3), 呈灰白色固体状。LRMS (ES) m/z 329 (M+H)。

[1678] 4. 合成化合物691



[1680] 在室温下向6-(氧杂环丁-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮 (120.0mg, 0.37mmol, 1.0当量) 在二恶烷 (4mL) 中的溶液中加入 (2-氨基乙基) 二甲胺 (18.0mg, 0.21mmol, 0.56当量)、2-溴-3-氟-5-甲基吡啶 (102.1mg, 0.54mmol, 1.5当量)、CuI (36.2mg, 0.19mmol, 0.5当量) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150.0mg, 1.1mmol, 3.0当量)。在115℃下在氮气下将所得混合物搅拌2小时, 冷却至室温, 用水 (10mL) 稀释, 并且用EtOAc (10mL) 萃取两次。将所合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤两次, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下浓缩, 并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯 (SHIMADZU (HPLC-01)): 柱, XBridge Shield RP180BD柱, 5μm, 19\*150mm; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和ACN (43% 梯度直到45%, 9分钟); 检测器, UV254 nm, 得到100mg 1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮 (化合物691), 呈黄色油状。LRMS (ES) m/z 438 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.60 (d, J=10.5Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.00 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.842-4.897 (m, 1H), 4.76 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 3H), 4.55-4.39 (m, 3H), 3.78 (dt, J=17.4, 8.4Hz, 1H), 2.42 (d, J=0.8Hz, 3H)。

[1681] 5. 分离化合物691对映异构体: 对映异构体691A和对映异构体691B



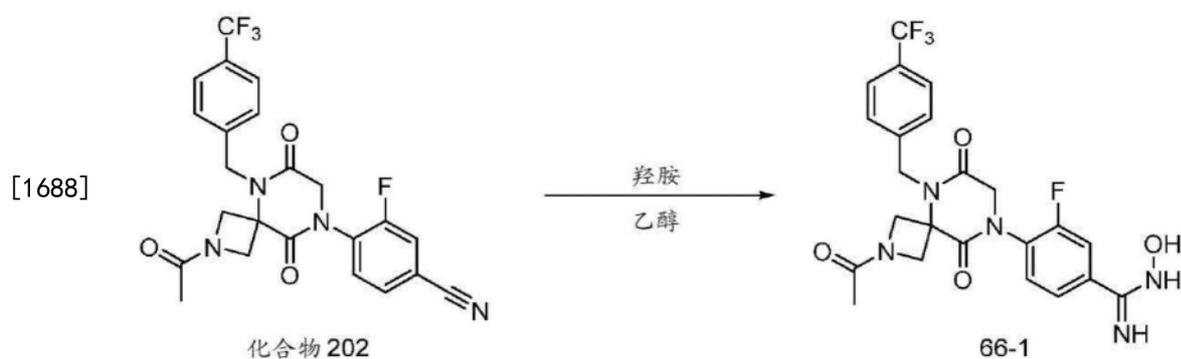
[1683] 通过手性制备型HPLC利用以下条件对1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮 (80mg, 0.18mmol, 1.0当量) 的外消旋化合物进行提纯 ((Prep-HPLC-009): 柱, CHIRALPAK IE, 2\*25cm, 5μm; 流动相, 40% EtOH/MTBE (8mM NH<sub>3</sub>.MeOH), 19分钟; 检测器, UV 254nm), 得到25mg (第一洗脱峰) 对映异构体691A和17mg (第二洗脱峰) 对映异构体691B, 呈白色固体状。

[1684] 对映异构体691A的表征。LCMS (ES)  $m/z$  438 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 5.00 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.76 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.56 (m, 3H), 4.56-4.40 (m, 3H), 3.86-3.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。分析型手性HPLC RT: 1.16min (CHIRALPAK IE-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ ; MtBE (0.1%DEA) : EtOH=50:50, 1ml/min)。

[1685] 对映异构体691B的表征。LCMS (ES)  $m/z$  438 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 5.00 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.76 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.55 (m, 3H), 4.55-4.40 (m, 3H), 3.86-3.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。分析型手性HPLC RT: 2.76min (CHIRALPAK IE-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ ; MtBE (0.1%DEA) : EtOH=50:50, 1ml/min)。

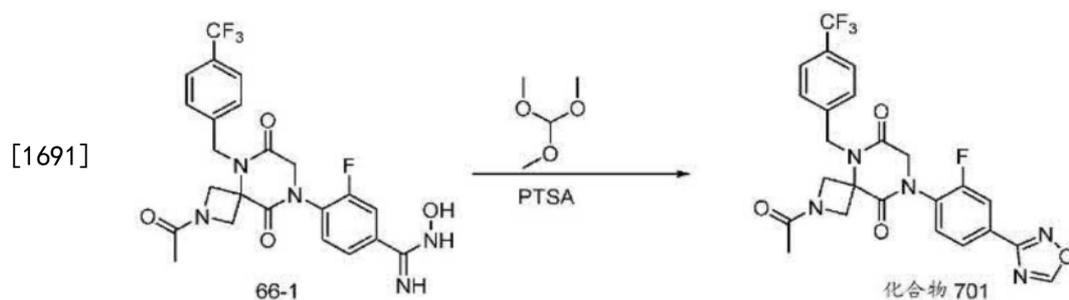
[1686] 实施例66: 合成化合物701

[1687] 1. 合成中间物66-1



[1689] 向化合物202 (3.0g, 6.3mmol, 1.0当量) 在乙醇 (20.0mL) 中的悬浮液中加入羟胺 (2.0mL, 50wt% 水溶液)。在室温下搅拌过夜之后, 通过过滤收集沉淀物, 再用水洗涤并干燥, 得到1.6g (50%) 4-(2-乙酰基-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟-N-羟基苯甲酰胺 (中间物66-1), 呈白色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  508 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.87 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.60 (dt,  $J=19.1, 8.2\text{Hz}$ , 5H), 5.97 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.56 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (s, 2H), 4.38 (d,  $J=9.7\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 1.75 (s, 3H)。

[1690] 2. 合成化合物701



[1692] 在室温下向4-(2-乙酰基-6,9-二氧化-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟-N-羟基苯甲酰胺 (100mg, 0.2mmol, 1.0当量) 在三甲氧基甲烷 (1.0mL) 中的溶液中加入PTSA (3.39mg, 0.02mmol, 0.1当量)。在回流下将混合物搅拌过夜, 冷却至室温, 浓缩至干燥, 并且与ACN (5.0mL) 一起湿磨。收集固体并干燥, 得到81mg (79%) 2-乙酰基-8-(2-氟-4-(1,2,4-恶二唑-3-基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5,8-三氮

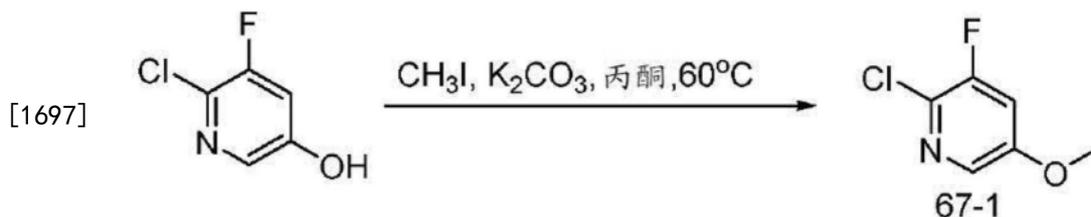
杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(化合物701)。LRMS(ES) $m/z$  518.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.90(d,J=1.7Hz,1H),8.07(dd,J=16.1,9.6Hz,2H),7.71(d,J=7.9Hz,2H),7.60-7.51(m,1H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),5.21(d,J=16.5Hz,1H),5.00(d,J=16.4Hz,1H),4.77(d,J=9.3Hz,1H),4.61(d,J=10.6Hz,1H),4.51(s,2H),4.27(dd,J=20.0,9.9Hz,2H),1.86(d,J=1.7Hz,3H)。

[1693] 通过与针对化合物701所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1694]	化合物编号	LRMS(ES) $m/z$
	702	M+H=532.0

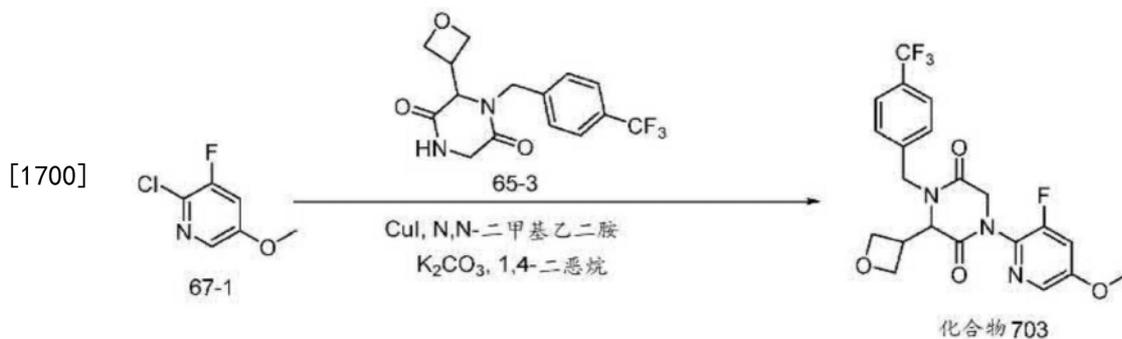
[1695] 实施例67:合成化合物703

[1696] 1.合成中间物67-1



[1698] 在室温下向6-氯-5-氟吡啶-3-醇(500.0mg,3.4mmol,1.0当量)在丙酮(5.0mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (697.9mg,5.1mmol,1.5当量)和碘甲烷(524.4mg,3.7mmol,1.1当量)。在60°C下将所得混合物搅拌2小时,冷却至室温,用水(20mL)稀释,并且用EtOAc(30mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(30mL)洗涤两次,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,并且在减压下浓缩,得到500mg 2-氯-3-氟-5-甲氧基吡啶(中间物67-1),呈黄色油状。LRMS(ES) $m/z$  162(M+H)。

[1699] 2.合成化合物703



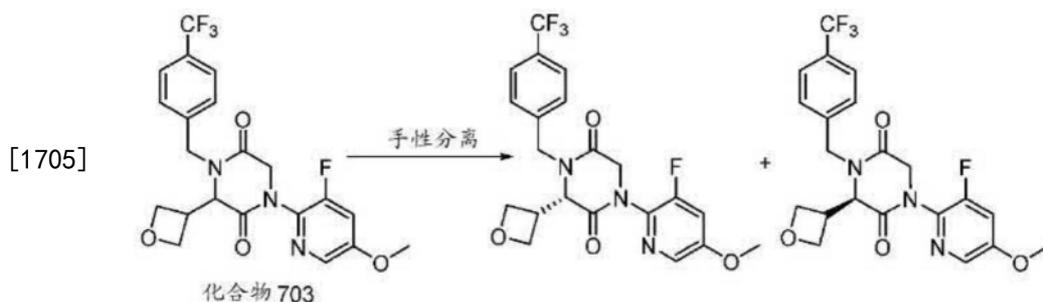
[1701] 在室温下向6-(氧杂环丁-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(150.0mg,0.46mmol,1.0当量)在二恶烷(1.0mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(45.3mg,0.24mmol,0.5当量)、2-氯-3-氟-5-甲氧基吡啶(112.2mg,0.7mmol,1.5当量)、(2-氨基乙基)二甲胺(22.6mg,0.26mmol,0.56当量)和 $K_2CO_3$ (187.6mg,1.36mmol,3.0当量)。在110°C下将所得混合物搅拌2小时,冷却至室温,滤出固体,用水(10mL)稀释,并且用EA(10mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(10mL)洗涤两次,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,在减压下浓缩,并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯((SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Prep OBD C18柱,30\*150mm 5 $\mu$ m;流动相,水(0.05%TFA)和ACN(40%梯度直到48%,9分钟);检测器,UV 254nm),得到100mg 1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(化合物703),呈白色固体状。LRMS(ES) $m/z$  454(M+H)。<sup>1</sup>H NMR

(300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.42 (dd, J=10.9, 2.6Hz, 1H), 5.00 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.83-4.69 (m, 2H), 4.69-4.35 (m, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.69 (m, 1H)。

[1702] 通过与针对化合物703所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
691	M+H=438
711	M+H=490
723	M+H=416.1
736	M+H=449
747	M+H=457
758	M+H=400
761	M+H=418
769	M+H=420
772	M+H=438
775	M+H=438

[1704] 5. 分离化合物703对映异构体: 对映异构体703A和对映异构体703B



[1706] 通过手性制备型HPLC利用以下条件对1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(80mg, 0.18mmol, 1.0当量)的外消旋化合物进行提纯(Agela高压急骤色谱): 柱, CHIRALPAK IC, 2\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相, Hex:DCM=3:1和EtOH(1/1, 19分钟); 检测器, UV 254nm, 得到28mg(第一洗脱峰)对映异构体703A和28mg(第二洗脱峰)对映异构体703B, 呈白色固体状。

[1707] 对映异构体703A的表征。LCMS (ES) m/z 454 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.08 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (dd, J=11.0, 2.6Hz, 1H), 5.00 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.82 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.75 (d, J=17.3Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 3H), 4.49 (dd, J=12.6, 8.6Hz, 2H), 4.47-4.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (dq, J=16.2, 7.8Hz, 1H)。分析型手性HPLC RT: 1.99min (CHIRALPAK IC-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; (Hex:DCM=3:1) (0.1%DEA):EtOH=50:50, 1ml/min)。

[1708] 对映异构体703B的表征。LCMS (ES) m/z 454 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.08 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (dd, J=11.0, 2.6Hz, 1H), 5.00 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.85-4.68 (m, 2H), 4.68-4.55 (m, 3H), 4.54-4.32 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (dq, J=16.2, 7.8Hz, 1H)。分析型手性HPLC RT: 2.63min (CHIRALPAK IC-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; (Hex:DCM=3:1) (0.1%DEA):EtOH=50:50, 1ml/min)。

[1709] 通过与针对对映异构体703A和对映异构体703B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

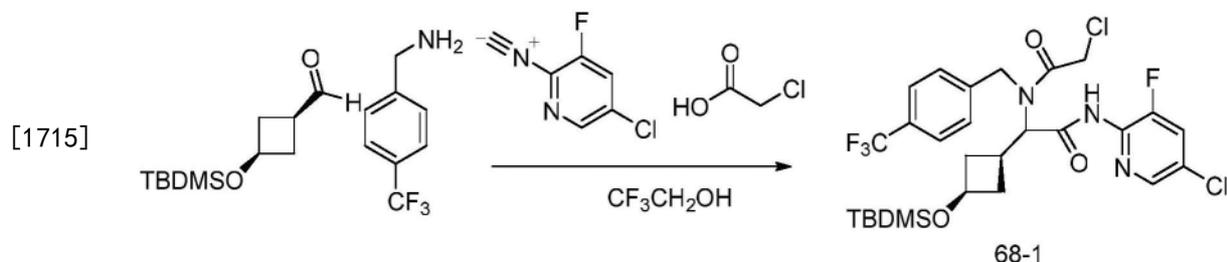
[1710] HPLC分离条件

字母	HPLC 条件
Q	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
U	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=65:35, 1 ml/min

对映异构体 编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	HPLC
691A	M+H=438	1.16	Q
691B	M+H=438	2.76	Q
711A	M+H=490	2.30	S
711B	M+H=490	2.92	S
281A	M+H=457	1.20	T
281B	M+H=457	1.63	T
747A	M+H=457	0.79	U
747B	M+H=457	1.66	U
758A	M+H=400	2.43	T
758B	M+H=400	4.44	T
761A	M+H=418	1.41	U
761B	M+H=418	3.37	U
769A	M+H=420	1.56	Q
769B	M+H=420	4.19	Q
772A	M+H=438	1.23	L
772B	M+H=438	3.21	L
775A	M+H=438	1.32	Q
775B	M+H=438	3.32	Q

[1713] 实施例68:合成化合物739

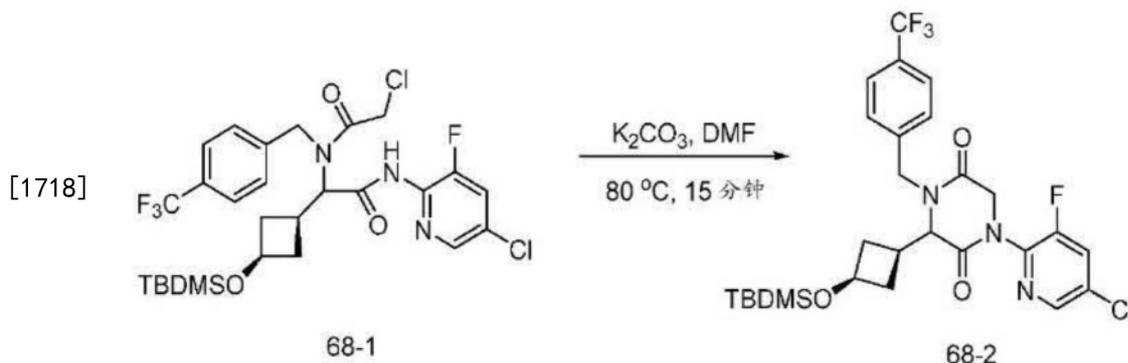
[1714] 1.合成中间物68-1



[1716] 在室温下将(1*s*, 3*s*)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁烷-1- (680mg, 3.17mmol, 1.0当量)和(4-(三氟甲基)苯基)甲胺(556mg, 3.17mmol, 1.0当量)在2,2,2-三氟乙醇(8.0mL)中的混合物搅拌10分钟。向此混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(500mg,

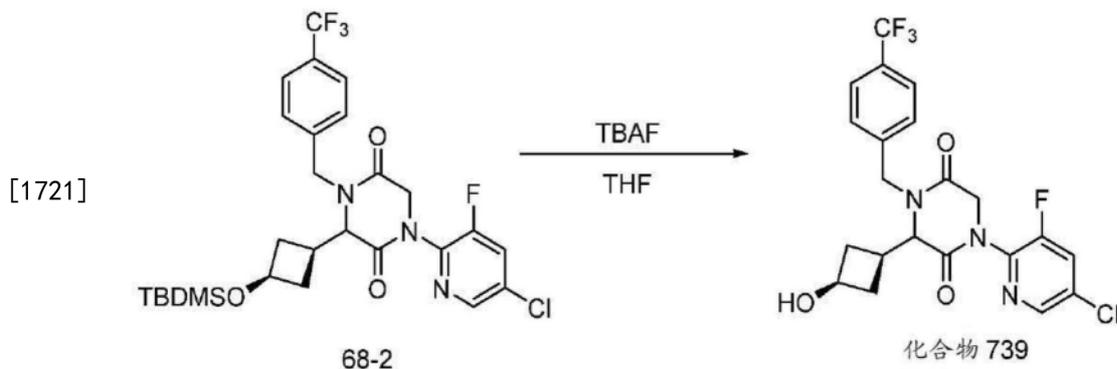
3.17mmol, 1.0当量)和2-氯乙酸(300mg, 3.17mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时,蒸发,利用20% EA/Hex进行提纯,得到933mg (47%) 2-((1s, 3s)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)乙酰胺(中间物68-1)。LRMS (APCI)  $m/z$  623.1 (M+H)。

[1717] 2.合成中间物68-2



[1719] 向2-((1s, 3s)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)乙酰胺(933mg, 1.5mmol, 1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (626mg, 4.5mmol, 3.0当量)。在80°C下将所得混合物搅拌15分钟,冷却至室温,用EA(100mL)稀释,用水(50mL)洗涤三次且用盐水(50mL)洗涤一次,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到760mg (87%) 3-((1s, 3s)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(中间物68-2),呈白色发泡体状。LRMS (APCI)  $m/z$  586.1 (M+H)。

[1720] 3.合成化合物739

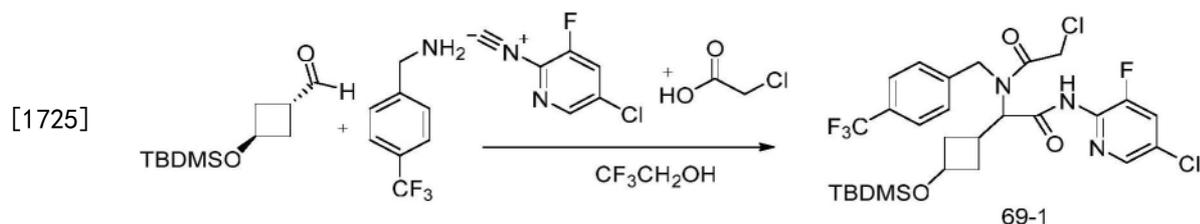


[1722] 向3-((1s, 3s)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(760mg, 1.30mmol, 1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中加入TBAF(2.59mL 1.0M THF溶液, 2.59mmol, 2.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟,用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭,并且用DCM(125mL)稀释。用盐水(75mL)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,在真空中浓缩,并且利用硅胶使用0-100% EA/Hex梯度进行提纯,得到420mg (69%) 1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-((1s, 3s)-3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(化合物739),呈白色发泡体状。(LRMS (APCI)  $m/z$  472.0 (M+H)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J=9.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H), 5.10-5.01 (m, 2H), 4.75 (d,  $J=17.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J=17.0, 13.5$ Hz, 2H), 4.05 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 2.35-2.14 (m, 3H), 1.76 (m,

