



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108602770 B

(45) 授权公告日 2022. 02. 08

(21) 申请号 201680080157.7	A61K 31/424 (2006.01)
(22) 申请日 2016.11.25	A61K 31/428 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 108602770 A	A61K 31/437 (2006.01)
(43) 申请公布日 2018.09.28	A61K 31/438 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 31/439 (2006.01)
2015-232009 2015.11.27 JP	A61K 31/4439 (2006.01)
2016-117454 2016.06.13 JP	A61K 31/445 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2018.07.26	A61K 31/46 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/JP2016/085067 2016.11.25	A61K 31/4995 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02017/090756 JA 2017.06.01	A61K 31/538 (2006.01)
(73) 专利权人 大鹏药品工业株式会社 地址 日本东京都	A61P 35/00 (2006.01)
(72) 发明人 山下智史 小川贵大 驹谷秀也	C07D 207/14 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322 代理人 龙淳 周琴	C07D 405/10 (2006.01)
(51) Int.Cl.	C07D 403/10 (2006.01)
C07D 207/04 (2006.01)	C07D 413/10 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)	C07D 417/10 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)	C07D 451/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	C07D 451/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)	C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)	C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)	(56) 对比文件
	WO 2014/151761 A1, 2014.09.25
	WO 2015089192 A1, 2015.06.18
	WO 2014151761 A1, 2014.09.25
	WO 2015168466 A1, 2015.11.05
	WO 2015103060 A1, 2015.07.09
	CN 103893163 A, 2014.07.02
	CN 104185420 A, 2014.12.03 (续)
	审查员 漆晶
	权利要求书3页 说明书144页

(54) 发明名称 新型联苯化合物或其盐	LSD1抑制剂。还提供一种包含该化合物或其盐的药物组合物。还提供一种包含该化合物或其盐作为活性组分的抗肿瘤剂。
(57) 摘要 提供一种由式(I)表示的化合物或其盐。还提供一种包含该化合物或其盐作为活性组分的	

CN 108602770 B

[接上页]

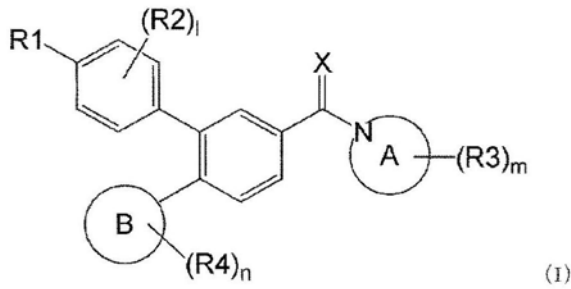
(56) 对比文件

赵爽 等. 联杂环类新型蛋白激酶抑制剂的设计、合成及抗癌活性的研究.《海南医学院学报》.2015,第21卷(第7期),第882-887页.

Huiping Zhao et al..Design,synthesis

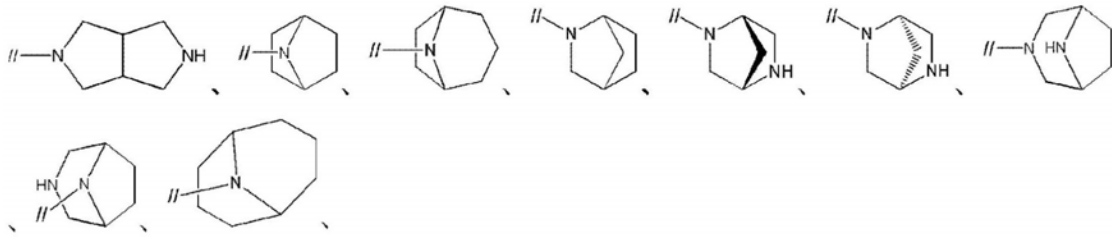
and biological evaluation of biphenylamide derivatives as Hsp90 C-terminal inhibitors.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2014,第89卷(第7期),第442-466页.

1. 一种由式 (I) 表示的化合物或其盐:



其中

环A表示吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[4.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,

环B表示苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、咪唑基、二氢咪唑基、2-氧代-二氢咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、酞嗪基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、苯并二氧杂环戊烯基 (benzodioxolyl)、二氢苯并二氧杂环戊炔基 (dihydrobenzodioxynyl)、或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基,

X表示O或S,

R1表示硝基或氰基,

R2表示氟原子,并且在苯基上存在于相对于R1的邻位,

R3表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基、或甲基,其中当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或不同,且

R4选自氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、氨基乙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基二甲基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、羧基甲基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、乙酰基氨基乙基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丙基乙基、羟基环丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、异丁烯基、甲氧基、羟基丙氧基、环丙基、羟基甲基环丙基、甲氧基甲基环丙基、羟基环丙基环丙基、苯基氨基甲酰基环丙基、苄氧基、二甲基氨基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基或二甲基氨基甲酰基,其中当存在两个或更多个R4时,R4可以相同或不同,并且n是0-3的整数,

l是0-2的整数,

m是0-2的整数,且

n是0-3的整数,

其中当1是2时,两个R2可以相同或不同,当m是2时,两个R3可以相同或不同,并且当n是2-3时,2个至3个R4可以相同或不同。

2.根据以下(1)-(24)任一项所述的化合物或根据以下(1)-(24)中任一项所述的化合物的盐;

(1) 4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,

(2) 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,

(3) 4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,

(4) (S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(5) 5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(6) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羟基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

(7) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

(8) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

(9) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

(10) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(11) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,

(12) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(13) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,

(14) 5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(15) (S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙基)苯并[d]异噻唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(16) 5' - ((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -2' - (7-(二氟甲基) -6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,

(17) 5-(5-((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基) -6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X,

(18) 5' - ((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -2' - (7-(二氟甲基) -6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(19) 5' - ((3-内型) -3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基) -2' - (7-氯-6-氟-1-(1-羟基环丁基) 甲基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(20) 5' - ((3-内型) -3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基) -2' - (7-(二氟甲基) -6-氟-1-(1-羟基环丁基) 甲基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

(21) 5-(5-((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基) -6-氟-1-(1-羟基环丁基) 甲基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X,

(22) 5-(5-((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基) -6-氟-1-(1-羟基环丁基) 甲基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈,

(23) 5' - ((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -2' - (7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,

(24) 5' - ((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -2' - (7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈。

3. 一种LSD1抑制剂,其包含根据权利要求1或2所述的化合物或其盐作为活性成分。

4. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1或2所述的化合物或其盐。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其与适于口服给药的载体组合。

6. 一种抗肿瘤剂,其包含根据权利要求1或2所述的化合物或其盐作为活性成分。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐在制备抗肿瘤剂中的用途。

新型联苯化合物或其盐

发明领域

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年11月27日提交的日本专利申请第2015-232009号以及2016年6月13日提交的日本专利申请第2016-117454的优先权,其整体通过引入并入本文。

[0003] 组蛋白甲基化修饰是调节基因表达的表观遗传机制之一。组蛋白甲基化修饰调节各种过程,包括细胞维持、生长和分化。

[0004] LSD1 (KDM1A) 是一种调节组蛋白甲基化修饰的酶,是一种FAD(黄素腺嘌呤二核苷酸)依赖性组蛋白去甲基化酶,主要使组蛋白H3位置4 (K4) 的赖氨酸残基和位置9 (K9) 处的赖氨酸残基去甲基化(非专利文献(NPL) 1)。有了这些功能,LSD1被认为可以正向或负向调节各种基因转录,并调节各正常组织中的干细胞自我更新和细胞分化。

[0005] 一般而言,细胞自我更新能力或分化的异常被认为会导致细胞癌变。因此,在这些过程中起关键作用的LSD1的控制异常可能导致细胞癌变。事实上,就各种实体和血液癌症而言,关于LSD1过表达与其预后相关性的报道很多(NPL 2)。此外,在来自癌或非临床模型的细胞系中,已报道LSD1抑制已导致细胞分化诱导、生长抑制和体内抗肿瘤作用(NPL 3和NPL 4),这些强烈表明LSD1充当癌症治疗中的重要靶分子之一。这些LSD1参与的癌症如SCLC和AML具有极短的寿命,并且现有的治疗方法不能达到令人满意的治疗效果。

[0006] 因此,期望LSD1抑制药物向目前尚不存在治疗方法的难治性癌症提供基于新机制的有效的治疗手段。

[0007] 此外,根据一些报道,涉及神经元程序和功能的LSD1还可能在除癌症以外的疾病的治疗中充当靶标,如阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、Rett综合征和其他颅神经疾病(NPL 2);其中牵涉到LSD1功能的疱疹病毒感染(NPL 5);和镰状细胞疾病(NPL 6)。

[0008] 因此,本发明的目的是提供对LSD1表现出选择性和强抑制活性并且用于治疗癌症和其他LSD1相关疾病的有用的新型化合物。

[0009] 引用列表

[0010] 专利文献

[0011] PTL 1:WO 2015/089192

[0012] PTL 2:WO 2015/168466

[0013] PTL 3:WO 2015/103060

[0014] PTL 4:WO 2010/077624

[0015] 非专利文献

[0016] NPL 1:Biochim.Biophys.Acta,1829(10),pp.981-986(2013)

[0017] NPL 2:Epigenomics,7(4),pp.609-626(2015)

[0018] NPL 3:Cancer Cell,21(4),pp.473-487(2012)

[0019] NPL 4:Cancer Cell,28(1),pp.57-69(2015)

[0020] NPL 5:Sci.Transl.Med.,6(265),265ra169(2014)

[0021] NPL 6:Nat.Med.,19(3),pp.291-294(2013)

发明内容

[0022] 技术问题

[0023] 本发明的化合物是具有优异的LSD1抑制活性的新型联苯化合物。更具体地说,如式(I)所示,本发明的化合物是新型的联苯化合物,其包括:

[0024] (i) 具有与环氨基一起形成的酰胺或硫代酰胺基团的苯环,

[0025] (ii) 苯环在相对于酰胺或硫代酰胺基团的间位具有包含4-硝基或4-氰基的苯环,

[0026] (iii) 苯环还在相对于酰胺或硫代酰胺基团的对位具有不饱和烃环或不饱和杂环。

[0027] PTL 1和PTL 2公开了作为具有LSD1抑制活性的化合物的取代杂环化合物。具体而言,PTL 1和PTL 2公开了例如含氰基苯的嘧啶化合物、含氰基苯的吡唑化合物或含氰基苯的6-氧代-1,6-二氢-嘧啶化合物等。然而,所有这些化合物都与本发明的化合物明显不同,因为本发明的化合物包含具有与环氨基一起形成的酰胺或硫代酰胺基团的苯环,而PTL 1和PTL 2的化合物包含嘧啶环、吡唑环、6-氧代-1,6-二氢-嘧啶等。如以下比较例所示,无论本发明化合物的苯环被嘧啶环或吡唑环取代的化合物(比较例1、2和3),还是不具有与环氨基一起形成的酰胺或硫代酰胺基的化合物(比较例1),均未显示出LSD1抑制活性。即使当苯基化合物具有与环氨基一起形成的酰胺或硫代酰胺基时,该化合物如果在相对于酰胺或硫代酰胺基的对位不具有不饱和烃环或不饱和杂环(比较例4),也不显示LSD1抑制活性。

[0028] 另外,例如,PTL 3还公开了其中本发明化合物的苯基部分是5元杂环的化合物;然而,PTL 3没有公开LSD1抑制活性,并且该PTL 3的化合物不具有LSD1抑制活性,如以上参考比较例所述。此外,该国际公开中具体公开的化合物,即其中本发明化合物的含4-硝基-或4-氰基的苯环被含4-三氟甲基的苯环取代的化合物,不具有LSD1抑制活性,如以下比较例5中所示。

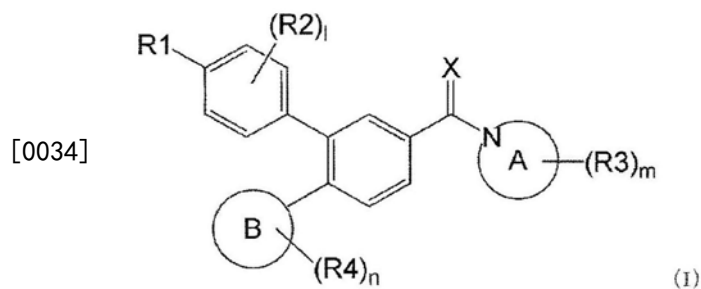
[0029] 此外,例如,PTL 4公开了当环氨基和羰基在一起时形成具有酰胺基的苯环;然而,PTL 4没有公开LSD1抑制活性。此外,PTL 4的化合物明显不同于本发明的化合物,因为对应于式(I)中的R3的部分是直接键合或通过连接基键合至环氨基的杂环。如在后的比较例中所示,杂环与环氨基键合的化合物(比较例6)不显示LSD1抑制活性。

[0030] 问题的解决

[0031] 为了解决上述问题,本发明人进行了广泛的研究,发现本发明的联苯化合物具有优异的LSD1抑制活性和癌细胞生长抑制活性,毒性低,可作用于治疗癌症的口服药物制剂。从而完成了本发明。

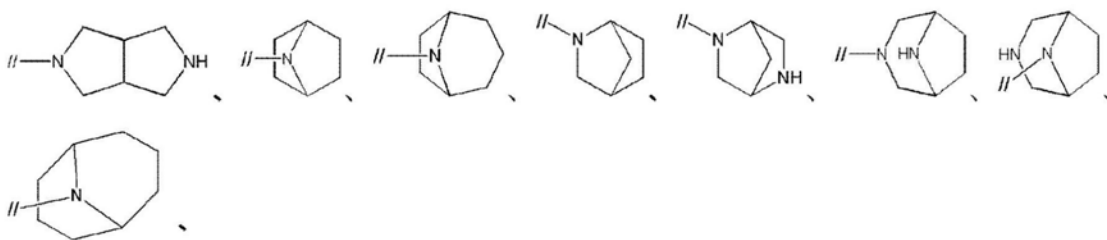
[0032] 更具体而言,本发明提供了以下项目:

[0033] 项目1.由式(I)表示的化合物或其盐:



[0035] 其中,

- [0036] 环A表示单环、桥环或螺环含氮饱和杂环基团，
- [0037] 环B表示单环或双环不饱和烃基或者可被氧取代的单环或双环不饱和杂环基团，
- [0038] X表示O或S，
- [0039] R1表示硝基或氰基，
- [0040] R2表示卤素原子，
- [0041] R3表示取代或未取代的氨基、C1-C6烷基、卤素原子、氰基、氧代、羟基、氨基甲酰基、磺基、C1-C6烷氧基或氨基(C1-C6烷基)，
- [0042] R4表示卤素原子、羟基、硝基、氰基、氨基、羧基、(C2-C7酰基)氨基、(C2-C7酰基)氧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二(C1-C6烷基)氨基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的(C1-C6烷基)羰基、取代或未取代的4-至14-元含氮饱和杂环基团、或者取代或未取代的C6-C14芳香烃基，
- [0043] l是0-2的整数，
- [0044] m是0-2的整数，且
- [0045] n是0-5的整数，
- [0046] 其中当l是2时，两个R2可以相同或不同，当m是2时，两个R3可以相同或不同，并且当n是2-5时，2个至5个R4可以相同或不同。
- [0047] 项目2. 根据项目1的化合物或其盐，其在式(I)中满足以下条件：
- [0048] 环A表示具有1-3个氮原子、0-1个硫原子和0-2个氧原子作为杂原子的单环、桥环或螺环4-至14-元含氮饱和杂环基团，
- [0049] 环B表示单环或双环5-至14-元不饱和烃基或者可被氧取代的单环或双环5-至14-元不饱和杂环基团，所述杂环基团具有0-4个氮原子、0-2个硫原子和0-3个氧原子作为杂原子且具有氮、硫和氧中的至少一者，
- [0050] R3表示氨基、单或二(C1-C6烷基)氨基、(C3-C7环烷基)氨基、或者C1-C6烷基，且
- [0051] R4表示卤素原子、硝基、氰基、羧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二(C1-C6烷基)氨基、或者取代或未取代的氨基甲酰基，
- [0052] 其中当至少一个R4表示取代的C1-C8烷基、取代的C2-C6烯基、取代的C1-C6烷氧基、取代的C3-C7环烷基或取代的氨基甲酰基时，取代基为卤素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羟基、可被羟基取代的C1-C6烷基、单环5-至10-元不饱和烃基、可被C1-C6烷基或单环5-至10-元不饱和烃基取代的氨基甲酰基、(C2-C7酰基)氧基、可被C1-C6烷基或C2-C7酰基取代的氨基、可被羟基取代的C3-C7环烷基、或者(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)，并且当存在两个或更多个取代基时，取代基可以相同或不同。
- [0053] 项目3. 根据项目1或2的化合物或其盐，其在式(I)中满足以下条件：
- [0054] 环A表示吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基(azepanyl)、二氮杂环庚基、



[0056] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[4.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,并且

[0057] R3表示氨基、甲氨基、乙氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基、或甲基,其中当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或不同。

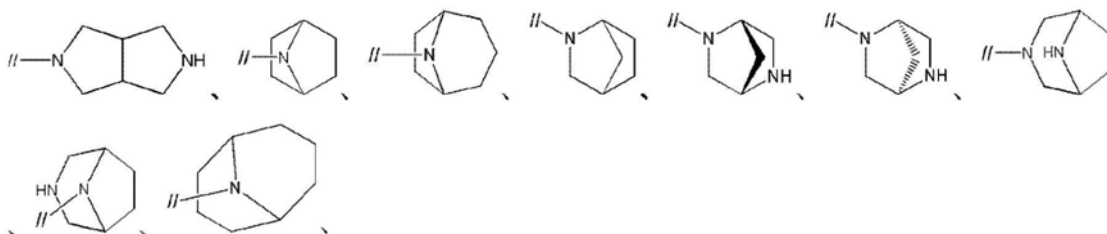
[0058] 项目4.根据项目1-3中任一项的化合物或其盐,其在式(I)中满足以下条件:

[0059] R4表示卤素原子;硝基;氰基;羧基;可被卤素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、(C1-C6烷基)氨基甲酰基、(C1-C6烷基)羰基氨基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、C3-C7环烷基、羟基(C3-C7环烷基)或(C1-C6烷基)羰基氧基取代的C1-C8烷基;C2-C6烯基;可被羟基或单环5-至10-元不饱和烃基取代的C1-C6烷氧基;C3-C7环烷基,其可被羟基、羟基(C1-C4烷基)、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)、羟基(C3-C7环烷基)或(C6-C14芳族烃基)取代的氨基甲酰基取代;单或二(C1-C6烷基)氨基;或者可以被C1-C6烷基取代的氨基甲酰基,其中当存在两个或更多个R4时,R4可以相同或不同。

[0060] 项目5.根据项目1-4中任一项的由式(I)表示的化合物或其盐,

[0061] 其中

[0062] 环A表示吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



[0064] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[4.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,

[0065] 环B表示苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、2-氧代-二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、二氢苯并二氧杂环戊炔基(dihydrobenzodioxynyl)、或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基,

[0066] X表示0或S,

[0067] R1表示硝基或氰基,

[0068] R2表示氟,并且在苯基上存在于相对于R1的邻位,

[0069] R3表示氨基、甲氨基、乙氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基、或甲基,其中

当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或不同,且

[0070] R4表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、氨基乙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基二甲基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、羧基甲基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、乙酰基氨基乙基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丙基乙基、羟基环丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、异丁烯基、甲氧基、羟基丙氧基、环丙基、羟基甲基环丙基、甲氧基甲基环丙基、羟基环丙基环丙基、苯基氨基甲酰基环丙基、苄氧基、二甲基氨基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基或二甲基氨基甲酰基,其中当存在两个或更多个R4时,R4可以相同或不同,并且n是0-3的整数,其中当n是2-3时,2个至3个R4可以相同或不同。

[0071] 项目6.根据以下(1)至(24)任一项所述的化合物或根据以下(1)至(24)任一项所述化合物的盐;

[0072] (1) 4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,

[0073] (2) 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,

[0074] (3) 4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,

[0075] (4) (S)-5'-((3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0076] (5) 5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0077] (6) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2',3-二氟-4''-(2-羟基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

[0078] (7) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

[0079] (8) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

[0080] (9) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,

[0081] (10) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0082] (11) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,

[0083] (12) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-

甲腈，

[0084] (13) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'- (1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X，

[0085] (14) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'- (1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈，

[0086] (15) (S)-5'- (3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'- (5-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙基)苯并[d]异噻唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈，

[0087] (16) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'- (7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X，

[0088] (17) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X，

[0089] (18) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'- (7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈，

[0090] (19) 5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'- (7-氯-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈，

[0091] (20) 5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'- (7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈，

[0092] (21) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X，

[0093] (22) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈，

[0094] (23) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'- (7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X，

[0095] (24) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'- (7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈。

[0096] 项目7. 一种LSD1抑制剂,其包含根据项目1-6中任一项所述的化合物或其盐作为活性成分。

[0097] 项目8. 一种药物组合物,其包含根据项目1-6中任一项所述的化合物或其盐。

[0098] 项目9. 根据项目8所述的药物组合物,其是一种口服组合物。

[0099] 项目10.一种抗肿瘤剂,其包含根据项目1-6中任一项所述的化合物或其盐作为活性成分。

[0100] 项目11.一种用于治疗癌症患者的方法,该方法包括向患者施用有效量的根据项目1至6中任一项的化合物或其盐。

[0101] 项目12.根据项目1-6中任一项所述的化合物或其盐,其用于治疗癌症患者。

[0102] 项目13.根据项目1-6中任一项所述的化合物或其盐在制备抗肿瘤剂中的用途。

[0103] 发明的有利效果

[0104] 本发明提供了一种由以上式(I)表示的新型化合物或其盐,二者均可用作LSD1抑制剂。

[0105] 已经揭示,本发明的化合物或其盐具有优异的LSD1抑制活性和癌细胞生长抑制效果,毒性低,且可口服给药。因此,本发明的化合物或其盐可用作癌症的预防和/或治疗剂。

具体实施方式

[0106] 由本发明的式(I)表示的化合物是新型联苯化合物,其包含(i)具有与环氨基一起形成的酰胺或硫代酰胺基团的苯环,(ii)苯环在相对于酰胺或硫代酰胺基团的间位具有包含4-硝基或4-氰基的苯环,(iii)苯环还在相对于酰胺或硫代酰胺基团的对位具有不饱和烃环或不饱和杂环。

[0107] 在本说明书中,除非另有说明,“取代基”的实例包括卤素原子,羟基,氰基,硝基,烷基,羟基烷基,卤代烷基,环烷基,羟基环烷基,环烷基-烷基,芳烷基,烯基,炔基,烷氧基,卤代烷氧基,环烷氧基,环烷基-烷氧基,不饱和烃环-烷氧基,烷基硫基,环烷基-烷基硫基,氨基,单烷基氨基或二烷基氨基,环烷基氨基,环烷基-烷基氨基,酰基,酰氧基,氧代,羧基,烷氧基羰基,芳烷氧基羰基,可以被不饱和烃环、饱和或不饱和杂环基团、不饱和烃环(例如芳香烃)、饱和杂环氧基取代的氨基甲酰基等。当存在取代基时,其数目通常为一个、两个或三个。

[0108] 在本说明书中,“卤素原子”的实例包括氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等,其中优选氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,更优选氟原子或氯原子。

[0109] 在本说明书中,“烷基”可以是直链或支链的。实例包括C1-C6烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基和正己基。

[0110] 在本说明书中,“羟基烷基”的实例包括具有至少一个羟基(例如,一个或两个羟基)的以上列出的烷基基团。具体实例包括羟甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-甲基-2-羟基乙基、4-羟基丁基、异丁基、2,2-二甲基-2-羟基乙基、5-羟基戊基、3,3-二甲基-3-羟基丙基、6-羟基己基、二羟基甲基、1,2-二羟基乙基、2,3-二羟基丙基、3,4-二羟基丁基、4,5-二羟基戊基、5,6-二羟基己基等,优选具有一个羟基的羟基烷基。

[0111] 在本说明书中,“卤代烷基”是具有1-13个卤原子的直链或支链C1-C6烷基(卤代C1-C6烷基)。实例包括卤代C1-C6烷基,如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟乙基、1,1,1-三氟乙基、单氟正丙基、全氟正丙基和全氟异丙基,优选卤代C1-C4烷基,更优选具有1-7个卤原子的卤代C1-C4烷基。

[0112] 在本说明书中,“环烷基”的具体实例包括C3-C7环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0113] 在本说明书中，“羟基环烷基”的具体实例包括具有至少一个羟基(例如，一个或两个羟基)的以上列出的C3-C7环烷基。具体实例包括1-羟基环丙基、2-羟基环丙基、1-羟基环丁基、3-羟基环丁基、1-羟基环戊基、3,4-二羟基环戊基、1-羟基环己基、4-羟基环己基、1-羟基环庚基等，优选具有一个羟基的羟基环烷基。

[0114] 在本说明书中，“环烷基-烷基”的实例包括C3-C7环烷基取代的C1-C4烷基，如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基。

[0115] 在本说明书中，“芳烷基”的实例包括C7-C13芳烷基，如苯甲基、苯乙基、萘甲基和芴甲基。

[0116] 在本说明书中，“烯基”可以是直链、支链或者环状的，并且是指具有至少一个双键(例如一个或两个双键)的不饱和烃基。实例包括C2-C6烯基，如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、异丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基、1-环戊烯基、1-环己烯基、和3-甲基-3-丁烯基。

[0117] 在本说明书中，“炔基”可以是直链、支链或环状的，并且是指具有至少一个三键(例如一个或两个三键)的不饱和烃基。实例包括C2-C6炔基，如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、和1-甲基-2-丙炔基。

[0118] 在本说明书中，“烷氧基”可以是直链或支链的。实例包括C1-C6烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、和己氧基。

[0119] 在本说明书中，“卤代烷氧基”是指具有1-13个卤原子的直链或支链的C1-C6烷氧基(卤代C1-C6烷氧基)。实例包括卤代C1-C6烷氧基，如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、氟乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、单氟正丙氧基、全氟正丙氧基、和全氟异丙氧基、优选卤代C1-C4烷氧基，更优选具有1-7个卤原子的卤代C1-C4烷氧基。

[0120] 在本说明书中，“环烷氧基”的实例包括C3-C7环烷氧基，如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、和环庚氧基。

[0121] 在本说明书中，“环烷基-烷氧基”的实例包括C3-C7环烷基取代的C1-C4烷氧基，如环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基、和环庚基甲氧基。

[0122] 在本说明书中，“烷基硫基”可以是直链或支链的。实例包括C1-C6烷基硫基，如甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基、正戊基硫基、异戊基硫基、和己基硫基。

[0123] 在本说明书中，“环烷基-烷基硫基”的实例包括C3-C7环烷基取代的C1-C4烷基硫基，如环丙基甲基硫基、环丁基甲基硫基、环戊基甲基硫基、环己基甲基硫基、和环庚基甲基硫基。

[0124] 在本说明书中，“单烷基氨基”的实例包括被直链或支链的C1-C6烷基单取代的氨基，如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、异戊基氨基、和己基氨基。

[0125] 在本说明书中，“二烷基氨基”的实例包括被相同或不同的直链或支链C1-C6烷基取代的氨基，如二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二叔丁基氨基、二正戊基氨基、二异戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、和

甲基异丙基氨基。

[0126] 在本说明书中，“环烷基氨基”的实例包括具有上述一种或两种环烷基基团的氨基。具体实例包括N-环丙基氨基、N,N-二环丙基氨基、N-环丁基氨基、N-环戊基氨基、N-环己基氨基、N-环庚基氨基等。

[0127] 在本说明书中，“环烷基-烷基氨基”的实例包括C3-C7环烷基取代的C1-C4烷基氨基，如环丙基甲基氨基、环丁基甲基氨基、环戊基甲基氨基、环己基甲基氨基、和环庚基甲基氨基。

[0128] 在本说明书中，“酰基”是指烷基羰基或芳基羰基。

[0129] 在本说明书中，“烷基羰基”的实例包括直链或支链(C1-C6烷基)羰基，如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基、异戊基羰基、和己基羰基。

[0130] 在本说明书中，“芳基羰基”的实例包括(C6-C13芳基)羰基，如苯基羰基、萘基羰基、茚基羰基、蒽基羰基、联苯基羰基、四氢萘基羰基、色满基羰基(chromanylcarbonyl)、2,3-二氢-1,4-二氧杂萘烯基羰基、茚满基羰基(indanylcarbonyl)、和菲基羰基(phenanthrylcarbonyl)。

[0131] 在本说明书中，“酰基氨基”是指烷基羰基氨基或芳基羰基氨基。

[0132] 在本说明书中，“烷基羰基氨基”的实例包括直链或支链(C1-C6烷基)羰基氨基，如甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、正丁基羰基氨基、异丁基羰基氨基、叔丁基羰基氨基、正戊基羰基氨基、异戊基羰基氨基、和己基羰基氨基。

[0133] 在本说明书中，“芳基羰基氨基”的实例包括(C6-C13芳基)羰基氨基，如苯基羰基氨基、萘基羰基氨基、茚基羰基氨基、蒽基羰基氨基、联苯基羰基氨基、四氢萘基羰基氨基、色满基羰基氨基、2,3-二氢-1,4-二氧杂萘烯基羰基氨基、茚满基羰基氨基、和菲基羰基氨基。

[0134] 在本说明书中，“酰氧基”是指烷基羰基氧基或芳基羰基氧基。

[0135] 在本说明书中，“烷基羰基氧基”的实例包括直链或支链的(C1-C6烷基)羰基氧基，如甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、异丁基羰基氧基、叔丁基羰基氧基、正戊基羰基氧基、异戊基羰基氧基、和己基羰基氧基。

[0136] 在本说明书中，“芳基羰基氧基”的实例包括(C6-C13芳基)羰基氧基，如苯基羰基氧基、萘基羰基氧基、茚基羰基氧基、蒽基羰基氧基、联苯基羰基氧基、四氢萘基羰基氧基、色满基羰基氧基、2,3-二氢-1,4-二氧杂萘烯基羰基氧基、茚满基羰基氧基、和菲基羰基氧基。

[0137] 在本说明书中，“烷氧基羰基”可以是直链或支链的。实例包括(C1-C6烷氧基)羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基、和己氧基羰基。

[0138] 在本说明书中，“芳烷氧基羰基”的实例包括(C7-C13芳烷氧基)羰基，如苄氧基羰基、苯乙氧基羰基、萘甲氧基羰基、和茚甲氧基羰基。

[0139] 在本说明书中，“饱和杂环基团”是指具有一个或多个(优选1-3个)选自氮、氧和硫的杂原子的单环或多环饱和杂环基团。具体实例包括吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、噻唑烷基、噁唑烷基等。

[0140] 在本说明书中，“不饱和杂环基团”是指具有一个或多个(优选1-3个)选自氮、氧和硫的杂原子的单环或多环、完全或部分不饱和杂环基团。具体实例包括咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基(pyrazyl)、嘧啶基、哒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、嘌呤基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、亚甲基二氧基苯基、亚乙基二氧基苯基、二氢苯并呋喃基等。

[0141] 在本说明书中，“不饱和烃基”的实例包括具有至少一个不饱和键(例如1-8个不饱和键)的单环或多环C5-14烃环等。“不饱和烃基”优选为芳香烃基,或者单环或双环5至14元不饱和烃基。

[0142] 在本说明书中，“芳香烃基”的实例包括C6-C14芳香烃基,如苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、和四氢萘基。

[0143] 在本说明书中，“单环或双环5至14元不饱和烃基”包括环戊二烯基、苯基、萘基、四氢萘基、萘基、庚搭烯基等。

[0144] 在本说明书中，“单环5至10元不饱和烃基”包括环戊二烯基、苯基、环辛四烯基等。

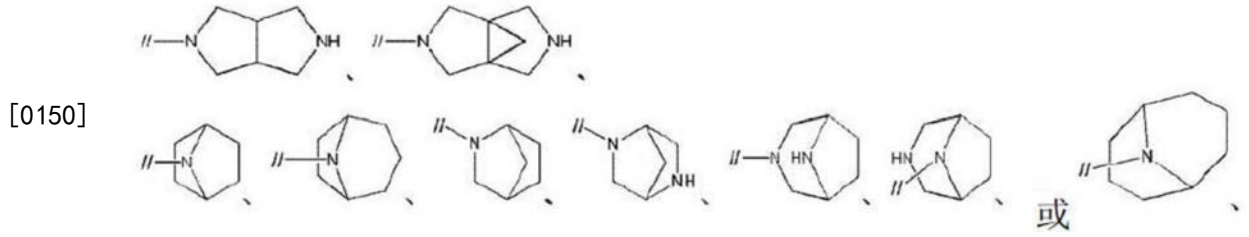
[0145] 在本说明书中，“饱和杂环氧基”是指具有选自氮、氧和硫的杂原子的饱和杂环氧基。具体实例包括吗啉基氧基、1-吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、哌嗪基氧基、4-甲基-1-哌嗪基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、四氢苯硫基氧基、噻唑烷基氧基、和噁唑烷基氧基,优选具有1-3个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和杂环氧基。

[0146] 在本说明书中,在基团描述中使用的术语“CA-CB”表示该基团具有A至B个碳原子。例如C1-C6烷基是指具有1-6个碳原子的烷基,且“C6-C14芳香烃氧基”是指与C6-C14芳香烃基键合的氧。进而,术语“A至B元”表示构成环的原子数目(环原子)为A至B。例如,“4至10元含氮饱和杂环基团”是指含有4至10个环原子的含氮饱和杂环基团。

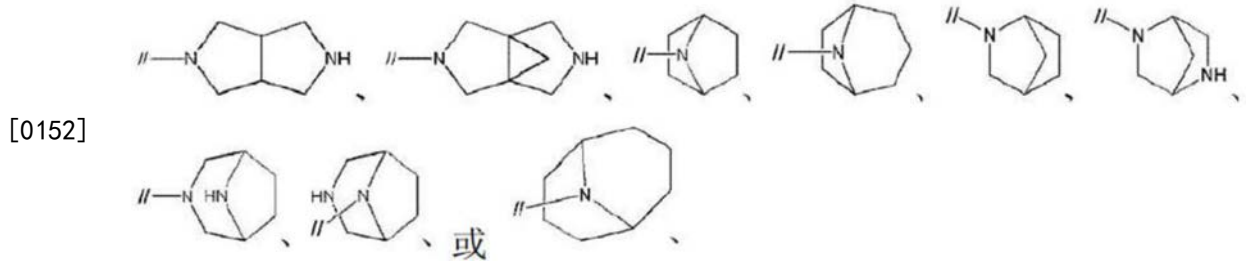
[0147] 在本发明式(I)表示的化合物中,环A是指含氮饱和杂环基团,其可以是交联或螺环的。如以上式(I)所示,环A上的氮键合至羰基或硫羰基(carbothionyl)。

[0148] 在由环A表示的“单环、桥环或螺环含氮饱和杂环基团”中的单环含氮饱和杂环基团的实例包括以下的单环含氮饱和杂环基团,如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基等。该单环含氮饱和杂环基团优选为具有1-3个氮原子、0-1个硫原子和0-2个氧原子作为杂原子的单环含氮饱和杂环基团,更优选具有1-2个氮原子作为杂原子的单环含氮饱和杂环基团,更优选具有1-2个氮原子作为杂原子的单环4至10元含氮饱和杂环基团,更优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、或二氮杂环庚基,再进一步优选吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚基、或二氮杂环庚基,更优选吡咯烷基或二氮杂环庚基,更优选吡咯烷基。

