(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105793238 B
(45)授权公告日 2019.12.24

(21)申请号 201480064734.4

(22)申请日 2014.11.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105793238 A

(43)申请公布日 2016.07.20

(66)本国优先权数据
PCT/CN2013/001452 2013.11.27 CN
PCT/CN2013/088062 2013.11.28 CN
PCT/CN2014/090171 2014.11.03 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2014/092269 2014.11.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/078374 EN 2015.06.04

(73)专利权人 基因泰克公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 泽农医药公司

(72)发明人 J-C·安德雷 P·R·比希勒
C-A·陈 S·乔杜里 S·M·德克
C·M·德恩哈特 T·福肯
M·E·格里姆伍德 I·W·赫米恩
Q·贾 J·李 Z·刘
D·F·奥尔特温 B·萨菲纳
D·萨瑟林 T·盛 S·孙
A·D·怀特 M·S·威尔逊
A·Y·泽诺瓦 J·朱

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桉

(51)Int.Cl.
C07D 205/04(2006.01)
C07D 207/12(2006.01)
C07D 211/42(2006.01)
C07D 233/68(2006.01)
C07D 237/08(2006.01)
C07D 241/04(2006.01)
C07D 305/08(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 31/397(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)
A61K 31/4412(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
A61K 31/4015(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)

(56)对比文件
WO 2013177224 A1,2013.11.28,
CN 101981003 A,2011.02.23,
WO 2014008458 A2,2014.01.09,
WO 2012007861 A1,2012.01.19,
WO 2012007868 A2,2012.01.19,
WO 2012007877 A2,2012.01.19,
WO 2013102826 A1,2013.07.11,

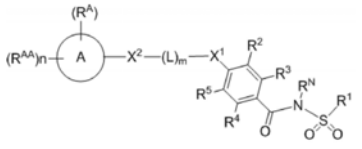
审查员 辜艳

权利要求书3页 说明书738页

(54)发明名称

经取代的苯甲酰胺及其使用方法

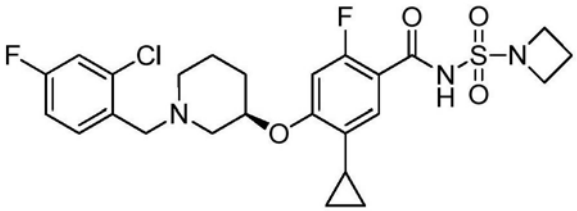
(57)摘要



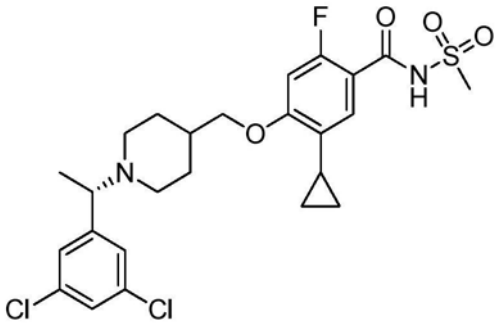
本发明提供具有通式I的化合物和其药学上可接受的盐，其中变量R^A、R^{AA}、下标n、环A、X^2、L、下标m、X^1、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^N具有如本文所述的含义，及含有所述化合物的组合物和使用所述化合物与组合物的方法。

CN 105793238 B

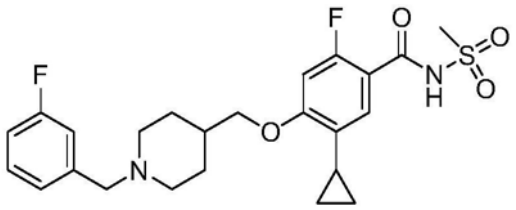
1.一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自由以下化合物组成的组:



(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺,

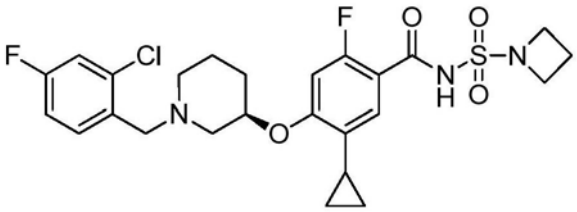


(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,和



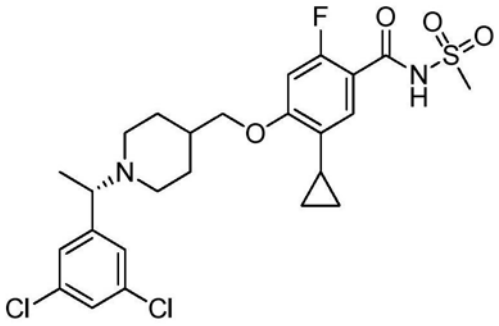
4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

2.如权利要求1所述的化合物,其为:



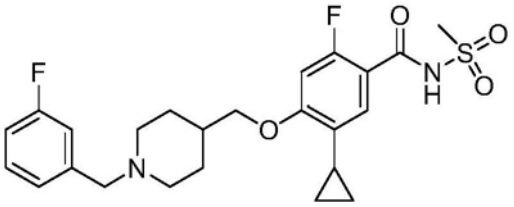
(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺。

3.如权利要求1所述的化合物,其为:



(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

4.如权利要求1所述的化合物,其为:



4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

5.一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

6.一种药物组合物,其包含如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

7.一种药物组合物,其包含如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

8.一种药物组合物,其包含如权利要求4所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

9.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的疾病或病况的药物中的用途,所述疾病或病况选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸道疾病及精神疾病及其组合组成的组。

10.如权利要求9所述的用途,其中所述疾病或病况选自由神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、分娩疼痛、慢性疼痛、持续性疼痛、外周调节的疼痛、中枢调节的疼痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、外周神经损伤或其组合组成的组。

11.如权利要求9所述的用途,其中所述疾病或病况为慢性头痛。

12.如权利要求9所述的用途,其中所述疾病或病况为偏头痛。

13.如权利要求9所述的用途,其中所述疾病或病况选自由与HIV相关的疼痛、HIV治疗引发的神经病、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、与多发性硬化症相关的疼痛、糖尿病性神经病、外周神经病、横纹肌溶解症、双相抑郁、焦虑症、精神分裂症、家族性红斑性肢痛病、原发性红斑性肢痛病、家族性直肠痛、癫痫、心律失常、纤维肌痛、在由中风或神经创伤引起的缺血性病况下的神经保护作用、快速性心律失常、心房颤动和心室颤动组成的组。

14.如权利要求10所述的用途,其中所述疾病或病况为手术疼痛或手术后疼痛。

15.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物瘙痒症的药物中的用途。

16.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗但非预防哺乳动物疼痛的药物中的用途。

17.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物疼痛的药物中的用途。

18.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的疾病或病况的药物中的用途,所述疾病或病况选自由神经源性膀胱和溃疡性结肠炎组成的组。

19.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的疾病或病况的药物中的用途，所述疾病或病况选自由热过敏性、肉状瘤病、肠道易激综合症、克罗恩氏疾病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合症、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、甲状腺功能减退、癌症、部分和全身强直发作和不宁腿综合症组成的组。

20.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的疾病或病况的药物中的用途，所述疾病或病况选自由类风湿性关节炎和骨关节炎组成的的组。

21.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的疾病或病况的药物中的用途，所述疾病或病况为作为电压依赖性钠通道生物活性异常的结果或可通过调节电压依赖性钠通道生物活性来缓解的疾病和病况。

经取代的苯甲酰胺及其使用方法

[0001] 本发明涉及用于在哺乳动物中治疗和/或预防的有机化合物，且尤其涉及用于治疗钠通道介导的疾病或病况(诸如疼痛)以及与钠通道介导相关的其它疾病和病况的钠通道抑制剂(例如，NAV1.7)。

[0002] 电压门控钠通道，即在神经、肌肉和其它电可兴奋细胞中引发动作电位的跨膜蛋白是正常感觉、情感、思想和运动的必要组分(Catterall，W.A.，Nature(2001)，第409卷，第988-990页)。这些通道由与辅助β亚基相关的高度加工α亚基组成。成孔α亚基足够用于通道功能，但通道门控的动力学与电压依赖性部分地由β亚基而得以改进(Goldin等人，Neuron(2000)，第28卷，第365-368页)。电生理记录、生化吹扫和分子克隆已鉴别出十种不同的钠通道α亚基和四种β亚基(Yu，F.H.等人，Sci.STKE(2004)，253；和Yu，F.H.等人，Neurosci.(2003)，20:7577-85)。

[0003] 钠通道的特点包括当横跨可兴奋细胞质膜的电压去极化(电压依赖性门控)时快速活化和失活及通过蛋白质结构固有的导电孔有效且选择性地传导钠离子(Sato，C.等人，Nature(2001)，409:1047-1051)。在负的膜电位或超极化的膜电位时，钠通道关闭。膜去极化之后，钠通道快速开放且随后失活。通道只在开放状态传导电流，且一旦失活就不得不恢复静息状态，此为膜超极化所青睐，之后通道可再次开放。不同钠通道亚型活化和失活的电压范围以及其活化和失活的动力学不同。

[0004] 已广泛研究蛋白质的钠通道家族且证实在许多重要的身体功能中都有涉及。此领域中的研究已鉴别出导致通道功能和活性方面重大变化的α亚基变体，其最终可导致重大病理生理学病况。此家族蛋白质的成员表示为NaV1.x，其中x＝1至9。NaV1.1和NaV1.2在大脑中高度表达(Raymond，C.K.等人，J.Biol.Chem.(2004)，279(44):46234-41)且对正常大脑功能很重要。人类中的NaV1.1丧失一些功能突变导致癫痫，显然是因为许多这些通道都是在抑制性神经元中表达的(Yu，F.H.等人，Nat Neurosci(2006)，9(9)，1142-9)。因此，阻断CNS中的NaV1.1可产生相反效果，因为它可产生超兴奋性。然而，NaV1.1也在外周神经系统中表达且阻断可产生止痛活性。

[0005] NaV1.3主要在胎儿的中枢神经系统中表达。其在外周神经系统中以极低水平表达或完全不表达，但在神经系统损伤后，大鼠背角感觉神经元中的表达上调(Hains，B.D.等人，J.Neurosci.(2003)，23(26):8881-92)。因此，它是用于治疗神经损伤后疼痛的一种诱导目标。

[0006] NaV1.4主要在骨骼肌中表达(Raymond，C.K.等人，见前引书)。已证实此基因的突变对包括麻痹在内的肌肉功能具有深刻影响(Tamaoka A.，Intern.Med.(2003)，(9):769-70)。

[0007] NaV1.5主要在心肌细胞中表达(Raymond，C.K.等人，见前引书)，包括心房、心室、窦房结、房室结和心脏浦氏纤维(cardiac Purkinje fiber)。心脏动作电位的快速上升和穿过心脏组织的快速脉冲传导是由于NaV1.5的开口导致的。NaV1.5功能异常可导致发生各种心脏心律失常。人类NaV1.5突变导致多种心律失常综合症，包括例如长QT3(LQT3)、布鲁加综合症(Brugada syndrome，BS)、遗传性心脏传导缺陷、意想不到的夜间猝死综合症

(sudden unexpected nocturnal death syndrome,SUNDS)和婴儿猝死综合症(sudden infant death syndrome,SIDS)(Liu,H.等人,Am.J.Pharmacogenomics(2003),3(3):173-9)。钠通道阻断剂治疗已广泛地用于治疗心脏心律失常。

[0008] NaV1.6是在中枢和外周神经系统中发现的广泛分布的电压门控钠通道。它在具髓鞘神经元的郎氏结(node of Ranvier)中高密度表达(Caldwell,J.H.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA(2000),97(10):5616-20)。

[0009] NaV1.7是由基因SCN9A编码的河豚毒素敏感性电压门控钠通道。人类NaV1.7首先由神经内分泌细胞克隆(Klugbauer,N.等人,1995EMBO J.,14(6):1084-90.)且大鼠NaV1.7由嗜铬细胞瘤PC12细胞系(Toledo-Aral,J.J.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1997),94:1527-1532)和大鼠背根神经节(Sangameswaran,L.等人,(1997),J.Biol.Chem.,272(23):14805-9)克隆。NaV1.7主要在外周神经系统中表达,尤其在伤害感受器以及嗅觉神经元和交感神经元中表达。已证实抑制或阻断NaV1.7产生止痛活性。敲除在主要具有伤害感受性的感觉神经元子集中的NaV1.7表达导致对炎性疼痛产生抗性(Nassar等人,见前引书)。同样,人类体内丧失功能突变导致先天性痛觉丧失(CIP),其中个体对炎性疼痛和神经性疼痛产生抗性(Cox,J.J.等人,Nature(2006);444:894-898;Goldberg,Y.P.等人,Clin.Genet.(2007);71:311-319)。相反,已在两种人类遗传性疼痛病况,原发性红斑性肢痛病和家族性直肠痛中确定NaV1.7获得功能突变(Yang,Y.等人,J.Med.Genet.(2004),41(3):171-4)。另外,对通道门控的时间和电压依赖性具有极细微影响的单核苷酸多态性(R1150W)对痛觉具有较大的影响(Estacion,M.等人,2009.Ann Neurol 66:862-6;Reimann,F.等人,Proc Natl Acad Sci USA(2010),107:5148-53)。约10%的各种疼痛病况患者具有等位基因赋予的对疼痛更大的敏感性且因此可能更易于对阻断NaV1.7作出反应。因为NaV1.7在感觉神经元和交感神经元中都有表达,所以人们可能预期痛觉增强将伴随心血管异常,诸如高血压,但尚无相关性报道。因此,CIP突变和SNP分析两者都表明,人类疼痛反应比自主神经功能紊乱对NaV1.7电流的变化更敏感。

[0010] NaV1.8为主要在外周神经系统的感觉神经节,诸如背根神经节中表达(Raymond,C.K.等人,见前引书)。关于NaV1.8尚未鉴定产生改变的疼痛反应的人类突变。NaV1.8与大多数神经元NaV的不同之处在于它对河豚毒素引起的阻断不敏感。因此,人们可以分离此具有河豚毒素的通道所携带的电流。这些研究已表明,在一些背根神经节神经元中,总钠电流的相当一部分是NaV1.8(Blair,N.T.等人,J Neurosci(2002),22:10277-90)。已通过使用反义DNA或小干扰RNA实现在大鼠体内敲低NaV1.8,且实际上在脊神经结扎和慢性缩窄性损伤模型中实现神经性疼痛的完全逆转(Dong,X.W.等人,Neuroscience(2007),146:812-21;Lai J.等人,Pain(2002),95:143-52)。因此,基于此NaV同种型的有限组织分布和由敲低通道表达所产生的止痛活性,认为NaV1.8是用于止痛剂的有前途靶标。

[0011] NaV1.9也是对河豚毒素不敏感、主要在背根神经节神经元中表达的钠通道(Dib-Hajj,S.D.等人(参见Dib-Hajj,S.D.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1998),95(15):8963-8)。它也在肠神经元中表达,尤其是在肠肌丛中(Rugiero,F.等人,J Neurosci(2003),23:2715-25)。此NaV同种型的有限组织分布表明它可能是止痛剂的有用靶标(Lai,J.等人,见前引书;Wood,J.N.等人,见前引书;Chung,J.M.等人,见前引书)。敲除NaV1.9导致对某些形式的炎性疼痛产生抗性(Amaya,F.等人,J Neurosci(2006),26:12852-60;Priest,B.T.等

人,Proc Natl Acad Sci USA(2005),102:9382-7).

[0012] 此密切相关的蛋白质家族长期以来被视作治疗性干预的靶标。钠通道由各种药理剂来靶向。这些药理剂包括神经毒素、抗心律不齐药、抗惊厥剂和局部麻醉剂(England,S.等人,Future Med Chem(2010),2:775-90;Termin,A.等人,Annual Reports in Medicinal Chemistry(2008),43:43-60)。目前所有对钠通道起作用的药理剂在α亚基上都具有受体部位。已鉴别至少六个不同的用于神经毒素的受体部位和一个用于局部麻醉剂和相关药物的受体部位(Cestèle,S.等人,Biochimie(2000),第82卷,第883-892页)。

[0013] 小分子钠通道阻断剂或局部麻醉药及相关抗癫痫药物和抗心律失常药物与位于钠通道孔内腔中的重叠受体部位相互作用(Catterall,W.A.,Neuron(2000),26:13-25)。来自四个结构域中至少三个的S6区段中的氨基酸残基促成这个复杂的药物受体部位,其中IVS6区段起主要作用。这些区域高度保守且同样地迄今为止已知的大多数钠通道阻断剂都以类似的效能与所有通道亚型相互作用。尽管如此,仍可能生产出对治疗癫痫(例如,拉莫三嗪(lamotrignine)、苯妥英(phenytoin)和卡巴咪嗪(carbamazepine))和某些心脏心律失常(例如,利诺卡因(lignocaine)、妥卡尼(tocainide)和关西律(mexiletine))具有治疗选择性和足够治疗窗的钠通道阻断剂。然而,这些阻断剂的效能和治疗指数并非最佳且限制了这些化合物在钠通道阻断剂将非常合适的各种治疗领域中的有用性。

[0014] 已证实钠通道阻断剂可用于治疗疼痛,包括急性、慢性、炎性和/或神经性疼痛(参见例如Wood,J.N.等人,J.Neurobiol.(2004),61(1),55-71)。临床前证据表明,钠通道阻断剂可抑制外周和中枢感觉神经元中的神经元放电且它是经由被认为可用于缓解疼痛的这种机制进行的。在一些情形下,异常或异位放电可源于受伤或另外敏化的神经元。例如,已证实钠通道可在轴索损伤部位的外周神经中聚集且可充当异位放电的发生器(Devor等人,J.Neurosci.(1993),132:1976)。钠通道表达和兴奋性的改变也在炎性疼痛动物模型中得以证实,其中用促炎性物质治疗(CFA,Carrageenan)促使疼痛相关的行为且与钠通道亚基的表达增加相关(Gould等人,Brain Res.,(1999),824(2):296-99;Black等人,Pain(2004),108(3):237-47)。钠通道表达水平或分布的改变因此可对神经元兴奋性和疼痛相关行为具有重大影响。

[0015] 控制输注利多卡因(lidocaine,一种已知的钠通道阻断剂)表明药物对神经性疼痛有效,但具有狭窄的治疗指数。同样,口服可用的局部麻醉剂关西律具有剂量限制副作用(Wallace,M.S.等人,Reg.Anesth.Pain Med.(2000),25:459-67)。靶向电压门控钠通道的药物发现主要关注于改善治疗指数的策略。主要策略之一是鉴定设计成优选地阻断NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9和/或NaV1.3的选择性钠通道阻断剂。这些钠通道阻断剂是优选在感觉神经元中表达的钠通道同种型且不可能参与产生任何剂量限制副作用。例如,有人担心阻断NaV1.5将导致心律失常,因此认为钠通道阻断剂对NaV1.5的选择性是非常有利的。此外,在患有婴儿严重肌阵挛癫痫(SMEI)的患者中已鉴定出近700种编码NaV1.1的SCN1A基因突变,使其成为在人类癫痫中最常见的突变基因。这些突变中有一半导致蛋白质截短(Meisler,M.H.等人,The Journal of Physiology(2010),588:1841-8)。因此,钠通道阻断剂对NaV1.1的选择性也是有利的。

[0016] 除了鉴定选择性钠通道阻断剂的策略以外,还具有持续战略用于鉴定治疗神经性疼痛的治疗剂。在通过使用最初批准作为抗惊厥剂的药物(诸如加巴喷丁(gabapentin)和

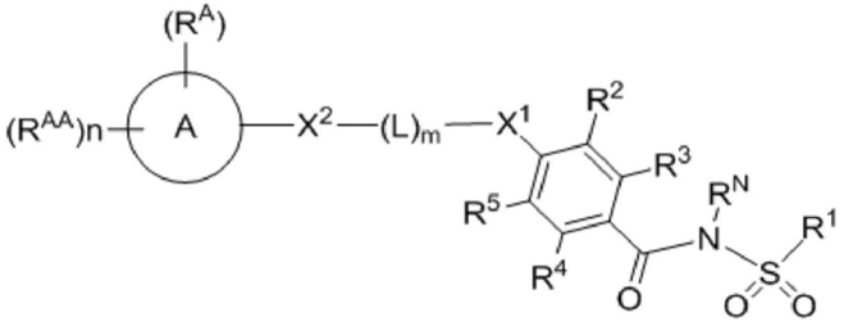
最近的普瑞巴林(pregabalin))治疗神经性疼痛症状方面已取得一定程度的成功。然而,药学治疗神经性疼痛出于以下各种原因通常取得有限的成功:尤其是由首先研发作为抗惊厥剂或抗抑郁剂的药物引起的镇静作用、尤其是由阿片类制剂引起的成瘾或快速抗药反应、或尤其由NSAID和消炎剂引起的缺乏功效。因此,仍相当需要探索用于神经性疼痛的新型治疗方法,神经性疼痛包括但不限于疱疹后神经痛、三叉神经痛、糖尿病性神经病、慢性下背痛、幻肢痛及由癌症和化疗引起的疼痛、慢性骨盆痛、复杂性区域性疼痛综合症和相关神经痛。

[0017] 目前在临床上具有最小限度不良副作用的有效用于治疗疼痛的钠通道阻断剂数量有限。有效治疗神经性疼痛和其它钠通道相关病理状态且由于阻断在伤害感受中未涉及的钠通道而不具有不良副作用的医学需要也尚未满足。本发明提供满足这些重要需要的方法。

发明概要

[0018] 一方面,本发明提供新型化合物。在所述化合物的第一实施方案(实施方案1;缩写为"E1")中,本发明提供式I化合物:

[0019]



I

[0020] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0021] R^1为C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}碳环、C连接的C_{2-7}杂环或$-NR^{1A}R^{1B}$,其中R^{1A}和R^{1B}各自独立地选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基组成的组,且其中R^{1A}和R^{1B}任选地合并形成任选地包含另外1个选自N、O及S的杂原子的3至8元杂环;且其中R^1任选地经1至5个选自由C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、$-NO_2$、$-NR^{R1a}R^{R1b}$、$-OR^{R1a}$、$-SR^{R1a}$、$-Si(R^{R1a})_3$和C_{3-6}碳环组成的组的取代基取代;其中R^{R1a}和R^{R1b}独立地选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基组成的组;

[0022] R^N为氢、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基;

[0023] R^2选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0024] R^3选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0025] R^4选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0026] R^5选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}环烷基和C_{2-7}杂环组成的组,其中所述C_{3-8}环烷基和C_{2-7}杂环任选地经1-3个选自F、Cl、Br和I的取代基取代;

[0027] L为选自由C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组的连接子,其中L任选地经

1至3个选自由＝O、C_{1-4}烷基、卤基和C_{1-4}卤代烷基组成的组的取代基取代；

[0028] 下标m表示整数0或1；

[0029] X^1和X^2各自独立地选自由不存在、-O-、-S(O)-、-$S(O)_2$-和-$N(R^X)$-组成的组，其中R^x为H、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷酰基或-$S(O)_2$(C_{1-8}烷基)，且其中如果下标m为0，则X^1或X^2之一不存在；

[0030] 下标n为0至5的整数；

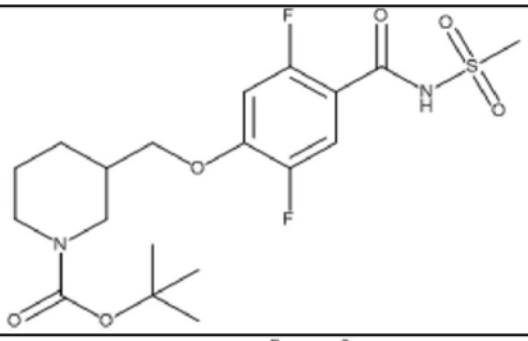
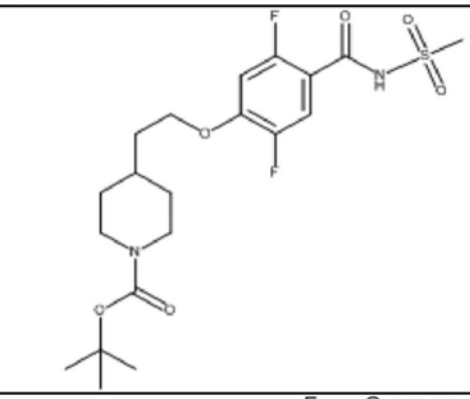
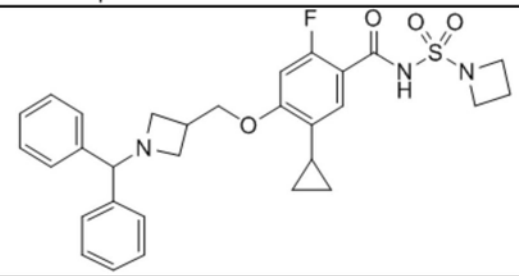
[0031] 环A为C_{2-11}杂环，其包含氮原子且另外任选地包含1-2个选自N、O及S的杂原子；

[0032] 每个R^{AA}独立地选自由C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}杂烷基、CN、F、Cl、Br和I组成的组；且

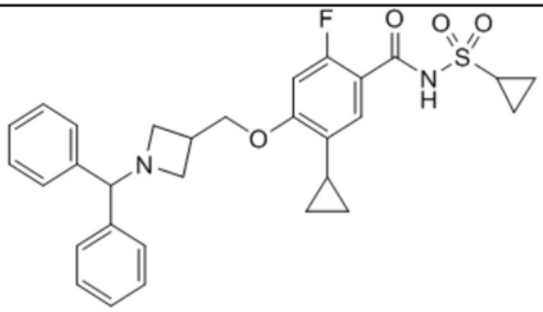
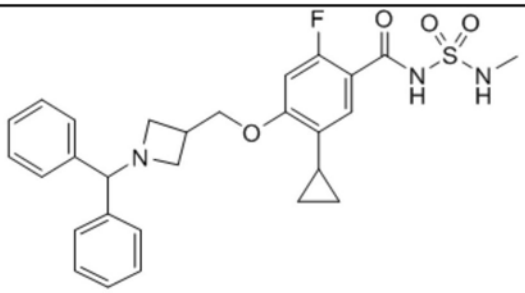
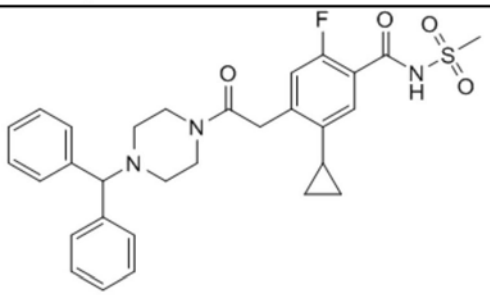
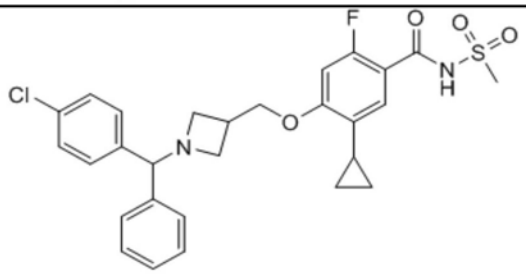
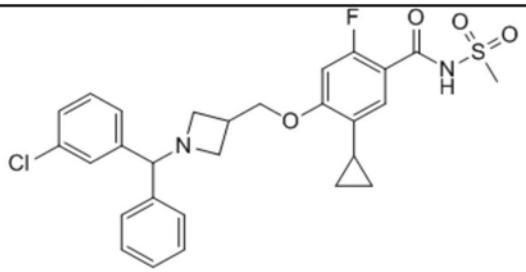
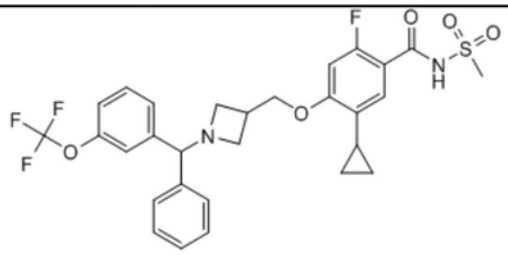
[0033] R^A选自由-$(X^{RB})_{0-1}OR^{A1}$、C_{6-10}芳基-(X^{RA})-、C_{1-20}杂芳基-(X^{RA})-、C_{3-12}碳环-(X^{RA})-、-R^{A2}、-$S(O)_2$-R^{A2}和C_{2-11}杂环-(X^{RA})-组成的组，其中R^A的所述C_{6-10}芳基、C_{5-9}杂芳基、C_{3-12}碳环和C_{2-11}杂环任选地经1至5个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(＝O)-、C_{1-4}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}碳环和任选地经一个或多个选自氟、氯和溴的取代基取代的苯基；R^{A1}选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、苯基和苄基组成的组；R^{A2}选自由任选地经一个或多个选自氧代(＝O)，氟、氨基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的C_{1-8}烷基组成的组；X^{RA}选自由不存在、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_{1-4}烷基)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(＝O)-、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组；X^{RB}由选自不存在、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组；其中X^{RA}或X^{RB}的任何C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基、氧代(＝O)、羟基和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基；或其中X^{RA}或X^{RB}任选地经2个合并形成3至5元碳环或3至5元杂环的取代基取代；

[0034] 前提是式I化合物并非：

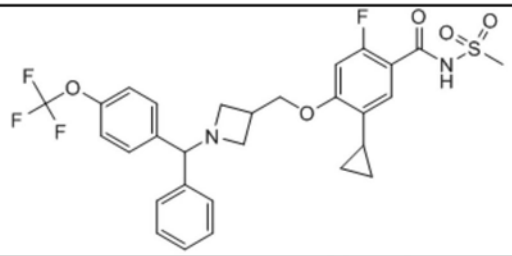
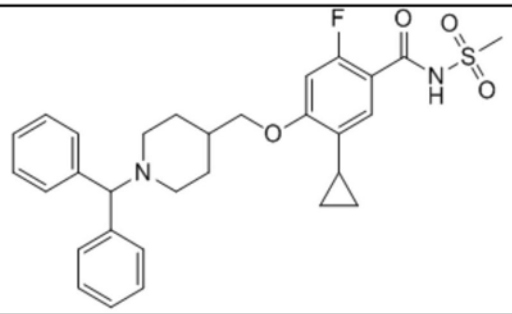
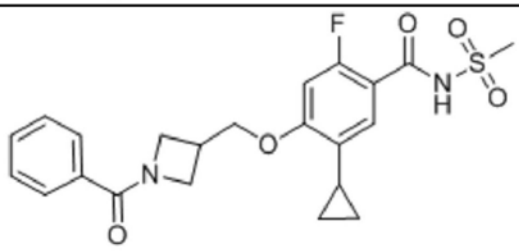
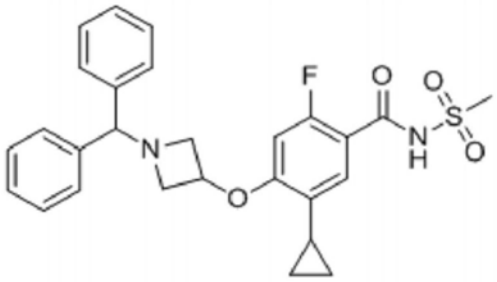
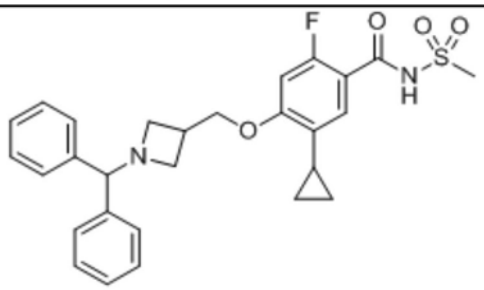
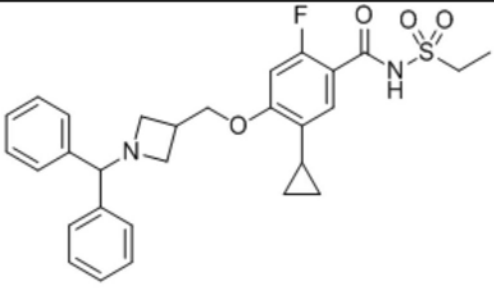
[0035]

	3-((2,5-二氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
	4-(2-(2,5-二氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
	N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-[(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺

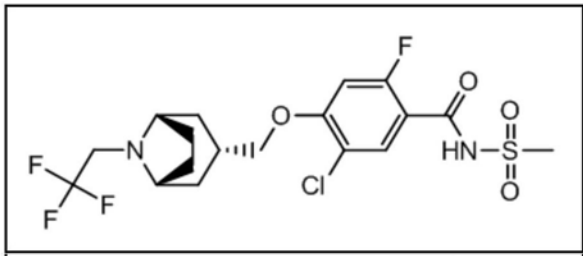
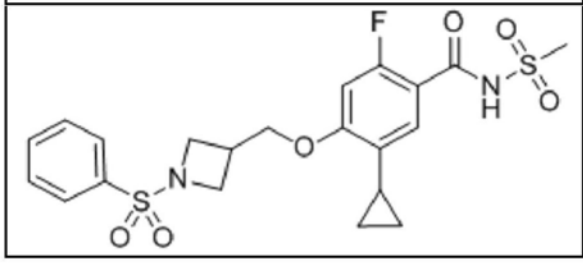
[0036]

	4-[(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
	4-[(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺
	4-[2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
	4-[[1-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
	4-[[1-[(3-氯苯基)-苯基-甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
	5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-[苯基-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]苯甲酰胺

[0037]

	5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-[苯基-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]苯甲酰胺
	4-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
	4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
	4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
	4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
	4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0038]

	5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[(1S,5R)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]甲氧基]苯甲酰胺
	5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[0039] E2 E1的化合物或盐,其中:

[0040] R^1为C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}碳环、C连接的C_{2-7}杂环或-$NR^{1A}R^{1B}$,其中R^{1A}和R^{1B}各自独立地选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基组成的组,且其中R^{1A}和R^{1B}任选地合并形成任选地另外包含1个选自N、O及S的杂原子的3至8元杂环;且其中R^1任选地经1至5个选自由C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO_2、-$NR^{R1a}R^{R1b}$、-OR^{R1a}、-SR^{R1a}、-$Si(R^{R1a})_3$和C_{3-6}碳环组成的组的取代基取代;其中R^{R1a}和R^{R1b}独立地选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基组成的组;

[0041] R^N为氢、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基;

[0042] R^2选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0043] R^3选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0044] R^4选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0045] R^5选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}环烷基和C_{2-7}杂环组成的组,其中所述C_{3-8}环烷基和C_{2-7}杂环任选地经1至3个选自F、Cl、Br和I的取代基取代;

[0046] L为选自由C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组的连接子,其中L任选地经1至3个选自由=O、C_{1-4}烷基、卤基和C_{1-4}卤代烷基组成的组的取代基取代;

[0047] 下标m表示整数0或1;

[0048] X^1和X^2各自独立地选自由不存在、-O-、-S(O)-、-$S(O)_2$-和-$N(R^X)$-组成的组,其中R^x为H、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷酰基或-$S(O)_2$(C_{1-8}烷基),且其中如果下标m为0,则X^1或X^2之一不存在;

[0049] 下标n为0至5的整数;

[0050] 环A为C_{2-11}杂环,其包含氮原子且另外任选地包含1-2个选自N、O及S的杂原子;

[0051] 每个R^{AA}独立地选自由C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}杂烷基、F、Cl、Br和I组成的组;且

[0052] R^A选自由-$(X^{RB})_{0-1}OR^{A1}$、C_{6-10}芳基-(X^{RA})-、C_{5-9}杂芳基-(X^{RA})-、C_{3-12}碳环-(X^{RA})-、-R^{A2}、-$S(O)_2$-R^{A2}及C_{2-11}杂环-(X^{RA})-组成的组,其中R^A的所述C_{6-10}芳基、C_{5-9}杂芳基、C_{3-12}碳环和C_{2-11}杂环任选地经1至5个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(=O)-、C_{1-4}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}碳环和任选地经一个或多个选自氟、氯和溴的取代基取代的苯基;R^{A1}选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、苯基和苄基组成的

组;R^{A2}选自由任选地经一个或多个选自氧代(=O),氟、氨基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的C_{1-8}烷基组成的组;X^{RA}选自由不存在、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_{1-4}烷基)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(=O)-、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组;X^{RB}由选自不存在、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组;其中X^{RA}或X^{RB}的任何C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基、氧代(=O)和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基;或其中X^{RA}或X^{RB}任选地经2个合并形成3至5元碳环或3至5元杂环的取代基取代;

[0053] E3 E1或E2的化合物或盐,其中:

[0054] R^1为C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}碳环、C连接的C_{2-7}杂环或-$NR^{1A}R^{1B}$,其中R^{1A}和R^{1B}各自独立地选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基组成的组,且其中R^{1A}和R^{1B}任选地合并形成任选地包含另外1个选自N、O及S的杂原子的3至8元杂环;且其中R^1任选地经1至5个选自由C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO_2、-$NR^{R1a}R^{R1b}$、-OR^{R1a}、-SR^{R1a}、-Si(R^{R1a})$_3$和C_{3-6}碳环组成的组的取代基取代;其中R^{R1a}和R^{R1b}独立地选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基组成的组;

[0055] R^N为氢、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基;

[0056] R^2选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0057] R^3选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0058] R^4选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组;

[0059] R^5选自由H、F、Cl、Br、I、-CN、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}环烷基和C_{2-7}杂环组成的组,其中所述C_{3-8}环烷基和C_{2-7}杂环任选地经1-3个选自F、Cl、Br和I的取代基取代;

[0060] L为选自由C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组的连接子,其中L任选地经1至3个选自由=O、C_{1-4}烷基、卤基和C_{1-4}卤代烷基组成的组的取代基取代;

[0061] 下标m表示整数0或1;

[0062] X^1和X^2各自独立地选自由不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-和-N(R^X)-组成的组,其中R^x为H、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷酰基或-S(O)$_2$(C_{1-8}烷基),且其中如果下标m为0,则X^1或X^2之一不存在;

[0063] 下标n为0至5的整数;

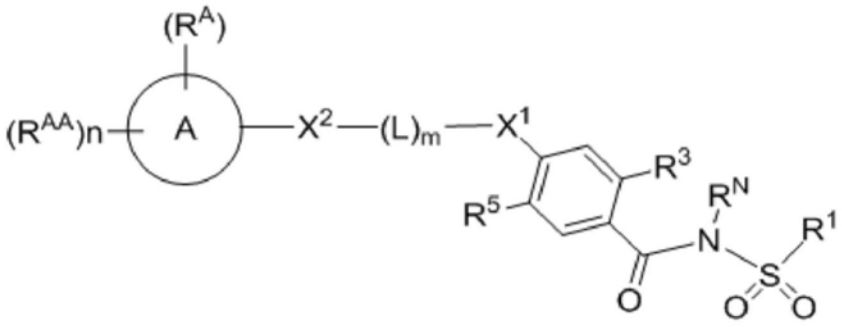
[0064] 环A为包含氮原子且另外任选地包含1-2个选自N、O及S的杂原子的C_{2-11}杂环;

[0065] 每个R^{AA}独立地选自由C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}杂烷基、F、Cl、Br和I组成的组;且

[0066] R^A选自由-(X^{RB})$_{0-1}$$OR^{A1}$、$C_{6-10}$芳基-($X^{RA}$)-、$C_{5-9}$杂芳基-($X^{RA}$)-、$C_{3-12}$碳环-($X^{RA}$)-和$C_{2-11}$杂环-($X^{RA}$)-组成的组,其中$R^A$的所述$C_{6-10}$芳基、$C_{5-9}$杂芳基、$C_{3-12}$碳环和$C_{2-11}$杂环任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、-$NH_2$、-OH、-CN、-$NO_2$、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$卤代烷基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$(卤代)烷氧基、$C_{1-4}$烷氨基、$C_{1-4}$二烷氨基、苯基、$C_{1-4}$烷酰基、$C_{1-4}$烷基-OC(=O)-、$C_{1-4}$烷基-S(O)$_2$-和$C_{3-6}$碳环的取代基取代;$R^{A1}$选自由氢、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$烯基、$C_{1-8}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、苯基和苄基组成的组;$X^{RA}$选自由不存在、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_{1-4}烷基)-、-S(O)$_2$-、-C(=O)-、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组;X^{RB}选自由不存在、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组;其中X^{RA}或X^{RB}的任何C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂

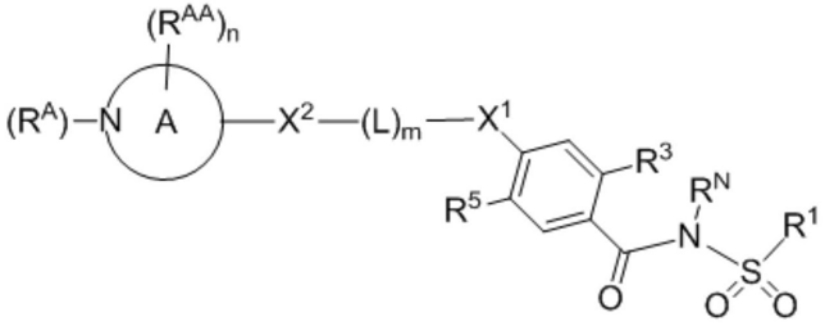
亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基、氧代(=O)和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、$-NH_2$、-OH、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基；或其中X^{RA}或X^{RB}任选地经2个合并形成3至5元碳环或3至5元杂环的取代基取代。

[0067] E4 E1、E2或E3的化合物，其中化合物具有式Ia：

[0068] 

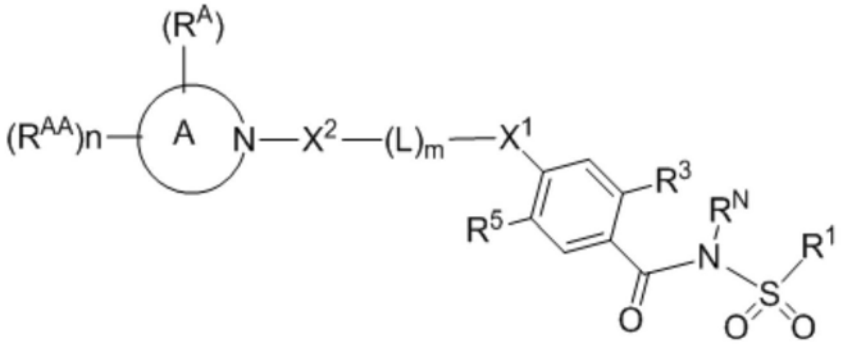
Ia。

[0069] E5 E1、E2或E3的化合物，其中化合物具有式Ib：

[0070] 

Ib。

[0071] E6 E1、E2或E3的化合物，其中化合物具有式Ic：

[0072] 

Ic。

[0073] E7 E1、E2、E3、E4、E5或E6的化合物，其中R^1选自由C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{3-8}碳环、C_{2-7}杂环和$-NR^{1A}R^{1B}$组成的组，其中R^{1A}和R^{1B}各自独立地选自由C_{1-8}烷基和C_{1-8}烷氧基组成的组，且其中R^{1A}和R^{1B}任选地合并形成3至6元杂环；且其中R^1任选地经1至5个选自由C_{1-4}烷

基、C_{1-4}卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、$-OR^{R1a}$、$-SR^{R1a}$、$-Si(R^{R1a})_3$和C_{3-5}碳环组成的组的取代基取代;其中R^{R1a}和R^{R1b}独立地选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基组成的组

[0074] E8 E1、E2、E3、E4、E5或E6的化合物,其中R^1为甲基、环丙基、环丙基甲基、1-氮杂环丁烷基、1-甲基环丙-1-基、二氟甲基、N-甲氨基、乙基、2-甲氧基乙-1-基、2-三甲基甲硅烷基乙-1-基、丙基、1,1,1-三氟丙-3-基、丁基、吗啉代、吡咯烷基或3-氟氮杂环丁烷-1-基。

[0075] E9 E1、E2、E3、E4、E5或E6的化合物,其中R^1为甲基、环丙基、1-氮杂环丁烷基或2-甲氧基乙基。

[0076] E10 E1、E2、E3、E7、E8或E9的化合物,其中R^2为H。

[0077] E11 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物,其中R^3为F、Cl或Br。

[0078] E12 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物,其中R^3为F。

[0079] E13 E1、E2、E3、E7、E8、E9、E10、E11或E12的化合物,其中R^4为H。

[0080] E14 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物,其中R^5为C_{3-5}环烷基。

[0081] E15 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物,其中R^5为环丙基。

[0082] E16 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14或E15的化合物,其中X^1为-O-或-N(H)-;X^2不存在;下标m为1;且-(L)-为选自由C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烯基或C_{2-4}亚炔基组成的组的经任选取代的基团。

[0083] E17 E1、E2、E3,E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14或E15的化合物,其中X^1为-O-或-N(H)-;X^2不存在;下标m为1;且-(L)-选自由$-CH_2-$、$-C(=O)-$、$-C(H)(CH_3)-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(H)(CH_3)-$、$-C(H)(CH_3)-C(H_2)-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$组成的组。

[0084] E18 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14或E15的化合物,其中X^1为-O-;下标m为1和-(L)-为$-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-$。

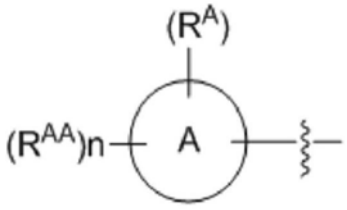
[0085] E19 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14或E15的化合物,其中X^1不存在;X^2为-O-或-N(H)-;下标m为1;且-(L)-选自由$-C(H)_2-$、$-C(=O)-$、$-C(H)(CH_3)-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(H)(CH_3)-$、$-C(H)(CH_3)-C(H_2)-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$组成的组。

[0086] E20 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14或E15的化合物,其中X^1和X^2不存在;下标m为1;且-(L)-选自由$-C(H)_2-$、$-C(=O)-$、$-C(H)(CH_3)-$、$-CH_2-CH_2-$,$-CH_2-C(H)(CH_3)-$、$-C(H)(CH_3)-C(H_2)-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$组成的组。

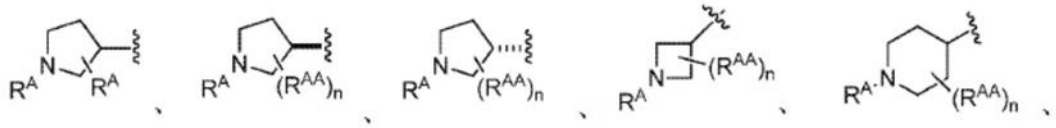
[0087] E21 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14或E15的化合物,其中m为0;X^1选自-O-和-N(H)-;且X^2不存在。

[0088] E22 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20或E21的化合物,其中A任选地经取代且选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉、高哌嗪和哌嗪。

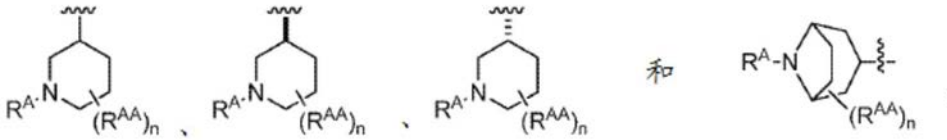
[0089] E23 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20或E21的化合物,其中:

[0090] 

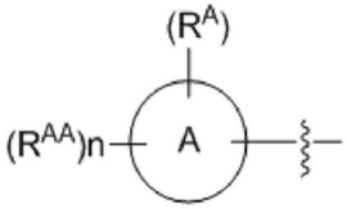
[0091] 选自由以下组成的组：



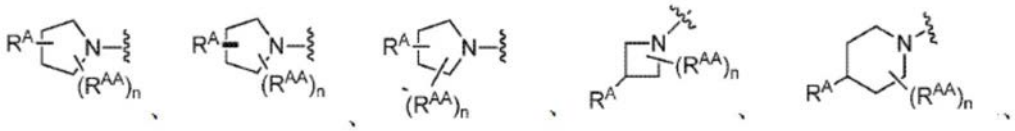
[0092]



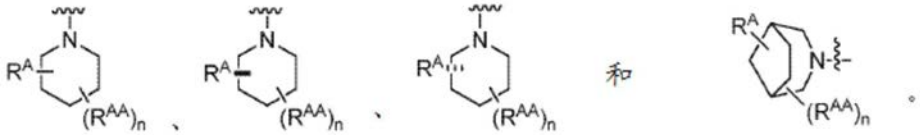
[0093] E24 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20或E21的化合物，其中：

[0094] 

[0095] 选自由以下组成的组：



[0096]



[0097] E25 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23或E24的化合物，其中R^{AA}选自由甲基、三氟甲基、乙基、CN、F、Cl、Br和I组成的组。

[0098] E26 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23或E24的化合物，其中R^{AA}选自由甲基、三氟甲基、乙基、F、Cl、Br和I组成的组。

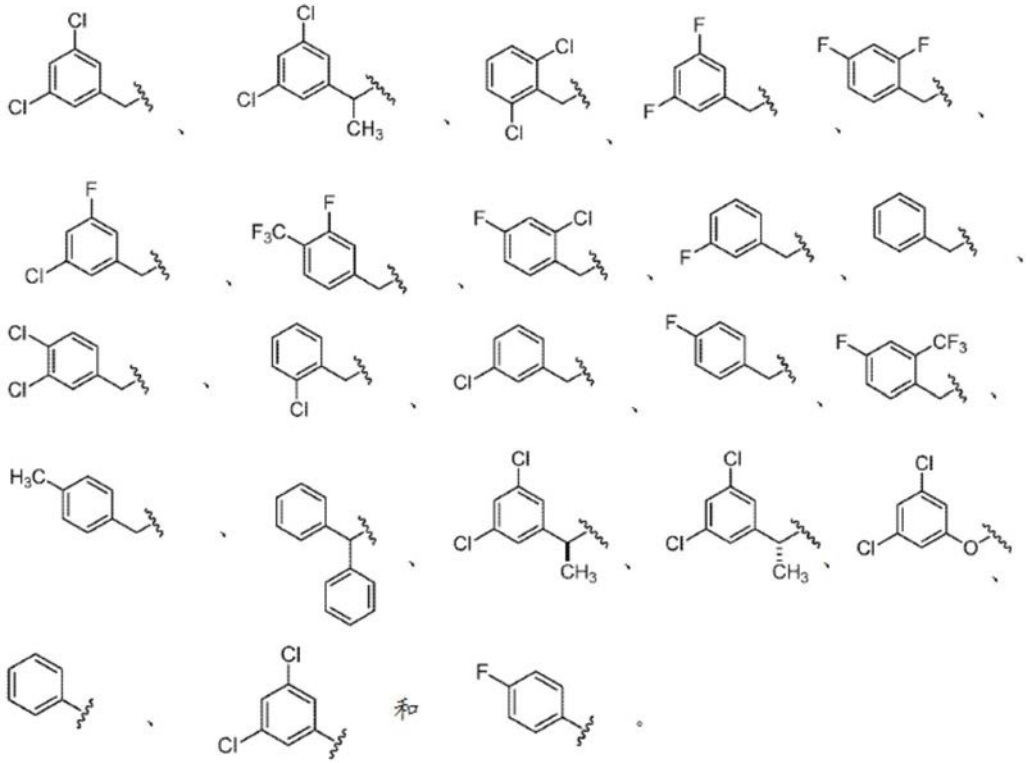
[0099] E27 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^{A}选自由苯基-(X^{RA})-组成的组，其中所述苯基任选地经1至5个选自F、Cl、Br、$-NH_2$、-OH、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、苯基，C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(=O)-和C_{3-6}碳环的取代基取代；且其中X^{RA}选自由不存在、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_{1-4}烷基)-、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}

亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组;且其中X^{RA}任选地经1至3个选自以下的取代基取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、$-NH_2$、-OH、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基。

[0100] E28 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物,其中R^A为苯基-(X^{RA})-,其中所述苯基任选地经1至5个选自F、Cl、C_{1-4}烷基、-CN、C_{3-6}碳环和C_{1-4}卤代烷基的取代基取代;其中X^{RA}选自由不存在和C_{1-4}亚烷基组成的组;且其中X^{RA}任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代:C_{1-4}烷基和任选地经1至5个选自F、Cl、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基的取代基取代的苯基。

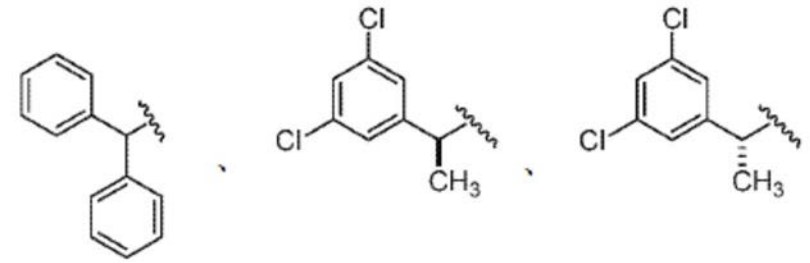
[0101] E29 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物,其中R^A为$-(X^{RB})_{0-1}OR^{A1}$;R^{A1}选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、苯基和苄基组成的组;且X^{RB}选自由不存在和任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-4}亚烷基组成的组:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基、氧代(=O)和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、$-NH_2$、-OH、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基。

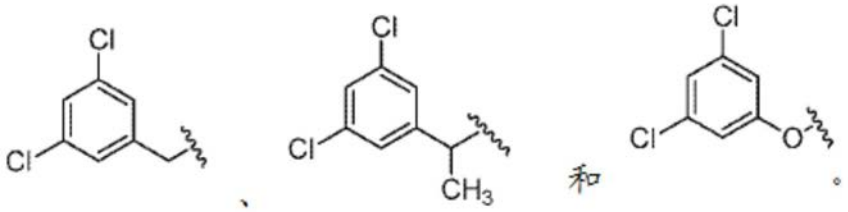
[0102] E30 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物,其中R^A选自由以下组成的组



[0103]

[0104] E31 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物,其中R^A选自由以下组成的组

[0105] 



[0106] E32 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A选自由苯基、苯基甲基、吡唑基、吡唑基甲基、环丁基、环己基甲基、环戊基、环戊基甲基、环丁基、环丁基甲基、嘧啶基、嘧啶基甲基、吡嗪基、吡嗪基甲基、哒嗪基、哒嗪基甲基、吲哚啉基、吲哚啉基甲基、异吲哚啉基及异吲哚啉基甲基组成的组，且其中R^A任选地经1至5个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(=O)-、C_{1-4}烷基-S(O)$_2$-、C_{3-6}碳环和任选地经一个或多个选自氟、氯和溴的取代基取代的苯基。

[0107] E33权利要求E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A选自由-$(X^{RB})_{0-1}OR^{A1}$、C_{6-10}芳基-(X^{RA})-、C_{1-20}杂芳基-(X^{RA})-、C_{3-12}碳环-(X^{RA})-和C_{2-11}杂环-(X^{RA})-组成的组，其中R^A的所述C_{6-10}芳基、C_{5-9}杂芳基、C_{3-12}碳环和C_{2-11}杂环任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、苯基、C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(=O)-和C_{3-6}碳环的取代基取代；R^{A1}选自氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、苯基和苄基；X^{RA}选自由不存在、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_{1-4}烷基)-、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组；且X^{RB}选自由不存在、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组；其中X^{RA}或X^{RB}的任何C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基任选地经1至3个选自由C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{1-4}杂烷基组成的组的取代基取代。

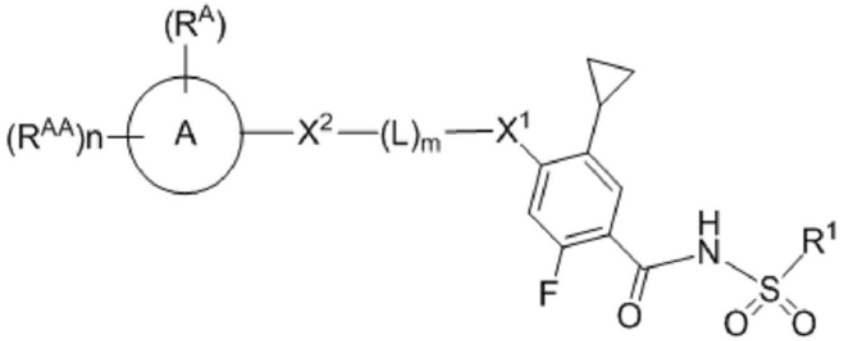
[0108] E34 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A选自由-$(X^{RB})_{0-1}OR^{A1}$、C_{6-10}芳基-(X^{RA})-、C_{5-9}杂芳基-(X^{RA})-、C_{3-12}碳环-(X^{RA})-和C_{2-11}杂环-(X^{RA})-组成的组，其中R^A的所述C_{6-10}芳基、C_{5-9}杂芳基、C_{3-12}碳环和C_{2-11}杂环任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、苯基、C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(=O)-和C_{3-6}碳环的取代基取代；R^{A1}选自由氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、苯基和苄基组成的组；X^{RA}选自由不存在、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_{1-4}烷基)-、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组；且X^{RB}选自由不存在、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷

基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组；其中X^{RA}或X^{RB}的任何C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基任选地经1至3个选自由C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{1-4}杂烷基组成的组的取代基取代。

[0109] E35 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A为C_{6-10}芳基-(X^{RA})-，其中R^A的所述C_{6-10}芳基任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、$-NH_2$、-OH、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、苯基、C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(=O)-、C_{1-4}烷基-$S(O)_2$-和C_{3-6}碳环的取代基取代；且X^{RA}选自由-C(=O)-、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基组成的组；其中X^{RA}的任何C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}杂亚烷基、C_{2-4}亚烯基和C_{2-4}亚炔基任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基、氧代(=O)和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、$-NH_2$、-OH、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基。

[0110] E36 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A为苯基-(X^{RA})-，其中所述苯基任选地经1至5个选自F、Cl、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}(卤代)烷氧基的取代基取代；且X^{RA}为任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-4}亚烷基：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基、氧代(=O)和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、$-NH_2$、-OH、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基。

[0111] E37 E1、E2、E3、E7、E8、E9、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34、E35或E36的化合物，其中该化合物具有式Id：

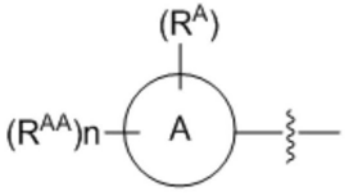
[0112] 

Id。

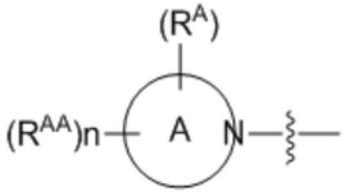
[0113] E38 E37的化合物，其中R^1为甲基、乙基、环丙基或1-氮杂环丁烷基。

[0114] E39 E37或E38的化合物，其中$-X^2-(L)_m-X^1-$为-O-、$-CH_2-$、$-CH_2-O-$或$-CH_2CH_2-O-$。

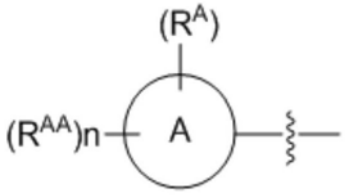
[0115] E40 E37、E38或E39的化合物，其中：

[0116] 

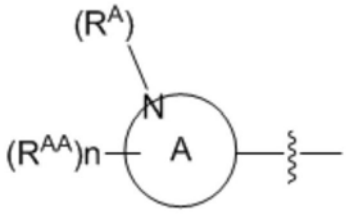
[0117] 为：

[0118]  。

[0119] E41 E37、E38或E39的化合物，其中：

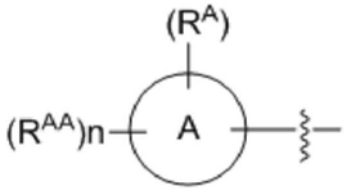
[0120] 

[0121] 为：

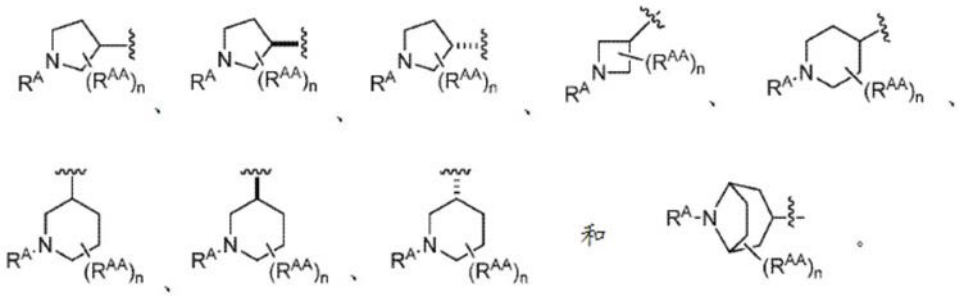
[0122]  。

[0123] E42 E37、E38或E39的化合物，其中A为任选地经取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉、高哌嗪和哌嗪。

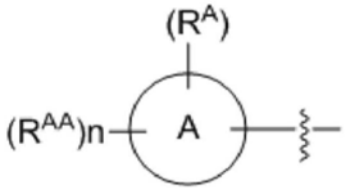
[0124] E43 E37、E38或E39的化合物，其中：

[0125] 

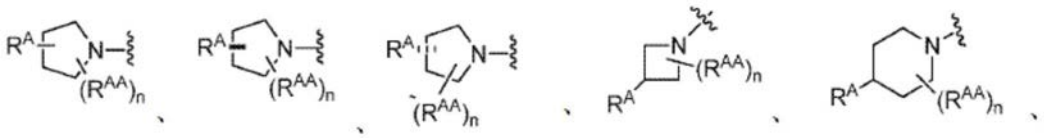
[0126] 选自由以下组成的组：

[0127] 

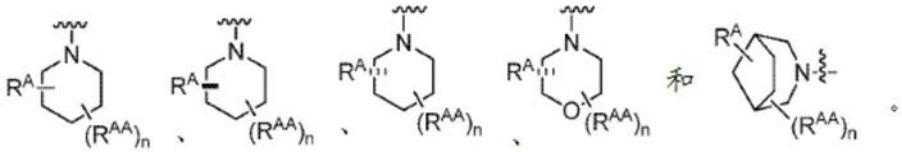
[0128] E44 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E37、E38或E39的化合物，其中：

[0129] 

[0130] 选自由以下组成的组：



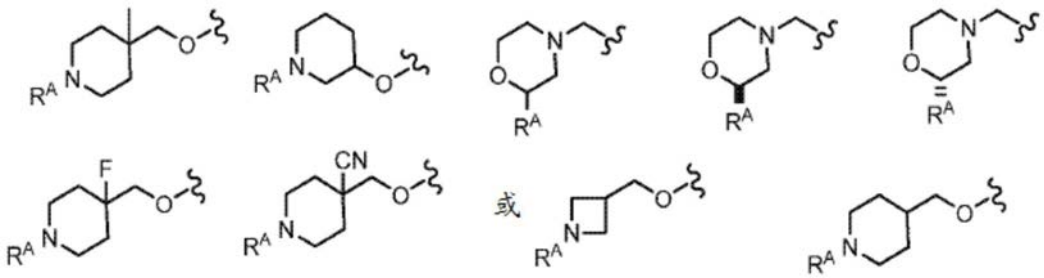
[0131]



[0132] E45 E1、E2、E3、E4、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34、E35、E36、E37或E38的化合物，其中：

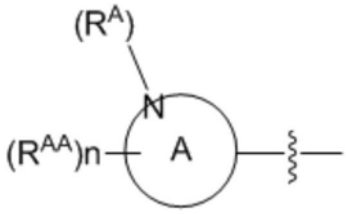
[0133] 具有下式：

[0134]



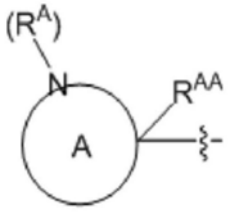
[0135] E46 E41的化合物，其中

[0136]



[0137] 为

[0138]

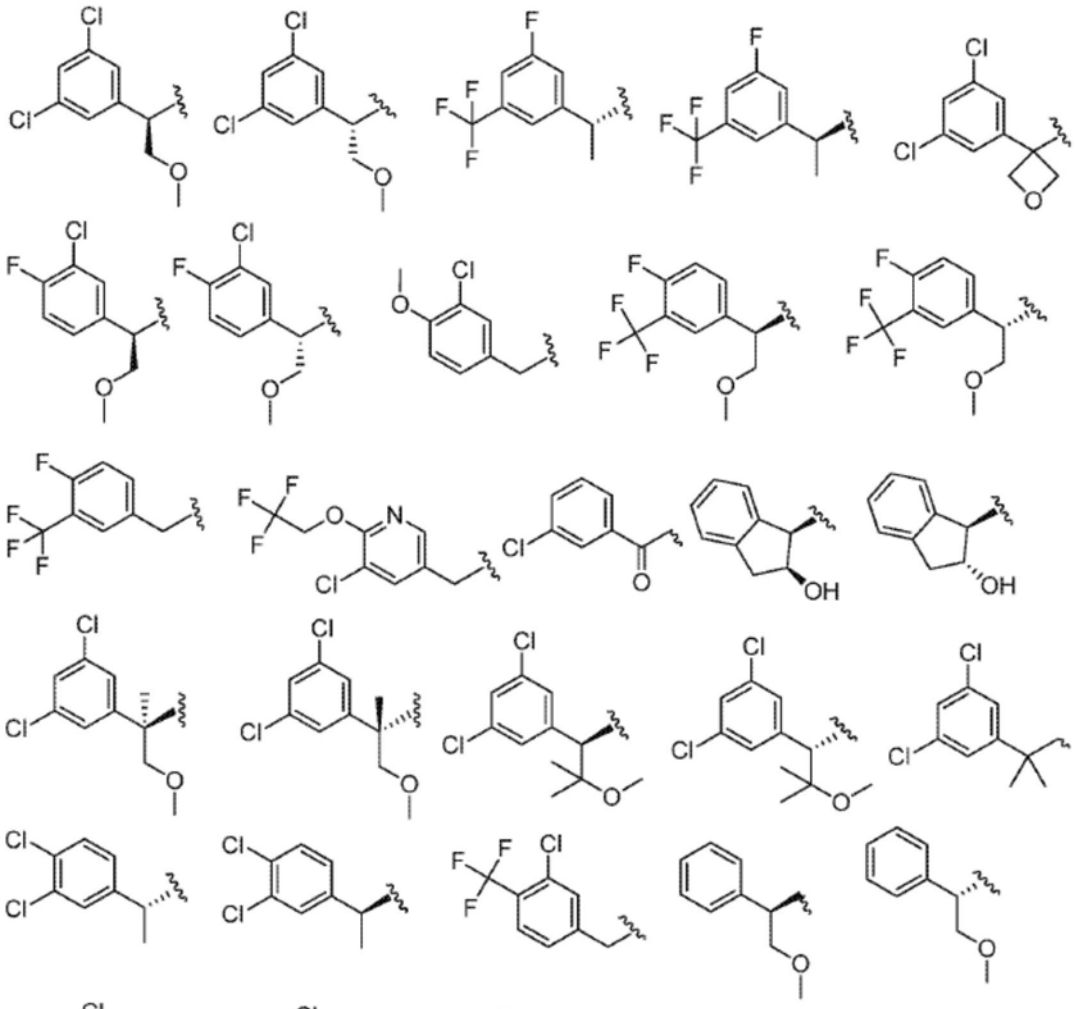


。

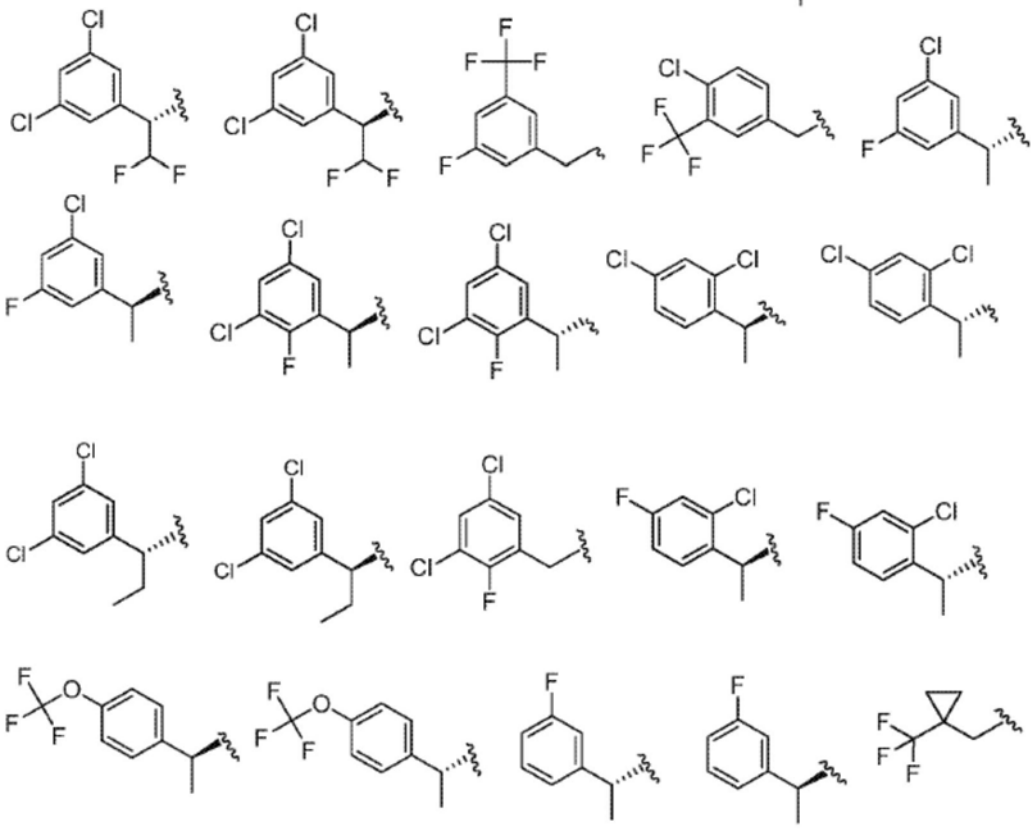
[0139] E47权利要求E46的化合物，其中R^{AA}选自由氢、F、Cl和C_{1-4}卤代烷基组成的组。

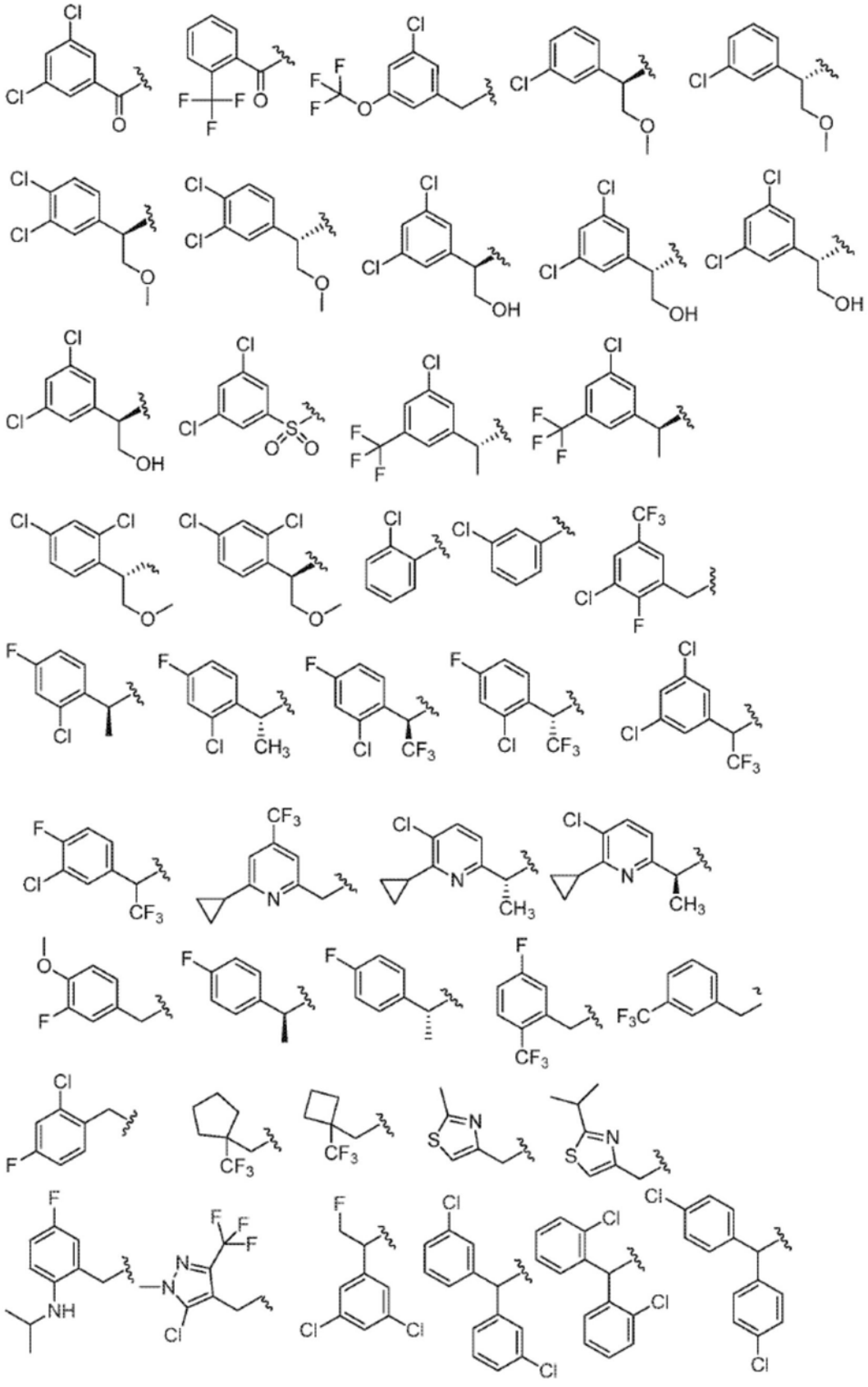
[0140] E48 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E37、E38、E39、E40、E41、E42、E43、E44、E45、E46或E47的化合物，其中R^{A}为

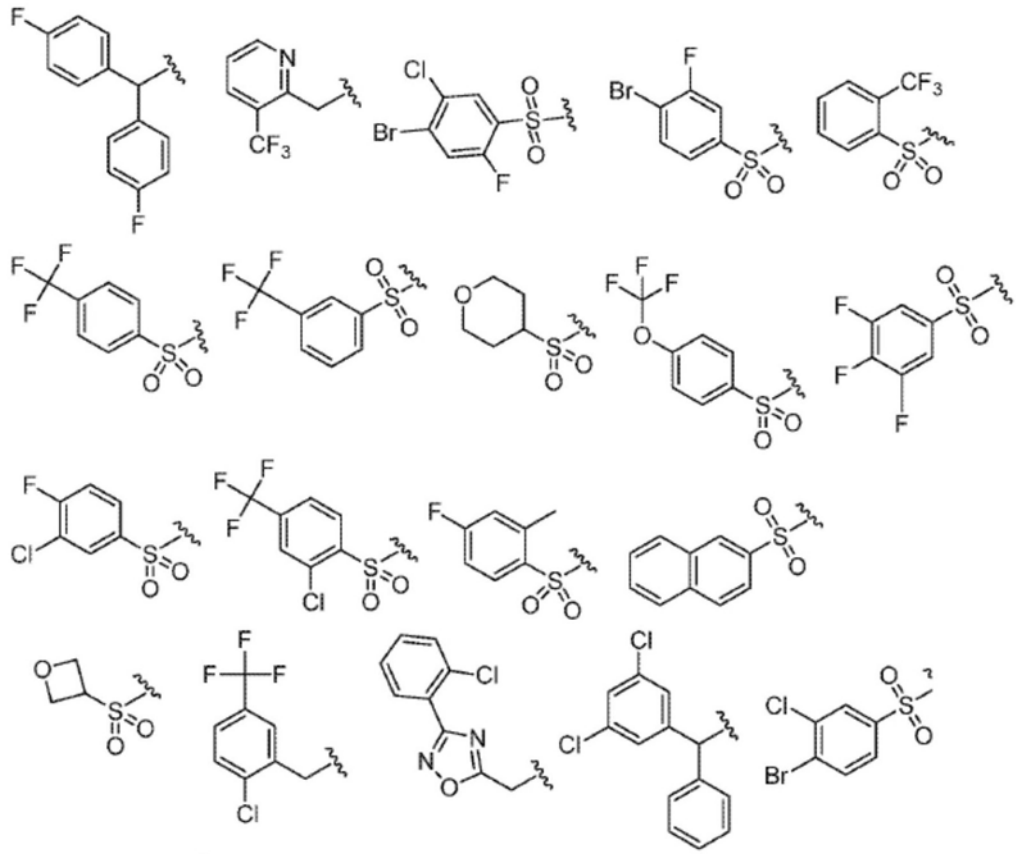
[0141]



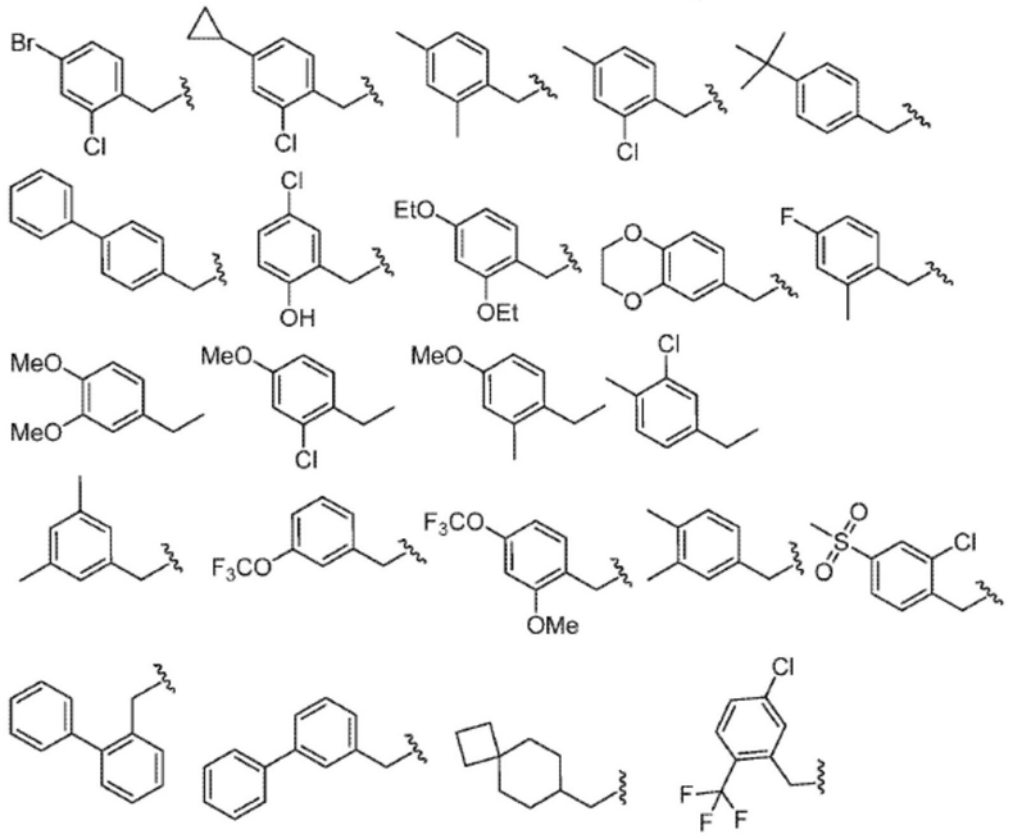
[0142]

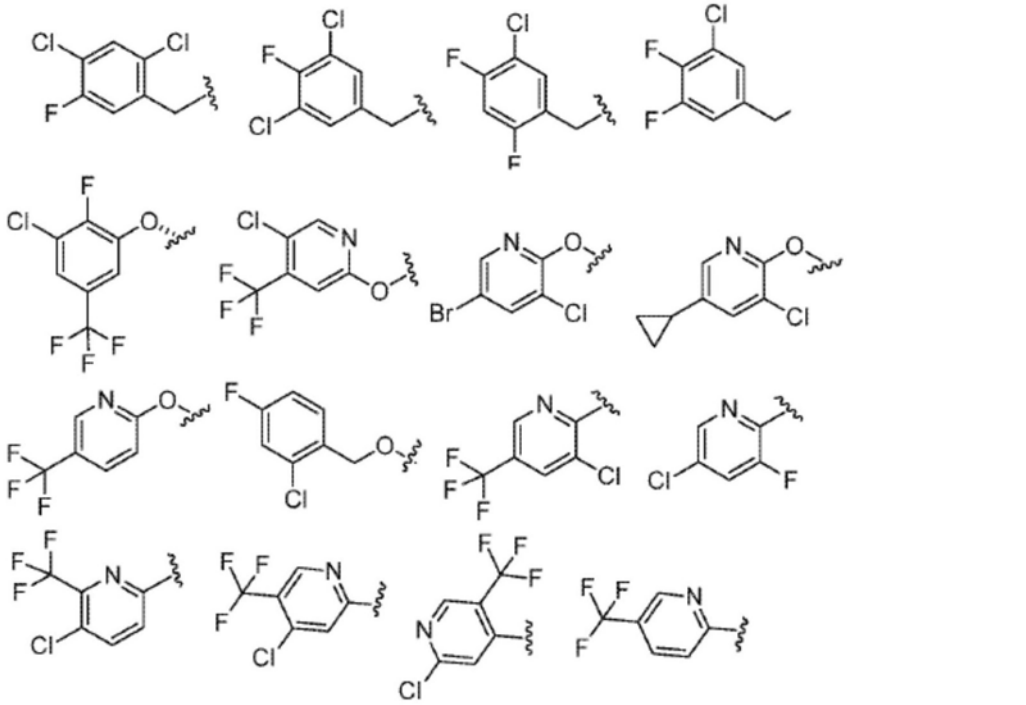


[0143] 

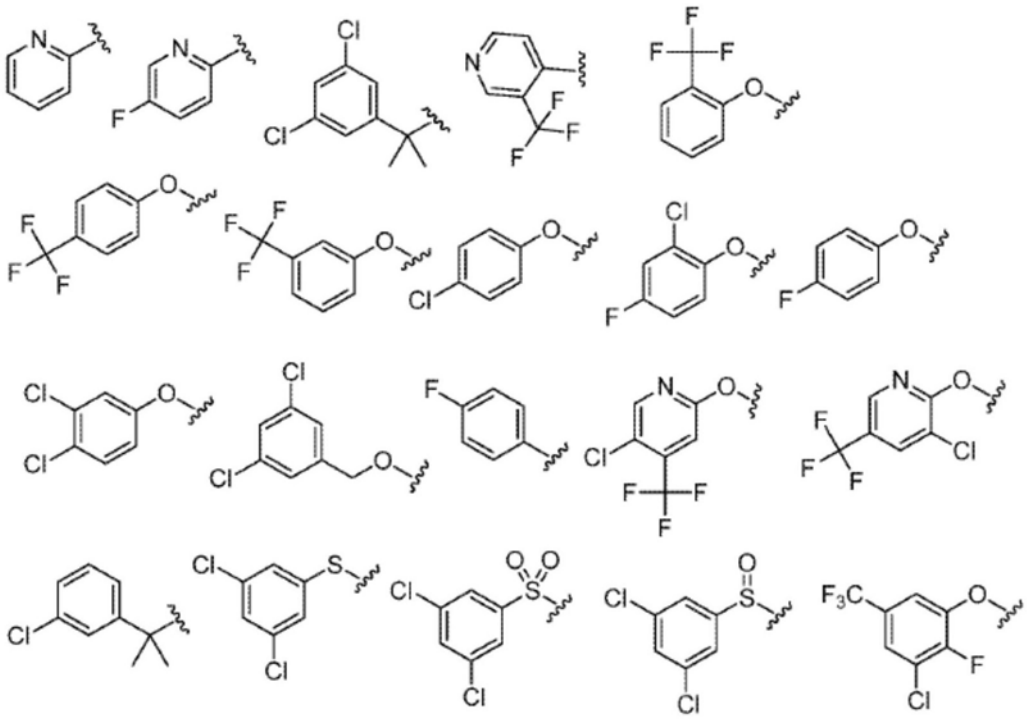


[0144]

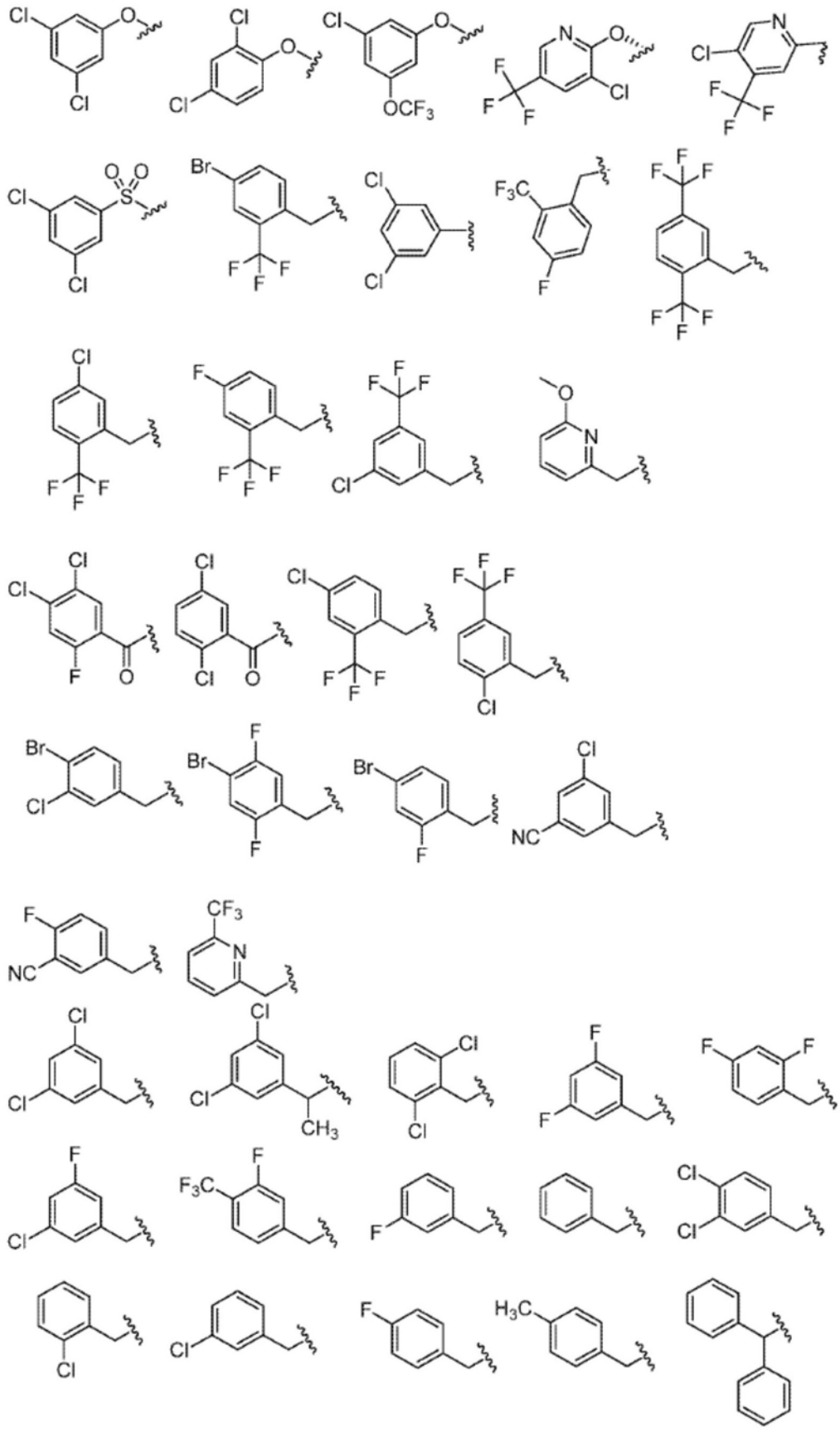


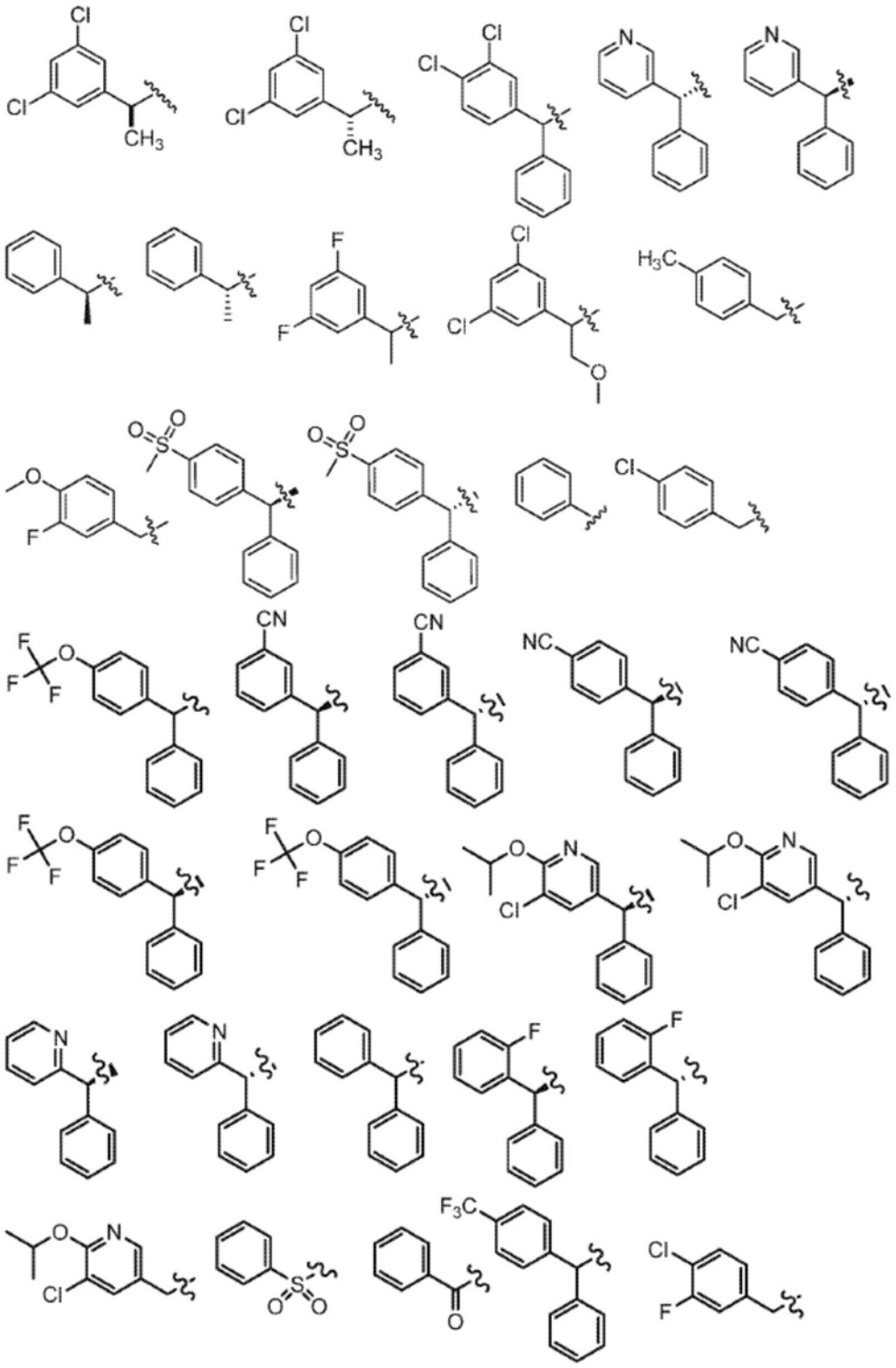


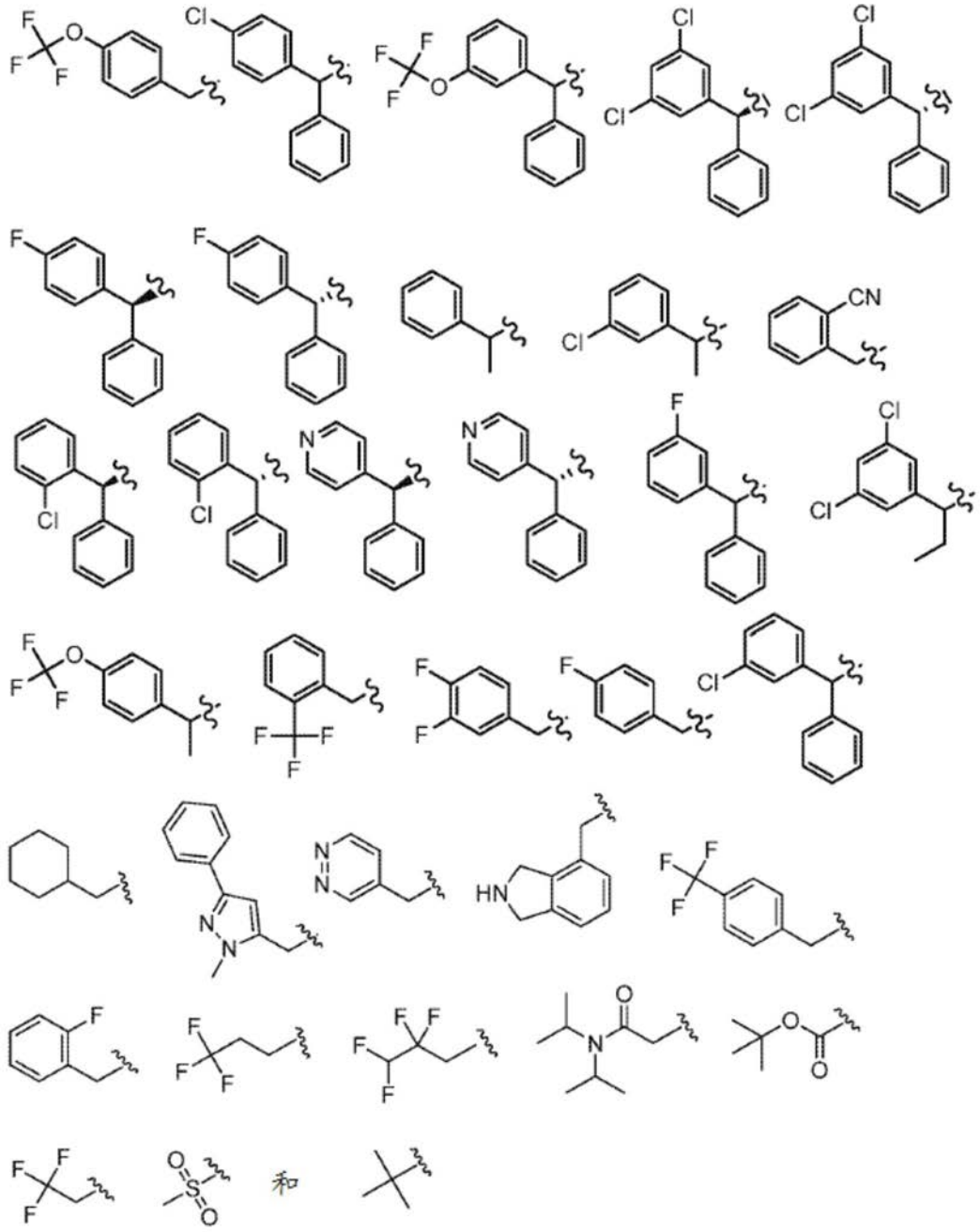
[0145]



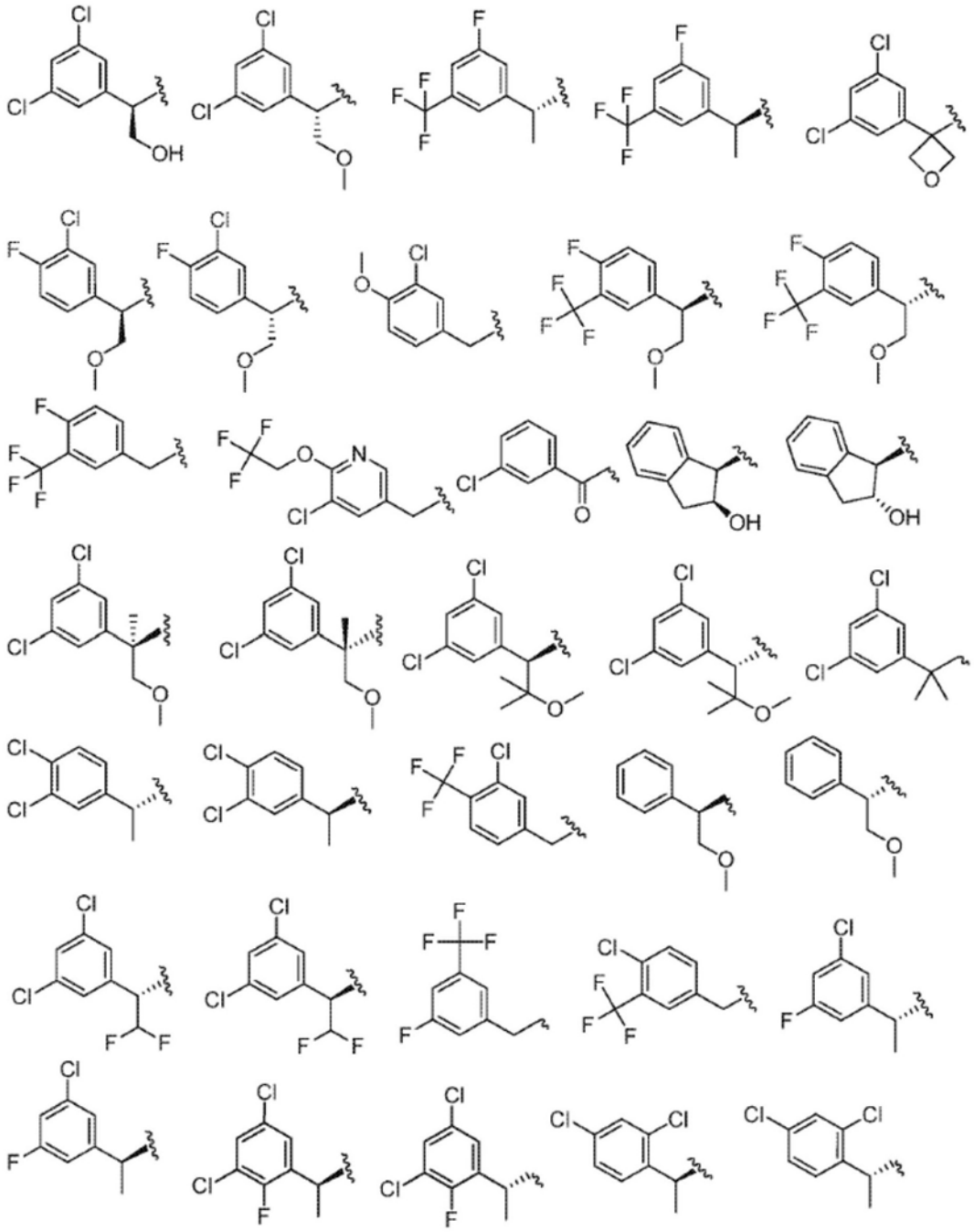
[0146]

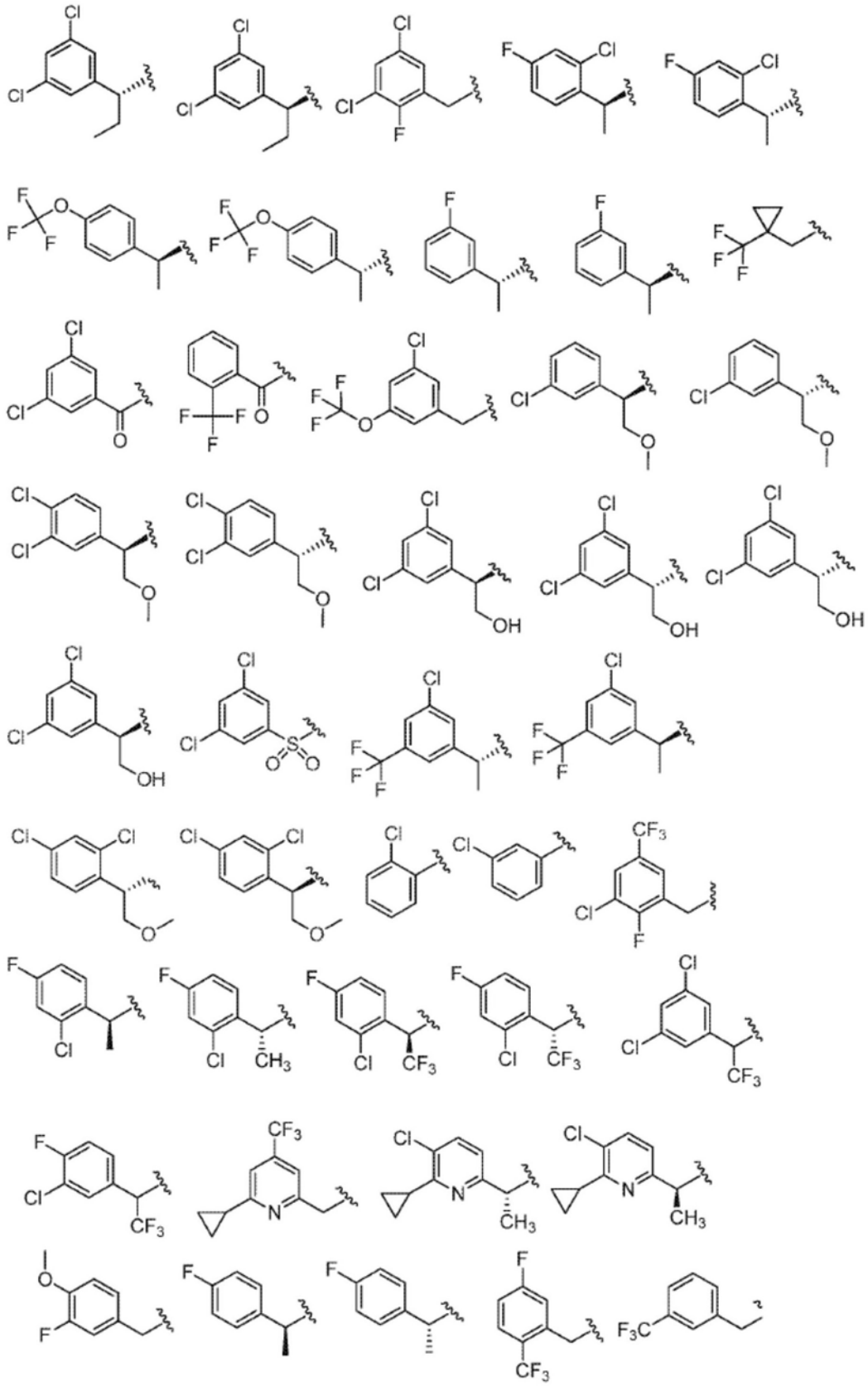


[0147] 

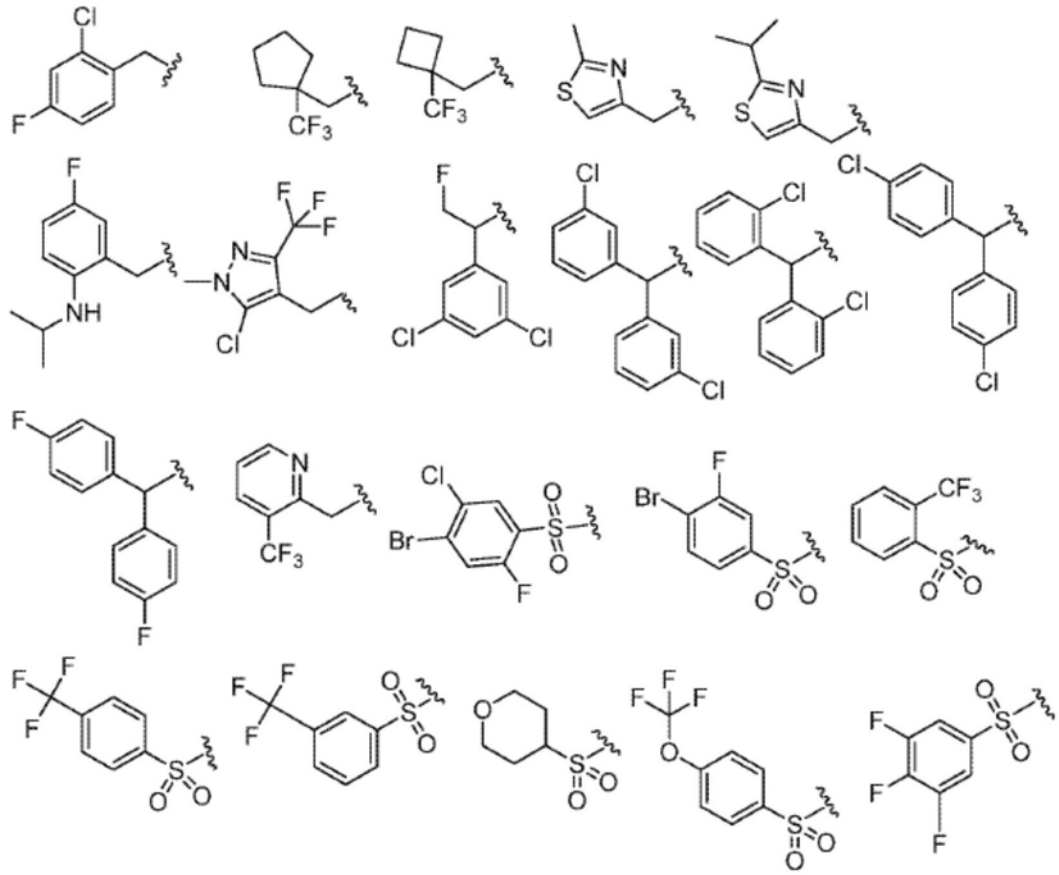
[0148] 

[0149] E49 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E37、E38、E39、E40、E41、E42、E43、E44、E45、E46或E47的化合物，其中R^A为

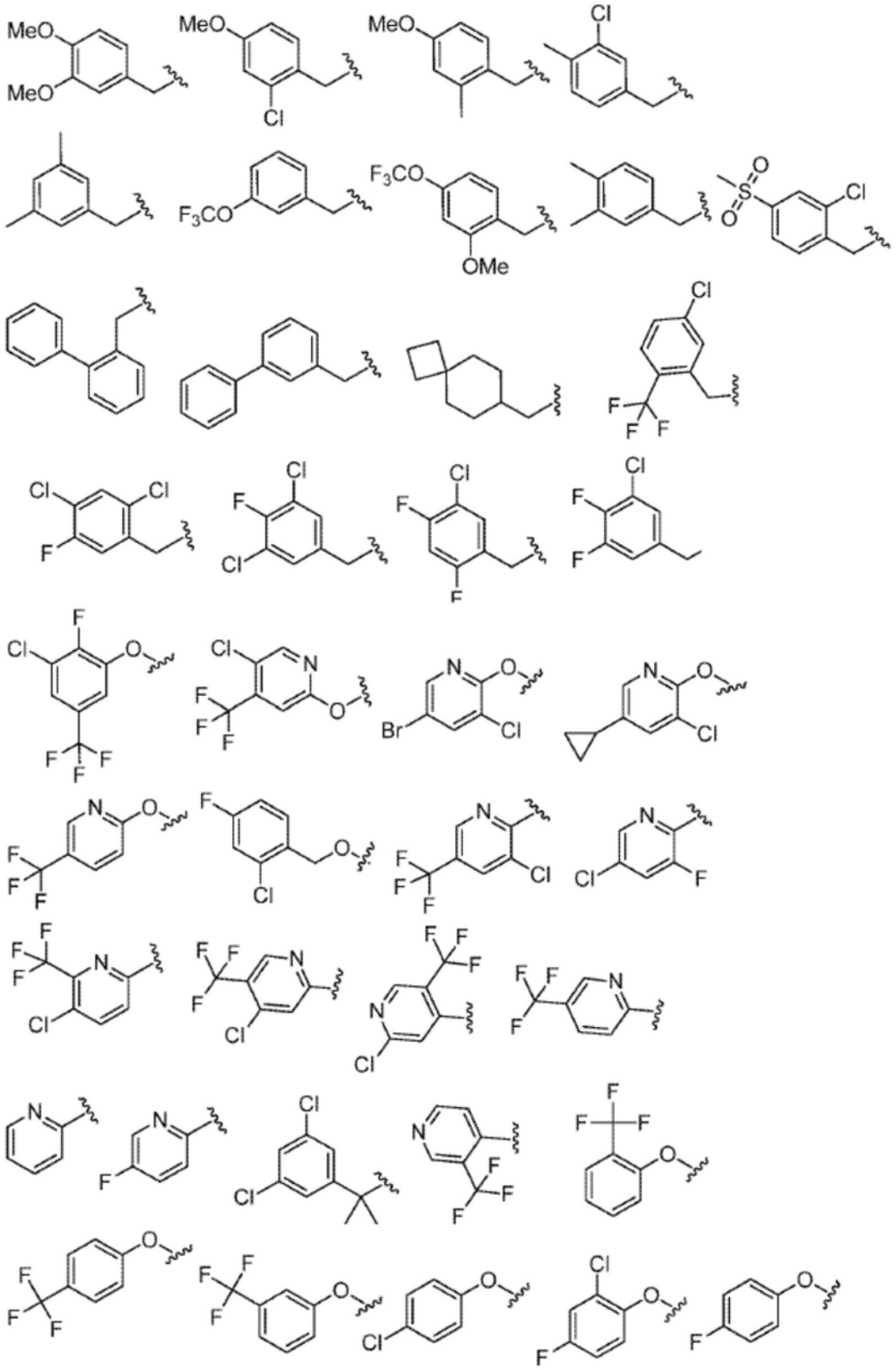
[0150] 

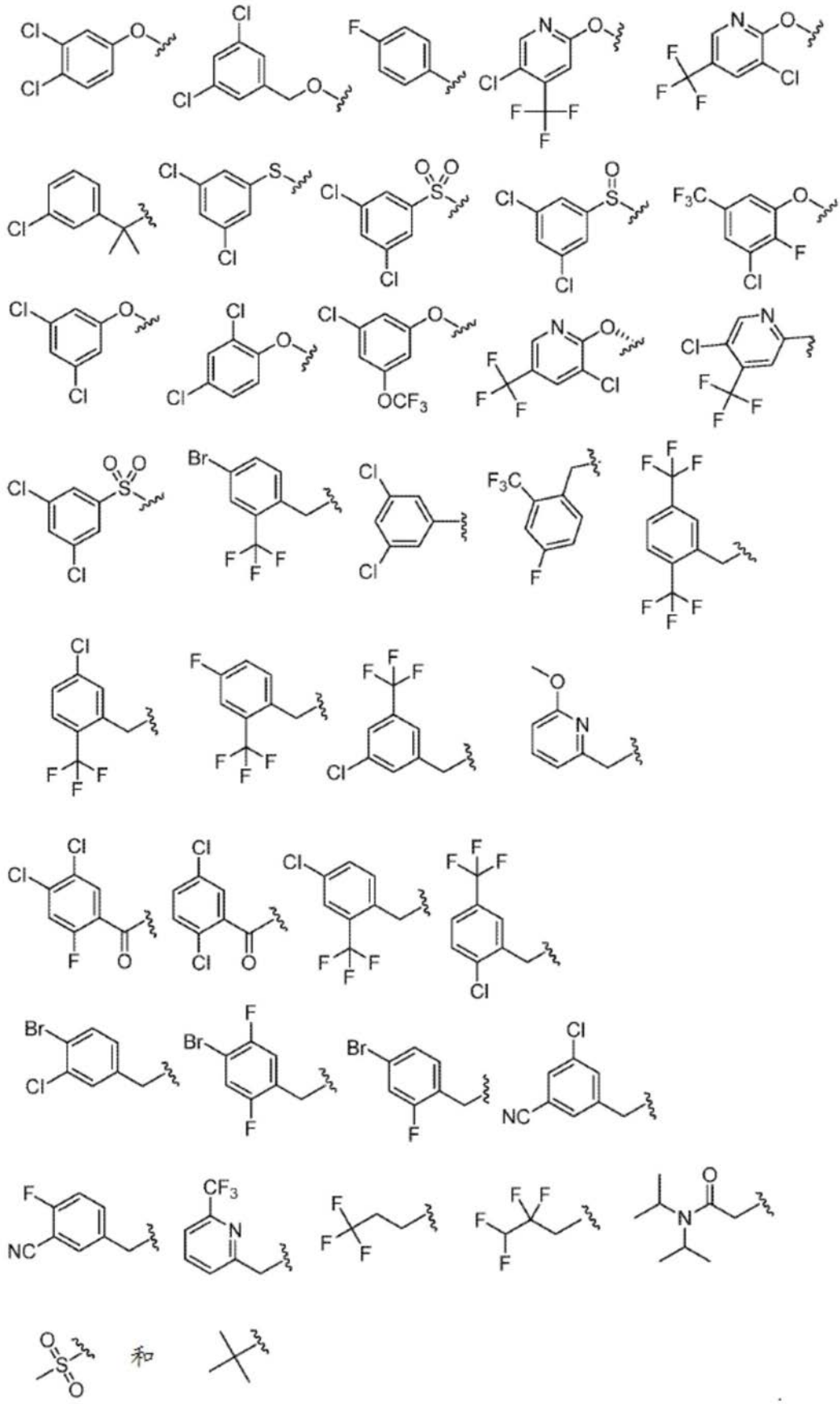
[0151] 

[0152]



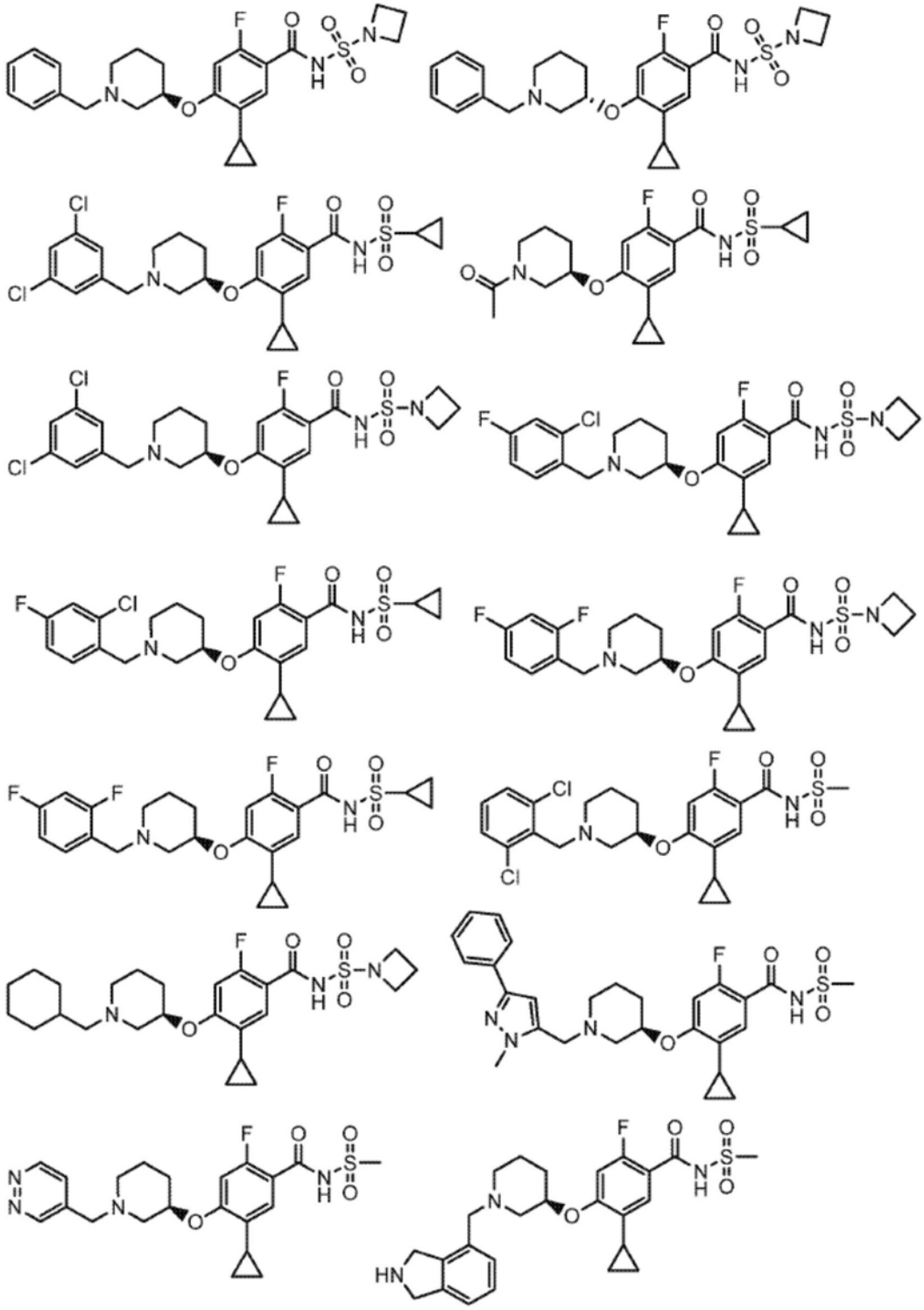
[0153]



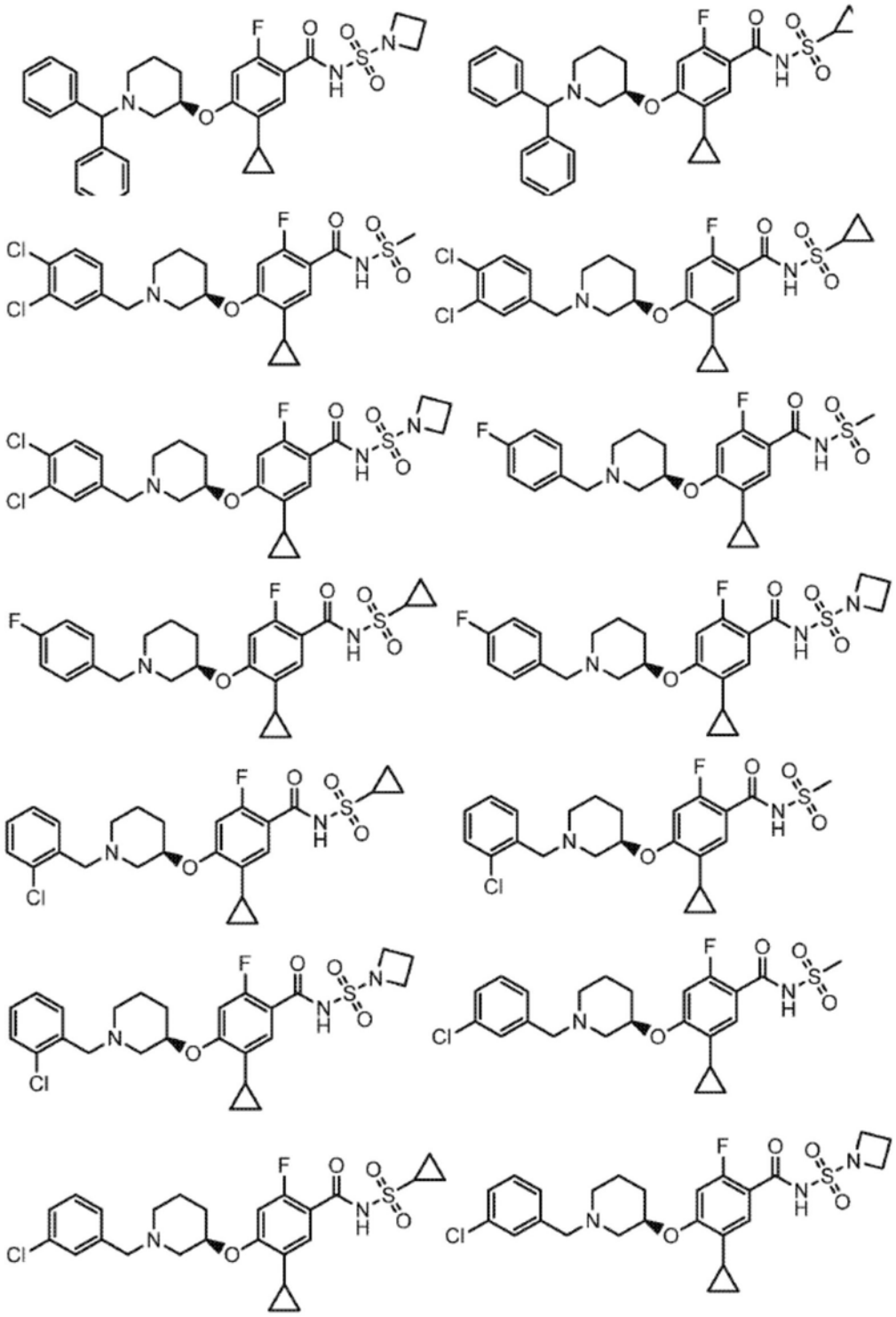
[0154] 

[0155] E50 E1的化合物,其选自:

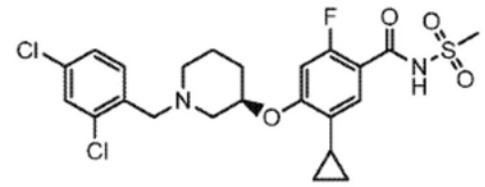
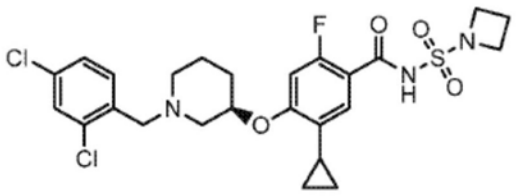
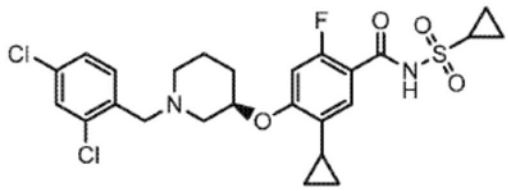
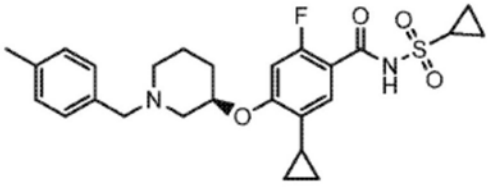
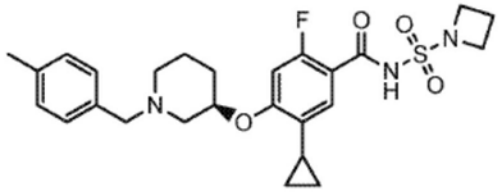
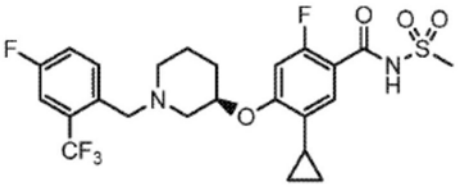
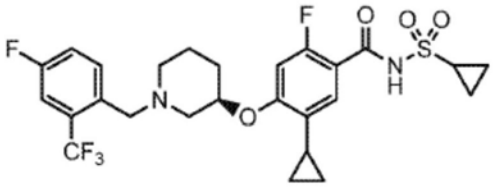
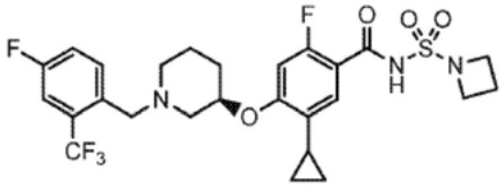
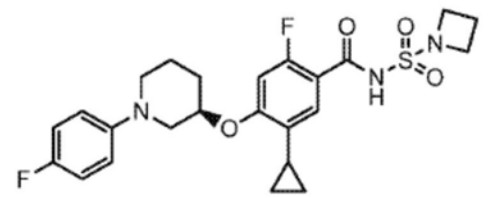
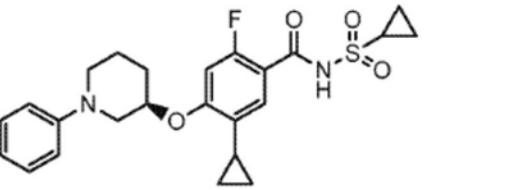
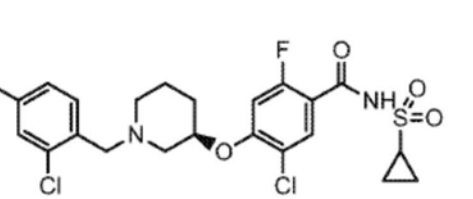
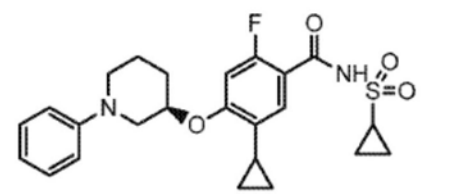
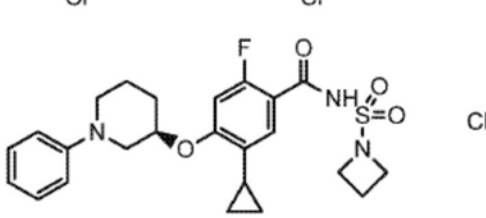
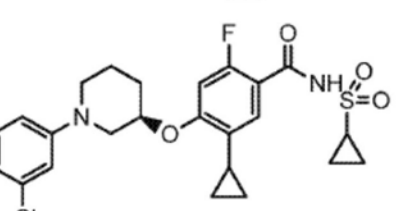
[0156]



[0157]

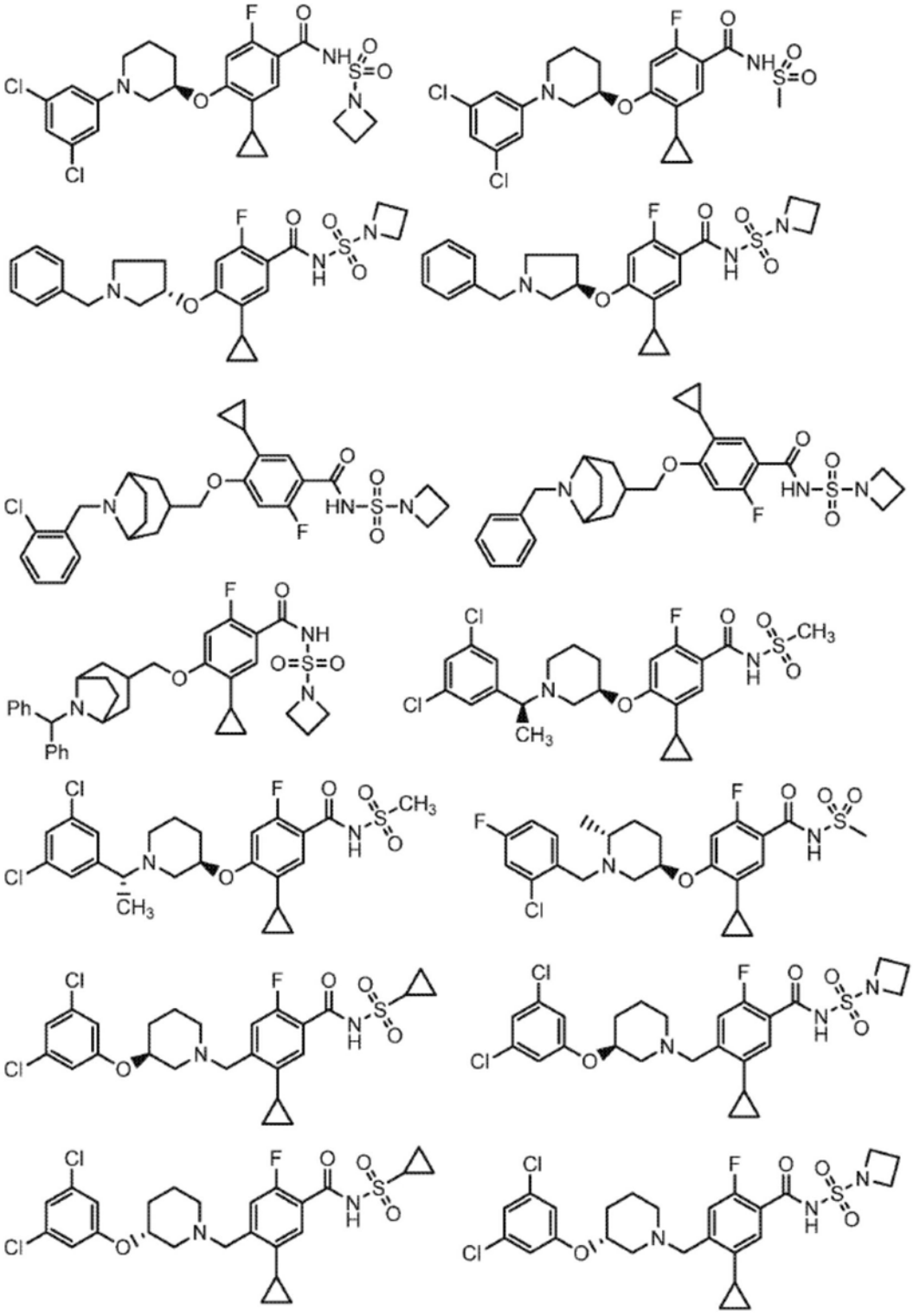


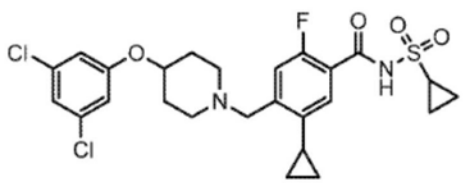
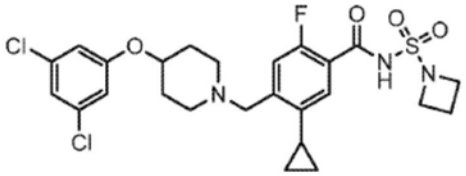
[0158]

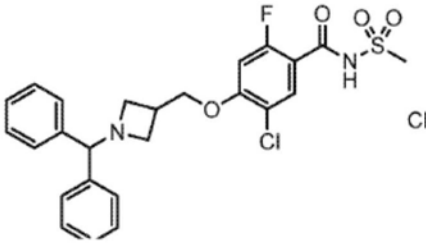
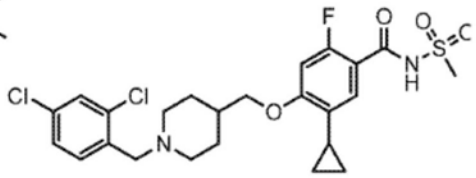

















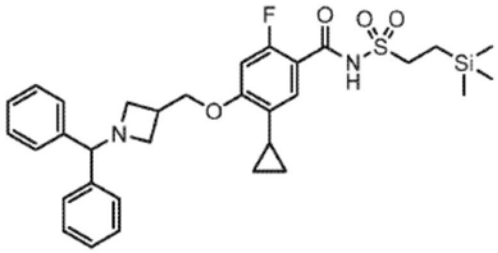
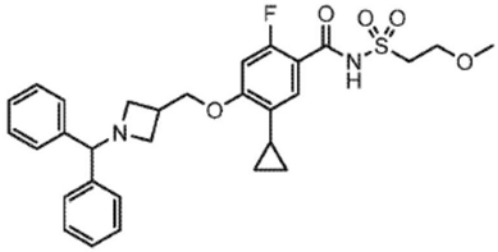
[0159]

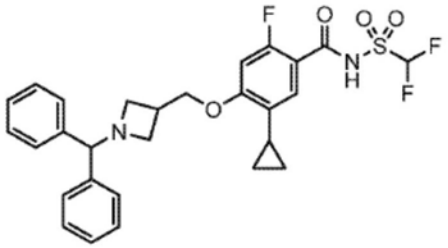
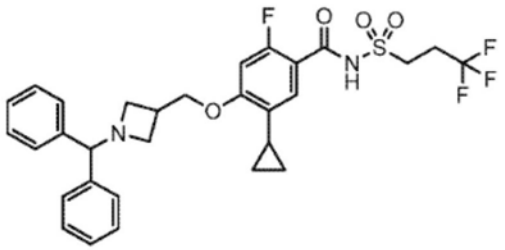


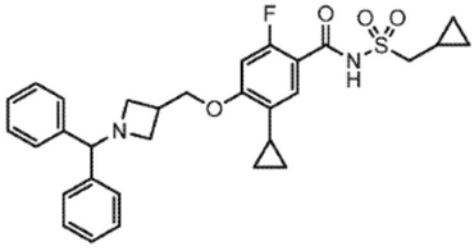
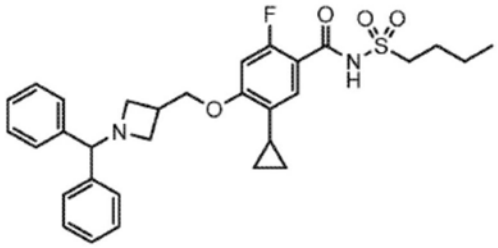



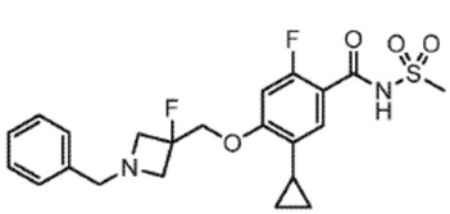
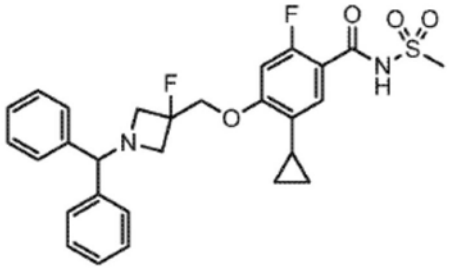
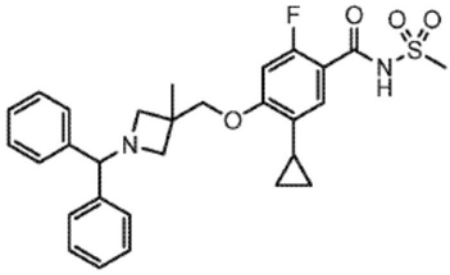
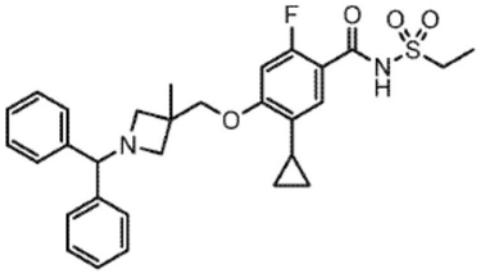
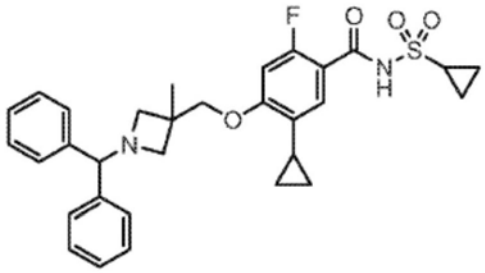
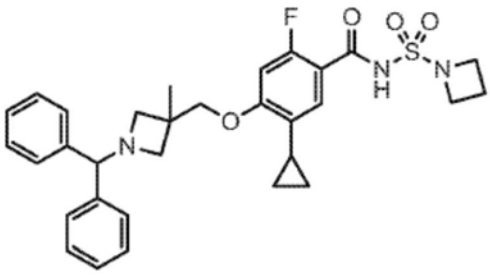
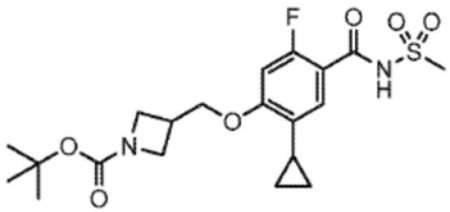
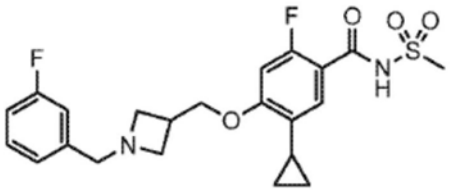
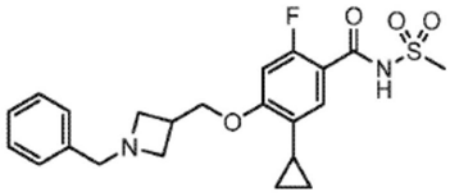
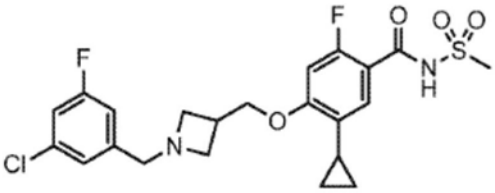
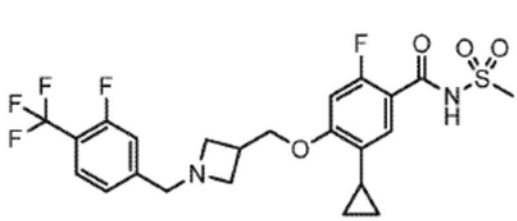
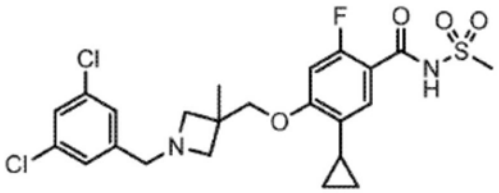
[0160]

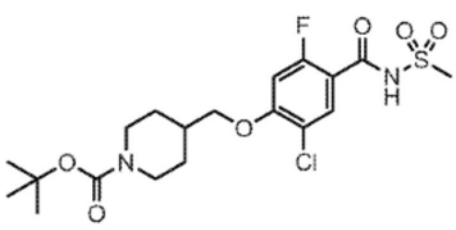
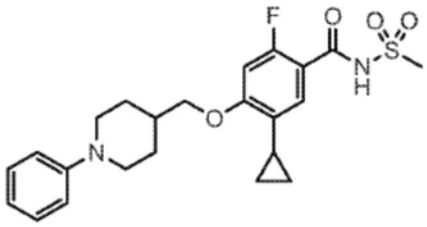
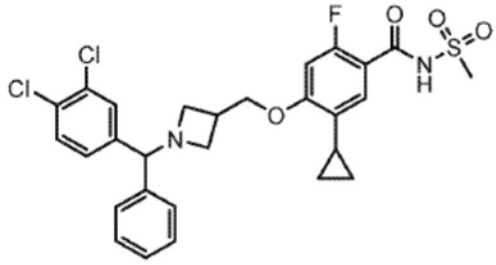
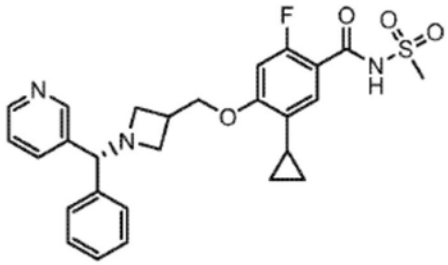
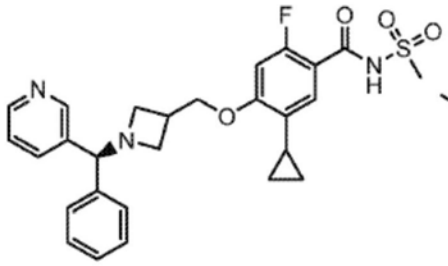
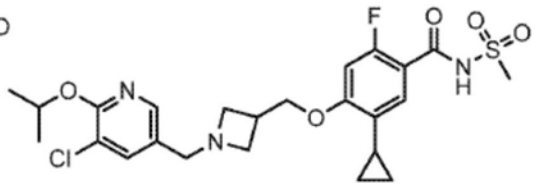
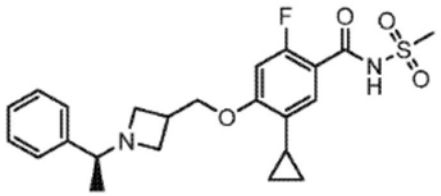
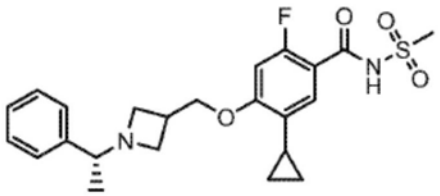
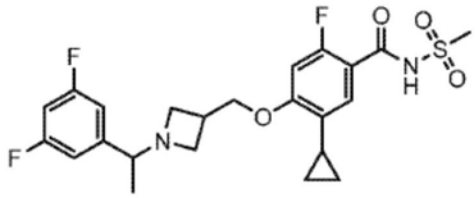
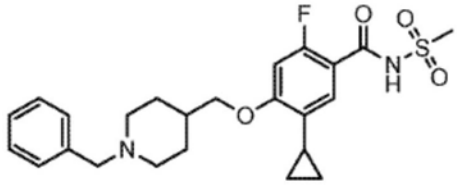
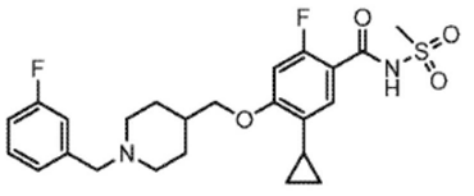
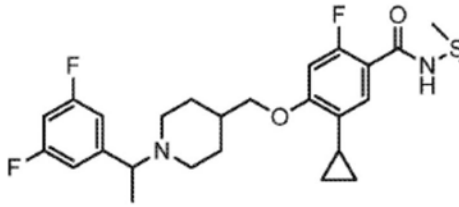



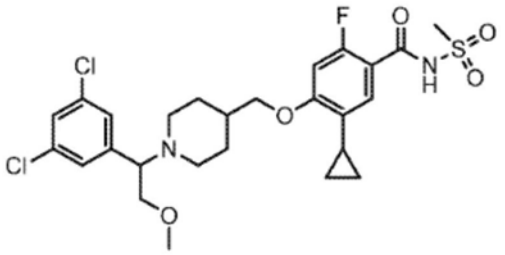
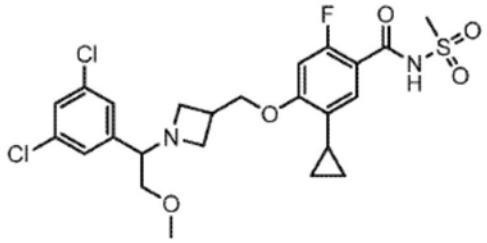
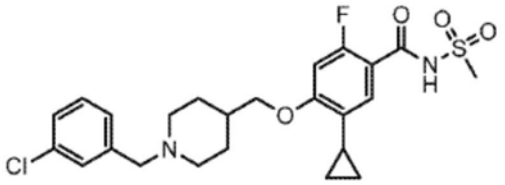
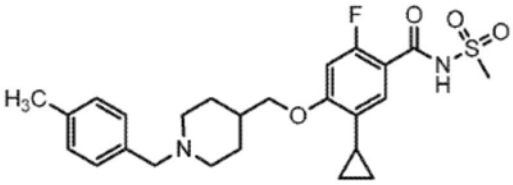
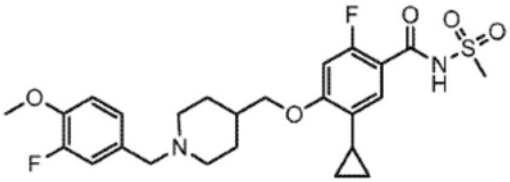
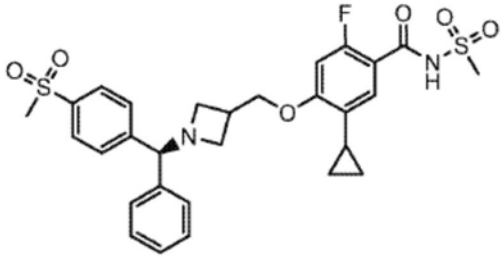



[0161]

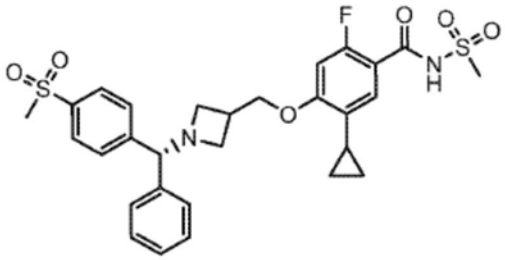
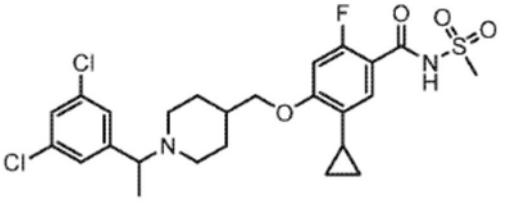
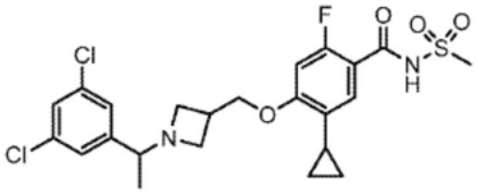
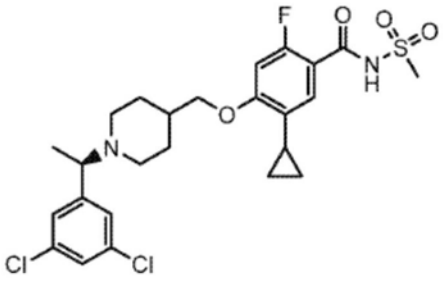
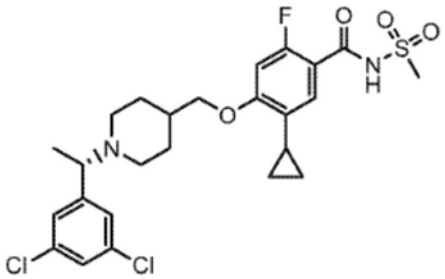
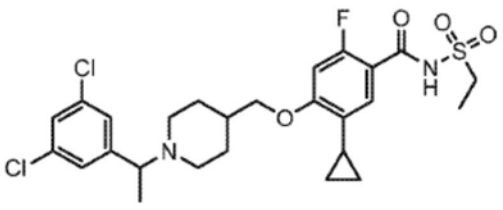













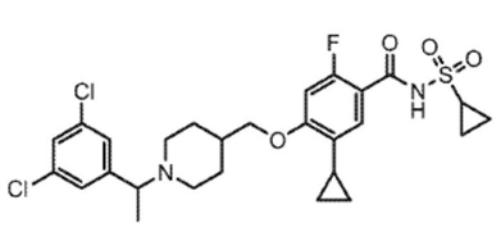
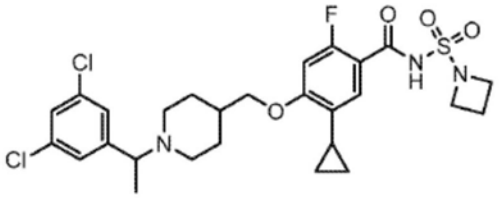
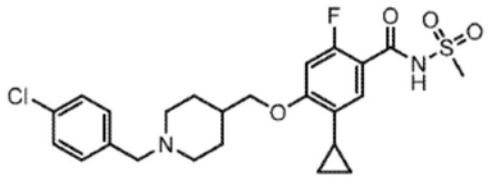
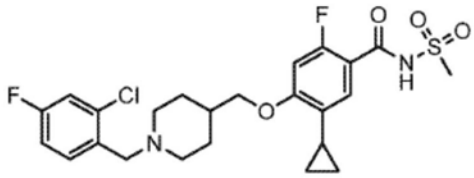
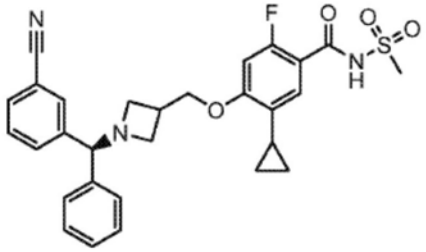
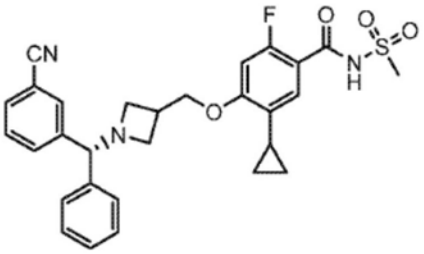
[0162]

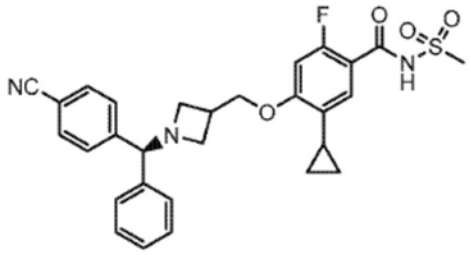
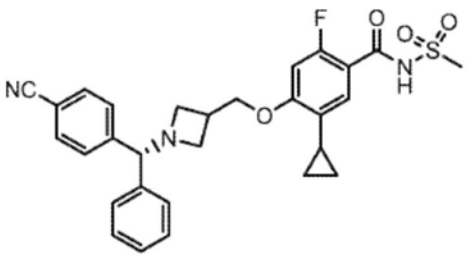
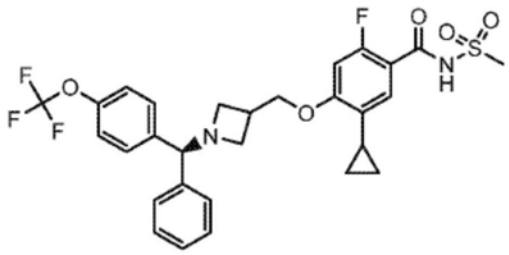
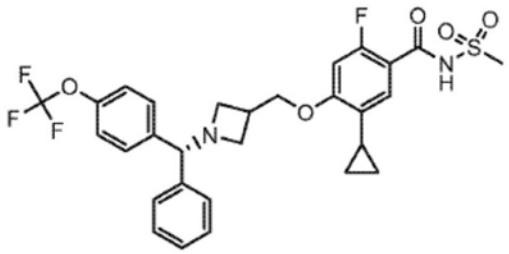
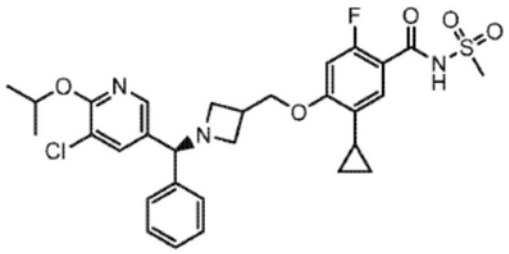
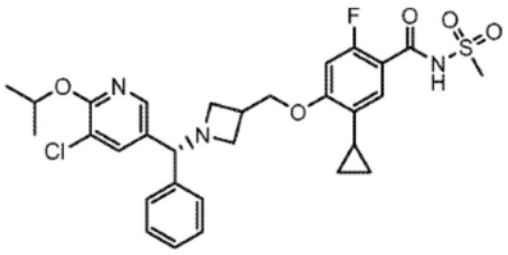







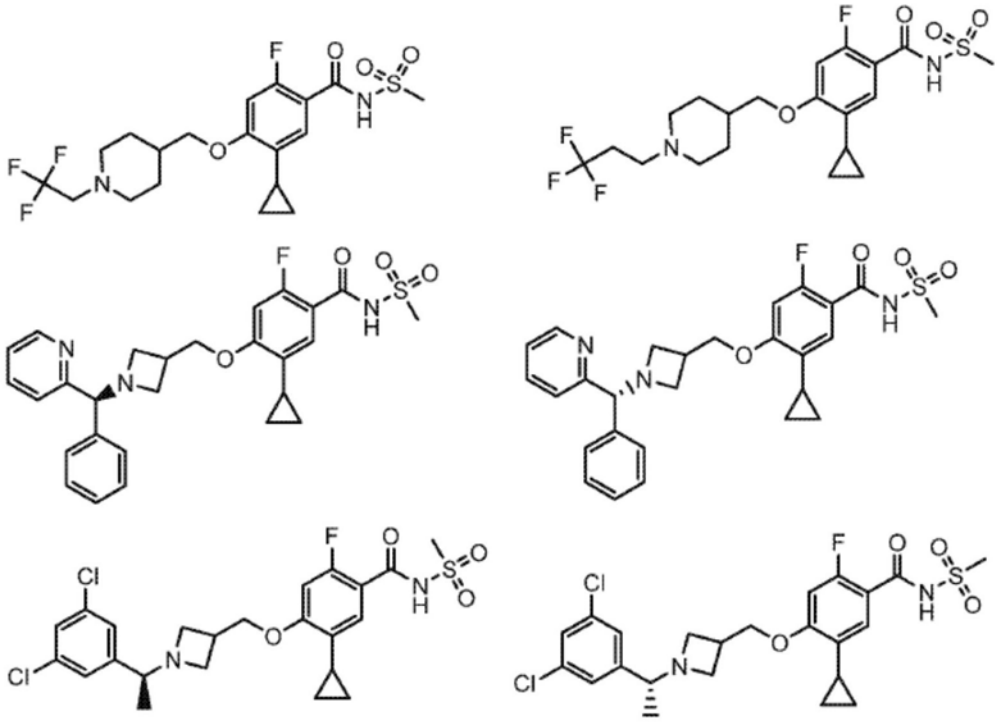
[0163]

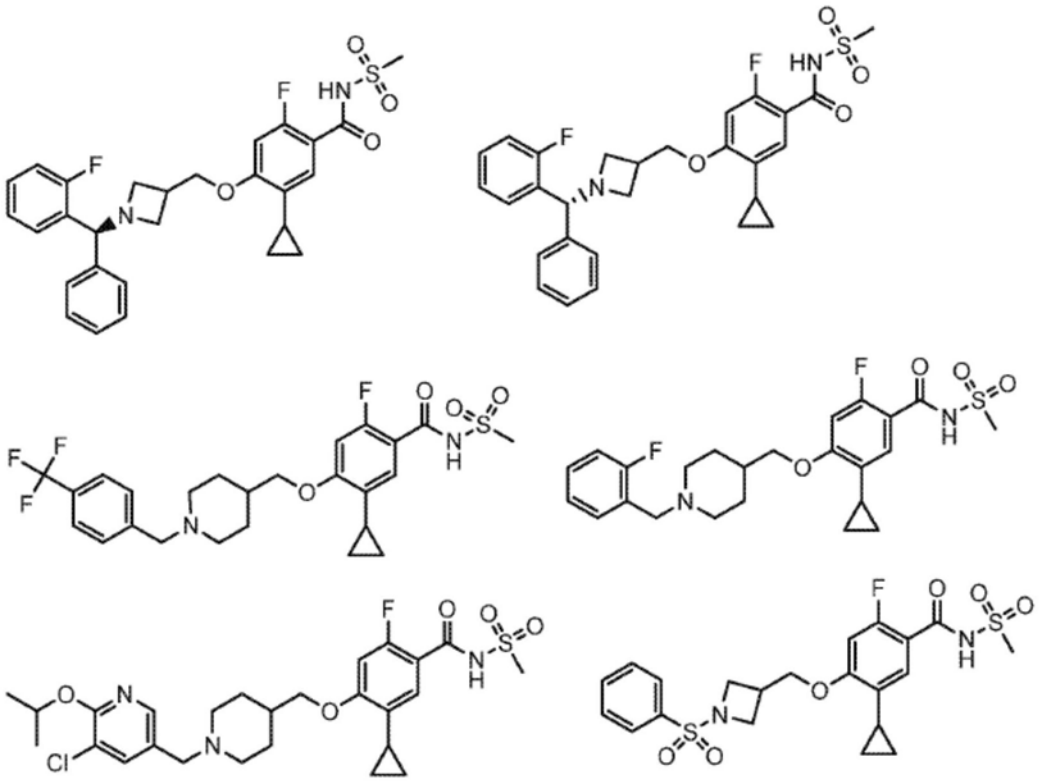







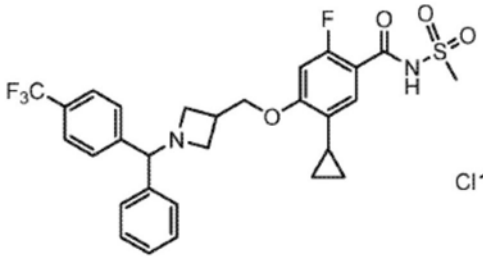
[0164]

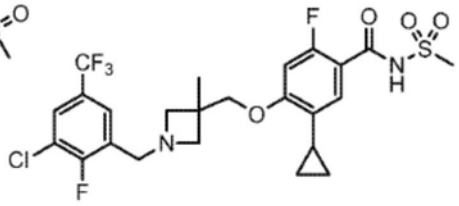







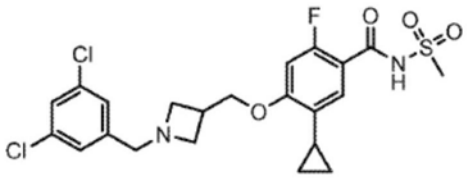


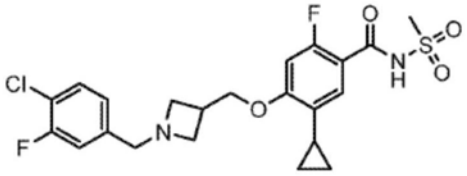
[0165]

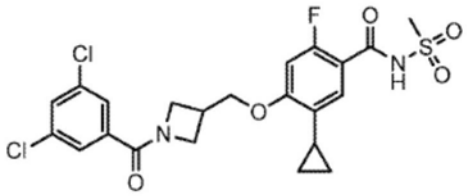


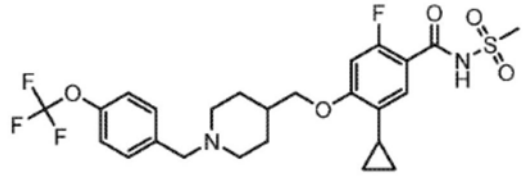




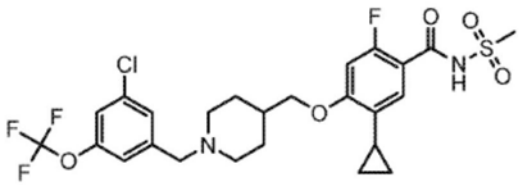


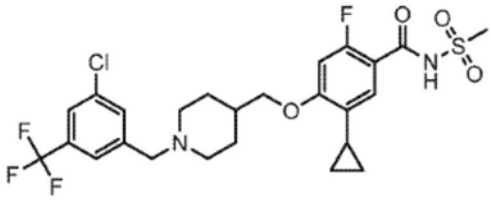


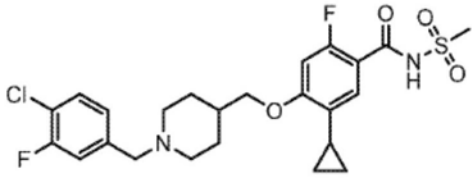


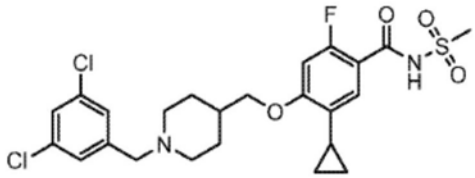


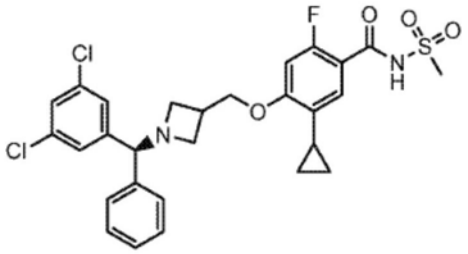
[0166]

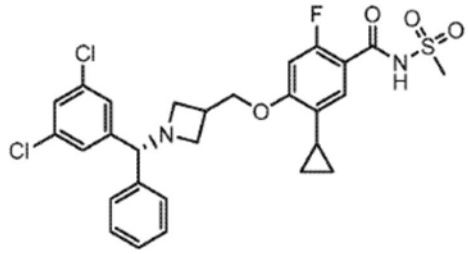




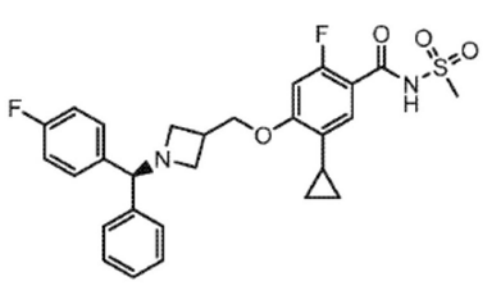


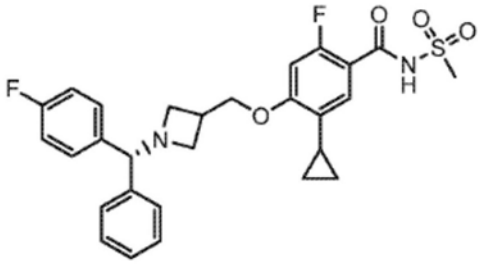


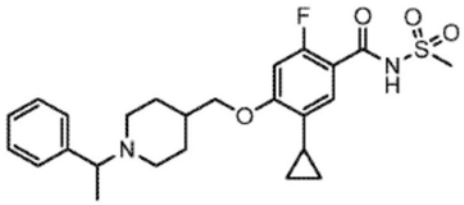


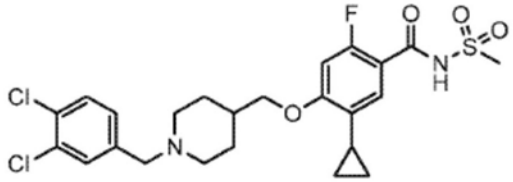


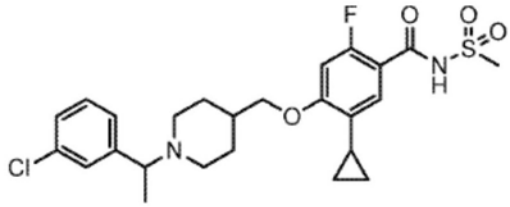
[0167]

