



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114401952 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 26

(21) 申请号 202080048079.9

(22) 申请日 2020.04.30

(30) 优先权数据

62/840945 2019.04.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/030817 2020.04.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/223536 EN 2020.11.05

(71) 申请人 卡里科生命科学有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 艾伯维公司

(72) 发明人 K·A·马丁 C·西劳斯基

J·M·弗罗斯特 童云松 X·徐

S·钟 Q·张 L·施

K·J·穆劳斯基 M·J·达特

J·T·兰多尔夫

H·贝内尔克比尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 童春媛 彭昶

(51) Int. Cl.

C07D 311/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 265/36 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

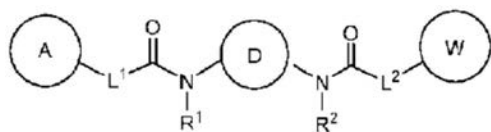
权利要求书56页 说明书253页

(54) 发明名称

作为整合应激通路的调节剂的被取代的环烷基化合物

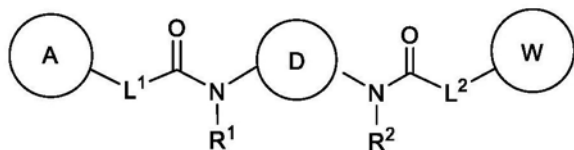
(57) 摘要

本文提供可用于调节整合应激反应(ISR)并且可用于治疗相关疾病、病症和疾患的化合物、组合物和方法。



式 (I)

1. 一种式(I)化合物,



式(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

D是桥接二环环烷基、桥接二环杂环基或立方烷基,其中每个桥接二环环烷基、桥接二环杂环基或立方烷基任选地在一个或多个可用碳上被1-4个 R^X 取代;并且其中如果所述桥接二环杂环基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N1} 取代;

L^1 是键、 C_1 - C_6 亚烷基、2-7元亚杂烷基、 $-NR^{N2}$ -或-0-,其中 C_1 - C_6 亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地被1-5个 R^{L1} 取代;

L^2 是键、 C_1 - C_6 亚烷基或2-7元亚杂烷基,其中 C_1 - C_6 亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地被1-5个 R^{L2} 取代;

R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

W是8-10元部分不饱和的稠合二环部分,其包含稠合至苯基或5-6元杂芳基的5-6元杂环基;其中所述杂环基可任选地在一个或多个可用碳上被1-4个 R^{W1} 取代;并且其中所述苯基或所述杂芳基可任选地在一个或多个可用不饱和碳上被1-4个 R^{W2} 取代;并且其中如果所述杂环基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N3} 取代;

A是苯基或5-6元杂芳基,其中苯基或5-6元杂芳基任选地在一个或多个可用碳上被1-5个 R^Y 取代;并且其中如果所述5-6元杂芳基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N4} 取代;

每个 R^{L1} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、氨基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{B,C}$ 、 $-NR^{B,C}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

每个 R^{L2} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、氨基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{B,C}$ 、 $-NR^{B,C}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

R^{N1} 选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_2 - C_6 烷基、卤基- C_2 - C_6 烷基、氨基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

R^{N2} 选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_2 - C_6 烷基、卤基- C_2 - C_6 烷基、氨基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

R^{N3} 选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_2 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- C_1 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烯基、 $-C(O)-C_1$ - C_6 烷基、 $-C(O)-C_1$ - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基- CO_2H 、 C_1 - C_6 烷基- CO_2 - C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-C_1$ - C_3 烷基-0- C_1 - C_3 烷基-0- C_1 - C_3 烷基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-S-C_1$ - C_6 烷基、 $-S(O)_2-C_1$ - C_6 烷基、 $-S(O)_2-$ 苯基、 $-S(O)_2-$ 杂芳基、 $-C(O)NR^{B,C}$ 和 $-C(O)OR^D$;

其中 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- C_1-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烯基、 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)-C_1-C_6$ 环烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-S-C_1-C_6$ 烷基和 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：氟、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)和 $S(O)_wC_{1-6}$ 烷基(其中 w 是0、1或2)；并且

其中 $-C(O)-$ 苯基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-S(O)_2-$ 苯基和 $-S(O)_2-$ 杂芳基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)、 C_1-C_6 烷氧基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)、 $S(O)_2NR^BR^C$ 和 SO_2F ；

R^{N4} 选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、卤基- C_2-C_6 烷基、氨基- C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；

其中 C_3-C_6 环烷基、苯基和5-6元杂芳基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)和 C_1-C_6 烷氧基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)；

每个 R^{W1} 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基(任选地被 $-CO_2H$ 取代)、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基- $O-$ 、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、 $C=NOH$ 、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^{CC}$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；

每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基- $O-$ 、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；或

毗邻原子上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基，所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代；

每个 R^X 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；

每个 R^Y 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、3-7元杂环基、卤基- C_1-C_6 烷基-3-7元杂环基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 G^1 ；或

毗邻原子上的2个 R^Y 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基，所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代；

每个 G^1 独立地是3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中每个3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地被1-3个 R^Z 取代；

每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组： C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；

R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)$

OR^D;

R^B和R^C中的每一者独立地是氢或C₁-C₆烷基;

R^B和R^C与其所连接的原子一起形成3-7元杂环基环,其任选地被1-3个R^Z取代;

每个R^{CC}独立地选自由以下组成的组:羟基-C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-CO₂H、C₁-C₆烷基-CO₂-C₁-C₆烷基、C(O)C₁-C₆烷基、S(O)₂-C₁-C₆烷基、3-6元环烷基和4-6元杂环基;其中3-6元环烷基和4-6元杂环基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:C₁-C₆烷基、羟基-C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷基、羟基、卤基和-C(O)OH;

每个R^D独立地是C₁-C₆烷基或卤基-C₁-C₆烷基;

每个R^E独立地是氢、C₁-C₆烷基或卤基-C₁-C₆烷基;

每个R^F独立地是氢、C₁-C₆烷基或卤基;并且

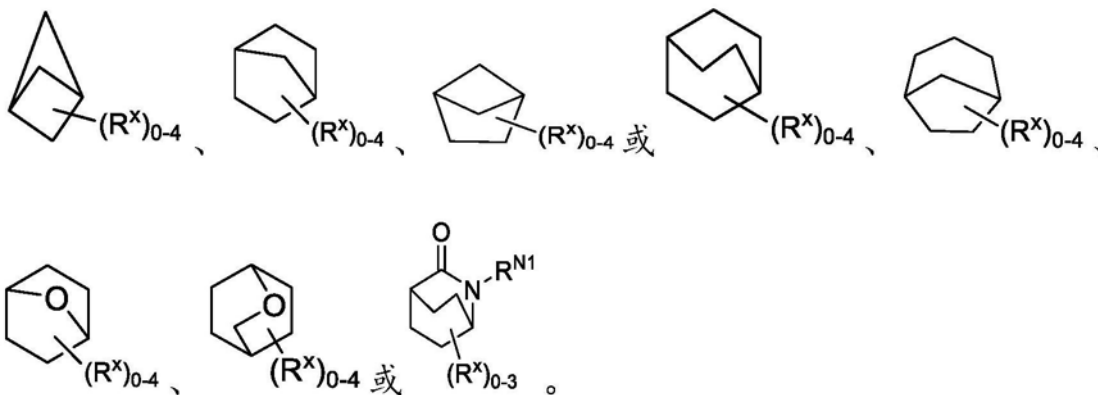
m在R^F是氢或C₁-C₆烷基时为1,或在R^F是卤基时为5。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中D是桥接二环环烷基或桥接二环杂环基,其中每个桥接二环环烷基或桥接二环杂环基可任选地被1-4个R^X取代。

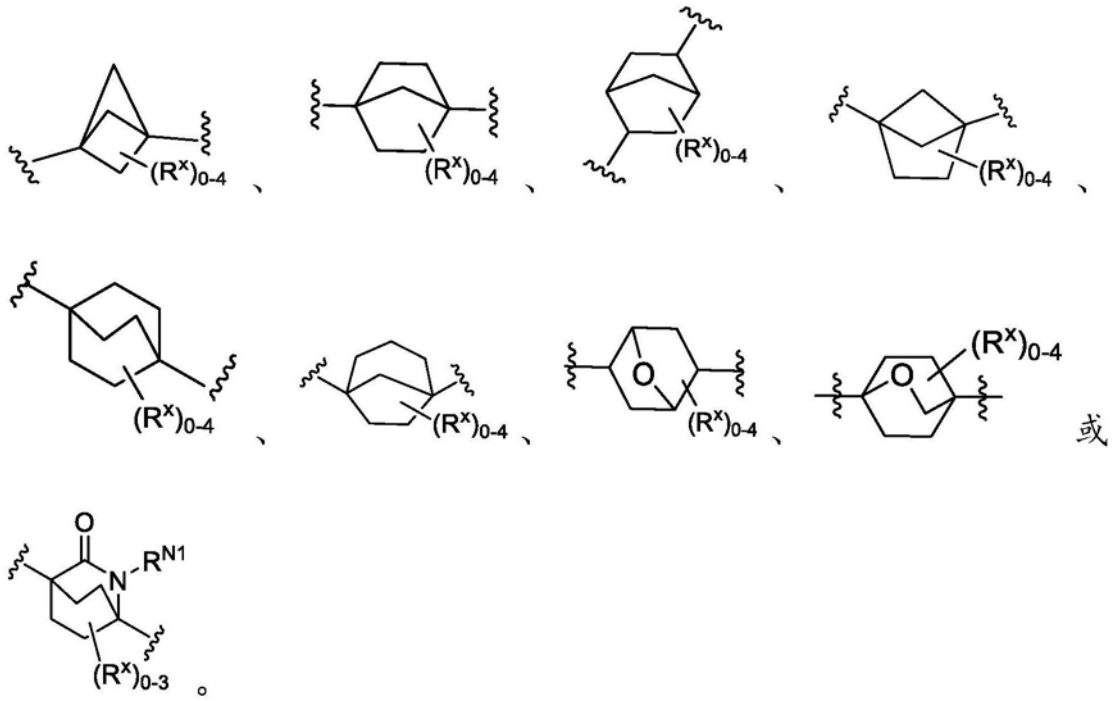
3. 如权利要求1-2中任一项所述的化合物,其中D是桥接二环5-8元环烷基或桥接二环5-8元杂环基,其中每个桥接二环5-8元环烷基或桥接二环5-8元杂环基可任选地被1-4个R^X取代。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中D是二环[1.1.1]戊烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[2.1.1]己烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.2.1]辛烷、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、2-氧杂二环[2.2.2]辛烷或2-氮杂二环[2.2.2]辛烷,其各自可任选地被1-4个R^X基团取代。

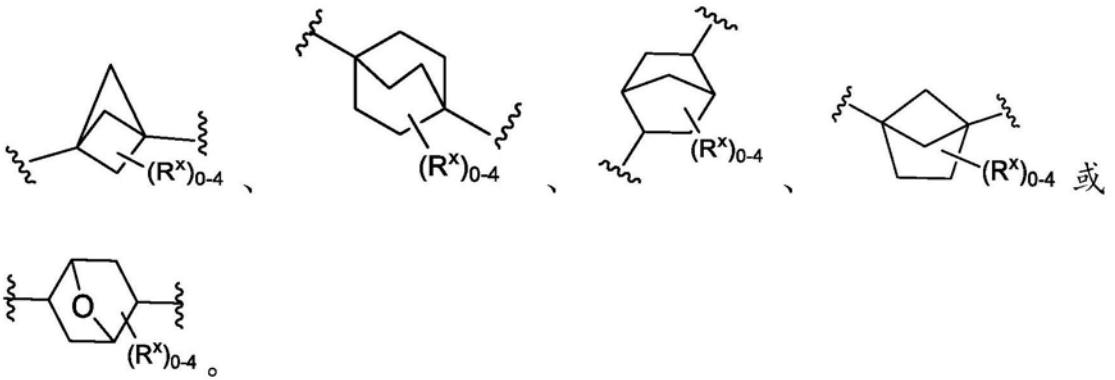
5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中D是



6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中D是

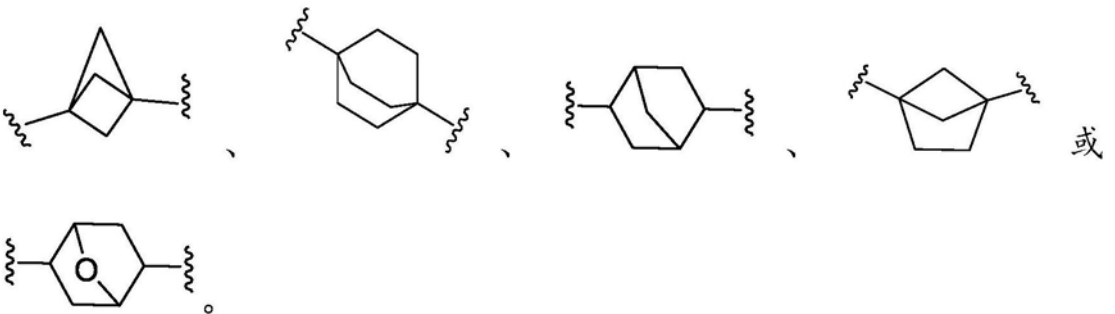


7. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中D是

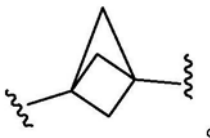


8. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中D被0个 R^x 取代。

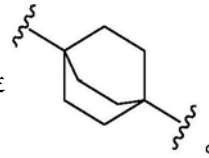
9. 如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中D是



10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中D是

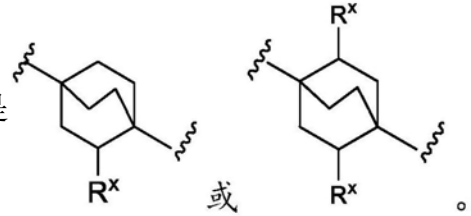


11. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中D是



12. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中D被1或2个 R^X 取代。

13. 如权利要求1-7和12中任一项所述的化合物,其中D是



14. 如权利要求12-13中任一项所述的化合物,其中每个 R^X 独立地选自由以下组成的组: 氧代基、-OH、-C(O)OH、-C(O)OR^D、卤基和羟基-C₁-C₆烷基。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中L¹是键、2-7元亚杂烷基、-NR^{N2}-或-O-,其中2-7元亚杂烷基任选地被1-5个R^{L1}取代。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中L¹是键、2-7元亚杂烷基、-NR^{N2}-或-O-,其中2-7元亚杂烷基被0个R^{L1}取代。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中L¹选自键和CH₂O-*,其中“-*”指示与A的连接点。

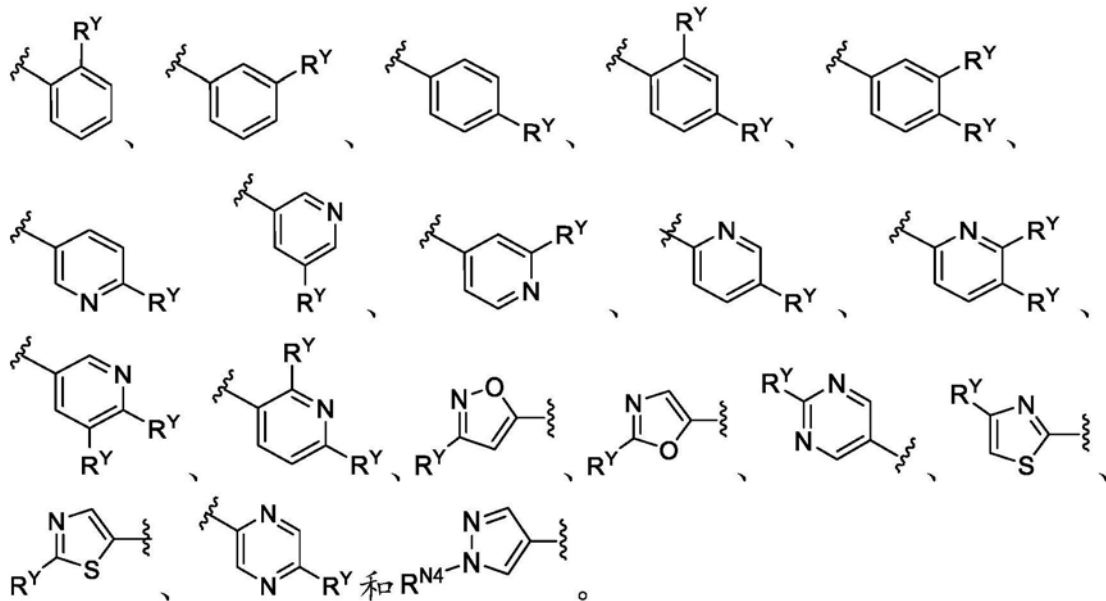
18. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中R¹是氢或CH₃。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中R²是氢或CH₃。




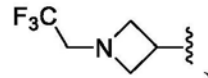
20. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中A选自由以下组成的组: 苯基、吡嗪基、异噁唑基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基和吡啶基,所述基团各自任选地被1-2个R^Y基团取代; 或

A是吡唑基,其任选地被R^{N4}取代。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的化合物,其中A选自由以下组成的组:



22. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中每个R^Y独立地选自由以下组成的组:

氢、氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、、、、、 OCH_3 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 和 CN 。

23. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中毗邻碳上的2个 R^Y 与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个 R^X 取代。

24. 如权利要求23所述的化合物,其中每个 R^X 独立地是氟。

25. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中 $\text{R}^{\text{N}4}$ 选自由以下组成的组:氢、苯基(任选地被一个或多个卤原子取代)、吡啶基(任选地被 CF_3 取代)和环丁基(任选地被 OCF_3 取代)。

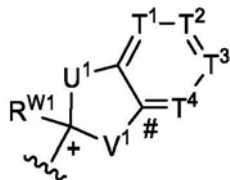
26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物,其中 L^2 是键或 C_1 - C_6 亚烷基,其中 C_1 - C_6 亚烷基任选地被1-5个 $\text{R}^{\text{L}2}$ 取代。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,其中 L^2 是键或 C_1 - C_6 亚烷基,其中 C_1 - C_6 亚烷基任选地被0个 $\text{R}^{\text{L}2}$ 取代。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中 L^2 选自键或 $-\text{CH}_2-$ 。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的化合物,其中 L^2 是键。

30. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中W是由式(W-a)表示:



式(W-a)

其中:

T^1 是氮或 $\text{C}(\text{R}^{\text{W}2})$;

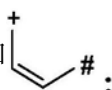
T^2 是氮或 $\text{C}(\text{R}^{\text{W}2})$;

T^3 是氮或 $\text{C}(\text{R}^{\text{W}2})$;

T^4 是氮或 $\text{C}(\text{R}^{\text{W}2})$;

其中 T^1 、 T^2 、 T^3 和 T^4 中不超过两者可为氮;

U^1 选自由以下组成的组:键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}3}-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_w-$ (其中w是0、1或2);

V^1 选自由以下组成的组: $^+-\text{O}-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\text{C}(\text{O})-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\text{C}(\text{R}^{\text{V}13}\text{R}^{\text{V}14})-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\text{O}-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\text{NR}^{\text{N}3}-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{N}3}-\#$ 、 $^+-\text{NR}^{\text{N}3}-\#$ 、 $^+-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\#$ 、 $^+-\text{NR}^{\text{N}3}-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\#$ 、 $^+-\text{NR}^{\text{N}3}-\text{C}(\text{O})-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\#$ 、 $^+-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\#$ 、 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\text{S}(\text{O})_w-\#$ 、 $^+-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\#$ (其中w是0、1或2)和; 其中如式(W-a)中所指

示,所述“ $^+$ ”和“ $-\#$ ”指示 V^1 的连接点;

其中如果 V^1 是 $^+-\text{O}-\#$ 、 $^+-\text{NR}^{\text{N}3}-\#$ 或 $^+-\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\#$,则 U^1 不为键;

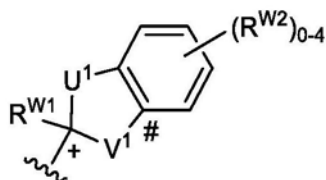
$\text{R}^{\text{V}11}$ 和 $\text{R}^{\text{V}12}$ 各自独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、氨基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、卤基、氰基、 $-\text{OR}^{\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}\text{C}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{E}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$;

R^{V13} 和 R^{V14} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、氨基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B R^{CC}$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

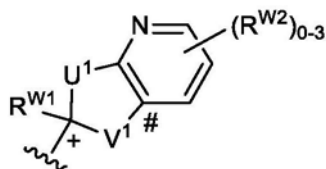
R^{V15} 和 R^{V16} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_2 - C_6 烷基、卤基- C_2 - C_6 烷基、氨基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 和 $-C(O)OR^D$;并且

R^{W1} 选自由氢和 C_1 - C_6 烷基组成的组。

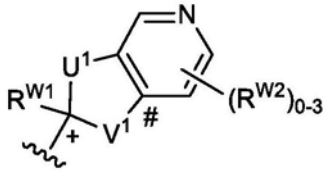
31. 如权利要求30所述的化合物,其中W是由式(W-a-1)、式(W-a-2)、式(W-a-3)、式(W-a-4)或式(W-a-5)表示:



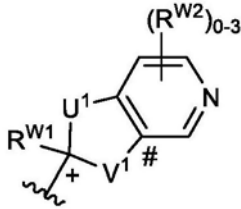
式(W-a-1),



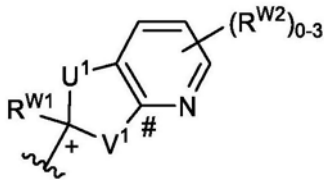
式(W-a-2),



式(W-a-3),

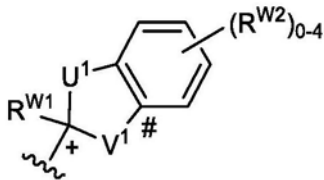


式(W-a-4), 或

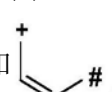


式(W-a-5)。

32. 如权利要求31所述的化合物,其中W是由式(W-a-1)表示:



式(W-a-1)。

33. 如权利要求30-32中任一项所述的化合物,其中U¹选自由以下组成的组:键、-O-、-CO-和-NR^{N3}-;并且V¹选自由以下组成的组:⁺-O-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-C(R^{V13}R^{V14})-#、⁺-C(R^{V15}R^{V16})-O-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-C(O)-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-C(=N-OH)-#、⁺-O-C(R^{V15}R^{V16})-#、⁺-C(R^{V15}R^{V16})-NR^{N3}-#、⁺-C(O)-NR^{N3}-#和 ; 其中如式(W-a)中所指示,“⁺-”和“-#”指示V¹的连接点;并且其中如果V¹是⁺-O-#或⁺-C(R^{V11}R^{V12})-#,则U¹不为键。

34. 如权利要求30-33中任一项所述的化合物,其中R^{V11}、R^{V12}、R^{V13}和R^{V14}中的每一者独立地选自由以下组成的组:氢、卤基、C₁-C₃烷基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C和-NR^BR^{CC}。

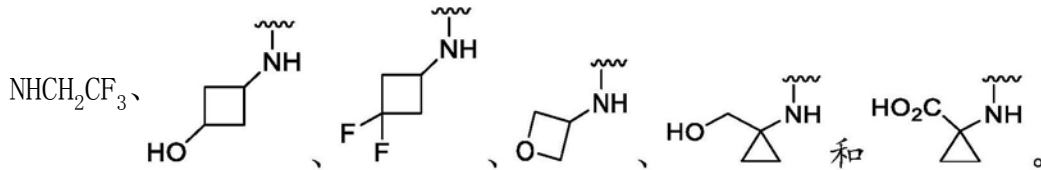
35. 如权利要求30-34中任一项所述的化合物,其中R^{V11}、R^{V12}、R^{V13}和R^{V14}中的每一者独立地选自由以下组成的组:氢、羟基、C₁-C₃烷基、-O-C₁-C₃烷基、-NR^BR^C和-NR^BR^{CC}。

36. 如权利要求30-35中任一项所述的化合物,其中R^{V15}和R^{V16}中的每一者独立地选自由

氢和C₁-C₃烷基组成的组。

37. 如权利要求30-36中任一项所述的化合物,其中R^{V15}和R^{V16}中的每一者是氢。

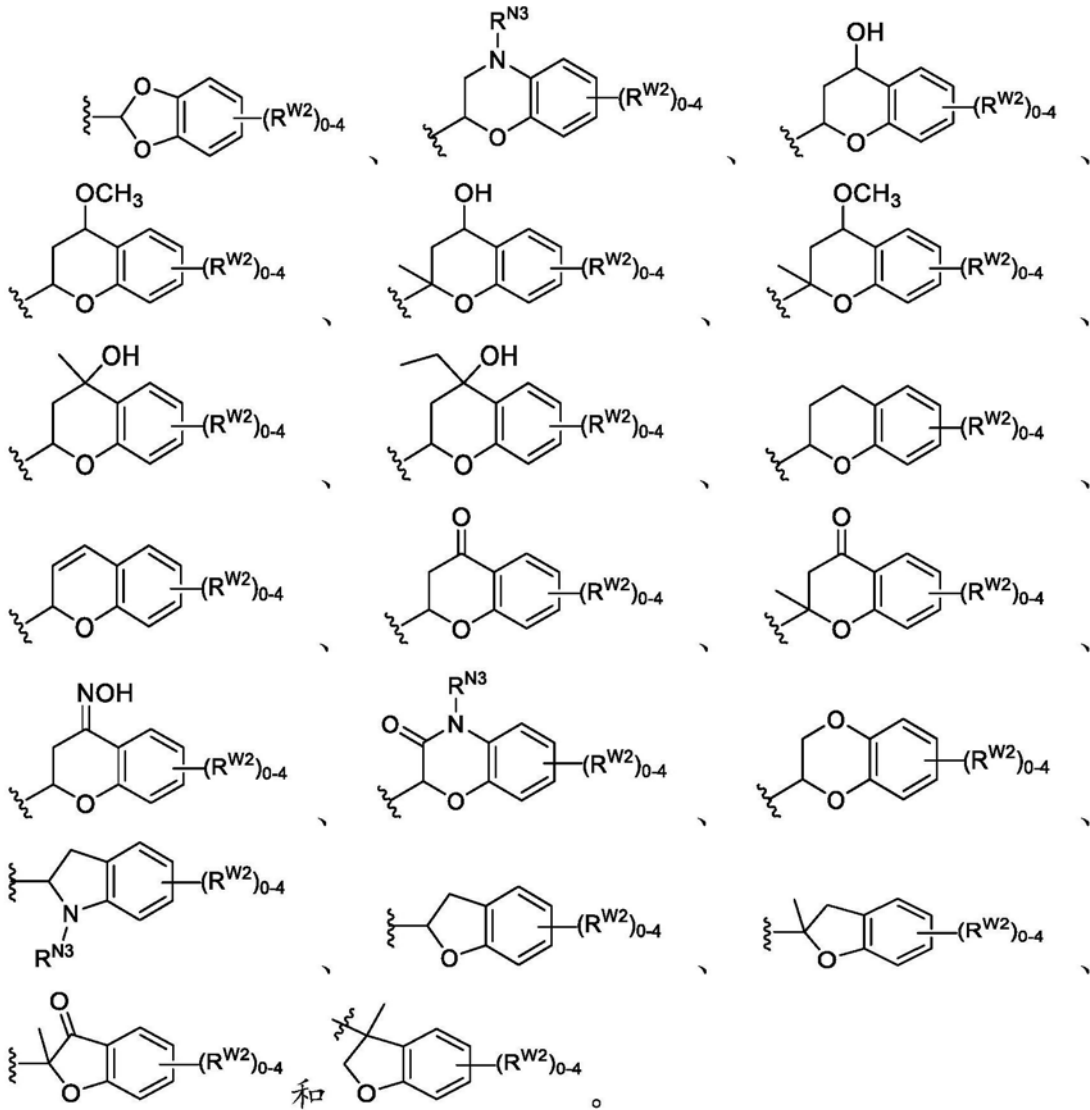
38. 如权利要求30-37中任一项所述的化合物,其中R^{V13}选自由以下组成的组:氢、羟基、CH₃、OCH₃、NH(CH₂)₂OH、NH(CH₂)₂CO₂H、NH(CH₂)₂CO₂CH₃、NH-SO₂-CH₃、NH(CO)CH₃、NH₂、NHCH₃、



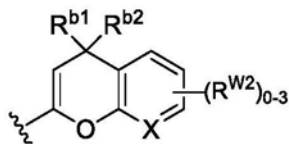
39. 如权利要求30-38中任一项所述的化合物,其中R^{V12}选自由氢和C₁-C₃烷基组成的组。

40. 如权利要求30-39中任一项所述的化合物,其中W是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、色烷、色烯、色烷-4-酮、色烷-4-醇、色烷-4-酮肟、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯、吲哚啉、2,3-二氢苯并咪喃或苯并咪喃-3(2H)-酮部分;其中所述部分各自经由饱和碳原子连接至L²,并且其中所述部分各自任选地在—个或多个可用不饱和碳上被1-4个R^{W2}取代,并且其中每个R^{W2}独立地选自由以下组成的组:C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷基、卤基、氧代基、氰基和-OR^A。

41. 如权利要求30-40中任一项所述的化合物,其中W选自由以下组成的组:



42. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中W是由式(W-b)表示:



式(W-b)

其中:

X是氮或C(R^{W2});

R^{b1}是氢;

R^{b2}是羟基;或

R^{b1}和R^{b2}一起形成氧代基部分;

每个R^{W2}独立地选自由以下组成的组:氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₁-C₆烷基、羟基-C₂-C₆烷基-0-、卤基-C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷氧基、氨基-C₁-C₆烷基、氰基-C₁-C₆烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-S(R^F)_m、-S(O)R^D和-S(O)₂R^D;或

毗邻原子上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代;

每个 R^X 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$;

R^B 和 R^C 中的每一者独立地是氢或 C_1-C_6 烷基;

R^B 和 R^C 与其所连接的原子一起形成3-7元杂环基环,其任选地被1-3个 R^Z 取代;

每个 R^{CC} 独立地选自由以下组成的组:羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基和3-6元环烷基;其中3-6元环烷基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:羟基、卤素和 $-C(O)OH$;

每个 R^D 独立地是 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

每个 R^E 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

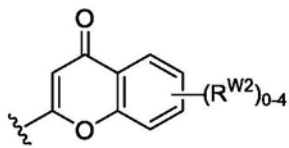
每个 R^F 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基;

每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;并且m在 R^F 是氢或 C_1-C_6 烷基时为1,在 R^F 是 C_1-C_6 烷基时为3或在 R^F 是卤基时为5。

43. 如权利要求42所述的化合物,其中X是C(R^{W2})。

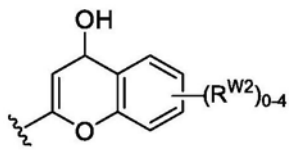
44. 如权利要求42或43所述的化合物,其中 R^{b1} 和 R^{b2} 一起形成氧代基部分。

45. 如权利要求42-44中任一项所述的化合物,其中所述化合物是由以下表示:



46. 如权利要求42或43所述的化合物,其中 R^{b1} 是氢并且 R^{b2} 是羟基。

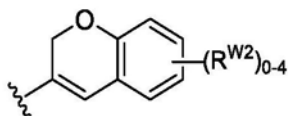
47. 如权利要求46所述的化合物,其中所述化合物是由以下表示:



48. 如权利要求42-47中任一项所述的化合物,其中每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基和 $-OR^A$,或

毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

49. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中W是由式(W-c)表示:



式(W-c)

其中：

每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基- $O-$ 、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；或

毗邻原子上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基，所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代；

每个 R^X 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；

R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$ ；

R^B 和 R^C 中的每一者独立地是氢或 C_1-C_6 烷基；

R^B 和 R^C 与其所连接的原子一起形成3-7元杂环基环，其任选地被1-3个 R^Z 取代；

每个 R^{CC} 独立地选自由以下组成的组：羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基和3-6元环烷基；其中3-6元环烷基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：羟基、卤素和 $-C(O)OH$ ；

每个 R^D 独立地是 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基；

每个 R^E 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基；

每个 R^F 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基；

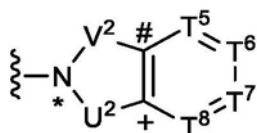
每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组： C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；并且

m 在 R^F 是氢或 C_1-C_6 烷基时为1，在 R^F 是 C_1-C_6 烷基时为3或在 R^F 是卤基时为5。

50. 如权利要求49所述的化合物，其中每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组： C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基和 $-OR^A$ ，或

毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环，其任选地被1-2个氟原子取代。

51. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物，其中W是由式(W-d)表示：



式(W-d)

其中：

T⁵是氮或C(R^{W2})；

T⁶是氮或C(R^{W2})；

T⁷是氮或C(R^{W2})；

T⁸是氮或C(R^{W2})；

其中T⁵、T⁶、T⁷和T⁸中不超过两者可为氮；

V²选自由以下组成的组：^{*}-C(R^{V21}R^{V22})-[#]、^{*}-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-[#]、^{*}-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-[#]、^{*}-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-[#]、^{*}-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-[#]、^{*}-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-[#]、^{*}-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-[#]、^{*}-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-[#]、^{*}-C(O)-NR^{N3}-[#]和^{*}-C(O)-O-[#]，其中如式(W-d)中所指示，“^{*}”和“[#]”指示V²的连接点；

U²选自由以下组成的组：键、^{*}-C(O)-⁺和^{*}-C(R^{U21}R^{U22})-⁺，其中如式(W-d)中所指示，“^{*}”和“⁺”指示U²的连接点；

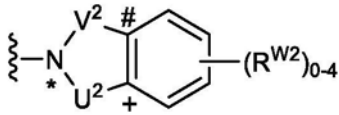
其中如果V²是^{*}-C(R^{V21}R^{V22})-[#]，则U²不为键；

R^{U21}和R^{U22}各自独立地选自由以下组成的组：氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₂-C₆烷基、卤基-C₂-C₆烷基、氨基-C₂-C₆烷基、氰基-C₂-C₆烷基、-C(O)NR^{Bc}、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、C₁-C₆烷基-C(O)OH和C₁-C₆烷基-C(O)OR^D；

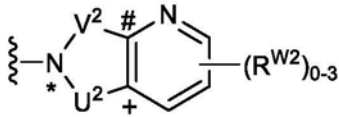
R^{V21}和R^{V22}各自独立地选自由以下组成的组：氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₂-C₆烷基、卤基-C₂-C₆烷基、氨基-C₂-C₆烷基、氰基-C₂-C₆烷基、-C(O)NR^{Bc}、-C(O)R^D、-C(O)OH和-C(O)OR^D；并且

R^{V23}和R^{V24}各自独立地选自由以下组成的组：氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷基、氨基-C₁-C₆烷基、氰基-C₁-C₆烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^{Bc}、-NR^{Bc}(O)R^D、-C(O)NR^{Bc}、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D和-S(O)₂R^D。

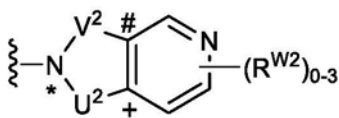
52. 如权利要求51所述的化合物，其中W是由式(W-d-1)、式(W-d-2)、式(W-d-3)、式(W-d-4)或式(W-d-5)表示：



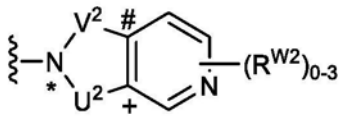
式(W-d-1),



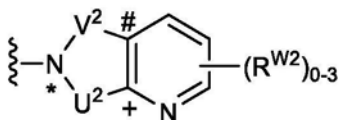
式(W-d-2),



式(W-d-3),

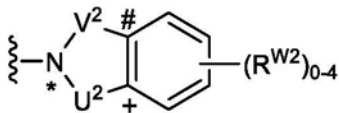


式(W-d-4), 或



式(W-d-5)。

53. 如权利要求52所述的化合物,其中W是由式(W-d-1)表示:



式(W-d-1)。

54. 如权利要求51-53中任一项所述的化合物,其中 V^2 选自由以下组成的组: $^* -C(R^{V21}R^{V22}) - \#$ 、 $^* -C(R^{V21}R^{V22}) - C(R^{V23}R^{V24}) - \#$ 、 $^* -C(O) - C(R^{V23}R^{V24}) - \#$ 和 $^* -C(R^{V21}R^{V22}) - C(R^{V23}R^{V24}) - C(R^{V23}R^{V24}) - \#$;其中如式(W-d)中所指示,“ $^* -$ ”和“ $- \#$ ”指示 V^2 的连接点。

55. 如权利要求51-54中任一项所述的化合物,其中 R^{V21} 和 R^{V22} 中的每一者独立地选自由氢和 $C_1 - C_3$ 烷基组成的组。

56. 如权利要求51-55中任一项所述的化合物,其中 R^{V21} 和 R^{V22} 中的每一者是氢。

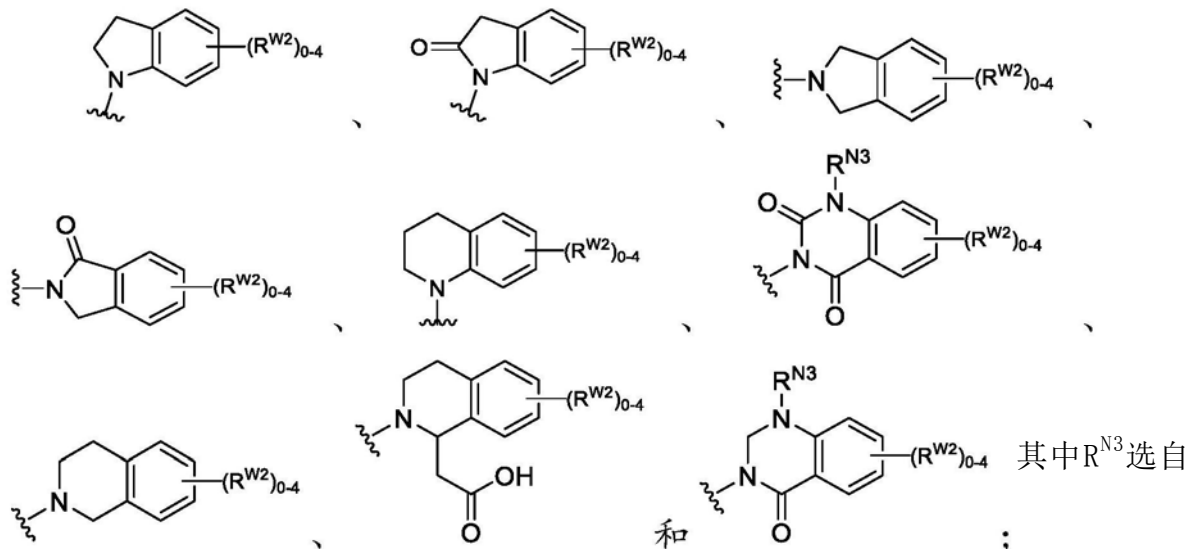
57. 如权利要求51-56中任一项所述的化合物,其中 R^{V23} 和 R^{V24} 中的每一者独立地选自由以下组成的组:氢、卤基、 C_1-C_3 烷基、氰基、 $-OR^A$ 和 $-NR^B R^C$ 。

58. 如权利要求51-57中任一项所述的化合物,其中 R^{V23} 和 R^{V24} 中的每一者是氢。

59. 如权利要求51-58中任一项所述的化合物,其中 U^2 选自由以下组成的组:键、 $^* - C(O)^{-+}$ 、 $^* - CH_2^{-+}$ 和 $^* - CH(CH_2CO_2H)^{-+}$,其中如式(W-d)中所指示,“ $^* -$ ”和“ $^{-+}$ ”指示 U^2 的连接点;并且 V^2 选自由以下组成的组: $^* - CH_2^{-\#}$ 、 $^* - CH_2 - CH_2^{-\#}$ 、 $^* - C(O) - CH_2^{-\#}$ 、 $^* - C(O) - NH^{-\#}$ 、 $^* - CH_2 - NH^{-\#}$ 和 $^* - CH_2 - CH_2 - CH_2^{-\#}$;其中如式(W-d)中所指示,“ $^* -$ ”和“ $^{-\#}$ ”指示 V^2 的连接点。

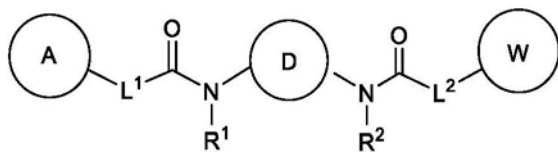
60. 如权利要求51-59中任一项所述的化合物,其中W是吲哚啉、吲哚啉-2-酮、异吲哚啉、异吲哚啉-1-酮、1,2,3,4-四氢喹啉、1,2,3,4-四氢异喹啉、喹啉-2,4(1H,3H)-二酮或2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮部分;其中所述部分各自经由氮原子连接至 L^2 ,并且其中所述部分各自任选地在一个或多个可用不饱和碳原子上被1-4个 R^{W2} 取代,并且其中每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基-0-、卤基、氰基和 $-OR^A$ 。

61. 如权利要求51-60中任一项所述的化合物,其中W选自由以下组成的组:



由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基和羟基- C_2-C_6 烷基。

62. 如权利要求1-61中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-a)化合物:



式(I-a)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

D是二环[1.1.1]戊烷基或二环[2.2.2]辛烷基,所述基团各自任选地被1-4个 R^X 基团取代;

L^1 选自由键和 CH_2O^* 组成的组,其中“ * ”指示与A的连接点;

L^2 是键；

R^1 选自由氢和 CH_3 组成的组；

R^2 选自由氢和 CH_3 组成的组；

A是苯基、吡嗪基或吡啶基，所述基团各自任选地被1-5个 R^Y 基团取代；

W是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、色烷、色烯、色烷-4-酮、色烷-4-醇、色烷-4-酮肟、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯、吡啶啉、2,3-二氢苯并呋喃、苯并呋喃-3(2H)-酮、4H-色烯-4-醇或4H-色烯-4-酮部分；其中所述部分各自经由碳原子连接至 L^2 ，并且其中所述部分各自任选地在在一个或多个可用芳族碳原子上被1-4个 R^{W2} 基团取代；并且其中3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮和吡啶啉可任选地在可用氮原子上被氢或 CH_3 取代；

每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组：氢、氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 和CN；或

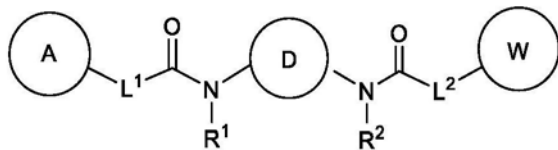
毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环，其任选地被1-2个氟原子取代；

每个 R^X 独立地是氟、氧代基、OH、 OCH_3 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)OCH_3$ ；并且

每个 R^Y 独立地是氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或CN；或

毗邻原子上的2个 R^Y 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环，其任选地被1-2个氟原子取代。

63. 如权利要求1-61中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物是式(I-b)化合物：



式(I-b)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体，其中：

D是二环[1.1.1]戊烷基或二环[2.2.2]辛烷基，所述基团各自任选地被1-4个 R^X 基团取代；

L^1 选自由键和 CH_2O^* 组成的组，其中“*”指示与A的连接点；

L^2 是 CH_2^* ，其中“*”指示与W的连接点；

R^1 选自由氢和 CH_3 组成的组；

R^2 选自由氢和 CH_3 组成的组；

A是苯基、吡嗪基或吡啶基，所述基团各自任选地被1-5个 R^Y 基团取代；

W是吡啶啉或四氢异喹啉部分；其中吡啶啉或四氢异喹啉经由氮原子连接至 L^2 ，并且其中吡啶啉或四氢异喹啉任选地在在一个或多个可用不饱和碳原子上被1-4个 R^{W2} 基团取代；

每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组：氢、氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 和CN；或

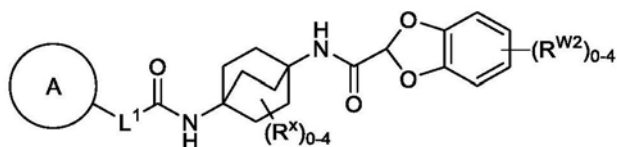
毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代;

每个 R^X 独立地是氟、氧代基、OH、OCH₃、C(O)OH或C(O)OCH₃;并且

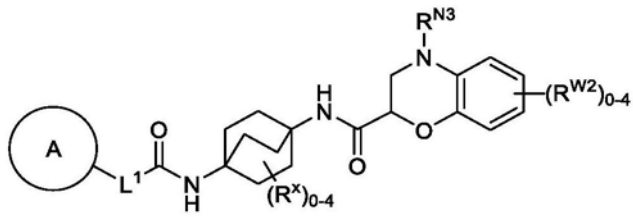
每个 R^Y 独立地是氯、氟、CHF₂、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、OCH₃、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH(CH₃)₂或CN;或

毗邻原子上的2个 R^Y 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

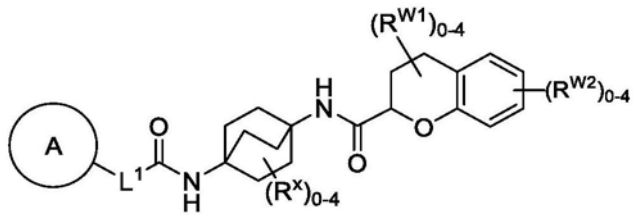
64. 如权利要求1-63中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)、式(I-e-5)、式(I-e-6)、式(I-e-7)、式(I-e-8)、式(I-e-9)、式(I-e-10)、式(I-e-11)、式(I-e-12)、式(I-e-13)、式(I-e-14)、式(I-e-15)、式(I-e-16)或式(I-e-17)的化合物:



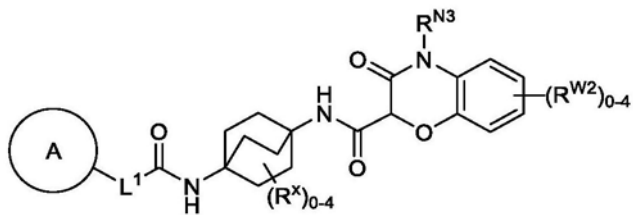
式(I-e-1)



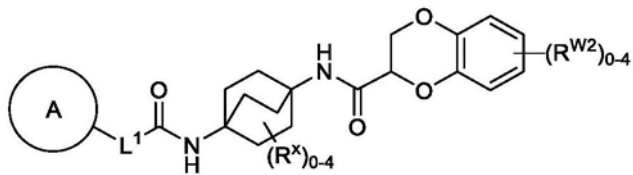
式(I-e-2)



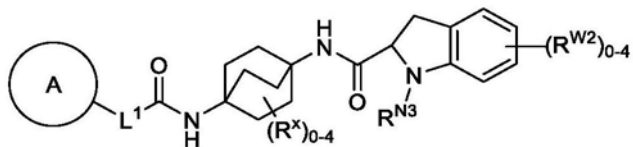
式(I-e-3)



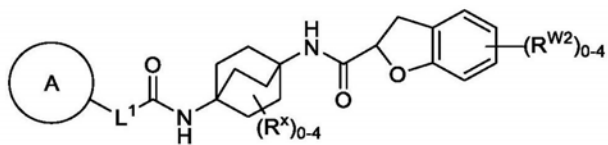
式(I-e-4)



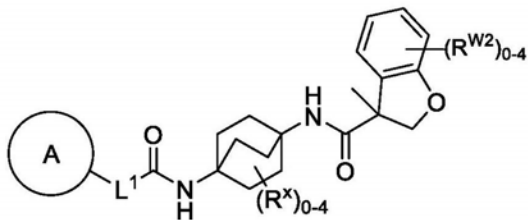
式(I-e-5)



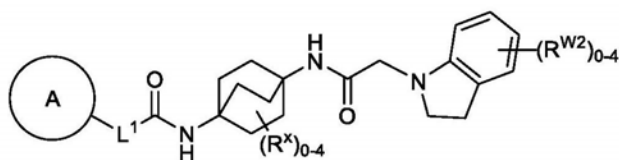
式(I-e-6)



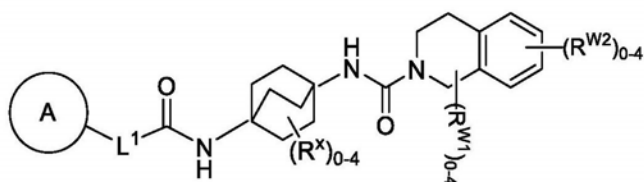
式(I-e-7)



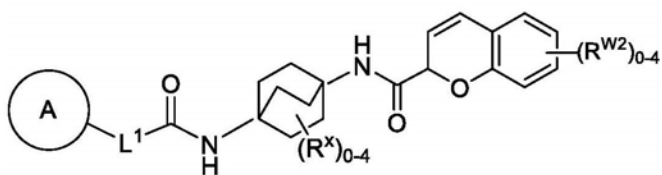
式(I-e-8)



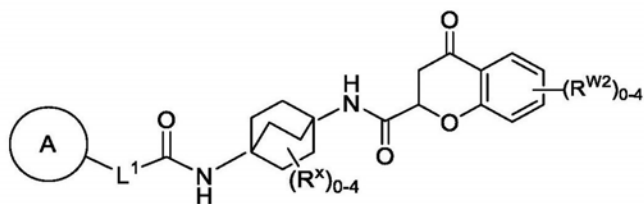
式(I-e-9)



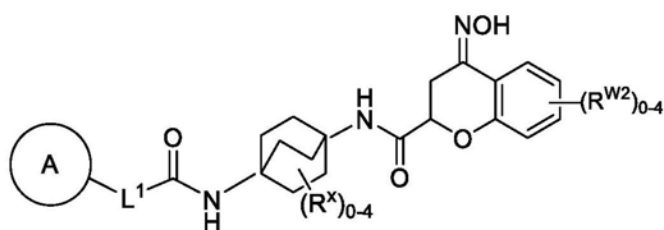
式(I-e-10)



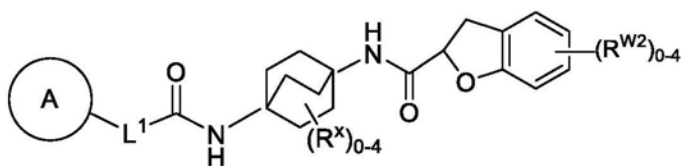
式(I-e-11)



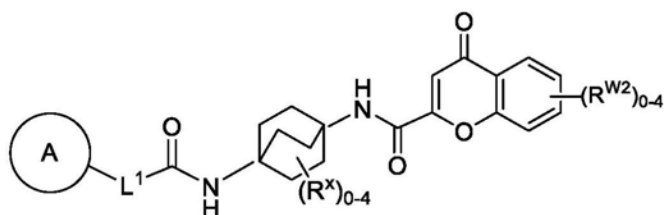
式(I-e-12)



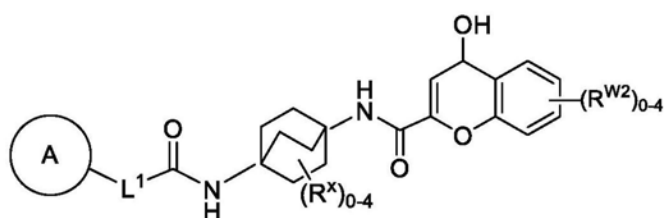
式(I-e-13)



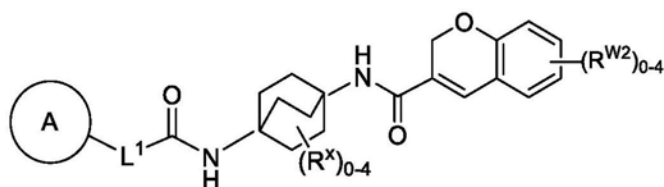
式(I-e-14)



式(I-e-15)



式(I-e-16)

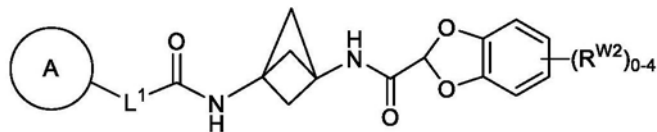


式(I-e-17)

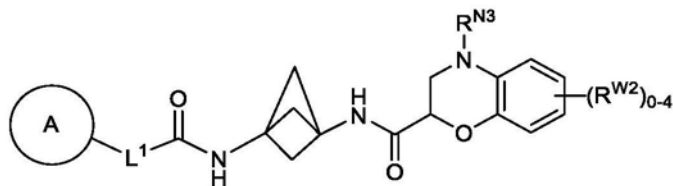
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

65. 如权利要求1-63中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-f-1)、式

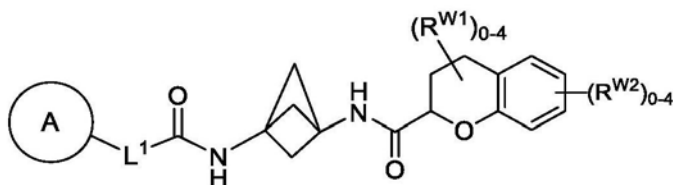
(I-f-2)、式(I-f-3)、式(I-f-4)、式(I-f-5)、式(I-f-6)、式(I-f-7)、式(I-f-8)、式(I-f-9)、式(I-f-10)、式(I-f-11)、式(I-f-12)、式(I-f-13)、式(I-f-14)、式(I-f-15)、式(I-f-16)或式(I-f-17)的化合物:



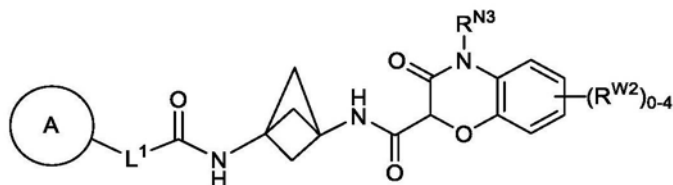
式(I-f-1)



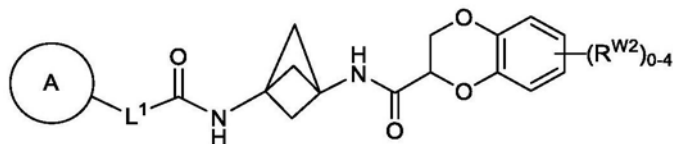
式(I-f-2)



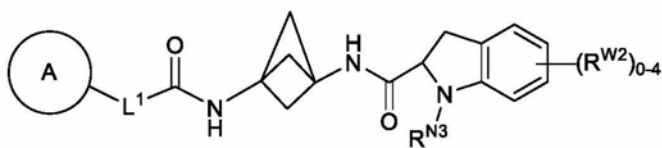
式(I-f-3)



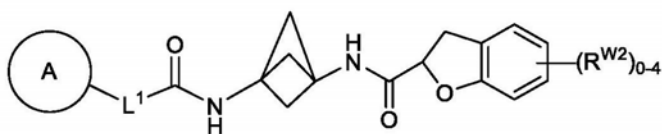
式(I-f-4)



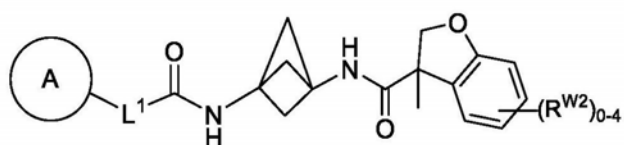
式(I-f-5)



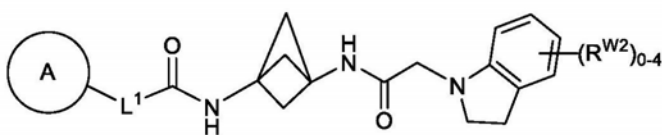
式(I-f-6)



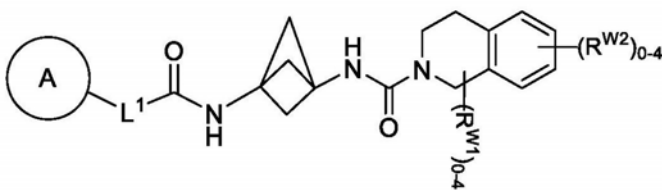
式(I-f-7)



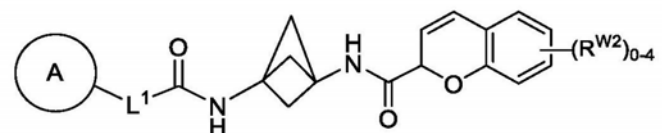
式(I-f-8)



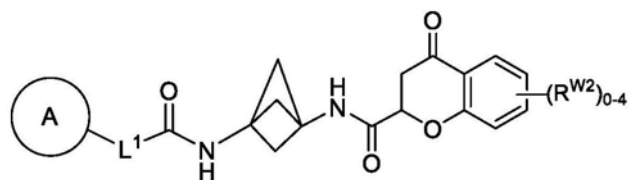
式(I-f-9)



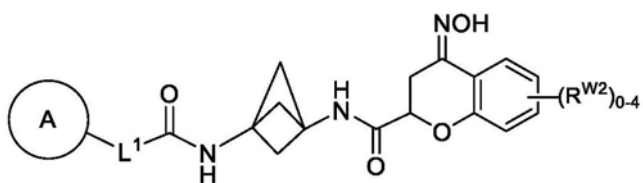
式(I-f-10)



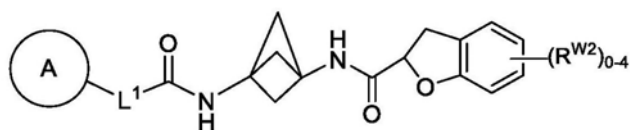
式(I-f-11)



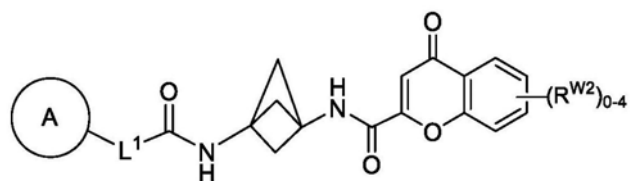
式(I-f-12)



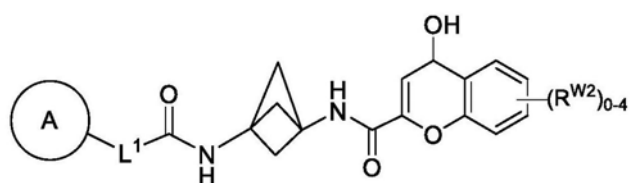
式(I-f-13)



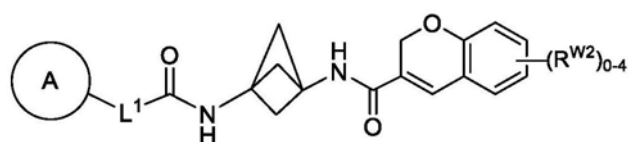
式(I-f-14)



式(I-f-15)



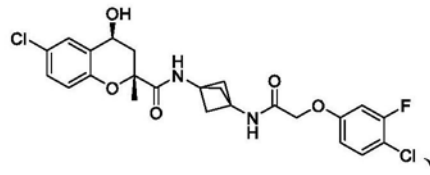
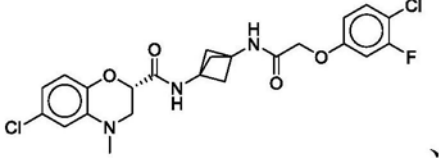
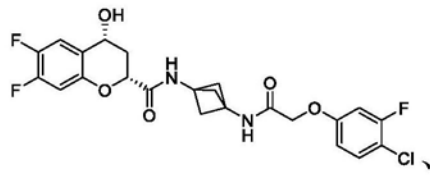
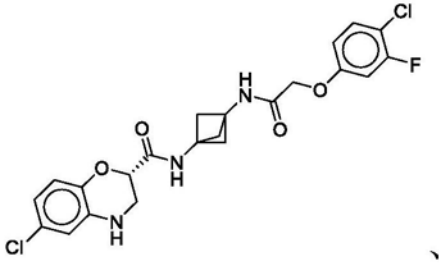
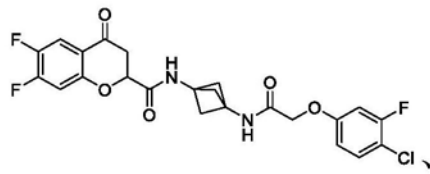
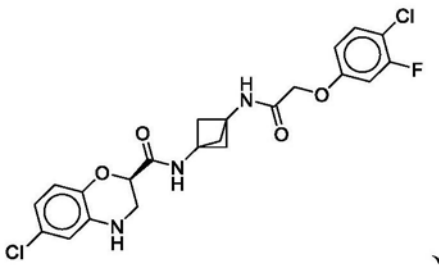
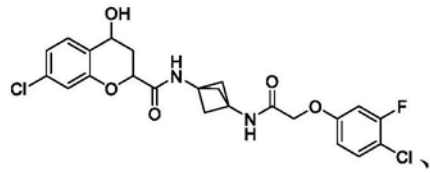
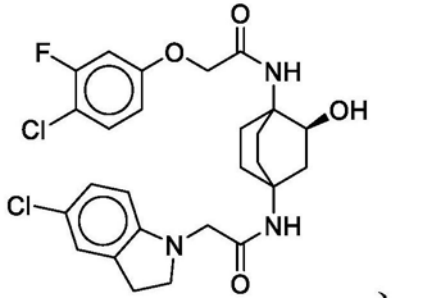
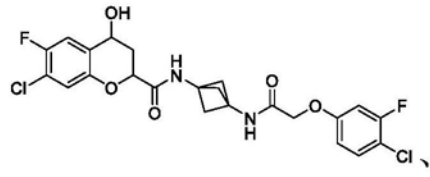
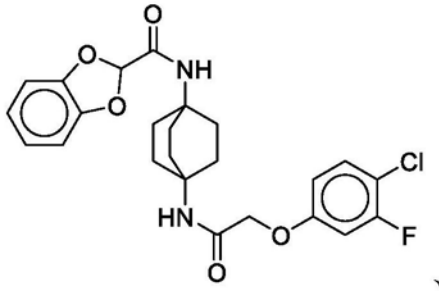
式(I-f-16)

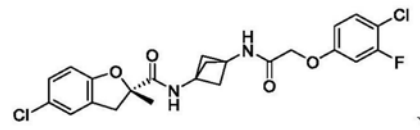
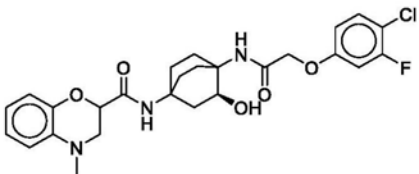
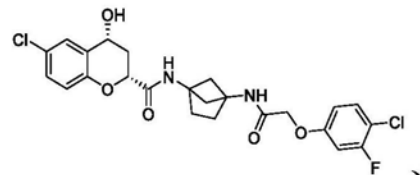
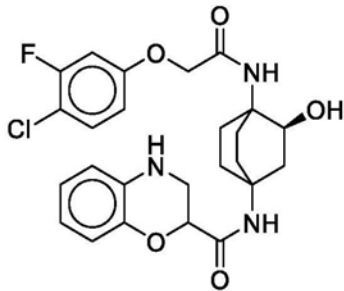
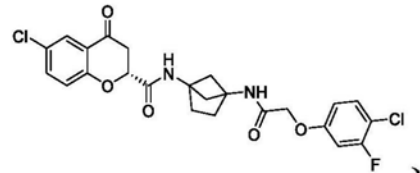
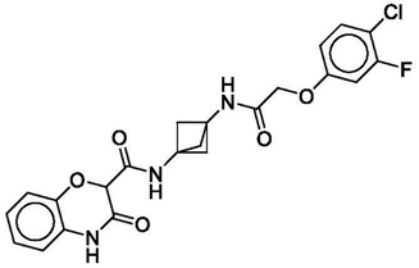
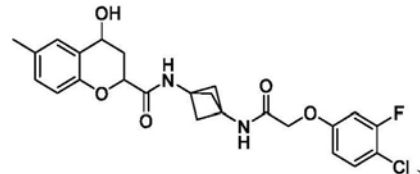
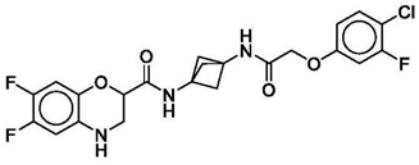
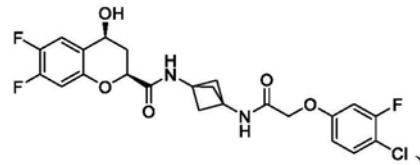
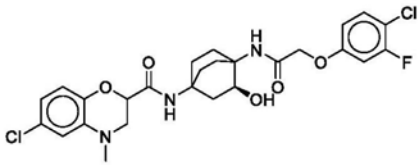
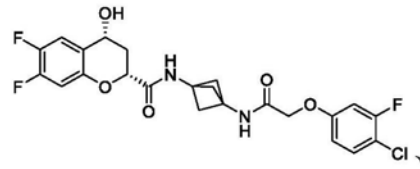
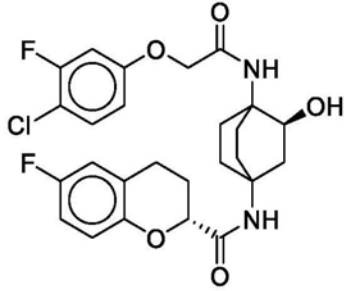
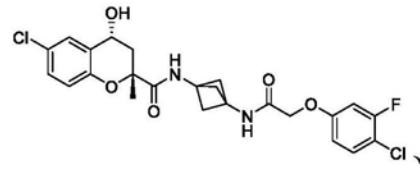
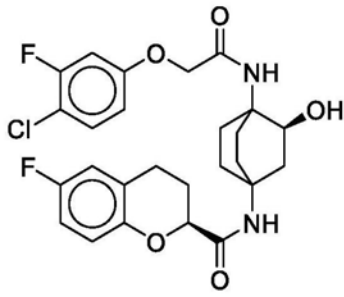


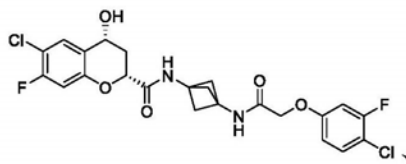
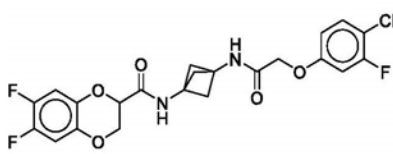
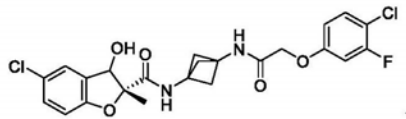
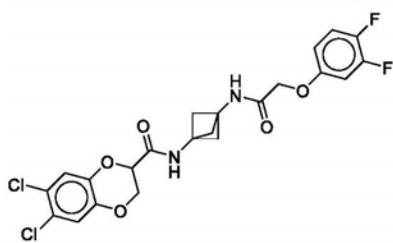
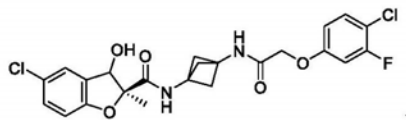
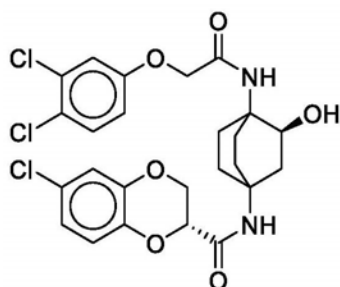
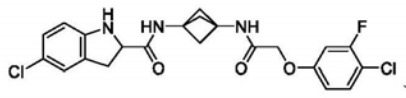
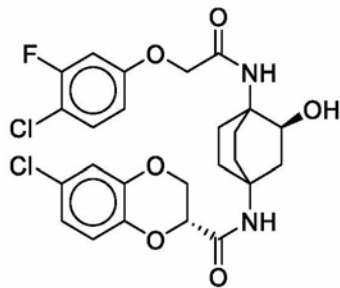
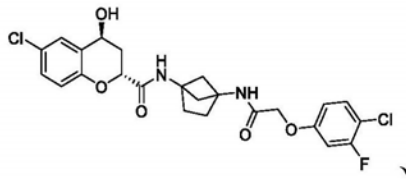
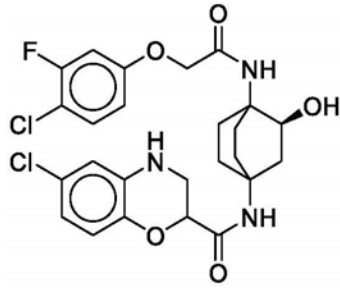
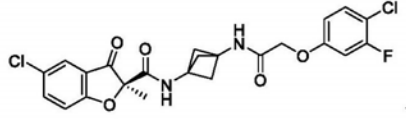
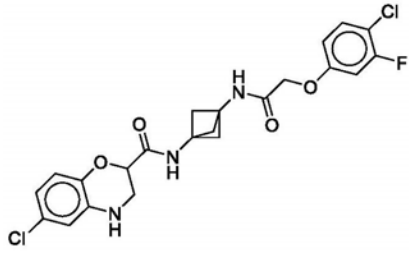
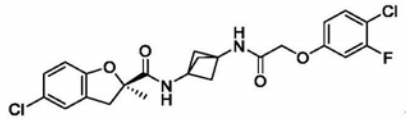
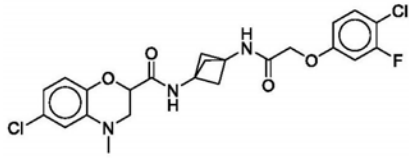
式(I-f-17)

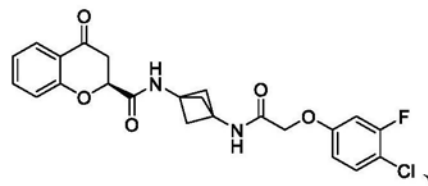
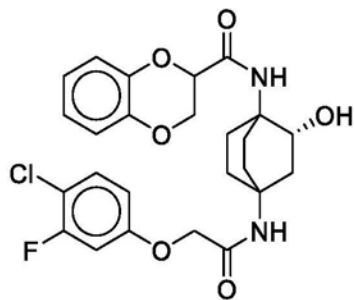
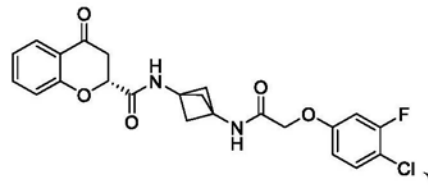
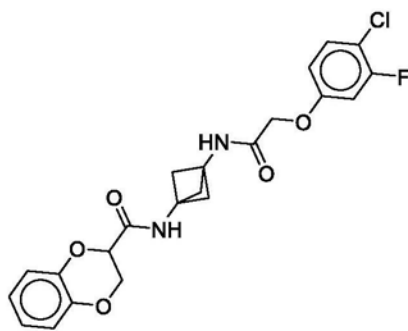
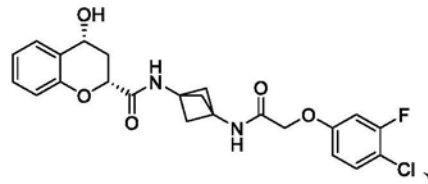
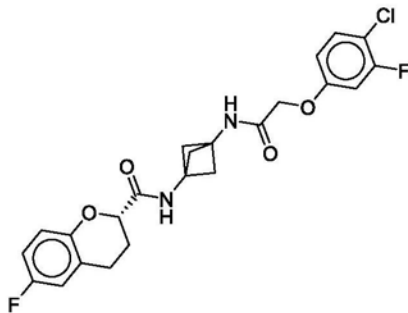
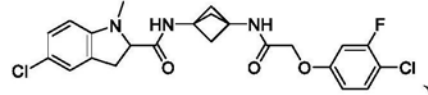
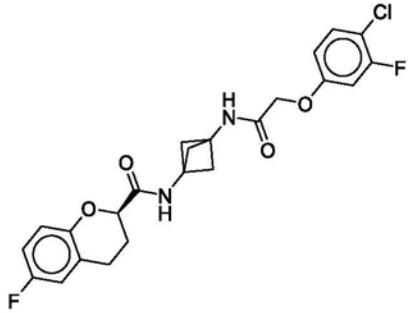
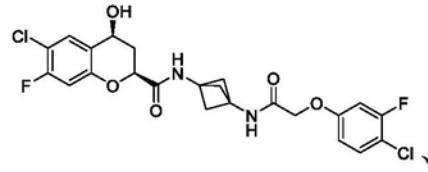
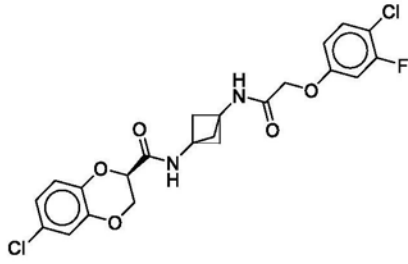
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

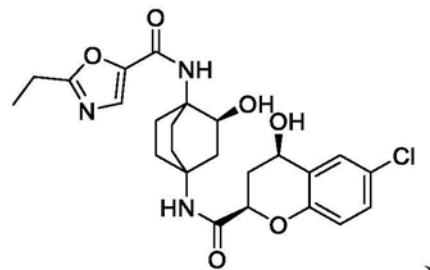
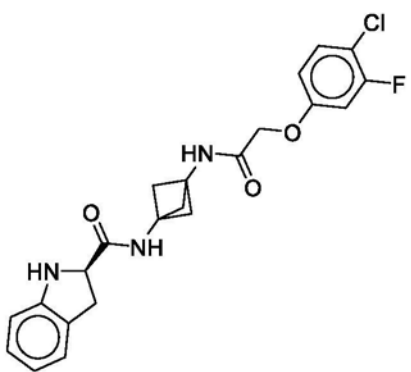
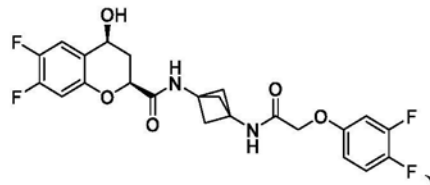
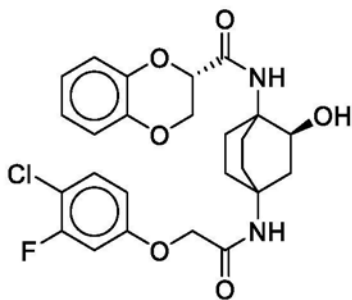
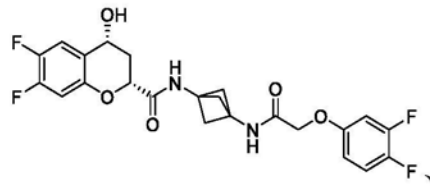
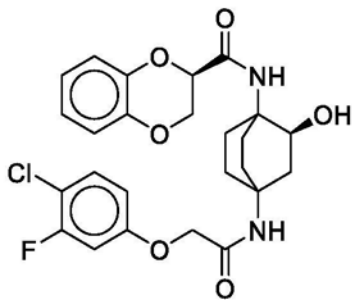
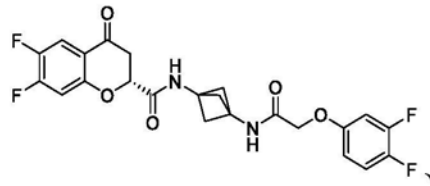
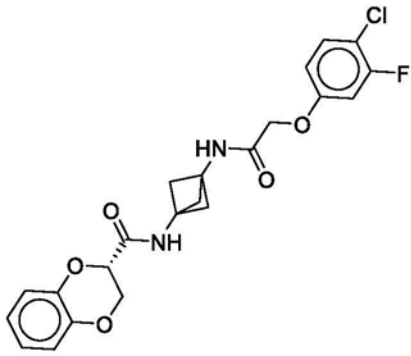
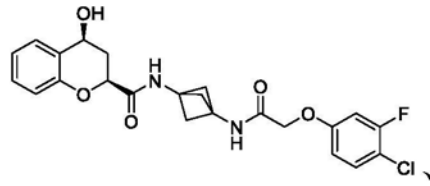
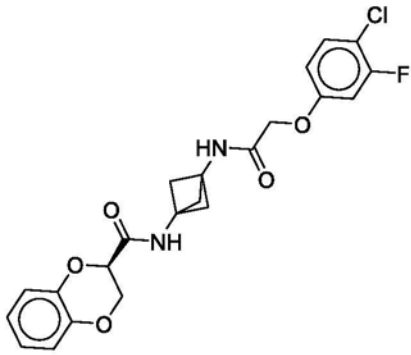
66. 一种化合物, 所述化合物选自由以下组成的组:

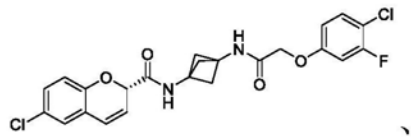
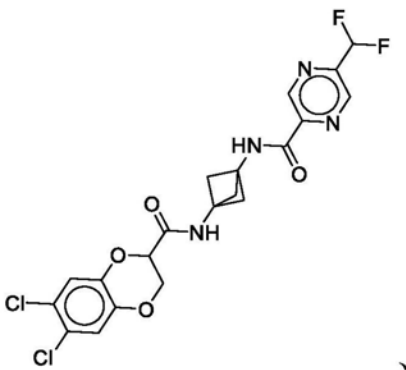
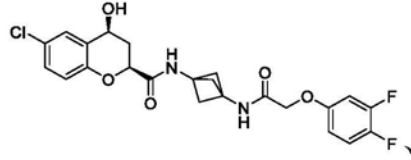
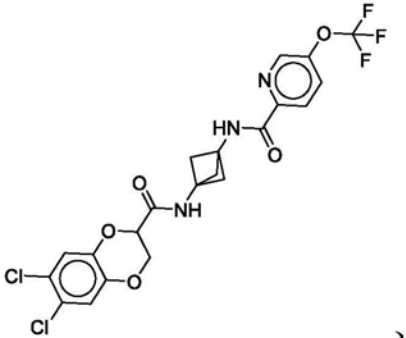
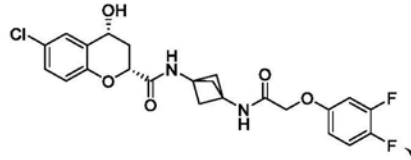
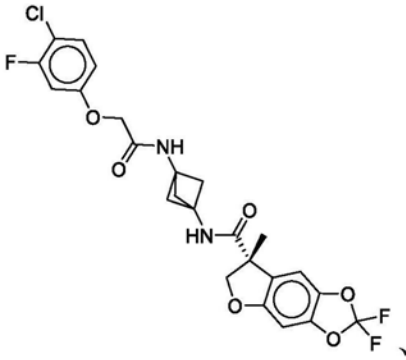
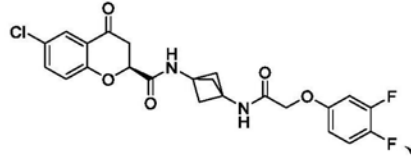
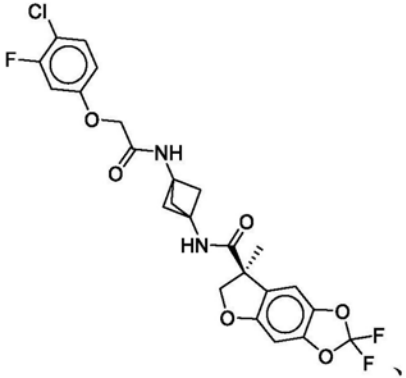
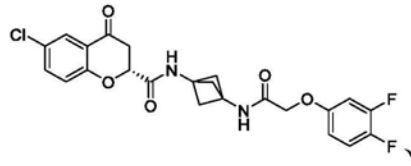
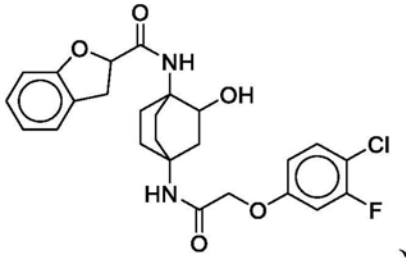


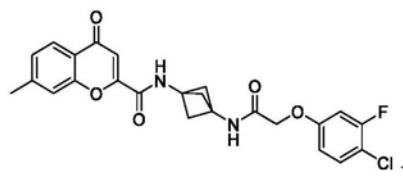
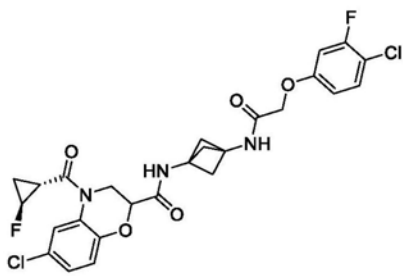
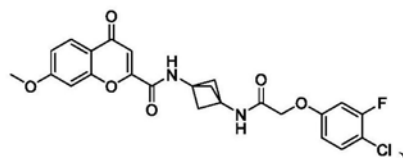
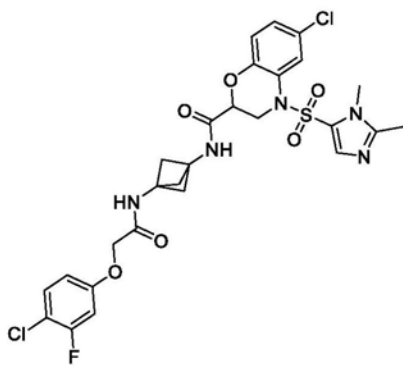
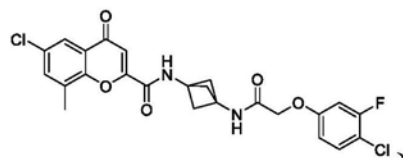
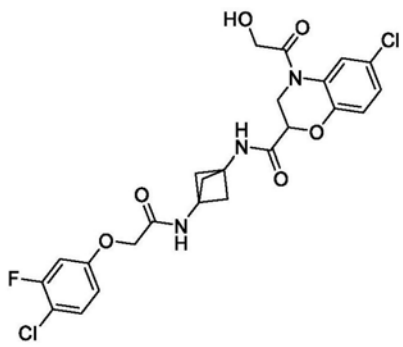
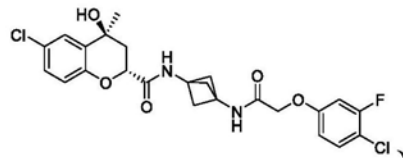
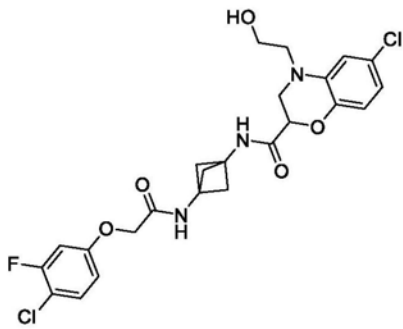
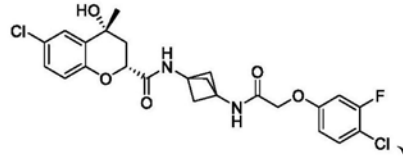
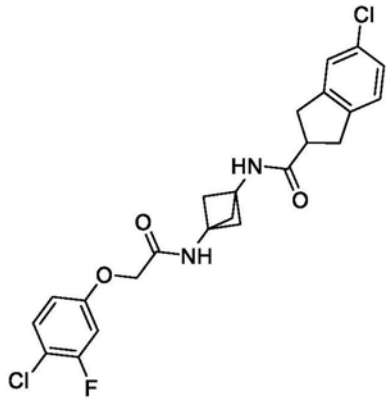


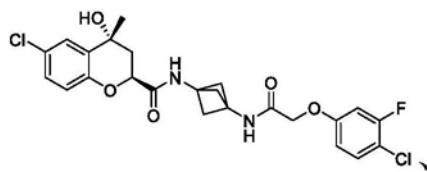
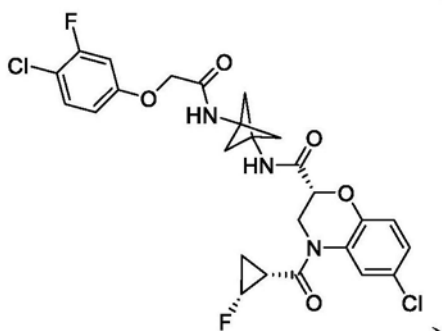
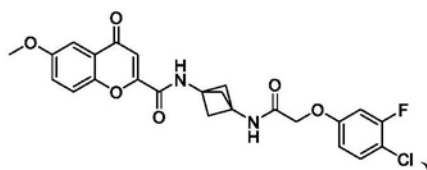
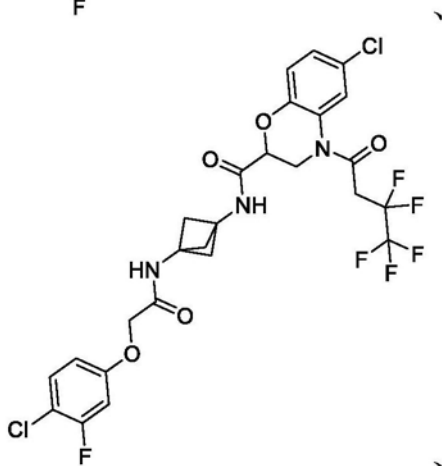
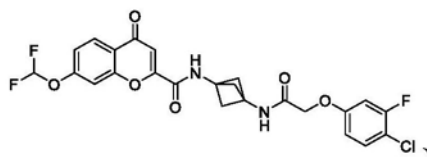
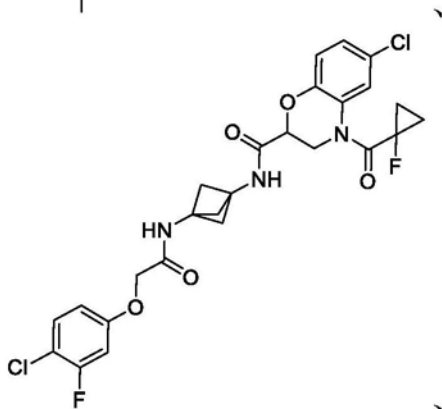
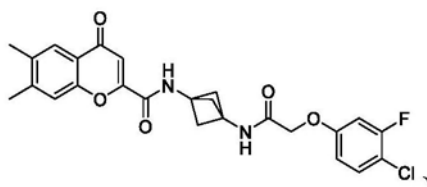
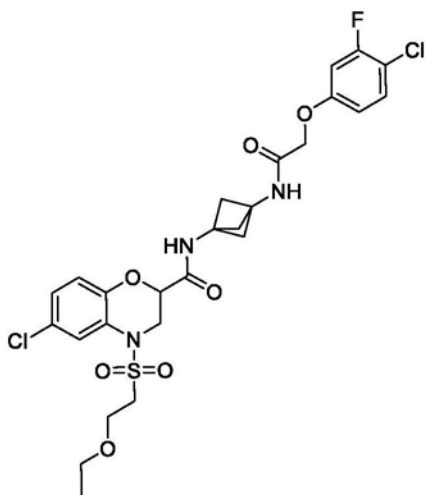


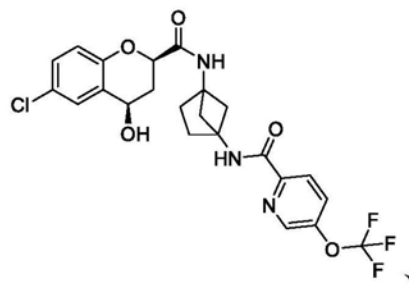
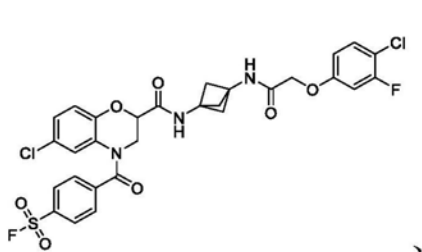
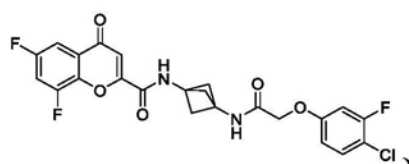
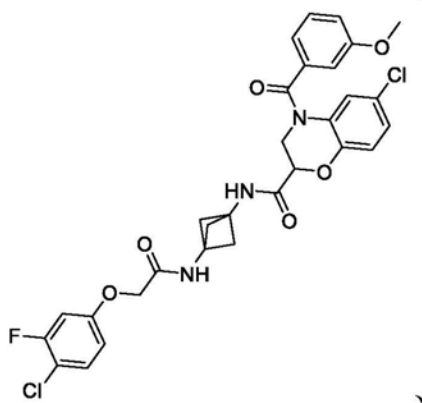
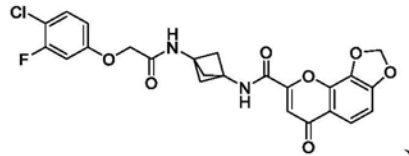
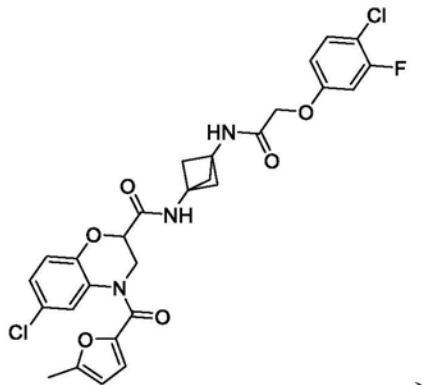
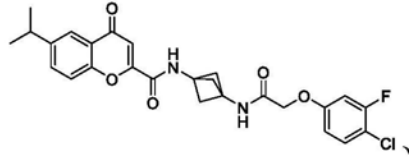
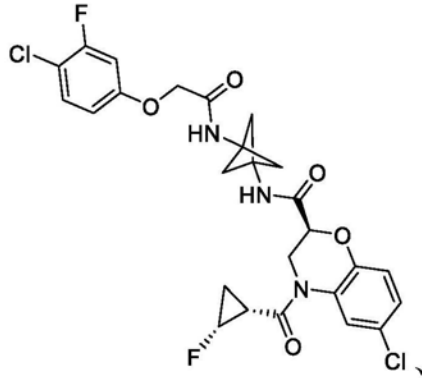
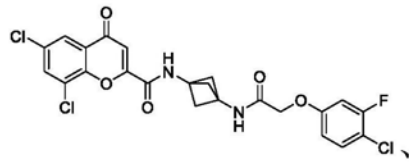
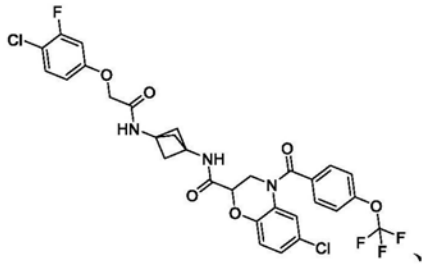


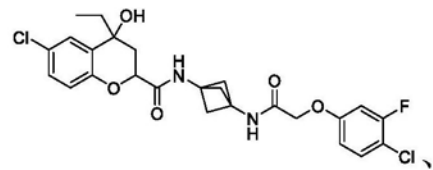
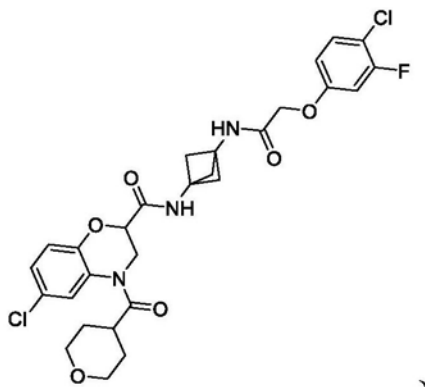
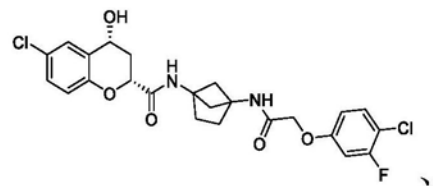
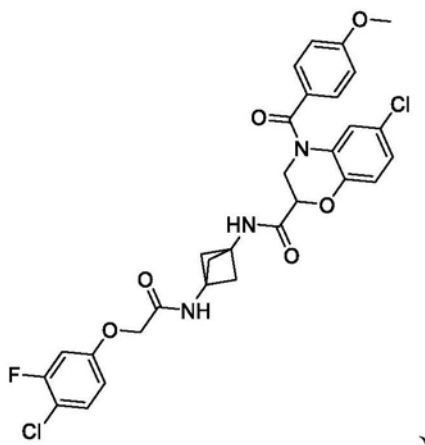
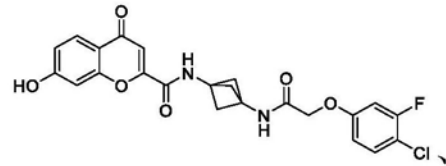
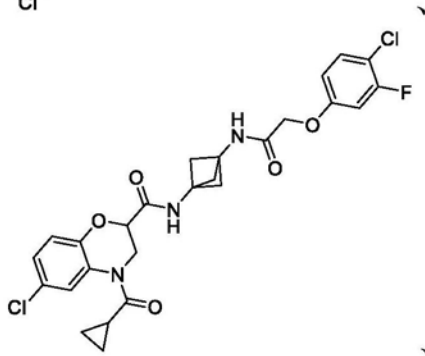
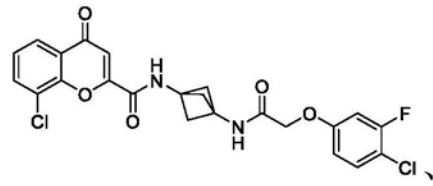
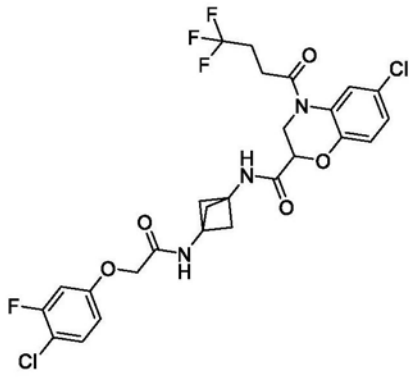


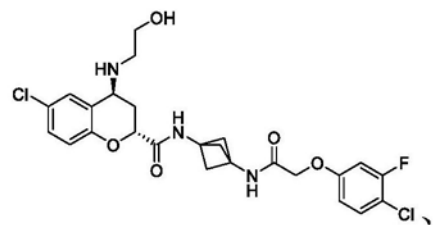
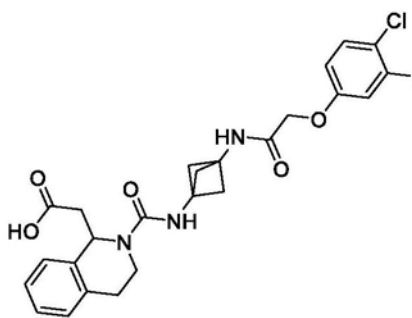
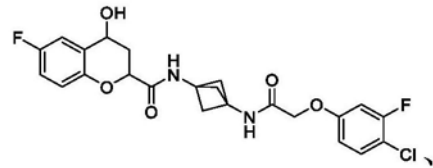
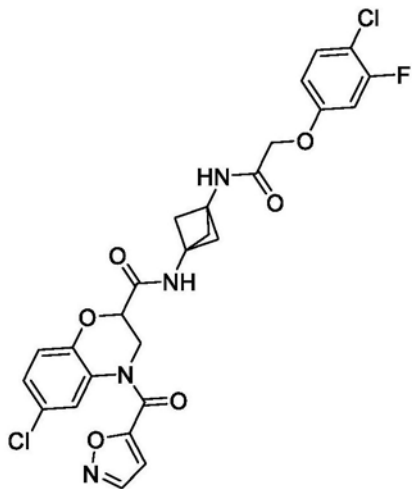
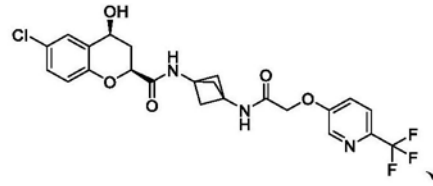
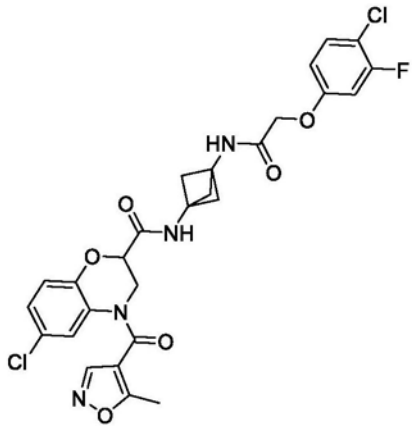
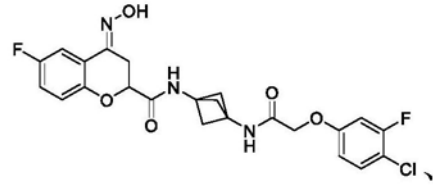
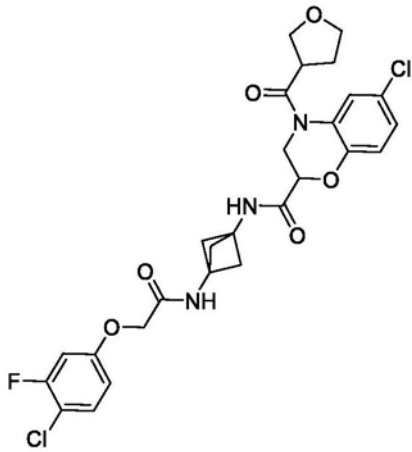


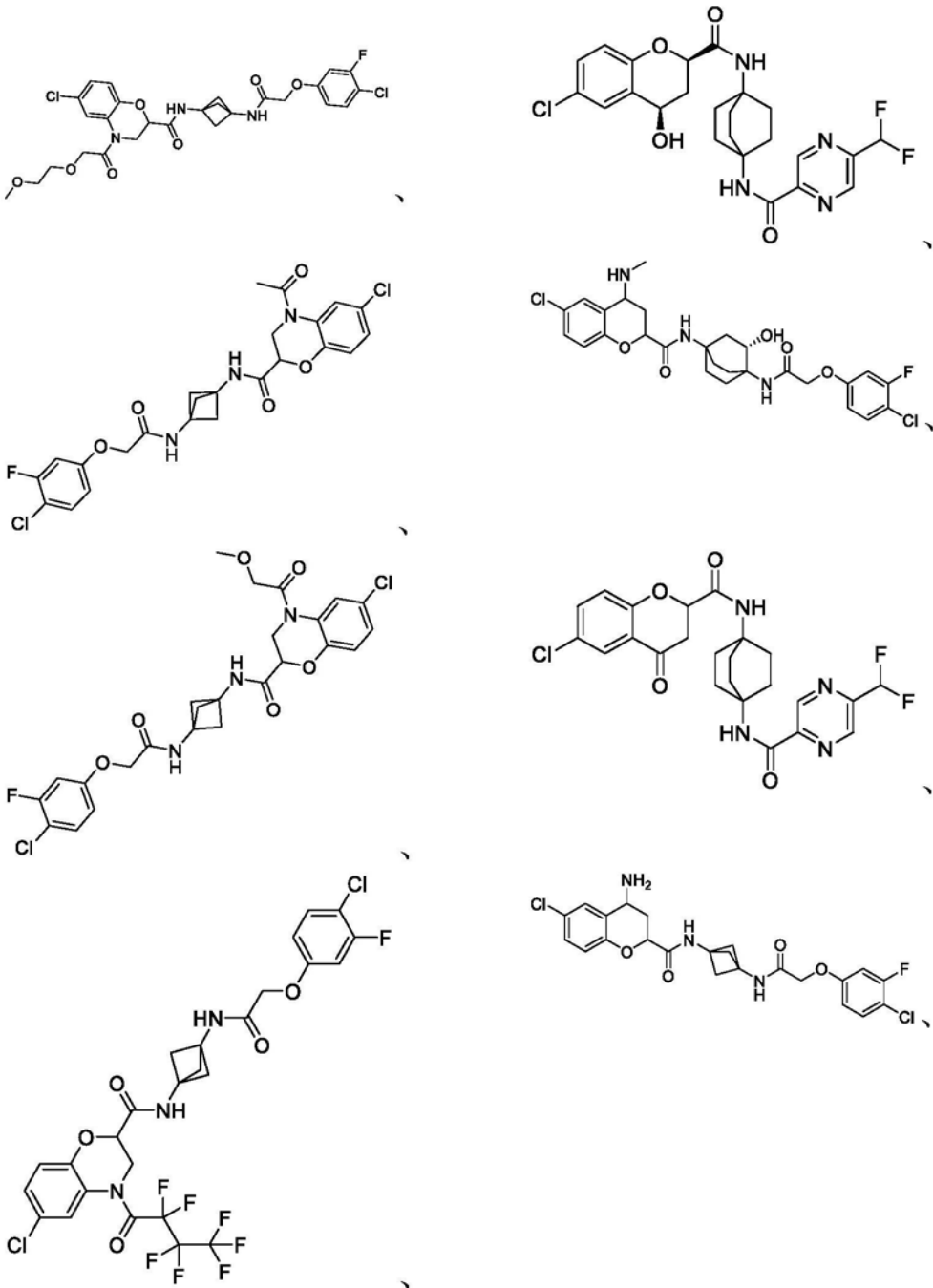


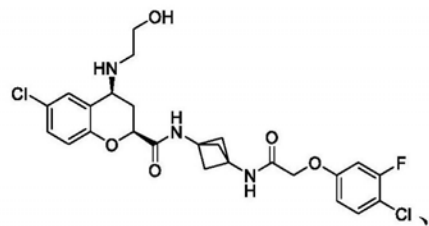
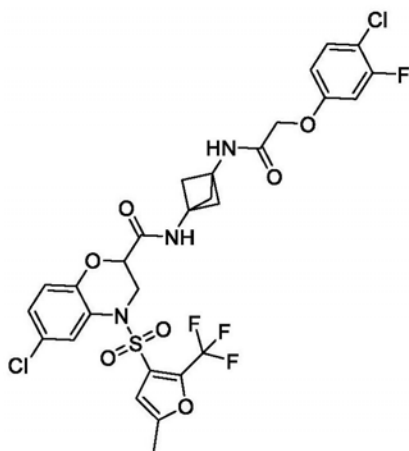
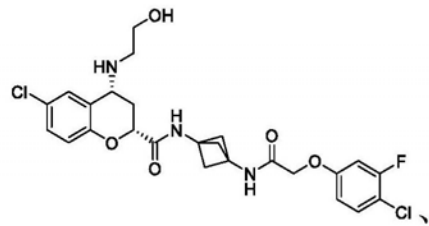
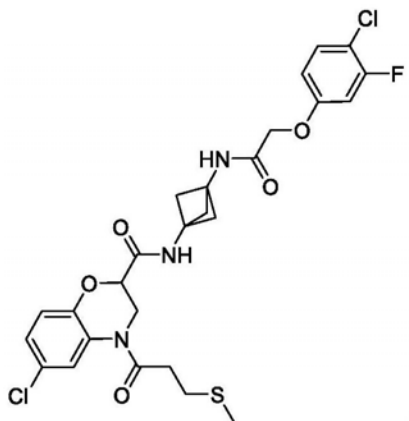
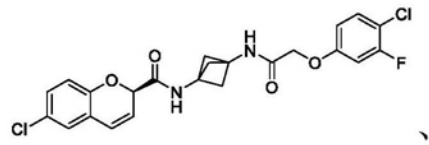
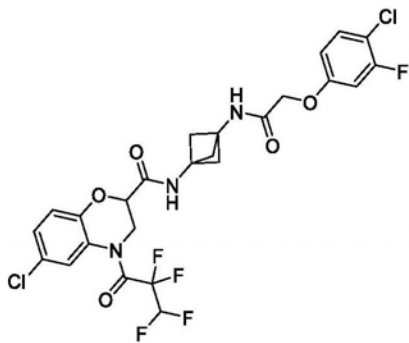
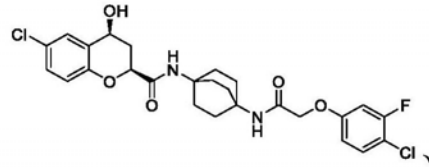
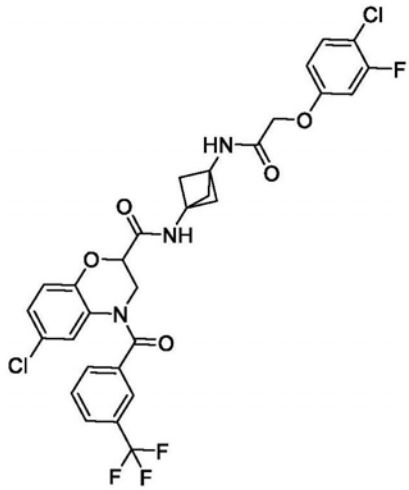


