



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105073745 B

(45)授权公告日 2018.06.29

(21)申请号 201380058586.0

(22)申请日 2013.09.10

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105073745 A

(43)申请公布日 2015.11.18

(30)优先权数据

61/699,714 2012.09.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.05.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/058896 2013.09.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/043068 EN 2014.03.20

(73)专利权人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 E·布尔克

M·A·卡布雷拉-萨拉扎

C·塞拉特卡 S·H·程 B·赫斯

A·古德 K·詹克希克斯

J·马歇尔 M·梅茨

R·K·朔伊勒 R·斯凯尔杰

Y·项 Z·赵 J·伦纳德

T·纳托利 E·马金诺 H·赫森

O·贝斯科夫纳亚

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 谢梦欣

(51)Int.Cl.

C07D 453/02(2006.01)

C07D 471/08(2006.01)

A61K 31/439(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101312968 A,2008.11.26,

WO 2011/073263 A1,2011.06.23,

CN 101379065 A,2009.03.04,

CN 102596957 A,2012.07.18,

US 4593034 ,1986.06.03,

CN 102438988 A,2012.05.02,

WO 2010/091104 A1,2010.08.12,

US 2009/0131470 A1,2009.05.21,

CN 103917094 A,2014.07.09,

Anatoly Mazurov et al..2-

(Arylmethyl)-3-substituted quinuclidines as selective $\alpha 7$ nicotinic receptor ligands.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2005,第15卷第2073-2077页.

审查员 康蕾

权利要求书4页 说明书235页 附图3页

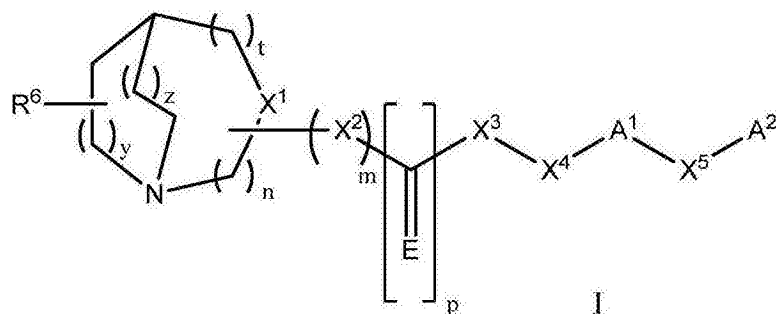
(54)发明名称

葡萄糖神经酰胺合酶抑制剂

(57)摘要

本申请涉及葡萄糖神经酰胺合酶(GCS)抑制剂,其可单独或与酶代替疗法联合用于治疗代谢病例如溶酶体贮积病、可用于治疗囊性病和可用于治疗癌症。

1. 由以下结构式表示的化合物或其药用盐：



其中

n为1、2或3；

m为1；

p为1；

t为0、1或2；

y为1或2；

z为0、1或2；

E为0；

X¹为CR¹；

X²为0；

X³为-NH或-NR³；

X⁴为CR⁴R⁵；

X⁵为直接键、0、S、SO₂、CR⁴R⁵、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基氧基、-O- (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烯基氧基、-R⁷- (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-R⁷-、-R⁷- (C₆-C₁₂) 芳基、(C₆-C₁₂) 芳基-R⁷-、-R⁷- (C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂芳基-R⁷-、-R⁷- (C₂-C₉) 杂环烷基和 (C₂-C₉) 杂环烷基-R⁷-，其中R⁷为直接键、0、S、SO₂、CR⁴R⁵、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基氧基、-O- (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烯基氧基；

R¹为H、CN、(C₁-C₆) 烷基羰基或 (C₁-C₆) 烷基；

R³为-H或 (C₁-C₆) 烷基，所述 (C₁-C₆) 烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₆) 烷基 (C₆-C₁₂) 芳基、卤代 (C₆-C₁₂) 芳基和卤代 (C₂-C₉) 杂芳基；

R⁴和R⁵独立选自H、(C₁-C₆) 烷基，或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷基氧基环；

R⁶为-H、卤素、-CN、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₆-C₁₂) 芳基氧基、(C₁-C₆) 烷基氧基、任选被1-4个卤素或 (C₁-C₆) 烷基取代的 (C₁-C₆) 烷基；

A¹为 (C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基或苯并 (C₂-C₉) 杂环烷基，其中A¹任选取代有一个或多个选自以下的取代基：卤素、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、氨基、(C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 二烷基氨基、(C₁-C₆) 烷氧基、硝基、CN、-OH、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基氧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基和 (C₁-C₆) 烷基羰基；

A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基或苯并 (C₂-C₉) 杂环

烷基,其取代有一个或多个选自以下的取代基:(C₂-C₉)杂环烷基、R⁸R⁹N-CO-,其中R⁸和R⁹各自独立选自氢和(C₁-C₆)烷基,或R⁸和R⁹可与它们所连接的氮一起形成(C₂-C₉)杂环烷基或任选被1-3个卤素取代的(C₂-C₉)杂环烷基,任选被一个或两个选自(C₁-C₆)烷氧基和(C₃-C₁₀)环烷基的基团取代的(C₁-C₆)烷基磺酰基;

(C₁-C₆)烷基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基;或

(C₁-C₆)烷氧基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基;

条件是n+t+y+z之和不大于6。

2. 权利要求1的化合物,其中n为1;t为0;y为1且z为1。

3. 权利要求1的化合物,其中R⁴和R⁵各自为(C₁-C₆)烷基,或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环。

4. 权利要求3的化合物,其中X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基。

5. 权利要求1的化合物,其中A¹为(C₂-C₆)炔基或(C₆-C₁₂)芳基或其中A¹为(C₂-C₉)杂芳基。

6. 权利要求1的化合物,其中R⁶为H。

7. 权利要求1的化合物,其中X⁵为直接键。

8. 权利要求1的化合物,其中A²为(C₆-C₁₂)芳基。

9. 权利要求1的化合物,其中R¹为氢或甲基。

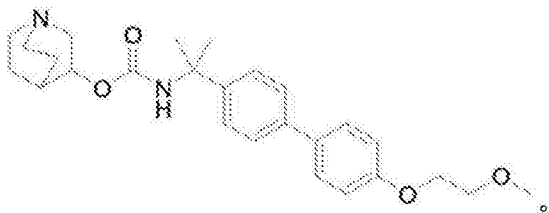
10. 权利要求1的化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为1;z为0、1或2;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

11. 权利要求1的化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为1;z为0、1或2;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

12. 权利要求1的化合物,其中A²为被(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基取代的苯基。

13. 权利要求1的化合物,其中n为1;t为0;y为1;z为1;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢;A¹为苯基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为被(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基取代的苯基。

14. 下式化合物或其药用盐:



15. 一种药物组合物,其包含权利要求1至14中任一项的化合物和至少一种药用载体。

16. 用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶介导的疾病或障碍或其中

涉及葡萄糖神经酰胺合酶的疾病或障碍进行治疗的药物组合物,所述治疗包括向所述受试者给药有效量的权利要求1至14中任一项的化合物。

17. 权利要求1至14中任一项的化合物在制备用于治疗由葡萄糖神经酰胺合酶介导的疾病或障碍或其中涉及葡萄糖神经酰胺合酶的疾病或障碍的药物中的用途。

18. 权利要求17的用途,其中所述疾病或障碍为癌症、代谢紊乱、神经病或其中发生过度糖脂合成的疾病,所述其中发生过度糖脂合成的疾病选自动脉粥样硬化、多囊性肾病和肾脏肥大。

19. 权利要求18的用途,其中所述神经病为阿尔茨海默病。

20. 权利要求18的用途,其中所述神经病为帕金森病。

21. 权利要求1至14中任一项的化合物在制备用于对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的药物中的用途。

22. 权利要求21的用途,其中所述溶酶体贮积病由于鞘糖脂途径中的缺陷而引起。

23. 权利要求22的用途,其中所述溶酶体贮积病选自戈谢病、法布里病、 GM_1 神经节苷脂贮积病、 GM_2 活化因子缺乏症、泰-萨克斯病和桑德霍夫病。

24. 权利要求23的用途,其中所述溶酶体贮积病为法布里病。

25. 权利要求23的用途,其中所述溶酶体贮积症是2型戈谢病或3型戈谢病。

26. 权利要求21至25中任一项的用途,其还包括向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶的步骤。

27. 权利要求26的用途,其中所述溶酶体酶选自葡萄糖脑苷脂酶、 α -半乳糖苷酶A、己糖胺酶A、己糖胺酶B和 GM_1 神经节苷脂- β -半乳糖苷酶。

28. 权利要求27的用途,其中所述溶酶体酶为 α -半乳糖苷酶A。

29. 权利要求27的用途,其中所述溶酶体酶是葡萄糖脑苷脂酶。

30. 权利要求26的用途,其中所述受试者在治疗前具有升高水平的溶酶体底物。

31. 权利要求30的用途,其中正在接受治疗的所述受试者与单独用所述溶酶体酶或化合物治疗的受试者相比在尿和血浆中具有较低组合量的所述溶酶体底物。

32. 权利要求31的用途,其中所述底物选自神经酰胺三己糖苷和溶血神经酰胺三己糖苷及其组合。

33. 权利要求1至14中任一项的化合物在制备用于在被诊断患有溶酶体贮积病的受试者中降低葡萄糖神经酰胺合酶活性的药物中的用途,其中所述化合物被用于单独或作为与酶代替疗法的联合疗法给药。

34. 权利要求1至14中任一项的化合物在制备用于在被诊断患有溶酶体贮积病的受试者中减少由葡萄糖神经酰胺合酶衍生的物质的蓄积的药物中的用途,其中所述化合物被用于单独或作为与酶代替疗法的联合疗法给药。

35. 化合物在制备用于治疗、改善或预防囊性病的药物中的用途,其中所述囊性病是肾囊性病,任选自获得性肾囊性病(ARCD)、与透析相关的囊性病、常染色体显性多囊性肾病(ADPKD)、常染色体隐性多囊性肾病(ARPKD)、先天性多囊肾(CMK)、多囊肾发育不良、终末期肾病(ESRD)、髓质海绵肾(MSK)、肾消耗病-髓质囊性肾病复合征(NMCD)、肾消耗病-尿毒症性髓质囊性肾病复合征、青少年肾消耗病、髓质囊性病、肾细胞癌(RCC)、结节性硬化症(TS)和希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau syndrome, VHLs),并且其中所述化合物是(2-(2-

(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯或(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯或权利要求1至14中任一项的化合物。

葡萄糖神经酰胺合酶抑制剂

技术领域

[0001] 本申请大体上涉及针对囊性病、癌症和代谢病的治疗领域。更具体地,本申请涉及葡萄糖神经酰胺合酶 (glucosylceramide synthase, GCS) 抑制剂,其可用于治疗疾病,所述疾病为例如包括溶酶体贮积病 (lysosomal storage disease) 在内的代谢病 (单独或与酶代替疗法联合)、神经病、囊性病,或用于治疗癌症。

背景技术

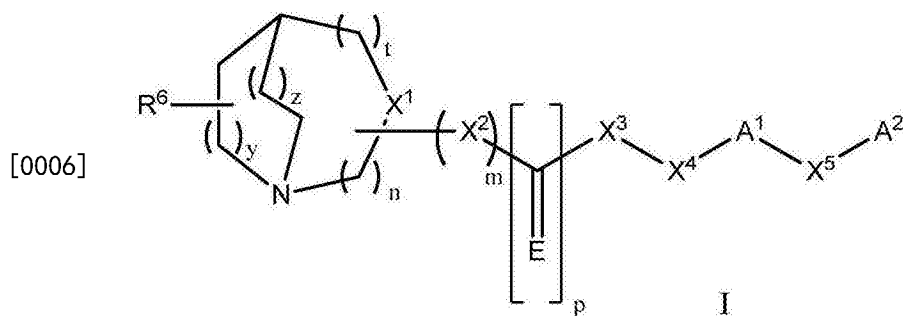
[0002] 葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 是在以葡萄糖神经酰胺为基础的鞘糖脂 (GSL) 的生物合成中催化初始糖基化步骤的关键酶,所述初始糖基化步骤即由UDP-葡萄糖 (UDP-Glc) 将葡萄糖转移至神经酰胺以形成葡萄糖神经酰胺的关键转移 (参见图1)。GCS是位于高尔基体顺面膜囊/中间膜囊中的跨膜III型整合蛋白。据信鞘糖脂 (GSL) 是多种细胞膜事件的动力学所需要的,所述细胞膜事件包括细胞相互作用、信号传导和运输。已经显示GSL结构的合成 (参见 Yamashita等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96 (16), 9142-9147) 对于胚胎发育和一些组织的分化是必不可少的。神经酰胺在鞘脂代谢中发挥重要作用且已经显示GCS活性的下调对鞘脂模式具有显著影响,其中鞘糖脂的表达是减少的。鞘脂 (SL) 在生理学及病理学心血管状态中具有生物调节作用。具体地,鞘脂及其调节酶就在新生大鼠心脏中对慢性缺氧的适应性响应而言似乎发挥作用 (参见 El Alwanit等人, Prostaglandins & Other Lipid Mediators 2005, 78 (1-4), 249-263)。

[0003] 已经提出将GCS抑制剂用于治疗多种疾病 (参见例如W02005068426)。所述治疗包括治疗糖脂贮积病 (例如泰-萨克斯病、桑德霍夫病、GM2活化因子缺乏症、GM1神经节苷脂贮积病和法布里病)、与糖脂蓄积相关的疾病 (例如戈谢病; 美格鲁特 (Zavesca) 作为GCS抑制剂已经被批准用于治疗I型戈谢病患者, 参见Treiber等人, Xenobiotica 2007, 37 (3), 298-314)、引起肾脏肥大或增生的疾病例如糖尿病性肾病、引起高血糖症或高胰岛素血症的疾病、其中糖脂合成异常的癌症、由使用细胞表面糖脂作为受体的生物体引起的感染性疾病、其中葡萄糖神经酰胺的合成是必要或重要的感染性疾病、其中葡萄糖神经酰胺的合成是必要或重要的疾病、其中发生过度糖脂合成的疾病 (例如动脉粥样硬化、多囊性肾病和肾脏肥大)、神经元障碍、神经元损伤、与巨噬细胞募集和活化相关的炎症性疾病或障碍 (例如类风湿性关节炎、克罗恩病、哮喘和脓毒症) 及糖尿病和肥胖症 (参见W02006053043)。

[0004] 具体地,已经显示GCS的过度表达参与多重抗药性且破坏由神经酰胺诱导的凋亡。例如, Turzanski等人, Experimental Hematology 2005, 33 (1), 62-72已经显示神经酰胺在急性骨髓性白血病 (AML) 细胞中诱导凋亡且P-糖蛋白 (p-gp) 促成对由神经酰胺诱导的凋亡的抗性,其中对神经酰胺-葡萄糖神经酰胺途径的调节对TF-1细胞中的该抗性具有显著贡献。因此,GCS抑制剂可通过在患病细胞中诱导凋亡来用于治疗增殖性障碍。

发明内容

[0005] 本申请涉及由以下结构式表示的化合物或其药用盐或前药:



[0007] 其中

[0008] n为1、2或3；

[0009] m为0或1；

[0010] p为0或1；

[0011] t为0、1或2；

[0012] y为1或2；

[0013] z为0、1或2；

[0014] E为S、O、NH、NOH、 NNO_2 、NCN、NR、NOR或 NSO_2R ；

[0015] 当m为1时， X^1 为 CR^1 ，或当m为0时， X^1 为N；

[0016] X^2 为O、-NH、- CH_2 -、 SO_2 、NH- SO_2 、CH (C₁-C₆) 烷基或-NR²；

[0017] X^3 为直接键、O、-NH、- CH_2 -、CO、-CH (C₁-C₆) 烷基、 SO_2NH 、-CO-NH-或-NR³；

[0018] X^4 为直接键、 CR^4R^5 、 $\text{CH}_2\text{CR}^4\text{R}^5$ 或 CH_2 - (C₁-C₆) 烷基- CR^4R^5 ；

[0019] X^5 为直接键、O、S、 SO_2 、 CR^4R^5 、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基氧基、-O- (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烯基氧基、-R⁷- (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-R⁷-、-R⁷- (C₆-C₁₂) 芳基、(C₆-C₁₂) 芳基-R⁷-、-R⁷- (C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂芳基-R⁷-、-R⁷- (C₂-C₉) 杂环烷基和 (C₂-C₉) 杂环烷基-R⁷-，其中R⁷为直接键、O、S、 SO_2 、 CR^4R^5 、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基氧基、-O- (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烯基氧基；且进一步地，其中当 X^5 被定义为-R⁷- (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基-R⁷-、-R⁷- (C₆-C₁₂) 芳基、(C₆-C₁₂) 芳基-R⁷-、-R⁷- (C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂芳基-R⁷-、-R⁷- (C₂-C₉) 杂环烷基和 (C₂-C₉) 杂环烷基-R⁷-时，其中所述 (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基 [(C₁-C₆) alkyleny]、氨基、(C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 二烷基氨基、(C₁-C₆) 烷氧基、O (C₃-C₆环烷基)、(C₃-C₆) 环烷氧基、硝基、CN、OH、(C₁-C₆) 烷基氧基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷基羰基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、 $\text{R}^8\text{R}^9\text{N-CO-}$ ，其中R⁸和R⁹各自独立选自氢和 (C₁-C₆) 烷基，或R⁸和R⁹可与它们所连接的氮一起形成 (C₂-C₉) 杂环烷基或 (C₂-C₉) 杂环烷基，所述 (C₂-C₉) 杂环烷基或 (C₂-C₉) 杂环烷基任选被1-3个卤素、(C₁-C₆) 烷基磺酰基取代，所述 (C₁-C₆) 烷基磺酰基任选被一个或两个选自 (C₁-C₆) 烷氧基和 (C₃-C₁₀) 环烷基的基团取代；

[0020] (C₁-C₆) 烷基，其被1-4个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基；和

[0021] (C₁-C₆) 烷基氧基，其被1-4个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉)

杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基;

[0022] R为 (C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₉) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0023] R¹为H、CN、(C₁-C₆) 烷基羰基或 (C₁-C₆) 烷基;

[0024] R²和R³各自独立为-H、(C₁-C₆) 烷基,所述 (C₁-C₆) 烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₆) 烷基 (C₆-C₁₂) 芳基、卤代 (C₆-C₁₂) 芳基和卤代 (C₂-C₉) 杂芳基,或任选地,当X²为-NR²且X³为-NR³时,R²和R³可与它们所连接的氮原子一起形成非芳族杂环,所述非芳族杂环任选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₆) 烷基 (C₆-C₁₂) 芳基、卤代 (C₆-C₁₂) 芳基和卤代 (C₂-C₉) 杂芳基;

[0025] R⁴和R⁵独立选自H、(C₁-C₆) 烷基,或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环;

[0026] R⁶为-H、卤素、-CN、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₆-C₁₂) 芳基氧基、(C₁-C₆) 烷基氧基、任选被1-4个卤素或 (C₁-C₆) 烷基取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0027] A¹为 (C₂-C₆) 炔基; (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基或苯并 (C₂-C₉) 杂环烷基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代基:卤素、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、氨基、(C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 二烷基氨基、(C₁-C₆) 烷氧基、硝基、CN、-OH、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基氧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基和 (C₁-C₆) 烷基羰基;

[0028] A²为H、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基或苯并 (C₂-C₉) 杂环烷基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代基:卤素、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、氨基、(C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 二烷基氨基、(C₁-C₆) 烷氧基、O (C₃-C₆环烷基)、(C₃-C₆) 环烷氧基、硝基、CN、OH、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基氧基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷基羰基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、R⁸R⁹N-CO-,其中R⁸和R⁹各自独立选自氢和 (C₁-C₆) 烷基,或R⁸和R⁹可与它们所连接的氮一起形成 (C₂-C₉) 杂环烷基或任选被1-3个卤素的 (C₂-C₉) 杂环烷基,(C₁-C₆) 烷基磺酰基取代,所述 (C₁-C₆) 烷基磺酰基任选被一个或两个选自 (C₁-C₆) 烷氧基和 (C₃-C₁₀) 环烷基的基团取代;

[0029] (C₁-C₆) 烷基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基;或

[0030] (C₁-C₆) 烷基氧基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基;

[0031] 条件是n+t+y+z的和不大于6;

[0032] 条件是当p为0时,X²为NH-SO₂且X³为NH;

[0033] 条件是当n为1、t为0、y为1、z为1、X²为NH、E为O、X³为NH、A²为H且X⁵为直接键时,A¹不为未取代的苯基、卤代苯基或异丙基苯基;

[0034] 条件是当n为1、t为0、y为1、z为1、X²为O、E为O、X³为NH、A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基、X⁵为直接键、A²为H且R⁴为H时,R⁵不为环己基;

[0035] 条件是当n为1、t为0、y为1、z为1、X²为NH、E为O、X³为CH₂、R⁴和R⁵都为氢、A²为H且X⁵

为直接键时, A^1 不为未取代的苯基; 和

[0036] 条件是当 X^3 为 O 、 $-NH$ 、 $-CH_2-$ 、 CO 、 $-CH$ (C_1-C_6) 烷基、 SO_2NH 、 $-CO-NH-$ 或 $-NR^3$ 且 X^4 为 CR^4R^5 、 $CH_2CR^4R^5$ 或 CH_2- (C_1-C_6) 烷基- CR^4R^5 时, A^2 必须为 (C_3-C_{10}) 环烷基、(C_6-C_{12}) 芳基、(C_2-C_9) 杂芳基、(C_2-C_9) 杂环烷基或苯并 (C_2-C_9) 杂环烷基, 其取代有一个或多个选自以下的取代基: (C_2-C_9) 杂环烷基、 R^8R^9N-CO- , 其中 R^8 和 R^9 各自独立选自氢和 (C_1-C_6) 烷基, 或 R^8 和 R^9 可与它们所连接的氮一起形成 (C_2-C_9) 杂环烷基或 (C_2-C_9) 杂环烷基, 所述 (C_2-C_9) 杂环烷基或 (C_2-C_9) 杂环烷基任选被 1-3 个卤素、(C_1-C_6) 烷基磺酰基取代, 所述 (C_1-C_6) 烷基磺酰基任选被一个或两个选自 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_3-C_{10}) 环烷基的基团取代;

[0037] (C_1-C_6) 烷基, 其被 1-4 个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、(C_2-C_9) 杂环烷基、任选被 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 (C_2-C_9) 杂芳基或任选被 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 (C_3-C_{10}) 环烷氧基; 或

[0038] (C_1-C_6) 烷基氧基, 其被 1-4 个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、(C_2-C_9) 杂环烷基、任选被 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 (C_2-C_9) 杂芳基或任选被 (C_1-C_6) 烷氧基取代的 (C_3-C_{10}) 环烷氧基。

[0039] 本申请某些方面包括将上述化合物作为联合疗法的一部分给药于患者以在被诊断患有溶酶体贮积病的患者中减小底物蓄积量和/或抑制底物蓄积, 所述联合疗法包含酶代替疗法 (ERT) 和小分子疗法 (SMT)。

[0040] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1; t 为 0; y 为 1 且 z 为 1。

[0041] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1; t 为 1; y 为 1 且 z 为 1。

[0042] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 2; t 为 0; y 为 1 且 z 为 1。

[0043] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 2; t 为 1; y 为 1 且 z 为 1。

[0044] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 3; t 为 0; y 为 1 且 z 为 1。

[0045] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1; t 为 2; y 为 1 且 z 为 1。

[0046] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1; t 为 0; y 为 1 且 z 为 0。

[0047] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1; t 为 1; y 为 1 且 z 为 0。

[0048] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 2; t 为 0; y 为 1 且 z 为 0。

[0049] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 2; t 为 1; y 为 1 且 z 为 0。

[0050] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 3; t 为 0; y 为 1 且 z 为 0。

[0051] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1; t 为 2; y 为 1 且 z 为 0。

[0052] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1; t 为 1; y 为 2 且 z 为 0。

[0053] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 2; t 为 0; y 为 2 且 z 为 0。

[0054] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 1 且 X^1 为 CR^1 。

[0055] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 0 且 X^1 为 N 。

[0056] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 1; E 为 0; X^2 为 0 且 X^3 为 NH 。

[0057] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH 且 X^3 为 NH 。

[0058] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 1; E 为 0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为 NH 。

[0059] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH 且 X^3 为 CH_2 。

[0060] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 1; E 为 S ; X^2 为 NH 且 X^3 为 NH 。

[0061] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 m 为 0; E 为 0; X^1 为 NH 且 X^3 为 NH 。

- [0062] 本申请还涉及式I化合物,其中m为1;E为O; X^2 为NH且 X^3 为CO-NH。
- [0063] 本申请还涉及式I化合物,其中m为1;p为0; X^2 为NH-SO₂且 X^3 为NH。
- [0064] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵各自为(C₁-C₆)烷基,或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环。
- [0065] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵各自为甲基。
- [0066] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环。
- [0067] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺环丙基环。
- [0068] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环。
- [0069] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₂-C₆)炔基或(C₆-C₁₂)芳基。
- [0070] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₂-C₉)杂芳基。
- [0071] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为噻吩基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并吡唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基。
- [0072] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₂-C₉)杂环烷基。
- [0073] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、环氧乙烷基、亚甲二氧基、色烯基、丙二酰脲基(barbituryl)、异噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫吗啉基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪基、吗啉基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、四氢氮杂卓基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、哌嗪-3-酮基、色满基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、7-氧杂-1-氮杂-螺[4.4]壬烷基、7-氮杂二环[2.2.2]庚烷基、八氢-1H-吡啶基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷基、2-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、7-氮杂二环[2.2.2]辛烷基、3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基或6-氮杂二环[3.1.1]庚烷基。
- [0074] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为苯并(C₂-C₉)杂环烷基。
- [0075] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基或2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基。
- [0076] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁶为H。
- [0077] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为直接键。
- [0078] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为CR⁴R⁵。
- [0079] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵各自为甲基。
- [0080] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环。
- [0081] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺环丙基环。

[0082] 本申请还涉及式I化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环。

[0083] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0084] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0085] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为吡啶基。

[0086] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0087] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、环氧乙烷基、亚甲二氧基、色烯基、丙二酰脲基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫吗啉基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪基、吗啉基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、四氢氮杂卓基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、哌嗪-3-酮基、色满基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、7-氧杂-1-氮杂-螺[4.4]壬烷基、7-氮杂二环[2.2.2]庚烷基或八氢-1H-吡啶基。

[0088] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为苯并(C₂-C₉)杂环烷基。

[0089] 本申请还涉及式I化合物,其中 R^1 为氢或甲基。

[0090] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0091] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0092] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0093] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0094] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0095] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0096] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0097] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0098] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0099] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0100] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0101] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0102] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0103] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0104] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0105] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0106] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0107] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为 NH ; X^3 为 CH_2 ; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0108] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为 CH_2 ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0109] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为 CH_2 ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0110] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为 CH_2 ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0111] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为 CH_2 ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0112] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为 CH_2 ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0113] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为 CH_2 ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0114] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为 NH ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0115] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为 NH ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0116] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为 NH ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0117] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为 NH ; X^3 为 NH ; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0118] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为

CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0119] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0120] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0121] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0122] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0123] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0124] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0125] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0126] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为O;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0127] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为O;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0128] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为O;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0129] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为O;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0130] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0131] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0132] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0133] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0134] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0135] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0136] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0137] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0138] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0139] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0140] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0141] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为

CR^1 ; m 为1; p 为1; E 为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0142] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0143] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0144] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0145] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0146] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0147] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0148] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0149] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0150] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为CH₂; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0151] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为CH₂; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0152] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为CH₂; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或

螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0153] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为O; X²为CH₂; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0154] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0155] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0156] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0157] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0158] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0159] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0160] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0161] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0162] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为N; m为0; E为O; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0163] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为N; m为0; E为O; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接

键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0164] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0165] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0166] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0167] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0168] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0169] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0170] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为O;X³为NH;R¹为H;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0171] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为O;X³为NH;R¹为H;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0172] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为O;X³为NH;R¹为H;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0173] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为O;X³为NH;R¹为H;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0174] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-

C₉) 杂环烷基。

[0175] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0176] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0177] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0178] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0179] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0180] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0181] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0182] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0183] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0184] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0185] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0186] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0187] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0188] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0189] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0190] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0191] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0192] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0193] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0194] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0195] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0196] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0197] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0198] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0199] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0200] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0201] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0202] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为O; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0203] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;p为1;E为0; X^2 为O; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0204] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0205] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0206] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0207] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为CR¹;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或CR⁴R⁵且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0208] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为

CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0209] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0210] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0211] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0212] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0213] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0214] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0215] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0216] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0217] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0218] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为O;X³为NH;R¹为H;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0219] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为

CR^1 ; m 为1; p 为1; E 为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0220] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; p 为1; E 为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0221] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; p 为1; E 为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0222] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0223] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0224] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0225] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0226] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0227] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0228] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0229] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0230] 本申请还涉及式I化合物, 其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为 CR^1 ; m 为1; E 为0; X^2 为CH₂; X^3 为NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或

螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0231] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为O; X²为CH₂; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0232] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为O; X²为CH₂; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0233] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为O; X²为CH₂; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0234] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0235] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0236] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0237] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0238] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0239] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0240] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0241] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为SO₂; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷

基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_6-C_{12}) 芳基。

[0242] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 N; m 为 0; E 为 0; X^3 为 NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C_3-C_{10}) 环烷基环或螺 (C_3-C_{10}) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_6-C_{12}) 芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_3-C_{10}) 环烷基。

[0243] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 N; m 为 0; E 为 0; X^3 为 NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_6-C_{12}) 芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_3-C_{10}) 环烷基。

[0244] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 N; m 为 0; E 为 0; X^3 为 NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C_3-C_{10}) 环烷基环或螺 (C_3-C_{10}) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_3-C_{10}) 环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_6-C_{12}) 芳基。

[0245] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 N; m 为 0; E 为 0; X^3 为 NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_3-C_{10}) 环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_6-C_{12}) 芳基。

[0246] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CO-NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C_3-C_{10}) 环烷基环或螺 (C_3-C_{10}) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_6-C_{12}) 芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_3-C_{10}) 环烷基。

[0247] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CO-NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_6-C_{12}) 芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_3-C_{10}) 环烷基。

[0248] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CO-NH; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C_3-C_{10}) 环烷基环或螺 (C_3-C_{10}) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_3-C_{10}) 环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_6-C_{12}) 芳基。

[0249] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CO-NH; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_3-C_{10}) 环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_6-C_{12}) 芳基。

[0250] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; p 为 1; E 为 0; X^2 为 0; X^3 为 NH; R^1 为 H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C_3-C_{10}) 环烷基环或螺 (C_3-C_{10}) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_2-C_9) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_3-C_{10}) 环烷基。

[0251] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; p 为 1; E 为 0; X^2 为 0; X^3 为 NH; R^1 为 H; R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_2-C_9) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_3-C_{10}) 环烷基。

[0252] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; p 为 1; E 为 0; X^2 为 0; X^3 为 NH; R^1 为 H; R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C_3-C_{10}) 环烷基环或螺 (C_3-C_{10}) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C_3-C_{10}) 环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C_2-C_9) 杂芳基。

[0253] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为

CR¹; m为1; p为1; E为0; X²为0; X³为NH; R¹为H; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₃-C₁₀)环烷基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0254] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₂-C₉)杂芳基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0255] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₂-C₉)杂芳基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0256] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₃-C₁₀)环烷基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0257] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₃-C₁₀)环烷基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0258] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CH₂; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₂-C₉)杂芳基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0259] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CH₂; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₂-C₉)杂芳基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0260] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CH₂; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₃-C₁₀)环烷基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0261] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CH₂; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₃-C₁₀)环烷基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0262] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为CH₂; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₂-C₉)杂芳基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0263] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为CH₂; X³为NH; R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₂-C₉)杂芳基; X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0264] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为CH₂; X³为NH; R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或

螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0265] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为O;X²为CH₂;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0266] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0267] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0268] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0269] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0270] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0271] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0272] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0273] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0274] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为O;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0275] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为O;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接

键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0276] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0277] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0278] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0279] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0280] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0281] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0282] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0283] 本申请还涉及式I化合物,其中A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0284] 本申请还涉及式I化合物或其药用盐或前药,所述化合物选自:

[0285] [2-(2,4'-二氟联苯-4-基)丙-2-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0286] {2-[4-(1,3-苯并噻唑-6-基)苯基]丙-2-基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0287] {1-[5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯;

[0288] {1-[3-(4-氟苯氧基)苯基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0289] {1-[4-(1,3-苯并噻唑-5-基)苯基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0290] [1-(4'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)环丙基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0291] [3-(4'-氟联苯-4-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0292] {1-[6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0293] [3-(4'-氟联苯-4-基)戊-3-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

- [0294] {2-[2-(4-氟苯基)-2H-吡唑-6-基]丙-2-基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0295] {2-[2-(1H-吡咯-1-基)吡啶-4-基]丙-2-基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0296] 1-(3-乙基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]脲;
- [0297] N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-N'-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]乙二酰胺(N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N'-[1-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)cyclopropyl]ethan ediamide);
- [0298] (1-{4[(4,4-二氟环己基)氧基]苯基}环丙基)氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0299] 1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-[1-(5-苯基吡啶-2-基)环丙基]脲;
- [0300] 1-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)脲;
- [0301] 1-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)脲;
- [0302] 1-{2-[4'-(2-甲氧基乙氧基)联苯-4-基]丙-2-基}-3-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)脲;
- [0303] 2-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-N-[1-(5-苯基吡啶-2-基)环丙基]乙酰胺;
- [0304] 3-(4'-氟联苯-4-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)丁酰胺;
- [0305] N-[2-(联苯-4-基)丙-2-基]-N'-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)硫二酰胺(N-[2-(biphenyl-4-yl)propan-2-yl]-N'-(3-methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl) sulf uric diamide);
- [0306] N-[2-(4'-氟联苯-4-基)丙-2-基]-N'-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)硫二酰胺(N-[2-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)propan-2-yl]-N'-(3-methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)sulfuric diamide);
- [0307] 1-(3-丁基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-{2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-基}脲;
- [0308] [4-(4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0309] 1-(3-丁基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-[4-(4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基]脲;
- [0310] N-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺;
- [0311] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-基)脲;
- [0312] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[4.2.2]癸-4-基)脲;
- [0313] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基-1-氮杂二环[4.2.2]癸-3-基)脲;和
- [0314] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(5-甲基-1-氮杂二环[4.2.2]癸-5-基)脲。

[0315] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的药物组合物,所述治疗包括向所述受试者给药有效量的式I化合物。

[0316] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物。

[0317] 本申请还涉及用于治疗疾病或障碍例如癌症的方法。

[0318] 本申请还涉及用于治疗疾病或障碍例如代谢紊乱的方法。

[0319] 本申请还涉及用于治疗疾病或障碍例如神经病的方法。

[0320] 本申请还涉及方法,其中所述神经病为阿尔茨海默病。

[0321] 本申请还涉及方法,其中所述神经病为帕金森病。

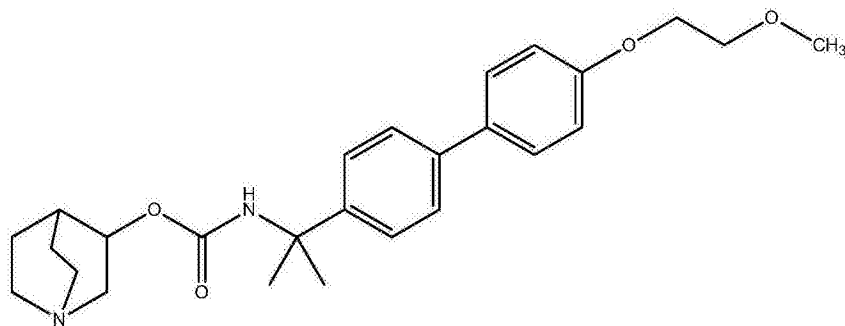
[0322] 本申请还涉及用于治疗疾病或障碍例如囊性病的方法。所述囊性病包括但不限于肾囊性病例如获得性肾囊性病(acquired renal cystic disease, ARCD)、与透析相关的囊性病、常染色体显性多囊性肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)、常染色体隐性多囊性肾病(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)、先天性多囊肾(congenital multicystic kidney, CMK)、多囊肾发育不良(multicystic dysplastic kidney)、终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)、髓质海绵肾(medullary sponge kidney, MSK)、肾消耗病-髓质囊性肾病复合征(nephronophthisis-medullary cystic kidney disease complex, NMCD)、肾消耗病-尿毒症性髓质囊性病复合征(nephronophthisis-uremic medullary cystic disease complex)、青少年肾消耗病(juvenile nephronophthisis)、髓质囊性病(medullary cystic disease)、肾细胞癌(RCC)、结节性硬化症(tuberous sclerosis, TS)、希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau syndrome, VHLS)。

[0323] 本申请还涉及用于治疗、改善或预防囊性病的方法。

[0324] 本申请还涉及用于在体外细胞中使葡萄糖神经酰胺合酶催化活性得以降低的方法,其包括使所述细胞与有效量的式I化合物接触。

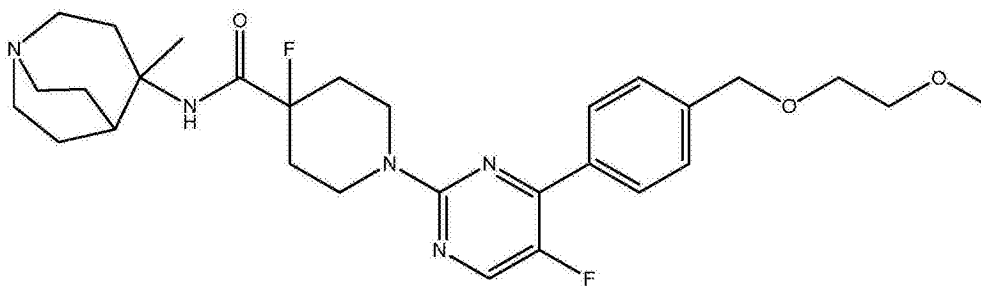
[0325] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物((2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯)或其药用盐或前药:

[0326]



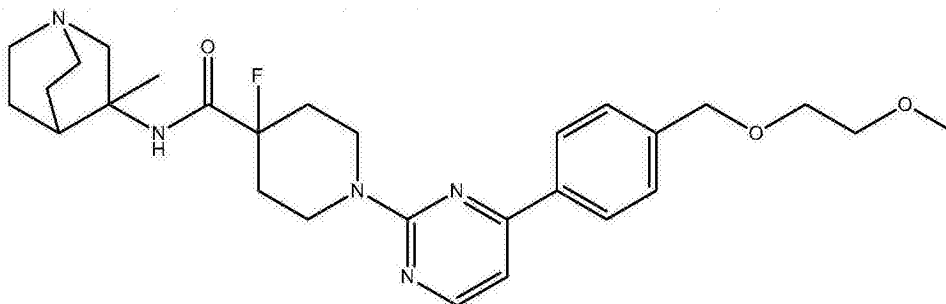
[0327] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物(4-氟-1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺)或其药用盐或前药:

[0328]



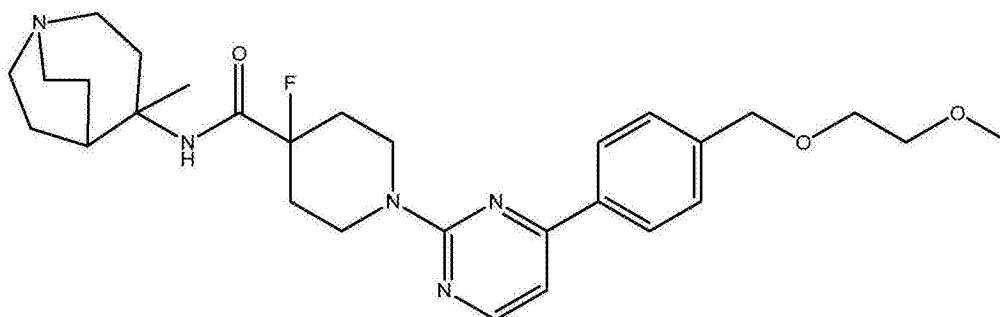
[0329] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺)：

[0330]



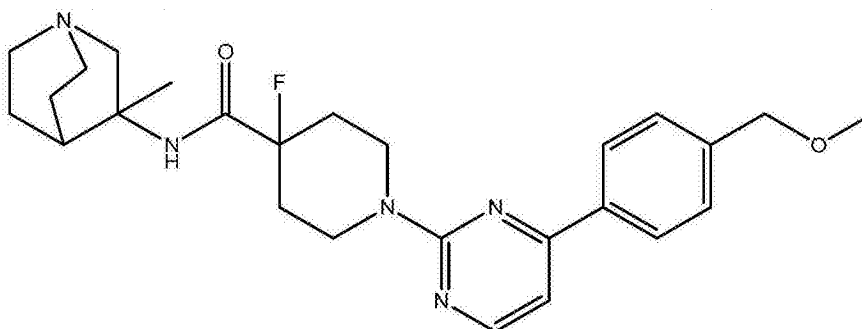
[0331] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺)：

[0332]



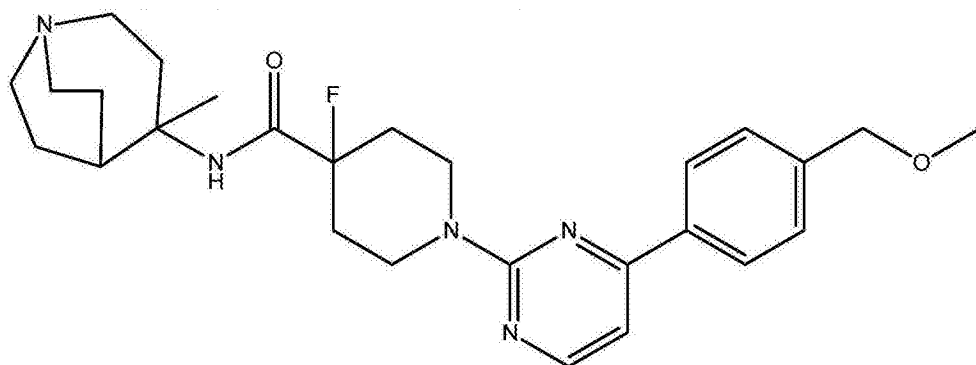
[0333] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺)：

[0334]



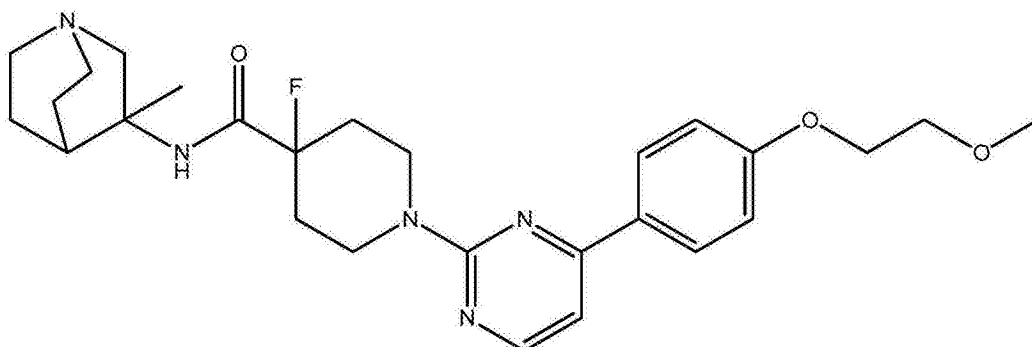
[0335] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺)：

[0336]



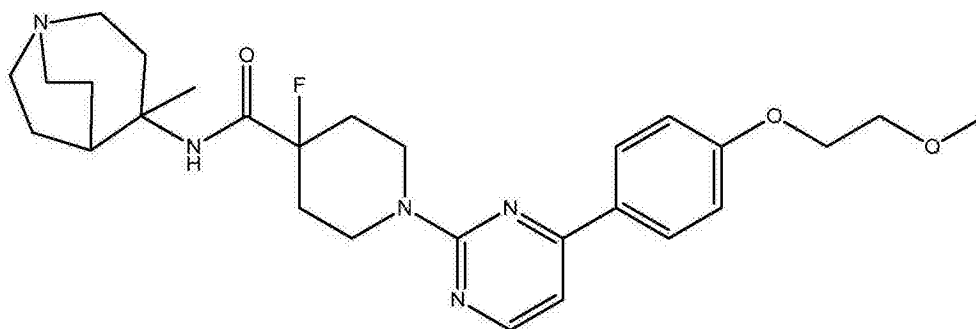
[0337] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺)：

[0338]



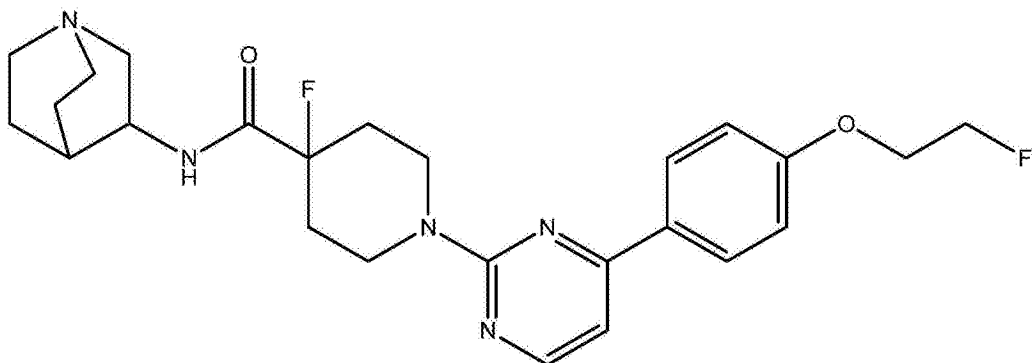
[0339] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺)：

[0340]



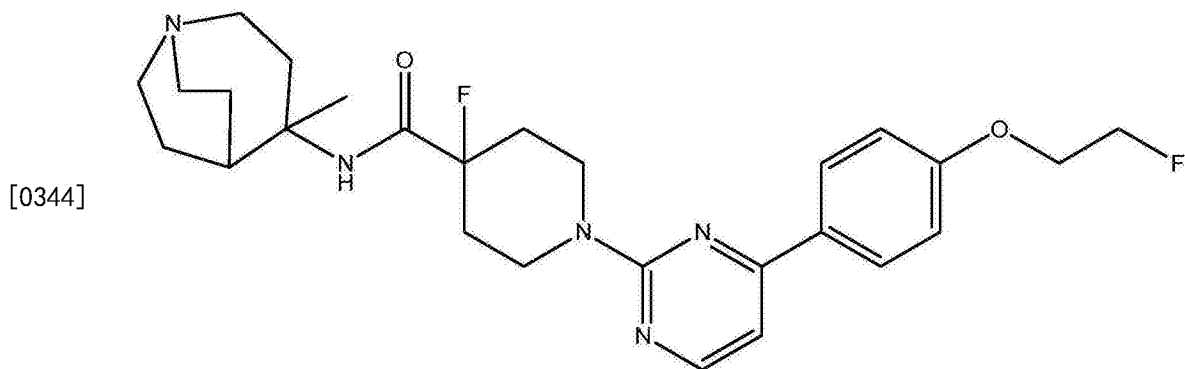
[0341] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺)：

[0342]

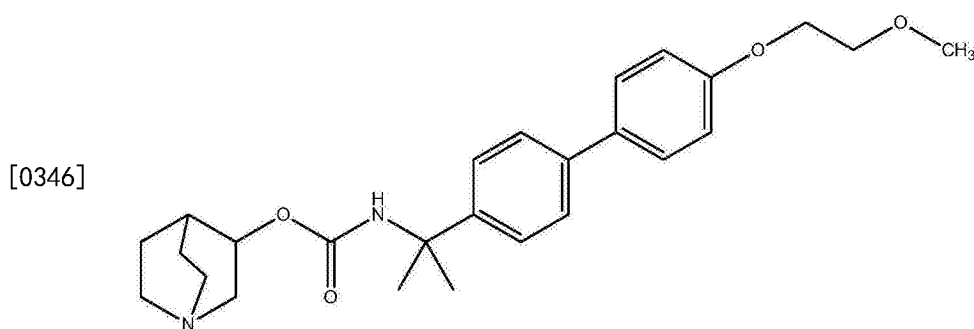


[0343] 本申请还涉及由以下结构式表示的式I化合物 (4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺)：

基) 嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺):



[0345] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的式I化合物或其药用盐或前药,且在某些实施方案中,所述化合物由以下结构式表示:



[0347] 在本申请某些实施方案中,所述溶酶体贮积病由于鞘糖脂途径中的缺陷而引起。

[0348] 在本申请某些实施方案中,所述溶酶体贮积病为戈谢病 (Gaucher)、法布里病 (Fabry)、 G_{M1} 神经节苷脂贮积病 (G_{M1} -gangliosidosis)、 G_{M2} 活化因子缺乏症 (G_{M2} Activator deficiency)、泰-萨克斯病 (Tay-Sachs) 或桑德霍夫病 (Sandhoff)。

[0349] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的式I化合物和向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶。

[0350] 在本申请某些实施方案中,所述溶酶体酶为葡糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase)、 α -半乳糖苷酶A (alpha-galactosidase A)、己糖胺酶A (Hexosaminidase A)、己糖胺酶B (己糖胺酶B) 或 G_{M1} 神经节苷脂- β -半乳糖苷酶 (G_{M1} -ganglioside- β -galactosidase)。

[0351] 在本申请某些实施方案中,所述受试者在治疗前具有升高水平的溶酶体底物,且在接受治疗后,所述受试者与单独用所述溶酶体酶或化合物治疗的受试者相比在尿和血浆中具有较低组合量的所述溶酶体底物。

[0352] 在本申请某些实施方案中,所述底物为神经酰胺三己糖苷 (globotriaosylceramide) 或溶血神经酰胺三己糖苷 (lyso-globotriaosylceramide) 及其组合。

[0353] 本申请还涉及在被诊断患有溶酶体贮积病的受试者中降低葡糖神经酰胺合酶 (GCS) 活性的方法,其包括向所述患者单独或作为与酶代替疗法的联合疗法给药有效量的式I化合物。

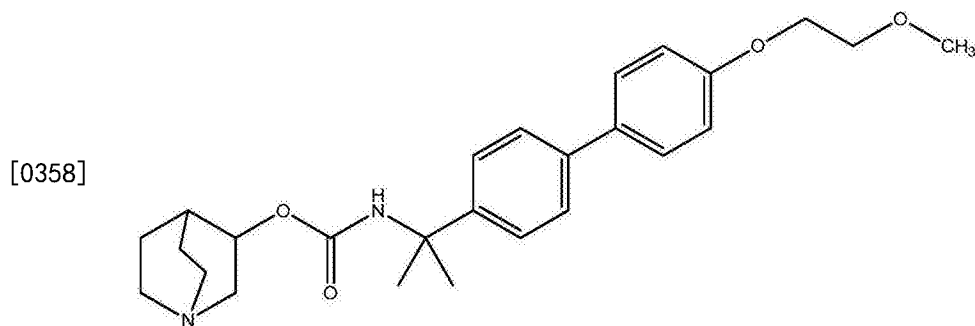
[0354] 本申请还涉及在被诊断患有溶酶体贮积病的受试者中减少由GCS衍生的物质的蓄

积的方法,其包括向所述患者单独或作为与酶代替疗法的联合疗法给药有效量的式I化合物。

[0355] 本申请提供用于对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的联合疗法,其包括在给药酶代替疗法和给药小分子疗法之间交替。

[0356] 本申请提供用于对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的联合疗法,其包括同时给药酶代替疗法和小分子疗法。

[0357] 本申请还涉及对被诊断患有囊性病的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,且在某些实施方案中,所述化合物由以下结构式表示:



[0359] 在本申请某些实施方案中,所述囊性病为获得性肾囊性病 (ARCD)、与透析相关的囊性病、常染色体显性多囊性肾病 (ADPKD)、常染色体隐性多囊性肾病 (ARPKD)、先天性多囊肾 (CMK)、多囊肾发育不良、终末期肾病 (ESRD)、髓质海绵肾 (MSK)、肾消耗病-髓质囊性肾病复合征 (NMCD)、肾消耗病-尿毒症性髓质囊性肾病复合征、青少年肾消耗病、髓质囊性病、肾细胞癌 (RCC)、结节性硬化症 (TS)、希佩尔-林道综合征 (VHLS)。

[0360] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^3 为直接键。

[0361] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^4 为直接键。

[0362] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^3 和 X^4 各自独立为直接键。

[0363] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为0且 X^3 为直接键。

[0364] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0365] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为直接键。

[0366] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为S; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0367] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为0; E 为0; X^1 为NH且 X^3 为直接键。

[0368] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; p 为0; X^2 为NH-SO₂且 X^3 为直接键。

[0369] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为0且 X^3 为直接键。

[0370] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0371] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为直接键。

[0372] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为S; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0373] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为0; E 为0; X^1 为NH且 X^3 为直接键。

[0374] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为0; X^2 为 $NH-SO_2$ 且 X^3 为直接键。

[0375] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为直接键、O、S、 SO_2 、 CR^4R^5 、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧基、(C₁-C₆)烯基或(C₁-C₆)烯基氧基。

[0376] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为-O-(C₁-C₆)烷基、 $-R^7$ -(C₃-C₁₀)环烷基、(C₃-C₁₀)环烷基- R^7 、 $-R^7$ -(C₆-C₁₂)芳基、(C₆-C₁₂)芳基- R^7 、 $-R^7$ -(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂芳基- R^7 、 $-R^7$ -(C₂-C₉)杂环烷基和(C₂-C₉)杂环烷基- R^7 ,其中 R^7 为直接键、O、S、 SO_2 、 CR^4R^5 、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧基、-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烯基或(C₁-C₆)烯基氧基。

[0377] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为H、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂环烷基或苯并(C₂-C₉)杂环烷基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代基:卤素、任选被1-3个卤素取代的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烯基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)二烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆环烷基)、(C₃-C₆)环烷氧基、硝基、CN、OH、任选被1-3个卤素取代的(C₁-C₆)烷基氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基或(C₁-C₆)卤代烷基。

[0378] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂环烷基或苯并(C₂-C₉)杂环烷基,其取代有一个或多个选自以下的取代基:(C₂-C₉)杂环烷基、 R^8R^9N-CO- ,其中 R^8 和 R^9 各自独立选自氢和(C₁-C₆)烷基,或 R^8 和 R^9 可与它们所连接的氮一起形成(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基,所述(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基任选被1-3个卤素、(C₁-C₆)烷基磺酰基取代,所述(C₁-C₆)烷基磺酰基任选被一个或两个选自(C₁-C₆)烷氧基和(C₃-C₁₀)环烷基的基团取代;

[0379] (C₁-C₆)烷基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基;或

[0380] (C₁-C₆)烷基氧基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基。

[0381] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^3 为O、-NH、-CH₂、CO、-CH(C₁-C₆)烷基、 SO_2NH 、-CO-NH-或-NR³; X^4 为 CR^4R^5 、CH₂CR⁴R⁵或CH₂-(C₁-C₆)烷基- CR^4R^5 ;且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂环烷基或苯并(C₂-C₉)杂环烷基,其取代有一个或多个选自以下的取代基:(C₂-C₉)杂环烷基、 R^8R^9N-CO- ,其中 R^8 和 R^9 各自独立选自氢和(C₁-C₆)烷基,或 R^8 和 R^9 可与它们所连接的氮一起形成(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基,所述(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基任选被1-3个卤素、(C₁-C₆)烷基磺酰基取代,所述(C₁-C₆)烷基磺酰基任选被一个或两个选自(C₁-C₆)烷氧基和(C₃-C₁₀)环烷基的基团取代;

[0382] (C₁-C₆)烷基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基;或

[0383] (C₁-C₆)烷基氧基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基。

- [0384] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^3 为直接键。
- [0385] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^4 为直接键。
- [0386] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^3 和 X^4 各自独立为直接键。
- [0387] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为0且 X^3 为直接键。
- [0388] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为NH且 X^3 为直接键。
- [0389] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为直接键。
- [0390] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为S; X^2 为NH且 X^3 为直接键。
- [0391] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为0; E 为0; X^1 为NH且 X^3 为直接键。
- [0392] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; p 为0; X^2 为NH-SO₂且 X^3 为直接键。
- [0393] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为0且 X^3 为直接键。
- [0394] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为NH且 X^3 为直接键。
- [0395] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为直接键。
- [0396] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为S; X^2 为NH且 X^3 为直接键。
- [0397] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为0; E 为0; X^1 为NH且 X^3 为直接键。
- [0398] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; p 为0; X^2 为NH-SO₂且 X^3 为直接键。
- [0399] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为直接键、O、S、SO₂、CR⁴R⁵、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧基、(C₁-C₆)烯基或(C₁-C₆)烯基氧基。
- [0400] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为-O-(C₁-C₆)烷基、-R⁷-(C₃-C₁₀)环烷基、(C₃-C₁₀)环烷基-R⁷、-R⁷-(C₆-C₁₂)芳基、(C₆-C₁₂)芳基-R⁷、-R⁷-(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂芳基-R⁷、-R⁷-(C₂-C₉)杂环烷基和(C₂-C₉)杂环烷基-R⁷,其中R⁷为直接键、O、S、SO₂、CR⁴R⁵、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧基、-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烯基或(C₁-C₆)烯基氧基。
- [0401] 本申请还涉及式I化合物,其中A²为H、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂环烷基或苯并(C₂-C₉)杂环烷基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代基:卤素、任选被1-3个卤素取代的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烯基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)二烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆环烷基)、(C₃-C₆)环烷氧基、硝基、CN、OH、任选被1-3个卤素取代的(C₁-C₆)烷基氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基或(C₁-C₆)卤代烷基。
- [0402] 本申请还涉及式I化合物,其中A²为(C₃-C₁₀)环烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂环烷基或苯并(C₂-C₉)杂环烷基,其中A²取代有一个或多个选自以下的取代基:(C₂-C₉)杂环烷基、R⁸R⁹N-CO-,其中R⁸和R⁹各自独立选自氢和(C₁-C₆)烷基,或R⁸和R⁹可与它们所连接的氮一起形成(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基,所述(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基任选被1-3个卤素、(C₁-C₆)烷基磺酰基取代,所述(C₁-C₆)烷基磺酰基任选被一个或两个选自(C₁-C₆)烷氧基和(C₃-C₁₀)环烷基的基团取代;

[0403] (C₁-C₆) 烷基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基; 和

[0404] (C₁-C₆) 烷基氧基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基。

[0405] 本申请还涉及式I化合物, 其中X³为O、-NH、-CH₂、-CO、-CH (C₁-C₆) 烷基、SO₂NH、-CO-NH-或-NR³; X⁴为CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵或CH₂-(C₁-C₆) 烷基-CR⁴R⁵; 且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基或苯并 (C₂-C₉) 杂环烷基, 其中A²取代有一个或多个选自以下的取代基: (C₂-C₉) 杂环烷基、R⁸R⁹N-CO-, 其中R⁸和R⁹各自独立选自氢和 (C₁-C₆) 烷基, 或R⁸和R⁹可与它们所连接的氮一起形成 (C₂-C₉) 杂环烷基或 (C₂-C₉) 杂环烷基, 所述 (C₂-C₉) 杂环烷基或 (C₂-C₉) 杂环烷基任选被1-3个卤素、(C₁-C₆) 烷基磺酰基取代, 所述 (C₁-C₆) 烷基磺酰基任选被一个或两个选自 (C₁-C₆) 烷氧基和 (C₃-C₁₀) 环烷基的基团取代;

[0406] (C₁-C₆) 烷基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基; 或

[0407] (C₁-C₆) 烷基氧基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基。

[0408] 本申请还涉及式I化合物, 其中A¹为苯基。

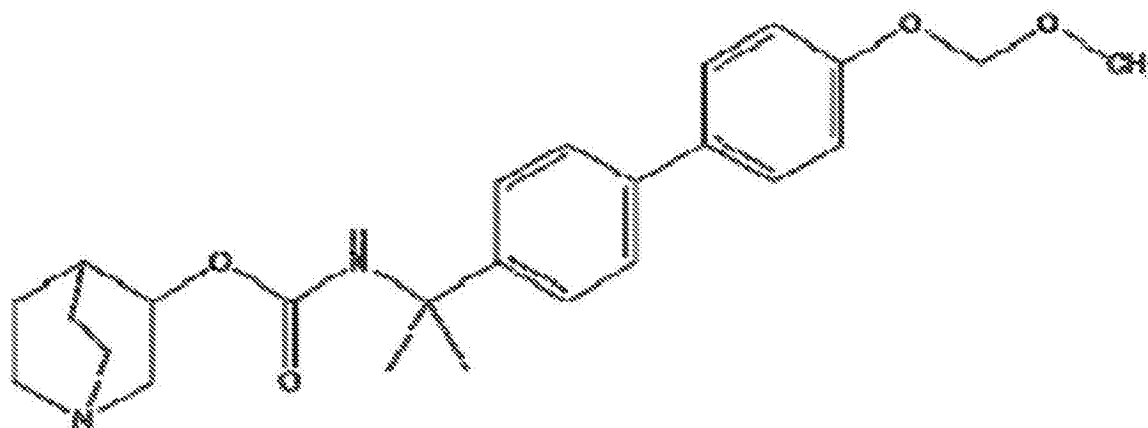
[0409] 本申请还涉及式I化合物, 其中X⁵为直接键。

[0410] 本申请还涉及式I化合物, 其中A²为被 (C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基取代的苯基。

[0411] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1; t为0; y为1; z为1; X¹为CR¹; m为1; p为1; E为O; X²为O; X³为NH; R¹为H; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢; A¹为苯基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为被 (C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基取代的苯基。

[0412] 本申请还涉及下式化合物或其药用盐或前药:

[0413]



[0414] 本申请还涉及式I化合物, 其中A¹为任选被卤素取代的哌啶基。

[0415] 本申请还涉及式I化合物, 其中X⁵为任选被卤素取代的嘧啶基。

[0416] 在本申请各种联合疗法中, 应该理解的是, 可在给药酶代替疗法前、与给药酶代替

疗法同时或在给药酶代替疗法后给药小分子疗法。类似地,可在给药小分子疗法前、与给药小分子疗法同时或在给药小分子疗法后给药酶代替疗法。

[0417] 定义

[0418] 本申请使用的术语“药用盐”是指本申请化合物的药用酸加成盐或药用碱加成盐,其可与含有其的药物组合物中的任意其它组分一起给药而不产生任意一种或多种严重的不良生物作用或不产生任意一种或多种有害的相互作用。

[0419] 本申请使用的术语“前药”是指母体药物分子的药理学衍生物,其在生物体内需要自发或酶催化的生物转化以释放活性药物。例如,前药为式I化合物的变体或衍生物,其具有可在某些代谢条件下发生裂解的基团,所述基团当裂解时形成式I化合物。然后所述前药当在生理学条件下经历溶剂分解或经历酶催化降解时是具有体内药物活性的。本申请前药化合物可被称为单一前药、双重前药、三重前药等,这取决于在生物体内释放活性药物所需要的生物转化步骤的数目和存在于前体形式中的官能团的数目。前药形式通常提供以下优点:溶解性、组织相容性或哺乳动物体内的延迟释放(参见Bundgard, Design of Prodrugs, pp.7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985和Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp.352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992)。本领域公知的前药包括公知的酸衍生物例如通过使母体酸与合适的醇反应来制备的酯、通过使母体酸化合物与胺反应来制备的酰胺、通过使碱性基团发生反应而形成的酰基化碱衍生物等。当然,其它前药衍生物可与本申请公开的其它特征组合以提高生物利用度。因此,本领域技术人员将认识到的是,可将具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的本申请某些化合物转化成前药。前药包括以下化合物,其具有通过肽键与本申请化合物中的游离氨基、羟基或羧基共价连接的氨基酸残基或多肽链,所述多肽链由两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基构成。氨基酸残基包括20种天然存在的通常经由三个字母符号来指定的氨基酸且还包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和蛋氨酸。前药还包括以下化合物,其具有与本申请公开的任意上述取代基共价键合的碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺或烷基酯部分。

[0420] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷基”是指饱和的直链或支链的自由基,其基本由1至6个碳原子和相应数目的氢原子构成。示例性的(C₁-C₆) 烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基等。当然,考虑到本申请权益,其它(C₁-C₆) 烷基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0421] 本申请使用的术语“(C₃-C₁₀) 环烷基”是指非芳族的饱和的形成至少一个环的自由基,其基本由3至10个碳原子和相应数目的氢原子构成。因此,(C₃-C₁₀) 环烷基可以是单环或多环的。所述多环环烷基中的各个环可具有不同的连接方式例如除共价键代替外的稠合、桥接、螺环等。示例性的(C₃-C₁₀) 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基、二环[3.2.1]辛基、八氢-并环戊二烯基、螺[4.5]癸基、取代有环丁基的环丙基、取代有环戊基的环丁基、取代有环丙基的环己基等。当然,考虑到本申请权益,其它(C₃-C₁₀) 环烷基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0422] 本申请使用的术语“(C₂-C₉) 杂环烷基”是指非芳族的自由基,其具有形成至少一个环的3至10个原子(即环原子),其中2至9个环原子为碳且其余一个或多个环原子(即一个或

多个杂环原子)选自氮、硫和氧。因此, (C₂-C₉) 杂环烷基可以是单环或多环的。所述多环杂环烷基中的各个环可具有不同的连接方式例如除共价键代替外的稠合、桥接、螺环等。示例性的 (C₂-C₉) 杂环烷基包括吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丙烷基、亚甲基二氧基、色烯基、丙二酰脲基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫吗啉基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪基、吗啉基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、四氢氮杂萘基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、哌嗪-3-酮基、色满基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二噁烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、2-氮杂螺[4.4]壬基、7-氧杂-1-氮杂-螺[4.4]壬基、7-氮杂二环[2.2.2]庚基、八氢-1H-吡啶基等。通常, (C₂-C₉) 杂环烷基典型地经由碳原子或氮原子与主结构连接。当然, 考虑到本申请权益, 其它 (C₂-C₉) 杂环烷基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0423] 本申请使用的术语“(C₂-C₉) 杂芳基”是指芳族的自由基, 其具有形成至少一个环的5至10个原子(即环原子), 其中2至9个环原子为碳且其余一个或多个环原子(即一个或多个杂环原子)选自氮、硫和氧。因此, (C₂-C₉) 杂芳基可以是单环或多环的。所述多环杂芳基中的各个环可具有不同的连接方式例如除共价键代替外的稠合等。示例性的 (C₂-C₉) 杂芳基包括呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、噌啉基、蝶啶基、嘌呤基、6,7-二氢-5H-[1]氮杂茛基、苯并[b]噻吩基、5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、硫杂茛基、异硫杂茛基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、异吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基和苯并噁嗪基等。通常, (C₂-C₉) 杂芳基典型地经由碳原子与主结构连接, 然而本领域技术人员将认识到的是, 某些其它原子例如杂环原子可与主结构连接。当然, 考虑到本申请权益, 其它 (C₂-C₉) 杂芳基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0424] 本申请使用的术语“(C₆-C₁₀) 芳基”是指苯基或萘基。

[0425] 本申请使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0426] 本申请使用的术语“氨基”是指具有氮原子和1至2个氢原子的自由基。因此, 术语“氨基”通常是指伯氨基和仲氨基。就此而言, 本申请和所附权利要求书使用的叔氨基由通式RR' N-表示, 其中R和R' 为可相同或不同的碳基。然而, 术语“氨基”在本申请中通常可用于描述伯氨基、仲氨基或叔氨基且本领域技术人员将能够根据本申请使用该术语的上下文而容易地确定所述氨基。

[0427] 本申请使用的术语“联合疗法”是指用两种或更多种治疗平台(例如酶代替疗法和小分子疗法)以轮换、交替和/或同时的治疗安排对患者进行治疗。治疗安排的实例可包括但不限于: (1) 进行酶代替疗法, 然后进行小分子疗法; (2) 进行小分子疗法, 然后进行酶代替疗法; (3) 同时进行酶代替疗法与小分子疗法; 和 (4) 上述治疗安排的任意组合。联合疗法

可按需提供治疗平台的暂时重叠,这取决于给定的贮积病在给定的受试者中的临床病程。

[0428] 本申请使用的术语“酶代替疗法”或“ERT”是指向有此需要的患者给药外源性产生的天然酶或重组酶。例如,在溶酶体贮积病的情况下,患者由于负责代谢底物的酶的缺乏或缺陷或由于合适的酶功能所需要的酶活化因子的缺乏而在溶酶体中蓄积有害水平的底物(即所贮积的物质)。向患者提供酶代替疗法以降低受害组织中蓄积底物的水平(即减积(debulk))。表1提供了溶酶体贮积病的列表且针对每种疾病鉴定了相应的酶缺乏和蓄积的底物。用于治疗溶酶体贮积病的酶代替疗法是本领域已知的。根据本申请联合疗法,在表1中鉴定的溶酶体酶可用于酶代替疗法以在被诊断患有各种溶酶体贮积病的患者中降低相应底物的水平。