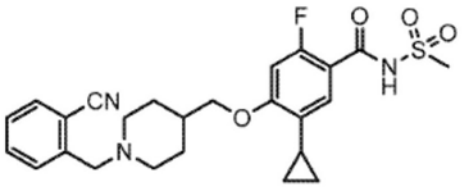


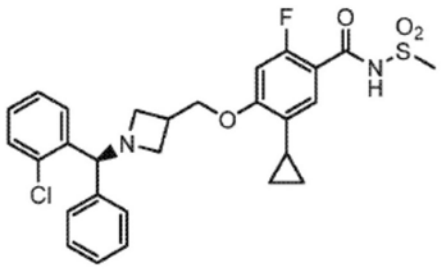


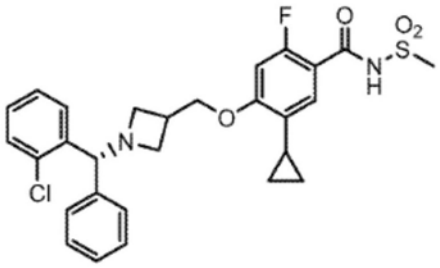


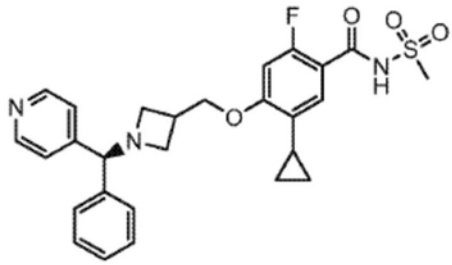


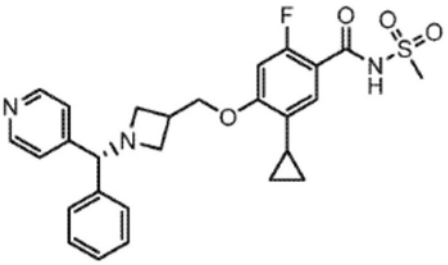




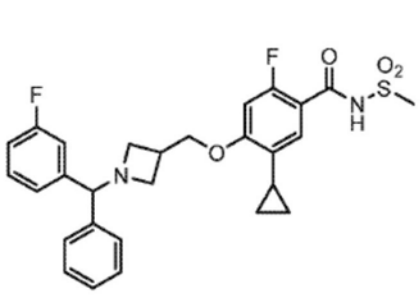
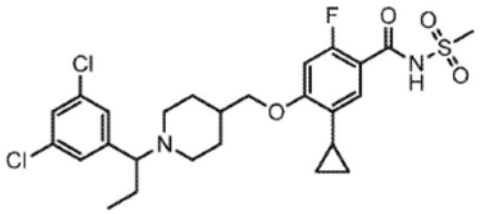
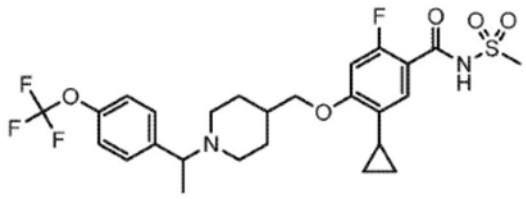
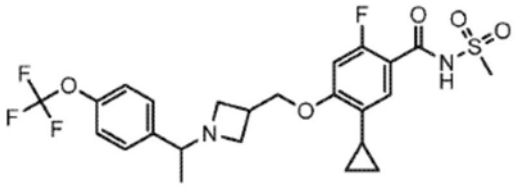
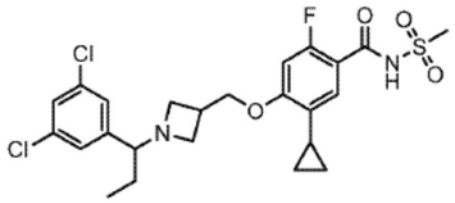
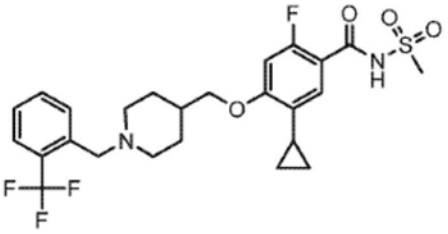
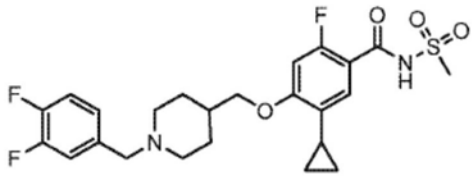
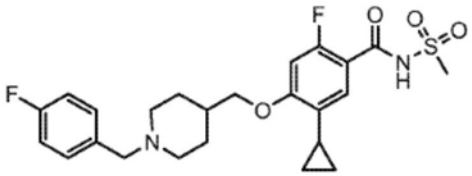
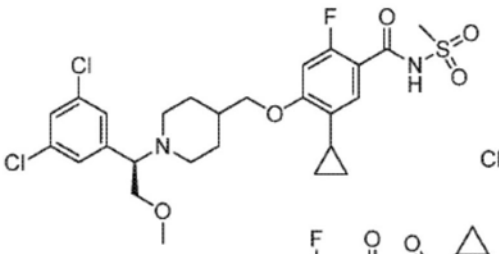
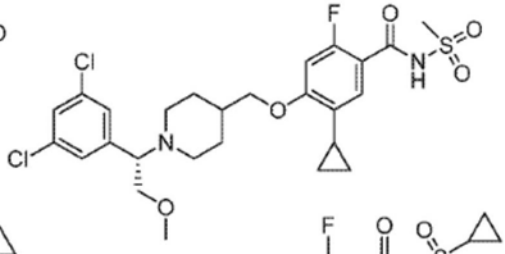
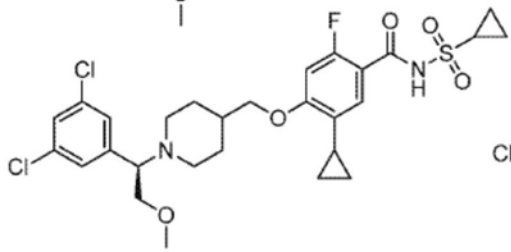




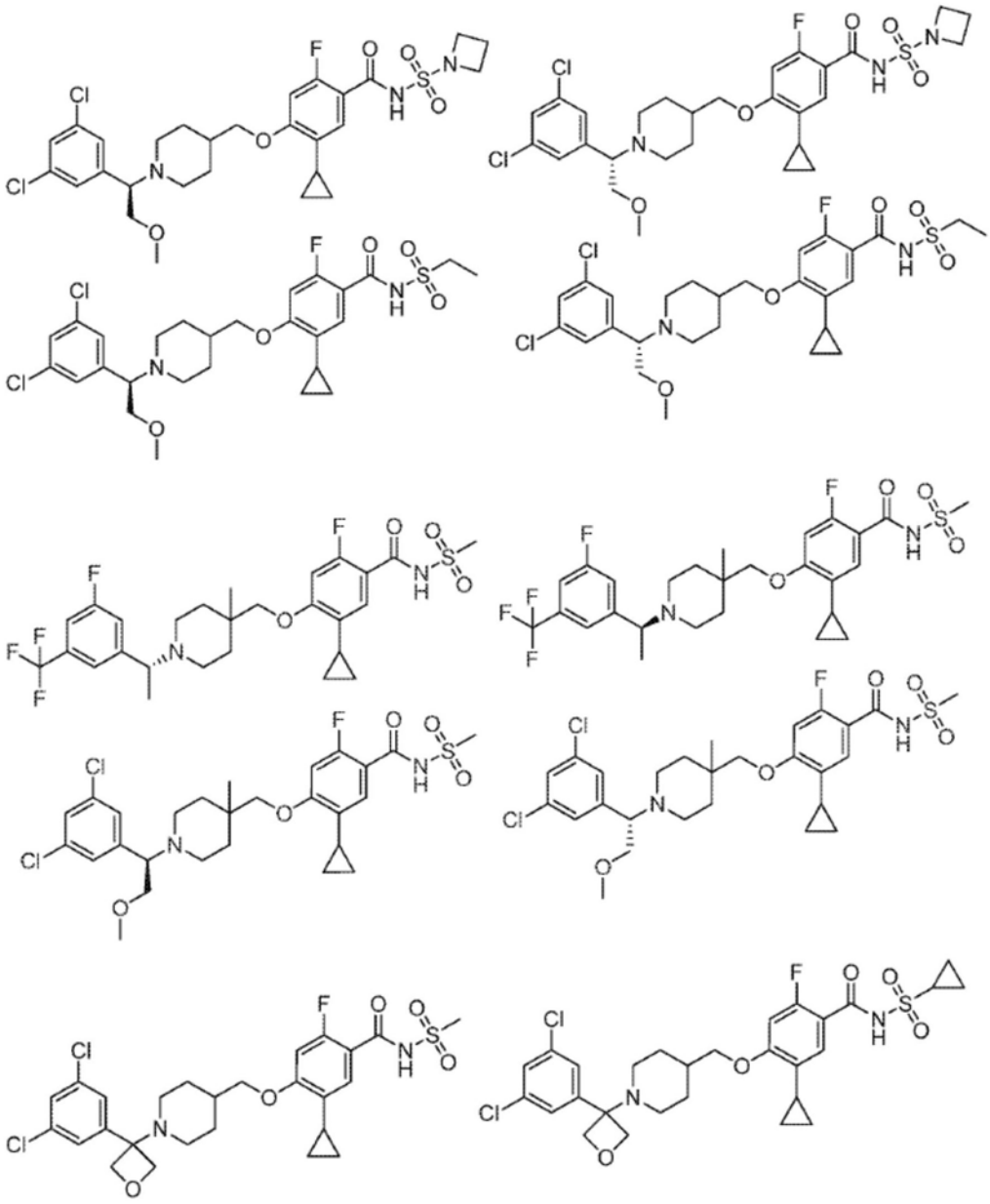




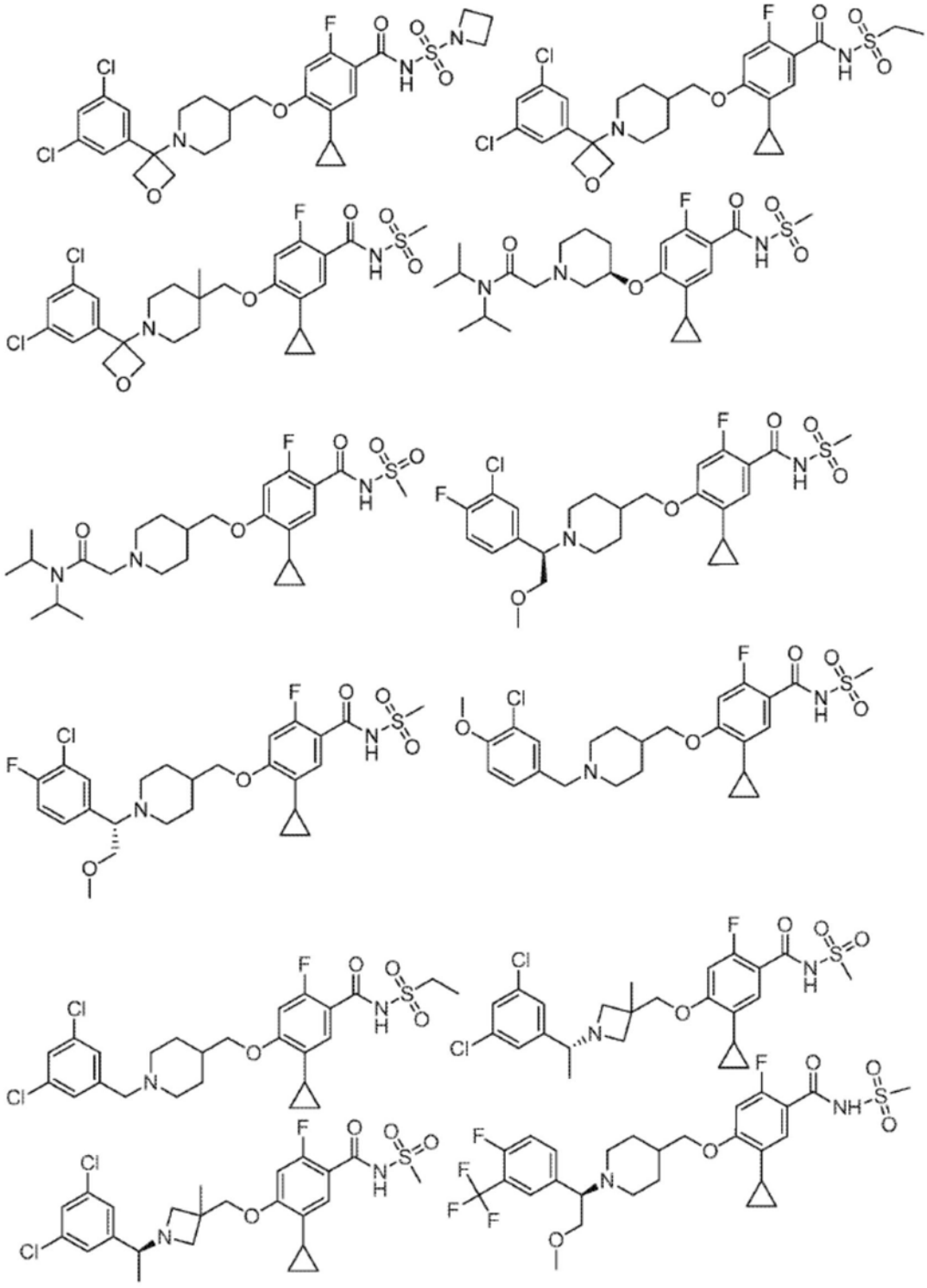
[0168]

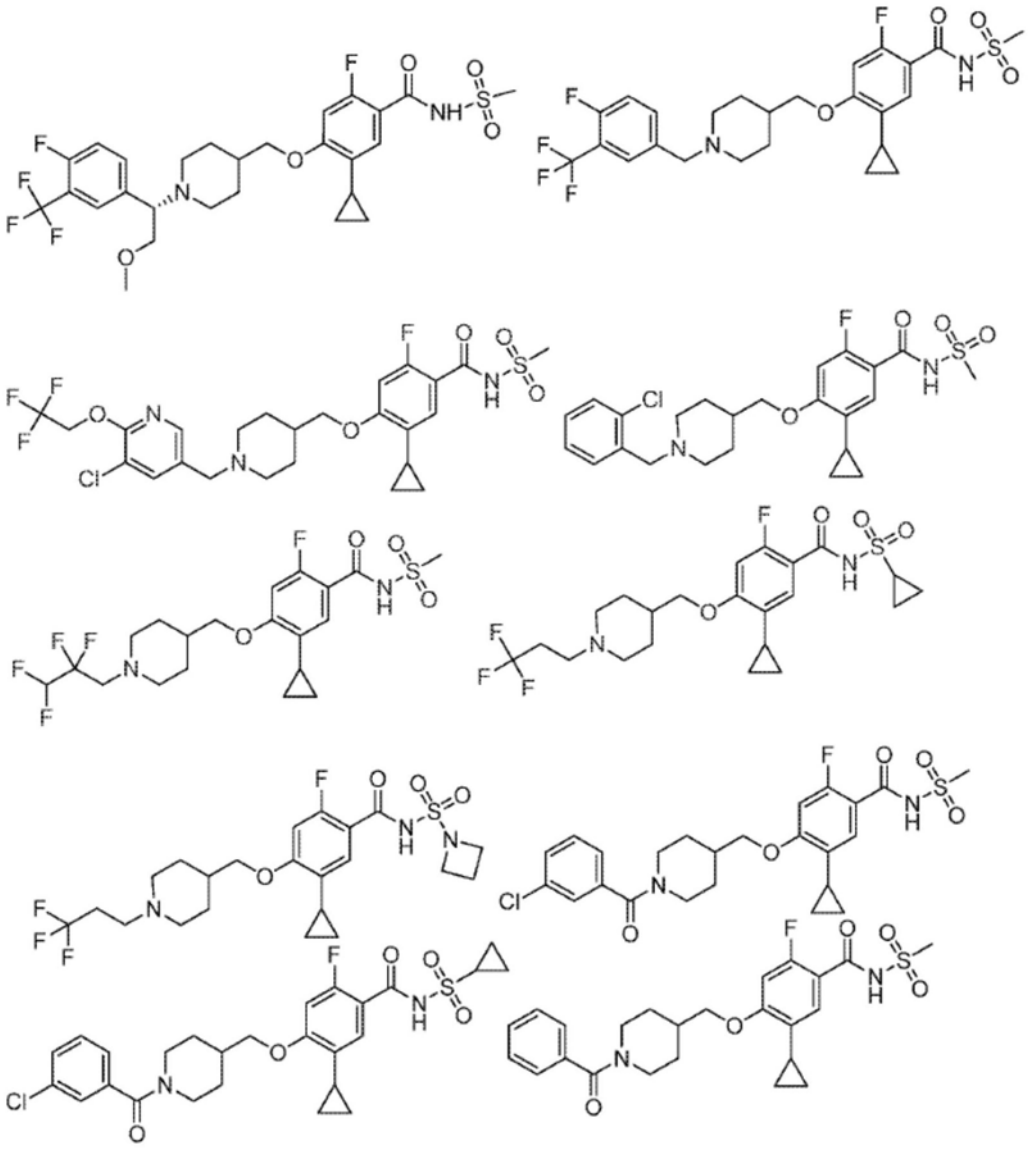












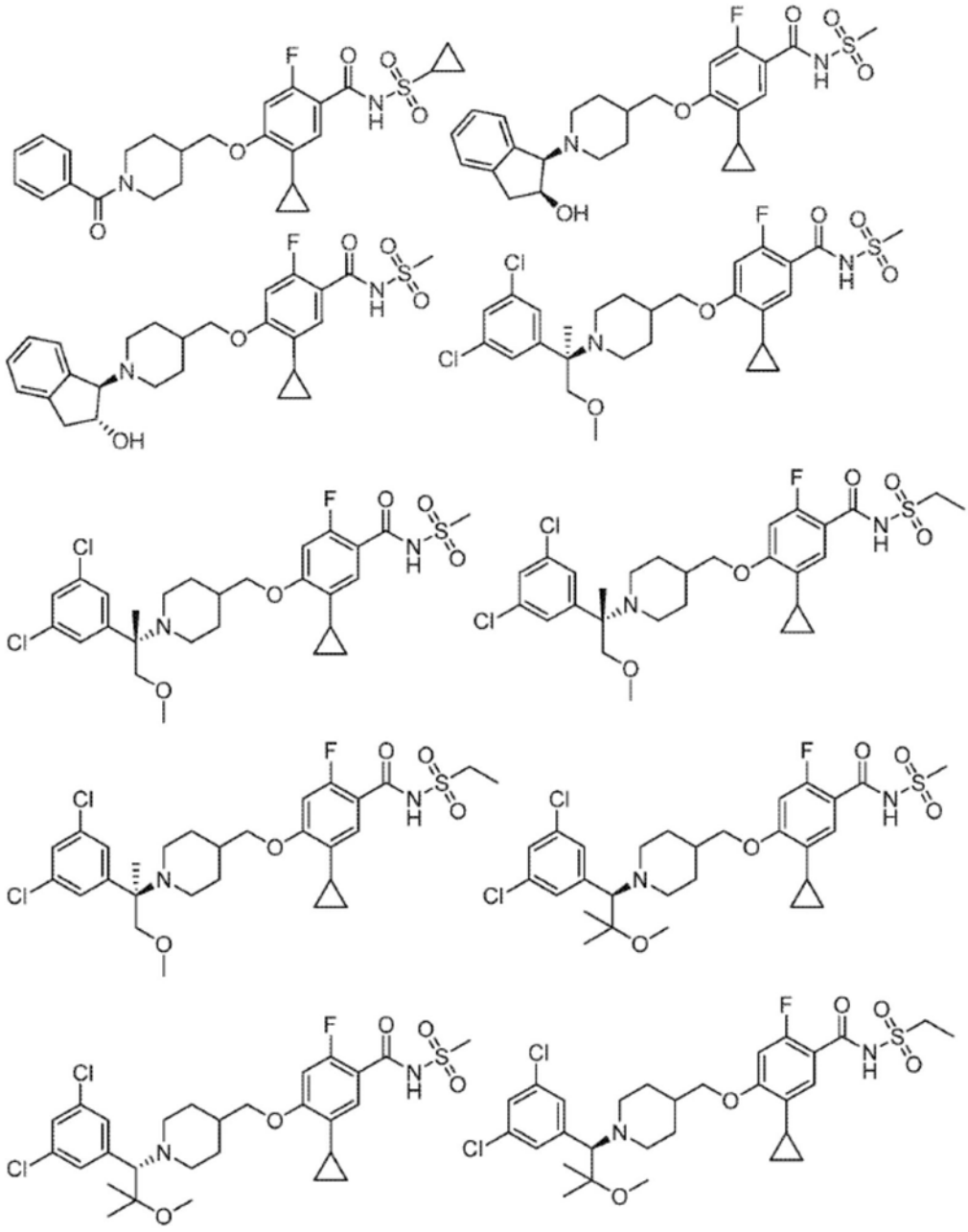
[0169]

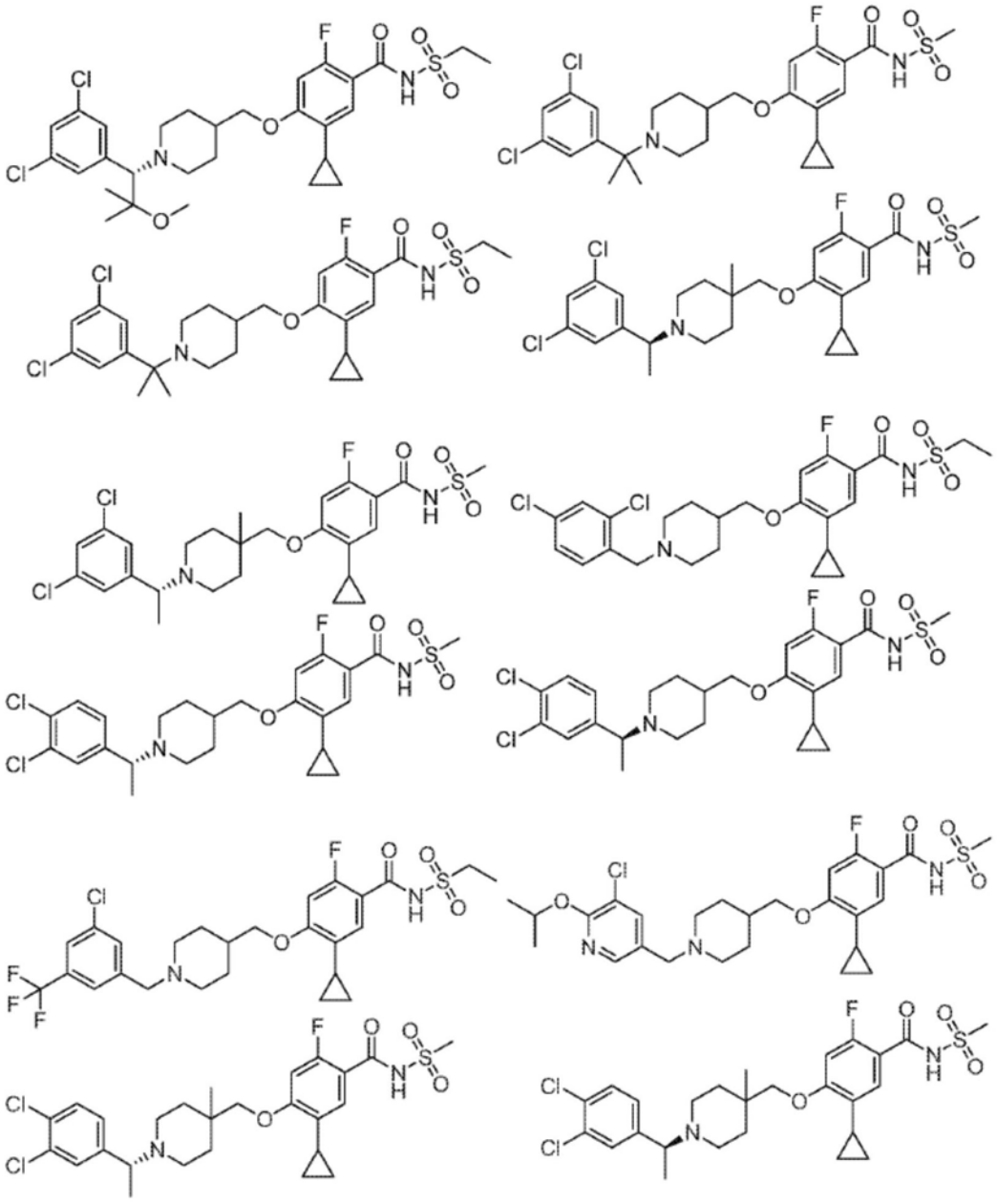


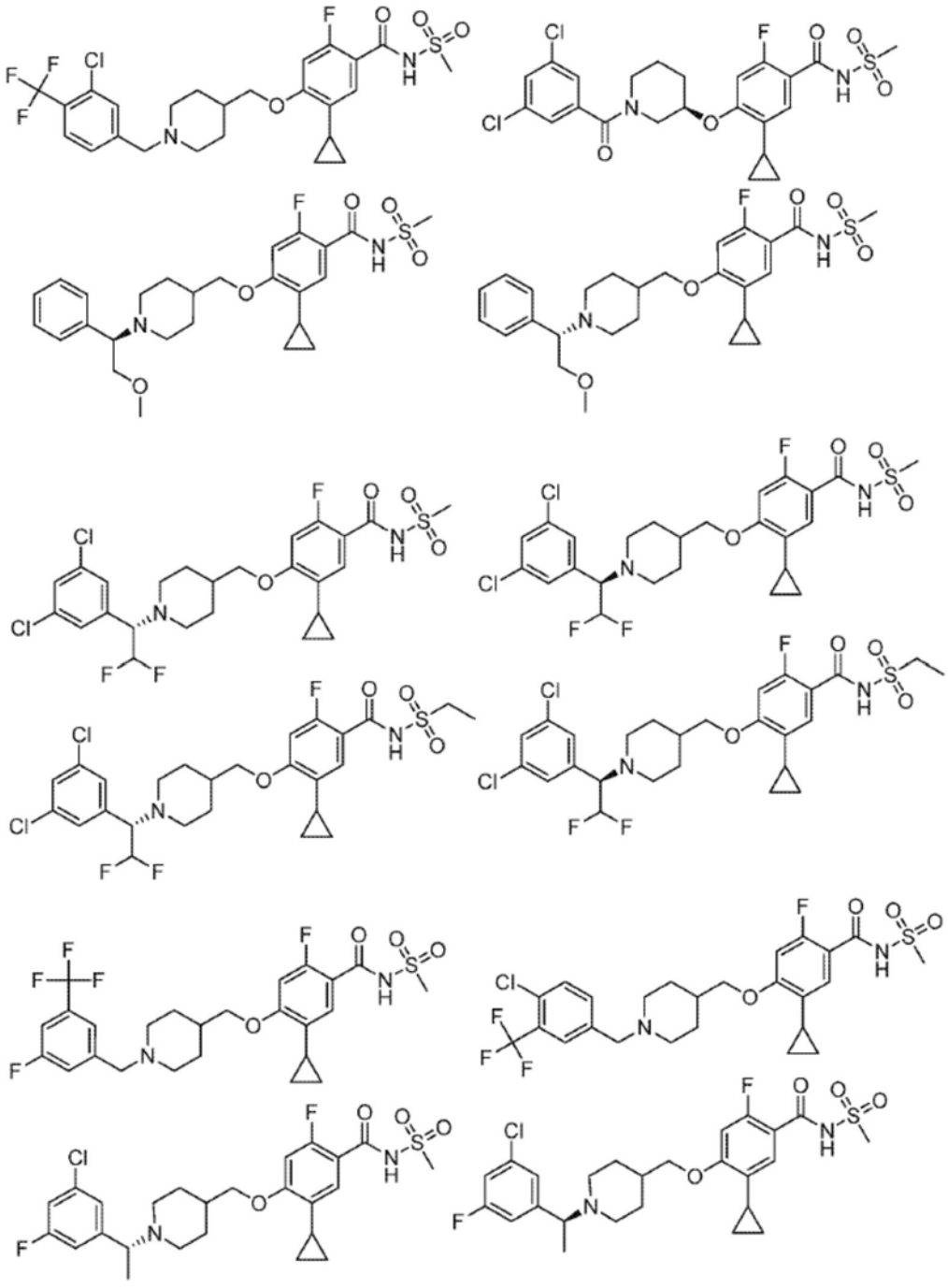
[0170]



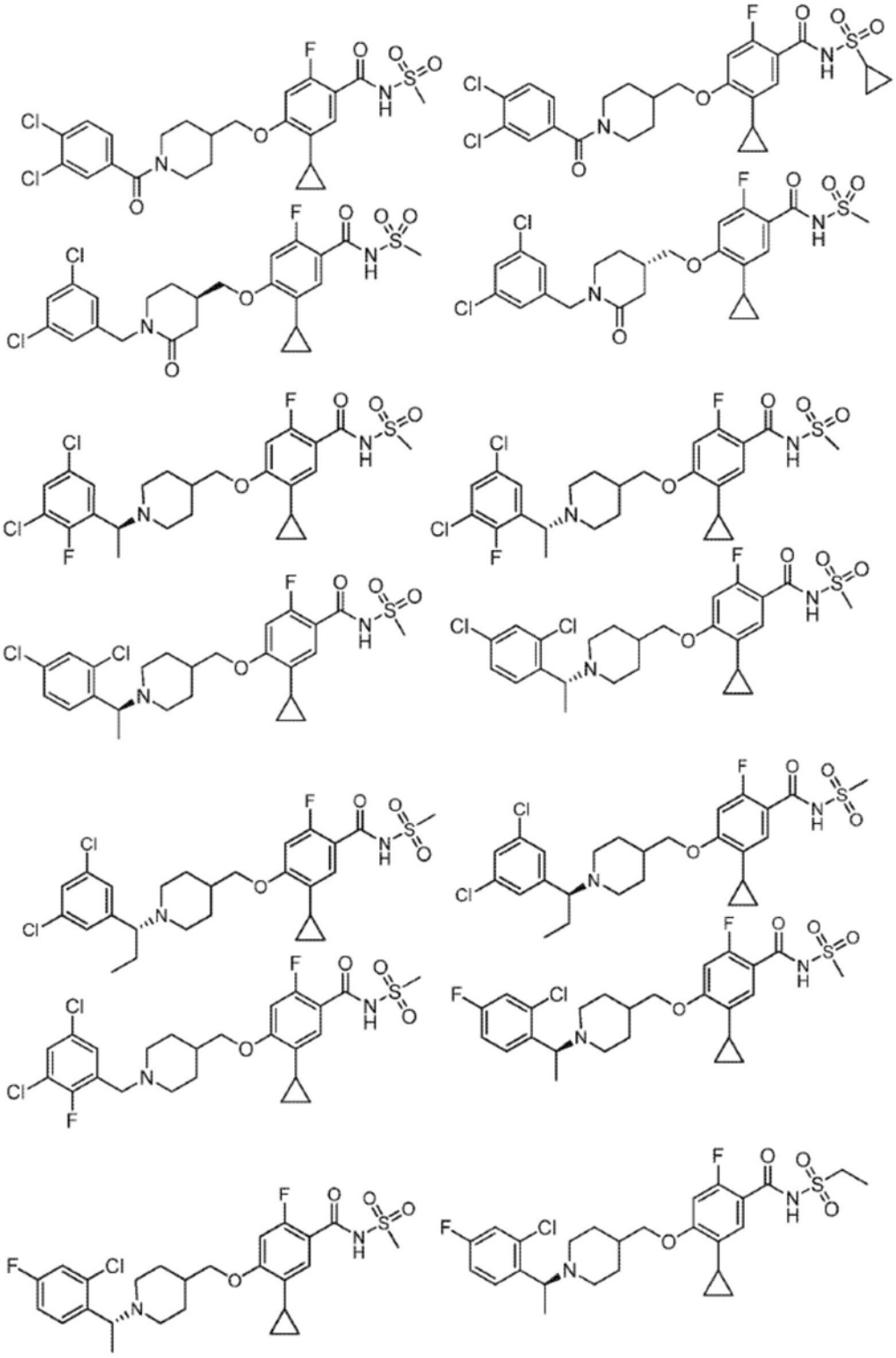
[0171] 

[0172] 

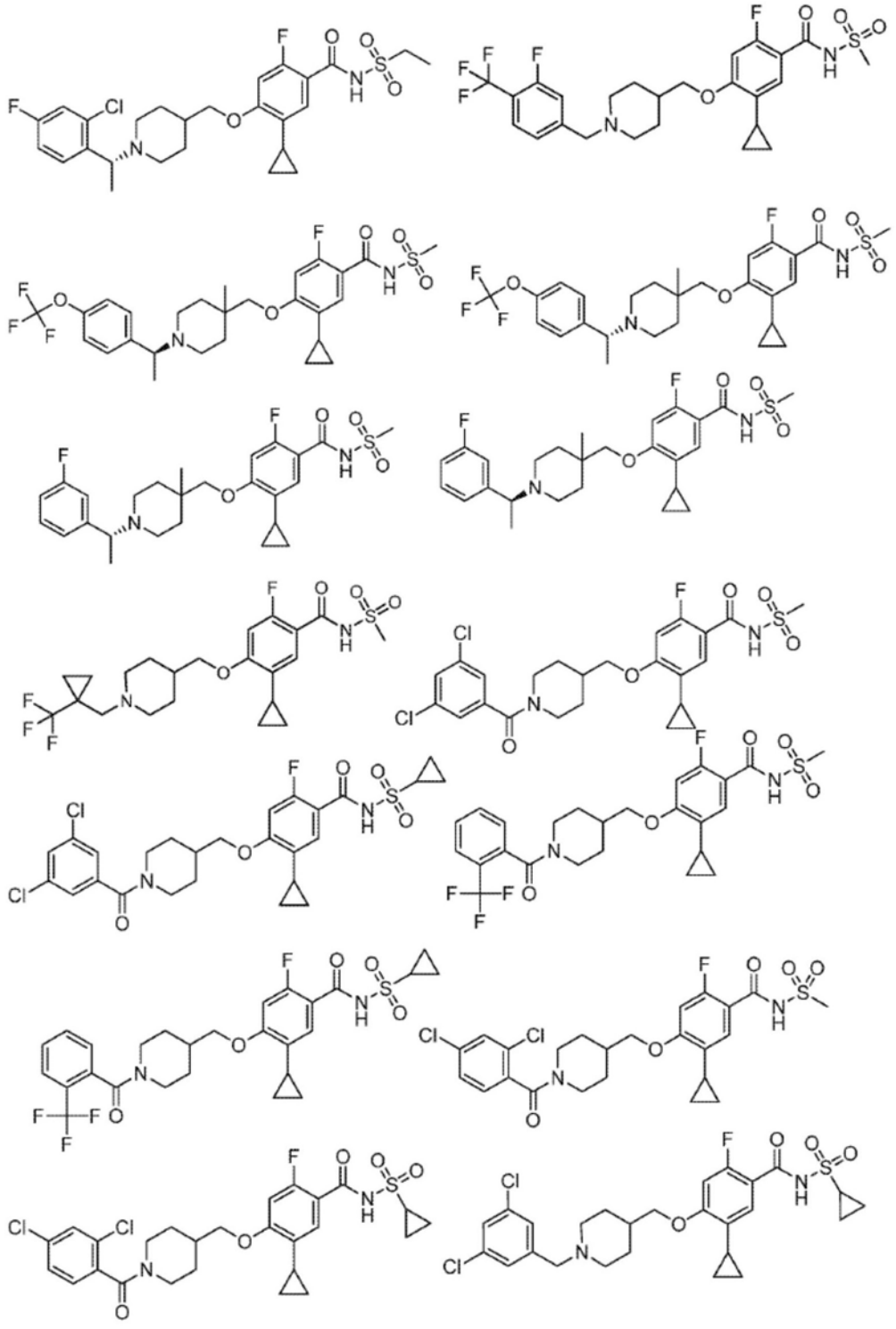
[0173] 

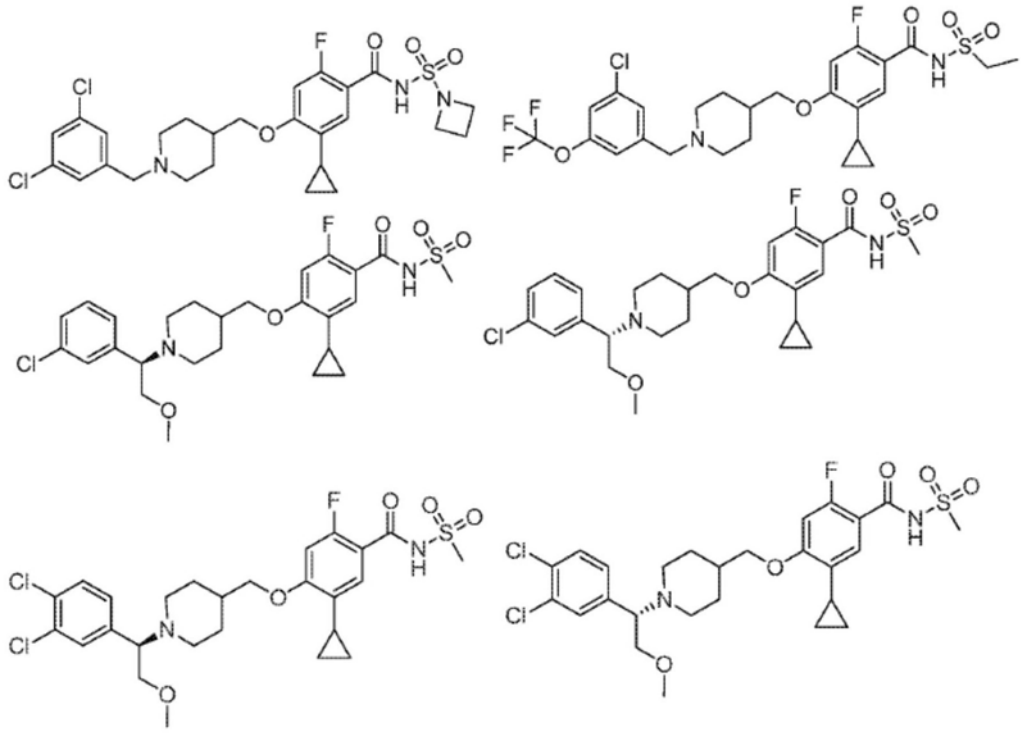
[0174] 

[0175]

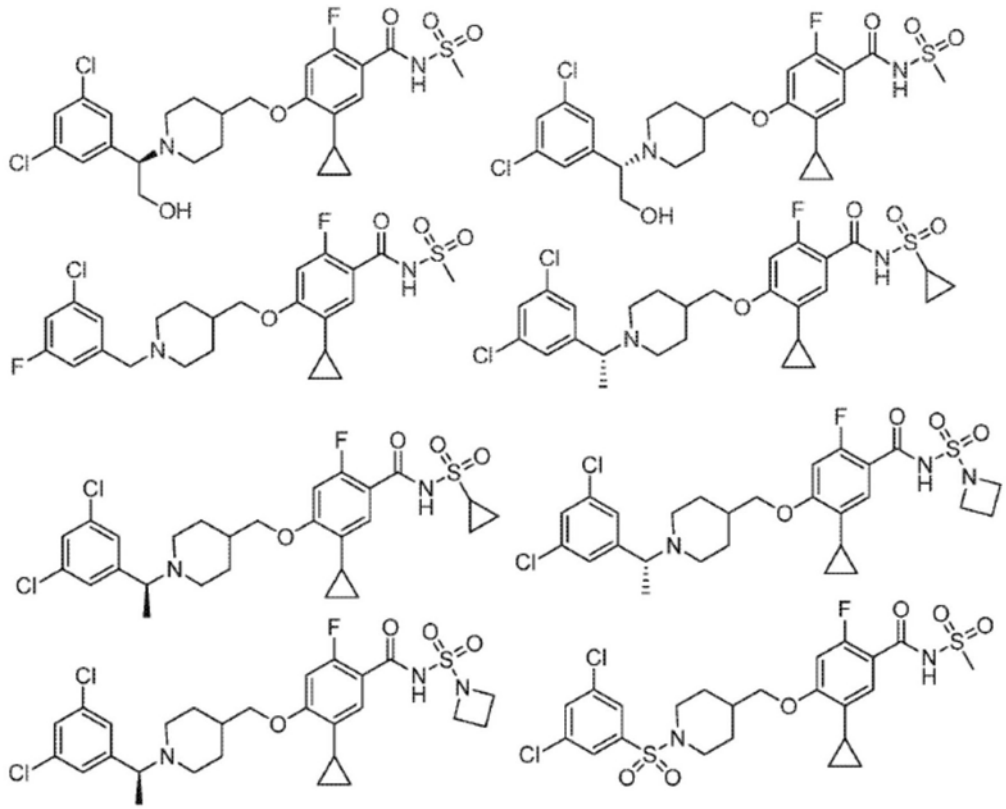


[0176]

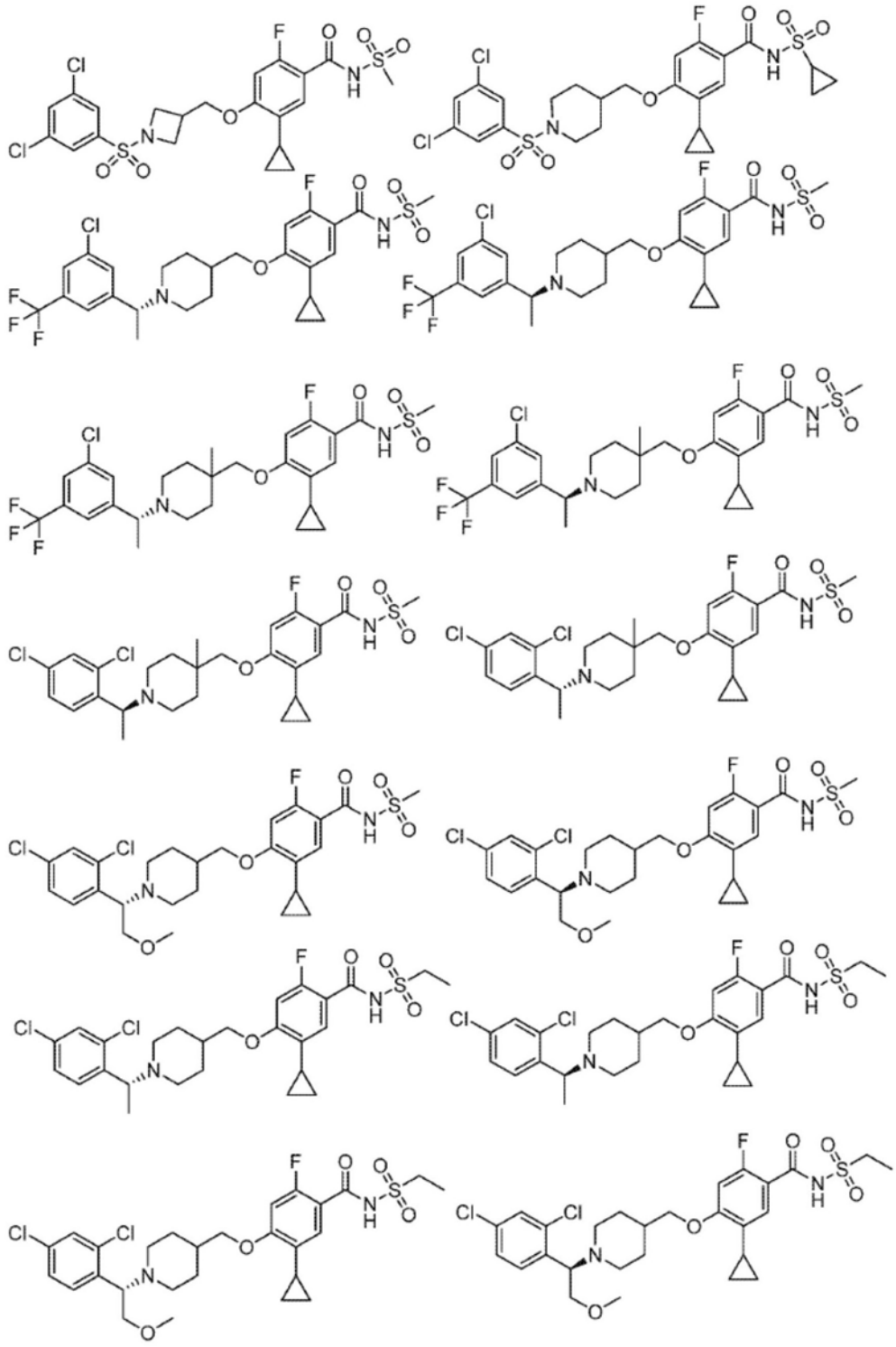


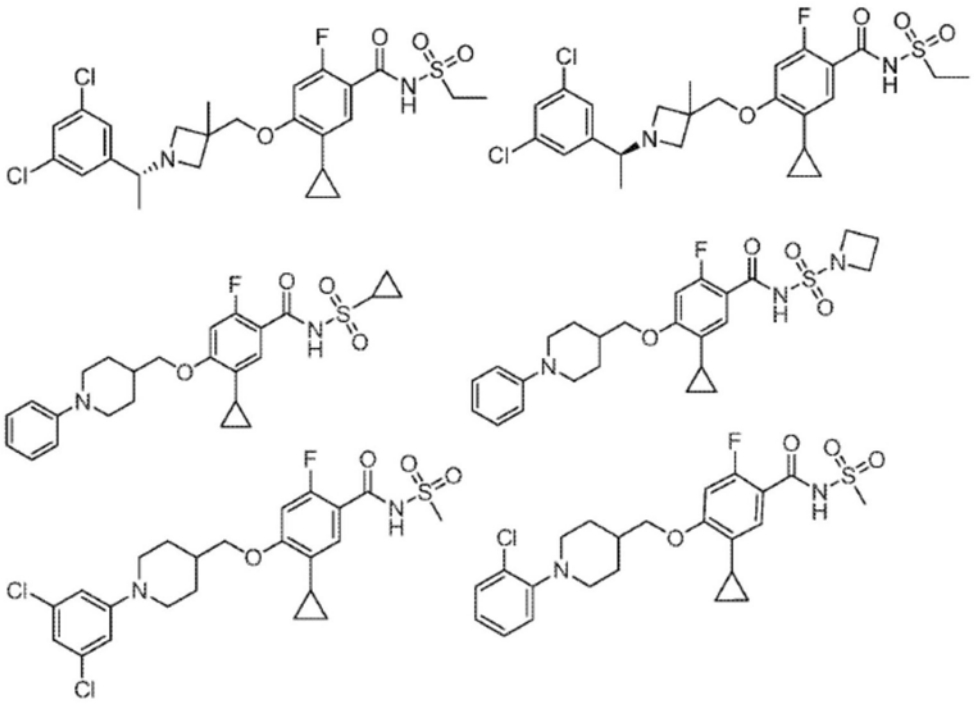


[0177]

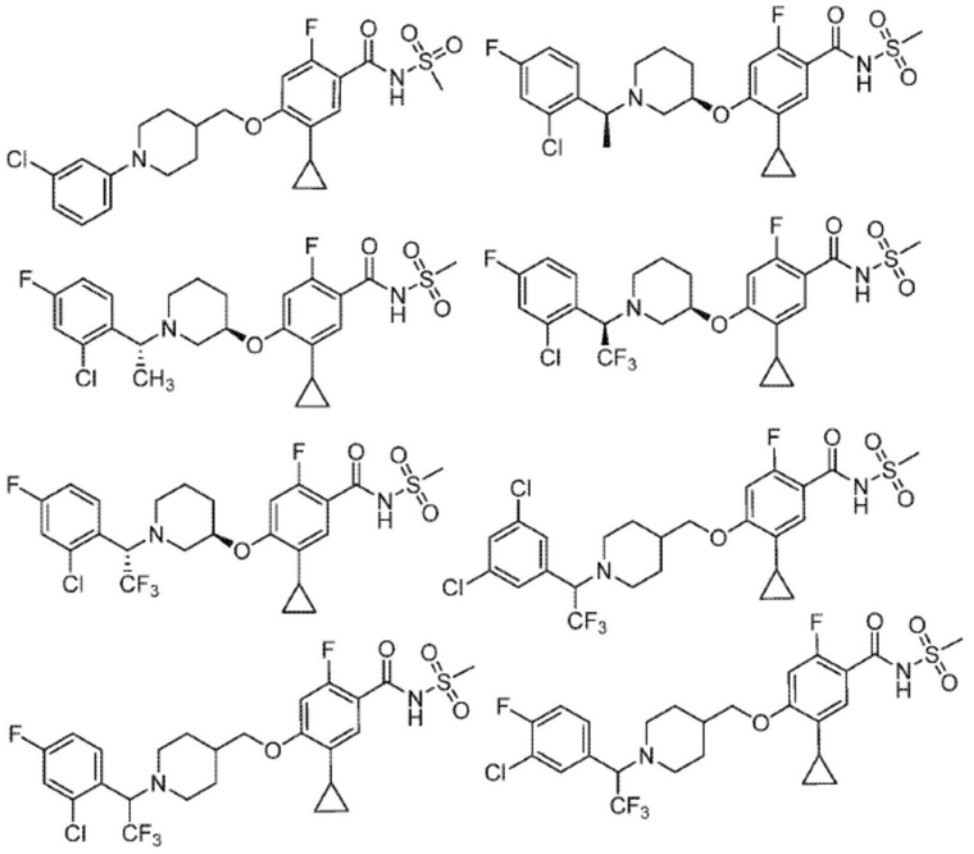


[0178]

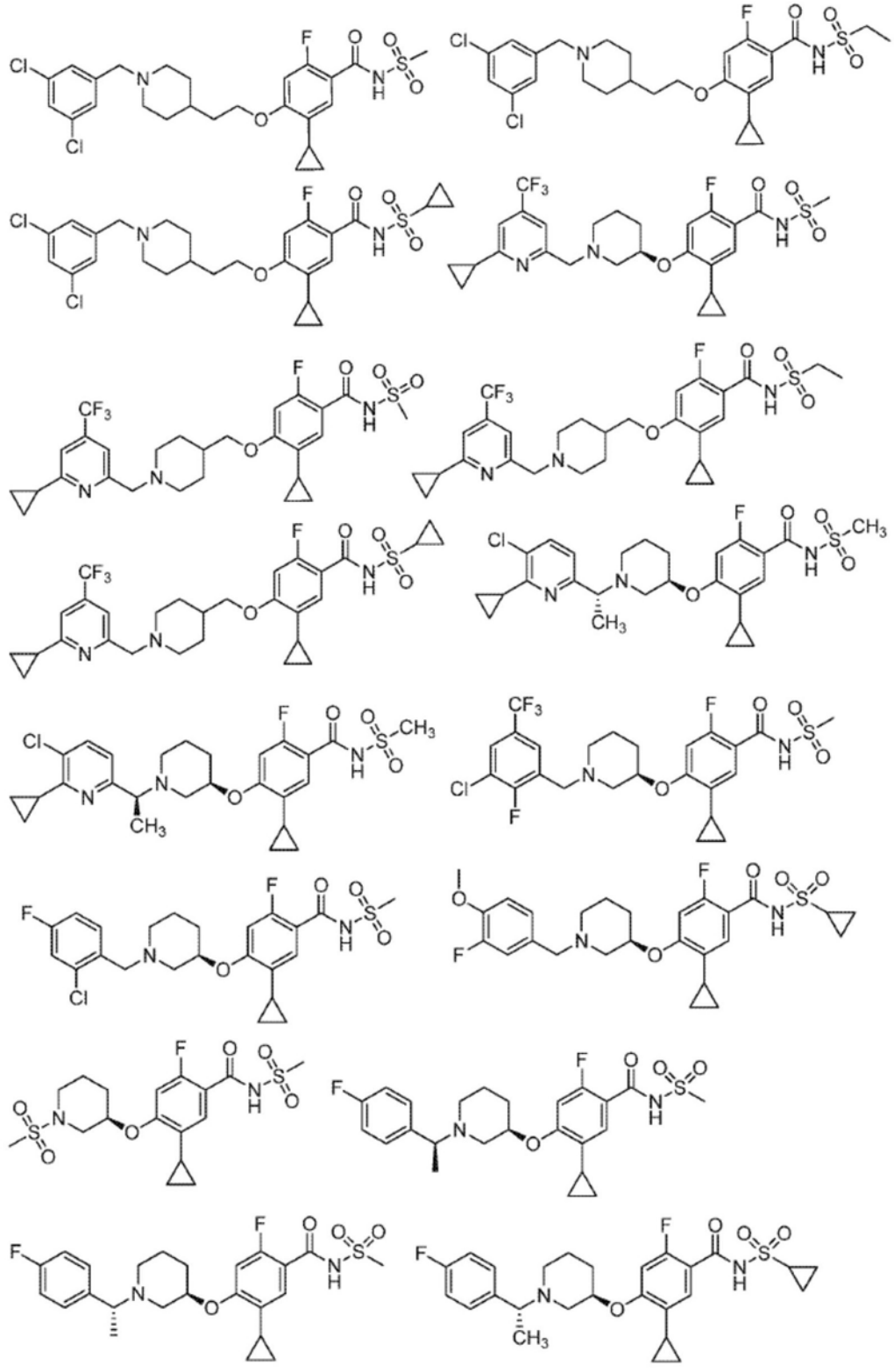




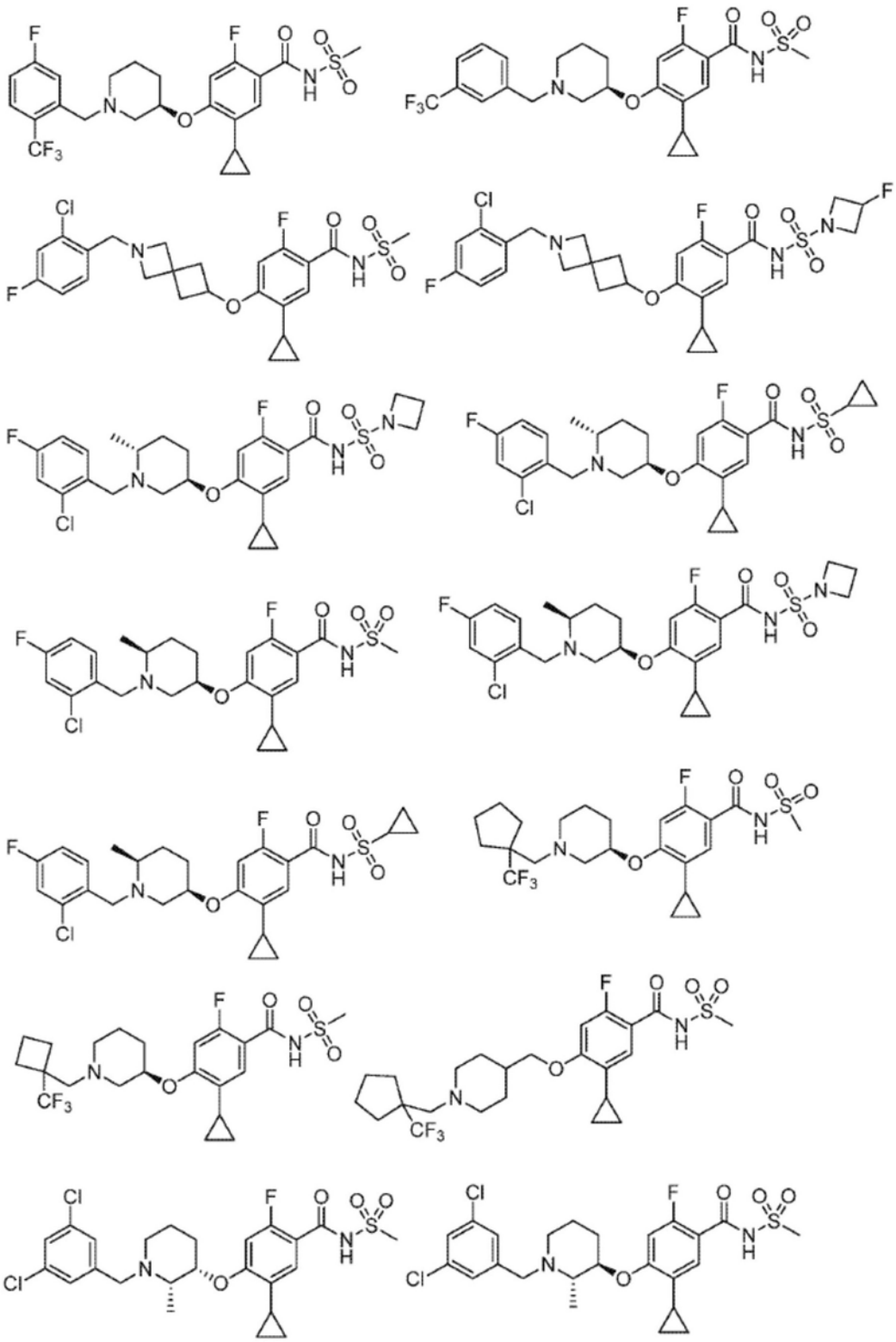
[0179]



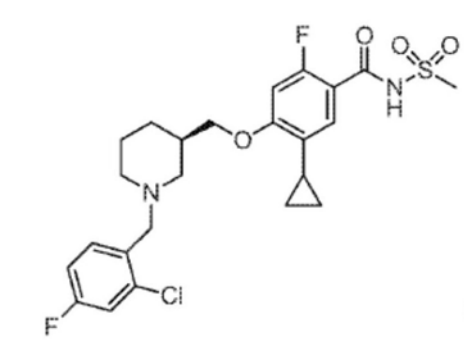
[0180]

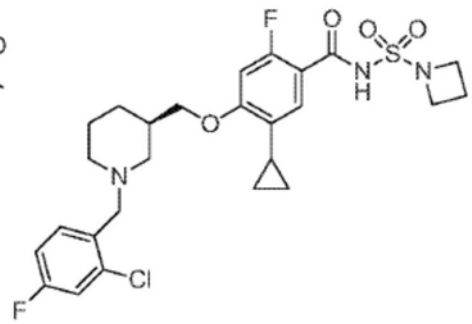


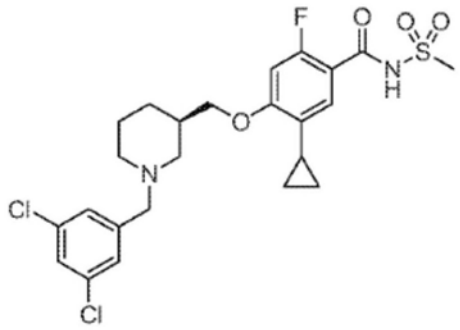
[0181]

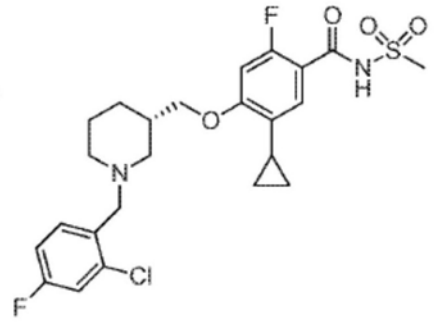


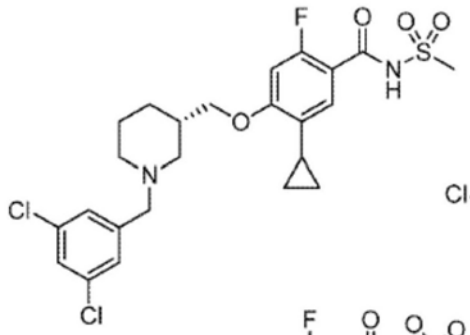
[0182]

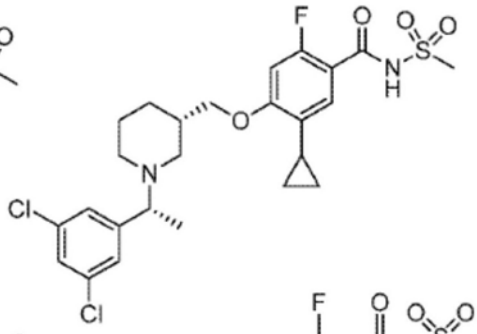


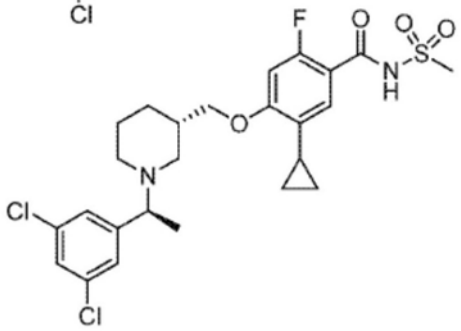


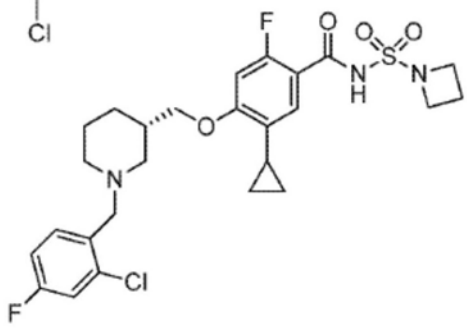


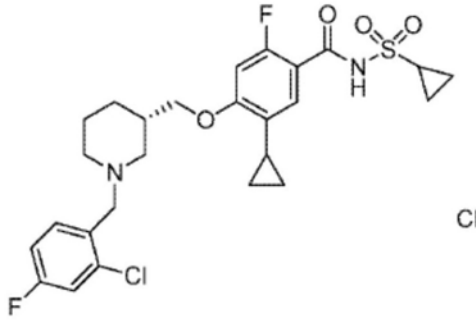


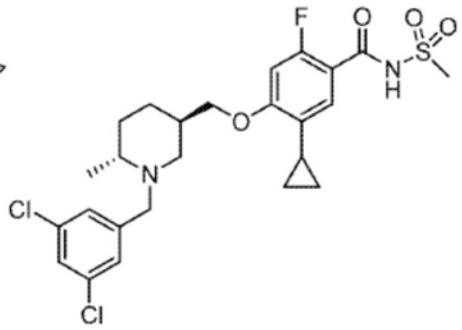


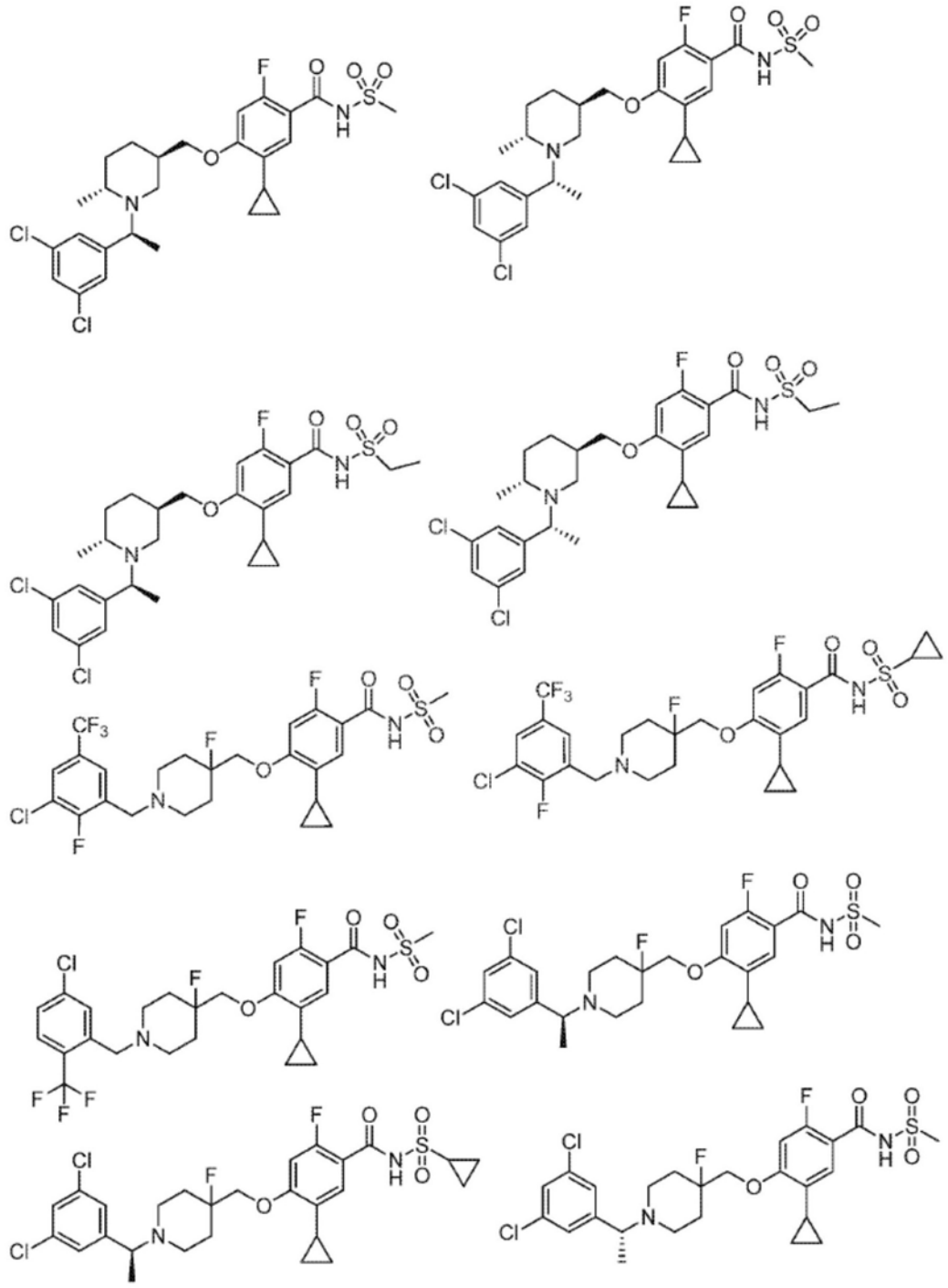




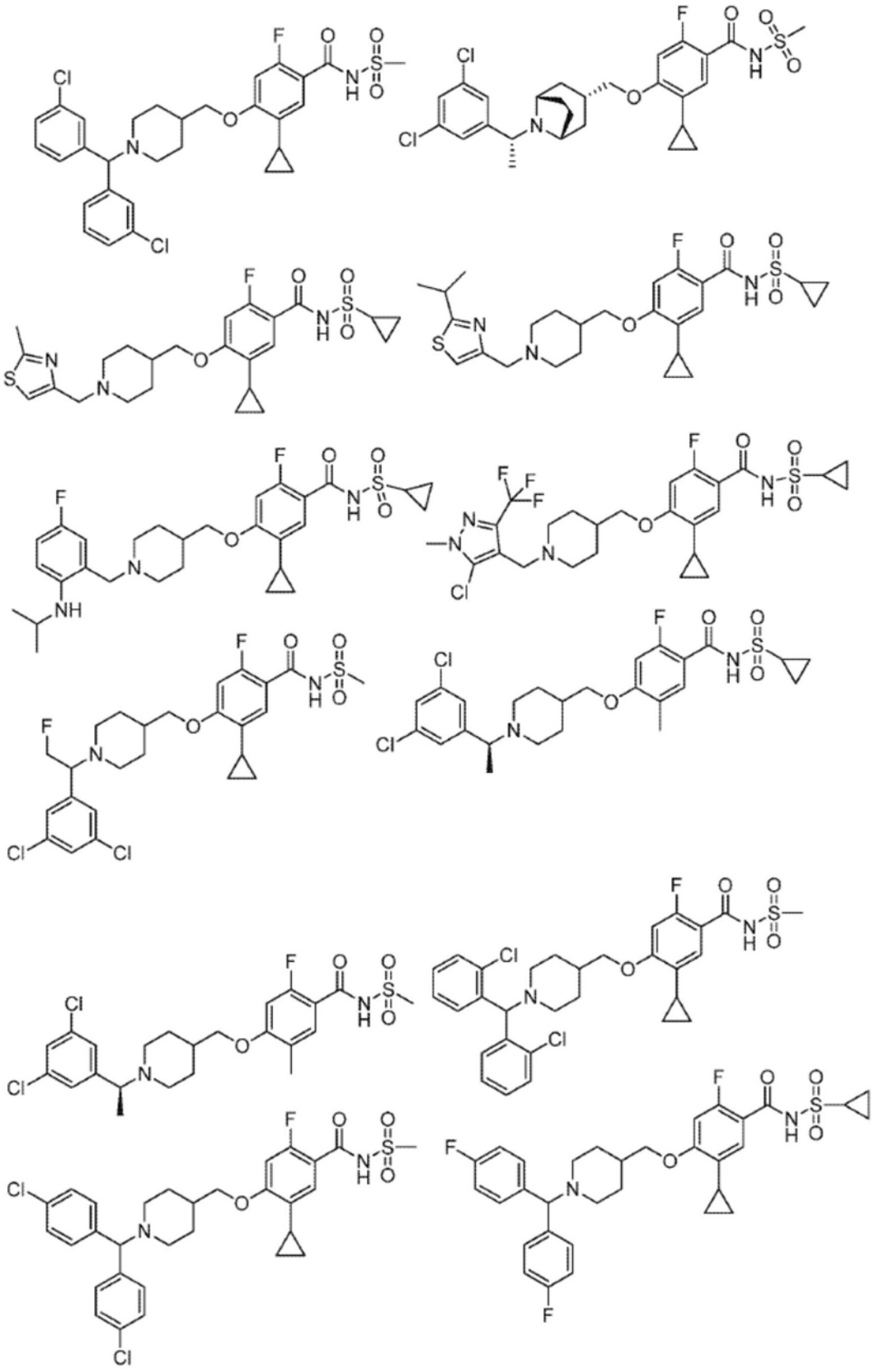




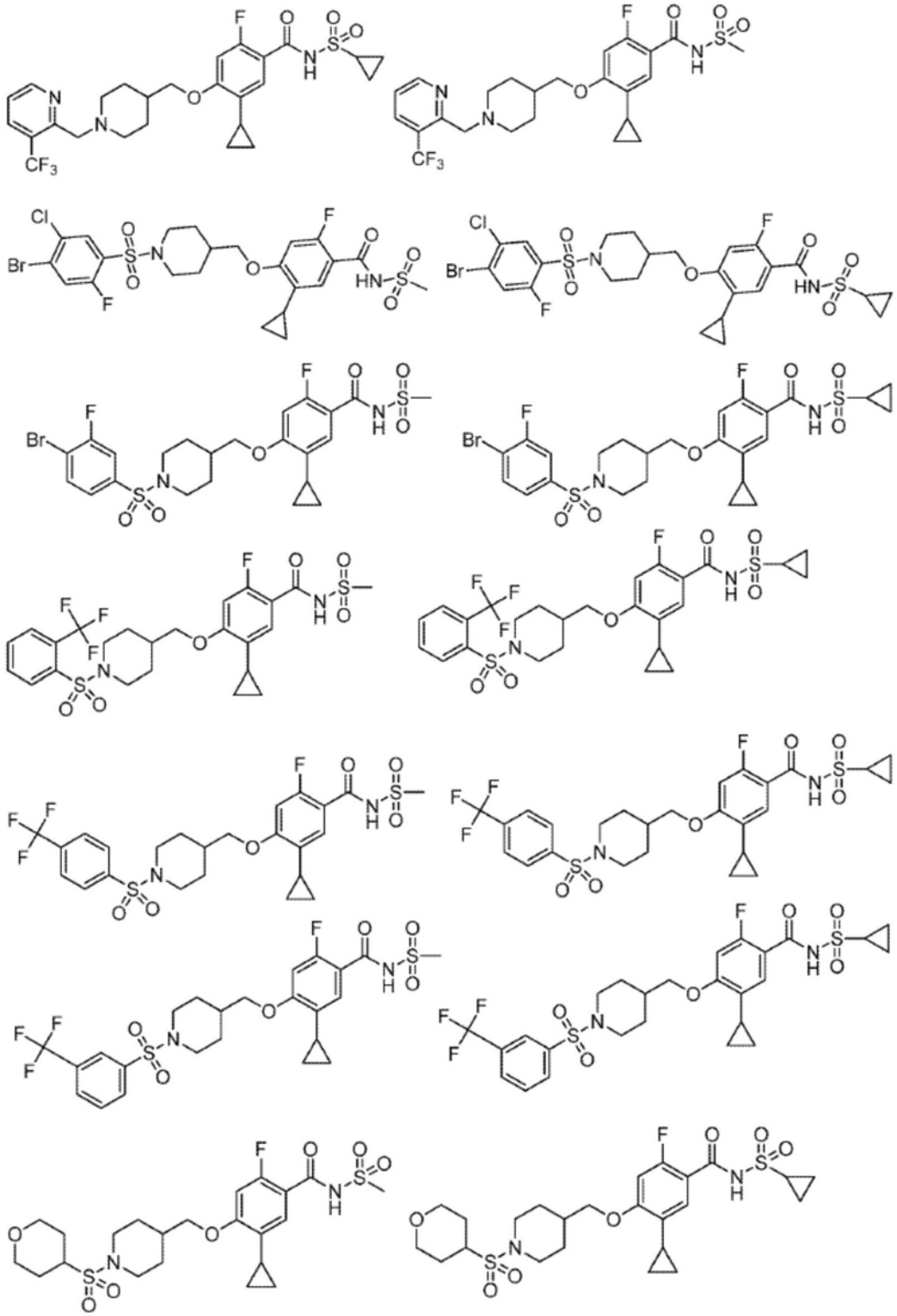


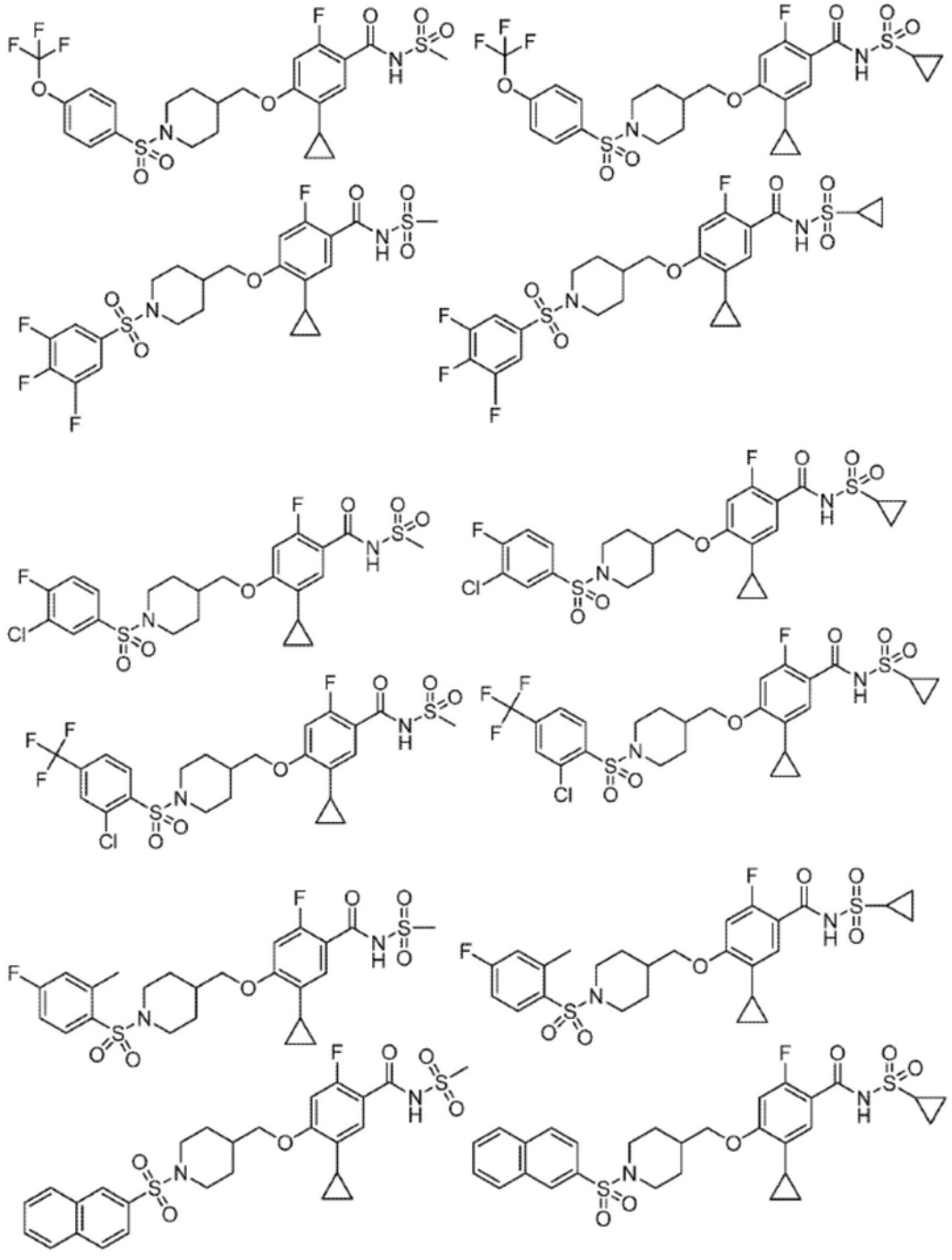
[0183] 

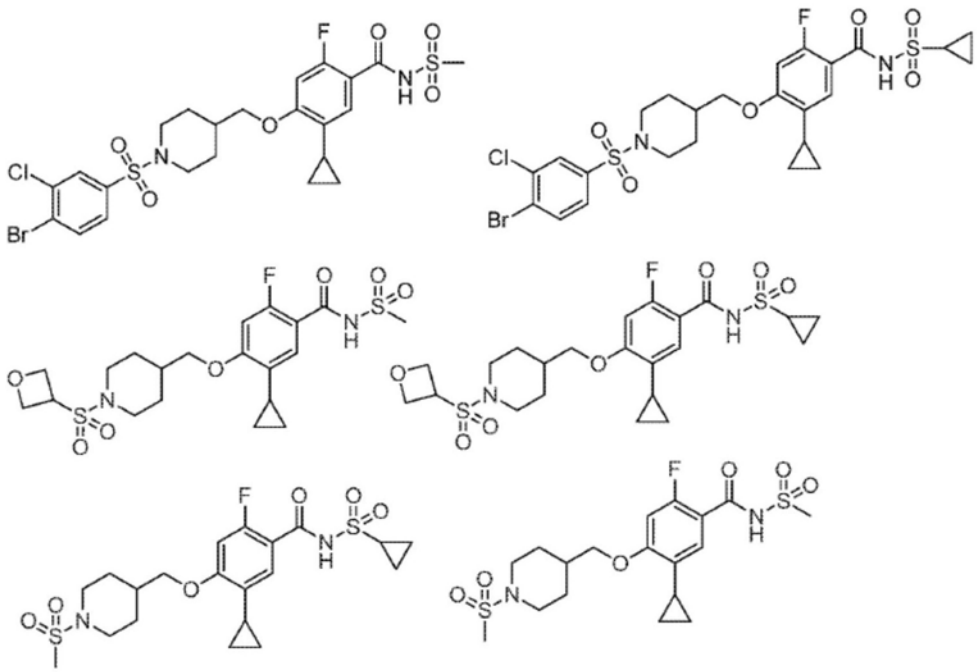
[0184]



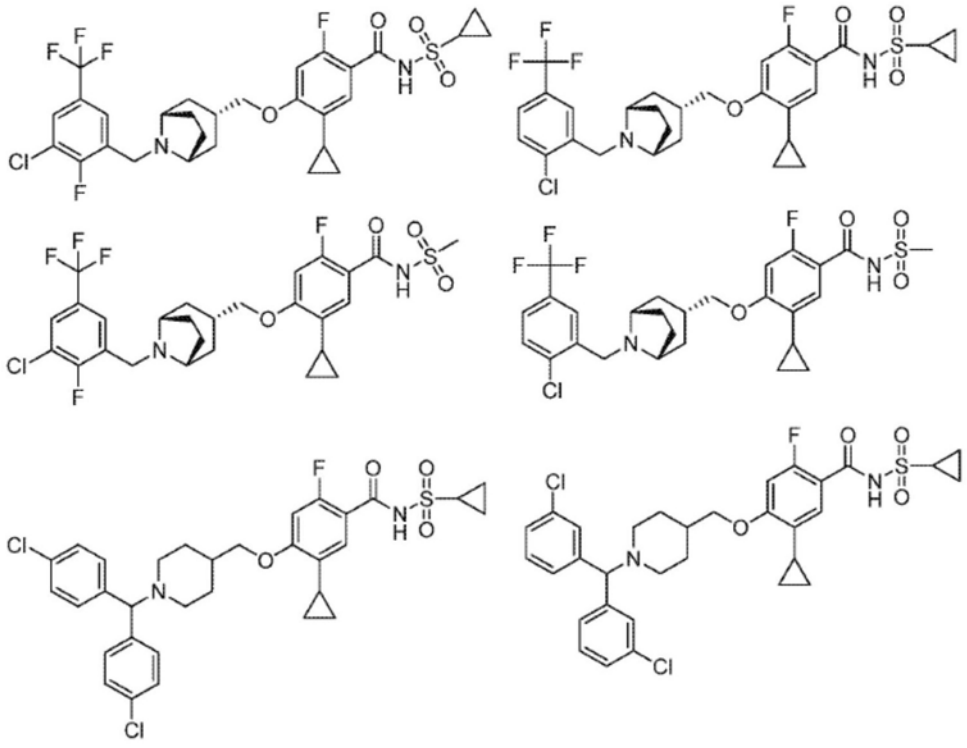
[0185]



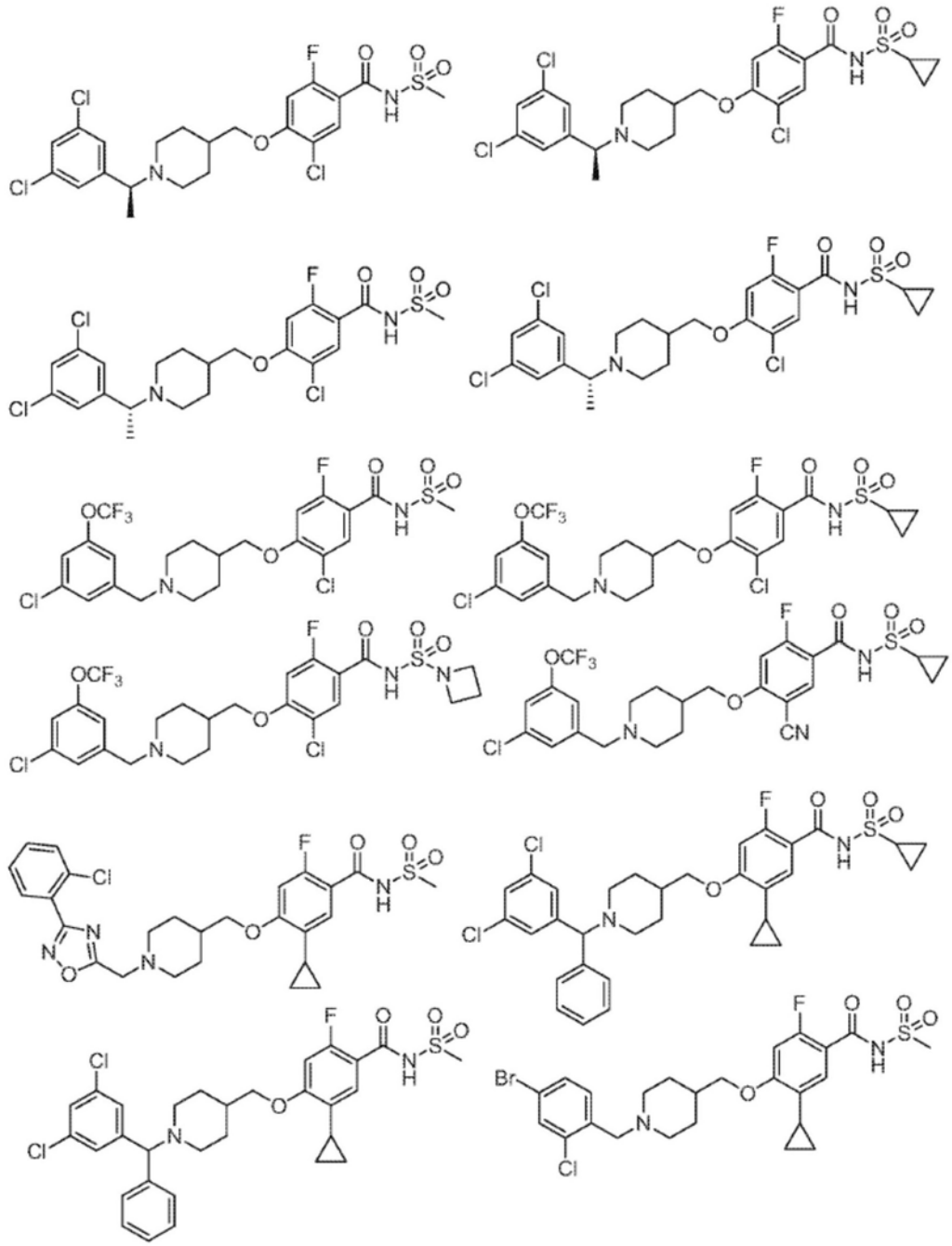
[0186] 



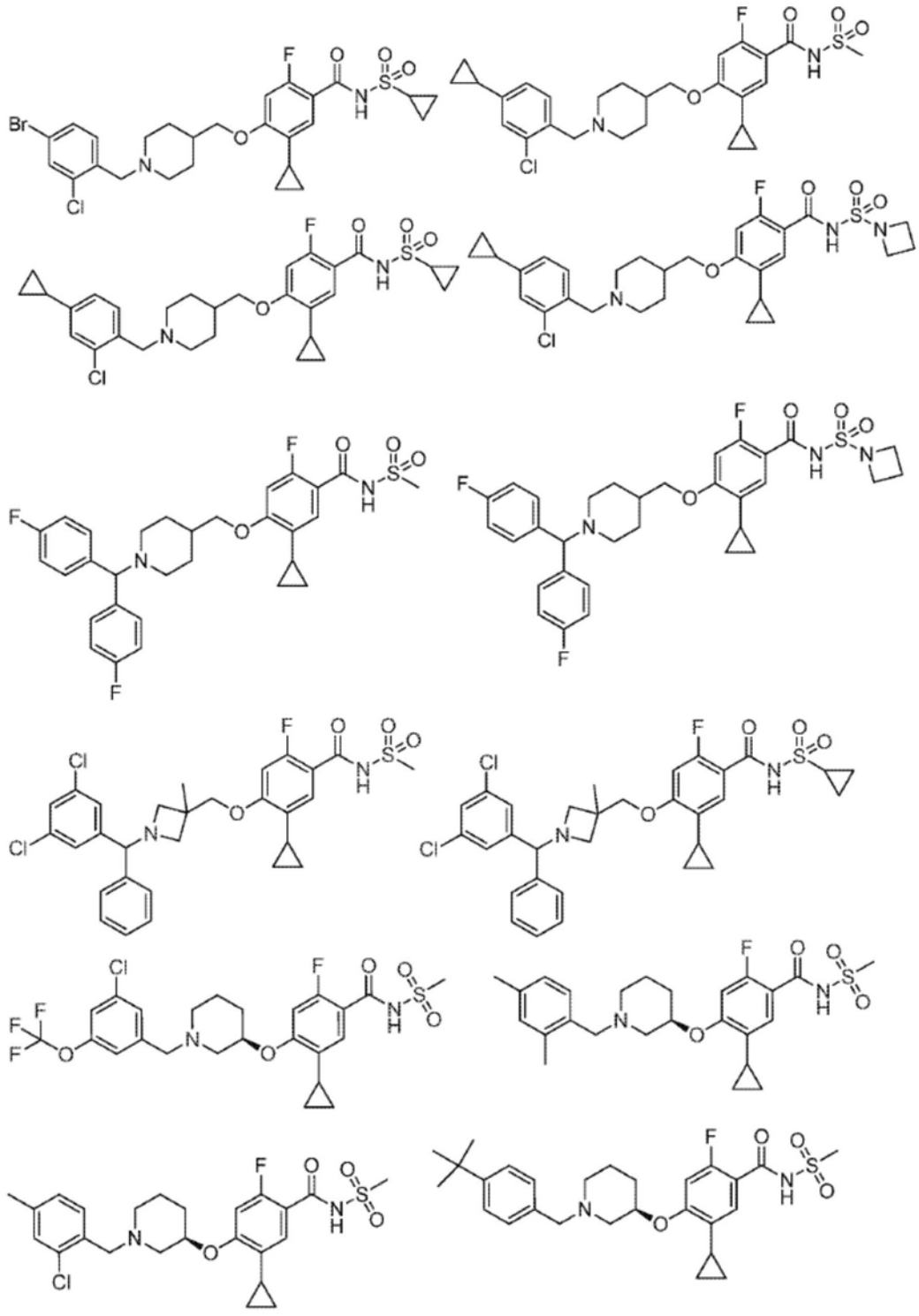
[0187]



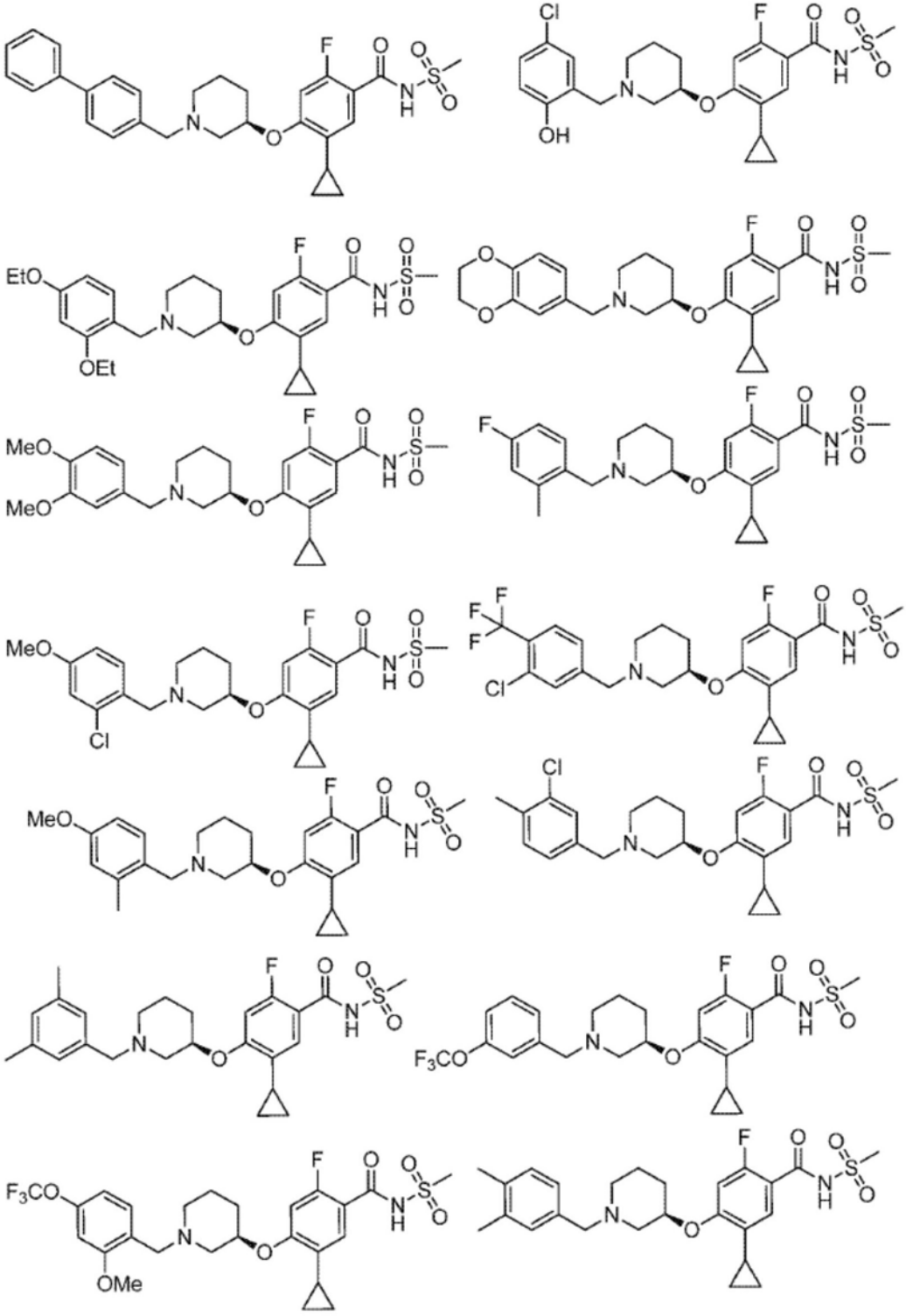
[0188]



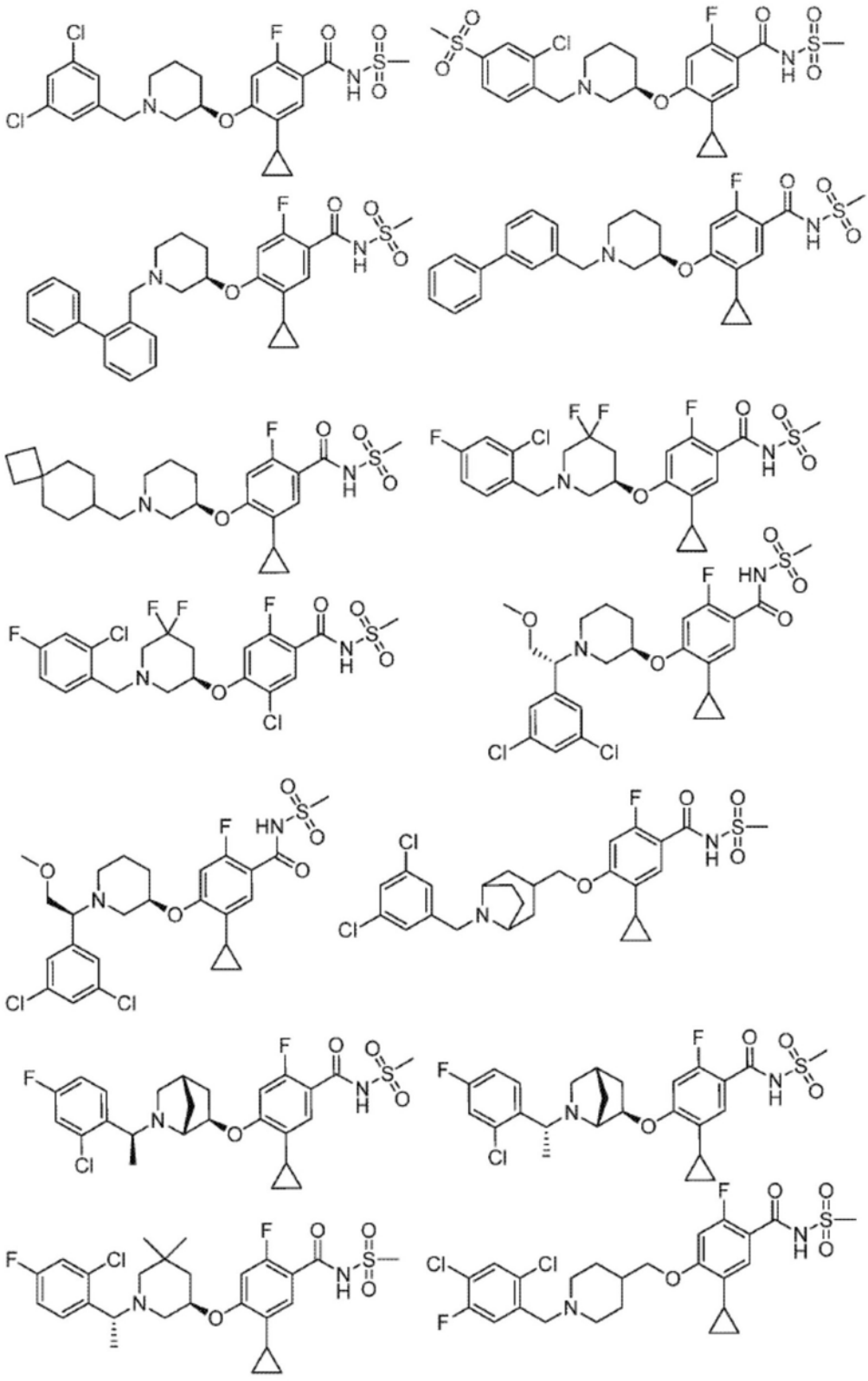
[0189]



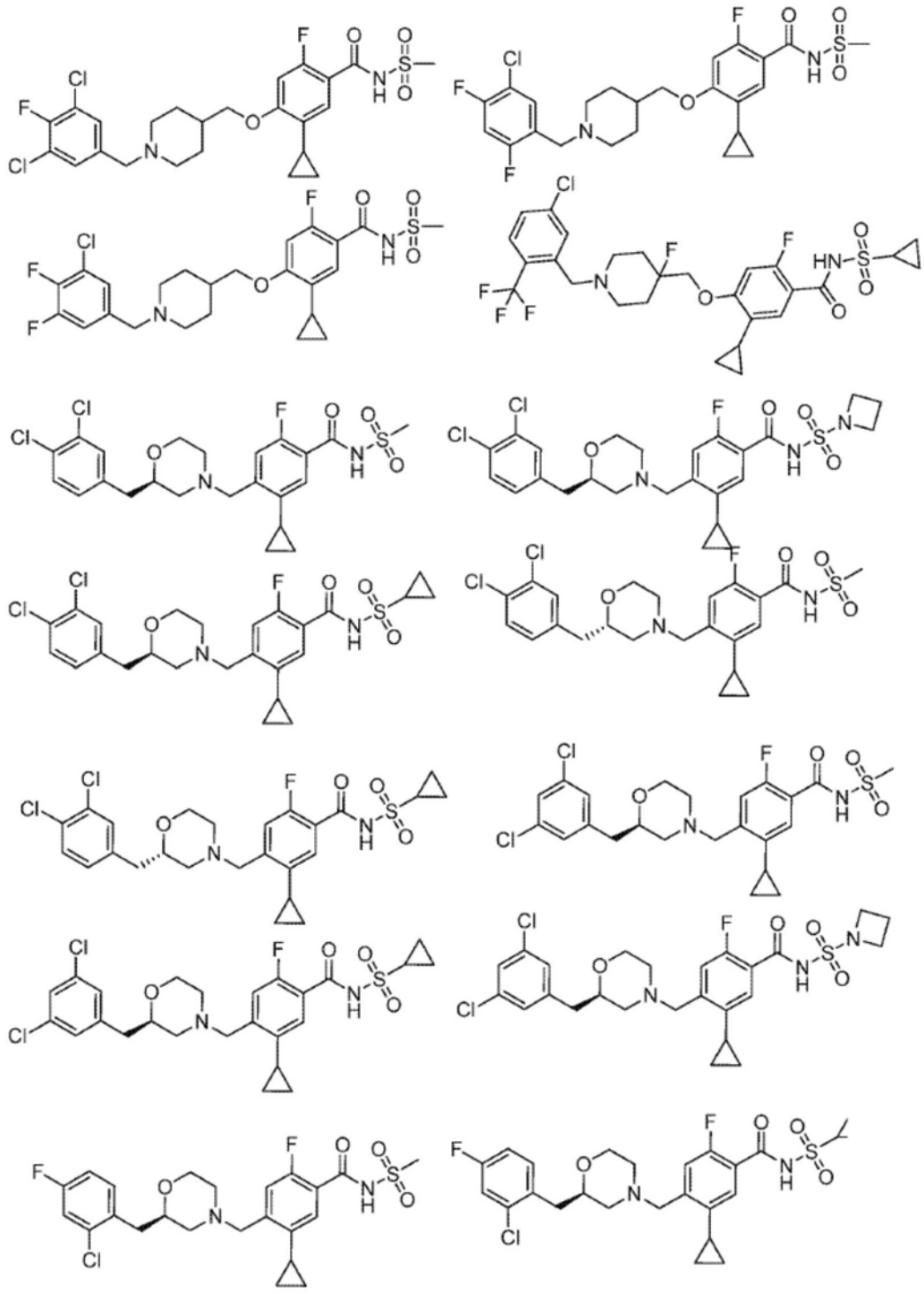
[0190]



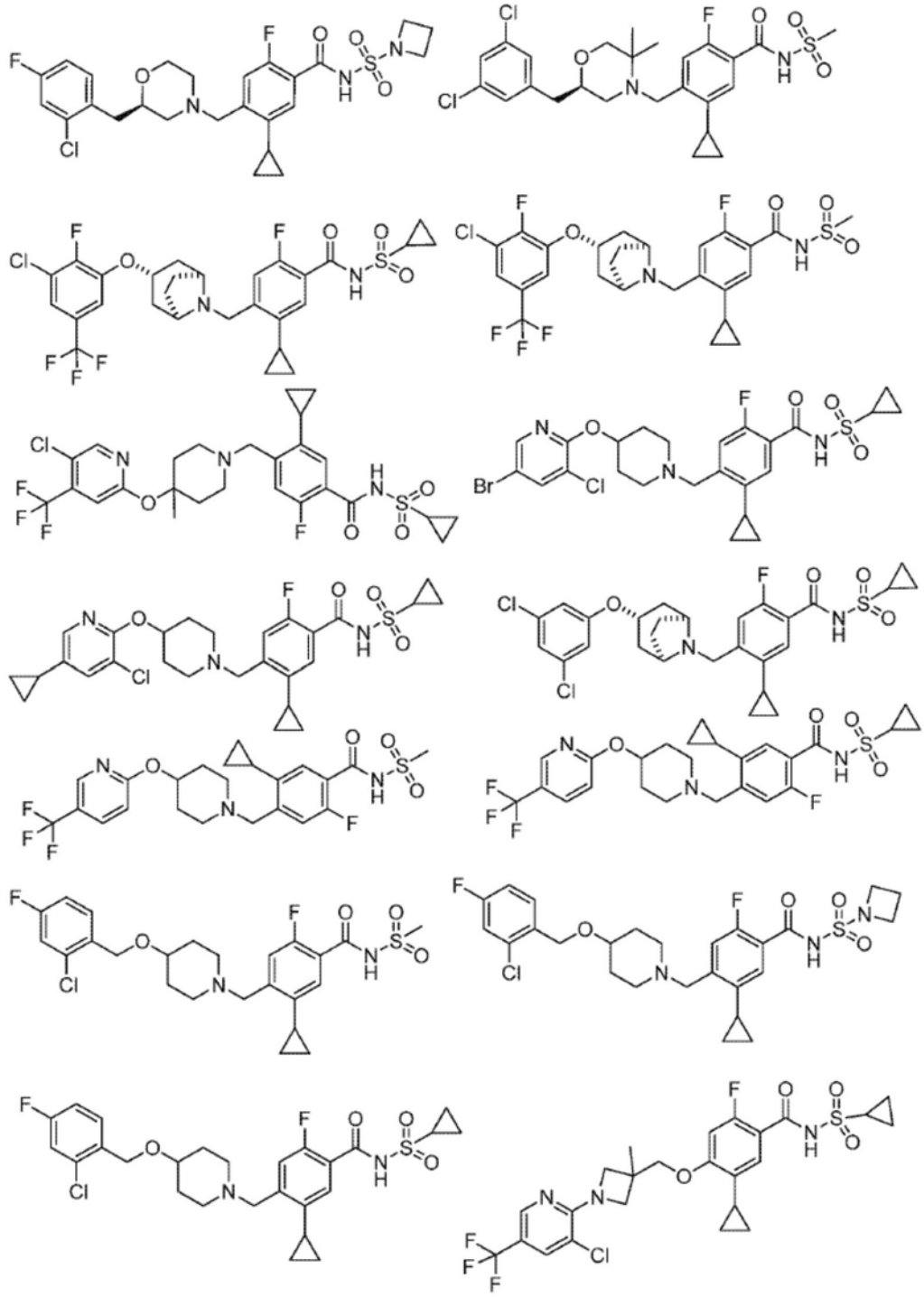
[0191]

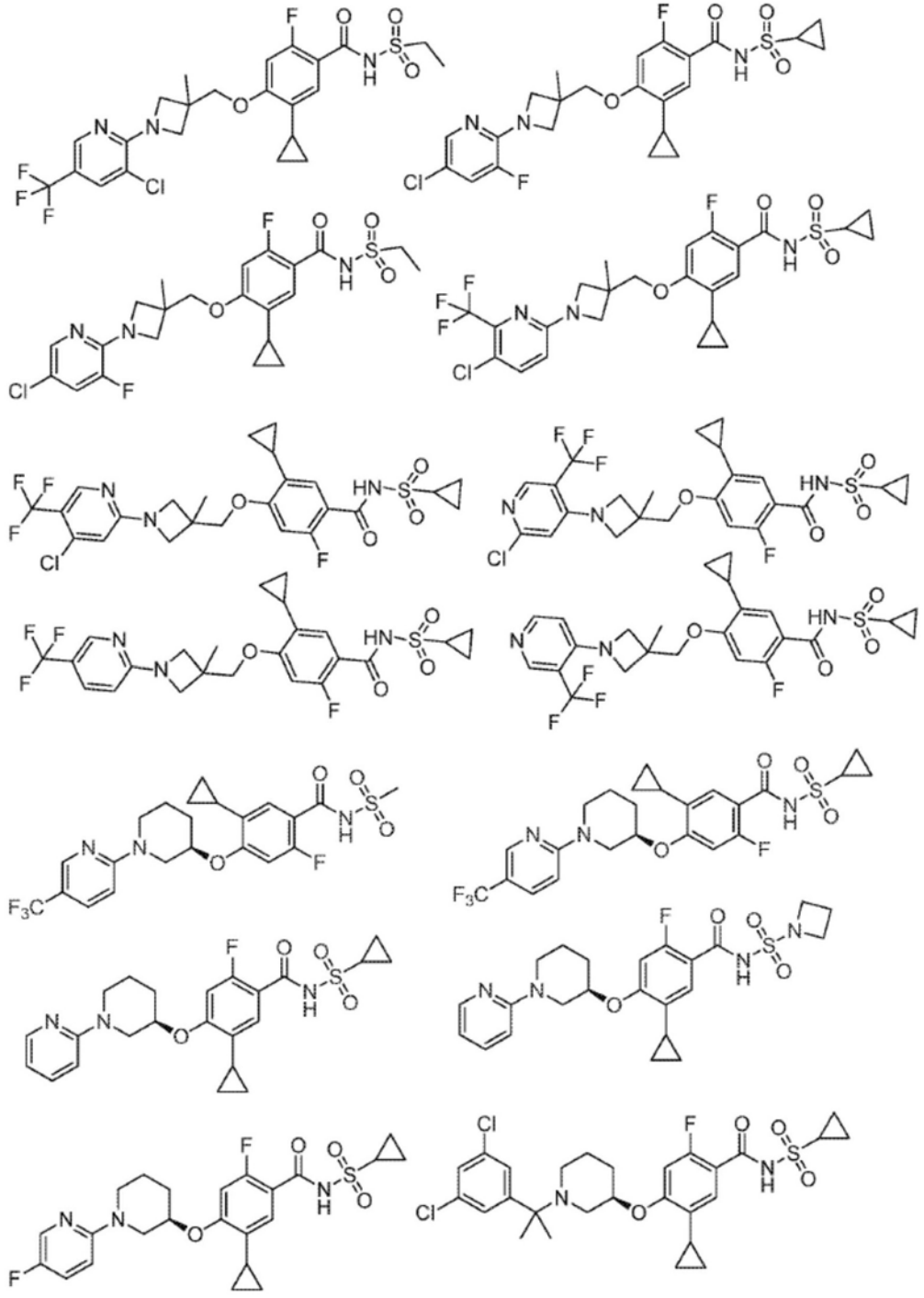


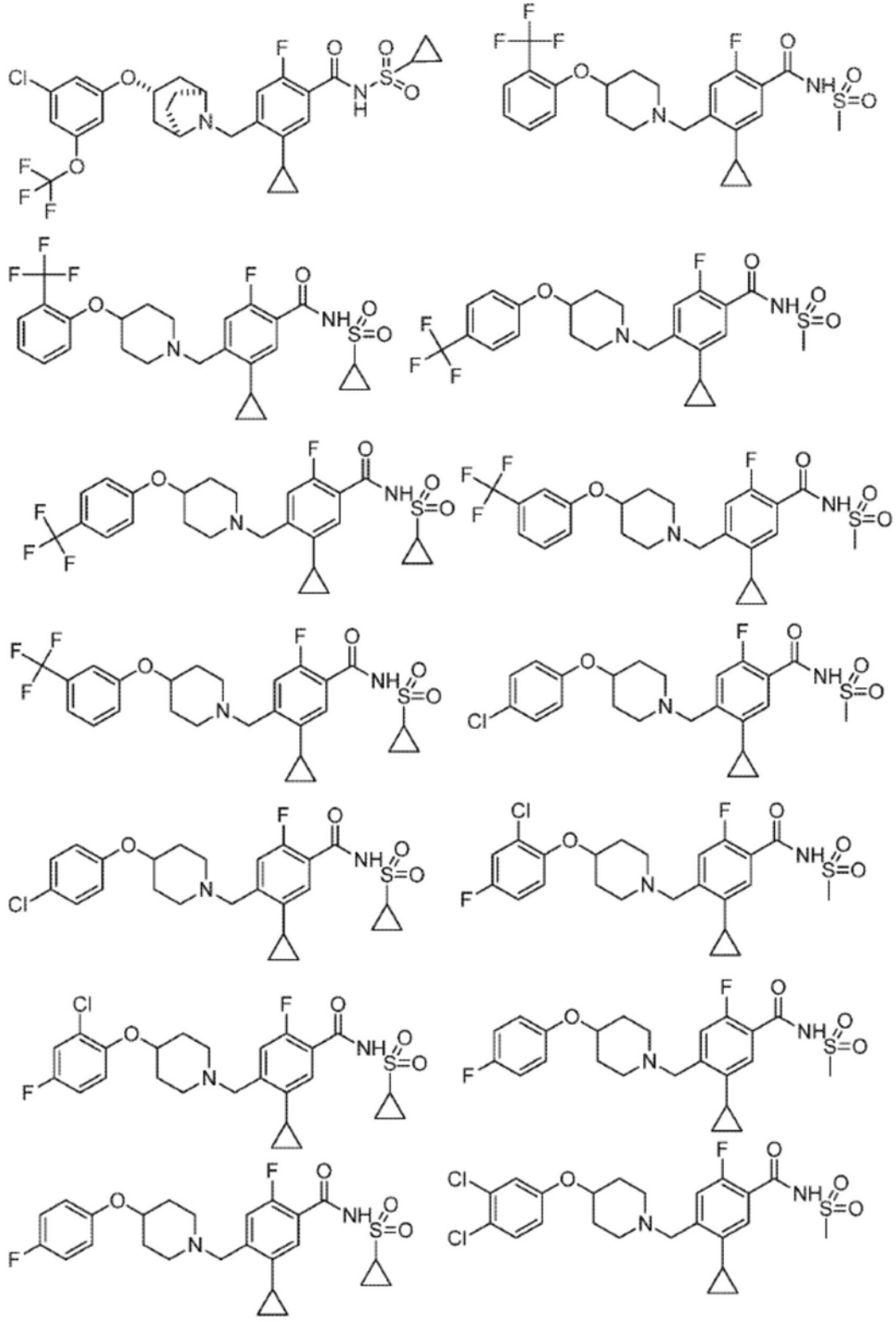
[0192]



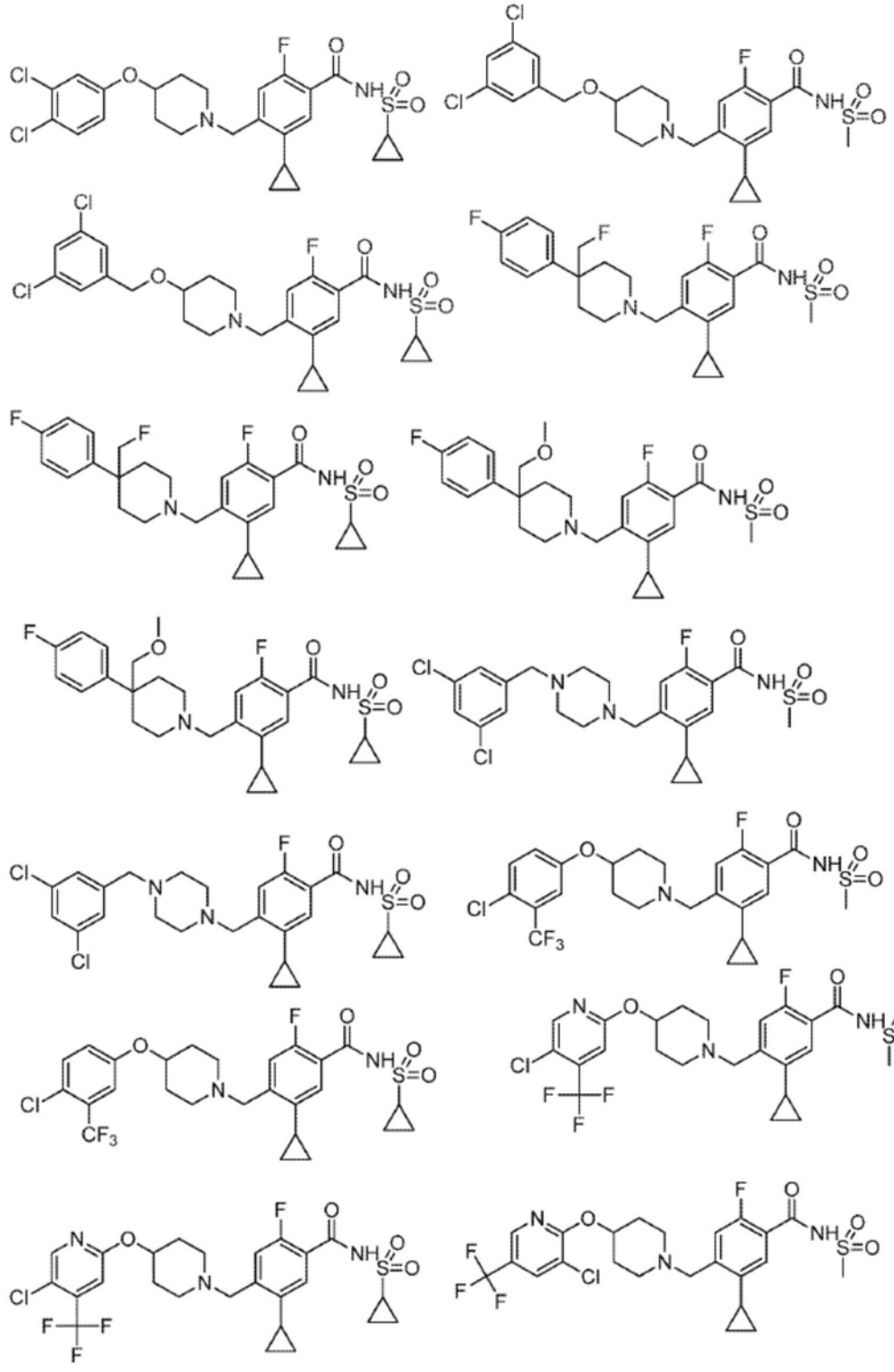
[0193]



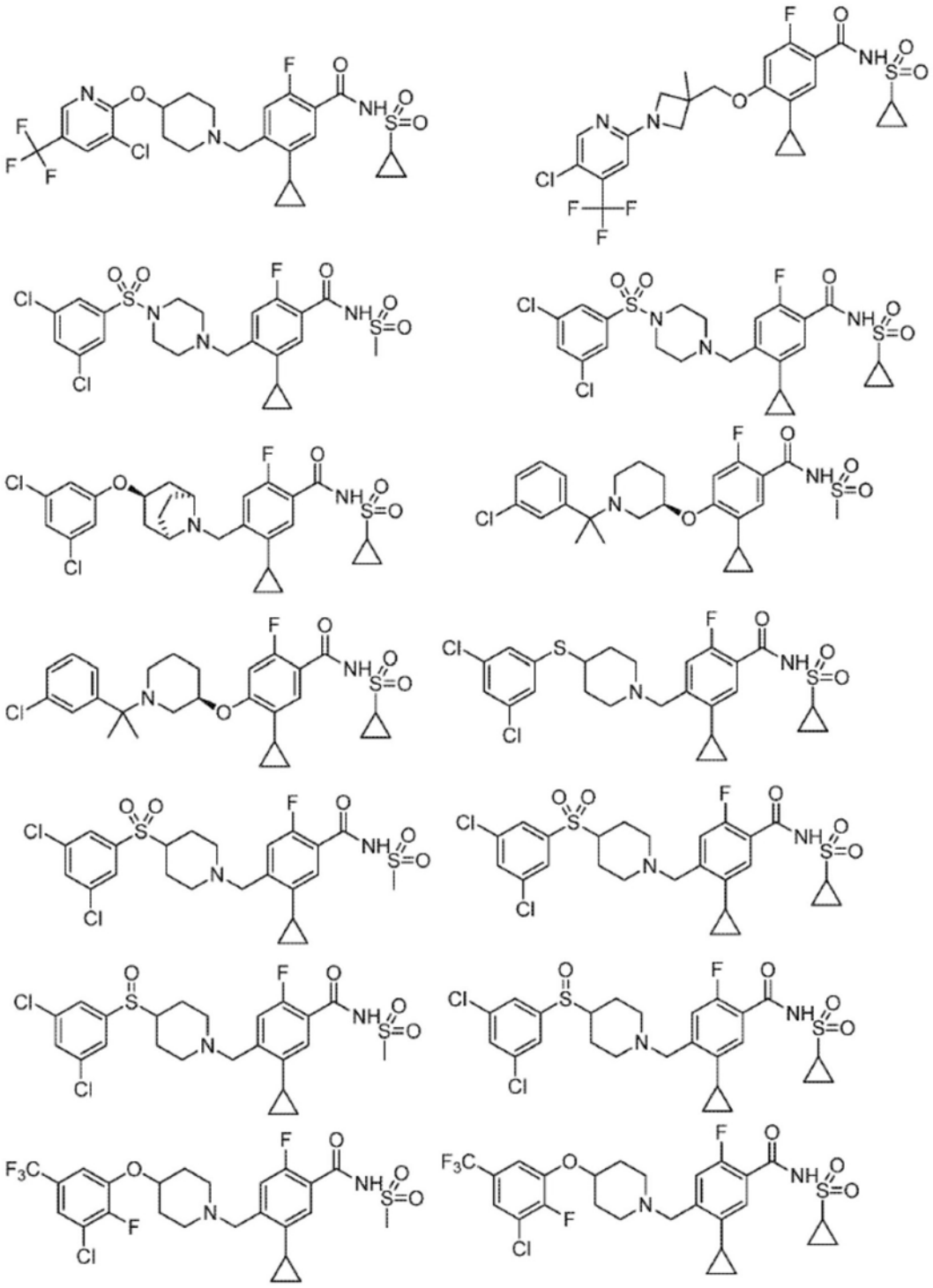
[0194] 

[0195] 

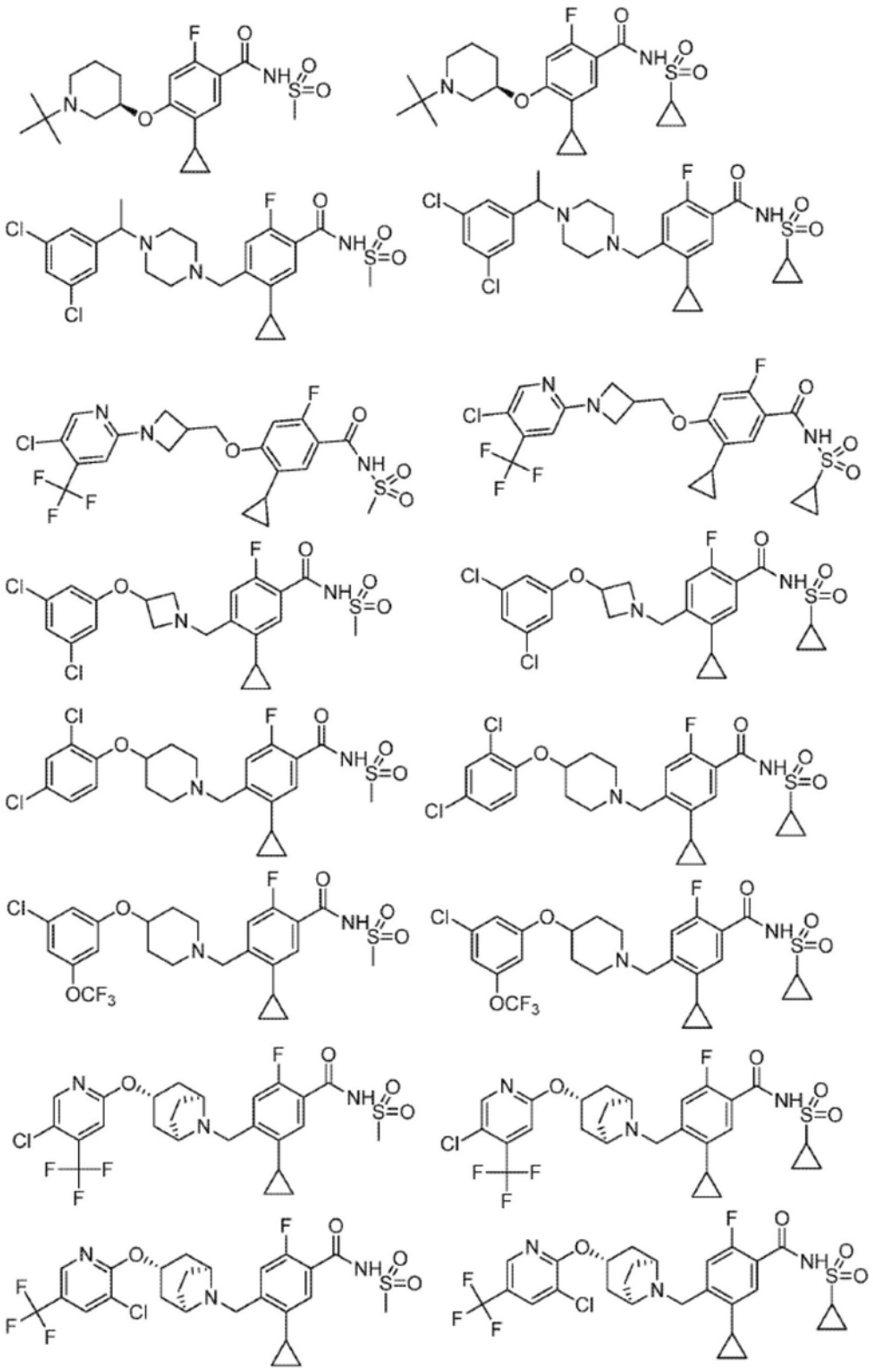
[0196]

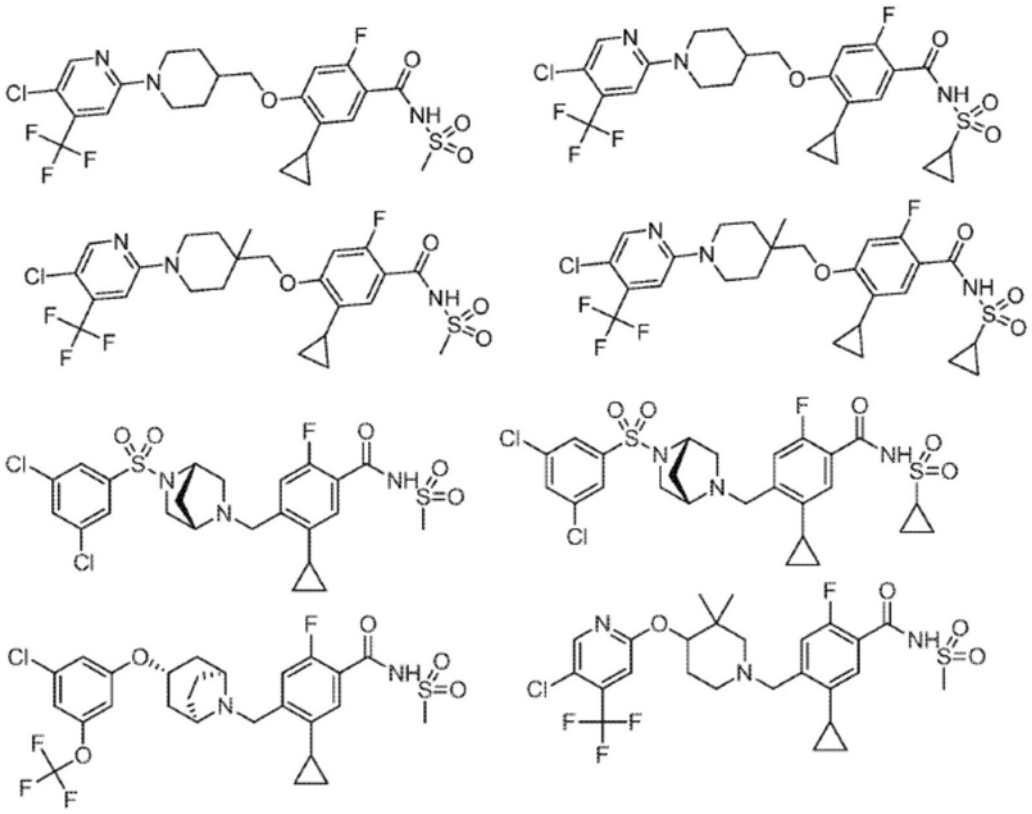


[0197]

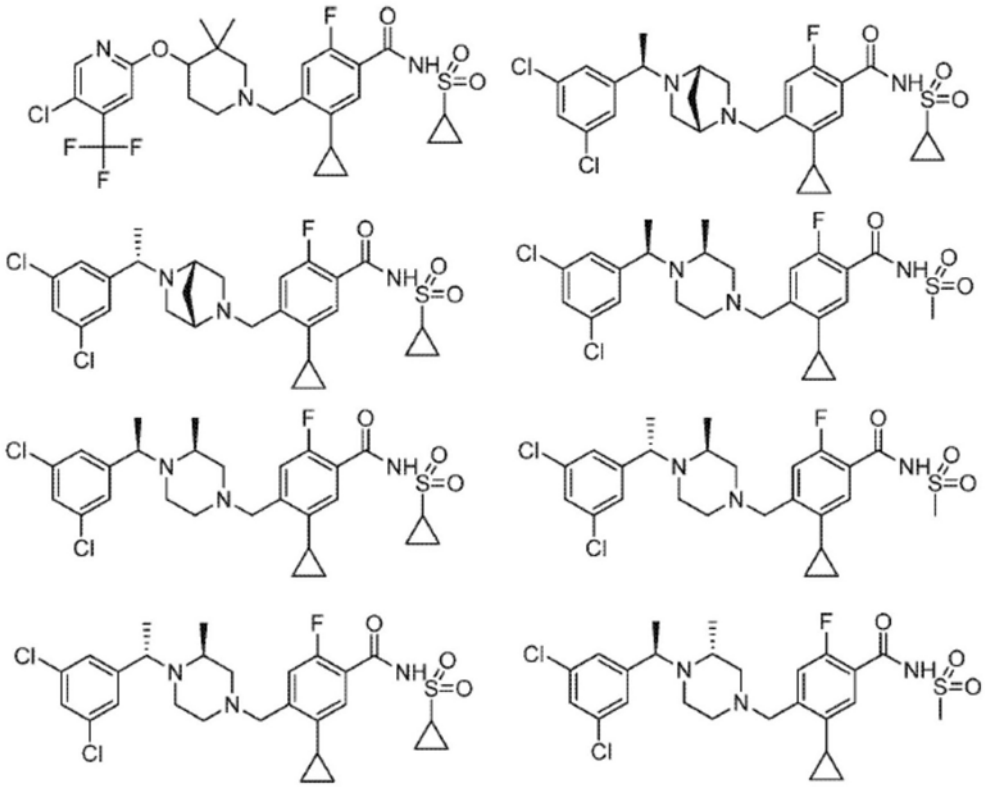


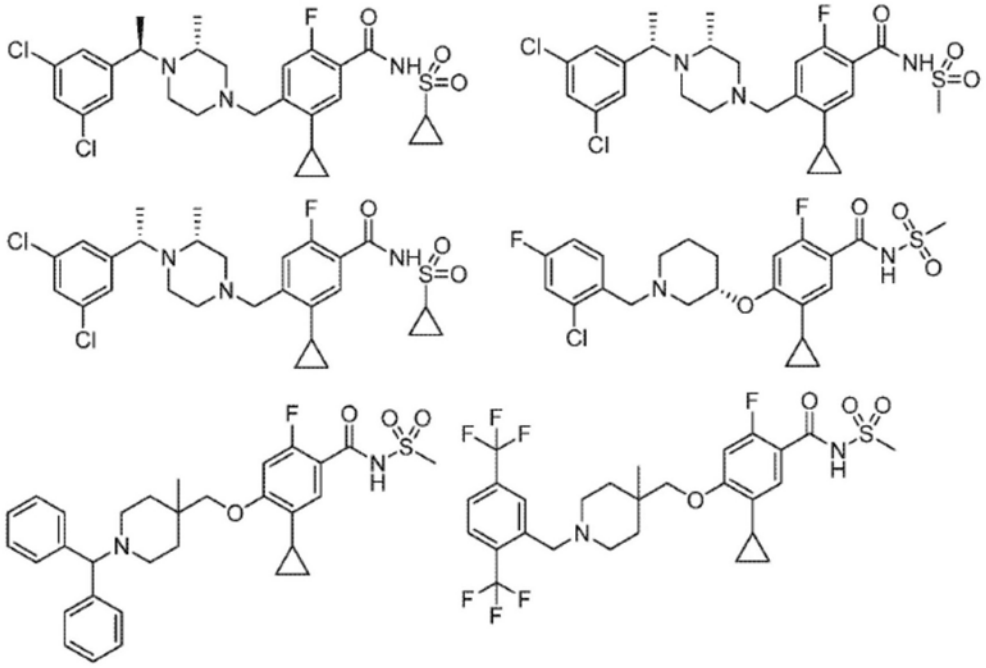
[0198]



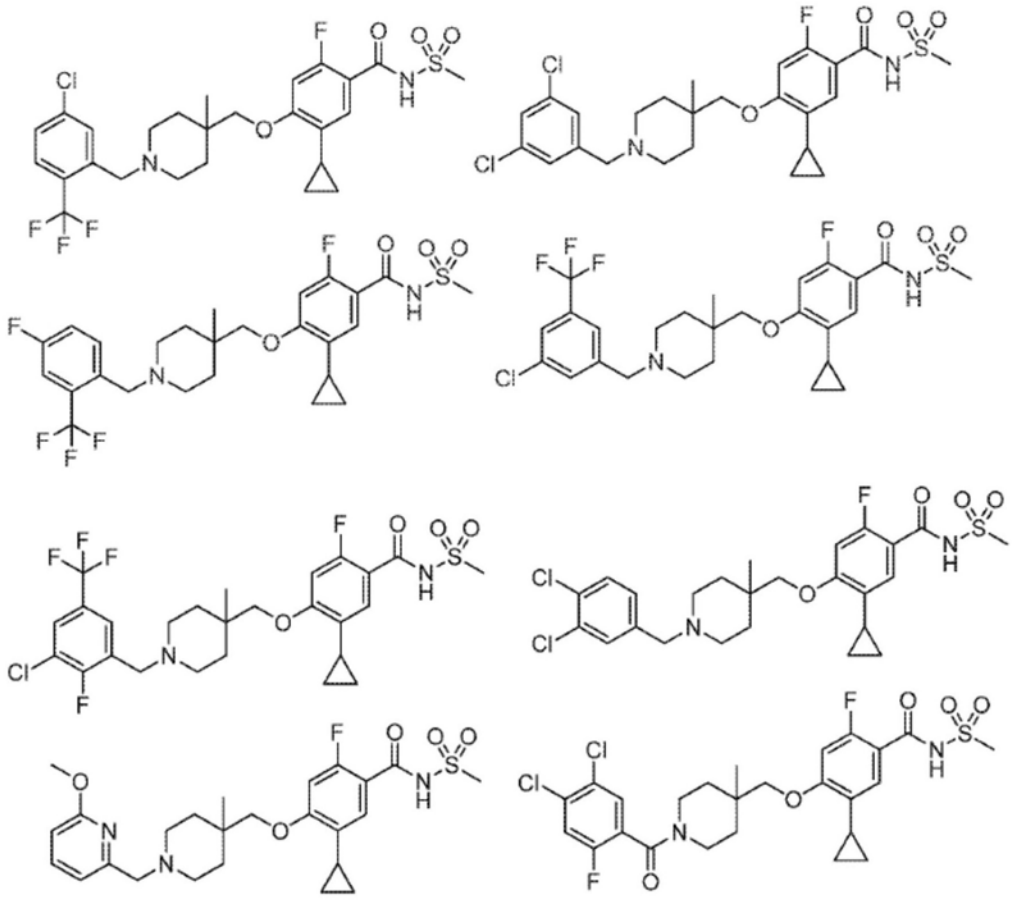


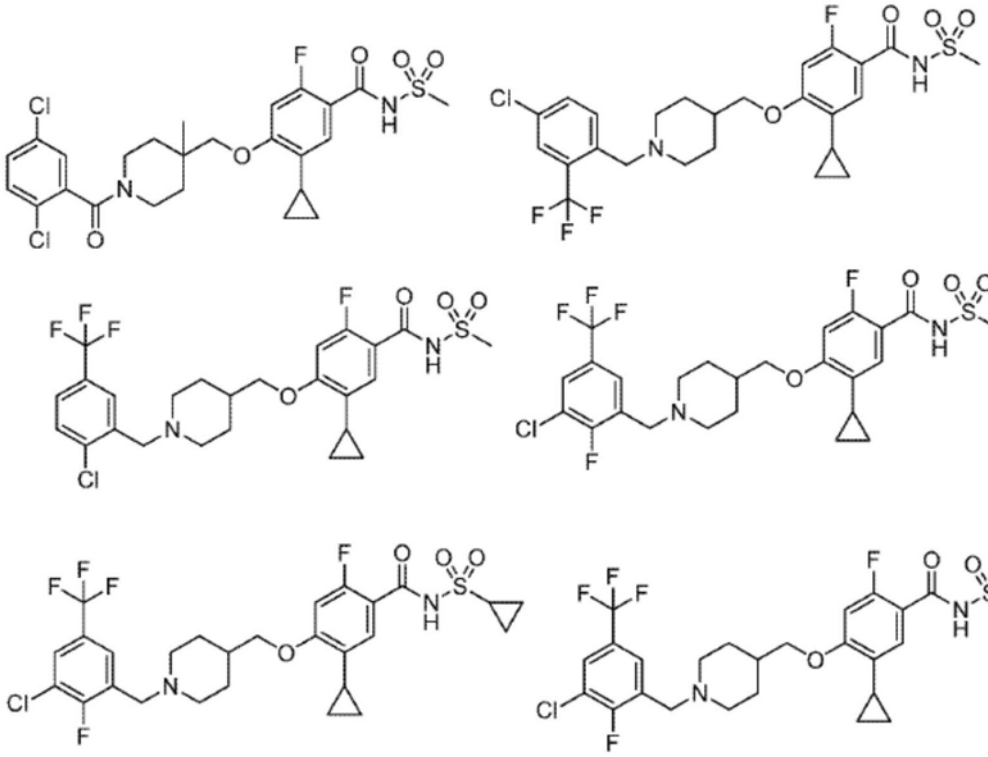
[0199]



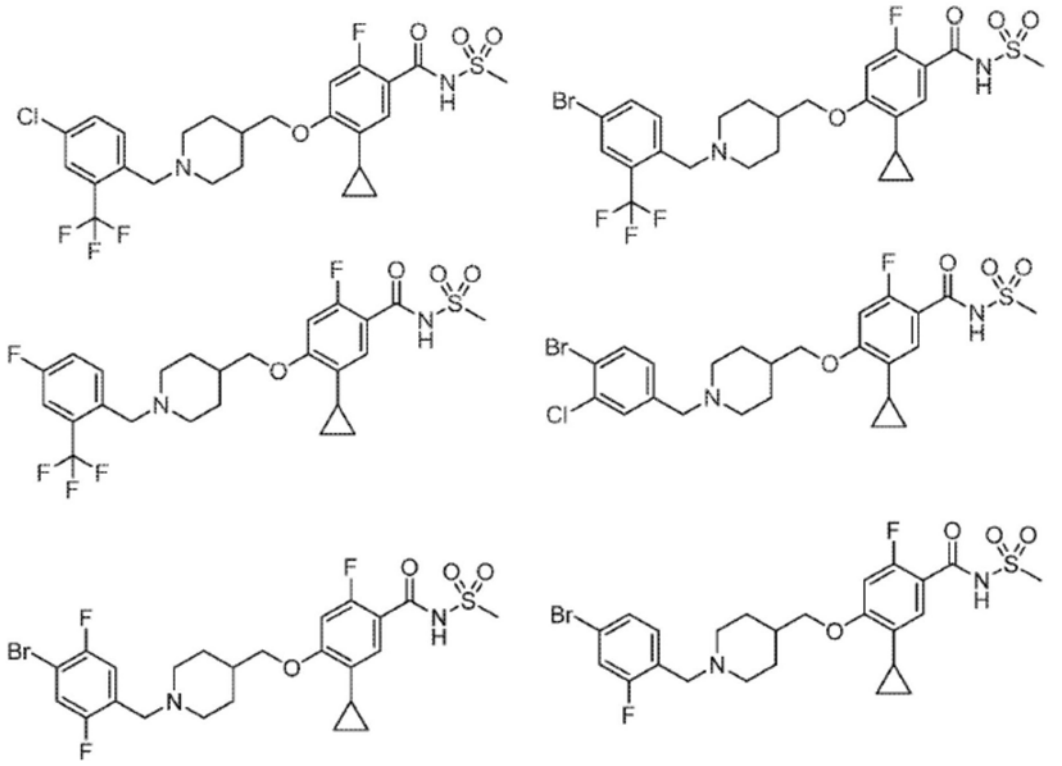


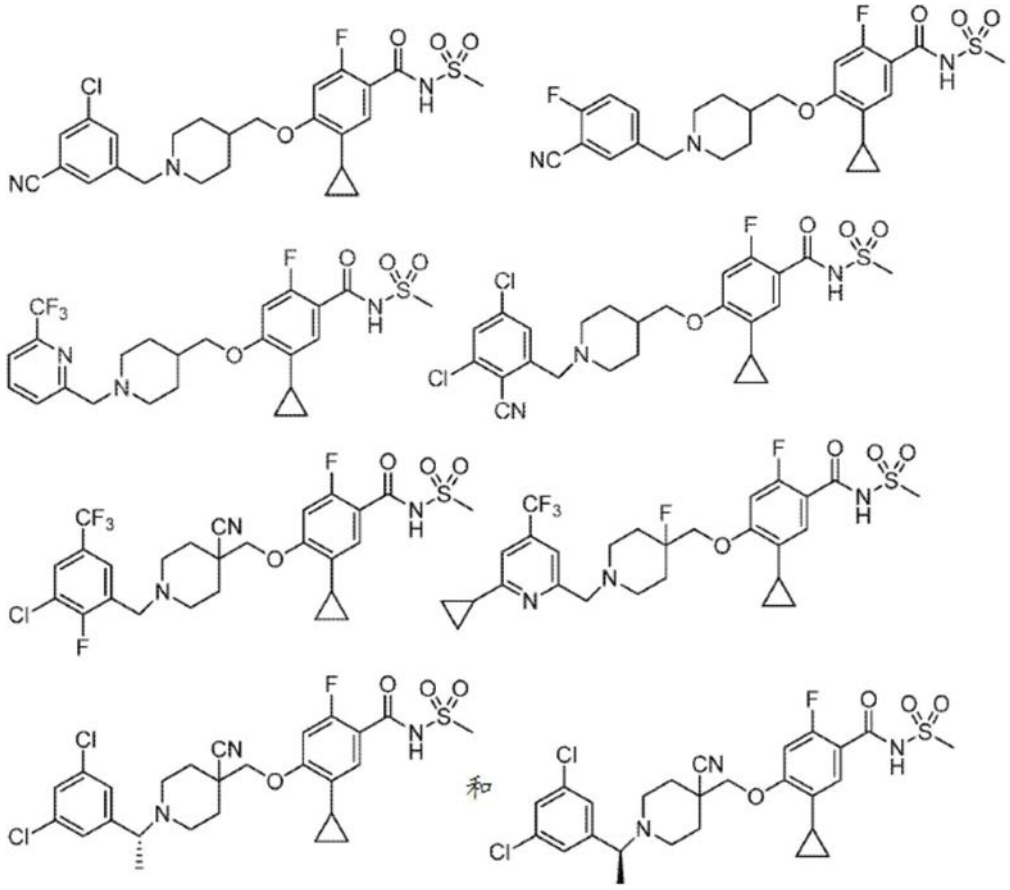
[0200]





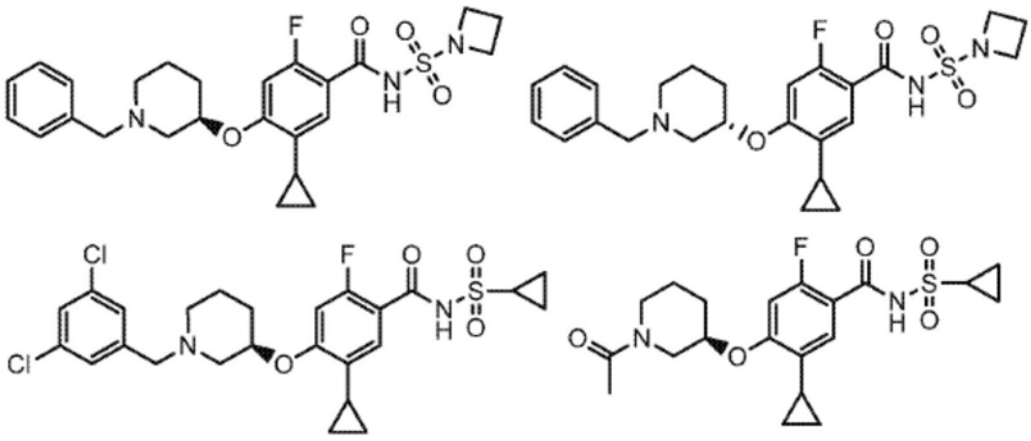
[0201]



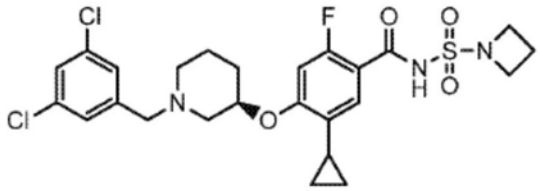
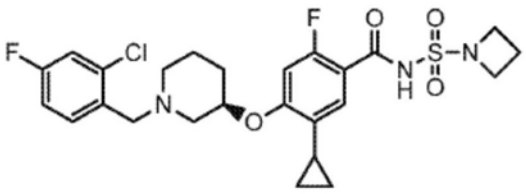
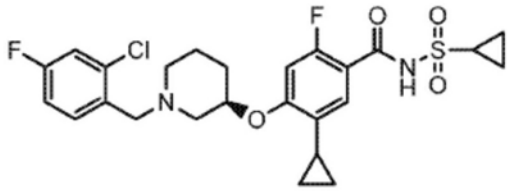
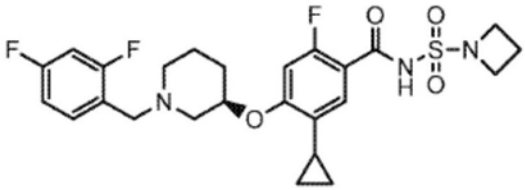
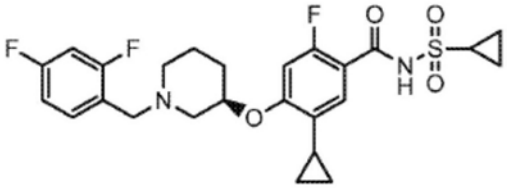
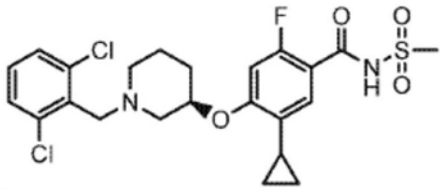
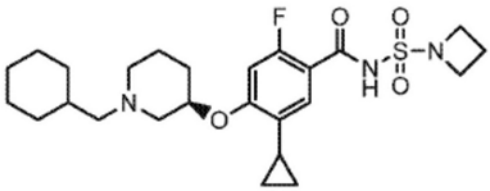
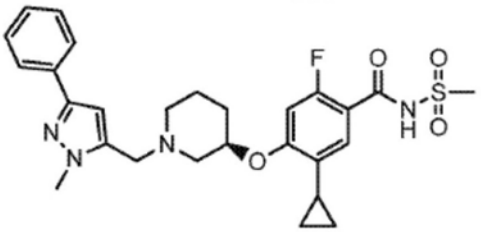
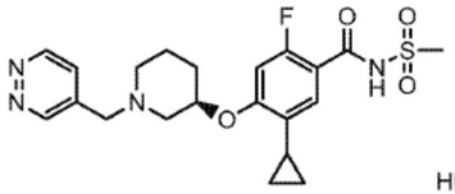
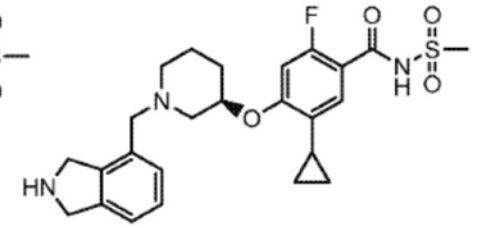
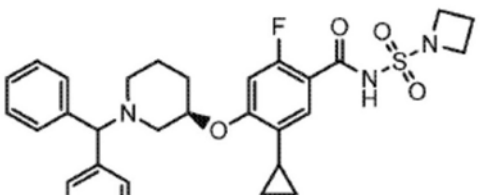
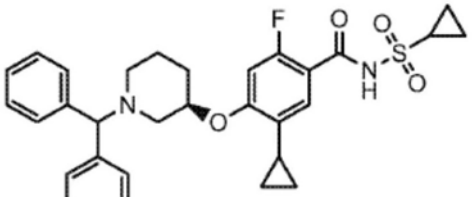
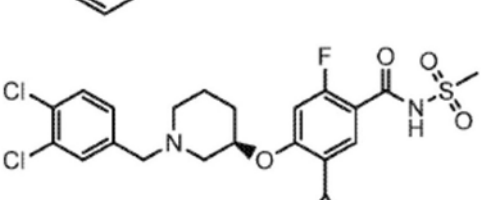
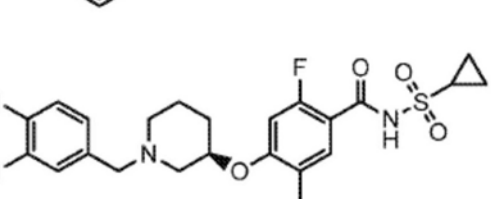
[0202] 

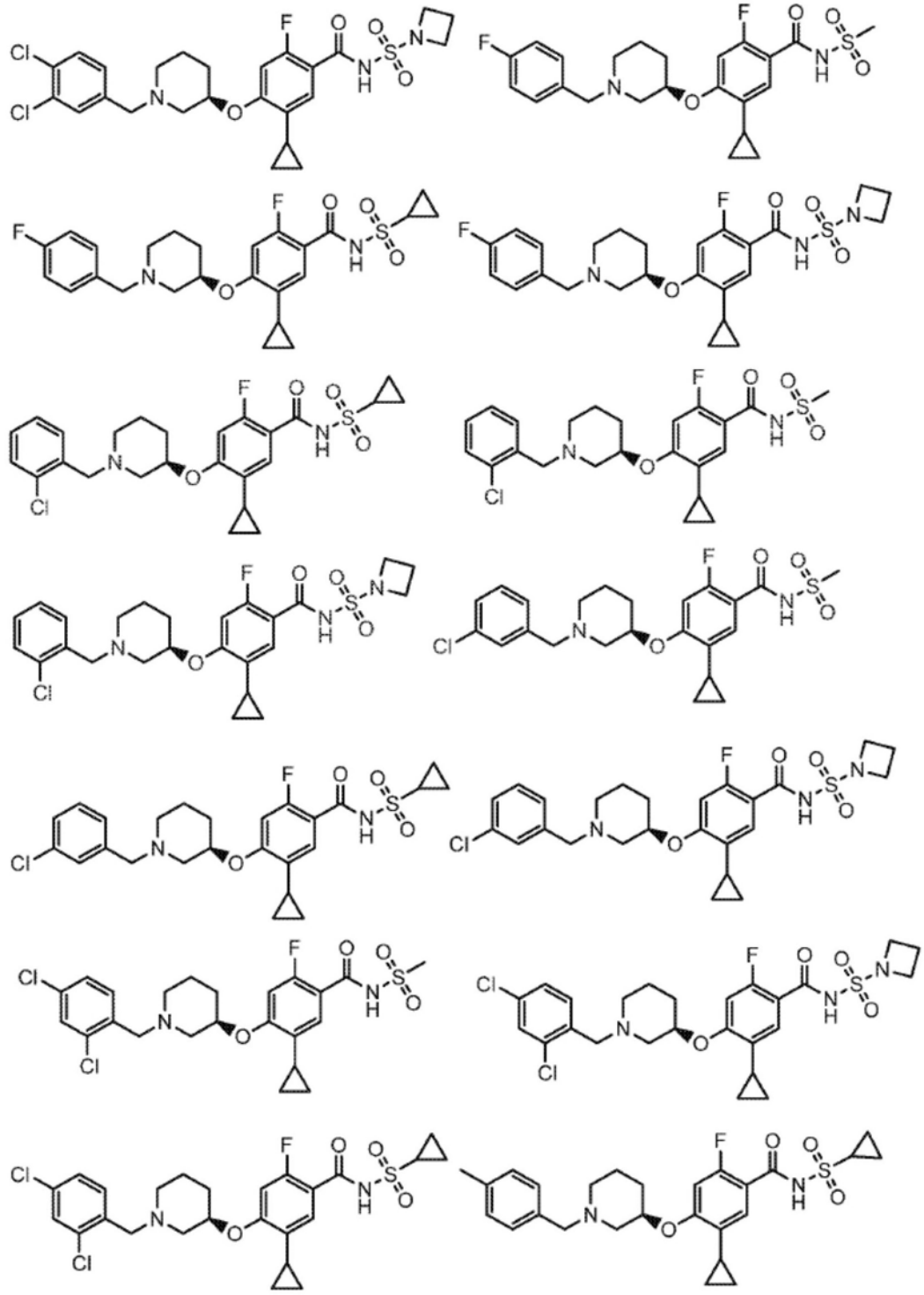
[0203] 及其盐。

[0204] E51E1的化合物，其选自：

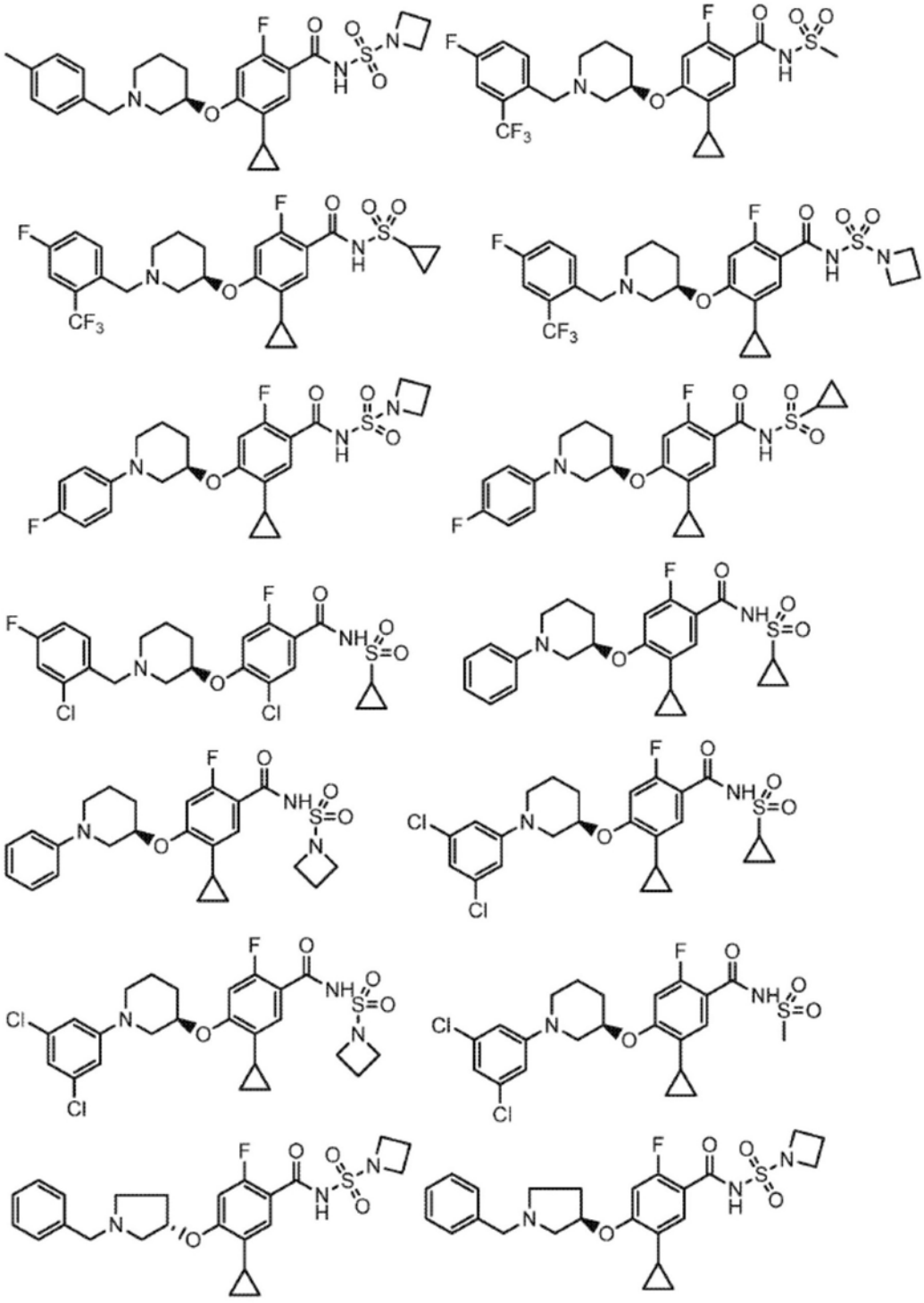
[0205] 

[0206]

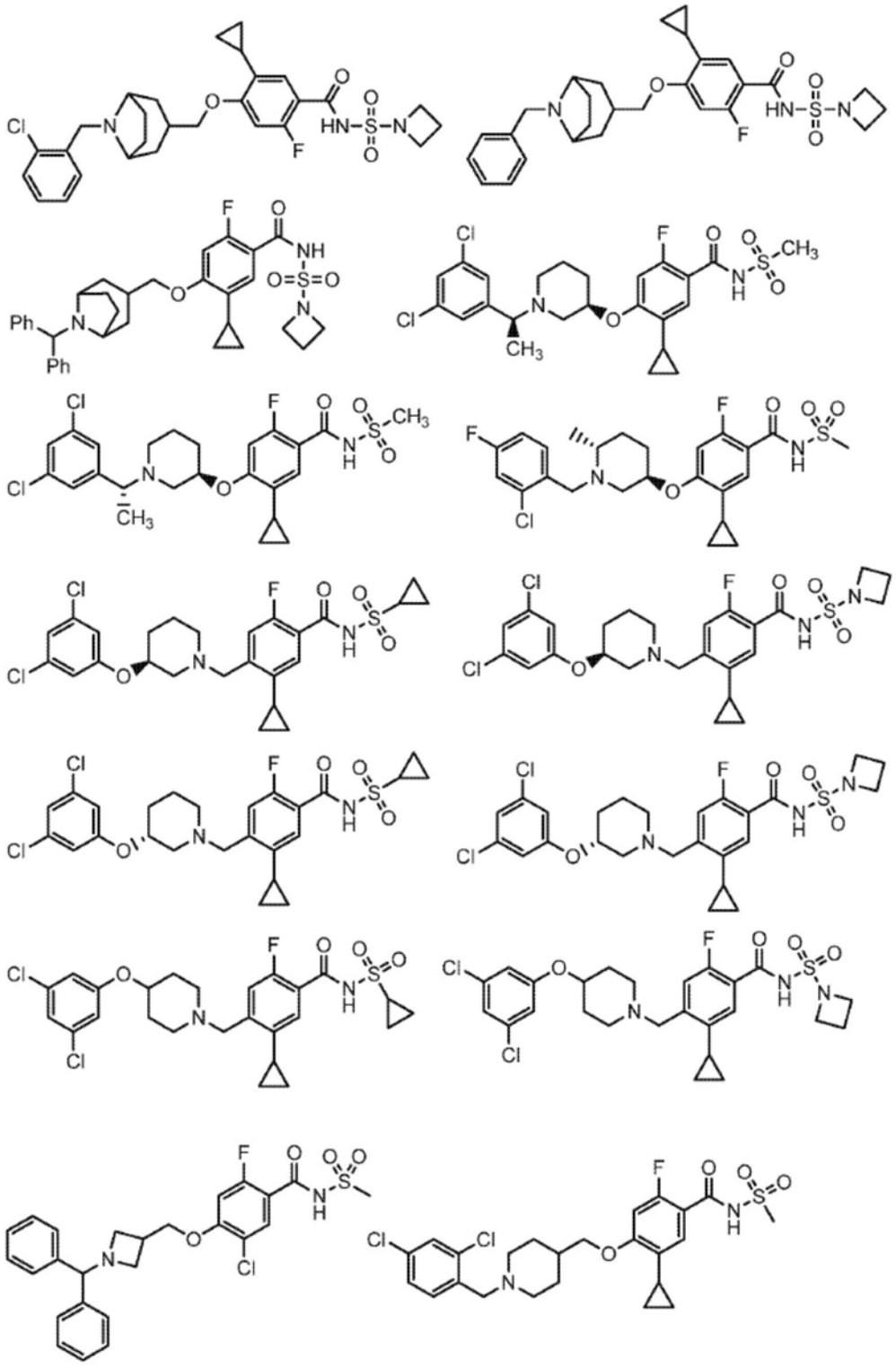















[0207] 

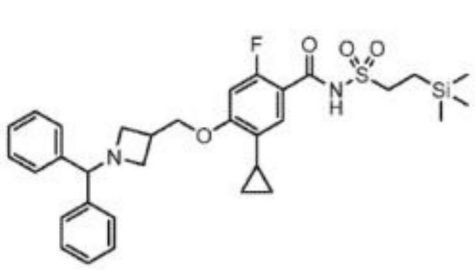
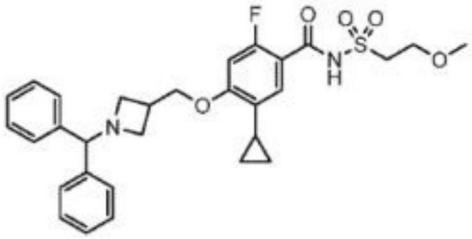
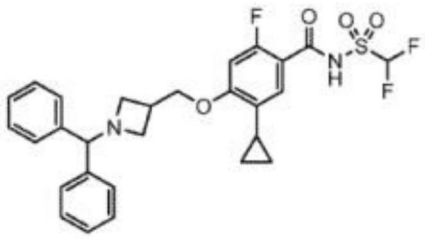
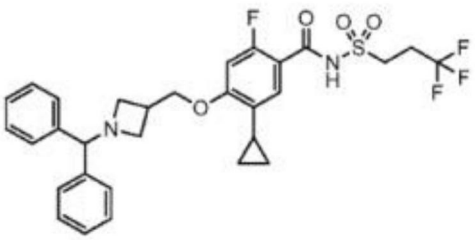
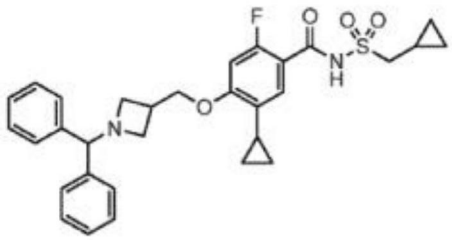
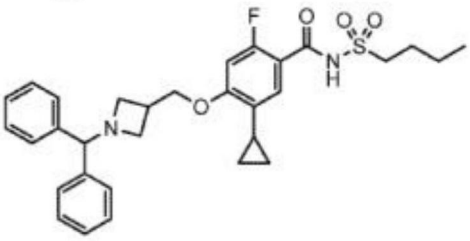
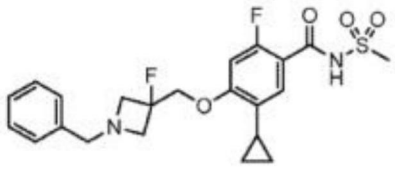
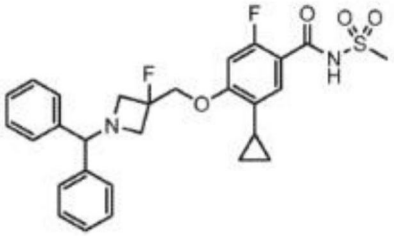
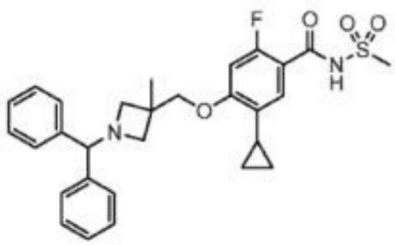
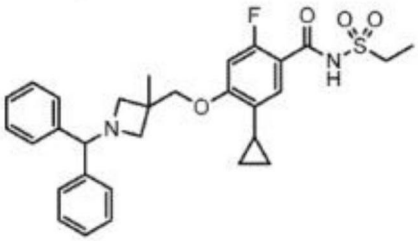
[0208]

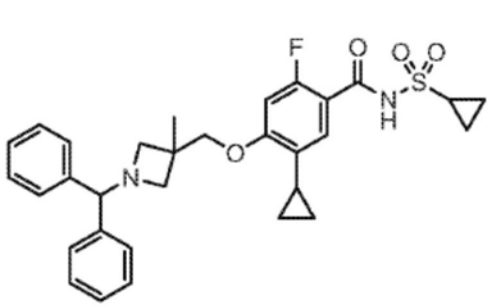
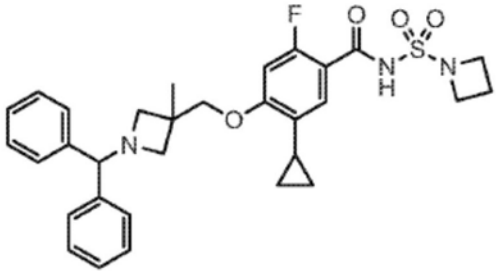
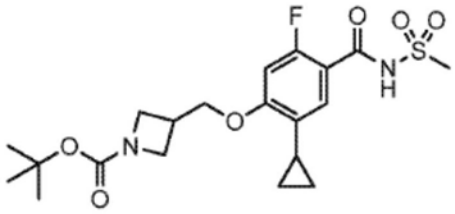
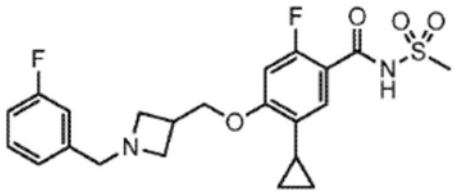
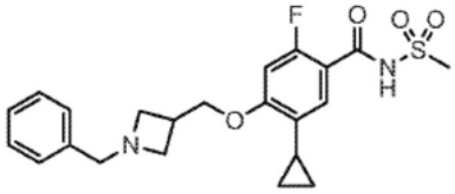
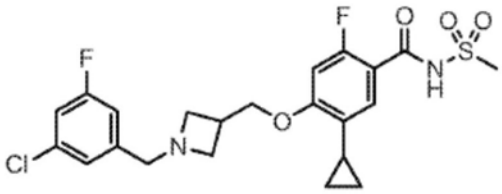


[0209]

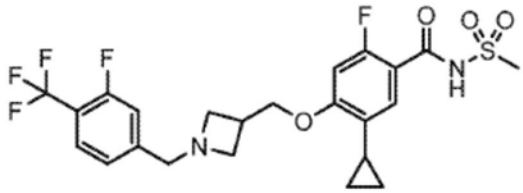
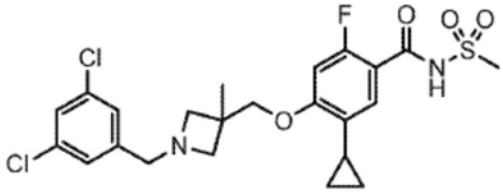
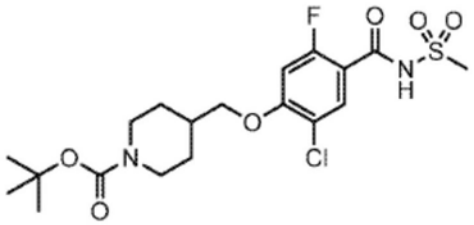
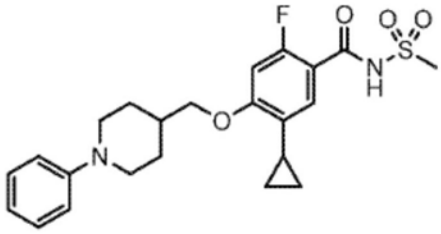
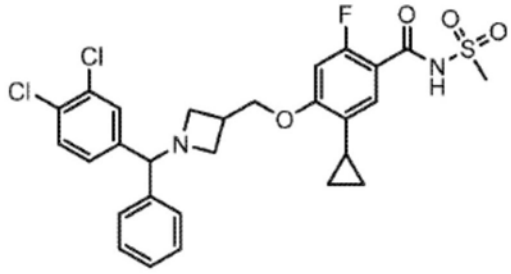
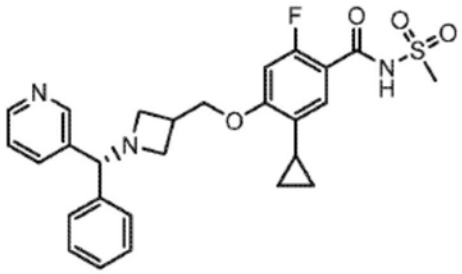