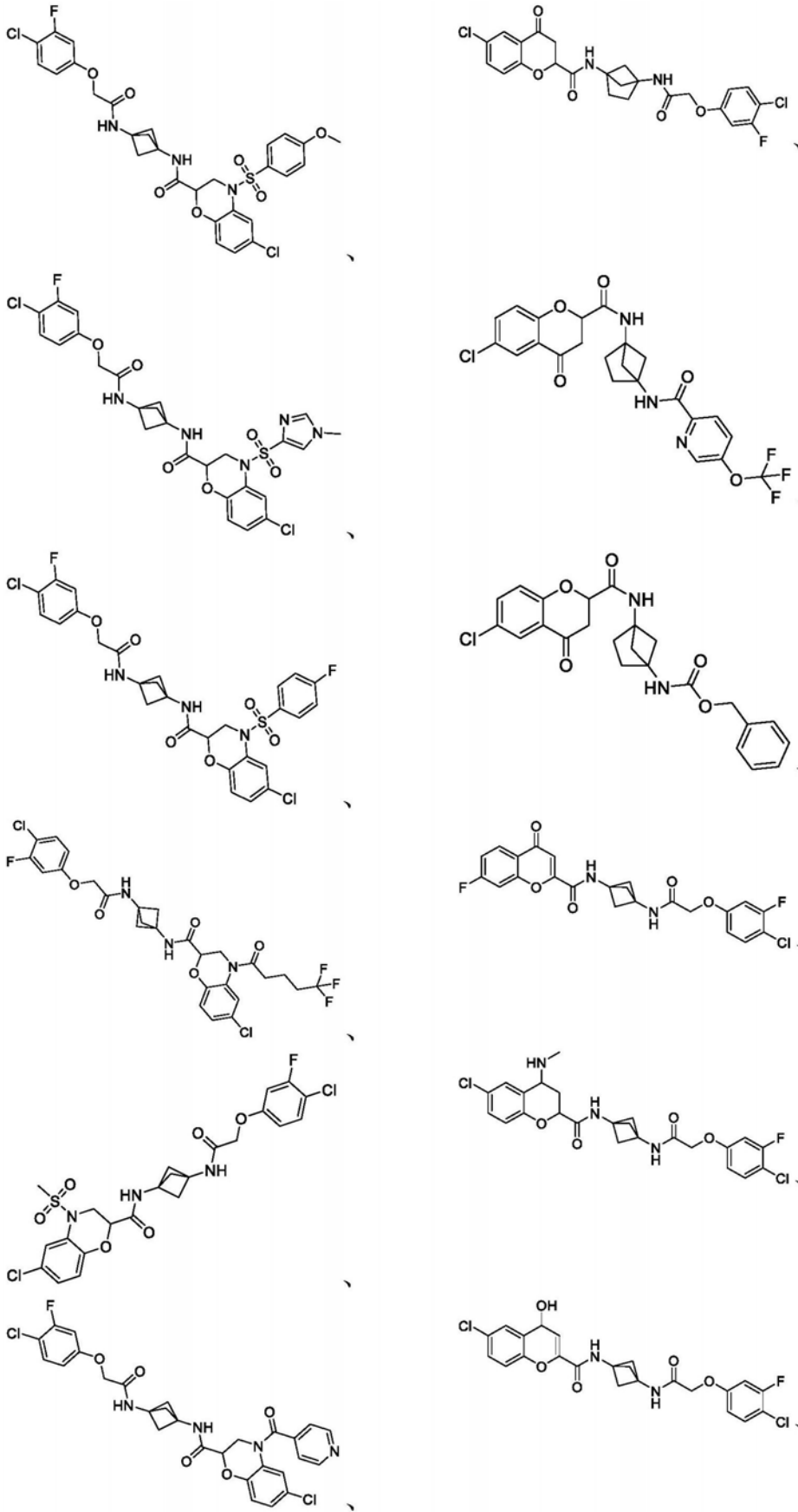


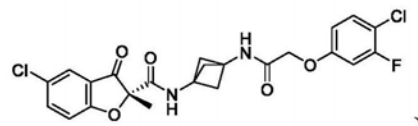
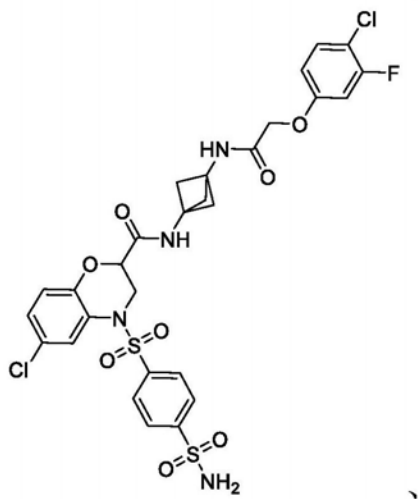
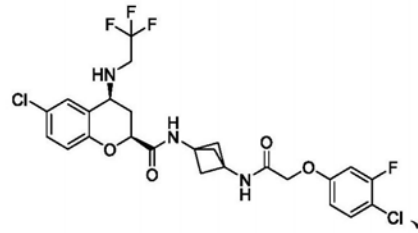
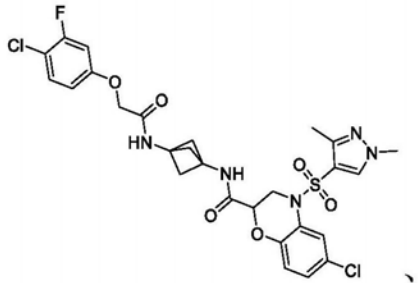
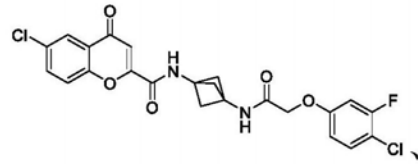
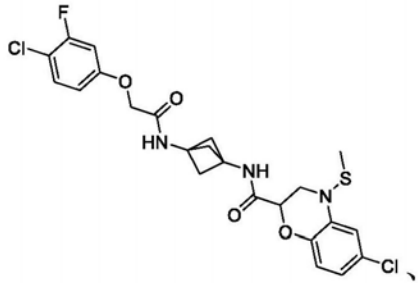
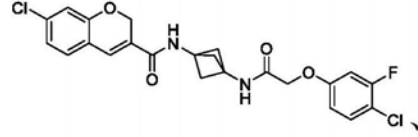
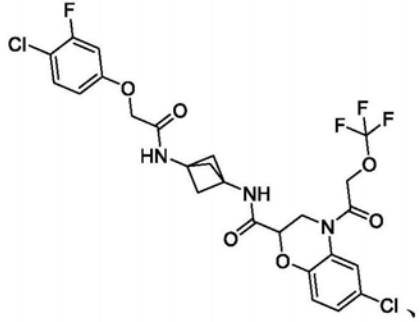
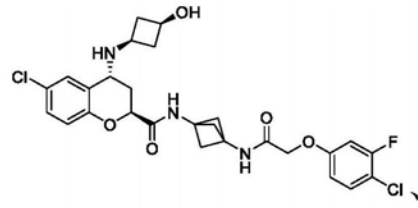
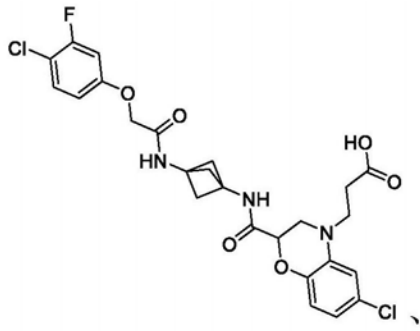


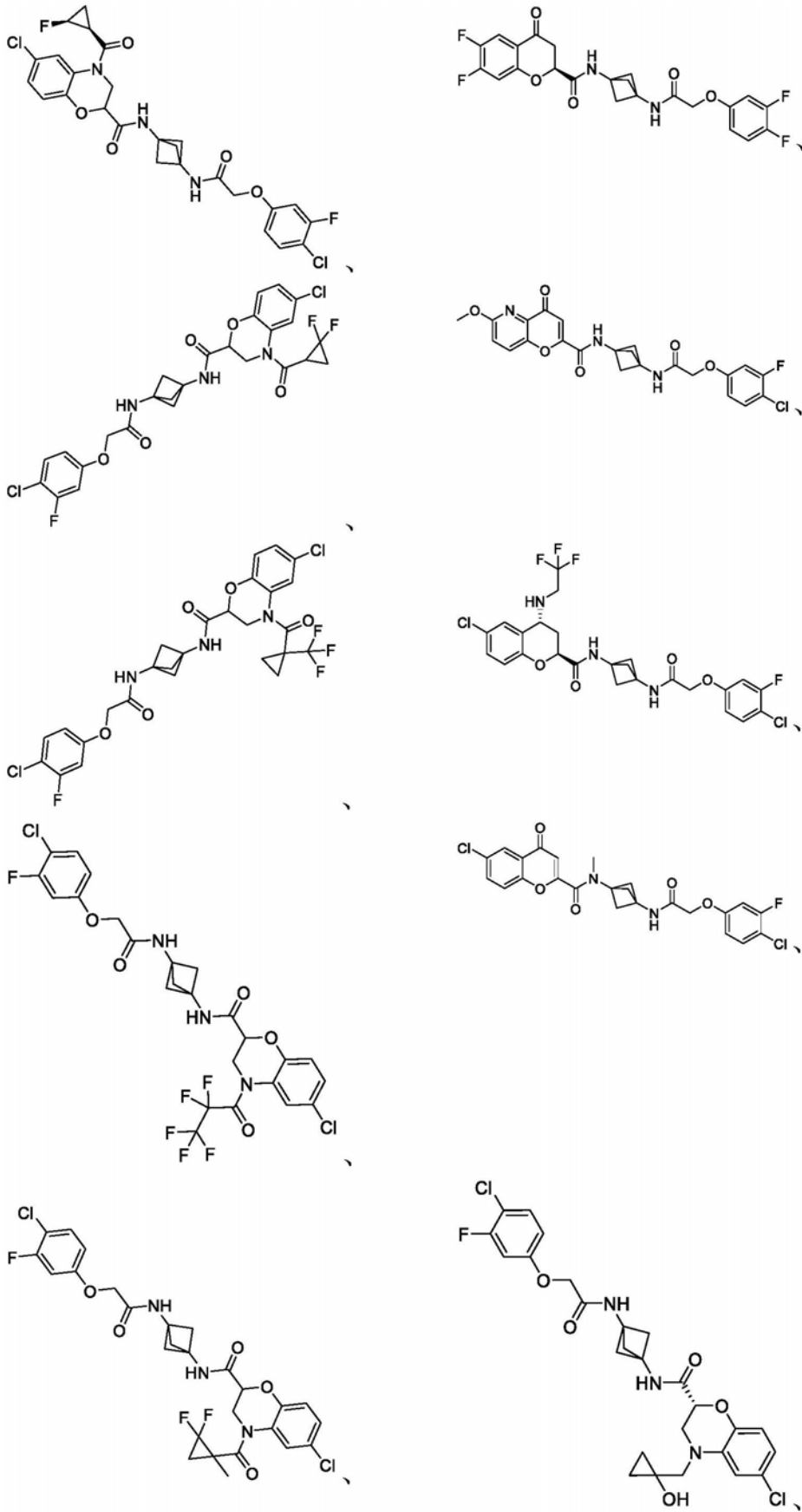


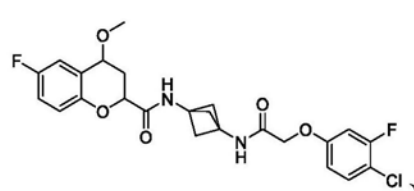
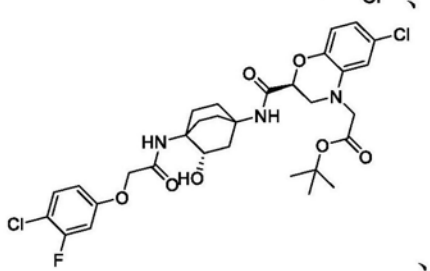
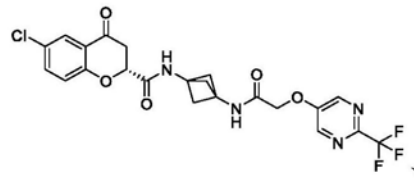
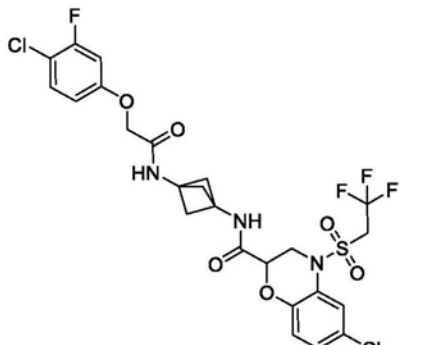
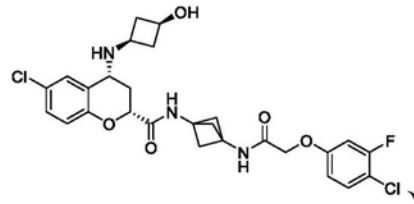
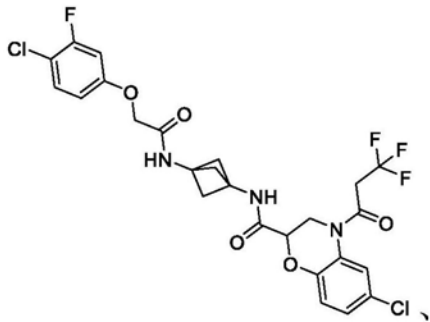
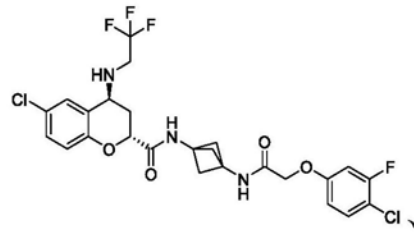
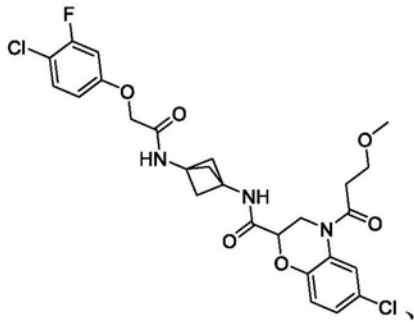
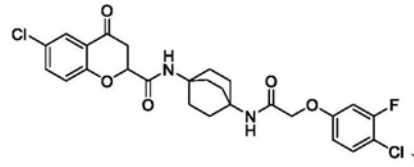
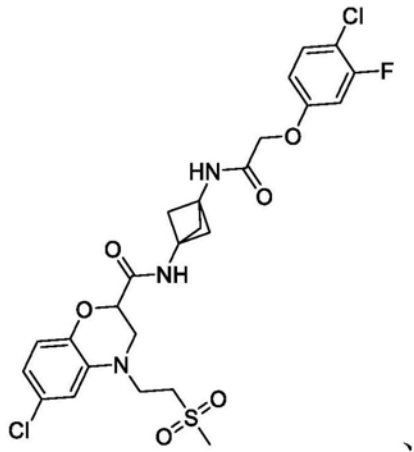


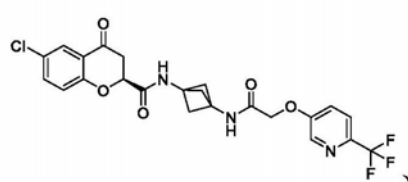
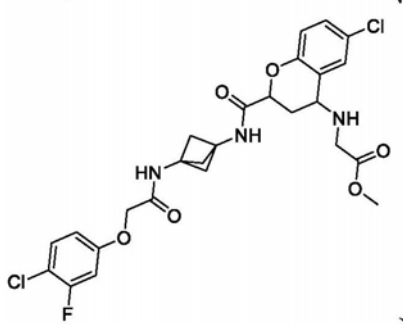
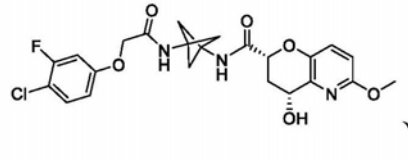
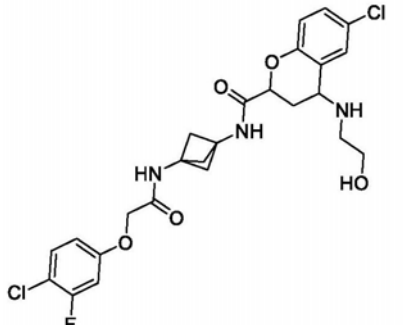
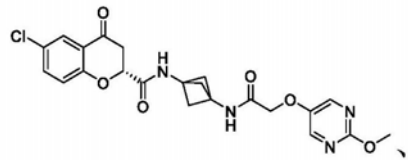
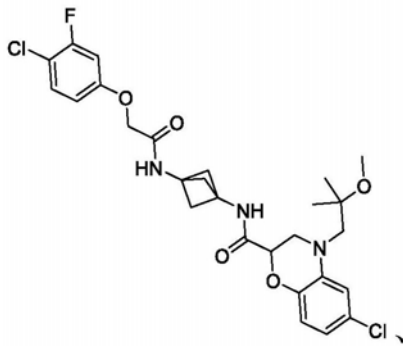
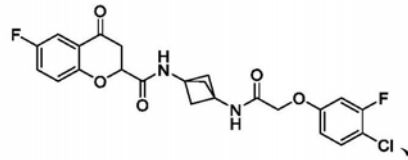
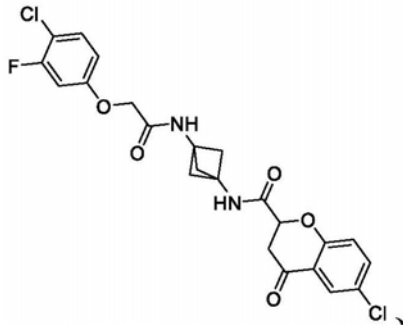
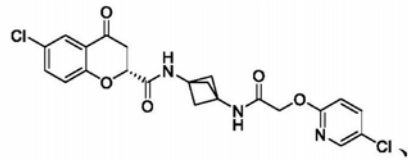
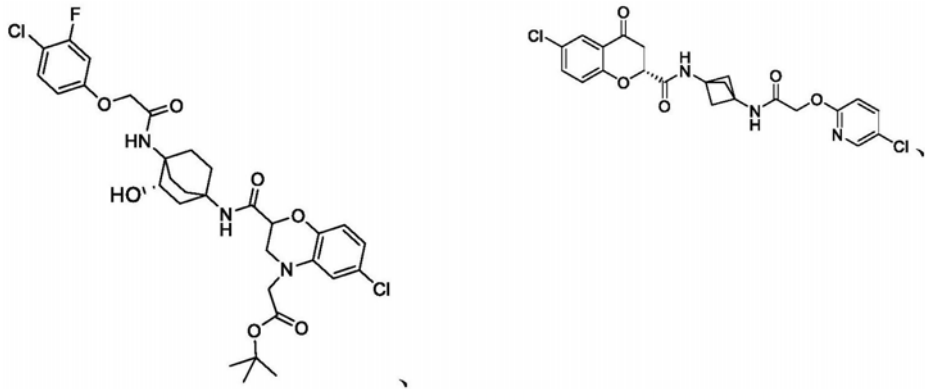


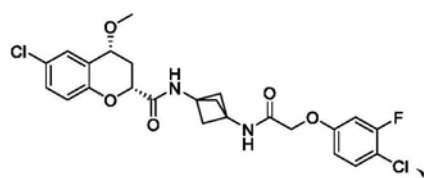
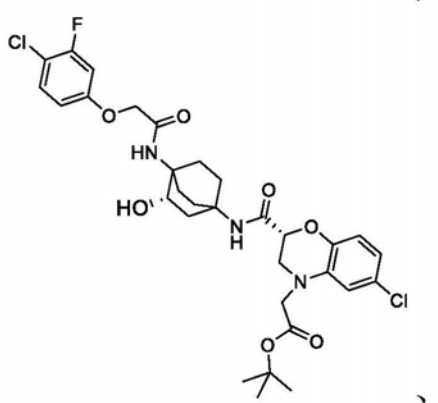
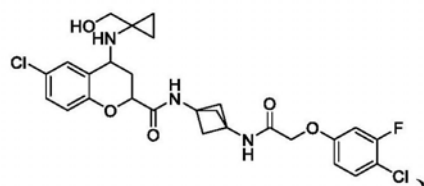
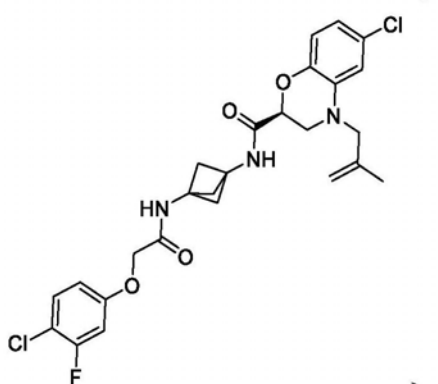
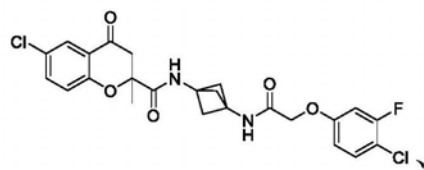
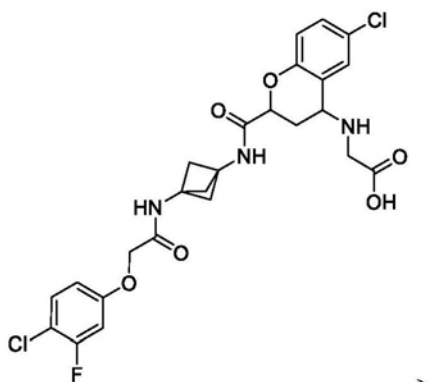
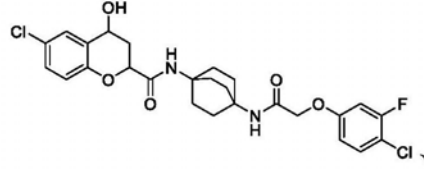
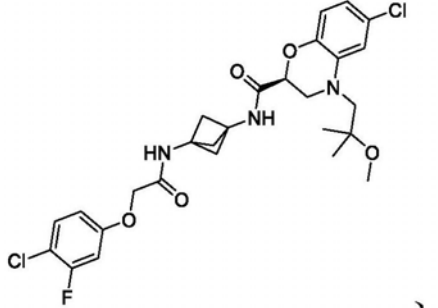
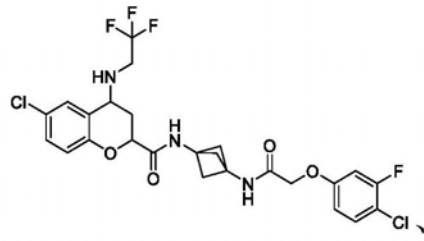
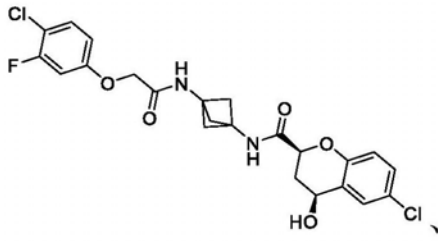


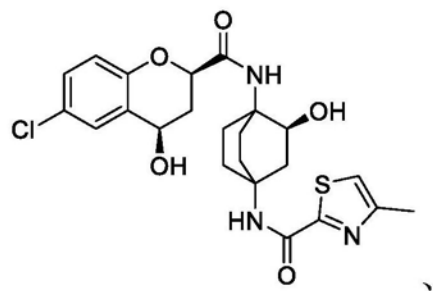
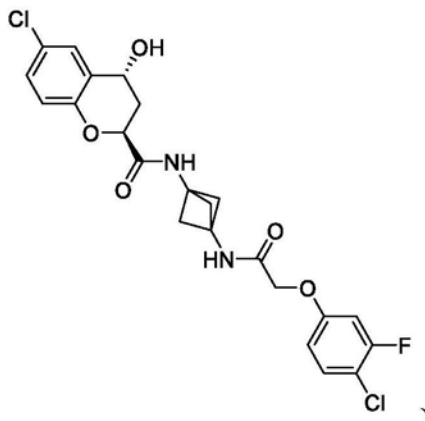
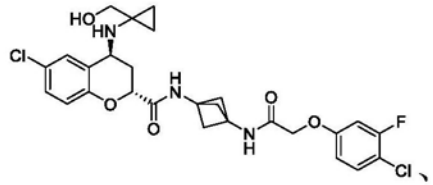
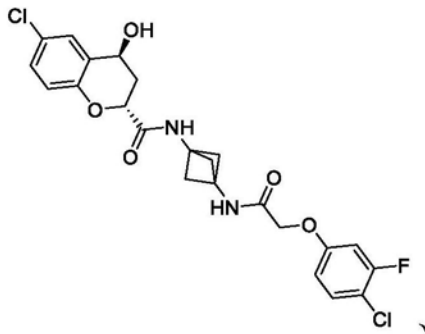
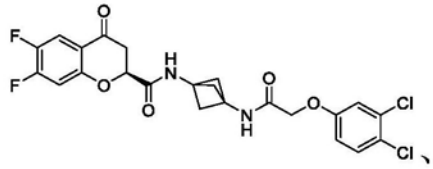
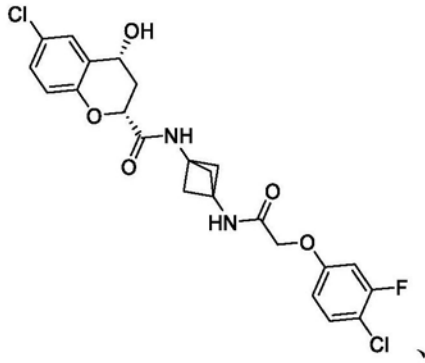
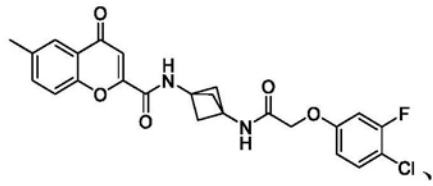
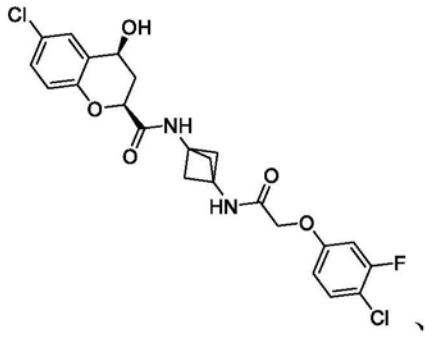


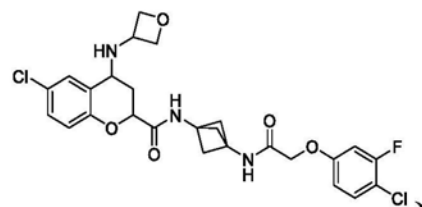
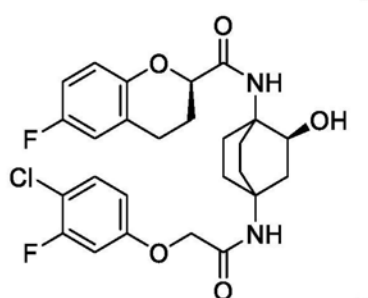
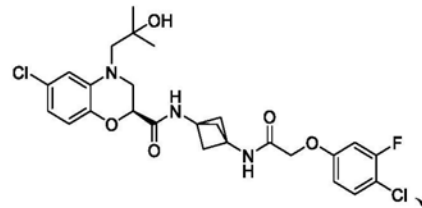
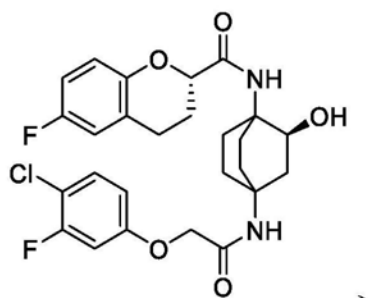
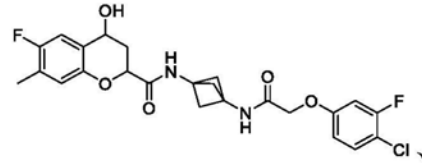
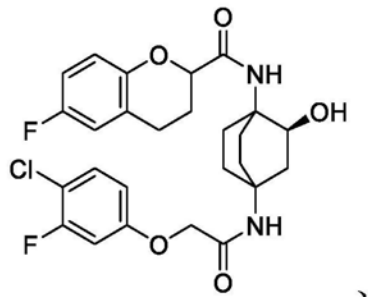
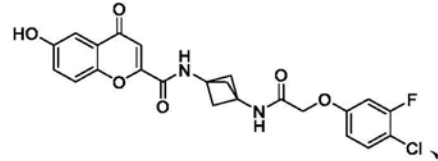
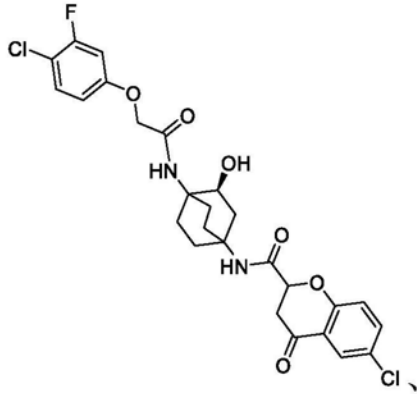
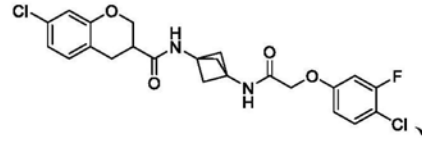
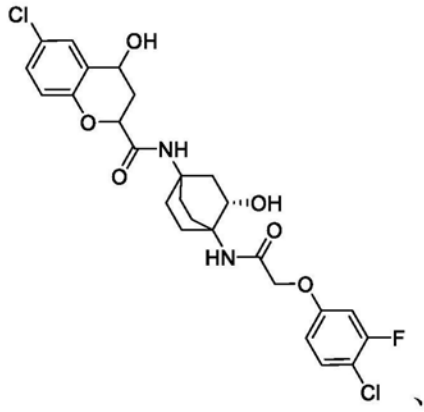


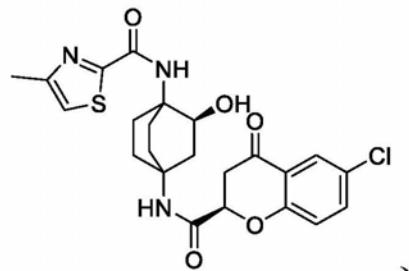
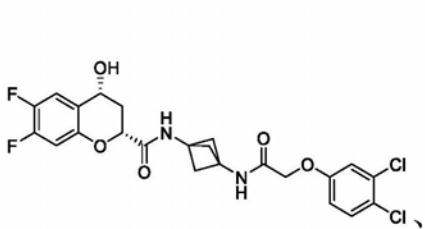
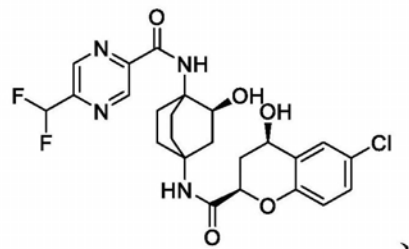
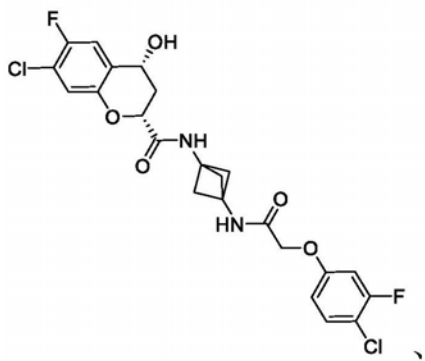
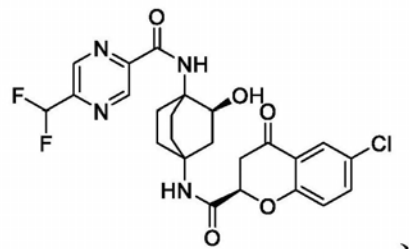
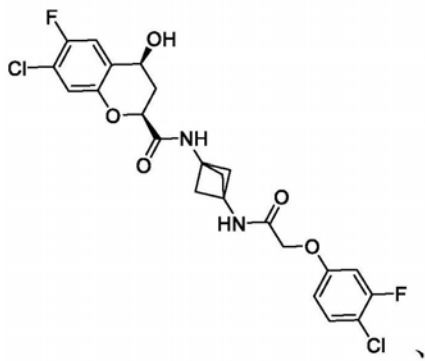
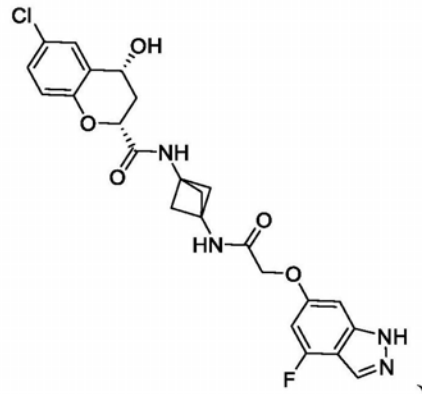
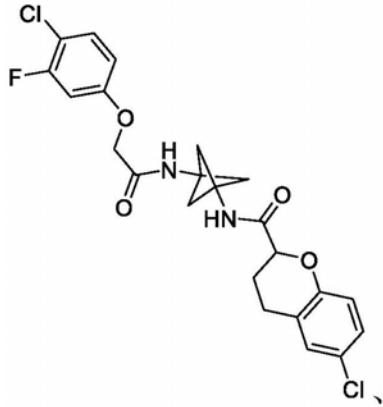
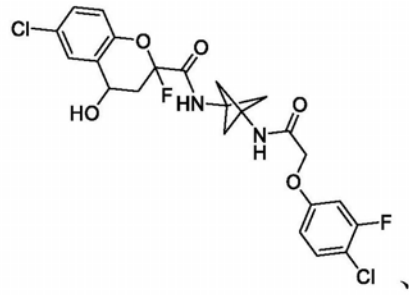
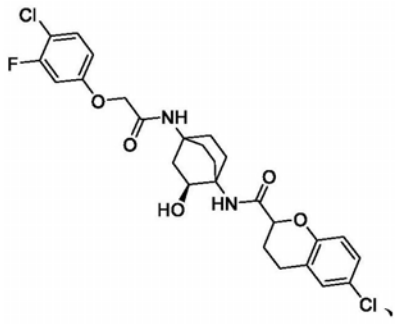


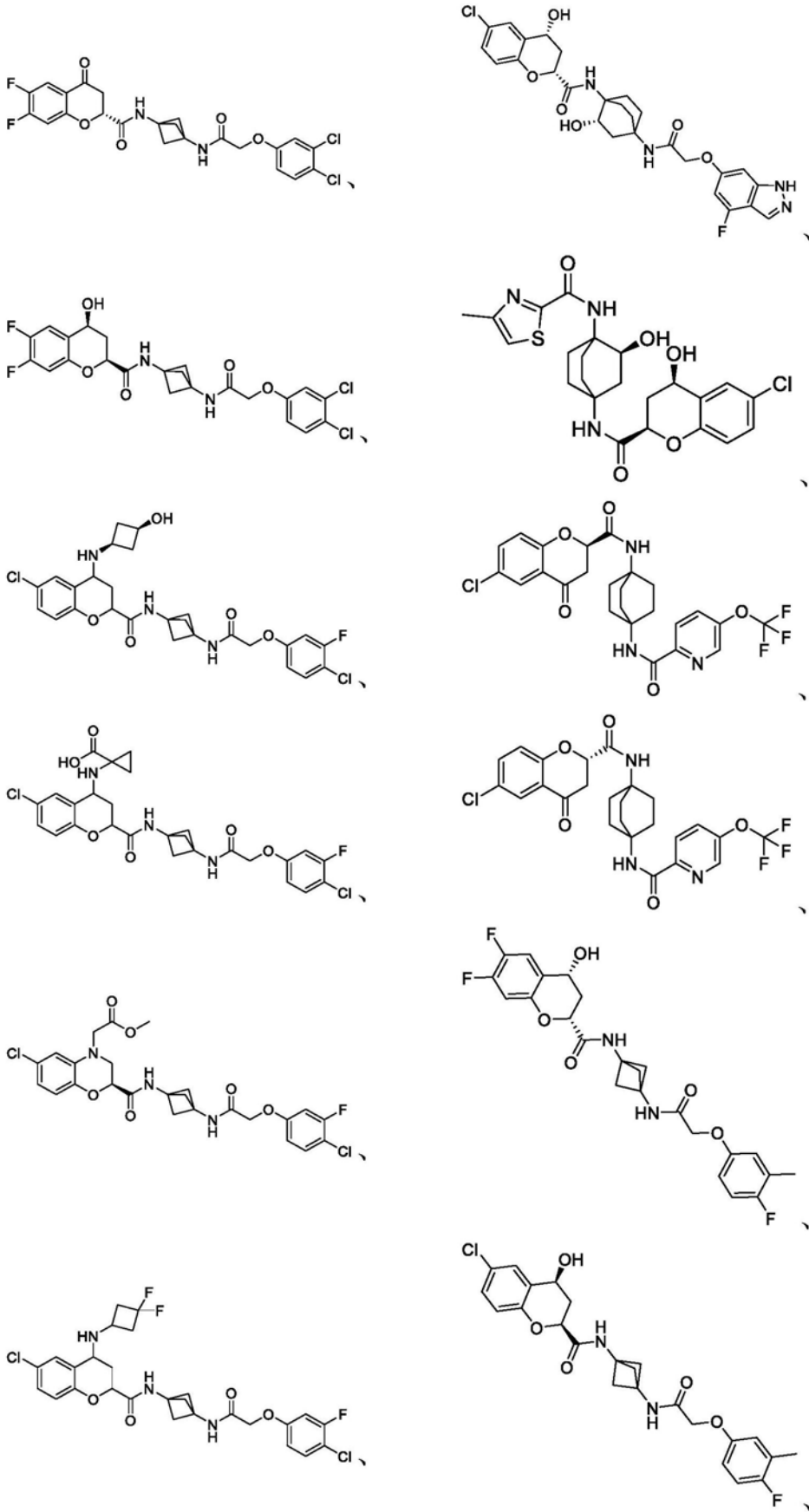


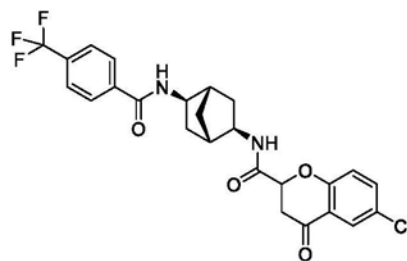
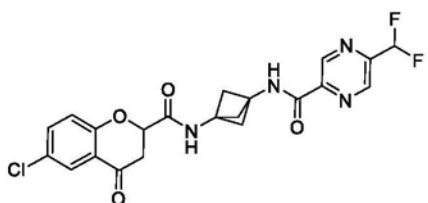
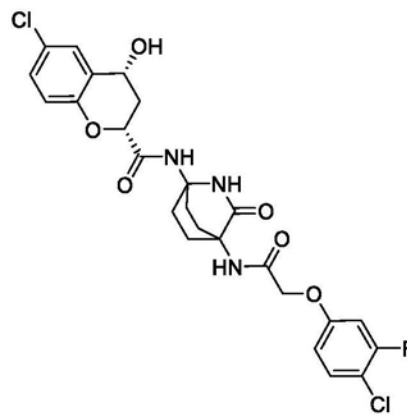
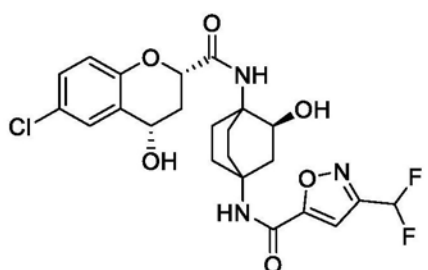
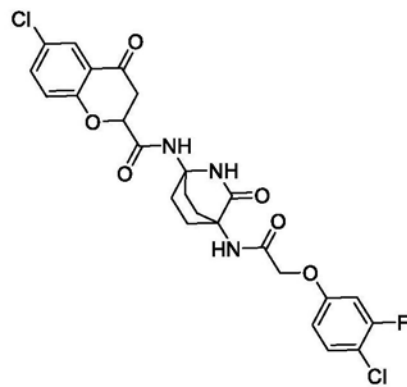
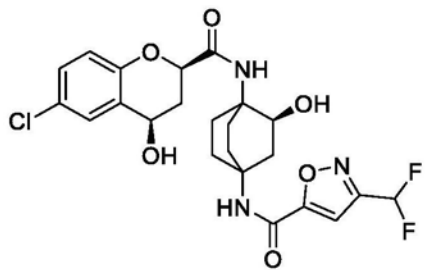
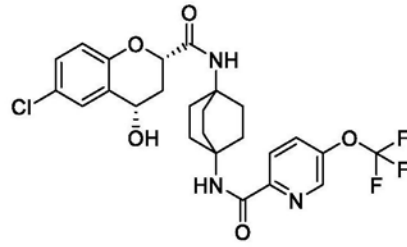
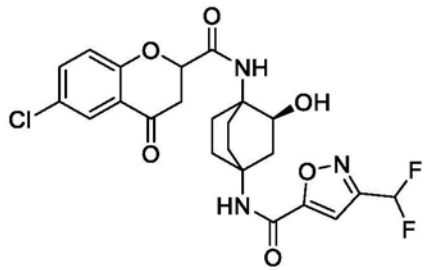
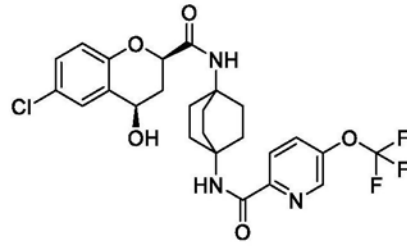
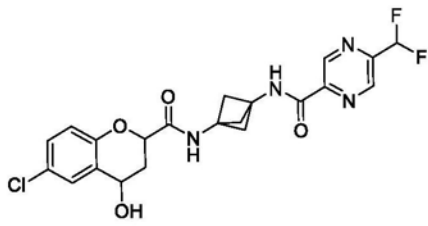


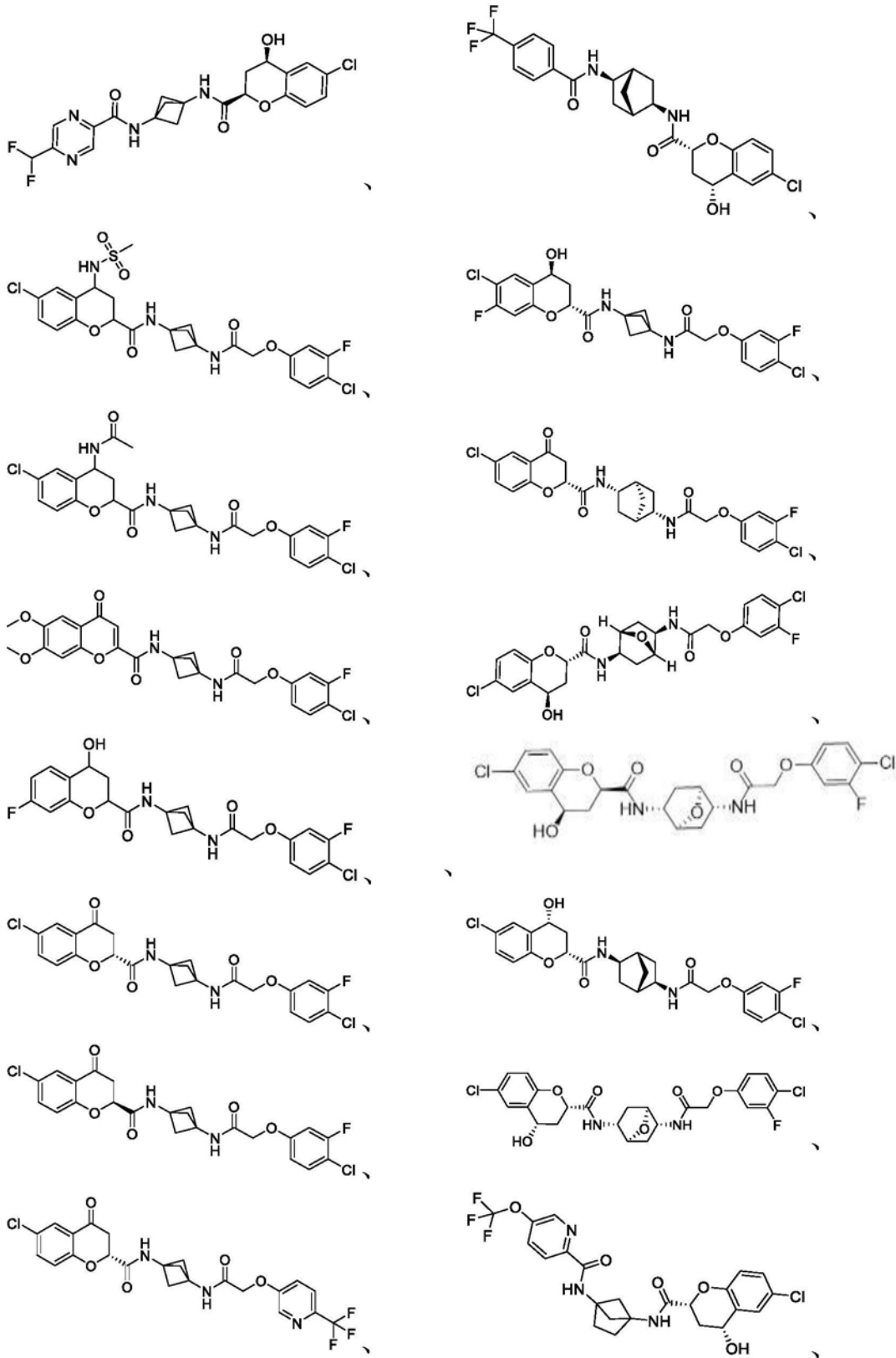


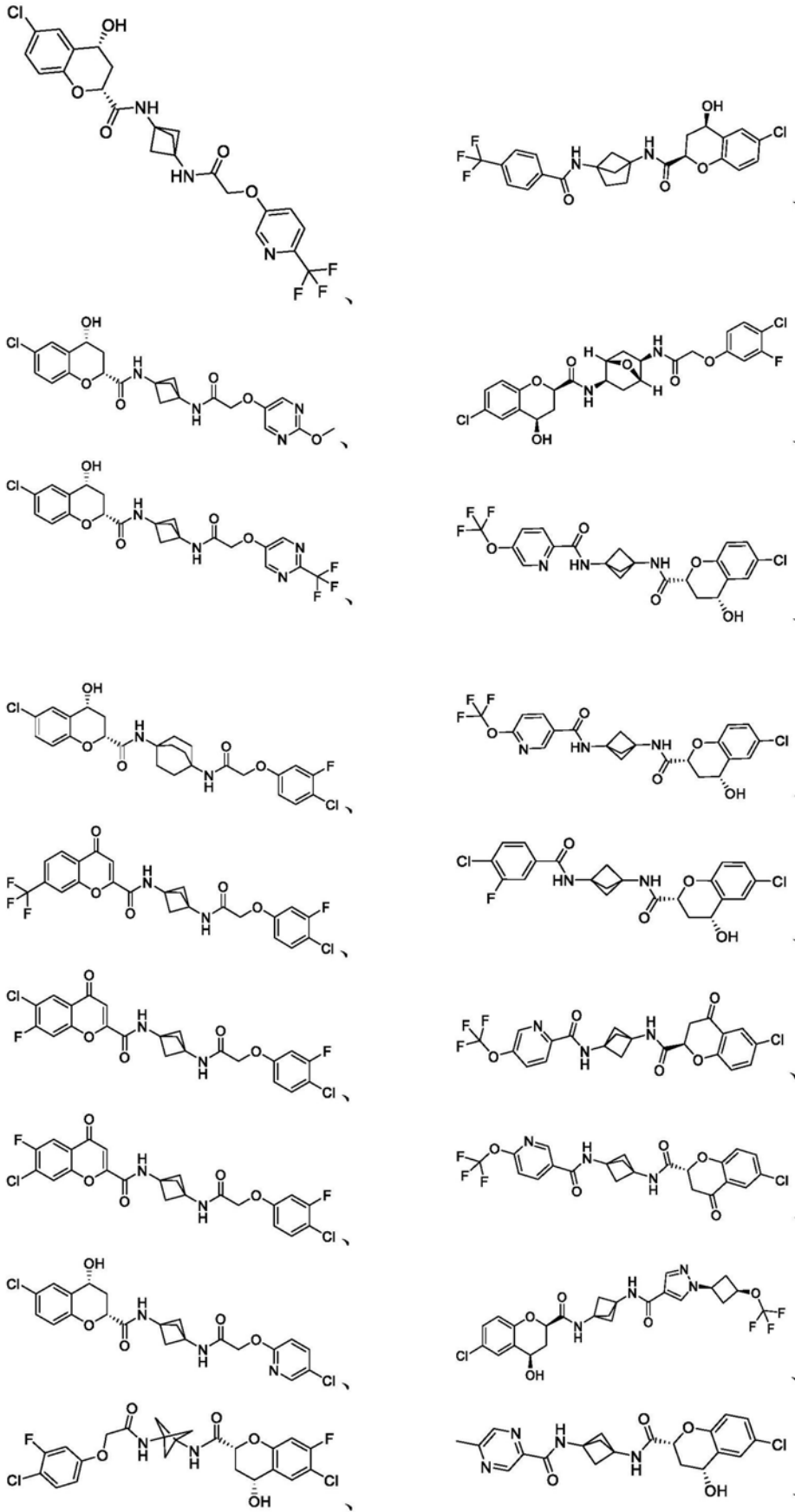


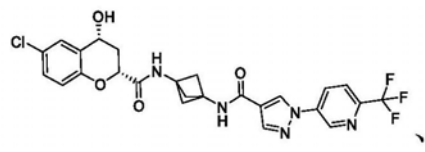
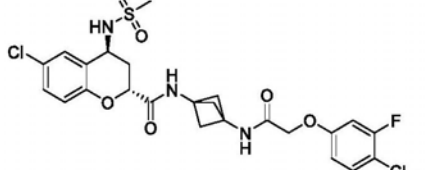
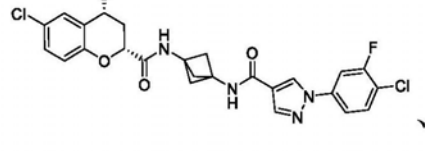
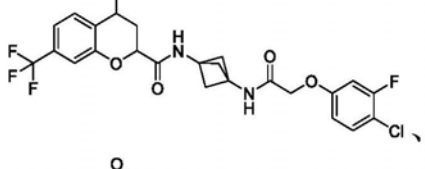
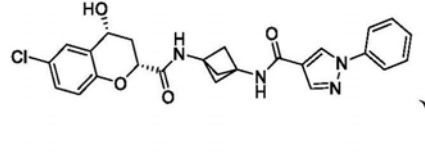
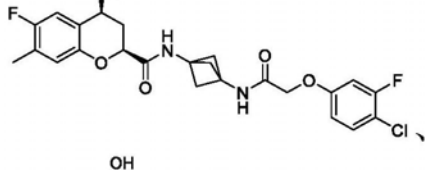
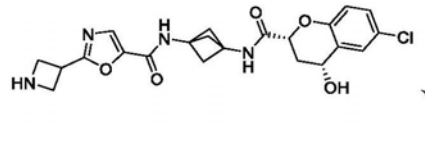
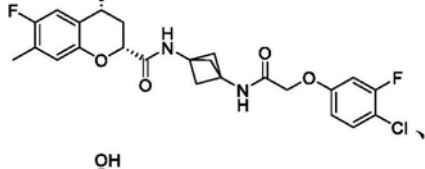
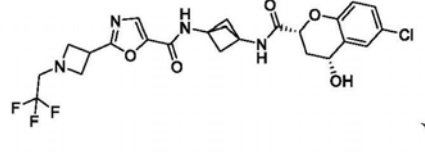
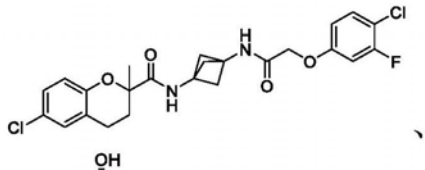
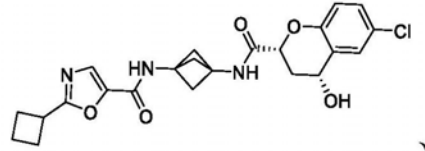
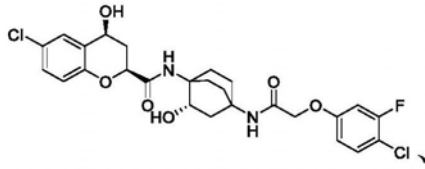
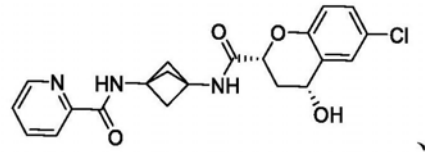
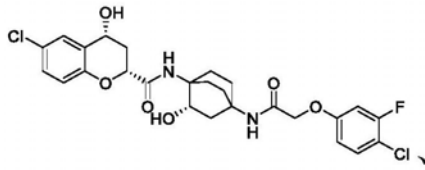
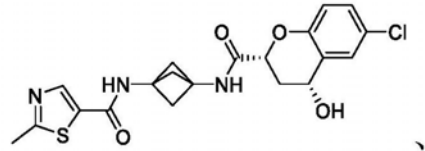
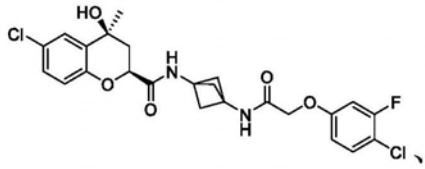
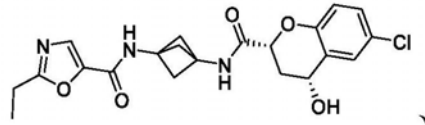
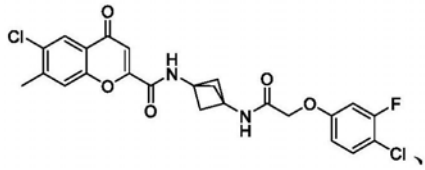
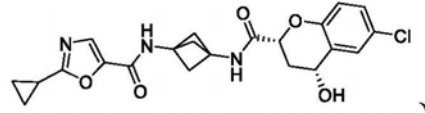
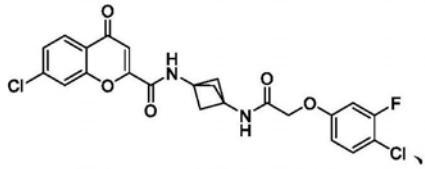


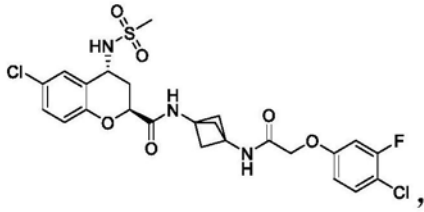












和其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

67. 一种药学上可接受的组合物,所述组合物包含权利要求1-66中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

68. 一种治疗有需要的患者的神经退行性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤疾病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾脏疾病、听力损失疾患、眼部疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或线粒体疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

69. 如权利要求68所述的方法,其中所述神经退行性疾病包括脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘形成低下或脱髓鞘性疾病、智力障碍综合征、认知障碍、神经胶质细胞功能障碍或脑损伤。

70. 如权利要求68或69中任一项所述的方法,其中所述神经退行性疾病包括白质消融性疾病、伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、克雅病、额颞叶痴呆、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、亨廷顿病、痴呆、库鲁病、多发性硬化、帕金森病或朊病毒病。

71. 如权利要求68-70中任一项所述的方法,其中所述神经退行性疾病包括白质消融性疾病。

72. 如权利要求68所述的方法,其中所述癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌。

73. 如权利要求68所述的方法,其中所述炎性疾病包括手术后认知功能障碍、关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、干燥综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、类肉瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、艾迪生病、白癜风、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、类肉瘤病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

74. 如权利要求68所述的方法,其中所述肌肉骨骼疾病包括肌营养不良症、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、进行性脊髓延髓性肌萎缩、脊髓痉挛、脊髓性肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马查多-约瑟夫病、痉挛肌束震颤综合征、弗雷德里希共济失调、肌肉消耗性疾病、包涵体肌病、运动神经元病或瘫痪。

75. 如权利要求68所述的组合物,其中所述代谢性疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病、苯丙酮尿症、增殖性视网膜病变或科恩斯-塞尔病。

76. 如权利要求68所述的方法,其中所述线粒体疾病与线粒体功能障碍、一种或多种线

粒体蛋白质突变或一种或多种线粒体DNA突变相关或由其导致。

77. 如权利要求68或76所述的方法,其中所述线粒体疾病是线粒体肌病。

78. 如权利要求68和76-77中任一项所述的方法,其中所述线粒体疾病选自自由以下组成的组:巴斯综合征、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、科恩斯-塞尔综合征(KSS)、利氏综合征(例如MILS或母系遗传利氏综合征)、线粒体DNA缺失综合征(MDDS,例如阿尔佩斯综合征)、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和中风样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病变、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯氏遗传性视神经病变(LHON)和皮尔逊综合征。

79. 如权利要求68所述的方法,其中所述自身免疫性疾病选自自由以下组成的组:弛缓不能、艾迪生病、成人斯蒂尔病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂质综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经机能异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病变(AMAN)、巴洛病、白塞病、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔曼病(CD)、乳糜泻、查加斯病、慢性发炎性脱髓鞘型多发性神经病变(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、查格-施特劳斯综合征(CSS)或嗜酸细胞性肉芽肿病(EGPA)、瘢痕性类天疱疮、科根综合征、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST综合征、克罗恩病、疱疹性皮炎、皮炎、德维克氏病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒氏综合征、子宫内膜异位症、嗜酸细胞性食管炎(EoE)、嗜酸细胞性筋膜炎、结节性红斑、原发性混合型冷球蛋白血症、埃文斯综合征、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞性动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征、肉芽肿伴多血管炎、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨诺-许兰紫癜(HSP)、妊娠性疱疹或妊娠性类天疱疮(PG)、化脓性汗腺炎(HS)(反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病变、IgG4相关的硬化性疾病、免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、包涵体肌炎(IBM)、间质性膀胱炎(IC)、青少年关节炎、青少年糖尿病(1型糖尿病)、青少年肌炎(JM)、川崎病、兰伯特-伊顿综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线性IgA病(LAD)、狼疮、慢性莱姆病、梅尼埃氏病、显微镜下多血管炎(MPA)、混合性结缔组织疾病(MCTD)、莫伦氏溃疡、穆夏-哈伯曼病、多灶性运动神经病变(MMN)或MMNCB、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、中性粒细胞减少症、眼部瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿症(PR)、PANDAS、副赘瘤性小脑变性(PCD)、阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)、帕罗综合征、睫状体扁平部炎(周边葡萄膜炎)、帕森-特纳综合征、天疱疮、外周神经病变、静脉周围性脑脊髓炎、恶性贫血(PA)、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型多腺性综合征、II型多腺性综合征、III型多腺性综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、纯红细胞再生障碍(PRCA)、坏疽性脓皮病、雷诺氏现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多发性软骨炎、不宁腿综合征(RLS)、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、类肉瘤病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、干燥综合征、精液和睾丸自身免疫性、僵人综合征(SPS)、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克氏综合征、交感性眼炎(SO)、高安氏动脉炎、颞动脉炎/巨细胞性动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、妥洛沙-韩特综合征

(THS)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎(UC)、未分化结缔组织病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、伏格特-小柳-原田病和韦格纳氏肉芽肿病(或肉芽肿伴多血管炎(GPA))。

80. 如权利要求68所述的方法,其中所述病毒感染选自由以下组成的组:流行性感、人类免疫缺陷病毒(HIV)和疱疹。

81. 如权利要求68所述的方法,其中所述皮肤疾病选自由以下组成的组:痤疮、斑秃、基底细胞癌、鲍温病、先天性红细胞生成性卟啉症、接触性皮炎、达里埃氏病、播散性浅表光化性汗孔角化症、营养不良型大疱性表皮松解症、湿疹(特应性湿疹)、乳腺外佩吉特氏病、单纯型大疱性表皮松解症、红细胞生成性原卟啉症、指(趾)甲的真菌感染、黑利-黑利病、单纯型疱疹、化脓性汗腺炎、多毛症、多汗症、鱼鳞癣、脓疱病、瘢痕疙瘩、毛角化病、扁平苔藓、硬化性苔藓、黑色素瘤、黑皮病、粘膜类天疱疮、类天疱疮、寻常天疱疮、苔藓样糠疹、毛发红糠疹、足跖疣(疣)、多形性日光疹、牛皮癣、斑块状牛皮癣、坏疽性脓皮病、酒渣鼻、疥疮、硬皮病、带状疱疹、鳞状细胞癌、斯威特氏综合征、荨麻疹和血管性水肿和白癜风。

82. 如权利要求68所述的方法,其中所述纤维化疾病选自由以下组成的组:粘连性肩关节囊炎、动脉僵硬、关节纤维化、心房纤维化、心脏纤维化、硬化、先天性肝纤维化、克罗恩病、囊性纤维化、杜普伊特伦氏挛缩、心肌内膜纤维化、胶质瘢痕、丙型肝炎、肥厚性心肌病、过敏性肺炎、特发性肺纤维化、特发性间质性肺炎、间质性肺病、瘢痕疙瘩、纵膈纤维化、骨髓纤维化、肾源性系统性纤维化、非酒精性脂肪肝病、陈旧性心肌梗塞、佩罗尼氏病、尘肺症、肺炎、进行性大块纤维化、肺纤维化、辐射诱发的肺损伤、腹膜后纤维化、硬皮病/系统性硬化、硅肺病和心室重塑。

83. 如权利要求68所述的方法,其中所述血红蛋白疾病选自由以下组成的组:“显性” β -地中海贫血、获得性(毒性)高铁血红蛋白血症、碳氧血红蛋白血症、先天性亨氏小体溶血性贫血、HbH病、HbS/ β -地中海贫血、HbE/ β -地中海贫血、HbSC病、纯合型 α^+ -地中海贫血(α^0 -地中海贫血的表型)、巴氏血红蛋白胎儿水肿、镰状细胞贫血/疾病、镰状细胞性状、镰状 β -地中海贫血病、 α^+ -地中海贫血、 α^0 -地中海贫血、与骨髓发育不良综合征相关的 α -地中海贫血、 α -地中海贫血伴智力迟钝综合征(ATR)、 β^0 -地中海贫血、 β^+ -地中海贫血、 δ -地中海贫血、 γ -地中海贫血、重度 β -地中海贫血、中度 β -地中海贫血、 $\delta\beta$ -地中海贫血和 $\epsilon\gamma\delta\beta$ -地中海贫血。

84. 如权利要求68所述的方法,其中所述肾脏疾病选自由以下组成的组:阿博赫登-考夫曼-利尼亚克综合征(肾病性胱氨酸症)、腹腔间隔室综合征、乙酰氨酚诱发的肾毒性、急性肾衰竭/急性肾损伤、急性大叶性肾病、急性磷酸盐肾病变、急性肾小管坏死、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶缺乏症、腺病毒肾炎、阿拉杰里综合征、奥尔波特综合征、淀粉样变性、与心内膜炎和其他感染相关的ANCA血管炎、血管肌脂肪瘤、镇痛药性肾病变、神经性厌食症性肾病、血管收缩肽抗体和局灶节段性肾小球硬化、抗磷脂质综合征、抗TNF- α 疗法相关的肾小球肾炎、APOL1突变、表观盐皮质激素过多综合征、马兜铃酸肾病变、中草药肾病变、巴尔干半岛地方性肾病变、泌尿道动静脉畸形和痿、常染色体显性低钙血症、巴尔得-别德尔综合征、巴特综合征、浴盐和急性肾损伤、嗜啤酒癖、甜菜尿、 β -地中海贫血肾病、胆汁管型肾病变、自体肾BK多瘤病毒肾病变、膀胱破裂、膀胱括约肌协同失调、膀胱填塞、跨界肾病变、波旁病毒和急性肾损伤、燃烧式甘蔗收割型急性肾功能障碍、Byetta肾衰竭、C1q肾病变、C3肾小球病变、C3肾小球病变伴单克隆丙种球蛋白病、C4肾小球病变、钙调神经磷酸酶抑制剂肾

毒性、苍术昔中毒、大麻素剧吐急性肾衰竭、心肾综合征、卡非佐米诱发的肾损伤、CFHR5肾病变、恰克-马里-杜斯病伴肾小球病变、中草药肾毒性、樱桃浓缩物急性肾损伤、胆固醇栓塞、查格-施特劳斯综合征、乳糜尿、纤毛病变、可卡因性肾病、冷利尿、粘菌素肾毒性、胶原纤维性肾小球病变、塌陷性肾小球病变、与CMV相关的塌陷性肾小球病变、联合抗反转录病毒(cART)相关性肾病变、先天性肾脏和泌尿道畸形(CAKUT)、先天性肾病综合征、充血性肾衰竭、锥形骨骺肾病综合征(Mainzer-Saldino综合征或Saldino-Mainzer病)、显影剂肾病变、硫酸铜中毒、皮质坏死、克唑替尼相关的急性肾损伤、晶体型冷球蛋白血症、冷球蛋白血症、晶体球蛋白诱发的肾病变、晶体诱发的急性肾损伤、晶体储备性组织细胞增生症、获得性囊性肾病、胱氨酸尿、达沙替尼诱发的肾病变范围蛋白尿、致密沉积物病(2型MPGN)、登特病(X连锁隐性肾石病)、DHA结晶肾病变、透析失衡综合征、糖尿病和糖尿病性肾病、糖尿病尿崩症、膳食补充剂肾衰竭、弥漫性系膜硬化、利尿、缅甸臭豆中毒(臭豆果毒症)、唐氏综合征性肾病、药物滥用性肾病、重复输尿管、EAST综合征、伊波拉病性肾病、异位肾、异位输尿管、水肿、肿胀、埃德海姆-切斯特病、法布里病、家族性低尿钙性高钙血症、范可尼综合征、弗雷泽综合征、纤连蛋白肾小球病变、原纤维性肾小球肾炎和免疫触须样肾小球病变、弗雷利综合征、体液过多、高血容量症、局灶节段性肾小球硬化、局灶性硬化、局灶性肾小球硬化、加洛韦-莫厄特综合征、累及肾脏的巨细胞(颞)动脉炎、妊娠高血压、吉特曼综合征、肾小球疾病、肾小球肾小管反流、糖尿、古德帕斯彻综合征、蔬果奶昔排毒性肾病变、HANAC综合征、Harvoni(雷迪帕韦和索非布韦)诱发的肾损伤、染发剂摄入性急性肾损伤、汉坦病毒感染性足细胞病变、热应激肾病变、血尿症(尿中带血)、溶血性尿毒综合征(HUS)、非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)、噬血综合征、出血性膀胱炎、肾综合征性出血热(HFRS,汉坦病毒肾病、朝鲜出血热、流行性出血热、流行性肾病)、含铁血黄素尿症、与阵发性夜间血红蛋白尿和溶血性贫血相关的含铁血黄素沉着症、肝肾小球病变、肝静脉闭塞性疾病、肝窦阻塞综合征、丙型肝炎相关的肾病、肝细胞核因子1 β 相关的肾病、肝肾综合征、草药补充剂性肾病、高海拔性肾综合征、高血压性肾病、HIV相关的免疫复合物肾病(HIVICK)、HIV相关的肾病变(HIVAN)、HNF1B相关的常染色体显性小管间质性肾病、马蹄肾(肾融合)、亨纳氏溃疡、羟基氯喹诱发的肾磷脂质病、高醛固酮症、高钙血症、高钾血症、高镁血症、高钠血症、高草酸尿症、高磷酸盐血症、低钙血症、低补体型荨麻疹性血管炎综合征、低钾血症、低钾血症诱发的肾功能障碍、低钾性周期性麻痹、低镁血症、低钠血症、低磷酸盐血症、大麻使用者的低磷酸盐血症、高血压、单基因高血压、冰茶肾病变、异环磷酰胺肾毒性、IgA肾病变、IgG4肾病变、浸泡利尿、免疫检查点疗法相关的间质性肾炎、英利昔单抗相关的肾病、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征(问卷)、间质性肾炎、巨核细胞性间质性肾炎、伊维马克氏综合征、JC病毒肾病变、朱伯特综合征、氯胺酮相关的膀胱功能障碍、肾结石、肾石病、康普茶毒性、铅肾病变和铅相关的肾毒性、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症(LCAT缺乏症)、钩端螺旋体病肾病、轻链沉积病、单克隆免疫球蛋白沉积病、轻链近端肾小管病变、利德尔综合征、莱特伍德-奥尔布赖特综合征、脂蛋白肾小球病变、锂肾毒性、LMX1B突变引起的遗传性FSGS、腰痛血尿症、狼疮、全身性红斑狼疮、狼疮性肾病、狼疮性肾炎、狼疮性肾炎伴抗中性粒细胞胞质抗体血清阳性、狼疮性足细胞病变、莱姆病相关的肾小球肾炎、赖氨酸尿蛋白不耐受症、溶菌酶肾病变、疟疾性肾病变、恶性病相关的肾病、恶性高血压、软斑病、McKittrick-Wheelock综合征、MDMA(莫利;狂喜;3,4-亚甲基二氧基甲基安非他命)性肾衰竭、尿道口狭窄、髓质囊性

肾病、尿调节素相关的肾病变、青少年1型高尿酸血症肾病变、髓质海绵肾、巨输尿管症、三聚氰胺毒性肾病、MELAS综合征、膜性增殖性肾小球肾炎、膜性肾病变、伴有隐蔽性IgGκ沉积的膜样肾小球病变、中美洲肾病变、代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、氨甲蝶呤相关的肾衰竭、显微镜下多血管炎、乳碱综合征、微小病变肾病、肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病、异常蛋白血症、漱口剂毒性、MUC1肾病变、多囊性发育不良肾、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性赘瘤性肾小球病变、指甲-髌骨综合征、NARP综合征、肾钙质沉着症、肾源性系统性纤维化、肾下垂(浮游肾、肾下垂症)、肾病综合征、神经源性膀胱、9/11和肾病、结节性肾小球硬化、非淋球菌性尿道炎、胡桃夹综合征、肾单位稀少巨大症、口面指综合征、乳清酸尿症、直立性低血压、直立性蛋白尿、渗透性利尿、渗透性肾变病、卵巢过度刺激综合征、草酸盐肾病变、佩吉氏肾、乳头坏死、乳头肾综合征(肾缺损综合征、孤立肾发育不全)、PARN突变性肾病、细小病毒B19性肾病、腹膜-肾综合征、后尿道瓣膜POEMS综合征、足细胞内折性肾小球病变、感染后肾小球肾炎、链球菌感染后肾小球肾炎、非典型性感染后肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎(IgA显性)、模仿IgA肾病变、结节性多动脉炎、后尿道瓣膜多囊性肾病、阻塞后利尿、子痫前症、丙泊酚输注综合征、增殖性肾小球肾炎伴单克隆IgG沉积(纳萨病)、蜂胶(蜜蜂树脂)相关的肾衰竭、蛋白尿(尿中带蛋白质)、假性高醛固酮症、假性低碳酸氢盐血症、假性甲状旁腺功能减退症、肺肾综合征、肾盂肾炎(肾感染)、肾积脓、非那吡啶性肾衰竭、放射性肾病变、雷诺嗪性肾病、再喂食综合征、反流性肾病变、急进性肾小球肾炎、肾脓肿、肾周围脓肿、肾发育不全、肾弓形静脉微血栓相关的急性肾损伤、肾动脉瘤、自发性肾动脉剥离、肾动脉狭窄、肾细胞癌、肾囊肿、肾低尿酸血症伴运动诱发的急性肾衰竭、肾梗塞、肾性骨营养不良、肾小管性酸中毒、肾素突变和常染色体显性小管间质性肾病、肾素分泌肿瘤(近肾小球细胞瘤)、渗透调定点重设、腔静脉后输尿管、腹膜后纤维化、横纹肌溶解、与肥胖症治疗手术相关的横纹肌溶解、类风湿性关节炎相关的肾病、类肉瘤病肾病、肾和脑的盐流失、血吸虫性肾小球病、施沐克免疫-骨发育不良、硬皮病肾危象、蛇纹石腓骨-多囊性肾综合征、埃克纳综合征、镰状细胞肾病变、二氧化硅暴露性慢性肾病、斯里兰卡农民肾病、干燥综合征性肾病、使用合成大麻素导致的急性肾损伤、造血细胞移植后肾病、与干细胞移植有关的肾病、TAFRO综合征、茶和吐司性低钠血症、泰诺福韦诱发的肾毒性、薄基底膜病、良性家族性血尿症、与单克隆丙种球蛋白病相关的血栓性微血管病变、战壕肾炎、膀胱三角区炎、泌尿生殖器结核症、结节性硬化、肾小管发育不全、针对近端小管刷缘的自身抗体所致的免疫复合物小管间质性肾炎、肿瘤溶解综合征、尿毒症、尿毒症视神经病变、囊性输尿管炎、输尿管疝、尿道肉阜、尿道狭窄、尿失禁、尿路感染、尿路梗阻、泌尿生殖瘘、尿调节素相关的肾病、万古霉素相关的管型肾病变、血管舒缩肾病变、膀胱肠痿、膀胱输尿管反流、VGEF抑制性肾血栓微血管病变、挥发性麻醉剂性急性肾损伤、逢希伯-林道病、华氏巨球蛋白血症肾小球肾炎、华法林相关的肾病变、黄蜂蜇伤性急性肾损伤、韦格纳氏肉芽肿病、肉芽肿伴多血管炎、西尼罗河病毒性慢性肾病、冯德利希综合征、柴尔维格氏综合征或脑肝肾综合征。

85. 如权利要求68所述的方法,其中所述听力损失疾患选自以下组成的组:线粒体非综合征型听力损失和耳聋、毛细胞死亡、年龄相关性听力损失、噪音诱发的听力损失、遗传的或遗传性听力损失、由于耳毒性暴露而经历的听力损失、疾病导致的听力损失和创伤导致的听力损失。

86. 如权利要求68所述的方法,其中所述眼部疾病是白内障、青光眼、内质网(ER)应激、

自体吞噬缺陷、年龄相关性黄斑变性 (AMD) 或糖尿病性视网膜病变。

87. 如权利要求68-86中任一项所述的方法,所述方法还包括用于治疗以下疾病的第二剂:神经退行性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤疾病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾脏疾病、听力损失疾患、眼部疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病、线粒体疾病或与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分功能受损相关的疾病或病症。

88. 一种治疗有需要的患者的与eIF2B活性或水平、eIF2 α 活性或水平、或eIF2通路或ISR通路的组分的活性或水平的调节有关的疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

89. 如权利要求88所述的方法,其中所述调节包括eIF2B活性或水平提高、eIF2 α 活性或水平提高、或eIF2通路或ISR通路的组分的活性或水平提高。

90. 如权利要求88所述的方法,其中所述疾病可由与所述eIF2通路的成员有关的基因或蛋白质序列的突变引起。

91. 一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1-66中任一项所述的化合物与免疫治疗剂的组合。

作为整合应激通路的调节剂的被取代的环烷基化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年4月30日提交的美国临时申请第62/840,945号的权益和优先权,所述临时申请的内容通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 在后生动物中,多种多样的应激信号集中在共同效应子即翻译起始因子eIF2 α 的丝氨酸51处的单一磷酸化事件。这个步骤由哺乳动物细胞中的四种eIF2 α 激酶执行:对内质网(ER)中未折叠蛋白质的累积有反应的PERK、对氨基酸饥饿和UV光有反应的GCN2、对病毒感染和代谢应激有反应的PKR和对血红素缺乏有反应的HRI。这种信号通路集合称为“整合应激反应”(ISR),因为所述通路集中在同一分子事件上。eIF2 α 磷酸化使得翻译减弱,结果是容许细胞应对各种应激(Wek,R.C.等人,Biochem Soc Trans (2006) 34 (Pt 1):7-11)。

[0004] eIF2(其包含三个亚基,即 α 、 β 和 γ)结合GTP和起始子Met-tRNA_i以形成三元复合物(eIF2-GTP-Met-tRNA_i),所述三元复合物进而与扫描mRNA的5'UTR的40S核糖体亚基缔合以选择起始AUG密码子。eIF2在其 α -亚基磷酸化后成为其GTP交换因子(GEF) eIF2B的竞争性抑制剂(Hinnebusch,A.G.和Lorsch,J.R.Cold Spring Harbor Perspect Biol (2012) 4 (10))。磷酸化eIF2与eIF2B的紧密和非生产性结合阻止eIF2复合物与GTP的装载,由此阻断三元复合物形成并减少翻译起始(Krishnamoorthy,T.等人,Mol Cell Biol (2001) 21 (15):5018-5030)。由于eIF2B的丰度不及eIF2,因此总eIF2中仅一小部分的磷酸化就对细胞中的eIF2B活性具有显著影响。

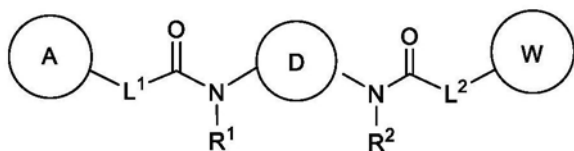
[0005] eIF2B是一种复杂的分子机构,其由五个不同亚基eIF2B1至eIF2B5组成。eIF2B5催化GDP/GTP交换反应,并且与部分同源的亚基eIF2B3一起构成“催化核心”(Williams,D.D.等人,J Biol Chem (2001) 276:24697-24703)。其余三个亚基(eIF2B1、eIF2B2和eIF2B4)也彼此高度同源并形成“调控性亚复合物”,所述亚复合物为eIF2B的底物eIF2提供结合位点(Dev,K.等人,Mol Cell Biol (2010) 30:5218-5233)。eIF2中GDP与GTP的交换由其专用鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF) eIF2B催化。eIF2B在细胞中以十聚体(B1₂ B2₂ B3₂ B4₂ B5₂)或两个五聚体的二聚体形式存在(Gordiyenko,Y.等人,Nat Commun (2014) 5:3902;Wortham,N.C.等人,FASEB J (2014) 28:2225-2237)。例如ISRIB的分子与eIF2B二聚体构象相互作用并使其稳定,从而增强固有GEF活性并使细胞对eIF2 α 磷酸化的细胞效应较不敏感(Sidrauski,C.等人,eLife (2015) e07314;Sekine,Y.等人,Science (2015) 348:1027-1030)。因此,可调节eIF2B活性的小分子治疗剂可能具有减弱UPR的PERK分支和总体ISR的潜力,并因此可用于预防和/或治疗各种疾病,例如神经退行性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病。

发明内容

[0006] 本公开至少部分地关于用于调节eIF2B(例如使eIF2B活化)并且减弱ISR信号通路的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,本文公开了eIF2B调节剂(例如eIF2B活化

剂),其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。在其他实施方案中,本文公开了使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体用于治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症是例如神经退行性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或ISR通路(例如eIF2通路)中的组分的功能受损相关的疾病或病症。

[0007] 例如,本文公开了一种式(I)化合物:



[0008]

[0009] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0010] D是桥接二环环烷基、桥接二环杂环基或立方烷基,其中每个桥接二环环烷基、桥接二环杂环基或立方烷基任选地在一个或多个可用碳上被1-4个 R^X 取代;并且其中如果所述桥接二环杂环基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N1} 取代;

[0011] L^1 是键、 C_1 - C_6 亚烷基、2-7元亚杂烷基、 $-NR^{N2}$ -或-0-,其中 C_1 - C_6 亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地被1-5个 R^{L1} 取代;

[0012] L^2 是键、 C_1 - C_6 亚烷基或2-7元亚杂烷基,其中 C_1 - C_6 亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地被1-5个 R^{L2} 取代;

[0013] R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0014] R^2 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0015] W是8-10元部分不饱和的稠合二环部分,其包含稠合至苯基或5-6元杂芳基的5-6元杂环基;其中所述杂环基可任选地在一个或多个可用碳上被1-4个 R^{W1} 取代;并且其中所述苯基或所述杂芳基可任选地在一个或多个可用不饱和碳上被1-4个 R^{W2} 取代;并且其中如果所述杂环基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N3} 取代;

[0016] A是苯基或5-6元杂芳基,其中苯基或5-6元杂芳基任选地在一个或多个可用碳上被1-5个 R^Y 取代;并且其中如果所述5-6元杂芳基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N4} 取代;

[0017] 每个 R^{L1} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、氨基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{B,C}$ 、 $-NR^{B,C}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0018] 每个 R^{L2} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、氨基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{B,C}$ 、 $-NR^{B,C}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0019] R^{N1} 选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_2 - C_6 烷基、卤基- C_2 - C_6 烷基、氨基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0020] R^{N2} 选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基- C_2 - C_6 烷基、卤基- C_2 - C_6 烷基、氨基-

C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0021] R^{N3} 选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- C_1-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烯基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 环烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_3$ 烷基- $O-C_1-C_3$ 烷基- $O-C_1-C_3$ 烷基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-S-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-$ 苯基、 $-S(O)_2-$ 杂芳基、 $-C(O)NR^B R^C$ 和 $-C(O)OR^D$;

[0022] 其中 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- C_1-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烯基、 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 环烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-S-C_1-C_6$ 烷基和 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:氟、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)和 $S(O)_w C_{1-6}$ 烷基(其中 w 是0、1或2);并且

[0023] 其中 $-C(O)-$ 苯基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-S(O)_2-$ 苯基和 $-S(O)_2-$ 杂芳基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)、 C_1-C_6 烷氧基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)、 $S(O)_2NR^B R^C$ 和 SO_2F ;

[0024] R^{N4} 选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、卤基- C_2-C_6 烷基、氨基- C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0025] 其中 C_3-C_6 环烷基、苯基和5-6元杂芳基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)和 C_1-C_6 烷氧基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代);

[0026] 每个 R^{W1} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基(任选地被 $-CO_2H$ 取代)、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基- $O-$ 、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、 $C=NOH$ 、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B R^{CC}$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0027] 每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基- $O-$ 、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;或

[0028] 毗邻原子上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代;

[0029] 每个 R^X 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0030] 每个 R^Y 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、3-7元杂环基、卤基- C_1-C_6 烷基-3-7元杂环基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 G^1 ;或

[0031] 毗邻原子上的2个 R^Y 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代;

[0032] 每个 G^1 独立地是3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基,其中每个3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地被1-3个 R^Z 取代;

[0033] 每个 R^Z 独立地选自自由以下组成的组: C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2 R^D$;

[0034] R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$;

[0035] R^B 和 R^C 中的每一者独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0036] R^B 和 R^C 与其所连接的原子一起形成3-7元杂环基环,其任选地被1-3个 R^Z 取代;

[0037] 每个 R^{CC} 独立地选自自由以下组成的组:羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- CO_2H 、 C_1 - C_6 烷基- CO_2 - C_1 - C_6 烷基、 $C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $S(O)_2$ - C_1 - C_6 烷基、3-6元环烷基和4-6元杂环基;其中3-6元环烷基和4-6元杂环基可任选地被一个或多个各自独立地选自自由以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、羟基- C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、羟基、卤基和 $-C(O)OH$;

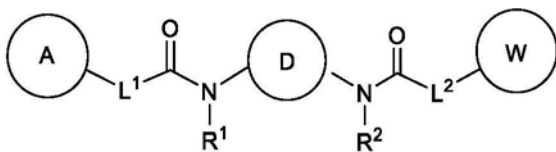
[0038] 每个 R^D 独立地是 C_1 - C_6 烷基或卤基- C_1 - C_6 烷基;

[0039] 每个 R^E 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基或卤基- C_1 - C_6 烷基;

[0040] 每个 R^F 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基或卤基;并且

[0041] m 在 R^F 是氢或 C_1 - C_6 烷基时为1,或在 R^F 是卤基时为5。

[0042] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-a)化合物:



[0043]

式(I-a)

[0044] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0045] D是二环[1.1.1]戊烷基或二环[2.2.2]辛烷基,所述基团各自任选地被1-4个 R^X 基团取代;

[0046] L^1 选自自由键和 CH_2O^* 组成的组,其中“ $-*$ ”指示与A的连接点;

[0047] L^2 是键;

[0048] R^1 选自自由氢和 CH_3 组成的组;

[0049] R^2 选自自由氢和 CH_3 组成的组;

[0050] A是苯基、吡嗪基或吡啶基,所述基团各自任选地被1-5个 R^Y 基团取代;

[0051] W是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、色烷、色烯、色烷-4-酮、色烷-4-醇、色烷-4-酮肟、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯、吲哚啉、2,3-二氢苯并咪唑、苯并咪唑-3(2H)-酮、4H-色烯-4-醇或4H-色烯-4-酮部分;其中所述部分各自经由碳原子连接至 L^2 ,并且其中所述部分各自任选地在—个或多个可用芳族碳原子上被1-4个 R^{W2} 基团取代;并且其中3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮和吲哚啉可任选地在可用氮原子上被氢或 CH_3 取代;

[0052] 每个 R^{W2} 独立地选自自由以下组成的组:氢、氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、

OCH₃、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH(CH₃)₂和CN；或

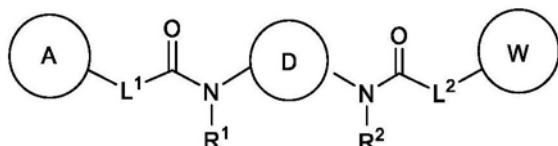
[0053] 毗邻碳上的2个R^{W2}基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代;

[0054] 每个R^X独立地是氟、氧代基、OH、OCH₃、C(O)OH或C(O)OCH₃;并且

[0055] 每个R^Y独立地是氯、氟、CHF₂、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、OCH₃、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH(CH₃)₂或CN;或

[0056] 毗邻原子上的2个R^Y基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

[0057] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-b)化合物:



[0058]

式(I-b)

[0059] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0060] D是二环[1.1.1]戊烷基或二环[2.2.2]辛烷基,所述基团各自任选地被1-4个R^X基团取代;

[0061] L¹选自由键和CH₂O-*组成的组,其中“-*”指示与A的连接点;

[0062] L²是CH₂-,其中“-*”指示与W的连接点;

[0063] R¹选自由氢和CH₃组成的组;

[0064] R²选自由氢和CH₃组成的组;

[0065] A是苯基、吡嗪基或吡啶基,所述基团各自任选地被1-5个R^Y基团取代;

[0066] W是吡啶或四氢异喹啉部分;其中吡啶或四氢异喹啉经由氮原子连接至L²,并且其中吡啶或四氢异喹啉任选地在在一个或多个可用不饱和碳原子上被1-4个R^{W2}基团取代;

[0067] 每个R^{W2}独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、CHF₂、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、OCH₃、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH(CH₃)₂和CN;或

[0068] 毗邻碳上的2个R^{W2}基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代;

[0069] 每个R^X独立地是氟、氧代基、OH、OCH₃、C(O)OH或C(O)OCH₃;并且

[0070] 每个R^Y独立地是氯、氟、CHF₂、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、OCH₃、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH(CH₃)₂或CN;或

[0071] 毗邻原子上的2个R^Y基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

[0072] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐配制为包含所公开化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0073] 在一些实施方案中,本文公开的化合物选自表1中所示的化合物或其药学上可接

受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0074] 在另一方面,本发明提供一种治疗受试者的神经退行性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤疾病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾脏疾病、听力损失疾患、眼部疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或线粒体疾病或与eIF2B或ISR通路(例如eIF2通路)中的组分的功能受损相关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体或其组合物。

[0075] 在一些实施方案中,所述方法包括神经退行性疾病的治疗。在一些实施方案中,神经退行性疾病包括脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘形成低下或脱髓鞘性疾病、智力障碍综合征、认知障碍、神经胶质细胞功能障碍或脑损伤。在一些实施方案中,神经退行性疾病包括白质消融性疾病、伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、肌萎缩性侧索硬化、克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶痴呆、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、亨廷顿病(Huntington's disease)、痴呆、库鲁病(kuru)、多发性硬化、帕金森病(Parkinson's disease)或朊病毒病(prion disease)。在一些实施方案中,神经退行性疾病包括白质消融性疾病。

[0076] 在一些实施方案中,所述方法包括癌症的治疗。在一些实施方案中,癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌。

[0077] 在一些实施方案中,所述方法包括炎性疾病的治疗。在一些实施方案中,炎性疾病包括手术后认知功能障碍、关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎(Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、强直性脊柱炎、牛皮癣、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病(Behcet's disease)、克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、类肉瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病(Graves' ophthalmopathy)、炎症性肠病、艾迪生病(Addison's disease)、白癜风、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、类肉瘤病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

[0078] 在一些实施方案中,所述方法包括肌肉骨骼疾病的治疗。在一些实施方案中,肌肉骨骼疾病包括肌营养不良症、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、进行性脊髓延髓性肌萎缩、脊髓痉挛、脊髓性肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)、痉挛肌束震颤综合征、弗雷德里希共济失调(Freidrich's ataxia)、肌肉消耗性病、包涵体肌病、运动神经元病或瘫痪。

[0079] 在一些实施方案中,所述方法包括代谢性疾病的治疗。在一些实施方案中,代谢性疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病、苯丙酮尿症、增殖性视网膜病变或科恩斯-塞尔病(Kearns-Sayre disease)。

[0080] 在一些实施方案中,所述方法包括线粒体疾病的治疗。在一些实施方案中,线粒体疾病是与线粒体功能障碍、一种或多种线粒体蛋白质突变或一种或多种线粒体DNA突变相关,或由其导致或由其引起。在一些实施方案中,线粒体疾病是线粒体肌病。在一些实施方

案中,线粒体疾病选自由以下组成的组:巴斯综合征(Barth syndrome)、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、科恩斯-塞尔综合征(KSS)、利氏综合征(Leigh syndrome)(例如MILS或母系遗传利氏综合征)、线粒体DNA缺失综合征(MDDS,例如阿尔佩斯综合征(Alpers syndrome))、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和中风样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病变、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯氏遗传性视神经病变(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)和皮尔逊综合征(Pearson syndrome)。

[0081] 在另一方面,本发明提供一种治疗受试者的与eIF2B活性或水平的调节(例如降低)、eIF2 α 活性或水平的调节(例如降低)、eIF2 α 磷酸化的调节(例如提高)、磷酸化eIF2 α 通路活性的调节(例如提高)或ISR活性的调节(例如提高)有关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体或其组合物。在一些实施方案中,疾病可由与eIF2通路(例如eIF2 α 信号通路或ISR通路)的成员有关的基因或蛋白质序列的突变引起。

[0082] 在另一方面,本发明提供一种治疗受试者癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用式(I)化合物与免疫治疗剂的组合。

具体实施方式

[0083] 本发明提供包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体的化合物、组合物和方法,其用于例如调节(例如活化)eIF2B和减弱ISR信号通路。

[0084] 定义

[0085] 化学定义

[0086] 具体官能团和化学术语的定义在下文中更详细地阐述。化学元素是根据元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版内封面来鉴定,并且具体官能团通常是如其中所阐述来定义。另外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性阐述于以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0087] 本文所用的缩写具有其化学和生物领域内的常规含义。本文所述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则来构建。

[0088] 本文所阐述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并且因此可以各种异构形式(例如对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本文所阐述的化合物可呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可呈立体异构体的混合物形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物分离,包括手性高压液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者可通过不对称合成来制备优选异构体。例如,参见Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725

(1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 第268页 (E.L. Eliel 编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。本发明另外涵盖基本上不含其他异构体的个别异构体形式并且或者呈各种异构体的混合物形式的本文所阐述的化合物。

[0089] 如本文所用, 纯对映异构化合物基本上不含所述化合物的其他对映异构体或立体异构体 (即呈对映异构过量)。换句话说, 化合物的“S”形式基本上不含所述化合物的“R”形式, 并且因此呈“R”形式的对映异构过量。术语“对映异构纯”或“纯对映异构体”表示化合物包含大于75重量%、大于80重量%、大于85重量%、大于90重量%、大于91重量%、大于92重量%、大于93重量%、大于94重量%、大于95重量%、大于96重量%、大于97重量%、大于98重量%、大于99重量%、大于99.5重量%或大于99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中, 重量是基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0090] 在本文所提供的组合物中, 对映异构纯化合物可与其他活性或无活性成分一起存在。例如, 包含对映异构纯R-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯R-化合物。在某些实施方案中, 这些组合物中的对映异构纯R-化合物可例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如, 包含对映异构纯S-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯S-化合物。在某些实施方案中, 这些组合物中的对映异构纯S-化合物可例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。在某些实施方案中, 活性成分可与极少或无赋形剂或载体一起配制。

[0091] 本文所阐述的化合物还可包含一个或多个同位素取代。例如, H可呈任何同位素形式, 包括¹H、²H (D或氘) 和³H (T或氚); C可呈任何同位素形式, 包括¹²C、¹³C和¹⁴C; O可呈任何同位素形式, 包括¹⁶O和¹⁸O; 等等。

[0092] 冠词“一 (a/an)”可在本文中用于指所述冠词的一个或多于一个 (即至少一个) 的语法对象。举例来说, “类似物”意指一种类似物或多于一种类似物。

[0093] 当列示值的范围时, 旨在涵盖所述范围内的每个值和子范围。例如, “C₁-C₆烷基”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆烷基。

[0094] 以下术语旨在具有下文随其呈现的含义, 并且可用于理解本发明的说明和预期范围。

[0095] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团 (“C₁-C₂₀烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至12个碳原子 (“C₁-C₁₂烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至8个碳原子 (“C₁-C₈烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至6个碳原子 (“C₁-C₆烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至5个碳原子 (“C₁-C₅烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至4个碳原子 (“C₁-C₄烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至3个碳原子 (“C₁-C₃烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至2个碳原子 (“C₁-C₂烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1个碳原子 (“C₁烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有2至6个碳原子 (“C₂-C₆烷基”)。C₁-C₆烷基的实例包括甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、正戊基 (C₅)、3-戊烷基 (C₅)、戊基 (C₅)、新戊基 (C₅)、3-甲基-2-丁烷基 (C₅)、叔戊基 (C₅) 和正己基 (C₆)。烷基的其他实例包括正庚基 (C₇)、正辛基 (C₈) 等。烷基的每个情形可

独立地任选地被取代,即未被取代(“未被取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代(“被取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未被取代的 C_{1-10} 烷基(例如 $-CH_3$)。在某些实施方案中,烷基是被取代的 C_{1-6} 烷基。常见烷基缩写包括Me($-CH_3$)、Et($-CH_2CH_3$)、iPr($-CH(CH_3)_2$)、nPr($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

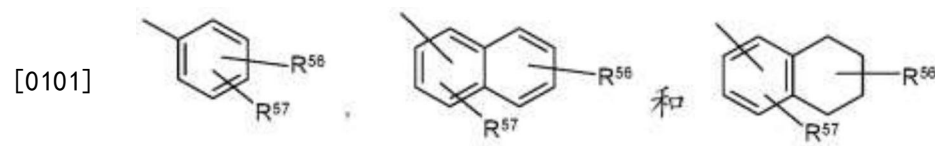
[0096] 除非另有说明,否则术语“亚烯基”自身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基团,如由 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 所例示,但不限于此。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本发明中是优选的。除非另有说明,否则术语“亚烯基”自身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烯烃的二价基团。亚烷基可阐述为例如 C_1-C_6 元亚烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。

[0097] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳碳双键并且无三键的直链或支链烃基的基团(“ C_2-C_{20} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“ C_2-C_{10} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“ C_2-C_8 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“ C_2-C_6 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“ C_2-C_5 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“ C_2-C_4 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“ C_2-C_3 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“ C_2 烯基”)。所述一个或多个碳碳双键可在内部(例如在2-丁烯基中)或在末端(例如在1-丁烯基中)。 C_2-C_4 烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。 C_2-C_6 烯基的实例包括上述 C_{2-4} 烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其他实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。烯基的每个情形可独立地任选地被取代,即未被取代(“未被取代的烯基”)或被一个或多个取代基(例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代(“被取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未被取代的 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中,烯基是被取代的 C_{2-6} 烯基。

[0098] “芳基”是指在芳族环系中提供具有6-14个环碳原子和0个杂原子的单环或多环(例如二环或三环) $4n+2$ 芳族环系(例如具有6、10或14个在环状阵列中共享的 π 电子)的基团(“ C_6-C_{14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如蒽基)。芳基可阐述为例如 C_6-C_{10} 元芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。芳基包括(但不限于)苯基、萘基、蒽基和四氢萘基。芳基的每个情形可独立地任选地被取代,即未被取代(“未被取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未被取代的 C_6-C_{14} 芳基。在某些实施方案中,芳基是被取代的 C_6-C_{14} 芳基。

[0099] 在某些实施方案中,芳基被选自以下的基团中的一者或多者取代:卤基、 C_1-C_8 烷基、卤基- C_1-C_8 烷基、卤氧基- C_1-C_8 烷基、氰基、羟基、烷氧基 C_1-C_8 烷基和氨基。

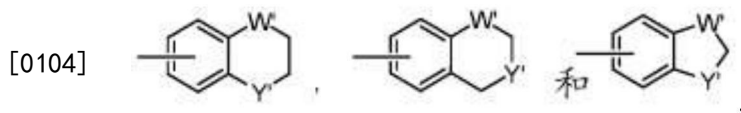
[0100] 代表性的被取代芳基的实例包括以下



[0102] 其中 R^{56} 和 R^{57} 中的一者可为氢并且 R^{56} 和 R^{57} 中的至少一者各自独立地选自 C_1-C_8 烷基

基、卤基-C₁-C₈烷基、4-10元杂环基、烷酰基、烷氧基-C₁-C₈烷基、杂芳基氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、NR⁵⁸COR⁵⁹、NR⁵⁸SOR⁵⁹ NR⁵⁸SO₂R⁵⁹、C(O)O烷基、C(O)O芳基、CONR⁵⁸R⁵⁹、CONR⁵⁸OR⁵⁹、NR⁵⁸R⁵⁹、SO₂NR⁵⁸R⁵⁹、S-烷基、S(O)-烷基、S(O)₂-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、S(O₂)-芳基；其中R⁵⁸和R⁵⁹各自独立地选自氢或C₁-C₆烷基；或者R⁵⁶和R⁵⁷可接合以形成具有5至8个原子、任选地含有一个或多个选自N、O或S的组的杂原子的环状环(饱和或不饱和)。

[0103] 具有稠合杂环基的其他代表性芳基包括以下：



[0105] 其中每个W'选自C(R⁶⁶)₂、NR⁶⁶、O和S；并且每个Y'选自羰基、NR⁶⁶、O和S；并且R⁶⁶独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0106] “亚芳基”和“亚杂芳基”单独或作为另一取代基的一部分意指分别衍生自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、呋喃基、吡咯基、苯并噁二唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、硫杂十氢化萘基、吡咯并吡啶基、吡唑基、喹啉基、喹喔啉基、吡啶并吡嗪基、喹啉酮基、苯并异噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl/benzothienyl)、苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。以上实例可被取代或未被取代，并且以上每个杂芳基实例的二价基团是亚杂芳基的非限制性实例。

[0107] 除非另有说明，否则“卤基”或“卤素”独立地或作为另一取代基的一部分意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。术语“卤化物”自身或作为另一取代基的一部分是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些实施方案中，卤基是氟或氯。

[0108] 另外，例如“卤烷基”等术语意在包括单卤烷基和多卤烷基。例如，术语“卤基-C₁-C₆烷基”包括(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0109] 除非另有说明，否则术语“杂烷基”自身或与另一术语组合意指非环状稳定直链或支链或其组合，其包括至少一个碳原子和至少一个选自由O、N、P、Si和S组成的组的杂原子，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化，并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可位于杂烷基的任何内部位置或烷基连接至分子的其余部分的位置。示例性杂烷基包括(但不限于)：-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂、-S(O)-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃、-O-CH₃和-O-CH₂-CH₃。至多两个或三个杂原子可为连续的，例如-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。在列举“杂烷基”，之后列举具体杂烷基(例如-CH₂O、-NR^BR^C等)的情形下，应理解，术语杂烷基和-CH₂O或-NR^BR^C并不冗余或互相排斥。而是，列举所述具体杂烷基以增加明确性。因此，术语“杂烷基”在本文中不应解释为排除具体杂烷基(例如-CH₂O、-NR^BR^C等)。