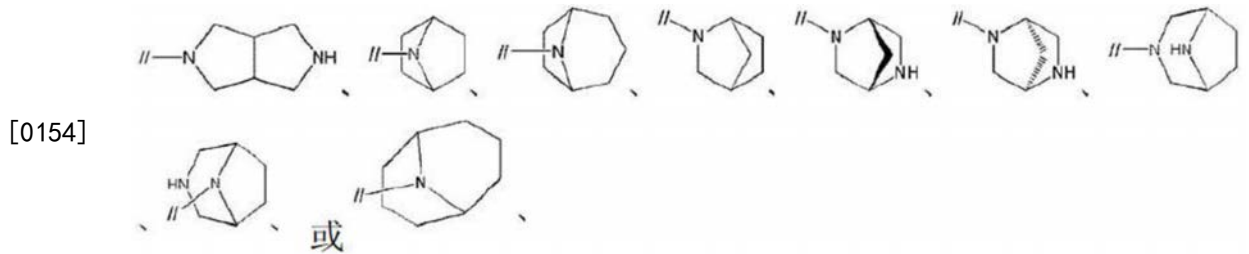
[0149] 在由环A表示的“单环、桥环或螺环含氮饱和杂环基团”中桥环含氮饱和杂环基团的实例包括:



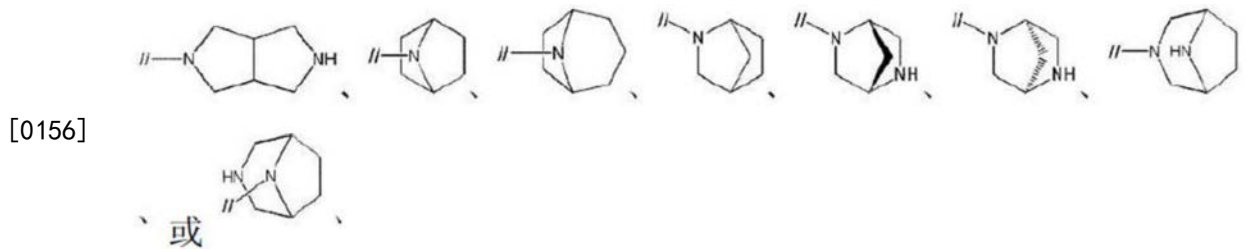
[0151] 等。桥环含氮饱和杂环基团优选为



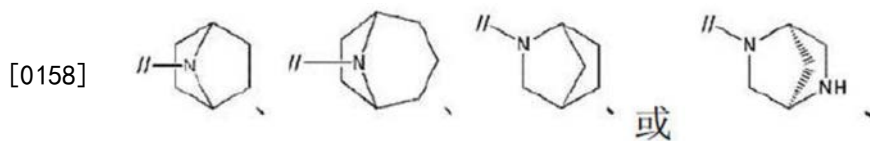
[0153] 更优选



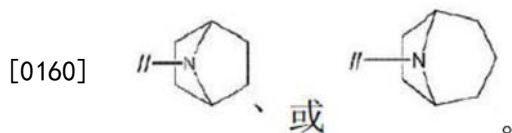
[0155] 更优选



[0157] 更优选



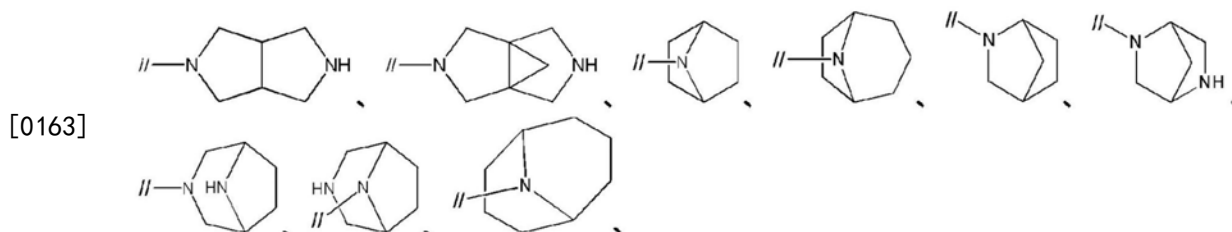
[0159] 并且更优选



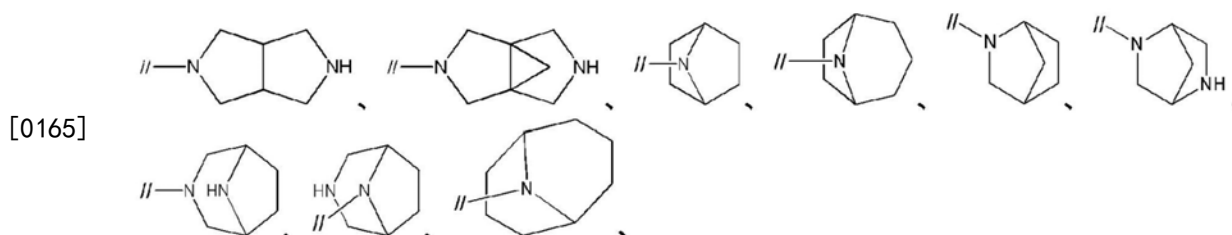
[0161] 在由环A表示的“单环、桥环或螺环含氮饱和杂环基团”中的螺环含氮饱和杂环基团的实例包括具有0-2个氧原子的螺环，螺环中任意两个4至7元含氮饱和杂环基团彼此键合。该螺环含氮饱和杂环基团优选为具有2个氮原子和0-1个氧原子的7至12元螺环基团，螺环中任意两个4至7元含氮饱和杂环基团彼此键合，更优选二氮杂螺庚基、二氮杂螺辛基、二氮杂螺壬基、二氮杂螺癸基、二氮杂螺十一烷基、氧杂二氮杂螺庚基、氧杂二氮杂螺辛基、氧

杂二氮杂螺壬基、氧杂二氮杂螺癸基、或氧杂二氮杂螺十一烷基,更优选二氮杂螺辛基、二氮杂螺壬基、二氮杂螺癸基、或氧杂二氮杂螺壬基,更优选2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[3.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,更优选2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,更优选2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、或2,8-二氮杂螺[3.5]壬基,更优选2,8-二氮杂螺[3.5]壬基。

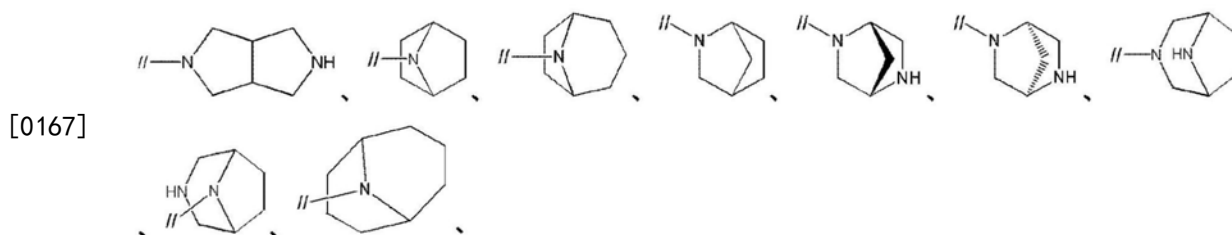
[0162] 由环A表示的“单环、桥环或螺环含氮饱和杂环基团”优选是具有1-3个氮原子、0-1个硫原子和0-2个氧原子作为杂原子的单环、桥环或螺环4至14元含氮饱和杂环基团;更优选具有1-2个氮原子作为杂原子的单环4至10元含氮饱和杂环基团,桥环含氮饱和杂环基团比如:



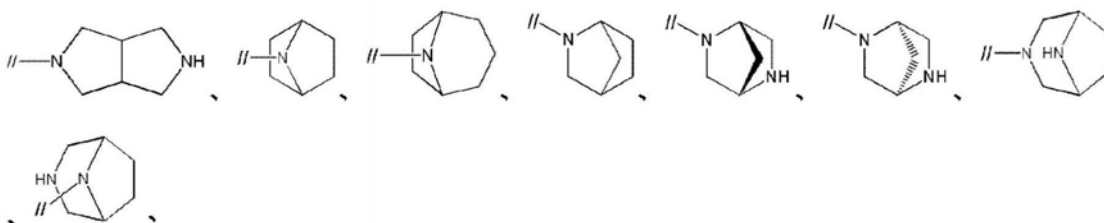
[0164] 或者,具有0-2个氧原子的螺环基团,螺环中任意两个4至7元含氮饱和杂环基团彼此键合;更优选具有1-2个氮原子作为杂原子的单环4至10元含氮饱和杂环基团,桥环含氮饱和杂环基团比如:



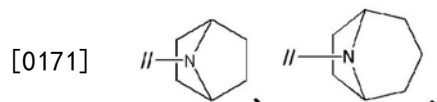
[0166] 或者,具有2个氮原子和0-1个氧原子的7至12元螺环基团,螺环中任意两个4至7元含氮饱和杂环彼此键合;更优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



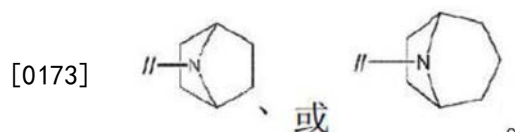
[0168] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[4.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,更优选吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



[0170] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,更优选吡咯烷基、



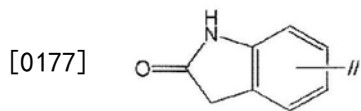
[0172] 或2,8-二氮杂螺[3.5]壬基;更优选吡咯烷基、



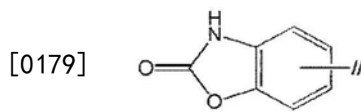
[0174] 在本发明式(I)表示的化合物中,环B表示单环或双环不饱和烃基,或者单环或双环不饱和杂环基团。

[0175] 由环B表示的“单环或双环不饱和烃基”优选为单环或双环5-14元不饱和烃基,更优选苯基或萘基,更优选苯基。

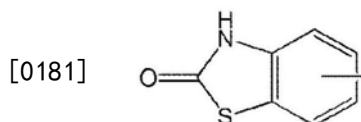
[0176] 由环B表示的“单环或双环不饱和杂环基团”是指具有选自氮、氧和硫作为杂原子的单环或双环、全部或部分不饱和的杂环基团,优选具有0-4个氮原子、0-2个硫原子和0-3个氧原子作为杂原子并具有氮、硫和氧中至少一者的5-14元不饱和杂环基团,更优选咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、嘌呤基、咪唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、亚甲基二氧基苯基、亚乙基二氧基苯基、二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁唑基(例如2,3-二氢苯并[d]噁唑基)、二氢苯并噁嗪基(例如3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基)、苯并二氧杂环戊烯基(例如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基)、二氢苯并二氧杂环戊炔基(例如2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环戊炔基)、或二氢苯并噻唑基(例如2,3-二氢苯并[d]噻唑基),更优选吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、酞嗪基、二氢苯并噁唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二氧杂环戊炔基、或二氢苯并噻唑基,更优选吡啶基、吡唑并吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、二氢苯并噁唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、或二氢苯并噻唑基,更优选吡啶基、吡唑并吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、或苯并三唑基。由环B表示的单环或双环不饱和杂环基团可以被氧代取代。被氧代取代的单环或双环不饱和杂环基的实例包括2-氧代-二氢吡啶基、



[0178] 2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、



[0180] 2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基、



等。被氧取代的单环或双环不饱和杂环基团优选2-氧代-二氢

吡啶基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基,更优选2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基。

[0182] 环B优选为单环或双环5-至14-元不饱和烃基或者可被氧取代的单环或双环5-至14-元不饱和杂环基,该杂环基具有0至4个氮原子、0至2个硫原子、和0至3个氧原子作为杂原子,并且具有氮、硫和氧中的至少一种,更优选为苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、2-氧代-二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二氧杂环戊炔基、或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基,更优选为苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基,更优选为苯基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、或苯并三唑基。

[0183] 在本发明由式(I)表示的化合物中,X表示氧或硫,且优选氧。

[0184] 在本发明由式(I)表示的化合物中,R1表示硝基或氰基,且优选氰基。

[0185] 在本发明由式(I)表示的化合物中,R2表示卤素原子,且优选氟。当存在两个或更多个R2时,R2可以相同或者不同。

[0186] 在本发明由式(I)表示的化合物中,l是0-2的整数,且优选0-1的整数。

[0187] 在本发明由式(I)表示的化合物中,R3表示取代或未取代的氨基、C1-C6烷基、卤素原子、氰基、氧代、羟基、氨基甲酰基、磺基、C1-C6烷氧基或氨基(C1-C6烷基)。当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或者不同。

[0188] 由R3表示的“C1-C6烷基”可以是直链或支链的。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等,优选C1-C4烷基,更优选甲基。

[0189] 由R3表示的“单(C1-C6烷基)氨基”的实例包括甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、异戊基氨基、己基氨基等,优选单(C1-C4烷基)氨基,更优选甲基氨基、乙基氨基或异丙基氨基。

[0190] 由R3表示的“二(C1-C6烷基)氨基”的实例包括二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二叔丁基氨基、二正戊基氨基、二异戊

基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基异丙基氨基等。“二(C1-C6烷基)氨基”优选为二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二叔丁基氨基、二正戊基氨基、二异戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、或甲基异丙基氨基,更优选二(C1-C4烷基)氨基,且更优选二甲基氨基。

[0191] 由R3表示的“(C3-C7环烷基)氨基”的实例包括(C3-C7环烷基)氨基,如环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、和环庚基氨基。“(C3-C7环烷基)氨基”优选为环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基或环庚基氨基,更优选环丁基氨基。

[0192] R3优选为取代或未取代的氨基、C1-C6烷基、卤素原子、氰基、氧代、羟基、氨基甲酰基、磺基、C1-C6烷氧基或氨基(C1-C6烷基),更优选为可被1至2个C1-C6烷基或C3-C7环烷基取代的氨基、C1-C6烷基、卤素原子、氰基、氧代、羟基、氨基甲酰基、磺基、C1-C6烷氧基或氨基(C1-C6烷基),更优选为氨基、单或二(C1-C6烷基)氨基、(C3-C7环烷基)氨基或C1-C6烷基,更优选氨基、甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基或甲基,更优选氨基或甲基,且更优选氨基。

[0193] 在本发明式(I)表示的化合物中,m为0-2的整数,且优选0-1的整数。

[0194] 在本发明式(I)表示的化合物中,R4表示卤素原子、羟基、硝基、氰基、氨基、羧基、(C2-C7酰基)氨基、(C2-C7酰基)氧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二(C1-C6烷基)氨基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的(C1-C6烷基)羰基、取代或未取代的4-至14-元含氮饱和杂环基团、或者取代或未取代的C6-C14芳香烃基。当存在两个或更多个R4时,R4可以相同或不同。

[0195] 在本发明中,当至少一个R4表示取代的C1-C8烷基、取代的C2-C6烯基、取代的C1-C6烷氧基、取代的C3-C7环烷基或取代的氨基甲酰基时,取代基的实例包括卤素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羟基、可被羟基取代的C1-C6烷基、单环5-至10-元不饱和烃基、可被C1-C6烷基或单环5-至10-元不饱和烃基取代的氨基甲酰基、(C2-C7酰基)氧基、可被C1-C6烷基或C2-C7酰基取代的氨基、可被羟基取代的C3-C7环烷基、(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)等。当存在两个或更多个取代基时,取代基可以相同或不同。

[0196] 由R4表示的“取代或未取代的C1-C8烷基”中的“C1-C8烷基”优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、或辛基,更优选C1-C6烷基,更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、或己基,更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、或叔丁基。

[0197] 由R4表示的“取代或未取代的C1-C8烷基”中的取代基可以例如是上述取代基,优选卤素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、酰基氨基、烷氧基、羟基环烷基或酰氧基,更优选卤素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、(C1-C6烷基)氨基甲酰基、(C2-C7酰基)氨基、C1-C6烷氧基、C3-C7环烷基、羟基(C3-C7环烷基)或(C2-C7酰基)氧基,更优选卤素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、(C1-C6烷基)氨基甲酰基、(C1-C6烷基)羰基氨基、C1-C6烷氧基、C3-C7环烷基、羟基(C3-C7环烷基)或(C1-C6烷基)羰基氧基,更优选卤素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、乙酰基氨基、甲氧基、羟基环丙基或甲基羰基氧基。

[0198] 由R4表示的“取代或未取代的C1-C8烷基”优选为未取代的C1-C8烷基,或者可被卤

素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、(C1-C6烷基)氨基甲酰基、(C1-C6烷基)羰基氨基、C1-C6烷氧基、C3-C7环烷基、羟基(C3-C7环烷基)或(C1-C6烷基)羰基氧基取代的C1-C8烷基,更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、氨基乙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基二甲基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、羧基甲基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、乙酰基氨基乙基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丙基乙基、羟基环丁基甲基或甲基羰基氧基乙基,更优选甲基、乙基、正丙基、叔丁基、二氟甲基、羟基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丁基甲基或甲基羰基氧基乙基,更优选甲基、二氟甲基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基环丁基甲基、甲氧基乙基或羟基环丁基甲基,更优选甲基、二氟甲基、羟基甲基丙基、羟基乙基丁基或羟基环丁基甲基。

[0199] 由R4表示的“取代或未取代的C2-C6烯基”优选为未取代的C2-C6烯基,更优选乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、异丙烯基、1-,2-或3-丁烯基、异丁烯基、2-,3-,或4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基、1-环戊烯基、1-环己烯基、或3-甲基-3-丁烯基,更优选异丁烯基。

[0200] 在由R4表示的“取代或未取代的C2-C6炔基”中的“C2-C6炔基”的实例包括乙炔基、1-或2-丙炔基、1-,2-或3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等。“取代或未取代的C2-C6炔基”优选为未取代的C2-C6炔基。

[0201] 在由R4表示的“取代或未取代的C1-C6烷氧基”中的“C1-C6烷氧基”优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、或己氧基,并且更优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0202] 在由R4表示的“取代或未取代的C1-C6烷氧基”中的取代基可以例如为上述那些,优选为羟基或5至14元不饱和烃基,更优选羟基或单环5至10元不饱和烃基,更优选羟基或苯基。

[0203] 由R4表示的“取代或未取代的C1-C6烷氧基”优选为可被羟基或5至14元不饱和烃基取代的C1-C6烷氧基,更优选可被羟基或单环5至10元不饱和烃基取代的C1-C6烷氧基,更优选可被羟基或苯基取代的C1-C6烷氧基,更优选甲氧基、羟基丙氧基或苄氧基。

[0204] 由R4表示的“取代或未取代的C3-C7环烷基”优选为可被羟基烷基、烷氧基烷基、羟基环烷基或不饱和烃基氨基甲酰基取代的C3-C7环烷基,更优选可被羟基(C1-C4烷基)、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)、羟基(C3-C7环烷基)或(C6-C14芳香烃基)氨基甲酰基取代的C3-C7环烷基,更优选可被羟基(C1-C4烷基)、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)、羟基(C3-C7环烷基)或苯基氨基甲酰基取代的C3-C7环烷基,更优选环丙基、羟基甲基环丙基、甲氧基甲基环丙基、羟基环丙基环丙基或苯基氨基甲酰基环丙基,更优选环丙基或羟基甲基环丙基,更优选环丙基。

[0205] 由R4表示的“单或二(C1-C6烷基)氨基”优选为甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、异戊基氨基、己基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二叔丁基氨基、二正戊基氨基、二异戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、或甲基异丙基氨基,

更优选甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、和正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二叔丁基氨基、甲基乙基氨基、或甲基异丙基氨基，更优选二甲基氨基。

[0206] 由R4表示的“取代或未取代的氨基甲酰基”优选为可被烷基取代的氨基甲酰基，更优选可被C1-C6烷基取代的氨基甲酰基，并且更优选氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基或二甲基氨基甲酰基。

[0207] 由R4表示的“取代或未取代的(C1-C6烷基)羰基”的烷基羰基的实例包括直链或支链的(C1-C6烷基)羰基，如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基、异戊基羰基和己基羰基。

[0208] 由R4表示的“取代或未取代的4-至14-元含氮饱和杂环基团”中的“含氮饱和杂环基团”的实例包括吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等。

[0209] 由R4表示的“取代或未取代的C6-C14芳香烃基”的实例包括可被甲基取代的C6-C14芳香烃基，如苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基和四氢萘基。

[0210] R4优选为卤素原子、羟基、硝基、氰基、氨基、羧基、(C2-C7酰基)氨基、(C2-C7酰基)氧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二(C1-C6烷基)氨基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的(C1-C6烷基)羰基、取代或未取代的4-至14-元含氮饱和杂环基团、或者取代或未取代的C6-C14芳香烃基；更优选卤素原子、硝基、氰基、羧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二(C1-C6烷基)氨基、或者取代或未取代的氨基甲酰基；更优选卤素原子，硝基，氰基，羧基，可被卤素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、(C1-C6烷基)氨基甲酰基、(C1-C6烷基)羰基氨基、C1-C6烷氧基、C3-C7环烷基、羟基(C3-C7环烷基)或(C1-C6烷基)羰基氧基取代的C1-C6烷基，C2-C6烯基，可被羟基或单环5-至10-元不饱和烃基取代的C1-C6烷氧基，C3-C7环烷基，该C3-C7环烷基可被羟基、羟基(C1-C4烷基)、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)、羟基(C3-C7环烷基)或(C6-C14芳族烃基)取代的氨基甲酰基所取代，单或二(C1-C6烷基)氨基，或者可以被C1-C6烷基取代的氨基甲酰基；更优选氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、氨基乙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基二甲基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、羧基甲基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、乙酰基氨基乙基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丙基乙基、羟基环丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、异丁烯基、甲氧基、羟基丙氧基、环丙基、羟基甲基环丙基、甲氧基甲基环丙基、羟基环丙基环丙基、苯基氨基甲酰基环丙基、苄氧基、二甲基氨基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基或二甲基氨基甲酰基；更优选氟原子、氯原子、溴原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、叔丁基、二氟甲基、羟基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、甲氧基、环丙基、羟基甲基环丙基、二甲基氨基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、或二甲基氨基甲酰基；更优选氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、甲氧基乙基、羟基环丁基甲基、或环丙基；更优选氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羟基甲基丙

基、羟基乙基丁基、或羟基环丁基甲基。

[0211] 在本发明式 (I) 表示的化合物中, n为0-5的整数, 并且优选0-3的整数。

[0212] 作为本发明的化合物, 优选的是由式 (I) 表示的化合物或其盐, 其中

[0213] 环A表示单环、桥环或螺环含氮饱和杂环基团,

[0214] 环B表示单环或双环不饱和烃基, 或者可被氧取代的单环或双环不饱和杂环基团,

[0215] X表示0或S,

[0216] R1表示硝基或氰基,

[0217] R2表示卤素原子,

[0218] R3表示取代或未取代的氨基、C1-C6烷基、卤素原子、氰基、氧代、羟基、氨基甲酰基、磺基、C1-C6烷氧基或氨基 (C1-C6烷基),

[0219] R4表示卤素原子、羟基、硝基、氰基、氨基、羧基、(C2-C7酰基) 氨基、(C2-C7酰基) 氧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二 (C1-C6烷基) 氨基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的 (C1-C6烷基) 羰基、取代或未取代的4-至14-元含氮饱和杂环基团、或者取代或未取代的C6-C14芳香烃基,

[0220] l为0-2的整数,

[0221] m为0-2的整数, 且

[0222] n为0-5的整数,

[0223] 其中当l为2时, 两个R2可以相同或不同,

[0224] 当m为2时, 两个R3可以相同或不同, 且

[0225] 当n为2-5时, 两个至五个R4可以相同或不同。

[0226] 更优选的是由式 (I) 表示的化合物或其盐, 其中

[0227] 环A表示具有1-3个氮原子、0-1个硫原子和0-2个氧原子作为杂原子的单环、桥环或螺环4-至14-元含氮饱和杂环基团,

[0228] 环B表示单环或双环5-至14-元不饱和烃基, 或者可被氧取代的单环或双环5-至14-元不饱和杂环基团, 该杂环基团具有0-4个氮原子、0-2个硫原子和0-3个氧原子作为杂原子并且具有氮、硫和氧中的至少一种,

[0229] X表示0或S,

[0230] R1表示硝基或氰基,

[0231] R2表示卤素原子,

[0232] R3表示氨基、单或二 (C1-C6烷基) 氨基、(C3-C7环烷基) 氨基或C1-C6烷基,

[0233] R4表示卤素原子、硝基、氰基、羧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二 (C1-C6烷基) 氨基、或者取代或未取代的氨基甲酰基,

[0234] 其中当至少一个R4是取代的C1-C8烷基、取代的C2-C6烯基、取代的C1-C6烷氧基、取代的C3-C7环烷基、或取代的氨基甲酰基时, 取代基为卤素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羟基、可被羟基取代的C1-C6烷基、单环5-至10-元不饱和烃基、可被C1-C6烷基或单环5-至10-元不饱和烃基取代的氨基甲酰基、(C2-C7酰基) 氧基、可被C1-C6烷基或C2-C7酰基取代的氨

基、可被羟基取代的C3-C7环烷基、或者(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基),其中当存在两个或更多个取代基时,取代基可以相同或不同,

[0235] 1为0-2的整数,

[0236] m为0-2的整数,且

[0237] n为0-5的整数,

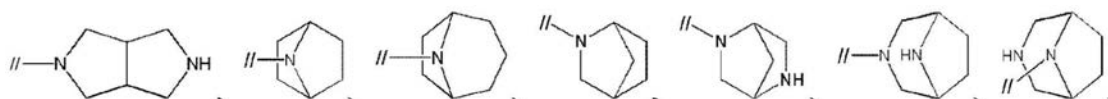
[0238] 其中当1为2时,两个R2可以相同或不同,

[0239] 当m为2时,两个R3可以相同或不同,且

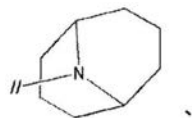
[0240] 当n为2-5时,两个至五个R4可以相同或不同。

[0241] 更优选的是由式(I)表示的化合物或其盐,其中

[0242] 环A表示吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



[0243]



[0244] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[4.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,

[0245] 环B表示单环或双环5-至14-元不饱和烃基,或者可被氧代取代的单环或双环5-至14-元不饱和杂环基团,该杂环基团具有0-4个氮原子、0-2个硫原子和0-3个氧原子作为杂原子并且具有氮、硫和氧中的至少一种,

[0246] X表示O或S,

[0247] R1表示硝基或氰基,

[0248] R2表示卤素原子,

[0249] R3表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基或甲基,

[0250] R4表示卤素原子、硝基、氰基、羧基、取代或未取代的C1-C8烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C3-C7环烷基、单或二(C1-C6烷基)氨基、或者取代或未取代的氨基甲酰基,

[0251] 其中当至少一个R4是取代的C1-C8烷基、取代的C2-C6烯基、取代的C1-C6烷氧基、取代的C3-C7环烷基、或取代的氨基甲酰基时,取代基为卤素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羟基、可被羟基取代的C1-C6烷基、单环5-至10-元不饱和烃基、可被C1-C6烷基或单环5-至10-元不饱和烃基取代的氨基甲酰基、C2-C7酰基、可被C1-C6烷基或C2-C7酰基取代的氨基、可被羟基取代的C3-C7环烷基、或者(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基),

[0252] 其中当存在两个或多个取代基时,取代基可以相同或不同,

[0253] 1为0-2的整数,

[0254] m为0-2的整数,且

[0255] n为0-5的整数,

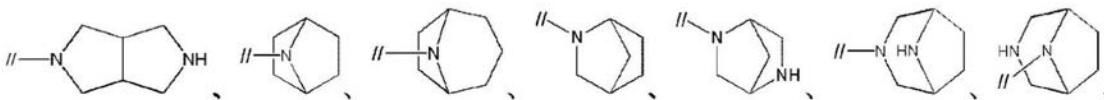
[0256] 其中当1为2时,两个R2可以相同或不同,

[0257] 当m为2时,两个R3可以相同或不同,且

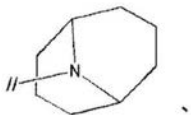
[0258] 当n为2-5时,两个至五个R4可以相同或不同。

[0259] 更优选的是由式(I)表示的化合物或其盐,其中

[0260] 环A表示吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



[0261]



[0262] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[4.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,

[0263] 环B表示单环或双环5-至14-元不饱和烃基,或者可被氧取代的单环或双环5-至14-元不饱和杂环基团,该杂环基团具有0-4个氮原子、0-2个硫原子和0-3个氧原子作为杂原子并且具有氮、硫和氧中的至少一种,

[0264] X表示O或S,

[0265] R1表示硝基或氰基,

[0266] R2表示卤素原子,

[0267] R3表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基或甲基,

[0268] R4表示卤素原子;硝基;氰基;羧基;可被卤素原子、氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、(C1-C6烷基)氨基甲酰基、(C1-C6烷基)羰基氨基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、C3-C7环烷基、羟基(C3-C7环烷基)或(C1-C6烷基)羰基氧基取代的C1-C8烷基;C2-C6烯基;可被羟基或单环5-至10-元不饱和烃基取代的C1-C6烷氧基;C3-C7环烷基,其可被羟基、羟基(C1-C4烷基)、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)、羟基(C3-C7环烷基)或(C6-C14芳族烃基)取代的氨基甲酰基取代;单或二(C1-C6烷基)氨基;或者可以被C1-C6烷基取代的氨基甲酰基,

[0269] 1为0-2的整数,

[0270] m为0-2的整数,且

[0271] n为0-5的整数,

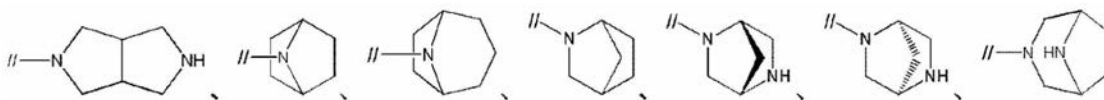
[0272] 其中当1为2时,两个R2可以相同或不同,

[0273] 当m为2时,两个R3可以相同或不同,且

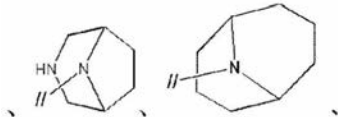
[0274] 当n为2-5时,两个至五个R4可以相同或不同。

[0275] 更优选的是由式(I)表示的化合物或其盐,其中

[0276] 环A表示吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



[0277]



[0278] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,

8-二氮杂螺[3.5]壬基、3,7-二氮杂螺[3.5]壬基、3,8-二氮杂螺[4.4]壬基、3,8-二氮杂螺[4.5]癸基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,

[0279] 环B表示苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、2-氧代-二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、酞嗪基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二氧杂环戊炔基、或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基,

[0280] X表示O或S,

[0281] R1表示硝基或氰基,

[0282] R2表示氟,并且在苯基上存在于相对于R1的邻位,

[0283] R3表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基、或甲基(其中当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或不同),

[0284] R4表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、氨基乙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基二甲基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、羧基甲基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、乙酰基氨基乙基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丙基乙基、羟基环丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、异丁烯基、甲氧基、羟基丙氧基、环丙基、羟基甲基环丙基、甲氧基甲基环丙基、羟基环丙基环丙基、苯基氨基甲酰基环丙基、苄氧基、二甲基氨基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基或二甲基氨基甲酰基,

[0285] l为0-2的整数,

[0286] m为0-2的整数,且

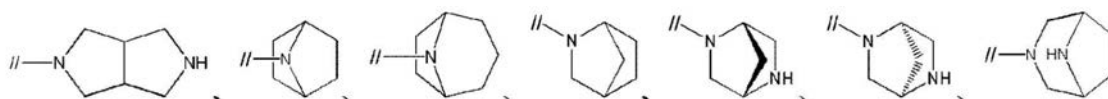
[0287] n为0-3的整数,

[0288] 其中当m为2时,两个R3可以相同或不同,且

[0289] 当n为2-3时,两个或三个R4可以相同或不同。

[0290] 更优选的是由式(I)表示的化合物或其盐,其中

[0291] 环A表示吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、



[0292]



[0293] 2,7-二氮杂螺[3.4]辛基、3,7-二氮杂螺[3.4]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[3.5]壬基、或9-氧杂-二氮杂螺[3.5]壬基,

[0294] 环B表示苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、或2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑基,

[0295] X表示O或S,

[0296] R1表示氰基,

[0297] R2表示氟,并且存在于苯环上相对于R1的邻位,

[0298] R3表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、环丁基氨基或甲基(其中当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或不同),

[0299] R4表示氟原子、氯原子、溴原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、叔丁基、二氟甲基、羟基乙基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、氨基甲酰基甲基、甲基氨基甲酰基甲基、二甲基氨基甲酰基甲基、甲氧基乙基、羟基环丙基甲基、羟基环丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、甲氧基、环丙基、羟基甲基环丙基、二甲基氨基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基或二甲基氨基甲酰基,

[0300] l为0-2的整数,

[0301] m为0-2的整数,且

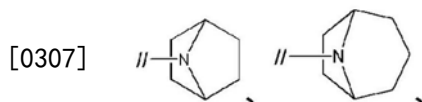
[0302] n为0-3的整数,

[0303] 其中当m为2时,两个R3可以相同或不同,且

[0304] 当n为2-3时,两个或三个R4可以相同或不同。

[0305] 更优选的是由式(I)表示的化合物或其盐,其中

[0306] 环A表示吡咯烷基、



[0308] 或者2,8-二氮杂螺[3.5]壬基,

[0309] 环B表示苯基、吡啶基、吡唑基、苯并异噁唑基、或苯并三唑基,

[0310] X表示0,

[0311] R1表示氰基,

[0312] R2表示氟,并且存在于苯环上相对于R1的邻位,

[0313] R3表示氨基或甲基(其中当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或不同),

[0314] R4表示氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羟基甲基丙基、羟基甲基丁基、羟基乙基丁基、甲氧基乙基、羟基环丁基甲基、或环丙基,

[0315] l为0-2的整数,

[0316] m为0-2的整数,且

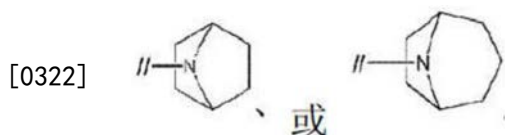
[0317] n为0-3的整数,

[0318] 其中当m为2时,两个R3可以相同或不同,且

[0319] 当n为2-3时,两个或三个R4可以相同或不同。

[0320] 更优选的是由式(I)表示的化合物或其盐,其中

[0321] 环A表示吡咯烷基、



[0323] 环B表示苯基、吡啶基、吡唑基、苯并异噁唑基、或苯并三唑基,

[0324] X表示0,

[0325] R1表示氰基,

[0326] R2表示氟,并且存在于苯环上相对于R1的邻位,

- [0327] R3表示氨基(其中当存在两个或更多个R3时,R3可以相同或不同),
- [0328] R4表示氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羟基甲基丙基、羟基乙基丁基、或羟基环丁基甲基,
- [0329] l为0-2的整数,
- [0330] m为0-2的整数,且
- [0331] n为0-3的整数,
- [0332] 其中当m为2时,两个R3可以相同或不同,且
- [0333] 当n为2-3时,两个或三个R4可以相同或不同。
- [0334] 本发明的化合物的具体实例包括但不限于在以下实施例中制备的化合物。
- [0335] 以下是本发明优选化合物的实例:
- [0336] 4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,
- [0337] 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,
- [0338] 4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,
- [0339] (S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,
- [0340] 5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,
- [0341] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2',3-二氟-4''-(2-羟基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈-异构体-B,
- [0342] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,
- [0343] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,
- [0344] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B,
- [0345] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,
- [0346] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,
- [0347] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,
- [0348] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲

腈-异构体-X,

[0349] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0350] (S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙基)苯并[d]异噻唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0351] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,

[0352] 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X,

[0353] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0354] 5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0355] 5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈,

[0356] 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X,

[0357] 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈,

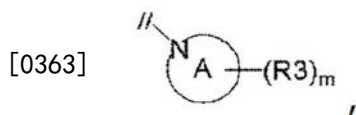
[0358] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X,

[0359] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈。

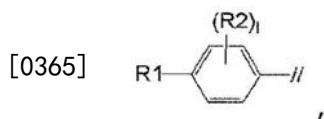
[0360] 接下来,描述了用于制备本发明化合物的方法。

[0361] 本发明的化合物(I)可以通过例如以下制备方法或者实施例中所描述的方法来制备。然而,用于制备本发明化合物(I)的方法不受这些反应实施例的限制。

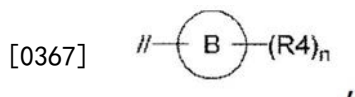
[0362] 在步骤1至5中,在化学式中,L1、L2和L3各自独立地表示离去基团、NH₂、或OH,W表示羟基、C1-C6烷氧基或