2H)。

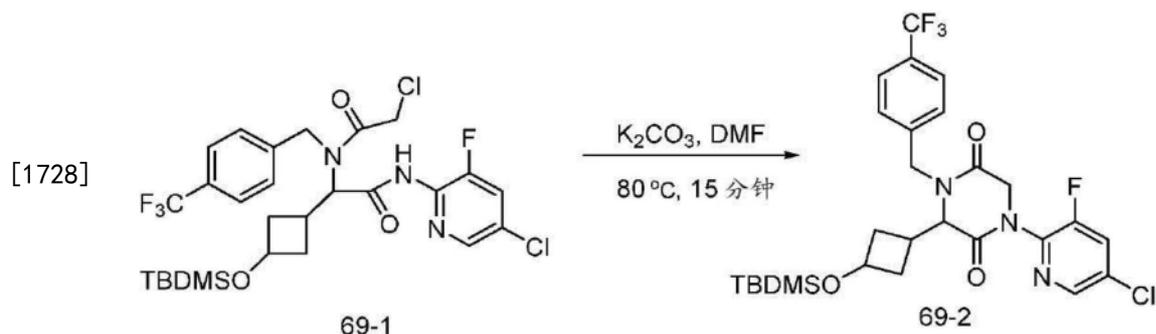
[1723] 实施例69:合成化合物740

[1724] 1.合成中间物69-1



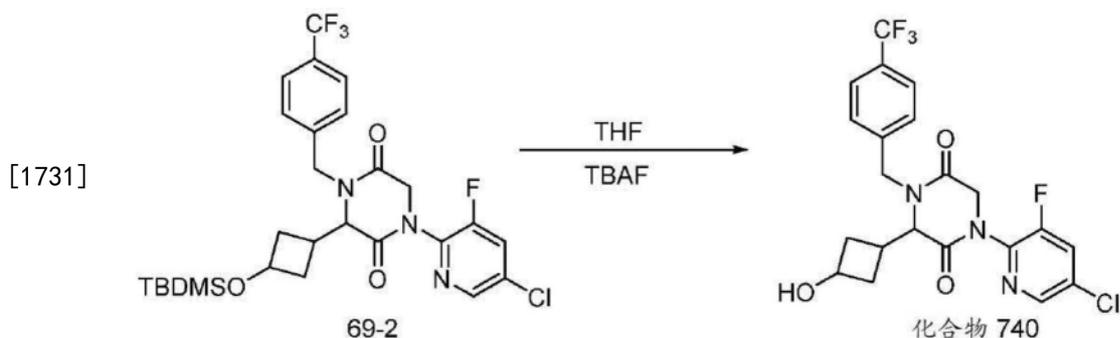
[1726] 在室温下将(1r,3r)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁烷-1-甲醛(680mg, 3.17mmol, 1.0当量)和(4-(三氟甲基)苯基)甲胺(556mg, 3.17mmol, 1.0当量)在2,2,2-三氟乙醇(8.0mL)中的混合物搅拌10分钟。向此混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(500mg, 3.17mmol, 1.0当量)和2-氯乙酸(300mg, 3.17mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌3小时,蒸发,利用20% EA/Hex进行提纯,得到1.2g (59%) 2-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)乙酰胺(中间物69-1;顺式异构体与反式异构体的外消旋混合物),呈白色发泡体状。LRMS (APCI)  $m/z$  623.1 (M+H)。

[1727] 2.合成中间物69-2



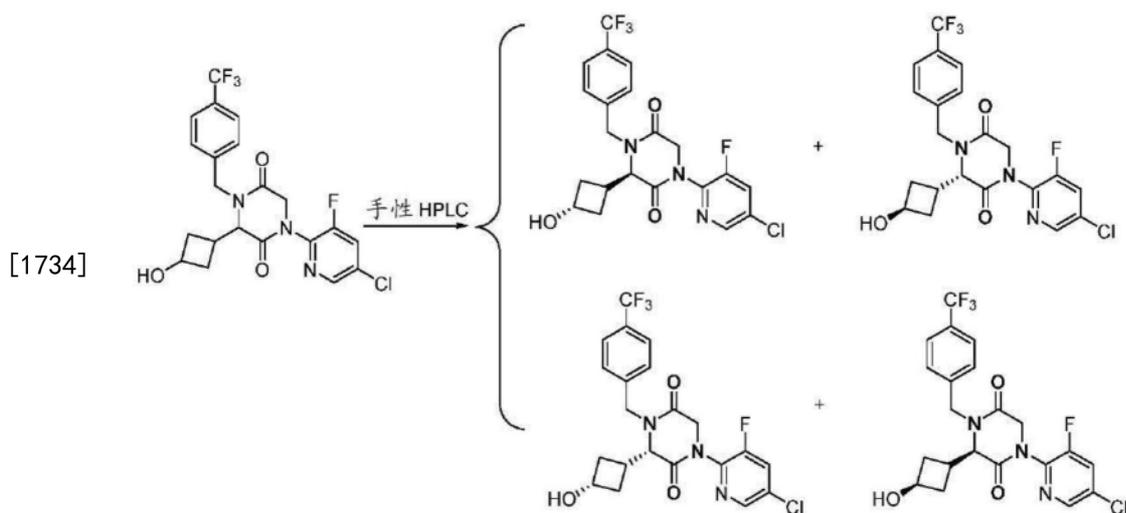
[1729] 向2-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)乙酰胺(1.2g, 2.0mmol, 1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (781mg, 5.6mmol, 3.0当量)。在80°C下将所得混合物搅拌15分钟,冷却至室温,用EA(100mL)稀释,用水(50mL)洗涤三次且用盐水(50mL)洗涤一次,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到988mg (90%) 3-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(中间物69-2;顺式异构体与反式异构体的外消旋混合物),呈白色发泡体状。LRMS (APCI)  $m/z$  586.1 (M+H)。

[1730] 3.合成化合物740



[1732] 向3-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(988mg, 1.69mmol, 1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中加入TBAF(3.37mL 1.0M THF溶液, 3.37mmol, 2.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟, 用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭, 并且用DCM(125mL)稀释。用盐水(75mL)洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 并且利用硅胶使用0%EA/Hex至100%EA/Hex梯度进行提纯, 得到530mg(66%)1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(化合物740; 顺式异构体与反式异构体的1:1混合物), 呈白色发泡体状。LRMS (APCI)m/z 472.0(M+H)。

[1733] 4. 分离化合物740立体异构体: 立体异构体740A、立体异构体740B、立体异构体740C和立体异构体740D



[1735] 通过手性制备型HPLC利用以下条件提纯1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(3-羟基环丁基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(796mg)的立体异构体: 柱, CHIRALPAK IG, 2\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相, 己烷(8mM NH<sub>3</sub>/MeOH)和EtOH(保持35% EtOH持续18分钟); 检测器, UV 254nm/220nm, 得到150mg立体异构体740C、96mg立体异构体740D和250mg立体异构体740A与立体异构体740B的混合物, 通过手性HPLC利用以下条件进一步提纯: 柱, CHIRALPAK IG 20\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相, 己烷(8mM NH<sub>3</sub>/MeOH)和EtOH(保持35% EtOH持续18分钟); 检测器, UV 254nm/220nm, 得到63mg立体异构体740B和118mg立体异构体740A, 呈白色固体状。

[1736] 立体异构体740A的表征。LCMS(ES)m/z 472(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  8.47(d, J=2.1Hz, 1H), 8.24(dd, J=9.4, 2.2Hz, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 5.12-5.00(m, 2H), 4.74(d, J=17.0Hz, 1H), 4.36(dd, J=16.3, 9.8Hz, 2H), 4.04(d, J=

7.7Hz, 1H), 3.86 (q, J=6.6Hz, 1H), 2.22 (dp, J=17.1, 6.6Hz, 3H), 1.73 (q, J=9.4Hz, 2H)。分析型手性HPLC RT:0.85min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm×5cm; 3μ; MtBE (0.1% DEA): EtOH=60:40, 1ml/min)。

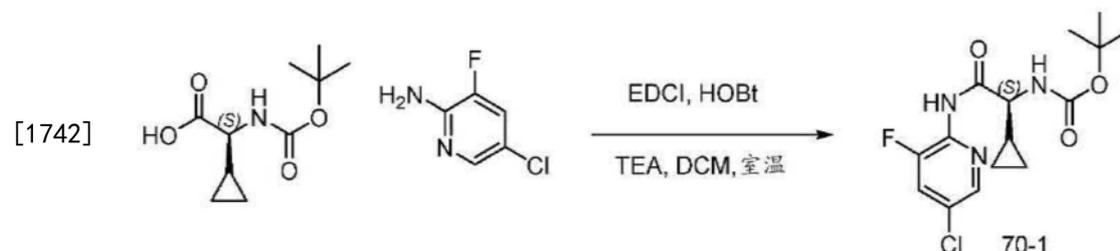
[1737] 立体异构体740B的表征。LCMS (ES) m/z 472 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.25 (dd, J=9.4, 2.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.09-4.97 (m, 2H), 4.78 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.49 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.35 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.18 (t, J=8.7Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.87 (td, J=8.8, 4.4Hz, 2)。分析型手性HPLC RT:0.82min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm×5cm; 3μ; MtBE (0.1% DEA): EtOH=60:40, 1ml/min)。

[1738] 立体异构体740C的表征。LCMS (ES) m/z 472 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.24 (dd, J=9.4, 2.1Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.74 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.36 (dd, J=16.3, 10.0Hz, 2H), 4.04 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.87 (p, J=7.1Hz, 1H), 2.35-2.12 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.73 (q, J=9.4Hz, 2H)。分析型手性HPLC RT:1.56min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm×5cm; 3μ; MtBE (0.1% DEA): EtOH=60:40, 1ml/min)。

[1739] 立体异构体740D的表征。LCMS (ES) m/z 472 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (t, J=1.9Hz, 1H), 8.25 (dt, J=9.4, 1.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.9Hz, 2H), 5.09-4.97 (m, 2H), 4.78 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.49 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.35 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 2.95 (d, J=9.3Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H)。分析型手性HPLC RT:2.98min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm×5cm; 3μ; MtBE (0.1% DEA): EtOH=60:40, 1ml/min)。

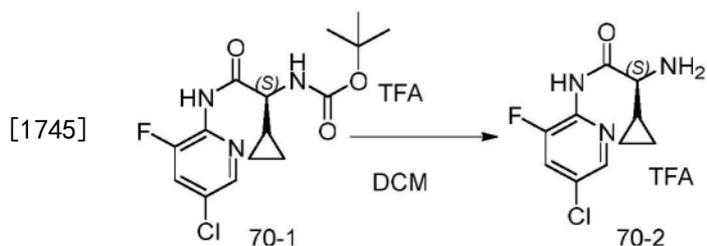
[1740] 实施例70:合成化合物750

[1741] 1.合成中间物70-1



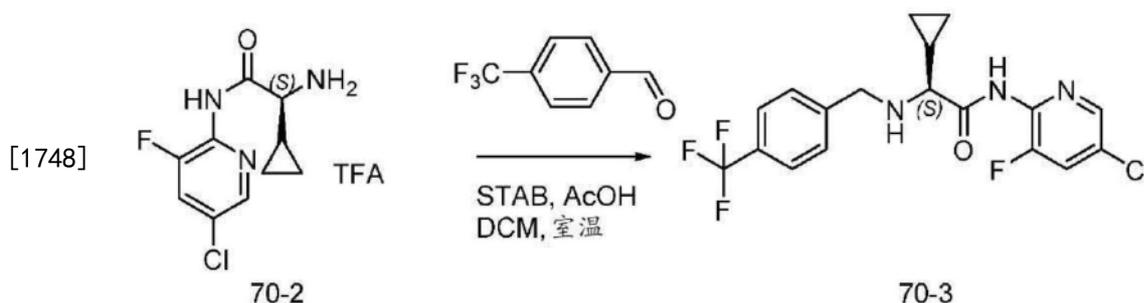
[1743] 向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环丙基乙酸(1.0g, 4.6mmol, 1.0当量)在DCM(50.0mL)中的溶液中加入EDCI(1.8g, 9.3mmol, 2.0当量)、HOBt(0.63g, 4.6mmol, 1.0当量)和TEA(1.3mL, 9.3mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌5分钟之后,向此混合物中加入5-氯-3-氟吡啶-2-胺(0.8g, 5.6mmol, 1.2当量)。将混合物继续搅拌过夜,浓缩至干燥,用EA稀释,用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶使用EA/HE作为洗脱剂进行提纯,得到730mg(46%)(S)-2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-环丙基-2-氧代乙基)胺甲酸叔丁酯(中间物70-1),呈白色固体状。LRMS (ES) m/z 344.1 (M+H)。

[1744] 2.合成中间物70-2



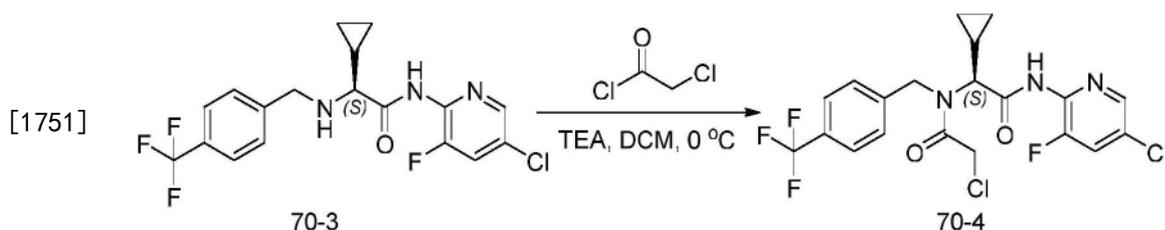
[1746] 在室温下向(S)-2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-环丙基-2-氧代乙基)胺甲酸叔丁酯(560mg, 1.6mmol, 1.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中加入TFA(2.0mL)。在室温下将混合物搅拌1小时并浓缩至干燥,得到550mg(98%) (S)-2-氨基-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-环丙基乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(中间物70-2)。LRMS(ES)  $m/z$  244.0(M+H)。

[1747] 3.合成中间物70-3



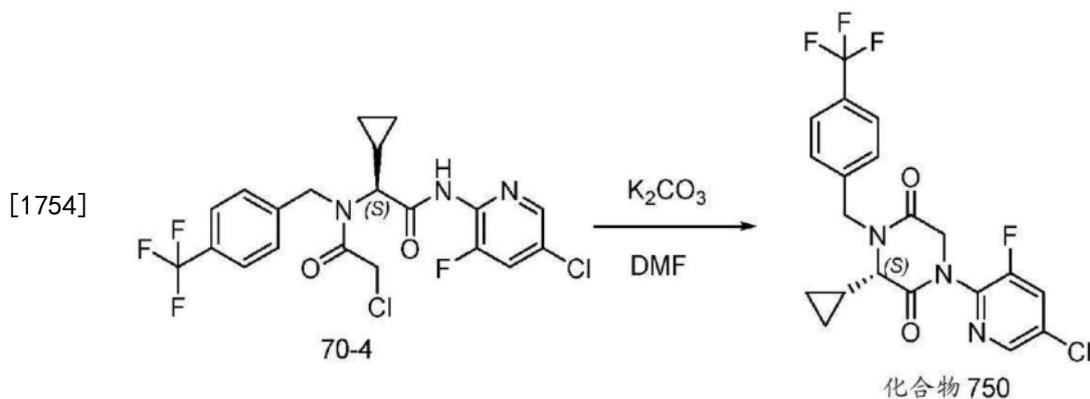
[1749] 在室温下向(S)-2-氨基-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-环丙基乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(280mg, 0.8mmol, 1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中加入4-(三氟甲基)苯甲醛(177mg, 1.0mmol, 1.3当量)。在室温下搅拌5分钟之后,向此混合物中加入STAB(497mg, 2.3mmol, 3.0当量)。混合物在室温下持续4小时,利用加入HCl(1N)直到Ph达到1-2而将其淬灭,搅拌10分钟,用饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH9-10,并且用DCM萃取五次。使所合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并且通过硅胶使用20-100% EA/HE梯度作为洗脱剂进行提纯,得到300mg(95%) (S)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-环丙基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)乙酰胺(中间物70-3)。LRMS(ES)  $m/z$  402(M+H)。

[1750] 4.合成中间物70-4



[1752] 向冷却至0°C的(S)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-环丙基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)乙酰胺(300mg, 0.7mmol, 1.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中加入2-氯乙酰氯(110mg, 1.0mmol, 1.3当量)和TEA(0.2mL, 1.5mmol, 2.0当量)。在0°C下将混合物搅拌30分钟,用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭,并且用DCM萃取两次。使所合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到350mg(S)-2-氯-N-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-环丙基-2-氧代乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(中间物70-4)。LRMS(ES)  $m/z$  478(M+H)。

[1753] 5.合成化合物750



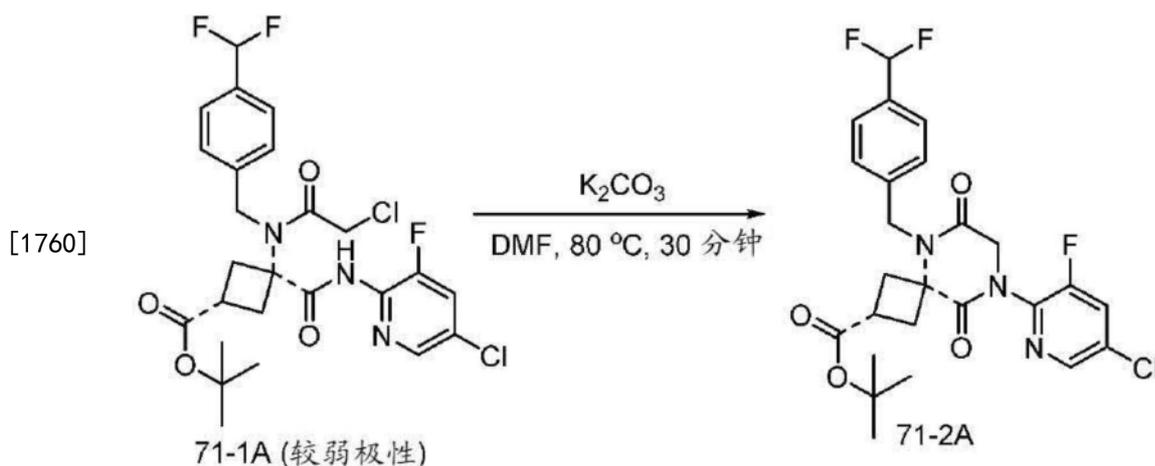
[1755] 向(S)-2-氯-N-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-环丙基-2-氧代乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰胺(350mg, 0.7mmol, 1.0当量)在DMF(5.0mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (204mg, 1.5mmol, 2.0当量)。在80℃下将混合物搅拌1小时,冷却,用EA稀释,通过硅藻土过滤,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 梯度是10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,30分钟)进行提纯,得到34mg(10%, 经过两个步骤)(S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-环丙基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(化合物750)。LRMS(ES)m/z 442(M+H)。 $^1H$  NMR(400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$ 8.22(d, J=2.1Hz, 1H), 7.58-7.47(m, 3H), 7.34(d, J=8.0Hz, 2H), 5.18(d, J=15.6Hz, 1H), 4.59(d, J=17.0Hz, 1H), 4.45-4.29(m, 2H), 3.25(d, J=8.7Hz, 1H), 1.15-1.02(m, 1H), 0.67-0.45(m, 3H), 0.38-0.27(m, 1H)。

[1756] 通过与针对化合物750所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

化合物编号	LRMS(ES)m/z
751	M+H=392.0

[1758] 实施例71:合成非对映异构体875A

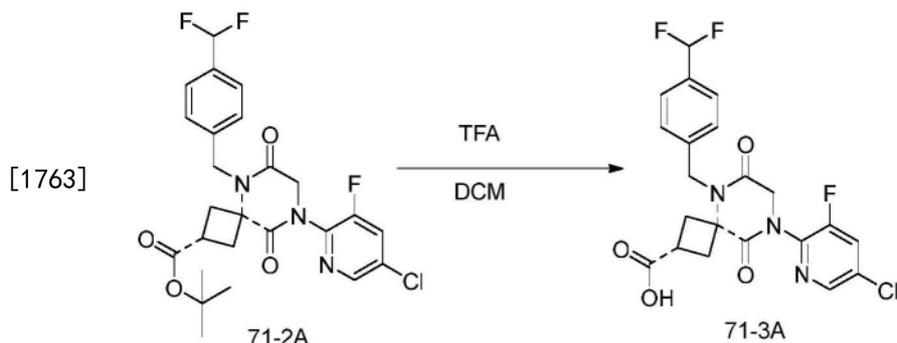
[1759] 1.合成中间物非对映异构体71-2A



[1761] 在室温下向中间物非对映异构体71-1A(800mg, 1.4mmol, 1.0当量)在DMF(3.0mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (397mg, 2.9mmol, 2.0当量)。在80℃下将混合物搅拌30分钟,冷却至室温,过滤,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 40-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度,25分钟)进行提纯,得到510mg 68% 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯甲基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯非对映异构