[0110] 类似地，除非另有说明，否则术语“亚杂烷基”自身或作为另一取代基的一部分意

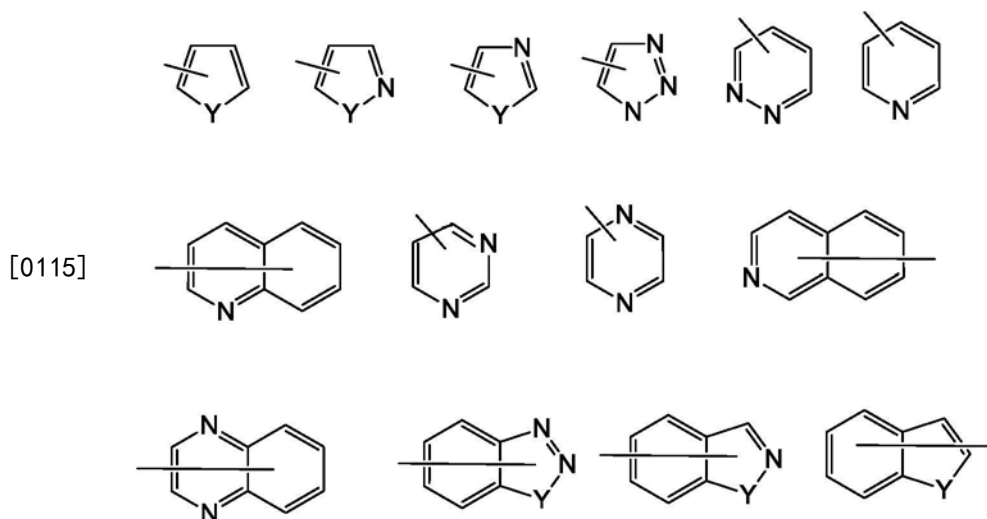
指衍生自杂烷基的二价基团,如由 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 所例示,但不限于此。亚杂烷基可阐述为例如2-7元亚杂烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。对于亚杂烷基而言,杂原子还可占据一个或两个链末端(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。再进一步,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团而言,连接基团的式所书写的方向不暗示连接基团的定向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 可表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 二者。

[0111] “杂芳基”是指在芳族环系中提供具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或二环 $4n+2$ 芳族环系(例如具有6或10个在环状阵列中共享的 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,连接点可为碳或氮原子,只要化合价允许即可。杂芳基二环环系可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系,其中连接点是在芳基或杂芳基环上,并且在这些情形中,环成员的数目指定稠合(芳基/杂芳基)环系中环成员的数目。二环杂芳基,其中一个环不含杂原子(例如吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可在任一环上,即带有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如5-吡啶基)。杂芳基可阐述为例如6-10元杂芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。

[0112] 在一些实施方案中,杂芳基是具有环碳原子和1-4个在芳族环系中所提供的环杂原子的5-10元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有环碳原子和1-4个在芳族环系中所提供的环杂原子的5-8元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有环碳原子和1-4个在芳族环系中所提供的环杂原子的5-6元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。杂芳基的每个情形可独立地任选地被取代,即未被取代(“未被取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未被取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是被取代的5-14元杂芳基。

[0113] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括(但不限于)吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括(但不限于)哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。分别含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基包括(但不限于)三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括(但不限于)氮杂环庚三烯基(azepinyl)、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)和硫杂环庚三烯基(thiepinyl)。示例性5,6-二环杂芳基包括(但不限于)吡啶基、异吡啶基、咪唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性6,6-二环杂芳基包括(但不限于)萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0114] 代表性杂芳基的实例包括以下各式:



[0116] 其中每个Y选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S；并且R⁶⁵独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0117] “环烷基”是指具有3至10个环碳原子(“C₃-C₁₀环烷基”)并且在非芳族环系中具有0个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃-C₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃-C₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃-C₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅-C₁₀环烷基”)。环烷基可阐述为例如C₄-C₇元环烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。示例性C₃-C₆环烷基包括(但不限于)环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃-C₈环烷基包括(但不限于)上述C₃-C₆环烷基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、立方烷基(C₈)、二环[1.1.1]戊烷基(C₅)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)、二环[2.1.1]己烷基(C₆)、二环[3.1.1]庚烷基(C₇)等。示例性C₃-C₁₀环烷基包括(但不限于)上述C₃-C₈环烷基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例所说明,在某些实施方案中,环烷基是单环(“单环环烷基”)或含有稠合、桥接或螺环系,例如二环系统(“二环环烷基”),并且可为饱和的或可为部分不饱和的。“环烷基”还包括其中如上文所定义环烷基环与一个或多个芳基稠合的环系,其中连接点是在环烷基环上,并且在这些情形中,碳数目继续指定环烷基环系中的碳数目。环烷基的每个情形可独立地任选地被取代,即未被取代(“未被取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未被取代的C₃-C₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基是被取代的C₃-C₁₀环烷基。

[0118] 在一些实施方案中,“环烷基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和环烷基(“C₃-C₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃-C₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃-C₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅-C₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅-C₁₀环烷基”)。C₅-C₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₅)。C₃-C₆环烷基的实例包括上述C₅-C₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃-C₈环烷基的实例包括上述C₃-C₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有指定,否则环烷基的每个情形独立地未被取代(“未被取代的环

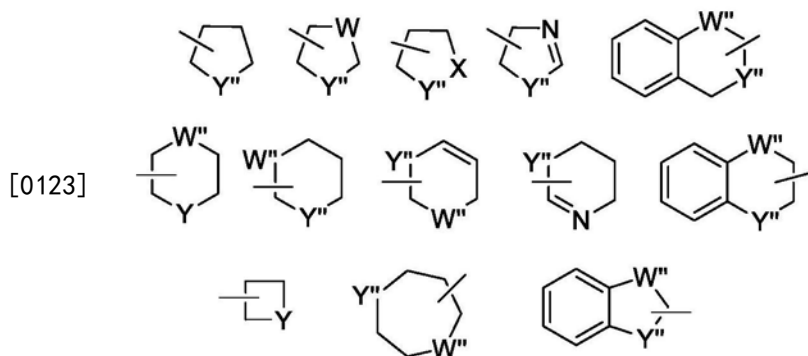
烷基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未被取代的 C_3-C_{10} 环烷基。在某些实施方案中,环烷基是被取代的 C_3-C_{10} 环烷基。

[0119] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3元至10元非芳族环系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可为碳或氮原子,只要化合价允许即可。杂环基可为单环(“单环杂环基”)或稠合、桥接或螺环系,例如二环系统(“二环杂环基”),并且可为饱和的或可为部分不饱和的。杂环基二环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环系,其中连接点是在环烷基或杂环基环上,或其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系,其中连接点是在杂环基环上,并且在这些情形中,环成员的数目继续指定杂环基环系中环成员的数目。杂环基可阐述为例如3-7元杂环基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子,即碳、氮、氧、硫、硼、磷和硅。杂环基的每个情形可独立地任选地被取代,即未被取代(“未被取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未被取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是被取代的3-10元杂环基。

[0120] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0121] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括(但不限于)氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括(但不限于)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括(但不限于)四氢咪唑基、二氢咪唑基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括(但不限于)二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括(但不限于)三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括(但不限于)哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括(但不限于)哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括(但不限于)六氢三嗪基(triazinanyl)。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括(但不限于)氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括(但不限于)氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。稠合至 C_6 芳基环的示例性5元杂环基(在本文中也称为5,6-二环杂环)包括(但不限于)吡啶基、异吡啶基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。稠合至芳基环的示例性6元杂环基(在本文中也称为6,6-二环杂环)包括(但不限于)四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0122] 杂环基的特定实例示于以下说明性实例中：



[0124] 其中每个W''选自CR⁶⁷、C(R⁶⁷)₂、NR⁶⁷、O和S；并且每个Y''选自NR⁶⁷、O和S；并且R⁶⁷独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地被一个或多个选自由以下组成的组的基团取代：酰基、酰基氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、被取代的氨基、氨基羰基（例如酰胺基）、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、芳基、芳基氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-烷基和-S(O)₂-芳基。取代基团包括提供例如内酰胺和脲衍生物的羰基或硫代羰基。

[0125] “含氮杂环基”意指含有至少一个氮原子的4元至7元非芳族环状基团，例如（但不限于）吗啉、哌啶（例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基）、吡咯烷（例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基）、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪（例如N-甲基哌嗪）。特定实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0126] “氨基”是指基团-NR⁷⁰R⁷¹，其中R⁷⁰和R⁷¹各自独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。在一些实施方案中，氨基是指NH₂。

[0127] “氰基”是指基团-CN。

[0128] “羟基”是指基团-OH。

[0129] 如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被取代（例如“被取代”或“未被取代”的烷基、“被取代”或“未被取代”的烯基、“被取代”或“未被取代”的炔基、“被取代”或“未被取代”的环烷基、“被取代”或“未被取代”的杂环基、“被取代”或“未被取代”的芳基或“被取代”或“未被取代”的杂芳基）。一般而言，术语“被取代”不管之前是否有术语“任选地”均意指基团（例如碳或氮原子）上存在的至少一个氢被可允许的取代基代替，例如，在取代时产生稳定化合物（例如不会例如通过重排、环化、消除或其他反应而自发经历转变的化合物）的取代基。除非另有指示，否则“被取代”的基团在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基，并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时，每个位置处的取代基相同或不同。术语“被取代”预期包括被有机化合物的所有可允许取代基取代，例如使得形成稳定化合物的本文所阐述取代基中的任一者。本发明涵盖任何和所有此类组合以实现稳定化合物。出于本发明的目的，例如氮的杂原子可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价并且使得形成稳定部分的如本文所阐述的任何适宜取代基。

[0130] 两个或更多个取代基可任选地接合以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。发现此类所谓的成环取代基通常（但不一定）连接至环状基础结构。在一个实施方案中，成环取代基连接至基础结构的毗邻成员。例如，连接至环状基础结构的毗邻成员的两个成环取代

基产生稠环结构。在另一个实施方案中,成环取代基连接至基础结构的单一成员。例如,连接至环状基础结构的单一成员的两个成环取代基产生螺环结构。在另一个实施方案中,成环取代基连接至基础结构的非毗邻成员。

[0131] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与阳离子季氨基缔合以维持电子中性的带负电荷的基团。示例性抗衡离子包括卤离子(例如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、磺酸根离子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)和羧酸根离子(例如乙酸根(acetate/ethanoate)、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0132] 术语“药学上可接受的盐”意在包括利用相对无毒酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于在本文所阐述化合物上所发现的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性官能团时,可通过使此类化合物的中性形式与足够量的纯净或于适宜惰性溶剂中的所需碱接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐或类似盐。当本发明的化合物含有相对碱性官能团时,可通过使此类化合物的中性形式与足够量的纯净或于适宜惰性溶剂中的所需酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自例如以下等无机酸的那些盐:盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等;以及衍生自例如以下等相对无毒有机酸的盐:乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等。还包括氨基酸的盐,例如精氨酸盐等,以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(例如,参见Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19(1977))。本发明的某些具体化合物含有容许将化合物转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性官能团。本领域技术人员已知的其他药学上可接受的载体适于本发明。盐较相应游离碱形式往往更易溶于水性或其他质子性溶剂中。在其他情形中,制剂可为于第一缓冲液中(例如于1mM-50mM组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露醇中,pH范围为4.5至5.5)的冻干粉末,在使用之前将所述冻干粉末与第二缓冲液组合。

[0133] 因此,本发明的化合物可作为盐存在,例如与药学上可接受的酸的盐。本发明包括此类盐。此类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲烷磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸(例如谷氨酸)的盐。这些盐可通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0134] 化合物的中性形式优选通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质(例如于极性溶剂中的溶解性)方面与各种盐形式不同。

[0135] 除盐形式以外,本发明还提供呈前药形式的化合物。本文所阐述化合物的前药是在生理条件下易于经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,前药可通过化学或生物化学方法在离体环境中转化成本发明的化合物。例如,当与适宜酶或化学试剂一起置于透皮贴剂贮器中时,前药可缓慢转化成本发明的化合物。

[0136] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。一

一般而言,溶剂化形式等效于非溶剂化形式,并且涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多种结晶或无定形形式存在。一般而言,所有物理形式对于本发明所涵盖的用途而言均是等效的并且意图在本发明的范围内。

[0137] 如本文所用,术语“盐”是指用于本发明的方法中的化合物的酸盐或碱盐。可接受盐的说明性实例是无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。

[0138] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸而言定义为(D)-或(L)-的立体异构形式和个别异构体涵盖在本发明的范围内。本发明的化合物不包括本领域中已知的对于合成和/或分离而言太不稳定的那些化合物。本发明意在包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来拆分。当本文所阐述的化合物含有烯炔键或其他几何不对称性中心时,并且除非另有指定,否则所述化合物旨在包括E和Z几何异构体二者。

[0139] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同数量和种类的原子并且由此具有相同的分子量,但关于原子的结构排列或构型有所不同的化合物。

[0140] 如本文所用的术语“互变异构体”是指平衡存在并且易于从一种异构形式转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一者。

[0141] 对于本领域技术人员应显而易见的是,本发明的某些化合物可以互变异构形式存在,所述化合物的所有此类互变异构形式均在本发明的范围内。

[0142] 术语“治疗(treating/treatment)”是指在治疗或改善损伤、疾病、病变或疾患方面(包括任何客观或主观参数)的任何成功迹象,例如减轻;缓解;减少症状或使患者更能耐受损伤、病变或疾患;减缓退化或衰退的速率;使退化终点较少地减弱;改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数;包括身体检查、神经精神检查和/或精神评估的结果。例如,本文的某些方法治疗癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌)、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病、帕金森病、额颞叶痴呆)、脑白质营养不良(例如白质消融性疾病、伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调)、手术后认知功能障碍、创伤性脑损伤、中风、脊髓损伤、智力障碍综合征、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或信号转导或信号通路(包括ISR)中的组分的功能受损和eIF2通路活性降低相关的疾病或病症)。例如,本文的某些方法通过减少或降低或预防癌症的发生、生长、转移或进展或减少癌症的症状来治疗癌症;通过改善心理健康、提高心智功能、减缓心智功能的下降、减轻痴呆、延迟痴呆的发作、提高认知技能、减少认知技能的损失、改善记忆、减少记忆的退化、减少神经变性的症状或延长存活来治疗神经变性;通过减少白质消融性疾病的症状或降低白质的损失或降低髓鞘质的损失或提高髓鞘质的量或提高白质的量来治疗白质消融性疾病;通过减少伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调的症状或提高髓鞘质的水平或减少髓鞘质的损失来治疗伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调;通过减少智力障碍综合征的症状来治疗智力障碍综合征;通过治疗炎性疾病的症状来治疗炎性疾病;通过治疗肌肉骨骼疾病的症状来治疗肌肉骨骼疾病;或通过治疗代谢性疾病的症状来治疗代谢性疾病。本文所阐述疾病、病症或疾患(例如癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性

疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或信号转导通路(包括eIF2通路、eIF2 α 磷酸化或ISR通路)中的组分的功能受损相关的疾患或疾病)的症状将为本领域技术人员所已知或可由本领域技术人员确定。术语“治疗”和其动词变化形式包括对损伤、病变、疾患或疾病的预防(例如预防本文所阐述疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发生)。

[0143] “有效量”是足以实现所述目的(例如达到施用效应、治疗疾病、降低酶活性、提高酶活性或减少疾病或疾患的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例是足以有助于治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量,其也可称为“治疗有效量”。药物的“预防有效量”是药物在施用给受试者时将具有预期预防作用的量,所述预防作用是例如预防或延迟损伤、疾病、病变或疾患的发作(或复发)或降低损伤、疾病、病变或疾患或其症状发作(或复发)的可能性。完全预防作用不一定通过施用一个剂量而发生,并且可仅在施用一系列剂量后发生。因此,预防有效量可以一次或多次施用来施用。准确量将取决于治疗目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术来确定(例如,参见Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷,1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 和Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版,2003, Gennaro编辑, Lippincott, Williams & Wilkins)。

[0144] 一种或多种症状的“减少”(和这个短语的语法等效形式)意指降低所述症状的严重程度或频率,或消除所述症状。

[0145] 在与疾病(例如本文所阐述的疾病或病症,例如癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或信号转导通路(包括eIF2通路、eIF2 α 磷酸化或ISR通路)中的组分的功能受损相关的疾病或病症)相关的物质或物质活性或功能的上下文中的术语“相关”或“与.....相关”意指所述疾病(全部或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起,或所述疾病的症状(全部或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起。例如,与eIF2B的功能受损相关的疾病或疾患的症状可为(全部或部分地)源自eIF2B活性降低(例如eIF2B活性或水平降低、eIF2 α 磷酸化或磷酸化eIF2 α 活性提高或eIF2活性降低或磷酸化eIF2 α 信号转导或ISR信号通路活性提高)的症状。如本文所用,阐述为与疾病相关的物质如果为致病剂,则其可为用于治疗所述疾病的靶标。例如,与eIF2活性或eIF2通路活性降低相关的疾病可利用有效提高eIF2或eIF2通路的水平或活性或降低磷酸化eIF2 α 活性或ISR通路的剂(例如如本文所阐述的化合物)进行治疗。例如,与磷酸化eIF2 α 相关的疾病可利用有效降低磷酸化eIF2 α 或磷酸化eIF2 α 的下游组分或效应物的活性水平的剂(例如如本文所阐述的化合物)进行治疗。例如,与eIF2 α 相关的疾病可利用有效提高eIF2或eIF2的下游组分或效应物的活性水平的剂(例如如本文所阐述的化合物)进行治疗。

[0146] “对照”或“对照实验”是根据其普通常见含义使用,并且是指其中实验的受试者或试剂是如平行实验中所处理,不同之处在于省略实验的程序、试剂或变量。在一些情形中,对照用作评估实验效应的比较标准。

[0147] “接触”是根据其普通常见含义使用,并且是指容许至少两种不同物质(例如包括生物分子或细胞的化合物)变得足够接近以反应、相互作用或物理触碰的过程。然而,应了解,所得反应产物可直接从所添加试剂之间的反应或从来自一种或多种所添加试剂并且可在反应混合物中产生的中间体产生。术语“接触”可包括容许两种物质反应、相互作用或物

理触碰,其中所述两种物质可为如本文所阐述的化合物和蛋白质或酶(例如eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分)。在一些实施方案中,接触包括容许本文所阐述的化合物与参与信号通路的蛋白质或酶(例如eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分)相互作用。

[0148] 如本文所定义,关于蛋白质-抑制剂(例如拮抗剂)相互作用的术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等意指相对于在抑制剂不存在下蛋白质的活性或功能,负面地影响(例如降低)蛋白质的活性或功能。在一些实施方案中,抑制是指减少疾病或疾病的症状。在一些实施方案中,抑制是指降低信号转导通路或信号通路的活性。因此,抑制至少部分地包括部分或完全地阻断刺激,减少、防止或延迟活化,或使蛋白质的信号转导或酶活性或量不活化、脱敏或下调。在一些实施方案中,抑制是指降低信号转导通路或信号通路(例如eIF2B、eIF2 α 或eIF2通路(由eIF2 α 磷酸化活化的通路)或ISR通路的组分)的活性。因此,抑制可至少部分地包括部分或完全地减少刺激,减少或降低活化,或使在疾病中增加的蛋白质(例如eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分,其中每一者与癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病相关)的信号转导或酶活性或量不活化、脱敏或下调。抑制可至少部分地包括部分或完全地减少刺激,减少或降低活化,或使蛋白质(例如eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分)的信号转导或酶活性或量不活化、脱敏或下调,其可调节另一蛋白质的水平或延长细胞存活(例如,磷酸化eIF2 α 通路活性的降低可延长磷酸化eIF2 α 通路活性相对于非疾病对照可提高或不提高的细胞的细胞存活,或eIF2 α 通路活性的降低可延长eIF2 α 通路活性相对于非疾病对照可提高或不提高的细胞的细胞存活)。

[0149] 如本文所定义,关于蛋白质-活化剂(例如激动剂)相互作用的术语“活化(activation/activate/activating)”等意指相对于在活化剂(例如本文所阐述的化合物)不存在下蛋白质(例如eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分)的活性或功能,正面地影响(例如提高)所述蛋白质的活性或功能。在一些实施方案中,活化是指信号转导通路或信号通路(例如eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分)的活性的提高。因此,活化可至少部分地包括部分或完全地提高刺激,提高或启动活化,或使在疾病中减少的蛋白质(例如与癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病相关的eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的水平)的信号转导或酶活性或量活化、敏感或上调。活化可至少部分地包括部分或完全地提高刺激,提高或启动活化,或使蛋白质(例如eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分)的信号转导或酶活性或量活化、敏感或上调,其可调节另一蛋白质的水平或延长细胞存活(例如eIF2 α 活性的提高可延长eIF2 α 活性相对于非疾病对照可降低或不降低的细胞的细胞存活)。

[0150] 术语“调节”是指靶分子水平或靶分子功能的提高或降低。在一些实施方案中,对eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节可使与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分相关的疾病(例如癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病)或不由eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分引起但可受益于eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节(例如降低eIF2B、eIF2 α 或eIF2通路的组分的水平或活性水平)的疾病的一种或多种症状的严重程度降低。

[0151] 如本文所用的术语“调节剂”是指对靶分子水平或靶分子功能的调节(例如提高或降低)。在实施方案中,eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是抗癌剂。在实

实施方案中,eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是神经保护剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是记忆增强剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是记忆增强剂(例如长期记忆增强剂)。在实施方案中,eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是抗炎剂。在一些实施方案中,eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是疼痛减轻剂。

[0152] 有需要的“患者”或“受试者”是指患有或易患可通过施用如本文所提供的化合物或药物组合物治疗的疾病或疾患的活生物体。非限制性实例包括人类、其他哺乳动物、牛科动物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、乳牛、鹿和其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人类。在一些实施方案中,患者是家养动物。在一些实施方案中,患者是狗。在一些实施方案中,患者是鹦鹉。在一些实施方案中,患者是家畜。在一些实施方案中,患者是哺乳动物。在一些实施方案中,患者是猫。在一些实施方案中,患者是马。在一些实施方案中,患者是牛科动物。在一些实施方案中,患者是犬科动物。在一些实施方案中,患者是猫科动物。在一些实施方案中,患者是猿。在一些实施方案中,患者是猴。在一些实施方案中,患者是小鼠。在一些实施方案中,患者是实验动物。在一些实施方案中,患者是大鼠。在一些实施方案中,患者是仓鼠。在一些实施方案中,患者是测试动物。在一些实施方案中,患者是新生动物。在一些实施方案中,患者是新生人类。在一些实施方案中,患者是新生哺乳动物。在一些实施方案中,患者是年老动物。在一些实施方案中,患者是年老人类。在一些实施方案中,患者是年老哺乳动物。在一些实施方案中,患者是老年患者。

[0153] “疾病”、“病症”或“疾患”是指能够利用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的状态或健康状况。在一些实施方案中,本文所阐述的化合物和方法包含减少或消除疾病、病症或疾患的一种或多种症状,例如经由施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0154] 如本文所用的术语“信号通路”是指细胞和任选地细胞外组分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,其将一种组分中的变化传送到一种或多种其他组分,所述一种或多种其他组分进而可将变化传送到其他组分,所述变化任选地传播至其他信号通路组分。

[0155] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于向受试者施用活性剂并由其吸收并且可包括在本发明的组合物中而不会对患者产生显著不利毒理学效应的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏溶液(lactated Ringer's)、正常蔗糖、正常葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、矫味剂、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(例如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和色料等。此类制剂可经灭菌,并且在需要时可与不与本发明化合物发生有害反应的助剂(例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳族物质等)混合。本领域技术人员将认识到其他药物赋形剂可用于本发明中。

[0156] 术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体提供胶囊的囊封材料的制剂,其中具有或不具有其他载体的活性组分由载体包围,所述载体由此与活性组分缔合。类似地,包括扁囊剂和糖锭。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和糖锭可用作适于口服施用的固体剂型。

[0157] 如本文所用,术语“施用”意指向受试者经口施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉

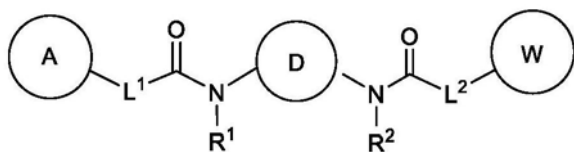
内、肠胃外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用或植入缓释装置(例如微量渗透泵)。施用是通过任何途径,包括肠胃外和透粘膜(例如经颊、舌下、经腭、经牙龈、经鼻、经阴道、经直肠或透皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、室内和颅内。其他递送模式包括(但不限于)使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。“共施用”意指本文所阐述的组合物是与一种或多种额外疗法(例如抗癌剂、化学治疗剂或用于神经退行性疾病的治疗)同时施用、在一种或多种额外疗法即将施用之前施用或紧接着一种或多种额外疗法施用之后施用。本发明的化合物可向患者单独施用或可共施用。共施用意在包括同时或依序施用个别或组合的化合物(多于一种的化合物或剂)。因此,在需要时,制剂也可与其他活性物质组合(例如以降低代谢降解)。

[0158] 如本文所用的术语“eIF2B”是指异源五聚体真核翻译起始因子2B。eIF2B由五个亚基构成:eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4和eIF2B5。eIF2B1是指与Entrez gene 1967、OMIM 606686、Uniprot Q14232和/或RefSeq(蛋白质)NP_001405相关的蛋白质。eIF2B2是指与Entrez gene 8892、OMIM 606454、Uniprot P49770和/或RefSeq(蛋白质)NP_055054相关的蛋白质。eIF2B3是指与Entrez gene 8891、OMIM 606273、Uniprot Q9NR50和/或RefSeq(蛋白质)NP_065098相关的蛋白质。eIF2B4是指与Entrez gene 8890、OMIM 606687、Uniprot Q9UI10和/或RefSeq(蛋白质)NP_751945相关的蛋白质。eIF2B5是指与Entrez gene 8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144和/或RefSeq(蛋白质)NP_003898相关的蛋白质。

[0159] 术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 α ”可互换,并且是指蛋白质“真核翻译起始因子2 α 亚基eIF2S1”。在实施方案中,“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 α ”是指人类蛋白质。术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 α ”内包括所述蛋白质的野生型和突变体形式。在实施方案中,“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 α ”是指与Entrez Gene 1965、OMIM 603907、UniProt P05198和/或RefSeq(蛋白质)NP_004085相关的蛋白质。在实施方案中,紧接在上文的参考号是指截至本申请的申请日所已知的蛋白质和相关核酸。

[0160] 化合物

[0161] 本文公开了例如式(I)化合物:



[0162]

式(I)

[0163] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0164] D是桥接二环烷基、桥接二环杂环基或立方烷基,其中每个桥接二环烷基、桥接二环杂环基或立方烷基任选地在一个或多个可用碳上被1-4个R^X取代;并且其中如果所述桥接二环杂环基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被R^{N1}取代;

[0165] L¹是键、C₁-C₆亚烷基、2-7元亚杂烷基、-NR^{N2}-或-0-,其中C₁-C₆亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地被1-5个R^{L1}取代;

[0166] L²是键、C₁-C₆亚烷基或2-7元亚杂烷基,其中C₁-C₆亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地

被1-5个 R^{L2} 取代;

[0167] R^1 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0168] R^2 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0169] W是8-10元部分不饱和的稠合二环部分,其包含稠合至苯基或5-6元杂芳基的5-6元杂环基;其中所述杂环基可任选地在一个或多个可用碳上被1-4个 R^{W1} 取代;并且其中所述苯基或所述杂芳基可任选地在一个或多个可用不饱和碳上被1-4个 R^{W2} 取代;并且其中如果所述杂环基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N3} 取代;

[0170] A是苯基或5-6元杂芳基,其中苯基或5-6元杂芳基任选地在一个或多个可用碳上被1-5个 R^Y 取代;并且其中如果所述5-6元杂芳基含有可取代的氮部分,则所述可取代的氮可任选地被 R^{N4} 取代;

[0171] 每个 R^{L1} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{BRC}$ 、 $-NR^{BC}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0172] 每个 R^{L2} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{BRC}$ 、 $-NR^{BC}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0173] R^{N1} 选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、卤基- C_2-C_6 烷基、氨基- C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0174] R^{N2} 选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、卤基- C_2-C_6 烷基、氨基- C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0175] R^{N3} 选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- C_1-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烯基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 环烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_3$ 烷基- $O-C_1-C_3$ 烷基- $O-C_1-C_3$ 烷基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-S-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-$ 苯基、 $-S(O)_2-$ 杂芳基、 $-C(O)NR^{BRC}$ 和 $-C(O)OR^D$;

[0176] 其中 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- C_1-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烯基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 环烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-S-C_1-C_6$ 烷基和 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:氟、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)和 $S(O)_wC_{1-6}$ 烷基(其中w是0、1或2);并且

[0177] 其中 $-C(O)-$ 苯基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-S(O)_2-$ 苯基和 $-S(O)_2-$ 杂芳基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)、 C_1-C_6 烷氧基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)、 $S(O)_2NR^{BRC}$ 和 SO_2F ;

[0178] R^{N4} 选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、卤基- C_2-C_6 烷基、氨基- C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0179] 其中 C_3-C_6 环烷基、苯基和5-6元杂芳基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代)和 C_1-C_6 烷氧基(任选地被一个、两个或三个氟原子取代);

[0180] 每个 R^{W1} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基(任选地被 $-CO_2H$ 取代)、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基-0-、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、 $C=NOH$ 、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B R^{CC}$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0181] 每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基-0-、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;或

[0182] 毗邻原子上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代;

[0183] 每个 R^X 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0184] 每个 R^Y 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、3-7元杂环基、卤基- C_1-C_6 烷基-3-7元杂环基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 G^1 ;或

[0185] 毗邻原子上的2个 R^Y 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代;

[0186] 每个 G^1 独立地是3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基,其中每个3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地被1-3个 R^Z 取代;

[0187] 每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0188] R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$;

[0189] R^B 和 R^C 中的每一者独立地是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0190] R^B 和 R^C 与其所连接的原子一起形成3-7元杂环基环,其任选地被1-3个 R^Z 取代;

[0191] 每个 R^{CC} 独立地选自由以下组成的组:羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、3-6元环烷基和4-6元杂环基;其中3-6元环烷基和4-6元杂环基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代: C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、羟基、卤基和 $-C(O)OH$;

[0192] 每个 R^D 独立地是 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

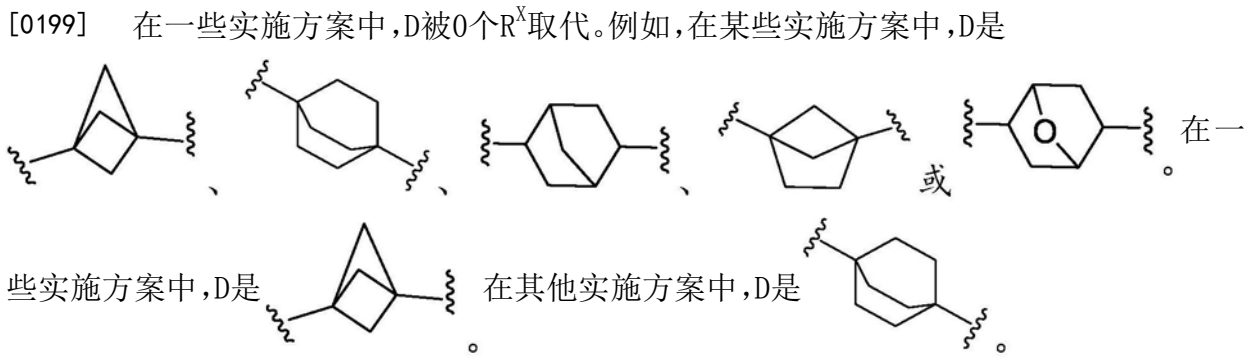
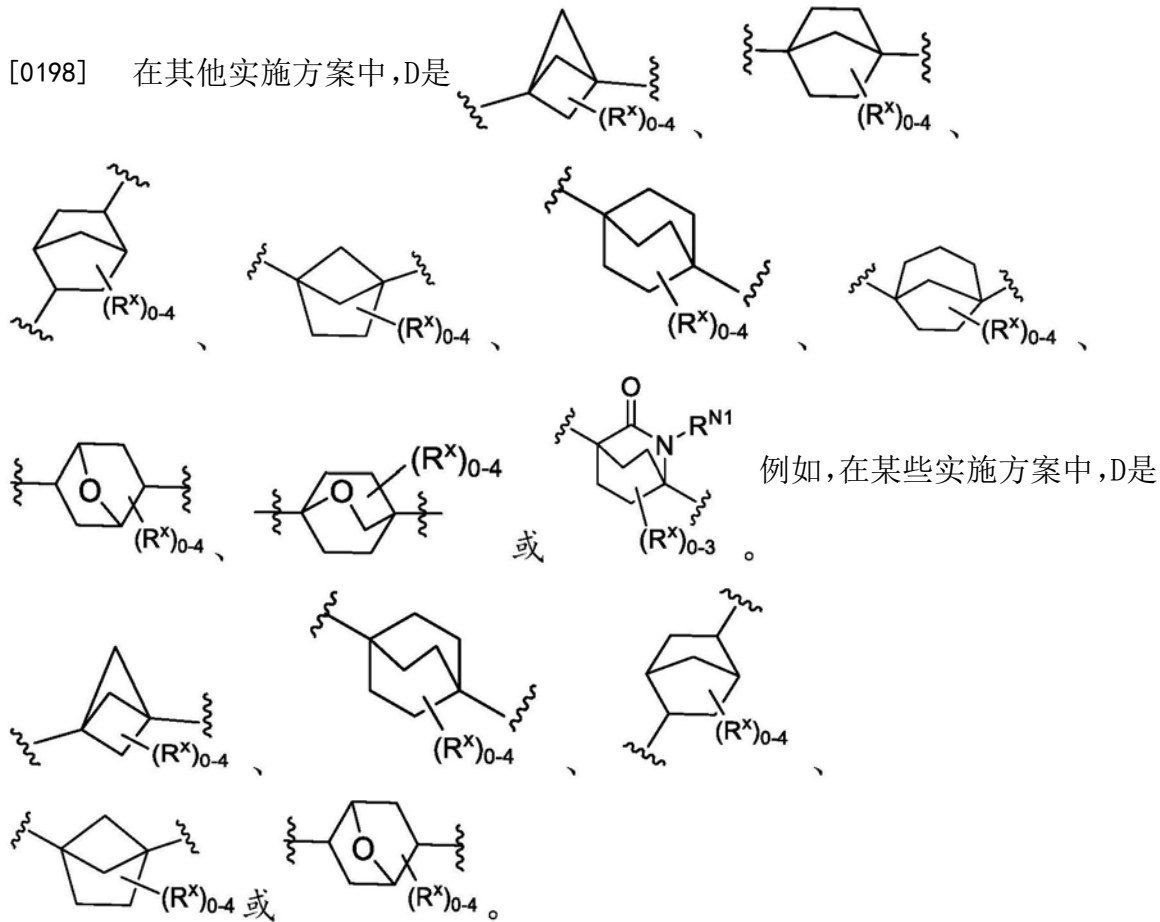
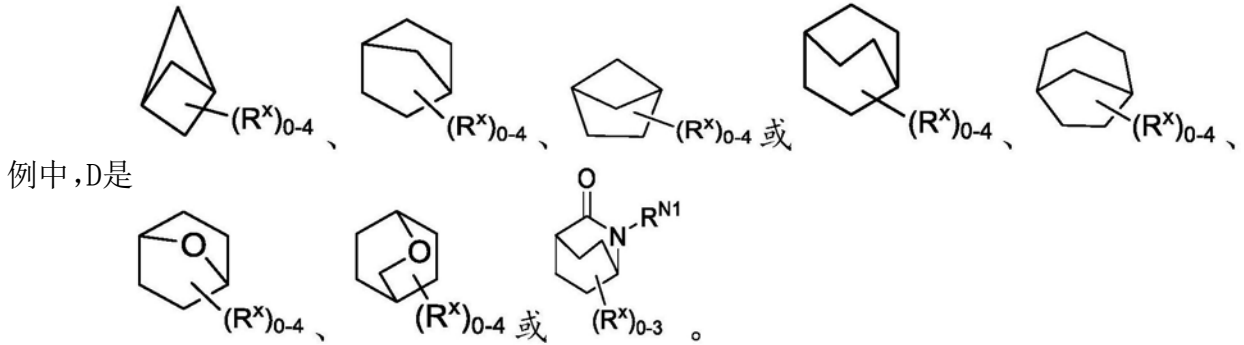
[0193] 每个 R^E 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

[0194] 每个 R^F 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基;并且

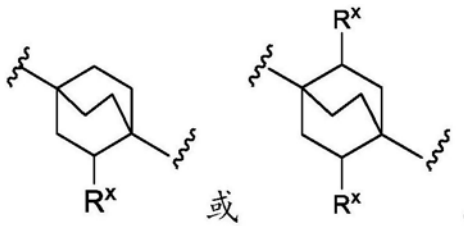
[0195] m 在 R^F 是氢或 C_1-C_6 烷基时为1,或在 R^F 是卤基时为5。

[0196] 在一些实施方案中, D 是桥接二环环烷基或桥接二环杂环基,其中每个桥接二环环烷基或桥接二环杂环基可任选地被1-4个 R^X 取代。例如,在一些实施方案中, D 是桥接二环5-8元环烷基或桥接二环5-8元杂环基,其中每个桥接二环5-8元环烷基或桥接二环5-8元杂环基可任选地被1-4个 R^X 取代。

[0197] 例如,在一些实施方案中,D是二环[1.1.1]戊烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[2.1.1]己烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.2.1]辛烷、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、2-氧杂二环[2.2.2]辛烷或2-氮杂二环[2.2.2]辛烷,其各自可任选地被1-4个R^x基团取代。在一些实施方案或实



[0200] 在一些实施方案中,D被1或2个R^x取代。例如,在某些实施方案中,D是



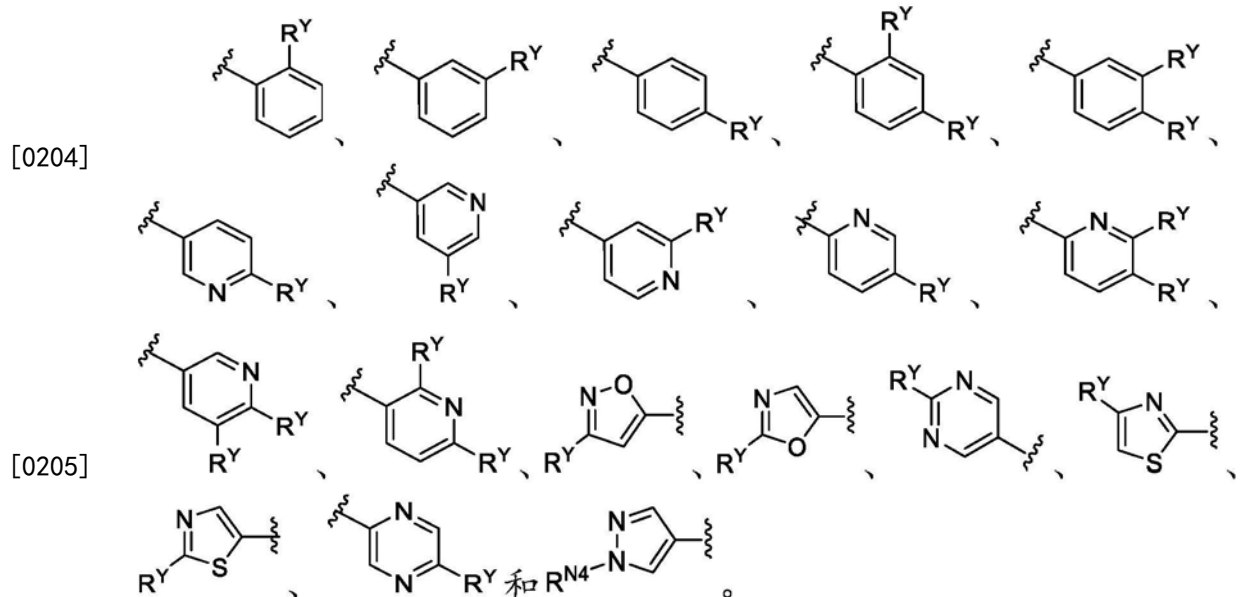
在一些实施方案中，每个 R^x 独立地选自由以下组成的组：

氧代基、-OH、-C(O)OH、-C(O)OR^D、卤基和羟基-C₁-C₆烷基。

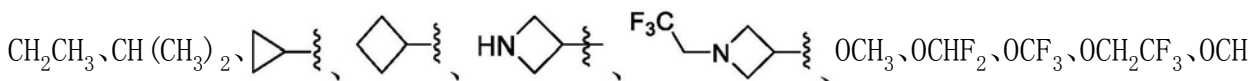
[0201] 在一些实施方案中，L¹是键、2-7元亚杂烷基、-NR^{N2}-或-O-，其中2-7元亚杂烷基任选地被1-5个R^{L1}取代。在其他实施方案中，L¹是键、2-7元亚杂烷基、-NR^{N2}-或-O-，其中2-7元亚杂烷基被0个R^{L1}取代。例如，在某些实施方案中，L¹选自键和CH₂O-*，其中“-*”指示与A的连接点。

[0202] 在一些实施方案中，R¹是氢或CH₃。在其他实施方案中，R²是氢或CH₃。

[0203] 在一些实施方案中，A选自由以下组成的组：苯基、吡嗪基、异噁唑基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基和吡啶基，所述基团各自任选地被1-2个R^Y基团取代；或者A是吡唑基，其任选地被R^{N4}取代。例如，在某些实施方案中，A选自由以下组成的组：



[0206] 在一些实施方案中，每个R^Y独立地选自由以下组成的组：氢、氯、氟、CHF₂、CF₃、CH₃、

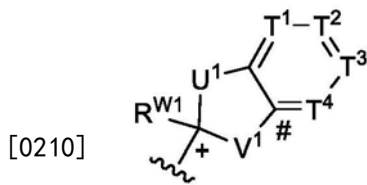


(CH₃)₂和CN。在其他实施方案中，毗邻碳上的2个R^Y与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环，其任选地被1-2个R^X取代。在某些实施方案中，每个R^X独立地是氟。

[0207] 在其他实施方案中，R^{N4}选自由以下组成的组：氢、苯基(任选地被一个或多个卤原子取代)、吡啶基(任选地被CF₃取代)和环丁基(任选地被OCF₃取代)。

[0208] 在一些实施方案中，L²是键或C₁-C₆亚烷基，其中C₁-C₆亚烷基任选地被1-5个R^{L2}取代。在其他实施方案中，L²是键或C₁-C₆亚烷基，其中C₁-C₆亚烷基任选地被0个R^{L2}取代。例如，在某些实施方案中，L²选自键或-CH₂-。在其他实施方案中，L²是键。

[0209] 在一些实施方案中，W是由式(W-a)表示：



式(W-a)

[0211] 其中：

[0212] T¹是氮或C(R^{W2})；

[0213] T²是氮或C(R^{W2})；

[0214] T³是氮或C(R^{W2})；

[0215] T⁴是氮或C(R^{W2})；

[0216] 其中T¹、T²、T³和T⁴中不超过两者可为氮；

[0217] U¹选自由以下组成的组：键、-O-、-CO-、-NR^{N3}-和-S(O)_w-（其中w是0、1或2）；

[0218] V¹选自由以下组成的组：⁺-O-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-C(O)-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-C(=N-OH)-#、⁺-C(R^{V11}R^{V12})-C(R^{V13}R^{V14})-#、⁺-C(R^{V15}R^{V16})-O-#、⁺-C(R^{V15}R^{V16})-NR^{N3}-#、⁺-C(O)-NR^{N3}-#、⁺-NR^{N3}-#、⁺-O-C(R^{V15}R^{V16})-#、⁺-NR^{N3}-C(R^{V15}R^{V16})-#、⁺-NR^{N3}-C(O)-#、⁺-C(O)-O-#、⁺-O-C

(O)-#、⁺-C(R^{V15}R^{V16})-S(O)_w-#、⁺-S(O)_w-C(R^{V15}R^{V16})-#（其中w是0、1或2）和 ；其中如式

(W-a)中所指示，所述“+”和“-#”指示V¹的连接点；

[0219] 其中如果V¹是⁺-O-#、⁺-NR^{N3}-#或⁺-C(R^{V11}R^{V12})-#，则U¹不为键；

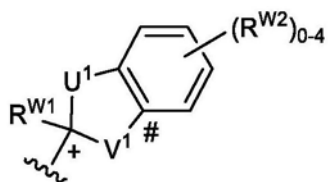
[0220] R^{V11}和R^{V12}各自独立地选自由以下组成的组：氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷基、氨基-C₁-C₆烷基、氰基-C₁-C₆烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D和-S(O)₂R^D；

[0221] R^{V13}和R^{V14}各自独立地选自由以下组成的组：氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷基、氨基-C₁-C₆烷基、氰基-C₁-C₆烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D和-S(O)₂R^D；

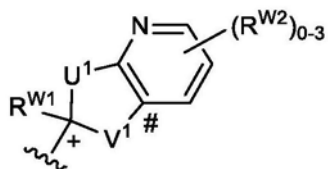
[0222] R^{V15}和R^{V16}各自独立地选自由以下组成的组：氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₂-C₆烷基、卤基-C₂-C₆烷基、氨基-C₂-C₆烷基、氰基-C₂-C₆烷基、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH和-C(O)OR^D；并且

[0223] R^{W1}选自由氢和C₁-C₆烷基组成的组。

[0224] 在其他实施方案中，W是由式(W-a-1)、式(W-a-2)、式(W-a-3)、式(W-a-4)或式(W-a-5)表示：

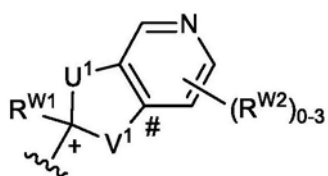


式(W-a-1),

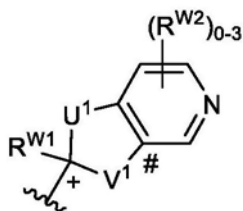


式(W-a-2),

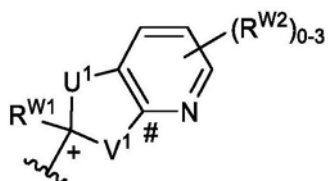
[0225]



式(W-a-3),



式(W-a-4), 或

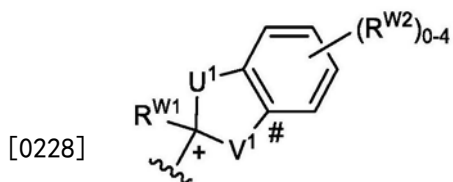


[0226]

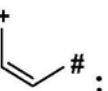
式(W-a-5)。

[0227]

例如,在某些实施方案中,W是由式(W-a-1)表示:



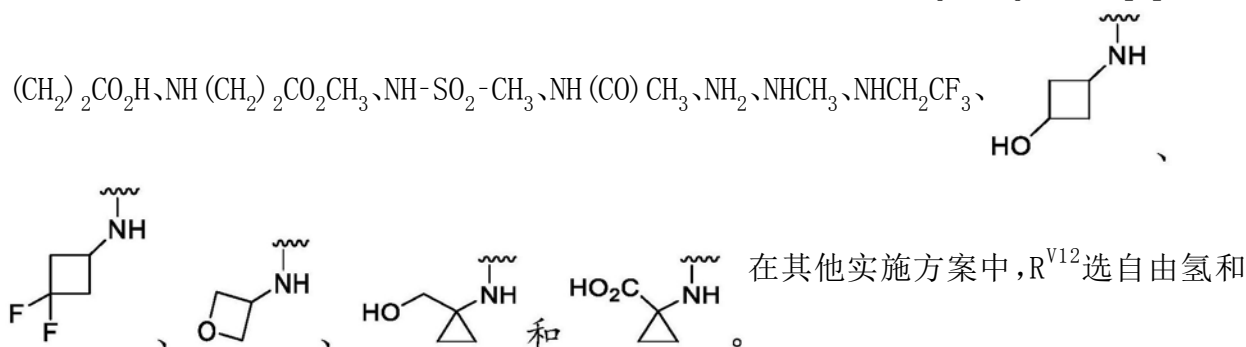
式(W-a-1)。

[0229] 在一些实施方案中, U^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-CO- 和 $-NR^{N3}$ -; 并且 V^1 选自由以下组成的组: $^+-O-\#$ 、 $^+-C(R^{V11}R^{V12})-\#$ 、 $^+-C(R^{V11}R^{V12})-C(R^{V13}R^{V14})-\#$ 、 $^+-C(R^{V15}R^{V16})-O-\#$ 、 $^+-C(R^{V11}R^{V12})-C(O)-\#$ 、 $^+-C(R^{V11}R^{V12})-C(=N-OH)-\#$ 、 $^+-O-C(R^{V15}R^{V16})-\#$ 、 $^+-C(R^{V15}R^{V16})-NR^{N3}-\#$ 、 $^+(O)-NR^{N3}-\#$ 和 ; 其中如式 (W-a) 中所指示, “+” 和 “-#” 指示 V^1 的连接点; 并且其中如果 V^1 是 $^+-O-\#$ 或 $^+-C(R^{V11}R^{V12})-\#$, 则 U^1 不为键。

[0230] 在其他实施方案中, R^{V11} 、 R^{V12} 、 R^{V13} 和 R^{V14} 中的每一者独立地选自由以下组成的组: 氢、卤基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 和 $-NR^B R^{CC}$ 。例如, 在某些实施方案中, R^{V11} 、 R^{V12} 、 R^{V13} 和 R^{V14} 中的每一者独立地选自由以下组成的组: 氢、羟基、 C_1 - C_3 烷基、 $-O-C_1-C_3$ 烷基、 $-NR^B R^C$ 和 $-NR^B R^{CC}$ 。

[0231] 在一些实施方案中, R^{V15} 和 R^{V16} 中的每一者独立地选自由氢和 C_1 - C_3 烷基组成的组。例如, 在某些实施方案中, R^{V15} 和 R^{V16} 中的每一者是氢。

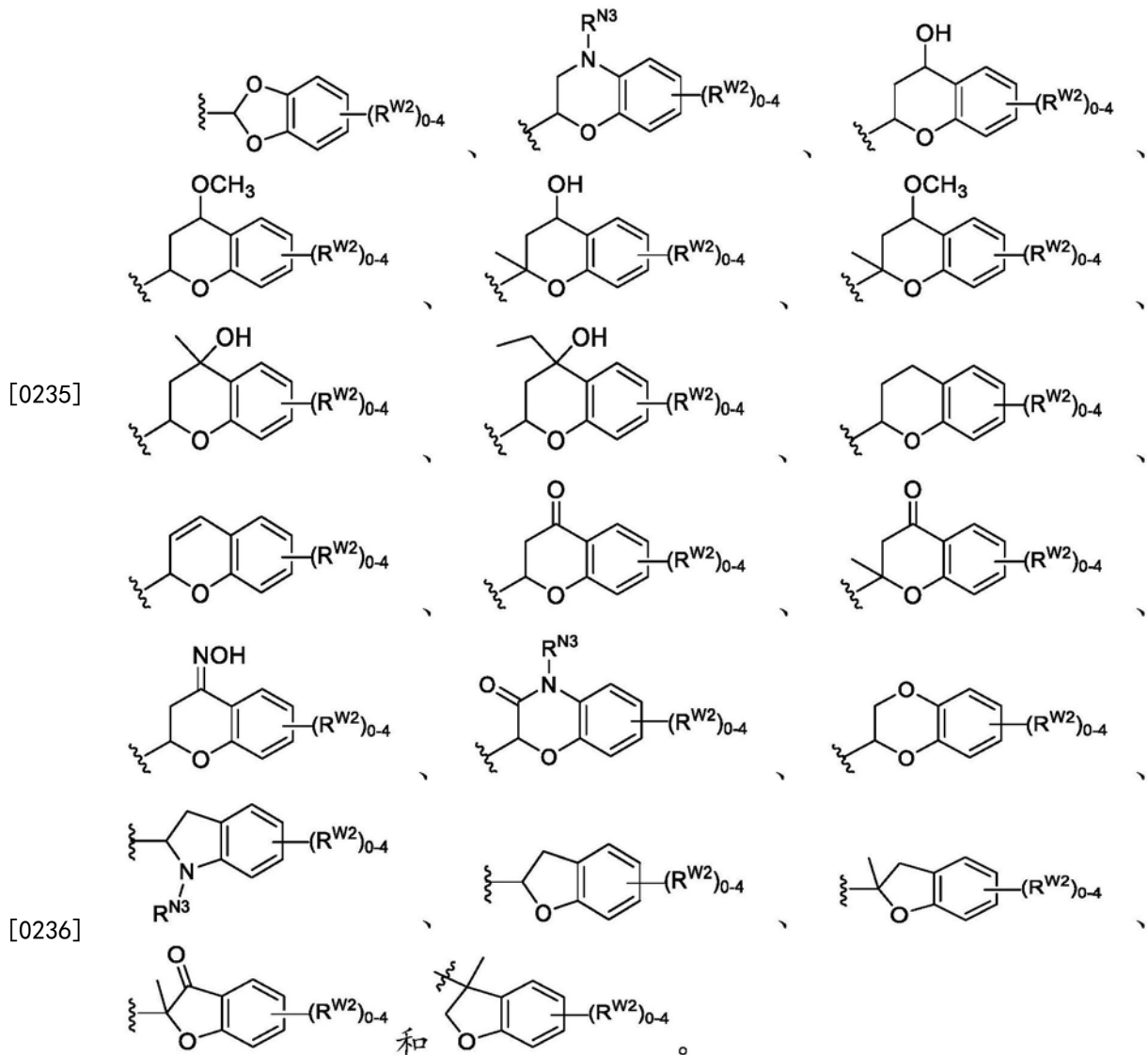
[0232] 在一些实施方案中, R^{V13} 选自由以下组成的组: 氢、羟基、 CH_3 、 OCH_3 、 $NH(CH_2)_2OH$ 、 $NH(CH_2)_2CO_2H$ 、 $NH(CH_2)_2CO_2CH_3$ 、 $NH-SO_2-CH_3$ 、 $NH(CO)CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CF_3$ 、



C_1 - C_3 烷基组成的组。

[0233] 在一些实施方案中, W 是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、色烷、色烯、色烷-4-酮、色烷-4-醇、色烷-4-酮肟、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯、吡啶啉、2,3-二氢苯并呋喃或苯并呋喃-3(2H)-酮部分; 其中所述部分各自经由饱和碳原子连接至 L^2 , 并且其中所述部分各自任选地在 一个或多个可用不饱和碳上被 1-4 个 R^{W2} 取代, 并且其中每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组: C_1 - C_6 烷基、卤基- C_1 - C_6 烷基、卤基、氧代基、氰基和 $-OR^A$ 。

[0234] 例如, 在一些实施方案中, W 选自由以下组成的组:



式(W-b)

[0239] 其中:

[0240] X是氮或C(R^{W2});

[0241] R^{b1}是氢;

[0242] R^{b2}是羟基;或

[0243] R^{b1}和R^{b2}一起形成氧代基部分;

[0244] 每个R^{W2}独立地选自由以下组成的组: 氢、C₁-C₆烷基、羟基-C₁-C₆烷基、羟基-C₂-C₆烷基-0-、卤基-C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷氧基、氨基-C₁-C₆烷基、氰基-C₁-C₆烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-S(R^F)_m、-S(O)R^D和-S(O)

$_2R^D$;或

[0245] 毗邻原子上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代;

[0246] 每个 R^X 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0247] R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$;

[0248] R^B 和 R^C 中的每一者独立地是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0249] R^B 和 R^C 与其所连接的原子一起形成3-7元杂环基环,其任选地被1-3个 R^Z 取代;

[0250] 每个 R^{CC} 独立地选自由以下组成的组:羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基和3-6元环烷基;其中3-6元环烷基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:羟基、卤素和 $-C(O)OH$;

[0251] 每个 R^D 独立地是 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

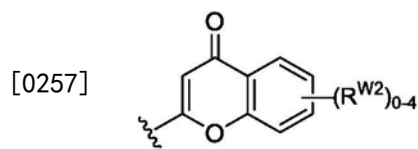
[0252] 每个 R^E 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

[0253] 每个 R^F 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基;

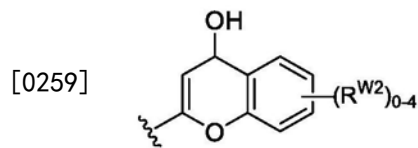
[0254] 每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;并且

[0255] m 在 R^F 是氢或 C_1-C_6 烷基时为1,在 R^F 是 C_1-C_6 烷基时为3或在 R^F 是卤基时为5。

[0256] 在一些实施方案中, X 是 $C(R^{W2})$ 。在其他实施方案中, R^{b1} 和 R^{b2} 一起形成氧代基部分。例如,在某些实施方案中,化合物是由以下表示:

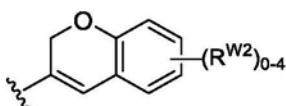


[0258] 在其他实施方案中, R^{b1} 是氢并且 R^{b2} 是羟基。例如,在某些实施方案中,化合物是由以下表示:



[0260] 在一些实施方案中, R^{W2} 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基和 $-OR^A$,或毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

[0261] 在其他实施方案中, W 是由式(W-c)表示:



[0262]

式(W-c)

[0263] 其中:

[0264] 每个 R^{W2} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基-0-、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;或

[0265] 毗邻原子上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,所述基团各自任选地被1-5个 R^X 取代;

[0266] 每个 R^X 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0267] R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$;

[0268] R^B 和 R^C 中的每一者独立地是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0269] R^B 和 R^C 与其所连接的原子一起形成3-7元杂环基环,其任选地被1-3个 R^Z 取代;

[0270] 每个 R^{CC} 独立地选自由以下组成的组:羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- CO_2H 、 C_1-C_6 烷基- $CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基和3-6元环烷基;其中3-6元环烷基可任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:羟基、卤素和 $-C(O)OH$;

[0271] 每个 R^D 独立地是 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

[0272] 每个 R^E 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

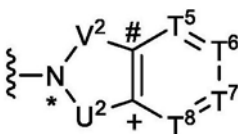
[0273] 每个 R^F 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基;

[0274] 每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;并且

[0275] m 在 R^F 是氢或 C_1-C_6 烷基时为1,在 R^F 是 C_1-C_6 烷基时为3或在 R^F 是卤基时为5。

[0276] 在一些实施方案中, R^{W2} 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基和 $-OR^A$,或毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

[0277] 在其他实施方案中,W是由式(W-d)表示:



[0278]

式(W-d)

[0279] 其中：

[0280] T^5 是氮或 $C(R^{W2})$ ；

[0281] T^6 是氮或 $C(R^{W2})$ ；

[0282] T^7 是氮或 $C(R^{W2})$ ；

[0283] T^8 是氮或 $C(R^{W2})$ ；

[0284] 其中 T^5 、 T^6 、 T^7 和 T^8 中不超过两者可为氮；

[0285] V^2 选自由以下组成的组： $*-C(R^{V21}R^{V22})-#$ 、 $*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-#$ 、 $*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-#$ 、 $*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-#$ 、 $*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-#$ 、 $-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-#$ 、 $*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-#$ 、 $*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-#$ 、 $*-C(O)-NR^{N3}-#$ 和 $*-C(O)-O-#$ ，其中如式(W-d)中所指示，“ $*$ ”和“ $-#$ ”指示 V^2 的连接点；

[0286] U^2 选自由以下组成的组：键、 $*-C(O)-+$ 和 $*-C(R^{U21}R^{U22})-+$ ，其中如式(W-d)中所指示，“ $*$ ”和“ $-+$ ”指示 U^2 的连接点；

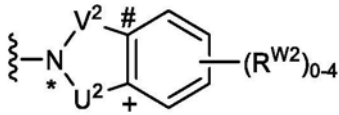
[0287] 其中如果 V^2 是 $*-C(R^{V21}R^{V22})-#$ ，则 U^2 不为键；

[0288] R^{U21} 和 R^{U22} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、卤基- C_2-C_6 烷基、氨基- C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 C_1-C_6 烷基- $C(O)OH$ 和 C_1-C_6 烷基- $C(O)OR^D$ ；

[0289] R^{V21} 和 R^{V22} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_2-C_6 烷基、卤基- C_2-C_6 烷基、氨基- C_2-C_6 烷基、氰基- C_2-C_6 烷基、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 和 $-C(O)OR^D$ ；并且

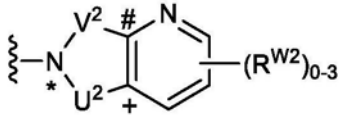
[0290] R^{V23} 和 R^{V24} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{BRC}$ 、 $-NR^{BC}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ 。

[0291] 例如，在一些实施方案中，W是由式(W-d-1)、式(W-d-2)、式(W-d-3)、式(W-d-4)或式(W-d-5)表示：

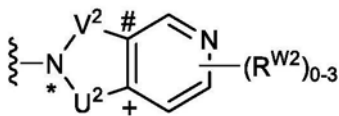


式(W-d-1),

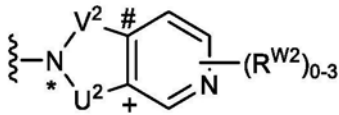
[0292]



式(W-d-2),

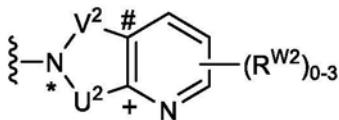


式(W-d-3),



式(W-d-4), 或

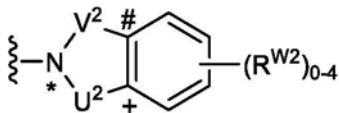
[0293]



式(W-d-5)。

[0294] 在某些实施方案中,W是由式(W-d-1)表示:

[0295]



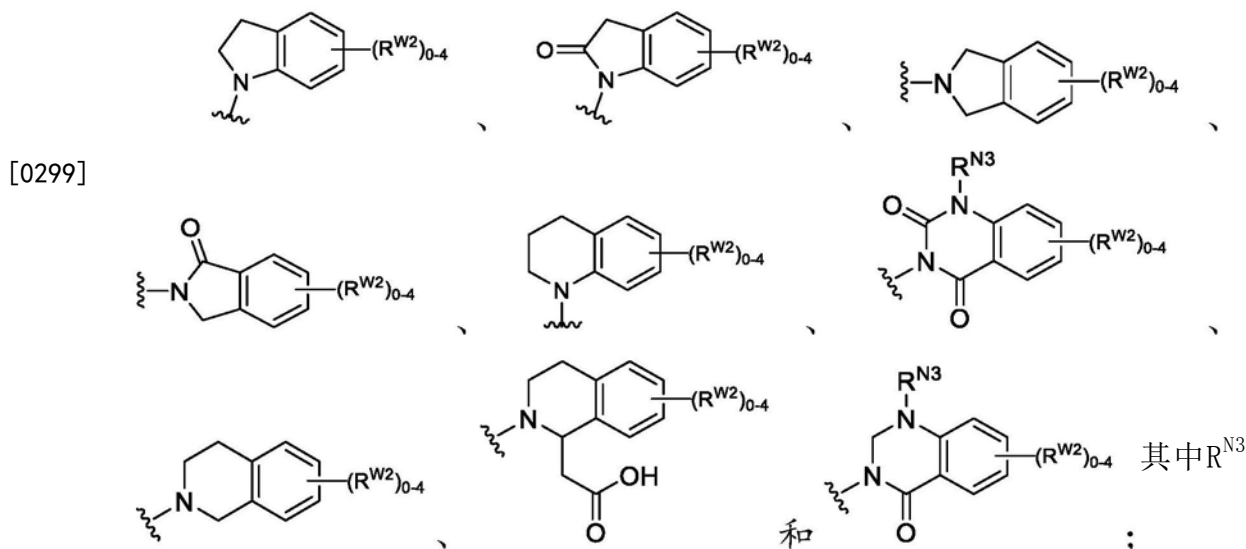
式(W-d-1)。

[0296] 在一些实施方案中, V^2 选自由以下组成的组: $^* - C(R^{V21}R^{V22}) - \#$ 、 $^* - C(R^{V21}R^{V22}) - C(R^{V23}R^{V24}) - \#$ 、 $^* - C(O) - C(R^{V23}R^{V24}) - \#$ 和 $^* - C(R^{V21}R^{V22}) - C(R^{V23}R^{V24}) - C(R^{V23}R^{V24}) - \#$;其中如式(W-d)中所指示,“* -”和“-#”指示 V^2 的连接点。例如,在一些实施方案中, R^{V21} 和 R^{V22} 中的每一者独立地选自由氢和 $C_1 - C_3$ 烷基组成的组。在某些实施方案中, R^{V21} 和 R^{V22} 中的每一者是氢。在其他实施方案中, R^{V23} 和 R^{V24} 中的每一者独立地选自由以下组成的组:氢、卤基、 $C_1 - C_3$ 烷基、氰基、-

OR^A和-NR^BR^C。例如,在某些实施方案中,R^{V23}和R^{V24}中的每一者是氢。

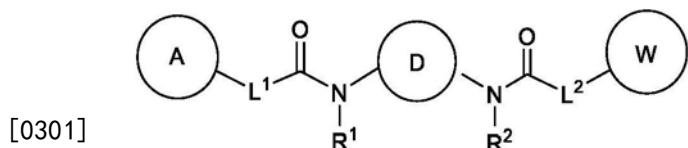
[0297] 在一些实施方案中,U²选自由以下组成的组:键、*-C(O)-⁺、*-CH₂-⁺和*-CH(CH₂CO₂H)-⁺,其中如式(W-d)中所指示,“*-”和“-⁺”指示U²的连接点;并且V²选自由以下组成的组: *-CH₂-[#]、*-CH₂-CH₂-[#]、*-C(O)-CH₂-[#]、*-C(O)-NH-[#]、*-CH₂-NH-[#]和*-CH₂-CH₂-CH₂-[#];其中如式(W-d)中所指示,“*-”和“-[#]”指示V²的连接点。

[0298] 在一些实施方案中,W是吲哚啉、吲哚啉-2-酮、异吲哚啉、异吲哚啉-1-酮、1,2,3,4-四氢喹啉、1,2,3,4-四氢异喹啉、喹啉-2,4(1H,3H)-二酮或2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮部分;其中所述部分各自经由氮原子连接至L²,并且其中所述部分各自任选地在一个或多个可用不饱和碳原子上被1-4个R^{W2}取代,并且其中每个R^{W2}独立地选自由以下组成的组:C₁-C₆烷基、卤基-C₁-C₆烷基、羟基-C₂-C₆烷基-O-、卤基、氰基和-OR^A。例如,在某些实施方案中,W选自由以下组成的组:



选自由以下组成的组:氢、C₁-C₆烷基和羟基-C₂-C₆烷基。

[0300] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-a)化合物:



式(I-a)

[0302] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0303] D是二环[1.1.1]戊烷基或二环[2.2.2]辛烷基,所述基团各自任选地被1-4个R^X基团取代;

[0304] L¹选自由键和CH₂O-*组成的组,其中“-*”指示与A的连接点;

[0305] L²是键;

[0306] R¹选自由氢和CH₃组成的组;

[0307] R²选自由氢和CH₃组成的组;

[0308] A是苯基、吡嗪基或吡啶基,所述基团各自任选地被1-5个 R^Y 基团取代;

[0309] W是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、色烷、色烯、色烷-4-酮、色烷-4-醇、色烷-4-酮肟、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯、吡啶啉、2,3-二氢苯并呋喃、苯并呋喃-3(2H)-酮、4H-色烯-4-醇或4H-色烯-4-酮部分;其中所述部分各自经由碳原子连接至 L^2 ,并且其中所述部分各自任选地在—个或多个可用芳族碳原子上被1-4个 R^{W2} 基团取代;并且其中3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮和吡啶啉可任选地在可用氮原子上被氢或 CH_3 取代;

[0310] 每个 R^{W2} 独立地选自自由以下组成的组:氢、氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 和CN;或

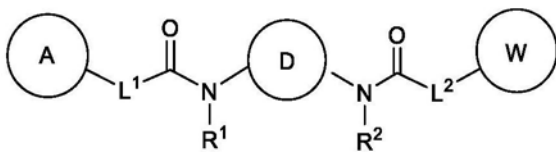
[0311] 毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代;

[0312] 每个 R^X 独立地是氟、氧代基、OH、 OCH_3 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)OCH_3$;并且

[0313] 每个 R^Y 独立地是氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或CN;或

[0314] 毗邻原子上的2个 R^Y 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

[0315] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-b)化合物:



[0316]

式(I-b)

[0317] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0318] D是二环[1.1.1]戊烷基或二环[2.2.2]辛烷基,所述基团各自任选地被1-4个 R^X 基团取代;

[0319] L^1 选自自由键和 CH_2O^* 组成的组,其中“ * ”指示与A的连接点;

[0320] L^2 是 CH_2^* ,其中“ * ”指示与W的连接点;

[0321] R^1 选自自由氢和 CH_3 组成的组;

[0322] R^2 选自自由氢和 CH_3 组成的组;

[0323] A是苯基、吡嗪基或吡啶基,所述基团各自任选地被1-5个 R^Y 基团取代;

[0324] W是吡啶啉或四氢异喹啉部分;其中吡啶啉或四氢异喹啉经由氮原子连接至 L^2 ,并且其中吡啶啉或四氢异喹啉任选地在—个或多个可用不饱和碳原子上被1-4个 R^{W2} 基团取代;

[0325] 每个 R^{W2} 独立地选自自由以下组成的组:氢、氯、氟、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 和CN;或

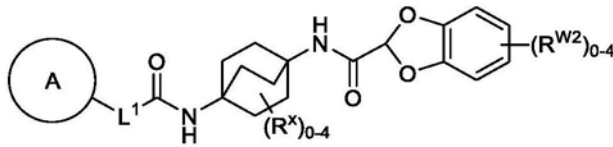
[0326] 毗邻碳上的2个 R^{W2} 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代;

[0327] 每个 R^X 独立地是氟、氧代基、OH、OCH₃、C(O)OH或C(O)OCH₃;并且

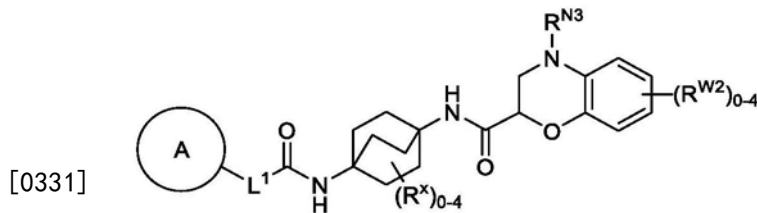
[0328] 每个 R^Y 独立地是氯、氟、CHF₂、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、OCH₃、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH(CH₃)₂或CN;或

[0329] 毗邻原子上的2个 R^Y 基团与其所连接的原子一起形成1,3-二氧杂环戊烷基环,其任选地被1-2个氟原子取代。

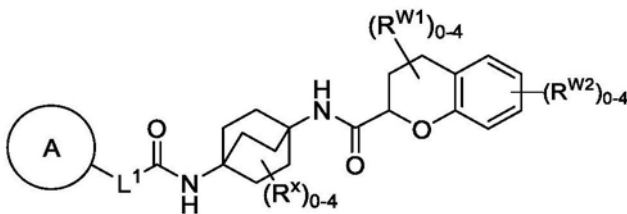
[0330] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)、式(I-e-5)、式(I-e-6)、式(I-e-7)、式(I-e-8)、式(I-e-9)、式(I-e-10)、式(I-e-11)、式(I-e-12)、式(I-e-13)、式(I-e-14)、式(I-e-15)、式(I-e-16)或式(I-e-17)的化合物:



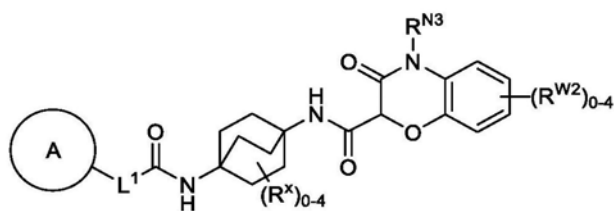
式(I-e-1)



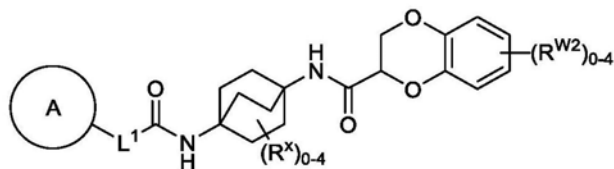
式(I-e-2)



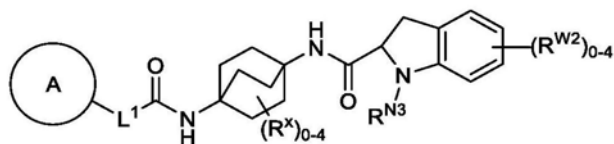
式(I-e-3)



式(I-e-4)

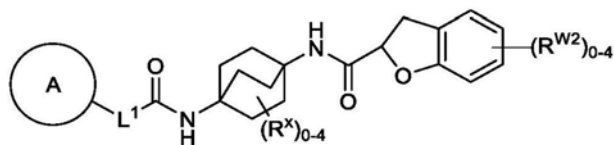


式(I-e-5)

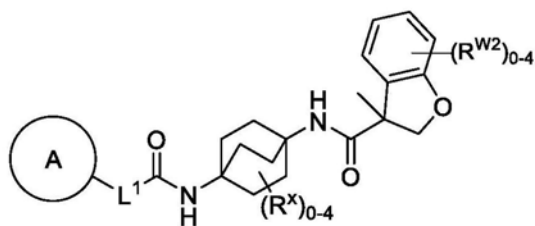


式(I-e-6)

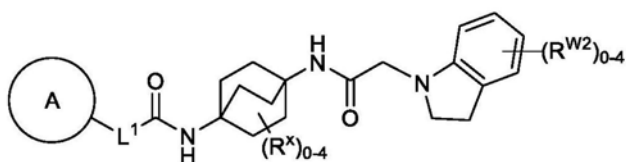
[0332]



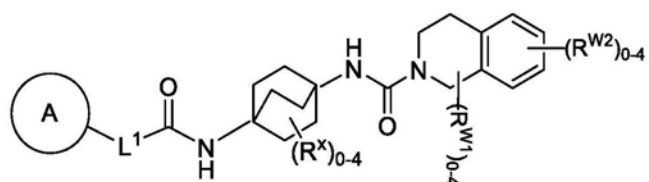
式(I-e-7)



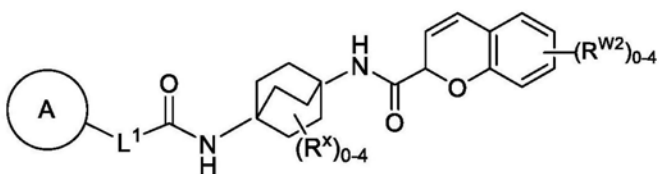
式(I-e-8)



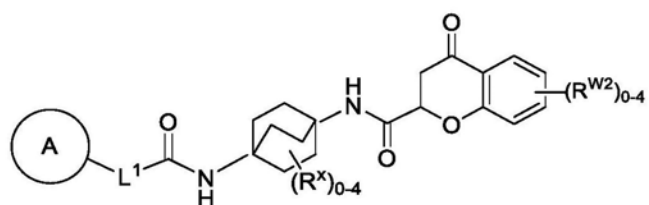
式(I-e-9)



式(I-e-10)

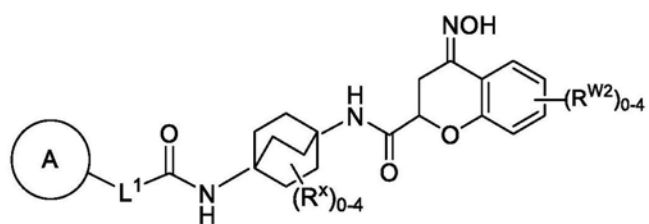


式(I-e-11)

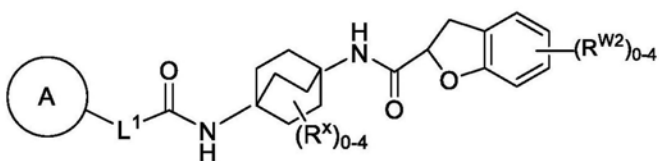


式(I-e-12)

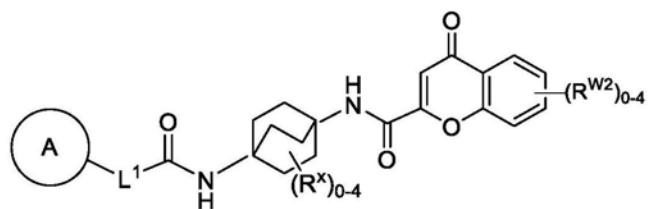
[0333]



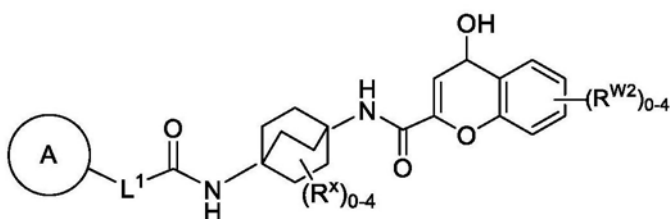
式(I-e-13)



式(I-e-14)

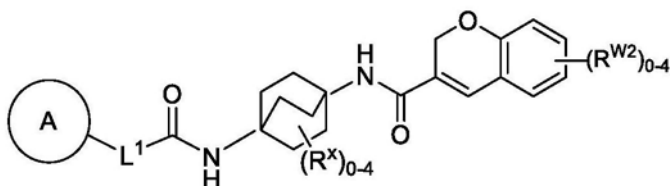


式(I-e-15)



[0334]

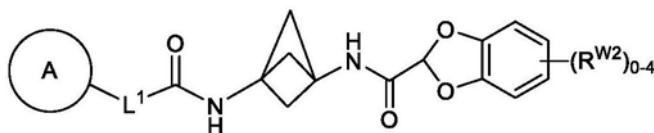
式(I-e-16)



式(I-e-17)

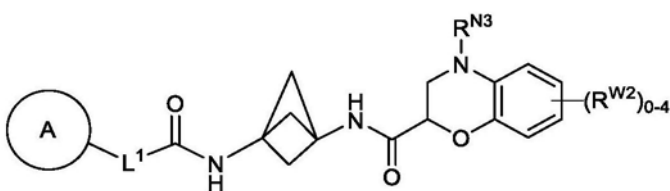
[0335] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体，其中A、L¹、R^{N3}、R^{W1}、R^{W2}和R^X中的每一者如针对式(I)所定义。

[0336] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(I-f-1)、式(I-f-2)、式(I-f-3)、式(I-f-4)、式(I-f-5)、式(I-f-6)、式(I-f-7)、式(I-f-8)、式(I-f-9)、式(I-f-10)、式(I-f-11)、式(I-f-12)、式(I-f-13)、式(I-f-14)、式(I-f-15)、式(I-f-16)或式(I-f-17)的化合物：

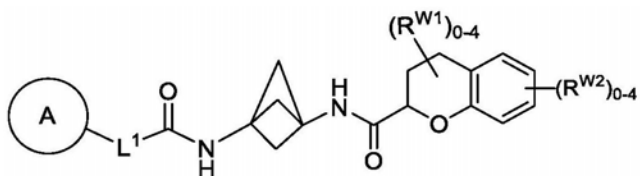


式(I-f-1)

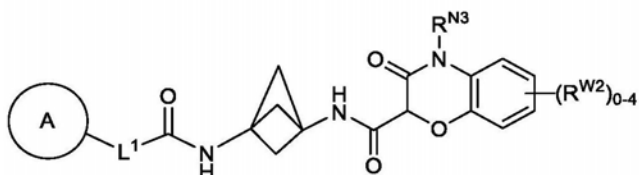
[0337]



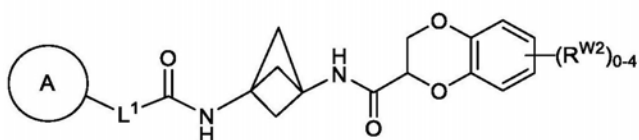
式(I-f-2)



式(I-f-3)

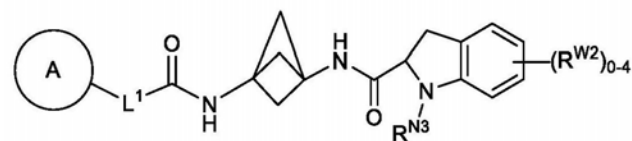


式(I-f-4)

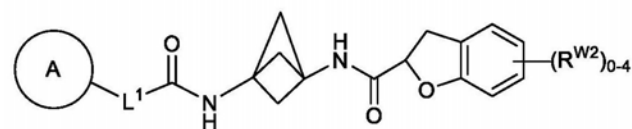


式(I-f-5)

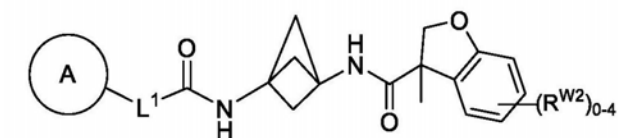
[0338]



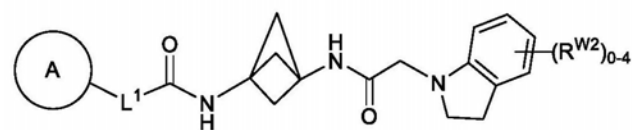
式(I-f-6)



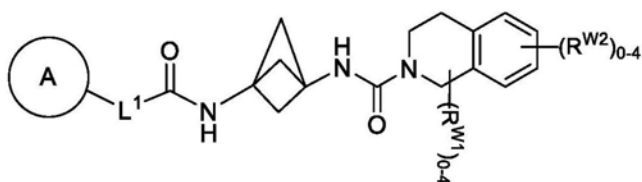
式(I-f-7)



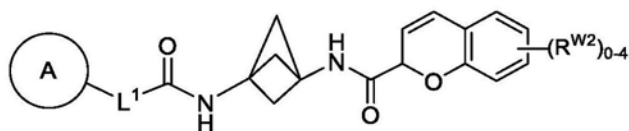
式(I-f-8)



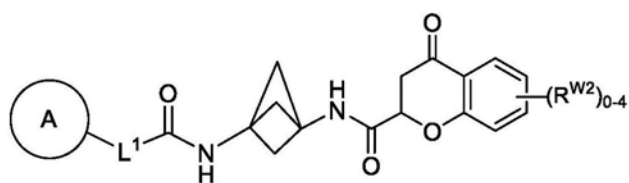
式(I-f-9)



式(I-f-10)

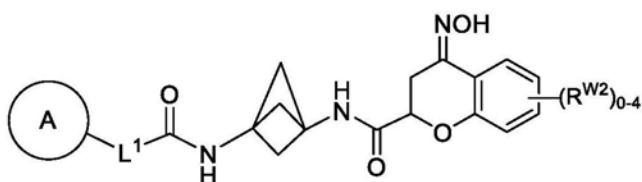


式(I-f-11)

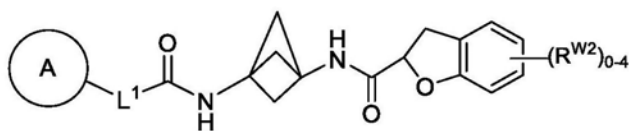


[0339]

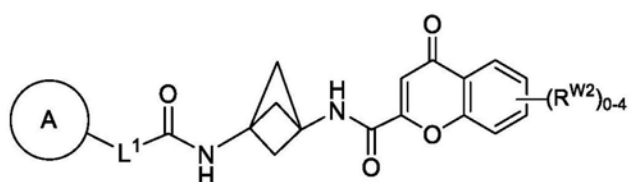
式(I-f-12)



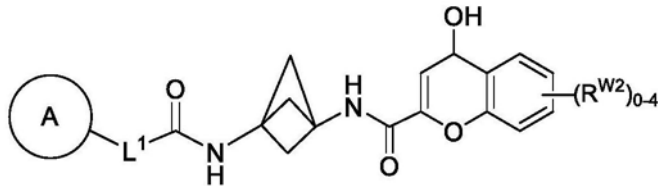
式(I-f-13)



式(I-f-14)

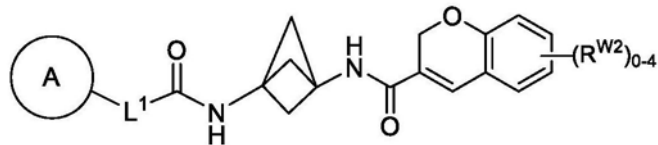


式(I-f-15)



式(I-f-16)

[0340]



式(I-f-17)

[0341] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体，其中A、L¹、R^{N3}、R^{W1}和R^{W2}中的每一者如针对式(I)所定义。

[0342] 在一些实施方案中，所公开的化合物选自由以下组成的组：

[0343] N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-2-甲酰胺；

[0344] 2-(5-氯-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺；

[0345] (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

[0346] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

[0347] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

[0348] (2S)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；

[0349] (2R)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；

[0350] 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

[0351] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

[0352] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

[0353] N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

[0354] N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺；

- [0355] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0356] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0357] 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0358] (2R)-6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0359] (2R)-6-氯-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0360] 6,7-二氯-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0361] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0362] (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0363] (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0364] (2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0365] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0366] N-{(2R)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0367] (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0368] (2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0369] (2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0370] (2S)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺;
- [0371] (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酰胺;
- [0372] N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;
- [0373] (7S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氢-2H-呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7-甲酰胺;
- [0374] (7R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,2-二氟-

7-甲基-6,7-二氢-2H-咪喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7-甲酰胺;

[0375] N-{3-[(6,7-二氯-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;

[0376] N-{3-[(6,7-二氯-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0377] (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0378] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-羟基乙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0379] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(羟基乙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0380] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0381] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1R,2S)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0382] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-乙氧基乙烷磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0383] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1-氟环丙烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0384] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3,3,4,4,4-五氟丁酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0385] 外消旋-(2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1R,2R)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0386] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0387] 外消旋-(2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0388] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(5-甲基咪喃-2-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0389] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-甲氧基苯甲酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0390] 4-[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羰基]苯-1-磺酰氟;

[0391] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4,4,4-三氟丁酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0392] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(环丙烷羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

[0393] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;

- [0394] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(氧杂环己烷-4-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0395] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(氧杂环戊烷-3-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0396] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(5-甲基-1,2-噁唑-4-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0397] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1,2-噁唑-5-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0398] [2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基]乙酸;
- [0399] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-甲氧基乙氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0400] 4-乙酰基-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0401] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲氧基乙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0402] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0403] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0404] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,3,3-四氟丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0405] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[3-(甲基硫烷基)丙酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0406] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0407] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-甲氧基苯-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0408] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0409] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-氟苯-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0410] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(5,5,5-三氟戊酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0411] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲烷磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0412] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(吡啶-4-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0413] 3-[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基酰

- 基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸;
- [0414] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(三氟甲氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0415] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲基硫酸基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0416] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0417] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-氨基磺酰基苯-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0418] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0419] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2-二氟环丙烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0420] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0421] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0422] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2-二氟-1-甲基环丙烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0423] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[2-(甲烷磺酰基)乙基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0424] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-甲氧基丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0425] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3,3,3-三氟丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0426] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,2-三氟乙烷磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0427] [(2S)-6-氯-2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯;
- [0428] [6-氯-2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯;
- [0429] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0430] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0431] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0432] {[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基}氨基]乙酸甲酯;

- [0433] 外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0434] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0435] {[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基)乙酸}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]氨基}乙酸;
- [0436] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0437] [(2R)-6-氯-2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}氨基)乙酸叔丁酯)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯;
- [0438] (2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0439] (2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0440] (2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0441] (2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0442] 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0443] N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0444] (2S)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0445] (2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0446] 6-氯-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0447] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0448] (2S,4S)-7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0449] (2R,4R)-7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0450] (2R,4R)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0451] (2S,4S)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0452] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-{{(1s,

- 3s)-3-羟基环丁基]氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0453] 1- {[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基)氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]氨基}环丙烷-1-甲酸;
- [0454] [(2S)-6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基)氨基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸甲酯;
- [0455] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0456] N-{3-[(6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0457] N-{(3S)-4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺;
- [0458] N-[(3S)-4-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺;
- [0459] N-[(3S)-4-[(2S,4S)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺;
- [0460] N-{3-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0461] N-(3-[[外消旋-(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]二环[1.1.1]戊-1-基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0462] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(甲烷磺酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0463] 4-乙酰胺基-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0464] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0465] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0466] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0467] (2R)-6-氯-4-氧代-N-[3-(2-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0468] (2R,4R)-6-氯-4-羟基-N-[3-(2-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0469] (2R,4R)-6-氯-4-羟基-N-(3-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0470] (2R,4R)-6-氯-4-羟基-N-[3-(2-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]氧基]乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0471] (2R,4R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;

- [0472] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-7-(三氟甲基)-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0473] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0474] 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0475] (2R,4R)-6-氯-N-(3-{2-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0476] 外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0477] 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0478] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0479] (2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0480] (2R,4R)-6-氯-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0481] (2S,4S)-6-氯-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0482] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0483] (2R,4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0484] (2S,4S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0485] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-7-(三氟甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0486] (2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(甲磺酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0487] (2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(甲磺酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0488] 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0489] 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0490] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0491] 外消旋-(2R,4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-

- 6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0492] 外消旋-(2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0493] 外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0494] (2R,4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0495] (2S,4S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0496] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0497] (2R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0498] (2R,4R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0499] (2S)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;
- [0500] (2R)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;
- [0501] (2S)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;
- [0502] (2R,4S)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0503] 5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酰胺;
- [0504] (2S)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3-羟基-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;
- [0505] (2R)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3-羟基-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;
- [0506] (2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0507] (2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0508] 5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酰胺;
- [0509] (2R,4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0510] (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;

- [0511] (2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0512] (2S,4S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0513] (2R)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0514] (2R,4R)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0515] (2S,4S)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0516] N-[(2S)-4-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0517] (2R)-6-氯-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0518] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0519] (2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0520] (2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0521] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0522] (2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0523] (2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0524] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-8-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0525] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0526] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0527] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0528] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-(二氟甲氧基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0529] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0530] (2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-

- 羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0531] 6,8-二氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0532] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-6-(丙-2-基)-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0533] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氧代-2H,6H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-h][1]苯并吡喃-8-甲酰胺；
- [0534] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,8-二氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0535] N-(4-[[外消旋-(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]二环[2.1.1]己-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺；
- [0536] 8-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0537] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0538] 外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0539] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-乙基-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0540] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-(羟基亚氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0541] (2S,4S)-6-氯-4-羟基-N-[3-(2-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0542] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0543] 外消旋-(2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0544] N-(4-[[外消旋-(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；
- [0545] 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基}二环[2.2.2]辛-1-基}-4-(甲基氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0546] N-{4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；
- [0547] 4-氨基-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0548] (2S,4S)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；
- [0549] (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺；

- [0550] (2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0551] (2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0552] 6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0553] N-{4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[2.1.1]己-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0554] {4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[2.1.1]己-1-基}氨基甲酸苄酯;
- [0555] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0556] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲基氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0557] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0558] (2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[[1s,3S]-3-羟基环丁基]氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0559] 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2H-1-苯并吡喃-3-甲酰胺;
- [0560] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0561] (2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0562] (2R)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0563] (2S)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0564] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基-4-氧代-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺;
- [0565] (2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0566] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-N-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0567] (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1-羟基环丙基)甲基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0568] 6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0569] (2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-

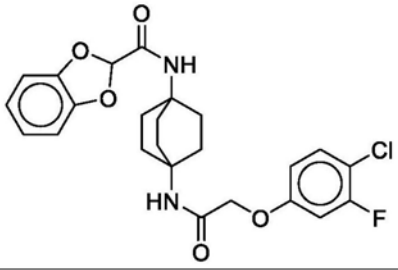
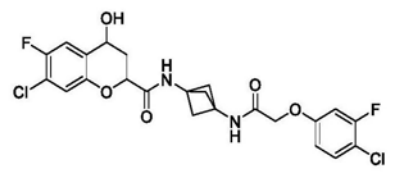
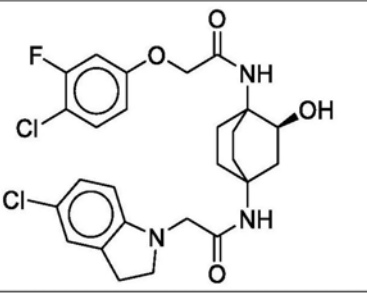
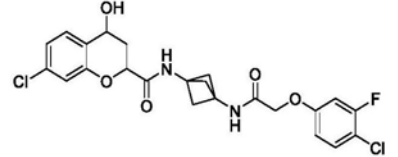
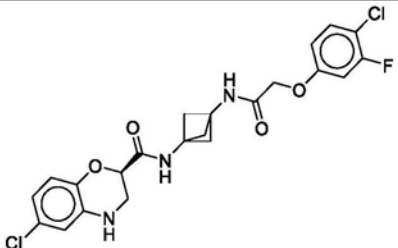
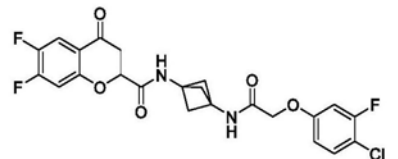
- [(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0570] (2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[[(1s,3S)-3-羟基环丁基]氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0571] (2R)-6-氯-4-氧代-N-[3-(2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]氧基}乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0572] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0573] (2R)-6-氯-N-(3-{2-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0574] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0575] (2R)-6-氯-N-(3-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0576] 外消旋-(2R,4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺;
- [0577] (2S)-6-氯-4-氧代-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0578] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0579] 6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0580] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0581] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[[1-(羟基甲基)环丙基]氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0582] 外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0583] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0584] (2S)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0585] 外消旋-(2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[[1-(羟基甲基)环丙基]氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0586] N-[(3S)-4-[[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-3-羟基]二环[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺;
- [0587] 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-甲酰胺;
- [0588] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;

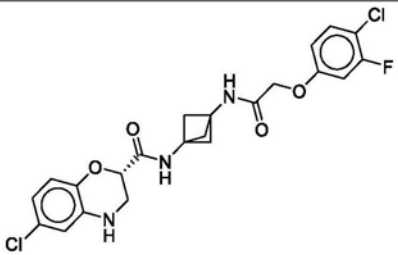
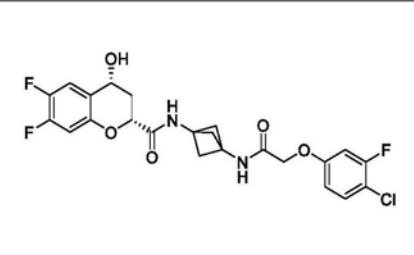
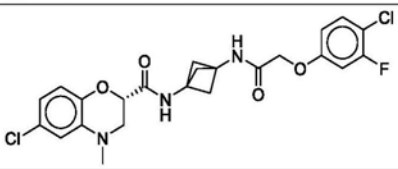
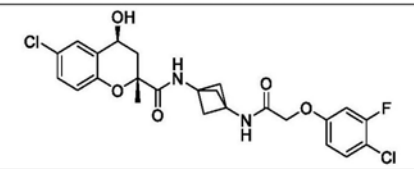
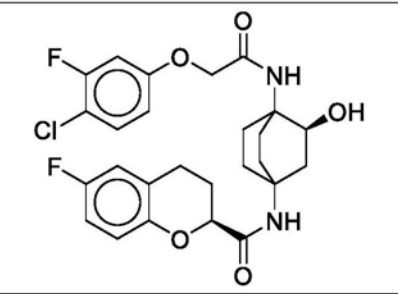
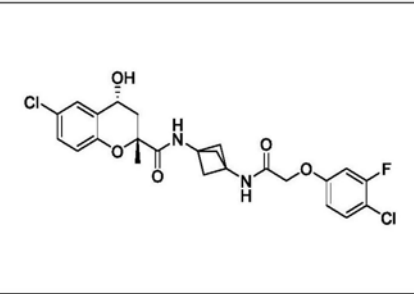
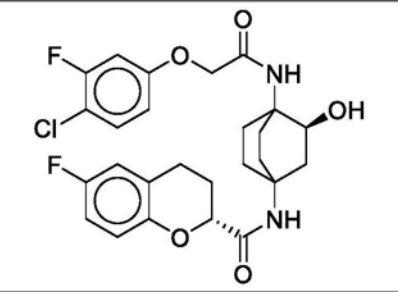
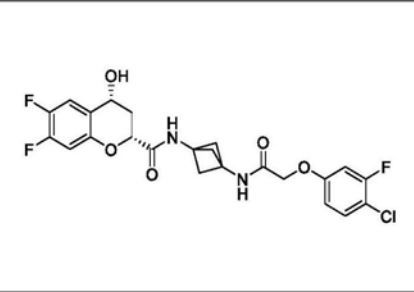
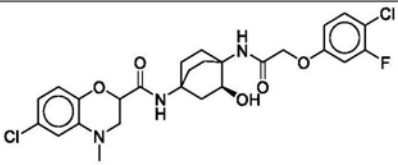
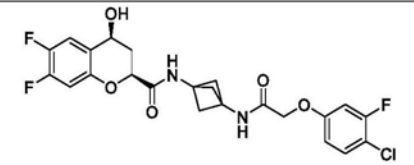
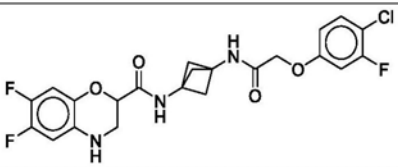
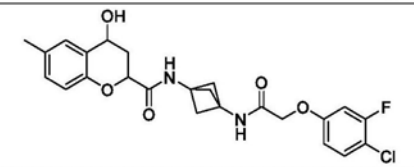
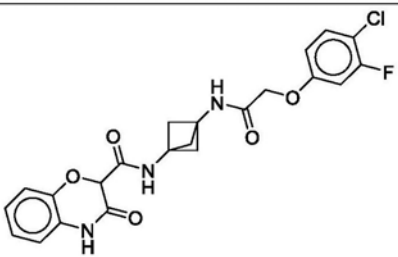
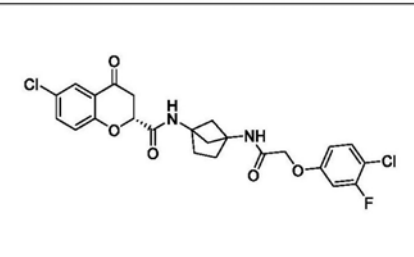
- [0589] N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0590] (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺;
- [0591] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0592] 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0593] (2R,4R)-6-氯-N-(3-{2-[(4-氟-1H-吡唑-6-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0594] N-[(2S)-4-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0595] N-[(2S)-4-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0596] N-[(2S)-4-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺;
- [0597] (2R,4R)-6-氯-N-[(2S)-4-{2-[(4-氟-1H-吡唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0598] N-[(2S)-4-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺;
- [0599] N-(4-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0600] N-(4-{[(2S)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0601] (2R,4R)-6,7-二氟-N-{3-[2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0602] (2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0603] N-(4-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0604] N-(4-{[(2S,4S)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0605] 6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0606] 外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0607] 6-氯-4-氧代-N-{外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-[4-(三氟甲基)苯甲酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0608] (2RS,4RS)-6-氯-4-羟基-N-{(1SR,2RS,4SR,5RS)-5-[4-(三氟甲基)苯甲酰胺基]}

- 二环[2.2.1]庚-2-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0609] (2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基]-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0610] (2R)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基]-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0611] (2S,4R)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0612] (2R,4R)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0613] (2R,4R)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0614] (2S,4S)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0615] N-(4-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.1.1]己-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0616] (2R,4R)-6-氯-4-羟基-N-{4-[4-(三氟甲基)苯甲酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0617] (2R,4R)-6-氯-N-{(1S,2R,4S,5R)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0618] N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0619] N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲酰胺;
- [0620] (2R,4R)-6-氯-N-[3-(4-氯-3-氟苯甲酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺;
- [0621] N-(3-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0622] N-(3-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲酰胺;
- [0623] N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-1-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0624] N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺;
- [0625] N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0626] N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0627] N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;

- [0628] N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0629] N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0630] N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0631] 2-(氮杂环丁烷-3-基)-N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0632] N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)-1-苯基-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0633] 1-(4-氯-3-氟苯基)-N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0634] N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0635] 和其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。
- [0636] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐配制为包含所公开化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。
- [0637] 在一些实施方案中,本文公开的化合物选自表1中所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。
- [0638] 表1:示例性的本发明化合物。