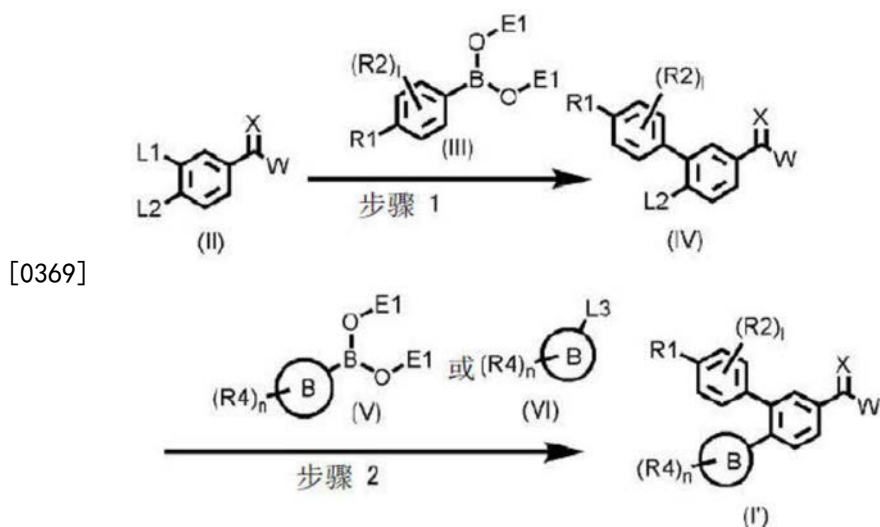
[0364] Q1表示L1或



[0366] Q2表示L2或



[0368] 且E1表示氢或者取代或未取代的C1-C6烷基,其中当E1为取代或未取代的C1-C6烷基时,E1可以与B00一起形成环。X、环A、环B、R1、R2、R3、R4、l、m和n如上所定义。



[0370] 步骤1:Suzuki反应

[0371] 该步骤表示使用由式 (II) 表示的化合物通过Suzuki反应制备由式 (IV) 表示的化合物的方法。

[0372] 该步骤可以按照公知的方法进行(例如,Chemical Reviews,Vol.95,p.2457,1995中公开的方法)。取代基的保护,保护基的除去或转化,离去基团L1、L2和L3的转化可以适当地进行。

[0373] 由L1、L2和L3表示的离去基团的实例包括卤素原子如氯原子、溴原子和碘原子;有机磺酰氧基如三氟甲基磺酰氧基和对甲苯磺酰氧基;等等。

[0374] 相对于每摩尔式 (II) 表示的化合物,芳香族硼酸或芳香族硼酸酯 (III) 的用量可以为0.5-10摩尔,优选为0.8-3摩尔。

[0375] 过渡金属催化剂的实例包括钯催化剂如乙酸钯,四(三苯基膦)钯,1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯 (II),二(二亚苄基丙酮)二钯 (0) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0);镍催化剂如氯化镍;等等。

[0376] 根据需要,可以添加配体。配体的实例包括三苯基膦、三环己基膦、(二苯基膦)二茂铁、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、二氧化硅-SMAP等。所用的过渡金属催

化剂的量根据催化剂的类型而变化。相对于每摩尔式 (II) 所示的化合物,过渡金属催化剂的用量通常为0.0001-1摩尔,优选为0.001-0.5摩尔。相对于每摩尔式 (II) 所示的化合物,配体的用量通常为0.0001-4摩尔,优选为0.01-2摩尔。

[0377] 碱的例子包括有机胺,如三乙胺;碱金属盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钠、磷酸三钾、氢氧化钠和氢氧化钾;碱金属醇盐如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾等等。相对于每摩尔式 (II) 所示的化合物,碱的用量通常为0.1-10摩尔,优选为1-5摩尔。

[0378] 只要对反应没有不利影响,则溶剂不受限制。实例包括甲苯、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、水、其混合溶剂等。反应时间为0.1至7天,优选0.5至24小时。反应温度为0℃至溶剂的沸点,优选20℃至160℃。

[0379] 由此获得的式 (IV) 代表的化合物可以在通过已知的分离和纯化手段如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀和色谱法的分离或纯化之后,或者不经过分离或纯化,用于进行后续步骤。

[0380] 还可以如以下步骤2所述通过使式 (V) 或式 (VI) 表示的化合物与式 (II) 表示的化合物反应首先进行将L2转化成

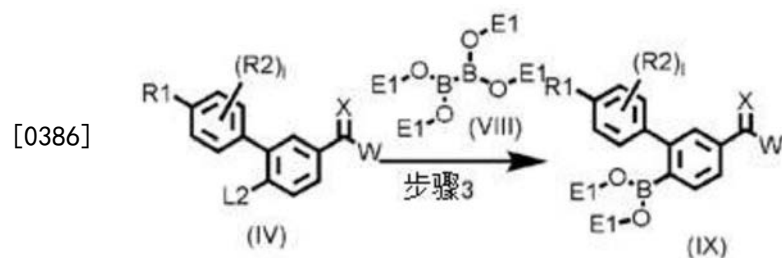
[0381] $\text{---} \text{B} \text{---} (\text{R}4)_n$ 的反应。

[0382] 步骤2:Suzuki反应

[0383] 该步骤表示用式 (IV) 表示的化合物通过Suzuki反应来制备式 (I') 表示的化合物的方法。

[0384] 该步骤可以如步骤1进行。当L2(如果已经首先进行了将L2转化成 $\text{---} \text{B} \text{---} (\text{R}4)_n$ 的反应,则L1)为硼酸或硼酸酯衍生物时,将化合物 (VI) 用于反应。

[0385] (VI) 中的L3与步骤1中的L1和L2相同,相对于每摩尔式 (IV) 表示的化合物,(VI) 的用量通常为1-10摩尔,并且优选1-5摩尔。



[0387] 步骤3:硼酸酯化反应

[0388] 该步骤表示用于制备式 (IX) 表示的化合物的方法,其中在过渡金属催化剂和碱的存在下、任选地使用配体,L2已使用式 (IV) 表示的化合物和乙硼烷化合物 (VIII) 通过硼酸酯化反应被转化成硼酸酯。

[0389] 相对于每摩尔式 (IV) 表示的化合物,乙硼烷化合物 (VIII) 的用量为1-10摩尔,并且优选1-5摩尔。

[0390] 过渡金属催化剂可以与步骤1中的相同。

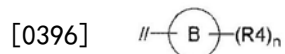
[0391] 作为碱,除了步骤1所述的那些之外,可以使用乙酸钾、乙酸钠等。

[0392] 配体可以与步骤1中的相同,优选二氧化硅-SMAP。

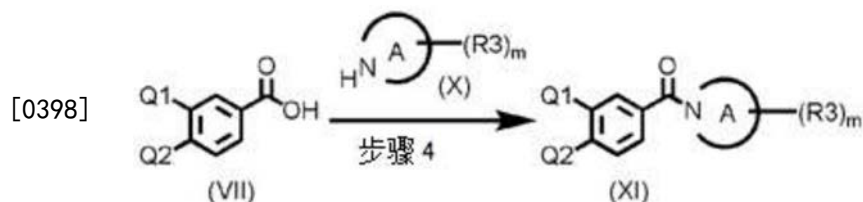
[0393] 溶剂可以与步骤1中的相同。

[0394] 反应温度通常为0-200℃,并且优选50-160℃。反应时间通常为5分钟至3天,优选5分钟至10小时。

[0395] 在实施步骤3之前,可以首先将



[0397] 引入式(II)表示的化合物中;之后,可以如步骤3进行关于L1的硼酸酯化反应。



[0399] 步骤4:酰胺化反应

[0400] 该步骤表示使用式(VII)表示的羧酸化合物、式(X)表示的胺化合物和缩合剂通过酰胺化反应制备式(XI)表示的化合物的方法。

[0401] 相对于每摩尔式(VII)表示的化合物,胺化合物(X)的用量为0.5-10摩尔,并且优选0.8-5摩尔。

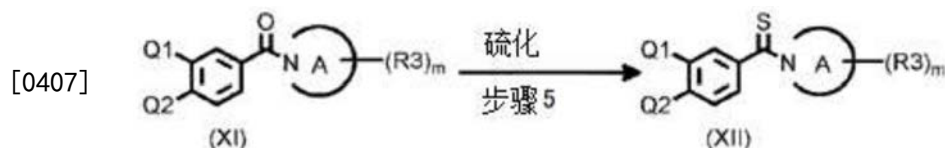
[0402] 缩合剂的实例包括苯并三唑-1-基氧基-三二甲基氨基磷盐、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺和1-羟基苯并三唑的组合、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六脒六氟磷酸酯等。相对于每摩尔式(VII)表示的化合物,加入的量通常为1-100摩尔,并且优选1-5摩尔。

[0403] 任选地在以上反应期间加入碱。碱的实例包括有机碱,如三乙胺、二异丙基乙基胺和吡啶;以及无机碱,如碳酸钾。相对于每摩尔式(VII)表示的化合物,加入量通常为1-100摩尔,优选1-10摩尔。

[0404] 溶剂不受特别限制,可以使用不会不利地影响反应的任何溶剂。溶剂的实例包括甲苯、氯仿、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、其混合物等。

[0405] 反应温度通常为-78至200℃,并且优选0至50℃。反应时间通常为5分钟至3天,优选5分钟至10小时。

[0406] 由此获得的式(XI)所示的化合物可在通过已知的分离和纯化手段如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀和色谱法的分离或纯化之后,或者不经过分离或纯化,用于进行后续步骤。



[0408] 步骤5:硫化反应

[0409] 该步骤表示通过使用式(XI)表示的化合物和硫化试剂的反应制备式(XII)表示的硫代酰胺化合物的方法。

[0410] 硫化试剂的实例包括劳森试剂等。相对于每摩尔式(XI)表示的化合物,该试剂的加入量可以为1-10摩尔,并且优选1-5摩尔。

[0411] 溶剂可以与步骤1中的相同。

[0412] 反应温度通常为0至200℃,并且优选0至100℃。反应时间通常为5分钟至3天,并且优选5分钟至10小时。

[0413] 由此获得的式(XII)所示的化合物可以在通过已知的分离和纯化手段如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀和色谱法的分离或纯化之后,或者不经过分离或纯化,用于进行后续步骤。

[0414] 取代基W和X,以及离去基团L1、L2和L3的转化可以适当地进行。

[0415] 在步骤1至5中的任一步骤中,可以适当地进行取代基的保护以及保护基团的去除或转化。例如,对于如氨基、亚氨基、羟基、羧基、羰基和酰胺基等官能团以及具有活性质子的官能团如吡啶,可以使用保护试剂,或者可以根据常规方法将保护基团引入这种官能团;之后,可以在每种生产方法的适当步骤中除去保护基团。

[0416] 氨基的保护基或者亚氨基的保护基团没有特别限制,只要其具有保护功能即可。这样的保护基团的实例包括芳烷基如苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、二苯甲基、三苯甲基和枯基;低级烷酰基如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、三氟乙酰基和三氯乙酰基;苯甲酰基;芳基烷酰基,如苯基乙酰基和苯氧基乙酰基;低级烷氧基羰基,如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和叔丁氧基羰基;芳烷氧基羰基,如对硝基苄氧基羰基和苯乙氧基羰基;低级烷基甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基;四氢吡喃基;三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;低级烷基磺酰基,如甲基磺酰基、乙基磺酰基和叔丁基磺酰基;低级烷基亚磺酰基,如叔丁基亚磺酰基;芳基磺酰基,如苯磺酰基和甲苯磺酰基;以及亚氨基团,如苯二甲酰亚氨基。具体而言,优选三氟乙酰基、乙酰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、枯基等。

[0417] 羟基的保护基团没有特别限制,只要它具有保护功能即可。这种保护基团的实例包括低级烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基;低级烷基甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基;低级烷氧基甲基,如甲氧基甲基和2-甲氧基乙氧基甲基;四氢吡喃基;三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;芳烷基,如苄基、对甲氧基苄基、2,3-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基和三苯甲基;和酰基,如甲酰基、乙酰基和三氟乙酰基。特别优选甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基和乙酰基。

[0418] 羧基的保护基团没有特别限制,只要它具有保护功能即可。这种保护基团的实例包括低级烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基;卤代低级烷基,如2,2,2-三氯乙基;低级链烯基,如烯丙基;三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;和芳烷基,例如苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、二苯甲基和三苯甲基。特别优选甲基、乙基、叔丁基、烯丙基、苄基、对甲氧基苄基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基等。

[0419] 羰基的保护基团没有特别限制,只要它具有保护功能即可。这种保护基团的实例包括亚乙基缩酮、三亚甲基缩酮、二甲基缩酮、亚乙基缩醛、三亚甲基缩醛、二甲基缩醛等缩酮和缩醛。

[0420] 酰胺基的保护基团或具有活性质子的官能团如吡啶的保护基团没有特别限制,只要它具有保护功能即可。这种保护基团的实例包括低级烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基;低级烷基甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基;低级烷氧基甲

基,如甲氧基甲基和2-甲氧基乙氧基甲基;四氢吡喃基;三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;芳烷基,如苄基、对甲氧基苄基、2,3-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基和三苯甲基;和酰基,如甲酰基、乙酰基和三氟乙酰基。特别优选甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基和乙酰基。

[0421] 用于除去这种保护基团的方法可以根据保护基团的类型、目标化合物(I)的稳定性等而变化。例如,可以使用以下方法:根据出版物(Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,T.W.Green,John Wiley&Sons(1999))中公开的方法或类似方法使用酸或碱进行溶剂分解,即包括与0.01摩尔或大大过量的酸,优选三氟乙酸、甲酸或盐酸反应,或与等摩尔至大大过量摩尔量的碱,优选氢氧化钾或氢氧化钙反应的方法;使用金属氢化物复合物的化学还原等;或使用钨-碳催化剂,雷尼镍催化剂的催化还原等。

[0422] 本发明的化合物可以通过常见的分离和纯化手段容易地分离和纯化。这样的手段的实例包括溶剂萃取、重结晶、制备型反相高效液相色谱法、柱色谱法、制备型薄层色谱法等。

[0423] 当本发明化合物具有异构体如旋光异构体、立体异构体、旋转异构体和互变异构体时,除非另有说明,否则任何异构体及其混合物都包括在本发明化合物的范围内。例如,当本发明化合物具有旋光异构体时,除非另有说明,否则由外消旋混合物分离的旋光异构体也包括在本发明化合物的范围内。通过已知的合成和分离方法(例如浓缩、溶剂萃取和柱色谱法、重结晶)可以将每种这样的异构体作为单一化合物获得。

[0424] 如上所述,除非另有说明,本发明的化合物包括所有的对映异构体及其混合物。本发明的化合物可以是R和S对映体的混合物。这样的混合物可以是包含90%或更多、95%或更多、或99%或更多的R对映异构体的混合物;包含90%或更多、95%或更多、或99%或更多的S对映体的混合物;等等。

[0425] 手性拆分的方法包括例如:使手性拆分剂作用于本发明化合物以形成盐并使用所得盐的溶解度差异等拆分一种对映异构体的非对映异构体方法;将一种对映异构体加入到外消旋物的过饱和溶液中作为结晶用晶种的优先结晶方法;和柱色谱法如使用手性柱的HPLC。可以用于非对映异构体方法的手性拆分剂可以适当地选自:例如,酸拆分剂如酒石酸、苹果酸、乳酸、扁桃酸、10-樟脑磺酸及其衍生物;以及碱性拆分剂如番木鳖碱、土的宁(strychnine)、奎宁等生物碱类化合物,氨基酸衍生物,金鸡纳啶和 α -甲基苄胺。本发明化合物的单独一种对映异构体不仅可以通过如上所述以对映异构体混合物的形式获得本发明化合物、然后进行手性拆分而获得,而且还可通过如上所述或其他方法通过手性拆分获得本发明化合物的一种对映异构体、并将其用作本发明化合物的合成原料而获得。此外,获得本发明化合物的一种对映异构体或其原料化合物的方法包括通过在产生不对称碳的反应步骤中调节催化剂等的反应条件来优先获得一种对映异构体的方法。

[0426] 本发明的化合物或其盐可以是晶体形式。单晶和多晶型晶体混合物包括在本发明化合物或其盐的范围内。这种晶体可以根据本领域已知的结晶方法通过结晶来制备。本发明的化合物或其盐可以是溶剂化物(例如水合物)或非溶剂化物。任何这样的形式都包括在本发明化合物或其盐的范围内。用同位素(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 和 ^{125}I)标记的化合物也包括在本发明化合物或其盐的范围内。

[0427] 本发明化合物或其中间体的盐是指在有机化学领域中使用的常见盐。这类盐的实

例包括当化合物具有羧基时与羧基的碱加成盐,以及当该化合物具有氨基或碱性杂环基时与氨基或碱性杂环基的酸加成盐。

[0428] 碱加成盐的实例包括碱金属盐,如钠盐和钾盐;碱土金属盐,如钙盐和镁盐;铵盐;以及有机胺盐,如三甲胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、普鲁卡因盐和N,N'-二苄基乙二胺盐等。

[0429] 酸加成盐的例子包括无机酸盐,如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐和高氯酸盐;有机酸盐,如乙酸盐、甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐和三氟乙酸盐;和磺酸盐如甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。

[0430] 由于其优异的LSD1抑制活性,本发明的化合物或其盐可作用于预防和/或治疗LSD1相关疾病的药物制剂。

[0431] “LSD1相关疾病”的实例包括以下疾病:通过消除、阻止和/或抑制LSD1功能其发病率可以降低,以及其症状可以减轻、缓解和/或完全治愈的疾病。这些疾病的实例包括但不限于恶性肿瘤等。可用本发明的化合物或其盐治疗的恶性肿瘤的类型没有特别限制。这种恶性肿瘤的实例包括头颈癌、食道癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、胆道癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸肿瘤、骨肉瘤、软组织肉瘤、白血病、骨髓增生异常综合征、慢性骨髓增殖性疾病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、皮肤癌、脑肿瘤、间皮瘤等。优选的实例包括肺癌(例如,非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、白血病和骨髓增生异常综合征。

[0432] 当本发明的化合物或其盐用作药物制剂时,如果需要,可以加入药物载体,从而根据预防和/或治疗目的形成合适的剂型。剂型的实例包括口服制剂、注射剂、栓剂、软膏、贴剂等。其中,口服制剂是优选的。这种剂型可以通过本领域技术人员通常已知的方法形成。

[0433] 作为药物载体,作为制剂材料使用的各种常规有机或无机载体材料可以作为赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂或着色剂在固体制剂中共混;或作为溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂或安抚剂在液体制剂中共混。此外,如果需要,也可以使用药物制剂添加剂,例如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂和稳定剂。

[0434] 如下制备口服固体制剂。在将赋形剂任选地与赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、掩味剂或调味剂等等加入本发明的化合物之后,通过常规方法将所得混合物配制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊等。

[0435] 赋形剂的实例包括乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素和硅酸酐。粘合剂的实例包括水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、单糖浆、液体葡萄糖、液体 α -淀粉、液体明胶、D-甘露糖醇、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、虫胶、磷酸钙、聚乙烯吡咯烷酮等。崩解剂的实例包括干淀粉、海藻酸钠、琼脂粉末、碳酸氢钠、碳酸钙、月桂基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、乳糖等。润滑剂的实例包括精制滑石、硬脂酸钠盐、硬脂酸镁、硼砂、聚乙二醇等。着色剂的实例包括氧化钛、氧化铁等。掩味剂或调味剂的实例包括蔗糖、苦橙皮、柠檬酸、酒石酸等。

[0436] 当制备用于口服给药的液体制剂时,可以将掩味剂、缓冲剂、稳定剂、调味剂等添加到本发明的化合物中;并根据常规方法将所得混合物配制成口服液体制剂、糖浆、酞剂等。

[0437] 在这种情况下,可以使用与上述那些相同的掩味剂或调味剂。缓冲剂的实例包括

柠檬酸钠等,稳定剂的实例包括黄蓍胶、阿拉伯树胶、明胶等。根据需要,这些用于口服给药的制剂可以根据本领域已知的方法用肠溶包衣或其它包衣进行包衣,以达到例如效果持久的目的。这种包衣剂的实例包括羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚氧乙二醇和吐温80(注册商标)。

[0438] 当制备注射剂时,根据需要可以将pH调节剂、缓冲剂、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等添加到本发明的化合物中;并按照常规方法将所得混合物配制成皮下、肌肉内和静脉内注射。

[0439] 可用的pH调节剂和缓冲剂的实例包括柠檬酸钠、乙酸钠、磷酸钠等。可用的稳定剂的实例包括焦亚硫酸钠、EDTA、巯基乙酸和硫羟乳酸。可用的局部麻醉剂的实例包括盐酸普鲁卡因、盐酸利多卡因等。可用的等渗剂的实例包括氯化钠、葡萄糖、D-甘露糖醇、甘油等。

[0440] 在每个这种剂量单位形式中掺入的本发明化合物的量取决于施用该化合物的患者的病症、剂型等。一般而言,在口服剂、注射剂和栓剂的情况下,相对于每剂量单位形式,本发明化合物的量分别优选为0.05-1000mg、0.01-500mg和1-1000mg。

[0441] 这种剂型中药物的日剂量取决于患者的病症、体重、年龄、性别等,不能一概而论。例如,对成人(体重50kg)而言本发明化合物的日剂量通常可以为0.05-5000mg,优选为0.1-1000mg,并且优选每天以一次剂量或以二至三次分剂量施用。

[0442] 实施例

[0443] 下面参照实施例更详细地描述本发明。但是,本发明的范围不限于这些实施例。下面通过实施例对本发明进行全面描述;然而,应该理解,技术人员可以进行各种改变和修改。因此,只要不脱离本发明的范围,这些改变和修改都包括在本发明中。

[0444] 除非另有说明,实施例中使用的各种试剂均购自商业供应商。对于硅胶柱色谱,使用由Biotage生产的SNAP-Ultra(注册商标)二氧化硅预填充柱。或者,对于碱性硅胶柱色谱,使用由Biotage生产的KP-NH(注册商标)预填充柱。通过使用AL400(400MHz;由JEOL生产),Mercury 400(400MHz;由Agilent Technologies, Inc.生产)或500-MHz Bruker Avance III HD NMR光谱仪(500MHz;Bruker)来测量NMR谱。当氘代溶剂含有四甲基硅烷时,使用四甲基硅烷作为内标。否则,使用NMR溶剂作为内标。所有的 δ 值都以ppm表示。使用由Biotage生产的Initiator进行微波反应。

[0445] 用Waters Corporation生产的Acquity SQD(四极)在以下条件下测定LCMS谱。

[0446] 柱:Acquity UPLC(注册商标)BEH C18,2.1x50mm,1.7 μ m(Waters Corporation生产)

[0447] MS检测:ESI阳性

[0448] UV检测:254和280nm

[0449] 柱流速:0.5mL/min

[0450] 流动相:水/乙腈(0.1%甲酸)

[0451] 注射体积:1 μ L

[0452] 梯度(表1)

[0453] 时间(分钟) 水 乙腈

[0454] 0 95 5

[0455] 0.1 95 5

- [0456] 2.1 5 95
- [0457] 3.0 停止
- [0458] 在下列条件下使用得自Gilson, Inc.的制备型分离系统进行制备型反相HPLC纯化。
- [0459] 柱:由Waters Corporation生产的Xselect CSH Prep C18 5 μ m OBD (19 \times 50mm) + (19 \times 100mm)
- [0460] UV检测:254nm
- [0461] 柱流速:18mL/min
- [0462] 流动相:水/乙腈(0.1%甲酸)
- [0463] 注射体积:0.1-0.5mL
- [0464] 符号表示如下。
- [0465] s:单峰
- [0466] d:双峰
- [0467] t:三重峰
- [0468] q:四重峰
- [0469] dd:双二重峰
- [0470] dt:双三重峰
- [0471] td:三二重峰
- [0472] tt:三三重峰
- [0473] ddd:两组双二重峰
- [0474] ddt:两组双三重峰
- [0475] dtd:两组三二重峰
- [0476] tdd:三组双二重峰
- [0477] m:多重峰
- [0478] br:宽
- [0479] brs:宽单峰
- [0480] THF:四氢呋喃
- [0481] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0482] DME:1,2-二甲氧基乙烷
- [0483] DMSO:二甲亚砜
- [0484] HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六脒六氟磷酸酯
- [0485] TEA:三乙胺
- [0486] WSC HCl:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0487] t-BuOH:叔丁醇
- [0488] DMAP:N,N-二甲基氨基吡啶
- [0489] Pd(PPh₃)₄:四(三苯基膦)钯(0)
- [0490] Pd(dba)₂:双(二亚苄基丙酮)钯(0)
- [0491] PCy₃:三环己基膦
- [0492] TFA:三氟乙酸

- [0493] Pd(OAc)₂: 乙酸钯
- [0494] KOAc: 乙酸钾
- [0495] PdCl₂(dppf): [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0496] PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷复合物
- [0497] DMEAD: 二-2-甲氧基乙基偶氮二甲酸酯
- [0498] PPh₃: 三苯基膦
- [0499] DMA: 二甲基乙酰胺
- [0500] MeMgBr: 甲基溴化镁
- [0501] EtMgBr: 乙基溴化镁
- [0502] MTBE: 甲基叔丁基醚
- [0503] DCM: 二氯甲烷
- [0504] Boc₂O: 二-叔丁基二甲酸酯
- [0505] NBS: N-溴代琥珀酰亚胺
- [0506] X-phos: 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0507] MeOH: 甲醇
- [0508] EtOH: 乙醇
- [0509] IPE: 二异丙基醚
- [0510] TBAF: 四丁基氟化铵
- [0511] 实施例1: 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成
- [0512] 步骤1
- [0513] 将3-溴-4-氯-苯甲酸(19g)溶解在DMF(160mL)中。在25℃下,向其加入DMAP(20g)和WSC HCl(31g),然后加入t-BuOH(38mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到3-溴-4-氯-苯甲酸叔丁酯。
- [0514] 步骤2
- [0515] 将上述步骤1中得到的3-溴-4-氯-苯甲酸叔丁酯(1.3g)溶于1,4-二噁烷(8.7mL)中。在室温下,向其加入(4-氰基苯基)硼酸(768mg)、Pd(PPh₃)₄(151mg)和2M Na₂CO₃水溶液(5.4mL),并将反应溶液在微波反应器中在120℃搅拌30分钟。然后真空浓缩反应溶液,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酸叔丁酯。
- [0516] 步骤3
- [0517] 将上述步骤2中得到的4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酸叔丁酯(1.1g)溶于1,4-二噁烷(17mL)中。在室温下,向其加入对甲苯基硼酸(932mg)、Pd(dba)₂(157mg)、磷酸三钾(1.5g)和1M PCy₃的THF溶液(0.57mL),并且反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌30分钟。加入氯仿后,滤去不溶物,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶于TFA(2mL)中。蒸出溶剂。向其加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥后,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酸。
- [0518] 步骤4

[0519] 将上述步骤3中得到的3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酸(10mg)、N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(6mg)和HATU(24mg)溶解于THF(0.5mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.013mL),随后在50℃下搅拌过夜。将反应溶液真空浓缩,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0520] 步骤5

[0521] 将上述步骤4中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,通过LCMS确认反应的进行,然后进行真空浓缩。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0522] 实施例2:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0523] 将实施例1(步骤5)中获得的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈(6mg)溶于THF(0.8mL)。在室温下,向其加入劳森试剂(3.8mg),随后在室温下搅拌30分钟。向其加入氯仿,并将混合物用碳酸氢钠水分配。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0524] 实施例3:4-[5-(4-氨基哌啶-1-羰基)-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0525] 步骤1

[0526] 将实施例1(步骤3)中得到的3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酸(20mg)溶于THF(1mL)中。在室温下,向其加入N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(13mg)、HATU(49mg)和TEA(0.027mL),然后在50℃下搅拌过夜。将反应溶液真空浓缩,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酰基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯。

[0527] 步骤2

[0528] 将上述步骤1中得到的N-[1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酰基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(30mg)溶解于TFA(0.3mL)中,通过LCMS确认反应的进行,然后进行真空浓缩。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0529] 实施例4:4-[5-(2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基)-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0530] 使用2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1的步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0531] 实施例5:4-[5-(2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-羰基)-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0532] 使用2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0533] 实施例6:4-[5-(3,8-二氮杂螺[4.4]壬烷-8-羰基)-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0534] 使用3,8-二氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0535] 实施例7:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(对甲苯

基) 苯基] 苯甲腈的合成

[0536] 步骤1

[0537] 将3-溴-4-氯-苯甲酸(500mg)溶解于DMA(5.3mL)中。在室温下,向其加入HATU(1g),TEA(0.59mL)和N-[(3-外型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(480mg),随后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-外型)-8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0538] 步骤2

[0539] 将以上步骤1中得到的N-[(3-外型)-8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg)溶解于1,4-二噁烷(2.3mL)中。在室温下,向其加入(4-氰基苯基)硼酸(60mg)、Pd(PPh₃)₄(16mg)和2M Na₂CO₃水溶液(1.1mL),并将反应溶液在微波反应器中在120℃搅拌30分钟。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-外型)-8-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0540] 步骤3

[0541] 将上述步骤2中得到的N-[(3-外型)-8-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于1,4-二噁烷(0.322mL)中。在室温下,向其加入对甲苯基硼酸(5.3mg),Pd(dba)₂(0.93mg)、1M PCy₃的THF溶液(0.003mL)和磷酸三钾(21mg),并且反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌30分钟。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0542] 步骤4

[0543] 将上述步骤3中得到的N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,通过LCMS确认反应的进行,然后进行真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0544] 实施例8:4-[5-[(3S)-3-氨基-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0545] 用N-[(3S)-3-甲基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0546] 实施例9:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(2-氯-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0547] 步骤1

[0548] 将3-溴-4-氯-苯甲酸(10g)溶解于DMA(85mL)中。在室温下,向其加入HATU(24g)、TEA(12mL)和N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(8.7g),然后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0549] 步骤2

[0550] 将上述步骤1中得到的N-[(3S)-1-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(2.2g)溶解于1,4-二噁烷(13.6mL)中。在室温下,向其加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲腈(1.5g),Pd(PPh₃)₄(189mg)和2M Na₂CO₃水溶液(6.8mL),并将反应溶液在微波反应器中在120℃下搅拌30分钟。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0551] 步骤3

[0552] 将上述步骤2中得到的N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(500mg)溶解于1,4-二噁烷(9.8mL)中。在室温下,向其加入Pd(OAc)₂(26mg)、K₂OAc(346mg)、双(频哪醇合)二硼(596mg)和二氧化硅-SMAP(150mg),随后在160℃搅拌过夜。使混合物通过硅藻土,并将滤液真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0553] 步骤4

[0554] 将上述步骤3中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)、1-溴-2-氯-4-甲基-苯(12mg)和Pd(PPh₃)₄(1.7mg)悬浮于1,4-二噁烷(1.5mL)中。在室温下,向其加入2M Na₂CO₃水溶液(0.7mL),然后在120℃下搅拌30分钟。将反应液过滤后,蒸出溶剂,得到N-[(3S)-1-[4-(2-氯-4-甲基-苯基)-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0555] 步骤5

[0556] 将上述步骤4中得到的N-[(3S)-1-[4-(2-氯-4-甲基-苯基)-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,通过LCMS确认反应的进行,然后进行真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0557] 实施例10:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(3-氯-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0558] 使用4-溴-2-氯-1-甲基-苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0559] 实施例11:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0560] 用4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0561] 实施例12:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-甲基-2-硝基-苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0562] 步骤1

[0563] 向其加入实施例9(步骤2)中得到的N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)、4-甲基-2-硝基苯基硼酸频哪醇酯(18mg)、Pd(dba)₂

(1.6mg)、1M PCy₃的THF溶液(0.003mL)和磷酸三钾(15mg),并将反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌30分钟。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-甲基-2-硝基-苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0564] 步骤2

[0565] 在室温下,将在以上步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-甲基-2-硝基-苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg)溶解于TFA(0.3mL)中,通过LCMS确认反应的进行,然后进行真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0566] 实施例13:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0567] 用1-溴-4-(二氟甲基)苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0568] 实施例14:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0569] 用[4-(三氟甲基)苯基]硼酸代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸频哪醇酯,重复实施例12步骤1至2的程序,得到标题化合物。

[0570] 实施例15:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(2-氟-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0571] 步骤1

[0572] 将实施例9(步骤2)中得到的N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.7g)溶解于1,4-二噁烷(20mL)中。在室温下,将(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸(980mg)、Pd(dba)₂(110mg),1M PCy₃的THF溶液(0.4mL)和磷酸三钾(2.5g)加入其中,并将反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌45分钟。将混合物用NH-硅胶纯化,用甲醇/乙酸乙酯洗涤,蒸出溶剂,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(2-氟-4-甲基-苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0573] 步骤2

[0574] 将在以上步骤1中得到获得的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(2-氟-4-甲基-苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.7g)溶解于TFA(44mL)中,接着搅拌10分钟。蒸出溶剂,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0575] 实施例16:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0576] 步骤1

[0577] 将实施例9(步骤1)中得到的N-[(3S)-1-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(14g)溶解于1,4-二噁烷(87mL)中。在室温下,向其加入(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸(6.3g),Pd(PPh₃)₄(1.2g)和2M Na₂CO₃水溶液(44mL),随后在90℃搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0578] 步骤2

[0579] 将上述步骤1中得到的N-[(3S) -1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (48mg) 溶解于1,4-二噁烷 (0.5mL) 中。在室温下,向其加入对甲苯基硼酸 (29mg)、Pd (dba)₂ (3.1mg)、1M PCy₃的THF溶液 (0.005mL) 和磷酸三钾 (68mg),并且反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌45分钟。混合物通过NH-硅胶纯化,并用甲醇/乙酸乙酯洗涤,蒸出溶剂,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0580] 步骤3

[0581] 向以上步骤2得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (48mg) 中加入TFA (1.2mL),随后搅拌10分钟。蒸出溶剂,残余物用反相HPLC (流动相:水/乙腈) 纯化,得到标题化合物。

[0582] 实施例17:4-[5-[(3-内型) -3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1] 辛烷-8-羰基]-2-(对甲苯基) 苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0583] 步骤1

[0584] 将3-溴-4-氯-苯甲酸 (700mg) 溶解于THF (15mL) 中。在室温下,向其加入HATU (1.2g)、TEA (0.83mL) 和N-[(3-内型) -8-氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (700mg),随后在50℃下搅拌1小时。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱 (流动相:己烷/乙酸乙酯) 纯化,得到N-[(3-内型) -8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0585] 步骤2

[0586] 将在以上步骤1中得到的N-[(3-内型) -8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (1.2g) 溶解于1,4-二噁烷 (6.7mL) 中。在室温下,向其加入(4-氰基-3-氟-苯基) 硼酸 (461mg),PdCl₂(dppf) (58mg) 和2M Na₂CO₃水溶液 (3.3mL),随后在95℃下搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱 (流动相:己烷/乙酸乙酯) 纯化,得到N-[(3-内型) -8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0587] 步骤3

[0588] 将以上步骤2中得到的N-[(3-内型) -8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (17mg) 溶解于1,4-二噁烷 (0.5mL) 中。在室温下,向其加入对甲苯基硼酸 (9.6mg)、Pd (dba)₂ (1.6mg)、磷酸三钾 (15mg) 和1M PCy₃的THF溶液 (0.004mL),并将混合物在微波反应器中在160℃下搅拌30分钟。将反应溶液通过NH-硅胶过滤,蒸出滤液的溶剂,得到N-[(3-内型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0589] 步骤4

