



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110997653 B

(45) 授权公告日 2023.06.06

(21) 申请号 201880050608.1

N·R·伍尔特

(22) 申请日 2018.06.08

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 郭杰

申请公布号 CN 110997653 A

(51) Int.Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.04.10

C07D 405/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 413/10 (2006.01)

62/517,204 2017.06.09 US

C07D 211/76 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 9/00 (2006.01)

2020.02.03

A61K 31/5377 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/506 (2006.01)

PCT/US2018/036627 2018.06.08

A61K 31/451 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02018/227061 EN 2018.12.13

WO 2016189876 A1, 2016.12.01

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

EP 3075726 A1, 2016.10.05

地址 美国新泽西州

WO 2006063113 A2, 2006.06.15

(72) 发明人 P·S·谢鲁德 A·K·查托帕迪亚

审查员 薛文君

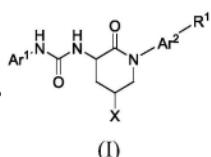
权利要求书13页 说明书90页

## (54) 发明名称

芳基杂环哌啶酮甲酰肽2受体和甲酰肽1受体激动剂

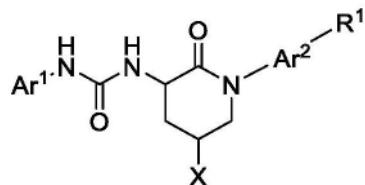
## (57) 摘要

本公开文本涉及作为甲酰肽2(FPR2)受体激动剂和/或甲酰肽1(FPR1)受体激动剂的式(I)的化合物。本公开文本还提供了组合物和使用所述化合物例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、



和相关疾病的方法。

## 1. 一种式I的化合物或其药学上可接受的盐



I

其中：

Ar<sup>1</sup>是苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，并且被1-3个选自氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、氟C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和氟C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代；

Ar<sup>2</sup>是苯基，其被0-3个选自卤素的取代基取代；

Ar<sup>3</sup>是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5或6元单环杂芳族环体系；

R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基或四氢吡喃基，并且被0-2个选自氰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NC<sub>1-6</sub>烷基、羟基、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N和Ar<sup>3</sup>的取代基取代；

R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羧基或C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基；

R<sup>3</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；

或R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N合起来选自吡咯烷基和吗啉基；并且

X是氢或羟基。

## 2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Ar<sup>1</sup>是苯基、吡嗪基或吡啶基，并且被1-3个选自氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、氟C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和氟C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代；

Ar<sup>2</sup>是被0-3个选自卤素的取代基取代的苯基；

R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基或四氢吡喃基，并且被0-2个选自氰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NC<sub>1-6</sub>烷基、羟基、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N和Ar<sup>3</sup>的取代基取代；

R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羧基或C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基；

R<sup>3</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；

或R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N合起来选自吡咯烷基和吗啉基；并且

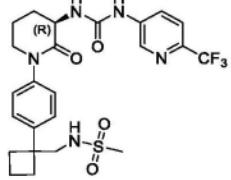
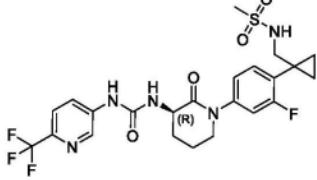
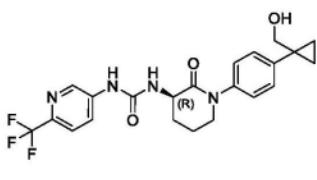
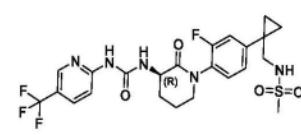
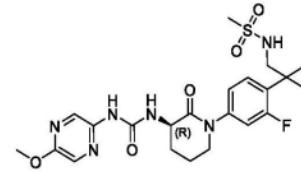
X是氢或羟基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Ar<sup>1</sup>是苯基、吡嗪基或吡啶基，并且被1-3个选自氰基、氟、氯、C<sub>1-6</sub>烷基、氟C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和氟C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代。

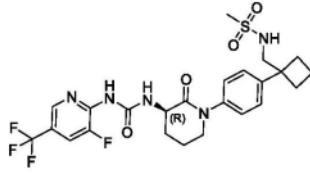
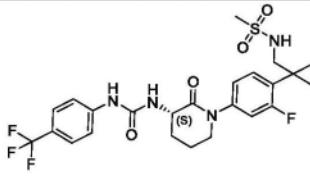
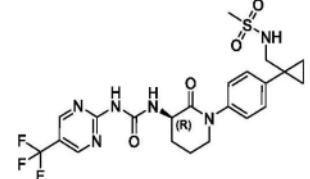
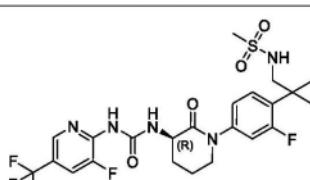
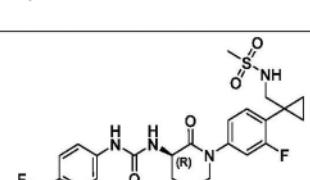
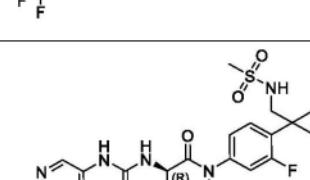
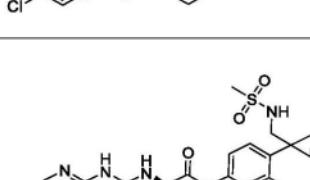
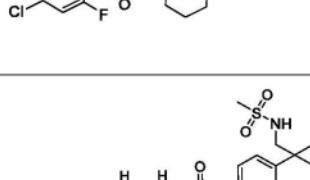
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Ar<sup>2</sup>是被0-3个选自氟的取代基取代的苯基。

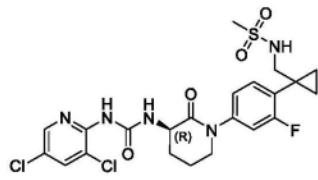
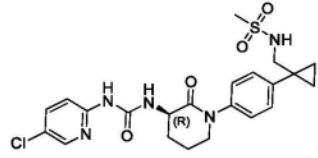
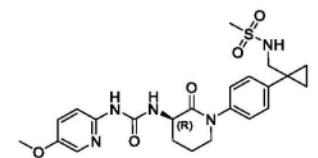
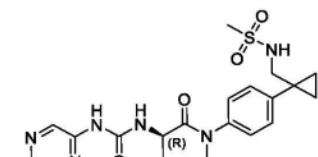
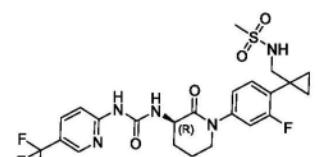
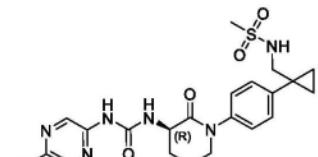
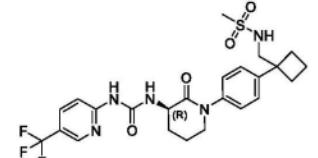
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基或四氢吡喃基，并且被0-2个选自氰基、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NC<sub>1-6</sub>烷基和羟基的取代基取代。

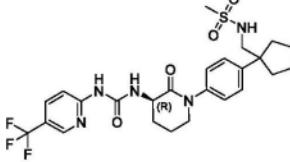
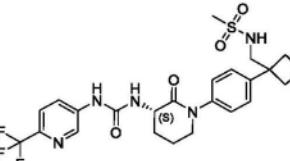
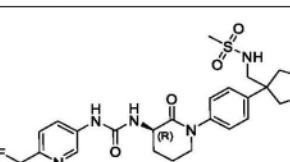
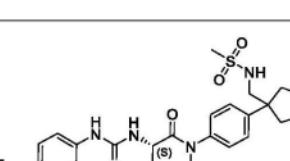
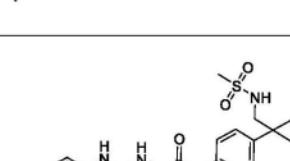
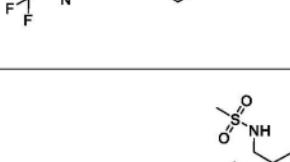
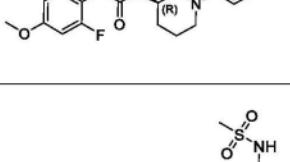
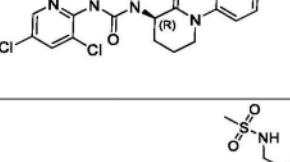
6. 一种化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

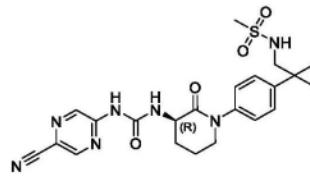
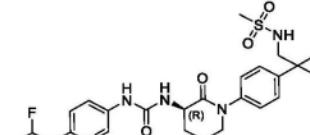
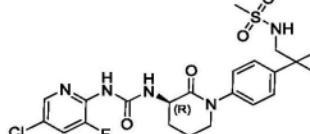
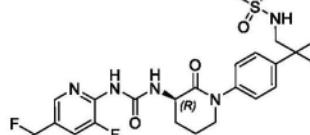
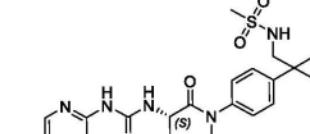
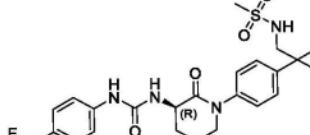
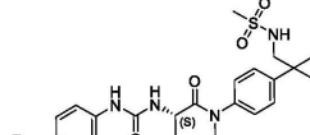
1	
2	
3	
4	
5	

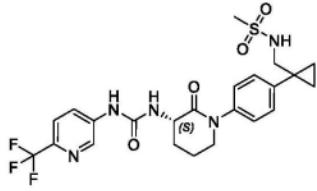
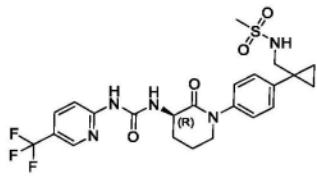
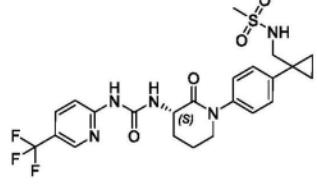
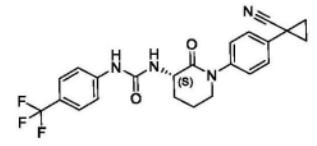
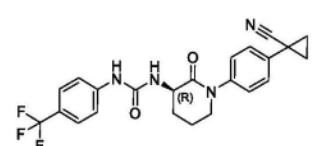
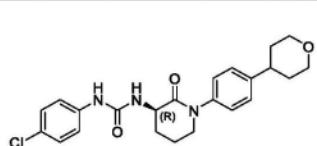
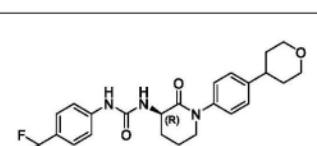
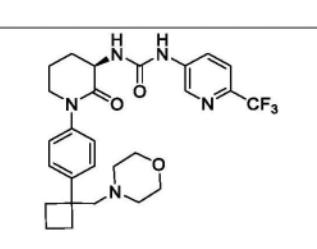
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

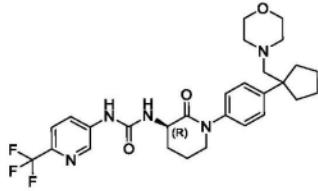
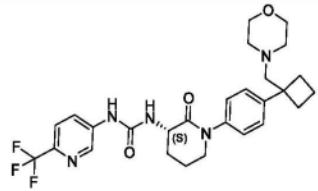
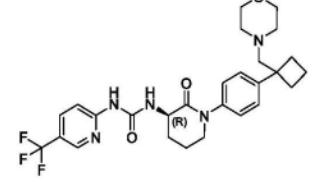
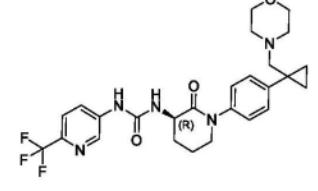
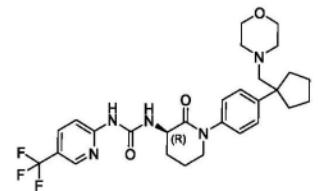
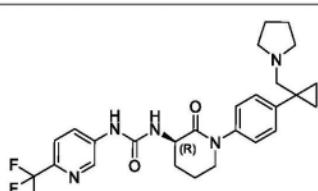
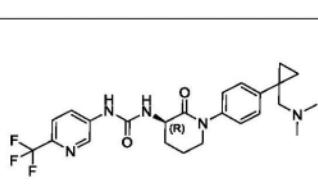
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