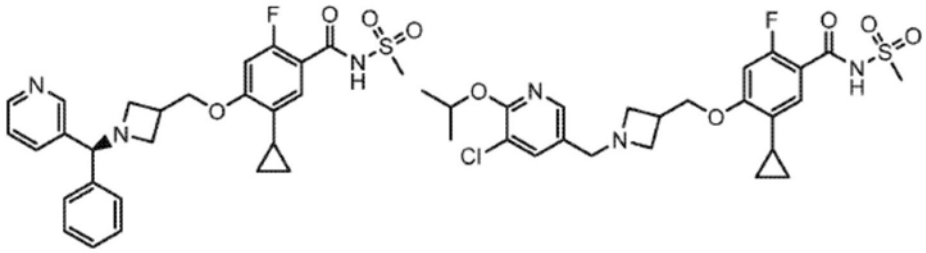
[0210]

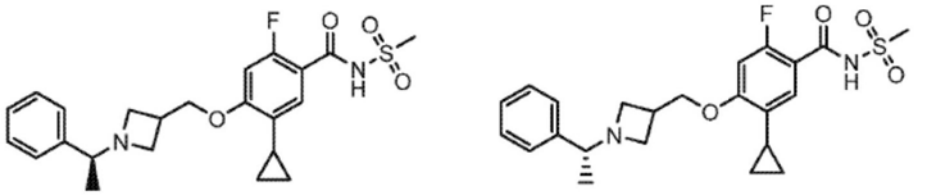











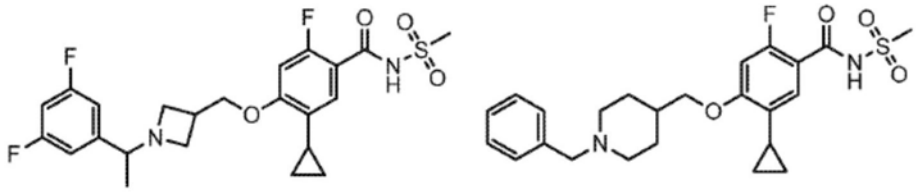







[0211]

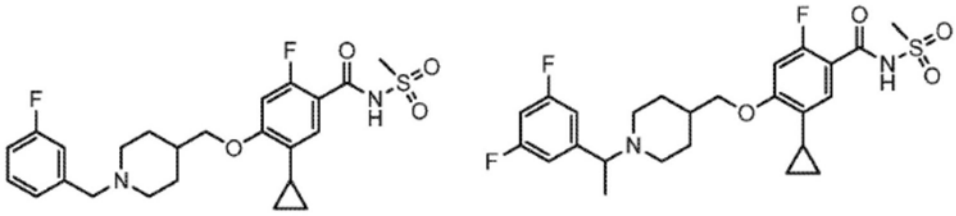







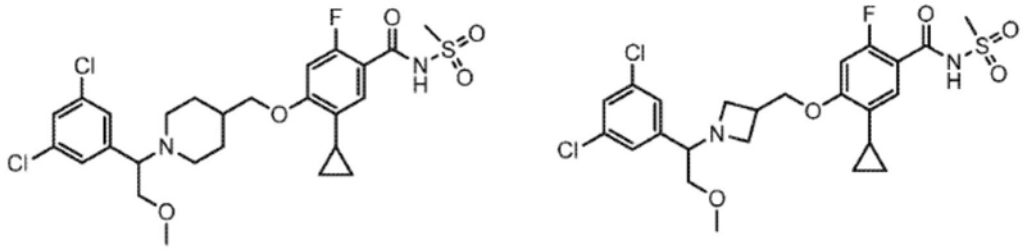


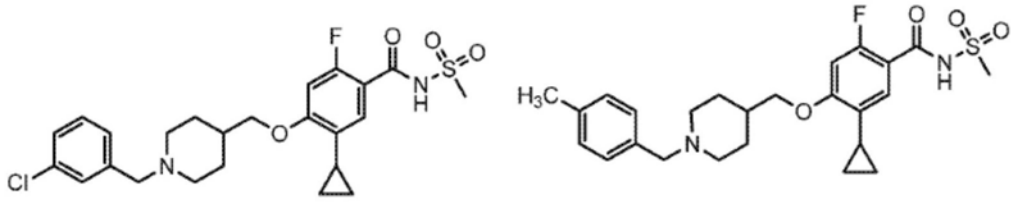




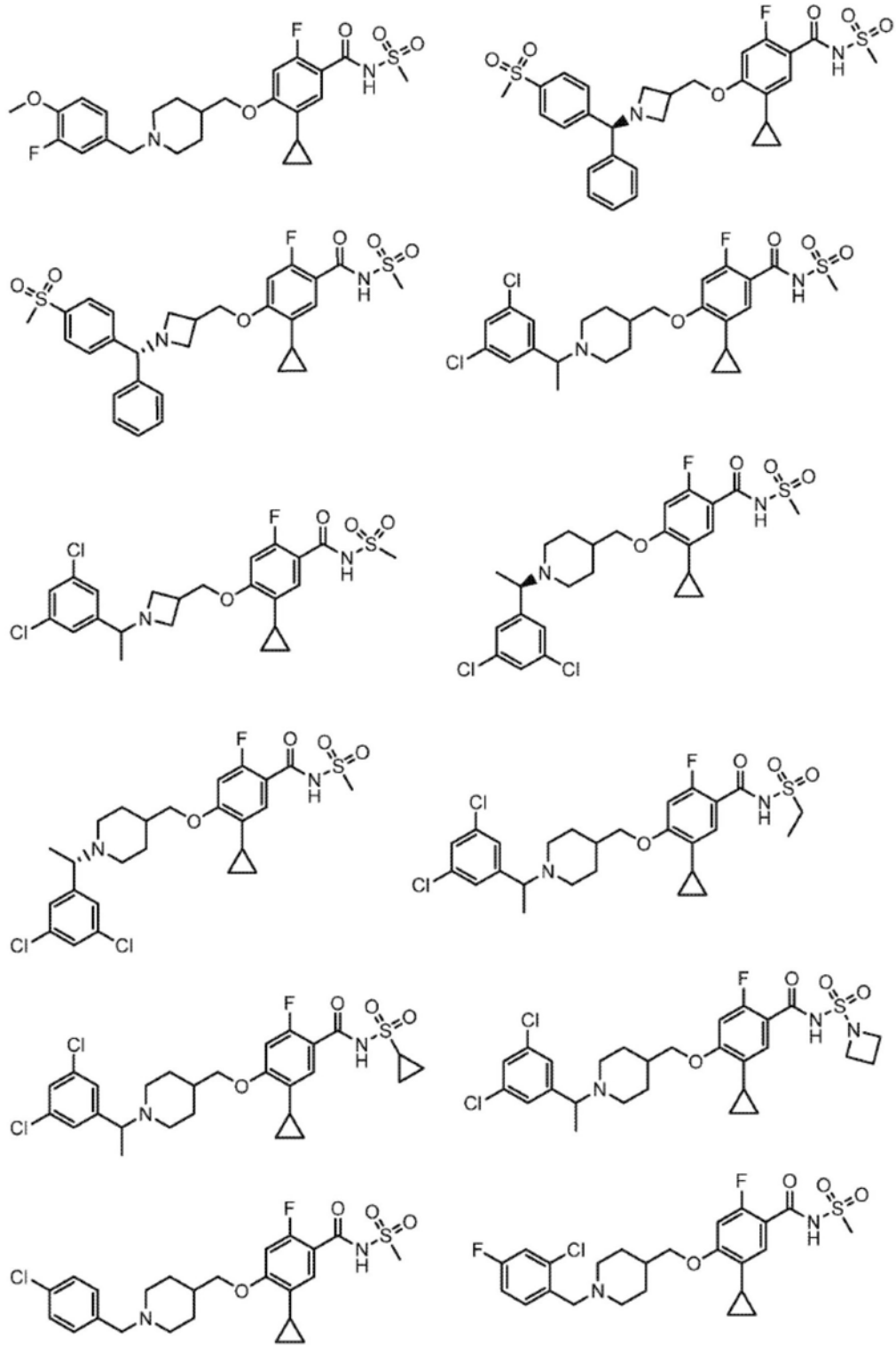
[0212]



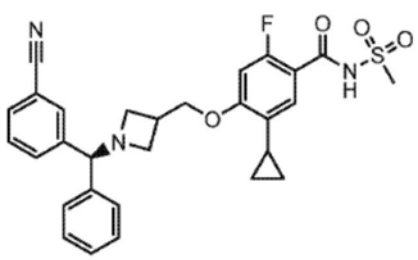


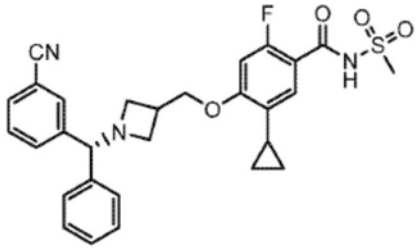


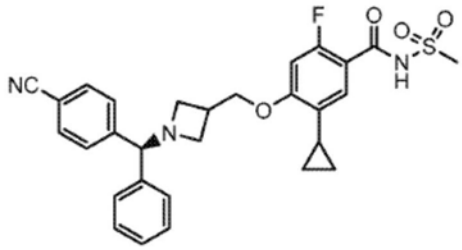
[0213]

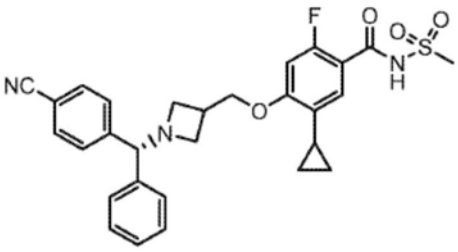


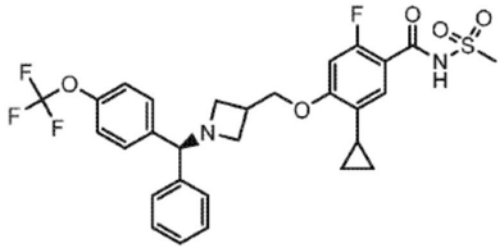
[0214]

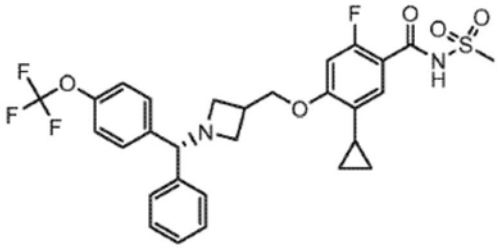


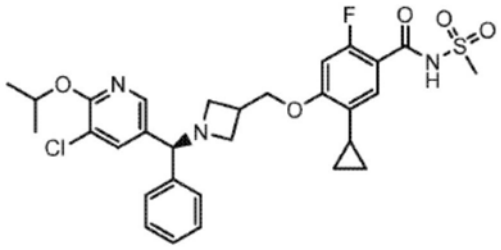


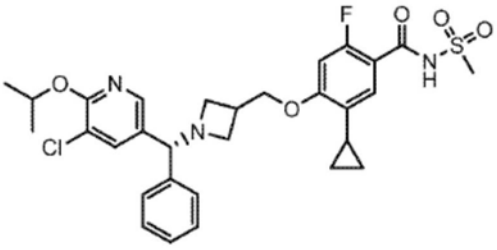


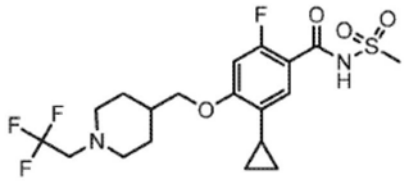


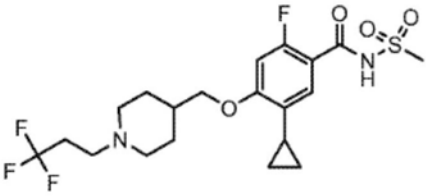




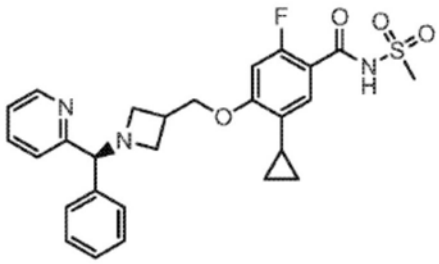
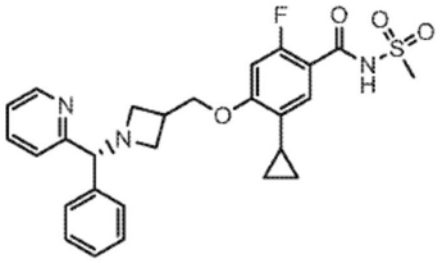
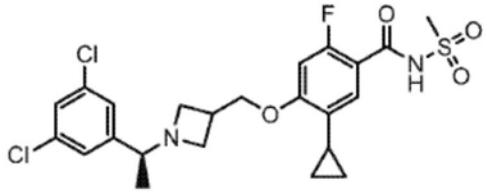
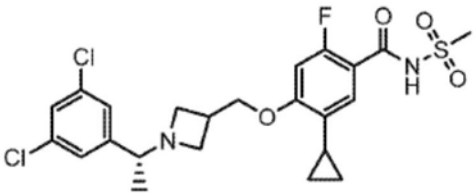
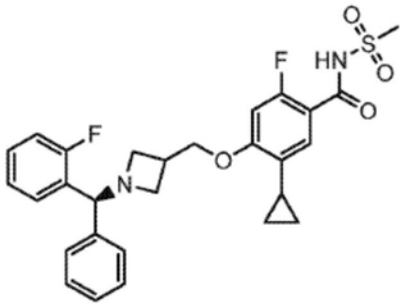
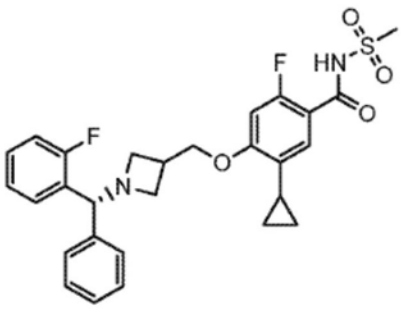
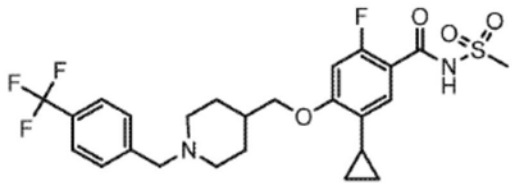
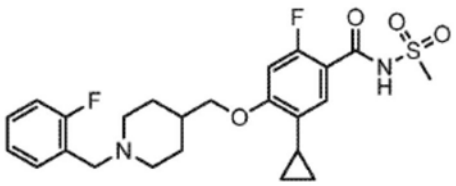
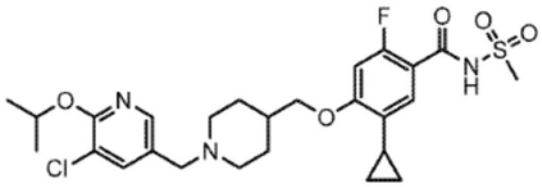
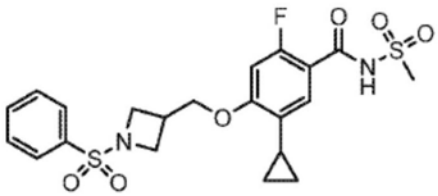
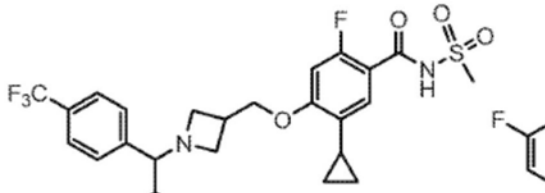
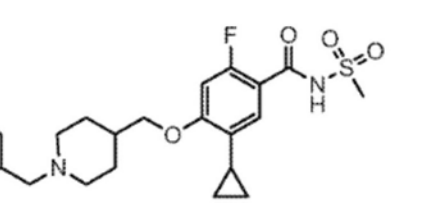
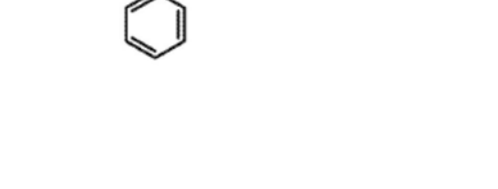




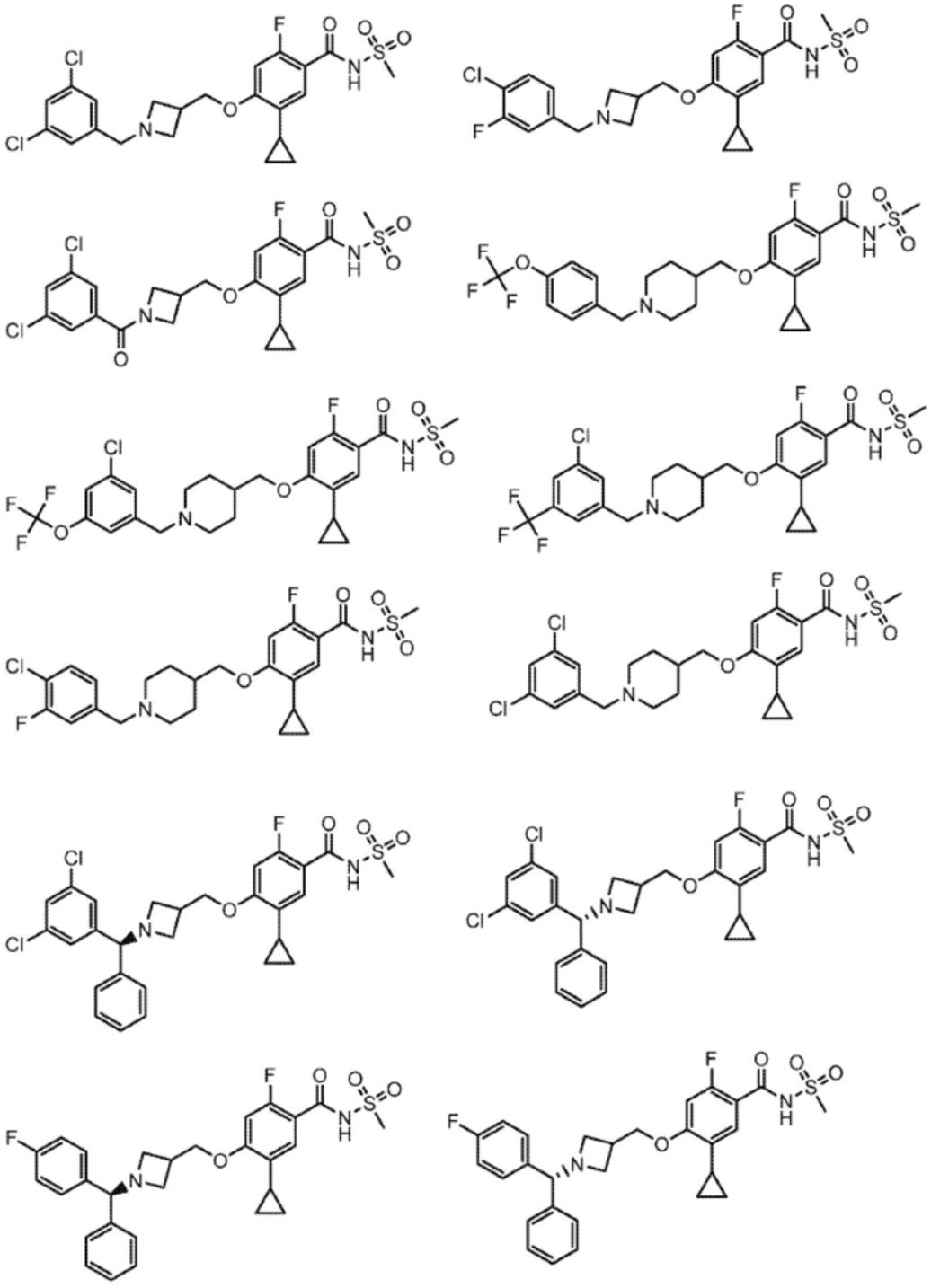


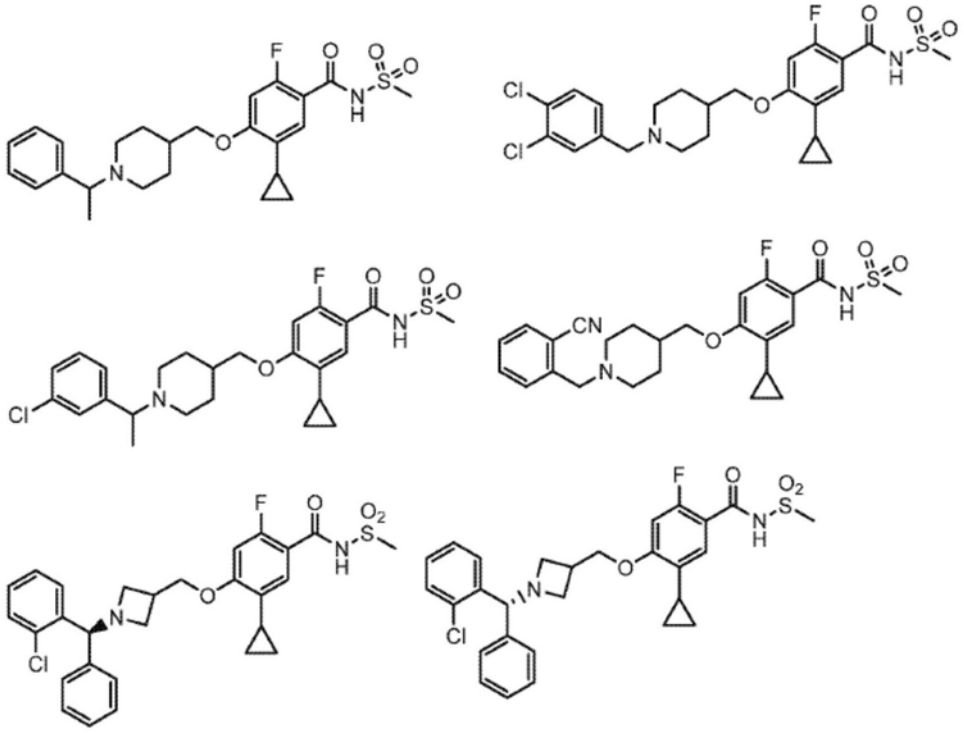


[0215]

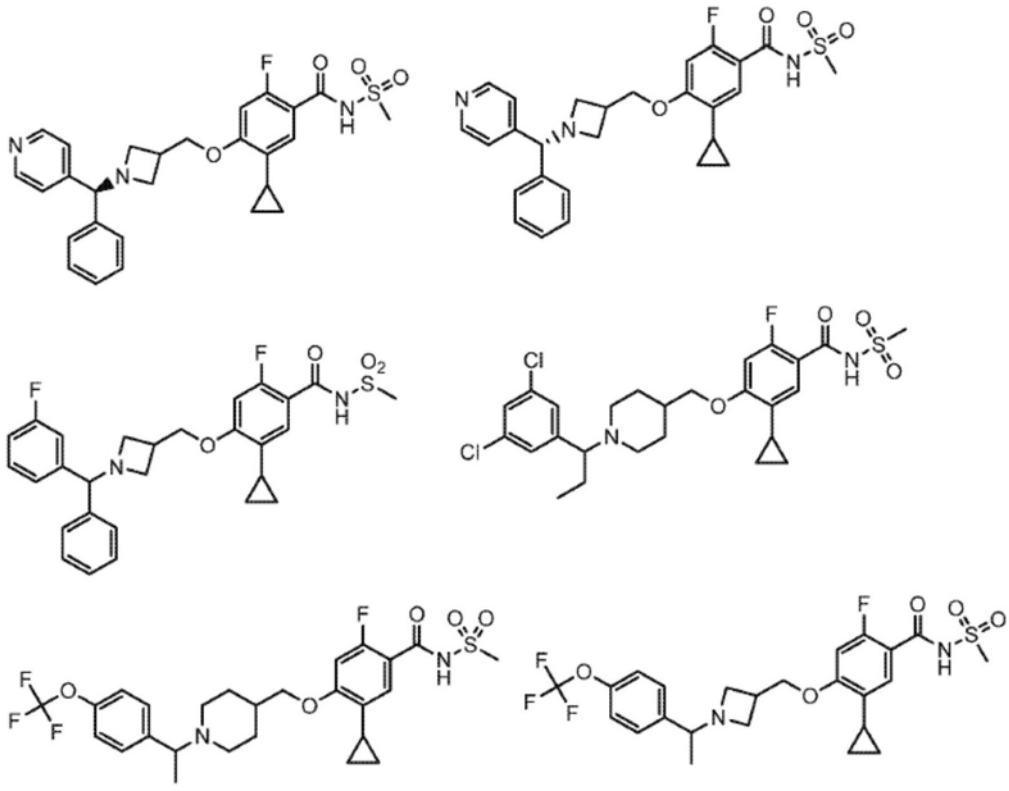














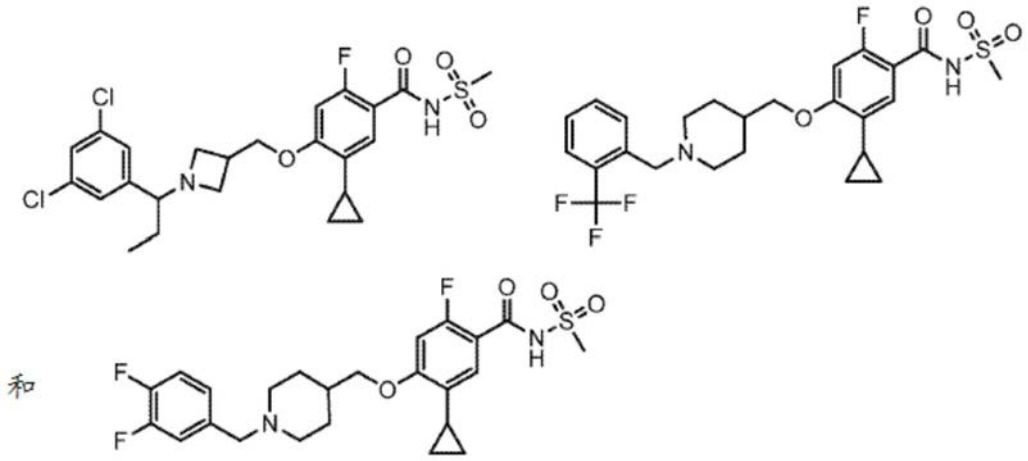
[0216]





[0217]



[0218] 

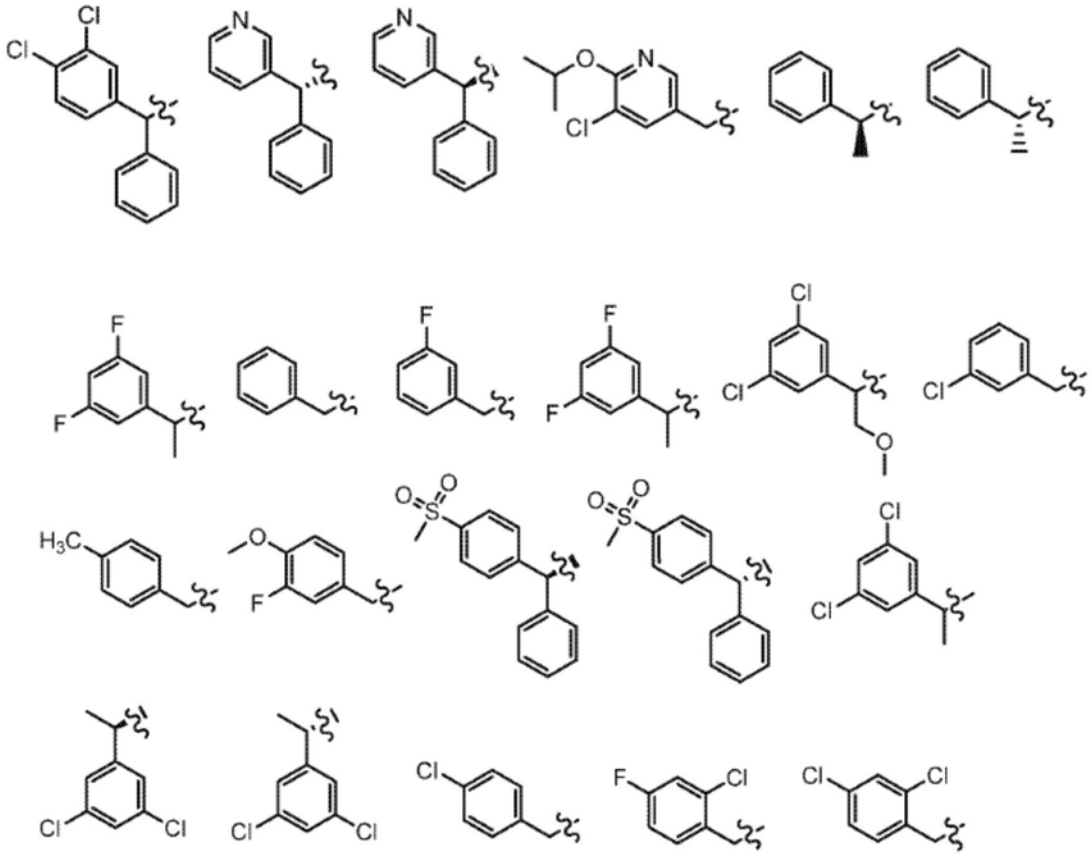
和

[0219] 及其盐。

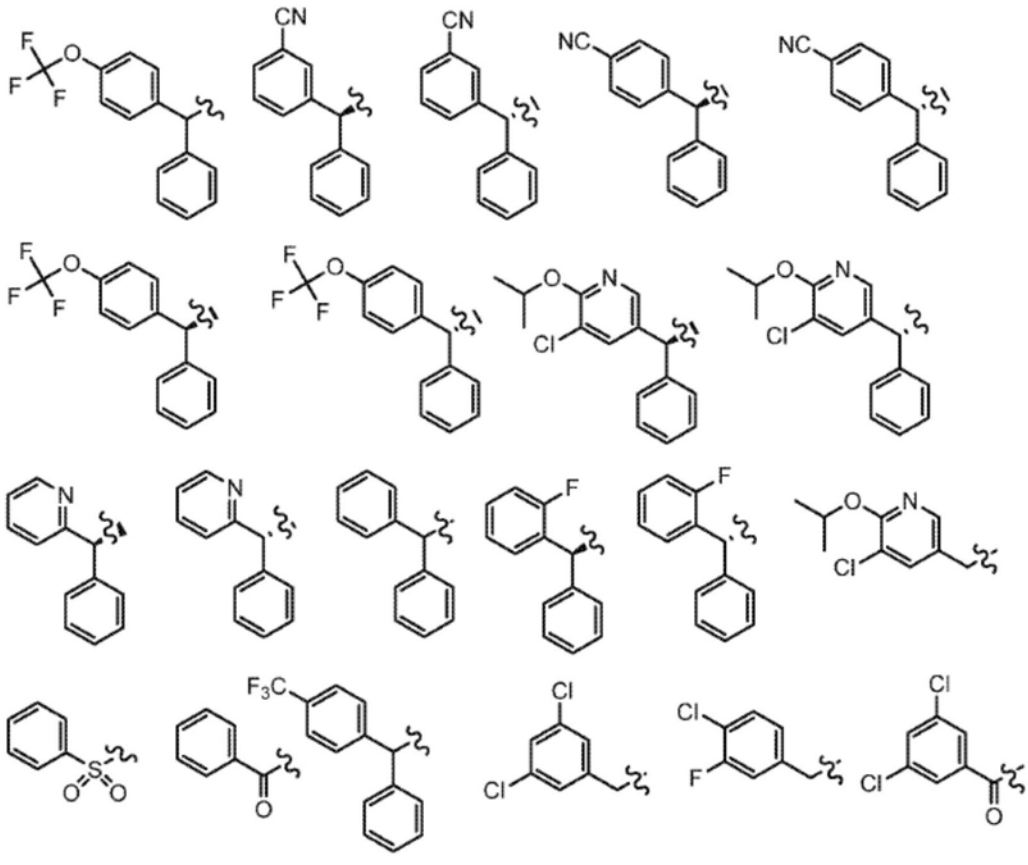
[0220] E52 E1的化合物，其选自由实施例162-593的化合物及其游离碱和盐组成的组。

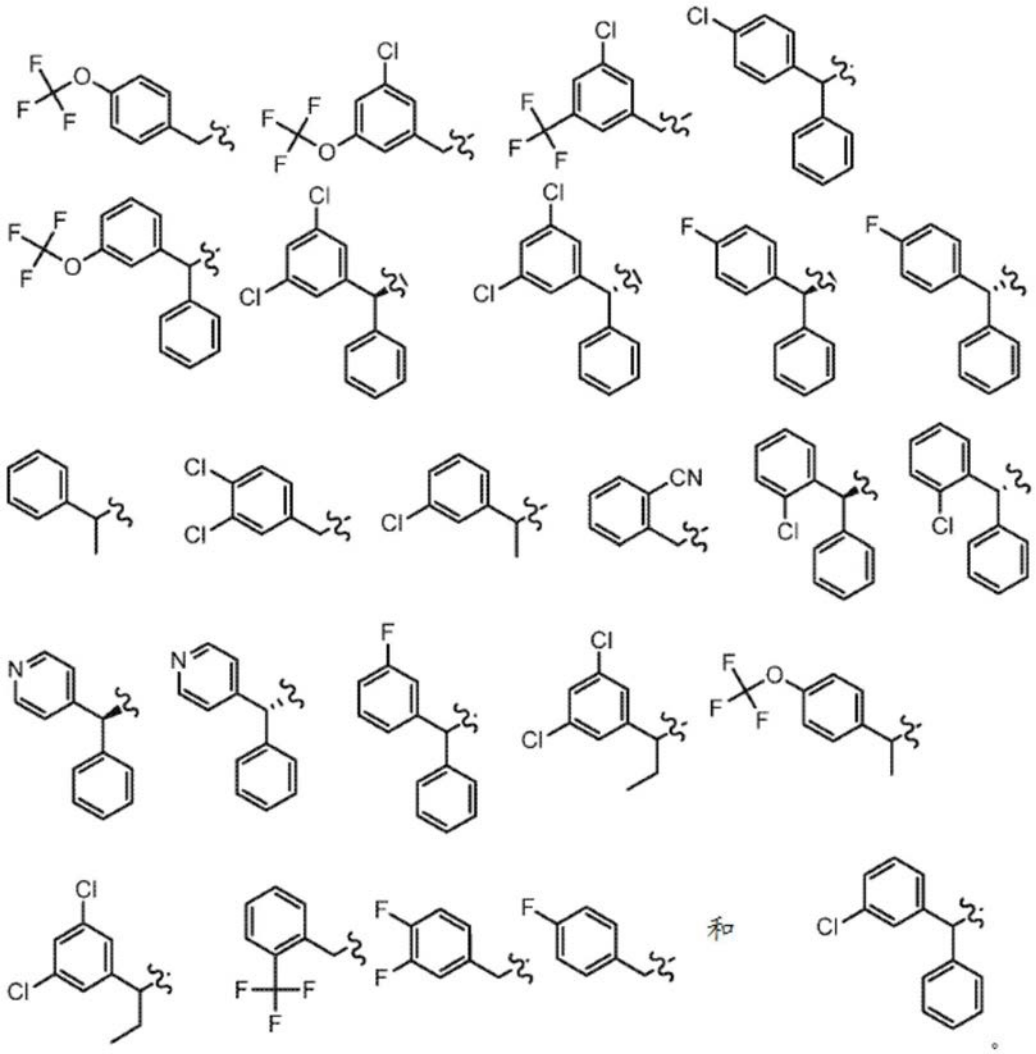
[0221] E53权利要求E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A选自由苄基、3,5-二氯苄基、N-乙酰基哌啶-3-基、2-氯-4-氟苄基、2,4-二氟苄基、2,6-二氯苄基、N-(环己基甲基)哌啶-3-基、1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基甲基、哒嗪-4-基甲基、异吲哚啉-4-基甲基、α-苯基苄基、3,4-二氯苄基、4-氟苄基、2-氯苄基、3-氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基苄基、2-(三氟甲基)-4-氟苄基、4-氟苯基、苯基、3,5-二氯苯基、苄基、α-甲基-3,5-二氯苄基、3,5-二氯苯氧基、叔丁氧基羰基、3-氟苄基、3-氯-5-氟苄基及4-(三氟甲基)-3-氟苄基组成的组。

[0222] E54 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A选自由以下组成的组：



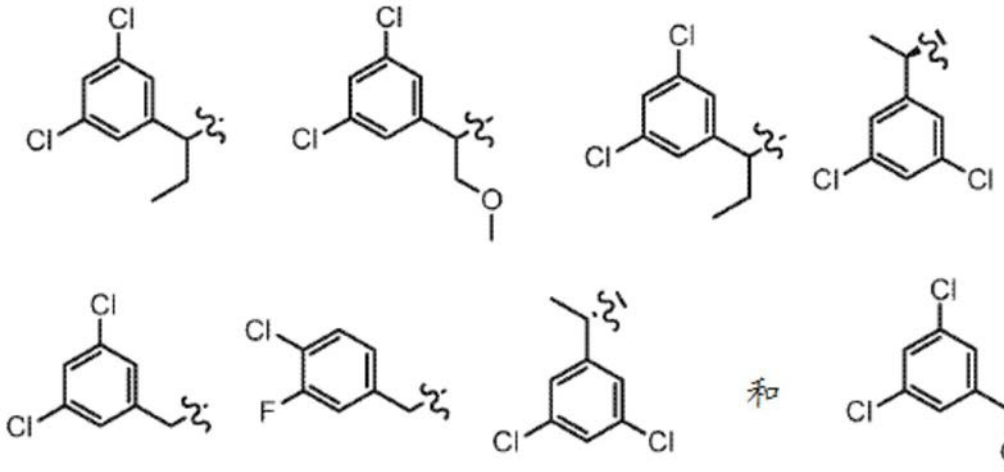
[0223]



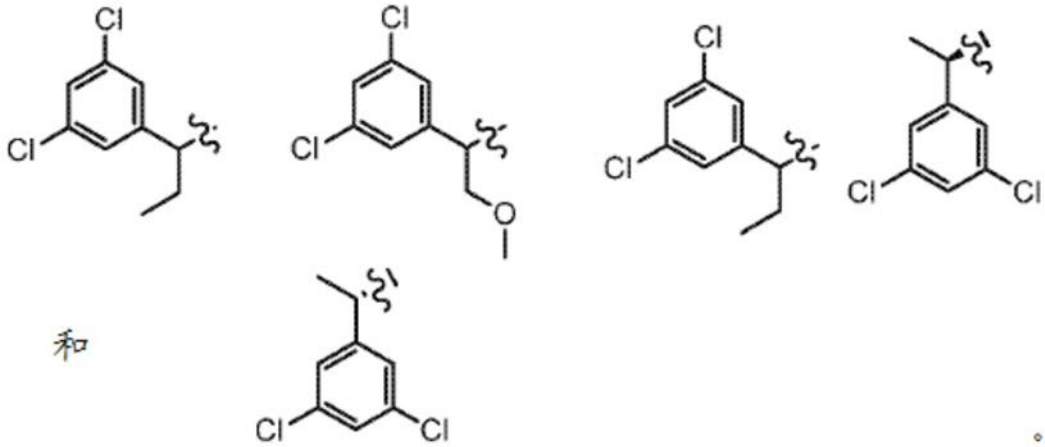
[0224] 

[0225] E55 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A为C_{6-10}芳基-(X^{RA})-，其中R^A的所述C_{6-10}芳基任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}二烷氨基、苯基、C_{1-4}烷酰基、C_{1-4}烷基-OC(=O)-、C_{1-4}烷基-S(O)$_2$-和C_{3-6}碳环的取代基取代；且X^{RA}为任选地经1至3个选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-4}亚烷基：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}杂烷基、氧代(=O)和任选地经1至5个选自F、Cl、Br、I、-NH_2、-OH、-CN、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}(卤代)烷氧基、C_{1-4}烷氨基和C_{1-4}二烷氨基的取代基取代的苯基。

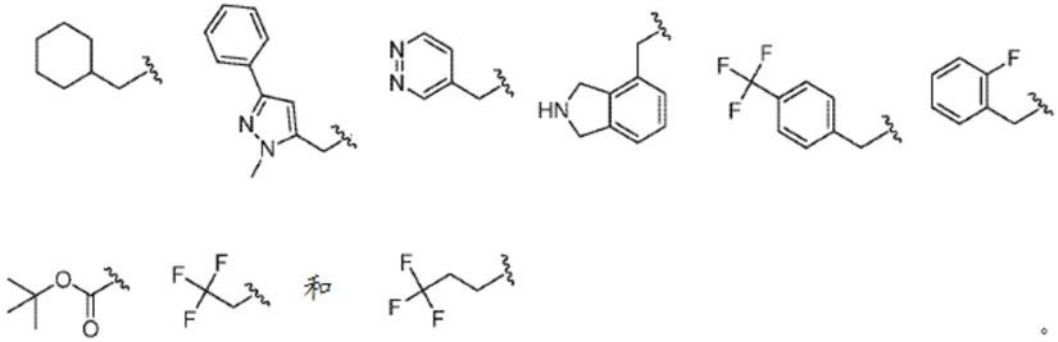
[0226] E56 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A为

[0227] 

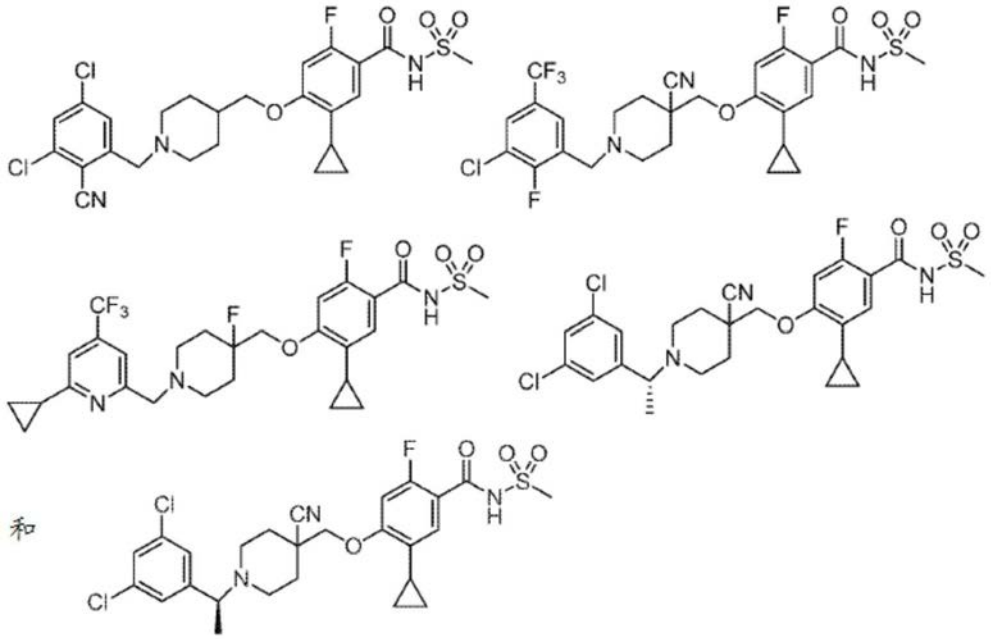
[0228] E57 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25或E26的化合物，其中R^A为

[0229] 

[0230] E58 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E37、E38、E39、E40、E41、E42、E43、E44、E45、E46或E47的化合物，其中R^A为

[0231] 

[0232] E59 E1的化合物，其选自：

[0233] 

和

[0234] 及其盐。

[0235] 另一方面，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及药学上可接受的赋形剂。

[0236] 另一方面，本发明提供一种治疗哺乳动物疾病或病况的方法，所述疾病或病况选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸道疾病及精神疾病及其组合组成的组，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一方面，所述疾病或病况选自由神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周调节的疼痛、中枢调节的疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、外周神经损伤或其组合组成的组。在本发明的另一方面，所述疾病或病况选自由与HIV相关的疼痛、HIV治疗引发的神经病、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热过敏性、肉状瘤病、肠道易激综合症、克罗恩氏疾病、与多发性硬化症(MS)相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病、外周神经病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合症、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、家族性红斑性肢痛病、原发性红斑性肢痛病、家族性直肠痛、癌症、癫痫、部分和全身强直发作、不宁腿综合症、心律失常、纤维肌痛、在由中风或神经创伤引起的缺血性病况下的神经保护作用、快速性心律失常、心房颤动和心室颤动组成的组。

[0237] 另一方面，本发明提供一种通过哺乳动物体内的电压依赖性钠通道抑制离子通量来治疗哺乳动物疼痛的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0238] 另一方面，本发明提供一种通过哺乳动物细胞中的电压依赖性钠通道来减小离子通量的方法，其中所述方法包括使细胞与式I化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0239] 另一方面，本发明提供一种治疗哺乳动物瘙痒的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0240] 另一方面，本发明提供一种治疗哺乳动物癌症的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0241] 另一方面，本发明提供一种治疗、但非预防哺乳动物疼痛的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一方面，疼痛选自由神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周调节的疼痛、中枢调节的疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、外周神经损伤或其组合组成的组。在本发明的另一方面，疼痛与选自由以下组成的组的疾病或病况相关：HIV、HIV治疗引发的神经病、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热过敏性、肉状瘤病、肠道易激综合症、克罗恩氏疾病、与多发性硬化症(MS)相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病、外周神经病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合症、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、家族性红斑性肢痛病、原发性红斑性肢痛病、家族性直肠痛、癌症、癫痫、部分和全身强直发作、不宁腿综合症、心律失常、纤维肌痛、在由中风或神经创伤引起的缺血性病况下的神经保护作用、快速性心律失常、心房颤动和心室颤动。

[0242] 另一方面，本发明提供一种治疗、但非预防哺乳动物急性疼痛或慢性疼痛的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0243] 另一方面，本发明提供一种治疗、但非预防哺乳动物神经性疼痛或炎性疼痛的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0244] 另一方面，本发明提供一种用于治疗或预防动物的疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸道疾病或精神疾病或其组合的方法，所述方法包括施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0245] 另一方面，本发明提供一种式I化合物或其药学上可接受的盐，其用作用于治疗选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸道疾病及精神疾病或其组合的疾病和病症的药物组成的组。

[0246] 另一方面，本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用以制造用于治疗选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸道疾病及精神疾病或其组合的疾病和病症的药物组成的组。

[0247] 另一方面，本发明提供如本文所述的本发明。

[0248] 发明详述

[0249] 定义

[0250] 除非另外说明，否则如本文所用，术语“烷基”本身或作为另一取代基的部分意为具有指定数量碳原子的直链或分支链烃基(即，C_{1-8}意为一至八个碳)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语”烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地，术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不饱和烷基。所述不饱和烷基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊

烯基、2-(丁二烯基)，2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基及更高级同系物和异构体。

[0251] 除非另外说明，否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合意为由规定数量的碳原子和一至三个选自O、N、Si和S的杂原子组成的稳定直链或分支链烃基，且其中氮和硫原子可任选地经氧化且氮杂原子可任选地经季铵化。杂原子O、N和S可位于杂烷基的任何内部位置处。杂原子Si可位于杂烷基的任何位置处，包括烷基与分子剩余部分连接的位置。“杂烷基”可含有多达三个不饱和单元，而且也包括单卤化和多卤化变体或其组合。实例包括-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-O-CF_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3、-CH=CH-O-CH_3、-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-OCH_3及-CH=CH=N(CH_3)-CH_3。最多可有两个杂原子是连续的，诸如-CH_2-NH-OCH_3和-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。

[0252] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的部分意为衍生自烷烃(包括分支链烷烃)的二价基团，例示为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-和-CH(CH_2)CH_2CH_2-。烷基(或亚烷基)通常具有1至24个碳原子，其中具有10个或10个以下碳原子的那些基团在本发明中是优选的。“亚烯基”和“亚炔基”分别是指具有双键或三键的不饱和形式的“亚烷基”。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”还意味着包括单卤化和多卤化变体。

[0253] 术语“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的部分意为衍生自杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和二价基团，例示为-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-和-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-、-O-CH_2-CH=CH-、-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-和-S-CH_2-C≡C-。对于杂亚烷基而言，杂原子也可以占据任一个或两个链末端(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)。术语“杂亚烷基”还意味着包括单卤化和多卤化变体。

[0254] 术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”以其常规含义使用，且是指通过氧原子(“氧基”)、氨基或硫基与分子的剩余部分连接的那些烷基，且进一步包括其单卤化和多卤化变体。另外，对于二烷氨基而言，烷基部分可相同或不同。

[0255] 除非另外说明，否则术语“卤基”或“卤素”本身或作为另一取代基的部分意为氟、氯、溴或碘原子。术语“(卤基)烷基”意为包括“烷基”和“卤代烷基”取代基。另外，术语“卤代烷基”意为包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“C_{1-4}卤代烷基”意为包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、二氟甲基等。

[0256] 如本文所用的术语“芳基”是指单一全碳芳环或其中至少一个环是芳族的多个缩合全碳环系统。例如，在某些实施方案中，芳基具有6至20个碳原子、6至14个碳原子或6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至20个碳原子的缩合多环系统(例如，环系统包含2、3或4个环)，其中至少一个环是芳族的且其中其它环可以是芳族或非芳族的(即，碳环)。所述缩合多环系统任选地在缩合多环系统的任意碳环位置上经一个或多个(例如，1、2或3)氧代基团取代。在价数要求允许时，缩合多环系统的各环可通过稠合键、螺键和桥接键彼此连接。应了解，如上文定义，缩合多环系统的连接点可位于环系统的任意位置，包括环的芳族或碳环部分。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基等。

[0257] 术语“碳环”或“碳环基”是指具有3至7个碳原子的单一饱和(即，环烷基)或单一部分不饱和(例如，环烯基、环二烯基等)全碳环(即，(C_3-C_7)碳环)。术语“碳环”或“碳环基”也包括多个缩合的饱和和部分不饱和全碳环系统(例如，包含2、3或4个碳环的环系统)。因此，

碳环包括多环碳环，诸如双环碳环(例如，具有约6至12个碳原子的双环碳环，诸如双环[3.1.0]己烷和双环[2.1.1]己烷)及多环碳环(例如，具有多达约20个碳原子的三环和四环碳环)。在价数要求允许时，缩合多环系统的各环可通过稠合键、螺键和桥接键彼此连接。例如，多环碳环可通过单一碳原子彼此连接而形成螺连接(例如，螺戊烷、螺[4,5]癸烷等)，通过两个相邻碳原子彼此连接而形成稠合连接(例如，碳环，诸如十氢萘、降桉烷、降蒈烷)或通过两个非相邻碳原子连接而形成桥式连接(例如，降冰片烷、双环[2.2.2]辛烷等)。“碳环”或”碳环基”也可以任选地经一个或多个(例如，1、2或3个)氧代基团取代。在一个实施方案中，术语碳环包括C_{3-12}碳环。在一个实施方案中，术语碳环包括C_{3-8}碳环。在一个实施方案中，术语碳环包括C_{3-6}碳环。在一个实施方案中，术语碳环包括C_{3-5}碳环。碳环的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、双环[2.2.1]庚烷、蒎烷、金刚烷、降冰片烯、螺环状C_{5-12}烷烃和1-环己-3-烯基。

[0258] 如本文所用的术语“杂芳基”是指环中具有至少一个非碳原子的单一芳族环，其中所述原子选自氧、氮和硫；“杂芳基”也包括具有至少一个所述芳族环的缩合多环系统，所述缩合多环系统在下文中进一步描述。因此，“杂芳基”包括约1至6个碳原子和约1-4个选自氧、氮和硫的杂原子的单一芳族环。硫和氮原子也可以氧化形式存在，前提是环为芳族的即可。例示性的杂芳基环系统包括但不限于吡啶基、嘧啶基、恶唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括缩合多环系统(例如，包含2、3或4个环的环系统)，其中杂芳基如上文所定义与一个或多个选自杂芳基(例如形成萘啶基，诸如1,8-萘啶基)、杂环(例如形成1,2,3,4-四氢萘啶基，诸如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基)、碳环(例如形成5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(例如形成茚唑基)的环缩合而形成缩合多环系统。因此，杂芳基(单一芳族环或缩合多环系统)的杂芳基环中具有约1-20个碳原子和约1-6个杂原子。所述缩合多环系统可在缩合环的碳环或杂环部分上任选地经一个或多个(例如，1、2、3或4个)氧代基团取代。在价数要求允许时，缩合多环系统的各环可通过稠合键、螺键和桥接键彼此连接。应了解，缩合多环系统的个别环可相对于彼此以任何顺序连接。还应了解，缩合多环系统的连接点(如上文关于杂芳基所定义)可位于缩合多环系统的任意位置，包括缩合多环系统的杂芳基、杂环、芳基或碳环部分。还应了解，杂芳基或杂芳基缩合多环系统的连接点可位于杂芳基或杂芳基缩合多环系统的任意合适原子处，包括碳原子和杂原子(例如，氮)。例示性的杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫杂茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环-戊[1,2-c]吡唑。

[0259] 如本文所用的术语“杂环基”或“杂环”是指环中具有至少一个非碳原子的单一饱和或部分不饱和环，其中所述原子选自氧、氮和硫；该术语也包括具有至少一个所述饱和或部分不饱和环的缩合多环系统，所述缩合多环系统在下文中进一步描述。因此，该术语包括环中具有约1至6个碳原子和约1至3个选自氧、氮和硫的杂原子的单一饱和或部分不饱和环(例如，3、4、5、6或7元环)。环可经一个或多个(例如，1、2或3个)氧代基团取代且硫和氮原子也可以其氧化形式存在。例示性的杂环包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和哌啶基。

术语“杂环”也包括缩合多环系统(例如,包含2、3或4个环的环系统),其中单一杂环(如上文定义)可与一个或多个选自杂环(例如形成1,8-十氢萘啶基)、碳环(例如形成十氢喹啉基)和芳基的基团缩合以形成缩合多环系统。因此,杂环(单一饱和或单一部分不饱和环或缩合多环系统)的杂环中具有约2-20个碳原子和1-6个杂原子。所述缩合多环系统可在缩合多环的碳环或杂环部分任选地经一个或多个(例如,1、2、3或4个)氧代基团取代。在价数要求允许时,缩合多环系统的各环可通过稠合键、螺键和桥接键彼此连接。应了解,缩合多环系统的个别环可相对于彼此以任何顺序连接。还应了解,缩合多环系统的连接点(如上文关于杂环所定义)可位于缩合多环系统的任意位置,包括环的杂环芳基和碳环部分。还应了解,杂环或杂环缩合多环系统的连接点可位于杂环或杂环缩合多环系统的任意合适原子处,包括碳原子和杂原子(例如,氮)。在一个实施方案中,术语杂环包括C_{2-20}杂环。在一个实施方案中,术语杂环包括C_{2-7}杂环。在一个实施方案中,术语杂环包括C_{2-5}杂环。在一个实施方案中,术语杂环包括C_{2-4}杂环。例示性的杂环包括但不限于吖丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉代、硫吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢恶唑基、四氢哌喃基、四氢噻喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并恶嗪基、二氢恶唑基、色满基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、螺[环丙烷-1,1′-异吲哚啉基]-3′-酮、异吲哚啉基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、咪唑烷-2-酮N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、托品烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。

[0260] 以上术语(例如,“烷基”、“芳基”和“杂芳基”)在一些实施方案中将包括指定基团的取代和未取代形式。下文提供每种类型基团的优选取代基。

[0261] 烷基(包括常称为亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、碳环及杂环基的那些基团)的取代基可以是各种基团,包括但不限于-卤素、-OR′、-NR′R″、-SR′、-SiR′R″R″′、-OC(O)R′、-C(O)R′、-CO_2R′、-CONR′R″、-OC(O)NR′R″、-NR″C(O)R′、-NR″′C(O)NR′R″、-NR″C(O)$_2$R′、-NHC(NH_2)=NH、-NR′C(NH_2)=NH、-NHC(NH_2)=NR′、-NR″′C(NR′R″)=N-CN、-NR″′C(NR′R″)=NOR′、-NHC(NH_2)=NR′,-S(O)R′、-S(O)$_2$R′、-S(O)$_2$NR′R″、-NR′S(O)$_2$R″、-NR″′S(O)$_2$NR′R″、-CN、-NO_2、-$(CH_2)_{1-4}$-OR′、-$(CH_2)_{1-4}$-NR′R″、-$(CH_2)_{1-4}$-SR′、-$(CH_2)_{1-4}$-SiR′R″R″′、-$(CH_2)_{1-4}$-OC(O)R′、-$(CH_2)_{1-4}$-C(O)R′、-$(CH_2)_{1-4}$-CO_2R′、-$(CH_2)_{1-4}$CONR′R″,数量在0至(2m′+1)的范围内,其中m′为所述基团中的碳原子总数。R′、R″和R″′各自独立地指代包括以下的基团:尤其例如氢、未经取代的C_{1-6}烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的芳基、经1-3个卤素取代的芳基、未经取代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}硫代烷氧基或未经取代的芳基-C_{1-4}烷基、未经取代的杂芳基、经取代的杂芳基。当R′和R″连接到同一氮原子时,它们可与氮原子组合形成3-、4-、5-、6-或7-元环。例如,-NR′R″意为包括1-吡咯烷基和4-吗啉代。烷基(包括杂烷基、亚烷基)的其它取代基包括例如=O、=NR′、=N-OR′、=N-CN、=NH,其中R′包括如上文所述的取代基。

[0262] 类似地,芳基和杂芳基的取代基不同且通常选自包括但不限于卤素、-OR′、-OC(O)R′、-NR′R″、-SR′、-R′、-CN、-NO_2、-CO_2R′、-C ONR′R″、-C(O)R′、-OC(O)NR′R″、-NR″C(O)R′、-

NR″C(O)$_2$R′、-NR′C(O)NR″R″′、-NHC(NH$_2$)=NH、-NR′C(NH$_2$)=NH、-NHC(NH$_2$)=NR′、-S(O)R′、-S(O)$_2$R′、-S(O)$_2$NR′R″、-NR′S(O)$_2$R″、-N$_3$、全氟-C$_{1-4}$烷氧基和全氟-C$_{1-4}$烷基、-(CH$_2$)$_{1-4}$-OR′、-(CH$_2$)$_{1-4}$-NR′R″、-(CH$_2$)$_{1-4}$-SR′、-(CH$_2$)$_{1-4}$-SiR′R″R″′、-(CH$_2$)$_{1-4}$-OC(O)R′、-(CH$_2$)$_{1-4}$-C(O)R′、-(CH$_2$)$_{1-4}$-CO$_2$R′、-(CH$_2$)$_{1-4}$CONR′R″的群组，数量在0至芳族环系统上开放价数总数的范围内；且其中R′、R″和R″′独立地选自氢、C$_{1-6}$烷基、C$_{3-6}$碳环、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、未经取代的芳基和杂芳基、(未经取代的芳基)-C$_{1-4}$烷基和未经取代的芳氧基-C$_{1-4}$烷基。其它合适的取代基包括通过1-4个碳原子的亚烷基范围与环原子连接的以上每个芳基取代基。当芳基或杂芳基的取代基含有亚烷基连接子(例如，-(CH$_2$)$_{1-4}$-NR′R″)时，亚烷基连接子也包括卤基变体。例如，当连接子“-(CH$_2$)$_{1-4}$-”用作取代基的部分时，意为包括二氟亚甲基、1,2-二氟亚乙基等。

[0263] 如本文所用，术语“杂原子”意为包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0264] 如本文所用，术语“手性”是指具有镜像搭配物非重叠性特性的分子，而术语“非手性”是指在其镜像搭配物上可叠加的分子。

[0265] 如本文所用，术语“立体异构体”是指具有相同化学组成，但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。

[0266] 如本文所用，与化学结构中的键交叉的波浪线“〰”表示波浪键在化学结构中交叉的键与分子剩余部分的连接点。

[0267] 如本文所用，术语“C连接”意为术语描述的基团通过环碳原子与分子的剩余部分连接。

[0268] 如本文所用，术语“N连接”意为术语描述的基团通过环氮原子与分子的剩余部分连接。

[0269] “非对映异构体”是指具有两个或两个以上手性中心且其分子并非彼此的镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理特性，例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高解析度的分析程序(诸如电泳和色谱)下分离。

[0270] “对映异构体”是指彼此并非可叠加的镜像的化合物的两种立体异构体。

[0271] 本文所用的立体化学定义和惯例通常符合S.P.Parker编，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;及Eliel,E.和Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。本发明的化合物可含有非对称或手性中心，且因此存在不同的立体异构形式。希望本发明化合物的所有立体异构形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阿托异构体以及其混合物(诸如外消旋混合物)形成本发明的部分。许多有机化合物以光学活性形式存在，即其具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物中，使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其手性中心的绝对构型。采用前缀d和l或(+)和(-)来表示化合物对平面偏振光的旋转标志，其中(-)或l意为化合物为左旋。前缀为(+)或d的化合物为右旋。对于给定的化学结构而言，这些立体异构体除了互为镜像以外都是相同的。具体的立体异构体也可以称为对映异构体，且所述异构体的混合物常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或过程中无立体选择或立体特异性时可出现此情形。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构物质的等摩尔混合物，而与光学活性无关。

[0272] 如本文所用，术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒互相转化的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子迁移互变异构体)包括通过质子迁移进行的互相转化，诸如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组进行的互相转化。

[0273] 如本文所用，术语“溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子与本发明化合物的结合或络合。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指当溶剂分子是水时的络合物。

[0274] 如本文所用，术语“保护基”是指通常用于阻止或保护化合物上的具体官能团的取代基。例如，“氨基保护基”为与氨基相连的阻止或保护化合物中的氨基官能度的取代基。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBZ)和9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)。类似地，“羟基保护基”是指阻止或保护羟基官能度的羟基的取代基。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”是指阻止或保护羧基官能度的羧基的取代基。常见的羧基保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基等。关于保护基的一般描述及其用途，参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene，Greene′s Protective Groups in Organic Synthesis第4版，Wiley-Interscience，New York，2006。

[0275] 如本文所用，术语“哺乳动物”包括但不限于人类、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、狗、猫、马、奶牛、猪和绵羊。

[0276] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”意为包括视本文所述化合物中可见的具体取代基而定，由相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性官能度时，可以通过使中性形式的所述化合物与足量的所需碱在纯净的情形下或在合适的惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括一级胺、二级胺和三级胺(包括经取代的胺、环状胺、天然存在的胺等)的盐，诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N，N′-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因(procaine)、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等。当本发明的化合物含有相对碱性官能度时，可以通过使中性形式的所述化合物与足量的所需酸在纯净的情形下或在合适的惰性溶剂中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如盐酸、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、氢碘酸或亚磷酸等无机酸的那些盐，以及衍生自如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等相对无毒性有机酸的盐。还包括诸如精氨酸盐等氨基酸盐及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸(galactunoric acid)等有机酸的盐(参见例如，Berge，S.M.等人，“Pharmaceutical Salts”，Journal Of Pharmaceutical Science，1977，66，1-19)。本发明的某些具体化合物含有可使化合物转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性官能度。

[0277] 中性形式的化合物可以通过使盐与碱或酸接触且以常规方式分离母体化合物而

再生。母体形式的化合物与各种盐形式在某些物理特性方面不同，诸如在极性溶剂中的溶解度，但在其它方面这些盐与母体形式的化合物对于本发明的目的而言是等效的。

[0278] 除了盐形式以外，本发明提供前药形式的化合物。如本文所用，术语“前药”是指在生理学条件下易于经历化学变化而提供本发明化合物的那些化合物。另外，前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法而转化成本发明的化合物。例如，前药可以在置于具有合适的酶或化学试剂的经皮贴片贮器中时缓慢转化成本发明的化合物。

[0279] 本发明的前药包括其中氨基酸残基或两个或两个以上(例如，两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键与本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团共价连接的化合物。氨基酸残基包括但不限于20个通常由三个字母符号表示的天然存在的氨基酸，而且也包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、γ-羧基谷氨酸盐、马尿酸、八氢吲哚-2-甲酸、抑胃酶氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、戊氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰基苯基丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砜和叔丁基甘氨酸。

[0280] 也涵盖其它类型的前药。例如，本发明化合物的游离羧基可衍生成酰胺或烷基酯。作为另一实例，包含游离羟基的本发明化合物可以通过将羟基转化成诸如(但不限于)磷酸酯、半丁二酸酯、二甲氨基乙酸酯或磷酰氧基甲氧基羰基的基团而衍生成前药，如在Fleisher,D.等人，(1996)Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews,19:115中所概述。如同羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯，也包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药。也涵盖将羟基衍生成(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚，其中酰基可以是任选地经包括但不限于醚、胺和羧酸官能度的基团取代的烷基酯，或其中酰基为如上文所述的氨基酸酯。此类型的前药在J.Med.Chem.，(1996)，39:10中有描述。更具体的实例包括以诸如(C_{1-6})烷酰基氧基甲基、1-((C_{1-6})烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷酰基氧基)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰氧基甲基、N-(C_{1-6})烷氧基羰基氨基甲基、丁二酰基、(C_{1-6})烷酰基、α-氨基(C_{1-4})烷酰基、芳基酰基和α-氨基酰基或α-氨基酰基-α-氨基酰基的基团取代醇基的氢原子，其中每个α-氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)$_2$、-P(O)(O(C_{1-6})烷基)$_2$或糖基(此基团由从半缩醛形式的碳水化合物去除羟基而产生)。

[0281] 关于前药衍生物的其它实例，参见例如a)Design of Prodrugs,H.Bundgaard编(Elsevier,1985)和Methods in Enzymology,第42卷，第309-396页，K.Widder等人编(Academic Press,1985)；b)A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编，第5章“Design and Application of Prodrugs,”H.Bundgaard第113-191页(1991)；c)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8:1-38(1992)；d)H.Bundgaard等人，Journal of Pharmaceutical Sciences,77:285(1988)；和e)N.Kakeya等人，Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984)，其各自以引用的方式特定地并入本文中。

[0282] 另外，本发明提供本发明化合物的代谢物。如本文所用，“代谢物”是指指定化合物或其盐经由在体内代谢而产生的产物。所述产物例如可以由所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺作用、酯化、脱酯作用、酶裂解等作用而产生。

[0283] 代谢产物通常通过制备本发明化合物的放射性标记(例如，^{14}C或^{3}H)同位素，以可

检测的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)非经肠施用于诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴的动物或施用于人,允许足够时间进行代谢(通常为约30秒钟至30小时)且从尿液、血液或其它生物样本中分离其转化产物来鉴别。这些产物易于分离,因为它们经过标记(通过使用能结合在代谢物中存活的抗原决定基的抗体来分离其它物质)。以常规的方式,例如通过MS、LC/MS或NMR分析来确定代谢物结构。一般来说,以与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式对代谢物进行分析。代谢产物只要未在活体内发现,即适用于诊断性测定以供治疗性地给药本发明的化合物。

[0284] 本发明的某些化合物可存在非溶剂化形式以及溶剂化形式,包括水合形式。一般来说,溶剂化形式与非溶剂化形式等效而且意在涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可存在多晶或非晶形式。一般来说,所有物理形式对于本发明涵盖的用途而言都是等效的且意在在本发明的范围内。

[0285] 本发明的某些化合物具备非对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和个别异构体(例如,单独的对映异构体)都意在涵盖在本发明的范围内。

[0286] 本发明的化合物在构成所述化合物的一个或多个原子处也可以含有非天然比例的原子同位素。例如,本发明也涵盖本发明的同位素标记变体,其与本文所述的那些相同,但事实上一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的该原子的主要原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子取代。本发明化合物的范围内涵盖所规定任何具体原子或元素的所有同位素及其用途。可以引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如^{2}H(“D”)、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。本发明的某些同位素标记化合物(例如,用^{3}H及^{14}C标记的那些)在化合物和/或底物组织分布测定中是有用的。氚化(即,^{3}H)及碳-14(即,^{14}C)同位素由于其制备简易以及可检测性而是有用的。进一步地,用重同位素诸如氘(即,^{2}H)取代可以提供某些由于更大代谢稳定性而产生的治疗益处(例如,增加体内半衰期或减少剂量需要),且因此在一些情况下可以是优选的。正电子放射性同位素(诸如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F)对于用于检定底物受体占用率的正电子发射断层(PET)研究是有用的。本发明的同位素标记化合物一般可以通过根据类似于下文的流程和/或实施例中所公开的那些程序,通过以同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0287] 术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”是指治疗性治疗和/或预防性治疗或预防性措施,其中目标在于预防或减缓(减少)不利的生理学变化或病症,诸如癌症的发展或扩散。为本发明的目的,有益或有利的临床结果包括但不限于缓解症状、减轻疾病或病症的程度、稳定(即,不恶化)疾病或病症的状态、延迟或减缓疾病发展、改善或缓和疾病状态或病症及减退(无论部分或完全),而无论可检测或不可检测。“治疗”也可以意为与如果未接受治疗时的预期存活率相比,延迟存活率。需要治疗的那些人已患疾病或病症的那些人以及倾向于罹患疾病或病症的那些人或意在预防疾病或病症的那些人。

[0288] 短语“治疗有效量”或“有效量”意为(i)治疗或预防本文所述具体疾病、病况或病症、(ii)减轻、缓解或消除具体疾病、病况或病症的一种或多种症状或(iii)预防或延迟具体疾病、病况或病症的一种或多种症状发作的本发明化合物的量。对于癌症治疗而言,功效例如可以通过评估疾病发展的时间(TTP)和/或确定反应速率(RR)来测量。

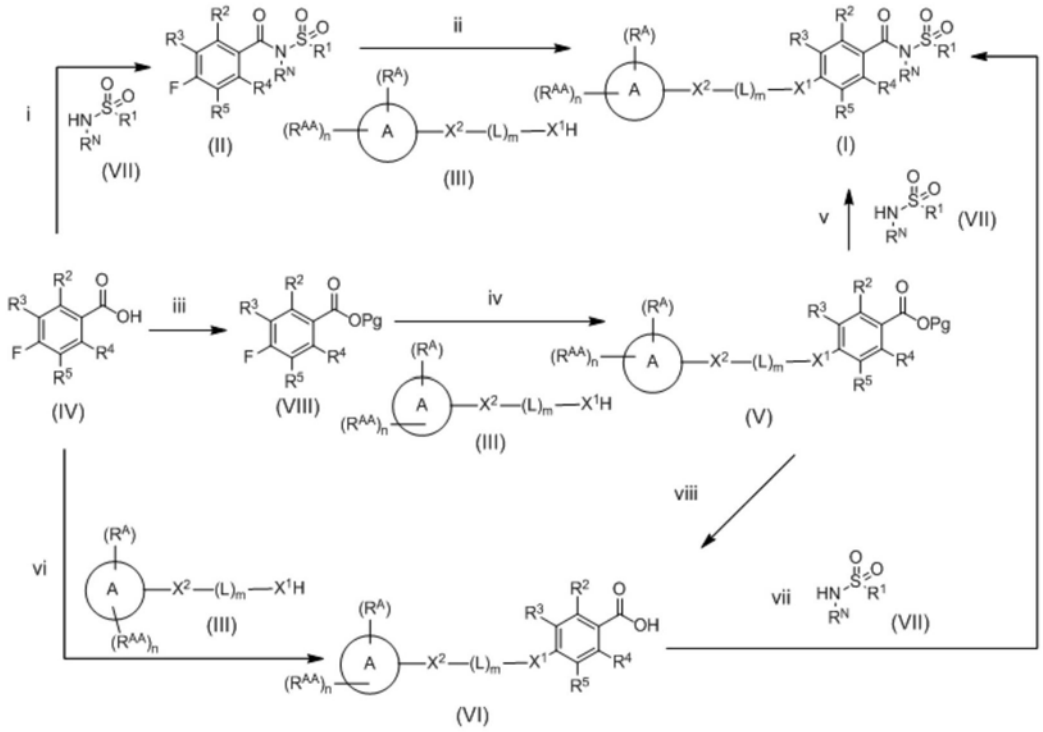
[0289] 术语“生物利用度”是指对患者施用给定量药物的全身利用度(即,血液/血浆水准)。生物利用度是表示对由所施用的剂型达到全身循环的时间(速率)和药物总量(程度)的测量的绝对项。

[0290] 在另一实施方案中,化合物选自如本文实施例中所述的式I化合物及其盐。

[0291] 合成化合物

[0292] 式(I)化合物可以通过流程1和2中说明的方法来制备。式(I)化合物(其中X^1为O、S或NH)可以通过流程1中说明的方法来制备。

[0293] 流程1

[0294] 

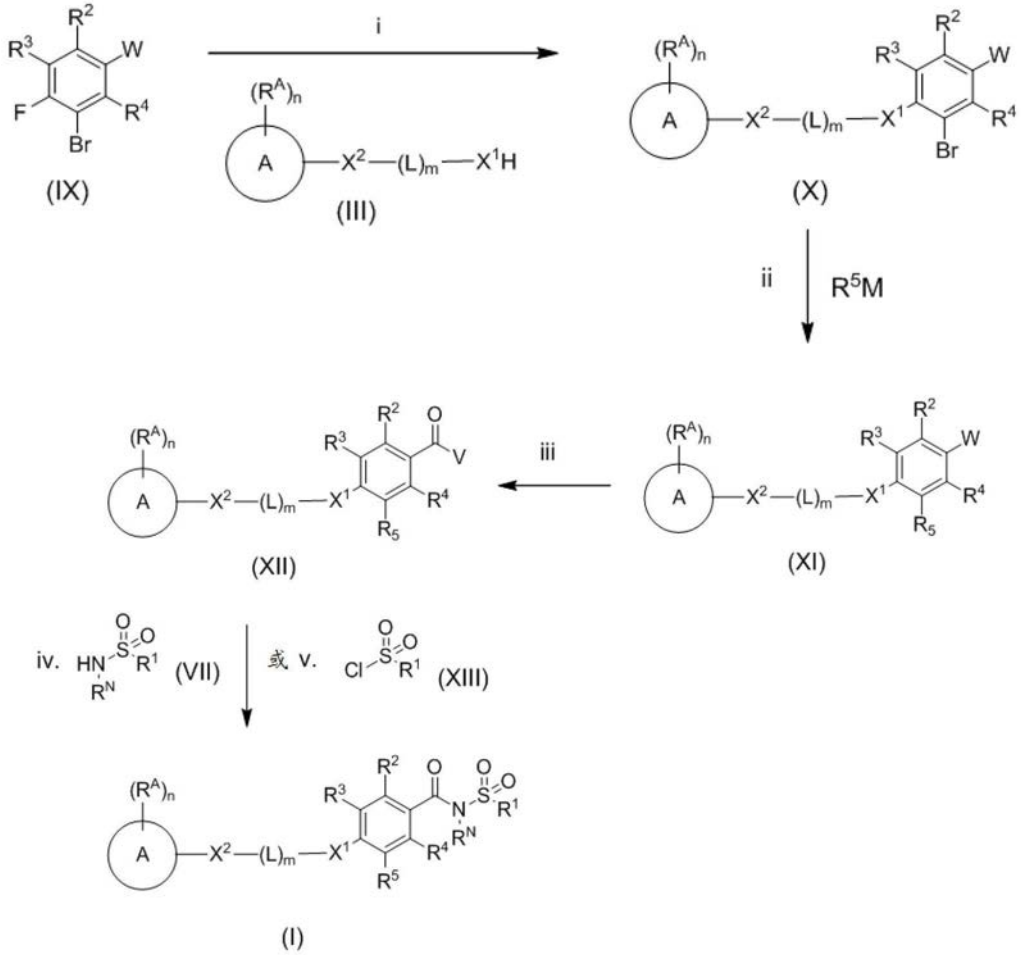
[0295] 可以通过用式(III)和碱替代(流程1中的反应步骤ii),由式(II)化合物来制备式(I)化合物。合适的条件包括在DMSO中的叔丁醇钾或碳酸铯、在DMF中的NaH或在DMF中的K_2CO_3。可以根据步骤(i),通过用诸如草酰氯、羰基二咪唑(CDI)、丙基膦酸酐、脲基酰胺偶合剂或碳二亚胺试剂的试剂活化式(IV)的酸基,接着在诸如4-二甲氨基吡啶的亲核性碱存在下用式(VII)的磺酰胺替代来制备式(II)。说明性的条件包括N,N-二甲氨基丙基-N′-乙基碳二亚胺和4-二甲氨基-吡啶与N,N-二异丙基乙胺。

[0296] 或者,可以通过颠倒如流程1中所述的步骤(i)和(ii),由式(IV)化合物来制备式(I)化合物。步骤vi和vii的说明性条件分别如前文步骤(ii)和(i)中所述。

[0297] 也可以根据步骤(v),通过用式(VII)化合物和诸如叔丁醇钾、NaH或DBU的合适碱替代酯,由式(V)化合物来制备式(I)化合物。也可以通过两个步骤的顺序(参见流程1中的步骤viii和vii),由式(v)化合物来制备式(I)化合物。可以根据步骤(iv),通过使用式(III)化合物和如步骤ii中所述的碱的亲核性取代反应,由式(VIII)化合物来制备式(V)化合物。可以根据步骤(iii),使用如诸如′Greene′s Protective Groups in Organic Synthesis′的参考文献中所述的保护基方法,由式(IV)化合物来制备式(VIII)化合物。当Pg为甲苯基时,说明性条件包括亚硫酰氯或羰基二咪唑与对甲酚。当Pg为叔丁基时,说明性

条件包括二碳酸二叔丁酯和叔丁醇中的4-二甲氨基吡啶。式(I)化合物(其中R^5为C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}环烷基或C_{2-7}杂环烷基)可通过流程2中说明的方法来制备。在某些实施方案中,式(IX、X和XI)化合物中的W基团是酯或氰基。

[0298] 流程2



[0299]

[0300] 可以根据反应步骤(iv),通过用诸如草酰氯、羰基二咪唑(CDI)、脲基酰胺偶合剂、丙基膦酸酐或碳二亚胺试剂的试剂活化酸基,接着在诸如4-二甲氨基吡啶的亲核性碱存在下用式(VII)的合适磺酰胺替代,由式(XII)化合物(-V=OH)来制备式(I)化合物。

[0301] 或者,可以根据反应步骤(v),通过在碱性反应条件替代式(XIII)的磺酰氯,由式(XII)化合物(-V=NH_2)来制备式(I)化合物。

[0302] 可以视需要根据步骤(iii),通过酸性或碱性方法水解式(XI,W=CN)化合物中的腈官能团或通过水解式(XI,W=CO_2Pg)化合物中的酯官能团来制备式(XII)化合物。

[0303] 可以根据步骤(ii),通过钯催化偶合式(R_5M)化合物,由式(X)化合物来制备式(XI)化合物。方便的是,用硼酸或式(R_5M)的酯偶合是有效的。偶合反应可以在各种溶剂中且在诸如碳酸钠和碳酸钾、氟化铯或磷酸钾的碱存在下,用诸如乙酸钯或四(三苯基膦)钯(0)的各种钯催化剂来进行。可以在如流程1中关于制备式(V)、(VI)和(I)化合物所述的类似条件下制备式(X)化合物。

[0304] 药物组合物和施用

[0305] 除了上文提供的一种或多种化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、

溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药)以外,本发明还提供包含式I化合物或/和其实施方案及至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的组合物和药物。本发明的组合物可用于选择性地抑制患者(例如,人类)体内的NaV1.7。

[0306] 如本文所用的术语“组合物”意在涵盖包含指定量的指定成分的产物以及直接或间接来自指定量的指定成分组合的任何产物。“药学上可接受的”意为载剂、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容且对其接受者无害。

[0307] 在一个实施方案中,本发明提供药物组合物(或药物),其包含式I化合物或其实施方案及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、其药学上可接受的盐或前药)和药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在另一实施方案中,本发明提供制备包含本发明化合物的组合物(或药物)。在另一实施方案中,本发明提供向有需要的患者(例如,人类患者)施用式I化合物或其实施方案和包含式I化合物或其实施方案的组合物。

[0308] 组合物以与良好的医疗实践一致的方式进行配制、给药和施用。在此情形下考虑的因素包括接受治疗的具体病症、接受治疗的具体哺乳动物、个别患者的临床情况、病症的起因、递送药剂的位点、施用方法、施用时程和执业医师已知的其它因素。将施用化合物的有效量将受这些考虑因素控制,而且是视预防或治疗不利疾病或病症(诸如疼痛)需要抑制NaV1.7活性所必要的最小量。例如,此量可低于对正常细胞或作为整体的哺乳动物有毒的量。

[0309] 在一个实施例中,每次给药非经肠施用的本发明化合物的治疗有效量将在每天每kg患者体重约0.01-100mg的范围内,或者例如每天每kg患者体重约0.1至20mg,所用化合物的典型初始范围为0.3至15mg/kg/天。每日剂量在某些实施方案中以单次每日给药或分开给药给予,一天两次至六次,或以连续释放形式给予。在70kg成人的情形下,总的每日剂量通常将为约7mg至约1,400mg。此剂量方案可调整以提供最佳的治疗反应。可以按每天1至4次、优选地每天一次或两次的方案来施用化合物。

[0310] 本发明的化合物可以任何便利的施用形式来施用,例如锭剂、散剂、胶囊、溶液、分散液、悬浮液、糖浆、喷雾、栓剂、凝胶、乳液、贴片等。所述组合物可含有医药制剂中常规的组分,例如稀释剂、载剂、pH值调节剂、甜味剂、膨胀剂和其它活性剂。

[0311] 本发明的化合物可以通过任何合适的方式来施用,包括经口、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道、经皮、非经肠、皮下、腹膜内、肺内、皮内、囊内及硬膜外和鼻内,而且如果需要,对于局部治疗而言为病灶内施用。非经肠输液包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内、大脑内、眼内、病灶内或皮下施用。

[0312] 包含式I化合物或其实施方案的组合物通常根据标准的药学实践而配制成药物组合物。典型的制剂通过将本发明的化合物与稀释剂、载剂或赋形剂混合来制备。合适的稀释剂、载剂和赋形剂是本领域技术人员熟知的,而且例如在Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中详细描述。制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、

润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、避光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知添加剂以提供优雅呈现的药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)或有助于制造医药产物(即,药物)。

[0313] 合适的载剂、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员熟知的,而且包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或膨胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等材料。使用的具体载剂、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明化合物的方式和目的。溶剂通常是基于本领域技术人员认为对哺乳动物施用安全(GRAS)的溶剂来选择。一般来说,安全溶剂是无毒含水溶剂,诸如水和在水中可溶或可混溶的其它无毒性溶剂。合适的含水溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG 400、PEG 300)等及其混合物。制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、避光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其它已知添加剂以提供优雅呈现的药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)或有助于制造医药产物(即,药物)。

[0314] 可接受的稀释剂、载剂、赋形剂和稳定剂在采用的剂量和浓度下对接受者无毒,且包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵、苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;烷基对羟基苯甲酸酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇和间甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单醣、二醣和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖类,诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,Zn-蛋白质络合物);和/或非离子性表面活性剂,诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本发明的活性医药成分(例如,式I化合物或其实施方案)也可以夹杂在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,例如分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊,夹杂在胶状药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中或夹杂在粗乳液中。这些技术在Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005)第21版,Lippincott Williams&Wilkins,Philidelphia,PA中公开。

[0315] 可以制备本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的持续释放型制剂。持续释放型制剂的合适实例包括含有式I化合物或其实施方案的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,所述基质呈成形件(例如,薄膜)或微胶囊的形式。持续释放型基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利No.3,773,919)、L-谷氨酸与γ-乙基-L-谷氨酸酯的共聚物(Sidman等人,Biopolymers 22:547,1983)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人,J.Biomed.Mater.Res.15:167,1981)、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物,诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988A)。持续释放型组合物还包括脂质体包埋的化合物,它们可以通过本身已知的方法来制备(Epstein等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82:3688,1985;Hwang等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.77:4030,1980;美国专利No.4,485,045和4,544,545;及EP 102,324A)。脂质体通常属于小的(约200-800埃)单层类型,其中脂质含量为大于约30mol%的胆固醇,调整选择的比例以供

最佳治疗。

[0316] 制剂包括适合本文详述的施用途径的那些制剂。制剂可便利地呈现为单位剂型且可以通过药剂学领域熟知的任何方法来制备。技术和制剂通常见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005)第21版,Lippincott Williams&Wilkins,Philidelphia,PA中。所述方法包括使活性成分与构成一种或多种附属成分的载剂缔合的步骤。

[0317] 一般来说,通过使活性成分与液体载剂、稀释剂或赋形剂或细粉状的固体载剂、稀释剂或赋形剂或其两者均匀且密切地缔合,且随后如果必要则使产物成形来制备制剂。典型的制剂是通过使本发明化合物与载剂、稀释剂或赋形剂混合来制备。制剂可以使用常规的溶解和混合程序来制备。例如,在一种或多种上述赋形剂的存在下,将原料药物质(即,本发明的化合物或稳定形式的化合物(例如,与环糊精衍生物或其它已知的络合剂络合))溶解于合适的溶剂中。本发明的化合物通常配制成医药剂型以提供易于控制剂量的药物且使得患者与规定的方案相符。

[0318] 在一个实施例中,式I化合物或其实施方案可以通过在环境温度下、在适当pH下且在所需的纯度下与生理学上可接受的载剂(即,在采用的剂量和浓度下对接受者无毒的载剂)混合成盖伦施用形式(galenical administration form)来配制。制剂的pH值主要取决于化合物的具体用途和浓度,但无论何时优选地在约3至约8的范围内。在一个实施例中,在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制式I化合物(或其实施方案)。在另一实施方案中,式I化合物或其实施方案是无菌的。化合物例如可储存为固体或非晶组合物、冻干制剂或水溶液的形式。

[0319] 适合口服的本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的制剂可制备成离散单位形式,诸如药丸、胶囊、扁囊剂或锭剂,其各自含有预定量的本发明化合物。

[0320] 可以通过在合适的机器中压缩任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分来制备压缩锭剂。可以通过在合适的机器中模制经惰性液体稀释剂湿润的粉末状活性成分混合物来制备模制锭剂。锭剂可任选地进行涂敷或刻痕并任选地进行配制以提供自其缓慢或可控地释放活性成分。

[0321] 可以制备锭剂、口含锭、含片、水性或油性悬浮液、可分散性散剂或颗粒、乳液、硬或软胶囊(例如,明胶胶囊)、糖浆或酏剂供口服使用。可以根据制造药物组合物技术中已知的任何方法来制备意在供口服使用的本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的制剂且所述组合物可含有包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的一种或多种药剂以便提供可口的制剂。含有与适合制造锭剂的无毒性药学上可接受的赋形剂混合的活性成分的锭剂是可接受的。这些赋形剂例如可以是惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶(acacia);及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。锭剂可以未经涂敷或可通过包括微囊化的已知技术来涂敷以便延迟在胃肠道中崩解和吸收,且由此提供较长时间的持续作用。例如,可以单独或与蜡一起采用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0322] 合适口服形式的实例为含有约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg和500mg与约90-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲基纤维素钠、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1-10mg硬脂酸镁混配的本发明化合物的锭剂。首先将粉

末状成分混合在一起且随后与PVP溶液混合。得到的组合物可经干燥、粒化、与硬脂酸镁混合并使用常规的设备压缩成锭剂形式。可以通过将本发明的化合物(例如,5-400mg)溶解在例如磷酸盐缓冲液的合适缓冲液溶液中,如果需要添加张力剂,例如诸如氯化钠的盐来制备气溶胶制剂的实施例。此溶液可以例如使用0.2微米的过滤器过滤来除去杂质和污染物。

[0323] 为治疗眼睛或其它外部组织(例如,口腔和皮肤),优选地以例如0.075至20%w/w的量涂覆含有活性成分的局部软膏或乳霜形式的制剂。当在软膏中配制时,可与石蜡或水混溶性软膏基质一起采用活性成分。或者,可以在具有水包油乳霜基质的乳霜中配制活性成分。如果需要,乳霜基质的含水相可包括多元醇,即具有两个或两个以上羟基的醇,诸如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部制剂可理想地包括增强通过皮肤或其它受影响区域吸收或渗透活性成分的化合物。所述经皮渗透增强剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[0324] 本发明的乳液的油相可以通过已知方式由已知成分构成。尽管此相可仅包含乳化剂,但其理想地包括至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选的是与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括亲水性乳化剂。还优选的是包括油和脂肪。总而言之,具有或不具有稳定剂的乳化剂构成所谓的乳化蜡,且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳霜制剂的油性分散相。适合用在本发明的制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween®60、Span®80、鲸蜡硬脂醇、苄醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

[0325] 在局部涂覆的一个方面,有利的是向目标区域,例如与将要治疗的外周神经元相邻的皮肤表面、黏膜等施用有效量的本发明的药物组合物。此量视将要治疗的区域、用途是诊断性、预防性或治疗性、症状的严重性和所采用局部媒介物的性质而定,通常将在每次涂覆约0.0001mg至约1g本发明化合物的范围内。优选的局部制剂是软膏,其中每cc软膏基质使用约0.001至约50mg的活性成分。药物组合物可配制成经皮组合物或经皮递送装置("贴片")形式。所述组合物包括例如衬垫、活性化合物贮器、控制膜、内衬和接触型胶粘剂。所述经皮贴片可用于提供连续脉冲或视需要按需递送本发明的化合物。

[0326] 本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的水性悬浮液含有与适合制造水性悬浮液的赋形剂混合的活性材料。所述赋形剂包括悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、交联羧甲纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶及分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七氧乙烯鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液也可以含有一种或多种防腐剂(诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(诸如蔗糖或糖精)。

[0327] 本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的制剂可呈注射用无菌制剂的形式,诸如注射用无菌水性或油性悬浮液。此悬浮液可根据已知技术使用上文已提到的那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。注射用无菌制剂也可以是在不经肠道可接受的无毒性稀释剂或溶剂中的注射用无菌溶液或悬浮液(诸如,1,3-丁二醇溶液)或制备成冻干粉末形式。可采用的可接受的媒介物和溶剂尤其是水、林格氏溶液(Ringer′s solution)和等

张氯化钠溶液。此外，通常将无菌固定油用作溶剂或悬浮媒介物。出于此种目的，可采用任何温和的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸，诸如油酸，同样可用于制备注射剂。

[0328] 可与载剂材料合并产生单一剂型的活性成分的量将视接受治疗的宿主和具体的施用模式而变化。例如，意在经口施用于人类的延时释放制剂可含有约1至1000mg的活性材料与适当且便利量的载剂材料混配，其量可占总组合物的约5至约95％(重量:重量)。可制备药物组合物从而提供可简易测量的施用量。例如，意在静脉内输液的水溶液每毫升溶液中可含有约3至500μg的活性成分以便以约30mL/hr的速率输注合适的体积。

[0329] 适合非经肠施用的制剂包括无菌的含水和不含水注射溶液，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、杀菌剂和使制剂与预期接受者的血液等张的溶质；以及可包括悬浮剂和增稠剂的无菌含水和不含水悬浮液。

[0330] 适合对眼睛局部施用的制剂还包括滴眼剂，其中活性成分溶解或悬浮于合适的载剂中，尤其是活性成分的水性溶剂。活性成分优选地以约0.5至20％w/w、例如约0.5至10％w/w、例如约1.5％w/w的浓度存在于所述制剂中。

[0331] 适合在口腔中局部施用的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包含活性成分的含片；在惰性基质(诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性成分的软锭剂；和在合适的液体载剂中包含活性成分的漱口剂。

[0332] 用于直肠施用的制剂可呈现为具有包含例如可可脂或水杨酸盐的合适基质的栓剂形式。

[0333] 适合肺内或经鼻施用的制剂具有例如在0.1至500微米范围内的粒度(包括以诸如0.5、1、30微米、35微米等的微米增量在0.1和500微米之间范围内的粒度)，通过经鼻腔通道快速吸入或通过经口腔吸入来施用以便到达肺泡囊。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适合气溶胶或干粉施用的制剂可以根据常规方法来制备，而且可以与其它治疗剂一起递送，诸如在此之前用于治疗如下文所述病症的化合物。

[0334] 制剂可以封装在单位剂量或多剂量容器中，例如密封安瓿或小瓶，而且可以储存在即刻使用之前只需要添加无菌液体载剂(例如，水)来进行注射的冷冻干燥(冻干)条件下。临时注射溶液和悬浮液由前述种类的无菌散剂、颗粒和锭剂来制备。优选的单位剂型制剂是含有如上文引用的每日剂量或单位每日亚剂量或其适当部分的活性成分的那些制剂。

[0335] 当结合目标位于大脑中时，本发明的某些实施方案提供式I化合物(或其实施方案)来穿越血脑屏障。某些神经退行性疾病与血脑屏障的渗透性增加相关，以便式I化合物(或其实施方案)可以容易地引入大脑中。当血脑屏障保持完整时，存在几种本领域已知的方法用来转运分子穿越血脑屏障，包括但不限于物理方法、基于脂质的方法和基于受体与通道的方法。

[0336] 转运式I化合物(或其实施方案)穿越血脑屏障的物理方法包括但不限于完全包围血脑屏障或通过在血脑屏障中生成开口。

[0337] 包围方法包括但不限于直接注射至大脑中(参见例如Papanastassiou等人，Gene Therapy 9:398-406，2002)、间质输液/对流增强的递送(参见例如Bobo等人，Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:2076-2080，1994)和在大脑中植入递送装置(参见例如Gill等人，Nature Med.9:589-595，2003；和Gliadel Wafers™，

Guildford.Pharmaceutical)。在屏障中生成开口的方法包括但不限于超声波(参见例如美国专利公开案No.2002/0038086)、渗透压(例如,通过施用高渗甘露糖醇(Neuwelt,E.A.,Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation,第1卷和第2卷,Plenum Press,N.Y.,1989))及例如通过缓激肽或开放剂A-7来透化(参见例如美国专利No.5,112,596、5,268,164、5,506,206和5,686,416)。

[0338] 转运式I化合物(或其实施方案)穿越血脑屏障的基于脂质的方法包括但不限于将式I化合物(或其实施方案)封装在与在血脑屏障的血管内皮上结合受体的抗体结合片段偶合的脂质体中(参见例如美国专利申请案公开案No.2002/0025313)并在低密度脂蛋白粒子(参见例如美国专利申请案公开案No.2004/0204354)或载脂蛋白E(参见例如美国专利申请案公开案No.2004/0131692)中涂敷式I化合物(或其实施方案)。

[0339] 转运式I化合物(或其实施方案)穿越血脑屏障的基于受体与通道的方法包括但不限于使用糖皮质激素阻断剂来增加血脑屏障的渗透性(参见例如美国专利申请案公开案No.2002/0065259、2003/0162695和2005/0124533);活化钾通道(参见例如美国专利申请案公开案No.2005/0089473)、抑制ABC药物转运体(参见例如美国专利申请案公开案No.2003/0073713);用转铁蛋白涂敷式I化合物(或其实施方案)并调节一种或多种转铁蛋白受体的活性(参见例如美国专利申请案公开案No.2003/0129186)且阳离子化抗体(参见例如美国专利No.5,004,697)。

[0340] 对于大脑内使用而言,在某些实施方案中,可以通过输液到CNS的储液室中来连续施用化合物,尽管快速浓注也是可以接受的。抑制剂可以施用至脑室中或以其它方式引入CNS或脊髓液中。可以通过使用留置导管或诸如泵的连续施用方式来进行施用,或可以通过植入来施用,例如大脑内植入持续释放型媒介物。更具体来说,抑制剂可以通过慢性植入的套管或借助于渗透压微泵慢性输注来注射。可利用通过小管向脑室中递送蛋白质的皮下泵。高度复杂的泵可以通过皮肤再填充,而且无需手术介入即可设定其递送速率。如Harbaugh,J.Neural Transm.增刊24:271,1987;和DeYebenes等人,Mov.Disord.2:143,1987所述,涉及皮下泵装置或通过完全植入式的药物递送系统连续脑室内输注的合适施用方案和递送系统的实例是用于向阿尔茨海默病(Alzheimer′s disease)患者和帕金森氏病(Parkinson′s disease)动物模型施用多巴胺、多巴胺促效剂和胆碱能促效剂的那些方案和系统。

[0341] 用于本发明中的式I化合物(或其实施方案)以与良好医学实践一致的方式进行配制、给药和施用。在此情形下考虑的因素包括接受治疗的具体病症、接受治疗的具体哺乳动物、个别患者的临床病况、病症的起因、递送药剂的位点、施用方法、施用时程和执业医师已知的其它因素。式I化合物(或其实施方案)不需要,但任选地与目前用于预防或治疗所关注病症的一种或多种药剂一起配制。所述其它药剂的有效量取决于制剂中存在的本发明化合物的量、病症或治疗的类型及上文论述的其它因素。

[0342] 这些药剂通常以与如本文所述相同的剂量和施用途径,或以本文所述剂量的约1至99%,或以在经验上/临床上确定合适的任何剂量和任何途径来使用。

[0343] 为预防或治疗疾病,式I化合物(或其实施方案)(单独或与其它药剂组合使用)的适当剂量将取决于待治疗疾病的类型、化合物的特性、疾病的严重性和过程、施用化合物是用于预防目的或治疗目的、早先的治疗、患者的临床病史和对化合物的反应以及主治医生

的判断。化合物适合一次性或经过一系列治疗施用于患者。视疾病的类型和严重性而定，约1μg/kg至15mg/kg(例如，0.1mg/kg-10mg/kg)的化合物可以是施用于患者的初始候选剂量，而无论例如是通过一次或多次单独施用或是通过连续输液。视上文提到的因素而定，一种典型的每日剂量可以在约1μg kg至100mg/kg或以上的范围内。对于历时数天或更长时间重复施用而言，视病况而定，通常将持续治疗直到对疾病症状产生所需的抑制作用。式I化合物(或其实施方案)的一种例示性剂量将在约0.05mg/kg至约10mg/kg的范围内。因此，可对患者施用约0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg或10mg/kg(或其任意组合)的一种或多种剂量。所述剂量可间歇性施用，例如每周或每三周(例如，以便使患者接受约两次至约二十次，或例如约六次抗体给药)。可初始施用较高负荷的剂量，接着施用一次或多次较低剂量。例示性的给药方案包括施用约4mg/kg的初始负荷剂量，接着每周维持约2mg kg化合物的剂量。然而，其它剂量方案也可适用。通过常规的技术和测定易于监测此治疗的进程。

[0344] 视上文提到的因素而定，其它典型的每日剂量可以在例如约1g/kg至高达100mg/kg或以上(例如，约1μg kg至1mg/kg、约1μg/kg至约5mg/kg、约1mg kg至10mg/kg、约5mg/kg至约200mg/kg、约50mg/kg至约150mg/mg、约100mg/kg至约500mg/kg、约100mg/kg至约400mg/kg及约200mg/kg至约400mg/kg)的范围内。临床医生通常将施用化合物直到达到对所治疗疾病或病况的一种或多种症状产生改善或最优消除的剂量。通过常规的测定易于监测此治疗的进程。本文提供的一种或多种药剂可以一起或在不同的时间(例如，施用一种药剂，之后施用第二种药剂)施用。一种或多种药剂可使用不同的技术施用于个体(例如，一种药剂可经口施用，而第二种药剂通过肌肉内注射或经鼻内施用)。可施用一种或多种药剂以便所述一种或多种药剂同时在个体体内具有药理学效应。或者，可施用一种或多种药剂以便首次施用的药剂的药理学活性在施用一种或多种其次施用的药剂(例如，1、2、3或4种其次施用的药剂)之前失效。

[0345] 适应症和治疗方法

[0346] 本发明的化合物调节，优选地抑制在哺乳动物(例如，人类)体内通过电压依赖性钠通道的离子通量。任何这种调节，无论是部分或完全抑制或防止离子通量，在本文中有时都称为“阻断”且相应的化合物称为“阻断剂”或“抑制剂”。一般来说，本发明的化合物通过抑制钠通道的电压依赖性活性向下调节钠通道的活性，和/或通过防止钠通道活性(诸如离子通量)来减小或防止穿过细胞膜的钠离子通量。

[0347] 本发明的化合物抑制通过电压依赖性钠通道的离子通量。一方面，化合物是状态或频率依赖性的钠通道改进剂，对静止/关闭状态具有低亲和性且对失活状态具有高亲和性。不受任何具体理论约束，认为这些化合物可能与位于通道的钠导电孔的内腔中的重叠部位相互作用，此与关于其它状态依赖性钠通道阻断剂所述类似(Cestèle,S.等人，见前引书)。这些化合物也可能与内腔外部的部位相互作用且对穿过通道孔的钠离子传导具有变构效应。

[0348] 任何这些结果最终都可导致这些化合物所提供的总体治疗益处。

[0349] 因此，本发明的化合物是钠通道阻断剂且因此适用于治疗哺乳动物(例如，人类和其它生物体)的疾病和病况，包括作为电压依赖性钠通道生物活性异常的结果或可通过调节电压依赖性钠通道生物活性来缓解的所有那些疾病和病况。具体来说，本发明的化合物，即式(I)化合物和实施方案和(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢

物、同位素、药学上可接受的盐或前药)适用于治疗哺乳动物(例如,人类)的作为电压依赖性NaV1.7生物活性异常的结果或可通过调节,优选地抑制NaV1.7生物活性来缓解的疾病和病况。在某些方面,本发明的化合物选择性地抑制NaV1.7超过NaV1.5。

[0350] 如本文所定义,钠通道介导的疾病或病况是指哺乳动物(优选是人类)中通过调节钠通道得以缓解的疾病或病况,且包括但不限于疼痛,中枢神经病况,诸如癫痫、焦虑症、抑郁和双极症;心血管病况,诸如心律失常、心房颤动和心室颤动;神经肌肉病况,诸如不宁腿综合症和肌肉麻痹或破伤风;抗中风、神经创伤和多发性硬化症的神经保护作用;及通道病,诸如红斑性肢痛症(erythromyalgia)和家族性直肠痛综合症。

[0351] 一方面,本发明涉及化合物、药物组合物及使用这些化合物和药物组合物通过向需要此治疗的哺乳动物(例如人类)施用有效量的钠通道阻断剂调节剂(尤其是抑制剂)来治疗哺乳动物(优选是人类)的钠通道介导的疾病的方法,且优选是与以下疾病相关的疾病和病况:疼痛,中枢神经病况,诸如癫痫、焦虑症、抑郁和双极症;心血管病况,诸如心律失常、心房颤动和心室颤动;神经肌肉病况,诸如不宁腿综合症和肌肉麻痹或破伤风;抗中风、神经创伤和多发性硬化症的神经保护作用;及通道病,诸如红斑性肢痛症和家族性直肠痛综合症。

[0352] 钠通道介导的疾病或病况还包括与HIV相关的疼痛、HIV治疗引发的神经病、三叉神经痛、舌咽神经痛、转移性浸润继发的神经病、痛性肥胖症、丘脑毁损灶、高血压、自体免疫疾病、哮喘、药物成瘾(例如,阿片类剂、苯二氮、安非他明(amphetamine)、可卡因(cocaine)、酒精、丁烷吸入)、阿尔茨海默病、痴呆、衰老性记忆障碍、科萨科夫综合症(Korsakoff syndrome)、再狭窄、排尿障碍、尿失禁、帕金森氏病、缺血性脑血管病、神经症、胃肠病、镰状细胞贫血、移植排斥、心力衰竭、心肌梗塞、再灌注损伤、间歇跛行、心绞痛、惊厥、呼吸障碍、大脑或心肌缺血、长-QT综合症、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速、眼科疾病、痉挛、痉挛性截瘫、肌肉疾病、重症肌无力、先天强直性肌痉挛、高钾血性周期性麻痹、低钾血性周期性麻痹、秃头症、焦虑症、精神病性障碍、躁狂症、妄想狂、季节性情感障碍、恐慌症、强迫症(OCD)、恐怖症、自闭症、艾斯伯格综合症(Aspergers Syndrome)、蕾特综合症(Retts syndrome)、儿童期崩解症、注意力缺乏症、攻击性、冲动控制障碍、血栓形成、子痫前期、充血性心力衰竭、心搏停止、佛莱德立希共济失调(Freidrich′s ataxia)、脊髓小脑共济失调、脊髓病、神经根病、全身性红斑狼疮、肉芽肿病、橄榄-桥脑-小脑萎缩、脊髓小脑共济失调、发作性共济失调、肌纤维颤搐、进行性苍白球萎缩、进行性核上性麻痹和痉挛、创伤性脑损伤、脑水肿、脑积水损伤、脊髓损伤、神经性食欲缺乏、易饥症、普瑞德威利综合症(Prader-Willi syndrome)、肥胖症、视神经炎、白内障、视网膜出血、缺血性视网膜病变、色素性视网膜炎、急性和慢性青光眼、黄斑变性、视网膜动脉阻塞、舞蹈病(Chorea)、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington′s chorea)、脑水肿、直肠炎、疱疹后神经痛、急性疼痛、热过敏性、类肉状瘤病、肠道易激综合症、妥瑞综合症(Tourette syndrome)、菜施-奈恩综合症(Lesch-Nyhan Syndrome)、布鲁哥达综合症(Brugado syndrome)、利德尔综合症(Liddle syndrome)、克罗恩氏疾病、多发性硬化症和与多发性硬化症(MS)相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、播散性硬化、糖尿病性神经病、外周神经病、夏玛丽牙综合症(charcot marie tooth syndrome)、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、软骨钙质沉着病、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合症、肌强直、肌强直性营养不良、肌肉营养不良、恶性

高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、精神障碍、甲状腺功能减退、双相抑郁、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、家族性红斑性肢痛病、原发性红斑性肢痛病、直肠疼痛、癌症、癫痫、部分和全身强直发作、高热惊厥、失神发作(癫痫小发作)，肌阵挛性发作、失张性发作、阵挛性发作、林戈综合症(Lennox Gastaut)、韦斯特综合症(West Syndome)(婴儿痉挛症)、抗多种抗菌素的癫痫发、痫性发作预防(抗致痫)、家族性地中海热综合症(familial Mediterranean fever syndrome)、痛风、不宁腿综合症、心律失常、纤维肌痛、在由中风或神经创伤引起的缺血性病况下的神经保护作用、快速性心律失常、心房颤动和心室颤动且以全身或局部麻醉的形式。

[0353] 如本文所用，术语“疼痛”是指所有种类的疼痛且认为包括但不限于神经性疼痛、炎性疼痛、伤害性疼痛、特发性疼痛、神经痛、口颌面疼痛、烧伤痛、灼口综合症、躯体痛、内脏痛、肌筋膜痛、牙痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、产痛、慢性区域性疼痛综合症(chronic regional pain syndrome，CRPS)、反射交感性营养不良、臂丛神经撕脱、神经源性膀胱、急性疼痛(例如，肌肉骨骼和手术后疼痛)、慢性疼痛、持续性疼痛、外周调节的疼痛、中枢调节的疼痛、慢性头痛、偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、与头疼痛相关的病况、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、外周神经损伤、中风后疼痛、丘脑毁损灶、神经根病、HIV疼痛、疱疹后疼痛、非心源性胸痛、肠道易激综合症和与肠病及消化不良相关的疼痛及其组合。

[0354] 此外，钠通道阻断剂具有除疼痛以外的临床用途。因此，本发明还涉及化合物、药物组合物和使用这些化合物和药物组合物治疗疾病或病况，诸如癌症和瘙痒(发痒)的方法。

[0355] 瘙痒(通常称为发痒)是一种常见的皮肤病。尽管瘙痒的确切原因复杂且无法完全理解，但长期以来的证据表明发痒涉及感觉神经元，尤其是C纤维，这与调节疼痛的那些类似(Schmelz，M.等人，J.NeuroSci.(1997)，17:8003-8)。具体来说，相信从皮肤传播发痒的感觉必需钠通过电压门控钠通道流入。发痒冲动的递送导致引起抓挠欲望或抓挠反射的不悦感觉。

[0356] 引起发痒的多种原因和电学途径是已知的。在人类中，可以由组织胺或PAR-2促效剂，诸如活化不同C纤维群体的藜豆(mucunain)引起瘙痒(Namer，B.等人，J.Neurophysiol.(2008)，100:2062-9)。在动物模型中，已知各种神经营养肽介导发痒(Wang，H.和Yosipovitch，G.，International Journal ofDermatology(2010)，49:1-11)。发痒也可以由类阿片类制剂引起，证据在于来自疼痛反应的独特药理学。

[0357] 在发痒和疼痛反应之间存在复杂的相互作用，部分是由于来自皮肤的重叠感觉输入(Ikoma，A.等人，Arch.Dermatol.(2003)，139:1475-8)，而且也由于疼痛和瘙痒的不同病因。疼痛反应可以通过增强中枢敏感化加剧发痒或导致对疼痛抓挠的抑制。尤其在不存在疼痛反应时发生几种慢性发痒的形式，如在疱疹后发痒的情形下(Oaklander，A.L.等人，Pain(2002)，96:9-12)。

[0358] 本发明的化合物也可适用于治疗瘙痒。用电压门控钠通道抑制剂，尤其是NaV1.7来治疗发痒的基本原理如下：

[0359] 电活性在感受瘙痒能兴奋剂的C纤维中的传播需要钠通过电压门控钠通道进入。

[0360] NaV1.7在人类皮肤的C纤维和角质形成细胞中表达(Zhao，P.等人，Pain(2008)，

139:90-105)。

[0361] 获得导致红斑性肢痛症的NaV1.7(L858F)功能突变也导致慢性发痒(Li,Y.等人,Clinical and Experimental Dermatology(2009),34:e313-e4)。

[0362] 慢性发痒可以通过用钠通道阻断剂(诸如局部麻醉剂利多卡因)治疗得以缓解(Oaklander,A.L.等人,Pain(2002),96:9-12;Villamil,A.G.等人,The American Journal of Medicine(2005),118:1160-3)。在这些报道中,利多卡因在静脉内或局部(Lidoderm贴片)施用时有效。利多卡因在全身施用时达到的血浆浓度下可以具有多种活性,但在局部施用时,血浆浓度仅为约1μM(药物评价和研究中心,Center for Drug Evaluation and Research NDA 20-612)。在这些浓度下,利多卡因对钠通道阻断具有选择性且抑制在C纤维中的自发电活性和在动物模型中的疼痛反应(Xiao,W.H.和Bennett,G.J..Pain(2008),137:218-28)。发痒或皮肤刺激的类型包括但不限于:

[0363] 牛皮癣性瘙痒、由于血液透析引起的发痒、水源性瘙痒及由皮肤病症(例如,接触性皮炎)、系统性病症、神经病、精神因素或其混合情形引起的发痒;

[0364] 由过敏反应、昆虫叮咬、过敏(例如,皮肤干燥、痤疮、湿疹、牛皮癣)、发炎病况或损伤引起的发痒;

[0365] 与女阴前庭炎相关的发痒;和

[0366] 由施用另一种治疗剂,诸如抗生素、抗病毒药和抗组胺剂引起的皮肤刺激或发炎作用。

[0367] 本发明的化合物也适用于治疗哺乳动物(优选是人类)的某些癌症,诸如激素敏感型癌症,诸如前列腺癌(腺癌)、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌和甲状腺肿瘤形成。已证实电压门控钠通道在前列腺癌和乳腺癌细胞中表达。新生儿NaV1.5的上调随着人类乳腺癌转移过程的主要部分而发生且可充当转移表型的新型标记和治疗目标(Clin.Cancer Res.(2005),8月1日;11(15):5381-9)。电压门控钠通道α-亚基(具体来说是NaV1.7)的功能表达与体外前列腺癌(CaP)中的强烈转移潜能相关。使用对钠通道α亚基具有特异性的抗体进行电压门控钠通道α-亚基免疫染色在前列腺组织中明显且在CaP患者中相对于在非CaP患者中显著更强(Prostate Cancer Prostatic Dis.,2005;8(3):266-73)。也参见Diss,J.K.J.等人,Mol.Cell.Neurosci.(2008),37:537-547和Kis-Toth,K.等人,The Journal of Immunology(2011),187:1273-1280。

[0368] 鉴于以上情形,在一个实施方案中,本发明提供一种治疗哺乳动物或保护哺乳动物以免发展钠通道介导的疾病,尤其是疼痛的方法,包括对有需要的哺乳动物(尤其是人类)施用治疗有效量的本发明化合物或包含治疗有效量的本发明化合物的药物组合物,其中化合物调节一个或多个电压依赖性钠通道的活性。

[0369] 本发明的另一实施方案是一种治疗哺乳动物(优选是人类)的疾病或病况的方法,其中所述疾病或病况选自疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸道疾病和精神疾病及其组合,且其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物的实施方案,或包含治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0370] 此实施方案的一种实施方案是其中疾病或病况选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周调节的疼痛、中枢调节的疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、外周神经损伤及其组合。

[0371] 此实施方案的另一实施方案是其中疾病或病况选自与HIV相关的疼痛、HIV治疗引发的神经病、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热过敏性、肉状瘤病、肠道易激综合症、克罗恩氏疾病、与多发性硬化症(MS)相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病、外周神经病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合症、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、家族性红斑性肢痛病、原发性红斑性肢痛病、家族性直肠痛、癌症、癫痫、部分和全身强直发作、不宁腿综合症、心律失常、纤维肌痛、在由中风或神经创伤引起的缺血性病况下的神经保护作用、过速心律失常、心房颤动和心室颤动。

[0372] 本发明的另一实施方案是一种治疗,但非预防哺乳动物疼痛的方法,其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述的本发明化合物,或包含治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0373] 此实施方案的一种实施方案是一种方法,其中疼痛选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、产痛、牙痛、慢性疼痛、持续性疼痛、外周调节的疼痛、中枢调节的疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、外周神经损伤、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、家族性红斑性肢痛病、原发性红斑性肢痛病、家族性直肠痛或纤维肌痛及其组合。

[0374] 此实施方案的另一种实施方案为方法,其中疼痛与选自以下的疾病或病况相关:HIV、HIV治疗引发的神经病、热过敏性、肉状瘤病、肠道易激综合症、克罗恩氏疾病、多发性硬化症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、糖尿病性神经病、外周神经病、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合症、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、神经源性膀胱、溃疡性结肠炎、癌症、癫痫、部分和全身强直发作、不宁腿综合症、心律失常、由中风或神经创伤引起的缺血性病况、过速心律失常、心房颤动和心室颤动。

[0375] 本发明的另一实施方案是一种通过抑制哺乳动物体内通过电压依赖性钠通道的离子通量来治疗哺乳动物(优选是人类)疼痛的方法,其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物的实施方案,或包含治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0376] 本发明的另一实施方案是一种治疗哺乳动物(优选是人类)瘙痒的方法,其中所述方法包括向所述有需要的哺乳动物施用治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变

异构体或其混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物的实施方案，或包含治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0377] 本发明的另一实施方案是治疗哺乳动物(优选是人类)癌症的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物的实施方案，或包含治疗有效量的呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0378] 本发明的另一实施方案是减小哺乳动物细胞中通过电压依赖性钠通道的离子通量的方法，其中所述方法包括使细胞与呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药形式的如上文所述本发明化合物的实施方案接触。

[0379] 本发明的另一实施方案是在哺乳动物中选择性地抑制第一电压门控钠通道超过第二电压门控钠通道的方法，其中所述方法包括对哺乳动物施用抑制量的式(I)化合物或式(I)化合物的实施方案。

[0380] 本发明的另一实施方案是在哺乳动物或哺乳动物细胞中与NaV1.5相比选择性地抑制NaV1.7的方法，其中所述方法包括对有需要的哺乳动物施用抑制量的式(I)化合物或其实施方案的实施方案。

[0381] 对于关于治疗哺乳动物疾病和病况所述的以上每个实施方案而言，本发明还相关地涵盖用作治疗这些疾病和病况的药物的式I化合物或其实施方案。

[0382] 对于关于治疗哺乳动物疾病和病况所述的以上每个实施方案而言，本发明还相关地涵盖式I化合物或其实施方案用于治疗这些疾病和病况的用途。

[0383] 本发明的另一实施方案是一种使用式(I)化合物作为用于确定试验化合物在调节电压依赖性钠通道中的功效的体外或体内测定中的标准物或对照物的方法。

[0384] 在本发明的另一实施方案中，式(I)化合物通过由具有不同原子质量或质量数的原子置换其中的一个或多个原子而经同位素标记。这些同位素标记的(即，放射性标记的)式(I)化合物认为在本发明的范围内。可并入式(I)化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘的同位素，诸如(但不限于)分别为^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}p、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。这些同位素标记的化合物将适用于通过表征例如钠通道上的作用部位或模式或表征与钠通道上的药理学重要作用部位的结合亲和性(尤其是NaV1.7)而有助于确定或测量化合物的有效性。某些同位素标记的式(I)化合物，例如合并有放射性同位素的那些式(I)化合物适合用于药物和/或底物组织分布研究中。放射性同位素氚(即^{3}H)和碳14(即^{14}C)鉴于其易于并入且检测方式简便而尤其适用于此目的。

[0385] 用较重的同位素(诸如氘(即^{2}H))取代可提供某些由更大的代谢稳定性产生的治疗优势，例如体内半衰期增加或剂量需求减少且因此在某些情况下是优选的。

[0386] 被诸如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N的正电子放射性同位素取代可适用于正电子发射断层显像(Positron Emission Topography;PET)研究，以便检验底物受体占有率。同位素标记的式

(I)化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术来制备,或通过与下文所述的实施例中描述的类似方法,使用适当的同位素标记的试剂替换先前所使用的未标记的试剂来制备。

[0387] 试验化合物

[0388] 可使用下文所述的测定来确定对本发明的化合物在介导,尤其是抑制钠通道离子通量中的评定。或者,可以在用于证实化合物在治疗疼痛中的功效的工业标准动物模型中确定对化合物在治疗人类病况和疾病中的评定。已开发了人类神经性疼痛病况的动物模型,其在持续的一段时间内导致可通过感觉试验进行评估的可重现的感觉缺陷(异常性疼痛、痛觉过敏及自发性疼痛)。通过建立存在的机械、化学及温度诱导的异常性疼痛和痛觉过敏的程度,可以模拟在人类中观察到的数种病理生理学病况,使得可以评估药物疗法。

[0389] 在外周神经损伤的大鼠模型中,受损伤的神经中的异位活性与疼痛的行为体征相对应。在这些模型中,钠通道阻断剂与局部麻醉剂利多卡因的静脉内应用能够在不影响一般行为与运动功能的浓度下抑制该异位活性并逆转触觉异常性疼痛(Mao,J.和Chen,L.L,Pain(2000),87:7-17)。在这些大鼠模型中有效的剂量的异速生长标度转化成类似在人类中显示有效的剂量(Tanelian,D.L.和Brose,W.G.,Anesthesiology(1991),74(5)949-951)。另外,以皮肤贴剂形式应用的Lidoderm®利多卡因,目前是FDA批准的用于带状疱疹后神经痛的治疗(Devers,A.和Glaler,B.S.,Clin.J.Pain(2000),16(3)205-8)。

[0390] 本发明容易地提供多种不同的方式用以确认可用作治疗剂的钠通道调节剂。钠通道调节剂的确认可使用多种体外和体内测定来评估,例如测量电流、测量膜电位、测量离子通量(例如钠或胍盐)、测量钠浓度、测量第二信使与转录水平,及使用例如电压敏感性染料、放射性示踪剂和膜片钳电生理学。

[0391] 一种这样的实验方案涉及筛选具有调节钠通道活性的能力的化学试剂,从而确认其作为调节剂。

[0392] 在Bean等人,J.General Physiology(1983),83:613-642和Leuwer,M.等人,Br.J.Pharmacol(2004),141(1):47-54中所述的典型测定使用膜片钳技术来研究通道的行为。这样的技术对本领域技术人员是已知的,且可使用现行技术将其发展为低通量或中等通量的测定来评估化合物调节钠通道行为的能力。

[0393] 试验化合物的通量(Throughput)是在选择待使用的筛选测定中的一项重要考虑因素。在某些策略中将要试验数十万种化合物,不期望使用低通量的方式。然而在其它情况下,低通量可令人满意地鉴别有限数量化合物之间的重要差异。经常必须结合不同类型的测定来鉴别特定的钠通道调节化合物。

[0394] 使用膜片钳技术的电生理学测定被公认为详细表征钠通道化合物相互作用的黄金标准,且如Bean等人,见前引书和Leuwer,M.等人,见前引书中所述。存在一种手动的低通量筛选(LTS)方法,其每天可比较2-10种化合物;一种最近开发的系统用于以每天20-50个膜片(即化合物)进行自动化中等通量筛选(MTS);和一种来自分子装置公司(Sunnyvale,CA)的技术,其允许以每天1000-3000个膜片(即化合物)进行自动化高通量筛选(HTS)。

[0395] 一种自动化膜片钳系统利用平面电极技术以加速药物发现的速率。平面电极能够达到高电阻的、细胞贴附式封闭,其后为可与常规记录相比的稳定的低噪声全细胞记录。合适的仪器为PatchXpress 7000A(Axon Instruments Inc,Union City,CA)。包括粘附的细

胞以及在悬浮液中自发生长的细胞在内的多种细胞系和培养技术根据密封成功率和稳定性分级。稳定表达高水平的相关钠离子通道的永生化细胞(例如,HEK和CHO)可适合高密度悬浮培养。

[0396] 可选择其它测定,其允许研究者鉴别阻断通道的特定状态的化合物,诸如开启状态、关闭状态或静息状态,或阻断从开启至关闭、关闭至静息或静息至开启的转换的化合物。本领域技术人员通常熟悉这些测定。

[0397] 也可以采用结合测定。设计包括基于传统放射性滤器的结合测定,或购自Evotec OAI公司集团(Hamburg,Germany)的基于共焦的荧光系统,此两者均为HTS。

[0398] 还可以使用放射性通量测定。在此测定中,通道受藜芦定(veratridine)或乌头碱(aconitine)刺激而开启,且用毒素保持在稳定开启状态,并通过其防止离子流入的能力来鉴别通道阻断剂。此测定可使用放射性22[Na]和14[C]胍盐离子作为示踪剂。在活细胞中的FlashPlate&Cytostar-T平板避免分离步骤且适用于HTS。闪烁平板技术也已将此方法进展至适用于HTS。由于此测定的功能性方面,因此信息量相当良好。

[0399] 还有一种方式使用FLIPR系统膜电位试剂盒(HTS)来测量膜电位的再分布,该试剂盒可购自分子动态学(Molecular Dynamics)(Amersham Biosciences的一个部门,Piscataway,NJ)。该方法局限于缓慢的膜电位变化。化合物的荧光背景可产生某些问题。试验化合物还可直接影响细胞膜的流动性,并导致细胞内的染料浓度增加。尽管如此,由于测定的功能性方面,因此信息量相当良好。

[0400] 可使用钠染料来测量钠离子流入通过通道的速率或数量。此类测定提供关于潜在的通道阻断剂的极高信息量。此测定是功能性的,且将直接测量Na+流入量。可以使用CoroNa红(Coro Red)、SBFI和/或钠绿(Molecular Probes,Inc.Eugene OR)来测量Na流入量;全部都是Na响应性染料。它们可以与FLIPR仪器联合使用。以前在文献中没有描述过在筛选中使用这些染料。钙染料在此方式中也具有潜力。

[0401] 在另一种测定中,使用基于FRET的电压传感器来测量试验化合物直接阻断Na流入的能力。可市购的HTS系统包括VIPR™ II FRET系统(Life Technologies或Aurora Biosciences Corporation,San Diego,CA,Vertex医药公司的一个部门),其可以结合FRET染料使用,所述染料也可购自Aurora Biosciences。此测定测量对电压变化的亚秒级响应。无需通道功能调节剂。此测定测量去极化和超极化,并提供用于定量的比率输出(ratiometric output)。此测定的略微较不昂贵的MTS版本采用FLEXstation™(Molecular Devices Corporation)与购自Aurora Biosciences的FRET染料相结合。试验本文所公开化合物的其它方法也是本领域技术人员易于知道并获得的。

[0402] 然后在各种体内模型中试验如此鉴别的调节剂以确定其是否缓解疼痛,尤其是慢性疼痛或其它病况,诸如癌症和瘙痒(itch)而具有最小的副作用。下文在生物测定部分中所述的测定适用于评定本发明化合物的生物活性。

[0403] 本发明化合物的功效通常由其IC50值(“抑制浓度-50%”)来表达,这是对在特定时间段内对目标钠通道的活性实现50%抑制作用所需化合物的量的测量。例如,本发明的代表性化合物已在本文所述的膜片电压钳NaV1.7电生理学测定中展示出小于100纳摩尔至小于10微摩尔范围内的IC50。

[0404] 在本发明的另一方面,本发明的化合物可作为例示性的药剂用于体外或体内研究

中以用于比较目的来发现也适用于治疗或起保护作用以免本文公开的各种疾病的其它化合物。

[0405] 本发明的另一方面涉及在生物样本或哺乳动物(优选是人类)中抑制NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9活性,优选是NaV1.7活性,该方法包括对哺乳动物(优选是人类)施用式(I)化合物或包含式(I)化合物的药物组合物或使所述生物样本与式(I)化合物或包含式(I)化合物的药物组合物接触。如本文所用,术语"生物样本"包括(不限于)细胞培养物或其萃取物;由哺乳动物获得的活组织检查材料或其萃取物;及血液、唾液、尿液、排泄物、精液、泪液或其它体液或其萃取物。

[0406] 在生物样本中抑制NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9活性适用于本领域技术人员已知的各种目的。所述目的的实例包括但不限于研究生物学和病理学现象中的钠离子通道;及比较性地评估新的钠离子通道抑制剂。

[0407] 本发明的化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药)和/或本文所述包含药学上可接受的赋形剂和一种或多种本发明化合物的药物组合物可用于制备用于治疗哺乳动物的钠通道介导的疾病或病况的药物。

[0408] 组合治疗

[0409] 本发明的化合物可适用于与一种或多种本发明的其它化合物或一种或多种其它治疗剂或其任意组合合并来治疗钠通道介导的疾病和病况。例如,本发明的化合物可与包括但不限于以下各物的其它治疗剂组合来同时、相继或单独施用:

[0410] 阿片类剂止痛剂,例如吗啡(morphine)、海洛因(heroin)、可卡因(cocaine)、氧化吗啡(oxymorphine)、左吗南(levorphanol)、烯丙左吗喃(levallorphan)、羟考酮(oxycodone)、可待因(codeine)、二氢可待因(dihydrocodeine)、丙氧酚(propoxyphene)、纳美酚(nalmefene)、芬太奴(fentanyl)、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、美利皮定(meripidine)、美沙酮(methadone)、烯丙吗啡(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡叔丁啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、纳布啡(nalbuphine)和戊唑新(pentazocine);

[0411] 非阿片类剂止痛剂,例如乙酰美尼芬(acetomeniphen)、水杨酸盐(例如,阿斯匹林(aspirin));

[0412] 非类固醇消炎药物(NSAID),例如布洛芬(ibuprofen)、纳普罗森(naproxen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、塞来考昔(celecoxib)、双氯芬酸(diclofenac)、二氟新诺(diflusinal)、依托度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬、茚甲新(indomethacin)、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲灭酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、奈丁美酮(nabumetone)、纳普罗森、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奥撒拉嗪(olsalazine)、奥沙普秦(oxaprozin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡罗昔康(piroxicam)、柳氮磺吡啶(sulfesalazine)、苏灵大(sulindac)、痛灭啶(tolmetin)和佐美酸(zomepirac);

[0413] 抗惊厥剂,例如卡巴咪嗪、奥卡西平(oxcarbazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸盐(valproate)、托吡酯(topiramate)、加巴喷丁和普瑞巴林;

[0414] 抗抑郁剂，诸如三环状抗抑郁剂，例如阿米替林(amitriptyline)、氯醚帕明(clomipramine)、去甲丙咪嗪(despramine)、丙咪嗪(imipramine)和去甲替林(nortriptyline)；

[0415] COX-2选择性抑制剂，例如塞来考昔、罗非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依托考昔(etoricoxib)和罗美昔布(lumiracoxib)；

[0416] α-肾上腺素能药物，例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、可乐宁(clonidine)、胍法新(guanfecine)、迪美托米定(dexmetatomidine)、莫达非尼(modafinil)和4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；

[0417] 巴比妥酸盐镇静剂，例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butabital)、甲苯比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobartital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、席尔密拉(theamylal)和硫喷妥(thiopental)；

[0418] 速激肽(NK)拮抗剂，尤其是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂，例如(αR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基)]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮芳辛[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉代]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、拉奈匹坦(lanepitant)、达匹坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基5-(三氟甲氧基)苯基]-甲氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

[0419] 煤焦油止痛剂，尤其是扑热息痛(paracetamol)；

[0420] 血清素再吸收抑制剂，例如帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、去甲氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代谢物，fluoxetine desmethyl metabolite)、代谢物去甲基舍曲林demethylsertraline、′3氟伏沙明(′3fluvoxamine)、帕罗西汀、西酞普兰(citalopram)、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、艾司西酞普兰(escitalopram)、d,l-氟苯丙胺(d,l-fenfluramine)、法莫克西汀(femoxetine)、伊福西汀(ifoxetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(cericlamine)、曲唑酮(trazodone)和氟西汀；

[0421] 去甲肾上腺素(降肾上腺素)再吸收抑制剂，例如马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、安非他酮(buproprion)、安非他酮代谢物羟基安非他酮、诺米芬辛(nomifensine)和维洛沙秦(viloxazine)(Vivalan®)，尤其是选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂，诸如瑞波西汀(reboxetine)，具体来说是(S,S)-瑞波西汀和文拉法辛(venlafaxine)度洛西汀(duloxetine)神经松驰剂镇静剂/抗焦虑剂；

[0422] 双重血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂，诸如文拉法辛、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普仑(milnacipran)和丙咪嗪(imipramine)；

[0423] 乙酰基胆碱酯酶抑制剂,诸如多奈哌齐(donepezil);

[0424] 5-HT3拮抗剂,诸如昂丹司琼(ondansetron);

[0425] 代谢型谷氨酸酯受体(mGluR)拮抗剂;

[0426] 局部麻醉剂,诸如美西律和利多卡因;

[0427] 皮质类固醇,诸如地塞米松(dexamethasone);

[0428] 抗心律不齐药,例如美西律和苯妥英(phenytoin);

[0429] 毒蕈碱拮抗剂,例如托特罗定(tolterodine)、丙哌维林(propiverine)、曲司氯铵(tropsium t chloride)、达非那新(darifenacin)、索利那新(solifenacin)、替米维林(temiverine)和异丙托铵(ipratropium);

[0430] 大麻素;

[0431] 辣椒素受体促效剂(例如,超强辣素(resinferatoxin)或拮抗剂(例如,辣椒平(capsazepine));

[0432] 镇静剂,例如苯乙哌啶酮(glutethimide)、眠尔通(meprobamate)、安眠酮(methaqualone)及氯醛比林(dichloralphenazone);

[0433] 抗焦虑剂,诸如苯二氮,

[0434] 抗抑郁剂,诸如米氮平(mirtazapine),

[0435] 局部药剂(例如,利多卡因、辣椒素和超强辣素(resiniferotoxin));

[0436] 肌肉弛缓剂,诸如苯二氮、巴氯芬(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)和邻甲苯海拉明(orphrenadine);

[0437] 抗组胺或H1拮抗剂;

[0438] NMDA受体拮抗剂;

[0439] 5-HT受体促效剂/拮抗剂;

[0440] PDEV抑制剂;

[0441] Tramadol®;

[0442] 胆碱能(烟碱)止痛剂;

[0443] α-2-δ配位体;

[0444] 前列腺素E2亚型拮抗剂;

[0445] 白三烯B4拮抗剂;

[0446] 5-脂肪氧化酶抑制剂;和

[0447] 5-HT3拮抗剂。

[0448] 可使用这些组合治疗和/或预防的钠通道介导的疾病和病况包括但不限于疼痛、中枢神经和外周神经介导的急性、慢性、神经性以及其它与疼痛相关的疾病和其它中枢神经病症,诸如癫痫、焦虑症、抑郁和双极症;或心血管病症,诸如心律失常、心房颤动和心室颤动;神经肌肉病症,诸如不宁腿综合症和肌肉麻痹或破伤风;抗中风、神经创伤和多发性硬化症的神经保护作用;及通道病,诸如红斑性肢痛症和家族性直肠痛综合症。

[0449] 如本文所用,“组合”是指一种或多种本发明的化合物与一种或多种本发明的其它化合物或一种或多种其它治疗剂的任意混合物或替换。除非上下文另外明确指出,否则“组合”可包括同时或相继递送本发明的化合物与一种或多种治疗剂。除非上下文另外明确指

出,否则“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的剂型。除非上下文另外明确指出,否则“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的施用途径。除非上下文另外明确指出,否则“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、施用途径和药物组合物包括但不限于本文所述的那些剂型、施用途径和药物组合物。

[0450] 将参考以下实施例更全面地理解本发明。然而,其不应理解为限制本发明的范围。

实施例

[0451] 这些实施例用于对技术人员提供制备和使用本发明的化合物、组合物和方法的指导。尽管描述本发明的具体实施方案,但技术人员应了解,在不偏离本发明的精神和范围下可进行各种变化和修改。

[0452] 所述实施例中的化学反应可易于适用于制备本发明的多种其它化合物,且用于制备本发明化合物的替代方法被认为在本发明的范围内。通过本领域技术人员显而易见的修改,例如通过适当地保护干扰基团、通过例如本领域中已知的其它合适试剂,例如通过使用本领域中已知的除所述试剂以外的其它合适试剂适当地保护干扰基团及/或通过对反应条件进行常规修改来成功地进行根据本发明的非示例性化合物的合成。

[0453] 在下文的实施例中,除非另外指示,否则所有温度均以摄氏度来表示。市售的试剂由诸如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge的供应商购买而且除非另外指示,否则均不经进一步纯化即使用。下文所述反应通常在氮气或氩气的正压下或用干燥管(除非另外说明)在无水溶剂中进行,且反应烧瓶通常装配有橡胶隔膜以便经由注射器引入底物和试剂。玻璃器皿经烘箱干燥和/或热干燥。使用或三甲基硅烷(TMS)或残余的非氘化溶剂峰作为参考标准,在氘化$CDCl_3$、d_6-DMSO、CH_3OD或d_6-丙酮溶剂溶液中获得^1H NMR光谱(以ppm计报道)。在报道峰多重性时,使用以下缩写:s(单重峰)、d(双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(加宽)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。在给出耦合常数时,以Hz(赫兹)进行报道。

[0454] 用来描述试剂、反应条件或设备的所有缩写均意在与“标准缩写和首字母缩写列表(List of standard abbreviates and acronyms)”中所述的定义一致。使用ChemDraw命名程序的结构命名特征获得本发明的单个化合物的化学名称。

[0455] LCMS分析方法

[0456] 使用三种不同的LC/MS条件来分析最终化合物,UV检测器在214nm和254nm下监测且ESI+离子化模式的质谱扫描为110-800amu。

[0457] LC/MS方法A(8.0min LC-MS Run):XBridge C18柱(4.6×50mm,3.5μm,40℃);流动相:A=于水中的10mM的碳酸氢铵,B=乙腈;梯度:0.0-8.0min,5%-95%B;流动速率=1.2mL/min。

[0458] LC/MS方法B(8.0min LC-MS Run):XBridge C18柱(4.6×50mm,3.5μm,40℃);流动相:A=于水中的0.1%的氨,B=乙腈;梯度:0.0-8.0min,5%-95%B;流动速率=1.2mL/min。

[0459] LC/MS方法C(8.0min LC-MS Run):XBridge C18柱(4.6×50mm,3.5μm,40℃);流动相:A=于水中的0.1%的TFA,B=乙腈;梯度:0.0-8.0min,5%-95%B;流动速率=1.2mL/min。

[0460] LC/MS方法D:Agilent SB C18,2.1x30mm,1.8μm;流动相:A水(0.05%TFA)、B CH_3CN(0.05%TFA);梯度:3%B(0.3min),继而3-95%B(6.5min),95%B(1.5min);流动速率:0.4mL/min;烘箱温度25℃。

[0461] LC/MS方法E:Acquity BEH C18,2.1x50mm,1.8μm;流动相:A水(0.1%FA)、B CH_3CN(0.1%FA);梯度:3%B(0.4min),继而3-95%B(7.5min),95%B(0.5min);流动速率:0.5mL/min;烘箱温度25℃。

[0462] LC/MS方法F:Agilent SB C18,2.1x30mm,1.8μm;流动相:A水(0.05%TFA)、B CH_3CN(0.05%TFA);梯度:3%B(0.3min),继而3-95%B(6.5min),95%B(1.5min);流动速率:0.4mL/min;烘箱温度25℃。

[0463] LC/MS方法G:Acquity BEH C18,2.1x50mm,1.8μm;流动相:A水(0.1%FA)、B CH_3CN(0.1%FA);梯度:3%B(0.4min),继而3-95%B(7.5min),95%B(0.5min);流动速率:0.5mL/min;烘箱温度25℃。

[0464] 缩写

[0465] MeCN 乙腈

[0466] EtOAc 乙酸乙酯

[0467] DCE 二氯乙烷

[0468] DCM 二氯甲烷

[0469] DIPEA 二异丙基乙胺

[0470] DEA 二乙胺

[0471] DMAP 4-二甲氨基吡啶

[0472] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0473] DMSO 二甲亚砜

[0474] FA 甲酸

[0475] IPA 异丙醇

[0476] TFA 三氟乙酸

[0477] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0478] HCl 盐酸

[0479] HPLC 高压液相色谱

[0480] LCMS 液相色谱质谱法

[0481] MeOH 甲醇

[0482] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮

[0483] RPHPLC 反相高压液相色谱

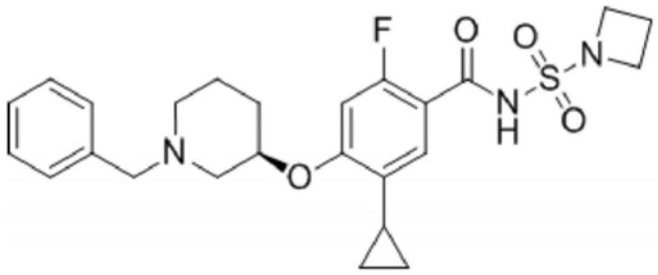
[0484] RT 滞留时间

[0485] THF 四氢呋喃

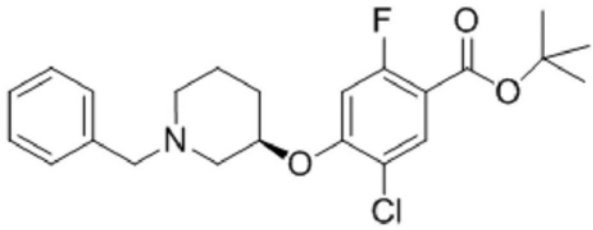
[0486] 实施例

[0487] 实施例1

[0488] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

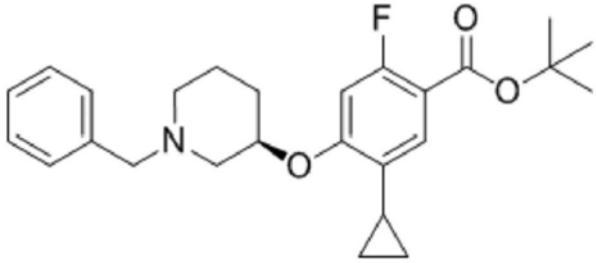
[0489] 

[0490] 步骤1.制备(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[0491] 

[0492] 向(R)-1-苄基哌啶-3-醇(0.38g,2.00mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(0.50g,2.00mmol)在无水二甲亚砜(6mL)中的溶液添加碳酸铯(2.16g,4.00mmol)。在氮气氛下将反应混合物在70℃下搅拌2环境温度小时,随后冷却至环境温度并通过添加10mL水猝灭。用乙酸乙酯萃取混合物(3x15mL);合并有机层且用盐水(15mL)洗涤、经无水硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过用于己烷中的一定梯度的乙酸乙酯(0至25%)洗脱的柱色谱来纯化残余物以产生呈白色固体的标题化合物(0.66g,78%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 7.85(d,J=7.74Hz,1H),7.36-7.18(m,5H),6.63(d,J=12.2Hz,1H),4.49-4.31(m,1H),3.57(s,2H),3.10-2.96(m,1H),2.82-2.66(m,1H),2.27(m,1H),2.20-2.02(m,2H),1.92-1.75(m,1H),1.73-1.59(m,1H),1.60-1.50(m,10H)。

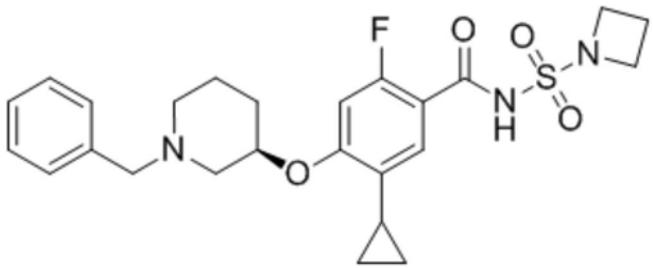
[0493] 步骤2.制备(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[0494] 

[0495] 向(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.38g,0.90mmol)和环丙基硼酸(0.12g,1.35mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的溶液中添加磷酸三钾(0.64g,1.80mmol)、乙酸钯(II)(0.02g,0.09mmol)及三环己基四氟硼酸鏻(0.07g,0.18mmol)并使混合物完全脱气且用氮气填满反应容器,之后在微波辐射下在115℃下加热40分钟。随后将反应混合物冷却至环境温度且通过添加10mL水猝灭。随后用二乙醚(2x15mL)萃取混合物。合并有机层、浓缩且通过柱色谱(10至30%梯度的在己烷中的乙酸乙酯)纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.37g,98%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$))d7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.33-7.13(m,5H),6.53(d,J=12.8Hz,1H),4.44-4.30(m,1H),3.61-3.49(m,2H),3.09-2.94(m,1H),2.76-2.63(m,1H),2.31-1.96(m,4H),1.90-1.60(m,3H),1.59-1.54(m,9H),0.92-0.83(m,2H),0.67-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 426.2(M+1)。

[0496] 步骤3.制备(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-

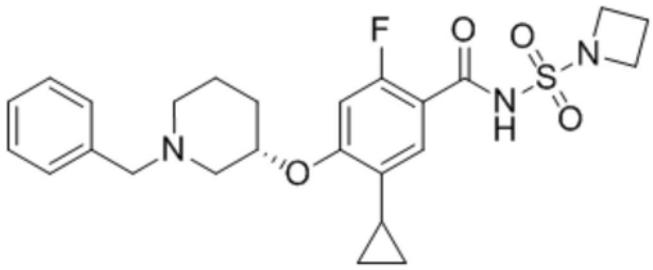
环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0497] 

[0498] 向(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.127g,0.30mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液添加三氟乙酸(1mL)。在环境温度下搅拌1小时后,浓缩反应混合物,用二氯甲烷(10mL)稀释且用盐酸水溶液(1.0N,10mL)洗涤。用二氯甲烷(10mL)萃取含水层,合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以产生相应羧酸,其直接用于下一步骤中。向羧酸(0.11g,0.30mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(0.124g,0.48mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.091g,0.75mmol)和氮杂环丁烷磺酰胺(0.052g,0.39mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,随后用二氯甲烷(10mL)稀释且用盐酸水溶液(1.0N,10mL)洗涤。用二氯甲烷(10mL)萃取含水层;合并有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。将残余物首先通过用于二氯甲烷中的一定梯度的甲醇(0%至15%)洗脱的柱色谱来纯化且另外通过制备型HPLC(于水中的乙腈梯度)纯化以产生呈白色固体的标题化合物(0.021g,14%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 7.54(d,J=9.1Hz,1H),7.33-7.22(m,5H),6.56(d,J=14.5Hz,1H),4.48-4.34(m,1H),4.22(t,J=7.7Hz,4H),3.57(s,2H),3.07-2.93(m,1H),2.78-2.67(m,1H),2.35-2.13(m,4H),2.13-1.99(m,2H),1.91-1.78(m,1H),1.76-1.46(m,2H),0.95-0.85(m,2H),0.69-0.61(m,2H)。MS(ES+)m/z:488.1(M+1);MS(ES-)m/z 486.2(M-1)。

[0499] 实施例2

[0500] 合成(S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

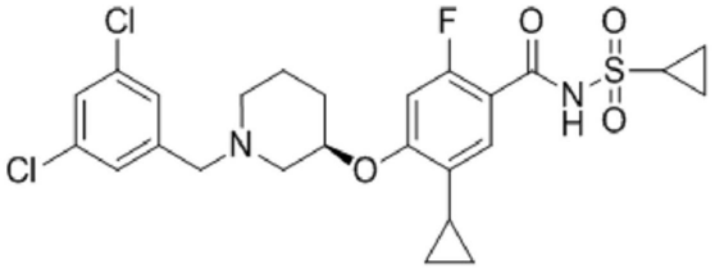
[0501] 

[0502] 根据如实施例1步骤1至步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-1-苄基哌啶-3-醇代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇,获得呈白色固体的标题化合物(0.012g,45%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 7.54(d,J=9.15Hz,1H),7.33-7.22(m,5H),6.56(d,J=14.5Hz,1H),4.48-4.34(m,1H),4.22(t,J=7.7Hz,4H),3.57(s,2H),3.07-2.93(m,1H),2.78-2.67(m,1H),2.35-2.13(m,4H),2.13-1.99(m,2H),1.91-1.78(m,1H),1.76-1.46(m,2H),0.95-0.85(m,2H),0.69-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 488.1(M+1);MS(ES-)m/z 486.2(M-1)。

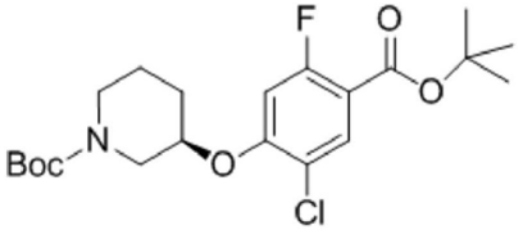
[0503] 实施例3

[0504] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧

基)-2-氟苯甲酰胺

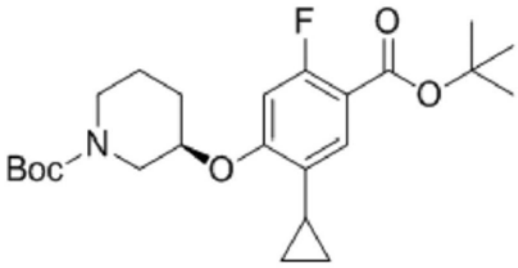
[0505] 

[0506] 步骤1.制备(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0507] 

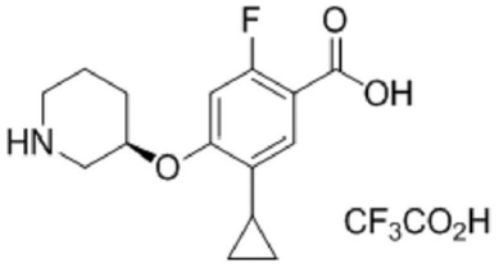
[0508] 向(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.05g,50.00mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(13.02g,52.50mmol)在无水DMSO(200mL)中的溶液添加碳酸铯(40.62g,75.00mmol)。将反应混合物在氮气氛下在70℃下搅拌1小时且随后冷却至环境温度并通过添加50mL水猝灭。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取混合物;合并有机层且用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且浓缩。粗材料(22.50g,99%)不经进一步纯化直接用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 430.2,431.2(M+1)。。

[0509] 步骤2.制备(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0510] 

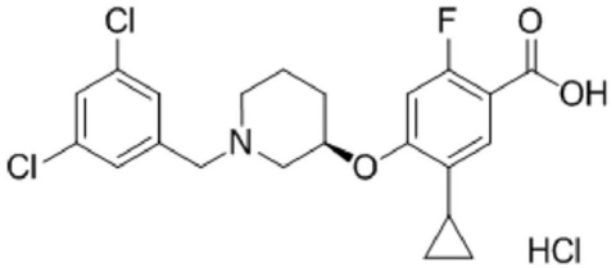
[0511] 向(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(22.50g,50.00mmol)和环丙基硼酸(7.22g,83.90mmol)在甲苯(150mL)和水(15mL)中的溶液添加磷酸三钾(39.53g,111.90mmol)、乙酸钯(II)(1.25g,5.60mmol)及三环己基四氟硼酸鏻(4.10g,11.20mmol)。使混合物完全脱气且用氮气填满反应容器,之后在115℃下加热16小时。随后将反应混合物冷却至环境温度且通过添加100mL水猝灭。用二乙醚(2x100mL)萃取混合物。合并有机层、浓缩。通过柱色谱(于己烷中10至30%梯度的乙酸乙酯)纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(16.50g,75%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 7.36(d,J=8.4Hz,1H),6.55(d,J=12.6Hz,1H),4.37-4.21(m,1H),3.81-3.32(m,4H),2.03-1.76(m,5H),1.55(s,9H),0.92-0.79(m,2H),0.73-0.50(m,2H)。

[0512] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸三氟乙酸盐

[0513] 

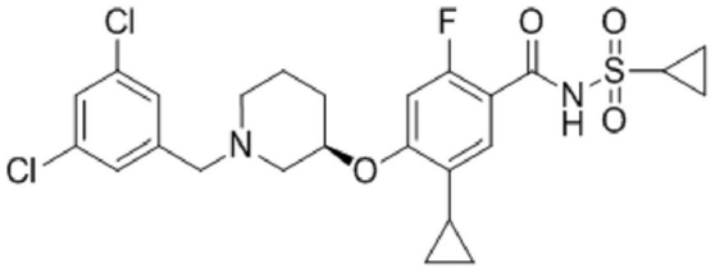
[0514] 向(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.5g,21.8mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液添加三氟乙酸(40ml)。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时,随后在真空中浓缩。通过柱色谱(在C18柱上,于水中5%至100%的甲醇)纯化残余物产生呈无色固体的标题化合物(5.3g,64%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.83(brs,2H),7.27(d,J=8.5Hz,1H),7.02(d,J=13.1Hz,1H),4.76(brs,1H),3.36-3.32(m,1H),3.22-3.16(m,1H),3.04(brs,2H),2.27-2.18(m,1H),1.96-1.66(m,4H),0.92-0.87(m,2H),0.66-0.52(m,2H);MS(ES+)m/z 280.3(M+1);MS(ES-)m/z 278.4(M-1)。

[0515] 步骤4.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸盐酸盐。

[0516] 

[0517] 在氮气氛下向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸三氟乙酸盐(0.20g,0.53mmol)在四氢呋喃(1mL)中的搅拌溶液引入3,5-二氯苯甲醛(0.11g,0.64mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.31g,0.96mmol),并将混合物搅拌16小时。添加盐酸水溶液(1M,5mL)并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取混合物且浓缩。通过用于二氯甲烷中的5%甲醇洗脱的柱色谱来纯化残余物以产生呈油状物的标题化合物(0.16g,63%);MS(ES+)m/z 438.1,440.1(M+1);MS(ES-)m/z 436.1,438.1(M-1)。

[0518] 步骤5.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

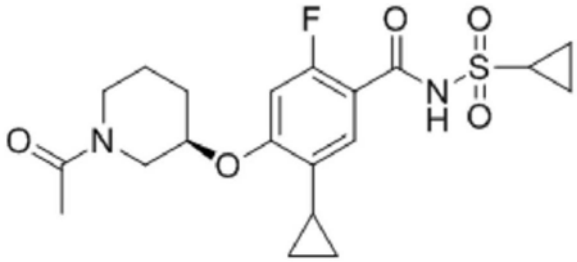
[0519] 

[0520] 向(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸盐酸盐(0.07g,0.17mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(0.04g,0.25mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.05g,0.42mmol)和环丙基磺酰胺(0.02g,0.17mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,随后用二氯甲烷(10mL)稀释且用盐酸

水溶液(1M,10mL)洗涤。用二氯甲烷(10mL)萃取含水层,合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以产生油状物,将其经硅胶色谱(在二氯甲烷中含有1%氨溶液的0至15%梯度的甲醇)纯化以产生标题化合物(0.02g,20%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 7.41(d,J=12.6Hz,1H),7.23-7.18(m,3H),6.54(d,J=12.6Hz,1H),4.49-4.33(m,1H),3.56-3.39(m,2H),2.94-2.81(m,1H),2.68-2.53(m,1H),2.46-2.31(m,1H),2.31-2.16(m,1H),2.11-1.97(m,2H),1.92-1.78(m,1H),1.73-1.52(m,3H),0.98-0.79(m,6H),0.72-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 541.1,543.1(M+1);MS(ES-)m/z 539.2,541.2(M-1)。

[0521] 实施例4

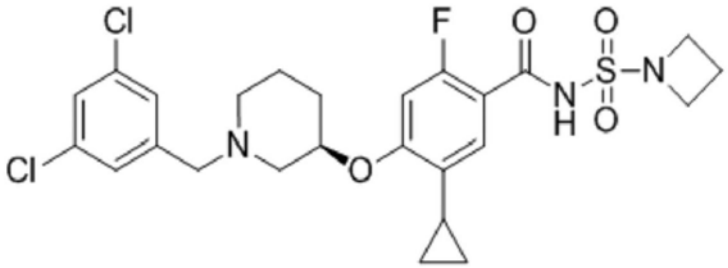
[0522] 合成(R)-4-((1-乙酰基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0523] 

[0524] 在实施例3的合成期间,在步骤5中分离呈无色固体的此化合物作为副产物(0.02g,24%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)d 7.21-7.00(m,2H),4.83-4.52(m,1H),4.06-3.93(m,1H),3.86-3.69(m,1H),3.63-3.38(m,2H),3.13-2.93(m,2H),1.99-1.76(m,5H),1.72-1.36(m,2H),1.29-1.03(m,4H),0.90-0.79(m,2H),0.69-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 425.2(M+1);MS(ES-)m/z 423.3(M-1)。

[0525] 实施例5

[0526] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

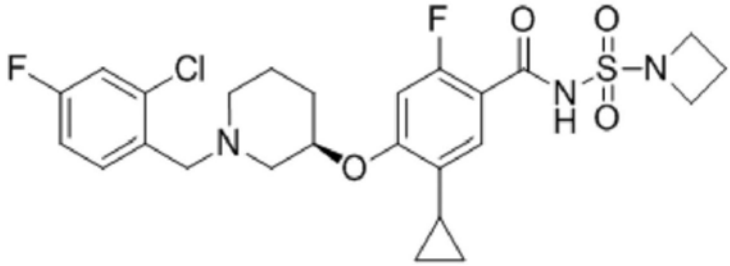
[0527] 

[0528] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,25%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.63-11.45(m,1H),7.46-7.40(m,1H),7.38-7.29(m,2H),7.11(d,J=8.36Hz,1H),6.97(d,J=13.0Hz,1H),4.68-4.53(m,1H),4.05-3.92(m,4H),3.63-3.43(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.44-2.25(m,2H),2.20-1.99(m,3H),1.93-1.67(m,2H),1.63-1.48(m,3H),0.96-0.79(m,2H),0.77-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 556.1,558.1(M+1);MS(ES-)m/z 554.2,556.2(M-1)。

[0529] 实施例6

[0530] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧

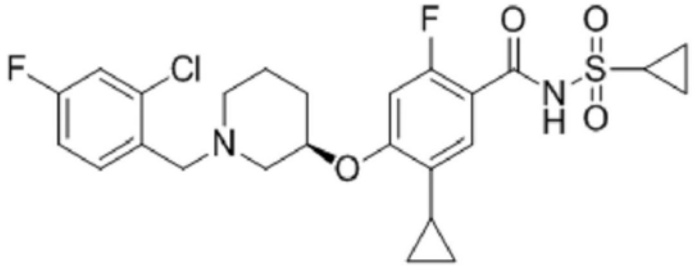
基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0531] 

[0532] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变,用2-氯-4-氟苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.035g,50%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.62-11.47(m,1H),7.45-7.40(m,1H),7.38-7.28(m,2H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),4.68-4.53(m,1H),4.05-3.92(m,4H),3.62-3.42(m,2H),2.75-2.63(m,1H),2.44-2.26(m,2H),2.20-2.00(m,3H),1.90-1.67(m,2H),1.63-1.48(m,3H),0.94-0.81(m,2H),0.76-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 540.1,542.1(M+1);MS(ES-)m/z 538.2,540.2(M-1)。

[0533] 实施例7

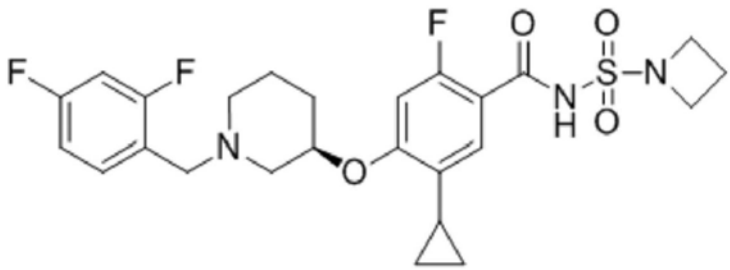
[0534] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0535] 

[0536] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变,用2-氯-4-氟苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.038g,37%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89-11.60(m,1H),7.49(dd,J=8.5,6.5Hz,1H),7.37(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.17-7.05(m,2H),6.98(d,J=13.2Hz,1H),4.68-4.50(m,1H),3.63-3.52(m,2H),3.11-2.97(m,1H),2.84-2.70(m,1H),2.61-2.49(m,2H),2.43-2.29(m,1H),2.12-1.98(m,1H),1.98-1.65(m,2H),1.64-1.45(m,2H),1.13-1.02(m,4H),0.91-0.81(m,2H),0.72-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 525.1,527.1(M+1);MS(ES-)m/z 523.2,525.2(M-1)。

[0537] 实施例8

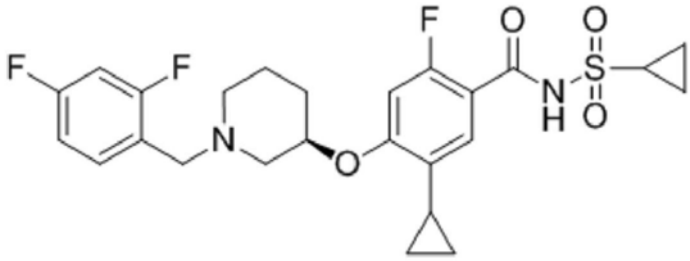
[0538] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(2,4-二氟苄基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0539] 

[0540] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变，用2,4-二氟苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.048g,57％)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.95-11.21(m,1H),7.44(dd,J＝15.4,8.53Hz,1H),7.26-6.81(m,4H),4.67-4.52(m,1H),4.08-3.97(m,4H),3.62-3.54(m,2H),2.90-2.77(m,1H),2.64-2.53(m,1H),2.46-2.22(m,2H),2.22-2.05(m,3H),2.01-1.87(m,1H),1.85-1.69(m,1H),1.68-1.39(m,2H),0.95-0.82(m,2H),0.76-0.64(m,2H)；MS(ES+)m/z 524.1(M+1)；MS(ES-)m/z 522.2(M-1)。

[0541] 实施例9

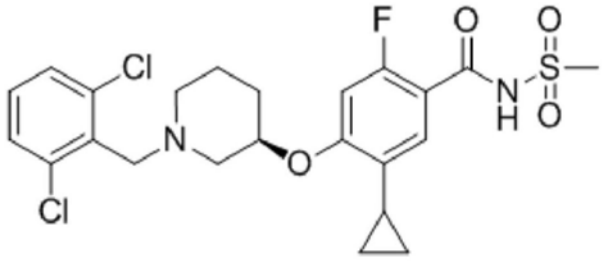
[0542] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(2,4-二氟苄基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0543] 

[0544] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变，用2,4-二氟苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛，获得呈无色固体的标题化合物(0.035g,39％)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87-11.57(m,1H),7.51-7.38(m,1H),7.26-6.95(m,4H),4.67-4.51(m,1H),3.62-3.55(m,2H),3.13-3.00(m,1H),2.90-2.77(m,1H),2.65-2.52(m,1H),2.45-2.16(m,2H),2.11-2.01(m,1H),1.99-1.87(m,1H),1.83-1.68(m,1H),1.67-1.38(m,2H),1.14-1.01(m,4H),0.93-0.83(m,2H),0.75-0.61(m,2H)；MS(ES+)m/z 509.2(M+1)；MS(ES-)m/z 507.3(M-1)。

[0545] 实施例10

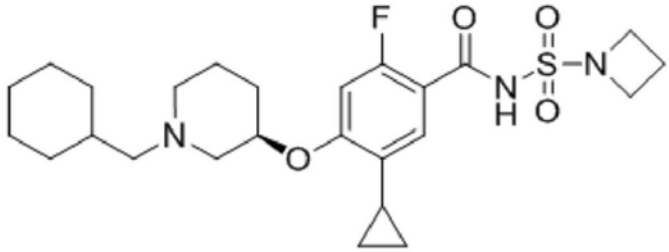
[0546] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(2,6-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0547] 

[0548] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变，用2,6-二氯苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用甲基磺酰胺代替环丙基磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.018g,13％)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.34(m,2H),7.28(dd,J＝8.8,7.18Hz,1H),7.14(d,J＝8.8Hz,1H),4.39-4.24(m,1H),3.67(m,2H),2.94-2.80(m,1H),2.80-2.72(m,3H),2.61-2.53(m,1H),2.44-2.37(m,1H),2.37-2.23(m,1H),2.05-1.83(m,2H),1.78-1.60(m,1H),1.54-1.36(m,2H),0.86-0.73(m,2H),0.56-0.42(m,2H)；MS(ES+)m/z 515.2,517.2(M+1)；MS(ES-)m/z 513.3,515.3(M-1)。

[0549] 实施例11

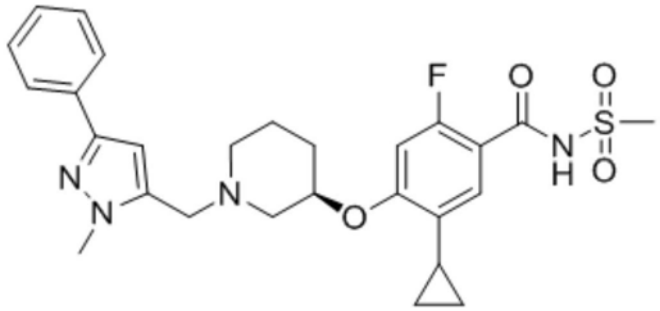
[0550] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(环己基甲基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0551] 