[0590] 将以上步骤3中得到的N-[(3-内型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (15mg) 溶解于TFA (0.3mL) 中,通过LCMS确认反应的进行,随后进行真空浓缩。残余物用反相HPLC (流动相:水/乙腈) 纯化,得到标题化合物。

[0591] 实施例18:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(1-甲基吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0592] 步骤1

[0593] 将实施例7(步骤1)中得到的N-[(3-外型)-8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg)溶解于1,4-二噁烷(1.7mL)中。在室温下,向其加入(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸(123mg),PdCl₂(dppf)(17mg)和2M Na₂CO₃水溶液(0.85mL),并将反应溶液在微波反应器中在120℃下搅拌30分钟。向其加入乙酸乙酯,将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。在用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-外型)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0594] 步骤2

[0595] 将以上步骤1中得到的N-[(3-外型)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg)溶解于1,4-二噁烷(0.5mL)中。在室温下,将(1-甲基吡啶-5-基)硼酸(7.2mg)、Pd(dba)₂(0.9mg)、磷酸三钾(8.8mg)和1M PCy₃的THF溶液(0.002mL)加入其中,并将反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌30分钟。将反应溶液通过NH-硅胶过滤,蒸出滤液的溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(1-甲基吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0596] 步骤3

[0597] 将步骤2中得到的N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(1-甲基吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应的进行,之后进行真空浓缩。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0598] 实施例19:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]-2,6-二氟-苯甲腈的合成

[0599] 步骤1

[0600] 将4-溴-3-氯-苯甲酸(2g)溶解于DMA(17mL)中。在室温下,向其加入HATU(4.8g)、TEA(2.4mL)和N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.7g),随后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-(4-溴-3-氯-苯甲酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0601] 步骤2

[0602] 将以上步骤1中得到的N-[(3S)-1-(4-溴-3-氯-苯甲酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯溶解于1,4-二噁烷(10.6mL)中。在室温下,向其加入Pd(PPh₃)₄(147mg),2M Na₂CO₃水溶液(5.3mL)和对甲苯基硼酸(693mg),并将反应溶液在微波反应器中在120℃下搅拌30分钟。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[3-氯-4-(对甲苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯基。

[0603] 步骤3

[0604] 将以上步骤2中得到的N-[(3S) -1-[3-氯-4-(对甲苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯基 (666mg) 溶解于1,4-二噁烷 (16mL) 中。在室温下,向其加入Pd(OAc)₂ (36mg)、K₂OAc (473mg)、双(频哪醇合)二硼(815mg)和1M PCy₃的THF溶液(0.24mL)。在脱气和氮气置换后,将混合物在80℃下搅拌过夜。将反应溶液通过硅藻土,蒸出滤液的溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S) -1-[4-(对甲苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0605] 步骤4

[0606] 将以上步骤3中得到的N-[(3S) -1-[4-(对甲苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (15mg)、4-溴-2,6-二氟-苯甲腈 (12.9mg) 和Pd(PPh₃)₄ (1.7mg) 悬浮于1,4-二噁烷 (1.5mL) 中。在室温下,向其加入2M Na₂CO₃水溶液 (0.7mL),并将反应溶液在微波反应器中在120℃下搅拌30分钟。将反应溶液过滤,蒸出溶剂,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3,5-二氟-苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸甲酯。

[0607] 步骤5

[0608] 将以上步骤4中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3,5-二氟-苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸甲酯 (15mg) 溶解于TFA (0.3mL) 中,用LCMS确认反应进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0609] 实施例20:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0610] 步骤1

[0611] 将1-溴-2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯 (4.5g) 悬浮于1,4-二噁烷 (48mL) 中,然后搅拌。然后,向其加入双(频哪醇合)二硼(7.4g),K₂OAc (3.8g) 和PdCl₂(dppf) (0.71g),然后在90℃下搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,使混合物通过硅藻土,滤出物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷。

[0612] 步骤2

[0613] 将实施例16(步骤1)中得到的N-[(3S) -1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (150mg)、以上步骤1中得到的2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (189mg)、Pd(dba)₂ (15mg)、磷酸三钾 (144mg) 和1M PCy₃的THF溶液 (0.034mL) 溶解于1,4-二噁烷 (3.8mL) 中。将反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌45分钟。反应溶液用NH-硅胶过滤,蒸出滤液的溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0614] 步骤3

[0615] 将以上步骤2中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (150mg) 溶解于TFA (10mL) 中,用LCMS确认反应进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0616] 实施例21:4-[5-[(3-内型) -3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1] 辛烷-8-羰基]-2-(2-氟-

4-甲基-苯基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0617] 用(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸代替对甲苯基硼酸,重复实施例17步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0618] 实施例22:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0619] 步骤1

[0620] 将实施例1(步骤1)中获得的3-溴-4-氯-苯甲酸叔丁酯(1.00g)溶解于1,4-二噁烷(8.6mL)中。在室温下,向其加入(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸(509mg),Pd(PPh₃)₄(119mg)和2M Na₂CO₃水溶液(4.3mL),并且反应溶液在微波反应器中在120℃下搅拌30分钟。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸叔丁酯。

[0621] 步骤2

[0622] 将以上步骤1中得到的4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸叔丁酯(1.00g)溶解于1,4-二噁烷(15mL)中。在室温下,将实施例20(步骤1)中得到的2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.69g)、Pd(dba)₂(138mg)、磷酸三钾(1.28g)和1M PCy₃的THF溶液(0.30mL)加入其中,并将反应溶液在微波反应器中在160℃下搅拌30分钟。加入氯仿后,滤去不溶物,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解于TFA(2mL)中,蒸出溶剂。向其加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥后,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸。

[0623] 步骤3

[0624] 将以上步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸(10mg)、N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(5.8mg)和HATU(19mg)溶解于THF(0.5mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.007mL),然后在50℃下搅拌过夜。将反应溶液真空浓缩,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0625] 步骤4

[0626] 将以上步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(10.9mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0627] 实施例23:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0628] 步骤1

[0629] 将实施例18(步骤1)中得到的N-[(3-外型)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(270mg)溶解于1,4-二噁烷(2.8mL)中。在室温下,向其加入Pd(OAc)₂(2.5mg)、KOAc(164mg)、双(频哪醇合)二硼(283mg)和二氧化硅-SMAP(4.6mg),然后在150℃下搅拌过夜。使混合物通过硅藻土,并将滤液真空浓缩。残

余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-外型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0630] 步骤2

[0631] 将以上步骤1中得到的N-[(3-外型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg)、5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶(4.8mg)和PdCl₂(dppf)(0.71mg)悬浮于1,4-二噁烷(0.5mL)中。在室温下,向其加入磷酸三钾(11mg),随后在125℃下搅拌45分钟。将反应溶液过滤后,蒸出溶剂,得到N-[(3-外型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0632] 步骤3

[0633] 将上述步骤2中得到的N-[(3-外型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(8mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0634] 实施例24:4-[5-[(3-外型) -3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基) 苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0635] 步骤1

[0636] 将实施例23(步骤1)中得到的N-[(3-外型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg)溶解于1,4-二噁烷(0.5mL)中。在室温下,向其加入5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶(4.8mg),PdCl₂(dppf)(0.71mg)和磷酸三钾(11mg),并将混合物在微波反应器在125℃下搅拌45分钟。将反应溶液过滤,蒸出溶剂,得到N-[(3-外型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0637] 步骤2

[0638] 上述步骤1中得到的N-[(3-外型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0639] 实施例25:4-[5-[(3S) -3-氨基-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0640] 步骤1

[0641] 将实施例22(步骤2)中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯甲酸(10mg)和N-[(3S) -3-甲基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(5.1mg)溶解于THF(0.5mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.011mL)和HATU(19mg),然后在50℃下搅拌过夜。将反应溶液真空浓缩,蒸出溶剂,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯甲酰基]-3-甲基-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0642] 步骤2

[0643] 将以上步骤1中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基) -4-[2-氟-4-(2-甲氧

基乙基)苯基]苯甲酰基]-3-甲基-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应的进行,然后进行真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0644] 实施例26:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0645] 步骤1

[0646] 将实施例22(步骤2)中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸(10mg)、N-[(3-外型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(5.8mg)溶解于THF(0.5mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.011mL)和HATU(19mg),然后在50℃下搅拌过夜。将反应溶液真空浓缩,蒸出溶剂,得到N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0647] 步骤2

[0648] 将以上步骤1中得到的N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0649] 实施例27:4-[5-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0650] 用3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯代替N-[(3-外型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0651] 实施例28:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0652] 步骤1

[0653] 将2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸甲酯(500mg)溶解于THF(2.2mL)中。在-30℃下,向其滴加3M MeMgBr的乙醚溶液(5.40mL),并在室温下搅拌过夜。将反应溶液导入氯化铵水溶液中,加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物用硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯=10%→50%)纯化,得到1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇。

[0654] 步骤2

[0655] 将实施例23(步骤1)中得到的N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(68mg)、以上步骤1中得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(107mg)和Pd(PPh₃)₄(6.42mg)悬浮于1,4-二噁烷(0.93mL)中。在室温下,向其加入2M Na₂CO₃水溶液(0.46mL),然后在125℃下搅拌45分钟。将反应溶液过滤后,蒸出溶剂,得到N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0656] 步骤3

[0657] 将以上步骤2中获得的N-[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-

羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(90mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应的进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0658] 实施例29:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(羟基甲基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0659] 步骤1

[0660] 将[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]甲醇(500mg)和DMAP(26mg)溶解于THF(7.1mL)中,接着加入TEA(0.74mL)。在室温下,向其加入乙酰氯(0.23mL),随后搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]乙酸甲酯。

[0661] 步骤2

[0662] 将实施例9(步骤2)中得到的N-[(3S) -1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg)和以上步骤1中得到的[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]乙酸甲酯(130mg)溶解于1,4-二噁烷(1.2mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(6.8mg),磷酸三钾(100mg)和1M PCy₃的THF溶液(0.02mL),并将混合物在微波反应器中在160℃下搅拌1小时。用NH-硅胶过滤反应溶液,蒸出滤液的溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯=30%→100%)纯化,得到[4-[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]乙酸甲酯。

[0663] 步骤3

[0664] 将以上步骤2中得到的[4-[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]乙酸甲酯(100mg)溶解于MeOH(2mL)中。在室温下,向其加入K₂CO₃(65mg),然后在室温下搅拌30分钟。加入氯仿,混合物依次用饱和氯化铵水溶液和饱和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯=40%→100%)纯化,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(羟基甲基)苯基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0665] 步骤4

[0666] 将以上步骤3中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(羟基甲基)苯基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应的进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0667] 实施例30:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0668] 步骤1

[0669] 将1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯(450mg)溶解于1,4-二噁烷(5.2mL)中。然后,向其加入双(频哪醇合)二硼(797mg),KOAc(411mg)和PdCl₂(dppf)(77mg),然后在90℃下搅拌过夜。加入乙酸乙酯,使混合物通过硅藻土,依次用水和饱和盐水洗涤滤液。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯=2%→20%)纯化,得到2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷。

[0670] 步骤2

[0671] 将实施例9(步骤2)中得到的N-[(3S) -1-[4-氯-3-(4-氰基苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯(300mg)、上述步骤1中得到的2-[4-(2-甲氧基乙基) 苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(369mg) 溶解于1,4-二噁烷(2mL) 中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(32mg),磷酸三钾(300mg) 和1M PCy₃的THF溶液(0.07mL),并将混合物在微波反应器中在160℃下搅拌45分钟。将反应溶液通过硅藻土,蒸出滤液的溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈) 纯化,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0672] 步骤3

[0673] 将在以上步骤2中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-甲氧基乙基) 苯基] 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯(15mg) 溶解于TFA(0.3mL) 中,用LCMS确认反应的进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈) 纯化,得到标题化合物。

[0674] 实施例31:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-羟基乙基) 苯基] 苯基] 苯甲腈的合成

[0675] 用2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基] 乙醇代替[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基] 甲醇,重复实施例29步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0676] 实施例32:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(3-羟基丙基) 苯基] 苯基] 苯甲腈的合成

[0677] 用3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基] 丙-1-醇代替[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基] 甲醇,重复实施例29步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0678] 实施例33:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-[1-(羟基甲基) 环丙基] 苯基] 苯基] 苯甲腈的合成

[0679] 用(1-(4-溴苯基) 环丙基) 甲醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0680] 实施例34:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯基] 苯基] 苯甲腈的合成

[0681] 用1-(4-溴苯基)-2-甲基丙-2-醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0682] 实施例35:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-羟基丙氧基) 苯基] 苯基] 苯甲腈的合成

[0683] 步骤1

[0684] 用(4-苄氧基苯基) 硼酸代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸频哪醇酯,重复实施例12步骤1的程序,得到N-[(3S) -1-[4-(4-苄氧基苯基)-3-(4-氰基苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

[0685] 步骤2

[0686] 将以上步骤1中得到的N-[(3S) -1-[4-(4-苄氧基苯基)-3-(4-氰基苯基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯(800mg) 和氢氧化钡-碳(160mg) 悬浮于EtOH(20mL) 中,进行氢置换后,在室温下搅拌6小时。使反应溶液通过硅藻土,并蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱

色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-羟基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0687] 步骤3

[0688] 将以上步骤2中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-羟基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于DMF(0.5mL)中。在室温下,向其加入 K_2CO_3 (6.4mg)和2-甲基环氧乙烷(5.4mg),然后在120°C下搅拌2小时。加入乙酸乙酯,得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-羟基丙氧基)苯基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0689] 步骤4

[0690] 将以上步骤3中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-羟基丙氧基)苯基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应进行,然后进行真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0691] 实施例36:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(2-氟-4-甲基-苯基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0692] 用(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0693] 实施例37:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0694] 步骤1

[0695] 将实施例16(步骤1)中得到的N-[(3S) -1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(4g)溶解于1,4-二噁烷(45mL)中。在室温下,向其加入Pd(OAc)₂(0.40g)、KOAc(2.7g)、双(频哪醇合)二硼(4.6g)和二氧化硅-SMAP(0.72g),然后在150°C下搅拌18个小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0696] 步骤2

[0697] 将以上步骤1中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(30mg)和实施例28(步骤1)中得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(28mg)溶解于1,4-二噁烷(0.8mL)中。在室温下,向其加入Pd(PPh₃)₄(3.2mg)和2M Na₂CO₃水溶液(0.4mL),并将混合物在微波反应器中在120°C下搅拌30分钟。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。加入乙酸乙酯,得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0698] 步骤3

[0699] 将以上步骤2中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg)溶解于MeOH(1mL)中。在室温下,向其加入12M HCl水溶液(1mL),然后在室温下搅拌30分钟。通过加入水(1mL)和

2M氢氧化钠水溶液(6mL)中和反应溶液。加入氯仿,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。之后,蒸出溶剂,得到标题化合物。

[0700] 实施例38:2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-(9-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基)苯基]苯甲腈的合成

[0701] 使用9-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0702] 实施例39:4-[5-(2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0703] 使用2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0704] 实施例40:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0705] 用1-(4-溴苯基)-2-甲基丙-2-醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0706] 实施例41:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0707] 步骤1

[0708] 将实施例22(步骤1)中得到的4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸叔丁酯(300mg)溶解于1,4-二噁烷(5mL)中。在室温下,向其加入Pd(OAc)₂(40mg)、KOAc(300mg)、双(频哪醇合)二硼(500mg)和二氧化硅-SMAP(50mg),然后在100°C下搅拌26小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯。

[0709] 步骤2

[0710] 将上述步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(100mg)溶解于DCM(1.2mL)中。在室温下,向其加入TFA(1.00mL),然后在室温下搅拌30分钟。将反应溶液真空浓缩,蒸出溶剂。加入氯仿,混合物用水洗涤并用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸。

[0711] 步骤3

[0712] 将以上步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸(500mg)和N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(308mg)溶解于THF(4.5mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.57mL)和HATU(1g),随后在50°C下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0713] 步骤4

[0714] 将在以上步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸

叔丁酯(30mg)和实施例28(步骤1)中得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(19mg)溶解于1,4-二噁烷(0.5mL)中。在室温下,向其加入Pd(PPh₃)₄(18mg)和2M Na₂CO₃水溶液(0.3mL),并将混合物在微波反应器中在120℃下搅拌30分钟。收集反应溶液的上清液,通过NH-硅胶过滤,蒸出溶剂,得到N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0715] 步骤5

[0716] 将以上步骤4中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于MeOH(0.5mL)中。在室温下,向其加入12M HCl水溶液(0.5mL),然后在室温下搅拌30分钟。然后,向其加入水和2M氢氧化钠水溶液(3mL),将混合物分配并用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0717] 实施例42:4-[5-[(3S)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0718] 用(S)-甲基(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0719] 实施例43:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-苄氧基苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0720] 用1-(苄氧基)-4-溴苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0721] 实施例44:1-[4-[4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]-N-苯基-环丙烷甲酰胺的合成

[0722] 用1-(4-溴苯基)-N-苯基环丙烷甲酰胺代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0723] 实施例45:2-[4-[4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]乙酸乙酯的合成

[0724] 步骤1

[0725] 使用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙醇代替[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]甲醇,重复实施例29步骤1的程序,得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)乙酸苯乙酯。

[0726] 步骤2

[0727] 使用以上步骤1中得到的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)乙酸苯乙酯代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸频哪醇酯,重复实施例12步骤1至2的程序,得到标题化合物。

[0728] 实施例46:4-[2-[4-(2-羟基乙基)苯基]-5-[(3S)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0729] 步骤1

[0730] 用在实施例45(步骤1)中得到的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)乙酸苯乙酯代替对甲苯基硼酸,并用(S)-甲基(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-

[(3S) -吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1的步骤1至5的程序,得到2-[4-[2-(4-氰基苯基)-4-[(3S) -3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基]苯基]乙酸乙酯。

[0731] 步骤2

[0732] 用以上步骤1中得到的2-[4-[2-(4-氰基苯基)-4-[(3S) -3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基]苯基]乙酸乙酯代替[4-[4-[(3S) -3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]乙酸甲酯,重复实施例29步骤3的步骤,得到标题化合物。

[0733] 实施例47:4-[2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-[(3S) -3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0734] 步骤1

[0735] 用(4-(2-甲氧基乙基)苯基)硼酸代替对甲苯基硼酸,并用(S)-甲基(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S) -吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0736] 实施例48:4-[5-[(3S) -3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-[4-[1-(羟基甲基)环丙基]苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0737] 用[4-[1-(羟基甲基)环丙基]苯基]硼酸代替对甲苯基硼酸,并用(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替N-[(3S) -吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0738] 实施例49:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(3-氟-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0739] 用(3-氟-4-甲基-苯基)硼酸代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸频哪醇酯,重复实施例12步骤1至2的程序,得到标题化合物。

[0740] 实施例50:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-氯苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0741] 用1-溴-4-氯-苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0742] 实施例51:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-溴苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0743] 用1,4-二溴苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0744] 实施例52:5'-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4''-甲基-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈的合成

[0745] 使用(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3S) -吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0746] 实施例53:4-[2-[4-(2-氨基乙基)苯基]-5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0747] 步骤1

[0748] 将实施例9(步骤3)中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg)溶解于1,4-二噁烷(0.48mL)中。在室温下,向其加入2-(4-溴苯基)乙胺(29mg),Pd(PPh₃)₄(3.4mg)和2M

Na₂CO₃水溶液(0.24mL),并将混合物在微波反应器中在120℃反应30分钟。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[4-[4-(2-氨基乙基)苯基]-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0749] 步骤2

[0750] 将步骤1中得到的N-[(3S)-1-[4-[4-(2-氨基乙基)苯基]-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应的进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0751] 实施例54:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-碘苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0752] 使用1,4-二碘代苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0753] 实施例55:N-[2-[4-[4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]乙基]乙酰胺的合成

[0754] 将实施例53(步骤1)中获得的N-[(3S)-1-[4-[4-(2-氨基乙基)苯基]-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于THF中。在室温下,向其加入TEA(0.02mL),然后加入乙酰氯(4.6mg),然后在室温下搅拌1小时。向残余物中加入TFA,用LCMS确认反应进行,然后真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0755] 实施例56:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-丙基苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0756] 用(4-丙基苯基)硼酸代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸频哪醇酯,重复实施例12步骤1至2的程序,得到标题化合物。

[0757] 实施例57:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(2-萘基)苯基]苯甲腈的合成

[0758] 用2-萘基硼酸代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸频哪醇酯,重复实施例12步骤1至2的程序,得到标题化合物。

[0759] 实施例58:4-[2-[4-[1-(羟基甲基)环丙基]苯基]-5-[(3S) -3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0760] 用[4-[1-(羟基甲基)环丙基]苯基]硼酸代替对甲苯基硼酸,并用(S)-甲基(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0761] 实施例59:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-[1-(羟基环丙基)甲基]苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0762] 用1-[4-(溴苯基)甲基]环丙醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0763] 实施例60:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-甲基丙-1-烯基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0764] 用1-溴-4-(2-甲基丙-1-烯基)苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0765] 实施例61:4-[5-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(3-羟基-3-甲基-丁基)苯

基]苯基]苯甲腈的合成

[0766] 用4-(4-溴苯基)-2-甲基-丁-2-醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0767] 实施例62:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-[2-(1-羟基环丙基)乙基]苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0768] 用1-[2-(4-溴苯基)乙基]环丙醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的方法,得到标题化合物。

[0769] 实施例63:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-羟基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0770] 使用2-(4-溴苯基)乙醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0771] 实施例64:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0772] 使用在实施例28(步骤1)中获得的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9中步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0773] 实施例65:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(3-羟基-3-甲基-丁基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0774] 使用2-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]丁-2-醇代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0775] 实施例66:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-[1-(甲氧基甲基)环丙基]苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0776] 用1-溴-4-[1-(甲氧基甲基)环丙基]苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0777] 实施例67:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-[(1-羟基环丙基)甲基]苯基]苯基]苯甲腈的合成[0778] 步骤1

[0779] 将甲基-2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸酯(500mg)和异丙氧基钛(0.84mL)溶解于THF(5mL)中。在0℃下,向其滴加3M EtMgBr的二乙醚溶液(1.9mL),并在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-[4-溴-3-氟-苯基]甲基环丙醇。

[0780] 步骤2

[0781] 使用以上步骤1中得到的1-[4-溴-3-氟-苯基]甲基环丙醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0782] 实施例68:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-[1-(1-羟基环丙基)环丙基]苯基]苯基]苯甲腈的合成[0783] 步骤1

[0784] 用1-(4-溴苯基)环丙烷甲酸甲酯代替甲基-2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸酯,重复实施例67步骤1的程序,得到1-[1-(4-溴苯基)环丙基]环丙醇。

[0785] 步骤2

[0786] 使用以上步骤1中得到的1-[1-(4-溴苯基)环丙基]环丙醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0787] 实施例69:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0788] 使用实施例30(步骤1)中得到的2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的步骤,得到标题化合物。

[0789] 实施例70:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基乙基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0790] 用2-(4-溴-3-氟-苯基)乙醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0791] 实施例71:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0792] 用1-溴-2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0793] 实施例72:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0794] 用2-(4-溴苯基)-2-甲基-丙-1-醇代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0795] 实施例73:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[4-(2-氟乙基)苯基]苯基]苯甲腈的合成

[0796] 用1-溴-4-(2-氟乙基)苯代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯,重复实施例9步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0797] 实施例74:4-[5-(2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0798] 用2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0799] 实施例75:4-[5-(2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0800] 用2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0801] 实施例76:4-[5-(2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0802] 用2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0803] 实施例77:4-[5-(2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基)-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0804] 用2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0805] 实施例78:4-[5-(3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈盐酸盐的合成

[0806] 用3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0807] 实施例79:4-[5-(2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0808] 用2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0809] 实施例80:4-[5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈盐酸盐的合成

[0810] 用1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0811] 实施例81:4-[5-(3,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0812] 用3,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-3-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0813] 实施例82:4-[5-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0814] 用(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0815] 实施例83:4-[5-(3,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0816] 用3,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-3-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0817] 实施例84:4-[5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0818] 用2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0819] 实施例85:4-[5-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0820] 用(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0821] 实施例86:2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0822] 用(1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0823] 实施例87:2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-

二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0824] 用(1R,4R)-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0825] 实施例88:4-[5-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0826] 用3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0827] 实施例89:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0828] 用1,3-苯并噻唑-5-基硼酸代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0829] 实施例90:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0830] 使用(1-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0831] 实施例91:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1-甲基苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0832] 用5-溴-1-甲基-苯并咪唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0833] 实施例92:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1-甲基吡唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0834] 用(1-甲基吡唑-5-基)硼酸代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0835] 实施例93:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(2-甲基吡唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0836] 用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的步骤,得到标题化合物。

[0837] 实施例94:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-硫代羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0838] 用实施例20(步骤3)中得到的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈代替4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(对甲苯基)苯基]苯甲腈,重复实施例2的程序,得到标题化合物。

[0839] 实施例95:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0840] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并咪唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0841] 实施例96:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0842] 步骤1

[0843] 将实施例37(步骤1)中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于1,4-二噁烷(0.5mL)中。在室温下,向其加入5-溴-6-氟-1-甲基-苯并三唑(9.7mg), PdCl₂(dppf)(1.0mg)和磷酸三钾(18mg),并将混合物在微波反应器中在125°C下搅拌30分钟。加入乙酸乙酯,混合物置于NH-硅胶上,用乙酸乙酯/甲醇洗涤。蒸出溶剂,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0844] 步骤2

[0845] 将以上步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg)溶解于TFA(0.3mL)中,用LCMS确认反应进行,接着真空浓缩。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0846] 实施例97:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-氟苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0847] 用1-溴-4-氟苯代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0848] 实施例98:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-氯苯基)苯基]苯甲腈的合成

[0849] 用1-溴-4-氯-苯代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0850] 实施例99:[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-[3-(4-硝基苯基)-4-(对甲苯基)苯基]甲酮的合成

[0851] 用1-溴-4-硝基-苯代替4-溴-2,6-二氟-苯甲腈,重复实施例19步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0852] 实施例100:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0853] 使用5-溴-N,N-二甲基吡啶-2-胺代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0854] 实施例101:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1-甲基苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0855] 使用5-溴-1-甲基-苯并三唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0856] 实施例102:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0857] 使用5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0858] 实施例103:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1,2-二甲基苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0859] 使用5-溴-1,2-二甲基-苯并咪唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重

复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0860] 实施例104:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(2-萘基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0861] 使用2-溴萘代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0862] 实施例105:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(8-氟-7-喹啉基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0863] 使用7-溴-8-氟喹啉代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0864] 实施例106:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0865] 使用7-溴-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0866] 实施例107:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(7-醌基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0867] 使用7-溴喹啉代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0868] 实施例108:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0869] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并咪唑代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0870] 实施例109:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0871] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并三唑代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0872] 实施例110:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0873] 使用5-溴-4-氟-1-甲基-吡啶代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0874] 实施例111:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(2-甲基吡啶-5-基)苯基]苯甲腈的合成

[0875] 用5-溴-2-甲基-2H-吡啶代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶,重复实施例23步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0876] 实施例112:2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-[(3-外型)-3-(异丙基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0877] 在25°C将丙酮(0.002mL)加入到实施例26(步骤2)中得到的4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的二氯甲烷溶液(0.05mL)中。随后,向其加入NaBH(OAc)₃(8.45mg),然后在室温下搅拌1小时。向其加入MeOH,蒸出溶剂。然后,残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标

题化合物。

[0878] 实施例113:2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]-5-[(3-外型)-3-(异丙基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0879] 用实施例28(步骤3)中得到的4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈代替4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,重复实施例112的程序,得到标题化合物。

[0880] 实施例114:4-[5-[(3S)-3-(乙基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0881] 步骤1

[0882] 将实施例96(步骤1)中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg)溶解于THF(0.5mL)中。在室温下,向其加入氢化钠(0.85mg),然后加入碘乙烷(5.58mg),将混合物在50℃下搅拌过夜,蒸出溶剂,得到(S)-(1-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)吡咯烷-3-基)(乙基)氨基甲酸叔丁酯。如此获得的产物不经纯化即用于下一步。

[0883] 步骤2

[0884] 用以上步骤1得到的(S)-(1-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)吡咯烷-3-基)(乙基)氨基甲酸叔丁酯代替[(3-外型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸酯,重复实施例26步骤2的程序,得到标题化合物。

[0885] 实施例115:2-氟-4-[2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)-5-[(3S)-3-(异丙基氨基)吡咯烷-1-羰基]苯基]苯甲腈的合成

[0886] 使用实施例96(步骤2)中得到的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈代替4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,重复实施例112的程序,得到标题化合物。

[0887] 实施例116:4-[5-[(3S)-3-(环丁基氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0888] 使用实施例96(步骤2)中得到的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈代替4-[5-[(3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈,并用环丁酮代替丙酮,重复实施例112的程序,得到标题化合物。

[0889] 实施例117:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1-甲基二氢吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0890] 使用5-溴-1-甲基-二氢吡啶代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0891] 实施例118:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0892] 使用7-溴-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0893] 实施例119:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(3-甲基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-6-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0894] 使用6-溴-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2-酮代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0895] 实施例120:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(3-甲基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-6-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0896] 使用6-溴-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2-酮代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0897] 实施例121:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0898] 使用2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基硼酸代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0899] 实施例122:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0900] 使用1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基硼酸代替对甲苯基硼酸,重复实施例16步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0901] 实施例123:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0902] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0903] 实施例124:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0904] 用5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0905] 实施例125:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0906] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并三唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0907] 实施例126:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0908] 使用5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0909] 实施例127:4-[5-[(3-外型)-3-氨基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0910] 使用N-[(3-外型)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1-4的程序,得到标题化合物。

[0911] 实施例128:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0912] 使用7-溴-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0913] 实施例129:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0914] 使用N-[(3-内型)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1至4的程序,得到标题化合物。

[0915] 实施例130:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0916] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并咪唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0917] 实施例131:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0918] 使用5-溴-N,N-二甲基吡啶-2-胺代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0919] 实施例132:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(1,3,3-三甲基-2-氧代-二氢吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0920] 使用5-溴-1,3,3-三甲基-二氢吡啶-2-酮代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0921] 实施例133:4-[5-[(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(3-甲基-2-氧代-1,3-苯并噁嗪-6-基)苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0922] 使用6-溴-3-甲基-1,3-苯并噁嗪-2-酮代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0923] 实施例134:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0924] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-1H-吡啶代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0925] 实施例135:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0926] 使用5-溴-6-氟-1-甲基-1H-吡啶代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0927] 实施例136:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0928] 步骤1

[0929] 将5-溴-6-氟-1H-吡啶(50mg)溶解于DMF(0.78mL)中。在室温下,向其加入 Cs_2CO_3 (151mg)和2,2-二甲基环氧乙烷(42 μ L),随后在90 $^{\circ}C$ 下搅拌16小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液使反应猝灭,向其加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层

后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[0930] 步骤2

[0931] 使用以上步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0932] 实施例137:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0933] 使用5-溴-1,3-二氢异苯并呋喃代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0934] 实施例138:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0935] 步骤1

[0936] 将6-溴-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮(100mg)溶解于DMF(0.87mL)中。在室温下,向其加入碳酸钾(90mg),然后在0℃下搅拌15分钟。在室温下,向其加入2-溴丙烷(0.082mL),然后在100℃下搅拌3小时。用饱和NH₄Cl水溶液使反应猝灭,向其加入乙酸乙酯,并将所得混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到6-溴-3-异丙基-1,3-苯并噻唑-2-酮。

[0937] 步骤2

[0938] 使用以上步骤1中得到的6-溴-3-异丙基-1,3-苯并噻唑-2-酮代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0939] 实施例139:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-(叔丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0940] 使用5-溴-1-(叔丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0941] 实施例140:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0942] 使用5-溴-1,3-二氢异苯并呋喃代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0943] 实施例141:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0944] 步骤1

[0945] 将5-氟-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮(200mg)悬浮于MeCN(1mL)中。在室温下,向其加入N-溴代琥珀酰亚胺(231mg),然后在室温下搅拌1小时。将溶剂真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到6-溴-5-氟-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮。

[0946] 步骤2

[0947] 将上述步骤1中得到的6-溴-5-氟-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮(100mg)溶解于DMF(1.3mL)中。在室温下,向其加入碳酸钾(84mg),然后在0℃下搅拌15分钟。在室温下,向其加入碘甲烷(0.050mL),然后在室温下搅拌0.5小时。用饱和NH₄Cl水溶液使反应猝灭,向其加入乙酸乙酯,并将所得混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出

溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到6-溴-5-氟-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2-酮。

[0948] 步骤3

[0949] 使用以上步骤2中得到的6-溴-5-氟-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2-酮代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37的步骤1至3的程序,得到标题化合物。

[0950] 实施例142:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0951] 步骤1

[0952] 将5-溴-6-氟-1H-吡唑(94mg)溶解于DMF(1.5mL)中。在室温下,向其加入碳酸铯(285mg)和2,2-二甲基环氧乙烷(0.078mL),然后在90°C下搅拌16小时。用饱和NH₄Cl水溶液使反应猝灭,向其加入乙酸乙酯,并将所得混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-6-氟-吡唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[0953] 步骤2

[0954] 使用以上步骤1中获得的1-(5-溴-6-氟-吡唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[0955] 实施例143:4-[5-[(1S,3R,4R)-rel-3-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的合成

[0956] 步骤1

[0957] 将(1S,3R,4R)-rel-3-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(50mg)溶解于THF(1.2mL)中。在0°C下,向其加入TEA(0.066mL)和2-硝基苯磺酰氯(57mg),然后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解于4N盐酸-乙酸乙酯溶液(2mL)中,然后在室温下搅拌30分钟。将反应溶液真空浓缩,得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2-硝基苯磺酰胺盐酸盐。

[0958] 步骤2

[0959] 使用以上步骤1中得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2-硝基苯磺酰胺盐酸盐代替N-[(3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤3的程序,得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2-硝基苯磺酰胺。

[0960] 步骤3

[0961] 将以上步骤2中得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2-硝基苯磺酰胺(20mg)溶解于DMF(0.5mL)中。在室温下,向其加入K₂CO₃(21mg)和4-巯基苯甲酸(12mg),然后在40°C下搅拌12小时。向其加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0962] 实施例144:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'',3,3''-三氟-4''-甲基-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈的合成

[0963] 使用1-溴-2,3-二氟-4-甲基-苯代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复

实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[0964] 实施例145:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0965] 步骤1

[0966] 将实施例41步骤3中得到的N-[3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg)和5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑(129mg)溶解于1,4-二噁烷(1.74mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(16.0mg),X-phos(26.5mg)和磷酸三钾(221mg),并将混合物在微波反应器中在125℃下搅拌1小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:乙酸乙酯/己烷)纯化,得到N-[3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0967] 步骤2

[0968] 将以上步骤1中得到的N-[3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(210mg)溶解于MeOH(1.60mL)中。在室温下,向其加入4N盐酸-乙酸乙酯溶液(2.40mL),然后在室温下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0969] 实施例146:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0970] 步骤1

[0971] 将实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(60mg)和实施例136步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(48.1mg)溶解于1,4-二噁烷(0.50mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(3.22mg),X-phos(5.34mg)和磷酸三钾(71.4mg),并将混合物在微波反应器中在125℃下搅拌1小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0972] 步骤2

[0973] 将以上步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(68.0mg)溶解于MeOH(1.0mL)中。在室温下,向其加入12N盐酸(1.0mL),然后在室温下搅拌1小时。加入2N氢氧化钠水溶液(6.00mL)和氯仿,将混合物依次用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0974] 实施例147:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0975] 步骤1

[0976] 将实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(70mg)和实施例142步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(56.3mg)溶解在1,4-二噁烷(0.50mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(3.76mg)、X-phos(6.23mg)和磷酸三钾(83.3mg),并将混合物在微波反应器中在125℃下搅拌1小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0977] 步骤2