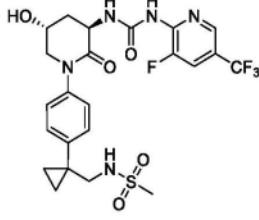
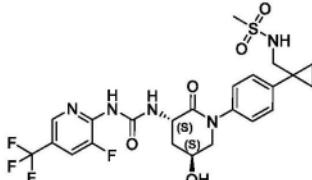
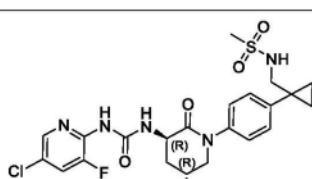
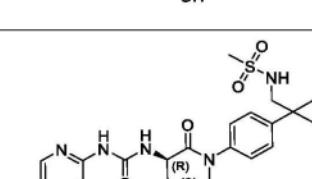
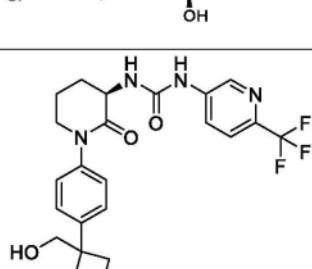
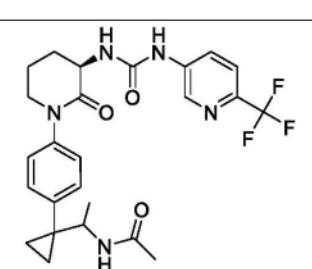
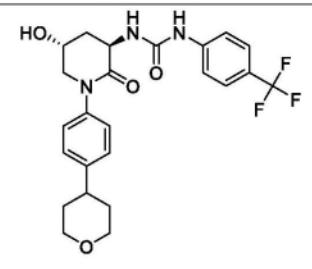
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

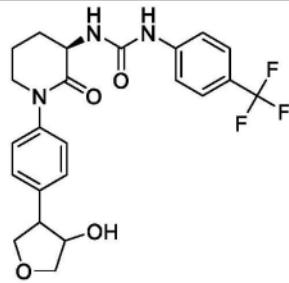
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

75	
76	
77	
78	
79	

80



7. 一种组合物,其包含根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、稀释液、或赋形剂。

8. 权利要求1至6中任一项所述的化合物或权利要求7所述的组合物在制备用于治疗心脏病的药物中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述心脏病选自心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、急性冠状动脉疾病和心脏医源性损害。

10. 根据权利要求8所述的用途,其中所述心脏病是不稳定型心绞痛。

11. 根据权利要求8所述的用途,其中所述心脏病选自急性心力衰竭和慢性心力衰竭。

12. 根据权利要求8所述的用途,其中所述治疗是在心肌梗塞后进行的。

## 芳基杂环哌啶酮甲酰肽2受体和甲酰肽1受体激动剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年6月9日提交的美国临时申请序列号62/517,204的权益,将其通过引用以其整体特此并入。

### 背景技术

[0003] 本发明涉及新型哌啶酮化合物,所述化合物是甲酰肽2(FPR2)受体激动剂和/或甲酰肽1(FPR1)受体激动剂,包含它们的组合物,以及使用它们例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、和相关疾病的方法。

[0004] 甲酰肽受体2(FPR2)属于七跨膜结构域G蛋白偶联受体的小组,所述七跨膜结构域G蛋白偶联受体主要由哺乳动物吞噬白细胞表达并且已知在宿主防御和炎症中很重要。FPR2与FPR1和FPR3共有显著的序列同源性。这些受体共同结合大量结构上多样的激动剂组,包括充当化学引诱剂并且激活吞噬细胞的N-甲酰肽和非甲酰肽。内源性抗炎肽膜联蛋白A1及其N末端片段也结合人FPR1和FPR2。重要的是,属于新发现的一类小分子促消退介质(small pro-resolution mediator, SPM)的抗炎类花生酸脂氧素A4已被确定为FPR2的特异性激动剂(Ye RD., 等人, *Pharmacol. Rev.*, 2009, 61, 119-61)。

[0005] 内源性FPR2促消退配体(诸如脂氧素A<sub>4</sub>和膜联蛋白A1)与受体结合,从而触发一系列细胞质级联反应,诸如Gi偶联、Ca<sup>2+</sup>动员和β-抑制蛋白募集。脂氧素A<sub>4</sub>激活FPR2会改变肽激动剂(诸如血清淀粉样蛋白A(SAA))的作用,并且根据细胞类型对磷酸化途径具有替代作用。脂氧素调节先天免疫系统和适应性免疫系统的组分,包括中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞和B细胞。在中性粒细胞中,脂氧素调节其运动、细胞毒性和寿命。在巨噬细胞中,脂氧素阻止其细胞凋亡并且增强胞葬作用。在大多数炎症细胞中,脂氧素还下调若干种促炎症细胞因子(诸如IL-6、IL-1β和IL-8)的表达,并且上调抗炎细胞因子IL-10的表达(Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N., *J. Inflamm. Res.*, 2015, 8, 181-92)。脂氧素对中性粒细胞和巨噬细胞的主要作用是终止炎症和引发炎症消退。后者主要负责增强抗纤维化伤口的愈合和使受伤的组织恢复至稳态(Romano M., 等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 5, 49-63)。

[0006] 慢性炎症是许多人类疾病发病机理途径的一部分,并且使用FPR2激动剂刺激消退途径可能具有保护作用和修复作用。局部缺血再灌注(I/R)损伤是若干种与高发病率和高死亡率相关的疾病(诸如心肌梗塞和中风)的共同特征。与局部缺血再灌注损伤引起的心肌细胞死亡和病理学重塑相关的非生产性伤口(non-productive wound)愈合会导致瘢痕形成、纤维化、和心脏功能的逐步丧失。提出FPR2调节可增强损伤后的心肌伤口愈合并且减少不良的心肌重塑(Kain V., 等人, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015, 84, 24-35)。此外,中枢神经系统中的FPR2促消退激动剂可能是用于治疗各种临床I/R病症的有用治疗剂,所述临床I/R病症包括脑中风(Gavins FN., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, 31, 266-76)和I/R诱导的脊髓损伤(Liu ZQ, 等人, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, 8, 12826-33)。

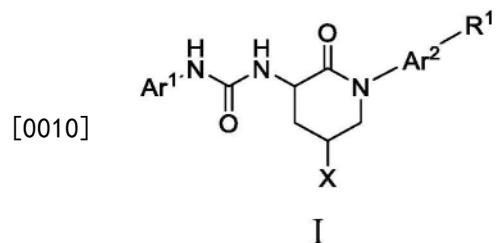
[0007] 除了用新型促消退激动剂靶向FPR2来治疗I/R诱导的损伤治疗剂的有益作用外,

这些配体的效用也可应用于其他疾病。在心血管系统中,发现FPR2受体及其促消退激动剂均负责致动脉粥样化斑块的稳定和愈合(Petri MH.,等人,Cardiovasc.Res.,2015,105,65-74;和Fredman G.,等人,Sci.Trans.Med.,2015,7 (275);275ra20)。在慢性炎症人类疾病的临床前模型中,FPR2激动剂也已被显示是有益的,所述慢性炎症人类疾病包括:感染性疾病、银屑病、皮炎、眼部炎症、败血症、疼痛、代谢疾病/糖尿病、癌症、COPD、哮喘和过敏性疾病、囊性纤维化、急性肺损伤和纤维化、类风湿性关节炎和其他关节疾病、阿尔茨海默病、肾脏纤维化、和器官移植(Romano M.,等人,Eur.J.Pharmacol.,2015,5,49-63,Perrett, M.,等人,Trends in Pharm.Sci.,2015,36,737-755)。

## 发明内容

[0008] 本发明包括式I的化合物,所述化合物是甲酰肽2(FPR2)受体激动剂和/或甲酰肽1(FPR1)受体激动剂,包含它们的组合物,以及例如在动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、和相关疾病的治疗中使用它们的方法。

[0009] 本发明的一个方面是一种式I的化合物:



[0011] 其中:

[0012] Ar<sup>1</sup>是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、或苯并二氧基,并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、和烷基磺酰基的取代基取代;

[0013] Ar<sup>2</sup>是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基,并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代;

[0014] Ar<sup>3</sup>是具有1-5个独立地选自氮、氧、和硫的杂原子的5或6元单环杂芳族环体系;

[0015] R<sup>1</sup>是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基,并且被0-2个选自氰基、烷基、氟烷基、羟烷基、烷氧基烷基、((R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)N)烷基、羟基、烷氧基、(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)N、(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)NCO、和Ar<sup>3</sup>的取代基取代;

[0016] R<sup>2</sup>是氢、烷基、烷基羰基、或烷基磺酰基;

[0017] R<sup>3</sup>是氢或烷基;

[0018] 或NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基,并且被0-3个选自氟、烷基、卤代烷基、烷氧基、和氟烷氧基的取代基取代;并且

[0019] X是氢、氟、羟基、或烷氧基;

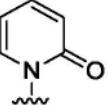
[0020] 或其药学上可接受的盐。

[0021] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中

[0022] Ar<sup>1</sup>是苯基、吡嗪基或吡啶基,并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、氟烷氧基、烷硫基、和烷基磺酰基的取代基取代;

[0023] Ar<sup>2</sup>是苯基或吡啶基,并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代;

- [0024]  $\text{Ar}^3$ 是具有1-5个独立地选自氮、氧、和硫的杂原子的5或6元单环杂芳族环体系；
- [0025]  $\text{R}^1$ 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基，并且被0-2个选自氰基、烷基、氟烷基、羟烷基、烷氧基烷基、 $((\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{N})\text{烷基}$ 、羟基、烷氧基、 $(\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{N}$ 、 $(\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{NCO}$ 、和 $\text{Ar}^3$ 的取代基取代；
- [0026]  $\text{R}^2$ 是氢、烷基、烷基羧基、或烷基磺酰基；
- [0027]  $\text{R}^3$ 是氢或烷基；
- [0028] 或 $\text{NR}^2\text{R}^3$ 合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基，并且被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；并且
- [0029]  $\text{X}$ 是氢、氟、羟基、或烷氧基；
- [0030] 或其药学上可接受的盐。
- [0031] 本发明的另一个方面是一种式I的化合物，其中 $\text{Ar}^1$ 是苯基或吡啶基，并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、和烷基磺酰基的取代基取代。
- [0032] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 $\text{Ar}^2$ 是苯基或吡啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。
- [0033] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 $\text{Ar}^3$ 是具有1-3个独立地选自氮、氧、和硫的杂原子的5元单环杂芳族环体系。
- [0034] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 $\text{Ar}^3$ 是具有1-3个氮原子的6元单环杂芳族环体系。
- [0035] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 $\text{R}^1$ 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基，并且被0-2个选自氰基、 $((\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{N})\text{烷基}$ 、和羟基的取代基取代。
- [0036] 对于式I的化合物，可变取代基(包括 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{Ar}^3$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、和 $\text{X}$ )的任何例子的范围可以独立于可变取代基的任何其他例子的范围来使用。因此，本发明包括不同方面的组合。
- [0037] 除非另有说明，这些术语具有以下含义。“烷基”意指由1至6个碳构成的直链或支链烷基。“烯基”意指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“炔基”意指具有至少一个三键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“环烷基”意指由3至7个碳构成的单环的环体系。具有烃部分的术语(例如，烷氧基)包括对于烃部分的直链和支链异构体。“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤代到全卤代所有卤化异构体。“芳基”意指具有6至12碳原子的单环或二环芳族烃基团。二环体系可以由与芳族或非芳族碳环的环稠合的苯基组成。芳基的代表性例子包括但不限于苯基、茚满基、茚基、萘基、和四氢萘基。“杂芳基”意指具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至7元单环的或8至11元双环的芳族环体系。如果不指定键合附接位置，那么所述键合可以在如本领域从业者所理解的任何适当的位置附接。取代基和键合模式的组合只是产生如本领域从业者所理解的稳定化合物的那些组合。括号中的和多重括号中的术语旨在向本领域技术人员阐明键合关系。例如，术语如 $((\text{R})\text{烷基})$ 意指烷基取代基进一步被 $\text{R}$ 取代基取代。

[0038] 杂芳基包含N取代的吡啶酮基: 