[0429] 本申请使用的“有效量”的酶或小分子当在本申请联合疗法中递送至受试者时为以下量,其足以改善溶酶体贮积病的临床病程,其中临床改善通过本领域技术人员熟知的多种定义参数中的任意一种来测量。

[0430] 缩写

[0431] ACN是指乙腈。

[0432] DMF是指N,N-二甲基甲酰胺。

[0433] DMSO是指二甲基亚砷。

[0434] EtOAc是指乙酸乙酯。

[0435] EtOH是指乙醇。

[0436] 许尼希碱(Hunig's Base)是指二异丙基乙基胺(“DIPEA”)。

[0437] MeOH是指甲醇。

[0438] NaOH是指氢氧化钠。

[0439] THF是指四氢呋喃。

[0440] TFA是指三氟乙酸。

[0441] 本申请化合物的其它特征和优点通过以下对某些实施方案的详细描述将是显而易见的。

附图说明

[0442] 图1显示了Gb3和lyso-Gb3的可能合成的代谢途径。文献记载的合成途径用黑色箭头表示且文献未记载的(可能的)途径用灰色箭头表示。

[0443] 图2显示了(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯的化学结构。

[0444] 图3显示了GCS抑制剂即(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯在多囊性肾病小鼠模型即jck小鼠中在几个剂量水平时的作用。

具体实施方式

[0445] 尽管现将参考制备和方案来描述本申请具体实施方案,但是应该理解的是,这些实施方案仅是示例性的且仅用于说明多种可能的具体实施方案中的一小部分,其可代表本申请主旨的实施。考虑到本申请权益,各种变化和修改对于本领域技术人员将是显而易见

[0462] (C₁-C₆) 烷基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基; 和

[0463] (C₁-C₆) 烷基氧基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基;

[0464] R为 (C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₉) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0465] R¹为H、CN、(C₁-C₆) 烷基羰基或 (C₁-C₆) 烷基;

[0466] R²和R³各自独立为-H、(C₁-C₆) 烷基, 所述 (C₁-C₆) 烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₆) 烷基 (C₆-C₁₂) 芳基、卤代 (C₆-C₁₂) 芳基和卤代 (C₂-C₉) 杂芳基, 或任选地, 当X²为-NR²且X³为-NR³时, R²和R³可与它们所连接的氮原子一起形成非芳族杂环, 所述非芳族杂环任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₆) 烷基 (C₆-C₁₂) 芳基、卤代 (C₆-C₁₂) 芳基和卤代 (C₂-C₉) 杂芳基;

[0467] R⁴和R⁵独立选自H、(C₁-C₆) 烷基, 或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环;

[0468] R⁶为-H、卤素、-CN、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₆-C₁₂) 芳基氧基、(C₁-C₆) 烷基氧基、任选被1-4个卤素或 (C₁-C₆) 烷基取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0469] A¹为 (C₂-C₆) 炔基; (C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基或苯并 (C₂-C₉) 杂环烷基, 其任选取代有一个或多个选自以下的取代基: 卤素、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、氨基、(C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 二烷基氨基、(C₁-C₆) 烷氧基、硝基、CN、-OH、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基氧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基和 (C₁-C₆) 烷基羰基;

[0470] A²为H、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₂) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₂-C₉) 杂环烷基或苯并 (C₂-C₉) 杂环烷基, 其任选取代有一个或多个选自以下的取代基: 卤素、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、氨基、(C₁-C₆) 烷基氨基、(C₁-C₆) 二烷基氨基、(C₁-C₆) 烷氧基、0 (C₃-C₆环烷基)、(C₃-C₆) 环烷氧基、硝基、CN、OH、任选被1-3个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基氧基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷基羰基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、R⁸R⁹N-CO-, 其中R⁸和R⁹各自独立选自氢和 (C₁-C₆) 烷基, 或R⁸和R⁹可与它们所连接的氮一起形成 (C₂-C₉) 杂环烷基或 (C₂-C₉) 杂环烷基, 所述 (C₂-C₉) 杂环烷基或 (C₂-C₉) 杂环烷基任选被1-3个卤素、(C₁-C₆) 烷基磺酰基取代, 所述 (C₁-C₆) 烷基磺酰基任选被一个或两个选自 (C₁-C₆) 烷氧基和 (C₃-C₁₀) 环烷基的基团取代;

[0471] (C₁-C₆) 烷基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基; 或

[0472] (C₁-C₆) 烷基氧基, 其被1-4个选自以下的取代基取代: 羟基、氰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₂-C₉) 杂环烷基、任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₂-C₉) 杂芳基或任选被 (C₁-C₆) 烷氧基取代的 (C₃-C₁₀) 环烷氧基;

[0473] 条件是n+t+y+z的和不大于6;

- [0474] 条件是当 p 为0时, X^2 为 NH-SO_2 且 X^3 为 NH ;
- [0475] 条件是当 n 为1、 t 为0、 y 为1、 z 为1、 X^2 为 NH 、 E 为0、 X^3 为 NH 、 A^2 为 H 且 X^5 为直接键时, A^1 不为未取代的苯基、卤代苯基或异丙基苯基;
- [0476] 条件是当 n 为1、 t 为0、 y 为1、 z 为1、 X^2 为0、 E 为0、 X^3 为 NH 、 A^1 为 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基、 X^5 为直接键、 A^2 为 H 且 R^4 为 H 时, R^5 不为环己基;
- [0477] 条件是当 n 为1、 t 为0、 y 为1、 z 为1、 X^2 为 NH 、 E 为0、 X^3 为 CH_2 、 R^4 和 R^5 都为氢、 A^2 为 H 且 X^5 为直接键时, A^1 不为未取代的苯基;和
- [0478] 条件是当 X^3 为0、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 CO 、 $-\text{CH}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、 SO_2NH 、 $-\text{CO-NH-}$ 或 $-\text{NR}^3$ 且 X^4 为 CR^4R^5 、 $\text{CH}_2\text{CR}^4\text{R}^5$ 或 CH_2- ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基- CR^4R^5 时, A^2 必须为 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 环烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基或苯并 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基,其取代有一个或多个选自以下的取代基: $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基、 $\text{R}^8\text{R}^9\text{N-CO-}$,其中 R^8 和 R^9 各自独立选自氢和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,或 R^8 和 R^9 可与它们所连接的氮一起形成 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基或 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基,所述 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基或 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基任选被1-3个卤素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基磺酰基取代,所述 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基磺酰基任选被一个或两个选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基和 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 环烷基的基团取代;
- [0479] $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基、任选被 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂芳基或任选被 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代的 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 环烷氧基;或
- [0480] $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氧基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂环烷基、任选被 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂芳基或任选被 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代的 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 环烷氧基。
- [0481] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1; t 为1; y 为1且 z 为1。
- [0482] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为2; t 为0; y 为1且 z 为1。
- [0483] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为2; t 为1; y 为1且 z 为1。
- [0484] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为3; t 为0; y 为1且 z 为1。
- [0485] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1; t 为2; y 为1且 z 为1。
- [0486] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1; t 为0; y 为1且 z 为0。
- [0487] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1; t 为1; y 为1且 z 为0。
- [0488] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为2; t 为0; y 为1且 z 为0。
- [0489] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为2; t 为1; y 为1且 z 为0。
- [0490] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为3; t 为0; y 为1且 z 为0。
- [0491] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1; t 为2; y 为1且 z 为0。
- [0492] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1; t 为1; y 为2且 z 为0。
- [0493] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为2; t 为0; y 为2且 z 为0。
- [0494] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为0且 X^1 为 N 。
- [0495] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为 NH 且 X^3 为 NH 。
- [0496] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为 NH 。
- [0497] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为 NH 且 X^3 为 CH_2 。
- [0498] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为 S ; X^2 为 NH 且 X^3 为 NH 。
- [0499] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为0; E 为0; X^1 为 NH 且 X^3 为 NH 。

[0500] 本申请还涉及式I化合物,其中m为1;E为O; X^2 为NH且 X^3 为CO-NH。

[0501] 本申请还涉及式I化合物,其中m为1;p为0; X^2 为NH-SO₂且 X^3 为NH。

[0502] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵各自为(C₁-C₆)烷基,或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环。

[0503] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵各自为(C₁-C₆)烷基,或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环,且进一步地,其中 X^4 为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环。

[0504] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵各自为(C₁-C₆)烷基,或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环,且进一步地,其中 X^4 为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环,且进一步地,其中 X^4 为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺环丙基环。

[0505] 本申请还涉及式I化合物,其中R⁴和R⁵各自为(C₁-C₆)烷基,或R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环,且进一步地,其中 X^4 为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环。

[0506] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₂-C₉)杂芳基。

[0507] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₂-C₉)杂芳基,且进一步地,其中A¹为噻吩基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并吡唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基。

[0508] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0509] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₂-C₉)杂环烷基,且进一步地,其中A¹为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、环氧乙烷基、亚甲二氧基、色烯基、丙二酰脲基、异噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫吗啉基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪基、吗啉基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、四氢氮杂卓基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、哌嗪-3-酮基、色满基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、7-氧杂-1-氮杂-螺[4.4]壬烷基、7-氮杂二环[2.2.2]庚烷基、八氢-1H-吡啶并[2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷基、2-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、7-氮杂二环[2.2.2]辛烷基、3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基或6-氮杂二环[3.1.1]庚烷基。

[0510] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为苯并(C₂-C₉)杂环烷基。

[0511] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为苯并(C₂-C₉)杂环烷基,且进一步地,其中A¹为2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基或2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基。

[0512] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为直接键。

[0513] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为CR⁴R⁵。

[0514] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自为甲基。

[0515] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环。

[0516] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环,其中 X^5 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺环丙基环。

[0517] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环。

[0518] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0519] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0520] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基,进一步地,其中 A^2 为吡啶基。

[0521] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0522] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基,进一步地,其中 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基,进一步地,其中 A^2 为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、环氧乙烷基、亚甲二氧基、色烯基、丙二酰脲基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫吗啉基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪基、吗啉基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、四氢氮杂卓基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、哌嗪-3-酮基、色满基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、7-氧杂-1-氮杂-螺[4.4]壬烷基、7-氮杂二环[2.2.2]庚烷基或八氢-1H-吡啶基。

[0523] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为苯并(C₂-C₉)杂环烷基。

[0524] 本申请还涉及式I化合物,其中 A^2 为苯并(C₂-C₉)杂环烷基,进一步地,其中 A^2 为2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基或2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基。

[0525] 本申请还涉及式I化合物,其中 R^1 为氢或甲基。

[0526] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0527] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0528] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0529] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢

或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0530] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为0;X³为NH;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0531] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为0;X³为NH;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0532] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0533] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0534] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0535] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0536] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0537] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0538] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0539] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0540] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或

CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0541] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0542] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为 CH_2 ; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0543] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0544] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C_3-C_{10})环烷基环或螺(C_3-C_{10})环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C_6-C_{12})芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C_6-C_{12})芳基。

[0545] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0546] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C_3-C_{10})环烷基环或螺(C_3-C_{10})环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C_6-C_{12})芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C_2-C_9)杂芳基。

[0547] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0548] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0549] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0550] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0551] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0552] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0553] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0554] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0555] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0556] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0557] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0558] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0559] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0560] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0561] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0562] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0563] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0564] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0565] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0566] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0567] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0568] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0569] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0570] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0571] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0572] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0573] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0574] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为

CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为0;X³为NH;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0575] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0576] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为O; X^2 为O; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0577] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为0;X³为NH;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0578] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0579] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0580] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0581] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0582] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为 CH_2 ; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0583] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0584] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为 CH_2 ; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0585] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为

CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CH₂; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₂-C₉)杂环烷基; X⁵为直接键, 0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0586] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0587] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0588] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0589] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0590] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0591] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0592] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C²-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0593] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0594] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0595] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0596] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-

C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0597] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 CR¹; m 为 1; E 为 SO₂; X²为 NH; X³为 NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0598] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 N; m 为 0; E 为 0; X³为 NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0599] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 N; m 为 0; E 为 0; X³为 NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0600] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 N; m 为 0; E 为 0; X³为 NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0601] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 N; m 为 0; E 为 0; X³为 NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0602] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 CR¹; m 为 1; E 为 0; X²为 NH; X³为 CO-NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0603] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 CR¹; m 为 1; E 为 0; X²为 NH; X³为 CO-NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₆-C₁₂) 芳基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0604] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 CR¹; m 为 1; E 为 0; X²为 NH; X³为 CO-NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0605] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 CR¹; m 为 1; E 为 0; X²为 NH; X³为 CO-NH; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0606] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 CR¹; m 为 1; p 为 1; E 为 0; X²为 0; X³为 NH; R¹为 H; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂芳基; X⁵为直接键、O 或 CR⁴R⁵且 A²为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0607] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X¹为 CR¹; m 为 1; p 为 1; E 为 0; X²为 0; X³为 NH; R¹为 H; X⁴为 CR⁴R⁵, 其中 R⁴和 R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢

或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0608] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; p 为 1; E 为 0; X^2 为 0; X^3 为 NH; R^1 为 H; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0609] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; p 为 1; E 为 0; X^2 为 0; X^3 为 NH; R^1 为 H; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0610] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 NH; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0611] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 NH; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0612] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 NH; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0613] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 NH; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0614] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CH₂; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0615] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CH₂; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂环烷基。

[0616] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CH₂; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0617] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 NH; X^3 为 CH₂; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂环烷基; X^5 为直接键、O 或 CR^4R^5 且 A^2 为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0618] 本申请还涉及式 I 化合物, 其中 n 为 1、2 或 3; t 为 0、1 或 2; y 为 0 或 1; z 为 0、1 或 2; X^1 为 CR^1 ; m 为 1; E 为 0; X^2 为 CH₂; X^3 为 NH; X^4 为 CR^4R^5 , 其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为 (C₂-C₉) 杂芳基; X^5 为直接键、O 或

CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0619] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0620] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0621] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0622] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0623] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0624] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0625] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0626] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0627] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0628] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0629] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0

或 CR^4R^5 且 A^2 为 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 杂芳基。

[0630] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0631] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0632] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0633] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0634] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0635] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0636] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂环烷基。

[0637] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0638] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0639] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0640] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;p为1;E为0;X²为0;X³为NH;R¹为H;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0641] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0642] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0643] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0644] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CH₂; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0645] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为CH₂; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0646] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为CH₂; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0647] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0648] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0649] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0650] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为SO₂; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0651] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0652] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为0; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0653] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0654] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0655] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0656] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0657] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0658] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;p为1;E为0; X^2 为0; X^3 为NH; R^1 为H; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0659] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0660] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0661] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0662] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0663] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为

CR¹; m为1; E为O; X²为NH; X³为CH₂; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₆-C₁₂)芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0664] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0665] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为 CH_2 ; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0666] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0667] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0668] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0669] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为 CH_2 ; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0670] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0671] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0672] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0673] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为S; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0674] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为

CR¹; m为1; E为S; X²为NH; X³为NH; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为(C₃-C₁₀)环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0675] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0676] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0677] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0678] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0679] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0680] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0681] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₆-C₁₂)芳基。

[0682] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₆-C₁₂)芳基。

[0683] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₆-C₁₂)芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0684] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₆-C₁₂)芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0685] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为0; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺

(C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0686] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CO-NH; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₆-C₁₂) 芳基。

[0687] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; p为1; E为0; X²为0; X³为NH; R¹为H; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0688] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; p为1; E为0; X²为0; X³为NH; R¹为H; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0689] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; p为1; E为0; X²为0; X³为NH; R¹为H; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0690] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; p为1; E为0; X²为0; X³为NH; R¹为H; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0691] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0692] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0693] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0694] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为NH; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₃-C₁₀) 环烷基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₂-C₉) 杂芳基。

[0695] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CH₂; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺 (C₃-C₁₀) 环烷基环或螺 (C₃-C₁₀) 环烷氧基环; R⁶为氢或甲基; A¹为 (C₂-C₉) 杂芳基; X⁵为直接键、O或CR⁴R⁵且A²为 (C₃-C₁₀) 环烷基。

[0696] 本申请还涉及式I化合物, 其中n为1、2或3; t为0、1或2; y为0或1; z为0、1或2; X¹为CR¹; m为1; E为0; X²为NH; X³为CH₂; X⁴为CR⁴R⁵, 其中R⁴和R⁵各自独立为甲基; R⁶为氢或甲基; A¹为

(C₂-C₉) 杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀) 环烷基。

[0697] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀) 环烷基环或螺(C₃-C₁₀) 环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀) 环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉) 杂芳基。

[0698] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CH₂;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀) 环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉) 杂芳基。

[0699] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀) 环烷基环或螺(C₃-C₁₀) 环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉) 杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀) 环烷基。

[0700] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉) 杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀) 环烷基。

[0701] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀) 环烷基环或螺(C₃-C₁₀) 环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀) 环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉) 杂芳基。

[0702] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为CH₂;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀) 环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉) 杂芳基。

[0703] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀) 环烷基环或螺(C₃-C₁₀) 环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉) 杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀) 环烷基。

[0704] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉) 杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀) 环烷基。

[0705] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀) 环烷基环或螺(C₃-C₁₀) 环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀) 环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉) 杂芳基。

[0706] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为S;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀) 环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉) 杂芳基。

[0707] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀) 环烷基环或螺(C₃-C₁₀) 环烷氧基环;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉) 杂芳基;X⁵为直接键、0或

CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0708] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 各自独立为甲基; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0709] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为 SO_2 ; X^2 为NH; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、0或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0710] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为SO₂;X²为NH;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0711] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0712] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0713] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为N;m为0;E为O; X^3 为NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0714] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为N;m为0;E为0;X³为NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

[0715] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₂-C₉)杂芳基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0716] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₂-C₉)杂芳基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₃-C₁₀)环烷基。

[0717] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2; X^1 为 CR^1 ;m为1;E为O; X^2 为NH; X^3 为CO-NH; X^4 为 CR^4R^5 ,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成螺(C₃-C₁₀)环烷基环或螺(C₃-C₁₀)环烷氧基环; R^6 为氢或甲基; A^1 为(C₃-C₁₀)环烷基; X^5 为直接键、O或 CR^4R^5 且 A^2 为(C₂-C₉)杂芳基。

[0718] 本申请还涉及式I化合物,其中n为1、2或3;t为0、1或2;y为0或1;z为0、1或2;X¹为CR¹;m为1;E为0;X²为NH;X³为CO-NH;X⁴为CR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵各自独立为甲基;R⁶为氢或甲基;A¹为(C₃-C₁₀)环烷基;X⁵为直接键、0或CR⁴R⁵且A²为(C₂-C₉)杂芳基。

- [0719] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为(C₃-C₁₀)环烷基。
- [0720] 本申请还涉及式I化合物,其中A²为(C₃-C₁₀)环烷基。
- [0721] 本申请还涉及式I化合物或其药用盐或前药,所述化合物选自:
- [0722] [2-(2,4'-二氟联苯-4-基)丙-2-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0723] {2-[4-(1,3-苯并噻唑-6-基)苯基]丙-2-基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0724] {1-[5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯;
- [0725] {1-[3-(4-氟苯氧基)苯基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0726] {1-[4-(1,3-苯并噻唑-5-基)苯基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0727] [1-(4'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)环丙基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0728] [3-(4'-氟联苯-4-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0729] {1-[6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基]环丙基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0730] [3-(4'-氟联苯-4-基)戊-3-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0731] {2-[2-(4-氟苯基)-2H-吡唑-6-基]丙-2-基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0732] {2-[2-(1H-吡咯-1-基)吡啶-4-基]丙-2-基}氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0733] 1-(3-乙基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]脲;
- [0734] N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-N'-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]乙二酰胺;
- [0735] (1-{4[(4,4-二氟环己基)氧基]苯基}环丙基)氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;
- [0736] 1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-[1-(5-苯基吡啶-2-基)环丙基]脲;
- [0737] 1-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)脲;
- [0738] 1-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)脲;
- [0739] 1-{2-[4'-(2-甲氧基乙氧基)联苯-4-基]丙-2-基}-3-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)脲;
- [0740] 2-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-N-[1-(5-苯基吡啶-2-基)环丙基]乙酰胺;
- [0741] 3-(4'-氟联苯-4-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)丁酰胺;
- [0742] N-[2-(联苯-4-基)丙-2-基]-N'-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)硫二酰胺;
- [0743] N-[2-(4'-氟联苯-4-基)丙-2-基]-N'-(3-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)硫二酰胺;
- [0744] 1-(3-丁基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-{2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]}

丙-2-基} 脲;

[0745] [4-(4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基]氨基甲酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯;

[0746] 1-(3-丁基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-[4-(4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基]脲;

[0747] N-[1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基]-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺;

[0748] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-基)脲;

[0749] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[4.2.2]癸-4-基)脲;

[0750] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基-1-氮杂二环[4.2.2]癸-3-基)脲;和

[0751] 1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(5-甲基-1-氮杂二环[4.2.2]癸-5-基)脲。

[0752] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的药物组合物,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物。

[0753] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物。

[0754] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述疾病或障碍为癌症。

[0755] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述疾病或障碍为代谢紊乱。

[0756] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述疾病或障碍为神经病。

[0757] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述疾病或障碍为神经病,其中所述神经病为阿尔茨海默病。

[0758] 本申请还涉及用于在需要所述治疗的受试者中对由葡萄糖神经酰胺合酶 (GCS) 介导的疾病或障碍或其中涉及GCS的疾病或障碍进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述疾病或障碍为神经病,其中所述神经病为帕金森病。

[0759] 本申请还涉及用于在体外细胞中使葡萄糖神经酰胺合酶催化活性得以降低的方法,其包括使所述细胞与有效量的式I化合物接触。

[0760] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物。

[0761] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所

述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述溶酶体贮积病由于鞘糖脂途径中的缺陷而引起。

[0762] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述溶酶体贮积病由于鞘糖脂途径中的缺陷而引起,其中所述溶酶体贮积病选自戈谢病、法布里病、G_{M1}神经节苷脂贮积病、G_{M2}活化因子缺乏症、泰-萨克斯病和桑德霍夫病。

[0763] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物,其中所述溶酶体贮积病由于鞘糖脂途径中的缺陷而引起,其中所述溶酶体贮积病选自戈谢病、法布里病、G_{M1}神经节苷脂贮积病、G_{M2}活化因子缺乏症、泰-萨克斯病和桑德霍夫病,其中所述溶酶体贮积病为法布里病。

[0764] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物且还包括向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶的步骤。

[0765] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物且还包括向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶的步骤,其中所述溶酶体酶选自葡萄糖脑苷脂酶、 α -半乳糖苷酶A、己糖胺酶A、己糖胺酶B和G_{M1}神经节苷脂- β -半乳糖苷酶。

[0766] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物且还包括向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶的步骤,其中所述溶酶体酶为 α -半乳糖苷酶A。

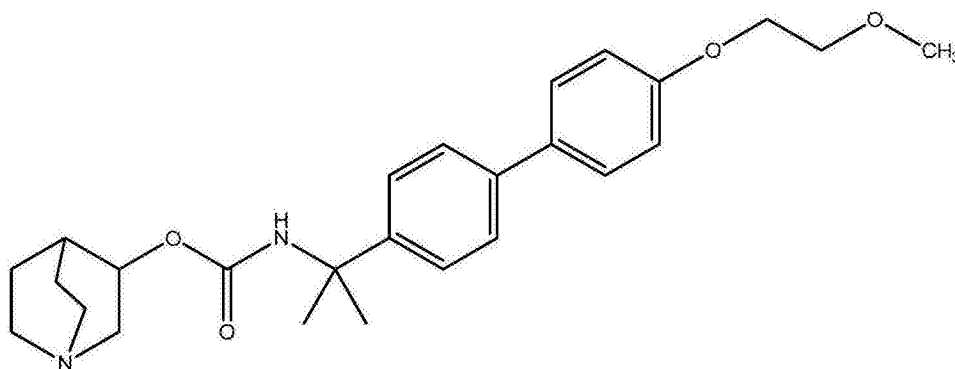
[0767] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物且还包括向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶的步骤,其中所述受试者在治疗前具有升高水平的溶酶体底物。

[0768] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物且还包括向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶的步骤,其中所述受试者在治疗前具有升高水平的溶酶体底物,其中正在接受治疗的所述受试者与单独用所述溶酶体酶或化合物治疗的受试者相比在尿和血浆中具有较低组合量的所述溶酶体底物。

[0769] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物且还包括向所述受试者给药治疗有效量的溶酶体酶的步骤,其中所述受试者在治疗前具有升高水平的溶酶体底物,其中正在接受治疗的所述受试者与单独用所述溶酶体酶或化合物治疗的受试者相比在尿和血浆中具有较低组合量的所述溶酶体底物,其中所述底物选自神经酰胺三己糖苷和溶血神经酰胺三己糖苷及其组合。

[0770] 本申请还涉及对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式I化合物或其药用盐或前药,其中所述化合物由以下结构式表示:

[0771]



[0772] 本申请还涉及在被诊断患有溶酶体贮积病的受试者中降低葡萄糖神经酰胺合酶(GCS)活性的方法,其包括向所述患者单独或作为与酶代替疗法的联合疗法给药有效量的式I化合物。

[0773] 本申请还涉及在被诊断患有溶酶体贮积病的受试者中减少由GCS衍生的物质的蓄积的方法,其包括向所述患者单独或作为与酶代替疗法的联合疗法给药有效量的式I化合物。

[0774] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^3 为直接键。

[0775] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^4 为直接键。

[0776] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^3 和 X^4 各自独立为直接键。

[0777] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为0且 X^3 为直接键。

[0778] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0779] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为直接键。

[0780] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; E 为S; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0781] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为0; E 为0; X^1 为NH且 X^3 为直接键。

[0782] 本申请还涉及式I化合物,其中 m 为1; p 为0; X^2 为NH-SO₂且 X^3 为直接键。

[0783] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为0且 X^3 为直接键。

[0784] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0785] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为0; X^2 为 CH_2 且 X^3 为直接键。

[0786] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; E 为S; X^2 为NH且 X^3 为直接键。

[0787] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为0; E 为0; X^1 为NH且 X^3 为直接键。

[0788] 本申请还涉及式I化合物,其中 n 为1、2或3; t 为0、1或2; y 为0或1; z 为0、1或2; X^1 为CR¹; m 为1; p 为0; X^2 为NH-SO₂且 X^3 为直接键。

[0789] 本申请还涉及式I化合物,其中 X^5 为直接键、O、S、SO₂、CR⁴R⁵、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧基、(C₁-C₆)烯基或(C₁-C₆)烯基氧基。

[0790] 本申请还涉及式I化合物,其中A²为H、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂环烷基或苯并(C₂-C₉)杂环烷基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代

基:卤素、任选被1-3个卤素取代的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烯基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)二烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆环烷基)、(C₃-C₆)环烷氧基、硝基、CN、OH、任选被1-3个卤素取代的(C₁-C₆)烷基氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基或(C₁-C₆)卤代烷基。

[0791] 本申请还涉及式I化合物,其中X³为O、-NH、-CH₂-、CO、-CH(C₁-C₆)烷基、SO₂NH、-CO-NH-或-NR³;X⁴为CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵或CH₂-(C₁-C₆)烷基-CR⁴R⁵;且A²为(C₃-C₁₀)环烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₂-C₉)杂环烷基或苯并(C₂-C₉)杂环烷基,其中A²取代有一个或多个选自以下的取代基:(C₂-C₉)杂环烷基、R⁸R⁹N-CO-,其中R⁸和R⁹各自独立选自氢和(C₁-C₆)烷基,或R⁸和R⁹可与它们所连接的氮一起形成(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基,所述(C₂-C₉)杂环烷基或(C₂-C₉)杂环烷基任选被1-3个卤素、(C₁-C₆)烷基磺酰基取代,所述(C₁-C₆)烷基磺酰基任选被一个或两个选自(C₁-C₆)烷氧基和(C₃-C₁₀)环烷基的基团取代;

[0792] (C₁-C₆)烷基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基;或

[0793] (C₁-C₆)烷基氧基,其被1-4个选自以下的取代基取代:羟基、氰基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₂-C₉)杂环烷基、任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₂-C₉)杂芳基或任选被(C₁-C₆)烷氧基取代的(C₃-C₁₀)环烷氧基。

[0794] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为苯基。

[0795] 本申请还涉及式I化合物,其中X⁵为直接键。

[0796] 本申请还涉及式I化合物,其中A²为被(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基取代的苯基。

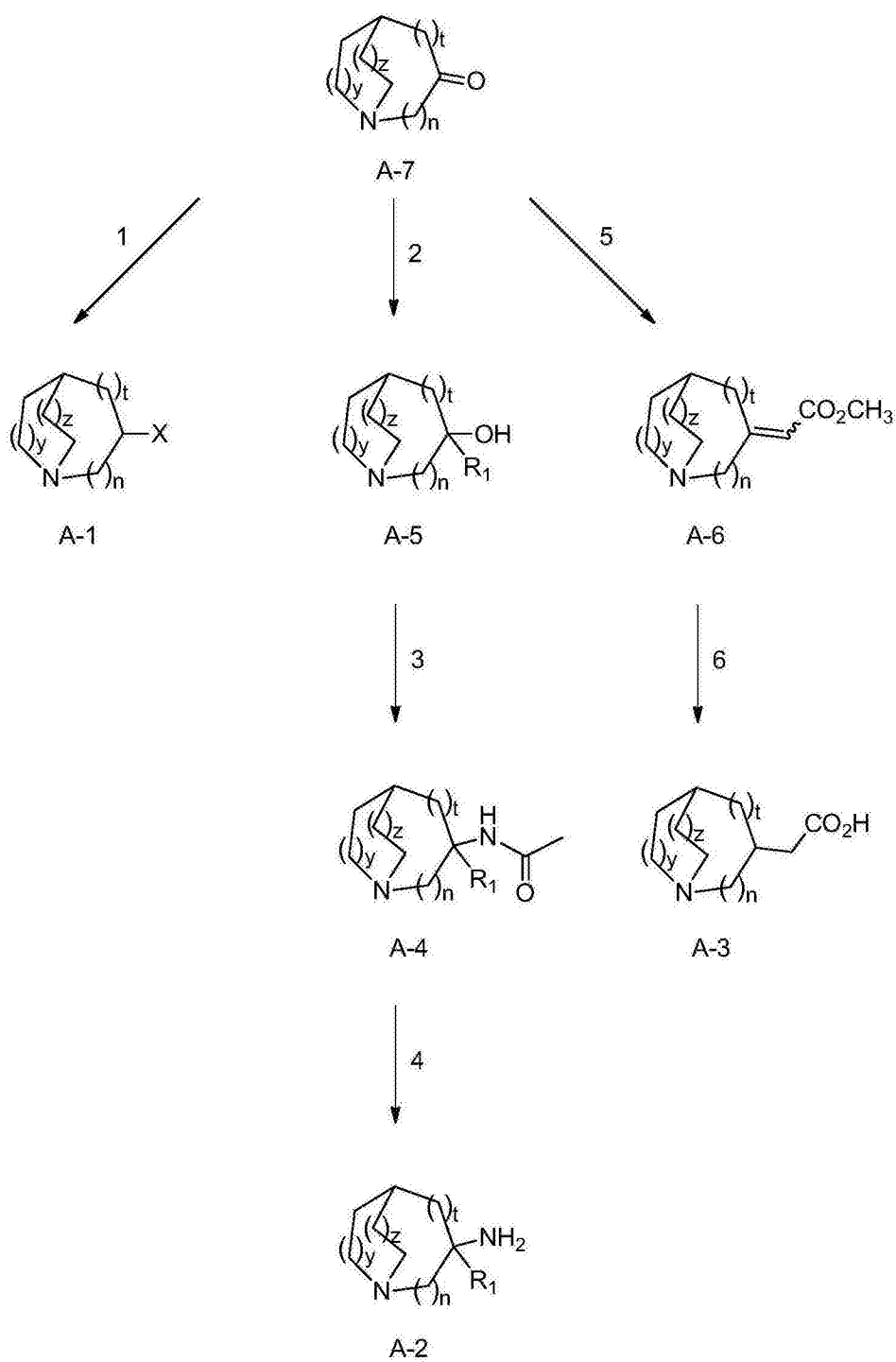
[0797] 本申请还涉及式I化合物,其中A¹为任选被卤素取代的哌啶基。

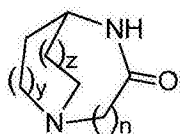
[0798] 本申请还涉及式I化合物,其中X⁵为任选被卤素取代的嘧啶基。

[0799] 制备A

[0800]

[0801] 制备B

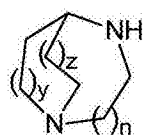




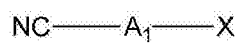
B-2

[0802]

1

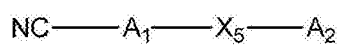
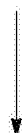


B-1

[0803] 制备C

C-4

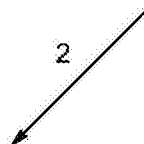
1



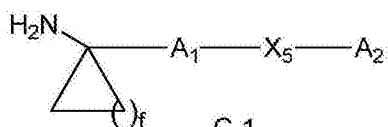
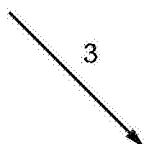
C-3

[0804]

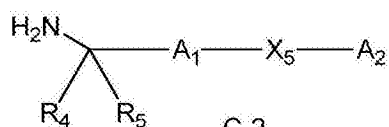
2



3

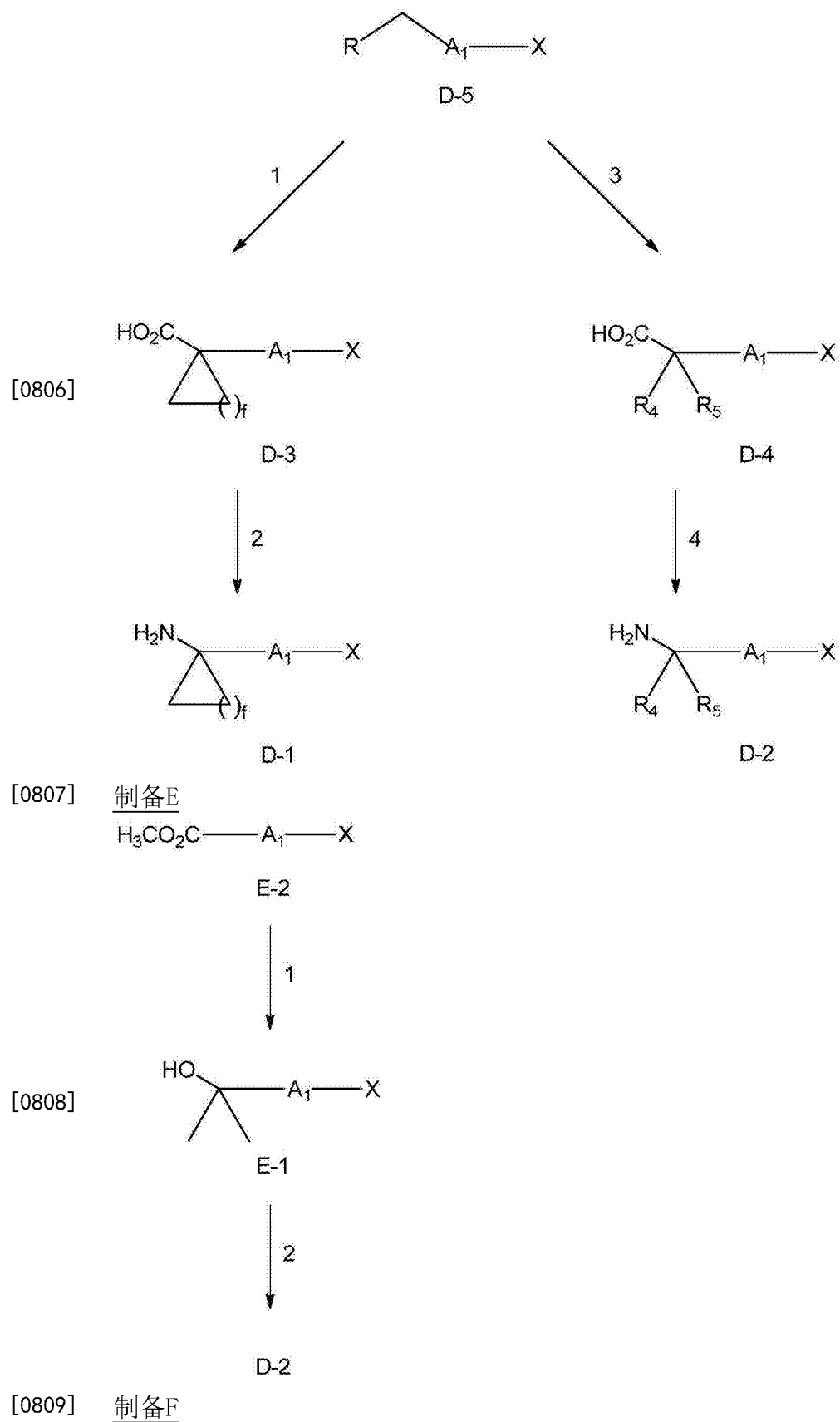


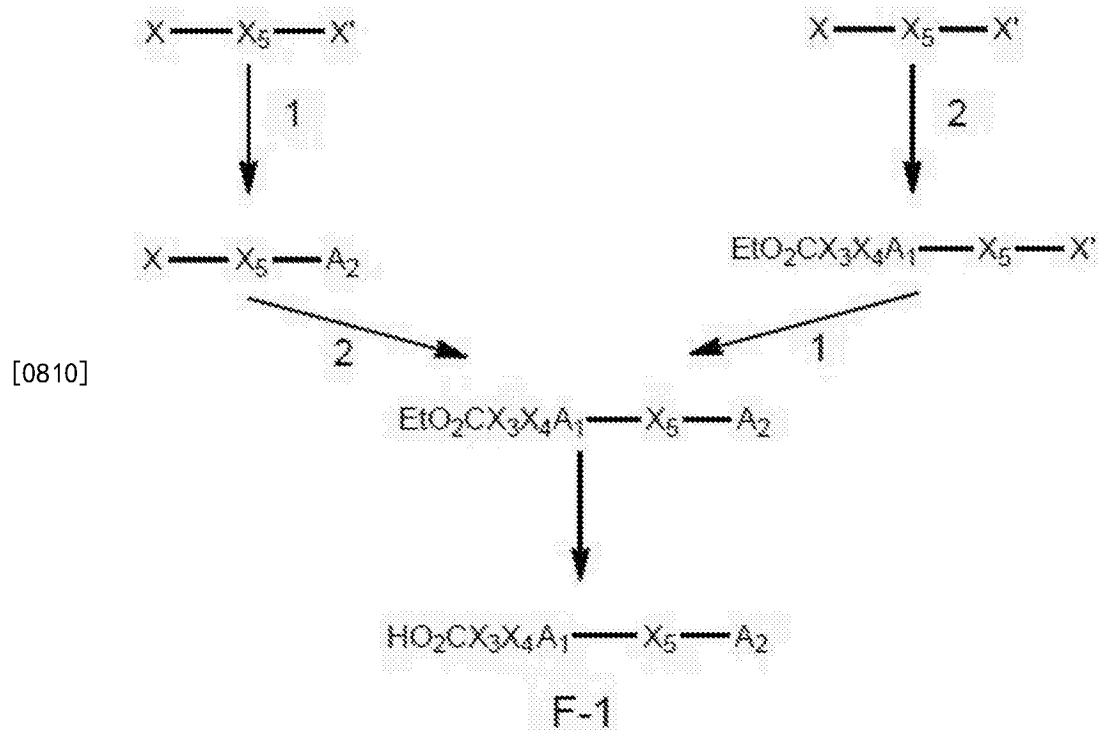
C-1



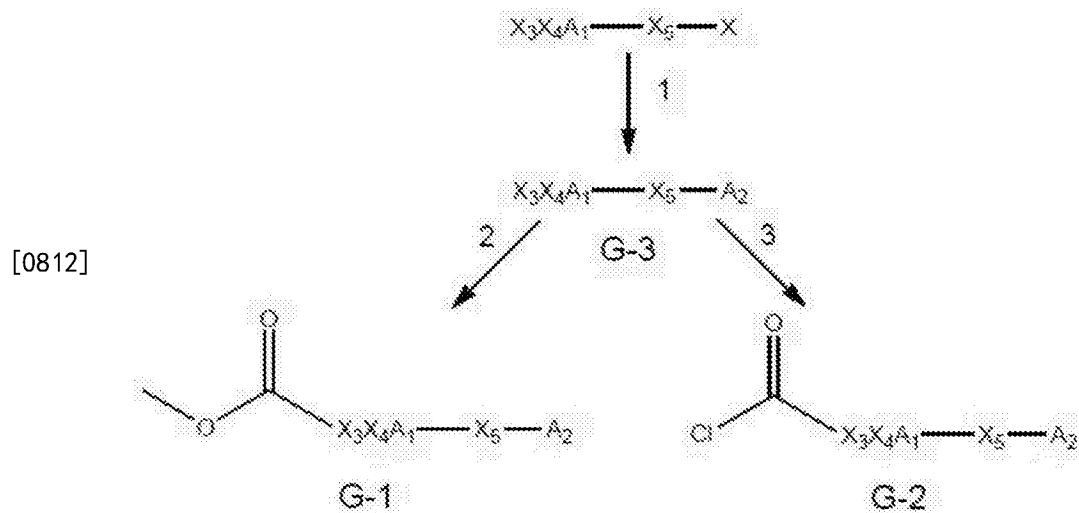
C-2

[0805] 制备D



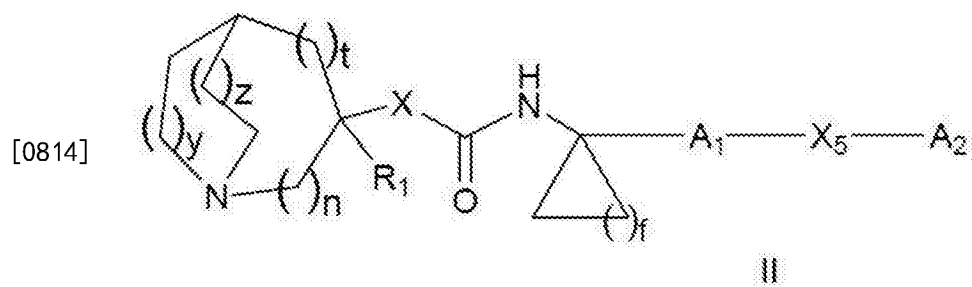


[0811] 制备G

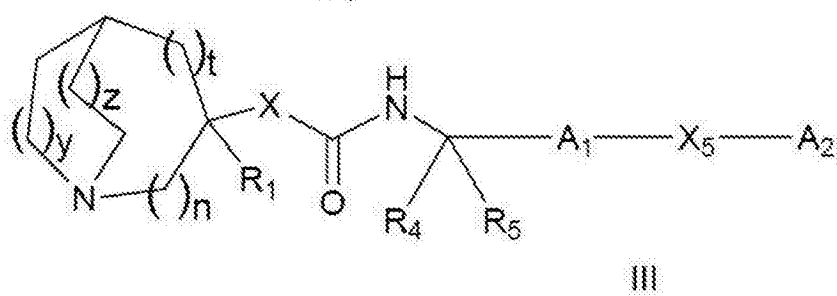


[0813] 方案1

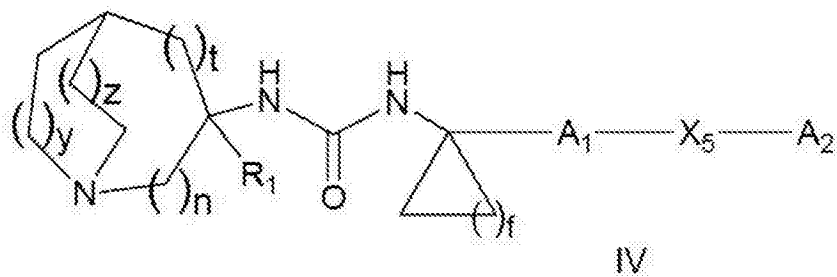
A-1 或 A-2



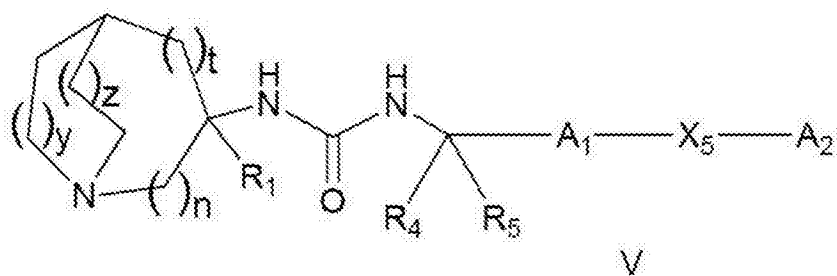
或

[0815] 方案2

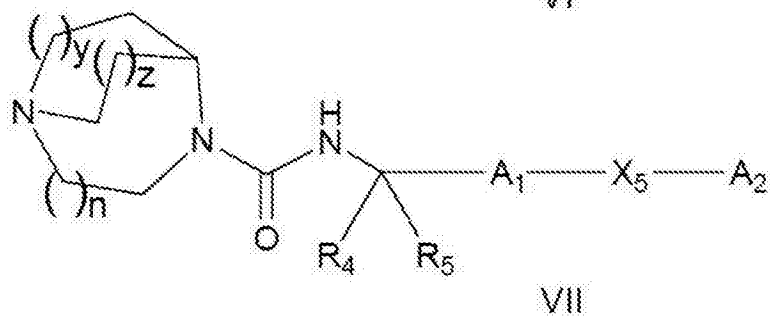
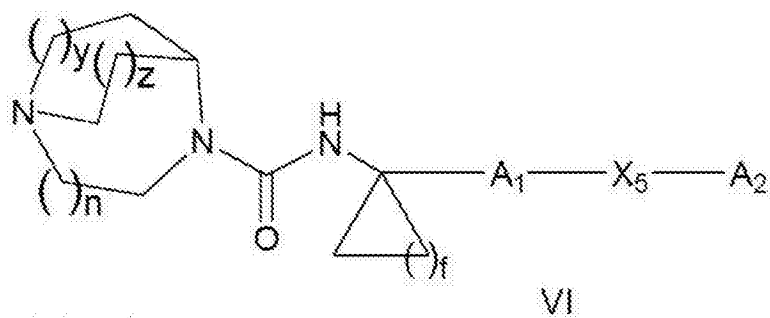
A-1 或 A-2 或 B-1



[0816]

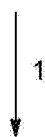


或

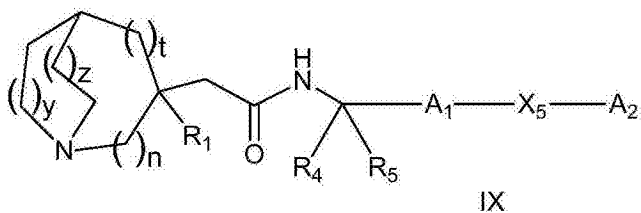
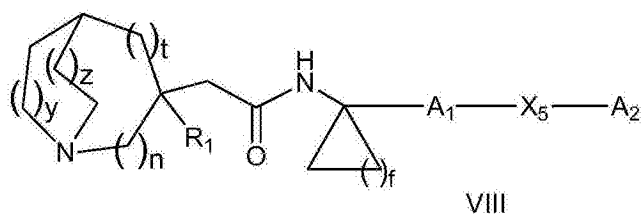


[0817] 方案3

A-3



[0818]



[0819] 方案4

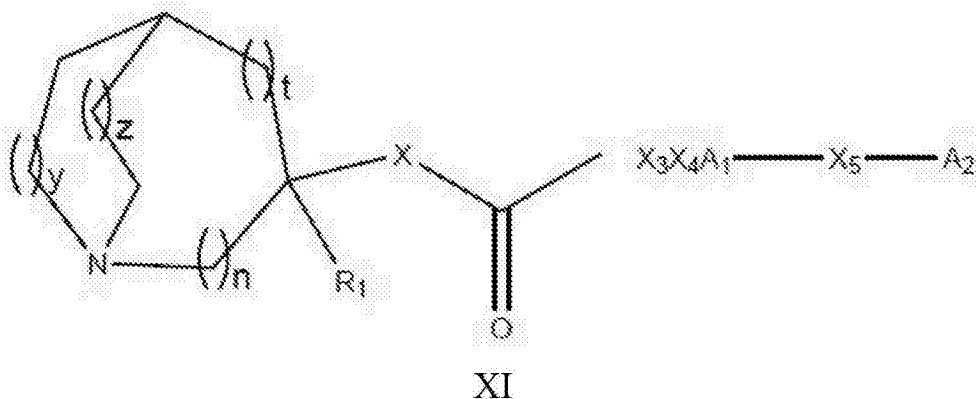
A-1

或

A-2



[0820]



[0821] 在制备A的反应1中,式A-7化合物如下转化成相应的其中X为OH的式A-1化合物:在非质子性溶剂例如四氢呋喃中用还原剂优选氢化锂铝对A-7进行还原。将反应混合物在0℃至室温的温度搅拌约15分钟至约2小时优选约30分钟的时段。可选择地,式A-7化合物如下转化成相应的其中X为OH的式A-1化合物:在压力为约1大气压的氢气下在催化剂优选氧化铂和极性溶剂例如甲醇或乙醇存在下将A-7还原2小时至6小时优选4小时的时段。可选择地,式A-7化合物如下转化成相应的其中X为NH的式A-1化合物:在极性溶剂例如乙醇、甲醇、异丙醇优选异丙醇中使A-7与盐酸羟胺和乙酸钠反应。将反应混合物在50-80℃的温度搅拌2小时至7小时优选3小时的时段。然后在极性质子性溶剂例如乙醇、甲醇、丙醇优选正丙醇中用还原剂优选金属钠将以上如此形成的化合物转化成式A-1化合物。将反应混合物在50-

80℃优选溶剂回流温度搅拌过夜。

[0822] 在制备A的反应2中,式A-7化合物如下转化成相应的其中R1、n和z如上定义的式A-5化合物:在约-60℃至约-90℃优选约-78℃的温度历时约1小时至约4小时优选约2小时的时段将R1-溴化镁在醚中的溶液加到A-7在非质子性溶剂例如醚中的溶液中。可选择地,可使式A-7化合物与R1-锂反应以得到式A-5化合物。

[0823] 在制备A的反应3中,式A-5化合物如下转化成相应的其中R1、n和z如上定义的式A-4化合物:A-5在乙腈存在下用强酸优选硫酸处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。

[0824] 在制备A的反应4中,式A-4化合物如下转化成相应的其中R1、n和z如上定义的式A-2化合物:A-4用酸优选盐酸处理。将反应混合物在回流下搅拌18小时至72小时优选24小时的时段且通过用无机碱例如氢氧化钠的水溶液处理而碱化至pH=8。

[0825] 在制备A的反应5中,式A-7化合物如下转化成相应的其中R1、n和z如上定义的式A-6化合物:使A-7与三苯基磷鎓叶立德(triphenyl phosphonium ylide)反应以得到相应的式A-6烯化合物。将反应混合物在室温搅拌过夜。

[0826] 在制备A的反应6中,式A-6化合物如下转化成相应的其中R1、n和z如上定义的式A-3化合物:在压力为约1大气压的氢气下在催化剂优选钨/炭和极性溶剂例如甲醇、乙醇或乙酸乙酯存在下对A-6进行还原。将反应混合物在室温搅拌约2小时至约24小时优选约18小时的时段。然后如此形成的化合物在溶剂例如四氢呋喃、甲醇和水的混合物中用碱优选氢氧化锂处理以得到式A-3化合物。将反应混合物在室温搅拌过夜。

[0827] 在制备B的反应1中,式B-2化合物如下转化成相应的式B-1化合物:在非质子性溶剂例如四氢呋喃中用还原剂优选氢化锂铝对B-2进行还原。将反应混合物在0℃至室温的温度搅拌约15分钟至约2小时优选约30分钟的时段。

[0828] 在制备C的反应1中,式C-4化合物如下转化成相应的式C-3化合物,其中X为溴或氯:在催化剂优选1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)和碳酸钾存在下使C-4与硼酸反应。反应混合物在二甲氧基乙烷和水的混合物中在约130℃至约170℃优选约150℃的温度用微波处理约15min至约1小时优选约30min的时段。可选择地,反应可使用溶剂例如二氧杂环己烷来进行且在常规加热下在100℃搅拌过夜。

[0829] 在制备C的反应2中,式C-3化合物如下转化成相应的其中f为1-8且A₁、X₅和A₂如上定义的式C-1化合物:将乙基溴化镁滴加到C-3和异丙醇钛在醚中的混合物中。将反应混合物在约-50℃至约-90℃优选约-70℃的温度搅拌。将所得反应混合物温热至约20℃至约30℃优选约25℃且再搅拌约30分钟至约2小时优选约1小时的时段。然后在约20℃至约30℃优选约25℃的温度将三氟化硼乙醚合物滴加到所述混合物中。

[0830] 在制备C的反应3中,式C-3化合物如下转化成相应的其中A₁、X₅和A₂如上定义的式C-2化合物:首先将氯化铈(III)在非质子性溶剂例如四氢呋喃中的混悬液在室温搅拌约30分钟至约2小时优选约1小时的时段。将所得混悬液冷却至约-60℃至约-90℃优选约-78℃的温度且加入有机铈剂优选甲基铈的醚溶液。历时约30分钟至约2小时优选约1小时的时段使所得有机铈复合物得以形成,然后加入C-3在非质子性溶剂例如四氢呋喃中的溶液。然后将所得反应混合物温热至室温且搅拌约16小时至约20小时优选约18小时的时段。

[0831] 在制备D的反应1中,其中R为CO₂Et或CN且X为溴或氯的式D-5化合物如下转化成相应的式D-3化合物:使D-5与烷基二卤化物例如1,2-二溴乙烷反应。然后如此形成的化合物

在溶剂例如四氢呋喃、甲醇、乙二醇和水的混合物中用无机碱例如氢氧化锂或氢氧化钾处理以得到其中f为1-8的式D-3化合物。将反应混合物在25℃至130℃的温度搅拌过夜。可选择地,为了形成相应的其中X为X₅-A₂的式D-3化合物,必须首先按照以上在制备C的反应1中描述的操作使D-5发生反应。

[0832] 在制备D的反应2中,式D-3化合物如下转化成相应的式D-1化合物:使D-3与碱例如三乙胺和二苯基磷酰基叠氮在非质子性溶剂例如甲苯中反应。将反应混合物加热至80℃至110℃的温度范围优选在110℃加热15min至1小时优选30分钟。然后如此形成的中间体在60-110℃优选90℃用叔丁醇处理过夜。然后如此形成的氨基甲酸酯如下转化成相应的其中f为1-8的式D-1化合物:在室温在酸性介质(优选使用三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液)中处理30min至5小时优选2小时的时段。

[0833] 在制备D的反应3中,其中R为CO₂Et或CN且X为溴或氯的式D-5化合物如下转化成相应的式D-4化合物:使D-5与烷基卤化物例如MeI反应。然后如此形成的化合物在溶剂例如四氢呋喃、甲醇、乙二醇和水的混合物中用无机碱例如氢氧化锂或氢氧化钾处理以得到式D-4化合物。将反应混合物在25℃至130℃的温度搅拌过夜。可选择地,为了形成相应的其中X为X₅-A₂的式D-4化合物,必须首先按照以上在制备C的反应1中描述的操作使D-5发生反应。

[0834] 在制备D的反应4中,D-4化合物如下转化成相应的式D-2化合物:使D-4与碱例如三乙胺和二苯基磷酰基叠氮在非质子性溶剂例如甲苯中反应。将反应混合物加热至80℃至110℃的温度范围优选在110℃加热15min至1小时优选30分钟。然后如此形成的中间体在60-110℃优选90℃用叔丁醇处理过夜。然后如此形成的氨基甲酸酯如下转化成相应的式D-2化合物:在室温在酸性介质(优选使用三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液)中处理30min至5小时优选2小时的时段。

[0835] 在制备E的反应1中,其中X为溴或氯的式E-2化合物如下转化成相应的式E-1化合物:在约-60℃至约-90℃优选约-78℃的温度使E-2与甲基溴化镁在醚中反应约30min至约3小时优选约2小时的时段。可选择地,为了形成相应的其中X为X₅-A₂的式E-1化合物,必须首先按照以上在制备C的反应1中描述的操作使E-2发生反应。

[0836] 在制备E的反应2中,式E-1化合物如下转化成相应的式D-2化合物:E-1在氯乙腈存在下用强酸优选硫酸处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后如此形成的化合物在极性质子性溶剂例如乙醇中在80℃用硫脲处理过夜以形成相应的式D-2化合物。可选择地,E-1在非质子性溶剂例如二氯甲烷中在-10℃至室温的温度范围优选在0℃用叠氮化钠和三氟乙酸处理。如此形成的化合物在四氢呋喃和水的溶液在三苯基磷存在下被还原以形成相应的式D-2化合物。将反应混合物在25-80℃的温度范围优选在室温搅拌2小时至24小时优选18小时的时段。

[0837] 在制备F的反应1中,将芳基硼酸酯或芳基硼酸组分、碳酸钠和催化剂例如[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)加到芳基卤化物组分在5:1(v/v)二氧杂环己烷/水中的溶液(~0.15M)或在5:1(v/v)N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中。将如此形成的混合物加热至约80℃-约100℃优选至约90℃的温度且保持8小时至约16小时优选约14小时的时段。

[0838] 在制备F的反应2中,如此形成的式X-X₅-A₂化合物如下转化成相应的式EtO₂CX₃X₄A₁-X₅-A₂化合物:在芳基卤化物和胺之间进行(1)由过渡金属催化的偶联或(2)亲核芳族取代反应。

[0839] 在制备F的反应3中,如此形成的式 $X-X_5-A_2$ 化合物如下转化成相应的式 $EtO_2CX_3X_3X_4A_1-X_5-X'$ 化合物:在芳基卤化物和胺之间进行(1)由过渡金属催化的偶联或(2)亲核芳族取代反应。

[0840] 在制备F的反应4中,将芳基硼酸酯或芳基硼酸组分、碳酸钠和催化剂例如[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)加到芳基卤化物组分在5:1(v/v)二氧杂环己烷/水中的溶液($\sim 0.15M$)或在5:1(v/v)N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中。将如此形成的混合物加热至约80℃-约100℃优选至约90℃的温度且保持8小时至约16小时优选约14小时的时段。

[0841] 在制备F的反应5中,如此形成的式 $EtO_2CX_3X_3X_4A_1-X_5-A_2$ 化合物通过酯水解反应而转化成相应的式F-1化合物。

[0842] 在制备G的反应1中,式 $X_3X_4A_1-X_5-X$ 化合物如下转化成相应的式G-3化合物:将芳基硼酸酯或芳基硼酸组分、碳酸钠和催化剂例如[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)加到芳基卤化物组分在5:1(v/v)二氧杂环己烷/水中的溶液($\sim 0.15M$)或在5:1(v/v)N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中。将如此形成的混合物加热至约80℃-约100℃优选至约90℃的温度且保持8小时至约16小时优选约14小时的时段。

[0843] 在制备G的反应2中,式G-3化合物如下转化成相应的式G-1化合物:将仲胺组分和三乙胺在二氯甲烷中的溶液冷却(0℃)且加入氯甲酸甲酯。然后将反应混合物温热至室温且搅拌约4小时至约8小时优选约6小时的时段。然后反应溶液用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗氨基甲酸甲酯不经纯化即用于下一步。向该中间体在甲苯中的溶液中按顺序加入活化的4Å分子筛、醇组分和氢化钠。将反应混合物加热回流过夜,过滤且浓缩。

[0844] 在制备G的反应3中,式G-3化合物如下转化成相应的G-2化合物:将三光气在甲苯中的溶液加到胺组分在氯仿中的溶液中。将反应混合物搅拌约1小时至约4小时优选2小时的时段,然后浓缩。将残余物吸收在氯仿中且冷却(0℃)。在搅拌下按顺序加入第二胺组分和三乙胺(2当量)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。

[0845] 在方案1的反应1中,式A-1或A-2化合物如下分别转化成相应的其中f为1-8的式II化合物或式III化合物:将三光气加到C-1或C-2和三乙胺在非质子性溶剂例如四氢呋喃中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌约5分钟至约20分钟优选约15分钟的时段且加入少量醚。将所形成的三乙基铵盐滤除。另外,在0℃或室温将氢化钠加到其中X为OH或NH的A-1或A-2在非质子性溶剂例如四氢呋喃中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌约5分钟至约20分钟优选约15分钟的时段且滴加以上如此形成的异氰酸酯四氢呋喃/醚溶液。可选择地,式II和III化合物可如下形成:如以上在制备D的反应4中描述的操作所述那样在非质子性溶剂例如甲苯中在碱例如三乙胺和二苯基磷酰基叠氮存在下使式D3或D4化合物与A-1和A-2反应。

[0846] 在方案2的反应1中,式A-1、A-2或B-1化合物如下分别转化成相应的式IV、V、VI和VII化合物,其中f为1-8:将三光气加到C-1、C-2、D-1或D-2和三乙胺在非质子性溶剂例如四氢呋喃或甲苯中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌约5分钟至约20分钟优选约15分钟的时段且加入少量醚。然后将其中X为NH的A-1或A-2加到以上如此形成的异氰酸酯溶液中且将反应混合物在25-100℃的温度范围优选在室温搅拌约2小时至24小时优选18小时的时段。

[0847] 在方案3的反应1中,式A-3化合物如下分别转化成相应的其中f为1-8的式VIII化合物和式IX化合物:在溶剂例如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中使用碳二亚胺偶联剂例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺和1-羟基-苯并三唑或2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐经由肽偶联使A3与C1、C-2、D-1或D-2反应。将反应混合物在室温搅拌过夜。

[0848] 在方案4的反应1中,式A-2化合物如下转化成相应的式XI化合物:经由酰胺偶联使式A-2化合物与式F-1化合物反应。具体地,向伯胺组分在氯仿中的溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(0.1当量)和一缩二碳酸二叔丁酯。将混合物搅拌1小时,然后加入仲胺组分且加热至回流且保持过夜。

[0849] 在方案4的反应1中,用叔丁氧基羰基保护的式A-2化合物如下转化成相应的式XI化合物:经由缩合反应使式A-2化合物与式G-3化合物反应。具体地,向伯胺组分在氯仿中的溶液(浓度为~0.1M)中加入4-二甲基氨基吡啶和一缩二碳酸二叔丁酯。将混合物搅拌1小时,然后加入仲胺组分且加热至回流且保持过夜。

[0850] 在方案4的反应1中,式A-1化合物如下转化成相应的式XI化合物:通过将仲胺组分和三乙胺在二氯甲烷中的溶液冷却(0℃)且加入氯甲酸甲酯而经由酰化反应使式A-1化合物与式G-1化合物反应。然后将反应混合物温热至室温且搅拌约4小时至约8小时优选约6小时的时段。然后反应溶液用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗氨基甲酸甲酯不经纯化即用于下一步。向该中间体在甲苯中的溶液中按顺序加入活化的4Å分子筛、醇组分和氢化钠。将反应混合物加热回流过夜,过滤且浓缩。

[0851] 在方案4的反应1中,式A-2化合物如下转化成相应的式XI化合物:通过将三光气在甲苯中的溶液加到胺组分在氯仿中的溶液中而经由酰化反应使式A-2化合物与式G-2化合物反应。将反应混合物搅拌约1小时至约4小时优选2小时的时段,然后浓缩。将残余物吸收在氯仿中且冷却(0℃)。在搅拌下按顺序加入第二胺组分和三乙胺(2当量)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。

[0852] 尽管现将参考制备和方案来描述本申请具体实施方案,但是应该理解的是,这些实施方案仅是示例性的且仅用于说明多种可能的具体实施方案中的一小部分,其可代表本申请主旨的实施。考虑到本申请权益,各种变化和修改对于本领域技术人员将是显而易见的且被认为在所附权利要求书所进一步定义的本申请主旨和范围内。

[0853] 除非另有说明,本申请使用的所有科技术语都具有与本领域技术人员所通常理解相同的含义。尽管其它化合物或方法可用于实施或测试,但是现将某些优选的方法描述在以下制备和方案中。

[0854] 本申请化合物的所有药用盐、前药、互变异构体、水合物和溶剂化物也在本申请范围内。

[0855] 性质为碱性的本申请化合物通常能够与各种无机酸和/或有机酸形成很多种不同的盐。尽管所述盐通常就给药于动物和人类而言是药学上可接受的,但是实际上经常需要的是,首先从反应混合物中分离出呈非药用盐形式的化合物,然后简单地通过用碱性试剂处理将非药用盐转化回游离碱化合物,然后将游离碱转化成药用酸加成盐。碱化合物的酸加成盐可使用常规技术如下容易地制备:例如在水性溶剂介质或合适的有机溶剂例如甲醇或乙醇中用基本等量的所选矿物酸或有机酸对碱化合物进行处理。将溶剂小心蒸发后,得

到所需要的固体盐。

[0856] 可用于制备碱化合物的药用酸加成盐的酸是可形成无毒酸加成盐的那些酸,所述无毒酸加成盐即为含有药理学上可接受的阴离子的盐例如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、枸橼酸盐或酸式枸橼酸盐、酒石酸盐或酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、蔗糖盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐和扑酸盐[即1,1'-亚甲基-二(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。

[0857] 性质为酸性例如含有COOH或四唑部分的本申请化合物通常能够与各种无机碱和/或有机碱形成很多种不同的盐。尽管所述盐通常就给药于动物和人类而言是药理学上可接受的,但是实际上经常需要的是,首先从反应混合物中分离出呈非药用盐形式的化合物,然后简单地通过用酸性试剂处理将非药用盐转化回游离酸化合物,然后将游离酸转化成药用碱加成盐。这些碱加成盐可使用常规技术如下容易地制备:例如用含有药理学上可接受的所需阳离子的水溶液对相应的酸性化合物进行处理,然后将所得溶液蒸发至干,优选在减压下蒸发至干。可选择地,它们还可如下制备:将酸性化合物的低级烷醇溶液和所需要的碱金属烷氧化物混合,然后以与上述相同的方式将所得溶液蒸发至干。在每种情况下,优选使用化学计量的试剂以确保反应的完全和所需固体盐的最大产率。

[0858] 可用于制备酸化合物的药用碱加成盐的碱是可形成无毒碱加成盐的那些碱,所述无毒碱加成盐即为含有药理学上可接受的阳离子的盐例如碱金属阳离子盐(例如钾盐和钠盐)、碱土金属阳离子盐(例如钙盐和镁盐)、铵盐或其它水溶性胺[例如N-甲基葡糖胺(葡甲胺)]加成盐、低级烷醇铵盐及其它诸如此类的有机胺碱盐。

[0859] 经同位素标记的化合物也在本申请范围内。本申请使用的“经同位素标记的化合物”是指本申请以下化合物(包括各自如本申请所述的其药用盐和前药),其中一个或多个原子被原子量或质量数与自然界常见原子量或质量数不同的原子代替。可引入到本申请化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别为例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0860] 通过经同位素标记的本申请化合物,所述化合物可用于药物和/或底物组织分布测定。经氚(^3H)和碳-14(^{14}C)标记的化合物是特别优选的,这是因为它们易于制备和检测。另外,用较重的同位素例如氘(^2H)进行的替换可提供由于较大的代谢稳定性而带来的某些治疗益处例如增加的体内半衰期或减小的剂量需要且因此在一些情况下可能是优选的。经同位素标记的本申请化合物(包括其药用盐和前药)可通过本领域已知的任意方法来制备。

[0861] 本申请化合物的立体异构体(例如顺式和反式异构体)和所有光学异构体(例如R和S对映异构体)及外消旋混合物、非对映异构体混合物和所述异构体的其它混合物在本申请范围内。

[0862] 本申请化合物、盐、前药、水合物和溶剂化物可按几种互变异构体形式(包括烯醇和亚胺形式及酮和烯胺形式)和几何异构体形式及其混合物形式存在。互变异构体以一组互变异构体的混合物形式存在于溶液中。在固体形式中通常一种互变异构体占优势。尽管可能描述了一种互变异构体,但是所有互变异构体都在本申请范围内。

[0863] 阻转异构体也在本申请范围内。阻转异构体是指以下化合物,其可被分离成旋转受到限制的异构体。

[0864] 本申请还提供药物组合物,其包含至少一种本申请化合物和至少一种药用载体。

药用载体可以是本领域已知的任意所述载体,其包括在例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R.Gennaro edit.1985) 中描述的那些载体。本申请化合物的药物组合物可通过本领域已知的常规方法来制备,例如将至少一种本申请化合物与药用载体混合。

[0865] 本申请药物组合物可用于动物或人类。因此,可将本申请化合物配制成用于口服给药、含服给药、胃肠外给药(例如静脉内给药、肌肉给药或皮下给药)、局部给药、直肠给药或鼻内给药或适于通过吸入或吹入来给药的形式。