[0552] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变,用环己烷甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.041g,51%):^{1}H NMR(300MHz,乙腈-d_3)δ7.36-7.26(m,1H),7.07-6.95(m,1H),5.01-4.88(m,1H),4.18-4.08(m,4H),2.98-2.83(m,2H),2.31-2.15(m,7H),1.84-1.57(m,9H),1.36-1.11(m,4H),1.08-0.87(m,4H),0.70-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 494.3(M+1);MS(ES-)m/z 492.4(M-1)。

[0553] 实施例12

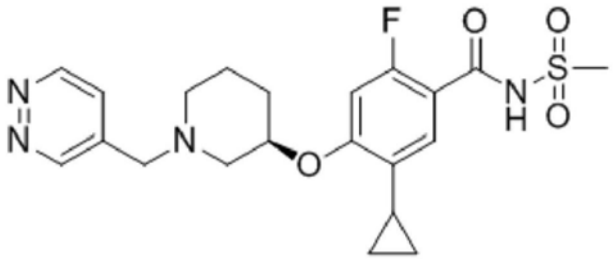
[0554] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0555] 

[0556] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变,用1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用甲基磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.023g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75-7.61(m,2H),7.33(t,J=7.5Hz,2H),7.25-7.13(m,2H),6.81-6.67(m,1H),6.52(d,J=3.3Hz,1H),4.53-4.41(m,1H),3.79(s,3H),3.61-3.50(m,2H),2.88-2.74(m,4H),2.31-2.19(m,1H),2.07-1.83(m,3H),1.79-1.68(m,1H),1.57-1.38(m,3H),0.86-0.78(m,2H),0.58-0.48(m,2H);MS(ES+)m/z 527.3(M+1);MS(ES-)m/z 525.3(M-1)。

[0557] 实施例13

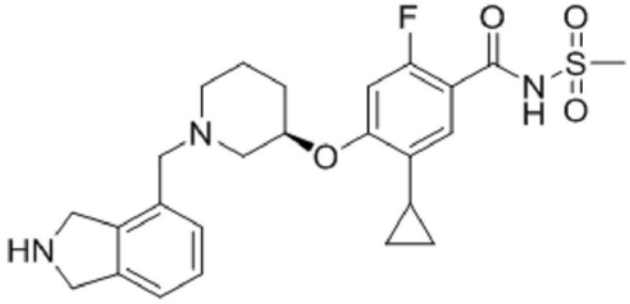
[0558] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(哒嗪-4-基甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0559] 

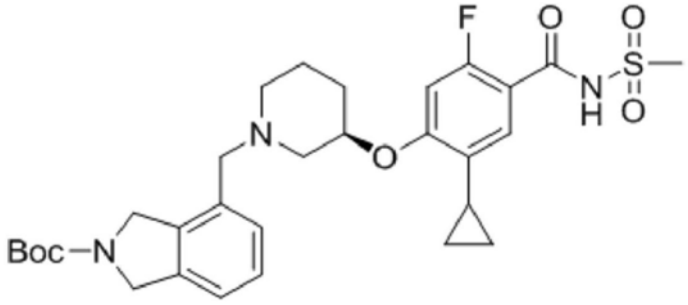
[0560] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变，用1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用甲基磺酰胺代替环丙基磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.035g,40％)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.87-8.82(m,1H)，8.75(dd,J＝5.2,0.8Hz,1H)，7.23-7.18(m,1H)，7.08(d,J＝8.8Hz,1H)，6.36(d,J＝13.5Hz,1H)，4.28-4.16(m,1H)，3.35(d,J＝15.0Hz,1H)，3.26(d,J＝15.0Hz,1H)，2.88(s,3H)，2.59-2.48(m,1H)，2.38-2.02(m,4H)，1.85-1.76(m,2H)，1.46-1.29(m,3H)，0.68-0.59(m,2H)，0.46-0.34(m,2H)；MS(ES+)m/z 449.1(M+1)。

[0561] 实施例14

[0562] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(异吲哚啉-4-基甲基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

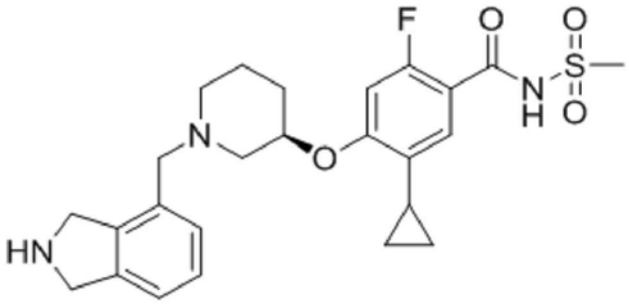
[0563] 

[0564] 步骤1.制备(R)-4-((3-(2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)-苯氧基)哌啶-1-基)甲基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯

[0565] 

[0566] 根据如实施例3步骤4和5中所述的程序且视需要进行改变，用4-甲酰基异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯代替3,5-二氯苯甲醛且用甲基磺酰胺代替环丙基磺酰胺，获得标题化合物(0.030g,16％)：MS(ES+)m/z 588.2(M+1)。

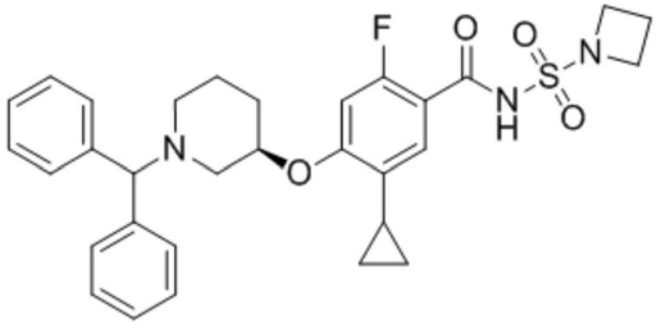
[0567] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(异吲哚啉-4-基甲基)-哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0568] 

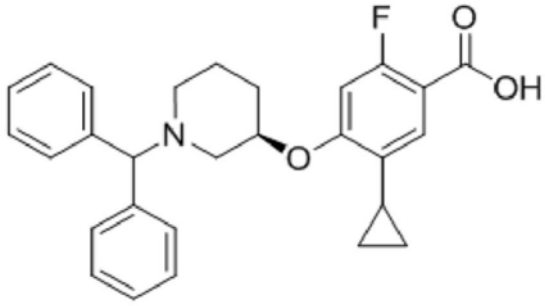
[0569] 向(R)-4-((3-(2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)-氨甲酰基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(0.030g,0.051mmol)在二氯甲烷(1mL)中的搅拌溶液添加三氟乙酸(0.3mL)并将混合物在环境温度下搅拌1小、时且随后浓缩。通过硅胶色谱(于二氯甲烷中的0至15％梯度的甲醇加上1％的氨溶液)纯化残余物以产生标题化合物(0.01g,38％):^{1}H NMR(300MHz,MeOD-d_4)d 7.41-7.18(m,4H),6.69(d,J＝13.1Hz,1H),4.77-4.54(m,2H),4.53-4.43(m,1H),3.61-3.55(m,2H),3.54-3.40(m,1H),3.37-3.03(m,4H),2.88-2.79(m,1H),2.61-2.52(m,1H),2.51-2.41(m,1H),2.38-2.26(m,1H),2.10-1.99(m,2H),1.94-1.82(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.69-1.56(m,1H),0.94-0.85(m,2H),0.70-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 488.3(M+1);MS(ES-)m/z 486.4(M-1)。

[0570] 实施例15

[0571] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-二苯甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0572] 

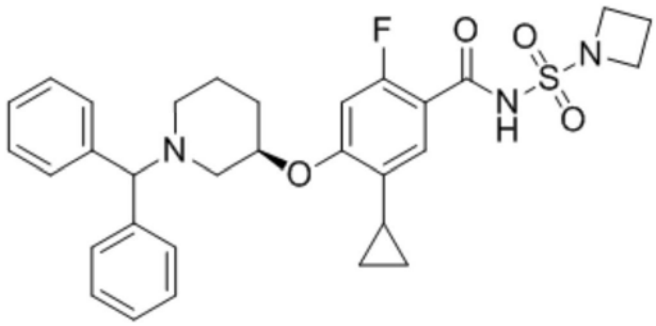
[0573] 步骤1.制备(R)-4-((1-二苯甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸。

[0574] 

[0575] 在氮气氛下向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸三氟乙酸盐(0.20g,0.53mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液添加(溴亚甲基)二苯(0.16g,0.64mmol)、碳酸钾(0.17g,1.28mmol)和碘化钠(0.09g,0.64mmol)并使混合物在回流下搅拌16小时。冷却至环境温度后,缓慢添加1M盐酸水溶液(5mL)并将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取且浓缩。经用于己烷中30％的乙酸乙酯(含有1％甲酸)洗脱的硅胶色谱纯化残余物以产生化合物呈

油状物的标题化合物(0.16g,70%):MS(ES+)m/z 446.1(M+1)。

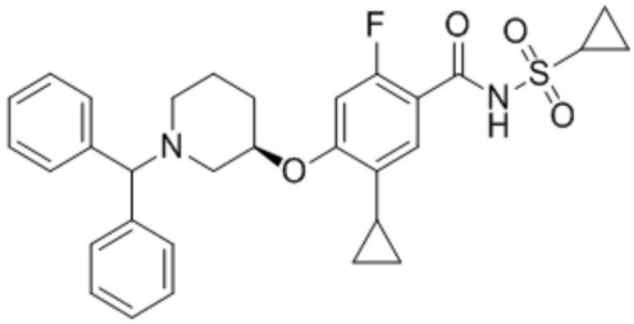
[0576] 步骤2.制备(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-二苯甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0577] 

[0578] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.035g,34%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.65-11.53(m,1H),7.43-7.35(m,2H),7.31-7.19(m,4H),7.19-7.05(m,5H),6.86(d,J=13.0Hz,1H),4.71-4.57(m,1H),4.39-4.33(m,1H),4.08-3.95(m,4H),2.62-2.49(m,1H),2.44-2.21(m,3H),2.20-2.05(m,3H),1.94-1.70(m,2H),1.67-1.48(m,2H),0.96-0.87(m,2H),0.79-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z 564.3(M+1);MS(ES-)m/z 562.4(M-1)。

[0579] 实施例16

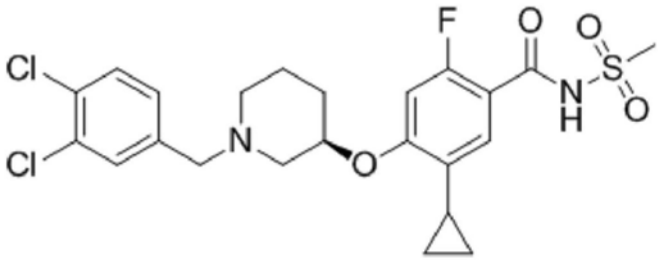
[0580] 合成(R)-4-((1-二苯甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0581] 

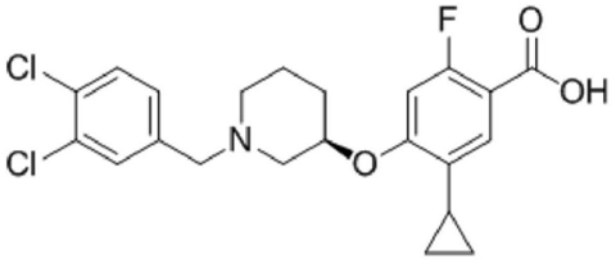
[0582] 根据如实施例15步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用环丙基磺酰胺代替氮杂环丁烷-1-磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.048g,52%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.90-11.73(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.31-7.20(m,4H),7.19-7.04(m,5H),6.86(d,J=13.2Hz,1H),4.73-4.55(m,1H),4.40-4.32(m,1H),3.12-2.99(m,1H),2.62-2.49(m,1H),2.44-2.21(m,3H),2.20-2.05(m,1H),1.94-1.71(m,2H),1.68-1.46(m,2H),1.15-1.02(m,4H),0.96-0.87(m,2H),0.79-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 549.3(M+1);MS(ES-)m/z 547.4(M-1)。

[0583] 实施例17

[0584] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

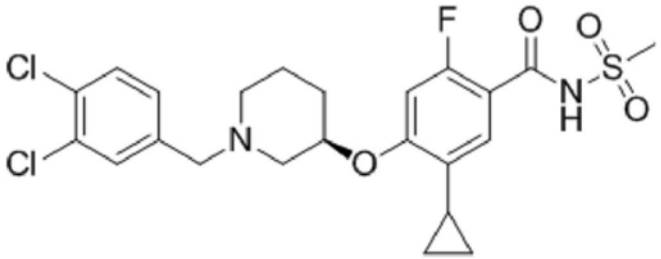
[0585] 

[0586] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[0587] 

[0588] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸(0.40g,1.43mmol)和3,4-二氯苯甲醛(0.30g,1.72mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.55g,2.58mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时且在真空中浓缩。用乙酸乙酯(50mL)稀释残余物,用氯化铵水溶液(25%溶液,2x25mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱(在C18柱上于水中的5%至100%甲醇)纯化粗产物产生呈无色固体的标题化合物(0.42g,56%):MS(ES+)m/z 438.2,440.2(M+1);MS(ES-)m/z 436.3,438.3(M-1)。

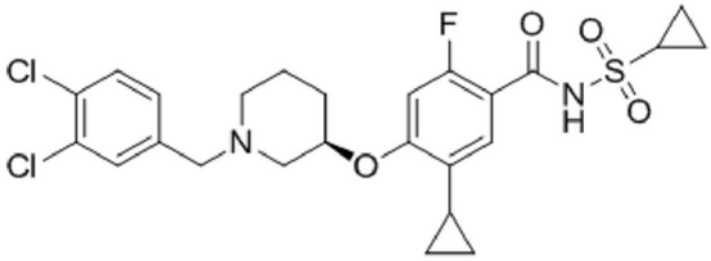
[0589] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0590] 

[0591] 在环境温度下向(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸(0.10g,0.23mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(0.10g,0.52mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.06g,0.52mmol)在无水二氯甲烷(2mL)中的混合物添加甲烷磺酰胺(0.03g,0.34mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌16小时。将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释、用氯化铵水溶液(25%溶液,2x25mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液,通过使用于己烷中10-100%的乙酸乙酯作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化粗产物以产生呈无色固体的标题化合物(0.07g,58%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.74(brs,1H),7.57-7.53(m,2H),7.29(dd,J=1.8,8.3Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=13.2Hz,1H),4.63-4.61(m,1H),3.61(d,J=14.0Hz,1H),3.53(d,J=14.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.79-2.75(m,1H),2.55-2.32(m,.3H),2.12-2.03(m,1H),1.92-1.89(m,1H),1.83-1.77(m,1H),1.63-1.53(m,2H),0.93-0.85(m,2H),0.76-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 515.2,517.2(M+1);MS(ES-)m/z 513.1,515.1(M-1)。

[0592] 实施例18

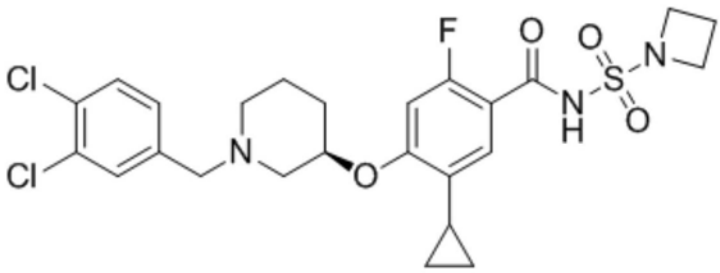
[0593] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,4-二氯苄基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0594] 

[0595] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,51%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.72(brs,1H),7.56-7.53(m,2H),7.28(dd,J=1.8,8.3Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=13.2Hz,1H),4.63-4.61(m,1H),3.60(d,J=14.0Hz,1H),3.51(d,J=14.0Hz,1H),3.11-3.02(m,1H),2.77-2.74(m,1H),2.54-2.34(m,3H),2.13-2.03(m,1H),1.92-1.77(m,2H),1.60-1.56(m,2H),0.12-1.07(m,4H),0.92-0.88(m,2H),0.74-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z 541.2,543.2(M+1);MS(ES-)m/z 539.1,541.1(M-1)。

[0596] 实施例19

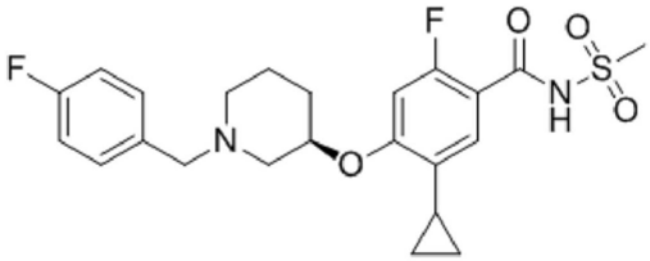
[0597] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0598] 

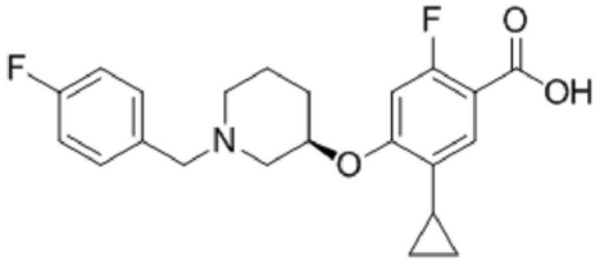
[0599] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,11%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.65(brs,1H),7.58(d,J=9.1Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.16-7.14(m,1H),6.58(d,J=14.1Hz,1H),4.44(brs,1H),4.27-4.22(m,4H),3.56-3.45(m,2H),2.92-2.88(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.41-2.22(m,4H),2.12-2.03(m,2H),1.91-1.87(m,1H),1.68-1.63(m,2H),0.97-0.91(m,2H),0.71-0.67(m,2H);MS(ES+)m/z 556.2,558.2(M+1);MS(ES-)m/z 554.2,556.2(M-1)。

[0600] 实施例20

[0601] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

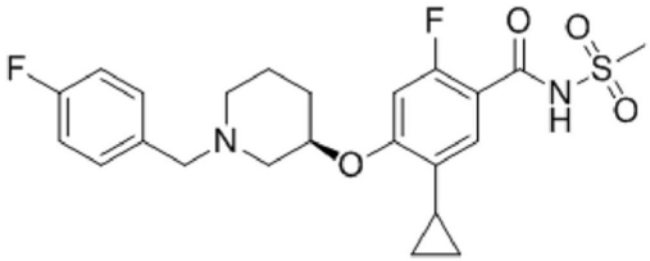
[0602] 

[0603] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[0604] 

[0605] 根据如实施例17步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用4-氟苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.22g,41%):MS(ES+)m/z 388.2(M+1);MS(ES-)m/z 386.2(M-1)。

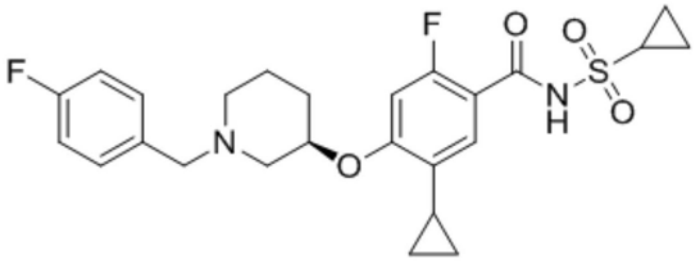
[0606] 步骤2.制备((R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0607] 

[0608] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,14%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.68(brs,1H),7.36-7.31(m,2H),7.15-7.09(m,3H),6.93(d,J=13.1Hz,1H),4.59-4.55(m,1H),3.62-3.50(m,2H),3.21(m,3H),2.84-2.81(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.44-2.26(m,2H),2.10-2.01(m,1H),1.98-1.92(m,1H),1.82-1.76(m,1H),1.64-1.46(m,2H),0.90-0.87(m,2H),0.69-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 465.3(M+1);MS(ES-)m/z 463.2(M-1)。

[0609] 实施例21

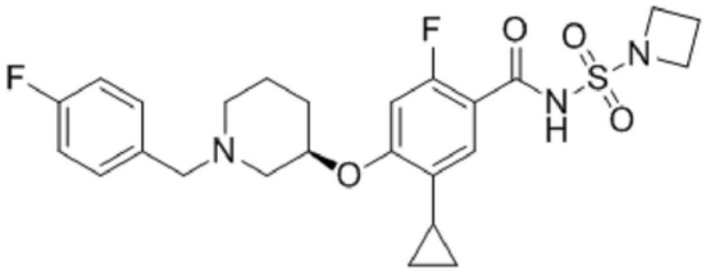
[0610] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0611] 

[0612] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,51%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.62(brs,1H),7.36-7.31(m,2H),7.15-7.09(m,3H),6.97(d,J=13.2Hz,1H),4.62-4.57(m,1H),3.63-3.52(m,2H),3.09-3.01(m,1H),2.83-2.80(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.42-2.27(m,2H),2.11-2.02(m,1H),1.98-1.92(m,1H),1.82-1.76(m,1H),1.61-1.50(m,2H),1.10-1.06(m,4H),0.91-0.87(m,2H),0.71-0.67(m,2H);MS(ES+)m/z 491.3(M+1);MS(ES-)m/z 489.3(M-1)。

[0613] 实施例22

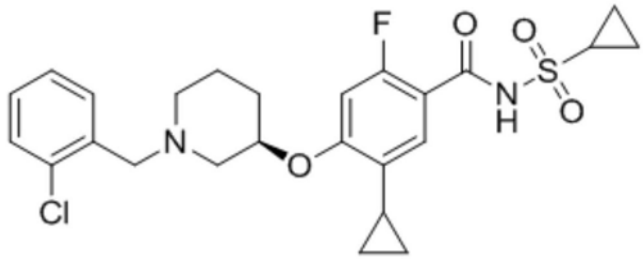
[0614] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0615] 

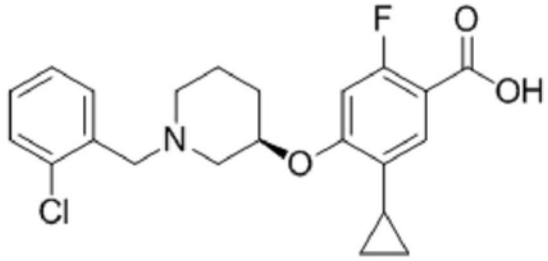
[0616] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,44%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.48(brs,1H),7.35-7.31(m,2H),7.14-7.09(m,3H),6.98(d,J=13.0Hz,1H),4.60-4.58(m,1H),4.01(t,J=7.7Hz,4H),3.62-3.50(m,2H),2.82-2.79(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.41-2.26(m,2H),2.20-2.04(m,3H),1.98-1.92(m,1H),1.82-1.76(m,1H),1.64-1.46(m,2H),0.91-0.85(m,2H),0.72-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 506.3(M+1);MS(ES-)m/z 504.3(M-1)。

[0617] 实施例23

[0618] 合成(R)-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

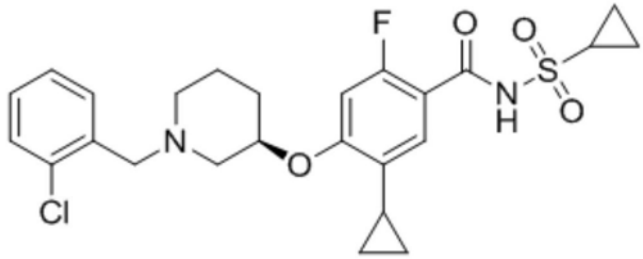
[0619] 

[0620] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[0621] 

[0622] 根据如实施例17步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用2-氯苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.28g,41%):MS(ES+)m/z 404.2,406.2(M+1);MS(ES-)m/z 402.2,404.2(M-1)。

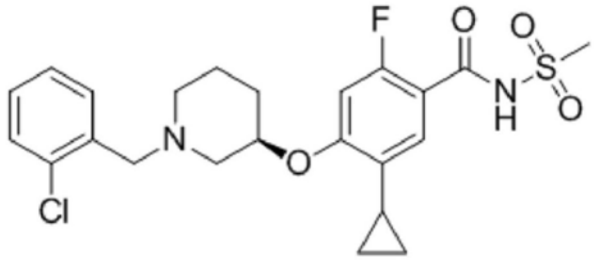
[0623] 步骤2.制备(R)-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0624] 

[0625] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.09g,98%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.71(brs,1H),7.48-7.45(m,1H),7.39-7.36(m,1H),7.24-7.21(m,2H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.97(d,J=13.2Hz,1H),4.60-4.58(m,1H),3.59(s,2H),3.07-2.99(m,1H),2.79-2.76(m,1H),2.58-2.51(m,1H),2.50-2.36(m,2H),2.10-2.00(m,1H),1.92-1.88(m,1H),1.81-1.75(m,1H),1.58-1.51(m,2H),1.08-1.04(m,4H),0.87-0.83(m,2H),0.68-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 507.3,509.3(M+1);MS(ES-)m/z 505.3,507.3(M-1)。

[0626] 实施例24

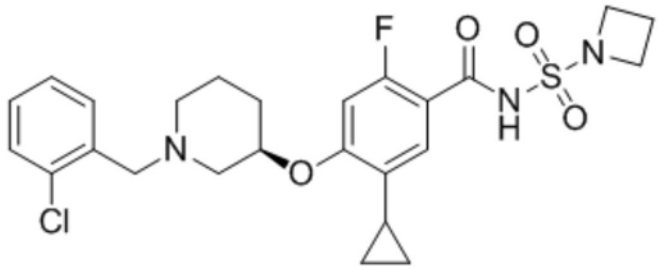
[0627] 合成(R)-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0628] 

[0629] 根据如实施例17步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,58%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.79(brs,1H),7.52-7.49(m,1H),7.43-7.39(m,1H),7.28-7.24(m,2H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=13.2Hz,1H),4.64-4.561(m,1H),3.64(s,2H),3.31(s,3H),2.83-2.80(m,1H),2.63-2.57(m,1H),2.53-2.38(m,2H),2.13-2.04(m,1H),1.95-1.92(m,1H),1.84-1.77(m,1H),1.62-1.57(m,2H),0.92-0.85(m,2H),0.72-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 481.2,483.2(M+1);MS(ES-)m/z 479.3,481.3(M-1)。

[0630] 实施例25

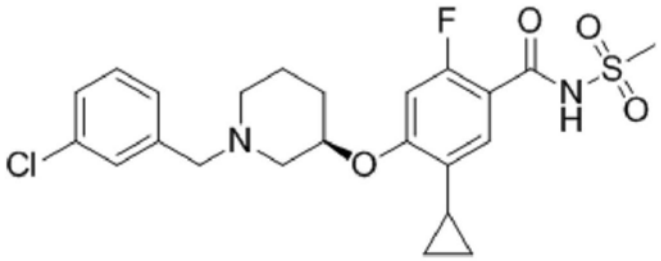
[0631] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0632] 

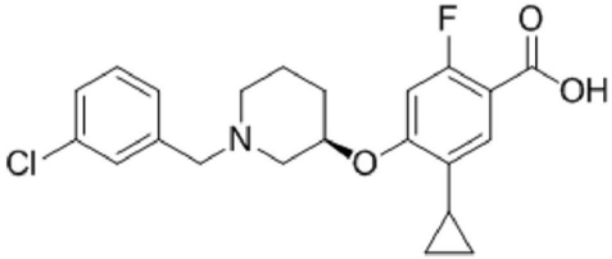
[0633] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,74%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.56(brs,1H),7.53-7.49(m,1H),7.43-7.38(m,1H),7.29-7.23(m,2H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),7.02(d,J=13.0Hz,1H),4.64-4.62(m,1H),4.03(t,J=7.7Hz,4H),3.63(s,2H),2.84-2.80(m,1H),2.62-2.57(m,1H),2.49-2.39(m,2H),2.21-2.05(m,3H),1.95-1.92(m,1H),1.84-1.79(m,1H),1.62-1.54(m,2H),0.92-0.87(m,2H),0.73-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z 522.3,524.2(M+1);MS(ES-)m/z 520.3,522.3(M-1)。

[0634] 实施例26

[0635] 合成(R)-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

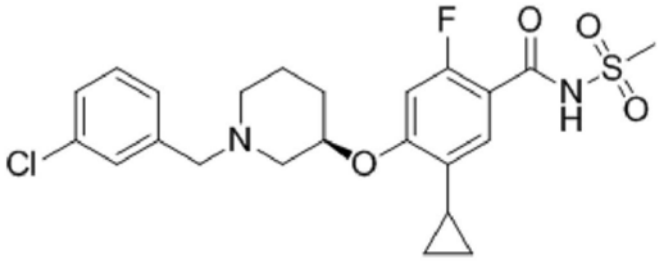
[0636] 

[0637] 步骤1.制备(R)-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[0638] 

[0639] 根据如实施例17步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.23g,41%):MS(ES+)m/z 404.2,406.2(M+1);MS(ES-)m/z 402.2,404.2(M-1)。

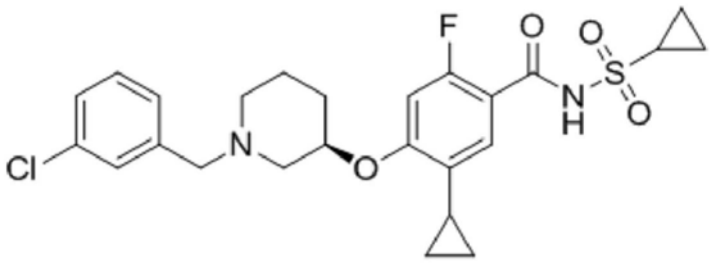
[0640] 步骤2.制备(R)-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0641] 

[0642] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,51%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.71(brs,1H),7.39-7.25(m,4H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=13.1Hz,1H),4.63-4.61(m,1H),3.66-3.54(m,2H),3.29(s,3H),2.81-2.78(m,1H),2.56-2.36(m,.3H),2.11-2.03(m,1H),1.93-1.89(m,1H),1.83-1.77(m,1H),1.63-1.53(m,2H),0.92-0.88(m,2H),0.72-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 481.2,483.2(M+1);MS(ES-)m/z 479.3,481.3(M-1)。

[0643] 实施例27

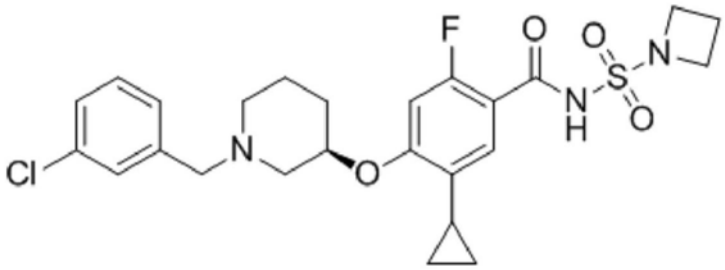
[0644] 合成(R)-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0645] 

[0646] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,65%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.71(brs,1H)，7.38-7.24(m,4H)，7.12(d,J＝8.4Hz,1H)，6.99(d,J＝13.2Hz,1H)，4.63-4.61(m,1H)，3.63-3.51(m,2H)，3.10-3.01(m,2H)，2.79-2.75(m,1H)，2.57-2.33(m,3H)，2.13-2.04(m,1H)，1.93-1.77(m,2H)，1.61-1.52(m,2H)，1.11-1.06(m,4H)，0.92-0.89(m,2H)，0.72-0.68(m,2H)；MS(ES+)m/z 507.2,509.2(M+1)；MS(ES-)m/z 505.3,507.3(M-1)。

[0647] 实施例28

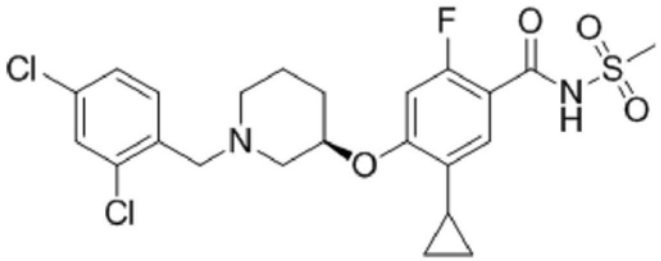
[0648] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0649] 

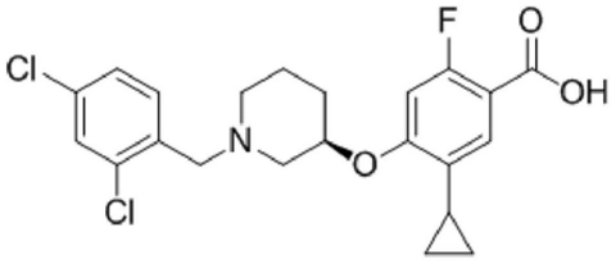
[0650] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,22%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.55(brs,1H)，7.37-7.24(m,4H)，7.14(d,J＝8.4Hz,1H)，6.98(d,J＝13.0Hz,1H)，4.61-4.59(m,1H)，3.99(t,J＝7.6Hz,4H)，3.61-3.49(m,2H)，2.78-2.74(m,1H)，2.54-2.27(m,3H)，2.18-2.04(m,3H)，1.95-1.90(m,1H)，1.82-1.76(m,1H)，1.60-1.52(m,2H)，0.93-0.85(m,2H)，0.72-0.68(m,2H)；MS(ES+)m/z522.2,524.2(M+1)；MS(ES-)m/z520.3,522.3(M-1)。

[0651] 实施例29

[0652] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

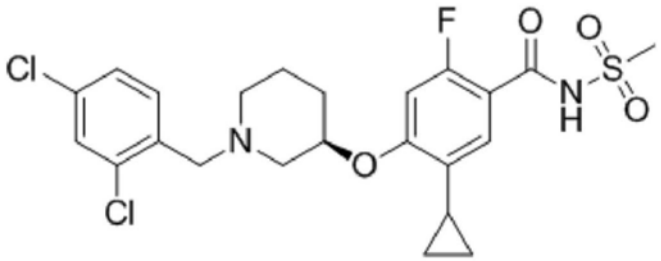
[0653] 

[0654] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[0655] 

[0656] 根据如实施例17步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用2,4-二氯苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.35g,56%):MS(ES+)m/z 438.2,440.2(M+1);MS(ES-)m/z 436.2,438.2(M-1)。

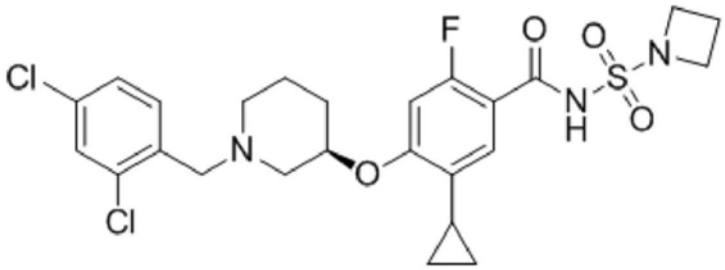
[0657] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0658] 

[0659] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,25%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.84(brs,1H),7.57(d,J=2.1Hz,1H),7.50(d,J=8.3Hz,1H),7.33(dd,J=2.1Hz,8.3Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=13.2Hz,1H),4.63-4.61(m,1H),3.59(s,2H),3.30(s,3H),2.81-2.76(m,1H),2.58-2.39(m,3H),2.12-2.04(m,1H),1.94-1.77(m,2H),1.61-1.53(m,2H),0.91-0.88(m,2H),0.72-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z 515.1,517.1(M+1);MS(ES-)m/z 513.2,515.2(M-1)。

[0660] 实施例30

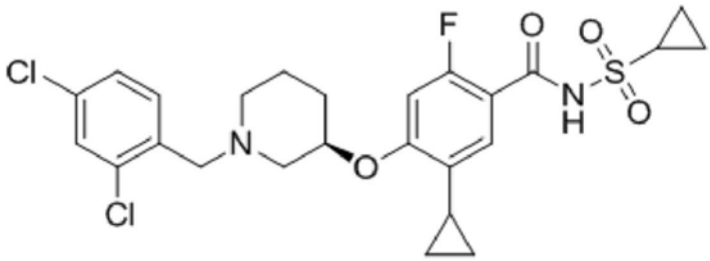
[0661] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0662] 

[0663] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,64%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.58(brs,1H),7.56(d,J=2.1Hz,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.33(dd,J=2.1Hz,8.3Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=13.1Hz,1H),4.63-4.61(m,1H),4.03(t,J=7.7Hz,4H),3.59(s,2H),2.79-2.76(m,1H),2.58-2.39(m,3H),2.21-2.04(m,3H),1.94-1.79(m,2H),1.59-1.56(m,2H),0.92-0.88(m,2H),0.73-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z556.2,558.2(M+1);MS(ES-)m/z554.3,556.3(M-1)。

[0664] 实施例31

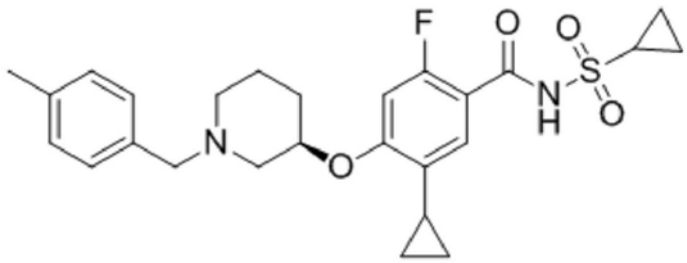
[0665] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0666] 

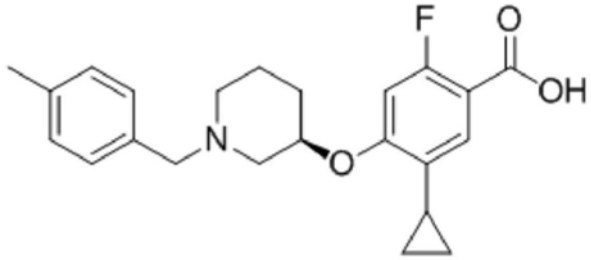
[0667] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,48%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.79(brs,1H),7.57(d,J=2.1Hz,1H),7.50(d,J=8.3Hz,1H),7.33(dd,J=2.1Hz,8.3Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=13.2Hz,1H),4.63-4.61(m,1H),3.59(s,2H),3.11-3.03(m,1H),2.80-2.76(m,1H),2.58-2.39(m,3H),2.12-2.04(m,1H),1.94-1.77(m,2H),1.60-1.55(m,2H),1.12-1.07(m,4H),0.91-0.88(m,2H),0.72-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z 541.2,543.1(M+1);MS(ES-)m/z539.3,542.2(M-1)。

[0668] 实施例32

[0669] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

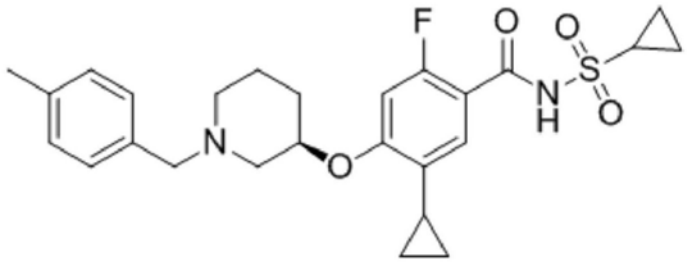
[0670] 

[0671] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[0672] 

[0673] 根据如实施例17步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用4-甲基苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.24g,44%):MS(ES+)m/z 384.3(M+1);MS(ES-)m/z 382.3(M-1)。

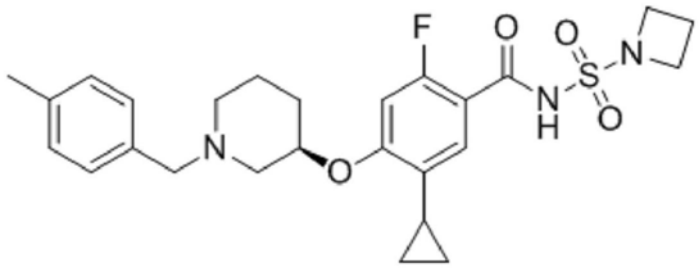
[0674] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0675] 

[0676] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,18%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.46(brs,1H),7.20-7.09(m,5H),6.96(d,J=13.1Hz,1H),4.59-4.57(m,1H),3.63-3.52(m,2H),3.08-3.00(m,1H),2.86-2.82(m,1H),2.63-2.59(m,1H),2.43-2.33(m,2H),2.26(s,3H),2.11-2.02(m,1H),1.98-1.92(m,1H),1.82-1.77(m,1H),1.64-1.49(m,2H),1.08-1.03(m,4H),0.90-0.87(m,2H),0.70-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z487.2(M+1);MS(ES-)m/z485.3(M-1)。

[0677] 实施例33

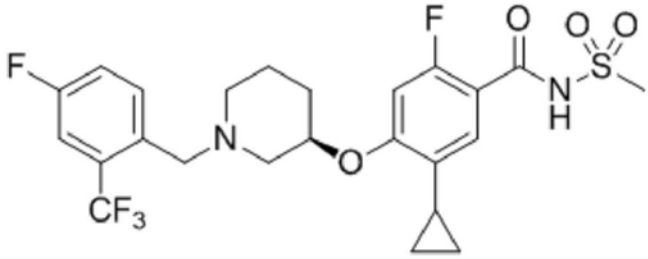
[0678] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0679] 

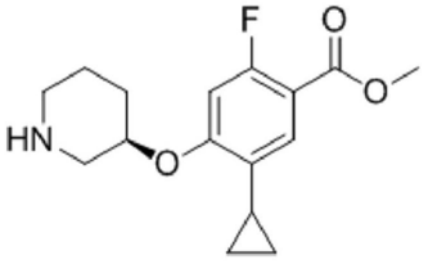
[0680] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈灰白色固体的标题化合物(0.05g,54%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.28(brs,1H),7.25-7.12(m,5H),7.00(d,J=13.0Hz,1H),4.66-4.64(m,1H),4.01(t,J=7.7Hz,4H),3.75-3.63(m,2H),2.96-2.92(m,1H),2.71-2.67(m,1H),2.56-2.42(m,2H),2.27(s,3H),2.19-2.05(m,3H),1.99-1.80(m,2H),1.69-1.50(m,2H),0.92-0.86(m,2H),0.71-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z502.2(M+1);MS(ES-)m/z 500.3(M-1)。

[0681] 实施例34

[0682] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

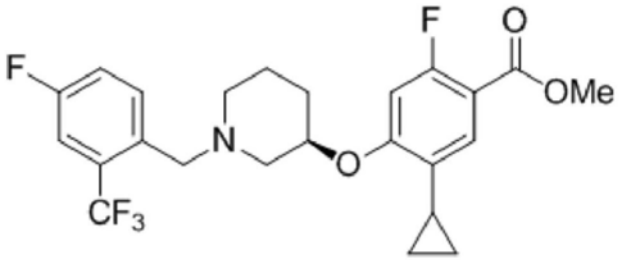
[0683] 

[0684] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯

[0685] 

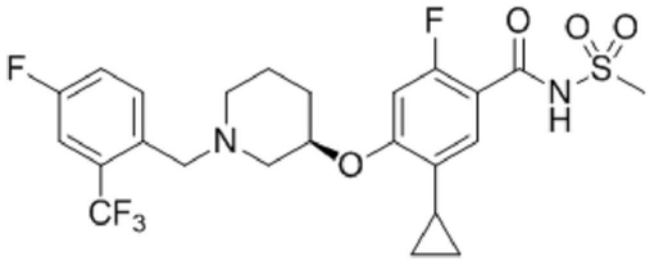
[0686] 向(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(22.50g,51.80mmol)在无水甲醇(400mL)中的溶液添加硫酸(10.0ml)。使反应混合物回流16小时,随后在真空中浓缩。用1M氢氧化钠水溶液将残余物的pH值调整至8～9且用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱(于二氯甲烷中的5%至20%甲醇)纯化粗产物产生呈油状物的标题化合物(10.00g,66%):MS(ES+)m/z 294.3(M+1)。

[0687] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)-苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[0688] 

[0689] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(0.225g,0.768mmol)在无水二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(0.269g,1.95mmol)和1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯(0.13mL,0.84mmol)。将混合物在环境温度下搅拌1小时,随后倾至水(50mL)中且用乙酸乙酯(3X 30mL)萃取。将合并的有机层用水(2X30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱(于己烷中的0至30%乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(0.286g,79%):MS(ES+)m/z 470.2(M+1)。

[0690] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

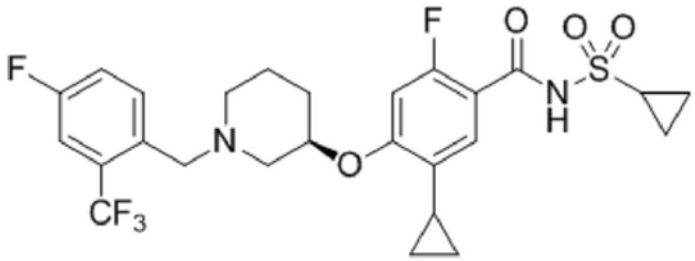
[0691] 

[0692] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)-苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(0.525g,1.12mmol)在水和四氢呋喃(1:1,20mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.265g,11.10mmol)。将混合物加热至回流持续2小时且随后在环境温度下再搅拌16小时,之后用1M盐酸水溶液中和。随后用乙酸乙酯(3x30mL)萃取含水层。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤中。向粗(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸(0.161g,0.354mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.212g,1.11mmol)、4-二甲氨基吡啶(0.199g,1.63mmol)和甲烷磺酰胺(0.105g,1.11mmol)。将混合物在环境温度下搅拌32小时,随后用乙酸乙酯(50mL)稀释并用5%盐酸水溶液(2X25mL)洗涤。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取合并的含水层。随后将合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥;过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱(于己烷中0至100%的乙酸乙酯(含有0.2%乙酸))纯化残余物以产生标题化合物(0.033g,17%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87(brs,1H),7.84-7.79(m,1H),7.58-7.54(m,1H),7.46-7.40(m,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=13.2Hz,1H),4.63(brs,1H),3.63(m,2H),3.32(s,3H),2.74-2.70(m,1H),2.44-2.32(m,2H),2.14-2.05(m,1H),1.98-1.74(m,3H),1.66-1.53(m,2H),0.97-0.87(m,2H),0.76-0.67(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-114.1,-113.1,-58.4;MS(ES+)m/z 533.2(M+H)。

[0693] 实施例35

[0694] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)-苄基)

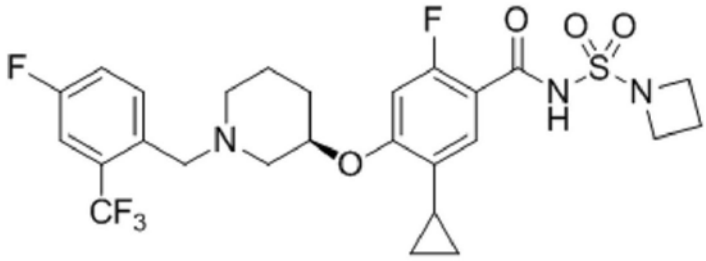
哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0695] 

[0696] 根据如实施例34步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得标题化合物(0.04g,20%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.81(brs,1H),7.83-7.79(m,1H),7.58-7.54(m,1H),7.46-7.40(m,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=13.2Hz,1H),4.63(brs,1H),3.62(m,2H),3.11-3.03(m,1H),2.73-2.69(m,1H),2.44-2.32(m,1H),2.16-2.03(m,1H),1.99-1.73(m,2H),1.67-1.53(m,2H),1.23(s,2H),1.13-1.08(m,4H),0.93-0.86(m,2H),0.77-0.65(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-114.1,-112.8,-58.4;MS(ES+)m/z559.2(M+H)。

[0697] 实施例36

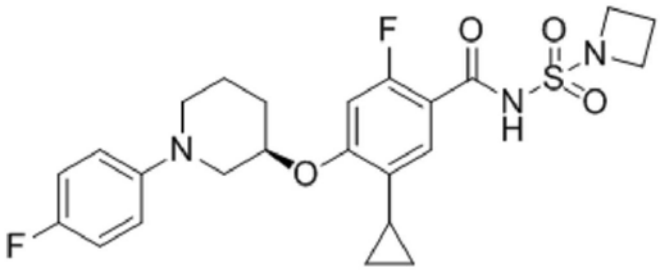
[0698] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0699] 

[0700] 根据如实施例34步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得标题化合物(0.053g,26%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.60(br s,1H),7.83-7.78(m,1H),7.58-7.54(m,1H),7.46-7.40(m,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),6.99(d,J=13.1Hz,1H),4.63(br s,1H),4.04(t,J=7.7Hz,4H),3.63(m,2H),2.73-2.69(m,1H),2.45-2.33(m,2H),2.21-2.06(m,3H),1.96-1.74(m,2H),1.67-1.52(m,2H),1.23(s,1H),0.93-0.89(m,2H),0.79-0.67(m,2H)^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-114.1,-113.1,-58.4;MS(ES+)m/z574.2(M+H)。

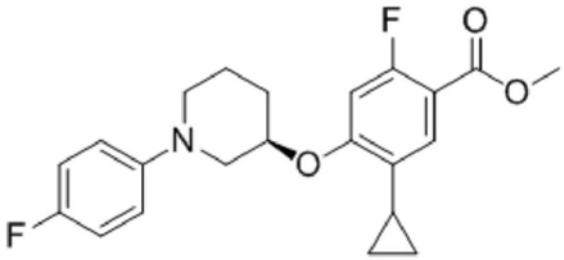
[0701] 实施例37

[0702] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0703] 

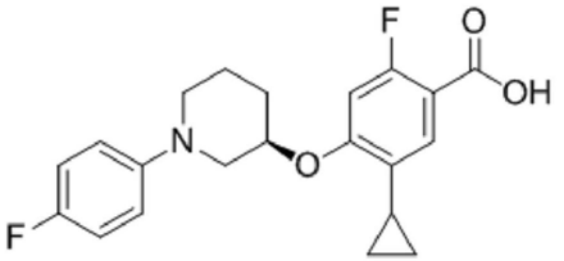
CF_3COOH

[0704] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[0705] 

[0706] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(0.587g,2.0mmol)、4-氟苯基硼酸(0.56g,4.0mmol)和乙酸铜(II)(0.363g,2.0mmol)在无水二氯甲烷(8mL)中的混合物添加三乙胺(0.56mL,4.0mmol)且将反应混合物在干燥空气气氛下在环境温度下搅拌72小时。通过硅藻土塞过滤混合物、用二氯甲烷和甲醇(1:1,20mL)的混合物洗涤滤饼且在真空中浓缩合并的滤液。通过柱色谱(于己烷中的0至50%乙酸乙酯)纯化残余物产生呈浅黄色油状物的标题化合物(0.448g,58%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=8.4Hz,1H),6.97-6.81(m,4H),6.62(d,J=12.8Hz,1H),4.54-4.45(m,1H),3.86(s,3H),3.63-3.55(m,1H),3.36-3.26(m,1H),3.01(dd,J=11.9,8.0Hz,1H),2.89(ddd,J=12.0,9.3,2.9Hz,1H),2.21-2.09(m,1H),2.04-1.91(m,2H),1.84-1.64(m,1H),1.60-1.53(m,1H),0.90-0.81(m,2H),0.65-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 388.3(M+1)。

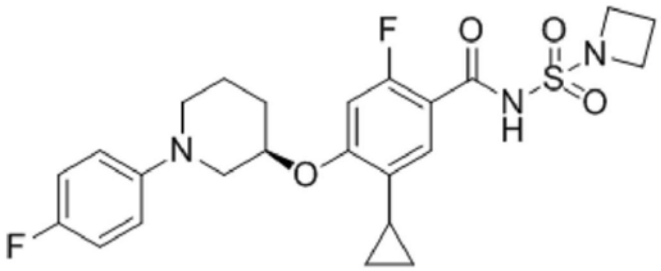
[0707] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[0708] 

[0709] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(0.448g,1.16mmol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物添加氢氧化锂(0.139g,5.8mmol)在水(3mL)中的溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时且接着在60℃下搅拌1小时。冷却至环境温度后,用1N盐酸溶液将反应混合物调整至pH 1并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液产生呈微黄色油状物的标题化合物(0.43g,99%),其不经进一步纯化即使用:MS(ES+)m/z 374.3(M+1)。

[0710] 步骤3.制备(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苯

基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

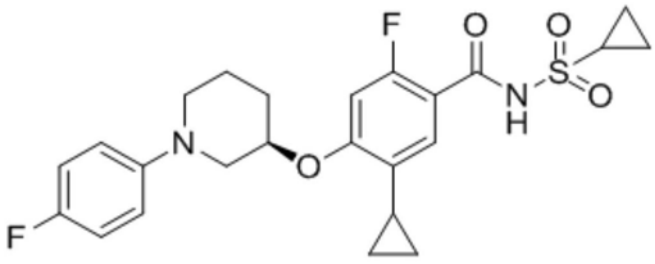
[0711] 

CF_3COOH

[0712] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸(0.215g,0.58mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.167g,0.87mmol)和4-(二甲氨基)吡啶(0.213g,1.74mmol)在无水二氯甲烷中的混合物添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.119g,0.87mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌48小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释且随后通过添加1N盐酸溶液(10mL)猝灭。将有机相用1N盐酸溶液(5mL)、水(5mL)和盐水(5mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥且过滤。浓缩滤液产生残余物,将其首先通过柱色谱(于己烷中的0至50%乙酸乙酯)纯化,且随后通过反相制备型HPLC纯化以产生呈灰白色固体的标题化合物(0.168g,48%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.61(s,1H),7.30(brs,1H),7.18-6.93(m,6H),4.78-4.68(m,1H),4.04(t,J=7.7,7.7Hz,4H),3.52(dd,J=12.2,2.7Hz,1H),3.31-3.18(m,2H),3.13-3.03(m,1H),2.23-2.10(m,2H),2.10-1.99(m,1H),1.99-1.84(m,2H),1.76-1.61(m,2H),0.86-0.77(m,2H),0.70-0.62(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-75.0,-112.9,-125.2;MS(ES-)m/z490.3(M-1)。

[0713] 实施例38

[0714] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

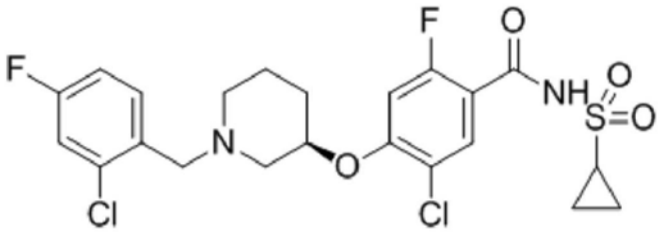
[0715] 

[0716] 根据如实施例37步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用环丙烷磺酰胺代替氮杂环丁烷-1-磺酰胺且通过柱色谱(于己烷中的0至50%乙酸乙酯)纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.177g,64%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s,1H),7.18-6.89(m,6H),4.77-4.66(m,1H),3.50(dd,J=12.3,2.9Hz,1H),3.29-3.15(m,2H),3.13-3.01(m,2H),2.09-1.99(m,1H),1.97-1.81(m,2H),1.75-1.60(m,2H),1.16-1.06(m,4H),0.86-0.77(m,2H),0.69-0.61(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.63,-125.87;MS(ES-)m/z475.3(M-1)。

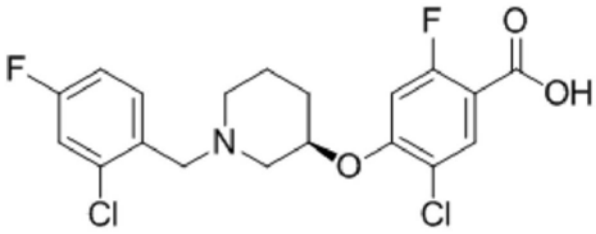
[0717] 实施例39

[0718] 合成(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(环丙基磺酰基)-2-

氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

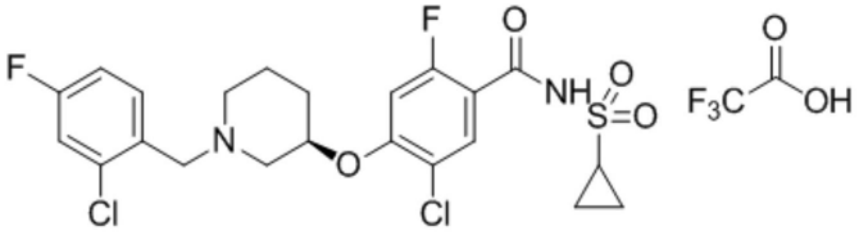
[0719] 

[0720] 步骤1.制备(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[0721] 

[0722] 向(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.15g,0.35mmol)在四氢呋喃(20mL)和水(20mL)中的混合物中添加氢氧化锂单水合物(0.15g,3.5mmol)。将反应混合物加热至回流4小时。将反应混合物用乙酸乙酯(80mL)稀释,用1M盐酸溶液(50mL)和盐水(2x50mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩以提供呈固体的标题化合物(0.15g,定量):MS(ES+)m/z 414.2,416.2(M+1)。

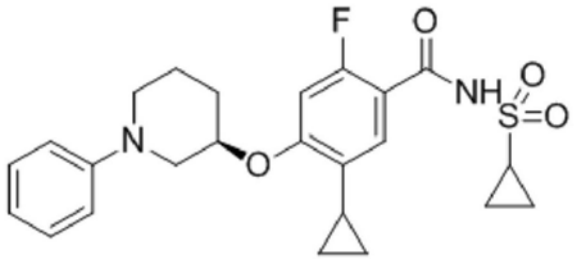
[0723] 步骤2.制备(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0724] 

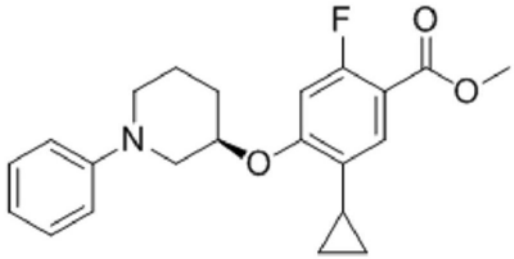
[0725] 将(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸(0.15g,0.35mmol)、环丙烷磺酰胺(0.064g,0.53mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.10g,0.53mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.13g,1.05mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在环境温度下搅拌18小时。在真空中浓缩反应物且将残余物首先通过快速色谱(于二氯甲烷中的0至4%甲醇)纯化,随后通过反相HPLC(于水中的乙腈+0.1%TFA)纯化以提供标题化合物(0.03g,17%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.03(brs,1H),9.45(brs,1H),7.77(d,J=7.6Hz,1H),7.74-7.64(m,1H),7.60-7.49(m,1H),7.41-7.26(m,2H),4.85-4.67(m,1H),4.53-3.99(m,5H),3.43-3.29(m,1H),3.18-2.99(m,2H),2.01-1.88(m,1H),1.81-1.56(m,2H),1.15-1.04(m,4H);MS(ES+)m/z519.1,521.1(M+H)。

[0726] 实施例40

[0727] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

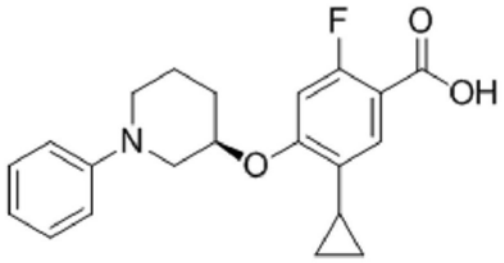
[0728] 

[0729] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[0730] 

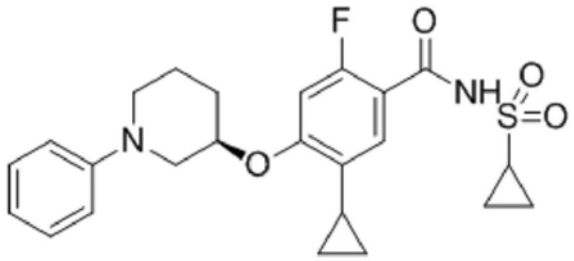
[0731] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(0.76g,2.68mmol)、碘苯(1.49mL,13.4mmol)、L-脯氨酸(0.62g,5.36mmol)和碳酸钾(1.88g,13.4mmol)在无水二甲亚砜(30mL)中的脱气混合物中添加碘化亚铜(I)(0.51g,2.68mmol)。将得到的混合物在氮气下加热至75℃持续2小时。随后向反应混合物添加碘苯(1.0mL,9.0mmol),在氮气下在75℃下继续搅拌24小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(50mL)、饱和氯化铵(3x50mL)和盐水(50mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(Rf=0.2,在9:1的己烷:乙酸乙酯中)纯化残余物以提供呈油状物的标题化合物(0.74g,75%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.39(m,1H),7.31-7.17(m,3H),6.95-6.88(m,1H),6.86-6.79(m,1H),6.63(d,J=12.8Hz,1H),4.55-4.44(m,1H),3.87(s,3H),3.76-3.68(m,1H),3.48-3.39(m,1H),3.10(dd,J=13.1,8.0Hz,1H),3.03-2.93(m,1H),2.21-2.12(m,1H),2.03-1.91(m,2H),1.56-1.66(m,2H),0.89-0.82(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 370.2(M+H)。

[0732] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[0733] 

[0734] 根据如实施例39步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.61g,86%):MS(ES+)m/z 356.2(M+H)。

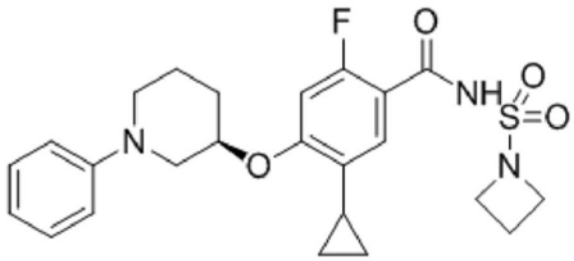
[0735] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0736] 

[0737] 根据如实施例39步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且通过快速色谱[(Rf＝0.2,于2:1的己烷:乙酸乙酯(含有0.2％乙酸)中]纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.075g,18％):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.78(brs,1H),7.17-7.02(m,4H),6.90-6.84(m,2H),6.72-6.65(m,1H),4.72-4.64(m,1H),3.56-3.48(m,1H),3.29-3.20(m,2H),3.15-3.07(m,1H),3.07-2.98(m,1H),2.05-1.96(m,1H),1.91-1.79(m,2H),1.73-1.58(m,2H),1.11-1.03(m,4H),0.79-0.72(m,2H),0.63-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z459.2(M+H)。

[0738] 实施例41

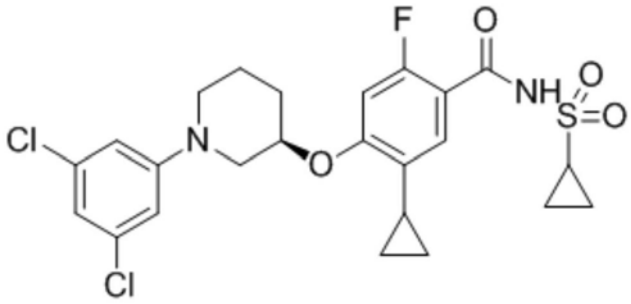
[0739] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[0740] 

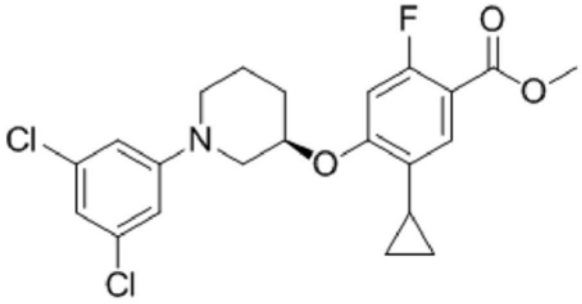
[0741] 根据如实施例39步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-苯基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用1-氮杂环丁烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过快速色谱[(Rf＝0.2,在2:1的己烷:乙酸乙酯(含有0.2％乙酸)中]纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,20％):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.57(brs,1H),7.18-7.03(m,4H),6.91-6.49(m,2H),6.72-6.65(m,1H),4.72-4.63(m,1H),4.00(t,J＝7.6Hz,4H),3.56-3.48(m,1H),3.28-3.19(m,2H),3.15-3.05(m,1H),2.12(五重峰,J＝7.6Hz,2H),2.05-1.95(m,1H),1.91-1.78(m,2H),1.73-1.58(m,2H),0.80-0.71(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z474.25(M+H)。

[0742] 实施例42

[0743] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

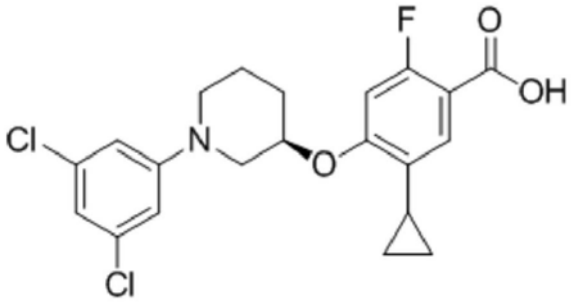
[0744] 

[0745] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[0746] 

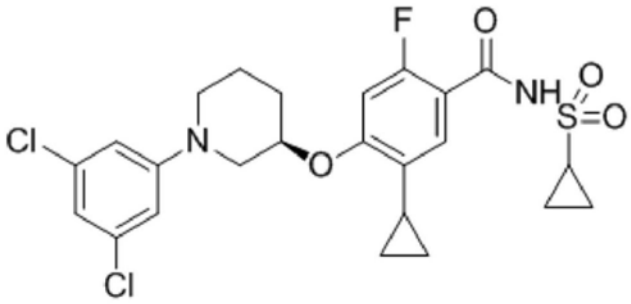
[0747] 根据如实施例40步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用1,3-二氯-5-碘苯代替碘苯,获得呈无色油状物的标题化合物(1.08g,47%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,J=8.3Hz,1H),6.74-6.69(m,3H),6.57(d,J=12.7Hz,1H),4.52-4.43(m,1H),3.86(s,3H),3.59(dd,J=12.8,3.07Hz,1H),3.39-3.29(m,2H),3.24-3.12(m,1H),2.15-2.04(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.90-1.78(m,2H),1.75-1.62(m,1H),0.86-0.77(m,2H),0.60-0.53(m,2H);MS(ES+)m/z 438.2,440.2(M+H)。

[0748] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[0749] 

[0750] 根据如实施例39步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯代替(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.04g,定量):MS(ES+)m/z 424.2,426.2(M+H)。

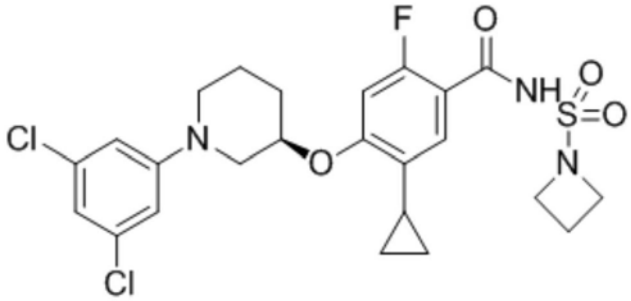
[0751] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0752] 

[0753] 根据如实施例39步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且通过快速色谱[(R_f=0.25,在2:1的己烷:乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)中)纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.175g,47%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.77(brs,1H),7.06(d,J=13.2Hz,1H),7.01(d,J=8.3Hz,1H),6.85(d,J=1.8Hz,2H),6.69(dd,J=1.7,1.7Hz,1H),4.73-4.65(m,1H),3.73-3.63(m,1H),3.57-3.49(m,1H),3.48-3.39(m,2H),3.27-3.21(m,1H),3.08-2.97(m,1H),2.00-1.88(m,1H),1.84-1.71(m,1H),1.67-1.59(m,1H),1.57-1.46(m,1H),1.13-1.03(m,4H),0.70-0.60(m,2H),0.57-0.48(m,2H);MS(ES+)m/z527.1,529.1(M+H)。

[0754] 实施例43

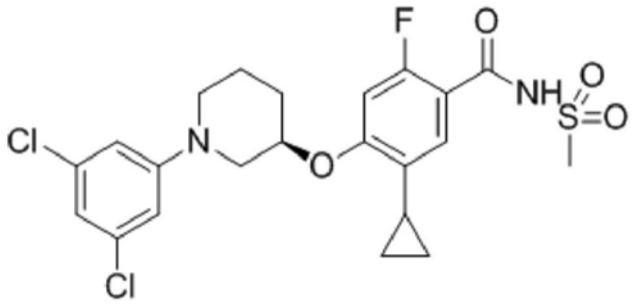
[0755] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺

[0756] 

[0757] 根据如实施例39步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用1-氮杂环丁烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过快速色谱(R_f=0.25,在2:1的己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸)中)纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.16g,42%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.55(br s,1H),7.09-7.00(m,2H),6.86(d,J=1.7Hz,2H),6.71-6.68(m,1H),4.72-4.65(m,1H),3.99(t,J=7.7Hz,4H),3.67(dd,J=13.7,5.5Hz,1H),3.52(dd,J=13.7,2.3Hz,1H),3.48-3.39(m,1H),3.27-3.21(m,1H),2.11(p,J=7.7Hz,2H),1.99-1.88(m,1H),1.84-1.71(m,2H),1.68-1.59(m,1H),1.58-1.46(m,1H),0.69-0.61(m,2H),0.57-0.50(m,2H);MS(ES+)m/z542.2,544.1(M+H)。

[0758] 实施例44

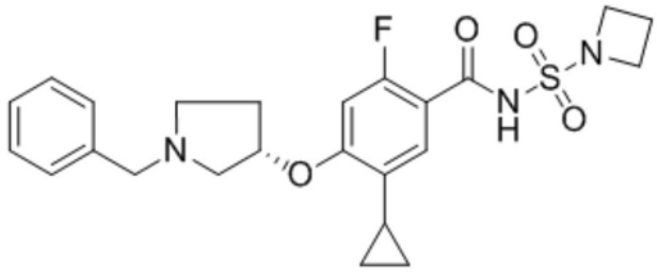
[0759] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0760] 

[0761] 根据如实施例39步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过快速色谱(R_f=0.15,在2:1的己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸)中)纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.15g,42%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.83(brs,1H),7.08-6.99(m,2H),6.85(d,J=1.7Hz,2H),6.70-6.68(m,1H),4.72-4.65(m,1H),3.68(dd,J=13.7,5.4Hz,1H),3.53(dd,J=13.7,2.4Hz,1H),3.48-3.38(m,1H),3.30(s,3H),3.26-3.21(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.83-1.70(m,2H),169-1.59(m,1H),1.57-1.45(m,1H),0.69-0.61(m,2H),0.57-0.49(m,2H);MS(ES+)m/z501.1,503.1(M+H)

[0762] 实施例45

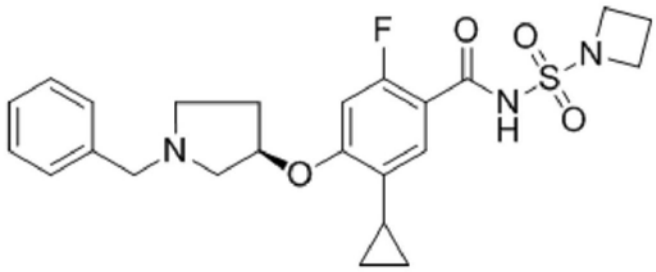
[0763] 合成(S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-苄基吡咯烷-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0764] 

[0765] 根据如实施例3步骤1至5中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯、用苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得标题化合物(0.027g,5%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)d 7.40-7.17(m,5H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),6.69(d,J=12.61Hz,1H),5.00-4.87(m,1H),3.86-3.71(m,4H),3.65-3.59(m,2H),2.98-2.84(m,1H),2.78-2.56(m,3H),2.37-1.77(m,5H),0.92-0.78(m,2H),0.62-0.52(m,2H);MS(ES+)m/z474.2(M+1);MS(ES-)m/z472.3(M-1)。

[0766] 实施例46

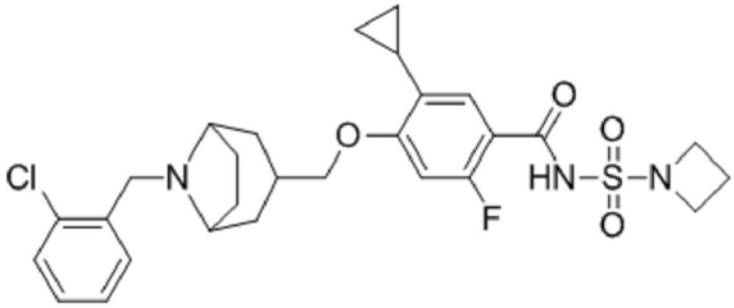
[0767] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-苄基吡咯烷-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0768] 

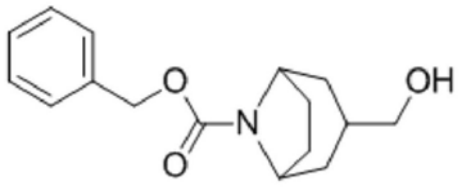
[0769] 根据如实施例3步骤1至5中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯、用苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺，获得标题化合物(0.095g,27％)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)d 7.45-7.18(m,5H),7.10(d,J＝8.3Hz,1H),6.82(d,J＝12.7Hz,1H),5.07-4.94(m,1H),3.98-3.87(m,4H),3.76(s,2H),3.06(dd,J＝11.0,5.8Hz,1H),2.91-2.74(m,2H),2.72-2.57(m,1H),2.34(dt,J＝13.9,7.1Hz,1H),2.17-1.94(m,3H),1.93-1.79(m,1H),0.90-0.77(m,2H),0.67-0.56(m,2H)；MS(ES+)m/z 474.2(M+1)；MS(ES-)m/z 472.3(M-1)。

[0770] 实施例47

[0771] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((8-(2-氯苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

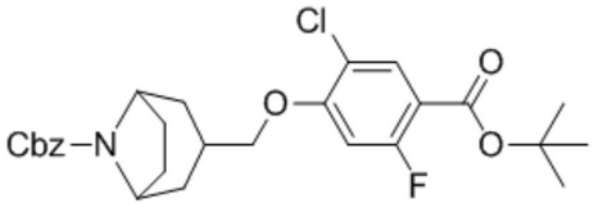
[0772] 

[0773] 步骤1.制备3-(羟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯

[0774] 

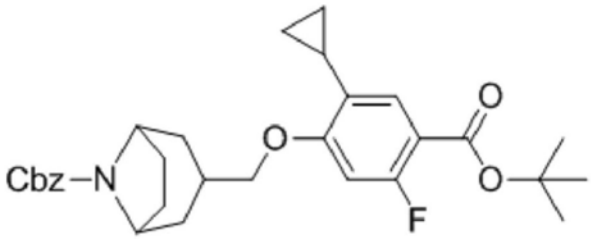
[0775] 在0℃下向8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲醇(1.00g,7.09mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)添加氯甲酸苄酯(1.26g,7.45mmol)且将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。随后用二氯甲烷(3x100mL)萃取反应混合物。合并有机层且用盐水(150mL)洗涤；经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生标题化合物，其直接用于下一步骤中。(1.50g,73％)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d7.43-7.24(m,5H),5.15-5.09(m,2H),4.59-4.57(m,1H),4.40-4.27(m,2H),3.41(m,2H),2.14-1.90(m,3H),1.88-1.80(m,1H),1.73-1.48(m,4H)。

[0776] 步骤2.制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯

[0777] 

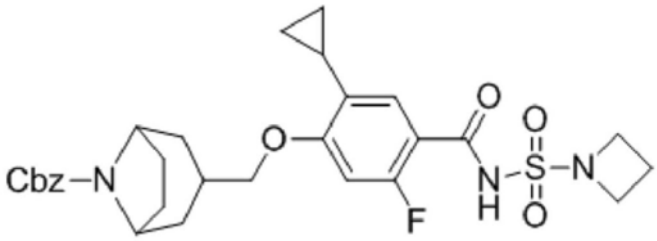
[0778] 向3-(羟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(1.92g,7.00mmol)在无水二甲亚砜(15mL)中的溶液添加碳酸铯(5.69g,10.50mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(1.82g,7.35mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌16小时;冷却至环境温度且用5%盐酸水溶液酸化至pH=1并用乙酸乙酯(2x15mL)萃取,将合并的有机物用盐水(15mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥;过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱(于己烷中的0至10%梯度的乙酸乙酯)纯化残余物产生标题化合物(2.00g,54%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.39-7.26(m,5H),6.56(d,J=12.1Hz,1H),5.13(s,2H),4.46-4.28(m,2H),3.81-3.73(m,2H),2.54-2.32(m,1H),2.03-1.96(m,4H),1.79-1.65(m,4H),1.60-1.51(m,9H);MS(ES+)m/z 504.2,506.2(M+1)。

[0779] 步骤3.制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯。

[0780] 

[0781] 在氮气氛下向3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(1.50g,2.98mmol)、环丙基硼酸(0.38g,4.46mmol)、磷酸钾(2.10g,5.95mmol)和三环己基四氟硼酸膦(0.22g,0.60mmol)在甲苯(15mL)和水(1.5mL)中的溶液添加乙酸钯(0.06g,0.30mmol)。将反应混合物在回流下加热16小时且随后冷却至环境温度。添加水(50mL)并用二乙醚(2x100mL)萃取混合物,将合并的有机物用盐水洗涤(30mL);经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱(于己烷中的10至30%梯度的乙酸乙酯)纯化残余物产生标题化合物(1.05g,66%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=8.4Hz,1H),6.58(d,J=12.9Hz,1H),3.87(dd,J=6.9,2.3Hz,2H),2.17-1.91(m,3H),1.76-1.31(m,8H),0.98-0.84(m,5H),0.67-0.58(m,2H)。

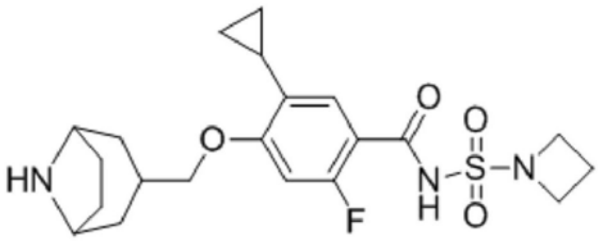
[0782] 步骤4.制备3-((4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)氨甲酰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯。

[0783] 

[0784] 在0℃下向3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环

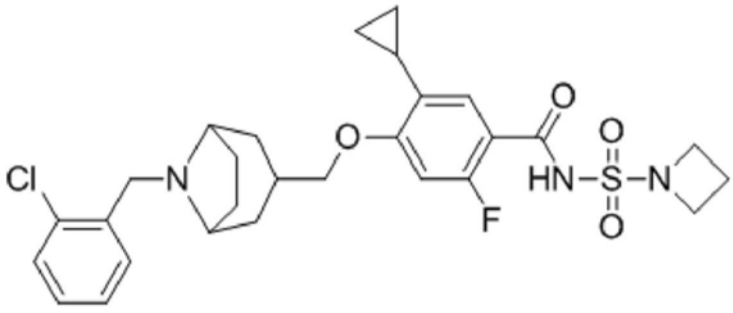
[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(0.56g,1.10mmol)在二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(1mL)并将混合物在环境温度下搅拌1.5小时,随后浓缩。将残余物用甲苯(5mL)进一步浓缩2次且随后用二氯甲烷(5mL)稀释。向此溶液中添加N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.426g,1.65mmol)和4-(二甲氨基)吡啶(0.335g,2.75mmol)和氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.165g,1.21mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时且随后用二氯甲烷(10mL)稀释并用盐酸水溶液(1M,10mL)洗涤。用二氯甲烷(10mL)萃取含水层;合并有机层、用无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过柱色谱(在二氯甲烷中0至15%梯度的含有1%NH_3的甲醇)纯化残余物以产生标题化合物(460mg,73%):MS(ES+)m/z 572.2(M+1);MS(ES-)m/z 570.2(M-1)。

[0785] 步骤5.制备4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺酯。

[0786] 

[0787] 向3-((4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)氨甲酰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(0.46g,0.81mmol)在脱气乙酸乙酯中的搅拌溶液添加20%钯碳(0.050g)。将反应混合物在氢气氛下搅拌2小时。随后将反应混合物经硅胶塞过滤且用在二氯甲烷中20%甲醇和2%乙酸溶液冲洗(2x15mL)。浓缩滤液以产生标题化合物(0.2g,56%)。^{1}H NMR(300MHz,MeO-d_4)δ7.37-7.13(m,1H),6.87-6.61(m,1H),4.33-3.73(m,7H),3.38-3.23(m,1H),2.68-1.64(m,12H),1.03-0.75(m,2H),0.69-0.51(m,2H)。

[0788] 步骤6.制备N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((8-(2-氯苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

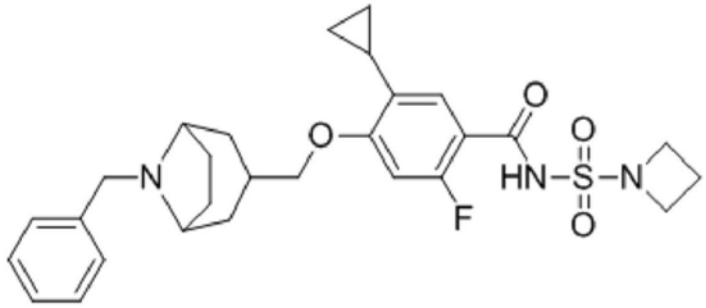
[0789] 

[0790] 在氮气氛下向4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺酯(50mg,0.11mmol)在四氢呋喃(1mL)中的搅拌溶液中引入2-氯苯甲醛(19mg,0.14mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(66mg,0.21mmol)并将混合物搅拌16小时。添加1N盐酸水溶液(5mL)并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取混合物且浓缩。通过用于二氯甲烷中的5%甲醇洗脱的色谱纯化残余物以产生标题化合物,将其冻干以产生白色固体(0.035g,29%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)d 7.71(d,J=6.5Hz,1H),7.44(d,J=7.3Hz,1H),7.40-7.28(m,2H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.86(d,J=12.7Hz,1H),4.00-3.79(m,8H),3.55-3.42(m,2H),2.33-1.94(m,6H),1.83-1.60(m,6H),0.90-0.80(m,2H),0.68-0.56(m,

2H)。MS(ES+)m/z 562.2,564.2(M+1);MS(ES-)m/z 560.3,562.3(M-1)。

[0791] 实施例48

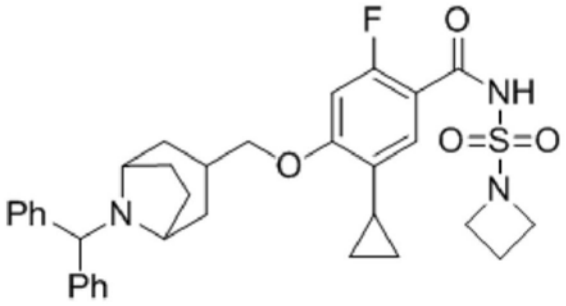
[0792] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0793] 

[0794] 根据如实施例47步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用苯甲醛代替2-氯苯甲醛,获得呈白色固体的标题化合物(0.025g,41%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)d 7.66-7.52(m,2H),7.47-7.36(m,3H),7.22-7.12(m,1H),6.82-6.71(m,1H),4.18-4.01(m,2H),3.97-3.62(m,8H),2.42-2.16(m,3H),2.14-1.71(m,9H),0.91-0.76(m,2H),0.63-0.52(m,2H);MS(ES+)m/z 528.2(M+1)。

[0795] 实施例49

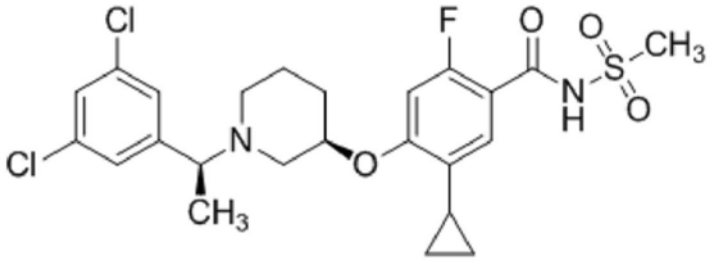
[0796] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((8-二苯甲基-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0797] 

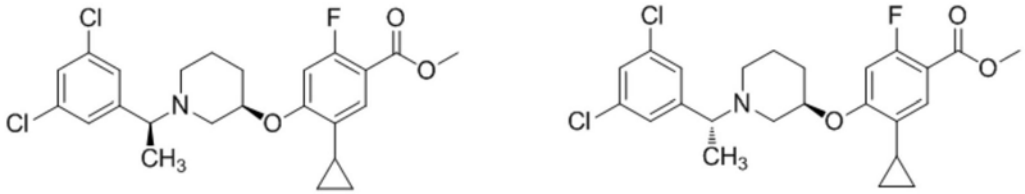
[0798] 在氮气氛下向4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺酯(0.05g,011mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加(溴亚甲基)二苯(0.034g,0.14mmol)、碳酸钾(0.038g,0.27mmol)和碘化钠(0.021g,0.14mmol)。将反应混合物在回流下搅拌16小时,随后冷却至环境温度。添加1N盐酸水溶液(5mL)并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取混合物且浓缩。将残余物首先通过用于己烷中的30%乙酸乙酯(含有1%甲酸)洗脱的柱色谱纯化,随后通过用于水中的一定梯度的乙腈(含有0.1%三氟乙酸)洗脱的反相色谱纯化且最后在异丙醇中结晶以产生标题化合物(0.03g,43%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)d 12.18-11.67(m,1H),8.75-8.53(m,1H),7.98-7.76(m,4H),7.61-7.49(m,1H),7.47-7.30(m,6H),6.59(d,J=14.1Hz,1H),4.77-4.65(m,1H),4.28-4.17(m,4H),4.07-3.98(m,2H),3.97-3.89(m,2H),2.90-2.56(m,3H),2.51-2.34(m,3H),2.24(m,2H),2.12-2.01(m,2H),1.95-1.81(m,2H),0.90-0.76(m,2H),0.67-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 564.3(M+1);MS(ES-)m/z 562.3。

[0799] 实施例50

[0800] 合成(5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

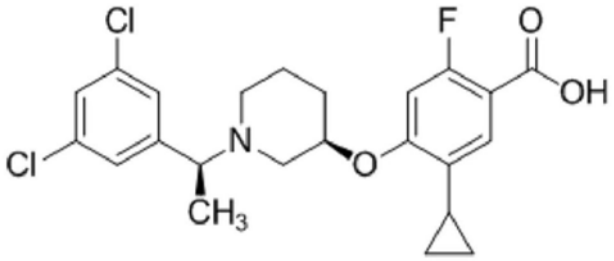
[0801] 

[0802] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯和5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[0803] 

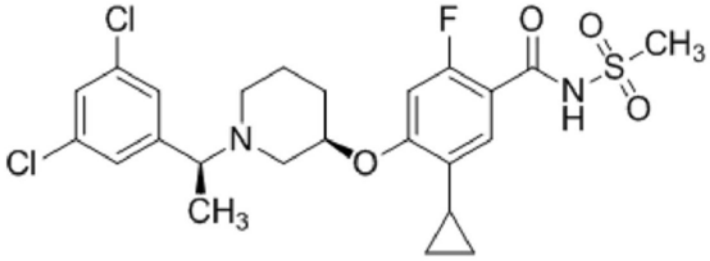
[0804] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(0.52g,1.77mmol)、碳酸钾(0.73g,5.30mmol)和碘化钠(0.26g,1.77mmol)在乙腈(50mL)中的混合物添加1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯(0.37g,1.77mmol)。将反应混合物在回流下加热16小时且在真空中浓缩。向残余物中添加25%氯化铵水溶液(40mL)并用乙酸乙酯(2x 70ml)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱(于己烷中的0-20%乙酸乙酯)纯化残余物产生标题化合物。第一洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.18g,22%):^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.21(m,3H),6.54(d,J=12.9Hz,1H),4.39-4.37(m,1H),3.87(s,3H),3.47(q,J=6.6Hz,1H),2.97-2.94(m,1H),2.57-2.54(m,1H),2.35-2.23(m,2H),2.11-1.98(m,2H),1.85-1.77(m,1H),1.65-1.51(m,2H),1.31(d,J=6.7Hz,3H),0.94-0.90(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z466.1,468.1(M+1)。第二洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.18g,22%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.21(m,3H),6.54(d,J=12.9Hz,1H),4.39-4.37(m,1H),3.87(s,3H),3.47(q,J=6.6Hz,1H),2.97-2.94(m,1H),2.57-2.54(m,1H),2.35-2.23(m,2H),2.11-1.98(m,2H),1.85-1.77(m,1H),1.65-1.51(m,2H),1.31(d,J=6.7Hz,3H),0.94-0.90(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z466.1,468.1(M+1)。

[0805] 步骤2.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[0806] 

[0807] 向5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸酯(0.20g,0.43mmol)在四氢呋喃(30mL)和水(5mL)中的混合物添加氢氧化锂(0.10g,4.3mmol)。将反应混合物加热至回流持续16小时并用1N盐酸水溶液将pH调整至7,用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取,将合并的有机物用25%氯化铵水溶液(2x 30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱(于己烷中的20%-100%乙酸乙酯)纯化残余物产生标题化合物(0.15g,77%):MS(ES+)m/z452.1,454.1(M+1);MS(ES-)m/z 450.2,452.2(M-1)。

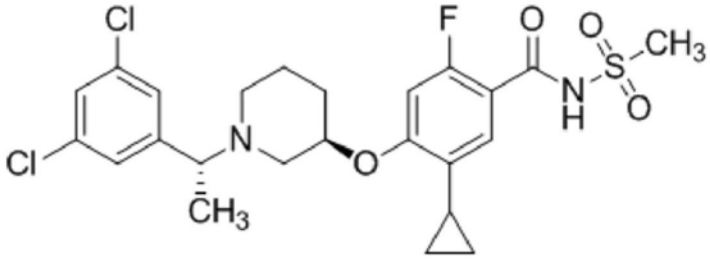
[0808] 步骤3.制备(5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0809] 

[0810] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)-乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,33%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87(brs,1H),7.46-7.37(m,3H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.95(d,J=13.2Hz,1H),4.59-4.57(m,1H),3.63-3.62(m,1H),3.28(s,3H),2.77-2.73(m,1H),2.43-2.33(m,3H),2.13-2.03(m,1H),2.18-1.73(m,2H),1.55-1.53(m,2H),1.27(d,J=6.7Hz,3H),0.91-0.88(m,2H),0.73-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z 529.1,531.1(M+1);MS(ES-)m/z527.2,529.2(M-1)。

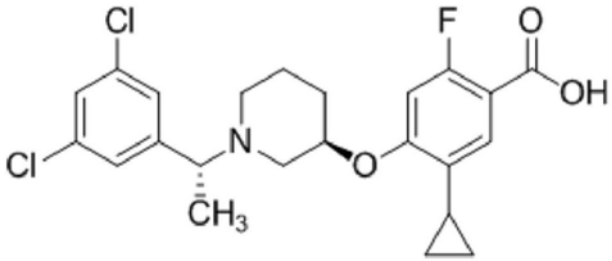
[0811] 实施例51

[0812] 合成(5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0813] 

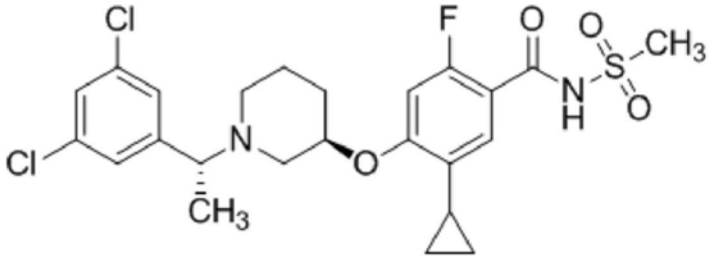
[0814] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧

基)-2-氟苯甲酸

[0815] 

[0816] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸酯,获得呈米黄色固体的标题化合物(0.18g,2%):MS(ES+)m/z 452.2,454.2(M+1);MS(ES-)m/z 450.2,452.2(M-1)。

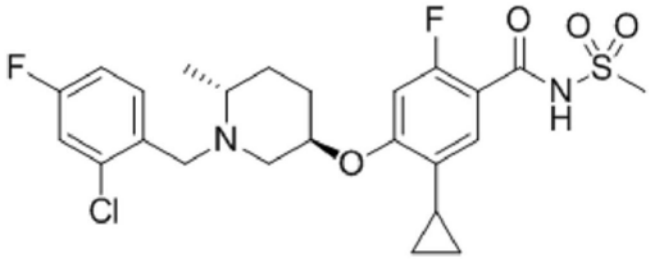
[0817] 步骤2.制备(5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0818] 

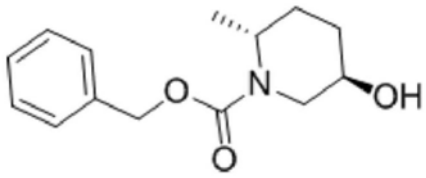
[0819] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,30%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87(brs,1H),7.47-7.40(m,3H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=13.2Hz,1H),4.58-4.56(m,1H),3.68(q,J=6.3Hz,1H),3.29(s,3H),2.80-2.77(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.37-2.20(m,2H),2.08-2.03(m,1H),1.91-1.74(m,2H),1.57-1.46(m,2H),1.27(d,J=6.7Hz,3H),0.90-0.87(m,2H),0.75-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 529.1,531.1(M+1);MS(ES-)m/z 527.2,529.2(M-1)。

[0820] 实施例52

[0821] 合成4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

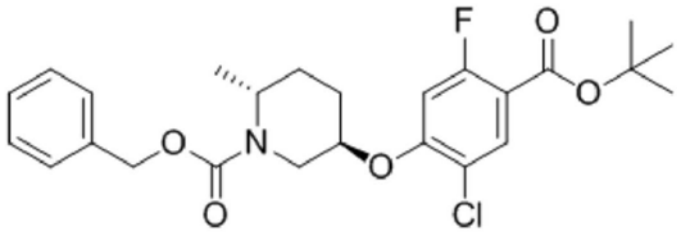
[0822] 

[0823] 步骤1.制备(2R,5R)-5-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[0824] 

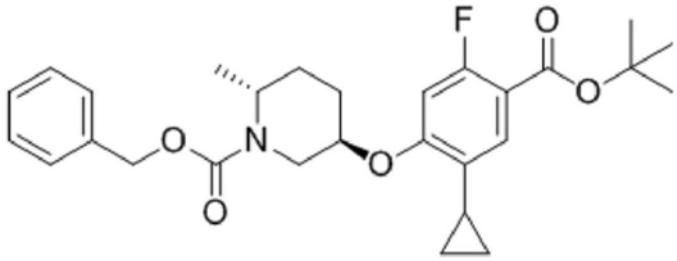
[0825] 向(3R,6R)-6-甲基哌啶-3-醇(1.06g,9.19mmol)(Ian A.O'Neil等人,Synlett,2000,5,695)和三乙胺(1.35mL,9.65mmol)在二氯甲烷(60mL)中的冷却(0℃)溶液逐滴添加氯甲酸苄酯(1.38mL,9.65mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,用饱和氯化铵水溶液(35mL)稀释且用乙酸乙酯(3x 70mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸镁干燥、过滤并在真空中浓缩。通过用于己烷中的一定梯度的乙酸乙酯(0至60%)洗脱的柱色谱纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(1.30g,57%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.29(m,5H),5.14(s,2H),4.57-4.45(m,1H),4.13-4.02(m,1H),3.94(s,1H),3.18-3.03(m,1H),2.19-2.03(m,1H),1.88-1.62(m,3H),1.39-1.26(m,1H),1.19-1.13(m,3H);MS(ES+)m/z 250.2(M+1)。

[0826] 步骤2.制备(2R,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[0827] 

[0828] 根据如实施例1步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(2R,5R)-苄基5-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸酯代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇,获得呈无色油状物的标题化合物(1.80g,72%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.84-7.77(m,1H),7.32-7.08(m,5H),6.64-6.53(m,1H),5.09-4.92(m,2H),4.69-4.56(m,1H),4.46(s,1H),4.39-4.29(m,1H),3.19-3.07(m,1H),2.32-2.16(m,1H),2.01-1.89(m,2H),1.56(s,9H),1.41-1.31(m,1H),1.24-1.18(m,3H);MS(ES+)m/z 478.2(M+1)。

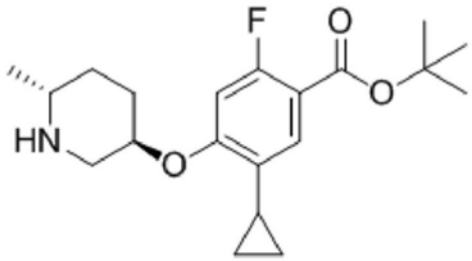
[0829] 步骤3.制备(2R,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[0830] 

[0831] 根据如实施例1步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(2R,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(1.62g,89%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.32(m,1H),7.30-7.03(m,5H),6.52-6.41(m,1H),5.06-4.92(m,2H),4.68-4.55(m,1H),4.46(s,1H),4.42-4.29(m,1H),3.20-3.07(m,1H),2.27-2.08(m,

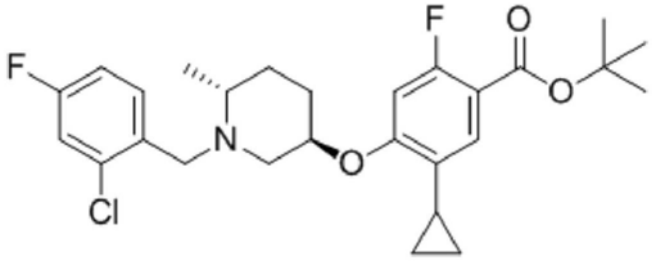
1H),2.04-1.82(m,3H),1.56(s,9H),1.42-1.31(m,1H),1.24-1.19(m,3H),0.83-0.73(m,2H),0.58-0.47(m,2H);MS(ES+)m/z 484.3(M+1)。

[0832] 步骤4.制备5-环丙基-2-氟-4-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯

[0833] 

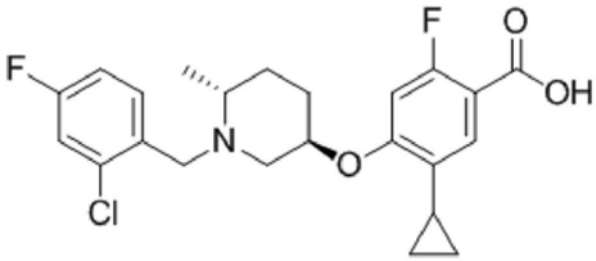
[0834] 向(2R,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(1.62g,3.35mmol)在乙酸乙酯(15mL)和甲醇(30mL)中的溶液添加10%钯碳(0.5g)。将反应混合物在使用气球的氢气氛下在环境温度下搅拌1小时且通过硅藻土垫过滤。在真空中浓缩滤液以产生呈无色油状物的标题化合物(0.94g,80%)MS(ES+)m/z 350.3(M+1)。

[0835] 步骤5.制备4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[0836] 

[0837] 根据如实施例34步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯代替1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯,获得呈无色油状物的标题化合物(1.29g,98%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.58-7.48(m,1H),7.36-7.29(m,1H),7.11-7.03(m,1H),7.00-6.90(m,1H),6.50-6.39(m,1H),4.36-4.23(m,1H),4.05-3.92(m,1H),3.43-3.32(m,1H),3.10-2.99(m,1H),2.58-2.41(m,1H),2.29-2.11(m,2H),2.04-1.83(m,2H),1.64-1.39(m,11H),1.21-1.10(m,3H),0.94-0.80(m,2H),0.65-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 492.2,494.2(M+1)。

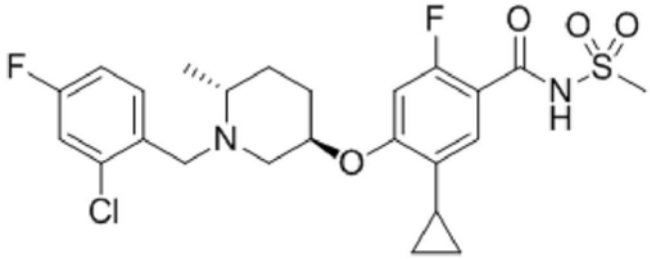
[0838] 步骤6.制备4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[0839] 

[0840] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧

基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.10g,97%):MS(ES+)m/z 436.2,438.2(M+1)。

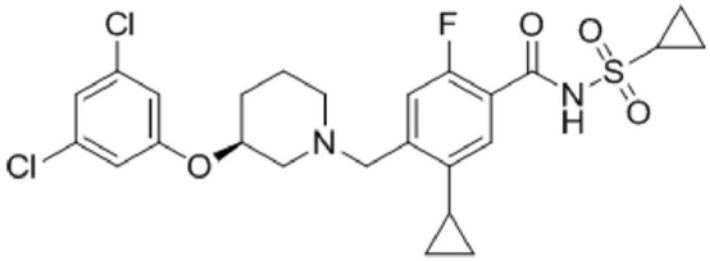
[0841] 步骤7.制备4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0842] 

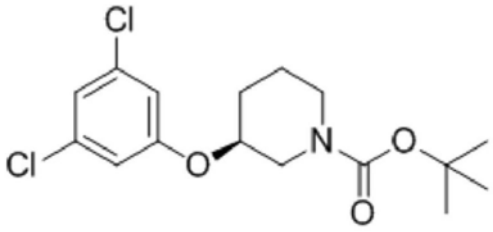
[0843] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.065g,22%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.80-8.56(m,1H),7.59-7.46(m,2H),7.13-7.05(m,1H),7.01-6.89(m,1H),6.54-6.40(m,1H),4.38-4.26(m,1H),4.06-3.95(m,1H),3.46-3.33(m,4H),3.09-3.00(m,1H),2.59-2.45(m,1H),2.32-2.11(m,2H),2.09-1.86(m,2H),1.70-1.41(m,2H),1.22-1.16(m,3H),0.96-0.85(m,2H),0.67-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 513.1,515.1(M+1)。

[0844] 实施例53

[0845] 合成(S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)-哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[0846] 

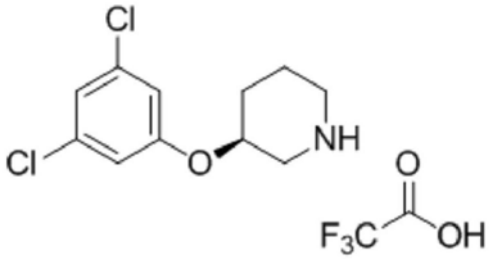
[0847] 步骤1.制备(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0848] 

[0849] 将(S)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,4.97mmol)、3,5-二氯碘苯(1.36g,4.97mmol)、碘化亚铜(0.142g,0.75mmol)、3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉(0.352g,1.49mmol)、分子筛4Å(1.00g)和碳酸铯(4.86g,14.9mmol)在甲苯(6mL)中的混合物脱气且随后加热至90℃持续16小时。冷却至环境温度后,通过硅藻土塞过滤混合物。用二氯甲烷(100mL)洗涤滤饼且在真空中浓缩合并的滤液。通过柱色谱(于己烷中的0至30%乙酸乙酯)纯化残余物产生呈无色油状物的标题化合物:(1.20g,70%):MS(ES+)m/z 346.1,348.1(M+

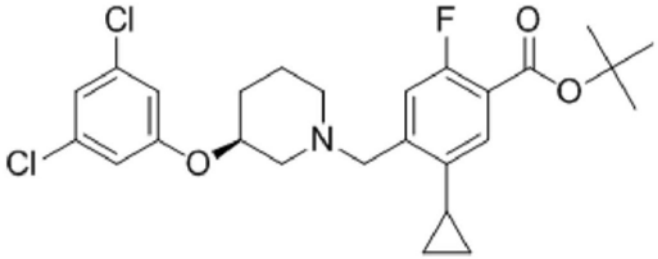
1)。

[0850] 步骤2.制备(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐

[0851] 

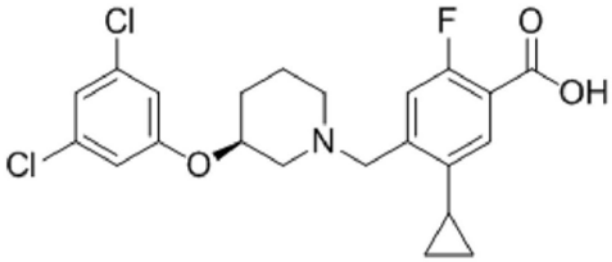
[0852] 用三氟乙酸(10mL)处理(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.17g,3.38mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液。将混合物在环境温度下搅拌1小时且随后在真空中浓缩以提供呈油状物的标题化合物(1.22g,定量):MS(ES+)m/z 246.2,248.1(M+1)。

[0853] 步骤3.制备(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[0854] 

[0855] 将5-环丙基-2-氟-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯(0.64g,1.86mmol)、(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐(0.74g,2.05mmol)和碳酸钾(0.64g,4.65mmol)在无水二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在环境温度下搅拌18小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(80mL)、饱和氯化铵(2x 80mL)、盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤固体且在真空中浓缩。通过快速色谱(于己烷中的0至25%乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈油状物的标题化合物(0.70g,76%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 7.48(d,J=7.3Hz,1H),7.15(d,J=11.8Hz,1H),6.90-6.87(m,1H),6.76-6.73(m,2H),4.35-4.23(m,1H),3.72-3.58(m,2H),2.97-2.88(m,1H),2.71-2.61(m,1H),2.31-2.12(m,2H),2.06-1.88(m,2H),1.85-1.74(m,1H),1.70-1.38(m,11H),0.94-0.82(m,2H),0.64-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 494.3,496.3(M+1)。

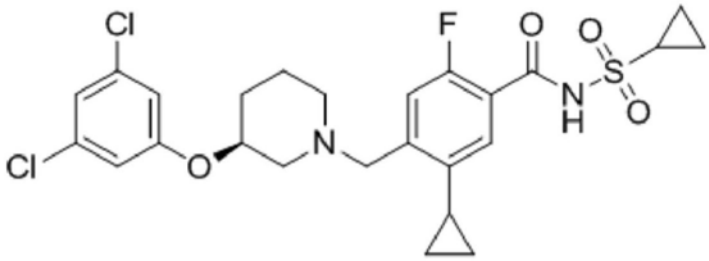
[0856] 步骤4.制备(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸

[0857] 

[0858] 用三氟乙酸(10mL)处理(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.04g,2.10mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液。将得到的溶液在环

境温度下搅拌1小时且随后在真空中浓缩以提供呈无色固体的标题化合物(0.92g,定量):MS(ES+)m/z 438.1,440.1(M+1)。

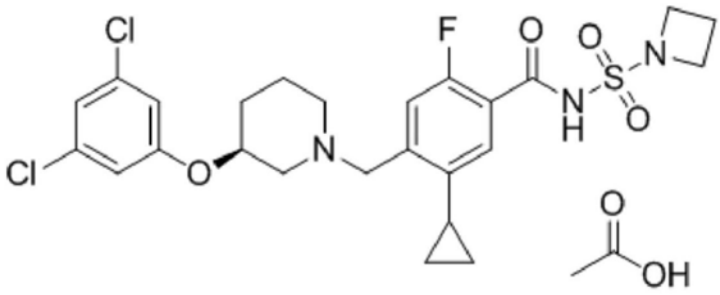
[0859] 步骤5.制备(S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[0860] 

[0861] 将(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸(0.30g,0.68mmol)、环丙烷磺酰胺(0.12g,1.02mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(0.20g,1.02mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.25g,2.04mmol)在二氯甲烷中(12mL)中的混合物在环境温度下搅拌24小时。用乙酸(1.0mL)处理反应混合物且通过快速色谱(于己烷中的0至30%的乙酸乙酯(含有0.2%乙酸))纯化以提供呈无色固体的标题化合物(0.175g,48%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.93(br s,1H),7.24(d,J=11.7Hz,1H),7.18(d,J=7.0Hz,1H),7.09-7.07(m,1H),7.01(d,J=1.9Hz,2H),4.61-4.51(m,1H),3.69(s,2H),3.08-2.99(m,1H),2.85-2.77(m,1H),2.63-2.52(m,1H),2.41-2.21(m,2H),2.05-1.97(m,1H),1.96-1.84(m,1H),1.78-1.67(m,1H),1.63-1.51(m,1H),1.49-1.34(m,1H),1.11-1.03(m,4H),0.91-0.79(m,2H),0.68-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z541.2,543.2(M+1)。

[0862] 实施例54

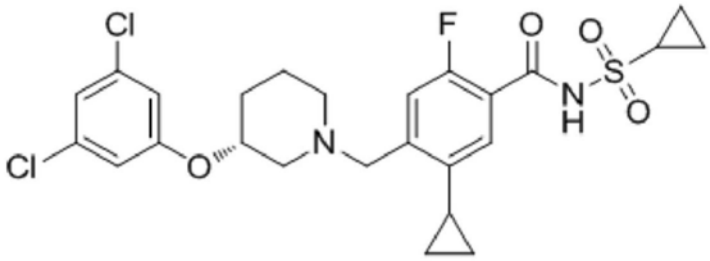
[0863] 合成(S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺乙酸盐

[0864] 

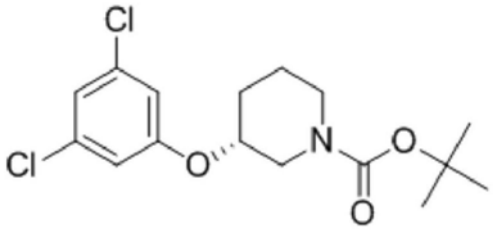
[0865] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.16g,42%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.74(br s,1H),7.72(d,J=7.9Hz,1H),7.35-7.26(m,1H),6.91(s,1H),6.77(s,2H),4.39-4.28(m,1H),4.24(t,J=7.7Hz,4H),3.77-3.65(m,2H),2.96-2.86(m,1H),2.74-2.62(m,1H),2.39-2.19(m,4H),2.08(s,3H),1.98-1.79(m,3H),1.72-1.44(m,3H),1.00-0.88(m,2H),0.71-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z556.2,558.2(M+1)。

[0866] 实施例55

[0867] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

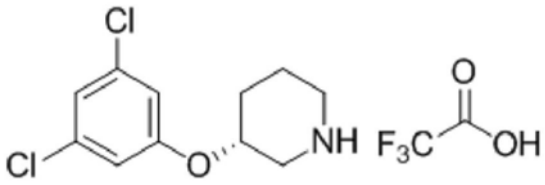
[0868] 

[0869] 步骤1.制备(R)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0870] 

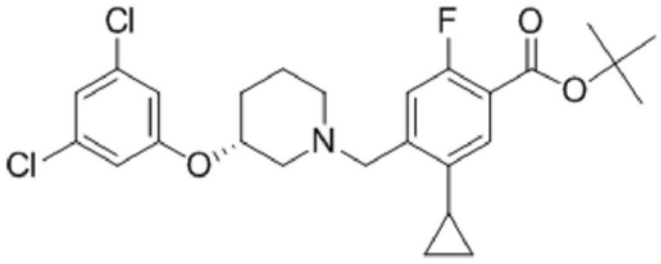
[0871] 根据如实施例53步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(S)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.461g,83%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 6.91-6.87(m,1H),6.76-6.74(m,2H),4.23-4.12(m,1H),3.92-3.03(m,4H),2.01-1.88(m,1H),1.85-1.63(m,2H),1.55-1.27(m,10H)。

[0872] 步骤2.制备(R)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐

[0873] 

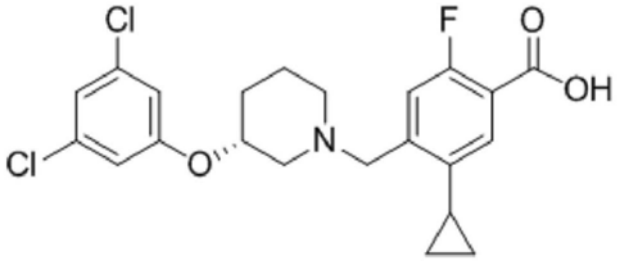
[0874] 根据如实施例53步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈油状物的标题化合物(0.43g,定量):MS(ES+)m/z 246.2,248.2(M+1)。

[0875] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[0876] 

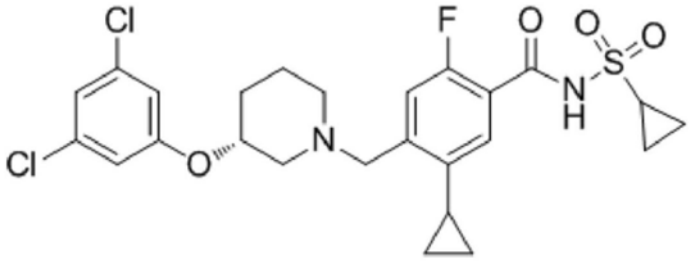
[0877] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(0.38g,72%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=7.3Hz,1H),7.15(d,J=11.7Hz,1H),6.90-6.87(m,1H),6.76-6.73(m,2H),4.35-4.24(m,1H),3.72-3.58(m,2H),2.97-2.88(m,1H),2.71-2.61(m,1H),2.31-2.12(m,2H),2.08-1.98(m,1H),1.97-1.88(m,1H),1.85-1.75(m,1H),1.68-1.39(m,11H),0.93-0.84(m,2H),0.64-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 494.3,496.3(M+1)。

[0878] 步骤4.制备(R)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸

[0879] 

[0880] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.34g,定量):MS(ES+)m/z438.1,440.1(M+1)。

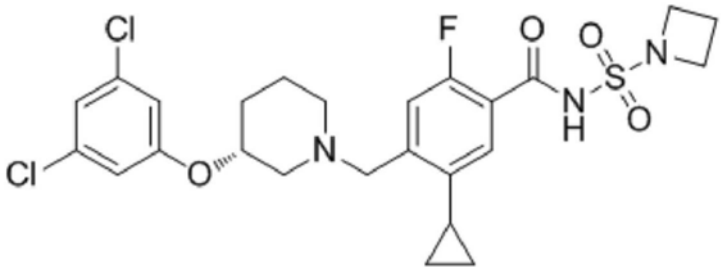
[0881] 步骤5.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)-哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[0882] 

[0883] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,57%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.85-8.67(m,1H),7.72(d,J=7.7Hz,1H),7.29(d,J=14.0Hz,1H),6.91(s,1H),6.75(s,2H),4.37-4.26(m,1H),3.78-3.61(m,2H),3.13-3.03(m,1H),2.94-2.85(m,1H),2.72-2.61(m,1H),2.37-2.18(m,2H),2.09-1.98(m,1H),1.97-1.79(m,2H),1.71-1.49(m,2H),1.48-1.41(m,2H),1.18-1.09(m,2H),0.99-0.88(m,2H),0.70-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z541.2,543.2(M+1)。

[0884] 实施例56

[0885] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

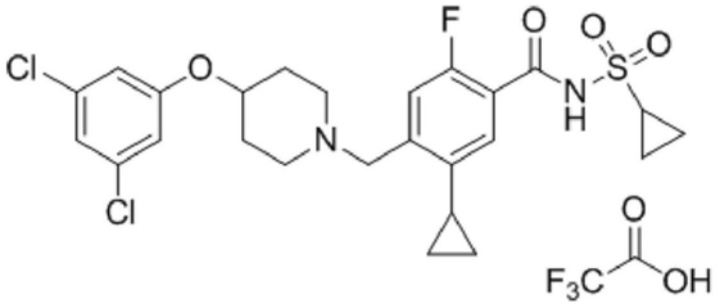
[0886] 

[0887] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)-哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯

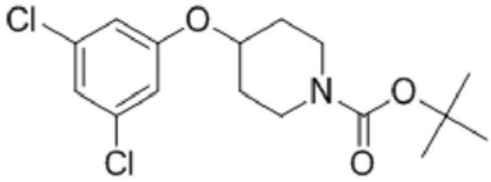
氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.30g,58%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.80-8.62(m,1H),7.73(d,J=7.3Hz,1H),7.35-7.26(m,1H),6.91(s,1H),6.76(s,2H),4.38-4.28(m,1H),4.23(t,J=7.7Hz,4H),3.77-3.62(m,2H),2.95-2.86(m,1H),2.72-2.62(m,1H),2.37-2.18(m,3H),2.06-1.99(m,1H),1.97-1.88(m,1H),1.86-1.79(m,1H),1.72-1.45(m,3H),1.01-0.89(m,2H),0.71-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z556.2,558.2(M+1)。

[0888] 实施例57

[0889] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

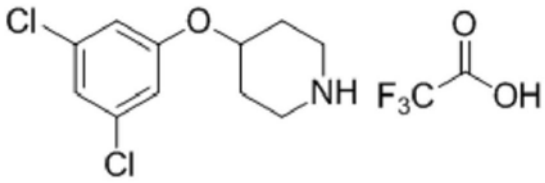
[0890] 

[0891] 步骤1.制备4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0892] 

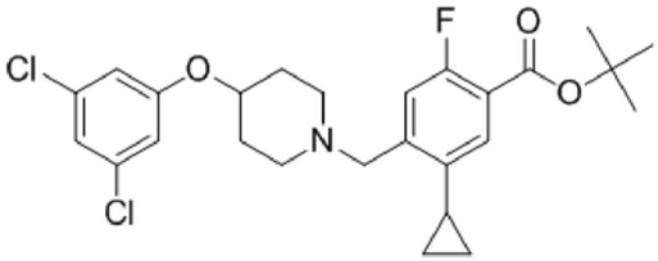
[0893] 根据如实施例53步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(S)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈油状物的标题化合物(0.84g,41%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.92-6.89(m,1H),6.77-6.74(m,2H),4.44-4.34(m,1H),3.69-3.58(m,2H),3.37-3.25(m,2H),1.93-1.80(m,2H),1.75-1.63(m,2H),1.43(s,9H)。

[0894] 步骤2.制备4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐

[0895] 

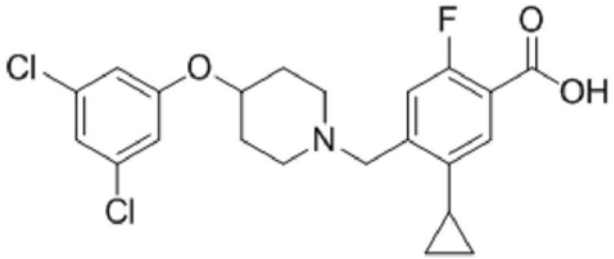
[0896] 根据如实施例53步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈油状物的标题化合物(0.88g,定量):MS(ES+)m/z 246.2,248.2(M+1)。

[0897] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[0898] 

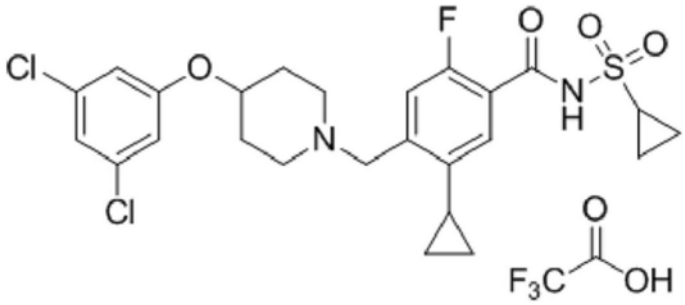
[0899] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈油状物的标题化合物(0.74g,62%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J＝7.3Hz,1H),7.17(d,J＝11.8Hz,1H),6.92-6.88(m,1H),6.79-6.74(m,2H),4.35-4.25(m,1H),3.65(s,2H),2.75-2.64(m,2H),2.42-2.30(m,2H),1.77-1.90(m,3H),1.86-1.73(m,2H),1.55(s,9H),0.96-0.87(m,2H),0.65-0.57(m,2H)；MS(ES+)m/z494.3,496.3(M+1)。

[0900] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸

[0901] 

[0902] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)-哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.66g,定量)：MS(ES+)m/z438.2,440.2(M+1)。

[0903] 步骤5.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)-哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

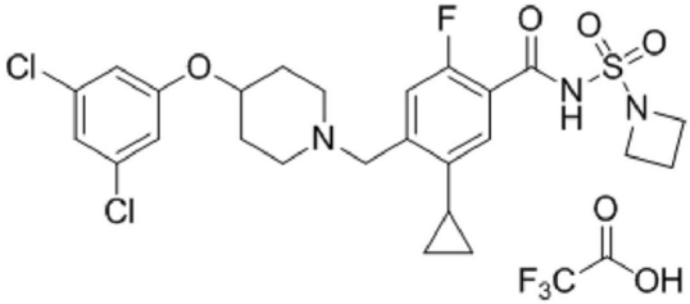
[0904] 

[0905] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且通过反相HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.20g,49%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.25(brs,1H),9.76(brs,1H),7.52(d,J＝10.9Hz,1H),7.24(d,J＝6.7Hz,1H),7.20-7.06(m,3H),4.90-4.77(m,1H),4.56(s,2H),3.55-3.41(m,1H),3.34-3.18(m,3H),3.11-3.01(m,1H),2.30-1.92(m,4H),1.86-1.72(m,1H),1.15-1.06(m,4H),1.03-0.95(m,2H),0.80-0.72(m,2H)；MS(ES+)m/z 541.2,543.2(M+

1)。

[0906] 实施例58

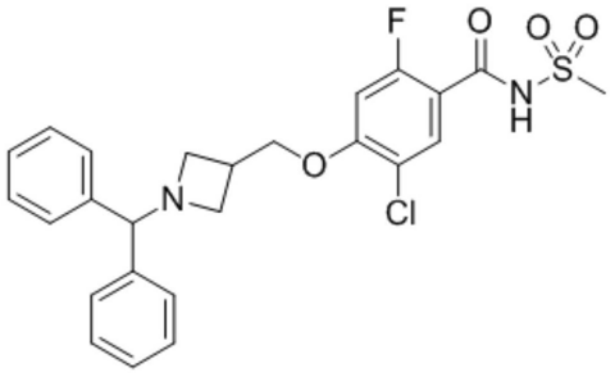
[0907] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)-甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0908] 

[0909] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且通过反相HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.19g,46%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.00(brs,1H),9.69(brs,1H),7.52(d,J=10.8Hz,1H),7.26(d,J=6.5Hz,1H),7.20-7.07(m,3H),4.89-4.79(m,1H),4.56(s,2H),4.03(t,J=7.6Hz,4H),3.54-3.42(m,1H),3.39-3.18(m,3H),2.24-2.09(m,4H),2.08-1.98(m,2H),1.87-1.70(m,1H),1.04-0.96(m,2H),0.82-0.74(m,2H);MS(ES+)m/z556.2,558.2(M+1)。

[0910] 实施例59

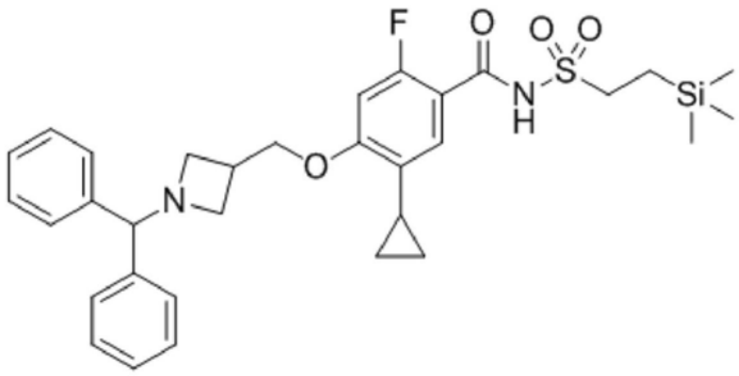
[0911] 合成4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0912] 

[0913] 在室温下向(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(40.4mg,0.159mmol)和5-氯-2,4-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺(43.0mg,0.159mmol)在DMSO(0.80mL)中的溶液添加在1:10THF-DMSO中的叔丁醇钾(0.38mL,0.93M)。将混合物在室温下搅拌1小时。LCMS显示主要产物。用EtOAc稀释,将内容物用1M HCl和1M NaH_2PO_4的1:4混合物(2x)和盐水(1x)洗涤,干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后,用HPLC纯化粗物质(55.7mg)。LCMS(方法D):RT=5.37min,m/z:503.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.79(d,J=7.5Hz,1H),7.47-7.40(m,4H),7.32(t,J=7.5Hz,4H),7.27-7.15(m,3H),4.78(s,1H),4.29(d,J=6.1Hz,2H),3.45(s,2H),3.20(s,3H),2.96(s,1H)。

[0914] 实施例60

[0915] 合成4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)苯甲酰胺

[0916] 

[0917] 步骤1:制备4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯

[0918] 在14℃(浴)下向(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(1.141g)和5-氯-2,4-二氟-苯甲酸叔丁酯(1.244g,约90%纯)在DMSO(13.5mL)中的溶液添加叔丁醇钾(0.606g)。将混合物在室温下搅拌1小时。用EtOAc稀释,将内容物用稀$NaHCO_3$(2x)和盐水(1x)洗涤且干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后,用硅胶快速色谱(0-40%EtOAc/庚烷)纯化粗物质以产生产物(1.359g,63%)。

[0919] 步骤2:制备4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[0920] 用氮气吹扫4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.35g)、环丙基硼酸(506mg)、磷酸钾(1.52g)和氟化钾(163mg)在甲苯(16.8mL)和水(0.56mL)中的混合物。添加三环己基四氟硼酸膦(213mg)和乙酸钯(64mg)。将混合物在90℃下加热7小时。用EtOAc稀释混合物且过滤。浓缩滤液。用硅胶快速色谱(0-20%EtOAc/具有0.5%Et3N的庚烷)纯化残余物以产生产物(1.092g,80%)。

[0921] 步骤3:制备4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[0922] 将4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(248mg)和氢氧化钾(228mg)在DMSO(2.0mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。用1M NaH_2PO_4酸化内容物。通过过滤收集固体、用水洗涤且在真空下干燥(171mg,78%)。

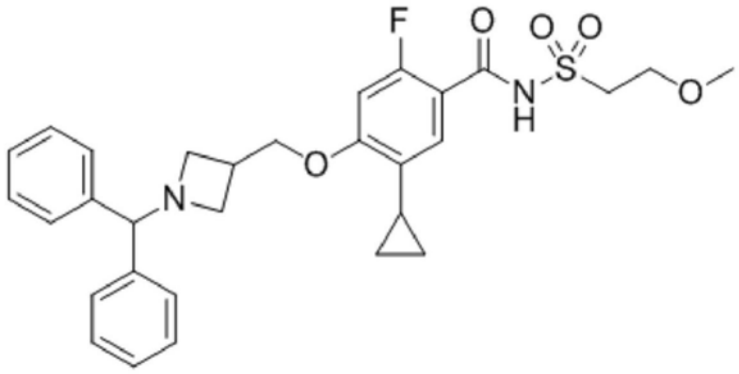
[0923] 步骤4:制备4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)苯甲酰胺

[0924] 将4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(26.2mg)、2-(三甲基甲硅烷基)乙烷磺酰胺(44.0mg)、HBTU(30.9mg)和DIPEA(0.053mL)在DCE(0.83mL)中的混合物在40℃下加热16小时。用0.5M NaH_2PO_4酸化,用DCM(2x)萃取内容物。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)。用HPLC纯化粗物质(18.0mg,50%)。LCMS(方法D):RT=5.47min,m/z:595.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.66(s,1H),7.45-7.36(m,4H),7.25(t,J=7.5Hz,4H),7.19-7.07(m,3H),6.93(d,J=12.7Hz,1H),4.45(s,1H),4.19(d,J=6.2Hz,2H),3.38-3.29(m,2H),2.99(s,2H),2.84(s,1H),2.07-1.97(m,1H),0.93-0.81(m,4H),0.66-0.59(m,2H),-0.00(s,7H),-0.03(s,4H)。

[0925] 实施例61

[0926] 合成4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基

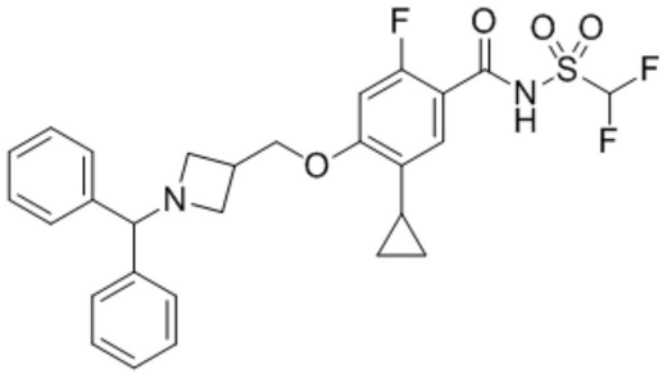
乙基)磺酰基)苯甲酰胺

[0927] 

[0928] 以与实施例60类似的方式,由4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和2-甲氧基乙烷磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法D):RT＝4.53min,m/z:553.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.46-7.37(m,4H),7.33-7.23(m,4H),7.21-7.12(m,3H),6.84(d,J＝12.6Hz,1H),4.48(s,1H),4.18(d,J＝6.1Hz,2H),3.64(t,J＝6.6Hz,3H),3.51(s,2H),3.26(s,2H),3.21(s,3H),3.14(s,1H),3.02(d,J＝6.5Hz,2H),2.92-2.79(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.25(q,J＝7.6,6.4Hz,6H),0.94-0.83(m,2H),0.66-0.55(m,2H)。

[0929] 实施例62

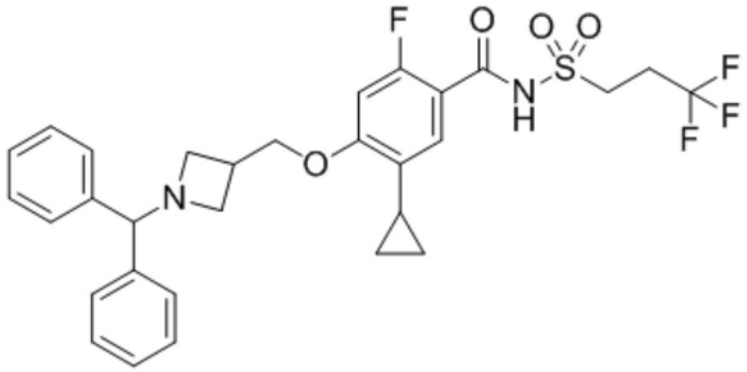
[0930] 合成4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-((二氟甲基)-磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0931] 

[0932] 以与实施例60类似的方式,由4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和二氟甲烷磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法E):RT＝3.95min,m/z:545.2[M+H]$^+$。

[0933] 实施例63

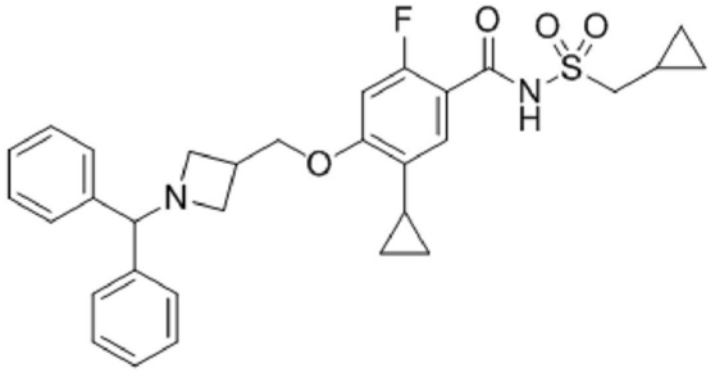
[0934] 合成4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3,3,3-三氟丙基)磺酰基)苯甲酰胺

[0935] 

[0936] 以与实施例60类似的方式，由4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法E):RT＝5.14min,m/z:591.2[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.44(d,J＝7.2Hz,4H),7.40-7.30(m,4H),7.26(s,2H),7.21(d,J＝8.4Hz,1H),6.88(d,J＝12.7Hz,1H),4.22(d,J＝6.2Hz,2H),3.53(s,3H),2.76-2.60(m,2H),2.09-1.98(m,1H),0.93-0.82(m,2H),0.66-0.57(m,2H)。

[0937] 实施例64

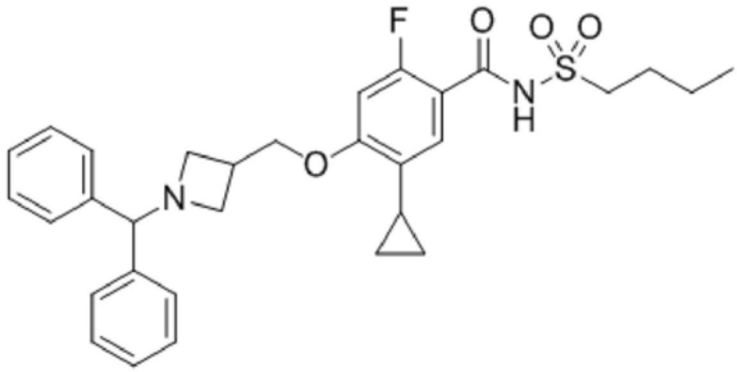
[0938] 合成4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-((环丙基甲基)-磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0939] 

[0940] 以与实施例60类似的方式，由4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和环丙基甲烷磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法E):RT＝4.89min,m/z:549.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.84(s,1H),7.46-7.37(m,4H),7.28(t,J＝7.6Hz,4H),7.23-7.10(m,3H),6.95(d,J＝12.8Hz,1H),4.49(s,1H),4.22(d,J＝6.2Hz,2H),3.37(d,J＝7.1Hz,2H),3.02(s,2H),2.94-2.80(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.11-0.97(m,1H),0.94-0.84(m,2H),0.71-0.63(m,2H),0.60-0.52(m,2H),0.37-0.28(m,2H)。2H隐藏在水下

[0941] 实施例65

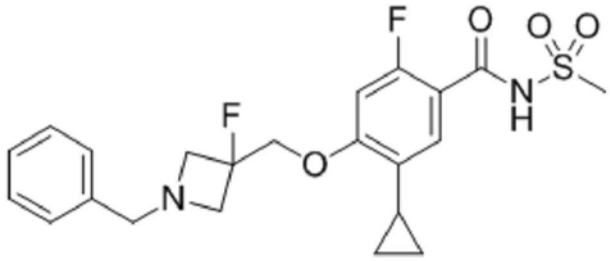
[0942] 合成4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(丁基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0943] 

[0944] 以与实施例60类似的方式，由4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和丁烷-1-磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法E)：RT＝5.08min，m/z：551.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ11.75(s，1H)，7.42(dd，J＝8.2，1.4Hz，4H)，7.27(dd，J＝8.3，6.9Hz，4H)，7.21-7.11(m，3H)，6.92(d，J＝12.7Hz，1H)，4.47(s，1H)，4.20(d，J＝6.2Hz，2H)，3.37(t，J＝7.9Hz，2H)，3.01(t，J＝6.6Hz，2H)，2.93-2.81(m，1H)，2.09-1.99(m，1H)，1.71-1.59(m，2H)，1.45-1.34(m，2H)，0.94-0.83(m，5H)，0.69-0.59(m，2H)。2H隐藏在水下

[0945] 实施例66

[0946] 合成4-((1-苄基-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0947] 

[0948] 步骤1：制备4-((1-(叔丁氧基羰基)-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸

[0949] 在14℃(浴)下向3-氟-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.161g，0.784mmol)和5-氯-2，4-二氟-苯甲酸(151mg，0.784mmol)在二甲亚砜(4.00mL/mmol，44.1mmol，99.8质量%)中的溶液添加叔丁醇钾(194mg，1.73mmol)。将混合物在此温度下搅拌5分钟，随后在室温下搅拌30分钟。用EtOAc稀释，将内容物用0.3M HCl和0.3MNaH_2PO_4的1：4混合物(3x)和盐水洗涤且干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后，白色固体粗物质(327mg)原样使用。

[0950] 步骤2：制备3-((2-氯-4-(乙氧基羰基)-5-氟苯氧基)甲基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0951] 向步骤1的产物(278mg)和碳酸钾(185mg，1.32mmol)在N，N-二甲基甲酰胺(2.65mL)中的悬浮液添加碘乙烷(156mg，0.99mmol)。将混合物在50℃下加热2小时。LCMS显示完成。用EtOAc(50mL)稀释。将内容物用稀$NaHCO_3$(2x)和盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后，用硅胶快速色谱(0-40％EtOAc/庚烷)纯化残余物以产生产物(141mg)。

[0952] 步骤3：制备4-((1-苄基-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

乙酯

[0953] 将步骤2的产物(57mg,0.14mmol)和三氟乙酸(0.28mL,3.6mmol)在二氯甲烷(0.83mL)中的混合物在0℃下搅拌30分钟,随后在室温下搅拌2小时。浓缩内容物且原样使用。

[0954] 步骤4:制备4-((1-苄基-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸乙酯

[0955] 向步骤3的残余物中添加二氯甲烷(0.83mL),继而添加N,N-二异丙基乙胺(0.19mL,1.1mmol)和苄基溴(26mg,0.15mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。添加稀的Na_2CO_3水溶液。用DCM(2x)萃取内容物。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物。用硅胶快速色谱(0-25%EtOAc/庚烷)纯化粗物质以产生呈粘稠油状物的产物(43.8mg)。

[0956] 步骤5:制备4-((1-苄基-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

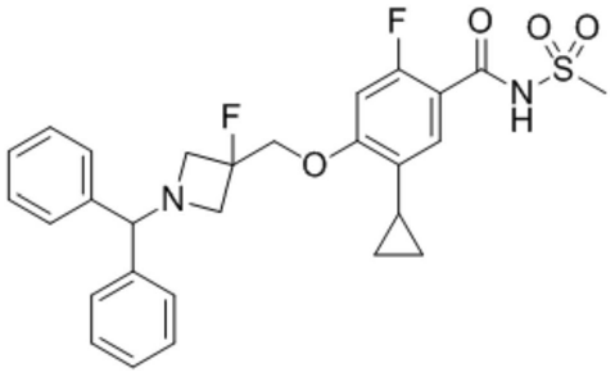
[0957] 将前一步骤的产物(41.7mg,0.104mmol)和氢氧化钾(11.7mg,0.208mmol)在甲醇(0.62mL)和水(0.16mL)中的混合物在室温下搅拌3小时,随后在50℃下加热1.5小时。用水稀释且用1M NaH_2PO_4酸化,用DCM(3x)萃取内容物。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物且浓缩。粗物质(37.6mg)原样使用。

[0958] 步骤6:制备4-((1-苄基-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0959] 将前一步骤的产物(37.6mg,0.101mmol)、甲烷磺酰胺(28.7mg,0.302mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.089mL,0.503mmol)和HBTU(51.2mg,0.131mmol)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌2小时,随后在65℃下搅拌1时。向混合物中添加1M NaH_2PO_4。用DCM(2x)萃取内容物。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物。用HPLC纯化粗物质(23.0mg,50.7%)。LCMS(方法D):RT=4.24min,m/z:451.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.39-7.22(m,5H),7.17(d,J=8.3Hz,1H),7.01(d,J=12.7Hz,1H),4.43(d,J=23.8Hz,2H),3.74(s,2H),3.59(dd,J=13.3,9.1Hz,2H),3.25(s,3H),2.06-1.95(m,1H),0.92-0.82(m,2H),0.71-0.62(m,2H)。

[0960] 实施例67

[0961] 合成4-((1-苄基-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

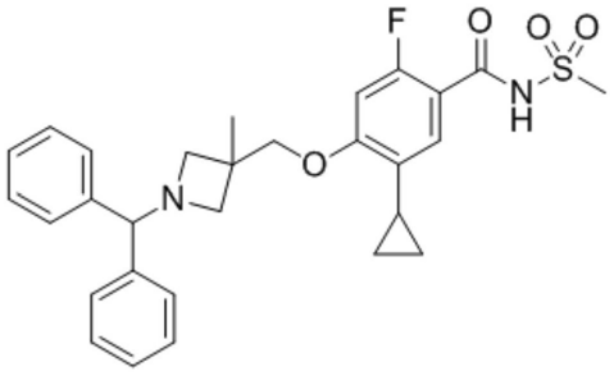
[0962] 

[0963] 以与实施例66类似的方式,同时在步骤3中用溴二苯基甲烷代替苄基溴且用DMF代替DCM来制备化合物。LCMS(方法D):RT=4.67min,m/z:427.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.90(s,1H),7.49-7.40(m,4H),7.29(dd,J=8.4,6.8Hz,4H),7.23-7.13(m,3H),7.02

(d,J＝12.7Hz,1H),4.60(s,1H),4.48(d,J＝23.1Hz,2H),3.49-3.38(m,2H),3.27-3.15(m,5H),2.06-1.91(m,1H),0.90-0.79(m,2H),0.70-0.60(m,2H)。

[0964] 实施例68

[0965] 合成4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[0966] 

[0967] 步骤1:制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0968] 以与实施例60的步骤1类似的方式,由3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯来制备化合物。

[0969] 步骤2:制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0970] 以与实施例60的步骤2类似的方式,由3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯来制备化合物。

[0971] 步骤3:制备5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[0972] 在7℃(浴)下,向3-[(4-叔丁氧基羰基-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(73.3mg,0.168mmol)在乙腈(1.35mL)中的溶液添加对甲苯磺酸水合物(38.4mg,0.202mmol)。10分钟后,将混合物在室温下搅拌20小时。添加乙酸叔丁酯(0.23mL)和对甲苯磺酸水合物(16.0mg,0.842mmol)。1小时后,添加乙腈(3mL)和K_2CO_3(500mg)。充分混合后,用EtOAc稀释内容物且过滤。浓缩滤液。残余物原样使用。

[0973] 步骤4:制备4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[0974] 将5-环丙基-2-氟-4-[(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]苯甲酸叔丁酯(56.3mg,0.168mmol)、溴二苯基甲烷(62.3mg,0.252mmol)及碳酸铯(164mg,0.504mmol)在乙腈(1.68mL)中的混合物在50℃下加热16小时。浓缩内容物。将残余物悬浮于水中并用DCM(2x)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物。用硅胶快速色谱(0-30%EtOAc/庚烷)纯化粗物质以产生产物(96.9mg)。

[0975] 步骤5:制备4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

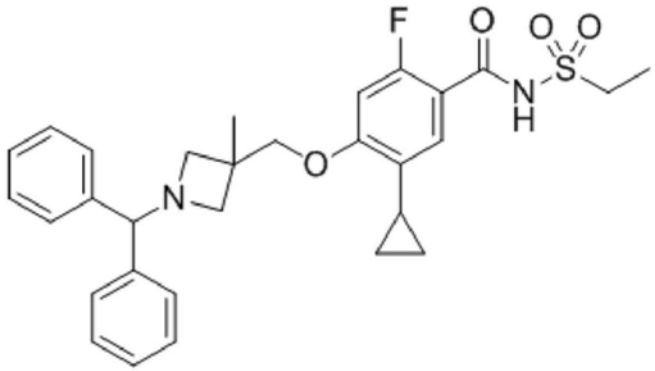
[0976] 将前一步骤的产物(96.9mg)与氢氧化钾(86.7mg,1.55mmol)在DMSO(1.93mL)中的混合物在室温下搅拌40小时。用0.5M NaH_2PO_4酸化、用DCM(3x)萃取内容物。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物且浓缩。粗物质原样使用(103mg)。

[0977] 步骤6:制备4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[0978] 以与实施例60的步骤4类似的方式,由4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和甲烷磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法D):RT=4.49min,m/z:523.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.83(s,1H),7.48-7.38(m,4H),7.28(t,J=7.6Hz,4H),7.23-7.13(m,3H),6.98(d,J=12.8Hz,1H),4.53(s,1H),4.11(s,2H),3.17(s,2H),2.88(d,J=11.8Hz,2H),2.12-2.00(m,1H),1.35(s,3H),0.94-0.85(m,2H),0.72-0.62(m,2H)。

[0979] 实施例69

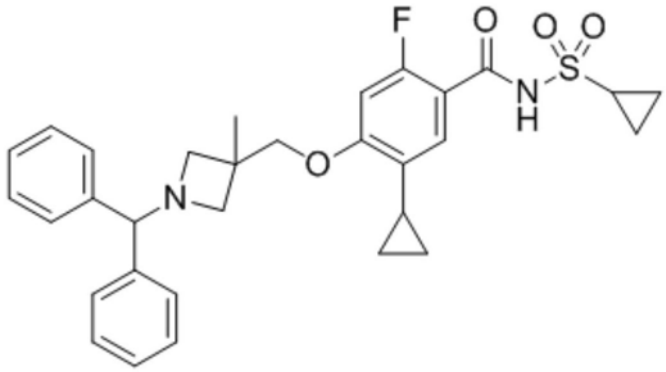
[0980] 合成4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[0981] 

[0982] 以与实施例60的步骤4类似的方式,由4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和乙烷磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法D):RT=4.63min,m/z:537.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.75(s,1H),7.47-7.37(m,4H),7.28(t,J=7.5Hz,4H),7.18(t,J=7.3Hz,3H),6.99(d,J=12.8Hz,1H),4.50(s,1H),4.10(s,2H),3.50-3.38(m,2H),3.15(s,2H),2.95-2.81(m,2H),2.12-1.99(m,1H),1.35(s,3H),1.24(t,J=7.4Hz,3H),0.94-0.83(m,2H),0.71-0.60(m,2H)。

[0983] 实施例70

[0984] 合成4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

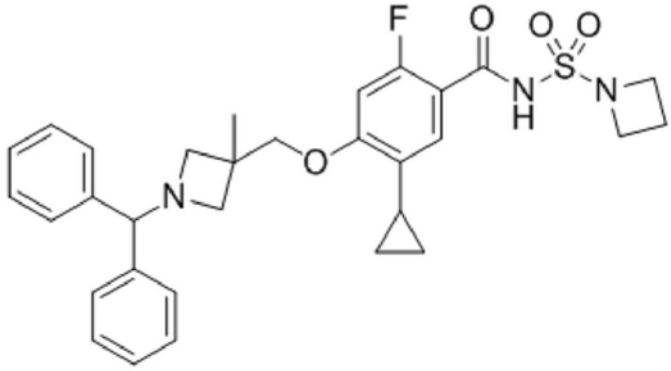
[0985] 

[0986] 以与实施例60的步骤4类似的方式,由4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和环丙烷磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法E):RT=

4.69min,m/z:549.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.79(s,1H),7.46-7.38(m,4H),7.32-7.23(m,4H),7.22-7.13(m,3H),6.94(d,J=12.8Hz,1H),4.50(s,1H),4.09(s,2H),3.14(d,J=7.1Hz,2H),3.07-2.96(m,1H),2.92-2.80(m,2H),2.13-2.00(m,1H),1.30-1.20(m,3H),1.03(d,J=17.8Hz,4H),0.94-0.83(m,2H),0.69-0.60(m,2H)。

[0987] 实施例71

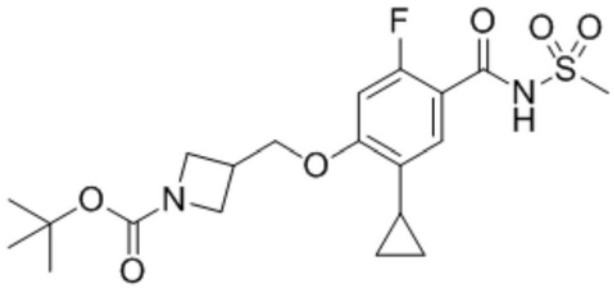
[0988] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0989] 

[0990] 以与实施例60的步骤4类似的方式,由4-((1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和氮杂环丁烷-1-磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法D):RT=4.74min,m/z:564.2[M+H]$^+$。

[0991] 实施例72

[0992] 合成3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)-甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0993] 

[0994] 步骤1-2:制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0995] 以与实施例60的步骤1-2类似的方式,由3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯来制备化合物。

[0996] 步骤3:制备4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

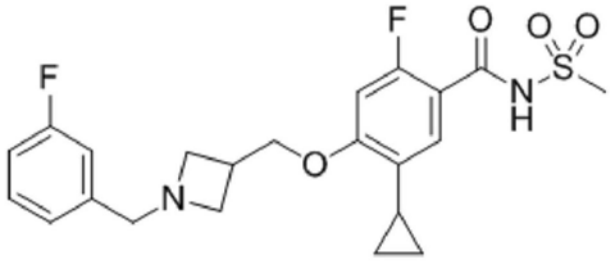
[0997] 向3-[(4-叔丁氧基羰基-2-环丙基-5-氟苯氧基)-甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.711g,1.69mmol)和氢氧化钾(1.14g,20.2mmol)在甲醇(8.43mL)中的混合物中缓慢添加水(0.84mL)。将得到的混合物在60℃下加热16小时。LCMS显示完成。用水稀释内容物且用1M HCl和1M NaH_2PO_4的1:4混合物酸化并用DCM(2x)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的DCM溶液。过滤且浓缩后,粗物质原样使用。

[0998] 步骤4:制备3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)-苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0999] 以与实施例60的步骤4类似的方式,由4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和甲烷磺酰胺来制备化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.88(s,1H),7.17(d,J=8.3Hz,1H),6.97(d,J=12.8Hz,1H),4.29-4.15(m,2H),3.96(s,2H),3.85-3.71(m,2H),3.31(s,3H),3.06-2.93(m,1H),2.04-1.89(m,1H),1.36(s,9H),0.93-0.80(m,2H),0.74-0.59(m,2H)。

[1000] 实施例73

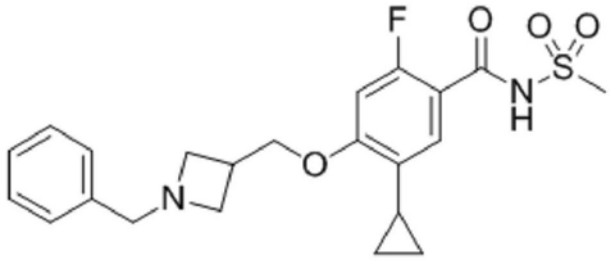
[1001] 合成5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氟苄基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1002] 

[1003] 将3-[[2-环丙基-5-氟-4-(甲基磺酰基氨甲酰基)苯氧基]-甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(39.2mg,0.0753mmol,实施例77)和三氟乙酸(0.15mL,1.9mmol)在二氯甲烷(0.45mL)中的混合物在0℃下搅拌10分钟,随后在室温下搅拌1小时。浓缩内容物。向残余物中添加1,2-二氯乙烷(1.5mL)。在0℃下冷却混合物。添加N,N-二异丙基乙胺(0.158mL,0.904mmol),继而添加3-氟苯甲醛(28.0mg,0.226mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(63.8mg,0.301mmol)。将混合物在室温下搅拌20小时。用0.5M NaH_2PO_4稀释、用IPA-DCM的1:5混合物萃取内容物(3x)。干燥(Na_2SO_4)合并的有机溶液。用HPLC纯化粗物质(10.9mg)。LCMS(方法E):RT=3.29min,m/z:451.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.43(q,J=7.4Hz,1H),7.27-7.12(m,4H),6.85(d,J=12.7Hz,1H),4.19(d,J=6.1Hz,2H),3.98(s,2H),3.74(s,2H),3.56(s,2H),3.06(s,4H),2.11-1.97(m,1H),0.94-0.82(m,2H),0.66-0.57(m,2H)。

[1004] 实施例74

[1005] 合成-((1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

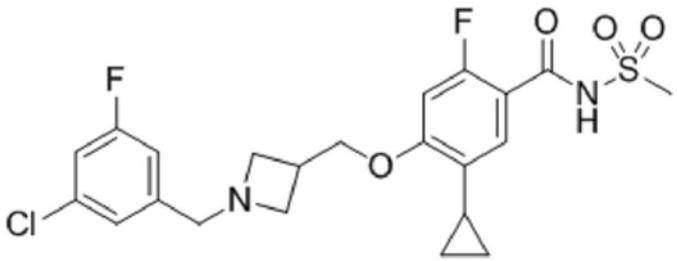
[1006] 

[1007] 以与实施例73类似的方式,由3-[[2-环丙基-5-氟-4-(甲基磺酰基氨甲酰基)苯氧基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法D):RT=3.88min,m/z:433.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.49-7.31(m,5H),7.23(d,J=8.5Hz,1H),6.80(d,J=12.7Hz,1H),4.18(d,J=6.1Hz,2H),4.08(s,2H),3.92-3.78(m,2H),3.68(d,J

＝8.1Hz,2H),3.18-3.05(m,1H),2.99(s,3H),2.11-1.94(m,1H),0.94-0.81(m,2H),0.65-0.53(m,2H)。

[1008] 实施例75

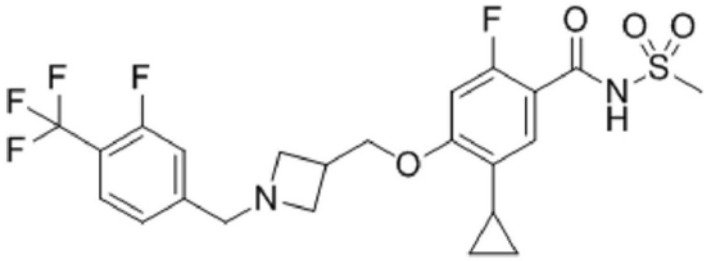
[1009] 合成4-((1-(3-氯-5-氟苄基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1010] 

[1011] 以与实施例73类似的方式,由3-[[2-环丙基-5-氟-4-(甲基磺酰基氨甲酰基)苯氧基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和3-氯-5-氟苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法D):RT＝4.15min,m/z:485.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.41-7.34(m,1H),7.29(s,1H),7.24-7.15(m,2H),6.90(d,J＝12.8Hz,1H),4.20(d,J＝6.2Hz,2H),3.88(s,2H),3.65(t,J＝8.1Hz,2H),3.44(t,J＝7.4Hz,2H),3.17(s,3H),3.08-2.95(m,1H),2.04(tt,J＝8.6,5.3Hz,1H),0.94-0.83(m,2H),0.69-0.60(m,2H)。

[1012] 实施例76

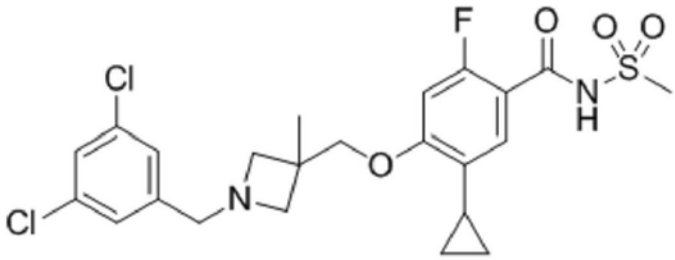
[1013] 合成5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1014] 

[1015] 以与实施例73类似的方式,由3-[[2-环丙基-5-氟-4-(甲基磺酰基氨甲酰基)苯氧基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法D):RT＝4.33min,m/z:519.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DM SO-d6)δ7.76(t,J＝7.8Hz,1H),7.45(d,J＝11.9Hz,1H),7.37(d,J＝8.1Hz,1H),7.19(d,J＝8.4Hz,1H),6.91(d,J＝12.8Hz,1H),4.21(d,J＝6.2Hz,2H),3.87(s,2H),3.58(t,J＝7.9Hz,2H),3.18(s,3H),3.05-2.93(m,1H),2.06-1.98(m,1H),0.94-0.85(m,2H),0.68-0.61(m,2H)。

[1016] 实施例77

[1017] 合成5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1018] 

[1019] 步骤1-4:制备3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)-苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

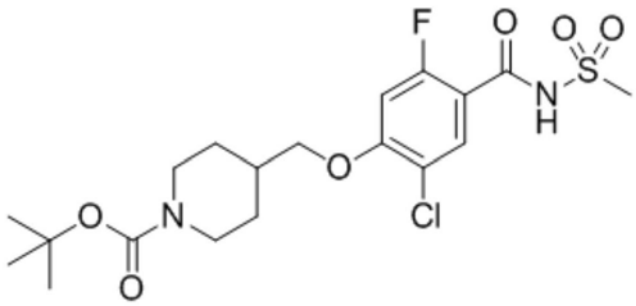
[1020] 以与实施例72类似的方式,同时在步骤1中由3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯来制备化合物。

[1021] 步骤5:制备5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1022] 以与实施例73类似的方式,由3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和3,5-二氯苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法D):RT=4.42min,m/z:515.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.54(t,J=2.0Hz,1H),7.39(d,J=1.9Hz,2H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=12.8Hz,1H),4.08(s,2H),3.84(s,2H),3.49(s,2H),3.17(s,3H),2.09-1.98(m,1H),1.37(s,3H),0.94-0.83(m,2H),0.70-0.59(m,2H)。

[1023] 实施例78

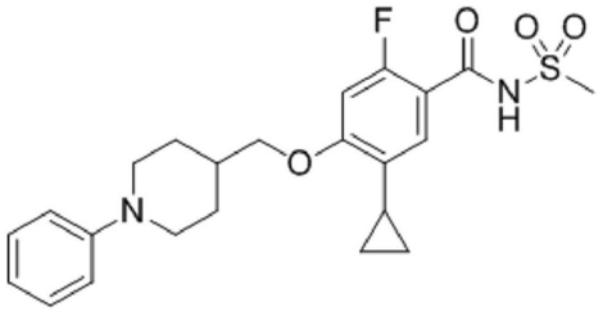
[1024] 合成4-((2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)-甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1025] 

[1026] 以与实施例59类似的方式,由4-(羟甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯和5-氯-2,4-二氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺来制备化合物。LCMS(方法D):RT=6.67min,m/z:409.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.77(d,J=7.7Hz,1H),7.13(d,J=12.3Hz,1H),4.08-3.88(m,4H),3.13(s,3H),2.74(d,J=9.9Hz,2H),1.97(q,J=7.2,5.8Hz,1H),1.81-1.68(m,2H),1.40(s,9H),1.19(qd,J=12.4,4.1Hz,2H)。

[1027] 实施例79

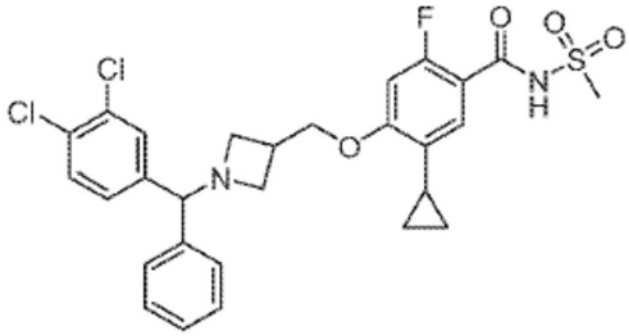
[1028] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-苯基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1029] 

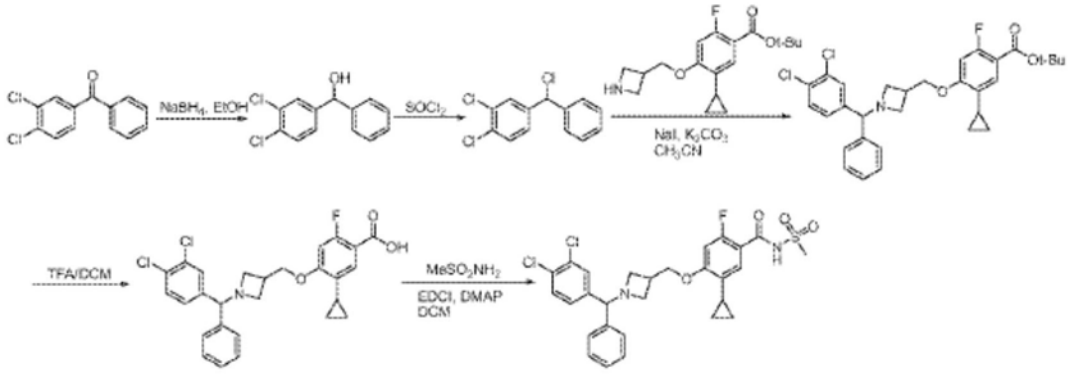
[1030] 以与实施例60类似的方式，由(1-苯基哌啶-4-基)甲醇和5-氯-2,4-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺来制备化合物。

[1031] LCMS(方法E)：RT＝4.68min，m/z：447.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ11.82(s，1H)，7.26-7.11(m，3H)，7.00-6.89(m，3H)，6.74(t，J＝7.2Hz，1H)，4.00(d，J＝6.2Hz，2H)，3.79-3.67(m，2H)，3.29(s，3H)，2.78-2.65(m，2H)，2.07-1.92(m，2H)，1.87(d，J＝11.9Hz，2H)，1.55-1.41(m，2H)，0.94-0.83(m，2H)，0.72-0.61(m，2H)。

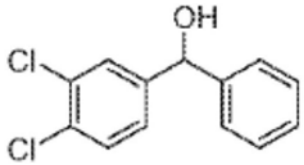
[1032] 实施例80

[1033] 

[1034] 5-环丙基-4-((1-((3,4-二氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1035] 

[1036] 步骤1

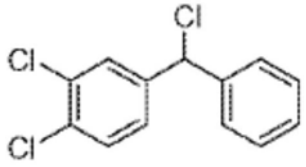
[1037] 

[1038] (3,4-二氯苯基)(苯基)甲醇

[1039] 将(3,4-二氯苯基)(苯基)甲酮(2.0g，8.0mmol)和硼氢化钠(456mg，12mmol)在

EtOH(10mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。除去溶剂后，用水(20mL)稀释残余物且用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤且浓缩以产生呈黄色油状物的所需产物(2.0g，100％)。LCMS(ESI)m/z:251.1[M-H]⁻。

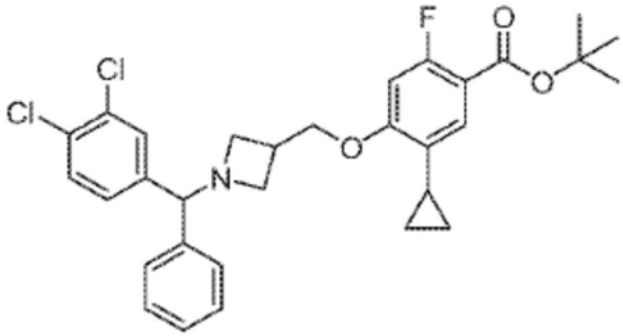
[1040] 步骤2

[1041] 

[1042] 1,2-二氯-4-(氯(苯基)甲基)苯

[1043] 将(3,4-二氯苯基)(苯基)甲醇(2.0g，7.9mmol)在亚硫酰氯(10mL)中的溶液在60℃下搅拌3小时。冷却至室温后，浓缩反应混合物并通过硅胶柱(用石油醚/乙酸乙酯＝100/1洗脱)纯化以产生呈黄色油状物的所需产物(1.6g，76％)。

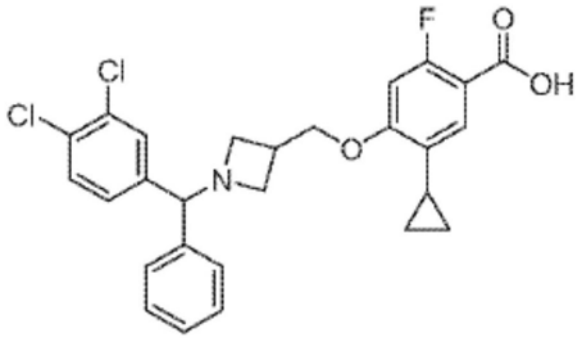
[1044] 步骤3

[1045] 

[1046] 5-环丙基-4-((1-((3,4-二氯苯基)(苯基)甲基)-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1047] 将4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基叔丁酯(100mg，0.31mmol)、1,2-二氯-4-(氯(苯基)甲基)苯(126mg，0.47mmo)、碘化钠(93mg，0.62mmol)和碳酸钾(128mg，0.93mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却至室温后，用EtOAc(100mL)和盐水(50mL)稀释反应混合物。分离有机层且用盐水(50mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯＝4/1洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(100mg，58％)。LCMS(ESI)m/z:556.0[M+H]⁺。

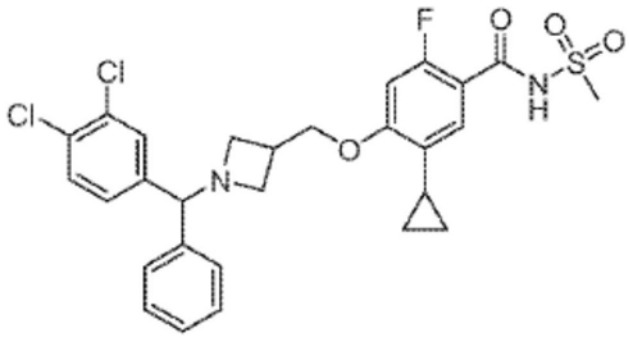
[1048] 步骤4

[1049] 