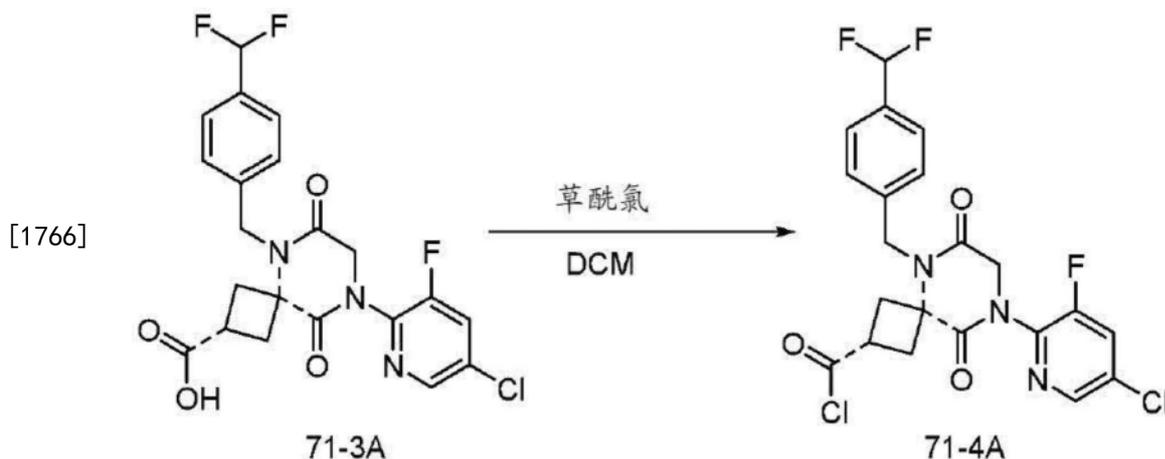
体(中间物非对映异构体71-2A)。LRMS(ES)m/z 468(M+H-tBu)。如此实施例中所使用,虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1762] 2.合成中间物非对映异构体71-3A



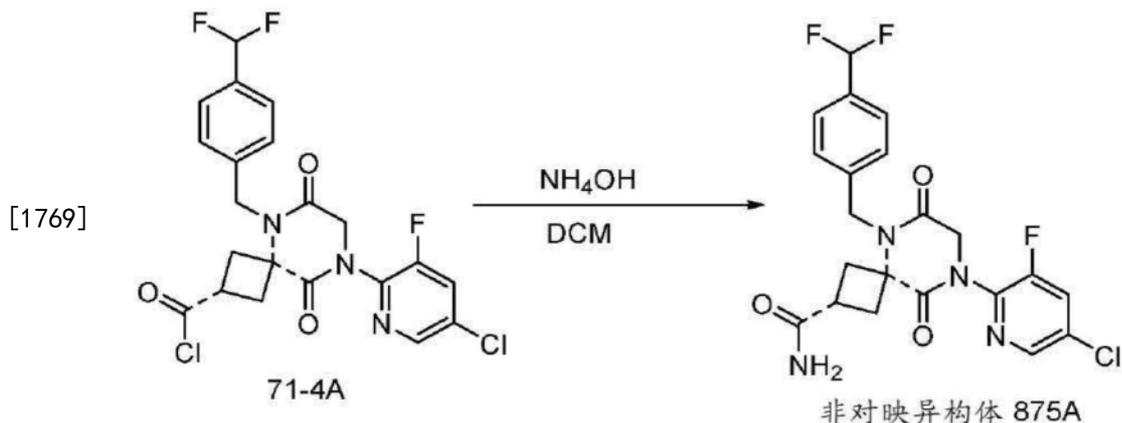
[1764] 在室温下向中间物非对映异构体71-2A(510mg,1.0mmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中加入TFA(1.0mL)。在室温下将混合物搅拌30分钟并浓缩,获得呈8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯甲基)-6,9-二氧化-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸的非对映异构体(中间物非对映异构体71-3A)形式的相应酸,未进行进一步提纯就用于下一个步骤。

[1765] 3.合成中间物非对映异构体71-4A



[1767] 在室温下向中间物非对映异构体71-3A(455mg,1.0mmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中加入草酰氯(1.0mL)和一滴DMF。在室温下将混合物搅拌30分钟并浓缩,获得8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯甲基)-6,9-二氧化-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基氯化物的非对映异构体(中间物非对映异构体71-4A),未进行进一步提纯就用于下一个步骤。

[1768] 4.合成非对映异构体875A



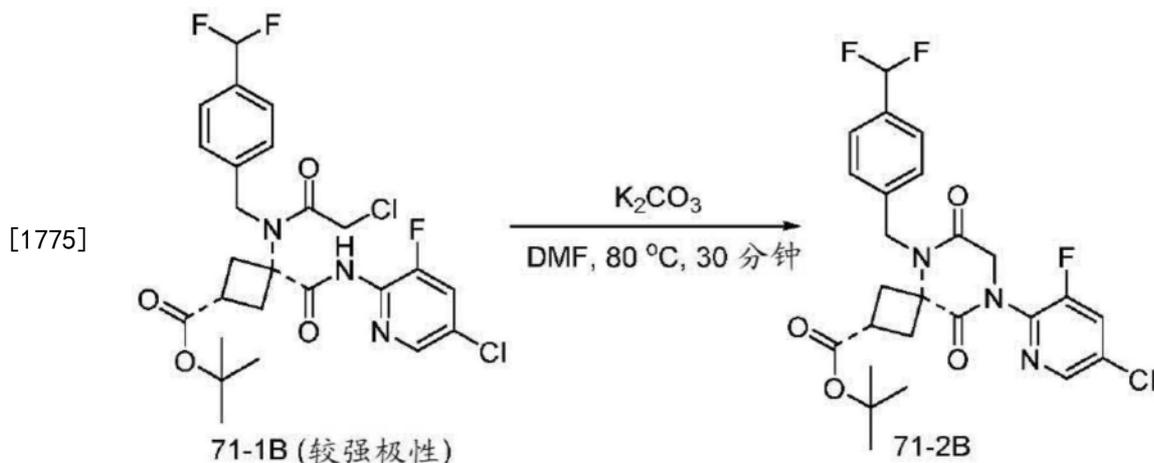
[1770] 在室温下向中间物非对映异构体71-4A (472mg, 1.0mmol, 1.0当量) 在DCM (10.0mL) 中的溶液中加入氢氧化铵 (1.0mL, 30wt%)。在室温下将混合物搅拌30分钟, 浓缩, 并且通过反相HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水 (都含0.1%甲酸) 梯度, 25分钟) 进行提纯, 得到121mg (27%, 经过三个步骤) 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺的非对映异构体 (非对映异构体875A)。LRMS (ES)  $m/z$  467 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.71-7.63 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 7.39 (d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 6.70 (t,  $J=56.4$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.04 (p,  $J=8.5$ Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 4H), 2.01 (s, 3H)。

[1771] 通过与针对非对映异构体875A所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

非对映异构体编号	LRMS (ES) $m/z$	<sup>1</sup> H NMR
[1772] 870A	M+H=499	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.36 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.47 (br, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.05 - 2.69 (m, 8H)。
871A	M+H=513	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.43 (d,

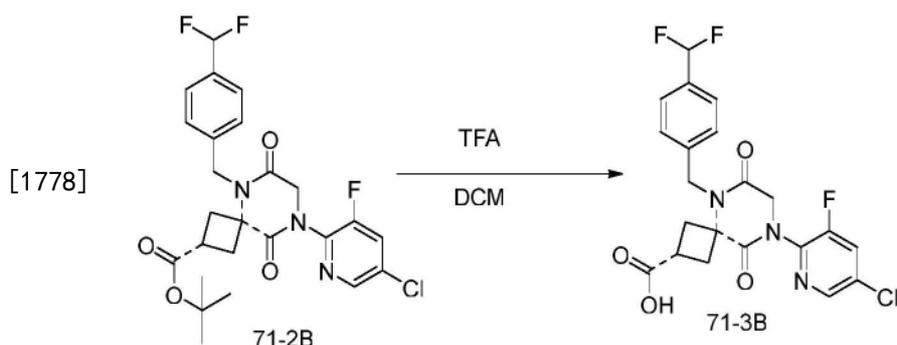
非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		$J = 8.0$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 2.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H)。
872A	M+H=451	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.03 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H)。
873A	M+H=465	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.23 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 5H)。
874A	M+H=479	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.19 (p, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H)。
876A	M+H=435.0	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.23 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.94 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 4H)。

[1774] 实施例72:合成非对映异构体875B1.合成中间物非对映异构体71-2B



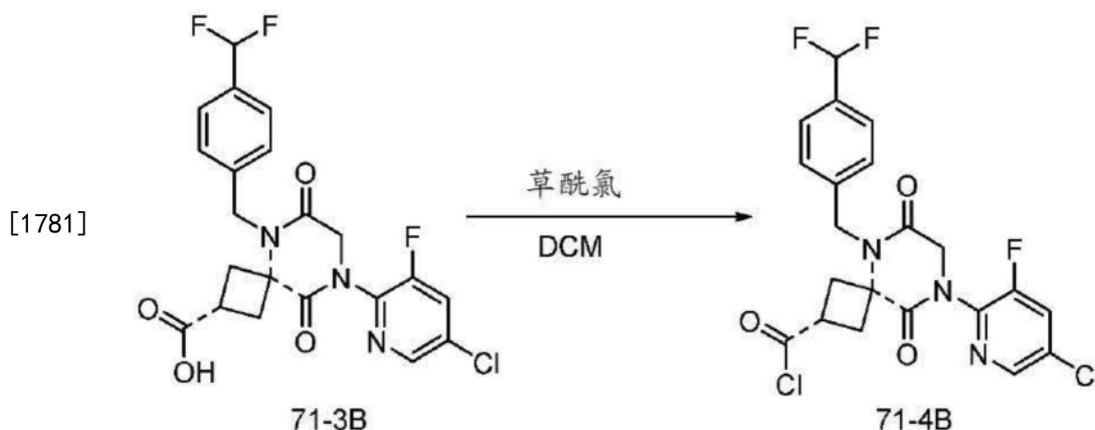
[1776] 在室温下向中间物非对映异构体71-2B(1000mg, 1.8mmol, 1.0当量)在DMF(3.0mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (497mg, 3.6mmol, 2.0当量)。在80℃下将混合物搅拌30分钟,冷却至室温,过滤,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 40-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯,得到680mg 72% 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯基)-6,9-二氧化-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯非对映异构体(中间物非对映异构体71-2B)。LRMS (ES)  $m/z$  524 (M+H)。如此实施例中所使用,虚线键---表明起始物质的立体化学构象在产物化合物中得以保留。

[1777] 2. 合成中间物非对映异构体71-3B



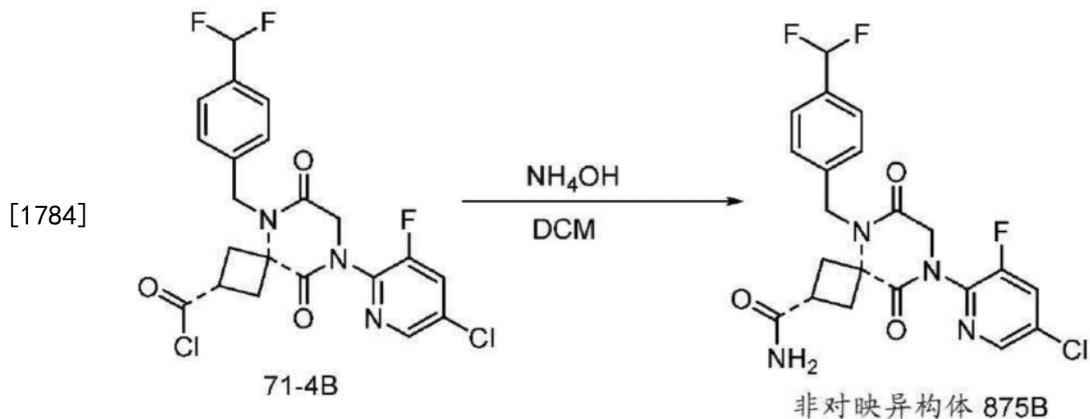
[1779] 在室温下向中间物非对映异构体71-2B(680mg, 1.3mmol, 1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中加入TFA(1.0mL)。在室温下将混合物搅拌30分钟并浓缩,获得呈8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯基)-6,9-二氧化-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸的非对映异构体(中间物非对映异构体71-3B)形式的相应酸,未进行进一步提纯就用于下一个步骤。

[1780] 3. 合成中间物非对映异构体71-4B



[1782] 在室温下向中间物非对映异构体71-3B(606mg, 1.0mmol, 1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中加入草酰氯(1.0mL)和一滴DMF。在室温下将混合物搅拌30分钟并浓缩,获得呈8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯基)-6,9-二氧化-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基氯化物的非对映异构体(中间物非对映异构体71-4B)形式的相应酰氯,未进行进一步提纯就用于下一个步骤。

[1783] 4. 合成非对映异构体875B



[1785] 在室温下向中间物非对映异构体71-4B(626mg, 1.0mmol, 1.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中加入氢氧化铵(1.5mL, 30wt%)。在室温下将混合物搅拌30分钟, 浓缩, 并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸)梯度, 25分钟)进行提纯, 得到340mg (57%, 经过三个步骤) 8-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲基)苯甲基)-6,9-二氧化-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酰胺非对映异构体(非对映异构体875B)。LRMS (ES)  $m/z$  467 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 7.41 (d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 6.71 (t,  $J=56.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H)。

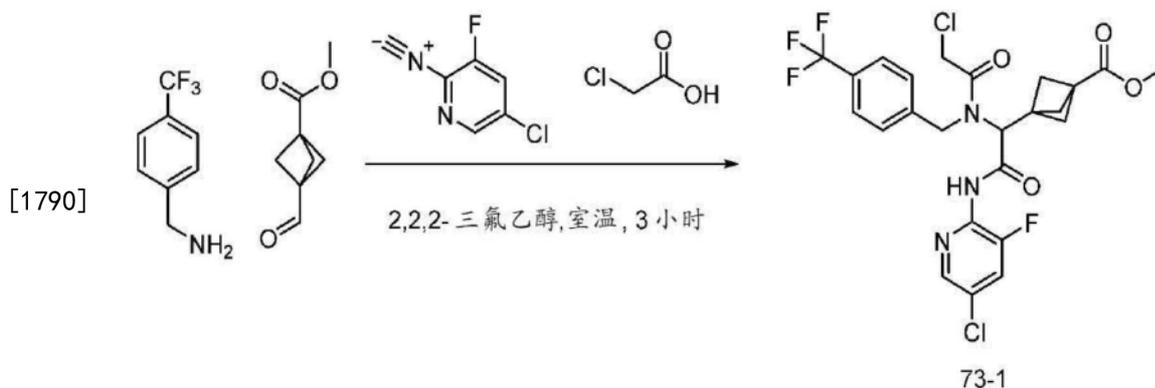
[1786] 通过与针对非对映异构体875B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1787]

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
870B	M+H=499	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 5H)。
871B	M+H=513	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 13.8, 8.0 Hz, 2H), 3.00 (p, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 2.83 (br, 6H), 2.65 - 2.54 (m, 2H)。
872B	M+H=451	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dt, <i>J</i> = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H)。
873B	M+H=465	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.35 (d, <i>J</i> =

非对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		1.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 5H)。
[1788] 874B	M+H=479	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 2H)。
876B	M+H=435.0	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.3 Hz, 2H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.36 (s, 0H), 4.95 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H)。
877B	M+H=485	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.05 (qd, <i>J</i> = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H)。

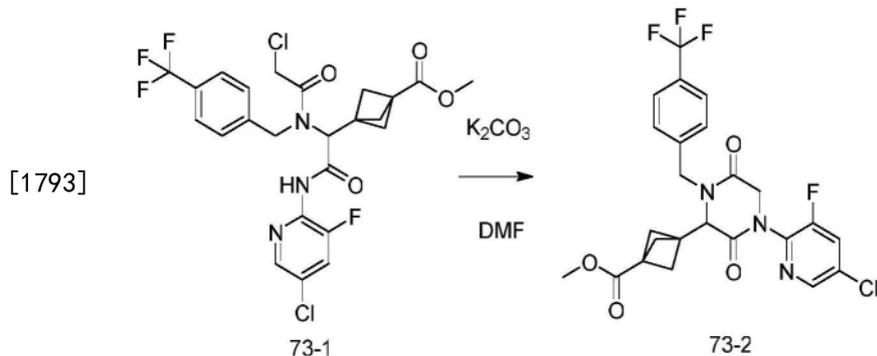
[1789] 实施例73:合成化合物7841.合成中间物73-1



[1791] 向(4-(三氟甲基)苯基)甲胺(568mg, 3.2mmol, 1.0当量)在2,2,2-三氟乙醇(5.0mL)中的溶液中加入3-甲酰基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(500mg, 3.2mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向此所得混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(511mg,

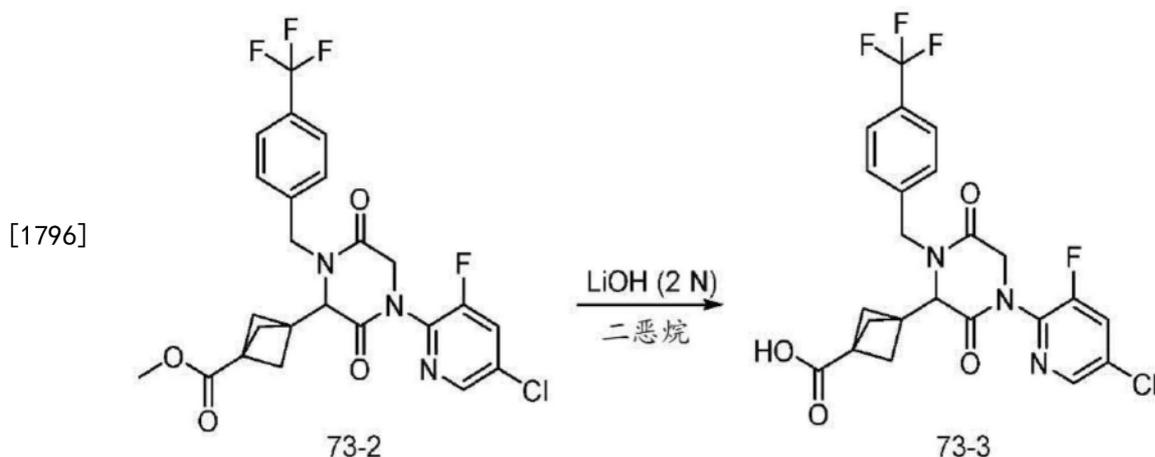
3.2mmol, 1.0当量) 和氯乙酸 (337mg, 3.6mmol, 1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱进行提纯, 用EA/HE洗脱, 得到1.8g (99%) 3-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-2-氧代乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间物73-1), 呈发泡体状。LRMS (ES)  $m/z$  562 (M+H)。

[1792] 2. 合成中间物73-2



[1794] 在室温下向3-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-2-氧代乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(1.8g, 3.2mmol, 1.0当量)在DMF (5.0mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$  (0.9g, 6.4mmol, 2.0当量)。在80℃下将混合物搅拌30分钟, 用EA (20mL) 稀释, 过滤并浓缩。将残余物与ACN一起湿磨, 得到1.2g (71%) 3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间物73-2)。LRMS (ES)  $m/z$  526.1 (M+H)。 $^1H$  NMR (400MHz, 二氯甲烷- $d_2$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.43 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 5.45 (d,  $J=15.3$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.01 (d,  $J=15.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.16 (s, 6H)。

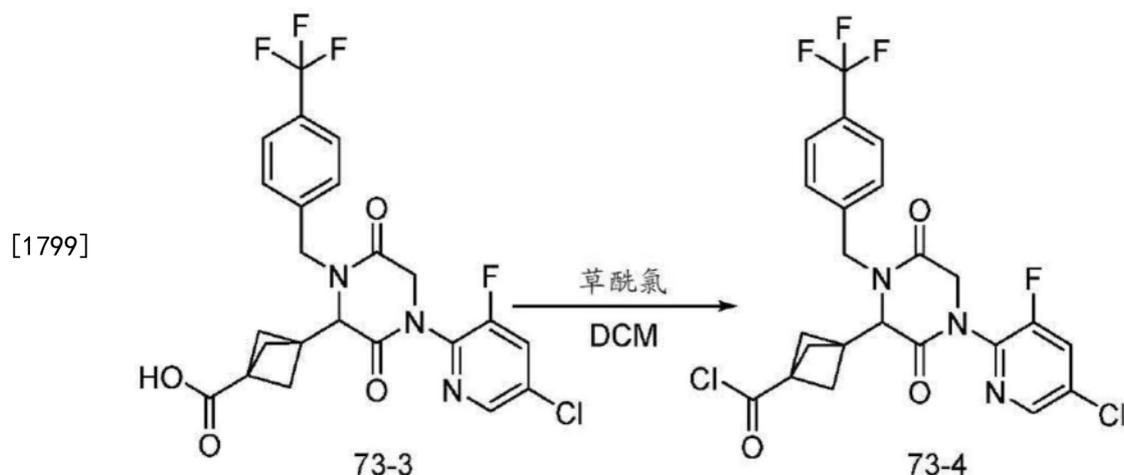
[1795] 3. 合成中间物73-3



[1797] 在室温下向3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(1.2g, 2.3mmol, 1.0当量)在二恶烷(2.0mL)中的溶液中加入LiOH (2.3mL, 2N, 4.6mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌30分钟, 酸化至pH 1-3, 并且用EA萃取三次。将所合并的萃取物用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩, 得到1.16g (99%) 3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(中间物73-3)。LRMS (ES)  $m/z$  512 (M+H)。 $^1H$  NMR (400MHz, 三氯甲烷- $d$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.31 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 5.43 (d,  $J=15.2$ Hz,