[0866] 还可按照本领域普通技术人员熟知的方法将本申请化合物配制成用于持续递送。所述制剂的实例可参见美国专利3,119,742、3,492,397、3,538,214、4,060,598和4,173,626。

[0867] 对于口服给药,药物组合物可呈例如通过常规方法用一种或多种药用辅料制备的片剂或胶囊剂形式,所述药用辅料为例如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮或羟基丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或硅胶);崩解剂(例如马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠);和/或润湿剂(例如月桂基硫酸钠)。片剂可通过本领域公知的方法来包衣。用于口服给药的液体制剂可呈例如溶液剂、糖浆剂或混悬剂形式或它们可按干燥产品形式来提供,所述干燥产品在使用前用水或其它合适的媒介物复溶。所述液体制剂可通过常规方法用一种或多种药用添加剂制备,所述药用添加剂为例如助悬剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性媒介物(例如杏仁油、油性酯或乙醇);和/或防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。

[0868] 对于含服给药,组合物可呈以常规方法配制的片剂或锭剂形式。

[0869] 可将本申请化合物配制成用于通过注射来胃肠外给药,所述注射包括使用常规导管插入技术或输注。注射剂可按例如在安瓿或多剂量容器中添加有防腐剂的单位剂量形式来提供。组合物可呈例如在油性或水性媒介物中的混悬剂、溶液剂或乳剂形式且可含有本领域技术人员公认的配制剂例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可选择地,活性成分可呈粉末形式,其在使用前用合适的媒介物例如无菌无热原水复溶。

[0870] 对于局部给药,可将本申请化合物配制成软膏剂或乳膏剂。

[0871] 还可将本申请化合物配制成直肠用组合物,所述直肠用组合物为例如栓剂或保留性灌肠剂,其例如含有常规栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯。

[0872] 对于鼻内给药或吸入给药,本申请化合物可方便地以溶液或混悬液形式由被患者挤压或泵送的泵喷雾容器递送或以气雾喷雾提供形式通过使用合适的推进剂由加压容器或雾化器递送,所述推进剂为例如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供阀门来确定以递送所计量的量。加压容器或雾化器可含有本申请化合物的溶液或混悬液。可将用在吸入器或吹入器中的胶囊或药筒(例如由明胶制成)配制成含有本申请化合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0873] 本申请化合物用于向普通成人口服、胃肠外或含服给药以治疗或预防与TPO相关的疾病状态的推荐剂量为约0.1mg至约2000mg。在某些实施方案中,推荐剂量为约0.1mg至约200mg活性成分/单位剂量。不考虑所推荐的剂量,所述化合物可例如每天给药1-4次。

[0874] 用于在普通成人中治疗或预防上述病症的气雾剂制剂优选被设置成使气雾剂的每个计量剂量或“喷出量”含有约20mg至约10,000mg优选约20mg至约1000mg的本申请化合物。气雾剂的每日总剂量将在约100mg至约100mg的范围内。在某些实施方案中,气雾剂的每日总剂量通常将在约100mg至约10mg的范围内。每天可给药几次例如2、3、4或8次且每次给药例如1、2或3个剂量。

[0875] 用于在普通成人中治疗或预防上述病症的组合气雾剂制剂优选被设置成使气雾剂的每个计量剂量或“喷出量”含有约0.01mg至约1000mg的包含本申请化合物的组合。在某些实施方案中,气雾剂的每个计量剂量或“喷出量”含有约0.01mg至约100mg的包含本申请化合物的组合。在某些实施方案中,气雾剂的每个计量剂量或“喷出量”含有约1mg至约10mg的包含本申请化合物的组合。每天可给药几次例如2、3、4或8次且每次给药例如1、2或3个剂量。

[0876] 用于治疗或预防的以下药物组合物和方法也在本申请范围内,其包括给药至少一种本申请化合物的前药。

[0877] 葡萄糖神经酰胺合酶测定

[0878] 对葡萄糖神经酰胺合酶活性的抑制可通过一种或多种测定来测量。第一种测定为微粒体测定,其通过HPLC对神经酰胺向葡萄糖神经酰胺的转化进行直接测量。在微粒体测定中,微粒体是葡萄糖神经酰胺合酶活性的来源。第二种测定为基于细胞的表型测定,其通过由抗体介导的免疫荧光对下游脂质GM3的细胞表面表达进行监测。具体规程如下所述。

[0879] 葡萄糖神经酰胺合酶活性微粒体测定:酶测定使用微粒体作为葡萄糖神经酰胺合酶活性的来源。以与白蛋白的复合物形式将荧光神经酰胺底物递送至与膜结合的酶。反应后,将神经酰胺和葡萄糖神经酰胺分离且通过带有荧光检测的反相HPLC来定量。酶活性使用经荧光标记的底物和作为葡萄糖神经酰胺合酶来源的微粒体来测定。使C₆ NBD-神经酰胺与白蛋白复合以递送至按照下述操作来分离的微粒体。C₆ NBD-神经酰胺在储备液中的终浓度为0.5mM;BSA的终浓度为0.5mM。通过带有荧光检测的反相HPLC对底物和产物(葡萄糖神经酰胺)进行分离和定量。

[0880] 操作

[0881] 由A375人黑素瘤细胞制备微粒体

[0882] 由A375人黑素瘤细胞分离微粒体。800-1000万个细胞通过胰蛋白酶消化来收集且用冰冷的PBS洗涤。将细胞重新混悬在冰冷的含有蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液中。细胞裂解物在冰上使用探头式超声波处理器来进行超声波处理。进行超声波处理后,通过在4℃以10,000g离心10分钟将细胞裂解物与碎片分离。取出上清液且通过在4℃以100,000g再离心1小时来澄清。然后将团块重新混悬在裂解缓冲液中,等分且贮存在-80℃以供使用。

[0883] 葡萄糖神经酰胺合酶测定

[0884] 为了确定对葡萄糖神经酰胺合酶的抑制,以1:1将2倍于其K_m的底物(分别为3μM和4μM的荧光神经酰胺和UDP-葡萄糖)和微粒体(稀释度为1:50)合并并且在室温在板震荡器上避光温育1小时。反应通过加入150μl 100μM C₈神经酰胺/50%异丙醇水溶液来停止;10μl最终混合物用HPLC(带有荧光检测器)进行分析。流动相为1%甲酸在81%甲醇、19%水中且流速为0.5mL/min。荧光用λ_{激发}=470nm和λ_{发射}=530nm进行检测。在这些条件下,NBD C₆ GluCer的保留时间为约1.7min且NBD C₆ Cer在约2.1min后从柱中洗脱。两个峰彼此分开且与基线

分开且通过HPLC软件来自动积分。底物向产物的转化百分比用作抑制剂测试的读出结果。

[0885] GM3荧联免疫吸附测定 (Fluorescent-Linked Immunosorbent Assay, FLISA)

[0886] 其为在用化合物处理后对GM3表达及B16或C32细胞存活力进行测量的表型测定。细胞表面GM3表达通过由抗体介导的荧光来确定且评价每个孔中的细胞存活力。

[0887] 操作

[0888] 将化合物稀释在培养基中且置于含有DMSO的384孔板中。在密度分别为20,000个细胞/ml和62,500个细胞/ml的情况下对每个孔中的B16和C32细胞进行测定。每条滴定曲线含有在每个测试过程中一式两份测定的10个点。将板在37℃、5%CO₂的条件下温育48小时,然后用TBS洗涤一次。将抗GM3抗体加到每个孔中,然后将板在室温再温育1小时。然后将板洗涤两次且与经标记的第二抗体一起再温育1小时。最终温育后,将板洗涤两次且在 $\lambda_{\text{激发}} = 640/20\text{nm}$ 且 $\lambda_{\text{发射}} = 657\text{nm}$ 的条件下用荧光读数器对荧光进行检测。已经确定GM3荧光后,细胞存活力使用ATPlite测定(Perkin Elmer)按照制造商说明书来测定。

[0889] 测定结果

[0890] 某些实施例化合物在这些测定中的各自测定结果参见表1。将微粒体测定的结果表达成“GCS IC₅₀”,其表示化合物在使葡萄糖神经酰胺合酶活性被抑制50%时的浓度。针对B16测定和C32测定将基于细胞的测定(在两种不同的细胞体系即B16小鼠黑素瘤或C32人黑素瘤细胞中进行)的结果分别表达成“GM3B16IC₅₀”或“GM3C32IC₅₀”。这些值表示化合物在使GM3在细胞表面上的表达被抑制50%时的浓度。

[0891] 在多囊性肾病模型中对葡萄糖神经酰胺合酶的抑制

[0892] 就Nek8 jck突变而言是纯合的小鼠发展出多囊性肾病(“jck小鼠”)。组织学表明来自杂合亲本的一些3日龄幼鼠的肾脏具有小的离散的以立方上皮细胞为衬里的囊肿,且15日龄幼鼠具有以扁平上皮为衬里的囊肿。疾病是进行性的,但是直到至少4-5周龄前通过肾脏触诊不明显。纯合子通常保持活力直到死亡前不久且通常在20和25周龄之间死亡。纯合的雌性动物具有繁殖能力,但是不能始终如一地照顾它们的幼崽;纯合的雄性动物具有繁殖能力,但是被报道繁殖能力在15周龄后降低。在肝脏、脾脏或胰脏中没有发现组织学异常(Atala等人,1993)。

[0893] 为了评价GCS抑制剂对多囊性肾病的作用,可在jck小鼠的饲喂中以一个或多个剂量水平给药所感兴趣的化合物。化合物的给药可在出生后的任意时间开始(例如在3和4周龄之间开始给药)且可持续所需要的时长。化合物对疾病表型的作用可通过在生命期内测量体重、血尿素氮(“BUN”)和血清GL1来评价。在研究的寿命终点时可测量对肾脏/体重(K/BW)、囊肿体积、BUN、肾脏GL1和血清GL1的额外作用。

[0894] 在法布里病小鼠模型中对葡萄糖神经酰胺合酶的抑制

[0895] 可对研究进行设计以评价使用本申请类型的化合物进行的底物抑制(即“底物减少疗法”或“SRT”)能否减少贮存物质神经酰胺三己糖苷(Gb3)和溶血神经酰胺三己糖苷(lyso-Gb3)的蓄积。法布里病小鼠模型可用于评价用GCS抑制剂化合物进行的底物减少疗法(SRT)在降低Gb3和lyso-Gb3在法布里病小鼠的血浆、肾脏和尿中的水平中的作用。最近已经提出尿中的lyso-Gb3可代表法布里病临床相关性的可靠生物标志物(Aerts等人,PNAS USA105:2812-2817(2008);和Auray-Blais等人,Clin Chim Acta411:1906-1914(2010))。lyso-Gb3的代谢起源是未知的且可能是通过对Gb3进行脱酰化或通过由葡萄糖基鞘氨醇进行

同化合成来衍生的。

[0896] 在图1中,黑色箭头表示经证实的途径,灰色箭头为文献未记载的途径。已知使用 α -半乳糖苷酶的酶代替疗法既降解Gb3又降解lyso-Gb3。因此,若lyso-Gb3主要通过Gb3进行脱酰化即GCS依赖性途径来产生,则使用GCS抑制剂的SRT就限制lyso-Gb3蓄积而言会是最有效的。这些实验可用于证实使用GCS抑制剂的SRT在法布里病小鼠模型中既减少Gb3又减少lyso-Gb3,这因此支持了本申请化合物可用作针对法布里病患者的可行治疗选择。

[0897] 实验

[0898] 几种措施正被使用或实施以治疗LSD,所述措施中的大多数集中于在疾病控制中单独使用酶代替疗法。所批准的多种酶代替疗法是可商购的以治疗LSD(例如针对蓬佩病的Myozyme[®]、针对I型粘多糖贮积病的Aldurazyme[®]、针对戈谢病的Cerezyme[®]和针对法布里病的Fabrazyme[®])。另外,发明人已经鉴定了用于在LSD控制中单独使用的多种小分子。如以下所详细描述的那样,在此描述的本申请治疗方法为面对各种溶酶体贮积病的从业者提供了治疗选择。

[0899] 在本申请某些方面,本申请化合物可单独或以与酶代替疗法的联合疗法形式用于治疗代谢病例如溶酶体贮积病(LSD)。在本申请其它方面,本申请化合物可单独或以与酶代替疗法的联合疗法形式用于在被诊断患有代谢病例如LSD的受试者中抑制或降低GCS活性。在本申请其它方面,本申请化合物可用于在被诊断患有代谢病例如LSD的受试者中减少和/或抑制贮存物质(例如溶酶体底物)的蓄积。在上述方面的某些实施方案中,所述LSD为戈谢病(1型、2型或3型)、法布里病、G_{M1}神经节苷脂贮积病或G_{M2}神经节苷脂贮积病(例如GM2活化因子缺乏、泰-萨克斯病和桑德霍夫病)。表1列举了多种LSD且鉴定了所缺乏的相应酶,所述酶可在本申请上述方面用于ERT。

[0900] 在其它方案中,可能需要向以下患者提供SMT,所述患者的病症需要减少脑中的底物且因此不能通过全身性给药ERT来治疗。尽管直接的脑室内或鞘内给药可降低脑中的底物水平,但是全身性给药的ERT由于其不能穿过血脑屏障(BBB)而不适于涉及中枢神经系统(CNS)的LSD且可证实SMT在具有CNS中残留酶活性的患者中是有益的。

[0901] 根据本申请,向患者提供SMT以治疗癌症和/或代谢病例如溶酶体贮积病。SMT可包括一种或多种小分子。SMT包括向患者给药本申请化合物。在具体实施方案中,所述化合物为(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯或(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯或其组合。

[0902] 在某些实施方案中,本申请化合物例如(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯和(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯可用于治疗实际上由于鞘糖脂途径中的缺陷而引起的任意贮积病(例如戈谢病(即1型、2型、3型)、法布里病、G_{M1}神经节苷脂贮积病、G_{M2}神经节苷脂贮积病(例如GM2活化因子缺乏、泰-萨克斯病和桑德霍夫病))。在特别优选的实施方案中,(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯或其药用盐或前药单独或以与酶代替疗法的联合疗法形式用于在患有法布里病的患者中抑制和/或减少Gb3和/或lyso-Gb3的蓄积(参见实施例)。在优选的实施方案中,酶代替疗法包括向法布里病患者给药 α -半乳糖苷酶A。实际上,以下实施例证实本申请GCS抑制剂可在法布里病小鼠模型中有效减少Gb3和lyso-Gb3的

贮积,这因此支持了其可用作治疗法布里病的可行措施。另外,在实施例中提供的体内联合疗法数据有力地提示联合治疗措施可以是累加和互补的。

[0903] 在某些实施方案中,本申请化合物例如(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯和(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯可单独或以与ERT(例如给药葡萄糖脑苷脂酶)的组合形式用于在被诊断患有神经病性戈谢病的受试者的脑中降低GluCer和GluSph的水平。

[0904] 本申请联合疗法的小分子疗法组分的剂量方案通常由专业医生来确定且被预期随所治疗的具体贮积病和具体患病个体的临床情况而显著变化。确定所给定的本申请SMT用于治疗任意贮积病的剂量方案的一般原则是本领域技术人员熟知的。关于剂量方案的指导可由任意本领域公知的多种参考文献得到。其它指导可尤其由本申请引用的一系列具体参考文献得到。在某些实施方案中,所述剂量的范围可以是约0.5mg/kg至约300mg/kg优选约5mg/kg至约60mg/kg(例如5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg和60mg/kg),其每天一次至五次腹膜内、口服或等效给药。所述剂量的范围可以是约5mg/kg至约5g/kg优选约10mg/kg至约1g/kg,其每天一次至五次口服、腹膜内或等效给药。在一个实施方案中,剂量范围为约10mg/天至约500mg/天(例如10mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、50mg/天、60mg/天、70mg/天、80mg/天、90mg/天、100mg/天、110mg/天、120mg/天、130mg/天、140mg/天、150mg/天、160mg/天、170mg/天、180mg/天、190mg/天、200mg/天、210mg/天、220mg/天、230mg/天、240mg/天、250mg/天、260mg/天、270mg/天、280mg/天、290mg/天、300mg/天)。特别优选的口服剂量范围为约50mg至约100mg,其中所述剂量每天给药两次。本申请化合物的具体口服剂量范围为约5mg/kg/天至约600mg/kg/天。本申请化合物的具体口服剂量范围为约1mg/kg/天至约120mg/kg/天例如1mg/kg/天、5mg/kg/天、10mg/kg/天、15mg/kg/天、20mg/kg/天、25mg/kg/天、30mg/kg/天、35mg/kg/天、40mg/kg/天、45mg/kg/天、50mg/kg/天、55mg/kg/天、60mg/kg/天、65mg/kg/天、70mg/kg/天、75mg/kg/天、80mg/kg/天、85mg/kg/天、90mg/kg/天、95mg/kg/天、100mg/kg/天、105mg/kg/天、110mg/kg/天、115mg/kg/天或120mg/kg/天。

[0905] 在某些实施方案中,本申请涉及使用本申请化合物的SMT和ERT疗法的联合疗法以治疗溶酶体贮积病。可根据本申请来治疗的已知溶酶体贮积病的部分列表参见表1,其包括通用的疾病名称、所贮积的物质和相应的酶缺乏(改编自上述Kolodny等人,1998中的表38-4)。

[0906] 表1

[0907]

溶酶体贮积病		
疾病	所贮积的物质	酶缺乏
<u>鞘脂类代谢障碍</u>		
戈谢病	葡萄糖脑苷脂、葡萄糖基鞘 氨醇	葡萄糖脑苷脂酶

[0908]

尼-皮病	鞘磷脂	鞘磷脂酶
B 型尼-皮病	鞘磷脂	鞘磷脂酶
法伯病	神经酰胺	神经酰胺酶
G _{M1} 神经节苷脂贮积病	G _{M1} 神经节苷脂、糖蛋白	G _{M1} 神经节苷脂-β-半乳糖苷酶
G _{M2} 神经节苷脂贮积病 (桑德霍夫病)	G _{M2} 神经节苷脂、红细胞糖苷脂	己糖胺酶 A 和 B
泰-萨克斯病	G _{M2} 神经节苷脂	己糖胺酶 A
克拉伯病	半乳糖基神经酰胺	β-半乳糖脑苷脂酶
粘多糖贮积病		
胡-沙综合征(MPS I)	硫酸皮肤素、硫酸肝素	α-L-艾杜糖醛酸酶
亨特病(MPS II)	硫酸皮肤素、硫酸肝素	艾杜糖醛酸硫酸酯酶
桑菲列普病(MPS III)		
A 型	硫酸乙酰肝素	乙酰肝素-N-硫酸酯酶
B 型	硫酸乙酰肝素	N-乙酰基-α-氨基葡萄糖苷酶
C 型	硫酸乙酰肝素	乙酰辅酶 A:α-氨基葡萄糖苷乙酰基转移酶
D 型	硫酸乙酰肝素	N-乙酰基-α-葡萄糖胺-6-硫酸酯酶
莫尔基奥综合征(MPS IV)		
A 型	硫酸角质素	半乳糖胺-6-硫酸酯酶
B 型	硫酸角质素	β-半乳糖苷酶
马-拉病(MPS VI)	硫酸皮肤素	半乳糖胺-4-硫酸酯酶 (芳基硫酸酯酶 B)
斯利综合征(MPS VII)	硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素	β-葡萄糖醛酸苷酶
粘硫脂病	硫苷脂、粘多糖	芳基硫酸酯酶 A、B 和 C、其它硫酸酯酶
粘脂贮积病		
唾液酸贮积病	唾液酸寡糖、糖蛋白	α-神经氨酸酶
粘脂贮积病 II	唾液酸寡糖、糖蛋白、糖脂	高血清低成纤维细胞酶、N-乙酰基-葡萄糖胺-1-磷酸转移酶
粘脂贮积病 III	糖蛋白、糖脂	同上
粘脂贮积病 IV	糖脂、糖蛋白	Mcoln1 传递蛋白
其它复杂的碳水化合物代谢疾病		
法布里病	神经酰胺三己糖苷 (Gb3)、lyso-Gb3	α-半乳糖苷酶 A

[0909]

欣德勒病	经 O 连接的糖肽	α -N-乙酰基氨基半乳糖苷酶
蓬佩病	糖原	α -葡萄糖苷酶
唾液酸贮积病	游离唾液酸	未知
岩藻糖苷贮积病	岩藻糖脂、岩藻糖基寡糖	α -岩藻糖苷酶
甘露糖苷贮积病	甘露糖基寡糖	α -甘露糖苷酶
天冬氨酰葡萄糖胺尿症	天冬氨酰基氨基葡萄糖	天冬氨酰基氨基葡萄糖酰胺酶
沃尔曼病	胆固醇酯、甘油三酯	酸性脂肪酶
<u>神经元蜡样脂褐质贮积病(NCL)*</u>		
婴儿型 NCL	颗粒状嗜渗性沉积物、蛋白脂质微粒体 A 和 D 硫酸酯酶	棕榈酰基蛋白硫酸酯酶 (PPT1)
后期婴儿型	曲线状轮廓物 (curvilinear profile)、ATP 合酶亚基 c	三肽基蛋白酶 1(TPP1)
芬兰变异型	指纹状/直线状轮廓物 (rectilinear profile)、ATP 合酶亚基 c	CLN5
变异型	指纹状/直线状轮廓物、ATP 合酶亚基 c	CLN6
青少年型	指纹状轮廓物、ATP 合酶亚基 c	CLN3
成人型	可变的	未知
北方型癫痫	直线状轮廓物、ATP 合酶亚基 c	CLN8
土耳其变异型	指纹状/直线状轮廓物-成分未知	未知

胆固醇运输和代谢的溶酶体疾病

C 型尼-皮病	未酯化的胆固醇	NPC1 或 NPC2
---------	---------	-------------

*Davidson 等人, The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Clinical Features and Molecular Basis of Disease. In Barranger JA and Cabrera-Salazar MA(Eds)Lysosomal Storage Disorders. 2007. pp. 371-388. Springer, New York, U.S.A.

[0910] 本领域技术人员已知的任意方法可用于监测疾病状态和本申请联合疗法的有效性。对疾病状态的临床监测可包括但不限于器官体积(例如肝脏、脾脏)、血红蛋白、红细胞计数、血细胞比容、血小板减少、恶病质(消瘦)和血浆壳多糖酶水平(例如壳三糖苷酶)。已知壳三糖苷酶(壳多糖酶家族中的一种酶)在患有溶酶体贮积病的受试者中由巨噬细胞以高水平产生(参见Guo等人,1995,J.Inherit.Metab.Dis.18,717-722;den Tandt等人,1996,J.Inherit.Metab.Dis.19,344-350;Dodelson de Kremer等人,1997,Medicina (Buenos Aires) 57,677-684;Czartoryska等人,2000,Clin.Biochem.33,147-149;

Czartoryska等人,1998,Clin.Biochem.31,417-420;Mistry等人,1997,Baillieres Clin.Haematol.10,817-838;Young等人,1997,J.Inherit.Metab.Dis.20,595-602;Hollak等人,1994,J.Clin.Invest.93,1288-1292)。壳三糖苷酶优选与血管紧张素转化酶和非耐酒石酸的酸性磷酸酶一起测量以监测戈谢病患者对治疗的响应。

[0911] 给药本申请联合疗法的方法和制剂包括本领域公知的所有方法和制剂(参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,1980及随后几年,第16版及随后版本,A.Oslo editor,Easton Pa.;Controlled Drug Delivery,1987,2nd rev.,Joseph R.Robinson& Vincent H.L.Lee,eds.,Marcel Dekker,ISBN:0824775880;Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,1999,Edith Mathiowitz,John Wiley&Sons,ISBN:0471148288;美国专利 6,066,626及其中引用的参考文献;还参见以下章节引用的参考文献)。

[0912] 根据本申请,为治疗溶酶体贮积病的联合疗法提供以下通用措施。每种通用措施涉及按以下方式将酶代替疗法与小分子疗法组合,所述方式使临床益处最优化同时使与单独使用每种疗法相关的缺点最小化。

[0913] 在本申请一个实施方案中,给药酶代替疗法(单独或与小分子疗法组合)以开始治疗(即对受试者进行减积)且在减积期后给药小分子疗法以实现和保持稳定的长期治疗作用而不需要频繁的静脉内ERT注射。例如,可每周一次、每两周一次或每两个月一次静脉内给药(例如历时一至两小时)酶代替疗法且持续数周或数月或更长时间(例如直到所涉及的指标器官例如脾脏或肝脏显示出体积减小)。另外,初始减积治疗的ERT期可单独进行或与小分子疗法组合进行。其中小分子适于口服的小分子疗法组分是特别优选的,这因此不再需要频繁的静脉内介入。

[0914] 按需ERT和SMT之间交替或用ERT补充SMT,这提供了以下策略:同时利用强度的优点且解决与单独使用时的每种疗法相关的缺点。无论是用于减积和/或还是用于较长期的护理,ERT的优点都在于有广泛得多的临床经验可用以告知从业者作出的决定。另外,在减积期可例如通过对尿或其它身体样品中的生物化学代谢物进行监测或通过对受影响的器官体积进行测量而用ERT对受试者进行有效滴定。然而,ERT的缺点是所需要的给药频率,其由于底物的不断重新蓄积而通常涉及每周一次或每两周一次的静脉内注射。使用小分子疗法以在患者中减少底物蓄积量或抑制底物蓄积,这继而能够降低ERT的给药频率。例如,每两周一次的酶代替疗法给药方案可提供“ERT假日”(例如使用SMT),从而使频繁的酶注射不是所需要的疗法。另外,用联合疗法对溶酶体贮积病进行的治疗可提供互补的治疗措施。实际上,如以下实施例所示,与单独的任意一种治疗平台相比,SMT和ERT的联合疗法可提供显著的改善。这些数据提示使用SMT和ERT的联合疗法可以是累加和互补的。在一个实施方案中,ERT可用作减积策略(即开始治疗),然后或同时用使用本申请化合物的SMT进行补充。在另一个实施方案中,患者首先用使用本申请化合物的SMT进行治疗,然后或同时用ERT进行补充。在其它实施方案中,SMT用于在患有溶酶体贮积病的患者中抑制或减少底物的进一步蓄积(或若在用ERT进行减积后使用,则抑制或减少底物的重新蓄积)且按需任选提供的ERT用于减少底物的任何进一步蓄积。在一个实施方案中,本申请提供对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的联合疗法,其包括在给药酶代替疗法和给药小分子疗法之间交替。在另一个实施方案中,本申请提供对被诊断患有溶酶体贮积病的受试者进行治疗的联合疗法,其包括同时给药酶代替疗法和小分子疗法。在本申请各种联合疗法中,应该理解的

是,小分子疗法的给药可在给药酶代替疗法前、与给药酶代替疗法同时或在给药酶代替疗法后进行。类似地,酶代替疗法的给药可在给药小分子疗法前、与给药小分子疗法同时或在给药小分子疗法后进行。

[0915] 在本申请任意实施方案中,所述溶酶体贮积病选自戈谢病(1型、2型和3型)、尼-皮(Niemann-Pick)病、法伯(Farber)病、GM₁神经节苷脂贮积病、GM₂神经节苷脂贮积病(例如GM₂活化因子缺乏、泰-萨克斯病和桑德霍夫病)、克拉伯(Krabbe)病、胡-沙(Hurler-Scheie)综合征(MPS I)、亨特(Hunter)病(MPS II)、A型桑菲列普(Sanfilippo)病(MPS III)、B型桑菲列普病(MPS III)、C型桑菲列普病(MPS III)、D型桑菲列普病(MPS III)、A型莫尔基奥(Marquio)综合征(MPS IV)、B型莫尔基奥综合征(MPS IV)、马-拉(Maroteaux-Lamy)病(MPS VI)、斯利(Sly)综合征(MPS VII)、粘硫脂病(mucosulfatidosis)、唾液酸贮积病(sialidosis)、粘脂贮积病(mucopolysaccharidosis) II、粘脂贮积病III、粘脂贮积病IV、法布里病、欣德勒(Schindler)病、蓬佩(Pompe)病、唾液酸贮积病、岩藻糖苷贮积病(fucosidosis)、甘露糖苷贮积病(mannosidosis)、天冬氨酰葡萄糖胺尿症(aspartylglucosaminuria)、沃尔曼(Wolman)病和神经元蜡样脂褐质贮积病(neuronal ceroid lipofuscinosis)。

[0916] 另外,ERT提供有效量的至少一种以下酶:葡糖脑苷脂酶、鞘磷脂酶、神经酰胺酶、GM₁神经节苷脂-β-半乳糖苷酶、己糖胺酶A、己糖胺酶B、β-半乳糖脑苷脂酶、α-L-艾杜糖醛酸酶、艾杜糖醛酸硫酸酯酶、乙酰肝素-N-硫酸酯酶、N-乙酰基-α-氨基葡萄糖苷酶、乙酰辅酶A:α-氨基葡萄糖苷乙酰基转移酶、N-乙酰基-α-葡萄糖胺-6-硫酸酯酶、半乳糖胺-6-硫酸酯酶、β-半乳糖苷酶、半乳糖胺-4-硫酸酯酶(芳基硫酸酯酶B)、β-葡萄糖醛酸苷酶、芳基硫酸酯酶A、芳基硫酸酯酶C、α-神经氨酸酶、N-乙酰基-葡萄糖胺-1-磷酸转移酶、α-半乳糖苷酶A、α-N-乙酰基氨基半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、α-岩藻糖苷酶、α-甘露糖苷酶、天冬氨酰基氨基葡萄糖酰胺酶、酸性脂肪酶、棕榈酰基蛋白硫酯酶(CLN-1)、PPT1、TPP1、CLN3、CLN5、CLN6、CLN8、NPC1或NPC2。

[0917] 根据本申请,SMT和/或ERT使以下所贮积的物质中的至少一种得以减少:葡糖脑苷脂、鞘磷脂、神经酰胺、GM₁神经节苷脂、GM₂神经节苷脂、红细胞糖苷脂、半乳糖基神经酰胺、硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、硫酸角质素、硫苷脂、粘多糖、唾液酸寡糖、糖蛋白、唾液酸寡糖、糖脂、神经酰胺三己糖苷、经O连接的糖肽、糖原、游离唾液酸、岩藻糖脂、岩藻糖基寡糖、甘露糖基寡糖、天冬氨酰基氨基葡萄糖、胆固醇酯、甘油三酯、颗粒状嗜渗性沉积物-蛋白脂质微粒体A和D、ATP合酶亚基c、NPC1或NPC2。

[0918] 在本申请某些实施方案中,所述小分子疗法包括向受试者给药有效量的(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯(参见图2A)。在其它实施方案中,所述小分子疗法包括向受试者给药有效量的(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯(参见图2B)。所述小分子疗法可包括向受试者给药一种或多种化合物。在某些实施方案中,所述化合物中的至少一种为本申请化合物例如图2A和/或2B所示的本申请化合物。

[0919] 酶代替疗法可刺激所不需要的免疫响应。因此,免疫抑制剂可与本申请联合疗法中的酶代替疗法组分一起使用。所述药物还可与小分子疗法组分一起使用,但是通常不大可能在本申请中需要介入。本领域技术人员已知的任意免疫抑制剂可与本申请联合疗法一

起使用。所述免疫抑制剂包括但不限于环孢菌素、FK506、雷帕霉素、CTLA4-Ig和抗TNF剂例如伊那西普(参见例如Moder, 2000, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84, 280-284; Nevins, 2000, *Curr. Opin. Pediatr.* 12, 146-150; Kurlberg等人, 2000, *Scand. J. Immunol.* 51, 224-230; Ideguchi等人, 2000, *Neuroscience* 95, 217-226; Potter等人, 1999, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 875, 159-174; Slavik等人, 1999, *Immunol. Res.* 19, 1-24; Gaziev等人, 1999, *Bone Marrow Transplant.* 25, 689-696; Henry, 1999, *Clin. Transplant.* 13, 209-220; Gummert等人, 1999, *J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1366-1380; Qi等人, 2000, *Transplantation* 69, 1275-1283)。已经在移植患者中被证实有效的抗IL2受体(α -亚基)抗体达克珠单抗(例如ZenapaxTM)也可用作免疫抑制剂(参见例如Wiseman等人, 1999, *Drugs* 58, 1029-1042; Beniaminovitz等人, 2000, *N. Engl. J. Med.* 342, 613-619; Ponticelli等人, 1999, *Drugs R. D.* 1, 55-60; Berard等人, 1999, *Pharmacotherapy* 19, 1127-1137; Eckhoff等人, 2000, *Transplantation* 69, 1867-1872; Ekberg等人, 2000, *Transpl. Int.* 13, 151-159)。其它免疫抑制剂包括但不限于抗CD2(Branco等人, 1999, *Transplantation* 68, 1588-1596; Przepiorka等人, 1998, *Blood* 92, 4066-4071)、抗CD4(Marinova-Mutafchieva等人, 2000, *Arthritis Rheum.* 43, 638-644; Fishwild等人, 1999, *Clin. Immunol.* 92, 138-152)和抗CD40配体(Hong等人, 2000, *Semin. Nephrol.* 20, 108-125; Chirmule等人, 2000, *J. Virol.* 74, 3345-3352; Ito等人, 2000, *J. Immunol.* 164, 1230-1235)。

[0920] 本领域技术人员已知的免疫抑制剂的任意组合可与本申请联合疗法一起使用。一种特别有用的免疫抑制剂组合是他克莫司(FK506)+西罗莫司(雷帕霉素)+达克珠单抗(抗IL2受体 α -亚基抗体)。该组合被证实可有效代替类固醇和环孢菌素且是特异性靶向于肝脏的。另外,最近已经显示该组合使胰岛细胞移植得以成功。参见Denise Grady, *The New York Times*, Saturday, May 27, 2000, 第A1和A11页。还参见A.M. Shapiro等人, Jul. 27, 2000, "Islet Transplantation In Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen", *N. Engl. J. Med.* 343, 230-238; Ryan等人, 2001, *Diabetes* 50, 710-719。通过本领域已知的任意方法来进行的血浆去除术也可用于除去或排除以下抗体,所述抗体可能针对联合疗法中的各个组分形成。

[0921] 与本申请一起使用的免疫状态指示物包括但不限于本领域技术人员已知的抗体和任意细胞因子例如白介素、CSF和干扰素(通常参见Leonard等人, 2000, *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 877-888; Oberholzer等人, 2000, *Crit. Care Med.* 28 (4 Suppl.), N3-N12; Rubinstein等人, 1998, *Cytokine Growth Factor Rev.* 9, 175-181)。例如,可监测对代替酶具有特异性免疫反应性的抗体以确定受试者的免疫状态。在约24种已知的白介素中,特别优选的免疫状态指示物为IL-1 α 、IL-2、IL-4、IL-8和IL-10。在集落刺激因子(CSF)中,特别优选的免疫状态指示物为G-CSF、GM-CSF和M-CSF。在干扰素中,一种或多种 α -、 β -或 γ -干扰素优选作为免疫状态指示物。

[0922] 在以下章节中提供的各种组分可用于8种具体的溶酶体贮积病(即戈谢病(包括1型、2型和3型)、法布里病、B型尼-皮病、亨特病、莫尔基奥综合征、马-拉病、蓬佩病和胡-沙综合征)。在以下章节中提供了对本申请联合疗法中的酶代替疗法组分和小分子疗法组分的进一步可实施公开。

[0923] 戈谢病

[0924] 如上所述,戈谢病由于葡糖脑苷脂酶(β -D-葡糖基-N-酰基鞘氨醇葡萄糖水解酶, EC 3.2.1.45)的缺乏和葡糖脑苷脂(葡糖神经酰胺)的蓄积而引起。就用于治疗戈谢病的本申请联合疗法中的酶代替疗法组分而言,可参见多份参考文献,其公开了令人满意的剂量方案和与治疗相关的其它有用信息(参见Morales,1996,Gaucher's Disease:A Review, The Annals of Pharmacotherapy 30,381-388;Rosenthal等人,1995,Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease:Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase, Pediatrics 96,629-637;Barton等人,1991,Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency-Macrophage-targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease, New England Journal of Medicine 324,1464-1470;Grabowski等人,1995,Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease:Comparative Efficacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, Annals of Internal Medicine 122,33-39;Pastores等人,1993,Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1:Dosage Efficacy and Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, Blood 82,408-416;和Weinreb等人, Am. J. Med., 113 (2):112-9 (2002))。

[0925] 一个实施方案提供了每周三次2.5单位/千克(U/kg)至每两周一次60U/kg的ERT剂量方案,其中酶通过历时1-2小时静脉内输注来给药。葡糖脑苷脂酶的单位被定义为在37℃每分钟催化1微摩尔合成底物对硝基苯基- β -D-吡喃葡萄糖苷发生水解的酶量。另一个实施方案提供了每周三次1U/kg至每两周一次120U/kg的剂量方案。另一个实施方案提供了每天一次或每周三次0.25U/kg至每二至六周一次600U/kg的剂量方案。

[0926] 自1991年以来,阿糖脑苷酶(Ceredase[®])已经可由Genzyme Corporation得到。阿糖脑苷酶为由胎盘衍生的葡糖脑苷脂酶的改良形式。在1994年,伊米苷酶(Cerezyme[®])也可由Genzyme Corporation得到。伊米苷酶为葡糖脑苷脂酶的改良形式,其衍生自重组DNA在哺乳动物细胞培养系统(中华仓鼠卵巢细胞)中的表达。伊米苷酶为由497个氨基酸构成的含有四个N-糖基化位点的单体糖蛋白。伊米苷酶具有以下优点:与由胎盘衍生的阿糖脑苷酶相比理论上无限的供应和降低的生物污染物可能性。这些酶在其糖基化位点被修饰以暴露甘露糖残基,该策略经由甘露糖-6-磷酸受体而改善对溶酶体的靶向性。伊米苷酶与胎盘葡糖脑苷脂酶的不同在于495位的一个氨基酸,其中组氨酸代替精氨酸。已知这些产品的几种剂量方案是有效的(参见上述Morales,1996;上述Rosenthal等人,1995;上述Barton等人,1991;上述Grabowski等人,1995;上述Pastores等人,1993)。例如,每两周一次60U/kg的剂量方案在患有中度至重度疾病的受试者中具有临床益处。对于其它剂量方案和给药信息,从业者应该查询以上引用的参考文献和这些产品的包装说明书。还参见转让给Genzyme Corporation的美国专利5,236,838和5,549,892。

[0927] 如上所述,戈谢病由于溶酶体酶葡糖脑苷脂酶(GC)的缺乏而引起。在戈谢病的最常见表型(1型)中,病理学限于网状内皮组织系统和骨骼系统且没有神经病症状。参见Barranger, Glucosylceramide lipidosis:Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editor. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill. pp.3635-3668 (2001)。在神经病性戈谢病(nGD)(细分为2型和3型戈谢病)中,葡糖脑

苷脂酶(GC)的缺乏引起葡糖神经酰胺(GluCer;GL-1)和葡糖基鞘氨醇(GluSph)在脑中蓄积,这引起神经损伤。2型戈谢病的特征在于发病早、进展快、内脏和中枢神经系统中的广泛病理学及通常在2岁前死亡。3型戈谢病(也称为亚急性nGD)是一种中间表型,其具有各种发病年龄及不同的严重程度和进展速率。Goker-Alpan等人,The Journal of Pediatrics 143:273-276 (2003)。最新的进展已经繁育出2型戈谢病的K14ln1/ln1小鼠模型(以下称为“K14小鼠”);该小鼠模型非常接近地再现了所述人类疾病,其表现出共济失调、癫痫发作、痉挛状态和减少的中位寿命(仅14天)。Enquist等人,PNAS 104:17483-17488 (2007)。

[0928] 如在患有nGD的患者中那样,所述疾病的几种小鼠模型由于GC活性的缺乏而在脑中具有提高的GluCer和GluSph水平。Liu等人,PNAS 95:2503-2508 (1998) 和 Nilsson, J. Neurochem 39:709-718 (1982)。“K14”小鼠显示出神经病表型,其与2型戈谢病共有多种病理学特征例如神经变性、星形胶质细胞增生、小神经胶质细胞增殖及特定脑区域中提高的GluCer和GluSph水平。Enquist等人(2007)。

[0929] 由于2型戈谢病的严重度和当前疗法不能穿过血脑屏障(BBB),因此主治医生面临对受nGD影响的患者进行临床控制的挑战。对非nGD的当前治疗基于重组人葡糖脑苷脂酶(Imiglucerase;Cerezyme™)的静脉内递送以代替缺失的酶或基于葡糖神经酰胺合酶抑制剂的给药以减少底物(GL-1)的产生。然而,这些药物不能穿过血脑屏障且因此被预期不能为nGD患者提供治疗益处。当前临床使用的小分子葡糖神经酰胺合酶抑制剂不可能解决nGD的神经病表型。在2型戈谢病的K14小鼠模型中对本申请化合物即(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯(以下称为“GZ161”)进行的评价表明其确实可减少脑GluCer和GluSph(参见实施例122-125)。其还减少脑神经病且延长该模型的寿命。另外,使用酶代替疗法和小分子底物减少的联合措施可代表对2型戈谢病的优秀疗法。

[0930] 法布里病

[0931] 如上所述,法布里病由于溶酶体酶 α -半乳糖苷酶A的缺乏而引起。所述酶缺乏使具有末端 α -半乳糖基的鞘糖脂发生全身性沉积,所述具有末端 α -半乳糖基的鞘糖脂主要为神经酰胺三己糖苷(GL3或Gb3)且在较小程度上为半乳糖二糖基神经酰胺和B血型鞘糖脂。

[0932] 几种测定可用于监测疾病进展和确定何时由一种治疗模式转换至另一种治疗模式。在一个实施方案中,可使用以下测定,其确定组织样品中 α -半乳糖苷酶A的特异性活性。在另一个实施方案中,可使用以下测定,其确定Gb3的蓄积。在另一个实施方案中,从业者可测定鞘糖脂底物在体液中及在血管内皮细胞、周皮细胞和平滑肌细胞的溶酶体中的沉积。可作为有用的疾病控制指示物的其它临床表现包括蛋白尿或肾损伤的其它指征例如尿中的红细胞或脂质小球及升高的红细胞沉降率。从业者还可监测贫血、降低的血清铁浓度、高浓度的 β -血小板球蛋白和升高的网织红细胞计数或血小板聚集。实际上,可使用本领域技术人员已知用于监测疾病进展的任意措施(通常参见Desnick RJ等人,1995, *alpha-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease*, In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Scriver等人编辑, McGraw-Hill, N.Y., 7. sup. th ed., 第2741-2784页)。优选的代替标志物为用于对法布里病控制进行监测的疼痛。其它优选的方法包括对来自体液或活检标本的酶和/或底物的总清除率进行测量。法布里病酶代替疗法的优选剂量方案为每隔一天一次1-10mg/kg i.v.。可使用每隔一天一次至每周一次或每两周一次0.1-100mg/kg i.v.的剂量方案。

[0933] B型尼-皮病

[0934] 如上所述,B型尼-皮病由于溶酶体酶酸性鞘磷脂酶的活性降低和膜脂质(主要为鞘磷脂)的蓄积而引起。待递送的代替用酸性鞘磷脂酶的有效剂量可以是约0.01mg/kg体重至约10mg/kg体重,其频率为每隔一天一次至每周一次、每两周一次或每两个月一次。在其它实施方案中,有效剂量可以是约0.03mg/kg至约1mg/kg、约0.03mg/kg至约0.1mg/kg和/或约0.3mg/kg至约0.6mg/kg。在具体实施方案中,在递增的剂量方案中按以下先后剂量向患者给药酸性鞘磷脂酶:0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg和1.0mg/kg,其中每种剂量的酸性鞘磷脂酶至少给药两次且每种剂量间隔两周来给药且其中在将剂量提高至下一个水平前监测患者中的毒副作用(参见美国专利申请公开文本2011/0052559)。

[0935] 胡-沙综合征 (MPSI)

[0936] 胡尔勒(Hurler)病、沙伊(Scheie)病和胡-沙病(也称为MPS I)由于 α -艾杜糖醛酸酶的失活及硫酸皮肤素和硫酸乙酰肝素的蓄积而引起。几种测定可用于监测MPS I疾病进展。例如,可监测组织活检标本或得自外周血的培养细胞中 α -艾杜糖醛酸酶的酶活性。另外,MPS I及其它粘多糖贮积病中疾病进展的方便测量指标是糖胺聚糖硫酸皮肤素和硫酸乙酰肝素的尿排泄(参见上述Neufeld等人,1995)。在具体实施方案中,以0.58mg/kg体重的剂量每周一次静脉内输注给药 α -艾杜糖醛酸酶。

[0937] 亨特病 (MPSII)

[0938] 亨特病(也称为MPS II)由于艾杜糖醛酸硫酸酯酶的失活及硫酸皮肤素和硫酸乙酰肝素的蓄积而引起。亨特病在临床上表现为重度和中度形式。治疗用酶的剂量方案为每两周1.5mg/kg至每周50mg/kg是优选的。

[0939] 莫尔基奥综合征 (MPSIV)

[0940] 莫尔基奥综合征(也称为MPS IV)由于硫酸角质素的蓄积而引起,而硫酸角质素的蓄积是由于两种酶中任意一种的失活。MPS IVA中失活的酶为半乳糖胺-6-硫酸酯酶且MPS IVB中失活的酶为 β -半乳糖苷酶。治疗用酶的剂量方案为每两周1.5mg/kg至每周50mg/kg是优选的。

[0941] 马-拉病 (MPSVI)

[0942] 马-拉病(也称为MPS VI)由于半乳糖胺-4-硫酸酯酶(芳基硫酸酯酶B)的失活和硫酸皮肤素的蓄积而引起。每两周1.5mg/kg至每周50mg/kg的剂量方案为ERT所提供的有效治疗用酶的优选范围。最优化地,所使用的剂量小于或等于每周10mg/kg。MPS VI疾病进展的优选代替标志物为蛋白聚糖的水平。

[0943] 蓬佩病

[0944] 蓬佩病由于酸性 α -葡萄糖苷酶的失活和糖原的蓄积而引起。酸性 α -葡萄糖苷酶的基因位于人染色体17上且被命名为GAA。H.G.Hers基于他对该疾病的研究而首次提出了先天性溶酶体疾病的概念,所述先天性溶酶体疾病被他称为II型糖原贮积病(GSD II)且现也称为酸性麦芽糖酶缺乏症(AMD)(参见Hers,1965,Gastroenterology 48,625)。在具体实施方案中,以20mg/kg体重的剂量每两周静脉内输注给药GAA。

[0945] 几种测定可用于监测蓬佩病进展。可使用本领域技术人员已知的任意测定。例如,本领域技术人员可测定糖原颗粒的溶酶体内蓄积,特别是在得自活检的心肌膜、肝脏和骨骼肌纤维中。还可监测活检标本或得自外周血的培养细胞中 α -葡萄糖苷酶的酶活性。可监

测肌酸激酶(CK)的血清升高作为疾病进展的指征。血清CK在婴儿发病患者中可升高达十倍且在成人发病患者中通常升高较小的程度。参见Hirschhorn R,1995,Glycogen Storage Disease Type II:Acid alpha-Gluocosidase(Acid Maltase)Deficiency,In:The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,Scriver等人编辑,McGraw-Hill,N.Y.,7.sup.th ed.,第2443-2464页。

[0946] 酶代替疗法

[0947] 以下章节提供了关于本申请联合疗法中酶代替疗法组分的具体公开和可选实施方案。本申请联合疗法中酶代替疗法组分的剂量方案通常由专业医生来确定。以上提供了用葡糖脑苷脂酶治疗戈谢病的剂量方案的几个实例。基于公众可得到的信息例如在相关章节中就每种具体LSD所引用的具体参考文献,本申请联合疗法中的任意给定ERT组分在治疗任意LSD中的剂量方案的一般确定原则对于本领域技术人员将是显而易见的。可通过静脉内输注向患者给药ERT。脑室内和/或鞘内输注(例如除静脉内输注外)可用于向被诊断患有具有CNS表现的溶酶体贮积病的患者给药ERT。

[0948] 本领域已知的任意方法可用于制备在本申请联合疗法的酶代替疗法组分中使用的酶。多种这样的方法是已知的且包括但不限于由Shire plc开发的基因活化技术(参见美国专利5,968,502和5,272,071)。

[0949] 肾囊肿在三分之一年龄大于50岁的人中发生。尽管大多数为单纯囊肿,但是肾囊性病具有多种病因学。多种类别的囊性病包括以下:

[0950] 先天性:先天性囊性发育不良;

[0951] 遗传性:常染色体隐性多囊性肾病(ARPKD)、常染色体显性多囊性肾病(ADPKD)、肾消耗病-髓质囊性肾病复合征(NMCD);

[0952] 获得性:单纯囊肿、获得性囊性病;

[0953] 与全身性疾病相关的囊肿:希佩尔-林道综合征(VHLS)、结节性硬化症(TS);和

[0954] 恶性:肾细胞癌(RCC)。

[0955] 最常见的较大囊肿为获得性囊肿、单纯囊肿和带有ADPKD的囊肿。较小的囊肿与ARPKD、NMCD和髓质海绵肾(MSK)相关。在成人中,肾血管肌脂瘤和RCC也可显示出囊性损害。

[0956] 多囊性肾病(PKD)

[0957] 多囊性肾病(PKD)描述了几种病症,其中充有流体的囊肿在肾脏中形成。囊肿通常在将尿带离肾小球的肾小管的薄弱区段中发展。囊肿的生长使健康的肾脏组织发生移位。肾脏膨大以适应可重达20磅的囊肿。存在多种形式的PKD,既有遗传的,也有非遗传的。

[0958] 常染色体显性PKD(ADPKD)是最常见的遗传形式。ADPKD的症状通常在30-40岁发展形成,但是它们可较早地开始,甚至在童年时。所有PKD病例中的约90%为常染色体显性PKD。ADPKD由于对多囊蛋白-1进行编码的PKD1基因发生突变(85%病例)或对多囊蛋白-1进行编码的PKD2基因发生突变(15%病例)而引起。

[0959] 常染色体隐性PKD(ARPKD)是罕见的遗传形式。常染色体隐性PKD的症状在生命的最初数月开始,甚至是在子宫中。

[0960] 获得性囊性肾病(ACKD)的发展与长期肾脏问题相关,尤其是在患有肾衰竭和已经接受透析很长时间的患者中。因此,其趋于在生命的晚年发生。其不是一种遗传形式的PKD。

[0961] 肾囊性病包括但不限于肾囊性病例如获得性肾囊性病(ARCD)、与透析相关的囊性

病、常染色体显性多囊性肾病 (ADPKD)、常染色体隐性多囊性肾病 (ARPKD)、先天性多囊肾 (CMK)、多囊肾发育不良、终末期肾病 (ESRD)、髓质海绵肾 (MSK)、肾消耗病-髓质囊性肾病复合征 (NMCD)、肾消耗病-尿毒症性髓质囊性肾病复合征、青少年肾消耗病、髓质囊性病、肾细胞癌 (RCC)、结节性硬化症 (TS)、希佩尔-林道综合征 (VHLS)。

[0962] 当PKD引起肾脏衰竭(这通常在多年后发生)时,患者需要透析或肾脏移植。约一半患有主要类型的PKD的人发展成肾衰竭。PKD可在肝脏中引起囊肿且在其它器官例如心脏和脑血管中引起问题。这些并发症将PKD与以下通常无害的“单纯”囊肿区分开来,所述通常无害的“单纯”囊肿常常在生命的晚年形成在肾脏中。

[0963] 在美国约600,000人且在世界范围内约12,500,000人患有PKD且它是肾衰竭的主要原因。三种因素决定了囊肿的分类:其原因(获得性的、遗传的)、其特征(复杂的、单纯的、多重的、单一的)及其位置(外部(皮质)或内部(髓质)肾脏组织)。

[0964] PKD迄今尚不能治愈。对PKD的治疗包括旨在减轻疼痛的药物和手术、旨在使感染消退的抗生素、旨在对衰竭肾脏的功能进行代替的透析和肾脏移植。因此,需要开发对PKD的更有效治疗。

[0965] 概述

[0966] 本申请一个实施方案提供用于治疗、改善或预防多种囊性病的方法。所述囊性病包括但不限于肾囊性病例如获得性肾囊性病 (ARCD)、与透析相关的囊性病、常染色体显性多囊性肾病 (ADPKD)、常染色体隐性多囊性肾病 (ARPKD)、先天性多囊肾 (CMK)、多囊肾发育不良、终末期肾病 (ESRD)、髓质海绵肾 (MSK)、肾消耗病-髓质囊性肾病复合征 (NMCD)、肾消耗病-尿毒症性髓质囊性肾病复合征、青少年肾消耗病、髓质囊性病、肾细胞癌 (RCC)、结节性硬化症 (TS)、希佩尔-林道综合征 (VHLS)。本申请一个实施方案提供用于治疗、改善或预防多囊性肾病的方法。

[0967] 小分子疗法

[0968] 以下章节提供了关于本申请联合疗法中小分子疗法组分的具体公开和可选实施方案。本申请联合疗法中小分子疗法组分的剂量方案通常由专业医生来确定且被预期随所治疗的具体贮积病和具体患病个体的临床情况而显著变化。本申请任意联合疗法中给定的SMT组分在治疗任意贮积病中的剂量方案的一般确定原则是本领域技术人员熟知的。关于剂量方案的指导可由就此而言本领域公知的任意多种参考文献得到。进一步的指导可尤其由本申请引用的一系列具体参考文献得到。

[0969] 通常,本申请化合物例如(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯和(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯可用于本申请联合疗法以治疗实际上由于鞘脂途径中的损害而引起的任意贮积病(例如戈谢病、法布里病、GM1神经节苷脂贮积病和GM2神经节苷脂贮积病(例如GM2活化因子缺乏症、泰-萨克斯病和桑德霍夫病))。类似地,氨基糖苷(例如庆大霉素、G418)可用于本申请联合疗法以治疗具有早熟终止密码子突变(即无意义突变)的任意贮积病个体。所述突变在胡尔勒综合征中是特别普遍的。当与其它疗法相比时,本申请联合疗法中的小分子疗法组分在所治疗的贮积病具有中枢神经系统表现的情况下(例如桑德霍夫病、泰-萨克斯病、A型尼-皮病及2型和3型戈谢病)是特别优选的,这是因为小分子通常可容易地穿过血脑屏障。

[0970] 本领域技术人员可容易地确定在本申请联合疗法中使用的底物抑制剂的优选剂

量。在某些实施方案中,所述剂量可以是约0.5mg/kg至约300mg/kg优选约5mg/kg至约60mg/kg(例如5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg和60mg/kg),其中每天一次至五次腹膜内、口服或等效给药。所述剂量可以是约5mg/kg至约5g/kg优选约10mg/kg至约1g/kg,其中每天一次至五次口服、腹膜内或等效给药。在一个实施方案中,剂量范围为约10mg/天至约500mg/天(例如10mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、50mg/天、60mg/天、70mg/天、80mg/天、90mg/天、100mg/天、110mg/天、120mg/天、130mg/天、140mg/天、150mg/天、160mg/天、170mg/天、180mg/天、190mg/天、200mg/天、210mg/天、220mg/天、230mg/天、240mg/天、250mg/天、260mg/天、270mg/天、280mg/天、290mg/天、300mg/天)。特别优选的口服剂量范围为约50mg至约100mg,其中所述剂量每天给药两次。本申请化合物的具体口服剂量范围为约5mg/kg/天至约600mg/kg/天。本申请化合物的具体口服剂量范围为约1mg/kg/天至约100mg/kg/天例如1mg/kg/天、5mg/kg/天、10mg/kg/天、15mg/kg/天、20mg/kg/天、25mg/kg/天、30mg/kg/天、35mg/kg/天、40mg/kg/天、45mg/kg/天、50mg/kg/天、55mg/kg/天、60mg/kg/天、65mg/kg/天、70mg/kg/天、75mg/kg/天、80mg/kg/天、85mg/kg/天、90mg/kg/天、95mg/kg/天或100mg/kg/天。

[0971] 治疗平台(即酶代替疗法和小分子疗法)的轮换组合是优选的。然而,受试者也可按需通过这两种措施的重叠来治疗,这由专业医生来确定。治疗安排的实例可包括但不限于:(1)进行SMT,然后进行ERT;(2)进行ERT,然后进行SMT;和(3)在大约相同的时间提供ERT和SMT。如上所述,也可按需进行治疗平台的暂时重叠,这取决于给定的贮积病在给定的受试者中的临床病程。

[0972] 各种联合疗法的治疗间隔可变化很大且在不同的贮积病和不同的个体之间通常可以是不同的,这取决于贮存产物蓄积的激进程度。例如,与蓬佩病中贮存产物的快速蓄积相比,法布里病中贮存产物的蓄积可能是缓慢的。本领域技术人员通过监测疾病进展和治疗成功的临床指征而对具体个体中的具体贮积病进行滴定。

[0973] 在溶酶体贮积病中蓄积的各种大分子不是均匀分布的,而是沉积在就每种疾病而言某些优选的解剖学部位。然而,外源性提供的酶通常被网状内皮系统中的细胞所吸收且被分类到溶酶体隔室中,在那里它的作用是水解所蓄积的底物。另外,治疗用酶的细胞摄取可通过某些措施来加强以提高对溶酶体的靶向性(参见例如Friedman等人转让给Genzyme Corporation的美国专利5,549,892,其描述了以下重组葡萄糖脑苷脂酶,所述重组葡萄糖脑苷脂酶借助经改造的被细胞表面的甘露糖受体所识别且被胞吞和运输至溶酶体的寡糖侧链而具有改善的药物代谢动力学)。

[0974] 与其它器官相比,一些治疗模式较好地靶向于一些受影响的器官。例如,在法布里病中,若ERT到达肾脏的充分程度不足以产生令人满意的临床效果,则SMT可用于降低肾脏中的底物水平。如实施例112和图6B所示,与ERT相比,SMT更大程度地有效降低法布里病小鼠模型的尿中的Gb3水平(即法布里病患者中蓄积的底物)。据信肾脏为尿Gb3的主要来源。相反地,图6B表明与SMT相比,ERT更大程度地有效降低血浆中的Gb3水平。这些结果表明ERT和SMT的联合疗法提供互补的治疗策略,其利用强度的优点且解决与单独使用每种疗法相关的缺点。SMT能够穿过BBB,当与ERT组合时这提供了有力的措施来治疗具有CNS表现的LSD例如A型尼-皮病和神经病性戈谢病(nGD)。另外,SMT与酶代替疗法的组合所实现的底物减少在分开和不同的介入点解决贮积问题,这可加强临床效果。

[0975] 应该理解的是,所提及的两种或更多种疗法的同时或并行给药不需要它们在同一时间给药,而仅需要它们在受试者中在同一时间发挥作用。

[0976] 一般操作A:经由用N-叔丁氧基羰基进行官能化的伯胺组分来形成三取代的脲

[0977] 向搅拌的伯胺组分(1当量)在氯仿中的溶液(浓度为~0.1M)中加入4-二甲基氨基吡啶(0.1当量)和一缩二碳酸二叔丁酯(1当量)。将混合物搅拌1小时,然后加入仲胺组分(1当量)且加热至回流且保持过夜。然后将反应混合物浓缩且残余物通过制备性HPLC来纯化。

[0978] 一般操作B:用三光气形成四取代的脲

[0979] 向搅拌的三光气(0.7当量)在甲苯中的溶液(~0.7M)中加入第一胺组分(1当量)在氯仿中的溶液(~0.5M)。将反应混合物搅拌2小时,然后浓缩。将残余物吸收在氯仿中(~0.3M)且冷却(0℃)。在搅拌下按顺序加入第二胺组分(1.1当量)和三乙胺(2当量)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物吸收在碳酸钠水溶液中且用氯仿萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗物质通过制备性HPLC或 C_{18} -反相硅胶快速色谱来纯化。

[0980] 一般操作C:经由用N-甲氧基羰基进行官能化的胺组分来形成三取代的氨基甲酸酯

[0981] 向搅拌和冷却的(0℃)仲胺组分(1当量)和三乙胺(4当量)在二氯甲烷中的溶液(~0.2M)中加入氯甲酸甲酯(3当量)。将反应混合物温热至室温且搅拌6小时。然后反应溶液用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗氨基甲酸甲酯不经纯化即用于下一步。向该中间体(1当量)在甲苯中的溶液(~0.2M)中按顺序加入活化的4Å分子筛、醇组分(1.4当量)和氯化钠(60%在矿物油中的分散液;0.25当量)。将反应混合物加热回流过夜,过滤且浓缩。残余物通过 C_{18} -反相硅胶快速色谱来纯化。

[0982] 一般操作D:使用N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐来形成酰胺

[0983] 向搅拌的羧酸组分(1当量)在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液(~0.1M)中加入胺组分(1.1当量)、N,N-二异丙基乙胺(2.2当量)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.1当量)和1-羟基苯并三唑水合物(1.1当量)。继续搅拌过夜,然后反应溶液用水稀释且用氯仿萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过制备性HPLC来纯化。

[0984] 一般操作E:使用O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐来形成酰胺

[0985] 向搅拌的羧酸组分(1.1当量)在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液(~0.25M)中加入胺组分(1当量)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.1当量)。将混合物冷却(0℃)且用三乙胺(2.2当量)逐滴处理。将反应混合物温热至室温,搅拌过夜,然后浓缩。将残余物吸收在碳酸钠水溶液中且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩且粗物质通过硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇/氨洗脱剂)来纯化。

[0986] 一般操作F:使用苏楚基(Suzuki)条件来进行二芳基偶联

[0987] 向搅拌的芳基卤化物组分(1当量)在5:1(v/v)二氧杂环己烷/水中的溶液(~0.15M)或在5:1(v/v)N,N-二甲基甲酰胺中的溶液(~0.15M)中加入芳基硼酸酯或芳基硼酸组分(1-1.5当量)、碳酸钠(2-3当量)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.05当量)。将混合物加热(90℃)过夜,然后用硅藻土塞过滤。硅藻土用乙酸乙酯淋洗且合并的滤液用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱来纯化。

[0988] 一般操作G:用三氟乙酸对叔丁氧基羰基氨基进行脱保护

[0989] 向搅拌的用叔丁氧基羰基氨基保护的原料在二氯甲烷中的溶液($\sim 0.15\text{M}$)中加入三氟乙酸(20–50当量)。将反应混合物在室温搅拌直到TLC监测表明反应完成(通常为30–120分钟)。将反应混合物浓缩且将残余物吸收在氢氧化钠水溶液中且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到产物,其不经纯化即使用或任选接受硅胶快速色谱。

[0990] 一般操作H:使用经由混合酸酐/库尔修斯(Curtius)重排途径而产生的异氰酸酯来形成脲/氨基甲酸酯

[0991] 向搅拌的羧酸组分(1当量)在四氢呋喃中的溶液($\sim 0.1\text{M}$)中加入三乙胺(2当量)。将反应混合物冷却(0°C)且用氯甲酸异丁酯(1.5当量)处理。在 0°C 保持1小时后,加入叠氮化钠(2当量)在水中的溶液($\sim 1\text{M}$)且将反应混合物温热至室温。过夜搅拌后,反应混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗酰基叠氮通过与甲苯一起共蒸发来进一步干燥,然后吸收在甲苯中($\sim 0.1\text{M}$)。将搅拌的溶液回流2–2.5小时,冷却且用胺组分(1–1.5当量)或醇组分(1.25–2当量)处理。将反应混合物加热回流过夜,然后浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯或氯仿中且用碳酸钠水溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇(极性较小的氨基甲酸酯)或氯仿/甲醇/氨(极性较大的氨基甲酸酯和脲)溶剂梯度)来纯化。

[0992] 一般操作I:使用经由二苯基磷酰基叠氮/库尔修斯重排途径而产生的异氰酸酯来形成脲/氨基甲酸酯

[0993] 向搅拌的羧酸组分(1当量)在甲苯中的溶液($\sim 0.25\text{M}$)中加入三乙胺(2.5当量)和二苯基磷酰基叠氮(1.25当量)。将混合物加热回流30分钟,然后冷却至室温。加入胺或醇组分(1.2–1.5当量)且将反应混合物再加热回流3–18小时(就脲而言使用较少的时间,就氨基甲酸酯而言使用较多的时间)。然后将反应混合物浓缩且将残余物在乙酸乙酯和碳酸钠水溶液之间分配。将有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩且所得粗产物通过反相硅胶快速色谱(使用水/乙腈梯度)来纯化。

[0994] 一般操作J:使用用光气产生的异氰酸酯来形成脲/氨基甲酸酯

[0995] 向搅拌的苄基胺组分(1当量)在甲苯中的溶液($\sim 0.2\text{M}$)中加入光气在甲苯中的1.9M溶液(4当量)。将反应混合物加热回流4小时,然后浓缩。在以脲为目标的情况下,将粗异氰酸酯吸收在氯仿中($\sim 0.2\text{M}$),用第二胺组分处理且在室温搅拌过夜。在以氨基甲酸酯为目标的情况下,将粗异氰酸酯溶解在甲苯中($\sim 0.2\text{M}$),用醇组分处理且加热回流过夜。然后将脲或氨基甲酸酯反应溶液浓缩,在碳酸钠水溶液和氯仿之间分配。将有机溶液干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇(极性较小的氨基甲酸酯)或氯仿/甲醇/氨(极性较大的氨基甲酸酯和脲)溶剂梯度)来纯化。

[0996] 制备A

[0997] 中间体1

[0998] 3-甲基奎宁环-3-胺

[0999] 充分搅拌的甲基锂在乙醚中的3.0M溶液(67.0mL, 201mmol)用额外的乙醚(150mL)稀释,冷却至 -78°C 且用奎宁环-3-酮(12.5g, 100mmol)在乙醚(100mL)中的溶液逐滴处理。将所得溶液在 -78°C 保持1小时,然后温热至室温。过夜搅拌后,再次冷却反应混合物(0°C)

且用水 (60mL) 逐滴处理。将混合物浓缩且所得残余物通过中性氧化铝快速色谱 [使用氯仿/甲醇梯度 (0-20% 甲醇)] 来纯化, 得到3-甲基奎宁环-3-醇 (10.0g, 71%), 其为浅黄色固体。在0℃向搅拌的乙腈 (250mL) 中缓慢加入浓硫酸 (100mL)。在0℃将所得溶液滴加到3-甲基奎宁环-3-醇 (9.10g, 64.5mmol) 在乙腈 (250mL) 中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌60小时, 冷却 (0℃), 然后用氢氧化钠水溶液碱化 (pH~10)。混合物用5:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取。将合并的有机层浓缩且残余物用2N盐酸稀释。用5:1 (v/v) 氯仿/异丙醇洗涤后, 水层用2N氢氧化钠水溶液碱化且用5:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取。合并的有机层用水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩, 得到N-(3-甲基奎宁环-3-基) 乙酰胺, 其为浅黄色油状物 (9.50g, 82%)。将上述乙酰胺中间体 (9.50g, 52.0mmol) 在浓盐酸 (100mL) 中的溶液回流3天。在冰浴中冷却后, 反应混合物用足够的氢氧化钠水溶液处理以使pH为~1。混合物用5:1 (v/v) 氯仿/异丙醇洗涤。然后水层用2N氢氧化钠水溶液碱化且用5:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取。合并的萃取物用水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩, 得到标题化合物, 其为浅黄色半固体 (5.00g, 69%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.72-2.39 (m, 6H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.09 (s, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 65.3, 48.3, 46.6, 46.4, 34.2, 30.0, 24.8, 22.8 ppm。

[1000] 制备B

[1001] 中间体2

[1002] 3-乙基奎宁环-3-胺

[1003] 冷却 (0℃) 和充分搅拌的乙基锂在苯/环己烷中的0.5M溶液 (100mL, 50mmol) 用四氢呋喃 (50mL) 稀释且历时~5分钟用奎宁环-3-酮 (3.13g, 25.0mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液逐滴处理。2小时后, 将冷却浴移开且将反应混合物搅拌过夜。反应混合物通过缓慢加入水 (10mL) 来淬灭。将所得混合物浓缩到硅胶上且通过硅胶快速色谱 (使用氯仿/甲醇/氨洗脱剂) 来纯化, 得到3-乙基奎宁环-3-醇, 其为蜡状琥珀色固体 (2.43g, 63%)。历时~20分钟向搅拌和冷却的 (0℃) 该产物 (2.31g, 14.9mmol) 在乙腈 (20mL) 中的溶液中滴加浓硫酸 (40mL)。将混合物搅拌过夜且缓慢温热至室温。然后将反应混合物倒在碎冰上。在搅拌下缓慢加入浓氢氧化铵 (~110mL) (最终pH为~10)。溶液用4:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取且将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩到硅胶上。粗产物通过快速色谱 (使用氯仿/甲醇/氨梯度) 来纯化, 得到N-(3-乙基奎宁环-3-基) 乙酰胺, 其为蜡状琥珀色固体 (2.16g, 74%)。将该产物 (5.48g, 28.0mmol) 在水 (60mL) 和浓盐酸 (60mL) 的混合物中的溶液加热回流3天。然后将溶液浓缩, 得到标题化合物的二盐酸盐 (其不经纯化即使用), 其为浅棕色固体 (4.75g, 75%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 3.65-3.55 (m, 2H), 3.52-3.27 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 6H), 1.06 (t, J=7.5Hz, 3H) ppm。在需要释放游离碱的反应中, 将等摩尔量的三乙胺加到所述二盐酸盐中。可选择地, 可如下将产物分离成游离碱: 将所述二盐酸盐溶解在氢氧化钠水溶液中且用4:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取。干燥 (Na₂SO₄) 后, 将合并的萃取物浓缩, 得到产物, 其为浅琥珀色油状物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.94-2.84 (m, 1H), 2.83-2.55 (m, 5H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H) ppm。