[0039] 本发明包括所述化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中抗衡离子不显著促进所述化合物的生理活性或毒性并因此起药理学等效物作用的那些盐。这些盐可以根据常用的有机技术采用可商购的试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofoate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苯乍生(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0040] 一些本发明的化合物以立体异构形式存在。本发明包括所述化合物的所有立体异构形式,包括对映异构体和非对映异构体。制造和分离立体异构体的方法在本领域是已知的。本发明包括所述化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

[0041] 本发明旨在包括在所述化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。作为一般例子而非限制,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途,例如在确定生物活性中用作标准品和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学或药物动力学特性的潜力。

#### [0042] 生物学方法

[0043] N-甲酰肽受体(FPR)是一类化学引诱剂受体,其可促进炎症过程中的白细胞反应。FPR属于七跨膜G蛋白偶联受体超家族,并且与抑制性G蛋白(Gi)相关。已在人类中鉴定出三个家族成员(FPR1、FPR2和FPR3),并且主要以不同的分布存在于骨髓细胞中,并且也已报道在多个器官和组织中。激动剂结合后,FPR激活多种生理途径,诸如细胞内信号转导、Ca<sup>2+</sup>动员和转录。所述家族与一组多样的配体相互作用,所述配体包括激活促炎症和促消退下游反应的蛋白质、多肽和脂肪酸代谢物。

[0044] FPR2受体结合多个配体,以引起炎症反应和抗炎反应。由FPR2释放的炎症介质由诸如血清淀粉样蛋白A(SAA)和淀粉样蛋白β(1-42)的内源性蛋白质配体促进,而炎症的消退则由配体诱导的,所述配体包括花生四烯酸代谢产物脂氧素A4(LXA4)和Epi-脂氧素(ATL)以及二十二碳六烯酸代谢产物消退素D1(RvD1)。促消退脂肪酸代谢产物通过刺激巨噬细胞对凋亡的中性粒细胞的吞噬作用来经由FPR2受体介导炎症的抑制和消退。去除凋亡的中性粒细胞诱导激活促消退途径的细胞因子的释放。

[0045] FPR1受体最初是作为针对含有N-甲酰基甲硫氨酸的肽(诸如N-甲酰基甲硫氨酸-亮氨酰基-苯丙氨酸(FMLP))的高亲和力受体分离的。所述蛋白将哺乳动物的吞噬细胞和血液白细胞引导到入侵的病原体或发炎的组织的部位并且激活这些细胞以杀死病原体或清除细胞碎片。

[0046] FPR2和FPR1环腺昔一磷酸(cAMP)测定。将毛喉素(对于FPR2为最终5μM或对于FPR1

为最终10 $\mu$ M)和IBMX(最终200 $\mu$ M)的混合物添加到预先用在DMSO中的测试化合物(最终1%)以在1.7nM至100 $\mu$ M范围内的最终浓度点样的384孔Proxiplate (Perkin-Elmer)中。在补充有10%合格FBS、250 $\mu$ g/ml博莱霉素和300 $\mu$ g/ml潮霉素(Life Technologies)的F-12(Ham's)培养基中培养过表达人FPR1或人FPR2受体的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)。通过在补充有0.1%BSA(Perkin-Elmer)的达尔伯克PBS(Dulbecco's PBS)(含钙和镁)(Life Technologies)中添加2,000个人FPR2细胞/孔或4,000个人FPR1细胞/孔来开始反应。将反应混合物在室温下孵育30min。根据制造商的说明,使用HTRF HiRange cAMP测定试剂盒(Cisbio)确定细胞内cAMP的水平。分别在提供的裂解缓冲液中制备缀合穴状物的抗cAMP和d2荧光团标记的cAMP的溶液。反应完成后,将细胞用等体积的d2-cAMP溶液和抗cAMP溶液裂解。室温孵育1h后,使用Envision(Perkin-Elmer)在400nm激发下以及在590nm和665nm处的双重发射下测量时间分辨的荧光强度。用浓度在从1 $\mu$ M至0.1pM范围内的外部cAMP标准品通过绘制从665nm发射的荧光强度与从590nm发射的荧光强度比率与cAMP浓度的关系曲线来构建校准曲线。然后通过从cAMP水平与化合物浓度的关系图拟合4参数逻辑斯谛方程来确定化合物抑制cAMP产生的效力和活性。

[0047] 以下公开的实施例在上述FPR2和FPR1 cAMP测定中进行测试,并且发现具有FPR2和/或FPR1激动剂活性。在其中一种测定中观察到IC<sub>50</sub>值的范围为≤1.25 $\mu$ M(1250nM)。下表1列出了针对以下实施例测量的在FPR2和FPR1cAMP测定中的EC<sub>50</sub>值。

[0048] 表1.

实施例	hFPR2 cAMP2 EC <sub>50</sub> ( uM )	hFPR1 cAMP EC50 ( uM )
[0049]	6	0.00070
	18	0.00017
	27	0.00091
	41	0.98
	42	0.00021
	52	0.017
	53	0.017
	57	0.96
	58	1.0
	62	1.2
	69	0.019
	71	0.017
	73	83
	77	3.2
		3.6

[0050] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有EC<sub>50</sub>值≤0.010μM (10nM)的hFPR2激动剂活性:1、2、5、7、8、9、12、14、19、20、23、24、25、28、31、33、36、39、46、49、50、51、55。

[0051] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有EC<sub>50</sub>值在0.010μM与0.100μM之间的hFPR2激动剂活性:4、10、13、15、16、17、21、26、29、34、37、40、43、63、64、68、70。

[0052] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有EC<sub>50</sub>值在0.10μM与1.25μM之间的hFPR2激动剂活性:3、11、22、30、32、35、38、45、47、48、54、56、59、60、61、65、66、67。

[0053] 药物组合物和使用方法

[0054] 可以将本发明的化合物给予患者以治疗多种病症和障碍,包括动脉粥样硬化,心力衰竭,包括哮喘、COPD、囊性纤维化在内的肺部疾病,包括多发性硬化在内的神经炎症疾病,阿尔茨海默病,中风,和诸如炎症性肠病、类风湿性关节炎、银屑病、败血症、狼疮、和肾脏纤维化的慢性炎症疾病。

[0055] 本发明的另一方面是一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式I的化合物与药物载体的组合。

[0056] 本发明的另一方面是一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式I的

化合物与至少一种其他治疗剂和药物载体的组合。

[0057] 除非另有说明,否则以下术语具有所叙述的含义。术语“患者”意指如本领域从业者所确定的适合于疗法的受试者,并且包括如本领域从业者所理解的可从用FPR2和/或FPR1激动剂的治疗中受益的所有合适的哺乳动物物种,包括人。常见风险因素包括但不限于年龄,性别,体重,家族史,睡眠呼吸暂停,饮酒或吸烟,缺乏运动性心律不齐,或胰岛素抵抗迹象,诸如黑棘皮病、高血压、血脂异常、或多囊卵巢综合征(PCOS)。“治疗”(“Treating”或“treatment”)包括如本领域从业者所理解的对患者的治疗,并且包括抑制疾病状态,即阻止其发展;减轻疾病状态,即引起疾病状态的消退;和/或防止患者发生疾病状态。“治疗有效量”旨在包括如本领域从业者所理解的有效或有益的化合物的量。

[0058] “药物组合物”意指这样的组合物,所述组合物包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合。“药学上可接受的载体”是指如本领域从业者所理解的用于递送生物活性剂的介质,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流量调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、加香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂、和分配剂。药学上可接受的载体是根据本领域普通技术人员已知的许多因素来配制的。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;待给予含有所述药剂的组合物的受试者;所述组合物的预期给予途径;以及目标治疗适应症。合适的药学上可接受的载体以及其选择中涉及的因素的描述在本领域中是已知的,例如参考文献Allen,L.V.,Jr.等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2卷),第22版,Pharmaceutical Press(2012)。

[0059] 固体组合物通常以剂量单位来配制,并且提供从约1至1000mg活性成分/剂量的组合物是优选的。剂量的一些例子是1mg、10mg、100mg、250mg、500mg、和1000mg。

[0060] 液体组合物通常在剂量单位范围内。通常,液体组合物将在1-100mg/mL的单位剂量范围内。剂量的一些例子是1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL和100mg/mL。

[0061] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式I的化合物给予患者。

[0062] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,其中所述心脏病选自心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、急性冠状动脉疾病、急性心力衰竭、慢性心力衰竭和心脏医源性损害。

[0063] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,其中所述治疗是在心肌梗塞后进行的。

[0064] 本发明的另一方面是其中所述心脏病与慢性心力衰竭相关的方法。

[0065] 本发明的另一方面是其中所述治疗是为了改善心肌伤口愈合的方法。

[0066] 本发明的另一方面是其中所述治疗是为了减少心肌纤维化的方法。

[0067] 本发明涵盖所有常规给予方式;口服方法和肠胃外方法是优选的。通常,给药方案将类似于临幊上使用的其他心血管药剂。用于本发明的化合物的剂量方案和给予方式将取决于本领域从业人员已知的因素,并且包括接受者的年龄、性别、健康、医疗状况、和体重;和症状的性质和程度;同期治疗的种类;治疗频率;给予途径、和所希望的效果。典型地,日剂量将为每日0.1-100mg/kg体重。通常,口服给予需要化合物较多,而肠胃外给予需要化合物较少。然而,具体的给药方案将由医生使用合理的医学判断来确定。

[0068] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,所述方法包括将治疗有效量的

式I的化合物与至少一种其他治疗剂联合给予患者。

[0069] 本发明的化合物可以与可用于治疗上述疾病或障碍的其他合适治疗剂组合使用，所述其他合适治疗剂包括：抗动脉粥样硬化药剂、抗血脂异常药剂、抗糖尿病药剂、抗高血糖药剂、抗高胰岛素血症药剂、抗血栓形成药剂、抗视网膜病变药剂、抗神经病药剂、抗肾病药剂、抗局部缺血药剂、抗高血压药剂、抗肥胖症药剂、抗血脂过多药剂、抗高甘油三酯血症药剂、抗高胆固醇血药剂、抗再狭窄药剂、抗胰腺药剂、降血脂药剂、厌食药剂、记忆增强药剂、抗痴呆药剂、认知促进药剂、食欲抑制剂、用于治疗心力衰竭的药剂、用于治疗外周动脉疾病的药剂、用于治疗恶性肿瘤的药剂、以及抗炎药剂。

[0070] 本发明的化合物可与以下一种或多种、优选一种至三种心力衰竭药剂一起使用，所述心力衰竭药剂选自髓袢利尿剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、 $\beta$ 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、硝酰基供体、RXFP1激动剂、APJ激动剂和强心剂。这些药剂包括但不限于呋塞米、布美他尼、托拉塞米、沙库必曲-缬沙坦(sacubitriol-valsartan)、噻嗪类利尿剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、卡维地洛、美托洛尔、比索洛尔、serelaxin、螺旋内酯甾酮、依普利酮、伊伐布雷定、坎地沙坦、依普沙坦、irbestatin、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、和缬沙坦。

[0071] 本发明的化合物在涉及FPR2的测试或测定中也可用作标准或参比化合物，例如作为质量标准或对照。可以将此类化合物以商业试剂盒提供，例如用于在涉及FPR2活性的药物研究中使用。例如，可以将本发明的化合物在测定中用作参比，以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定，并且提供比较基础，特别是如果测试化合物是参比化合物的衍生物。当开发新的测定或方案时，可以使用根据本发明的化合物来测试它们的有效性。本发明化合物也可用于涉及FPR2的诊断测定。

## [0072] 化学方法

[0073] 将如本文所用的缩写定义如下：“1x”表示一次，“2x”表示两次，“3x”表示三次，“ $^{\circ}\text{C}$ ”表示摄氏度，“aq”表示水性，“Col”表示柱，“eq”表示一个或多个当量，“g”表示克，“mg”表示毫克，“L”表示升，“mL”表示毫升，“ $\mu\text{L}$ ”表示微升，“N”表示当量浓度，“M”表示摩尔，“nM”表示纳摩尔，“mol”表示摩尔，“mmol”表示毫摩尔，“min”表示分钟，“h”表示小时，“rt”表示室温，“RT”表示保留时间，“ON”表示过夜，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/平方英寸，“conc.”表示浓缩的，“aq”表示“水性”，“sat”或“sat’d”表示饱和的，“MW”表示分子量，“mw”或“ $\mu\text{波}$ ”表示微波，“mp”表示熔点，“Wt”表示重量，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾电离质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱，“LCMS”表示液相色谱质谱，“HPLC”表示高压液相色谱，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“t1c”表示薄层色谱，“NMR”表示核磁共振光谱，“n0e”表示核欧弗豪塞(Overhauser)效应光谱，“ $^1\text{H}$ ”表示质子，“ $\delta$ ”表示德爾塔，“s”代表单峰，“d”表示二重峰，“t”表示三重峰，“q”表示四重峰，“m”表示多重峰，“br”表示宽峰，“Hz”表示赫兹，并且“ $\alpha$ ”、“ $\beta$ ”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0074]