[1050] 5-环丙基-4-((1-((3,4-二氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1051] 将三氟乙酸(1mL)添加至5-环丙基-4-((1-((3,4-二氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(100mg,0.18mmol)在DCM(2mL)中的溶液且将反应在室温下搅拌1小时。随后浓缩混合物以产生呈呈浅黄色固体的所需产物(80mg,粗物质)。LCMS(ESI):500.0[M-H]$^-$。

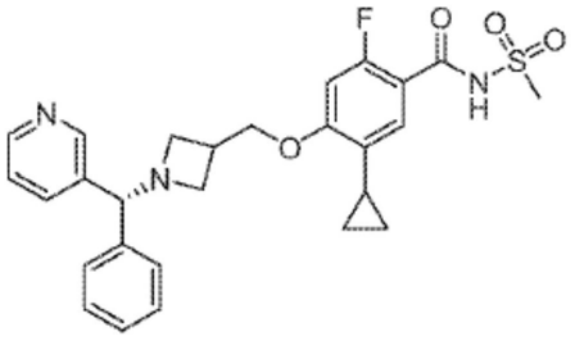
[1052] 步骤5

[1053] 

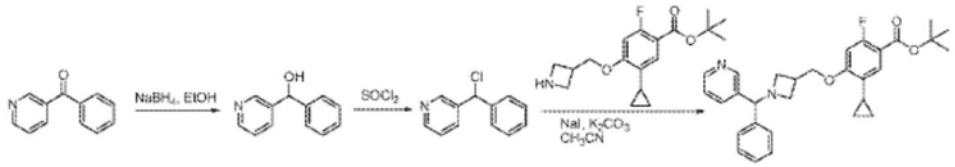
[1054] 5-环丙基-4-((1-((3,4-二氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1055] 将5-环丙基-4-((1-((3,4-二氯苯基)(苯基)甲基)-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(80mg,0.16mmol)、甲烷磺酰胺(23mg,0.24mmol)、EDCI(61mg,0.32mmol)和DMAP(39mg,0.32mmol)在DCM(4mL)中的混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用HCl(2.0M,20mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过反相combiflash(在0.1%NH_4HCO_3中的30-40%MeCN)纯化残余物以产生呈灰白色固体的目标产物(35mg,38%)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.24min,m/z:577.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.60(d,J=2.0Hz,1H),7.48-7.24(m,8H),6.85(d,J=13.0Hz,1H),4.58(s,1H),4.23(d,J=6.0Hz,2H),3.48-3.42(m,2H),3.32(s,3H),3.27-3.21(m,2H),3.06-3.00(m,1H),2.13-2.09(m,1H),0.97-0.94(m,2H),0.70-0.67(m,2H)。

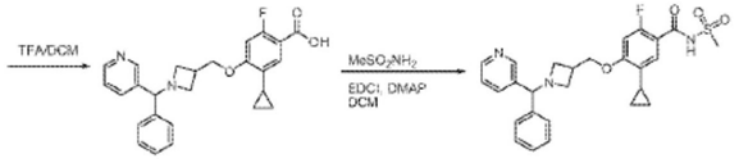
[1056] 实施例81

[1057] 

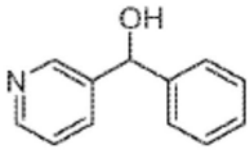
[1058] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺



[1059]



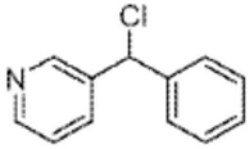
[1060] 步骤1

[1061] 

[1062] 苯基(吡啶-3-基)甲醇

[1063] 将苯基(吡啶-3-基)甲酮(2.0g,11mmol)和硼氢化钠(623mg,16mmol)在EtOH(30mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。随后浓缩混合物,用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以产生呈黄色油状物的所需产物(2.0g,100%)。LCMS(ESI):m/z 184.3[M+H]$^+$。

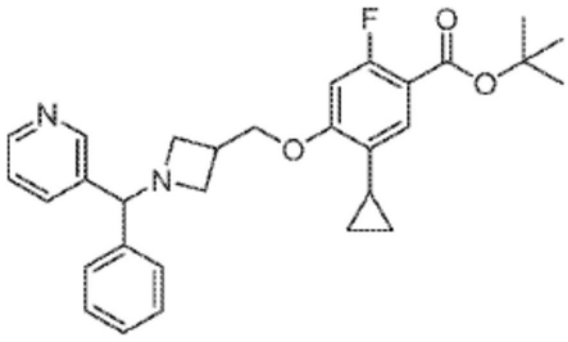
[1064] 步骤2

[1065] 

[1066] 3-(氯(苯基)甲基)吡啶

[1067] 将苯基(吡啶-3-基)甲醇(1.5g,8.1mmol)在亚硫酰氯(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。随后将混合物冷却至室温,浓缩且通过硅胶色谱(用100/1至20/1的DCM/MeOH洗脱)纯化以产生呈棕色固体的所需产物(1.5g,94%)。LCMS(ESI):m/z 204.3[M+H]$^+$。

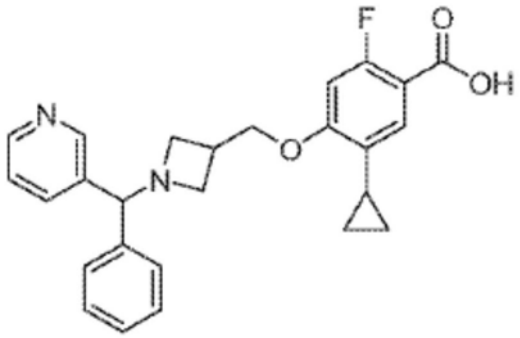
[1068] 步骤3

[1069] 

[1070] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(苯基(吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[1071] 如实施例80步骤3中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:489.1[M+H]$^+$。

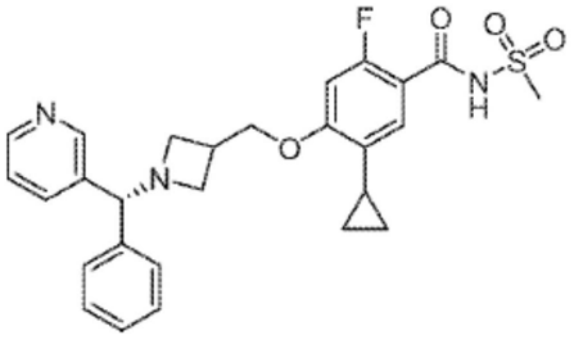
[1072] 步骤4

[1073] 

[1074] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(苯基(吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸

[1075] 如实施例80步骤4中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:433.1[M+H]$^+$。

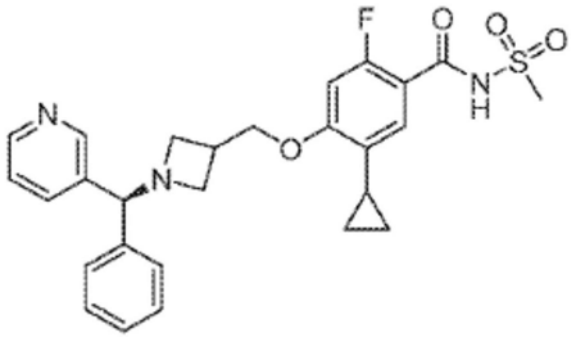
[1076] 步骤5

[1077] 

[1078] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1079] 如实施例80步骤5中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=75:25;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=4.83min)。LCMS(ESI)方法B:RT=4.56min,m/z:510.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),8.66(s,1H),8.43(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.45-7.44(m,2H),7.32-7.29(m,3H),7.22-7.16(m,2H),6.92(d,J=13.0Hz,1H),4.55(s,1H),4.21(d,J=6.5Hz,2H),3.29-3.24(m,2H),3.22(s,3H),3.04-3.00(m,2H),2.90-2.84(m,1H),2.08-2.02(m,1H),0.91-0.87(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

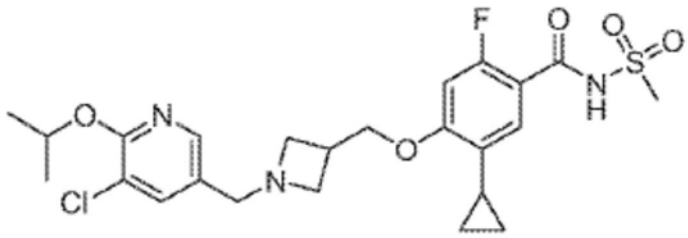
[1080] 实施例82

[1081] 

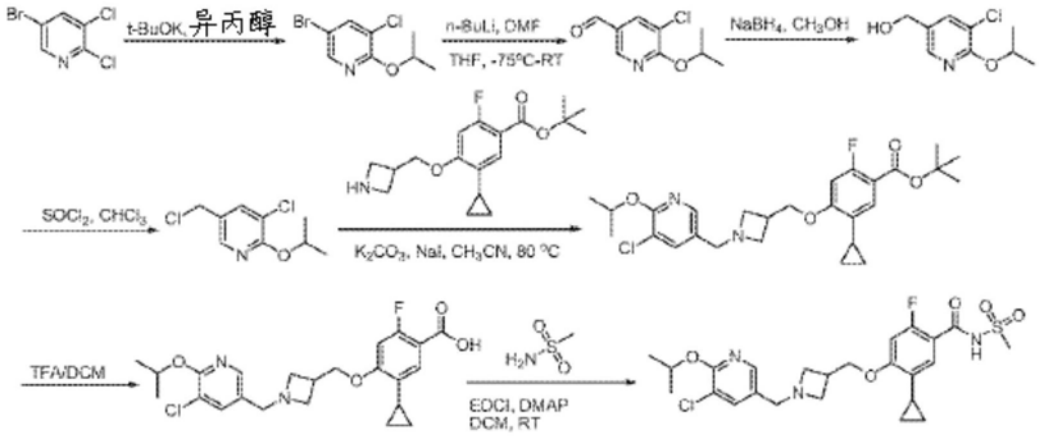
[1082] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1083] 如实施例81中所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=75:25;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=4.08min)。LCMS(ESI)方法B:RT=4.56min,m/z:510.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),8.64(s,1H),8.41(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.45-7.44(m,2H),7.32-7.29(m,3H),7.22-7.16(m,2H),6.92(d,J=13.0Hz,1H),4.55(s,1H),4.21(d,J=6.5Hz,2H),3.29-3.24(m,2H),3.20(s,3H),3.04-3.00(m,2H),2.90-2.84(m,1H),2.07-2.02(m,1H),0.91-0.87(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

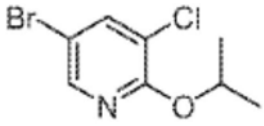
[1084] 实施例83

[1085] 

[1086] 4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1087] 

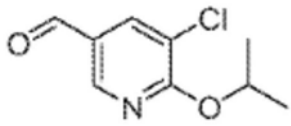
[1088] 步骤1

[1089] 

[1090] 5-溴-3-氯-2-异丙氧基吡啶

[1091] 将叔丁醇钾(10g,88.8mmol)在异丙醇(15mL)中的混合物在95℃下搅拌3小时,随后添加5-溴-2,3-二氯吡啶(5g,22.2mmol)。使反应混合物回流过夜,随后在乙酸乙酯与水之间分配。用水、盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过二氧化硅柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=100/1洗脱)纯化残余物以产生呈无色油状物的5-溴-3-氯-2-异丙氧基吡啶(3.2g,58%产率)。^1H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.25-8.20(m,2H),5.27-5.23(m,1H),1.32(d,J=5.5Hz,6H)。

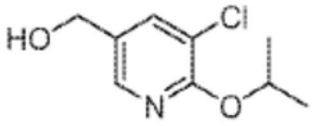
[1092] 步骤2

[1093] 

[1094] 5-氯-6-异丙氧基烟碱醛

[1095] 在-78℃下向5-溴-2,3-二氯吡啶(3.0g,12mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,9.6mL,24mmol)。将得到的混合物在此温度下搅拌10分钟,随后在-50℃下添加DMF(2.6g,36mmol)。使混合物升温至室温且用EtOAc(100mL)和1N HCl(10mL)进行分配。将有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯＝50/1洗脱)纯化残余物以产生呈无色油状物的5-氯-6-异丙氧基烟碱醛(700mg,29％产率)。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.94(s,1H),8.70(d,J＝1.5Hz,1H),8.24(d,J＝2.0Hz,1H)5.40-5.31(m,1H),1.37(d,J＝6.0Hz,6H)。

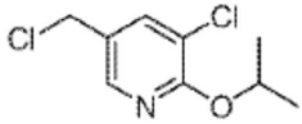
[1096] 步骤3

[1097] 

[1098] (5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)甲醇

[1099] 如实施例80步骤1中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:200.1[M-H]$^-$。

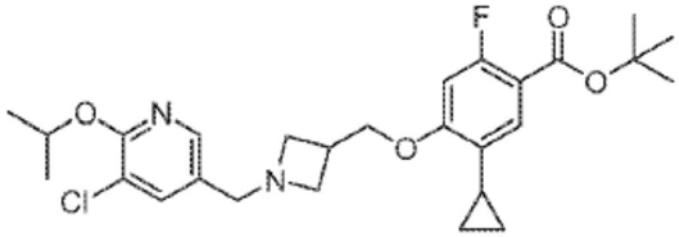
[1100] 步骤4

[1101] 

[1102] 3-氯-5-(氯甲基)-2-异丙氧基吡啶

[1103] 如实施例80步骤2中所述来合成化合物。

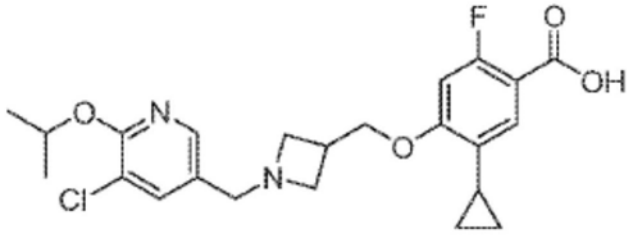
[1104] 步骤5

[1105] 

[1106] 4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1107] 如实施例80步骤3中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:505.1[M+H]$^+$。

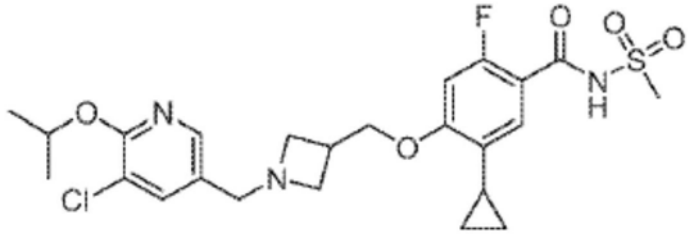
[1108] 步骤6

[1109] 

[1110] 4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[1111] 如实施例80步骤4中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:449.1[M+H]$^+$。

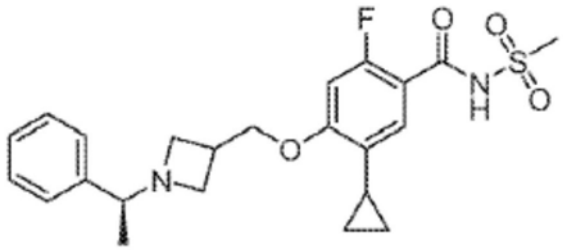
[1112] 步骤7

[1113] 

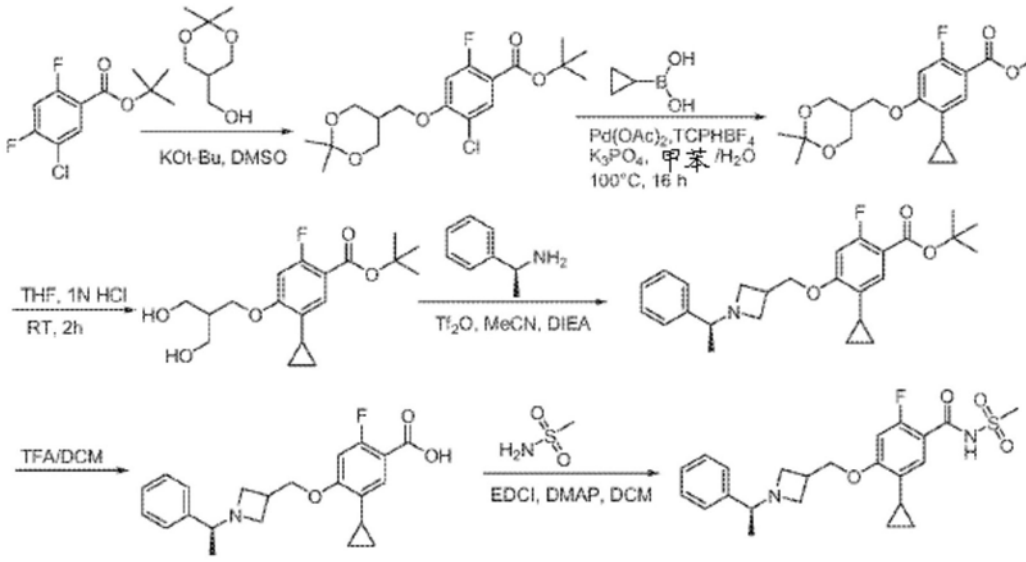
[1114] 4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1115] 如实施例80步骤5中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.06min,m/z:526.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.99(d,J=2.0Hz,1H),7.55(d,J=2.0Hz,1H),7.23(d,J=9.0Hz,1H),6.71(d,J=13.0Hz,1H),5.28-5.26(m,1H),4.11(d,J=6.0Hz,2H),3.55(s,2H),3.39-3.33(m,2H),3.13-3.11(m,2H),2.86-2.83(m,4H),2.00(m,1H),1.31(d,J=6.0Hz,6H),0.88-0.85(m,2H),0.56-0.53(m,2H)。

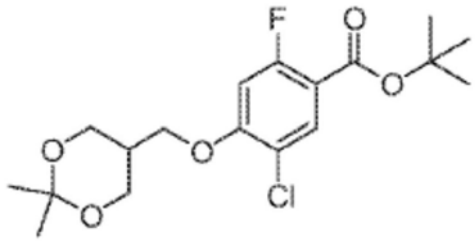
[1116] 实施例84

[1117] 

[1118] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(1-苯基乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1119] 

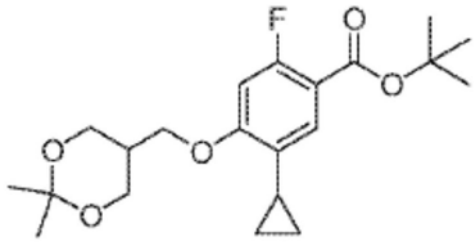
[1120] 步骤1

[1121] 

[1122] 5-氯-4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1123] 在14℃下将叔丁醇钾(7.8g,70mmol)添加至(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(9.3g,63.7mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(16.6g,66.9mmol)在DMSO(200mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时后,用水(500mL)稀释反应混合物并用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯,5/1洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的目标化合物(16.4g,产率:69%)。

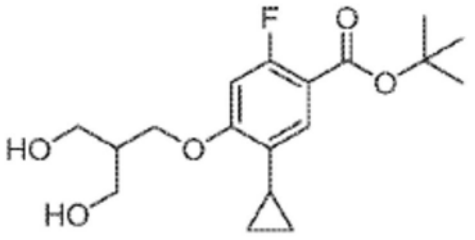
[1124] 步骤2

[1125] 

[1126] 5-环丙基-4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1127] 在氮气氛下将乙酸钯(23mg,0.1mmol)添加至5-氯-4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(375mg,1mmol)、环丙基硼酸(176mg,2mmol)、磷酸钾(1.06g,5mmol)和三环己基四氟硼酸膦(74mg,0.2mmol)在甲苯(5mL)和水(0.25mL)中的混合物。将反应混合物在100℃下加热16小时,随后冷却至室温。随后将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯=5/1洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的5-环丙基-4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(350mg,产率:92%)。

[1128] 步骤3

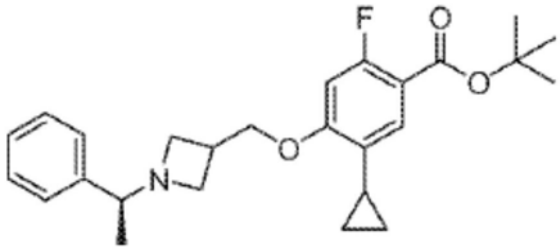
[1129] 

[1130] 5-环丙基-2-氟-4-(3-羟基-2-(羟甲基)-丙氧基)苯甲酸叔丁酯

[1131] 将5-环丙基-4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(350mg,0.92mmol)在THF(10mL)和HCl(1M,10mL)的混合物中的溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM(20ml×2)稀释且用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(用己烷/乙酸乙酯=2/1洗脱)纯化残余物以产生呈黄色固体的5-环丙基-2-氟-4-(3-羟基-2-(羟甲基)丙氧基)苯甲酸叔丁酯(300mg,

产率:96%)。LCMS(ESI)m/z:339.1[M-H]⁻。

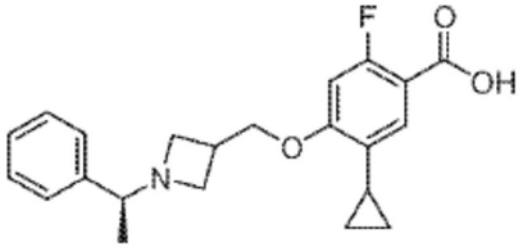
[1132] 步骤4

[1133] 

[1134] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-苯乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[1135] 将三氟甲烷磺酸酐(200mg,0.71mmol)逐滴添加至5-环丙基-2-氟-4-(3-羟基-2-(羟甲基)-丙氧基)苯甲酸叔丁酯(60mg,0.18mmol)和N,N-二异丙基乙胺(91mg,0.71mmol)在乙腈(5mL)中的0℃混合物。将混合物在0℃下搅拌1小时,随后添加(S)-1-苯基乙胺(21mg,0.18mmol)且将溶液在室温下再搅拌1小时。将反应用水(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过二氧化硅柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=10/1洗脱)纯化粗产物以产生呈油状物的(S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-苯乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯(32mg,43%)。LCMS(ESI):m/z:426.8[M+H]⁺。

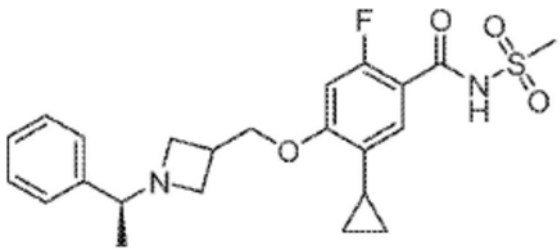
[1136] 步骤5

[1137] 

[1138] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-苯乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸

[1139] 如实施例80步骤4中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:370.1[M+H]⁺。

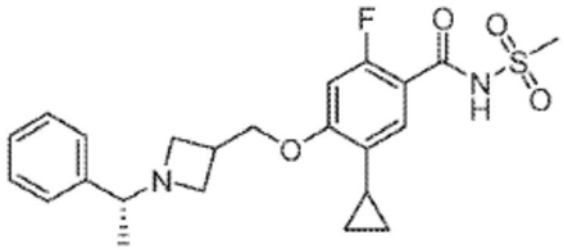
[1140] 步骤6

[1141] 

[1142] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(1-苯乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1143] 如实施例80步骤5中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.31min,m/z:447.0[M+H]⁺。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.37-7.32(m,5H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),6.83(d,J=12.5Hz,1H),4.17(d,J=6.5Hz,2H),3.75-3.46(m,5H),3.04(s,3H),3.00-2.98(m,1H),2.03-2.00(m,1H),1.29(d,J=5.0Hz,3H),0.88-0.87(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。

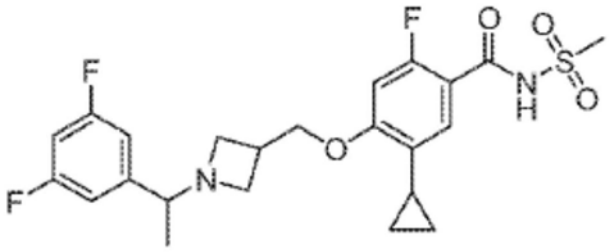
[1144] 实施例85

[1145] 

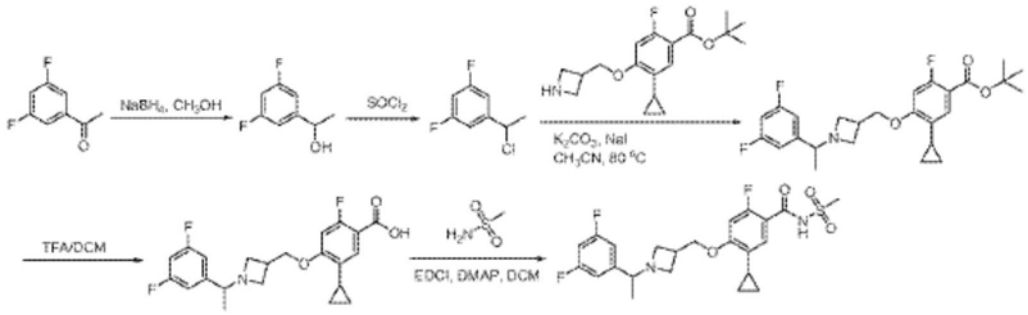
[1146] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(1-苯乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1147] 如实施例5中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.32min,m/z:447.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.39-7.33(m,5H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),6.82(d,J=12.5Hz,1H),4.17(d,J=5.5Hz,2H),3.93-3.49(m,5H),3.04(s,3H),3.02-2.98(m,1H),2.04-2.00(m,1H),1.29(d,J=6.0Hz,3H),0.88-0.85(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。

[1148] 实施例86

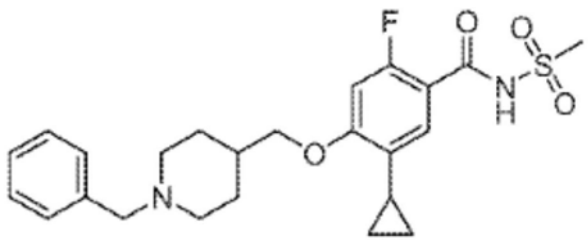
[1149] 

[1150] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

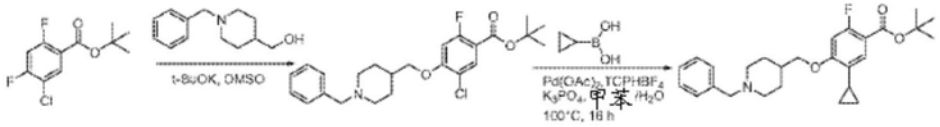
[1151] 

[1152] 如实施例80中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.79min,m/z:483.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.18-7.07(m,4H),6.91(d,J=13.0Hz,1H),4.19(d,J=6.0Hz,2H),3.64-3.63(m,1H),3.52-3.49(m,1H),3.40-3.33(m,1H),3.22-3.17(m,5H),2.90-2.88(m,1H),2.04-2.01(m,1H),1.18(d,J=6.0Hz,3H),0.89-0.86(m,2H),0.66-0.64(m,2H)。

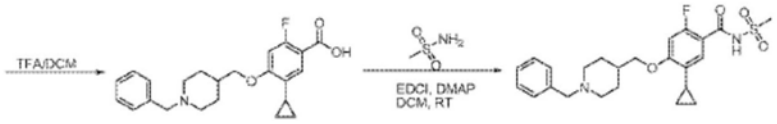
[1153] 实施例87

[1154] 

[1155] 4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

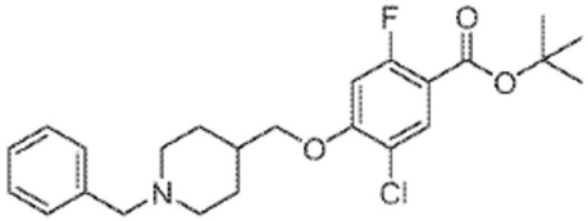


[1156]



[1157] 步骤1

[1158]

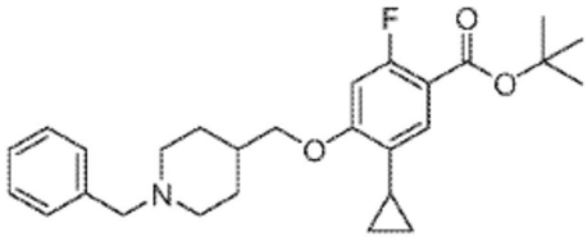


[1159] 4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1160] 在15℃下将叔丁醇钾(135mg,1.12mmol)添加至5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(300mg,0.93mmol)和(1-苄基哌啶-4-基)甲醇(230g,1.12mmol)在DMSO(5mL)中的混合物。在室温下搅拌1小时后,将混合物用EtOAc稀释、用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=10/1洗脱)纯化得到的残余物以产生呈油状物的所需产物(105mg,26%产率)。LCMS(ESI):m/z 434.0$[M+H]^+$。

[1161] 步骤2.

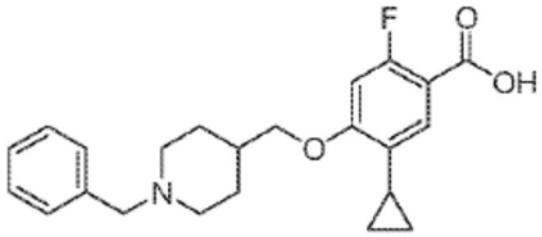
[1162]



[1163] 4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1164] 在氮气氛下将乙酸钯(8mg,0.037mmol)添加至4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯(160mg,0.37mmol)、环丙基硼酸(47mg,0.55mmol)、磷酸钾(157mg,0.74mmol)和三环己基四氟硼酸膦(27mg,0.074mmol)在甲苯(2mL)和水(0.1mL)中的溶液。将反应混合物在100℃下加热18小时,随后冷却至室温。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯=10/1洗脱)纯化残余物以产生呈油状物的所需产物(110mg,68%产率)。LCMS(ESI):m/z 440.0$[M+H]^+$。

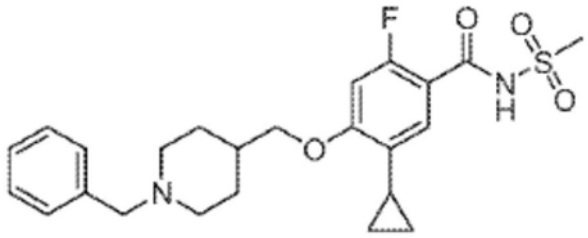
[1165] 步骤3

[1166] 

[1167] 4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[1168] 合成程序与实施例80的步骤4相同。LCMS(ESI)m/z:384.0[M+H]$^+$。

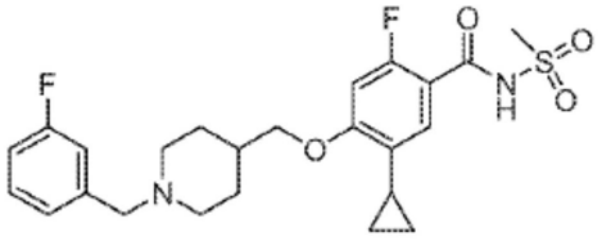
[1169] 步骤4

[1170] 

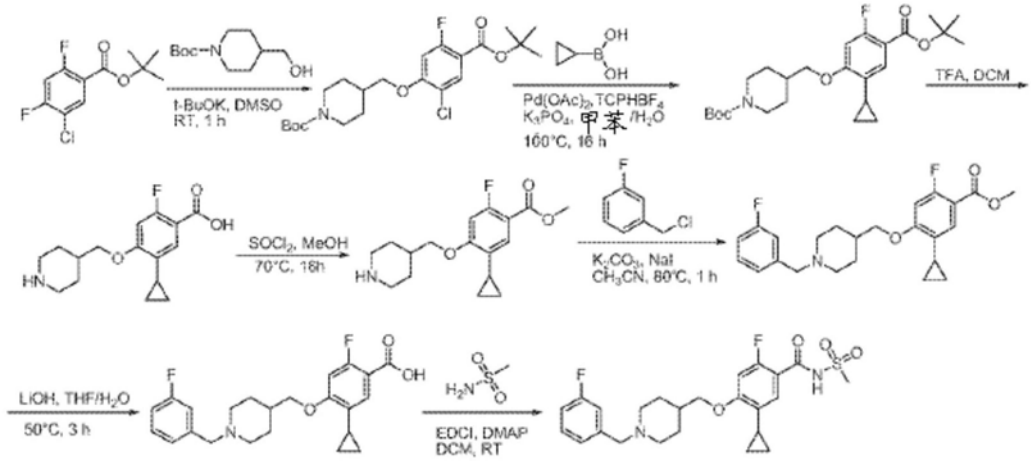
[1171] 4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1172] 如实施例80的步骤5中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.76min,m/z:461.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.41-7.35(m,5H),7.19(d,J＝8.5Hz,1H),6.78(d,J＝12.5Hz,1H),3.91(d,J＝6.0Hz,2H),3.89(s,2H),3.13-3.11(m,2H),3.02(s,3H),2.52-2.50(m,2H),2.02-1.97(m,1H),1.93-1.86(m,3H),1.51-1.45(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.60-0.57(m,2H)。

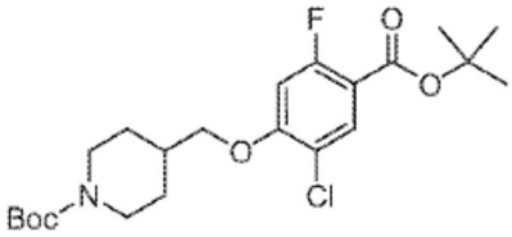
[1173] 实施例88

[1174] 

[1175] 4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1176] 

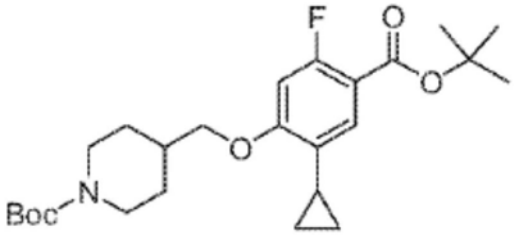
[1177] 步骤1

[1178] 

[1179] 4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1180] 将叔丁醇钾(6.2g,55.6mmol)添加至4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.0g,46.3mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(12.6g,50.9mmol)在DMSO(200mL)中的溶液。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(用20/1至5/1的石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色液体的目标化合物(12.3g,产率:60%)。LCMS(ESI)m/z:331.9.[M-111]$^+$。

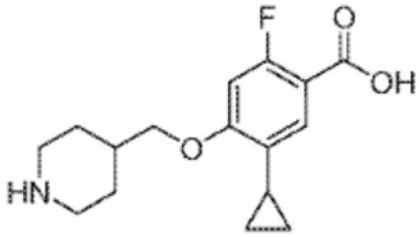
[1181] 步骤2

[1182] 

[1183] 4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1184] 在氮气氛下将乙酸钯(672mg,3mmol)添加至4-((4-(叔丁氧基羰基)环己基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯(13.3g,30mmol)、环丙基硼酸(5.16g,60mmol)、磷酸钾(25.5g,120mmol)和三环己基四氟硼酸膦(2.2g,6mmol)在甲苯(200mL)和水(10mL)中的溶液。将反应混合物在100℃下加热16小时,随后冷却至室温。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(用10/1至2/1的石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色液体的目标化合物(10.8g,产率:80%)。LCMS(ESI)m/z:338.0[M-111]$^+$。

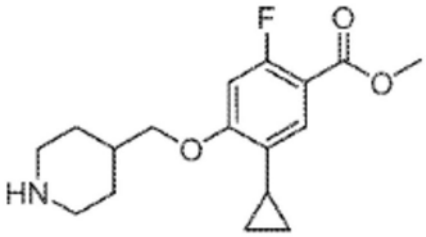
[1185] 步骤3

[1186] 

[1187] 5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸

[1188] 将4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11.0g,24.5mmol)在DCM(20mL)和TFA(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈白色固体的目标化合物(6.5g,产率:90%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:294.1[M+H]$^+$。

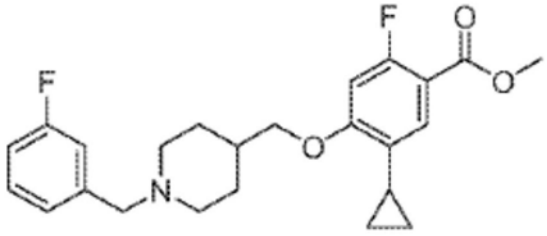
[1189] 步骤4

[1190] 

[1191] 5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯

[1192] 将亚硫酰氯(8ml)逐滴添加至5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸(5.0g,17mmol)在MeOH(80ml)中的溶液。在70℃下搅拌16小时后,浓缩溶液以产生棕色固体,使所述棕色固体再结晶(石油醚/乙酸乙酯=5/1)以产生呈灰色固体的目标化合物(产率:80%)。LCMS(ESI)m/z:308.1[M+H]$^+$。

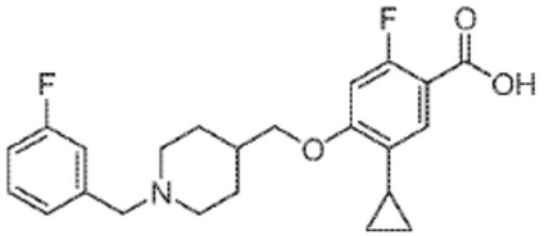
[1193] 步骤5

[1194] 

[1195] 4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[1196] 将5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯(100mg,0.33mmol)、1-(氯甲基)-3-氟苯(48mg,0.33mmo)、碘化钠(149mg,0.99mmol)和碳酸钾(137mg,0.99mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)和盐水(50ml)稀释。分离有机层、用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/EtOAc=5/1洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(110mg,81%)。LCMS(ESI)m/z:416.0[M+H]$^+$。

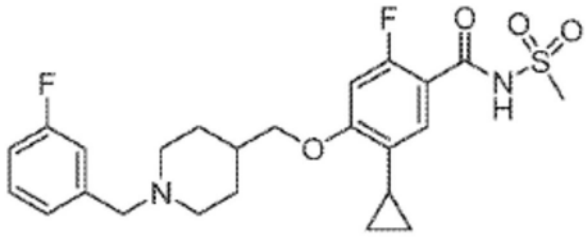
[1197] 步骤6

[1198] 

[1199] 4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[1200] 将4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(110mg,0.27mmol)和氢氧化锂(64mg,2.7mmol)在THF(5mL)和水(5mL)中的混合物在50℃下搅拌3小时。冷却至室温后,用HCl(2M)将混合物调整至2-3的pH,随后用EtOAc(10×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈浅黄色固体的产物(68mg,64%)。LCMS(ESI)m/z:402.1[M+H]$^+$。

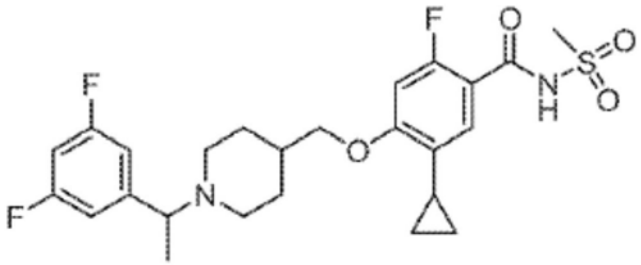
[1201] 步骤7

[1202] 

[1203] 4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1204] 如实施例80的步骤5中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.02min,m/z:479.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.43-7.42(m,1H),7.41-7.13(m,4H),6.81(d,J＝12.5Hz,1H),3.92(d,J＝6.0Hz,2H),3.74(s,2H),3.18(s,3H),3.07-2.99(m,2H),2.30-2.28(m,2H),2.04-1.98(m,1H),1.87-1.82(m,3H),1.47-1.24(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。

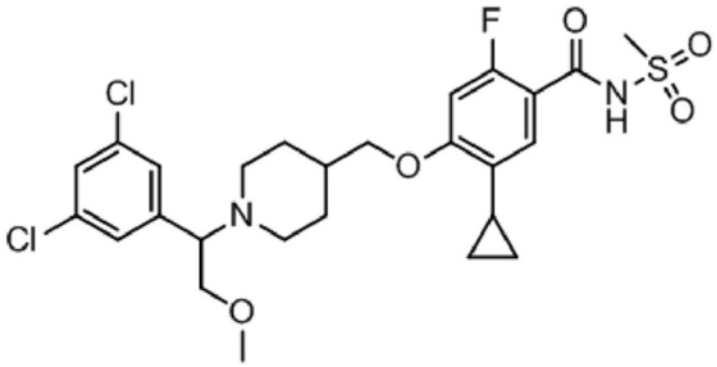
[1205] 实施例89

[1206] 

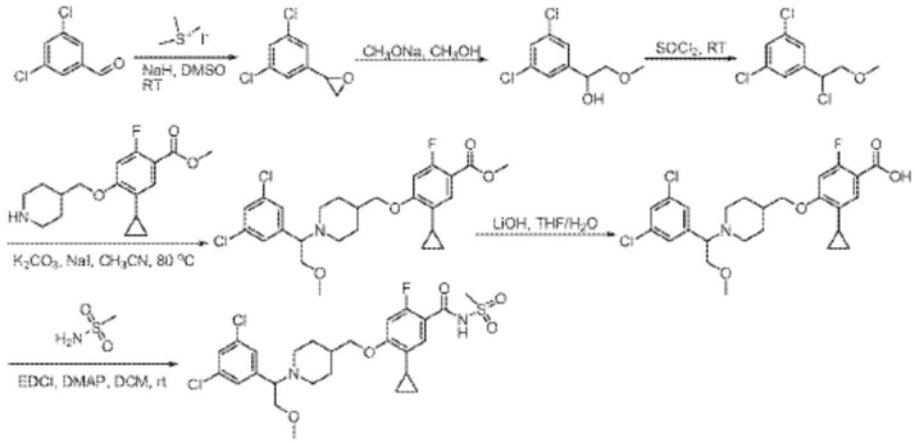
[1207] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1208] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.39min,m/z:511.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.17-7.10(m,4H),6.85(d,J＝13.0Hz,1H),3.91(d,J＝6.0Hz,2H),3.81-3.74(m,1H),3.16(s,3H),3.11-3.08(m,1H),2.92-2.90(m,1H),2.20-2.10(m,2H),2.03-1.97(m,1H),1.85-1.78(m,3H),1.45-1.36(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

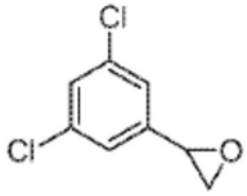
[1209] 实施例90

[1210] 

[1211] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1212] 

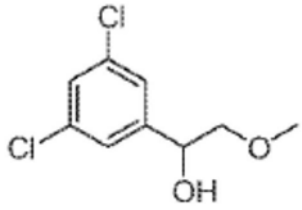
[1213] 步骤1

[1214] 

[1215] 2-(3,5-二氯苯基)环氧乙烷

[1216] 将氢化钠(280mg,6.9mmol)添加至三甲基碘化锍(1.4g,6.9mmol)在DMSO(40mL)中的冰冷溶液。在室温下搅拌30分钟后,添加3,5-二氯苯甲醛(1g,5.7mmol)且将混合物在室温下再搅拌1小时。随后将混合物用水(40mL)猝灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

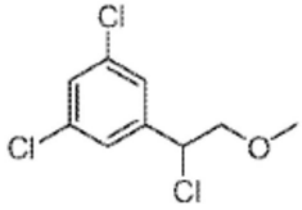
[1217] 步骤2

[1218] 

[1219] 1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙醇

[1220] 将2-(3,5-二氯苯基)环氧乙烷(1g,粗物质)添加至钠(1.2g,53mmol)在甲醇(50mL)中的溶液且将混合物在60℃下加热1小时。冷却至室温后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/EtOAc=50/1洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(160mg,14%)。LCMS(ESI)m/z:219.0[M-H]⁻。

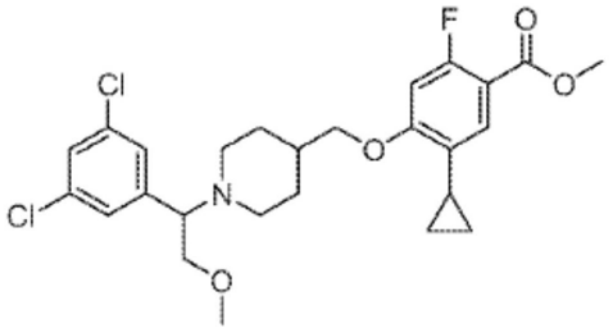
[1221] 步骤3

[1222] 

[1223] 1,3-二氯-5-(1-氯-2-甲氧基乙基)苯

[1224] 如实施例80的步骤2中所述来合成化合物。

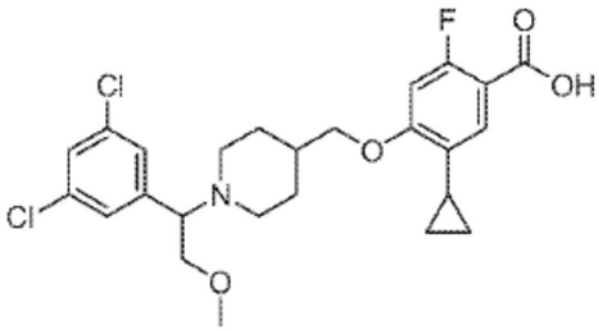
[1225] 步骤4

[1226] 

[1227] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1228] 如实施例88的步骤5中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:510.1[M+H]$^+$。

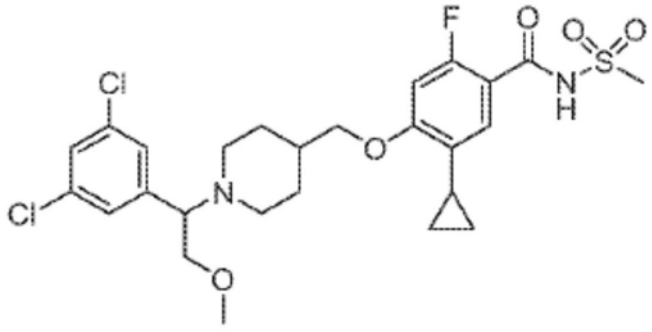
[1229] 步骤5

[1230] 

[1231] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1232] 如实施例88的步骤6所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:496.1[M+H]$^+$。

[1233] 步骤6

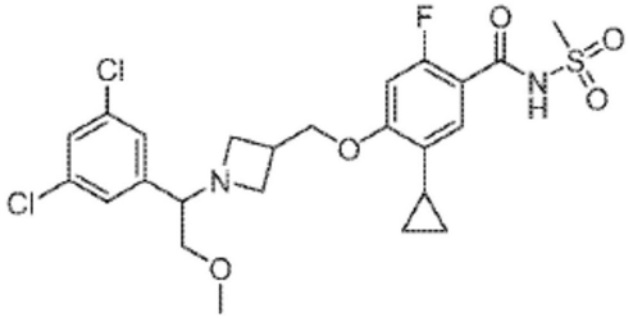
[1234] 

[1235] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

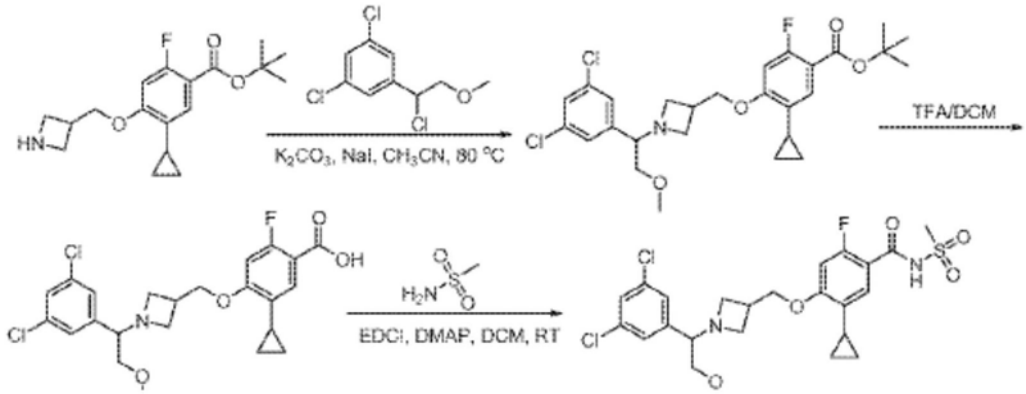
[1236] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.78min,m/z:572.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.73(brs,1H),7.50-7.49(m,1H),7.39-7.38(m,2H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.82(d,J=13.0Hz,1H),3.88(d,J=5.5Hz,2H),3.73-3.65(m,3H),3.22(s,3H),3.14(s,3H),2.99-2.97(m,1H),2.81-2.79(m,1H),2.11-2.07(m,1H),

2.02-1.95(m,2H),1.79-1.71(m,3H),1.38-1.28(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

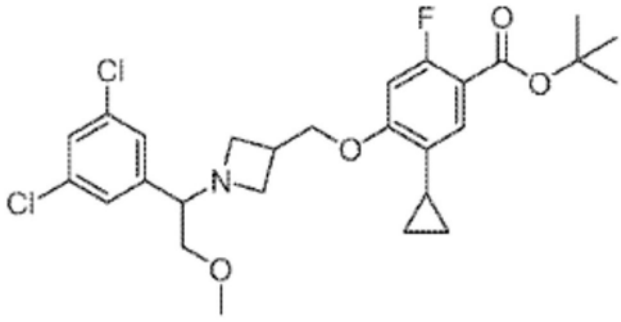
[1237] 实施例91

[1238] 

[1239] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1240] 

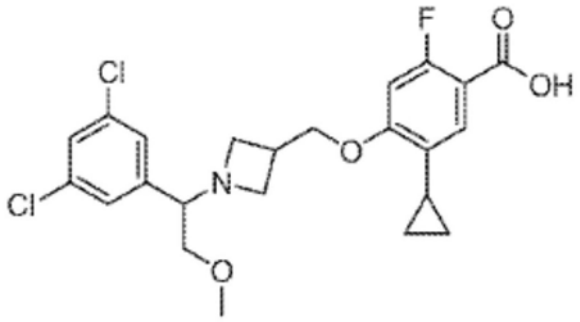
[1241] 步骤1

[1242] 

[1243] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1244] 如实施例80的步骤3所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:524.0[M+H]$^+$。

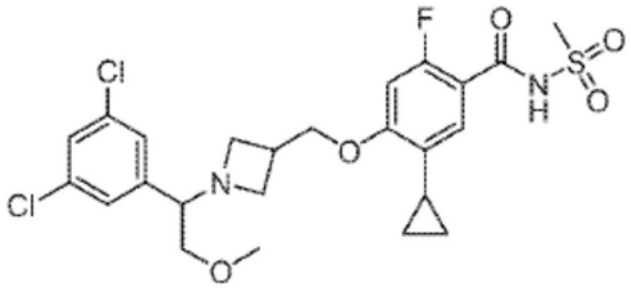
[1245] 步骤2

[1246] 

[1247] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1248] 如实施例80的步骤4所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:467.9[M+H]$^+$。

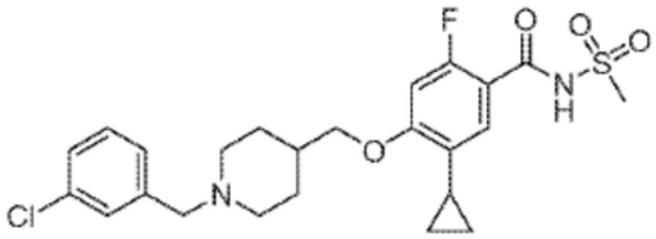
[1249] 步骤3

[1250] 

[1251] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1252] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.26min,m/z:544.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.50(m,1H),7.35(m,2H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=13.0Hz,1H),4.16(d,J=6.0Hz,2H),3.60(m,1H),3.48-3.45(m,1H),3.42-3.32(m,3H),3.20(s,3H),3.18(s,3H),3.15-3.12(m,1H),3.09-3.07(m,1H),2.87-2.85(m,1H),2.04-2.00(m,1H),0.89-0.87(m,2H),0.64-0.63(m,2H)。

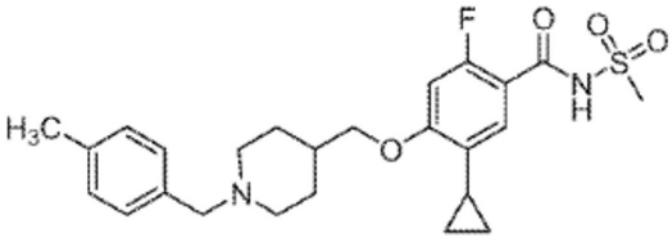
[1253] 实施例92

[1254] 

[1255] 4-((1-(3-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1256] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.35min,m/z 494.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.42-7.31(m,4H),7.19-7.17(d,J=8.5Hz,1H),6.81-6.79(d,J=13.0Hz,1H),3.92-3.91(m,2H),3.68(br s,2H),3.04-2.96(m,5H),2.24-2.22(m,2H),2.02-1.99(m,1H),1.84-1.81(d,J=12.5Hz,3H),1.43-1.40(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.61-0.58(m,2H)。

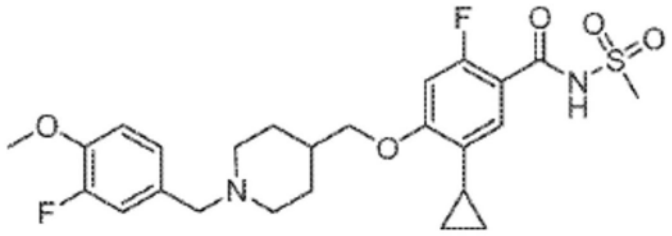
[1257] 实施例93

[1258] 

[1259] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1260] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.88min,m/z 475.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.31-7.29(d,J＝7.5Hz,2H),7.23-7.18(m,3H),6.79-6.77(d,J＝12.5Hz,1H),3.92(m,4H),3.16-3.14(m,2H),3.00(s,3H),2.50(s,2H),2.31(s,3H),2.01-1.87(m,4H),1.50-1.48(m,2H),0.88-0.86(m,2H),0.59-0.58(m,2H)。

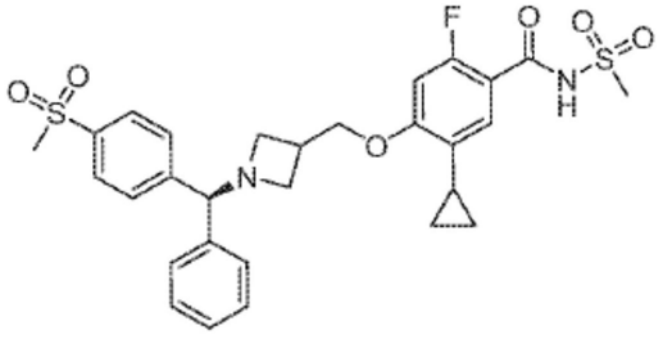
[1261] 实施例94

[1262] 

[1263] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1264] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.70min,m/z 509.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.29-7.27(d,J＝12.5Hz,1H),7.19-7.18(d,J＝6.0Hz,3H),6.81-6.78(d,J＝13.0Hz,1H),3.92(m,2H),3.86(m,5H),3.14-3.12(m,2H),3.04(s,3H),2.50(s,2H),2.00-1.86(m,4H),1.50-1.48(m,2H),0.88-0.86(m,2H),0.60-0.59(m,2H)。

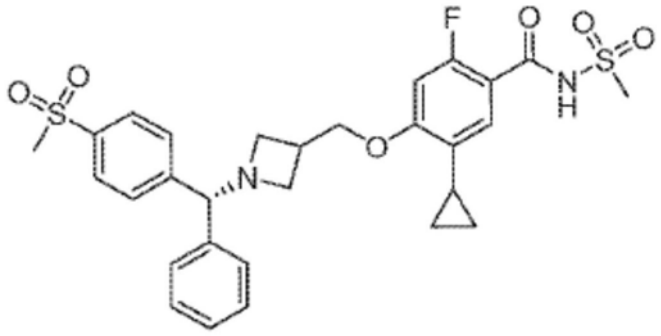
[1265] 实施例95

[1266] 

[1267] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((4-(甲基磺酰基)-苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1268] 如实施例81所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.99min,m/z 587.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.90(d,J＝8.0Hz,2H),7.73(d,J＝8.5Hz,2H),7.45(d,J＝7.0Hz,2H),7.37-7.25(m,3H),7.23(d,J＝7.0Hz,1H),6.76(d,J＝12.5Hz,1H),4.66(s,1H),4.20(d,J＝6.0Hz,2H),3.47-3.33(m,2H),3.24-3.16(m,5H),3.09(s,3H),3.03-3.00(m,1H),2.10(t,J＝10.5Hz,1H),0.94-0.90(m,2H),0.70-0.67(m,2H)。

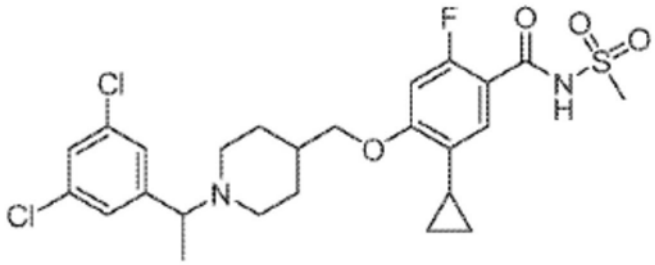
[1269] 实施例96

[1270] 

[1271] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((4-(甲基磺酰基)-苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1272] 如实施例81所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.99min,m/z 587.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.91(d,J=8.5Hz,2H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.45(d,J=7.0Hz,2H),7.34-7.31(m,3H),7.26(d,J=7.0Hz,1H),6.85(d,J=13.0Hz,1H),4.71(s,1H),4.25(d,J=6.0Hz,2H),3.50-3.43(m,2H),3.34-3.21(m,5H),3.09(s,3H),3.06-3.04(m,1H),2.10(t,J=10.5Hz,1H),0.97-0.93(m,2H),0.70-0.67(m,2H)。

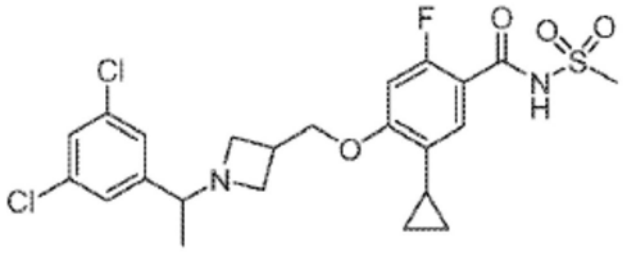
[1273] 实施例97

[1274] 

[1275] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1276] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.17min,m/z 543.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.51(s,3H),7.35(d,J=8.5Hz,1H),6.63(d,J=12.5Hz,1H),4.14(s,1H),3.82(s,2H),3.54(d,J=10.0Hz,1H),3.21(d,J=12.5Hz,4H),2.66-2.62(m,2H),2.09-2.00(m,4H),1.69-1.59(m,5H),0.88(m,2H),0.63(m,2H)。

[1277] 实施例98

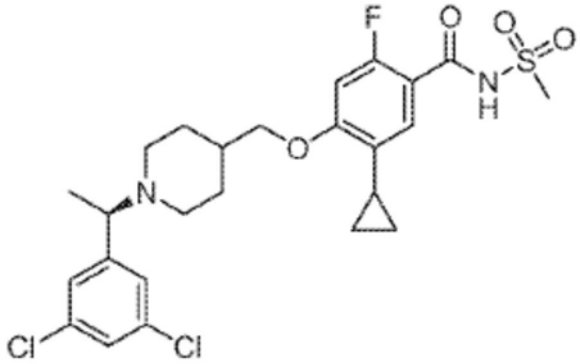
[1278] 

[1279] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1280] 如实施例80所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.51min,m/z 515.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.43(s,1H),7.38-7.35(m,3H),6.77(d,J=13.0Hz,1H),4.20-

4.17(m,2H),3.79(s,2H),3.58(d,J＝7.0Hz,1H),3.49(d,J＝4.0Hz,2H),3.25(s,3H),3.11(t,J＝13.0Hz,1H),2.09-2.06(m,1H),1.36(d,J＝6.5Hz,3H),0.94(m,2H),0.68(m,2H)。

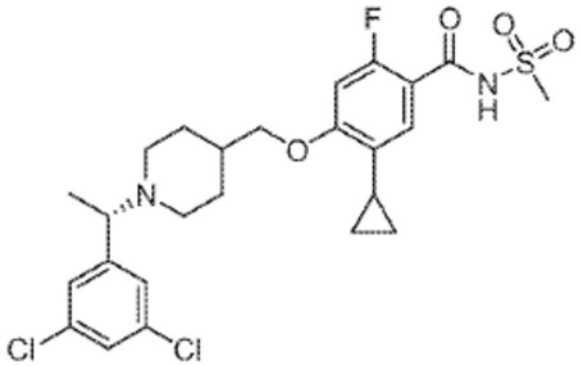
[1281] 实施例99

[1282] 

[1283] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺

[1284] 如实施例88所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体。手性HPLC(柱:AD-3,4.6×150mm,3μm;流动相:正己烷(0.1%DEA)/EtOH 0.1%DEA)＝90/10;流速:1mL/min;柱温:40℃;RT＝6.59min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.13min,m/z543.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.51(s,1H),7.40(d,J＝1.5Hz,2H),7.17(d,J＝8.5Hz,1H),6.82(d,J＝12.5Hz,1H),3.91(d,J＝5.5Hz,2H),3.70(t,J＝4.0Hz,1H),3.32(s,3H),3.03(d,J＝8.5Hz,1H),2.86(t,J＝12.0Hz,1H),2.05-1.99(m,3H),1.83-1.76(m,3H),1.40-1.33(m,5H),0.89-0.86(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。

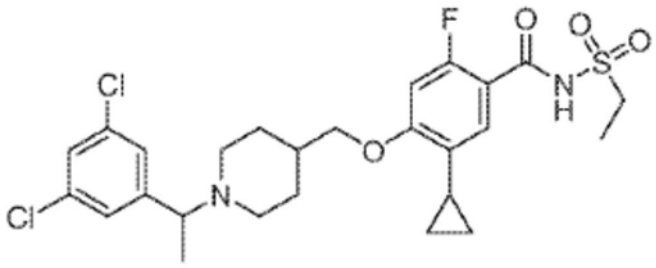
[1285] 实施例100

[1286] 

[1287] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1288] 如实施例99所述来合成化合物。手性HPLC(柱:AD-3,4.6×150mm,3μm;流动相:正己烷(0.1%DEA)/EtOH 0.1%DEA)＝90/10;流速:1mL/min;柱温:40℃;RT＝9.38min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.06min,m/z 542.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.50(s,1H),7.39(s,2H),7.19(d,J＝8.5Hz,1H),6.78(d,J＝12.5Hz,1H),3.89(d,J＝5.5Hz,2H),3.65(s,1H),3.03-2.99(m,4H),2.84(d,J＝11.0Hz,1H),2.04-1.98(m,3H),1.82-1.75(m,3H),1.38-1.31(m,5H),0.88-0.85(m,2H),0.61-0.57(m,2H)。

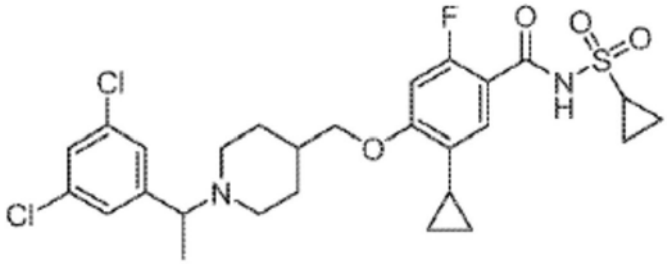
[1289] 实施例101

[1290] 

[1291] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1292] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.22min,m/z 557.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.52(s,1H),7.42(s,2H),7.14(d,J=9.0Hz,1H),6.89(d,J=12.5Hz,1H),3.92(d,J=6.0Hz,2H),3.75(s,1H),3.38(d,J=7.0Hz,2H),3.06(d,J=10.0Hz,1H),2.89(d,J=9.5Hz,1H),2.12-1.99(m,3H),1.84-1.77(m,3H),1.40-1.35(m,5H),1.21(t,J=14.5Hz,3H),0.89-0.85(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

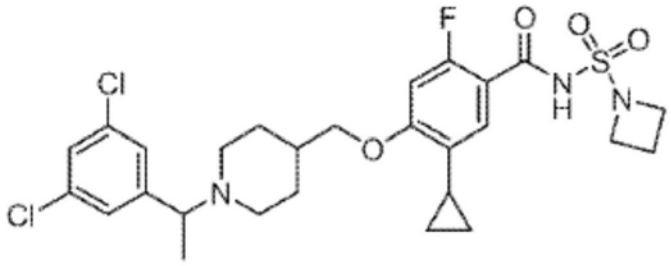
[1293] 实施例102

[1294] 

[1295] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1296] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.26min,m/z 569.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.52(s,1H),7.41(s,2H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=13.0Hz,1H),3.93(d,J=5.5Hz,2H),3.73(s,1H),3.06-3.02(m,2H),2.89(d,J=8.5Hz,1H),2.11-1.99(m,3H),1.84-1.77(m,3H),1.41-1.34(m,5H),1.06-1.01(m,4H),0.90-0.86(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

[1297] 实施例103

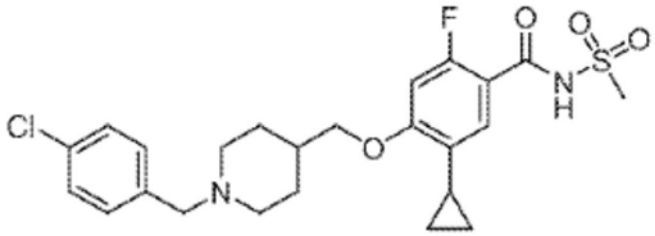
[1298] 

[1299] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1300] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.34min:m/z 583.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.48(s,1H),7.38(d,J=1.5Hz,2H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),6.81(d,J=12.5Hz,1H),3.88(d,J=22.5Hz,6H),3.61(d,J=6.5Hz,1H),2.97(d,J=

10.5Hz,1H),2.81(d,J＝10.0Hz,1H),2.08-1.96(m,5H),1.82-1.74(m,3H),1.37-1.30(m,5H),0.88(m,2H),0.61(m,2H)。

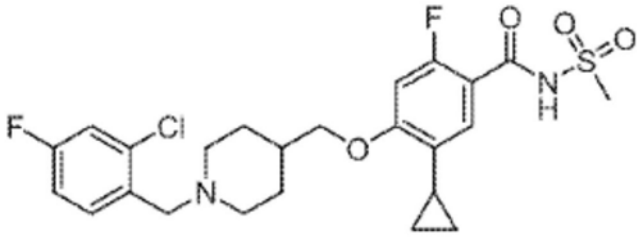
[1301] 实施例104

[1302] 

[1303] 4-((1-(4-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1304] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.29min,m/z 494.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.41(d,J＝8.0Hz,2H),7.36(d,J＝8.5Hz,2H),7.20(t,J＝8.5Hz,1H),6.74(d,J＝13.0Hz,1H),3.90(d,J＝5.5Hz,2H),3.61(s,2H),2.93(d,J＝9.0Hz,5H),2.16(s,2H),1.99(d,J＝5.5Hz,1H),1.80(d,J＝11.0Hz,3H),1.40(d,J＝11.0Hz,2H),0.87-0.86(m,2H),0.56(m,2H)。

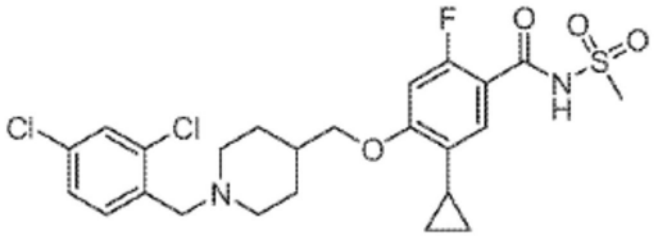
[1305] 实施例105

[1306] 

[1307] 4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1308] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.69min m/z 513.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.57(t,J＝15.0Hz,1H),7.45(t,J＝9.0Hz,1H),7.27-7.24(m,1H),7.16(d,J＝8.5Hz,1H),6.89(d,J＝12.5Hz,1H),3.95(d,J＝5.5Hz,2H),3.70(s,2H),3.21(s,3H),2.97(d,J＝10.5Hz,2H),2.28(t,J＝22Hz,2H),2.02(t,J＝10.0Hz,1H),1.87-1.81(m,3H),1.41(d,J＝11.5Hz,2H),0.89(m,2H),0.64(m,2H)。

[1309] 实施例106

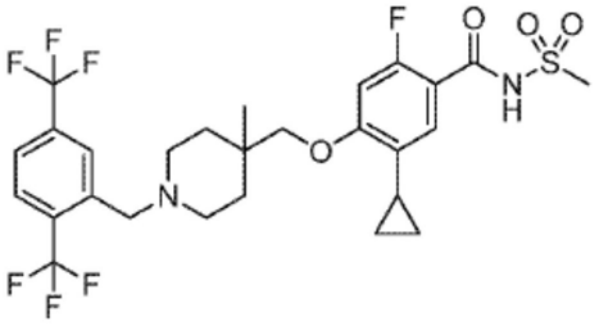
[1310] 

[1311] 5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1312] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.03min,m/z 528.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.61(s,1H),7.54(d,J＝8.0Hz,1H),7.45(t,J＝9.0Hz,1H),7.15

(d,J＝8.5Hz,1H),6.90(d,J＝13.0Hz,1H),3.95(d,J＝6.0Hz,2H),3.67(s,2H),3.23(s,3H),2.94(d,J＝10.5Hz,2H),2.24(t,J＝22Hz,2H),2.03-1.99(m,1H),1.86-1.80(m,3H),1.13-1.37(m,2H),0.89(m,2H),0.65(m,2H)。

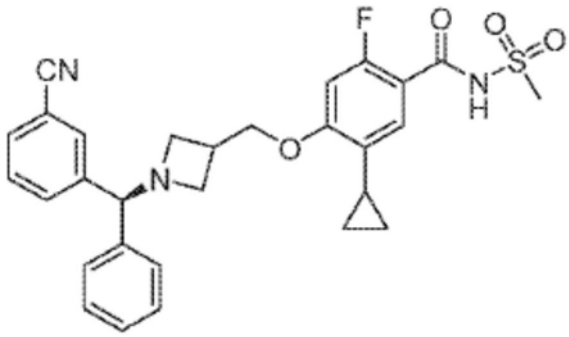
[1313] 实施例107

[1314] 

[1315] 4-((1-(2,5-双(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1316] 以与实施例73类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和2,5-双(三氟甲基)苯甲醛起始来制备化合物。LCMS(方法F):RT＝4.76min,m/z:577.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.76(s,1H),8.15(d,J＝1.7Hz,1H),7.96(d,J＝8.2Hz,1H),7.85(dd,J＝8.3,1.5Hz,1H),7.18(d,J＝8.3Hz,1H),6.96(d,J＝12.9Hz,1H),3.86(s,2H),3.77(s,2H),2.64-2.53(m,2H),2.47-2.36(m,2H),2.08-1.98(m,1H),1.81-1.68(m,2H),1.52-1.39(m,2H),1.09(s,3H),0.94-0.83(m,2H),0.71-0.62(m,2H)。

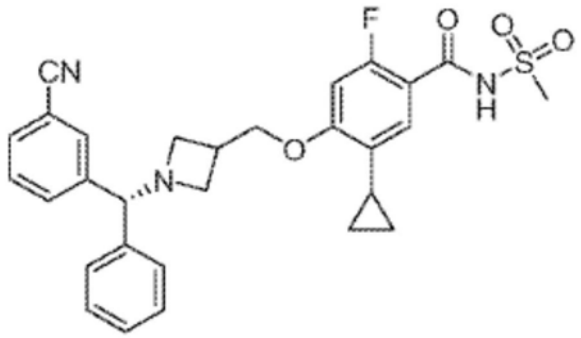
[1317] 实施例108

[1318] 

[1319] (S)-4-((1-((3-氰基苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1320] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝75:25;流速:2.25mL/min;柱温:36℃;RT＝6.85min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.66、m/z:534.2[M+H$^+$]。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ7.82(s,1H),7.77(d,J＝8.0Hz,1H),7.60(d,J＝7.5Hz,1H),7.52-7.49(m,1H),7.45-7.43(m,2H),7.35-7.32(m,3H),7.27-7.24(m,1H),6.85(d,J＝13.0Hz,1H),4.63(s,1H),4.24(d,J＝6.5Hz,2H),3.47-3.43(m,2H),3.33(s,3H),3.23-3.20(m,2H),3.04-3.02(m,1H),2.13-2.10(m,1H),0.97-0.94(m,2H),0.70-0.67(m,2H)。

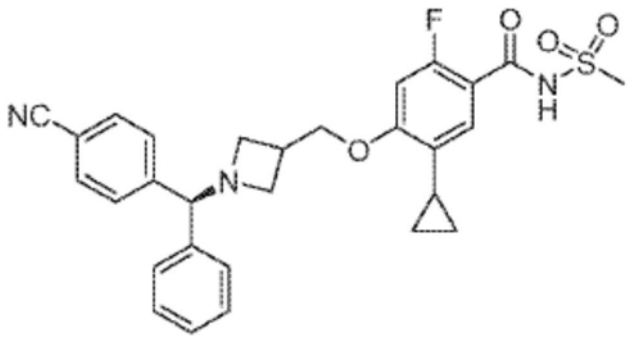
[1321] 实施例109

[1322] 

[1323] (R)-4-((1-((3-氰基苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1324] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:36℃;RT=8.24min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.34min,m/z:534.3[$M+H^+$]。^1H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ7.82(s,1H),7.77(d,J=8.5Hz,1H),7.60(d,J=7.5Hz,1H),7.52-7.49(m,1H),7.45-7.43(m,2H),7.35-7.32(m,3H),7.27-7.24(m,1H),6.85(d,J=12.5Hz,1H),4.63(s,1H),4.24(d,J=6.0Hz,2H),3.47-3.41(m,2H),3.33(s,3H),3.23-3.20(m,2H),3.04-3.02(m,1H),2.12-2.09(m,1H),0.96-0.94(m,2H),0.69-0.68(m,2H)。

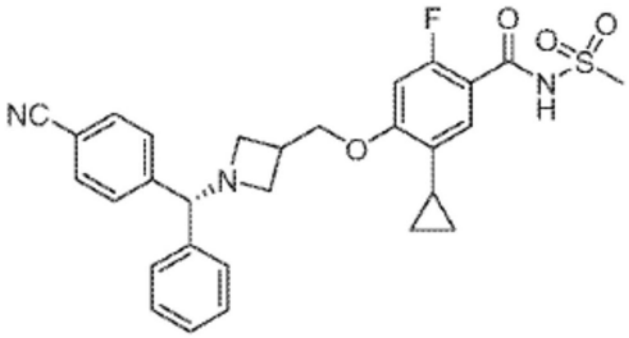
[1325] 实施例110

[1326] 

[1327] (S)-4-((1-((4-氰基苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1328] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=4.13min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.64min,m/z:534.2[$M+H^+$]。^1H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ7.69-7.64(m,4H),7.43(d,J=7.0Hz,2H),7.34-7.31(m,3H),7.26-7.23(m,1H),6.84(d,J=13.0Hz,1H),4.65(s,1H),4.23(d,J=6.0Hz,2H),3.48-3.40(m,2H),3.31(s,3H),3.25-3.18(m,2H),3.05-3.01(m,1H),2.12-2.08(m,1H),0.97-0.93(m,2H),0.70-0.67(m,2H)。

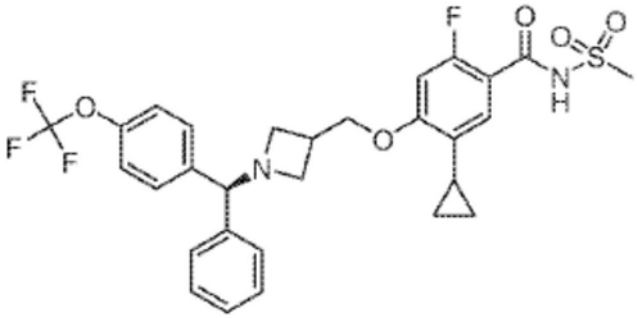
[1329] 实施例111

[1330] 

[1331] (R)-4-((1-((4-氰基苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1332] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=6.36min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.64min,m/z:534.2[M+H$^+$]。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ7.69-7.64(m,4H),7.43(d,J=7.5Hz,2H),7.34-7.30(m,3H),7.26-7.23(m,1H),6.82(d,J=13.0Hz,1H),4.63(s,1H),4.22(d,J=5.5Hz,2H),3.47-3.39(m,2H),3.29(s,3H),3.24-3.16(m,2H),3.05-3.00(m,1H),2.13-2.07(m,1H),0.96-0.92(m,2H),0.70-0.66(m,2H)。

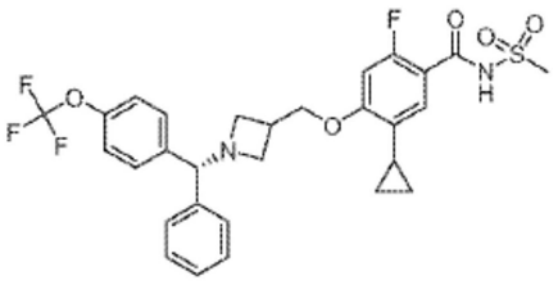
[1333] 实施例112

[1334] 

[1335] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(4-(三氟甲氧基)苯基)-甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1336] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40℃;RT=3.62min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.36min,m/z:593.2[M+H$^+$]。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ7.55-7.53(m,2H),7.44-7.42(m,2H),7.34-7.31(m,3H),7.26-7.22(m,3H),6.80(d,J=12.0Hz,1H),4.63(s,1H),4.21(d,J=6.0Hz,2H),3.47-3.45(m,2H),3.33-3.31(m,5H),3.10-3.00(m,1H),2.10-2.09(m,1H),0.95-0.92(m,2H),0.68-0.67(m,2H)。

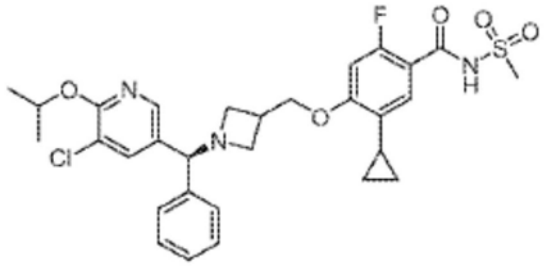
[1337] 实施例113

[1338] 

[1339] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1340] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40℃;RT=4.11min)。LCMS(ESI)方法B:RT=6.38min,m/z:593.2[M+H$^+$]。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ7.55-7.53(m,2H),7.44-7.42(m,2H),7.36-7.32(m,3H),7.27-7.23(m,3H),6.84(d,J=12.5Hz,1H),4.71(s,1H),4.23(d,J=6.0Hz,2H),3.53-3.51(m,2H),3.40-3.20(m,5H),3.08-3.07(m,1H),2.12-2.09(m,1H),0.97-0.93(m,2H),0.70-0.67(m,2H)。

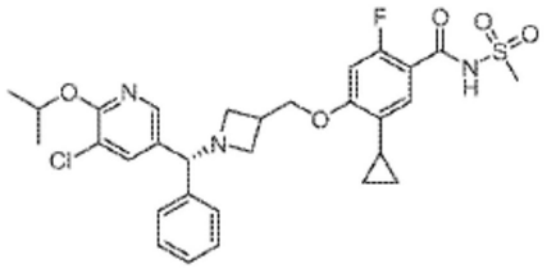
[1341] 实施例114

[1342] 

[1343] (S)-4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1344] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=4.49min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.88min,m/z:602.1[M+H$^+$]。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ8.04(d,J=5.0Hz,1H),7.46(m,2H),7.36-7.25(m,5H),6.84(d,J=13.0Hz,1H),5.34-5.29(m,1H),5.01(s,1H),4.19(d,J=5.5Hz,2H),3.53-3.50(m,1H),3.30-3.28(m,5H),3.15-3.12(m,1H),3.04-3.01(m,1H),2.19-2.15(m,1H),1.36(d,J=6.5Hz,3H),1.32(d,J=6.5Hz,3H),1.01-0.97(m,2H),0.71-0.70(m,2H)。

[1345] 实施例115

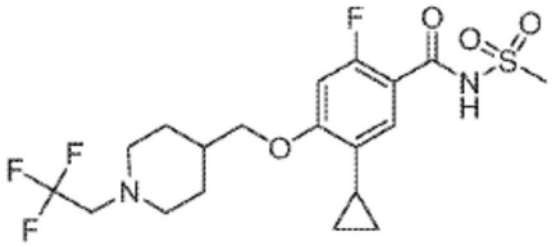
[1346] 

[1347] (R)-4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

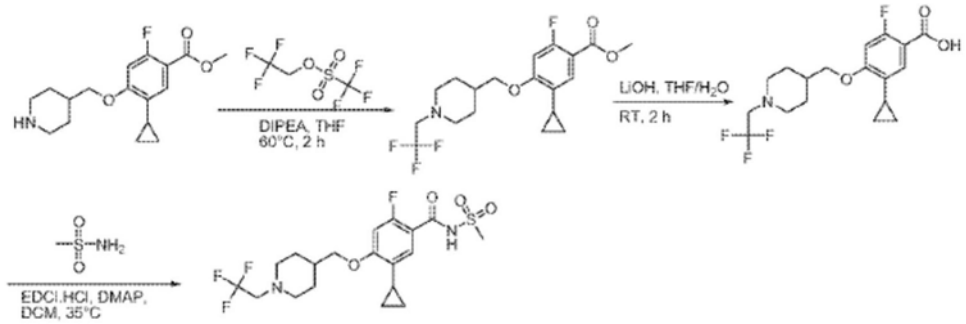
[1348] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=4.49min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.56min,m/z:602.2[M+H$^+$]。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d4):δ8.04(d,J=5.0Hz,1H),7.46(m,2H),7.36-7.25(m,5H),6.85(d,J=13.0Hz,1H),5.34-5.30(m,1H),5.01(s,1H),4.19(d,J=5.0Hz,2H),3.53-3.50(m,1H),3.32-3.30(m,5H),3.15-3.12(m,1H),3.04-3.01(m,1H),2.19-2.15(m,1H),1.36(d,J=6.5Hz,3H),1.32(d,J=6.5Hz,3H),

1.01-0.97(m,2H),0.71-0.70(m,2H)。

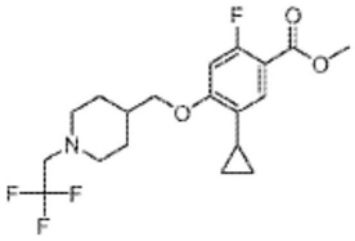
[1349] 实施例116

[1350] 

[1351] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基)甲氧基)-苯甲酰胺

[1352] 

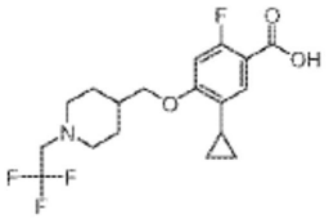
[1353] 步骤1

[1354] 

[1355] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

[1356] 将5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯(180mg,0.59mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(151mg,0.65mmol)和DIPEA(152mg,1.18mmol)在THF(15mL)中的混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释、用盐水(50×2mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯=5/1洗脱)纯化残余物以产生呈黄色固体的目标化合物(160mg,69%)。LCMS(ESI)m/z:390.2[M+H]$^+$。

[1357] 步骤2

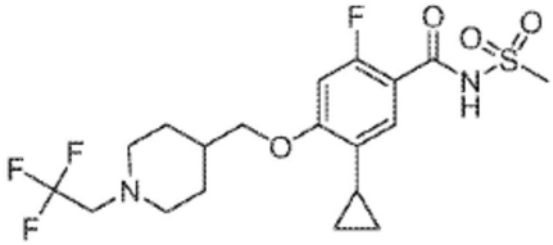
[1358] 

[1359] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[1360] 将5-环丙基-2-氟-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(160mg,0.4mmol)和氢氧化锂(250mg,10.0mmol)在THF(10mL)和H_2O(10mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用HCl(2.0M,10mL)、盐水(50×2mL)洗涤,经

无水硫酸钠干燥，过滤且浓缩以产生呈黄色固体的目标化合物(120mg)，其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:376.0[M+H]$^+$。

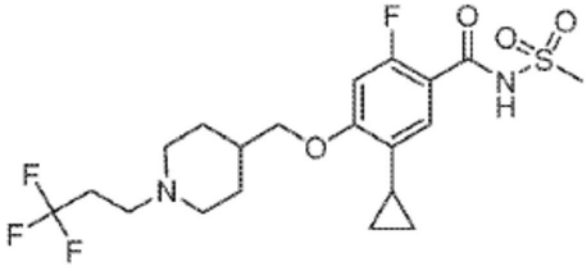
[1361] 步骤3

[1362] 

[1363] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基)甲氧基)-苯甲酰胺

[1364] 将5-环丙基-2-氟-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸(120mg，0.32mmol)、甲烷磺酰胺(45.6mg，0.48mmol)、EDCI(92mg，0.48mmol)和DMAP(59mg，0.48mmol)在DCM(20mL)中的混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释，用HCl(2.0M，20mL)、盐水(50×2mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤且浓缩。通过反相combiflash(在0.5％NH_4HCO_3中的25％-30％MeCN)纯化残余物以产生呈白色固体的目标产物(65.0mg，45％)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.97min，m/z:453.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz，MeOH-d_4):δ7.36(d，J＝8.5Hz，1H)，6.65(d，J＝12.5Hz，1H)，3.90(d，J＝5.5Hz，2H)，3.11-3.05(m，7H)，2.46-2.42(m，2H)，2.08-2.06(m，1H)，1.89-1.86(m，3H)，1.55-1.52(m，2H)，0.91-0.87(m，2H)，0.67-0.65(m，2H)。

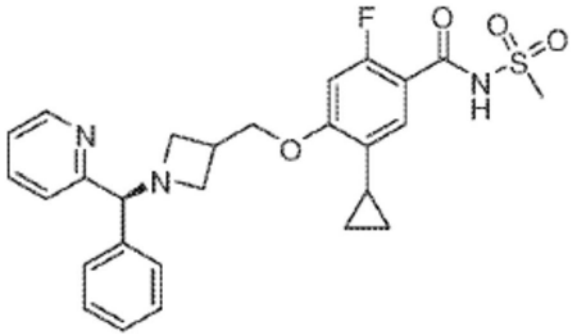
[1365] 实施例117

[1366] 

[1367] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-苯甲酰胺

[1368] 如实施例37所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.66min，m/z:467.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz，MeOD-d_4):δ7.24(d，J＝8.5Hz，1H)，6.56(d，J＝12.5Hz，1H)，3.81(d，J＝5.5Hz，2H)，3.01(s，3H)，2.96-2.94(m，2H)，2.60(m，2H)，2.39-2.33(m，2H)，2.11-2.07(m，2H)，1.97-1.93(m，1H)，1.84-1.81(m，2H)，1.47-1.42(m，2H)，1.22-1.20(m，1H)，0.79-0.76(m，2H)，0.54-0.53(m，2H)。

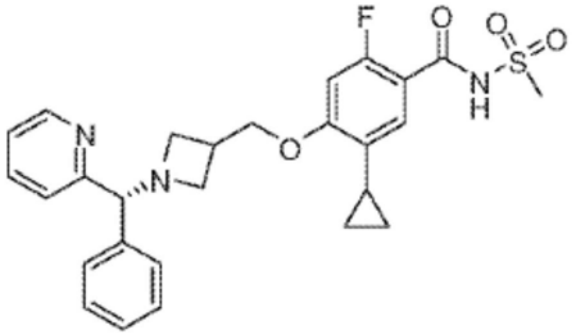
[1369] 实施例118

[1370] 

[1371] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(吡啶-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1372] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=4.55min)。LCMS(ESI)方法A:RT=4.86min,m/z 510.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CDCl3):δ8.51(d,J=3.0Hz,1H),7.62-7.57(m,2H),7.50-7.47(m,3H),7.29-7.22(m,4H),7.11(s,1H),6.61(d,J=14.5Hz,1H),4.61(s,1H),4.20(d,J=6.0Hz,2H),3.41(s,5H),3.14(s,1H),3.01(s,1H),2.04(m,1H),0.94(m,2H),0.65(m,2H)。

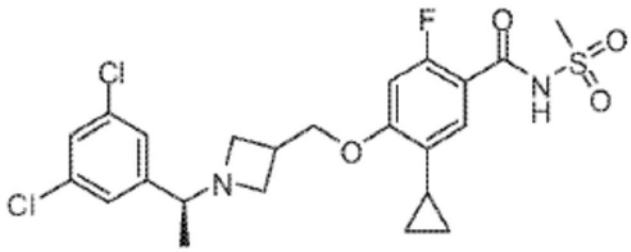
[1373] 实施例119

[1374] 

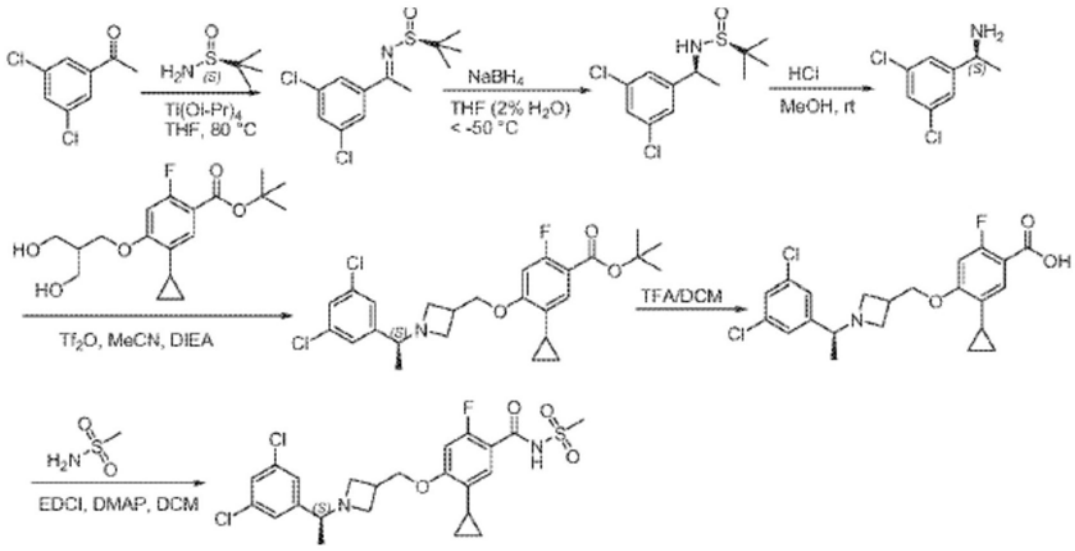
[1375] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(吡啶-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1376] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=5.70min)。LCMS(ESI)方法A:RT=4.86min m/z:510.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.50(d,J=4.5Hz,1H),7.64-7.57(m,2H),7.50-7.47(m,3H),7.31-7.21(m,4H),7.12-7.10(m,1H),6.60(d,J=14.5Hz,1H),4.60(s,1H),4.20(d,J=6.0Hz,2H),3.41(s,5H),3.15(s,1H),3.01(s,1H),2.06-2.01(m,1H),0.93(m,2H),0.65(m,2H)。

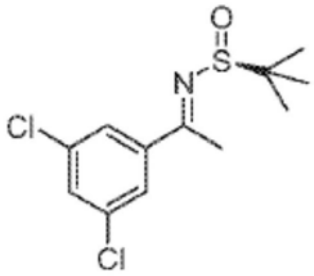
[1377] 实施例120

[1378] 

[1379] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1380] 

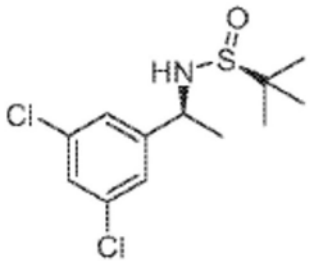
[1381] 步骤1

[1382] 

[1383] (S,E)-N-(1-(3,5-二氯苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1384] 将四异丙氧基钛(6.14g,21.2mmol)添加至3,5-二氯苯基乙酮(1.0g,5.3mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.28g,10.6mmol)在无水THF(20mL)中的溶液。在80℃下搅拌16小时后,添加乙酸乙酯(15mL)和盐水来猝灭反应。过滤白色沉淀物且浓缩滤液,并通过硅胶色谱(用乙酸乙酯/石油醚＝1/10洗脱)纯化以产生呈黄色固体的目标化合物(1.24g,80%)。LCMS(ESI):m/z 292.0[M+H]$^+$。

[1385] 步骤2

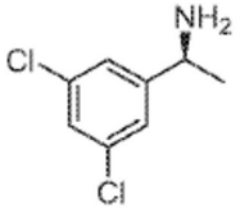
[1386] 

[1387] (S)-N-(S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1388] 在-60℃下将硼氢化钠(0.49g,12.9mmol)添加至(S,E)-N-(1-(3,5-二氯苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.24g,4.3mmol)在THF(20mL,具有2%H_2O)中的溶液。在室温下搅拌3小时后,在减压下除去溶剂且通过硅胶色谱(用乙酸乙酯/石油醚＝1/12洗脱)纯化粗产物以产生呈白色固体的目标化合物(1.07g,85%)。LCMS(ESI):m/z294.0[M+H]$^+$。^{1}H-

NMR(CDCl3,500MHz):δ7.28(t,J=2.0Hz,1H),7.23(d,J=2.0Hz,2H),4.48(m,1H),3.41(d,J=2.5Hz,1H),1.49(d,J=6.5Hz,3H),1.24(s,9H)。

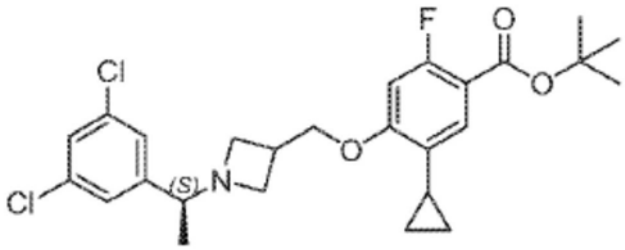
[1389] 步骤3

[1390] 

[1391] (S)-1-(3,5-二氯苯基)乙胺盐酸盐

[1392] 将HCl(1M在MeOH中,10mL)添加至(S)-N-(S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.07g,3.66mmol)在MeOH(5ml)中的溶液。在室温下搅拌2小时后,用乙酸乙酯(30mL)稀释混合物。过滤得到的白色沉淀物且用乙酸乙酯(10mL)洗涤以提供呈白色固体的目标化合物(820mg,99%)。LCMS(ESI):m/z 190.0[M+H]+。

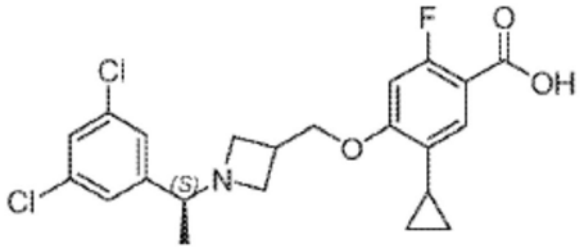
[1393] 步骤4

[1394] 

[1395] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1396] 如实施例5的步骤4所述来合成化合物。LCMS(ESI):m/z 494.1[M+H]+。

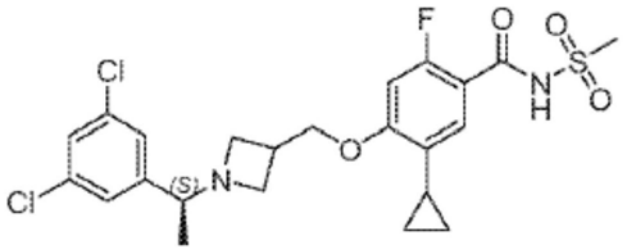
[1397] 步骤5

[1398] 

[1399] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1400] 如实施例5的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI):m/z 438.1[M+H]+。

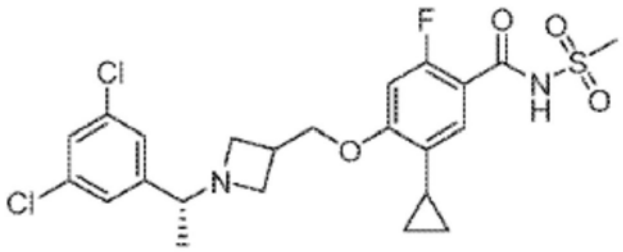
[1401] 步骤6

[1402] 

[1403] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1404] 如实施例5的步骤6所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=7.28min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.55min m/z 514.9$[M+H]^+$。^{1}H-NMR($CDCl_3$,500MHz):δ7.58(d,J=9.0Hz,1H),7.23(m,1H),7.19(d,J=2.0Hz,2H),6.59(d,J=14.5Hz,1H),4.17(m,2H),3.38(m,4H),3.30(m,2H),3.07(m,2H),2.92(m,1H),2.02(m,1H),1.18(d,3H),0.94(m,2H),0.66(m,2H)。

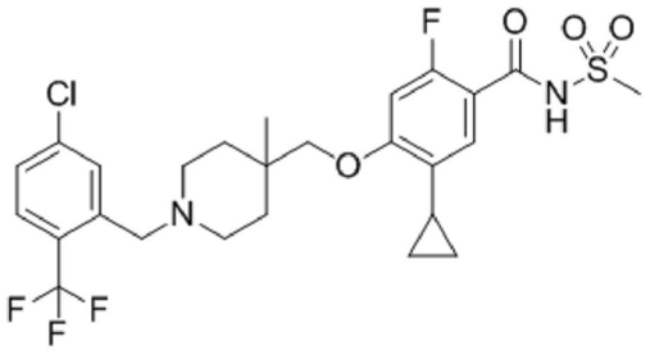
[1405] 实施例121

[1406] 

[1407] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1408] 如实施例41所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=5.37min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.41min m/z 514.8$[M+H]^+$。^{1}H-NMR($CDCl_3$,500MHz):δ7.58(d,J=9.0Hz,1H),7.23(m,1H),7.19(d,J=2.0Hz,2H),6.59(d,J=14.5Hz,1H),4.17(m,2H),3.38(m,4H),3.30(m,2H),3.07(m,2H),2.92(m,1H),2.02(m,1H),1.18(d,3H),0.94(m,2H),0.66(m,2H)。

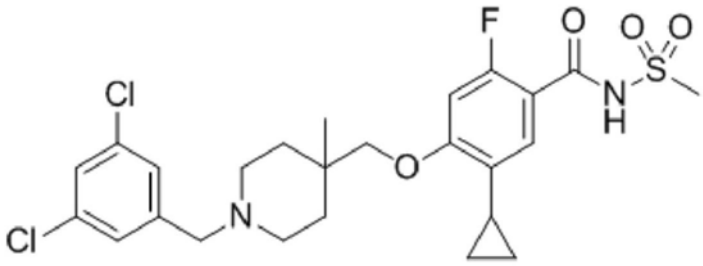
[1409] 实施例122

[1410] 

[1411] 4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1412] 以与实施例73类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和5-氯-2-(三氟甲基)苯甲醛起始来制备化合物。LCMS(方法F):RT=4.76min,m/z:577.2$[M+H]^+$。

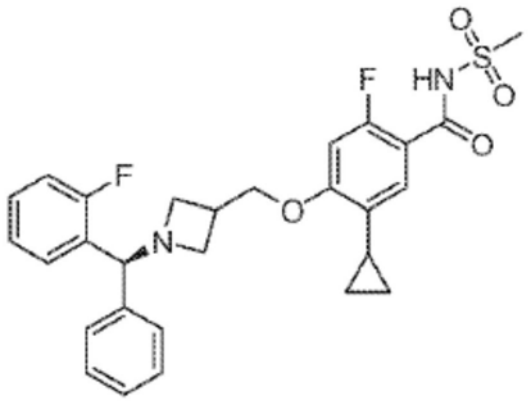
[1413] 实施例123

[1414] 

[1415] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1416] 以与实施例73类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和3,5-二氯苯甲醛起始来制备化合物。LCMS(方法F):RT=4.64min,m/z:543.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.54(t,J=1.9Hz,1H),7.41(d,J=2.0Hz,2H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=12.9Hz,1H),3.84(s,2H),3.72(s,2H),3.19(s,3H),2.76-2.61(m,2H),2.06-1.96(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.50(d,J=14.0Hz,2H),1.09(s,3H),0.94-0.83(m,2H),0.69-0.59(m,2H)。

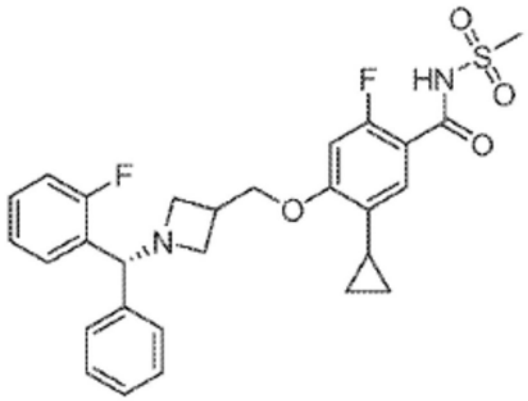
[1417] 实施例124

[1418] 

[1419] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-氟苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1420] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=85:15;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=14.2min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.48min,m/z:527.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6,):δ7.64-7.62(m,1H),7.43-7.03(m,9H),6.81(d,J=12.5Hz,1H),5.00(s,1H),4.18(d,J=5.0Hz,2H),3.55-3.46(m,3H),3.28(m,4H),3.07-3.05(m,1H),2.16-2.13(m,1H),0.98-0.96(m,2H),0.69-0.68(m,2H)。

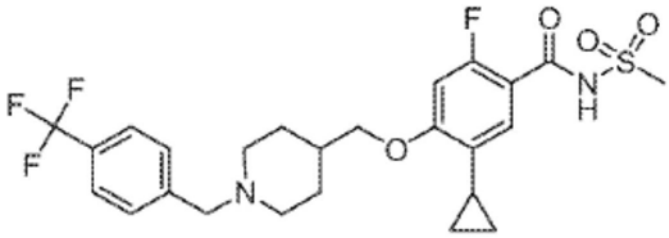
[1421] 实施例125

[1422] 

[1423] (R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-氟苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1424] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=85:15;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=16.3min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.69min,m/z:527.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.64-7.61(m,1H),7.43-7.03(m,9H),6.83(d,J=13.0Hz,1H),5.05(s,1H),4.19(d,J=5.5Hz,2H),3.59-3.40(m,4H),3.28(s,3H),3.10-3.08(m,1H),2.17-2.13(m,1H),0.98-0.96(m,2H),0.71-0.68(m,2H)。

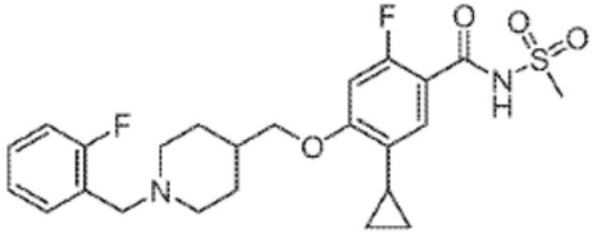
[1425] 实施例126

[1426] 

[1427] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1428] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.54min,m/z:528.9$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6,):δ7.74-7.58(m,4H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),6.86(d,J=12.5Hz,1H),3.94(d,J=6.0Hz,2H),3.79(s,2H),3.16(s,3H),2.99-2.98(m,2H),2.29-2.26(m,2H),2.02-1.99(m,1H),1.88-1.82(m,3H),1.44-1.42(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

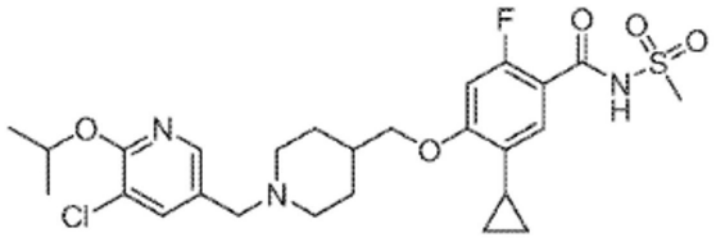
[1429] 实施例127

[1430] 

[1431] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1432] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.89min,m/z:479.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,MeOH-d_4,):δ7.46-7.36(m,2H),7.23-7.16(m,3H),6.83(d,J＝12.5Hz,1H),3.92-3.91(m,2H),3.76(s,2H),3.11(s,3H),3.03-3.01(m,2H),2.33-2.30(m,2H),2.02-1.82(m,4H),1.46-1.42(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.62-0.60(m,2H)。

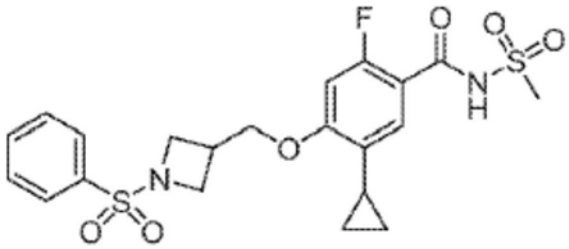
[1433] 实施例128

[1434] 

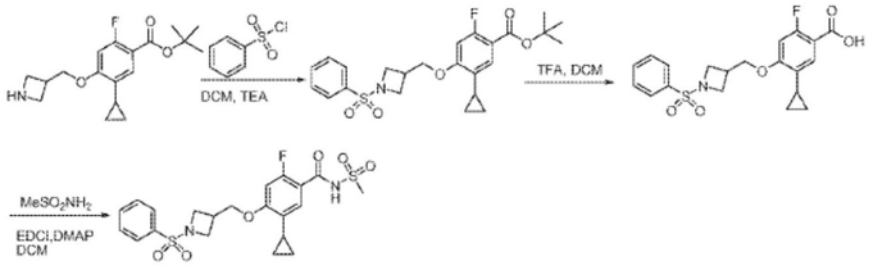
[1435] 4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1436] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.86min,m/z:553.8[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6,):δ8.06(d,J＝5.0Hz,1H),7.16-6.88(m,3H),5.30-5.28(m,1H),3.94(d,J＝6.0Hz,2H),3.60(s,2H),3.21(s,3H),2.89-2.87(m,2H),2.16-2.12(m,2H),2.03-2.01(m,1H),1.80-1.78(m,3H),1.41-1.39(m,2H),1.31(d,J＝6.5Hz,6H),0.90-0.87(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

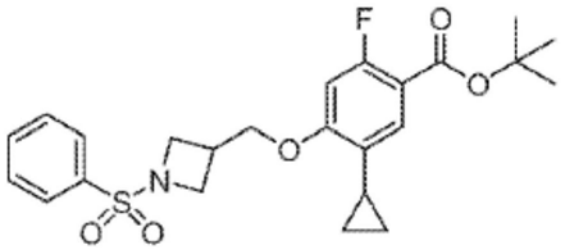
[1437] 实施例129

[1438] 

[1439] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基磺酰基)-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1440] 

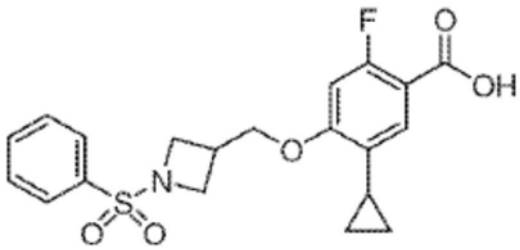
[1441] 步骤1

[1442] 

[1443] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[1444] 将苯磺酰氯(54mg,0.31mol)添加至4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(100mg,0.31mmol)和三乙胺(94mg,0.93mmol)在DCM(10ml)中的混合物。在室温下搅拌2小时后,将混合物用水(10ml)猝灭、用DCM(10ml×3)萃取、经硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈黄色固体的目标化合物。(112mg,78%)。LCMS(ESI)m/z:462.1[M+H]$^+$。

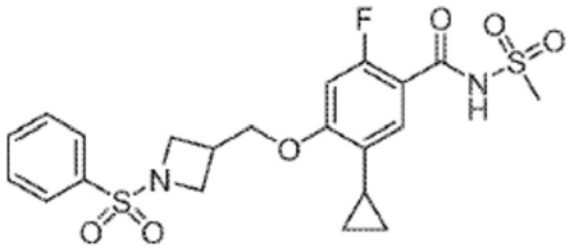
[1445] 步骤2

[1446] 

[1447] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸

[1448] 如实施例88的步骤3所述来合成化合物。

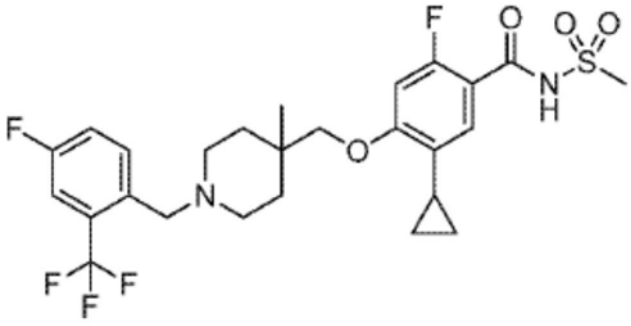
[1449] 步骤3

[1450] 

[1451] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1452] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.66min,m/z:483.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6,):δ7.89-7.66(m,5H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=12.5Hz,1H),4.02(d,J=5.5Hz,2H),3.97-3.94(m,2H),3.83-3.81(m,2H),3.36(s,3H),2.99-2.96(m,1H),1.91-1.88(m,1H),0.91-0.88(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

[1453] 实施例130

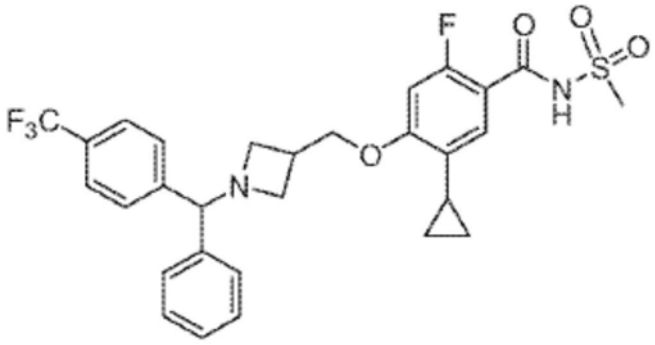
[1454] 

[1455] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1456] 以与实施例73类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和4-氟-2-三氟甲基苯甲醛起

始来制备化合物。LCMS(方法F):RT＝4.62min,m/z:561.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 11.68(s,1H),7.87-7.78(m,1H),7.62-7.49(m,2H),7.18(d,J＝8.3Hz,1H),6.95(d,J＝13.0Hz,1H),3.85(s,2H),3.66(s,2H),3.28(s,3H),2.61-2.52(m,2H),2.46-2.36(m,2H),2.06-1.95(m,1H),1.74-1.61(m,2H),1.47(d,J＝13.3Hz,2H),1.09(s,3H),0.93-0.84(m,2H),0.70-0.61(m,2H)。

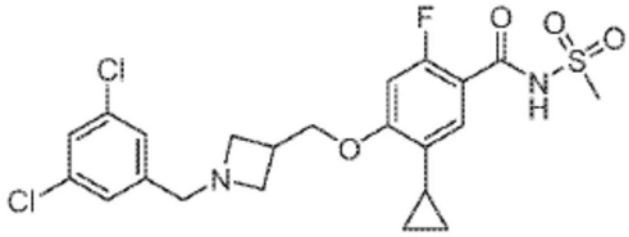
[1457] 实施例131

[1458] 

[1459] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1460] 如实施例80所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.00min,m/z:577.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.65-7.60(m,4H),7.44-7.43(m,2H),7.34-7.31(m,3H),7.25-7.23(m,1H),6.81-6.78(m,1H),4.65(s,1H),4.21(d,J＝6.0Hz,2H),3.48-3.41(m,2H),3.29-3.19(m,5H),3.04-3.01(m,1H),2.12-2.08(m,1H),0.96-0.68(m,2H),0.67(s,2H)。

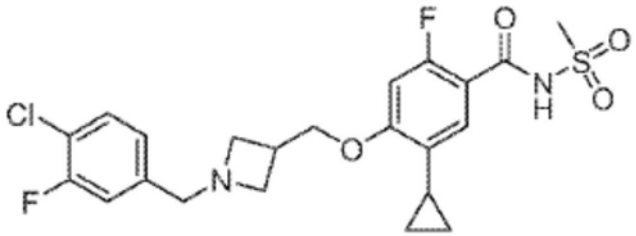
[1461] 实施例132

[1462] 

[1463] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1464] 如实施例80所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.26min,m/z:501.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.56(s,1H),7.41-7.41(m,2H),7.20-7.18(m,1H),6.90-6.88(m,1H),4.20-4.18(d,J＝6.5Hz,2H),3.85(s,2H),3.63(s,2H),3.42(s,2H),3.14(s,3H),3.02-3.00(m,1H),2.06-2.02(m,1H),0.91-0.87(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

[1465] 实施例133

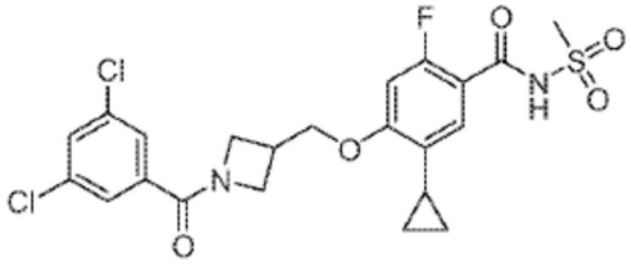
[1466] 

[1467] 4-((1-(4-氯-3-氟苄基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺

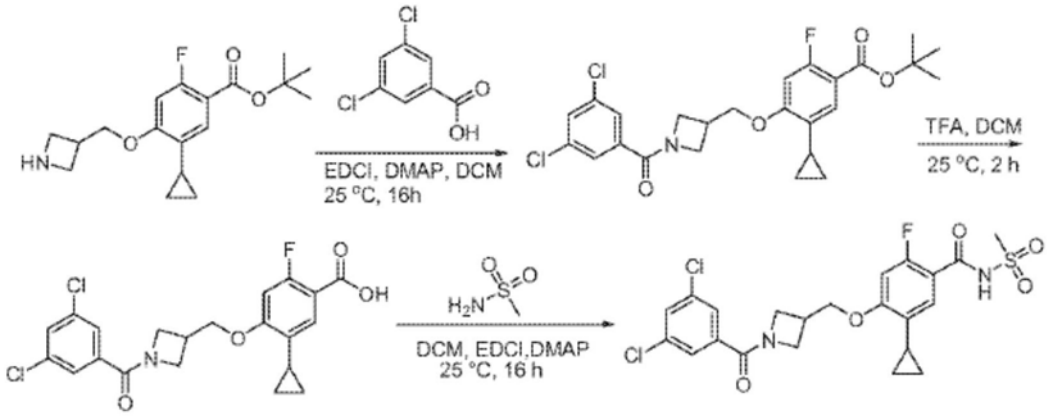
酰基)苯甲酰胺

[1468] 如实施例80所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.81min,m/z:485.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.58(t,J＝8.0Hz,1H),7.38(d,J＝9.5,1H),7.22-7.19(m,2H),6.86(d,J＝12.5Hz,1H),4.19(d,J＝6.0Hz,2H),3.87(s,2H),3.63(s,2H),3.40(s,2H),3.10(s,3H),3.02-3.00(m,1H),2.04-2.00(m,1H),0.90-0.86(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

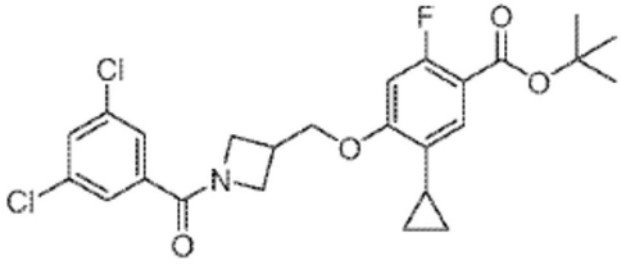
[1469] 实施例134

[1470] 

[1471] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1472] 

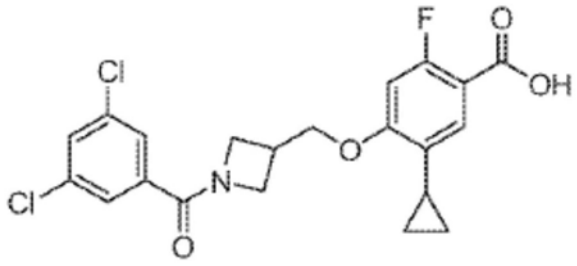
[1473] 步骤1

[1474] 

[1475] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1476] 将3,5-二氯苯甲酸(100mg,0.52mmol)、4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(140mg,0.44mmol)、EDCI(140mg,0.72mmol)和DMAP(27mg,0.22mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用DCM(10mL)稀释且用HCl(2N,15mL×2)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/EtOAc＝4/1洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的目标化合物(200mg,92%)。LCMS(ESI)m/z:437.9[M+H-56]$^+$。

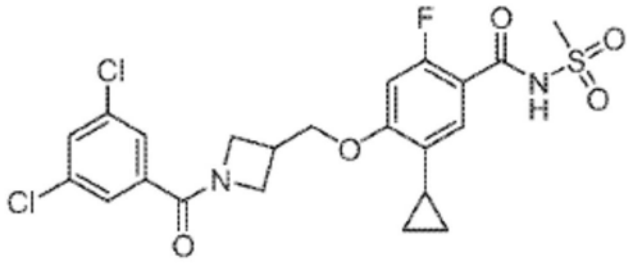
[1477] 步骤2

[1478] 

[1479] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1480] 如实施例88的步骤3所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:438.0[M+H]$^+$。

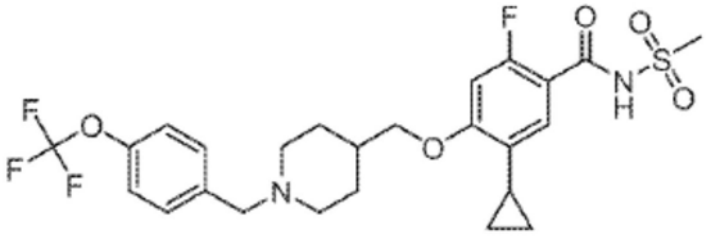
[1481] 步骤3

[1482] 

[1483] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1484] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.65min,m/z:515.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.90(s,1H),7.80(t,J=1.5Hz,1H),7.58(d,J=2.0Hz,2H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=12.5Hz,1H),4.52(t,J=8.5Hz,1H),4.27-4.16(m,4H),3.99-3.97(m,1H),3.28(s,3H),3.12-3.09(m,1H),1.95-1.89(m,1H),0.89-0.84(m,1H),0.76-0.60(m,3H)。

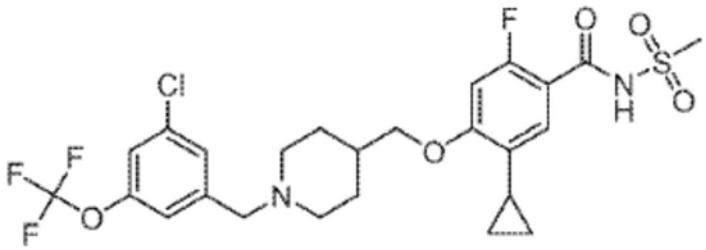
[1485] 实施例135

[1486] 

[1487] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1488] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.55min,m/z:544.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.51(d,J=8.5Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.17(d,J=8.5Hz,1H),6.83(d,J=12.5Hz,1H),3.92(d,J=6.5Hz,2H),3.827(s,2H),3.11(s,3H),3.05(d,J=11.0Hz,2H),2.41-2.37(m,2H),2.03-1.98(m,1H),1.90-1.85(m,3H),1.48-1.42(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

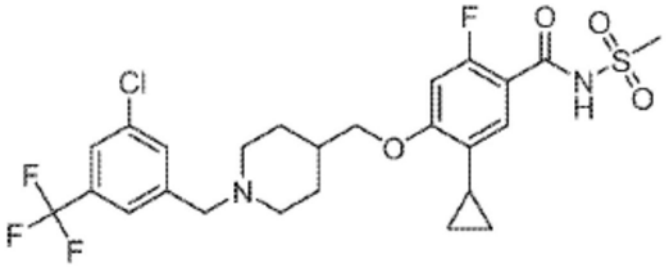
[1489] 实施例136

[1490] 

[1491] 4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1492] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.15min,m/z:578.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.48(s,2H),7.35(s,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.87(d,J=13.5Hz,1H),3.93(d,J=5.5Hz,2H),3.67(s,2H),3.18(s,3H),2.90(d,J=10Hz,2H),2.20-2.15(m,2H),2.07-1.98(m,1H),1.88-1.80(m,3H),1.44-1.36(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

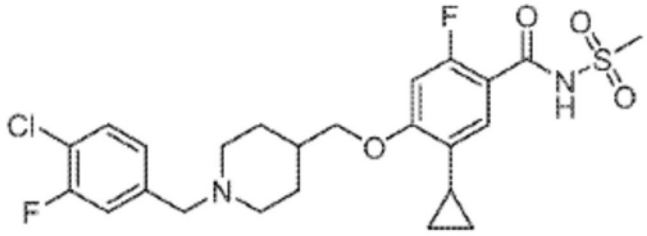
[1493] 实施例137

[1494] 

[1495] 4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1496] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.06min,m/z:562.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.76(s,2H),7.73(s,1H),7.67(s,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),6.82(d,J=11.5Hz,1H),3.93(d,J=5.5Hz,2H),3.67(s,2H),3.10(s,3H),2.89(d,J=10.5Hz,2H),2.16-2.12(m,2H),2.03-1.99(m,1H),1.84-1.79(m,3H),1.43-1.36(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

[1497] 实施例138

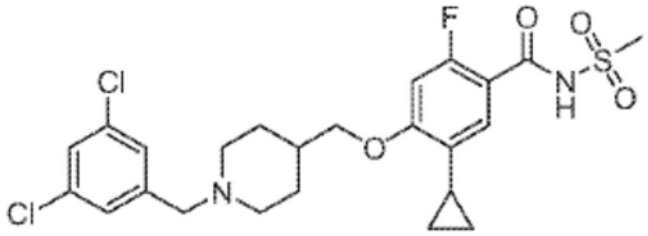
[1498] 

[1499] 4-((1-(4-氯-3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1500] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.72min,m/z:513.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.56-7.23(m,1H),7.60-7.58(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=12.5Hz,1H),4.32(s,2H),3.98(s,2H),3.42-3.34(m,2H),3.33(s,3H),2.97(s,2H),2.06-1.97(m,4),1.58-1.56(m,2H),0.90-0.86(m,2H),0.70-

0.67(m,2H)。

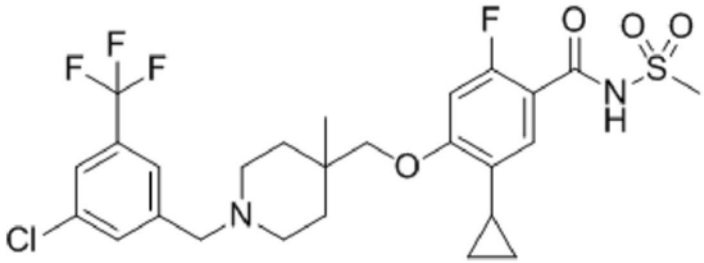
[1501] 实施例139

[1502] 

[1503] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1504] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.75min,m/z:528.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.53(s,1H),7.40(s,2H),7.16(d,J＝8.5Hz,1H),6.84(d,J＝12.0Hz,1H),3.93(d,J＝5.5Hz,2H),3.64-3.61(m,2H),3.14(s,3H),2.93-2.91(m,2H),2.17-2.16(m,2H),2.03-2.00(m,1H),1.82-1.80(m,3H),1.41-1.39(m,2H),0.90-0.86(m,2H),0.63-0.62(d,2H)。

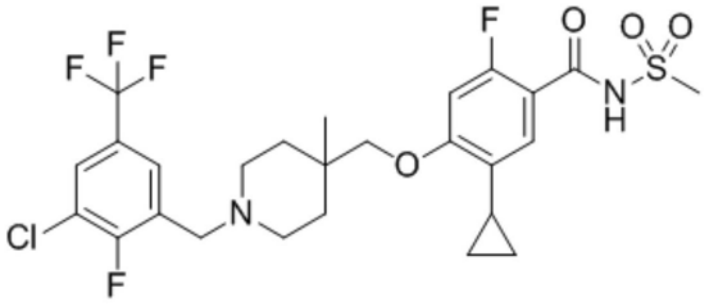
[1505] 实施例140

[1506] 

[1507] 4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1508] 以与实施例73类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和3-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛起始来制备化合物。LCMS(方法G):RT＝5.81min,m/z:577.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.81-7.65(m,3H),7.20(d,J＝8.4Hz,1H),6.90(d,J＝12.9Hz,1H),3.84(s,2H),3.76(s,2H),3.20(s,3H),2.72-2.58(m,2H),2.07-1.96(m,1H),1.78-1.65(m,2H),1.56-1.43(m,2H),1.09(s,3H),0.92-0.83(m,2H),0.68-0.59(m,2H)。

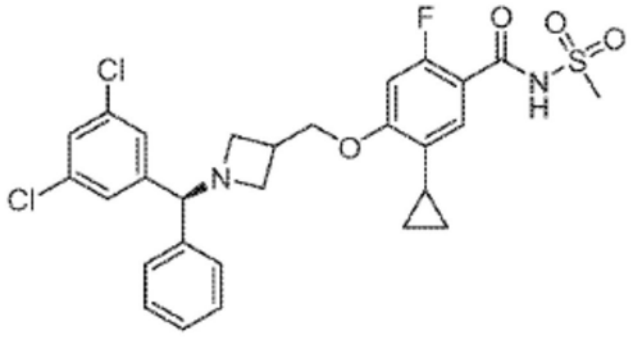
[1509] 实施例141

[1510] 

[1511] 4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1512] 以与实施例73类似的方式，由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛起始来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝6.67min，m/z：595.14[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ11.58(s，1H)，8.02(dd，J＝6.4，2.3Hz，1H)，7.80(dd，J＝5.9，2.3Hz，1H)，7.19(d，J＝8.5Hz，1H)，6.91(d，J＝12.9Hz，1H)，3.84(s，2H)，3.75(s，2H)，3.24(s，3H)，2.72-2.57(m，2H)，2.08-1.96(m，1H)，1.77-1.62(m，2H)，1.53-1.40(m，2H)，1.07(s，3H)，0.93-0.82(m，2H)，0.69-0.59(m，2H)。

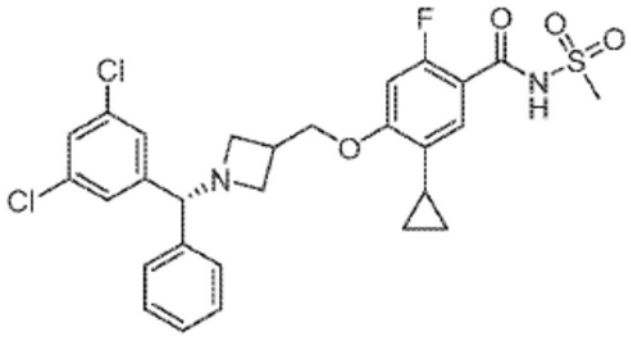
[1513] 实施例142

[1514] 

[1515] (S)-5-环丙基-4-((1-((3，5-二氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1516] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱：OJ-H，4.6×250mm，5μm；流动相：A：超临界CO_2，B：MeOH，A∶B＝65∶35；流速：1.95mL/min；柱温：40℃；RT＝4.15min)。LCMS(ESI)方法A：RT＝6.20min，m/z：577.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz，MeOD-d_4)：δ7.30-7.28(m，4H)，7.23-7.20(m，3H)，7.17-7.12(m，2H)，6.70(d，J＝12.5Hz，1H)，4.42(s，1H)，4.10(d，J＝7.0Hz，2H)，3.33-3.26(m，2H)，3.16(s，3H)，3.10-3.05(m，2H)，2.90-2.87(m，1H)，2.00-1.96(m，1H)，0.86-0.80(m，2H)，0.56-0.54(m，2H)。

[1517] 实施例143

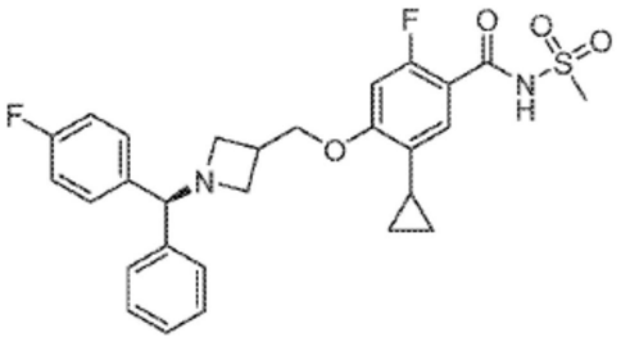
[1518] 

[1519] (R)-5-环丙基-4-((1-((3，5-二氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1520] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱：OJ-H，4.6×250mm，5μm；流动相：A：超临界CO_2，B：MeOH，A∶B＝65∶35；流速：1.95mL/min；柱温：40℃；RT＝5.47min)。LCMS(ESI)方法A：RT＝6.19min，m/z：577.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz，MeOD-d_4)：δ7.30-7.28(m，4H)，7.23-7.20(m，3H)，7.17-7.12(m，2H)，6.70(d，J＝12.5Hz，1H)，4.42(s，1H)，4.10(d，J＝7.0Hz，2H)，3.33-3.26(m，2H)，3.16(s，3H)，3.10-3.05(m，2H)，2.90-2.87(m，1H)，2.00-

1.96(m,1H),0.86-0.80(m,2H),0.56-0.54(m,2H)。

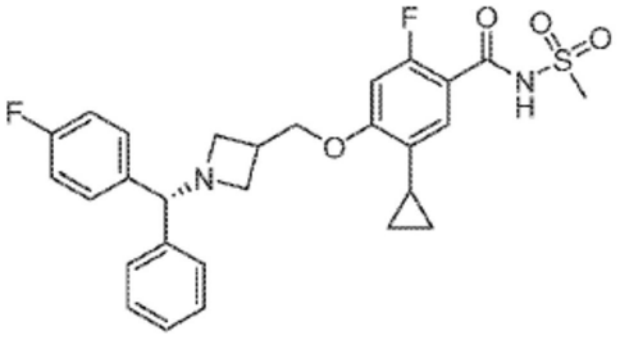
[1521] 实施例144

[1522] 

[1523] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-氟苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1524] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=5.77min)。LCMS(ESI)方法A:RT=4.83min,m/z:527.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(500MHz,MeOH-d_4):δ7.35-7.29(m,4H),7.24-7.20(m,3H),7.16-7.12(m,1H),6.97-6.93(m,2H),6.67(d,J=13.0Hz,1H),4.63(s,1H),4.08(d,J=6.0Hz,2H),3.45-3.43(m,2H),3.25-3.22(m,2H),3.15(s,3H),2.98-2.95(m,1H),1.99-1.95(m,1H),0.84-0.79(m,2H),0.56-0.54(m,2H)。

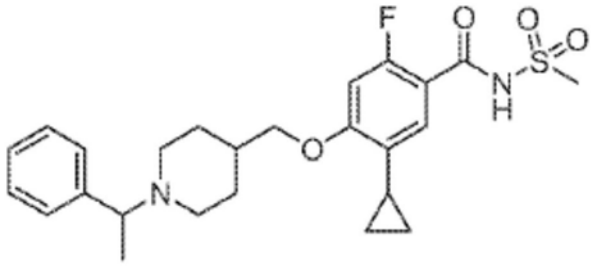
[1525] 实施例145

[1526] 

[1527] (R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-氟苯基)(苯基)甲基)-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1528] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=6.50min)。LCMS(ESI)方法A:RT=4.79min,m/z:527.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(500MHz,MeOH-d_4):δ7.35-7.29(m,4H),7.24-7.20(m,3H),7.16-7.12(m,1H),6.97-6.93(m,2H),6.67(d,J=13.0Hz,1H),4.63(s,1H),4.08(d,J=6.0Hz,2H),3.45-3.43(m,2H),3.25-3.22(m,2H),3.15(s,3H),2.98-2.95(m,1H),1.99-1.95(m,1H),0.84-0.79(m,2H),0.56-0.54(m,2H)。

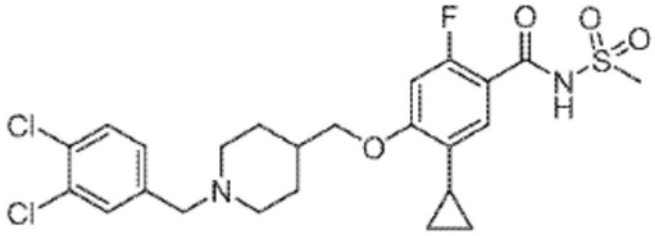
[1529] 实施例146

[1530] 

[1531] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(1-苯乙基)-哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1532] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.70min,m/z:476.2[M+H]$^+$。1H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.42-7.36(m,5H),7.18(d,J＝8.0Hz,1H),6.78(d,J＝13.0Hz,1H),4.04(brs,1H),3.90(d,J＝5.0Hz,2H),3.32(s,3H),3.02(m,4H),2.02-1.97(m,1H),1.90-1.84(m,3H),1.50-1.49(m,5H),0.88-0.83(m,2H),0.60-0.57(m,2H)。

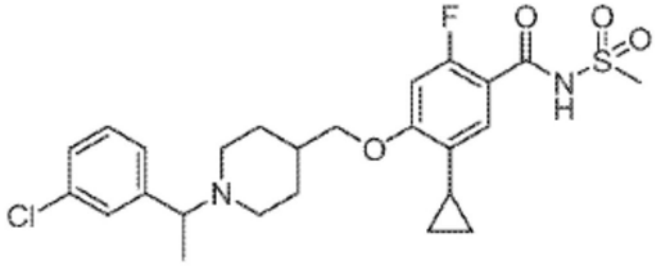
[1533] 实施例147

[1534] 

[1535] 5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1536] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.75min,m/z:528.9[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.64-7.63(m,2H),7.37-7.36(m,1H),7.17-7.16(m,1H),6.85(d,J＝13.0Hz,1H),3.94(s,2H),3.72(s,2H),3.15(s,3H),3.00-2.98(m,2H),2.29(s,2H),2.02-2.01(m,1H),1.85-1.82(m,3H),1.44-1.42(m,2H),0.88-0.87(m,2H),0.63(s,2H)。

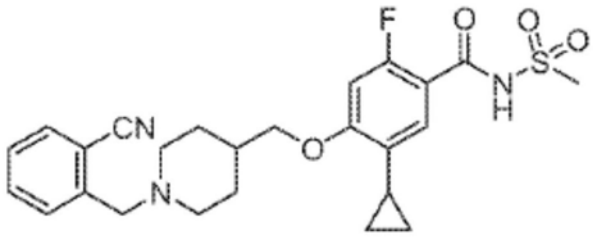
[1537] 实施例148

[1538] 

[1539] 4-((1-(1-(3-氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1540] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.52min,m/z:508.9[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.46-7.31(m,4H),7.17(d,J＝8.5Hz,1H),6.83(d,J＝12.5Hz,1H),3.92-3.91(m,3H),3.31-3.27(m,4H),3.17-3.16(m,1H),2.98-2.96(m,1H),2.27-2.26(m,1H),2.02-1.98(m,1H),1.88-1.80(m,3H),1.46-1.41(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

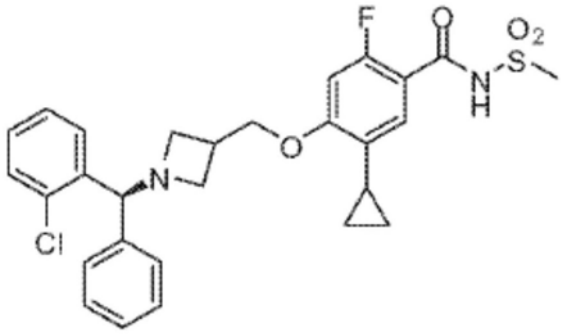
[1541] 实施例149

[1542] 

[1543] 4-((1-(2-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1544] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.86min,m/z:486.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.83-7.81(m,1H),7.71-7.67(m,1H),7.60-7.59(m,1H),7.50-7.47(m,1H),7.15(d,J＝8.0Hz,1H),6.91(d,J＝12.5Hz,1H),3.94(d,J＝6.0Hz,2H),3.70(s,2H),3.25(s,3H),2.90-2.88(m,2H),2.19-2.15(m,2H),2.03-2.00(m,1H),1.84-1.78(m,3H),1.42-1.34(m,2H),0.90-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

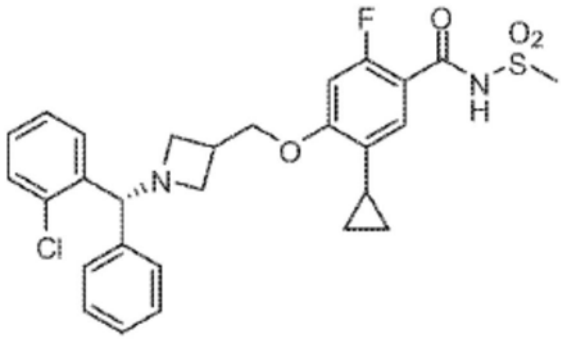
[1545] 实施例150

[1546] 

[1547] (S)-4-((1-((2-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1548] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B＝65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT＝4.38min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.04min,m/z:543.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),7.81(d,J＝6.6Hz,1H),7.39(dd,J＝19.1,7.6Hz,4H),7.29(t,J＝7.6Hz,2H),7.23(dd,J＝13.4,7.6Hz,2H),7.16(d,J＝8.3Hz,1H),6.95(d,J＝12.6Hz,1H),4.88(s,1H),4.18(d,J＝5.7Hz,2H),3.30-3.29(m,1H),3.29-3.23(m,3H),3.15(s,2H),2.93(s,2H),2.10(s,1H),0.91(t,J＝8.9Hz,2H),0.69(s,2H)。

[1549] 实施例151

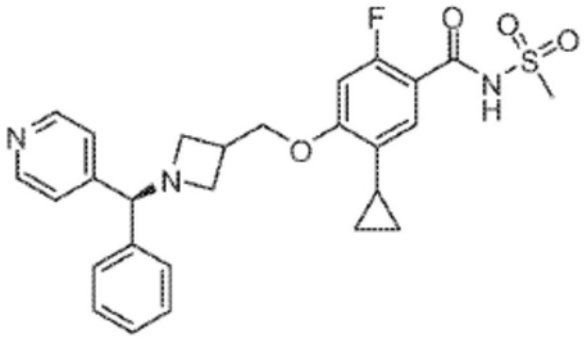
[1550] 

[1551] (R)-4-((1-((2-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-

氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1552] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=5.23min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.11min,m/z:543.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),7.81(d,J=6.6Hz,1H),7.39(dd,J=19.1,7.6Hz,4H),7.29(t,J=7.6Hz,2H),7.23(dd,J=13.4,7.6Hz,2H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),6.95(d,J=12.6Hz,1H),4.88(s,1H),4.18(d,J=5.7Hz,2H),3.30-3.29(m,1H),3.29-3.23(m,3H),3.15(s,2H),2.93(s,2H),2.10(s,1H),0.91(t,J=8.9Hz,2H),0.69(s,2H)。

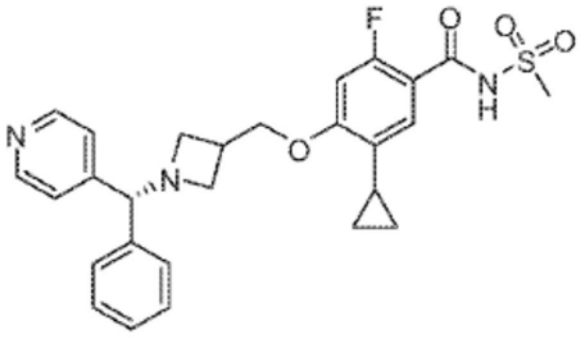
[1553] 实施例152

[1554] 

[1555] (S)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(吡啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1556] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=4.20min)。LCMS(ESI)方法A:RT=4.72min,m/z:510.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.46(d,J=5.1Hz,2H),7.54(d,J=5.9Hz,2H),7.44(d,J=7.3Hz,2H),7.33(t,J=7.5Hz,3H),7.26(t,J=7.3Hz,1H),6.83(d,J=12.8Hz,1H),4.59(s,1H),4.23(d,J=6.0Hz,2H),3.49(t,J=7.7Hz,1H),3.39(t,J=7.6Hz,1H),3.30(s,3H),3.26-3.22(m,1H),3.17(t,J=6.9Hz,1H),3.06-3.00(m,1H),2.13-2.05(m,1H),0.97-0.92(m,2H),0.68(d,J=4.3Hz,2H)。

[1557] 实施例153

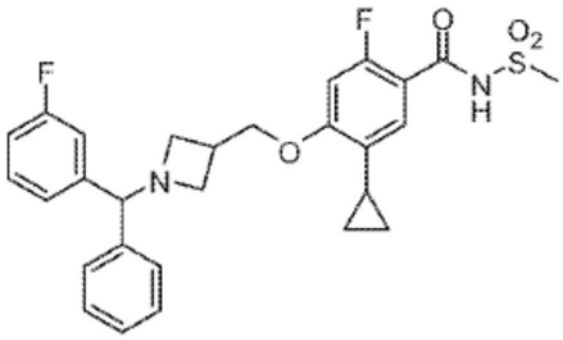
[1558] 

[1559] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(吡啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1560] 如实施例81所述来合成化合物。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=7.60min)。LCMS(ESI)方法B:RT=4.70min,m/z:510.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.34(d,J=

4.6Hz,2H),7.41(d,J=5.8Hz,2H),7.32(d,J=7.3Hz,2H),7.21(t,J=7.5Hz,3H),7.13(t,J=7.3Hz,1H),6.70(d,J=12.8Hz,1H),4.47(s,1H),4.11(d,J=6.1Hz,2H),3.37(t,J=7.7Hz,1H),3.27(t,J=7.7Hz,1H),3.17(s,3H),3.14-3.10(m,2H),3.07-3.03(m,1H),2.02-1.92(m,1H),0.86-0.78(m,2H),0.55(d,J=4.3Hz,2H)。

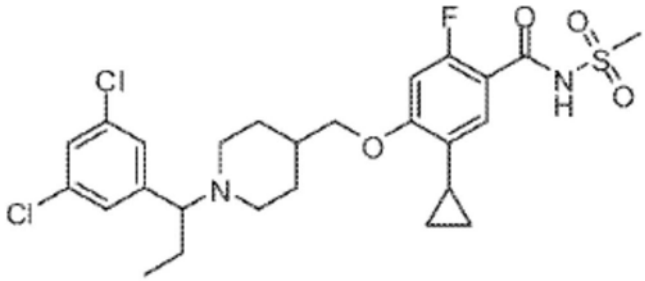
[1561] 实施例154

[1562] 

[1563] 5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-氟苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1564] 如实施例80所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法B:RT=5.84min,m/z:527.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.43(d,J=7.3Hz,2H),7.34(dd,J=7.9,5.0Hz,4H),7.26(dd,J=7.4,4.4Hz,2H),7.19(d,J=9.9Hz,1H),6.98(t,J=8.5Hz,1H),6.83(d,J=12.9Hz,1H),4.66(s,1H),4.22(d,J=5.9Hz,2H),3.56-3.45(m,2H),3.32-3.32(m,2H),3.30(s,3H),3.06(s,1H),2.11(t,J=6.9Hz,1H),0.98-0.91(m,2H),0.69(q,J=5.9Hz,2H)。

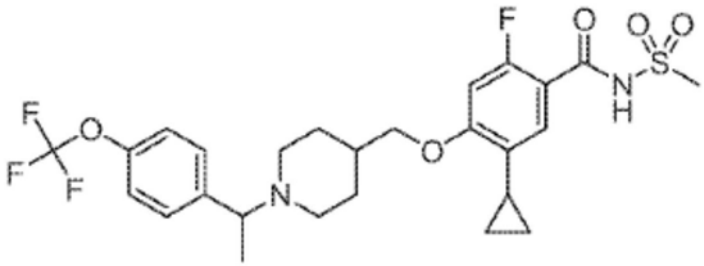
[1565] 实施例155

[1566] 

[1567] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1568] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.40min,m/z:556.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.52(s,1H),7.34(s,2H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),6.80(d,J=12.8Hz,1H),3.87(d,J=5.9Hz,2H),3.51(s,1H),3.10(s,3H),3.03(s,1H),2.91(s,1H),1.99(s,2H),1.88(s,2H),1.76(d,J=14.0Hz,4H),1.35(m,2H),0.89-0.81(m,2H),0.72(t,J=7.2Hz,3H),0.60(d,J=4.1Hz,2H)。

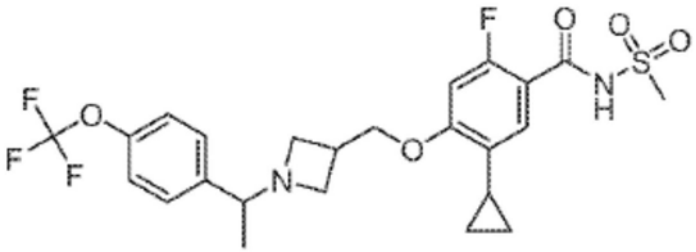
[1569] 实施例156

[1570] 

[1571] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(1-(4-(三氟甲氧基)-苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1572] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.68min,m/z:558.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.63(s,2H),7.37(m,3H),6.58(s,1H),4.33(s,1H),3.70(m,3H),3.16(s,3H),2.76(s,2H),2.00(m,4H),1.85-1.47(m,6H),0.86(s,2H),0.63(s,2H)。

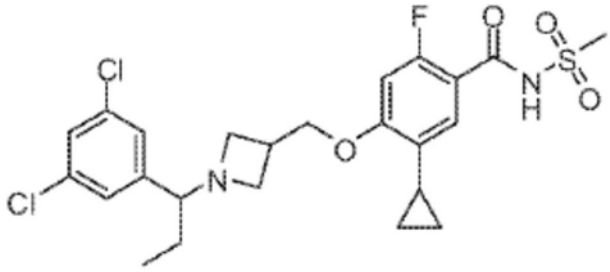
[1573] 实施例157

[1574] 

[1575] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(1-(4-(三氟甲氧基)-苯基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1576] 如实施例80所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.24min,m/z:516.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.50(d,J＝8.6Hz,2H),7.28(m,3H),6.49(d,J＝12.3Hz,1H),4.92(m,2H),4.05(m,1H),3.77(m,2H),3.44-3.35(m,2H),3.26(m,1H),3.22(s,3H),2.12(m,1H),1.35(d,J＝6.5Hz,3H),0.98-0.88(m,2H),0.68(m,2H)。

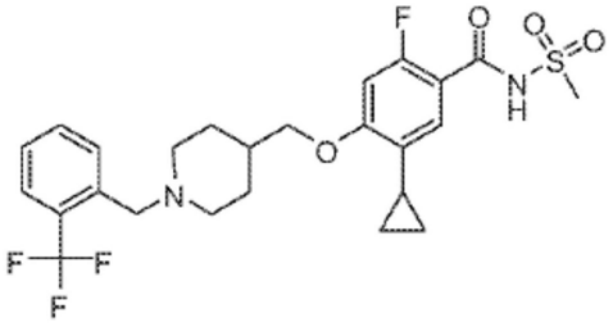
[1577] 实施例158

[1578] 

[1579] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1580] 如实施例80所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.74min,m/z:529.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.50-7.41(m,1H),7.40-7.30(m,3H),6.83-6.69(m,1H),4.18(s,2H),3.76(m,1H),3.47(m,4H),3.24(s,3H),3.09(m,1H),2.08(m,1H),1.88(m,1H),1.56(m,1H),0.93(m,2H),0.76(m,3H),0.68(s,2H)。

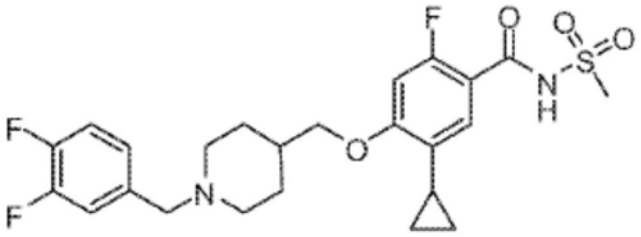
[1581] 实施例159

[1582] 

[1583] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(2-(三氟甲基)-苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1584] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.94min,m/z:529.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.88(d,J=7.8Hz,1H),7.73(d,J=7.9Hz,1H),7.66(t,J=7.6Hz,1H),7.50(t,J=7.6Hz,1H),7.35(s,1H),6.72(d,J=12.9Hz,1H),3.93(m,4H),3.22(m,3H),3.12(m,2H),2.43(m,2H),2.07(m,1H),2.01(m,1H),1.95(m,2H),1.68-1.55(m,2H),0.91(m,2H),0.65(m,2H)。

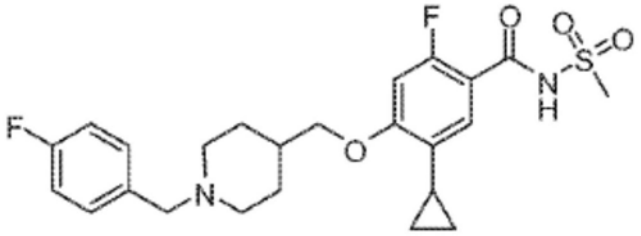
[1585] 实施例160

[1586] 

[1587] 5-环丙基-4-((1-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1588] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.46min,m/z:497.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.43(m,2H),7.25-7.13(m,2H),6.83(d,J=12.8Hz,1H),3.93(d,J=5.9Hz,2H),3.70(s,2H),3.11(s,3H),2.99(m,2H),2.28(m,2H),2.05-1.96(m,1H),1.83(m,3H),1.42(m,2H),0.87(m,2H),0.61(m,2H)。

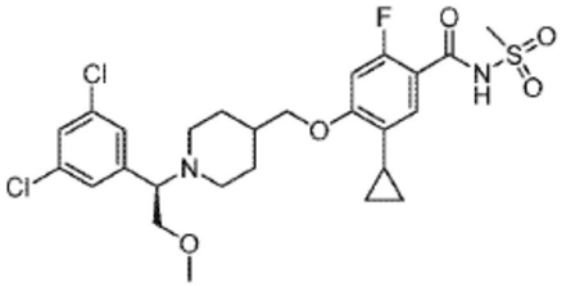
[1589] 实施例161

[1590] 

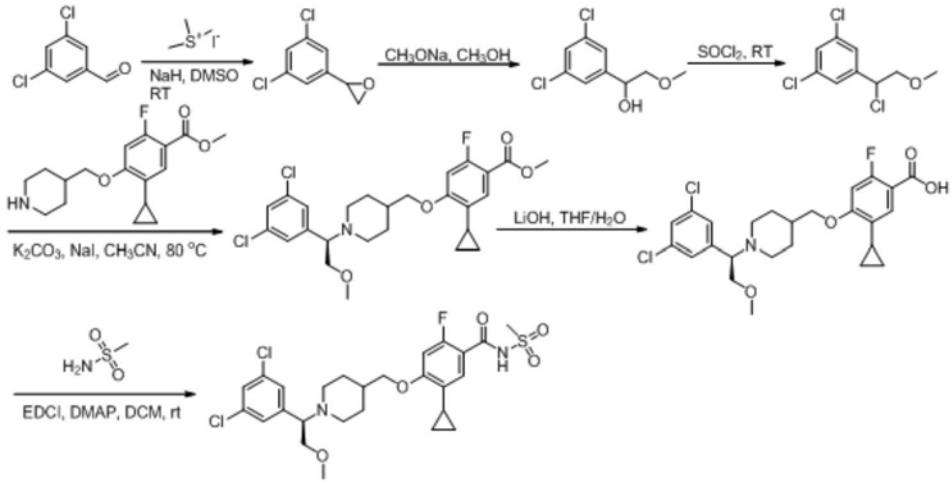
[1591] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1592] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.90min,m/z:479.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.39(m,2H),7.20(m,3H),6.80(d,J=12.8Hz,1H),3.92(d,J=6.0Hz,2H),3.80(m,2H),3.04(m,5H),2.40(m,2H),2.00(m,1H),1.86(m,3H),1.45(m,2H),0.87(m,2H),0.59(m,2H)。

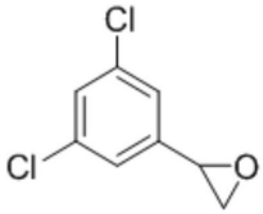
[1593] 实施例162

[1594] 

[1595] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1596] 

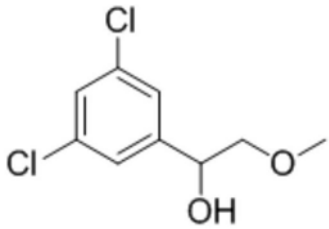
[1597] 步骤1

[1598] 

[1599] 2-(3,5-二氯苯基)环氧乙烷

[1600] 如实施例90的步骤1所述来合成化合物。

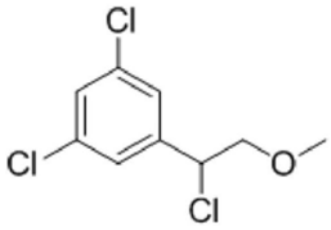
[1601] 步骤2

[1602] 

[1603] 1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙醇

[1604] 如实施例90的步骤2所述来合成化合物。

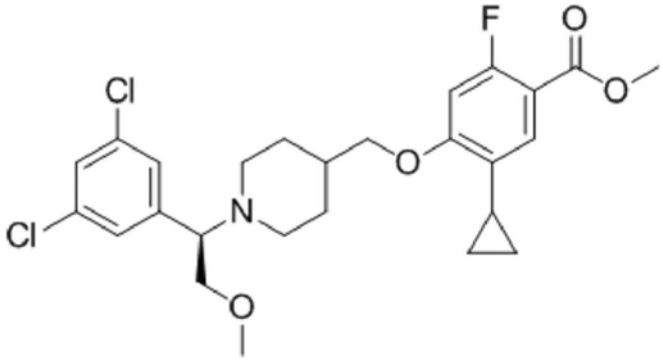
[1605] 步骤3

[1606] 

[1607] 1,3-二氯-5-(1-氯-2-甲氧基乙基)苯

[1608] 如实施例80的步骤2所述来合成化合物。

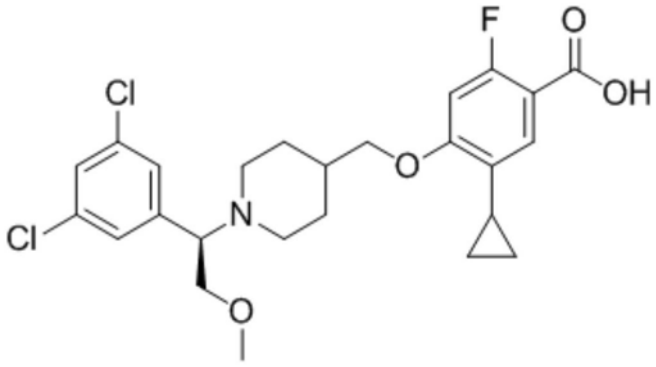
[1609] 步骤4

[1610] 

[1611] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1612] 如实施例88的步骤5所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:EtOH,A:B=85:15;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=3.89min)。LCMS(ESI)m/z:510.1$[M+H]^+$。

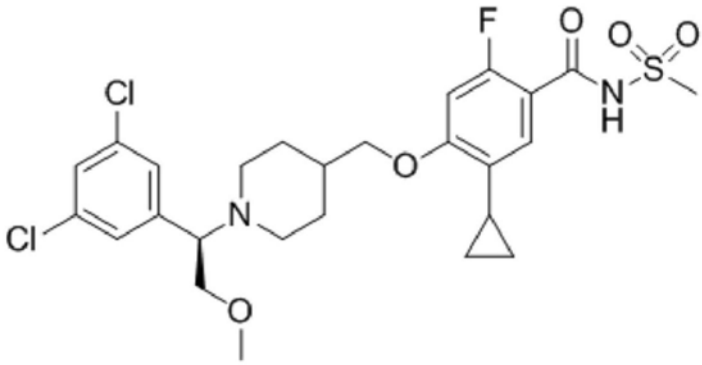
[1613] 步骤5

[1614] 

[1615] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1616] 如实施例88的步骤6所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:496.1$[M+H]^+$。

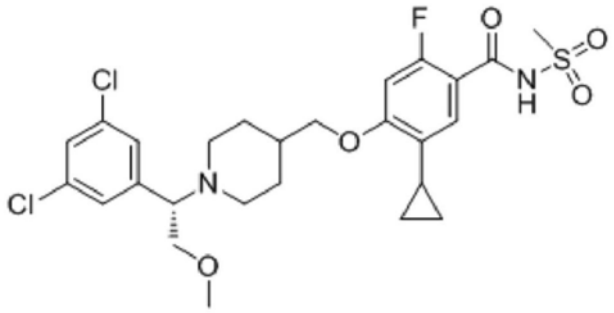
[1617] 步骤6

[1618] 

[1619] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1620] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=85:15;流速:2.55mL/min;柱温:39.8℃;RT=6.09min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.79min,m/z:572.8$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.65(brs,1H),7.51-7.50(m,1H),7.41-7.40(m,2H),7.14(d,J=9.0Hz,1H),6.88(d,J=13.0Hz,1H),3.91(d,J=5.5Hz,2H),3.78-3.67(m,3H),3.25(s,3H),3.23(s,3H),3.03-3.01(m,1H),2.84-2.82(m,1H),2.16-2.12(m,1H),2.06-1.97(m,2H),1.80-1.73(m,3H),1.41-1.31(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

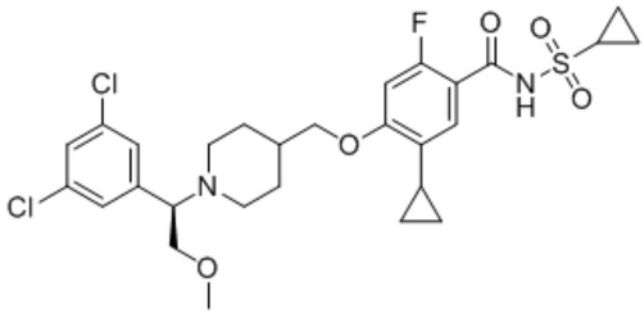
[1621] 实施例163

[1622] 

[1623] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1624] 如实施例162所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=85:15;流速:2.55mL/min;柱温:40.6℃;RT=6.48min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.79min,m/z:572.8$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.63(brs,1H),7.52-7.51(m,1H),7.41-7.40(m,2H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),6.89(d,J=12.5Hz,1H),3.91(d,J=6.0Hz,2H),3.79-3.68(m,3H),3.25(s,3H),3.23(s,3H),3.03-3.02(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.17-2.13(m,1H),2.05-1.97(m,2H),1.80-1.73(m,3H),1.41-1.31(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

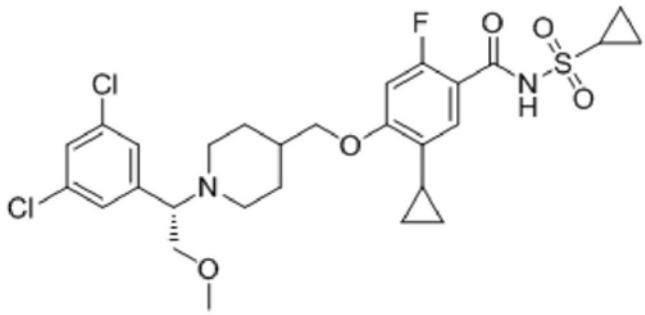
[1625] 实施例164

[1626] 

[1627] (R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1628] 如实施例162所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:38.0℃;RT=13.16min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.27min,m/z:598.8$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.67(brs,1H),7.50(s,1H),7.39(s,2H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=12.5Hz,1H),3.91(d,J=5.5Hz,2H),3.74-3.67(m,3H),3.23(s,3H),3.06-2.98(m,2H),2.82-2.80(m,1H),2.12-2.08(m,1H),2.03-1.97(m,2H),1.79-1.72(m,3H),1.39-1.23(m,2H),1.08-1.03(m,4H),0.89-0.86(m,2H),0.65-0.64(m,2H)。

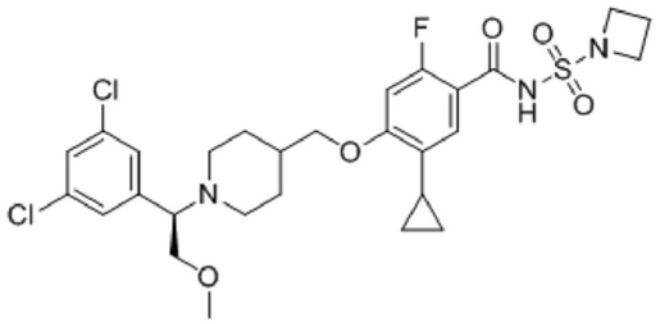
[1629] 实施例165

[1630] 

[1631] (S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1632] 如实施例163所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:39.7℃;RT=11.96min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.19min,m/z:598.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.69(brs,1H),7.50(s,1H),7.39(s,2H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=13.0Hz,1H),3.90(d,J=6.0Hz,2H),3.73-3.67(m,3H),3.22(s,3H),3.06-2.98(m,2H),2.82-2.80(m,1H),2.11-2.07(m,1H),2.03-1.96(m,2H),1.79-1.72(m,3H),1.37-1.23(m,2H),1.07-1.02(m,4H),0.89-0.85(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

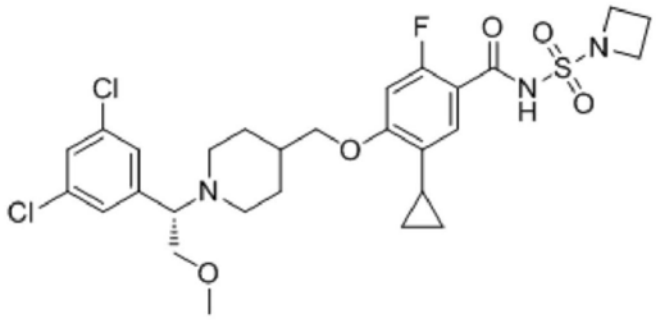
[1633] 实施例166

[1634] 

[1635] (R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1636] 如实施例162所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:(s,s-whelk-醇,4.6×250mm,5μm;流动相:A:正己烷,B:MeOH,A:B=80:20;流速:1mL/min;柱温:40℃;RT=11.97min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.34min,m/z:614.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.52(brs,1H),7.50-7.49(m,1H),7.39-7.38(m,2H),7.15(d,J=8.5Hz,1H),6.87(d,J=12.5Hz,1H),3.97-3.94(m,4H),3.90(d,J=6.5Hz,2H),3.74-3.66(m,3H),3.22(s,3H),2.99-2.97(m,1H),2.81-2.79(m,1H),2.15-2.06(m,3H),2.02-1.94(m,2H),1.79-1.69(m,3H),1.37-1.28(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

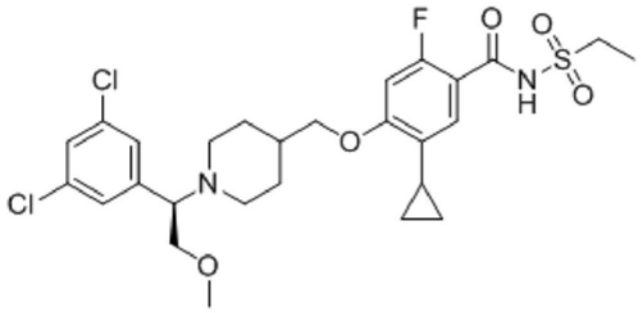
[1637] 实施例167

[1638] 