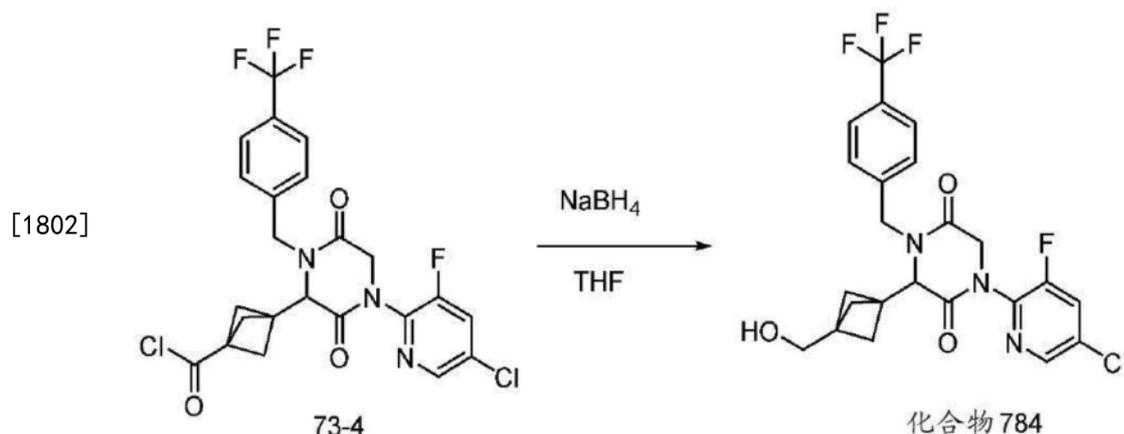
1H), 4.44(s, 2H), 3.97(s, 1H), 3.89(d, J=15.2Hz, 1H), 2.14(s, 6H)。

[1798] 4.合成中间物73-4



[1800] 在室温下向3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(80mg, 0.16mmol, 1.0当量)在DCM(6.0mL)中的溶液中加入草酰氯(0.5mL)和一滴DMF。在室温下将混合物搅拌30分钟并浓缩,获得3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧基氯化物(中间物73-4),未进行进一步提纯就用于下一个步骤。

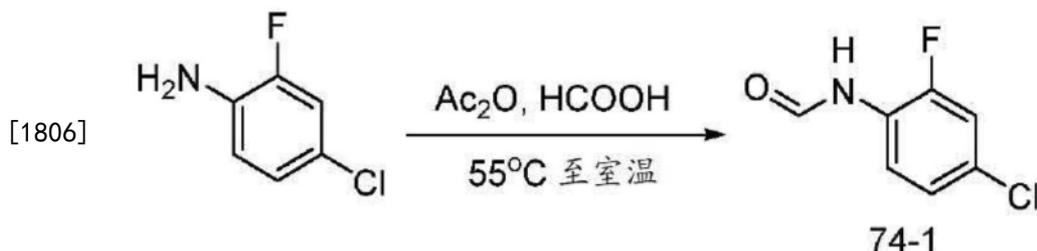
[1801] 5.合成化合物784



[1803] 向冷却至0℃的3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧基氯化物(0.16mmol, 1.0当量)在THF(6.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(12mg, 0.31mmol, 2.0当量)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,用HCl(1N)酸化至pH 1-3,并且用EA萃取三次。将所合并的萃取物用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并且通过反相HPLC(Phenomenex, gemini 5u C18 150×21.2mm, 梯度是10-100%乙腈/水(都含0.1%甲酸), 25分钟)进行提纯,得到14mg(18%, 经过两个步骤)1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(化合物784)。LRMS(ES) m/z 498.1 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 三氯甲烷-d) δ8.22(d, J=2.1Hz, 1H), 7.58-7.46(m, 3H), 7.31(d, J=8.0Hz, 2H), 5.45(d, J=15.2Hz, 1H), 4.42(q, J=15.1Hz, 2H), 3.95(s, 1H), 3.89(d, J=15.1Hz, 1H), 3.57(d, J=4.1Hz, 2H), 1.78(s, 6H)。

[1804] 实施例74:合成化合物866

[1805] 1. 合成中间物74-1



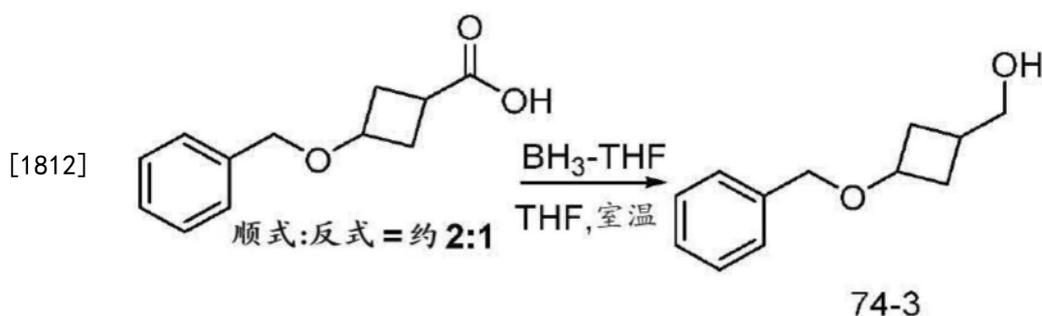
[1807] 在55°C下将Ac<sub>2</sub>O (14g, 137mmol, 4.0当量)与甲酸 (154g, 154mmol, 4.5当量)的混合物搅拌2小时。向冷却至0°C的混合物中逐滴加入4-氯-2-氟苯胺 (5g, 34.4mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,并且与Et<sub>2</sub>O一起湿磨,得到5.3g (84%) N-(4-氯-2-氟苯基)甲酰胺 (中间物74-1),呈白色固体状。LRMS (ES) m/z 174 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.56-7.36 (m, 1H), 7.25 (ddd, J=8.8, 2.4, 1.3Hz, 1H)。

[1808] 2. 合成中间物74-2



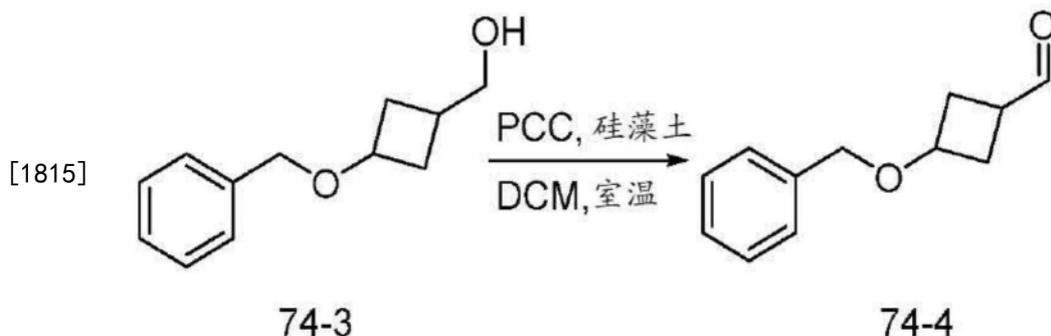
[1810] 在10分钟的时间段内向冷却至0°C的N-(4-氯-2-氟苯基)甲酰胺 (5.1g, 29.4mmol, 1.0当量)和TEA (9.0g, 87.9mmol, 6当量)在DCM (100mL)中的搅拌溶液中逐滴加入含三光气 (3.8g, 12.6mmol, 0.43当量)的DCM (20mL)。在室温下将混合物搅拌过夜,冷却至0°C,用MeOH淬灭,在减压下浓缩,并且通过硅胶使用PE/EA (10/1)作为洗脱剂进行提纯,得到13g (27% 纯) 4-氯-2-氟-1-异氰基苯 (中间物74-2),呈黄色固体状。LRMS (ES) m/z 156 (M+H)。

[1811] 3. 合成中间物74-3



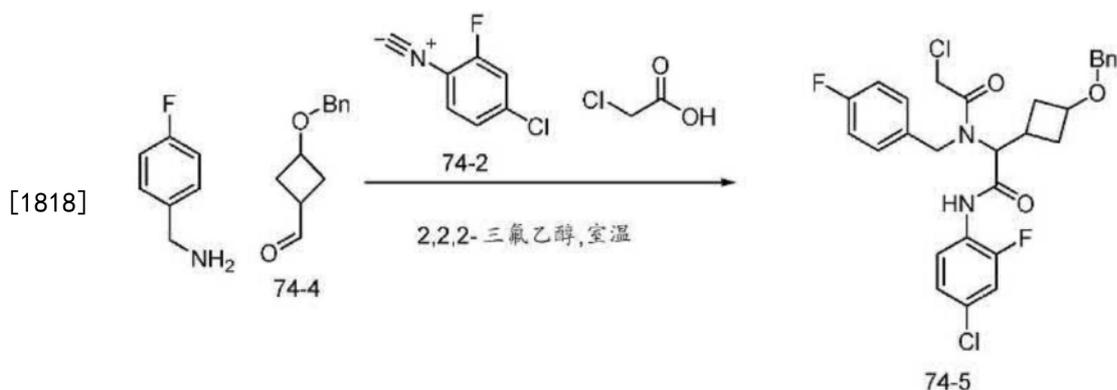
[1813] 在1小时的时间段内向冷却至0°C的3-(苯甲氧基)环丁烷-1-甲酸 (6.5g, 31.5mmol, 1.0当量)在THF (50mL)中的搅拌溶液中逐滴加入BH<sub>3</sub>-THF (1M THF溶液, 157.6mL, 157.6mmol, 5.0当量)。在室温下将混合物搅拌过夜,冷却至0°C,用MeOH淬灭,并且在减压下浓缩,得到6.9g (3-(苯甲氧基)环丁基)甲醇 (中间物74-3),呈黄色固体状。LRMS (ES) m/z 193 (M+H)。

[1814] 4. 合成中间物74-4



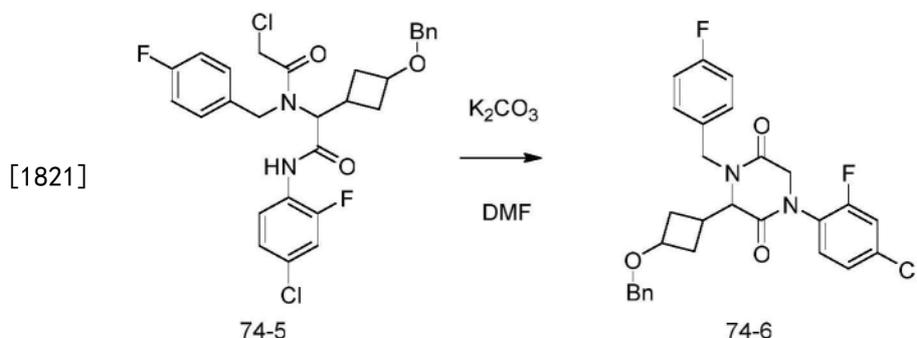
[1816] 向PCC (11.4g, 53.1mmol, 1.5当量) 在DCM (70mL) 中的溶液加入硅藻土 (13g, 216.3mmol, 6.1当量)。在室温下搅拌30分钟之后, 向此混合物中加入3-(苯甲氧基) 环丁基) 甲醇 (6.8g, 35.3mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时, 用Et<sub>2</sub>O (140mL) 稀释, 滤出固体并且在减压下浓缩, 得到6g 3-(苯甲氧基) 环丁烷-1-甲醛 (中间物74-4), 呈黄色固体状。LRMS (ES) m/z 191 (M+H)。

[1817] 5. 合成中间物74-5



[1819] 向4-氟苯基甲胺 (441mg, 3.5mmol, 1.0当量) 在2,2,2-三氟乙醇 (10.0mL) 中的溶液中加入3-(苯甲氧基) 环丁烷-1-甲醛 (673mg, 3.5mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌10分钟之后, 向此所得混合物中加入4-氯-2-氟-1-异氰基苯 (1.85g, 27%纯, 3.2mmol, 1.0当量) 和氯乙酸 (331mg, 3.5mmol, 1.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜, 在减压下浓缩, 并且通过硅胶色谱进行提纯, 用EA/PE (1/6) 洗脱, 得到1.1g 2-(3-(苯甲氧基) 环丁基) -N-(4-氯-2-氟苯基) -2-(2-氯-N-(4-氟苯基) 乙酰氨基) 乙酰胺 (中间物74-5), 呈黄色油状。LRMS (ES) m/z 562 (M+H)。

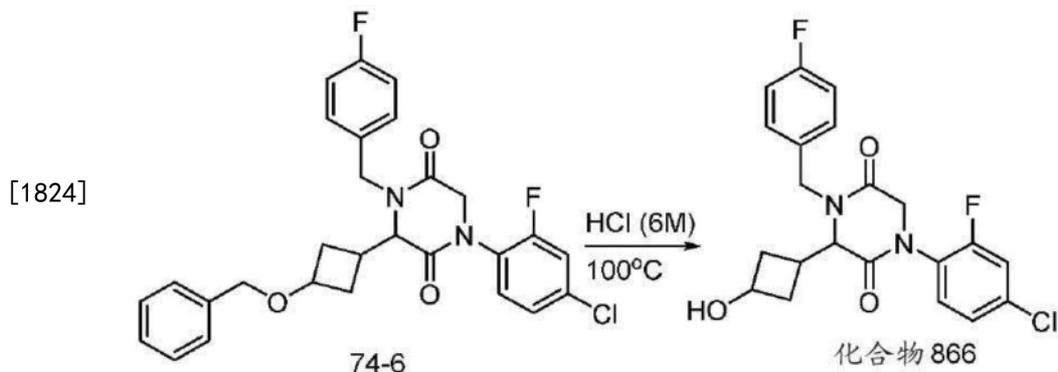
[1820] 6. 合成中间物74-6



[1822] 在室温下向2-(3-(苯甲氧基) 环丁基) -N-(4-氯-2-氟苯基) -2-(2-氯-N-(4-氟苯基) 乙酰氨基) 乙酰胺 (1.1g, 2.0mmol, 1.0当量) 在DMF (15.0mL) 中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

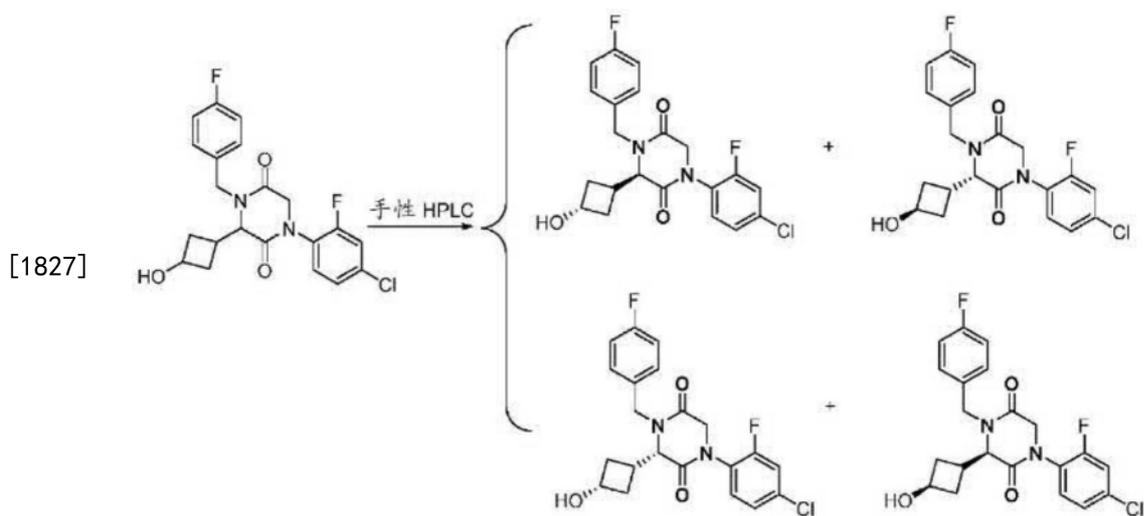
(555mg, 4.0mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌30分钟,用水(30mL)稀释,并且用EA(30mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(30mL)洗涤两次,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在减压下浓缩,得到1g 3-(3-(苯甲氧基)环丁基)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(中间物74-6)。LRMS(ES) $m/z$  511(M+H)。

[1823] 7. 合成化合物866



[1825] 在100℃下将3-(3-(苯甲氧基)环丁基)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯甲基)哌嗪-2,5-二酮(700mg, 1.4mmol, 1.0当量)在HCl(6N, 15mL)中的溶液搅拌过夜,冷却至室温,在减压下浓缩,用水稀释,用碳酸氢钠将pH调节至9,并且用EA(20mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯:(SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Prep C18 OBD柱,5 $\mu\text{m}$ ,19\*150mm;流动相,水(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )和ACN(25%梯度至50%,8分钟);检测器UV 254nm,得到230mg 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮(化合物866)。LRMS(ES) $m/z$  421(M+H)。

[1826] 8. 分离化合物866立体异构体:立体异构体866A、立体异构体866B、立体异构体866C和立体异构体866D



[1828] 通过手性制备型HPLC利用以下条件提纯1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氟苯甲基)-3-(3-羟基环丁基)哌嗪-2,5-二酮(230mg, 0.55mmol, 1.0当量)的立体异构体:柱,CHIRALPAK IF,2\*25cm,5 $\mu\text{m}$ ;流动相,MTBE(10mM  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ )和EtOH(保持5% EtOH持续13分钟);检测器,UV 254nm/220nm,得到86mg立体异构体866A、23mg立体异构体866D,和100mg立体异构体866B与立体异构体866C的混合物,通过手性HPLC利用以下条件进一步提纯;柱CHIRALPAK

IG 20\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相, MTBE (10mM NH<sub>3</sub>/MeOH) 和 EtOH (保持30% EtOH持续10分钟); 检测器, UV 254nm/220nm, 得到68mg 立体异构体866B和18mg 立体异构体866C, 呈白色固体状。

[1829] 立体异构体866A的表征。LCMS (ES) m/z 421 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.65-7.50 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.8Hz, 2H), 5.13-4.98 (m, 2H), 4.72 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.21 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.09 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.89 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (s, 2H)。分析型手性HPLC RT: 0.90min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE (0.1% DEA) : EtOH=70:30, 1ml/min)。

[1830] 立体异构体866B的表征。LCMS (ES) m/z 421 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.66-7.50 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.8Hz, 2H), 5.09 (d, J=6.5Hz, 1H), 5.03 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.73 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.21 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.09 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.89 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.27-2.17 (m, 3H), 1.74 (s, 2H)。分析型手性HPLC RT: 1.5min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE (0.1% DEA) : EtOH=70:30, 1ml/min)。

[1831] 立体异构体866C的表征。LCMS (ES) m/z 421 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.65-7.49 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 3H), 7.27-7.13 (m, 2H), 5.06-4.94 (m, 2H), 4.77 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.32 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.08 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.00 (d, J=8.9Hz, 1H), 2.94 (dq, J=9.2, 4.7, 2.8Hz, 1H), 2.23 (qd, J=8.0, 6.6, 4.7Hz, 2H), 1.88 (td, J=8.8, 4.5Hz, 2H)。分析型手性HPLC RT: 0.89min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE (0.1% DEA) : EtOH=70:30, 1ml/min)。

[1832] 立体异构体866D的表征。LCMS (ES) m/z 421 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.65-7.50 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 2H), 5.07-4.94 (m, 2H), 4.77 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.32 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.18 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.08 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.00 (d, J=8.9Hz, 1H), 2.95 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.23 (qd, J=8.2, 6.6, 4.5Hz, 2H), 1.87 (ddd, J=13.0, 8.9, 4.2Hz, 2H)。分析型手性HPLC RT: 1.86min (CHIRALPAK IG-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE (0.1% DEA) : EtOH=70:30, 1ml/min)。

[1833] 通过与针对立体异构体866A、立体异构体866B、立体异构体866C和立体异构体866D描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

编号	HPLC 条件
Q	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
V	CHIRALPAK IG-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min
W	CHIRALPAK IG-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1 ml/min

[1834]

化合物 编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
889A	M+H=530.0	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.44 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 5.37 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.39 (m, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 3.74 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 3H), 2.56 - 2.23 (m, 3H), 1.91 (q, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H)。
889B	M+H=530.0	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 5.36 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.45 (m, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.05 (h, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.09 (m, 4H)。
890A	M+H=436.1	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 5.28 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.42 (m, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 2H)。
890B	M+H=436.0	(400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.1

[1835]

化合物 编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 2H), 4.12 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.73 (tt, $J = 7.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.51 - 2.33 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H)。
891A	M+H=468.1	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.66 - 4.46 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.54 - 2.07 (m, 4H)。
891B	M+H=468.1	(400 MHz, 二氯甲烷- $d_2$ ) $\delta$ 8.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.66 - 4.46 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.54 - 2.07 (m, 4H)。
740A	M+H=472	(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.12 - 5.00 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 16.3, 9.8$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.86 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.43 - 2.12 (m, 3H), 1.73 (q, $J = 9.4$ Hz, 2H)。
740B	M+H=472	(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.26-2.28 (m, 2H), 1.87 (td, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 2H)。
740C	M+H=472	(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.11 -

[1836]

化合物 编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		5.00 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 16.3, 10.0$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.87 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.37 - 2.04 (m, 3H), 1.73 (q, $J = 9.4$ Hz, 2H)。
740D	M+H=472	(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.25 (dt, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H)。
892A	M+H=422	(300 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.20 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 26.0, 6.9$ Hz, 2H), 2.50 - 2.26 (m, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)。
892B	M+H=422	(300 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 1H), 2.38 (dtt, $J = 13.3, 6.6, 3.1$ Hz, 2H), 2.15 - 1.96 (m, 2H)。
892C	M+H=422	(300 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 2.39 (dh, $J = 14.1, 7.4, 6.9$ Hz, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 2H)。
892D	M+H=422	(300 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J$

[1837]

化合物 编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		= 17.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.03 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.08 (dq, <i>J</i> = 15.5, 8.3, 7.7 Hz, 1H), 2.39 (dtt, <i>J</i> = 12.3, 6.0, 3.3 Hz, 2H), 2.05 (dtt, <i>J</i> = 13.1, 8.9, 4.1 Hz, 2H)。
893A	M+H=438	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 23.0, 16.1 Hz, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, <i>J</i> = 15.7, 9.6 Hz, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H)。
893B	M+H=438	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.07 - 4.90 (m, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 16.3, 8.1 Hz, 2H), 4.19 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 1H), 2.22 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 2H)。
893C	M+H=438	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 3H), 1.72 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H)。
893D	M+H=438	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.03 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.96 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 16.3, 8.1 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 2.96 (d, <i>J</i> = 22.1 Hz, 1H), 2.22 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.5 Hz, 2H), 1.86 (td, <i>J</i> = 11.9, 11.2, 4.2 Hz, 2H)。
894A	M+H=418	(300 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 5.25 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> =