Ac	乙酸的
AcOH	乙酸
ACN ( 或 MeCN )	乙腈
Bn	苄基
Boc	叔丁基羰基
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二-叔丁酯
Bu	丁基
dba ( Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> )	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DIEA 或 DIPEA	二异丙基乙胺
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMEDA	N,N'-二甲基乙二胺
DMSO	二甲基亚砜
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0075]

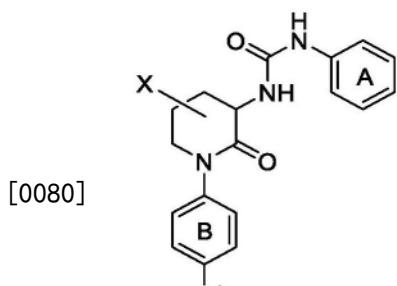
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
<i>i</i> -Bu	异丁基
<i>i</i> -Pr	异丙基
Me	甲基
MeOH	甲醇
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
OAc	乙酸酯
Ph	苯基
Pr	丙基
RuPhos	2-二环己基膦基-2',6'-二丙氧基-1,1'-联苯
<i>t</i> -Bu	叔丁基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

[0076] 本发明的化合物可以通过本领域已知的多种方法来制备,包括以下方案和具体实施方案部分中的那些方法。合成方案中所示的结构编号和变量编号不同于权利要求书或说明书其余部分中的结构或变量编号,并且不应与其混淆。方案中的变量仅意图说明如何制备本发明的一些化合物。

[0077] 本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且所述实施例在所有方面中都应视为说明性而不是限制性的,并且因此意图包含在权利要求的等效内容的含义和范围内的所有变化。

[0078] 还将认识到,在此领域的任何合成途径的规划中的另一个主要考虑因素是明智地选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团。向训练有素的从业者描述的权威性报道是Greene, T.W.等人, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley (2007)。

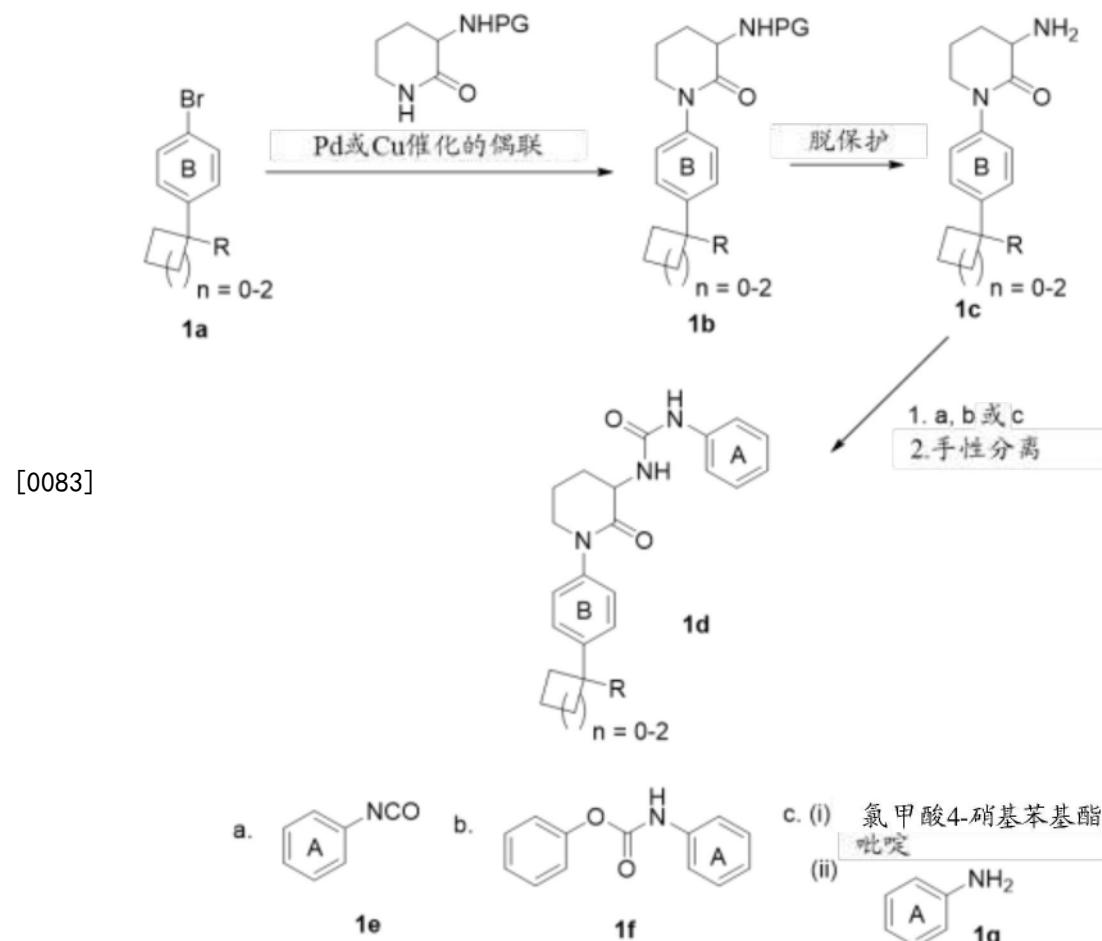
[0079] 具有通式 (IA) 的化合物:其中环A和环B和环C分别如上定义为Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>,并且可以通过以下一种或多种合成方案制备。



(IA)

[0081] 其中环A和环B是经取代的苯基或杂芳基环的本发明的1-芳基哌啶酮化合物可通过方案1中所示的通用路线,从经适当取代的芳基卤化物诸如化合物1a开始制备。钯或铜催化的1a与经取代的适当保护的3-氨基哌啶-2-酮的偶联,其中PG是保护基团,诸如Boc或Cbz。用于这种转化的方法包括根据环B的性质,Ullmann、Goldberg和Buchwald铜催化的酰胺化或Buchwald Pd催化的酰胺化的变化,其中使用本领域技术人员已知的用于这些类型的偶联的方法(参见例如Yin&Buchwald *Organic Lett.* 2000, 2, 1101; Klapars等人 *JACS*, 2001, 123, 7727; Klapars等人 *JACS*, 2002, 124, 7421; Yin&Buchwald *JACS*. 2002, 124, 6043; Kiyomor, Madoux&Buchwald, *Tet. Lett.*, 1999, 40, 2657, Surry and Buchwald *Angew. Chem. Int. 编辑*, 2008, 47, 6338, Surry&Buchwald *Chem Sci.* 2011; 2 (1) :27-50; Shaughnessy, Ciganek&DeVasher, *Organic Reactions*. 2014, 85:1:1-668)。从1b上除去保护基团,然后将所得游离胺与经适当取代的异氰酸芳基酯1e或氨基甲酸苯酯1f缩合可以提供脲1d。合适的异氰酸酯或氨基甲酸苯酯是可商购的,或者可以通过本领域技术人员已知的方法容易地从相应的芳基胺获得。可替代地,可以通过用4-硝基苯基氯甲酸酯处理脱保护的3-氨基哌啶酮中间体以形成氨基甲酸酯,然后与经适当取代的芳基胺1g缩合来获得脲1d。本领域技术人员还将认识到,还可以使用方案1中概述的方法通过用适当的杂芳基碘或杂芳基溴取代1a和杂芳基胺来制备其中环A和环B是杂芳基环(诸如吡啶、嘧啶、噻唑等)的本发明的另外的化合物。本领域技术人员可以合成被含杂原子的环取代的其他芳基溴化物,并且将其用于方案1中以得到本发明的其他化合物。可以使用本领域技术人员已知的合成方法在中间体1a、1b、1c或1d处操纵在R上的取代。

[0082] 方案1



[0084] 除了在另有说明的情况下,在示例性实施例中使用以下方法。中间体和最终产物的纯化通过正相或反相色谱进行。除非另有指示,否则使用预填充的 $\text{SiO}_2$ 小柱用己烷和 $\text{EtOAc}$ 或 $\text{DCM}$ 和 $\text{MeOH}$ 的梯度洗脱进行正相色谱。进行反相制备型HPLC,其中使用C18柱用溶剂A(在水中的10mM乙酸铵)和溶剂B(ACN,UV 220nm)的梯度、或用溶剂A(在水中的10mM乙酸铵)和溶剂B(MeOH,UV 220nm)的梯度、或用溶剂A(在水中的0.1%TFA)和溶剂B(ACN,UV 220nm)的梯度进行洗脱(或)SunFire Prep C18 OBD 5 $\mu$ 19x150mm从0-100% B的25min梯度进行洗脱。A=在水中的10mM乙酸铵。B=ACN/MeOH(或)Waters XBridge C18,19x 1500mm,5- $\mu$ m颗粒;A=10mM在水中的乙酸铵。B=ACN/MeOH;梯度:经25分钟0-100% B,然后在100% B下保持5分钟;流量:15mL/min。

[0085] 除非另有说明,否则最终产物的分析通过反相分析型HPLC进行。

[0086] 方法A:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m C18,3.0 $\times$ 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0087] 方法B:XBridgePhenyl柱(3.5 $\mu$ m C18,3.0 $\times$ 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0088] 方法C:Ascentis Express C18,2.1 $\times$ 50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1%TFA;温度:50°C;梯度:在4分钟内0-100% B,然后在100% B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0089] 方法D:Ascentis Express C18,2.1x50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈,含10mM乙酸铵;溶剂B:95%乙腈、5%水,含10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:在4分钟内0-100% B,然后在100% B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0090] 方法E:Ascentis Express C18,2.1x50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1%TFA;温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100% B,然后在100% B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0091] 方法F:Ascentis Express C18,2.1x50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈,含10mM乙酸铵;溶剂B:95%乙腈、5%水,含10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100% B,然后在100% B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0092] 方法G:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m C18,3.0×150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0093] 方法H:XBridgePhenyl柱(3.5 $\mu$ m C18,3.0×150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0094] 方法I:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m,4.6×150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0095] 方法J:XBridge Phenyl柱(3.5 $\mu$ m,4.6×150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0096] 方法K:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m,4.6×150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0097] 方法L:XBridge Phenyl柱(3.5 $\mu$ m,4.6×150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0098] 方法M:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m,4.6×150mm)。使用在18min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0099] 方法N:XBridge Phenyl柱(3.5 $\mu$ m,4.6×150mm)。使用在18min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

#### [0100] SFC和手性纯度方法

[0101] 方法I:Chiraldpak AD-H,250x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%{在IPA中的0.2%DEA:A CN(1:1)},总流量:4.0g/min,背压:100巴,温度:25℃,UV:218nm。

[0102] 方法II:Chiraldpak OD-H,250x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%{在IPA中的0.2%DEA:A CN(1:1)},总流量:4.0g/min,背压:104巴,温度:24.9℃,UV:287nm。

[0103] 方法III:Chiraldak 0J-H,250x 4.6mm,5.0- $\mu\text{m}$ 颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:30%(在甲醇中的0.3%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:272nm。

[0104] 方法IV:Chiraldak AS-H,250x 4.6mm,5.0- $\mu\text{m}$ 颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.3%DEA),总流量:4.0g/min,背压:102巴,温度:25.4℃,UV:272nm。

[0105] 方法V:Chiraldak 0J-H,250x 4.6mm,5.0- $\mu\text{m}$ 颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:102巴,温度:24.6℃,UV:272nm。

[0106] 方法VI:Luxcellulose-2,250x 4.6mm,5.0- $\mu\text{m}$ 颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:35%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:3.0g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:260nm。

[0107] 方法VII:Chiraldak AS-H,250x 4.6mm,5.0- $\mu\text{m}$ 颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270nm。

[0108] 方法VIII:Chiraldak IC,250x 4.6mm,5.0- $\mu\text{m}$ 颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270nm。