[1639] (S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1640] 如实施例163所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:(s,s-whelk-醇,4.6×250mm,5μm;流动相:A:正己烷,B:MeOH,A:B=80:20;流速:1mL/min;柱温:40℃;RT=12.14min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.36min,m/z:614.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.49-7.48(m,1H),7.38-7.37(m,2H),7.18(d,J=9.0Hz,1H),6.87(d,J=12.5Hz,1H),3.88-3.85(m,6H),3.72-3.65(m,3H),3.21(s,3H),2.98-2.96(m,1H),2.80-2.78(m,1H),2.09-1.92(m,5H),1.79-1.71(m,3H),1.37-1.28(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。

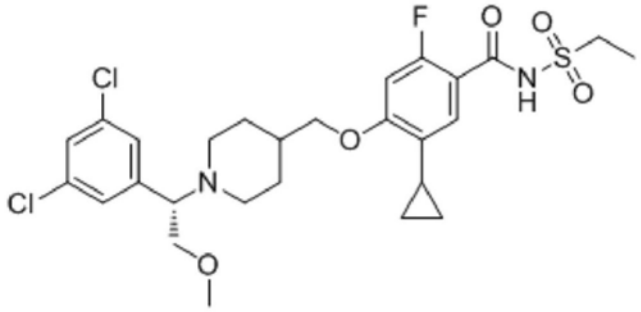
[1641] 实施例168

[1642] 

[1643] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1644] 如实施例162所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.99min,m/z:587.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.49-7.48(m,1H),7.38-7.37(m,2H),7.16(d,J＝8.8Hz,1H),6.77(d,J＝12.8Hz,1H),3.87(d,J＝6.0Hz,2H),3.73-3.65(m,3H),3.21-3.19(m,5H),2.98-2.95(m,1H),2.80-2.77(m,1H),2.06-1.94(m,3H),1.79-1.70(m,3H),1.36-1.26(m,2H),1.15(t,J＝7.4Hz,3H),0.89-0.84(m,2H),0.61-0.57(m,2H)。

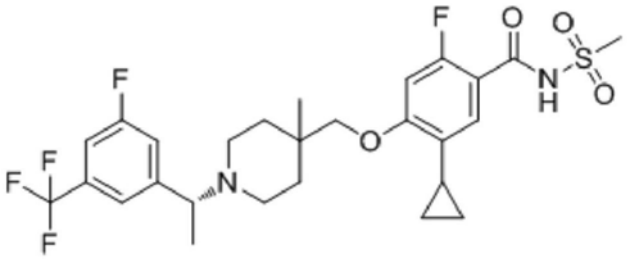
[1645] 实施例169

[1646] 

[1647] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1648] 如实施例163所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.99min,m/z:587.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.49-7.48(m,1H),7.38-7.37(m,2H),7.16(d,J＝8.4Hz,1H),6.77(d,J＝12.8Hz,1H),3.87(d,J＝6.0Hz,2H),3.73-3.65(m,3H),3.24-3.19(m,5H),2.98-2.95(m,1H),2.80-2.77(m,1H),2.09-1.91(m,3H),1.79-1.67(m,3H),1.36-1.26(m,2H),1.16(t,J＝7.4Hz,3H),0.89-0.84(m,2H),0.61-0.57(m,2H)。

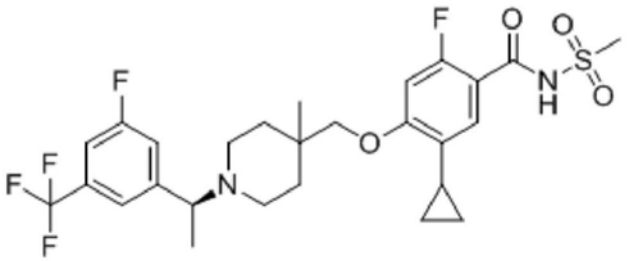
[1649] 实施例170

[1650] 

[1651] (R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1652] 如实施例88所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:IC-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT＝4.46min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.13min,m/z:575.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(brs,1H),7.58-7.54(m,3H),7.20(d,J＝8.4Hz,1H),6.87(d,J＝13.2Hz,1H),3.80(m,3H),3.18(s,3H),2.68-2.66(m,1H),2.56-2.54(m,2H),2.39-2.33(m,1H),2.04-1.97(m,1H),1.71-1.66(m,2H),1.50-1.44(m,2H),1.37(d,J＝6.8Hz,3H),1.04(s,3H),0.89-0.85(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

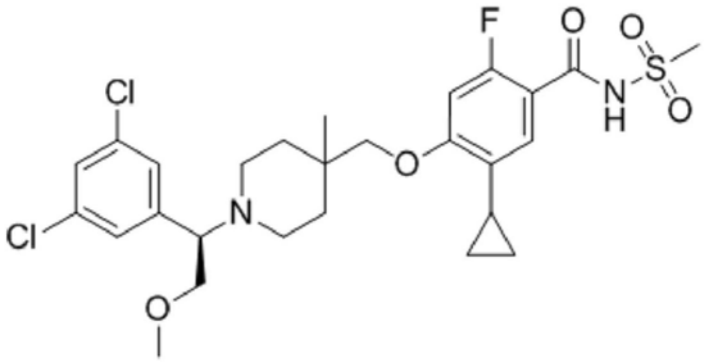
[1653] 实施例171

[1654] 

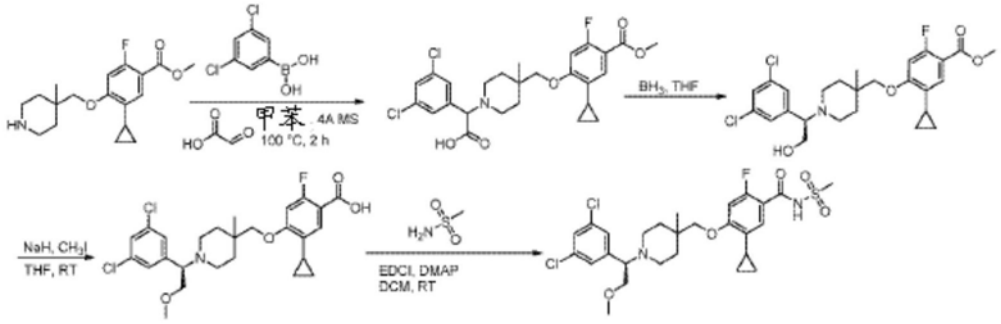
[1655] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1656] 如实施例170所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:IC-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝75:25;流速:2.25mL/min;柱温:39.9℃;RT＝4.96min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.11min,m/z:575.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.58-7.54(m,3H),7.19(d,J＝8.4Hz,1H),6.87(d,J＝12.8Hz,1H),3.80(m,3H),3.17(s,3H),2.71-2.67(m,1H),2.56-2.54(m,2H),2.38-2.32(m,1H),2.04-1.97(m,1H),1.71-1.66(m,2H),1.49-1.44(m,2H),1.37(d,J＝6.8Hz,3H),1.04(s,3H),0.89-0.85(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

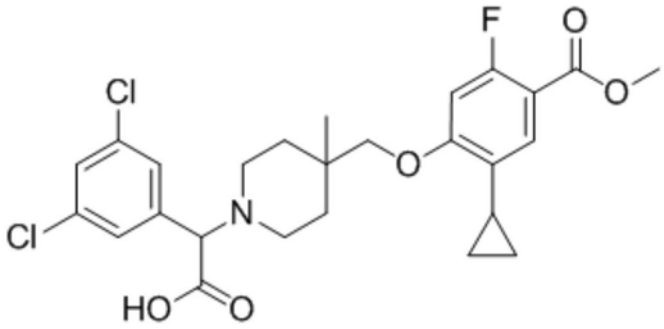
[1657] 实施例172

[1658] 

[1659] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1660] 

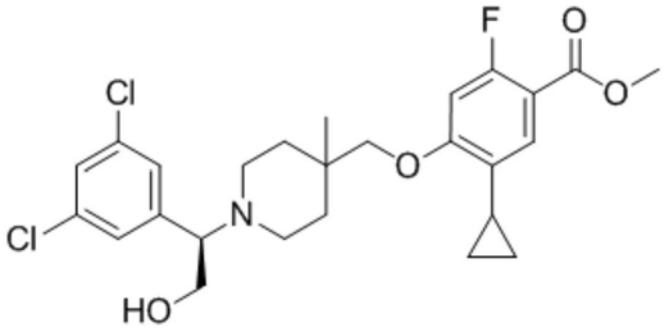
[1661] 步骤1

[1662] 

[1663] 2-(4-((2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸

[1664] 将5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(1.8g,5.6mmol)、3,5-二氯苯基硼酸(1.6g,8.4mmol)、2-氧代乙酸(638mg,8.4mmol)和1.8g的4A分子筛(30mL)于甲苯中的混合物在100℃下搅拌2小时。随后过滤混合物,用DCM(20mL)洗涤且浓缩。通过硅胶色谱(用100/1至10/1的DCM/MeOH洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的目标化合物(2.8g,96%)。LCMS(ESI)m/z:524.0[M+H]$^+$。

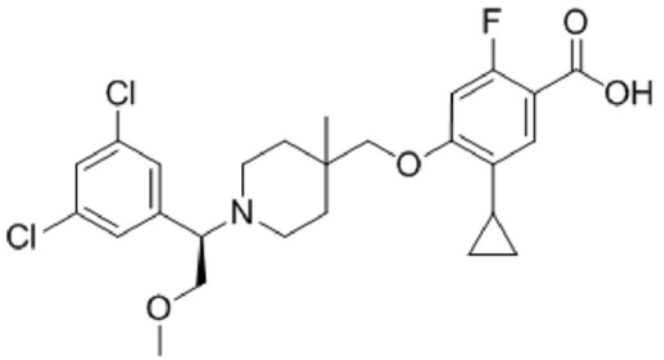
[1665] 步骤2

[1666] 

[1667] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1668] 将2-(4-((2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸(2.0g,3.8mmol)在硼烷-THF(20mL)中的混合物在室温下搅拌2小时,用MeOH(20mL)猝灭且浓缩。通过硅胶色谱(用300/1至100/1的DCM/MeOH洗脱)纯化残余物以产生呈油状物的外消旋体(2.8g,96%)。通过手性SFC自外消旋体分离对映异构体。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:正己烷,B:EtOH,A:B=85:15;流速:1mL/min;柱温:40℃;RT=6.83min)。LCMS(ESI)m/z:510.1[M+H]$^+$。

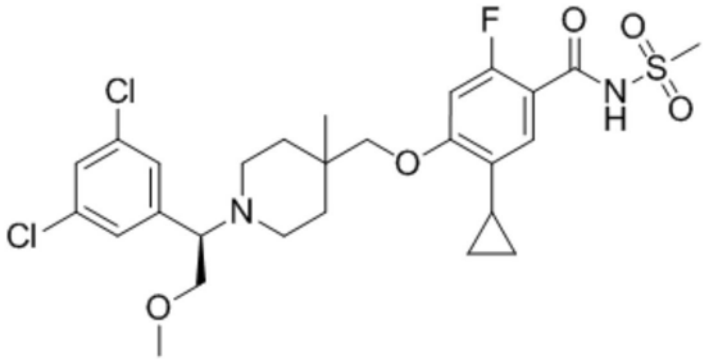
[1669] 步骤3

[1670] 

[1671] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1672] 在0℃下向(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(100mg,0.2mmol)在THF(5mL)中的溶液添加氢化钠(39mg,0.98mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,随后添加甲基碘(56mg,0.39mmol)。将混合物再搅拌16小时,用水猝灭(15mL),用HCl(1M)酸化至pH 2-3且用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层并经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂以产生黄色固体。LCMS(ESI)m/z:510.1[M+H]$^+$。

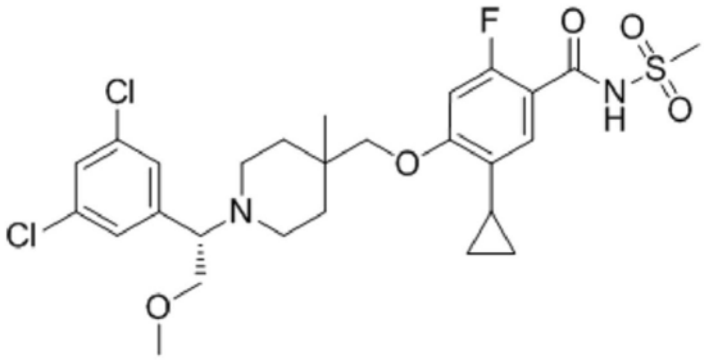
[1673] 步骤4

[1674] 

[1675] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1676] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40℃;RT=5.13min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.28min,m/z:587.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.69(brs,1H),7.50(s,1H),7.41(s,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=12.8Hz,1H),3.79-3.69(m,5H),3.23(s,3H),3.22(s,3H),2.67-2.66(m,1H),2.58-2.50(m,1H),2.50-2.35(m,2H),2.03-1.97(m,1H),1.68-1.62(m,2H),1.49-1.37(m,2H),1.01(s,3H),0.90-0.86(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

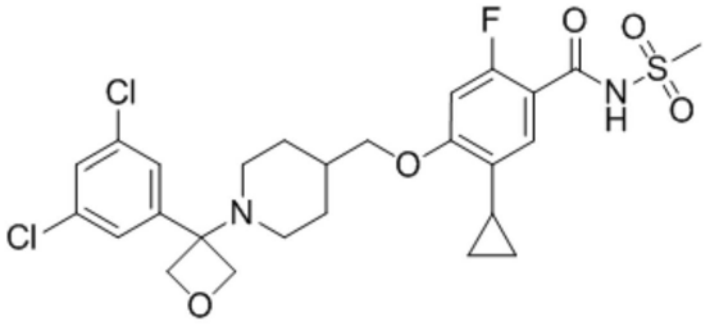
[1677] 实施例173

[1678] 

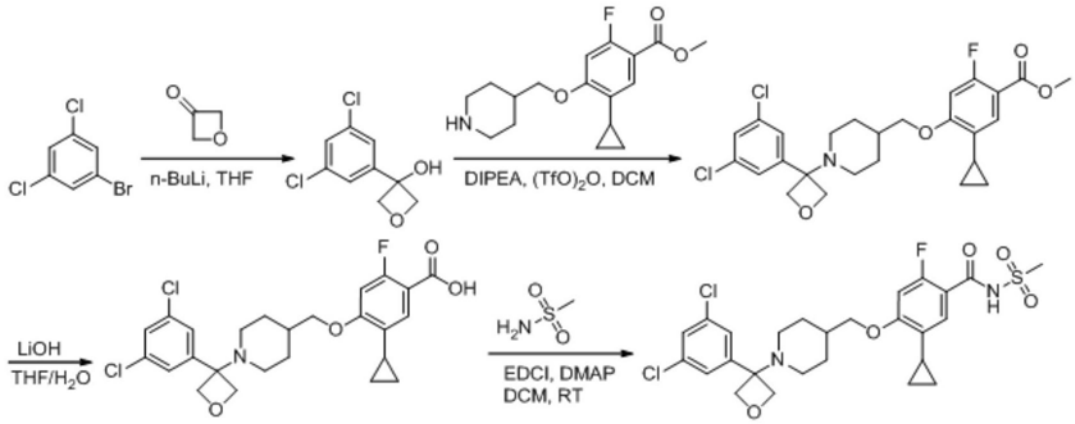
[1679] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1680] 如实施例172所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40.1℃;RT=4.52min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.28min,m/z:587.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.64(brs,1H),7.50(s,1H),7.41(s,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=12.8Hz,1H),3.78-3.66(m,5H),3.22(s,6H),2.67-2.66(m,1H),2.58-2.50(m,1H),2.45-2.33(m,2H),2.03-1.97(m,1H),1.68-1.62(m,2H),1.49-1.37(m,2H),1.01(s,3H),0.90-0.86(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

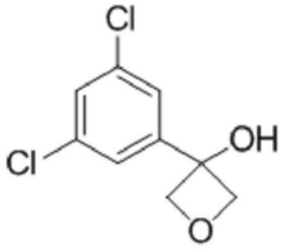
[1681] 实施例174

[1682] 

[1683] 5-环丙基-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1684] 

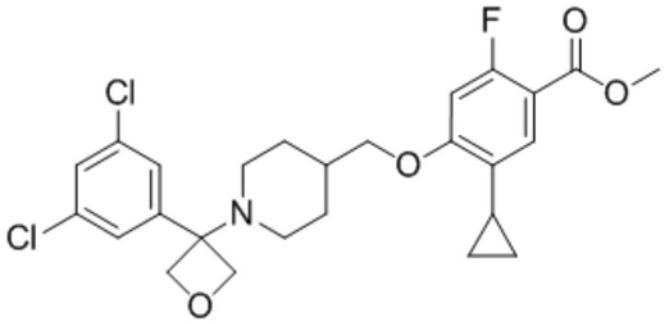
[1685] 步骤1

[1686] 

[1687] 3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-醇

[1688] 向1-溴-3,5-二氯苯(1.0g,4.5mmol)在无水THF(20mL)的溶液逐滴添加n-BuLi(2.2mL,5.4mmol)且将混合物在-78℃下搅拌30分钟。随后添加氧杂环丁烷-3-酮(386mg,5.4mmol)并使混合物升温至室温。随后将混合物用氯化铵水溶液(20mL)猝灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶色谱(用乙酸乙酯/石油醚=1/10洗脱)纯化残余物以产生呈油状物的目标化合物(0.7g,71%)。LCMS(ESI)m/z:217.1[M-H]⁻。

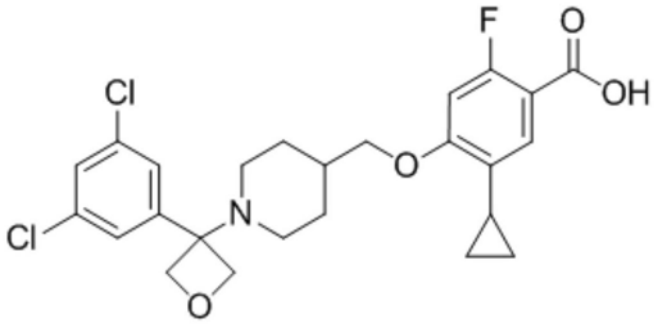
[1689] 步骤2

[1690] 

[1691] 5-环丙基-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2氟苯甲酸甲酯

[1692] 在-20℃下向3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-醇(400mg,1.8mmol)和DIPEA(1.4g,11mmol)在DCM(10mL)中的溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(0.9mL,5.5mmol)。随后将混合物在室温下搅拌3小时且添加于乙腈(10mL)中的5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯(280mg,0.92mmol)。随后将反应混合物在室温下再搅拌16小时。随后将混合物在真空中浓缩且通过硅胶色谱(用乙酸乙酯/石油醚＝1/3洗脱)纯化残余物以产生呈油状物的目标化合物(320mg,69%)。LCMS(ESI)m/z:508.1[M+H]$^+$。

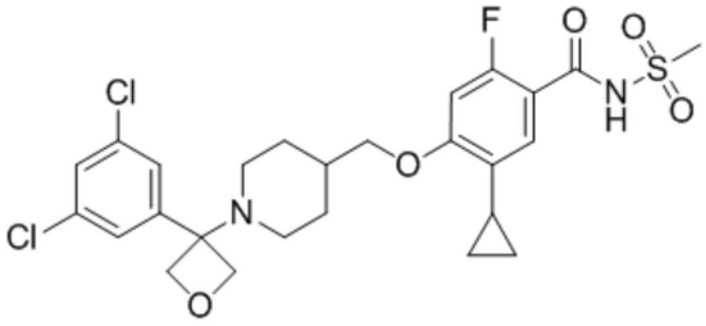
[1693] 步骤3

[1694] 

[1695] 5-环丙基-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1696] 如实施例88的步骤6所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:494.1[M+H]$^+$。

[1697] 步骤4

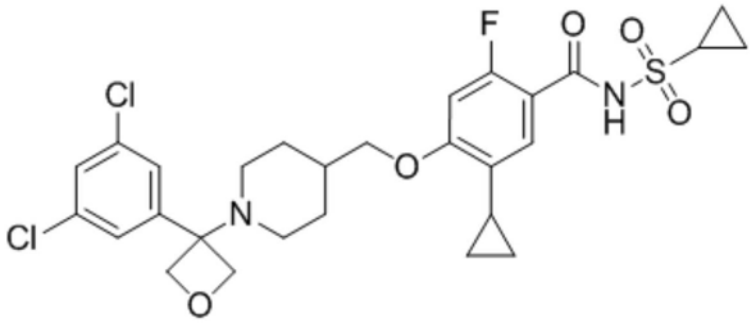
[1698] 

[1699] 5-环丙基-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1700] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.76min,m/z:571.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.82(brs,1H),7.47-7.44(m,2H),7.39-7.37(m,

1H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),6.88(d,J＝13.2Hz,1H),3.90(d,J＝6.0Hz,2H),3.24(m,1H),3.23(s,3H),3.02-2.94(m,2H),2.87-2.79(m,3H),2.15-2.08(m,2H),2.02-1.98(m,1H),1.75-1.69(m,3H),1.33-1.30(m,2H),0.90-0.85(m,2H),0.66-0.62(m,2H)。

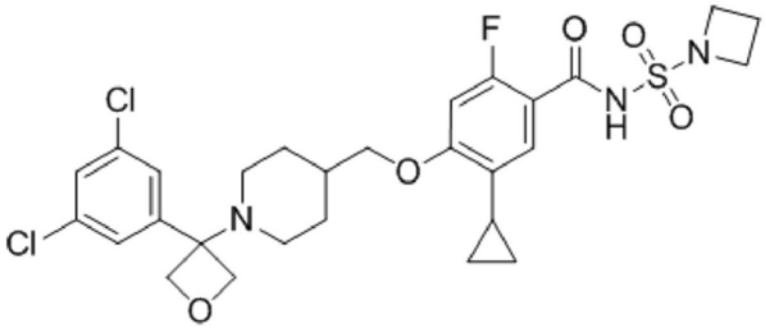
[1701] 实施例175

[1702] 

[1703] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1704] 如实施例174所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.91min,m/z:597.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.79(brs,1H),7.47-7.44(m,2H),7.39-7.35(m,1H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),6.85(d,J＝12.8Hz,1H),3.89(d,J＝5.6Hz,2H),3.23-3.22(m,1H),3.01-2.93(m,3H),2.87-2.79(m,3H),2.12-2.07(m,2H),2.01-1.97(m,1H),1.72-1.69(m,3H),1.33-1.30(m,2H),1.03-0.97(m,4H),0.90-0.85(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

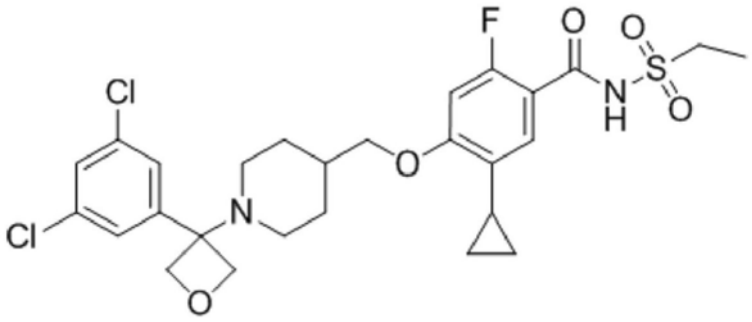
[1705] 实施例176

[1706] 

[1707] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[1708] 如实施例174所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.06min,m/z:612.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.41-7.38(m,2H),7.34-7.30(m,2H),6.75(d,J＝13.2Hz,1H),4.12-3.91(m,4H),3.91(d,J＝6.0Hz,2H),3.31(m,1H),3.16-3.07(m,2H),2.93-2.91(m,3H),2.28-2.20(m,4H),2.09-2.05(m,1H),1.86-1.80(m,3H),1.52-1.49(m,2H),0.95-0.90(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

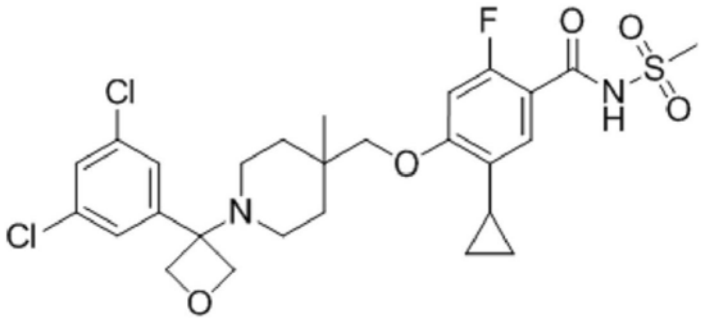
[1709] 实施例177

[1710] 

[1711] 5-环丙基-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1712] 如实施例174所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.86min,m/z:585.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.42-7.39(m,2H),7.34-7.28(m,2H),6.87(d,J=13.2Hz,1H),3.92(d,J=6.0Hz,2H),3.51-3.45(m,2H),3.35(s,1H),3.21-3.13(m,2H),2.98-2.92(m,3H),2.34-2.67(m,2H),2.09-2.05(m,1H),1.90-1.82(m,3H),1.57-1.51(m,2H),1.37(d,J=7.4Hz,3H),0.95-0.90(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

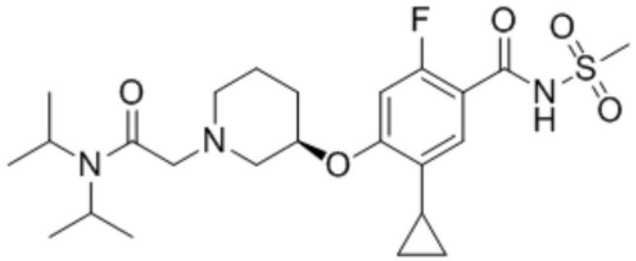
[1713] 实施例178

[1714] 

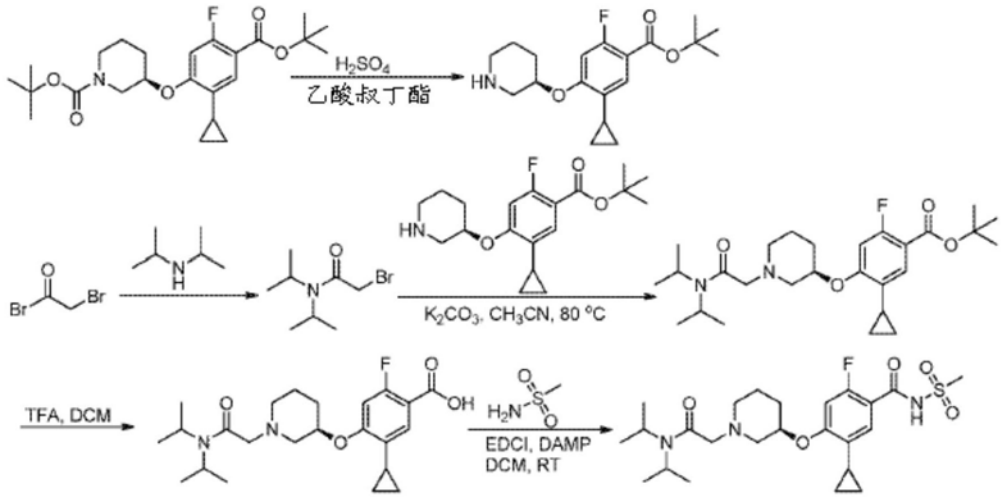
[1715] 5-环丙基-4-((1-(3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1716] 以与实施例174类似的方式,由5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯和3-(3,5-二氯苯基)氧杂环丁烷-3-醇来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.91min,m/z:585.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.47-7.44(m,2H),7.39-7.35(m,1H),7.23-7.19(m,1H),6.84(d,J=10.8Hz,1H),3.76(s,2H),3.23-3.22(m,1H),3.12(s,3H),2.87-2.76(m,3H),2.69-2.61(m,2H),2.45-2.39(m,2H),2.03-1.95(m,1H),1.66-1.61(m,2H),1.38-1.33(m,2H),1.03(s,3H),0.88-0.85(m,2H),0.61-0.60(m,2H)。

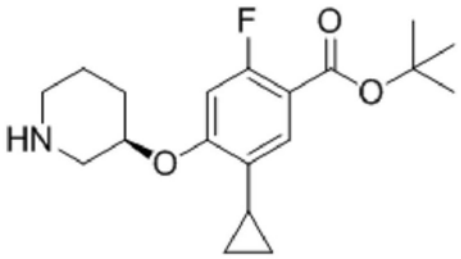
[1717] 实施例179

[1718] 

[1719] (R)-5-环丙基-4-(1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1720] 

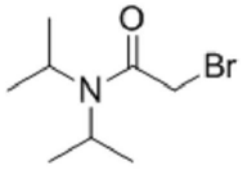
[1721] 步骤1

[1722] 

[1723] (R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸叔丁酯

[1724] 在室温下向(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.3mmol)在乙酸叔丁酯(4mL)中的溶液添加硫酸(0.6mL,11.5mmol)。将反应混合物搅拌2小时、用碳酸氢钠水溶液(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。在减压下蒸馏出合并的有机层以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(500mg,65%)。LCMS(ESI)m/z:336.0 $[M+H]^+$。

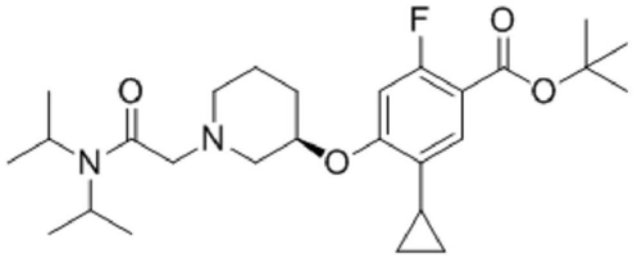
[1725] 步骤2

[1726] 

[1727] 2-溴-N,N-二异丙基乙酰胺

[1728] 在0℃下将二异丙基胺(1.0g,5.0mmol)添加至2-溴乙酰基溴(1.0g,10.0mmol)在DCM(30mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温且搅拌1小时、随后用饱和氯化铵猝灭、用DCM(20mL×3)萃取、用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯=10/1洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(810mg,81%)。LCMS(ESI)m/z:222.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$-d)δ3.98-3.95(m,1H),3.81(s,2H),3.45-3.42(m,1H),1.40-1.38(m,6H),1.28-1.25(m,6H)。

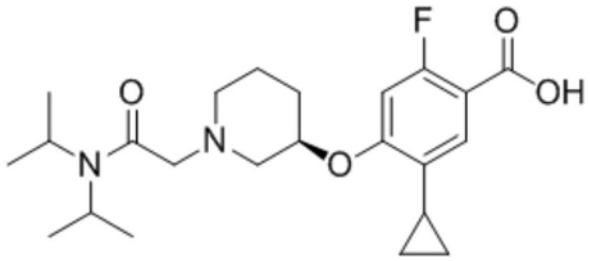
[1729] 步骤3

[1730] 

[1731] (R)-5-环丙基-4-(1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1732] 将(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸叔丁酯(56mg,0.17mmol)、2-溴-N,N-二异丙基乙酰胺(44mg,0.20mmol)和碳酸钾(69mg,0.50mmol)在乙腈(2mL)中的混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物过滤、用乙酸乙酯(10mL)洗涤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯＝5/1洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(61mg,75%)。LCMS(ESI)m/z:477.0[M+H]$^+$。

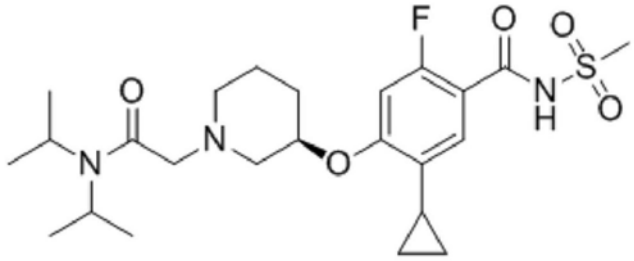
[1733] 步骤4

[1734] 

[1735] (R)-5-环丙基-4-(1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基氧基)-2-氟苯甲酸

[1736] 如实施例80步骤4所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:421.1[M+H]$^+$。

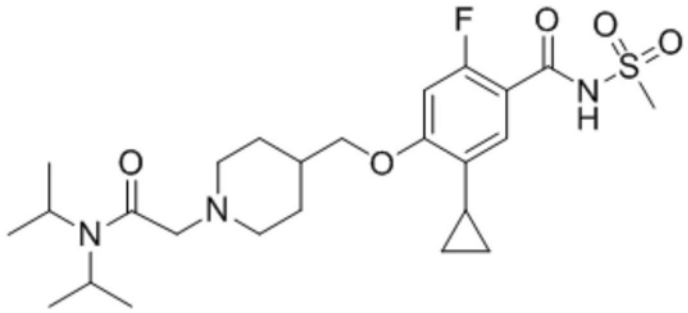
[1737] 步骤5

[1738] 

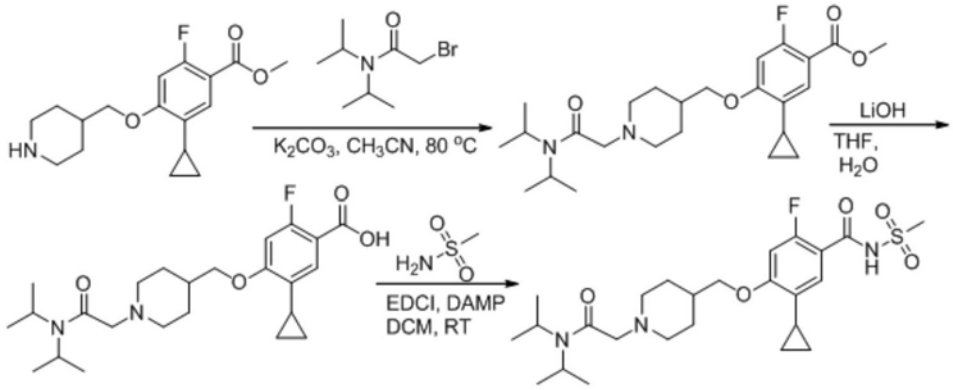
[1739] (R)-5-环丙基-4-(1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-3-基氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1740] 如实施例80步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.61min,m/z:498.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.14(d,J＝8.5Hz,1H),6.92(d,J＝13.0Hz,1H),4.58(m,1H),4.09(m,1H),3.41-3.38(m,3H),3.15(s,3H),2.97(m,1H),2.70-2.63(m,2H),2.49-2.46(m,1H),2.07(m,1H),1.95(m,1H),1.83(m,1H),1.64-1.57(m,2H),1.28-1.24(m,6H),1.14-1.10(m,6H),0.89-0.85(m,2H),0.68-0.61(m,2H)。

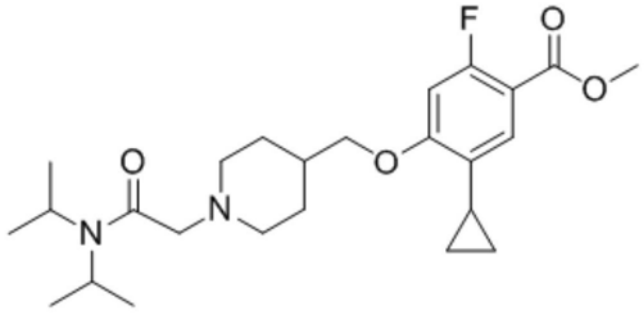
[1741] 实施例180

[1742] 

[1743] 5-环丙基-4-((1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1744] 

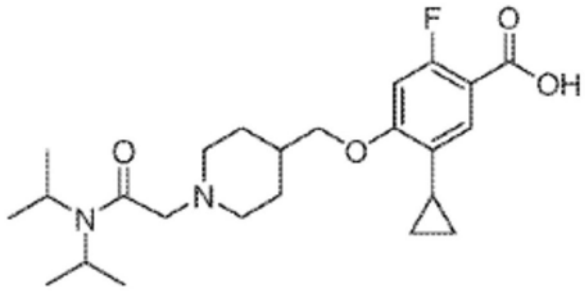
[1745] 步骤1

[1746] 

[1747] 5-环丙基-4-((1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1748] 如实施例179的步骤3所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:449.1[M+H]$^+$。

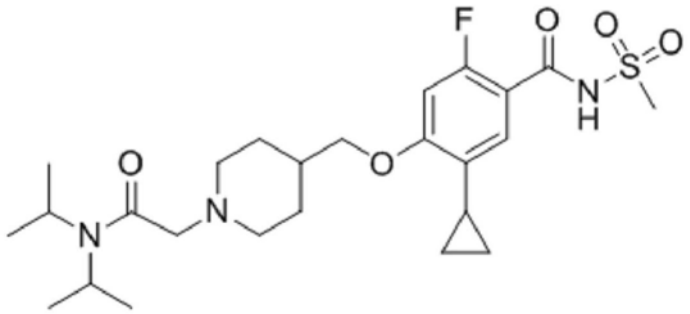
[1749] 步骤2

[1750] 

[1751] 5-环丙基-4-((1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1752] 如实施例88的步骤6所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:435.1[M+H]$^+$。

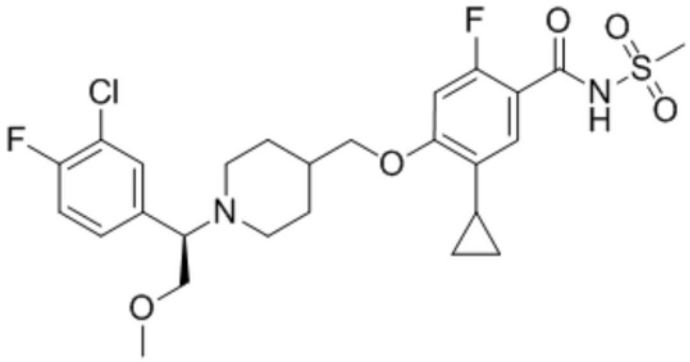
[1753] 步骤3

[1754] 

[1755] 5-环丙基-4-((1-(2-(二异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1756] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.52min,m/z:512.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.21(d,J＝8.5Hz,1H),6.77(d,J＝12.0Hz,1H),3.93-3.77(m,5H),3.51-3.49(m,1H),3.23(m,2H),2.96(s,3H),2.75-2.57(m,2H),2.04-1.88(m,4H),1.69-1.56(m,2H),1.33-1.32(m,6H),1.16-1.15(m,6H),0.89-0.85(m,2H),0.60-0.57(m,2H)。

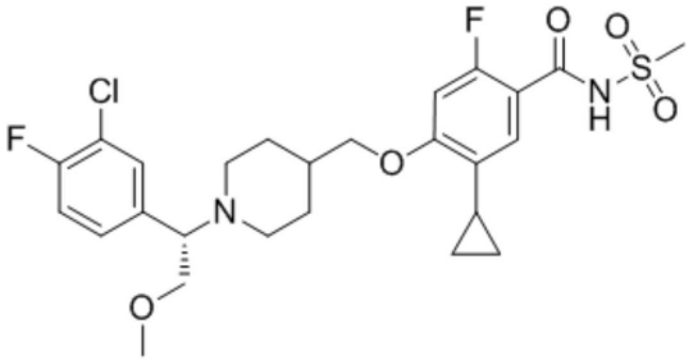
[1757] 实施例181

[1758] 

[1759] (R)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1760] 如实施例172所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝75:25;流速:2.25mL/min;柱温:41.7℃;RT＝2.97min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.51min,m/z:557.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(brs,1H),7.55(d,J＝6.0Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),6.85(d,J＝12.8Hz,1H),3.89(d,J＝6.0Hz,2H),3.78-3.70(m,3H),3.23(s,3H),3.17(s,3H),3.05-3.03(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.15-2.12(m,1H),2.03-1.97(m,2H),1.80-1.72(m,3H),1.41-1.31(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.64-0.60(m,2H)。

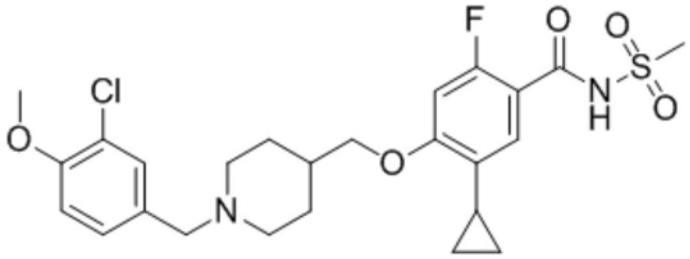
[1761] 实施例182

[1762] 

[1763] (S)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1764] 如实施例172所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:39.5℃;RT=3.58min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.50min,m/z:557.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(brs,1H),7.55(d,J=6.8Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=12.8Hz,1H),3.89(d,J=5.6Hz,2H),3.78-3.70(m,3H),3.23(s,3H),3.17(s,3H),3.05-3.03(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.20-2.12(m,1H),2.03-1.97(m,2H),1.80-1.72(m,3H),1.41-1.31(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.64-0.60(m,2H)。

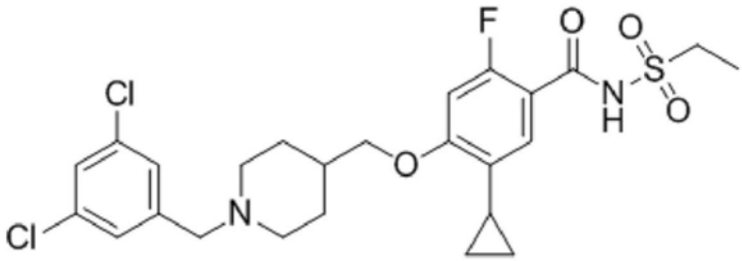
[1765] 实施例183

[1766] 

[1767] 4-((1-(3-氯-4-甲氧基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1768] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.08min,m/z:525.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ10.51(brs,1H),7.48(s,1H),7.35-7.33(m,1H),7.20-7.16(m,2H),6.89(d,J=12.8Hz,1H),3.92(d,J=5.6Hz,2H),3.86(s,3H),3.82(s,2H),3.11-3.08(m,2H),3.01(s,3H),2.50-2.39(m,2H),2.03-1.97(m,1H),1.91-1.85(m,3H),1.48-1.45(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.61-0.57(m,2H)。

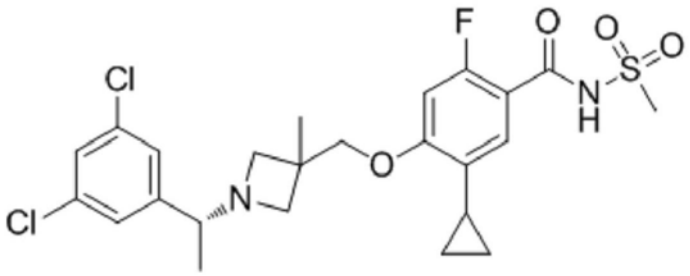
[1769] 实施例184

[1770] 

[1771] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1772] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.34min,m/z:543.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ11.47(brs,1H),7.54-7.52(m,1H),7.40-7.39(m,2H),7.15-7.13(m,1H),6.90-6.87(m,1H),3.93(d,J=6.0Hz,2H),3.62(m,2H),3.35-3.32(m,2H),2.93-2.90(m,2H),2.19-1.99(m,3H),1.82-1.79(m,3H),1.44-1.38(m,2H),1.22-1.18(m,3H),0.90-0.85(m,2H),0.61-0.57(m,2H)。

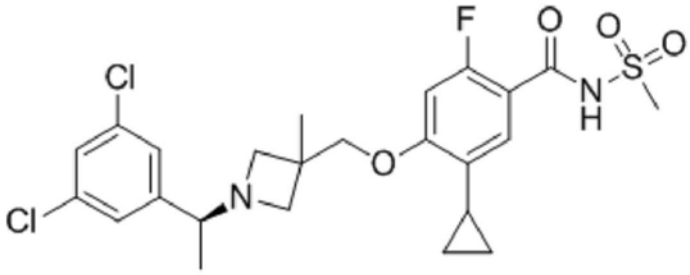
[1773] 实施例185

[1774] 

[1775] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1776] 如实施例81所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.5%DEA),A:B=70:30;流速:3mL/min;柱温:38.5℃;RT=5.7min)。LCMS(ESI)方法C:RT=5.48min,m/z:528.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ7.44(s,1H),7.39-7.35(m,3H),6.81(d,J=12.4Hz,1H),4.10-4.04(m,2H),3.83-3.81(m,1H),3.65-3.59(m,2H),3.40-3.38(m,1H),3.27-3.25(m,4H),2.10-2.07(m,1H),1.48(s,3H),1.37-1.35(m,3H),0.95-0.93(m,2H),0.69-0.68(m,2H)。

[1777] 实施例186

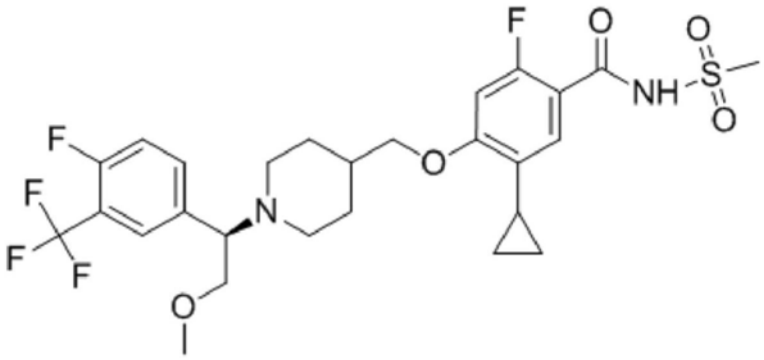
[1778] 

[1779] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1780] 如实施例81所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.5%DEA),A:B=70:30;流速:3mL/min;柱温:38.5℃;RT=8.13min)。LCMS(ESI)方法C:RT=5.42min,m/z:528.7[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ7.42(s,1H),7.38-7.36(m,3H),6.81(d,J=12.8Hz,1H),4.10-4.03(m,2H),3.79-3.77(m,

1H),3.60-3.50(m,2H),3.34-3.32(m,1H),3.25-3.23(m,4H),2.09-2.05(m,1H),1.47(s,3H),1.35-1.30(m,3H),0.97-0.91(m,2H),0.68-0.66(m,2H)。

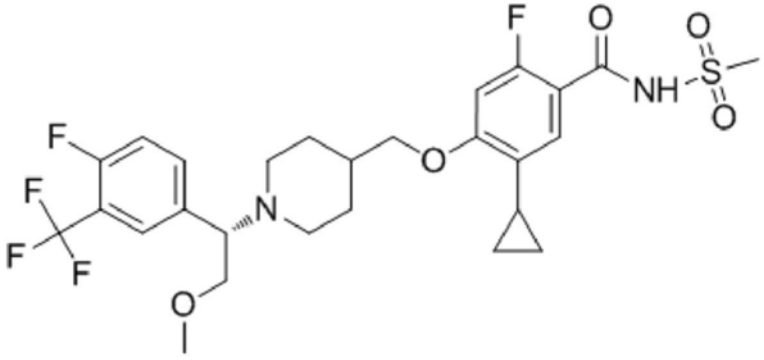
[1781] 实施例187

[1782] 

[1783] (R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1784] 如实施例172所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:3mL/min;柱温:39.5℃;RT=3.55min)。LCMS(ESI)方法C:RT=4.82min,m/z 591.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.72-7.70(m,2H),7.51-7.46(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.87(d,J=12.8Hz,1H),3.91-3.84(m,5H),3.28-3.27(m,1H),3.22-3.21(m,5H),3.06-3.03(m,1H),2.83-2.81(m,1H),2.16-1.96(m,3H),1.77-1.72(m,3H),1.40-1.30(m,2H),0.89-0.84(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

[1785] 实施例188

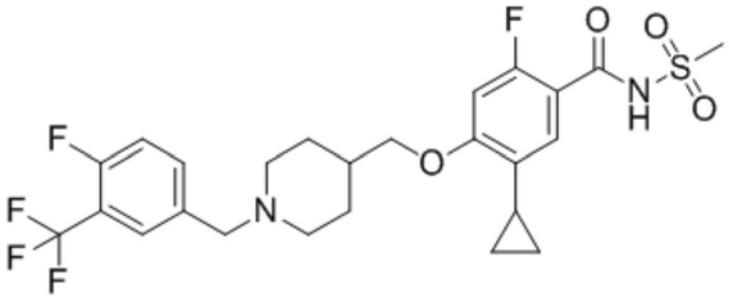
[1786] 

[1787] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1788] 如实施例172所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:3mL/min;柱温:39.5℃;RT=6.51min)。LCMS(ESI)方法C:RT=4.83min,m/z 591.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.72-7.70(m,2H),7.51-7.46(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.87(d,J=13.2Hz,1H),

3.91-3.72(m,4H),3.29-3.28(m,1H),3.23-3.21(m,5H),3.05-3.02(m,1H),2.83-2.81(m,2H),2.02-1.96(m,3H),1.81-1.72(m,3H),1.40-1.30(m,2H),0.89-0.84(m,2H),0.66-0.62(m,2H)。

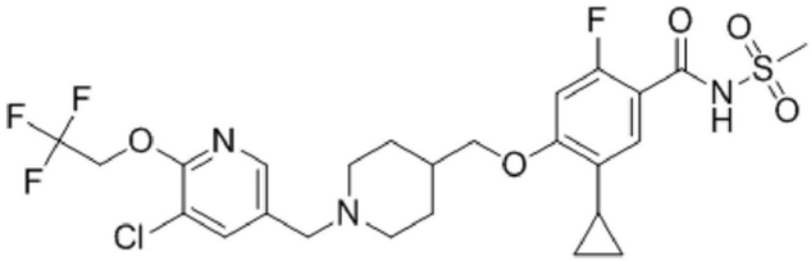
[1789] 实施例189

[1790] 

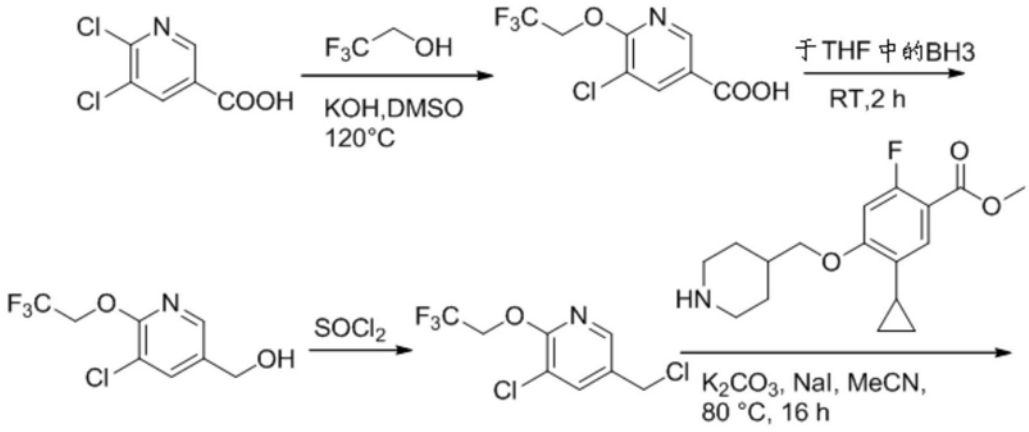
[1791] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

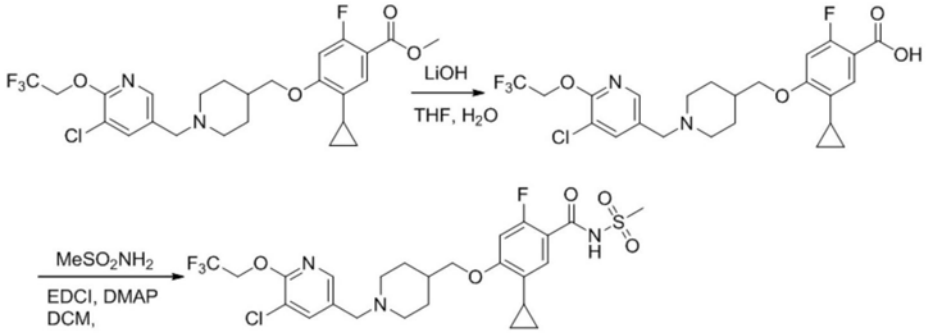
[1792] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法C:RT＝3.95min,m/z:547.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.73-7.72(m,2H),7.52-7.47(m,1H),7.18(d,J＝8.8Hz,1H),6.80(d,J＝12.8Hz,1H),3.92(d,J＝5.6Hz,2H),3.68(s,2H),3.04(s,3H),2.94-2.91(m,2H),2.03-1.99(m,3H),1.83-1.80(m,3H),1.44-1.38(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.60-0.59(m,2H)。

[1793] 实施例190

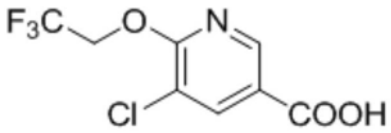
[1794] 

[1795] 4-((1-((5-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1796] 



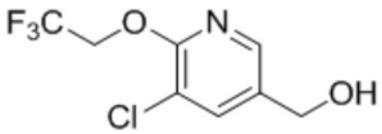
[1797] 步骤1

[1798] 

[1799] 5-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟碱酸

[1800] 将2,2,2-三氟乙醇(1.0g,5.2mmol)和氢氧化钾(874mg,15.6mmol)在DMSO(15mL)中的混合物在120℃下搅拌24小时。将反应混合物用HCl(1M)酸化、用DCM(30mL×3)萃取、经无水硫酸钠干燥且浓缩。粗化合物(960mg)不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:255.8[M+H]$^+$。

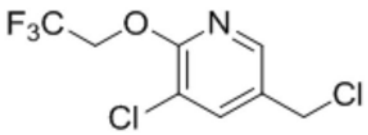
[1801] 步骤2

[1802] 

[1803] (5-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲醇

[1804] 如实施例172的步骤2所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:241.9[M+H]$^+$。

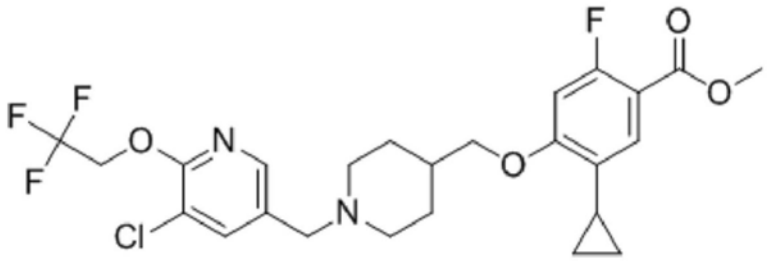
[1805] 步骤3

[1806] 

[1807] 3-氯-5-(氯甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶

[1808] 如实施例80的步骤2所述来合成化合物。

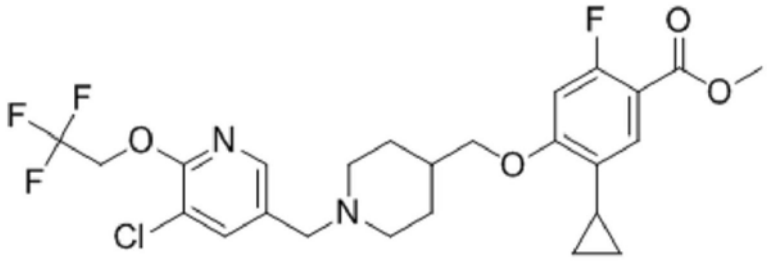
[1809] 步骤4

[1810] 

[1811] 4-((1-((5-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[1812] 如实施例80的步骤3所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:531.0[M+H]$^+$。

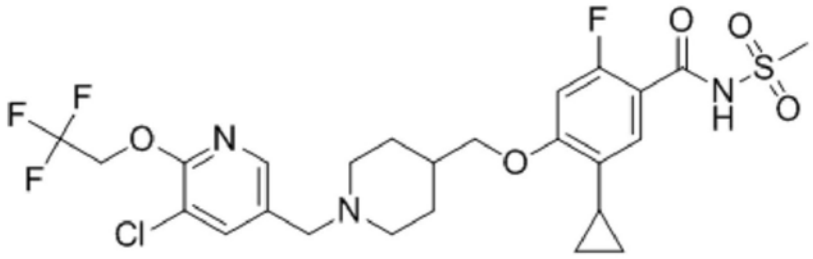
[1813] 步骤5

[1814] 

[1815] 4-((1-((5-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[1816] 如实施例88的步骤6所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:517.0[M+H]$^+$。

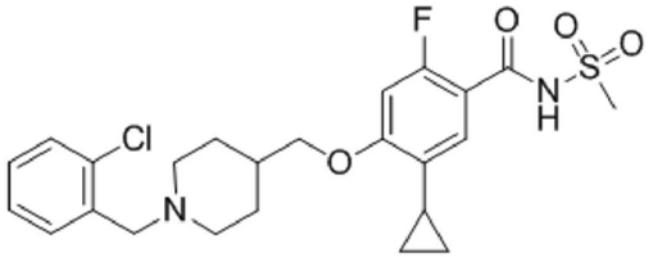
[1817] 步骤6

[1818] 

[1819] 4-((1-((5-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1820] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.70min,m/z 594.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.14-8.11(m,1H),7.97-7.94(m,1H),7.35-7.34(m,1H),6.70-6.66(m,1H),5.0-4.94(m,2H),3.90-3.71(m,4H),3.30-3.15(m,5H),2.50-2.49(m,2H),2.07-1.93(m,4H),1.61-1.55(m,2H),0.90-0.89(m,2H),0.65-0.63(m,2H)。

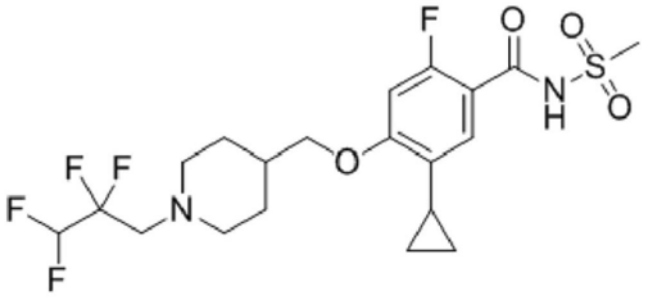
[1821] 实施例191

[1822] 

[1823] 4-((1-(2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1824] 如实施例88所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.67min,m/z:495.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4):δ7.58-7.57(m,1H),7.47-7.46(m,1H),7.36-7.33(m,3H),6.68(d,J＝12.0Hz,1H),3.94-3.90(m,4H),3.27-3.12(m,5H),2.54-2.47(m,1H),2.08-1.95(m,4H),1.63-1.60(m,2H),1.28-1.25(m,1H),0.91-0.87(m,2H),0.67-0.64(m,2H)。

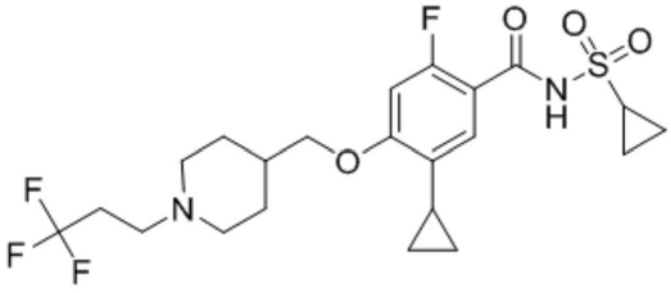
[1825] 实施例192

[1826] 

[1827] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(2,2,3,3-四氟丙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1828] 如实施例116所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.34min,m/z:485.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.87(s,1H),7.15(d,J＝9.0Hz,1H),6.90(d,J＝13.0Hz,1H),6.58-6.37(m,1H),3.92(d,J＝6.0Hz,2H),3.23(s,3H),3.0-2.89(m,4H),2.32-2.27(m,2H),2.03-2.0(m,1H),1.78-1.74(m,3H),1.40-1.32(m,2H),0.91-0.87(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

[1829] 实施例193

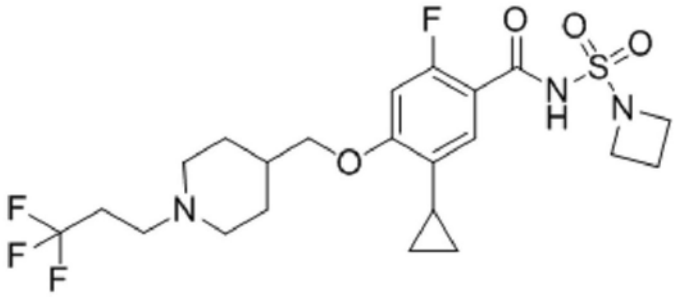
[1830] 

[1831] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1832] 如实施例116所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.98min,m/z:493.0[M+H]+。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.15(d,J＝8.0Hz,1H),6.88(d,J＝12.5Hz,1H),3.94(d,J＝5.5Hz,2H),3.04-3.00(m,3H),2.65-2.63(m,2H),2.56-2.50(m,2H),2.17-2.12(m,2H),

2.04-1.99(m,1H),1.82-1.79(m,3H),1.42-1.35(m,2H),1.06-0.97(m,4H),0.90-0.87(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

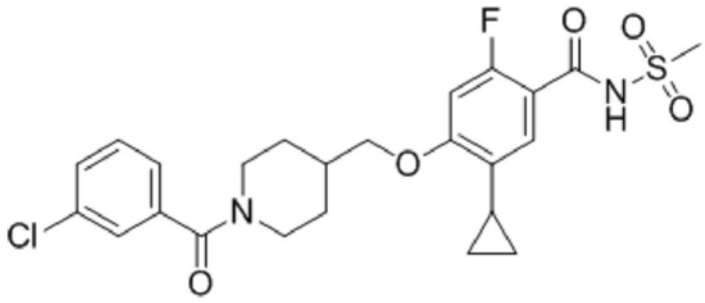
[1833] 实施例194

[1834] 

[1835] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[1836] 如实施例116所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.13min,m/z:508.0[M+H]+。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.17(d,J＝8.5Hz,1H),6.87(d,J＝13.0Hz,1H),3.94-3.93(m,6H),2.98-2.96(m,2H),2.61-2.58(m,2H),2.52-2.50(m,1H),2.49-2.48(m,1H),2.12-2.01(m,5H),1.38-1.35(m,3H),0.90-0.87(m,2H),0.90-0.87(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

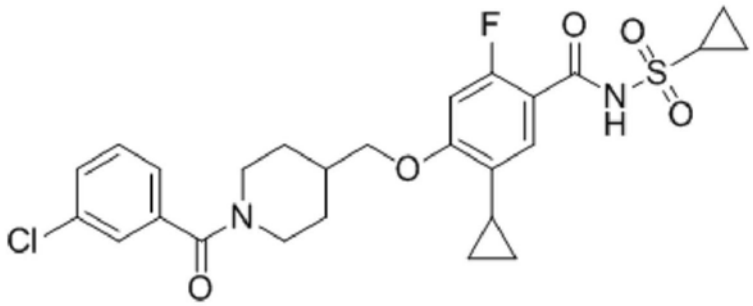
[1837] 实施例195

[1838] 

[1839] 4-((1-(3-氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1840] 如实施例134的步骤所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.61min,m/z:509.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.87(s,1H),7.53-7.43(m,3H),7.34(d,J＝8.0Hz,1H),7.15(d,J＝8.5Hz,1H),6.96(d,J＝10.4Hz,1H),4.51-4.49(m,1H),3.99(d,J＝4.4Hz,2H),3.57-3.51(m,1H),3.28(s,3H),3.12-3.04(m,1H),2.89-2.81(m,1H),2.13-1.72(m,4H),1.32-1.23(m,2H),0.91-0.84(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[1841] 实施例196

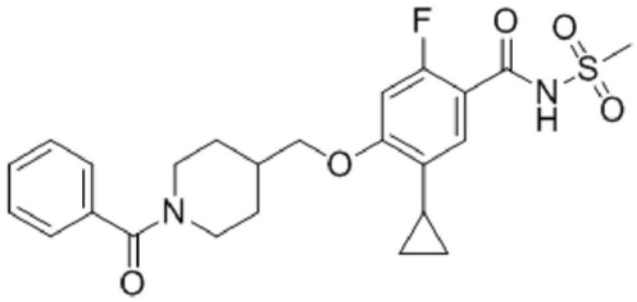
[1842] 

[1843] 4-((1-(3-氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟

苯甲酰胺

[1844] 如实施例134的步骤所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.74min,m/z:535.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.87(s,1H),7.53-7.43(m,3H),7.34(d,J＝8.0Hz,1H),7.15(d,J＝8.5Hz,1H),6.96(d,J＝12.5Hz,1H),4.52-4.50(m,1H),4.00(d,J＝5.0Hz,2H),3.58-3.32(m,1H),3.13-3.00(m,2H),2.85-2.83(m,1H),2.14-1.90(m,4H),1.34-1.33(m,2H),1.24-1.22(m,4H),0.91-0.87(m,2H),0.69-0.66(m,2H)。

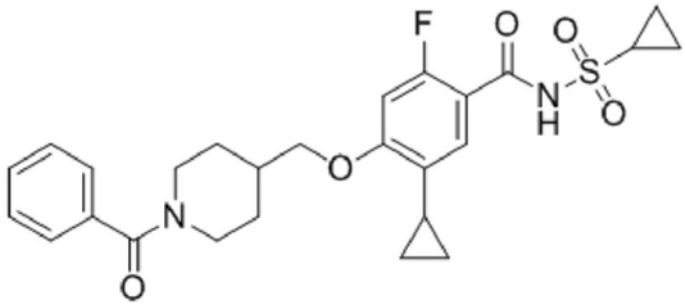
[1845] 实施例197

[1846] 

[1847] 4-((1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1848] 如实施例134的步骤所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.17min,m/z:475.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.87(s,1H),7.45-7.44(m,3H),7.38-7.36(m,2H),7.15(d,J＝8.5Hz,1H),6.96(d,J＝13.0Hz,1H),4.0-3.99(m,1H),3.99(d,J＝4.4Hz,2H),3.62-3.60(m,1H),3.32(s,3H),3.17-3.09(m,1H),3.02-3.01(m,1H),2.13-1.76(m,4H),1.32-1.24(m,2H),0.91-0.84(m,2H),0.69-0.63(m,2H)。

[1849] 实施例198

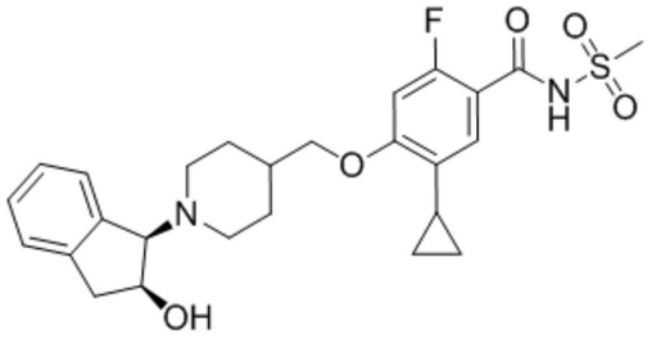
[1850] 

[1851] 4-((1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1852] 如实施例134的步骤所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.38min,m/z:501.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.81(s,1H),7.45-7.44(m,3H),7.38-7.36(m,2H),7.15(d,J＝8.0Hz,1H),6.93(d,J＝13.0Hz,1H),4.52-4.51(m,1H),3.98(d,J＝4.8Hz,2H),3.62-3.60(m,1H),3.09-3.01(m,2H),2.83-2.81(m,1H),2.14-1.71(m,4H),1.32-1.31(m,2H),1.07-1.03(m,4H),0.90-0.84(m,2H),0.66-0.61(m,2H)。

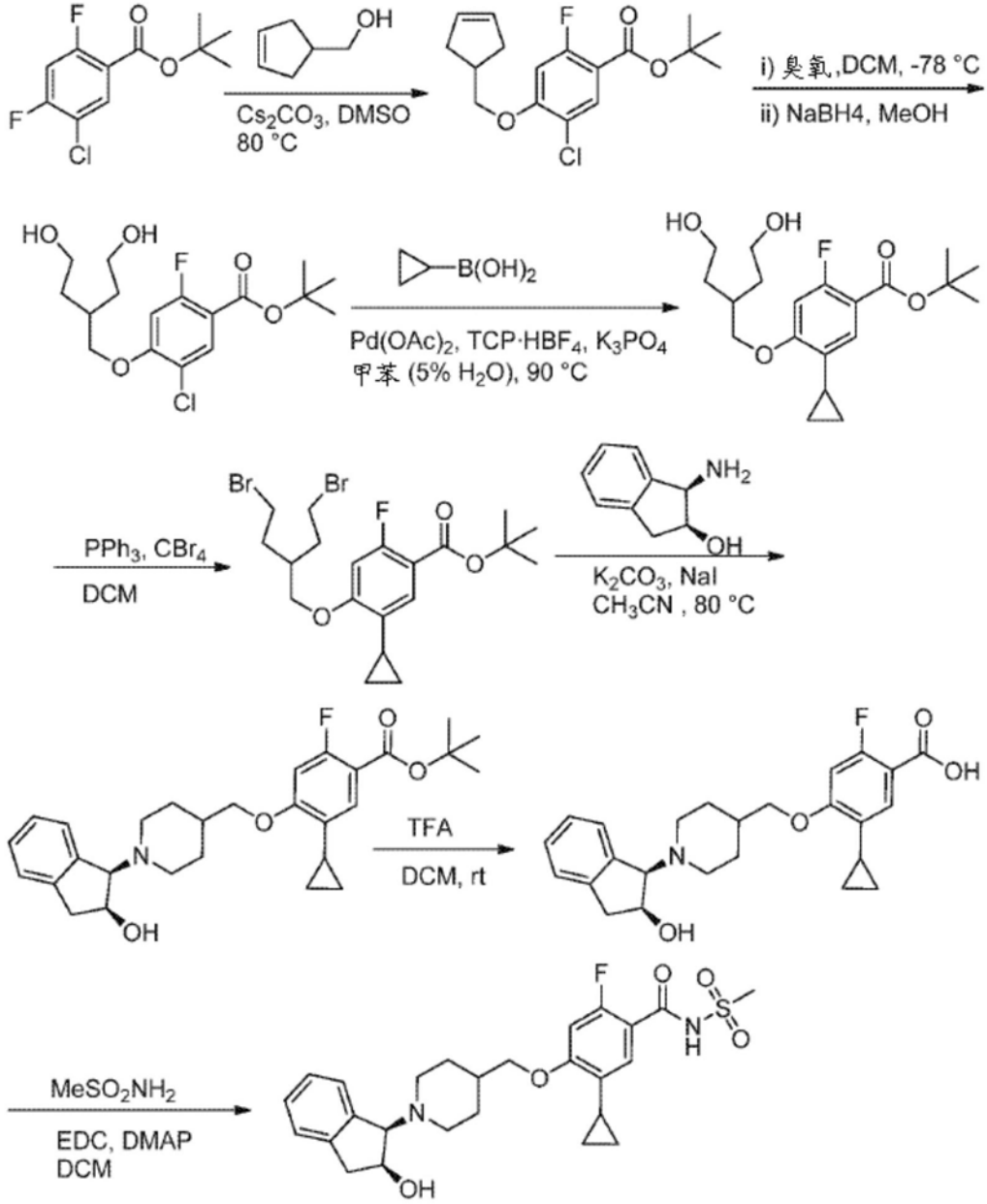
[1853] 实施例199

[1854]

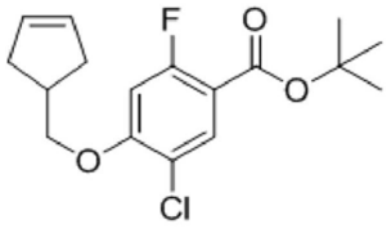


[1855] 5-环丙基-2-氟-4-((1-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1856]



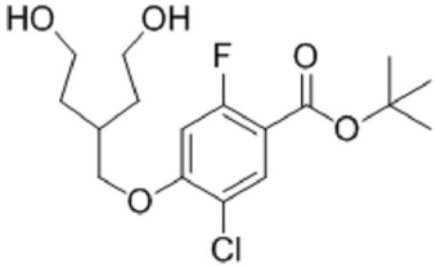
[1857] 步骤1

[1858] 

[1859] 5-氯-4-(环戊-3-烯-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1860] 将环戊-3-烯基甲醇(0.9g,9.2mmol)、5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(2.3g,9.3mmol)和碳酸铯(6.0g,18.4mmol)在DMSO(20mL)中的混合物在80℃下搅拌10小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)和盐水(100mL)稀释。将有机层用盐水(30mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过快速柱(石油醚)纯化残余物以产生呈白色固体的标题化合物(2.1g,70%)。

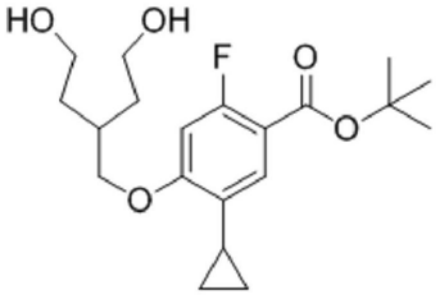
[1861] 步骤2

[1862] 

[1863] 5-氯-2-氟-4-(4-羟基-2-(2-羟乙基)丁氧基)苯甲酸叔丁酯

[1864] 在-78℃下使臭氧鼓泡进入5-氯-4-(环戊-3-烯基甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.63g,5mmol)在无水DCM(50mL)中的溶液直到溶液变成蓝色。随后用氮气吹扫反应物直到反应混合物变成无色。随后添加硼氢化钠(0.76g,20mmol)和甲醇(50mL)且使得到的混合物升温至室温并搅拌5小时。随后将混合物在真空中浓缩且通过硅胶色谱(用于石油醚中50%的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(1.63g,90%)。

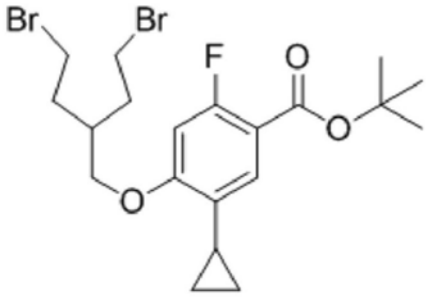
[1865] 步骤3

[1866] 

[1867] 5-环丙基-2-氟-4-(4-羟基-2-(2-羟乙基)丁氧基)苯甲酸叔丁酯

[1868] 将5-氯-2-氟-4-(4-羟基-2-(2-羟乙基)丁氧基)苯甲酸叔丁酯(1.09g,3mmol)、环丙基硼酸(0.515g,6mmol)、二乙酰氧基钯(0.067g,0.3mmol)和磷酸钾(1.3g,6mmol)在甲苯(30mL)和H_2O(1.5mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤、在真空中浓缩且通过硅胶色谱(用于石油醚中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈无色油状物的目标化合物(0.77g,70%)。

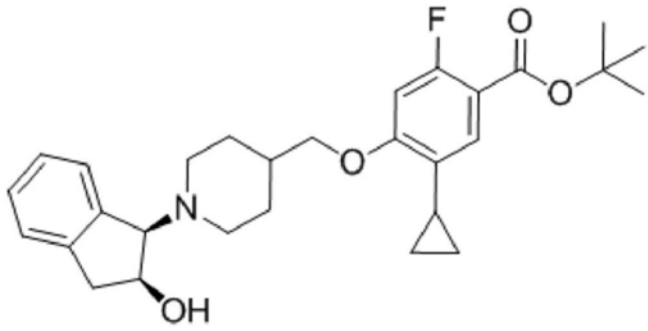
[1869] 步骤4

[1870] 

[1871] 4-(4-溴-2-(2-溴乙基)丁氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[1872] 将5-环丙基-2-氟-4-(4-羟基-2-(2-羟乙基)丁氧基)苯甲酸叔丁酯(0.73g,2mmol)、三苯基膦(2.1g,8mmol)、四溴化碳(2.65g,8mmol)在DCM(30mL)中的混合物在室温下搅拌20小时。在真空中浓缩混合物且通过硅胶色谱(用于石油醚中的10%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(0.84g,85%)。

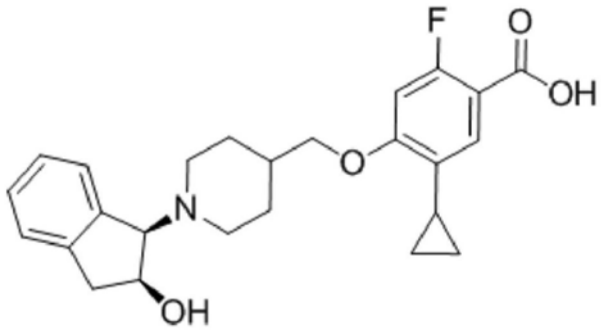
[1873] 步骤5

[1874] 

[1875] 5-环丙基-2-氟-4-((1-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[1876] 将4-(4-溴-2-(2-溴乙基)丁氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.84g,1.7mmol)、(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(0.253g,1.7mmol)、碳酸钾(0.47g,3.4mmol)和碘化钠(0.026g,0.17mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在80℃下搅拌8小时。将反应混合物用盐水(40mL)猝灭、用乙酸乙酯(10mL×3)萃取、经无水硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶色谱(用于石油醚中的15%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的目标化合物(0.712g,87%)。MS(ESI):m/z:482.3[M+1]$^+$。

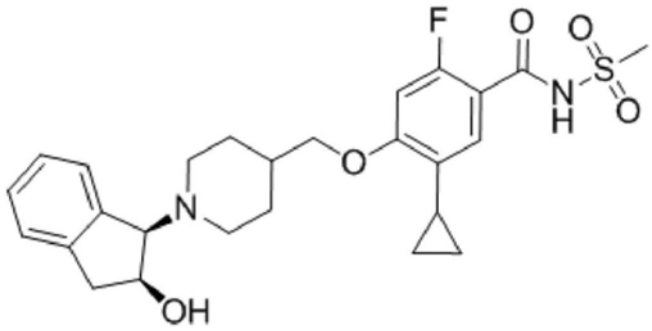
[1877] 步骤6

[1878] 

[1879] 5-环丙基-2-氟-4-((1-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[1880] 如实施例88的步骤3所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:426.2[M+H]$^+$。

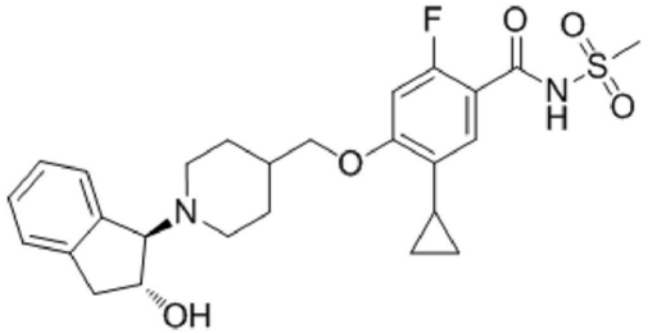
[1881] 步骤7

[1882] 

[1883] 5-环丙基-2-氟-4-((1-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1884] 如实施例80的步骤5所述来合成化合物。LCMS(ESI):方法A:RT=4.71min,m/z:503.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.43(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.21(m,3H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),6.72(d,J=2.8Hz,1H),4.65-4.60(m,1H),4.32(s,1H),3.88(d,J=5.6Hz,2H),3.27-3.25(m,2H),3.13-3.04(m,3H),2.91-2.83(m,4H),2.03-1.96(m,1H),1.88-1.80(m,3H),1.57-1.48(m,2H),0.88-0.83(m,2H),0.58-0.54(m,2H)。

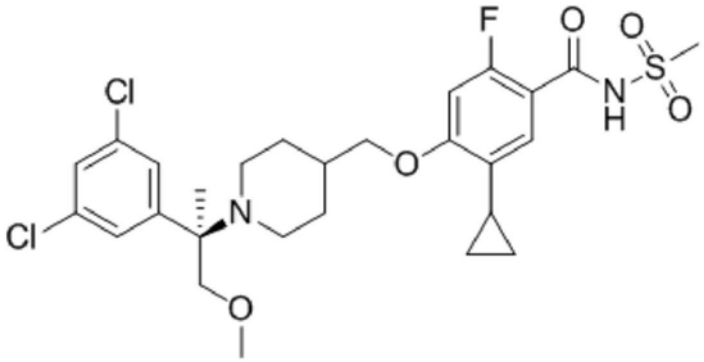
[1885] 实施例200

[1886] 

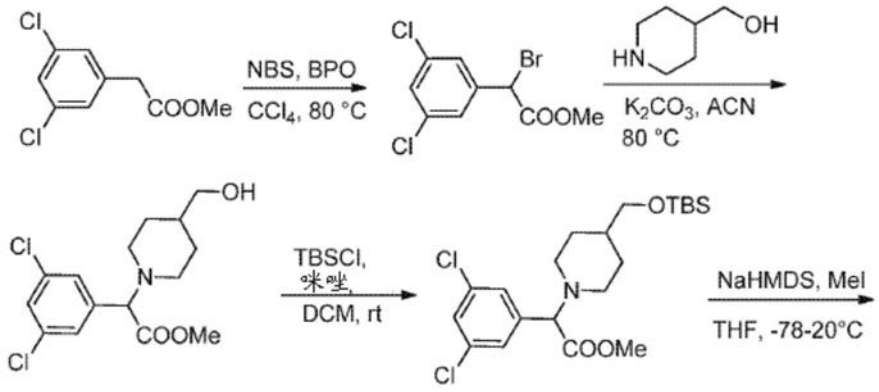
[1887] 5-环丙基-2-氟-4-((1-((1R,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1888] 如实施例199所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.30min,m/z:503.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.35-7.33(m,1H),7.25-7.24(m,3H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=12.8Hz,1H),5.18-5.16(m,1H),4.60-4.58(m,1H),4.19-4.17(m,1H),3.93(d,J=6.0Hz,1H),3.31-3.29(m,1H),3.26-3.12(m,5H),2.77-2.66(m,3H),2.05-2.00(m,1H),1.89-1.79(m,3H),1.48-1.36(m,2H),0.90-0.82(m,2H),0.64-0.60(m,2H)。

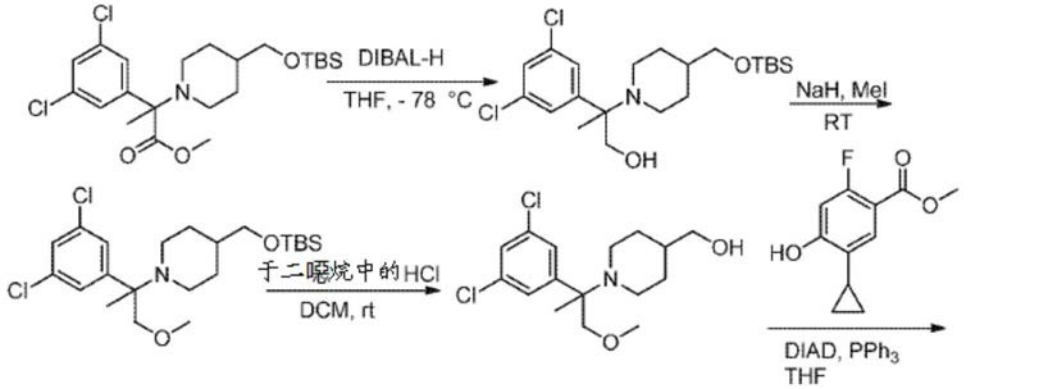
[1889] 实施例201

[1890] 

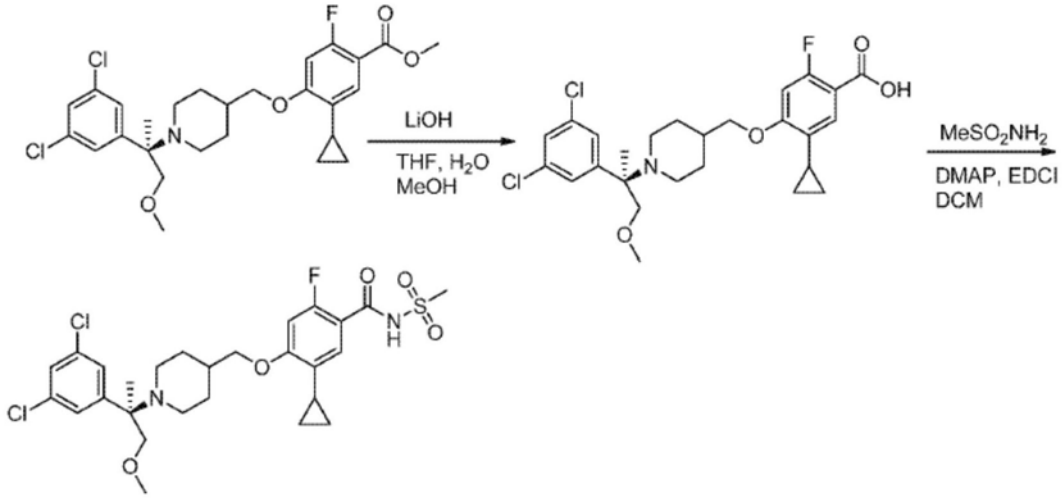
[1891] (R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺



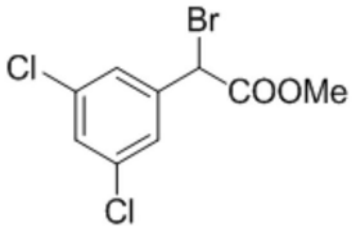
[1892]



[1893]



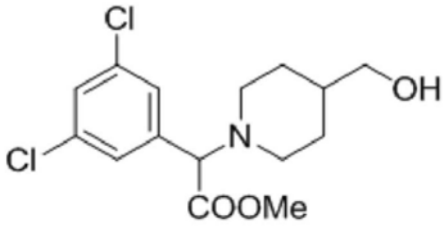
[1894] 步骤1

[1895] 

[1896] 2-溴-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯

[1897] 向2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯(0.43g,1.96mmol)和N-溴-琥珀酰亚胺(0.72g,4mmol)在四氯化碳(10mL)中的溶液添加过氧化苯甲酰(0.048g,0.2mmol)。将混合物在80℃下搅拌8小时、冷却至环境温度、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用于石油醚中的15%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈黄色油状物的标题化合物(0.46g,80%)。MS(EI)m/z:295.9[M]$^+$。

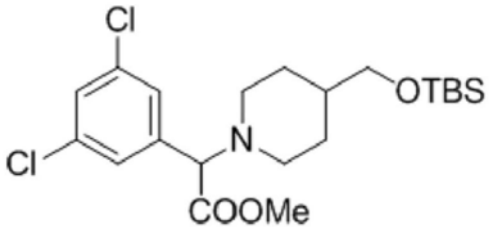
[1898] 步骤2

[1899] 

[1900] 2-(3,5-二氯苯基)-2-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)乙酸甲酯

[1901] 向2-溴-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯(0.46g,1.57mmol)在乙腈(10mL)中的溶液添加碳酸钾(0.65g,4.7mmol)和哌啶-4-基-甲醇(0.37g,3.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时、用二氯甲烷(30mL)稀释且用盐水(20mL×3)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈无色油状物的粗产物(0.51g),其不经进一步纯化即直接使用。LCMS(ESI)m/z:332.1[M+1]$^+$。

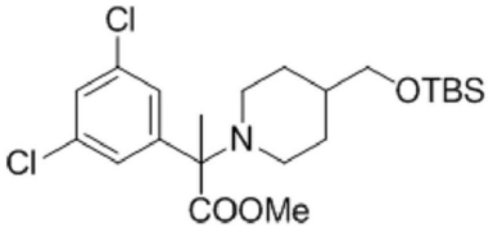
[1902] 步骤3

[1903] 

[1904] 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯

[1905] 向2-(3,5-二氯苯基)-2-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(0.51g,1.54mmol,粗)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加咪唑(0.35g,5.14mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(0.47g,3.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时、随后过滤、浓缩且通过硅胶色谱(用于石油醚中的5%乙酸乙酯洗脱)纯化以产生呈无色油状物的标题化合物(0.6g,86%)。LCMS(ESI)m/z:446.1[M+1]$^+$。

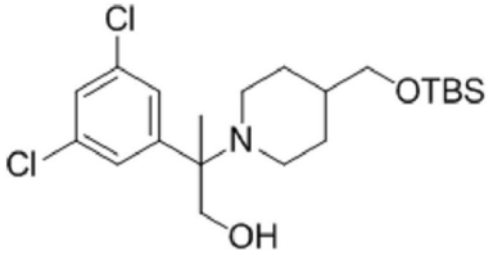
[1906] 步骤4

[1907] 

[1908] 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)丙酸甲酯

[1909] 在-78℃下向2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯(0.58g,1.3mmol)在无水THF(10mL)中的溶液添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(1M在THF中,2.6mL)。使得到的混合物维持在-78℃下且搅拌1小时。随后添加甲基碘(0.55g,3.9mmol)且使混合物升温至室温过夜。将混合物用EtOAc(15mL)和盐水(30mL)稀释、用EtOAc(10mL×3)萃取、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用于石油醚中的5%EtOAc洗脱)纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.49g,82%)。LCMS(ESI)m/z:460.1[M+1]$^+$。

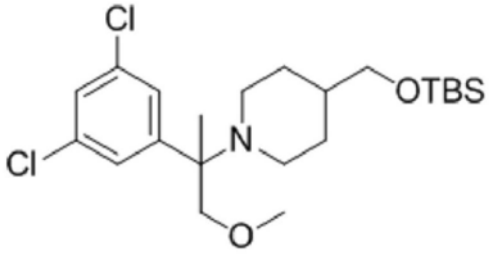
[1910] 步骤5

[1911] 

[1912] 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)丙-1-醇

[1913] 在-78℃下向2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)丙酸甲酯(0.49g,1.06mmol)在THF(20mL)中的溶液逐滴添加二异丁基氢化铝(1M在THF中,4.3mL)。使得到的混合物升温至室温并搅拌16小时。用盐水猝灭混合物且过滤白色沉淀物并用EtOAc(30mL)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥且浓缩以产生标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:432.1[M+1]$^+$。

[1914] 步骤6

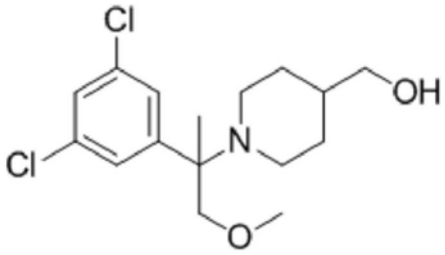
[1915] 

[1916] 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶

[1917] 在N_2气氛下在室温下向2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)丙-1-醇(0.46g,1.06mmol,粗)在无水THF(20mL)中的溶液添加氢化钠

(60％在矿物油中,0.4g,10mmol)。2小时后添加甲基碘(1.41g,10mmol)且将得到的混合物搅拌过夜。将混合物用水(20mL)猝灭、用EtOAc(10mL×3)萃取、经硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚中8％的EtOAc洗脱)纯化残余物以产生呈粘稠油状物的标题化合物(0.4g,85％)。LCMS(ESI)m/z:446.1[M+1]$^+$。

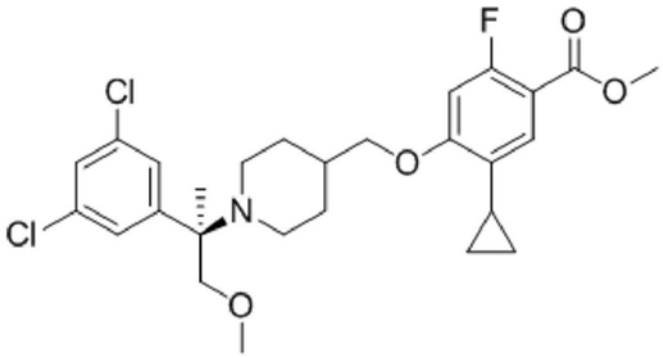
[1918] 步骤7

[1919] 

[1920] (1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲醇

[1921] 向4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶(0.4g,0.9mmol)在DCM(20mL)中的溶液逐滴添加在甲醇中的HCl(4M,2mL)。将混合物在室温下搅拌2小时并在真空中浓缩以产生呈浅黄色油状物的标题化合物。LCMS(ESI)m/z:332.1[M+1]$^+$。

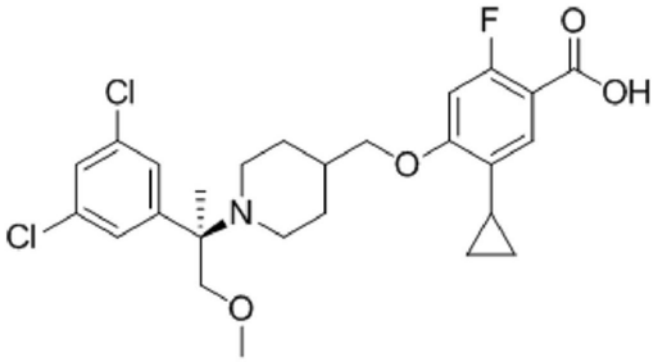
[1922] 步骤8

[1923] 

[1924] (R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1925] 在N_2气氛下将(1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲醇(0.298g,0.9mmol)、5-环丙基-2-氟-4-羟基苯甲酸甲酯(0.19g,0.9mmol)、三苯基膦(0.472g,1.8mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.365g,1.8mmol)在无水THF(10mL)中的混合物搅拌24小时。将反应混合物过滤、在真空中浓缩且通过硅胶色谱(用石油醚中的10％EtOAc洗脱)纯化残余物以产生外消旋体(0.33g,70％)。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝90:10;流速:3mL/min;柱温:38.9℃、RT＝4.36min)。LCMS(ESI)m/z:524.1[M+1]$^+$。

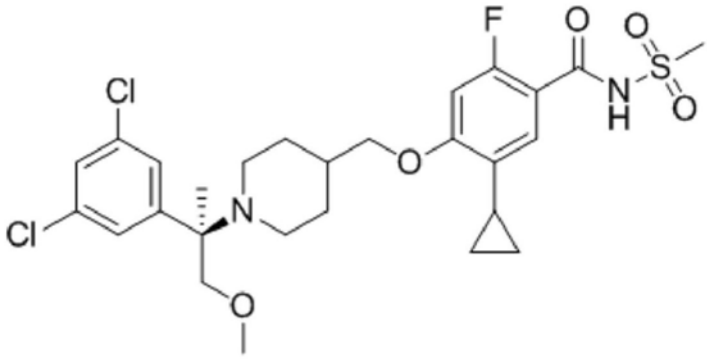
[1926] 步骤9

[1927] 

[1928] (R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1929] 如实施例88的步骤6中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:510.1[M+1]$^+$。

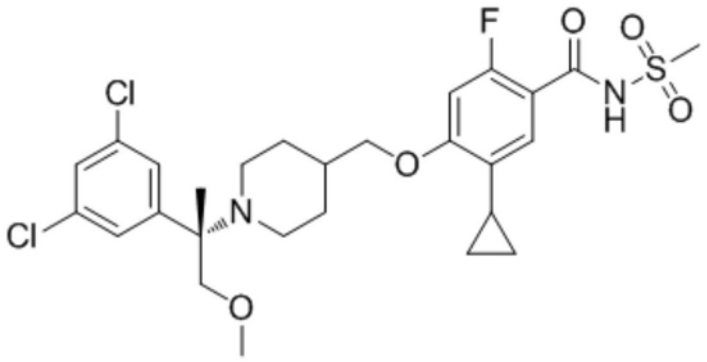
[1930] 步骤10

[1931] 

[1932] (R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1933] 如实施例80的步骤5中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT=6.39min,m/z:587.3[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(d,J=1.6Hz,2H),7.44(m,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),6.82(d,J=12.4Hz,1H),3.91(d,J=5.6Hz,2H),3.53-3.40(m,2H),3.18(s,3H),3.10(s,3H),2.88(d,J=9.6Hz,1H),2.57(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.01-2.02(m,1H),1.80-1.70(m,3H),1.37-1.24(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

[1934] 实施例202

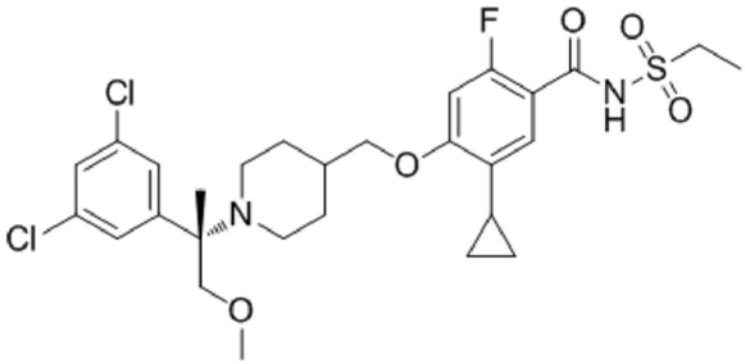
[1935] 

[1936] (S)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧

基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1937] 如实施例201中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT=6.52min,m/z:587.2[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.49(d,J=2.0Hz,2H),7.44(m,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),6.82(d,J=12.8Hz,1H),3.91(d,J=6.0Hz,2H),3.53-3.40(m,2H),3.18(s,3H),3.10(s,3H),2.88(d,J=9.6Hz,1H),2.57(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.02-2.00(m,1H),1.80-1.70(m,3H),1.37-1.24(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

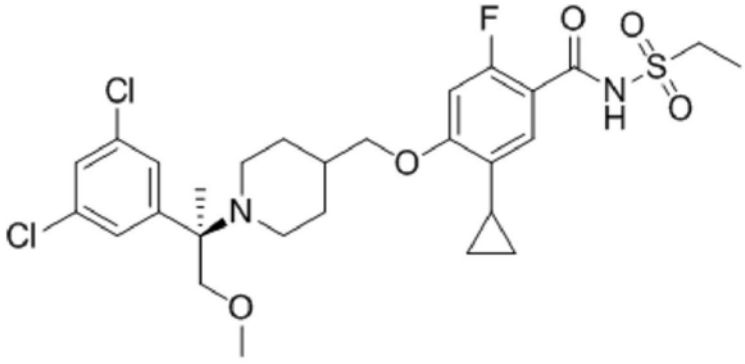
[1938] 实施例203

[1939] 

[1940] (S)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1941] 如实施例201中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT=6.19min,m/z:601.3[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.49(d,J=2.0Hz,2H),7.44(m,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),6.82(d,J=12.8Hz,1H),3.91(d,J=6.0Hz,2H),3.53-3.40(m,2H),3.18(s,3H),3.10(s,3H),3.08-3.06(m,2H),2.88(d,J=9.6Hz,1H),2.58-2.56(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.02-2.00(m,1H),1.80-1.70(m,3H),1.37-1.24(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

[1942] 实施例204

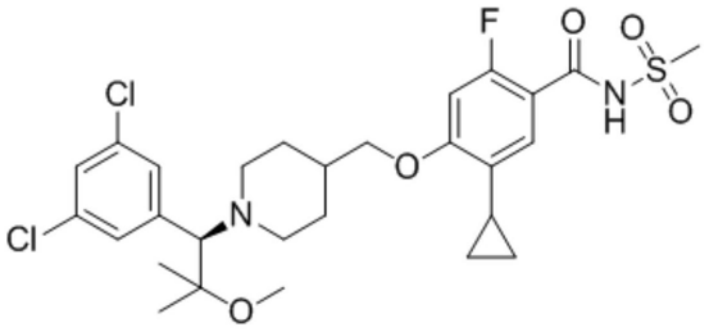
[1943] 

[1944] (S)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

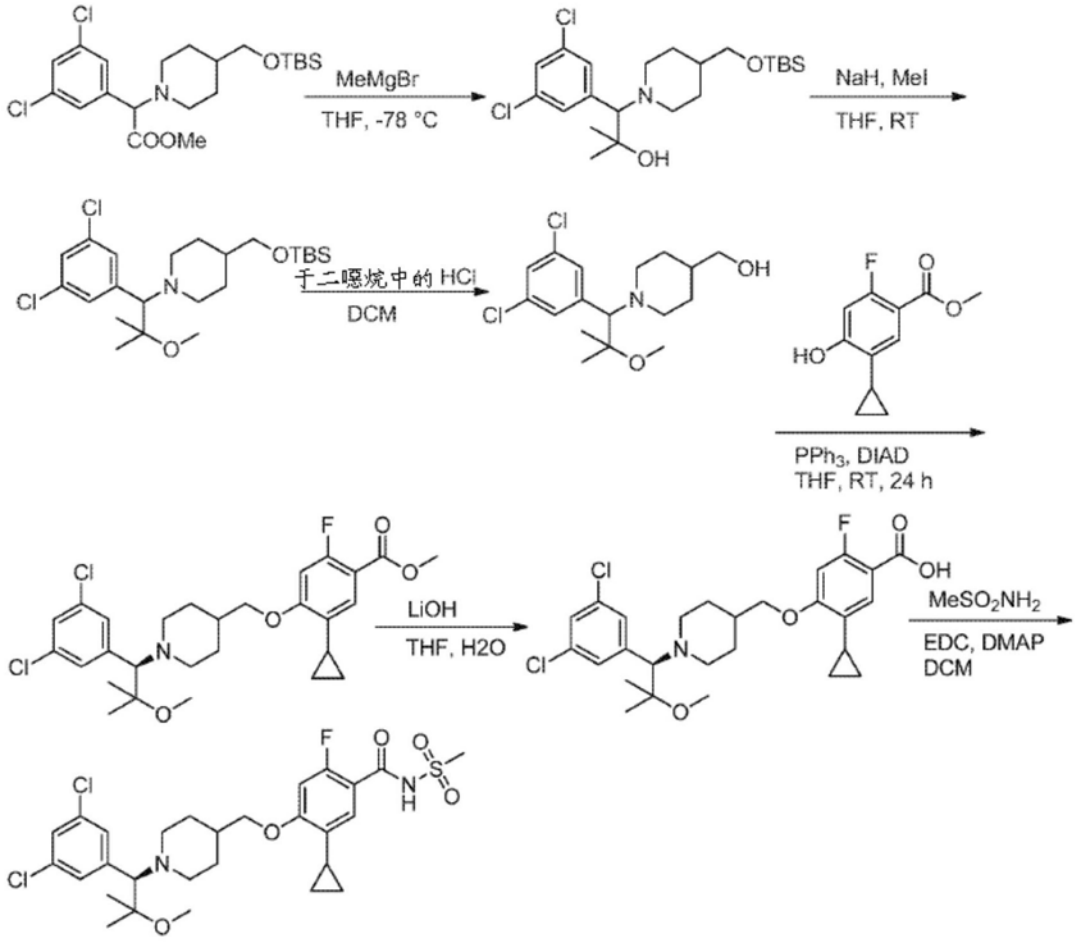
[1945] 如实施例201中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)-1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟

苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT=6.21min,m/z:601.2[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.49(d,J=2.0Hz,2H),7.44(m,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),6.82(d,J=12.8Hz,1H),3.91(d,J=6.0Hz,2H),3.53-3.40(m,2H),3.18(s,3H),3.10(s,3H),3.08-3.06(m,2H),2.88(d,J=9.6Hz,1H),2.58-2.56(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.02-2.00(m,1H),1.80-1.70(m,3H),1.37-1.24(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

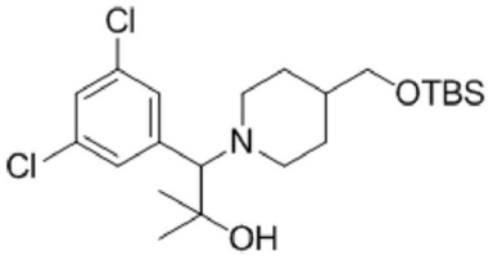
[1946] 实施例205

[1947] 

[1948] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1949] 

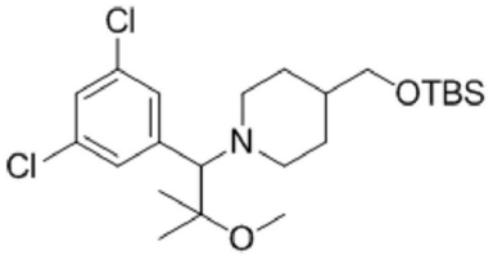
[1950] 步骤1

[1951] 

[1952] 1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙-2-醇

[1953] 在-78℃下向2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯(0.58g,1.3mmol)在无水THF(10mL)中的溶液添加甲基溴化镁(3M在THF中,2.6mL)。使得到的混合物升温至室温且搅拌过夜、用水(20mL)猝灭、用EtOAc(10mL×3)萃取、用硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(用于石油醚中的5%EtOAc洗脱)纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.47g,81%)。LCMS(ESI)m/z:445.1[M+1]$^+$。

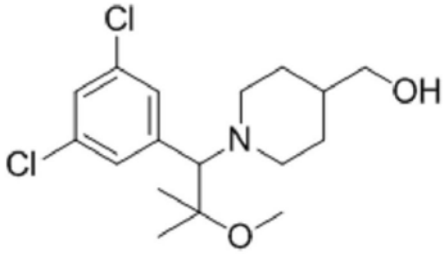
[1954] 步骤2

[1955] 

[1956] 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶

[1957] 如实施例201的步骤6中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:460.2[M+1]$^+$。

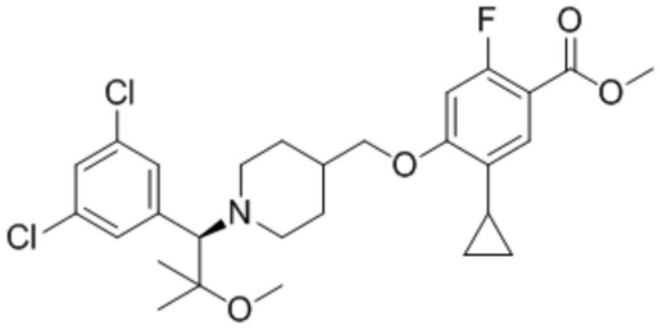
[1958] 步骤3

[1959] 

[1960] (1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲醇

[1961] 如实施例201的步骤7中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:346.1[M+1]$^+$。

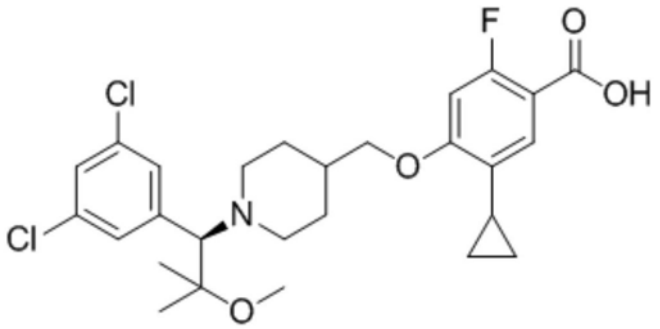
[1962] 步骤4

[1963] 

[1964] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1965] 如实施例201的步骤8中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=85:15;流速:3mL/min;柱温:40.4℃,RT=2.85min)。LCMS(ESI)m/z:538.1$[M+1]^+$。

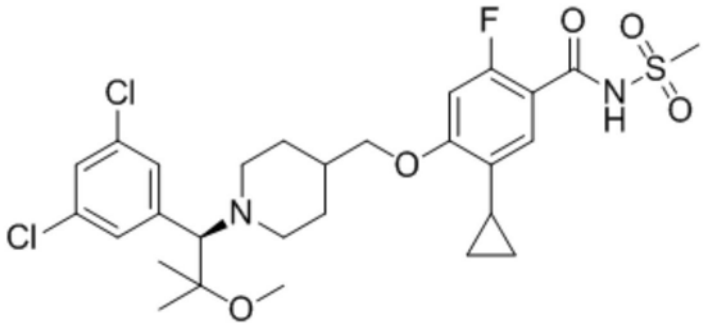
[1966] 步骤5

[1967] 

[1968] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1969] 如实施例201的步骤9所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:524.1$[M+1]^+$。

[1970] 步骤6

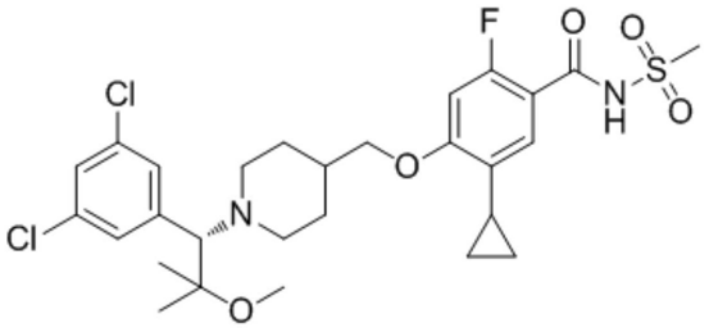
[1971] 

[1972] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1973] 如实施例201的步骤9中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT=6.95min,m/z:601.3$[M+1]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-

d_6)δ11.83(brs,1H),7.50-7.44(m,3H),7.15-7.13(m,1H),6.86(d,J＝12.8Hz,1H),3.86-3.85(m,2H),3.46-3.44(m,2H),3.29(s,1H),3.24(s,3H),3.16(s,3H),2.82(d,J＝10.8Hz,1H),2.00-1.95(m,2H),1.72-1.71(m,3H),1.55-1.54(m,1H),1.40-1.23(m,4H),0.93(s,3H),0.88-0.83(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

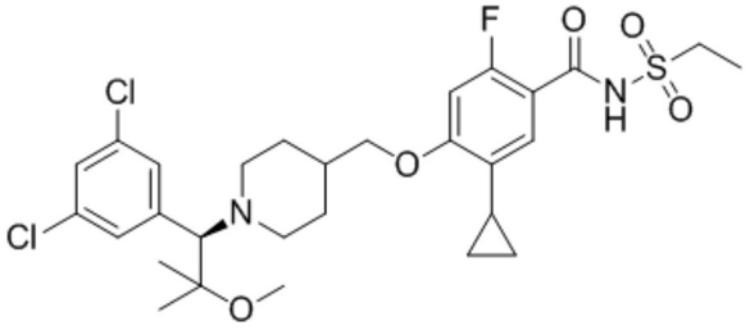
[1974] 实施例206

[1975] 

[1976] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1977] 如实施例205中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT＝6.95min,m/z:601.3[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.83(brs,1H),7.50-7.44(m,3H),7.15-7.13(m,1H),6.86(d,J＝12.8Hz,1H),3.86-3.85(m,2H),3.46-3.44(m,2H),3.29(s,1H),3.24(s,3H),3.16(s,3H),2.82(d,J＝10.8Hz,1H),2.00-1.95(m,2H),1.72-1.71(m,3H),1.55-1.54(m,1H),1.40-1.23(m,4H),0.93(s,3H),0.88-0.83(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

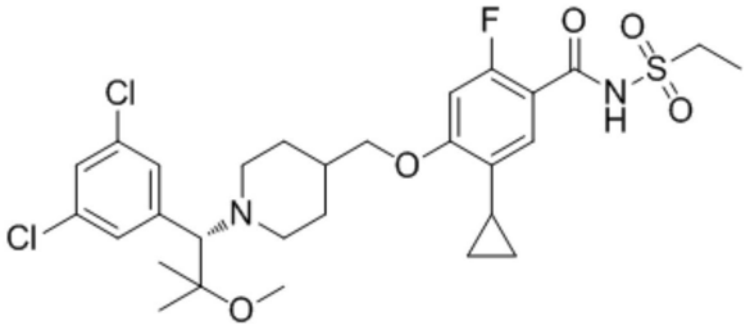
[1978] 实施例207

[1979] 

[1980] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1981] 如实施例205中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT＝7.04min,m/z:615.3[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(d,J＝2.0Hz,2H),7.44(m,1H),7.19(d,J＝8.8Hz,1H),6.82(d,J＝12.8Hz,1H),3.91(d,J＝6.0Hz,2H),3.53-3.40(m,2H),3.42-3.37(m,2H),3.18(s,3H),3.10(s,3H),3.07(m,2H),2.88(d,J＝9.6Hz,1H),2.57-2.56(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.01-2.00(m,1H),1.80-1.70(m,3H),1.37-1.24(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

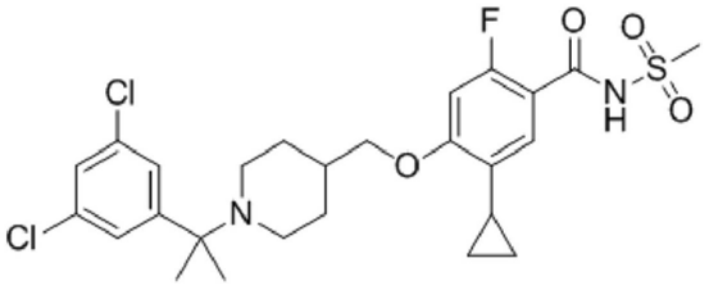
[1982] 实施例208

[1983] 

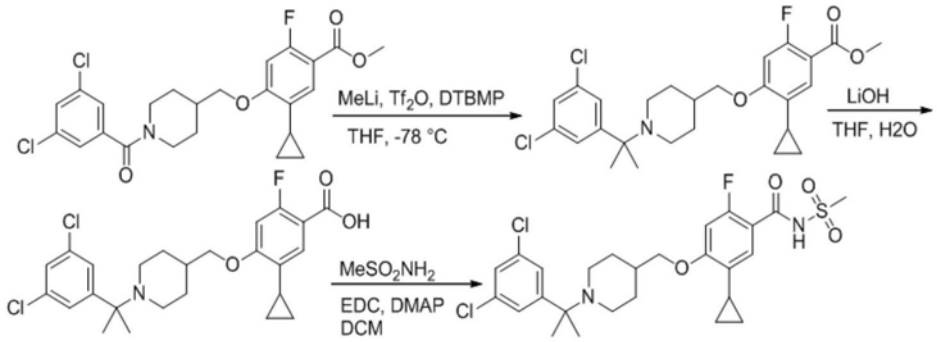
[1984] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[1985] 如实施例205中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI):方法A:RT=7.12min,m/z:615.2[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.49(d,J=2.0Hz,2H),7.44(m,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),6.82(d,J=12.8Hz,1H),3.91(d,J=6.0Hz,2H),3.53-3.40(m,2H),3.42-3.37(m,2H),3.18(s,3H),3.10(s,3H),3.07-3.06(m,2H),2.88(d,J=9.6Hz,1H),2.58-2.56(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.01-2.00(m,1H),1.80-1.70(m,3H),1.37-1.24(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

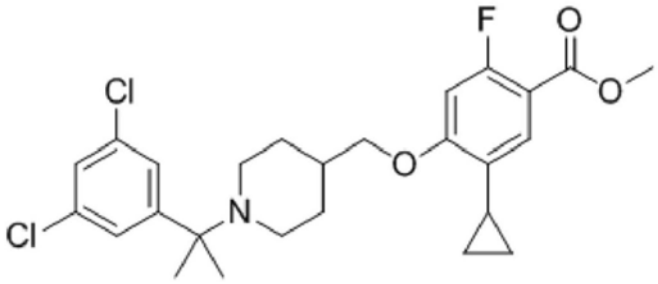
[1986] 实施例209

[1987] 

[1988] 5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1989] 

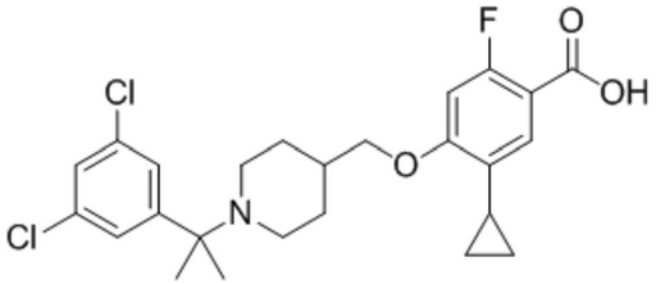
[1990] 步骤1

[1991] 

[1992] 5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1993] 在N_2气氛下在-78℃下向5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.81g,1.7mmol)和2,6-二-叔丁基-4-甲基吡啶(1.4g,6.8mmol)在无水THF(15mL)中的溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(0.4mL)。将混合物在-40℃下搅拌3小时,继而添加MeLi(3M在THF中,2.3mL)。使反应混合物升温至室温且搅拌过夜、用水(10mL)猝灭、用EtOAc(10mL×3)萃取、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚中15%的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的目标化合物(0.17g,20%)。LCMS(ESI):m/z:494.2$[M+1]^+$。

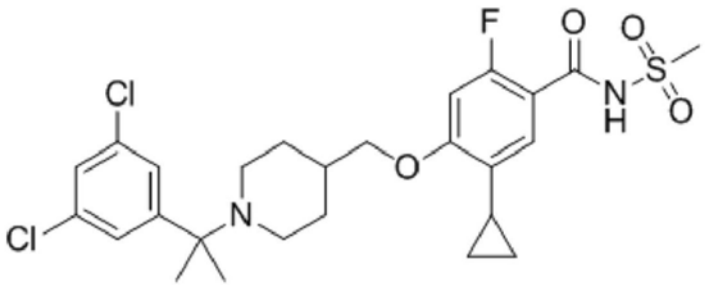
[1994] 步骤2

[1995] 

[1996] 5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[1997] 如实施例88的步骤6中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:480.2$[M+1]^+$。

[1998] 步骤3

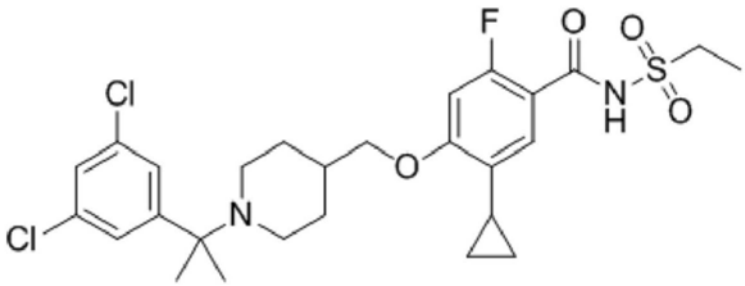
[1999] 

[2000] 5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2001] 如实施例80的步骤5中所述来合成化合物。LCMS(ESI):方法A:RT=7.01min,m/z:557.0$[M+1]^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.51(s,2H),7.44(s,1H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),6.76(d,J=13.0Hz,1H),3.90(d,J=5.5Hz,2H),3.00(s,3H),2.75-2.73(m,2H),2.12-2.10(m,2H),2.01-1.98(m,1H),1.78-1.76(m,3H),1.35-1.23(m,8H),0.89-0.85(m,2H),0.60-

0.57(m,2H)。

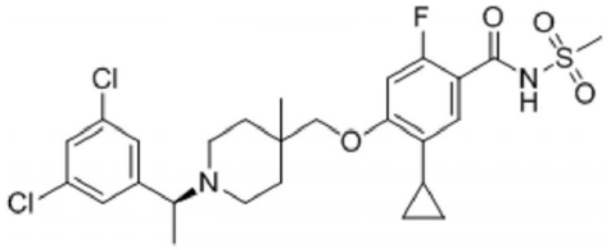
[2002] 实施例210

[2003] 

[2004] 5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2005] 如实施例209中所述来合成化合物。LCMS(ESI):方法A:RT=6.81min,m/z:571.2[M+1]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.51(s,2H),7.44(s,1H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),6.81(d,J=12.8Hz,1H),3.92(d,J=5.2Hz,2H),3.29-3.24(m,2H),2.76-2.67(m,2H),2.14-2.09(m,2H),2.03-1.96(m,1H),1.77-1.76(m,3H),1.37-1.24(m,8H),1.17(t,J=7.6Hz,3H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。

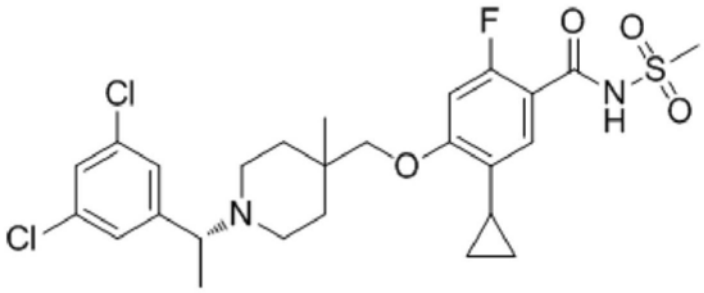
[2006] 实施例211

[2007] 

[2008] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2009] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:IC 4.6×150mm 5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=70:30;流速:3.0mL/min;柱温:39.9℃;RT=6.78min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.50min,m/z:556.7[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.53-7.43(m,3H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=12.4Hz,1H),3.80(s,3H),3.14(s,3H),3.21-3.16(m,2H),2.42-2.40(m,1H),2.01-1.99(m,1H),1.69-1.68(m,2H),1.47-1.35(m,6H),1.04(s,3H),0.89-0.86(m,2H),0.62-0.61(m,2H)。

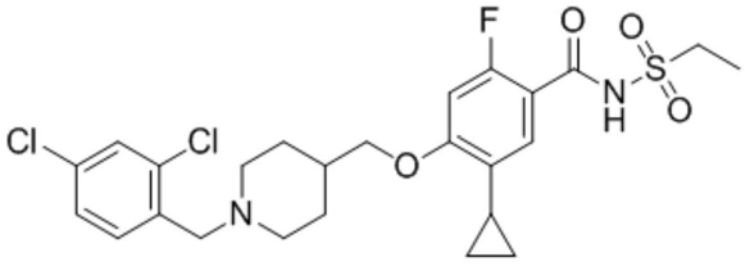
[2010] 实施例212

[2011] 

[2012] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2013] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:IC 4.6×150mm 5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝70:30;流速:3.0mL/min;柱温:39.9℃;RT＝5.75min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.46min,m/z:556.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.53-7.43(m,3H),7.20(d,J＝8.4Hz,1H),6.89(d,J＝12.4Hz,1H),3.80(s,3H),3.14(s,3H),3.21-3.16(m,2H),2.44-2.40(m,1H),2.01-1.99(m,1H),1.69-1.68(m,2H),1.47-1.35(m,6H),1.04(s,3H),0.90-0.85(m,2H),0.64-0.60(m,2H)。

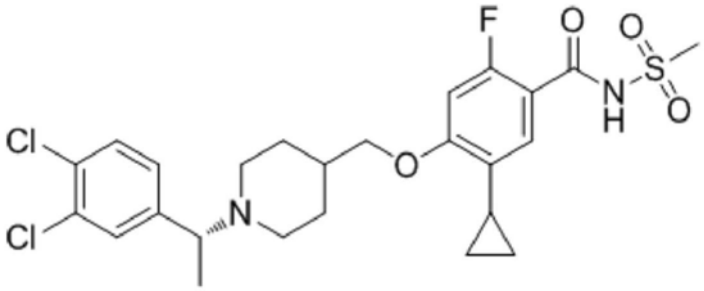
[2014] 实施例213

[2015] 

[2016] 5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2017] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.25min,m/z:542.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.60-7.51(m,3H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),6.91(d,J＝12.8Hz,1H),3.94(d,J＝6.0Hz,2H),3.62(s,2H),3.40-3.37(m,2H),2.92-2.90(m,2H),2.20-1.79(m,6H),1.42-1.37(m,2H),1.23-1.19(m,J＝7.4Hz,3H),0.89-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

[2018] 实施例214

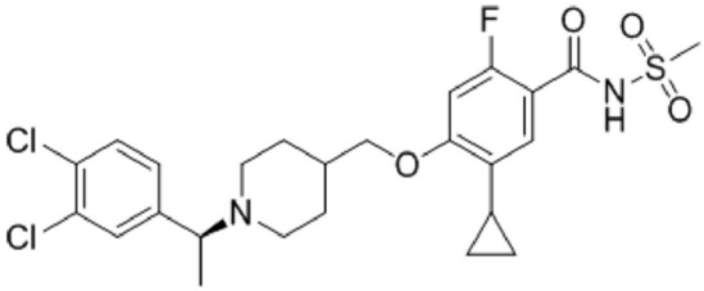
[2019] 

[2020] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲

基磺酰基)苯甲酰胺

[2021] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=70:30;流速:3.0mL/min;柱温:37.7℃;RT=6.44min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.11min,m/z:542.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.63-7.62(m,2H),7.39-7.38(m,1H),7.17(d,J=6.4Hz,1H),6.80(d,J=10.4Hz,1H),3.90(d,J=4.4Hz,3H),3.08(s,3H),2.86-2.84(m,2H),2.01-1.98(m,3H),1.85-1.78(m,3H),1.39-1.35(m,5H),0.88-0.86(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。

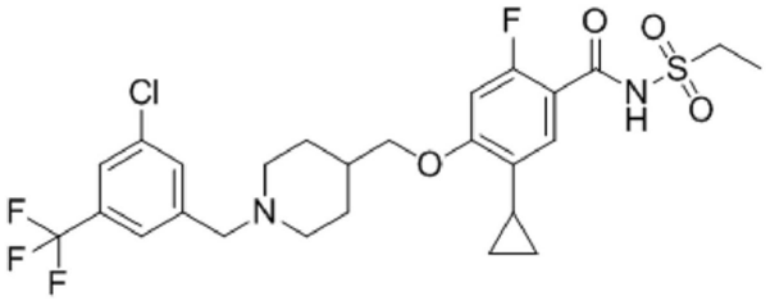
[2022] 实施例215

[2023] 

[2024] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2025] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=70:30;流速:3.0mL/min;柱温:37.7℃;RT=10.00min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.11min,m/z:542.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.64-7.62(m,2H),7.38-7.36(m,1H),7.17(d,J=6.8Hz,1H),6.80(d,J=10.4Hz,1H),3.91(d,J=4.4Hz,3H),3.10(s,3H),2.92-2.91(m,2H),2.19-1.17(m,2H),2.01-1.78(m,4H),1.42-1.35(m,5H),0.88-0.86(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

[2026] 实施例216

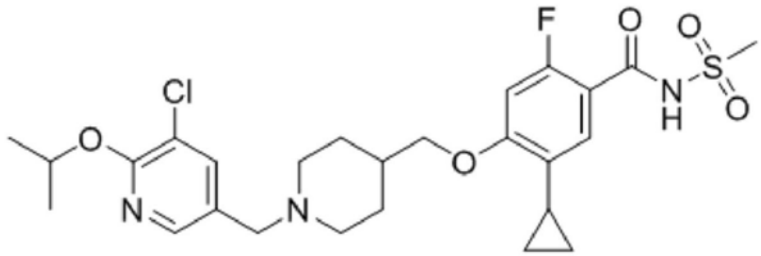
[2027] 

[2028] 4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2029] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.31min,m/z:576.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.77-7.67(m,3H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=12.8Hz,1H),3.94(d,J=5.6Hz,2H),3.68(s,2H),3.35-3.33(m,2H),2.91-2.88(m,2H),

2.14-1.79(m,6H),1.40-1.38(m,2H),1.20(t,J＝7.4Hz,3H),0.89-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

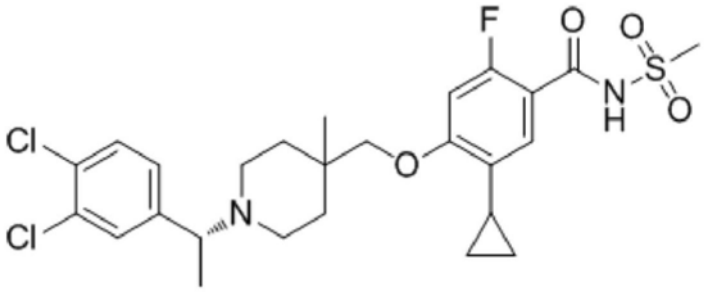
[2030] 实施例217

[2031] 

[2032] 4-((1-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2033] 如实施例190中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.88min,m/z:553.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.06(d,J＝4.0Hz,1H),7.15(d,J＝9.6Hz,1H),7.10(d,J＝4.4Hz,1H),6.89(d,J＝10.4Hz,1H),5.30-5.28(m,1H),3.95-3.94(m,2H),3.60(s,2H),3.21(s,3H),2.89-2.87(m,2H),2.16-2.11(m,2H),2.03-2.01(m,1H),1.80-1.78(m,3H),1.41-1.39(m,2H),1.31(d,J＝5.2Hz,6H),0.91-0.87(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

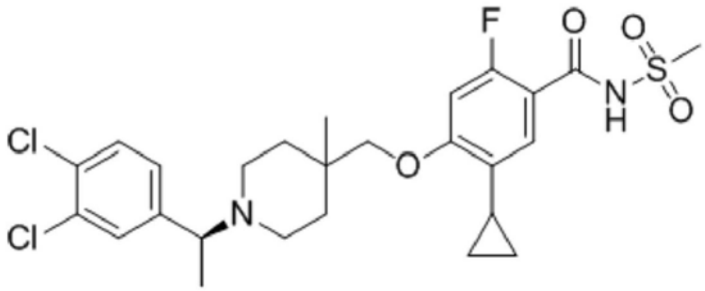
[2034] 实施例218

[2035] 

[2036] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2037] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H(4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝75:25;流速:3.0mL/min;柱温:40.0℃;RT＝4.18min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.25min,m/z:556.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ7.65-7.63(m,2H),7.40-7.38(m,1H),7.20(d,J＝8.1Hz,1H),6.84(d,J＝12.9Hz,1H),3.79-3.78(m,2H),3.11(s,3H),2.57-2.56(m,1H),2.45-2.42(m,3H),2.01-1.99(m,1H),1.69-1.37(m,8H),1.04(s,3H),0.89-0.85(m,2H),0.62-0.60(m,2H)。

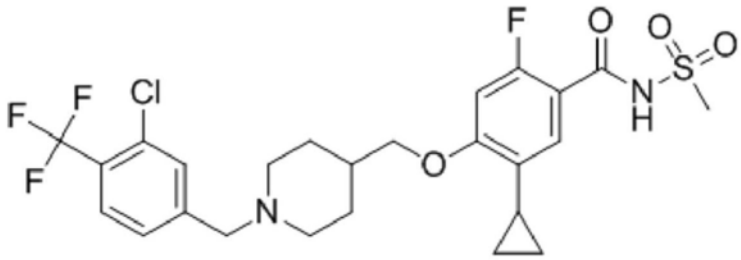
[2038] 实施例219

[2039] 

[2040] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2041] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H(4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=75:25;流速:3.0mL/min;柱温:40.0℃;RT=6.43min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.26min,m/z:556.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ7.65-7.63(m,2H),7.40-7.38(m,1H),7.20(d,J=8.1Hz,1H),6.83(d,J=12.9Hz,1H),3.79-3.78(m,2H),3.11(s,3H),2.57-2.56(m,1H),2.45-2.42(m,3H),2.01-1.99(m,1H),1.69-1.37(m,8H),1.04(s,3H),0.88-0.86(m,2H),0.62-0.60(m,2H)。

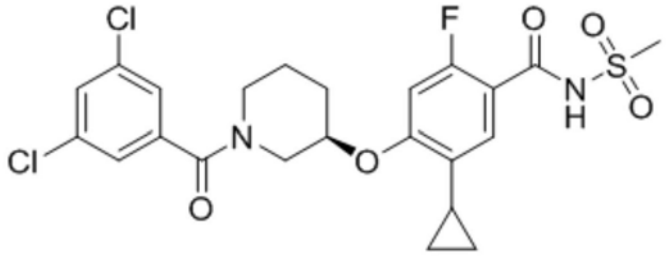
[2042] 实施例220

[2043] 

[2044] 4-((1-(3-氯-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2045] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=6.25min,m/z:562.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.86-7.84(m,1H),7.69-7.52(m,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=12.8Hz,1H),3.94(d,J=6.0Hz,2H),3.72(s,2H),3.20(s,3H),2.95-2.92(m,2H),2.20-1.80(m,6H),1.43-1.40(m,2H),0.90-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

[2046] 实施例221

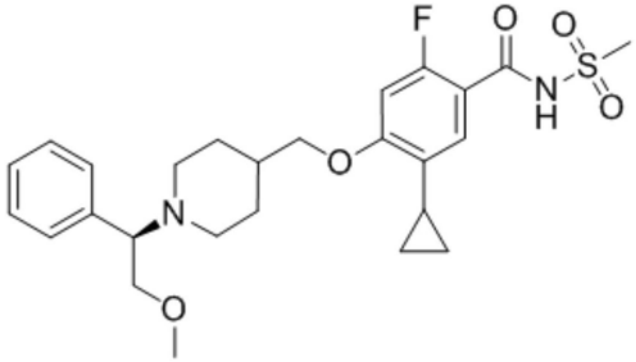
[2047] 

[2048] (R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2049] 如实施例134的步骤中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=4.69min,m/z:

528.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.74-7.28(m,3H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=12.5Hz,1H),4.68-4.67(m,1H),4.19-4.16(m,1H),3.68-3.50(m,2H),3.28-3.14(m,4H),2.02-1.60(m,5H),0.93-0.92(m,2H),0.71-0.68(m,2H)。

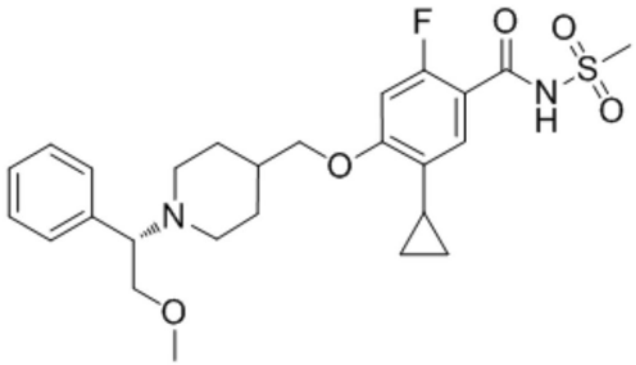
[2050] 实施例222

[2051] 

[2052] (R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-甲氧基-1-苯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2053] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-甲氧基-1-苯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=75:25;流速:3.0mL/min;柱温:40.2℃;RT=3.78min)。LCMS(ESI)方法A:RT=4.83min,m/z:505.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.36-7.32(m,5H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.82(d,J=13.5Hz,1H),3.90-3.71(m,5H),3.29-3.25(m,4H),3.11-2.90(m,4H),2.35-1.75(m,6H),1.49-1.38(m,2H),0.88-0.85(m,2H),0.61-0.60(m,2H)。

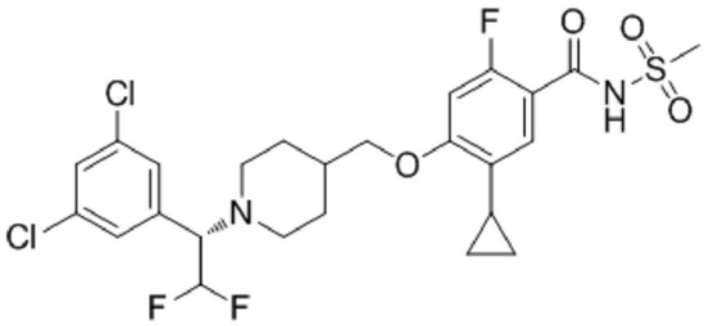
[2054] 实施例223

[2055] 

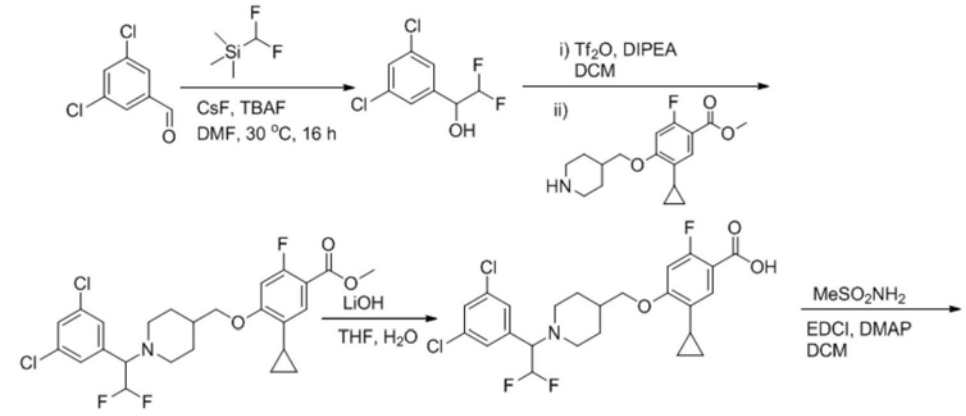
[2056] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-甲氧基-1-苯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2057] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-甲氧基-1-苯乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=75:25;流速:3.0mL/min;柱温:40.2℃;RT=5.20min)。LCMS(ESI)方法A:RT=4.83min,m/z:504.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.36-7.32(m,5H),7.16(d,J=9.0Hz,1H),6.82(d,J=13.0Hz,1H),3.90-3.69(m,5H),3.31(s,3H),3.11-2.90(m,5H),2.01-1.75(m,6H),1.49-1.38(m,2H),0.88-0.85(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。

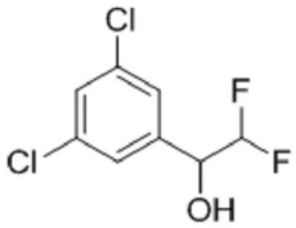
[2058] 实施例224

[2059] 

[2060] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2061] 

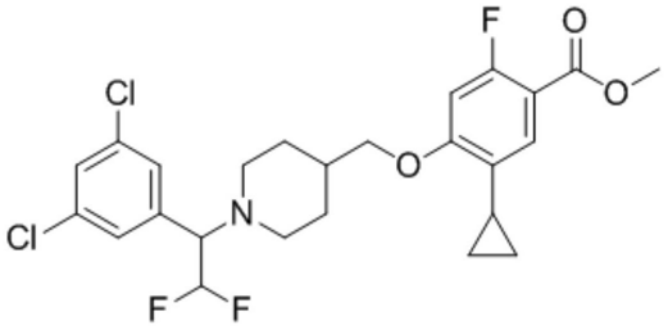
[2062] 步骤1

[2063] 

[2064] 1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙醇

[2065] 将3,5-二氯苯甲醛(800mg,4.6mmol)、(二氟甲基)三甲基硅烷(850mg,6.8mmol)和CsF(441mg,2.3mmol)在DMF(20mL)中的混合物在室温下搅拌36小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释、用盐水(30mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯＝10/1洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的标题化合物。(500mg,48%)。LCMS(ESI)m/z:225.0[M-H]⁻。

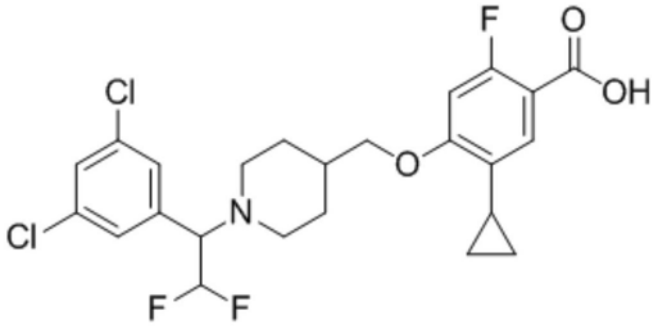
[2066] 步骤2

[2067] 

[2068] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[2069] 在0℃下向1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙醇(200mg,0.9mmol)和DIPEA(270mg,2.7mmol)在DCM(20mL)中的混合物添加三氟甲烷磺酸酐(507mg,1.8mmol)且将混合物搅拌2小时。随后在0℃下添加5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯(277mg,0.9mmol)并使混合物升温至室温且搅拌16小时。将反应用乙酸乙酯(40mL)和水(40mL)猝灭、用乙酸乙酯(20mL×3)萃取、经无水硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚/乙酸乙酯=5/1洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的标题化合物。(230mg,20%)。

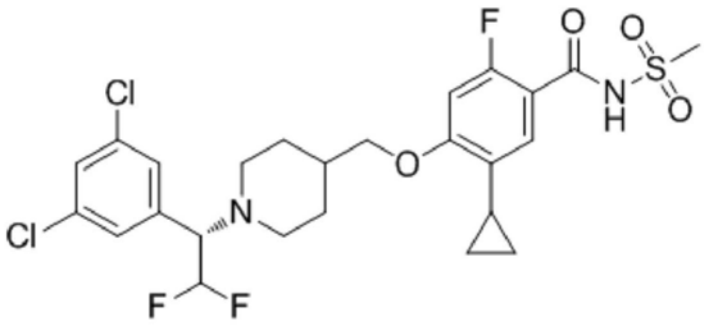
[2070] 步骤3

[2071] 

[2072] 5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2073] 如实施例88的步骤6中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:502.1[M+H]$^+$。

[2074] 步骤4

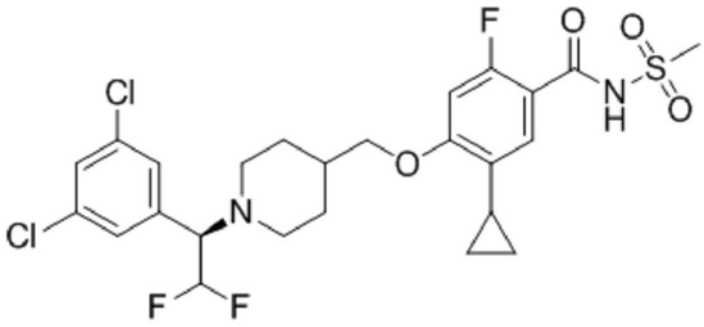
[2075] 

[2076] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2077] 如实施例80的步骤5中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)

哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=85:15;流速:3.0mL/min;柱温:40.1℃;RT=15.85min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.16min,m/z:579.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.62-7.47(m,3H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.89-6.65(m,2H),4.04-3.89(m,3H),3.29-3.24(m,3H),2.98-2.92(m,2H),2.17-2.15(m,1H),2.00-1.73(m,5H),1.35-1.32(m,2H),0.89-0.84(m,2H),0.66-0.62(m,2H)。

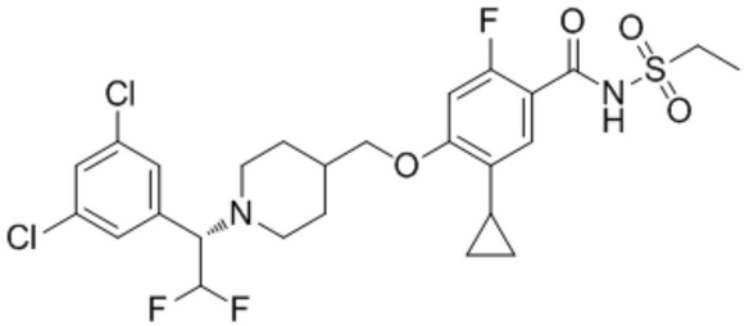
[2078] 实施例225

[2079] 

[2080] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2081] 如实施例224中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=85:15;流速:3.0mL/min;柱温:40.1℃;RT=13.82min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.16min,m/z:579.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.62-7.42(m,3H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.77-6.65(m,2H),4.04-3.85(m,3H),3.29-3.27(m,1H),3.02-2.92(m,4H),2.16-2.14(m,1H),2.00-1.68(m,5H),1.39-1.29(m,2H),0.88-0.83(m,2H),0.60-0.58(m,2H)。

[2082] 实施例226

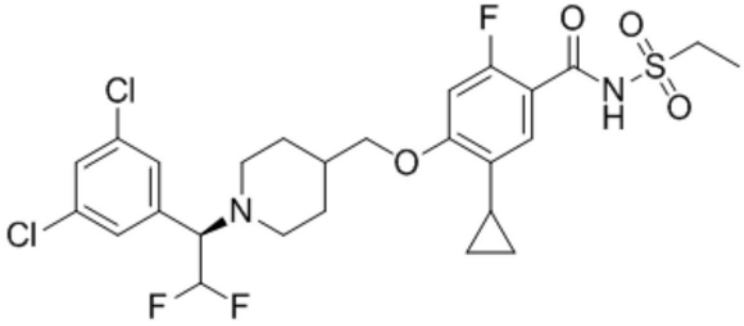
[2083] 

[2084] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2085] 如实施例224中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B=85:15;流速:3.0mL/min;柱温:42.0℃;RT=13.5min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.15min,m/z:593.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.62-7.61(m,

1H),7.47-7.46(m,2H),7.12(d,J＝8.4Hz,1H),6.90-6.58(m,2H),4.08-3.89(m,3H),3.39-3.37(m,2H),3.01-2.92(m,2H),2.15-2.13(m,1H),1.98-1.72(m,4H),1.35-1.19(m,6H),0.87-0.84(m,2H),0.62-0.60(m,2H)。

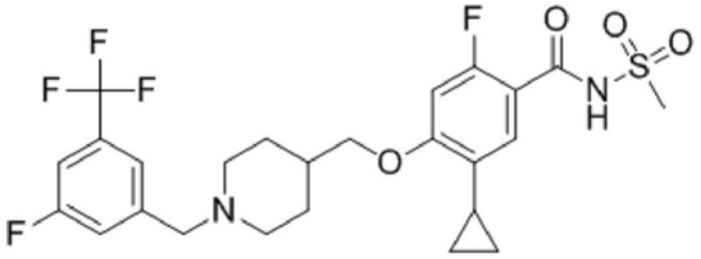
[2086] 实施例227

[2087] 

[2088] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2089] 如实施例224中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH,A:B＝85:15;流速:3.0mL/min;柱温:42.0℃;RT＝12.33min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.15min,m/z:593.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.62-7.61(m,1H),7.47-7.46(m,2H),7.12(d,J＝8.4Hz,1H),6.90-6.58(m,2H),4.08-3.89(m,3H),3.39-3.37(m,2H),3.01-2.94(m,2H),2.15-1.91(m,3H),1.76-1.68(m,3H),1.35-1.32(m,2H),1.21(t,J＝7.4Hz,3H),0.89-0.84(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

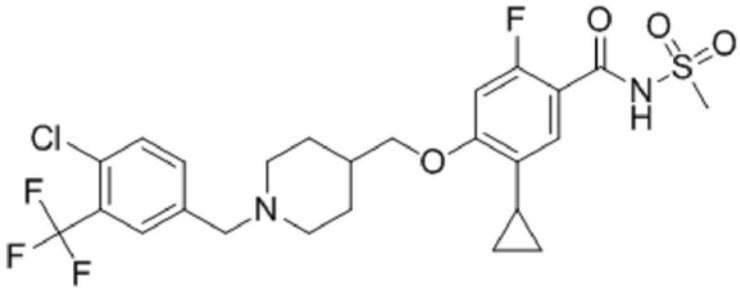
[2090] 实施例228

[2091] 

[2092] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2093] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.71min,m/z 546.9$[M+H]^+$。^1H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.34(s,1H),7.62-7.53(m,3H),7.16(d,J＝9.0Hz,1H),6.89(d,J＝13.0Hz,1H),3.95(d,J＝6.0Hz,2H),3.77(s,2H),3.21(s,3H),2.97-2.95(m,2H),2.27-2.23(m,2H),2.04-2.00(m,1H),1.87-1.82(m,3H),1.46-1.40(m,2H),0.90-0.86(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

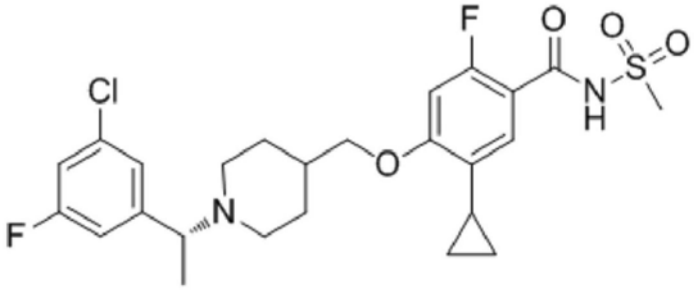
[2094] 实施例229

[2095] 

[2096] 4-((1-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2097] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.88min,m/z 563.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.24(brs,1H),7.83(s,1H),7.75(d,J＝8.0Hz,1H),7.67(d,J＝8.0Hz,1H),7.17(d,J＝8.5Hz,1H),6.85(d,J＝12.5Hz,1H),3.93(d,J＝6.0Hz,2H),3.74(s,2H),3.14(s,3H),2.97-2.95(m,2H),2.24(s,2H),2.04-1.98(m,1H),1.86-1.77(m,3H),1.45-1.38(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

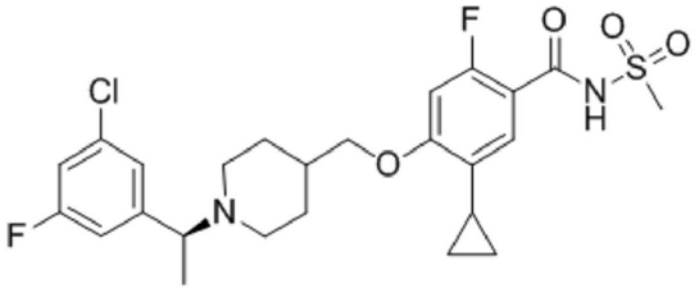
[2098] 实施例230

[2099] 

[2100] (R)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2101] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B＝70:30;流速:2.1mL/min;柱温:40℃;RT＝4.01min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.99min,m/z527.2[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.35(d,J＝8.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.21(d,J＝9.2Hz,1H),7.17(d,J＝8.4Hz,1H),6.83(d,J＝12.4Hz,1H),3.91(d,J＝5.6Hz,2H),3.74(brs,1H),3.11(s,3H),3.07-3.03(m,1H),2.91-2.87(m,1H),2.12-2.09(m,2H),2.03-1.98(m,1H),1.84-1.77(m,3H),1.41-1.34(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。

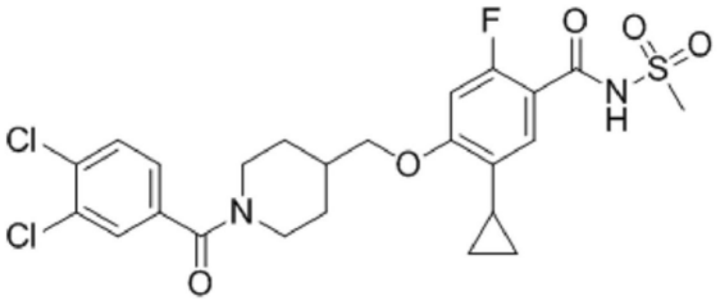
[2102] 实施例231

[2103] 

[2104] (S)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2105] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(R)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=70:30;流速:2.1mL/min;柱温:40℃;RT=4.83min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.99min,m/z527.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.35(d,J=8.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.21(d,J=9.2Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.83(d,J=12.4Hz,1H),3.91(d,J=5.6Hz,2H),3.74(brs,1H),3.11(s,3H),3.07-3.03(m,1H),2.91-2.87(m,1H),2.12-2.09(m,2H),2.03-1.98(m,1H),1.84-1.77(m,3H),1.41-1.34(m,5H),0.89-0.85(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。

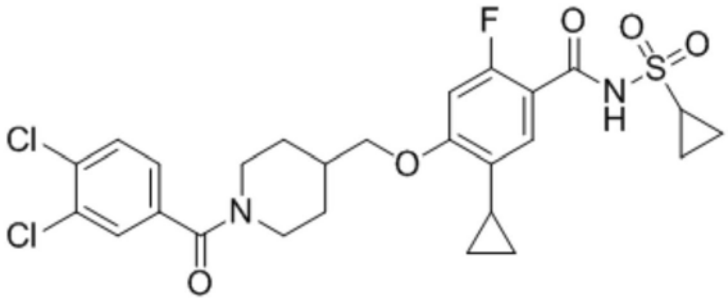
[2106] 实施例232

[2107] 

[2108] 5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2109] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.03min,m/z 542.8$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.89(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.66(d,J=2.0Hz,1H),7.39-7.37(m,1H),7.15(d,J=9.0Hz,1H),6.95(d,J=12.5Hz,1H),4.48(brs,1H),3.98(d,J=6.0Hz,2H),3.56(brs,1H),3.29(s,3H),3.18-3.12(m,1H),2.84-2.76(m,1H),2.13-2.10(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.89-1.76(m,2H),1.33(brs,2H),0.91-0.87(m,2H),0.68-0.65(m,2H)。

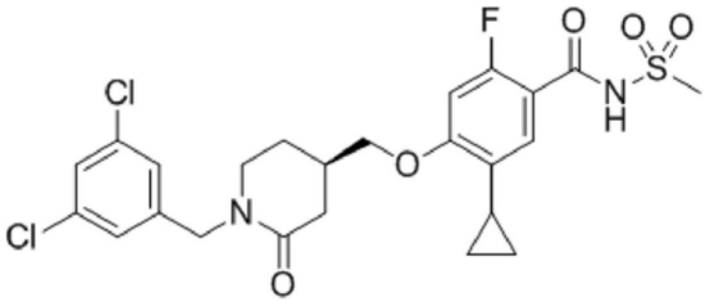
[2110] 实施例233

[2111] 

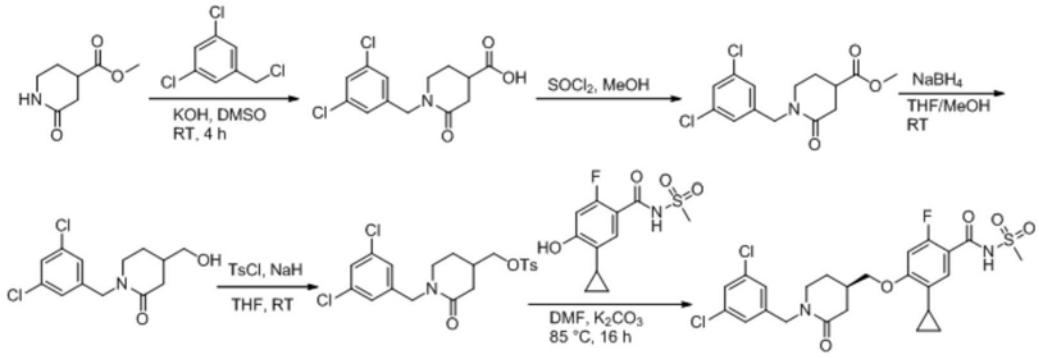
[2112] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,4-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2113] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.18min,m/z 568.8[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.81(s,1H),7.72(d,J＝8.5Hz,1H),7.66(d,J＝2.0Hz,1H),7.39-7.37(m,1H),7.14(d,J＝8.0Hz,1H),6.97(d,J＝12.5Hz,1H),4.48(brs,1H),3.99(d,J＝5.0Hz,2H),3.56(brs,1H),3.12-3.04(m,2H),2.84(s,1H),2.13-2.12(m,1H),2.04-1.99(m,1H),1.89(s,1H),1.77(s,1H),1.33(s,2H),1.12-1.07(m,4H),0.91-0.87(m,2H),0.68-0.65(m,2H)。

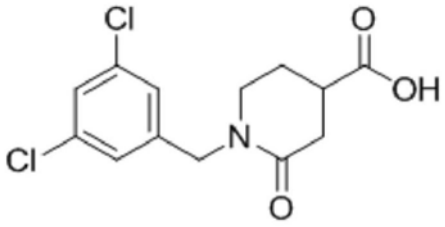
[2114] 实施例234

[2115] 

[2116] (R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2117] 

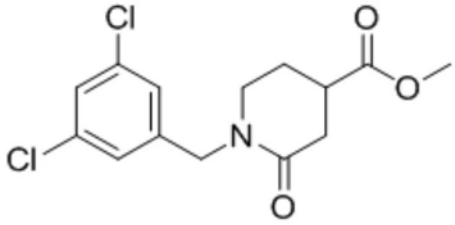
[2118] 步骤1

[2119] 

[2120] 1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-甲酸

[2121] 将2-氧代哌啶-4-甲酸甲酯(1.00g,6.36mmol)、1,3-二氯-5-(氯甲基)苯(1.49g,7.63mmol)和氢氧化钾(1.79g,31.8mmol)在DMSO(30mL)中的混合物在室温下搅拌4小时。用HCl(3.0M,50mL)和乙酸乙酯(150ml)猝灭反应。分离有机层且用盐水(50mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚中2%的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的目标化合物(1.65g,85%)。LCMS(ESI)m/z:302.0[M+H]$^+$。

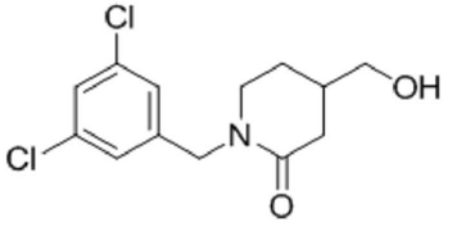
[2122] 步骤2

[2123] 

[2124] 1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-甲酸甲酯

[2125] 使1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-甲酸(1.65g,5.46mmol)在亚硫酰氯(30mL)中的溶液回流2小时,随后在0℃下将溶液逐滴添加至甲醇(100mL)中并将混合物在室温下搅拌2小时。在真空中浓缩混合物以产生呈棕色油状物的目标化合物,其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI)m/z:316.0[M+H]$^+$。

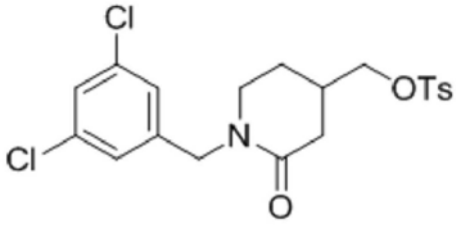
[2126] 步骤3

[2127] 

[2128] 1-(3,5-二氯苄基)-4-(羟甲基)哌啶-2-酮

[2129] 将1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-甲酸甲酯(1.80g,5.69mmol)和硼氢化钠(1.08g,28.5mmol)在THF(20mL)和MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。除去溶剂且通过反相色谱(用0.5%NH_4HCO_3中25-30%的CH_3CN洗脱)纯化残余物以产生呈棕色油状物的目标化合物(630mg,38%)。LCMS(ESI)m/z:288.0[M+H]$^+$。

[2130] 步骤4

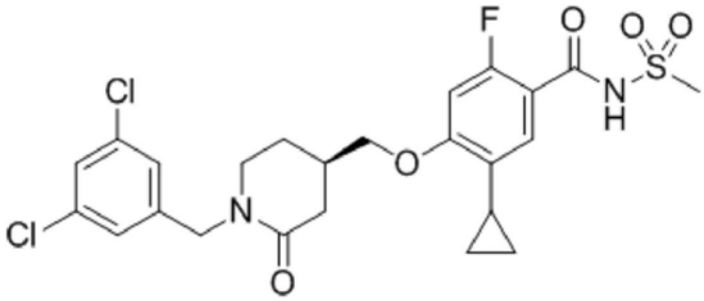
[2131] 

[2132] 4-甲基苯磺酸(1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-基)甲酯

[2133] 将1-(3,5-二氯苄基)-4-(羟甲基)哌啶-2-酮(630mg,2.19mmol)和氢化钠(437mg,10.9mmol)在THF(30mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。随后添加THF(10mL)中的对甲苯磺酰氯(500mg,2.62mmol)且将得到的混合物在室温下搅拌16小时。用冰水猝灭反应、用乙

酸乙酯(100mL)萃取、用盐水(50mL×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过反相色谱(用0.5%NH_4HCO_3中50-60%的CH_3CN洗脱)纯化残余物以产生呈棕色油状物的目标化合物(380mg,39%)。LCMS(ESI)m/z:442.0$[M+H]^+$。

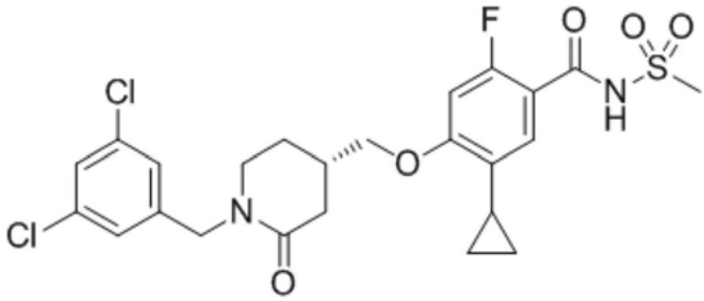
[2134] 步骤5

[2135] 

[2136] (R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2137] 将4-甲基苯磺酸(1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-基)甲酯(380mg,0.859mmol)、碳酸钾(1.19g,8.61mmol)和5-环丙基-2-氟-4-羟基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(352mg,1.29mmol)在DMF(20mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时。用乙酸乙酯(100mL)和HCl(2.0M,40mL)猝灭反应、用盐水(50mL×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过反相色谱(用0.5%NH_4HCO_3中25-40%的CH_3CN洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的外消旋体。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=5.59min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.14min,m/z:542.80$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.92(s,1H),7.53-7.52(m,1H),7.31-7.29(m,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.95(d,J=12.8Hz,1H),4.56-4.47(m,2H),4.00(d,J=6.4Hz,2H),3.32-3.30(m,2H),3.28(s,3H),2.57-2.51(m,1H),2.44-2.39(m,1H),2.30-2.24(m,1H),2.07-1.98(m,2H),1.69-1.63(m,1H),0.92-0.87(m,2H),0.69-0.65(m,2H)。

[2138] 实施例235

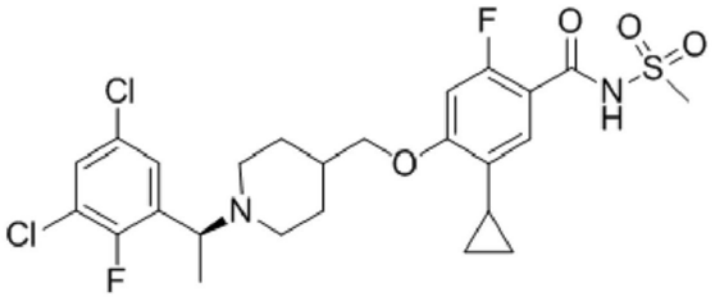
[2139] 

[2140] (S)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2141] 如实施例234中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40℃;RT=7.28min)。LCMS

(ESI)方法A:RT＝5.12min,m/z:542.80[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.92(s,1H),7.53-7.52(m,1H),7.31-7.29(m,2H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),6.95(d,J＝12.8Hz,1H),4.56-4.47(m,2H),4.00(d,J＝6.4Hz,2H),3.32-3.30(m,2H),3.28(s,3H),2.57-2.51(m,1H),2.44-2.39(m,1H),2.30-2.24(m,1H),2.07-1.98(m,2H),1.69-1.63(m,1H),0.92-0.87(m,2H),0.69-0.65(m,2H)。

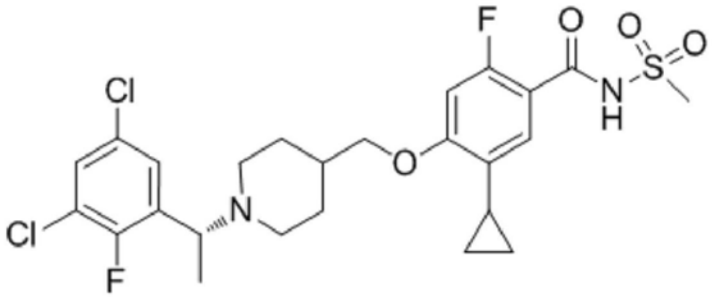
[2142] 实施例236

[2143] 

[2144] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2145] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1DEA),A:B＝65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40.8℃;RT＝3.74min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.22min,m/z:561.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.69(dd,J＝6.1,2.6Hz,1H),7.47(dd,J＝5.3,2.6Hz,1H),7.16(d,J＝8.5Hz,1H),6.83(d,J＝12.8Hz,1H),3.90-3.89(m,3H),3.14(s,3H),3.03-3.02(m,1H),2.87-2.85(m,1H),2.01-2.00(m,2H),1.94-1.68(m,4H),1.42-1.26(m,5H),0.91-0.82(m,2H),0.61(d,J＝5.1Hz,2H)。