[1004] 制备C

[1005] 中间体3

[1006] 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-醇

[1007] 搅拌和冷却的(0℃)三甲基甲硅烷基重氮甲烷在己烷中的2.0M溶液(43.9mL, 87.9mmol)用奎宁环-3-酮(10.0g, 79.9mmol)在THF(80mL)中的溶液逐滴处理。加入甲醇(44mL)且将反应混合物搅拌过夜且温热至室温。然后反应混合物用乙酸(1.0mL)处理。几分钟后,加入碳酸钠饱和水溶液(40mL)且分离各层。将有机层与额外的乙酸乙酯萃取物合并,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。所得黄色油状物通过中性氧化铝快速色谱(使用二氯甲烷/甲醇洗脱剂)来纯化,得到1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-酮,其为白色固体(6.80g, 61%)。向搅拌和冷却的(0℃)该产物(6.80g, 48.8mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中逐份加入氢化锂铝(1.85g, 48.8mmol)。不再剧烈放出氢气后,将反应混合物温热至室温,然后加热回流1小时。然后将溶液冷却(0℃)且通过先后滴加水(1.8mL)、10%氢氧化钠溶液(1.8mL)和水(5.5mL)来淬灭。无色析出物通过用硅藻土过滤来除去,然后所述硅藻土用四氢呋喃洗涤。将合并的滤液干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到标题化合物,其为白色固体(5.60g, 81%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.90-3.86(m, 1H), 3.09-3.03(m, 1H), 2.96-2.91(dd, $J=9.2, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.86-2.75(m, 3H), 2.71-2.64(m, 1H), 2.34-2.27(br s, 1H), 1.98-1.86(m, 3H), 1.71-1.59(m, 3H), 1.51-1.35(m, 1H) ppm。

[1008] 制备D

[1009] 中间体4

[1010] 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-胺

[1011] 向搅拌的1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-酮(制备C)(10.0g, 71.8mmol)在异丙醇(50mL)中的溶液中加入乙酸钠(11.80g, 143.7mmol)和盐酸羟胺(5.50g, 79.1mmol)。将混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。将反应混合物过滤且浓缩,得到肟中间体(其不经纯化即用于下一步),其为白色固体(11.00g, 99%)。将搅拌的该产物(11.0g, 71.3mmol)在正丙醇(120mL)中的溶液加热至回流温度。历时30分钟逐份加入金属钠(16.5g, 718mmol)。继续回流过夜,然后将反应混合物冷却至室温且用盐水(20mL)处理。混合物用正丙醇($2\times 50\text{mL}$)萃取且将合并的有机层浓缩。残余物用氯仿稀释且将剩余的固体滤除。将滤液干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到标题化合物,其为浅黄色半固体(6.70g, 74%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 3.17-3.13(m, 1H), 3.10-3.07(m, 1H), 3.05-3.01(m, 1H), 2.91-2.88(m, 3H), 2.77-2.70(m, 1H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.71-1.68(m, 3H), 1.59-1.48(m, 2H), 1.33(br s, 2H) ppm。

[1012] 制备E

[1013] 中间体5

[1014] 4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-胺

[1015] 标题化合物由1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-酮(制备C)通过与在制备A中用于将奎宁环-3-酮转化成3-甲基奎宁环-3-胺相同的措施来制备。 ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.84-2.65(m, 6H), 2.01-1.97(m, 1H), 1.69-1.24(m, 8H), 1.09(s, 3H) ppm。

[1016] 制备F

[1017] 中间体6

[1018] 1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷

[1019] 在室温向搅拌的1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮(1.00g, 7.13mmol)在1,4-二氧杂环己烷(7.2mL)中的溶液中加入氢化锂铝[2.0M/THF](4.1mL, 8.2mmol)。然后将反应混合

物加热回流6小时。冷却至室温后,反应混合物通过先后加入水(200 μ L)、15%NaOH水溶液(200 μ L)和水(600 μ L)来淬灭。混合物用硅藻土过滤,然后所述硅藻土用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液浓缩,得到标题化合物(其不经纯化即使用),其为浅棕色固体(0.82g,90%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 3.28-3.25(m,1H),2.99-2.95(m,8H),1.86-1.80(m,3H),1.69-1.64(m,2H) ppm。

[1020] 制备G

[1021] 中间体7

[1022] 1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-醇

[1023] 向搅拌和冷却的(0 $^{\circ}$ C) 2-羟基乙酸乙酯(20.0g,19.0mmol)在四氢呋喃(250mL)中的溶液中加入四丁基碘化铵(7.01g,19.0mmol)和氢化钠(60%在矿物油中,7.60g,19.0mmol)。将混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌30分钟,然后加入苄基溴(32.3g,19.0mmol)。将反应混合物搅拌过夜且温热至室温。然后将混合物冷却(0 $^{\circ}$ C),用氯化铵水溶液(100mL)淬灭且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-(苄基氧基)乙酸乙酯,其为黄色油状物(14.7g,57%)。向搅拌和冷却的(0 $^{\circ}$ C)该产物(13.6g,70.0mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中先后加入甲基膦酸二甲酯(11.3g,91.1mmol)和二异丙基氨基锂在四氢呋喃/庚烷/乙基苯中的2.0M溶液(74.0mL,148mmol)。将反应混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌3小时,然后用足够的5.0M盐酸水溶液淬灭以使pH达到~4。然后所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到(3-(苄基氧基)-2-氧代丙基)膦酸二甲酯,其为浅黄色油状物(10.1g,54%)。向搅拌和冷却的(0 $^{\circ}$ C)该中间体(9.89g,36.4mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中;1.60g,40.0mmol)。将混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌30分钟,然后滴加4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.79g,29.1mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。将所得混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌2小时,然后用氯化铵饱和水溶液淬灭且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-(3-(苄基氧基)-2-氧代亚丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为浅黄色油状物(6.50g,52%)。将该物质(6.50g,18.8mmol)、10%Pd/C(1.00g)和乙酸乙酯(50mL)置于帕尔(Parr)瓶中且在室温氢化5小时。混合物用硅藻土过滤且浓缩,得到4-(3-羟基-2-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(4.80g,99%)。向搅拌的该产物(4.80g,18.7mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入四溴化碳(12.4g,37.4mmol)和三苯基膦(9.80g,37.4mmol)。3小时后,将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-(3-溴-2-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(3.30g,56%)。向搅拌和冷却的(0 $^{\circ}$ C)该产物(3.30g,10.3mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入三氟乙酸(12.0mL,145mmol)。将混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌30min,然后浓缩,得到粗1-溴-3-(哌啶-4-基)丙酮三氟乙酸盐,其不经纯化即用于下一步。在回流下历时4小时向搅拌的二异丙基乙基胺(20mL)在乙腈(800mL)中的溶液中滴加所述粗中间体在乙腈(150mL)中的溶液(注射器泵)。继续回流过夜,然后将混合物浓缩。将所得残余物在碳酸钾水溶液和9:1(v/v)氯仿/甲醇之间分配。将有机层与使用相同的溶剂混合物得到的第二萃取物合并,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用95/4.5/0.5(v/v)氯仿/甲醇/氢氧化铵洗脱剂)来纯化,得到1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮,

其为棕色固体(770mg, 54%)。向搅拌和冷却的(0℃)该中间体(770mg, 5.54mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中逐份加入氢化锂铝(211mg, 5.54mmol)。不再剧烈放出氢气后,将反应混合物温热至室温,然后加热回流1小时。将溶液冷却至0℃且通过先后滴加水(0.2mL)、10%氢氧化钠水溶液(0.2mL)和水(0.6mL)来淬灭。无色析出物通过用硅藻土过滤来除去,然后所述硅藻土用四氢呋喃洗涤。将合并的滤液干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到标题化合物,其为黄色固体(770mg, 99%)。

[1024] 制备H

[1025] 中间体8

[1026] 1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-胺

[1027] 标题化合物由1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮(制备G)通过与在制备D中用于将1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-酮转化成1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-胺相同的措施来制备。

[1028] 制备I

[1029] 中间体9、10

[1030] 4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-胺的对映异构体

[1031] 使用Thar SFC Prep 80仪器和以下分离条件将外消旋的N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)乙酰胺(制备E)拆分成组成其的对映异构体:

[1032] CHIRALCEL OZ-H柱(30×250mm, 5mm粒度),流动相为二氧化碳/乙腈/异丙醇/二乙胺(55/30/15/0.2)且流速为60g/min。对映异构体在6.34和9.55分钟洗脱。使用在制备A中描述的乙酰胺水解条件,对较早洗脱的异构体进行去乙酰化,得到中间体9,且对较晚洗脱的异构体进行去乙酰化,得到中间体10。没有确定对映异构体的绝对立体化学。

[1033] 制备J

[1034] 中间体11、12

[1035] 3-甲基奎宁环-3-胺的对映异构体

[1036] 使用Thar SFC Prep 80仪器和以下分离条件将外消旋的N-(3-甲基奎宁环-3-基)乙酰胺(制备A)拆分成组成其的对映异构体:CHIRALCEL IC-H柱(30×250mm, 5μm粒度),流动相为二氧化碳/异丙醇/二乙胺(50/50/0.1)且流速为60g/min。对映异构体在3.12和8.17分钟洗脱。使用在制备A中描述的乙酰胺水解条件,对较早洗脱的异构体进行去乙酰化,得到中间体11,且对较晚洗脱的异构体进行去乙酰化,得到中间体12。然后使中间体12与(S)-(+)-2-苯基丙酸进行酰胺偶联(一般操作D),得到单一的对映异构体即(2S)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)-2-苯基丙酰胺。制备该化合物的晶体且进行X射线晶体学分析,其表明所述酰胺呈(2'R, 3S)-构型。由此确定中间体11为(S)-3-甲基奎宁环-3-胺且中间体12为(R)-3-甲基奎宁环-3-胺。

[1037] 制备K

[1038] 中间体13、14

[1039] 3-乙基奎宁环-3-胺的对映异构体

[1040] 使用Thar SFC Prep 80仪器和以下分离条件将外消旋的N-(3-乙基奎宁环-3-基)乙酰胺(制备B)拆分成组成其的对映异构体:CHIRALCEL IC-H柱(30×250mm, 5μm粒度),流动相为二氧化碳/乙醇/二乙胺(60/40/0.2)且流速为80g/min。对映异构体在3.31和4.70分钟洗脱。使用在制备A中描述的乙酰胺水解条件,对较早洗脱的异构体进行去乙酰化,得到

中间体13,且对较晚洗脱的异构体进行去乙酰化,得到中间体14。没有确定对映异构体的绝对立体化学。

[1041] 制备L

[1042] 中间体15、16

[1043] 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-醇的对映异构体

[1044] 将搅拌的外消旋1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-醇(制备C;23.0g,16.3mmol)在乙酸酐(100mL)中的溶液加热回流1小时。将混合物浓缩且将残余物吸收在碳酸氢钠水溶液中且用5:1(v/v)氯仿/异丙醇萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到乙酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯。使用Thar SFC Prep 80仪器和以下分离条件将该物质拆分成组成其的对映异构体:

[1045] CHIRALCEL OZ-H柱(30×250mm,5 μm 粒度),流动相为二氧化碳/乙腈/异丙醇/二乙胺(55/30/15/0.2)且流速为60g/min。对映异构体在3.39分钟(收集10.5g)和6.54分钟(收集11.3g)洗脱。将较晚洗脱的乙酸酯对映异构体(11.0g,60.0mmol)吸收在2N氢氧化钠水溶液中。将搅拌的混合物在50℃加热1小时,然后冷却且用5:1(v/v)氯仿/异丙醇萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到中间体16,其为浅黄色固体(8.00g,94%)。以相同的方式对较早洗脱的乙酸酯异构体进行脱保护,得到中间体15。没有确定对映异构体的绝对立体化学。

[1046] 制备M

[1047] 中间体17

[1048] 3-丙基奎宁环-3-胺二盐酸盐

[1049] 搅拌和冷却的(-78℃)丙基氯化镁在乙醚中的2.0M溶液(100mL,200mmol)用四氢呋喃(150mL)稀释且历时~20分钟用奎宁环-3-酮(13.45g,107.5mmol)在四氢呋喃(90mL)中的溶液逐滴处理。将冷却浴缓慢温热至室温且将混合物搅拌过夜。然后将反应混合物加热回流30分钟,冷却(0℃)且通过缓慢加入水(60mL)来淬灭。将混合物浓缩以除去有机溶剂,用氯化铵水溶液(250mL)稀释且用4:1(v/v)氯仿/异丙醇萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩到硅胶上。进行硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇/氨梯度),得到3-丙基奎宁环-3-醇,其为白色固体(5.57g,31%)。历时15分钟向搅拌和冷却的(0℃)该产物(5.55g,32.8mmol)在乙腈(30mL)中的溶液中滴加浓硫酸(40mL)。将冷却浴缓慢温热至室温且将混合物搅拌过夜。然后将反应混合物倒在碎冰上。将所得冰浆液搅拌且用浓氢氧化铵溶液(100mL)缓慢处理。冰完全融化后,混合物用4:1(v/v)氯仿/异丙醇萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩到硅胶上。进行硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇/氨梯度),得到N-(3-丙基奎宁环-3-基)乙酰胺,其为淡琥珀色胶状物(6.94g,100%)。将该产物(6.94g,32.8mmol)在水(90mL)和浓盐酸(90mL)的混合物中的溶液加热回流4天。然后将溶液浓缩,得到标题化合物(其不经纯化即使用),其为白色固体(6.44g,81%)。在需要释放游离碱的反应中,将等摩尔量的三乙胺加到所述二盐酸盐中。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.27(br s,1H),8.91(br s,3H),3.52-3.30(m,2H),3.28-3.06(m,4H),2.35-2.24(m,1H),2.24-2.08(m,1H),1.97-1.71(m,5H),1.48-1.21(m,2H),0.89(t,J=7.1Hz,3H)ppm。

[1050] 实施例1

[1051] 4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1052] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.44 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.15 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 5H), 2.12-2.11 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.41-1.23 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 150.2, 140.7, 132.9, 128.7, 127.9, 126.6, 126.6, 116.4, 63.5, 52.7, 50.8, 48.9, 46.6, 43.9, 31.3, 25.3, 23.3, 22.6ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.99min; (M+H⁺) 405.3。

[1053] 实施例2

[1054] 4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1055] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪和奎宁环-3-胺来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.57-7.52 (m, 4H), 7.41 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.26 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.53-2.50 (m, 1H), 1.95-1.94 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.49 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.4, 150.2, 140.7, 133.0, 128.7, 127.9, 126.6, 126.5, 116.5, 56.6, 48.9, 47.9, 47.4, 46.7, 43.7, 26.1, 25.9, 20.2ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.44min; (M+H⁺) 391.2。

[1056] 实施例3

[1057] 4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1058] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪和中间体4来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.56-7.52 (m, 4H), 7.41 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.29 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.50 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.55 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.25 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.19-2.76 (m, 6H), 2.05-1.57 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ156.8, 150.2, 140.7, 133.0, 128.7, 128.7, 127.9, 126.6, 116.5, 56.1, 53.0, 49.0, 48.9, 44.3, 43.7, 34.8, 32.0, 26.6, 22.4ppm。纯度:>98% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.45min; (M+H⁺) 405.2。

[1059] 实施例4

[1060] 4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1061] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.56-7.52 (m, 4H), 7.41 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.54-3.26 (m, 4H), 3.25-3.02 (m, 4H), 3.00-2.81 (m, 6H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.96-1.51 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 150.2, 140.7, 132.9, 128.7, 127.9, 126.6, 126.6, 116.4, 59.1, 53.2, 48.9, 47.6, 46.4, 43.9, 39.8, 36.5, 25.8, 24.5, 24.2ppm。纯度:>98% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.29min; (M+H⁺) 419.2。

[1062] 实施例5

[1063] (4-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪-1-基)(1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)甲酮

[1064] 使用一般操作B及反应原料1-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.57-7.52 (m, 4H), 7.40 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.01-6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.12-4.11 (m, 1H), 3.52 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.38-3.36 (m,

4H), 3.25-3.23 (m, 4H), 3.07-2.96 (m, 6H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 163.7, 150.5, 140.8, 132.8, 128.7, 127.8, 126.5, 116.4, 56.5, 49.2, 49.0, 47.2, 46.4, 45.7, 27.2 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.26min; (M+H⁺) 391.2。

[1065] 实施例6

[1066] 4-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪-1-甲酸奎宁环-3-基酯

[1067] 使用一般操作C及反应原料1-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪和奎宁环-3-醇来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.54 (m, 4H), 7.43 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.68 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.31-3.24 (m, 5H), 2.95-2.78 (m, 5H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.87-1.46 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 155.0, 150.4, 140.7, 133.1, 128.7, 127.8, 126.6, 126.5, 116.7, 72.1, 55.7, 49.2, 47.4, 46.4, 43.6, 25.5, 24.5, 19.7 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.32min; (M+H⁺) 392.2。

[1068] 实施例7

[1069] 4-苯基-N-(奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1070] 使用一般操作A及反应原料1-苯基哌嗪和奎宁环-3-胺来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 3H), 4.74-4.72 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.56 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.21 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.87-2.82 (m, 4H), 2.60-2.59 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 1H), 1.72-1.25 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 157.4, 151.0, 129.2, 120.3, 116.5, 56.4, 49.1, 47.8, 47.4, 46.6, 43.8, 26.1, 25.7, 20.1 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.04min; (M+H⁺) 315.1。

[1071] 实施例8

[1072] N-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-苯基哌嗪-1-甲酰胺

[1073] 使用一般操作A及反应原料1-苯基哌嗪和中间体4来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 4.58 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.09-1.59 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 156.8, 151.0, 129., 120.3, 116.4, 56.0, 53.0, 49.1, 49.0, 44.4, 43.7, 34.8, 31.9, 26.5, 22.2 ppm。纯度: >96% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.60min; (M+H⁺) 329.3。

[1074] 实施例9

[1075] N-(3-甲基奎宁环-3-基)-4-苯基哌嗪-1-甲酰胺

[1076] 使用一般操作A及反应原料1-苯基哌嗪和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 3.51 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.19 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 4H), 2.07-2.06 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 157.1, 151.0, 129.2, 120.3, 116.4, 63.5, 52.6, 49.1, 46.5, 46.4, 43.9, 31.3, 25.3, 23.3, 22.6 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.63min; (M+H⁺) 329.3。

[1077] 实施例10

[1078] N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-苯基哌嗪-1-甲酰胺

[1079] 使用一般操作A及反应原料1-苯基哌嗪和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.31-7.26 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 3H), 4.42 (s, 1H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 4H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 6H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 151.0, 129.2, 120.3, 116.4, 59.0, 53.1, 49.1, 47.6, 46.3, 44.0, 39.5, 36.5, 25.7, 24.2, 24.0 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.63min; (M+H⁺) 343.3。

[1080] 实施例11

[1081] 1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-4-基(4-苯基哌嗪-1-基)甲酮

[1082] 使用一般操作B及反应原料1-苯基哌嗪和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.25 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.86 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.48 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.30-3.32 (m, 4H), 3.18-3.17 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ163.7, 151.2, 129.1, 120.1, 116.3, 56.4, 49.1, 47.2, 46.3, 45.6, 27.2 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.70min; (M+H⁺) 315.3。

[1083] 实施例12

[1084] 4-苯基哌嗪-1-甲酸奎宁环-3-基酯

[1085] 使用一般操作C及反应原料1-苯基哌嗪和奎宁环-3-醇来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.31-7.28 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 3H), 4.79-4.78 (m, 1H), 3.66 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.93-2.74 (m, 5H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.85-1.44 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ155.0, 151.2, 129.2, 120.5, 116.7, 72.1, 55.8, 49.4, 47.4, 46.5, 43.7, 25.5, 24.5, 19.7 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.11min; (M+H⁺) 316.1。

[1086] 实施例13

[1087] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1088] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和奎宁环-3-胺来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.59 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.5, 1.0Hz, 2H), 7.14-7.13 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.62 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.58 (m, J=5.5Hz, 4H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.28 (t, J=5.5Hz, 4H), 2.89-2.81 (m, 4H), 2.53-2.50 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.70-1.48 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.4, 151.4, 142.5, 141.6, 129.6, 128.7, 127.3, 127.2, 119.4, 115.5, 115.4, 56.8, 49.2, 47.9, 47.5, 46.7, 43.8, 26.1, 26.0, 20.3 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.27min; (M+H⁺) 391.3。

[1089] 实施例14

[1090] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1091] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和中间体4来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.59-7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.36 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.14-7.13 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.57-4.55 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.56 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.27 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 4H), 2.11-1.58 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ156.8, 151.4,

142.5, 141.6, 129.6, 128.7, 127.3, 127.2, 119.4, 115.5, 115.4, 56., 53.0, 49.2, 49.0, 44.4, 43.7, 34.7, 31.9, 26.4, 22.2 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.27min; (M+H⁺) 405.2。

[1092] 实施例15

[1093] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1094] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.59-7.58 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.55 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.27 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.00-2.83 (m, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 151.4, 142.5, 141.6, 129.6, 128.7, 127.3, 127.3, 119.4, 115.4, 115.3, 63.5, 52.6, 49.2, 46.5, 46.5, 43.9, 31.3, 25.3, 23.3, 22.6 ppm。纯度: >96% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.97min; (M+H⁺) 405.3。

[1095] 实施例16

[1096] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1097] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.60-7.35 (m, 6H), 7.14-7.13 (m, 2H), 6.94-6.93 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 4H), 3.02-2.85 (m, 6H), 2.42-2.40 (m, 1H), 1.98-1.53 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 151.4, 142.4, 141.6, 129.6, 128.7, 127.3, 127.2, 119.3, 115.4, 115.3, 55.0, 53.2, 49.2, 47.5, 46.3, 44.0, 39.7, 36.5, 25.7, 24.4, 24.2 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.29min; (M+H⁺) 419.2。

[1098] 实施例17

[1099] (4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-基)(1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)甲酮

[1100] 使用一般操作B及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.60-7.58 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.53 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.27 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.09-3.01 (m, 6H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ163.7, 155.5, 151.6, 142.4, 141.6, 129.5, 128.7, 128.5, 127.3, 119.3, 115.4, 56.4, 50.8, 49.3, 49.1, 47.3, 46.4, 45.6, 27.1 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 2.01min; (M+H⁺) 391.3。

[1101] 实施例18

[1102] 4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸奎宁环-3-基酯

[1103] 使用一般操作C及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和奎宁环-3-醇来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.59 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 3.68 (t, J=5.5Hz, 4H), 3.28-3.24 (m, 5H), 2.92-2.75 (m, 5H), 2.08-2.08 (m, 1H), 1.85-1.44 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ155.0, 151.6, 142.4, 141.5, 129.6, 128.7, 127.3, 127.2, 119.6, 115.8, 115.7, 72.1, 55.8, 49.5, 47.4, 46.4, 43.8, 43.6, 25.5, 24.5, 19.7 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.33min; (M+H⁺) 392.2。

[1104] 实施例19

[1105] 4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1106] 使用一般操作C及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.59-7.58 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.23-2.86 (m, 10H), 2.17-1.55 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ154.8, 151.6, 142.4, 141.5, 129.6, 128.7, 127.3, 127.2, 119.5, 115.7, 115.6, 79.0, 51.6, 49.5, 47.8, 45.2, 43.7, 33.4, 30.4, 24.5, 22.0 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.16min; (M+H⁺) 406.2。

[1107] 实施例20

[1108] 4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-基酯

[1109] 使用一般操作C及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和中间体7来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.60 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.37 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.95 (dd, J=9.0Hz, 1.5Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.24-2.83 (m, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ154.9, 151.6, 142.4, 141.6, 129.6, 128.7, 127.3, 127.2, 119.5, 115.8, 115.6, 72.1, 61.2, 49.5, 48.5, 45.4, 43.7, 39.1, 28.9, 26.9, 24.2 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.40min; (M+H⁺) 406.2。

[1110] 实施例21

[1111] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-乙基奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1112] 使用一般操作A及反应原料1-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪和中间体2来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.59-7.58 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.56-3.56 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 4H), 3.06-2.79 (m, 6H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.5Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ156.8, 151.4, 142.4, 141.6, 129.6, 128.7, 127.3, 127.2, 119.4, 115.4, 115.3, 63.2, 55.1, 50.5, 49.3, 46.9, 46.7, 44.0, 28.4, 28.1, 22.9, 22.5, 8.2 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.51min; (M+H⁺) 419.3。

[1113] 实施例22

[1114] 4-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1115] 使用一般操作F及反应原料1-(3-溴苯基)哌嗪和4-氟苯基硼酸来制备1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪。使用一般操作A使该化合物与中间体5反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ9.22 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.44 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 4.43 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 4H), 3.06-2.85 (m, 6H), 2.42 (m, 1H), 1.95-1.57 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ157.5, 156.9, 154.9, 151.7, 135.4, 134.7, 130.3, 118.7, 116.6, 114.6, 59.1, 53.2, 48.8, 47.5, 46.3, 43.9, 39.7, 36.5, 25.7, 24.4, 24.2 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.01min; (M+H⁺) 421.3。

[1116] 实施例23

[1117] N-(3-乙基奎宁环-3-基)-4-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1118] 使用一般操作A及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪 (如在实施例22中

所述来制备)和中间体2来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.54-7.52 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.93-6.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.99-2.83 (m, 6H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.52-1.46 (m, 2H), 0.81 (t, J=7.5Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ163.5, 161.4, 156.9, 151.4, 141.4, 137.1, 129.6, 128.8, 128.7, 119.1, 115.7, 115.6, 115.4, 115.4, 63.2, 55.2, 49.2, 46.9, 46.7, 44.0, 28.4, 23.1, 23.0, 22.6, 8.2ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.54min; (M+H⁺) 437.3。

[1119] 实施例24

[1120] 4-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1121] 使用一般操作C及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪(如在实施例22中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.55-7.52 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 4H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.67 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.23-2.80 (m, 10H), 2.16-1.53 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ162.5 (d, J=245.0Hz), 154.8, 151.6, 141.4, 137.6 (d, J=2.5Hz), 129.6, 128.7 (d, J=8.4Hz), 119.3, 115.5 (d, J=21.9Hz), 79.1, 51.8, 49.5, 47.9, 45.3, 43.7, 33.5, 30.6, 24.7, 22.2ppm。纯度:>95% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.27min; (M+H⁺) 424.2。

[1122] 实施例25

[1123] 4-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-基酯

[1124] 使用一般操作C及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪(如在实施例22中所述来制备)和中间体7来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.57-7.47 (m, 6H), 7.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 5.11 (br s, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.43-2.75 (m, 6H), 2.35-2.05 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ163.4, 161.4, 138.5, 136.9, 128.6, 128.5, 127.0, 125.3, 115.6, 115.5, 70.5, 61.0, 55.0, 48.9, 44.9, 38.9, 29.5, 29.2, 26.4, 23.9ppm。纯度:>93% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.42min; (M+H⁺) 397.2。

[1125] 实施例26

[1126] N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(3-(嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺

[1127] 使用一般操作F及反应原料2-氯嘧啶和4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备4-(3-(嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。使用一般操作G由该化合物除去N-叔丁氧基羰基保护基,得到2-(3-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶。然后使用一般操作A使该产物与中间体5反应,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.82-8.81 (d, J=4.5Hz, 2H), 8.07-8.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.20 (t, J=4.5Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.00-2.86 (m, 6H), 2.39 (m, 1H), 1.97-1.54 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ164.8, 157.2, 156.9, 151.3, 138.5, 129.5, 120.1, 119.1, 118.8, 115.8, 59.0, 53.3, 49.1, 47.6, 46.4, 44.0, 39.8, 36.5, 25.7, 24.5, 24.3ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.30min; (M+H⁺) 421.3。

[1128] 实施例27

[1129] N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(3-(嘧啶-5-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺

胺

[1130] 使用一般操作F及反应原料5-溴嘧啶和4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备4-(3-(嘧啶-5-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。使用一般操作G由该化合物除去叔丁氧基羰基保护基,得到5-(3-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶。然后使用一般操作A使该产物与中间体5反应,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ9.20 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.39 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 5.41 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.01-2.81 (m, 8H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.96-1.51 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ174.0, 157.4, 154.9, 152.1, 135.2, 134.9, 130.2, 118.0, 116.9, 114.8, 59.5, 53.1, 49.1, 49.1, 47.6, 46.1, 43.8, 39.2, 36.1, 28.9, 28.6, 25.1, 24.2, 24.1 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:0.90min; (M+H⁺) 420.2。

[1131] 实施例28

[1132] 4-(3-异丙基苯基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1133] 使用一般操作F及反应原料1-(3-溴苯基)哌嗪和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷来制备1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)哌嗪。将搅拌的该化合物(0.500g, 2.50mmol)和10%钯/炭(0.100g)在乙酸乙酯(50mL)中的混悬液在真空和氮气清洗之间循环几次。最后一次排空后,反应混合物用氢气再次填充。将混合物搅拌过夜,然后用硅藻土过滤。将滤液与硅藻土的乙酸乙酯淋洗液合并并且浓缩,得到1-(3-异丙基苯基)哌嗪,其为黄色油状物(0.360g, 72%)。使用一般操作A使该化合物与中间体5反应,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.13 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.73-6.66 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 4H), 3.41-3.10 (m, 4H), 2.97-2.75 (m, 7H), 2.31-2.30 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 6H), 1.18-1.16 (d, J=7.0Hz, 6H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 151.1, 150.1, 129.1, 118.6, 115.0, 113.8, 59.0, 53.3, 49.4, 47.6, 46.3, 44.1, 39.8, 36.5, 34.5, 25.8, 24.5, 24.2, 24.1 ppm。纯度:100% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.88min; (M+H⁺) 385.4。

[1134] 实施例29

[1135] 4-(3-环己基苯基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1136] 用2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷,使用与在实施例28中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.20 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.79-6.73 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.19-3.18 (m, 4H), 3.06-2.83 (m, 6H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.95-1.23 (m, 19H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 151.0, 149.3, 129.1, 119.0, 115.4, 113.9, 59.0, 53.3, 49.4, 47.6, 46.3, 45.0, 44.1, 39.7, 36.5, 34.5, 26.9, 26.2, 25.8, 24.4, 24.2 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.57min; (M+H⁺) 425.4。

[1137] 实施例30

[1138] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-2-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1139] 向搅拌的3-溴联苯(0.70g, 3.00mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.720g, 3.60mmol)、叔丁醇钾(0.504g, 4.50mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.090g, 98.3mmol)和三叔丁基膦(0.018g, 89.0mmol)。将混合物在90℃加热5小时。此

时将反应混合物冷却,用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-([1,1'-联苯]-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.750g,71%),其为棕色油状物。使用一般操作G由该化合物除去叔丁氧基羰基保护基,得到1-([1,1'-联苯]-3-基)-3-甲基哌嗪。然后使用一般操作A使该中间体与中间体5反应,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.34 (m, 6H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.40-4.39 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.87-3.33 (m, 4H), 3.09-2.88 (m, 8H), 2.46-2.43 (m, 1H), 1.99-1.55 (m, 9H), 1.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 156.7, 156.7, 151.9, 142.5, 141.6, 129.5, 128.7, 127.3, 127.2, 119.1, 115.4, 115.4, 115.3, 115.3, 59.0, 54.3, 54.3, 53.2, 53.3, 49.1, 49.1, 47.9, 47.8, 47.7, 47.7, 46.1, 46.0, 39.8, 39.5, 39.1, 39.0, 36.7, 36.4, 25.9, 25.8, 25.4, 24.3, 24.3, 24.1, 24.0, 15.8, 15.7 ppm。纯度: $>99\%$ (214和254nm) LCMS;保留时间:1.29min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 433.3。

[1140] 实施例31

[1141] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1142] 用3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,使用与在实施例30中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.58 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.91-6.90 (m, 1H), 4.39-4.37 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.93-2.85 (m, 13H), 2.41 (m, 1H), 1.98-1.55 (m, 9H), 1.12-1.11 (m, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 156.8, 150.2, 142.4, 141.6, 129.6, 128.7, 127.3, 127.3, 119.0, 119.0, 116.0, 116.0, 115.9, 115.8, 59.0, 59.0, 53.3, 53.2, 51.9, 51.8, 49.1, 49.0, 47.7, 47.7, 46.2, 44.1, 44.1, 44.0, 43.8, 39.8, 39.6, 36.6, 36.5, 25.9, 25.8, 24.4, 24.3, 24.1, 24.1, 13.7, 13.6 ppm。纯度: $>98\%$ (214和254nm) LCMS;保留时间:1.47min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 433.4。

[1143] 实施例32

[1144] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1145] 用3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,使用与在实施例30中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.57 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.33 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.59-2.97 (m, 12H), 2.58 (m, 1H), 2.01-1.55 (m, 9H), 1.12 (s, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 156.8, 149.1, 141.3, 141.1, 128.7, 128.5, 127.3, 127.1, 126.3, 126.1, 123.5, 58.8, 56.5, 55.1, 53.0, 48.0, 46.9, 45.7, 44.9, 38.2, 36.1, 26.0, 23.2, 22.8, 22.1, 22.0 ppm。纯度: $>99\%$ (214和254nm) LCMS;保留时间:1.00min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 447.3。

[1146] 实施例33

[1147] 1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1148] 向搅拌的哌啶-4-甲酸乙酯(1.60g, 10.0mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入3-溴苯基硼酸(4.10g, 20.4mmol)、三乙胺(5.00g, 49.4mmol)、乙酸铜(II)(2.70g, 1.49mmol)和4Å分子筛(2.00g)。将暴露于空气的混合物在室温搅拌24小时。然后反应混合

物用二氯甲烷稀释且用硅藻土塞过滤。将滤液浓缩且残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(3-溴苯基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黄色油状物(0.930g, 30%)。使用一般操作F及硼酸组分4-氟苯基硼酸(0.420g, 3.00mmol),对该中间体(0.642g, 2.00mmol)进行苏楚基偶联,得到1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黑色油状物(0.589g, 90%)。搅拌的该化合物(0.589g, 1.80mmol)在1:1 (v/v) 甲醇/水中的溶液用固体氢氧化钠(0.360g, 9.00mmol)处理。过夜搅拌后,将反应混合物浓缩。将残余物溶解在水中,通过加入1N盐酸来酸化(pH~6)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌啶-4-甲酸,其为白色固体(0.520g, 96%)。使用一般操作D及中间体1,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.033g, 24%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.13-6.92 (m, 5H), 5.55 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.01-2.78 (m, 8H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 6H), 1.59-1.51 (m, 5H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.3, 163.4, 161.4, 151.9, 141.3, 137.9, 137.9, 129.5, 128.8, 128.7, 118.6, 115.5, 115.4, 115.4, 63.3, 52.9, 49.5, 46.6, 46.4, 43.7, 30.2, 29.0, 28.8, 24.4, 22.9, 22.4 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.10min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 422.2。

[1149] 实施例34

[1150] 1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1151] 使用一般操作A及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌啶-4-甲酸(如在实施例33中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.51 (m, 2H), 7.31 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.02-7.00 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.05-2.76 (m, 8H), 2.40 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.95-1.50 (m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.2, 163.4, 161.4, 151.9, 141.3, 137.9, 137.9, 129.5, 128.8, 128.7, 118.6, 115.6, 115.5, 115.5, 115.4, 59.4, 53.1, 49.5, 49.5, 47.7, 46.0, 44.0, 39.0, 36.0, 29.1, 28.9, 25.2, 24.1, 24.0 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.97min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 436.4。

[1152] 实施例35

[1153] 1-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1154] 用苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例33中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.58 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.09-7.07 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 5.85 (br s, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.03-2.79 (m, 7H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 6H), 1.65-1.47 (m, 5H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.4, 151.9, 142.3, 141.8, 129.4, 128.6, 127.2, 127.2, 118.7, 115.6, 115.6, 63.2, 52.9, 49.5, 46.6, 46.5, 43.7, 30.2, 29.0, 24.4, 22.9, 22.4 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.08min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 404.2。

[1155] 实施例36

[1156] 1-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1157] 用苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸且用中间体5代替中间体1,使用与在实施例33中所

述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.60-7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.08-2.78 (m, 8H), 2.41 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.01-1.52 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ174.2, 151.9, 142.3, 141.8, 129.4, 128.6, 127.2, 127.2, 118.8, 115.7, 115.6, 59.4, 53.1, 49.6, 49.5, 47.7, 46.1, 44.0, 39.1, 36.1, 29.1, 289, 25.1, 24.2, 24.1ppm。纯度:>95% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.38min; (M+H⁺) 418.3。

[1158] 实施例37

[1159] 1-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1160] 用苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸且用4-溴苯基硼酸代替3-溴苯基硼酸,使用与在实施例33中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.57-7.51 (m, 4H), 7.41 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.02-7.00 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.75 (br s, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.14-2.78 (m, 8H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 6H), 1.63-1.50 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ174.5, 150.7, 140.9, 132.1, 128.7, 127.7, 126.5, 126.4, 116.6, 62.7, 52.8, 49.2, 46.6, 46.3, 43.6, 29.9, 28.9, 28.8, 24.3, 22.6, 22.2ppm。纯度:>98% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.97min; (M+H⁺) 404.4。

[1161] 实施例38

[1162] 1-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1163] 用苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸,用4-溴苯基硼酸代替3-溴苯基硼酸且用中间体5代替中间体1,使用与在实施例33中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.60-7.56 (m, 4H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.08-2.85 (m, 8H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 1H), 1.97-1.53 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.0, 144.6, 140.9, 139.4, 128.7, 127.3, 127.1, 127.0, 58.9, 53.2, 47.7, 46.2, 45.0, 44.9, 42.3, 39.7, 36.5, 33.1, 33.1, 25.9, 24.4, 24.1ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.99min; (M+H⁺) 418.4。

[1164] 实施例39

[1165] N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺

[1166] 向搅拌的1-(3-溴苯基)哌啶-4-甲酸乙酯(如在实施例33中所述来制备;0.800g, 2.68mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中加入联硼酸二频哪醇酯(0.817g, 3.22mmol)、乙酸钾(0.790g, 8.04mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.060g, 73.5mmol)。将混合物在90℃加热过夜。冷却后,反应混合物用硅藻土过滤且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黄色固体(0.84g, 91%)。使用一般操作F及芳基卤化物组分2-氯嘧啶(0.137g, 1.20mmol),对该中间体(0.430g, 1.20mmol)进行苏楚基偶联,得到1-(3-(嘧啶-2-基)苯基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为无色油状物(0.200g, 54%)。向搅拌的该产物(0.200g, 0.642mmol)在1:1甲醇/水(4mL)中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.128g, 3.20mmol)。过夜搅拌后,将反应混合物浓缩。将残余物溶解在水中,通过加入

1N盐酸来酸化(pH~6)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到1-(3-(嘧啶-2-基)苯基)哌啶-4-甲酸,其为白色固体(0.150g,82%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.060g,27%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.80-8.79(d, $J=4.5\text{Hz}$,2H),8.06(s,1H),7.94-7.92(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.38(t, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.18(t, $J=5.0\text{Hz}$,1H),7.09-7.07(dd, $J=8.0\text{Hz}$ 和 2.0Hz ,1H),5.49(s,1H),3.87-3.85(m,2H),3.05-2.79(m,8H),2.41-2.23(m,2H),1.98-1.51(m,13H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 174.3,164.9,157.1,151.8,138.3,129.3,119.6,119.2,119.0,116.0,59.3,53.0,49.5,49.4,47.6,46.0,44.0,38.9,36.0,29.1,28.9,25.1,24.9,23.9 ppm。纯度: $>96\%$ (214和254nm) LCMS;保留时间:1.23min;($\text{M}+\text{H}^+$) 420.3。

[1167] 实施例40

[1168] N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-1-(3-(嘧啶-5-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺

[1169] 用5-溴嘧啶代替2-氯嘧啶,使用与在实施例39中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 9.20(s,1H),8.93(s,2H),7.39(t, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.07-7.02(m,3H),5.41(s,1H),3.83-3.81(m,2H),3.01-2.81(m,8H),2.39-2.24(m,2H),1.96-1.51(m,13H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 174.0,157.4,154.9,152.1,135.2,134.9,130.2,118.0,116.9,114.8,59.5,53.1,49.1,49.1,47.6,46.1,43.8,39.2,36.1,28.9,28.6,25.1,24.2,24.1 ppm。纯度: $>99\%$ (214和254nm) LCMS;保留时间:0.90min;($\text{M}+\text{H}^+$) 420.2。

[1170] 实施例41

[1171] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1172] 向搅拌的2,4-二氯嘧啶(3.00g,20.1mmol)在甲苯(25mL)中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(2.82g,20.1mmol)、碳酸钾(8.32g,60.3mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.630g,0.545mmol)和1:1(v/v)乙醇/水(36mL)。将混合物在55℃加热12小时,然后浓缩。残余物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-4-(4-氟苯基)嘧啶,其为黄色固体(2.50g,61%)。向搅拌的该化合物(1.27g,6.09mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中加入哌啶-4-甲酸乙酯(0.959g,6.10mmol)和碳酸铯(2.10g,6.44mmol)。将混合物在100℃加热12小时,然后浓缩。残余物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黄色油状物(1.60g,80%)。向搅拌的该中间体(1.60g,4.80mmol)在1:1(v/v)甲醇/水(20mL)中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.968g,24.2mmol)。2小时后,将反应混合物浓缩。将残余物溶解在水中,通过加入1N盐酸来酸化(pH~6)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌啶-4-甲酸,其为白色固体(1.40g,97%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.118g,27%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.37(d, $J=5.0\text{Hz}$,1H),8.07-8.04(m,2H),7.15(t, $J=9.0\text{Hz}$,2H),6.89(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),5.38(s,1H),4.97-4.95(m,2H),3.02-2.83(m,8H),2.39-2.37(m,2H),

1.96-1.51 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 174.1, 165.3, 163.3, 163.2, 161.7, 158.4, 133.8, 129.0, 128.9, 115.7, 115.5, 105.2, 59.4, 53.1, 47.6, 46.1, 44.6, 43.5, 39.3, 36.1, 28.9, 28.7, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度: >96% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.44min; (M+H⁺) 438.3。

[1173] 实施例42

[1174] 1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺 (单一的对映异构体A)

[1175] 使用一般操作D及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基) 哌啶-4-甲酸 (如在实施例41中所述来制备) 和中间体9来制备标题化合物, 其为绝对立体化学未知的单一的对映异构体。NMR数据与实施例41产物的NMR数据匹配。纯度: 96.9%, 97.2% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.78min; (M+H⁺) 438.3。

[1176] 实施例43

[1177] 1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺 (单一的对映异构体B)

[1178] 使用一般操作D及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基) 哌啶-4-甲酸 (如在实施例41中所述来制备) 和中间体10来制备标题化合物, 其为绝对立体化学未知的单一的对映异构体。NMR数据与实施例41产物的NMR数据匹配。纯度: 100%, 99.4% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.78min; (M+H⁺) 438.3。

[1179] 实施例44

[1180] 1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1181] 使用一般操作D及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基) 哌啶-4-甲酸 (如在实施例41中所述来制备) 和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.16 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.89 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 8H), 2.40-2.21 (m, 2H), 1.97-1.51 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.3, 165.3, 163.3, 163.2, 161.7, 158.4, 133.8, 129.0, 128.9, 115.7, 115.5, 105.2, 63.2, 52.9, 46.6, 46.4, 44.3, 43.5, 30.2, 28.8, 28.7, 24.3, 22.9, 22.4 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.27min; (M+H⁺) 424.2。

[1182] 实施例45

[1183] 1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1184] 使用一般操作E及反应原料1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基) 哌啶-4-甲酸 (如在实施例41中所述来制备) 和奎宁环-3-胺来制备标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.26-8.13 (m, 2H), 7.86 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.89-4.72 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.72-2.36 (m, 5H), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.64-1.40 (m, 4H), 1.35-1.19 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 174.1, 163.7 (d, J=248.3Hz), 162.1, 161.3, 158.9, 133.4 (d, J=2.9Hz), 129.1 (d, J=8.7Hz), 115.6 (d, J=21.7Hz), 105.0, 54.4, 46.9, 46.3, 45.9, 43.1, 43.1, 42.1, 28.4, 28.1, 25.6, 25.6, 19.8 ppm。纯度: 95.2%, 99.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.73min; (M+H⁺) 410.3。

[1185] 实施例46

[1186] 1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1187] 向搅拌的2,6-二氯吡嗪(5.00g, 33.6mmol)在1,4-二氧杂环己烷(150mL)中的溶液中加入哌啶-4-甲酸乙酯(5.54g, 35.2mmol)和三乙胺(5.2mL, 37mmol)。将混合物加热回流过夜,然后浓缩。将残余物吸收在碳酸氢钠水溶液中且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(6-氯吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黄色油状物(8.50g, 94%)。向搅拌的该化合物(1.00g, 3.71mmol)在10:1 (v/v) 1,4-二氧杂环己烷/水(11mL)中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(0.622g, 4.44mmol)、碳酸钠(0.785g, 7.41mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.136g, 0.185mmol)。将混合物加热回流过夜。冷却后,反应混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黄色油状物(1.20g, 98%)。向搅拌的该产物在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/甲醇/水中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.730g, 18.3mmol)。过夜搅拌后,将反应混合物浓缩。将残余物溶解在水中,通过加入1N盐酸来酸化(pH~6)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸,其为黄色固体(0.600g, 54%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.100g, 34%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.13 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 3.05-2.83 (m, 8H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.96-1.48 (m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 173.9, 164.6, 162.7, 153.9, 148.3, 133.2, 129.0, 128.6, 115.7, 115.6, 59.5, 53.1, 47.6, 46.0, 44.2, 44.1, 44.0, 39.0, 36.0, 28.5, 28.2, 25.1, 24.1, 24.0 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS;保留时间:1.23min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438.0。

[1188] 实施例47

[1189] 1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体A)

[1190] 使用一般操作D及反应原料1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸(如在实施例46中所述来制备)和中间体9来制备标题化合物,其为绝对立体化学未知的单一的对映异构体。NMR数据与实施例46的NMR数据匹配。纯度:100%, 98.6% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.79min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438.4。

[1191] 实施例48

[1192] 1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体B)

[1193] 使用一般操作D及反应原料1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸(如在实施例46中所述来制备)和中间体10来制备标题化合物,其为绝对立体化学未知的单一的对映异构体。NMR数据与实施例46的NMR数据匹配。纯度:100%, 100% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.79min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 438.4。

[1194] 实施例49

[1195] 1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1196] 使用一般操作E及反应原料1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸(如在实施例46中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为浅棕色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.41(s, 1H), 8.29(m, 1H), 8.16-8.08(m, 2H), 7.47(br s, 1H), 7.36-7.28(m, 2H), 4.54-4.41(m, 2H), 3.02-2.85(m, 3H), 2.73-2.41(m, 6H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.84-1.51(m, 6H), 1.45-1.20(m, 5H) ppm。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ173.9, 162.9(d, J=246.8Hz), 153.6, 146.9, 133.1(d, J=2.9Hz), 129.8, 128.6(d, J=8.7Hz), 128.3, 115.6(d, J=21.6Hz), 62.1, 51.8, 46.2, 45.9, 43.8, 43.7, 42.1, 29.1, 27.9, 27.7, 24.2, 22.7, 22.3 ppm。纯度: 100%, 97.7% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.77min; (M+H⁺) 424.2。

[1197] 实施例50

[1198] 1-(4-(4-氟苯基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1199] 用2,4-二氯-1,3,5-三嗪代替2,6-二氯吡嗪,使用与在实施例46中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.60(s, 1H), 8.43-8.40(m, 2H), 7.12(t, J=8.5Hz, 2H), 5.43(s, 1H), 5.02-4.88(m, 2H), 3.04-2.82(m, 8H), 2.40-2.36(m, 2H), 1.95-1.48(m, 13H) ppm。¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ173.6, 169.6, 166.4, 166.1, 164.4, 163.7, 132.5, 132.4, 130.8, 130.7, 115.5, 115.3, 59.5, 53.0, 47.5, 46.1, 44.0, 42.8, 42.6, 39.1, 36.0, 28.8, 28.6, 25.0, 24.2, 24.1 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.20min; (M+H⁺) 439.0。

[1200] 实施例51

[1201] 1-(2-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1202] 向搅拌的2,4-二氯嘧啶(2.00g, 13.4mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中加入哌啶-4-甲酸乙酯(1.73g, 12.1mmol)和三乙胺(1.49g, 14.8mmol)。将混合物在65℃加热过夜。冷却后,将反应混合物滤除固体且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(2-氯嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黄色油状物(2.50g, 69%)。向搅拌的该产物在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)和水(8mL)的混合物中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(0.780g, 5.60mmol)、碳酸钠(2.37g, 22.4mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.204g, 0.279mmol)。将混合物在90℃加热6小时,然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用二氯甲烷/甲醇洗脱剂)来纯化,得到1-(2-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为白色固体(0.500g, 27%)。向搅拌的该中间体在1:1(v/v)甲醇/水(20mL)中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.303g, 7.58mmol)。3小时后,将反应混合物浓缩。将残余物溶解在水中,通过加入1N盐酸来酸化(pH~6)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到1-(2-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸,其为白色固体(0.430g, 94%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.096g, 22%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.37(d, J=5.0Hz, 1H), 8.07-8.04(m, 2H), 7.15(t, J=9.0Hz, 2H), 6.89(d, J=10.0Hz, 1H), 5.38(s, 1H), 4.97-4.95(m, 2H), 3.02-2.83(m, 8H), 2.39-2.37(m, 2H), 1.96-1.51(m, 13H) ppm。¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ174.1, 165.3, 163.3, 163.2, 161.7, 158.4, 133.8, 129.0, 128.9, 115.7, 115.5, 105.2, 59.4, 53.1, 47.6, 46.1, 44.6, 43.5, 39.3, 36.1, 28.9, 28.7, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度: >96% (214和254nm) LCMS; 保

留时间:1.44min; (M+H⁺) 438.3。

[1203] 实施例52

[1204] 4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-1-甲酰胺

[1205] 向搅拌的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.05g, 3.40mmol)在5:1(v/v)1,4-二氧杂环己烷/水(30mL)中的溶液中加入3-溴联苯(0.660g, 2.80mmol)、碳酸钾(1.16g, 8.39mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(II)(0.102g, 0.139mmol)。将混合物在80℃加热过夜。冷却后,反应混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过中性氧化铝快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-([1,1'-联苯]-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯,其为浅黄色油状物(0.900g, 64%)。将搅拌的该化合物(0.900g, 2.50mmol)和10%钼/炭(50%水; 0.180g)在乙酸乙酯(30mL)中的混悬液在真空和氮气之间循环几次。最后一次排空后,反应混合物用氢气再次填充。将混合物搅拌过夜,然后用硅藻土过滤。将滤液与硅藻土的乙酸乙酯淋洗液合并且浓缩,得到4-([1,1'-联苯]-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(0.898g, 90%)。向搅拌的该产物(0.898g, 2.66mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2.5mL)。将混合物搅拌过夜,然后浓缩。将残余物吸收在碳酸钠水溶液中且用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到4-([1,1'-联苯]-3-基)哌啶,其为浅黄色油状物(0.569g, 90%)。使用一般操作A使该化合物与中间体5反应,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.60-7.58(d, J=7.5Hz, 2H), 7.47-7.35(m, 6H), 7.21-7.20(d, J=7.5Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 4.11-4.05(m, 2H), 3.06-2.98(m, 4H), 2.94-2.88(m, 4H), 2.76-1.75(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.96-1.87(m, 5H), 1.78-1.55(m, 8H) ppm。¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ157.1, 146.0, 141.5, 141.2, 129.0, 128.7, 127.3, 127.2, 125.7, 125.7, 125.3, 58.8, 53.1, 47.7, 46.0, 45.0, 45.0, 42.7, 39.0, 36.3, 33.2, 25.9, 23.9, 23.6 ppm。纯度:>99%(214和254nm) LCMS; 保留时间:1.99min; (M+H⁺) 418.4。

[1206] 实施例53

[1207] 4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-1-甲酰胺

[1208] 用4-溴联苯代替3-溴联苯,使用与在实施例52中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.60-7.56(m, 4H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.35(t, J=7.5Hz, 1H), 7.30-7.289(d, J=8.0Hz, 2H), 4.43(s, 1H), 4.10-4.05(m, 2H), 3.08-2.85(m, 8H), 2.76-2.71(m, 1H), 2.44-2.42(m, 1H), 1.97-1.53(m, 13H) ppm。¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ157.0, 144.6, 140.9, 139.4, 128.7, 127.3, 127.1, 127.0, 58.9, 53.2, 47.7, 46.2, 45.0, 44.9, 42.3, 39.7, 36.5, 33.1, 33.1, 25.9, 24.4, 24.1 ppm。纯度:>99%(214和254nm) LCMS; 保留时间:1.99min; (M+H⁺) 418.4。

[1209] 实施例54

[1210] 1-(5-氟-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1211] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.25(d, J=3.5Hz, 1H), 8.14-8.11(m, 2H), 7.20-7.16(m, 2H), 5.41(br s, 1H), 4.84-4.81(m, 2H), 3.02-2.78(m, 8H), 2.38-2.33(m, 1H), 2.18-2.16(m, 1H), 1.95-1.92(m, 2H), 1.80-1.70(m, 4H),

1.56-1.46 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ174.2, 165.1, 163.1, 158.3, 158.2, 150.5, 150.2, 150.1, 148.5, 146.8, 146.6, 131.12, 131.05, 131.0, 130.3, 130.25, 130.23, 130.21, 115.6, 115.4, 63.4, 52.9, 46.6, 46.4, 44.14, 44.09, 30.3, 28.7, 28.6, 24.4, 23.1, 22.5 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.50min; (M+H⁺) 442.2。

[1212] 实施例55

[1213] 1-(5-氟-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1214] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.25 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.18 (t, J=8.5Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 2H), 3.04-2.83 (m, 8H), 2.39-2.34 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 3H), 1.82-1.53 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ174.0, 165.1, 163.1, 158.27, 158.25, 150.5, 150.23, 150.16, 148.5, 146.8, 146.6, 131.1, 131.04, 130.99, 130.3, 130.25, 130.23, 130.20, 115.6, 115.4, 59.5, 53.1, 47.6, 46.1, 44.4, 44.12, 44.09, 39.3, 36.1, 28.8, 28.5, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.52min; (M+H⁺) 456.2。

[1215] 实施例56

[1216] 1-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1217] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.21 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.03 (dd, J=7.0Hz和2.0Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 2H), 4.21 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.80 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.06-2.83 (m, 8H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 3H), 1.77-1.51 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ174.1, 160.7, 158.3, 150.9, 150.8, 150.7, 148.5, 146.3, 146.1, 130.6, 130.5, 126.8, 114.5, 70.9, 67.3, 59.4, 59.2, 53.1, 47.6, 46.1, 44.5, 44.2, 44.1, 39.3, 36.1, 28.9, 28.6, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.33min; (M+H⁺) 512.3。

[1218] 实施例57

[1219] 1-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1220] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.8Hz和1.6Hz, 2H), 7.02 (dd, J=7.2Hz和2.0Hz, 2H), 6.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.30-4.17 (m, 4H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.07-2.83 (m, 8H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.94-1.50 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ174.3, 159.3, 156.7, 152.2, 137.8, 137.6, 135.5, 135.3, 130.0, 126.8, 114.7, 107.4, 70.9, 67.4, 63.0, 59.2, 52.9, 46.6, 46.4, 46.0, 43.9, 30.9, 30.1, 28.5, 28.4, 24.3, 22.8, 22.3 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.27min; (M+H⁺) 497.3。

[1221] 实施例58

[1222] 1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1223] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10-2.80 (m, 8H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.97-1.45 (m, 13H) ppm。纯度:99.1% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.89min; (M+H⁺) 526.4。

[1224] 实施例59

[1225] 1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1226] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 4H), 2.88-2.71 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 5H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.87min; (M+H⁺) 512.4。

[1227] 实施例60

[1228] 1-(5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1229] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.86-4.83 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.09-2.83 (m, 8H), 2.42-2.18 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 3H), 1.83-1.51 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 174.1, 158.4, 151.2, 151.1, 150.9, 148.4, 146.7, 146.4, 140.9, 133.5, 133.4, 129.0, 127.5, 74.2, 59.4, 58.2, 53.1, 47.7, 46.0, 44.5, 44.1, 39.0, 36.0, 30.9, 28.8, 28.6, 25.1, 24.1, 23.9 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm);保留时间:1.40min; (M+H⁺) 482.2。

[1230] 实施例61

[1231] 1-(5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1232] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J=

3.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.58 (br s, 1H), 4.86-4.83 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.01-2.84 (m, 8H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.80-1.48 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 174.3, 158.3, 151.2, 151.1, 150.9, 148.4, 146.7, 146.4, 140.9, 133.4, 129.0, 128.9, 127.5, 74.2, 63.2, 58.2, 52.9, 46.6, 46.4, 44.2, 44.1, 30.9, 30.1, 28.7, 28.6, 24.3, 22.9, 22.4 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.38min; (M+H⁺) 468.3。

[1233] 实施例62

[1234] 1-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1235] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.12 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.57 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.18-2.89 (m, 8H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 2.01-1.53 (m, 10H), 1.47 (s, 3H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.96min; (M+H⁺) 526.3。

[1236] 实施例63

[1237] 1-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1238] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.13 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.57 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 4H), 2.88-2.71 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.56-1.38 (m, 5H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.95min; (M+H⁺) 512.3。

[1239] 实施例64

[1240] 1-(4-(3,4-二氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1241] 用3,4-二氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.87 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.44 (br, 1H), 4.96-4.93 (m, 2H), 3.06-2.87 (m, 8H), 2.41-2.39 (m, 2H), 1.97-1.52 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.1, 162.1, 161.7, 158.9, 152.9, 152.8, 151.6, 151.5, 150.9, 150.8, 149.7, 149.6, 134.9, 123.2, 123.1, 117.4, 117.3, 117.1, 116.2, 116.0, 105.0, 59.4, 53.0, 47.6, 46.0, 44.5, 43.7, 43.5, 39.0, 36.0, 28.9, 28.7, 25.1, 24.1, 23.9 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.23min; (M+H⁺) 456.2。

[1242] 实施例65

[1243] 1-(4-(3,5-二氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1244] 用3,5-二氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.87 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 2H), 3.06-2.87 (m, 8H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 3H), 1.94-1.52 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.1, 164.3, 164.2, 162.3, 162.2, 161.8, 161.7, 158.9, 141.3, 141.2, 109.9, 109.7, 105.7, 105.5, 105.3, 59.4, 53.0, 47.6, 46.0, 44.4, 43.5, 39.0, 36.0, 28.9, 28.6, 25.1, 24.1, 23.9 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:2.00min; (M+H⁺) 456.3。

[1245] 实施例66

[1246] 1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1247] 用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.32 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.88 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.98-4.95 (m, 2H), 4.20 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.79 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.01-2.83 (m, 8H), 2.38-2.36 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 3H), 1.78-1.50 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.1, 163.8, 161.8, 160.8, 158.0, 130.3, 128.4, 114.6, 104.9, 70.9, 67.4, 59.4, 59.2, 53.1, 47.6, 46.1, 44.7, 43.5, 39.3, 36.1, 28.9, 28.7, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.13min; (M+H⁺) 494.3。

[1248] 实施例67

[1249] 1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1250] 用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.00 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.89 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.99-4.96 (m, 2H), 4.14 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.60 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.02-2.83 (m, 8H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.98-1.52 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.1, 163.9, 161.8, 161.0, 158.0, 130.1, 128.5, 114.5, 104.9, 69.1, 65.0, 59.4, 58.7, 53.1, 47.6, 46.1, 44.7, 43.5, 39.2, 36.1, 29.6, 29.0, 28.8, 25.1, 24.3, 24.1 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.28min; (M+H⁺) 508.3。

[1251] 实施例68

[1252] 1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1253] 用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸且用中间体5代替中间体1,使用与在实施例33中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.92 (dd, J=8.0Hz和2.0Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H),

3.81-3.79 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.01-2.79 (m, 8H), 2.40 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.97-1.53 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.2, 158.3, 151.9, 141.8, 134.5, 129.4, 128.2, 118.5, 115.3, 115.1, 114.8, 71.1, 67.4, 59.4, 59.2, 53.1, 49.6, 49.5, 47.6, 46.1, 44.1, 39.2, 36.1, 29.1, 28.9, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间: 1.19min; (M+H⁺) 492.3。

[1254] 实施例69

[1255] 1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1256] 用2-(4-(2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用中间体5代替中间体1,使用与在实施例33中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.99-4.96 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.05-2.84 (m, 8H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 3H), 1.94-1.51 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.2, 164.1, 161.8, 158.3, 140.7, 137.1, 127.9, 127.1, 105.5, 72.9, 72.0, 69.4, 59.4, 59.1, 53.1, 47.7, 46.0, 44.6, 43.5, 38.9, 36.0, 31.0, 29.0, 28.7, 25.1, 24.0, 23.9 ppm。纯度:>98% LCMS (214nm和254nm); 保留时间: 1.29min; (M+H⁺) 508.3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.08-2.78 (m, 8H), 2.41 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.01-1.52 (m, 13H) ppm。纯度:>95% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.38min; (M+H⁺) 418.3。

[1257] 实施例70

[1258] 1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1259] 用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.94 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.99-4.96 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.02-2.85 (m, 8H), 2.39-2.37 (m, 2H), 1.96-1.51 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 174.1, 164.1, 161.8, 158.3, 140.7, 137.1, 127.7, 127.0, 105.5, 74.2, 59.4, 58.2, 53.1, 47.6, 46.1, 44.6, 43.5, 39.2, 36.1, 29.0, 28.7, 25.1, 24.2, 24.1 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间: 1.82min; (M+H⁺) 464.4。

[1260] 实施例71

[1261] 1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1262] 用2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.89 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.98-4.95 (m, 2H), 4.86-4.74 (dt, J=48Hz和4.0Hz, 1H), 4.33-

4.26 (dt, $J=27\text{Hz}$ 和 4.0Hz , 1H), 3.03–2.83 (m, 8H), 2.39–2.36 (m, 2H), 1.97–1.51 (m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.1, 163.7, 161.8, 160.4, 158.1, 130.8, 128.5, 114.6, 104.9, 82.5, 81.1, 67.2, 67.1, 59.4, 53.1, 47.6, 46.1, 44.7, 43.5, 39.3, 36.1, 29.0, 28.7, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度: $>99\%$ LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.47min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 482.2。

[1263] 实施例72

[1264] 1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1265] 用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用奎宁环-3-胺代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.99 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 4.16 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.40–3.37 (m, 4H), 3.08–2.71 (m, 7H), 2.50–2.46 (m, 1H), 2.11–1.56 (m, 11H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 174.8, 163.8, 161.7, 161.1, 158.0, 130.0, 128.4, 114.5, 104.8, 69.1, 64.9, 58.7, 55.3, 47.3, 46.6, 46.0, 43.8, 43.5, 30.9, 29.6, 28.9, 28.6, 25.4, 25.1, 19.7 ppm。纯度: $>99\%$ LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.26min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 480.3。

[1266] 实施例73

[1267] 1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1268] 用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.36–8.34 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.95 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00–2.76 (m, 8H), 2.40–2.35 (m, 1H), 2.15–2.13 (m, 1H), 1.95–1.47 (m, 11H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 174.3, 164.1, 161.8, 158.3, 140.7, 137.1, 127.8, 127.1, 105.5, 74.3, 63.4, 58.2, 52.9, 46.6, 46.4, 44.4, 43.5, 30.3, 28.8, 28.7, 24.4, 23.1, 22.5 ppm。纯度: $>96\%$ LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.25min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 450.3。

[1269] 实施例74

[1270] 1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1271] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.99–4.96 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.66–3.60 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.05–2.84 (m, 8H), 2.42–2.37 (m, 2H), 1.97–1.95 (m, 3H), 1.94–1.51 (m, 10H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.2, 164.1, 161.8, 158.3, 140.7, 137.1, 127.9, 127.1, 105.5, 72.9, 72.0, 69.4, 59.4, 59.1, 53.1, 47.7, 46.0, 44.6, 43.5, 38.9, 36.0, 31.0, 29.0, 28.7, 25.1, 24.0, 23.9 ppm。纯度: $>98\%$ LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.29min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 508.3。

[1272] 实施例75

[1273] 4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1274] 用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.36 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.94 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.04-2.83 (m, 6H), 2.34-2.21 (m, 4H), 1.95-1.61 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ171.1, 170.9, 164.1, 161.7, 158.3, 140.7, 140.0, 127.8, 127.1, 105.8, 96.2 (d, J=185.6Hz), 74.2, 59.3, 58.2, 53.1, 47.6, 46.0, 39.2, 39.0, 36.2, 32.2, 32.0, 31.7, 25.0, 24.3, 24.1 ppm。纯度:>97% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.37min; (M+H⁺) 482.2。

[1275] 实施例76

[1276] 4-氟-1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1277] 用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.33 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.98 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.91 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.39 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.13 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.59 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.01-3.26 (m, 2H), 3.05-2.82 (m, 6H), 2.31-2.05 (m, 6H), 1.86-1.51 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ171.4, 171.2, 163.9, 161.7, 161.1, 158.0, 130.0, 128.5, 114.5, 105.2, 97.1, 69.1, 64.9, 63.0, 58.7, 52.7, 46.5, 46.4, 39.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 30.1, 29.6, 24.2, 22.8, 22.3 ppm。纯度:>96% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.54min; (M+H⁺) 512.3。

[1278] 实施例77

[1279] 4-氟-1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1280] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.24 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.34 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.75-4.72 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 6H), 2.35-2.17 (m, 3H), 1.96-1.50 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ171.1, 170.9, 158.2, 151.3, 146.8, 140.9, 133.3, 129.0, 127.6, 97.0, 72.8, 72.0, 69.5, 59.3, 59.1, 53.0, 47.6, 46.0, 39.9, 38.8, 36.2, 35.1, 31.8, 31.7, 25.0, 24.2, 24.0 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.57min; (M+H⁺) 544.3。

[1281] 实施例78

[1282] 4-氟-1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体A)

[1283] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用中间体9代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.34 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.09-2.78 (m, 6H), 2.36-2.10 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.67-1.46 (m, 5H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.92min; (M+H⁺) 544.5。

[1284] 实施例79

[1285] 4-氟-1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体B)

[1286] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用中间体10代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.34 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.09-2.78 (m, 6H), 2.36-2.10 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.67-1.46 (m, 5H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.92min; (M+H⁺) 544.5。

[1287] 实施例80

[1288] 4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1289] 用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.90 (d, J=13.5Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.31 (t, J=13.0Hz, 2H), 3.08-2.88 (m, 6H), 2.34-2.20 (m, 5H), 1.91-1.53 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.4, 171.3, 164.2, 161.7, 158.4, 140.7, 137.0, 127.8, 127.1, 105.9, 96.9, 95.4, 74.2, 62.6, 58.2, 52.7, 46.4, 46.2, 39.3, 32.1, 31.9, 31.8, 31.0, 30.1, 24.2, 22.6, 22.0 ppm。纯度:>97% LCMS (214nm和254nm);保留时间:1.50min; (M+H⁺) 468.3。

[1290] 实施例81

[1291] (S)-4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1292] 用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体11代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.97 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.40 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.34-3.28 (m,

2H), 3.02–2.82 (m, 6H), 2.34–2.20 (m, 5H), 1.91–1.51 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 171.3, 171.2, 164.2, 161.7, 158.3, 140.7, 137.0, 127.8, 127.1, 105.9, 96.9, 95.4, 74.2, 63.2, 58.2, 52.8, 46.6, 46.4, 39.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 30.1, 24.2, 23.0, 22.4 ppm. 纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.38min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 468.2。

[1293] 实施例82

[1294] 4-氟-1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1295] 用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.89–4.86 (m, 2H), 4.13 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.32–3.26 (m, 2H), 3.05–2.91 (m, 6H), 2.41–1.59 (m, 16H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.3, 171.1, 163.9, 161.7, 161.1, 158.0, 129.9, 128.5, 114.5, 105.2, 97.2, 69.1, 64.9, 59.2, 58.7, 52.8, 47.5, 45.9, 39.3, 38.2, 36.0, 32.2, 32.0, 31.9, 31.7, 29.6, 25.0, 23.6, 23.4, 23.3 ppm. 纯度: >96% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.57min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 526.4。