[0978] 将以上步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(70.0mg)溶解于MeOH(1.0mL)中。在室温下,向其加入12N盐酸(1.0mL),然后在室温下搅拌1小时。向其加入2N氢氧化钠水溶液(6.00mL)和氯仿,将混合物依次用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[0979] 实施例148:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0980] 使用6-溴喹啉代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[0981] 实施例149:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(异喹啉-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0982] 使用6-溴异喹啉代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[0983] 实施例150:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(异喹啉-7-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0984] 使用7-溴异喹啉代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[0985] 实施例151:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0986] 使用6-溴喹啉代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[0987] 实施例152:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-7-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0988] 使用7-溴喹啉代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[0989] 实施例153:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0990] 使用6-溴喹啉代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[0991] 实施例154:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(酞嗪-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[0992] 使用6-溴酞嗪代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5

的程序,得到标题化合物。

[0993] 实施例155:5'-((1R,2R,4S)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2",3-二氟-4"-(2-甲氧基乙基)-[1,1':2',1"-三联苯基]-4-甲腈-异构体-B的合成

[0994] 步骤1

[0995] 将(1S,3R,4R)-rel-3-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(550mg)溶解于THF(13.0mL)中。在0°C下,向其加入TEA(0.720mL)和2,4-二硝基苯磺酰氯(829mg),然后在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯。

[0996] 步骤2

[0997] 将以上步骤1中得到的(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(440mg)使用SFC(装置:Thar SFC prep 80系统,柱:Chiralpak IE 20×250mm,流速:50g/min,流动相:CO₂/MeOH=90/10)进行手性分离,得到(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸酯-异构体-A(较快的异构体)和(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸酯-异构体-B(较慢的异构体)。

[0998] 在以下HPLC条件下分析每种异构体。

[0999] 柱:CHIRALPAK IE 4.6×150mm

[1000] 流动相:己烷(0.1%三乙胺)/乙醇=85/15

[1001] 流速:1.0mL/分钟

[1002] 每种异构体的保留时间:

[1003] (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸酯-异构体-A:10.903分钟(较快的异构体)

[1004] (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸酯-异构体-B:14.028分钟(较慢的异构体)

[1005] 步骤3

[1006] 将以上步骤2中得到的(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸酯-异构体-B(200mg)溶解于乙酸乙酯(1.00mL)中。在室温下,向其加入4N盐酸-乙酸乙酯溶液(2.00mL),然后在室温下搅拌2小时。将反应溶液真空浓缩,得到N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B盐酸盐。

[1007] 步骤4

[1008] 将实施例22的步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸(8mg)和以上步骤3中得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B盐酸盐(8.47mg)溶解于THF(0.30mL)。在室温下,向其加入TEA(8.49μL)和HATU(15.5mg),然后在50°C下搅拌1小时。减压蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B。

[1009] 步骤5

[1010] 将以上步骤4中得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B(14.5mg)溶解于DCM(1mL)中。在0℃下加入巯基乙酸(2.83μL)和TEA(7.49μL),接着在室温下搅拌2小时。向其加入氯仿,将混合物用4N氢氧化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1011] 实施例156:5'-(1R,2R,4S)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2",3-二氟-4"- (2-甲氧基乙基)-[1,1':2',1"-三联苯基]-4-甲腈-异构体-A的合成

[1012] 步骤1

[1013] 将在实施例155步骤2中得到的(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸酯-异构体-A(200mg)溶解于乙酸乙酯(1.00mL)中。在室温下,向其加入4N盐酸-乙酸乙酯溶液(2.00mL),然后在室温下搅拌2小时。将反应溶液真空浓缩,得到N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-A盐酸盐。

[1014] 步骤2

[1015] 将在实施例22步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸(8mg)和以上步骤1中得到的N-((1r,2r,4s)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-A盐酸盐(8.47mg)溶解于THF(0.30mL)中。在室温下,向其加入TEA(8.49μL)和HATU(15.5mg),然后在50℃下搅拌1小时。减压蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-A。

[1016] 步骤3

[1017] 将以上步骤2中得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-A(14.5mg)溶解于DCM(1mL)中。在0℃下向其加入巯基乙酸(2.83μL)和TEA(7.49μL),并在室温下搅拌2小时。加入氯仿,将混合物用4N氢氧化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1018] 实施例157:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1019] 使用7-溴-3-甲基-咪唑并[1,5-a]吡啶代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1020] 实施例158:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(3-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1021] 使用6-溴-3-甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1022] 实施例159:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1023] 步骤1

[1024] 将5-溴-6-氟-1H-吡啶(94mg)溶解于DMF(1.5mL)中。在室温下,向其加入碳酸铯(285mg)和2,2-二甲基环氧乙烷(0.078mL),接着在90℃下搅拌16小时。用饱和NH₄Cl水溶液使反应猝灭,向其加入乙酸乙酯,并将所得混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1025] 步骤2

[1026] 使用上述步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1至5的程序,得到标题化合物。

[1027] 实施例160:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-乙基-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1028] 使用5-溴-1-乙基-6-氟-苯并三唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1029] 实施例161:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1030] 步骤1

[1031] 将1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇(6.20g)溶解在DMF(84.0mL)中。在室温下,向其加入N-溴代琥珀酰亚胺(5.80g),然后在90℃下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(4-溴-2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1032] 步骤2

[1033] 将以上步骤1中得到的1-(4-溴-2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇(5.67g)溶解于乙醇(87.2mL)中。在室温下,向其加入氯化铵(5.67g)、铁(5.67g)和水(87.2mL),然后在60℃下搅拌过夜。使反应溶液通过硅藻土并用乙酸乙酯洗涤。将滤液真空浓缩,向其加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(6-氨基-4-溴-2,3-二氟-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1034] 步骤3

[1035] 将以上步骤2中得到的1-(6-氨基-4-溴-2,3-二氟-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇(4.36g)溶解于水(28.4mL)和THF(28.4mL)中。在0℃下向其加入12N盐酸(28.4mL)和亚硝酸钠(1.80g),然后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1036] 步骤4

[1037] 将实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg)和以上步骤3中得到的1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(39.9mg)溶解于1,4-二噁烷(0.50mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(2.50mg),X-phos

(4.14mg) 和磷酸三钾 (55.3mg), 将混合物在微波反应器中在 125°C 下搅拌 1 小时。将反应液过滤, 蒸出溶剂。残余物用硅胶柱色谱 (流动相: 氯仿/甲醇) 纯化, 得到 N-[(3-内型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯并三唑-5-基] 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1038] 步骤5

[1039] 将以上步骤4中得到的 N-[(3-内型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯并三唑-5-基] 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (55.0mg) 溶解于 MeOH (1.0mL) 中。在室温下加入 12N 盐酸 (1.0mL), 然后在室温下搅拌 1 小时。向其加入 2N 氢氧化钠水溶液 (6.00mL) 和氯仿, 混合物依次用水和饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂。残余物用反相 HPLC (流动相: 水/乙腈) 纯化, 得到标题化合物。

[1040] 实施例162: (S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1041] 步骤1

[1042] 将实施例37步骤1中得到的 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (100mg) 和实施例161步骤3中得到的 1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇 (85.8mg) 溶解于 1,4-二噁烷 (0.934mL) 中。在室温下, 向其加入 Pd(dba)₂ (5.37mg), X-phos (8.90mg) 和磷酸三钾 (119mg), 将混合物在微波反应器中在 125°C 下搅拌 1 小时。将反应液过滤, 蒸出溶剂。残余物用硅胶柱色谱 (流动相: 氯仿/甲醇) 纯化, 得到 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯并三唑-5-基] 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1043] 步骤2

[1044] 将以上步骤1中得到的 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯并三唑-5-基] 苯甲酰基] 吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (99.8mg) 溶解于 MeOH (1.0mL)。在室温下, 加入 12N 盐酸 (1.0mL), 然后在室温下搅拌 1 小时。然后, 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (6.00mL) 和氯仿, 将混合物依次用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂。残余物用反相 HPLC (流动相: 水/乙腈) 纯化, 得到标题化合物。

[1045] 实施例163: 2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基乙基)-5'-(哌嗪-1-羰基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈

[1046] 使用哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替 N-[(3-内型) -8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯, 重复实施例22步骤1-4的程序, 得到标题化合物。

[1047] 实施例164: (R)-5'-(3-氨基哌啶-1-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基乙基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈的合成

[1048] 使用 N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯代替 N-[(3-内型) -8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯, 重复实施例22步骤1-4的程序, 得到标题化合物。

[1049] 实施例165: 5'-(4-氨基氮杂环庚基-1-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基乙基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈的合成

[1050] 使用 N-(氮杂环庚-4-基)氨基甲酸叔丁酯代替 N-[(3-内型) -8-氮杂双环[3.2.1]

辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例22步骤1-4的程序,得到标题化合物。

[1051] 实施例166:5'-((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2",3-二氟-4"- (2-羟基-2-甲基丙基) -[1,1':2',1"-三联苯基]-4-甲腈-异构体-B的合成

[1052] 步骤1

[1053] 将实施例41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(500mg)和实施例28步骤1中得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(379mg)溶解于1,4-二噁烷(5.9mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(68mg),X-phos(113mg)和磷酸三钾(752mg),接着在100°C下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸叔丁酯。

[1054] 步骤2

[1055] 将以上步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸叔丁酯(300mg)溶解于THF(0.9mL)中。在0°C下,加入12N盐酸(0.9mL),然后在室温下搅拌2小时。然后向其加入MTBE,将混合物用水洗涤并经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸。

[1056] 步骤3

[1057] 将以上步骤2中得到的The 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸(10mg)和实施例155步骤3中得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B盐酸盐(10.2mg)溶解于THF(0.12mL)。在室温下,向其加入TEA(0.014mL)和HATU(18.7mg),然后在50°C下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B。

[1058] 步骤4

[1059] 将以上步骤3中得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B(15mg)溶解于DCM(0.2mL)中。在0°C下,向其加入巯基乙酸(2μL)和TEA(8.6μL),然后在室温下搅拌2小时。加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1060] 实施例167:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1061] 步骤1

[1062] 将实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(60mg)和5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑(41.7mg)溶解于1,4-二噁烷(0.56mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(3.22mg)、X-phos(5.34mg)和磷酸三钾(71.4mg),将混合物在微波反应器中在125°C下搅拌1小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)

苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1063] 步骤2

[1064] 将以上步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg)溶解于TFA(0.40mL)中,然后在室温下搅拌5分钟。通过LCMS确认反应完成后,向其加入DMSO(1.60mL),通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)进行纯化,得到标题化合物。

[1065] 实施例168:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1066] 使用5-溴-6-氟-1-丙基-苯并三唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1067] 实施例169:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1068] 步骤1

[1069] 使用2,3-二氟-N-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-苯胺代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例161步骤1-3的程序,得到5-溴-6,7-二氟-1-(2-甲氧基乙基)苯并三唑。

[1070] 步骤2

[1071] 使用以上步骤1中得到的5-溴-6,7-二氟-1-(2-甲氧基乙基)苯并三唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1-3的程序,得到标题化合物。

[1072] 实施例170:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1073] 使用2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1-3的程序,得到标题化合物。

[1074] 实施例171:5'-((1R,2R,4S)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B的合成

[1075] 步骤1

[1076] 将实施例41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(2.3g)和实施例136步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(2.02g)溶解于1,4-二噁烷(18.1mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(250mg)、X-phos(414mg)和磷酸三钾(3.46g),然后在100°C下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解于THF(40.0mL)中。在0°C下,向其加入12N盐酸(30.0mL),并在室温下搅拌2小时。然后,向其加入MTBE,将混合物用水洗涤并经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸。

[1077] 步骤2

[1078] 将以上步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸(8mg)和实施例155步骤3中得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B盐酸盐(7.47mg)溶解于THF(0.30mL)中。

在室温下,向其加入TEA (0.00748mL) 和HATU (13.6mg),接着在50°C下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B。

[1079] 步骤3

[1080] 将以上步骤2中得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B (13.8mg) 溶解于DCM (1.0mL) 中。在0°C下,向其加入巯基乙酸 (2.49 μ L) 和TEA (7.48 μ L),然后在室温下搅拌1小时。向其加入氯仿和4N氢氧化钠,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1081] 实施例172: (S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1082] 步骤1

[1083] 将5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶 (300mg) 溶解于DMF (4.31mL)。在室温下,向其加入Cs₂CO₃ (843mg) 和2,2-二甲基环氧乙烷 (0.230mL),然后在80°C下搅拌3小时。将反应液过滤,蒸出溶剂。向其加入乙酸乙酯,将混合物依次用饱和氯化铵水溶液、水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1084] 步骤2

[1085] 将实施例41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯 (210mg) 和以上步骤1中得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇 (196mg) 溶解于1,4-二噁烷 (1.65mL) 中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂ (22.8mg)、X-phos (37.8mg) 和磷酸三钾 (316mg),然后在100°C下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解于THF (2.63mL) 中。在0°C下,向其加入12N盐酸 (2.1mL),然后在室温下搅拌2小时。向其加入MTBE,将混合物用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸。

[1086] 步骤3

[1087] 将以上步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸 (30mg) 和N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (13.2mg) 溶解于THF (0.323mL)。在室温下,加入TEA (0.027mL) 和HATU (49.1mg),然后在50°C下搅拌1小时。减压蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1088] 步骤4

[1089] 将以上步骤3中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (40mg) 溶解于MeOH (0.80mL) 中。在室温下,加入4N盐酸-1,4-二噁烷溶液 (0.80mL),在室温下搅拌1小时。

向其加入氯仿和2N氢氧化钠水溶液(1.6mL),将混合物用水洗涤并经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1090] 实施例173:5'-(7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1091] 将实施例171步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸(8mg)溶解于THF(0.3mL)中。在室温下,向其加入N-(3-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(3.80mg)、TEA(0.0075mL)和HATU(13.6mg),然后在50℃下搅拌3小时。通过LCMS确认反应完成后,将反应溶液浓缩。将TFA(0.20mL)加入到残余物中,接着在室温下搅拌5分钟。通过LCMS确认反应完成后,向反应液中加入DMSO(0.8mL),通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)进行纯化,得到标题化合物。

[1092] 实施例174:5'-(7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羟基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈的合成

[1093] 步骤1

[1094] 将实施例166步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸(100mg)溶解于THF(0.982mL)中。在室温下,向其加入N-(3-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(52.1mg)、TEA(0.103mL)和HATU(187mg),然后在50℃下搅拌3小时。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[3-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1095] 步骤2

[1096] 将以上步骤1中得到的N-[3-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯(30mg)溶解于MeOH(0.5mL)。在室温下,向其加入12N盐酸(0.5mL)。在室温下搅拌混合物0.5小时后,向其加入水和2N氢氧化钠水溶液(3.0mL)。用氯仿萃取混合物,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1097] 实施例175:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B的合成

[1098] 步骤1

[1099] 将实施例41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(90mg)和5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑(68.6mg)溶解于1,4-二噁烷(0.71mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(9.8mg)、X-phos(16mg)和磷酸三钾(135mg),然后在100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解于TFA(1.0mL)中,在室温下搅拌2小时。向其加入MTBE,将混合物用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酸。

[1100] 步骤2

[1101] 将以上步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酸(30mg)和实施例155步骤3中得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]

庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体B盐酸盐(30.6mg)溶解于THF(0.367mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.042mL)和HATU(55.9mg),然后在50℃下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B。

[1102] 步骤3

[1103] 将以上步骤2中得到的N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B(51mg)溶解于DCM(0.70mL)中。在0℃下,向其加入巯基乙酸(5.8μL)和TEA(29.1μL),然后在室温下搅拌2小时。加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥后,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1104] 实施例176:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B的合成

[1105] 步骤1

[1106] 将实施例41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(2.3g)与实施例142步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(2.03g)溶解于1,4-二噁烷(18.7mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(250mg)、X-phos(414mg)和磷酸三钾(3.46g),接着在100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解于THF(10.0mL)中。在0℃下,向其加入12N盐酸(10.0mL),接着在室温下搅拌2小时。向其加入MTBE,将混合物用水洗涤并经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-5-基]苯甲酸。

[1107] 步骤2

[1108] 将以上步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-5-基]苯甲酸(30mg)和实施例155步骤3中得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B盐酸盐(27.9mg)溶解于THF(0.34mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.038mL)和HATU(51.0mg),然后在50℃下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-5-基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B。

[1109] 步骤3

[1110] 将以上步骤2中得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-5-基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B(45mg)溶解于DCM(0.58mL)中。在0℃下,向其加入巯基乙酸(4.9μL)和TEA(24μL),然后在室温下搅拌2小时。向其加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1111] 实施例177:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-B的合成

[1112] 步骤1

[1113] 将实施例41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(3.2g)和实施例161步骤3中得到的1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(3.01g)溶解于1,4-二噁烷(25.2mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(348mg)、X-phos(577mg)和磷酸三钾(4.81g),然后在100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解于THF(15.0mL)中。在0℃下,向其加入12N盐酸(15.0mL),接着在室温下搅拌2小时。向其加入MTBE,混合物用水洗涤并经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸。

[1114] 步骤2

[1115] 将以上步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸(30mg)和实施例155步骤3中得到的N-((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B盐酸盐(26.8mg)溶解于THF(0.33mL)中。在室温下,向其加入TEA(0.037mL)和HATU(48.9mg),然后在50℃下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B。

[1116] 步骤3

[1117] 将以上步骤2中得到的得到N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B(43mg)溶解于DCM(0.54mL)中。在0℃下,向其加入巯基乙酸(4.5μL)和TEA(22.7μL),然后在室温下搅拌2小时。加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1118] 实施例178:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(3-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1119] 步骤1

[1120] 用实施例142步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-4的程序,得到N-((3-内型)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1121] 步骤2

[1122] 将以上步骤1中得到的N-((3-内型)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg)溶解于DMF(0.076mL)中。向其加入NBS(3.5mg),然后在80℃下搅拌过夜。将反应溶液用DMSO稀释至1mL,通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)进行纯化,得到标题化合物。

[1123] 实施例179:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1124] 步骤1

[1125] 将3-溴-4-氟苯酚(5g)溶解于二氯甲烷(114mL)中。在0℃下,向其加入TEA(5.5mL),并向其逐滴加入乙酰氯(2.8mL)。将反应溶液在20℃下搅拌30分钟,并用二氯甲烷(100mL)稀释。将所得产物用0.5N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,并蒸出溶剂,得到3-溴-4-氟苯基乙酸酯。

[1126] 步骤2

[1127] 将三氟化硼-乙酸络合物(53mL)加入以上步骤1中得到的3-溴-4-氟苯基乙酸酯(6.2g)中,然后在155℃下搅拌14小时。将反应溶液冷却至0℃,并向其加入冰。通过过滤收集沉淀物,在0℃用水洗涤并干燥。所得固体通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(4-溴-5-氟-2-羟基苯基)乙酮。

[1128] 步骤3

[1129] 将MeOH(30mL)加入以上步骤2中得到的1-(4-溴-5-氟-2-羟基苯基)乙酮(2.16g)、羟胺盐酸盐(1.29g)和乙酸钠(1.14g)中,然后在60℃下搅拌1小时。向反应溶液中加入冰水,通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并干燥。将得到的固体溶解于THF(31mL)中,加入TEA(1.68mL)和N,N'-羰基二咪唑(1.65g),接着在70℃下搅拌1小时。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/乙酸乙酯)纯化,得到6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]异噁唑。

[1130] 步骤4

[1131] 使用以上步骤3中得到的6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]异噁唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例41步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1132] 实施例180:(S)-5'-((3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1133] 使用实施例179步骤3中得到的6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]异噁唑代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1-3的程序,得到标题化合物。

[1134] 实施例181:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1135] 步骤1

[1136] 将实施例178步骤1中得到的N-((3-内型)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯(69mg)溶解于DMF(0.53mL)中,向其加入NBS(38mg),然后在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,向其加入Boc₂O(200mg)和DMAP(1mg),接着在室温下搅拌2小时。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((3-内型)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1137] 步骤2

[1138] 将以上步骤1中得到的((3-内型)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸

叔丁酯 (15mg)、三甲基环三硼氧烷 (7.7mg)、PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (1mg) 和碳酸铯 (20mg) 悬浮于1,4-二噁烷中,然后在微波辐射下在125℃搅拌30分钟。蒸出溶剂,向残余物中加入三氟乙酸 (0.2mL),然后在室温下搅拌10分钟。将反应溶液用DMSO稀释至1mL,通过反相HPLC (流动相:水/乙腈) 进行纯化,得到标题化合物。

[1139] 实施例182:5' - ((1R,2S,4S) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -2", 3-二氟-4"- (2-羟基-2-甲基丙基) -[1,1':2',1"-三联苯基] -4-甲腈的合成

[1140] 步骤1

[1141] 将(1S,3S,4R) -rel-3-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯 (919mg) 溶解于THF (14.4mL) 中。在0℃下,向其加入TEA (1.81mL) 和2,4-二硝基苯磺酰氯 (1.73g),然后在室温下搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱 (流动相:己烷/乙酸乙酯) 纯化,得到(1S,3S,4R) -rel-3-[(2,4-二硝基苯基) 磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯。

[1142] 步骤2

[1143] 将以上步骤1中得到的(1S,3S,4R) -rel-3-[(2,4-二硝基苯基) 磺酰氨基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯 (100mg) 溶解于乙酸乙酯 (1.00mL) 中。在室温下,向其加入4N盐酸-乙酸乙酯溶液 (2.00mL),然后在室温下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,得到N-[(1S,3S,4R) -rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺盐酸盐。

[1144] 步骤3

[1145] 将实施例166步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯基] 苯甲酸 (30mg) 和以上步骤2中得到的N-[(1S,3S,4R) -rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺盐酸盐 (30.7mg) 溶解于THF (0.40mL)。在室温下,向其加入TEA (0.0420mL) 和HATU (56.0mg),然后在50℃下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱 (流动相:己烷/乙酸乙酯) 纯化,得到N-[(1S,3S,4R) -rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯基] 苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺。

[1146] 步骤4

[1147] 将以上步骤3中得到的N-[(1S,3S,4R) -rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基) 苯基] 苯甲酰基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺 (55mg) 溶解于DCM (0.752mL)。在0℃下,向其加入巯基乙酸 (6.27μL) 和TEA (31.4μL),然后在室温下搅拌2小时。向其加入氯仿,将混合物用4N氢氧化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC (流动相:水/乙腈) 纯化,得到标题化合物。

[1148] 实施例183:5' - ((3-内型) -3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基) -2' - (6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-吡啶-5-基) -3-氟-[1,1'-联苯基] -4-甲腈的合成

[1149] 步骤1

[1150] 将实施例172步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基) 吡啶-5-基] 苯甲酸 (30mg) 与N-[(3-内型) -8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (16.1mg) 溶解于THF (0.323mL) 中。在室温下,向其加入TEA (0.027mL) 和HATU (49.1mg),然后在50℃下搅拌1小时。减压蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱 (流动相:己烷/乙酸乙酯) 纯化,得到N-[(3-内型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-

2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1151] 步骤2

[1152] 将以上步骤1中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯(42mg)溶解于MeOH(0.84mL)中。在室温下,向其加入4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.84mL),然后在室温下搅拌1小时。向其加入氯仿和2N氢氧化钠水溶液(1.68mL),将混合物用水洗涤并用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1153] 实施例184:5' - ((1R,2S,4S) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -3-氟-2' - (6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-吡啶-5-基) - [1,1' -联苯基] -4-甲腈的合成

[1154] 用实施例182步骤2中得到的N-[(1R,2S,4S) -rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基]-2,4-二硝基苯磺酰胺盐酸盐代替N-((1R,2R,4S) -rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-2,4-二硝基苯磺酰胺-异构体-B盐酸盐,重复实施例171步骤1-3的程序,得到标题化合物。

[1155] 实施例185:5' - ((1S,2S,4R) -rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基) -2' - (6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) -3-氟-[1,1' -联苯基] -4-甲腈的合成

[1156] 用实施例175步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酸代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸,并用((1S,2S,4R) -rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3S) -吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤3-4的程序,得到标题化合物。

[1157] 实施例186:5' - ((3-内型) -3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基) -3-氟-2' - (6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基) -7-甲氧基-1H-吡啶-5-基) - [1,1' -联苯基] -4-甲腈的合成

[1158] 步骤1

[1159] 将5-溴-2,3,4-三氟-苯甲醛(480mg)溶解于1,2-二甲氧基乙烷(4.8mL)中。在室温下,向其加入一水合肼(7.68mL),然后在80℃下搅拌5小时。加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶。

[1160] 步骤2

[1161] 将以上步骤1中得到的5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶(97mg)溶解于DMF(1.38mL)中。在室温下,向其加入甲醇(0.1mL)、碳酸铯(271mg)、2,2-二甲基环氧乙烷(0.074mL),然后在80℃下搅拌1小时。加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-6-氟-7-甲氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1162] 步骤3

[1163] 将步骤41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(45.0mg)和以上步骤2中得到的1-(5-溴-6-氟-7-甲氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(43.8mg)溶解于1,4-二噁烷(0.50mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(4.89mg)、X-phos(8.11mg)和磷酸三钾(67.7mg),然后在100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,蒸出溶剂。将残余物溶解

于THF (0.45mL) 中。在0℃下,向其加入12N盐酸(0.56mL),接着在室温下搅拌2小时。加入MTBE,混合物用水洗涤并经无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-7-甲氧基-吡啶-5-基]苯甲酸。

[1164] 步骤4

[1165] 用以上步骤3中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-7-甲氧基-吡啶-5-基]苯甲酸代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸,并用((3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤3-4的程序,得到标题化合物。

[1166] 实施例187: (S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1167] 步骤1

[1168] 将实施例186步骤1中得到的5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶(101mg)溶解于DMF(1.44mL)中。在室温下,向其加入碳酸铯(283mg)和2,2-二甲基环氧乙烷(0.077mL),然后在80℃下搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1169] 步骤2

[1170] 用以上步骤1中得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1171] 实施例188:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1172] 用实施例187步骤1中得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用((3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1173] 实施例189:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1174] 用实施例142步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1175] 实施例190: (S)-5'-(3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1176] 用实施例136步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用(S)-(3-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1177] 实施例191: (S)-5'-(3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1178] 用实施例177步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸,并用(S)-(3-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤3-4的程序,得到标题化合物。

[1179] 实施例192: 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1180] 用实施例177步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸,并用((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤3-4的程序,得到标题化合物。

[1181] 实施例193: 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羟基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈的合成

[1182] 用实施例166步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸,并用((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤3-4的程序,得到标题化合物。

[1183] 实施例194: 5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1184] 步骤1

[1185] 将5-溴-6-氟-1H-吡啶(200mg)溶解于DMF(3.1mL)中。在室温下,向其加入碳酸铯(606mg)和4-甲基苯磺酸的3-羟基-3-甲基-丁基酯(481mg),然后在90°C下搅拌16小时。向其加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到4-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丁-2-醇。

[1186] 步骤2

[1187] 用以上步骤1中得到的4-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丁-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用((3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1188] 实施例195: 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1189] 用实施例187步骤1中得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重

复172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1190] 实施例196:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1191] 用((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤1-4的程序,得到标题化合物。

[1192] 实施例197:(S)-5'-(3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1193] 用实施例187步骤1中得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用(S)-(3-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1194] 实施例198:(S)-5'-(3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1195] 用(S)-(3-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤1-4的程序,得到标题化合物。

[1196] 实施例199:3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-5'-(2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1197] 用实施例142步骤1中得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1198] 实施例200:2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-5'-(2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1199] 用2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤1-4的程序,得到标题化合物。

[1200] 实施例201:2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-5'-(2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1201] 用2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复172步骤1-4的程序,得到标题化合物。

[1202] 实施例202:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基苯并[d]异噻唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1203] 步骤1

[1204] 将((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(36mg)溶解于DCM(2.89mL)中。在室温下,向其加入TEA(40 μ L)和氯甲酸苯甲酯(25 μ L),然后在室温下搅拌1小时。蒸出溶剂,向其加入氯仿和水。混合物用氯仿萃取两次,并用水和饱和盐水洗涤。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到(1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲基酯。

[1205] (1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲基酯作为10mg/mL的乙醇溶液获得,并在以下条件下进行分离。

[1206] 具有较短的保留时间的异构体定义为“异构体-X”,具有较长保留时间的异构体定

义为“异构体-Y”。

[1207] 柱:Daicel CHIRALPAK IC 2.0×25cm

[1208] 流动相:己烷/2-丙醇=85/15

[1209] 流速:12.5mL/分钟

[1210] 每种异构体的保留时间:

[1211] (1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲基酯-异构体-X:16.93分钟

[1212] (1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲基酯-异构体-Y:23.82分钟。

[1213] 手性分析条件:

[1214] 柱:CHIRALPAK IC 4.6×150mm

[1215] 流动相:己烷/2-丙醇=85/15

[1216] 流速:1.0mL/分钟

[1217] 每种异构体的保留时间:

[1218] (1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲基酯-异构体-X:6.972分钟

[1219] (1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲基酯-异构体-Y:9.895分钟。

[1220] 步骤2

[1221] 将以上步骤1中得到的(1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲基酯-异构体-X(93g)和10%Pd/C(10g)悬浮于甲醇(1.0L)中。在氢气氛(50psi)下,将混合物在室温下搅拌5小时。将反应溶液过滤,浓缩滤液,得到((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1222] 步骤3

[1223] 用实施例179步骤3中得到的6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]异噁唑代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用以上步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1224] 实施例203:2'-(6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-5'-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1225] 用六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤1-4的程序,得到标题化合物。

[1226] 实施例204:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟丁基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1227] 步骤1

[1228] 5-溴-6-氟-1H-吡啶(300mg)溶解于DMF(4.65mL)中。在室温下,向其加入碳酸铯(90.9mg)和2,2-二乙基环氧乙烷(0.20mL),然后在90°C下搅拌16小时。向其加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇。

[1229] 步骤2

[1230] 用步骤1中得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1231] 实施例205:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟丁基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1232] 用实施例204步骤1中得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用((3-内型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1233] 实施例206:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1234] 用实施例204步骤1中得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例202步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X代替N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例172步骤2-4的程序,得到标题化合物。

[1235] 实施例207:2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸-异构体-X的合成

[1236] 步骤1

[1237] 将5-溴-6-氟-1H-吡啶(500mg)溶解于DMF(7.79mL)中。在室温下,向其加入碳酸铯(1.67g)和2-氯乙酸乙酯(573mg),然后在90°C下搅拌16小时。用饱和氯化铵水溶液终止反应。加入乙酸乙酯,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸乙酯。

[1238] 步骤2

[1239] 将实施例41步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸(2g)和实施例202步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(1.24g)溶解于THF(21.8mL)中。在室温下,向其加入TEA(1.52mL)和HATU(2.28g),然后在50°C下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1240] 步骤3

[1241] 将以上步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(100mg)和以上步骤1中得到的2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸乙酯(69.5mg)悬浮于1,4-二噁烷(0.59mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(8.2mg)、X-phos(13.6mg)和磷酸三钾(113mg),然后脱气并用氮置换。在氮气气氛下,在外部温度100°C下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化。将残余物溶解于

MeOH (1.0mL) 中, 加入5N氢氧化钠水溶液 (1.0mL), 接着搅拌1小时。加入MTBE, 萃取水层。用盐酸酸化水层, 向其加入MTBE, 并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后, 蒸出溶剂, 得到2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸-异构体-X

[1242] 步骤4

[1243] 将乙腈 (1.0mL) 和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液 (1.0mL) 加入以上步骤3中得到的2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸-异构体-X (10mg) 中, 然后搅拌30分钟。蒸出溶剂, 残余物用反相HPLC (流动相: 水/乙腈) 纯化, 得到标题化合物。

[1244] 实施例208: 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-基)乙酸-异构体-X的合成

[1245] 使用2-(4-溴-3-氟苯基)乙酸甲酯代替2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸乙酯, 重复实施例207步骤3-4的程序, 得到标题化合物。

[1246] 实施例209: 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1247] 步骤1

[1248] 将2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯 (1g) 溶解于THF (12.9mL) 中。向其加入TEA (1.08mL) 和1-氨基-2-甲基-丙-2-醇 (0.59mL), 然后在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯, 并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂, 得到1-(2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1249] 步骤2

[1250] 将以上步骤1中得到的1-(2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇 (1.3g) 溶解于DMF (9.9mL) 中。在室温下, 向其加入N-溴代琥珀酰亚胺 (1.1g), 然后在90°C下搅拌1小时。加入乙酸乙酯, 混合物依次用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。此后, 蒸出溶剂。将残余物从IPE:己烷=1:1结晶, 并用己烷洗涤两次, 得到1-(4-溴-2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1251] 步骤3

[1252] 将以上步骤2中得到的1-(4-溴-2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇 (1.6g)、NH₄Cl (1.6g) 和铁 (0.8g) 悬浮于EtOH (7.81mL) 和水 (7.81mL) 中, 然后在60°C下搅拌过夜。向其加入MTBE, 混合物通过硅藻土。加入MTBE, 混合物依次用水和饱和盐水洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。然后蒸出溶剂, 得到1-(6-氨基-4-溴-2-氯-3-氟-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1253] 步骤4

[1254] 将以上步骤3中得到的1-(6-氨基-4-溴-2-氯-3-氟-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇 (352mg) 溶解于水 (0.70mL) 和THF (1.76mL) 中。在0°C下, 向其逐滴加入12N盐酸 (1.06mL) 和亚硝酸钠 (水溶液 (0.3mL), 其中溶解了101mg亚硝酸钠), 然后在室温下搅拌1小时。加入MTBE, 混合物依次用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。然后蒸出溶剂。向残余物中加

入IPE:己烷=1:1 (68mL),通过过滤收集目标化合物并用IPE:己烷=1:1洗涤,得到1-(5-溴-7-氯-6-氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1255] 步骤5

[1256] 将实施例207步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X (50mg)和以上步骤4中得到的1-(5-溴-7-氯-6-氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(37.4mg)悬浮于1,4-二噁烷(0.3mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(4.1mg)、X-phos(6.8mg)和磷酸三钾(56.7mg)。在氮置换之后,将混合物在100℃下搅拌2小时。加入乙酸乙酯,将混合物置于NH-硅胶上,并用乙酸乙酯:甲醇=10:1洗涤。蒸出溶剂,在残余物中加入乙腈(1.0mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(1.0mL),接着搅拌10分钟。蒸出溶剂,将残余物溶解于DMSO中,并通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1257] 实施例210:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1258] 用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1259] 实施例211:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1260] 用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1261] 实施例212:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X的合成

[1262] 步骤1

[1263] 将实施例176步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸(250mg)溶解于THF(2.24mL)中。在室温下,向其加入HATU(234mg)、实施例202步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(125mg)和TEA(0.156mL),然后在50℃下搅拌1小时。减压蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1264] 步骤2

[1265] 将以上步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X (289mg) 溶解于DMF (4.50mL) 中。在室温下,向其加入NBS (120mg),然后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1266] 步骤3

[1267] 将以上步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X (50mg) 和PdCl₂(PPh₃)₂ (2.4mg) 悬浮于1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.5mL) 中。在室温下,向其加入N,N-二甲基乙醇胺 (0.046mL),在CO置换之后,将混合物在125℃下搅拌1小时。向反应溶液中加入叔丁醇 (0.5mL) 和2N氢氧化钠水溶液 (0.25mL),并在室温下搅拌1小时。向其加入MTBE,分离水层。用盐酸酸化水层,并用MTBE进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。向残余物中加入乙腈 (0.5mL) 和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液 (0.5mL),随后搅拌10分钟。将反应溶液浓缩,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1268] 实施例213:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1269] 步骤1

[1270] 将实施例41步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸 (500mg) 和((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐 (303.5mg) 溶解于THF (5.45mL) 中。在室温下,向其加入TEA (0.379mL) 和 (569.5mg),然后在50℃下搅拌1小时。将反应溶液真空浓缩,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1271] 步骤2

[1272] 使用以上步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1273] 实施例214:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1274] 使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊-3-醇代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯

胺基)-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例207步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X代替N-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例161步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1275] 实施例215:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1276] 使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊-3-醇代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替N-[3-(内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例161步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1277] 实施例216:5'-(3-(内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1278] 使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊-3-醇代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例161步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1279] 实施例217:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1280] 使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊-3-醇代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[3-(内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例161步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1281] 实施例218:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1282] 使用3-(氨基甲基)戊-3-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1283] 实施例219:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1284] 用3-(氨基甲基)戊-3-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化

合物。

[1285] 实施例220:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1286] 用3-(氨基甲基)戊-3-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1287] 实施例221:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1288] 使用3-(氨基甲基)戊-3-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1289] 实施例222:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X的合成

[1290] 步骤1

[1291] 将实施例171步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸(250mg)溶解THF(2.24mL)中。在室温下,向其加入HATU(234mg)、实施例202步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(125mg)和TEA(0.156mL),然后在50℃下搅拌1小时。减压蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1292] 步骤2

[1293] 将以上步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(289mg)溶解于DMF(4.50mL)中。在室温下,向其加入N-碘代琥珀酰亚胺(120mg),然后在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯,并将混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-碘代-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1294] 步骤3

[1295] 将以上步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-碘代-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(20mg)和Pd(PPh₃)₄(0.92mg)悬浮于1-甲基-2-吡咯烷酮(0.2mL)中。在室温下,向其加入N,N-二乙基乙醇胺(0.0173mL),并在CO置换后,将混合物在100℃下搅拌1小时。将叔丁醇(0.2mL)和2N氢氧化钠水溶液(0.2mL)加入到反应溶液中,然后在室温下搅拌过夜。加入MTBE,分离水层。用盐酸酸化水层,并用MTBE萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。向残余物中加入乙腈(0.5mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.5mL),随后搅拌10分钟。将反应溶液浓缩,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1296] 实施例223:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X的合成

[1297] 步骤1

[1298] 将实施例207步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(350mg)和5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶(186mg)悬浮于1,4-二噁烷(2.08mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(28.7mg),X-phos(47.6mg)和磷酸三钾(397mg),然后脱气并用氮置换。在氮气氛下,在外部温度100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1299] 步骤2

[1300] 用以上步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例212步骤2-3的程序,得到标题化合物。

[1301] 实施例224:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X的合成

[1302] 步骤1

[1303] 将实施例207步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(350mg)和5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶(185mg)悬浮于1,4-二噁烷(2.08mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(28.7mg)、X-phos(47.6mg)和磷酸三钾(397mg),然后脱气并用氮置换。在氮气氛下,在外部温度100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1304] 步骤2

[1305] 将以上步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(209mg)溶解于DMF(3.6mL)中。在室温下,向其加入N-碘代琥珀酰亚胺(121mg),然后在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘代-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1306] 步骤3

[1307] 将以上步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘代-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(211mg)和PdCl₂(PPh₃)₂(10.5mg)悬浮于1-甲基-2-吡咯烷酮(2.11mL)。在室温下,向其加入N,N-二乙基乙醇胺(0.197mL),在CO置换后,混合物在100℃下搅拌1小时。向反应溶液中加入叔丁醇(0.2mL)和2N氢氧化钠水溶液(0.2mL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。加入MTBE,分离水层。用盐酸酸化水层,并用MTBE萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X。

[1308] 步骤4

[1309] 将乙腈(0.5mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.5mL)加入以上实施例3中得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X(10mg)中,然后搅拌10分钟。将反应溶液浓缩,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1310] 实施例225:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羟基丁基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1311] 将实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg)和实施例204步骤1中得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇(29.2mg)悬浮于1,4-二噁烷(0.5mL)。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(3.3mg)、X-phos(5.5mg)和磷酸三钾(45.4mg),然后在100℃下搅拌1小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。将残余物溶解于乙腈(0.5mL)中。在室温下,向其加入4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.5mL),然后在室温下搅拌5分钟。将反应溶液浓缩,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1312] 实施例226:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-二氢异苯并咪唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1313] 步骤1

[1314] 将5-溴-4-氟-2-碘-苯甲酸甲酯(2g)溶解于二乙醚(55.7mL)中。在0℃下,向其加入2.0M LiBH₄的THF溶液(6.13mL)和MeOH(0.56mL),然后在0℃搅拌1小时。加入MTBE,混合

物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲醇。

[1315] 步骤2

[1316] 将以上步骤1中得到的(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲醇(1.39g)和3,4-二氢-2H-吡喃(0.419mL)溶解于CH₂Cl₂(8.4mL)中。在室温下,向其加入对甲苯磺酸吡啶盐(106mg),然后在室温下搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到2-[(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲氧基]四氢吡喃。

[1317] 步骤3

[1318] 将以上步骤2中得到的2-[(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲氧基]四氢吡喃(1.5g)、PdCl₂(PPh₃)₂(130mg)和CuI(34mg)悬浮于THF(18mL)中。在室温下,向其加入TEA(18mL)和2-甲基-3-丁炔-2-醇(0.42mL),然后在室温下搅拌4小时。将反应液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到4-[4-溴-5-氟-2-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)苯基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇。

[1319] 步骤4

[1320] 将实施例207步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(150mg)和以上步骤3中得到的4-[4-溴-5-氟-2-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)苯基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇(129mg)悬浮于1,4-二噁烷(0.89mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(12.3mg)、X-phos(20.4mg),然后在100°C下搅拌1小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化。将残余物溶解于THF(0.92mL)和水(0.46mL)中。在室温下,向其加入对甲苯磺酸一水合物(6.9mg),然后在70°C下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。然后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4''-氰基-2,3''-二氟-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-5-(羟基甲基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4'-羰基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X。

[1321] 步骤5

[1322] 将以上步骤4中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4''-氰基-2,3''-二氟-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-5-(羟基甲基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4'-羰基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(30mg)溶解于1,4-二噁烷(0.24mL)中。在室温下,向其加入1.0M TBAF的THF溶液(0.14mL),然后在100°C下搅拌1小时。向反应溶液中加入EtOH(0.12mL)和10%Pd/C(30mg),在氢置换后,将混合物在70°C下搅拌30分钟。将反应溶液过滤,浓缩滤液。将残余物溶解于THF中。在室温下,向其加入TEA(0.013mL)、DMAP(1.1mg)和Boc₂O(20.4mg),然后在70°C下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,混合物用约0.5mol/L浓度的磷酸洗涤5次,用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。将残余物溶解于乙腈(0.5mL)中。在室温下,向其加入4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.5mL),然后在室温下搅拌5分钟。通过LCMS确认反应完成后,蒸出溶剂。残余物通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1323] 实施例227:5'-(S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基

丙基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1324] 步骤1

[1325] 将实施例41步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸叔丁酯(400mg)和实施例226步骤3中得到的4-[4-溴-5-氟-2-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)苯基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇(456mg)悬浮于1,4-二噁烷(3.15mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(43.5mg)、X-phos(144mg)和磷酸三钾(601mg),然后在100℃下搅拌1小时。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化。将残余物溶解于THF(1.62mL)中。在室温下,向其加入水(0.81mL),对甲苯磺酸一水合物(12.3mg),然后在70℃下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-5-(羟基甲基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁烯基)苯基]苯甲酸叔丁酯。

[1326] 步骤2

[1327] 将以上步骤1中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-5-(羟基甲基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁烯基)苯基]苯甲酸叔丁酯(90mg)溶解于1,4-二噁烷(0.9mL)。在室温下,向其加入1.0M TBAF的THF溶液(0.54mL),然后在100℃下搅拌2小时。将EtOH(0.30mL)和10% Pd/C(90mg)加入反应溶液,在氢置换后,在70℃下搅拌过夜。将反应溶液过滤,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化。将残余物溶解于THF(1.0mL)中。在室温下,向其加入12N盐酸(0.5mL),然后在室温下搅拌1.5小时。向其加入MTBE,用2N氢氧化钠水溶液萃取两次。用2N盐酸酸化水层,并用MTBE萃取两次。继而用饱和盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]苯甲酸。

[1328] 步骤3

[1329] 将以上步骤2中得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]苯甲酸(10mg)溶解于THF(0.5mL)中。在室温下,向其加入HATU(9.31mg)、N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(43.5mg)和TEA(6.2μL),然后在50℃下搅拌1小时。蒸出溶剂,向其加入MeOH(0.5mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.5mL),接着在室温下搅拌30分钟。蒸出溶剂,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1330] 实施例228:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1331] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1332] 实施例229:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙基)苯并[d]异噁唑-6-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1333] 步骤1

[1334] 将实施例179步骤2中得到的1-(4-溴-5-氟-2-羟基苯基)乙酮(150mg)溶解于THF(3.2mL)中。在-25℃下,向其加入二异丙基氨基锂(1.0M,THF溶液)(3.2mL),然后在-25℃下

搅拌1小时。将混合物冷却至-40℃,加入丙酮(0.118mL),在-40℃下搅拌1小时。加入磷酸水溶液后,加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(4-溴-5-氟-2-羟基-苯基)-3-羟基-3-甲基-丁-1-酮。

[1335] 步骤2

[1336] 将以上步骤1中得到的1-(4-溴-5-氟-2-羟基-苯基)-3-羟基-3-甲基-丁-1-酮(60mg)、盐酸羟胺(28.6mg)和乙酸钠(25.4mg)溶解于甲醇(0.69mL)中,然后在60℃下搅拌过夜。向其加入MTBE,混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。将残余物溶解于THF(0.69mL)中,加入N,N'-羰基二咪唑(36.8mg)、TEA(0.037mL),接着在70℃下搅拌1小时。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(6-溴-5-氟-1,2-苯并噁唑-3-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1337] 步骤3

[1338] 用以上步骤2中得到的1-(6-溴-5-氟-1,2-苯并噁唑-3-基)-2-甲基-丙-2-醇代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例37步骤1-3的程序,得到标题化合物。

[1339] 实施例230:2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酰胺的合成

[1340] 步骤1

[1341] 将实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg)和实施例207步骤1中得到的2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸乙酯(69.5mg)悬浮于1,4-二噁烷(0.59mL)。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(8.2mg)、X-phos(13.6mg)和磷酸三钾(113mg),然后脱气并用氮置换。在氮气氛围下,在外部温度100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物用硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化。将残余物溶解于MeOH(1.0mL)中,加入5N氢氧化钠水溶液(1.0mL),接着搅拌1小时。加入MTBE,萃取水层。用盐酸酸化水层,向其加入MTBE,混合物依次用水和饱和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸。

[1342] 步骤2

[1343] 将以上步骤1中得到的2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸(10mg)溶解于THF(0.32mL)中。然后向其加入N,N'-羰基二咪唑(5.2mg),混合物在室温下搅拌20分钟。向其加入28%氨水(0.06mL),并将混合物在室温下搅拌20分钟。蒸出溶剂,在残余物中加入乙腈(0.2mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.2mL),然后搅拌30分钟。蒸出溶剂,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1344] 实施例231:2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺的合成

[1345] 将实施例230步骤1中得到的2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸(10mg)溶解于THF(0.064mL)中。在室温下,向其加入HATU(6.7mg)、盐酸甲

胺 (2.2mg) 和 TEA (6.7 μ L), 然后在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。蒸出溶剂, 在残余物中加入乙腈 (1.0mL) 和 4N 盐酸-1,4-二噁烷溶液 (1.0mL), 接着搅拌 10 分钟。蒸出溶剂, 将残余物溶解于 DMSO 中, 并通过反相 HPLC (流动相: 水/乙腈) 纯化, 得到标题化合物。

[1346] 实施例 232: 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺的合成

[1347] 用盐酸二甲胺代替盐酸甲胺, 重复实施例 231 的程序, 得到标题化合物。

[1348] 实施例 233: 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-基)乙酰胺的合成

[1349] 步骤 1

[1350] 将 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸 (600mg) 溶解于 THF (10.3mL) 中。在室温下, 加入 HATU (1.08g)、NH₄Cl (275.4mg) 和 TEA (1.08mL), 然后在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱 (流动相: 氯仿/甲醇) 纯化, 得到 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酰胺。

[1351] 步骤 2

[1352] 用以上步骤 1 中得到的 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酰胺代替 3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇, 重复实施例 225 的程序, 得到标题化合物。

[1353] 实施例 234: 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-基)-N-甲基乙酰胺的合成

[1354] 步骤 1

[1355] 将 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸 (600mg) 溶解于 THF (10.3mL) 中。在室温下, 向其加入 HATU (1.08g)、甲胺 (约在 MeOH 中 9.8mol/L) (0.525mL) 和 TEA (1.08mL), 然后在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱 (流动相: 氯仿/甲醇) 纯化, 得到 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N-甲基-乙酰胺。

[1356] 步骤 2

[1357] 用以上步骤 1 中得到的 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N-甲基-乙酰胺代替 3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇, 重复实施例 225 的程序, 得到标题化合物。

[1358] 实施例 235: 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-基)-N,N-二甲基乙酰胺的合成

[1359] 步骤 1

[1360] 将 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸 (600mg) 溶解于 THF (10.3mL) 中。在室温下, 向其加入 HATU (1.08g)、盐酸二甲胺 (419.9mg) 和 TEA (1.08mL), 然后在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱 (流动相: 氯仿/甲醇) 纯化, 得到 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N,N-二甲基-乙酰胺。

[1361] 步骤 2

[1362] 用以上步骤 1 中得到的 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N,N-二甲基-乙酰胺代替 3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊-3-醇, 重复实施例 225 的程序, 得到标题化合物。

[1363] 实施例 236: 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺-异构体-X 的合成

[1364] 将实施例 224 步骤 3 中得到的 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-

7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X (10mg) 溶解于THF (0.32mL) 中。然后,向其加入N,N'-羰基二咪唑 (5.2mg),混合物在室温下搅拌20分钟。向其加入28%的氨水 (0.1mL),并将该混合物在室温下搅拌20分钟。蒸出溶剂,在残余物中加入乙腈 (0.2mL) 和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液 (0.2mL),然后搅拌30分钟。蒸出溶剂,残余物用反相HPLC (流动相:水/乙腈) 纯化,得到标题化合物。

[1365] 实施例237:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-N,1-二甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺-异构体-X的合成

[1366] 将实施例224步骤3中得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X (10mg) 溶解于THF (0.064mL) 中。在室温下,向其加入HATU (6.7mg)、盐酸甲胺 (2.2mg) 和TEA (6.7 μ L),然后在50 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。蒸出溶剂后,在残余物中加入乙腈 (0.5mL) 和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液 (0.5mL),然后搅拌10分钟。蒸出溶剂,将残余物溶解于DMSO中,并通过反相HPLC (流动相:水/乙腈) 进行纯化,得到标题化合物。

[1367] 实施例238:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺-异构体-X的合成

[1368] 用盐酸二甲胺代替盐酸甲胺,重复实施例237的程序,得到标题化合物。

[1369] 实施例239:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基))-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1370] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1371] 实施例240:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基))-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1372] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1373] 实施例241:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基))-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1374] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1375] 实施例242:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸的合成

[1376] 步骤1

[1377] 将实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg)和5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶(105.6mg)悬浮于1,4-二噁烷(1.19mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(16.4mg)、X-phos(27.2mg)和磷酸三钾(226.9mg),然后脱气并用氮置换。在氮气氛下,在外部温度100℃下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余物用硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1378] 步骤2

[1379] 将以上步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(209mg)溶解于DMF(3.6mL)中。在室温下,向其加入N-碘代琥珀酰亚胺(121mg),然后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1380] 步骤3

[1381] 将以上步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(211mg)和PdCl₂(PPh₃)₂(10.5mg)悬浮于1-甲基-2-吡咯烷酮(2.11mL)中。在室温下,向其加入N,N-二乙基乙醇胺(0.197mL),CO置换后,将混合物在100℃下搅拌1小时。将叔丁醇(0.2mL)和2N氢氧化钠水溶液(0.2mL)加入到反应溶液中,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。加入MTBE,分离水层。用盐酸酸化水层,并用MTBE萃取。有机层用无水硫酸钠干燥,蒸出溶剂,得到5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸。

[1382] 步骤4

[1383] 将乙腈(0.5mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(0.5mL)加入以上步骤3中得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(10mg)中,然后搅拌10分钟。将反应溶液浓缩,残余物用反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1384] 实施例243:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-N,1-二甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺的合成

[1385] 用实施例242步骤3中得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸代替5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X,重复实施例237的程序,得到标题化合物。

[1386] 实施例244:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺的合成

[1387] 用实施例242步骤3中得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸代替5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X,并用盐酸二甲胺代替盐酸甲胺,重复实施例237的程序,得到标题化合物。

[1388] 实施例245:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺的合成

[1389] 用实施例242步骤3中得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸代替5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸-异构体-X,重复实施例236的程序,得到标题化合物。

[1390] 实施例246:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1391] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1392] 实施例247:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X的合成

[1393] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用THF代替EtOH,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1394] 实施例248:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1395] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1396] 实施例249: (S)-5-(5-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈的合成

[1397] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用THF代替EtOH,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1398] 实施例250:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1399] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1400] 实施例251:5-(5-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈的合成

[1401] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用THF代替EtOH,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1402] 实施例252:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1403] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1404] 实施例253:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈的合成

[1405] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用THF代替EtOH,并

用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1406] 实施例254:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1407] 用1,2,3-三氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1408] 实施例255:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1409] 用1,2,3-三氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1410] 实施例256:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1411] 用1,2,3-三氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1412] 实施例257:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1413] 用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1414] 实施例258:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1415] 用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化

合物。

[1416] 实施例259:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1417] 用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1418] 实施例260:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1419] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1420] 实施例261:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1421] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1422] 实施例262:5'-(3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1423] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1424] 实施例263:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1425] 用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-

rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1426] 实施例264:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-异构体-X的合成

[1427] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,并用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1428] 实施例265:(S)-5-(5-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈的合成

[1429] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1430] 实施例266:5-(5-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈的合成

[1431] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1432] 实施例267:5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈的合成

[1433] 用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1434] 实施例268:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-((6,7-二氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯

基]-4-甲腈的合成

[1435] 用1,2,3-三氟-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1436] 实施例269:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈

[1437] 用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1438] 实施例270:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1439] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯并用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1440] 实施例271:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1441] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例37步骤1中得到的N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1442] 实施例272:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1443] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物

[1444] 实施例273:5'-(1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1445] 步骤1

[1446] 将2-溴-1,3-二氟-4-硝基-苯(3g)溶解于THF(31.5mL)中。向其加入TEA(2.6mL)和1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(1.4mL),然后在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1447] 步骤2

[1448] 将以上步骤1中得到的1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇(1.03g)溶解于乙酸(6.7mL)中。在室温下,向其加入N-碘代琥珀酰亚胺(981mg),然后在50℃下搅拌3小时。向其加入MTBE和水,并用MTBE萃取两次。用无水硫酸钠干燥合并的有机层,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(2-溴-3-氟-4-碘-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1449] 步骤3

[1450] 将以上步骤2中得到的1-(2-溴-3-氟-4-碘-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇(1.33g)和铁(1.33g)溶解于THF(10.2mL)和2N盐酸(10.2mL)中,然后在60℃下搅拌1小时。向其加入MTBE,将混合物通过硅藻土。加入MTBE,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(6-氨基-2-溴-3-氟-4-碘-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1451] 步骤4

[1452] 将以上步骤3中得到的1-(6-氨基-2-溴-3-氟-4-碘-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇(940mg)溶解于水(1.88mL)和THF(4.7mL)中。在0℃下,向其滴加12N盐酸(2.82mL)和亚硝酸钠水溶液(在0.63mL水中溶解209mg亚硝酸钠而得到的水溶液),接着在室温下搅拌1小时。向其加入MTBE,将混合物依次用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(7-溴-6-氟-5-碘-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇。

[1453] 步骤5

[1454] 将在实施例207步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X(50mg)和以上步骤4中得到的1-(7-溴-6-氟-5-碘-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇(47.9mg)溶解于1,4-二噁烷(0.3mL)中。在室温下,向其加入Pd(dba)₂(4.1mg)、X-phos(6.8mg)和磷酸三钾(56.7mg)。在氮置换后,将混合物在90℃下搅拌过夜。加入乙酸乙酯,将混合物置于NH-硅胶上,并用乙酸乙酯:甲醇=10:1洗涤。蒸出溶剂,在残余物中加入乙腈(1.0mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(1.0mL),然后搅拌10分钟。蒸出溶剂,将残余物溶解于DMSO中,通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)纯化,得到标题化合物。

[1455] 实施例274:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基

丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1456] 用实施例37步骤1中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例273步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1457] 实施例275:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1458] 用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型) -8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例273步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1459] 实施例276:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羟基环丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1460] 用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯,用1-(氨基甲基)环丁醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇,并用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例209步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1461] 实施例277:5'-((1S,2S,4R)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1462] 用实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X,重复实施例273步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1463] 实施例278:5'-((1R,2R,4S)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-环丙基-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1464] 步骤1

[1465] 将实施例273步骤1中得到的1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙-2-醇(975mg)溶解于1,4-二噁烷(10.6mL)中。在室温下,向其加入二氯双(三环己基膦)钯(II)(234mg)、环丙基硼酸(464mg)和磷酸三钾(2.02g),然后在10°C下搅拌过夜。蒸出溶剂,残余

物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-((2-环丙基-3-氟-6-硝基苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇。

[1466] 步骤2

[1467] 将以上步骤1中得到的1-((2-环丙基-3-氟-6-硝基苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(204mg)溶解于乙腈(1.5mL)中。在室温下,向其加入N-溴代琥珀酰亚胺(196mg),随后在50℃下搅拌1小时。蒸出溶剂,残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-((4-溴-2-环丙基-3-氟-6-硝基苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇。

[1468] 步骤3

[1469] 将以上步骤2中得到的1-((4-溴-2-环丙基-3-氟-6-硝基苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(250mg)和铁(250mg)溶解于THF(2.4mL)和2N盐酸(2.4mL)中,然后在60℃搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,使混合物通过硅藻土。向其加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-((6-氨基-4-溴-2-环丙基-3-氟苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇。

[1470] 步骤4

[1471] 将以上步骤3中得到的1-((6-氨基-4-溴-2-环丙基-3-氟苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(192mg)溶解于THF(2.0mL)和2N盐酸(2.0mL)中。向其滴加亚硝酸钠水溶液(将54mg亚硝酸钠溶解于0.16mL水而得到的水溶液),然后在室温下搅拌1小时。向其加入乙酸乙酯,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。此后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到1-(5-溴-7-环丙基-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇。

[1472] 步骤5

[1473] 将实施例213步骤1中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg)和以上步骤4中得到的1-(5-溴-7-环丙基-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(10.5mg)溶解于1,4-二噁烷(0.2mL)中。向其加入Pd(dba)₂(1.2mg)、X-phos(2.0mg)和磷酸三钾(17mg)。在氮置换之后,将混合物在100℃下搅拌过夜。向其加入乙酸乙酯,将混合物置于NH-硅胶上,并用乙酸乙酯:甲醇=10:1洗涤。蒸出溶剂,在残余物中加入乙腈(1.0mL)和4N盐酸-1,4-二噁烷溶液(1.0mL),接着搅拌10分钟。蒸出溶剂,将残余物溶解于DMSO中,通过反相HPLC(流动相:水/乙腈)进行纯化,得到标题化合物。

[1474] 实施例279:5'-((1R,2R,4S)-rel-2-氨基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-环丙基-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈-异构体-X的合成

[1475] 用实施例207步骤2中得到的((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯-异构体-X代替((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯,重复实施例278步骤1-5的程序。

[1476] 实施例280:(S)-5'-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-2'-(7-环丙基-6-氟-1-(2-羟基-2-

甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1477] 用实施例37步骤1中得到的N-[(3S) -1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S, 2S, 4R) -rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1, 1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯,重复实施例278步骤1-5的程序,得到标题化合物。

实施例281:5'-((3-内型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-环丙基-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-4-甲腈的合成

[1479] 用实施例41步骤3中得到的N-[(3-内型)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯甲酰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替((1S, 2S, 4R) -rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯,重复实施例278步骤1-5的程序,得到标题化合物。

比较例1:4-(2-((3-外型)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)苯甲腈的合成

[1481] 用(4-氰基苯基)硼酸代替(4-氰基-3-氟苯基)硼酸,并用N-[(3-外型)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替4-Boc-氨基哌啶,重复专利文献(PTL)1中公开的实施例59的程序,得到标题化合物。

比较例2:(S)-4-(3-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈的合成[1483] 步骤1

[1484] 用1-(4-氟苯基)乙酮作为C-1,用4-胍基苯甲腈代替(4-(三氟甲基)苯基)胍,并用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮,重复PTL3中公开的方案C的合成方法的程序,得到(S)-(1-(1-(4-氰基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-羰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1485] 步骤2

[1486] 用以上步骤1中得到的(S)-(1-(1-(4-氰基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-羰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤5的程序,得到标题化合物。

[1487] 比较例3:4-(5-(4-氟苯基)-3-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈的合成[1488] 步骤1

[1489] 用1-(4-氟苯基)乙酮作为C-1,用4-胍基苯甲腈代替(4-(三氟甲基)苯基)胍,并用2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯代替1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮,重复PTL3中公开的方案C的合成方法的程序,得到6-(1-(4-氰基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯。

[1490] 步骤2

[1491] 用以上步骤1中得到的6-(1-(4-氰基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-羰基)-2,

6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯代替N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤5的程序,得到标题化合物。

[1492] 比较例4:4-[5-[(3R) -3-氨基哌啶-1-羰基]-2-(3-吡啶基甲氧基) 苯基] 苯甲腈的合成

[1493] 步骤1

[1494] 用3-溴-4-甲氧基苯甲酸代替3-溴-4-氯-苯甲酸,并用(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯代替叔丁基N-[(3S) -吡咯烷-3-基]氨基甲酸,重复实施例9步骤1-2的程序,得到(R)-(1-(4'-氰基-6-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1495] 步骤2

[1496] 将以上步骤1中得到的(R)-(1-(4'-氰基-6-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(430mg)溶解于二氯甲烷(10mL)中。在0℃下,向其逐滴加入1M BBr₃在二氯甲烷中的溶液(2.17mL),然后在室温下搅拌30分钟。向其加入饱和碳酸氢钠水溶液(17mL)、水(4mL)和CH₂Cl₂(8mL),随后搅拌10分钟。向其加入Boc₂O(0.2370g),然后在室温下搅拌1小时。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[(3R) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-羟基-苯甲酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯。

[1497] 步骤3

[1498] 将以上步骤2中得到的N-[(3R) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-羟基-苯甲酰基]-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(10mg)溶解于THF(0.500mL)中。在25℃下,向其加入3-吡啶基甲醇(7mg)、聚合物负载的PPh₃(30mg)和DMEAD(27.8mg),然后在50℃下搅拌3小时。向其加入乙酸乙酯,并将得到的混合物依次用水和饱和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,蒸出溶剂。残余物通过硅胶柱色谱(流动相:氯仿/甲醇)纯化,得到(S)-(1-(4'-氰基-6-(吡啶-3-基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1499] 步骤4

[1500] 用以上步骤3中得到的(S)-(1-(4'-氰基-6-(吡啶-3-基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S) -1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基) 苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤5的程序,得到标题化合物。

[1501] 比较例5: (S) - (3-氨基吡咯烷-1-基) (4-甲基-4''-(三氟甲基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4'-基) 甲酮的合成

[1502] 用1-溴-4-(三氟甲基)苯代替4-溴-2,6-二氟-苯甲腈,重复实施例19步骤1-5的程序,得到标题化合物。

[1503] 比较例6:4''-甲基-5'- (3-(吡啶-3-基)吡咯烷-1-羰基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈的合成

[1504] 用3-(吡咯烷-3-基)吡啶代替N-[(3S) -吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,重复实施例1步骤1-5的步骤,得到4''-甲基-5'- (3-(吡啶-3-基)吡咯烷-1-羰基)-[1,1':2',1''-三联苯基]-4-甲腈。

[1505] 比较例7:4-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-(对甲苯基)-1H-吡唑-1-基) 苯甲腈的合成

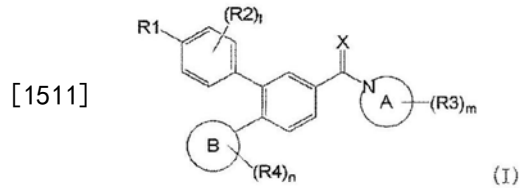
[1506] 步骤1

[1507] 用1-(4-甲基苯基)乙酮作为C-1,用4-胍基苯甲腈代替(4-(三氟甲基)苯基)胍,并用哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯代替1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮,重复W02015/103060中公开的方案C的合成方法的程序,得到(1-(1-(4-氰基苯基)-5-(对甲苯基)-1H-吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。

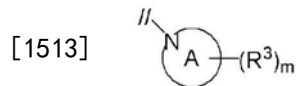
[1508] 步骤2

[1509] 用以上步骤1中得到的(1-(1-(4-氰基苯基)-5-(对甲苯基)-1H-吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(对甲苯基)苯甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯,重复实施例1步骤5的程序,得到标题化合物。

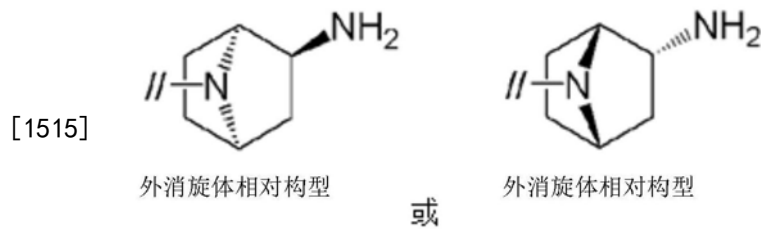
[1510] 以下是实施例1-281和比较例1-7的化合物的列表。



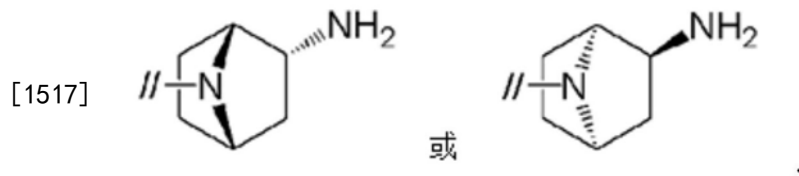
[1512] 在下表中,如果结构:



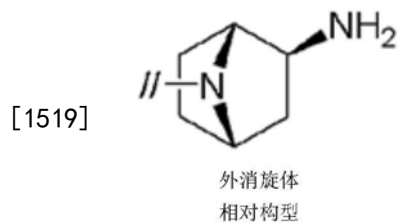
[1514] 如以下所示:



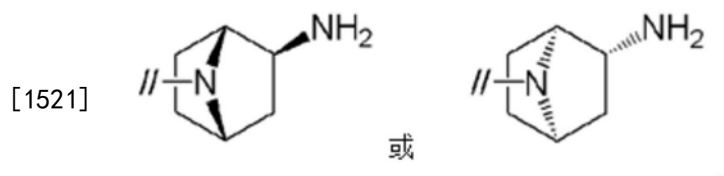
[1516] 那么化合物表示具有以下结构的化合物的混合物:



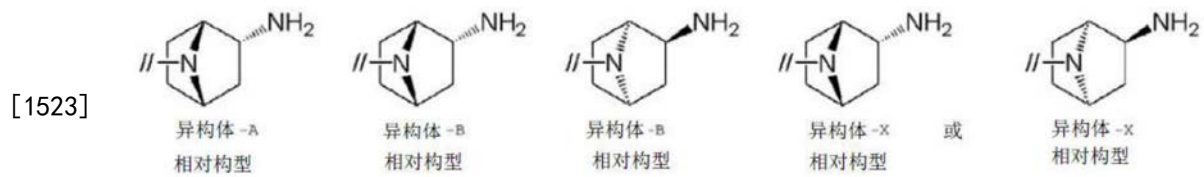
[1518] 如果结构如下所示:



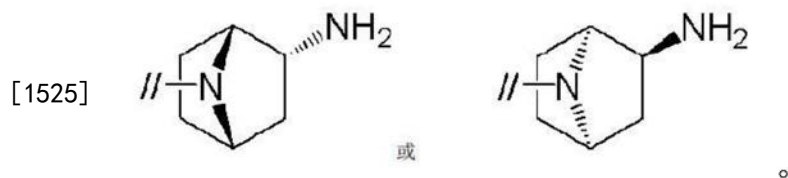
[1520] 那么化合物表示具有以下结构的化合物的混合物:



[1522] 以及如果结构如下所示:



[1524] 那么化合物具有如下结构之一:



[1526] 表1

实施例	X				MS m/z (M+1)	NMR
1	O				382.4	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.61 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.70-3.40 (4H, m), 3.24-3.13 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m).
2	S				398.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.49 (1H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.32 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.99-3.51 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.31-1.19 (1H, m).
3	O				396.4	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.38-4.23 (1H, m), 3.73-3.61 (1H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.87-1.64 (4H, m).
4	O				422.5	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (3H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.78 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.51 (2H, s), 2.96 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.86-1.80 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m).
5	O				408.5	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.12-4.03 (1H, m), 3.96-3.84 (2H, m), 3.76-3.71 (2H, m), 3.59-3.47 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.19-2.11 (2H, m).
6	O				422.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 18.9, 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (2H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 3.61-3.47 (4H, m), 2.95 (4H, t, J = 1.7 Hz), 2.28 (3H, s), 1.92-1.72 (4H, m).
7	O				422.3	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.7 Hz), 4.65-4.57 (1H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.47-3.35 (2H, m), 2.26 (2H, s), 2.04-1.44 (8H, m).
8	O				396.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.61 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33-7.32 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.81-3.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (2H, m), 1.44-1.22 (3H, m).
9	O				416.0 418.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34-7.23 (3H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 3.95-3.45 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.28-2.19 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m).
10	O				416.2 418.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.57 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.12 (1H, m), 1.95-1.87 (1H, m).

[1527]

[1528] 表2

[1529]

11	O				454.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.66-7.52 (4H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.23-2.10 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
12	O				427.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.43-7.35 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.13-4.07 (1H, m), 3.92-3.67 (2H, m), 3.64-3.49 (2H, m), 3.16 (3H, s), 2.28-2.15 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
13	O				418.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.87-3.48 (5H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
14	O				436.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 3.83-3.53 (5H, m), 2.23-2.11 (1H, m), 1.98-1.89 (1H, m).
15	O				400.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.56 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.83-3.53 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.10 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
16	O				400.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.24 (1H, m), 7.07-6.95 (6H, m), 4.02-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.18-2.11 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
17	O				440.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61-7.58 (1H, m), 7.52-7.49 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.14-4.06 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.24-2.02 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.84-1.51 (3H, m), 1.34-1.14 (3H, m).
18	O				479.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.51-7.50 (1H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.35-7.31 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.74-3.72 (1H, m), 2.04-1.19 (8H, m).
19	O				418.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.71-7.68 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24-7.13 (4H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.90-3.53 (4H, m), 3.49-3.41 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.16 (1H, m), 1.99-1.93 (1H, m).
20	O				462.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 6.6, 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.68-3.56 (2H, m), 3.55-3.40 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.22-3.11 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.03-1.88 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).