[2146] 实施例237

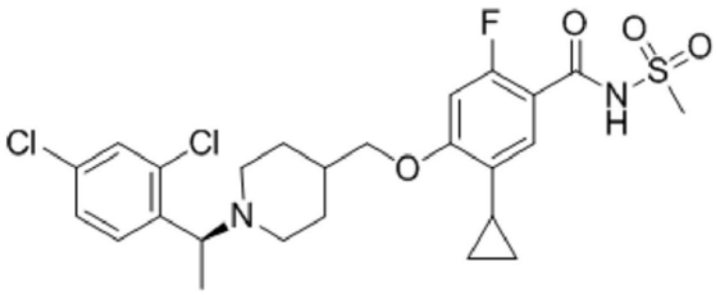
[2147] 

[2148] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2149] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1DEA),A:B＝65:35;流速:1.95mL/min;柱温:40.8℃;RT＝3.11min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.83min,m/z:561.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.69(dd,J＝6.1,2.6Hz,1H),7.47(dd,J＝5.3,2.5Hz,1H),7.16(d,J＝8.5Hz,1H),6.82(d,J＝12.7Hz,1H),3.88-3.91(m,3H),3.12(s,3H),3.03(d,J＝9.7Hz,1H),2.86-2.85(m,1H),1.99-1.97

(m,2H),1.93-1.69(m,4H),1.40-1.25(m,5H),0.86-0.84(m,2H),0.61-0.60(m,2H)。

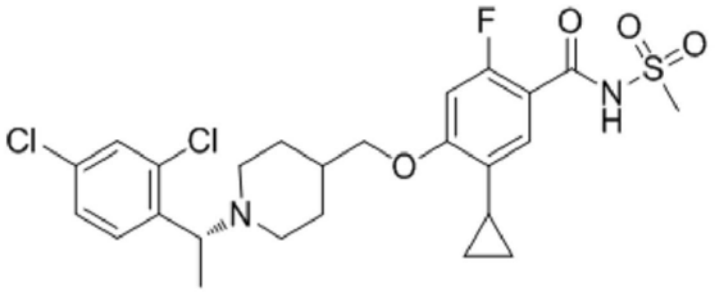
[2150] 实施例238

[2151] 

[2152] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2153] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:38.1℃;RT=4.08min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.43min,m/z:542.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.56(d,J=8.5Hz,1H),7.44(d,J=2.1Hz,1H),7.33(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.22(d,J=8.3Hz,1H),6.52(d,J=12.8Hz,1H),4.34(brs,1H),3.74(s,2H),3.45(s,1H),3.06-3.04(m,3H),2.97-2.96(m,1H),2.52-2.29(m,2H),1.91-1.90(m,3H),1.80-1.79(m,1H),1.56-1.55(m,1H),1.42-1.40(m,4H),0.80-0.73(m,2H),0.51-0.50(m,2H)。

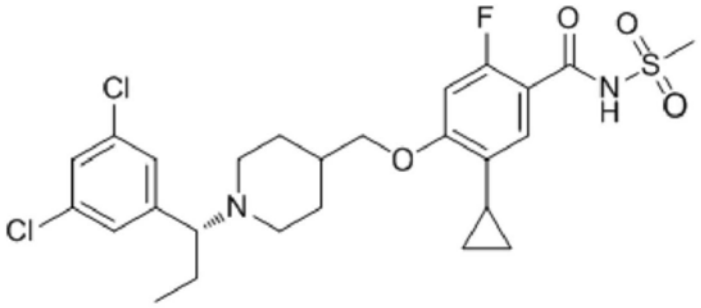
[2154] 实施例239

[2155] 

[2156] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2157] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:41.5℃;RT=2.87min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.48min,m/z:542.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.56(d,J=8.5Hz,1H),7.44(d,J=2.1Hz,1H),7.33(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.22(d,J=8.3Hz,1H),6.52(d,J=12.8Hz,1H),4.34-4.33(m,1H),3.74(brs,2H),3.45-3.44(m,1H),3.06(s,3H),2.97-2.96(m,1H),2.52-2.29(m,2H),1.91-1.90(m,3H),1.80(m,1H),1.56(m,1H),1.42(m,4H),0.75(m,2H),0.51(m,2H)。

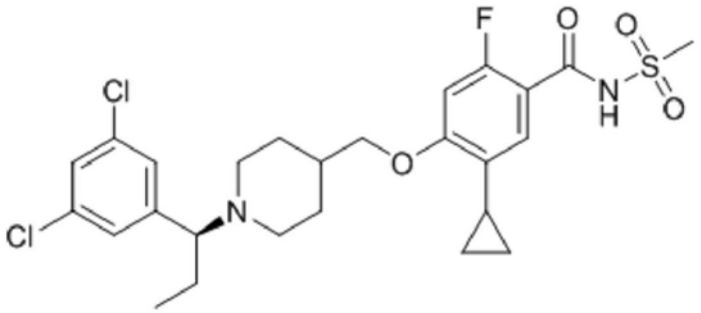
[2158] 实施例240

[2159] 

[2160] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2161] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.5%DEA),A:B=70:30;流速:2.1mL/min;柱温:41.0℃;RT=10.67min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.42min,m/z:557.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(m,1H),7.34(d,J=1.8Hz,2H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),6.81(d,J=12.9Hz,1H),3.88(d,J=6.0Hz,2H),3.53(m,1H),3.13(s,3H),3.05(m,1H),2.93(m,1H),2.01(m,4H),1.76(m,4H),1.34(m,2H),0.86(m,2H),0.72(m,3H),0.60(m,2H)。

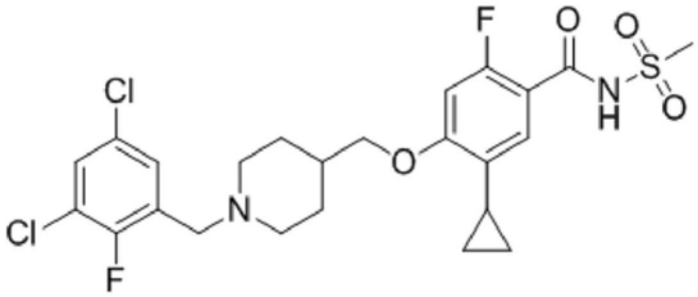
[2162] 实施例241

[2163] 

[2164] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2165] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OZ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.5%DEA),A:B=70:30;流速:2.1mL/min;柱温:39.3℃;RT=9.34min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.35min,m/z:557.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(m,1H),7.34(d,J=1.8Hz,2H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),6.81(d,J=12.9Hz,1H),3.88(d,J=6.0Hz,2H),3.53(m,1H),3.13(s,3H),3.05(m,1H),2.93(m,1H),2.01(m,4H),1.76(m,4H),1.34(m,2H),0.85(m,2H),0.72(m,3H),0.61(m,2H)。

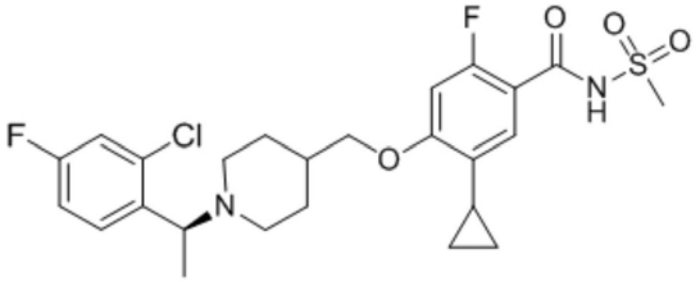
[2166] 实施例242

[2167] 

[2168] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2169] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.98min,m/z:547.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.72(dd,J＝6.1,2.6Hz,1H),7.47(dd,J＝5.5,2.6Hz,1H),7.16(d,J＝8.5Hz,1H),6.85(d,J＝12.9Hz,1H),3.92(d,J＝5.8Hz,2H),3.63(s,2H),3.16(s,3H),2.89(m,2H),2.12(m,2H),2.01(m,1H),1.79(m,3H),1.38(m,2H),0.85(m,2H),0.63(m,2H)。

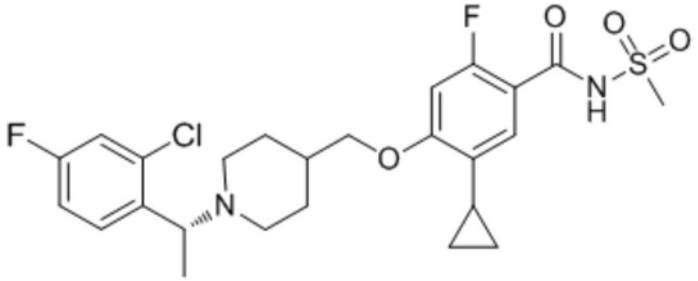
[2170] 实施例243

[2171] 

[2172] (S)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2173] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B＝70:30;流速:2.1mL/min;柱温:41.6℃;RT＝5.88min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.88min,m/z:526.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.61(dd,J＝8.6,6.6Hz,1H),7.41(dd,J＝8.8,2.5Hz,1H),7.24(m,1H),7.16(d,J＝8.5Hz,1H),6.84(d,J＝12.8Hz,1H),3.91(m,3H),3.15(m,4H),2.75(m,1H),2.12(m,1H),2.01(m,2H),1.75(m,3H),1.39(m,1H),1.28(m,4H),0.87(m,2H),0.62(m,2H)。

[2174] 实施例244

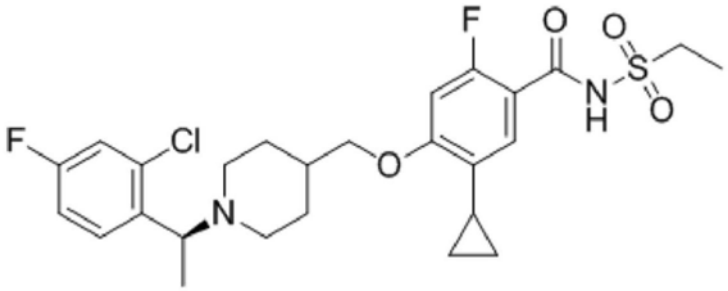
[2175] 

[2176] (R)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-

(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2177] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=70:30;流速:2.1mL/min;柱温:38.1℃;RT=3,.41min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.88min,m/z:526.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.65(dd,J=8.6,6.6Hz,1H),7.43(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.27(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=12.9Hz,1H),4.03(m,3H),3.21(m,4H),2.81(m,1H),2.17(m,2H),2.01(m,1H),1.81(m,3H),1.44(m,1H),1.33(m,4H),0.88(m,2H),0.64(m,2H)。

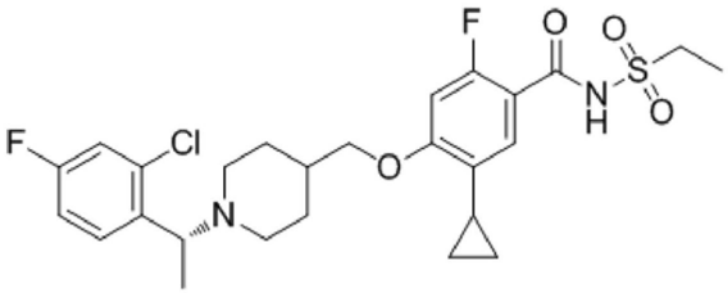
[2178] 实施例245

[2179] 

[2180] (S)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2181] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1,95mL/min;柱温:39.6℃;RT=3,31min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.85min,m/z:541.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),7.61(dd,J=8.7,6.5Hz,1H),7.41(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),7.25(m,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=12.9Hz,1H),3.92(d,J=6.1Hz,3H),3.40(m,2H),3.18(m,1H),2.77(m,1H),2.15(s,1H),2.01(m,2H),1.84(m,2H),1.72(m,1H),1.40(m,1H),1.29(m,4H),1.21(t,J=7.4Hz,3H),0.85(m,2H),0.64(m,2H)。

[2182] 实施例246

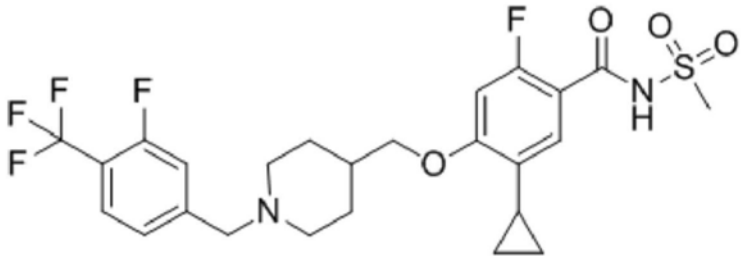
[2183] 

[2184] (R)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2185] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙

基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1,95mL/min;柱温:40℃;RT=2.62min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.86min,m/z:541.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),7.61(dd,J=8.7,6.5Hz,1H),7.41(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),7.25(m,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=12.9Hz,1H),3.92(d,J=6.1Hz,3H),3.40(m,2H),3.18(m,1H),2.77(m,1H),2.15(m,1H),2.01(m,2H),1.84(m,2H),1.72(m,1H),1.40(m,1H),1.29(m,4H),1.21(t,J=7.4Hz,3H),0.85(m,2H),0.64(m,2H)。

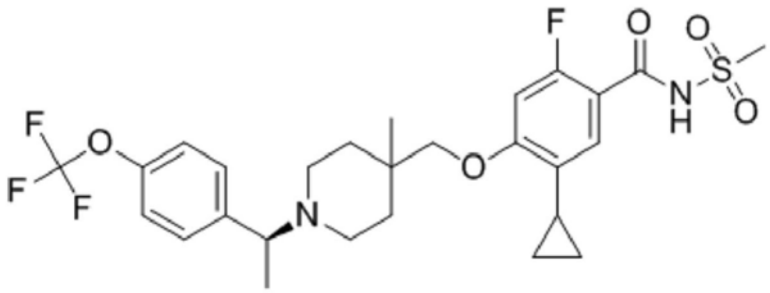
[2186] 实施例247

[2187] 

[2188] 5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2189] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.77min,m/z:547.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(m,1H),7.45(m,2H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=12.9Hz,1H),3.94(d,J=5.9Hz,2H),3.74(s,2H),3.19(s,3H),2.95(m,2H),2.23(m,2H),2.02(m,1H),1.84(m,3H),1.43(m,2H),0.88(m,2H),0.65(m,2H)。

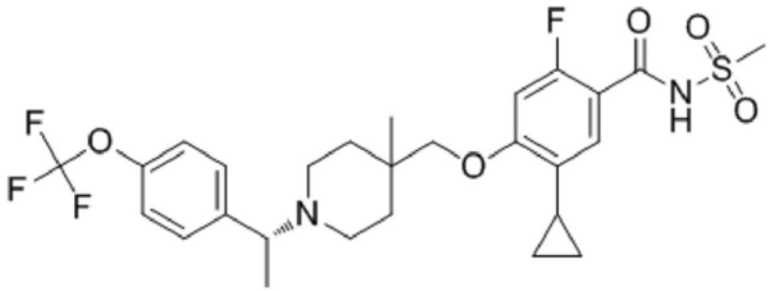
[2190] 实施例248

[2191] 

[2192] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2193] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40.1℃;RT=4.93min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.98min,m/z:573.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(d,J=8.1Hz,2H),7.37(d,J=8.1Hz,2H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),6.80(d,J=12.8Hz,1H),3.79(brs,2H),3.30(m,1H),3.04(s,3H),2.61(m,1H),2.49(s,3H),1.99(m,1H),1.70(m,2H),1.46(m,5H),1.04(s,3H),0.87(m,2H),0.59(m,2H)。

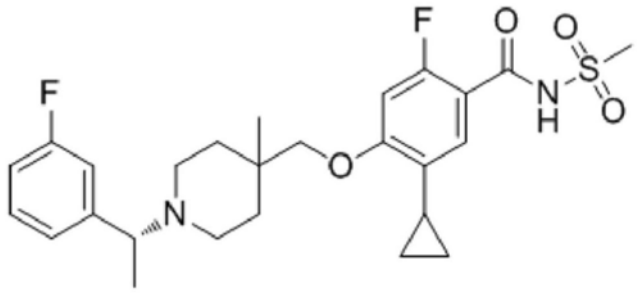
[2194] 实施例249

[2195] 

[2196] (R)-5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2197] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:39.9℃;RT=2.52min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.95min,m/z:573.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(m,2H),7.37(m,2H),7.21(d,J=8.5Hz,1H),6.80(d,J=12.8Hz,1H),3.79(brs,2H),3.31(m,1H),3.04(s,3H),2.61(m,1H),2.49(s,3H),1.99(m,1H),1.70(m,2H),1.46(m,5H),1.04(s,3H),0.87(m,2H),0.59(m,2H)。

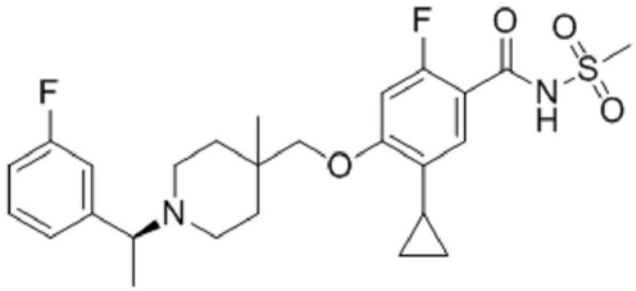
[2198] 实施例250

[2199] 

[2200] (R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2201] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:38.8℃;RT=4.89min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.42min,m/z:507.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.43(m,1H),7.29(m,2H),7.23(d,J=8.6Hz,1H),7.16(m,1H),6.80(d,J=12.8Hz,1H),3.95(m,1H),3.79(s,2H),3.03(s,3H),2.91(m,1H),2.70(m,2H),2.59(m,1H),2.03(m,1H),1.76(m,2H),1.50(m,5H),1.05(s,3H),0.88(m,2H),0.60(m,2H)。

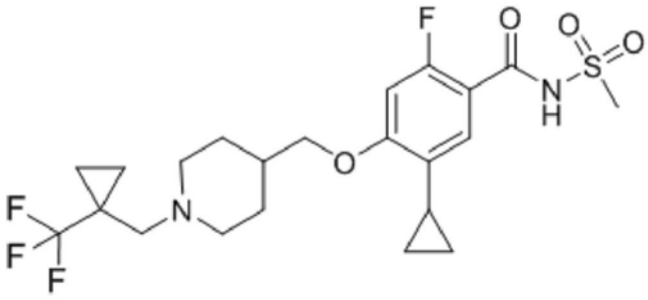
[2202] 实施例251

[2203] 

[2204] (S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2205] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(1-(3-氟苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40.6℃;RT=6.92min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.42min,m/z:507.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.43(m,1H),7.29(m,2H),7.23(d,J=8.6Hz,1H),7.16(m,1H),6.80(d,J=12.8Hz,1H),3.95(m,1H),3.79(s,2H),3.03(s,3H),2.91(m,1H),2.70(m,2H),2.59(m,1H),2.03(m,1H),1.76(m,2H),1.50(m,5H),1.05(s,3H),0.85(m,2H),0.60(m,2H)。

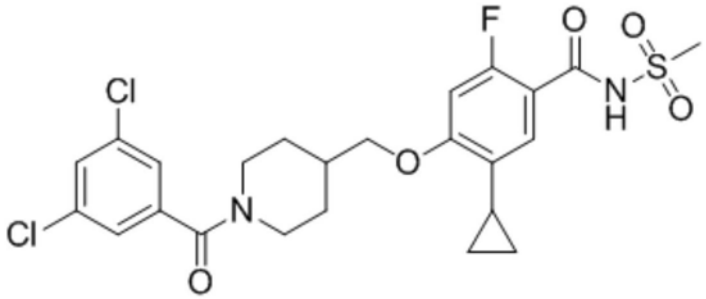
[2206] 实施例252

[2207] 

[2208] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[2209] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法B:RT=5.42min,m/z:492.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.16(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=12.9Hz,1H),3.94(d,J=5.8Hz,2H),3.24(s,3H),3.01(m,2H),2.59(s,2H),2.03(m,3H),1.79(m,3H),1.37(m,2H),0.99(m,2H),0.88(m,2H),0.76(m,2H),0.66(m,2H)。

[2210] 实施例253

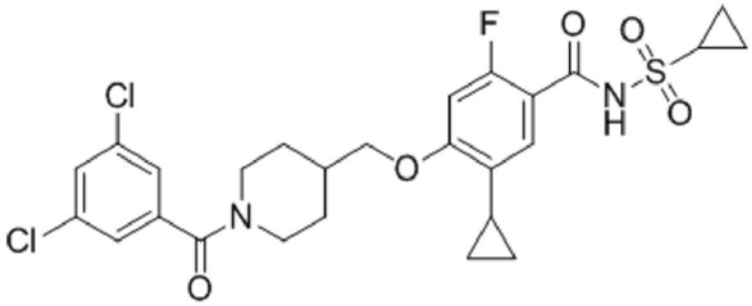
[2211] 

[2212] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰

基)苯甲酰胺

[2213] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.92min,m/z 542.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.71(s,1H),7.45(s,2H),7.15(d,J＝8.5Hz,1H),6.92(d,J＝13.0Hz,1H),4.49-4.47(m,1H),3.97(d,J＝4.5Hz,2H),3.53-3.50(m,1H),3.26(s,3H),3.15-3.12(m,1H),2.85-2.84(m,1H),2.14-2.10(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.89-1.88(m,1H),1.78-1.75(m,1H),1.35-1.32(m,2H),0.89-0.88(m,2H),0.66-0.65(m,2H)。

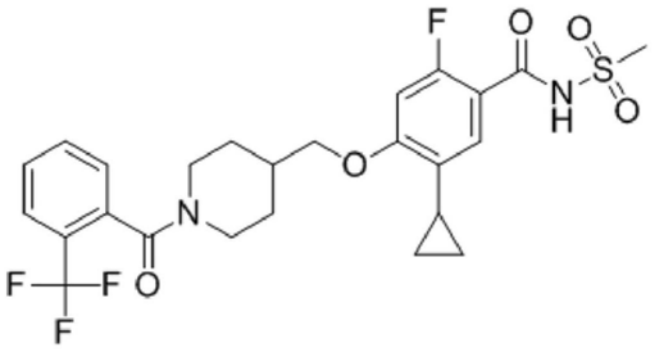
[2214] 实施例254

[2215] 

[2216] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2217] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.28min,m/z:569.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.80(s,1H),7.71(s,1H),7.40(m,2H),7.16(d,J＝8.0Hz,1H),6.92(d,J＝12.1Hz,1H),4.47(m,1H),3.97(s,2H),3.51(m,1H),3.08(m,2H),2.84(m,1H),2.07(m,2H),1.82(m,2H),1.34(m,2H),1.01(m,4H),0.89(m,2H),0.62(m,2H)。

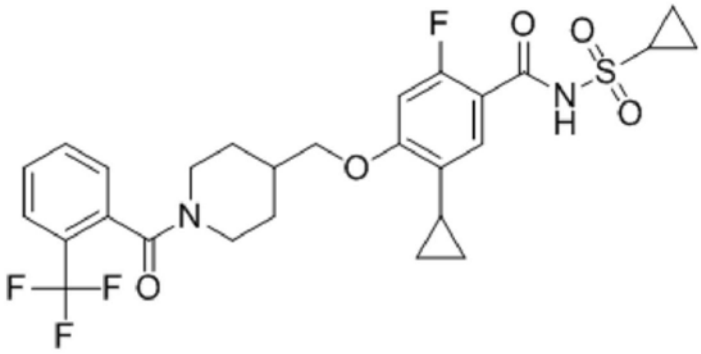
[2218] 实施例255

[2219] 

[2220] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[2221] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.54min,m/z:542.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.82(d,J＝7.9Hz,1H),7.75(m,1H),7.67(d,J＝7.4Hz,1H),7.46(m,1H),7.31(m,1H),6.82(m,1H),4.77(m,1H),4.01(d,J＝5.2Hz,2H),3.43(m,1H),3.33(s,3H),3.17(m,1H),2.96(m,1H),2.20(m,1H),2.07(m,2H),1.81(m,1H),1.42(m,2H),0.94(m,2H),0.66(m,2H)。

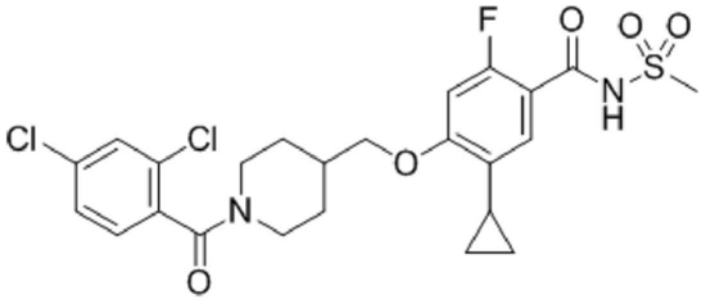
[2222] 实施例256

[2223] 

[2224] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[2225] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.69min,m/z:568.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.82(m,1H),7.76(m,1H),7.67(m,1H),7.46(m,1H),7.30(m,1H),6.82(dd,J＝12.8,4.8Hz,1H),4.77(m,1H),4.01(m,2H),3.43(m,1H),3.17(m,2H),2.96(m,1H),2.20(m,1H),2.02(m,2H),1.81(m,1H),1.47(m,2H),1.29(m,2H),1.13(m,2H),0.92(m,2H),0.66(m,2H)。

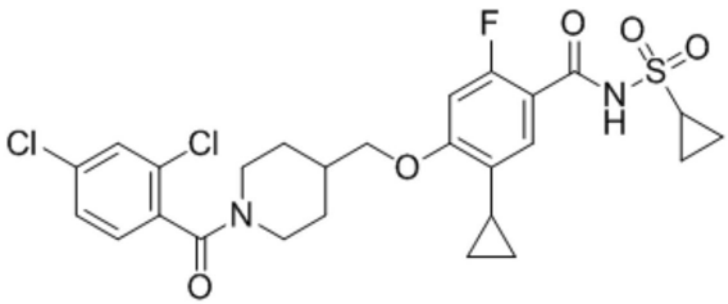
[2226] 实施例257

[2227] 

[2228] 5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2229] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝4.82min,m/z 542.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.73-7.72(m,1H),7.53-7.49(m,1H),7.43-7.37(m,1H),7.15(d,J＝8.5Hz,1H),6.91(d,J＝13.0Hz,1H),4.57-4.52(m,1H),3.99-3.95(m,2H),3.30-3.28(m,1H),2.25(s,3H),3.13-3.03(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.13-1.97(m,2H),1.92-1.89(m,1H),1.75-1.72(m,1H),1.43-1.25(m,2H),0.89-0.85(m,2H),0.67-0.63(m,2H)。

[2230] 实施例258

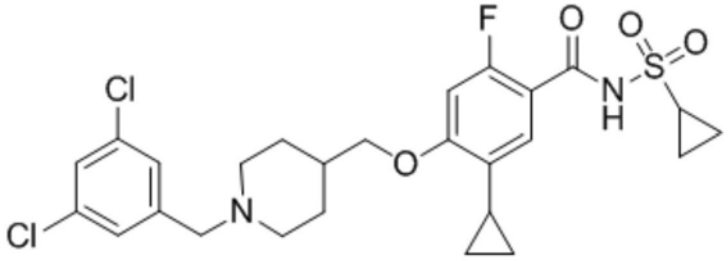
[2231] 

[2232] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(2,4-二氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-

2-氟苯甲酰胺

[2233] 如实施例134中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.00min,m/z 568.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.73(s,1H),7.53-7.49(m,1H),7.43-7.37(m,1H),7.14(d,J＝8.5Hz,1H),6.94(d,J＝13.0Hz,1H),4.57-4.52(m,1H),3.99-3.96(m,2H),3.13-3.04(m,2H),2.87-2.83(m,1H),2.12-1.89(m,3H),1.75-1.72(m,1H),1.42-1.23(m,3H),1.10-1.06(m,4H),0.89-0.86(m,2H),0.69-0.63(m,2H)。

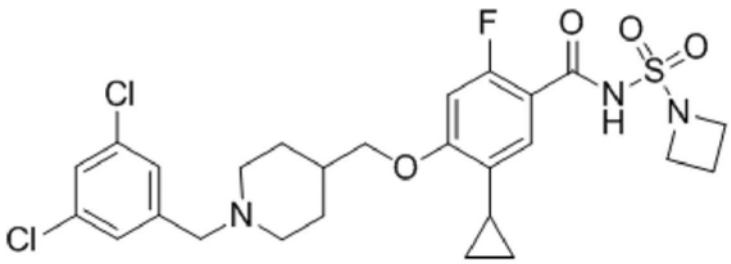
[2234] 实施例259

[2235] 

[2236] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2237] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.21min,m/z 555.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.52(s,1H),7.39(s,2H),7.14(d,J＝8.0Hz,1H),6.89(d,J＝13.0Hz,1H),3.94(d,J＝5.5Hz,2H),3.62(s,2H),3.05-2.90(m,1H),2.91(d,J＝11.5Hz,2H),2.16(t,J＝11.3Hz,2H),2.03-1.99(m,1H),1.82-1.79(m,3H),1.43-1.37(m,2H),1.05-0.99(m,4H),0.90-0.86(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

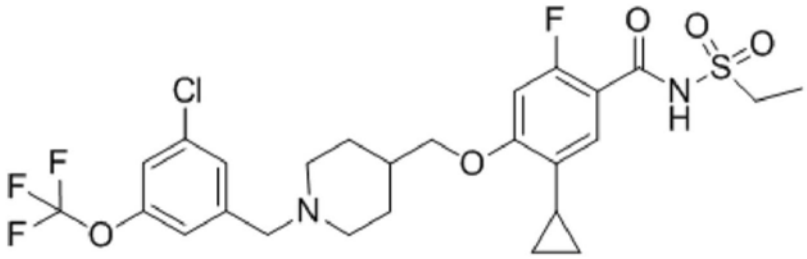
[2238] 实施例260

[2239] 

[2240] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2241] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.47min,m/z 570.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.52(s,1H),7.39(s,2H),7.15(d,J＝8.0Hz,1H),6.90(d,J＝12.5Hz,1H),3.98-3.94(m,6H),3.60(s,2H),2.90(d,J＝11.0Hz,2H),2.15-2.11(m,4H),2.03-2.01(m,1H),1.82-1.79(m,3H),1.43-1.37(m,2H),0.90-0.87(m,2H),0.66-0.64(m,2H)。

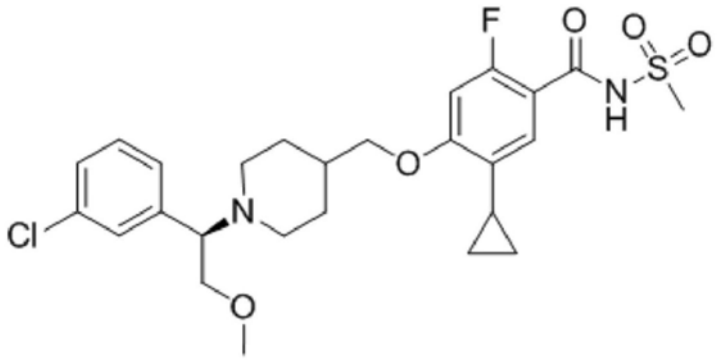
[2242] 实施例261

[2243] 

[2244] 4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2245] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.34min,m/z 593.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48(s,2H),7.35(s,1H),7.14(d,J＝8.4Hz,1H),6.90(d,J＝12.8Hz,1H),3.95(d,J＝6.0Hz,2H),3.67(s,2H),3.40-3.32(m,2H),2.92(d,J＝10.4Hz,2H),2.20-2.15(m,2H),2.03-1.98(m,1H),1.82-1.79(m,3H),1.45-1.37(m,2H),1.21(t,J＝7.4Hz,3H),0.90-0.86(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

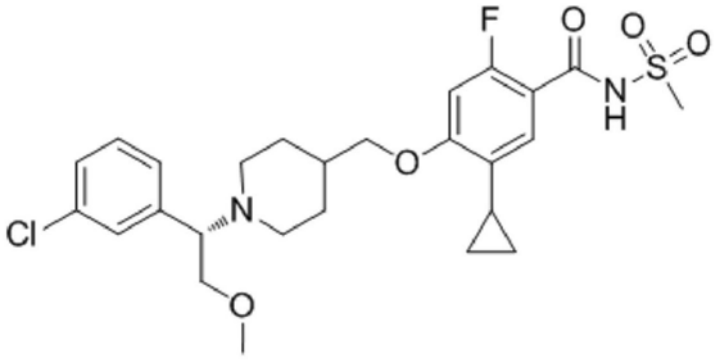
[2246] 实施例262

[2247] 

[2248] (R)-4-((1-(1-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2249] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-4-((1-(1-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B＝75:25;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT＝3.05min)。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.47min,m/z 538.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.41-7.30(m,4H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),6.86(d,J＝12.8Hz,1H),3.89(d,J＝5.6Hz,2H),3.81-3.78(m,1H),3.73-3.71(m,2H),3.23(s,3H),3.18(s,3H),3.09-3.06(m,1H),2.87-2.84(m,1H),2.22-2.16(m,1H),2.10-2.06(m,1H),2.03-2.96(m,1H),1.81-1.73(m,3H),1.45-1.26(m,2H),0.89-0.84(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

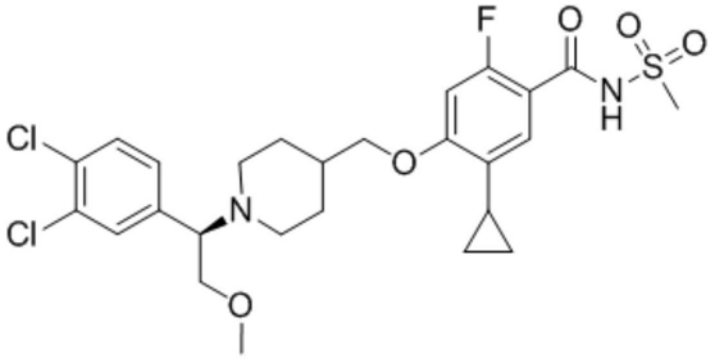
[2250] 实施例263

[2251] 

[2252] (S)-4-((1-(1-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2253] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(S)-4-((1-(1-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=4.35min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.46min,m/z 539.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.41-7.30(m,4H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.86(d,J=12.8Hz,1H),3.89(d,J=5.6Hz,2H),3.81-3.78(m,1H),3.73-3.71(m,2H),3.23(s,3H),3.18(s,3H),3.09-3.06(m,1H),2.87-2.84(m,1H),2.22-2.16(m,1H),2.10-2.06(m,1H),2.03-2.96(m,1H),1.81-1.73(m,3H),1.45-1.26(m,2H),0.89-0.84(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

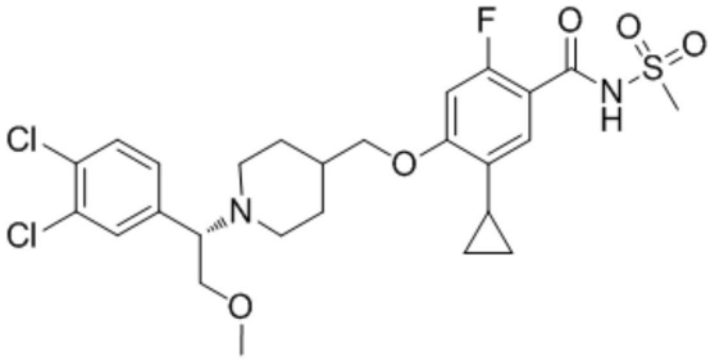
[2254] 实施例264

[2255] 

[2256] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2257] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=3.71min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.74min,m/z 573.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.60-7.58(m,2H),7.32(d,J=8.5Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.83(d,J=13.0Hz,1H),3.89(d,J=6Hz,2H),3.74-3.68(m,3H),3.22(s,3H),3.15(s,3H),3.01-3.00(m,1H),2.82-2.78(m,1H),2.14-2.09(m,1H),2.02-1.96(m,2H),1.79-1.71(m,3H),1.38-1.28(m,2H),0.88-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

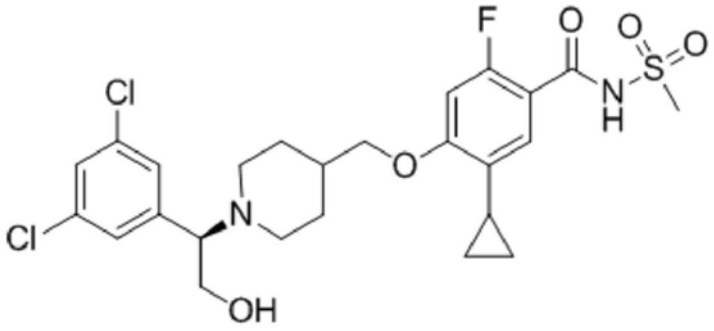
[2258] 实施例265

[2259] 

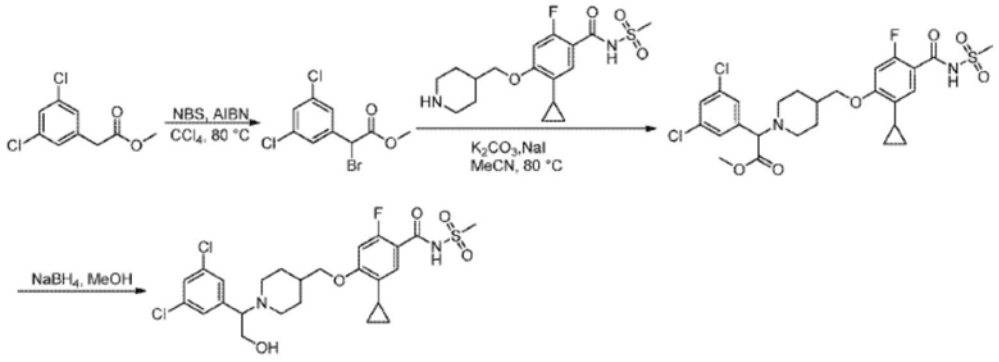
[2260] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2261] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=5.12min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.71min,m/z 573.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 7.60-7.58(m,2H),7.32(d,J=8.5Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.83(d,J=13.0Hz,1H),3.89(d,J=6Hz,2H),3.74-3.68(m,3H),3.22(s,3H),3.15(s,3H),3.01-3.00(m,1H),2.82-2.78(m,1H),2.14-2.09(m,1H),2.02-1.96(m,2H),1.79-1.71(m,3H),1.38-1.28(m,2H),0.88-0.85(m,2H),0.63-0.60(m,2H)。

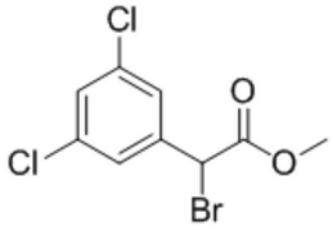
[2262] 实施例266

[2263] 

[2264] ((R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2265] 

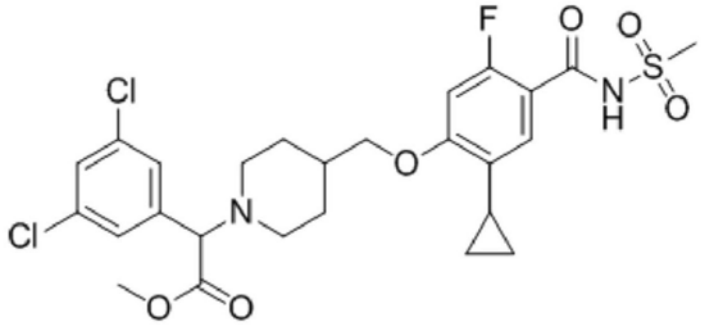
[2266] 步骤1

[2267] 

[2268] 2-溴-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯

[2269] 将2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯(2.0g,9.11mol)、N-溴琥珀酰亚胺(6.5g,36.51mmol)和2,2′-偶氮双(2-甲基丙腈)(600mg,3.64mmol)在四氯化碳(50mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用二氯甲烷(200mL)和盐水(50mL)稀释。分离有机层、用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚中10%的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(2.5g,92%)。

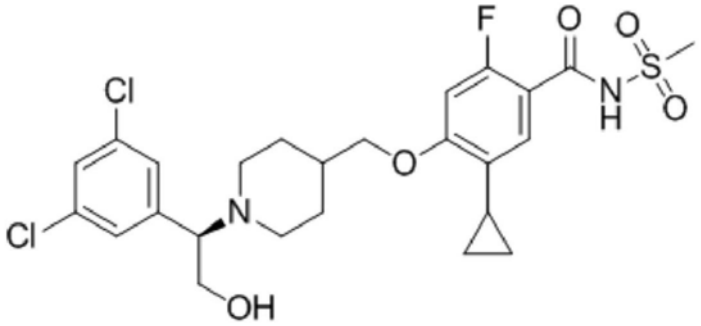
[2270] 步骤2

[2271] 

[2272] 2-(4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯

[2273] 如实施例88的步骤5中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:587.2[M+H]$^+$。

[2274] 步骤3

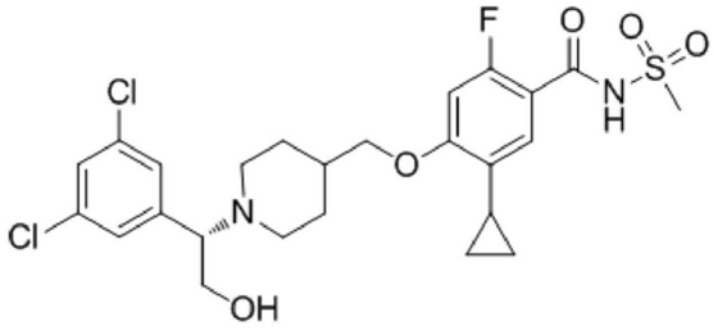
[2275] 

[2276] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2277] 将2-(4-((2-环丙基-5-氟-4-(甲基磺酰基氨甲酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯(200mg,0.37mmol)和硼氢化钠(142mg,3.7mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。随后浓缩混合物、用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过反相色谱(用0.1%NH_4HCO_3中30-40%的MeCN洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的外消旋体(100mg,48.3%)。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环

丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=5.25min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.28min,m/z 559.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.52(s,1H),7.42(s,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=12.8Hz,1H),4.77(brs,1H),3.90(d,J=5.6Hz,2H),3.78(s,2H),3.65-3.61(m,1H),3.17-3.11(m,4H),2.86-2.85(m,1H),2.20-1.97(m,3H),1.82-1.74(m,3H),1.44-1.16(m,2H),0.89-85(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

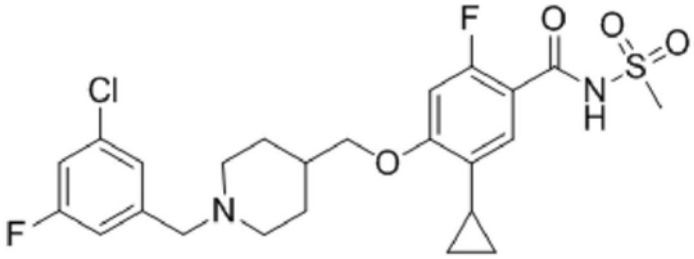
[2278] 实施例267

[2279] 

[2280] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2281] 如实施例266中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:OJ-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOH(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:3mL/min;柱温:40℃;RT=6.45min)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.35min,m/z 559.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.52(s,1H),7.42(s,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=12.8Hz,1H),4.77(br,1H),3.90(d,J=5.6Hz,2H),3.78(s,2H),3.65-3.61(m,1H),3.17-3.11(m,4H),2.86-2.85(m,1H),2.20-1.97(m,3H),1.82-1.74(m,3H),1.44-1.16(m,2H),0.89-85(m,2H),0.65-0.61(m,2H)。

[2282] 实施例268

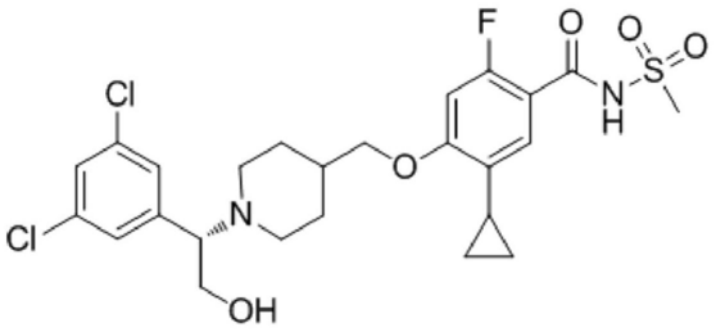
[2283] 

[2284] 4-((1-(3-氯-5-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

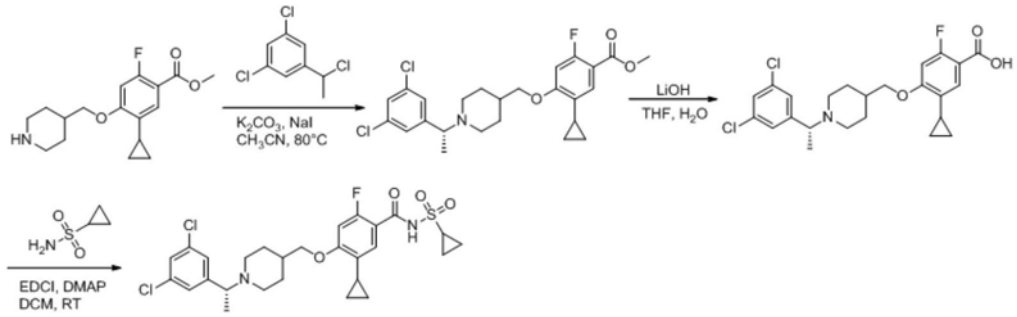
[2285] 如实施例88中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT=5.75min,m/z:513.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.35-7.34(m,1H),7.28-7.27(m,1H),7.20-7.16(m,2H),6.86-6.83(m,1H),3.94-3.92(d,J=5.0Hz,2H),3.63(s,2H),3.13(s,3H),2.94-2.91(m,2H),2.19-2.15(m,2H),2.01(m,1H),1.82-1.80(m,3H),1.42-1.40(m,2H),0.89-0.86(m,

2H),0.64-0.62(m,2H)。

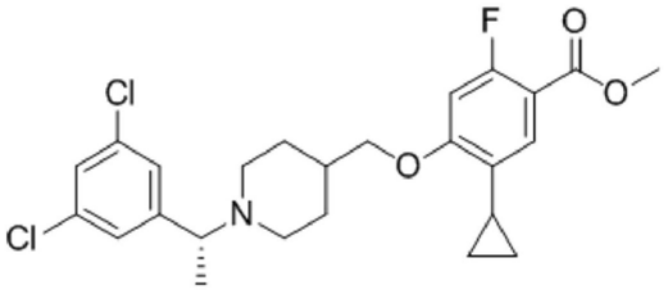
[2286] 实施例269

[2287] 

[2288] (R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2289] 

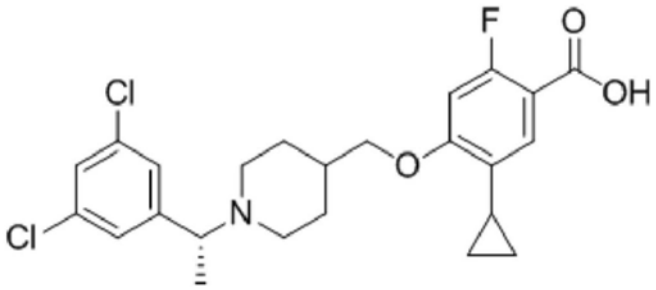
[2290] 步骤1

[2291] 

[2292] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[2293] 如实施例88的步骤5中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:39.9℃;RT=4.49min)。LCMS(ESI)m/z:480.1$[M+H]^+$。

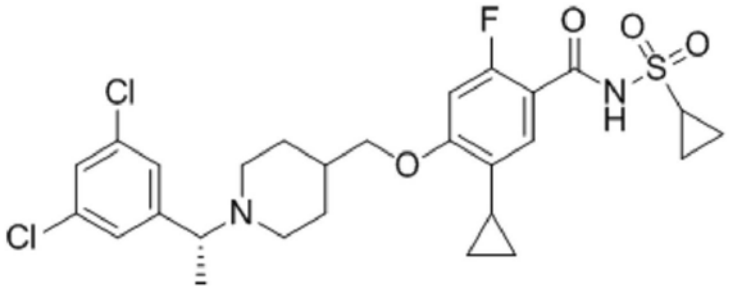
[2294] 步骤2

[2295] 

[2296] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2297] 如实施例88的步骤6中所述来合成化合物。LCMS(ESI)m/z:466.0[M+H]$^+$。

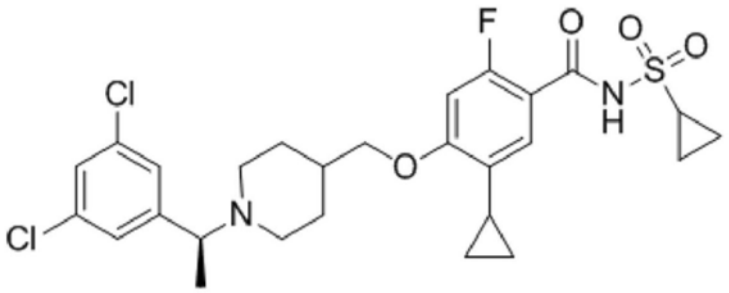
[2298] 步骤3

[2299] 

[2300] (R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2301] 如实施例80的步骤5中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI)方法A:RT=6.52min,m/z:569.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d$_6$):δ7.52(m,1H),7.41(m,2H),7.15-7.13(d,J=5.0Hz,1H),6.91-6.88(d,J=13.0Hz,1H),3.93-3.73(m,2H),3.72-3.70(m,1H),3.05-3.03(m,2H),2.89-2.87(m,1H),2.36-2.00(m,3H),1.84-1.77(m,3H),1.42-1.30(m,5H),1.06-1.02(m,4H),0.91-0.83(m,2H),0.71-0.62(m,2H)。

[2302] 实施例270

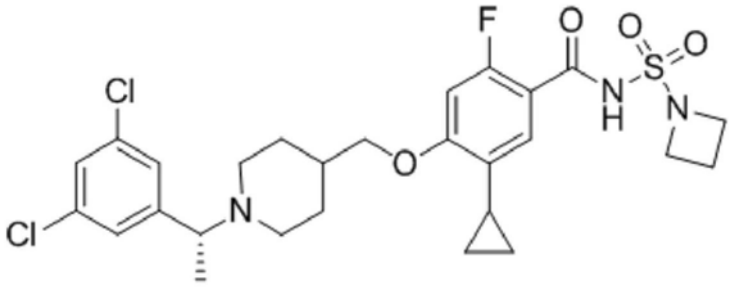
[2303] 

[2304] (S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2305] 如实施例269中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI)方法A:RT=6.51min,m/z:569.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d$_6$):δ7.52(m,1H),7.41(m,2H),7.15-7.13(d,J=5.0Hz,1H),6.90-6.88(d,J=13.0Hz,1H),3.93-3.73(m,2H),3.72-3.71(m,1H),3.05-3.03(m,2H),2.89-2.87(m,1H),2.21-1.98(m,3H),1.84-1.77

(m,3H),1.42-1.30(m,5H),1.29-0.98(m,4H),0.91-0.83(m,2H),0.71-0.62(m,2H)。

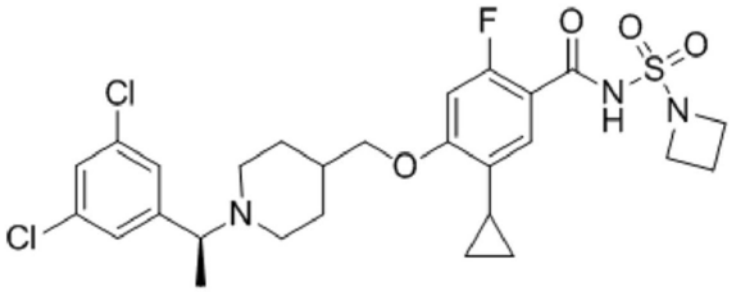
[2306] 实施例271

[2307] 

[2308] (R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2309] 如实施例269中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI)方法A:RT=6.66min,m/z:584.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.49(s,1H),7.39-7.38(d,J=1.0Hz,2H),7.19-7.17(d,J=7.5Hz,1H),6.86-6.83(d,J=13.0Hz,1H),3.91-3.90(m,6H),3.64-3.63(m,1H),2.98(m,1H),2.84-2.82(m,1H),2.11-1.98(m,5H),1.82-1.75(m,3H),1.36-1.31(m,5H),0.88-0.86(m,2H),0.63-0.62(m,2H)。

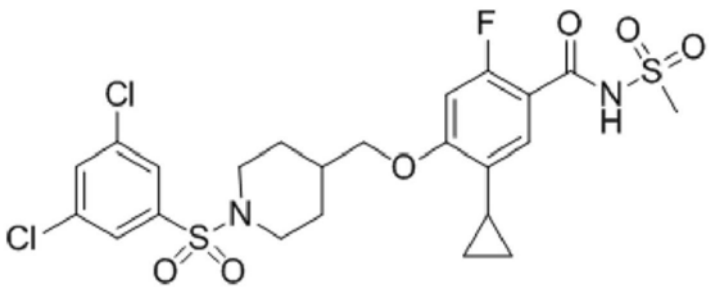
[2310] 实施例272

[2311] 

[2312] (S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2313] 如实施例269中所述来合成化合物。对映异构体被任意指定为(S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺。LCMS(ESI)方法A:RT=6.67min,m/z:584.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.49(s,1H),7.39-7.38(d,J=1.0Hz,2H),7.19-7.17(d,J=7.5Hz,1H),6.83-6.80(d,J=13.0Hz,1H),3.91-3.86(m,6H),3.64-3.63(m,1H),2.98(m,1H),2.82-2.80(m,1H),2.11-1.98(m,5H),1.82-1.75(m,3H),1.36-1.31(m,5H),0.88-0.86(m,2H),0.63-0.62(m,2H)。

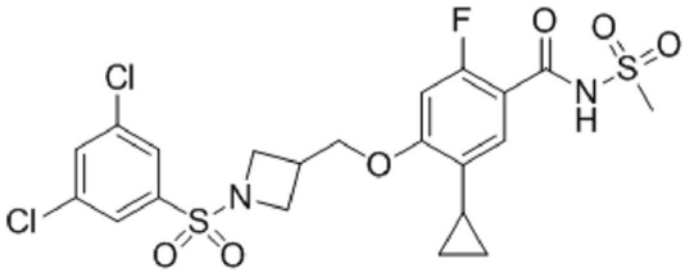
[2314] 实施例273

[2315] 

[2316] 5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2317] 如实施例129中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.54min,m/z:579.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.87(brs,1H),8.13(s,1H),8.04(d,J＝5.0Hz,2H),7.14(d,J＝8.5Hz,1H),6.90(d,J＝10.0Hz,1H),3.94(d,J＝5Hz,2H),3.75-3.74(m,2H),3.26-3.22(m,3H),3.46-3.36(m,2H),1.99-1.85(m,4H),1.42-1.35(m,2H),0.89-0.83(m,2H),0.67-0.62(m,2H)。

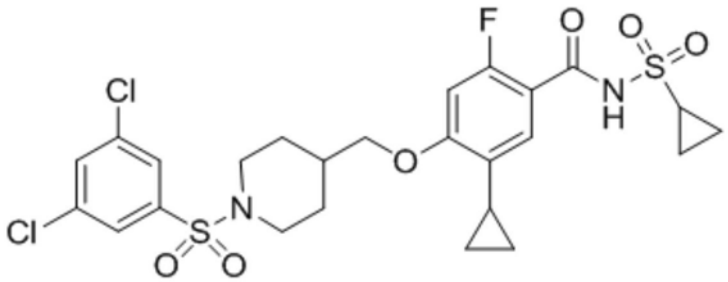
[2318] 实施例274

[2319] 

[2320] 5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2321] 如实施例129中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.01min,m/z:551.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.90(brs,1H),8.09(s,1H),7.84-7.83(d,J＝1.5Hz,2H),7.15-7.13(d,J＝8.5Hz,1H),6.89-6.87(d,J＝13.0Hz,1H),4.08-4.06(m,2H),3.96-3.92(m,2H),3.78-3.75(m,2H),3.24(s,3H),3.02-2.96(m,1H),1.81-1.76(m,1H),0.83-0.79(m,2H),0.63-0.61(m,2H)。

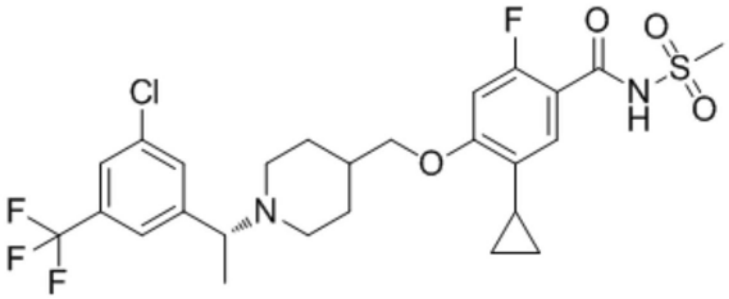
[2322] 实施例275

[2323] 

[2324] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2325] 如实施例129中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.68min,m/z:604.8[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.05(s,1H),7.76(d,J＝2.5Hz,2H),7.14-7.12(d,J＝8.5Hz,1H),6.91-6.88(d,J＝13.0Hz,1H),3.94-3.93(d,J＝5.0Hz,2H),3.75-3.73(m,2H),3.05-3.02(m,1H),2.50-2.42(m,2H),1.98-1.85(m,4H),1.42-1.37(m,2H),0.87-0.85(m,4H),0.66-0.64(m,2H),0.62-0.56(m,2H)。

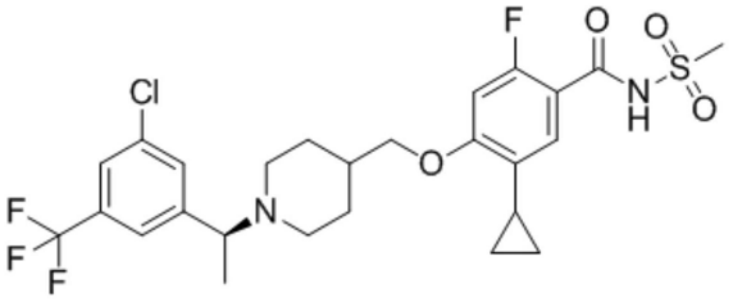
[2326] 实施例276

[2327] 

[2328] (R)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2329] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(R)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40.1℃;RT=5.80min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.43min,m/z:577.0$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ 7.80(s,1H),7.73(s,2H),7.34-7.32(m,1H),6.67-6.64(d,J=12.8Hz,1H),4.05-4.03(m,1H),3.86-3.85(m,2H),3.44-3.42(m,1H),3.21(s,3H),3.11-3.08(m,1H),2.49-2.44(m,2H),2.05-1.93(m,4H),1.66-1.54(m,5H),0.91-0.87(m,2H),0.83-0.80(m,2H)。

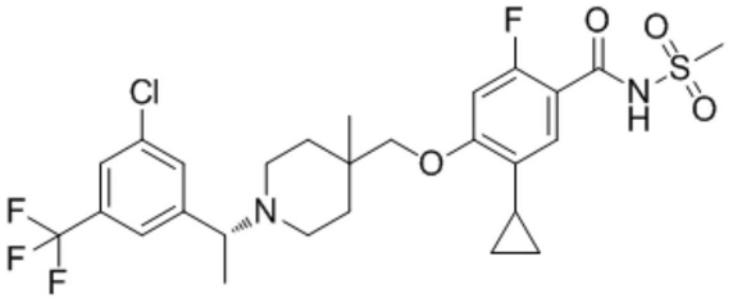
[2330] 实施例277

[2331] 

[2332] (S)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2333] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(S)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40.1℃;RT=7.02min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.42min,m/z:577.0$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ 7.79(s,1H),7.74(s,2H),7.34-7.32(m,1H),6.71-6.65(m,1H),4.11-4.05(m,1H),3.88-3.83(m,2H),3.46-3.45(m,1H),3.23(s,3H),3.15-3.11(m,1H),2.51-2.48(m,2H),2.04-1.93(m,4H),1.69-1.51(m,5H),0.91-0.86(m,2H),0.73-0.68(m,2H)。

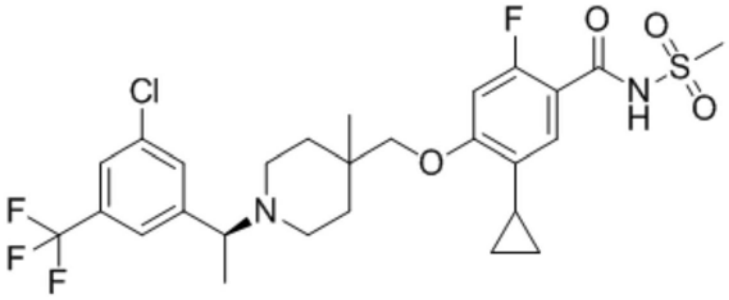
[2334] 实施例278

[2335] 

[2336] (R)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2337] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(S)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40.0℃;RT=5.35min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.42min,m/z:591.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.77-7.72(m,3H),7.36-7.34(d,J=8.8Hz,1H),6.76-6.68(m,1H),4.00-3.95(m,1H),3.81-3.78(s,2H),3.23-3.22(s,3H),3.10-3.02(m,1H),2.78-2.67(m,3H),2.08-2.02(m,1H),1.94-1.84(m,2H),1.68-1.55(m,5H),1.16(s,3H),0.92-0.88(m,2H),0.67-0.63(m,2H)。

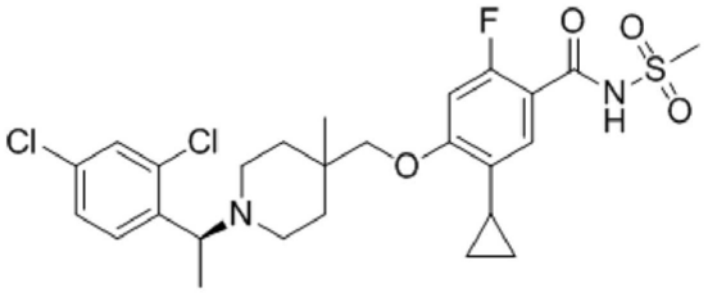
[2338] 实施例279

[2339] 

[2340] (S)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2341] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(S)-4-((1-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=80:20;流速:2.4mL/min;柱温:40.0℃;RT=4.69min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.42min,m/z:591.3$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.79-7.72(m,3H),7.36-7.34(d,J=8.8Hz,1H),6.76-6.68(m,1H),4.00-3.95(m,1H),3.81-3.78(s,2H),3.23-3.22(s,3H),3.07-3.05(m,1H),2.78-2.67(m,3H),2.08-2.02(m,1H),1.94-1.84(m,2H),1.69-1.53(m,5H),1.16(s,3H),0.92-0.88(m,2H),0.67-0.63(m,2H)。

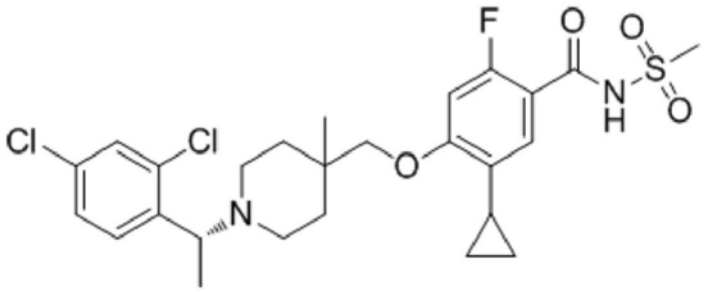
[2342] 实施例280

[2343] 

[2344] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2345] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=70:30;流速:2.4mL/min;柱温:39.9℃;RT=3.89min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.46min,m/z:557.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ 7.68-7.66(d,J=11.5Hz,1H),7.57-7.56(d,J=2.5Hz,1H),7.46-7.42(m,1H),7.38-7.36(d,J=8.5Hz,1H),6.75-6.72(d,J=13.0Hz,1H),4.47-4.46(m,1H),3.82(s,2H),3.20-3.17(m,4H),2.90-2.79(m,3H),2.06-2.04(m,1H),1.94-1.88(m,2H),1.66(s,2H),1.54-1.53(d,J=7.0Hz,3H),1.18(s,3H),0.93-0.89(m,2H),0.67-0.63(m,2H)。

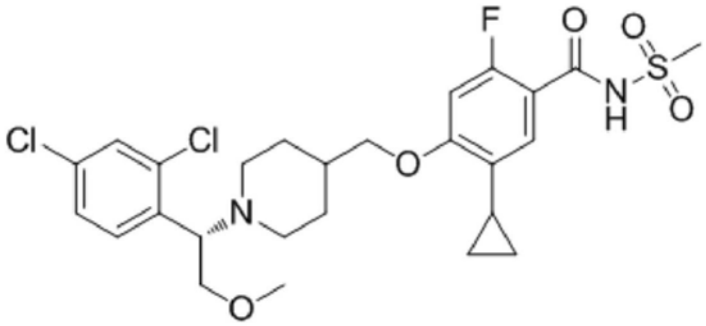
[2346] 实施例281

[2347] 

[2348] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2349] 如实施例170中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AD-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=70:30;流速:2.4mL/min;柱温:39.9℃;RT=5.67min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.46min,m/z:557.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ 7.70-7.68(d,J=11.5Hz,1H),7.57-7.56(d,J=2.5Hz,1H),7.47-7.45(m,1H),7.36-7.34(d,J=8.5Hz,1H),6.72-6.69(d,J=13.0Hz,1H),4.47-4.46(m,1H),3.82(s,2H),3.20-3.17(m,4H),2.88-2.82(m,3H),2.06-2.04(m,1H),1.96-1.85(m,2H),1.66(s,2H),1.54-1.53(d,J=7.0Hz,3H),1.18(s,3H),0.93-0.89(m,2H),0.67-0.63(m,2H)。

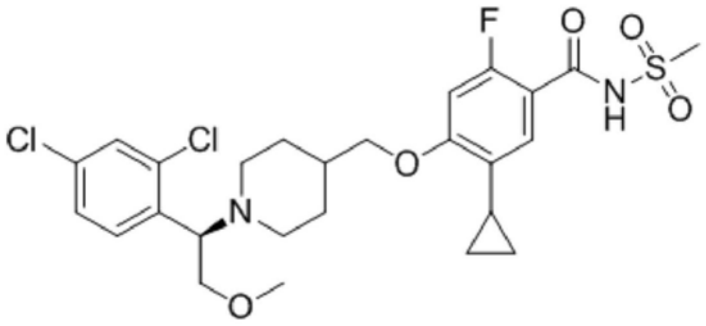
[2350] 实施例282

[2351] 

[2352] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2353] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40.3℃;RT=2.95min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.00min,m/z:573.1$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ 7.69-7.66(m,1H),7.55-7.54(d,J=2.0Hz,1H),7.41-7.39(m,1H),7.33-7.31(d,J=8.4Hz,1H),6.75-6.71(m,1H),4.41(m,1H),3.94-3.92(m,2H),3.77(s,2H),3.43-3.32(m,4H),3.24(s,3H),2.98(m,1H),2.55-2.41(m,2H),2.08-1.86(m,4H),1.67-1.51(m,2H),0.93-0.89(m,2H),0.66-0.64(d,J=4.8Hz,2H)。

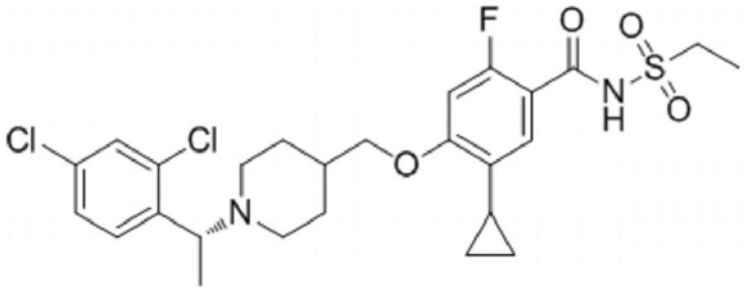
[2354] 实施例283

[2355] 

[2356] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2357] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40.3℃;RT=3.85min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.01min,m/z:573.1$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ 7.69-7.66(m,1H),7.55-7.54(d,J=2.0Hz,1H),7.41-7.39(m,1H),7.33-7.31(d,J=8.4Hz,1H),6.75-6.71(m,1H),4.21(m,1H),3.81-3.78(m,2H),3.77(s,2H),3.43-3.32(m,4H),3.24(s,3H),2.98(m,1H),2.55-2.41(m,2H),2.08-1.86(m,4H),1.67-1.51(m,2H),0.93-0.89(m,2H),0.66-0.64(m,2H)。

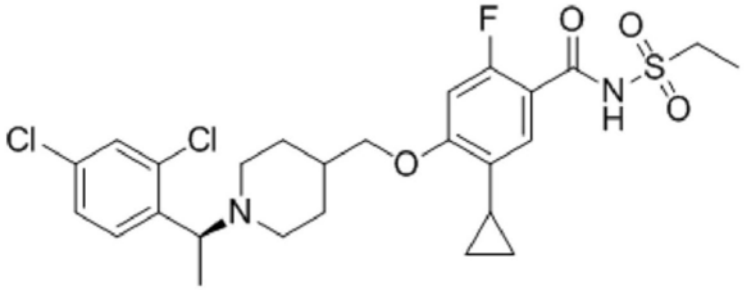
[2358] 实施例284

[2359] 

[2360] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2361] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:37.7℃;RT=4.46min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.28min,m/z:557.1$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.69-7.64(m,1H),7.55-7.54(m,1H),7.44-7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.31-7.29(d,J=8.4Hz,1H),6.73-6.70(d,J=12.8Hz,1H),4.36-4.35(m,1H),3.92-3.86(m,2H),3.53-3.50(m,1H),3.34-3.32(m,2H),3.06-3.03(m,1H),2.49-2.41(m,2H),2.08-1.89(m,4H),1.68-1.65(m,1H),1.54-1.49(m,4H),1.38-1.33(s,3H),0.93-0.82(m,2H),0.61-0.59(m,2H)。

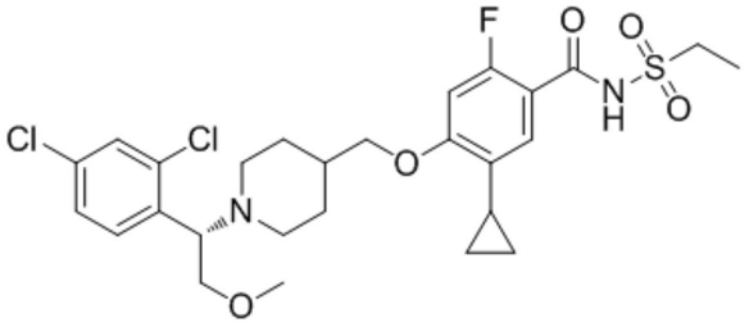
[2362] 实施例285

[2363] 

[2364] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2365] 如实施例88中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:37.7℃;RT=2.99min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.29min,m/z:557.2$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.71-7.65(m,1H),7.56-7.55(m,1H),7.46-7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.31-7.30(d,J=8.4Hz,1H),6.73-6.70(d,J=12.8Hz,1H),4.49(m,1H),3.89-3.86(m,2H),3.58-3.55(m,1H),3.34-3.32(m,2H),3.06-3.03(m,1H),2.49-2.41(m,2H),2.08-1.89(m,4H),1.68-1.65(m,1H),1.54-1.49(m,4H),1.38-1.33(s,3H),0.93-0.82(m,2H),0.61-0.59(m,2H)。

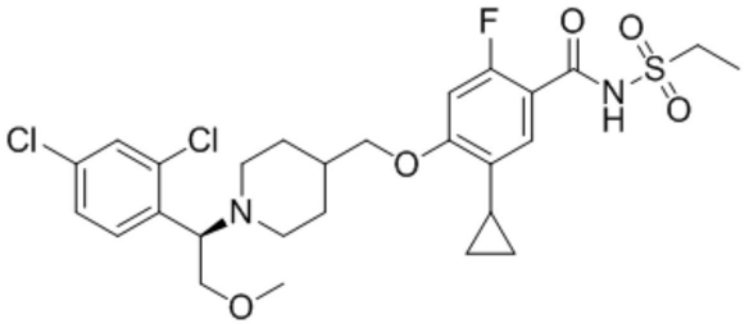
[2366] 实施例286

[2367] 

[2368] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2369] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第一洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40.5℃;RT=2.87min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.10min,m/z:587.0$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 7.58-7.54(m,2H),7.43-7.40(m,1H),7.16-7.13(d,J=10.5Hz,1H),6.86-6.83(d,J=12.8Hz,1H),4.05-4.02(m,1H),3.90-3.88(m,2H),3.68-3.58(m,2H),3.29-3.28(m,2H),3.19(s,3H),3.10-3.08(m,1H),2.73-2.69(m,1H),2.19-2.13(m,1H),2.03-1.97(m,2H),1.81-1.67(m,3H),1.35-1.18(m,5H),0.95-0.82(m,2H),0.72-0.61(m,2H)。

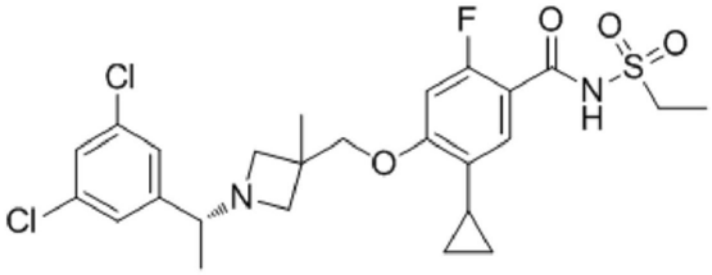
[2370] 实施例287

[2371] 

[2372] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2373] 如实施例172中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体,第二洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:AS-H,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=75:25;流速:2.25mL/min;柱温:40.5℃;RT=3.66min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.10min,m/z:587.0$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 7.58-7.54(m,2H),7.43-7.40(m,1H),7.16-7.14(d,J=10.5Hz,1H),6.86-6.82(d,J=12.8Hz,1H),4.05-4.02(m,1H),3.90-3.88(m,2H),3.67-3.58(m,2H),3.30-3.28(m,2H),3.19(s,3H),3.10-3.08(m,1H),2.71-2.69(m,1H),2.18-2.13(m,1H),2.03-1.97(m,2H),1.81-1.67(m,3H),1.35-1.18(m,5H),0.89-0.81(m,2H),0.61-0.59(m,2H)。

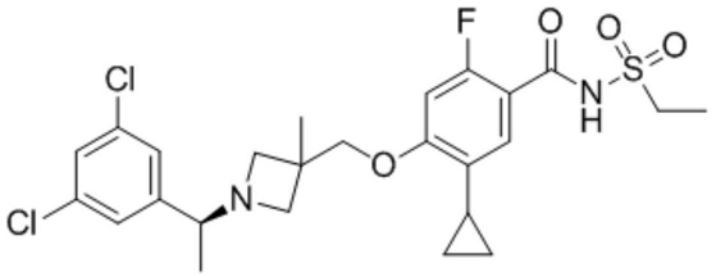
[2374] 实施例288

[2375] 

[2376] (R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2377] 如实施例68中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第一洗脱级分被任意指定为(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:IC,4.6×150mm,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:39.9℃;RT=2.73min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.04min,m/z:543.1$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.42-7.33(m,4H),6.83-6.76(m,1H),4.10-4.04(m,2H),3.81(m,1H),3.64-3.45(m,2H),3.43-3.36(m,2H),3.36-3.35(m,1H),3.12-3.22(m,1H),2.09-2.06(m,1H),1.47(s,3H),1.39-1.30(m,6H),0.94-0.92(m,2H),0.70-0.65(m,2H)。

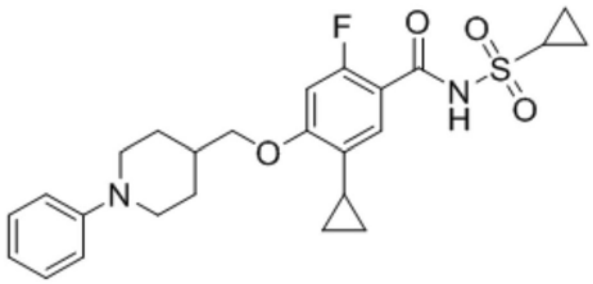
[2378] 实施例289

[2379] 

[2380] (S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2381] 如实施例68中所述来合成化合物。通过手性SFC从外消旋体分离对映异构体，第二洗脱级分被任意指定为(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。手性HPLC(柱:IC,4.6×150mm,4.6×250mm,5μm;流动相:A:超临界CO_2,B:MeOD(0.1%DEA),A:B=65:35;流速:1.95mL/min;柱温:39.9℃;RT=3.22min)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.04min,m/z:543.1$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.40-7.33(m,4H),6.84-6.76(m,1H),4.10-4.04(m,2H),3.72(m,1H),3.55-3.43(m,2H),3.45-3.33(m,2H),3.36-3.35(m,1H),3.12-3.22(m,1H),2.09-2.06(m,1H),1.47(s,3H),1.39-1.30(m,6H),0.94-0.92(m,2H),0.71-0.65(m,2H)。

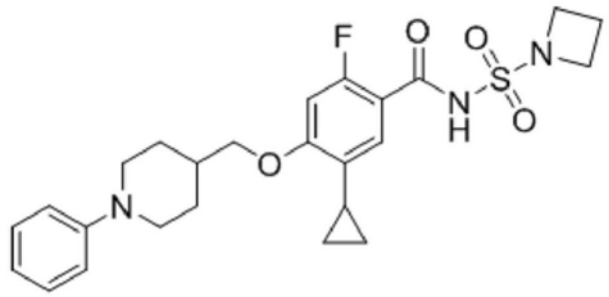
[2382] 实施例290

[2383] 

[2384] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-苯基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[2385] 如实施例79中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.51min,m/z:473.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.27-7.23(m,1H),7.25-7.23(d,J＝7Hz,2H),7.04-7.03(d,J＝8.0Hz,2H),6.87-6.84(m,1H),6.78-6.75(d,J＝12.5Hz,1H),4.00-3.99(d,J＝6.0Hz,2H),3.77-3.75(m,2H),3.26(s,1H),2.82-1.72(m,2H),2.09-1.99(m,4H),1.71-1.65(m,2H),1.23(m,2H),1.06-1.05(m,2H),0.93-0.66(m,2H),0.65(m,2H)。

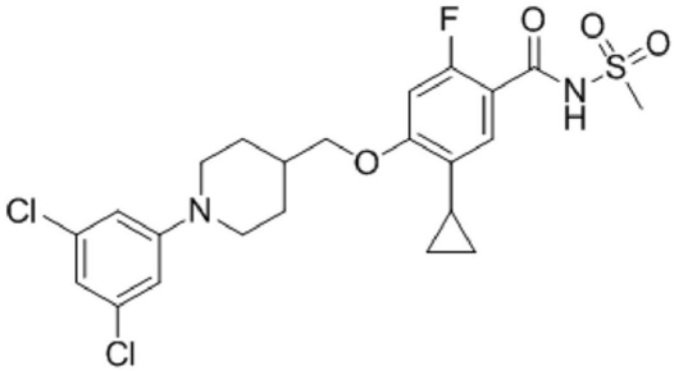
[2386] 实施例291

[2387] 

[2388] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-苯基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[2389] 如实施例79中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.40min,m/z:488.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.23-7.18(m,3H),6.95-6.94(m,2H),6.75-6.69(m,2H),3.93-3.92(d,J＝6.0Hz,2H),3.75-3.73(m,2H),3.68-3.65(m,4H),2.72-2.68(m,2H),2.01-1.89(m,6H),1.49-1.46(m,2H),0.87-0.84(m,2H),0.54-0.52(m,2H)。

[2390] 实施例292

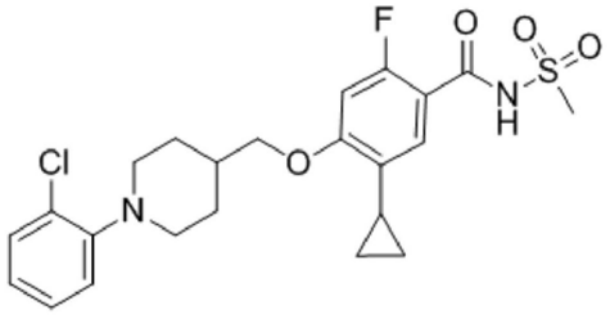
[2391] 

[2392] 5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2393] 如实施例79中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝6.07min,m/z:514.8[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$-d_4):δ7.20-7.19(d,J＝8.5Hz,1H),6.93(d,J＝1.5Hz,2H),

6.82-6.79(m,2H),3.95-3.94(d,J＝6.5Hz,2H),3.86-3.83(m,2H),3.04(s,3H),2.82(m,2H),1.98(m,2H),1.84-1.82(m,2H),1.43(m,2H),0.86-0.84(m,2H),0.60-0.59(m,2H)。

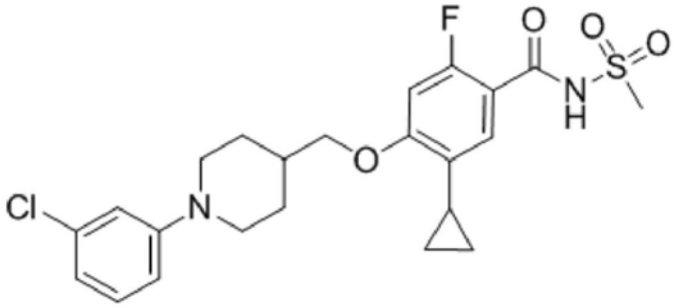
[2394] 实施例293

[2395] 

[2396] 4-((1-(2-氯苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2397] 如实施例79中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.53min,m/z:480.9[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.41-7.39(m,1H),7.39-7.27(m,1H),7.21-7.16(m,2H),7.04-7.01(m,1H),6.85-6.82(m,1H),4.00-3.99(d,J＝5.5Hz,2H),3.32(m,2H),3.05-3.01(m,3H),2.71-2.54(m,2H),2.05-1.90(m,4H),1.58-1.50(m,2H),0.91-0.89(m,2H),0.62-0.61(m,2H)。

[2398] 实施例294

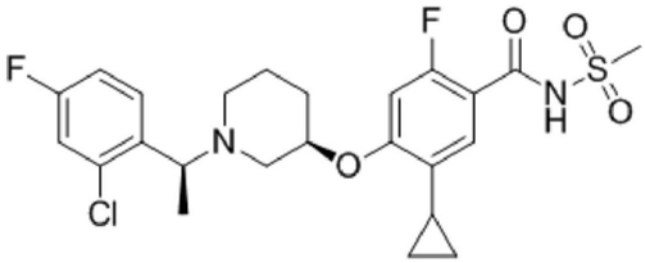
[2399] 

[2400] 4-((1-(3-氯苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

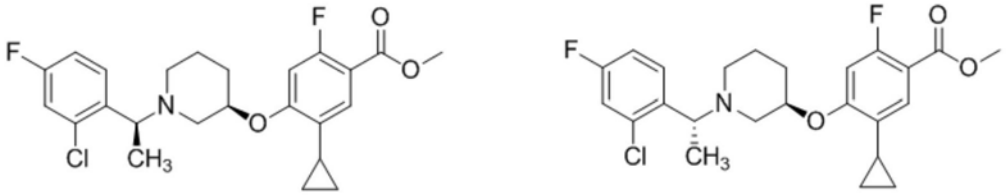
[2401] 如实施例79中所述来合成化合物。LCMS(ESI)方法A:RT＝5.55min,m/z:480.9[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.20-7.17(m,2H),6.94-6.90(m,3H),6.74-6.72(d,J＝7.5Hz 1H),3.97-3.95(d,J＝6.5Hz,2H),3.80-3.78(m,2H),3.12-3.11(s,3H),2.78-2.74(m,2H),2.00-1.98(m,2H),1.87-1.84(m,2H),1.45-1.43(m,2H),0.87-0.85(m,2H),0.62-0.61(m,2H)。

[2402] 实施例295

[2403] 合成4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2404] 

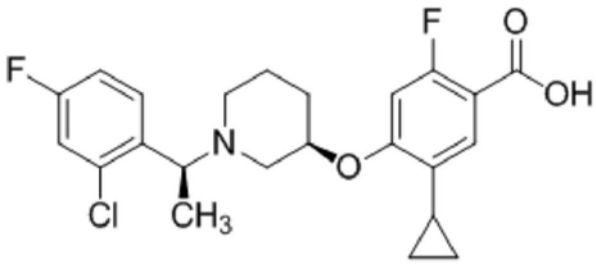
[2405] 步骤1.制备4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯和4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[2406] 

[2407] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用2-氯-1-(1-氯乙基)-4-氟苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯。第一洗脱级分被任意指定为4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,其以呈无色固体获得(0.17g,15%):1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.50-7.42(m,2H),7.06(dd,J=2.6Hz,8.6Hz,1H),6.87(dt,J=2.5Hz,8.4Hz,1H),6.52(d,J=12.9Hz,1H),4.38-4.36(m,1H),3.92(q,J=6.6Hz,1H),3.88(s,3H),3.07-3.04(m,1H),2.55-2.51(m,1H),2.39-2.28(m,2H),2.13-2.01(m,2H),1.84-1.77(m,1H),1.67-1.56(m,3H),1.27(d,J=6.5Hz,3H),0.96-0.89(m,2H),0.69-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 450,452(M+1)。

[2408] 第二洗脱级分被任意指定为呈无色固体的4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.26g,22%):1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56-7.51(m,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.06-6.95(m,2H),6.46(d,J=13.0Hz,1H),4.32-4.26(m,1H),3.94(q,J=6.6Hz,1H),3.86(s,3H),2.96-2.89(m,2H),2.39-1.83(m,6H),1.68-1.45(m,2H),1.27(d,J=6.6Hz,3H),0.90-0.84(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 450.2,452.2(M+1)。

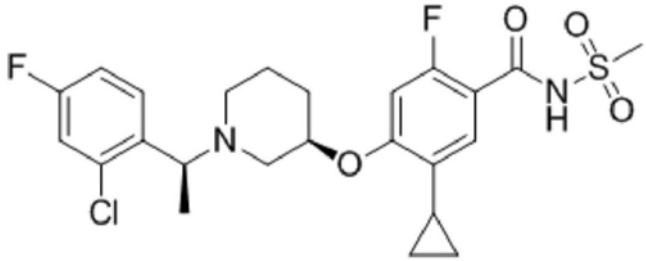
[2409] 步骤2.制备4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2410] 

[2411] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((r)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色

固体的标题化合物(0.04g,24%):MS(ES+)m/z 436.2,438.2(M+1);MS(ES-)m/z 434.3,436.3(M-1)。

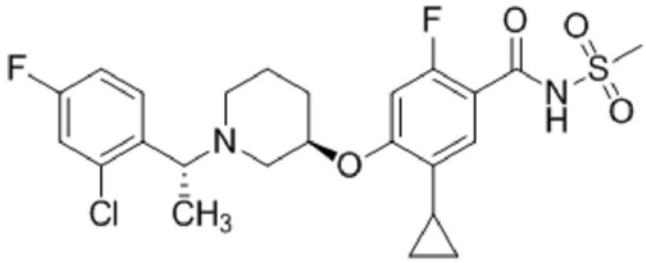
[2412] 步骤3.制备4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2413] 

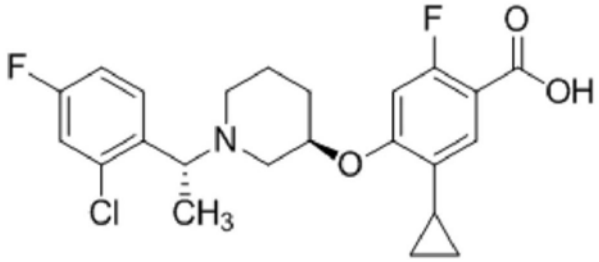
[2414] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,32%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br s,1H),7.51(dd,J=6.6Hz,8.6Hz,1H),7.37(dd,J=2.6Hz,8.9Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),7.05(dt,J=2.6Hz,8.6Hz,1H),6.92(d,J=13.1Hz,1H),4.56-4.55(m,1H),3.91-3.89(m,1H),3.32(s,3H),2.78-2.74(m,2H),2.47-2.42(m,2H),2.15-2.06(m,1H),1.87-1.77(m,2H),1.59-1.46(m,2H),1.23(d,J=6.4Hz,3H),0.93-0.90(m,2H),0.70-0.67(m,2H);MS(ES+)m/z 513.2,515.1(M+1);MS(ES-)m/z 511.2,513.2(M-1)。

[2415] 实施例296

[2416] 合成4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2417] 

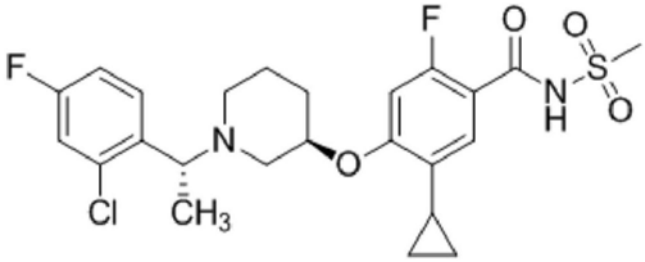
[2418] 步骤1.制备4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2419] 

[2420] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈米黄色

固体的标题化合物(0.23g,99%):MS(ES+)m/z 436.2,438.1(M+1);MS(ES-)m/z 434.2,436.2(M-1)。

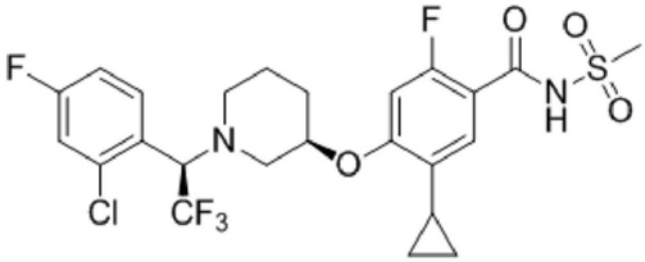
[2421] 步骤2.制备4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2422] 

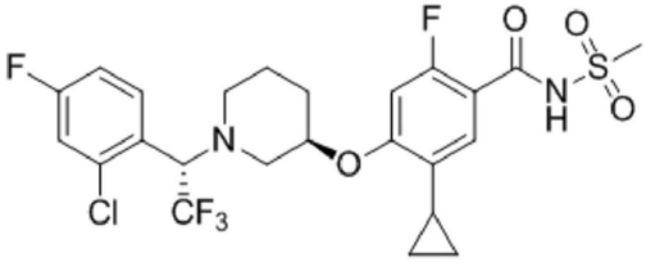
[2423] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.17g,48%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(br s,1H),7.61(dd,J=6.5Hz,8.7Hz,1H),7.38(dd,J=2.4Hz,8.8Hz,1H),7.22(dt,J=2.6Hz,8.5Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=13.1Hz,1H),4.55-4.50(m,1H),3.92(q,J=6.3Hz,1H),3.32(s,3H),2.77-2.74(m,2H),2.36-2.19(m,2H),2.08-1.94(m,2H),1.81-1.75(m,1H),1.59-1.46(m,2H),1.23(d,J=6.6Hz,3H),0.89-0.85(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 513.2,515.1(M+1);MS(ES-)m/z 511.2,513.2(M-1)。

[2424] 实施例297和实施例298

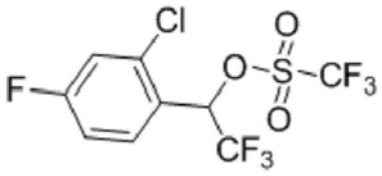
[2425] 合成4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2426] 

[2427] 和4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

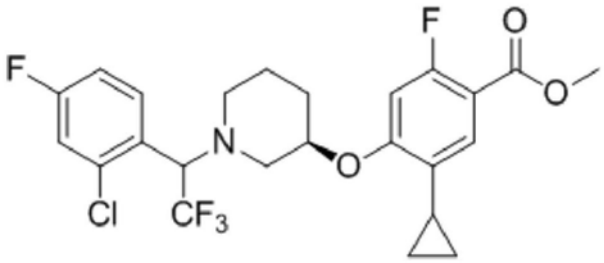
[2428] 

[2429] 步骤1.制备1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯

[2430] 

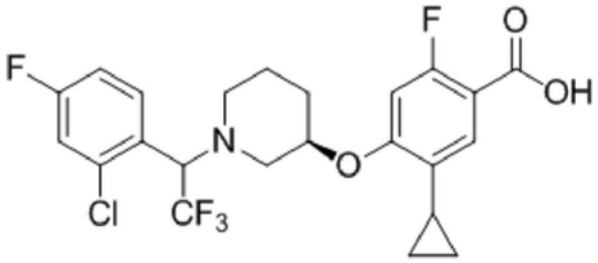
[2431] 在10℃下向1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇(1.14g,5.00mmol)和2,6-二甲基吡啶(0.86g,8.00mmol)在环己烷(10mL)中的溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(2.12g,7.50mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌5小时且用己烷(200ml)稀释。将有机层用1N盐酸水溶液(30mL)、25%氯化铵水溶液(2x 40mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩以产生呈无色油状物的标题化合物(1.30g,72%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.66-7.61(m,1H),7.26-7.22(m,1H),7.19-7.12(m,1H),6.46(q,J=5.6Hz,1H)。

[2432] 步骤2.制备4-(((3R)-1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[2433] 

[2434] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(1.07g,3.66mmol)和碳酸钾(0.69g,4.99mmol)在环己烷(10mL)中的混合物添加1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(1.20g,3.33mmol)。将反应混合物在70℃下加热72小时,冷却至环境温度且用乙酸乙酯(250ml)稀释。将有机层用1N盐酸水溶液(30mL)和25%氯化铵水溶液(2x 40mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱(己烷中0-25%的乙酸乙酯)纯化残余物,产生呈无色油状物的标题化合物(1.20g,71%):MS(ES+)m/z 504.1,506.1(M+1);

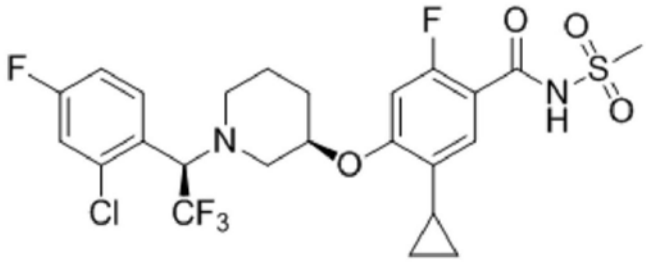
[2435] 步骤3.制备4-(((3R)-1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2436] 

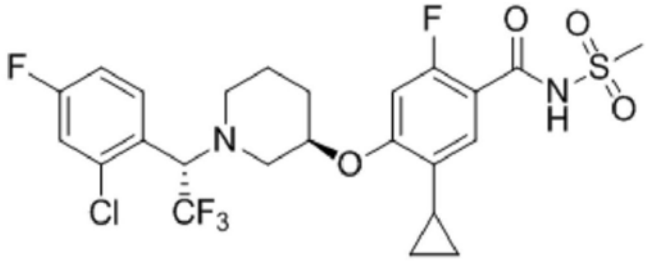
[2437] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R)-1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.98g,92%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.53-7.43(m,2H),7.25-7.21(m,0.5H),7.17-7.13(m,0.5H),7.03-6.95(m,1H),6.47(d,J=12.9Hz,0.5H),6.37(d,J=12.9Hz,0.5H),4.76-4.66(m,1H),4.38-4.31(m,0.5H),4.27-4.20(m,0.5H),3.14-3.10

(m,1H),2.94-2.84(m,1H),2.75-2.60(m,2H),2.05-1.96(m,2H),1.91-1.80(m,1H),1.70-1.52(m,2H),0.91-0.85(m,2H),0.70-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 490.2,492.2(M+1);MS(ES-)m/z 488.2,490.2(M-1)。

[2438] 步骤4.制备4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2439] 

[2440] 和4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

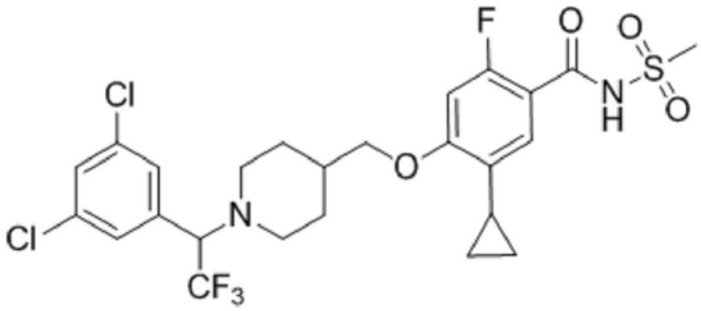
[2441] 

[2442] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R)-1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸。通过制备型HPLC纯化残余物,第一洗脱级分被任意指定为呈无色固体的4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.02g,4%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.69(d,J=16.0Hz,1H),7.52-7.46(m,2H),7.12(dd,J=2.6Hz,8.4Hz,1H),7.02-6.95(m,1H),6.44(d,J=14.6Hz,1H),4.70(q,J=8.8Hz,1H),4.37-4.32(m,1H),3.42(s,3H),3.13-3.08(m,1H),2.93-2.89(m,1H),2.75-2.69(m,2H),2.10-1.85(m,3H),1.72-1.53(m,2H),0.95-0.87(m,2H),0.72-0.66(m,1H),0.62-0.56(m,1H);MS(ES+)m/z 567.1,569.1(M+1);MS(ES-)m/z 565.1,567.1(M-1)。

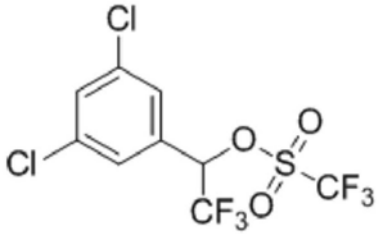
[2443] 第二洗脱级分被任意指定为呈无色固体的4-(((R)-1-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.01g,2%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.68(d,J=16.0Hz,1H),7.57-7.51(m,2H),7.26-7.22(m,1H),7.04-6.97(m,1H),6.38(d,J=14.6Hz,1H),4.73(q,J=8.8Hz,1H),4.31-4.23(m,1H),3.41(s,3H),3.16-3.12(m,1H),2.91-2.85(m,1H),2.78-2.60(m,2H),2.09-1.99(m,2H),1.70-1.54(m,3H),0.94-0.91(m,2H),0.67-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 567.1,569.1(M+1);MS(ES-)m/z 565.1,567.1(M-1)。

[2444] 实施例299

[2445] 合成5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

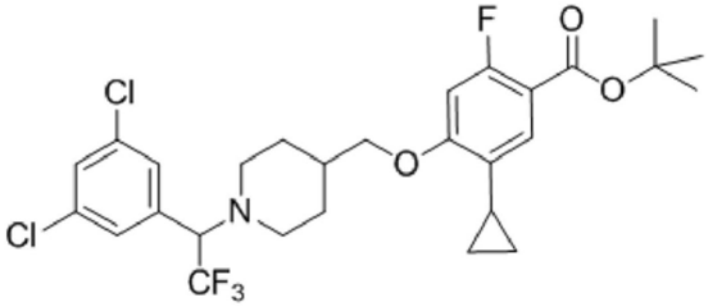
[2446] 

[2447] 步骤1.制备1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯

[2448] 

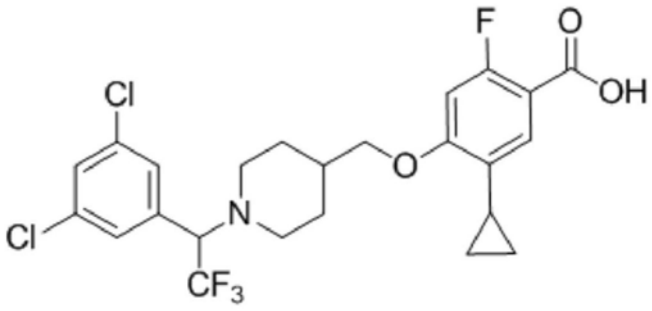
[2449] 根据如实施例297步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙醇代替1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇,获得呈无色油状物的标题化合物(1.30g,72%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.66-7.61(m,1H),7.19-7.12(m,2H),6.46(q,J=5.6Hz,1H)。

[2450] 步骤2.制备5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2451] 

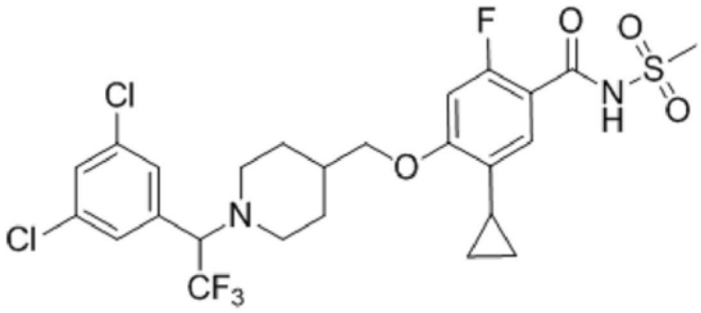
[2452] 根据如实施例297步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用三氟甲烷磺酸1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酯代替三氟甲烷磺酸1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酯,获得呈无色油状物的标题化合物(1.20g,90%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.29(m,4H),6.47(d,J=12.6Hz,1H),4.49-4.01(m,1H),3.80(d,J=5.9Hz,2H),2.99-2.93(m,2H),2.47-2.29(m,2H),2.01-1.92(m,1H),1.84-1.81(m,3H),1.55(s,9H),1.50-1.33(m,2H),0.89-0.83(m,2H),0.63-0.57(m,2H)。

[2453] 步骤3.制备5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2454] 

[2455] 向5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.10g,1.91mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加三氟乙酸(10ml)。将得到的溶液在环境温度下搅拌1小时且随后在真空中浓缩以提供呈粘性固体的标题化合物(1.0g,99%):MS(ES+)m/z 520.1,522.1(M+1);MS(ES-)m/z 518.1,520.1(M-1)。

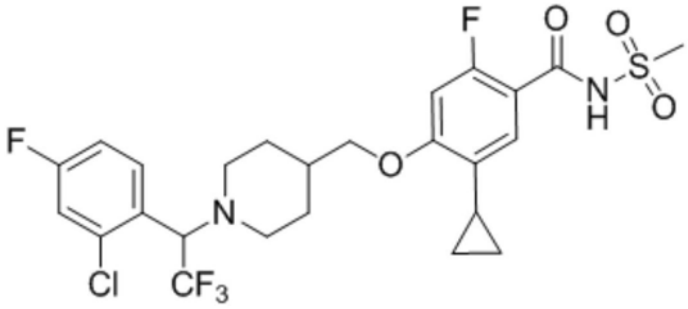
[2456] 步骤4.制备5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2457] 

[2458] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.35g,50%),^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.88(br s,1H),7.72(s,1H),7.45-7.44(m,2H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),4.77(q,J=9.3Hz,1H),3.91(d,J=5.7Hz,2H),3.33(s,3H),3.00-2.99(m,2H),2.33-2.25(m,1H),2.04-1.95(m,2H),1.79-1.70(m,3H),1.41-1.30(m,2H),0.90-0.84(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 597.1,599.0(M+1)。

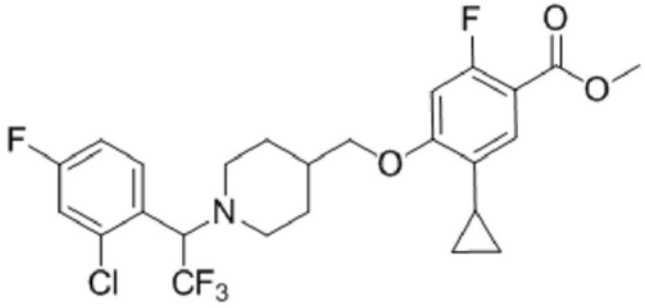
[2459] 实施例300

[2460] 合成4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2461] 

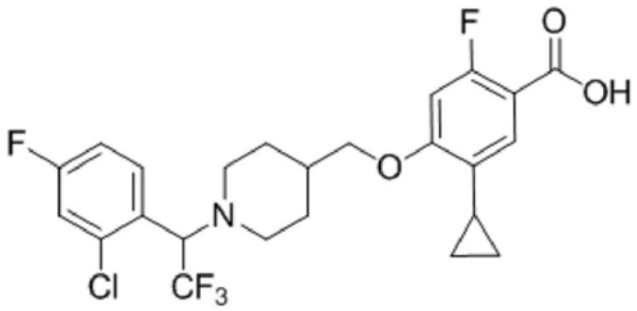
[2462] 步骤1.制备4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-

5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[2463] 

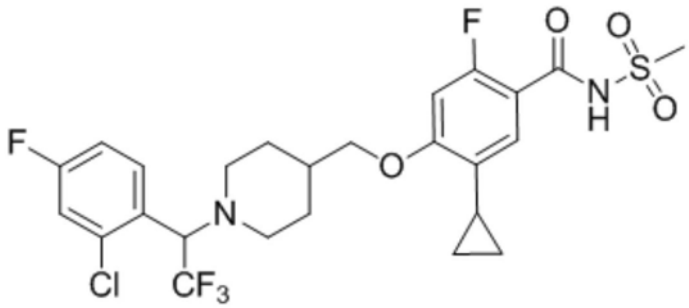
[2464] 根据如实施例297步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.80g,47%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.59-7.54(m,1H),7.43(d,J=8.3Hz,1H),7.20(dd,J=2.6Hz,8.4Hz,1H),7.03(dt,J=2.6Hz,8.3Hz,1H),6.51(d,J=12.7Hz,1H),4.69(q,J=8.7Hz,1H),3.87(s,3H),3.81(d,J=6.0Hz,2H),3.13-3.09(m,1H),3.00-2.96(m,1H),2.52(t,J=11.2Hz,1H),2.30(t,J=11.1Hz,1H),2.03-1.94(m,1H),1.83-1.77(m,3H),1.48-1.31(m,2H),0.90-1.85(m,2H),0.65-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 518.1,520.1(M+1)。

[2465] 步骤2.制备4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2466] 

[2467] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.75g,96%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.82(s,1H),7.65-7.59(m,2H),7.36-7.28(m,2H),6.87(d,J=13.1Hz,1H),4.84(q,J=9.1Hz,1H),3.90(d,J=5.7Hz,2H),3.07-2.95(m,2H),2.49-2.40(m,1H),2.20-2.13(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.77-1.74(m,3H),1.33-1.27(m,2H),0.93-0.83(m,2H),0.59-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 504.1,506.1(M+1);

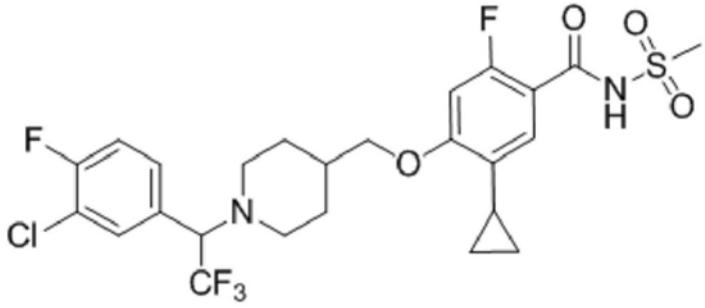
[2468] 步骤3.制备4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2469] 

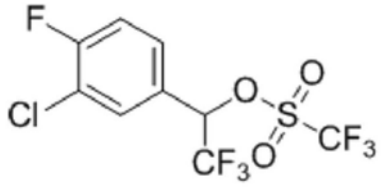
[2470] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.32g,56%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.88(br s,1H),7.65-7.59(m,2H),7.33(dt,J=2.7Hz,8.5Hz,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),4.84(q,J=9.0Hz,1H),3.91(d,J=5.6Hz,2H),3.33(s,3H),3.01(dd,J=11.1Hz,27.2Hz,2H),2.49-2.40(m,1H),2.16(t,J=10.9Hz,1H),2.03-1.94(m,1H),1.77-1.74(m,3H),1.38-1.27(m,2H),0.90-0.83(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 581.2,583.2(M+1);MS(ES-)m/z 579.2,581.2(M-1)。

[2471] 实施例301

[2472] 合成4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

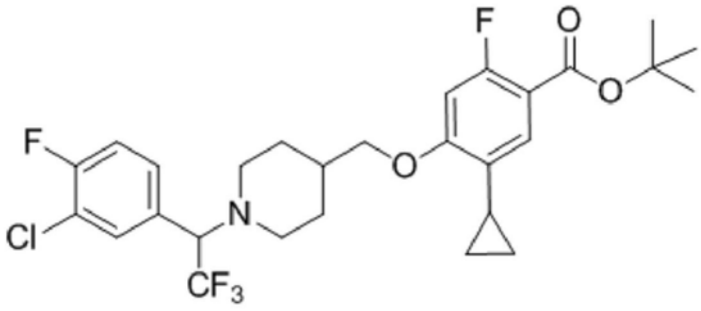
[2473] 

[2474] 步骤1.制备三氟甲烷磺酸1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酯

[2475] 

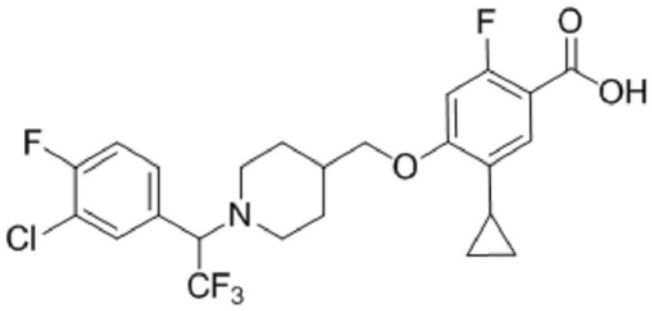
[2476] 根据如实施例297步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇代替1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇,获得呈棕色油状物的标题化合物(4.60g,76%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.58-7.55(m,1H),7.42-7.37(m,1H),7.29-7.24(m,1H),5.78(q,J=5.7Hz,1H)。

[2477] 步骤2.制备4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2478] 

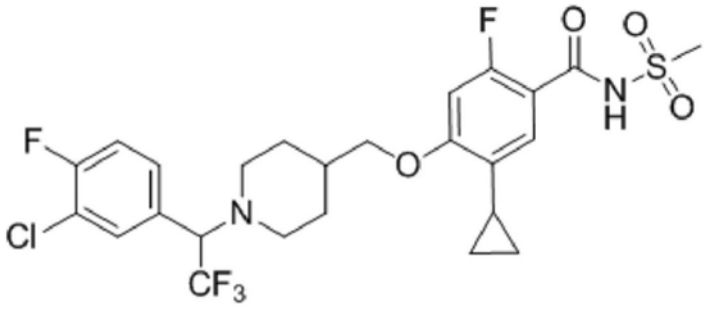
[2479] 根据如实施例297步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用三氟甲烷磺酸1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酯代替三氟甲烷磺酸1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酯，获得呈浅黄色油状物的标题化合物(0.70g,54％)：^{1}H NMR (300MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.44(m,1H),7.36(d,J＝8.4Hz,1H),7.29-7.24(m,1H),7.13(t,J＝8.6Hz,1H),6.46(d,J＝12.6Hz,1H),4.05(q,J＝8.7Hz,1H),3.79(d,J＝5.9Hz,2H),2.98-2.95(m,2H),2.41(t,J＝11.2Hz,1H),2.27(t,J＝11.4Hz,1H),2.01-1.91(m,1H),1.83-1.79(m,3H),1.54(m,9H),1.48-1.33(m,2H),0.88-0.82(m,2H),0.62-0.57(m,2H)；MS(ES+)m/z 506.0,508.0(M+1)。

[2480] 步骤3.制备4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2481] 

[2482] 根据如实施例299步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.55g,87％)：MS(ES+)m/z 504.1,506.0(M+1)；MS(ES-)m/z 502.1,504.1(M-1)。

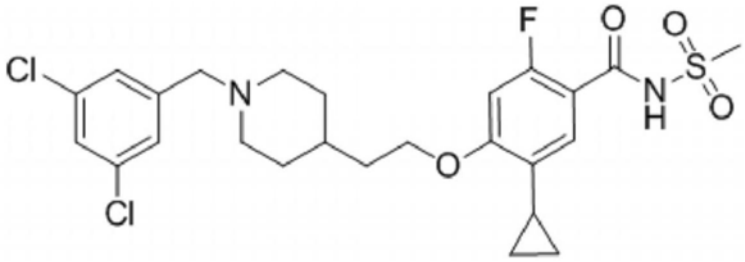
[2483] 步骤4.制备4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2484] 

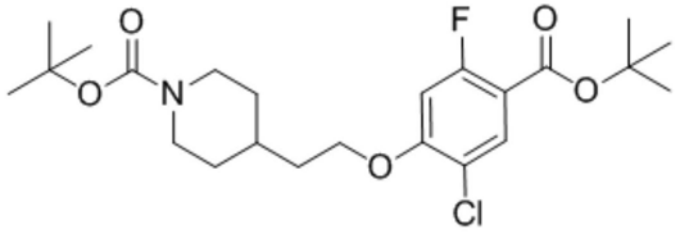
[2485] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.23g,39%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.88(br s,1H),7.63-7.60(m,1H),7.53-7.41(m,2H),7.12(d,J＝8.3Hz,1H),6.93(d,J＝13.0Hz,1H),4.72(q,J＝9.4Hz,1H),3.91(d,J＝5.9Hz,2H),3.33(s,3H),3.01-2.98(m,2H),2.31-2.24(m,1H),2.05-1.94(m,2H),1.78-1.66(m,3H),1.42-1.29(m,2H),0.90-0.84(m,2H),0.69-0.63(m,2H)；MS(ES+)m/z 581.1,583.1(M+1)；MS(ES-)m/z 579.1,581.0(M-1)。

[2486] 实施例302

[2487] 合成5-环丙基-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

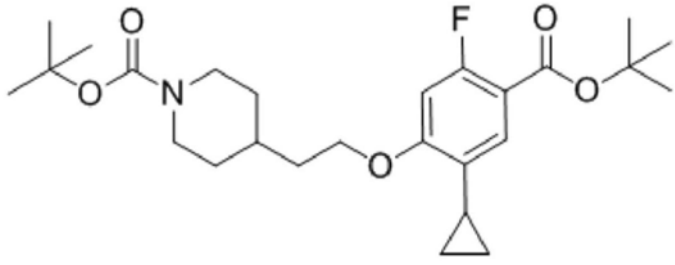
[2488] 

[2489] 步骤1.制备4-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2490] 

[2491] 根据如实施例3步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用4-(2-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物。(3.80g,95%)：MS(ES+)m/z 458.2,460.2(M+1)。

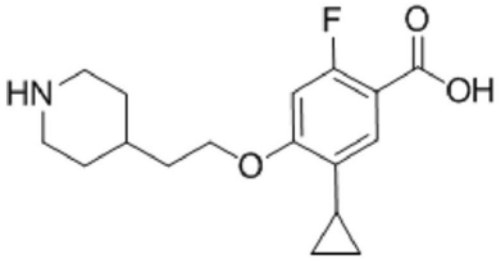
[2492] 步骤2.制备4-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2493] 

[2494] 根据如实施例3步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈浅黄色油状物的标题化合物(1.90g,95%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(d,J＝8.4Hz,1H),6.48(d,J＝12.7Hz,1H),4.10-3.99(m,4H),2.67

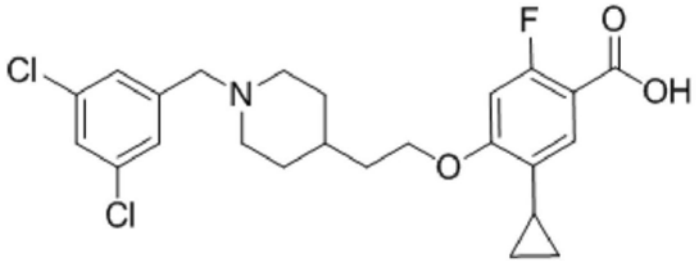
(t,J＝12.4Hz,2H),2.01-1.92(m,1H),1.80-1.63(m,5H),1.53(s,9H),1.42(s,9H),1.22-1.11(m,2H),0.89-0.82(m,2H),0.62-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 464.3(M+1)。

[2495] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)苯甲酸

[2496] 

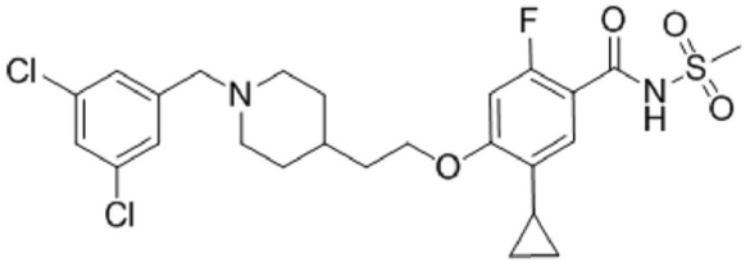
[2497] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得三氟乙酸盐形式的标题化合物(1.72g,99%):MS(ES+)m/z 308.1(M+1)。

[2498] 步骤4.制备5-环丙基-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[2499] 

[2500] 根据如实施例3步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸,获得标题化合物(1.37g,56%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.87(brs,1H),9.62(br,1H),7.76(s,1H),7.61-7.60(m,2H),7.31(d,J＝8.5Hz,1H),6.92(d,J＝13.1Hz,1H),4.29-4.12(m,4H),3.40-3.36(m,2H),2.95-2.88(m,2H),2.02-1.74(m,6H),1.48-1.37(m,2H),0.92-0.86(m,2H),0.62-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 466.1,468.0(M+1)。

[2501] 步骤5.制备5-环丙基-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

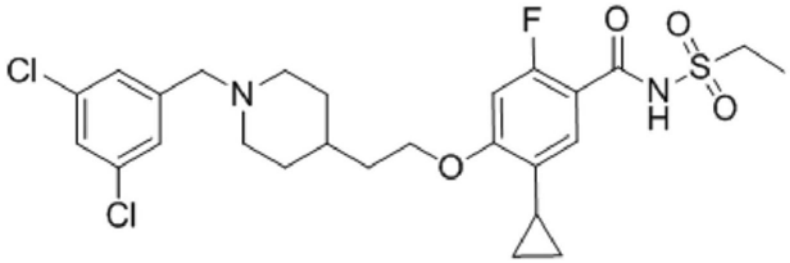
[2502] 

[2503] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,10%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87(br s,1H),9.55(br s,1H),7.74-

7.72(m,1H),7.58-7.57(m,2H),7.09(d,J＝8.3Hz,1H),6.95(d,J＝13.0Hz,1H),4.26(s,2H),4.10-4.08(m,2H),3.37-3.33(m,2H),3.30(s,3H),2.94-2.86(m,2H),2.01-1.89(m,3H),1.72-1.68(m,3H),1.45-1.37(m,2H),0.88-0.82(m,2H),0.67-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 543.0,545.0(M+1)。

[2504] 实施例303

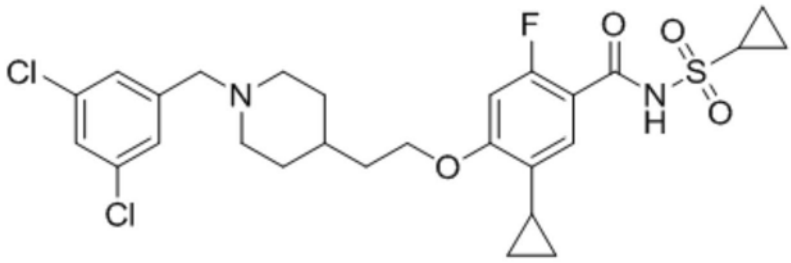
[2505] 合成5-环丙基-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2506] 

[2507] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用乙烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,34%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.78(br s,1H),9.73(br s,1H),7.73-7.72(m,1H),7.58-7.57(m,2H),7.09(d,J＝8.3Hz,1H),6.94(d,J＝13.0Hz,1H),4.26(s,2H),4.10-4.08(m,2H),3.44(q,J＝7.3Hz,2H),3.37-3.33(m,2H),2.94-2.86(m,2H),2.01-1.88(m,3H),1.72-1.68(m,3H),1.45-1.37(m,2H),1.21(t,J＝7.3Hz,3H),0.88-0.82(m,2H),0.67-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 557.0,559.0(M+1)。

[2508] 实施例304

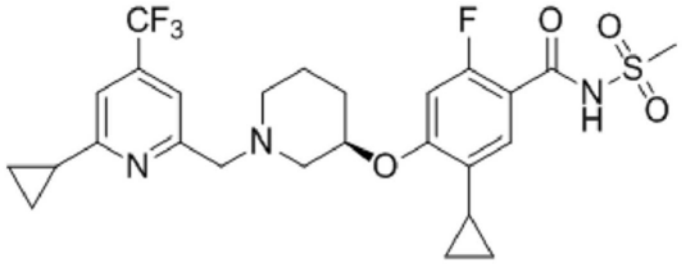
[2509] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2510] 

[2511] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(2-(1-(3,5-二氯苄基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.10g,56%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.81(br s,1H),9.75(br s,1H),7.73-7.72(m,1H),7.58-7.57(m,2H),7.09(d,J＝8.3Hz,1H),6.95(d,J＝13.0Hz,1H),4.26(s,2H),4.10-4.08(m,2H),3.37-3.33(m,2H),3.08-3.00(m,1H),2.94-2.86(m,2H),2.01-1.89(m,3H),1.72-1.68(m,3H),1.45-1.37(m,2H),1.10-1.05(m,4H),0.88-0.82(m,2H),0.67-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 568.9,570.9(M+1)。

[2512] 实施例305

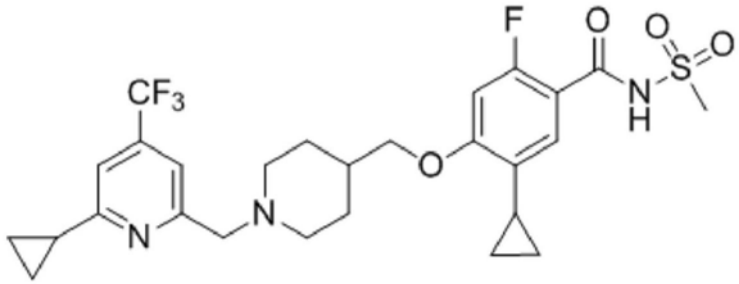
[2513] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2514] 

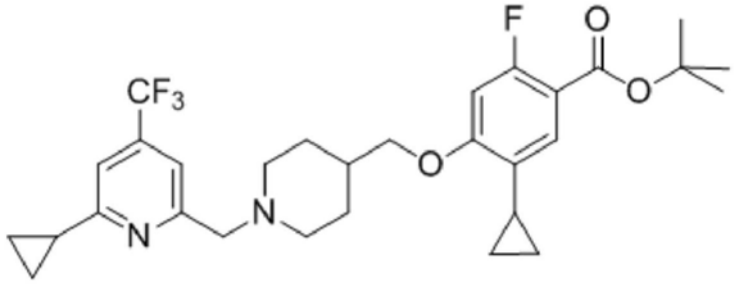
[2515] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酰胺代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用2-(氯甲基)-6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.17g,28%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.71(br s,1H),7.54(s,1H),7.47(s,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=13.2Hz,1H),4.66(br s,1H),3.79-3.67(m,2H),3.29(s,3H),2.87-2.84(m,1H),2.59-2.55(m,2H),2.46-2.43(m,1H),2.28-2.19(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.91-1.80(m,2H),1.63-1.58(m,2H),1.03-0.82(m,6H),0.74-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 556.1(M+1);MS(ES-)m/z 554.1(M-1)。

[2516] 实施例306

[2517] 合成5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2518] 

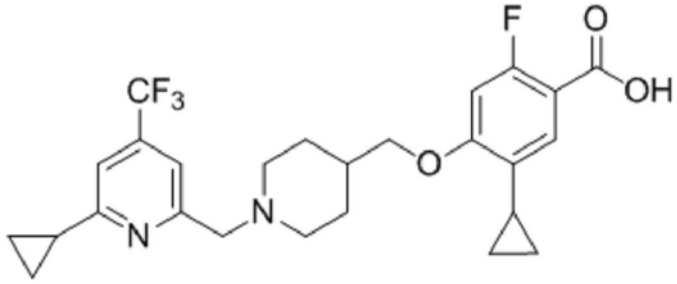
[2519] 步骤1.制备5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2520] 

[2521] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用2-(氯甲基)-6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(1.00g,64%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.35(m,2H),7.19(s,1H),6.49(d,J=12.7Hz,1H),3.85(d,J=5.9Hz,2H),3.76(s,2H),3.08-3.04(m,2H),2.29-2.21

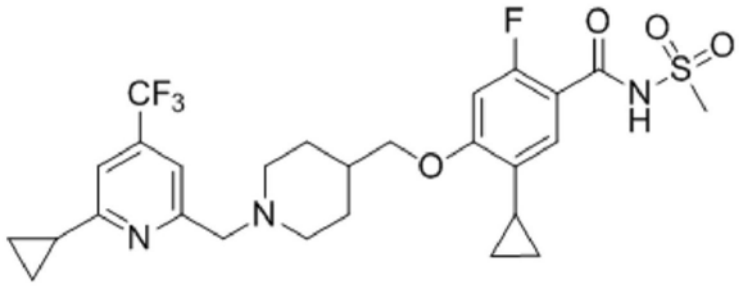
(m,2H),2.13-1.97(m,2H),1.88-1.84(m,3H),1.63-1.50(m,11H),1.05-1.02(m,4H),0.91-0.85(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 549.2(M+1)。

[2522] 步骤2.制备5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[2523] 

[2524] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(1.31g,99%):MS(ES+)m/z 493.0(M+1)。

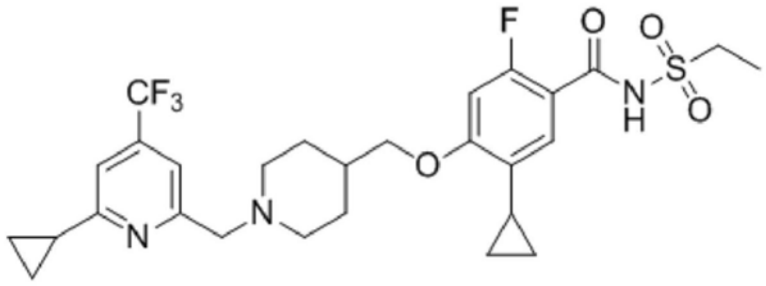
[2525] 步骤3.制备5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2526] 

[2527] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.10g,28%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.00(br s,1H),7.60(s,1H),7.48(s,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.83(d,J=12.9Hz,1H),3.92-3.87(m,4H),3.11(s,3H),3.05-3.01(m,2H),2.45-2.37(m,2H),2.28-2.23(m,1H),2.01-1.96(m,1H),1.83-1.80(m,3H),1.51-1.39(m,2H),1.02-0.96(m,4H),0.88-0.81(m,2H),0.62-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 570.0(M+1);MS(ES-)m/z 568.0(M-1)。

[2528] 实施例307

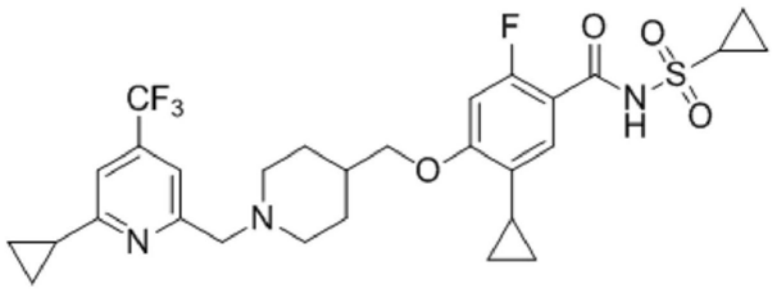
[2529] 合成5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2530] 

[2531] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用乙烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.14g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.15(br s,1H),7.62(s,1H),7.50(s,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=12.9Hz,1H),3.96-3.94(m,2H),3.85(s,2H),3.37-3.30(m,2H),3.05-3.01(m,2H),2.41-2.24(m,3H),2.06-1.97(m,1H),1.85-1.82(m,3H),1.52-1.41(m,2H),1.20(t,J=7.3Hz,3H),1.04-0.99(m,4H),0.91-0.85(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 584.0(M+1);MS(ES-)m/z 582.1(M-1)。

[2532] 实施例308

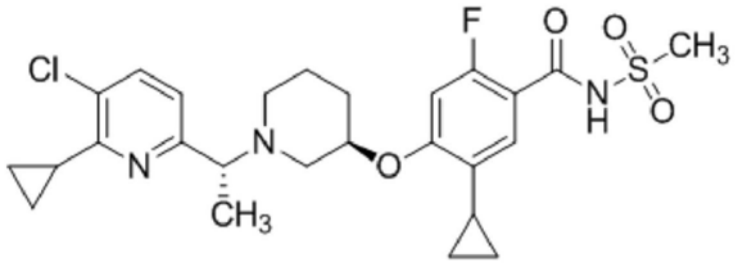
[2533] 合成5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2534] 

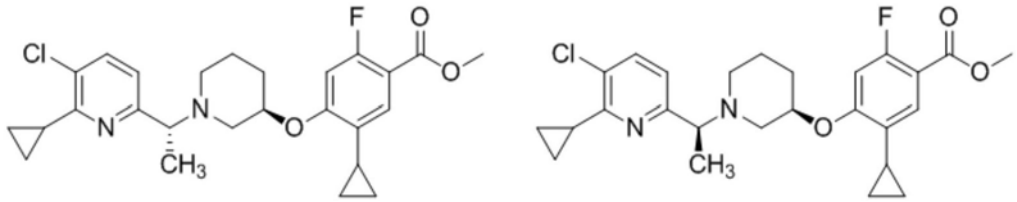
[2535] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((1-((6-环丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.13g,36%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.22(br s,1H),7.61(s,1H),7.49(s,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=12.9Hz,1H),3.95(d,J=5.8Hz,2H),3.83(s,2H),3.04-2.99(m,3H),2.38-2.24(m,3H),2.07-1.97(m,1H),1.85-1.81(m,3H),1.52-1.41(m,2H),1.04-0.99(m,8H),0.91-0.85(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 596.1(M+1);MS(ES-)m/z 594.2(M-1)。

[2536] 实施例309

[2537] 合成4-(((R)-1-((R)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(任意指定)

[2538] 

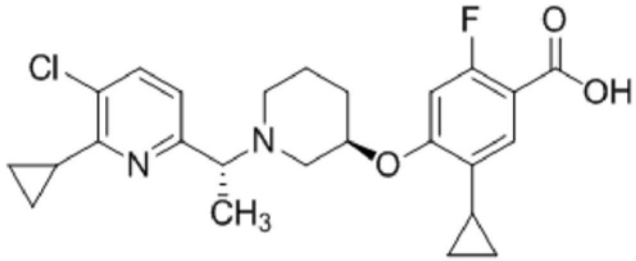
[2539] 步骤1.制备4-(((R)-1-((R)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯和4-(((R)-1-((S)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[2540] 

[2541] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯-6-(1-氯乙基)-2-环丙基吡啶代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯。通过制备型HPLC纯化残余物,第一洗脱级分被任意指定为4-(((R)-1-((R)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.36g,50%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,J=8.2Hz,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=8.2Hz,1H),6.52(d,J=12.9Hz,1H),4.36-4.28(m,1H),3.84(s,3H),3.63(q,J=6.8Hz,1H),2.99-2.95(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.45-2.40(m,1H),2.29-2.15(m,2H),2.05-1.96(m,2H),1.80-1.74(m,1H),1.60-1.42(m,2H),1.29(d,J=6.8Hz,3H),1.07-0.84(m,6H),0.63-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 473.1,475.1(M+1)。

[2542] 第二洗脱级分被任意指定为4-(((R)-1-((S)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.36g,50%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.45(d,J=8.2Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.5Hz,1H),6.53(d,J=12.8Hz,1H),4.35-4.29(m,1H),3.85(s,3H),3.67(q,J=6.8Hz,1H),3.039-3.00(m,1H),2.72-2.68(m,1H),2.49-2.41(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.05-1.96(m,2H),1.82-1.77(m,1H),1.64-1.38(m,2H),1.31(d,J=6.8Hz,3H),1.06-0.86(m,6H),0.65-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 473.1,475.1(M+1)。

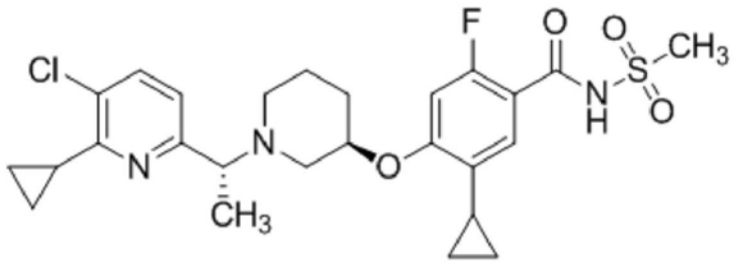
[2543] 步骤2.制备4-(((R)-1-((R)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2544] 

[2545] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((R)-1-((R)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环

丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈浅黄色油状物的标题化合物(0.06g,17%):MS(ES+)m/z 459.1,461.1(M+1);MS(ES-)m/z 457.1,459.1(M-1)。

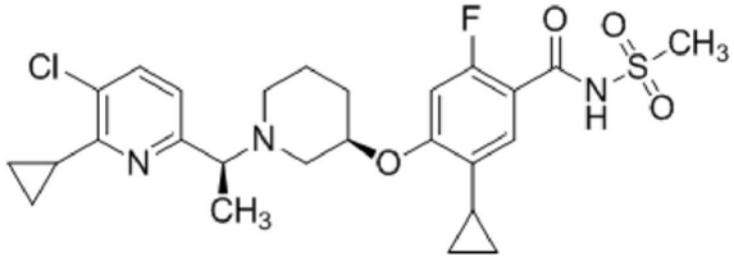
[2546] 步骤3.制备4-(((R)-1-((R)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2547] 

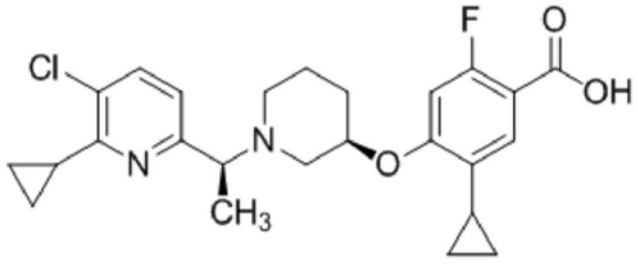
[2548] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((R)-1-((R)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,50%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.77(br s,1H),7.67(d,J=7.9Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),6.87(d,J=13.5Hz,1H),4.86-4.82(m,1H),4.66-4.64(m,1H),3.95-3.92(m,1H),3.68-3.64(m,1H),3.38(s,3H),2.95-2.86(m,1H),2.60-2.55(m,2H),2.36-2.31(m,1H),2.13-2.07(m,2H),1.92-1.87(m,1H),1.69(d,J=6.4Hz,3H),1.62-1.51(m,1H),1.10-0.86(m,6H),0.62-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 536.1,538.1(M+1)。

[2549] 实施例310

[2550] 合成4-(((R)-1-((S)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2551] 

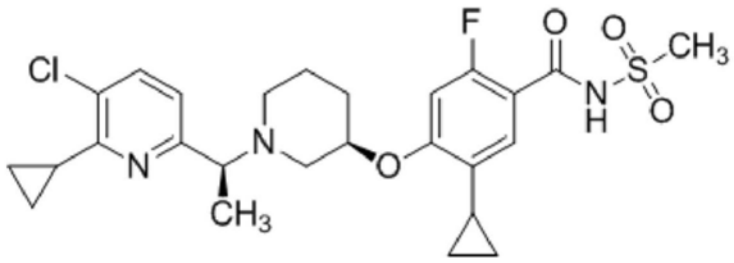
[2552] 步骤1.制备4-(((R)-1-((S)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2553] 

[2554] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((R)-1-((S)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环

丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.17g,49%):MS(ES+)m/z 459.1,461.0(M+1);MS(ES-)m/z 457.1,459.1(M-1)。

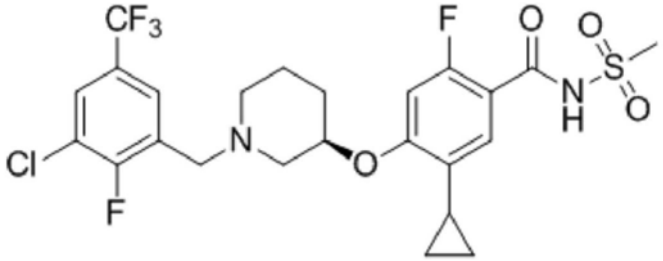
[2555] 步骤2.制备4-(((R)-1-((S)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2556] 

[2557] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((R)-1-((S)-1-(5-氯-6-环丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,44%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.77(br s,1H),7.67(d,J=7.7Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.08(d,J=7.4Hz,1H),6.89(d,J=13.6Hz,1H),4.95-4.89(m,1H),4.67-4.66(m,1H),3.92-3.89(m,1H),3.62-3.59(m,1H),3.39(s,3H),3.05-2.97(m,1H),2.62-2.50(m,2H),2.38-2.34(m,1H),2.05-1.93(m,3H),1.67(d,J=4.4Hz,3H),1.51-1.45(m,1H),1.10-0.90(m,6H),0.65-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 536.1,538.1(M+1)。

[2558] 实施例311

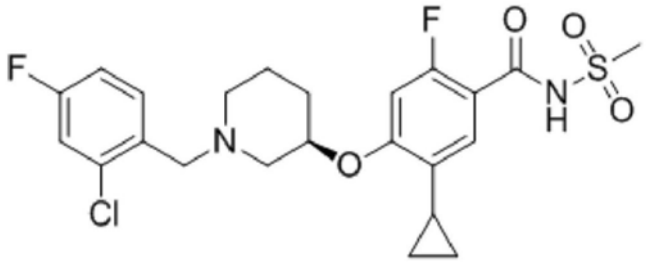
[2559] 合成(R)-4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2560] 

[2561] 根据如实施例3步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酰胺代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸三氟乙酸盐且用3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.18g,35%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.80(br s,1H),7.98(dd,J=1.9Hz,6.3Hz,1H),7.79(dd,J=1.9Hz,5.6Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=13.2Hz,1H),4.65-4.63(m,1H),3.71(d,J=2.0Hz,2H),3.32(s,3H),2.83-2.79(m,1H),2.56-2.54(m,2H),2.41-2.36(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.90-1.77(m,2H),1.60-1.55(m,2H),0.89-0.84(m,2H),0.73-0.67(m,2H);MS(ES+)m/z 567.2,569.0(M+1);MS(ES-)m/z 565.1,567.1(M-1)。

[2562] 实施例312

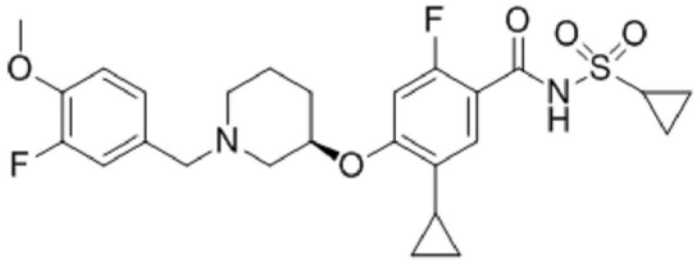
[2563] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2564] 

[2565] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,60%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.79(br s,1H),7.55-7.50(m,1H),7.42-7.38(m,1H),7.17-7.11(m,2H),7.00(d,J=13.2Hz,1H),4.62-4.60(m,1H),3.60(s,2H),3.31(s,3H),2.82-2.79(m,1H),2.60-2.55(m,1H),2.49-2.39(m,2H),2.12-2.03(m,1H),1.94-1.91(m,1H),1.83-1.79(m,1H),1.61-1.57(m,2H),0.91-0.85(m,2H),0.72-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 499.2,501.2(M+1);MS(ES-)m/z 497.3,499.3(M-1)。

[2566] 实施例313

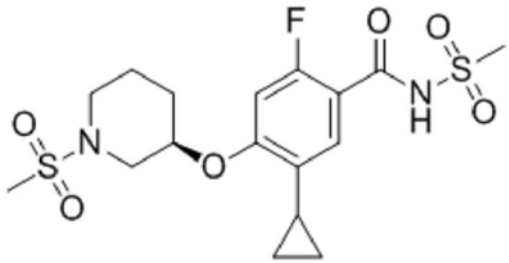
[2567] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[2568] 

[2569] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,23%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.55(d,J=9.1Hz,1H),7.11-6.86(m,3H),6.60(d,J=18.1Hz,1H),4.50(s,1H),3.88(s,3H),3.53(s,2H),3.12-3.05(m,1H),3.02-2.91(m,1H),2.83-2.66(m,1H),2.44-2.20(m,2H),2.15-1.98(m,2H),1.95-1.82(m,2H),1.66-1.53(m,2H),1.48-1.42(m,2H),1.17-1.13(m,2H),0.96-0.88(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 521.2(M+1),MS(ES-+)m/z 519.3(M-1)。

[2570] 实施例314

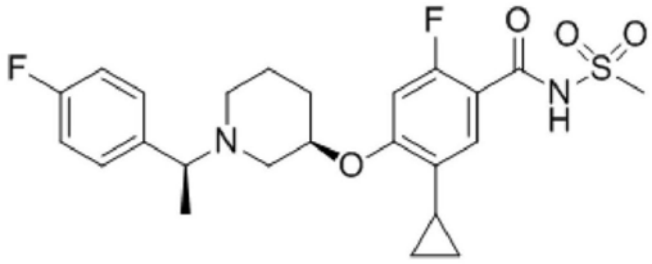
[2571] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[2572] 

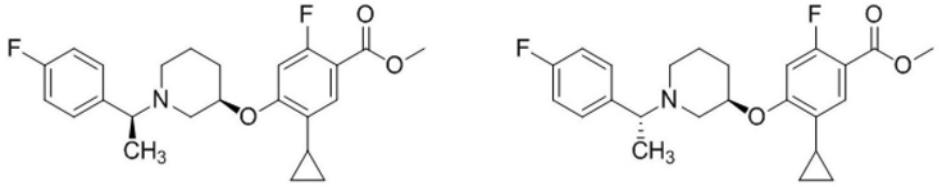
[2573] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,40%)^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.72(d,J=15.9Hz,1H),7.59(d,J=9.0Hz,1H),6.65(d,J=14.2Hz,1H),4.49(brs,1H),3.74(d,J=14.2Hz,1H),3.51-3.45(m,1H),3.41(s,3H),3.25-3.12(m,2H),2.83(s,3H),2.11-2.01(m,3H),1.85-1.79(m,2H),0.94(d,J=8.4Hz,2H),0.66(d,J=5.2Hz,2H);MS(ES+)m/z 435.1(M+1);MS(ES-)m/z 433.2(M-1)。

[2574] 实施例315

[2575] 合成5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2576] 

[2577] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯和5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

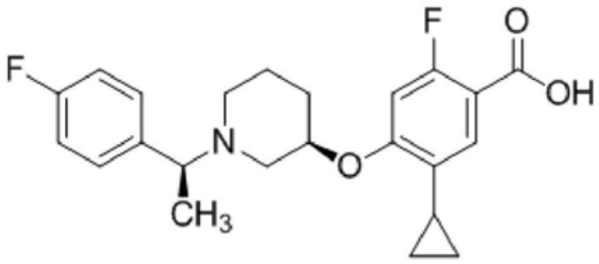
[2578] 

[2579] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用1-(1-氯乙基)-4-氟苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯,第一洗脱级分被任意指定为5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(0.50g,38%):1H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),6.95(t,J=8.7Hz,2H),6.53(d,J=13Hz,1H),4.39-4.32(m,1H),3.86(s,3H),3.54-3.46(m,1H),3.02-3.00(m,1H),2.62-2.59(m,1H),2.25-1.96(m,4H),1.83-1.76(m,1H),1.63-1.43(m,2H),1.32(d,J=6.8Hz,3H),0.91-0.88(m,2H),0.66-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 416.2(M+1)。

[2580] 第二洗脱级分被任意指定为5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(0.50g,38%):1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.23-7.21(m,2H),6.94(t,J=8.9Hz,2H),6.46(d,J=12.9Hz,1H),4.32-4.24

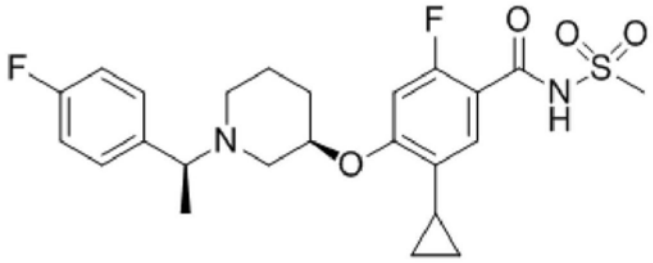
(m,1H),3.82(s,3H),3.50(q,J＝6.7Hz,1H),2.94-2.91(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.15-1.93(m,4H),1.88-1.76(m,1H),1.65-1.37(m,2H),1.30(d,J＝6.8Hz,3H),0.85-0.81(m,2H),0.61-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 416.2(M+1)。

[2581] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[2582] 

[2583] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.16g,33%):MS(ES+)m/z 402.2(M+1);MS(ES-)m/z 400.2(M-1)。

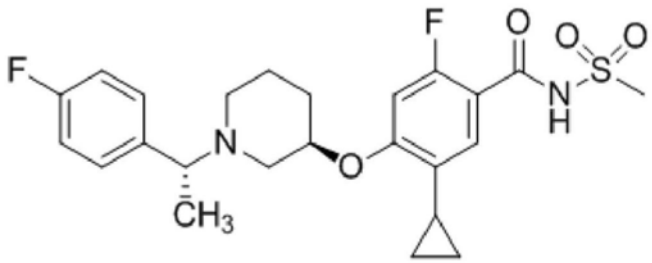
[2584] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2585] 

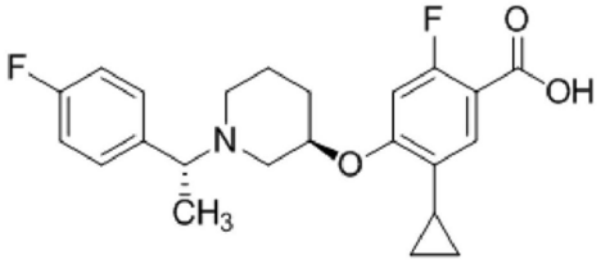
[2586] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,62%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.99-8.66(m,1H),7.56(d,J＝8.6Hz,1H),7.45-7.42(m,2H),7.19(t,J＝8.0Hz,2H),6.96(d,J＝12.9Hz,1H),5.01-4.86(m,1H),4.61-4.47(m,1H),4.06-3.92(m,1H),3.59-3.46(m,1H),3.41(s,3H),2.59-2.42(m,2H),2.39-2.28(m,1H),2.23-2.00(m,2H),1.97-1.87(m,1H),1.81(d,J＝5.3Hz,3H),1.64-1.46(m,1H),0.93-0.88(m,2H),0.64-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 479.1(M+1);MS(ES-)m/z 477.2(M-1)。

[2587] 实施例316

[2588] 合成5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

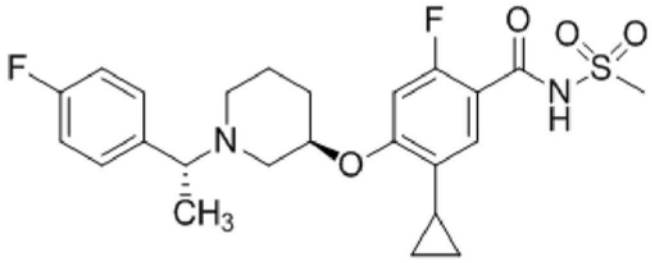
[2589] 

[2590] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[2591] 

[2592] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈米黄色固体的标题化合物(0.23g,99%):MS(ES-)m/z 400.2(M-1);MS(ES+)m/z 402.2(M+1)。

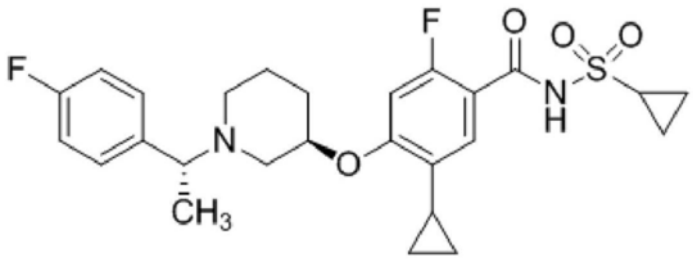
[2593] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2594] 

[2595] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,15%)^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.07-8.61(m,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.45-7.41(m,2H),7.18(t,J=8.26Hz,2H),7.02-6.89(m,1H),5.10-4.91(m,1H),4.63-4.46(m,1H),3.82-3.56(m,2H),3.40(s,3H),2.63-2.41(m,2H),2.40-2.28(m,1H),2.25-1.87(m,3H),1.80(d,J=6.3Hz,3H),1.63-1.43(m,1H),0.95-0.87(m,2H),0.67-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 479.1(M+1);MS(ES-)m/z 477.2(M-1)。

[2596] 实施例317

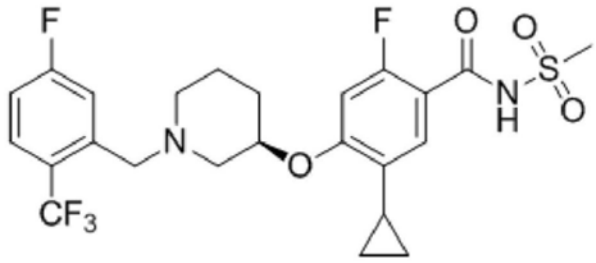
[2597] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[2598] 

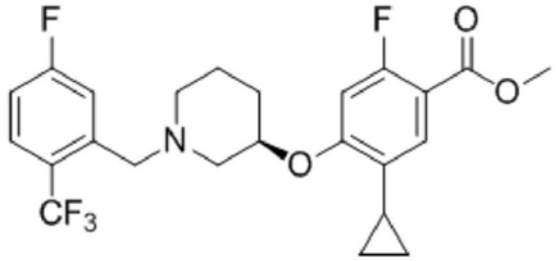
[2599] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-(((R)-1-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,6%)^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.91-8.63(m,1H),7.61-7.51(m,1H),7.49-7.38(m,2H),7.19-7.12(m,2H),7.04-6.89(m,1H),5.12-4.88(m,1H),4.63-4.46(m,1H),3.86-3.52(m,2H),3.17-3.02(m,1H),2.69-2.28(m,3H),2.23-1.89(m,3H),1.89-1.85(m,3H),1.50-1.41(m,3H),1.21-1.10(m,2H),0.96-0.85(m,2H),0.69-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 505.2(M+1);MS(ES-)m/z 503.2(M-1)。

[2600] 实施例318

[2601] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

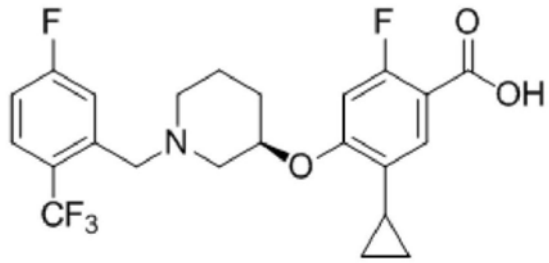
[2602] 

[2603] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[2604] 

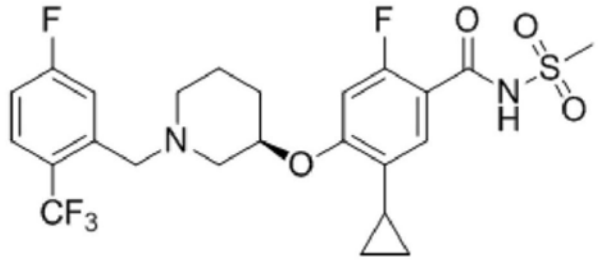
[2605] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用2-(溴甲基)-4-氟-1-(三氟甲基)苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.20g,99%):MS(ES+)m/z 470.2(M+1)。

[2606] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[2607] 

[2608] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.12g,59%)：MS(ES+)m/z 456.1(M+1)；MS(ES-)m/z 454.2(M-1)。

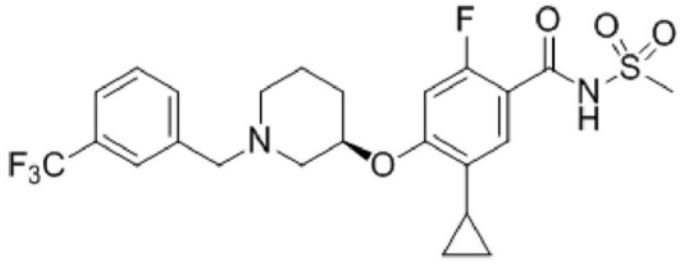
[2609] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2610] 

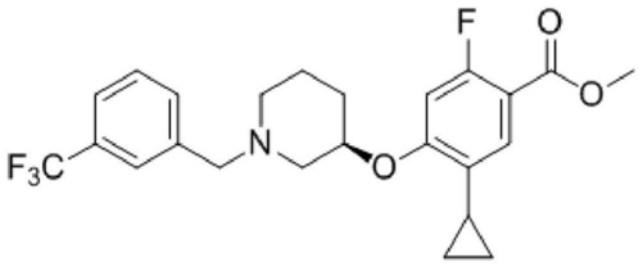
[2611] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,18%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.99-8.55(m,1H),7.78-7.74(m,2H),7.56-7.53(d,J＝8.6Hz,1H),7.27-7.22(m,1H),4.97-4.83(m,1H),4.61-4.56(m,1H),4.37-4.33(m,1H),3.81-3.57(m,1H),3.38(s,3H),3.35-3.25(m,1H),3.03-2.78(m,2H),2.37-2.22(m,1H),2.17-1.98(m,3H),1.87-1.69(m,1H),0.92(d,J＝8.1Hz,2H),0.68-0.56(m,2H)；MS(ES+)m/z 533.2(M+1)；MS(ES-)m/z 531.2(M-1)。

[2612] 实施例319

[2613] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

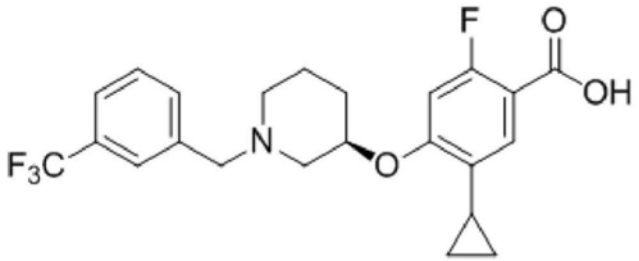
[2614] 

[2615] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[2616] 

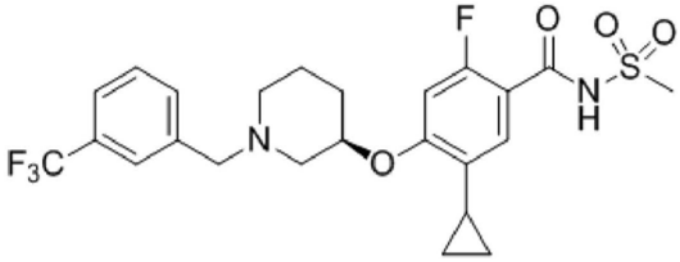
[2617] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用1-(氯甲基)-3-(三氟甲基)苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.24g，28％)：MS(ES+)m/z 452.2(M+1)。

[2618] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[2619] 

[2620] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.25g，99％)：MS(ES+)m/z 438.2(M+1)；MS(ES-)m/z 436.2(M-1)。

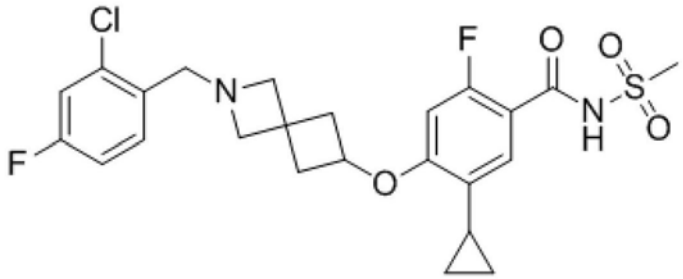
[2621] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[2622] 

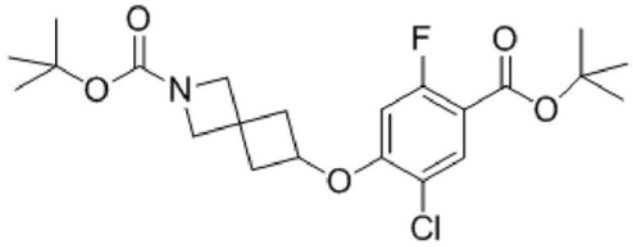
[2623] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.04g，16％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ9.03-8.68(m，1H)，7.76-7.67(m，4H)，7.56-7.54(m，1H)，6.95-6.71(m，1H)，4.96-4.78(m，1H)，4.47-4.23(m，2H)，4.02-3.72(m，1H)，3.40(s，3H)，2.96-2.58(m，2H)，2.43-2.26(m，1H)，2.21-1.91(m，3H)，1.83-1.56(m，2H)，0.98-0.80(m，2H)，0.68-0.51(m，2H)；MS(ES+)m/z 515.1(M+1)。

[2624] 实施例320

[2625] 合成4-((2-(2-氯-4-氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

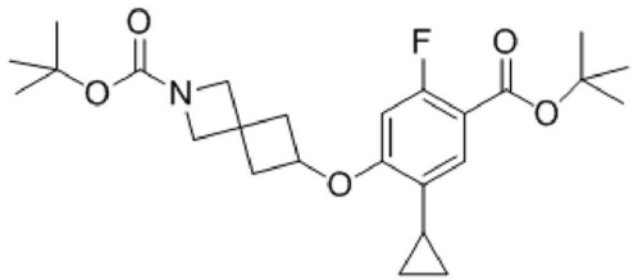
[2626] 

[2627] 步骤1.制备6-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2628] 

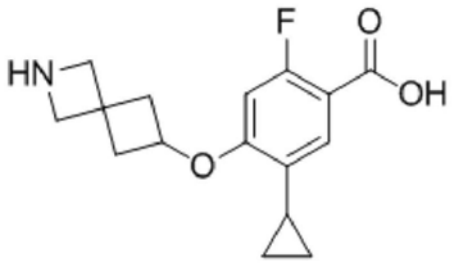
[2629] 根据如实施例3步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(2.36g,53%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.85(d,J=7.6Hz,1H),6.42(d,J=11.9Hz,1H),4.64-4.55(m,1H),3.95(d,J=11.2Hz,4H),2.78-2.71(m,2H),2.44-2.37(m,2H),1.55(s,9H),1.42(s,9H);MS(ES+)m/z 442.1,444.0(M+1)。

[2630] 步骤2.制备6-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[2631] 

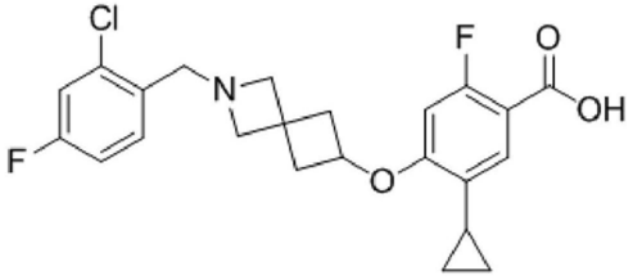
[2632] 根据如实施例3步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用6-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.96g,95%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,J=8.3Hz,1H),6.28(d,J=12.4Hz,1H),4.61-4.52(m,1H),3.94(d,J=12.2Hz,4H),2.75-2.68(m,2H),2.37-2.30(m,2H),2.01-1.93(m,1H),1.54(s,9H),1.41(s,9H),0.90-0.82(m,2H),0.63-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 448.2(M+1)。

[2633] 步骤3.制备4-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[2634] 

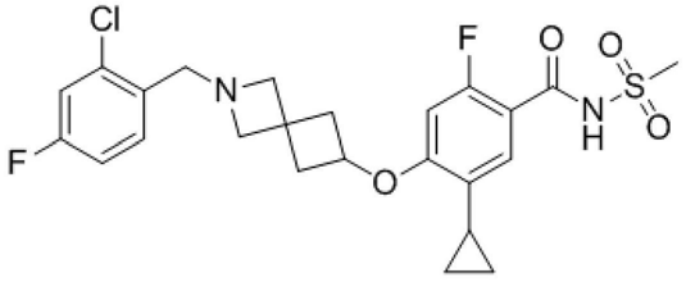
[2635] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用6-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得标题化合物(0.86g，99％)：MS(ES+)m/z 292.2(M+1)；MS(ES-)m/z 290.3(M-1)。

[2636] 步骤4.制备4-((2-(2-氯-4-氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[2637] 

[2638] 根据如实施例3步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用4-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸且用2-氯-4-氟苯甲醛代替3,5-二氯苯甲醛，获得呈无色固体的标题化合物(0.30g，37％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.87(br s，1H)，10.35(br s，1H)，7.70-7.62(m，2H)，7.42-7.36(m，1H)，7.27(d，J＝8.4Hz，1H)，6.72(d，J＝12.9Hz，1H)，4.79-4.70(m，1H)，4.51-4.49(m，2H)，4.32-4.10(m，4H)，2.92-2.80(m，2H)，2.39-2.30(m，2H)，2.04-1.95(m，1H)，0.93-0.86(m，2H)，0.62-0.57(m，2H)；MS(ES+)m/z 434.1，436.1(M+1)；MS(ES-)m/z 432.2，434.1(M-1)。

[2639] 步骤5.制备4-((2-(2-氯-4-氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

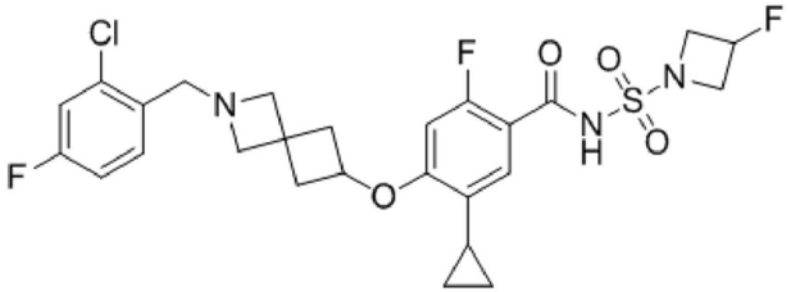
[2640] 

[2641] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((2-(2-氯-4-氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.04g，22％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.73(br s，1H)，7.59-7.52

(m,2H),7.25-7.21(m,1H),7.14-7.08(m,1H),6.31(d,J＝13.8Hz,1H),4.66-4.62(m,1H),4.52-4.40(m,4H),3.95-3.93(m,2H),3.40(s,3H),3.06-3.00(m,1H),2.86-2.80(m,1H),2.60-2.45(m,2H),2.02-1.93(m,1H),0.96-0.90(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 511.1,513.1(M+1);MS(ES-)m/z 509.2,511.2(M-1)。

[2642] 实施例321

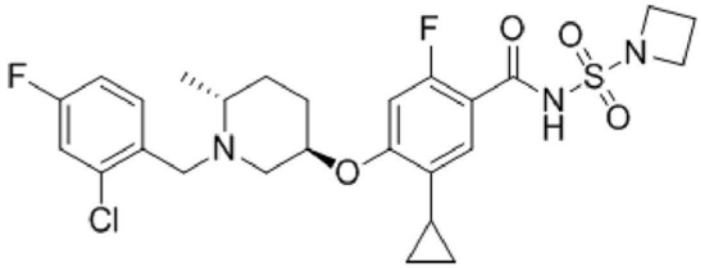
[2643] 合成4-((2-(2-氯-4-氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺

[2644] 