[1296] 实施例83

[1297] 4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1298] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸, 用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.67–3.60 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.30 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.97–2.83 (m, 6H), 2.35–2.19 (m, 3H), 1.91–1.51 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 171.3, 171.2, 164.2, 161.7, 158.4, 140.7, 137.0, 127.9, 127.1, 105.9, 96.9, 95.4, 72.9, 72.0, 69.4, 63.2, 59.1, 52.8, 46.5, 46.4, 39.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 31.0, 30.1, 24.2, 23.0, 22.4 ppm. 纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.34min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512.3。

[1299] 实施例84

[1300] (S)-4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1301] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸, 用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体11代替中间体5, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.67–3.59 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.33–3.27 (m, 2H), 3.03–2.81 (m, 6H), 2.33–2.20 (m, 4H), 1.92–1.85 (m, 3H), 1.59–1.49 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.4, 171.2, 164.2, 161.7, 158.3,

140.8, 137.0, 127.8, 127.1, 105.9, 96.9, 95.4, 72.9, 72.0, 69.4, 63.1, 59.1, 52.8, 46.5, 46.4, 39.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 30.1, 24.2, 22.9, 22.3 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.34min; (M+H⁺) 512.3。

[1302] 实施例85

[1303] 4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1304] 用(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 硼酸代替4-氟苯基硼酸, 用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.58 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.89-4.86 (m, 2H), 4.21 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.81 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 6H), 2.38-2.20 (m, 3H), 1.94-1.56 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.7, 171.5, 163.9, 161.7, 160.8, 158.1, 130.2, 128.5, 114.6, 105.3, 96.9, 95.4, 70.9, 67.3, 61.4, 59.3, 54.8, 52.5, 46.2, 45.9, 39.2, 32.1, 31.9, 31.8, 31.7, 30.9, 29.8, 24.2, 24.1, 21.8, 21.3 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.32min; (M+H⁺) 497.9。

[1305] 实施例86

[1306] (S)-4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1307] 用(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 硼酸代替4-氟苯基硼酸, 用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体11代替中间体5, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.02 (dd, J=11.0Hz 和 2.5Hz, 2H), 7.02 (dd, J=11.0Hz 和 2.5Hz, 2H), 6.91 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.89-4.86 (m, 2H), 4.20 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.95-2.74 (m, 6H), 2.33-2.18 (m, 3H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.3, 171.2, 163.9, 161.7, 160.8, 158.1, 130.3, 128.5, 114.6, 105.2, 96.9, 95.4, 70.9, 67.3, 63.3, 59.2, 52.8, 46.5, 46.4, 39.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 30.1, 24.2, 23.0, 22.4 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.35min; (M+H⁺) 498.2。

[1308] 实施例87

[1309] 4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基) 苯基) 嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1310] 用2-(4-(2-氟乙氧基) 苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸, 用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用奎宁环-3-胺代替中间体5, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.93 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.91-4.76 (m, 4H), 4.32-4.06 (dt, J=19.5Hz 和 4.5Hz, 2H), 4.07-4.06 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 3H), 3.12-2.80 (m, 5H), 2.32-1.62 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.9, 171.7, 163.8, 161.6, 160.4, 158.2, 130.7, 128.6, 114.6, 105.2, 96.8, 82.5, 81.1, 67.2, 67.0, 55.1, 47.1, 46.5, 45.8, 39.2, 32.2, 32.1, 31.9, 25.4, 24.9, 19.5 ppm。纯度: >95% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.31min; (M+H⁺) 472.0。

[1311] 实施例88

[1312] (S)-4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1313] 用2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用(S)-奎宁环-3-胺代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.36 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (dd, J=7.0Hz和2.0Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.93 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.65 (t, J=6.5Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 3H), 4.77 (t, J=4.0Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 4H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.75-1.70 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ171.8, 171.6, 163.8, 161.6, 160.4, 158.2, 130.6, 128.6, 114.6, 105.2, 97.1, 95.2, 82.7, 81.0, 67.2, 67.0, 55.7, 47.3, 46.6, 46.0, 39.2, 32.2, 32.1, 32.0, 31.9, 25.5, 25.4, 19.8 ppm。纯度:>95% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.35min; (M+H⁺) 472.2。

[1314] 实施例89

[1315] 4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1316] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.39 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.67-3.61 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 6H), 2.38-2.24 (m, 3H), 1.89-1.52 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ171.1, 171.0, 164.2, 161.7, 158.4, 140.7, 137.0, 127.9, 127.1, 124.8, 105.9, 96.9, 95.5, 72.9, 72.0, 69.4, 59.3, 59.1, 53.0, 47.5, 46.0, 39.3, 38.9, 36.2, 32.2, 32.0, 31.9, 31.7, 31.0, 25.0, 24.2, 24.0 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.36min; (M+H⁺) 526.3。

[1317] 实施例90

[1318] 4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1319] 用2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.36 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.93 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 4H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.11-2.88 (m, 6H), 2.40-2.21 (m, 3H), 2.04-1.53 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ171.2, 171.1, 163.8, 161.7, 160.4, 158.2, 130.7, 128.6, 114.6, 105.3, 97.0, 95.5, 82.5, 81.1, 67.2, 67.1, 59.2, 52.8, 47.5, 45.9, 39.3, 38.4, 36.1, 32.2, 32.0, 31.9, 31.7, 25.0, 23.8, 23.6 ppm。纯度:>96% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.33min; (M+H⁺) 500.0。

[1320] 实施例91

[1321] 4-氟-1-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1322] 用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.37 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.21 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.80 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 6H), 2.41-2.22 (m, 3H), 2.01-1.53 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.4, 171.2, 160.8, 158.1, 151.0, 150.9, 150.7, 148.7, 146.4, 146.2, 130.6, 130.5, 126.7, 114.5, 96.8, 95.3, 70.9, 67.3, 63.7, 59.3, 59.1, 52.2, 47.1, 45.4, 39.9, 37.3, 35.7, 32.0, 31.8, 31.7, 31.5, 25.0, 22.8, 22.6 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.44min; (M+H⁺) 530.2。

[1323] 实施例92

[1324] 4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1325] 用2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.92 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.41 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.88-4.74 (m, 4H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 6H), 2.41-2.19 (m, 3H), 1.96-1.52 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 171.4, 171.2, 163.8, 161.7, 160.4, 158.1, 130.7, 128.6, 114.6, 105.3, 97.1, 95.2, 82.6, 80.9, 67.3, 67.1, 63.0, 52.8, 46.5, 46.3, 39.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 30.9, 30.1, 24.2, 22.8, 22.3 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.32min; (M+H⁺) 486.0。

[1326] 实施例93

[1327] 4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1328] 用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸且用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.21 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.81 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 6H), 2.40-2.21 (m, 3H), 2.01-1.53 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 171.2, 171.0, 163.9, 161.7, 160.8, 158.1, 130.3, 128.5, 114.6, 105.2, 97.2, 95.3, 70.9, 67.3, 59.3, 53.0, 47.5, 46.0, 39.3, 38.7, 36.2, 32.2, 32.0, 31.9, 31.7, 25.0, 24.1, 23.8 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.33min; (M+H⁺) 512.0。

[1329] 实施例94

[1330] 4-氟-1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌

啉-4-甲酰胺

[1331] 用4-氟哌啉-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啉-4-甲酸乙酯,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.36 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.7Hz, 2H), 6.89 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.92-4.76 (m, 2H), 3.36-3.19 (m, 2H), 3.10-2.73 (m, 6H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.02-1.68 (m, 6H), 1.67-1.40 (m, 5H) ppm。纯度:99.7% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.87min; (M+H⁺) 456.5。

[1332] 实施例95

[1333] 4-氟-1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啉-4-甲酰胺

[1334] 用4-氟哌啉-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啉-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.36 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.89 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.37 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 2H), 3.37-3.18 (m, 2H), 2.99-2.67 (m, 6H), 2.37-2.09 (m, 3H), 1.95-1.67 (m, 4H), 1.60-1.34 (m, 5H) ppm。纯度:99.7% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.92min; (M+H⁺) 442.5。

[1335] 实施例96

[1336] 1-(4-(4-(甲氧基甲基) 苯基) 嘧啶-2-基)-4-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啉-4-甲酰胺

[1337] 用2-(4-(甲氧基甲基) 苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用4-甲基哌啉-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啉-4-甲酸乙酯,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.35 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.92 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.09-2.74 (m, 6H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.87-1.45 (m, 10H), 1.27 (s, 3H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.83min; (M+H⁺) 478.4。

[1338] 实施例97

[1339] 1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基) 甲基) 苯基) 嘧啶-2-基)-4-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啉-4-甲酰胺

[1340] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基) 甲基) 苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用4-甲基哌啉-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啉-4-甲酸乙酯,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.36-8.35 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 6H), 3.41 (s, 3H), 3.08-2.84 (m, 6H), 2.42 (m, 1H), 2.07-1.50 (m, 13H), 1.27 (s, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ175.9, 164.0, 161.8, 158.3, 140.7, 137.0, 127.8, 127.0, 105.4, 72.9, 72.0, 69.4, 59.3, 59.1, 53.2, 47.8, 45.9, 41.9, 40.9, 39.2, 36.2, 34.9, 25.8, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度:>95% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.35min; (M+H⁺) 522.3。

[1341] 实施例98

[1342] 1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基) 甲基) 苯基) 嘧啶-2-基)-4-甲基-N-(3-甲基奎宁环-

3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1343] 用2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,用4-甲基哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例41中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.37 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.93 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.04-2.82 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.82-1.49 (m, 9H), 1.29 (s, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ176.0, 164.0, 161.8, 158.3, 140.7, 137.1, 127.8, 127.1, 105.4, 72.9, 72.0, 69.4, 63.2, 59.1, 52.8, 48.8, 46.6, 46.5, 41.8, 41.0, 34.9, 30.6, 25.8, 24.2, 23.0, 22.6 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.33min; (M+H⁺) 508.3。

[1344] 实施例99

[1345] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-4-羟基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1346] 向搅拌的2,4-二氯嘧啶(3.00g, 20.1mmol)在甲苯(25mL)中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(2.82g, 20.1mmol)、碳酸钾(8.32g, 60.3mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.630g, 0.545mmol)和1:1 (v/v)乙醇/水(36mL)。将混合物在55℃加热12小时,然后浓缩。残余物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-4-(4-氟苯基)嘧啶,其为黄色固体(2.50g, 61%)。向搅拌的该化合物(1.04g, 5.00mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入4-羟基哌啶-4-甲酸(0.910g, 5.00mmol)和碳酸铯(3.43g, 10.5mmol)。将混合物在100℃加热过夜,然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-甲酸,其为黄色固体(1.02g, 64%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.071g, 39%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.37 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.89 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.82 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 6H), 2.39 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.95-1.49 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ175.3, 165.3, 163.3, 163.2, 161.7, 158.4, 133.8, 129.0, 128.9, 115.7, 115.5, 105.2, 73.5, 59.0, 53.0, 47.8, 45.8, 39.5, 38.7, 36.1, 34.3, 34.1, 25.1, 24.1, 23.9 ppm。纯度:>98% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.52min; (M+H⁺) 454.3。

[1347] 实施例100

[1348] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1349] 向搅拌的2,4-二氯嘧啶(3.00g, 20.1mmol)在甲苯(25mL)中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(2.82g, 20.1mmol)、碳酸钾(8.32g, 60.3mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.630g, 0.545mmol)和1:1 (v/v)乙醇/水(36mL)。将混合物在55℃加热12小时,然后浓缩。残余物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-4-(4-氟苯基)嘧啶,其为黄色固体(2.50g, 61%)。向搅拌和冷却的该化合物(0.317g, 1.00mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散液;0.120g, 3.00mmol)。将混合物搅

拌30分钟,然后加入碘甲烷(0.187mL,3.00mmol),然后缓慢温热至室温且搅拌过夜。将反应混合物浓缩且将残余物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层与额外的乙酸乙酯萃取物合并,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-甲酸甲酯,其为黄色油状物(0.210g,61%)。向搅拌的该化合物(0.165g,0.500mmol)在甲醇(3mL)和水(1mL)中的溶液中加入氢氧化钠(0.100g,2.50mmol)。过夜搅拌后,溶液用2.0M盐酸酸化且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-甲酸,其为白色固体(0.157g,95%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.061g,44%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.37(d, $J=5.5\text{Hz}$,1H),8.07-8.05(m,2H),7.16(t, $J=8.5\text{Hz}$,2H),6.90(d, $J=5.5\text{Hz}$,1H),6.46(s,1H),4.70-4.67(m,2H),3.36-3.29(m,5H),3.08-2.87(m,6H),2.39(m,1H),2.13-1.51(m,13H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 173.5,165.6,163.2,163.1,161.8,158.4,133.9,133.8,129.0,128.9,115.7,115.5,105.2,79.3,59.0,53.1,51.7,47.6,46.1,39.6,38.8,36.4,31.4,30.4,25.0,24.1,24.0 ppm。纯度: $>98\%$ LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.38min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 468.3。

[1350] 实施例101

[1351] 4-甲氧基-1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1352] 用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例100中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.34(d, $J=5.0\text{Hz}$,1H),8.02(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),6.99(d, $J=9.0\text{Hz}$,2H),6.89(d, $J=5.0\text{Hz}$,1H),6.46(s,1H),4.69(s,2H),4.14(t, $J=6.5\text{Hz}$,2H),3.60(t, $J=6.0\text{Hz}$,2H),3.39-3.31(m,8H),3.12-2.91(m,6H),2.43(m,1H),2.12-1.52(m,15H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 173.7,163.9,161.8,161.0,158.0,130.1,128.5,114.5,104.9,79.4,69.1,64.9,58.9,58.8,53.0,51.8,47.6,46.0,39.6,38.3,36.2,31.5,30.4,29.6,25.0,23.7,23.6 ppm。纯度: $>96\%$ LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.36min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 538.3。

[1353] 实施例102

[1354] 1-(5-氟-4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1355] 用2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸且用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,使用与在实施例100中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.22(d, $J=4.0\text{Hz}$,1H),8.11(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),7.03(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),6.45(s,1H),4.87-4.75(dt, $J=47.5\text{Hz}$ 和4.0Hz,2H),4.58-4.56(m,2H),4.33-4.27(dt, $J=27.5\text{Hz}$ 和4.0Hz,2H),3.34(s,3H),3.31-3.27(m,2H),3.03-2.87(m,6H),2.37(m,1H),2.09-1.50(m,13H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 173.5,160.3,158.3,150.8,150.7,150.5,148.5,146.4,146.2,130.7,130.6,127.3,127.2,114.4,82.5,81.1,79.2,67.2,67.0,59.0,53.2,51.7,47.6,46.1,40.2,39.0,36.4,31.3,30.3,25.0,24.3,24.1 ppm。纯度: $>97\%$ LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.49min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 530.3。

[1356] 实施例103

[1357] 1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1358] 用2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸,使用与在实施例100中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.01 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.88 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.85-4.73 (dt, J=47.5Hz和4.0Hz, 2H), 4.68-4.66 (m, 2H), 4.32-4.24 (dt, J=27.5Hz和4.0Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 5H), 3.07-2.84 (m, 6H), 2.37 (s, 1H), 2.12-1.49 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ173.6, 163.7, 161.8, 160.4, 158.1, 130.8, 128.6, 114.6, 105.0, 82.5, 81.2, 79.4, 67.2, 67.1, 59.0, 53.2, 51.8, 47.6, 46.1, 39.6, 38.8, 36.4, 31.5, 30.4, 25.0, 24.1, 24.0 ppm。纯度:>96% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.35min; (M+H⁺) 512.3。

[1359] 实施例104

[1360] 1-(4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1361] 用2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,使用在实施例41中描述的反应顺序中的最先两步,得到中间体1-(4-(4-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯。向搅拌和冷却的(-70℃)该化合物(2.20g, 6.13mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入三溴化硼在二氯甲烷中的4.0M溶液(6.13mL, 24.5mmol)。将反应混合物在-70℃搅拌1小时,温热至0℃,然后再搅拌2小时。通过加入甲醇来淬灭后,将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。水相用二氯甲烷再次萃取且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用二氯甲烷/甲醇洗脱剂)来纯化,得到1-(4-(4-氟苯基)-5-羟基嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为棕色油状物(1.50g, 71%)。向搅拌的该化合物(0.900g, 2.61mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入1-溴-2-甲氧基乙烷(0.725g, 5.22mmol)和碳酸铯(2.55g, 7.83mmol)。将反应混合物在60℃搅拌4小时,然后用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和氯化钠水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为棕色油状物(0.550g, 52%)。向搅拌的该酯(0.550g, 1.36mmol)在1:1:1四氢呋喃/水/甲醇(9mL)中的溶液中加入氢氧化钠(0.273g, 6.82mmol)。3小时后,将反应混合物浓缩且将残余物吸收在水中。溶液通过加入1.0N盐酸来酸化(~pH 3),然后用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到1-(4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸,其为浅黄色固体(0.450g, 88%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为浅黄色固体(0.090g, 44%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.22-8.19 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.82 (d, J=13.5Hz, 2H), 4.03 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07-2.81 (m, 8H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.97-1.51 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ174.2, 164.7, 162.7, 157.7, 154.1, 148.0, 143.2, 132.2, 131.6, 131.5, 115.1, 114.9, 71.1, 71.0, 59.4, 59.1, 53.1, 47.6, 46.1, 44.6, 44.1, 39.3, 36.1, 28.9, 28.6, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度:>98% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.55min; (M+H⁺) 512.3。

[1362] 实施例105

[1363] 1-(4-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1364] 用2,4,6-三氯嘧啶代替2,4-二氯嘧啶,使用在实施例41中描述的反应顺序中的第一步,得到中间体2,4-二氯-6-(4-氟苯基)嘧啶。向搅拌的该化合物(0.800g,3.30mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中加入碳酸铯(3.23g,9.90mmol)。将混悬液在0℃搅拌30分钟,然后历时2-3分钟滴加2-甲氧基乙醇(0.201g,2.64mmol)。将混合物缓慢温热至室温,再搅拌2小时,然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-4-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶,其为无色油状物(0.470g,51%)。向搅拌的该化合物(0.300g,1.06mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.081mL,1.06mmol)和哌啶-4-甲酸乙酯(0.200g,1.28mmol)。将反应混合物在80℃加热过夜,冷却且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为无色油状物(0.400g,94%)。向搅拌的该中间体(0.400g,0.990mmol)在甲醇(2mL)、四氢呋喃(1mL)和水(1mL)中的溶液中加入氢氧化钠(0.199g,4.96mmol)。过夜搅拌后,将反应混合物浓缩。将残余物吸收在水中且溶液用1.0N盐酸酸化(~pH 3)。所得混悬液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到1-(4-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸,其为白色固体(0.320g,86%)。使用一般操作D及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为白色固体(0.100g,49%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.98(m, 2H), 7.15-7.11(m, 2H), 6.44(s, 1H), 5.37(s, 1H), 4.95(d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 4.52(t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.77(t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.47(s, 3H), 3.07-2.94(m, 6H), 2.88-2.84(m, 2H), 2.40-2.33(m, 2H), 1.95-1.51(m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 174.1, 170.6, 165.0, 164.2, 163.1, 161.4, 134.2, 134.1, 128.8, 115.5, 115.3, 92.0, 70.8, 64.8, 59.4, 59.1, 53.1, 47.7, 46.1, 44.7, 43.6, 39.2, 36.1, 30.9, 28.9, 28.7, 25.1, 24.3, 24.1 ppm。纯度:>97% LCMS(214nm和254nm); 保留时间:1.40min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 512.4。

[1365] 实施例106

[1366] 1-(4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1367] 向搅拌的4-溴-2-氟吡啶(1.76g,10.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入哌啶-4-甲酸乙酯(2.36g,15.0mmol)和碳酸钾(2.76g,20.0mmol)。将反应混合物在60℃加热过夜,然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4-溴吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为无色油状物(2.40g,76%)。向搅拌的该化合物在10:1 1,4-二氧杂环己烷/水(20mL)中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(0.536g,3.83mmol)、碳酸钾(1.10g,7.98mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(0.117g,0.160mmol)。将反应混合物在95℃加热过夜。用水稀释后,反应混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为白色固体(1.00g,95%)。使用在实施例41中描述的最后两步,将该中间体用于制备标题化合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.23(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.80-6.78(m, 2H), 5.37(s, 1H), 4.45-4.42(m, 2H), 3.07-2.80(m, 8H), 2.39-2.30(m, 2H), 1.98-1.50(m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz,

CDCl_3) δ 174.0, 164.1, 162.2, 159.9, 149.1, 148.4, 135.7, 128.7, 115.9, 115.7, 111.7, 105.1, 59.5, 53.1, 47.6, 46.1, 45.2, 44.4, 39.2, 36.1, 28.7, 28.4, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间: 1.04min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 437.2。

[1368] 实施例107

[1369] 1-(5-(4-氟苯基)吡啶-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1370] 在微波反应器中将3,5-二溴吡啶(0.500g, 2.11mmol)、哌啶-4-甲酸乙酯(1.60g, 10.2mmol)和碳酸铯(0.729g, 2.24mmol)的搅拌混合物在150℃加热1小时。将反应混合物冷却且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到1-(5-溴吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯, 其为黄色油状物(0.078g, 12%)。使用在实施例106中描述的最后三步, 将该中间体用于制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.06-2.85 (m, 8H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.99-1.54 (m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 173.8, 163.8, 161.8, 146.9, 139.0, 137.6, 135.8, 134.5, 128.9, 121.1, 116.0, 115.8, 59.5, 53.1, 48.6, 47.6, 46.1, 43.7, 39.2, 36.1, 28.8, 28.5, 25.1, 24.3, 24.2 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间: 1.19min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 437.3。

[1371] 实施例108

[1372] 1-(2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1373] 向搅拌的2,4-二氯吡啶(4.00g, 27.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)和水(25mL)的混合物中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(3.78g, 27.0mmol)、碳酸氢钠(2.27g, 27.03mmol)和二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.948g, 1.35mmol)。将反应混合物在80℃加热过夜, 然后浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中, 用水和氯化钠水溶液洗涤, 干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到4-氯-2-(4-氟苯基)吡啶, 其为无色固体(2.21g, 39%)。将该中间体(2.18g, 10.5mmol)与哌啶-4-甲酸乙酯(3.30g, 21.0mmol)、N,N-二异丙基乙胺(4.4mL, 25mmol)和乙腈(12mL)在密封的微波反应管中合并。在微波反应器中在搅拌下将混合物在180℃加热5小时。然后将反应混合物浓缩且将残余物吸收在乙酸乙酯中且用碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用乙酸乙酯反萃取且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到1-(2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯, 其为浅琥珀色油状物(2.88g, 84%)。使用在实施例41中描述的最后两步, 将该中间体用于制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 6.79 (dd, $J=6.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.03-2.69 (m, 8H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.82-1.44 (m, 9H), 1.41-1.27 (m, 4H) ppm。纯度: 95% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.46min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 437.4。

[1374] 实施例109

[1375] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1376] 使用一般操作D及反应原料1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(如在实施例41中所述来制备)和N-甲基奎宁环-3-胺来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.39

(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.08–8.05 (m, 2H), 7.17 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.99–4.96 (m, 2H), 4.58–4.54 (m, 1H), 3.33–2.83 (m, 12H), 2.08–1.55 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 175.6, 165.3, 163.3, 163.2, 161.8, 158.4, 133.9, 129.0, 128.9, 115.7, 115.5, 105.2, 51.1, 47.5, 46.8, 43.5, 28.4, 21.8 ppm. 纯度: >96% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.24min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 424.2。

[1377] 实施例110

[1378] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1379] 向搅拌的1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(如在实施例41中所述来制备; 0.200g, 0.607mmol)和中间体3 (0.094g, 0.666mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入氢化钠在矿物油中的60%分散液(0.097g, 2.43mmol)和4Å分子筛。将混合物加热回流两夜, 然后滤除固体且浓缩。残余物通过反相制备性HPLC来纯化, 得到标题化合物, 其为黄色油状物(0.066g, 27%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.09–8.05 (m, 2H), 7.17 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 5.05–5.00 (m, 1H), 4.83–4.80 (m, 2H), 3.22–2.85 (m, 8H), 2.66–2.59 (m, 1H), 2.06–1.56 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.0, 165.3, 163.3, 163.2, 161.7, 158.4, 133.8, 129.0, 128.9, 115.7, 115.5, 105.1, 78.1, 51.8, 47.9, 45.2, 43.2, 41.8, 33.4, 30.3, 28.0, 24.9, 22.3 ppm. 纯度: >98% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.47min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 425.2。

[1380] 实施例111

[1381] 1-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1382] 用2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4-氟苯基硼酸, 用氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.33–4.30 (m, 4H), 4.15 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.39–3.36 (m, 4H), 3.07–2.99 (m, 4H), 2.89–2.86 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.12–2.07 (m, 2H), 1.99–1.54 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 171.5, 161.1, 160.0, 151.5, 151.4, 149.5, 146.4, 146.2, 130.7, 130.6, 126.1, 114.4, 69.1, 64.9, 59.9, 58.8, 53.3, 53.0, 47.2, 46.4, 39.0, 36.1, 35.2, 30.9, 29.5, 24.9, 24.0 ppm. 纯度: >98% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.41min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 498.3。

[1383] 实施例112

[1384] 1-(5-氟-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1385] 用氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.12–8.09 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.32–4.27 (m, 4H), 3.36–3.33 (m, 1H), 3.01–2.80 (m, 6H), 2.38 (m, 1H), 1.97–1.52 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 171.3, 165.3, 163.3, 160.0, 159.9, 151.4, 150.7, 149.4, 146.9, 146.7, 131.2, 131.1, 129.9, 129.8, 115.7, 115.5, 59.9, 53.2, 53.0, 47.1, 46.5,

39.2, 36.2, 35.1, 24.8, 24.2, 24.1 ppm。纯度: >98% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.34min; (M+H⁺) 428.2。

[1386] 实施例113

[1387] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1388] 用氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯代替哌啶-4-甲酸乙酯, 使用与在实施例41中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.96 (d, J=4.5Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.35-4.33 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 6H), 2.38 (m, 1H), 1.97-1.52 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.2, 163.5, 163.4, 163.2, 158.4, 133.5, 129.1, 115.8, 115.6, 106.3, 60.0, 53.0, 52.9, 52.8, 47.2, 46.5, 39.2, 36.2, 35.4, 24.9, 24.2, 24.1 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.26min; (M+H⁺) 410.2。

[1389] 实施例114

[1390] 1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1391] 用氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯代替哌啶-4-甲酸乙酯, 使用与在实施例33中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.52 (m, 2H), 7.30 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 4H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 6H), 2.40 (s, 1H), 1.98-1.55 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.6, 163.4, 161.4, 151.9, 141.2, 137.7, 129.4, 128.8, 128.7, 117.2, 115.5, 115.4, 110.8, 110.4, 59.8, 55.1, 55.0, 53.1, 47.3, 46.4, 39.1, 36.3, 36.2, 24.9, 24.2 ppm。纯度: >98% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.42min; (M+H⁺) 408.3。

[1392] 实施例115

[1393] 1-(4-(4-氟苯氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1394] 向搅拌的4-氟苯酚(0.448g, 4.00mmol)在四氢呋喃(35mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.493g, 4.40mmol)。30分钟后, 加入2,4-二氯嘧啶(0.596g, 4.00mmol)且将反应混合物再搅拌6小时。此时将反应混合物过滤以除去混悬的固体且将滤液浓缩, 得到粗2-氯-4-(4-氟苯氧基)嘧啶, 其为白色固体(0.827g, 92%)。将该中间体(0.548g, 2.40mmol) (其洁净得足以不经纯化即使用)与哌啶-4-甲酸乙酯(0.452g, 2.88mmol)和三乙胺(1.0mL, 7.2mL)在乙醇(10mL)中合并。将搅拌的混合物在80℃加热过夜, 然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到1-(4-(4-氟苯氧基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯, 其为浅黄色油状物(0.639g, 76%)。向搅拌的该中间体(0.330g, 0.960mmol)在1:1 (v/v) 甲醇/水(4mL)中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.192g, 4.80mmol)。过夜搅拌后, 将反应混合物浓缩。将残余物溶解在水中, 通过加入1N盐酸来酸化(pH~3)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)且浓缩, 得到1-(4-(4-氟苯氧基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸, 其为白色固体(0.288g, 95%)。使用一般操作D及中间体5, 对该羧酸进行酰胺偶联, 得到标题化合物, 其为白色固体(0.019g, 7%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=5.5Hz, 1H),

7.12-7.05 (m, 4H), 5.99 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 2H), 3.01-2.80 (m, 8H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.91-1.47 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 173.9, 169.9, 161.5, 160.9, 159.5, 158.9, 148.5, 123.2, 116.1, 115.9, 95.5, 59.5, 53.2, 47.6, 46.2, 44.5, 43.4, 39.4, 36.1, 28.8, 28.5, 25.1, 24.4, 24.2 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.32min; (M+H⁺) 454.3。

[1395] 实施例116

[1396] 4-氟-1-(4-(4-氟苯氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1397] 用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,使用与在实施例115中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.31 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.03 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.62-4.41 (m, 2H), 3.22-2.76 (m, 8H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.26-2.02 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 5H), 1.67-1.42 (m, 5H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.82min; (M+H⁺) 472.4。

[1398] 实施例117

[1399] 4-氟-1-(4-(4-氟苯氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1400] 用2,4-二氯三嗪代替2,4-二氯嘧啶且用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯,使用与在实施例115中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.03 (m, 4H), 6.32 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 3.34-3.11 (m, 2H), 3.10-2.74 (m, 6H), 2.37-2.05 (m, 3H), 2.02-1.43 (m, 11H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.74min; (M+H⁺) 473.5。

[1401] 实施例118

[1402] 4-氟-1-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1403] 用4-(2-甲氧基乙氧基)苯酚代替4-氟苯酚,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例115中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.32 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.14 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.79 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.09-2.75 (m, 8H), 2.18-2.02 (m, 3H), 1.87-1.27 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 171.2, 171.0, 157.8, 157.7, 156.8, 156.1, 145.6, 144.7, 144.5, 140.8, 138.3, 122.5, 114.9, 96.7, 94.8, 71.0, 67.6, 63.2, 59.3, 52.8, 46.5, 46.3, 39.6, 31.7, 31.6, 31.5, 31.4, 30.1, 24.1, 23.0, 22.4 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.44min; (M+H⁺) 532.2。

[1404] 实施例119

[1405] 1-(4-(4-氰基苯氧基)嘧啶-2-基)-4-氟-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1406] 用4-氰基苯酚代替4-氟苯酚,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例115中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.35 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.17 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.14-3.12

(m, 2H), 2.93-2.77 (m, 6H), 2.18-2.02 (m, 3H), 1.79-1.47 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ171.1, 168.8, 161.1, 160.1, 156.2, 133.5, 122.7, 118.5, 108.7, 96.5, 63.2, 52.9, 46.5, 46.4, 39.2, 31.9, 31.8, 31.7, 31.6, 30.1, 24.1, 23.0, 22.4 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.39min; (M+H⁺) 465.2。

[1407] 实施例120

[1408] 1-(4-(4-氰基苯氧基) 嘧啶-2-基)-4-氟-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1409] 用4-氰基苯酚代替4-氟苯酚且用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯代替哌啶-4-甲酸乙酯, 使用与在实施例115中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.33 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.16 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.15-2.82 (m, 8H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.17-1.49 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ170.9, 170.7, 168.8, 161.1, 160.1, 156.2, 133.5, 122.7, 118.5, 108.7, 96.8, 96.4, 94.9, 59.4, 53.0, 47.5, 45.9, 39.2, 38.8, 36.2, 32.0, 31.7, 31.5, 24.9, 24.2, 24.0 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.43min; (M+H⁺) 478.9。

[1410] 实施例121

[1411] 1-(4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1412] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用中间体1代替中间体5, 使用与在实施例115中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.10 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 4H), 5.36 (s, 1H), 4.41 (d, J=13.0Hz, 2H), 2.90-2.74 (m, 8H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 3H), 1.64-1.42 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ174.0, 160.9, 160.0, 157.3, 157.3, 156.9, 147.8, 145.0, 144.9, 140.3, 138.3, 123.2, 123.1, 115.9, 115.7, 63.4, 52.9, 46.6, 46.4, 44.0, 43.8, 30.3, 28.4, 28.3, 24.4, 23.0, 22.5 ppm。纯度:>97% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.40min; (M+H⁺) 458.0。

[1413] 实施例122

[1414] 1-(5-氰基-4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-4-氟-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1415] 用2,4-二氯-5-氰基嘧啶代替2,4-二氯嘧啶, 用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5, 使用与在实施例115中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.45 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 6.34 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.80 (d, J=12.5Hz, 1H), 4.18 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.25 (t, J=12.5Hz, 1H), 3.07 (t, J=12.5Hz, 1H), 2.94-2.79 (m, 6H), 2.18-1.72 (m, 7H), 1.58-1.49 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ170.6, 170.4, 169.0, 163.3, 161.4, 160.5, 159.0, 147.3, 123.3, 123.2, 116.1, 115.8, 115.0, 96.1, 94.3, 83.3, 63.0, 52.9, 46.5, 46.3, 39.5, 39.3, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 31.7, 30.1, 24.1, 22.9, 22.3 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.89min; (M+H⁺) 483.1。

[1416] 实施例123

[1417] 4-氟-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基)-1-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氧基) 嘧啶-2-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1418] 向搅拌和冷却的(0℃) 四氢-2H-吡喃-4-醇(1.12g, 11.0mmol) 在N,N-二甲基甲酰

胺(20mL)中的溶液中加入氢化钠在矿物油中的60%分散液(660mg, 16.5mmol)。将混合物在0℃搅拌20分钟,然后一次性加入2,4-二氯嘧啶(1.98g, 13.2mmol)。然后将反应混合物缓慢温热至室温且搅拌过夜。然后反应混合物用水(~80mL)淬灭且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)嘧啶,其为浅黄色油状物(1.13g, 53%)。用该中间体代替2-氯-4-(4-氟苄基)嘧啶,将实施例41中的最后三步用于制备标题化合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.08(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.35(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.00(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.25-5.20(m, 1H), 4.68-4.65(m, 2H), 4.00-3.96(m, 2H), 3.63-3.59(m, 2H), 3.25-3.20(m, 2H), 3.00-2.81(m, 6H), 2.40-2.39(m, 1H), 2.25-2.14(m, 2H), 2.07-1.51(m, 15H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.9, 168.8, 161.3, 158.2, 97.4, 97.0, 95.2, 69.6, 65.3, 59.3, 52.8, 47.5, 45.9, 39.3, 38.4, 36.1, 32.0, 31.8, 31.7, 31.6, 25.0, 23.9, 23.6 ppm。纯度:>99% LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.13min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 462.0。

[1419] 实施例124

[1420] 4-氟-1-(4-((4-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1421] 用4-氟苄醇代替四氢-4-吡喃醇,使用与在实施例123中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.07(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.34(m, 2H), 7.09-7.01(m, 2H), 6.33(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.03(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.29(s, 2H), 4.73-4.63(m, 2H), 3.28-3.16(m, 2H), 3.09-2.78(m, 6H), 2.37-2.30(m, 1H), 2.30-2.08(m, 2H), 2.01-1.90(m, 1H), 1.89-1.69(m, 5H), 1.67-1.45(m, 5H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.75min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 486.3。

[1422] 实施例125

[1423] 4-氟-1-(4-((4-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1424] 用4-氟苄醇代替四氢-4-吡喃醇且用中间体1代替中间体5,使用与在实施例123中所述相同的反应顺序,得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.07(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.09-7.01(m, 2H), 6.34(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.03(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.29(s, 2H), 4.73-4.63(m, 2H), 3.27-3.17(m, 2H), 2.93(s, 2H), 3.09-2.78(m, 4H), 2.30-2.07(m, 3H), 1.89-1.68(m, 4H), 1.59-1.40(m, 5H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS;保留时间:0.73min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 472.3。

[1425] 实施例126

[1426] 4-氟-1-(6-(4-氟苄氧基)吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1427] 历时~5分钟向搅拌的2,6-二氯吡嗪(4.44g, 29.8mmol)和4-氟苯酚(3.00g, 26.8mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中逐份加入叔丁醇钾(6.01g, 53.6)。将反应混合物在90℃加热过夜,然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-6-(4-氟苄氧基)吡嗪,其为白色固体(5.70g, 95%)。向搅拌的该产物(0.850g, 3.78mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入4-氟哌啶-4-甲酸乙酯(0.960g, 4.54mmol)和碳酸铯(2.46g, 7.55mmol)。将混合物在60℃加热过夜,然后浓缩。残

余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-氟-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为黄色固体(0.190g,14%)。向搅拌的该中间体(0.300g,0.826mmol)在2:1:1甲醇/四氢呋喃/水(8mL)中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.165g,4.13mmol)。将混合物搅拌过夜,然后浓缩。将残余物溶解在水中,通过加入1N盐酸来酸化(pH~3)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到4-氟-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸,其为黄色固体(0.176g,64%)。用该中间体代替1-(4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,将实施例41中的最后两步用于制备标题化合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.85(s,1H),7.58(s,1H),7.14-7.07(m,4H),6.32(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),4.12(d, $J=13.5\text{Hz}$,2H),3.19(t, $J=11.0\text{Hz}$,2H),3.17-2.83(m,6H),2.35(m,1H),2.24-1.97(m,3H),1.85-1.51(m,10H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 170.7,170.5,160.6,158.7,158.3,152.6,149.2,123.5,122.8,122.7,120.5,116.1,115.9,96.3,94.8,59.4,53.0,47.5,46.0,40.1,38.8,36.2,31.6,31.4,31.2,24.9,24.2,24.0 ppm。纯度:>99% LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.36min;($\text{M}+\text{H}^+$) 472.0。

[1428] 实施例127

[1429] 4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1430] 向搅拌和冷却的(0℃)氢化钠/矿物油60%分散液(1.30g,32.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混悬液中加入4-氟苯酚(2.00g,17.8mmol)。在0℃保持1小时后,加入3,5-二溴吡啶(4.00g,16.9mmol)。将混合物在90℃加热过夜,然后用水(100mL)稀释且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到3-溴-5-(4-氟苯氧基)吡啶,其为浅黄色油状物(0.660g,13%)。向搅拌的该中间体(600mg,2.24mmol)和4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐(0.566g,2.68mmol)在甲苯(15mL)中的混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.204g,0.223mmol)、2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.278g,0.446mmol)和叔丁醇钾(0.860g,4.48mmol)。将反应混合物在90℃加热过夜,冷却且用硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到残余物,其用2.0N盐酸(40mL)稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(预期酯产物在催化胺化反应/后处理过程中发生水解),其为白色固体(420mg,57%)。使用一般操作E及中间体5,对该羧酸进行酰胺偶联,得到标题化合物,其为棕色固体(0.031g,16%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.10(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.81(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.10-7.02(m,4H),6.82-6.81(m,1H),6.34(d, $J=7.5\text{Hz}$,1H),3.64-3.62(m,2H),3.16-2.82(m,8H),2.40-2.32(m,3H),1.99-1.52(m,11H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 170.8,170.6,160.0,158.1,154.6,152.2,147.5,133.4,131.0,120.5,120.4,116.6,116.4,112.1,95.8,94.3,59.4,53.1,47.5,46.0,44.1,38.9,36.3,31.8,31.6,31.5,31.4,25.0,24.3,24.1 ppm。纯度:>99% LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.22min;($\text{M}+\text{H}^+$) 471.3。

[1431] 实施例128

[1432] 4-氟-1-(4-((4-氟苄基)氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1433] 向搅拌的2,4-二氯-1,3,5-三嗪(1.00g,6.71mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中

的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(2.50mL, 14.4mmol)和4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐(1.14g, 5.37mmol)。将反应混合物在55℃搅拌1小时,然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-4-氟哌啶-4-甲酸乙酯,其为无色油状物(1.40g, 72%)。向搅拌和冷却的(0℃)(4-氟苯基)甲醇(0.131g, 1.04mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入氢化钠在矿物油中的60%分散液(0.046g, 1.15mmol)。在相同温度保持1小时后,一次性加入步骤1的产物(0.300g, 1.04mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌2小时,然后用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到粗产物,其通过C18硅胶反相快速色谱(使用乙腈/水/三氟乙酸洗脱剂)来纯化,得到4-氟-1-(4-((4-氟苯基)氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(0.120g, 30%),其为无色油状物。用该中间体代替1-(4-(4-氟苯基)哌啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,将实施例41中的最后两步用于制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.07 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.35 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.81-4.73 (m, 2H), 3.30-2.94 (m, 8H), 2.47 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 6H), 1.87-1.53 (m, 7H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.0, 167.5, 165.2, 131.8, 130.2, 130.1, 129.5, 115.5, 115.3, 68.1, 59.3, 52.5, 47.3, 45.9, 39.0, 38.5, 37.6, 35.8, 32.1, 24.9, 23.1, 22.9 ppm。纯度: $>99\%$ LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.36min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 487.2。

[1434] 实施例129

[1435] 4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基)哌啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1436] 向搅拌的2-氯哌啶-5-醇(1.50g, 11.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入4-氟苯基硼酸(3.30g, 23.2mmol)、乙酸铜(II)(2.49g, 13.9mmol)和三乙胺(8.0mL, 57mmol)。将混合物暴露于空气且搅拌过夜。然后混悬液用硅藻土垫过滤且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-5-(4-氟苯氧基)哌啶,其为浅黄色固体(0.400g, 17%)。用该中间体代替2-氯-4-(4-氟苯基)哌啶,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,将实施例41中的最后三步用于制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 2H), 7.09-6.99 (m, 4H), 4.70-4.66 (m, 2H), 3.33-3.16 (m, 3H), 2.90-2.83 (m, 5H), 2.30-2.01 (m, 3H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 5H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 172.4, 172.2, 159.8, 158.5, 157.4, 154.4, 150.0, 143.3, 118.2, 118.1, 116.1, 115.8, 95.7, 93.8, 60.7, 52.8, 45.6, 45.5, 39.6, 31.5, 31.4, 31.3, 31.2, 29.3, 23.0, 21.8, 21.3 ppm。纯度: $>99\%$ LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.39min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 458.0。

[1437] 实施例130

[1438] 1-(5-(4-氟苯氧基)哌啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1439] 用2-氯-5-(4-氟苯氧基)哌啶(如在实施例129中所述来制备)代替2-氯-4-(4-氟苯基)哌啶,将实施例41中的最后三步用于制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.76-4.73 (m, 2H), 3.06-2.84 (m, 8H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.95-1.49 (m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.1, 159.4, 158.8, 157.5, 154.3, 150.3, 142.6, 118.0, 117.9, 116.4, 116.2, 59.4, 53.1, 47.6, 46.1, 44.4, 44.0, 39.2, 36.1, 31.0, 28.8, 28.5, 25.1, 24.2, 24.1 ppm。纯度: $>99\%$ LCMS (214nm和

254nm);保留时间:1.38min;(M+H⁺) 454.2。

[1440] 实施例131

[1441] 4-氟-1-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1442] 用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸,将实施例129中的第一步用于制备2-氯-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)嘧啶。用该中间体代替2-氯-4-(4-氟苯基)嘧啶,用4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐代替哌啶-4-甲酸乙酯且用中间体1代替中间体5,将实施例41中的最后三步用于制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.16 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 6.38 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.67 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.76 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.25 (t, J=13.5Hz, 2H), 3.01-2.83 (m, 6H), 2.31-2.20 (m, 3H), 1.87-1.80 (m, 5H), 1.61-1.52 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ171.3, 171.1, 158.4, 154.7, 151.9, 149.8, 143.6, 118.2, 115.8, 96.9, 95.0, 71.1, 67.8, 63.1, 59.2, 52.8, 46.5, 46.4, 39.8, 31.9, 31.8, 31.7, 31.6, 30.1, 24.2, 23.0, 22.3 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm);保留时间:1.39min;(M+H⁺) 514.0。

[1443] 实施例132

[1444] 4-氟-1-(5-((4-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1445] 向搅拌的5-溴-2-氯嘧啶 (2.00g, 10.3mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的溶液中加入4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐 (2.63g, 12.4mmol) 和碳酸铯 (3.37g, 10.3mmol)。将混悬液在50℃加热过夜,然后浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中且用几份水洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化,得到1-(5-溴嘧啶-2-基)-4-氟哌啶-4-甲酸乙酯,其为白色固体 (2.93g, 85%)。向搅拌的该中间体 (2.89g, 8.70mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (32mL) 中的溶液中加入联硼酸二频哪醇酯 (2.65g, 10.4mmol)、乙酸钾 (4.27g, 43.5mmol) 和 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) (318mg, 435μmol)。将混合物在90℃加热过夜,然后冷却且浓缩。将残余物吸收在水和乙酸乙酯中,得到未解离的乳液。用硅藻土塞对混合物进行抽吸过滤后,将有机层分离且再用几份水洗涤。然后将溶液干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩,得到4-氟-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为深棕色固体 (3.32g, 101%)。粗产物不经纯化即用于下一步。向搅拌的所述硼酸酯 (3.31g, 8.73mmol) 在1:1四氢呋喃/水 (80mL) 中的溶液中加入过硼酸钠一水合物 (2.21g, 21.0mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用氯化铵水溶液 (~100mL) 稀释。混合物用乙酸乙酯萃取。然后合并的萃取物用氯化钠水溶液洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱 (使用乙酸乙酯/氯仿洗脱剂) 来纯化,得到4-氟-1-(5-羟基嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为灰绿色固体 (1.64g, 70%)。向搅拌的该中间体 (0.828g, 3.07mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入1-(溴甲基)-4-氟苯 (0.639g, 3.38mmol) 和碳酸铯 (2.00g, 6.15mmol)。将混合物在40℃加热过夜,然后浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中且用几份水洗涤。然后将有机层干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化,得到4-氟-1-(5-((4-氟苄基)氧基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为白色固体 (0.909g, 78%)。向搅拌的该酯 (880mg, 2.33mmol) 在1:1:1四氢呋喃/乙醇/水 (21mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物

(0.294g, 7.01mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物吸收在水中。所得混悬液用1.0N HCl水溶液(7.0mL)处理, 然后用氯仿萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩, 得到4-氟-1-(5-((4-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸, 其为白色固体(0.736g, 90%)。使用一般操作E及中间体5, 对该羧酸进行酰胺偶联, 得到标题化合物, 其为黄色固体(0.395g, 81%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(s, 2H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.11-7.03(m, 2H), 6.33(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.98(s, 2H), 4.63-4.53(m, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 3.08-2.90(m, 4H), 2.89-2.78(m, 2H), 2.36-2.30(m, 1H), 2.30-2.09(m, 1H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.88-1.68(m, 5H), 1.67-1.44(m, 5H) ppm。纯度: $>99.9\%$ UPLCMS(214nm和254nm); 保留时间: 0.73min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 472.3。

[1446] 实施例133

[1447] 4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[1448] 向搅拌的2,5-二溴吡啶(0.500g, 2.10mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入4-氟哌啶-4-甲酸乙酯(0.444g, 2.10mmol)和碳酸铯(1.37g, 4.20mmol)。将混合物在60℃加热过夜, 然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到1-(5-溴吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-甲酸乙酯, 其为黄色固体(0.330g, 47%)。将该中间体(0.400g, 1.20mmol)与4-氟苯酚(0.175g, 1.56mmol)、氧化亚铜(0.052g, 0.363mmol)、咪唑-4-甲酸(0.081g, 0.723mmol)、碳酸铯(1.17g, 3.59mmol)和乙腈(12mL)在密封的微波反应管中合并。在微波反应器中将搅拌的混合物在120℃加热6小时。然后将反应混合物冷却且过滤以除去固体。将滤液浓缩且残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯, 其为黄色油状物(0.120g, 28%)。向搅拌的该中间体(0.120g, 0.330mmol)在1:1(v/v)甲醇/水(4mL)中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.066g, 1.65mmol)。过夜搅拌后, 将反应混合物浓缩。将残余物溶解在水中, 通过加入1N盐酸来酸化(pH~3)且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)且浓缩, 得到4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸, 其为白色固体(0.090g, 81%)。使用一般操作E及中间体5, 对该羧酸进行酰胺偶联, 得到标题化合物, 其为黄色固体(0.019g, 36%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.99(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.06(m, 4H), 6.37(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.15(m, 2H), 3.27-3.20(m, 2H), 2.88-2.83(m, 6H), 2.37-2.20(m, 3H), 1.90-1.52(m, 9H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 158.0, 152.6, 152.0, 151.1, 148.0, 131.9, 126.6, 121.2, 121.1, 116.3, 116.1, 96.4, 94.6, 63.1, 52.9, 46.5, 46.4, 41.2, 31.5, 31.4, 31.3, 31.2, 30.1, 24.2, 22.9, 22.3 ppm。纯度: $>98\%$ LCMS(214nm和254nm); 保留时间: 1.41min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 458.2。

[1449] 实施例134

[1450] 4-氟-1-(6-(4-氟苯氧基)哒嗪-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[1451] 向搅拌的3,6-二氯哒嗪(0.400g, 2.68mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入4-氟哌啶-4-甲酸乙酯(0.567g, 2.68mmol)和碳酸铯(2.62g, 8.04mmol)。将混合物在60℃加热过夜, 然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到1-(6-氯哒嗪-3-基)-4-氟哌啶-4-甲酸乙酯, 其为白色固体(0.400g, 52%)。将该中间体(0.400g, 1.39mmol)与4-氟苯酚(0.203g, 1.81mmol)、碘化亚铜(0.026g, 0.137mmol)、N,

N-二甲基甘氨酸 (0.029g, 0.281mmol)、碳酸钾 (0.576g, 4.17mmol) 和 1-甲基-2-吡咯烷酮 (8mL) 在密封的微波反应管中合并。在微波反应器中将搅拌的混合物在 160℃ 加热 6 小时。然后将反应混合物冷却且过滤以除去固体。将滤液浓缩且残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到 4-氟-1-(6-(4-氟苯氧基) 吡嗪-3-基) 哌啶-4-甲酸乙酯, 其为白色固体 (0.120g, 24%)。用该中间体代替 4-氟-1-(6-(4-氟苯氧基) 吡嗪-2-基) 哌啶-4-甲酸乙酯, 将实施例 133 中的最后两步用于制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.05 (m, 6H), 6.36 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 4H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 3H), 1.99-1.51 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.8, 160.5, 160.4, 158.6, 157.7, 149.9, 122.4, 119.7, 118.5, 116.2, 116.0, 96.4, 94.9, 59.3, 52.7, 47.4, 45.9, 41.6, 38.1, 36.0, 31.6, 31.5, 31.4, 31.2, 31.2, 25.0, 23.5, 23.3ppm。纯度: >96% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.84min; (M+H⁺) 472.2。

[1452] 实施例 135

[1453] 4-氟-1-(4-((4-氟苯氧基) 甲基) 嘧啶-2-基) -N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1454] 向搅拌的 (2-氯嘧啶-4-基) 甲醇 (0.600g, 4.14mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (0.488g, 4.14mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩, 得到 2-氯-4-(氯甲基) 嘧啶, 其为黄色油状物 (0.500g, 74%)。向搅拌的该中间体 (0.500g, 3.07mmol) 和 4-氟苯酚 (0.378g, 3.37mmol) 在乙腈 (10mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.847g, 6.14mmol)。将反应混合物加热回流 1.5 小时, 然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到 2-氯-4-((4-氟苯氧基) 甲基) 嘧啶, 其为白色固体 (0.300g, 41%)。向搅拌的该化合物 (0.490g, 2.06mmol) 在乙腈 (15mL) 中的溶液中加入 4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐 (0.480g, 2.26mmol) 和碳酸钾 (0.569g, 4.12mmol)。将反应混合物加热回流过夜, 用水 (20mL) 稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到 4-氟-1-(4-((4-氟苯氧基) 甲基) 嘧啶-2-基) 哌啶-4-甲酸乙酯, 其为白色固体 (0.400g, 53%)。用该中间体代替 1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-2-基) 哌啶-4-甲酸乙酯, 将实施例 41 中的最后两步用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.69 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.38 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.75 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 6H), 2.32-2.12 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 171.3, 171.1, 166.7, 161.1, 158.6, 158.4, 156.3, 154.3, 154.3, 116.0, 115.8, 115.7, 115.6, 106.5, 96.9, 95.1, 70.3, 63.0, 52.8, 46.5, 46.3, 39.1, 32.0, 31.9, 31.8, 31.7, 30.1, 24.2, 22.9, 22.3ppm。纯度: >95% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.42min; (M+H⁺) 472.2。

[1455] 实施例 136

[1456] 4-氟-1-(5-(4-氟苄基) 嘧啶-2-基) -N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺

[1457] 向搅拌的 4-羟基苯甲醛 (6.00g, 49.1mmol) 在乙腈 (200mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (40.0g, 123mmol) 和 1-氯-2-甲氧基乙烷 (6.90g, 73.7mmol)。将溶液加热回流过夜, 然后用水 (100mL) 稀释。混合物用乙酸乙酯萃取且合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到 4-(2-甲氧基乙

氧基)苯甲醛,其为浅黄色油状物(6.00g,67%)。向搅拌的该化合物(2.70g,15.0mmol)在1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰肼(2.79g,15.0mmol)。将溶液在90℃加热1小时,然后浓缩,得到粗N'-(4-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-4-甲基苯磺酰肼,其为黄色固体(5.22g,99%)。该物质不经纯化即用于下一步。向搅拌的所述胺(5.22g,15.0mmol)在1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的溶液中加入碳酸钾(6.20g,44.9mmol)和2-氯嘧啶-5-基硼酸(2.37g,15.0mmol)。将混合物在90℃加热3小时,用水(100mL)稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苄基)嘧啶,其为浅黄色油状物(0.700g,17%)。向搅拌的该中间体(0.700g,2.52mmol)在乙腈(15mL)中的溶液中加入4-氟哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐(0.453g,2.59mmol)和碳酸铯(2.46g,7.55mmol)。将混合物在80℃加热过夜,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用二氯甲烷/甲醇洗脱剂)来纯化,得到4-氟-1-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苄基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,其为浅黄色固体(0.667g,74%)。用该中间体代替1-(4-(4-氟苄基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯,将实施例41中的最后两步用于制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.16(s,2H),7.08(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),6.87(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),6.37(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),4.70-4.66(m,2H),4.11(t, $J=4.4\text{Hz}$,2H),3.76-3.74(m,4H),3.46(s,3H),3.26-3.19(m,2H),2.96-2.79(m,6H),2.28-2.15(m,3H),1.87-1.77(m,4H),1.58-1.50(m,5H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 171.3,171.1,160.5,157.9,157.4,132.4,129.5,122.4,114.8,97.0,95.1,71.0,67.3,63.0,59.2,52.8,46.5,46.3,39.3,34.7,31.9,31.8,31.7,31.6,30.1,24.2,22.9,22.3 ppm。纯度:>93% LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.36min;($\text{M}+\text{H}^+$) 512.3。

[1458] 实施例137

[1459] (3R)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苄基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体B)

[1460] 向搅拌的2,4-二氯嘧啶(3.00g,20.1mmol)在甲苯(25mL)中的溶液中加入苯基硼酸(2.47g,20.3mmol)、碳酸钾(8.40g,60.9mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(1.26g,1.02mmol)和1:1(v/v)乙醇/水(36mL)。将混合物在55℃加热过夜,然后浓缩。残余物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-氯-4-苄基嘧啶,其为黄色固体(3.20g,83%)。向搅拌的该中间体(1.10g,5.77mmol)在丁腈(20mL)中的溶液中加入(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.31g,11.5mmol)和碳酸钾(2.07g,15.0mmol)。将混合物加热回流48小时,然后浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中且用水洗涤。水层用乙酸乙酯反萃取且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱(使用甲醇/二氯甲烷洗脱剂)来纯化,得到(R)-3-甲基-4-(4-苄基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其为琥珀色固体(1.72g,84%)。使用一般操作G由该化合物除去叔丁氧基羰基保护基,得到(R)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4-苄基嘧啶。然后使用一般操作A使所述中间体与中间体10反应,得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46(d, $J=5.1\text{Hz}$,1H),8.18-8.10(m,2H),7.57-7.48(m,3H),7.22(d, $J=5.1\text{Hz}$,1H),5.72(s,1H),4.93-4.82(m,1H),4.54-4.42(m,1H),4.13-4.02(m,1H),3.94-3.84(m,1H),3.27-3.06(m,2H),2.98-2.64(m,7H),2.43-2.33(m,1H),1.83-1.63(m,4H),1.57-1.24

(m, 5H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm。纯度:99.7% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.82min; (M+H⁺) 435.5。

[1461] 实施例138

[1462] (3R)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体A)

[1463] 用中间体9代替中间体10, 使用与在实施例137中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.19-8.09 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.07-3.88 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 3.00-2.67 (m, 7H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.15 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm。纯度:99.4% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.83min; (M+H⁺) 435.5。

[1464] 实施例139

[1465] (3S)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体B)

[1466] 用(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 使用与在实施例137中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J=13.4, 3.8Hz, 1H), 2.99-2.67 (m, 7H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.87-1.63 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.15 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm。纯度:>99.9% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.83min; (M+H⁺) 435.5。

[1467] 实施例140

[1468] (3S)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体A)

[1469] 用(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯且用中间体9代替中间体10, 使用与在实施例137中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 1H), 3.00-2.69 (m, 7H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.5Hz, 3H) ppm。纯度:99.6% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.82min; (M+H⁺) 435.5。

[1470] 实施例141

[1471] 3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1472] 用外消旋的3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯且用中间体5代替中间体10, 使用与在实施例137中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.41 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 3H), 7.00 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.116-3.01 (m, 5H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.47-2.39 (m,

1H), 2.00–1.96 (m, 3H), 1.75–1.52 (m, 6H), 1.31 (d, J=6.5Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ164.3, 161.4, 158.3, 157.2, 137.5, 130.5, 128.7, 127.0, 105.9, 59.0, 53.24, 53.21, 47.9, 47.7, 47.6, 47.4, 47.2, 46.22, 46.18, 43.9, 43.6, 39.8, 39.6, 38.4, 36.7, 36.5, 25.9, 25.8, 24.44, 24.42, 24.2, 24.1, 15.2, 15.1 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.32min; (M+H⁺) 435.3。

[1473] 实施例142

[1474] 3-乙基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1475] 用3-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯且用中间体5代替中间体10, 使用与在实施例137中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.60–7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.37–7.32 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10–7.08 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.96–6.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.83–3.80 (m, 2H), 3.08–2.78 (m, 8H), 2.41 (m, 1H), 2.24–2.21 (m, 1H), 2.01–1.52 (m, 13H) ppm。纯度:97.7% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.89min; (M+H⁺) 449.5。

[1476] 实施例143

[1477] 3-乙基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1478] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶, 用外消旋的3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯且用中间体5代替中间体10, 使用与在实施例137中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.29 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.12–8.09 (m, 2H), 7.53–7.50 (m, 3H), 4.91–4.87 (m, 1H), 4.53–4.48 (m, 1H), 4.36–4.34 (m, 1H), 4.00–3.90 (m, 1H), 3.75–3.66 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 2H), 3.15–2.84 (m, 7H), 2.44–2.39 (m, 1H), 1.99–1.85 (m, 3H), 1.74–1.52 (m, 6H), 1.29 (dd, J=6.5Hz和2.0Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ157.8, 157.1, 151.5, 151.4, 150.9, 148.9, 146.8, 146.6, 134.0, 130.6, 128.9, 128.5, 59.0, 53.3, 47.9, 47.7, 47.6, 46.3, 46.2, 43.8, 43.6, 39.9, 39.7, 38.9, 36.7, 36.5, 25.9, 25.8, 24.5, 24.3, 24.2, 15.0, 14.9 ppm。纯度:>99% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.37min; (M+H⁺) 453.3。

[1479] 实施例144

[1480] 3-(甲氧基甲基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1481] 将2-氯-4-苯基嘧啶(如在实施例137中所述来制备; 0.332g, 1.74mmol)、3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.400g, 1.74mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.61mL, 3.49mmol)和乙腈(8mL)加到密封的微波反应小瓶中。在微波反应器中在搅拌下将混合物在140℃加热36小时。然后将反应混合物浓缩且将残余物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层与第二次乙酸乙酯萃取物合并, 干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱(使用二氯甲烷/甲醇洗脱剂)来纯化, 得到3-(甲氧基甲基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 其为玻璃状淡琥珀色固体(0.397g, 60%)。使用一般操作G由该化合物除去叔丁氧基羰基保护基, 得到2-(2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-4-苯基嘧啶。然后使用一般操作A使所述中间体与中间体5反应, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.47 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.18–8.09 (m,

2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.24 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.61 (s, 0.5H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.29 (s, 1.5H), 3.28 (s, 1.5H), 3.25-3.03 (m, 2H), 3.01-2.65 (m, 7H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 4H), 1.55-1.21 (m, 5H) ppm。纯度: 99.4% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.83min; ($M+H^+$) 465.4。

[1482] 实施例145

[1483] 4-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1484] 用2-氯-4-(4-氟苯基)嘧啶代替2-氯-4-苯基嘧啶, 用外消旋的3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯且用中间体5代替中间体10, 使用实施例137中的最后三步, 得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.15 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.34 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.13-2.84 (m, 7H), 2.40-2.37 (m, 1H), 1.96-1.53 (m, 9H), 1.29 (dd, $J=7.0\text{Hz}$ 和 2.5Hz , 3H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 165.4, 163.4, 163.2, 161.3, 158.4, 157.2, 133.7, 139.0, 128.9, 115.7, 115.6, 105.5, 59.1, 53.3, 47.9, 47.7, 47.6, 47.4, 47.2, 46.3, 43.9, 43.6, 40.0, 39.8, 38.4, 36.8, 36.6, 25.9, 25.8, 24.5, 24.3, 24.2, 15.3, 15.1 ppm。纯度: >97% LCMS (214nm和254nm); 保留时间: 1.37min; ($M+H^+$) 453.3。

[1485] 实施例146

[1486] 4-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1487] 用(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替苯基硼酸, 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶, 用外消旋的3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯且用中间体5代替中间体10, 使用与在实施例137中所述相同的反应顺序, 得到标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.82-3.63 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.14-2.80 (m, 7H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.78-1.48 (m, 6H), 1.26 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1.5H), 1.25 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1.5H) ppm。纯度: 98.7% (214和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.91min; ($M+H^+$) 527.5。

[1488] 实施例147

[1489] 顺式-3,5-二甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1490] 将2-氯-4-苯基嘧啶 (如在实施例137中所述来制备; 0.190g, 0.999mmol)、2,2,6,6-四甲基哌啶和顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的搅拌混合物在140℃加热48小时, 然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到顺式-3,5-二甲基-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (0.094g, 26%)。向搅拌和冷却的 (0℃) 该中间体 (0.185g, 0.500mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (4mL)。将反应混合物温热至室温且再搅拌2小时。此时混合物用碳酸钠饱和水溶液 (足以使溶液呈碱性) 稀释且用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物干燥 (Na_2SO_4) 且浓缩, 得到2-(顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-4-苯基嘧啶, 其为黄色油状物 (0.136g, 100%)。使用一般操作A及

中间体5,将该中间体用于得到标题化合物,其为白色固体(0.068g,31%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.43(d, J=5.0Hz, 1H), 8.09-8.06(m, 2H), 7.51-7.49(m, 3H), 7.01(d, J=5.5Hz, 1H), 4.98-4.96(m, 2H), 4.44(s, 1H), 3.97(d, J=12.0Hz, 1H), 3.78(d, J=12.0Hz, 1H), 3.28-2.90(m, 8H), 2.48(m, 1H), 1.98-1.57(m, 9H), 1.38(t, J=7.5Hz, 6H) ppm。¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ164.2, 160.8, 158.3, 157.2, 137.7, 130.5, 128.7, 126.9, 105.7, 59.0, 53.3, 48.8, 48.2, 48.0, 46.4, 46.3, 46.0, 39.6, 36.6, 26.0, 24.3, 24.0, 19.4 ppm。纯度:>95% LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.99min; (M+H⁺) 449.4。

[1491] 实施例148

[1492] 4-(5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-3-异丙基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1493] 用2,4-二氯-5-氟嘧啶代替2,4-二氯嘧啶且用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替苯基硼酸,将实施例137中的第一步用于制备2-氯-5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶。向搅拌的该中间体(0.400g, 1.58mmol)在甲苯(8mL)中的溶液中加入3-异丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.434g, 1.90mmol)、二(三叔丁基膦)钯(0)(0.081g, 0.158mmol)、三甲基十六烷基氯化铵(0.101g, 0.316mmol)和50%氢氧化钠水溶液(0.25mL, 4.73mmol)。将混合物在100℃加热过夜且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到经部分纯化的4-(5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-3-异丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其为浅黄色油状物(0.500g)。将该物质吸收在二氯甲烷(5mL)中,搅拌且用三氟乙酸(3.0mL)处理。3小时后,将反应混合物浓缩且残余物通过C18硅胶反相快速色谱(使用乙腈/水/三氟乙酸洗脱剂)来纯化。得到5-氟-2-(2-异丙基哌嗪-1-基)-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶,其为浅黄色油状物(0.200g, 两步产率为36%)。使用一般操作A及中间体5,将该中间体用于得到标题化合物,其为白色固体(0.105g, 63%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.24(d, J=3.5Hz, 1H), 8.08(d, J=8.0Hz, 2H), 7.48(d, J=8.5Hz, 2H), 4.75-4.72(m, 1H), 4.59-4.55(m, 3H), 4.33-4.31(m, 1H), 3.94-3.86(m, 2H), 3.45(s, 3H), 3.28-3.19(m, 2H), 3.07-2.85(m, 7H), 2.43-2.40(m, 1H), 2.26-2.19(m, 1H), 1.94-1.50(m, 9H), 1.13(t, J=7.5Hz, 3H), 0.87(d, J=7.5Hz, 3H) ppm。¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ158.4, 157.0, 151.1, 151.0, 150.4, 148.4, 146.7, 146.4, 140.9, 133.4, 129.0, 128.9, 127.5, 74.2, 59.0, 58.3, 57.5, 57.3, 53.2, 47.8, 47.6, 46.4, 46.1, 44.0, 43.9, 43.5, 43.3, 39.9, 39.7, 39.1, 36.7, 36.4, 27.1, 27.0, 25.9, 25.7, 24.4, 24.1, 20.4, 20.2, 19.1, 19.0 ppm。纯度:>99% LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.54min; (M+H⁺) 525.3。

[1494] 实施例149

[1495] 4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酰胺

[1496] 用2-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替苯基硼酸,将实施例137中的第一步用于制备2-氯-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶。向搅拌的该中间体(880mg, 3.75mmol)在甲苯(30mL)中的溶液中加入3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.10g, 4.33mmol)、碳酸铯(6.11g, 18.75mmol)、2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(700mg, 1.12mmol)和乙酸钯(II)(0.168g, 0.748mmol)。将混合物加热回流过夜,冷却且用水(~100mL)稀释。混合物用乙酸乙酯萃取且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗产物

通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其为无色胶状物(0.179g,11%)。使用一般操作G由该化合物除去叔丁氧基羰基保护基,得到4-(4-(甲氧基甲基)苯基)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶。然后使用一般操作A使该中间体与中间体5反应,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.42(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),8.02(d,J=7.8Hz,2H),7.45(d,J=7.8Hz,2H),7.27(s,1H),7.09(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),5.72-5.58(m,1H),4.93-4.79(m,1H),4.53(s,1H),4.43-4.36(m,1H),4.26-4.18(m,0.5H),4.16-4.08(m,0.5H),4.05-3.89(m,1H),3.59-3.40(m,5H),3.15-2.75(m,7H),2.44-2.35(m,1H),1.98-1.41(m,9H) ppm。纯度:>99.9%(214和254nm)UPLCMS;保留时间:0.90min;(M+H⁺) 533.3。

[1497] 实施例150

[1498] 3-(二氟甲基)-4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1499] 用3-(二氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替3-异丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,使用实施例148中的最后三步,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.43(d,J=5.5Hz,1H),8.04(d,J=8.0Hz,2H),7.476(d,J=8.0Hz,2H),7.09(d,J=5.0Hz,1H),6.17(t,J=56Hz,1H),5.14-5.10(m,1H),4.79(m,1H),4.55(s,2H),4.41-4.39(m,1H),4.05-3.95(m,2H),3.58-3.45(m,5H),3.18-2.84(m,7H),2.41-2.38(m,1H),1.95-1.50(m,9H) ppm。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ164.3,161.5,158.4,156.4,141.2,136.4,132.1,131.9,128.5,128.4,114.7(td,J=246Hz和7.4Hz),107.0,74.2,59.1,58.3,53.2,52.9,52.6,52.4,52.1,47.7,47.5,46.3,46.1,43.4,43.2,39.7,39.6,39.5,39.4,36.7,36.5,30.9,25.8,25.6,24.4,24.0 ppm。纯度:>99%LCMS(214nm和254nm);保留时间:1.29min;(M+H⁺) 515.3。