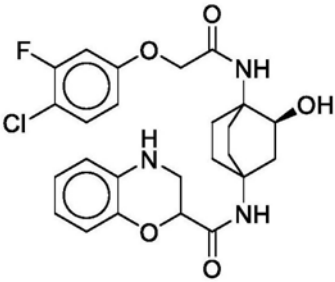
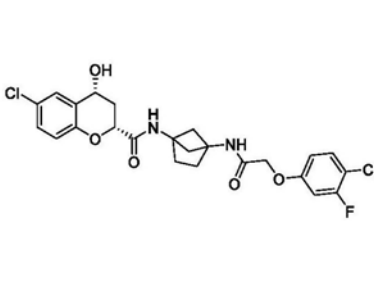
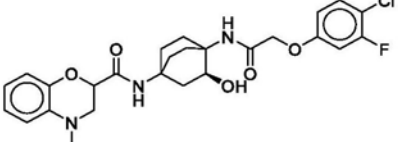
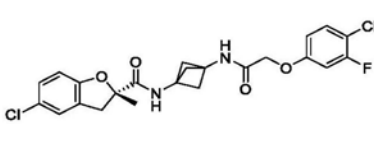
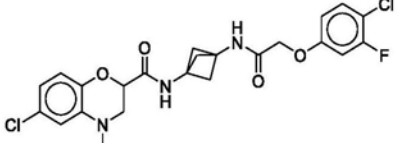
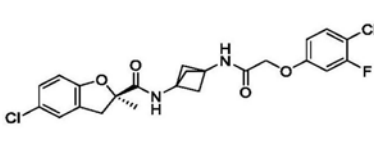
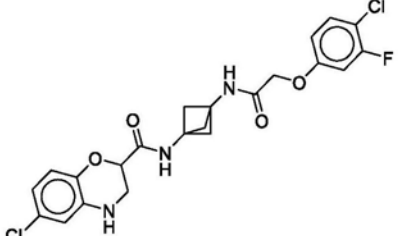
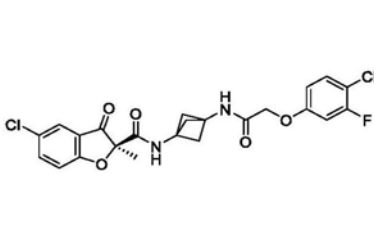
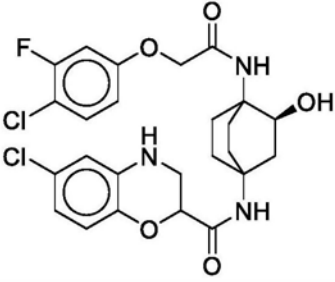
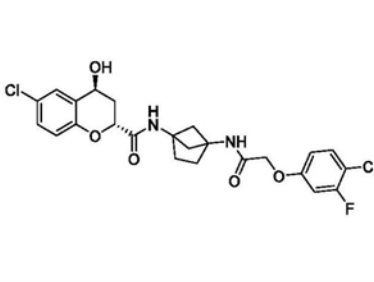
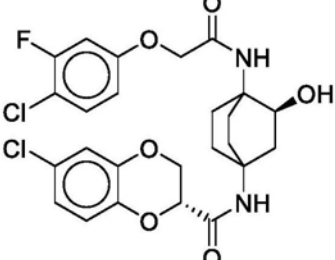
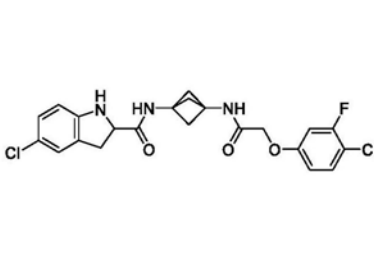
[0639]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
100		246	
101		247	
102		248	

103		249	
104		250	
105		251	
106		252	
107		253	
108		254	
109		255	

[0640]

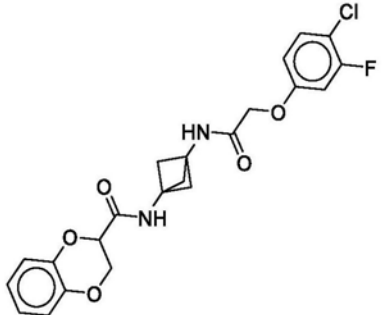
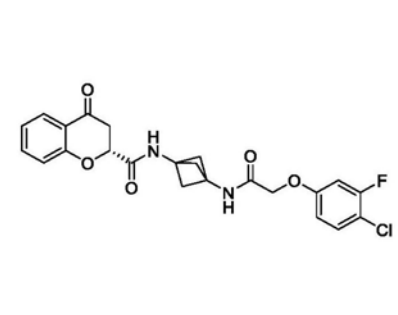
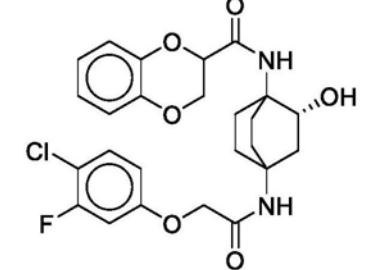
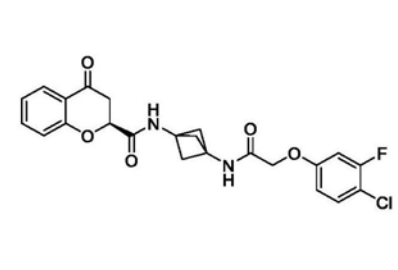
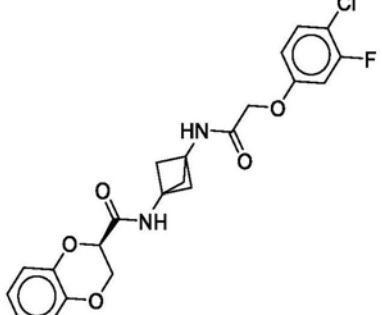
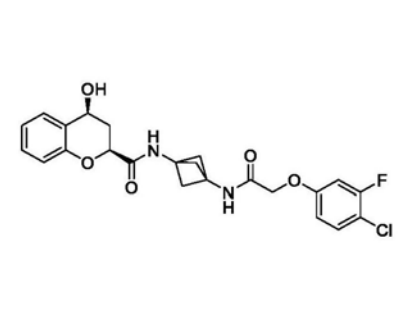
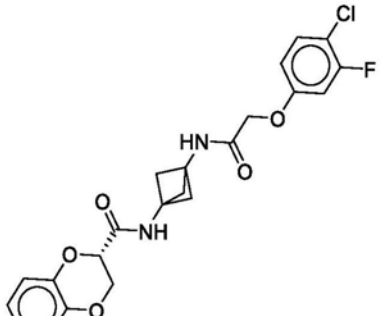
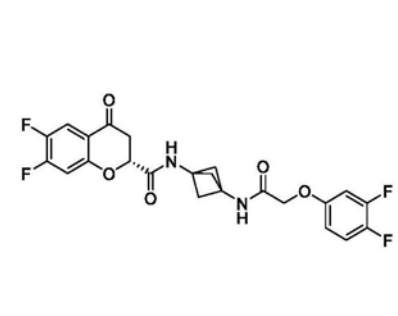
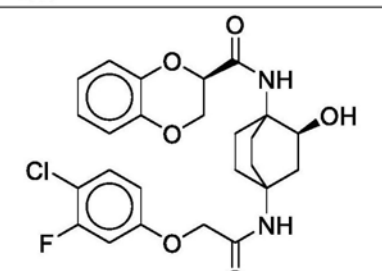
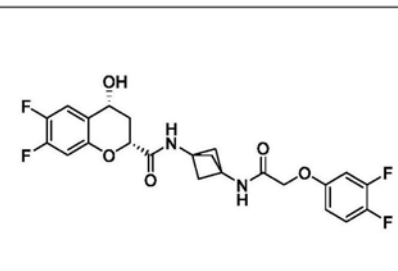
[0641]

110		256	
111		257	
112		258	
113		259	
114		260	
115		261	

[0642]

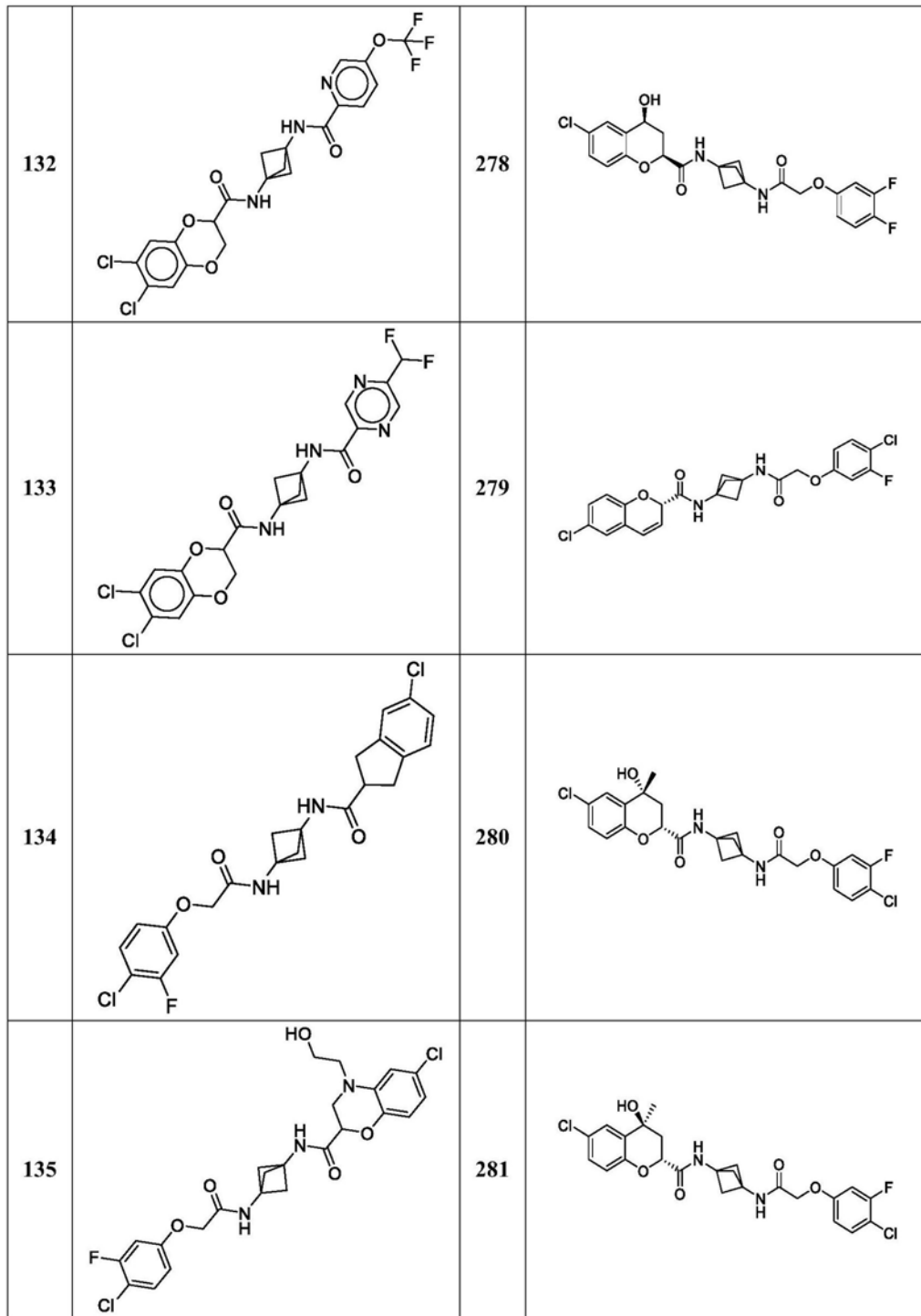
116		262	
117		263	
118		264	
119		265	
120		266	
121		267	

[0643]

122		268	
123		269	
124		270	
125		271	
126		272	

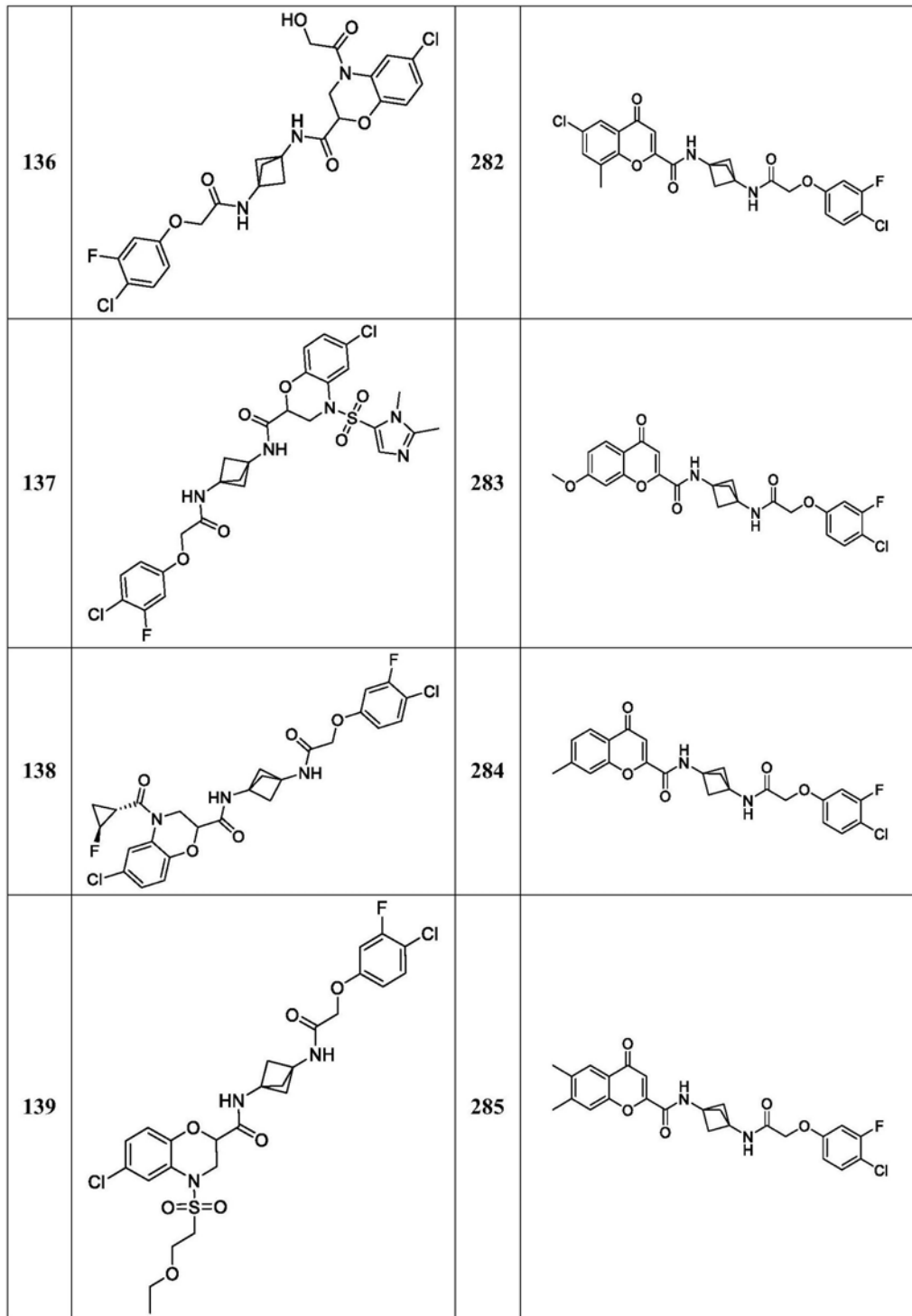
[0644]

127		273	
128		274	
129		275	
130		276	
131		277	

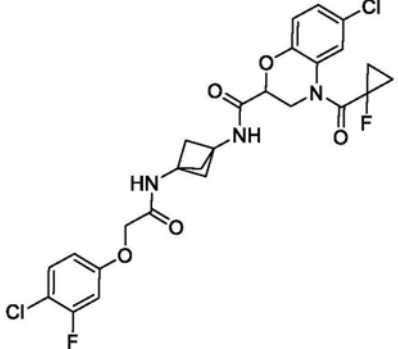
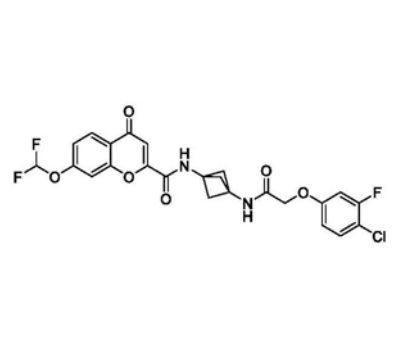
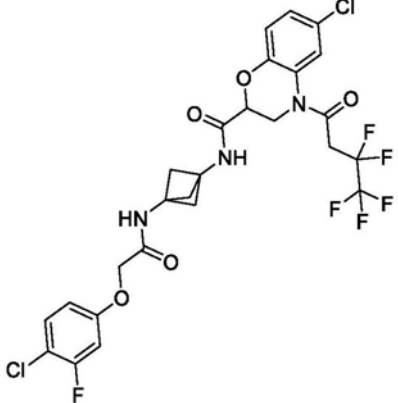
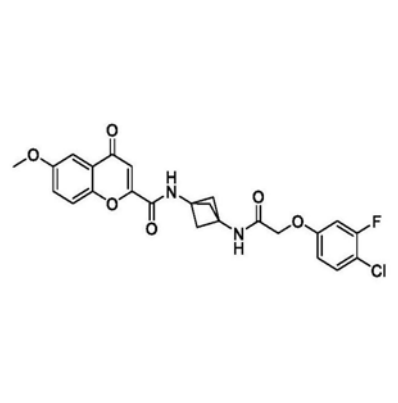
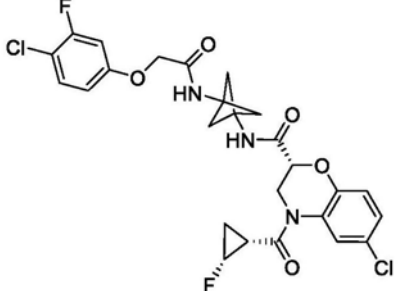
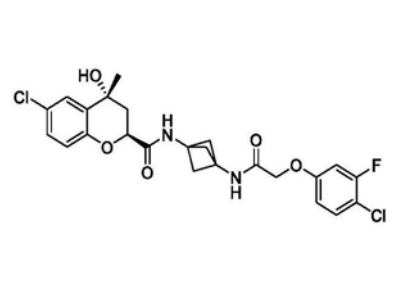
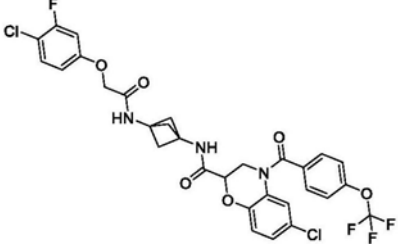
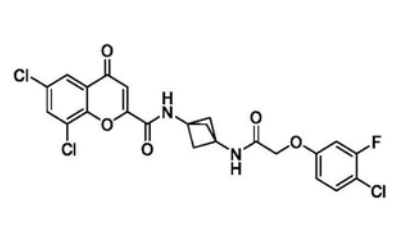
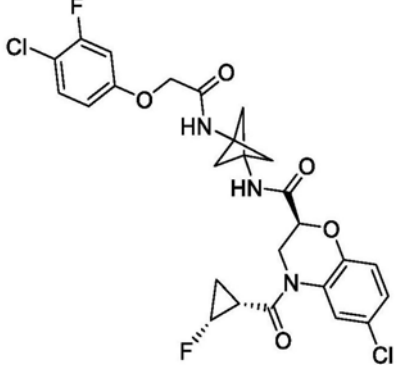
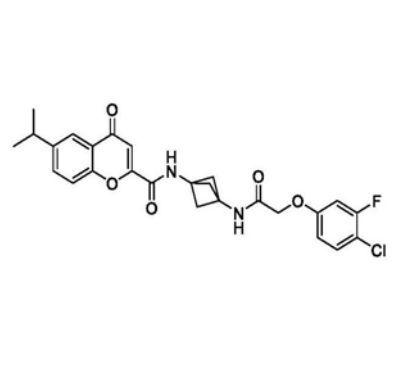


[0645]

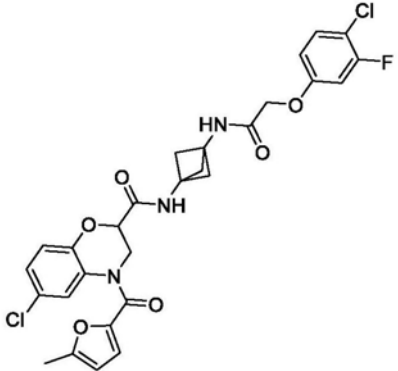
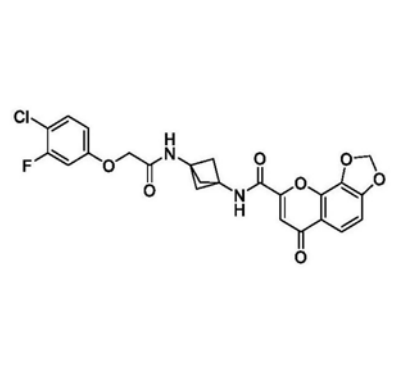
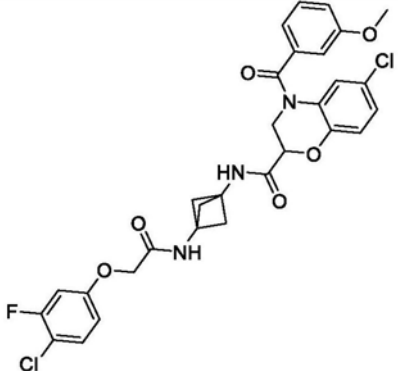
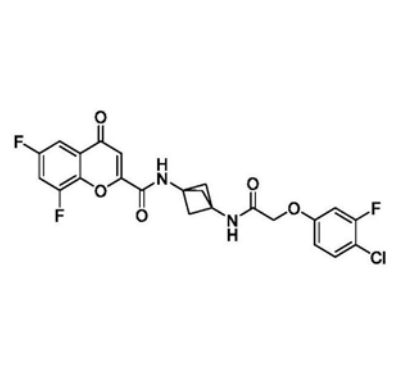
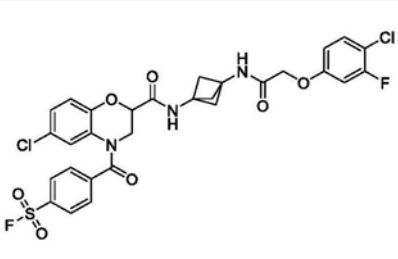
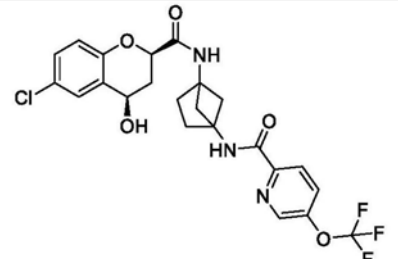
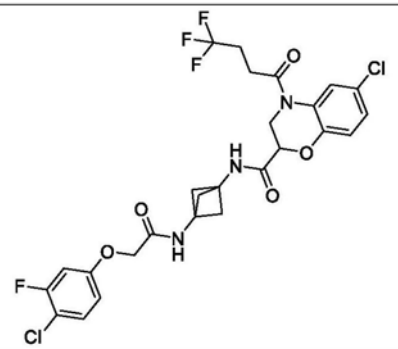
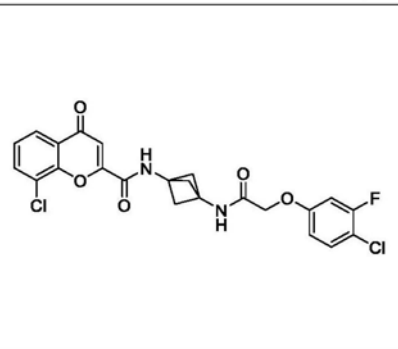
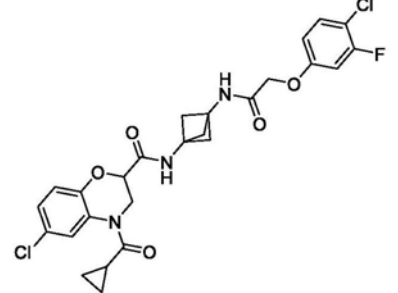
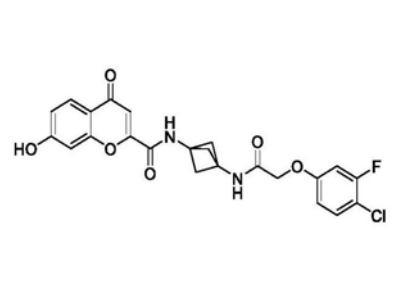
[0646]

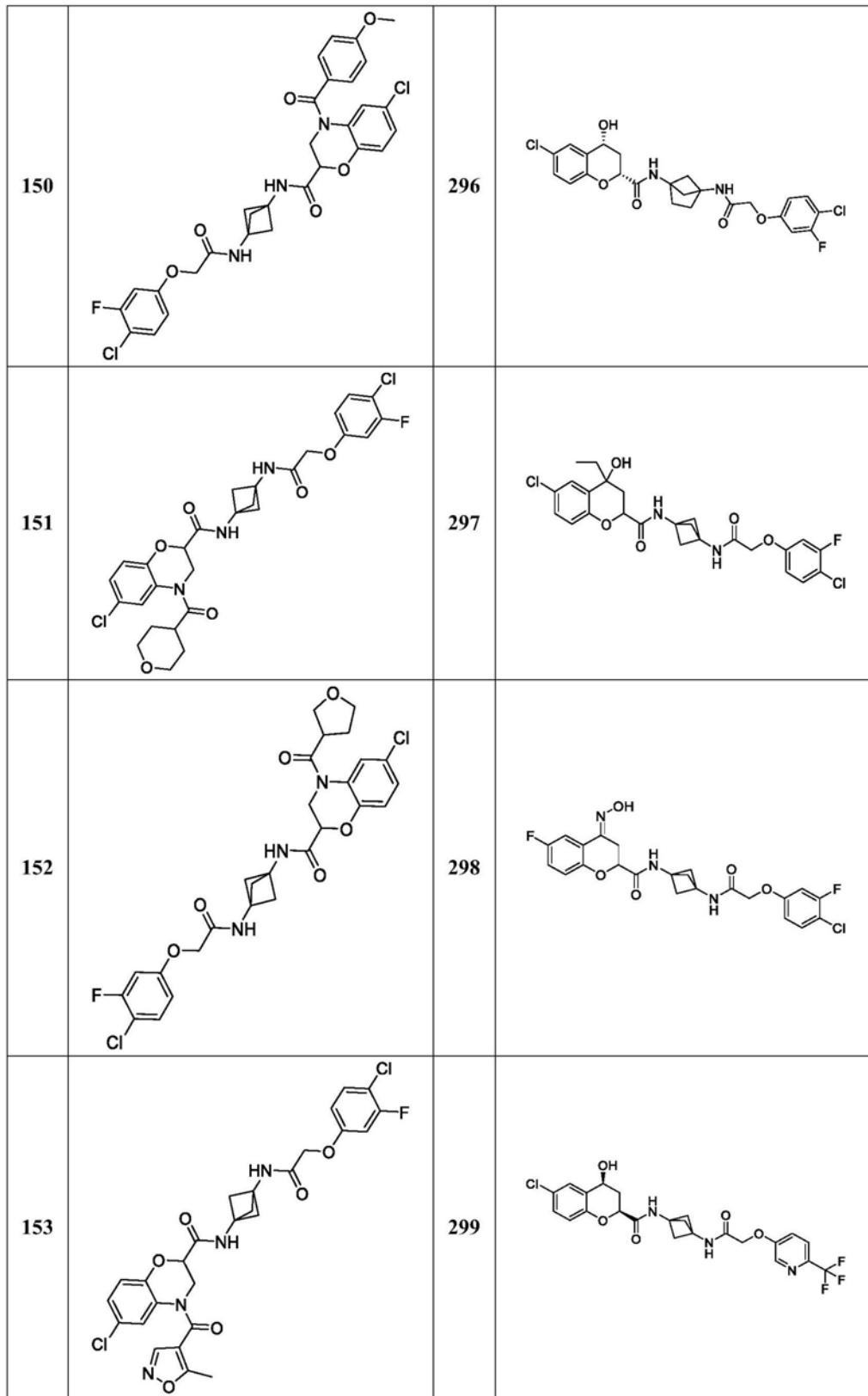


[0647]

140		286	
141		287	
142		288	
143		289	
144		290	

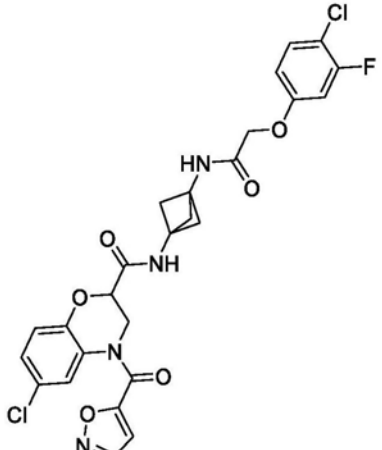
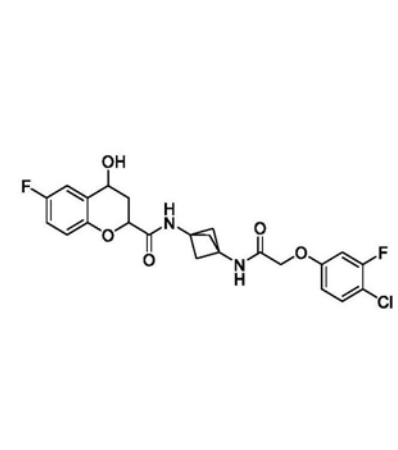
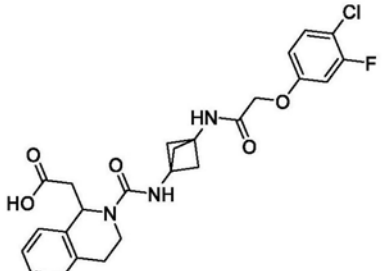
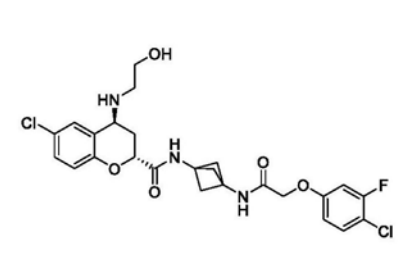
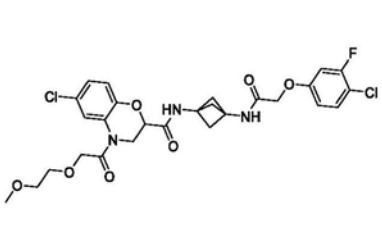
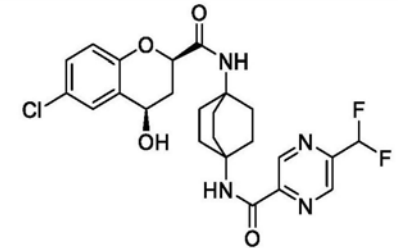
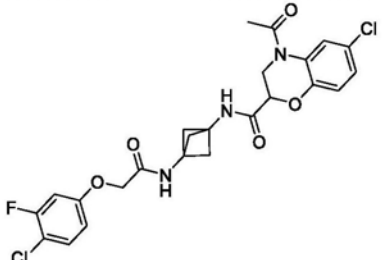
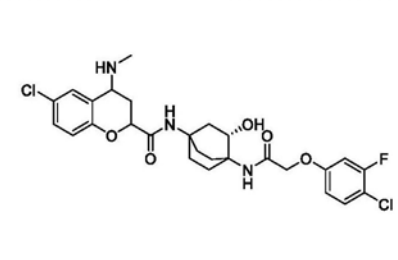
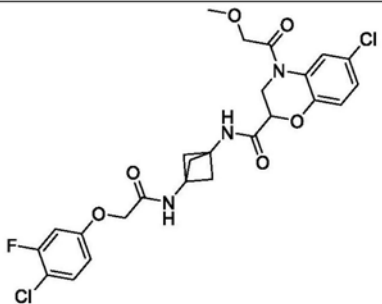
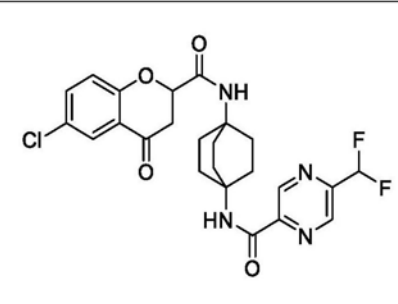
[0648]

145		291	
146		292	
147		293	
148		294	
149		295	



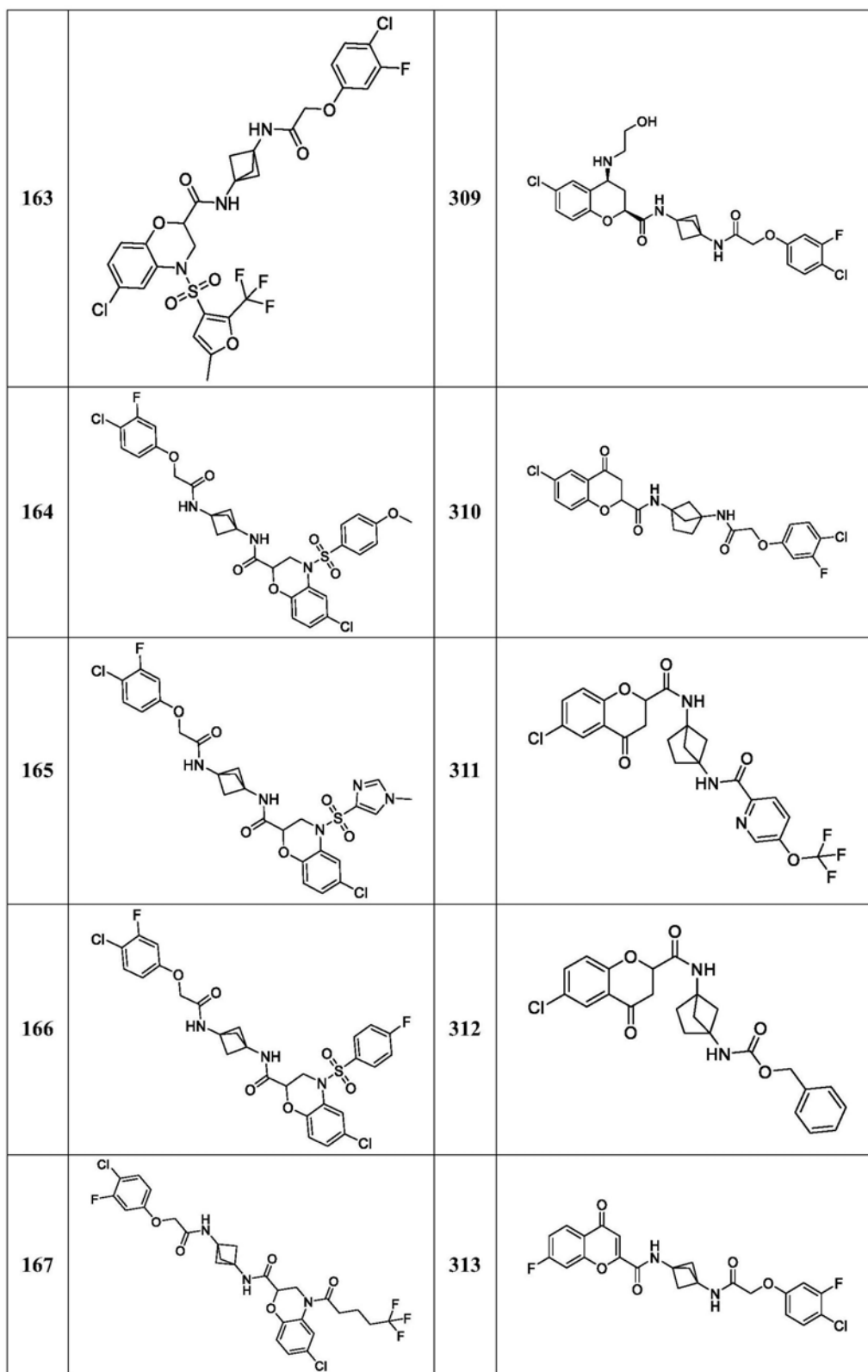
[0649]

[0650]

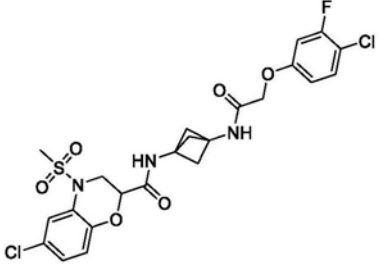
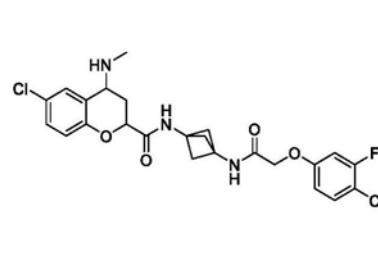
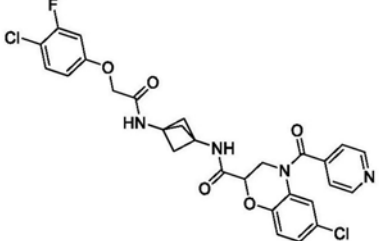
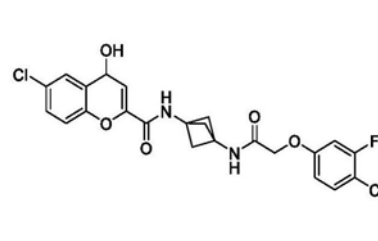
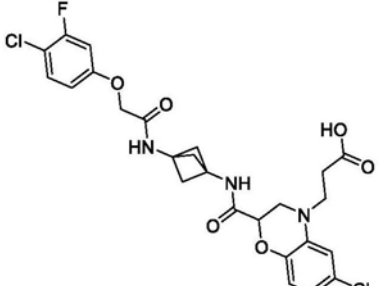
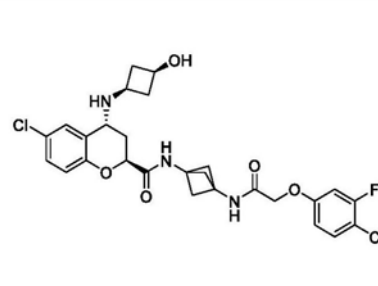
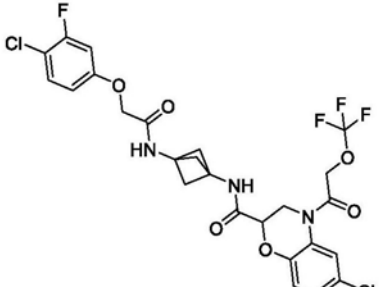
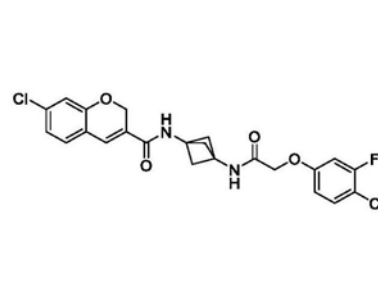
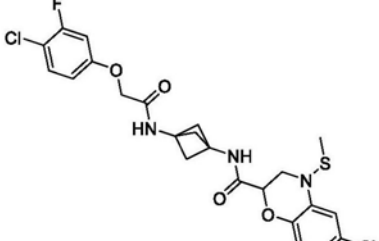
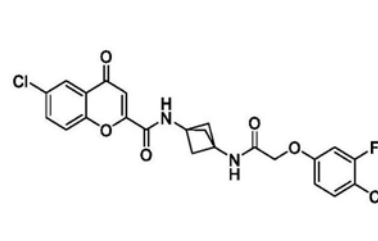
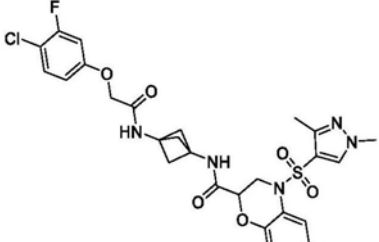
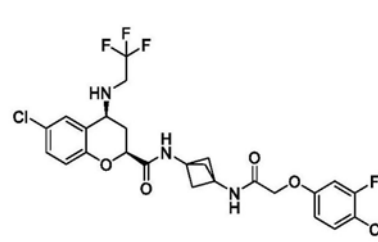
<p>154</p>		<p>300</p>	
<p>155</p>		<p>301</p>	
<p>156</p>		<p>302</p>	
<p>157</p>		<p>303</p>	
<p>158</p>		<p>304</p>	

[0651]

<p>159</p>		<p>305</p>	
<p>160</p>		<p>306</p>	
<p>161</p>		<p>307</p>	
<p>162</p>		<p>308</p>	



[0652]

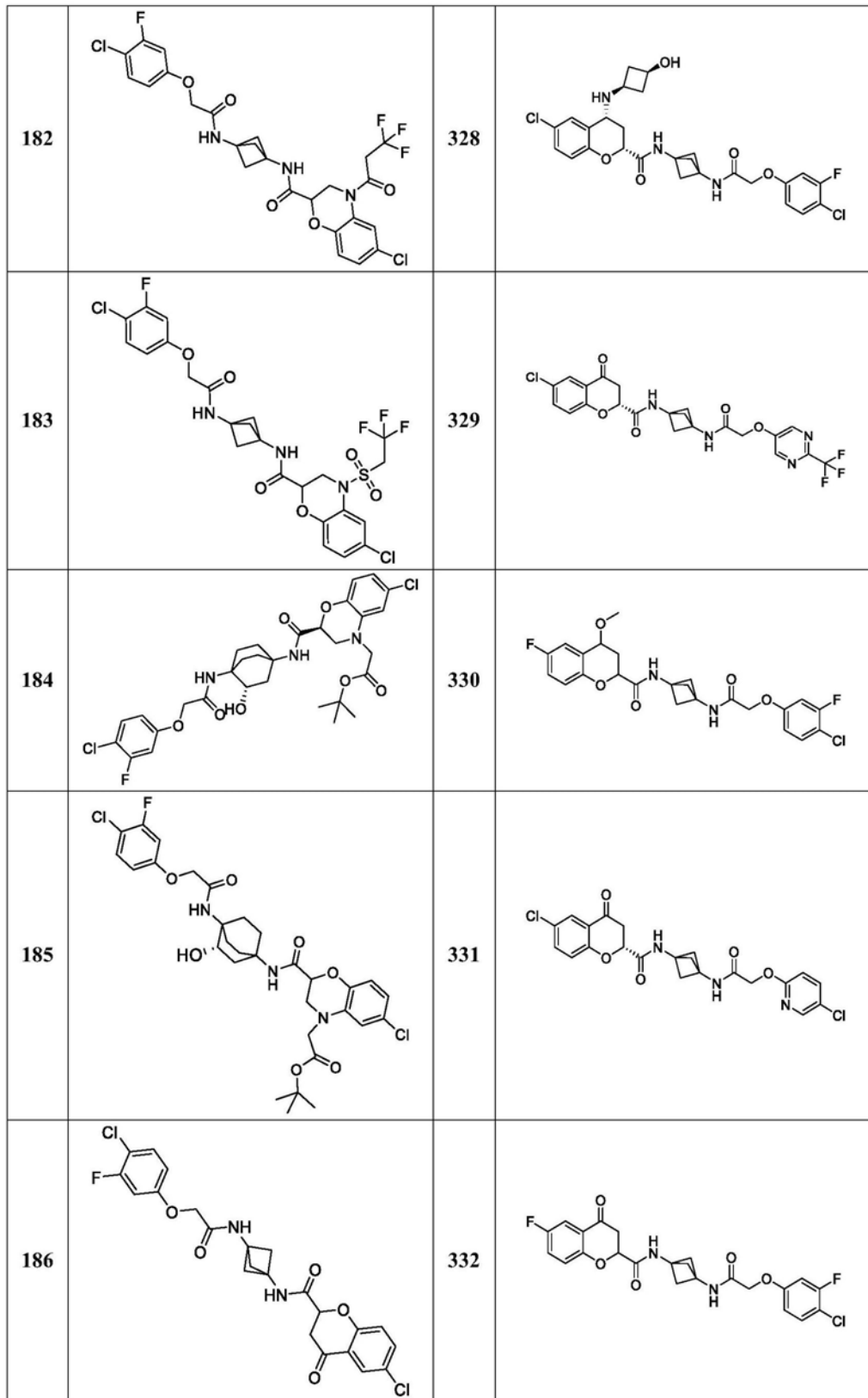
168		314	
169		315	
170		316	
171		317	
172		318	
173		319	

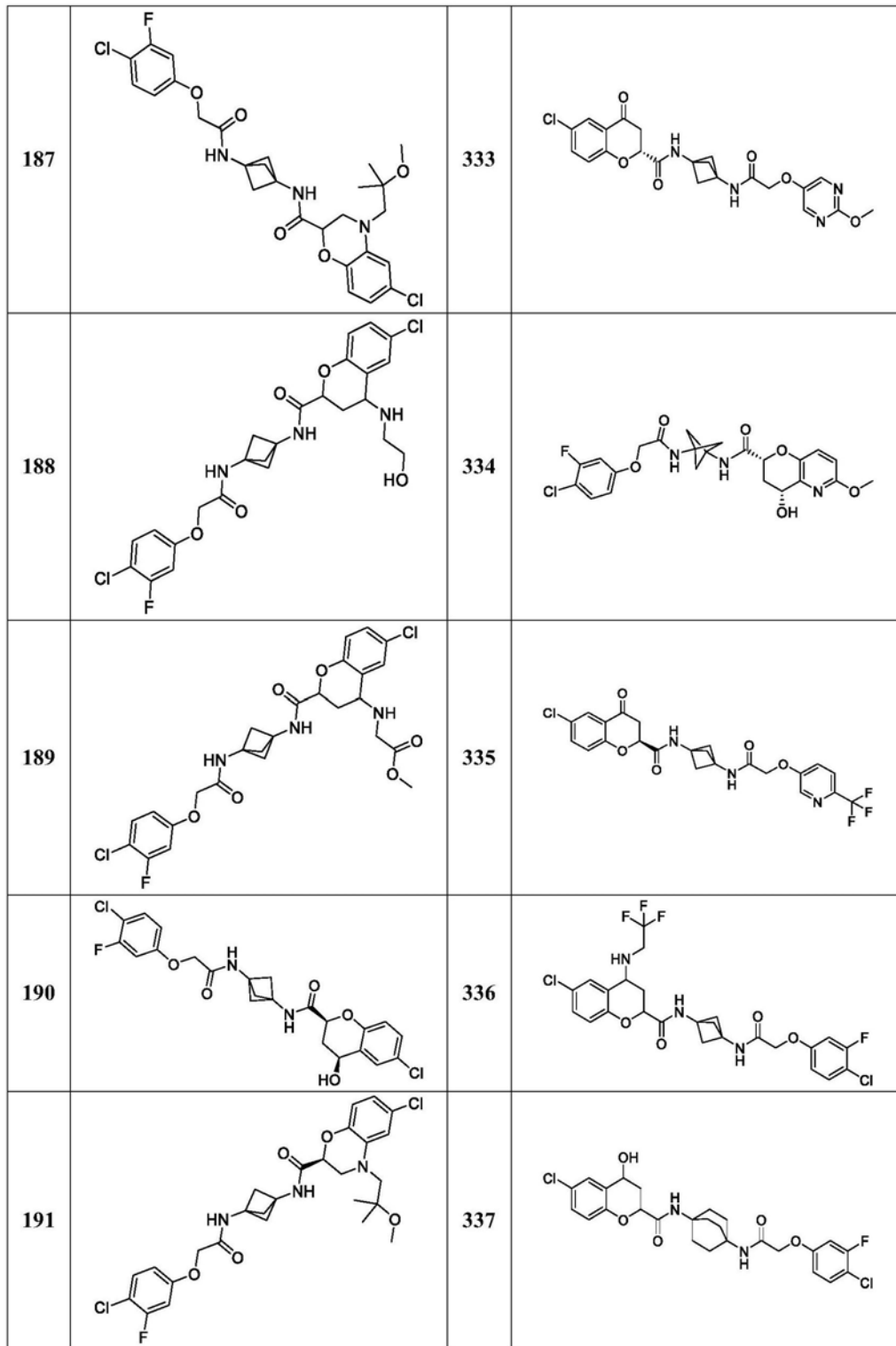
[0653]

[0655]

178		324	
179		325	
180		326	
181		327	

[0656]



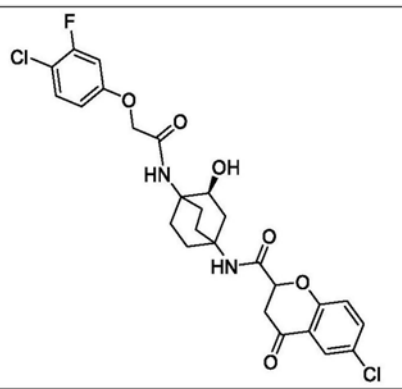
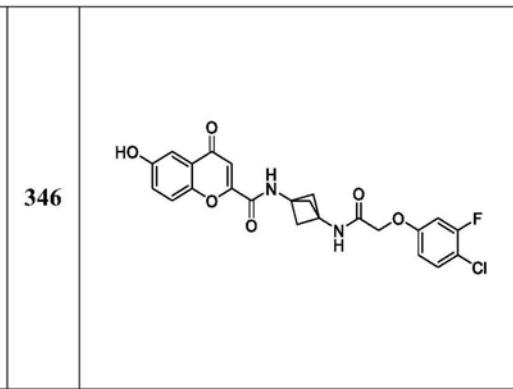
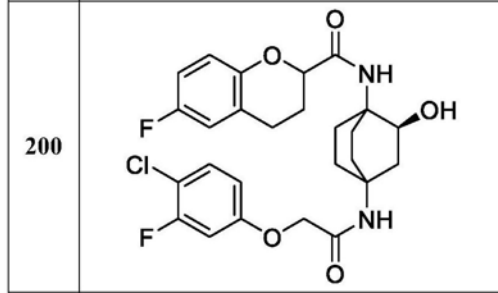
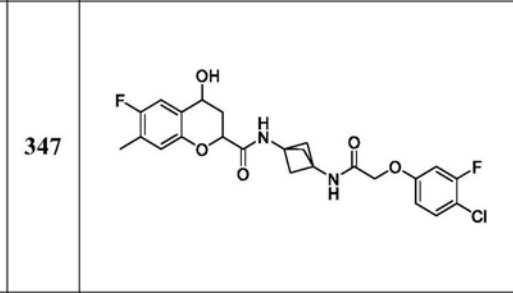
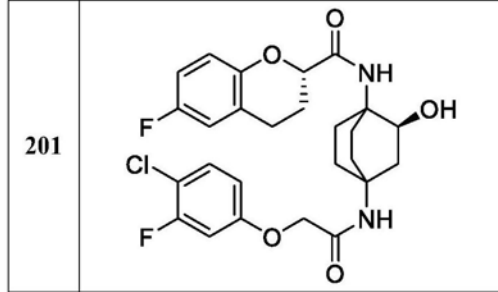
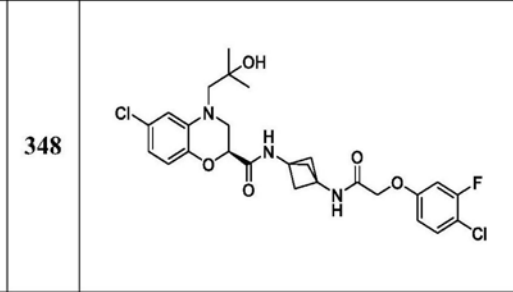
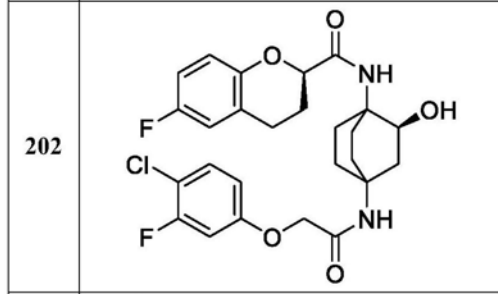
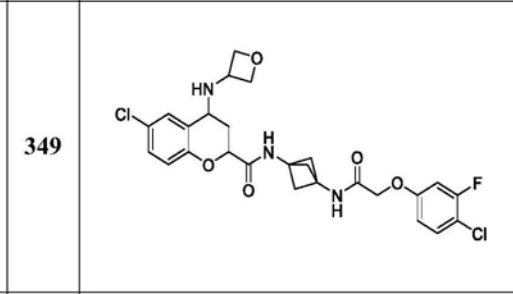
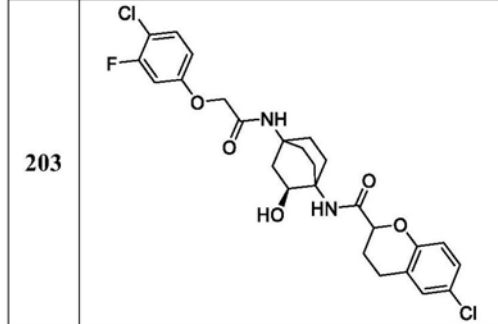
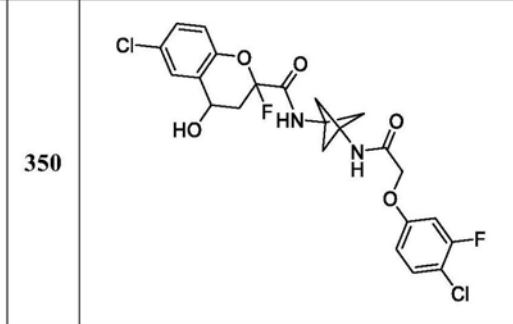


[0657]

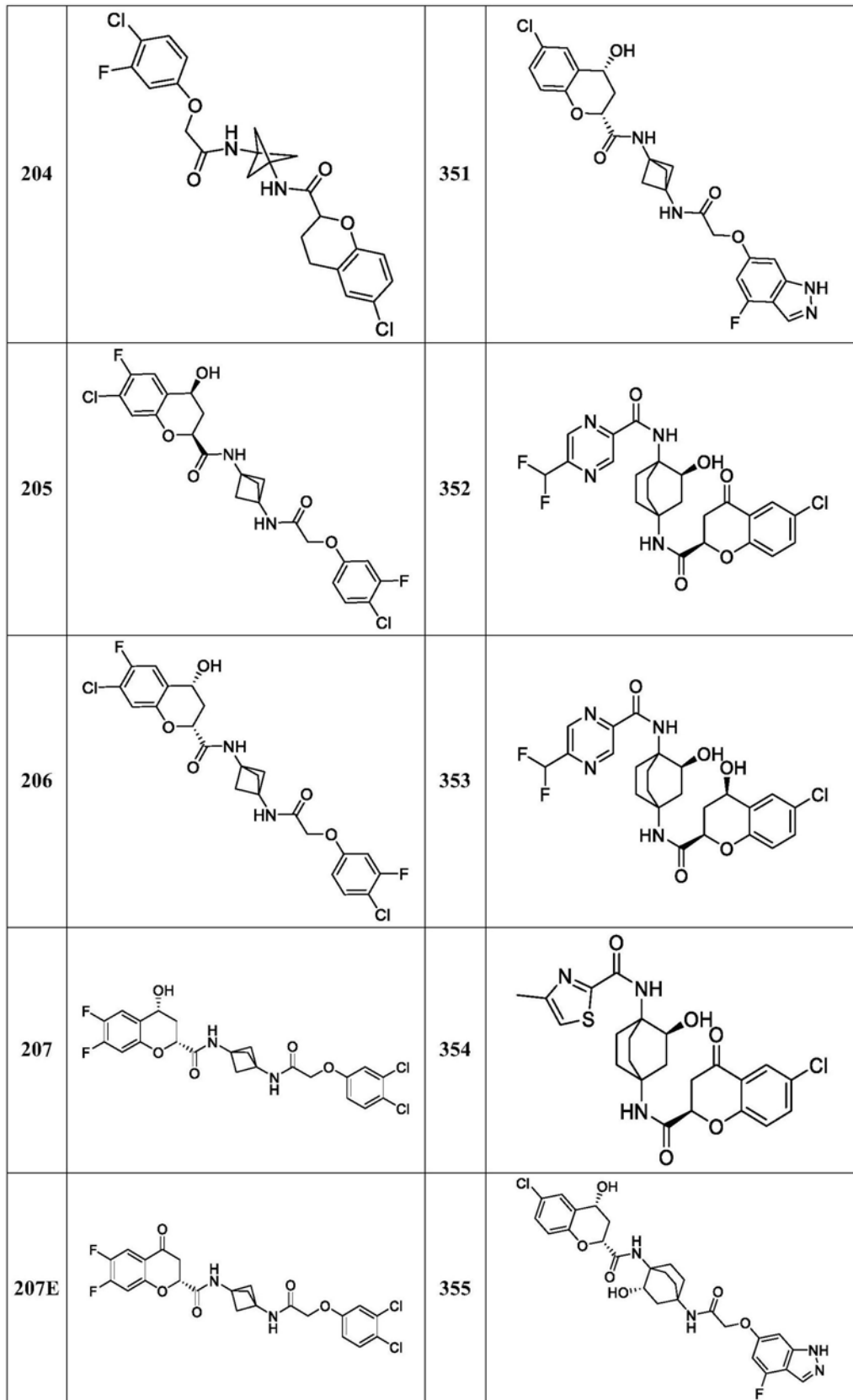
[0658]

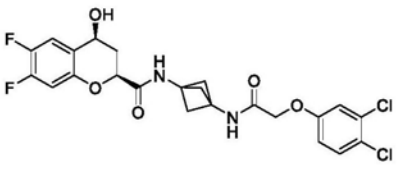
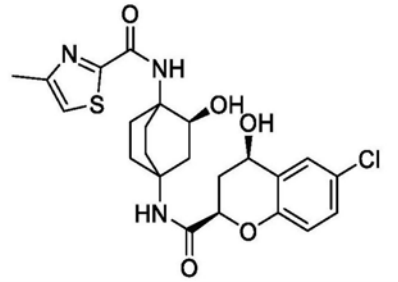
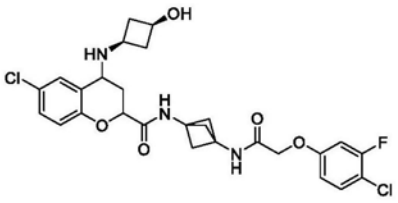
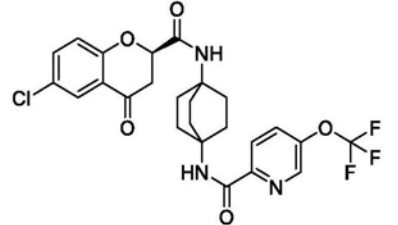
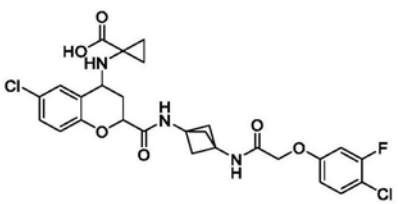
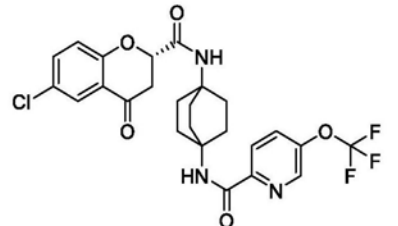
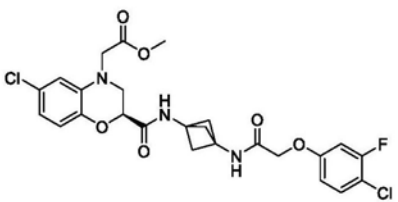
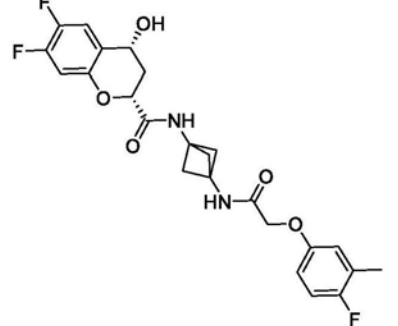
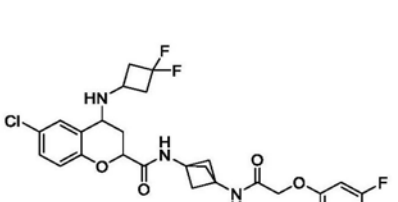
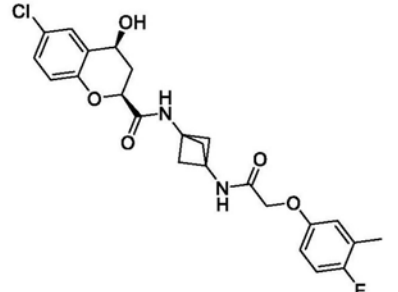
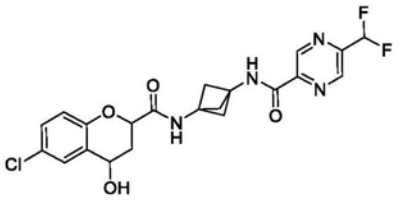
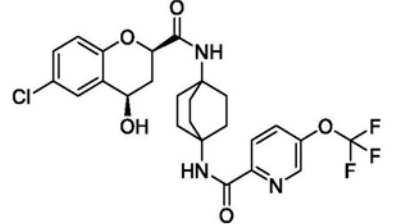
<p>192</p>		<p>338</p>	
<p>193</p>		<p>339</p>	
<p>194</p>		<p>340</p>	
<p>195</p>		<p>341</p>	

[0660]

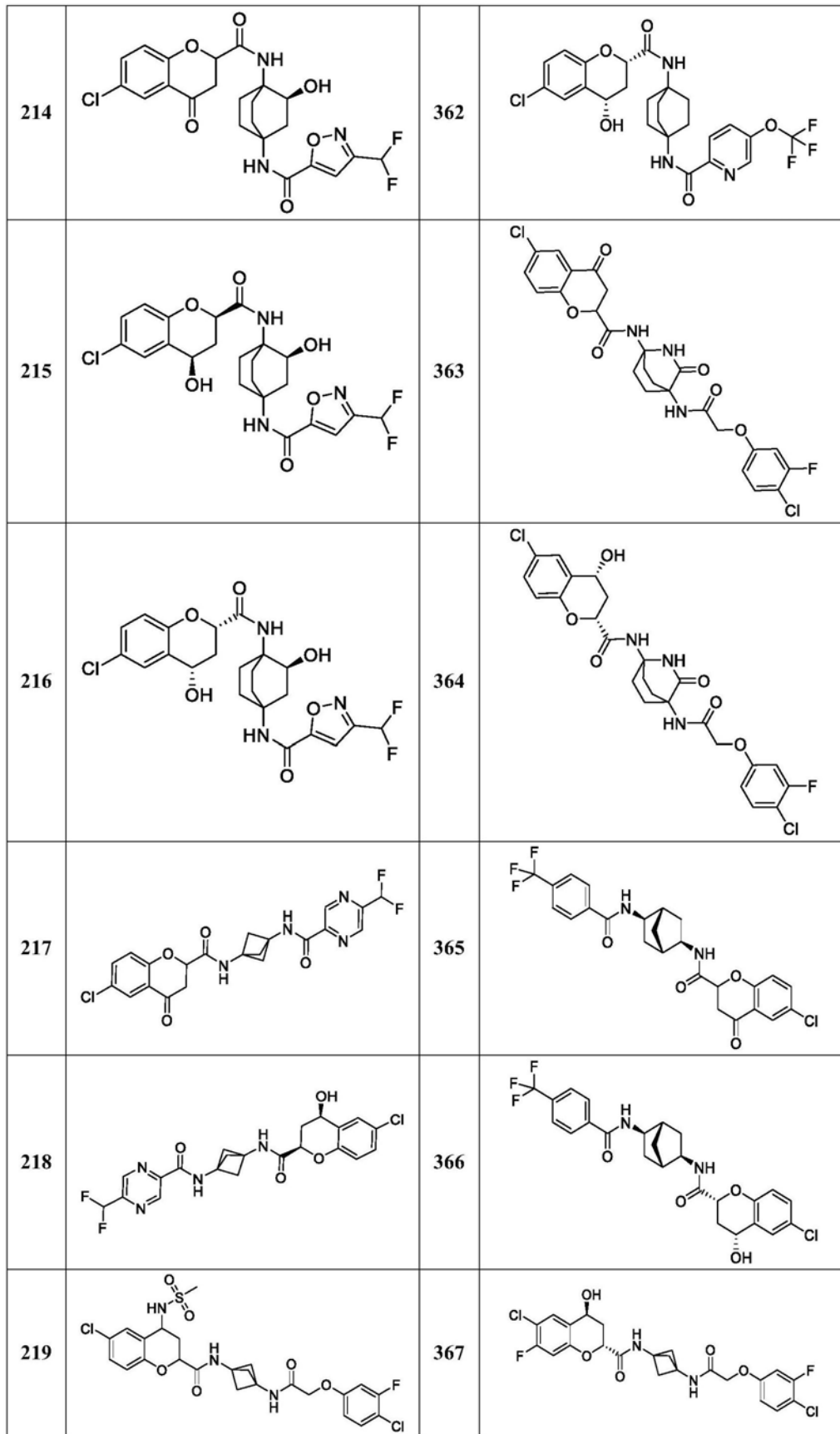
<p>199 C</p> 	<p>346</p> 
<p>200</p> 	<p>347</p> 
<p>201</p> 	<p>348</p> 
<p>202</p> 	<p>349</p> 
<p>203</p> 	<p>350</p> 

[0661]

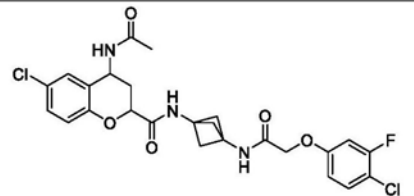
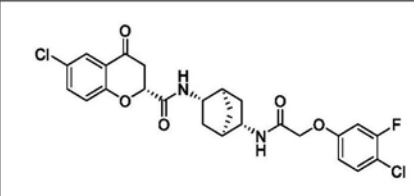
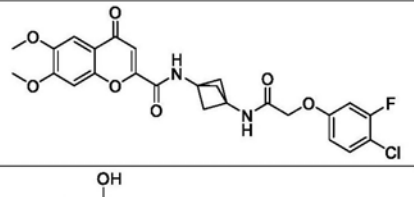
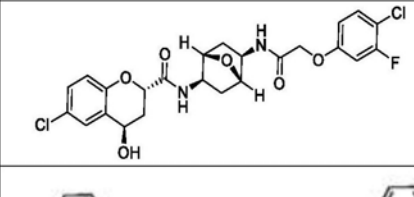
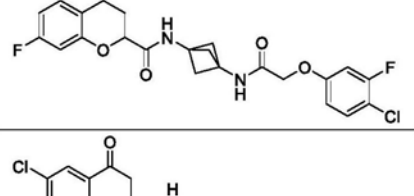
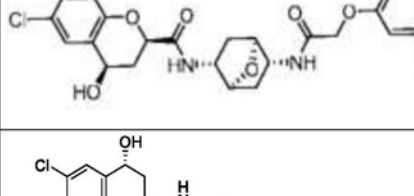
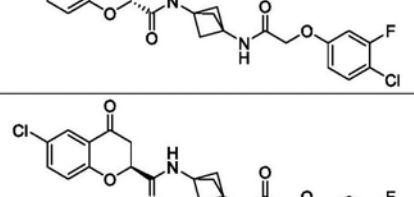
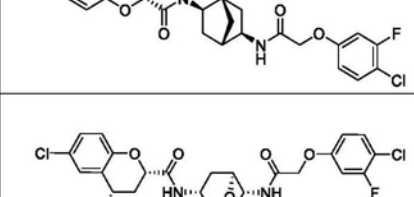
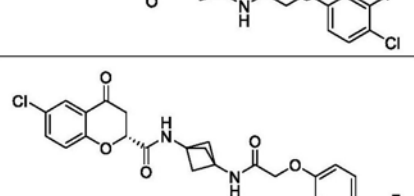
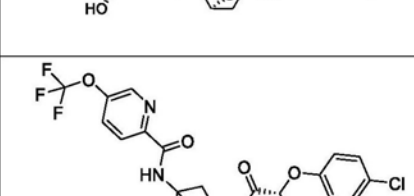
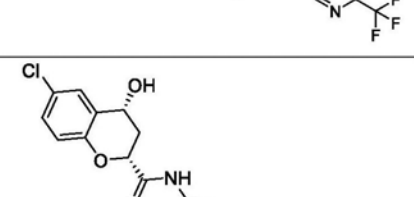
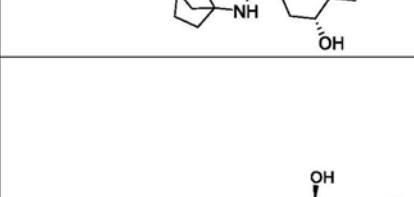
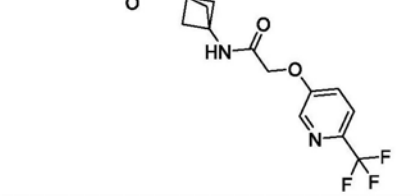
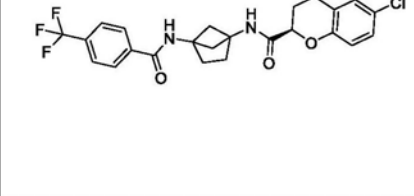
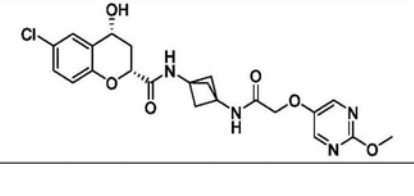
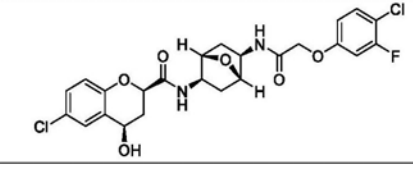


208		356		
209		357		
210		358		
[0662]	211		359	
212		360		
213		361		

[0663]



[0664]

220		368	
221		369	
222		370	
223		371	
224		372	
225		373	
226		374	
227		375	

228		376	
229		377	
230		378	
231		379	
232		380	
233		381	
234		382	
235		383	
236		384	
237		385	

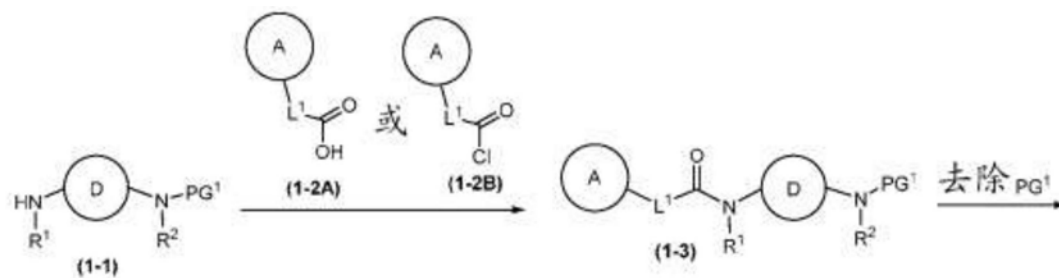
[0665]

238		386	
239		387	
240		388	
241		389	
[0666] 242		390	
243		391	
244		392	
245			

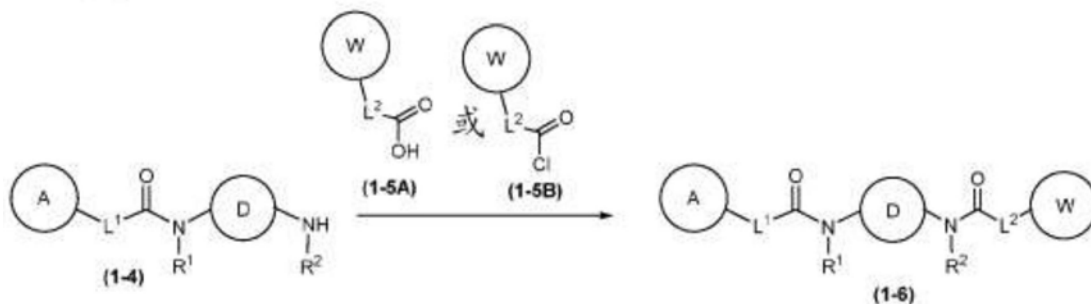
[0667] 制备示例性化合物的方法

[0668] 结合以下合成方案和方法可更好地理解本发明的化合物,所述合成方案和方法图解说明可制备所述化合物的方式。本发明的化合物可通过多种合成程序来制备。代表性合成程序示于(但不限于)方案1-4中。变量A、D、W、L¹、L²、R¹、R²、R^B、R^C、R^{W1}、R^{W2}如本文在例如发明内容中所详述来定义。

[0669] 方案1:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0670]



[0671] 如方案1中所示,式(1-6)化合物可从式(1-1)化合物制备。其中PG¹是胺保护基团(例如叔丁氧基羰基或苄氧基羰基)的式(1-1)化合物可与式(1-2A)的羧酸或替代地与式(1-2B)的酰氯在酰胺键形成条件下偶联,得到式(1-3)的酰胺。已知从式(1-2A)的羧酸和式(1-1)的胺的混合物生成酰胺的条件的实例包括(但不限于)添加偶联试剂,例如N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC、EDAC或EDCI)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BOPCl)、六氟磷酸N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵N-氧化物或六氟磷酸2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓或六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物或六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓或六氟磷酸2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(HATU)、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(TBTU)、六氟磷(V)酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(HBTU)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(T3P®)、六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉基-碳鎓(COMU®)和六氟磷酸氟-N,N,N',N'-四甲基甲脲鎓。偶联试剂可以固体、溶液或结合至固体支撑树脂的试剂的形式添加。

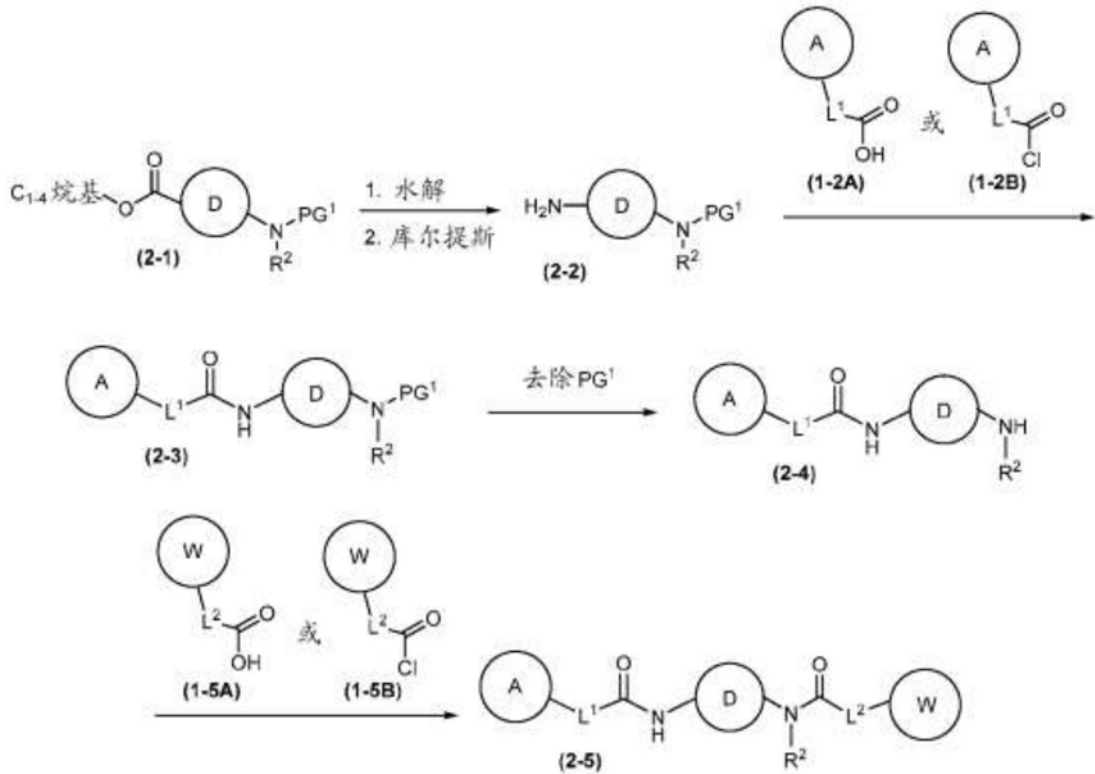
[0672] 除偶联试剂以外,辅助性偶联试剂也可促进偶联反应。常用于偶联反应中的辅助性偶联试剂包括(但不限于)4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)和1-羟基苯并三唑(HOBT)。反应可任选地在碱(例如三乙胺或二异丙基乙胺)存在下进行。偶联反应可在例如(但不限于)以下溶剂中进行:四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷和乙酸乙酯。

[0673] 或者,式(1-2A)的羧酸可通过与亚硫酸氯、PCl₃、PCl₅、氰尿酸氯、戈氏试剂(Ghosez's reagent)或草酰氯反应而转化成式(1-2B)的相应酰氯。与亚硫酸氯和草酰氯的反应可利用N,N-二甲基甲酰胺在环境温度下于例如二氯甲烷的溶剂中进行催化。所得式(1-2B)的酰氯可接着任选地在碱(例如叔胺碱,例如三乙胺或二异丙基乙胺;或芳族碱,例如吡啶)存在下,在室温下于例如二氯甲烷的溶剂中与式(1-1)的胺偶联,得到式(1-3)的酰

胺。

[0674] 可使用本领域技术人员已知的条件并且取决于用以得到式(1-4)化合物的保护基团(PG¹)使式(1-3)化合物脱保护。式(1-4)化合物可与式(1-5A)的羧酸或替代地式(1-5B)的酰氯在如上文所论述的酰胺键形成条件下偶联,得到式(1-6)化合物。式(1-6)化合物是代表性的式(I)化合物。

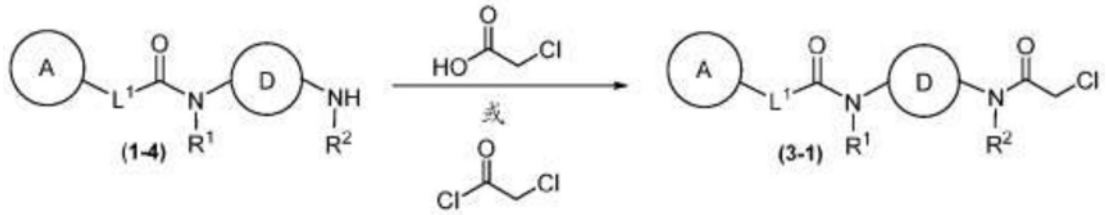
[0675] 方案2:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



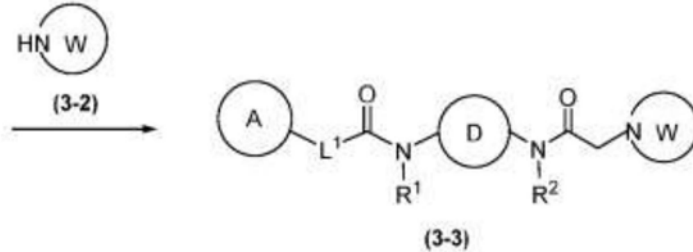
[0677] 如方案2中所示,式(2-5)化合物可从式(2-1)化合物制备。其中PG¹是胺保护基团(例如苄基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基)的式(2-1)化合物可以两步程序转化成式(2-2)化合物。在第一步骤中,可使用本领域技术人员已知的条件使式(2-1)的酯水解成相应羧酸。在第二步骤中,可在库尔提斯(Curtius)反应条件下处理所述羧酸,得到式(2-2)化合物。式(2-2)的伯胺可与式(1-2A)的羧酸或替代地式(1-2B)的酰氯在如针对方案1所公开的酰胺键形成条件下偶联,得到式(2-3)的酰胺。

[0678] 可使用本领域技术人员已知的条件并且取决于用以得到式(2-4)化合物的保护基团(PG¹)使式(2-3)化合物脱保护。式(2-4)化合物可与式(1-5A)的羧酸或替代地式(1-5B)的酰氯在如针对方案1所公开的酰胺键形成条件下偶联,得到式(2-5)化合物。式(2-5)化合物是代表性的式(I)化合物。

[0679] 方案3:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。

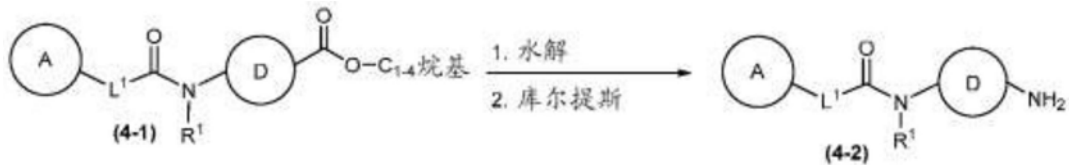


[0680]

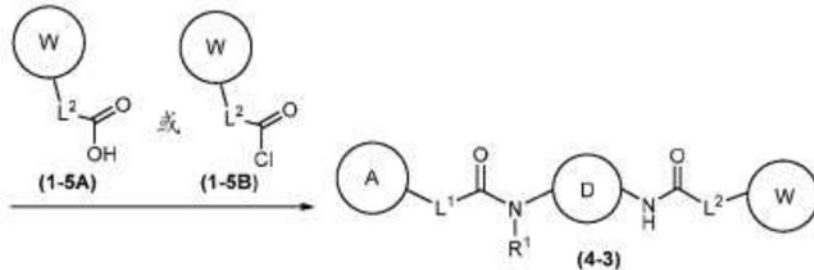


[0681] 如方案3中所示,式(3-3)化合物可从式(1-4)化合物制备。式(1-4)化合物可与2-氯乙酸或2-氯乙酰氯在方案1中所公开的酰胺键形成反应条件下偶联,得到式(3-1)化合物。式(3-1)化合物可在亲核取代反应条件下转化成式(3-3)化合物。式(3-1)化合物可在碱(例如碳酸钾)和活化剂(例如碘化钾)存在下,在微波辐照下利用式(3-2)的环状胺处理,得到式(3-3)化合物。式(3-3)化合物是式(I)化合物的代表。

[0682] 方案4:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。

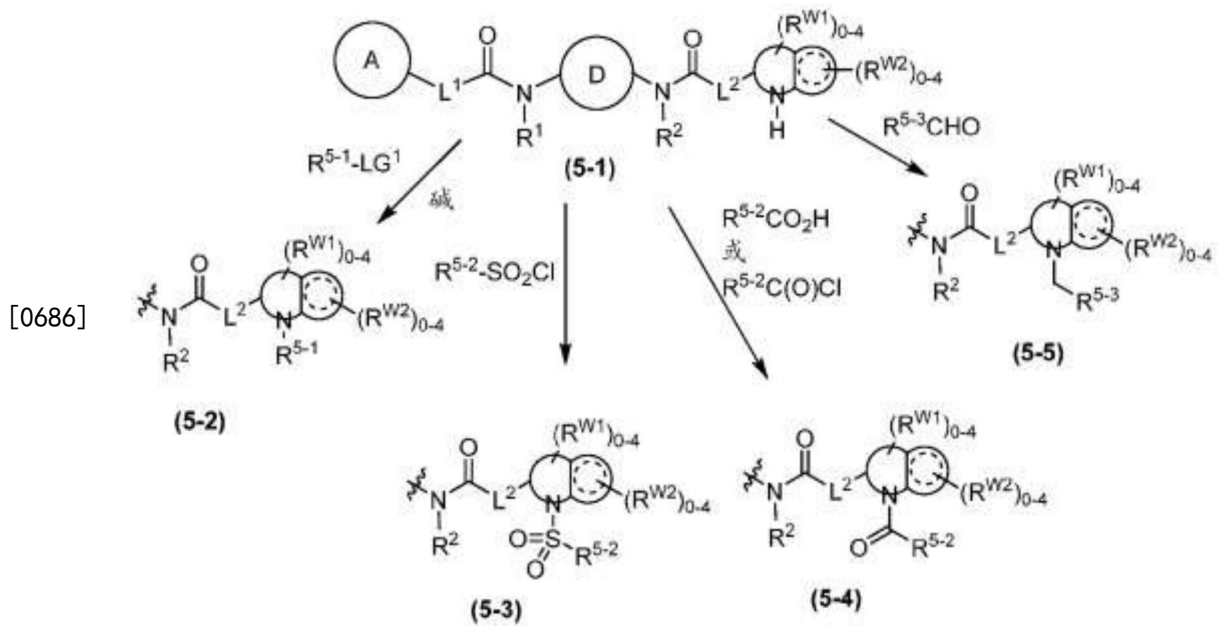


[0683]



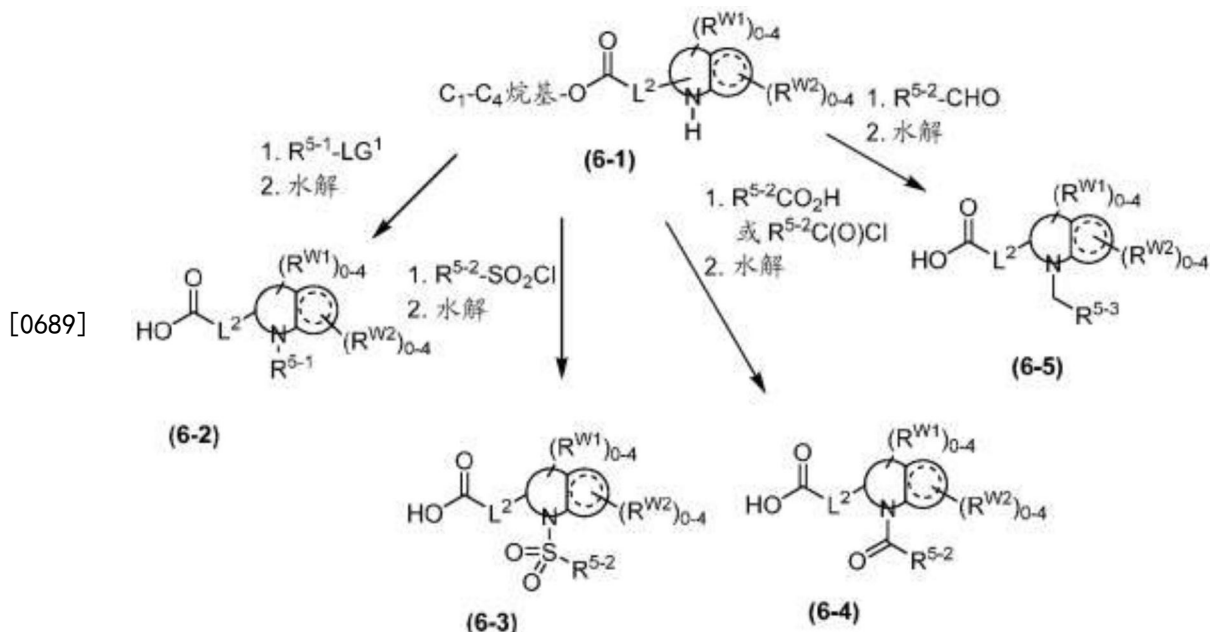
[0684] 如方案4中所示,式(4-3)化合物可从式(4-1)化合物制备。式(4-1)化合物可以两步程序转化成式(4-2)化合物。在第一步骤中,可使用本领域技术人员已知的条件使式(4-1)的酯水解成相应羧酸。在第二步骤中,可在库尔提斯反应条件下处理所述羧酸,得到式(4-2)化合物。式(4-2)的伯胺可与式(1-5A)的羧酸或替代地式(1-5B)的酰氯在如针对方案1所公开的酰胺键形成条件下偶联,得到式(4-3)的酰胺。式(4-3)化合物是代表性的式(I)化合物。

[0685] 方案5:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



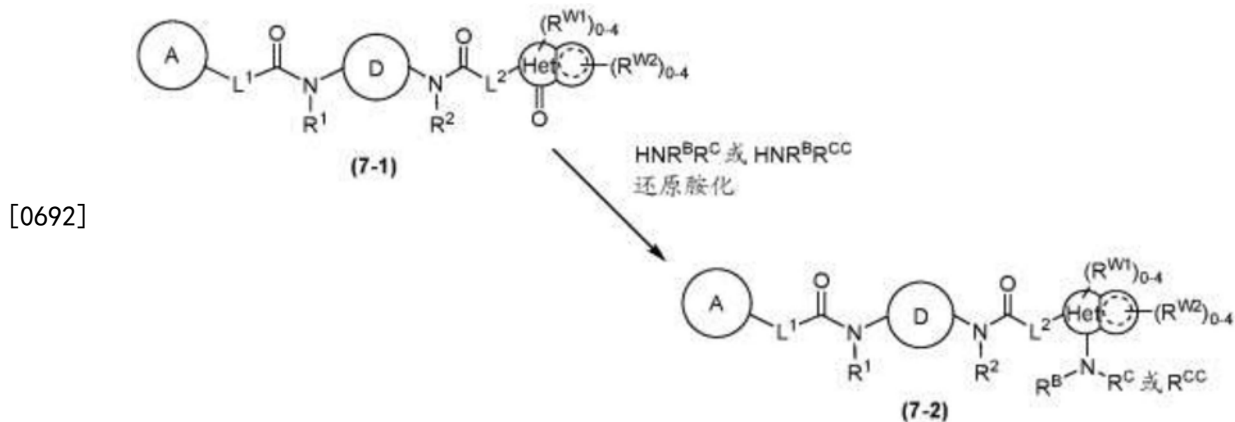
[0687] 如方案5中所示,式(5-2)、式(5-3)、式(5-4)和式(5-5)的化合物可从式(5-1)化合物制备,其中式(5-1)的稠合二环杂环基具有可取代的氮部分。所述可取代的氮部分可在碱(例如碳酸钾)存在下,任选地于例如(但不限于)N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中在温热下,利用烷基化剂 $R^{5-1}-LG^1$ (其中 LG^1 是卤素或磺酸酯基并且 R^{5-1} 是任选地被取代的烷基或卤烷基)进行烷基化,得到式(5-2)化合物。式(5-1)化合物可在碱(例如吡啶或叔胺碱)存在下,于例如二氯甲烷的任选地温热的溶剂中,利用磺酰氯 $R^{5-2}-SO_2Cl$ (其中 R^{5-2} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 环烷基、苯基、杂环基或杂芳基)进行磺酰基化,得到式(5-3)的磺酰胺。式(5-1)化合物可与羧酸 $R^{5-2}-CO_2H$ 或羧酰氯 $R^{5-2}-C(O)Cl$ 在方案1中所阐述用以形成酰胺的条件下反应,得到式(5-4)的酰胺。可在本领域技术人员已知的条件下,利用醛 $R^{5-3}-CHO$ (其中 R^{5-3} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基)使式(5-1)化合物还原胺化,得到式(5-5)化合物。可使用本领域技术人员已知的方法使式(5-2)、式(5-3)、式(5-4)和式(5-5)的化合物进一步转变。式(5-2)、式(5-3)、式(5-4)和式(5-5)的化合物是式(I)化合物的代表。

[0688] 方案6:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0690] 如方案6中所示,式(6-2)、式(6-3)、式(6-4)和式(6-5)的化合物可从式(6-1)化合物制备,其中式(6-1)的稠合二环杂环基具有可取代的氮部分。所述可取代的氮部分可在碱(例如碳酸钾)存在下,任选地于例如(但不限于)N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中在温热下,利用烷基化剂 $R^{5-1}-LG^1$ (其中 LG^1 是卤素或磺酸酯基并且 R^{5-1} 是任选地被取代的烷基或卤烷基)进行烷基化。随后使用本领域技术人员已知的方法水解酯部分产生式(6-2)化合物。 R^{5-1} 、 R^{5-2} 和 R^{5-3} 如方案5中所阐述。式(6-1)化合物可在碱(例如吡啶或叔胺碱)存在下,于例如二氯甲烷的任选地温热的溶剂中,利用磺酰氯 $R^{5-2}-SO_2Cl$ 进行磺酰基化。随后的酯水解产生式(6-3)的磺酰胺。式(6-1)化合物可在方案1中所阐述用以形成酰胺的条件下与羧酸 $R^{5-2}-CO_2H$ 或羧酰氯 $R^{5-2}-C(O)Cl$ 反应。随后的酯水解产生式(6-4)的酰胺。可在本领域技术人员已知的条件下,利用醛 $R^{5-3}-CHO$ 使式(6-1)化合物还原胺化。随后的酯水解产生式(6-5)化合物。可使用本领域技术人员已知的方法使式(6-2)、式(6-3)、式(6-4)和式(6-5)的化合物进一步转变。式(6-2)、式(6-3)、式(6-4)和式(6-5)的化合物可用作如方案1、2和4中所示的式(1-5A)化合物。

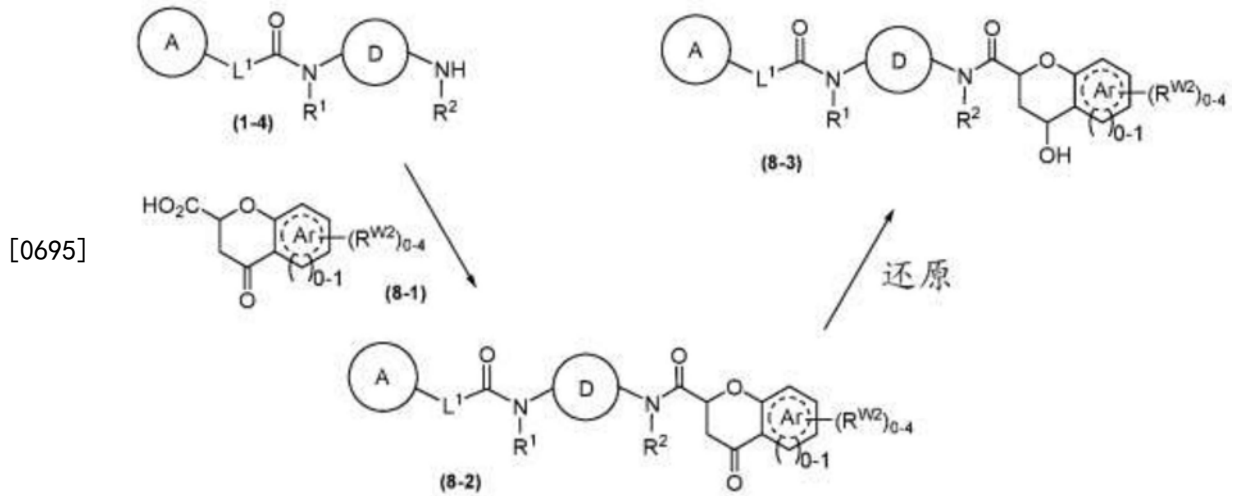
[0691] 方案7:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0693] 如方案7中所示,式(7-2)化合物可从式(7-1)化合物利用 $HNR^B R^C$ 或 $HNR^B R^{CC}$ 进行还原胺化制备。因此,式(7-1)化合物(其中氧代基是在W的杂环基部分上的取代基)可在还原胺

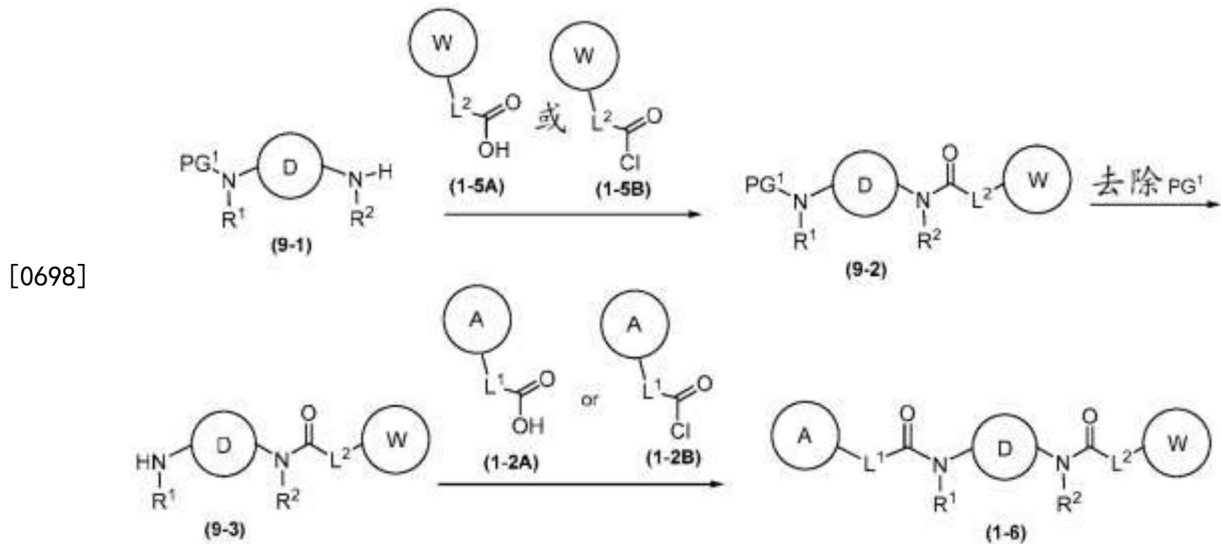
化条件下与胺、 $\text{HNR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 或 $\text{HNR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{CC}}$ 反应。此类条件可为(但不限于)在酸(例如氯化锌)存在下,将式(7-1)化合物和 $\text{HNR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 或 $\text{HNR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{CC}}$ 于例如甲醇的溶剂中组合,随后利用例如氰基硼氢化钠的还原剂进行处理,得到式(7-2)化合物。式(7-2)化合物是式(I)化合物的代表。

[0694] 方案8:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0696] 如方案8中所示,式(8-3)化合物可从式(1-4)化合物制备。式(1-4)化合物可与式(8-1)化合物(其中Ar是稠合芳基或杂芳基环)在方案1中所阐述的酰胺键形成条件下偶联,得到式(8-2)化合物。可在氯化锌存在下,于任选地温热的溶剂(例如甲醇或于例如甲醇的溶剂中的硼氢化钠)中,使用还原剂(例如氰基硼氢化钠)使式(8-2)化合物还原成式(8-3)化合物。式(8-3)化合物是式(I)化合物的代表。

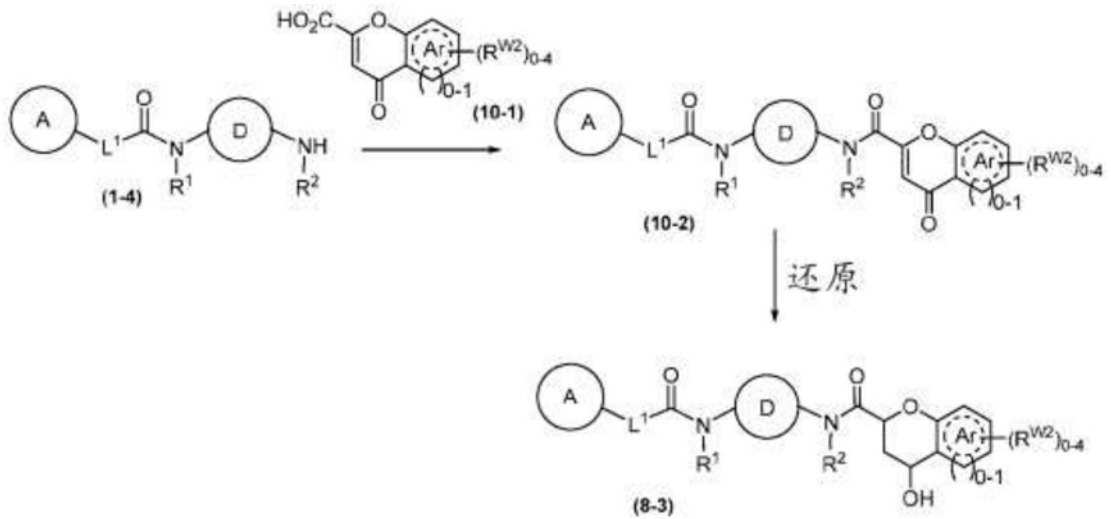
[0697] 方案9:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0699] 如方案9中所示,式(1-6)化合物可从式(9-1)化合物制备。式(9-1)化合物(其中PG¹是胺保护基团(例如叔丁氧基羰基或苄氧基羰基))可与式(1-5A)的羧酸或替代地与式(1-5B)的酰氯在方案1中所阐述的酰胺键形成条件下偶联,得到式(9-2)的酰胺。可使用本领域技术人员已知的条件并且取决于用以得到式(9-3)化合物的保护基团(PG¹),使式(9-2)化合物脱保护。式(9-3)化合物可与式(1-2A)的羧酸或替代地式(1-2B)的酰氯在如上文所论述的酰胺键形成条件下偶联,得到式(1-6)化合物。式(1-6)化合物是代表性的式(I)化

合物。

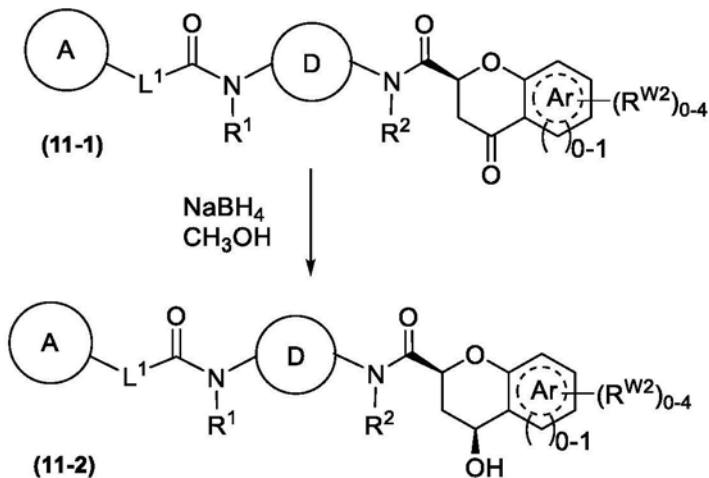
[0700] 方案10:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0701]

[0702] 如方案10中所示,式(8-3)化合物可从式(1-4)化合物制备。式(1-4)化合物可与式(10-1)化合物(其中Ar是稠合芳基或杂芳基环)在方案1中所阐述的酰胺键形成条件下偶联,得到式(10-2)化合物。可于任选地温热的溶剂(例如甲醇)中,使用还原剂(例如硼氢化钠)使式(10-2)化合物还原成式(8-3)化合物。式(10-2)化合物和式(8-3)化合物是式(I)化合物的代表。