[1838]

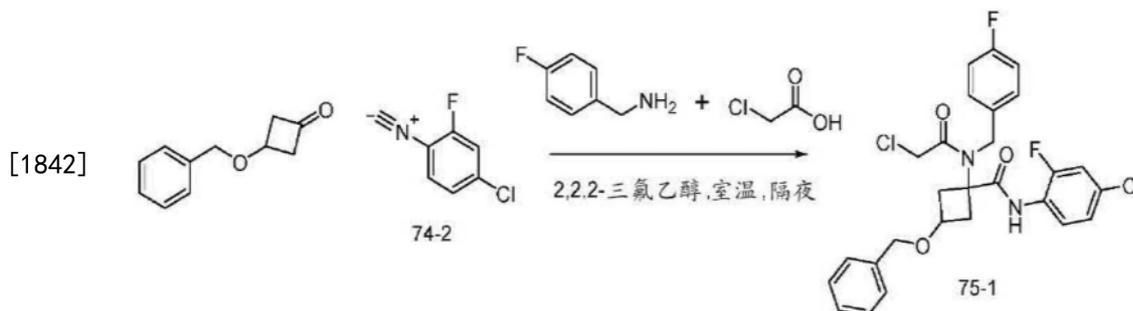
化合物编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.88 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)。
894B	M+H=418	(300 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 5.22 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.09 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 1.95 (m, 2H)。
894C	M+H=418	(300 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 5.25 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.49-2.29 (m, 6H), 1.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。
894D	M+H=418	(300 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 5.22 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.09 (h, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 5H), 2.16 - 1.93 (m, 2H)。

化合物编号	停留时间(分钟)	HPLC 条件
740A	0.85	W
740B	0.82	W
740C	1.56	W
740D	2.98	W
892A	0.95	Q
892B	0.98	Q
892C	1.49	Q
892D	1.88	Q
893A	1.37	T
893B	1.40	T

化合物编号	停留时间(分钟)	HPLC 条件
893C	2.00	T
893D	2.80	T
[1839] 894A	2.73	V
894B	3.86	V
894C	1.16	V
894D	1.17	V

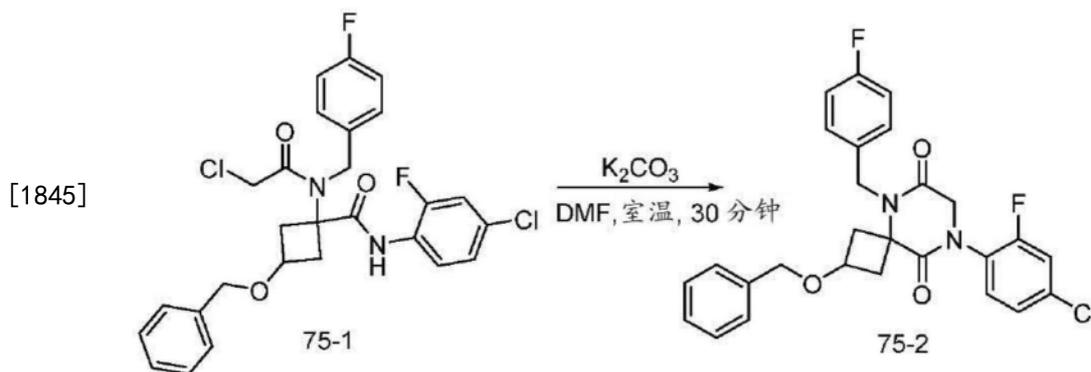
[1840] 实施例75:合成化合物867

[1841] 1.合成中间物75-1



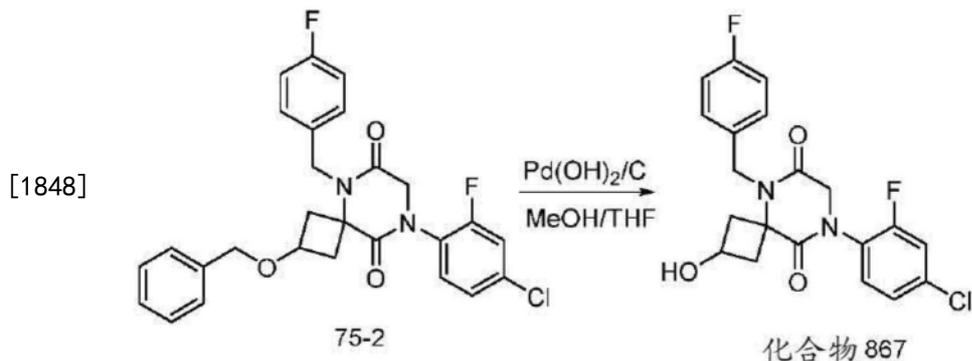
[1843] 向4-氟苯基甲胺 (355mg, 2.8mmol, 1.0当量) 在2,2,2-三氟乙醇 (10.0mL) 中的溶液中加入3-(苯甲氧基)环丁-1-酮 (500mg, 2.8mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向此所得混合物中加入4-氯-2-氟-1-异氰基苯 (1.5g, 未提纯混合物) 和氯乙酸 (266mg, 2.8mmol, 1.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱进行提纯,利用EA/PE (1/5) 洗脱,得到1.1g (21%) 3-(苯甲氧基)-N-(4-氯-2-氟苯基)-1-(2-氯-N-(4-氟苯基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酰胺 (中间物75-1), 呈黄色油状。LRMS (ES) m/z 533 (M+H)。

[1844] 2.合成中间物75-2



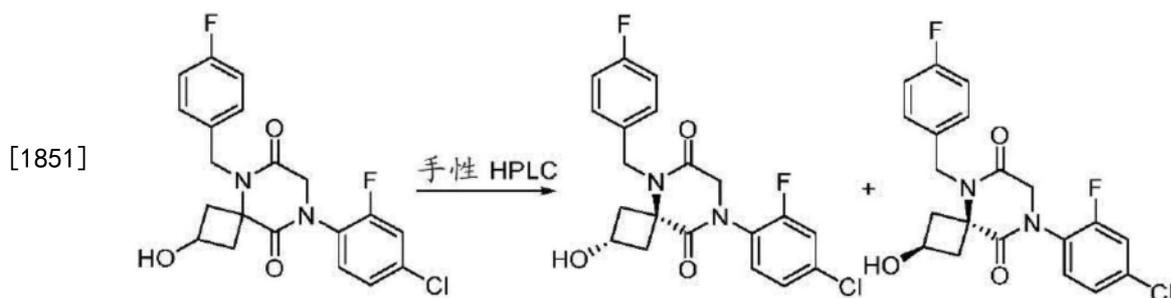
[1846] 向3-(苯甲氧基)-N-(4-氯-2-氟苯基)-1-(2-氯-N-(4-氟苯基)乙酰氨基)环丁烷-1-甲酰胺 (546mg, 1.0mmol, 1.0当量) 在DMF (8.0mL) 中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (285mg, 2.0mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌1小时,用水 (20mL) 稀释,并且用EA (60mL) 萃取三次。将所合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩,得到550mg 2-(苯甲氧基)-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮 (中间物75-2)。LRMS (ES) m/z 497 (M+H)。

## [1847] 3. 合成化合物867



[1849] 向2-(苯甲氧基)-8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯甲基)-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(660mg, 1.3mmol, 1.0当量)在MeOH(7mL)和THF(7mL)中的搅拌溶液中逐份加入Pd(OH)<sub>2</sub>/C(132mg)。在室温下在氢气(气球)下将混合物搅拌3小时,滤出固体,浓缩,并且通过Prep-HPLC利用以下条件进行提纯:(SHIMADZU)柱,XBridge Prep C180BD柱,5μm,30\*150mm;流动相,水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和ACN(25%梯度直到50%,8分钟);检测器UV 254nm,得到150mg(27%)8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯甲基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(化合物867)。LRMS(ES)m/z 407(M+H)。

## [1850] 4. 分离化合物867非对映异构体:非对映异构体867A和非对映异构体867B



[1852] 通过手性制备型HPLC利用以下条件提纯8-(4-氯-2-氟苯基)-5-(4-氟苯甲基)-2-羟基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,9-二酮(150mg, 0.37mmol, 1.0当量)的外消旋化合物:柱, CHIRALPAK IF-3, 2\*25mm, 5μm;流动相,Hex(8mM NH<sub>3</sub>/MeOH)和EtOH(60/40);检测器,UV 254nm,得到89mg第一洗脱峰(非对映异构体867A)和31mg第二洗脱峰(非对映异构体867B),呈白色固体状

[1853] 非对映异构体867A的表征。LCMS(ES)m/z 407(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>))δ7.67-7.50(m, 2H), 7.40(ddd, J=8.6, 2.3, 1.0Hz, 1H), 7.29(dd, J=8.6, 5.5Hz, 2H), 7.19(t, J=8.9Hz, 2H), 5.30(d, J=6.2Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 4.38(s, 2H), 4.09(q, J=7.3Hz, 1H), 2.65(s, 3H), 2.75-2.55(m, 1H)。分析型手性HPLC RT:1.79min(CHIRALPAK IF-3; 0.46cm×5cm; 3μm; HEX(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1ml/min)。

[1854] 非对映异构体867B的表征。LCMS(ES)m/z 407(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.66-7.54(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.31-7.13(m, 4H), 5.32(d, J=7.0Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.40(s, 2H), 3.93(q, J=6.8Hz, 1H), 2.79(s, 2H), 2.31(d, J=9.7Hz, 2H)。分析型手性HPLCRT:2.66min(CHIRALPAK IF-3; 0.46cm×5cm; 3μm; HEX(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1ml/min)。

[1855] 通过与针对非对映异构体867A和非对映异构体867B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

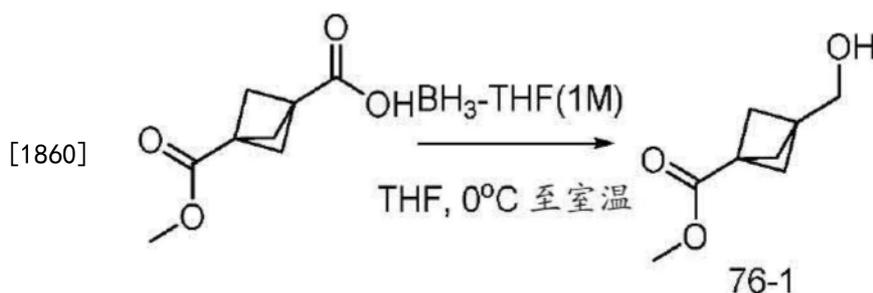
化合物 编号	LRMS (ES) m/Z	<sup>1</sup> H NMR
764	M+H=408.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.28 - 8.20 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 4.29 - 4.04 (m, 1.5H), 3.22 (s, 0.3H), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 10.1, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 14.9, 3.8 Hz, 1H), 2.31 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 0.83 (s, 0H)。
764A	M+H=408.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 2H)。
764B	M+H=408.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 2H)。
868A	M+H=404.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.91 (s, 1H)。
868B	M+H=404.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 二氯甲烷- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 14.8,

[1856]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	<sup>1</sup> H NMR
		3.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)。
[1857] 869A	M-H=422	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.08 (p, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H)。
869B	M+H=424	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.36 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.79 (t, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H), 2.31 (dd, <i>J</i> = 11.3, 8.1 Hz, 2H)。

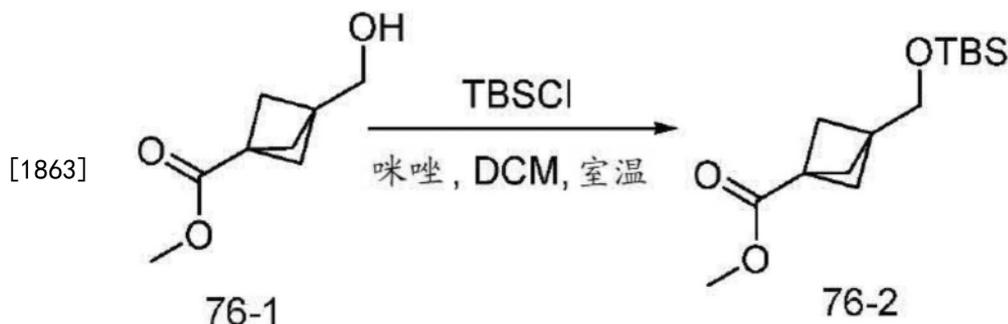
[1858] 实施例76:合成化合物838

[1859] 1.合成中间物76-1



[1861] 在0°C下在1小时的时间段内向甲基3-(甲氧基羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(23.0g, 135.2mmol, 1.0当量)在THF(400.0mL)中的溶液中逐滴加入BH<sub>3</sub>-THF(1M/THF, 162mL, 162mmol, 1.2当量)。在室温下将混合物搅拌过夜,冷却至0°C,用MeOH淬灭,并且在减压下浓缩,得到21g(99%)3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间物76-1),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 157(M+H)。

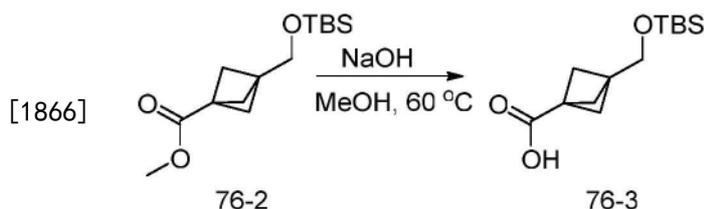
[1862] 2.合成中间物76-2



[1864] 向冷却至0°C的3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(15.0g, 96.0mmol,

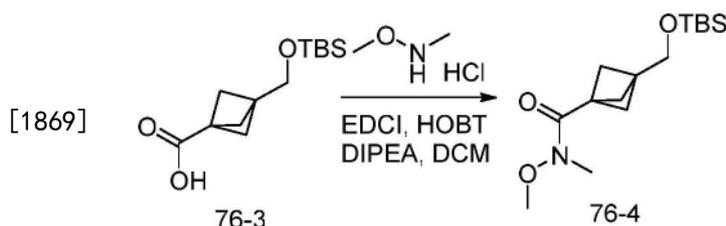
1.0当量)和咪唑(18.0g,264.4mmol,2.75当量)在DCM(300.0mL)中的搅拌溶液中加入TBSCl(19.0g,126.1mmol,1.3当量)。在室温下将混合物搅拌1小时,并且经由硅藻土塞过滤。在减压下浓缩滤液,再溶解在EA(300mL)中,并且向混合物中加入水(300mL)。用EA(300mL)萃取水层。将所合并的有机层用盐水(300mL)洗涤两次,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱使用PE/EA(20/1)作为洗脱剂进行提纯,得到28g(86%)3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间物76-2),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 271(M+H)。

[1865] 3.合成中间物76-3



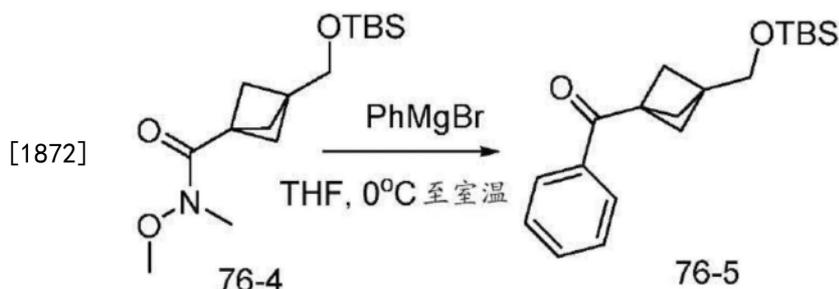
[1867] 向3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(28.0g,103.5mmol,1.0当量)在MeOH(250.0mL)中的溶液中加入NaOH(4.6g,115.0mmol,1.1当量)。在60℃下将混合物搅拌1小时,冷却至室温,用HCl(4N/水)酸化至pH 4,在减压下浓缩,向混合物中加入水(300mL),并且用EA(300mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(300mL)洗涤两次,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在减压下浓缩,得到24g(90%)3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(中间物76-3),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 257(M+H)。

[1868] 4.合成中间物76-4



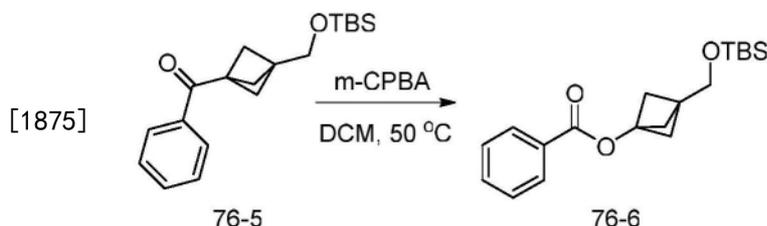
[1870] 向3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(24.0g,93.6mmol,1.0当量)在DCM(400.0mL)中的溶液中加入EDCI(23.3g,121.7mmol,1.3当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向混合物中加入HOBt(2.4g,17.8mmol,0.19当量)、DIEA(38.7g,299.5mmol,3.2当量)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(18.0g,184.4mmol,2.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,用饱和碳酸钠溶液(300mL)洗涤一次且用盐水(300mL)洗涤两次,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在减压下浓缩,得到28g(90%纯度)3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(中间物76-4),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 300(M+H)。

[1871] 5.合成中间物76-5



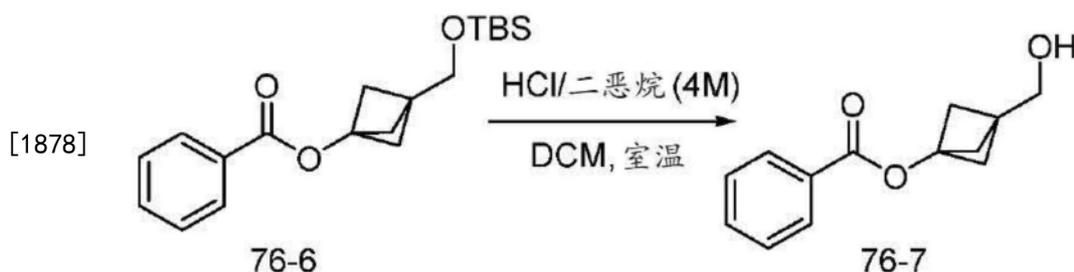
[1873] 在氮气氛围下在30分钟的时间段内向冷却至0°C的3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(28.0g, 93.5mmol, 1.0当量)在THF(280.0mL)中的溶液中逐滴加入苯基溴化镁(3M, 38mL, 114mmol, 1.22当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,冷却至0°C,用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(300mL)淬灭,并且用EA(400mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(400mL)洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/EA(10/1)洗脱,得到17g(57%)3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基(苯基)甲酮(中间物76-5),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 317(M+H)。

[1874] 6.合成中间物76-6



[1876] 向3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基(苯基)甲酮(17.0g, 53.7mmol, 1.0当量)在DCM(340.0mL)中的溶液中加入m-CPBA(24.0g, 118.2mmol, 2.2当量, 85%纯度)。在50°C下将混合物搅拌2天,冷却至0°C,用饱和NaHSO<sub>3</sub>溶液(200mL)淬灭,并且用EA(200mL)萃取两次。将所合并的有机层用饱和碳酸钠溶液(200mL)洗涤一次且用盐水(200mL)洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩,得到18g(90%纯度, 90%)苯甲酸3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基酯(中间物76-6),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 333(M+H)。

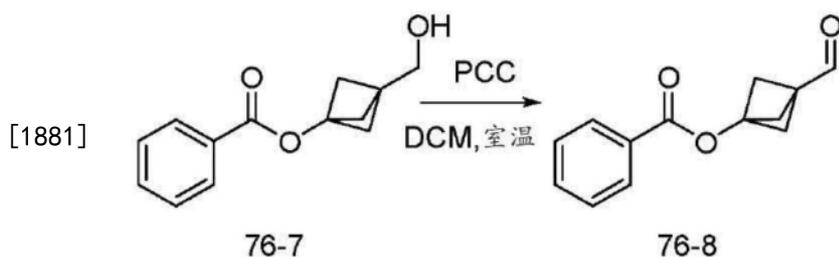
[1877] 7.合成中间物76-7



[1879] 向苯甲酸3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基酯(18.0g, 54.1mmol, 1.0当量)在DCM(180.0mL)中的溶液中加入HCl(4N/二恶烷, 45mL, 180mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,用水(200mL)稀释,并且用EA(200mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(200mL)洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/EA(3/1)洗脱,得到6.2g(52%)苯甲酸3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-

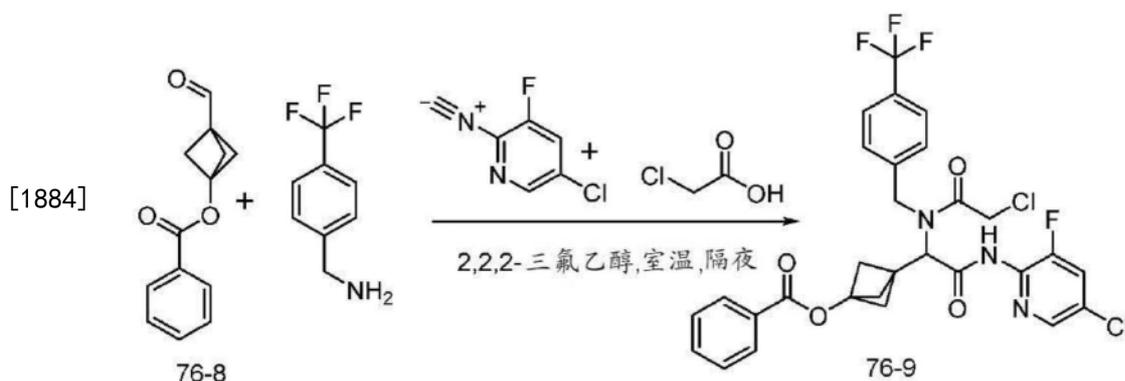
基酯(中间物76-7),呈黄色油状。LRMS (ES)  $m/z$  219 (M+H)。