[1500] 实施例151

[1501] 3-异丙基-4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1502] 历时30分钟向搅拌和冷却的(0℃)2,4-二氯-1,3,5-三嗪(0.800g,5.33mmol)和碳酸钾(1.47g,10.7mmol)在四氢呋喃(20mL)中的混悬液中滴加3-异丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.22mg,5.33mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌2小时,然后在室温搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩且残余物通过中性氧化铝柱色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-3-异丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(1.10g,60%)。向搅拌的该中间体(0.450g,1.32mmol)在1,4-二氧杂环己烷中的溶液中加入2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.391g,1.58mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.119g,0.130mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.124g,0.260mmol)和碳酸铯(1.08g,3.31mmol)。将混合物在140℃加热16小时过夜,用硅藻土过滤且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用二氯甲烷/甲醇洗脱剂)来纯化,得到3-异丙基-4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(200mg,35%)。向搅拌和冷却的(0℃)该中间体(200mg,0.470mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(10mL)。将反应混合物在0℃再搅拌3小时,然后用2.0N碳酸钾水溶液(足以使混合物呈碱性)稀释且用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到2-(2-异丙基哌嗪-1-基)-4-(4-(甲氧基甲

基) 苯基)-1,3,5-三嗪, 其为白色固体(150mg, 粗品)。使用一般操作A及中间体5, 将该中间体用于得到标题化合物, 其为浅黄色固体(0.040g, 15%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.65 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.41-8.37 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 4.99 (m, 0.5H), 4.80 (m, 1H), 4.63 (m, 0.5H), 4.56 (s, 2H), 4.35 (d, J=12.5Hz, 1H), 4.08-3.89 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.19-2.84 (m, 9H), 2.42-2.40 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.98-1.56 (m, 9H), 1.19-1.13 (m, 3H), 0.89-0.85 (m, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ170.5, 170.2, 166.2, 166.0, 164.5, 156.8, 142.5, 135.6, 135.5, 128.6, 128.5, 127.5, 74.2, 59.2, 59.1, 58.3, 56.8, 56.7, 56.6, 53.1, 47.6, 47.5, 46.4, 46.2, 44.5, 44.1, 44.0, 43.6, 43.5, 43.4, 43.3, 39.8, 39.6, 38.6, 38.4, 36.6, 36.4, 27.0, 26.6, 26.5, 25.8, 25.6, 24.3, 24.0, 20.5, 20.4, 20.3, 20.2, 19.0, 18.7 ppm。纯度:>95% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.90min; (M+H⁺) 508.3。

[1503] 实施例152

[1504] (3R)-4-(5-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基) 哌嗪-1-甲酰胺

[1505] 用2-氯-5-(4-氟苯氧基) 嘧啶(如在实施例129中所述来制备) 代替2-氯-5-氟-4-(4-(甲氧基甲基) 苯基) 嘧啶且用(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替3-异丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 使用实施例148中的最后三步, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.17 (s, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.10-2.79 (m, 7H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.99-1.48 (m, 9H), 1.25-1.23 (m, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) δ160.2, 159.3, 158.5, 158.4, 157.8, 155.7, 152.0, 143.5, 119.4, 119.3, 117.8, 117.6, 59.6, 54.4, 54.3, 49.4, 49.0, 48.7, 48.5, 48.4, 48.2, 46.8, 46.5, 44.7, 44.4, 39.9, 39.8, 37.1, 36.9, 27.3, 27.1, 25.8, 25.7, 25.4, 25.3, 15.5, 15.4 ppm。纯度:>96% LCMS (214nm和254nm); 保留时间:1.37min; (M+H⁺) 469.2。

[1506] 实施例153

[1507] 3-乙炔基-4-(4-(4-(甲氧基甲基) 苯基) 嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基) 哌嗪-1-甲酰胺

[1508] 向搅拌的2-氯-4-(4-(甲氧基甲基) 苯基) 嘧啶(如在实施例149中所述来制备; 0.936g, 4.00mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(10mL) 中的溶液中加入3-(羟基甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.73g, 8.00mmol)。将反应混合物在90℃加热5天, 然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到3-(羟基甲基)-4-(4-(4-(甲氧基甲基) 苯基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体(1.066g, 65%)。向搅拌的该中间体(0.543g, 1.32mmol) 在乙酸乙酯(10mL) 中的溶液中加入2-碘酰基苯甲酸(1.10g, 3.93mmol)。将反应混合物在80℃加热3小时, 然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到3-乙炔基-4-(4-(4-(甲氧基甲基) 苯基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 其为黄色油状物(0.480g, 89%)。使用一般操作G由该化合物除去叔丁氧基羰基保护基, 得到2-(2-乙炔基哌嗪-1-基)-4-(4-(甲氧基甲基) 苯基) 嘧啶。然后使用一般操作A使该中间体与中间体5反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.10 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.67-4.50 (m, 4H), 4.29-3.99 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.09-2.84 (m,

7H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.23-2.22 (m, 1H), 1.99-1.55 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 164.3, 161.3, 158.5, 156.8, 156.7, 141.1, 136.5, 127.8, 127.2, 107.2, 81.2, 81.1, 74.2, 71.8, 71.7, 59.1, 59.0, 53.3, 53.2, 48.9, 48.5, 47.9, 47.8, 46.2, 46.1, 44.0, 39.7, 39.6, 36.7, 36.6, 25.8, 24.4, 24.1 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.35min; (M+H⁺) 489.3。

[1509] 实施例154

[1510] 3-甲基-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1511] 用外消旋的3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 将实施例137中的最前三步用于制备2-(2-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基嘧啶。然后使用一般操作C使所述中间体与中间体3反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 6.99 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.25-4.02 (m, 2H), 3.30-2.82 (m, 9H), 2.36-1.57 (m, 7H), 1.26 (d, J=7.0Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 164.3, 161.5, 158.4, 155.4, 137.6, 130.5, 128.7, 126.9, 105.9, 79.2, 79.1, 51.8, 48.3, 48.0, 47.9, 47.6, 46.6, 46.3, 45.4, 45.3, 43.8, 43.6, 38.2, 33.5, 30.8, 30.7, 24.8, 22.4, 22.3, 14.5, 14.2 ppm。纯度: >99% LCMS (214nm 和 254nm); 保留时间: 1.48min; (M+H⁺) 422.2。

[1512] 实施例155

[1513] (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1514] 使用一般操作F及反应原料2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯和4-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸来制备2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯, 其为灰白色固体。向搅拌的该化合物(3.01g, 8.78mmol)在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水(45mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.47g, 61.4mmol)。将混合物加热回流过夜, 然后浓缩。将残余物溶解在水中, 用1N盐酸(65mL)处理且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)且浓缩, 得到2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸, 其为白色固体(2.75g, 100%)。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为无色玻璃状固体(23%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.62-7.29 (m, 7H), 7.01 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.25 (m, 6H), 2.05-1.18 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.9, 154.5, 146.7, 137.4, 132.5, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 70.4, 70.0, 66.9, 58.2, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 100%, 99.1% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.87min; (M+H⁺) 439.0。

[1515] 实施例156

[1516] (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯

[1517] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例155中所述来制备)和(S)-奎宁环-3-醇来制备标题化合物, 其为无色玻璃状固体。NMR数据与实施例155的NMR数据匹配。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.87min; (M+H⁺) 439.5。

[1518] 实施例157

[1519] (R)-1-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1520] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例155中所述来制备)和中间体12来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.74-2.44 (m, 6H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.53 (d, J=11.9Hz, 6H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.29 (s, 2H), 1.29-1.20 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.9, 156.9, 147.8, 137.2, 132.5, 127.5, 125.6, 125.3, 114.8, 70.4, 66.9, 63.6, 58.2, 53.8, 50.7, 46.2, 46.1, 30.4, 30.3, 29.9, 25.1, 23.0, 22.3 ppm。纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.97min; (M+H⁺) 452.4。

[1521] 实施例158

[1522] (S)-1-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1523] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例155中所述来制备)和中间体11来制备标题化合物,其为白色固体。NMR数据与实施例157的NMR数据匹配。纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.97min; (M+H⁺) 452.4。

[1524] 实施例159

[1525] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1526] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例155中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.32-3.96 (m, 2H), 3.87-3.63 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.75-2.45 (m, 6H), 1.93-1.58 (m, 4H), 1.53 (d, J=16.2Hz, 7H), 1.42-1.13 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.9, 156.8, 147.8, 137.2, 132.5, 127.5, 125.6, 125.3, 114.8, 70.4, 66.9, 62.9, 58.1, 53.7, 53.2, 46.5, 46.3, 30.4, 29.8, 27.8, 27.7, 22.6, 22.3, 8.0 ppm。纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 1.00min; (M+H⁺) 466.4。

[1527] 实施例160

[1528] 1-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1529] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例155中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.22 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.93-2.66 (m, 6H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.83-1.36 (m, 10H), 1.33-1.19

(m, 4H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.9, 156.8, 147.8, 137.2, 132.5, 127.5, 125.6, 125.3, 114.8, 70.4, 66.9, 58.2, 57.2, 53.7, 52.8, 48.1, 45.0, 36.2, 30.4, 29.8, 26.2, 24.4, 23.9 ppm。纯度: 100%, 99.0% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.98min; (M+H⁺) 466.4。

[1530] 实施例161

[1531] N-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1532] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例155中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (dd, J=5.4, 3.8Hz, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.48 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96-2.70 (m, 6H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.68-1.40 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.8, 155.4, 148.1, 136.9, 132.7, 127.5, 125.5, 125.2, 114.8, 70.4, 66.9, 58.1, 57.5, 54.5, 46.6, 46.0, 41.4, 30.2, 27.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.85min; (M+H⁺) 438.5。

[1533] 实施例162

[1534] 1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(奎宁环-3-基)脲

[1535] 用1-(4-溴苯基)环丙烷甲酸乙酯代替2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯,将在实施例155中描述的反应顺序用于制备1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-胺反应,得到标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (dd, J=13.6, 9.5Hz, 1H), 2.73-2.54 (m, 4H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.71-1.40 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.9, 157.5, 143.4, 136.9, 132.4, 127.5, 125.7, 125.0, 114.8, 70.4, 66.9, 58.2, 56.1, 46.9, 46.3, 46.1, 33.9, 26.1, 25.6, 19.8, 18.6 ppm。纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.82min; (M+H⁺) 436.3。

[1536] 实施例163

[1537] 1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1538] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例162中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.82-2.52 (m, 6H), 1.99-1.82 (m, 1H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 4H), 1.29-1.19 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.9, 157.3, 143.5, 136.9, 132.4, 127.5, 125.7, 124.8, 114.8, 70.4, 66.9, 63.4, 58.2, 50.9, 46.2, 46.0, 33.8, 30.4, 25.0, 23.0, 22.3, 18.8 ppm。纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.85min; (M+H⁺) 450.4。

[1539] 实施例164

[1540] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲

[1541] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例162中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.77-2.51 (m, 6H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 4H), 0.73 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.9, 157.1, 143.4, 136.9, 132.4, 127.5, 125.7, 124.7, 114.8, 70.4, 66.9, 62.8, 58.2, 53.4, 46.4, 46.3, 33.8, 27.8, 27.7, 22.6, 22.3, 18.9, 7.9 ppm。纯度:99.9%, 99.5% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.89min; (M+H⁺) 464.4。

[1542] 实施例165

[1543] 1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1544] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例162中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.94-2.54 (m, 6H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.83-1.57 (m, 3H), 1.57-1.00 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.9, 157.2, 143.5, 136.9, 132.4, 127.5, 125.7, 124.8, 114.8, 70.4, 66.9, 58.2, 57.4, 52.7, 47.9, 45.0, 39.1, 36.4, 33.8, 26.1, 24.4, 24.0, 18.9, 18.7 ppm。纯度:100%, 99.3% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.85min; (M+H⁺) 464.4。

[1545] 实施例166

[1546] (1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1547] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例162中所述来制备)和奎宁环-3-醇来制备标题化合物,其为玻璃状紫色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.02 (br s, 1H), 7.60-7.46 (m, 4H), 7.29-7.13 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.58-4.46 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.13-2.89 (m, 1H), 2.83-2.24 (m, 5H), 1.84-1.01 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.9, 156.0, 142.4, 137.1, 132.4, 127.5, 125.8, 125.1, 114.8, 70.4, 70.4, 66.9, 58.1, 55.5, 46.9, 46.0, 34.3, 25.3, 24.2, 19.2, 18.1 ppm。纯度:100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.83min; (M+H⁺) 437.0。

[1548] 实施例107

[1549] (2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1550] 用3-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸代替4-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸,将在实施例155中描述的反应顺序用于制备2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为玻璃状无色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.63-7.31 (m, 6H), 7.24-7.10 (m, 2H), 6.92 (dd, J=8.2,

1.9Hz, 1H), 4.51-4.34 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 5H), 2.04-1.22 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.9, 154.6, 147.6, 141.5, 137.6, 129.9, 126.3, 125.2, 118.9, 113.2, 112.5, 70.4, 70.0, 66.9, 58.2, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.91min; (M+H⁺) 439.4。

[1551] 实施例168

[1552] (2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1553] 使用一般操作H及反应原料2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例167中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物, 其为玻璃状琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.53-7.31 (m, 4H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.92 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 2H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00-2.45 (m, 6H), 1.97-1.34 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.9, 154.2, 147.7, 141.5, 137.6, 129.9, 126.3, 125.2, 118.9, 113.2, 112.5, 77.1, 70.4, 66.8, 58.2, 54.1, 51.4, 47.7, 44.6, 33.5, 30.6, 29.6, 24.7, 22.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.92min; (M+H⁺) 453.4。

[1554] 实施例169

[1555] N-(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1556] 使用一般操作H及反应原料2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例167中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44-7.28 (m, 3H), 7.25-7.09 (m, 2H), 6.14 (br s, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95-2.75 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.9, 155.4, 149.0, 141.7, 137.1, 129.9, 126.1, 125.2, 118.9, 113.1, 112.5, 70.4, 66.8, 58.2, 57.5, 54.5, 46.6, 46.0, 41.5, 30.2, 27.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.86min; (M+H⁺) 438.4。

[1557] 实施例170

[1558] (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1559] 用2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯代替2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 将在实施例155中描述的反应顺序用于制备2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲基丙酸。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.62-7.20 (m, 7H), 7.03 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10-2.19 (m, 6H), 2.10-1.10 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.0, 154.6, 148.8, 139.5, 133.1, 128.5, 127.7, 123.8, 123.2, 122.7, 114.8, 70.4, 69.9, 67.0, 58.2, 55.3, 54.5, 47.0, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 97.4%, 94.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.88min; (M+H⁺) 439.3。

[1560] 实施例171

[1561] (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1562] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲基丙酸(如在实施例170中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物,其为棕褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.60-7.19 (m, 7H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.02-2.40 (m, 5H), 1.98-1.30 (m, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.0, 154.3, 148.9, 139.4, 133.1, 128.5, 127.7, 123.8, 123.2, 122.7, 114.8, 77.0, 70.4, 67.0, 58.2, 54.5, 51.4, 47.6, 44.7, 30.6, 29.9, 24.7, 22.1, 18.6ppm。纯度:97.0%, 93.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.89min; (M+H⁺) 453.3。

[1563] 实施例172

[1564] (2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1565] 向搅拌的4-碘苯酚(10.05g, 45.68mmol)在乙腈(100mL)中的溶液中加入碳酸钾(6.95g, 50.2mmol)和1-氯-3-甲氧基丙烷(6.4mL, 57.1mmol)。将混合物加热回流过夜,然后浓缩。将残余物吸收在水中且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-碘-4-(3-甲氧基丙氧基)苯,其为无色油状物(4.39g, 33%)。按照一般操作F使该中间体与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应,得到2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯。向搅拌的该化合物(0.693g, 1.94mmol)在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水(10mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.326g, 7.77mmol)。将混合物加热回流过夜,然后浓缩。将残余物溶解在水中,用1N 盐酸(10mL)处理且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸,其为蜡状灰白色固体(0.630g, 99%)。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为玻璃状无色固体(62%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.61-7.29 (m, 7H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10-2.25 (m, 6H), 2.04-1.74 (m, 4H), 1.65-1.23 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.0, 154.5, 146.7, 137.4, 132.4, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 69.9, 68.5, 64.6, 57.9, 55.4, 54.2, 46.9, 46.0, 29.4, 29.0, 25.2, 24.1, 19.2ppm。纯度:97.7%, 98.2% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.96min; (M+H⁺) 453.5。

[1566] 实施例173

[1567] 1-(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1568] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例172中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.17 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.74-2.51 (m, 6H), 2.01-1.74 (m, 4H), 1.68-1.45 (m, 7H), 1.44-1.21 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.0, 156.9, 147.7, 137.2, 132.4,

127.5, 125.6, 125.3, 114.8, 68.5, 64.6, 63.4, 57.9, 53.8, 50.7, 46.1, 46.0, 30.3, 29.9, 29.0, 25.1, 22.8, 22.2 ppm。纯度: 98.0%, 98.1% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.94min; (M+H⁺) 466.5。

[1569] 实施例174

[1570] N-(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1571] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例172中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 6H), 3.26 (s, 3H), 2.96-2.73 (m, 6H), 2.01-1.81 (m, 4H), 1.65-1.48 (d, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.9, 155.4, 148.1, 136.9, 132.6, 127.5, 125.5, 125.2, 114.8, 68.5, 64.6, 57.9, 57.5, 54.5, 46.6, 46.0, 41.5, 30.2, 29.0, 27.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.88min; (M+H⁺) 452.5。

[1572] 实施例175

[1573] (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1574] 用1-(4-溴苯基)环丙烷甲酸乙酯代替2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 将在实施例18中描述的反应顺序用于制备1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为玻璃状无色固体。¹H NMR (7:3 旋转异构体混合物) (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (br s, 0.7H), 7.77 (br s, 0.3H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.18-2.89 (m, 1H), 2.81-2.25 (m, 6H), 2.00-1.03 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (主要的旋转异构体) (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.0, 156.0, 142.4, 137.2, 132.3, 127.5, 125.8, 125.1, 114.8, 70.4, 68.5, 64.6, 57.9, 55.4, 46.9, 45.9, 34.3, 28.9, 25.3, 24.2, 19.2, 18.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.91min; (M+H⁺) 451.6。

[1575] 实施例176

[1576] 1-(1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1577] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例175中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.05 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.77-2.52 (m, 6H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.43-1.07 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.0, 157.3, 143.5, 136.9, 132.3, 127.4, 125.7, 124.8, 114.8, 68.5, 64.6, 63.4, 57.9, 50.9, 46.2, 46.0, 33.8, 30.4, 29.0, 25.0, 22.9, 22.3, 18.8 ppm。纯度: 97.6%, 98.2% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.87min; (M+H⁺) 464.6。

[1578] 实施例177

[1579] 1-(1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1580] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例175中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.55(d, J=8.6Hz, 2H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.20(d, J=8.3Hz, 2H), 6.99(d, J=8.6Hz, 2H), 6.69(br s, 1H), 5.56(br s, 1H), 4.05(t, J=6.3Hz, 2H), 3.48(t, J=6.3Hz, 2H), 3.25(s, 3H), 2.87-2.52(m, 6H), 2.16-2.09(m, 1H), 2.0-1.91(m, 2H), 1.80-1.60(m, 3H), 1.55-1.88(m, 10H) ppm。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ158.0, 157.2, 143.4, 136.9, 132.3, 127.5, 125.7, 124.8, 114.8, 68.5, 64.6, 57.9, 57.4, 52.8, 47.8, 45.0, 36.3, 33.9, 29.0, 26.1, 24.4, 23.9, 18.9, 18.7 ppm。纯度:98.0%, 98.3% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.87min; (M+H⁺) 478.6。

[1581] 实施例178

[1582] (1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1583] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例175中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物,其为玻璃状无色固体。¹H NMR(3:1旋转异构体混合物)(400MHz, DMSO-d₆) δ7.96(br s, 0.75H), 7.71(br s, 0.25H), 7.27-7.15(m, 2H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 4.75-4.68(m, 1H), 4.05(t, J=6.3Hz, 2H), 3.48(t, J=6.3Hz, 2H), 3.25(s, 3H), 3.00-2.58(m, 6H), 2.01-1.39(m, 9H), 1.20-1.08(m, 4H) ppm。¹³C NMR(主要的旋转异构体)(100MHz, DMSO-d₆) δ158.0, 155.6, 142.4, 137.2, 132.3, 127.5, 125.8, 125.2, 114.8, 77.4, 68.5, 64.6, 57.9, 51.4, 47.7, 44.5, 34.3, 33.5, 30.5, 28.9, 24.6, 22.0, 18.0 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.92min; (M+H⁺) 465.6。

[1584] 实施例179

[1585] (2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1586] 使用一般操作F及反应原料2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯和1-(2-(4-溴苯氧基)乙基)吡唑来制备2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯,其为黄色油状物。向搅拌的该化合物(3.09g, 8.16mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(40mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.37g, 57.1mmol)。将混合物放置6天,然后浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。然后水层用1N盐酸(57mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩。将所得固体与乙醚一起研磨,得到2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸,其为棕褐色固体(1.18g, 41%)。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.79(d, J=2.1Hz, 1H), 7.62-7.27(m, 8H), 6.98(d, J=8.7Hz, 2H), 6.25(t, J=2.1Hz, 1H), 4.51(t, J=5.3Hz, 2H), 4.46-4.31(m, 3H), 3.10-2.20(m, 6H), 2.14-1.11(m, 11H) ppm。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ157.5, 154.5, 146.8, 138.8, 137.3, 132.8, 130.5, 127.6, 125.7, 125.2, 115.0, 105.1, 70.0,

66.6, 55.4, 54.2, 50.6, 46.9, 45.9, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 100%, 99.5% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 1.00 min; (M+H⁺) 475.4。

[1587] 实施例180

[1588] 1-(2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1589] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例179中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (dd, J=2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.25 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.51 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.37 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.71-2.46 (m, 6H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 7H), 1.43-1.19 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 157.5, 156.9, 147.8, 138.8, 137.1, 132.8, 130.5, 127.5, 125.6, 125.3, 115.0, 105.1, 66.6, 63.5, 53.8, 50.7, 50.6, 46.2, 46.1, 30.4, 30.3, 29.9, 25.1, 23.0, 22.3 ppm。纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.99 min; (M+H⁺) 488.4。

[1590] 实施例181

[1591] 1-(2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1592] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例179中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (dd, J=2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.58-7.33 (m, 6H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.25 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.51 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.37 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.91-2.58 (m, 6H), 2.11-2.01 (s, 1H), 1.83-1.14 (m, 15H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 157.5, 156.8, 147.9, 138.8, 137.1, 132.9, 130.5, 127.6, 125.6, 125.3, 115.0, 105.1, 66.6, 57.2, 53.7, 52.8, 50.6, 48.1, 45.0, 36.2, 30.4, 29.7, 26.2, 24.5, 24.0 ppm。纯度: 100%, 98.8% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.99 min; (M+H⁺) 502.4。

[1593] 实施例182

[1594] (2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1595] 向搅拌和冷却的(0℃) 2-(4-溴苯氧基)乙醇(10.60 g, 48.8 mmol)和三乙胺(10.2 mL, 73.2 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中的溶液中滴加甲磺酰氯(5.7 mL, 73.2 mmol)。将混合物温热至室温,然后搅拌过夜。反应溶液用二氯甲烷稀释且用碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到粗甲磺酸2-(4-溴苯氧基)乙基酯,其为黄色固体。向搅拌的该物质在二甲基亚砜(50 mL)中的溶液中加入叠氮化钠(3.81 g, 58.6 mmol)。将混合物放置3天,然后用水稀释且用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),然后浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到1-(2-叠氮基乙氧基)-4-溴苯,其为无色油状物(8.66 g, 73% overall)。将该中间体(2.24 g, 9.25 mmol)与乙炔基三甲基硅烷(6.4 mL, 46 mmol)、硫酸铜(II)五水合物(0.232 g, 0.929 mmol)、抗坏血酸钠(0.735 g, 3.71 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)和水(3 mL)合并。在微波反应器中在搅拌下

将混合物加热 (110℃) 90 分钟。反应混合物用硅藻土塞过滤, 然后所述硅藻土塞用乙酸乙酯洗涤。合并的滤液用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。粗品通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到 1-(2-(4-溴苯氧基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑和 1-(2-(4-溴苯氧基) 乙基)-4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑的混合物 (比例为 ~70/30)。将该物质溶解在四氢呋喃 (25mL) 中且用四丁基氟化铵在四氢呋喃 (3.1mL) 中的 1M 溶液处理。将反应混合物搅拌过夜, 浓缩且通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到洁净的 1-(2-(4-溴苯氧基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑, 其为白色固体 (1.81g, 73% overall)。按照一般操作 F 使该产物与 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基) 丙酸乙酯反应, 得到 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯。向搅拌的该化合物 (1.83g, 4.83mmol) 在 1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水 (20mL) 中的溶液中加入氢氧化锂 (0.809g, 33.8mmol)。加热回流过夜后, 反应混合物用水稀释, 用乙醚洗涤且用 1N 盐酸 (33mL) 处理。然后混合物用 5:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取且将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。将所得固体与乙醚一起研磨, 得到 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸, 其为灰白色固体 (1.16g, 69%)。按照一般操作 H 使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.63-7.26 (m, 7H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.81 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.49-4.35 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.10-2.19 (m, 6H), 2.10-1.12 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.3, 154.5, 146.8, 137.3, 133.3, 133.0, 127.6, 125.8, 125.3, 125.2, 115.0, 69.9, 66.3, 55.4, 54.2, 48.8, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 100%, 98.9% (210 和 254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.97min; (M+H⁺) 476.4。

[1596] 实施例 183

[1597] 1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基) 脲

[1598] 使用一般操作 H 及反应原料 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸 (如在实施例 182 中所述来制备) 和中间体 1 来制备标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.16 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.80 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.45 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.72-2.47 (m, 6H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 7H), 1.43-1.20 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.3, 156.9, 147.9, 137.0, 133.3, 133.0, 127.6, 125.6, 125.3, 115.0, 66.3, 63.5, 53.8, 50.7, 48.8, 46.2, 46.0, 30.4, 30.3, 29.9, 25.1, 22.9, 22.2 ppm。纯度: 100%, 99.9% (210 和 254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.95min; (M+H⁺) 489.4。

[1599] 实施例 184

[1600] 1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基) 脲

[1601] 使用一般操作 H 及反应原料 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸 (如在实施例 182 中所述来制备) 和中间体 2 来制备标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.56

(d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.19 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.81 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.45 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.83-2.42 (m, 6H), 1.91-1.41 (m, 11H), 1.41-1.20 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 157.3, 156.8, 147.9, 137.1, 133.3, 133.0, 127.6, 125.6, 125.3, 115.0, 66.3, 62.8, 53.7, 53.2, 48.8, 46.4, 46.3, 30.4, 29.8, 27.8, 27.7, 22.6, 22.3, 8.0 ppm. 纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.99min; (M+H⁺) 503.4。

[1602] 实施例185

[1603] 1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1604] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例182中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.23 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.80 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.45 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.90-2.61 (m, 6H), 2.11-2.03 (s, 1H), 1.83-1.35 (m, 11H), 1.33-1.16 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 157.3, 156.8, 147.9, 137.1, 133.3, 133.1, 127.6, 125.6, 125.4, 125.3, 115.0, 66.3, 57.2, 53.7, 52.8, 48.8, 48.1, 45.0, 36.2, 30.4, 29.8, 26.2, 24.5, 24.0 ppm. 纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.96min; (M+H⁺) 503.4。

[1605] 实施例186

[1606] (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1607] 用2-(4-溴苯氧基)乙醇代替3-(4-溴苯氧基)丙-1-醇,将在实施例182中描述的反应顺序用于制备2-(4'-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为玻璃状无色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.24 (m, 7H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.57 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.48-4.32 (m, 1H), 4.01 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.12-2.19 (m, 8H), 2.08-1.13 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 157.8, 137.4, 133.2, 132.6, 127.6, 125.7, 125.2, 124.8, 114.9, 70.0, 64.5, 55.4, 54.2, 46.9, 46.3, 45.9, 29.5, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 纯度: 98.5%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.81min; (M+H⁺) 490.5。

[1608] 实施例187

[1609] (2-(4'-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1610] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例186中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物,其为浅黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.26 (m, 7H), 6.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.67-4.50 (m, 3H), 4.01 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.03-2.18 (m, 8H), 2.00-1.28 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 157.8, 154.2, 146.8, 137.4, 133.2, 132.6, 127.6, 125.7, 125.2, 124.8, 114.9, 77.1, 64.5, 54.1, 51.5, 47.7, 46.3, 44.6, 33.5, 30.6, 29.6,

29.5, 24.7, 22.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.82 min; (M+H⁺) 504.5。

[1611] 实施例188

[1612] N-(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1613] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例186中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.57 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.02-2.71 (m, 6H), 2.30 (五重峰, J=6.5 Hz, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 157.7, 155.4, 148.1, 136.8, 133.2, 132.8, 127.5, 125.5, 125.2, 124.8, 114.9, 64.5, 57.5, 54.5, 46.6, 46.3, 46.0, 41.4, 30.2, 29.5, 27.0 ppm。纯度: 97.4%, 99.3% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.75 min; (M+H⁺) 489.5。

[1614] 实施例189

[1615] (2-(4'-(3-氰基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1616] 向搅拌的4-溴苯酚(17.1 g, 98.8 mmol)在乙腈(150 mL)中的溶液中加入1-溴丁腈(12.3 mL, 124 mmol)和碳酸钾(15.0 g, 109 mmol)。将混合物加热至回流且保持过夜, 冷却且浓缩。将残余物吸收在水中且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩且粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到4-(4-溴苯氧基)丁腈, 其为白色固体(20.8 g, 88%)。向搅拌的该产物在N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中的溶液中加入联硼酸二频哪醇酯(4.60 g, 18.1 mmol)、乙酸钾(7.41 g, 75.5 mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷复合物(0.616 g, 1.04 mmol)。将混合物加热至回流且保持过夜, 然后浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中且用水和盐水洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩且粗产物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丁腈, 其为白色固体(3.43 g, 79%)。按照一般操作F使该产物与(2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯(通过使用一般操作H使奎宁环-3-醇与2-(4-溴苯基)丙-2-胺反应来制备)反应, 得到标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.26 (m, 7H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.08 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.14-2.18 (m, 8H), 2.04 (五重峰, J=6.7 Hz, 2H), 1.94-1.70 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 157.7, 154.5, 146.8, 137.4, 132.7, 127.6, 125.7, 125.2, 120.2, 114.9, 70.0, 65.8, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.7, 24.2, 19.2, 13.4 ppm。纯度: 100%, 98.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.88 min; (M+H⁺) 448.6。

[1617] 实施例190

[1618] (2-(4'-(氰基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1619] 使用一般操作F及反应原料(2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯(通过使用一般操作H使奎宁环-3-醇与2-(4-溴苯基)丙-2-胺反应来制备)和4-(氰基甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物, 其为浅琥珀色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.60-7.31 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H),

3.18-2.19 (m, 6H), 2.05-1.18 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 155.8, 154.6, 147.2, 137.2, 134.4, 127.8, 126.0, 125.3, 116.7, 115.3, 70.0, 55.4, 54.2, 53.5, 46.9, 45.9, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.85min; (M+H⁺) 420.3。

[1620] 实施例191

[1621] (2-(4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1622] 向搅拌的4-溴苯酚(3.61g, 20.8mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散液; 0.917g, 22.9mmol)。30分钟后, 加入3-(氯甲基)-3-甲基氧杂环丁烷。将反应混合物加热至80℃且保持过夜, 然后浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中且用水和盐水洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩且粗产物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到3-((4-溴苯氧基)甲基)-3-甲基氧杂环丁烷, 其为无色油状物(4.64g, 87%)。按照一般操作F使该产物与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应, 得到2-甲基-2-(4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸乙酯。向搅拌的该化合物(1.37g, 3.72mmol)在1:1:1 (v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(20mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.780g, 18.6mmol)。加热回流过夜后, 反应混合物用水稀释, 用乙醚洗涤且用1N盐酸(20mL)处理。然后混合物用乙酸乙酯萃取且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩, 得到2-甲基-2-(4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸, 其为灰白色固体(1.20g, 95%)。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.29 (m, 7H), 7.06 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.51 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.32 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.15-2.35 (m, 6H), 2.06-1.21 (s, 14H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.3, 154.6, 146.6, 137.4, 132.6, 127.5, 125.7, 125.2, 115.0, 78.6, 72.6, 70.0, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 39.0, 29.4, 25.3, 24.2, 21.0, 19.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.93min; (M+H⁺) 465.4。

[1623] 实施例192

[1624] (2-(4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1625] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例191中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物, 其为浅琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.37 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.51 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.32 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.09-2.55 (m, 6H), 1.98-1.28 (m, 16H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.3, 154.1, 146.8, 137.3, 132.7, 127.5, 125.7, 125.2, 115.0, 78.6, 77.1, 72.6, 54.1, 51.4, 47.7, 44.6, 39.0, 33.5, 30.6, 29.6, 24.7, 22.2, 21.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.94min; (M+H⁺) 479.4。

[1626] 实施例193

[1627] N-(2-(4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1628] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例191中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物,其为浅琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.32 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.49 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.01-2.60 (m, 6H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 8H), 1.38 (s, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.2, 155.4, 148.1, 136.8, 132.8, 127.5, 125.5, 125.2, 115.0, 78.6, 72.6, 57.5, 54.5, 46.6, 46.0, 41.5, 39.0, 30.2, 27.0, 21.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.88min; (M+H⁺) 464.4。

[1629] 实施例194

[1630] (2-(4'-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1631] 向搅拌的2-(氧杂环丁烷-3-基)乙醇(4.07g, 39.9mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中加入三乙胺(5.8mL, 41.6mmol)和对甲苯磺酰氯(8.36g, 43.8mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用0.2N盐酸和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩且所得粗产物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-甲基苯磺酸2-(氧杂环丁烷-3-基)乙基酯,其为无色油状物(6.65g, 总产率为65%)。向搅拌的该产物(3.00g, 11.7mmol)在丙酮(45mL)中的溶液中加入4-溴苯酚(1.69g, 9.77mmol)和碳酸钾(1.69g, 12.2mmol)。将反应混合物加热至回流且保持过夜,冷却且过滤。将滤液浓缩到硅胶上且进行硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂),得到3-(2-(4-溴苯氧基)乙基)氧杂环丁烷,其为白色固体(2.43g, 97%)。按照一般操作F使该产物与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应,得到2-甲基-2-(4'-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸乙酯。向搅拌的该化合物(1.32g, 3.58mmol)在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水(25mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.752g, 17.9mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物加热回流4小时。此时将混合物浓缩且将残余物溶解在水中。溶液用乙醚洗涤,然后用1N盐酸(20mL)处理。混合物用乙酸乙酯萃取且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到2-甲基-2-(4'-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸,其为灰白色固体(1.18g, 97%)。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为浅琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.28 (m, 7H), 6.97 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.67 (dd, J=7.9, 5.9Hz, 2H), 4.47-4.32 (m, 3H), 3.97 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.21-3.07 (m, 1H), 3.07-2.18 (m, 6H), 2.15-1.12 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.9, 154.5, 146.7, 137.4, 132.4, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 76.2, 70.0, 65.9, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 32.6, 32.4, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 100%, 99.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.93min; (M+H⁺) 465。

[1632] 实施例195

[1633] (2-(4'-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1634] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例194中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物,其为浅

琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.61-7.26 (m, 7H), 6.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.67 (dd, J=7.9, 5.9Hz, 2H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.37 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.21-3.07 (m, 1H), 3.03-2.33 (m, 6H), 2.13-2.03 (m, 2H), 2.00-1.31 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.9, 154.2, 146.8, 137.4, 132.4, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 77.1, 76.2, 65.9, 54.1, 51.5, 47.7, 44.6, 33.5, 32.5, 32.4, 30.6, 29.6, 24.7, 22.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.94min; (M+H⁺) 479。

[1635] 实施例196

[1636] N-(2-(4'-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1637] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例194中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物其为棕褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.67 (dd, J=7.8, 5.9Hz, 2H), 4.36 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.98-2.71 (m, 6H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.8, 155.4, 148.1, 136.9, 132.6, 127.5, 125.5, 125.2, 114.8, 76.2, 65.8, 57.5, 54.5, 46.6, 46.0, 41.4, 32.6, 32.4, 30.2, 27.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.87min; (M+H⁺) 464。

[1638] 实施例197

[1639] (2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1640] 向搅拌的2-甲氧基乙醇(2.60mL, 32.9mmol)在四氢呋喃(160mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散液; 1.50g, 36.2mmol)。将混合物搅拌30分钟, 然后加入4-溴苄基溴(8.64g, 34.6mmol)。过夜搅拌后, 将反应混合物浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中, 用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)且浓缩。所得黄色油状物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化, 得到1-溴-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯, 其为无色油状物(6.43g, 80%)。按照一般操作F使该产物与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应, 得到2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯。向搅拌的该化合物(0.759g, 2.13mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(25mL)中的溶液中加入氢氧化锂(0.255g, 10.6mmol)。加热回流过夜后, 将反应混合物浓缩且将残余物溶解在水中。溶液用乙醚洗涤, 然后用1N盐酸(20mL)处理。混合物用乙酸乙酯萃取且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩, 得到2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸, 其为灰白色固体(0.657g, 93%)。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为柔软浅米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.68-7.52 (m, 5H), 7.48-7.34 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.08-2.29 (m, 6H), 2.03-1.20 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ154.4, 147.4, 139.1, 137.5, 132.4, 128.1, 126.3, 126.2, 125.3, 71.7, 71.3, 69.2, 69.0, 58.1, 54.9, 54.2, 46.7, 45.7, 29.4, 25.0, 23.3, 18.7 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.91min; (M+H⁺) 453.5。

[1641] 实施例198

[1642] 1-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1643] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例197中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.63(d,J=8.2Hz,2H),7.57(d,J=8.5Hz,2H),7.40(dd,J=10.3,8.4Hz,4H),6.17(s,1H),5.77(s,1H),4.52(s,2H),3.61-3.55(m,2H),3.53-2.48(m,2H),3.27(s,3H),2.71-2.48(m,6H),1.91-1.85(m,1H),1.84-1.73(m,1H),1.66-1.46(m,7H),1.43-1.20(m,5H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ156.9,148.5,139.2,137.4,137.2,128.0,126.3,126.0,125.4,71.7,71.3,69.0,63.5,58.1,53.8,50.7,46.2,46.1,30.4,30.3,29.9,25.1,23.0,22.3 ppm。纯度:100%,99.5%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.89min;(M+H⁺) 466.6。

[1644] 实施例199

[1645] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1646] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例197中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.62(d,J=8.2Hz,2H),7.56(d,J=8.5Hz,2H),7.42(d,J=8.5Hz,2H),7.39(d,J=8.2Hz,2H),6.20(s,1H),5.73(s,1H),4.52(s,2H),3.64-3.55(m,2H),3.55-3.45(m,2H),3.27(s,3H),2.78-2.52(m,6H),1.90-1.71(m,3H),1.71-1.45(m,8H),1.39-1.21(m,2H),0.75(t,J=7.3Hz,3H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ156.7,148.5,139.2,137.4,137.3,128.0,126.3,126.0,125.4,71.7,71.3,69.0,62.9,58.1,53.8,53.2,46.5,46.3,30.4,29.8,27.8,27.7,22.6,22.3,8.0 ppm。纯度:100%,100%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.88min;(M+H⁺) 480.6。

[1647] 实施例200

[1648] (2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1649] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例197中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物,其为柔软琥珀色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.62(d,J=8.0Hz,2H),7.57(d,J=8.4Hz,2H),7.49(br s,1H),7.45-7.35(m,4H),4.65-4.56(m,1H),4.52(s,2H),3.61-3.55(m,2H),3.53-3.47(m,2H),3.27(s,3H),2.99-2.45(m,6H),1.96-1.34(m,13H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ154.2,139.1,137.5,137.4,128.0,126.3,126.1,125.3,77.1,71.7,71.3,69.0,58.1,54.1,51.4,47.6,44.6,33.5,30.6,29.6,24.7,22.2 ppm。纯度:100%,100%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.87min;(M+H⁺) 467.6。

[1650] 实施例201

[1651] 1-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1652] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-

基)-2-甲基丙酸(如在实施例197中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为玻璃状无色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.62(d,J=8.2Hz,2H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.43(d,J=8.6Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),6.24(br s,1H),5.74(br s,1H),4.52(s,2H),3.65-3.55(m,2H),3.55-3.47(m,2H),3.27(s,3H),2.93-2.62(m,6H),2.12-2.04(m,1H),1.84-1.35(m,11H),1.35-1.17(m,4H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ156.8,148.6,139.2,137.4,137.3,128.0,126.3,126.0,125.4,71.7,71.3,69.0,58.1,57.2,53.7,52.8,48.1,45.0,36.2,30.4,29.8,26.2,24.4,23.9 ppm。纯度:100%,100%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.86min;(M+H⁺) 480.6。

[1653] 实施例202

[1654] N-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1655] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例197中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.62(d,J=8.2Hz,2H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=8.3Hz,4H),6.14(s,1H),4.52(s,2H),4.22-4.16(m,1H),3.65-3.54(m,2H),3.54-3.44(m,4H),3.27(s,3H),3.00-2.67(m,6H),1.94-1.82(m,2H),1.65-1.50(m,8H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ155.4,148.9,139.3,137.3,136.9,128.0,126.3,125.9,125.3,71.7,71.3,69.0,58.1,57.5,54.5,46.6,46.0,41.4,30.2,27.0 ppm。纯度:90.8%,91.5%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.80min;(M+H⁺) 452.5。

[1656] 实施例203

[1657] (2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1658] 用1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-环丙烷甲酸乙酯代替2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-丙酸乙酯,将在实施例197中描述的反应顺序用于制备1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为玻璃状无色固体。¹H NMR(7:3旋转异构体混合物)(400MHz,DMSO-d₆) δ8.03(br s,0.7H),7.79(br s,0.3H),7.68-7.49(m,4H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),7.34-7.15(m,2H),7.32-7.08(m,2H),4.52(br s,3H),3.62-3.54(m,2H),3.54-3.45(m,2H),3.26(s,3H),3.14-2.87(m,1H),2.83-2.24(m,6H),1.95-1.00(m,9H) ppm。¹³C NMR主要的旋转异构体(100MHz,DMSO-d₆) δ157.9,154.5,146.8,137.4,132.5,127.5,125.7,125.2,114.8,70.4,69.9,66.9,58.1,55.4,54.2,46.9,45.9,29.4,25.3,24.2,19.2 ppm。纯度:100%,99.0%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.83min;(M+H⁺) 451.6。

[1659] 实施例204

[1660] (1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1661] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物,其为玻璃状无色固体。¹H NMR(7:3旋转异构体混合物)(400MHz,DMSO-d₆) δ7.97(br s,0.7H),7.72(br s,

0.3H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.02-2.55 (m, 6H), 1.99-1.37 (m, 7H), 1.25-1.09 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (主要的旋转异构体) (100MHz, DMSO-d₆) δ155.7, 143.3, 139.0, 137.4, 137.2, 128.0, 126.3, 126.2, 125.2, 77.5, 71.7, 71.3, 69.0, 58.1, 51.4, 47.7, 44.5, 34.3, 33.5, 30.6, 24.7, 22.2, 18.1 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.84min; (M+H⁺) 465.5。

[1662] 实施例205

[1663] 1-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1664] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.62 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.64 (br s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.80-2.53 (m, 6H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.44-1.08 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.3, 144.3, 139.0, 137.4, 136.9, 128.0, 126.2, 126.1, 124.8, 71.7, 71.3, 68.9, 63.4, 58.1, 50.9, 46.2, 46.0, 33.9, 30.4, 25.0, 22.9, 22.3, 19.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.80min; (M+H⁺) 464.6。

[1665] 实施例206

[1666] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲

[1667] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.62 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.66 (br s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.83-2.53 (m, 6H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 3H), 1.40-1.05 (m, 6H), 0.73 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.1, 144.3, 139.0, 137.4, 136.9, 128.0, 126.2, 126.1, 124.8, 71.7, 71.3, 68.9, 62.8, 58.1, 53.5, 46.4, 46.2, 33.9, 27.8, 27.7, 22.6, 22.2, 19.0, 7.9 ppm。纯度: 100%, 99.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.83min; (M+H⁺) 478.6。

[1668] 实施例207

[1669] 1-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1670] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物, 其为玻璃状无色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.62 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.70 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.95-2.56 (m, 6H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 3H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.38-1.07 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.2,

144.5, 139.0, 137.4, 137.0, 128.0, 126.2, 126.1, 124.9, 71.7, 71.3, 68.9, 58.1, 57.4, 52.8, 47.9, 45.1, 39.2, 36.4, 33.9, 26.1, 24.4, 24.0, 19.0, 18.8 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; (M+H⁺) 478.6 (M+1)。

[1671] 实施例208

[1672] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲(单一的对映异构体A)

[1673] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体13来制备标题化合物, 其为灰白色固体。NMR数据与实施例52的NMR数据匹配。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.84min; (M+H⁺) 478.4。

[1674] 实施例209

[1675] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲(单一的对映异构体B)

[1676] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体14来制备标题化合物, 其为灰白色固体。NMR数据与实施例52的NMR数据匹配。纯度: 100%, 99.7% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.84min; (M+H⁺) 478.4。

[1677] 实施例210

[1678] (S)-1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1679] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体11来制备标题化合物, 其为灰白色固体。NMR数据与实施例51的NMR数据匹配。纯度: 100%, 99.4% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; (M+H⁺) 464.4。

[1680] 实施例211

[1681] (R)-1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1682] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例203中所述来制备)和中间体12来制备标题化合物, 其为灰白色固体。NMR数据与实施例51的NMR数据匹配。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; (M+H⁺) 464.3。

[1683] 实施例212

[1684] (1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1685] 使用一般操作F及反应原料1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-环丙烷甲酸乙酯和1-溴-4-(3-甲氧基丙基)苯来制备1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸乙酯, 其为浅黄色油状物。向搅拌的该化合物(1.99g, 5.88mmol)在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水(30mL)中的溶液中加入氢氧化锂(0.704g, 29.4mmol)。将混合物加热回流过夜, 然后浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。然后水

层用1N盐酸(30mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸,其为白色固体(1.53g,84%)。按照一般操作H使该中间体与中间体3反应,得到标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(7:3旋转异构体混合物)(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.96(br s,0.75H),7.72(br s,0.25H),7.54(d,J=8.2Hz,4H),7.26(d,J=8.1Hz,2H),7.20(d,J=8.2Hz,2H),4.76-4.67(m,1H),3.34(t,J=6.4Hz,3H),3.24(s,3H),3.00-2.56(m,8H),1.99-1.39(m,9H),1.27-1.08(m,4H) ppm。 ^{13}C NMR(主要的旋转异构体)(100MHz,DMSO- d_6) δ 155.6,143.0,140.8,137.4,128.8,126.3,126.1,125.2,77.5,71.1,57.8,51.4,47.7,44.5,34.3,33.5,31.3,30.7,30.5,24.6,22.1,18.1ppm。纯度:97.5%,98.0%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.95min;($\text{M}+\text{H}^+$) 449.5。

[1686] 实施例213

[1687] 1-(1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1688] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例212中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.54(dd,J=8.2,2.5Hz,4H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),7.22(d,J=8.2Hz,2H),6.71(br s,1H),5.57(br s,1H),3.33(t,J=6.4Hz,3H),3.24(s,3H),2.89-2.48(m,8H),2.18-2.08(m,1H),1.88-1.58(m,5H),1.56-1.04(m,10H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 157.2,144.0,140.7,137.4,137.2,128.8,126.3,126.0,124.8,71.1,57.8,57.4,52.8,47.9,45.0,39.2,36.4,33.9,31.3,30.8,26.1,24.5,24.1,19.0,18.8ppm。纯度:100%,99.5%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.90min;($\text{M}+\text{H}^+$) 462.6。

[1689] 实施例214

[1690] 1-(1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1691] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例212中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.54(dd,J=8.4,2.2Hz,4H),7.26(d,J=8.2Hz,2H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),6.64(br s,1H),5.63(br s,1H),3.34(t,J=6.4Hz,3H),3.24(s,3H),2.77-2.52(m,8H),1.95-1.89(m,1H),1.86-1.76(m,2H),1.76-1.56(m,2H),1.44-1.08(m,9H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 157.3,144.0,140.7,137.4,137.1,128.8,126.3,126.0,124.8,71.1,63.4,57.8,50.9,46.2,46.0,33.9,31.3,30.8,30.4,25.0,22.9,22.2,18.9ppm。纯度:LCMS100%,99.6%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.91min;($\text{M}+\text{H}^+$) 448.6。

[1692] 实施例215

[1693] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲

[1694] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例212中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.58-7.50(m,4H),7.26(d,J=8.2Hz,2H),7.21(d,J=8.4Hz,2H),6.66(br s,1H),5.58(br s,1H),3.34(t,J=6.4Hz,3H),3.24(s,3H),2.72-2.52(m,8H),1.98-1.49(m,7H),1.41-1.07(m,6H),0.73(t,J=7.2Hz,3H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ

157.1, 144.0, 140.7, 137.4, 137.1, 128.8, 126.3, 126.0, 124.7, 71.1, 62.8, 57.8, 53.4, 46.4, 46.2, 33.8, 31.3, 30.8, 27.8, 27.7, 22.6, 22.2, 18.9, 7.9 ppm。纯度: 100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.95min; (M+H⁺) 462.6。

[1695] 实施例216

[1696] 1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1697] 向搅拌的吡啶-3-甲醇 (2.00g, 18.3mmol) 在四氢呋喃 (80mL) 中的溶液中加入氢化钠 (60% 分散液; 0.806g, 20.2mmol)。2小时后, 加入4-溴苄基溴 (4.80g, 19.2mmol) 且将混合物搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩且在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层与第二次乙酸乙酯萃取物合并, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到3-((4-溴苄基)氧基)甲基吡啶, 其为琥珀色油状物 (3.67g, 72%)。按照一般操作F使该产物与1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-环丙烷甲酸乙酯反应, 得到1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸乙酯。向搅拌的该化合物 (1.81g, 4.67mmol) 在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水 (30mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.980g, 23.4mmol)。在室温搅拌过夜后, 将反应混合物浓缩且将残余物溶解在水中。溶液用乙醚洗涤, 然后用1N盐酸 (23.4mL) 处理。混合物用4:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取且将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩, 得到1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸, 其为米色固体 (1.68g, 100%)。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (br s, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.34-7.17 (m, 2H), 4.64-4.47 (m, 5H), 3.14-2.89 (m, 1H), 2.82-2.24 (m, 5H), 1.94-1.67 (m, 2H), 1.65-1.04 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.0, 148.9, 148.8, 143.3, 139.2, 137.2, 137.1, 135.4, 133.8, 128.2, 126.4, 126.3, 125.2, 123.5, 71.4, 70.4, 69.0, 55.5, 46.9, 46.0, 34.3, 25.3, 24.3, 19.3, 18.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210nm和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.65min; (M+H⁺) 484。

[1698] 实施例217

[1699] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲

[1700] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸 (如在实施例216中所述来制备) 和中间体2来制备标题化合物, 其为浅琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62-8.56 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.39 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.59 (br s, 4H), 2.80-2.50 (m, 6H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.79-1.48 (m, 3H), 1.41-1.07 (m, 6H), 0.74 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.1, 148.9, 148.8, 139.2, 137.0, 136.9, 135.4, 133.8, 128.2, 126.3, 126.1, 124.8, 123.5, 71.4, 69.0, 62.8, 53.5, 46.4, 46.3, 33.9, 27.8, 27.7, 22.3, 19.0, 8.0 ppm。纯度: 100%, 99.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.66min; (M+H⁺) 511。

[1701] 实施例218

[1702] 1-(3-丙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-

基)环丙基)脲

[1703] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例216中所述来制备)和中间体17来制备标题化合物,其为浅琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.52 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.67 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.59 (s, 4H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.70-2.51 (m, 5H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 3H), 1.41-1.06 (m, 8H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.2, 148.8, 148.8, 139.2, 137.1, 136.9, 135.4, 133.8, 128.2, 126.1, 124.8, 123.5, 71.4, 69.0, 63.1, 53.4, 46.4, 46.3, 37.8, 33.9, 28.2, 22.7, 22.3, 19.0, 18.9, 16.7, 14.5 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.70min; (M+H⁺) 525。

[1704] 实施例219

[1705] (1-(4'-(噻啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1706] 用噻啶-5-甲醇代替吡啶-3-甲醇,将在实施例216中描述的反应顺序用于制备1-(4'-(噻啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.05 (br s, 1H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.33-7.17 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.15-2.89 (m, 1H), 2.81-2.25 (m, 5H), 1.95-1.02 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.7, 156.2, 156.0, 143.3, 139.2, 137.1, 136.9, 131.8, 128.2, 126.4, 126.3, 125.2, 71.7, 70.4, 66.8, 55.5, 46.9, 46.0, 34.3, 25.3, 24.2, 19.2, 18.2 ppm。纯度:100%, 99.3% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.78min; (M+H⁺) 485。

[1707] 实施例220

[1708] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-(噻啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲

[1709] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(噻啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷甲酸(如在实施例219中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.79-2.51 (m, 6H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 3H), 1.41-1.07 (m, 6H), 0.74 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ157.7, 157.1, 156.2, 144.3, 139.2, 136.9, 136.8, 131.8, 128.2, 126.4, 126.1, 124.8, 71.7, 66.8, 62.8, 53.5, 46.4, 46.2, 33.9, 27.8, 27.7, 22.6, 22.2, 19.0 ppm。纯度:100%, 98.7% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.78min; (M+H⁺) 512。

[1710] 实施例221

[1711] (1-(4'-(噻啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1712] 使用一般操作H及反应原料1-(4'-(噻啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-

基) 环丙烷甲酸 (如在实施例219中所述来制备) 和中间体3来制备标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.31-7.17 (m, 2H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.00-2.55 (m, 6H), 2.00-1.35 (m, 7H), 1.17 (br s, 4H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.7, 156.2, 155.7, 143.3, 139.2, 137.1, 136.9, 131.8, 128.2, 126.4, 126.2, 125.2, 77.5, 71.7, 66.8, 51.4, 47.7, 44.5, 34.4, 33.5, 30.6, 24.7, 22.2, 18.2 ppm。纯度: 100%, 99.2% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; (M+H⁺) 499。

[1713] 实施例222

[1714] 1-(2-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基) 脲

[1715] 用2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基)-丙酸乙酯代替1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基)-环丙烷甲酸乙酯, 将在实施例212中描述的反应顺序用于制备2-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸。按照一般操作H使该化合物与中间体1反应, 得到标题化合物, 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.18 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 3.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.74-2.52 (m, 8H), 1.91-1.74 (m, 4H), 1.67-1.47 (m, 7H), 1.44-1.20 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.9, 148.2, 140.7, 137.6, 137.5, 128.8, 126.4, 125.9, 125.3, 71.2, 63.4, 57.8, 53.8, 50.7, 46.1, 46.0, 31.3, 30.8, 30.3, 29.9, 25.1, 22.9, 22.2 ppm。纯度: 99.9%, 98.1% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.97min; (M+H⁺) 450.5。

[1716] 实施例223

[1717] (2-(4'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1718] 使用一般操作F及反应原料2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯和4-甲酰基苯基硼酸来制备2-(4'-甲酰基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯, 其为浅琥珀色固体。按照一般操作H使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到(2-(4'-甲酰基-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸奎宁环-3-基酯, 其为泡沫状黄色固体。向搅拌的该物质(0.755g, 1.92mmol) 在2:1 (v/v) 四氢呋喃/乙醇(15mL) 中的溶液中加入硼氢化钠(0.073g, 1.93mmol)。45分钟后, 反应混合物用水稀释且用氯仿萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄) 且浓缩到硅胶上。进行硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇/氨洗脱剂), 得到标题化合物, 其为白色固体(0.323g, 43%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.29 (m, 9H), 5.18 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.11-2.19 (m, 6H), 2.11-1.10 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 154.7, 147.3, 141.5, 138.4, 137.7, 127.0, 126.2, 126.1, 125.3, 70.0, 62.6, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 97.5%, 99.1% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.73min; (M+H⁺) 395。

[1719] 实施例224

[1720] 1-(2-(4'-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基) 脲

[1721] 使用一般操作F及反应原料1-(2-(苄基氧基) 乙基)-4-溴苯和2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基) 丙酸乙酯来制备2-(4'-(2-(苄基氧基)

乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯,其为无色胶状物。向搅拌的该化合物(1.34g, 3.33mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(18mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.698g, 16.6mmol)。加热回流过夜后,将反应混合物浓缩且在水和乙醚之间分配。所得乳液用0.2N氢氧化钠水溶液(5×50mL)反复萃取。每次取出水层中的澄清部分。然后合并的水层用1.0N盐酸(80mL)处理且所得白色固体的混悬液用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到2-(4'-(2-(苄基氧基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸,其为白色固体(1.20g, 96%)。按照一般操作H使该化合物与中间体17反应,得到1-(2-(4'-(2-(苄基氧基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲,其为无色泡沫状固体。向搅拌的该物质(0.435g, 0.806mmol)在甲醇中的溶液中加入1.0N盐酸(1mL)和10%钨/炭(50%水;0.087g)。将混合物在真空和氮气清洗之间循环几次,最后一次排空后,用氢气再次填充。1.25小时后,反应混合物用硅藻土过滤且浓缩。将残余物吸收在碳酸钠水溶液中且用4:1(v/v)氯仿/异丙醇萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩到硅胶上。进行硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇/氨梯度),得到经纯化的标题化合物,其为泡沫状无色固体(0.296g, 82%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.47(m, 4H), 7.44-7.37(m, 2H), 7.33-7.26(m, 2H), 6.19(s, 1H), 5.74(s, 1H), 4.65(br s, 1H), 3.63(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.79-2.46(m, 8H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.82-1.68(m, 2H), 1.67-1.42(m, 8H), 1.40-1.14(m, 4H), 0.86(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.8, 148.3, 138.5, 137.8, 137.5, 129.4, 126.2, 125.9, 125.3, 63.1, 62.1, 53.7, 53.1, 46.4, 46.3, 38.6, 37.8, 30.6, 29.6, 28.2, 22.6, 22.2, 16.7, 14.5 ppm。纯度:100%, 99.0% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.83min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 450。

[1722] 实施例225

[1723] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1724] 用中间体2代替中间体17,将在实施例224中描述的反应顺序用于制备标题化合物,其为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62-7.36(m, 6H), 7.34-7.21(m, 2H), 6.22(br s, 1H), 5.78(br s, 1H), 4.66(br s, 1H), 3.63(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.43(m, 8H), 1.93-1.18(m, 13H), 0.75(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.8, 148.2, 138.5, 137.7, 137.5, 129.4, 126.2, 125.9, 125.3, 62.7, 62.1, 53.8, 53.2, 46.4, 46.2, 38.6, 30.4, 29.8, 27.7, 22.4, 22.1, 8.0 ppm。纯度:100%, 98.0% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 436。

[1725] 实施例226

[1726] (2-(4'-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1727] 用奎宁环-3-醇代替中间体17,将在实施例224中描述的反应顺序用于制备标题化合物,其为无色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85-7.63(m, 1H), 7.63-7.19(m, 8H), 4.78-4.62(m, 2H), 3.71-2.78(m, 8H), 2.76(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.26-1.96(m, 2H), 1.96-1.40(m, 9H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 153.8, 146.8, 138.7, 137.9, 137.6, 129.4, 126.3, 126.1, 125.3, 66.2, 62.1, 54.4, 52.8, 45.4, 44.5, 38.6, 29.5, 29.2, 24.0, 19.9, 16.6 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.75min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 409。

[1728] 实施例227

[1729] (2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1730] 向搅拌的1-溴-4-(丁-3-炔-1-基)苯(1.73g, 8.27mmol)在叔丁醇(76mL)和水(24mL)的混合物中的溶液中加入苄基叠氮(1.14g, 9.13mmol)、L-抗坏血酸钠(0.164g, 0.828mmol)和硫酸铜(II)五水合物(0.103g, 0.413mmol)。2天后,再加入苄基叠氮(0.25mL, 2.00mmol)且将反应混合物再搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩且将残余物吸收在碳酸氢钠水溶液中且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩到硅胶上。进行硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂),得到1-苄基-4-(4-溴苯乙基)-1H-1,2,3-三唑,其为白色固体(1.17g, 41%)。按照一般操作F使该化合物与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应,得到2-(4'-(2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯,其为白色固体。向搅拌的该化合物(1.22g, 2.69mmol)在2:3:3(v/v/v)水/四氢呋喃/乙醇(32mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.564g, 13.4mmol)。加热回流过夜后,将反应混合物浓缩且将残余物溶解在水中。溶液用乙醚洗涤,然后用1N盐酸(13.4mL)处理。所得乳状混悬液用乙酸乙酯萃取且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到2-(4'-(2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸,其为白色固体(1.16g, 100%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到(2-(4'-(2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯,其为泡沫状无色固体。向搅拌的该中间体(0.450g, 0.819mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入1.0N盐酸(1mL)和10%钯/炭(50%水;0.225g)。将混合物在真空和氮气清洗之间循环几次,最后一次排空后,用氢气再次填充。7小时后,反应混合物用硅藻土过滤且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用氯仿/甲醇/氨梯度)来纯化,得到标题化合物,其为泡沫状无色固体(0.332g, 88%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63-7.25(m, 10H), 4.48-4.35(m, 1H), 3.09-2.19(m, 10H), 2.10-1.02(m, 11H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154.5, 147.2, 144.0, 140.1, 137.7, 137.6, 129.3, 128.9, 126.4, 126.1, 125.3, 70.0, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 34.2, 29.4, 26.0, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.83min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 460。

[1731] 实施例228

[1732] (2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1733] 用中间体3代替奎宁环-3-醇,将在实施例227中描述的反应顺序用于制备标题化合物,其为无色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.69(br s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.55(d, $J=8.4\text{Hz}$, 4H), 7.48(br s, 1H), 7.39(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.65-4.55(m, 1H), 3.04-2.42(m, 10H), 2.01-1.31(m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154.2, 147.3, 144.1, 140.1, 137.8, 137.6, 129.3, 128.9, 126.4, 126.0, 125.3, 77.0, 54.1, 51.4, 47.7, 44.6, 34.2, 33.4, 30.5, 26.0, 24.5, 22.0 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.83min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 474。

[1734] 实施例229

[1735] (2-(4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1736] 使用一般操作F及反应原料2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯和4-(吗啉代甲基)苯

基硼酸来制备2-甲基-2-(4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸乙酯,其为琥珀色油状物。向搅拌的该化合物(2.86g,7.79mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(40mL)中的溶液中加入氢氧化锂(1.31g,54.5mmol)。加热回流过夜后,反应混合物用水稀释且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(56mL)处理且用4:1(v/v)氯仿/异丙醇萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩。将残余物与乙醚一起研磨,得到2-甲基-2-(4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸,其为棕褐色固体(2.50g,95%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.67-7.26(m,9H),4.50-4.34(m,1H),3.58(t, $J=4.6\text{Hz}$,4H),3.49(s,2H),3.10-2.22(m,8H),2.07-1.18(m,11H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 154.6,147.4,138.7,137.6,136.8,129.4,126.3,126.1,125.3,70.0,66.2,62.1,55.4,54.2,53.2,46.9,46.0,29.4,25.2,24.2,19.2 ppm。纯度:96.5%,98.9%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.50min; $(\text{M}+\text{H}^+)/2$ 232.9。

[1737] 实施例230

[1738] N-(2-(4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1739] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例229中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物,其为无色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.59(d, $J=8.1\text{Hz}$,2H),7.54(d, $J=8.3\text{Hz}$,2H),7.44-7.32(m,4H),6.16(br s,1H),4.24-4.16(m,1H),3.62-3.54(m,2H),3.54-3.43(m,4H),3.00-2.72(m,6H),2.44-2.29(m,4H),1.95-1.82(m,2H),1.66-1.49(m,8H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 155.4,148.7,138.9,137.0,136.7,129.4,126.3,125.9,125.3,66.2,62.1,57.4,54.6,53.2,46.5,45.9,41.2,30.2,26.8 ppm。纯度:97.2%,99.9%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.44min; $(\text{M}+1)/2$ 232.4。

[1740] 实施例231

[1741] (2-(4'-(吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1742] 使用一般操作F及反应原料2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-吗啉来制备2-甲基-2-(4'-(吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸乙酯,其为白色固体。向搅拌的该化合物(3.32g,9.39mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(50mL)中的溶液中加入氢氧化锂(1.57g,65.6mmol)。加热回流3小时后,反应混合物用水稀释且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸酸化至pH~5且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物滤除固体且浓缩,得到2-甲基-2-(4'-(吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(2.62g,86%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.56-7.40(m,6H),6.96(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),5.19(br s,1H),4.70-4.54(m,1H),3.92-3.83(m,4H),3.27-2.41(m,10H),2.09-1.28(m,11H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 155.2,151.0,147.1,138.3,131.3,127.6,126.1,125.9,116.0,70.6,66.8,56.0,54.7,48.9,46.6,30.1,30.0,25.9,24.8,19.8 ppm。纯度:100%,100%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:1.02min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 450.4。

[1743] 实施例232

[1744] 1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1745] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在

实施例231中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.57-7.40 (m, 6H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.19 (br s, 1H), 4.71-4.53 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 4H), 3.27-2.11 (m, 10H), 2.09-1.25 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.9, 150.2, 147.4, 137.4, 130.7, 126.9, 125.3, 115.3, 66.1, 63.6, 53.8, 50.7, 48.3, 46.2, 46.1, 30.4, 30.3, 29.9, 25.1, 23.0, 22.3 ppm。纯度:100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.82min; 463.1 (M+1)。

[1746] 实施例233

[1747] 1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1748] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例231中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.58-7.44 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.21 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 3.85-3.63 (m, 4H), 3.23-3.02 (m, 4H), 2.94-2.63 (m, 6H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.84-1.35 (m, 11H), 1.35-1.17 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 150.2, 147.5, 137.4, 130.7, 126.9, 125.3, 125.3, 115.3, 66.1, 57.2, 53.7, 52.8, 48.3, 48.1, 45.0, 36.2, 30.4, 29.8, 26.2, 24.5, 24.0 ppm。纯度:100%, 98.8% (210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.83min; (M+H⁺) 477.1。

[1749] 实施例234

[1750] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1751] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例231中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为泡沫状无色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.52 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.17 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.84-2.53 (m, 6H), 1.92-1.41 (m, 11H), 1.41-1.19 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 150.2, 147.4, 137.4, 130.7, 126.9, 125.3, 115.3, 66.1, 62.9, 53.7, 53.2, 48.3, 46.5, 46.3, 30.4, 29.8, 27.8, 27.7, 22.6, 22.3, 8.0 ppm。纯度:100%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS;保留时间:1.03min; (M+H⁺) 477.4。

[1752] 实施例235

[1753] (2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1754] 使用一般操作F及反应原料2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯和4-溴苯基甲基砒来制备2-甲基-2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸乙酯,其为白色固体。向搅拌的该化合物(1.03g, 2.97mmol)在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水(18mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.624g, 14.9mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物加热回流3小时,冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(20mL)处理且用4:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到2-甲基-2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸,其为灰白色固体(0.954g, 100%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.02-7.96 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.73-7.42 (m, 5H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.00-2.52 (m, 5H), 2.03-1.80

(m, 2H), 1.76–1.33 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 154.3, 148.7, 144.9, 139.4, 136.0, 127.6, 127.3, 126.8, 125.6, 68.8, 54.6, 54.3, 46.5, 45.5, 43.6, 29.3, 24.8, 22.8, 18.4 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.74min; (M+H⁺) 443。

[1755] 实施例236

[1756] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1757] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例235中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.01–7.96 (m, 2H), 7.96–7.90 (m, 2H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.52–7.45 (m, 2H), 6.30 (br s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.80–2.52 (m, 6H), 1.93–1.74 (m, 3H), 1.71–1.44 (m, 8H), 1.43–1.25 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 150.0, 145.0, 139.3, 135.7, 127.6, 127.3, 126.6, 125.6, 62.5, 53.8, 53.2, 46.3, 46.1, 43.6, 30.4, 29.8, 27.7, 27.7, 22.3, 22.0, 8.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.76min; (M+H⁺) 470。