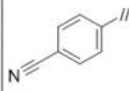
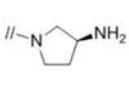
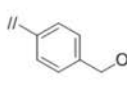
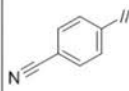
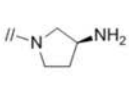
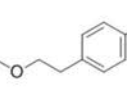
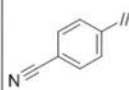
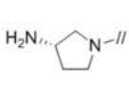
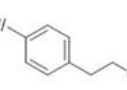
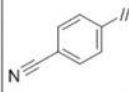
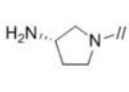
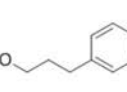
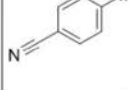
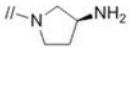
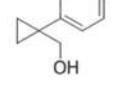
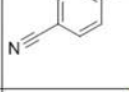
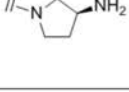
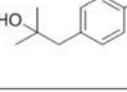
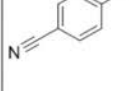
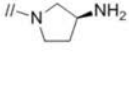
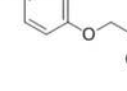
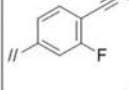
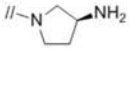
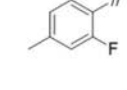
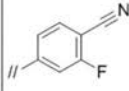
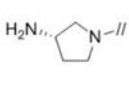
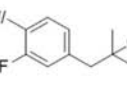
[1530] 表3

21	O				458.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.12-4.05 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.25-2.02 (3H, m), 2.00-1.69 (3H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.47-1.34 (1H, m).
22	O				502.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.09 (2H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 4.62 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.40-3.34 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.33-1.90 (6H, m), 1.70-1.55 (2H, m).
23	O				497.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.50 (3H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.13-7.09 (1H, m), 6.46-6.43 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.15 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.19-3.13 (1H, m), 2.05-1.78 (4H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.65-1.56 (1H, m), 1.48-1.39 (1H, m).
24	O				498.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.36-3.30 (1H, m), 2.06-1.44 (8H, m).
25	O				476.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.85-7.80 (1H, m), 7.74-7.59 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.79-3.44 (6H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.10-1.98 (2H, m), 1.47-1.27 (3H, m).
26	O				502.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63 (1H, s), 4.13 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42-3.36 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-1.45 (8H, m).
27	O				488.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83-7.78 (1H, m), 7.71-7.48 (3H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.77-4.47 (1H, m), 4.29-3.95 (1H, m), 3.66-3.38 (4H, m), 3.23 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.99-2.88 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.72-2.55 (1H, m), 2.01-1.43 (4H, m).
28	O				516.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.29-7.26 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.19-3.11 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.11-1.59 (6H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.41-1.33 (1H, m), 1.04 (6H, s).

[1531]

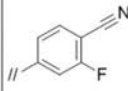
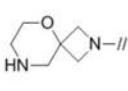
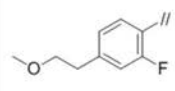
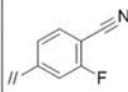
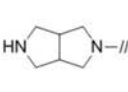
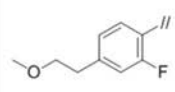
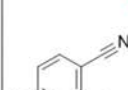
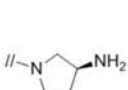
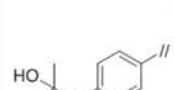



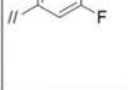

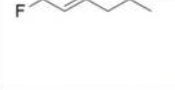
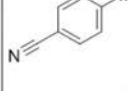
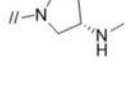
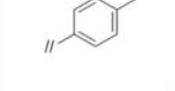
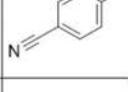
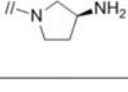
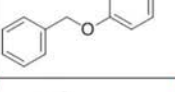
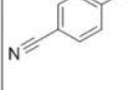
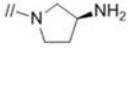
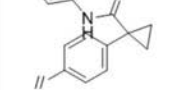
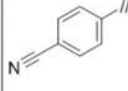
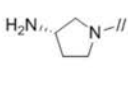
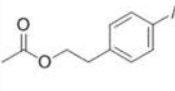
[1532] 表4

[1533]

29	O				398.6	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 10.5, 1.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.71-3.50 (2H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m).
30	O				426.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.68-3.46 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.20-3.12 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.02-1.87 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).
31	O				412.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.63 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.62-3.56 (2H, m), 3.30-3.14 (4H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.03-1.90 (1H, m), 1.67-1.59 (1H, m).
32	O				426.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.49-7.38 (2H, m), 7.39-7.30 (1H, m), 7.27-7.14 (2H, m), 7.10-6.98 (2H, m), 6.90-6.67 (4H, m), 4.26-4.08 (1H, m), 3.47-3.11 (5H, m), 2.93-2.75 (2H, m), 2.38-2.14 (2H, m), 1.78-1.44 (2H, m), 1.42-1.27 (2H, m).
33	O				438.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.53 (1H, m), 7.46 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.65 (1H, s), 3.92-3.60 (5H, m), 3.09 (2H, s), 2.24-2.08 (1H, m), 2.01-1.86 (1H, m), 0.77 (2H, s), 0.65 (2H, s).
34	O				440.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.63 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.46 (2H, t, J = 10.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.28 (1H, s), 3.64-3.48 (5H, m), 2.55 (2H, s), 1.98-1.87 (1H, m), 1.65-1.54 (1H, m), 0.96 (6H, s).
35	O				442.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.51 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.96-3.87 (1H, m), 3.85-3.68 (4H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz).
36	O				418.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.85-7.81 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38-7.32 (1H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.12-4.07 (1H, m), 3.92-3.53 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.26-2.17 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
37	O				476.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.79 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 6.6, 1.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.39 (1H, s), 3.68-3.55 (2H, m), 3.54-3.41 (2H, m), 3.21-3.12 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.03-1.88 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.04 (6H, s).

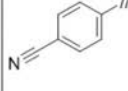
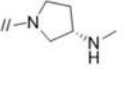
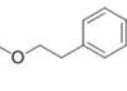
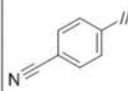
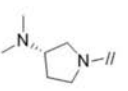
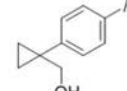
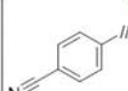
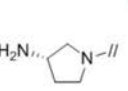
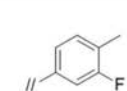
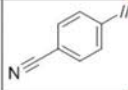
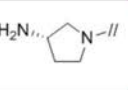
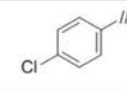
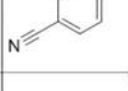
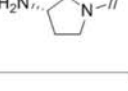
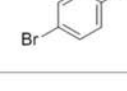
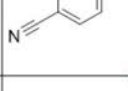
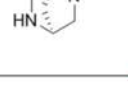
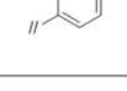
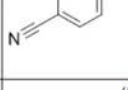
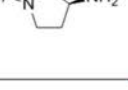
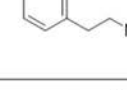
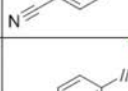

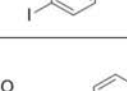
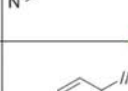

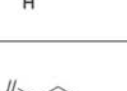



[1534] 表5

[1535]

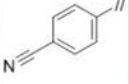
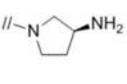
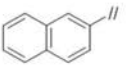
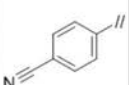
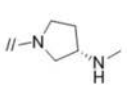
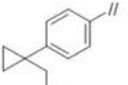
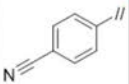
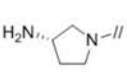
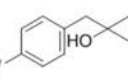
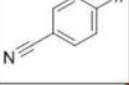
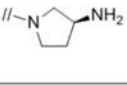
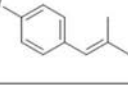
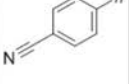
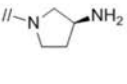
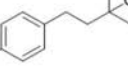
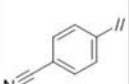
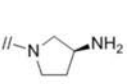
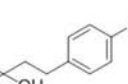
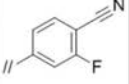
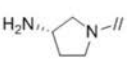
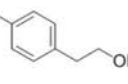
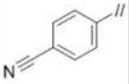
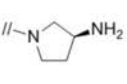
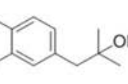
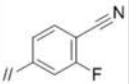
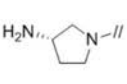
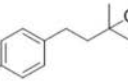
38	O				504.2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.76-7.69 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.09-6.96 (4H, m), 6.83 (1H, dd, J = 10.8, 0.9 Hz), 4.23 (2H, dd, J = 23.5, 9.2 Hz), 4.10 (2H, s), 3.75-3.64 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.35 (3H, s), 3.00 (2H, s), 2.90-2.80 (4H, m).
39	O				488.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.06 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86-3.64 (2H, m), 3.58-3.47 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.03-2.86 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.77-2.55 (4H, m).
40	O				458.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.82-7.77 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.74-3.53 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.63 (2H, s), 2.07-1.97 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.03 (6H, s).
41	O				516.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 10.8, 4.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.57 (1H, br s), 4.40 (1H, s), 4.05 (1H, br s), 2.65 (2H, s), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.99-1.81 (3H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.06 (6H, d, J = 14.6 Hz).
42	O				396.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.63-3.44 (3H, m), 3.26-3.07 (2H, m), 2.27-2.16 (6H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.75-1.68 (1H, m).
43	O				474.5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.45-7.30 (7H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.07 (2H, s), 4.17-4.07 (1H, m), 3.91-3.52 (4H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m).
44	O				527.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.54 (4H, tt, J = 12.7, 4.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.04 (1H, m), 3.68-3.43 (5H, m), 1.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.66 (1H, dt, J = 7.0, 2.2 Hz), 1.44 (2H, dd, J = 6.7, 4.3 Hz), 1.12 (2H, dd, J = 6.9, 4.4 Hz).
45	O				454.5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.62 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.72-3.43 (4H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.06-1.88 (4H, m), 1.69-1.58 (1H, m).
46	O				426.5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.71-3.45 (7H, m), 3.26-3.12 (1H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.34-2.19 (3H, m), 2.06-1.90 (1H, m), 1.83-1.72 (1H, m).

[1536] 表6

[1537]

47	O				440.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.56-7.47 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.69-3.38 (6H, m), 3.26-3.08 (4H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.32-2.19 (3H, m), 2.04-1.87 (1H, m), 1.81-1.69 (1H, m).
48	O				466.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.67 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 19.4, 4.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.65-4.53 (1H, m), 3.68-3.38 (5H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.71-2.58 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.74-1.58 (1H, m), 0.76 (2H, s), 0.65 (2H, s).
49	O				400.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.56 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.21-2.09 (4H, m), 2.00-1.86 (1H, m).
50	O				402.1 404.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64-7.56 (1H, m), 7.54-7.46 (2H, m), 7.33-7.22 (4H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.04-3.50 (5H, m), 2.20-2.04 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m).
51	O				446.0 448.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.71 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.65-7.57 (1H, m), 7.55-7.46 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.78-3.50 (5H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.92-1.82 (1H, m).
52	O				394.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.50 (3H, m), 7.33 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.79-4.75 (1H, m), 4.51-4.47 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 18.4 Hz), 3.73-3.52 (2H, m), 3.15-3.02 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.04-1.91 (1H, m), 1.82-1.66 (1H, m).
53	O				411.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (2H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.65 (1H, s), 7.54-7.50 (2H, m), 7.34-7.33 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.59 (5H, ddd, J = 14.0, 4.3, 2.5 Hz), 2.85 (2H, s), 2.69-2.67 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.24 (1H, s).
54	O				494	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.53-7.45 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.87-3.47 (5H, m), 2.23-2.08 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m).
55	O				453.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.85-7.79 (1H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61-7.55 (1H, m), 7.52-7.44 (2H, m), 7.27-7.22 (2H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.83-3.52 (5H, m), 3.17-3.12 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.22-2.10 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m), 1.69 (3H, s).
56	O				410.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.67 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.55 (1H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.88-3.48 (5H, m), 2.48-2.44 (2H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.49 (2H, dd, J = 14.9, 7.3 Hz), 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz).

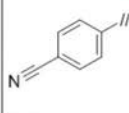
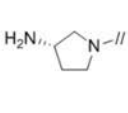
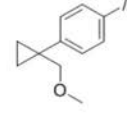
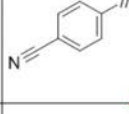
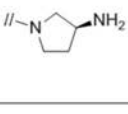
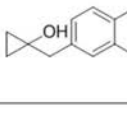
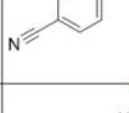
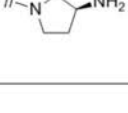
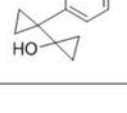
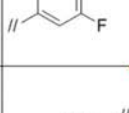

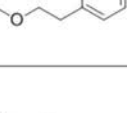
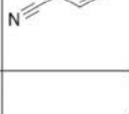

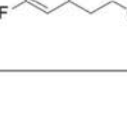
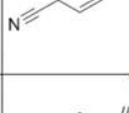

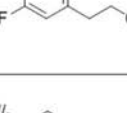
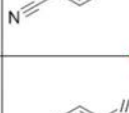


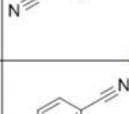
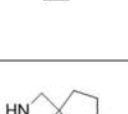
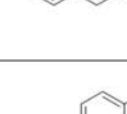



[1538] 表7

57	O				418.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83-7.76 (3H, m), 7.73-7.61 (5H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.49-7.41 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.03-3.55 (5H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
58	O				452.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53-7.51 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.67 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.71-3.47 (6H, m), 3.27-3.16 (1H, m), 2.35-2.21 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 0.85-0.82 (2H, m), 0.74-0.70 (2H, m).
59	O				438.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76-7.62 (3H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.36-7.26 (2H, m), 7.14-7.02 (4H, m), 5.34-5.31 (1H, m), 3.89-3.58 (6H, m), 3.23-3.13 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 0.94-0.84 (4H, m).
60	O				422.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.67 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.62-7.55 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (4H, dd, J = 28.6, 7.6 Hz), 6.15 (1H, s), 3.68-3.48 (5H, m), 2.01-1.89 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.67-1.59 (1H, m).
61	O				454.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.56 (4H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.64-1.57 (2H, m), 1.12 (6H, s).
62	O				452.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.58-7.51 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 3.94-3.55 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.41-2.39 (2H, m), 2.31-2.17 (1H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 0.91-0.89 (2H, m).
63	O				430.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.30 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.69-3.52 (6H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.73-1.63 (1H, m).
64	O				458.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.73-7.63 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20-7.14 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.70-3.54 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.24-3.20 (1H, m), 2.64 (2H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.76-1.66 (1H, m), 1.04 (6H, s).
65	O				472.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.70-3.57 (4H, m), 3.54-3.49 (1H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.63-2.57 (2H, m), 2.07-1.93 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.12 (6H, s).

[1539]

[1540] 表8

[1541]

66	O				452.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 3.51 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 0.89-0.78 (4H, m).
67	O				456.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.24 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.73-3.53 (4H, m), 3.51 (1H, s), 3.19-3.10 (1H, m), 2.54 (2H, s), 1.72-1.58 (1H, m), 1.48-1.35 (1H, m), 0.83-0.42 (4H, m).
68	O				464.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.33 (3H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.16 (1H, s), 3.78-3.54 (4H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.67-1.58 (1H, m), 0.82-0.70 (4H, m), 0.57-0.42 (4H, m).
69	O				444.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, s), 7.72-7.47 (3H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.01 (3H, m), 4.29-4.11 (1H, m), 3.88-3.56 (4H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.23-2.03 (1H, m), 1.54-1.34 (1H, m).
70	O				430	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.63 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.70-4.64 (1H, m), 3.72-3.46 (6H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 2.74-2.68 (2H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.78-1.68 (1H, m).
71	O				444.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 10.8, 1.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.68-3.45 (6H, m), 3.23 (3H, s), 3.21-3.15 (1H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m).
72	O				440.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.55-7.49 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.69-4.65 (1H, m), 3.70-3.37 (6H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 2.08-1.95 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.19 (6H, s).
73	O				414.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.75 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.63 (2H, dt, J = 47.2, 6.2 Hz), 3.72-3.47 (4H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.95 (2H, dt, J = 25.2, 6.2 Hz), 2.10-1.99 (1H, m), 1.81-1.71 (1H, m).
74	O				488.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.78 (1H, m), 7.71-7.62 (2H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.09-3.49 (10H, m), 3.22 (3H, s), 2.84-2.78 (2H, m), 2.19-2.10 (2H, m).

[1542] 表9

75	O				502.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.79 (2H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.57-7.52 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.25-7.20 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.90 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.75 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.55-3.50 (2H, m), 3.25-3.07 (7H, m), 2.88-2.78 (2H, m), 1.86-1.73 (2H, m), 1.67-1.52 (2H, m).
76	O				502.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82-7.77 (1H, m), 7.72-7.62 (2H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.40 (1H, s), 3.90-3.44 (6H, m), 2.67-2.64 (2H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 2.04-1.90 (2H, m), 1.04 (6H, s).
77	O				516.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.71 (3H, m), 7.57-7.54 (1H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.08-7.05 (1H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.14-4.02 (2H, m), 3.85-3.68 (2H, m), 2.95-2.84 (2H, m), 2.71-2.62 (4H, m), 1.78-1.68 (2H, m), 1.52-1.42 (2H, m), 1.04 (6H, s).
78	O				516.2	¹ H-NMR (CD3OD) δ: 7.64-7.55 (4H, m), 7.22-7.08 (4H, m), 6.92 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.01-3.88 (1H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.63-3.58 (3H, m), 3.47-3.40 (2H, m), 3.23-3.15 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.65 (4H, m).
79	O				502.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83-7.00 (9H, m), 3.82 (12H, t, J = 147.2, 54.5 Hz), 3.24 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.76 (1H, s), 1.48 (1H, s).
80	O				476.2	¹ H-NMR (CD3OD) δ: 7.65-7.54 (4H, m), 7.13 (4H, ddd, J = 29.3, 15.0, 6.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.90-3.82 (1H, m), 3.74-3.67 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49-3.43 (2H, m), 3.39-3.35 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.24-2.05 (2H, m).
81	O				488.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83-7.79 (1H, m), 7.72-7.60 (2H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 3.86-3.38 (10H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.38-2.02 (2H, m).
82	O				474.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.74-7.60 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.57 (1H, s), 4.27 (1H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 3.66-3.61 (1H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 3.46-3.40 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.21-3.17 (1H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 2.14-2.05 (1H, m), 1.90-1.73 (1H, m).
83	O				502.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79-3.57 (6H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.25-2.17 (2H, m), 2.01-1.81 (4H, m).
84	O				502.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.79 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.15 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 2.97-2.85 (4H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.89-1.63 (4H, m).

[1543]

[1544] 表10

[1545]

85	O				474.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.62 (2H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.86-3.61 (2H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.10-2.93 (2H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 1.91-1.60 (2H, m).
86	O				488.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.53 (3H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.76 (1H, s), 4.44 (1H, s), 4.02-3.85 (1H, m), 3.72-3.57 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 3.12-2.97 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.63 (3H, s), 2.18-1.91 (2H, m).
87	O				488.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.51 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 10.5 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.89-3.59 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.08-2.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.54 (3H, s), 2.16-1.84 (2H, m).
88	O				488.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80-7.75 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, dt, J = 10.5, 3.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.31-4.21 (1H, m), 3.54-3.29 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.00-2.93 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.76-1.48 (4H, m).
89	O				443.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.73-7.58 (5H, m), 7.42-7.33 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.01 (1H, m), 3.85-3.50 (5H, m), 2.20-2.07 (1H, m), 1.97-1.82 (1H, m).
90	O				441.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68-7.65 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44-7.37 (1H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.86-3.42 (5H, m), 2.23-2.09 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
91	O				440.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.23 (1H, s), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.66-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.35-7.28 (1H, m), 7.06-7.00 (1H, m), 6.98-6.91 (1H, m), 3.86-3.53 (8H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m).
92	O				440.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.75-7.71 (1H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37-7.32 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.41-4.12 (4H, m), 3.32-3.24 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.82-1.59 (1H, m).
93	O				440.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.30 (1H, s), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.13 (3H, s), 3.91-3.40 (4H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 2.27-2.17 (1H, m), 2.06-1.93 (1H, m).
94	S				478.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 10.6, 5.3, 1.4 Hz), 7.24 (1H, td, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.00-3.56 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32-3.27 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.85-1.74 (1H, m).

[1546] 表11

	95	O				458.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.34 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.35 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.78-3.60 (5H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
	96	O				459.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.95-8.15 (2H, m), 7.60-7.79 (4H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 4.24 (3H, s), 4.09-3.49 (5H, m), 1.95-2.20 (2H, m).
	97	O				426.3	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.30 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.09 (3H, m), 4.64-4.52 (1H, m), 4.19-4.07 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.11-1.40 (8H, m).
	98	O				442.2 444.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.35-7.32 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.04-1.47 (8H, m).
	99	O				402.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.36 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.90 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.95-3.72 (4H, m), 3.51-3.45 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.31-2.21 (1H, m), 2.02-1.93 (1H, m).
[1547]	100	O				430.3	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.94-7.86 (3H, m), 7.73-7.65 (1H, m), 7.62-7.54 (2H, m), 7.50-7.43 (1H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 3.93-3.57 (5H, m), 3.03 (6H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.94 (1H, m).
	101	O				441.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.93-7.88 (2H, m), 7.76-7.62 (4H, m), 7.41 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-7.05 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.72-3.41 (5H, m), 2.27-2.18 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m).
	102	O				476.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.27 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48-7.40 (2H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.92-3.44 (5H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
	103	O				454.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.79-7.73 (1H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 7.63-7.55 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 6.96-6.91 (1H, m), 3.72 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 2.54 (3H, s), 1.99 (1H, dd, J = 9.0, 3.8 Hz), 1.67-1.62 (1H, m).
	104	O				476.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.91-7.86 (3H, m), 7.81-7.65 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53 (2H, td, J = 6.6, 3.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 4.65 (1H, s), 4.19 (1H, s), 3.51-3.43 (1H, m), 2.11-1.49 (8H, m).
	105	O				495.2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78-7.61 (5H, m), 7.50-7.43 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.09-1.17 (8H, m).

[1548] 表12

[1549]

106	O				497.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.38 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.61 (1H, s), 4.22-4.13 (3H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.26-3.22 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.06-1.15 (8H, m).
107	O				477.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.92 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 8.39-8.35 (1H, m), 7.95-7.88 (2H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.68 (1H, s), 4.25 (1H, s), 3.69-3.57 (1H, m), 2.14-1.56 (8H, m).
108	O				498.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.23 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.43-7.38 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.39-3.35 (1H, m), 2.11-1.66 (7H, m), 1.58-1.44 (1H, m).
109	O				499.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.72-7.63 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.65 (1H, s), 4.26 (3H, s), 4.16 (1H, s), 3.37-3.33 (1H, m), 2.12-1.46 (8H, m).
110	O				498.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.11 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 7.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.16 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 2.08-1.44 (8H, m).
111	O				462.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.32 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.56 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.9, 1.8 Hz), 4.72-4.65 (1H, m), 4.32-4.22 (1H, m), 4.15 (3H, s), 2.12-1.54 (9H, m).
112	O				544.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.53 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.67-4.61 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.47-3.45 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.02-2.94 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.04-1.31 (8H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.1 Hz).
113	O				558.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.66-4.61 (1H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 4.16-4.10 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.06-1.32 (8H, m), 1.04 (6H, s), 1.00 (6H, d, J = 5.8 Hz).
114	O				487.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82-7.63 (6H, m), 7.49-7.40 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.27 (3H, s), 3.77-3.57 (5H, m), 2.50-2.49 (2H, m), 1.15 (2H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz).
115	O				501.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.16-8.14 (1H, m), 7.79-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47-7.43 (1H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.74-3.52 (6H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.07-0.96 (6H, m).

[1550] 表13

116	O				513.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14-8.13 (1H, m), 7.78-7.61 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.9, 4.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.27 (3H, s), 3.68-3.48 (6H, m), 2.18-1.95 (4H, m), 1.79-1.58 (4H, m).
117	O				441.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.84 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.60 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39-7.34 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.88 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.93-3.54 (6H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.69 (3H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.92 (1H, m).
118	O				457.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.36 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.22-4.17 (2H, m), 3.94-3.53 (4H, m), 3.30-3.21 (3H, m), 2.81 (3H, s), 2.29-2.15 (1H, m), 2.02-1.89 (1H, m).
119	O				457.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13-7.08 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.96-3.56 (4H, m), 3.30-3.26 (3H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
120	O				473.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 3.84-3.52 (4H, m), 3.31-3.28 (3H, m), 3.28-3.23 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m).
121	O				444.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.85 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42-7.35 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.25-4.20 (4H, m), 3.98-3.56 (4H, m), 3.30-3.25 (1H, m), 2.33-2.15 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
122	O				430.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40-7.34 (1H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.01 (2H, s), 4.23-3.74 (4H, m), 3.36-3.28 (1H, m), 2.30-2.14 (1H, m), 2.11-1.95 (1H, m).
123	O				497.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.59 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.75-3.69 (3H, m), 2.22-1.50 (9H, m).
124	O				498.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.61-2.57 (2H, m), 2.47-2.42 (1H, m), 2.27-1.52 (6H, m).
125	O				499.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.12 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.25 (3H, s), 4.11 (1H, s), 2.34-2.10 (3H, m), 2.07-1.94 (3H, m), 1.93-1.52 (3H, m).

[1551]

[1552] 表14

[1553]

126	O				516.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.25 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.96 (3H, s), 2.30-2.17 (2H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 2.01-1.51 (6H, m).
127	O				516.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 4.78-4.72 (1H, m), 3.97-3.92 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.29-3.28 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.07-1.56 (10H, m).
128	O				497.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.84 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.44 (3H, dt, J = 17.3, 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 4.58 (1H, s), 4.20 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.10 (1H, s), 3.24 (2H, t, J = 4.4 Hz), 2.82 (3H, s), 2.40-1.90 (7H, m), 1.60-1.52 (2H, m).
129	O				516.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.91-4.84 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.24 (3H, s), 2.93-2.86 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.31-1.96 (3H, m), 1.67-1.50 (4H, m), 1.43-1.24 (3H, m).
130	O				498.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.28 (1H, s), 7.77-7.73 (1H, m), 7.64 (2H, dd, J = 9.8, 7.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.69 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 2.45-2.28 (3H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.73-1.59 (2H, m).
131	O				470.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.79-7.74 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55-7.46 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.60-6.56 (1H, m), 4.66 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.02 (6H, s), 2.40-2.25 (3H, m), 2.10-2.01 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.70-1.59 (2H, m).
132	O				523.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.13 (3H, s), 2.25-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.07 (6H, s).
133	O				513.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.27-3.24 (3H, m), 2.27-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m).
134	O				457.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.79-7.73 (1H, m), 7.72-7.66 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.58-7.49 (2H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.69-3.60 (5H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.71-1.65 (1H, m).

[1554] 表15

135	O				458.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, s), 7.81-7.75 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.42-7.38 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.00 (3H, s), 3.79-3.66 (5H, m), 2.16-2.09 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m).
136	O				555.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.74 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (3H, dd, J = 21.4, 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.64 (1H, s), 4.62-4.57 (1H, m), 4.13-4.08 (1H, m), 4.02 (2H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 2.03-1.86 (3H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.06 (6H, s).
137	O				468.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.56-7.50 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 4.62-4.56 (1H, m), 4.12-4.07 (1H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 2.05-1.86 (3H, m), 1.82-1.69 (1H, m), 1.63-1.50 (2H, m), 1.45-1.34 (1H, m).
138	O				541.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.78-4.71 (1H, m), 4.65-4.58 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.28-2.19 (1H, m), 2.15-1.90 (3H, m), 1.87-1.70 (2H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.47 (6H, d, J = 7.0 Hz).
139	O				541.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.13 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.66-4.59 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.24-2.05 (4H, m), 2.01-1.86 (3H, m), 1.77 (9H, s), 1.66-1.53 (2H, m).
140	O				428.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45-7.38 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 3.82-3.67 (5H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.85-1.78 (1H, m).
141	O				491	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 3.37 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.69-1.61 (1H, m).
142	O				556.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.60-4.56 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.08-4.05 (1H, m), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.06 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.64-1.48 (3H, m), 1.11 (6H, s).

[1555]

[1556] 表16

143	O		 外消旋体 相对构型		448.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.49-3.86 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.22-2.10 (2H, m), 1.89-1.70 (1H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).	
144	O				476.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.53 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.27 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.23-2.09 (3H, m), 2.04-1.85 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m).	
145	O				517.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (3H, s), 4.06 (1H, s), 2.24-1.86 (6H, m), 1.66-1.51 (3H, m).	
146	O				515.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 11.9 Hz), 7.11 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.78-3.58 (4H, m), 3.13-2.96 (1H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.05 (6H, s).	
[1557]	147	O				516.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.71-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.57 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.56-3.43 (2H, m), 3.24-3.14 (1H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.10 (6H, s).
148	O				478.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (2H, s), 8.03-7.98 (2H, m), 7.80-7.74 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69-4.62 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 2.33-1.91 (7H, m), 1.74-1.53 (2H, m).	
149	O				477.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.40-9.31 (1H, m), 8.60-8.53 (1H, m), 8.07-7.95 (2H, m), 7.78-7.68 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.76-4.63 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.36-1.81 (7H, m), 1.78-1.58 (2H, m).	
150	O				477.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.37-9.31 (1H, m), 8.56-8.52 (1H, m), 8.13-8.08 (1H, m), 7.92-7.85 (2H, m), 7.76-7.70 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 4.24-4.17 (1H, m), 2.34-2.00 (5H, m), 1.92-1.57 (4H, m).	
151	O				477.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76-7.69 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.74-4.65 (1H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 2.31-1.58 (9H, m).	

[1558] 表17

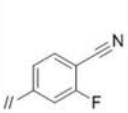
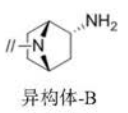
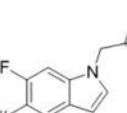
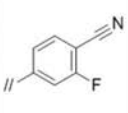
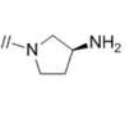
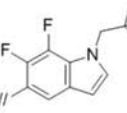
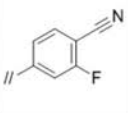
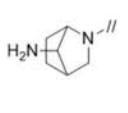
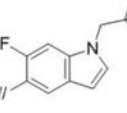
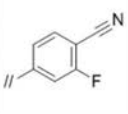
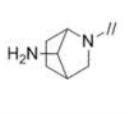
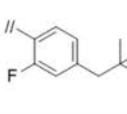
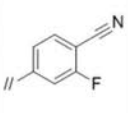
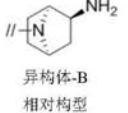
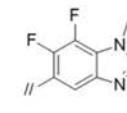
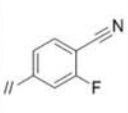

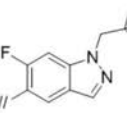
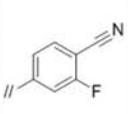
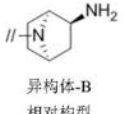
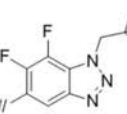
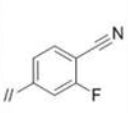
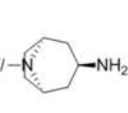
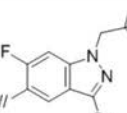
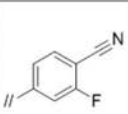
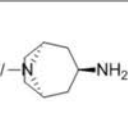
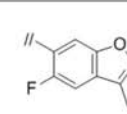
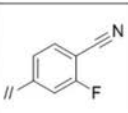
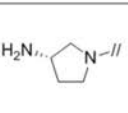
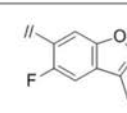
152	O				478.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.60 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.75-7.74 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.22-4.15 (1H, m), 2.13-2.04 (2H, m), 1.88-1.60 (7H, m).
153	O				478.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.32 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.71 (3H, m), 7.69-7.62 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 4.73-4.65 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.14-2.01 (3H, m), 1.87-1.65 (6H, m).
154	O				478.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.66 (2H, d, J = 3.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.66 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.66-4.58 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 2.31-1.88 (7H, m), 1.67-1.50 (2H, m).
155	O		 异构体-B 相对构型		488.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.42-3.89 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.25-2.08 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 0.91-0.87 (1H, m).
156	O		 异构体-A 相对构型		488.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.46-3.85 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.21-2.10 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.46 (2H, m), 0.93-0.87 (1H, m).
157	O				480.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.78 (3H, s), 7.65 (2H, s), 7.59-7.51 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.67 (1H, s), 4.16 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.34-2.22 (2H, m), 2.14-2.02 (1H, m), 1.89-1.80 (3H, m), 1.76-1.57 (3H, m).
158	O				481.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.08 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.15-1.91 (6H, m), 1.68-1.51 (3H, m).
159	O				556.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.37 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.87 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.32 (2H, s), 4.08 (1H, s), 2.28-2.10 (3H, m), 2.02-1.83 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m), 1.11 (6H, s).
160	O				513.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.62 (3H, ddd, J = 29.6, 12.8, 3.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.68 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.09 (1H, s), 2.23-1.88 (6H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz).
161	O				575.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.64 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.57 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.34-2.21 (2H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.62-1.46 (3H, m), 1.15 (6H, s).

[1559] 表18

162	O				535.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.64 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 3.23-3.15 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.68-1.56 (1H, m), 1.15 (6H, s).
163	O				462.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.26-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.76-3.42 (8H, m), 3.23 (3H, s), 3.13-2.92 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz).
164	O				476.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.34-3.71 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.12-2.94 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.99-1.91 (1H, m), 1.81-1.64 (1H, m), 1.56-1.41 (2H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
165	O				490.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.48 (3H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.92-3.62 (2H, m), 3.58-3.41 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.14-2.03 (1H, m), 1.91-1.49 (5H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
166	O				502.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
167	O				477.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99-7.96 (1H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69-7.67 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 4.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.70-3.64 (2H, m), 3.58-3.48 (2H, m), 3.25-3.16 (1H, m), 2.08-2.04 (1H, m), 1.78-1.74 (1H, m).
168	O				527.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64-4.60 (3H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 2.30-1.87 (9H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).
169	O				521.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.79-7.73 (2H, m), 7.70-7.64 (2H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.91 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.69-3.45 (4H, m), 3.18-3.16 (4H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.68-1.63 (1H, m).
170	O				487.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz), 7.69-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.51 (2H, dd, J = 18.9, 7.6 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.69-3.59 (4H, m), 3.54-3.47 (2H, m), 3.22-3.18 (1H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 1.73-1.66 (1H, m).

[1561]

[1562] 表19

171	O		 异构体-B 相对构型		541.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61-7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.62 (1H, s), 4.48-3.87 (5H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.78-1.73 (1H, m), 1.62-1.49 (2H, m), 1.05 (6H, s), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
172	O				533.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.66-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.70-3.55 (4H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.01-1.99 (1H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.05 (6H, s).
173	O				541.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.76-7.53 (5H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.15-7.08 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 2.7 Hz), 4.62 (1H, s), 4.30-3.84 (3H, m), 3.78-3.59 (1H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 3.09-3.04 (1H, m), 2.25-1.50 (5H, m), 1.05 (6H, dd, J = 12.4, 4.7 Hz).
174	O				502.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.83-7.77 (1H, m), 7.67-7.49 (3H, m), 7.28-7.12 (3H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.11-3.72 (1H, m), 3.61-3.48 (1H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 3.10-3.03 (1H, m), 2.66 (2H, s), 2.21-1.55 (5H, m), 1.04 (6H, s).
175	O		 异构体-B 相对构型		503.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.48 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.48-3.88 (6H, m), 2.24-2.12 (2H, m), 1.75-1.51 (3H, m), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
176	O		 异构体-B 相对构型		542.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.49-3.89 (5H, m), 2.26-2.13 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m), 1.10 (6H, s).
177	O		 异构体-B 相对构型		561.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).
178	O				635.9	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.56 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.25 (2H, s), 4.06 (1H, s), 2.34-1.85 (6H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 1.16-1.15 (1H, m), 1.13-1.08 (6H, m).
179	O				499.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.24-1.90 (7H, m), 1.64-1.48 (2H, m).
180	O				459.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.70-7.62 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.82-3.49 (5H, m), 2.53 (3H, s), 2.20-2.12 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m).