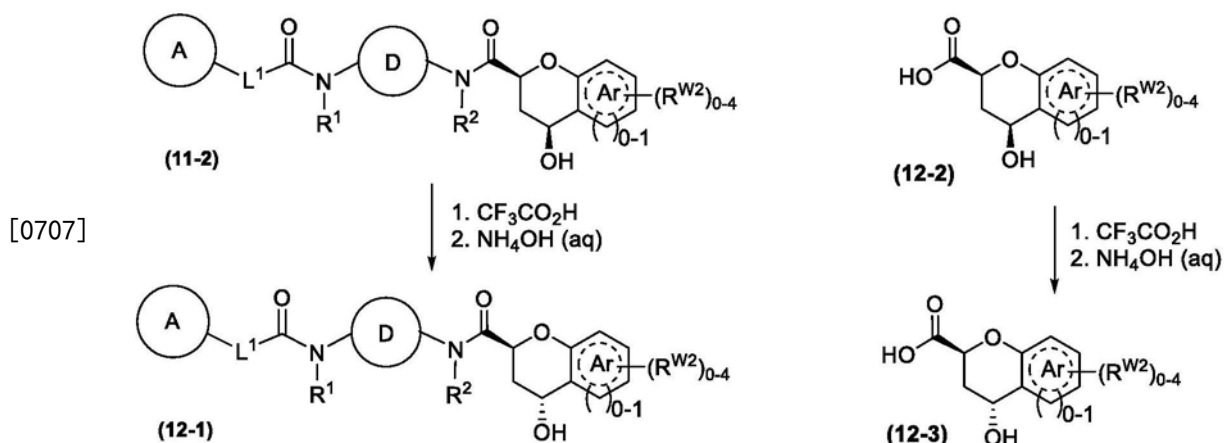
[0703] 方案11:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0704]

[0705] 如方案11中所示,式(11-2)化合物可从式(11-1)化合物制备。可于任选地温热的溶剂(例如甲醇)中,使用还原剂(例如硼氢化钠)使式(11-1)化合物(其中Ar是稠合芳基或杂芳基环)还原成式(11-2)化合物。式(11-2)化合物是式(I)化合物的代表。

[0706] 方案12:用于合成示例性的本发明化合物的代表性方案。



[0708] 如方案12中所示,式(12-1)化合物可从式(11-2)化合物制备。可通过利用任选地温热的三氟乙酸处理0.5-4小时,接着利用氢氧化铵水溶液处理使式(11-2)化合物(其中Ar是稠合芳基或杂芳基环)转化成式(12-1)化合物。类似地,式(12-2)化合物可在相同条件下转变成式(12-3)化合物。式(12-3)化合物是用以制备式(I)化合物的中间体。式(12-1)化合物是式(I)化合物的代表。

[0709] 药物组合物

[0710] 本发明提供药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体以有效量提供于药物组合物中。在一些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0711] 本文所阐述的药物组合物可通过药理学技术中已知的任何方法来制备。一般而言,此类制备方法包括使式(I)化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其他辅助性成分缔合,并且接着在必要时和/或根据需要将产品成型和/或包装成所需单剂量或多剂量单元。药物组合物可以散装、作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量来制备、包装和/或出售。如本文所用,“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将施用给受试者的活性成分的剂量和/或这种剂量的适宜分率(例如这种剂量的二分之一或三分之一)。

[0712] 本发明的药物组合物中的式(I)化合物、药学上可接受的赋形剂和/或任何其他成分的相对量将取决于所治疗受试者的身份、体型和/或疾患并且进一步取决于组合物的施用途径而有所变化。举例来说,组合物可包含介于0.1% (w/w) 与100% (w/w) 之间的式(I)化合物。

[0713] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指不会破坏其所配制化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂、稀释剂或媒介物。可用于制造本发明的药物组合物的药学上可接受的赋形剂是药物配制技术中所熟知的那些赋形剂中的任一者,并且包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油类。可用于制造本发明的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷

酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0714] 本发明的组合物可经口、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和真皮内)、通过吸入喷雾、经局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入型储器(implanted reservoir)施用。在一些实施方案中,所提供的化合物或组合物可经静脉内和/或经口施用。

[0715] 如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、眼内、玻璃体内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、腹膜内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,组合物是经口、皮下、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据本领域中已知的技术使用适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0716] 本发明的药学上可接受的组合物可以任何经口可接受的剂型经口施用,包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在经口使用的片剂情形下,常用载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口施用而言,可用稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于经口使用时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,则还可添加某些甜味剂、矫味剂或着色剂。在一些实施方案中,所提供的口服制剂被配制用于立即释放或持续/延迟释放。在一些实施方案中,组合物适于经颊或舌下施用,包括片剂、糖锭和锭剂。式(I)化合物也可呈微囊封形式。

[0717] 本发明的组合物可通过透皮方式通过局部途径递送,配制为敷药棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、凝胶剂、涂剂、散剂和气雾剂。口服制剂包括适于由患者摄取的片剂、丸剂、散剂、糖衣锭、胶囊、液体、糖锭、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可另外包括提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包括高分子量阴离子型拟粘膜聚合物、胶凝多糖和细粉状药物载体基质。这些组分更详细地论述于美国专利第4,911,920号;第5,403,841号;第5,212,162号;和第4,861,760号中。这些专利的全部内容出于所有目的通过引用整体并入本文。本发明的组合物还可以微球体形式递送以在体内缓慢释放。例如,可以以下方式施用微球体:经由真皮内注射含药物的微球体,其在皮下缓慢释放(参见Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995);作为生物可降解和可注射凝胶制剂(例如,参见Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或作为用于口服施用的微球体(例如,参见Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)。在另一个实施方案中,本发明组合物的制剂可通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即通过采用连接至脂质体的受体配体,其结合至细胞的表面膜蛋白受体,从而导致内吞作用。通过使用脂质体、特别是在脂质体表面携带对靶细胞具有特异性的受体配体或以其他方式优先导向至特定器官的情形下,人们可集中将本发明的组合物在体内递送至靶细胞中。(例如,参见Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。本发明的组合物也可以纳米粒子形式递送。

[0718] 或者,本发明的药学上可接受的组合物可以用于经直肠施用的栓剂形式施用。本发明的药学上可接受的组合物也可局部施用,尤其是在治疗靶标包括可通过局部施加易于达到的区域或器官(包括眼睛、皮肤或下肠道的疾病)时。可容易地制备用于这些区域或器官中的每一者的适宜局部制剂。

[0719] 在一些实施方案中,为延长药物作用,通常希望减缓来自皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用具有较差水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。因此,药物的吸收速率取决于其溶解速率,其进而可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮于油性媒介物中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0720] 尽管对本文所提供的药物组合物的说明主要是针对适合施用于人类的药物组合物,但本领域技术人员应理解,此类组合物通常适合施用于所有种类的动物。为使适合施用于人类的药物组合物适合施用于各种动物而对所述组合物进行的修饰为业内所充分理解,并且一般熟练兽医药理学家可利用普通实验来设计和/或实施这种修饰。

[0721] 通常将本文所提供的化合物(例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体)配制为剂量单位形式(例如单一单位剂型),以便于施用和统一剂量。然而,应理解,本发明组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的疾病和病症的严重程度;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用具体活性成分的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗持续时间;与所采用的具体活性成分组合或同时使用的药物;和医学技术中熟知的类似因素。

[0722] 达成有效量所需的化合物的准确量将在受试者之间有所不同,这取决于例如受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或病症的严重程度、特定化合物的属性、施用模式等。所需剂量可以一天三次、一天两次、一天一次、每隔一天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周来递送。在某些实施方案中,所需剂量可使用多次施用(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多次施用)来递送。

[0723] 在某些实施方案中,用于一天一次或多次施用的有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在每个单位剂型中包含约0.0001mg至约5000mg、例如约0.0001mg至约4000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg的化合物。

[0724] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体的剂量水平可足以一天一次或多次递送约0.001mg/kg受试者体重/天至约1000mg/kg受试者体重/天、例如约0.001mg/kg受试者体重/天至约500mg/kg受试者体重/天、约0.01mg/kg受试者体重/天至约250mg/kg受试者体重/天、约0.1mg/kg受试者体重/天至约100mg/kg受试者体重/天、约0.1mg/kg受试者体重/天至约50mg/kg受试者体重/天、约0.1mg/kg受试者体重/天至约40mg/kg受试者体重/天、约0.1mg/kg受试者体重/天至约25mg/kg受试者体重/天、约0.01mg/kg受试者体重/天至约10mg/kg受试者体重/天、约0.1mg/kg受试者体重/天至约10mg/kg受试者体重/天或约1mg/kg受试者体重/天至约50mg/kg受试者体重/天以获得所需治疗作用。

[0725] 应了解,如本文所阐述的剂量范围提供向成人施用所提供的药物组合物的指导。有待施用于例如儿童或青少年的量可由开业医师或本领域技术人员确定,并且可低于施用于成人的量或与施用于成人的量相同。

[0726] 还应了解,如本文所阐述的化合物或组合物(例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体)可与一种或多种额外医药剂组合施用。所述化合物或组合物可与改进其生物利用度、降低和/或改变其代谢、抑制其排泄和/或改变其在体内的分布的额外医药剂组合施用。还应了解,所采用的疗法可对相同病症达到所需作用,和/或其可达到不同作用。

[0727] 所述化合物或组合物可与一种或多种可用作例如组合疗法的额外医药剂同时施用、在其之前施用或在其之后施用。医药剂包括治疗性活性剂。医药剂还包括预防性活性剂。每个额外医药剂可以对所述医药剂确定的剂量和/或时间表施用。所述额外医药剂也可彼此一起和/或与本文所阐述的化合物或组合物一起以单一剂量施用或以不同剂量分开施用。方案中采用的特定组合将考虑到本发明化合物与额外医药剂的相容性和/或待达到的所需治疗和/或预防性作用。一般而言,预期组合利用的额外医药剂的水平不超过其单独利用时的水平。在一些实施方案中,组合利用的水平将低于单独利用的那些水平。

[0728] 示例性额外医药剂包括(但不限于)抗增殖剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、抗炎剂、免疫抑制剂和疼痛减轻剂。医药剂包括例如以下的有机小分子:药物化合物(例如由美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准,如美国联邦法规(Code of Federal Regulations, CFR)中所提供的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接至蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0729] 本发明所提供的药物组合物包括其中含有治疗有效量(即有效达到其预期目的的量)的活性成分(例如本文所阐述的化合物,包括实施方案或实施例)的组合物。对于特定应用有效的实际量将尤其取决于所治疗的疾患。当在治疗疾病的方法中施用,此类组合物将含有有效达到所需结果的量的活性成分,所述所需结果是例如调节靶分子(例如eIF2B、eIF2或eIF2 α 信号转导通路的组分或磷酸化eIF2 α 通路或ISR通路的组分)的活性,和/或减少、消除疾病症状(例如癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的功能受损相关的疾病或病症的症状)或减缓其进展。本发明化合物的治疗有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内,尤其可根据本文的详述公开内容确定。

[0730] 施用于哺乳动物的剂量和频率(单个或多个剂量)可取决于多种因素而变化,例如,所述哺乳动物是否患有另一种疾病,和其施用途径;接受者的体型、年龄、性别、健康状况、体重、身体质量指数和饮食;所治疗疾病症状的性质和程度(例如癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的功能受损相关的疾病或病症的症状)、并行治疗的种类、来自所治疗疾病的并发症或其他健康有关问题。其他治疗方案或治疗剂可与申请人发明的方法和化合物结合使用。对确立剂量(例如频率和持续时间)的调整和操纵完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0731] 对于本文所阐述的任何化合物,治疗有效量最初可根据细胞培养测定来确定。目

标浓度将是如使用本文所阐述或本领域中已知的方法测量的能够实现本文所阐述方法的活性化合物的那些浓度。

[0732] 如本领域中所熟知,用于人类的治疗有效量也可根据动物模型确定。例如,用于人类的剂量可被配制以实现发现在动物中有效的浓度。人类中的剂量可如上文所阐述通过监测化合物有效性并且向上或向下调整剂量来进行调整。基于上文所阐述的方法和其他方法调整剂量以在人类中实现最大功效完全是在本领域技术人员的能力范围内。

[0733] 剂量可取决于患者的需求和所采用的化合物而变化。在本发明的背景中,施用于患者的剂量应足以随时间在患者中产生有益治疗反应。也将根据任何不利副作用的存在、性质和程度来确定剂量的大小。确定特定情形的适当剂量是在从业人员的能力范围内。通常,以小于化合物的最佳剂量的较小剂量来起始治疗。此后,以小增量增加剂量直至达到所述情况下的最佳作用为止。可个别地调整剂量量和时间间隔,以提供有效用于所治疗特定临床适应症的所施用化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0734] 利用本文所提供的教导,可规划不会引起实质性毒性但仍有效治疗特定患者所展示出的临床症状的有效预防性或治疗性治疗方案。这种规划应涉及通过考虑例如以下因素来仔细选择活性化合物:化合物效能、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在和严重程度、所选剂的优选施用模式和毒性概况。

[0735] 本发明还涵盖药盒(例如药物包装)。本发明药盒可用于预防和/或治疗疾病(例如癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或本文所阐述的其他疾病或疾患)。

[0736] 所提供的药盒可包含本发明药物组合物或化合物和容器(例如小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装或其他适宜容器)。在一些实施方案中,所提供的药盒可任选地还包括第二容器,其包含用于稀释或悬浮本发明药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将容器和第二容器中所提供的本发明药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。

[0737] 因此,在一个方面,提供药盒,其包括第一容器,所述第一容器包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体或其药物组合物。在某些实施方案中,所述药盒可用于预防和/或治疗受试者的增殖性疾病。在某些实施方案中,所述药盒还包括关于向受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体或其药物组合物以预防和/或治疗本文所阐述疾病的说明书。

[0738] 治疗方法

[0739] 本发明提供包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,所述化合物、组合物和方法用于预防或治疗疾病、病症或疾患。示例性疾病、病症或疾患包括(但不限于)神经退行性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾脏疾病、听力损失疾患、眼部疾病、具有导致UPR诱导的突变的疾病、疟疾感染、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或线粒体疾病。

[0740] 在一些实施方案中,疾病、病症或疾患与eIF2B活性或水平、eIF2 α 活性或水平、或

eIF2通路或ISR通路的组分的调节(例如降低)有关(例如由其引起)。在一些实施方案中,疾病、病症或疾患与同eIF2通路或ISR通路的组分有关的信号通路的调节(例如eIF2通路或ISR通路的组分的磷酸化)有关。在一些实施方案中,疾病、病症或疾患与神经变性有关(例如由其引起)。在一些实施方案中,疾病、病症或疾患与神经细胞死亡或功能障碍有关(例如由其引起)。在一些实施方案中,疾病、病症或疾患与神经胶质细胞死亡或功能障碍有关(例如由其引起)。在一些实施方案中,疾病、病症或疾患与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的水平或活性提高有关(例如由其引起)。在一些实施方案中,疾病、病症或疾患与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分的水平或活性降低有关(例如由其引起)。

[0741] 在一些实施方案中,疾病可由与eIF2通路的成员(例如eIF2B、eIF2 α 或其他组分)有关的基因或蛋白质序列的突变引起。示例性突变包括eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的氨基酸突变。在一些实施方案中,特定蛋白质中的氨基酸突变(例如氨基酸取代、添加或缺失)可导致影响蛋白质功能的结构改变(例如构象或空间改变)。例如,在一些实施方案中,活性位点内和周围或靠近结合位点(例如磷酸化位点、小分子结合位点或蛋白质结合位点)的氨基酸可经突变使得蛋白质的活性受影响。在一些情形中,氨基酸突变(例如氨基酸取代、添加或缺失)可为保守的并且可能不会基本上影响蛋白质的结构或功能。例如,在某些情形中,苏氨酸残基取代丝氨酸残基可能不会显著地影响蛋白质的功能。在其他情形中,氨基酸突变可更显著,例如大的非极性氨基酸(例如苯丙氨酸或色氨酸)取代带电氨基酸(例如天冬氨酸或赖氨酸),并且因此可对蛋白质功能具有实质性影响。影响基因或蛋白质的功能结构的突变的性质可使用标准测序技术(例如本领域中所熟知的深度测序技术)容易地鉴定。在一些实施方案中,eIF2通路成员中的突变可影响式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体的结合或活性,并且从而调节特定疾病、病症或疾患或其症状的治疗。

[0742] 在一些实施方案中,eIF2蛋白可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸突变(例如氨基酸取代、添加或缺失)。在一些实施方案中,eIF2蛋白可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸取代。在一些实施方案中,eIF2蛋白可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸添加。在一些实施方案中,eIF2蛋白可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸缺失。

[0743] 在一些实施方案中,eIF2蛋白可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸突变(例如氨基酸取代、添加或缺失)。在一些实施方案中,eIF2蛋白可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、

半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸取代。在一些实施方案中，eIF2蛋白可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸添加。在一些实施方案中，eIF2蛋白可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸缺失。示例性突变包括V183F (eIF2B1亚基)、H341Q (eIF2B3)、I346T (eIF2B3)、R483W (eIF2B4)、R113H (eIF2B5) 和R195H (eIF2B5)。

[0744] 在一些实施方案中，eIF2通路成员 (例如eIF2B蛋白亚基) 中的氨基酸突变 (例如氨基酸取代、添加或缺失) 可影响式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体的结合或活性，并且从而调节特定疾病、病症或疾患或其症状的治疗。

[0745] 神经退行性疾病

[0746] 在一些实施方案中，式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗神经退行性疾病。如本文所用，术语“神经退行性疾病”是指受试者神经系统的功能变得受损的疾病或疾患。可利用本文所阐述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经退行性疾病的实例包括亚历山大病 (Alexander's disease)、阿耳珀氏病 (Alper's disease)、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、共济失调微血管扩张、巴顿病 (Batten disease) (也称为Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病)、牛海绵状脑病变 (BSE)、卡纳万病 (Canavan disease)、科凯恩综合征 (Cockayne syndrome)、皮质基底核变性、克雅病、肌张力障碍、额颞叶痴呆 (FTD)、Gerstmann-Straussler-Scheinker综合征、亨廷顿病、HIV相关痴呆、肯尼迪病 (Kennedy's disease)、克拉伯病 (Krabbe disease)、库鲁病、路易体痴呆 (Lewy body dementia)、马查多-约瑟夫病 (3型脊髓小脑性失调症)、多系统萎缩、多系统蛋白质病变、发作性睡病、神经疏螺旋体病 (Neuroborreliosis)、帕金森病、佩梅病 (Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病 (Pick's disease)、原发性侧索硬化、朊病毒病、雷弗素姆氏病 (Refsum's disease)、山德霍夫病 (Sandhoff disease)、谢耳德病 (Schilder's disease)、恶性贫血继发性脊髓亚急性联合变性 (Subacute combined degeneration of spinal cord secondary to Pernicious Anaemia)、精神分裂症、脊髓小脑性失调症 (具有不同特征的多种类型，例如2型脊髓小脑性失调症或8型脊髓小脑性失调症)、脊髓性肌萎缩、Steele-Richardson-Olszewski病、进行性核上性麻痹、皮质基底核变性、肾上腺脑白质营养不良、X连锁肾上腺脑白质营养不良、脑肾上腺脑白质营养不良、佩梅病、克拉伯病、由于DARS2基因中的突变所致的脑白质营养不良 (有时称为伴脑干与脊髓受累以及乳酸升高的脑白质病 (LBSL)、DARS2相关谱系障碍或脊髓痨 (Tabes dorsalis))。

[0747] 在一些实施方案中，神经退行性疾病包括白质消融性疾病、伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘形成低下或脱髓鞘性疾病、智力障碍综合征 (例如脆性X综合征)、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、克雅病、额颞叶痴

呆 (FTD)、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、亨廷顿病、痴呆 (例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、多发性硬化、帕金森病或朊病毒病。

[0748] 在一些实施方案中,神经退行性疾病包括白质消融性疾病、伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘形成低下或脱髓鞘性疾病或智力障碍综合征 (例如脆性X综合征)。

[0749] 在一些实施方案中,神经退行性疾病包括精神疾病,例如广场恐怖症、阿尔茨海默病、神经性厌食症、健忘症、焦虑症、注意力缺陷障碍、双相情感障碍、身体变形障碍、神经性贪食症、幽闭恐惧症、抑郁症、妄想、第欧根尼综合征 (Diogenes syndrome)、运动障碍、失眠、孟乔森综合征 (Munchausen's syndrome)、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫症、精神病、恐惧症、精神分裂症、季节性情感障碍、分裂样人格障碍、梦游症、社交恐惧症、药物滥用、迟发性运动障碍、妥瑞综合征 (Tourette syndrome) 或拔毛癖。

[0750] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗白质消融性疾病。治疗白质消融性疾病的示例性方法包括 (但不限于) 减少或消除受试者的白质消融性疾病的症状、降低白质的损失、降低髓鞘质的损失、提高髓鞘质的量或提高白质的量。

[0751] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调。治疗伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调的示例性方法包括 (但不限于) 减少或消除受试者的伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调的症状、提高髓鞘质的水平或减少髓鞘质的损失。

[0752] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗智力障碍综合征 (例如脆性X综合征)。治疗智力障碍综合征的示例性方法包括 (但不限于) 减少或消除智力障碍综合征的症状。

[0753] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗神经变性。治疗神经变性的示例性方法包括 (但不限于) 改善心理健康,提高心智功能,减缓心智功能的下降,减轻痴呆,延迟痴呆的发作,提高认知技能,减少认知技能的损失,改善记忆,减少记忆的退化或延长存活。

[0754] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗脑白质病变或脱髓鞘病。示例性脑白质病变包括 (但不限于) 进行性多灶性脑白质病变、中毒性脑白质病变、白质消融性脑白质病变、脑白质病变合并轴索球样变、可逆性后部脑白质病变综合征、高血压性脑白质病变、伴皮质下囊肿的巨脑性脑白质病变、Charcot-Marie-Tooth病症和德维克氏病 (Devic's disease)。脑白质病变可包括脱髓鞘病,其可为遗传性或获得性的。在一些实施方案中,获得性脱髓鞘病可为炎性脱髓鞘病 (例如感染性炎性脱髓鞘病或非感染性炎性脱髓鞘病)、中毒性脱髓鞘病、代谢性脱髓鞘病、缺氧性脱髓鞘病、创伤性脱髓鞘病或缺血性脱髓鞘病 (例如宾斯旺格氏病 (Binswanger's disease))。治疗脑白质病变或脱髓鞘病的示例性方法包括 (但不限于) 减少或消除脑白质病变或脱髓鞘病的症状,降低髓鞘质的损失,提高髓鞘质的量,降低受试者白质的损失或提高受试者白质的量。

[0755] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗创伤性损伤或毒素诱发的对神经系统(例如脑)的损伤。示例性创伤性脑损伤包括(但不限于)脑脓肿、脑震荡、局部缺血、脑出血、颅骨骨折、弥漫性轴索损伤、闭锁综合征或与对神经系统或脑的创伤力或打击有关的导致器官或组织损害的损伤。示例性毒素诱发的脑损伤包括(但不限于)中毒性脑病、脑膜炎(例如细菌性脑膜炎或病毒性脑膜炎)、脑膜脑炎、脑炎(例如日本脑炎、东方马脑炎、西尼罗河脑炎(West Nile encephalitis))、格林-巴利综合征(Guillan-Barre syndrome)、西登哈姆氏舞蹈病(Sydenham's chorea)、狂犬病、麻风病、神经梅毒、朊病毒病或暴露于化学品(例如砷、铅、甲苯、乙醇、锰、氟化物、二氯二苯基三氯乙烷(DDT)、二氯二苯基二氯乙烯(DDE)、四氯乙烯、多溴化二苯醚、杀虫剂、钠通道抑制剂、钾通道抑制剂、氯离子通道抑制剂、钙通道抑制剂或血脑屏障抑制剂)。

[0756] 在其他实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于改善受试者的记忆。已显示,使eIF2 α 磷酸化的增加减少或受损可有助于诱导记忆。例如本文所公开化合物(例如式(I)化合物)的翻译调控剂可在以下疾病中用作改善记忆的治疗剂:与失忆相关的人类病症,例如阿尔茨海默病,和使神经元中的UPR或ISR活化并因此可对记忆巩固具有负面作用的其他神经病症,例如帕金森病、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)和朊病毒病。另外,eIF2 γ 中破坏复合物完整性的突变将人类的智力障碍(智力障碍综合征或ID)与受损的翻译起始相关联。因此,eIF2功能受损的两种疾病ID和VWM展示不同的表型,但二者均主要影响大脑并使学习受损。在一些实施方案中,疾病或疾患是不令人满意的记忆(例如工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)。

[0757] 在其他实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于改善受试者记忆(例如工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)的方法中。在一些实施方案中,受试者是人类。在一些实施方案中,受试者是非人类哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是家养动物。在一些实施方案中,受试者是狗。在一些实施方案中,受试者是鸟。在一些实施方案中,受试者是马。在实施方案中,患者是牛科动物。在一些实施方案中,受试者是灵长类动物。

[0758] 癌症

[0759] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗癌症。如本文所用,“癌症”是指人类癌症和癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤等,包括实体癌症和淋巴样癌症、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌、肝癌(liver cancer)(包括肝癌(hepatocarcinoma))、淋巴瘤(包括B-急性淋巴母细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(例如伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤)、白血病(包括AML、ALL和CML)和/或多发性骨髓瘤。在一些其他情形中,“癌症”是指肺癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、胰腺癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、肝癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、前列腺癌、转移性癌症或癌瘤。

[0760] 如本文所用,术语“癌症”是指哺乳动物中所发现的所有类型的癌症、赘瘤或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、癌瘤和肉瘤。可利用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治

疗的示例性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑瘤、宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌(例如ER阳性、ER阴性、化学疗法抗性、贺癌平(herceptin)抗性、HER2阳性、多柔比星(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、导管癌、小叶癌、原发性、转移性)、卵巢癌、胰腺癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌、鳞状细胞肺癌、腺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、类癌、肉瘤)、多形性神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤或黑色素瘤。其他实例包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌或髓母细胞瘤(例如WNT依赖性小儿髓母细胞瘤)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性神经胶母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑瘤、癌症、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌、膀胱癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺赘瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌瘤、黑色素瘤、结肠直肠癌、甲状腺乳头状癌、肝细胞癌、乳头佩吉特氏病(Paget's Disease)、叶状肿瘤、小叶癌、导管癌、胰腺星状细胞癌、肝星状细胞癌或前列腺癌。

[0761] 术语“白血病”泛指血液形成器官的进行性恶性疾病,并且通常特征在于血液和骨髓中白细胞和其前体的变形增殖和发育。通常基于以下对白血病进行临床分类:(1)疾病的持续时间和性质(急性或慢性);(2)所涉及的细胞类型;髓样(髓源性)、淋巴样(淋巴源性)或单核细胞性;和(3)血液中异常细胞数量增加或不增加(白血病性或非白血病性(亚白血病性))。可利用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、成人T细胞白血病、非白血性白血病、白细胞不增多性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛科动物白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、干细胞性白血病、嗜酸细胞性白血病、格罗斯白血病(Gross' leukemia)、毛细胞白血病、血母细胞性白血病、成血细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴源性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小骨髓母细胞性白血病、单核细胞性白血病、骨髓母细胞性白血病、骨髓细胞性白血病、骨髓样粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、内格利白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆球性白血病、早幼粒细胞白血病、李德尔氏细胞白血病(Rieder cell leukemia)、席林氏白血病(Schilling's leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病或未分化细胞白血病。

[0762] 术语“肉瘤”通常是指由如胚胎结缔组织的物质组成并且通常由包埋于纤维状或均质物质中的紧密堆积细胞构成的肿瘤。可利用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、艾伯内西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪肉瘤、脂肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞性肉瘤、葡萄样肉瘤、绿色瘤性肉瘤(chloroma sarcoma)、绒毛膜癌、胚胎性肉瘤、威尔姆斯瘤肉瘤(Wilms'tumor sarcoma)、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤文肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纤维母细胞性肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞性肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素性出血

性肉瘤、B细胞免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞免疫母细胞肉瘤、晏森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间叶瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网织细胞肉瘤、劳斯肉瘤(Rous sarcoma)、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤(telangiectaltic sarcoma)。

[0763] 术语“黑色素瘤”旨在是指源自皮肤和其他器官的黑素细胞系统的肿瘤。可利用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的黑色素瘤包括例如肢端斑点样黑色素瘤、无黑色素性黑色素瘤、良性青少年黑色素瘤、克劳德曼氏黑色素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑色素瘤、哈-帕二氏黑色素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年黑色素瘤、恶性雀斑样黑色素瘤、恶性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、甲下黑色素瘤或浅表性扩散性黑色素瘤。

[0764] 术语“癌瘤”是指由上皮细胞组成的恶性新生长,其倾向于浸润周围组织并引起转移。可利用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性癌瘤包括例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌、腺泡状癌、腺性囊性癌、腺样囊性癌、腺瘤癌(carcinoma adenomatosum)、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑状癌(cerebriform carcinoma)、胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma)、绒毛膜癌、胶状癌(colloid carcinoma)、粉刺状癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌(carcinoma en cuirasse)、皮肤癌、柱状癌、柱状细胞癌、导管癌(duct carcinoma/ductal carcinoma)、硬癌(carcinoma durum)、胚胎性癌、类脑状癌(encephaloid carcinoma)、表皮样癌、腺样上皮细胞癌、外生性癌、溃疡性癌(carcinoma ex ulcere)、纤维癌、胶状癌(gelatiniformi carcinoma/gelatinous carcinoma)、巨细胞癌(giant cell carcinoma/carcinoma gigantocellulare)、腺癌(glandular carcinoma)、粒层细胞癌、毛基质癌(hair-matrix carcinoma)、血样癌(hematoid carcinoma)、肝细胞癌、许特莱氏细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、玻璃状癌(hyaline carcinoma)、肾上腺样癌、婴儿胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克氏癌(Krompecher's carcinoma)、库氏细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、扁豆状癌(lenticular carcinoma/carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌、小叶癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare/medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌(carcinoma molle)、粘液癌(mucinous carcinoma/carcinoma muciparum)、粘液细胞癌(carcinoma mucocellulare)、粘液表皮样癌、粘液性癌(carcinoma mucosum/mucous carcinoma)、粘液瘤样癌(carcinoma myxomatodes)、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌(carcinoma ossificans)、类骨质癌(osteoid carcinoma)、乳突状癌、门静脉周癌、浸润前癌(preinvasive carcinoma)、棘细胞癌、糜烂性癌(pultaceous carcinoma)、肾脏肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤性癌(carcinoma sarcomatodes)、施奈德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌(scirrhous carcinoma)、阴囊癌、戒环细胞癌(signet-ring cell carcinoma)、单纯癌(carcinoma simplex)、小细胞癌、马铃薯状癌(solanoid carcinoma)、球状细胞癌、梭形细胞癌、髓状癌(carcinoma spongiosum)、鳞状癌、鳞状细胞癌、绳捆癌(string carcinoma)、毛细管扩张癌(carcinoma telangiectaticum/carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、块状癌、小管癌、结节性皮癌、疣状癌(verrucous carcinoma)或绒毛状癌(carcinoma villosum)。

[0765] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌。例如,本文的某些方法通过减少或降低或预防癌症的发生、生长、转移或进展来治疗癌症。在一些实施方案中,本文所阐述的方法可通过减少或消除癌症的症状而用于治疗癌症。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌)。

[0766] 在一些实施方案中,化合物(本文所阐述的化合物,例如式(I)化合物)和组合物(例如包含本文所阐述化合物、例如式(I)化合物的组合物)与癌症免疫疗法(例如检查点阻断性抗体)一起使用以治疗例如患有本文所阐述疾病或病症(例如异常细胞生长、例如癌症(例如本文所阐述的癌症))的受试者(例如人类受试者)。本文所阐述的方法包括向具有异常细胞生长(例如癌症)的受试者施用本文所阐述的化合物(例如式(I)化合物)和免疫疗法。示例性免疫疗法包括(但不限于)以下。

[0767] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制免疫检查点阻断通路的化合物(例如配体、抗体)。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)通路的化合物。在一些实施方案中,免疫治疗剂是对STING通路具有促效作用的化合物。癌症免疫疗法是指使用免疫系统治疗癌症。用于治疗癌症的三种免疫疗法群组包括基于细胞、基于抗体和基于细胞因子的疗法。所有群组均利用癌细胞在其表面上展示的可由免疫系统检测到的略有不同的结构(例如分子结构;抗原、蛋白质、分子、碳水化合物)。癌症免疫疗法(即抗肿瘤免疫疗法或抗肿瘤免疫治疗剂)包括(但不限于)免疫检查点抗体(例如PD-1抗体、PD-L1抗体、PD-L2抗体、CTLA-4抗体、TIM3抗体、LAG3抗体、TIGIT抗体);和癌症疫苗(即抗肿瘤疫苗或基于新抗原的疫苗,例如肽或RNA疫苗)。

[0768] 基于细胞的疗法(例如癌症疫苗)通常涉及从患有癌症的受试者(从血液或从肿瘤)去除免疫细胞。将使特异性针对肿瘤的免疫细胞活化、生长并且返回至患有癌症的受试者,在所述受试者中免疫细胞提供针对癌症的免疫反应。可以这种方式使用的细胞类型是例如自然杀手细胞、淋巴因子活化的杀手细胞、细胞毒性T细胞、树突细胞、CAR-T疗法(即嵌合抗原受体T细胞,其是经工程化以靶向特定抗原的T细胞)、TIL疗法(即施用肿瘤浸润性淋巴细胞)、TCR基因疗法、蛋白质疫苗和核酸疫苗。示例性的基于细胞的疗法是Provenge。在一些实施方案中,基于细胞的疗法是CAR-T疗法。

[0769] 白细胞介素-2和干扰素- α 是细胞因子的实例,其是调控并协调免疫系统行为的蛋白质。

[0770] 具有新抗原的癌症疫苗

[0771] 新抗原是由肿瘤特异性突变基因编码的抗原。技术创新使剖析因肿瘤特异性突变而产生的对患者特异性新抗原的免疫反应成为可能,并且新出现的数据表明,对此类新抗原的识别是临床免疫疗法活动中的主要要素。这些观察结果指示,新抗原负荷可形成癌症免疫疗法中的生物标志物。正在开发许多选择性地增强针对此类抗原的T细胞反应性的新颖治疗方法。一种靶向新抗原的方法是经由癌症疫苗。这些疫苗可使用肽或RNA(例如合成肽或合成RNA)来开发。

[0772] 抗体疗法是由免疫系统产生并且结合至细胞表面上的靶抗原的抗体蛋白质。抗体通常是由一种或多种免疫球蛋白基因或其片段编码。在正常生理学中,免疫系统使用抗体

来对抗病原体。每个抗体对一种或几种蛋白质具有特异性,并且使用结合至癌症抗原的那些抗体用于例如治疗癌症。抗体能够特异性结合抗原或表位。(Fundamental Immunology, 第3版,W.E.,Paul编辑,Raven Press,N.Y. (1993)。即使在异质性蛋白质和其他生物制剂群体存在下,也能发生与相应抗原或表位的特异性结合。抗体的特异性结合指示,其结合至其靶抗原或表位的亲和力显著大于与无关抗原的结合。亲和力的相对差异通常至少大25%、更通常至少大50%、最通常至少大100%。例如,相对差异可为至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少25倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。

[0773] 示例性抗体类型包括(但不限于)人类、人源化、嵌合、单克隆、多克隆、单链、抗体结合片段和双价抗体。在结合至癌症抗原后,抗体可诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,使补体系统活化,防止受体与其配体相互作用或递送化学疗法或辐射的有效载荷,所有这些都可能导致细胞死亡。用于治疗癌症的示例性抗体包括(但不限于)阿伦单抗(Alemtuzumab)、贝伐珠单抗(Bevacizumab)、贝伦妥单抗维多汀(Bretuximab vedotin)、西妥昔单抗(Cetuximab)、吉妥珠单抗奥唑米星(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹单抗(Ipilimumab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、帕尼单抗(Panitumumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、尼沃鲁单抗(Nivolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)和匹利珠单抗(pidilizumab)。

[0774] 检查点阻断性抗体

[0775] 在一些实施方案中,本文所阐述的方法包括治疗患有本文所阐述疾病或病症的人类受试者,所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制免疫检查点阻断通路的化合物(例如抑制剂或抗体)。免疫检查点蛋白在正常生理条件下维持自身耐受性(例如预防自身免疫),并且在免疫系统对例如病原体感染有反应时保护组织免于损害。肿瘤可使免疫检查点蛋白失调而作为重要的免疫抗性机制。(Pardoll,Nature Rev.Cancer,2012,12,252-264)。共刺激受体的激动剂或抑制性信号的拮抗剂(例如免疫检查点蛋白)使抗原特异性T细胞反应放大。阻断免疫检查点的抗体不直接靶向肿瘤细胞,但通常靶向淋巴细胞受体或其配体以增强内源性抗肿瘤活性。

[0776] 示例性检查点阻断性抗体包括(但不限于)抗CTLA-4、抗PD-1、抗LAG3(即针对淋巴细胞活化基因3的抗体)和抗TIM3(即针对T细胞膜蛋白3的抗体)。示例性抗CTLA-4抗体包括(但不限于)伊匹单抗和曲美目单抗(tremelimumab)。示例性抗PD-1配体包括(但不限于)PD-L1(即B7-H1和CD274)和PD-L2(即B7-DC和CD273)。示例性抗PD-1抗体包括(但不限于)尼沃鲁单抗(即MDX-1106、BMS-936558或ONO-4538)、CT-011、AMP-224、派姆单抗(商品名Keytruda)和MK-3475。示例性PD-L1特异性抗体包括(但不限于)BMS936559(即MDX-1105)、MEDI4736和MPDL-3280A。示例性检查点阻断性抗体还包括(但不限于)IMP321和MGA271。

[0777] T调控性细胞(例如CD4+、CD25+或T-reg)还参与监管自身与非自身(例如外源)抗原之间的区别,并且可代表抑制许多癌症中的免疫反应的重要机制。T-reg细胞可从胸腺产生(即“天然T-reg”)或可在外周耐受性诱导的情况下从成熟T细胞分化出来(即“诱导性T-reg”)。因此,预期使T-reg细胞的作用最小化的策略促进对肿瘤的免疫反应。(Sutmuller, van Duivenvoorde等人,2001)。

[0778] IDO通路抑制剂

[0779] IDO通路通过抑制T细胞功能并且使局部肿瘤免疫逃逸来调控免疫反应。抗原呈递细胞(APC)的IDO表达可导致色氨酸耗竭,并且导致抗原特异性T细胞能量和调控性T细胞募集。一些肿瘤甚至表达IDO以保护自身免受免疫系统影响。抑制IDO或IDO通路的化合物由此使免疫系统活化以攻击癌症(例如受试者中的肿瘤)。示例性IDO通路抑制剂包括吡啶西莫(indoximod)、爱帕司他(epacadostat)和EOS200271。

[0780] STING通路激动剂

[0781] 干扰素基因刺激蛋白(STING)是一种衔接蛋白,其在响应于胞质核酸配体而使I型干扰素活化中起重要作用。有证据指示,STING通路参与抗肿瘤免疫反应的诱导。已显示,使癌细胞中的STING依赖性通路活化可引起免疫细胞的肿瘤浸润并调节抗肿瘤免疫反应。STING激动剂是作为一类癌症治疗剂进行开发。示例性STING激动剂包括MK-1454和ADU-S100。

[0782] 共刺激抗体

[0783] 在一些实施方案中,本文所阐述的方法包括治疗患有本文所阐述疾病或病症的人类受试者,所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中,免疫治疗剂是共刺激性抑制剂或抗体。在一些实施方案中,本文所阐述的方法包括使抗4-1BB、抗OX40、抗GITR、抗CD27和抗CD40和其变体消耗或活化。

[0784] 本发明的发明方法涵盖单次以及多次施用治疗有效量的如本文所阐述的化合物。取决于受试者疾患的性质、严重程度和程度,可以规则间隔施用化合物(例如如本文所阐述的化合物)。在一些实施方案中,本文所阐述的化合物是以单一剂量施用。在一些实施方案中,本文所阐述的化合物是以多个剂量施用。

[0785] 炎性疾病

[0786] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗炎性疾病。如本文所用,术语“炎性疾病”是指特征在于异常炎症的疾病或疾患(例如与对照(例如未患疾病的健康人)相比,炎症水平提高)。炎性疾病的实例包括手术后认知功能障碍、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、青少年特发性关节炎)、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、幼发型糖尿病、1型糖尿病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、干燥综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、类肉瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、艾迪生病、白癜风、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、类肉瘤病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化和特应性皮炎。与炎症和炎性疾病(例如异常表达是疾病的症状或原因或标志物)相关的蛋白质包括白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-18(IL-18)、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)和C-反应蛋白(CRP)。

[0787] 在一些实施方案中,炎性疾病包括手术后认知功能障碍、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎或青少年特发性关节炎)、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如幼发型糖尿病或1型糖尿病)、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、干燥综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、类肉瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、艾迪生病、白癜风、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎性疾病、再

灌注损伤、类肉瘤病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

[0788] 在一些实施方案中,炎性疾病包括手术后认知功能障碍,其是指手术后认知功能(例如记忆或执行功能(例如工作记忆、推理、任务灵活性、处理速度或问题解决能力))的下降。

[0789] 在其他实施方案中,治疗方法是预防方法。例如,治疗手术后认知功能障碍的方法可包括在手术之前通过施用本文所阐述的化合物来预防手术后认知功能障碍或手术后认知功能障碍的症状或降低手术后认知功能障碍症状的严重程度。

[0790] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗炎性疾病(例如本文所阐述的炎性疾病)。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗炎性疾病(例如本文所阐述的炎性疾病)。

[0791] 肌肉骨骼疾病

[0792] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗肌肉骨骼疾病。如本文所用,术语“肌肉骨骼疾病”是指受试者肌肉骨骼系统(例如肌肉、韧带、肌腱、软骨或骨骼)的功能变得受损的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性肌肉骨骼疾病包括肌营养不良症(例如杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy)、贝克氏肌营养不良症(Becker muscular dystrophy)、远端肌营养不良症、先天性肌营养不良症、埃-德二氏肌营养不良症(Emery-Dreifuss muscular dystrophy)、面肩胛臂肌营养不良症、1型强直性肌营养不良症或2型强直性肌营养不良症)、肢带肌营养不良症、多系统蛋白质病变、肢根性点状软骨发育异常、X连锁隐性点状软骨发育异常、康-休二氏综合征(Conradi-Hünemann syndrome)、常染色体显性点状软骨发育异常、应激诱发的骨骼病症(例如应激诱发的骨质疏松症)、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、进行性脊髓延髓性肌萎缩、脊髓痉挛、脊髓性肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马查多-约瑟夫病、骨佩吉特氏病、痉挛肌束震颤综合征、弗雷德里希共济失调、肌肉消耗性病症(例如肌萎缩、肌少症、恶病质)、包涵体肌病、运动神经元病或瘫痪。

[0793] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗肌肉骨骼疾病(例如本文所阐述的肌肉骨骼疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括治疗与肌肉骨骼疾病相关的肌肉疼痛或肌肉僵硬。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗肌肉骨骼疾病(例如本文所阐述的肌肉骨骼疾病)。

[0794] 代谢性疾病

[0795] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗代谢性疾病。如本文所用,术语“代谢性疾病”是指影响受试者的代谢过程的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性代谢性疾病包括非

酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病 (例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病或妊娠糖尿病)、苯丙酮尿症、增殖性视网膜病变或科恩斯-塞尔病。

[0796] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗代谢性疾病 (例如本文所阐述的代谢性疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括减少或消除包括以下的症状:血压升高、血糖水平升高、增重、疲劳、视力模糊、腹痛、胃肠气胀、便秘、腹泻、黄疸等。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗代谢性疾病 (例如本文所阐述的肌肉骨骼疾病)。

[0797] 线粒体疾病

[0798] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗线粒体疾病。如本文所用,术语“线粒体疾病”是指影响受试者的线粒体的疾病或疾患。在一些实施方案中,线粒体疾病是与线粒体功能障碍、一种或多种线粒体蛋白质突变或一种或多种线粒体 DNA 突变相关,或由其导致或由其引起。在一些实施方案中,线粒体疾病是线粒体肌病。在一些实施方案中,可利用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的线粒体疾病 (例如线粒体肌病) 包括例如巴斯综合征、慢性进行性眼外肌麻痹 (cPEO)、科恩斯-塞尔综合征 (KSS)、利氏综合征 (例如 MILS 或母系遗传利氏综合征)、线粒体 DNA 缺失综合征 (MDDS, 例如阿尔佩斯综合征)、线粒体脑肌病 (例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和中风样发作 (MELAS))、线粒体神经胃肠脑肌病 (MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维 (MERRF)、神经病变、共济失调、色素性视网膜炎 (NARP)、莱伯氏遗传性视神经病变 (LHON) 和皮尔逊综合征。

[0799] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的线粒体疾病。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的线粒体疾病。

[0800] 听力损失

[0801] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗听力损失。如本文所用,术语“听力损失”或“听力损失疾患”可广泛地涵盖如通过本领域中已知的标准方法和评估 (例如耳声发射测试、纯音测试和听性脑干反应测试) 所测量的对听觉系统、器官和细胞的任何损害或对动物受试者听觉能力的任何损害。可利用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性听力损失疾患包括 (但不限于) 线粒体非综合征型听力损失和耳聋、毛细胞死亡、年龄相关性听力损失、噪音诱发的听力损失、遗传的或遗传性听力损失、由于耳毒性暴露而经历的听力损失、疾病导致的听力损失和创伤导致的听力损失。在一些实施方案中,线粒体非综合征型听力损失和耳聋是 MT-RNR1 相关的听力损失。在一些实施方案中,MT-RNR1 相关的听力损失源自氨基糖苷耳毒性。在一些实施

方案中,线粒体非综合征型听力损失和耳聋是MT-TS1相关的听力损失。在一些实施方案中,线粒体非综合征型听力损失和耳聋的特征在于感觉神经听力损失。

[0802] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的听力损失疾患。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的听力损失疾患。

[0803] 眼部疾病

[0804] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗眼睛疾病。如本文所用,术语“眼部疾病”可指受试者的眼功能变得受损的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性眼部疾病和疾患包括白内障、青光眼、内质网(ER)应激、自体吞噬缺陷、年龄相关性黄斑变性(AMD)或糖尿病性视网膜病变。

[0805] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的眼部疾病或疾患。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的眼部疾病或疾患。

[0806] 肾脏疾病

[0807] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗肾脏疾病。如本文所用,术语“肾脏疾病”可指受试者的肾功能变得受损的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性肾脏疾病包括阿博赫登-考夫曼-利尼亚克综合征(Abderhalden-Kaufmann-Lignac syndrome)(肾病性胱氨酸症)、腹腔间隔室综合征、乙酰氨基酚诱发的肾毒性、急性肾衰竭/急性肾损伤、急性大叶性肾病、急性磷酸盐肾病变、急性肾小管坏死、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶缺乏症、腺病毒肾炎、阿拉杰里综合征(Alagille Syndrome)、奥尔波特综合征(Alport Syndrome)、淀粉样变性、与心内膜炎和其他感染相关的ANCA血管炎、血管肌脂肪瘤、镇痛药性肾病变、神经性厌食症性肾病、血管收缩肽抗体和局灶节段性肾小球硬化、抗磷脂质综合征、抗TNF- α 疗法相关的肾小球肾炎、APOL1突变、表观盐皮质激素过多综合征、马兜铃酸肾病变、中草药肾病变、巴尔干半岛地方性肾病变(Balkan Endemic Nephropathy)、泌尿道动静脉畸形和痿、常染色体显性低钙血症、巴尔得-别德尔综合征(Bardet-Biedl Syndrome)、巴特综合征(Bartter Syndrome)、浴盐和急性肾损伤、嗜啤酒癖(Beer Potomania)、甜菜尿、 β -地中海贫血肾病、胆汁管型肾病变、自体肾BK多瘤病毒肾病变、膀胱破裂、膀胱括约肌协同失调、膀胱填塞、跨界肾病变(Border-Crossers' Nephropathy)、波旁病毒(Bourbon Virus)和急性肾损伤、燃烧式甘蔗收割型急性肾功能障碍、Byetta肾衰竭、C1q肾病变、C3肾小球病变、C3肾小球病变伴单克隆丙种球蛋白病、C4肾小球病变、钙调神经磷酸酶抑制剂肾毒性、苍术昔(Callilepsis Laureola)中毒、大麻素剧吐急性肾衰竭、心肾综合征、卡非佐米诱发的肾损

伤、CFHR5肾病变、恰克-马里-杜斯病(Charcot-Marie-Tooth Disease)伴肾小球病变、中草药肾毒性、樱桃浓缩物急性肾损伤、胆固醇栓塞、查格-施特劳斯综合征(Churg-Strauss syndrome)、乳糜尿、纤毛病变、可卡因性肾病(Cocaine and the Kidney)、冷利尿、粘菌素肾毒性、胶原纤维性肾小球病变、塌陷性肾小球病变、与CMV相关的塌陷性肾小球病变、联合抗反转录病毒(cART)相关性肾病变、先天性肾脏和泌尿道畸形(CAKUT)、先天性肾病综合征、充血性肾衰竭、锥形骨骺肾病综合征(Mainzer-Saldino综合征或Saldino-Mainzer病)、显影剂肾病变、硫酸铜中毒、皮质坏死、克唑替尼(Crizotinib)相关的急性肾损伤、晶体型冷球蛋白血症、冷球蛋白血症、晶体球蛋白诱发的肾病变、晶体诱发的急性肾损伤、晶体储备性组织细胞增生症、获得性囊性肾病、胱氨酸尿、达沙替尼(Dasatinib)诱发的肾病变范围蛋白尿、致密沉积物病(2型MPGN)、登特病(Dent Disease)(X连锁隐性肾石病)、DHA结晶肾病变、透析失衡综合征、糖尿病和糖尿病性肾病、糖尿病尿崩症、膳食补充剂肾衰竭、弥漫性系膜硬化、利尿、缅甸臭豆(Djenkol Bean)中毒(臭豆果毒症(Djenkolism))、唐氏综合征(Down Syndrome)性肾病、药物滥用性肾病、重复输尿管、EAST综合征、伊波拉病(Ebola)性肾病、异位肾、异位输尿管、水肿、肿胀、埃德海姆-切斯特病(Erdheim-Chester Disease)、法布里病(Fabry's Disease)、家族性低尿钙性高钙血症、范可尼综合征(Fanconi Syndrome)、弗雷泽综合征(Fraser syndrome)、纤连蛋白肾小球病变、原纤维性肾小球肾炎和免疫触须样肾小球病变、弗雷利综合征(Fraleley syndrome)、体液过多、高血容量症、局灶节段性肾小球硬化、局灶性硬化、局灶性肾小球硬化、加洛韦-莫厄特综合征(Galloway Mowat syndrome)、累及肾脏的巨细胞(颞)动脉炎、妊娠高血压、吉特曼综合征(Gitelman Syndrome)、肾小球疾病、肾小球肾小管反流、糖尿、古德帕斯彻综合征(Goodpasture Syndrome)、蔬果奶昔排毒性肾病变(Green Smoothie Cleanse Nephropathy)、HANAC综合征、Harvoni(雷迪帕韦(Ledipasvir)和索非布韦(Sofosbuvir))诱发的肾损伤、染发剂摄入和急性肾损伤、汉坦病毒感染性足细胞病变(Hantavirus Infection Podocytopathy)、热应激肾病变、血尿症(尿中带血)、溶血性尿毒综合征(HUS)、非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)、噬血综合征、出血性膀胱炎、肾综合征性出血热(HFRS,汉坦病毒肾病、朝鲜出血热、流行性出血热、流行性肾病(Nephropathis Epidemica))、含铁血黄素尿症、与阵发性夜间血红蛋白尿和溶血性贫血相关的含铁血黄素沉着症、肝肾小球病变、肝静脉闭塞性疾病、肝窦阻塞综合征、丙型肝炎相关的肾病、肝细胞核因子1 β 相关的肾病、肝肾综合征、草药补充剂性肾病、高海拔性肾综合征、高血压性肾病、HIV相关的免疫复合物肾病(HIVICK)、HIV相关的肾病变(HIVAN)、HNF1B相关的常染色体显性小管间质性肾病、马蹄肾(肾融合)、亨纳氏溃疡(Hunner's Ulcer)、羟基氯喹诱发的肾磷脂质病、高醛固酮症、高钙血症、高钾血症、高镁血症、高钠血症、高草酸尿症、高磷酸盐血症、低钙血症、低补体型荨麻疹性血管炎综合征、低钾血症、低钾血症诱发的肾功能障碍、低钾性周期性麻痹、低镁血症、低钠血症、低磷酸盐血症、大麻使用者的低磷酸盐血症、高血压、单基因高血压、冰茶肾病变、异环磷酸胺肾毒性、IgA肾病变、IgG4肾病变、浸泡利尿、免疫检查点疗法相关的间质性肾炎、英利昔单抗(Infliximab)相关的肾病、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征(问卷)、间质性肾炎、巨核细胞性间质性肾炎、伊维马克氏综合征(Ivemark's syndrome)、JC病毒肾病变、朱伯特综合征(Joubert Syndrome)、氯胺酮相关的膀胱功能障碍、肾结石、肾石病、康普茶(Kombucha Tea)毒性、铅肾病变和铅相关的肾毒性、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症(LCAT缺乏症)、钩

端螺旋体病肾病、轻链沉积病、单克隆免疫球蛋白沉积病、轻链近端肾小管病变、利德尔综合征 (Liddle Syndrome)、莱特伍德-奥尔布赖特综合征 (Lightwood-Albright Syndrome)、脂蛋白肾小球病变、锂肾毒性、LMX1B突变引起的遗传性FSGS、腰痛血尿症、狼疮、全身性红斑狼疮、狼疮性肾病、狼疮性肾炎、狼疮性肾炎伴抗中性粒细胞胞质抗体血清阳性、狼疮性足细胞病变、莱姆病 (Lyme Disease) 相关的肾小球肾炎、赖氨酸尿蛋白不耐受症、溶菌酶肾病变、疟疾性肾病变、恶性病相关的肾病、恶性高血压、软斑病 (Malakoplakia)、McKittrick-Wheelock综合征、MDMA (莫利 (Molly)); 狂喜 (Ecstasy); 3,4-亚甲基二氧基甲安非他命) 性肾衰竭、尿道口狭窄、髓质囊性肾病、尿调节素相关的肾病变、青少年1型高尿酸血症肾病变、髓质海绵肾、巨输尿管症、三聚氰胺毒性性肾病、MELAS综合征、膜性增殖性肾小球肾炎、膜性肾病变、伴有隐蔽性IgG κ 沉积的膜样肾小球病变、中美洲肾病变 (MesoAmerican Nephropathy)、代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、氨甲蝶呤相关的肾衰竭、显微镜下多血管炎、乳碱综合征、微小病变肾病、肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病、异常蛋白血症、漱口剂毒性、MUC1肾病变、多囊性发育不良肾、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性赘瘤性肾小球病变、指甲-髌骨综合征、NARP综合征、肾钙质沉着症、肾源性系统性纤维化、肾下垂 (Nephroptosis) (浮游肾、肾下垂症 (Renal Ptosis))、肾病综合征、神经源性膀胱、9/11和肾病、结节性肾小球硬化、非淋球菌性尿道炎、胡桃夹综合征 (Nutcracker syndrome)、肾单位稀少巨大症、口面指综合征、乳清酸尿症、直立性低血压、直立性蛋白尿、渗透性利尿、渗透性肾变病、卵巢过度刺激综合征、草酸盐肾病变、佩吉氏肾 (Page Kidney)、乳头坏死、乳头肾综合征 (Papillorenal Syndrome) (肾缺损综合征、孤立肾发育不全)、PARN突变性肾病、细小病毒B19性肾病、腹膜-肾综合征、后尿道瓣膜POEMS综合征、足细胞内折性肾小球病变、感染后肾小球肾炎、链球菌感染后肾小球肾炎、非典型性感染后肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎 (IgA显性)、模仿IgA肾病变、结节性多动脉炎、后尿道瓣膜多囊性肾病、阻塞后利尿、子痫前症、丙泊酚输注综合征、增殖性肾小球肾炎伴单克隆IgG沉积 (纳萨病 (Nasr Disease))、蜂胶 (蜜蜂树脂) 相关的肾衰竭、蛋白尿 (尿中带蛋白质)、假性高醛固酮症、假性低碳酸氢盐血症、假性甲状旁腺功能减退症、肺肾综合征、肾盂肾炎 (肾感染)、肾积脓、非那吡啶 (Pyridium) 性肾衰竭、放射性肾病变、雷诺嗪 (Ranolazine) 性肾病、再喂食综合征、反流性肾病变、急进性肾小球肾炎、肾脓肿、肾周围脓肿、肾发育不全、肾弓形静脉微血栓相关的急性肾损伤、肾动脉瘤、自发性肾动脉剥离、肾动脉狭窄、肾细胞癌、肾囊肿、肾低尿酸血症伴运动诱发的急性肾衰竭、肾梗塞、肾性骨营养不良、肾小管性酸中毒、肾素突变和常染色体显性小管间质性肾病、肾素分泌肿瘤 (近肾小球细胞瘤)、渗透调定点重设 (Reset Osmostat)、腔静脉后输尿管、腹膜后纤维化、横纹肌溶解、与肥胖症治疗手术相关的横纹肌溶解、类风湿性关节炎相关的肾病、类肉瘤病肾病、肾和脑的盐流失、血吸虫病性肾小球病、施沐克免疫-骨发育不良 (Schimke immuno-osseous dysplasia)、硬皮病肾危象、蛇纹石腓骨-多囊性肾综合征、埃克纳综合征 (Exner Syndrome)、镰状细胞肾病变、二氧化硅暴露性慢性肾病、斯里兰卡农民肾病 (Sri Lankan Farmers' Kidney Disease)、干燥综合征性肾病、使用合成大麻素导致的急性肾损伤、造血细胞移植后肾病、与干细胞移植有关的肾病、TAFRO综合征、茶和吐司性低钠血症、泰诺福韦 (Tenofovir) 诱发的肾毒性、薄基底膜病、良性家族性血尿症、与单克隆丙种球蛋白病相关的血栓性微血管病变、战壕肾炎、膀胱三角区炎、泌尿生殖器结核症、结节性硬化、肾小管发育不全、针对近端小管刷缘的自身抗体所致

的免疫复合物小管间质性肾炎、肿瘤溶解综合征、尿毒症、尿毒症视神经病变、囊性输尿管炎、输尿管瘤、尿道肉阜、尿道狭窄、尿失禁、尿路感染、尿路梗阻、泌尿生殖痿、尿调节素相关的肾病、万古霉素 (Vancomycin) 相关的管型肾病变、血管舒缩肾病变、膀胱肠痿、膀胱输尿管反流、VGEF抑制性肾血栓微血管病变、挥发性麻醉剂性急性肾损伤、逢希伯-林道病 (Von Hippel-Lindau Disease)、华氏巨球蛋白血症肾小球肾炎 (Waldenström's Macroglobulinemic Glomerulonephritis)、华法林 (Warfarin) 相关的肾病变、黄蜂蜇伤性急性肾损伤、韦格纳氏肉芽肿病 (Wegener's Granulomatosis)、肉芽肿伴多血管炎、西尼罗河病毒 (West Nile Virus) 性慢性肾病、冯德利希综合征 (Wunderlich syndrome)、柴尔维格氏综合征 (Zellweger Syndrome) 或脑肝肾综合征。

[0808] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的肾脏疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的肾脏疾病。

[0809] 皮肤疾病

[0810] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗皮肤疾病。如本文所用,术语“皮肤疾病”可指影响皮肤的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性皮肤疾病包括痤疮、斑秃、基底细胞癌、鲍温病 (Bowen's disease)、先天性红细胞生成性卟啉症、接触性皮炎、达里埃氏病 (Darier's disease)、播散性浅表光化性汗孔角化症、营养不良型大疱性表皮松解症、湿疹 (特应性湿疹)、乳腺外佩吉特氏病、单纯型大疱性表皮松解症、红细胞生成性原卟啉症、指(趾)甲的真菌感染、黑利-黑利病 (Hailey-Hailey disease)、单纯型疱疹、化脓性汗腺炎、多毛症、多汗症、鱼鳞癣、脓疱病、瘢痕疙瘩、毛角化病、扁平苔藓、硬化性苔藓、黑色素瘤、黑皮病、粘膜类天疱疮、类天疱疮、寻常天疱疮、苔藓样糠疹、毛发红糠疹、足跖疣(疣)、多形性日光疹、牛皮癣、斑块状牛皮癣、坏疽性脓皮病、酒渣鼻、疥疮、硬皮病、带状疱疹、鳞状细胞癌、斯威特氏综合征 (Sweet's syndrome)、荨麻疹和血管性水肿和白癜风。

[0811] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的皮肤疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的皮肤疾病。

[0812] 纤维化疾病

[0813] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗纤维化疾病。如本文所用,术语“纤维化疾病”可指由过量细胞外基质组分的累积所定义的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性纤维化疾病包括粘连性肩关节囊炎、动脉僵硬、关节纤维化、心房纤维化、心脏纤维化、硬化、先天性肝纤维化、克罗恩病、囊性纤维化、杜普伊特伦氏挛缩 (Dupuytren's contracture)、心

肌内膜纤维化、胶质瘢痕、丙型肝炎、肥厚性心肌病、过敏性肺炎、特发性肺纤维化、特发性间质性肺炎、间质性肺病、瘢痕疙瘩、纵膈纤维化、骨髓纤维化、肾源性系统性纤维化、非酒精性脂肪肝病、陈旧性心肌梗塞、佩罗尼氏病 (Peyronie's disease)、尘肺症、肺炎、进行性大块纤维化、肺纤维化、辐射诱发的肺损伤、腹膜后纤维化、硬皮病/系统性硬化、硅肺病和心室重塑。

[0814] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的纤维化疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的纤维化疾病。

[0815] 血红蛋白病症

[0816] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗血红蛋白疾病。如本文所用,术语“血红蛋白疾病”或“血红蛋白病症”可指特征在于血红素蛋白的异常产生或结构的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性血红蛋白疾病包括“显性” β -地中海贫血、获得性(毒性)高铁血红蛋白血症、碳氧血红蛋白血症、先天性亨氏小体(Heinz body)溶血性贫血、HbH病、HbS/ β -地中海贫血、HbE/ β -地中海贫血、HbSC病、纯合型 α^+ -地中海贫血(α^0 -地中海贫血的表型)、巴氏血红蛋白胎儿水肿(Hydrops fetalis with Hb Bart's)、镰状细胞贫血/疾病、镰状细胞性状、镰状 β -地中海贫血病、 α^+ -地中海贫血、 α^0 -地中海贫血、与骨髓发育不良综合征相关的 α -地中海贫血、 α -地中海贫血伴智力迟钝综合征(ATR)、 β^0 -地中海贫血、 β^+ -地中海贫血、 δ -地中海贫血、 γ -地中海贫血、重度 β -地中海贫血、中度 β -地中海贫血、 $\delta\beta$ -地中海贫血和 $\epsilon\gamma\delta\beta$ -地中海贫血。

[0817] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的血红蛋白疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的血红蛋白疾病。

[0818] 自身免疫性疾病

[0819] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗自身免疫性疾病。如本文所用,术语“自身免疫性疾病”可指受试者的免疫系统攻击并损害所述受试者的组织的疾病或疾患。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性自身免疫性疾病包括弛缓不能(Achalasia)、艾迪生病、成人斯蒂尔病(Adult Still's disease)、无丙种球蛋白血症(Agammaglobulinemia)、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂质综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经机能异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病变(AMAN)、巴洛病(Baló disease)、白塞病、良

性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔曼病 (Castleman disease, CD)、乳糜泻、查加斯病 (Chagas disease)、慢性发炎性脱髓鞘型多发性神经病变 (CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎 (CRMO)、查格-施特劳斯综合征 (CSS) 或嗜酸性肉芽肿病 (EGPA)、瘢痕性类天疱疮、科根综合征 (Cogan's syndrome)、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎 (Coxsackie myocarditis)、CREST综合征、克罗恩病、疱疹样皮炎、皮炎、德维克氏病 (视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒氏综合征 (Dressler's syndrome)、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎 (EoE)、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、原发性混合型冷球蛋白血症、埃文斯综合征 (Evans syndrome)、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞性动脉炎 (颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征、肉芽肿伴多血管炎、格雷夫斯病 (Graves' disease)、格林-巴利综合征、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨诺-许兰紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP)、妊娠性疱疹或妊娠性类天疱疮 (PG)、化脓性汗腺炎 (HS) (反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病变、IgG4相关的硬化性疾病、免疫性血小板减少性紫癜 (ITP)、包涵体肌炎 (IBM)、间质性膀胱炎 (IC)、青少年关节炎、青少年糖尿病 (1型糖尿病)、青少年肌炎 (JM)、川崎病 (Kawasaki disease)、兰伯特-伊顿综合征 (Lambert-Eaton syndrome)、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线性IgA病 (LAD)、狼疮、慢性莱姆病、梅尼埃氏病 (Meniere's disease)、显微镜下多血管炎 (MPA)、混合性结缔组织疾病 (MCTD)、莫伦氏溃疡 (Mooren's ulcer)、穆夏-哈伯曼病 (Mucha-Habermann disease)、多灶性运动神经病变 (MMN) 或MMNCB、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、中性粒细胞减少症、眼部瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿症 (PR)、PANDAS、副赘瘤性小脑变性 (PCD)、阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH)、帕罗综合征 (Parry Romberg syndrome)、睫状体扁平部炎 (周边葡萄膜炎)、帕森-特纳综合征 (Parsonage-Turner syndrome)、天疱疮、外周神经病变、静脉周围性脑脊髓炎、恶性贫血 (PA)、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型多腺性综合征、II型多腺性综合征、III型多腺性综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、纯红细胞再生障碍 (PRCA)、坏疽性脓皮病、雷诺氏现象 (Raynaud's phenomena)、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多发性软骨炎、不宁腿综合征 (RLS)、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、类肉瘤病、施密特综合征 (Schmidt syndrome)、巩膜炎、硬皮病、干燥综合征、精液和睾丸自身免疫性、僵人综合征 (SPS)、亚急性细菌性心内膜炎 (SBE)、苏萨克氏综合征 (Susac's syndrome)、交感性眼炎 (SO)、高安氏动脉炎 (Takayasu's arteritis)、颞动脉炎/巨细胞性动脉炎、血小板减少性紫癜 (TTP)、妥洛沙-韩特综合征 (Tolosa-Hunt syndrome, THS)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎 (UC)、未分化结缔组织病 (UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、伏格特-小柳-原田病 (Vogt-Koyanagi-Harada Disease) 和韦格纳氏肉芽肿病 (或肉芽肿伴多血管炎 (GPA))。

[0820] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的自身免疫性疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的自身免疫性疾病。

[0821] 病毒感染

[0822] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗病毒感染。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的示例性病毒感染包括流行性感、人类免疫缺陷病毒(HIV)和疱疹。

[0823] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的病毒感染。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的病毒感染。

[0824] 疟疾感染

[0825] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗疟疾。如本文所用,术语“疟疾”可指引起红细胞(RBC)感染的疟原虫属(plasmodium genus)的原生动物寄生虫病。可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的疟疾感染的示例性形式包括由间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*)、三日疟原虫(*Plasmodium malariae*)和恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)引起的感染。在一些实施方案中,可利用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的疟疾感染是耐药性/再发性疟疾。

[0826] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的疟疾感染。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的疟疾感染。

[0827] 具有导致未折叠蛋白质反应(UPR)诱导的突变的疾病

[0828] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于治疗具有导致UPR诱导的突变的疾病。具有导致UPR诱导的突变的示例性疾病包括Marinesco-Sjogren综合征、神经病性疼痛、糖尿病性神经病性疼痛、噪音诱发的听力损失、非综合征性感觉神经听力损失、年龄相关性听力损失、沃尔弗拉姆综合征(Wolfram syndrome)、达里尔-怀特病(Darier White disease)、乌谢尔综合征(Usher syndrome)、胶原蛋白病变、薄基底肾病变、奥尔波特综合征、骨骼软骨发育不良、施密德型干骺端软骨发育不良(metaphyseal chondrodysplasia type Schmid)和假软骨发育不良。

[0829] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体通过减少或消除疾病的症状而用于治疗本文所阐述的具有导致UPR诱导的突变的疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可在组合物中作为单一剂或在组合物中与另一剂组合使用以治疗本文所阐述的具有导致UPR诱导的突变的疾病。

[0830] 调节蛋白质产生的方法

[0831] 在另一方面,本文公开了一种调节细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触,从而调节所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达。在一些实施方案中,使式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与细胞接触提高所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达。在一些实施方案中,使式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与细胞接触减少所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达。

[0832] 在另一方面,本文公开了一种预防或治疗有需要的患者的本文所阐述疾患、疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体调节所述患者的细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述疾患、疾病或病症的特征在于所述患者的细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达异常。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体提高所述患者的细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体减少所述患者的细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达,由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0833] 在另一方面,本文公开了一种调节细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触,由此调节所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性。在一些实施方案中,使式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与细胞接触提高所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性。在一些实施方案中,使式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与细胞接触减少所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性。

[0834] 在另一方面,本文公开了一种预防或治疗有需要的患者的本文所阐述疾患、疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体调节所述患者的细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述疾患、疾病或病症的特征在于患者细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性异常。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立

体异构体提高患者细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体减少患者细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性,由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0835] 在一些实施方案中,施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体同时调节患者细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达和活性,由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0836] 在一些实施方案中,式(I)化合物在与细胞接触之前(离体)或之后(体内)经化学修饰,从而形成调节细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达和/或活性的生物活性化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物由患者代谢,从而形成调节患者细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达和/或活性的生物活性化合物,由此治疗本文公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,生物活性化合物是式(II)化合物。

[0837] 在一个方面,本文公开了一种治疗有需要的患者的与eIF2B活性或水平、eIF2 α 活性或水平、或eIF2通路或ISR通路的组分的活性或水平的调节有关的疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。在一些实施方案中,所述调节包括eIF2B活性或水平提高、eIF2 α 活性或水平提高、或eIF2通路或ISR通路的组分的活性或水平提高。在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路(例如eIF2 α 信号通路)的成员有关的基因或蛋白质序列的突变引起。

[0838] 提高蛋白质活性和产生的方法

[0839] 在另一方面,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于希望提高eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的生产量的应用中,例如用于蛋白质生产的体外无细胞系统。

[0840] 在一些实施方案中,本发明提供一种提高细胞或体外表达系统对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达的方法,所述方法包括使所述细胞或体外表达系统与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,所述方法是提高细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本文所阐述的化合物(例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体)接触。在其他实施方案中,所述方法是提高体外蛋白质表达系统对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达的方法,所述方法包括使所述体外表达系统与本文所阐述的化合物(例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体)接触。在一些实施方案中,使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使所述细胞或体外表达系统中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达提高约1%、

约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。在一些实施方案中,使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使所述细胞或体外表达系统中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达提高约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍。

[0841] 在一些实施方案中,本发明提供一种提高患者细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者已诊断患有本文公开的疾病、病症或疾患并且其中所述疾病、病症或疾患的特征在于eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达异常(例如脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘形成低下或脱髓鞘性疾病、肌肉消耗性疾病或肌少症)。在一些实施方案中,向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使所述患者的细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达提高约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使所述患者的细胞对eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达提高约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0842] 在另一方面,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于希望提高eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性的应用中。

[0843] 在一些实施方案中,本发明提供一种提高细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性提高约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互

变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性提高约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍。

[0844] 在一些实施方案中,本发明提供一种提高有需要的患者中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者已诊断患有本文公开的疾病、病症或疾患并且其中所述疾病、病症或疾患的特征在于蛋白质活性水平降低。在一些实施方案中,向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使所述患者中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性提高约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使所述患者中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性提高约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0845] 在一些实施方案中,式(I)化合物在与细胞或体外表达系统接触之前(离体)或之后(体内)经化学修饰,从而形成提高细胞和/或体外表达系统中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达和/或活性的生物活性化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物由患者代谢,从而形成提高患者细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达和/或活性的生物活性化合物,由此治疗本文公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,生物活性化合物是式(II)化合物。

[0846] 降低蛋白质活性和产生的方法

[0847] 在另一方面,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于希望降低eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的生产量的应用中。

[0848] 在一些实施方案中,本发明提供一种降低细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达降低约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0849] 在一些实施方案中,本发明提供一种降低有需要的患者中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者已诊断患有本文所阐述的疾病、病症或疾患并且其中所述疾病、病症或疾患的特征在于蛋白质产生的水平提高。在一些实施方案中,向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使所述患者中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达降低约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0850] 在另一方面,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于希望降低eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性的应用中。

[0851] 在一些实施方案中,本发明提供一种降低细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使所述细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性降低约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0852] 在一些实施方案中,本发明提供一种降低有需要的患者中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者已诊断患有本文所阐述的疾病、病症或疾患并且其中所述疾病、病症或疾患的特征在于蛋白质活性水平提高。在一些实施方案中,向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使所述患者中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的活性降低约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0853] 在一些实施方案中,式(I)化合物在与细胞接触之前(离体)或之后(体内)经化学修饰,从而形成降低细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达和/或活性的生物活性化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物由患者代谢,从而形成降低患者细胞中eIF2B、eIF2 α 、eIF2通路的组分、ISR通路的组分或其任何组合的表达和/或活性的生物活性化合物,由此治疗本文公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,生物活性化合物是式(I)化合物。

[0854] 在一些实施方案中,本文所陈述的化合物是以药物组合物形式提供,所述药物组

合物包括式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体和药学上可接受的赋形剂。在所述方法的实施方案中,式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体是与第二剂(例如治疗剂)共施用。在所述方法的其他实施方案中,式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体是与以治疗有效量施用的第二剂(例如治疗剂)共施用。在实施方案中,第二剂是用于改善记忆的剂。

[0855] 组合疗法

[0856] 在一个方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体以及第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中,所述药物组合物包括治疗有效量的第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中,所述第二剂是用于治疗癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分功能受损相关的疾病或病症的剂。

[0857] 本文所阐述的化合物可彼此组合使用,与已知可用于治疗癌症、神经退行性疾病、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分功能受损相关的疾病或病症的其他活性剂组合使用,或与单独时可能无效但可有助于活性剂功效的辅助剂组合使用。

[0858] 在一些实施方案中,共施用包括施用一种活性剂,在0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用第二种活性剂。共施用包括同时、大约同时(例如彼此约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依序施用两种活性剂。在一些实施方案中,共施用可通过共制剂来实现,即制备包括两种活性剂的单一药物组合物。在其他实施方案中,活性剂可分开配制。在另一个实施方案中,活性剂和/或辅助剂可彼此连接或缀合。在一些实施方案中,本文所阐述的化合物可与用于癌症、神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 α 、或eIF2通路或ISR通路的组分功能受损相关的疾病或病症的治疗组合。

[0859] 在实施方案中,第二剂是抗癌剂。在实施方案中,第二剂是化学治疗剂。在实施方案中,第二剂是用于改善记忆的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗神经退行性疾病的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗脑白质营养不良的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗白质消融性疾病的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗伴有CNS髓鞘形成低下的儿童期共济失调的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗智力障碍综合征的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗胰腺癌的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗乳腺癌的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗多发性骨髓瘤的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗骨髓瘤的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗分泌细胞癌的剂。在实施方案中,第二剂是用于降低eIF2 α 磷酸化的剂。在实施方案中,第二剂是用于抑制由eIF2 α 磷酸化活化的通路的剂。在实施方案中,第二剂是用于抑制由eIF2 α 活化的通路的剂。在实施方案中,第二剂是用于抑制整合应激反应的剂。在实施方案中,第二剂是抗炎剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗手术后认知功能障碍的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗创伤性脑损伤的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗肌肉骨骼疾病的剂。在实施方案中,第二剂是用于治疗代谢性疾病的剂。

在实施方案中,第二剂是抗糖尿病剂。

[0860] 抗癌剂

[0861] “抗癌剂”是根据其普通常见含义使用,并且是指具有抗癌性质或抑制细胞生长或增殖能力的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是化学治疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂是本文中所鉴定的在治疗癌症的方法中具有效用的剂。在一些实施方案中,抗癌剂是经FDA或除美国以外的国家的类似管理机构批准用于治疗癌症的剂。抗癌剂的实例包括(但不限于)MEK(例如MEK1、MEK2、或MEK1和MEK2)抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化剂(例如环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安(busulfan)、美法仑(melphalan)、二氯甲基二乙胺(mechloroethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替派(thiotepa)、亚硝基脲、氮芥(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链脲霉素(streptozocin)、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine))、抗代谢物(例如5-硫唑嘌呤、甲酰四氢叶酸、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如氨甲蝶呤(methotrexate))或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷(floxouridine)、阿糖胞苷(Cytarabine))、嘌呤类似物(例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀(pentostatin))等)、植物生物碱(例如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)等)、拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、阿霉素(adriamycin)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放线菌素(actinomycin)、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、基于铂的化合物(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaloplatin)、卡铂(carboplatin))、蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone))、被取代的脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦(mitotane)、氨鲁米特(aminoglutethimide))、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)(例如依托泊苷)、抗生素(例如道诺霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、促分裂原活化的蛋白激酶信号传导抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如瑞图宣(rituxan))、棉酚(gossyphol)、吉那森斯(genasense)、多酚E、氯氟新(Chlorofusin)、全反式视黄酸(ATRA)、苔藓虫素(bryostatin)、肿瘤坏死因子相关的细胞凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(imatinib)(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412、

PD184352、20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白细胞介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲密胺;氨莫司汀(ambamustine);阿米多(amidox);阿米福汀(amifostine);氨基乙酰丙酸;氨柔比星(amrubicin);安吡啶;阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗部化形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);前列腺癌抗雄激素;抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调控剂;无嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;阿苏拉尼(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);海洋环肽1(axinastatin 1);海洋环肽2;海洋环肽3;阿扎司琼(azasetron);阿扎毒素(azatoxin);重氮酪氨酸(azatyrosine);浆果赤霉素III(baccatin III)衍生物;巴拉醇(balanol);巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢吡吩(benzochlorin);苯甲酰基星形孢菌素(benzoylstaurosporine);β内酰胺衍生物;贝他阿立新(beta-alethine);贝拉霉素B(betaclamycin B);桦木酸(betulinic acid);bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群(bisantrene);双氮丙啶基精胺;双奈法德(bisnafide);比斯他西A(bistratene A);比折来新(bizelesin);布瑞福特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁硫氨酸亚砷亚胺;卡泊三醇(calcipotriol);卡弗他汀C(calphostin C);喜树碱(camptothecin)衍生物;金丝雀痘IL-2(canarypox IL-2);卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨源性抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺(castanospermine);天蚕抗菌肽B(cecropin B);西曲瑞克(cetrorelix);二氢吡吩(chlorin);氯喹啉磺酰胺;西卡前列素(cicaprost);顺式吡啶;克拉屈滨(cladribine);氯米芬(clomifene)类似物;克霉唑(clotrimazole);克里霉素A(collismycin A);克里霉素B;考布他汀A4(combretastatin A4);考布他汀类似物;克纳宁(conagenin);克拉贝司丁816(crambescidin 816);克立那托(crisnatol);念珠藻素8(cryptophycin 8);念珠藻素A衍生物;库拉辛A(curacin A);环戊萘醌;环普拉他(cycloplatam);西泼霉素(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosfate);细胞溶解因子;细胞抑素(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱氢膜海鞘素B(dehydrodidemnin B);地洛瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺;右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吡醌(diaziquone);膜海鞘素B(didemnin B);地多克斯(didox);二乙基去甲精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素(9-dioxamycin);二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine);二十二醇;多拉司琼(dolasetron);脱氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);倍癌霉素SA(duocarmycin SA);依布硒(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙噻替氟(emitofur);表柔比星;爱普列特(epristeride);雌莫司汀(estramustine)类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷;依西美坦(exemestane);法曲唑(fadrozole);法扎拉滨

(fazarabine); 芬维A胺 (fenretinide); 非格司亭 (filgrastim); 非那雄胺 (finasteride); 夫拉平度; 氟卓斯汀 (flezelastine); 氟甾酮 (fluasterone); 氟达拉滨; 盐酸氟代柔红霉素 (fluorodaunorubicin hydrochloride); 福酚美克 (forfenimex); 福美司坦 (formestane); 福司曲星 (fostriecin); 福莫司汀 (fotemustine); 钆替沙林 (gadolinium texaphyrin); 硝酸镓; 加洛他滨 (galocitabine); 加尼瑞克 (ganirelix); 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; 海普沙凡 (hepsulfam); 神经调节蛋白 (heregulin); 六亚甲基双乙酰胺; 金丝桃素 (hypericin); 伊班膦酸 (ibandronic acid); 伊达比星 (idarubicin); 艾多昔芬 (idoxifene); 伊决孟酮 (idramantone); 依莫福新 (ilmofosine); 伊洛马司他 (ilomastat); 咪唑并吡啶酮; 咪喹莫特 (imiquimod); 免疫刺激肽; 胰岛素样生长因子-1受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介素; 碘苄胍 (iobenguane); 碘阿霉素 (iododoxorubicin); 4-番薯酮醇 (ipomeanol, 4-); 伊罗普拉 (iroplact); 伊索拉定 (irsogladine); 异苯嘎唑 (isobengazole); 异高软海绵素B (isohomohalichondrin B); 伊他司琼 (itasetron); 加斯诺利 (jasplakinolide); 卡哈立得F (kahalalide F); 三乙酸片螺素-N (lamellarin-N triacetate); 兰瑞肽 (lanreotide); 雷拉霉素 (leinamycin); 来格司亭 (lenograstim); 硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate); 来托他汀 (leptolstatin); 来曲唑 (letrozole); 白血病抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 亮丙立德 (leuprolide) + 雌激素 + 孕酮; 亮丙瑞林 (leuprorelin); 左旋咪唑; 利阿唑 (liarozole); 线性多胺类似物; 亲脂性二糖肽; 亲脂性铂化合物; 利索里胺7 (lissoclinamide 7); 洛铂 (lobaplatin); 蚯蚓磷脂 (lombricine); 洛美曲索 (lometrexol); 氯尼达明 (lonidamine); 洛索萘醌 (losoxantrone); 洛伐他汀 (lovastatin); 洛索立宾 (loxoribine); 勒托替康 (lurtotecan); 镱替沙林 (lutetium texaphyrin); 利索茶碱 (lysofylline); 溶菌肽; 美坦辛 (maitansine); 曼诺他汀A (mannostatin A); 马立马司他 (marimastat); 马索罗酚 (masoprocol); 乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂 (maspin); 基质裂解蛋白 (matrilysin) 抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺利尔 (menogaril); 美巴龙 (merbarone); 美替瑞林 (meterelin); 蛋氨酸酶; 甲氧氯普胺 (metoclopramide); MIF抑制剂; 美服培酮 (mifepristone); 米替福新 (miltefosine); 米立司亭 (mirimostim); 错配双链RNA; 米托胍脘 (mitoguazone); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 丝裂霉素类似物; 米托萘胺 (mitonafide); 刺尾鱼毒素 (maitotoxin) 纤维母细胞生长因子-肥皂草毒素 (saporin); 米托萘醌; 莫法罗汀 (mofarotene); 莫拉司亭 (molgramostim); 单克隆抗体, 人类绒毛膜促性腺激素; 单磷酸脂质A+分枝杆菌 (mycobacterium) 细胞壁sk; 莫哌达醇 (mopidamol); 多重药物耐药性基因抑制剂; 基于多重肿瘤抑制剂1的疗法; 芥菜抗癌剂; 印度洋海绵B (mycaperoxide B); 分枝杆菌细胞壁提取物; 美拉普龙 (myriaporone); N-乙酰基地那林 (N-acetyldinaline); N-取代的苯甲酰胺; 那法瑞林 (nafarelin); 那瑞替普 (nagrestip); 纳洛酮 (naloxone) + 戊唑辛 (pentazocine); 纳帕维 (napavin); 萘萘二醇 (naphterpin); 那托司亭 (nartograstim); 奈达铂 (nedaplatin); 奈莫柔比星 (nemorubicin); 耐立膦酸 (neridronic acid); 中性肽链内切酶; 尼鲁米特 (nilutamide); 尼萨霉素 (nisamycin); 一氧化氮调节剂; 氮氧自由基抗氧化剂; 尼图仑 (nitrullyn); 06-苄基鸟嘌呤; 奥曲肽 (octreotide); 奥克西农 (okicenone); 寡核苷酸; 奥那司酮 (onapristone); 昂丹司琼 (ondansetron); 昂丹司琼; 奥拉辛 (oracin); 口服细胞因子诱导物; 奥马铂 (ormaplatin); 奥沙特隆 (osaterone); 奥沙利铂 (oxaliplatin); 奥索诺霉素

(oxaunomycin); 帕洛胺 (palauamine); 棕榈酰基利索新 (palmitoylrhizoxin); 帕米麟酸 (pamidronic acid); 人参炔三醇 (panaxytriol); 帕诺米芬 (panomifene); 副球菌素 (parabactin); 帕泽普汀 (pazelliptine); 培门冬酶 (pegaspargase); 培地辛 (peldesine); 聚戊糖多硫化钠; 喷司他汀; 喷曲唑 (pentrozole); 全氟溴烷 (perflubron); 培磷酰胺 (perfosfamide); 紫苏醇 (perillyl alcohol); 苯连氮霉素 (phenazinomycin); 乙酸苯酯; 磷酸酶抑制剂; 必医你舒 (picibanil); 盐酸匹鲁卡品 (pilocarpine hydrochloride); 吡柔比星 (pirarubicin); 吡曲克辛 (piritrexim); 帕斯婷A (placetin A); 帕斯婷B; 纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂; 铂络合物; 铂化合物; 铂-三胺络合物; 卟吩姆钠 (porfimer sodium); 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼松 (prednisone); 丙基双吡啶酮; 前列腺素J2; 蛋白酶体抑制剂; 基于蛋白质A的免疫调节剂; 蛋白激酶C抑制剂; 微藻蛋白激酶C抑制剂; 蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; 红紫素; 吡唑并吡啶; 吡啶酸化 (pyridoxylated) 血红蛋白聚氧乙烯缀合物; raf拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼 (ramosetron); ras法尼基蛋白质转移酶抑制剂 (ras farnesyl protein transferase inhibitor); ras抑制剂; ras-GAP抑制剂; 脱甲基化瑞替普汀 (retelliptine demethylated); 依替膦酸铼 Re 186 (rhenium Re 186etidronate); 利索新; 核酶; RII维甲酰胺 (RII retinamide); 罗谷亚胺 (rogletimide); 罗希吐碱 (rohitukine); 罗莫肽 (romurtide); 罗喹美克 (roquinimex); 卢比吉农B1 (rubiginone B1); 如波西 (ruboxyl); 沙芬戈 (safingol); 塞妥平 (saintopin); SarCNU; 肌肉叶绿醇A (sarcophytol A); 沙格司亭 (sargramostim); Sdi 1模拟物; 司莫司汀; 衰老源性抑制剂1; 有义寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 裂桐菌素 (sizofuran); 索布佐生 (sobuzoxane); 硼卡钠 (sodium borocaptate); 苯基乙酸钠; 索啶醇 (solverol); 体介素结合蛋白; 索纳明 (sonermin); 膦门冬酸 (sparfosic acid); 穗霉素D (spicamycin D); 螺莫司汀; 脾脏五肽 (splenopentin); 海绵抑制素1 (spongistatin 1); 角鲨胺 (squalamine); 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; 密挤青霉酰胺 (stipiamide); 基质溶素抑制剂; 亚硫酸胺腺苷 (sulfinosine); 强效血管活性肠肽拮抗剂; 磺酸化偏端霉素 (suradista); 苏拉明 (suramin); 苦马豆素 (swainsonine); 合成糖胺聚糖; 他莫司汀 (tallimustine); 他莫昔芬甲碘化物; 牛磺莫司汀 (tauromustine); 他扎罗汀 (tazarotene); 替可加兰钠 (tecogalan sodium); 替加氟 (tegafur); 特鲁拉吡喃鎓盐 (tellurapyrylium); 端粒酶抑制剂; 替莫泊芬 (temoporfin); 替莫唑胺 (temozolomide); 替尼泊苷; 四氯癸烷氧化物 (tetrachlorodecaoxide); 四佐胺 (tetrazomine); 唐松草碱 (thaliblastine); 噻可拉林 (thiocoraline); 促血小板生成素; 促血小板生成素模拟物; 胸腺法新 (thymalfasin); 促胸腺生成素受体激动剂; 胸腺曲南 (thymotrinan); 甲状腺刺激性激素; 乙基锡初紫红素 (tin ethyl etiopurpurin); 替拉扎明 (tirapazamine); 二氯化二茂钛; 托普森亭 (topsentin); 托瑞米芬 (toremifene); 全能干细胞因子; 翻译抑制剂; 维A酸; 三乙酰基尿苷; 曲西立滨 (triciribine); 三甲曲沙 (trimetrexate); 曲普瑞林 (triptorelin); 托烷司琼 (tropisetron); 妥罗特来 (turosteride); 酪氨酸激酶抑制剂; 酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin); UBC抑制剂; 乌苯美司 (ubenimex); 泌尿生殖窦源性生长抑制因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽 (vapreotide); 伐若啉B (variolin B); 红细胞基因疗法载体系统; 维拉索 (velaresol); 藜芦胺 (veramine); 维尔丁 (verdin); 维替泊芬 (verteporfin); 长春瑞滨; 长春磷汀 (vinxaltine); 维他辛 (vitaxin); 伏氯唑 (vorozole);

扎诺特龙(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苾维C(zilasorb);净司他汀斯酯(zinostatin stimalamer),阿霉素、放线菌素D、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿可达佐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新;阿地白细胞介素;六甲密胺;安波霉素(ambomycin);乙酸阿美蒽醌(ametantrone acetate);氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素(anthramycin);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他;苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明(bropirimine);白消安;放线菌素C;卡鲁睾酮(calusterone);卡醋胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星(carubicin hydrochloride);卡折来新;西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪(dacarbazine);盐酸道诺霉素;地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎哌宁(dezaguanine);甲磺酸地扎哌宁;地吡酮;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普胺酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表柔比星;厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride);雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶(etoprine);盐酸法屈唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨(flurocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;依莫福新;白细胞介素II(包括重组白细胞介素II或rIL.sub.2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康;乙酸兰瑞肽;来曲唑;乙酸亮丙立德;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀(lomustine);盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美登素(maytansine);盐酸二氯甲基二乙胺;乙酸甲地孕酮(megestrol acetate);乙酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;美诺利尔;疏嘌呤;氨甲蝶呤;氨甲蝶呤钠;氯苯胺啶(metoprine);美妥替哌(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托克星(mitocarcin);丝裂红素(mitocromin);米托洁林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;诺考达唑(nocodazole);诺拉霉素(nogalamycin);奥马铂;奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶;培利霉素(peliomycin);戊氮芥(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺;哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素;普洛美坦(plomestane);吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀(prednimustine);盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素;吡唑咪喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(riboptine);罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦(simtrazene);磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸锗螺胺(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀;螺铂(spiroplatin);链黑霉素(streptonigrin);链脲霉素;磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊吩;替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑咪林(tiazofurin);替

拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;乙酸曲托龙 (trestolone acetate);磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑 (tubulazole hydrochloride);尿嘧啶氮芥;乌瑞替派 (uredepa);伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定 (vinepidine sulfate);硫酸长春甘酯 (vinglycinatate sulfate);硫酸长春罗新 (vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定 (vinrosidine sulfate);硫酸长春利定 (vinzolidine sulfate);伏氯唑;折尼铂;净司他汀 (zinostatin);盐酸佐柔比星 (zorubicin hydrochloride);使细胞阻滞于G2-M期和/或调节微管的形成或稳定性的剂 (例如紫杉醇,即太平洋紫杉醇)、克癌易 (Taxotere)、包含紫杉烷骨架的化合物、厄布洛唑 (即R-55104)、尾海兔素10 (Dolastatin 10) (即DLS-10和NSC-376128)、羟乙磺酸米伏布尔 (Mivobulin isethionate) (即CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯 (Discodermolide) (即NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott,即E-7010)、阿托海汀 (Altorhyrtin) (例如阿托海汀A和阿托海汀C)、海绵抑制素 (例如海绵抑制素1、海绵抑制素2、海绵抑制素3、海绵抑制素4、海绵抑制素5、海绵抑制素6、海绵抑制素7、海绵抑制素8和海绵抑制素9)、盐酸西马多汀 (Cemadotin hydrochloride) (即LU-103793和SC-D-669356)、埃博霉素 (Epothilone) (例如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C (即脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D (即KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B (即BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D (即脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、奥里斯他汀PE (Auristatin PE) (即NSC-654663)、索利多汀 (Soblidotin) (即TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia,即LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia,即LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-1 12378 (Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa,即WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF,即ILX-651和LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻素52 (即LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto,即AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto,即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替左酰胺 (Vitilevuamide)、微管溶素A (Tubulysin A)、卡纳登索 (Canadensol)、矢车菊黄素 (Centaureidin) (即NSC-106969)、T-138067 (Tularik,即T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute,即DDE-261和WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、恩考司丁A1 (Oncocidin A1) (即BT0-956和DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、富吉耐德B (Fijianolide B)、劳力马德 (Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute,即SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,即MF-569)、那可丁 (Narcosine) (也称为NSC-5366)、那卡丁 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈密特林 (Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,即MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙酰丙酮二茂钒 (Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、孟沙醇 (Monsatrol)、引那诺新 (Inanocine) (即NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik,即T-900607)、RPR-115781

(Aventis)、艾榴塞洛素 (Eleutherobin) (例如去甲基艾榴塞洛素、去乙酰基艾榴塞洛素、异艾榴塞洛素A和Z-艾榴塞洛素)、卡立百索德 (Caribaeoside)、卡立百林 (Caribaeolin)、软海绵素B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮耐德A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮内酯A (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、地唑他汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯汀 ((-)-Phenylahistin) (即NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基质蛋白B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 即D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (即SPA-110三氟乙酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、白藜芦他汀磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes) 和SSR-25041 1 (Sanofi)、类固醇 (例如地塞米松)、非那雄胺、芳香酶抑制剂、促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH) (例如戈舍瑞林或亮丙立德)、肾上腺皮质类固醇 (例如泼尼松)、助孕素 (例如己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮)、雌激素 (例如己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素 (例如他莫昔芬)、雄激素 (例如丙酸睾酮、氟羟甲基睾酮)、抗雄激素 (例如氟他胺 (flutamide))、免疫刺激剂 (例如卡介苗 (BCG)、左旋咪唑、白细胞介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体 (例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素 (例如抗CD33单克隆抗体-卡奇霉素 (calicheamicin) 缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌 (pseudomonas) 外毒素缀合物等)、放射免疫疗法 (例如结合至 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 等的抗CD20单克隆抗体)、雷公藤甲素 (triptolide)、高三尖杉酯碱 (homoharringtonine)、放线菌素D、多柔比星、表柔比星、托泊替康、伊曲康唑 (itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀 (cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷、舍曲林 (sertraline)、匹伐他汀 (pitavastatin)、伊立替康、氯法齐明 (clofazimine)、5-壬基氧基色胺、威罗菲尼 (vemurafenib)、达拉菲尼 (dabrafenib)、厄洛替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、EGFR抑制剂、靶向表皮生长因子受体 (EGFR) 的疗法或治疗剂 (例如吉非替尼 (IressaTM)、厄洛替尼 (TarcevaTM)、西妥昔单抗 (ErbixTM)、拉帕替尼 (lapatinib) (TykerbTM)、帕尼单抗 (panitumumab) (VectibixTM)、凡德他尼 (vandetanib) (CaprelsaTM)、阿法替尼 (afatinib) /BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼 (canertinib)、来那替尼 (neratinib) /HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼 (dacomitinib) /PF299804、OSI-420/去甲基厄洛替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼 (pelitinib) /EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉菲尼 (sorafenib)、伊马替尼、舒尼替尼 (sunitinib)、达沙替尼等。

[0862] “化学治疗剂 (Chemotherapeutic或chemotherapeutic agent)”是根据其普通含义使用,并且是指具有抗癌性质或抑制细胞生长或增殖能力的化学组合物或化合物。

[0863] 另外,本文所阐述的化合物可与常规免疫治疗剂共施用,所述常规免疫治疗剂包括(但不限于)免疫刺激剂(例如卡介苗 (BCG)、左旋咪唑、白细胞介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如抗CD33单克隆抗体-卡奇霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)和放射免疫疗法(例如缀合至 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 等的抗CD20单克隆抗体)。

[0864] 在另一个实施方案中,本文所阐述的化合物可与常规放射治疗剂共施用,所述常规放射治疗剂包括(但不限于)放射性核素,例如 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{m}Ag

^mIn、^{117m}Sn、¹⁴⁹Pm、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²¹¹At和²¹²Bi,其任选地与针对肿瘤抗原的抗体缀合。

[0865] 其他剂

[0866] 在一些实施方案中,与本文所阐述的化合物(例如式(I)化合物)或其组合物组合使用的第二剂是用于治疗神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病的剂。在一些实施方案中,与本文所阐述的化合物(例如式(I)化合物)或其组合物组合使用的第二剂是经FDA或除美国以外的国家的类似管理机构批准用于治疗本文所阐述的疾病、病症或疾患的剂。

[0867] 在一些实施方案中,用于治疗神经退行性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病的第二剂包括(但不限于)抗精神病药物、抗抑郁药物、抗焦虑药物、止痛剂、兴奋剂、镇静剂、疼痛减轻剂、抗炎剂、苯并二氮杂环庚三烯、胆碱酯酶抑制剂、非类固醇抗炎药(NSAID)、皮质类固醇、MAO抑制剂、β-阻断剂、钙通道阻断剂、抗酸剂或其他剂。示例性第二剂可包括多奈派齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、利凡斯的明(rivastigmine)、美金刚(memantine)、左旋多巴(levodopa)、多巴胺(dopamine)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、罗替戈汀(rotigotine)、多沙普仑(doxapram)、去甲羟安定(oxazepam)、喹硫平(quetiapine)、司来吉兰(selegiline)、雷沙吉兰(rasagiline)、恩他卡朋(entacapone)、苯托品(benzotropine)、三己芬迪(trihexyphenidyl)、利鲁唑(riluzole)、二氮平(diazepam)、氯化二氮卓(chlorodiazepoxide)、氯羟去甲安定(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、丁螺环酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、伊沙匹隆(ipsapirone)、羟嗪、普萘洛尔(propranolol)、羟嗪、咪达唑仑(midazolam)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、哌醋甲酯(methylphenidate)、阿托莫西汀(atomoxetine)、哌醋甲酯、匹莫林(pemoline)、奋乃静(perphenazine)、双丙戊酸钠(divalproex)、丙戊酸(valproic acid)、舍曲林、氟西汀(flouxetine)、西酞普兰(citalopram)、依地普仑(escitalopram)、帕罗西汀(paroxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、曲唑酮(trazodone)、地文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、万拉法辛(venlafaxine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、伊米帕明(imipramine)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、麦普替林(maprotiline)、安非他酮(bupropion)、奈法唑酮(nefazodone)、沃替西汀(vortioxetine)、锂、氯氮平(clozapine)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟派醇(haloperidol)、帕利哌酮(paliperidone)、洛沙平(loxapine)、胺硃噻吨(thiothixene)、胍迷清(pimozide)、硫利达嗪(thioridazine)、利培酮(risperidone)、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、乙酰氨酚、硫唑嘌呤(azathioprine)、氨甲蝶呤、霉酚酸、来氟米特(leflunomide)、二苯甲酰基甲烷、西洛他唑(cilostazol)、己酮可可碱(pentoxifylline)、度洛西汀(duloxetine)、大麻素(例如大麻隆(nabilone))、西甲硅油、镁加铝(magaldrate)、铝盐、钙盐、钠盐、镁盐、海藻酸、阿卡波糖(acarbose)、阿必鲁肽(albiglutide)、阿格列汀(alogliptin)、二甲双胍、胰岛素、赖诺普利(lisinopril)、阿替洛尔(atenolol)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀、匹伐他汀、斯伐他汀(simvastatin)、瑞舒伐他汀

(rosuvastatin)等。

[0868] 天然源性剂或补充剂也可与式(I)化合物或其组合物结合使用以治疗神经退行性疾病、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病。示例性天然源性剂或补充剂包括 ω -3脂肪酸、肉碱、胞磷胆碱、姜黄素、银杏、维生素E、维生素B(例如维生素B5、维生素B6或维生素B12)、石杉碱A、磷脂酰丝氨酸、迷迭香、咖啡因、褪黑激素、洋甘菊、圣约翰草(St. John's wort)、色氨酸等。

[0869] 实施例

[0870] 为了可更全面地理解本文所阐述的本发明,陈述以下实施例。提供本申请中所阐述的合成和生物实施例以说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0871] 合成方案

[0872] 本文所提供的化合物可使用本领域技术人员熟知的对下文所陈述具体合成方案的修改,从容易获得的起始材料来制备。应了解,倘若给出典型或优选的过程条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等),则除非另有说明,否则还可使用其他过程条件。最佳反应条件可随所用特定反应物或溶剂而变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。与制备示例性的本发明化合物的方法有关的一般方案另外阐述于标题为制备化合物的方法的部分中。

[0873] 另外,如本领域技术人员所显而易见的是,可能需要常规保护基团来防止某些官能团经历不希望反应。用于特定官能团的适宜保护基团以及用于保护和脱保护的适宜条件的选择是本领域中所熟知的。例如, Greene等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991和其中所引用的参考文献中阐述多个保护基团以及其引入和去除。

[0874] 缩写

[0875] APCI是大气压化学电离; COMU是六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉基-碳鎓; DCU是解吸化学电离; DMSO是二甲亚砜; ESI是电喷雾离子化; HATU是六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物; HPLC是高效液相色谱; LC/MS是液相色谱/质谱; MS是质谱; NMR是核磁共振; psi是磅/平方英寸; SCX是强阳离子交换; SFC是超临界流体色谱; T3P是2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物; TEMPO是2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基; TLC是薄层色谱; 并且UV是紫外。

[0876] 实施例1: N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-2-甲酰胺(化合物100)

[0877] 实施例1A: (4-氨基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0878] 将二环[2.2.2]辛烷-1,4-二胺二盐酸盐(PharmaBlock, 200mg, 1.43mmol)溶解于甲醇(5mL)中。利用50%氢氧化钠水溶液使溶液碱化。搅拌15分钟(轻微放热)后,用水和盐水稀释混合物并用二氯甲烷(3×150mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并过滤。将滤液减压浓缩,得到呈白色固体的游离碱。将游离碱二环[2.2.2]辛烷-1,4-二胺(176mg, 1.255mmol)、二碳酸二叔丁酯(274mg, 1.255mmol)和四氢呋喃(100mL)在环境温度下搅拌17小时。将反应混合物减压浓缩,并且使残余物在乙酸乙酯与碳酸钠水溶液之间分配。将有机