[0109] 方法IX:柱:chiraldak IF(250X 4.6mm),5微米,流动相:-在乙醇中的0.2%DEA,流量:1.0ml/min。

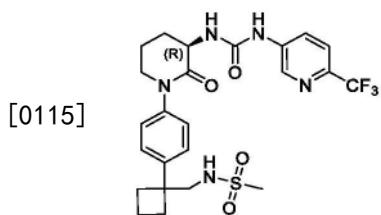
[0110] 方法X:柱:LUX AMYLOSE 2(250X 4.6mm),5微米,流动相:在正己烷中的0.2%DEA:乙醇:5:95,流量:1.0ml/min。

[0111] 方法XI:柱:CHIRALCEL OD-H(250X 4.6mm),5微米,流动相:-在正己烷中的0.2%DEA:乙醇:70:30,流量:1.0ml/min。

[0112] 方法XII:柱:CHIRAL PAK ID 250X 4.6mm),5微米,流动相:-在甲醇中的0.1%DEA,流量:1.0ml/min。

[0113] 用于表征实施例的NMR。使用在以下频率下运行的Bruker或JEOL®傅立叶变换光谱仪获得<sup>1</sup>H NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR:400MHz (Bruker或JEOL®)或500MHz (Bruker或JEOL®)。<sup>13</sup>C NMR:100MHz (Bruker或JEOL®)。光谱数据以以下格式报告:化学位移(多重性、偶合常数、氢数)。化学位移在四甲基硅烷内标物的低场以ppm指定(6单位,四甲基硅烷=0ppm)和/或参考溶剂峰,所述溶剂峰在<sup>1</sup>H NMR光谱中出现在对于CD<sub>2</sub>HSOCD<sub>3</sub>的2.49ppm处、对于CD<sub>2</sub>HOD的3.30ppm处、对于CD<sub>3</sub>CN的1.94处和对于CHCl<sub>3</sub>的7.24ppm处,并且在<sup>13</sup>C NMR光谱中出现在对于CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>的39.7ppm处、对于CD<sub>3</sub>OD的49.0ppm处和对于CDCl<sub>3</sub>的77.0ppm处。所有的<sup>13</sup>C NMR光谱都是质子去耦的。

[0114] 实施例1: (R)-N-((1-(4-(2-氧代-3-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲基)甲磺酰胺



[0116] 实施例1A:1-(4-溴苯基)环丁烷-1-甲腈

[0117] 在0℃下在氩气气氛下,将2-(4-溴苯基)乙腈(5.0g,26mmol)在DMF(5mL)中的溶液经由插管添加到搅拌的NaH(2.3g,59mmol)在DMF(45mL)中的悬浮液中。20min后,将1,3-二溴丙烷(2.9mL,28mmol)添加到反应混合物中,并且使混合物逐渐达到室温。16小时后,将反

应混合物用水(50mL)淬灭,并且用50%EtOAc-石油醚(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(3x 30mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(5% EtOAc-石油醚)纯化以得到呈无色液体的实施例1A。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.59-7.50 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H)。

[0118] 实施例1B: (1- (4- (1- 氰基环丁基) 苯基) -2- 氧代哌啶-3- 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0119] 将实施例1A(1.1g, 4.7mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.3g, 7.0mmol)添加到(2- 氧代哌啶-3- 基) 氨基甲酸叔丁酯(1g, 4.7mmol)在1,4- 二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物用氮气吹扫5min, 并且然后装填Xantphos (0.27g, 0.47mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.21g, 0.23mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min, 并且在110°C下加热16小时。将反应混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物使用柱色谱(EtOAc- 石油醚)纯化以得到呈棕色固体的实施例1B(1.0g, 2.7mmol, 58%产率)。MS (ESI) m/z: 370.6 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 87.51-7.38 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 5.46 (br. s., 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.74-3, 68 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

[0120] 实施例1C: (1- (4- (1- (氨基甲基) 环丁基) 苯基) -2- 氧代哌啶-3- 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0121] 向实施例1B(300mg, 0.812mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加雷尼镍(70mg, 0.81mmol)。将所得混合物在 $\text{H}_2$ 下搅拌过夜, 通过注射器式过滤器过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物与己烷(2x 10mL)一起研磨以得到呈棕色固体的实施例1C(150mg, 0.40mmol, 50%产率)。MS (ESI) m/z: 374.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0122] 实施例1D: (1- (4- (1- (甲基磺酰胺基甲基) 环丁基) 苯基) -2- 氧代哌啶-3- 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0123] 在0°C下向实施例1C(400mg, 1.1mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TEA (0.30mL, 2.1mmol) 和甲磺酰氯(0.10mL, 1.3mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并且搅拌1小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并且用DCM(2x 20mL)萃取。将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。将粗残余物与石油醚(20mL)一起研磨以得到呈棕色固体的实施例1D(440mg, 0.97mmol, 91%产率)。MS (ESI) m/z: 452.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0124] 实施例1E: N- ((1- (4- (3- 氨基- 2- 氧代哌啶-1- 基) 苯基) 环丁基) 甲基) 甲磺酰胺盐酸盐

[0125] 向实施例1D(200mg, 0.44mmol)在1,4- 二噁烷(2mL)中的冰冷却溶液中添加在1,4- 二噁烷中的4N HCl (2.2mL, 8.9mmol), 并且将混合物在室温下搅拌两小时。将溶剂蒸发, 并且在减压下干燥以获得胶状固体。将固体用与乙醚(2x 20mL)一起研磨并且干燥以得到呈棕色固体的实施例1E(150mg, 0.43mmol, 96%产率)。MS (ESI) m/z: 352.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

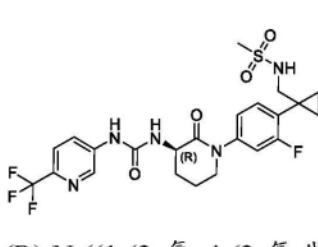
[0126] 实施例1: (R)-N- ((1- (4- (2- 氧代- 3- (3- (6- (三氟甲基) 吡啶-3- 基) 肽基) 哌啶-1- 基) 苯基) 环丁基) 甲基) 甲磺酰胺

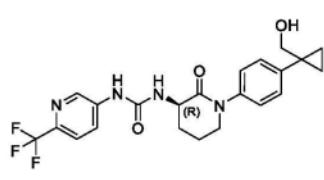
[0127] 向实施例1E(75mg, 0.19mmol)在1,2- 二氯乙烷(2mL)中的冰冷却悬浮液中添加DIPEA (0.068mL, 0.39mmol) 和(6- (三氟甲基) 吡啶-3- 基) 氨基甲酸苯酯(55mg, 0.19mmol)。将所得溶液在50°C下加热15小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并且将残余物通过柱色谱,

然后通过手性HPLC纯化以得到呈白色固体的实施例1(24mg, 0.044mmol, 23%产率)。RT=1.58min, 99% (方法F) ; MS (ESI) m/z: 540.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 89.62 (s, 1H) , 8.69 (d, J=2.2Hz, 1H) , 8.14 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.24 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.17 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.01 (d, J=6.6Hz, 1H) , 6.97-6.86 (m, 1H) , 4.36-4.29 (m, 1H) , 3.65 (d, J=6.8Hz, 2H) , 3.20 (d, J=6.6Hz, 2H) , 2.61 (s, 3H) , 2.32-2.18 (m, 5H) , 2.03-1.91 (m, 3H) , 1.86 -1.69 (m, 2H) 。

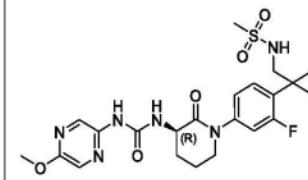
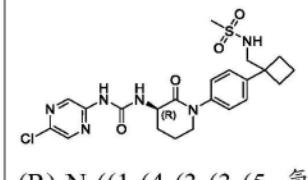
[0128] 使用实施例1中所述的程序或有机合成领域技术人员已知的其变型的组合制备下表1中所示的本发明化合物的另外的实施例。

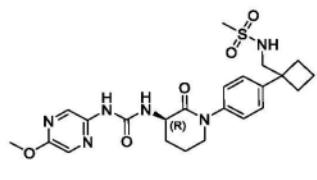
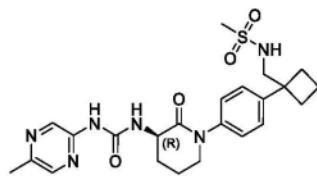
[0129] 表1.

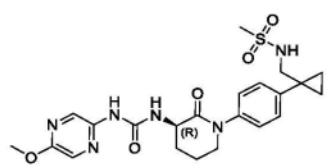
实施 例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0130] 2	 <p>(R)-N-((1-(2-fluoro-4-(2-oxo-3-(3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)azidomethyl)-3-methyl-1-phenylpropyl)azidomethyl)cyclopropyl)methyl)benzenesulfonamide</p>	544.2	方法F, RT = 1.492 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.43 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.10 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), 0.79 - 0.68 (m, 2H)

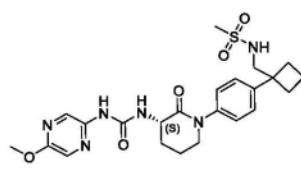
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0131]	<p>3</p> <p>(R)-1-(1-(4-(1-(羟基甲基)环丙基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲</p> 	449.2	<p>方法F, RT = 1.465 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.56 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.75 - 3.55 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 0.86 - 0.79 (m, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 2H)。

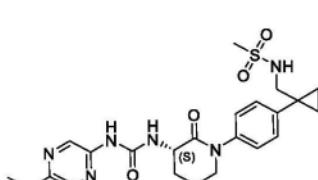
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0132]	<p>4</p> <p></p> <p>(R)-N-((1-(3-氟-4-(2-氧化-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p>	544.2	<p>方法F, RT = 1.684 min, 100%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6): <math>\delta</math> 9.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i>=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i>=11.9, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i>=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i>=6.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 2H)。</p>

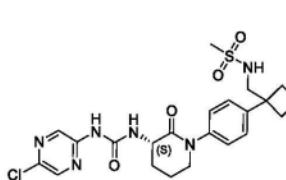
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0133]	<p>5 (R)-N-((1-(2-氟-4-(3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲磺酰胺</p> 	507.2	<p>方法F, RT = 1.288 min, 100%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.82 - 0.60 (m, 2H).</p>
6	<p>6 (R)-N-((1-(4-(3-(5-氯吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲基)甲磺酰胺</p> 	507.2	<p>方法F, RT = 1.451 min, 100%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 2H), 6.93 (t, <i>J</i>=6.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.20 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.36 - 2.18 (m, 5H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H).</p>

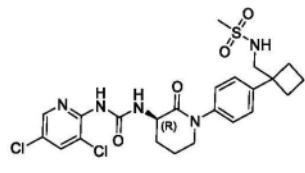
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
7 [0134]	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲基)甲磺酰胺</p>	503.2	方法F, RT = 1.379 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.93 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.20 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.37 - 2.15 (m, 5H), 2.07 - 1.89 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H)
8	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲基)甲磺酰胺</p>	487.3	方法F, RT = 1.306 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.93 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.22 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.17 (m, 5H), 2.02 - 1.93 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H)

实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0135]	<p>9</p> <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	489.3	<p>方法F, RT = 1.234 min, 100%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6): <math>\delta</math> 9.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.21 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 2H), 7.03 (t, <i>J</i>=6.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.14 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 2H)。</p>

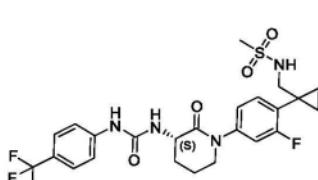
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0136] 10	 (S)-N-((1-(4-(3-(3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲基)甲磺酰胺	503.2	方法F, RT = 1.379 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.93 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.20 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.37 - 2.15 (m, 5H), 2.07 - 1.89 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H)。

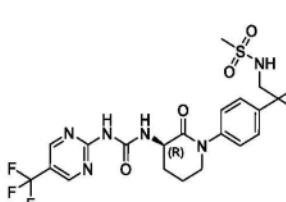
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0137]	<p>11 (S)-N-((1-(4-(3-(3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	489.3	<p>方法F, RT = 1.233 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J=6.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.14 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 2H)

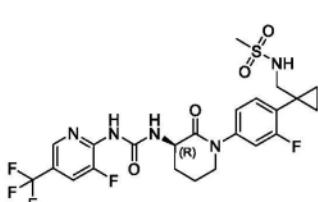
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0138]	<p>12</p> <p>(S)-N-((1-(4-(3-(3-(5-氯吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲基)甲磺酰胺</p> 	507.2	<p>方法F, RT = 1.451 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.93 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.20 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.36 - 2.18 (m, 5H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H)。