[1758] 实施例237

[1759] 1-(2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲

[1760] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例235中所述来制备)和中间体17来制备标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.02–7.96 (m, 2H), 7.95–7.88 (m, 2H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.51–7.44 (m, 2H), 6.24 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.73–2.45 (m, 6H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.83–1.68 (m, 2H), 1.68–1.45 (m, 2H), 1.41–1.14 (m, 4H), 0.86 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 150.0, 145.0, 139.3, 135.7, 127.6, 127.3, 126.6, 125.6, 63.1, 53.8, 53.2, 46.5, 46.3, 43.6, 37.8, 30.6, 29.6, 28.2, 22.7, 22.3, 16.7, 14.6 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.81min; (M+H⁺) 484。

[1761] 实施例238

[1762] (2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1763] 使用一般操作F及反应原料2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯和1-溴-4-((环丙基甲基)磺酰基)苯来制备2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯, 其为琥珀色胶状物。向搅拌的该化合物(1.93g, 4.99mmol)在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水(36mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.05g, 25.0mmol)。在室温搅拌过夜后, 将反应混合物加热回流2小时, 冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(27mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩, 得到2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸, 其为灰白色固体(1.81g, 100%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.01–7.85 (m, 4H), 7.71 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.65–7.33 (m, 3H), 4.49–4.36 (m, 1H), 3.29 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.11–2.24 (m, 6H), 2.10–1.15 (m, 11H), 0.97–0.78 (m, 1H), 0.53–0.41 (m, 2H), 0.20–0.08 (m, 2H) ppm。¹³C

NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ154.5, 148.9, 144.9, 137.9, 135.9, 128.6, 127.1, 126.8, 125.5, 70.1, 59.4, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.3, 25.2, 24.1, 19.2, 4.6, 3.8ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.85min; (M+H⁺) 483。

[1764] 实施例239

[1765] 1-(2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲

[1766] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例238中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为白色固体。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.99-7.89 (m, 4H), 7.68 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.29 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.74-2.48 (m, 6H), 1.92-1.73 (m, 3H), 1.71-1.47 (m, 8H), 1.41-1.21 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.76 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.51-0.42 (m, 2H), 0.18-0.10 (m, 2H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ156.7, 150.1, 144.9, 137.8, 135.6, 128.6, 127.1, 126.6, 125.6, 62.7, 59.4, 53.8, 53.2, 46.4, 46.2, 30.4, 27.8, 27.7, 22.5, 22.2, 8.0, 4.6, 3.8ppm。纯度:100%, 98.8% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.87min; (M+H⁺) 510。

[1767] 实施例240

[1768] 1-(2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1769] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例238中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物,其为白色固体。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.98-7.90 (m, 4H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.29 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.74-2.51 (m, 6H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 7H), 1.44-1.20 (m, 5H), 0.93-0.82 (m, 1H), 0.51-0.42 (m, 2H), 0.18-0.10 (m, 2H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ156.9, 150.0, 144.9, 137.8, 135.6, 128.6, 127.1, 126.6, 125.6, 63.4, 59.4, 53.9, 50.7, 46.1, 46.0, 30.4, 30.3, 29.9, 25.1, 22.9, 22.2, 4.6, 3.8ppm。纯度:100%, 98.7% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.84min; (M+H⁺) 496。

[1770] 实施例241

[1771] (2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1772] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例238中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物,其为米色固体。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.00-7.87 (m, 4H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.46 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.29 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.01-2.41 (m, 6H), 1.99-1.31 (m, 13H), 0.94-0.80 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 2H), 0.17-0.10 (m, 2H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ154.2, 149.0, 144.9, 137.8, 135.9, 128.6, 127.1, 126.7, 125.6, 77.1, 59.3, 54.2, 47.7, 44.6, 40.1, 33.5, 30.6, 29.5, 24.7, 22.1, 4.6, 3.8ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.86min; (M+H⁺) 497。

[1773] 实施例242

[1774] (2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁

环-3-基酯

[1775] 使用一般操作F及反应原料2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯和1-溴-4-((3-甲氧基丙基)磺酰基)苯来制备2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯,其为黄色油状物。向搅拌的该化合物(1.43g, 3.54mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(20mL)中的溶液中加入氢氧化锂(0.302g, 12.6mmol)。在50℃搅拌过夜后,将反应混合物冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(20mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸,其为白色固体(1.12g, 84%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01-7.85(m, 4H), 7.77(m, 5H), 4.50-4.36(m, 1H), 3.42-3.25(m, 4H), 3.17(s, 3H), 3.11-2.25(m, 6H), 2.11-1.70(m, 4H), 1.70-1.16(m, 9H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154.5, 148.9, 145.1, 137.4, 135.9, 128.3, 127.4, 126.8, 125.6, 69.9, 69.4, 57.8, 55.3, 54.2, 52.0, 46.9, 45.9, 29.3, 25.2, 24.1, 22.8, 19.1 ppm。纯度:LCMS 99.9%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.81min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 501.5。

[1776] 实施例243

[1777] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1778] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例242中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07-7.81(m, 4H), 7.68(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.49(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.27(s, 1H), 5.81(s, 1H), 3.43-3.24(m, 4H), 3.17(s, 3H), 2.83-2.54(m, 6H), 1.92-1.74(m, 5H), 1.71-1.47(m, 8H), 1.42-1.24(m, 2H), 0.76(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.7, 150.1, 145.1, 137.3, 135.6, 128.3, 127.3, 126.6, 125.6, 69.4, 62.6, 57.8, 53.8, 53.2, 52.1, 46.4, 46.2, 30.4, 29.8, 27.7, 27.7, 22.8, 22.4, 22.1, 8.0 ppm。纯度:99.9%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.83min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 528.6。

[1779] 实施例244

[1780] 1-(2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲

[1781] 使用一般操作H及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例242中所述来制备)和中间体17来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12-7.86(m, 4H), 7.66(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.53(br s, 1H), 6.33(br s, 1H), 3.40-3.27(m, 4H), 3.17(s, 3H), 3.10-2.66(m, 6H), 2.03-1.90(m, 2H), 1.90-1.36(m, 13H), 1.32-1.13(m, 2H), 0.87(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.9, 150.0, 145.2, 137.3, 135.6, 128.4, 127.3, 126.6, 125.6, 69.4, 60.6, 57.8, 53.9, 52.8, 52.0, 45.7, 45.4, 37.5, 30.8, 29.3, 27.4, 22.8, 20.6, 20.3, 16.5, 14.4 ppm。纯度:99.9%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.87min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 542.6。

[1782] 实施例245

[1783] (2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁

环-3-基酯

[1784] 向搅拌的4-溴苯硫酚(6.36g, 33.6mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(70mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散液; 1.48g, 37.0mmol)。40分钟后, 加入1-氯-3,3-二甲基丁烷(5.6mL, 40.3mmol)且将混合物搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩且将残余物吸收在乙酸乙酯中。溶液用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化, 得到(4-溴苯基)(3,3-二甲基丁基)硫烷, 其为无色油状物(8.71g, 95%)。历时20分钟向搅拌的该化合物(8.69g, 31.8mmol)在二氯甲烷(130mL)中的溶液中逐份加入3-氯过氧苯甲酸(77%; 14.97g, 66.80mmol)。将所得混悬液在室温搅拌过夜, 然后用0.5N氢氧化钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)且浓缩, 得到1-溴-4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯(其不经纯化即使用), 其为白色固体(9.82g, 100%)。按照一般操作F使该化合物与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应, 得到2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯。向搅拌的该中间体(2.17g, 5.21mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(36mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.09g, 26.0mmol)。在室温搅拌过夜后, 将反应混合物加热回流2.5小时, 冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(30mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩, 得到2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸, 其为白色固体(1.94g, 96%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00(m, 4H), 7.71(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.39(m, 3H), 4.46-4.39(m, 1H), 3.33-3.24(m, 2H), 3.10-2.31(m, 6H), 2.05-1.72(m, 2H), 1.67-1.24(m, 11H), 0.84(s, 9H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154.5, 149.0, 144.9, 137.6, 135.9, 128.3, 127.3, 126.8, 125.6, 70.0, 55.4, 54.2, 51.5, 46.9, 45.9, 35.3, 29.8, 29.3, 28.7, 25.3, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 1.02min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 513。

[1785] 实施例246

[1786] 1-(2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[1787] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例245中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物, 其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00-7.91(m, 4H), 7.69(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.23(s, 1H), 5.81(s, 1H), 3.32-3.24(m, 2H), 2.72-2.52(m, 6H), 1.91-1.74(m, 2H), 1.43-1.44(m, 9H), 1.43-1.22(m, 5H), 0.84(s, 9H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.9, 150.1, 145.0, 137.5, 135.6, 128.3, 127.2, 126.6, 125.6, 63.5, 53.9, 51.5, 50.7, 46.2, 46.0, 35.3, 30.4, 30.3, 29.9, 29.8, 28.7, 25.1, 22.9, 22.3 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 1.00min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 526。

[1788] 实施例247

[1789] 1-(2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲

[1790] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例245中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物, 其为白色固

体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.00–7.90 (m, 4H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.33–3.24 (m, 2H), 2.75–2.50 (m, 6H), 1.92–1.73 (m, 3H), 1.71–1.42 (m, 10H), 1.42–1.20 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.76 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ156.7, 150.1, 145.0, 137.5, 135.6, 128.3, 127.2, 126.6, 125.6, 62.8, 53.8, 53.2, 51.5, 46.4, 46.2, 35.3, 30.4, 29.8, 29.8, 28.7, 27.8, 27.7, 22.5, 22.2, 8.0 ppm。纯度:100%, 98.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:1.03min; (M+H)⁺ 540。

[1791] 实施例248

[1792] 1-(2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1793] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例245中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物,其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.99–7.90 (m, 4H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.33–3.23 (m, 2H), 2.93–2.65 (m, 6H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.85–1.35 (m, 13H), 1.34–1.19 (m, 4H), 0.85 (s, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ156.8, 150.1, 145.0, 137.5, 135.6, 128.3, 127.4, 126.6, 125.7, 57.2, 53.8, 52.7, 51.5, 48.0, 45.0, 39.1, 36.2, 35.3, 30.4, 29.8, 29.7, 28.7, 26.2, 24.3, 23.8 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:1.01min; (M+H)⁺ 540。

[1794] 实施例249

[1795] (2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1796] 向搅拌和冷却的(0℃)(1-(甲氧基甲基)环丙基)甲醇(3.65g, 31.4mmol)和三乙胺(5.5mL, 39.5mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中滴加甲磺酰氯(2.7mL, 34.7mmol)。2小时后,反应溶液用碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层与水层的二氯甲烷反萃取物合并,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。得到粗甲磺酸(1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基酯(其不经纯化即使用),其为浅琥珀色油状物(6.15g, 100%)。向搅拌的4-溴苯硫酚(4.98g, 26.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散液;1.21g, 31.6mmol)。1小时后,加入所述甲磺酸酯中间体在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液且将混合物在室温搅拌3天。然后将反应混合物浓缩且将残余物吸收在乙酸乙酯中,用水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。所得淡琥珀色油状物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化,得到(4-溴苯基)((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)硫烷,其为无色油状物(6.98g, 92%)。向搅拌的该物质(6.97g, 24.3mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中逐份加入3-氯过氧苯甲酸(77%; 11.42g, 50.96mmol)。将所得混悬液在室温搅拌过夜,然后用0.5N氢氧化钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到1-溴-4-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)苯(其不经纯化即使用),其为白色固体(9.82g, 100%)。按照一般操作F使该化合物与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应,得到2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯。向搅拌的该中间体(3.54g, 9.11mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(60mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.34g, 31.9mmol)。加热回流过夜后,将反应混合物冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(40mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃

取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸,其为白色固体(3.21g,88%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.02-7.85(m,4H),7.71(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.65-7.38(m,3H),4.50-4.36(m,1H),3.40(s,2H),3.18(s,2H),3.13(s,3H),3.13-2.24(m,6H),2.09-1.20(m,11H),0.53-0.37(m,4H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 154.5,149.0,145.0,138.7,135.8,128.4,127.2,126.8,125.6,75.3,69.9,58.8,57.8,55.3,54.2,46.9,45.9,29.3,25.2,24.1,19.1,15.8,9.5 ppm。纯度:100%,100%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.85min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 527。

[1797] 实施例250

[1798] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲

[1799] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例249中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.98-7.90(m,4H),7.68(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.48(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),6.25(s,1H),5.77(s,1H),3.39(s,2H),3.18(s,2H),3.13(s,3H),2.73-2.47(m,6H),1.92-1.72(m,3H),1.71-1.46(m,8H),1.41-1.20(m,2H),0.76(t, $J=7.2\text{Hz}$,3H),0.51-0.39(m,4H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 156.7,150.1,145.0,138.7,135.5,128.4,127.2,126.6,125.6,75.3,62.8,58.9,57.8,53.8,53.3,46.5,46.3,30.4,29.8,27.8,27.7,22.6,22.3,15.8,9.5,8.0 ppm。纯度:97.6%,100%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.86min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 554。

[1800] 实施例251

[1801] 1-(2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲

[1802] 使用一般操作H及反应原料2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例249中所述来制备)和中间体17来制备标题化合物,其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.98-7.89(m,4H),7.66(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.48(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),6.24(s,1H),5.76(s,1H),3.39(s,2H),3.17(s,2H),3.13(s,3H),2.74-2.46(m,6H),1.90-1.83(m,1H),1.83-1.68(m,2H),1.68-1.43(m,8H),1.40-1.13(m,4H),0.85(t, $J=7.1\text{Hz}$,3H),0.52-0.38(m,4H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 156.8,150.1,145.1,138.7,135.6,128.4,127.2,126.6,125.6,75.3,63.1,58.9,57.8,53.8,53.2,46.4,46.3,37.8,30.6,29.6,28.2,22.7,22.3,16.7,15.8,14.5,9.5 ppm。纯度:100%,100%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.90min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 568。

[1803] 实施例252

[1804] (2-(4'-(氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1805] 向搅拌的4-溴苯甲酸(6.00g,29.8mmol)在二氯甲烷(80mL)中的溶液中加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(6.30g,32.9mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(7.70g,63.0mmol)和甲胺盐酸盐(2.23g,33.0mmol)。将混合物搅拌过夜,然后用1.0N盐酸洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到4-溴-N-甲基苯甲酰胺,其为白色固体(5.80g,90%)。向搅拌的该化合物(4.00g,

18.9mmol) 在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中加入联硼酸二频哪醇酯(11.9g, 46.8mmol)、乙酸钾(5.50g, 56.1mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.410g, 0.560mmol)。将混合物在90℃加热过夜,过滤且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺,其为白色固体(4.50g, 91%)。按照一般操作F使该化合物与2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯反应,得到2-甲基-2-(4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸乙酯,其为灰白色固体。向搅拌的该中间体(1.00g, 3.07mmol)在四氢呋喃(4mL)、甲醇(8mL)和水(3mL)的混合物中的溶液中加入固体氢氧化钠(0.640g, 16.0mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物浓缩且吸收在水中。溶液用1N盐酸酸化(pH~6)且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到2-甲基-2-(4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸,其为白色固体(0.950g, 100%)。该化合物不经纯化即使用且按照一般操作I与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (q, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.65 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.81-2.63 (m, 7H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 9H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD) δ 170.4, 156.9, 149.1, 145.3, 139.2, 134.1, 128.8, 127.9, 126.7, 71.4, 56.1, 55.9, 48.0, 47.0, 30.0, 29.9, 27.0, 26.5, 24.6, 20.0 ppm。纯度: 100% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.72min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 422.3。

[1806] 实施例253

[1807] N-甲基-4'-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

[1808] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例252中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (q, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.80 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.67-2.52 (m, 6H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.61-1.25 (m, 12H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.3, 156.9, 149.2, 142.4, 136.5, 133.0, 127.7, 126.3, 126.2, 125.4, 63.5, 53.8, 50.7, 46.2, 46.1, 30.4, 29.9, 26.3, 25.1, 223.0, 22.3 ppm。纯度: >95% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.32min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 435.3。

[1809] 实施例254

[1810] (2-(4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1811] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例252中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.78-4.77 (m, 1H), 3.16-2.62 (m, 9H), 2.07-1.55 (m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 168.0, 154.2, 147.0, 143.7, 138.2, 133.2, 127.4, 127.1, 127.0, 125.4, 78.1, 55.0, 51.6, 48.0, 46.3, 33.6, 30.4, 29.6, 26.9, 26.4, 24.6, 22.0 ppm。纯度: >97% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.70min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 436.3。

[1812] 实施例255

[1813] N-甲基-4'-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)联苯-4-甲酰胺

[1814] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例252中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.48-8.47 (q, J=4.5Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75-7.73 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.64-7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.46-7.44 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.87-2.69 (m, 9H), 2.07 (m, 1H), 1.79-1.25 (m, 15H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ168.0, 156.8, 146.3, 143.2, 139.2, 133.5, 127.7, 127.3, 127.1, 126.2, 58.7, 54.6, 52.6, 48.3, 45.2, 39.5, 36.5, 31.2, 29.6, 26.9, 26.1, 24.3, 23.8 ppm。纯度: 96.8%, 95.1% (214nm和254nm) UPLCMS; 保留时间: 1.17min; (M+H⁺) 449.3。

[1815] 实施例256

[1816] N-(2-(4'-(甲基氨甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1817] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例252中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.81-7.80 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.63-7.62 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.58-7.55 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.48-7.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.28-6.27 (q, J=5.0Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 7H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ168.1, 155.6, 148.1, 143.9, 137.9, 133.1, 127.3, 127.1, 127.0, 125.3, 57.6, 55.3, 48.1, 46.2, 41.3, 30.2, 27.4, 26.9 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.13min; (M+H⁺) 421.1。

[1818] 实施例257

[1819] 2-(4'-(二甲基氨甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1820] 用二甲胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐,将在实施例252中描述的反应顺序用于制备2-(4'-(二甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.70 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 7H), 2.72-2.55 (m, 3H), 2.46-1.98 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.56-1.24 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ171.5, 154.5, 146.6, 142.0, 138.6, 135.0, 127.7, 127.1, 126.9, 125.4, 71.0, 55.5, 55.1, 47.3, 46.4, 39.7, 35.4, 29.3, 25.3, 24.5, 19.4 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.79min; (M+H⁺) 436.3。

[1821] 实施例258

[1822] N,N-二甲基-4'-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)联苯-4-甲酰胺

[1823] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(二甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例257中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.60-7.59 (m, 6H), 7.50-7.49 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 1.92-1.64 (m, 8H), 1.45-1.22 (m, 6H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ171.6, 157.1, 146.7, 141.9, 138.9, 135.0, 127.6, 127.4, 127.0, 125.9, 63.5, 54.5, 52.0, 46.5, 46.2, 39.7, 35.5, 30.6, 30.3, 25.0, 23.0, 22.2 ppm。纯

度:>98% (214和254nm) LCMS;保留时间:1.38min; (M+H⁺) 449.3。

[1824] 实施例259

[1825] 2-(4'-(二甲基氨甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1826] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(二甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例257中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.61-7.59 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.56-7.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49-7.47 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.78-4.77 (m, 1H), 3.13-2.72 (m, 12H), 2.28 (m, 1H), 2.05-1.18 (m, 12H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ171.5, 154.3, 146.8, 142.1, 138.5, 135.0, 127.7, 127.1, 126.8, 125.4, 78.1, 55.0, 51.7, 48.3, 45.0, 39.6, 35.4, 33.7, 31.0, 30.7, 29.7, 24.9, 22.3 ppm。纯度:100% (214和254nm) UPLC;保留时间:1.39min; (M+H⁺) 450.3。

[1827] 实施例260

[1828] N-(2-(4'-(二甲基氨甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1829] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(二甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例257中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.61-7.60 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.56-7.55 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.48-7.46 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.64 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.15-2.99 (m, 12H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ171.6, 155.6, 147.9, 142.2, 138.1, 134.8, 127.6, 127.1, 126.9, 125.3, 57.6, 55.3, 48.0, 46.2, 41.3, 39.7, 35.4, 30.2, 27.4 ppm。纯度:100% (214和254nm) UPLC;保留时间:1.35min; (M+H⁺) 435.4。

[1830] 实施例261

[1831] N,N-二甲基-4'-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)联苯-4-甲酰胺

[1832] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(二甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例257中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.62-7.58 (m, 6H), 7.51-7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.91-2.70 (m, 4H), 2.51-2.28 (m, 2H), 2.17-2.17 (m, 1H), 1.84-1.50 (m, 10H), 1.47-1.15 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ171.5, 157.0, 146.4, 141.8, 139.2, 135.2, 127.7, 127.5, 127.0, 126.1, 58.6, 54.5, 52.7, 48.2, 45.2, 39.7, 39.5, 36.5, 35.4, 31.1, 29.8, 26.1, 24.3, 23.8 ppm。纯度:>95% (214和254nm) LCMS;保留时间:1.35min; (M+H⁺) 463.3。

[1833] 实施例262

[1834] 2-(4'-(哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1835] 用哌啶代替甲胺盐酸盐,将在实施例252中描述的反应顺序用于制备2-甲基-2-(4'-(哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.52-7.51 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.48-7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 4H), 5.26 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.09-2.33 (m, 6H), 2.19-1.77 (m, 2H), 1.63-1.32 (m, 15H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ

170.2, 154.6, 146.6, 141.9, 138.6, 135.1, 127.4, 127.1, 126.9, 125.4, 71.0, 55.6, 55.0, 48.9, 47.4, 46.4, 43.2, 29.7, 26.6, 25.6, 25.4, 24.6, 19.5 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.11 min; (M+H⁺) 476.3。

[1836] 实施例263

[1837] 2-(4'-(哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1838] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例262中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.56-7.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.10-2.49 (m, 7H), 2.05-1.36 (m, 18H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.2, 154.2, 146.7, 141.9, 138.6, 135.1, 127.4, 127.1, 127.0, 125.4, 78.2, 55.0, 51.6, 48.9, 48.2, 44.9, 43.2, 33.6, 30.6, 29.6, 26.6, 25.7, 24.6, 22.1 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.34 min; (M+H⁺) 490.2。

[1839] 实施例264

[1840] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)脲

[1841] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例262中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.45 (m, 6H), 7.38-7.37 (d, J=7.5Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.66-4.34 (m, 4H), 2.61-2.37 (m, 6H), 1.88-1.10 (m, 19H), 0.59 (t, J=7.5Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.2, 155.7, 145.4, 140.7, 138.1, 134.2, 126.5, 126.4, 126.0, 125.0, 62.1, 53.8, 53.4, 45.6, 29.7, 29.2, 27.1, 27.0, 23.6, 21.8, 21.4, 7.0 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.13 min; (M+H⁺) 503.4。

[1842] 实施例265

[1843] 2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1844] 用吗啉代替甲胺盐酸盐, 将在实施例252中描述的反应顺序用于制备2-甲基-2-(4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.60 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.56-7.54 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 4H), 5.29 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.73-3.54 (m, 8H), 3.17-2.53 (m, 6H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.98-1.40 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.3, 154.5, 146.7, 142.4, 138.4, 133.9, 127.7, 127.1, 125.4, 71.0, 66.9, 55.5, 55.0, 48.4, 47.3, 46.2, 42.7, 29.4, 25.3, 24.5, 19.5 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.21 min; (M+H⁺) 478.3。

[1845] 实施例266

[1846] 2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1847] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例265中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.61 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.55-7.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49-7.47 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.78-4.77 (m, 1H), 3.76-3.54 (m, 8H), 3.09-2.72 (m, 6H), 2.27-1.53 (m, 13H) ppm。¹³C NMR

(125MHz, CDCl_3) δ 170.3, 154.3, 146.9, 142.5, 138.4, 133.9, 127.7, 127.1, 126.9, 125.4, 78.3, 66.9, 55.0, 51.7, 48.2, 44.9, 42.5, 33.7, 30.6, 29.5, 28.7, 24.8, 22.2 ppm。纯度: > 99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.22min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 492.3。

[1848] 实施例267

[1849] 1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)脲

[1850] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例265中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.53 (m, 6H), 7.48-7.47 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.77-3.53 (m, 8H), 2.73-2.43 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.64-1.63 (m, 7H), 1.38-1.18 (m, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 171.5, 157.0, 146.4, 141.8, 139.2, 135.2, 127.7, 127.0, 126.1, 125.1, 58.6, 54.5, 52.7, 48.2, 45.2, 39.7, 39.5, 36.5, 35.4, 31.1, 29.8, 26.1, 24.3, 23.8 ppm。纯度: 100% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.32min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 491.3。

[1851] 实施例268

[1852] 1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)脲

[1853] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例265中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.60 (m, 6H), 7.49-7.48 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.75-3.54 (m, 8H), 2.89-2.70 (m, 4H), 2.47-2.18 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 8H), 1.54-1.15 (m, 7H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.2, 156.9, 146.2, 142.0, 139.3, 134.2, 127.8, 127.6, 127.2, 126.2, 66.9, 58.7, 54.6, 52.5, 48.3, 45.0, 39.3, 36.4, 31.4, 29.5, 26.1, 24.0, 23.7 ppm。纯度: > 99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.34min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 505.2。

[1854] 实施例269

[1855] N-(2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1856] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(如在实施例265中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.54 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.46 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.74-3.48 (m, 10H), 3.15-3.09 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 4H), 2.17-3.03 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 8H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.4, 155.5, 148.0, 142.7, 137.9, 133.7, 127.7, 127.1, 127.1, 125.3, 66.9, 57.6, 55.3, 48.0, 46.2, 41.3, 30.2, 27.4 ppm。纯度: > 96% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.34min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 477.3。

[1857] 实施例270

[1858] 2-(4'-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1859] 用4,4-二氟哌啶代替甲胺盐酸盐,将在实施例252中描述的反应顺序用于制备2-(4'-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.61 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.57-7.55 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.47 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 4H), 3.17-2.67 (m, 5H), 2.17-2.00 (m, 6H), 1.84-1.36 (m, 10H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz,

CDCl_3) δ 170.5, 154.5, 146.8, 142.7, 138.4, 133.8, 127.5, 127.2, 127.1, 125.4, 121.6 (t, $J=241\text{Hz}$), 71.0, 55.6, 55.1, 47.4, 46.3, 34.4, 29.5, 25.4, 24.5, 19.5 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.47min; ($M+H^+$) 512.2。

[1860] 实施例271

[1861] 2-(4'-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1862] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例270中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.54 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.47 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 3.84-3.66 (m, 4H), 3.09-2.72 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.17-1.54 (m, 16H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170., 154.2, 146.9, 142.7, 138.3, 133.8, 127.5, 127.2, 127.1, 125.4, 121.5 (t, $J=241\text{Hz}$), 78.2, 55.0, 51.7, 48.2, 45.0, 39.4, 34.2, 33.7, 30.6, 29.6, 24.8, 22.2 ppm。纯度: >97% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.14min; ($M+H^+$) 526.3。

[1863] 实施例272

[1864] 1-(2-(4'-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脒

[1865] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例270中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.57 (m, 6H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.88-3.42 (m, 4H), 2.71-2.39 (m, 6H), 2.04-1.57 (m, 14H), 1.37-1.15 (m, 3H), 0.66 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.5, 156.6, 146.3, 142.4, 139.1, 134.1, 127.6, 127.5, 127.2, 126.1, 121.5 (t, $J=241\text{Hz}$), 63.1, 54.9, 54.5, 46.6, 30.8, 30.1, 28.0, 28.0, 22.7, 22.3, 7.9 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.13min; ($M+H^+$) 539.3。

[1866] 实施例273

[1867] 2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1868] 用3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐代替甲胺盐酸盐,将在实施例252中描述的反应顺序用于制备2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.66-7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.51 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 5H), 3.19-2.27 (m, 6H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.86-1.41 (m, 8H) ppm。 ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.6 (t, $J=3.0\text{Hz}$), 154.5, 147.9, 147.2, 144.2, 138.1, 130.6, 128.5, 127.2, 125.5, 115.4 (t, $J=272\text{Hz}$), 71.0, 55.6, 55.0, 47.3, 46.4, 29.6, 29.5, 25.4, 24.5, 19.5 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.29min; ($M+H^+$) 484.2。

[1869] 实施例274

[1870] 2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1871] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-[1,1'-联苯]-

4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例273中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.73-7.71 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.66-7.65 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.52-7.50 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.59 (t, J=12.0Hz, 4H), 3.13-2.76 (m, 6H), 2.08-1.55 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ170.6, 154.2, 147.2, 144.3, 138.0, 130.6, 128.5, 127.1, 125.5, 115.4 (t, J=340Hz), 78.1, 55.0, 51.6, 48.1, 44.9, 33.6, 30.4, 29.6, 24.6, 22.0 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.46min; (M+H⁺) 498.3。

[1872] 实施例275

[1873] 1-(2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲

[1874] 使用一般操作I及反应原料2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例273中所述来制备)和中间体2来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.73-7.61 (m, 8H), 4.89 (s, 1H), 4.58 (t, J=12.0Hz, 4H), 4.04 (s, 1H), 2.71-2.18 (m, 6H), 1.97-1.20 (m, 13H), 0.66 (t, J=7.5Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ170.6 (t, J=3.0Hz), 156.4, 146.4, 143.9, 138.9, 130.9, 128.6, 127.7, 127.2, 126.2, 115.3 (t, J=272Hz), 62.9, 55.0, 54.5, 50.6, 46.5, 30.7, 28.0, 28.0, 22.6, 22.6, 7.9 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.46min; (M+H⁺) 511.3。

[1875] 实施例276

[1876] 1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(3-(3-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲

[1877] 向搅拌的3-羟基苯甲酸(8.28g, 59.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液中加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(6.30g, 32.9mmol)、N,N-二异丙基乙胺(17.0g, 132mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(8.80g, 66.0mmol)和吗啉(5.75g, 66.0mmol)。将混合物搅拌过夜,然后用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到(3-羟基苯基)(吗啉代)甲酮,其为白色固体(5.80g, 47%)。向搅拌的该化合物(5.00g, 24.1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中加入2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯(8.00g, 31.1mmol)、碳酸铯(15.7g, 48.2mmol)、碘化亚铜(I)(1.40g, 7.35mmol)和2-(二甲基氨基)乙酸盐(2.10g, 14.5mmol)。将混合物在120℃加热过夜。冷却后,反应混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂)来纯化,得到2-甲基-2-(3-(3-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙酸乙酯,其为粘稠无色油状物(4.40g, 46%)。向搅拌的该中间体(4.40g, 11.5mmol)在1:1 (v/v) 甲醇/水(40mL)中的溶液中加入固体氢氧化钠(2.30g, 57.5mmol)。搅拌6小时后,将反应混合物浓缩且吸收在水中。溶液用1N盐酸酸化(pH~6)且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到2-甲基-2-(3-(3-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙酸,其为白色固体(3.60g, 85%)。该化合物不经纯化即使用且按照一般操作I与中间体5反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.39-7.34 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.06-7.022 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.76-3.47 (m, 8H), 2.94-2.44 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.71-

1.48 (m, 10H), 1.36–1.21 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 169.5, 157.3, 157.0, 156.7, 149.4, 137.0, 130.3, 130.1, 121.7, 120.7, 119.8, 117.6, 117.3, 116.7, 66.8, 58.7, 54.7, 52.8, 48.2, 45.3, 42.6, 39.5, 36.5, 31.0, 29.7, 26.0, 24.4, 23.9 ppm。纯度: >97% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.78min; (M+H⁺) 521.3。

[1878] 实施例277

[1879] 1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(3-(3-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙-2-基) 脲

[1880] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(3-(3-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙酸(如在实施例276中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.34 (m, 2H), 7.28–7.27 (m, 2H), 7.13–7.12 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.06–7.02 (m, 2H), 6.92–6.91 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.77–3.46 (m, 8H), 2.75–2.49 (m, 6H), 1.95–1.60 (m, 8H), 1.42–1.26 (m, 6H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 169.6, 157.4, 156.9, 156.7, 149.4, 137.0, 130.2, 130.2, 121.6, 120.7, 119.7, 117.7, 117.2, 116.7, 66.8, 63.6, 54.7, 52.2, 46.5, 46.3, 30.7, 30.5, 30.1, 24.9, 23.1, 22.4 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.76min; (M+H⁺) 507.3。

[1881] 实施例278

[1882] 2-(3-(3-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙-2-基氨基甲酸1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1883] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(3-(3-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙酸(如在实施例276中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.28 (m, 2H), 7.19–7.04 (m, 5H), 6.87–6.87 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.76–3.45 (m, 8H), 3.09–2.46 (m, 6H), 2.18–1.31 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 169.6, 157.7, 156.3, 154.1, 149.7, 137.0, 130.0, 129.7, 121.4, 120.4, 119.5, 117.3, 117.0, 116.4, 78.0, 66.8, 55.0, 51.5, 48.0, 44.9, 42.5, 33.4, 30.3, 30.2, 29.3, 29.4, 24.6, 21.9 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.40min; (M+H⁺) 508.3。

[1884] 实施例279

[1885] 2-(3-(3-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1886] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(3-(3-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙酸(如在实施例276中所述来制备)和奎宁环-3-醇来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.28 (m, 2H), 7.20–7.03 (m, 5H), 6.86–6.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.75–3.16 (m, 8H), 2.83–2.37 (m, 6H), 1.95–1.12 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 169.6, 157.6, 156.3, 154.4, 149.7, 137.0, 130.1, 129.7, 121.431, 120.4, 119.5, 117.2, 117.0, 116.3, 70.9, 66.8, 55.5, 55.0, 48.1, 47.2, 46.4, 42.5, 30.5, 29.5, 29.3, 25.3, 24.5, 19.5 ppm。纯度: >97% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.39min; (M+H⁺) 494.2。

[1887] 实施例280

[1888] 1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(4-(4-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙-2-基) 脲

[1889] 用2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯代替2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯且用4-羟基苯甲酸代替3-羟基苯甲酸, 将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-甲基-2-(4-(4-(吗啉-4-羰基) 苯氧基) 苯基) 丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.49 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.42–7.40 (d, J=9.0Hz,

2H), 7.05–7.00 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.72–3.48 (m, 8H), 2.78–2.51 (m, 6H), 1.86–1.89 (m, 1H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.64–1.62 (d, J=8.0Hz, 6H), 1.49–1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.31–1.25 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.0, 158.7, 156.9, 155.2, 142.4, 129.8, 129.2, 127.0, 119.5, 118.2, 66.8, 63.4, 54.4, 52.1, 46.5, 46.2, 30.7, 30.4, 24.9, 22.9, 22.2 ppm。纯度: >100% LCMS (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.73min; (M+H⁺) 507.3。

[1890] 实施例281

[1891] 1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲

[1892] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例280中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42–7.41 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.04–7.01 (m, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.72–3.57 (m, 8H), 2.97–2.56 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 1.75–1.55 (m, 10H), 1.42–1.24 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.0, 158.7, 156.951, 155.2, 142.7, 129.8, 129.2, 127.0, 119.4, 118.3, 66.8, 58.4, 54.4, 52.8, 48.4, 45.2, 39.0, 36.3, 31.0, 30.0, 26.1, 24.0, 23.5 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.72min; (M+H⁺) 521.3。

[1893] 实施例282

[1894] 2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1895] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例280中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.38 (m, 4H), 7.03–6.98 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.72–3.49 (m, 8H), 3.12–2.97 (m, 6H), 2.24–1.68 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.3, 158.8, 154.9, 153.7, 142.5, 129.7, 129.2, 126.4, 119.1, 118.2, 66.9, 55.0, 51.0, 47.3, 45.3, 32.5, 30.6, 29.4, 28.7, 22.9, 20.0 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.72min; (M+H⁺) 508.3。

[1896] 实施例283

[1897] 2-(4-(4-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1898] 用2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯代替2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 用4-羟基苯甲酸代替3-羟基苯甲酸且用二甲胺盐酸盐代替吗啉, 将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-(4-(4-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.37 (m, 4H), 6.99–6.96 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.65–4.62 (m, 1H), 3.17–3.02 (m, 7H), 2.88–2.61 (m, 5H), 1.99–1.39 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.2, 158.5, 154.9, 154.5, 142.6, 130.8, 129.1, 126.3, 119.1, 117.9, 70.8, 55.5, 54.9, 47.3, 46.3, 39.7, 35.5, 29.6, 25.3, 24.4, 19.4 ppm。纯度: >97% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.89min; (M+H⁺) 452.3。

[1899] 实施例284

[1900] N,N-二甲基-4-(4-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺

[1901] 使用一般操作I及反应原料2-(4-(4-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例283中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.02–6.99 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 4.48 (s,

1H), 3.11-3.04 (m, 6H), 2.78-2.62 (m, 6H), 1.72 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.62-1.60 (m, 6H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.2, 158.4, 157.0, 155.3, 142.4, 130.9, 129.1, 127.0, 119.4, 118.1, 63.1, 54.4, 52.0, 46.5, 46.2, 39.8, 35.5, 30.6, 30.6, 30.4, 24.9, 22.8, 22.1 ppm. 纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.22min; (M+H⁺) 465.2。

[1902] 实施例285

[1903] N,N-二甲基-4-(4-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺

[1904] 使用一般操作I及反应原料2-(4-(4-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例283中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.41 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.38-7.36 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.97-6.94 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.07-2.68 (m, 12H), 2.21 (m, 1H), 1.68-1.28 (m, 15H) ppm. ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.2, 158.5, 157.1, 155.1, 143.0, 130.7, 129.03, 126.9, 119.243, 118.078, 58.253, 54.305, 52.771, 48.292, 45.203, 39.738, 38.770, 36.243, 35.5, 30.8, 30.2, 26.1, 23.9, 23.3 ppm. 纯度: >96% LCMS (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.23min; (M+H⁺) 479.3。

[1905] 实施例286

[1906] 2-(4-(4-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1907] 使用一般操作I及反应原料2-(4-(4-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例283中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.38 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 4H), 5.08 (s, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.11-2.75 (m, 12H), 2.09-1.55 (m, 13H) ppm. ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 171.2, 158.5, 154.9, 154.1, 142.7, 130.8, 129.1, 126.4, 119.0, 118.1, 77.9, 54.8, 51.6, 48.1, 45.0, 39.7, 35.5, 33.5, 30.3, 29.6, 24.5, 21.9 ppm. 纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.73min; (M+H⁺) 466.3。

[1908] 实施例287

[1909] 2-(4-(4-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1910] 用二甲胺盐酸盐代替吗啉,将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-(3-(3-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.18-7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.16-2.33 (m, 12H), 1.96-1.36 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.8, 157.4, 156.6, 154.4, 149.6, 138.0, 129.9, 130.0, 121.5, 120.2, 119.4, 117.2, 117.1, 116.2, 71.0, 55.5, 55.1, 47.3, 46.4, 39.5, 35.3, 29.5, 25.3, 24.5, 19.5 ppm. 纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.82min; (M+H⁺) 452.3。

[1911] 实施例288

[1912] 2-(3-(3-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1913] 使用一般操作I及反应原料2-(3-(3-(二甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例287中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ

7.34-7.28 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 3.09-2.63 (m, 12H), 2.03-1.18 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.8, 157.4, 156.5, 154.106, 149.7, 138.0, 129.8, 129.7, 124.8, 121.5, 120.2, 119.3, 117.2, 116.2, 78.1, 55.0, 51.6, 48.1, 45.0, 39.5, 35.3, 33.5, 30.4, 30.2, 29.5, 29.4, 24.6, 21.9 ppm. 纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.39min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 466.3。

[1914] 实施例289

[1915] N,N-二甲基-3-(3-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基) 脲基) 丙-2-基) 苯氧基) 苯甲酰胺

[1916] 使用一般操作I及反应原料2-(3-(3-(二甲基氨基甲酰基) 苯氧基) 苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例287中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.03 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.72-2.47 (m, 6H), 1.83-1.60 (m, 8H), 1.46-1.23 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.8, 157.2, 157.0, 156.8, 149.5, 138.0, 130.2, 130.0, 121.6, 120.6, 119.6, 117.6, 117.1, 116.5, 63.4, 54.7, 52.1, 46.5, 46.3, 39.5, 35.3, 30.7, 30.5, 30.0, 24.9, 23.0, 22.2 ppm. 纯度: >97% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.83min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 465.4。

[1917] 实施例290

[1918] N,N-二甲基-4-(4-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基) 脲基) 丙-2-基) 苯氧基) 苯甲酰胺

[1919] 使用一般操作I及反应原料2-(3-(3-(二甲基氨基甲酰基) 苯氧基) 苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例287中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.12 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.90-2.74 (m, 4H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.69-1.21 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.8, 157.1, 157.1, 156.8, 149.5, 138.0, 130.2, 130.0, 121.7, 120.6, 119.6, 117.5, 117.2, 116.5, 58.6, 54.7, 52.8, 48.1, 45.3, 39.5, 39.4, 36.4, 35.3, 30.8, 29.8, 26.0, 24.3, 23.8 ppm. 纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.77min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 479.4。

[1920] 实施例291

[1921] 2-(4-(4-(甲基氨基甲酰基) 苯氧基) 苯基) 丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1922] 用2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯代替2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 用4-羟基苯甲酸代替3-羟基苯甲酸且用甲胺盐酸盐代替吗啉, 将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-甲基-2-(4-(4-(甲基氨基甲酰基) 苯氧基) 苯基) 丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.02-6.99 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.19-2.70 (m, 9H), 1.97-1.38 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 167.6, 160.2, 154.6, 154.4, 142.8, 129.1, 128.8, 126.4, 119.3, 117.8, 71.0, 55.5, 54.9, 47.2, 46.3, 30.9, 29.6, 26.8, 25.3, 24.4, 19.5 ppm. 纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.75min; $(\text{M}+\text{H}^+)$ 438.3。

[1923] 实施例292

[1924] 2-(4-(4-(甲基氨基甲酰基) 苯氧基) 苯基) 丙-2-基氨基甲酸1-氮杂-二环[3.2.2]

壬-4-基酯

[1925] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4-(4-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例291中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.73 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.41-7.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.00-6.98 (m, 4H), 6.17 (br s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.11-2.73 (m, 9H), 2.10-1.521 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.6, 160.2, 154.5, 143.0, 129.1, 128.7, 126.4, 119.3, 117.8, 78.2, 54.8, 51.7, 48.2, 45.0, 33.6, 30.6, 29.7, 26.8, 24.8, 22.2 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.19min; (M+1) 452.2。

[1926] 实施例293

[1927] N-甲基-4-(4-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺

[1928] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4-(4-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例291中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.53-7.51 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.15 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.03-3.02 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.79-2.52 (m, 6H), 1.86-1.64 (m, 8H), 1.49-1.22 (m, 6H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.5, 159.9, 156.8, 155.3, 142.1, 129.4, 128.8, 127.2, 119.7, 118.0, 63.6, 54.5, 52.2, 46.5, 46.3, 30.8, 30.7, 30.3, 26.9, 24.9, 23.0, 22.3 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.18min; (M+1) 451.2。

[1929] 实施例294

[1930] N-甲基-4-(4-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺

[1931] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4-(4-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例291中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.55-7.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.07-7.05 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.03-7.01 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.17 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.03-3.02 (d, J=4.5Hz, 3H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 10H), 1.42-1.19 (m, 5H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.5, 159.8, 156.8, 155.5, 142.0, 129.5, 128.8, 127.2, 119.7, 118.1, 58.7, 54.4, 52.8, 48.2, 45.4, 39.5, 36.5, 31.3, 29.8, 26.9, 26.0, 24.3, 23.8 ppm。纯度:>96% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.19min; (M+1) 465.2。

[1932] 实施例295

[1933] 2-(3-(3-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸酯

[1934] 用甲胺盐酸盐代替吗啉, 将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-甲基-2-(3-(3-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙酸。按照一般操作I使该中间体与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.60-7.59 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.98-6.83 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 2.98-2.37 (m, 9H), 1.76-1.24 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.9, 157.8, 156.2, 154.6, 149.1, 136.6, 129.9, 121.8, 121.2, 120.6, 117.7, 116.4, 115.7, 115.5, 71.0, 55.3, 47.2, 46.4, 29.7, 26.8, 25.3, 24.4, 19.4 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.20min; (M+H⁺) 438.2。

[1935] 实施例296

[1936] N-甲基-3-(3-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺

[1937] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(3-(3-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例295中所述来制备)和中间体1来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.59 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 5H), 6.90-6.88 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 2.95-2.94 (d, J=4.5Hz, 3H), 2.69-2.32 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.8, 157.2, 156.9, 156.9, 149.4, 136.7, 130.2, 130.0, 122.4, 121.8, 120.9, 117.4, 116.6, 116.2, 63.7, 54.8, 52.0, 46.7, 46.1, 30.8, 30.3, 29.8, 26.9, 24.7, 22.9, 22.2 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.79min; (M+H⁺) 451.3。

[1938] 实施例297

[1939] N-甲基-3-(3-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺

[1940] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(3-(3-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例295中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.67 (m, 2H), 7.44 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 6.90-6.88 (dd, J=8.0和2.0Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.91-2.81 (m, 7H), 2.48-2.18 (m, 2H), 1.76-1.49 (m, 9H), 1.37-1.22 (m, 7H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.7, 157.2, 156.9, 156.6, 149.3, 136.5, 130.3, 130.2, 122.9, 122.0, 120.5, 117.0, 117.0, 115.7, 58.4, 54.8, 52.8, 49.0, 44.7, 39.3, 36.4, 32.1, 28.7, 27.0, 26.4, 24.5, 23.8 ppm。纯度:>98% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.74min; (M+H⁺) 465.4。

[1941] 实施例298

[1942] 2-(3-(3-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1943] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(3-(3-(甲基氨甲酰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例295中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.54 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.19-6.78 (m, 6H), 5.10 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.04-2.70 (m, 9H), 1.96-1.43 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.7, 158.0, 156.0, 154.3, 149.1, 136.4, 129.9, 121.7, 121.1, 120.7, 117.8, 116.8, 115.2, 78.2, 55.2, 51.5, 47.9, 44.9, 33.4, 30.4, 29.8, 29.7, 26.8, 24.6, 21.9 ppm。纯度:>97% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.77min; (M+H⁺) 452.3。

[1944] 实施例299

[1945] 2-(4-(4-(哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1946] 用2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯代替2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 用4-羟基苯甲酸代替3-羟基苯甲酸且用哌啶代替吗啉, 将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-甲基-2-(4-(4-(哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙酸。按照一般操作I使该化合物与中间体3反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.37 (m, 4H), 7.00-6.97 (m, 4H), 5.11

(s, 1H), 4.80–4.76 (m, 1H), 3.70–3.41 (m, 4H), 3.09–2.72 (m, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.04–1.55 (m, 18H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 169.9, 158.4, 154.9, 154.2, 142.7, 131.0, 128.8, 126.4, 119.0, 118.1, 78.4, 54.8, 51.7, 49.0, 48.1, 45.0, 43.3, 33.6, 30.6, 29.6, 26.3, 25.9, 24.8, 24.6, 22.1 ppm. 纯度: >96% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.49min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 506.3。

[1947] 实施例300

[1948] 1-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4-(4-(哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲

[1949] 使用一般操作I及反应原料2-甲基-2-(4-(4-(哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙酸(如在实施例299中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.39–7.37 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.02–6.99 (m, 4H), 4.94 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.69–3.39 (m, 4H), 2.93–2.43 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 1.70–1.35 (m, 21H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 169.9, 158.2, 156.9, 155.6, 142.2, 131.2, 128.8, 127.0, 119.3, 118.3, 58.6, 54.4, 52.8, 48.9, 48.2, 45.4, 43.0, 39.4, 36.5, 31.0, 30.0, 26.2, 26.0, 24.5, 24.3, 23.8 ppm. 纯度: >97% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.34min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 519.3。

[1950] 实施例301

[1951] 2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1952] 用2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯代替2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 用4-羟基苯甲酸代替3-羟基苯甲酸且用4,4-二氟哌啶代替吗啉, 将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使用该化合物与中间体3反应, 得到标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.38 (m, 4H), 7.02–6.91 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.80–4.78 (m, 1H), 3.84–3.73 (m, 4H), 3.22–2.75 (m, 6H), 2.17–1.47 (m, 17H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.2, 159.1, 154.6, 153.9, 142.8, 129.5, 129.0, 126.4, 121.5 (t, $J=241\text{Hz}$), 119.2, 118.1, 78.0, 54.9, 51.2, 47.7, 45.1, 34.4, 33.0, 29.5, 23.7, 20.9 ppm. 纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.92min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 542.4。

[1953] 实施例302

[1954] 1-(2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1955] 使用一般操作I及反应原料2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例301中所述来制备)和中间体5来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.40–7.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.01–6.99 (m, 4H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.82–3.71 (m, 4H), 2.95–2.52 (m, 6H), 2.20–1.97 (m, 5H), 1.74–1.23 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.2, 158.9, 156.9, 155.2, 142.6, 129.7, 129.0, 127.1, 121.4 (t, $J=241\text{Hz}$), 119.5, 118.3, 58.5, 54.4, 52.8, 48.3, 45.2, 39.1, 36.4, 34.2, 31.0, 30.0, 26.1, 24.1, 23.6 ppm. 纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.84min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 555.4。

[1956] 实施例303

[1957] 1-(2-(4-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)-3-(4-甲基-

1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[1958] 用2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯代替2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯,用4-羟基苯甲酸代替3-羟基苯甲酸且用3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐代替吗啉,将在实施例276中描述的反应顺序用于制备2-(4-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)苯氧基)苯基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使该化合物与中间体5反应,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.55-7.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 4H), 4.56 (t, J=12.0Hz, 4H), 3.08-2.76 (m, 5H), 2.31 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 11H), 1.44-1.27 (m, 6H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 187.9, 170.2, 160.4, 156.7, 154.9, 130.1, 127.2, 126.6, 119.9, 117.9, 115.3, 71.6, 58.4, 54.4, 52.9, 48.6, 45.0, 36.2, 31.1, 30.0, 26.1, 23.0 ppm。纯度:>98% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.30min; (M+H⁺) 527.3。

[1959] 实施例304

[1960] 2-(4-(4-苯基哌嗪-1-羰基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1961] 向搅拌的2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.00g, 4.67mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入一缩二碳酸二叔丁酯(6.10g, 27.9mmol)和三乙胺(1.3mL, 9.3mmol)。将混合物搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化,得到(2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,其为浅黄色固体(1.25g, 85%)。向搅拌和冷却的(-78℃)该化合物(1.80g, 5.75mmol)在四氢呋喃(320mL)中的溶液中加入正丁基锂在己烷中的1.6M溶液(5.4mL, 8.6mmol)。在-78℃搅拌1小时后,将二氧化碳气体缓慢鼓泡通过反应混合物1.5小时。然后将混合物温热至-10℃,通过加入水来淬灭且在乙酸乙酯和水之间分配。水相通过加入1N盐酸来酸化且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)苯甲酸,其为白色固体(1.20g, 75%)。向搅拌的该中间体(1.20g, 4.30mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入羰基二咪唑(1.05g, 6.44mmol)且在1小时后加入1-苯基哌嗪(1.05g, 6.44mmol)。将反应混合物再搅拌2小时,然后用乙酸乙酯稀释且先后用枸橼酸水溶液、水和碳酸钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化,得到(2-(4-(4-苯基哌嗪-1-羰基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,其为白色固体(1.23g, 68%)。向搅拌的该化合物(1.20g, 2.84mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入三氟乙酸(5mL)。2小时后,将反应混合物浓缩且在4N氢氧化钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。将有机层与额外的乙酸乙酯萃取物合并,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到(4-(2-氨基丙-2-基)苯基)(4-苯基哌嗪-1-基)甲酮,其为白色固体(0.850g, 93%)。向搅拌的该中间体(0.200g, 0.618mmol)在水(3mL)和浓盐酸(0.3mL)中的混悬液中加入甲苯(3mL)。将混合物冷却(0℃)且历时1小时用三光气(0.275g, 0.928mmol)在甲苯(3mL)中的溶液和碳酸氢钠饱和水溶液(5mL)同时处理。加完后,将反应混合物再搅拌30分钟,然后取出上层甲苯层且干燥(Na₂SO₄)。同时搅拌的奎宁环-3-醇(0.200g, 0.573mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液用氢化钠(60%在矿物油中的分散液; 0.046g, 1.15mmol)处理。将该混合物搅拌1小时,然后加到粗异氰酸酯在甲苯中的溶液中。将反应混合物搅拌过夜,通过加入氯化铵水溶液(10mL)来淬灭且用4:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过反相硅胶快速色谱来纯化,得到标题化合物,其为白色固体(0.110g, 37%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.42 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 3H), 5.18 (s, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 3.94-3.64 (m, 4H), 3.20-

2.71 (m, 9H), 2.32-1.86 (m, 3H), 1.68-1.42 (m, 9H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.3, 154.5, 150.9, 148.9, 133.8, 129.2, 127.3, 125.0, 120.6, 116.7, 71.1, 55.6, 55.2, 49.7, 47.3, 46.4, 42.2, 29.6, 25.4, 24.5, 19.5 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.25min; (M+1) 477.2。

[1962] 实施例305

[1963] N-(2-(4-(4-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮杂-二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1964] 用中间体3代替奎宁环-3-醇, 将在实施例304中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43-7.41 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 3.94-3.65 (m, 4H), 3.25-2.76 (m, 10H), 2.07-1.55 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.4, 154.1, 150.9, 149.0, 133.7, 129.3, 127.3, 125.0, 120.6, 116.7, 78.4, 55.1, 51.7, 50.0, 48.2, 45.0, 42.2, 33.6, 30.6, 29.7, 29.5, 24.8, 22.1 ppm。纯度: >98% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.25min; (M+H⁺) 491.2。

[1965] 实施例306

[1966] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4-(4-苯基哌嗪-1-羰基)苯基)丙-2-基)脲

[1967] 用中间体2代替奎宁环-3-醇, 将在实施例304中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.50 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43-7.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.94-3.63 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 4H), 2.77-2.69 (m, 6H), 2.03-1.80 (m, 3H), 1.69-1.30 (m, 10H), 0.73 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 170.2, 156.6, 150.8, 149.4, 133.9, 129.3, 127.4, 125.6, 120.7, 116.8, 62.9, 54.7, 49.7, 47.7, 46.7, 46.6, 42.2, 30.5, 28.1, 22.6, 22.3, 8.0 ppm。纯度: >99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.16min; (M+H⁺) 504.3。

[1968] 实施例307

[1969] 2-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1970] 向搅拌的5-溴吡啶-2-醇 (3.00g, 17.2mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的溶液中加入1-氯-2-甲氧基乙烷 (2.45g, 26.0mmol) 和碳酸钾 (4.80g, 34.7mmol)。将反应混合物在90℃加热8小时过夜, 冷却至室温且用水稀释。混合物用乙酸乙酯萃取且合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯梯度) 来纯化, 得到5-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶, 其为浅黄色固体 (1.70g, 43%)。按照一般操作F使该化合物与2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应, 得到2-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯。向搅拌的该中间体 (0.800g, 2.43mmol) 在1:1 (v/v) 水/甲醇 (10mL) 中的溶液中加入固体氢氧化钠 (0.300g, 7.50mmol)。在88℃加热2小时后, 将反应混合物浓缩且吸收在水中。溶液用1N盐酸酸化 (pH~6) 且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩, 得到2-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯基)-2-甲基丙酸, 其为黄色固体 (0.600g, 78%)。该化合物不经纯化即使用且按照一般操作I与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.61 (dd, J=9.0Hz和2.0Hz, 1H), 7.57-7.57 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.39-7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.66-6.64 (d, J=

9.0Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.19 (t, J=5.0Hz, 1H), 3.71 (t, J=5.0Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.17-2.62 (m, 6H), 2.18-1.40 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 161.9, 154.4, 146.0, 139.4, 136.3, 134.9, 125.8, 125.5, 120.5, 119.2, 71.0, 70.4, 59.0, 55.6, 55.0, 50.0, 47.4, 46.4, 30.9, 29.6, 25.4, 24.6, 19.5 ppm。纯度:>96% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.66min; (M+H⁺) 440.3。

[1971] 实施例308

[1972] 2-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1973] 向搅拌的6-氯吡啶-3-醇 (3.00g, 23.0mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的溶液中加入1-氯-2-甲氧基乙烷 (3.30g, 34.5mmol)、碳酸钾 (6.40g, 46.0mmol) 和碘化钾 (0.200g, 1.20mmol)。将反应混合物在100℃加热过夜, 冷却至室温且用水稀释。混合物用乙酸乙酯萃取且合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯梯度) 来纯化, 得到2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶, 其为黄色油状物 (3.80g, 88%)。将该化合物 (0.570g, 3.00mmol)、2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯 (1.10g, 3.60mmol)、碳酸钾 (1.20g, 8.68mmol)、[1, 1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) (0.110g, 0.150mmol) 和5:1 (v/v) 1,4-二氧杂环己烷/水 (3mL) 加到微波反应管中。将反应混合物搅拌且在微波照射下加热 (130℃) 2小时。冷却后, 反应混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到2-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 其为黄色固体 (0.520g, 52%)。向搅拌的该中间体 (0.520g, 1.58mmol) 在水 (3mL)、甲醇 (4mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的混合物中的溶液中加入固体氢氧化钠 (0.253g, 6.32mmol)。搅拌过夜后, 将反应混合物浓缩且吸收在水中。溶液用1N盐酸酸化 (pH~6) 且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩, 得到2-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸, 其为白色固体 (0.500g, 100%)。该化合物不经纯化即使用且按照一般操作I与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.32 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57-7.55 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.41-7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.71 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.09-1.97 (m, 7H), 1.90-0.99 (m, 10H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 154.5, 154.0, 150.0, 147.1, 137.5, 137.4, 126.4, 125.1, 122.1, 120.6, 70.9, 67.8, 59.3, 55.6, 55.1, 47.4, 46.4, 29.7, 29.5, 29.2, 25.4, 24.5, 19.5 ppm。纯度:>96% (214和254nm) LCMS; 保留时间:1.09min; (M+H⁺) 440.2。

[1974] 实施例309

[1975] 2-(3-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1976] 用2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯代替2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯, 将在实施例304中描述的反应顺序用于制备2-(3-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸。按照一般操作I使该化合物与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.41 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75-7.74 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.31-7.29 (dd, J=9.0Hz和3.0Hz, 1H),

5.20 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.21 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.79 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.17-2.45 (m, 6H), 2.03-0.99 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 154.1, 150.4, 148.3, 147.5, 139.2, 137.5, 128.7, 124.8, 123.0, 122.2, 121.0, 70.9, 67.8, 59.3, 55.6, 55.4, 47.4, 46.4, 46.3, 29.5, 29.3, 25.4, 24.6, 19.5 ppm。纯度:>99% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.89min; (M+H⁺) 440.3。

[1977] 实施例310

[1978] 2-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1979] 使用一般操作I及反应原料2-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例308中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.40 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64-7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.20 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.78 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.07-2.71 (m, 6H), 2.37 (m, 1H), 2.03-1.52 (m, 12H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 154.3, 154.0, 150.1, 147.2, 137.5, 137.4, 126.3, 125.2, 122.2, 120.6, 78.2, 70.9, 67.8, 59.3, 55.0, 51.7, 48.2, 45.1, 33.6, 30.6, 29.4, 24.8, 22.2 ppm。纯度:>99% LCMS (214和254nm) LCMS; 保留时间: 1.10min; (M+H⁺) 454.2。

[1980] 实施例311

[1981] 2-(3-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1982] 使用一般操作I及反应原料2-(3-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例309中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.41 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.65-7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.22 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.80 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.10-2.62 (m, 6H), 2.16-1.53 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 154.3, 154.1, 150.4, 147.6, 146.5, 139.1, 137.5, 128.7, 124.774, 123.056, 122.156, 120.914, 77.938, 70.896, 67.819, 59.309, 55.355, 51.605, 50.7, 48.1, 45.1, 33.5, 30.4, 29.4, 24.6, 22.0 ppm。纯度:>96% (214和254nm) LCMS; 保留时间: 0.94min; (M+H⁺) 454.3。

[1983] 实施例312

[1984] (2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1985] 向搅拌的3-甲氧基-1-丙醇 (5.0mL, 52mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (300mL) 中的溶液中加入氢化钠 (60%在矿物油中的分散液; 3.14g, 78.4mmol)。2小时后, 加入3,6-二氯哒嗪 (7.79g, 52.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 浓缩且在氯仿和水之间分配。有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯梯度) 来纯化, 得到3-氯-6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪, 其为浅黄色油状物 (8.05g, 76%)。搅拌的该化合物 (1.77g, 5.58mmol)、2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯 (1.77g, 5.58mmol) 和碳酸钾 (4.90g, 35.5mmol) 在4:1 (v/v) N,N-二甲基甲酰胺/水 (75mL) 中的混悬液如下脱氧: 将氮气鼓泡通过混合物几分钟。加入

二(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.089g, 0.127mmol) 且将反应混合物在100℃加热6小时。此时将反应混合物浓缩且在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4) 且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化, 得到2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯, 其为无色油状物(1.58g, 87%)。向搅拌的该化合物(1.58g, 4.41mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(30mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.925g, 22.0mmol)。加热回流过夜后, 将反应混合物冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(22mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4) 且浓缩, 得到2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)苯基)-2-甲基丙酸, 其为无色固体(1.41g, 97%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为浅棕褐色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20-7.99(m, 2H), 7.91-7.76(m, 1H), 7.67-7.34(m, 3H), 7.30(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.53(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.47-4.34(m, 1H), 3.51(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.27(s, 3H), 3.11-2.15(m, 6H), 2.13-1.10(m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.9, 154.8, 154.6, 149.0, 135.6, 128.6, 127.8, 125.8, 124.0, 122.8, 117.6, 70.0, 68.5, 64.1, 57.9, 55.3, 54.5, 46.9, 45.9, 29.4, 28.6, 25.2, 24.2, 19.2 ppm。纯度: 97.8%, 98.7% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.76min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 455.3。

[1986] 实施例313

[1987] (2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1988] 使用一般操作H及反应原料2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例312中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.06(br s, 1H), 7.98-7.74(m, 1H), 7.53(br s, 1H), 7.46-7.35(m, 2H), 7.30(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.48(m, 3H), 3.51(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.27(s, 3H), 3.01-2.36(m, 6H), 2.04(五重峰, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.97-1.28(m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.9, 154.8, 154.3, 149.0, 135.6, 128.5, 127.7, 125.8, 124.0, 122.8, 117.6, 77.1, 68.5, 64.1, 57.9, 54.4, 51.4, 47.7, 44.6, 33.4, 30.6, 29.6, 28.6, 24.7, 22.2 ppm。纯度: >99.9%, 99.5% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.76min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 469.4。

[1989] 实施例314

[1990] N-(2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[1991] 使用一般操作H及反应原料2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例312中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.07-8.03(m, 1H), 7.82-7.71(m, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.29(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.21(br s, 1H), 4.53(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.14(m, 1H), 3.61-3.44(m, 4H), 3.27(s, 3H), 2.96-2.67(m, 6H), 2.04(五重峰, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.81(m, 2H), 1.66-1.49(m, 8H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.9, 155.4, 155.0, 150.4, 135.3, 128.3, 127.7, 125.9, 123.5, 122.8, 117.6, 68.5, 64.1, 57.9, 57.5, 54.8, 46.6, 45.9, 41.5, 30.2, 28.6, 27.0 ppm。纯度: >99.9%, 99.1% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.70min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 454.4。

[1992] 实施例315

[1993] (2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[1994] 向搅拌的3-甲氧基-1-丙醇(3.2mL,34mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散液;2.02g,50.6mmol)。30分钟后,加入2,5-二氯吡嗪(5.03g,33.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,浓缩且在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化,得到2-氯-5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪,其为无色油状物(4.47g,65%)。搅拌的该化合物(1.00g,4.94mmol)、2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.73g,5.43mmol)和碳酸钾(4.78g,34.6mmol)在4:1(v/v)N,N-二甲基甲酰胺/水(75mL)中的混悬液如下脱氧:将氮气鼓泡通过混合物几分钟。加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.087g,0.124mmol)且将反应混合物在100℃加热6小时。此时将反应混合物浓缩且在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化,得到2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯,其为无色油状物(1.37g,77%)。向搅拌的该化合物(1.37g,3.81mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(25mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.800g,19.1mmol)。加热回流过夜后,将反应混合物冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸(19mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基丙酸,其为无色固体(1.20g,95%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为浅琥珀色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.74(d,J=1.3Hz,1H),8.36(br s,1H),8.03(br s,1H),7.86-7.77(m,1H),7.57(br s,1H),7.49-7.32(m,2H),4.44-4.35(m,3H),3.49(t,J=6.3Hz,2H),3.26(s,3H),3.06-2.23(m,6H),2.00(五重峰,J=6.4Hz,2H),1.95-1.19(m,10H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 158.9,154.6,149.1,144.4,137.5,135.5,134.2,128.5,125.2,123.3,122.3,70.1,68.5,63.5,57.9,55.4,54.5,46.9,45.9,29.5,28.6,25.2,24.2,19.2 ppm。纯度:>99.9%,98.7%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.84min;(M+H⁺) 455.4。

[1995] 实施例316

[1996] (2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[1997] 使用一般操作H及反应原料2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例315中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.73(d,J=1.3Hz,1H),8.40-8.33(m,1H),8.00(br s,1H),7.85-7.76(m,1H),7.52(br s,1H),7.46-7.33(m,2H),4.64-4.53(s,1H),4.40(t,J=6.5Hz,2H),3.49(t,J=6.3Hz,2H),3.26(s,3H),3.00-2.33(m,6H),2.00(五重峰,J=6.5Hz,2H),1.95-1.26(m,13H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 158.8,154.2,149.0,144.5,137.5,135.5,134.2,128.5,125.2,123.3,122.4,77.1,68.5,63.5,57.9,54.4,51.4,47.9,44.7,33.5,30.6,29.7,29.5,28.6,24.7,22.2 ppm。纯度:>99.9%,>99.9%(210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.85min;(M+H⁺) 469.4。

[1998] 实施例317

[1999] N-(2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环

[3.2.2] 壬烷-4-甲酰胺

[2000] 使用一般操作H及反应原料2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例315中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.72 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.37 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.19 (br s, 1H), 4.39 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.49 (t, J=6.2Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.04-2.66 (m, 6H), 2.00 (五重峰, J=6.4Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.8, 155.4, 150.4, 144.7, 137.4, 135.3, 134.1, 128.3, 125.2, 122.9, 122.4, 68.5, 63.5, 57.9, 57.6, 54.8, 46.7, 45.9, 41.5, 30.2, 28.6, 27.0 ppm。纯度: 95.4%, 97.7% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.78min; (M+H⁺) 454.4。

[2001] 实施例318

[2002] (2-(3-(6-乙氧基吡嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2003] 用乙醇代替3-甲氧基-1-丙醇, 将在实施例312中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.17-8.02 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.65-7.34 (m, 3H), 7.28 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.54 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.12-2.18 (m, 6H), 2.05-1.10 (m, 14H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ163.9, 154.7, 154.6, 149.0, 135.6, 128.6, 127.7, 125.8, 124.0, 122.7, 117.6, 70.1, 62.7, 55.3, 54.5, 46.9, 45.9, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2, 14.4 ppm。纯度: >99.9%, 99.5% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.78min; (M+H⁺) 411.3。

[2004] 实施例319

[2005] (2-(3-(6-乙氧基吡嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[2006] 用乙醇代替3-甲氧基-1-丙醇且用中间体3代替奎宁环-3-醇, 将在实施例312中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.10 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.60-7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.54 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.01-2.34 (m, 6H), 1.98-1.21 (m, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ163.9, 154.7, 154.2, 149.1, 135.6, 128.5, 127.7, 125.8, 123.9, 122.8, 117.5, 77.1, 62.7, 54.4, 51.4, 47.6, 44.7, 33.4, 30.6, 29.6, 24.7, 22.1, 14.4 ppm。纯度: >99.9%, 99.4% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; (M+H⁺) 425.3。

[2007] 实施例320

[2008] (2-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2009] 用2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯代替2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯, 将在实施例315中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.45 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.55-4.30 (m, 3H), 3.49 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.08-2.24 (m, 6H), 2.00 (五重峰, J=6.4Hz, 2H), 1.92-1.19 (m, 11H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.8, 154.5, 148.9, 144.2, 137.3, 134.2, 133.7, 125.5, 125.2, 70.0, 68.5, 63.4, 57.9, 55.4, 54.3, 46.9, 45.9, 29.3, 28.6, 25.2, 24.2, 19.2 ppm。纯度: >99.9%, >99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留

时间:0.86min; (M+H⁺) 455.4。

[2010] 实施例321

[2011] (2-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[2012] 用2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯代替2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯且用中间体3代替奎宁环-3-醇,将在实施例315中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.39 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.49 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.01-2.41 (m, 6H), 2.00 (五重峰, J=6.4Hz, 2H), 1.95-1.30 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.8, 154.2, 148.9, 144.2, 137.3, 134.2, 133.6, 125.4, 125.3, 77.1, 68.5, 63.4, 57.9, 54.2, 51.4, 47.7, 44.6, 33.4, 30.6, 29.5, 28.6, 24.7, 22.2ppm。纯度:98.8%, >99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.87min; (M+H⁺) 469.4。