[1880] 8.合成中间物76-8



[1882] 在室温下向苯甲酸3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基酯(6.2g,28.4mmol,1.0当量)在DCM(60.0mL)中的溶液中逐份加入PCC(7.35g,34.1mmol,1.2当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,用醚(120mL)稀释,搅拌20分钟,滤出固体,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/EA(10/1)洗脱,得到2.7g(65%纯度)苯甲酸3-甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基酯(中间物76-8),呈黄色固体状。LRMS (ES)  $m/z$  217 (M+H)。

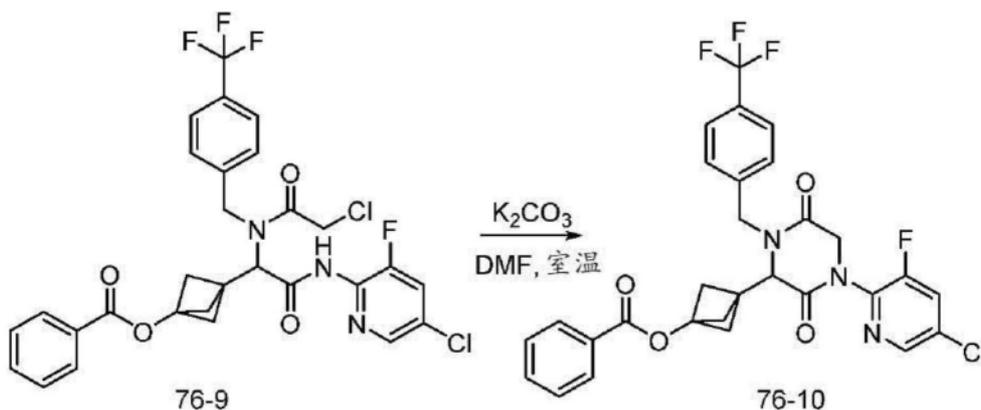
[1883] 9.合成中间物76-9



[1885] 向(4-(三氟甲基)苯基)甲胺(221.5mg,1.3mmol,1.1当量)在三氟乙醇(5.0mL)中的溶液中加入苯甲酸3-甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基酯(420mg,1.3mmol,1.1当量,约65%纯度)。在室温下搅拌10分钟之后,向混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(180mg,1.15mmol,1.0当量)和氯乙酸(119.5mg,1.3mmol,1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到640mg(89%)苯甲酸3-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-2-氧代乙基)双环[1.1.1]戊-1-基酯(中间物76-9),呈黄色油状。LRMS (ES)  $m/z$  624 (M+H)。

[1886] 10.合成中间物76-10

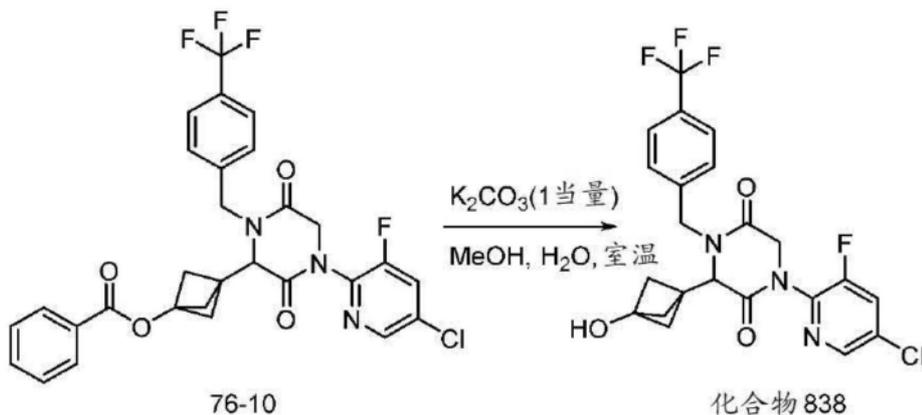
[1887]



[1888] 向苯甲酸3-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰氨基)-2-氧代乙基)双环[1.1.1]戊-1-基酯(640mg, 1.0mmol, 1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(283mg, 2.0mmol, 2.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟,用水(20mL)稀释,并且用EA(20mL)萃取两次。将所合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在减压下浓缩,得到600mg(99%)苯甲酸3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧化-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基酯(中间物76-10),呈棕色油状。LRMS(ES) $m/z$  588(M+H)。

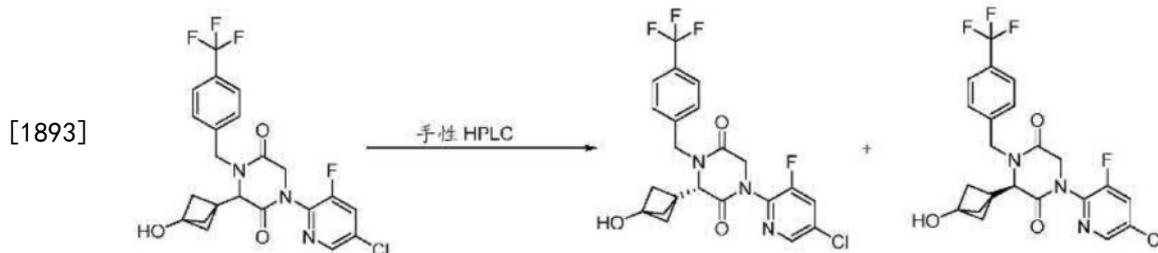
[1889] 11.合成化合物838

[1890]



[1891] 向苯甲酸3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,6-二氧化-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基酯(450mg, 0.77mmol, 1.0当量)在MeOH与水的混合物(5/1, 12mL)中的溶液中加入碳酸钾(105.8mg, 0.77mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌1小时,在减压下浓缩,并且通过RP-HPLC使用以下条件进行提纯:柱XBridge Prep OBD C18 3\*15cm, 5 $\mu\text{m}$ ;流动相乙腈/水(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 45%至75%梯度, 8分钟;检测器, UV254 nm, 得到190mg 1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(化合物838),呈白色油状。LRMS(ES) $m/z$  484(M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.49(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.27(dd,  $J=9.5, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.52(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 5.12(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.73(d,  $J=17.5\text{Hz}$ , 1H), 4.67(s, 1H), 4.50(dd,  $J=16.8, 8.9\text{Hz}$ , 2H), 3.58(d,  $J=16.6\text{Hz}$ , 1H), 3.43(s, 1H), 2.51(s, 1H), 2.48(s, 1H), 1.36(s, 3H)。

[1892] 12.分离化合物838对映异构体:对映异构体838A和对映异构体838B



[1894] 通过手性HPLC利用以下条件分离外消旋化合物1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(3-羟基双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2,5-二酮(140mg)(柱, CHIRALPAK ID-2, 2\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相, 50% MTBE(10mM NH<sub>3</sub>/MeOH)/EtOH; 流速: 13mL/min; 检测器, UV 220/254nm), 得到60mg(第一洗脱峰)对映异构体838A和60mg(第二洗脱峰)对映异构体838B, 呈白色固体状。

[1895] 对映异构体838A的表征。LCMS(ES)m/z 484(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  8.49(d, J=2.1Hz, 1H), 8.27(dd, J=9.4, 2.2Hz, 1H), 7.74(d, J=8.1Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 5.12(d, J=16.0Hz, 1H), 4.73(d, J=17.6Hz, 1H), 4.67(s, 1H), 4.50(dd, J=16.8, 9.0Hz, 2H), 3.58(d, J=16.8Hz, 1H), 3.41(d, J=16.2Hz, 1H), 2.63-2.54(m, 1H), 2.45(d, J=7.7Hz, 1H), 1.36(s, 3H)。分析型手性HPLC RT: 0.89min(CHIRALPAK ID-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1ml/min)。

[1896] 对映异构体838B的表征。LCMS(ES)m/z 484(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  8.49(d, J=2.1Hz, 1H), 8.27(dd, J=9.4, 2.2Hz, 1H), 7.74(d, J=8.1Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 5.12(d, J=16.0Hz, 1H), 4.73(d, J=17.6Hz, 1H), 4.67(s, 1H), 4.50(dd, J=16.8, 9.0Hz, 2H), 3.58(d, J=16.8Hz, 1H), 3.41(d, J=16.2Hz, 1H), 2.63-2.54(m, 1H), 2.45(d, J=7.7Hz, 1H), 1.36(s, 3H)。分析型手性HPLC RT: 1.75min(CHIRALPAK ID-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1ml/min)。

[1897] 通过与针对化合物838所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1898]

化合物编号	LRMS(ES)m/z
841	M+H=450
844	M+H=434
849	M+H=466
852	M+H=430

[1899] 通过与针对对映异构体838A和对映异构体838B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1900] HPLC分离条件

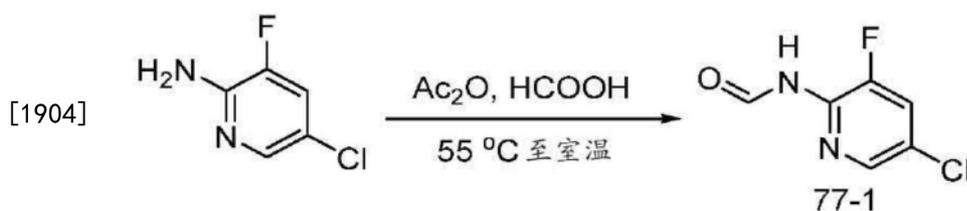
编号	HPLC 条件
X	CHIRALPAK ID-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
Y	CHIRALPAK IA-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; MtBE(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1
Z	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm×5 cm; 3 μ; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min

[1901]

对映异构体 编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	HPLC 分离 条件
841A	M+H=450	1.06	X
841B	M+H=450	2.38	X
844A	M+H=434	1.46	Y
844B	M+H=434	2.27	Y
849A	M+H=466	1.60	Z
849B	M+H=466	2.32	Z
852A	M+H=430	1.58	Y
852B	M+H=430	2.11	Y

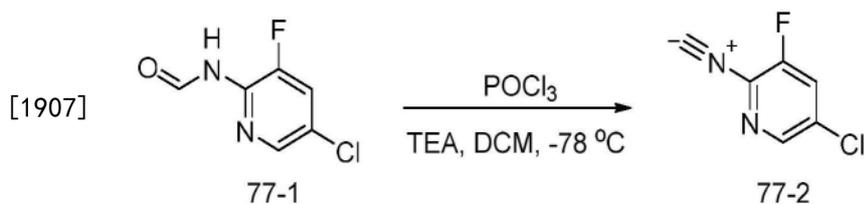
[1902] 实施例77:合成中间物77-2(5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶)

[1903] 1.合成中间物77-1



[1905] 在 $55\text{ }^\circ\text{C}$ 下将 $\text{Ac}_2\text{O}$ (280g, 2.74 mol, 4.0当量)与甲酸(140g, 3.43 mol, 4.5当量)的混合物搅拌2小时。向冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 的混合物中逐滴加入5-氯-3-氟吡啶-2-胺(100g, 682 mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,并且与 $\text{Et}_2\text{O}$ 一起湿磨,得到100g(84%)N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲酰胺(中间物77-1),呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 175(M+H)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.90(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.11(dd,  $J=10.1$ , 2.1Hz, 1H)。

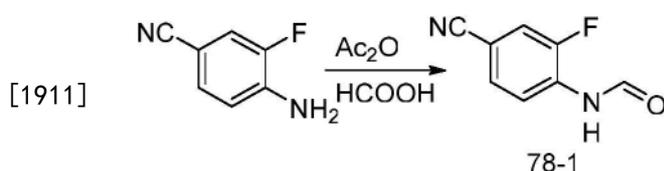
[1906] 2.合成中间物77-2



[1908] 向冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ 的N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲酰胺(40g)和TEA(140.1g, 1.38mol, 6当量)在DCM(400mL)中的搅拌溶液中逐滴加入含 $\text{POCl}_3$ (40.4g, 263.5mmol, 1.15当量)的DCM(100mL)。在室温下将混合物搅拌过夜,冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ ,用MeOH(32mL)淬灭,在减压下浓缩,并且通过硅胶使用PE/EA(10/1)作为洗脱剂进行提纯,得到11g(31%)5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(中间物77-2),呈黄色固体状。LRMS(ES) $m/z$  156(M+H)。

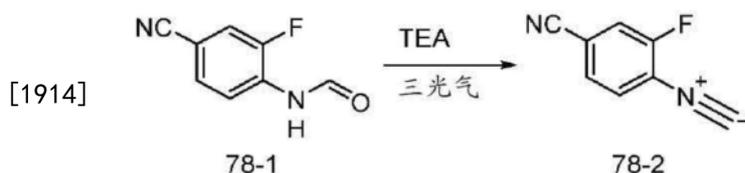
[1909] 实施例78:合成化合物202

[1910] 1.合成中间物78-1



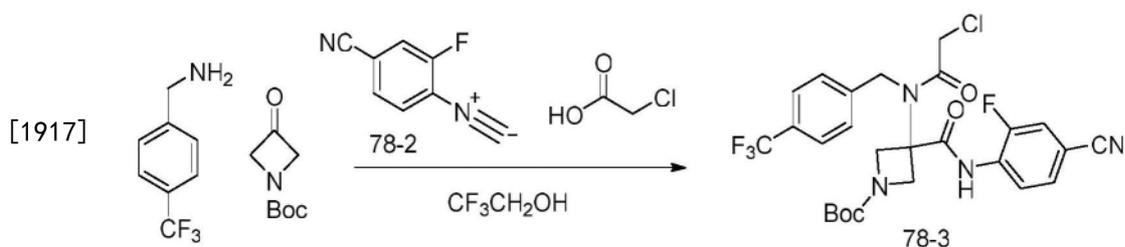
[1912] 在 $60^{\circ}\text{C}$ 下将 $\text{Ac}_2\text{O}$ (500mL)与FA(200mL)的混合物搅拌2小时并冷却至室温。向混合物中加入4-氨基-3-氟苯甲腈(120.0g, 0.88mol, 1.0当量)。在室温下将混合物搅拌2小时并且在减压下浓缩。将固体与 $\text{Et}_2\text{O}$ (2L)一起湿磨,得到124g N-(4-氰基-2-氟苯基)甲酰胺(中间物78-1),呈白色固体状。

[1913] 2.合成中间物78-2



[1915] 在30分钟的时间段内向冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 的N-(4-氰基-2-氟苯基)甲酰胺(70.0g, 426.5mmol, 1.0当量)在DCM(800mL)中的溶液中逐滴加入TEA(135g, 1334.8mmol, 3.1当量)和三光气(54.4g, 183.4mmol, 0.43当量)在DCM(300mL)中的溶液。在室温下将混合物搅拌过夜,冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ ,用MeOH(200mL)淬灭,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/DCM(5/1)洗脱,得到54g(87%)3-氟-4-异氰基苯甲腈(中间物78-2),呈黄色固体状。

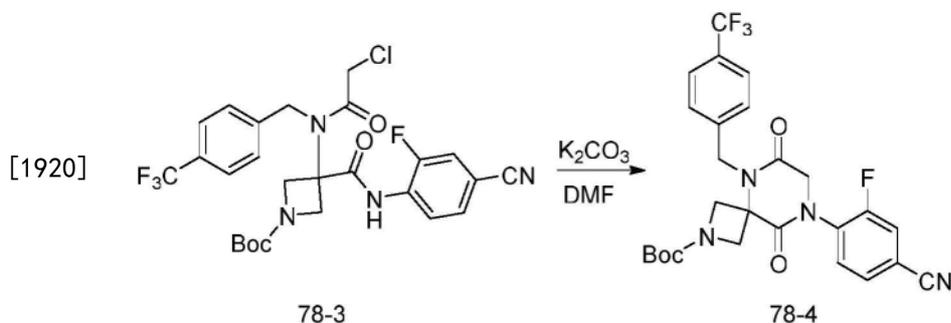
[1916] 3.合成中间物78-3



[1918] 向1-[4-(三氟甲基)苯基]甲胺(71.2g, 406.5mmol, 1.1当量)在三氟乙醇(1L)中的溶液中加入3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(69.6g, 406.5mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向混合物中加入3-氟-4-异氰基苯甲腈(54g, 369.5mmol, 1.0当量)和氯乙酸

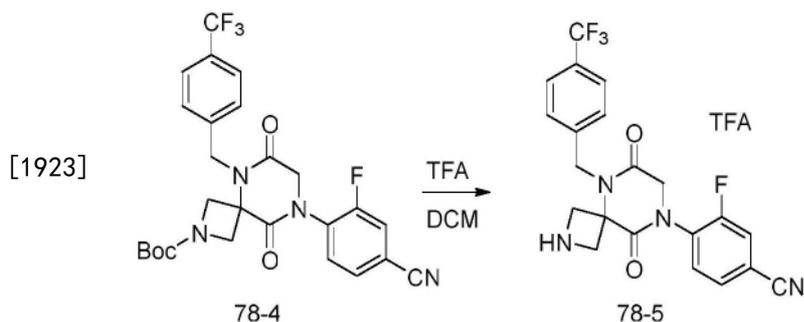
(38.4g, 406.5mmol, 1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,并且与MeOH(500mL)一起湿磨,得到113g(54%)3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-3-((4-氰基-2-氟苯基)胺甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间物78-3),呈黄色固体状。

[1919] 4.合成中间物78-4



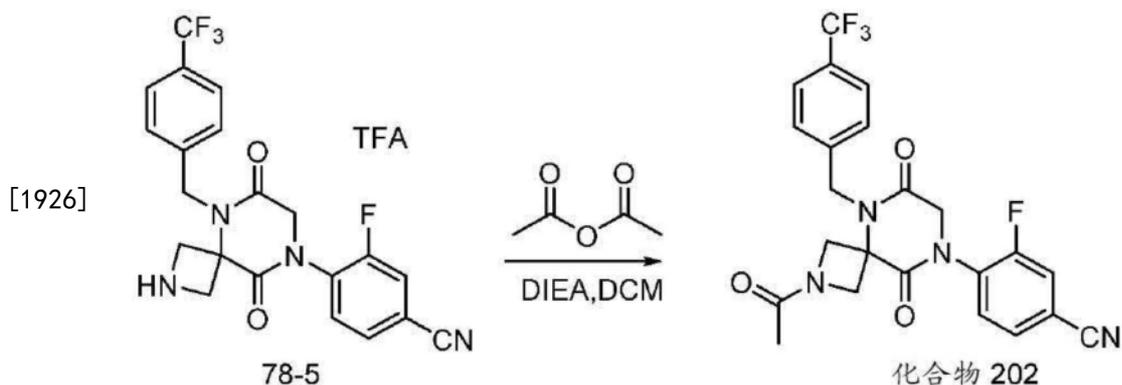
[1921] 向3-(2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)乙酰氨基)-3-((4-氰基-2-氟苯基)胺甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(113g, 210mmol, 1.0当量)在DMF(550mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (88g, 630mmol, 3.0当量)。在60°C下在氩气氛围下将所得混合物搅拌30分钟,冷却至室温,并且用水(1000mL)稀释。通过过滤收集沉淀物并且通过烘箱在45°C以下进行干燥,得到106g(95%)8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(中间物78-4),呈白色固体状。

[1922] 5.合成中间物78-5



[1924] 在室温下向8-(4-氰基-2-氟苯基)-6,9-二氧代-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(106g, 200mmol, 1.0当量)在DCM(1000mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(200mL)。在室温下将混合物搅拌2小时并且在减压下浓缩,得到106g(95%)4-(6,9-二氧代-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(中间物78-5),呈棕色油状。

[1925] 5.合成化合物202



[1927] 在0℃下向4-(6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈(150g以上描述的产物)在DCM(1000mL)中的溶液中加入TEA(7g, 69.2mmol, 3.0当量)和乙酸乙酰酯(3.5g, 34.3mmol, 1.5当量)。在室温下将混合物搅拌4小时,用盐水(200mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过反相急骤色谱利用以下条件进行提纯:柱,C18硅胶;流动相,A:水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),B:ACN,35%至45%(B/A)梯度,20分钟;检测器,UV 210/254nm,得到75g(71%)4-(2-乙酰基-6,9-二氧化-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬-8-基)-3-氟苯甲腈(化合物202),呈白色固体状。LRMS(ES)m/z 475(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>,ppm)δ7.83-7.77(m,1H),7.77-7.67(m,4H),7.57(d,J=8.1Hz,2H),4.86(s,2H),4.75-4.68(m,1H),4.60-4.55(m,2H),4.55-4.47(m,2H),4.25(d,J=11.0Hz,1H),1.87(s,3H)。

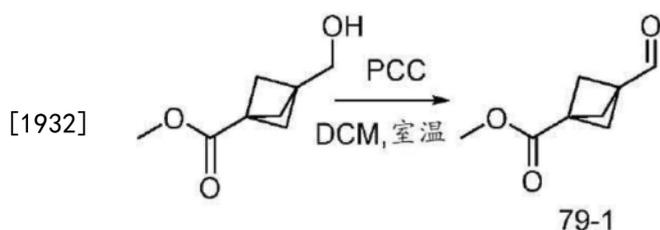
[1928] 通过与针对如实施例78中描述的化合物202所描述的方法来制备以下化合物:

[1929]

化合物编号	LRMS(ES)m/z
641	M+H=514.1
642	M+H=480
643	M+H=499
644	M+H=465
653	M+H=495.1
785	M+H=434
825	M+H=525.0
826	M+H=507.1
827	M+H=475.1
828	M+H=461.0
829	M+H=371.1
830	M+H=457.1
831	M+H=493.0
832	M+H=379.0

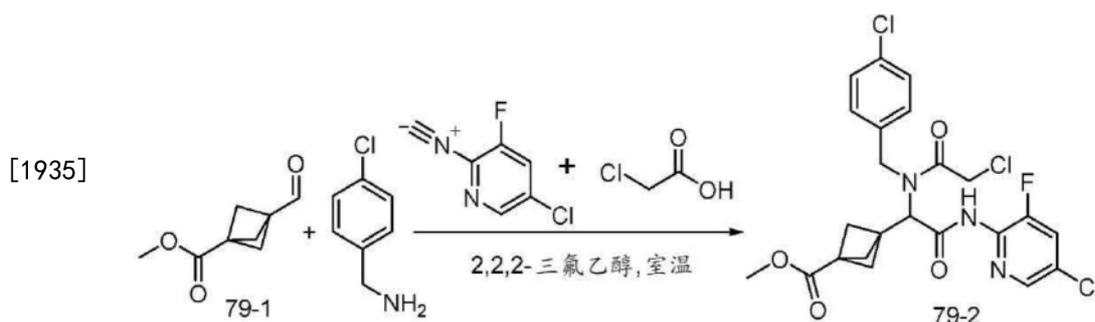
[1930] 实施例79:合成化合物835

[1931] 1.合成中间物79-1



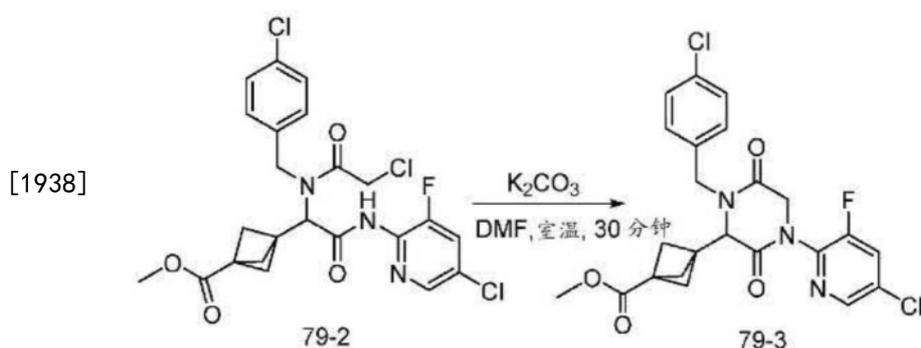
[1933] 在室温下向3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(2.0g,12.81mmol,1.0当量)在DCM(68.0mL)中的溶液中逐份加入PCC(4.1g,19.21mmol,1.5当量)。在室温下将混合物搅拌2小时,用乙醚(180mL)稀释,搅拌20分钟,滤出固体,在减压下浓缩,得到1.9g(96%)3-甲酰基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间物79-1),呈棕色固体状。

[1934] 2.合成中间物79-2



[1936] 向(4-氯苯基)甲胺(498mg,3.5mmol,1.1当量)在三氟乙醇(5.0mL)中的溶液中加入3-甲酰基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(541mg,3.5mmol,1.1当量)。在室温下搅拌10分钟之后,向混合物中加入5-氯-3-氟-2-异氰基吡啶(500mg,1.0当量)和氯乙酸(332mg,3.5mmol,1.1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,并且通过硅胶柱色谱进行提纯,用PE/EtOAc(3:1)洗脱,得到600mg(36%)3-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(2-氯-N-(4-氯苯基)乙酰氨基)-2-氧代乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间物79-2),呈黄色油状。LRMS(ES)m/z 528(M+H)。

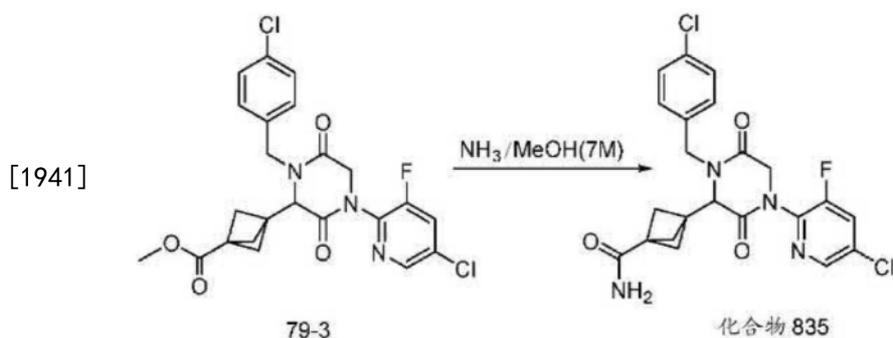
[1937] 3.合成中间物79-3



[1939] 向3-(2-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氨基)-1-(2-氯-N-(4-氯苯基)乙酰氨基)-2-氧代乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(580mg,1.1mmol,1.0当量)在DMF(6.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(305mg,2.2mmol,2.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌1小时并过滤。在减压下浓缩滤液,再溶解在EA(20mL)中,用盐水(10mL)洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩,得到500mg(93%)3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯基)-3,6-二氧代哌啶-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间物79-3),呈棕色油状。LRMS(ES)m/z 492(M+

H)。

## [1940] 4. 合成化合物835



[1942] 在室温下将3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯甲基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(490mg, 1.0mmol, 1.0当量)在NH<sub>3</sub>溶液(7N/MeOH)中的溶液搅拌3,在减压下浓缩,并且通过RP-HPLC使用以下条件进行提纯:C18硅胶;流动相乙腈/水(都含0.5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),40%至50%梯度,10分钟;检测器,UV254 nm,得到350mg(74%)3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯甲基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(化合物835),呈棕色油状。LRMS(ES)m/z 477(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.50(d, J=2.1Hz, 1H), 8.29(dd, J=9.4, 2.1Hz, 1H), 7.49-7.41(m, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.05(d, J=15.1Hz, 1H),

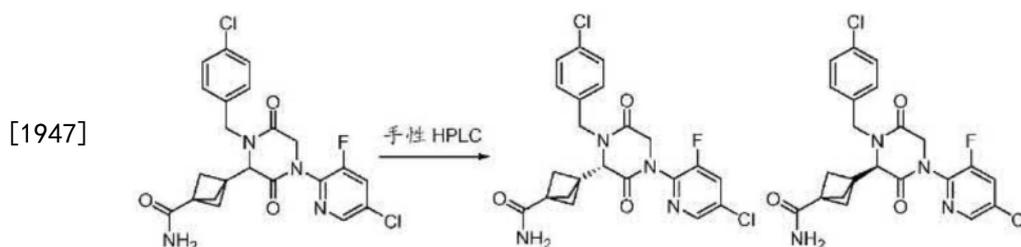
[1943] 4.58(d, J=17.3Hz, 1H), 4.39(d, J=17.3Hz, 1H), 4.26(s, 1H), 4.12(d, J=15.0Hz, 1H), 1.94(qd, J=9.5, 1.6Hz, 6H)。

[1944] 通过与针对化合物835所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

[1945]

化合物编号	LRMS(ES)m/z
778	M+H=528.1
779	M+H=508.0
780	M+H=476.0
781	M+H=472.1
782	M+H=540.0
783	M+H=511.0
790	M+H=493.0
791	M+H=461.1
792	M+H=457.0

## [1946] 5. 分离化合物835对映异构体:对映异构体835A和对映异构体835B



[1948] 通过手性HPLC利用以下条件分离3-(4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(4-氯苯甲基)-3,6-二氧代哌嗪-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(270mg)的外消旋化合物(柱,

CHIRALPAK IF, 2\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相, 50% MTBE (10mM NH<sub>3</sub>/MeOH)/EtOH; 流速: 13mL/min; 检测器, UV 220/254nm, 得到123mg (第一洗脱峰) 对映异构体835A和123mg (第二洗脱峰) 对映异构体835B, 呈白色固体状。

[1949] 对映异构体835A的表征。LCMS (ES) m/z 477 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.27 (dd, J=9.4, 2.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.04 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.3Hz, 1H), 4.37 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (d, J=15.0Hz, 1H), 1.99-1.85 (m, 6H)。分析型手性HPLC RT: 1.09min (CHIRALPAK IF-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE (0.1%DEA):EtOH=50:50, 1ml/min)。

[1950] 对映异构体835B的表征。LCMS (ES) m/z 477 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.27 (dd, J=9.4, 2.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.04 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.37 (d, J=17.3Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.10 (d, J=15.1Hz, 1H), 1.99-1.85 (m, 6H)。分析型手性HPLC RT: 1.82min (CHIRALPAK IF-3; 0.46cm $\times$ 5cm; 3 $\mu$ m; MtBE (0.1%DEA):EtOH=50:50, 1ml/min)。

[1951] 通过与针对对映异构体835A和对映异构体835B所描述的方法类似的方法来制备以下化合物:

编号	HPLC 条件
<b>J</b>	CHIRALPAK ID-3; 0.46 cm $\times$ 5 cm; 3 $\mu$ m; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 ml/min
<b>AA</b>	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm $\times$ 5 cm; 3 $\mu$ m; MtBE(0.1%DEA):EtOH=60:40, 1 ml/min
<b>BB</b>	CHIRALPAK IE-3; 0.46 cm $\times$ 5 cm; 3 $\mu$ m; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30, 1 ml/min

[1952]

对映异构体编号	LRMS (ES) m/z	停留时间 (分钟)	HPLC 分离条件
783A	M+H=511	1.01	AA
783B	M+H=511	1.37	AA
791A	M+H=461	2.15	J
791B	M+H=461	3.13	J
790A	M+H=493	2.03	BB
790B	M+H=493	2.53	BB
792A	M+H=457	1.19	AA
792B	M+H=457	1.64	AA

[1953] 生物学实施例B-1: 肌原纤维测定

[1954] 为了评估化合物在天然肌小节的情况下对全长心脏肌球蛋白ATP酶活性的影响, 进行了皮肤肌原纤维测定。通过在清洁剂如triton X-100的存在下使牛心脏左心室组织匀浆化来获得牛心脏肌原纤维。此类处理去除了膜和大部分可溶性胞质蛋白, 但留下了完整心脏肌小节肌动球蛋白装置。肌原纤维制剂保留了以Ca<sup>2+</sup>调控方式使ATP水解的能力。在活

化至最大比例的限定分数(即25%、75%)的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度下测定此类肌原纤维制剂在存在和不存在化合物时的ATP酶活性。使用丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶(PK/LDH)偶联酶系统来评估小分子剂抑制牛心脏肌原纤维稳态ATP酶活性的能力。此测定通过使NADH氧化而将肌球蛋白产生的ADP再生为ATP,从而产生340nm下的吸光度变化。在测试小分子剂之前,评估牛心脏肌原纤维的钙反应性,并且选择实现50% ( $\text{pCa}_{50}$ ) 或75% ( $\text{pCa}_{75}$ ) 肌原纤维系统活化的钙浓度作为评估小分子剂的抑制活性的最终条件。在含12mM PIPES(哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)、2mM氯化镁的缓冲溶液pH 6.8(PM 12缓冲液)中测量所有酶活性。最终测定条件是1mg/mL牛心脏肌原纤维、4U/mL丙酮酸激酶、6U/mL乳酸脱氢酶、50 $\mu\text{M}$  ATP、0.1mg/mL BSA(牛血清白蛋白)、10ppm消泡剂、1mM DTT、0.5mM NADH、1.5mM PEP、0.6mM EGTA和足以实现50%或75%肌原纤维ATP酶活性活化的量的 $\text{CaCl}_2$ 。表A中提供了测试化合物的结果。根据本文描述的合成程序来制备测试化合物。

[1955] 表A

[1956]

化合物 编号	CDMF 75 IC <sub>15</sub> ( $\mu\text{M}$ )						
1	9.5	199	2.3	475B	0.6	717A	4.0
2	1.8	200	0.9	477B	0.4	717B	33.2
3	1.7	201	5.1	479B	2.8	720	9.2
4	2.5	202	0.8	481B	3.7	720A	5.4
5	1.9	203	0.6	483A	0.4	720B	>39
6	0.9	204	0.2	483B	0.7	723	7.1
7	1.9	205	0.7	484A	0.5	724	13.8
8	3.3	206	0.5	484B	0.6	724A	8.7
9	2.4	207	4.8	485A	2.1	724B	>39
10	5.2	208	3.6	485B	0.7	727	3.2
11	17.4	209	0.5	486A	12.7	727A	1.5

[1957]

化合物 编号	CDMF 75 IC <sub>15</sub> ( $\mu$ M)						
12	6.6	210	1.7	486B	0.7	727B	24.3
13	7.1	211	0.4	487A	3.2	730	3.4
14	6.0	212	0.9	487B	0.61	730A	1.6
15	2.7	213	0.4	488B	0.2	730B	19.1
16	2.7	214	0.5	492B	0.4	733	11.8
17	1.7	215	1.3	494B	0.4	733A	7.2
18	3.1	216	0.3	496A	>39	733B	>39
19	5.7	217	0.9	496B	17.7	736	2.0
20	7.5	218	0.4	498B	29.8	739	2.2
21	2.6	219	0.4	500B	35.5	740	2.3
22	4.1	220	0.8	502B	15.2	740A	1.1
23	2.2	221	4.1	504A	21.9	740B	0.97
24	5.7	222	0.7	528	2.9	740C	>39
25	8.8	223	2.3	529	5.5	740D	>39
26	3.0	224	12.1	530	4.7	747	3.7
27	8.6	225	29.6	531	5.0	747A	1.6
28	3.1	249B	0.2	532	0.2	747B	10.8
29	5.6	266	0.7	533	0.3	750	1.0
30	21.1	269	1.2	534	0.2	751	1.3
31	2.7	270	1.9	535	0.3	756	5.0
32	9.6	271	0.6	536	0.2	757	7.2
33	5.4	272	0.5	537	0.3	758	19.4
34	10.4	273	1.8	538	0.2	758A	8.3
35	14.6	274	1.0	539	0.2	758B	>39
36	24.5	275	6.0	540	0.2	761	16.3
37	6.0	276	3.0	541	0.2	761A	8.4
38	12.4	277	32.7	542	0.2	761B	>39
39	3.9	278	0.5	543	0.3	764	1.6
40	7.2	279	1.2	544	0.3	764A	1.4
41	7.0	280	0.9	545	0.2	764B	2.5
42	5.4	281	4.3	546	1.0	768	4.3
43	3.3	281A	1.7	547	0.4	769	7.9
44	2.4	281B	11.8	550	0.8	769A	4.1
45	12.8	282	3.8	551	2.48	769B	>39
46	0.9	283	0.6	552	0.5	772	7.7
47	3.7	284	0.5	553	1.4	772A	4.2
48	1.6	285	8.3	554	0.4	772B	>39
49	9.3	286	0.7	555	0.9	775	8.0
50	5.8	287	3.2	556	2.7	775A	3.7
51	5.7	288	1.8	558	7.04	775B	>39
52	17.8	288A	0.8	559	25.1	778	2.4
53	14.7	288B	>39	560	8.6	779	2.9
54	7.8	293	36.0	561	19.8	780	3.6
55	6.7	293A	>39	562	29.0	781	4.0
56	18.3	293B	15.4	563	2.2	782	3.6

[1958]

化合物 编号	CDMF 75 IC <sub>15</sub> ( $\mu$ M)						
57	33.3	294	33.3	564	13.0	783	3.08
58	4.1	297	11.6	565	17.8	783A	2.35
59	23.4	297A	6.5	566	4.0	783B	>39
60	14.3	297B	>39	567	1.2	784	6.8
61	22.9	298	5.4	568	1.2	785	5.0
62	1.8	299	7.0	569	2.6	790	4.9
63	5.1	300	28.3	570	2.2	791	2.7
64	23.6	301	18.6	571	2.0	791A	1.8
65	9.8	302	15.2	572	7.4	791B	>39
66	17.6	303	3.7	573	6.5	792	3.8
67	6.0	304	16.4	573A	2.5	799	3.9
68	9.2	305	6.0	573B	>39	813	0.4
69	15.4	306	27.0	574	0.3	814	0.8
70	9.5	307	36.7	575	1.5	815	0.7
71	4.8	308	22.7	576	2.2	816	0.9
72	9.0	309	2.8	577	0.9	821	2.1
73	5.7	310	13.1	592	1.3	822	>39
74	4.2	311	5.9	593	2.3	823	2.3
75	1.1	312	4.9	610	1.7	824	>39
76	2.2	313	3.9	612	13.6	825	0.7
77	13.0	314	8.4	612A	6.27	826	1.26
78	4.1	315	28.9	612B	>39	827	2.68
79	3.8	316	14.3	615	1.3	828	1.37
80	1.7	317	2.3	616	11.85	829	2.19
81	1.4	318	7.3	619	14.7	830	1.75
82	8.1	319	24.0	620	1.8	831	0.53
83	1.3	320	17.8	623	3.0	832	0.48
84	4.0	321	22.1	624	2.0	835	1.64
85	14.3	322	10.8	625	14.5	836	1.42
86	8.6	323	6.4	626	>39	837	>39
87	1.9	324	11.5	629	32.4	838	3.8
88	4.0	325	22.8	630	18.7	838A	2.3
89	3.3	326	23.7	630A	9.7	838B	>39
90	1.7	327	9.8	630B	>39	841	2.7
91	1.1	328	19.3	631	17.3	841A	1.5
92	1.0	329	9.3	632	31.7	842B	>39
93	19.7	330	10.7	633	1.3	844	8.6
94	36.1	331	30.9	633A	0.7	844A	4.3
95	5.0	332	16.6	633B	5.0	844B	>39
96	4.5	333	16.6	636	1.3	849	5.7
97	3.1	334	8.0	636A	0.6	849B	1.8
98	2.4	335	12.2	636B	>39	849A	>39
107	12.7	336	1.1	639	1.4	852	6.5
108	9.4	337	1.63	639A	1.0	852A	3.1
109	8.3	338	1.51	639B	>39	852B	>39

[1959]

化合物 编号	CDMF 75 IC <sub>15</sub> ( $\mu$ M)						
110	34.4	339	0.5	640	1.6	857A	5.3
111	19.8	340	0.7	640A	0.9	857B	>39
112	33.0	341	5.4	640B	>39	858A	7.79
113	18.5	347	26.4	641	12.2	858B	3.7
114	7.9	348	0.7	642	10.9	858C	2.9
115	10.2	349	0.9	643	5.8	858D	5.2
116	7.2	350	5.5	643A	3.2	859A	0.6
117	16.6	351A	>39	644	6.8	859B	0.3
118	14.0	351B	2.3	644A	3.2	860A	0.7
119	10.8	353A	>39	645	5.8	860B	0.2
120	18.3	353B	2.0	645A	3.3	861A	1.0
121	9.9	355A	0.5	646	3.3	861B	5.8
122	20.5	355B	>39	646A	1.4	862A	3.2
123	11.2	357A	0.6	646B	>39	862B	>39
127	0.8	357B	>39	647	2.1	863A	0.3
128	0.8	359A	>39	647A	1.2	863B	>39
129	4.6	359B	1.7	647B	28.0	864A	6.2
138	7.0	361A	>39	648	2.0	864B	>39
139	14.8	361B	2.1	648A	0.8	865A	10.2
140	4.4	363A	>39	648B	8.1	866A	4.4
141	10.7	363B	0.8	649	2.9	866B	>39
142	0.8	365A	>39	649A	1.5	866C	2.3
145	3.8	365B	2.1	649B	7.3	866D	>39
146	1.2	367A	8.8	650	2.5	867A	2.1
147	8.1	367B	>39	650A	1.7	867B	1.7
148	2.3	369A	8.5	650B	10.1	868A	1.6
149	8.9	369B	>39	651	7.3	868B	3.8
150	1.1	371A	8.2	652	9.0	869A	1.04
151	12.2	371B	>39	653	19.9	869B	0.59
152	2.8	373A	0.4	654	5.3	870A	12.7
153	6.4	373B	>39	654A	2.9	870B	0.6
154	19.8	375A	>39	654B	38.8	871A	4.2
155	0.6	375B	0.4	655	7.0	871B	1.4
156	7.1	377A	>39	656	9.9	872A	0.99
157	5.5	377B	2.8	657	1.4	872B	1.3
158	9.7	379A	4.8	657A	0.7	873A	15.3
159	3.2	379B	>39	657B	>39	873B	0.7
160	7.1	381A	6.7	660	0.84	874A	4.0
161	4.7	381B	>39	661	17.0	874B	1.1
162	0.4	383	>39	662	16.4	875A	2.2
163	7.3	383A	18.0	663	7.3	875B	3.2
164	1.6	383B	>39	664	2.9	876A	2.7
165	1.4	385	>39	664A	1.7	876B	2.7
166	2.4	385A	20.1	664B	23.7	877A	1.1
167	1.3	385B	>39	665	7.3	877B	1.1

[1960]