层用盐水洗涤,接着干燥(MgSO_4)并过滤。将滤液减压浓缩,提供呈灰白色固体的标题中间体(258mg,86%产率)。 ^1H NMR(甲醇- d_4) δ ppm 1.91-1.85(m,7H),1.65-1.60(m,2H),1.40(s,12H);MS(DCI- NH_3) m/z 241(M+H) $^+$ 。

[0879] 实施例1B:(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0880] 向配备有磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装填2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(234mg,1.144mmol)、实施例1A的产物(250mg,1.040mmol)和六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉基-碳鎓(COMU $^{\text{R}}$,535mg,1.248mmol)。将烧瓶内容物置于干燥氮气气氛下并且经由注射器引入N,N-二甲基甲酰胺(4mL)。接着将反应混合物在环境温度下搅拌,同时经由注射器滴加N,N-二异丙基乙胺(0.545mL,3.12mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌19小时。用水(pH=10)稀释反应混合物。通过过滤收集不溶性米色固体并用水澈底冲洗。通过柱色谱法在Analogix $^{\text{R}}$ IntelliFlash $^{\text{TM}}$ -310(Isco RediSep $^{\text{R}}$ 40g硅胶柱,70:30至0:100庚烷/乙酸乙酯)上纯化材料。将洗脱份合并并减压浓缩,得到呈白色固体的标题中间体(69.5mg,15.65%产率)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm 7.31(t,J=8.6Hz,1H),6.73(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),6.64(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.07(s,1H),4.32(s,1H),4.31(s,2H),2.05-1.91(m,12H),1.42(s,9H);MS(ESI $^+$) m/z 426(M+H) $^+$, m/z 853(2M+H) $^+$;MS(ESI $^-$) m/z 425(M-H) $^-$ 。

[0881] 实施例1C:N-(4-氨基二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸

[0882] 将三氟乙酸(1mL,12.98mmol)添加至实施例1B的产物(158mg,0.37mmol)于二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中。将所得混合物在环境温度下搅拌30分钟并且接着减压浓缩,得到标题化合物(0.16g,0.36mmol,98%产率)。MS(ESI $^+$) m/z 327(M+H) $^+$ 。

[0883] 实施例1D:N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-2-甲酰胺

[0884] 将六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,30.4mg,0.08mmol)添加至1,3-苯并二氧杂环戊烯-2-甲酸(12.1mg,0.07mmol,Matrix)、实施例1C的产物(32mg,0.073mmol)和三乙胺(0.051mL,0.36mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的溶液中。将所得溶液在环境温度下搅拌1小时,经由玻璃微纤维玻料过滤并通过制备型HPLC[YMC TriArt $^{\text{TM}}$ C18 Hybrid 5 μm 柱,50 \times 100mm,流速70mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题化合物(12mg,0.025mmol,35%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.09(s,1H),7.52-7.44(m,2H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.93-6.88(m,2H),6.86-6.78(m,3H),6.25(s,1H),4.43(s,2H),1.91(br s,12H);MS(ESI $^+$) m/z 475(M+H) $^+$ 。

[0885] 实施例2:2-(5-氯-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物101)

[0886] 实施例2A:1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0887] 将4-氧代环己烷甲酸乙酯(11.70mL,73.4mmol)、乙烷-1,2-二醇(12.29mL,220mmol)和对甲苯磺酸一水合物(1.397g,7.34mmol)于甲苯(200mL)中的混合物利用迪安-斯塔克(Dean-Stark)分水器装置在回流下搅拌180分钟。利用N-乙基-N-异丙基丙-2-胺使

反应混合物中和并且接着浓缩。在硅胶(于庚烷中的0-30%乙酸乙酯)上纯化残余物,得到12.77g标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.01 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, J=10.4, 3.8Hz, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 5H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0888] 实施例2B:8-乙酰基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0889] 在0℃下向二异丙胺(5.19mL, 36.4mmol)于四氢呋喃(25mL)中的溶液中缓慢添加低于5℃的正丁基锂。搅拌30分钟后,使溶液在氮气下冷却至-78℃,并缓慢添加实施例2A(6.0g, 28.0mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液,并且将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟。接着缓慢添加乙酰氯(2.59mL, 36.4mmol)以维持温度低于-60℃,并且将混合物在-70℃下搅拌2小时。利用饱和NH₄Cl溶液使反应淬灭,并用乙酸乙酯萃取水相。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩并在硅胶(于庚烷中的0-70%乙酸乙酯)上纯化残余物,得到6.78g标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 4.19-4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, J=13.9, 9.6, 4.6Hz, 2H), 1.54 (th, J=13.6, 4.7Hz, 4H), 1.18 (dd, J=7.6, 6.5Hz, 3H)。

[0890] 实施例2C:1-乙酰基-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯

[0891] 将实施例2B(6.5g, 25.4mmol)和HCl(21.13mL, 127mmol)于丙酮(60mL)中的混合物在环境温度下搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质,并且使残余物在水与二氯甲烷之间分配。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩,得到5.46g标题化合物,其不经进一步纯化即使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0892] 实施例2D:4-(苄基氨基)-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯盐酸

[0893] 将实施例2C(9.7g, 45.7mmol)、苄基胺(14.98mL, 137mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.087g, 0.457mmol)于甲苯(100mL)中的混合物利用迪安-斯塔克分水器装置在回流下搅拌过夜。将混合物浓缩,并且将残余物与乙酸乙酯(50mL)和3N HCl(100mL)的混合物一起搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀物,用乙酸乙酯/庚烷的混合物洗涤并风干,得到11.3g呈HCl盐形式的标题化合物。利用6N NaOH使滤液中和并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。在硅胶(于庚烷中的0-70%乙酸乙酯)上纯化残余物,得到另外0.77g标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.73 (t, J=6.2Hz, 2H), 7.87-7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, J=20.7, 13.4Hz, 6H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 302.1 (M+H)⁺。

[0894] 实施例2E:4-(苄基氨基)-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸盐盐酸

[0895] 将2D(20.7g, 61.3mmol)和25%氢氧化钠水溶液(49.0mL, 306mmol)于甲醇(200mL)和水(200mL)中的混合物在环境温度下搅拌24小时。将混合物浓缩,并利用1N HCl使残余物酸化。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并风干,得到16.4g标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.70 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 7.62 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 2H), 7.43 (d, J=6.6Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.08 (tdq, J=14.4, 10.8, 5.8, 5.0Hz, 8H)。

[0896] 实施例2F:1-氨基-4-(苄基氨基)二环[2.2.2]辛-2-酮三氟乙酸

[0897] 向实施例2E(5.0g, 16.14mmol)和草酰氯(24.21mL, 48.4mmol)于二氯甲烷(100mL)中的混合物中添加N,N-二甲基甲酰胺(0.250mL, 3.23mmol),并且将悬浮液在环境温度下搅

拌14小时。将混合物浓缩,并且将残余物与乙醚/庚烷一起湿磨。通过过滤收集沉淀物并干燥,得到4.99g 4-(苄基氨基)-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-羰基氯酸盐,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。在0℃下向叠氮化钠(0.832g,12.80mmol)于二噁烷(10mL)和水(10mL)中的混合物中添加粗制4-(苄基氨基)-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-羰基氯酸盐(0.934g,3.2mmol)于二噁烷(30mL)中的悬浮液,并且将溶液在环境温度下搅拌30分钟。去除挥发性物质,得到4-(苄基氨基)-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-羰基叠氮化物,将其悬浮于50mL甲苯中并在65℃下加热2小时以转化成相应异氰酸酯。接着小心地添加3N HCl(40mL),并且将混合物在100℃下搅拌3小时。在真空下去除挥发性物质,并且将残余物与甲醇一起搅拌并通过过滤去除无机盐。将滤液浓缩,并通过HPLC(于0.1%三氟乙酸/水中的0~60%乙腈,Phenomenex® C18 10μm(250mm×50mm)柱,流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到550mg标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.47(s,2H),8.59(s,3H),7.55-7.39(m,5H),4.18(s,2H),3.01(s,2H),2.28-2.09(m,6H),1.96(td,J=12.6,12.0,7.0Hz,2H);MS(ESI⁺)m/z 245.1(M+H)⁺。

[0898] 实施例2G:N-[4-(苄基氨基)-2-氧代二环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0899] 将实施例2F(0.66g,0.699mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.179g,0.873mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.610mL,3.49mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物用六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(0.398g,1.048mmol)处理,并且将反应混合物在环境温度下搅拌15分钟。使反应混合物在水与二氯甲烷之间分配。将有机层浓缩,并通过HPLC(于0.1%三氟乙酸/水中的15~100%乙腈,Phenomenex® C18 10μm(250mm×50mm)柱,流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到0.34g标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.23(d,J=6.6Hz,2H),7.84(s,1H),7.55-7.39(m,6H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.86(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.59(s,2H),4.17(t,J=5.6Hz,2H),2.90(d,J=3.7Hz,2H),2.50-2.36(m,2H),2.23-2.09(m,2H),2.13-1.95(m,4H);MS(ESI⁺)m/z 431.2(M+H)⁺。

[0900] 实施例2H:N-(4-氨基-2-氧代二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸

[0901] 在氩气下在环境温度下向Pd(OH)₂(2.7g,3.85mmol)于四氢呋喃(500mL)中的混合物中添加实施例2G(10g,22.05mmol),并且将反应混合物在50psi H₂下搅拌7.5小时。添加甲醇(1000mL),并经由硅藻土垫过滤混合物。用甲醇(1000mL)洗涤滤饼,并且将滤液减压浓缩。通过反相HPLC(于0.075%三氟乙酸/水中的10-80%乙腈,经30分钟,250mm×80mm

Phenomenex® Luna®-C18 10μm柱,流速为80mL/分钟)纯化残余物,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.49(s,3H),7.81(s,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.08(dd,J=11.3,2.6Hz,1H),6.85(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.58(s,2H),2.73(s,2H),2.38(t,J=9.1Hz,2H),1.95(d,J=8.3Hz,6H)。

[0902] 实施例2I:N-(4-氨基-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[0903] 将实施例2H(7g,15.39mmol)和NaBH₄(0.582g,15.39mmol)于甲醇(200mL)和二氯

甲烷(200mL)混合物中的混合物在20℃下搅拌12小时。将溶液浓缩,并通过制备型HPLC(于含有0.05% HCl的水中的5~100%乙腈,SNAP C18(20-35 μ m,800g)柱,流速为200mL/分钟)纯化残余物,提供标题化合物(5.0g,83%);MS(ESI⁺)m/z 343.1(M+H)⁺。

[0904] 实施例2J:N-[(2S)-4-氨基-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0905] 通过实施例2I的手性制备型SFC分离作为第一个从柱洗脱出的峰的标题化合物。通过X射线结晶学证实其对映异构体(第2个从柱洗脱出的峰)的手性。使用Chiralpak® IC-H, 250×30mm I.D., 5 μ m柱在Thar 200制备型SFC(SFC-5)系统上实施制备型SFC(超临界流体色谱)。将柱在38℃下加热,并且设定背压调节器以维持100巴。流动相A为CO₂并且B为异丙醇(0.1%氢氧化铵)。将洗脱液以75mL/分钟的流速等度保持在40%的流动相B。定时触发收集洗脱份,其中UV监测器波长设置为220nm。MS(ESI⁺)m/z 343.1(M+H)⁺。

[0906] 实施例2K:(S)-2-氯-N-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺

[0907] 将实施例2J(1000mg,2.92mmol)、2-氯乙酸(317mg,3.35mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.783mL,10.21mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物用六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(1387mg,3.65mmol)处理,并且将反应混合物在室温下搅拌30分钟。去除挥发性物质,并通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)10 μ m 100Å AXIA™柱(250mm×50mm),经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到780mg标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.79(s,1H),7.54(t,J=8.9Hz,1H),7.32(s,1H),7.11(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.89(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.14(d,J=4.4Hz,1H),4.53(s,2H),4.10(dt,J=8.8,3.7Hz,1H),3.99(s,2H),2.30(ddd,J=12.6,9.4,2.4Hz,1H),2.12(ddd,J=12.3,10.4,5.0Hz,1H),2.01-1.75(m,8H);MS(ESI⁺)m/z 419.0(M+H)⁺。

[0908] 实施例2L:2-(5-氯-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[0909] 将实施例2K(50.0mg,0.119mmol)于丙酮(1.0mL)中的混合物用碳酸钾(33.0mg,0.239mmol)、5-氯咪唑啉(36.6mg,0.239mmol)和碘化钾(1.386mg,8.35 μ mol)处理,并且于Biotage® Initiator微波反应器(0-450W)中将混合物在140℃下搅拌45分钟。将反应混合物浓缩,并通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)10 μ m 100Å AXIA™柱(250mm×50mm),经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到31mg标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.39(s,1H),7.24(s,1H),7.11-7.00(m,2H),6.97(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,3.0,1.2Hz,1H),6.38(d,J=8.3Hz,1H),4.46(s,2H),4.06-3.94(m,1H),3.42(d,J=8.4Hz,2H),2.90(t,J=8.4Hz,2H),2.25(ddd,J=12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.05(ddd,J=12.2,10.3,5.0Hz,1H),1.91(d,J=8.8Hz,2H),1.88-1.79(m,1H),1.75(ddt,J=13.2,10.3,3.2Hz,5H);MS(ESI⁺)m/z 536.4(M+H)⁺。

[0910] 实施例3:(2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物102)

[0911] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用(S,S)Whe1k-**O**®1柱(20×250mm,5微米),在28℃下利用于CO₂中的30%CH₃OH洗脱,CO₂流速为56mL/分钟,CH₃OH流速为24mL/分钟,前压为179巴并且背压为100巴来纯化实施例14,得到标题化合物(洗脱出的第二对映异构体,0.016g,0.032mmol,40%产率)。任意指定这种标题化合物的绝对立体化学。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71(s,1H),8.63(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.92-6.82(m,1H),6.77(d,J=8.5Hz,1H),6.60(d,J=2.5Hz,1H),6.51(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),6.15(s,1H),4.47(s,2H),4.42(dd,J=7.4,2.9Hz,1H),3.23-3.10(m,2H),2.26(s,6H);MS(ESI⁺)m/z 480(M+H)⁺。

[0912] 实施例4:(2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物103)

[0913] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用(S,S)Whe1k-**O**®1柱(20×250mm,5微米),在28℃下利用于CO₂中的30%CH₃OH洗脱,CO₂流速为56mL/分钟,CH₃OH流速为24mL/分钟,前压为179巴并且背压为100巴来纯化实施例14,得到标题化合物(洗脱出的第一对映异构体,0.015g,0.031mmol,39%产率)。任意指定这种标题化合物的绝对立体化学。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71(s,1H),8.63(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.92-6.82(m,1H),6.77(d,J=8.5Hz,1H),6.60(d,J=2.5Hz,1H),6.51(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),6.15(s,1H),4.47(s,2H),4.42(dd,J=7.4,2.9Hz,1H),3.23-3.10(m,2H),2.26(s,6H);MS(ESI⁺)m/z 480(M+H)⁺。

[0914] 实施例5:(2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物104)

[0915] 通过制备型手性SFC(超临界流体色谱),使用(S,S)Whe1k-**O**®1柱(20×250mm,5微米),在33℃下利用于CO₂中的44%CH₃OH洗脱,CO₂流速为40mL/分钟,CH₃OH流速为32mL/分钟,前压为192巴并且背压为100巴来纯化实施例13D,得到标题化合物(从柱洗脱出的第一对映异构体,0.0082g,0.017mmol,43%产率)。任意指定这种标题化合物的绝对立体化学。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71(s,1H),8.67(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.62(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),4.61(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),4.47(s,2H),3.40-3.37(m,1H),3.18(dd,J=12.0,7.4Hz,1H),2.83(s,3H),2.26(s,6H);MS(ESI⁺)m/z 494(M+H)⁺。

[0916] 实施例6:(2S)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物105)

[0917] 将实施例2J(60.0mg,0.175mmol)、三乙胺(0.032mL,0.228mmol)、(S)-6-氟色烷-2-甲酸(41.2mg,0.210mmol)和六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,80mg,0.210mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌过夜。利用盐水和饱和NaHCO₃使反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层浓缩,并通过在Zorbax Rx-C18柱(250×21.2mm,7μm粒径)上实施的反相HPLC,经30分钟使用10%至95%乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液的梯度,流速为18mL/分钟来纯化残余物,提供标题化合物(26.9mg,30%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.24(d,J=13.1Hz,2H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.91(ddd,J=8.4,4.5,1.7Hz,2H),6.88-

6.79 (m, 2H), 5.07 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (dd, J=8.7, 3.0Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.6, 3.1Hz, 1H), 2.84-2.60 (m, 2H), 2.27 (ddd, J=12.1, 9.5, 2.1Hz, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.99-1.71 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 521.2 (M+H)⁺。

[0918] 实施例7: (2R)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物106)

[0919] 在实施例6中所阐述的程序中用(R)-6-氟色烷-2-甲酸代替(S)-6-氟色烷-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.24 (d, J=12.5Hz, 2H), 7.05 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.04 (dd, J=9.7, 3.1Hz, 1H), 2.84-2.58 (m, 2H), 2.28 (ddd, J=12.3, 9.5, 2.3Hz, 1H), 2.06 (dtq, J=7.8, 5.8, 3.4, 2.3Hz, 2H), 1.98-1.67 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 521.2 (M+H)⁺。

[0920] 实施例8: 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物107)

[0921] 实施例8A: 6-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸乙酯

[0922] 于加盖小瓶中将6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸乙酯(0.450g, 1.862mmol)、碳酸钾(0.772g, 5.59mmol)和碘甲烷(0.349mL, 5.59mmol)于丙酮(4mL)中的混合物在回流下加热过夜。添加更多的碘甲烷(0.349mL),并且将混合物在回流下加热5小时。冷却后,过滤固体。将滤液浓缩,并且用水处理残余物并用乙酸乙酯(2×)萃取。使合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用Biotage® Isolera™ One闪蒸系统在利用庚烷/乙酸乙酯(9:1至8:2)洗脱的40g柱上纯化残余物,提供标题化合物(0.308g, 65%)。MS (ESI⁺) m/z 256.1 (M+H)⁺。

[0923] 实施例8B: 6-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[0924] 将实施例8A(0.300g, 1.173mmol)于四氢呋喃(3mL)和甲醇(2mL)中的溶液用氢氧化锂(0.084g, 3.52mmol)于水(1.5mL)中的溶液处理。将混合物搅拌4小时。将反应混合物浓缩。将浓缩物溶解于水中并用5%柠檬酸酸化直至pH=4为止。通过过滤收集沉淀物,用水冲洗并进行真空烘箱干燥,提供标题化合物(0.171g, 64%)。MS (ESI⁺) m/z 228.2 (M+H)⁺。

[0925] 实施例8C: 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[0926] 将实施例2J(110.0mg, 0.321mmol)、三乙胺(0.058mL, 0.417mmol)、实施例8B(88mg, 0.385mmol)和六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 146mg, 0.385mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物搅拌5小时。利用盐水和饱和NaHCO₃使反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将浓缩物溶解于四氢呋喃(1.5mL)和甲醇(1.2mL)中,并接着用氢氧化锂(11.53mg, 0.481mmol)于水(1mL)中的溶液处理。将混合物搅拌2小时,用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。使有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC(参见实施例6中的方案)纯化残余物,提供标题化合物(49.2mg, 28%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 6.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 5.07 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.54 (ddd, J=7.4, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (dt, J=8.8, 3.6Hz, 1H), 3.39-3.33 (m,

1H), 3.16 (ddd, J=12.4, 7.1, 1.3Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.96-1.71 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 552.1 (M+H)⁺.

[0927] 实施例9:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物108)

[0928] 实施例9A:6,7-二氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸乙酯

[0929] 向2-氨基-4,5-二氟酚(1.0g, 6.9mmol)于丙酮(14mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.67g, 19.3mmol),之后添加2,3-二溴丙酸乙酯(1.1mL, 7.6mmol)。使反应混合物回流16小时,浓缩,过滤并浓缩,得到标题中间体(1.5g, 6.0mmol, 87%产率),其不经进一步纯化。MS (ESI⁺) m/z 244 (M+H)⁺。

[0930] 实施例9B:6,7-二氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[0931] 向实施例9A的产物(1.45g, 5.98mmol)于四氢呋喃(3mL):H₂O(3mL)溶液中的溶液中添加氢氧化钠(0.039g, 0.98mmol)。将反应混合物搅拌17小时并接着浓缩。将残余物用H₂O(3mL)稀释,在0°C下用1N HCl酸化,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。使合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题中间体(1.0g, 4.65mmol, 78%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 6.83 (dd, J=11.7, 7.8Hz, 1H), 6.55 (dd, J=12.2, 8.2Hz, 1H), 4.83 (dd, J=4.0, 3.3Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 216 (M+H)⁺。

[0932] 实施例9C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[0933] 向实施例23B的产物(0.10g, 0.35mmol)和实施例9B的产物(0.079g, 0.37mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中添加三乙胺(0.2mL, 1.4mmol),之后添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 0.15g, 0.39mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌24小时。接着使反应混合物在饱和NaHCO₃水溶液(20mL)与乙酸乙酯(20mL)之间分配。分离各层,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水层。使合并的有机部分经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物,得到标题化合物(0.015g, 0.031mmol, 9%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.56 (dd, J=12.2, 8.1Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (dd, J=7.2, 2.9Hz, 1H), 3.15 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 482 (M+H)⁺。

[0934] 实施例10:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物109)

[0935] 向实施例23B的产物(0.15g, 0.53mmol)和3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸(0.11g, 0.55mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物中添加三乙胺(0.3mL, 2mmol),之后添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 0.22g, 0.58mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌18小时。接着用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物。分离各层,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水层。使合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢

铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物,得到标题化合物(0.20g,0.43mmol,82%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.84(s,1H),9.04(s,1H),8.71(s,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.12-7.02(m,1H),6.97-6.83(m,5H),5.00(s,1H),4.46(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI⁺)m/z 460(M+H)⁺。

[0936] 实施例11:N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物110)

[0937] 在实施例8C中所阐述的程序中用3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸代替实施例8B得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.17(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),6.76(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),6.69(td,J=7.6,1.5Hz,1H),6.58(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),6.51(td,J=7.6,1.6Hz,1H),4.46(s,2H),4.39-4.32(m,1H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),3.37(dd,J=11.9,2.9Hz,1H),3.19-3.10(m,1H),2.27(dddd,J=12.1,9.3,5.0,2.4Hz,1H),2.06(ddd,J=12.3,10.1,5.6Hz,1H),1.96-1.67(m,8H);MS(ESI⁺)m/z 504.1(M+H)⁺。

[0938] 实施例12:N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物111)

[0939] 在实施例8C中所阐述的程序中用4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸代替实施例8B得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.24(d,J=14.7Hz,2H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85-6.76(m,3H),6.70(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),6.61(td,J=7.5,1.6Hz,1H),4.55(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),4.47(s,2H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),3.33(dd,J=11.8,2.9Hz,1H),3.11(dd,J=11.8,7.6Hz,1H),2.81(s,3H),2.27(ddt,J=12.4,9.4,2.9Hz,1H),2.07(td,J=11.7,5.0Hz,1H),1.97-1.69(m,8H);MS(ESI⁺)m/z 518.3(M+H)⁺。

[0940] 实施例13:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物112)

[0941] 实施例13A:6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸乙酯

[0942] 向2-氨基-4-氯苯酚(2.00g,13.9mmol)于丙酮(77mL)中的溶液中添加碳酸钾(5.39g,39.0mmol),之后添加2,3-二溴丙酸乙酯(2.2mL,15mmol)。使反应混合物回流16小时,不经分离提供标题中间体。MS(ESI⁺)m/z 283(M+CH₃CN)⁺。

[0943] 实施例13B:6-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸乙酯

[0944] 向实施例13A的反应混合物中添加碘甲烷(3mL,49mmol)和额外的碳酸钾(1.00g,6.97mmol)。使反应混合物回流5小时并且接着在环境温度下搅拌4天,导致不完全转化。将反应混合物过滤,浓缩,并通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,50×100mm,流速90mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题中间体(1g,4mmol,28%产率)。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆) δppm 6.77(d,J=8.5Hz,1H),6.69(d,J=2.4Hz,1H),6.62(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),5.06(dd,J=4.0,3.2Hz,1H),4.25-4.06(m,2H),3.52-3.36(m,2H),2.82(s,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI⁺)m/z 256(M+H)⁺。

[0945] 实施例13C:6-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[0946] 向实施例13B的产物(0.10g,0.39mmol)于四氢呋喃(1mL):H₂O(1mL)溶液中的溶液

中添加氢氧化钠(0.039g, 0.98mmol)。将反应混合物搅拌3天并且接着浓缩。将残余物用H₂O (3mL) 稀释, 在0℃下用1N HCl酸化, 并用乙酸乙酯(3×10mL) 萃取。使合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题中间体(0.078g, 0.34mmol, 88%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.24 (s, 2H); MS (ESI⁻) m/z 226 (M-H)⁺。

[0947] 实施例13D: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[0948] 向实施例23B的产物(0.030g, 0.11mmol)和实施例13C的产物(0.025g, 0.11mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.6mL)中的混合物中添加三乙胺(0.06mL, 0.4mmol), 之后添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 0.044g, 0.12mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌5.5小时。接着用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物。分离各层, 并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水层。使合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物, 得到标题化合物(0.035g, 0.071mmol, 67%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 4.61 (dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.18 (dd, J=12.0, 7.4Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 494 (M+H)⁺。

[0949] 实施例14: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物113)

[0950] 向实施例23B(0.070g, 0.25mmol)和6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸(0.055g, 0.26mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.4mL)中的混合物中添加三乙胺(0.14mL, 0.98mmol), 之后添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 0.10g, 0.27mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌3小时。接着使反应混合物在饱和NaHCO₃水溶液(20mL)与乙酸乙酯(20mL)之间分配。分离各层, 并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水层。使合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物, 得到标题化合物(0.075g, 0.16mmol, 64%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (dd, J=7.4, 2.9Hz, 1H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 480 (M+H)⁺。

[0951] 实施例15: 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物114)

[0952] 在实施例8C中所阐述的方法中用6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸代替实施例8B得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.40-7.33 (m, 1H), 6.92 (dd, J=10.9, 2.9Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.6, 2.5Hz,

1H), 4.45 (d, J=1.5Hz, 2H), 4.41 (dt, J=7.2, 3.0Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.50 (dd, J=12.0, 2.8Hz, 1H), 3.26 (dd, J=12.0, 7.4Hz, 1H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.20-1.80 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 538.3 (M+H)⁺。

[0953] 实施例16: (2R)-6-氯-N-[(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物115)

[0954] 在实施例6中所阐述的方法中用(R)-6-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸代替(S)-6-氟色烷-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.52-7.45 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.90 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 6.82 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.08 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.66 (dd, J=6.1, 2.7Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (dd, J=11.6, 2.7Hz, 1H), 4.15 (dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 4.04 (dt, J=8.6, 3.6Hz, 1H), 2.25 (ddd, J=12.4, 9.4, 2.4Hz, 1H), 2.06 (ddd, J=12.2, 10.1, 5.1Hz, 1H), 1.97-1.66 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 539.2 (M+H)⁺。

[0955] 实施例17: (2R)-6-氯-N-[(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物116)

[0956] 实施例17A: N-[(2S)-4-氨基-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[0957] 标题化合物是使用实施例2A-J中所阐述的方法,用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸代替实施例2G中的2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸来合成。MS (ESI⁺) m/z 359.0 (M+H)⁺。

[0958] 实施例17B: (2R)-6-氯-N-[(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺在实施例6中所阐述的方法中用实施例17A和(R)-6-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸分别代替实施例2J和(S)-6-氟色烷-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 3H), 6.90 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 5.08 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.66 (dd, J=6.1, 2.7Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.33 (dd, J=11.6, 2.6Hz, 1H), 4.15 (dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 4.03 (dt, J=8.7, 3.7Hz, 1H), 2.25 (ddd, J=12.5, 9.5, 2.3Hz, 1H), 2.06 (ddd, J=12.3, 10.2, 5.0Hz, 1H), 1.94-1.73 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 555.2 (M+H)⁺。

[0959] 实施例18: 6,7-二氯-N-[(3S)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物117)

[0960] 实施例18A: 6,7-二氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸乙酯

[0961] 将4,5-二氯苯-1,2-二醇的混合物(0.806g, 4.5mmol)与2,3-二溴丙酸乙酯(1.170g, 4.50mmol)在含有碳酸钾(0.933g, 6.75mmol)的丙酮(10mL)中一起回流7小时。将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(30mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过急速柱色谱在硅胶(40g)上利用庚烷和乙酸乙酯(5%至20%)洗脱来纯化残余物,得到标题中间体(0.93g, 75%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.28 (t, J=3Hz, 1H), 4.51 (dd, J=12, 3Hz, 1H), 4.33 (dd, J=12, 3Hz, 1H), 4.17 (q, J=7Hz, 2H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 277 (M+H)⁺。

[0962] 实施例18B: 6,7-二氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸

[0963] 向于CH₃OH(20mL)中的实施例18A(910mg, 3.28mmol)中添加4N氢氧化钠(8210μL, 32.8mmol)溶液。将混合物在室温下搅拌2小时。接着将混合物浓缩,并用1N HCl水溶液酸化

至pH约6。通过过滤收集所得固体并干燥,得到呈固体形式的标题中间体(755mg,91%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.28(s,1H),7.21(s,1H),5.17(t,J=3Hz,1H),4.51(dd,J=12,3Hz,1H),4.33(dd,J=12,3Hz,1H);MS(ESI-) m/z 247(M-H)⁻。

[0964] 实施例18C:(3-(6,7-二氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0965] 向实施例18B(249mg,1)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,418mg,1.100mmol)和(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(198mg,1.000mmol)的混合物中添加于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(258mg,2.000mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟,并且接着添加水(20mL)。用乙酸乙酯(100mL)萃取所述混合物。将有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到呈固体形式的标题中间体(0.43g,100%产率),其不经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.80(s,1H),7.96(s,1H),7.23(s,1H),7.22(s,1H),4.80(dd,J=6,3Hz,1H),4.30(m,2H),2.15(s,6H),1.38(s,9H);MS(ESI+) m/z 429(M+H)⁺。

[0966] 实施例18D:N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-6,7-二氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酰胺三氟乙酸

[0967] 向于二氯甲烷(12mL)中的(3-(6,7-二氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(425mg,0.990mmol)中添加三氟乙酸(3mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩,并通过制备型HPLC[Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱,50×100mm,流速90mL/分钟,于缓冲液(0.1%三氟乙酸)中的5-100%乙腈梯度]直接纯化残余物,得到标题中间体(295mg,67%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.98(s,1H),8.72(s,3H),7.23(s,1H),7.22(s,1H),4.87(dd,J=5,4Hz,1H),4.32(m,2H),2.24(s,6H);MS(ESI+) m/z 329(M+H)⁺。

[0968] 实施例18E:6,7-二氯-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺

[0969] 向实施例18D(31.0mg,0.070mmol)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,26.6mg,0.070mmol)和2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(13.17mg,0.07mmol)的混合物中添加于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(45.2mg,0.350mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟,接着添加水(0.02mL),并通过制备型HPLC[Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱,50×100mm,流速90mL/分钟,于缓冲液(0.1%三氟乙酸)中的5-100%乙腈梯度]直接纯化所述混合物,得到标题中间体(25mg,72%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.83(s,1H),8.69(s,1H),7.36(q,J=8Hz,1H),7.23(s,1H),7.21(s,1H),7.08(m,1H),6.80(m,1H),4.82(dd,J=5,3Hz,1H),4.43(s,2H),4.29(m,2H),2.25(s,6H);MS(ESI-) m/z 499(M-H)⁻。

[0970] 实施例19:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物118)

[0971] 实施例19A:6,7-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸乙酯

[0972] 在实施例18A中所阐述的反应和纯化条件下用4,5-二氟苯-1,2-二醇代替4,5-二氯苯-1,2-二醇得到标题化合物(140mg,21%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.16(dd,J=8,11Hz,1H),7.06(dd,J=8,11Hz,1H),5.22(t,J=3Hz,1H),4.47(dd,J=12,3Hz,

1H), 4.30 (dd, J=12, 3Hz, 1H), 4.17 (q, J=7Hz, 2H), 1.19 (t, J=7Hz, 3H); MS (DCI+) m/z 262 (M+NH₄)⁺。

[0973] 实施例19B: 6,7-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸

[0974] 在实施例18B中所阐述的反应和纯化条件下用实施例19A代替实施例18A得到标题化合物(125mg, 100%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.95 (dd, J=8, 11Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8, 11Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.09 (dd, J=7, 11Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 215 (M-H)⁻。

[0975] 实施例19C: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺

[0976] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例19B代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物(120mg, 59%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.82 (br d, J=8Hz, 1H), 4.72 (dd, J=6, 3Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.29 (dd, J=11, 3Hz, 1H), 4.17 (dd, J=11, 6Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺。

[0977] 实施例20: (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物119)

[0978] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用(R)-6-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物(43mg, 81%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (t, J=8, 1H), 7.07 (dd, J=9, 3, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.93 (dd, J=8, 3Hz, 1H), 6.85 (br d, J=8Hz, 1H), 4.74 (dd, J=6, 3Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, J=11, 3Hz, 1H), 4.20 (dd, J=11, 6Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺。

[0979] 实施例21: (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物120)

[0980] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用(R)-6-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物(44mg, 86%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.50 (t, J=8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 463 (M+H)⁺。

[0981] 实施例22: (2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物121)

[0982] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用(S)-6-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物(42mg, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.50 (t, J=8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 463 (M+H)⁺。

[0983] 实施例23: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物122)

[0984] 实施例23A: (3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0985] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals, 2.01g, 9.84mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(3.96mL, 22.7mmol), 之后添加六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(3.02g, 7.94mmol)。将此混合物在环境温度下搅拌5分钟, 并且接着添加(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(PharmaBlock, 1.5g, 7.57mmol)。将混合物在环境温度下搅拌16小时。利用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)使反应混合物淬灭并且接着用CH₂Cl₂(25mL)洗涤。用CH₂Cl₂(3×5mL)萃取水层, 并且使合并的有机部分经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 10%乙酸乙酯/庚烷至80%乙酸乙酯/庚烷)纯化残余物, 得到标题化合物(2.65g, 6.89mmol, 91%产率)。MS (ESI⁺) m/z 402 (M+NH₄)⁺。

[0986] 实施例23B: N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0987] 在0℃下向实施例23A(9g, 23.39mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加三氟乙酸(30mL, 389mmol)。将混合物在环境温度下搅拌12小时。减压浓缩所述混合物, 并用水(300mL)稀释残余物。利用NaHCO₃将水相调整至pH=8并且接着用二氯甲烷(4×150mL)萃取。使合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩, 提供6g(90%)标题化合物。MS (APCI) m/z 285 (M+H)⁺。

[0988] 实施例23C: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺

[0989] 在室温下向实施例23B(40mg, 0.140mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的溶液中添加2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸(27.8mg, 0.155mmol)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 58.8mg, 0.155mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.074mL, 0.421mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC[Waters XBridgeTM C18 5μm OBDTM柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中的5-100%乙腈梯度]纯化所述混合物, 得到标题化合物(45mg, 0.101mmol, 71.7%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.78(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.47(t, J=8.9Hz, 1H), 7.05(dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.97-6.92(m, 1H), 6.87-6.80(m, 4H), 4.67(dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.31(dd, J=11.6, 2.7Hz, 1H), 4.12(dd, J=11.6, 6.5Hz, 1H), 2.24(s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 464 (M+NH₄)⁺。

[0990] 实施例24: N-{(2R)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物123)

[0991] 实施例24A: (R)-N-(4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0992] 通过实施例30E的手性制备型SFC(超临界流体色谱)分离作为从柱洗脱出的第一峰的标题化合物, 之后进行反相HPLC纯化, 得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。制备型SFC(超临界流体色谱)是在Thar 200制备型SFC(SFC-5)系统上使用Chiralpak® IC, 300×50mm I.D., 10μm柱来实施。将柱在38℃下加热, 并且设定背压调节器以维持100巴。流动相A为CO₂并且B为异丙醇(0.1%氢氧化铵)。在200mL/分钟的流速下以45%的流动相B等度实施色谱法。UV监测器波长设置在220nm时定时触发收集洗脱份。在Gilson 281半制备型HPLC系

统上使用Phenomenex® Luna®C18 (2) 10 μ m 100Å AXIA™柱 (250mm×80mm) 实施制备型HPLC。使用乙腈(A)和0.075%三氟乙酸水溶液(B)的梯度,流速为80mL/分钟。经约30分钟使用约30%的A至约100%的A的线性梯度。检测方法为在220nm和254nm波长下的UV。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.36 (t, J=8.77Hz, 1H), 6.89 (dd, J=10.74, 2.85Hz, 1H), 6.79 (br d, J=9.21Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, J=8.33Hz, 1H), 2.55 (br t, J=12.50Hz, 1H), 2.35-1.84 (m, 8H), 1.83-1.58 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 343.0 (M+H)⁺。

[0993] 实施例24B: N-{(2R)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺

[0994] 在室温下向实施例24A (64mg, 0.140mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL) 中的溶液中添加2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸(27.8mg, 0.154mmol)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 58.6mg, 0.154mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(0.073mL, 0.420mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中的5-100%乙腈梯度]纯化所述混合物, 得到标题化合物。(25mg, 0.05mmol, 35.3%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.44 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.98 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 3H), 6.77 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.65 (dt, J=6.5, 3.1Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (dt, J=11.5, 3.0Hz, 1H), 4.09 (ddd, J=11.6, 6.6, 3.3Hz, 1H), 3.92 (ddd, J=39.3, 9.5, 3.2Hz, 1H), 2.24 (tdd, J=12.3, 9.5, 2.5Hz, 1H), 2.13 (ddt, J=17.7, 7.6, 3.0Hz, 1H), 1.95-1.64 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 522 (M+H)⁺。

[0995] 实施例25: (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物124)

[0996] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用(R)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物(41mg, 90%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (t, J=8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (m, 4H), 4.69 (dd, J=6, 3Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (dd, J=11, 3Hz, 1H), 4.13 (dd, J=11, 6Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 447 (M+H)⁺。

[0997] 实施例26: (2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物125)

[0998] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用(S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物(42mg, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (t, J=8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (m, 4H), 4.69 (dd, J=6, 3Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (dd, J=11, 3Hz, 1H), 4.13 (dd, J=11, 6Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 447 (M+H)⁺。

[0999] 实施例27: (2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物126)

[1000] 实施例27A: N-[(3S)-4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸盐

[1001] 通过实施例30E的手性制备型SFC分离作为从柱洗脱出的第二峰的标题化合物, 之

后进行反相HPLC纯化,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。制备型SFC(超临界流体色谱)是在Thar 200制备型SFC(SFC-5)系统上使用Chiralpak®IC,300×50mm I.D.,10μm柱来实施。将柱在38℃下加热,并且设定背压调节器以维持100巴。流动相A为CO₂并且B为异丙醇(0.1%氢氧化铵)。在200mL/分钟的流速下以45%的流动相B等度实施色谱法。UV监测器波长设置在220nm时定时触发收集洗脱份。在Gilson 281半制备型HPLC系统上使用

Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×80mm)实施制备型HPLC。使用乙腈(A)和0.075%三氟乙酸水溶液(B)的梯度,流速为80mL/分钟。经约30分钟使用约30%的A至约100%的A的线性梯度。检测方法为在220nm和254nm波长下的UV。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 7.36(t,J=8.77Hz,1H),6.89(dd,J=10.74,2.85Hz,1H),6.79(br d,J=9.21Hz,1H),4.43(s,2H),3.94(br d,J=8.33Hz,1H),2.55(br t,J=12.50Hz,1H),2.35-1.84(m,8H),1.83-1.58(m,2H);MS(ESI⁺)m/z 343.0(M+H)⁺。

[1002] 实施例27B:(2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺

[1003] 向实施例27A(45.7mg,0.1mmol)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,41.8mg,0.110mmol)和(R)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸(18.02mg,0.100mmol)的混合物中添加于N,N-二甲基甲酰胺(0.9mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(78mg,0.600mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中的5-100%乙腈梯度]纯化所述混合物,得到标题化合物(34mg,0.067mmol,67%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.51(s,1H),7.48(t,J=8,1H),7.24(s,1H),7.04(dd,J=9,3Hz,1H),6.95(m,1H),6.80-6.90(m,4H),4.69(dd,J=6,3Hz,1H),4.44(s,2H),4.34(dd,J=11,3Hz,1H),4.13(dd,J=11,6Hz,1H),4.01(m,1H),2.28(m,1H),2.15(m,1H),1.72-1.95(m,8H);MS(ESI⁺)m/z 505(M+H)⁺。

[1004] 实施例28:(2S)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-甲酰胺(化合物127)

[1005] 在实施例27中所阐述的反应和纯化条件下用(S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸代替(R)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物(32mg,60%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.51(s,1H),7.48(t,J=8Hz,1H),7.24(s,1H),7.04(dd,J=9,3Hz,1H),6.95(m,1H),6.80-6.90(m,4H),4.69(dd,J=6,3Hz,1H),4.44(s,2H),4.34(dd,J=11,3Hz,1H),4.13(dd,J=11,6Hz,1H),3.91(m,1H),2.30-2.15(m,2H),1.70-1.95(m,8H);MS(ESI⁺)m/z 505(M+H)⁺。

[1006] 实施例29:(2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酰胺(化合物128)

[1007] 如实施例23C中一般处理实施例23B的产物,用(2R)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸,得到标题化合物。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆-D₂O) δppm 7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.14-7.00(m,2H),6.97(t,J=7.6Hz,1H),6.90-6.83(m,1H),6.68-6.57(m,2H),4.47(s,2H),4.16(dd,J=10.5,7.8Hz,1H),3.29(dd,J=16.3,10.5Hz,1H),2.98-2.85(m,1H),2.26(s,6H);MS(ESI⁺)m/z 430(M+H)⁺。

[1008] 实施例30:N-[4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物129)

[1009] 实施例30A:4-氨基-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯盐酸

[1010] 向实施例2D(11.2g,33.2mmol)于250mL耐压瓶中的四氢呋喃(110mL)中的混合物中添加20%湿Pd(OH)₂/C(2.2g,1.598mmol),并且将反应混合物在50℃下在50psi氢气下摇动22小时。使反应混合物冷却至环境温度,通过过滤去除固体并用甲醇(1L)洗涤。将滤液和洗液浓缩,得到7.9g标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.46(s,3H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),2.62(s,2H),2.17-2.05(m,2H),2.04-1.78(m,6H),1.14(t,J=7.1Hz,3H)。

[1011] 实施例30B:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1012] 向实施例30A(7.8g,31.5mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(22.00mL,126mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(7.41g,36.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的悬浮液中添加六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(14.97g,39.4mmol),并且将所得褐色溶液在环境温度下搅拌16小时。添加水,并且将混合物搅拌15分钟。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并风干,得到12.1g标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.87(s,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.00(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.79(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),2.73(s,2H),2.07(m,1H),2.01-1.84(m,6H),1.14(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI⁺)m/z 398.0(M+H)⁺。

[1013] 实施例30C:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氧代二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[1014] 将实施例30B(11.37g,28.6mmol)和氢氧化钠(7.15mL,57.2mmol,8M溶液)于甲醇(100mL)中的悬浮液在环境温度下搅拌16小时。去除挥发性物质,并且利用1N HCl使残余物酸化。通过过滤收集沉淀物并在真空烘箱中干燥,得到9.9g标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 12.49(s,1H),7.86(s,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.00(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83-6.74(m,1H),4.45(s,2H),2.71(s,2H),2.01-1.81(m,7H);MS(ESI⁻)m/z 368.1(M-H)⁻。

[1015] 实施例30D:N-(4-氨基-3-氧代二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1016] 将实施例30C(3.24g,8.76mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物(2.84mL,13.14mmol)和三乙胺(3.66mL,26.3mmol)于甲苯(100mL)中的混合物在回流下加热2小时。使溶液冷却至环境温度并倾倒至150mL3N HCl溶液中。将混合物搅拌16小时,得到悬浮液。过滤沉淀物,用乙酸乙酯洗涤并风干,得到呈HCl盐形式的标题化合物(1.63g)。接着利用固体碳酸氢钠使滤液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩并在硅胶(0-10%甲醇/二氯甲烷)上纯化,得到呈游离碱形式的标题化合物(0.6g)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.49(s,3H),8.08(s,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.01(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.79(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.48(s,2H),2.90(s,2H),2.12-1.79(m,8H)。

[1017] 实施例30E:N-(4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[1018] 将实施例30D (2.5g, 6.63mmol) 和硼氢化钠 (1.254g, 33.1mmol) 于1:1甲醇/二氯甲烷混合物 (50mL) 中的混合物搅拌24小时。去除挥发性物质, 并且使残余物在水与二氯甲烷之间分配。将有机部分分离, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。接着利用于二噁烷中的4N HCl处理残余物。对悬浮液进行声波处理并浓缩。将残余物在真空下干燥, 得到2.82g标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 7.97 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.74 (ddd, $J=9.0, 2.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 2.24 (td, $J=10.8, 9.9, 5.3\text{Hz}$, 1H), 1.96-1.51 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 343.0 (M+H)⁺。

[1019] 实施例30F: (2R) -N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酰胺

[1020] 向4mL小瓶中装填搅拌棒、500 μL 实施例30E (47.74mg, 0.13mmol) 于N,N-二甲基乙酰胺中的溶液、2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸 (23.11mg, 0.14mmol, 1.1当量)、六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物 (HATU, 57.4mg, 0.15mmol, 1.2当量) 和三乙胺 (53.01 μL , 0.38mmol, 3当量)。将小瓶加盖并在室温下搅拌1小时。接着将混合物浓缩至干燥并溶解于1.4mL二甲亚砜/甲醇 (1:1) 中。使粗物质进行反相HPLC纯化 (Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 μm 100Å AXIA™ 柱 (30mm × 75mm)。使用乙腈 (A) 和0.1%三氟乙酸水溶液 (B) 的梯度, 流速为50mL/分钟 (0-0.5分钟10%A, 0.5-6.0分钟线性梯度10-100%A, 6.0-7.0分钟100%A, 7.0-8.0分钟线性梯度100-10%A), 产生标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 7.47 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.13 (td, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=11.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.45 (dt, $J=16.2, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.17 (dt, $J=16.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.91-1.66 (m, 7H); MS (+ESI) m/z 489.1 (M+H)⁺。

[1021] 实施例31: (7S) -N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氢-2H-呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7-甲酰胺 (化合物130)

[1022] 在实施例23中所阐述的反应和纯化条件下用 (S) -2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]苯并呋喃-7-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.45 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=11.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (ddd, $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.90 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.22 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.46 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 542 (M+NH₄)⁺。

[1023] 实施例32: (7R) -N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氢-2H-呋喃并[2,3-f][1,3]苯并二氧杂环戊烯-7-甲酰胺 (化合物131)

[1024] 在实施例23中所阐述的反应和纯化条件下用 (R) -2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]苯并呋喃-7-甲酸代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.66 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.45 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=11.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (ddd, $J=$

9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.46 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 542 (M+NH₄)⁺。

[1025] 实施例33: N-{3-[(6,7-二氯-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-羰基) 氨基] 二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺 (化合物132)

[1026] 在实施例1D中所阐述的反应和纯化条件下用实施例18D的产物代替实施例1C的产物并用5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酸 (Enamine) 代替1,3-苯并二氧杂环戊烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71-8.68 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.83 (dd, J=5.2, 2.9 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 518 (M+H)⁺。

[1027] 实施例34: N-{3-[(6,7-二氯-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-羰基) 氨基] 二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺 (化合物133)

[1028] 在实施例18E中所阐述的反应和纯化条件下用5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸代替2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸得到标题化合物 (23 mg, 66% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (t, J=56 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=5, 3 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁻) m/z 483 (M-H)⁻。

[1029] 实施例35: (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物134)

[1030] 通过制备型手性SFC (超临界流体色谱), 使用(S,S)WheIk-**®**1柱 (20×250 mm, 5微米), 在33°C下利用于CO₂中的44% CH₃OH洗脱, CO₂流速为40 mL/分钟, CH₃OH流速为32 mL/分钟, 前压为192巴并且背压为100巴来纯化实施例13D, 得到标题化合物 (洗脱出的第二对映异构体, 0.0074 g, 0.015 mmol, 39% 产率)。任意指定标题化合物的绝对立体化学。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=7.3, 3.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.18 (dd, J=12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 494 (M+H)⁺。

[1031] 实施例36: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-羟基乙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物135)

[1032] 向实施例14的产物 (0.030 g, 0.062 mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (0.36 mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (0.017 g, 0.13 mmol) 和2-溴乙醇 (0.005 mL, 0.07 mmol)。将反应混合物在70°C下搅拌过夜。接着添加更多的K₂CO₃ (0.051 g, 0.39 mmol) 和2-溴乙醇 (0.015 mL, 0.21 mmol), 并且将反应混合物在70°C下继续搅拌5天, 之后冷却至环境温度。接着用N,N-二甲基甲酰胺/水 (1.5 mL, 3:1) 稀释所述混合物并通过制备型HPLC [Waters XBridge[™] C18 5 μm OBD柱, 30×100 mm, 流速40 mL/分钟, 于缓冲液 (0.025 M 碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100% 乙腈梯度] 进行纯化, 产生标题化合物 (0.008 g, 0.015 mmol, 24% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 6.54 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45 (dd, J=7.9, 2.9 Hz, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.24 (d, J=2.6 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 524 (M+H)⁺。

[1033] 实施例37:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(羟基乙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物136)

[1034] 于冰浴中向实施例59的产物(0.027g,0.050mmol)于CH₂Cl₂(0.5mL)中的溶液中添加三溴化硼(0.1mL,0.1mmol,1M于CH₂Cl₂中)。于冰浴中使反应混合物升温至环境温度达40分钟,使其在水(1mL)与CH₂Cl₂(3mL)之间分配,并且分离各层。用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取水层,并且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL,3:1)稀释残余物并通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,产生标题化合物(0.014g,0.026mmol,52%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.83(s,1H),8.70(s,1H),7.92(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.20-6.99(m,3H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.10(t,J=5.8Hz,1H),4.83(t,J=4.4Hz,1H),4.47(s,2H),4.37-4.21(m,2H),3.96-3.78(m,2H),2.23(s,6H);MS(ESI⁺)m/z 538(M+H)⁺。

[1035] 实施例38:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物137)

[1036] 向实施例14(0.030g,0.062mmol)于二氯甲烷(0.21mL)中的溶液中添加吡啶(10μL,0.13mmol)和1,2-二甲基-1H-咪唑-5-磺酰氯(0.018g,0.094mmol)。将此混合物在50℃下搅拌过夜并且接着浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺(1mL)稀释残余物并通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物(0.036g,0.057mmol,91%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.84(s,1H),8.69(s,1H),7.59(s,1H),7.51-7.41(m,2H),7.20(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.09-6.99(m,2H),6.82(ddd,J=8.9,3.0,1.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.21-4.10(m,2H),3.58(s,1H),3.44(s,3H),2.32(s,3H),2.23(s,6H);MS(ESI⁺)m/z 638(M+H)⁺。

[1037] 实施例39:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1R,2S)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物138)

[1038] 向(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸(5.20mg,0.050mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.01mL,0.1mmol)。10分钟后,添加实施例14(0.02g,0.042mmol)于四氢呋喃(0.52mL)和吡啶(0.52mL)中的溶液。将这种反应混合物在环境温度下搅拌2小时并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL,3:1)稀释残余物并通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,产生标题化合物(0.024g,0.042mmol,定量产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.81(d,J=7.9Hz,1H),8.71(d,J=3.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.17(s,1H),7.11-7.01(m,2H),6.85(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),5.00-4.86(m,1H),4.81(s,1H),4.47(d,J=1.3Hz,2H),4.35(dd,J=13.8,4.5Hz,1H),3.99(s,1H),2.23(d,J=6.8Hz,6H),2.07(s,1H),1.63-1.45(m,1H),1.36-1.21(m,1H),0.9Hz,1H),8.71(d,J=3.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.17(s,1H),7.11-7.01(m,2H),6.85(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),5.00-4.86(m,2H),4.81(s,1H),4.47(d,J=1.3Hz,2H),4.35(dd,J=13.8,4.5Hz,1H),3.99(s,1H),2.23(d,J=6.8Hz,6H),1.63-1.45(m,1H),1.36-1.21(m,1H);MS(ESI⁺)m/z 566(M+H)⁺。

[1039] 实施例40:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-

4-(2-乙氧基乙烷磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物139)

[1040] 实施例40A:6-氯-4-((2-乙氧基乙基)磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸乙酯

[1041] 向实施例13A(0.080g,0.33mmol)于二氯甲烷(1.3mL)中的混合物中添加三乙胺(0.06mL,0.4mmol)和2-乙氧基乙烷磺酰氯(0.063g,0.36mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时并且接着浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺(1mL)稀释残余物并通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题化合物(0.019g,0.055mmol,17%产率)。MS(ESI⁺)m/z 378(M+H)⁺。

[1042] 实施例40B:6-氯-4-((2-乙氧基乙基)磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[1043] 在实施例81B中所阐述的方法中用实施例40A代替81A得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.51(d,J=2.4Hz,1H),7.47(d,J=2.4Hz,0.5H),7.06(t,J=2.2Hz,1H),7.04(t,J=2.3Hz,1H),7.01-6.98(m,1H),6.97(s,0.5H),5.13(dd,J=5.0,3.2Hz,0.5H),5.00(dd,J=5.0,3.6Hz,1H),4.12(q,J=7.1Hz,1H),4.02-3.93(m,2H),3.90(t,J=4.7Hz,3H),3.88-3.79(m,4H),3.39-3.24(m,7H),1.17(t,J=7.1Hz,1H),0.96(t,J=7.0Hz,3H)。

[1044] 实施例40C:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-乙氧基乙烷磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[1045] 在实施例14中所阐述的方法中用实施例40B代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆)δppm 8.91(s,1H),8.72(s,1H),7.59(d,J=2.5Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.14(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.11-7.02(m,2H),6.90-6.80(m,1H),4.69(dd,J=8.1,3.0Hz,1H),4.48(s,2H),4.10(dd,J=14.0,2.9Hz,1H),3.69(td,J=7.5,5.5Hz,3H),3.67-3.61(m,1H),3.58(dt,J=14.0,6.8Hz,1H),3.31-3.27(m,2H),2.27(s,6H),0.98(t,J=7.0Hz,3H);MS(ESI⁺)m/z 616(M+H)⁺。

[1046] 实施例41:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1-氟环丙烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物140)

[1047] 在实施例39中所阐述的方法中用1-氟环丙烷甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.84(s,1H),8.70(s,1H),7.64(d,J=2.6Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.16(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.10-7.02(m,2H),6.88-6.81(m,1H),4.92(dd,J=5.1,3.3Hz,1H),4.47(s,2H),4.23(dd,J=13.5,5.1Hz,1H),4.03(d,J=11.9Hz,1H),2.33-2.28(m,1H),2.22(s,6H),2.07(s,1H),1.51-1.31(m,1H),1.30-1.13(m,1H);MS(ESI⁺)m/z 566(M+H)⁺。

[1048] 实施例42:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3,3,4,4,4-五氟丁酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物141)

[1049] 在实施例39中所阐述的方法中用3,3,4,4,4-五氟丁酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.95(s,1H),8.77(d,J=1.9Hz,1H),7.56(t,J=8.9Hz,1H),7.23(t,J=8.7Hz,1H),7.17-7.09(m,2H),6.91(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),6.59(s,1H),4.99(s,1H),4.53(s,2H),4.22(d,J=13.3Hz,1H),4.01(m,1H),

3.86 (d, J=14.4Hz, 2H), 2.28 (d, J=3.6Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 640 (M+H)⁺。

[1050] 实施例43: 外消旋-(2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1R,2R)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物142)

[1051] 在实施例39中所阐述的方法中用外消旋-(1R,2R)-2-氟环丙烷甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物(立体化学任意指定。实施例45的非对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.89 (d, J=3.8Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.67 (d, J=22.3Hz, 1H), 1.15 (t, J=11.1Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 566 (M+H)⁺。

[1052] 实施例44: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物143)

[1053] 在实施例39中所阐述的方法中用4-(三氟甲氧基)苯甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.65-7.57 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.97 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.89 (dd, J=4.3, 3.4Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (dd, J=13.6, 4.3Hz, 1H), 3.73 (dd, J=13.6, 3.4Hz, 1H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 668 (M+H)⁺。

[1054] 实施例45: 外消旋-(2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物144)

[1055] 实施例43中所阐述的方法提供实施例43的非对映异构体作为标题化合物(立体化学任意指定)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.16 (td, J=6.0, 3.2Hz, 1H), 4.99 (td, J=6.1, 3.3Hz, 1H), 4.72 (dd, J=7.4, 3.2Hz, 1H), 4.54-4.26 (m, 2H), 2.32 (d, J=13.1Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.68 (d, J=23.0Hz, 1H), 1.19 (ddt, J=15.4, 12.7, 5.8Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 566 (M+H)⁺。

[1056] 实施例46: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(5-甲基咪喃-2-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物145)

[1057] 在实施例39中所阐述的方法中用5-甲基咪喃-2-甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.39 (d, J=21.0Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.83 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.28 (dt, J=3.4, 0.9Hz, 1H), 4.81 (dd, J=5.2, 3.3Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (dd, J=13.7, 5.2Hz, 1H), 4.00 (dd, J=13.6, 3.3Hz, 1H), 2.34-2.30 (m, 3H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 588 (M+H)⁺。

[1058] 实施例47: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-甲氧基苯甲酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物146)

[1059] 在实施例39中所阐述的方法中用3-甲氧基苯甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.46-7.32 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 4H), 6.98 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=8.9, 2.8,

1.2Hz, 1H), 4.86 (dd, J=4.5, 3.3Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25 (dd, J=13.6, 4.5Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 4H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 614 (M+H)⁺。

[1060] 实施例48: 4-[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羰基]苯-1-磺酰氟(化合物147)

[1061] 在实施例39中所阐述的方法中用4-(氟磺酰基)苯甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.22-8.14 (m, 2H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.91 (t, J=3.8Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (dd, J=13.7, 4.2Hz, 1H), 3.73 (dd, J=13.7, 3.3Hz, 1H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 666 (M+H)⁺。

[1062] 实施例49: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4,4,4-三氟丁酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物148)

[1063] 向实施例14 (0.030g, 0.062mmol) 于二氯甲烷 (0.36mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.02mL, 0.13mmol) 和4,4,4-三氟丁酰氯 (10.53mg, 0.066mmol)。将此混合物在环境温度下搅拌1.5小时并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水 (1.2mL, 3:1) 稀释残余物并通过制备型HPLC [Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯化, 得到标题化合物 (0.015g, 0.025mmol, 39%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.92 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (dd, J=13.9, 4.8Hz, 1H), 3.88 (dd, J=13.9, 3.3Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 604 (M+H)⁺。

[1064] 实施例50: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(环丙烷羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物149)

[1065] 在实施例39中所阐述的方法中用环丙烷甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.41 (d, J=23.7Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.99 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.78 (dd, J=5.3, 3.4Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (dd, J=13.7, 5.3Hz, 1H), 3.96 (dd, J=13.7, 3.5Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.08-1.97 (m, 1H), 0.99-0.82 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 548 (M+H)⁺。

[1066] 实施例51: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物150)

[1067] 在实施例39中所阐述的方法中用4-甲氧基苯甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.46 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.07-6.93 (m, 6H), 6.83 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.85 (dd, J=4.5, 3.3Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25 (dd, J=13.6, 4.6Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (dd, J=13.6, 3.3Hz, 1H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 614 (M+H)⁺。

[1068] 实施例52: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(氧杂环己烷-4-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物151)

[1069] 在实施例39中所阐述的方法中用四氢-2H-吡喃-4-甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷

甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.43 (d, J=38.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.81 (dd, J=4.8, 3.5Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (dd, J=13.9, 4.8Hz, 1H), 3.94-3.77 (m, 3H), 3.39 (td, J=11.4, 2.9Hz, 2H), 3.10 (dq, J=10.3, 5.4, 4.8Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.79-1.60 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 592 (M+H)⁺。

[1070] 实施例53: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(氧杂环戊烷-3-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物152)

[1071] 在实施例49中所阐述的方法中用四氢呋喃-3-羰基氯代替4,4,4-三氟丁酰氯得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆, 诊断峰) δppm 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.85 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (t, J=8.2Hz, 1H), 3.77 (dd, J=15.1, 7.6Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.06 (d, J=8.8Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 578 (M+H)⁺。

[1072] 实施例54: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(5-甲基-1,2-噁唑-4-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物153)

[1073] 在实施例39中所阐述的方法中用5-甲基异噁唑-4-甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.33 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.97 (dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.89 (dd, J=4.2, 3.4Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (dd, J=13.5, 4.2Hz, 1H), 3.75 (dd, J=13.6, 3.4Hz, 1H), 2.48 (d, J=0.7Hz, 3H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 589 (M+H)⁺。

[1074] 实施例55: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1,2-噁唑-5-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物154)

[1075] 在实施例39中所阐述的方法中用异噁唑-5-甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.66 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.91 (dd, J=4.6, 3.3Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (dd, J=13.7, 4.7Hz, 1H), 3.91 (dd, J=13.7, 3.4Hz, 1H), 2.21 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 575 (M+H)⁺。

[1076] 实施例56: [2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨甲酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基]乙酸 (化合物155)

[1077] 向实施例23B (0.040g, 0.14mmol)、2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸 (0.028g, 0.15mmol) 和氯甲酸4-硝基苯基酯 (0.042g, 0.21mmol) 于乙腈 (1.4mL) 中的溶液中添加休尼格碱 (Hunig's Base) (N,N-二异丙基乙胺) (0.05mL, 0.3mmol) 和吡啶 (0.06mL, 0.7mmol)。于 Biotage® Initiator 微波反应器中将反应混合物在110℃下搅拌35分钟。将反应混合物浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水 (1.2mL, 3:1) 稀释残余物, 将混合物过滤并通过制备型HPLC (Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度) 进行纯化, 得到标题化合物 (0.015g, 0.030mmol, 21%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.49 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.16-7.00

(m, 5H), 6.85 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.15 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.99 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.15 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 502 (M+H)⁺。

[1078] 实施例57: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-甲氧基乙氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物156)

[1079] 在实施例39中所阐述的方法中用2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.44 (d, J=41.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.84 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.5, 3.4Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41-4.28 (m, 2H), 3.99 (dd, J=13.9, 5.6Hz, 1H), 3.87 (dd, J=14.0, 3.4Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 596 (M+H)⁺。

[1080] 实施例58: 4-乙酰基-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物157)

[1081] 在实施例49中所阐述的方法中用乙酰氯代替4,4,4-三氟丁酰氯并且在0°C而非环境温度下得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.79-6.63 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.39 (s, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 522 (M+H)⁺。

[1082] 实施例59: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲氧基乙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物158)

[1083] 向实施例14的产物(0.030g, 0.062mmol)于二氯甲烷(0.36mL)中的冷却(0°C)溶液中添加三乙胺(0.01mL, 0.08mmol)和甲氧基乙酰氯(6μL, 0.07mmol)。将此混合物在0°C下搅拌1小时。接着用水(1mL)稀释反应混合物并用二氯甲烷(3×1mL)萃取。使合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物再溶解于二氯甲烷(2mL)中, 用庚烷洗涤并浓缩, 得到标题化合物(0.035g, 0.063mmol, 定量产率)。¹H NMR (501MHz, CDCl₃) δppm 7.32 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.75 (dd, J=10.3, 2.8Hz, 1H), 6.67 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.73 (t, J=4.6Hz, 1H), 4.39 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.48 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.48 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 552 (M+H)⁺。

[1084] 实施例60: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物159)

[1085] 在实施例39中所阐述的方法中用2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.50 (d, J=94.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.98 (dd, J=11.2, 2.9Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.94 (dd, J=4.7, 3.5Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (dd, J=14.2, 4.8Hz, 1H), 4.04 (dd, J=14.2, 3.5Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 676 (M+H)⁺。

[1086] 实施例61: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物160)

[1087] 在实施例39中所阐述的方法中用3-(三氟甲基)苯甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷

甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.85 (ddd, J=7.5, 2.1, 1.2Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.41 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 6.82 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.92 (t, J=3.7Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (dd, J=13.6, 4.1Hz, 1H), 3.71 (dd, J=13.6, 3.4Hz, 1H), 2.21 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 652 (M+H)⁺。

[1088] 实施例62: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,3,3-四氟丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物161)

[1089] 在实施例39中所阐述的方法中用2,2,3,3-四氟丙酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.75 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.91 (dd, J=5.0, 3.5Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (dd, J=14.1, 5.0Hz, 1H), 4.06 (dd, J=14.1, 3.4Hz, 1H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 608 (M+H)⁺。

[1090] 实施例63: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[3-(甲基硫烷基)丙酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物162)

[1091] 在实施例39中所阐述的方法中用3-(甲硫基)丙酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.76 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.80 (dd, J=5.2, 3.4Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (dd, J=13.8, 5.2Hz, 1H), 3.85 (dd, J=13.9, 3.4Hz, 1H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.08 (s, 2H); MS (ESI⁺) m/z 582 (M+H)⁺。

[1092] 实施例64: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物163)

[1093] 向5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰氯(0.036g, 0.16mmol)中添加实施例14的产物(0.030g, 0.62mmol)于吡啶(2mL)中的溶液,并且将反应混合物在50°C下加热过夜。接着使反应混合物冷却至环境温度并浓缩。用二甲亚砜/甲醇(1mL, 1:1)稀释残余物并通过制备型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5um 100Å AXIA™柱(30mm×150mm)上进行纯化。使用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B)的梯度,流速为50mL/分钟(0-0.5分钟5%A, 0.5-8.5分钟线性梯度5-100%A, 8.7-10.7分钟100%A, 10.7-11.0分钟线性梯度100-5%A),产生标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.96 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (dd, J=8.6, 3.1Hz, 1H), 4.23 (dd, J=14.2, 3.1Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.28 (s, 6H); MS (APCI) m/z 692 (M+H)⁺。

[1094] 实施例65: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-甲氧基苯-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物164)

[1095] 标题化合物是遵循实施例64中所阐述的方法,用4-甲氧基苯-1-磺酰氯代替5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰氯来制备。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.19 (dd, J=

8.8, 2.5Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (d, J=14.3, 3.0Hz, 1H), 4.00 (d, J=9.1, 3.0Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (dd, J=14.3, 9.1Hz, 1H), 2.27 (s, 6H); MS (APCI) m/z 650 (M+H)⁺。

[1096] 实施例66: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物165)

[1097] 标题化合物是遵循实施例64中所阐述的方法,用1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯代替5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰氯来制备。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 7.97 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.49 (d, J=19.8Hz, 2H), 4.35 (dd, J=14.1, 3.0Hz, 1H), 3.47 (dd, J=14.1, 9.2Hz, 1H), 2.29 (s, 6H); MS (APCI) m/z 624 (M+H)⁺。

[1098] 实施例67: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-氟苯-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物166)

[1099] 标题化合物是遵循实施例64中所阐述的方法,用4-氟苯-1-磺酰氯代替5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰氯来制备。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.92 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.48 (td, J=8.8, 4.1Hz, 3H), 7.20 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.1Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (dd, J=14.3, 3.1Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.63 (dd, J=14.3, 8.9Hz, 1H), 2.27 (s, 6H); MS (APCI) m/z 638 (M+H)⁺。

[1100] 实施例68: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(5,5,5-三氟戊酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物167)

[1101] 在实施例49中所阐述的方法中用5,5,5-三氟戊酰氯代替4,4,4-三氟丁酰氯得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.76 (d, J=13.9Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.76 (p, J=7.1Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 618 (M+H)⁺。

[1102] 实施例69: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲烷磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物168)

[1103] 在实施例59中所阐述的方法中用甲磺酰氯代替甲氧基乙酰氯,在环境温度而非在0℃下,并且另外用N,N-二甲基甲酰胺(1mL)稀释样品并通过制备型HPLC (Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.85 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.73 (dd, J=7.4, 3.0Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.67 (dd, J=14.1, 7.7Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 558 (M+H)⁺。

[1104] 实施例70: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(吡啶-4-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物169)

[1105] 在实施例39中所阐述的方法中用异烟碱酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标

题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73-8.67 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.98 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.90 (dd, J=4.2, 3.4Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.21 (dd, J=13.7, 4.3Hz, 1H), 3.72 (dd, J=13.7, 3.4Hz, 1H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 585 (M+H)⁺。

[1106] 实施例71:3-[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸(化合物170)

[1107] 实施例71A:3-[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸叔丁酯

[1108] 在实施例36中所阐述的方法中用3-溴丙酸叔丁酯代替2-溴乙醇并且另外在溶液中加入丙酮(0.4mL)得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 554 (M+H)⁺。

[1109] 实施例71B:3-[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸

[1110] 向实施例71A的产物(0.0034g, 0.0056mmol)于二氯甲烷(0.01mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.0017mL, 0.022mmol), 并且将所得混合物在环境温度下搅拌4小时并且接着浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺(1mL)稀释残余物并通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化, 产生标题化合物(0.002g, 0.0036mmol, 64%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.70 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.81 (dt, J=19.4, 10.2Hz, 3H), 6.59 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.47 (d, J=13.8Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 553 (M+H)⁺。

[1111] 实施例72:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(三氟甲氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物171)

[1112] 向实施例14(0.040g, 0.074mmol)中添加三氟甲磺酸银(0.038g, 0.15mmol)、Selectfluor®(1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮阳离子二环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐))(0.039g, 0.11mmol)和氟化钾(0.032g, 0.22mmol, 氧化铝上的40重量%负载)。在氮气下, 向此混合物中添加乙酸乙酯(0.37mL), 之后添加2-氟吡啶(0.013mL, 0.15mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(0.074mL, 0.15mmol, 于四氢呋喃中的2M溶液)。将此混合物在环境温度下搅拌过夜。将相同量的每个试剂再次添加至反应混合物, 并且将混合物再搅拌24小时。尽管反应仍不完全, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 经由二氧化硅塞过滤并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(0.2mL)稀释残余物并通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化, 得到标题化合物(0.005g, 0.008mmol, 11%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01-7.75 (m, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 5.24-5.05 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07-3.91 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 606 (M+H)⁺。

[1113] 实施例73:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲基硫烷基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物172)

[1114] 在实施例59中所阐述的方法中用甲烷亚磺酰氯代替甲氧基乙酰氯, 不包括用庚烷洗涤, 并且另外用N,N-二甲基甲酰胺(1mL)稀释样品并通过制备型HPLC(Waters XBridge™

C18 5 μ m OBD柱, 30 \times 100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度) 进行纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45 (dd, J=7.3, 2.9Hz, 1H), 3.43 (dt, J=12.1, 3.1Hz, 1H), 3.17 (dd, J=10.9, 7.2Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺。

[1115] 实施例74: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物173)

[1116] 标题化合物是遵循实施例64中所阐述的方法, 用1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯代替5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰氯来制备。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.24 (dd, J=14.3, 3.0Hz, 1H), 4.11 (dd, J=9.6, 3.0Hz, 1H), 3.46 (dd, J=14.4, 9.5Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 638 (M+H)⁺。

[1117] 实施例75: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(4-氨磺酰基苯-1-磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物174)

[1118] 标题化合物是遵循实施例64中所阐述的方法, 用4-氨磺酰基苯-1-磺酰氯代替5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰氯来制备。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.09-7.97 (m, 4H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.20 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.30 (dd, J=14.2, 3.1Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.6, 3.0Hz, 1H), 2.27 (s, 6H); MS (APCI) m/z 698 (M+H)⁺。

[1119] 实施例76: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物175)

[1120] 实施例39中所阐述的方法也制备作为标题化合物的实施例39的这种非对映异构体。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.97 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.1Hz, 1H), 5.42 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.96-4.77 (m, 1H), 4.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.23 (dq, J=13.0, 6.4Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 566 (M+H)⁺。

[1121] 实施例77: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2-二氟环丙烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物176)

[1122] 在实施例39中所阐述的方法中用2,2-二氟环丙烷-甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.84 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.24 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 585 (M+H)⁺。

[1123] 实施例78: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物177)

[1124] 在实施例39中所阐述的方法中用1-(三氟甲基)-环丙烷甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76

(dd, $J=10.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.68 (ddd, $J=8.9, 2.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.70 (dd, $J=8.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.52 (s, 6H), 1.44-1.21 (m, 2H), 0.94-0.72 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 616 (M+H)⁺。

[1125] 实施例79:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物178)

[1126] 在实施例39中所阐述的方法中用2,2,3,3,3-五氟丙酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.85 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.24 (m, 2H), 1.16-0.97 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 626 (M+H)⁺。

[1127] 实施例80:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2-二氟-1-甲基环丙烷-1-羰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物179)

[1128] 在实施例39中所阐述的方法中用2,2-二氟-1-甲基环丙烷甲酸代替(1R,2S)-2-氟环丙烷甲酸得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.84 (ddd, $J=9.0, 2.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.97 (t, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.32 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 598 (M+H)⁺。

[1129] 实施例81:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[2-(甲磺酰基)乙基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物180)

[1130] 实施例81A:6-氯-4-(2-(甲磺酰基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸乙酯

[1131] 向实施例13A (0.080g, 0.33mmol) 和 K_2CO_3 (0.11g, 0.83mmol) 于丙酮 (1.3mL) 中的混合物中添加(甲磺酰基)乙烯 (0.072mL, 0.828mmol)。将反应混合物加热至65°C持续21小时, 冷却至环境温度并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水 (1.2mL, 3:1) 稀释残余物并通过制备型HPLC[Waters XBridgeTM C18 5 μ m OBD柱, 30 \times 100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M 碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度]进行纯化, 产生标题化合物 (0.019g, 0.055mmol, 7%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.84 6.75 (m, 2H), 6.65 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.02 (t, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 4.14 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.51 (dd, $J=7.7, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); MS (ESI⁺) m/z 348 (M+H)⁺。

[1132] 实施例81B:6-氯-4-(2-(甲磺酰基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[1133] 向实施例81A (0.019g, 0.055mmol) 于甲醇/水 (0.054mL, 1:1) 中的溶液中添加NaOH (5N水溶液, 0.055mL), 并且将混合物搅拌1小时。将混合物浓缩并且利用HCl (1N) 使残余物酸化。将所得混合物再次浓缩并且不经纯化继续使用。

[1134] 实施例81C:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[2-(甲磺酰基)乙基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[1135] 在实施例14中所阐述的方法中用实施例81B代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸得到标题化合物 (0.005g, 0.009mmol, 16%产率)。¹H NMR 1H NMR (500MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.49 (td, $J=8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.65 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J=7.6, 2.9$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.67 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=12.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 586 (M+H)⁺。

[1136] 实施例82: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-甲氧基丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物181)

[1137] 在实施例49中所阐述的方法中用3-甲氧基丙酰氯代替4,4,4-三氟丁酰氯得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.3, 2.9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, $J=13.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=13.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 566 (M+H)⁺。

[1138] 实施例83: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3,3,3-三氟丙酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物182)

[1139] 在实施例49中所阐述的方法中用3,3,3-三氟丙酰氯代替4,4,4-三氟丁酰氯得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (d, $J=25.4$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=24.7$ Hz, 1H), 7.14-6.97 (m, 3H), 6.84 (dd, $J=9.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 590 (M+H)⁺。

[1140] 实施例84: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2,2,2-三氟乙磺酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物183)

[1141] 在实施例69中所阐述的方法中用2,2,2-三氟乙磺酰氯代替甲磺酰氯得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.05-4.78 (m, 2H), 4.71 (dd, $J=7.6, 3.1$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 (dd, $J=14.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=14.2, 7.7$ Hz, 1H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 626 (M+H)⁺。

[1142] 实施例85: [(2S)-6-氯-2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯(化合物184)

[1143] 实施例85A: 1-氨基-4-(苄基氨基)二环[2.2.2]辛-2-酮盐酸

[1144] 向实施例2E (10.01g, 32.3mmol) 于甲苯 (100mL) 中的悬浮液中添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物 (22mL, 37.0mmol)、三甲基甲硅烷基叠氮化物 (TMS-N₃) (5.0mL, 37.7mmol) 和三乙胺 (11.5mL, 83mmol) 的50%乙酸乙酯溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟, 在85℃下加热2小时, 并且接着添加3N盐酸水溶液 (86mL, 258mmol)。将混合物在85℃下搅拌90分钟并且接着浓缩。将浓缩物与乙腈 (150mL) 一起搅拌以沉淀出白色固体, 通过过滤收集所述白色固体, 用乙腈 (30mL) 和CH₂Cl₂ (25mL) 洗涤并真空干燥, 提供呈HCl盐形式的标题化合物 (6.244g, 60.9%产率)。MS (APCI⁺) m/z 245.0 (M+H)⁺。

[1145] 实施例85B: (S)-(4-(苄基氨基)-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[1146] 向6L夹套反应容器中装填水(3.24L),之后装填七水合氯化镁(1.46g,7.1mmol)、 NADP^+ (1.8g,2.3mmol)和磷酸一钾(6.93g,526mmol)。使所有组分溶解,之后利用50%重量/重量NaOH将pH调整至pH 7.5以制备所需缓冲液(保留200mL)。将实施例85A的产物(180g,569mmol)添加至缓冲液中,并利用50%重量/重量NaOH将pH再次调整至pH 7.5。最后,将异丙醇(360mL,10%体积/体积)添加至反应物中,之后添加溶解于保留的200mL缓冲液中的酶(3.6g,KRED P2C02,Codexis,Redwood City,CA)。使该反应在40°C下继续进行16小时并且将pH保持在7.5与8.0之间。在反应完成后,将缓冲液调整至pH 12并且在此时保持30分钟。经由硅藻土过滤反应物以去除酶。将二碳酸二叔丁酯(20.7g,98mmol,1.25当量)添加至3.6L乙酸乙酯中,并且将溶液装填至含有经过滤的水性部分的反应容器中。使此反应在30°C下在适度搅拌下继续进行2.5小时。2.5小时后,分离两层,并测定水性部分中的剩余氨基醇产物。将二碳酸二叔丁酯(1.25当量,关于剩余氨基醇)添加至2.0L乙酸乙酯中并装填至反应容器中。使反应在30°C下继续进行2.5小时,之后分离有机层与水层。将合并的有机层用2.5%NaOH(560mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空中去除乙酸乙酯并且使残余物溶于甲基叔丁基醚(MTBE)(1.8L)中,以提供0.2M的产物溶液。该反应装配有顶置式搅拌器,冷却至0°C并且缓慢添加于二噁烷中的4N HCl(169mL,1.5当量关于产物)。产物从溶液沉淀出,并且在0°C下搅拌5分钟后,通过过滤收集。用甲基叔丁基醚(MTBE)(100mL)洗涤白色固体并在真空下干燥过夜,提供标题化合物(160g,418mmol,79%产率)。MS (APCI⁺) m/z 347.4 (M+H)⁺。

[1147] 实施例85C: (S) - (4-氨基-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[1148] 于2L Hastelloy®C反应器中将于甲醇(1375mL)中的实施例85B的产物(163.7g,427mmol)添加至20%湿Pd(OH)₂/C(16g,58mmol)中。用氩气吹扫反应器并在40°C下在50psi氢气下搅拌。在达到38°C后,将反应混合物搅拌11.3小时。使反应器排气并经由45μm尼龙过滤器过滤材料以去除催化剂并减压浓缩,得到标题化合物(121.49g,415mmol,97%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.14(s,3H),6.12(s,1H),5.09(d,J=4.2Hz,1H),3.90(dt,J=9.4,3.0Hz,1H),2.11(ddd,J=12.8,9.5,3.0Hz,1H),2.06-1.94(m,1H),1.88-1.50(m,7H),1.32(s,9H)。

[1149] 实施例85D: (R) - 4-氯-2-((3-氯-2-羟基丙基)氨基)苯酚

[1150] 向2-氨基-4-氯苯酚(25g,174mmol)于乙醇(250mL)和水(2.5mL)中的溶液中添加(R) - 2-(氯甲基)环氧乙烷(17.7g,192mmol),并且将溶液在60°C下搅拌12小时。接着将反应混合物浓缩,并且在硅胶(乙酸乙酯/石油醚1:5)上对粗残余物进行色谱分离,得到标题化合物(64g,217mmol,62%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 3.17-3.39(m,2H) 3.60-3.75(m,2H) 4.14(d,J=7.06Hz,1H) 6.55-6.66(m,3H)。

[1151] 实施例85E: (S) - (6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)甲醇

[1152] 向实施例85D(51g,173mmol)于乙醇(500mL)中的溶液中添加K₂CO₃(14.3g,104mmol),并且将溶液在90°C下搅拌12小时。过滤反应溶液并减压浓缩。用水(1000mL)稀释混合物并用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。在硅胶(乙酸乙酯/石油醚,1:4)上对残余物进行色谱分离,得到标题化合物(35g,158mmol,46%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 3.26-3.41(m,2H) 3.77-3.89(m,3H) 4.17-4.24(m,1H) 6.57-6.64(m,1H) 6.57-6.64(m,1H) 6.73(d,J=8.38Hz,1H)。

[1153] 实施例85F: (S) - 2-(((叔丁氧基羰基)氧基)甲基)-6-氯-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4

(3H)-甲酸叔丁酯

[1154] 向实施例85E (15g, 68mmol) 于二氯甲烷 (150mL) 中的溶液中添加三乙胺 (23.6mL, 169mmol)、二碳酸二叔丁酯 (63mL, 270mmol) 和4-(二甲基氨基)吡啶 (0.83g, 6.8mmol)。将溶液在20℃下搅拌2小时。接着将水 (500mL) 添加至混合物,并用二氯甲烷 (2×500mL) 萃取水性混合物。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法,利用石油醚:乙酸乙酯 (10:1) 进行洗脱来纯化残余物,得到标题化合物 (45g, 101mmol, 75%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.50 (s, 9H) 1.54-1.56 (m, 9H) 3.48 (br dd, J=13.56, 7.83Hz, 1H) 4.14-4.19 (m, 1H) 4.25 (d, J=5.29Hz, 2H) 4.37 (dtd, J=7.75, 5.17, 5.17, 2.65Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.82Hz, 1H) 6.95 (dd, J=8.71, 2.54Hz, 1H) 7.84 (br s, 1H)。

[1155] 实施例85G: (S)-6-氯-2-(羟基甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯

[1156] 在20℃下向实施例85F (45g, 101mmol) 于甲醇 (400mL) 和四氢呋喃 (400mL) 中的溶液中添加NaOH (8.10g, 203mmol) 于水 (400mL) 中的溶液,并且将混合物在20℃下搅拌12小时。浓缩所述混合物并用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到标题化合物 (30g, 93mmol, 86%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.55 (s, 9H) 3.56 (dd, J=13.81, 7.67Hz, 1H) 3.80 (br s, 2H) 4.07 (dd, J=14.03, 2.63Hz, 1H) 4.25 (dtd, J=7.67, 4.93, 4.93, 2.63Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.77Hz, 1H) 6.95 (dd, J=8.77, 2.19Hz, 1H) 7.79 (br s, 1H)。

[1157] 实施例85H: (S)-4-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[1158] 向实施例85G (25g, 78mmol) 于二氯甲烷 (250mL) 中的溶液中添加0℃的N-甲基吗啉-N-氧化物 (NMO, 54.5g, 465mmol) 和0℃的四丙基过钨酸铵 (TPAP, 5.45g, 15.51mmol)。将溶液在20℃下搅拌2小时并且接着浓缩。通过制备型HPLC (Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%甲醇梯度) 纯化残余物,得到标题化合物 (24g, 76mmol, 81%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.53 (s, 9H) 3.91 (dd, J=13.94, 3.18Hz, 1H) 4.24 (dd, J=13.94, 5.14Hz, 1H) 4.88 (dd, J=4.89, 3.42Hz, 1H) 6.91-6.95 (m, 1H) 6.97-7.02 (m, 1H) 7.80 (br s, 1H)。

[1159] 实施例85I: (S)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[1160] 在0℃下向实施例85H (12g, 38mmol) 于二氯甲烷 (120mL) 中的溶液中添加HCl (37.8mL, 151mmol, 乙酸乙酯)。将溶液在20℃下搅拌12小时,并且接着通过抽吸过滤收集固体并干燥,得到标题化合物 (15.9g, 72.4mmol, 96%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.34-3.44 (m, 2H) 4.82 (t, J=3.67Hz, 1H) 6.50 (dd, J=8.80, 2.45Hz, 1H) 6.59 (d, J=2.45Hz, 1H) 6.71 (d, J=8.80Hz, 1H)。

[1161] 实施例85J: ((S)-4-((S)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酰胺基)-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1162] 在实施例14中所阐述的方法中用实施例85I代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸并用85C代替实施例23B得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 452 (M+H)⁺。

[1163] 实施例85K: (S)-N-((S)-4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

[1164] 在实施例71B中所阐述的方法中用实施例85J代替实施例71A不经纯化得到标题化

合物。MS (ESI⁺) m/z 352 (M+H)⁺。

[1165] 实施例85L: (2S)-6-氯-N-[(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[1166] 在实施例14中所阐述的方法中用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸并用实施例85K代替实施例23B得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺。

[1167] 实施例85M: [(2S)-6-氯-2-[(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]氨基甲酰基]-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯

[1168] 实施例36中所阐述的方法在以下修改下得到标题化合物: (1) 用溴乙酸叔丁酯代替2-溴乙醇, (2) 用实施例85L代替实施例14的产物, (3) 搅拌2天而非5天以及 (4) 添加NaI (0.5当量)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.7, 3.1Hz, 2H), 6.63 6.53 (m, 2H), 5.08 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.52 4.45 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (d, J=18.1Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.48 (dd, J=11.9, 2.7Hz, 1H), 2.27 (t, J=11.4Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.06 (t, J=9.3Hz, 1H), 1.93 (d, J=10.7Hz, 2H), 1.81 (dt, J=23.1, 12.2Hz, 6H), 1.43 (d, J=17.1Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 596 (M-Boc+H)⁺。

[1169] 实施例86: [6-氯-2-[(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]氨基甲酰基]-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯 (化合物185)

[1170] 实施例85中所阐述的方法在反应顺序中用6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸代替实施例85I提供{(2S)-4-[(6-氯-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-羰基)氨基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]氨基甲酸叔丁酯, 其在反应顺序中继续使用, 得到标题化合物。光谱数据与实施例85匹配。

[1171] 实施例87: 6-氯-N-[(3-[[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基]-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物186)

[1172] 在实施例14中所阐述的方法中用6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.68 7.60 (m, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.09 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 493 (M+H)⁺。

[1173] 实施例88: 6-氯-N-[(3-[[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基]-4-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物187)

[1174] 向实施例14 (0.090g, 0.187mmol) 于甲醇 (1.2mL) 中的溶液中添加2-甲氧基-2-甲基丙醛 (0.029g, 0.281mmol) 和氯化锌 (0.141mL, 0.281mmol, 1.9M于2-甲基四氢呋喃中)。在环境温度下搅拌30分钟后, 添加氰基硼氢化钠 (0.018g, 0.281mmol), 并且将此混合物在环境温度下搅拌15分钟, 接着在50°C下搅拌过夜。将更多的甲氧基-2-甲基丙醛 (0.029g, 0.281mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.018g, 0.281mmol) 添加至反应混合物中并且在50°C下继续搅拌24小时。接着使反应混合物冷却至环境温度, 用N,N-二甲基甲酰胺/水 (1.2mL, 3:1) 稀释并通过制备型HPLC [Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯

化,得到标题化合物(0.007g,0.012mmol,7%产率)。¹H NMR (501MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (dd, J=7.2, 2.8Hz, 1H), 3.55 (dd, J=12.7, 2.9Hz, 1H), 3.27 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.17 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.12 (d, J=5.4Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 566 (M+H)⁺。

[1175] 实施例89:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物188)

[1176] 向实施例87(0.070g,0.142mmol)于甲醇(1mL)中的溶液中添加2-((三甲基硅烷基)氧基)乙胺(0.028g,0.21mmol)和氯化锌(粉状,0.029g,0.213mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后,添加氰基硼氢化钠(0.013g,0.213mmol),并且将此混合物在环境温度下搅拌15分钟,接着在50℃下搅拌过夜。接着使反应混合物冷却至环境温度,用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL,3:1)稀释并通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物(0.05g,0.093mmol,65%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δppm 9.17 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.94 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, J=4.0Hz, 3H), 7.72 (d, J=2.5Hz, 2H), 7.61 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 3H), 7.41 (ddd, J=25.1, 8.9, 2.6Hz, 3H), 7.10-7.01 (m, 7H), 6.86 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 3H), 4.86 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.74 (dd, J=11.9, 2.8Hz, 1H), 4.62 (dd, J=11.3, 2.3Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.49 (d, J=1.6Hz, 6H), 3.74-3.67 (m, 6H), 3.20-3.07 (m, 7H), 2.98 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 12H), 2.29 (s, 6H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.03 (dt, J=13.3, 11.0Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺。

[1177] 实施例90: {[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基)甲酰胺基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]氨基}乙酸甲酯(化合物189)

[1178] 在实施例89中所阐述的方法中用2-氨基乙酸甲酯盐酸盐代替2-((三甲基硅烷基)氧基)乙胺得到标题化合物。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.3Hz, 2H), 7.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (ddd, J=11.8, 8.9, 2.5Hz, 2H), 7.10-7.01 (m, 4H), 6.86 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 2H), 4.82 (dd, J=10.1, 6.5Hz, 1H), 4.75 (dd, J=12.0, 2.6Hz, 1H), 4.61 (dd, J=11.0, 2.4Hz, 1H), 4.49 (s, 4H), 4.21 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.11 (d, J=10.5Hz, 3H), 3.77 (d, J=1.7Hz, 6H), 2.64 (ddd, J=13.5, 6.6, 2.4Hz, 1H), 2.56 (d, J=15.5Hz, 1H), 2.30 (d, J=2.7Hz, 12H), 2.16 2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 2.03 (dd, J=12.3, 9.5Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 566 (M+H)⁺。

[1179] 实施例91:外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物190)

[1180] 向实施例87(1.579g,3.20mmol)于甲醇(21mL)中的溶液中添加氯化锌(粉状,654mg,4.8mmol)。在50℃下搅拌5分钟后,添加氰基硼氢化钠(302mg,4.8mmol),并且将此混合物在50℃下搅拌。在随后6天内,每天添加氯化锌(粉状,327mg,2.4mmol)和氰基硼氢化钠(285mg,4.53mmol)的额外等分试样。接着使反应混合物冷却至环境温度,浓缩,用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL,3:1)稀释并通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×

100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物。还确定相应反式异构体以少量存在(顺式:反式=12.5:1)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.8, 1.0Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 4.81 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.60 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.3Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.07 (s, 1H), 1.70 (td, J=12.5, 10.8Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 477 (M-H₂O+H)⁺。

[1181] 实施例92: (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物191)

[1182] 实施例88中所阐述的方法使用以下修改提供标题化合物:(1)用实施例4代替实施例14,(2)用粉状氯化锌代替氯化锌(1.9M于2-甲基四氢呋喃中),以及(3)在24小时后停止反应,尽管转化不完全。光谱数据与实施例88匹配。

[1183] 实施例93: {[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基)羰基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基}氨基}乙酸(化合物192)

[1184] 向实施例90的产物(0.025g, 0.044mmol)于四氢呋喃(0.036mL)中的溶液中添加LiOH(0.02mL, 1N于水中),并且将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。接着向所述混合物中添加更多的LiOH(粉末, 0.0031g, 0.13mmol),并且将反应混合物再搅拌2.5小时并且接着浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(2mL, 3:1)稀释残余物并通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,产生呈非对映异构体混合物(dr 2:1)的标题化合物(0.015g, 62%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.0Hz, 3H), 7.72 (d, J=2.5Hz, 2H), 7.62 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 3H), 7.40 (ddd, J=12.4, 8.8, 2.6Hz, 3H), 7.10-7.01 (m, 6H), 6.86 (ddd, J=9.0, 3.0, 1.2Hz, 3H), 4.84-4.75 (m, 3H), 4.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.61 (dd, J=11.0, 2.3Hz, 2H), 4.49 (s, 6H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.08 (d, J=16.8Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.95 (d, J=16.8Hz, 1H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.30 (s, 12H), 2.29 (s, 6H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 553 (M+H)⁺。

[1185] 实施例94: (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物193)

[1186] 于冰浴中向实施例92的产物(0.020g, 0.035mmol)于CH₂Cl₂(0.35mL)中的溶液中添加三溴化硼(0.07mL, 0.07mmol, 1M于CH₂Cl₂中)。于冰浴中使反应混合物升温至环境温度持续2小时并且接着使其在水(1mL)与CH₂Cl₂(3mL)之间分配,并且分离各层。用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取水层,并且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL, 3:1)稀释残余物并通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,产生标题化合物(0.005g, 0.009mmol, 27%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 4.87 (t, J=1.6Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.57 (dd, J=6.8, 3.0Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.83 (d, J=16.6Hz, 1H), 3.72 (d, J=16.6Hz, 1H), 3.29 (dd, J=12.3, 6.8Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.67 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 534 (M+H)⁺。

[1187] 实施例95: [(2R)-6-氯-2-((3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯(化合物194)

[1188] 实施例95A: (S)-4-氯-2-((3-氯-2-羟基丙基)氨基)苯酚

[1189] 向2-氨基-4-氯苯酚(25g, 174mmol)于乙醇(250mL)和水(2.5mL)中的溶液中添加(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷(16.1g, 174mmol), 并且将溶液在60°C下搅拌12小时。接着将反应混合物浓缩, 并且在硅胶(乙酸乙酯/石油醚1:5)上对粗残余物进行色谱分离, 得到标题化合物(80g, 305mmol, 73%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 3.19-3.39 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.62-6.66 (m, 1H)。

[1190] 实施例95B: (R)-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)甲醇

[1191] 向实施例95A(40g, 152mmol)于乙醇(400mL)中的溶液中添加K₂CO₃(12.6g, 91mmol), 并且将溶液在90°C下搅拌12小时。过滤反应溶液并减压浓缩。用水(1000mL)稀释混合物并用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。在硅胶(乙酸乙酯/石油醚, 1:4)上对残余物进行色谱分离, 得到标题化合物(30g, 135mmol, 89%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 3.28-3.42 (m, 2H) 3.84 (qd, J=11.72, 4.96Hz, 2H) 4.18-4.25 (m, 1H) 6.58-6.64 (m, 2H) 6.71-6.75 (m, 1H) 6.73 (d, J=8.60Hz, 1H)。

[1192] 实施例95C: (R)-2-(((叔丁氧基羰基)氧基)甲基)-6-氯-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯

[1193] 向实施例95B(16g, 72mmol)于二氯甲烷(160mL)中的溶液中添加三乙胺(25.1mL, 180mmol)、二碳酸二叔丁酯(67mL, 289mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(0.88g, 7.2mmol)。将溶液在20°C下搅拌2小时。接着将水(500mL)添加至混合物, 并用二氯甲烷(2×500mL)萃取水性混合物。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法, 利用石油醚:乙酸乙酯(10:1)进行洗脱来纯化残余物, 得到标题化合物(40g, 90mmol, 62%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO, d₆) δppm 1.42 (s, 9H) 3.07 (br dd, J=11.25, 7.28Hz, 1H) 4.11-4.29 (m, 3H) 6.12 (br s, 1H) 6.41-6.53 (m, 1H) 6.60 (br d, J=2.20Hz, 1H) 6.67 (br d, J=8.38Hz, 1H)。

[1194] 实施例95D: (R)-6-氯-2-(羟基甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯

[1195] 在20°C下向实施例95C(36g, 81mmol)于甲醇(360mL)和四氢呋喃(360mL)中的溶液中添加NaOH(6.48g, 162mmol)于水(360mL)中的溶液, 并且将混合物在20°C下搅拌12小时。浓缩所述混合物并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物(20g, 60mmol, 67%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.56 (s, 9H) 3.57 (dd, J=13.69, 7.83Hz, 1H) 3.81 (br d, J=3.91Hz, 2H) 4.07 (dd, J=13.69, 2.45Hz, 1H) 4.25 (dtd, J=7.58, 5.01, 5.01, 2.93Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.31Hz, 1H) 6.94-6.98 (m, 1H) 7.80 (br s, 1H)。

[1196] 实施例95E: (R)-4-(叔丁氧基羰基)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸

[1197] 向实施例95D(16g, 48mmol)于二氯甲烷(160mL)中的溶液中添加0°C的N-甲基吗啉-N-氧化物(NMO, 33.8g, 288mmol)和0°C的四丙基过钨酸铵(TPAP, 3.38g, 9.61mmol)。将溶

液在20℃下搅拌2小时并且接着浓缩。通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%甲醇梯度)纯化残余物, 得到标题化合物(20g, 57mmol, 90%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.50-1.55(m, 9H) 3.87(dd, J=13.89, 3.31Hz, 1H) 4.29(dd, J=13.78, 4.74Hz, 1H) 4.87-4.92(m, 1H) 6.89-6.96(m, 1H) 6.97-7.03(m, 1H) 7.77(br s, 1H) 8.02(br s, 2H)。

[1198] 实施例95F: (R)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸盐酸盐

[1199] 在0℃下向实施例95E(10g, 29mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加HCl(28.7mL, 115mmol, 4摩尔浓度于乙酸乙酯中)。将溶液在20℃下搅拌12小时, 并且接着通过抽吸过滤收集固体并干燥, 得到标题化合物(13.1g, 57.8mmol, 101%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.34-3.44(m, 2H) 4.82(t, J=3.75Hz, 1H) 6.50(dd, J=8.49, 2.54Hz, 1H) 6.58(d, J=2.43Hz, 1H) 6.71(d, J=8.38Hz, 1H); MS(ESI⁻) m/z 212(M-H)⁻。

[1200] 实施例95G: ((S)-4-((R)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酰胺基)-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1201] 在实施例14中所阐述的方法中用实施例95F代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸并用85C代替实施例23B得到标题化合物。MS(ESI⁺) m/z 452(M+H)⁺。

[1202] 实施例95H: (R)-N-((S)-4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

[1203] 在实施例71B中所阐述的方法中用实施例95G代替实施例71A不经纯化得到标题化合物。MS(ESI⁺) m/z 352(M+H)⁺。

[1204] 实施例95I: (2R)-6-氯-N-((3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[1205] 在实施例14中所阐述的方法中用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸并用实施例95H代替实施例23B得到标题化合物。MS(ESI⁺) m/z 538(M+H)⁺。

[1206] 实施例95J: [(2R)-6-氯-2-((3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸叔丁酯


[1207] 实施例36中所阐述的方法在以下修改下得到标题化合物: (1)用溴乙酸叔丁酯代替2-溴乙醇, (2)用实施例95I代替实施例14的产物, (3)搅拌2天而非5天, 以及(4)添加NaI(0.5当量)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.48(t, J=9.0Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.05(dd, J=11.5, 2.9Hz, 1H), 6.82(d, J=8.4Hz, 2H), 6.63-6.53(m, 2H), 5.08(m, 1H), 4.46(m, 3H), 4.15(d, J=18.3Hz, 1H), 4.05(m, 1H), 1.93(m, 2H), 1.80(m, 7H), 1.38(s, 9H); MS(ESI⁺) m/z 596(M-C(O)OC(CH₃)₃+H)⁺。

[1208] 实施例96: (2S,4S)-6-氯-N-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物195)

[1209] 通过手性SFC(超临界流体色谱), 使用Whe1k-**®**1柱, 利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为120巴)来纯化实施例91, 得到标题化合物(从柱洗脱出的第一对映异构体, 0.011g, 0.022mmol, 29%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.50(t, J=8.9Hz, 1H), 7.38(dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.20(ddd, J=8.7, 2.7, 0.6Hz, 1H), 7.08(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.92-6.82(m, 2H),

5.70 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.81 (dt, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 4.60 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.3Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.76-1.63 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 477 (M-H₂O+H)⁺.


[1210] 实施例97: (2R, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物196)

[1211] 通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用Whe1k-1柱, 利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱 (其中流速为80g/分钟并且背压为120巴) 来纯化实施例91, 得到标题化合物 (从柱洗脱出的第四对映异构体, 0.017g, 0.010mmol, 45%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.8, 1.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 5.70 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.80 (dt, J=11.4, 6.0Hz, 1H), 4.59 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (td, J=12.5, 10.8Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 477 (M-H₂O+H)⁺.

[1212] 实施例97的替代合成: (2R, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物196)

[1213] 在0℃下向实施例124的产物 (28mg, 0.057mmol) 于甲醇 (1mL) 中的悬浮液中添加硼氢化钠 (4.29mg, 0.114mmol)。接着将冰浴移除, 并且经10分钟使反应混合物缓慢升温至环境温度。在环境温度下搅拌10分钟后, 添加饱和NH₄Cl水溶液 (0.2mL), 并且将所得溶液搅拌5分钟并且接着使其在乙酸乙酯 (2×10mL) 与水 (10mL) 之间分配。使合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中, 经由玻璃微纤维玻料过滤, 并通过制备型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5μm柱, 50×100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯化, 得到标题化合物 (26mg, 0.052mmol, 92%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.6, 1.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.59 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.75-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 477 (M-H₂O+H)⁺.

[1214] 实施例98: (2R, 4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物197)

[1215] 通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用Whe1k-1柱, 利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱 (其中流速为80g/分钟并且背压为120巴) 来纯化实施例91, 得到标题化合物 (从柱洗脱出的第三对映异构体, 0.003g, 0.006mmol, 8%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.61 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.58 (q, J=4.0Hz, 1H), 4.55 (dd, J=10.9, 2.7Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.09 (ddd, J=13.9, 3.9, 2.8Hz, 1H), 1.89 (ddd, J=14.3, 11.0, 3.7Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 477 (M-H₂O+H)⁺.