[1563] 表20

181	O				570.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80-7.73 (2H, m), 7.66-7.52 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.62-4.55 (2H, m), 4.18-4.11 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.35-1.84 (7H, m), 1.64-1.49 (2H, m), 1.10 (6H, s).
182	O				502.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83-7.64 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30-7.25 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.51-3.85 (3H, m), 3.08-2.95 (1H, m), 2.65 (2H, s), 1.82-1.68 (2H, m), 1.36-1.23 (4H, m), 1.04 (6H, s).
183	O				573.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.70 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.09 (1H, s), 2.27-2.11 (3H, m), 2.03-1.85 (4H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.05 (6H, s).
184	O				541.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.79-7.72 (3H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37-7.28 (3H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.62 (1H, s), 4.53-3.89 (4H, m), 3.10-3.04 (1H, m), 2.45-2.39 (1H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.72-1.69 (2H, m), 1.41-1.17 (2H, m), 1.05 (6H, s).
185	O				503	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.48 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.48-3.88 (6H, m), 2.24-2.12 (2H, m), 1.75-1.51 (3H, m), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
186	O				586.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.12 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65-7.59 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.62 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.06 (1H, s), 3.72 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.30-2.18 (2H, m), 2.14-2.08 (1H, m), 2.00-1.84 (3H, m), 1.62-1.49 (3H, m), 1.09 (6H, s).
187	O				534.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78-7.75 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.68 (1H, s), 4.33 (2H, s), 3.72-3.59 (4H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.10 (6H, s).
188	O				574.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.61-7.57 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14-7.11 (1H, m), 4.68 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.33 (2H, s), 4.05 (1H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.97-1.83 (3H, m), 1.61-1.48 (3H, m), 1.10 (6H, s).
189	O				542.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.49-3.89 (5H, m), 2.26-2.13 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m), 1.10 (6H, s).

[1566]

[1566] 表21

190	O				529.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76-7.73 (1H, m), 7.70-7.60 (2H, m), 7.56-7.54 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.75-3.50 (4H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.25-1.16 (3H, m), 1.05 (6H, s).
191	O				549.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.98-7.95 (1H, m), 7.78-7.64 (4H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 4.82-4.81 (1H, m), 4.63-4.60 (2H, m), 3.72-3.50 (4H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.26-1.15 (9H, m).
192	O		 外消旋体 相对构型		561.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).
193	O		 外消旋体 相对构型		502.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
194	O				570.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.09 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.59 (1H, s), 4.48 (1H, s), 4.42-4.38 (2H, m), 4.08 (1H, s), 2.23-2.12 (3H, m), 1.98-1.87 (5H, m), 1.62-1.51 (3H, m), 1.12 (6H, s).
195	O		 外消旋体 相对构型		560.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.75 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.64-7.57 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33-3.66 (5H, m), 2.20-2.14 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.10 (6H, s), 0.93-0.89 (1H, m).
196	O		 外消旋体 相对构型		559.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.44-3.93 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.04 (6H, s), 0.92-0.88 (1H, m).
197	O				548.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.69 (3H, m), 7.64-7.58 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.9, 4.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33 (2H, s), 3.75-3.64 (4H, m), 1.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.18 (3H, m), 1.10 (6H, s).
198	O				547.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.58 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.31-7.29 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.56 (1H, s), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.74-3.63 (4H, m), 1.81-1.78 (2H, m), 1.29-1.17 (3H, m), 1.04 (6H, s).
199	O				542.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 12.5, 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 10.7, 4.6 Hz), 7.40-7.36 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.82-3.52 (8H, m), 2.13-2.07 (2H, m), 1.10 (6H, s).

[1567]

[1568] 表22

	200	O				559.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.78-7.74 (1H, m), 7.72-7.68 (1H, m), 7.66-7.64 (1H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 7.39-7.29 (3H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.51 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.76-3.50 (8H, m), 2.11-2.07 (2H, m), 1.05 (6H, s).
	201	O				573.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.82 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.34-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.13-4.04 (4H, m), 3.75 (2H, dd, J = 46.2, 9.9 Hz), 3.25-3.16 (2H, m), 2.86-2.81 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m), 1.47-1.41 (2H, m), 1.04 (6H, s).
	202	O				485.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.72 (1H, m), 7.66-7.61 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.90 (2H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.21-2.12 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 0.93-0.90 (1H, m).
	203	O				559.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.85-3.70 (4H, m), 3.07-2.75 (6H, m), 1.05 (6H, s).
[1569]	204	O				544.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.65-7.63 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10.5, 2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.33 (1H, s), 4.24 (2H, s), 3.68-3.60 (4H, m), 3.21-3.18 (1H, m), 2.04-1.99 (1H, m), 1.74-1.67 (1H, m), 1.38-1.30 (4H, m), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).
	205	O				584.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.55 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.59 (1H, s), 4.34 (1H, s), 4.24 (2H, s), 4.08 (1H, s), 2.23-2.13 (3H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.39-1.31 (4H, m), 0.85 (6H, t, J = 7.5 Hz).
	206	O				570.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.45-3.64 (6H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.37-1.31 (4H, m), 0.92 (1H, dd, J = 12.1, 4.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).
	207	O				527.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.79 (2H, s), 4.46-3.48 (3H, m), 2.24-2.05 (2H, m), 1.80-1.76 (1H, m), 1.69-1.64 (1H, m), 1.57-1.53 (1H, m), 1.06-1.01 (1H, m).

[1570] 表23

[1571]

208	O		 异构体-X 相对构型		488.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.11 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.43-3.57 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz).
209	O		 异构体-X 相对构型		577.2 579.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74-7.69 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 4.41-3.56 (3H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.75-1.68 (1H, m), 1.60-1.54 (1H, m), 1.51-1.46 (1H, m), 1.13 (6H, s), 0.86 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
210	O				551.2 553.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.73-7.68 (2H, m), 7.65-7.61 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 3.65-3.46 (4H, m), 3.24-3.23 (1H, m), 1.98-1.93 (1H, m), 1.63-1.59 (1H, m), 1.13 (6H, s).
211	O				591.2 593.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.60 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.77 (2H, s), 4.70 (1H, s), 4.53 (1H, s), 4.01 (1H, s), 2.22-2.04 (3H, m), 1.92-1.80 (3H, m), 1.56-1.45 (3H, m), 1.12 (6H, s).
212	O		 异构体-X 相对构型		586.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.67 (1H, s), 4.46-3.50 (5H, m), 2.21-2.12 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.60 (1H, m), 1.56-1.51 (1H, m), 1.11 (6H, s), 0.98-0.93 (1H, m).
213	O		 外消旋体 相对构型		577.3 579.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz), 4.81 (2H, s), 4.75 (1H, s), 4.45-3.82 (3H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 1.17 (6H, s), 0.91 (1H, dd, J = 11.7, 4.4 Hz).
214	O		 异构体-X 相对构型		589.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).
215	O				563.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.46 (1H, s), 3.67-3.43 (4H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.5 Hz).
216	O				603.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.59 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.61 (2H, s), 4.58 (1H, s), 4.46 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.96-1.84 (3H, m), 1.61-1.49 (3H, m), 1.42-1.37 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.3 Hz).

[1572] 表24

[1573]

217	O				589.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).
218	O				605.2 607.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
219	O				579.2 581.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.4, 3.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.82 (2H, s), 4.37 (1H, s), 3.69-3.49 (4H, m), 3.23-3.20 (1H, m), 2.06-1.97 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.52-1.35 (4H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
220	O				619.3 621.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.82 (2H, s), 4.60 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.07 (1H, s), 2.24-2.13 (3H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.63-1.38 (7H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.5 Hz).
221	O				605.2 607.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
222	O				585.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76-7.68 (2H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.34 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.73 (1H, s), 4.44-3.51 (5H, m), 2.21-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.06 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
223	O				528.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.16 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.70 (2H, m), 7.62-7.60 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.44-3.50 (6H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 0.94-0.90 (1H, m).
224	O				527.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
225	O				570.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.45-3.64 (6H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.37-1.31 (4H, m), 0.92 (1H, dd, J = 12.1, 4.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).

[1574] 表25

226	O		 异构体-X 相对构型		544.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41-7.38 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.30 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.99-4.87 (2H, m), 4.44-3.53 (4H, m), 2.21-2.11 (2H, m), 1.92-1.88 (1H, m), 1.77-1.49 (4H, m), 1.23-1.18 (6H, m), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
227	O				518.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.64-7.62 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.99-4.88 (2H, m), 4.35-4.33 (1H, m), 3.67-3.50 (4H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 2.01-1.88 (2H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.22-1.19 (6H, m).
228	O		 异构体-X 相对构型		557.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
229	O				517.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.81-7.62 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16-7.13 (1H, m), 4.70 (1H, s), 3.73-3.51 (5H, m), 3.03 (2H, s), 2.03-1.93 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.18 (6H, s).
[1575] 230	O		 外消旋体 相对构型		526.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.34 (2H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (3H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.24 (1H, s), 7.14 (2H, dd, J = 12.8, 6.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.76 (2H, s), 4.45-3.94 (3H, m), 2.26-2.14 (2H, m), 1.82-1.70 (1H, m), 1.66-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
231	O		 外消旋体 相对构型		540.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.03 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56-7.48 (2H, m), 7.47-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.20-7.09 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.76 (2H, s), 4.48-3.92 (3H, m), 2.61 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.26-2.13 (2H, m), 1.82-1.72 (1H, m), 1.68-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
232	O		 外消旋体 相对构型		554.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.93 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 19.1, 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.15 (2H, dt, J = 13.2, 6.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.11 (2H, s), 4.46-3.87 (3H, m), 3.08 (3H, d, J = 12.2 Hz), 2.85 (3H, s), 2.25-2.15 (2H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.67-1.50 (2H, m), 0.95-0.87 (1H, m).
233	O		 外消旋体 相对构型		487.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83 (1H, dd, J = 23.7, 7.2 Hz), 7.72-7.56 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (3H, ddd, J = 33.5, 19.8, 8.0 Hz), 7.05 (3H, dq, J = 53.3, 15.3 Hz), 4.40-3.87 (3H, m), 3.01 (2H, s), 2.22-2.14 (2H, m), 1.83-1.57 (3H, m), 0.91-0.85 (1H, m).
234	O		 外消旋体 相对构型		501.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83-7.79 (2H, m), 7.56-7.45 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, td, J = 9.1, 3.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.45-4.07 (3H, m), 3.02 (2H, s), 2.58 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 0.93-0.85 (1H, m).

[1575] 表26

[1577]

235	O		 外消旋体 相对构型		515.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.96-7.91 (1H, m), 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.44 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.47-3.89 (3H, m), 3.72 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.67-1.48 (2H, m), 0.89 (1H, s).
236	O		 异构体-X 相对构型		526.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
237	O		 异构体-X 相对构型		540.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
238	O		 异构体-X 相对构型		554.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).
239	O		 外消旋体 相对构型		531.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.64 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 3.75-3.58 (5H, m), 2.49 (3H, s), 2.04-1.93 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.20 (6H, s).
240	O		 外消旋体 相对构型		571.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.34-2.20 (2H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.99-1.85 (3H, m), 1.66-1.47 (3H, m), 1.20 (6H, s).
241	O		 外消旋体 相对构型		557.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
242	O		 外消旋体 相对构型		527.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
243	O		 外消旋体 相对构型		540.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).

[1578] 表27

[1579]

244	O				554.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).
245	O				526.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
246	O				593.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
247	O				568.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).
248	O				567.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.87-7.62 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 3.79-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.17 (6H, s).
249	O				542.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.83-7.66 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.14 (1H, m), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 3.80-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.77-1.59 (1H, m), 1.22 (6H, s).
250	O				607.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.89-7.59 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.84 (6H, m), 1.66-1.46 (3H, m), 1.17 (6H, s).
251	O				582.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.84-7.76 (1H, m), 7.68 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.63-4.55 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.82 (6H, m), 1.65-1.46 (3H, m), 1.22 (6H, s).
252	O				593.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
253	O				568.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).

[1580] 表28

[1581]

254	O				573.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.96 (6H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).
255	O				547.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.81-7.72 (2H, m), 7.70-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 3.75-3.59 (5H, m), 2.26-2.17 (2H, m), 2.04-1.91 (3H, m), 1.77-1.59 (3H, m).
256	O				587.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.63 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.44 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 2.32-1.50 (15H, m).
257	O				589.2 591.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (6H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
258	O				563.2 565.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.71-7.64 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 3.68-3.59 (5H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 2.10-1.93 (3H, m), 1.76-1.55 (3H, m).
259	O				603.2 605.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.59 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.63-4.57 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.33-1.47 (15H, m).
260	O				605.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
261	O				579.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82-7.62 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 3.63-3.39 (5H, m), 2.21-1.66 (8H, m).
262	O				619.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.84-7.59 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.78 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.65-4.54 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.29-1.47 (15H, m).
263	O				605.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
264	O				580.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.88 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).

[1582] 表29

[1583]

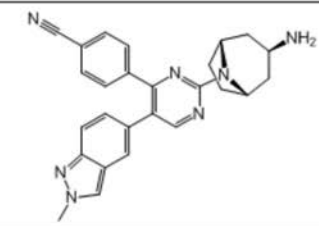
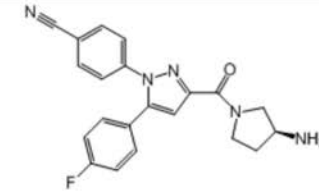
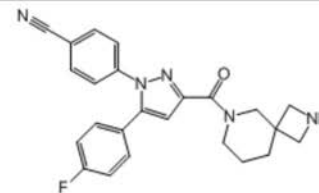
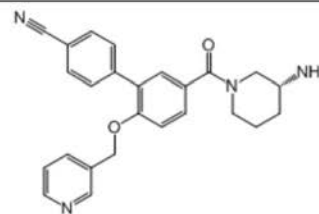
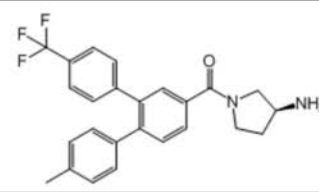
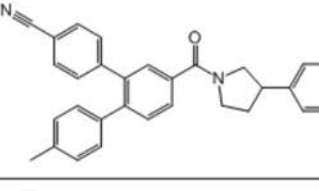
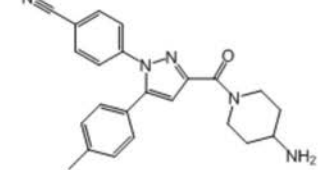
265	O				554.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.80-7.68 (4H, m), 7.57-7.49 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 3.67-3.46 (5H, m), 2.26-1.67 (8H, m).
266	O				594.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.60 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.21-7.16 (1H, m), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.61-4.55 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.31-1.50 (15H, m).
267	O				580.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.88 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).
268	O				573.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.96 (6H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).
269	O				589.2 591.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (6H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
270	O				569.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).
271	O				543.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.76-7.69 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 7.60-7.56 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.68-3.49 (5H, m), 2.52 (3H, s), 2.30-2.24 (2H, m), 2.02-1.93 (3H, m), 1.75-1.60 (3H, m).
272	O				583.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.64-4.54 (1H, m), 4.11-4.01 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.28-1.50 (15H, m).
273	O				621.1 623.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).
274	O				595.1 597.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.21-8.16 (1H, m), 7.78-7.65 (4H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 3.70-3.48 (5H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.18 (6H, s).

[1584] 表30

[1585]

275	O				635.1 637.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.18 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.59 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 2.26-1.88 (6H, m), 1.65-1.47 (3H, m), 1.18 (6H, s).
276	O				569.4	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).
277	O				621.1 623.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).
278	O				583.4	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).
279	O				583.4	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).
280	O				557.4	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.76-7.64 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 10.5, 2.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.05-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 3.70-3.44 (5H, m), 2.26-2.17 (1H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.15 (6H, s), 1.03-0.95 (2H, m), 0.40-0.16 (2H, m).
281	O				597.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 7.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.56 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.04-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.65-4.57 (1H, m), 4.13-4.05 (1H, m), 2.24-1.51 (10H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.94 (2H, m), 0.42-0.16 (2H, m).

[1586] 表31

化合物编号	结构式	MS m/z(M+1)	NMR
比较例 1		436.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 7.78 (2H, dd, J = 6.7, 1.5 Hz), 7.58-7.53 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.9, 1.5 Hz), 4.77 (2H, s), 4.16 (3H, s), 3.64-3.50 (1H, m), 2.04 (2H, s), 1.86 (4H, dd, J = 28.4, 9.8 Hz), 1.68 (2H, d, J = 10.7 Hz).
比较例 2		376.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.00-7.93 (2H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.40-7.34 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 4.11-3.57 (5H, m), 2.20-2.04 (1H, m), 1.93-1.74 (1H, m).
比较例 3		416.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.97-7.92 (2H, m), 7.60-7.46 (2H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 4.00-3.75 (4H, m), 3.60-3.46 (4H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m).
比较例 4		413.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.62 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.90-7.84 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.13-3.96 (2H, m), 3.31-3.04 (3H, m), 2.04-1.92 (1H, m), 1.79-1.40 (3H, m).
比较例 5		425.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.66-7.61 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.70-3.42 (4H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.92 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m).
比较例 6		444.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.61-8.52 (1H, m), 8.49-8.43 (1H, m), 7.84-7.68 (4H, m), 7.61-7.56 (1H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.10 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.05-6.97 (2H, m), 3.76-3.60 (5H, m), 2.50-2.49 (3H, m), 2.30-2.27 (2H, m).
比较例 7		386.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.93 (2H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (4H, dd, J = 20.4, 8.2 Hz), 6.88 (1H, s), 4.45-4.29 (2H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 3.00-2.82 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.85-1.72 (2H, m), 1.31-1.13 (2H, m).

[1587]

[1588] 试验例1:LSD1抑制活性的测定(体外)

[1589] 参照可从PerkinElmer网站获得的文件(U-TRF#38)和GlaxoSmithKline的专利(WO2012135113),确定用于测定化合物对LSD1活性的抑制活性的条件。

[1590] 为了测定抑制活性,首先将本发明的化合物在二甲亚砜(DMSO)中连续稀释。随后,将本发明化合物在DMSO(终浓度为DMSO:5%)中的溶液和人LSD1蛋白(Abcam,ab80379)加入到反应缓冲液(25mM Tris-HCl(pH 7.5),50mM KCl,2mM CHAPS,1mM DTT,0.02%BSA)中。混合物在25℃下预孵育30分钟。随后向其加入H3K4(Me1)-生物素标记的肽(Anaspec#64355)

(终浓度:200nM)并反应60分钟。然后向其加入反苯环丙胺(Tranlycypromine)(终浓度:3mM)以终止反应。之后,向其加入含有Eu标记的抗H3K4抗体(PerkinElmer,TRF0404)和链霉亲和素Alexa Fluor 647(Thermo Fisher Scientific,S21374)的检测溶液,并将混合物在室温下放置1小时。最后,用PHERAstar FS(BMG Labtech)在波长为620nm和665nm的两个波长下测量波长为337nm的激发光下的荧光强度。根据两个波长处的荧光强度的比率计算去甲基化水平,并且将去甲基化被抑制50%的化合物浓度定义为IC₅₀(nM)。下表显示了结果。

[1591] 表32

实施例编号	LSD1抑制活性IC ₅₀ (nM)	实施例编号	LSD1抑制活性IC ₅₀ (nM)	实施例编号	LSD1抑制活性IC ₅₀ (nM)	实施例编号	LSD1抑制活性IC ₅₀ (nM)	实施例编号	LSD1抑制活性IC ₅₀ (nM)
1	7.02	42	11.6	85	6.27	127	17.0	174	13.8
3	10.6	45	7.71	86	6.58	128	0.62	175	0.33
4	4.93	46	19.7	87	5.12	130	0.29	176	0.30
5	1.59	47	9.15	89	11.2	131	1.81	177	0.23
6	10.7	48	17.9	90	14.0	132	10.8	178	1.24
7	0.78	49	5.51	91	4.85	133	0.91	179	0.69
8	5.92	51	11.0	92	2.78	134	0.21	180	0.88
9	4.45	52	8.31	93	20.3	135	0.30	181	2.70
10	3.74	53	10.9	94	5.10	136	0.30	182	17.6
11	17.4	54	4.58	95	0.75	137	3.18	183	0.67
12	5.83	55	20.0	96	0.49	138	2.83	184	0.25
13	14.9	56	11.3	97	10.1	139	1.68	185	0.14
14	11.0	57	3.42	98	2.18	140	5.98	186	0.43
15	2.41	58	13.5	100	3.13	141	0.25	187	0.26
16	1.97	59	6.78	101	3.70	142	0.38	188	0.61
17	3.51	60	13.8	102	0.63	143	0.25	189	0.33
18	0.40	61	15.5	103	9.65	144	0.51	190	0.16
19	2.67	62	6.34	104	0.44	145	0.38	191	0.22
20	1.31	63	3.48	105	0.51	146	0.42	192	0.40
21	0.87	64	6.69	106	0.34	147	0.35	193	2.35
22	1.18	65	2.80	107	1.05	148	19.8	194	0.34
23	0.18	66	6.99	108	0.21	150	2.99	195	0.20
24	0.29	67	10.4	109	0.28	151	5.02	196	0.14
25	1.83	68	17.3	110	0.47	155	0.51	197	0.11
26	0.45	69	11.1	111	9.45	156	12.8	198	0.18
27	11.4	70	3.68	112	1.80	158	6.35	199	1.00
28	0.57	71	3.04	113	1.56	159	17.7	200	0.91
29	19.8	72	7.57	114	1.42	160	0.92	201	0.40
30	4.31	73	9.23	115	2.81	161	0.74	202	0.09
31	16.0	74	1.53	116	3.03	162	1.09	203	0.24
32	17.7	75	1.54	117	1.97	164	12.8	204	0.45
33	11.0	76	2.09	118	1.57	165	11.2	205	1.28
34	15.1	77	1.54	119	1.98	166	0.63	206	0.30
35	10.0	78	9.65	120	0.90	167	1.79	207	6.89
36	1.04	79	17.9	121	9.46	168	1.05	208	16.8
37	2.40	80	12.8	122	8.61	169	0.90	209	0.06
38	16.0	81	3.30	123	0.12	170	0.72	210	0.16
39	1.91	82	3.04	124	0.36	171	0.35	211	0.14
40	5.96	83	9.29	125	0.29	172	0.55	213	0.15
41	1.57	84	9.33	126	0.41	173	1.84	214	0.10

[1593] 表33

实施例编号	LSD1 抑制活性 IC50 (nM)	实施例编号	LSD1 抑制活性 IC50 (nM)	实施例编号	LSD1 抑制活性 IC50 (nM)	实施例编号	LSD1 抑制活性 IC50 (nM)	实施例编号	LSD1 抑制活性 IC50 (nM)
215	0.25	231	0.65	247	0.23	263	0.52	278	0.87
216	0.50	232	0.63	248	0.46	264	0.24	279	0.46
217	0.21	233	4.88	249	0.88	265	0.43	280	2.13
218	0.07	234	2.43	250	0.38	266	0.35	281	2.62
[1594] 219	0.10	235	2.09	251	0.96	267	0.49	Comp. Ex. 1	672
220	0.12	237	0.20	252	0.36	268	0.29	Comp. Ex. 2	864
221	0.20	238	2.35	254	0.13	269	0.41	Comp. Ex. 3	>1000
222	8.31	239	0.59	255	0.23	270	0.15	Comp. Ex. 4	2498
224	0.49	240	0.34	256	0.24	271	0.23	Comp. Ex. 5	795
225	0.20	241	0.29	257	0.12	272	0.32	Comp. Ex. 6	>1000
226	0.54	242	2.69	258	0.13	273	0.19		
227	11.7	243	0.65	259	0.14	274	0.32		
228	0.11	244	6.54	260	0.14	275	0.21		
229	0.43	245	0.39	261	0.37	276	0.39		
230	0.94	246	0.17	262	0.30	277	0.42		

[1595] 试验结果表明本发明的化合物显示出LSD1抑制活性。

[1596] 试验例2:细胞生长抑制试验

[1597] 在下列条件下,对HEL细胞(人急性粒细胞性白血病细胞系),NCI-H1417细胞(人小细胞肺癌细胞系)和NCI-H146细胞(人小细胞肺癌细胞系)进行体外细胞生长抑制试验。

[1598] 将在含有10%FBS的RPMI1640(Thermo Fisher Scientific,目录号:A10491-01)中培养的HEL细胞(JCRB,目录号:JCRB0062)、NCI-H1417细胞(ATCC,目录号:CRL-5869)或NCI-H146细胞(ATCC,目录号:HTB-173)接种在96孔平底微量培养板(Thermo Fisher Scientific,目录号:165305)中,使得每个孔含有1500个HEL细胞(100 μ L)、5000个NCI-H1417细胞(100 μ L)或1200个NCI-H146细胞(100 μ L)。将本发明的化合物在二甲亚砜(DMSO)中连续稀释至比最终浓度高500倍的浓度。将本发明的连续稀释的化合物或单独的二甲亚砜添加到含有10%FBS的RPMI1640培养基中至浓度为最终浓度2倍的浓度,并将所得产物以100 μ L的量添加至含有HEL细胞、NCI-H1417细胞或NCI-H146细胞的培养板的各孔中,使得本发明化合物的最终浓度分别为3000、1000、300、100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03和0.01nM。将二甲亚砜的最终浓度调节至0.2%。将具有本发明化合物或仅有二甲亚砜的细胞在含有5%二氧化碳的培养箱中于37 $^{\circ}$ C培养5天(HEL细胞)或10天(NCI-H1417细胞和NCI-H146细胞)。培养后,将平板在室温下放置30分钟,从各孔中取出100 μ L上清液,留下100 μ L细胞培养液。向含有剩余100 μ L细胞培养液的每个孔中加入等量的CellTiter-Glo 2.0 Assay(Promega,目录号:G9242)。用平板混合器将微板振荡1分钟,然后在黑暗处静置10分钟。此后,使用酶标仪(PerkinElmer,EnSpire)测量每个孔中活细胞的发光强度。细胞生长速率根据下式确定,确定细胞生长速度为50%时的浓度,即细胞生长被抑制50%的本发明的各化合物的浓度(IC 50 (nM))。

[1599] 细胞生长速率(%) = T/C x 100

[1600] T:添加本发明化合物的孔中的发光强度(每秒计数)

[1601] C:仅添加二甲亚砜的孔中的发光强度(每秒计数)

[1602] 下表示出了结果。

[1603] 表34

[1604] 细胞生长抑制试验:HEL细胞

[1605]

Ex.No.	IC50 (nM)	Ex.No.	IC50 (nM)	Ex.No.	IC50 (nM)	Ex.No.	IC50 (nM)
1	39.8	49	32.1	125	7.57	177	0.38
4	28.8	59	33.0	126	5.39	178	3.57
5	34.5	63	28.3	128	5.70	179	1.52
7	14.8	65	23.9	130	22.2	180	1.16
8	42.7	69	29.9	131	15.2	181	9.06
9	38.7	71	19.5	133	17.7	182	22.4
10	31.7	74	20.4	134	1.06	183	0.54
12	36.7	75	5.78	135	2.37	184	2.26
15	17.3	77	12.6	136	0.90	185	0.68
16	34.3	80	43.6	139	16.9	186	5.30
18	3.55	81	11.7	141	1.50	187	1.99
19	24.4	82	11.1	142	3.86	188	1.95
20	7.73	84	41.7	143	0.95	189	0.59
21	8.34	85	32.2	144	6.37	190	0.41
22	3.51	86	13.4	145	1.61	191	3.91
23	0.73	87	17.4	146	1.15	192	1.11
24	3.56	92	9.91	147	3.04	193	2.31
25	4.72	94	25.4	155	0.83	194	15.5
26	4.83	96	11.0	160	7.03	195	0.45
27	24.7	102	12.8	161	6.88	196	0.33
28	15.7	104	28.8	162	17.7	197	1.0
30	27.1	106	5.74	166	0.62	198	0.43
36	15.4	108	36.4	167	4.05	199	22.0
37	10.1	109	15.1	168	5.29	200	3.72
38	34.0	110	7.41	170	3.44	201	1.55
39	17.4	113	9.00	171	0.090	202	0.24
40	27.2	117	8.54	172	0.47	203	2.48
41	4.98	120	7.60	173	1.65	204	2.14
47	29.3	123	1.39	175	0.20	205	4.95
48	28.9	124	2.84	176	0.20	206	0.40

[1606] 表35

[1607] 细胞生长抑制试验:HEL细胞

[1608]

Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)
209	0.24	232	2.04	258	1.27	278	3.76
210	3.30	234	42.6	259	0.58	279	1.59
211	1.41	235	8.42	260	0.13	280	36.6
213	0.65	237	28.5	261	2.67	281	23.9
214	0.44	238	26.1	262	0.93	Comp. Ex. 3	>3000
215	4.91	239	12.5	263	0.39	Comp. Ex. 4	>3000
216	4.19	240	4.20	264	0.84	Comp. Ex. 5	>3000
217	0.86	241	2.54	265	17.6	Comp. Ex. 6	>3000
218	0.22	246	0.37	266	4.63	Comp. Ex. 7	1041
219	1.70	247	3.02	267	1.98		
220	1.09	248	6.94	268	0.40		
221	0.49	249	41.6	269	0.29		
222	38.0	250	2.36	270	0.26		
224	46.2	251	23.9	271	4.29		
225	0.69	252	0.77	272	1.52		
226	2.56	253	6.11	273	0.27		
227	23.6	254	0.20	274	3.15		
228	0.68	255	2.73	275	0.99		
229	2.55	256	1.31	276	0.62		
231	13.4	257	0.13	277	0.65		

[1609]

表36

[1610]

细胞生长抑制试验:NCI-H1417细胞

[1611]

Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)
7	28.0	102	4.99	147	1.66	193	6.66
18	4.73	104	49.8	155	2.80	194	5.63
20	17.4	105	11.7	160	9.20	195	0.79
21	32.6	106	6.15	161	2.49	196	0.78
22	8.20	107	18.2	162	4.69	197	0.92
23	0.99	108	3.99	166	1.42	198	0.61
24	0.97	109	1.81	167	4.45	199	4.55
25	13.4	110	3.54	168	7.29	200	1.23
26	3.15	112	20.5	169	8.20	201	2.23
27	22.5	113	13.7	170	2.51	202	0.62
28	4.40	114	30.6	171	0.15	203	2.14
37	19.2	117	38.1	172	0.70	204	1.99
39	22.7	118	29.5	173	3.81	205	6.25
41	6.12	119	23.8	175	0.60	206	0.95
65	47.6	120	15.7	176	0.27	209	0.18
74	20.7	123	3.57	177	0.24	210	1.27
75	14.1	124	9.02	178	3.03	211	0.79
76	43.3	125	8.43	179	3.36	213	0.57
77	16.5	126	5.02	180	3.12	214	0.47
81	26.7	130	8.25	181	4.60	215	2.67
82	26.6	131	30.9	183	1.01	216	4.40
86	26.4	133	17.9	184	2.73	217	1.10
87	49.9	134	6.93	185	1.43	218	0.21
88	40.5	135	9.08	186	5.95	219	1.11
91	30.3	136	2.39	187	1.52	220	1.03
92	26.8	141	2.95	188	1.96	221	0.64
95	11.8	142	3.79	189	0.71	222	41.8
96	7.14	143	4.88	190	0.55	225	1.99
100	42.8	145	3.29	191	1.98	226	5.36
101	53.2	146	1.42	192	0.75	227	26.5

[1612]

表37

[1613]

细胞生长抑制试验:NCI-H1417细胞

[1614]

Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)
228	0.30	247	1.4	262	0.70	277	0.53
229	1.30	248	6.06	263	0.38	278	2.68
230	16.4	249	16.1	264	0.30	279	0.90
231	7.11	250	1.2	265	4.40	280	9.71
232	1.55	251	2.7	266	1.85	281	8.50
233	36.5	252	0.5	267	0.86	Comp. Ex. 1	>3000
234	14.8	253	1.47	268	0.30	Comp. Ex. 2	>3000
235	6.99	254	0.18	269	0.27	Comp. Ex. 3	>3000
236	11.0	255	1.52	270	0.18	Comp. Ex. 4	>3000
237	6.63	256	0.94	271	1.42	Comp. Ex. 5	>3000
238	10.8	257	0.12	272	0.81	Comp. Ex. 6	>3000
239	3.8	258	0.65	273	0.19	Comp. Ex. 7	1962
240	2.55	259	0.46	274	1.25		
241	2.89	260	0.13	275	0.59		
246	0.81	261	1.30	276	0.50		

[1615] 表38

[1616] 细胞生长抑制试验:NCI-H146细胞

[1617]

Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)	Ex. No.	IC50 (nM)
18	8.13	193	5.33	233	41.4	267	3.14
22	15.0	194	11.3	234	19.1	268	0.94
23	9.33	195	1.26	235	8.12	269	0.53
24	4.04	196	0.82	236	28.5	270	0.37
37	10.1	197	1.62	237	5.14	271	3.08
41	9.76	198	1.10	238	17.7	272	3.17
123	1.39	199	5.45	239	5.39	273	0.63
146	3.15	200	2.31	240	4.81	274	2.23
161	1.09	201	3.25	241	2.89	275	1.78
166	2.37	202	0.73	246	1.32	276	0.89
171	0.19	203	4.73	247	3.84	277	1.81
172	0.52	205	15.1	248	10.3	278	6.18
175	0.16	206	1.09	249	24.7	279	3.36
176	0.27	209	0.22	250	9.30	280	16.8
177	0.11	210	4.26	251	13.2	281	32.3
178	1.22	211	1.40	252	1.48		
179	1.05	213	0.87	253	7.59		
180	0.94	214	2.58	254	0.36		
181	2.93	215	6.99	255	4.41		
182	13.2	216	5.02	256	2.54		
183	0.25	217	1.32	257	0.39		
184	2.51	218	0.33	258	1.83		
185	1.32	219	1.45	259	2.08		
186	3.21	220	1.81	260	0.48		
187	1.06	221	0.94	261	3.35		
188	1.58	225	5.47	262	3.1		
189	0.33	226	10.1	263	0.62		
190	1.17	228	0.51	264	0.96		
191	3.84	229	1.26	265	24.6		
192	0.83	231	16.7	266	17.5		

[1618] 该试验结果表明,本发明化合物显示出体外细胞生长抑制作用,本发明化合物不仅抑制重组人LSD1蛋白的活性,而且抑制癌细胞生长,表明化合物可用作抗肿瘤剂。

[1619] 试验例3:用NCI-H146细胞的抗肿瘤作用测试(人小细胞肺癌细胞系)

[1620] 将NCI-H146细胞(3.5×10^6 个细胞(100 μ L))皮下植入BALB/cAJcl-nu/nu小鼠中,将肿瘤体积在100-300mm³范围内的小鼠分组,使得这些组具有均匀的肿瘤体积。向每组5只小鼠口服给予载体(含有0.1N HCL的0.5%羟甲基丙基纤维素)或各个实施例化合物。连续

21天(实施例化合物41)或连续28天(实施例化合物37、161、166、175、176和177)每天进行一次给药。用电卡钳每周测量两次肿瘤的长轴和短轴以计算肿瘤体积(TV)。根据如此获得的肿瘤体积,计算相对肿瘤体积(RTV)和相对肿瘤体积变化(T/C(%))。TV、RTV和T/C(%)使用以下等式计算。

[1621] 肿瘤体积 $TV(mm^3) = (\text{长轴}, mm) \times (\text{短轴}, mm) \times (\text{短轴}, mm) / 2$

[1622] 相对肿瘤体积 $RTV = TV / (\text{分组日的TV})$

[1623] $T/C(\%) = (\text{给药组的平均RTV}) / (\text{载体给药组的平均RTV}) \times 100。$

[1624] 下表示出了结果。

[1625] 表39

[1626]

实施例化合物编号	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
37	50	22
41	25	19
161	40	14
166	20	19
175	2	41
176	20	27
177	10	22

[1627] 最终测量日是最后一次给药日后的第二天。本发明化合物对上述功效评估模型显示出抗肿瘤作用,并且最终测量日的体重降低百分比小于给药前(第0天)体重的20%。

[1628] 结果表明,本发明化合物或其盐具有优异的LSD1抑制活性,显示出癌细胞生长抑制效果,毒性低,并且可口服给药。因此,本发明的化合物或其盐可用作癌症的预防和/或治疗剂。