化合物 编号	CDMF 75 IC <sub>15</sub> ( $\mu$ M)						
168	0.3	387	>39	666	2.3	878B	3.4
169	0.2	387A	24.2	666A	26.9	879B	9.3
170	2.9	387B	>39	666B	1.3	880A	>39
171	2.0	389A	3.1	667	1.1	880B	1.9
172	18.5	389B	22.3	667A	0.9	881B	9.3
173	0.6	429A	33.1	667B	8.7	881A	>39
174	8.0	429B	0.2	668	1.4	882	0.3
175	1.2	430B	0.4	668A	0.7	883	0.4
176	8.5	432B	0.5	668B	8.4	884	0.5
177	1.8	434B	0.4	687	6.2	885	0.5
178	0.8	436B	0.3	688	3.7	886	0.7
179	0.3	438B	0.4	689	27.9	887	0.9
180	1.6	440B	0.2	691	27.6	888A	>39
181	6.2	442B	0.4	691A	12.06	889A	5.9
182	2.9	444B	0.2	691B	>39	889B	1.9
183	4.6	446B	0.9	700	3.4	890A	18.7
184	25.5	448B	0.8	701	3.9	890B	5.4
185	3.2	450B	0.3	702	25.5	891A	14.6
186	15.8	452B	0.3	703	10.1	891B	5.7
187	15.9	454B	0.1	703A	4.0	892A	3.6
188	2.6	456B	0.3	703B	37.2	892B	2.9
189	1.4	548	0.6	706	4.5	892C	>39
190	4.0	458B	0.4	707	2.9	892D	>39
191	14.3	459	4.5	708	1.4	893A	1.2
192	0.6	462A	0.2	711	24.6	893B	1.0
193	1.7	462B	0.4	711A	10.1	893C	>39
194	0.4	463B	0.4	711B	>39	893D	>39
195	0.4	465B	0.3	714	12.4	894A	>39
196	0.4	467B	0.8	714A	6.8	894B	>39
197	2.7	469B	0.6	714B	>39	894C	3.3
198	0.5	473B	0.2	717	7.3	894D	3.0

[1961] 生物学实施例B-2:肌细胞测定

[1962] (i) 成年心室大鼠肌细胞的制备。

[1963] 将成年雄性SD大鼠麻醉并迅速切除心脏,冲洗并且对升主动脉进行插管。以60cm H<sub>2</sub>O的灌注压力对心脏开始连续逆行性灌注。首先对心脏灌注具有以下组成的标称无Ca<sup>2+</sup>型改良Krebs溶液:113mM NaCl、4.7mM KCl、0.6mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.6mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、1.2mM MgSO<sub>4</sub>、12mM NaHCO<sub>3</sub>、10mM KHCO<sub>3</sub>、30mM牛磺酸、5.5mM葡萄糖和10mM Hepes(都得自于Sigma)。此媒介未再循环,并且用95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>混合物连续充气。约3分钟之后,用补充有胶原蛋白酶(Worthington)和12.5 $\mu$ M最终钙浓度的改良Krebs缓冲液对心脏进行灌注。在心脏外观呈现变白而且柔软之后,将心脏从套管移出。去除心房和血管,并且用镊子将心室轻轻分割成小块。通过重复吸移管湿磨使组织匀浆化,并且通过10%小牛血清(BCS)停止胶原蛋白酶反应,沉降并再悬浮在含有5% BCS和12.5 $\mu$ M CaCl<sub>2</sub>的灌注缓冲液中。通过逐步加入CaCl<sub>2</sub>溶液

达到最终浓度1.2mM使肌细胞具钙耐受性。然后洗涤细胞并且再悬浮在Tyrode氏缓冲液(137mM NaCl、3.7mM KCl、0.5mM MgCl<sub>2</sub>、11mM葡萄糖、4mM Hepes和1.2mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4)中。在开始实验之前将细胞保持在37℃下持续60分钟,并且在分离后5小时内使用。细胞制剂仅在细胞首先通过对标准处理(>150%基线)和异丙基肾上腺素处理(ISO;>250%基线)显示收缩反应而通过QC准则时才可以使用。另外,后续化合物实验中仅使用基线收缩力在3%与8%之间的细胞。

[1964] (ii) 成年心室肌细胞收缩力实验。

[1965] 将含肌细胞等分试样的Tyrode氏缓冲液置放在包括加热平台的灌注腔(20RC-27NE系列; Warner Instruments)中。允许肌细胞附着,将腔室加热至37℃,并且用37℃ Tyrode氏缓冲液对细胞进行灌注。用铂电极以1Hz对肌细胞进行场刺激(超阈值20%)。仅将具有清晰条纹且在电激前静止的细胞用于收缩力实验。为了测定基线收缩力,通过40倍物镜对肌细胞进行成像。使用可变框率(60-240Hz)电荷耦合装置摄像机,将图像数字化并且以240Hz取样速度显示在计算机屏幕上(IonOptix Milton, MA)。一旦细胞收缩随时间稳定后,便将测试化合物(0.01-15μM)灌注至腔室中的肌细胞上,持续5分钟。然后使用边缘检测来记录肌细胞收缩力以及收缩和弛缓速度。

[1966] (iii) 收缩力分析。

[1967] 每种化合物测试来自于两种或更多种不同的肌细胞制剂的五个或更多个单独肌细胞。对于各细胞,对基线时(定义为化合物注入前1分钟)和加入化合物后(定义为开始化合物灌注后5分钟)的二十个或更多个收缩力暂态值取平均值并比较。使用IonWizard软件(IonOptix)分析这些平均暂态值,以确定舒张期长度和缩短分数变化。缩短分数计算为:(静止长度-峰值收缩时长度)/静止长度。缩短分数相对于基线的变化百分比计算为:(剂量后缩短分数/基线缩短分数)\*100。缩短分数相对于基线的降低百分比计算为:(100-缩短分数相对于基线的变化百分比)。还测定了最大收缩和弛缓速度(um/s)。对个别细胞的结果取平均值并计算SEM。

[1968] 化合物对肌细胞缩短分数(FS)的影响示于表B中。

[1969] 表B

化合物编号	浓度(μM)	%FS (相对于基线降低%)±SEM	测试细胞数目
206	10	95.1±1.6	6
202	5	68.4±9.5	7
373A	10	76.6±8.8	5
288A	5	64.4 ±9.7	6
861A	5	88.0 ± 3.31	5
633A	1	77.5 ± 5.26	6

[1971] FS降低% = 100 - (各细胞的平均值(剂量后FS/剂量前FS) × 100) 生物学实施例B-3:对大鼠心脏收缩力的急性药效学作用的心脏超声评估

[1972] 在异氟烷(1%至3%)麻醉下对雄性SD大鼠进行通过心脏超声评估体内心脏功能。在通过连续静脉内输注或口服管饲施用化合物之前、期间和之后获取左心室的2D M型图像,示于胸骨旁长轴视图中。通过M型图像分析,利用以下计算来测定体内缩短分数:(舒张

末期直径-收缩末期直径)/舒张末期直径×100)。对于连续静脉内输注实验,在化合物输注前以1分钟间隔获取三个剂量前基线M型图像。将化合物配制在50%丙二醇(PG):16% Captisol:10%二甲基乙酰胺(DMA)中,并且经由颈静脉导管以1mL/kg/h的速度递送。在输注期间,以5分钟间隔获取M型图像。当缩短分数相对于基线降低达60%时停止输注。获取血液样品以测定化合物的血浆浓度。数据报告为估计IC<sub>50</sub>值,即缩短分数是剂量前基线收缩力的50%时的浓度。IC<sub>50</sub>结果汇总于表C中。

[1973] 表C

化合物编号	IC50 (平均值±SD, μM)
150	5.44 ± 0.12
202	3.24 ± 0.07

[1975] 对于口服给药研究,在化合物施用前以1分钟间隔获取三个剂量前基线M型图像。将化合物配制在0.5%羟丙基甲基纤维素2910(HPMC 2910):0.1% Tween 80悬浮液中且作为单次剂量(5mL/kg)通过口服管饲递送。在剂量后一小时和四小时,将大鼠稍微麻醉以进行M型心脏超声测量。化合物对心脏缩短分数的影响在表D中呈现为基线缩短分数(=100%)的降低百分比。

[1976] 表D

化合物编号	剂量 (mg/kg)	1 小时 FS (相对于基线降低%) (平均值±SEM)	4 小时 FS (相对于基线降低%) (平均值±SEM)
202	3	21.88±2.66	11.25±5.54
	15	51.08±1.93	20.18±3.59
278	3.0	15.8±2.0	10.6±5.6
	6.0	34.4±3.3	12.2±4.2
484A	2.5	21.4±2.4	6.1±3.0
	5.0	49.7±3.7	14.3±5.3
339	2.5	21.8±2.8	5.8±4.4
	5.0	66.2±2.9	19.9±2.0
179	3.0	33.8±2.6	4.5±4.2
	6.0	51.9±4.0	15.0±5.4
877A	9.0	12.0±1.9	7.5±1.5
	30.0	49.6±4.6	43.3±5.5
861A	10	13.4±1.6	2.0±3.1
	100	50.0±4.0	48.8±5.0
650A	10.0	7.0±2.1	-3.2±1.1
	70.0	59.7±3.8	51.8±2.3
633A	20.0	25.2±2.1	1.1±3.5
	50.0	54.8±1.8	33.0±3.0
646A	37.5	28.4±4.2	6.9±6.0
	100	57.5±2.0	35.4±6.4
666B	25	10.4±1.3	0.6±3.1
	100	53.2±1.1	29.8±3.7

[1979] 在进行心脏超声测量的同时,获取血液样品以测定相应化合物血浆浓度,它可以

表示为 $IC_{50}$ 和 $IC_{10}$ 值,即缩短分数分别是剂量前基线收缩力的50%和10%时的浓度。

[1980] 生物学实施例B-4:小鼠HCM模型的纵向心脏超声评估

[1981] 使用先前报告的由 $\alpha$ 心脏肌球蛋白重链(MHC)基因中残基403处精氨酸向谷酰胺突变(R403Q)产生的小鼠家族性肥大性心肌病模型通过心脏超声随时间评估体内心脏功能(Geisterfer-Lowrance等,Science.1996年5月3日;272(5262):731-4)。这个小鼠模型中心脏功能障碍、纤维化和心脏肥大程度(包括心室壁厚度)随年龄而增加(Geisterfer-Lowrance,同上;Jiang等,Science.2013,342(6154):111-4)。

[1982] R403Q小鼠接受配制在食物中的媒介或测试化合物持续24周。每4周进行纵向心脏超声测量。在异氟烷(1%至3%)麻醉下对小鼠进行心脏超声测量。获取左心室的2D M型图像,示于短轴视图中。通过M型图像分析,利用以下计算来确定体内缩短分数:(舒张末期直径-收缩末期直径)/舒张末期直径 $\times$ 100)。

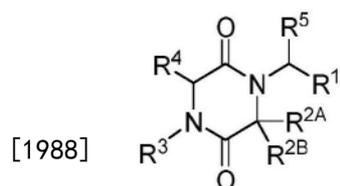
[1983] 生物学实施例B-5:大鼠心脏肥大模型的纤维化减轻

[1984] 使用先前报告的高血压诱导型大鼠心力衰竭合并保留射出分数模型,即达尔氏盐敏感性(Dahl Salt Sensitive,DSS)大鼠进行纤维化减轻的评估(Fillmore等,Mol Med.2018,24(1):3;Dahl等,J Exp Med.1962,115:1173-90)。饲喂高盐饮食的DSS大鼠显示进行性心血管功能障碍,包括收缩压增高、舒张功能障碍、心脏肥大和心脏纤维化(Fillmore,同上;Dahl,同上;Sakata等,J Am Coll Cardiol.2001年1月;37(1):293-9;Kim-Mitsuyama等,Hypertens Res.2004年10月;27(10):771-9)。

[1985] DSS大鼠接受配制在低盐或高盐食物中的媒介或测试化合物,持续6周。对血管周围和间质心脏组织样品进行成像并测定心脏纤维化%。

[1986] 本申请涉及如下技术方案:

[1987] 1.一种式(I)化合物:



(I)

[1989] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1990]  $R^1$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基;

[1991]  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 和 $R^3$ 由(i)至(iii)中的任一项来定义:

[1992] (i)  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[1993]  $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组:H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;并且

[1994]  $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;

[1995] 或者

[1996] (ii)  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[1997]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;并且

- [1998]  $R^3$ 是取代或未取代的烷基；
- [1999] 或者
- [2000] (iii)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $G^1$ ，其中 $G^1$ 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环，所述基团各自任选地与苯基环稠合；并且
- [2001]  $R^3$ 选自由以下组成的群组：取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；
- [2002]  $R^4$ 是H或者取代或未取代的烷基；并且
- [2003]  $R^5$ 是H或者取代或未取代的烷基；
- [2004] 其中当规定(a)至(c)中的一项或多项适用时，则 $R^1$ 是取代或未取代的吡啶基或者被至少一个除甲基或甲氧基以外的取代基取代的苯基；
- [2005] (a)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(i)所定义，并且 $R^3$ 是取代或未取代的苯基；
- [2006] (b)  $R^{2A}$ 和 $R^3$ 如(ii)所定义，并且 $R^{2B}$ 是4-甲氧基苯基；
- [2007] (c)  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 如(iii)所定义，并且 $R^3$ 是4-甲氧基苯基甲基。
- [2008] 2. 如1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中
- [2009]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基；
- [2010]  $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；并且
- [2011]  $R^3$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基。
- [2012] 3. 如2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^3$ 是取代或未取代的苯基。
- [2013] 4. 如2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^3$ 是取代或未取代的吡啶基。
- [2014] 5. 如2至4中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^3$ 是被一个或多个选自由F和Cl组成的群组的卤代取代基取代的苯基。
- [2015] 6. 如5所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^3$ 还被一、二或三个-CN取代基取代。
- [2016] 7. 如2至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^{2A}$ 是取代或未取代的烷基。
- [2017] 8. 如2至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^{2A}$ 是H。
- [2018] 9. 如2至8中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^{2B}$ 是取代或未取代的烷基。
- [2019] 10. 如2至9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^{2B}$ 选自由以下组成的群组：甲基、羟甲基和异丙基。
- [2020] 11. 如2至9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^{2B}$ 是被取代或未取代的烷氧基取代的烷基。
- [2021] 12. 如2至9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^{2B}$ 是被取代或未取代的氧杂环丁基取代的烷基。
- [2022] 13. 如12所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 $R^{2B}$ 是被未取代的3-氧杂环丁

基取代的甲基。

[2023] 14. 如2至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是取代或未取代的环烷基。

[2024] 15. 如14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是环丁基。

[2025] 16. 如2至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是取代或未取代的杂环基。

[2026] 17. 如16所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是氧杂环丁基。

[2027] 18. 如17所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是3-氧杂环丁基。

[2028] 19. 如1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

[2029]  $R^{2A}$ 是H或者取代或未取代的烷基;

[2030]  $R^{2B}$ 是取代或未取代的苯基或者取代或未取代的吡啶基;并且

[2031]  $R^3$ 是取代或未取代的烷基。

[2032] 20. 如19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2A}$ 是未取代的烷基。

[2033] 21. 如19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2A}$ 是H。

[2034] 22. 如19至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是取代的苯基或取代的吡啶基。

[2035] 23. 如19至22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被一个或多个独立地选自以下组成的群组的取代基取代:卤代、烷氧基和取代的烷基。

[2036] 24. 如19至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2B}$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被 $-CF_3$ 取代。

[2037] 25. 如19至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述 $R^{2B}$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被甲氧基取代。

[2038] 26. 如19至25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是未取代的烷基。

[2039] 27. 如19至26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是异丙基。

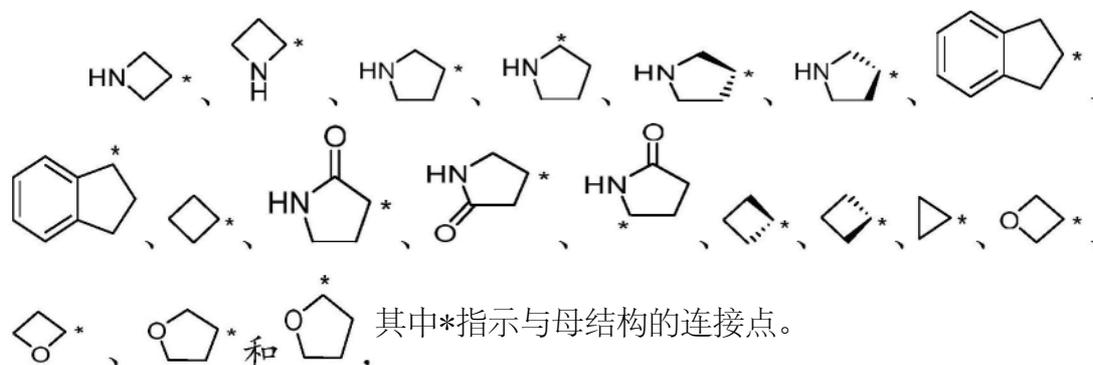
[2040] 28. 如1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

[2041]  $R^{2A}$ 和 $R^{2B}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $G^1$ ,其中 $G^1$ 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基或者取代或未取代的杂环基环,所述基团各自任选地与苯基环稠合;并且

[2042]  $R^3$ 选自以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

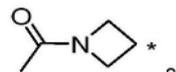
[2043] 29. 如28所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $G^1$ 选自以下组成的群组:取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的2,3-二氢-1H-茛。

[2044] 30. 如28或29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $G^1$ 是选自以下组成的群组的取代或未取代的环烷基或杂环基:



[2045] 31. 如28至30中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $G^1$ 是取代或未取代的 。

[2046] 32. 如28至31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $G^1$ 是被一、二或三个选自由以下组成的群组的取代基取代:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基酰基、取代或未取代的酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的氨基羰基氨基和取代或未取代的烷基。

[2047] 33. 如28至32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $G^1$ 是 。

[2048] 34. 如28至33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 选自由以下组成的群组:取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基和取代或未取代的芳基。

[2049] 35. 如28至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是被一个或多个选自由以下组成的群组的取代基取代的苯基:硝基、烷氧基、卤代、环烷基、氰基、烯基、烷氧基羰基、苯基羰基和烷基。

[2050] 36. 如28至35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是被F和CN取代的苯基。

[2051] 37. 如28至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是被一个或多个选自由烷基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的环烷基。

[2052] 38. 如28至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 是被一个或多个选自由烷氧基、氰基和卤代组成的群组的取代基取代的烷氧基。

[2053] 39. 如1至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^4$ 是H。

[2054] 40. 如1至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^4$ 是取代或未取代的烷氧基取代的烷基。

[2055] 41. 如1至40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^5$ 是H。

[2056] 42. 如1至41中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是苯基或吡啶基,所述基团各自被一个或多个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:氰基、卤代、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基和取代或未取代的杂环基。

[2057] 43. 如1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是被三氟甲基取代的苯基。

- [2058] 44.一种化合物,其选自由表1的化合物或其药学上可接受的盐组成的群组。
- [2059] 45.一种药物组合物,其包含如1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。
- [2060] 46.一种治疗有需要的受试者的心脏疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用如11至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如45所述的药物组合物。
- [2061] 47.如46所述的方法,其中所述心脏疾病是肥大性心肌病。
- [2062] 48.如47所述的方法,其中所述肥大性心肌病是阻塞性或非阻塞性的,或者由肌小节和/或非肌小节突变引起。
- [2063] 49.如46所述的方法,其中所述心脏疾病是心力衰竭合并保留射出分数。
- [2064] 50.如46所述的方法,其中所述心脏疾病选自由以下组成的群组:舒张功能障碍、原发性或继发性限制性心肌病、心肌梗塞和心绞痛、左心室流出道阻塞、高血压性心脏病、先天性心脏病、心脏局部缺血、冠状动脉心脏病、糖尿病性心脏病、充血性心力衰竭、右心衰竭、心肾综合征和浸润性心肌病。
- [2065] 51.如46所述的方法,其中所述心脏疾病是一种或多种选自由以下组成的群组的疾患或与它们有关:心脏老化、由于老化所致的舒张功能障碍、左心室肥大和同心性左心室重塑。
- [2066] 52.一种治疗有需要的受试者的与肥大性心肌病相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用如1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如45所述的药物组合物。
- [2067] 53.如52所述的方法,其中所述疾病或疾患选自由以下组成的群组:法布瑞氏症、达农氏病、线粒体心肌病和努南氏综合征。
- [2068] 54.一种治疗有需要的受试者的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用如1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如45所述的药物组合物。
- [2069] 55.如54所述的方法,其中所述疾病或疾患选自由以下组成的群组:高血压、瓣膜性心脏病、主动脉狭窄、二尖瓣闭锁不全、代谢综合征、糖尿病、肥胖、末期肾脏病、硬皮病、睡眠呼吸中止、淀粉样变性病、法布瑞氏症、弗里德赖希共济失调、达农氏病、努南氏综合征和庞贝氏症。
- [2070] 56.一种治疗有需要的受试者的与左心室腔室狭小和腔室闭塞、高动力性左心室收缩、心肌局部缺血或心脏纤维化相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用如1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如45所述的药物组合物。
- [2071] 57.一种治疗有需要的受试者的选自肌肉失养症和糖原贮积病的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用如1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如45所述的药物组合物。
- [2072] 58.一种抑制心脏肌小节的方法,所述方法包括使所述心脏肌小节与如1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如45所述的药物组合物接触。
- [2073] 尽管本文描述的化合物、用途和方法的前述书面描述使普通本领域技术人员能够制造和使用本文描述的化合物、用途和方法,但普通本领域技术人员应当理解并了解本文的具体实施方案、方法和实施例存在诸多变化方案、组合和等效方案。本文提供的化合物、

用途和方法因此将不受以上描述的实施方案、方法或实施例限制,而是涵盖本文提供的化合物、用途和方法的范围和精神内的所有实施方案和方法。

[2074] 本文公开的所有参考文献都以引用的方式整体并入。