[1216] 实施例99: (2S, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]

戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物198)

[1217] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用WheIk- OR 1柱,利用于 CO_2 中的40% CH_3OH 和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为120巴)来纯化实施例91,得到标题化合物(从柱洗脱出的第二对映异构体,0.002g,0.004mmol,5%产率)。这种标题化合物含有实施例96作为非对映异构体混合物中的主要产物(dr 5:1,实施例96:99)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6 , dr 5:1) δ_{ppm} 8.74(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.68(s, 0.2H), 7.50(t, J=8.9Hz, 1H), 7.38(d, J=2.2Hz, 0.2H), 7.31(d, J=2.7Hz, 1H), 7.25(dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.7, 2.6Hz, 0.2H), 7.08(dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.91(dd, J=18.7, 8.3Hz, 1H), 6.89-6.82(m, 1H), 5.70(d, J=6.3Hz, 0.2H), 5.61(d, J=4.7Hz, 1H), 4.80(dt, J=11.5, 6.2Hz, 0.2H), 4.59-4.52(m, 2H), 4.48(s, 2H), 2.28(d, J=1.9Hz, 6H), 2.09(dt, J=13.8, 3.4Hz, 1H), 1.89(ddd, J=14.1, 10.9, 3.7Hz, 1H); MS(ESI^+) m/z 477(M- $\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ 。

[1218] 实施例99的替代合成:(2S, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]}二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物198)

[1219] 向实施例270N(18mg, 0.080mmol)、实施例23B(23mg, 0.080mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.098mL, 0.560mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物中添加1-丙烷膦酸酐(50%于N,N-二甲基甲酰胺中)(0.054mL, 0.092mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。使所述混合物在水(10mL)与二氯甲烷($2\times 10\text{mL}$)之间分配,并且使合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过HPLC[Waters XBridgeTM C18 5 μm OBD柱, $30\times 100\text{mm}$, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化粗产物,得到标题化合物(33mg, 0.067mmol, 83%产率)。 ^1H NMR(DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.73(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.50(t, J=8.9Hz, 1H), 7.31(d, J=2.6Hz, 1H), 7.25(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.08(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.93(d, J=8.7Hz, 1H), 6.85(ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.60(d, J=4.6Hz, 1H), 4.61-4.53(m, 2H), 4.48(s, 2H), 2.28(d, J=1.9Hz, 6H), 2.12-2.05(m, 1H), 1.89(ddd, J=14.2, 11.0, 3.7Hz, 1H); MS(APCI) m/z 495(M+H) $^+$ 。

[1220] 实施例100:6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]}-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物199)

[1221] 实施例100A:(2S)-4-(6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺基)-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1222] 在实施例14中所阐述的方法中用6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸并用实施例85C代替实施例23B得到标题化合物。MS(ESI^+) m/z 465(M+H) $^+$ 。

[1223] 实施例100B:N-((S)-4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺

[1224] 在实施例71B中所阐述的方法中用实施例100A代替实施例71A不经纯化得到标题化合物。MS(ESI^+) m/z 365(M+H) $^+$ 。

[1225] 实施例100C:6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]}-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物199C)

[1226] 在实施例14中所阐述的方法中用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸代替6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酸并用实施例100B代替实施例23B得到标题化合物。 ^1H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.72 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.48 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=11.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.82 (ddd, $J=9.0, 3.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.04 (dd, $J=8.2, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (dd, $J=9.6, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.22 (ddt, $J=12.4, 9.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 552 (M+H)⁺。

[1227] 实施例100D: 6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1228] 在实施例89中所阐述的方法中去除2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺,用实施例100C代替实施例87并通过制备型HPLC[Waters XBridgeTM C18 5 μm OBD柱, 30 \times 100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , dr顺式:反式=5:1) δ_{ppm} 7.48 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=2.7, 1.0\text{Hz}$, 5H), 7.35-7.32 (m, 5H), 7.30 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 6H), 7.22 (dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (ddd, $J=8.7, 2.7, 0.7\text{Hz}$, 5H), 7.06 (dd, $J=11.4, 2.9\text{Hz}$, 6H), 6.91 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 5H), 6.83 (ddd, $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$, 7H), 5.66 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 5H), 5.58 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 5.08 (dd, $J=4.9, 2.1\text{Hz}$, 6H), 4.77 (dt, $J=11.7, 6.1\text{Hz}$, 5H), 4.55 (dd, $J=11.8, 2.2\text{Hz}$, 7H), 4.47 (s, 11H), 4.09-4.02 (m, 6H), 2.34-2.22 (m, 12H), 2.12-2.00 (m, 3H), 2.07 (s, 4H), 2.04-1.89 (m, 11H), 1.86 (dd, $J=10.6, 2.7\text{Hz}$, 4H), 1.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 29H), 1.80-1.66 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 535 (M-H₂O+H)⁺。

[1229] 实施例101: N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物200)

[1230] 向来自实施例27A的产物(91mg, 0.20mmol)和6-氟色烷-2-甲酸(39.2mg, 0.20mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物中添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(76mg, 0.20mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.14mL, 0.80mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。添加水,并通过C18 HPLC,使用于水(含有0.1%三氟乙酸)中的5-95%乙腈溶剂梯度纯化所述混合物,得到标题化合物(90mg, 0.17mmol, 86%)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.70 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.49 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 6.54 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.69 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45 (dd, $J=7.9, 2.9\text{Hz}$, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.24 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); MS (ESI⁺) m/z 524 (M+H)⁺。

[1231] 实施例102: (2S)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物201)

[1232] 通过手性SFC[Whe1k- O ®1 (S,S)柱],使用于CO₂中的40%甲醇作为洗脱液来纯化来自实施例101的产物(60mg, 0.115mmol)。标题化合物是待洗脱的2种立体异构体中的第一种(30mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=10, 3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 5.16 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.65-1.96 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 521 (M+H)⁺。

[1233] 实施例103: (2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环

[2.2.2] 辛-1-基}-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物202)

[1234] 通过手性SFC[WheIk- O ®1 (S,S) 柱], 使用于 CO_2 中的40%甲醇作为洗脱液来纯化来自实施例101的产物(60mg, 0.115mmol)。标题化合物是待洗脱的2种立体异构体中的第二种(29mg)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=10, 3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.19 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.65-1.96 (m, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 521 (M+H) $^+$ 。

[1235] 实施例104: 6-氯-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物203)

[1236] 标题化合物是使用针对实施例101所阐述的程序, 用6-氯色烷-2-甲酸代替6-氟色烷-2-甲酸来制备。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.02 (dd, $J=10, 3\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (br d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.65-1.96 (m, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 537 (M+H) $^+$ 。

[1237] 实施例105: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物204)

[1238] 向来自实施例23B的产物(0.150g, 0.376mmol)和6-氯色烷-2-甲酸(0.100g, 0.470mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物中添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(0.150g, 0.395mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.26mL, 1.51mmol), 并且将所得混合物在室温下搅拌16小时。使此混合物在饱和碳酸氢钠水溶液与二氯甲烷之间分配, 并且使有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。在C18 HPLC上使用于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%梯度的乙腈溶剂梯度纯化残余物, 得到标题化合物(60mg, 0.125mmol, 33%产率)。 ^1H NMR(501MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.48 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.06 (dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 3H), 2.83-2.59 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 479 (M+H) $^+$ 。

[1239] 实施例106: (2S,4S)-7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物205)

[1240] 通过手性SFC(超临界流体色谱), 使用WheIk-0 (S,S) 柱, 利用于 CO_2 中的100% CH_3OH 进行洗脱(其中流速为70g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例147, 得到标题化合物(从柱洗脱出的第二对映异构体, 0.046g, 0.090mmol, 53%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例107的对映异构体)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.50 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=9.8, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.86 (ddd, $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.76 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.79 (dt, $J=11.5, 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.63 (dd, $J=11.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.36 (ddd, $J=13.0, 5.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.74-1.61 (m, 1H); MS (APCI $^+$) m/z 495 (M-H $_2\text{O}$ +H) $^+$ 。

[1241] 实施例107: (2R,4R)-7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物206)

[1242] 通过手性SFC(超临界流体色谱), 使用WheIk-0 (S,S) 柱, 利用于 CO_2 中的100% CH_3OH

进行洗脱(其中流速为70g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例147,得到标题化合物(从柱洗脱出的第一对映异构体,0.048g,0.094mmol,55%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例106的对映异构体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) d 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.9, 0.9Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 3.0, 1.2Hz, 1H), 5.78 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.79 (dt, J=11.4, 6.0Hz, 1H), 4.63 (dd, J=11.9, 2.4Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.73-1.62 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺。

[1243] 实施例108: (2R, 4R) -N- {3- [2- (3, 4-二氯苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6, 7-二氟-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物207)

[1244] 实施例108A: N- (3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基) -2- (3, 4-二氯苯氧基) 乙酰胺

[1245] 在实施例23A至实施例23B中所阐述的反应和纯化条件下用2- (3, 4-二氯苯氧基) 乙酸代替2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酸得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 301 (M+H)⁺。

[1246] 实施例108B: (E) -4- (4, 5-二氟-2-羟基苯基) -4-氧代丁-2-烯酸

[1247] 将马来酸酐 (1.90g, 19.4mmol) 和氯化铝 (5.17g, 38.7mmol) 添加至二氯乙烷 (20mL) 并在50°C下搅拌2分钟。经2分钟的时段滴加3, 4-二氟茴香醚 (2.0mL, 16.9mmol)。将所得反应混合物在50°C下搅拌5小时并且接着在环境温度下搅拌18小时, 并且倾倒至浓HCl (11.6M, 20mL) 与冰 (约100g) 的混合物中。当冰全部融化时并且在混合物仍冷时, 经由纸过滤收集沉淀物并在真空烘箱中干燥, 得到标题化合物 (1.54g, 6.75mmol, 40%产率)。MS (APCI⁺) m/z 301 (M+H)⁺。

[1248] 实施例108C: 6, 7-二氟-4-氧代色烷-2-甲酸

[1249] 将实施例108B的产物 (340mg, 1.49mmol) 悬浮于水 (7.45mL) 中并在环境温度下搅拌。经2分钟的时段滴加NaOH水溶液 (1.0M, 1.64mL)。将所得反应混合物加热至100°C并搅拌2分钟, 并且接着经15分钟的时段使其冷却至环境温度。滴加HCl水溶液 (6M) 以将pH调整至约1。使所得乳状溶液在二氯甲烷 (2×30mL) 与水 (10mL) 之间分配, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型HPLC [YMC TriArtTM C18 Hybrid 5μm柱, 50×100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液 (0.1%三氟乙酸) 中的0-100%乙腈梯度] 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.2g, 0.88mmol, 59%产率)。MS (APCI⁻) m/z 227 (M-H)⁻。

[1250] 实施例108D: (R) -6, 7-二氟-4-氧代色烷-2-甲酸

[1251] 通过制备型手性HPLC [Daicel CHIRALPAK[®] AD-H 5μm柱, 20×250mm, 流速6mL/分钟, 于庚烷中的80%乙醇和0.1%三氟乙酸 (等度梯度)] 纯化实施例108C的产物, 得到作为较早洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (ESI⁻) m/z 227 (M-H)⁻。

[1252] 实施例108E: (2R) -N- {3- [2- (3, 4-二氯苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6, 7-二氟-4-氧代-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物207E)

[1253] 将六氟磷酸1- [双 (二甲基氨基) 亚甲基] -1H-1, 2, 3-三唑并 [4, 5-b] 吡啶鎓3-氧化物 (HATU, 20mg, 0.053mmol) 添加至实施例108D的产物 (10mg, 0.044mmol)、实施例108A的产物 (13.2mg, 0.044mmol) 和三乙胺 (0.012mL, 0.088mmol) 于N, N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 中的溶液中。将所得反应混合物在环境温度下搅拌1小时。添加水 (0.3mL)。经由玻璃微纤维玻料过滤所得溶液并通过制备型HPLC [Waters XBridgeTM C18 5μm柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度]

进行纯化,得到标题化合物(19mg,0.038mmol,85%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.69 (dd, J=10.3, 9.1Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.98 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 5.11 (dd, J=7.5, 6.6Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 511 (M+H)⁺。

[1254] 实施例108F: (2R, 4R) -N- {3- [2- (3, 4-二氯苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6, 7-二氟-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1255] 将实施例108E的产物(19mg, 0.037mmol) 与CH₃OH (1.0mL) 组合并在环境温度下搅拌。添加硼氢化钠(5.6mg, 0.15mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后, 添加饱和NH₄Cl溶液(0.2mL), 并且将反应混合物搅拌10分钟并且接着使其在二氯甲烷(2×5mL) 与饱和碳酸氢钠(5mL) 之间分配。将有机相合并, 经硫酸钠干燥, 并减压浓缩。通过制备型HPLC [YMC TriArtTM C18 Hybrid 5μm柱, 50×100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 纯化残余物, 得到标题化合物(19mg, 0.037mmol, 100%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=11.4, 9.3, 1.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.9, 7.0Hz, 1H), 5.70 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.77 (dt, J=11.4, 5.8Hz, 1H), 4.62 (dd, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=13.0, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.75-1.61 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺。

[1256] 实施例109: (2S, 4S) -N- {3- [2- (3, 4-二氯苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6, 7-二氟-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物208)

[1257] 实施例109A: (S) -6, 7-二氟-4-氧代色烷-2-甲酸

[1258] 通过制备型手性HPLC [Regis[®] Technologies, Inc. CHIRALPAK[®] AD-H 5μm柱, 20×250mm, 流速6mL/分钟, 于庚烷中的80%乙醇和0.1%三氟乙酸(等度梯度)] 纯化实施例108C的产物, 得到作为稍后洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (ESI⁻) m/z 227 (M-H)⁻; 比旋光度 [α]_D = +42.6° (c 0.27, CH₃OH, 20°C)。

[1259] 实施例109B: (2S, 4S) -N- {3- [2- (3, 4-二氯苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6, 7-二氟-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1260] 在实施例108E至实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例109A的产物代替实施例108D的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=11.4, 9.2, 1.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.8, 7.0Hz, 1H), 5.72 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.62 (dd, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=13.0, 5.8, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (ddd, J=12.9, 12.0, 10.6Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺。

[1261] 实施例110: 6-氯-N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -4- {[(1s, 3s) -3-羟基环丁基] 氨基} -3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物209)

[1262] 在实施例89中所阐述的方法中用(1s, 3s) -3-氨基环丁-1-醇盐酸盐代替2-((三甲基硅烷基) 氧基) 乙胺并且使用制备型HPLC [Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯化, 得到作为主要产物的标题化合物(55%产率), 以及实施例

91和实施例241的产物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆, dr 1:1) δppm 8.72 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 2H), 6.93-6.83 (m, 4H), 4.90 (dd, J=5.9, 4.7Hz, 2H), 4.63 (dd, J=11.1, 2.6Hz, 1H), 4.51 (dd, J=11.1, 2.5Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.86 (s, 1H), 3.75 (dh, J=20.9, 7.2Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 2.76 (d, J=19.3Hz, 2H), 2.51 2.38 (m, 2H), 2.32 (ddd, J=13.1, 5.4, 2.5Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.10 (dt, J=13.7, 2.9Hz, 1H), 1.76-1.53 (m, 6H); MS (APCI⁺) m/z 564 (M+H)⁺。

[1263] 实施例111:1- {[6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基)酰基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基}氨基}环丙烷-1-甲酸(化合物210)

[1264] 在实施例89中所阐述的方法中用1-氨基环丙烷甲酸代替2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺得到作为主要产物的标题化合物(51%产率),以及实施例91的产物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆, dr 1:1) δppm 8.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.39 (ddd, J=18.0, 8.8, 2.6Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 5H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.1Hz, 2H), 5.17 (dd, J=10.7, 6.3Hz, 1H), 4.87 (t, J=3.8Hz, 1H), 4.74 (dd, J=11.8, 2.6Hz, 1H), 4.66 (dd, J=11.1, 2.2Hz, 1H), 4.49 (d, J=1.2Hz, 4H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.03 (dt, J=13.0, 11.0Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 3H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.33 (dddd, J=10.1, 7.1, 4.8, 2.1Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 578 (M+H)⁺。

[1265] 实施例112: [(2S)-6-氯-2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基)酰基)-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-基]乙酸甲酯(化合物211)

[1266] 向实施例4的产物(0.100g, 0.208mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.086g, 0.63mmol)、碘化钠(0.016g, 0.10mmol)和溴乙酸甲酯(0.02mL, 0.2mmol)。将这种反应混合物在75°C下搅拌过夜,并且尽管转化不完全,但仍将其浓缩并通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物(0.015g, 0.027mmol, 13%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (d, J=9.6Hz, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.54 (dd, J=8.0, 2.9Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.33 (d, J=18.4Hz, 1H), 4.20 (d, J=18.3Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (dd, J=12.1, 2.9Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.27 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 553 (M+H)⁺。

[1267] 实施例113:6-氯-N-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(3,3-二氟环丁基)氨基])-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物212)

[1268] 在实施例89中所阐述的方法中用3,3-二氟环丁胺盐酸盐代替2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺得到作为主要产物的标题化合物(72%产率),以及实施例91和实施例241的产物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, dr 1.5:1) δppm 8.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (d, J=4.0Hz, 2H), 7.75 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.44 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 2H), 4.81 (dd, J=10.7, 6.4Hz, 1H), 4.72 (dd, J=12.2, 2.6Hz, 1H), 4.58 (dd, J=11.4, 2.2Hz, 1H), 4.49 (d, J=1.8Hz, 4H), 4.02 (qd, J=8.2, 5.5Hz, 2H), 3.19-2.94

(m, 2H), 2.63 (ddd, J=13.1, 6.3, 2.3Hz, 1H), 2.56 (dt, J=15.3, 2.8Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.30 (s, 4H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.96 (dt, J=13.0, 11.1Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 585 (M+H)⁺。

[1269] 实施例114: N-{3-[(6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物213)

[1270] 实施例114A: (3-(6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1271] 将6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸(Princeton, 1.314g, 5.80mmol)、(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(Combi-Blocks, 1.15g, 5.80mmol)和三乙胺(1.62mL)与N,N-二甲基甲酰胺(20mL)组合并在环境温度下搅拌。经1分钟逐份添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 2.43g, 6.38mmol)。将所得混合物悬浮液在环境温度下搅拌1小时。将水(100mL)添加至所得浓稠混合物并搅拌10分钟。在滤纸上收集沉淀物,并用更多的水(2×10mL)洗涤滤饼并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(2.3g, 5.65mmol, 97%产率)。MS (APCI⁻) (m/z 405 (M-H)⁻。

[1272] 实施例114B: (3-((2R,4R)-6-氯-4-羟基色烷-2-甲酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1273] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例114A的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.19 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.68 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.79 (dt, J=11.3, 5.6Hz, 1H), 4.57 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 2.33 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.3Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.37 (br s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 391 (M-H₂O+H)⁺。

[1274] 实施例114C: N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-6-氯-4-羟基色烷-2-甲酰胺三氟乙酸

[1275] 在环境温度下将实施例114B的产物(200mg, 0.489mmol)于二氯甲烷(3mL)中搅拌。一次性添加三氟乙酸(3mL)。搅拌6小时后,将反应混合物减压浓缩,得到标题化合物(0.27g, 0.50mmol, 103%产率)。MS (APCI⁺) (m/z 309 (M+H)⁺。

[1276] 实施例114D: N-{3-[(6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[1277] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例114C的产物代替实施例108A的产物并用5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸(PharmaBlock)代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (约60:40顺式和反式的混合物) δppm 9.58 (s, 1H), 9.22 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.96 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.78-8.64 (m, 1H), 7.40-7.02 (m, 3H), 6.94-6.81 (m, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 2.39-1.83 (m, 7H), 1.73-1.61 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 391 (M-H₂O+H)⁺。

[1278] 实施例115: N-{(3S)-4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺(化合物214)

[1279] 实施例115A: 2,2-二甲氧基乙醛肟

[1280] 在20℃下向盐酸羟胺(2.0g, 28.8mmol)于水(20mL)中的溶液中添加NaHCO₃

(3.87g, 46.1mmol) 于水 (20mL) 中的溶液, 接着在20℃下添加2,2-二甲氧基乙醛 (5g, 28.8mmol) 于2-甲氧基-2-甲基丙烷 (30mL) 中的溶液, 并且将所得溶液在20℃下搅拌12小时。用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取混合物, 并且使合并的有机部分经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (3.5g, 26.4, 92%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.71 (s, 1H), 7.37 (d, J=5.26Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.26Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 6H)。

[1281] 实施例115B:N-羟基-2,2-二甲氧基亚氨代乙酰氯

[1282] 在0℃下向实施例115A的产物 (3.5g, 26.4mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺 (NCS, 4.24g, 31.7mmol)。接着在搅拌下经16小时使反应混合物升温至20℃。用水 (150mL) 稀释反应混合物并用CH₂Cl₂ (3×200mL) 萃取。将合并的有机部分用盐水 (3×200mL) 洗涤, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (3.3g, 19.3mmol, 73%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.58 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.42 (s, 6H)。

[1283] 实施例115C:3-(二甲氧基甲基)异噁唑-5-甲酸甲酯

[1284] 在5℃下向丙炔酸甲酯 (3.15g, 37.5mmol) 于甲苯 (100mL) 中的溶液中添加实施例115B的产物 (3.2g, 18.75mmol)。接着在5℃下滴加N,N-二异丙基乙胺 (3.60mL, 20.6mmol), 并且使混合物升温至环境温度并搅拌12小时。用水 (100mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。使合并的有机部分经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚和乙酸乙酯 (100:1至50:1)) 纯化残余物, 得到标题化合物 (2.2g, 10.4mmol, 55%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.01 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.43 (s, 6H)。

[1285] 实施例115D:3-甲酰基异噁唑-5-甲酸甲酯

[1286] 将实施例115C的产物 (2.1g, 9.92mmol) 于三氟乙酸 (30mL) 和水 (3mL) 中的混合物在20℃下搅拌12小时。用水 (100mL) 稀释所述混合物并用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取。将合并的有机部分用饱和NaHCO₃水溶液洗涤 (小心地), 用盐水 (100mL) 洗涤并且经无水Na₂SO₄干燥。过滤混合物并且将滤液减压浓缩, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 9.98-10.23 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (s, 2H)。

[1287] 实施例115E:3-(二氟甲基)异噁唑-5-甲酸甲酯

[1288] 在-40℃下在N₂下向实施例115D的产物 (1.05g, 6.43mmol) 于CH₂Cl₂ (50mL) 中的溶液中添加二乙基氨基三氟化硫 (DAST, 1.7mL, 12.9mmol), 并且使所得溶液升温至20℃并搅拌12小时。利用饱和NaHCO₃水溶液使反应淬灭, 并且分离各层。将有机部分用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到标题化合物 (1.0g, 5.1mmol, 79%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.15 (s, 1H), 6.66-6.99 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 3H)。

[1289] 实施例115F:3-(二氟甲基)异噁唑-5-甲酸

[1290] 在0℃下向实施例115E的产物 (0.95g, 4.8mmol) 于四氢呋喃 (20mL)、甲醇 (5mL) 和水 (5mL) 中的溶液中添加LiOH (0.23g, 9.7mmol), 并且将所得溶液在20℃下搅拌2小时。将材料减压浓缩, 并用水 (20mL) 稀释残余物并用CH₂Cl₂ (50mL) 萃取。通过添加HCl水溶液 (0.5M) 使水层调整至pH=1, 并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取所得混合物。将乙酸乙酯萃取物合并, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到标题化合物 (0.73g, 4.4mmol, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.50 (s, 1H), 7.18-7.47 (m, 1H)。

[1291] 实施例115G:N-[(3S)-4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-

噁唑-5-甲酰胺盐酸盐

[1292] 实施例1B中所阐述的反应和纯化条件[用实施例115F的产物代替2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸、用六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU)代替六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉基-碳鎓(COMU)并用实施例85C的产物代替实施例1A的产物],之后是实施例1C中所阐述的后续反应和纯化条件(用于二噁烷中的4N HCl代替三氟乙酸)得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 302 (M+H)⁺。

[1293] 实施例115H:N-{(3S)-4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺

[1294] 在实施例114A中所阐述的反应和纯化条件下用实施例115G的产物代替(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.30-8.28 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.48-7.26 (m, 3H), 7.17-7.09 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.11-3.96 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.32 (ddd, J=12.5, 9.4, 2.3Hz, 1H), 2.07-1.69 (m, 9H); MS (ESI⁺) (m/z 510 (M+H)⁺。

[1295] 实施例116:N-[(3S)-4-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺(化合物215)

[1296] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例115H的产物代替实施例108E的产物得到作为在HPLC纯化期间较早洗脱的非对映异构体的标题化合物。任意指定立体化学。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.34 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.70 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.20 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.61 (dd, J=11.4, 2.4Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 8H), 1.73 (ddd, J=13.1, 11.5, 10.4Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 510 (M-H)⁻。

[1297] 实施例117:N-[(3S)-4-[(2S,4S)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺(化合物216)

[1298] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例115H的产物代替实施例108E的产物得到作为在HPLC纯化期间稍后洗脱的非对映异构体的标题化合物。任意指定立体化学。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.34 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.33 (t, J=53.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.80 (dd, J=10.4, 5.8Hz, 1H), 4.61 (dd, J=11.5, 2.4Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.7, 3.3Hz, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 8H), 1.80-1.71 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 510 (M-H)⁻。

[1299] 实施例118:N-{3-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物217)

[1300] 标题化合物是使用上文所阐述的方法来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.62 (s, 1H), 9.24 (d, J=1.4Hz, 1H), 9.00-8.97 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.20 (t, J=54.0Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.11 (t, J=7.1Hz, 1H), 2.97 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 463 (M+H)⁺。

[1301] 实施例119:N-(3-{[外消旋-(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物218)

[1302] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例118的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 9.62 (s, 1H), 9.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.21 (t, J=54.0Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.81 (dd, J=10.7, 6.0Hz, 1H), 4.61 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.71 (ddd, J=12.9, 12.1, 10.8Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 463 (M-H)⁻。

[1303] 实施例120:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(甲磺酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物219)

[1304] 向实施例206的产物(0.043g, 0.088mmol)于二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中添加三乙胺(0.015mL, 0.11mmol)和甲磺酰氯(8.9μL, 0.092mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌2.5小时,用水(1mL)稀释,用二氯甲烷(3mL×3)萃取并浓缩。通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)纯化残余物,得到呈非对映异构体混合物(dr 1:1)的标题化合物(20mg, 0.035mmol, 40%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, dr 1:1) δppm 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.50 (td, J=8.9, 1.0Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.26 (ddd, J=16.1, 8.8, 2.7Hz, 2H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 2H), 6.93 (dd, J=15.4, 8.8Hz, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 2H), 4.74 (ddd, J=11.3, 8.8, 5.8Hz, 1H), 4.69-4.50 (m, 3H), 4.48 (d, J=1.4Hz, 4H), 3.10 (s, 6H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.82 (dt, J=13.2, 11.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 572 (M+H)⁺。

[1305] 实施例121:4-乙酰胺基-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物220)

[1306] 向实施例206的产物(0.038g, 0.076mmol)于二氯甲烷(0.43mL)中的溶液中添加三乙胺(0.013mL, 0.092mmol)和乙酰氯(5.7μL, 0.080mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌3.5小时,用水(1mL)稀释,用二氯甲烷(3mL×3)萃取并浓缩。通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)纯化残余物,得到呈非对映异构体混合物(dr 1:1)的标题化合物(10mg, 0.019mmol, 24%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆, dr 1:1) δppm 8.74 (s, 1H), 8.74-8.71 (m, 3H), 8.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.49 (td, J=8.9, 1.3Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.94 (dd, J=16.6, 8.8Hz, 2H), 6.86 (ddt, J=9.0, 2.8, 1.3Hz, 2H), 5.15 (ddd, J=11.2, 8.8, 6.0Hz, 1H), 4.91 (dt, J=8.5, 4.6Hz, 1H), 4.67 (dd, J=11.7, 2.2Hz, 1H), 4.54 (dd, J=9.9, 3.0Hz, 1H), 4.48 (d, J=2.1Hz, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.08 (ddd, J=14.0, 4.6, 3.1Hz, 1H), 1.97 (ddd, J=14.2, 9.9, 4.9Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.75 (dt, J=13.2, 11.6Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 536 (M+H)⁺。

[1307] 实施例122:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物221)

[1308] 向实施例23B的产物(0.085g, 0.30mmol)和6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(0.078g, 0.31mmol, Valencia, ME等人, Eur. J. Med. Chem., 2018, 156, 534-553.)于N,N-二

甲基甲酰胺(1.7mL)中的混合物中添加三乙胺(0.17mL,1.2mmol),之后添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,0.13g,0.33mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌16小时。接着用水(0.5mL)稀释反应混合物,过滤,并通过制备型HPLC(Phenomenex®Luna®C18(2)10 μ m 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)进行纯化,得到标题化合物(0.065g,0.13mmol,42%产率)。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.61(s,1H),8.79(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.35(s,1H),7.22(s,1H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.87(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.74(s,1H),4.51(s,2H),3.94(s,3H),3.87(s,3H),2.39(s,6H);MS(APCI⁺)m/z 517(M+H)⁺。

[1309] 实施例123:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物222)

[1310] 向实施例214的产物(0.115g,0.242mmol)于甲醇(4.3mL)中的悬浮液中添加硼氢化钠(0.046g,1.211mmol)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌30分钟,接着用水(1mL)和碳酸氢钠(饱和水溶液,1mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。使合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并在加热的N₂下浓缩。通过制备型HPLC(Phenomenex®Luna®C18(2)10 μ m 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到标题化合物(0.025g,0.052mmol,22%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.72(s,1H),8.66(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.45-7.36(m,1H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.76(td,J=8.6,2.6Hz,1H),6.68(dd,J=10.5,2.6Hz,1H),5.57(d,J=6.3Hz,1H),4.77(dt,J=11.3,6.0Hz,1H),4.61(dd,J=11.9,2.4Hz,1H),4.48(s,2H),2.38-2.30(m,1H),2.28(s,6H),1.77-1.64(m,1H);MS(APCI⁺)m/z 461(M-H₂O+H)⁺。

[1311] 实施例124:(2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物223)

[1312] 实施例124A:(R)-6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸

[1313] 通过制备型手性SFC[在Thar 200制备型SFC(SFC-5)系统上使用Daicel

CHIRALPAK®AD-H,30×250mm I.D.,5 μ m柱实施。将柱在38℃下加热,并且设定背压调节器以维持100巴。流动相为于二氧化碳中的40%甲醇,流速为80g/分钟(等度梯度)]纯化6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酸(Princeton),得到作为较早洗脱的洗脱份的标题化合物。MS(ESI⁻)m/z 225(M-H)⁻。

[1314] 实施例124B:(2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1315] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例23B的产物代替实施例108A的产物并用实施例124A的产物代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.94(s,1H),8.72(s,1H),7.68-7.60(m,2H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.21-7.13(m,1H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=8.8,2.8,1.2Hz,1H),5.09(t,J=7.1Hz,1H),4.47(s,2H),2.95(d,J=7.1Hz,2H),2.26(s,6H);MS(ESI⁻)m/z 491(M-H)⁻。

[1316] 实施例125:(2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-

1-基]-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物224)

[1317] 实施例125A: (S)-6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸

[1318] 通过制备型手性SFC[在Thar 200制备型SFC(SFC-5)系统上使用Chiralpak®AD-H, 30×250mm I.D., 5μm柱实施。将柱在38℃下加热, 并且设定背压调节器以维持100巴。流动相为于二氧化碳中的40%甲醇, 流速为80g/分钟(等度梯度)]纯化6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酸(Princeton), 得到作为稍后洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (ESI⁻) m/z 225 (M-H)⁻; 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ (c 0.62, CH₃OH, 20℃)。

[1319] 实施例125B: (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]}二环[1.1.1]戊-1-基]-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1320] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例23B的产物代替实施例108A的产物并用实施例125A的产物代替实施例108D的产物, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.09 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁻) m/z 491 (M-H)⁻。

[1321] 实施例126: (2R)-6-氯-4-氧代-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)]二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物225)

[1322] 实施例126A: N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酰胺

[1323] 在实施例23A至23B中所阐述的反应和纯化条件下用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸(如国际专利公开W02017/193030 A1中所阐述来制备)代替2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 302 (M+H)⁺。

[1324] 实施例126B: (2R)-6-氯-4-氧代-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)]二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1325] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例126A的产物代替实施例108A的产物并用实施例124A的产物代替实施例108D的产物, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.09 (d, J=14.2Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 510 (M+H)⁺。

[1326] 实施例127: (2R, 4R)-6-氯-4-羟基-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)]二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物226)

[1327] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例126的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.69 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.35 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.3Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.76-1.63 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 494 (M-H₂O+H)⁺。

[1328] 实施例128: (2R, 4R)-6-氯-4-羟基-N-(3-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基})二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物227)

[1329] 实施例128A: (R)-(3-(6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺基))二环[1.1.1]戊-1-基)氨基

甲酸叔丁酯

[1330] 在实施例114A中所阐述的反应和纯化条件下用实施例124A的产物代替6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 424 (M+NH₄)⁺。

[1331] 实施例128B: (R)-N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺三氟乙酸

[1332] 在0℃搅拌下,将三氟乙酸(1.0mL)添加至实施例128A的产物(0.32g,0.787mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中。经10分钟使反应混合物缓慢升温至环境温度并且接着继续搅拌2小时。将所得溶液减压浓缩,得到标题化合物(0.6g,0.79mmol,100%产率)。MS (ESI⁺) m/z 307 (M+H)⁺。

[1333] 实施例128C:N,N'-[(2S)-2-羟基二环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺}

[1334] 在环境温度下向2-甲氧基嘧啶-5-醇(6.1g,48.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(13.37g,97mmol)和溴乙酸叔丁酯(8.16mL,55.6mmol)。接着将此悬浮液在65℃下搅拌1.5小时。使反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水层。使合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液减压浓缩,得到呈粗制油状物的2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基)乙酸叔丁酯,其不经进一步纯化即使用。将此粗制物溶解于甲醇(90mL)和水(30.0mL)中,向此混合物中添加NaOH水溶液(5.0M,48.0mL)。将这种反应混合物在环境温度下搅拌12小时。在减压下去除溶剂,得到褐色固体。接着将粗制物溶解于水(200mL)中,并且利用1N HCl水溶液将pH调整至约1。通过过滤分离所得沉淀物,用水洗涤并风干,得到标题化合物(5.9g,32.0mmol,66.7%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.37 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[1335] 实施例128D: (2R,4R)-6-氯-4-羟基-N-(3-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1336] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例234的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.80 (dd, J=10.9, 5.9Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (dd, J=12.8, 5.1Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (q, J=11.9Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 475 (M+H)⁺。

[1337] 实施例129: (2R,4R)-6-氯-4-羟基-N-[3-(2-{2-(三氟甲基)嘧啶-5-基}氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物228)

[1338] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例230的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.70 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 3H), 4.60 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.74-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺。

[1339] 实施例130: (2R,4R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物229)

[1340] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Daicel CHIRALPAK®AD-H柱,利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为120巴)来纯化实施例238,得

到标题化合物(从柱洗脱出的第一对映异构体,0.0174g,0.032mmol,41%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例207的对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.52-7.43 (m, 2H), 7.37 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.02 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.81 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.77 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.55 (dd, J=11.8, 2.2Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.3Hz, 1H), 1.92 (s, 12H), 1.72 (dt, J=12.7, 11.0Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 520 (M-H₂O+H)⁺。

[1341] 实施例131:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-7-(三氟甲基)-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物230)

[1342] 实施例131A:4-氧代-7-(三氟甲基)-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1343] 于20mL小瓶中添加于乙醇(8mL)中的1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮(408mg, 2mmol),之后添加草酸二乙酯(0.595mL, 4.40mmol)。向此溶液中添加乙醇钠(21%重量于乙醇中, 2.99mL, 8.00mmol)。将反应物加热至80℃持续1小时,此时反应物已固化。接着使反应混合物冷却至环境温度,添加硫酸(0.533mL, 10.0mmol),并且将混合物加热至80℃持续1小时。接着使混合物冷却至环境温度并且在真空下去除挥发性物质。向残余物添加乙酸乙酯和水。去除水层并用盐水洗涤有机相。使有机部分经Na₂SO₄干燥并浓缩。所得标题化合物不经纯化直接进行水解。MS (ESI⁺) m/z 287 (M+H)⁺。

[1344] 实施例131B:4-氧代-7-(三氟甲基)-4H-色烯-2-甲酸

[1345] 将实施例131A溶解于乙酸(4mL)中。添加浓HCl(1.2mL),并且将反应混合物在80℃下搅拌过夜。接着使反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩。用水(4mL)稀释残余物,涡旋并离心。将水倾析出,将所述过程再重复一次,并且将标题化合物在真空下干燥。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.23 (dd, J=8.5, 1.0Hz, 1H), 8.14 (dd, J=1.6, 0.9Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 6.98 (s, 1H); MS (ESI⁻) m/z 257 (M-H)⁻。

[1346] 实施例131C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-7-(三氟甲基)-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1347] 将实施例131B(54.4mg, 0.21mmol, 1.2当量)称重至4mL小瓶中。向其中添加N,N-二甲基乙酰胺(0.5mL),之后添加于N,N-二甲基乙酰胺(0.4mL)中的六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 67mg, 0.18mmol, 1.0当量),并且接着添加于N,N-二甲基乙酰胺(0.4mL)中的实施例23B的产物(50mg, 0.18mmol, 1.0当量)。向这种反应混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(92μL, 0.53mmol, 3.0当量)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,过滤,并通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)进行纯化,得到标题化合物(38.1mg, 41%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (dt, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 8.15 (dt, J=1.6, 0.7Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.1Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.41 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 525 (M+H)⁺。

[1348] 实施例132:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物231)

[1349] 实施例132A:6-氯-7-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1350] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙酮(0.478g, 2.54mmol, 国际专利公开W02012/135009, 2012)和草酸二乙酯(0.76mL, 5.6mmol)于乙醇(1.7mL)中的溶液滴加至乙醇钠溶液(2.8mL, 7.6mmol, 21重量%于乙醇中)。将反应混合物加热至80°C持续1小时并且接着冷却至环境温度。接着添加水(5mL)和二乙醚(5mL), 并且在添加浓HCl(2mL)以将pH调整至约2的同时搅拌悬浮液。将有机相分离, 用盐水洗涤两次, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。从乙酸乙酯第二次干燥褐色固体/油状物, 得到黄色固体, 将其溶解于硫酸(0.78mL, 14.6mmol)中并且加热至70°C持续24小时。再添加硫酸(0.4mL), 并且将反应混合物加热至75°C持续5.5小时。接着使反应混合物冷却至环境温度, 用水稀释并过滤, 得到呈褐色固体的标题中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.17(d, J=8.1Hz, 1H), 8.02(d, J=9.6Hz, 1H), 6.97(s, 1H); MS (APCI⁺) m/z 243 (M+H)⁺。

[1351] 实施例132B:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1352] 在实施例122中所阐述的方法中用实施例132A代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.67(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.17(d, J=8.1Hz, 1H), 7.78(d, J=9.3Hz, 1H), 7.50(t, J=8.9Hz, 1H), 7.09(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.87(ddd, J=9.1, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.50(s, 2H), 2.39(s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 509 (M+H)⁺。

[1353] 实施例133:7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物232)

[1354] 实施例133A:7-氯-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1355] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(4-氯-5-氟-2-羟基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 271 (M+H)⁺。

[1356] 实施例133B:7-氯-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1357] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例133A代替实施例131A得到标题化合物。MS (ESI⁻) m/z 241 (M-H)⁻。

[1358] 实施例133C:7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1359] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例133B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.83(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.06(d, J=5.9Hz, 1H), 7.93(d, J=8.6Hz, 1H), 7.50(t, J=8.8Hz, 1H), 7.07(dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 6.88(dd, J=9.1, 2.8Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 4.50(s, 2H), 2.40(s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 509 (M+H)⁺。

[1360] 实施例134:(2R, 4R)-6-氯-N-(3-{2-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物233)

[1361] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例232的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.65(d, J=5.4Hz, 2H), 8.18(d, J=2.9Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.38(dd, J=2.6, 0.9Hz, 1H), 7.19(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.95(dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 6.88(d, J=8.7Hz, 1H), 5.68(s, 1H), 4.80(dd, J=10.8, 5.9Hz, 1H), 4.67(s, 2H), 4.59(dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 2.34(ddd, J=13.0, 5.9,

2.3Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.75-1.62 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 476 (M-H)⁻。

[1362] 实施例135: 外消旋-(2R, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物234)

[1363] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例132代替实施例214得到仅为顺式非对映异构体的标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=10.6Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.66 (dd, J=11.8, 2.4Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=13.0, 5.8, 2.5Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.71 (ddd, J=13.0, 11.9, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺。

[1364] 实施例136: 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物235)

[1365] 实施例136A: 7-氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1366] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(4-氯-2-羟基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 253 (M+H)⁺。

[1367] 实施例136B: 7-氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1368] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例136A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 6.92 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 225 (M+H)⁺。

[1369] 实施例136C: 7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1370] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例136B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.88 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.41 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 491 (M+H)⁺。

[1371] 实施例137: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物236)

[1372] 实施例137A: 6-氯-7-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1373] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.44 (d, J=0.8Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 267 (M+H)⁺。

[1374] 实施例137B: 6-氯-7-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1375] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例137A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.48 (d, J=0.8Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 239 (M+H)⁺。

[1376] 实施例137C: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1377] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例137B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.81 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.1, 2.8Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)。

[1378] 实施例138: (2S, 4S) -6-氯-N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1] 戊-1-基} -4-羟基-4-甲基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物237)

[1379] 实施例182中所阐述的方法得到标题化合物 (0.0311g, 0.112mmol, 6% 产率) (作为第一洗脱异构体)。任意指定这种标题化合物的立体化学 (这种化合物是实施例181的对映异构体和实施例182和189的非对映异构体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 2H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.58 (dd, J=12.6, 2.4Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.11 (dd, J=13.2, 2.5Hz, 1H), 1.93 (t, J=12.9Hz, 1H), 1.45 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 491 (M-H₂O+H)⁺。

[1380] 实施例139: (2R, 4R) -6-氯-N- { (2S) -4- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] -2-羟基 二环[2.2.2] 辛-1-基} -4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物238)

[1381] 实施例122中所阐述的方法在以下修改下得到标题化合物 (作为第一洗脱异构体) 和其非对映异构体 (实施例140): (1) 用6-氯-4-羟基色烷-2-甲酸代替6, 7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸, (2) 用实施例27A的产物代替实施例23B, (3) 使温度增加至60°C并且使反应时间增加至6天, (4) 以及通过制备型HPLC [Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯化。任意指定准确立体化学。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.37 (dd, J=2.6, 0.9Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.60 (dd, J=11.5, 2.4Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.89 (dd, J=24.1, 7.9Hz, 1H), 1.81 (m, 6H), 1.79-1.66 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 535 (M-H₂O+H)⁺。

[1382] 实施例140: (2S, 4S) -6-氯-N- { (2S) -4- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] -2-羟基 二环[2.2.2] 辛-1-基} -4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物239)

[1383] 实施例122中所阐述的方法在以下修改下得到标题化合物 (作为第二洗脱异构体) 和其非对映异构体 (实施例139): (1) 用6-氯-4-羟基色烷-2-甲酸代替6, 7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸, (2) 用实施例27A的产物代替实施例23B, (3) 使温度增加至60°C并且使反应时间增加至6天, (4) 以及通过制备型HPLC [Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯化。任意指定准确立体化学。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.8, 1.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.17 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.60 (dd, J=11.5, 2.4Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.22 (d, J=9.8Hz, 1H), 1.91 (q, J=10.7, 7.7Hz, 3H), 1.84-1.68 (m, 5H); MS (APCI⁺) m/z 535 (M-H₂O+H)⁺。

[1384] 实施例141:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物240)

[1385] 在实施例122中所阐述的方法中用6-氯-2-甲基色烷-2-甲酸(美国专利申请公开(2017),US 20170305891 A1)代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.69(s,1H),8.43(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.14(tt,J=4.6,2.1Hz,2H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.91-6.87(m,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),2.70(dt,J=16.9,5.9Hz,1H),2.60-2.52(m,1H),2.21(s,6H),2.13(dt,J=13.4,5.9Hz,1H),1.76(ddd,J=13.8,8.6,5.5Hz,1H),1.39(s,3H);MS(APCI⁺)m/z 493(M+H)⁺。

[1386] 实施例142:(2R,4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物241)

[1387] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Daicel CHIRALPAK®AD-H柱,利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱(其中流速为42g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例248,得到标题化合物(从柱洗脱出的第一异构体,0.035g,0.071mmol,70%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例143的对映异构体)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71(s,1H),8.62(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.12-7.03(m,2H),6.86(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.75(d,J=6.7Hz,1H),5.59(s,1H),4.76(s,1H),4.52(dd,J=12.2,2.3Hz,1H),4.48(s,2H),2.32(m,1H),2.28(s,6H),2.16(s,3H),1.66(q,J=12.1Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 475(M-H₂O+H)⁺。

[1388] 实施例143:(2S,4S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物242)

[1389] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Daicel CHIRALPAK®AD-H柱,利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱(其中流速为42g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例248,得到标题化合物(从柱洗脱出的第二异构体,0.035g,0.071mmol,70%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例142的对映异构体)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71(s,1H),8.62(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.12-7.03(m,2H),6.90-6.82(m,1H),6.75(d,J=6.6Hz,1H),5.59(d,J=5.7Hz,1H),4.76(s,1H),4.52(dd,J=11.9,2.3Hz,1H),4.48(s,2H),2.37-2.28(m,1H),2.28(s,6H),2.18-2.14(m,3H),1.66(q,J=12.1Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 475(M-H₂O+H)⁺。

[1390] 实施例144:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-7-(三氟甲基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物243)

[1391] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例131代替实施例214得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.74(s,1H),8.73(s,1H),7.61(d,J=8.1Hz,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.27(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.21(d,J=1.8Hz,1H),7.08(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.89-6.83(m,1H),4.87(dd,J=10.8,5.8Hz,1H),4.70(dd,J=12.0,2.4Hz,1H),4.49(s,2H),2.41(ddd,J=12.9,5.8,2.5Hz,1H),2.29(s,6H),1.71(td,J=12.6,10.9Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 511(M-H₂O+H)⁺。

[1392] 实施例145:(2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(甲磺酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物244)

[1393] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Daicel **CHIRALPAK®**IC柱,利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱(其中流速为32g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例120,得到标题化合物(从柱洗脱出的第二异构体,0.017g,0.030mmol,17%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例146的非对映异构体)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.82(s,1H),8.76(s,1H),7.84(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.35(d,J=2.7Hz,1H),7.28(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.60(dd,J=10.5,2.7Hz,1H),4.53(d,J=4.2Hz,1H),4.48(s,2H),3.09(s,3H),2.28(s,6H),2.29-2.20(m,1H),2.03(ddd,J=14.5,10.7,4.8Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 572(M+H)⁺。

[1394] 实施例146:(2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(甲磺酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物245)

[1395] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Daicel **CHIRALPAK®**IC柱,利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱(其中流速为32g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例120,得到标题化合物(从柱洗脱出的第三异构体,0.040g,0.070mmol,39%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例145的非对映异构体)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.76(s,1H),8.73(s,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.39(dd,J=2.7,1.0Hz,1H),7.24(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.91(d,J=8.7Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.74(s,1H),4.65(dd,J=12.0,2.2Hz,1H),4.48(s,2H),3.10(s,3H),2.51-2.39(m,1H),2.29(s,6H),1.82(q,J=12.1Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 572(M+H)⁺。

[1396] 实施例147:7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物246)

[1397] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例133代替实施例214得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.72(s,1H),8.67(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.31(dd,J=9.9,1.0Hz,1H),7.13-7.04(m,2H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.77(s,1H),4.79(dd,J=10.7,5.8Hz,1H),4.63(dd,J=12.0,2.4Hz,1H),4.48(s,2H),2.36(ddd,J=13.1,5.9,2.5Hz,1H),2.28(s,6H),1.68(td,J=12.4,10.8Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 495(M-H₂O+H)⁺。

[1398] 实施例148:7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物247)

[1399] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例136代替实施例214得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.72(s,1H),8.67(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.40(dd,J=8.2,1.0Hz,1H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.98(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),6.94(d,J=2.1Hz,1H),6.86(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.78(dd,J=10.5,5.7Hz,1H),4.63(dd,J=11.9,2.4Hz,1H),4.48(s,2H),2.35(ddd,J=12.9,5.8,2.5Hz,1H),2.29(s,6H),1.76-1.63(m,1H);MS(APCI⁺)m/z 477(M-H₂O+H)⁺。

[1400] 实施例149:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物248)

[1401] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例108C的产物代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.93(s,

1H), 8.72 (s, 1H), 7.68 (dd, J=10.3, 9.1Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J=11.4, 6.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.11 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 495 (M+H)⁺。

[1402] 实施例150: 外消旋-(2R, 4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物249)

[1403] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例149的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.9, 7.0Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.71 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.77 (dt, J=10.9, 4.9Hz, 1H), 4.62 (dd, J=12.0, 2.4Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=13.0, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.76-1.62 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 495 (M-H)⁻。

[1404] 实施例151: 外消旋-(2R, 4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物250)

[1405] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例239代替实施例214得到标题化合物。任意指定准确立体化学(这是实施例152的非对映异构体并且是第一洗脱化合物)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.69 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.34 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (dd, J=10.4, 5.6Hz, 1H), 2.56 (dd, J=13.1, 5.6Hz, 1H), 2.19 (d, J=1.4Hz, 6H), 1.63 (dd, J=13.1, 10.5Hz, 1H), 1.47 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 509 (M+H)⁺。

[1406] 实施例152: 外消旋-(2R, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物251)

[1407] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例239代替实施例214得到标题化合物。任意指定准确立体化学(这是实施例151的非对映异构体并且是第二洗脱化合物)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.72 (dd, J=10.0, 5.8Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.21 (dd, J=13.2, 5.7Hz, 2H), 1.79 (dd, J=13.3, 10.0Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.3Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 509 (M+H)⁺。

[1408] 实施例153: (2R, 4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物252)

[1409] 实施例153A: (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1410] 通过制备型手性HPLC[Daiicel **CHIRALPAK®**AD-H 5μm柱, 20×250mm, 流速5mL/分钟, 于庚烷中的60%乙醇(等度梯度)]纯化实施例149的产物, 得到作为较早洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 495 (M+H)⁺。

[1411] 实施例153B: (2R, 4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1412] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例153A的产物代替实施例

108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=11.4, 9.2, 1.0Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.9, 7.0Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.71 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.62 (dd, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=12.9, 5.8, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.76-1.62 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 495 (M-H)⁻。

[1413] 实施例154: (2S, 4S) -N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物253)

[1414] 实施例154A: (2S) -N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1415] 通过制备型手性HPLC [Daicel CHIRALPAK®AD-H 5μm柱, 20×250mm, 流速5mL/分钟, 于庚烷中的60%乙醇(等度梯度)] 纯化实施例149的产物, 得到作为稍后洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 495 (M+H)⁺。

[1416] 实施例154B: (2S, 4S) -N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1417] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例154A的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=11.4, 9.3, 0.9Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.8, 7.0Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.72 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.77 (dt, J=11.1, 5.7Hz, 1H), 4.62 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=13.0, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (ddd, J=12.8, 12.0, 10.7Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 495 (M-H)⁻。

[1418] 实施例155: N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -4-羟基-6-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物254)

[1419] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例242代替实施例214得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.77 (dd, J=10.6, 5.9Hz, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32 (ddd, J=12.8, 6.0, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.69 (td, J=12.4, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 456 (M-H₂O+H)⁺。

[1420] 实施例156: (2R) -6-氯-N- {4- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[2.1.1]己-1-基} -4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物255)

[1421] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用N- (4-氨基二环[2.1.1]己-1-基) -2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺(如国际专利公开WO2017/193034A1中所阐述来制备) 代替实施例108A的产物并用实施例124A的产物代替实施例108D的产物, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.7, 0.6Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.09 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.95 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 524 (M+NH₄)⁺。

[1422] 实施例157: (2R, 4R) -6-氯-N- {4- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[2.1.1]

己-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物256)

[1423] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例156的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.19 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 2H), 5.69 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.59 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.34 (ddd, J=12.9, 6.0, 2.3Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 5H), 1.72 (td, J=12.5, 10.9Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 507 (M-H)⁻。

[1424] 实施例158: (2S)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-甲酰胺(化合物257)

[1425] 在实施例122中所阐述的方法中用(S)-5-氯-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃-2-甲酸(美国专利申请公开(2017), US 20170305891 A1)代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.8, 4.4Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.08 (d, J=16.6Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.52 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 479 (M+H)⁺。

[1426] 实施例159: (2R)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-甲酰胺(化合物258)

[1427] 在实施例122中所阐述的方法中用(R)-5-氯-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃-2-甲酸(美国专利申请公开(2017), US 20170305891 A1)代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.84 (dd, J=7.7, 2.9Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.08 (d, J=16.6Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.07 (s, 1H), 1.52 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 479 (M+H)⁺。

[1428] 实施例160: (2S)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-甲酰胺(化合物259)

[1429] 将报道的苄位氧化程序(美国专利申请公开(2004), US20040224994A1)修改为向实施例158(0.144g, 0.300mmol)于CH₃CN(1.15mL)和H₂O(1.15mL)中的混合物中添加过硫酸钾(0.203g, 0.749mmol)和五水合硫酸铜(II)(0.075g, 0.30mmol)。将反应混合物加热至80℃持续20分钟并且接着至50℃过夜。接着使反应混合物冷却至环境温度,用H₂O(1mL)稀释并用二氯甲烷(3×5mL)萃取。使合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺稀释粗物质,过滤,并通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物(0.030g, 0.061mmol, 20%产率)和实施例163(11%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.60 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 493 (M+H)⁺。

[1430] 实施例161: (2R,4S)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物260)

[1431] 将实施例157的产物(12mg, 0.024mmol)溶解于三氟乙酸(0.5mL)中,并且在35°C下搅拌2小时。将残余物减压浓缩,并且首先通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m柱, 50 \times 100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物。将含有所需产物的洗脱份合并并浓缩,并通过制备型手性HPLC[Daicel CHIRALPAK®AD-H 5 μ m柱, 20 \times 250mm, 流速10mL/分钟, 于庚烷中的40%乙醇(等度梯度)]进一步纯化,得到标题化合物(11mg, 0.022mmol, 92%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.59 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.92 (ddd, J=14.1, 10.7, 3.8Hz, 1H), 1.86-1.79 (m, 6H), 1.06 (t, J=7.0Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 507 (M-H)⁻。

[1432] 实施例162: 5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酰胺(化合物261)

[1433] 在实施例122中所阐述的方法中用5-氯吡啶-2-甲酸盐水合物代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.17 (dd, J=10.5, 7.3Hz, 1H), 3.25 (dd, J=16.6, 10.5Hz, 1H), 2.93 (dd, J=16.5, 7.3Hz, 1H), 2.24 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 464 (M+H)⁺。

[1434] 实施例163: (2S)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3-羟基-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-甲酰胺(化合物262)

[1435] 将报道的苄位氧化程序(美国专利申请公开(2004), US20040224994A1)修改为向实施例158(0.144g, 0.300mmol)于CH₃CN(1.15mL)和H₂O(1.15mL)中的混合物中添加过硫酸钾(0.203g, 0.749mmol)和五水合硫酸铜(II)(0.075g, 0.30mmol)。将反应混合物加热至80°C持续20分钟并且接着至50°C过夜。接着使反应混合物冷却至环境温度,用H₂O(1mL)稀释并用二氯甲烷(3 \times 5mL)萃取。使合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺稀释粗物质,过滤,并通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD柱, 30 \times 100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物(0.016g, 0.032mmol, 11%产率)和实施例160(20%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, dr 1.4:1) δ ppm 8.69 (s, 0.7H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 0.7H), 7.49 (td, J=8.9, 4.9Hz, 2H), 7.36 (t, J=2.2Hz, 2H), 7.30 (td, J=8.1, 2.4Hz, 2H), 7.07 (ddd, J=11.4, 6.3, 2.9Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.81 (s, 0.7H), 4.47 (s, 1.4H), 4.45 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.19 (d, J=2.3Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 2H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M+H)⁺。

[1436] 实施例164: (2R)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3-羟基-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-甲酰胺(化合物263)

[1437] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例221代替实施例214并且使反应时间增加至3小时得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, dr 5:1) δ ppm 8.68 (s, 0.2H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 0.2H), 7.49 (td, J=8.9, 3.9Hz, 1.2H), 7.36 (d, J=2.4Hz, 1H),

7.29 (ddd, $J=8.7, 6.4, 2.4\text{Hz}$, 1.2H), 7.06 (ddd, $J=11.3, 5.0, 2.8\text{Hz}$, 1.2H), 6.91 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1.2H), 6.88-6.80 (m, 1.2H), 5.91 (m, 0.2H), 5.89 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 0.2H), 4.47 (s, 0.4H), 4.45 (s, 2H), 2.25 (s, 1.3H), 2.19 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 0.6H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M+H)⁺。

[1438] 实施例165: (2R, 4R) -6-氯-N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物264)

[1439] 通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用Regis® Technologies, Inc. Whelk-O® (S, S) 柱, 利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱 (其中流速为70g/分钟并且背压为100巴) 来纯化实施例135, 得到标题化合物 (从柱洗脱出的第一异构体, 0.023g, 0.045mmol, 46%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学 (这种化合物是实施例166的对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.08 (dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 6.86 (ddd, $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.78 (dd, $J=10.5, 5.8\text{Hz}$, 1H), 4.65 (dd, $J=11.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (ddd, $J=13.0, 5.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.70 (td, $J=12.8, 12.3, 10.7\text{Hz}$, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺。

[1440] 实施例166: (2S, 4S) -6-氯-N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物265)

[1441] 通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用Regis® Technologies, Inc. Whelk-O® (S, S) 柱, 利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱 (其中流速为70g/分钟并且背压为100巴) 来纯化实施例135, 得到标题化合物 (从柱洗脱出的第二异构体, 0.020g, 0.039mmol, 40%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学 (这种化合物是实施例165的对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.08 (dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 6.86 (ddd, $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.74 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (dd, $J=11.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (ddd, $J=13.0, 5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.77-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺。

[1442] 实施例167: 5-氯-N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酰胺 (化合物266)

[1443] 向实施例162的产物 (0.041g, 0.088mmol) 于甲醇 (0.88mL) 中的2.4重量%三水合乙酸钠和3.6重量%乙酸中的溶液中添加甲醛 (6.9 μL , 0.092mmol), 之后添加氰基硼氢化钠 (0.014g, 0.22mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌4小时并浓缩。通过制备型HPLC (

Phenomenex® Luna® C18 (2) 10 μm 100Å AXIA™ 柱 (250mm \times 50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈 (A) 和0.1%三氟乙酸水溶液 (B), 流速为50mL/分钟) 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.019g, 0.40mmol, 45%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.50 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.87 (ddd, $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.86 (ddt, $J=16.2, 9.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 478 (M+H)⁺。

[1444] 实施例168: (2R, 4R) -N- {3- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物267)

[1445] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例169的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92 (td, J=7.4, 1.2Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.51 (br s, 1H), 4.81 (dd, J=10.6, 5.9Hz, 1H), 4.56 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=12.8, 5.9, 2.2Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.78-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 461 (M+H)⁺。

[1446] 实施例169: (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物268)

[1447] 实施例169A: (R)-4-氧代色烷-2-甲酸

[1448] 通过制备型手性HPLC [Daicel CHIRALPAK®AD-H 5μm柱, 20×250mm, 流速6mL/分钟, 于庚烷中的80%乙醇 (等度梯度)] 纯化4-氧代色烷-2-甲酸 (Enamine), 得到作为较早洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 193 (M+H)⁺。

[1449] 实施例169B: (2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1450] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例169A的产物代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.60 (ddd, J=8.6, 7.2, 1.8Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.04 (dd, J=9.7, 4.9Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

[1451] 实施例170: (2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物269)

[1452] 实施例170A: (S)-4-氧代色烷-2-甲酸

[1453] 通过制备型手性HPLC [Daicel CHIRALPAK®AD-H 5μm柱, 20×250mm, 流速6mL/分钟, 于庚烷中的80%乙醇 (等度梯度)] 纯化4-氧代色烷-2-甲酸 (Enamine), 得到作为稍后洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 193 (M+H)⁺。

[1454] 实施例170B: (2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1455] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例170A的产物代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.60 (ddd, J=8.6, 7.2, 1.8Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.04 (dd, J=9.7, 4.9Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

[1456] 实施例171: (2S, 4S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物270)

[1457] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例170B的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.15 (dddd, J=8.0, 7.2, 1.8, 0.7Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.92 (td, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.55-5.48 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.56 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=12.8, 6.0,

2.3Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.72 (ddd, J=12.9, 12.0, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁻) m/z 459 (M-H)⁻。

[1458] 实施例172: (2R)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物271)

[1459] 实施例172A: N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺

[1460] 在实施例23A至实施例23B中所阐述的反应和纯化条件下用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸代替2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 269 (M+H)⁺。

[1461] 实施例172B: (2R)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1462] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例172A的产物代替实施例108A的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.69 (dd, J=10.2, 9.1Hz, 1H), 7.37 (dt, J=10.6, 9.3Hz, 1H), 7.27 (dd, J=11.3, 6.4Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=12.6, 6.7, 3.0Hz, 1H), 6.79 (dtd, J=9.1, 3.3, 1.7Hz, 1H), 5.11 (dd, J=7.5, 6.6Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 479 (M+H)⁺。

[1463] 实施例173: (2R,4R)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物272)

[1464] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例172B的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.09 (ddd, J=12.6, 6.8, 3.0Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.9, 7.0Hz, 1H), 6.80 (dtd, J=9.1, 3.3, 1.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.62 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=13.0, 5.8, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.76-1.62 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 463 (M-H₂O+H)⁺。

[1465] 实施例174: (2S,4S)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物273)

[1466] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例222的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.09 (ddd, J=12.7, 6.7, 3.0Hz, 1H), 6.92 (dd, J=11.8, 6.9Hz, 1H), 6.80 (dtd, J=9.2, 3.3, 1.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.77 (dd, J=10.5, 5.9Hz, 1H), 4.62 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=13.0, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.76-1.62 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 463 (M-H₂O+H)⁺。

[1467] 实施例175: N-[(2S)-4-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺 (化合物274)

[1468] 实施例175A: ((S)-4-((R)-6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺基)-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1469] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例85C的产物代替实施例108A的产物并用实施例124A的产物代替实施例108D的产物,得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 409 [M-(t-Bu)+H]⁺。

[1470] 实施例175B: N-[(2S)-4-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺

[1471] 将实施例175A的产物 (20mg, 0.043mmol) 和三氟乙酸 (0.5mL) 组合并在环境温度下

搅拌30分钟,并且接着将混合物减压浓缩。向残余物中添加N,N-二甲基甲酰胺(2mL)、三乙胺(0.018mL)和2-乙基噁唑-5-甲酸(Enamine,6.1mg,0.043mmol)。在搅拌时,添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,18mg,0.047mmol)。30分钟后,添加水(0.2mL),并通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]直接纯化所得混合物,得到标题化合物(12mg,0.017mmol,40%产率)。MS (APCI⁺) m/z 488 (M+H)⁺。

[1472] 实施例175C:N-[(2S) -4- { [(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} -2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基] -2-乙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺

[1473] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例175B的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.64 (s, 1H), 6.48 (dd, J=2.6, 1.0Hz, 1H), 6.21 (ddd, J=8.7, 2.6, 0.5Hz, 1H), 5.95 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.61 (dd, J=11.4, 2.4Hz, 1H), 3.45 (ddd, J=9.5, 3.2, 1.1Hz, 1H), 1.92 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.54 (ddd, J=13.1, 6.0, 2.5Hz, 1H), 1.32-1.16 (m, 4H), 1.13-0.89 (m, 6H), 0.41 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 490 (M+H)⁺。

[1474] 实施例176: (2R) -6-氯-N- {3- [2- (3,4-二氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物275)

[1475] 标题化合物是使用上文所阐述的方法来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.36 (dt, J=10.6, 9.3Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.08 (ddd, J=12.6, 6.7, 3.0Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 1H), 5.09 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 477 (M+H)⁺。

[1476] 实施例177: (2S) -6-氯-N- {3- [2- (3,4-二氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物276)

[1477] 标题化合物是使用上文所阐述的方法来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.36 (dt, J=10.7, 9.3Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.08 (ddd, J=12.6, 6.7, 3.0Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 1H), 5.09 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 477 (M+H)⁺。

[1478] 实施例178: (2R,4R) -6-氯-N- {3- [2- (3,4-二氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物277)

[1479] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例176的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=12.7, 6.8, 3.1Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.80 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.59 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (td, J=12.4, 10.8Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 461 (M-H₂O+H)⁺。

[1480] 实施例179: (2S,4S) -6-氯-N- {3- [2- (3,4-二氟苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基} -4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物278)

[1481] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例177的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.43-

7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (ddd, $J=12.5, 6.7, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 5.69 (br s, 1H), 4.80 (dd, $J=10.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.59 (dd, $J=12.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.35 (ddd, $J=13.0, 5.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (td, $J=12.6, 10.8\text{Hz}$, 1H); MS (APCI⁺) m/z 461 (M-H₂O+H)⁺.

[1482] 实施例180: (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物279)

[1483] 在实施例208中所阐述的方法中用实施例96代替实施例97得到标题化合物以及实施例96和实施例99。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.49 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=4.5, 2.2\text{Hz}$, 2H), 7.07 (dd, $J=11.3, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 6.53 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 5.90 (dd, $J=9.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 477 (M+H)⁺.

[1484] 实施例181: (2R, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物280)

[1485] 实施例182中所阐述的方法得到标题化合物(0.134g, 0.264mmol, 13%产率)(作为第三洗脱异构体)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例138的对映异构体和实施例182和189的非对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.72 (s, 2H), 7.50 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=11.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.57 (dd, $J=12.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.11 (dd, $J=13.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 1.94 (t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 491 (M-H₂O+H)⁺.

[1486] 实施例182: (2R, 4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物281)

[1487] 在-78℃下向实施例87的产物(1.0g, 2.0mmol)于四氢呋喃(36mL)中的搅拌溶液中添加甲基锂(5.1mL, 8.11mmol, 1.6摩尔浓度于四氢呋喃中)。将反应混合物在此温度下搅拌1小时,之后用水(10mL)淬灭并升温至环境温度。用CH₂Cl₂(50mL×3)萃取所得混合物。使合并的有机部分经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2) 10 μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到外消旋标题化合物及其立体异构体(实施例181和189)。通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Daicel CHIRALPAK®AD-H柱,利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱(其中流速为48g/分钟并且背压为100巴)进一步纯化异构体混合物,得到标题化合物(从柱洗脱出的第四异构体,0.1g, 0.2mmol, 10%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例189的对映异构体和实施例138和181的非对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.71 (s, 2H), 7.50 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.80 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.55 (dd, $J=12.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.10 (dd, $J=13.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 1.83 (dd, $J=13.8, 12.0\text{Hz}$, 1H), 1.48 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 491 (M-H₂O+H)⁺.

[1488] 实施例183: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-8-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物282)

[1489] 实施例183A:6-氯-8-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯在实施例131A中所阐述的方法中用1-(5-氯-2-羟基-3-甲基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.86 (dt, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.49 (d, J=0.8Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 267 (M+H)⁺。

[1490] 实施例183B:6-氯-8-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1491] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例183A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.85 (dd, J=2.6, 1.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.49 (d, J=0.8Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 239 (M+H)⁺。

[1492] 实施例183C:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-8-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1493] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例183B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.81 (s, 2H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 505 (M+H)⁺。

[1494] 实施例184:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物283)

[1495] 实施例184A:7-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1496] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.96 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 249 (M+H)⁺。

[1497] 实施例184B:7-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1498] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例183A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.95 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 221 (M+H)⁺。

[1499] 实施例184C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1500] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例184B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 487 (M+H)⁺。

[1501] 实施例185:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物284)

[1502] 实施例185A:7-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1503] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 233 (M+H)⁺。

[1504] 实施例185B:7-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1505] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例185A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.51 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.44 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 205 (M+H)⁺。

[1506] 实施例185C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1507] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例185B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.79 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 471 (M+H)⁺。

[1508] 实施例186:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物285)

[1509] 实施例186A:6,7-二甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1510] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(2-羟基-4,5-二甲基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.79 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.39 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.39-1.21 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 247 (M+H)⁺。

[1511] 实施例186B:6,7-二甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1512] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例186A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.79 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 219 (M+H)⁺。

[1513] 实施例186C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1514] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例186B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.52 (d, J=1.9Hz, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.35 (s, 3H)。

[1515] 实施例187:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-(二氟甲氧基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物286)

[1516] 实施例187A:7-(二氟甲氧基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1517] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.10 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 285 (M+H)⁺。

[1518] 实施例187B:7-(二氟甲氧基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1519] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例187A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 6.87 (s, 1H); MS (ESI⁻) m/z 255 (M-H)⁻。

[1520] 实施例187C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-(二氟甲氧基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1521] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例187B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.66-7.40 (m, 3H), 7.35 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.07 (d, J=1.1Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 523 (M+H)⁺。

[1522] 实施例188:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物287)

[1523] 实施例188A:6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1524] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 249 (M+H)⁺。

[1525] 实施例188B:6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1526] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例188A代替实施例131A得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 221 (M+H)⁺。

[1527] 实施例188C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1528] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例188B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 7.73 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.42 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.3, 2.7Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 487 (M+H)⁺。

[1529] 实施例189:(2S, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物288)

[1530] 实施例182中所阐述的方法得到标题化合物(0.0571g, 0.112mmol, 6%产率)(作为第二洗脱异构体)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例182的对映异构体和实施例138和181的非对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 8.71 (s, 2H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.55 (dd, J=12.0, 2.5Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.10 (dd, J=13.9, 2.5Hz, 1H), 1.83 (dd, J=13.9, 12.0Hz, 1H), 1.48 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 491 (M-H₂O+H)⁺。

[1531] 实施例190:6,8-二氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物289)

[1532] 实施例190A:6,8-二氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1533] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(3,5-二氯-2-羟基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 8.27 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 287 (M+H)⁺。

[1534] 实施例190B:6,8-二氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1535] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例190A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 8.26 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.98 (s, 1H); MS (ESI⁻) m/z 257 (M-H)⁻。

[1536] 实施例190C:6,8-二氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-

1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1537] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例190B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.21 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (dd, J=9.1, 2.8Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)。

[1538] 实施例191:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-6-(丙-2-基)-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物290)

[1539] 实施例191A:6-异丙基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1540] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(2-羟基-5-异丙基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.07 (hept, J=6.9Hz, 1H), 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.29 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.26 (d, J=5.2Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 261 (M+H)⁺。

[1541] 实施例191B:6-异丙基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1542] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例191A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.06 (h, J=6.9Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); MS (ESI⁻) m/z 231 (M-H)⁻。

[1543] 实施例191C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-6-(丙-2-基)-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1544] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例191B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.88 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.82 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.07 (hept, J=7.0Hz, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 499 (M+H)⁺。

[1545] 实施例192:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氧代-2H,6H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-h][1]苯并吡喃-8-甲酰胺(化合物291)

[1546] 实施例192A:6-氧代-6H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-h]色烯-8-甲酸乙酯

[1547] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(4-羟基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 263 (M+H)⁺。

[1548] 实施例192B:6-氧代-6H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-h]色烯-8-甲酸

[1549] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例192A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.33 (s, 2H); MS (ESI⁻) m/z 233 (M-H)⁻。

[1550] 实施例192C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氧代-2H,6H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-h][1]苯并吡喃-8-甲酰胺

[1551] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例192B代替实施例131B得到标题化合物。¹H

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.65 (dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.53 (t, $J=2.6$ Hz, 6H), 2.38 (s, 2H); MS (ESI $^{+}$) m/z 168 (M+3H) $^{+}$ 。

[1552] 实施例193:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,8-二氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物292)

[1553] 实施例193A:6,8-二氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1554] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(3,5-二氟-2-羟基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.04 (ddd, $J=10.9, 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J=8.1, 3.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI $^{+}$) m/z 255 (M+H) $^{+}$ 。

[1555] 实施例193B:6,8-二氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1556] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例193A代替实施例131A得到标题化合物。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.02 (ddd, $J=10.9, 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J=8.2, 3.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H); MS (ESI $^{-}$) m/z 225 (M-H) $^{-}$ 。

[1557] 实施例193C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,8-二氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1558] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例193B代替实施例131B得到标题化合物。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.94 (ddd, $J=11.0, 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J=8.2, 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)。

[1559] 实施例194:N-(4-{[外消旋-(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.1.1]己-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物293)

[1560] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例212的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。 1 H NMR (501MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=2.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J=8.8, 2.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.81 (dd, $J=10.8, 5.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=11.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J=12.9, 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 1H); MS (ESI $^{-}$) m/z 510 (M-H) $^{-}$ 。

[1561] 实施例195:8-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物294)

[1562] 实施例195A:8-氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1563] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(3-氯-2-羟基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.11-7.89 (m, 1H), 7.54 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15-6.99 (m, 1H), 4.46-4.15 (m, 2H), 1.40-1.21 (m, 3H); MS (ESI $^{+}$) m/z 253 (M+H) $^{+}$ 。

[1564] 实施例195B:8-氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1565] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例195A代替实施例131A得到标题化合物。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09-7.97 (m, 2H), 7.92 (d, $J=2.1$ Hz, 0.4H), 7.78 (dd, $J=8.5,$

2.2Hz, 0.4H), 7.53 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.08 (dd, J=19.9, 8.6Hz, 1H), 6.96 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 225 (M+H)⁺。

[1566] 实施例195C: 8-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1567] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例195B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.07-7.97 (m, 2H), 7.52 (dt, J=19.3, 8.3Hz, 2H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (dd, J=9.1, 2.8Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)。

[1568] 实施例196: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物295)

[1569] 实施例196A: 7-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1570] 在实施例131B中所阐述的方法中用7-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯 (Guo B 等人, Bioorg. Med. Chem., 2018, 26, 5780-5791) 代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.98 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.79 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 207 (M+H)⁺。

[1571] 实施例196B: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1572] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例196A代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.88 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.12-6.95 (m, 3H), 6.88 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 6.73 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 473 (M+H)⁺。

[1573] 实施例197: 外消旋-(2R, 4R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物296)

[1574] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例211的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.69 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.59 (dd, J=11.9, 2.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (ddd, J=12.9, 6.0, 2.3Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 6H), 1.77-1.67 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 507 (M-H)⁻。

[1575] 实施例198: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-乙基-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物297)

[1576] 在-78℃下向实施例87的产物(0.071g, 0.144mmol)于四氢呋喃(2.6mL)中的搅拌溶液中添加乙基锂(1.2mL, 0.58mmol, 0.5摩尔浓度于苯/环己烷中)。将反应混合物在此温度下搅拌2小时,之后用水(10mL)淬灭并升温至环境温度。用CH₂Cl₂(10mL×3)萃取所得混合物。使合并的有机部分经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC (Phenomenex® Luna® C18 (2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到标题化合物(0.033g, 0.063mmol, 44%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, dr 1.5:1) δppm 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.6Hz, 4H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.49 (td, J=8.9, 2.1Hz, 2H), 7.38 (dd, J=5.7, 2.7Hz, 2H),

7.26-7.16 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.07 (dt, J=11.4, 2.8Hz, 3H), 6.98-6.84 (m, 3H), 6.85 (qd, J=3.0, 1.2Hz, 2H), 5.29 (d, J=45.9Hz, 2H), 5.09 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.56 (dd, J=12.8, 2.7Hz, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.47 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.28 (s, 9H), 2.26 (s, 6H), 1.83-1.60 (m, 4H), 0.90 (t, J=7.3Hz, 4H), 0.75 (t, J=7.3Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 505 (M-H₂O+H)⁺。

[1577] 实施例199: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-(羟基亚氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物298)

[1578] 在实施例122中所阐述的方法中用6-氟-4-(羟基亚氨基)色烷-2-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 11.57 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.45 (dd, J=9.4, 3.1Hz, 1H), 7.17 (ddd, J=8.8, 8.1, 3.1Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.1Hz, 1H), 4.57 (dd, J=10.8, 4.0Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.27 (dd, J=17.3, 4.0Hz, 1H), 2.63 (dd, J=17.3, 10.8Hz, 1H), 2.30 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 492 (M+H)⁺。

[1579] 实施例200: (2S, 4S)-6-氯-4-羟基-N-[3-(2-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物299)

[1580] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例236的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.70 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 510 (M-H)⁻。

[1581] 实施例201: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物300)

[1582] 在实施例91中所阐述的方法中用实施例233代替实施例87并通过制备型HPLC [Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化, 得到作为主要产物的标题化合物(59%产率)和作为次要产物的实施例231(4%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.14 (dd, J=9.4, 3.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 7.00 (td, J=8.6, 3.2Hz, 1H), 6.94-6.82 (m, 2H), 5.67 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.80 (dt, J=11.2, 5.7Hz, 1H), 4.56 (dd, J=12.1, 2.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.69 (td, J=12.4, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 461 (M-H₂O+H)⁺。

[1583] 实施例202: 外消旋-(2R, 4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物301)

[1584] 通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用Regis® Technologies, Inc. Whelk-O® 1柱, 利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为120巴)来纯化实施例89, 得到标题化合物(从柱洗脱出的第二异构体, 0.027g, 0.050mmol, 35%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例209和210的立体异构

体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.63 (dd, J=11.1, 2.6Hz, 1H), 4.52 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.72 (dt, J=11.6, 5.8Hz, 1H), 2.64 (dt, J=11.7, 5.9Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.16 (dt, J=13.9, 3.0Hz, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 538 (M+H)⁺。

[1585] 实施例203:N-(4-{[外消旋-(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物302)

[1586] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例205的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 9.22 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.20 (t, J=54.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.7, 0.5Hz, 1H), 5.06 (dd, J=8.3, 5.0Hz, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 505 (M+H)⁺。

[1587] 实施例204:6-氯-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基}-4-(甲基氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物303)

[1588] 在实施例89中所阐述的方法中用甲胺盐酸盐代替2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺,用实施例100C代替实施例87,并且使用制备型HPLC[Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.53-7.44 (m, 2H), 7.30 (dd, J=16.4, 14.4Hz, 2H), 7.23-7.12 (m, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=10.2, 8.7Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.1Hz, 1H), 5.08 (dt, J=4.4, 1.3Hz, 1H), 4.54 (ddd, J=36.6, 10.8, 2.6Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.83 (dd, J=10.5, 5.4Hz, 1H), 3.53 (t, J=3.9Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.94 (d, J=12.7Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.82 (s, 5H), 1.80 (d, J=5.2Hz, 1H), 1.80-1.61 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 556 (M+H)⁺。

[1589] 实施例205:N-{4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物304)

[1590] 实施例205A:N-(4-氨基二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺三氟乙酸

[1591] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例1A的产物代替实施例108A的产物并用5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸(PharmaBlock)代替实施例108D的产物,得到经叔丁氧基羰基保护的中间体[(4-(5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺基)二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯],如实施例114C中所阐述利用三氟乙酸进一步处理所述中间体,得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 297 (M+H)⁺。

[1592] 实施例205B:N-{4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基)氨基]二环[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[1593] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例205A的产物代替实施例108A的产物并用6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸(Princeton)代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 9.22 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.02

(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.20 (t, J=54.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.7, 0.5Hz, 1H), 5.06 (dd, J=8.3, 5.0Hz, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 505 (M+H)⁺。

[1594] 实施例206: 4-氨基-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物305)

[1595] 向实施例87的产物(0.200g, 0.405mmol)于乙腈(2.7mL)中的溶液中添加乙酸铵(0.125g, 1.62mmol)和氯化锌(粉状, 0.166g, 1.22mmol)。在50℃下搅拌5分钟后, 添加氰基硼氢化钠(0.076g, 1.22mmol), 并且将此混合物在60℃下搅拌8小时。接着使反应混合物冷却至环境温度, 用一滴水稀释并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL, 3:1)稀释残余物并通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化, 得到呈非对映异构体混合物(dr 1:1)的标题化合物(0.10g, 0.20mmol, 50%产率)。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆, dr 1:1) δppm 8.88 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.60 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.50 (td, J=8.9, 1.3Hz, 2H), 7.38 (ddd, J=17.3, 8.8, 2.6Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (dt, J=11.4, 2.3Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.86 (ddt, J=9.0, 2.9, 1.4Hz, 2H), 4.70 (dd, J=10.7, 3.0Hz, 1H), 4.65 (dd, J=11.7, 2.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.56 (ddd, J=13.0, 6.0, 2.2Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.19 (ddd, J=15.2, 10.7, 5.2Hz, 1H), 1.85 (dt, J=13.3, 11.6Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 494 (M+H)⁺。

[1596] 实施例207: (2S, 4S)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物306)

[1597] 通过手性SFC(超临界流体色谱), 使用Daicel CHIRALPAK[®]AD-H柱, 利用于CO₂中的100%CH₃OH进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为120巴)来纯化实施例238, 得到标题化合物(从柱洗脱出的第二对映异构体, 0.0170g, 0.032mmol, 41%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例130的对映异构体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.52-7.44 (m, 2H), 7.37 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.03 (dd, J=11.5, 2.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.81 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.77 (dd, J=10.7, 6.0Hz, 1H), 4.55 (dd, J=11.8, 2.3Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.26 (ddd, J=13.0, 6.0, 2.3Hz, 1H), 1.92 (s, 12H), 1.72 (dt, J=12.7, 11.0Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 520 (M-H₂O+H)⁺。

[1598] 实施例208: (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物307)

[1599] 将实施例97的产物(0.553g, 1.12mmol)于三氟乙酸(8.5mL, 111mmol)中的溶液在35℃下搅拌1小时。接着将溶液在真空中浓缩。使残余物溶于乙腈(5mL)中, 并且接着添加NH₄OH(5mL, 5%水溶液)。在环境温度下搅拌10分钟后, 将混合物在真空中浓缩。通过制备型HPLC[YMC TriArtTM C18 Hybrid 5μm柱, 50×100mm, 流速70mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物, 得到标题化合物(0.016g, 0.034mmol, 3%产率)以及实施例97和实施例98。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, J=11.4,

2.8Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.53 (dd, $J=9.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J=9.9, 3.6$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=3.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 477 (M+H)⁺。

[1600] 实施例209: (2R, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物308)

[1601] 通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用WheIk-**OR**1柱, 利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱 (其中流速为80g/分钟并且背压为120巴) 来纯化实施例89, 得到标题化合物 (从柱洗脱出的第三异构体, 0.014g, 0.026mmol, 18%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学 (这种化合物是实施例202的非对映异构体和实施例210的对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=10.6, 7.6$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J=10.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (dd, $J=10.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.67 (dt, $J=11.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.38 (ddd, $J=13.1, 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.68 (dt, $J=13.1, 10.6$ Hz, 1H), 1.02 (t, $J=6.9$ Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 538 (M+H)⁺。

[1602] 实施例210: (2S, 4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2-羟基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物309)

[1603] 通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用WheIk-**OR**1柱, 利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱 (其中流速为80g/分钟并且背压为120巴) 来纯化实施例89, 得到标题化合物 (从柱洗脱出的第一异构体, 0.015g, 0.028mmol, 20%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学 (这种化合物是实施例202的非对映异构体和实施例209的对映异构体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 2H), 4.54 (dd, $J=10.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.94 (dd, $J=10.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.67 (dt, $J=11.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.56 (q, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J=13.0, 5.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 538 (M+H)⁺。

[1604] 实施例211: 6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物310)

[1605] 实施例211A: N-(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)-6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺三氟乙酸

[1606] 将三氟乙酸 (5mL) 添加至实施例213的产物 (0.40g, 0.88mmol) 中, 并且将所得溶液在55°C下搅拌2.5小时。使反应混合物冷却至环境温度并减压浓缩, 得到标题化合物 (0.34g, 0.78mmol, 89%产率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.77 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J=8.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 312 (M+H)⁺。

[1607] 实施例211B: 6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.1.1]己-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1608] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例211A的产物代替实施例108A的产物并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸代替实施例108D的产物, 得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.49 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=9.0,$

2.9, 1.2Hz, 1H), 5.09 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 6H); MS (ESI⁻) m/z 505 (M-H)⁻。

[1609] 实施例212: N-{4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基) 氨基] 二环[2.1.1]己-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物311)

[1610] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸(Enamine)代替实施例108D的产物并用实施例211A的产物代替实施例108A的产物,得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 9.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 0.7Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.10 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 510 (M+H)⁺。

[1611] 实施例213: {4-[(6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基) 氨基] 二环[2.1.1]己-1-基} 氨基甲酸苄酯(化合物312)

[1612] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(Enamine)代替实施例108A的产物并用6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸(Princeton)代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.17 (dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 5.08 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.95 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.79-1.62 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 472 (M+H)⁺。

[1613] 实施例214: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物313)

[1614] 在实施例122中所阐述的方法中用7-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 9.66 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.9, 6.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.43 (td, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.39 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 475 (M+H)⁺。

[1615] 实施例215: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲基氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物314)

[1616] 在实施例89中所阐述的方法中用甲胺盐酸盐代替2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺并且使用制备型HPLC[Waters XBridgeTM C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, dr 1:1) δppm 8.72 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.30 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 2H), 6.95-6.82 (m, 4H), 4.60 (dd, J=11.1, 2.6Hz, 1H), 4.54 (dd, J=11.3, 2.4Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.87 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.27 (m, 12H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.77-1.57 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 508 (M+H)⁺。

[1617] 实施例216: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物315)

[1618] 向实施例219的产物(0.072g, 0.15mmol)于四氢呋喃(2.4mL)中的冷却(0°C)溶液

中添加硼烷二甲硫复合物(0.15mL,0.29mmol)。将这种反应混合物在0℃下搅拌2.5小时。尽管转化不完全,但仍利用甲醇(1mL)使反应混合物淬灭并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(3mL)稀释残余物,并通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到在不纯混合物中作为主要产物的标题化合物(0.015g,0.030mmol,21%产率)。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆,dr 2.5:1) δppm 8.77(s,2H),8.73(s,2H),8.71(s,1H),8.69(s,1H),8.00-7.93(m,2H),7.78(d,J=8.9Hz,1H),7.50(td,J=8.9,4.7Hz,4H),7.27(dd,J=8.6,2.6Hz,2H),7.23(d,J=2.6Hz,3H),7.19-7.14(m,2H),7.08(ddd,J=8.6,6.1,3.2Hz,6H),6.85(dt,J=9.1,3.2Hz,8H),6.53(d,J=11.3Hz,1H),5.95(t,J=4.0Hz,2H),5.90(dd,J=9.8,3.7Hz,1H),4.49(s,5H),4.47(s,2H),2.31(s,15H),2.26(d,J=9.6Hz,6H);MS(APCI⁺)m/z 477(M-H₂O+H)⁺。

[1619] 实施例217:(2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[[1s,3S]-3-羟基环丁基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物316)

[1620] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Regis Technologies,Inc.Whelk-O[®]1柱,利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例110,得到标题化合物(从柱洗脱出的第二异构体,0.009g,0.016mmol,39%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例229的立体异构体)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71(s,1H),8.68(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.27-7.17(m,2H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.91(d,J=8.7Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.91(d,J=5.7Hz,1H),4.63(dd,J=11.1,2.5Hz,1H),4.48(s,2H),3.78(h,J=7.2Hz,1H),3.63(s,1H),2.93(q,J=7.3Hz,1H),2.79(s,1H),2.47(t,J=5.4Hz,1H),2.27(s,6H),2.11(d,J=13.7Hz,1H),1.66(ddd,J=33.8,24.9,10.6Hz,3H),1.16(t,J=7.3Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 564(M+H)⁺。

[1621] 实施例218:7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2H-1-苯并吡喃-3-甲酰胺(化合物317)

[1622] 在实施例122中所阐述的方法中用7-氯-2H-色烯-3-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR(501MHz,DMSO-d₆) δppm 8.82(s,1H),8.73(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.26-7.19(m,2H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),7.01(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),6.94(dd,J=2.0,0.7Hz,1H),6.86(ddd,J=8.9,2.8,1.1Hz,1H),4.91(d,J=1.4Hz,2H),4.48(s,2H),2.29(s,6H);MS(APCI⁺)m/z 477(M+H)⁺。

[1623] 实施例219:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物318)

[1624] 在实施例122中所阐述的方法中用6-氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.72(s,1H),8.80(s,1H),8.00-7.91(m,1H),7.78(d,J=8.9Hz,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.87(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.84(s,1H),4.51(s,2H),2.39(s,6H);MS(APCI⁺)m/z 491(M+H)⁺。

[1625] 实施例220:(2S,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]

戊-1-基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物319)

[1626] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Regis Technologies, Inc. Whelk- \odot ®1柱,利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例237,得到标题化合物(从柱洗脱出的第一异构体,0.007g,0.012mmol,60%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例224和228的立体异构体。)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.72(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.20(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.06(td, J=11.6, 2.8Hz, 1H), 6.90(d, J=8.7Hz, 1H), 6.88-6.78(m, 1H), 4.55(dd, J=11.5, 2.3Hz, 1H), 4.48(s, 2H), 4.02(td, J=10.0, 5.7Hz, 1H), 3.29-3.22(m, 1H), 2.92(q, J=7.8Hz, 1H), 2.43(ddd, J=13.1, 5.5, 2.4Hz, 1H), 2.28(s, 6H), 1.87(d, J=2.7Hz, 1H), 1.65(dt, J=13.2, 11.2Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 576 (M+H)⁺。

[1627] 实施例221:(2R)-5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物320)

[1628] 在实施例160中所阐述的方法中用实施例159代替实施例158得到仅标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.83(dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.72(d, J=2.3Hz, 1H), 7.48(t, J=8.9Hz, 1H), 7.39(d, J=8.9Hz, 1H), 7.06(dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.85(ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.47(s, 2H), 2.23(s, 6H), 1.61(s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 493 (M+H)⁺。

[1629] 实施例222:(2S)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物321)

[1630] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例172A的产物代替实施例108A的产物并用实施例109A的产物代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.93(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.68(dd, J=10.4, 9.0Hz, 1H), 7.36(dt, J=10.7, 9.3Hz, 1H), 7.26(dd, J=11.4, 6.5Hz, 1H), 7.08(ddd, J=12.6, 6.7, 3.0Hz, 1H), 6.79(dtd, J=9.1, 3.3, 1.7Hz, 1H), 5.11(t, J=7.1Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 2.98-2.92(m, 2H), 2.26(s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 479 (M+H)⁺。

[1631] 实施例223:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基-4-氧代-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺(化合物322)

[1632] 实施例223A:6-甲氧基-4-氧代-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酸

[1633] 在实施例132A中所阐述的方法中用1-(3-羟基-6-甲氧基吡啶-2-基)乙酮代替1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.18(d, J=9.1Hz, 1H), 7.35(d, J=9.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 3.96(s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 222 (M+H)⁺。

[1634] 实施例223B:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基-4-氧代-4H-吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺

[1635] 在实施例122中所阐述的方法中用实施例223A代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.64(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.05(d, J=9.1Hz, 1H), 7.47(t, J=8.9Hz, 1H), 7.33(d, J=9.1Hz, 1H), 7.05(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.83(ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.47(s, 2H), 3.92(s, 3H), 2.35(s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 489 (M+H)⁺。

[1636] 实施例224: (2S,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物323)

[1637] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Regis Technologies, Inc. Whelk-O[®]1柱,利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例237,得到标题化合物(从柱洗脱出的第二异构体,0.003g,0.0052mmol,26%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例220的非对映异构体和实施例228的对映异构体。)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.71(s,1H),8.69(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.34(d,J=2.7Hz,1H),7.24(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),6.88-6.79(m,1H),4.61(dd,J=10.7,2.7Hz,1H),4.48(s,2H),3.76(m,1H),3.31(m,1H),2.91(q,J=7.3Hz,1H),2.28(s,6H),2.17(d,J=13.9Hz,1H),1.86-1.75(m,1H);MS(APCI⁺)m/z 576(M+H)⁺。

[1638] 实施例225:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-N-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物324)

[1639] 实施例225A:N-(3-(苄基(甲基)氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1640] 向实施例23B(0.15g,0.53mmol)于甲醇(5.3mL)中的2.4重量%三水合乙酸钠和3.6重量%乙酸中的溶液中添加苯甲醛(0.06mL,0.55mmol)。向此冷却(0°C)的反应混合物中添加氰基硼氢化钠(0.1g,1.58mmol)。经1小时在冰融化的同时使混合物升温至环境温度。接着向反应混合物中的苄基胺中间体中添加甲醛(0.041mL,0.55mmol)和氰基硼氢化钠(0.1g,1.58mmol)。在环境温度下搅拌2小时后,将反应混合物浓缩,并通过制备型HPLC(Waters XBridge[™] C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)纯化残余物,得到标题中间体。MS(APCI⁺)m/z 389(M+H)⁺。

[1641] 实施例225B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(甲基氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1642] 于带有玻璃衬垫的20mL RS10反应器中向实施例225A(0.0529g,0.136mmol)和5% Pd/C(湿,36.3重量%,12.5mg,0.043mmol)于四氢呋喃(1.0mL)中的混合物中添加于二噁烷中的4M HCl(0.10mL,0.40mmol)。将反应器封闭,用氩气吹扫,并且将混合物在50psi氢气下在25°C下以1200RPM搅拌100小时。过滤反应混合物,将滤液浓缩,并通过制备型HPLC(

Phenomenex[®] Luna[®] C18(2) 10μm 100Å AXIA[™]柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物的一部分,得到标题中间体。7.03(m,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.51(s,2H),2.55(s,3H),2.25(s,6H);MS(APCI⁺)m/z 505(M+H)⁺。

[1643] 实施例225C:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-N-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1644] 在实施例122中所阐述的方法中用实施例225B代替实施例23B并用6-氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,90°C以解析旋转异构体) δppm 8.39(s,1H),7.99(d,J=2.6Hz,1H),7.86(dd,J=9.0,2.7Hz,1H),7.75(d,J=8.9Hz,1H),7.41(t,J=8.8Hz,1H),6.97(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.80(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),6.53(s,1H),4.41(s,2H),3.00(s,3H),2.30

(s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 505 (M+H)⁺。

[1645] 实施例226: (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1-羟基环丙基)甲基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺(化合物325)

[1646] 实施例226A: (R)-4-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙基)甲基)-6-氯-N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

[1647] 在实施例88中所阐述的方法中用实施例3的产物代替实施例14,用1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙烷甲醛代替2-甲氧基-2-甲基丙醛,并通过制备型HPLC(Waters XBridgeTM C18 5 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题中间体。MS (ESI⁺) m/z 664 (M+H)⁺。

[1648] 实施例226B: (2R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1-羟基环丙基)甲基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺

[1649] 向实施例226A(0.0003g,0.451 μ mol)于二氯甲烷(3 μ L)中的溶液中添加三氟乙酸(0.1 μ L,1 μ mol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌1.5小时。接着将反应混合物浓缩,得到标题化合物(0.0002g,0.363 μ mol,81%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.77(s,1H),8.75(s,1H),7.54(t,J=8.9Hz,1H),7.11(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.89(dd,J=9.1,2.6Hz,2H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),6.59(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.54(dd,J=7.4,2.8Hz,1H),4.52(s,2H),3.44-3.33(m,3H),2.30(s,6H),1.29(d,J=9.6Hz,2H),0.88(s,2H),0.65-0.52(m,4H),0.04(s,1H),0.00(s,1H);MS(APCI⁺)m/z 550 (M+H)⁺。

[1650] 实施例227:6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物326)

[1651] 实施例227A:(4-(6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺基)二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1652] 在实施例122中所阐述的方法中用实施例1A代替实施例23B并用6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸,得到标题中间体。MS(APCI⁺)m/z 490 (M+H)⁺。

[1653] 实施例227B:N-(4-氨基二环[2.2.2]辛-1-基)-6-氯-4-氧代色烷-2-甲酰胺

[1654] 向实施例227A(0.158g,0.352mmol)于二氯甲烷(2.3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.14mL,1.8mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌1.5小时。接着将反应混合物浓缩并且不经纯化继续使用。MS(APCI⁺)m/z 349 (M+H)⁺。

[1655] 实施例227C:6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1656] 在实施例122中所阐述的方法中用实施例227B代替实施例23B并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.68(s,1H),7.65-7.57(m,2H),7.52-7.43(m,2H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.04(dd,J=8.2,5.0Hz,1H),4.42(s,2H),3.00-2.83(m,2H),1.87(d,J=2.4Hz,12H);MS(APCI⁺)m/z 535 (M+H)⁺。

[1657] 实施例228:(2R,4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]

戊-1-基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物327)

[1658] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Regis Technologies, Inc. Welk- O^{R} 1柱,利用于 CO_2 中的40% CH_3OH 和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例237,得到标题化合物(从柱洗脱出的第三异构体,0.005g,0.0087mmol,43%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例220的非对映异构体和实施例224的对映异构体。) ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.71(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.50(t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.07(dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.85(ddd, $J=9.0, 2.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.61(dd, $J=10.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.48(s, 2H), 3.76(d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.36(m, 1H), 2.91(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.28(s, 6H), 2.17(dt, $J=14.2, 3.4\text{Hz}$, 1H), 1.80(ddd, $J=14.3, 10.7, 4.1\text{Hz}$, 1H); MS (APCI $^+$) m/z 576 (M+H) $^+$ 。

[1659] 实施例229: (2R, 4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1s, 3S)-3-羟基环丁基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物328)

[1660] 通过手性SFC(超临界流体色谱),使用Regis Technologies, Inc. Welk- O^{R} 1柱,利用于 CO_2 中的40% CH_3OH 和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例110,得到标题化合物(从柱洗脱出的第一异构体,0.007g,0.012mmol,31%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学(这种化合物是实施例217的立体异构体。) ^1H NMR(501MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.72(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.53-7.46(m, 2H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.08(dd, $J=11.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.83(m, 2H), 4.89(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.51(dd, $J=11.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.48(s, 2H), 3.86(s, 1H), 3.73(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.73(s, 1H), 2.64(d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.39(m, 2H), 2.38-2.29(m, 1H), 2.28(s, 6H), 1.66-1.54(m, 3H); MS (APCI $^+$) m/z 564 (M+H) $^+$ 。

[1661] 实施例230: (2R)-6-氯-4-氧代-N-[3-(2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]氧基}乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物329)

[1662] 在实施例128C和实施例234中所阐述的反应和纯化条件下用2-(三氟甲基)嘧啶-5-醇代替2-甲氧基嘧啶-5-醇得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.95(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.75(s, 2H), 7.68-7.60(m, 2H), 7.21-7.13(m, 1H), 5.09(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.79(s, 2H), 2.95(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.26(s, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 511 (M+H) $^+$ 。

[1663] 实施例231: N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物330)

[1664] 在实施例91中所阐述的方法中用实施例233代替实施例87并通过制备型HPLC(Waters XBridge $^{\text{TM}}$ C18 5 μm OBD柱, 30 \times 100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到作为次要产物的标题化合物(4%产率)和作为主要产物的实施例201(59%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.71(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.50(t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.00(m, 3H), 6.96-6.82(m, 2H), 4.62-4.53(m, 2H), 4.48(s, 2H), 3.38(s, 3H), 2.27(s, 6H), 1.81(dt, $J=13.0, 9.8\text{Hz}$, 1H); MS (APCI $^+$) m/z 493 (M+H) $^+$ 。

[1665] 实施例232: (2R)-6-氯-N-(3-{2-[5-氯吡啶-2-基]氧基}乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物331)

[1666] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用2-((5-氯吡啶-2-基)氧基)乙酸(Enamine)代替实施例108D的产物并用实施例128B的产物代替实施例108A的产物,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.92 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.8, 0.6Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.95 (dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 5.08 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.94 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 476 (M+H)⁺。

[1667] 实施例233:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物332)

[1668] 在实施例122中所阐述的方法中用6-氟-4-氧代色烷-2-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.92 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.4, 3.2Hz, 1H), 7.18 (dd, J=9.1, 4.3Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.06 (dd, J=9.1, 5.4Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 477 (M-H₂O+H)⁺。

[1669] 实施例234:(2R)-6-氯-N-(3-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物333)

[1670] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例128B的产物代替实施例108A的产物并用实施例128C的产物代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 5.09 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.95 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 473 (M+H)⁺。

[1671] 实施例235:外消旋-(2R,4R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺(化合物334)

[1672] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例223代替实施例214得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, dr 25:1) δppm 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 0.04H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 0.04H), 6.67 (dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.57 (dd, J=11.0, 2.6Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (ddd, J=13.3, 6.3, 2.6Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.89 (ddd, J=13.3, 11.0, 9.5Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 492 (M+H)⁺。

[1673] 实施例236:(2S)-6-氯-4-氧代-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物335)

[1674] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例126A的产物代替实施例108A的产物并用实施例125A的产物代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.09 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.95 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 510 (M+H)⁺。

[1675] 实施例237:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物336)

[1676] 在实施例89中所阐述的方法中用2,2,2-三氟乙胺代替2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺并且使用制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆,dr 3:1) δ ppm 8.73(s,3H),8.73(s,1H),8.71(s,1H),8.69(s,3H),7.54-7.46(m,7H),7.34(d,J=2.7Hz,1H),7.24(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.20(dd,J=8.7,2.7Hz,3H),7.08(dd,J=11.3,2.9Hz,4H),6.92(dd,J=15.2,8.7Hz,4H),6.86(ddd,J=8.9,2.9,1.1Hz,4H),4.62(dd,J=10.7,2.7Hz,1H),4.55(dd,J=11.5,2.3Hz,3H),4.48(d,J=1.8Hz,8H),4.03(td,J=9.9,5.6Hz,3H),3.77(dt,J=7.1,4.0Hz,1H),3.32-3.23(m,5H),2.93(q,J=7.9Hz,4H),2.47-2.39(m,3H),2.29(s,18H),2.28(s,6H),2.24-2.12(m,1H),1.81(ddd,J=14.4,10.7,4.1Hz,1H),1.66(dt,J=13.1,11.3Hz,3H);MS(APCI⁺) m/z 576(M+H)⁺。

[1677] 实施例238:6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.2]辛-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物337)