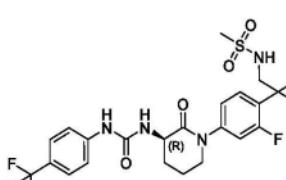
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0139] 13	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3,5-二氯吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲基)甲磺酰胺</p>	540.2	方法F, RT = 1.688 min, 98.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.95 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.90 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.20 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H)。

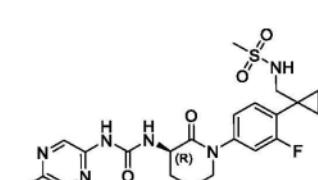


实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0141]	<p>15</p> <p>(S)-N-((1-(2-氟-4-(2-氧化-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	<p>543.2</p>	<p>方法F, RT = 1.704 min, 96.1%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 7.57 (s, 4H), 7.34 (t, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i>=12.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.65 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 2H), 0.79 - 150.68 (m, 2H).</p>

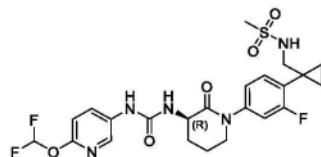
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0142]	<p>16</p> <p>(R)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(3-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	527.2	<p>方法F, RT = 1.414 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.45 (s, 1H), 9.35 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.04 (t, J=6.2 Hz, 1H), 4.45 (dt, J=11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.13 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H)。

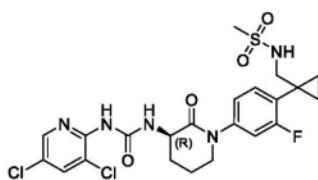
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0143]	<p>17</p> <p>(R)-N-((1-(2-氟-4-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	562.2	<p>方法F, RT = 1.612 min, 97.9%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.79 (s, 1H), 9.28 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.9, 1.8 Hz, 1H), 7.14 - 6.95 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.11 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.78 - 0.72 (m, 2H)。

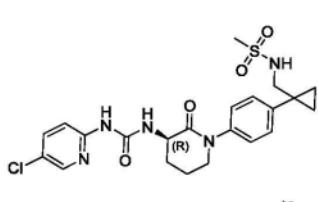
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0144] 18	 <p>(R)-N-((1-(2-氟-4-(2-氧化-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p>	543.2	方法F, RT = 1.696 min, 94.4.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.18 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.65 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.10 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 2H), 0.79 - 0.68 (m, 2H)。

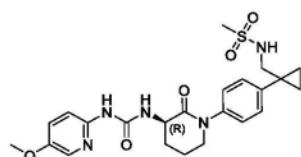
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0145] 19	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-氯吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)-2-氟苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p>	511.2	方法E, RT = 1.37 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 9.75 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.49 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.10 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.80 - 0.64 (m, 2H)。

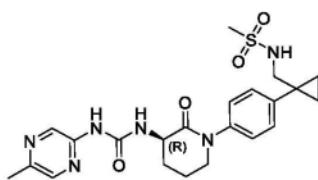


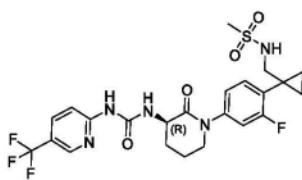
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0147] 21	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(6-(2-fluoroethyl)oxy)pyridin-4-yl)amino)acetyl)azepan-2-yl)-2-(2-fluorophenyl)-2-oxazolidin-1-yl)-2-(2-fluorophenyl)-2-(2-fluoroethyl)aziridine-1-yl)methyl sulfone</p>	542.2	方法E, RT = 1.448 min, 99.18%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): $\delta$ 8.97 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H) 3.10 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.78 - 0.72 (m, 2H)。

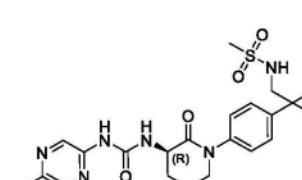
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0148]	<p>22</p> <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(3,5-二氯吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)-2-氟苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	544.2	<p>方法E, RT = 1.611 min, 99.4%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.97 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.10 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.73 (m, 2H)。

实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0149] 23	 (R)-N-((1-(4-(3-(5-氯吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基磺酰胺	492.2	方法F, RT = 1.433 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): $\delta$ 9.45 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), 0.83 - 0.67 (m, 2H)。

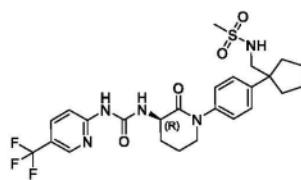
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0150] 24	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-甲基吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p>	488.2	方法F, RT = 1.281 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 9.13 (s, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.88 (t, $J$ =1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.04 (t, $J$ =6.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.13 (d, $J$ =6.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.72 (m, 2H)。

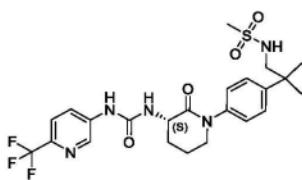
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0151]	<p>25</p> <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-甲基 吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌 啶-1-基)苯基)环丙基)甲 基)甲磺酰胺</p> 	473.3	<p>方法F, RT = 1.145 min, 100%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz): <math>\delta</math> 9.43 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i>=5.9 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 2H), 7.04 (t, <i>J</i>=6.4 Hz, 1H), 4.41 -4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.83 - 0.70 (m, 2H).</p>

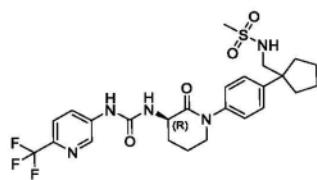
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0152]	<p>26</p> <p>(R)-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲磺酰胺</p> 	544.2	<p>方法F, RT = 1.604 min, 94.5%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 9.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), 0.81 - 0.66 (m, 2H)。

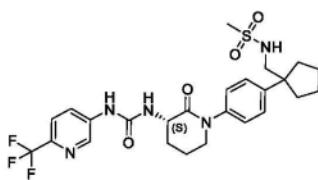
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0153] 27	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-氯-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p>	493.2	方法F, RT = 1.306 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): $\delta$ 9.74 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J$ =6.4 Hz, 1H), 7.34 (d, $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, $J$ =8.1 Hz, 2H), 7.05 (t, $J$ =6.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.13 (d, $J$ =6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 0.96 - 0.86 (m, 2H), 0.81 - 0.68(m, 2H)。

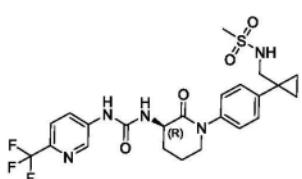
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0154] 28	<p>(R)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲磺酰胺</p>	540.2	方法F, RT = 1.695 min, 99.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.92 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.35 - 2.15 (m, 5H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H)。

实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0155]	<p>29 (R)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环戊基)甲磺酰胺</p> 	554.3	方法F, RT = 1.780 min, 99.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 6.68 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 4H), 1.85 - 1.62 (m, 5H), 1.64 - 1.58 (m, 2H)。

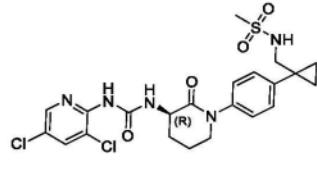
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0156]	<p>30 (S)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丁基)甲磺酰胺</p> 	540.2	方法F, RT = 1.580 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.62 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.01 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.65 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.20 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 5H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 2H)。

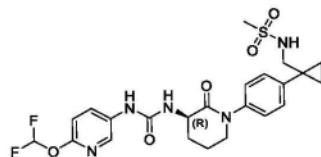
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0157]	<p>31 (R)-N-((1-(4-(2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环戊基)甲磺酰胺</p> 	554.2	<p>方法F, RT = 1.667 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.44 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.87 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 1H), 3.66 (tq, J=12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.06 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.87 - 1.63 (m, 5H), 1.64 - 1.58 (m, 2H)。

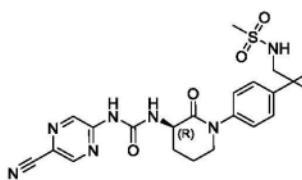
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0158]	<p>32</p> <p>(S)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环戊基)甲磺酰胺</p> 	554.2	<p>方法F, RT = 1.667 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.44 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.87 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 1H), 3.66 (tq, J=12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.06 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.87 - 1.63 (m, 5H), 1.64 - 1.59 (m, 2H)。

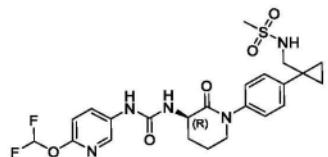
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0159]	<p>33</p> <p>(R)-N-((1-(4-(2-氧代-3-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	<p>526.2</p>	<p>方法F, RT = 1.447 min, 98.5%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6): <math>\delta</math> 9.45 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i>=6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.14 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 2H)。</p>

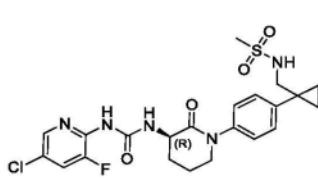


实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0161]	<p>35</p> <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(3,5-二氯吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	526.1	<p>方法F, RT = 1.567 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 8.93 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.51 - 8.42 (br s, 1H), 8.28 (br. s, 1H), 8.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.04 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.18 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.68 (m, 2H)。

实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0162]	<p>36</p> <p>(R)-N-((1-(4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲磺酰胺</p> 	524.2	<p>方法F， RT = 1.410 min， 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.98 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.68 (m, 2H)。

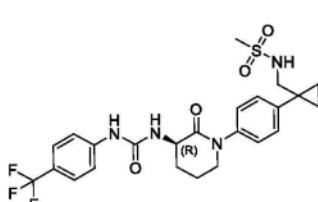
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0163]	<p>37</p> <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-氯基 吡嗪-2-基)脲基)-2-氧化哌 啶-1-基)苯基)环丙基)甲 基)甲磺酰胺</p> 	484.2	<p>方法F, RT = 1.231 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.27 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.82 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.05 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.77 - 3.56 (m, 2H), 3.16 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 0.98 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.69 (m, 2H)。

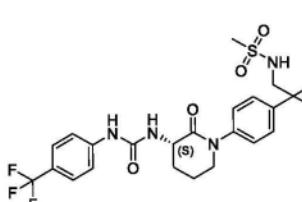
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0164] 38	 <p>(R)-N-((1-(4-(3-(6-(2-fluoroethyl)pyridin-2-yl)amino)-3-(6-(2-fluoroethyl)pyridin-2-yl)amino)-2-oxo-1-((1R,2S)-2-methylcyclopropanemethyl)pyridin-1-yl)methyl)benzyl)benzyl sulfonamide</p>	524.2	方法F, RT = 1.409 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): $\delta$ 8.98 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.68 (m, 2H)。

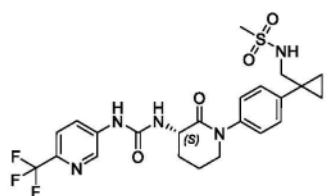
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0165]	<p>39</p> <p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	510.1	<p>方法F, RT = 1.446 min, 98.9%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 9.36 (s, 1H), 8.82 (d, $J$ =5.4 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ =2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, $J$ =10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.05 (t, $J$ =6.4 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.16 (d, $J$ =6.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 2H)。

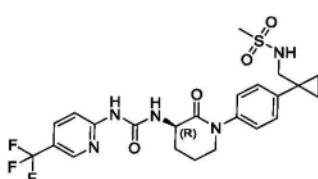
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0166] 40	<p>(R)-N-((1-(4-(3-(3-(3-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p>	544.2	方法F, RT = 1.571 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 9.75 (s, 1H), 9.26 (d, $J$ =5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, $J$ =11.2 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.04 (t, $J$ =6.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.19 (d, $J$ =6.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.84 - 0.69 (m, 2H)。

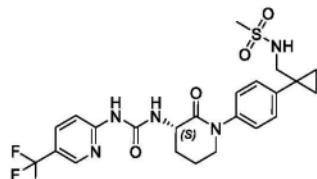


实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0168] 42	 <p>(R)-N-((1-(4-(2-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)脲基-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p>	525.2	方法F, RT = 1.662 min, 94.6%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6): $\delta$ 9.21 (s, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m, $J$ =8.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, $J$ =8.6 Hz, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.67 (d, $J$ =6.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.19 (d, $J$ =4.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 0.94 - 0.83 (m, 2H), 0.82 - 0.71 (m, 2H)。