[2013] 实施例322

[2014] N-(2-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[2015] 用2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯代替2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯且用中间体6代替奎宁环-3-醇,将在实施例315中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.39 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.49 (t, J=6.2Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.09-2.70 (m, 6H), 2.00 (五重峰, J=6.4Hz, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.7, 155.4, 150.3, 144.4, 137.2, 134.2, 133.1, 125.3, 125.2, 68.5, 63.4, 57.9, 57.5, 54.6, 46.6, 46.0, 41.5, 30.1, 28.6, 27.0ppm。纯度:>99.9%, >99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间:0.80min; (M+H⁺) 454.4。

[2016] 实施例323

[2017] (2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2018] 向搅拌的2-氯嘧啶-5-醇 (5.04g, 38.6mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (25mL) 中的溶液中加入1-溴-3-甲氧基丙烷 (10.8mL, 96.5mmol) 和碳酸钾 (12.26g, 88.74mmol)。将混合物在60℃加热过夜, 浓缩且在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯梯度) 来纯化, 得到2-氯-5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶, 其为白色固体 (4.90g, 63%)。按照一般操作F使该化合物与2-甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酸乙酯反应, 得到2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯。向搅拌的该中间体 (1.93g, 5.38mmol) 在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水 (36mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (1.13g, 26.9mmol)。加热回流过夜后, 将反应混合物冷却且浓缩。将残余物溶解在水中且用乙醚洗涤。水层用1.0N盐酸 (27mL) 处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄) 且

浓缩,得到2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸,其为无色固体(1.49g,84%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.63(br s,2H),8.36(br s,1H),8.15-8.09(m,1H),7.61(br s,1H),7.50-7.37(m,2H),4.44-4.35(m,1H),4.24(t,J=6.4Hz,2H),3.50(t,J=6.3Hz,2H),3.26(s,3H),3.07-2.23(m,6H),2.00(五重峰,J=6.4Hz,2H),1.93-1.21(m,11H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ156.4,154.6,151.4,148.7,144.0,136.7,128.3,126.3,124.7,123.5,70.0,68.2,65.8,58.0,55.4,54.4,47.0,45.9,29.5,28.8,25.2,24.2,19.2 ppm。纯度:96.8%,97.9%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.79min;(M+H⁺) 455.4。

[2019] 实施例324

[2020] (2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[2021] 使用一般操作H及反应原料2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基)苯基)-2-甲基丙酸(如在实施例323中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.63(s,2H),8.34(br s,1H),8.15-8.09(m,1H),7.50(br s,1H),7.46-7.36(m,2H),4.63-4.53(m,1H),4.24(t,J=6.4Hz,2H),3.50(t,J=6.3Hz,2H),3.26(s,3H),2.99-2.32(m,6H),2.01(五重峰,J=6.6Hz,2H),1.96-1.29(m,11H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ156.5,154.2,151.4,148.7,144.0,136.7,128.2,126.3,124.6,123.6,77.1,68.2,65.8,58.0,54.3,51.5,47.7,44.6,33.4,30.6,29.7,29.4,28.8,24.7,22.2 ppm。纯度:96.8%,98.2%(210和254nm)UPLCMS;保留时间:0.80min;(M+H⁺) 469.4。

[2022] 实施例325

[2023] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)脲

[2024] 向搅拌的1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯(2.09g,9.73mmol)在二异丙基胺(10mL)中的溶液中加入碘化亚铜(I)(0.185g,0.973mmol)和(2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.14g,11.7mmol)。将氮气鼓泡通过混合物几分钟,然后加入二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.342g,0.487mmol)。将反应混合物加热回流过夜,用乙酸乙酯和水稀释且用硅藻土塞过滤。滤液中的有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化,得到(4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸叔丁酯,其为橙色油状物(2.22g,72%)。向搅拌的该化合物(2.22g,6.99mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入氯化氢在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的4M溶液。过夜搅拌后,将反应混合物浓缩且在1N盐酸和乙醚之间分配。水层通过加入浓氢氧化铵来碱化(pH~10)且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-胺,其为黄色油状物(1.07g,70%)。按照一般操作J使该化合物与中间体2反应,得到标题化合物,其为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.28-7.16(m,4H),5.99(br s,1H),5.75(br s,1H),3.52(t,J=6.7Hz,2H),3.23(s,3H),2.80(t,J=6.7Hz,2H),2.77-2.50(m,6H),2.00-1.86(m,2H),1.86-1.66(m,2H),1.66-1.47(m,7H),1.44-1.20(m,2H),0.73(t,J=7.3Hz,3H) ppm。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ156.8,139.3,131.0,129.0,120.5,94.8,79.3,72.4,62.7,57.8,53.4,46.6,46.4,46.3,

35.1, 29.8, 29.8, 27.8, 27.7, 22.5, 22.2, 8.0 ppm。纯度: >99.9%, >99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.86 min; (M+H⁺) 398.5。

[2025] 实施例326

[2026] 1-(4-(4-(2-甲氧基乙基) 苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基) 脲

[2027] 使用一般操作J及反应原料4-(4-(2-甲氧基乙基) 苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-胺(如在实施例325中所述来制备)和中间体17来制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27-7.16 (m, 4H), 5.95 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 3.51 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.79 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.76-2.50 (m, 6H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 7H), 1.43-1.09 (m, 2H), 0.83 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 139.3, 131.0, 128.9, 120.5, 94.8, 79.3, 72.4, 63.1, 57.8, 53.3, 46.6, 46.4, 46.3, 37.9, 35.1, 29.8, 29.7, 28.2, 22.6, 22.3, 16.7, 14.6 ppm。纯度: >99.9%, >99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.91 min; (M+H⁺) 412.6。

[2028] 实施例327

[2029] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(4-(4-(甲氧基甲基) 苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基) 脲

[2030] 用1-溴-4-(甲氧基甲基) 苯代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基) 苯, 将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49-7.15 (m, 4H), 5.99 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.84-2.55 (m, 6H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 7H), 1.45-1.19 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 138.3, 131.0, 127.5, 121.9, 95.2, 79.2, 73.1, 62.8, 57.6, 53.4, 46.6, 46.4, 46.3, 29.8, 29.7, 27.8, 27.7, 22.6, 22.2, 8.0 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.82 min; (M+H⁺) 384.5。

[2031] 实施例328

[2032] 1-(4-(4-(甲氧基甲基) 苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基) 脲

[2033] 用1-溴-4-(甲氧基甲基) 苯代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基) 苯且用中间体17代替中间体2, 将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40-7.19 (m, 4H), 5.96 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.80-2.52 (m, 6H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 7H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.31-1.09 (m, 3H), 0.82 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 138.3, 131.0, 127.5, 121.9, 95.2, 79.2, 73.1, 63.1, 57.5, 53.3, 46.6, 46.4, 46.3, 37.9, 29.8, 29.7, 28.2, 22.6, 22.3, 16.7, 14.6 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.88 min; (M+H⁺) 398.5。

[2034] 实施例329

[2035] (4-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基) 氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2036] 用1-溴-4-(2-甲氧基乙氧基) 苯代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基) 苯且用奎宁环-3-醇代替中间体2, 将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (br s, 1H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.63-4.51 (s, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.77-2.41 (m, 5H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.64-1.40 (m, 8H), 1.36-1.24 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)

δ 158.2, 148.8, 132.7, 129.9, 114.7, 114.6, 92.7, 79.4, 70.2, 67.0, 58.1, 55.5, 46.9, 46.8, 46.0, 29.4, 25.3, 24.2, 19.3 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.76min; (M+H⁺) 387.5。

[2037] 实施例330

[2038] 1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基) 脲

[2039] 用1-溴-4-(2-甲氧基乙氧基) 苯代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基) 苯且用中间体17代替中间体2, 将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 4.19-3.97 (m, 2H), 3.80-3.58 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.83-2.50 (m, 6H), 1.99-1.45 (m, 11H), 1.45-1.07 (m, 4H), 0.83 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.2, 156.8, 132.6, 114.9, 114.6, 93.7, 79.2, 70.3, 67.0, 63.0, 58.1, 53.3, 46.6, 46.4, 46.3, 37.8, 29.9, 29.8, 28.2, 22.6, 22.2, 16.7, 14.6 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; (M+H⁺) 478.6。

[2040] 实施例331

[2041] (4-(4-(3-甲氧基丙氧基) 苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基) 氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2042] 用1-溴-4-(3-甲氧基丙氧基) 苯代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基) 苯且用奎宁环-3-醇代替中间体2, 将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (s, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.95-6.76 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.45 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.1-2.99 (m, 1H), 2.76-2.43 (m, 5H), 1.97-1.72 (m, 4H), 1.63-1.40 (m, 8H), 1.35-1.25 (m, 1H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.3, 158.3, 132.7, 132.6, 114.6, 114.6, 92.7, 79.4, 68.4, 64.7, 57.9, 55.5, 46.9, 46.8, 45.9, 29.5, 28.8, 25.3, 24.2, 19.3 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.85min; (M+H⁺) 401.5。

[2043] 实施例332

[2044] 1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-甲基-4-(4-((吡啶-3-基甲氧基) 甲基) 苯基) 丁-3-炔-2-基) 脲

[2045] 用3-(((4-溴苄基) 氧基) 甲基) 吡啶 (如在实施例215中所述来制备) 代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基) 苯, 将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.36 (m, 2H), 7.89-7.65 (m, 1H), 7.59-7.07 (m, 5H), 6.08 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.56 (br s, 4H), 2.94-2.37 (m, 6H), 2.15-1.12 (m, 13H), 0.74 (br s, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 148.9, 148.8, 138.1, 135.4, 133.7, 131.1, 127.6, 123.5, 122.0, 95.3, 79.2, 71.2, 69.1, 62.1, 53.4, 46.6, 46.2, 46.0, 29.8, 29.7, 27.7, 27.5, 22.0, 21.7, 7.9 ppm。纯度: 99.9%, 99.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.61min; ((M+2H⁺)/2) 231.4。

[2046] 实施例333

[2047] 1-(2-甲基-4-(4-((吡啶-3-基甲氧基) 甲基) 苯基) 丁-3-炔-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基) 脲

[2048] 用3-(((4-溴苄基) 氧基) 甲基) 吡啶 (如在实施例215中所述来制备) 代替1-溴-4-

(2-甲氧基乙基)苯且用中间体17代替中间体2,将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.79-8.38 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.53-7.10 (m, 5H), 6.04 (br s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.56 (br s, 4H), 2.94-2.47 (m, 6H), 2.06-1.00 (m, 15H), 0.83 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.9, 148.9, 148.8, 138.1, 135.4, 133.6, 131.1, 127.5, 123.5, 122.0, 95.3, 79.2, 71.2, 69.1, 62.7, 53.2, 46.6, 46.3, 46.2, 37.8, 29.8, 29.7, 28.1, 22.3, 22.0, 16.6, 14.5 ppm。纯度: 99.9%, 99.9% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.67min; (M+H⁺) 475.5。

[2049] 实施例334

[2050] (4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2051] 用1-溴-4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯(如在实施例245中所述来制备)代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯且用奎宁环-3-醇代替中间体2,将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 5H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.65-1.43 (m, 8H), 1.43-1.27 (m, 3H), 0.81 (s, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 154.5, 138.0, 132.0, 128.0, 128.0, 98.1, 78.4, 70.3, 55.3, 51.3, 46.8, 46.8, 45.9, 35.4, 29.8, 29.1, 28.6, 25.2, 24.0, 19.1 ppm。纯度: 90.0%, 99.6% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.95min; (M+1) 461。

[2052] 实施例335

[2053] (4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[2054] 用1-溴-4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯(如在实施例245中所述来制备)代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯且用中间体3代替中间体2,将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (br s, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.98-2.62 (m, 6H), 2.01-1.50 (m, 12H), 1.47-1.33 (m, 3H), 0.81 (s, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 154.2, 138.0, 132.0, 128.0, 128.0, 98.2, 78.4, 77.6, 51.4, 51.3, 47.7, 46.7, 44.6, 35.5, 33.4, 30.6, 29.8, 29.2, 28.6, 24.6, 22.1 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.96min; (M+1) 475。

[2055] 实施例336

[2056] 1-(4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲

[2057] 用1-溴-4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯(如在实施例245中所述来制备)代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯且用中间体5代替中间体2,将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.62-1.42 (m, 8H), 1.42-1.25 (m, 6H), 0.81 (s, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.7, 137.8, 131.9, 128.3, 128.0, 99.5, 78.1, 57.3, 52.7, 51.3, 48.0, 46.4, 44.9, 38.9, 36.2, 35.4, 29.8, 29.7, 29.5, 28.6, 26.1, 24.1, 23.7 ppm。纯度: 100%, 100% (210和

254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.94min; (M+1) 488。

[2058] 实施例337

[2059] 1-(4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[2060] 用1-溴-4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯(如在实施例245中所述来制备)代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯且用中间体1代替中间体2,将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.75-2.56 (m, 6H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.81-1.51 (m, 8H), 1.45-1.33 (m, 7H), 0.81 (s, 9H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.7, 137.9, 131.9, 128.3, 128.0, 99.4, 78.1, 63.4, 51.3, 50.9, 46.5, 46.2, 46.0, 35.4, 30.4, 29.6, 29.5, 28.6, 25.0, 22.9, 22.2 ppm。纯度: 97.8%, 99.2% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.93min; (M+1) 474。

[2061] 实施例338

[2062] 1-(4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲

[2063] 用1-溴-4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯(如在实施例245中所述来制备)代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯,将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.76-2.53 (m, 6H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 7H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.81 (s, 9H), 0.73 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 156.7, 137.9, 131.9, 128.2, 128.0, 99.4, 78.1, 62.8, 53.5, 51.3, 46.5, 46.4, 46.3, 35.4, 29.8, 29.6, 29.5, 28.6, 27.8, 27.7, 22.6, 22.3, 8.0 ppm。纯度: 97.5%, 98.3% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.96min; (M+1) 488。

[2064] 实施例339

[2065] 1-(4-(4-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲

[2066] 历时15分钟向搅拌和冷却的(0℃)氢化锂铝(1.81g, 47.7mmol)在四氢呋喃(100mL)中的混悬液中滴加2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯(11.25g, 41.47mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液。将反应混合物冷却搅拌1小时,然后通过缓慢加入乙酸乙酯(~15mL)来淬灭。再过30分钟后,反应混合物用1N盐酸稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用1N盐酸和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩,得到2-(4-溴苯基)-2-甲基丙-1-醇,其为白色固体(9.50g, 100%)。向搅拌的所述粗醇(1.92g, 8.38mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(17mL)中的溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散液; 0.402g, 10.1mmol)。20分钟后,经由注射器滴加碘甲烷(0.70mL, 10.9mmol)。将反应混合物搅拌过夜,浓缩且在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化,得到1-溴-4-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯,其为无色油状物(1.26g, 62%)。用该中间体代替1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯且用中间体1代替中间体2,将在实施例325中描述的反应顺序用于制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.19 (s, 3H),

2.82-2.57 (m, 6H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.55 (d, J = 5.0Hz, 1H), 1.47-1.18 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 156.7, 147.6, 130.7, 126.2, 120.2, 94.7, 81.6, 79.3, 63.2, 58.6, 50.8, 46.6, 46.1, 45.9, 38.8, 30.4, 29.8, 29.8, 25.8, 25.0, 22.7, 22.1 ppm. 纯度: 100%, 99.5% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.94min; (M+H⁺) 412.5。

[2067] 实施例340

[2068] (2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2069] 向搅拌的4-甲氧基硫代苯甲酰胺 (9.99g, 59.7mmol) 在乙醇 (75mL) 中的混悬液中加入4-氯乙酰乙酸乙酯 (8.1mL, 60mmol)。将混合物加热回流4小时, 然后冷却, 再加入4-氯乙酰乙酸乙酯 (0.81mL, 6.0mmol) 且恢复至回流。再加热4小时后, 将反应混合物浓缩且在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层与额外的乙酸乙酯萃取物合并, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯梯度) 来纯化, 得到2-(2-(4-甲氧基苯基)噻唑-4-基)乙酸乙酯, 其为浅琥珀色油状物 (14.51g, 87%)。历时15分钟向搅拌的该化合物 (14.48g, 52.2mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (125mL) 中的溶液中逐份加入氢化钠 (60% 在矿物油中的分散液; 6.27g, 157mmol)。将所得红色混悬液冷却 (0℃) 且历时10分钟用碘甲烷 (9.80mL, 157mmol) 逐滴处理。将冷却浴移开且将反应混合物搅拌4小时, 然后浓缩且将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水再洗涤两次, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯梯度) 来纯化, 得到2-(2-(4-甲氧基苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯, 其为浅琥珀色油状物 (14.12g, 89%)。历时5分钟向搅拌的该中间体 (14.12g, 46.24mmol) 在二氯甲烷 (250mL) 中的溶液中滴加三溴化硼 (11.0mL, 116mmol)。搅拌过夜后, 反应混合物通过缓慢加入甲醇 (~20mL) 来淬灭, 然后浓缩。将残余物吸收在甲醇 (250mL) 和浓硫酸 (7.0mL) 中。将搅拌的溶液加热回流2小时, 浓缩且在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层与水层的第二次乙酸乙酯萃取物合并, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩, 得到2-(2-(4-羟基苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯, 其为白色固体 (12.56g, 98%)。向搅拌的1-溴-3-甲氧基丙烷 (1.66g, 10.8mmol) 在丙酮 (30mL) 中的溶液中加入所述苯酚中间体 (2.00g, 7.21mmol) 和碳酸钾 (1.25g, 9.04mmol)。将混合物加热回流过夜, 过滤且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱 (使用己烷/乙酸乙酯梯度) 来纯化, 得到2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯, 其为淡琥珀色胶状物 (2.47g, 98%)。向搅拌的该化合物 (2.45g, 7.01mmol) 在1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水 (45mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (1.47g, 35.0mmol)。过夜搅拌后, 将反应混合物浓缩且在水和乙醚之间分配。水层用1.0N盐酸 (40mL) 处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩, 得到2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸, 其为白色固体 (2.19g, 93%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为柔软淡琥珀色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (d, J = 8.9Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 6H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.91-1.03 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 165.8, 162.4, 160.0, 154.6, 127.5, 126.1, 114.9, 112.1, 70.1, 68.4, 64.8, 57.9, 55.4, 53.5, 46.9, 45.9, 28.9, 28.3, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 纯度: 100%, 100% (210和254nm)

UPLCMS;保留时间:0.87min; (M+H⁺) 460。

[2070] 实施例341

[2071] (2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[2072] 使用一般操作H及反应原料2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例340中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.81(d, J=8.8Hz, 2H), 7.29(br s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.03(d, J=8.8Hz, 2H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.07(t, J=6.4Hz, 2H), 3.48(t, J=6.3Hz, 2H), 3.26(s, 3H), 3.00-2.51(m, 6H), 2.03-1.30(m, 15H) ppm。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ165.7, 163.0, 160.0, 154.3, 127.5, 126.2, 114.9, 112.1, 77.1, 68.4, 64.8, 57.9, 53.4, 51.4, 47.7, 44.7, 33.4, 30.6, 28.9, 28.3, 24.7, 22.1 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.88min; (M+H⁺) 474。

[2073] 实施例342

[2074] N-(2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[2075] 使用一般操作H及反应原料2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例340中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.81(d, J=8.8Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 7.03(d, J=8.8Hz, 2H), 6.08(s, 1H), 4.16-4.11(m, 1H), 4.08(t, J=6.5Hz, 2H), 3.54-3.44(m, 4H), 3.26(s, 3H), 2.95-2.74(m, 6H), 2.01-1.88(m, 4H), 1.69-1.53(m, 8H) ppm。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ165.4, 164.2, 160.0, 155.6, 127.4, 126.2, 114.9, 111.6, 68.4, 64.8, 57.9, 57.5, 54.0, 46.9, 45.9, 41.3, 28.9, 28.8, 26.9 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.82min; (M+H⁺) 459。

[2076] 实施例343

[2077] (2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2078] 向搅拌的2-溴乙基甲基醚(1.88g, 13.5mmol)在丙酮中的溶液中加入2-(2-(4-羟基苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯(如在实施例340中所述来制备; 2.00g, 7.21mmol)和碳酸钾(1.56g, 11.3mmol)。加热回流过夜后, 混合物再用2-溴乙基甲基醚(1.88g, 13.5mmol)和碳酸钾(1.56g, 11.3mmol)处理。将反应混合物再加热回流过夜, 过滤且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用己烷/乙酸乙酯梯度)来纯化, 得到2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯, 其为白色固体(2.71g, 90%)。向搅拌的该化合物(2.71g, 8.08mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(50mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.70g, 40.5mmol)。过夜搅拌后, 将反应混合物浓缩且在水和乙醚之间分配。水层用1.0N盐酸(41mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)且浓缩, 得到2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸, 其为白色固体(2.57g, 99%)。按照一般操作H使该化合物与奎宁环-3-醇反应, 得到标题化合物, 其为浅琥珀色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36(br s, 1H), 7.24(br s, 1H), 7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 4.49-4.41(m, 1H), 4.19-4.12(m, 2H), 3.71-3.65(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.11-2.87(m, 1H), 2.86-2.19(m, 5H), 1.92-1.16(m, 11H) ppm。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ165.7, 162.9, 159.9, 154.6, 127.5, 126.2, 114.9, 112.2, 70.3, 70.1, 67.1, 58.2, 55.4, 53.5, 46.9,

45.9, 28.3, 25.2, 24.3, 19.2 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.85min; (M+H⁺) 446。

[2079] 实施例344

[2080] (2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[2081] 使用一般操作H及反应原料2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例343中所述来制备)和中间体3来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00-2.50 (m, 6H), 1.99-1.25 (m, 13H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ165.7, 163.0, 159.9, 154.3, 127.5, 126.2, 114.9, 112.1, 77.1, 70.3, 67.1, 58.2, 53.4, 51.4, 47.6, 44.7, 33.4, 30.6, 28.3, 24.7, 22.1 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.86min; (M+H⁺) 460。

[2082] 实施例345

[2083] N-(2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺

[2084] 使用一般操作H及反应原料2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(如在实施例343中所述来制备)和中间体6来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96-2.73 (m, 6H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 8H) ppm。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ165.4, 164.2, 159.9, 155.6, 127.4, 126.3, 114.9, 111.7, 70.3, 67.1, 58.2, 57.5, 54.0, 46.9, 45.9, 41.2, 28.8, 26.8 ppm。纯度: 100%, 100% (210和254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.79min; (M+H⁺) 445。

[2085] 实施例346

[2086] 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 吡啶-2-基) 丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯

[2087] 使用一般操作F及反应原料5-溴吡啶-2-甲腈和2-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷来制备5-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 吡啶-2-甲腈。将三氯化铈(8.05, 21.6mmol) 加到烧瓶中且通过在真空下加热(170℃) 3小时来干燥。将固体吸收在四氢呋喃(20mL) 中且剧烈搅拌30分钟。将混悬液冷却至-78℃且用甲基锂在乙醚中的3.0M溶液(7.2mL, 21.6mmol) 逐滴处理。加完后, 将反应混合物在-78℃搅拌1小时, 然后加入上述芳基硼酸酯(1.83g, 7.20mmol) 在四氢呋喃(20mL) 中的溶液。将混合物在-78℃保持2小时, 然后温热至室温。此时反应混合物通过加入氢氧化铵水溶液(10mL) 来淬灭且用硅藻土塞过滤。滤液用乙酸乙酯萃取且合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 且浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(使用乙酸乙酯洗脱剂) 来纯化, 得到2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 吡啶-2-基) 丙-2-胺, 其为黄色固体(0.800g, 39%)。向搅拌的该中间体(0.500g, 1.75mmol) 在水(10mL) 和浓盐酸(0.44mL) 中的混悬液中加入甲苯(10mL)。将混合物冷却(0℃) 且历时1小时用三光气(0.776g, 2.62mmol) 在甲苯(10mL) 中的溶液和碳酸氢钠(2.2g, 26mmol) 在水(20mL) 中的溶液同时处理。加完后, 将反应混合物再搅拌30分钟, 然后取出上层甲苯层且干燥(Na₂SO₄)。同时搅拌的奎宁环-3-醇(0.445g, 3.64mmol) 在四氢呋喃(10mL) 中的溶液用氢化钠(60%在矿物油中的分散液; 0.154g, 3.85mmol) 处理。将该混合物搅拌5

分钟,然后加到粗异氰酸酯在甲苯中的溶液中。将反应混合物搅拌10分钟,通过加入盐水(5mL)来淬灭且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩。残余物通过反相硅胶快速色谱来纯化,得到标题化合物,其为浅黄色固体(0.100g,13%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.70(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.81(m, 1H), 7.49-7.47(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.43(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.01(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.63(br s, 1H), 4.68-4.66(m, 1H), 4.16(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.77(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.45(s, 3H), 3.19-2.70(m, 6H), 2.15-1.89(m, 2H), 1.76(s, 6H), 1.73-1.36(m, 3H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 162.7, 158.9, 154.9, 145.9, 134.8, 134.3, 130.1, 128.1, 119.2, 115.2, 71.0, 70.8, 67.4, 59.2, 55.9, 55.7, 47.4, 46.5, 46.4, 27.9, 25.4, 24.6, 19.5 ppm。纯度: $>99\%$ (214和254nm) LCMS;保留时间:1.32min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 440.2。

[2088] 实施例347

[2089] 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯

[2090] 用中间体3代替奎宁环-3-醇,将在实施例346中描述的反应顺序用于制备标题化合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.71(s, 1H), 7.85-7.83(m, 1H), 7.50(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.54(s, 1H), 4.85-4.82(m, 1H), 4.18(t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.79(t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.46(s, 3H), 3.12-2.76(m, 6H), 2.35-1.43(m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 162.7, 158.9, 154.6, 145.9, 134.9, 134.3, 130.1, 128.1, 119.2, 115.2, 77.9, 71.0, 67.4, 59.2, 56.0, 51.6, 48.1, 45.0, 33.5, 30.4, 29.7, 28.0, 24.7, 22.0 ppm。纯度: $>97\%$ (214和254nm) LCMS;保留时间:1.02min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 454.2。

[2091] 实施例348

[2092] 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯(单一的对映异构体A)

[2093] 使用一般操作F及反应原料2-(5-溴吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(Org.Lett.2005,7(21),4585-4588)和4-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸来制备2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯。向搅拌的该化合物(7.00g,21.3mmol)在1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(135mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(2.68g,63.9mmol)。过夜搅拌后,将反应混合物浓缩且在水和乙醚之间分配。水层用1.04N盐酸(61.4mL)处理且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)且浓缩,得到2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸,其为灰白色固体(5.90g,88%)。按照一般操作H使该化合物与中间体15反应,得到标题化合物,其为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.96(dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.51(br s, 1H), 7.44(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.69-4.57(m, 1H), 4.17-4.11(m, 2H), 3.71-3.65(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.00-2.42(m, 6H), 1.98-1.33(m, 13H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.9, 158.5, 154.2, 145.4, 134.0, 132.8, 129.4, 127.8, 119.0, 115.1, 77.2, 70.4, 67.0, 58.2, 56.1, 51.4, 47.8, 44.6, 33.5, 30.6, 28.2, 24.7, 22.2 ppm。纯度:100%, 100% (210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.65min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 454.4。

[2094] 实施例349

[2095] 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-基氨基甲酸1-氮杂二环

[3.2.2] 壬-4-基酯(单一的对映异构体B)

[2096] 用中间体16代替中间体15,将在实施例348中描述的反应顺序用于制备标题化合物。NMR数据与实施例348的NMR数据匹配。纯度:100%,99.4% (210和254nm) UPLCMS;保留时间:0.65min; (M+H⁺) 454.4。

[2097] 实施例350

[2098] 本申请某些化合物对葡萄糖神经酰胺合酶活性的抑制用以下措施测量:1) 微粒体测定,其通过HPLC对神经酰胺向葡萄糖神经酰胺的转化进行直接测量;和2) 另一种基于细胞的表型测定,其通过由抗体介导的免疫荧光对下游脂质GM3的细胞表面表达进行监测。基于细胞的测定在两种不同的细胞类型即B16和C32中进行。在次级的基于细胞的测定中还评价了细胞存活力。

[2099] 这些测定的结果参见下表1。表中的“化合物编号”对应于在实施例中公开的具有相同编号的化合物。将微粒体测定的结果表达成“GCS IC₅₀”,其表示化合物在使葡萄糖神经酰胺合酶活性被抑制50%时的浓度。针对B16测定和C32测定将基于细胞的测定(在两种不同的细胞体系即B16小鼠黑素瘤或C32人黑素瘤细胞中进行)的结果分别表达成“GM3 B16 IC₅₀”或“GM3 C32 IC₅₀”。这些值表示化合物在使GM3在细胞表面上的表达被抑制50%时的浓度。将存活力测定的结果分别表达成“存活力,B16 IC₅₀”或“存活力,C32 IC₅₀”。这些值表示化合物在引起50%细胞死亡时的浓度。大于10的值表示没有细胞死亡。

[2100]

化合物编号	化合物名称	实施例编号	GCS IC ₅₀ (μM)	GM3 B16 IC ₅₀ (μM)	GM3 C32 IC ₅₀ (μM)	存活力, B16 IC ₅₀ (μM)	存活力, C32 IC ₅₀ (μM)
-------	-------	-------	---------------------------	-------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

[2101]

1	4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	1	0.719	1.26	0.109	7.16	10.
2	4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	2	6.93	1.6	0.667	5.28	7.58
3	4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	3	10.9	6.84	1.0	4.18	2.51
4	4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	4	1.0	1.38	0.0625	6.16	6.31
5	(4-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪-1-基)(1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)甲酮	5	30.	2.0	2.0	2.0	2.0
6	4-([1,1'-联苯]-4-基)哌嗪-1-甲酸奎宁环-3-基酯	6	5.6	3.52	1.0	5.21	4.12
7	4-苯基-N-(奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	7	12.2	>10	7.08	10.	10.
8	N-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-苯基哌嗪-1-甲酰胺	8	3.31	>10	0.518	10.	10.
9	N-(3-甲基奎宁环-3-基)-4-苯基哌嗪-1-甲酰胺	9	12.2	>10	7.59	10.	10.
10	N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-苯基哌嗪-1-甲酰胺	10	14.7	>10	4.24	10.	10.
11	1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-4-基(4-苯基哌嗪-1-基)甲酮	11	20.8	>10	>10	10.	10.
12	4-苯基哌嗪-1-甲酸奎宁环-3-基酯	12	12.2	>10	>10	10.	10.
13	4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	13	2.47	6.8	0.697	8.59	10.
14	4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	14	0.705	3.39	0.108	6.79	10.
15	4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	15	0.839	0.368	0.172	10.	10.
16	4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	16	0.0495	0.181	0.0124	6.76	1.0
17	(4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-基)(1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)甲酮	17	12.2	6.31	6.36	10.	10.
18	4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸奎宁环-3-基酯	18	0.551	2.04	0.563	8.36	10.
19	4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	19	2.67	1.48	0.456	7.09	9.09
20	4-([1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-基酯	20	16.6	4.47	10.7	7.71	15.1
21	4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-乙基奎宁环-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	21	0.288	0.168	0.0252	7.23	3.16
22	4-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	22	0.613	0.629	0.0411	7.06	1.0
23	N-(3-乙基奎宁环-3-基)-4-(4'-	23	1.58	0.351	0.0909	7.07	3.16

[2102]

	氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酰胺						
24	4-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	24	9.52	1.68	1.08	3.61	3.98
25	4-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-3-基酯	25	3.48	4.86	9.38	5.39	5.41
26	N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(3-(嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺	26	6.9	>10	0.36	10.	10.
27	N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(3-(嘧啶-5-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺	27	16.5	>10	0.798	10.	10.
28	4-(3-异丙基苯基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	28	1.59	1.44	0.0866	10.	3.16
29	4-(3-环己基苯基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	29	0.309	2.66	0.0382	7.81	1.0
30	4-([1,1'-联苯]-3-基)-2-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	30	0.376	0.864	0.0639	7.64	1.0
31	4-([1,1'-联苯]-3-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	31	0.00406	0.0707	0.00151	7.62	1.0
32	4-([1,1'-联苯]-3-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	32	0.544	0.462	0.0465	7.29	3.16
33	1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	33	0.0221	0.237	0.00502	6.91	1.0
34	1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	34	0.00478	0.079	0.000872	4.72	0.316
35	1-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	35	0.0496	0.149	0.00711	7.31	1.0
36	1-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	36	0.0103	0.136	0.0025	7.57	1.0
37	1-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	37	1.55	1.8	0.131	7.05	6.9
38	1-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	38	1.05	2.6	0.0894	6.62	6.74
39	N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺	39	1.8	7.24	0.126	10.	3.16
40	N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-1-(3-(嘧啶-5-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺	40	0.291	5.5	0.0152	0.0713	1.0
41	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-	41	0.00114	0.0097	0.000124	6.44	0.020

[2103]

	基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺						
42	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体 A)	42	0.0941	0.918	0.00982	7.66	4.64
43	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体 B)	43	0.00125	0.00654	0.0000655	7.14	8.92
44	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	44	0.00124	0.0499	0.000205	9.27	0.316
45	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	45	0.00267	0.125	0.000457	10.	1.0
46	1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	46	0.00279	0.0766	0.000425	7.31	0.316
47	1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体 A)	47	0.258	2.19	0.050	7.83	3.16
48	1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺(单一的对映异构体 B)	48	0.00161	0.0477	0.000096	7.76	0.00517
49	1-(6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	49	0.0041	0.145	0.000822	8.16	1.0
50	1-(4-(4-氟苯基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	50	0.0325	0.162	0.000708	10.	3.16
51	1-(2-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	51	0.0466	0.335	0.00388	8.26	3.16
52	4-([1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-1-甲酰胺	52	0.503	1.06	0.337	7.36	8.64
53	4-([1,1'-联苯]-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-1-甲酰胺	53	2.21	1.24	0.175	6.74	6.29
54	1-(5-氟-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	54	0.000734	0.106	0.0000902	5.13	8.04
55	1-(5-氟-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	55	0.000736	0.0475	0.0000479	3.74	0.10
56	1-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	56	0.00463	0.0209	0.000173	6.76	7.42

[2104]

57	1-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	57	0.00241	0.0693	0.000169	10.	1.0
58	1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	58	0.00339	0.0405	0.00017	10.	1.0
59	1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	59	0.00918	0.152	0.000339	10.	0.464
60	1-(5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	60	0.00168	0.0155	0.0001	3.5	0.0464
61	1-(5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	61	0.00141	0.0524	0.00013	8.54	0.0464
62	1-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	62	0.000931	0.0105	0.000109	2.39	0.10
63	1-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	63	0.000586	0.0408	0.0000988	3.52	0.10
64	1-(4-(3,4-二氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	64	0.0017	0.0329	0.000062	3.42	5.53
65	1-(4-(3,5-二氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	65	0.00131	0.0561	0.0000934	4.14	0.215
66	1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	66	0.00317	0.0693	0.000329	8.2	0.215
67	1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	67	0.00188	0.00724	0.000114	4.95	1.0
68	1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	68	0.0213	0.132	0.00353	7.12	3.16
69	1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	69	0.0362	0.303	0.00464	4.64	1.0
70	1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	70	0.00396	0.0156	0.0000905	1.0	1.0
71	1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	71	0.00248	0.00429	0.000126	2.15	0.010

[2105]

	啉-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二 环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺						
72	1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯 基)啉-2-基)-N-(奎宁环-3- 基)哌啶-4-甲酰胺	72	0.00116	0.0795	0.00026	8.63	0.464
73	1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)啉 啉-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3- 基)哌啶-4-甲酰胺	73	0.00346	0.0474	0.00025	4.64	0.631
74	1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲 基)苯基)啉-2-基)-N-(4-甲基 -1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌 啶-4-甲酰胺	74	0.0128	0.0325	0.00071	10.	0.215
75	4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯 基)啉-2-基)-N-(4-甲基-1-氮 杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4- 甲酰胺	75	0.00283	0.0489	0.000383	5.27	0.316
76	4-氟-1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基) 苯基)啉-2-基)-N-(3-甲基奎 宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	76	0.00134	0.0587	0.000141	3.87	1.0
77	4-氟-1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基 乙氧基)甲基)苯基)啉-2- 基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环 [3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	77	0.00167	0.0863	0.000316	3.76	0.316
78	4-氟-1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基 乙氧基)甲基)苯基)啉-2- 基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环 [3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺 (单一的对映异构体 A)	78	0.0647	3.12	0.00487	3.54	1.0
79	4-氟-1-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基 乙氧基)甲基)苯基)啉-2- 基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环 [3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺 (单一的对映异构体 B)	79	0.0018	0.109	0.000191	4.28	0.215
80	4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯 基)啉-2-基)-N-(3-甲基奎宁 环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	80	0.0040	0.0685	0.000525	10.	0.215
81	(S)-4-氟-1-(4-(4-(甲氧基甲基) 苯基)啉-2-基)-N-(3-甲基奎 宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	81	0.0023	0.0481	0.000222	10.	0.316
82	4-氟-1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基) 苯基)啉-2-基)-N-(4-甲基-1- 氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶 -4-甲酰胺	82	0.00126	0.0421	0.000128	2.79	1.0
83	4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧 基)甲基)苯基)啉-2- 基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌 啶-4-甲酰胺	83	0.0134	0.119	0.00113	10.	1.0
84	(S)-4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙 氧基)甲基)苯基)啉-2- 基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌 啶-4-甲酰胺	84	0.00535	0.0903	0.000621	10.	1.0

[2106]

85	4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	85	0.0105	0.0799	0.000389	10.	0.316
86	(S)-4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	86	0.00346	0.048	0.000241	10.	1.0
87	4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	87	0.00191	0.0643	0.000177	8.91	0.215
88	(S)-4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	88	0.00168	0.0568	0.000252	10.	1.0
89	4-氟-1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	89	0.00823	0.109	0.00117	9.47	0.316
90	4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	90	0.00226	0.0134	0.0000953	3.06	0.215
91	4-氟-1-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	91	0.00204	0.0714	0.000117	2.66	0.10
92	4-氟-1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	92	0.00146	0.029	0.000106	6.83	0.10
93	4-氟-1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	93	0.00396	0.0439	0.000261	3.96	0.316
94	4-氟-1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	94	0.000736	0.0144	0.0000964	2.1	0.0464
95	4-氟-1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	95	0.000585	0.020	0.0000836	4.69	0.0316
96	1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	96	0.0070	0.145	0.000804	3.39	1.0
97	1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	97	0.0134	0.285	0.00136	10.	1.0
98	1-(4-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基-N-(3-甲基奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	98	0.0769	1.91	0.00813	8.19	1.0
99	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-4-羟基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	99	0.00223	0.012	0.0000552	3.78	0.0464

[2107]

100	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	100	0.00368	0.0265	0.000109	1.9	1.0
101	4-甲氧基-1-(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	101	0.00338	0.0785	0.000436	2.03	1.0
102	1-(5-氟-4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	102	0.00103	0.0929	0.000258	2.85	0.10
103	1-(4-(4-(2-氟乙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲氧基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	103	0.00365	0.0738	0.00029	3.11	0.316
104	1-(4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	104	0.0251	0.0513	0.0030	10.	1.0
105	1-(4-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	105	0.0105	0.272	0.0020	3.66	1.0
106	1-(4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	106	0.000858	0.0153	0.000095	6.97	9.02
107	1-(5-(4-氟苯基)吡啶-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	107	0.00476	0.299	0.000935	10.	0.0785
108	1-(2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌啶-4-甲酰胺	108	0.0808	1.08	0.0541	5.65	3.16
109	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(奎宁环-3-基)哌啶-4-甲酰胺	109	0.0401	2.23	0.00899	9.53	3.16
110	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	110	0.00122	0.528	0.00239	3.81	1.0
111	1-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	111	0.0020	0.119	0.00019	3.65	1.0
112	1-(5-氟-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	112	0.00737	0.122	0.000238	7.24	0.316
113	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	113	0.00831	0.546	0.000884	10.	0.316
114	1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环	114	0.051	0.272	0.0111	3.46	1.0

[2108]

	[3.2.2] 壬-4-基) 氮杂环丁烷-3-甲酰胺						
115	1-(4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	115	0.00245	0.00894	0.00014	9.3	0.0464
116	4-氟-1-(4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	116	0.00143	0.0159	0.000155	5.72	0.10
117	4-氟-1-(4-(4-氟苯氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	117	0.168	0.0884	0.00905	10.	1.0
118	4-氟-1-(4-(4-氟苯氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	118	0.00254	0.0634	0.00116	4.64	1.0
119	1-(4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-4-氟-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺	119	0.00671	0.0544	0.000476	10.	0.316
120	1-(4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-4-氟-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	120	0.00412	0.0188	0.000332	10.	0.316
121	1-(4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺	121	0.00133	0.0263	0.000093	7.65	0.10
122	1-(5-氟基-4-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-4-氟-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺	122	0.00441	0.112	0.000639	10.	0.316
123	4-氟-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基)-1-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氧基) 嘧啶-2-基) 哌啶-4-甲酰胺	123	0.0423	0.226	0.00226	10.	1.0
124	4-氟-1-(4-((4-氟苄基) 氧基) 嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	124	0.000553	0.0178	0.0000849	3.42	0.10
125	4-氟-1-(4-((4-氟苄基) 氧基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌啶-4-甲酰胺	125	0.000643	0.0177	0.0000509	4.29	0.158
126	4-氟-1-(6-(4-氟苯氧基) 吡嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	126	0.00157	0.036	0.000726	6.26	1.0
127	4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基) 吡啶-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	127	0.00227	0.106	0.000569	6.98	0.316
128	4-氟-1-(4-((4-氟苄基) 氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2] 壬-4-基) 哌啶-4-甲酰胺	128	0.0198	0.654	0.0034	10.	1.0
129	4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基) 嘧啶-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基) 哌	129	0.00427	0.0978	0.00038	8.26	0.316

[2109]

	啉-4-甲酰胺						
130	1-(5-(4-氟苯氧基)啉-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)啉-4-甲酰胺	130	0.000889	0.0169	0.000156	5.67	0.316
131	4-氟-1-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)啉-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)啉-4-甲酰胺	131	0.00681	0.0527	0.000858	10.	1.0
132	4-氟-1-(5-((4-氟苄基)氧基)啉-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)啉-4-甲酰胺	132	0.0107	0.115	0.00265	4.59	1.0
133	4-氟-1-(5-(4-氟苯氧基)吡嗪-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)啉-4-甲酰胺	133	0.0459	0.467	0.00483	10.	1.0
134	4-氟-1-(6-(4-氟苯氧基)吡嗪-3-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)啉-4-甲酰胺	134	0.0145	0.343	0.00283	10.	1.0
135	4-氟-1-(4-((4-氟苯氧基)甲基)啉-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)啉-4-甲酰胺	135	0.00138	0.0317	0.000132	8.25	0.0464
136	4-氟-1-(5-(4-氟苄基)啉-2-基)-N-(3-甲基奎宁环-3-基)啉-4-甲酰胺	136	0.0079	0.0249	0.000716	10.	1.0
137	(3R)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体 B)	137	0.0032	0.0501	0.000198	5.72	1.0
138	(3R)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体 A)	138	0.902	>10	0.0636	9.31	3.16
139	(3S)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体 B)	139	0.0173	0.067	0.00137	5.25	3.16
140	(3S)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(单一的对映异构体 A)	140	0.0469	9.08	0.574	6.49	3.16
141	3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	141	0.00596	0.209	0.000888	4.67	0.316
142	3-乙基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	142	0.00769	0.10	0.000861	5.34	9.21
143	3-乙基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	143	0.00179	0.0523	0.000304	3.11	3.16
144	3-(甲氧基甲基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基啉-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	144	0.0673	0.529	0.00633	10.	1.0
145	4-(4-(4-氟苯基)啉-2-基)-3-	145	0.00801	0.0763	0.000507	6.98	0.316

[2110]

	甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺						
146	4-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	146	0.0166	0.11	0.000559	6.37	1.0
147	顺式-3,5-二甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	147	0.00545	0.096	0.0010	3.51	1.0
148	4-(5-氟-4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-3-异丙基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	148	0.0174	0.39	0.00859	3.46	1.0
149	4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酰胺	149	0.0109	0.279	0.0015	4.31	1.0
150	3-(二氟甲基)-4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	150	0.023	0.195	0.00106	5.44	1.0
151	3-异丙基-4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	151	0.324	1.82	0.0956	9.84	1.0
152	(3R)-4-(5-(4-氟苯氧基)嘧啶-2-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	152	0.00288	0.0763	0.000439	6.77	0.316
153	3-乙炔基-4-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)哌嗪-1-甲酰胺	153	0.0534	2.64	0.0117	10.	1.0
154	3-甲基-4-(4-苯基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	154	0.057	1.93	0.0165	2.84	1.0
155	(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	155	0.00348	0.0386	0.000657	1.0	0.215
156	(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯	156	0.00414	0.0437	0.00131	4.74	0.763
157	(R)-1-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	157	0.228	0.538	0.042	3.16	3.16
158	(S)-1-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	158	0.00285	0.00762	0.000529	0.631	0.631
159	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	159	0.0056	0.00446	0.000636	1.0	1.0
160	1-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	160	0.00391	0.0019	0.000544	1.0	1.0

[2111]

	基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲						
161	N-(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	161	0.25	0.311	0.0327	3.16	3.16
162	1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(奎宁环-3-基)脲	162	0.0281	0.0727	0.00221	3.54	1.0
163	1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	163	0.00849	0.00657	0.000539	1.0	0.173
164	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲	164	0.00616	0.00251	0.000205	1.0	0.173
165	1-(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	165	0.00415	0.000516	0.00024	0.316	0.0316
166	(1-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	166	0.00569	0.0219	0.00181	0.316	0.215
167	(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	167	0.0104	0.109	0.00531	10.	1.0
168	(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	168	0.00556	0.0793	0.00334	10.	1.0
169	N-(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	169	0.257	0.283	0.018	10.	1.0
170	(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	170	0.0267	0.0295	0.00494	10.	10.
171	(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	171	0.0325	0.0119	0.00145	0.0746	3.98
172	(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	172	0.00241	0.0666	0.00156	8.29	10.
173	1-(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	173	0.00198	0.0203	0.000766	10.	10.
174	N-(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	174	0.134	0.386	0.0225	10.	1.0
175	(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸	175	0.0025	0.0713	0.00187	10.	9.0

[2112]

	奎宁环-3-基酯						
176	1-(1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	176	0.0041	0.022	0.00147	10.	10.
177	1-(1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	177	0.00159	0.00175	0.000497	10.	10.
178	(1-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	178	0.00354	0.0679	0.00261	10.	7.1
179	(2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	179	0.00673	0.0952	0.00499	8.73	3.16
180	1-(2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	180	0.0053	0.0463	0.00181	3.16	3.16
181	1-(2-(4'-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	181	0.00233	0.00515	0.000587	1.0	1.0
182	(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	182	0.0431	0.388	0.0131	3.16	1.0
183	1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	183	0.0316	0.969	0.0102	5.62	2.51
184	1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲	184	0.0211	0.188	0.00346	3.16	1.0
185	1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	185	0.0129	0.0999	0.00387	3.16	1.0
186	(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	186	0.045	0.157	0.0107	10.	1.0
187	(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	187	0.0202	0.106	0.00774	10.	1.0
188	N-(2-(4'-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	188	0.597	0.365	0.0774	10.	1.0
189	(2-(4'-(3-氟基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	189	0.00957	0.0865	0.00322	10.	8.47
190	(2-(4'-(氟基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎	190	0.00259	0.0477	0.000775	10.	1.0

[2113]

	宁环-3-基酯						
191	(2-(4'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	191	0.0072	0.0718	0.00324	5.25	1.0
192	(2-(4'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	192	0.00569	0.0816	0.00186	5.84	1.0
193	(2-(4'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	193	0.297	0.318	0.0447	10.	10.
194	(2-(4'-((2-氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	194	0.0105	0.115	0.00406	9.93	1.0
195	(2-(4'-((2-氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	195	0.00567	0.0948	0.00101	8.03	0.10
196	N-(2-(4'-((2-氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	196	0.538	0.274	0.0283	10.	1.0
197	(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	197	0.0322	0.309	0.00967	10.	10.
198	1-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	198	0.0252	0.118	0.00324	10.	10.
199	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	199	0.0147	0.0317	0.0018	1.0	1.0
200	(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	200	0.024	0.22	0.00616	10.	1.0
201	1-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	201	0.0139	0.023	0.00076	10.	0.316
202	N-(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	202	2.35	0.933	0.154	10.	10.
203	(2-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	203	0.0296	0.0963	0.00653	10.	1.78
204	(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬	204	0.0433	0.0993	0.00826	10.	1.47

[2114]

	-4-基酯						
205	1-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	205	0.0515	0.156	0.00531	10.	1.78
206	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲	206	0.0278	0.0596	0.00266	10.	1.78
207	1-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	207	0.0123	0.0313	0.00139	10.	1.78
208	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲(单一的对映异构体 A)	208	2.71	0.988	0.0739	10.	10.
209	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲(单一的对映异构体 B)	209	0.0174	0.0392	0.00105	10.	1.78
210	(S)-1-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	210	0.0502	0.087	0.00334	10.	10.
211	(R)-1-(1-(4'-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	211	0.938	0.683	0.072	10.	3.16
212	(1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	212	0.00385	0.0479	0.00253	6.36	10.
213	1-(1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	213	0.00112	0.0059	0.00035	9.22	10.
214	1-(1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	214	0.00329	0.0329	0.00126	10.	10.
215	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲	215	0.00248	0.0162	0.000542	7.55	10.
216	(1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	216	0.00933	0.201	0.0111	7.94	10.
217	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲	217	0.0133	0.168	0.00402	10.	10.
218	1-(3-丙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲	218	0.011	0.0809	0.00297	7.95	10.
219	(1-(4'-((噻啶-5-基甲氧基)甲	219	0.0466	0.118	0.0209	10.	10.

[2115]

	基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯						
220	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(1-(4'-((嘧啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)脲	220	0.0516	0.114	0.00606	10.	3.16
221	(1-(4'-((嘧啶-5-基甲氧基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	221	0.0521	0.0992	0.0211	10.	10.
222	1-(2-(4'-(3-甲氧基丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	222	0.0017	0.0307	0.000758	10.	10.
223	(2-(4'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	223	0.454	0.881	0.0216	10.	10.
224	1-(2-(4'-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲	224	0.0202	0.0643	0.0016	10.	10.
225	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	225	0.0294	0.229	0.00192	10.	10.
226	(2-(4'-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	226	0.148	0.656	0.0223	10.	10.
227	(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	227	0.027	0.122	0.0104	10.	1.0
228	(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	228	0.0182	0.0808	0.00608	7.65	3.16
229	(2-(4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	229	0.158	0.524	0.0532	10.	10.
230	N-(2-(4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	230	2.28	1.79	0.417	10.	10.
231	(2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	231	0.071	0.23	0.015	2.0	2.0
232	1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	232	0.0309	0.0642	0.00717	1.0	1.0
233	1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	233	0.00568	0.00551	0.000726	1.0	1.0
234	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	234	0.0146	0.0326	0.00181	1.0	1.0
235	(2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联	235	0.111	0.118	0.0199	10.	10.

[2116]

	苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯						
236	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	236	0.0538	0.0744	0.00946	10.	10.
237	1-(2-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲	237	0.0354	0.0329	0.00671	10.	10.
238	(2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	238	0.0154	0.0501	0.00445	10.	1.0
239	1-(2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲	239	0.00987	0.0285	0.00321	10.	1.0
240	1-(2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	240	0.0133	0.0865	0.00597	10.	1.0
241	(2-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	241	0.00423	0.0122	0.00144	10.	3.16
242	(2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	242	0.0325	0.0825	0.0102	10.	3.16
243	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)脲	243	0.0328	0.0573	0.00749	10.	3.16
244	1-(2-(4'-((3-甲氧基丙基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲	244	0.0371	0.0341	0.00699	10.	3.16
245	(2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	245	0.00185	0.0663	0.000716	6.74	0.316
246	1-(2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	246	0.0017	0.0114	0.000624	10.	1.0
247	1-(2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲	247	0.00166	0.00428	0.000396	6.64	1.0
248	1-(2-(4'-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	248	0.000804	0.00684	0.000315	7.73	1.0
249	(2-(4'-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	249	0.0535	0.247	0.00582	10.	2.15
250	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联	250	0.0201	0.0845	0.00441	10.	1.0

[2117]

	苯]-4-基)丙-2-基)脲						
251	1-(2-(4'-(((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲	251	0.021	0.0475	0.00501	10.	1.0
252	(2-(4'-(甲基氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	252	1.84	1.5	0.22	10.	10.
253	N-甲基-4'-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺	253	0.751	2.0	0.201	2.0	2.0
254	(2-(4'-(甲基氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	254	0.60	0.65	0.0638	10.	10.
255	N-甲基-4'-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)联苯-4-甲酰胺	255	0.0469	3.42	0.0201	6.79	1.0
256	N-(2-(4'-(甲基氨基甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	256	12.3	4.44	0.729	10.	10.
257	2-(4'-(二甲基氨基甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	257	0.365	0.786	0.0772	10.	10.
258	N,N-二甲基-4'-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)联苯-4-甲酰胺	258	0.281	2.34	0.049	10.	10.
259	2-(4'-(二甲基氨基甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	259	0.134	0.179	0.0205	10.	10.
260	N-(2-(4'-(二甲基氨基甲酰基)联苯-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	260	8.55	1.64	0.302	10.	10.
261	N,N-二甲基-4'-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)联苯-4-甲酰胺	261	0.0608	0.354	0.0141	10.	3.16
262	2-(4'-(哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	262	0.0196	0.112	0.0035	10.	1.0
263	2-(4'-(哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	263	0.0145	0.075	0.00301	10.	1.0
264	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(哌啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)脲	264	0.0137	0.0674	0.00213	10.	1.0
265	2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	265	0.48	0.454	0.0399	10.	2.15
266	2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	266	0.399	0.284	0.0227	10.	1.0
267	1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(4'-(吗啉-4-羰基)联	267	0.363	2.77	0.119	0.565	10.

[2118]

	苯-4-基)丙-2-基)脲						
268	1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)脲	268	0.166	0.648	0.0315	10.	1.0
269	N-(2-(4'-(吗啉-4-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	269	23.	2.16	0.518	10.	10.
270	2-(4'-(4,4-二氟吡啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	270	0.025	0.067	0.00356	10.	1.0
271	2-(4'-(4,4-二氟吡啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	271	0.00942	0.0607	0.00264	10.	0.316
272	1-(2-(4'-(4,4-二氟吡啶-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲	272	0.0164	0.0249	0.00215	10.	1.0
273	2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	273	0.108	0.074	0.0106	10.	3.16
274	2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	274	0.0304	0.0673	0.00478	10.	1.0
275	1-(2-(4'-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)联苯-4-基)丙-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲	275	0.0756	0.0554	0.00292	10.	1.0
276	1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(3-(3-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲	276	0.020	1.53	0.0296	10.	3.16
277	1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(3-(3-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲	277	0.0917	2.03	0.0801	10.	10.
278	2-(3-(3-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	278	0.593	1.44	0.053	10.	10.
279	2-(3-(3-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	279	4.33	3.92	0.217	10.	3.16
280	1-(3-甲基奎宁环-3-基)-3-(2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲	280	0.164	1.94	0.0491	10.	1.0
281	1-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲	281	0.0316	0.44	0.00779	10.	1.0
282	2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	282	0.479	0.66	0.0404	10.	3.16
283	2-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	283	0.606	1.03	0.114	10.	10.
284	N,N-二甲基-4-(4-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)苯	284	0.201	3.78	0.0607	10.	10.

[2119]

	氧基)苯甲酰胺						
285	N,N-二甲基-4-(4-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺	285	0.0163	0.725	0.00648	10.	1.0
286	2-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	286	0.437	0.793	0.0316	10.	10.
287	2-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	287	1.33	2.2	0.229	10.	3.16
288	2-(3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	288	0.203	1.18	0.0502	10.	10.
289	N,N-二甲基-3-(3-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺	289	0.104	1.41	0.0917	9.26	10.
290	N,N-二甲基-4-(4-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺	290	0.0191	2.58	0.0268	10.	3.16
291	2-(4-(4-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	291	1.91	2.31	0.0902	10.	3.16
292	2-(4-(4-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	292	0.207	1.22	0.0412	10.	10.
293	N-甲基-4-(4-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺	293	0.186	5.37	0.046	10.	1.0
294	N-甲基-4-(4-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺	294	0.0124	0.843	0.00706	10.	1.0
295	2-(3-(3-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸酯	295	1.02	1.75	0.147	10.	10.
296	N-甲基-3-(3-(2-(3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺	296	0.20	5.47	0.155	10.	10.
297	N-甲基-3-(3-(2-(3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲基)丙-2-基)苯氧基)苯甲酰胺	297	0.0102	1.37	0.0132	10.	1.0
298	2-(3-(3-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	298	0.138	1.1	0.0308	10.	3.16
299	2-(4-(4-(哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	299	0.0154	0.192	0.00367	10.	1.0
300	1-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)-3-(2-(4-(4-(哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲	300	0.00685	0.0876	0.00154	10.	0.316
301	2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基酯	301	0.0172	0.0494	0.00339	10.	1.0
302	1-(2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)脲	302	0.00422	0.0317	0.00147	10.	1.0

[2120]

	基)苯氧基)苯基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲						
303	1-(2-(4-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂-二环[3.2.2]壬-4-基)脲	303	0.00763	0.0389	0.00124	10.	0.316
304	2-(4-(4-苯基哌嗪-1-羰基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	304	1.73	0.355	0.0959	10.	10.
305	N-(2-(4-(4-(甲基氮甲酰基)苯氧基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮杂-二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	305	0.399	0.299	0.0195	10.	1.0
306	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-(4-(4-苯基哌嗪-1-羰基)苯基)丙-2-基)脲	306	0.0951	0.257	0.032	10.	3.16
307	2-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	307	0.735	4.34	0.0972	10.	10.
309	2-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	309	0.106	0.188	0.014	10.	3.16
308	2-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	308	0.254	0.314	0.0358	7.77	1.0
312	(2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	312	1.66	1.34	0.103	10.	1.0
313	(2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	313	0.0889	0.47	0.0107	10.	10.
314	N-(2-(3-(6-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-3-基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	314	2.63	4.91	0.118	10.	10.
315	(2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	315	0.197	0.435	0.0259	10.	1.0
316	(2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	316	0.028	0.152	0.00439	10.	10.
317	N-(2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	317	0.295	0.656	0.0291	10.	1.0
318	(2-(3-(6-乙氧基吡嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	318	1.46	0.635	0.0699	#NUM!	1.0
319	(2-(3-(6-乙氧基吡嗪-3-基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	319	0.075	0.121	0.00804	10.	10.
310	2-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶	310	0.123	0.145	0.0121	10.	3.16

[2121]

	-2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯						
320	(2-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡 嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲 酸奎宁环-3-基酯	320	0.131	0.201	0.0112	10.	1.0
321	(2-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)吡 嗪-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲 酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	321	0.0461	0.108	0.00639	10.	1.0
322	N-(2-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基) 吡嗪-2-基)苯基)丙-2-基)-1,4- 二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	322	1.07	1.44	0.0999	10.	1.0
311	2-(3-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶 -2-基)苯基)丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	311	0.076	0.103	0.0085	10.	3.16
323	(2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)嘧 啶-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲 酸奎宁环-3-基酯	323	1.16	0.508	0.0488	10.	1.0
324	(2-(3-(5-(3-甲氧基丙氧基)嘧 啶-2-基)苯基)丙-2-基)氨基甲 酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	324	0.0969	0.157	0.00849	10.	1.0
325	1-(3-乙基奎宁环-3- 基)-3-(4-(4-(2-甲氧基乙基)苯 基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)脲	325	0.092	0.399	0.00794	10.	10.
326	1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)苯 基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3- 丙基奎宁环-3-基)脲	326	0.0266	0.123	0.00429	3.16	3.16
327	1-(3-乙基奎宁环-3- 基)-3-(4-(4-(甲氧基甲基)苯 基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)脲	327	0.0962	0.343	0.0147	10.	10.
328	1-(4-(4-(甲氧基甲基)苯基)-2- 甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-丙基 奎宁环-3-基)脲	328	0.0251	0.115	0.00332	3.16	3.16
329	(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯 基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基 甲酸奎宁环-3-基酯	329	3.14	2.7	0.284	10.	10.
330	1-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯 基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3- 丙基奎宁环-3-基)脲	330	0.104	0.203	0.00641	10.	3.16
331	(4-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯 基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基 甲酸奎宁环-3-基酯	331	1.33	1.76	0.118	10.	10.
332	1-(3-乙基奎宁环-3-基)-3-(2-甲 基-4-(4-(吡啶-3-基甲氧基)甲 基)苯基)丁-3-炔-2-基)脲	332	0.0494	0.945	0.0155	10.	10.
333	1-(2-甲基-4-(4-(吡啶-3-基甲 氧基)甲基)苯基)丁-3-炔-2- 基)-3-(3-丙基奎宁环-3-基)脲	333	0.0161	0.413	0.00618	10.	3.16
334	(4-(4-(3,3-二甲基丁基)磺酰 基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基) 氨基甲酸奎宁环-3-基酯	334	0.0802	0.317	0.0118	3.28	10.
335	(4-(4-(3,3-二甲基丁基)磺酰	335	0.0146	0.193	0.00432	2.15	1.0

[2122]

	基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯						
336	1-(4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(4-甲基-1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基)脲	336	0.0012	0.0388	0.000902	10.	10.
337	1-(4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	337	0.0145	0.0941	0.00254	2.15	1.0
338	1-(4-(4-((3,3-二甲基丁基)磺酰基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-乙基奎宁环-3-基)脲	338	0.00445	0.0721	0.000984	2.15	1.0
339	1-(4-(4-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基)-3-(3-甲基奎宁环-3-基)脲	339	0.136	0.72	0.0257	10.	10.
340	(2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	340	0.17	0.197	0.0426	10.	10.
341	(2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	341	0.0193	0.0904	0.00719	10.	10.
342	N-(2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)-丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	342	0.666	0.393	0.0851	10.	10.
343	(2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯	343	0.36	0.106	0.0198	10.	1.0
344	(2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-丙-2-基)氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	344	0.0658	0.0564	0.00876	10.	1.0
345	N-(2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-丙-2-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-甲酰胺	345	2.54	0.369	0.091	10.	3.16
346	2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-丙-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯	346	0.0507	0.266	0.0111	10.	3.16
347	2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯	347	0.0368	0.15	0.00582	10.	1.41
348	2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯 (单一的对映异构体 A)	348	0.0278	0.0872	0.00352	10.	1.0
349	2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-丙-2-基氨基甲酸 1-氮杂二环[3.2.2]壬-4-基酯 (单一的对映异构体 B)	349	0.25	0.233	0.0144	10.	1.0

[2123] 实施例351

[2124] 在多囊性肾病模型中对葡萄糖神经酰胺合酶的抑制

[2125] 就Nek8jck突变而言是纯合的小鼠发展出多囊性肾病(“jck小鼠”)。组织学表明来自杂合亲本的一些3日龄幼鼠的肾脏具有小的离散的以立方上皮细胞为衬里的囊肿,且15日龄幼鼠具有以扁平上皮为衬里的囊肿。疾病是进行性的,但是直到至少4-5周龄前通过肾脏触诊不明显。纯合子通常保持活力直到死亡前不久且通常在20和25周龄之间死亡。纯合的雌性动物具有繁殖能力,但是不能始终如一地照顾它们的幼崽;纯合的雄性动物具有繁殖能力,但是被报道繁殖能力在15周龄后降低。在肝脏、脾脏或胰脏中没有发现组织学异常(Atala等人,1993)。

[2126] 为了评价GCS抑制剂对多囊性肾病的作用,在jck小鼠的饲喂中以15、30和50mg/kg的剂量给药化合物156即(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸(S)-奎宁环-3-基酯。在jck小鼠的饲喂中以60mg/kg的剂量给药另一种化合物即(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸奎宁环-3-基酯(以下称为“GZ 161”)。

[2127] 化合物的给药在3和4周龄之间开始且继续直到小鼠在9周龄时被处死。化合物对疾病表型的作用通过测量体重、血尿素氮(“BUN”)和血清GL1来评价。在研究的寿命终点时还测量了对肾脏/体重(K/BW)、囊肿体积、BUN、肾脏GL1和血清GL1的额外作用。

[2128] 如图3所示,化合物156引起对GL1的剂量依赖性抑制,所述抑制与减少囊肿生长和保护肾脏功能相关。剂量依赖性的减少以图片及数字的形式提供,其中所表示的百分比为GL1水平相对于媒介物对照组的减少百分比。图3显示了媒介物对照组、3个剂量的化合物156测试组和GZ 161组之间的体重测量值,其中剂量为30mg/kg和50mg/kg的化合物156在统计学上不同于媒介物对照组。图3还显示了媒介物对照组、3个剂量的化合物156测试组和GZ 161组之间的肾脏/体重测量值,其中所有化合物156组和GZ 161组都在统计学上不同于媒介物对照组。图3还显示了媒介物对照组、3个剂量的化合物156测试组和GZ 161组之间的囊肿体积和BUN测量值,其中所有GZ 161组和化合物156组都在统计学上不同于媒介物对照组。

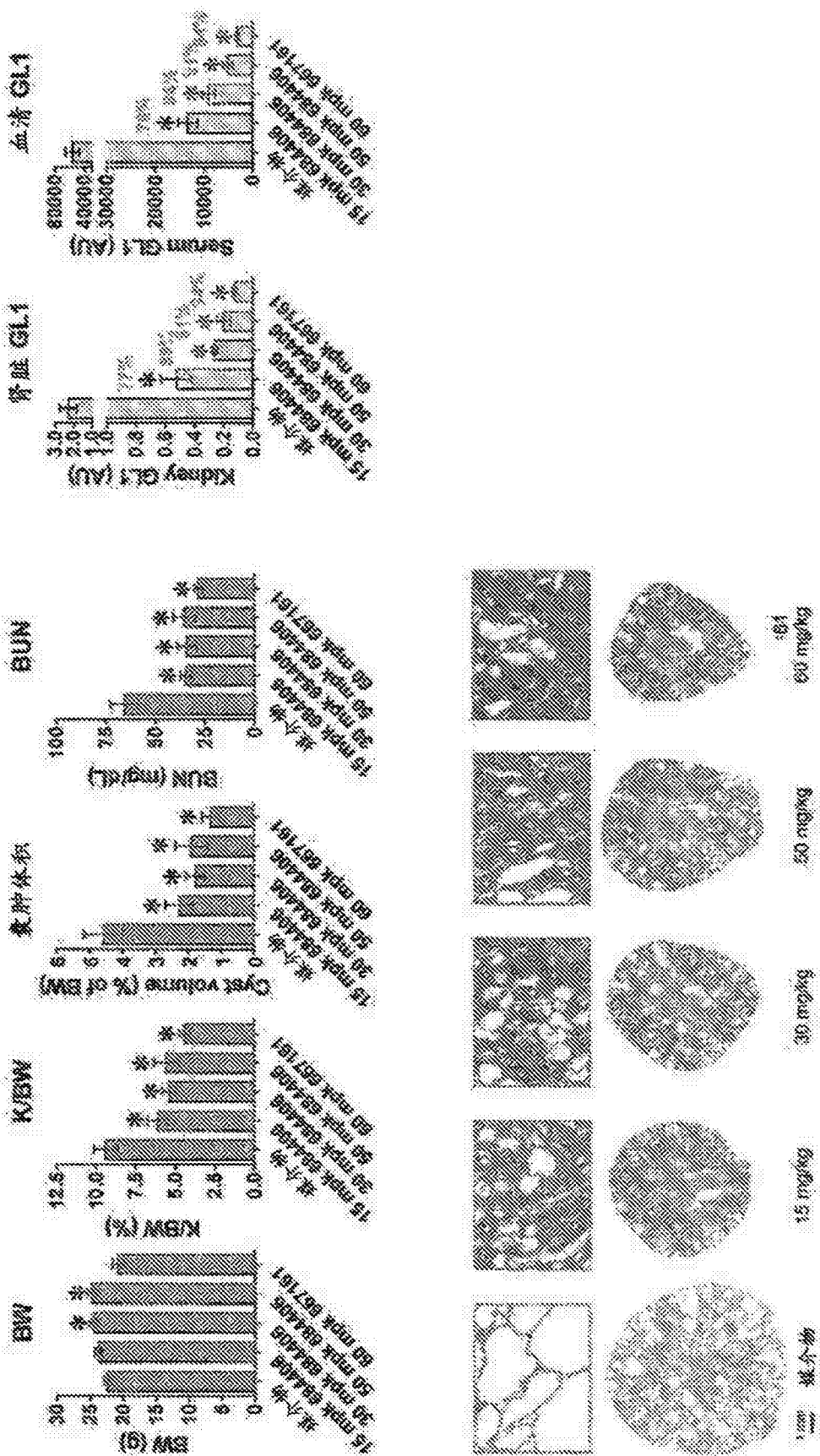


图3