[1678] 在实施例123中所阐述的方法中用实施例227的产物代替实施例214,将反应时间减少至5分钟,并通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.53-7.43(m,2H),7.37(dd,J=2.8,1.0Hz,1H),7.30(s,1H),7.17(ddd,J=8.7,2.7,0.7Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.67(d,J=5.0Hz,1H),4.77(s,0.1H),4.55(dd,J=11.8,2.3Hz,1H),4.43(s,2H),2.27(ddd,J=12.8,5.9,2.3Hz,1H),1.92(s,12H),1.72(ddd,J=13.0,11.8,10.7Hz,1H);MS(APCI⁺) m/z 520(M-H₂O+H)⁺。

[1679] 实施例239:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物338)

[1680] 在0 $^{\circ}$ C下向实施例141的产物(0.113g,0.229mmol)于乙酸(0.69mL)和氯仿(0.01mL)中的混合物中添加溶解于水(1mL)中的三氧化铬(0.053g,0.53mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时并且接着加热至50 $^{\circ}$ C过夜。将额外的三氧化铬(0.053g,0.53mmol)添加至反应混合物中,接着将其加热至70 $^{\circ}$ C持续7小时并在50 $^{\circ}$ C下持续3天。将额外的三氧化铬(0.053g,0.53mmol)和乙酸(0.69mL)添加至反应混合物中,接着将其加热至70 $^{\circ}$ C持续5小时。尽管转化不完全,但仍用H₂O(1mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3 \times 5mL)萃取。使合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)纯化粗物质,得到标题化合物(0.008g,0.016mmol,7%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.78(s,1H),8.67(s,1H),7.66(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),7.63(d,J=2.6Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),3.12(d,J=16.7Hz,1H),2.91(d,J=16.8Hz,1H),2.13(s,6H),1.56(s,3H);MS(APCI⁺) m/z 507(M+H)⁺。

[1681] 实施例240:6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-{[1-(羟基甲基)环丙基]氨基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物339)

[1682] 在实施例89中所阐述的方法中用(1-氨基环丙基)甲醇代替2-((三甲基甲硅烷基)

氧基)乙胺并且使用制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到作为次要产物的标题化合物(26%产率),以及实施例91的产物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,dr 1:1) δ ppm 8.71(s,2H),8.67(s,1H),8.62(s,1H),7.54-7.44(m,3H),7.32(d,J=2.7Hz,1H),7.20(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.15(ddd,J=8.7,2.7,0.7Hz,1H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,2H),6.93-6.82(m,4H),4.68(s,1H),4.57(ddd,J=13.1,11.1,2.4Hz,2H),4.48(s,4H),4.09(d,J=13.6Hz,2H),3.74(d,J=11.1Hz,1H),3.42(d,J=3.9Hz,2H),3.18(d,J=11.0Hz,1H),2.59-2.52(m,1H),2.49-2.40(m,2H),2.33(t,J=2.8Hz,1H),2.28(s,12H),1.78-1.60(m,2H),0.65-0.30(m,8H);MS(APCI⁺)m/z 564(M+H)⁺。

[1683] 实施例241:外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物340)

[1684] 在实施例89中所阐述的方法中用3,3-二氟环丁胺盐酸盐代替2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺得到作为次要产物的标题化合物(7%产率)和单一非对映异构体,以及实施例91和实施例113的产物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.77(d,J=2.9Hz,1H),8.67(d,J=16.5Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.29(d,J=2.7Hz,1H),7.24(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),6.88-6.82(m,1H),4.62(dd,J=10.0,3.1Hz,1H),4.55(dd,J=9.0,5.1Hz,1H),4.48(s,2H),3.37(s,2H),2.53-2.45(m,1H),2.27(d,J=6.9Hz,6H),1.85(dt,J=13.2,9.4Hz,1H);MS(APCI⁺)m/z 477(M-CH₃OH+H)⁺。

[1685] 实施例242:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物341)

[1686] 实施例242A:6-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

[1687] 在实施例131A中所阐述的方法中用1-(2-羟基-5-甲基苯基)乙酮代替1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)乙酮得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.84(dt,J=2.3,0.8Hz,1H),7.70(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.65(d,J=8.6Hz,1H),6.93(s,1H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),2.44(s,3H),1.35(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI⁺)m/z 233(M+H)⁺。

[1688] 实施例242B:6-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1689] 在实施例131B中所阐述的方法中用实施例242A代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.87-7.81(m,1H),7.69(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),6.89(s,1H),2.44(s,3H);MS(ESI⁺)m/z 205(M+H)⁺。

[1690] 实施例242C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1691] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例242B代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.86(s,1H),7.83(s,1H),7.71(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),7.65(d,J=8.6Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.86(dd,J=9.1,2.8Hz,1H),6.80(s,1H),4.49(s,2H),2.43(s,3H),2.39(s,6H)。

[1692] 实施例243:(2S)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6,7-二氟-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物342)

[1693] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例109A的产物代替实施例108D的产物得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.95(s,1H),8.74(s,1H),7.69

(dd, $J=10.3, 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.98 (dd, $J=8.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 5.11 (dd, $J=7.5, 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 511 (M+H)⁺。

[1694] 实施例244: 外消旋-(2R, 4S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[[1-(羟基甲基)环丙基]氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物343)

[1695] 通过手性SFC(超临界流体色谱), 使用Regis Technologies, Inc. Welk-**®**1柱, 利用于CO₂中的40%CH₃OH和0.1%二乙胺进行洗脱(其中流速为80g/分钟并且背压为100巴)来纯化实施例240, 得到标题化合物(从柱洗脱出的第二异构体, 0.005g, 0.009mmol, 22%产率)。任意指定这种标题化合物的立体化学。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.50 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=11.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (ddd, $J=9.0, 2.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.70 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J=11.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.74 (dd, $J=11.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.18 (dd, $J=11.5, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.31 (dd, $J=13.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.71 (ddd, $J=14.3, 11.2, 3.7\text{Hz}$, 1H), 0.60 (ddd, $J=9.7, 5.9, 4.0\text{Hz}$, 1H), 0.49 (ddd, $J=9.8, 6.1, 3.9\text{Hz}$, 1H), 0.41 (ddd, $J=9.5, 5.9, 3.8\text{Hz}$, 1H), 0.34 (dt, $J=10.3, 5.0\text{Hz}$, 1H); MS (APCI⁺) m/z 564 (M+H)⁺。

[1696] 实施例245: N-[(3S)-4-[[2-(2R, 4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺(化合物344)

[1697] 实施例245A: (S)-(2-羟基-4-(4-甲基噻唑-2-甲酰胺基)二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1698] 将4-甲基噻唑-2-甲酸(CombiBlocks, 0.208g, 1.455mmol)、实施例85C的产物(0.426g, 1.455mmol)和三乙胺(0.608mL)与N,N-二甲基甲酰胺(7mL)组合并在环境温度下搅拌。一次性添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 0.609g, 1.60mmol)。将所得混合物搅拌1小时。添加水(0.5mL), 并且经由玻璃微纤维玻料过滤所得溶液并通过制备型HPLC[YMC TriArt[™] C18 Hybrid 5 μ m柱, 50 \times 100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化, 得到标题化合物(0.30g, 0.79mmol, 54%产率)。MS (ESI⁺) m/z 326 (M-C(CH₃)₃+H)⁺。

[1699] 实施例245B: (S)-N-(4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺三氟乙酸

[1700] 在实施例128B中所阐述的反应和纯化条件下用实施例245A的产物代替实施例128A的产物得到标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 282 (M+H)⁺。

[1701] 实施例245C: (2R, 4R)-6-氯-4-羟基色烷-2-甲酸

[1702] 使用实施例108F中所阐述的程序处理实施例124A的产物。在用氯化铵淬灭后, 将所得反应混合物与硅藻土组合并且接着减压浓缩, 得到自由流动的粉末。将粉末直接施加至反相急速色谱[Interchim[®] PuriFlash[®] C18XS 30 μ m 175g柱, 流速100mL/分钟, 于缓冲液(0.1%三氟乙酸)中的5-100%乙腈梯度], 得到标题化合物。MS (APCI⁻) m/z 227 (M-H)⁻。

[1703] 实施例245D: N-[(3S)-4-[[2-(2R, 4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-

羰基]氨基}-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-1,3-噁唑-2-甲酰胺

[1704] 将休尼格碱(0.124mL)添加至实施例245C的产物(16mg, 0.07mmol)和实施例245B的产物(28mg, 0.07mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中。当在环境温度下搅拌时,经2分钟的时段滴加1-丙烷膦酸酐(于N,N-二甲基甲酰胺中的50重量%溶液, 0.050mL)。搅拌1小时后,添加更多的1-丙烷膦酸酐(于N,N-二甲基甲酰胺中的50重量%溶液, 0.020mL)和实施例245C的产物(8mg, 0.035mmol)。将所得反应混合物再搅拌30分钟,并且接着使其在二氯甲烷(2×25mL)与碳酸钠水溶液(1.0M, 20mL)之间分配。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5μm柱, 50×100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化所得残余物,得到标题化合物(4mg, 8.1μmol, 12%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.73 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.70 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.19 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.79 (dt, J=11.0, 5.5Hz, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 4H), 2.36 (ddd, J=13.0, 5.8, 2.5Hz, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 7H), 1.73 (ddd, J=13.1, 11.5, 10.4Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 492 (M+H)⁺。

[1705] 实施例246:7-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-甲酰胺(化合物345)

[1706] 在实施例122中所阐述的方法中用7-氯色烷-3-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.31 (ddd, J=10.8, 3.6, 1.8Hz, 1H), 3.90 (dd, J=10.8, 9.6Hz, 1H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.24 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 479 (M+H)⁺。

[1707] 实施例247:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物346)

[1708] 实施例247A:6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸

[1709] 在实施例131B中所阐述的方法中用6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯(欧洲专利申请EP1473293 A1, 2004, 第25页)代替实施例131A得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.16 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.83 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 207 (M+H)⁺。

[1710] 实施例247B:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1711] 在实施例131C中所阐述的方法中用实施例247A代替实施例131B得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)。

[1712] 实施例248:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-6-氟-4-羟基-7-甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物347)

[1713] 在实施例122中所阐述的方法中用6-氟-4-羟基-7-甲基色烷-2-甲酸代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.73 (s,

1H), 8.64 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 1H), 6.76 (dd, J=6.7, 0.9Hz, 1H), 5.60 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.76 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.52 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32 (ddd, J=13.1, 6.1, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.18-2.13 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 475 (M-H₂O+H)⁺。

[1714] 实施例249: (2S)-6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲酰胺 (化合物348)

[1715] 在0℃下向实施例112的产物(0.053g, 0.096mmol)于四氢呋喃(0.27mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(0.102mL, 0.306mmol, 3M于四氢呋喃中)。将反应混合物搅拌4天,同时添加三次额外的甲基溴化镁(0.1mL, 0.306mmol, 3M于四氢呋喃中),这是因为通过液相色谱-质谱(LCMS),起始材料和产物的保留时间和质量相似,所以假定反应混合物是不完全的。接着利用H₂O(1mL)和稀HCl(1M, 0.5mL)使反应混合物淬灭,并接着用二氯甲烷(3×5mL)萃取。使合并的有机部分干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过制备型HPLC(Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于0.1%三氟乙酸/水中的5-100%乙腈梯度)纯化残余物,得到标题化合物(0.005g, 0.0091mmol, 9%产率)。¹H NMR(501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=9.1, 2.8, 1.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.58 (dd, J=12.7, 2.8Hz, 1H), 3.21 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.09 (d, J=14.9Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.07 (s, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 553 (M+H)⁺。

[1716] 实施例250: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物349)

[1717] 在实施例89中所阐述的方法中用氧杂环丁烷-3-胺代替2-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙胺并且使用制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题化合物。¹H NMR(501MHz, DMSO-d₆, dr 1:1) δppm 8.72 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.27 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.07 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 2H), 6.95-6.84 (m, 3H), 6.85 (dd, J=2.9, 1.2Hz, 1H), 4.70-4.58 (m, 5H), 4.51 (dd, J=11.2, 2.5Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.37 (q, J=6.7Hz, 3H), 4.31 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.13-3.94 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.95 (t, J=9.0Hz, 1H), 2.28 (s, 12H), 2.17 (ddd, J=13.0, 5.4, 2.5Hz, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 550 (M+H)⁺。

[1718] 实施例251: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物350)

[1719] 实施例251A: 6-氯-4-羟基色烷-2-甲酸甲酯

[1720] 向6-氯-4-羟基色烷-2-甲酸(1.4g, 6.1mmol)于甲醇(61mL)中的溶液中添加Amberlyst®15氢型(0.7g, 50重量%),并且将混合物在环境温度下搅拌过夜。接着使反应混合物在砂和硅藻土床上过滤,并且将滤液在真空中浓缩以得到标题化合物(1.48g, 6.12mmol, 定量产率),其不经纯化即继续使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.32 (dd, J=2.6, 0.8Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.55 (d, J=4.7Hz, 1H), 5.00 (dd, J=7.5, 4.1Hz, 1H), 4.73 (dt, J=6.9, 4.7Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.30 (dt, J=

13.6, 4.5Hz, 1H), 2.08 (dt, J=13.9, 7.2Hz, 1H)。

[1721] 实施例251B: 4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-氯色烷-2-甲酸甲酯

[1722] 在0℃下向实施例251A (1.49g, 6.12mmol) 于四氢呋喃 (24mL) 中的溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷 (2.031g, 13.5mmol), 之后添加咪唑 (1.00g, 14.70mmol)。将冷却浴移除, 并且使烧瓶升温至环境温度过夜。接着将额外的叔丁基二甲基氯硅烷 (2.031g, 13.5mmol) 和咪唑 (1.00g, 14.70mmol) 添加至反应混合物中。在环境温度下再搅拌4小时后, 用水 (80mL) 稀释反应混合物, 用二乙醚 (3×25mL) 萃取并浓缩。通过制备型HPLC [Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 纯化残余物的一部分, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.25 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.7, 0.7Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.07 (dd, J=6.5, 4.6Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.35 (dt, J=13.9, 4.6Hz, 1H), 2.15 (dt, J=13.9, 6.2Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H)。

[1723] 实施例251C: 4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-氯-2-氟色烷-2-甲酸甲酯

[1724] 使实施例251B (0.25g, 0.70mmol) 和N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺 (0.442g, 1.40mmol) 于四氢呋喃 (1.8mL) 中的溶液冷却至-78℃。接着滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (1.05mL, 1.05mmol, 1M于四氢呋喃中)。将反应混合物在-78℃下搅拌8小时, 用0.5M HCl (75mL) 淬灭, 并用乙醚 (3×50mL) 萃取。将合并的有机相减压浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水稀释残余物, 并通过制备型HPLC [Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯化, 得到标题化合物 (0.040g, 0.107mmol, 15%产率, dr 14:1) 和回收的起始材料。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, dr 14.3:1) δppm 7.19 (ddd, J=8.8, 2.7, 0.7Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.6, 1.0Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 0.06H), 6.98 (d, J=2.6Hz, 0.06H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 0.07H), 4.86 (dd, J=11.0, 5.7Hz, 1H), 4.77 (t, J=5.2Hz, 0.06H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (s, 0.2H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.69 (d, J=5.4Hz, 0.6H), 0.04 (s, 3H), -0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 0.2H), -0.03 (s, 0.2H)。

[1725] 实施例251D: 4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-氯-2-氟色烷-2-甲酸

[1726] 向实施例251C (0.020g, 0.054mmol) 于甲醇 (0.07mL) 和水 (0.04mL) 中的溶液中添加NaOH (0.11mL, 0.27mmol, 2.5N)。将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟, 用1滴10% HCl 稀释并浓缩, 得到标题化合物 (0.020g, 定量产率), 其不经纯化即继续使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.14 7.05 (m, 2H), 6.74 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.75 (dd, J=11.7, 6.0Hz, 1H), 2.25 (ddd, J=13.7, 6.2, 2.7Hz, 1H), 1.94 1.75 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.00 (s, 3H)。

[1727] 实施例251E: 6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-2-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1728] 在实施例122中所阐述的方法中用实施例251D代替6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸并通过制备型HPLC [Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 进行纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.33 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=

8.7Hz, 1H), 6.87 (dd, J=9.2, 2.9Hz, 1H), 4.80 (dd, J=11.8, 6.1Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.57 (dd, J=6.1, 3.3Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.08-1.92 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M-H₂O+H)⁺.

[1729] 实施例252: (2R, 4R) -6-氯-N-(3-{2-[(4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物351)

[1730] 实施例252A: (R) -6-氯-N-(3-(2-((4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基)乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)-4-氧代色烷-2-甲酰胺

[1731] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例128B的产物代替实施例108A的产物,并用2-((4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基)乙酸(如国际专利公开W02017/193034, 2017, A1中所阐述来制备)代替实施例108D的产物,得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 499 (M+H)⁺。

[1732] 实施例252B: (2R, 4R) -6-氯-N-(3-{2-[(4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基]乙酰胺基}二环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1733] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例252A的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.68 (dd, J=11.6, 1.8Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.80 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.60 (dd, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=13.0, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.70 (td, J=12.6, 10.8Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 483 (M-H₂O+H)⁺。

[1734] 实施例253: N-[(2S) -4- {[(2R) -6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} -2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基] -5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (化合物352)

[1735] 将实施例175A的产物 (26.7mg, 0.057mmol) 与三氟乙酸 (0.5mL) 组合并在环境温度下搅拌30分钟,并且接着将混合物减压浓缩。向残余物依序添加N,N-二甲基甲酰胺 (2mL)、5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (Enamine, 10mg, 0.057mmol) 和三乙胺 (0.040mL)。在搅拌混合物时,添加六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物 (HATU, 26.2mg, 0.069mmol)。1小时后,使反应混合物在二氯甲烷 (2×25mL) 与碳酸钠水溶液 (1.0M, 20mL) 之间分配。将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型HPLC [Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱, 30×100mm, 流速40mL/分钟, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的5-100%乙腈梯度] 纯化残余物, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.21 (t, J=54.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=8.3, 4.9Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 3H), 2.30 (td, J=10.3, 9.4, 5.4Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 520 (M+H)⁺。

[1736] 实施例254: N-[(2S) -4- {[(2R, 4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基} -2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基] -5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (化合物353)

[1737] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例253B的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.26 (d, J=1.4Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (dd, J=2.7, 0.9Hz, 1H), 7.20 (t, J=54.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.34 (br

s, 1H), 4.78 (dd, J=10.6, 5.9Hz, 1H), 4.56 (dd, J=11.8, 2.2Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.38 (ddd, J=12.8, 9.4, 2.7Hz, 1H), 2.28 (ddd, J=13.0, 6.0, 2.3Hz, 1H), 2.15-1.93 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 5H), 1.74 (ddd, J=12.9, 11.9, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 505 (M-H₂O+H)⁺。

[1738] 实施例255: N-[(2S)-4-[[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺 (化合物354)

[1739] 标题化合物是使用上文所阐述的方法来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.76 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.56 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.05 (dd, J=8.1, 5.0Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 4H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 5H); MS (APCI⁺) m/z 490 (M+H)⁺。

[1740] 实施例256: (2R,4R)-6-氯-N-[(2S)-4-{2-[(4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物355)

[1741] 实施例256A: [(2S)-4-{2-[(4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1742] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例85C的产物代替实施例108A的产物,并用2-((4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基)乙酸(如国际专利公开W02017/193034,2017,A1中所阐述来制备)代替实施例108D的产物,得到标题化合物。MS (ESI⁻) m/z 447 (M-H)⁻。

[1743] 实施例256B: (S)-N-(4-氨基-3-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-2-((4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基)乙酰胺双三氟乙酸盐

[1744] 在实施例114C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例256A的产物代替实施例114B的产物得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 349 (M+H)⁺。

[1745] 实施例256C: (2R,4R)-6-氯-N-[(2S)-4-{2-[(4-氟-1H-吡啶-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1746] 在实施例245D中所阐述的反应和纯化条件下用实施例256B的产物代替实施例245B的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.93-6.82 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.64 (dd, J=11.6, 1.8Hz, 1H), 5.74-5.57 (m, 1H), 5.24-5.11 (m, 1H), 4.78 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.01-1.76 (m, 8H), 1.77-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 559 (M+H)⁺。

[1747] 实施例257: N-[(2S)-4-[[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]-2-羟基二环[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺 (化合物356)

[1748] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例255的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.64 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.67 (br s, 2H), 4.78 (dd, J=10.6, 5.9Hz, 1H), 4.56 (dd, J=11.8, 2.2Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.41 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.27 (ddd, J=12.8, 5.9, 2.3Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/

z492 (M+H)⁺。

[1749] 实施例258:N-(4-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物357)

[1750] 实施例258A:N-(4-氨基二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶酰胺双三氟乙酸盐

[1751] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例1A的产物代替实施例108A的产物,并用5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸(Enamine)代替实施例108D的产物,得到(4-(5-(三氟甲氧基)吡啶酰胺基)二环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯中间体,如实施例114C中所阐述利用三氟乙酸进一步处理所述中间体并且接着通过制备型HPLC[YMC TriArt™ Hybrid ODS 5μm柱,50×100mm,流速140mL/分钟,于缓冲液(0.1%TFA)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 330 (M+H)⁺。

[1752] 实施例258B:N-(4-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺

[1753] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例258A的产物代替实施例108A的产物并用实施例124A的产物代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR (501MHz, DMSO-d₆) δppm 8.69 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.06 (dd, J=8.1, 5.1Hz, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 12H); MS (APCI⁺) m/z 538 (M+H)⁺。

[1754] 实施例259:N-(4-{[(2S)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物358)

[1755] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例258A的产物代替实施例108A的产物并用实施例125A的产物代替实施例108D的产物,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.69 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.06 (dd, J=8.1, 5.1Hz, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.07-1.87 (m, 12H); MS (APCI⁺) m/z 538 (M+H)⁺。

[1756] 实施例260:(2R,4R)-6,7-二氟-N-{3-[2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物359)

[1757] 实施例260A:2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酸

[1758] 在实施例128C中所阐述的反应和纯化条件下用4-氟-3-甲基苯酚代替2-甲氧基吡啶-5-醇得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.03 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.84 (dd, J=6.4, 3.2Hz, 1H), 6.72 (dt, J=8.9, 3.6Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.19 (d, J=2.0Hz, 3H)。

[1759] 实施例260B:N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺双三氟乙酸盐

[1760] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替实施例108A的产物,并用实施例260A的产物代替实施例108D的产物,得到(3-(2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯中间体,如实施例114C中所阐述利用三氟乙酸进一步处理所述中间体,得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 265 (M+H)⁺。

[1761] 实施例260C:(2R,4R)-6,7-二氟-N-{3-[2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基]二环

[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1762] 在实施例108E至实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例260B的产物代替实施例108A的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.66 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.33 (ddd, J=11.4, 9.3, 1.0Hz, 1H), 7.05 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.78 (dt, J=9.0, 3.6Hz, 1H), 5.71 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.77 (dt, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 4.62 (dd, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=13.0, 5.9, 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.20 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.69 (ddd, J=13.0, 12.1, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

[1763] 实施例261: (2S, 4S) -6-氯-N- {3- [2- (4-氟-3-甲基苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物360)

[1764] 实施例261A: (2S, 4S) -6-氯-4-羟基色烷-2-甲酸

[1765] 在实施例245C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例125A的产物代替实施例124A的产物得到标题化合物。MS (APCI⁻) m/z 227 (M-H)⁻。

[1766] 实施例261B: (2S, 4S) -6-氯-N- {3- [2- (4-氟-3-甲基苯氧基) 乙酰胺基] 二环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1767] 在实施例108E中所阐述的反应和纯化条件下用实施例261A的产物代替实施例108D的产物并用实施例260B的产物代替实施例108A的产物, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.05 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.77 (dt, J=8.9, 3.6Hz, 1H), 5.69 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.80 (dt, J=11.8, 6.1Hz, 1H), 4.59 (dd, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.35 (ddd, J=12.8, 5.8, 2.3Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.20 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.69 (td, J=12.4, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

[1768] 实施例262: N- (4- {[(2R, 4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基} 二环[2.2.2]辛-1-基) -5- (三氟甲氧基) 吡啶-2-甲酰胺 (化合物361)

[1769] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例258的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.73-8.67 (m, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 0.7Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.66 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.78 (dt, J=11.4, 6.1Hz, 1H), 4.57 (dd, J=11.8, 2.2Hz, 1H), 2.28 (ddd, J=12.9, 6.0, 2.3Hz, 1H), 2.10-1.94 (m, 12H), 1.74 (ddd, J=13.0, 11.7, 10.7Hz, 1H); MS (APC⁺) m/z 522 (M+H)⁺。

[1770] 实施例263: N- (4- {[(2S, 4S) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基} 二环[2.2.2]辛-1-基) -5- (三氟甲氧基) 吡啶-2-甲酰胺 (化合物362)

[1771] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例259的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.72-8.68 (m, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 0.7Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.68 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.78 (dt, J=11.4, 6.0Hz, 1H), 4.57 (dd, J=11.8, 2.2Hz, 1H), 2.28 (ddd, J=12.9, 6.0, 2.3Hz, 1H), 2.08-1.93 (m, 12H), 1.74 (ddd, J=12.9, 11.9, 10.8Hz, 1H); MS (APC⁺) m/z 522 (M+H)⁺。

[1772] 实施例264 6-氯-N- {4- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] -3-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物363)

[1773] 实施例264A:8-氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯

[1774] 在0℃下向8-氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(2.62g, 13.02mmol, ArkPharm)于甲醇(7.5mL)和二氯甲烷(30mL)中的悬浮液中添加三甲基甲硅烷基重氮甲烷(9.77mL, 19.53mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌过夜。利用乙酸(2.0mL)使反应淬灭,并且将混合物搅拌5分钟。使反应混合物在饱和NaHCO₃与二氯甲烷之间分配。使有机层经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩,得到2.97g标题化合物,其不经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.78(d, J=0.8Hz, 4H), 3.56(s, 3H), 1.88-1.75(m, 2H), 1.75(d, J=3.9Hz, 2H), 1.76-1.64(m, 2H), 1.53-1.42(m, 2H), 1.44-1.34(m, 2H); MS(ESI⁺) m/z 216.1(M+H)⁺。

[1775] 实施例264B:8-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯

[1776] 将实施例264A(0.4g, 1.86mmol)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(0.48g, 2.32mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.14mL, 6.50mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的混合物用六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(1.06g, 2.79mmol)处理,并且将反应混合物在环境温度下搅拌约16小时。使混合物在水与二氯甲烷之间分配。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩并通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用25-95%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)进行纯化,得到0.46g标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.36(s, 1H), 7.49(t, J=8.9Hz, 1H), 6.99(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.81(ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.86(s, 4H), 3.55(s, 3H), 2.04(d, J=13.7Hz, 2H), 1.91(td, J=13.3, 12.9, 4.4Hz, 2H), 1.68 1.53(m, 4H); MS(ESI⁺) m/z 402.2(M+H)⁺。

[1777] 实施例264C:1-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-4-氧代环己烷甲酸甲酯

[1778] 向实施例264B(3.3g, 8.21mmol)于丙酮(30mL)中的溶液中添加3N HCl(30mL, 90mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌3小时以得到悬浮液。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤,并且在真空下在50℃下干燥,得到2.82g标题化合物,其不经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.63(s, 1H), 7.50(t, J=8.9Hz, 1H), 7.02(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.83(ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 3.59(s, 3H), 2.44(dq, J=16.1, 5.1Hz, 2H), 2.37 2.27(m, 2H), 2.26 2.06(m, 4H); MS(ESI⁺) m/z 358.2(M+H)⁺。

[1779] 实施例264D:N-(1-氨基-3-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1780] 将实施例264C(2.82g, 7.88mmol)和7N氨(50mL, 350mmol)于甲醇(50mL)中的混合物在环境温度下搅拌24小时。通过过滤收集悬浮液中的沉淀物并风干,得到1.99g标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.12(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.51(t, J=8.8Hz, 1H), 7.11(dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.86(ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.57(s, 2H), 2.66(ddd, J=12.5, 10.7, 4.2Hz, 2H), 2.27(s, 2H), 1.77(td, J=11.5, 4.3Hz, 2H), 1.60(td, J=11.2, 4.4Hz, 2H), 1.42(ddt, J=14.8, 12.9, 3.2Hz, 2H); MS(ESI⁺) m/z 342.3(M+H)⁺。

[1781] 实施例264E:6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-1-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1782] 向实施例264D(75mg, 0.219mmol)、6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸(52.2mg, 0.230mmol)

和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.153mL,0.878mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的混合物中添加六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(104mg,0.274mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌30分钟。去除挥发性物质,并通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10 μ m 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到76mg标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.78(s,1H),8.57(s,1H),7.83(s,1H),7.68 7.59(m,2H),7.50(t,J=8.8Hz,1H),7.20 7.07(m,2H),6.87(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.11(t,J=7.0Hz,1H),4.58(s,2H),3.00(d,J=7.0Hz,2H),2.70(td,J=11.2,5.6Hz,2H),2.34(td,J=11.9,5.7Hz,1H),2.20 2.05(m,1H),1.89(ddt,J=18.4,12.2,5.8Hz,2H),1.51(tq,J=11.2,3.8,3.2Hz,2H);MS(APCI⁺)m/z 549.95(M+H)⁺。

[1783] 实施例265外消旋-(2R,4R)-6-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-1-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物364)

[1784] 向实施例264(0.084g,0.153mmol)于甲醇(2.0mL)中的悬浮液中添加四氢硼酸钠(0.012g,0.305mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌45分钟。添加水和饱和氯化铵溶液(4mL,1:1)。通过过滤收集沉淀物,用水和庚烷洗涤并风干,得到74mg标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.75(s,1H),8.22(s,1H),7.85(s,1H),7.51(t,J=8.8Hz,1H),7.38(d,J=2.7Hz,1H),7.20(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.12(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.92 6.83(m,2H),5.72(d,J=6.2Hz,1H),4.80(dt,J=11.5,6.0Hz,1H),4.65(dd,J=11.5,2.4Hz,1H),4.59(s,2H),2.71(td,J=11.9,4.2Hz,2H),2.36(ddd,J=13.2,5.9,2.4Hz,1H),2.32 2.17(m,1H),1.96(dd,J=13.5,9.7Hz,2H),1.84(q,J=11.8Hz,1H),1.58 1.47(m,2H);MS(APCI⁺)m/z 551.99(M+H)⁺。

[1785] 实施例266 6-氯-4-氧代-N-{外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-[4-(三氟甲基)苯甲酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物365)

[1786] 实施例266A:N-[外消旋-(1R,2S,4R)-二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1787] 向20mL螺旋盖小瓶中装填氯双(环辛烯)铱(i)二聚体([Ir(coe)₂Cl]₂,0.190g,0.211mmol)、(S)-(+)-5,5'-双[二(3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯(Aldrich,0.50g,0.42mmol)和4-(三氟甲基)苯甲酰胺(2.0g,10.6mmol)。将甲苯(10.6mL)添加至这些固体,并且将混合物在50℃下剧烈搅拌30分钟。将2,5-降莰二烯(4.30mL,42.3mmol)添加至所得悬浮液中。用聚四氟乙烯盖密封小瓶,并且在125℃下搅拌15小时。接着使反应混合物溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,并减压浓缩以去除大部分甲苯。接着将残余物再次稀释于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,经由玻璃微纤维玻料过滤并通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m柱,50×100mm,流速140mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的20-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题化合物(0.99g,3.52mmol,33%产率)。MS(APCI⁺)m/z 282(M+H)⁺。

[1788] 实施例266B:N,N'-[外消旋-(1R,2S,4R,5S)-二环[2.2.1]庚烷-2,5-二基]双[4-(三氟甲基)苯甲酰胺]

[1789] 向20mL螺旋盖小瓶中装填氯双(环辛烯)铱(i)二聚体([Ir(coe)₂Cl]₂,147mg,

0.164mmol)、(S)-(+)-5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯(Aldrich,386mg,0.33mmol)和4-(三氟甲基)苯甲酰胺(1.08g,5.72mmol)。将甲苯(1.6mL)添加至这些固体,并且将混合物在50°C下剧烈搅拌30分钟。将实施例264A的产物(0.46g,1.64mmol)添加至所得悬浮液中。用聚四氟乙烯盖密封小瓶,并且在125°C下搅拌15小时。接着使反应混合物溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,并减压浓缩以去除大部分甲苯。接着将残余物再次稀释于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,经由玻璃微纤维玻料过滤并通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5μm柱,50×100mm,流速140mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的20-100%乙腈梯度]进行纯化,得到标题化合物(0.15g,0.32mmol,20%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.40(d,J=6.6Hz,2H),8.07-7.98(m,4H),7.86-7.79(m,4H),3.79-3.70(m,2H),2.26(d,J=4.6Hz,2H),1.77-1.67(m,2H),1.63-1.53(m,4H);MS(APCI⁺)m/z 471(M+H)⁺。

[1790] 实施例266C:N-[外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-氨基二环[2.2.1]庚-2-基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1791] 向20mL微波小瓶中装填实施例266B的产物(45mg,0.096mmol)、乙酸(2mL)和HCl水溶液(12N,2mL)。将小瓶密封,并且于Biotage® Initiator微波反应器中在165°C下搅拌1小时。接着将所得混合物减压浓缩至干燥,并通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5μm柱,50×100mm,流速140mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物,得到标题化合物(2.5mg,8.4μmol,9%产率)。MS(APCI⁺)m/z 299(M+H)⁺。

[1792] 实施例266D:6-氯-4-氧代色烷-2-羰基氯

[1793] 将二氯甲烷(2mL)添加至6-氯-4-氧代色烷-2-甲酸(Princeton Bio,50mg,0.22mmol)中并在环境温度下搅拌。添加1滴N,N-二甲基甲酰胺,之后添加草酰氯溶液(2.0M于二氯甲烷中,0.22mL)。将所得混合物搅拌30分钟并且接着在高真空下浓缩,得到标题化合物(55mg,0.22mmol,100%产率),其不经进一步纯化即原样使用。

[1794] 实施例266E:6-氯-4-氧代-N-{外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-[4-(三氟甲基)苯甲酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1795] 将实施例266C的产物(2.5mg,8.4μmol)、二氯甲烷(1mL)和吡啶(0.1mL)组合并在环境温度下搅拌。一次性添加实施例266D的产物(6.2mg,0.025mmol)。将所得混合物搅拌30分钟并接着减压浓缩。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5μm OBD柱,30×100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]直接纯化残余物,得到标题化合物(3.8mg,7.5μmol,89%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.38(t,J=6.9Hz,2H),8.20-8.14(m,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.83(d,J=8.1Hz,2H),7.68-7.59(m,2H),7.18(dd,J=8.6,3.5Hz,1H),5.15-5.07(m,1H),3.01-2.94(m,2H),2.24-2.20(m,2H),2.16-1.98(m,1H),1.70-1.59(m,2H),1.52(t,J=14.9Hz,2H),1.38(dt,J=28.5,9.3Hz,2H);MS(APCI⁺)m/z 507(M+H)⁺。

[1796] 实施例267:(2RS,4RS)-6-氯-4-羟基-N-{(1SR,2RS,4SR,5RS)-5-[4-(三氟甲基)苯甲酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物366)

[1797] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例266E的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 7.95(d,J=8.0Hz,2H),7.76

(d, J=8.2Hz, 2H), 7.42 (dd, J=2.7, 0.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.64 (dt, J=11.4, 2.2Hz, 1H), 3.82 (dd, J=8.3, 3.6Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.51 (ddt, J=13.1, 6.0, 2.0Hz, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.33 (dd, J=9.7, 4.7Hz, 1H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.64-1.47 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 491 (M-H₂O+H)⁺.

[1798] 实施例268: (2R, 4S) -6-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[1.1.1]戊-1-基}-7-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物367)

[1799] 将实施例165 (0.025g, 0.049mmol) 溶解于三氟乙酸 (8.5mL, 111mmol) 中, 并且在35℃下搅拌1小时。接着将溶液在真空中浓缩。将所得残余物溶解于乙腈 (2mL) 中, 并且接着添加5%氢氧化铵水性缓冲液 (2mL), 并且将混合物在环境温度下搅拌10分钟, 之后在真空中浓缩。通过制备型HPLC (Phenomenex® Luna® C8 (2) 5μm AXIA™ 柱 (150mm×30mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈 (A) 和0.1%三氟乙酸水溶液 (B), 流速为50mL/分钟) 纯化粗残余物, 得到呈与起始材料实施例165的混合物形式的标题化合物 (0.018g, dr 5:1, 反式:顺式)。通过手性SFC (超临界流体色谱), 使用Chiralpak® IB, 250×21mm I.D., 5μm柱, 利用于CO₂中的20%CH₃OH进行洗脱 (其中流速为80g/分钟并且背压为120巴) 进一步纯化这种非对映异构体混合物, 得到标题化合物 (第一洗脱异构体, 0.011g, 0.021mmol, 73%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.2, 2.7Hz, 1H), 6.97 (d, J=10.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.58 (dd, J=7.4, 3.4Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.09 (d, J=13.6Hz, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 513 (M+H)⁺.

[1800] 实施例269: (2R) -6-氯-N-{(1RS, 2SR, 4RS, 5SR) -5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基}-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺 (化合物368)

[1801] 实施例269A: 2,6-二氧化二[3.3.1]壬烷-1,3,5,7-四甲酸四甲酯

[1802] 向在20℃下搅拌的丙二酸二甲酯 (264g, 1998mmol) 于甲苯 (400mL) 中的溶液中依序添加甲醛 (37重量%于水中, 45.0g) 和哌啶 (4mL, 40.4mmol)。于迪安-斯塔克分水器中使反应在110℃下回流。继续回流, 直至水停止在分水器中累积为止。使反应混合物冷却并且在减压下去除大部分溶剂。使残余物溶于无水甲醇 (150mL) 中, 并且快速添加至钠 (22.97g, 999mmol) 于甲醇 (400mL) 中的搅拌溶液中。视需要添加更多的甲醇以有助于搅拌。搅拌混合物并在70℃下温和回流7小时, 冷却, 并接着减压浓缩。使所得残余物溶于冰水 (200mL) 中, 并用叔丁基甲醚洗涤若干次。通过使二氧化碳气体鼓泡通过水层来实现产物的沉淀。通过真空过滤收集沉淀物, 并用水洗涤滤饼并接着风干。通过与苯一起共沸蒸馏去除残余水, 趁热过滤苯溶液并且接着冷却。通过抽吸过滤分离结晶固体并且在减压下在20℃下干燥, 得到标题化合物 (25g, 65mmol, 6.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.22-2.42 (m, 1H) 2.61-2.73 (m, 2H) 2.88 (s, 1H) 3.04-3.12 (m, 1H) 3.52-3.60 (m, 1H) 3.73-3.83 (m, 12H) 12.17 (s, 1H)。

[1803] 实施例269B: 二环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮

[1804] 向在20℃下搅拌的实施例269A的产物 (25g, 65mmol) 于乙酸 (90mL) 中的混合物中依序添加水 (30mL) 和HCl (11.6M, 30mL)。将所得混合物在100℃下搅拌12小时并且接着于50℃浴中减压浓缩。通过急速色谱法 (SiO₂, 于乙酸乙酯中的50%石油醚) 纯化所得残余物, 得到标题化合物 (2g, 11.8mmol, 18%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.98-2.15 (m, 4H)

2.22 (br s, 2H) 2.33-2.48 (m, 2H) 2.55-2.67 (m, 2H) 2.76 (br s, 2H)。

[1805] 实施例269C:外消旋-(1R,2S,4R,5S)-二环[2.2.1]庚烷-2,5-二甲酸二甲酯

[1806] 向在20℃下搅拌的实施例269B的产物(3g, 17.7mmol)于甲醇(30mL)中的混合物中添加三水合硝酸铯(III)(23.65g, 53.2mmol)于甲醇(30mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌12小时并且接着过滤。将滤液减压浓缩。用水(10mL)稀释残余物并用乙酸乙酯(20mL)洗涤。将有机相减压浓缩,得到标题化合物(1.3g, 4.90mmol, 28%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.44 (s, 2H) 1.51-1.62 (m, 2H) 1.86-1.98 (m, 2H) 2.36 (dd, J=8.88, 5.50Hz, 2H) 2.58 (br d, J=4.25Hz, 2H) 3.68 (s, 6H)。

[1807] 实施例269D:外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-(甲氧基羰基)二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

[1808] 向在20℃下搅拌的实施例269C的产物(0.6g, 2.26mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物中添加一水合氢氧化锂(95mg, 2.26mmol)于水(2.0mL)中的溶液。搅拌2小时后,用乙酸乙酯(5mL)洗涤反应溶液。用水(10mL)进一步稀释水层,用HCl水溶液调整pH至3,并接着用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将乙酸乙酯层合并并且经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(0.3g, 1.21mmol, 53%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.46 (br d, J=9.6Hz, 2H) 1.52-1.66 (m, 2H) 1.89-2.00 (m, 2H) 2.31-2.46 (m, 3H) 2.56-2.69 (m, 2H) 3.68 (d, J=2.3Hz, 3H)。

[1809] 实施例269E:外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-(((苄基氧基)羰基)氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸甲酯

[1810] 向实施例269D的产物(1.1g, 4.44mmol)于甲苯(10mL)中的混合物中依序添加三乙胺(0.93mL, 6.66mmol)和叠氮磷酸二苄酯(1.59g, 5.77mmol)。在氮气保护下将所得混合物在90℃下搅拌3小时。使反应混合物冷却并在减压下在45℃下浓缩。利用苄醇(0.720g, 6.66mmol)使所得溶液淬灭,并且接着在90℃下搅拌12小时。使混合物冷却并且接着在减压下在45℃下浓缩。通过急速色谱法(SiO₂, 于石油醚中的9-10%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(0.8g, 2.1mmol, 33%产率)。MS (ESI⁺) m/z 304 (M+H)⁺。

[1811] 实施例269F:外消旋-(1S,2R,4S,5R)-5-(((苄基氧基)羰基)氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

[1812] 在实施例269C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例269E的产物代替269B的产物,并且还将一水合氢氧化锂的量增加至3当量,得到标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 290 (M+H)⁺。

[1813] 实施例269G:外消旋-(1R,2S,4R,5S)-二环[2.2.1]庚烷-2,5-二基)二氨基甲酸苄酯叔丁酯

[1814] 向实施例269F的产物(0.15g, 0.42mmol)于叔丁醇(20mL)中的溶液中依序添加三乙胺(0.087mL, 0.62mmol)和二苄基磷酰基叠氮化物(0.148g, 0.54mmol)。在氮气保护下将所得混合物在90℃下搅拌12小时。于45℃浴中使反应混合物冷却并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(于石油醚中的20%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(200mg(约15%纯度), 0.08mmol, 9%产率)。MS (ESI⁺) m/z 305 (M-C(CH₃)₃+H)⁺。

[1815] 实施例269H:(外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-氨基二环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯单甲酸盐

[1816] 将氢氧化钡(300mg)和实施例269G的产物(300mg(约15%纯度), 0.125mmol)于四氢呋喃中的混合物在氢气气氛(15psi)下搅拌12小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。通过

制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 10 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.2%甲酸)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物,得到标题化合物(23mg,0.08mmol,58%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.14-1.30(m,3H) 1.34-1.39(m,9H) 1.47-1.58(m,3H) 2.01-2.12(m,2H) 2.86(br d,J=4.52Hz,1H) 3.19-3.22(m,1H) 6.72-6.89(m,1H) 8.40(s,1H);MS(ESI⁺)m/z 227(M+H)⁺。

[1817] 实施例269I:[(1R,2SR,4RS,5SR)-5-[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基]二环[2.2.1]庚-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1818] 在实施例23C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例296H的产物代替实施例23B的产物,用实施例124A的产物代替2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-甲酸,并用三乙胺代替N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,得到标题化合物。MS(APCI⁺)m/z 379(M-tBu+H)⁺。

[1819] 实施例269J:(2R)-6-氯-N-[(1R,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基]-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1820] 将三氟乙酸(100 μ L,1.3mmol)添加至实施例269I的产物(12mg,0.03mmol)中并在环境温度下搅拌30分钟。将混合物减压浓缩,并且依序添加N,N-二甲基甲酰胺(1mL)、三乙胺(27 μ L,0.19mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(5.6mg,0.03mmol)和六氟磷酸1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(13.6mg,0.036mmol)。将混合物搅拌1小时,并添加水(0.1mL)。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD柱,30 \times 100mm,流速40mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]直接纯化所得溶液,得到标题化合物(13mg,0.025mmol,90%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.10(dd,J=6.8,2.2Hz,1H),7.90(t,J=6.9Hz,1H),7.67-7.58(m,2H),7.48(td,J=8.9,0.9Hz,1H),7.22-7.13(m,1H),7.05(ddd,J=11.4,2.9,1.5Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.8,1.4Hz,1H),5.09(ddd,J=7.8,5.4,3.8Hz,1H),4.49(d,J=2.4Hz,2H),3.54-3.45(m,2H),3.04-2.88(m,2H),2.13-1.91(m,2H),1.64-1.52(m,2H),1.40(s,1H),1.38-1.21(m,3H);MS(ESI⁺)m/z 521(M+H)⁺。

[1821] 实施例270:(2S,4R)-6-氯-N-[(1R,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物369)

[1822] 实施例270A:呋喃-3-基甲醇

[1823] 在0 $^{\circ}$ C下向呋喃-3-甲酸(50g,446mmol)于四氢呋喃(500mL)中的溶液中添加于四氢呋喃中的1N硼烷溶液(669mL,669mmol),并且将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。如上所述设置1个25g规模的额外小瓶和6个50g规模的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。在冷却至0 $^{\circ}$ C后,利用水使反应混合物淬灭直至气体逸出停止为止。在去除大量溶剂后,接着使所得粗残余物在饱和NaHCO₃水溶液与乙酸乙酯之间分配,并用乙酸乙酯(2 \times 1000mL)进一步萃取水层。将合并的有机相用盐水(1000mL)洗涤,Na₂SO₄干燥并减压浓缩至干燥。通过柱色谱法在硅胶上利用石油醚:乙酸乙酯=3:1来纯化残余物,得到标题化合物(230g,产率63.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.46-7.61(m,2H),4.34(d,J=5.50Hz,2H),4.97(t,J=5.50Hz,1H),6.44(d,J=0.63Hz,1H)。

[1824] 实施例270B:3-((苄基氧基)甲基)呋喃

[1825] 在0 $^{\circ}$ C下向实施例270A(20g,183mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液中添加

加NaH (8.81g, 220mmol), 并且将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将(溴甲基)苯(37.7g, 220mmol)添加至反应混合物中并在20℃下搅拌12小时。如上所述设置1个5g规模的额外小瓶和9个20g规模的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。在冷却至0℃后,利用水使反应淬灭直至气体逸出停止为止。用乙酸乙酯(3×3000mL)萃取混合物。将合并的有机部分用盐水(2×1000mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法在硅胶上利用石油醚:乙酸乙酯=100:1至50:1进行洗脱来纯化残余物,得到标题化合物(480g, 产率91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.27 (s, 7H), 6.37 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (s, 2H)。

[1826] 实施例270C: 外消旋-(1R, 2R, 4R)-5-((苄基氧基)甲基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-5-烯-2-甲腈

[1827] 利用氯化锌(20.85g, 153mmol)逐份处理丙烯腈(33.8g, 638mmol), 并且将混合物在20℃下搅拌10分钟。接着将实施例270B的产物(30g, 128mmol)添加至混合物中, 并且将混合物在20℃下搅拌12小时。如上所述设置15个30g规模的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。用乙酸乙酯(1000mL)稀释合并的反应混合物, 添加硅胶(1000g), 并且将所得混合物减压浓缩。通过柱色谱法在硅胶上利用石油醚:乙酸乙酯=3:1进行洗脱来纯化残余物, 得到标题化合物(129g, 产率20.96%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.20-7.41 (m, 5H), 6.01-6.33 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.08-4.23 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 1H), 2.72 (dd, J=8.57, 3.81Hz, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.13Hz, 2H)。

[1828] 实施例270D: 外消旋-(1R, 2R, 4R)-5-((苄基氧基)甲基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲腈

[1829] 在氩气下向实施例270C的产物(15g, 49.7mmol)于甲醇(150mL)中的溶液中添加Pd/C(5.29g, 2.487mmol), 并且将混合物在20℃下在氢气(15psi)下搅拌2小时。如上所述设置1个1g规模的额外小瓶和2个15g规模的额外小瓶。经由硅藻土垫过滤悬浮液并用甲醇(5×200mL)洗涤所述垫。将合并的滤液浓缩至干燥, 并通过柱色谱法在硅胶上利用石油醚:乙酸乙酯=3:1进行洗脱来纯化残余物, 得到标题化合物(38g, 产率64.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.25-7.45 (m, 5H), 4.74-4.88 (m, 1H), 4.56-4.71 (m, 1H), 4.37-4.52 (m, 1H), 3.45-3.64 (m, 1H), 2.89-3.23 (m, 1H), 2.09-2.36 (m, 2H), 1.85-2.04 (m, 1H), 1.62-1.84 (m, 1H), 1.05 (dd, J=12.51, 5.50Hz, 1H)。

[1830] 实施例270E: 外消旋-(1R, 2S, 4R)-5-((苄基氧基)甲基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

[1831] 在20℃下向实施例270D的产物(27g, 89mmol)于乙醇(270mL)中的溶液中添加3N KOH水溶液(39.8g, 710mmol), 并且将混合物在100℃下搅拌16小时。如上所述设置1个1g规模的额外小瓶和1个10g规模的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。将混合物减压浓缩, 并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取残余物。利用1N HCl溶液将水相调整至pH=1。用乙酸乙酯(3×500mL)萃取混合物, 并且将合并的有机相减压浓缩, 得到标题化合物(35g, 产率85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.03-12.41 (m, 1H), 7.23-7.49 (m, 5H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.33-4.54 (m, 3H), 3.52 (dd, J=9.66, 6.36Hz, 1H), 2.19-2.38 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.02 (dd, J=12.04, 5.20Hz, 1H)。

[1832] 实施例270F: (外消旋-(1R,2S,4R)-5-((苄基氧基)甲基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1833] 在20℃下向实施例270E的产物(14g,42.7mmol)于甲苯(140mL)和叔丁醇(10mL,105mmol)中的溶液中添加二苯基磷酰基叠氮化物(17.63g,64.0mmol)和三乙胺(11.90mL,85mmol),并且将混合物在N₂下在100℃下搅拌16小时。如上所述设置1个1g规模的额外小瓶和2个10g规模的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。将硅胶(200g)添加至溶液,并且将所得混合物减压浓缩。通过柱色谱法在硅胶上利用石油醚:乙酸乙酯=3:1进行洗脱来纯化残余物,得到标题化合物(15g,产率33.7%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.29-7.39(m,5H),4.71(br d,J=6.50Hz,1H),4.42-4.61(m,3H),4.24-4.36(m,1H),3.60-3.72(m,1H),3.47-3.58(m,1H),3.15-3.33(m,1H),2.40(tq,J=10.43,5.14Hz,1H),2.23(br dd,J=13.45,8.07Hz,1H),1.89(td,J=11.94,6.00Hz,1H),1.35-1.53(m,9H),1.29-1.33(m,1H),0.81-0.98(m,1H)。

[1834] 实施例270G: (外消旋-(1R,2S,4R)-5-(羟基甲基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1835] 在N₂下向实施例270F的产物(3g,7.20mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加10%Pd(OH)₂/碳(1.011g,0.720mmol),并且将混合物在50psi H₂下在50℃下搅拌24小时。如上所述设置1个0.3g规模的额外小瓶和1个3g的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。经由硅藻土垫过滤悬浮液并用四氢呋喃(3×50mL)洗涤所述垫。将合并的滤液减压浓缩至干燥,得到标题化合物(4g,产率82%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 4.77(br d,J=7.38Hz,1H),4.58(t,J=5.07Hz,1H),4.32(br d,J=5.88Hz,1H),3.65-3.84(m,3H),3.48(t,J=10.01Hz,1H),2.19-2.40(m,2H),1.83-1.95(m,3H),1.44(s,9H),1.34(dt,J=13.45,4.35Hz,1H),0.87-1.00(m,1H)。

[1836] 实施例270H: (外消旋-(1R,2S,4R)-5-氰基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1837] 在20℃下向实施例270G的产物(3.5g,8.63mmol)于乙腈(180mL)和水(20mL)中的溶液中添加TEMPO(0.067g,0.432mmol)、二乙酸碘苯(6.12g,18.99mmol)和乙酸铵(2.66g,34.5mmol),并且将混合物在20℃下搅拌3小时。如上所述设置1个0.5g规模的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。在减压下去除溶剂并且使残余物在水(50mL)与乙酸乙酯(50mL)之间分配。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液减压浓缩,并通过柱色谱法在硅胶上利用石油醚:乙酸乙酯=4:1进行洗脱来纯化残余物,获得标题化合物(2.6g,产率94%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 4.75(t,J=5.07Hz,1H),4.65(br s,1H),4.51(br d,J=5.63Hz,1H),3.94(br s,1H),2.77-2.87(m,1H),2.62(dd,J=14.01,8.13Hz,1H),2.22(td,J=12.35,5.82Hz,1H),1.74(br dd,J=12.82,5.32Hz,1H),1.49-1.52(m,1H),1.41-1.48(m,9H),1.23-1.33(m,1H),0.94-1.01(m,1H),0.83-0.92(m,2H)。

[1838] 实施例270I: 外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

[1839] 在20℃下向实施例270H的产物(1.3g,4.64mmol)于乙醇(20mL)中的溶液中添加KOH溶液(12.37mL,37.1mmol,3mol/L于水中),并且将混合物在100℃下搅拌16小时。如上所述设置1个额外的1.3g规模的小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。使混合物冷却至

20℃,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。利用HCl(1mol/L于水中)将水相调整至pH=1,并接着用乙酸乙酯(5×50mL)萃取。将合并的有机部分减压浓缩,得到标题化合物(2.2g,产率83%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 12.14(br s,2H),7.21-7.43(m,6H),4.60(d,J=5.63Hz,1H),4.39-4.52(m,4H),3.47-3.56(m,1H),2.51-2.57(m,2H),2.16-2.34(m,2H),1.70-1.89(m,3H),1.02(dd,J=11.94,5.19Hz,1H)。

[1840] 实施例270J:(外消旋-(1R,2S,4R,5S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2,5-二基二氨基甲酸苄酯叔丁酯

[1841] 在20℃下向实施例270I的产物(2g,7.00mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中添加二苯基磷酰基叠氮化物(2.89g,10.49mmol)和三乙胺(1.950mL,13.99mmol),并且将混合物在90℃下搅拌2小时。接着添加苯基甲醇(1.084mL,10.49mmol),并且将混合物在110℃下搅拌16小时。如上所述设置1个0.2g规模的额外小瓶。将平行进行的反应合并以进行后处理。将混合物浓缩,并通过在硅胶上的急速色谱法(于石油醚中的0-70%乙酸乙酯,40g柱)纯化残余物,得到标题化合物(1.9g,产率68.1%)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δppm 7.28-7.39(m,5H),4.70(br d,J=6.88Hz,1H),4.40-4.61(m,3H),4.25-4.34(m,1H),3.67(br s,1H),3.48-3.58(m,1H),3.19-3.30(m,1H),2.40(tt,J=10.27,5.30Hz,1H),2.24(br dd,J=13.51,8.13Hz,1H),1.82-1.96(m,1H),1.39-1.50(m,10H),1.24-1.35(m,1H),0.92(br dd,J=12.57,5.57Hz,1H)。

[1842] 实施例270K:(外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-氨基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1843] 在N₂下在20℃下向实施例270J的产物(0.9g,2.235mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加10%Pd(OH)₂/碳(0.314g,0.223mmol),并且将混合物在30℃下在H₂(30psi)下搅拌16小时。如上所述设置1个0.1g规模的额外小瓶和1个0.9g规模的额外小瓶。经由硅藻土垫过滤合并的反应混合物,并用四氢呋喃(4×30mL)洗涤所述垫。将合并的滤液浓缩至干燥,并通过HPLC(在Gilson 281半制备型HPLC系统上使用Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100Å AXIA™柱(250mm×80mm)来实施。使用乙腈(A)和0.075%三氟乙酸水溶液(B)的梯度,流速为80mL/分钟。经约30分钟使用约30%的A至约100%的A的线性梯度。检测方法为220nm和254nm波长下的UV)纯化残余物并冻干,得到标题化合物(1.05g,产率61.7%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.86(br s,2H),6.85-6.96(m,1H),4.44(d,J=5.88Hz,1H),4.36(d,J=5.63Hz,1H),3.40-3.44(m,1H),3.40-3.44(m,1H),3.34(br s,1H),1.79-1.91(m,2H),1.43-1.61(m,2H),1.38(s,9H)。

[1844] 实施例270L:(外消旋-(1R,2S,4R,5S)-5-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1845] 向实施例270K的产物(0.326g,0.952mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.214g,1.048mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.582mL,3.33mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的混合物中添加六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(0.453g,1.190mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌30分钟。添加水,并将悬浮液搅拌5分钟。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并风干,得到220mg标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.06(d,J=6.9Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dq,J=11.4,3.1Hz,1H),6.88-6.79(m,2H),4.51(s,2H),4.24(dd,J=17.6,5.8Hz,2H),3.78(td,J

=7.6, 3.2Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 1.81 (ddd, J=17.0, 12.9, 8.1Hz, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[1846] 实施例270M: N-(外消旋-(1R, 2S, 4R, 5S)-5-氨基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸

[1847] 向实施例270L的产物(0.22g, 0.530mmol)于二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中添加2, 2, 2-三氟乙酸(2.5mL, 32.4mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。在高真空下去除溶剂和过量的2, 2, 2-三氟乙酸, 得到0.24g标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.16 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.64-4.47 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.50-4.39 (m, 1H), 3.84 (ddd, J=8.0, 6.7, 3.0Hz, 1H), 3.39 (ddt, J=9.7, 6.8, 3.5Hz, 1H), 1.95 (ddd, J=13.6, 8.0, 5.5Hz, 2H), 1.62 (ddd, J=13.2, 6.2, 3.0Hz, 1H), 1.52 (ddd, J=13.6, 6.4, 2.3Hz, 1H)。

[1848] 实施例270N: (2S, 4R)-6-氯-4-羟基色烷-2-甲酸

[1849] 将实施例261A的产物(140mg, 0.612mmol)与三氟乙酸(1.0mL)组合并在30°C下搅拌2小时。将反应混合物在高真空下浓缩。使残余物溶于乙腈(3.0mL)中, 并且添加氢氧化铵水溶液(3M, 3mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌18小时并且接着在高真空下浓缩。使残余物溶于甲醇中, 经由玻璃微纤维玻料过滤并通过制备型HPLC[Waters SunFire™ C18 5μm OBD柱, 30×150mm, 流速30mL/分钟, 于缓冲液(0.1%三氟乙酸)中的3-100%乙腈梯度]进行纯化, 得到标题化合物(80mg, 0.35mmol, 57%产率)。MS (ESI⁻) m/z 227 (M-H)⁻。

[1850] 实施例270O: (2S, 4R)-6-氯-N-{(1RS, 2SR, 4RS, 5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基}-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1851] 向实施例270M的产物(21.43mg, 0.050mmol)、实施例270N的产物(12mg, 0.052mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.035mL, 0.200mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加六氟磷(V)酸2-(3H-[1, 2, 3]三唑并[4, 5-b]吡啶-3-基)-1, 1, 3, 3-四甲基异脲鎓(28.5mg, 0.075mmol), 并且将混合物在环境温度下搅拌30分钟。在高真空下去除溶剂, 并通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18 (2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B), 流速为50mL/分钟)纯化残余物, 得到17mg标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.11 (dd, J=6.8, 2.9Hz, 1H), 8.04 (dd, J=10.6, 6.7Hz, 1H), 7.49 (td, J=8.9, 1.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.24 (dt, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.06 (ddd, J=11.4, 2.9, 1.5Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39-4.29 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 2.07 (dq, J=13.9, 3.6Hz, 1H), 1.92 (ddt, J=16.6, 12.5, 6.0Hz, 3H), 1.57 (dddt, J=29.4, 12.8, 6.3, 3.3Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 525.50 (M+H)⁺。

[1852] 实施例271: (2R, 4R)-6-氯-N-{(1RS, 2SR, 4RS, 5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基}-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物370)

[1853] 实施例271A: (2R)-6-氯-N-{(1RS, 2SR, 4RS, 5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基}-4-氧代-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1854] 向实施例270M的产物(40mg, 0.093mmol)、实施例124A的产物(23.26mg, 0.103mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.065mL, 0.373mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)

中的溶液中添加六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(44.3mg,0.117mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌30分钟。在高真空下去除溶剂,并通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10 μ m 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到38mg标题化合物。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.31(d,J=6.8Hz,1H),8.09(dd,J=6.8,5.4Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.48(td,J=8.9,0.7Hz,1H),7.16(ddd,J=8.7,2.3,0.5Hz,1H),7.06(ddd,J=11.4,2.9,1.1Hz,1H),6.83(ddt,J=8.9,2.6,1.2Hz,1H),5.12(ddd,J=8.6,5.5,3.8Hz,1H),4.57-4.48(m,2H),4.33-4.23(m,2H),3.84-3.74(m,2H),3.02-2.90(m,2H),1.90(tdd,J=12.9,7.0,3.7Hz,2H),1.56-1.47(m,2H)。

[1855] 实施例271B:(2R,4R)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1856] 将实施例271A的产物(0.037g,0.071mmol)和四氢硼酸钠(0.021g,0.566mmol)于甲醇(2.5mL)中的混合物在环境温度下搅拌15分钟。在高真空下去除溶剂,并通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10 μ m 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用20-90%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B),流速为50mL/分钟)纯化残余物,得到23mg标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.11(d,J=6.8Hz,1H),7.96(dd,J=14.8,6.8Hz,1H),7.49(td,J=8.9,1.1Hz,1H),7.38(dd,J=2.6,1.2Hz,1H),7.19(dt,J=8.8,2.9Hz,1H),7.06(ddd,J=11.4,2.9,1.2Hz,1H),6.91-6.81(m,2H),5.69(s,1H),4.80(ddd,J=9.7,6.1,2.3Hz,1H),4.65(dt,J=11.8,2.5Hz,1H),4.53(s,2H),4.39-4.33(m,1H),4.31(d,J=5.8Hz,1H),3.83(tt,J=7.0,3.2Hz,2H),2.36-2.27(m,1H),1.96-1.86(m,2H),1.81-1.70(m,1H),1.61(s,1H),1.53(s,1H);MS(APCI⁺)m/z 525.06(M+H)⁺。

[1857] 实施例272:(2R,4R)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]二环[2.2.1]庚-2-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物371)

[1858] 在实施例108F中所阐述的反应和纯化条件下用实施例269的产物代替实施例108E的产物得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.94(d,J=7.0Hz,1H),7.84(dd,J=7.0,3.9Hz,1H),7.49(td,J=8.8,1.0Hz,1H),7.40-7.36(m,1H),7.23-7.16(m,1H),7.06(ddd,J=11.4,2.9,1.1Hz,1H),6.88(d,J=8.7Hz,1H),6.87-6.81(m,1H),5.71(s,1H),4.80(dd,J=10.7,5.9Hz,1H),4.64-4.57(m,1H),4.55-4.45(m,2H),3.58-3.51(m,2H),2.34-2.26(m,1H),2.16-2.06(m,2H),1.80-1.69(m,1H),1.66-1.57(m,2H),1.47-1.32(m,4H);MS(APCI⁺)m/z 505(M-H₂O+H)⁺。

[1859] 实施例273:(2S,4S)-6-氯-N-{(1RS,2SR,4RS,5SR)-5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物372)

[1860] 标题化合物是使用如实施例271A至实施例271B中所阐述的相同程序,用实施例125A的产物代替实施例124A的产物来合成。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.11(d,J=6.8Hz,1H),7.96(dd,J=14.8,6.8Hz,1H),7.49(td,J=8.9,1.1Hz,1H),7.38(dd,J=2.6,1.2Hz,1H),7.19(dt,J=8.7,2.9Hz,1H),7.06(ddd,J=11.4,2.9,1.2Hz,1H),6.88(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),6.86-6.81(m,1H),5.69(s,1H),4.80(ddd,J=10.4,6.0,2.4Hz,1H),4.65

(dt, $J=11.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.31 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (tt, $J=5.8, 2.8\text{Hz}$, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 525.02 (M+H)⁺。

[1861] 实施例274: N-(4-[[(2R, 4R) -6-氯-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基] 二环[2.1.1]己-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺 (化合物373)

[1862] 实施例274A: (4-[[(2R) -6-氯-4-氧代-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基] 二环[2.1.1]己-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1863] 将(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.15g, 0.71mmol, Matrix)和实施例124A的产物(0.16g, 0.71mmol)与N,N-二甲基甲酰胺(5mL)组合。依序添加三乙胺(0.295mL, 2.12mmol)和六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-b]吡啶鎓3-氧化物(349mg, 0.92mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时并且接着添加水(1mL)。经由玻璃微纤维玻料过滤所得溶液, 并通过制备型HPLC[YMC TriArtTM C18 Hybrid 5 μm 柱, 50 \times 100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化, 得到标题化合物(0.25g, 0.59mmol, 84%产率)。MS (APCI⁺) m/z 365 (M-C(CH₃)₃+H)⁺。

[1864] 实施例274B: N-(4-[[(2R) -6-氯-4-氧代-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基] 二环[2.1.1]己-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺

[1865] 将三氟乙酸(0.5mL, 6.49mmol)添加至实施例274A的产物(36mg, 0.086mmol)中。在环境温度下搅拌15分钟后, 将混合物减压浓缩。向残余物中依序添加N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)、三乙胺(0.083mL, 0.60mmol)、5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸(18mg, 0.086mmol)和六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-b]吡啶鎓3-氧化物(39mg, 0.10mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌30分钟。添加水(0.1mL), 并且经由玻璃微纤维玻料过滤所得溶液并通过制备型HPLC[YMC TriArtTM C18 Hybrid 5 μm 柱, 50 \times 100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化, 得到标题化合物(35mg, 0.069mmol, 80%产率)。MS (APCI⁺) m/z 510 (M+H)⁺。

[1866] 实施例274C: N-(4-[[(2R, 4R) -6-氯-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基] 二环[2.1.1]己-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺

[1867] 将实施例274B的产物(35mg, 0.069mmol)与甲醇(1.0mL)组合并在环境温度下搅拌。添加硼氢化钠(23.4mg, 0.62mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后, 添加饱和氯化铵溶液(0.1mL)。将混合物搅拌10分钟, 与硅藻土(约5克)组合, 并减压浓缩成自由流动的粉末。通过反相急速色谱法[定制填充的YMC TriArtTM C18 Hybrid 20 μm 柱, 25 \times 150mm, 流速70mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]直接纯化所述粉末, 得到标题化合物(30mg, 0.059mmol, 85%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.09 (s, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=2.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (ddd, $J=8.6, 2.7, 0.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.81 (dd, $J=10.8, 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.61 (dd, $J=11.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.35 (ddd, $J=12.9, 5.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.73 (ddd, $J=12.9, 12.0, 10.8\text{Hz}$, 1H); MS (APCI⁺) m/z 494 (M-H₂O+H)⁺。

[1868] 实施例275: (2R, 4R) -6-氯-4-羟基-N-{4-[4-(三氟甲基)苯甲酰胺基]二环

[2.1.1]己-1-基}-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物374)

[1869] 在实施例274B至274C中所阐述的反应和纯化条件下用4-(三氟甲基)苯甲酸代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.39 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, J=11.9, 2.2Hz, 1H), 2.35 (ddd, J=12.9, 5.8, 2.2Hz, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 6H), 1.79-1.68 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 495 (M+H)⁺。

[1870] 实施例276: (2R, 4R) -6-氯-N-{(1S, 2R, 4S, 5R) -5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物375)

[1871] 实施例276A: ((1S, 2R, 4S, 5R) -5-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1872] 通过制备型手性HPLC[Chiralpak[®] AD-H 5μm柱, 20×250mm, 流速6mL/分钟, 于庚烷中的80%乙醇(等度梯度)], 从实施例270L的产物分离出作为较早洗脱的洗脱份的标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 414.71 (M+H)⁺。

[1873] 实施例276B: N-((1S, 2R, 4S, 5R) -5-氨基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸

[1874] 标题化合物是使用如实施例270M中所阐述的相同程序, 用实施例276A的产物代替实施例270L的产物来合成。MS (APCI⁺) m/z 315.04 (M+H)⁺。

[1875] 实施例276C: (2R, 4R) -6-氯-N-{(1S, 2R, 4S, 5R) -5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基}-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

[1876] 标题化合物是使用如实施例271A至实施例271B中所阐述的相同程序, 用实施例276B的产物代替实施例271A的产物来合成。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.11 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.19 (ddd, J=8.8, 2.7, 0.7Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.70 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.80 (dt, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 4.65 (dd, J=11.8, 2.3Hz, 1H), 4.53 (d, J=1.0Hz, 2H), 4.36 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.31 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.31 (ddd, J=12.9, 5.9, 2.3Hz, 1H), 1.91 (dt, J=12.9, 7.8Hz, 2H), 1.76 (ddd, J=12.9, 11.7, 10.6Hz, 1H), 1.57 (dddd, J=27.7, 12.9, 5.9, 3.0Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 525.07 (M+H)⁺。

[1877] 实施例277: N-(3-{[(2R, 4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物376)

[1878] 在实施例274C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例280的产物代替实施例274B的产物得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.35 (s, 1H), 8.73-8.67 (m, 2H), 8.18-8.11 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.70 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 480 (M-H₂O+H)⁺。

[1879] 实施例278: N-(3-{[(2R, 4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基

基}二环[1.1.1]戊-1-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲酰胺(化合物377)

[1880] 在实施例274C中所阐述的反应和纯化条件下用实施例281的产物代替实施例274B的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.30 (s, 1H), 8.82-8.72 (m, 2H), 8.38 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.21 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.71 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.61 (dd, J=12.0, 2.2Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 480 (M-H₂O+H)⁺。

[1881] 实施例279: (2R, 4R) -6-氯-N-[3-(4-氯-3-氟苯甲酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基]-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺(化合物378)

[1882] 在实施例274A至274C中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯,并用4-氯-3-氟苯甲酸代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.39 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.81 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.61 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.71 (ddd, J=12.9, 12.0, 10.8Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 447 (M-H₂O+H)⁺。

[1883] 实施例280: N-(3-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物379)

[1884] 在实施例274A至274B中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.37 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.70 (dt, J=2.7, 0.8Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 5.11 (dd, J=7.6, 6.6Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 496 (M+H)⁺。

[1885] 实施例281: N-(3-{[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲酰胺(化合物380)

[1886] 在实施例274A至274B中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯,并用6-(三氟甲氧基)烟碱酸代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (dd, J=2.5, 0.7Hz, 1H), 8.37 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 5.11 (t, J=7.1Hz, 1H), 2.97 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 496 (M+H)⁺。

[1887] 实施例282: N-(3-{[(2R, 4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-1-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1H-吡啶-4-甲酰胺(化合物381)

[1888] 实施例282A: 1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

[1889] 在氮气气氛下将1H-吡啶-4-甲酸乙酯(536mg, 3.82mmol)和2-溴-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷(738mg, 3.82mmol)溶解于无水N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中。添加碘化钾(317mg, 1.912mmol)和碳酸铯(3114mg, 9.56mmol)。将反应混合物在100℃下加热过夜。使混合物在乙酸乙酯(25mL)与水(10mL)之间分配。分离各层,并且将有机层用盐水(4×5mL)洗涤。使有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%乙酸乙酯/异己烷)纯化

残余物,得到标题化合物(416mg,42%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.41(s,1H), 7.91(s,1H),4.80(p,J=8.0Hz,1H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),3.93-3.87(m,2H),3.87-3.81(m,2H),2.86-2.78(m,2H),2.78-2.69(m,2H),1.26(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI)m/z 253(M+H)⁺。

[1890] 实施例282B:1-(3-氧代环丁基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1891] 向于二噁烷(5mL)和水(5mL)混合物中的实施例282A的产物(416mg,1.649mmol)中添加对甲苯磺酸吡啶鎓(2072mg,8.25mmol),并且将反应混合物在85°C下搅拌过夜。用乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物并用水(3×10mL)洗涤。使有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,得到标题化合物(287mg,82%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.59(d,J=0.7Hz,1H),7.95(s,1H),5.25(tt,J=8.0,5.7Hz,1H),4.23(q,J=7.2Hz,2H),3.68-3.50(m,4H),1.27(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI)m/z 209(M+H)⁺。

[1892] 实施例282C:1-(顺式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1893] 在-78°C下在氮气气氛下经5分钟向实施例282B的产物(287mg,1.378mmol)于四氢呋喃(6mL)中的搅拌溶液中缓慢添加于四氢呋喃中的三-叔丁氧基氢化铝锂(1M,1.7mL,1.700mmol),并且将所得反应混合物在此温度下搅拌1小时。添加额外的于四氢呋喃中的三-叔丁氧基氢化铝锂(1M,0.2mL,0.200mmol),并且将反应混合物在-78°C下搅拌30分钟。利用1M HCl水溶液(10mL)使反应混合物淬灭并用二氯甲烷(3×10mL)萃取。使合并的有机部分经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/异己烷)纯化残余物,得到标题化合物(207mg,70%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.37(s,1H),7.88(s,1H),5.27(d,J=6.9Hz,1H),4.47-4.37(m,1H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),3.99-3.89(m,1H),2.77-2.67(m,2H),2.39-2.28(m,2H),1.26(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI)m/z 211(M+H)⁺。

[1894] 实施例282D:1-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1895] 在包裹有铝箔的烧瓶中将三氟甲磺酸银(I)(683mg,2.66mmol)、氟化钾(229mg,3.94mmol)和SelectfluorTM(523mg,1.477mmol)的混合物在氮气气氛下搅拌,并利用水浴冷却。向其中缓慢添加实施例282C的产物(207mg,0.985mmol)于乙酸乙酯(15mL)中的溶液,之后缓慢添加2-氟吡啶(0.254mL,2.95mmol),并且接着添加三甲基(三氟甲基)硅烷(0.437mL,2.95mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌48小时,并且接着经由硅藻土垫过滤。用乙酸乙酯(20mL)洗涤滤饼,并且将滤液在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/异己烷)纯化所得残余物,得到标题化合物(55mg,20%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.48(s,1H),7.94(s,1H),4.78(p,J=7.2Hz,1H),4.70-4.60(m,1H),4.22(q,J=7.1Hz,2H),2.99-2.89(m,2H),2.80-2.70(m,2H),1.26(t,J=7.1Hz,3H)。

[1896] 实施例282E:1-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)-1H-吡唑-4-甲酸

[1897] 将实施例282D的产物(53mg,0.190mmol)溶解于四氢呋喃(0.5mL)和甲醇(0.25mL)中,并且添加氢氧化锂水合物(24mg,0.571mmol)和水(0.25mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。添加1M HCl水溶液(4mL)和二氯甲烷(5mL),并且使用相分离柱分离各层。用二氯甲烷(3mL×2)再萃取水层。将合并的有机层减压浓缩,得到标题化合物(46mg,84%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.37(s,1H),7.88(s,1H),4.82-4.73(m,1H),4.69-4.59(m,1H),2.98-2.89(m,2H),2.79-2.70(m,2H),未观察到一个可交换质子;MS(ESI)m/z 251

(M+H)⁺。

[1898] 实施例282F: (3- (1- (顺式-3- (三氟甲氧基) 环丁基) -1H-吡唑-4-甲酰胺基) 二环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1899] 向实施例282E的产物 (45mg, 0.180mmol) 和 (3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (42.8mg, 0.216mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的冰冷却溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (0.126mL, 0.719mmol), 之后添加六氟磷(V) 酸2- (3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓 (HATU, 103mg, 0.270mmol), 并且将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。用二氯甲烷 (5mL) 稀释反应混合物, 并且使用相分离柱用1M HCl水溶液 (2×5mL) 洗涤。将有机相减压浓缩, 得到标题产物 (43mg, 0.098mmol, 54.4% 产率)。MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺。

[1900] 实施例282G: N- (3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基) -1- [顺式-3- (三氟甲氧基) 环丁基] -1H-吡唑-4-甲酰胺

[1901] 向实施例282F的产物 (43mg, 0.10mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (0.12mL, 1.5mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。向反应混合物中添加SCX树脂 (约1g) 并且将悬浮液搅拌10分钟, 过滤, 并接着用甲醇 (20mL) 洗涤。弃掉来自甲醇洗涤的滤液。用氨溶液 (3.5M于甲醇中, 20mL) 进一步洗涤滤饼, 并且将来自第二次洗涤的滤液在真空中浓缩, 得到N- (3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基) -1- (顺式-3- (三氟甲氧基) 环丁基) -1H-吡唑-4-甲酰胺粗产物 (13mg, 0.038mmol), 接着将其与实施例245C的产物 (10.8mg, 0.047mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.048mL, 0.276mmol) 和无水N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 组合。于冰水浴中在氮气气氛下搅拌反应混合物, 并且添加丙烷膦酸酐(T3P[®]) 于N,N-二甲基甲酰胺中的50%溶液 (0.027mL, 0.047mmol)。使所得溶液升温至室温并搅拌1小时。通过制备型HPLC [Waters XBridge[™] C18 5μm OBD柱, 19×50mm, 于缓冲液 (0.1% 碳酸氢铵水溶液) 中的25-55% 乙腈梯度] 直接纯化混合物, 得到标题化合物 (6mg, 11% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (dd, J=2.8, 1.0Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.70 (q, J=12.0Hz, 1H); MS (ESI) m/z 541 (M+H)⁺。

[1902] 实施例283: N- (3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基) -5-甲基吡嗪-2-甲酰胺 (化合物382)

[1903] 在实施例274A至274C中所阐述的反应和纯化条件下用 (3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯代替 (4-氨基二环[2.1.1]己-1-基) 氨基甲酸叔丁酯, 并用5-甲基吡嗪-2-甲酸代替5- (三氟甲氧基) 吡啶甲酸, 得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.38 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.81 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.61 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 411 (M-H₂O+H)⁺。

[1904] 实施例284: N- (3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基) -2-环丙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺 (化合物383)

[1905] 在实施例274A至274C中所阐述的反应和纯化条件下用 (3-氨基二环[1.1.1]戊-1-

基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯,并用2-环丙基噁唑-5-甲酸(J-W Pharmed)代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.7, 2.7, 0.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 4.81 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.61 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.13-0.99 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 444 (M+H)⁺。

[1906] 实施例285:N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲酰胺(化合物384)

[1907] 在实施例274A至274C中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯,并用2-乙基噁唑-5-甲酸(J-W Pharmed)代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.07 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.7, 0.9Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.81 (dd, J=10.8, 6.0Hz, 1H), 4.60 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.79 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.70 (td, J=12.5, 10.8Hz, 1H), 1.25 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 444 (M-H₂O+H)⁺。

[1908] 实施例286:N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺(化合物385)

[1909] 在实施例274A至274C中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯,并用2-甲基噁唑-5-甲酸(Atlantic Research Chemicals)代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.6, 0.9Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.81 (dd, J=10.7, 5.9Hz, 1H), 4.60 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.70 (td, J=12.4, 10.7Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 416 (M-H₂O+H)⁺。

[1910] 实施例287:N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)吡啶-2-甲酰胺(化合物386)

[1911] 在实施例274A至274C中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯,并用吡啶甲酸代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸,得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (dt, J=4.7, 1.4Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.38 (dd, J=2.6, 1.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.74-5.70 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.61 (dd, J=12.0, 2.3Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 414 (M+H)⁺。

[1912] 实施例288:N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁基-1,3-噁唑-5-甲酰胺(化合物387)

[1913] 实施例288A:2-环丁基噁唑-5-甲酸

[1914] 向20mL小瓶中装填2-溴噁唑-5-甲酸甲酯(250mg, 1.21mmol, Combi-Blocks)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(16.7mg, 0.018mmol)、三(2-呋喃基)膦(16.9mg, 0.073mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)。将小瓶用氮气流吹扫2分钟,密封并在环境温度下搅拌。接着经2分

钟的时段滴加环丁基溴化锌(II) (0.5M于四氢呋喃中, 3.40mL)。在环境温度下搅拌20分钟后, 添加水(1mL)和甲醇(1mL), 并且将所得反应混合物搅拌5分钟并且接着在减压下短暂浓缩以去除大部分挥发性物质。经由微纤维玻料过滤所得混合物, 并通过反相急速色谱法[Interchim 120g C18XS柱, 流速60mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行直接纯化。将含有标题化合物和标题化合物的甲酯形式二者的洗脱份合并(约100mL), 并添加NaOH水溶液(2.5M, 3.4mL)。接着将混合物在环境温度下搅拌10分钟。使所得溶液在二氯甲烷(2×100mL)与柠檬酸水溶液(10重量%, 50mL)之间分配。将有机层合并, 经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到标题化合物(30mg, 0.18mmol, 15%产率)。¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.45(s, 1H), 3.70(pd, J=8.6, 1.1Hz, 1H), 2.51-2.33(m, 4H), 2.19-2.05(m, 1H), 2.05-1.92(m, 1H); MS(APCI⁺) m/z 168(M+H)⁺。

[1915] 实施例288B: N-(3-[(2R, 4R)-6-氯-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁基-1, 3-噁唑-5-甲酰胺

[1916] 将六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU, 71mg, 0.187mmol)添加至实施例288A的产物(26mg, 0.156mmol)、(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(31mg, 0.156mmol)和三乙胺(0.108mL, 0.778mmol)于N, N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时并且接着添加水(0.1mL)。经由玻璃微纤维玻料过滤所得溶液, 并通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5μm柱, 50×100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]进行纯化, 得到(3-(2-环丁基噁唑-5-甲酰胺基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(42mg, 0.121mmol, 78%)。MS(APCI⁺) m/z 348(M+H)⁺。如实施例274B和实施例274C中所阐述处理此中间体的一部分(20mg, 0.058mmol)和实施例124A的产物(13mg, 0.058mmol), 得到标题化合物(22mg, 0.048mmol, 83%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.07(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.38(dd, J=2.7, 0.9Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.88(d, J=8.7Hz, 1H), 5.68(br s, 1H), 4.81(dd, J=10.6, 5.8Hz, 1H), 4.60(dd, J=11.9, 2.2Hz, 1H), 3.74-3.58(m, 1H), 2.40-2.28(m, 11H), 2.11-1.96(m, 1H), 1.96-1.85(m, 1H), 1.76-1.63(m, 1H); MS(APCI⁺) m/z 458(M+H)⁺。

[1917] 实施例289: N-(3-[(2R, 4R)-6-氯-4-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-[1-(2, 2, 2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-1, 3-噁唑-5-甲酰胺(化合物388)

[1918] 实施例289A: 2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)噁唑-5-甲酸

[1919] 向配备有搅拌棒的30mL小瓶中添加六氟磷酸[4, 4'-双(1, 1-二甲基乙基)-2, 2'-联吡啶-N1, N1']双[3, 5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III) (23.8mg, 0.021mmol, [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆)、2-溴噁唑-5-甲酸甲酯(350mg, 1.70mmol, Combi-Blocks)、3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(602mg, 2.55mmol, Enamine)、三(三甲基甲硅烷基)硅烷(0.524mL, 1.67mmol)和无水LiOH(81mg, 3.40mmol)。将小瓶密封, 用氮气吹扫, 接着向其中添加1, 2-二甲氧基乙烷(4mL)。向单独的4mL小瓶中添加氯化镍(II)乙二醇二甲醚复合物(93mg, 0.425mmol)和4, 4'-二叔丁基-2, 2'-联吡啶(125mg, 0.467mmol)。将催化剂小瓶密封, 用氮气吹扫, 并且接着添加1, 2-二甲氧基乙烷(2mL)。将此前催化剂溶液在环境温度下搅拌5分钟, 之后将1mL(总计2mL)用注射器注射至反应容器中。通过用氮气吹扫使

所得反应溶液脱气,同时搅拌10分钟,之后用Parafilm®密封。将反应小瓶放置在连续流动自来水冷却浴内,并且搅拌反应物并使用2个灯进行辐照:40W Kessil PR160 390nm光氧化还原灯和PAR20-18W CREE XPE 450nm蓝色LED灯(两个灯均放置在距水浴内设置的反应小瓶3cm处)。在反应开始时,反应温度经量测为大约18°C,并且在反应持续时间内维持在所述温度下。12小时后,首先通过暴露于空气使反应混合物淬灭,并且接着使混合物在二氯甲烷(2×50mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)之间分配。使合并的有机层经硫酸钠干燥,减压浓缩,并且接着溶于甲醇(3mL)中。添加氢氧化钠水溶液(2.04mL,2.5M)。将所得混合物在环境温度下搅拌30分钟,经由玻璃微纤维玻料过滤,并通过反相急速色谱法[定制填充的YMC TriArt™ C18 Hybrid 20μm柱,25×150mm,流速70mL/分钟,于碳酸缓冲液(通过向每4L去离子水中添加50g大块干冰直至鼓泡停止为止来制备;每小时制备新的缓冲液)中的5-100%乙腈梯度]直接纯化,提供标题化合物的无盐形式(142mg,0.53mmol,31%产率)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm}7.77(s,1H),4.22(s,2H),4.03(dd,J=10.6,5.2Hz,3H),1.39(s,9H);MS(ESI⁻)m/z 267(M-H)⁻。

[1920] 实施例289B:3-{5-[(3-[(2R)-6-氯-4-氧代-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯]-1,3-噁唑-2-基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1921] 在实施例274A至274B中所阐述的反应和纯化条件下用(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸叔丁酯,并用实施例289A的产物代替5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸,得到标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ_{ppm}7.89(d,J=2.6Hz,1H),7.64(s,1H),7.49(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.08-7.03(m,2H),6.66(s,1H),4.86(dd,J=13.5,3.3Hz,1H),4.31(t,J=8.9Hz,2H),4.26-4.19(m,2H),3.92(tt,J=8.9,6.0Hz,1H),3.19(dd,J=17.3,3.3Hz,1H),2.87(dd,J=17.3,13.5Hz,1H),2.60(s,6H),1.46(s,9H);MS(APCI⁺)m/z 557(M+H)⁺。

[1922] 实施例289C:N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-1,3-噁唑-5-甲酰胺

[1923] 将三氟乙酸(1.0mL)添加至实施例289B的产物(66mg,0.12mmol)中。在环境温度下搅拌30分钟后,将混合物减压浓缩。向所得残余物中添加乙腈(2mL)和碳酸钾(82mg,0.592mmol)。当在环境温度下搅拌时,添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.051mL,0.355mmol)。接着将反应混合物在70°C下搅拌1小时,冷却至环境温度,并且在二氯甲烷(2×20mL)与碳酸钠水溶液(1.0M,20mL)之间分配。将有机层合并,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物溶于甲醇(2mL)中。当在环境温度下搅拌时,一次性添加硼氢化钠(27mg,0.71mmol)。在搅拌10分钟后,添加饱和氯化铵水溶液(0.1mL),并且使混合物再次在二氯甲烷(2×20mL)与碳酸钠水溶液(1.0M,20mL)之间分配。将有机层合并,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5μm柱,50×100mm,流速140mL/分钟,于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,利用氢氧化铵调整至pH 10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物,得到标题化合物(5mg,9.2μmol,8%产率)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ_{ppm}7.61(s,1H),7.45(d,J=2.6Hz,1H),7.17(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.00(s,1H),6.85(d,J=8.7Hz,1H),6.64(s,1H),4.93(dd,J=8.8,5.5Hz,1H),4.60(dd,J=9.8,3.1Hz,1H),3.99-3.86(m,3H),3.69-3.58(m,2H),3.09(q,J=9.3Hz,2H),2.66(ddd,J=13.6,5.6,3.1Hz,1H),2.46-

2.35 (m, 1H), 2.12 (dt, J=13.5, 9.3Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 514 (M+H)⁺。

[1924] 实施例290: 2-(氮杂环丁烷-3-基)-N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-1,3-噁唑-5-甲酰胺(化合物389)

[1925] 将三氟乙酸(0.25mL)与实施例289B的产物(11mg, 0.02mmol)组合。将所得混合物在环境温度下搅拌30分钟并接着减压浓缩。使残余物在二氯甲烷(2×30mL)与碳酸钠水溶液(1.0M, 30mL)之间分配。将有机层合并并且经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 并且接着溶于甲醇(2mL)中。当在环境温度下搅拌时, 一次性添加硼氢化钠(7.5mg, 0.20mmol)。再搅拌20分钟后, 添加饱和氯化铵水溶液(0.1mL), 并且使混合物再次在二氯甲烷(2×30mL)与碳酸钠水溶液(1.0M, 30mL)之间分配。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 并减压浓缩。通过制备型HPLC [YMC TriArtTM C18 Hybrid 5μm柱, 50×100mm, 流速140mL/分钟, 于缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH10)中的5-100%乙腈梯度]纯化残余物, 得到标题化合物(7mg, 0.015mmol, 77%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.94 (dd, J=8.9, 5.7Hz, 1H), 4.61 (dd, J=9.7, 3.1Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.18-2.06 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

[1926] 实施例291: N-(3-{[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基}二环[1.1.1]戊-1-基)-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物390)

[1927] 实施例291A: {3-[(1-苯基-1H-吡唑-4-羰基)氨基]二环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸叔丁酯

[1928] 向1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸(56mg, 0.29mmol)和(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(PharmaBlock, 63.6mg, 0.321mmol)于二氯甲烷(2mL)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的冰冷却溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.20mL, 1.2mmol), 之后添加六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(HATU, 166mg, 0.437mmol), 并且将反应混合物在环境温度下搅拌20小时。接着用二氯甲烷(100mL)稀释反应混合物并用HCl(1M, 2×50mL)洗涤。将有机层减压浓缩, 得到粗产物。通过硅胶色谱法(于异己烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化粗产物, 得到标题中间体(52.9mg, 0.136mmol, 47%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 369 (M+H)⁺。

[1929] 实施例291B: N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1930] 向实施例291A的产物(25mg, 0.064mmol)于二氯甲烷(2.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(250μL, 3.24mmol), 并且将反应混合物在环境温度下搅拌1小时并且接着用甲醇(15mL)稀释。添加SCX树脂(SiliCycle[®] SiliaBond[®]-对甲苯磺酸(Tosic acid)树脂, 500mg), 并且将反应混合物搅拌30分钟。将混合物装载至额外SCX树脂(1g)上, 用甲醇(25mL)洗涤并利用于甲醇(25mL)中的0.7M NH₃进行洗脱, 得到标题中间体(19.1mg, 0.065mmol, 定量产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.00 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 269 (M+H)⁺。

[1931] 实施例291C:N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基) -1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1932] 将实施例245C (21mg, 0.095mmol) 和实施例291B (17mg, 0.054mmol) 的产物在室温下溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (0.7mL) 中。向这种反应混合物中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.077mL, 0.44mmol) 和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物 (T3P[®]于50%N,N-二甲基甲酰胺中, 0.044mL, 0.076mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌4天。接着通过制备型HPLC [Waters XBridge[™] C185 μ m, 19 \times 50mm, 于缓冲液 (0.025M碳酸氢铵水溶液, 利用氢氧化铵调整至pH 10) 中的20-55%乙腈梯度] 纯化反应混合物, 得到标题化合物 (10mg, 0.021mmol, 34%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.22 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.73 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.62 (dd, J=11.9, 2.2Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.78-1.63 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺。

[1933] 实施例292:1-(4-氯-3-氟苯基)-N-(3- {[(2R,4R) -6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基] 氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物391)

[1934] 实施例292A:1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1935] 将1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.0g, 7.1mmol)、4-溴-1-氯-2-氟苯 (1.50ml, 10.7mmol)、碳酸钾 (3.16g, 22.8mmol)、碘化铜 (I) (0.272g, 1.43mmol) 和 (1S,2S) -N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺 (1.02g, 7.14mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的混合物在110 $^{\circ}$ C下加热3小时。接着使反应混合物在乙酸乙酯 (100mL) 与水 (25mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (2 \times 50mL) 萃取水层。将有机层合并, 用盐水 (2 \times 50mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法 (于异己烷中的0-25%乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到标题中间体 (1.33g, 4.85mmol, 68%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (dd, J=10.7, 2.5Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 4.28 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[1936] 实施例292B:1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲酸

[1937] 向实施例292A的产物 (250mg, 0.912mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的混合物中添加氢氧化锂 (1M于H₂O中, 3.65mL, 3.65mmol)。向此悬浮液中滴加甲醇 (3mL), 直至反应变得均相为止。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。用水 (2mL) 稀释反应混合物并且接着在真空中浓缩以去除甲醇和四氢呋喃。用H₂O (3mL) 稀释水性混合物, 并用乙酸乙酯 (2 \times 5mL) 洗涤水层。向水层滴加HCl (1M, 水溶液), 直至观察到沉淀物为止。通过过滤收集沉淀物, 用水 (2 \times 2mL) 洗涤并干燥, 得到标题中间体 (78mg, 0.318mmol, 34.8%产率)。使滤液进一步酸化至pH 2-3以得到更多沉淀物, 通过过滤收集所述沉淀物, 用水 (2 \times 2mL) 洗涤并干燥, 得到更多的标题中间体 (101mg, 0.411mmol, 45%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (dd, J=10.7, 2.5Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 241 (M+H)⁺。

[1938] 实施例292C:(3- {[1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-羰基] 氨基} 二环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1939] 在实施例291A中所阐述的方法中用实施例292B代替1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸得到标题中间体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99-

7.93 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 365 (M-C(CH₃)₃+H)⁺。

[1940] 实施例292D:N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1941] 在实施例291B中所阐述的方法中用实施例292C代替实施例291A得到标题中间体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.99 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 321 (M+H)⁺。

[1942] 实施例292E:1-(4-氯-3-氟苯基)-N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1943] 在实施例291C中所阐述的方法中用实施例292D代替实施例291B得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.39 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.76-1.65 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 531 (M-H)⁻。

[1944] 实施例293:N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]氨基)二环[1.1.1]戊-1-基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物392)

[1945] 实施例293A:1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1946] 在实施例292A中所阐述的方法中用5-溴-2-(三氟甲基)吡啶代替4-溴-1-氯-2-氟苯得到标题中间体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.39 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.62 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI⁻) m/z 284 (M-H)⁻。

[1947] 实施例293B:1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲酸

[1948] 在实施例292B中所阐述的方法中用实施例293A的产物代替实施例292A的产物得到标题中间体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 12.88 (s, 1H), 9.38 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.60 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.6Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 258 (M+H)⁺。

[1949] 实施例293C:[3-({1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-羰基}氨基)二环[1.1.1]戊-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1950] 在实施例291A中所阐述的方法中用实施例293B的产物代替1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸得到标题中间体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.30 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI⁻) m/z 436 (M-H)⁻。

[1951] 实施例293D:N-(3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1952] 在实施例291B中所阐述的方法中用实施例293C的产物代替实施例291A的产物得到标题中间体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.30 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.04 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 338 (M+H)⁺。

[1953] 实施例293E:N-(3-[(2R,4R)-6-氯-4-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羰基]

氨基]二环[1.1.1]戊-1-基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1954] 在实施例291C中所阐述的方法中用实施例293D的产物代替实施例291B的产物得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.32 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.79-1.63 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 546 (M-H)⁻。

[1955] 实施例294: 示例性化合物在消融性细胞白血病 (VWMD) 的体外模型中的活性

[1956] 为了在细胞环境中测试示例性的本发明化合物, 首先构建稳定的VWMD细胞系。如 Sidrauski 等人 (eLife 2013) 中所阐述, 通过将人类全长ATF4 5'-UTR (NCBI登录号 BC022088.2) 融合在缺少起始子甲硫氨酸的萤火虫荧光素酶 (FLuc) 编码序列前面来制备 ATF4报告基因。使用标准方法将所述构建体用于产生重组反转录病毒, 并且使用所得病毒上清液来转导HEK293T细胞, 接着随后利用嘌呤霉素对所述细胞进行选择以产生稳定细胞系。

[1957] 将携带ATF4荧光素酶报告基因的HEK293T细胞以30,000个细胞/孔平铺在经多赖氨酸包被的384孔板 (Greiner Bio-one) 上。第二天用1μg/mL衣霉素和200nM式 (I) 化合物将细胞处理7小时。如制造商所详细说明, 使用One Glo (Promega) 来测量发光。将细胞维持在补充有10%热不活化FBS (Gibco) 和抗生素-抗霉菌溶液 (Gibco) 的含有L-谷氨酰胺的DMEM中。

[1958] 下表2汇总使用针对示例性的本发明化合物的ATF4-Luc测定所获得的EC₅₀数据。在此表中, “A”表示EC₅₀小于10nM; “B”表示EC₅₀介于10nM与50nM之间; “C”表示EC₅₀介于50nM与250nM之间; “D”表示EC₅₀介于250nM与500nM之间; “E”表示EC₅₀介于500nM与2μM之间; “F”表示EC₅₀大于2μM; 并且“G”指示无法获得数据。

[1959] 表2: 示例性的本发明化合物在ATF4-Luc测定中的EC₅₀值。

[1960]

化合物编号	ATF4-Luc EC ₅₀
100	F
101	E
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	E
110	B
111	C
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	B
123	D
124	B
125	C
126	A
127	B
128	C
129	D
130	F
131	E
132	C
133	B
134	B
135	A

[1961]

136	A
137	F
138	D
139	C
140	C
141	B
142	C
143	E
144	C
145	C
146	E
147	E
148	C
149	C
150	D
151	E
152	D
153	B
154	A
155	F
156	B
157	B
158	B
159	A
160	F
161	A
162	C
163	F
164	F
165	B
166	E
167	D
168	C
169	D
170	D
171	G
172	A
173	E
174	C
175	D
176	D
177	A

[1962]

178	A
179	E
180	B
181	B
182	C
183	B
184	D
185	C
186	A
187	B
188	B
189	B
190	A
191	E
192	E
193	G
194	G
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
199C	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	A
205	A
206	A
207	A
207E	A
208	A
209	C
210	D
211	B
212	G
213	B
214	D
215	B
216	D
217	C

[1963]

218	B
219	A
220	B
221	F
222	A
223	A
224	A
225	B
226	A
227	C
228	B
229	A
230	A
231	A
232	A
233	B
234	A
235	B
236	A
237	A
238	A
239	A
240	B
241	A
242	A
243	A
244	B
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	C
251	B
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	F
258	F
259	E

[1964]

260	A
261	C
262	F
263	F
264	A
265	A
266	C
267	B
268	B
269	C
270	C
271	B
272	A
273	B
274	C
275	A
276	B
277	A
278	B
279	A
280	B
281	A
282	F
283	B
284	B
285	A
286	C
287	C
288	A
289	E
290	B
291	C
292	C
293	B
294	E
295	F
296	A
297	A
298	B
299	B
300	A
301	A

[1965]

302	C
303	A
304	E
305	A
306	B
307	A
308	B
309	A
310	B
311	C
312	E
313	B
314	A
315	A
316	C
317	B
318	A
319	C
320	E
321	C
322	C
323	C
324	D
325	B
326	B
327	C
328	C
329	C
330	C
331	C
332	A
333	D
334	C
335	C
336	D
337	A
338	G
339	B
340	A
341	A
342	B
343	B

[1966]

344	C
345	F
346	E
347	A
348	C
349	B
350	A
351	A
352	E
353	C
354	G
355	A
356	C
357	E
358	F
359	A
360	B
361	C
362	E
363	B
364	A
365	G
366	G
367	A
368	A
369	B
370	A
371	A
372	B
373	B
374	D
375	A
376	B
377	C
378	C
379	E
380	G
381	A
382	C
383	C
384	C
385	C

[1967]	386	C
	387	C
	388	D
	389	F
	390	B
	391	A
	392	E

[1968] 等效内容和范围

[1969] 在权利要求书中,除非指示相反情形或从上下文中另外明显可见,否则例如“一个”、“一种”和“所述”的冠词可意指一个或多个。除非指示相反情形或从上下文中另外明显可见,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于、用于给定产物或工艺或以其他方式与给定产物或工艺相关,则认为其符合在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求书或说明书。本发明包括其中恰好一个组成员存在于、用于给定产物或工艺或以其他方式与给定产物或工艺相关的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于、用于给定产物或工艺或以其他方式与给定产物或工艺相关的实施方案。

[1970] 此外,本发明涵盖其中将来自一项或多项所列示权利要求的一种或多种限制、要素、条款和说明性术语引入到另一项权利要求中的所有变化形式、组合和排列。例如,从属于另一项权利要求的任何权利要求可修改为包括一种或多种在从属于同一基本权利要求的任何其他权利要求中所发现的限制。在要素以列表形式(例如以马库什组(Markush group)格式)呈现的情况下,还公开了所述要素的每个亚组,并且可从所述组中移除任何要素。应理解,一般而言,在本发明或本发明的方面被称为包括特定要素和/或特征的情况下,本发明的某些实施方案或本发明的方面由此类要素和/或特征组成或基本上由其组成。出于简单性目的,那些实施方案在本文中未以所述语言明确陈述。还应注意,术语“包含”和“含有”旨在为开放性的并允许包括其他要素或步骤。在给出范围的情况下,端点包括在内。此外,除非另有指示或从上下文和本领域技术人员的理解另外显而易见,否则表示为范围的值在本发明的不同实施方案中可采用所陈述范围内的任何具体值或子范围,除非上下文另外明确地指明,否则精确到所述范围下限单位的十分之一。

[1971] 本申请涉及各种已颁布专利、公开专利申请、期刊文章和其他出版物,所有这些都通过引用并入本文。如果所并入的任何参考文献与本说明书之间存在冲突,则应以本说明书为准。另外,可从任何一项或多项权利要求中明确地排除属于现有技术的本发明的任何特定实施方案。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使在本文中未明确阐述排除,它们也可被排除。出于任何原因,无论是否与现有技术存在相关,本发明的任何特定实施方案都可从任何权利要求中排除。

[1972] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所阐述的具体实施方案的许多等效形式。本文所阐述的本发明实施方案的范围不旨在限于上述说明书,而是如所附权利要求中所陈述的。本领域普通技术人员将理解,在不脱离如以下权利要求所限定的本发明的精神或范围的情况下,可对本说明书进行各种改变和修改。