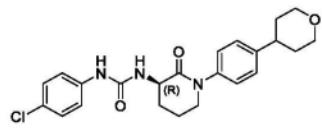
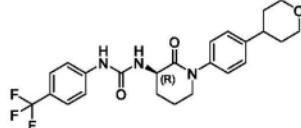
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0169]	<p>43</p> <p>(S)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺</p> 	525.2	<p>方法F, RT = 1.666 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m, J=8.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, J=8.6 Hz, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.67 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.19 (d, J=4.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 0.94 - 0.83 (m, 2H), 0.82 - 0.71 (m, 2H)。

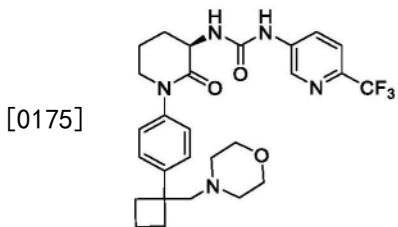
实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0170] 45	 <p>(S)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲磺酰胺</p>	526.2	方法F, RT = 1.418 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 9.45 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.19 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 2H)。

实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0171]	<p>46 (R)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲磺酰胺</p> 	526.2	方法F, RT = 1.549 min, 98.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.05 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.07 (t, J=6.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.16 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 2H)。

实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0172] 47	 <p>(S)-N-((1-(4-(2-氟代-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲磺酰胺</p>	526.2	方法F, RT = 1.538 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.05 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.07 (t, J=6.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.19 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 2H)。



实施例	结构和名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
50 [0174]	 (R)-1-(4-氯苯基)-3-(2-氧化-1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)哌啶-3-基)脲	428.1	方法F, RT = 1.89 min, 100 %	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.91 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =9.20 Hz, 2H), 7.25 - 7.28 (m, 4H), 7.20 - 7.23 (m, 2H), 6.54 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 1H), 4.27 - 4.30 (m, 1H), 3.93 - 3.96 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.28 - 2.29 (m, 1H), 1.95 - 1.98 (m, 2H), 1.64 - 1.70 (m, 5H)。
51	 (R)-1-(2-氧化-1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲	462.1	方法F, RT = 2.06 min, 96 %	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> =9.60 Hz, 3.2Hz, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 4H), 6.66 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 3.93 - 3.97 (m, 2H), 3.64 - 3.68 (m, 2H), 3.40 - 3.46 (m, 2H), 2.73 - 2.78 (m, 1H), 2.27 - 2.24 (m, 1H), 1.96 - 1.99 (m, 2H), 1.64 - 1.71 (m, 5H)。



[0176] 实施例52A:1-(4-溴苯基)环丁烷-1-甲醛

[0177] 在-10°C下向1-(4-溴苯基)环丁烷-1-甲腈(500mg,2.1mmol)在乙醚(10mL)中的溶液中添加二异丁基氢化铝(1.9mL,2.3mmol),并且将混合物在-10°C下搅拌两小时。将反应混合物用1N HCl(20mL)淬灭并且用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩,并且通过柱色谱(12%EtOAc-石油醚)纯化以得到呈浅黄色液体的实施例52A(400mg,1.7mmol,79%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 89.52 (s, 1H), 7.55-7.23 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H)。

[0178] 实施例52B: (1-(4-(1-甲酰基环丁基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0179] 将实施例52A (450mg, 1.9mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (910mg, 2.8mmol) 添加到 (2-氧化哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (400mg, 1.9mmol) 在 1,4-二噁烷 (4mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用氮气吹扫 5min，并且装填 Xantphos (110mg, 0.19mmol) 和  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (85mg, 0.093mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫 3min 并且在 110°C 下加热 16h。将反应混合物冷却，通过硅藻土垫过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗化合物使用柱色谱 (EtOAc-石油醚) 纯化以得到呈棕色固体的实施例 52B (240mg, 0.63mmol, 34% 产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.55 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.52 (br. s., 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0180] 实施例52C: (1- (4- (1- (吗啉代甲基) 环丁基) 苯基) -2- 氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0181] 在氩气气氛下,将吗啉(0.058mL,0.67mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(210mg,1.0mmol)添加至实施例52B(250mg,0.67mmol)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的搅拌溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌48h。将反应混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20mL)淬灭并且用DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在减压下浓缩以得到呈棕色固体的粗实施例52C(260mg,0.59mmol,87%产率)。粗残余物不经进一步纯化而转至下一步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 444.6 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0182] 实施例52D:3-氨基-1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丁基)苯基)哌啶-2-酮盐酸盐

[0183] 向实施例52C(260mg, 0.586mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的冰冷却溶液中添加在1,4-二噁烷中的4N HCl(2.2mL, 8.9mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌两小时。将溶剂蒸发, 并且在减压下干燥以获得胶状固体。将固体用与乙醚(2x 20mL)一起研磨并且干燥以得到呈棕色固体的实施例52D(200mg, 0.53mmol, 90%产率)。MS (ESI) m/z: 344.6 (M+H)<sup>+</sup>。

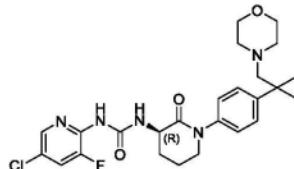
[0184] 实施例52: (R)-1-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丁基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲

[0185] 將DIPEA (0.11mL, 0.63mmol) 和(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯 (120mg,

0.42mmol)添加到3-氨基-1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丁基)苯基)哌啶-2-酮盐酸盐(80mg,0.21mmol)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的冰冷却悬浮液中。将所得溶液在50℃下加热15小时。将反应混合物在减压下浓缩以产生粗化合物,将所述粗化合物通过反相色谱,然后通过手性HPLC纯化以得到实施例52(21mg,0.038mmol,18%产率)。RT=1.80min,99% (方法F) ;MS (ESI)  $m/z$ :532.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ9.42 (s, 1H) ,8.66 (s, 1H) ,8.13 (d, J=6.4Hz, 1H) ,7.76 (d, J=8.6Hz, 1H) ,7.25-7.10 (m, 4H) ,6.81 (d, J=6.8Hz, 1H) ,4.38-4.25 (m, 1H) ,3.41-3.33 (m, 6H) ,2.59 (s, 2H) ,2.21-2.07 (m, 9H) ,1.98 (d, J=6.4Hz, 3H) ,1.86-1.64 (m, 2H) 。

[0186] 使用实施例52中所述的程序或有机合成领域技术人员已知的其变型的组合制备下表2中所示的本发明化合物的另外的实施例。

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0187]	53	(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丙基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)脲	方法F, RT = 1.698 min, 99.7%	484.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): $\delta$ 9.48 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 0.89 - 0.67 (m, 4H)。

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0188]	54	<p>(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-(1-(4-(1-吗啉代甲基)环丙基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)脲</p> 	<p>方法F, RT = 502.2</p> <p>1.710 min, 100%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6):  <math>\delta</math> 9.37 (s, 1H),  8.87 (d, <i>J</i>=5.6 Hz,  1H), 8.14 (d, <i>J</i>=2.2  Hz, 1H), 8.01 (dd,  <i>J</i>=10.1, 2.1 Hz,  1H), 7.35 (d, <i>J</i>=8.3  Hz, 2H), 7.20 (d,  <i>J</i>=8.3 Hz, 2H),  4.45 - 4.29 (m,  1H), 3.74 - 3.60  (m, 2H), 3.52 -  3.47 (m, 4H), 2.51  (s, 2H), 2.43 - 2.33  (m, 5H), 2.04 -  1.92 (m, 2H), 1.86  - 1.75 (m, 1H),  0.86 - 0.80 (m,  2H), 0.78 - 0.72  (m, 2H).</p>	

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0189]	55	(R)-1-(5-氯吡嗪-2-基)-3-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丙基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)脲	方法F, RT = 1.560 min, 99.5%	585.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 9.76 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.43 - 2.37 m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.77 0.73 (m, 2H)。



[0191]

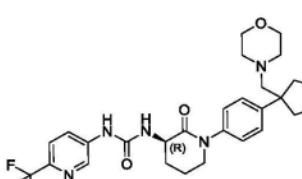
实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
57		(S)-1-(2- 氧化-1- (4-(1-(吡 咯烷-1- 基甲基) 环丁基) 苯基)哌 啶-3-基)- 3-(6-(三 氟甲基) 吡啶-3- 基)脲	516.3	方法F, RT = 1.346 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): $\delta$ 9.44 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 4H), 6.82 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 9H), 2.05 - 1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 5H)。

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0192]	58	(S)-1-(2- 氧化-1- (4-(1-(吡 咯烷-1- 基甲基) 环戊基) 苯基)哌 啶-3-基)- 3-(6-(三 氟甲基) 吡啶-3- 基)脲	530.3	方法F， RT = 1.408 min， 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 9.59 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 4H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 4H)。

[0193]

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
59		(R)-1-(2- 氧化-1- (4-(1-(吡 咯烷-1- 基甲基) 环丁基) 苯基)哌 啶-3-基)- 3-(5-(三 氟甲基) 吡啶-2- 基)脲	516.3	方法F, RT = 1.473 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6):  $\delta$ 9.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.68 (d, $J$ =8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 4H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 4H), 2.28 - 2.15 (m, 5H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 5H).

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0194]	60	(R)-1-(2- 氧化-1- (4-(1-(吡 咯烷-1- 基甲基) 环戊基) 苯基)哌 啶-3-基)- 3-(5-(三 氟甲基) 吡啶-2- 基)脲	方法F, 530.3	 RT = 1.527 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6):  δ 9.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.36 (m, 7H)。

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0195]	61	<p>(R)-1-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环戊基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲</p> 	546.3	<p>方法F, RT = min, 98.9%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6):  <math>\delta</math> 9.40 (s, 1H),  8.66 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i>=7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.85 - 1.50 (m, 7H)</p>

实施例	结构	名称	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法， RT (min.) ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0196]	62	(S)-1-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丁基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲	532.3	方法F, RT = 1.796 min, 99.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 9.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 4H), 6.81 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 6H), 2.59 (s, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 9H), 2.02 - 1.95 (m, 3H), 1.86 - 1.64 (m, 2H)。

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT (min.) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0197]	63	( <i>R</i> )-1-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丁基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲	方法F, RT = 532.3 1.936 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6):  δ 9.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 4H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 8H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 2H)。	

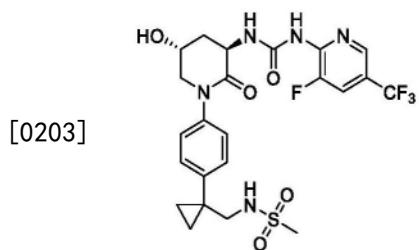
实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT ( min. ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0198]	64	(R)-1-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环丙基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲	方法F, RT = 518.3	1.601 min, 99.25%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): $\delta$ 9.43 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 2H), 0.76 - 0.71 (m, 2H)。

实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT (min.) ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0199]	65	<p>(R)-1-(1-(4-(1-(吗啉代甲基)环戊基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲</p>	546.3	<p>方法F， RT = 2.119 min， 99.4%</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6): δ 9.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=9.3 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.39 (d, <i>J</i>=3.4 Hz, 4H), 2.38 (s, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 4H), 2.01 - 1.95 (m, 4H), 1.85 - 1.50 (m, 7H)。</p>



实施例	结构	名称	LCMS (M+H)+	HPLC方 法， RT (min.) ) 和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0201]	67		(R)-1-(1-(4-(1-((2-methylamino)methyl)propyl)benzyl)-2-oxoimidazolidin-3-yl)-3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)脲 476.3	方法F, RT = 1.198 min, 98.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): $\delta$ 9.43 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.81-1.80 (m, 1H), 0.85 - 0.79 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H).

[0202] 实施例68:N-((1-(4-((3R,5R)-3-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)-5-羟基-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺



[0204] 实施例68A:反式-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-氧代哌啶-3-基乙酸酯

[0205] 使用在Gordon, Sandra等人, Farmaco, 52(10), 603-608; 1997中发现的程序合成反式-5-羟基-2-氧代哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯。在室温下, 将乙酸酐(20mL, 210mmol)添加到反式-(5-羟基-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(8.0g, 35mmol)在吡啶(20mL)中的溶液中, 并且将反应混合物在氮气气氛下搅拌12h。将混合物在减压下浓缩以给出呈白色固体的实施例68A(8.0g, 29mmol, 85%产率)。

[0206] 实施例68B:反式-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(4-(1-氰基环丙基)苯基)-6-氧代哌啶-3-基乙酸酯

[0207] 向实施例68A(500mg, 1.8mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的搅拌溶液中添加1-(4-溴苯基)环丙烷-1-甲腈(410mg, 1.8mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1200mg, 3.7mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min, 并且装填Xantphos(110mg, 0.18mmol)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(84mg, 0.092mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min并且在110℃下加热16h。将反应混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物使用柱色谱(EtOAc-石油醚)纯化以得到呈棕色固体的实施例68B(250mg, 0.61mmol, 33%产率)。MS (ES) m/z: 414.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 5.61 (br. s., 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.29 (d, J=6.3Hz, 1H), 3.97 (dd, J=14.4, 3.3Hz, 1H), 3.77 (dd, J=14.4, 2.6Hz, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.43-1.39 (m, 2H)。

[0208] 实施例68C:反式-叔丁基(1-(4-(1-(氨基甲基)环丙基)苯基)-5-羟基-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[0209] 向实施例68B(250mg, 0.605mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加雷尼镍(160mg, 1.8mmol)。将反应混合物在氢气气氛(70psi)下在室温下搅拌1小时。将所得混合物通过注射器式过滤器过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物与己烷(2x 10mL)一起研磨以得到实施例68C(200mg, 0.53mmol, 88%产率)。MS (ESI) m/z: 376.6 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 5.18 (br. s., 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.44 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.86-0.66 (m, 4H)。

[0210] 实施例68D:反式-叔丁基(1-(4-(1-(氨基甲基)环丙基)苯基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[0211] 将咪唑(45mg, 0.67mmol)和TBDMS-Cl(100mg, 0.67mmol)添加到实施例68C(250mg, 0.67mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌另外的12小时。将反应混合物蒸发, 并且将残余物用EtOAc(3x 5mL)洗涤。将合并的有机层蒸发以给出实施例68D(250mg, 0.510mmol, 77%产率)。MS (ES) m/z: 490.7 [M+H]<sup>+</sup>。

[0212] 实施例68E:反式-叔丁基(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-1-(4-(1-(甲基磺

酰胺基甲基)环丙基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[0213] 在0℃下向实施例68D(230mg,0.47mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.20mL,1.4mmol)和甲磺酰氯(0.044mL,0.56mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并且搅拌另外的1小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并且用DCM(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩。将粗残余物与石油醚(20mL)一起研磨以得到实施例68E(230mg,0.405mmol,86%产率)。MS (ESI) m/z: 568.7 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.34 (m, 2H) , 7.32-7.28 (m, 2H) , 5.62 (br. s., 1H) , 4.24 (br. s., 2H) , 3.80 (d, J=3.5Hz, 1H) , 3.57 (dd, J=13.6, 3.5Hz, 1H) , 3.29 (d, J=6.0Hz, 2H) , 2.87 (d, J=7.5Hz, 1H) , 2.77 (s, 3H) , 1.65 (d, J=12.5Hz, 1H) , 1.47 (s, 9H) , 0.97-0.86 (m, 13H) , 0.09 (d, J=9.0Hz, 6H)。

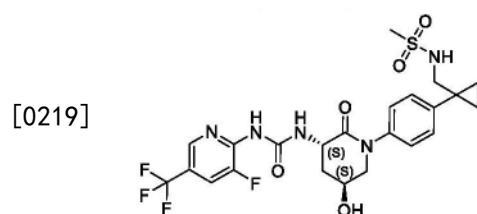
[0214] 实施例68F:反式-N-((1-(4-(3-氨基-5-羟基-2-氧代哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺盐酸盐

[0215] 向实施例68E(230mg,0.41mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的冰冷却溶液中添加在1,4-二噁烷中的4N HCl(2mL,8mmol),并且将混合物在室温下搅拌两小时。将溶剂蒸发,并且在减压下干燥以获得胶状固体。将固体与乙醚(2x 20mL)一起研磨并且干燥以得到实施例68F(140mg,0.396mmol,98%产率)。MS (ESI) m/z: 354.6 (M+H)<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.40 (d, J=4.5Hz, 2H) , 7.40-7.32 (m, 2H) , 7.29-7.21 (m, 2H) , 7.08 (t, J=6.3Hz, 1H) , 4.24-4.17 (m, 3H) , 3.79-3.75 (m, 1H) , 3.55-3.50 (m, 1H) , 3.22-3.14 (m, 2H) , 2.73 (s, 3H) , 2.59-2.53 (m, 1H) , 1.82-1.78 (m, 1H) , 0.95-0.76 (m, 4H)。

[0216] 实施例68:

[0217] 在氮气下,向实施例68F(80mg,0.23mmol)在DMSO(2mL)中的冰冷却的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(63mg,0.45mmol)和(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(82mg,0.27mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并且搅拌15小时。将反应混合物通过注射器式过滤器过滤并且在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱,然后通过手性HPLC纯化以得到实施例68(6.0mg,11μmol,4.7%产率)。RT=1.33min,99% (方法F);MS (ESI) m/z: 560.2 (M+H)<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.65 (s, 1H) , 9.26 (d, J=7.6Hz, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.11 (d, J=12.5Hz, 1H) , 7.32 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.17 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.01 (t, J=6.1Hz, 1H) , 5.55 (d, J=3.2Hz, 1H) , 4.73-4.69 (m, 1H) , 4.42-4.36 (m, 1H) , 4.22-4.17 (m, 1H) , 3.81-3.75 (m, 1H) , 3.17 (d, J=5.1Hz, 2H) , 2.72 (m, 4H) , 2.19-2.12 (m, 1H) , 0.94-0.84 (m, 2H) , 0.81-0.71 (m, 2H)。

[0218] 实施例69:N-((1-(4-((3S,5S)-3-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲基)-5-羟基-2-氧代哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺



[0220] 实施例69也从实施例68的合成中分离。方法F,RT=1.327min,100%。MS (ESI) m/z: 560.2 (M+H)<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 89.75 (br. s., 1H) , 9.19 (d, J=6.8Hz, 1H) , 8.43 (s,

1H), 8.16 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.13 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=12.5, 3.7$  Hz, 1H), 3.17 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.19 - 1.14 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 2H)。

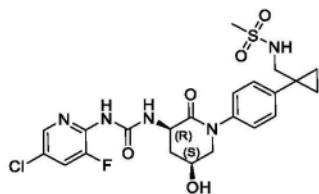
[0221] 使用实施例1和68中所述的程序或有机合成领域技术人员已知的其变型的组合制备下表3中所示的本发明化合物的另外的实施例。

[0222] 表3. 在合成过程中可能发生外消旋作用,可以在最后阶段将其用手性色谱分离以给出所有可能的立体异构体。

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min. )和纯 度	<sup>1</sup> H NMR
[0223] 70	 N-((1-(4-((3R,5R)-3-(3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)脲基)-5-羟基-2-氧代哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺	526.2	方法F, RT = 1.156 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 9.39 (br. s., 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.14 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 4.13 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.17 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.83- 0.75 (m, 2H)。

[0224]

71



N-((1-(4-((3R,5S)-3-(3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)脲基)-5-羟基-2-氧化哌啶-1-基)苯基)环丙基)甲基)甲磺酰胺

526.2

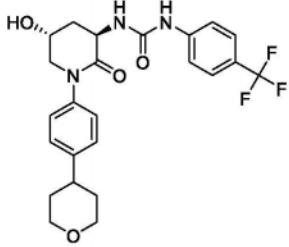
方法F,  
RT =  
1.156  
min,  
100%

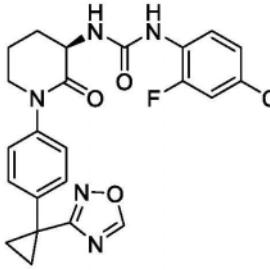
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*=9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.85 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.18 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.74 (m, 4H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.83- 0.76 (m, 2H)。

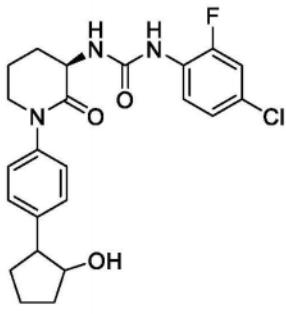
[0225] 使用前述实施例中所述的程序或有机合成领域技术人员已知的其变型的组合来制备下表4中所示的本发明化合物的另外的实施例。在合成过程中可能发生外消旋作用,可以在最后阶段将其用手性色谱分离以给出所有可能的立体异构体。

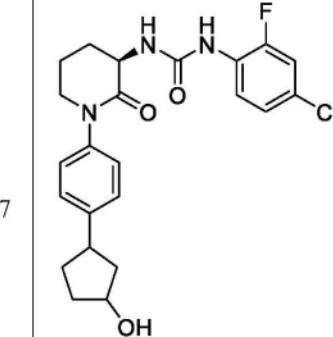
实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0226]	72	(R)-1-(1-(4-(1-(羟基甲基)环丁基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲	463.2 方法F, RT = 1.603 min, 98.9%		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.48 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.80 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.56 - 2.50 (m, 2H), 2.33 - 2.12 (m, 5H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 2H).

实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0227]	73 	<i>N</i> -(1-(1-(4-(( <i>R</i> )-2-氧代-3-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)哌啶-1-基)苯基)环丙基乙基)乙酰胺 (纯手性的)	504.3 方法F, RT = 1.518 min, 98.8%	方法F, RT = 1.518 min, 98.8%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.42 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 - 2.95 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 0.73 - 0.50 (m, 4H)。

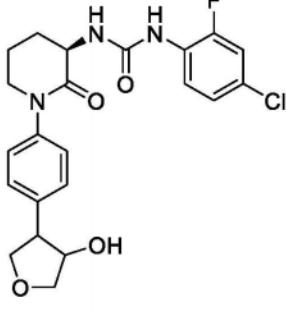
实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0228]	74	 <chem>CC1(O)CC2(C1=O)N(C3=CC=C(C=C3)C4CCOC4)C(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>	1-((3R,5R)-5-羟基-2-氧化-1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲  478.2 98.8%	方法F, RT = 1.551 min, 98.8%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.21 (s, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 4H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (dd, <i>J</i> =12.6, 4.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> =12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.44 (td, <i>J</i> =11.0, 3.4 Hz, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 4H).

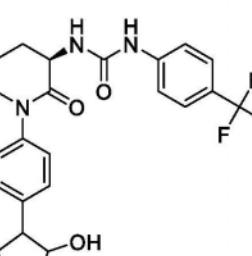
实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0229]	75 	(R)-1-(1-(4-(1-(1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)脲	方法F, RT = 1.748 min, 97.1%	470.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.17 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.39- 4.30 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 2.30-2.64 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.85 -1.71 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H)。

实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0230]	76  (纯手性的)	1-(4-氯-2-氟苯基)-3-((3R)-1-(4-(2-羟基环戊基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)脲	446.2	方法F, RT = 1.675 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.16 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.80 - 1.50 (m, 5H)。

实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0231]	<p>77</p>  <p>(纯手性的)</p>	<p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-((3R)-1-(4-(3-羟基环戊基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)脲</p>	<p>方法F, RT 446.2 = 1.640 min, 100%</p>		<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 8.16 (t, <i>J</i>=8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i>=11.1, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (m, <i>J</i>=8.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i>=4.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.55 - 1.42 (m, 1H).</p>

实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0232]	78 	1-(4-氯-2-氟苯基)-3-((3R)-1-(4-(3-(二甲基氨基)环戊基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)脲 (纯手性的)	473.2	方法F, RT = 1.342 min, 94%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.46 - 2.23 (m, 7H), 2.17 - 1.91 (m, 5H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H)。

实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0233]	<p>79</p>  <p>(纯手性的)</p>	<p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-((3R)-1-(4-(4-羟基四氢呋喃-3-基)苯基)-2-氧化哌啶-3-基)脲</p>	488.2	<p>方法F, RT = 1.401 min, 100%</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 3H), 3.57 (dd, <i>J</i> =9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 1H)。

实 施 例	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) +	HPLC方 法， RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
80	 <p>(纯手性的)</p>	1-((3 <i>R</i> )-1-(4-(4-羟基四氢呋喃-3-基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲	464.2 方法F, RT = 1.511 min, 100%	- 4.28 (m, 1H), 4.28 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J=8.7, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.19 (m1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H)。	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.23 (s, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 4H), 7.38 - 7.15 (m, 4H), 6.70 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J=8.7, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.19 (m1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H)。

[0235] 对于本领域技术人员来说应清楚的是，本公开文本并不限于前述说明性实施例，并且其可以在不背离本公开文本的基本属性的情况下体现为其他具体形式。因此，希望所述实施例在所有方面都被视为说明性的而非限制性的，参考所附的权利要求而不是前述实施例，并且因此落入权利要求的等同内容的含义和范围内的所有变化均旨在包含在其中。