[2645] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((2-(2-氯-4-氟苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.48(br s,1H),7.69-7.62(m,2H),7.39(dt,J＝2.6Hz,8.4Hz,1H),7.11(d,J＝8.2Hz,1H),6.79(d,J＝12.7Hz,1H),5.48-5.42(m,0.5H),5.29-5.23(m,0.5H),4.80-4.71(m,1H),4.50(s,2H),4.43-4.12(m,8H),2.86(br s,2H),2.37-2.30(m,2H),2.06-1.97(m,1H),0.93-0.86(m,2H),0.71-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z 570.1,572.1(M+1);MS(ES-)m/z 568.1,570.1(M-1)。

[2646] 实施例322

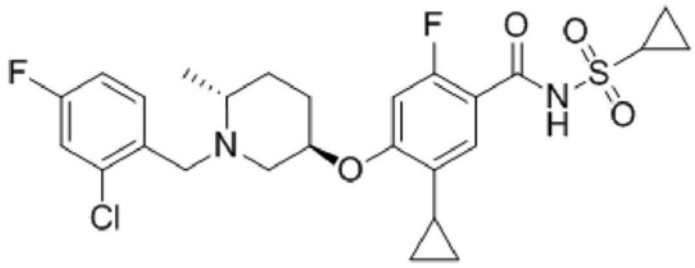
[2647] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[2648] 

[2649] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,23%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.70-8.55(m,1H),7.59-7.48(m,2H),7.13-7.04(m,1H),6.99-6.89(m,1H),6.52-6.43(m,1H),4.40-4.14(m,5H),4.06-3.94(m,1H),3.45-3.32(m,1H),3.09-3.00(m,1H),2.60-2.46(m,1H),2.33-2.13(m,4H),2.09-1.87(m,2H),1.69-1.42(m,2H),1.22-1.14(m,3H),0.97-0.86(m,2H),0.69-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 554.2,556.2(M+1)。

[2650] 实施例323

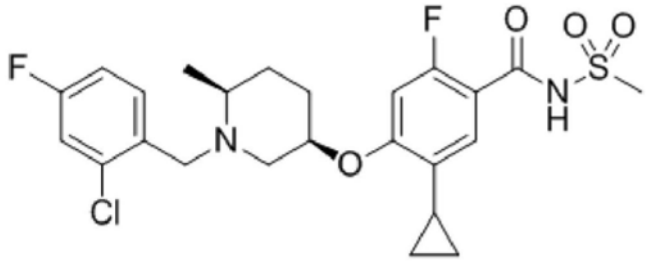
[2651] 合成4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2652] 

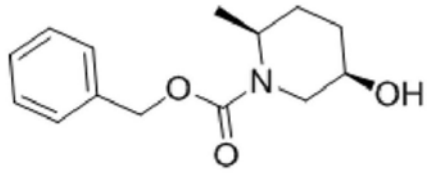
[2653] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R,6R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.14g,44%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.75-8.57(m,1H),7.58-7.47(m,2H),7.13-7.03(m,1H),7.00-6.88(m,1H),6.53-6.41(m,1H),4.39-4.25(m,1H),4.07-3.93(m,1H),3.44-3.33(m,1H),3.14-2.99(m,2H),2.57-2.46(m,1H),2.31-2.11(m,2H),2.08-1.85(m,2H),1.69-1.37(m,5H),1.22-1.08(m,4H),0.96-0.84(m,2H),0.69-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 539.2,541.2(M+1)。

[2654] 实施例324

[2655] 合成4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

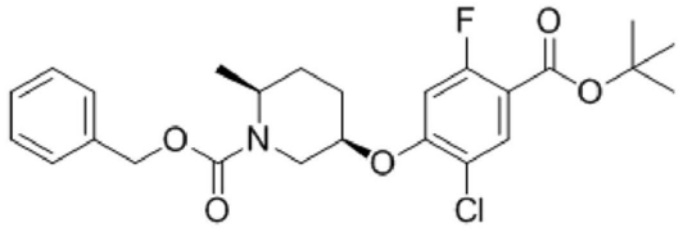
[2656] 

[2657] 步骤1.制备(2S,5R)-5-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[2658] 

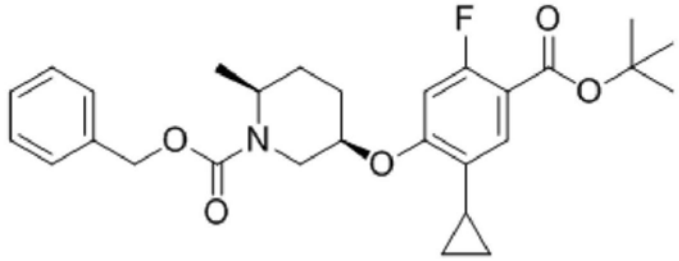
[2659] 根据如实施例52步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(3R,6S)-6-甲基哌啶-3-醇代替(3R,6R)-6-甲基哌啶-3-醇(Ian A.O'Neil等人,Synlett,2000,5,695),获得呈无色油状物的标题化合物(1.45g,27%):MS(ES+)m/z 250.2(M+1)。

[2660] 步骤2.制备(2S,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[2661] 

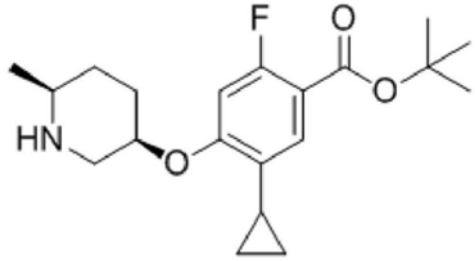
[2662] 根据如实施例1步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用(2S,5R)-5-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇，获得呈无色油状物的标题化合物(1.63g，59％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.91-7.84(m,1H)，7.43-7.28(m,5H)，6.78-6.61(m,1H)，5.23-5.06(m,2H)，4.61-4.09(m,3H)，3.07-2.88(m,1H)，2.17-1.99(m,1H)，1.96-1.50(m,12H)，1.31-1.17(m,3H)；MS(ES+)m/z 478.2，480.2(M+1)。

[2663] 步骤3.制备(2S,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[2664] 

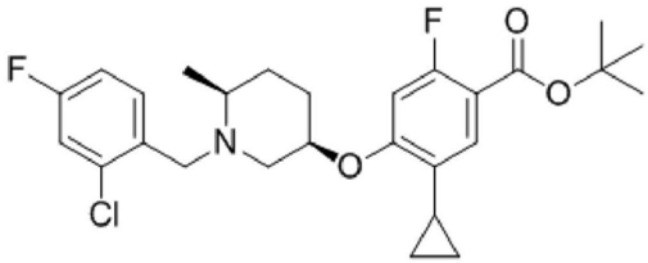
[2665] 根据如实施例1步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(2S,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物(1.35g，82％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.43-7.28(m,6H)，6.64-6.53(m,1H)，5.23-5.07(m,2H)，4.63-4.10(m,3H)，3.01-2.82(m,1H)，2.14-1.94(m,2H)，1.89-1.75(m,2H)，1.73-1.62(m,1H)，1.57(s,9H)，1.28-1.19(m,3H)，0.94-0.84(m,2H)，0.67-0.58(m,2H)；MS(ES+)m/z 484.3(M+1)。

[2666] 步骤4.制备5-环丙基-2-氟-4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯

[2667] 

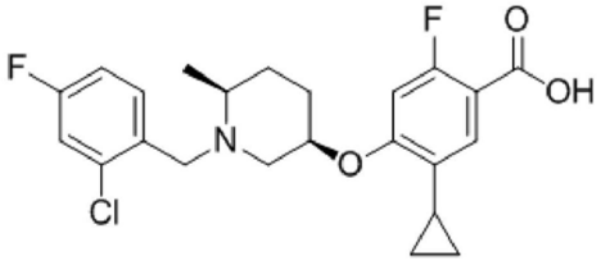
[2668] 根据如实施例52步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用(2S,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯代替(2R,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.97g，99％)：MS(ES+)m/z 350.3(M+1)。

[2669] 步骤5.制备4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2670] 

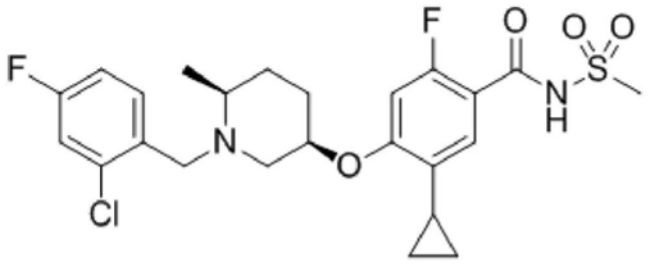
[2671] 根据如实施例34步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯代替1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯，获得呈无色油状物的标题化合物(1.10g,82%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.53-7.43(m,1H)，7.41-7.34(m,1H)，7.08-6.99(m,1H)，6.86-6.73(m,1H)，6.48-6.36(m,1H)，4.48-4.34(m,1H)，3.93-3.76(m,1H)，3.50-3.36(m,1H)，2.97-2.81(m,1H)，2.79-2.65(m,1H)，2.58-2.42(m,1H)，2.22-2.04(m,1H)，2.01-1.66(m,4H)，1.57(s,9H)，1.19-1.09(m,3H)，0.97-0.87(m,2H)，0.75-0.62(m,2H)；MS(ES+)m/z 492.3,494.3(M+1)。

[2672] 步骤6.制备4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2673] 

[2674] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.94g,96%)：MS(ES+)m/z 436.2,438.2(M+1)。

[2675] 步骤7.制备4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

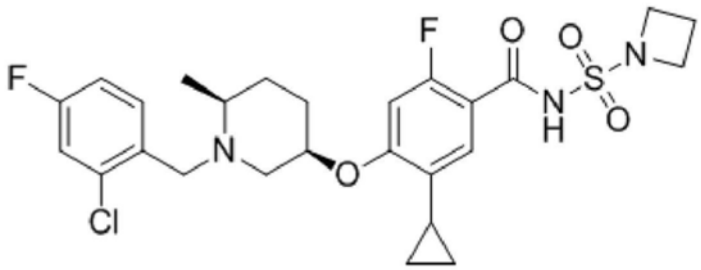
[2676] 

[2677] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,9%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.77-8.58(m,1H)，7.62-7.53(m,1H)，7.48-7.40(m,1H)，7.08-6.99(m,1H)，6.82-6.72(m,1H)，6.49-6.38(m,1H)，4.47-4.37(m,1H)，3.92-3.79(m,

1H),3.49-3.35(m,4H),2.96-2.81(m,1H),2.80-2.67(m,1H),2.56-2.43(m,1H),2.20-2.05(m,1H),2.03-1.66(m,4H),1.19-1.07(m,3H),1.02-0.87(m,2H),0.78-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z513.2,515.2(M+1)。

[2678] 实施例325

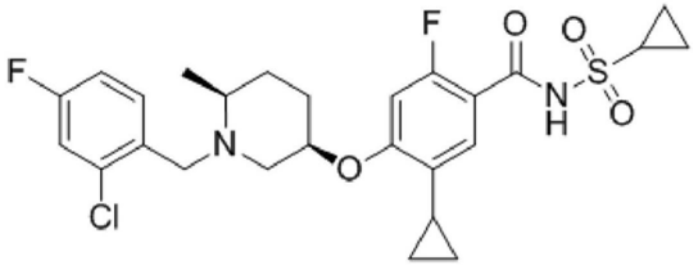
[2679] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[2680] 

[2681] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,27%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.69-8.55(m,1H),7.63-7.57(m,1H),7.50-7.41(m,1H),7.08-6.99(m,1H),6.83-6.73(m,1H),6.50-6.39(m,1H),4.48-4.38(m,1H),4.34-4.15(m,4H),3.92-3.81(m,1H),3.48-3.36(m,1H),2.94-2.83(m,1H),2.78-2.67(m,1H),2.54-2.45(m,1H),2.34-2.20(m,2H),2.19-2.08(m,1H),2.04-1.67(m,4H),1.20-1.10(m,3H),1.01-0.89(m,2H),0.80-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z554.0,556.0(M+1)。

[2682] 实施例326

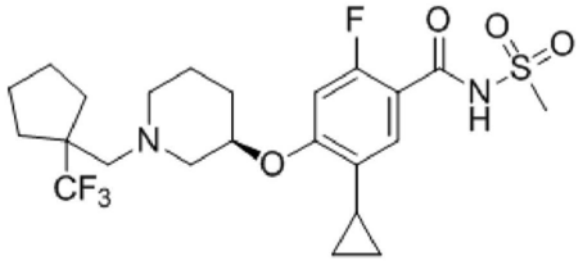
[2683] 合成4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[2684] 

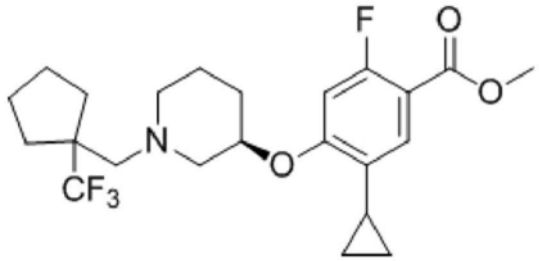
[2685] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((3R,6S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.11g,35%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.72-8.60(m,1H),7.62-7.54(m,1H),7.50-7.41(m,1H),7.07-6.99(m,1H),6.84-6.72(m,1H),6.50-6.38(m,1H),4.49-4.37(m,1H),3.93-3.80(m,1H),3.49-3.36(m,1H),3.17-3.03(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.79-2.67(m,1H),2.55-2.45(m,1H),2.21-2.06(m,1H),2.02-1.67(m,4H),1.49-1.39(m,2H),1.19-1.11(m,5H),0.99-0.92(m,2H),0.77-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 539.1,541.1(M+1)。

[2686] 实施例327

[2687] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

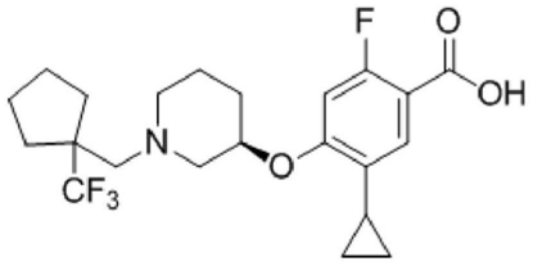
[2688] 

[2689] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[2690] 

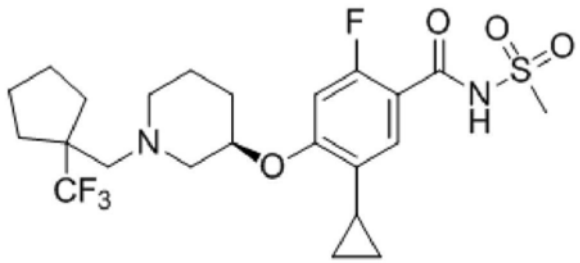
[2691] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(1.84g,6.26mmol)在丙酮(31mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(4.36mL,31.30mmol),继而添加三氟甲烷磺酸(1-(三氟甲基)环戊基)甲酯(1.84g,6.26mmol)(A.Wolniewicz等人,Journal of Fluorine Chemistry,2001,109,95-102)。将反应混合物在回流下搅拌48小时,冷却至环境温度且在真空中浓缩。用乙酸乙酯(70mL)稀释残余物且用饱和碳酸氢钠水溶液(30ml)洗涤。分离各层且用乙酸乙酯(2x70mL)萃取含水层。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤且浓缩。通过用已烷中的乙酸乙酯梯度洗脱(0至25%)的柱色谱来纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.84g,30%):MS(ES+)m/z 444.4(M+1)。

[2692] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[2693] 

[2694] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.78g,96%):MS(ES+)m/z430.2(M+1)。

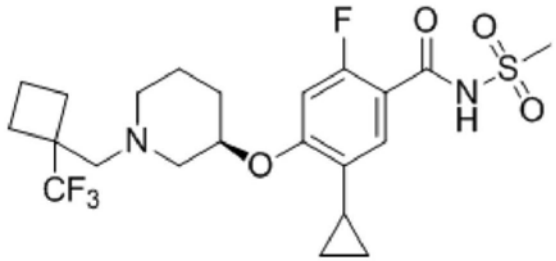
[2695] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[2696] 

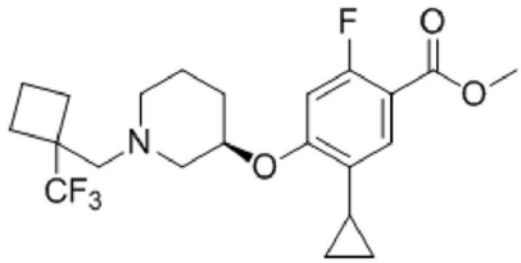
[2697] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.11g，17％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.71(s，1H)，7.60-7.52(m，1H)，6.66-6.54(m，1H)，4.45-4.29(m，1H)，3.41(s，3H)，3.08-2.98(m，1H)，2.76-2.63(m，1H)，2.60-2.38(m，4H)，2.12-1.94(m，2H)，1.91-1.55(m，11H)，0.98-0.86(m，2H)，0.72-0.60(m，2H)；MS(ES+)m/z 507.2(M+1)。

[2698] 实施例328

[2699] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

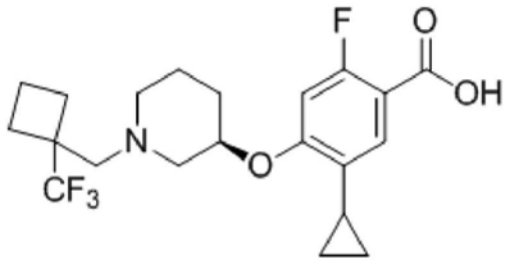
[2700] 

[2701] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[2702] 

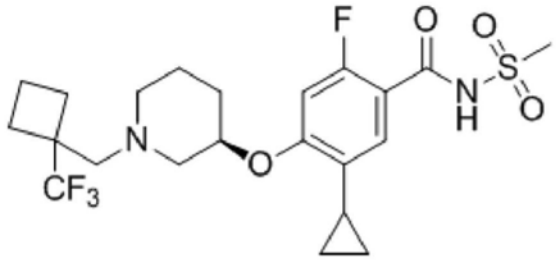
[2703] 将(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(1.51g，5.15mmol)、三氟甲烷磺酸(1-(三氟甲基)环丁基)甲酯(1.34g，4.68mmol)(A.Wolniewicz等人，Journal of Fluorine Chemistry，2001，109，95-102)和碳酸钾(0.97g，7.02mmol)在环己烷(35mL)中的混合物在回流下搅拌96小时。将混合物冷却至环境温度，用己烷(100mL)稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)、盐水(40mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤且浓缩。通过用己烷中的乙酸乙酯梯度洗脱(0至25％)的柱色谱来纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.90g，39％)：MS(ES+)m/z 430.2(M+1)。

[2704] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[2705] 

[2706] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.58g,67%):MS(ES+)m/z416.2(M+1)。

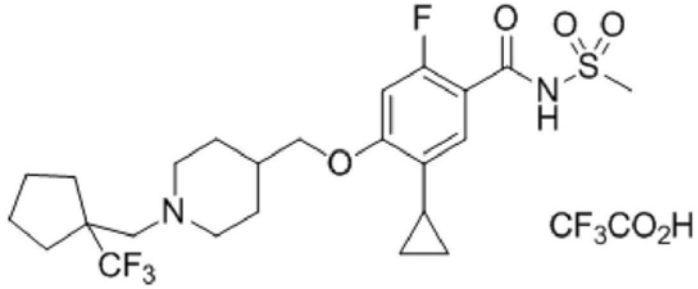
[2707] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[2708] 

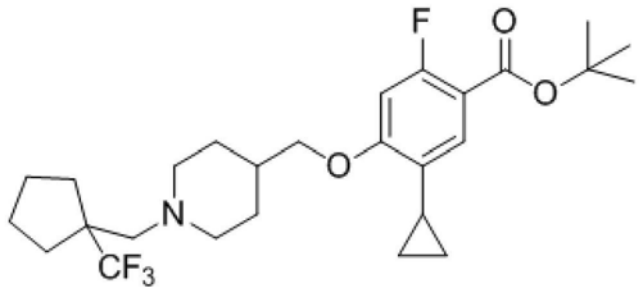
[2709] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.24g,35%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.70(s,1H),7.61-7.50(m,1H),6.67-6.52(m,1H),4.49-4.31(m,1H),3.41(s,3H),3.05-2.96(m,1H),2.75-2.64(m,1H),2.59(s,2H),2.53-2.32(m,2H),2.29-2.15(m,2H),2.11-1.93(m,5H),1.92-1.80(m,2H),1.73-1.58(m,2H),0.99-0.85(m,2H),0.71-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 493.2(M+1)。

[2710] 实施例329

[2711] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

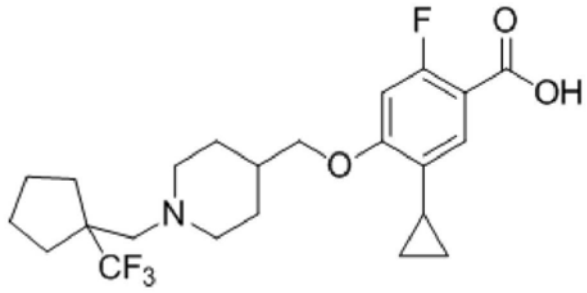
[2712] 

[2713] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[2714] 

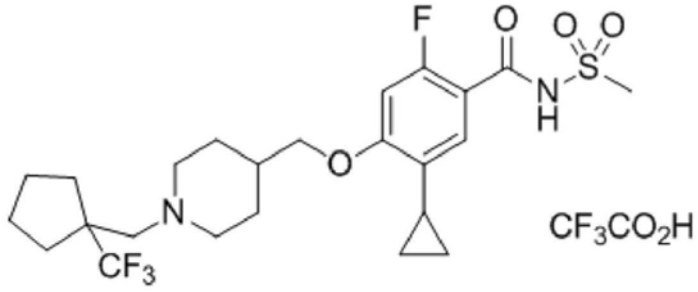
[2715] 根据如实施例328步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用三氟甲烷磺酸(1-(三氟甲基)环戊基)甲酯代替三氟甲烷磺酸(1-(三氟甲基)环丁基)甲酯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.42g，54％)：MS(ES+)m/z 500.3(M+1)。

[2716] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[2717] 

[2718] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.36g，97％)：MS(ES+)m/z 444.3(M+1)。

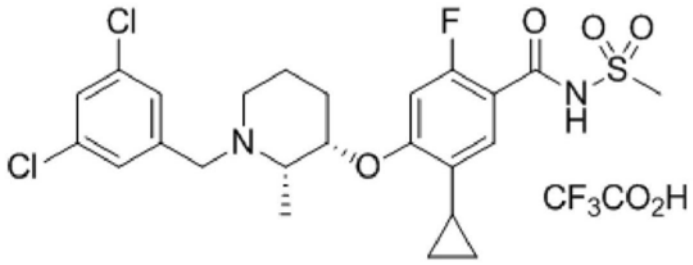
[2719] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2720] 

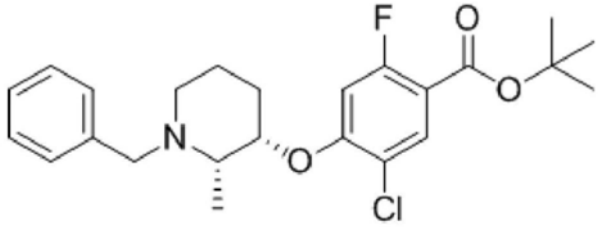
[2721] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((1-(三氟甲基)环戊基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.04g，17％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.82-8.64(m,1H)，7.64-7.53(m,1H)，6.63-6.49(m,1H)，4.00-3.68(m,4H)，3.42(s,3H)，3.28(s,2H)，3.06-2.70(m,2H)，2.28-1.69(m,14H)，1.01-0.88(m,2H)，0.71-0.59(m,2H)；MS(ES+)m/z521.2(M+1)。

[2722] 实施例330

[2723] 合成5-环丙基-4-(((2S,3S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

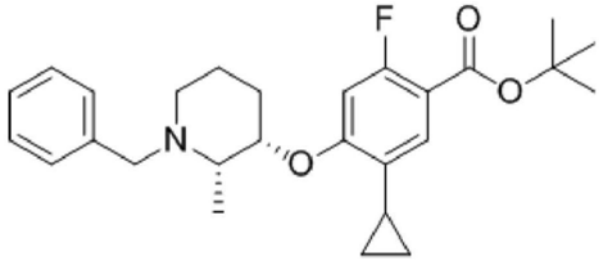
[2724] 

[2725] 步骤1.制备4-(((2S,3S)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2726] 

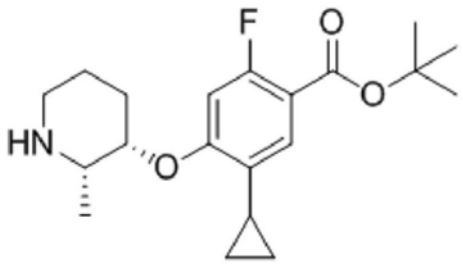
[2727] 根据如实施例1步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(2S,3S)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-醇代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇(Peter H.Huy等人,Org.Lett.,2013,15,5178),获得呈浅黄色油状物的标题化合物(0.15g,11%):MS(ES+)m/z 434.2,436.2(M+1)。

[2728] 步骤2.4-(((2S,3S)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2729] 

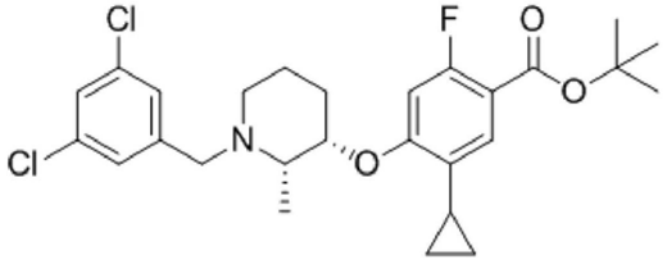
[2730] 根据如实施例1步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((2S,3S)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.343g,96%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.18(m,6H),6.57-6.48(m,1H),4.51-4.38(m,1H),3.74-3.52(m,2H),3.32-3.18(m,1H),2.59-2.32(m,2H),2.04-1.93(m,1H),1.91-1.58(m,4H),1.54(s,9H),1.07(d,J=6.6Hz,3H),0.91-0.79(m,2H),0.67-0.52(m,2H)。

[2731] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-(((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯

[2732] 

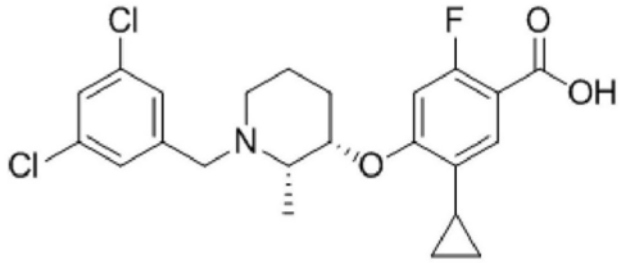
[2733] 向4-(((2S,3S)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.34g,0.78mmol)和甲酸铵(0.49g,7.74mmol)在甲醇(16mL)中的混合物添加10％钯碳(0.04g)。将反应混合物在回流下搅拌1小时,冷却至环境温度并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)、水(25mL)和盐水(40mL)洗涤;经无水硫酸镁干燥;过滤并在真空中浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(0.22g,81％):MS(ES+)m/z 349.9(M+1)。

[2734] 步骤4.制备5-环丙基-4-(((2S,3S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2735] 

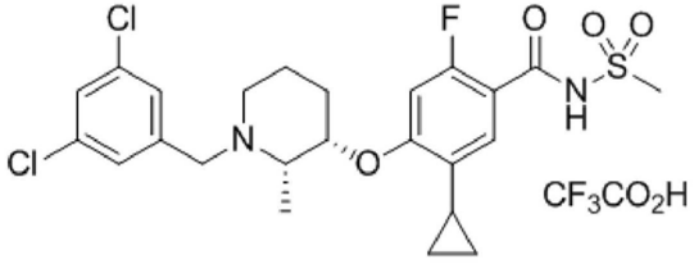
[2736] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((2S,3S)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1,3-二氯-5-(氯甲基)苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.27g,84％):MS(ES+)m/z 508.1,510.1(M+1)。

[2737] 步骤5.制备5-环丙基-4-(((2S,3S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[2738] 

[2739] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((2S,3S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.24g,99％):MS(ES+)m/z 452.1,454.0(M+1)。

[2740] 步骤6.制备5-环丙基-4-(((2S,3S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

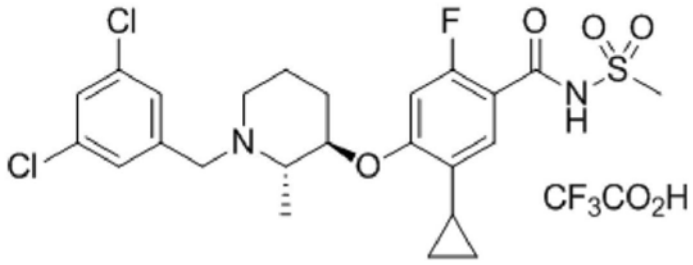
[2741] 

[2742] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((2S,

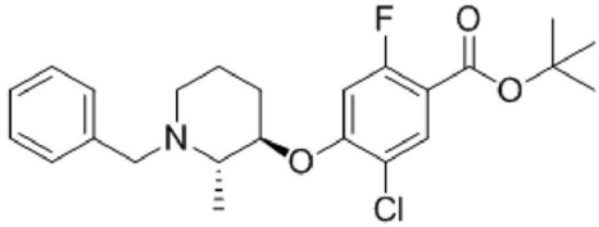
3S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,36%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.93-8.61(m,1H),7.70-7.53(m,1H),7.50-7.35(m,3H),6.89-6.67(m,1H),5.02-4.82(m,1H),4.46-4.12(m,2H),4.09-3.85(m,1H),3.47-3.33(m,3H),3.31-2.87(m,2H),2.18-1.86(m,5H),1.62-1.39(m,3H),1.03-0.83(m,2H),0.73-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 529.1,531.1(M+1)。

[2743] 实施例331

[2744] 合成5-环丙基-4-(((2S,3R)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

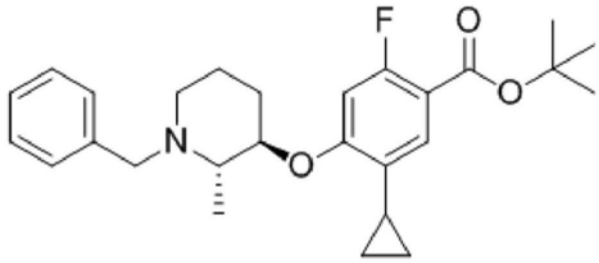
[2745] 

[2746] 步骤1.制备4-(((2S,3R)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2747] 

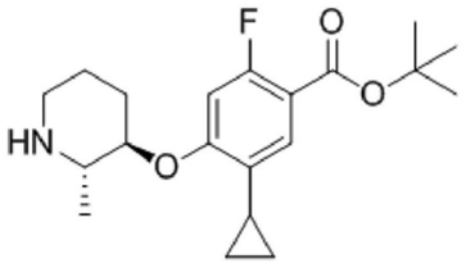
[2748] 根据如实施例1步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(2S,3R)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-醇代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇(Peter H.Huy等人,Org.Lett.,2013,15,5178),获得呈无色油状物的标题化合物(0.26g,37%):MS(ES+)m/z 434.1,436.1(M+1)。

[2749] 步骤2.制备4-(((2S,3R)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2750] 

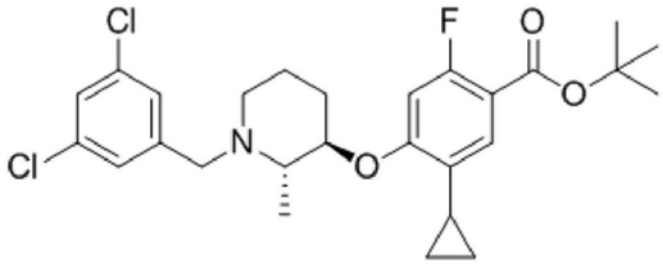
[2751] 根据如实施例1步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((2S,3R)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈浅黄色油状物的标题化合物(0.21g,80%):MS(ES+)m/z 440.4(M+1)。

[2752] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯

[2753] 

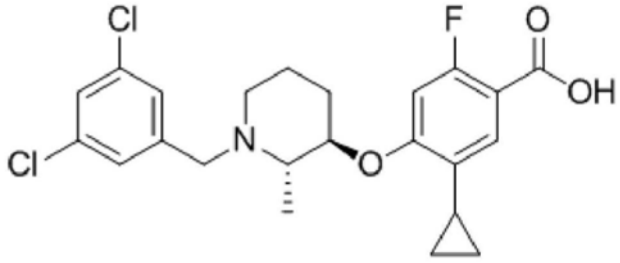
[2754] 根据如实施例330步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-(((2S,3R)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(((2S,3S)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.16g,95%):MS(ES+)m/z 350.3(M+1)。

[2755] 步骤4.制备5-环丙基-4-(((2S,3R)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2756] 

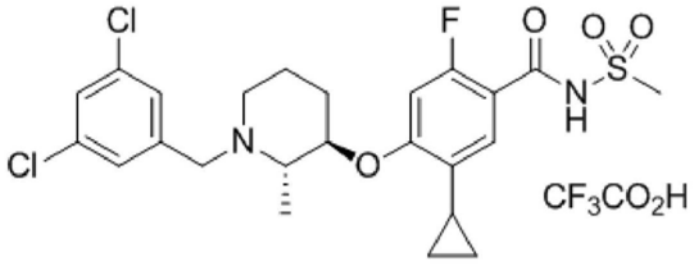
[2757] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1,3-二氯-5-(氯甲基)苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.15g,68%):MS(ES+)m/z 508.1,510.1(M+1)。

[2758] 步骤5.制备5-环丙基-4-(((2S,3R)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[2759] 

[2760] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-(((2S,3R)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,64%):MS(ES+)m/z 452.1,454.0(M+1)。

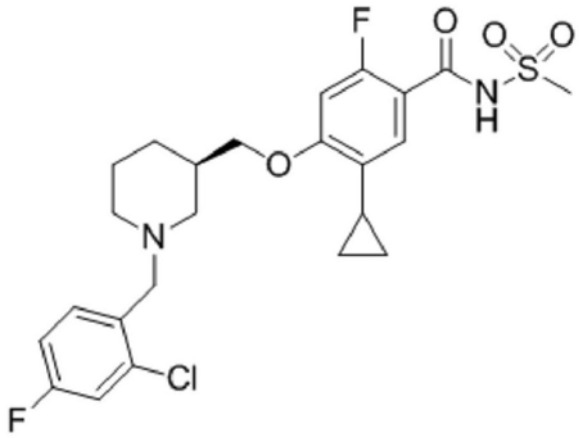
[2761] 步骤6.制备5-环丙基-4-(((2S,3R)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2762] 

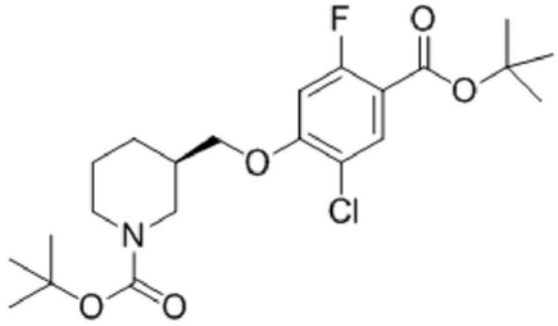
[2763] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-(((2S,3R)-1-(3,5-二氯苄基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g，27％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.88-8.66(m,1H)，7.67-7.58(m,1H)，7.52-7.36(m,3H)，6.79-6.64(m,1H)，4.89-4.58(m,2H)，4.12-3.90(m,1H)，3.54-3.21(m,5H)，3.00-2.75(m,1H)，2.44-1.93(m,5H)，1.84-1.64(m,3H)，1.06-0.90(m,2H)，0.80-0.54(m,2H)；MS(ES+)m/z 529.1，531.1(M+1)。

[2764] 实施例332

[2765] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2766] 

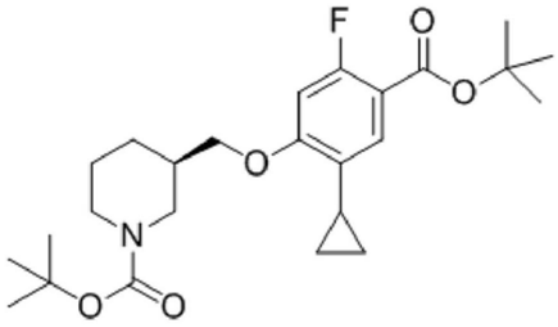
[2767] 步骤1.制备(R)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2768] 

[2769] 根据如实施例1步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇，获得呈无色油状物的标题化合物(13.11g，79％)：MS(ES+)m/z 444.2，446.2(M+1)。

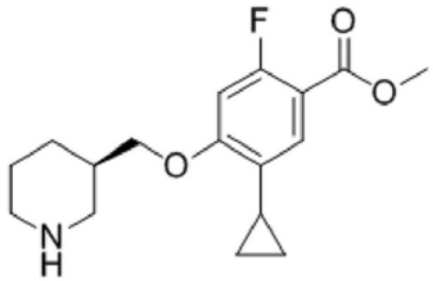
[2770] 步骤2.制备(R)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲

酸叔丁酯

[2771] 

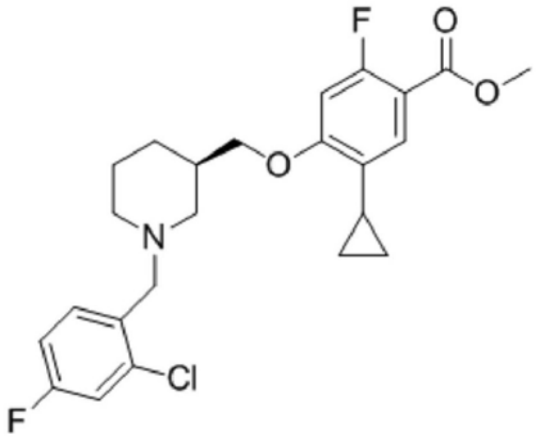
[2772] 根据如实施例1步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(8.61g，65％)：MS(ES+)m/z 450.3(M+1)。

[2773] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酸甲酯

[2774] 

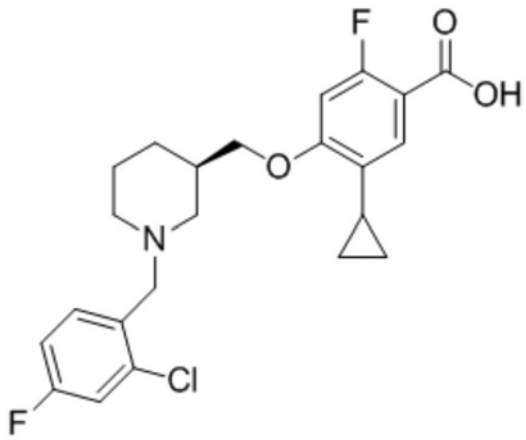
[2775] 根据如实施例34步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物(5.89g，99％)：MS(ES+)m/z 308.2(M+1)。

[2776] 步骤4.制备(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[2777] 

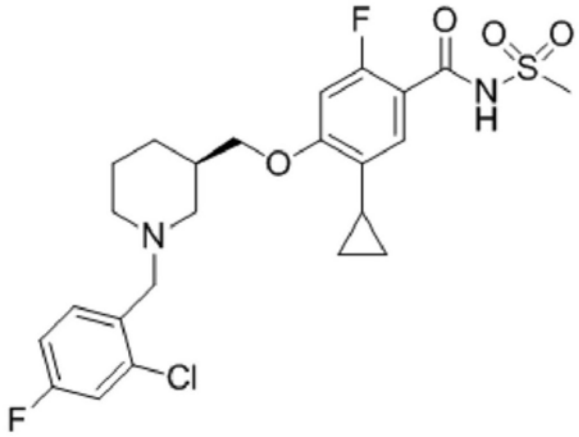
[2778] 根据如实施例34步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酸甲酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯代替1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯，获得呈无色油状物的标题化合物(4.06g，94％)：MS(ES+)m/z 450.1，452.1(M+1)。

[2779] 步骤5.制备(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2780] 

[2781] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(3.80g,97%):MS(ES+)m/z 436.1,438.1(M+1)。

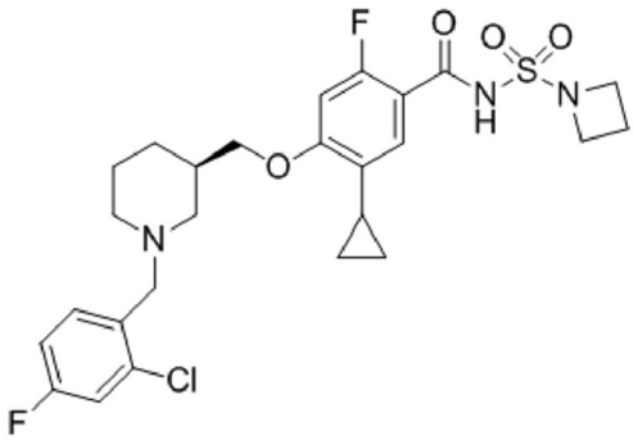
[2782] 步骤6.制备(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2783] 

[2784] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.25g,35%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ11.53(br s,1H),7.59-7.48(m,1H),7.47-7.39(m,1H),7.25-7.09(m,2H),6.96-6.85(m,1H),4.09-3.85(m,2H),3.78-3.54(m,2H),3.26(s,3H),3.01-2.78(m,2H),2.36-2.02(m,3H),1.91-1.47(m,4H),1.29-1.12(m,1H),0.86-0.68(m,2H),0.64-0.52(m,2H);MS(ES+)m/z 513.2,515.1(M+1)。

[2785] 实施例333

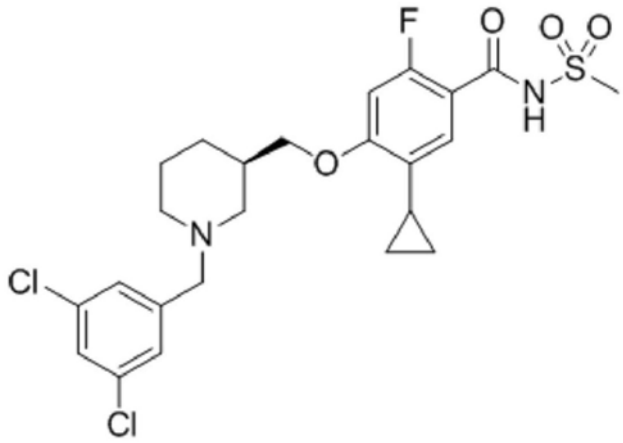
[2786] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[2787] 

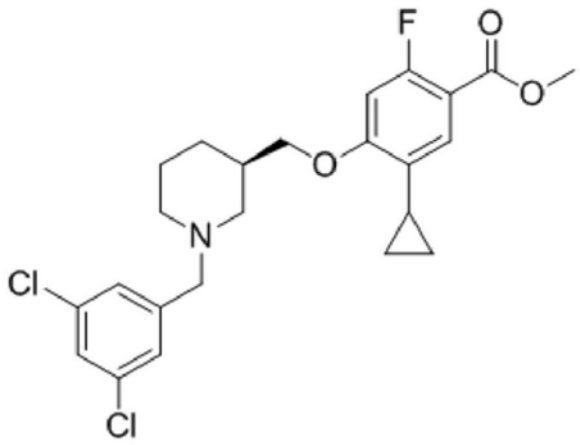
[2788] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.14g,19%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.62-7.55(m,1H),7.47-7.38(m,1H),7.12-7.04(m,1H),6.96-6.86(m,1H),6.61-6.51(m,1H),4.33-4.14(m,4H),4.01-3.82(m,2H),3.64-3.49(m,2H),3.00-2.86(m,1H),2.83-2.69(m,1H),2.37-2.03(m,5H),1.99-1.61(m,4H),1.37-1.17(m,1H),0.97-0.75(m,2H),0.71-0.53(m,2H);MS(ES+)m/z 554.2,556.2(M+1)。

[2789] 实施例334

[2790] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

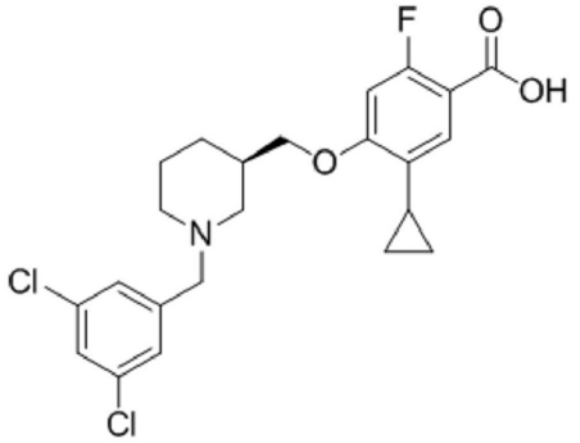
[2791] 

[2792] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[2793] 

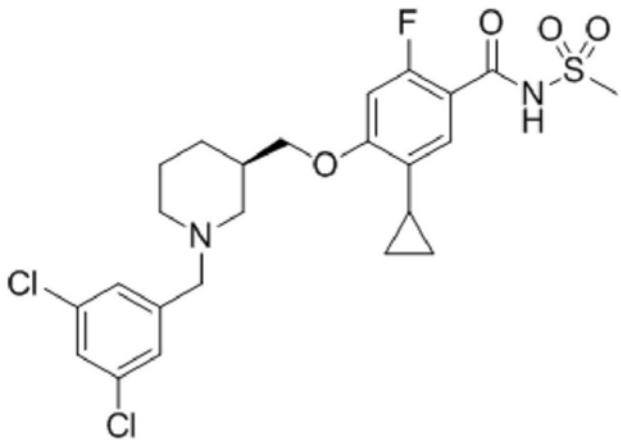
[2794] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酸甲酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1,3-二氯-5-(氯甲基)苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.68g,89%):MS(ES+)m/z 466.2,468.1(M+1)。

[2795] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2796] 

[2797] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.60g,91%):MS(ES+)m/z 452.1,454.1(M+1)。

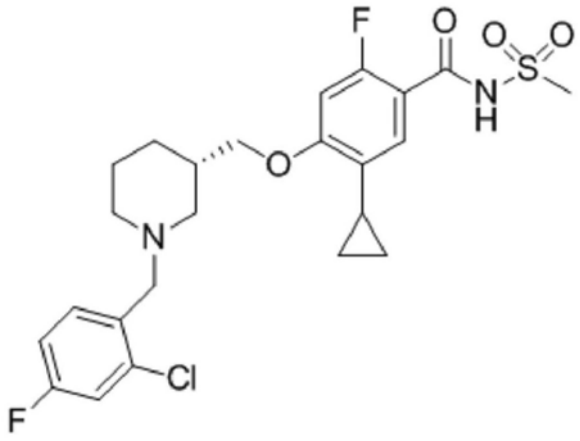
[2798] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2799] 

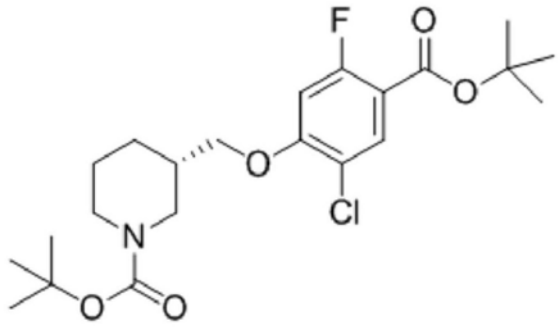
[2800] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.14g,39%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.68(s,1H),7.59-7.53(m,1H),7.25-7.18(m,3H),6.59-6.52(m,1H),3.96-3.82(m,2H),3.53-3.35(m,5H),2.96-2.84(m,1H),2.81-2.67(m,1H),2.33-2.06(m,2H),2.05-1.63(m,5H),1.36-1.16(m,1H),0.95-0.75(m,2H),0.69-0.51(m,2H);MS(ES+)m/z 529.1,531.1(M+1)。

[2801] 实施例335

[2802] 合成(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

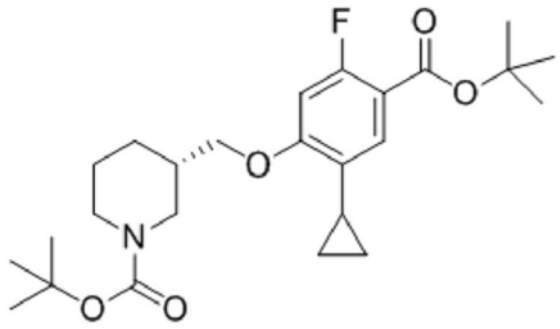
[2803] 

[2804] 步骤1.制备(S)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2805] 

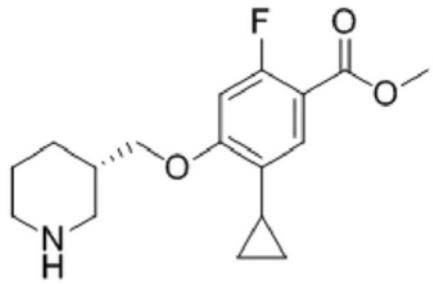
[2806] 根据如实施例1步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用(S)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇，获得呈无色油状物的标题化合物(12.94g，78％)：MS(ES+)m/z 444.2，446.2(M+1)。

[2807] 步骤2.制备(S)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2808] 

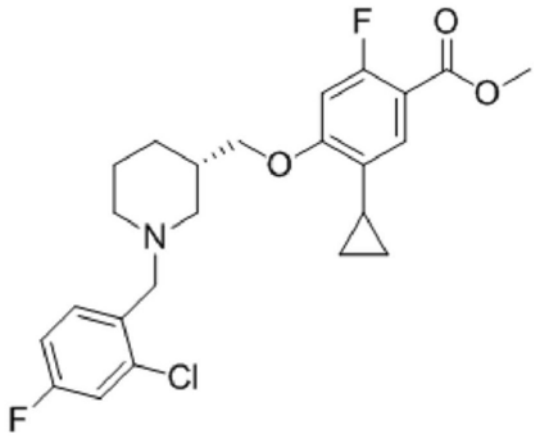
[2809] 根据如实施例1步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(S)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(10.22g，78％)：MS(ES+)m/z 450.3(M+1)。

[2810] 步骤3.制备(S)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酸甲酯

[2811] 

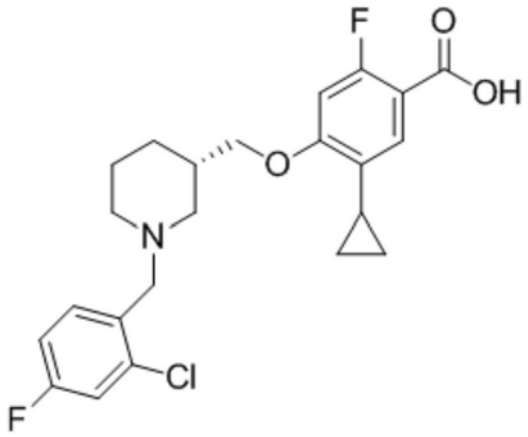
[2812] 根据如实施例34步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈浅黄色油状物的标题化合物(6.99g，99％)：MS(ES+)m/z 308.2(M+1)。

[2813] 步骤4.制备(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[2814] 

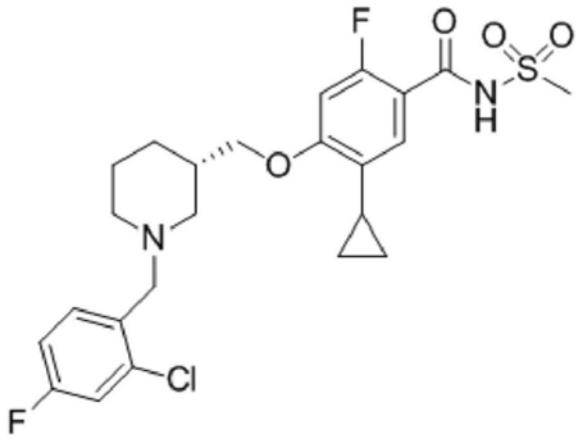
[2815] 根据如实施例34步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(S)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酸甲酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯代替1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯，获得呈无色油状物的标题化合物(1.85g，42％)：MS(ES+)m/z 450.2，452.2(M+1)。

[2816] 步骤5.制备(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2817] 

[2818] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯，获得呈无色固体的标题化合物(1.78g，99％)：MS(ES+)m/z 436.2，438.1(M+1)。

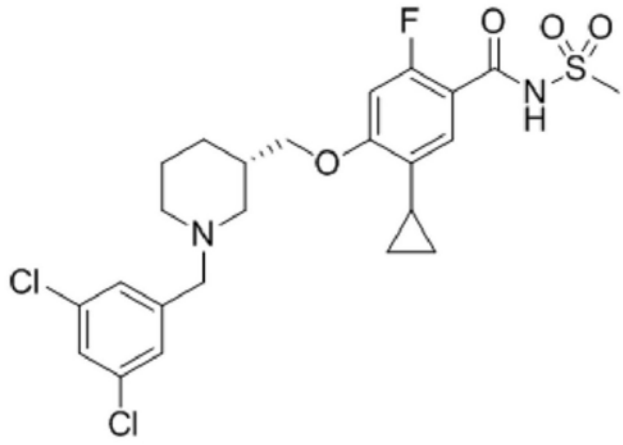
[2819] 步骤6.制备(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2820] 

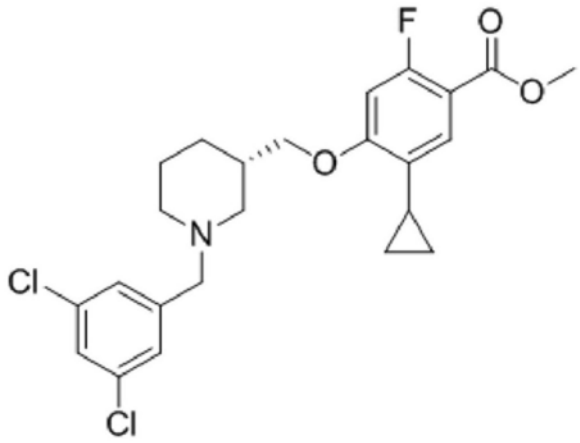
[2821] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.19g，37％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.53(br s，1H)，7.58-7.48(m，1H)，7.47-7.38(m，1H)，7.24-7.09(m，2H)，6.96-6.86(m，1H)，4.08-3.85(m，2H)，3.79-3.56(m，2H)，3.26(s，3H)，3.01-2.78(m，2H)，2.34-2.21(m，1H)，2.20-2.02(m，2H)，1.92-1.50(m，4H)，1.31-1.12(m，1H)，0.85-0.69(m，2H)，0.65-0.53(m，2H)；MS(ES+)m/z 513.2，515.2(M+1)。

[2822] 实施例336

[2823] 合成(S)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

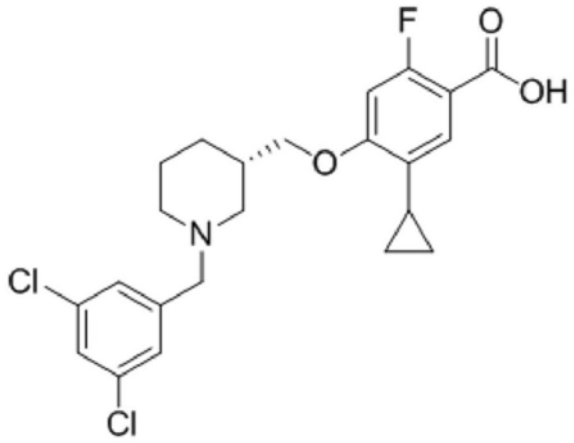
[2824] 

[2825] 步骤1.制备(S)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[2826] 

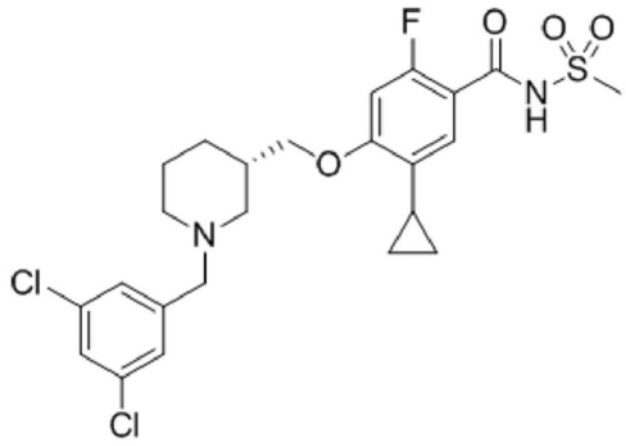
[2827] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酸甲酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯且用1,3-二氯-5-(氯甲基)苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.65g,86%):MS(ES+)m/z 466.2,468.2(M+1)。

[2828] 步骤2.制备(S)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2829] 

[2830] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(S)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.52g，83％)：MS(ES+)m/z 452.1，454.2(M+1)。

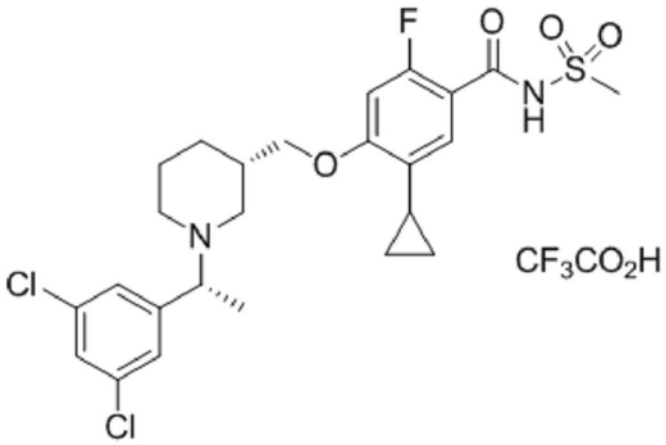
[2831] 步骤3.制备(S)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2832] 

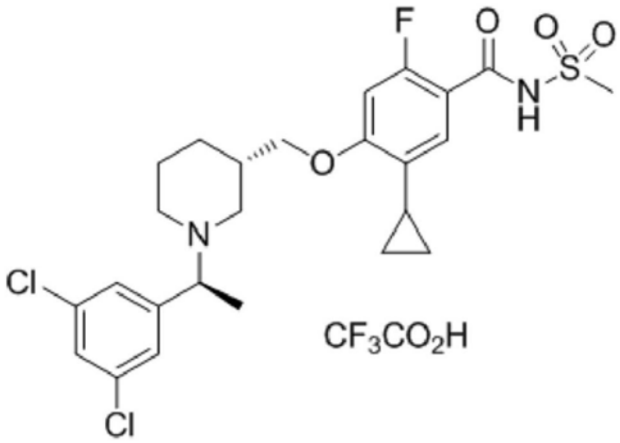
[2833] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(S)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.07g，20％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.78(s，1H)，7.60-7.50(m，1H)，7.24-7.20(m，3H)，6.61-6.50(m，1H)，3.99-3.82(m，2H)，3.55-3.32(m，5H)，2.97-2.83(m，1H)，2.82-2.67(m，1H)，2.32-2.05(m，2H)，2.05-1.60(m，5H)，1.33-1.15(m，1H)，0.95-0.75(m，2H)，0.68-0.48(m，2H)；MS(ES+)m/z 529.1，531.1(M+1)。

[2834] 实施例337和实施例338

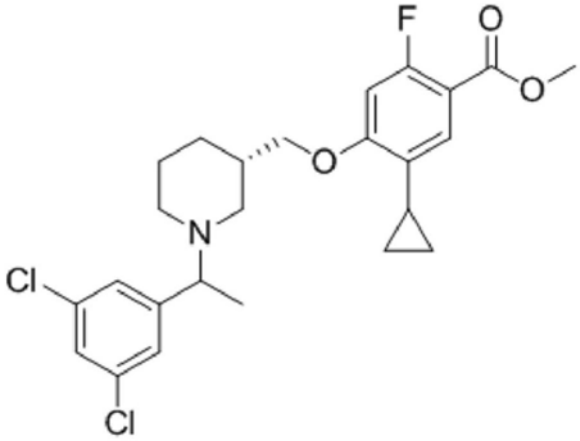
[2835] 合成5-环丙基-4-(((S)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2836] 

[2837] 和5-环丙基-4-(((S)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

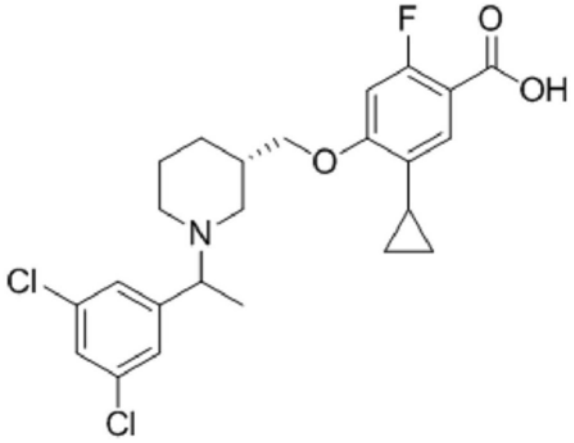
[2838] 

[2839] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((3S)-1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[2840] 

[2841] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酸甲酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯,获得呈浅黄色油状物的标题化合物(1.92g,75%):MS(ES+)m/z 480.2,482.2(M+1)。

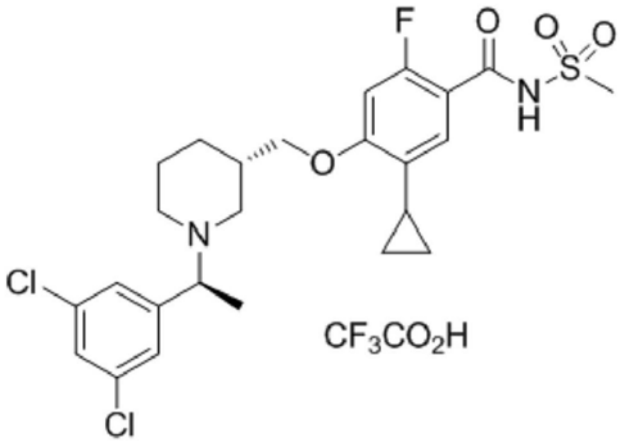
[2842] 步骤2.制备5-环丙基-4-(((3S)-1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2843] 

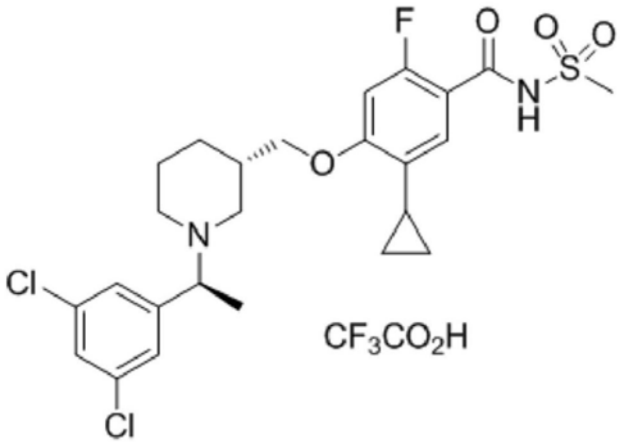
[2844] 根据如实施例50步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3S)-1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.72g,

92%):MS(ES+)m/z 452.1,454.2(M+1)。

[2845] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((S)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2846] 

[2847] 和5-环丙基-4-(((S)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2848] 

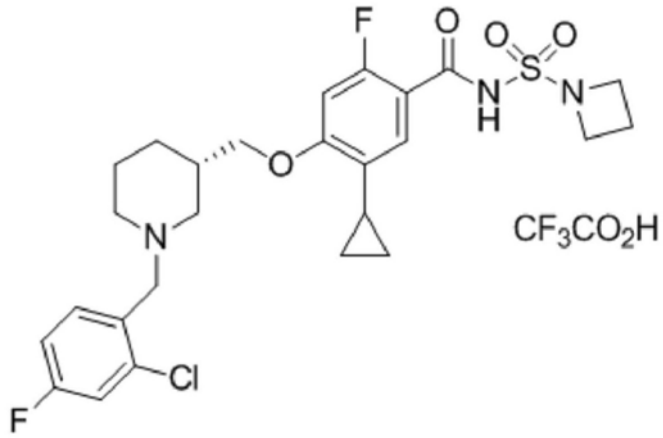
[2849] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3S)-1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得非对映异构体混合物。随后通过制备型HPLC纯化非对映异构体混合物。第一洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((S)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐(0.03g,4%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,1滴D_2O)δ7.80-7.75(m,1H),7.68-7.63(m,2H),7.19-7.12(m,1H),6.98-6.90(m,1H),4.62-4.51(m,1H),4.11-4.04(m,1H),3.94-3.84(m,1H),3.79-3.67(m,1H),3.36-3.28(m,4H),2.85-2.63(m,2H),2.36-2.20(m,1H),2.04-1.91(m,1H),1.88-1.73(m,2H),1.73-1.58(m,4H),1.39-1.26(m,1H),0.80-0.51(m,4H);MS(ES+)m/z 543.2,545.1(M+1)。

[2850] 第二洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((S)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐(0.03g,4%):^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ13.00(br s,1H),8.81-8.64(m,1H),7.66-7.57(m,1H),7.50-7.43(m,1H),7.37-7.30(m,2H),6.58-6.49(m,1H),4.51-4.36(m,1H),4.07-3.77(m,3H),3.64-3.52

(m,1H),3.41(s,3H),2.83-2.65(m,1H),2.58-2.39(m,2H),2.26-2.09(m,1H),2.08-1.91(m,2H),1.91-1.71(m,4H),1.50-1.32(m,1H),0.92-0.76(m,2H),0.71-0.50(m,2H);MS(ES+)m/z 543.2,545.1(M+1)。

[2851] 实施例339

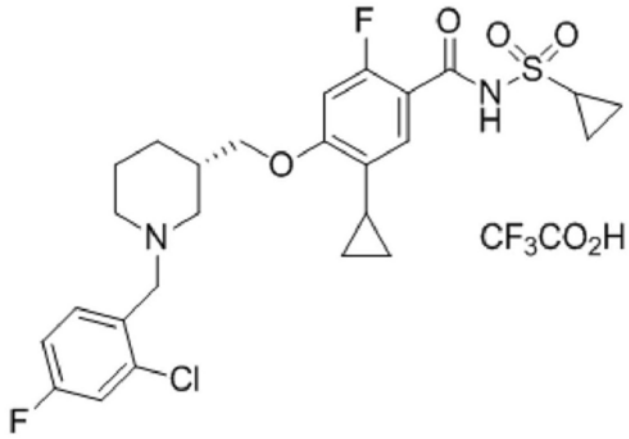
[2852] 合成(S)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2853] 

[2854] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,7%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.89(br s,1H),8.79-8.49(m,1H),7.79-7.69(m,1H),7.67-7.58(m,1H),7.24-7.17(m,1H),7.17-7.06(m,1H),6.60-6.45(m,1H),4.43(s,2H),4.32-4.16(m,4H),4.08-3.84(m,2H),3.81-3.57(m,2H),2.83-2.63(m,2H),2.34-1.82(m,7H),1.66-1.39(m,1H),0.98-0.81(m,2H),0.73-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 554.1,556.1(M+1)。

[2855] 实施例340

[2856] 合成(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

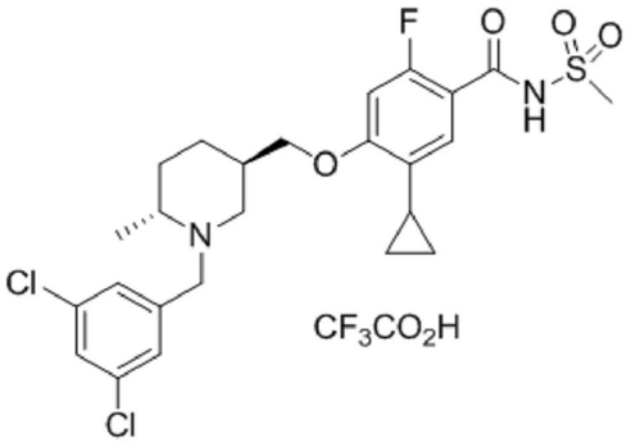
[2857] 

[2858] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体

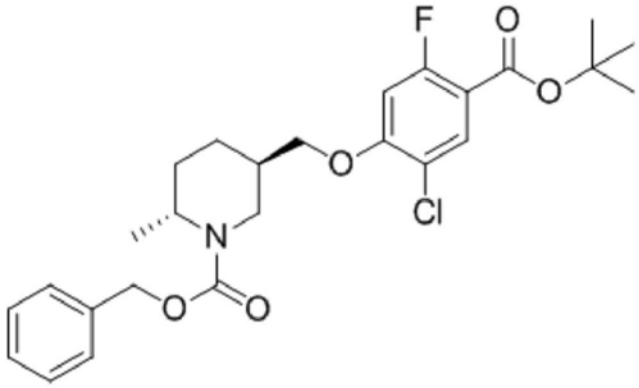
的标题化合物(0.17g,33%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ13.17(br s,1H),8.78-8.58(m,1H),7.80-7.70(m,1H),7.64-7.56(m,1H),7.22-7.16(m,1H),7.14-7.05(m,1H),6.58-6.44(m,1H),4.41(s,2H),4.05-3.81(m,2H),3.77-3.55(m,2H),3.14-3.01(m,1H),2.82-2.60(m,3H),2.22-1.79(m,4H),1.58-1.36(m,3H),1.20-1.05(m,2H),0.96-0.79(m,2H),0.72-0.50(m,2H);MS(ES+)m/z 539.2,541.2(M+1)。

[2859] 实施例341

[2860] 合成5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-(3,5-二氯苄基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

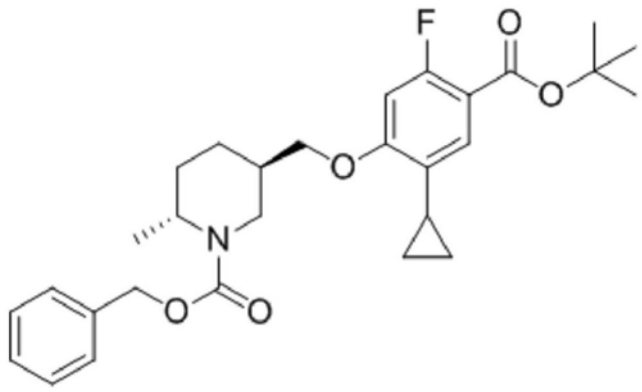
[2861] 

[2862] 步骤1.制备(2R,5R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[2863] 

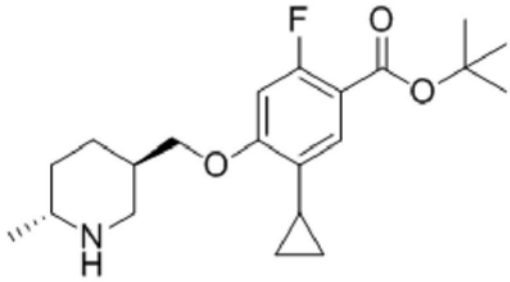
[2864] 根据如实施例1步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(2R,5R)-5-(羟甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇(WO 2010/048010 A1),获得呈无色油状物的标题化合物(1.61g,66%):MS(ES+)m/z 492.2,494.1(M+1)。

[2865] 步骤2.制备(2R,5R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯

[2866] 

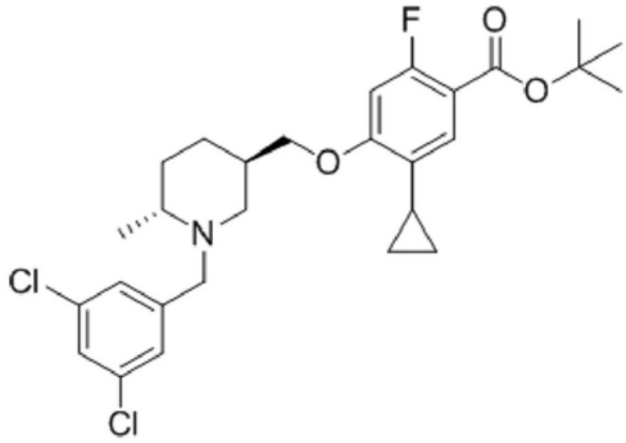
[2867] 根据如实施例1步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(2R,5R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(1.46g，90％)：MS(ES+)m/z 498.3(M+1)。

[2868] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[2869] 

[2870] 根据如实施例52步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用(2R,5R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯代替(2R,5R)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯，获得呈无色油状物的标题化合物(1.00g，94％)：MS(ES+)m/z 364.3(M+1)。

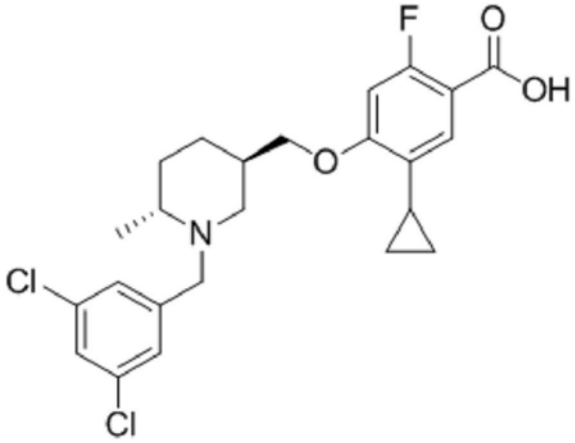
[2871] 步骤4.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-(3,5-二氯苄基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2872] 

[2873] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-

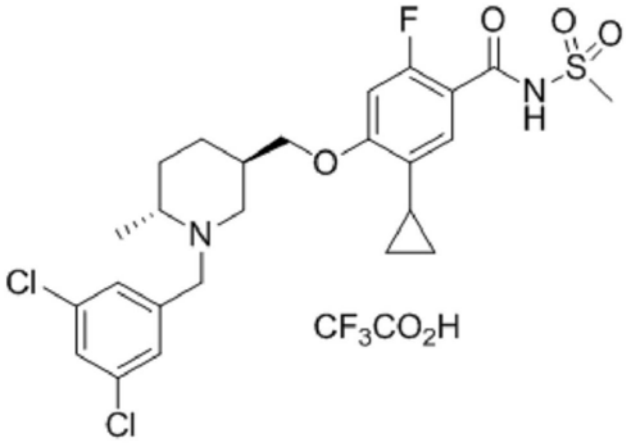
基氧基)苯甲酸甲酯且用1,3-二氯-5-(氯甲基)苯代替1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.71g,98%):MS(ES+)m/z 522.2,524.2(M+1)。

[2874] 步骤5.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-(3,5-二氯苄基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2875] 

[2876] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-(3,5-二氯苄基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.56g,88%):MS(ES+)m/z 466.1,468.1(M+1)。

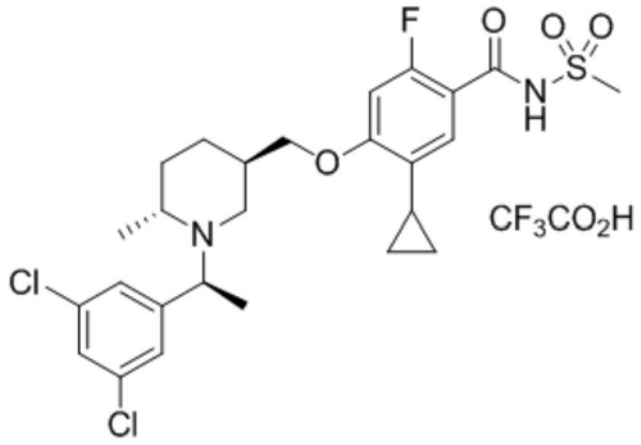
[2877] 步骤6.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-(3,5-二氯苄基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2878] 

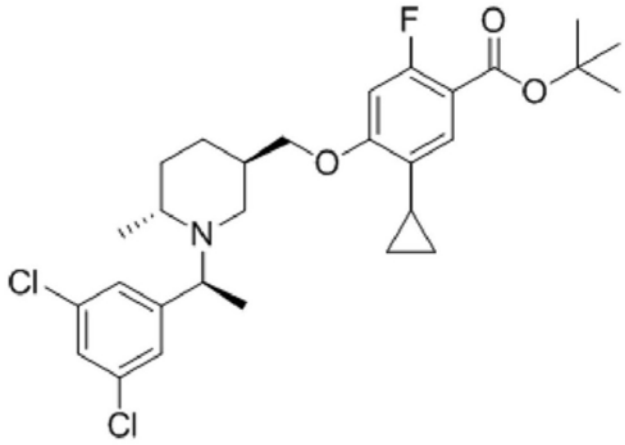
[2879] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-(3,5-二氯苄基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.09g,40%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82-8.62(m,1H),7.67-7.52(m,1H),7.51-7.42(m,1H),7.42-7.34(m,2H),6.57-6.42(m,1H),4.76-4.57(m,1H),4.03-3.76(m,3H),3.53-3.44(m,1H),3.41(s,3H),3.04-2.71(m,2H),2.55-2.37(m,1H),2.28-2.10(m,1H),2.09-1.95(m,2H),1.80-1.61(m,4H),1.56-1.42(m,1H),0.87-0.75(m,2H),0.66-0.49(m,2H)MS(ES+)m/z 543.2,545.2(M+1)。

[2880] 实施例342

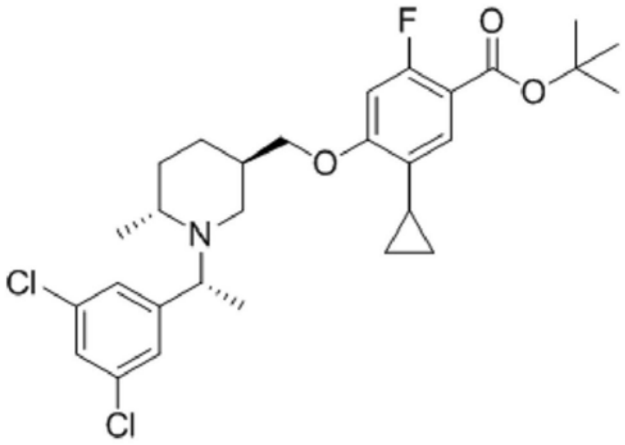
[2881] 合成5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐(任意指定)

[2882] 

[2883] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2884] 

[2885] 和5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

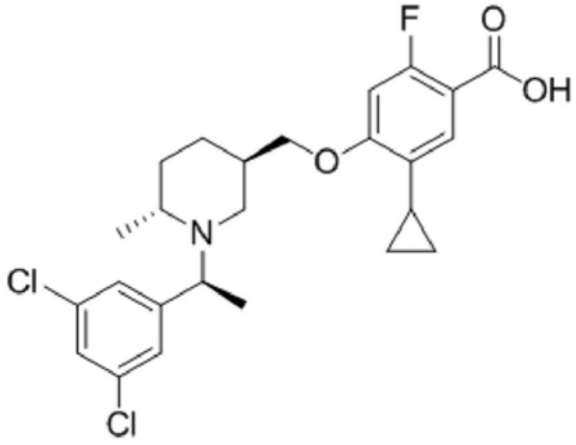
[2886] 

[2887] 根据如实施例50步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯。通过用二氯甲烷中的甲醇梯度(0至5%)洗脱的柱色谱分离非对映异构体混合物。第一洗脱级分被任意指定为呈浅黄色油状物的5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-

((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.23g,32%):MS(ES+)m/z 536.0,538.2(M+1)。

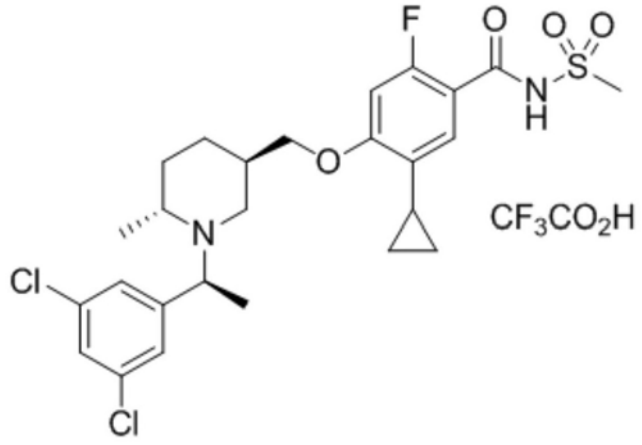
[2888] 第二洗脱级分被任意指定为呈浅黄色油状物的5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.23g,32%):MS(ES+)m/z 536.1,538.1(M+1)。

[2889] 步骤2.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2890] 

[2891] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.20g,99%):MS(ES+)m/z 480.1,482.1(M+1)。

[2892] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

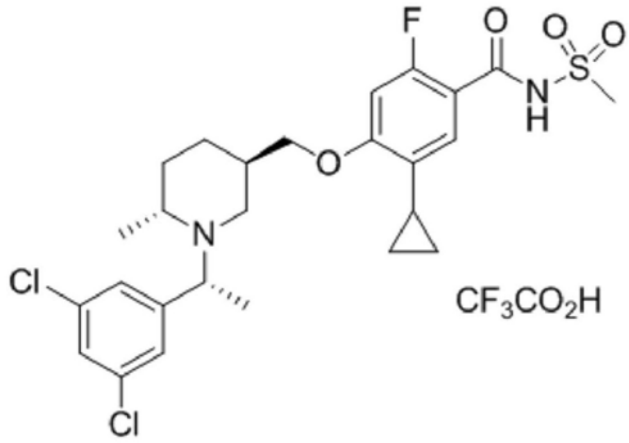
[2893] 

[2894] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,38%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.12(br s,1H),8.91-8.53(m,1H),7.65-7.57(m,1H),7.53-7.48(m,2H),7.45-7.39(m,1H),6.56-6.44(m,1H),5.05-4.92(m,1H),4.02-3.76(m,2H),3.41(s,3H),3.27-3.08(m,2H),2.88-2.71(m,1H),2.72-2.56(m,2H),2.36-2.20(m,1H),2.09-1.92(m,2H),1.83-1.49(m,7H),0.94-0.75(m,2H),0.71-0.50(m,2H);MS

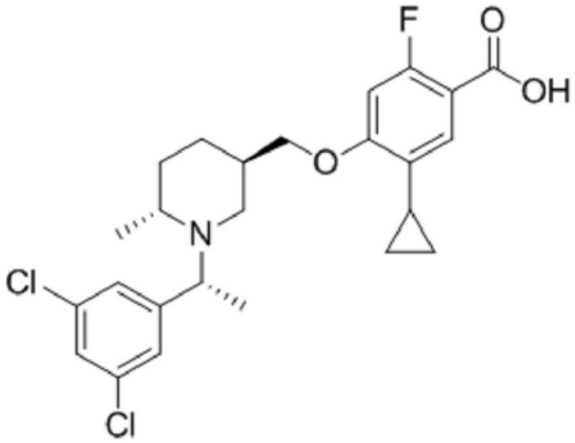
(ES+)m/z 557.0,559.0(M+1)。

[2895] 实施例343

[2896] 合成5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

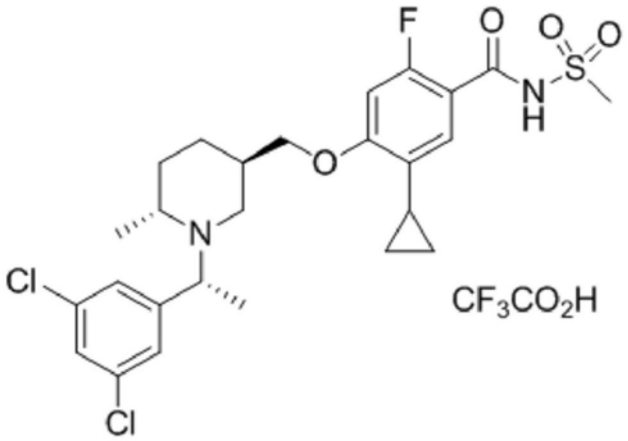
[2897] 

[2898] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2899] 

[2900] 根据如实施例3步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.21g,99%):MS(ES+)m/z 480.1,482.1(M+1)。

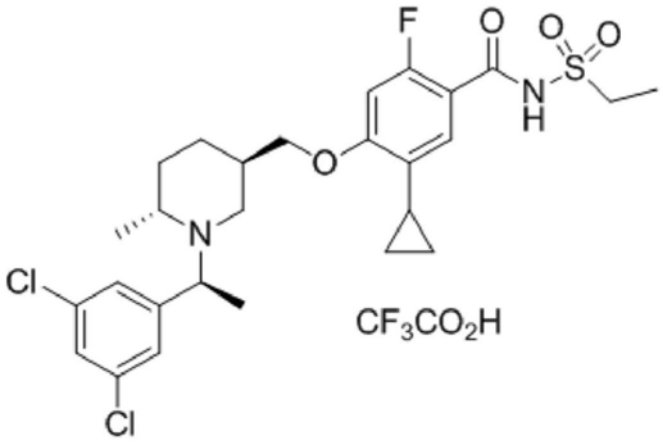
[2901] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2902] 

[2903] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,28%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ13.00(br s,1H),8.91-8.59(m,1H),7.72-7.59(m,1H),7.54-7.45(m,1H),7.31-7.27(m,2H),6.61-6.51(m,1H),5.04-4.91(m,1H),4.14-3.90(m,2H),3.85-3.73(m,1H),3.42(s,3H),2.96-2.64(m,2H),2.60-2.42(m,1H),2.26-2.06(m,1H),2.04-1.65(m,9H),1.56-1.36(m,1H),0.87-0.73(m,2H),0.67-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 557.0,559.0(M+1)。

[2904] 实施例344

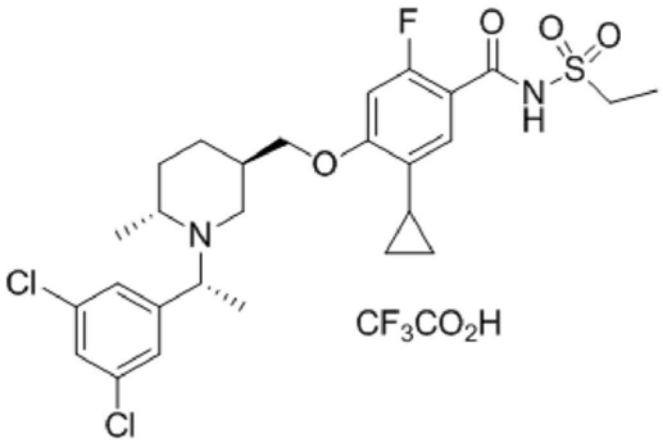
[2905] 合成5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2906] 

[2907] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用乙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,31%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.80(br s,1H),9.19-9.02(m,1H),7.84-7.64(m,3H),7.21-7.10(m,1H),6.98-6.84(m,1H),5.16-4.95(m,1H),4.16-3.95(m,1H),3.87-3.68(m,1H),3.50-3.37(m,2H),3.11-2.85(m,2H),2.30-1.89(m,3H),1.83-1.29(m,10H),1.25-1.14(m,3H),0.79-0.35(m,4H);MS(ES+)m/z 571.1,573.1(M+1)。

[2908] 实施例345

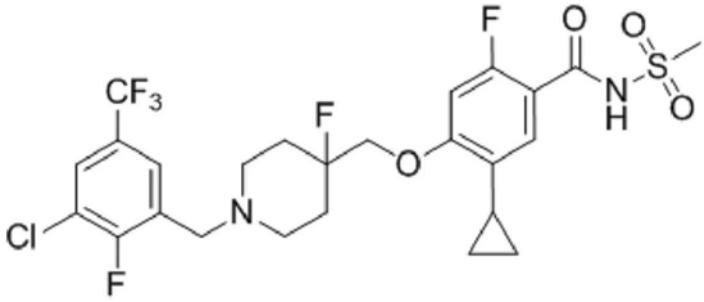
[2909] 合成5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2910] 

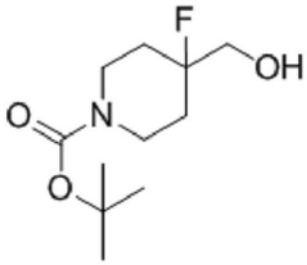
[2911] 根据如实施例17步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((3R,6R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-6-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-氧基)-2-氟苯甲酸且用乙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,17%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.84(br s,1H),9.71-9.51(m,1H),7.86-7.60(m,3H),7.24-7.14(m,1H),7.03-6.90(m,1H),5.21-4.98(m,1H),4.15-3.99(m,2H),3.94-3.81(m,1H),3.52-3.39(m,2H),2.97-2.80(m,1H),2.47-2.22(m,2H),2.04-1.35(m,11H),1.29-1.18(m,3H),0.82-0.55(m,4H);MS(ES+)m/z 571.1,573.1(M+1)。

[2912] 实施例346

[2913] 合成4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2914] 

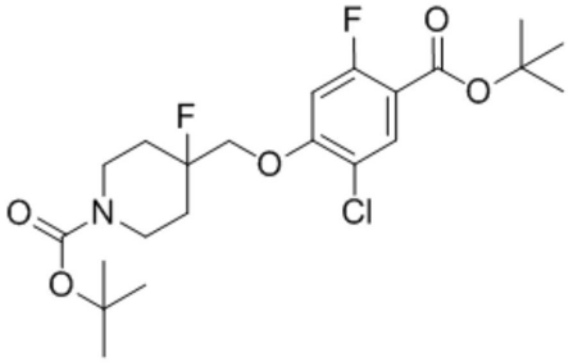
[2915] 步骤1.制备4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2916] 

[2917] 向1-(叔丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-甲酸(5.00g,20.20mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液添加硼烷四氢呋喃络合物溶液(30.3mL,30.30mmol,1.0M于四氢呋喃中的溶液)。

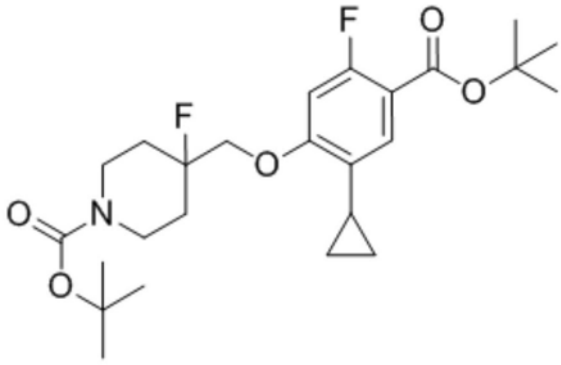
使反应混合物回流16小时且随后再添加24mL硼烷四氢呋喃络合物且继续再回流16小时。冷却至环境温度后，将反应混合物倾至冰冷水(50mL)和饱和氯化铵(100mL)上且用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取，经无水硫酸钠干燥且过滤。浓缩滤液以产生标题化合物(4.60g，98％)，其不经进一步纯化即用于下一步骤：MS(ES+)m/z 234.1(M+1)。

[2918] 步骤2.制备4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2919] 

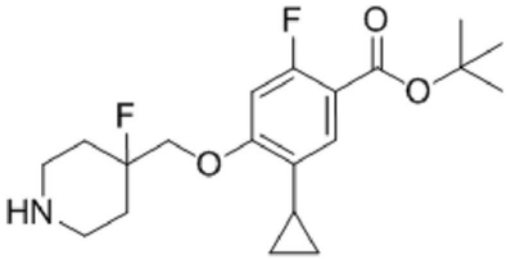
[2920] 向4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.60g，19.70mmol)和5-氯-2，4-二氟苯甲酸叔丁酯(4.89g，19.70mmol)在二甲亚砜(50mL)中的混合物添加碳酸铯(9.65g，29.60mmol)并将反应混合物在80℃下加热4小时。冷却至环境温度后，添加水(50mL)且随后用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将有机层用盐水(2×50mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液并通过用己烷中0-30％梯度的乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱来纯化残余物以产生呈无色胶状物的标题化合物(6.60g，73％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.82(d，J＝7.6Hz，1H)，6.58(d，J＝11.8Hz，1H)，3.90-4.10(m，3H)，3.07(t，J＝12.4Hz，2H)，1.98-1.89(m，3H)，1.84-1.56(m，2H)，1.51(s，(H)，1.40(s，9H)；MS(ES+)m/z 464.1，462.1(M+1)。

[2921] 步骤3.制备4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2922] 

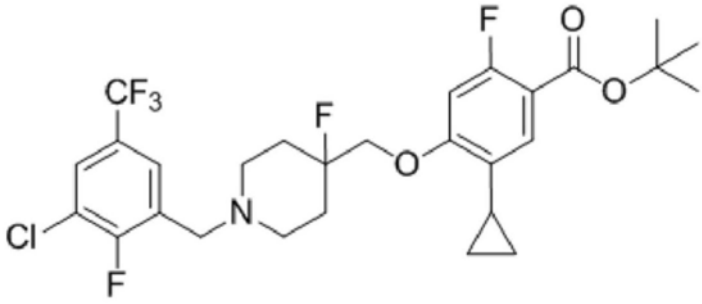
[2923] 在氮气氛下向4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.60g，14.30mmol)、环丙基硼酸(3.07g，35.80mmol)、磷酸钾(12.2g，57.3mmol)和三环己基四氟硼酸膦(0.79g，2.15mmol)在甲苯(120mL)和水(12mL)中的混合物添加乙酸钯(0.32g，1.43mmol)。将反应混合物在100℃下加热16小时且冷却至环境温度。向反应混合物中添加水(20mL)并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液且通过用己烷中5％的乙酸乙酯洗脱的柱色谱来纯化残余物以产生呈无色胶状物的标题化合物(4.00g，60％)：MS(ES+)m/z 468.6(M+1)。

[2924] 步骤4.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐

[2925] 

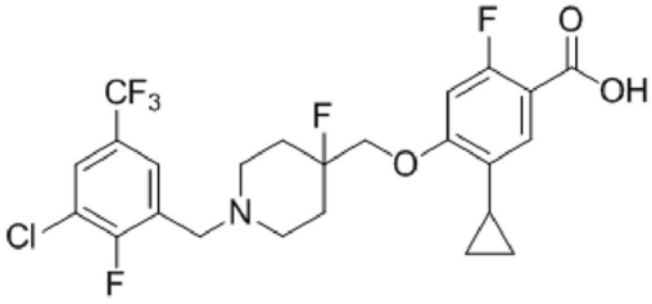
[2926] 向4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.00g,8.50mmol)在二噁烷(12mL)中的溶液添加盐酸在二噁烷中的溶液(4M,4.0mL,16.00mmol)。将反应溶液在环境温度下搅拌3小时。通过过滤收集从溶液沉淀出来的标题化合物。浓缩滤液以产生呈浅黄色固体的另一部分产物(总计1.90g,61%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(br s,1H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=12.9Hz,1H),4.23(d,J=19.9Hz,2H),3.31-3.20(m 2H),3.11-2.92(m,2H),2.15-2.06(m,2H),2.04-1.92(m,2H),1.47(s,9H),0.91-0.85(m,2H),0.60-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 368.2(M+1)。

[2927] 步骤5.制备4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2928] 

[2929] 将5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐(0.29g,0.70mmol)、1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯(0.18g,0.70mmol)和碳酸钾(0.24g,2.10mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在90℃下加热16小时。滤除固体且使滤液经历用己烷中40%的乙酸乙酯洗脱的柱色谱以产生呈胶状物的标题化合物(0.29g,71%):MS(ES+)m/z 578.2,580.2(M+1)。

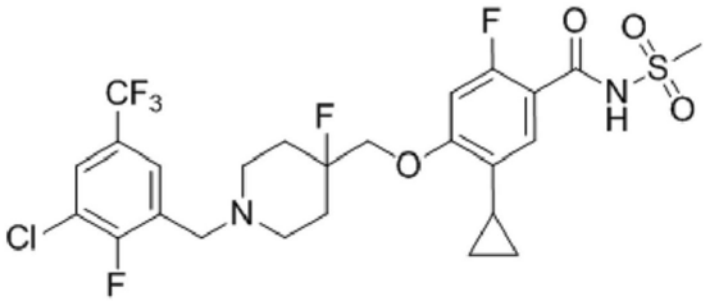
[2930] 步骤6.制备4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2931] 

[2932] 向4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.29g,0.50mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加三氟乙酸(2ml)。将反应混合物搅拌3小时并在真空中浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(0.20g,76%):MS

(ES-)m/z 520.2,518.2(M-1)。

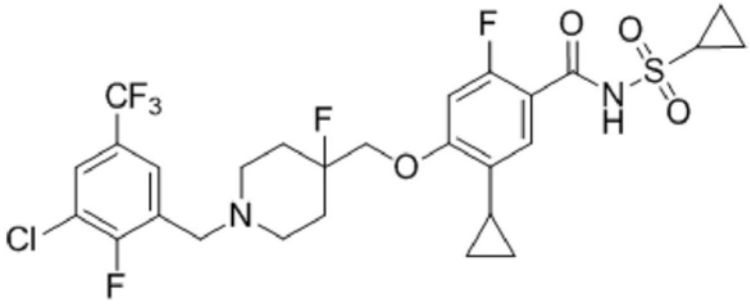
[2933] 步骤7.制备4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2934] 

[2935] 向4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(0.10g,0.19mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(0.068g,0.44mmol)、4-二甲氨基吡啶(0.054g,0.44mmol)的混合物添加于二氯甲烷(3ml)中的甲烷磺酰胺(0.027g,0.29mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,将反应混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液且通过制备型HPLC纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.05g,44%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.91(br s,1H),10.24(br s,1H),8.22(d,J=3Hz,1H),8.00(d,J=3Hz,1H),7.13(d,J=9Hz,1H),6.98(d,J=12Hz,1H),4.65-4.10(m,5H),3.53-3.01(m,6H),2.32-1.81(m,5H),0.94-0.78(m,2H),0.72-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z599.1,601.3(M+1)。

[2936] 实施例347

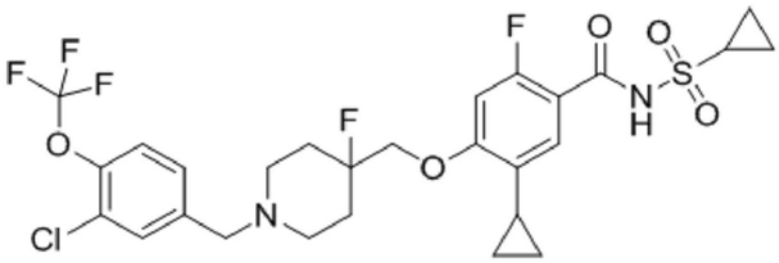
[2937] 合成4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2938] 

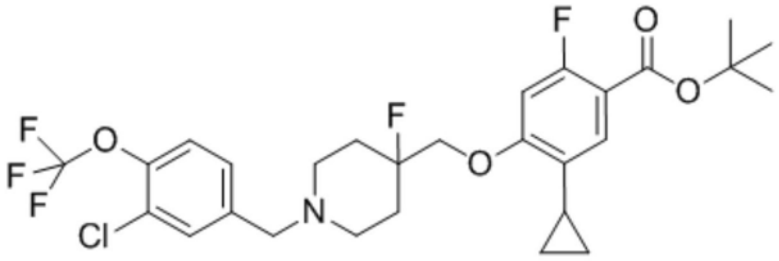
[2939] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,35%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),10.10(br s,1H),8.28(d,J=6Hz,1H),8.05(d,J=6Hz,1H),7.15(d,J=9Hz,1H),7.02(d,J=15Hz,1H),4.60-4.20(m,5H),3.59-3.16(m,4H),3.14-2.99(m,1H),2.37-1.88(m,5H),1.18-1.04(m,3H),0.96-0.83(m,2H),0.74-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z625.1,627.3(M+1)。

[2940] 实施例348

[2941] 合成4-((1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

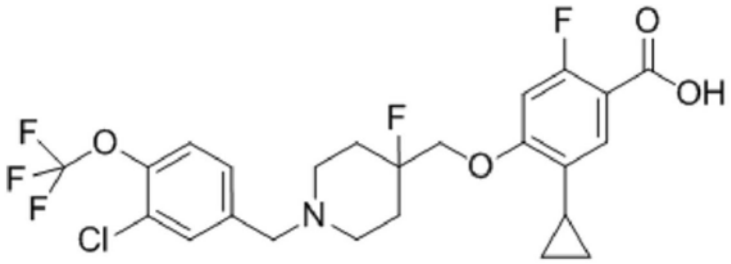
[2942] 

[2943] 步骤1.制备4-((1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2944] 

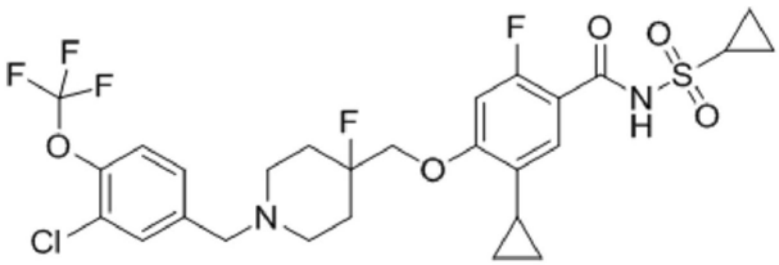
[2945] 向5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯(0.250g,0.62mmol)和3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.17g,0.74mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.30g,1.40mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时并在真空中浓缩。使残余物经历柱色谱以产生呈无色胶状物的标题化合物(0.10g,23%):MS(ES+)m/z 576.2,578.2(M+1)。

[2946] 步骤2.制备4-((1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2947] 

[2948] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,定量产率):MS(ES+)m/z 522.2,520.2(M+1)。

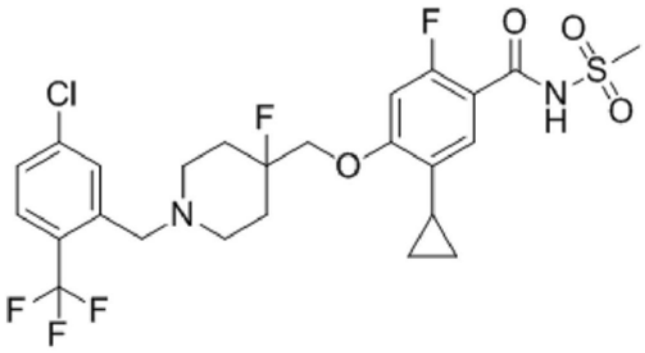
[2949] 步骤3.制备4-((1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2950] 

[2951] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,14%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),10.00(br s,1H),7.90(s,1H),7.75-7.56(m,2H),7.15(d,J=9Hz,1H),7.03(d,J=12Hz,1H),4.54-4.2(m,4H),3.25-2.97(m,2H),2.34-1.88(m,3H),2.32-1.85(m,5H),1.21-1.03(m,4H),0.95-0.83(m,2H),0.75-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 625.0,623.1(M+1)。

[2952] 实施例348

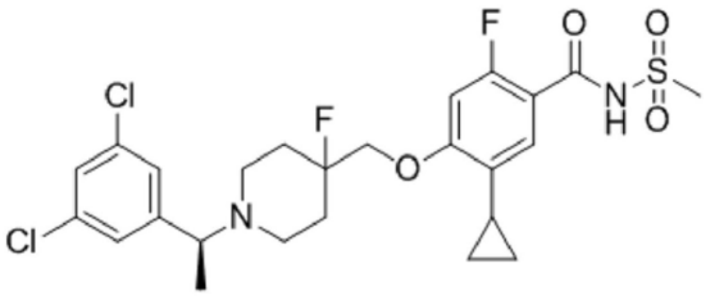
[2953] 合成4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2954] 

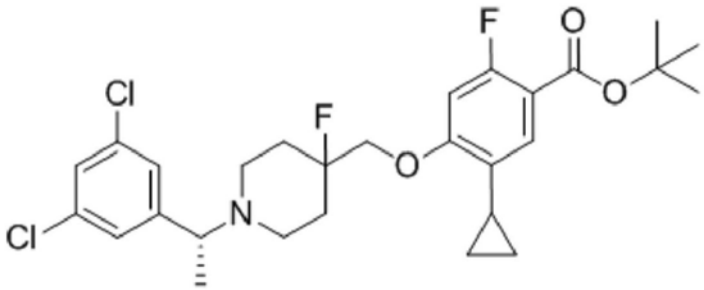
[2955] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,23%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.95(br,s,1H),8.13(br,s,1H),7.96-7.79(m,2H),7.16(d,J=6Hz,1H),7.02(d,J=15Hz,1H),4.68-4.41(m,2H),4.39-4.18(m,3H),3.46-3.23(m,2H),3.34(s,3H),2.33-1.93(m,6H),0.95-0.85(m,2H),0.74-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z583.1,581.2(M+1)。

[2956] 实施例349

[2957] 合成(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

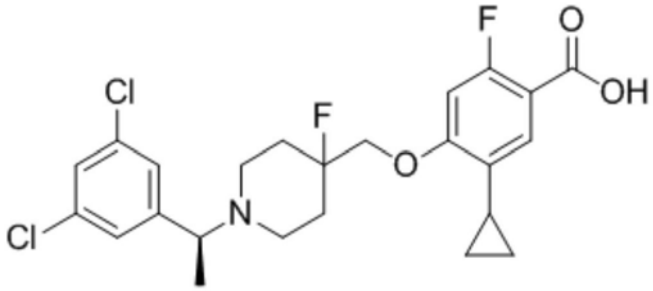
[2958] 

[2959] 步骤1.制备(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2960] 

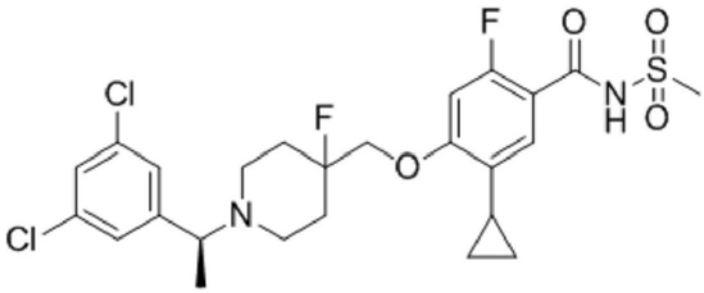
[2961] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-甲基苯磺酸(R)-1-(3,5-二氯苯基)乙酯代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.40g,60%):MS(ES+)m/z 542.2,540.2(M+1)。

[2962] 步骤2.制备(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2963] 

[2964] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.20g,41%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.9(br s,1H),7.73(s,1H),7.61(s,2H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=12.9Hz,1H),4.73-4.53(m,1H),4.23(d,J=20.3Hz,2H),3.81-3.3.63(m,1H),3.26,3.14(m,1H),3.09-2.90(m,2H),2.15-2.06(m,2H),2.04-1.92(m,2H),1.64(brs,3H),0.89-0.83(m,2H),0.60-0.55(m 2H);MS(ES+)m/z 486.3,484.1(M+1)。

[2965] 步骤3.制备(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

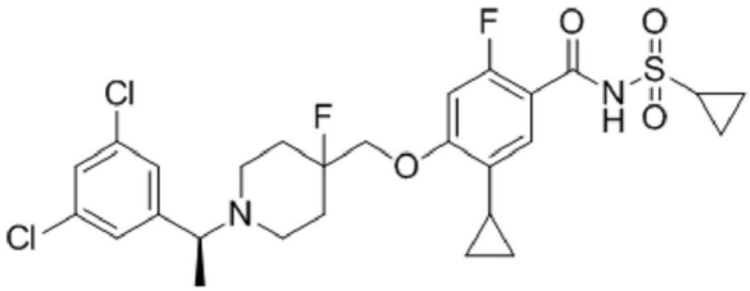
[2966] 

[2967] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,42%产率):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.95(br s,1H),7.87-

7.54(m,3H),7.16(d,J＝9Hz,1H),7.02(d,J＝12Hz,1H),4.57(br,s,1H),4.39-4.18(m,2H),3.52(br,s,6H),2.36-1.85(m,8H),1.33-1.14(m,1H),0.89-0.80(m,2H),0.74-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 563.3,561.1(M+1)。

[2968] 实施例350

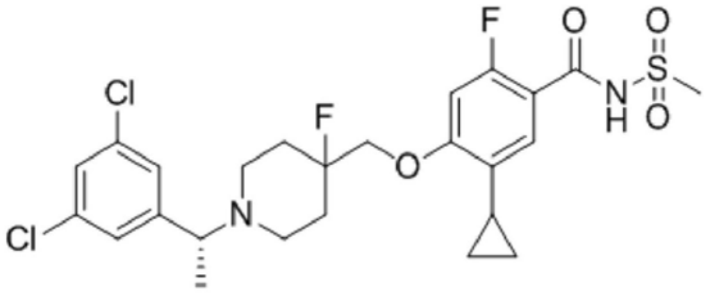
[2969] 合成(S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2970] 

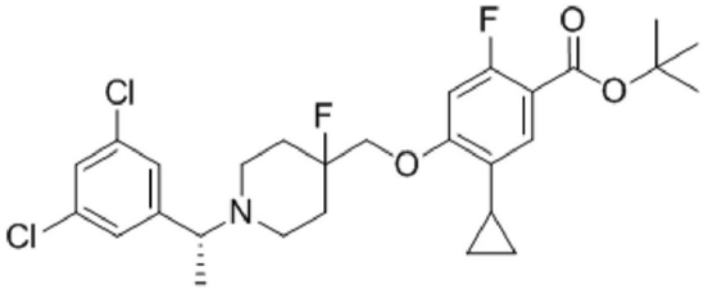
[2971] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,57%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85,(br s,1H),10.01(br s,1H),7.73(s,1H),7.615(d,J＝3.0Hz,2H),7.12(d,J＝6.0Hz,1H),6.99(d,J＝15.0Hz,1H),4.6(brs,1H),4.24(d,J＝18.0Hz,2H),3.81-3.62(m,1H),3.27-3.11(m,1H),3.09-2.89(m,2H),2.36-1.83(m,5H),1.73-1.51(m,3H),1.16-1.01(m,3H),0.91-0.78(m,2H),0.71-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 589.3,587.1(M+1)。

[2972] 实施例351

[2973] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,三氟乙酸

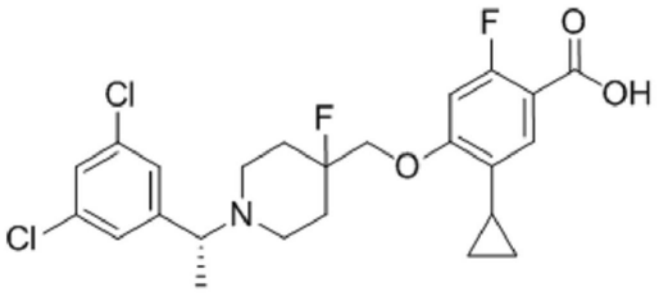
[2974] 

[2975] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2976] 

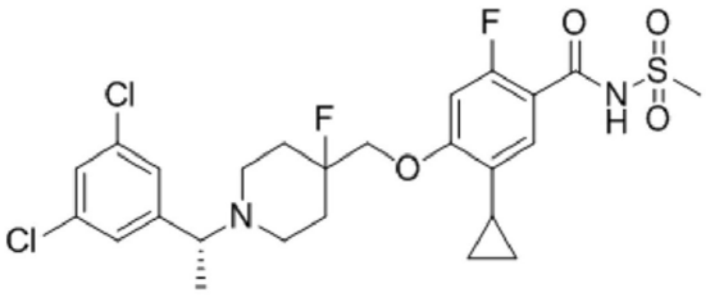
[2977] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得标题化合物(0.04g,60%):MS(ES+)m/z 542.2,540.2(M+1)。

[2978] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[2979] 

[2980] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,定量产率):MS(ES+)m/z 484.1,486.3(M+1)。

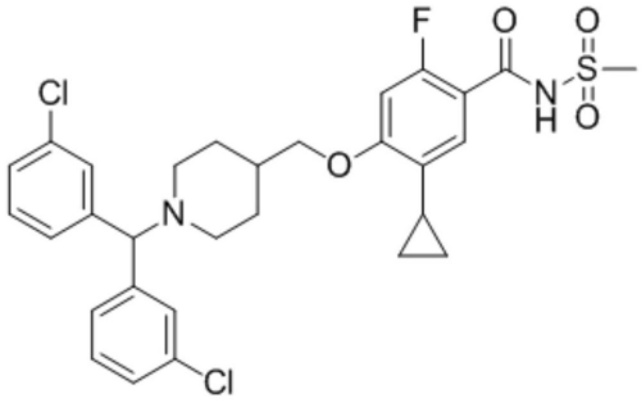
[2981] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[2982] 

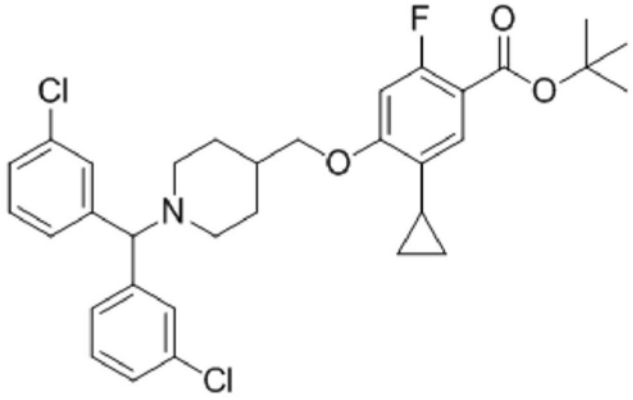
[2983] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变用(R)-5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,7%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.94(br s,1H),7.87-7.54(m,3H),7.16(d,J=9.0Hz,1H),7.02(d,J=12.0Hz,1H),4.57(brs,1H),4.39-4.18(m,2H),3.52(brs,6H),2.36-1.85(m,8H),1.33-1.14(m,1H),0.89-0.80(m,2H),0.74-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 563.3,561.1(M+1)。

[2984] 实施例352

[2985] 合成4-((1-(双(3-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

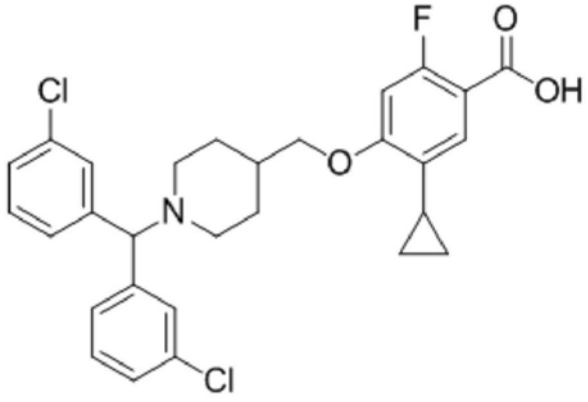
[2986] 

[2987] 步骤1.制备4-((1-(双(3-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2988] 

[2989] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用3,3′-(溴亚甲基)双(氯苯)代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.58g,35%):MS(ES+)m/z 586.1,584.1(M+1)。

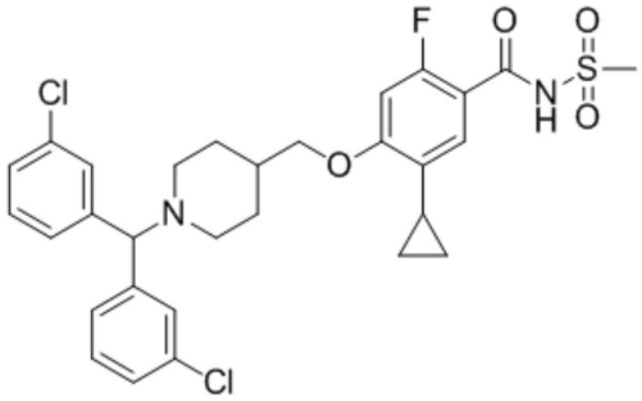
[2990] 步骤2.制备4-((1-(双(3-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[2991] 

[2992] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(3-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.31g,54%):MS(ES+)m/z 530.1,528.1(M+1)。

[2993] 步骤3.制备4-((1-(双(3-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-

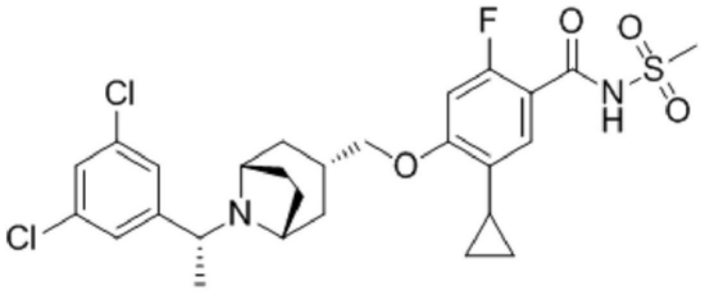
(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2994] 

[2995] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(3-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,38%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+1%D_2O)δ7.72(s,2H),7.63-7.61(m,2H),7.54-7.46(m,4H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=12.9Hz,1H),5.67(s,1H),3.98(d,J=4.6Hz,2H),3.30(s,3H),3.25-3.21(m,2H),3.09-2.98(m,2H),2.21-2.08(m,1H),2.04-1.97(m,3H),1.72-1.64(m,2H),0.89-0.83(m,2H),0.65-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 605.1,607.1(M+1)。

[2996] 实施例353

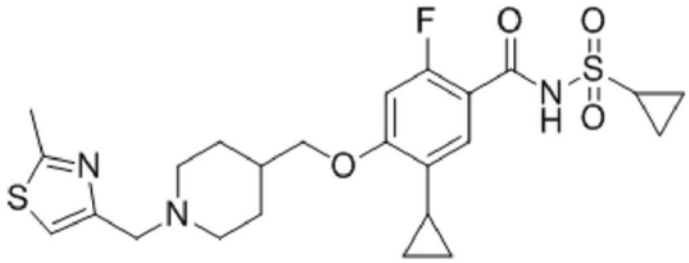
[2997] 合成5-环丙基-4-(((1R,3S,5S)-8-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2998] 

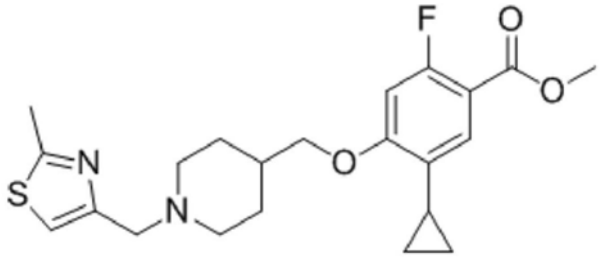
[2999] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用(S)-1,3-二氯-5-(1-氯乙基)苯代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,54%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),9.58(br s,1H),7.84-7.74(m,2H),7.73-7.68(m,1H),7.09(d,J=8.2Hz,1H),6.98(d,J=12.9Hz,1H),4.54-4.36(m,1H),4.31-4.17(m,1H),4.16-4.06(m,1H),3.96-3.80(m,2H),3.73-3.42(m,3H),3.43-3.34(m,1H),2.39-2.22(m,1H),2.17-1.73(m,7H),1.72-1.52(m,4H),0.91-0.79(m,2H),0.70-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 570.1,571.1(M+1)。

[3000] 实施例354

[3001] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

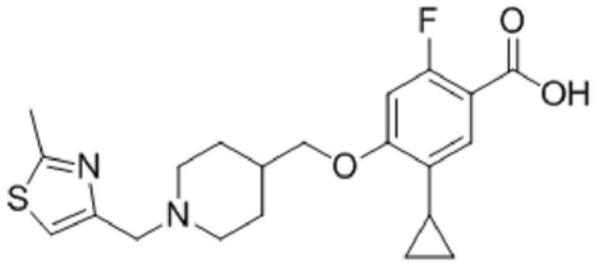
[3002] 

[3003] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

[3004] 

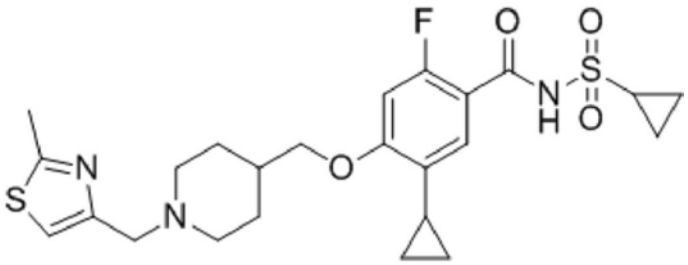
[3005] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用4-(氯甲基)-2-甲基噻唑代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.20g,66%):MS(ES+)m/z 419.2(M+1)。

[3006] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3007] 

[3008] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(0.20g,0.48mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.11g,4.80mmol)在水(5mL)中的溶液。使反应混合物回流5小时、冷却至环境温度及用1N盐酸溶液酸化。将反应混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取、经无水硫酸钠干燥、过滤。在真空中浓缩滤液以产生呈无色胶状物的标题化合物(0.14g,72%产率):MS(ES+)m/z405.2(M+1)。

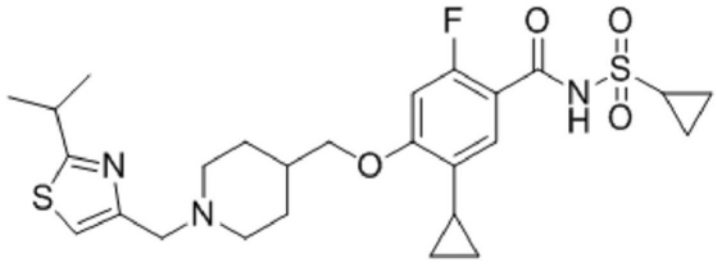
[3009] 步骤3.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3010] 

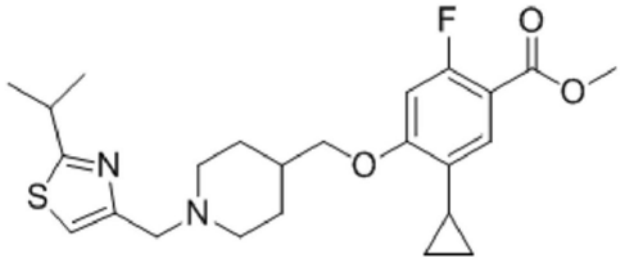
[3011] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g，20％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.86(br s，1H)，9.85(br s，1H)，7.72(s，1H)，7.12(d，J＝9.0Hz，1H)，6.98(d，J＝12.8Hz，1H)，4.36(s，2H)，4.01-3.91(m，2H)，3.56-3.39(m，2H)，3.13-2.92(m，3H)，2.70(s，3H)，2.16-1.82(m，4H)，1.77-1.52(m，2H)，1.18-1.03(m，4H)，0.95-0.82(m，2H)，0.74-0.60(m，2H)；MS(ES+)m/z 508.2(M+1)。

[3012] 实施例355

[3013] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((2-异丙基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

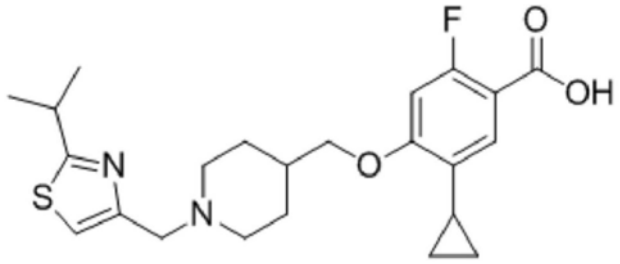
[3014] 

[3015] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-异丙基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

[3016] 

[3017] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用4-(氯甲基)-2-异丙基噻唑代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯，获得呈无色胶状物的标题化合物(0.23g，70％)：MS(ES+)m/z 447.2(M+1)。

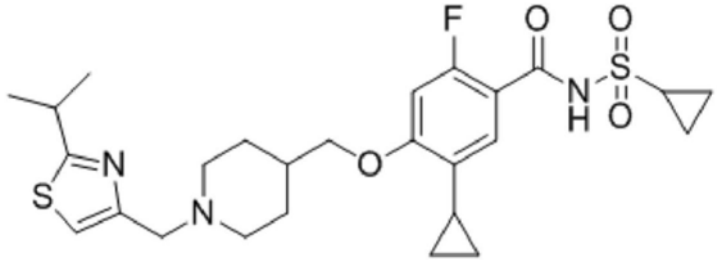
[3018] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-异丙基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3019] 

[3020] 根据如实施例354步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-异丙基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-

2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.15g,77%):MS(ES+)m/z 432.2(M+1)。

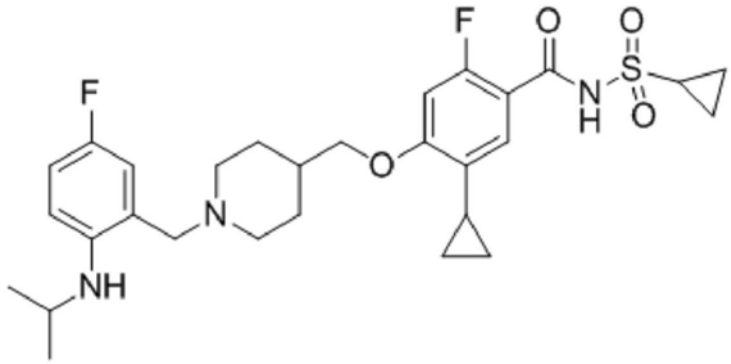
[3021] 步骤3.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((2-异丙基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[3022] 

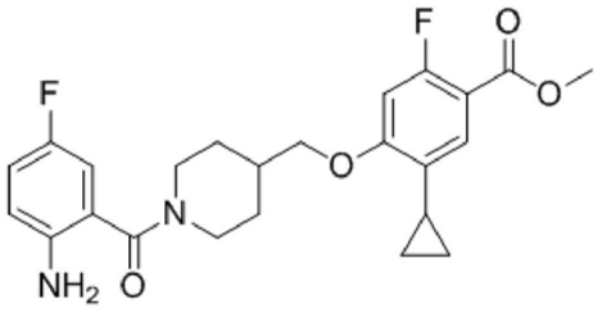
[3023] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-异丙基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,47%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br s,1H),9.81(s,1H),7.76(s,1H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),6.98(d,J=12.9Hz,1H),4.38(s,2H),4.07-3.86(m,2H),3.41-3.19(m,3H),3.16-2.90(m,3H),2.16-1.84(m,4H),1.75-1.47(m,2H),1.42-1.26(m,6H),1.19-1.00(m,4H),0.95-0.79(m,2H),0.73-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 536.2(M+1)。

[3024] 实施例356

[3025] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(异丙基氨基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3026] 

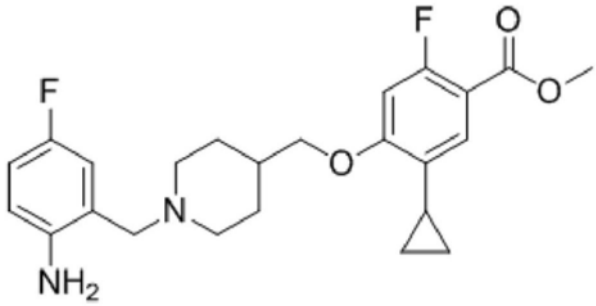
[3027] 步骤1.制备4-((1-(2-氨基-5-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[3028] 

[3029] 向2-氨基-5-氟苯甲酸(0.16g,1.00mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟

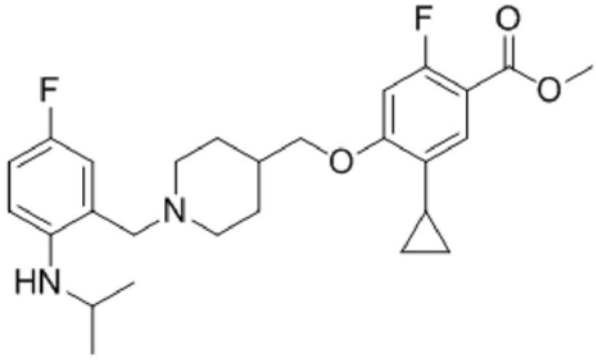
磷酸鏻(PyBOP)(0.70g,1.50mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.71g,4.00mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合物添加5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯(0.52g,1.50mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,将反应混合物用二氯甲烷(10mL)稀释、用饱和氯化铵溶液(3x 5mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。浓缩滤液且通过用己烷中的乙酸乙酯洗脱的柱色谱纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.05g,11%):MS(ES+)m/z 445.2(M+1)。

[3030] 步骤2.制备4-((1-(2-氨基-5-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[3031] 

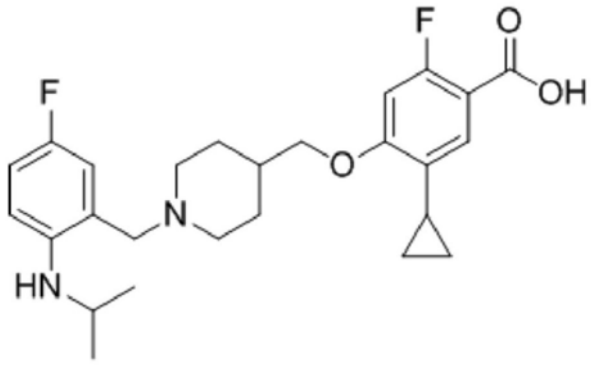
[3032] 向4-((1-(2-氨基-5-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.18g,0.40mmol)在无水四氢呋喃(4mL)中的溶液添加硼烷二甲硫醚络合物(1.5mL,150mmol)。在环境温度下搅拌1小时后,将反应混合物缓慢添加至甲醇(50mL),继而添加盐酸(4.0M在二噁烷溶液中,5mL)且随后在真空中浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(0.10g,58%):MS(ES+)m/z 431.2(M+1)。

[3033] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(异丙基氨基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

[3034] 

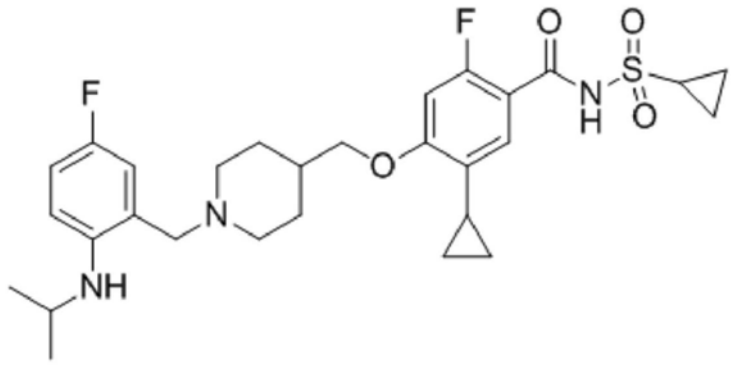
[3035] 向20mL微波小瓶中添加4-((1-(2-氨基-5-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.20g,0.50mmol)、甲醇(5mL)、氰基硼氢化钠(0.20g,3.00mmol)、丙酮(1mL)和乙酸(1ml)。将反应混合物在130℃下加热15分钟。冷却至环境温度后,浓缩反应混合物且用碳酸氢钠溶液碱化、用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液以产生呈胶状物的标题化合物(0.12g,51%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 473.2(M+1)。

[3036] 步骤4.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(异丙基氨基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3037] 

[3038] 根据如实施例354步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(异丙基氨基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯，获得呈胶状物的标题化合物(0.04g，34％)，其不经进一步纯化即用于下一步骤中：MS(ES+)m/z 459.6(M+1)。

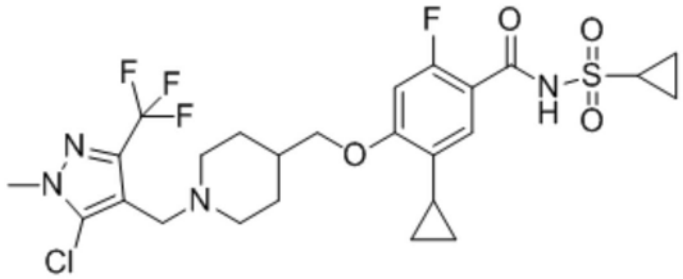
[3039] 步骤4.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(异丙基氨基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3040] 

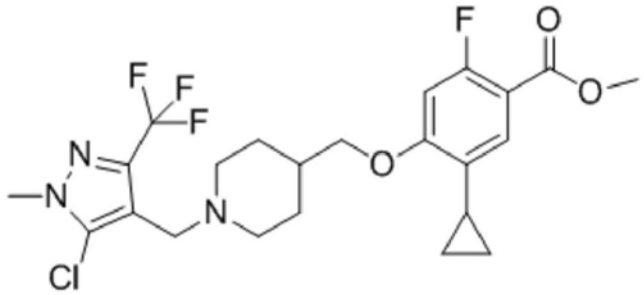
[3041] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟-2-(异丙基氨基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.01g，23％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.86(br s，1H)，7.33(s，1H)，7.23-7.06(m，3H)，7.04-6.94(m，1H)，6.76-6.68(m，1H)，4.30(s，2H)，3.98(s，2H)，3.70-3.54(m，1H)，3.50-3.34(m，2H)，3.19-2.97(m，3H)，2.54(s，4H)，2.18-1.92(m，3H)，1.75-1.57(m，2H)，1.22-1.07(m，8H)，0.95-0.85(m，2H)，0.73-0.63(m，2H)；MS(ES+)m/z 562.2(M+1)。

[3042] 实施例357

[3043] 合成4-((1-((5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

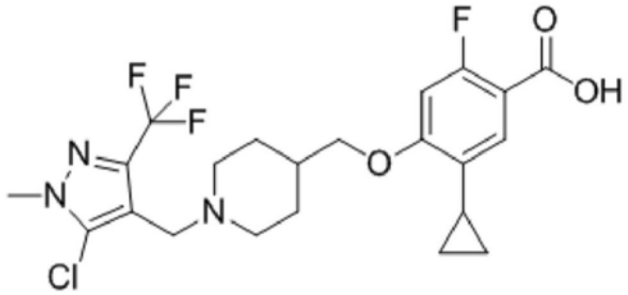
[3044] 

[3045] 步骤1.制备4-((1-((5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[3046] 

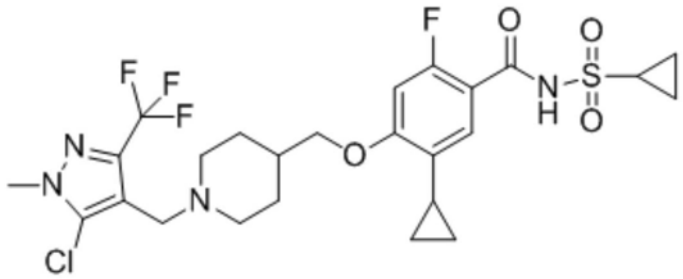
[3047] 向5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯(0.12g,0.40mmol)、5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(0.08g,0.40mmol)在二氯乙烷(2mL)中的混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.25g,1.20mmol)和乙酸(0.07g,1.20mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,通过添加氢氧化铵水溶液(28%,3mL)猝灭反应混合物且用二氯甲烷萃取、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液以产生呈无色胶状物的标题化合物(0.01g,50%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 506.2,504.2(M+1)。

[3048] 步骤2.制备4-((1-((5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3049] 

[3050] 根据如实施例354步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.10g,定量产率):MS(ES+)m/z 492.3,490.1(M+1)。

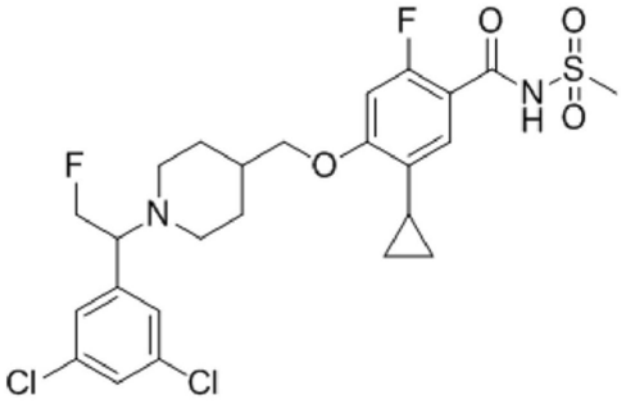
[3051] 步骤3.制备4-((1-((5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[3052] 

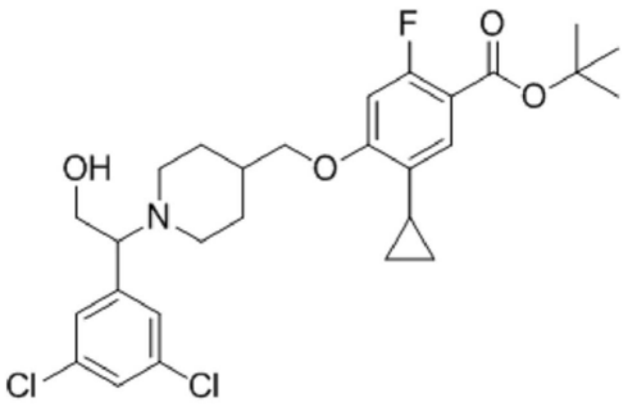
[3053] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,10%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br s,1H),7.3(s,1H),7.12(s,1H),6.98(s,1H),4.21-4.03(m,1H),3.95(s,3H),3.80-3.20(m,6H),3.1-2.8(m,2H),2.1-1.8(m,4H),1.61-1.42(m,2H),1.21-1.01(m,4H),0.95-0.85(m,2H),0.72-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 595.1,593.2(M+1)。

[3054] 实施例358

[3055] 合成5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3056] 

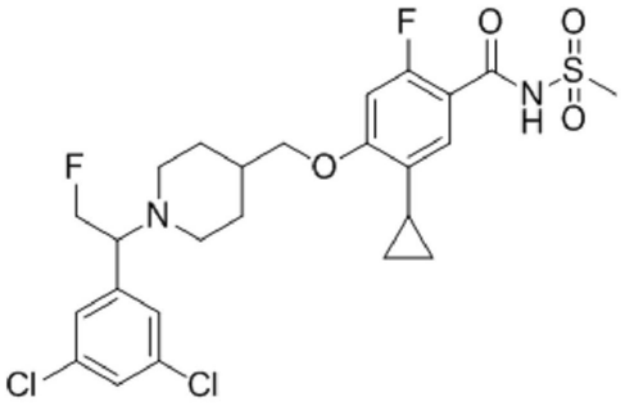
[3057] 步骤1.制备5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3058] 

[3059] 向5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯(1.31g,3.75mmol)、单水合乙醛酸(0.55g,5.99mmol)和4Å分子筛(1.0g)在无水甲苯(15mL)中的混合物添加3,5-二

氯苯基)硼酸(0.79g,4.12mmol)。使反应混合物回流16小时、冷却至环境温度且滤出固体。浓缩滤液且将残余物再溶解于无水四氢呋喃(10mL)中。向溶液中添加硼四氢呋喃络合物(1.0M在四氢呋喃中,25mL,25.00mmol)且在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用1N盐酸溶液(15mL)猝灭且用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥且过滤。浓缩滤液且通过用己烷中的乙酸乙酯洗脱的柱色谱纯化残余物以产生呈胶状物的标题化合物(0.95g,48%),其不经进一步纯化即用于下一步骤:MS(ES+)m/z 540.2,538.2(M+1)。

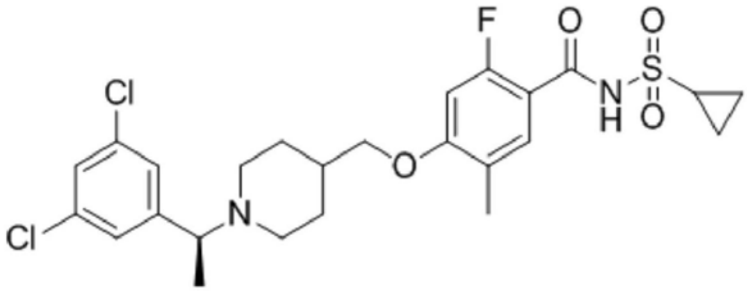
[3060] 步骤2.制备5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3061] 

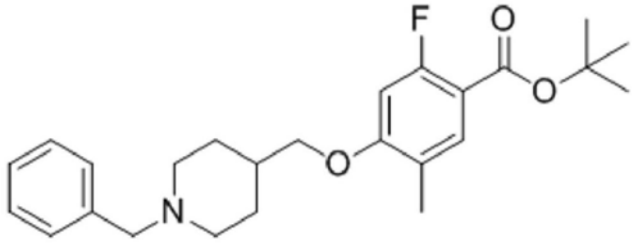
[3062] 向5-环丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.95g,1.77mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液添加甲氧基乙基)氨基三氟化硫(BAST)(0.57g,3.54mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时且用碳酸氢钠水溶液(3x 5mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液且将残余物再溶解于二氯甲烷(15mL)中。向此溶液中添加三氟乙酸(5mL),在环境温度下搅拌3小时后,在真空中浓缩反应混合物。将残余物再溶解于无水四氢呋喃(15mL)中。向此溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(0.43g,3.54mmol)、4-二甲氨基吡啶(1.08g,8.85mmol)和甲烷磺酰胺(0.34g,3.54mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,将反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释、用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液且通过制备型HPLC纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.06g,6%,在3个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ 11.84(br s,1H),10.06(br s,1H),7.72(dd,J=1.79,1.79Hz,1H),7.54(s,2H),7.11(d,J=8.31Hz,1H),6.96(d,J=12.93Hz,1H),6.33-6.03(m,1H),4.11-3.37(m,8H),3.22-2.95(m,2H),2.50(s,3H),2.17-1.87(m,2H),1.83-1.58(m,2H),0.94-0.78(m,2H),0.71-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z(M+1)563.1

[3063] 实施例359

[3064] 合成(S)-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐

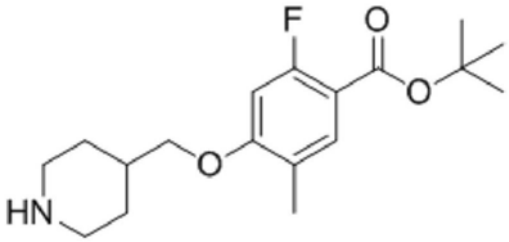
[3065] 

[3066] 步骤1.制备4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸叔丁酯

[3067] 

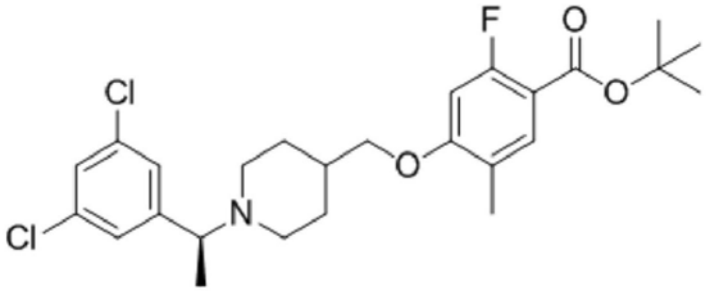
[3068] 根据如实施例346步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(1-苄基哌啶-4-基)甲醇代替4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯且用2,4-二氟-5-甲基苯甲酸叔丁酯代替5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色泡沫的标题化合物(0.85g,43%):MS(ES+)m/z 416.1,414.2(M+1)。

[3069] 步骤2.制备2-氟-5-甲基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[3070] 

[3071] 向4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸叔丁酯(0.63g,1.52mmol)、甲酸铵(0.12g,1.82mmol)的混合物中添加在甲醇(15ml)中的10%Pd/C(0.21g)。使反应混合物回流1小时、冷却至环境温度、通过硅藻土垫过滤且用甲醇洗涤。在真空中浓缩滤液且将残余物直接用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 324.2(M+1)。

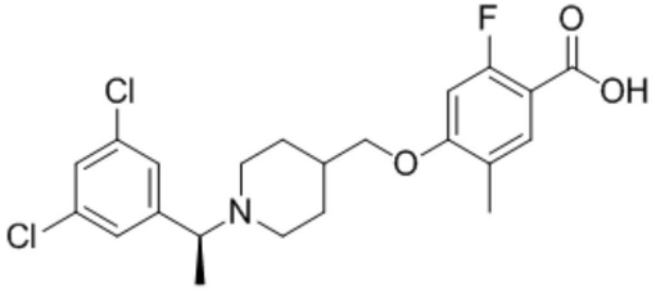
[3072] 步骤3.制备(S)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸叔丁酯

[3073] 

[3074] 根据如实施例345步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用2-氟-5-甲基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐且用4-甲基苯磺酸(R)-1-(3,5-二氯苯基)乙酯代替1-氯-3-(氯甲

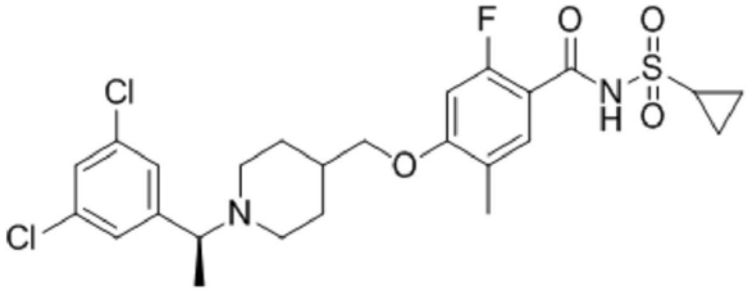
基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色泡沫的标题化合物(0.30g,82%):MS(ES+)m/z 498.1,496.2(M+1)。

[3075] 步骤4.制备(S)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸

[3076] 

[3077] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈胶状物的标题化合物(0.25g,95%),其不经进一步纯化即用于下一步骤:MS(ES-)m/z 438.1,437.0(M-1)。

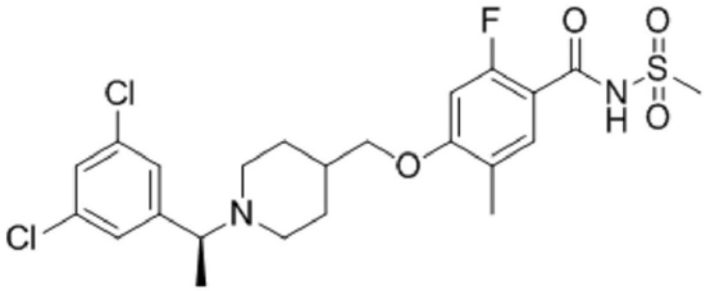
[3078] 步骤5.制备(S)-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3079] 

[3080] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,6%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 11.83(br s,1H),9.49(br s,1H),7.76(brs,1H),7.65(br s,2H),7.49(d,J=9.0Hz,1H),6.97(d,J=12.0Hz,1H),4.55(br s,1H),4.00-3.91(m,2H),3.17-3.01(m,2H),2.94-2.75(m,2H),2.31-2.24(m,1H),2.13(s,3H),2.08-1.89(m,3H),1.72-1.48(m,5H),1.19-1.05(m,4H);MS(ES+)m/z 545.1,543.1(M+1)

[3081] 实施例360

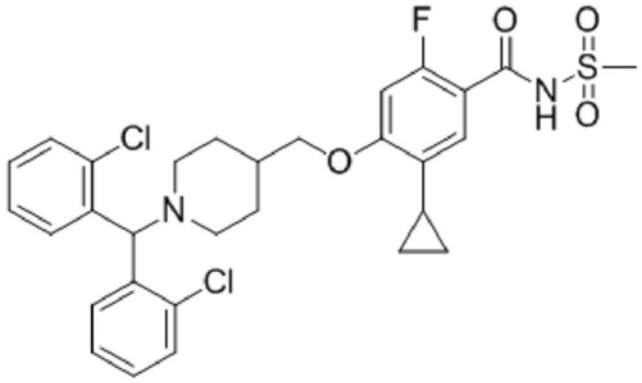
[3082] 合成(S)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸

[3083] 

[3084] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,63%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),9.60(br s,1H),7.76(s,1H),7.65(d,J=3.0Hz,2H),7.50(d,J=9.0Hz,1H),6.97(d,J=12.0Hz,1H),4.62-4.49(m,1H),4.01-3.89(m,2H),3.73-3.63(m,1H),3.41-3.33(m,1H),3.34(s,3H),2.92-2.75(m,2H),2.13(s,3H),2.08-1.89(m,3H),1.73-1.53(m,5H);MS(ES+)m/z 519.1,517.1(M+1)。

[3085] 实施例361

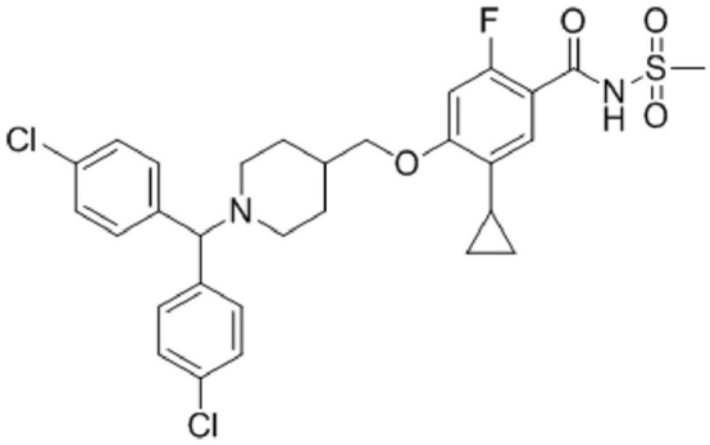
[3086] 合成4-((1-(双(2-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3087] 

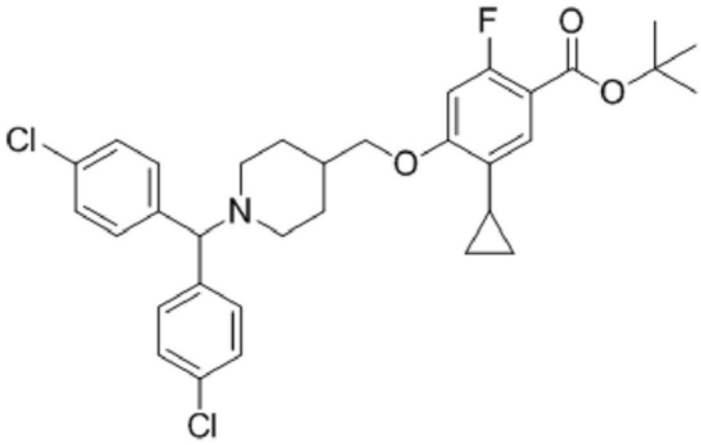
[3088] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(2-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+1%D_2O)δ7.76-7.73(m,2H),7.57-7.40(m,6H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=12.9Hz,1H),6.05(s,1H),3.99-3.92(m,2H),3.29(s,3H),3.27-3.18(m,2H),3.17-3.08(m,2H),2.22-2.09(m,1H),2.05-1.94(m,3H),1.69-1.54(m,2H),0.90-0.84(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 605.2,607.1(M+1)。

[3089] 实施例362

[3090] 合成4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

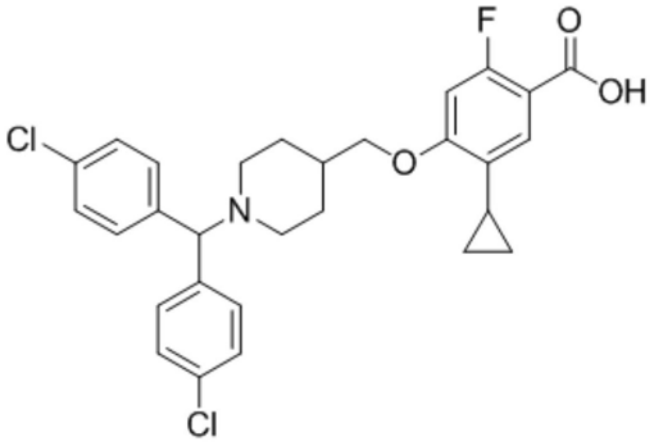
[3091] 

[3092] 步骤1.制备4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3093] 

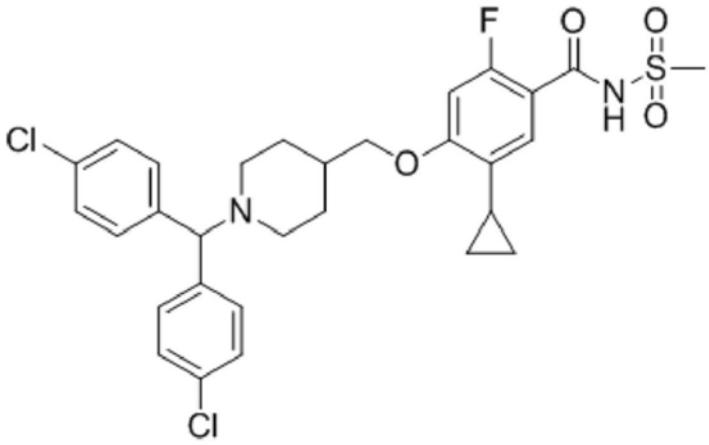
[3094] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用4,4′-(溴亚甲基)双(氯苯)代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色泡沫的标题化合物(0.59g,95%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.21(m,9H),6.48(d,J=12.7Hz,1H),4.23(s,1H),3.81(d,J=6.3Hz,2H),2.87(d,J=12.7Hz,2H),1.99-1.74(m,6H),1.54(s,9H),1.54-1.38(m,2H),0.88-0.81(m,2H),0.62-0.57(m 2H);MS(ES+)m/z 554.2,552.2(M+1)。

[3095] 步骤2.制备4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3096] 

[3097] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈胶状物的标题化合物(0.25g，95％)，其不经进一步纯化直接用于下一步骤中：MS(ES-)m/z 438.1，437.0(M-1)。

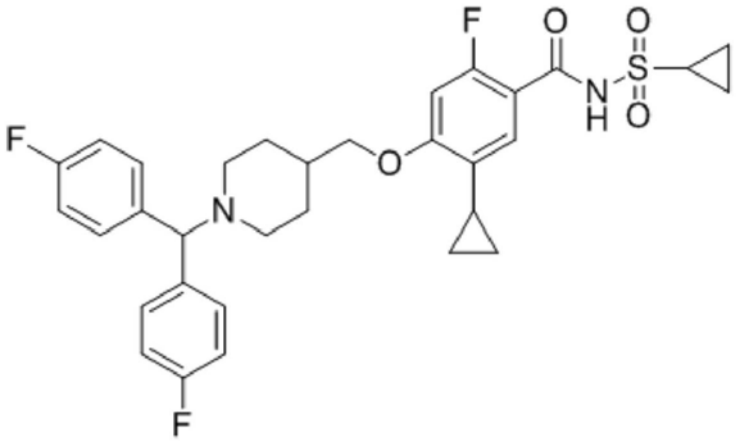
[3098] 步骤3.制备4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3099] 

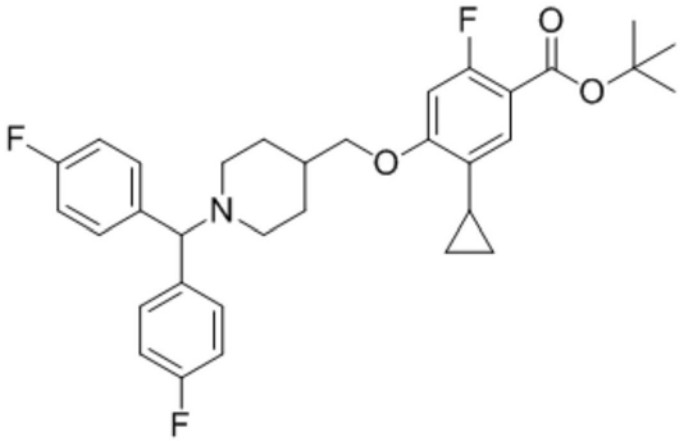
[3100] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.06g，36％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6+1％D_2O)δ7.64-7.61(m，4H)，7.55-7.52(m，4H)，7.09(d，J＝8.3Hz，1H)，6.92(d，J＝12.9Hz，1H)，5.53(s，1H)，3.97-3.96(m，2H)，3.30(s，3H)，3.25-3.18(m，2H)，3.08-2.96(m，2H)，2.18-2.06(m，1H)，2.04-1.90(m，3H)，1.71-1.55(m，2H)，0.89-0.83(m，2H)，0.64-0.59(m，2H)(未观察到酸性质子)；MS(ES+)m/z 604.9，606.9(M+1)。

[3101] 实施例363

[3102] 合成4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

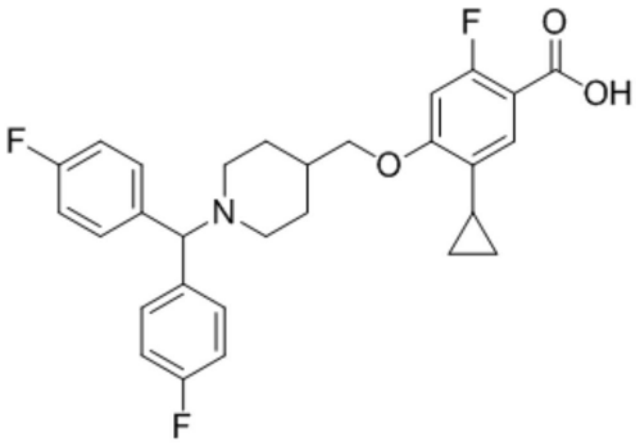
[3103] 

[3104] 步骤1.制备4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3105] 

[3106] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用4,4′-(溴亚甲基)双(氟苯)代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色泡沫的标题化合物(0.59g,95%):MS(ES+)m/z 554.2,552.2(M+1)。

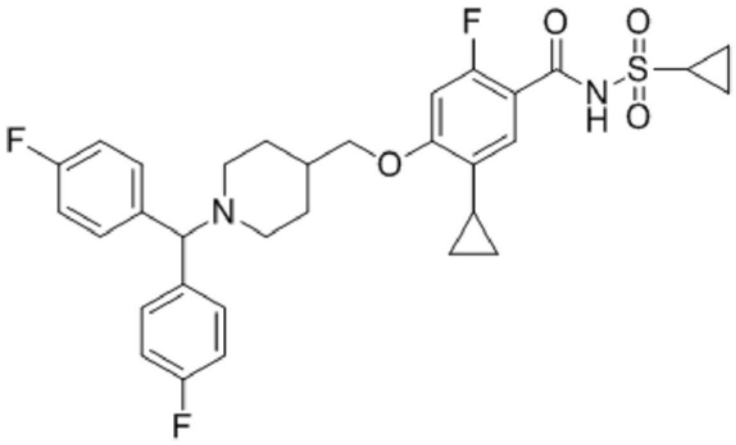
[3107] 步骤2.制备4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3108] 

[3109] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基

羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈胶状物的标题化合物(0.57g,定量产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中:MS(ES-)m/z 493.1,492.1(M-1)。

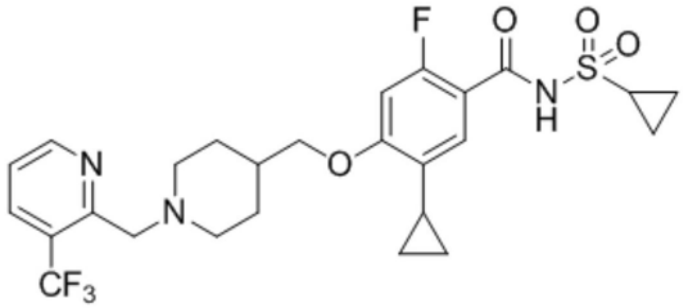
[3110] 步骤3.制备4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3111] 

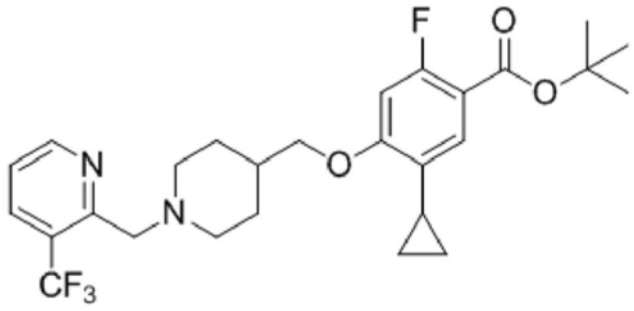
[3112] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,5%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(br s,1H),9.99(br s,1H),7.76-7.62(m,2H),7.38-7.27(m,2H),7.12-6.94(m,4H),6.84-6.72(m,2H),4.02-3.99(m,4H),3.30-3.18(m,2H),3.08-3.00(m,1H),2.07-1.93(m,3H),1.87-1.78(m,2H),1.17-1.04(m,4H),0.87-0.77(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 600.1,599.2(M+1)。

[3113] 实施例364

[3114] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

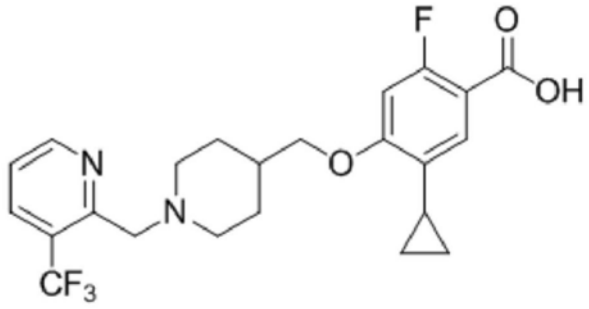
[3115] 

[3116] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯

[3117] 

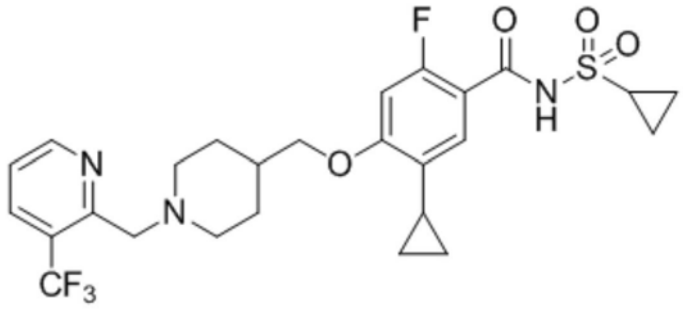
[3118] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用2-(氯甲基)-3-(三氟甲基)吡啶代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯，获得呈无色泡沫的标题化合物(0.55g，95％)：MS(ES+)m/z 510.1，509.0(M+1)。

[3119] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3120] 

[3121] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈胶状物的标题化合物(0.49g，定量产率)，其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中：MS(ES-)m/z493.1，492.1(M-1)。

[3122] 步骤3.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

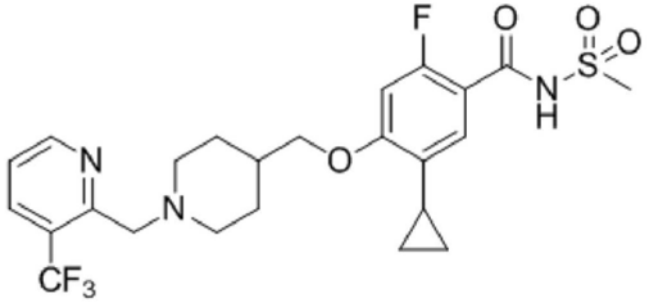
[3123] 

[3124] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.07g，24％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.83(br s，1H)，9.49(br s，1H)，8.95(d，J＝4.7Hz，1H)，8.32(d，J＝8.2Hz，

1H),7.71(dd,J＝7.9,4.9Hz,1H),7.10(d,J＝8.3Hz,1H),6.97(d,J＝12.9Hz,1H),4.69(s,2H),3.97(d,J＝5.2Hz,2H)1H),3.64-3.39(m,2H),3.30-3.18(m,2H),3.08-3.00(m,1H),2.07-1.93(m,3H),1.87-1.78(m,2H),1.19-1.05(m,4H),0.92-0.82(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z557.1,556.1(M+1)。

[3125] 实施例365

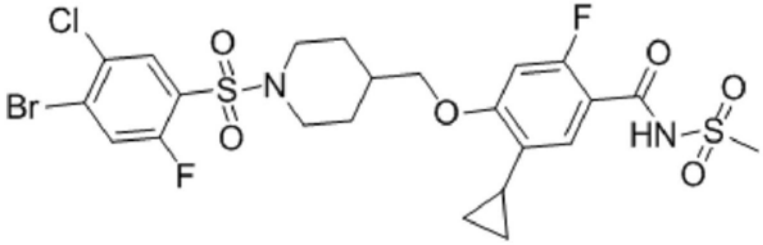
[3126] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3127] 

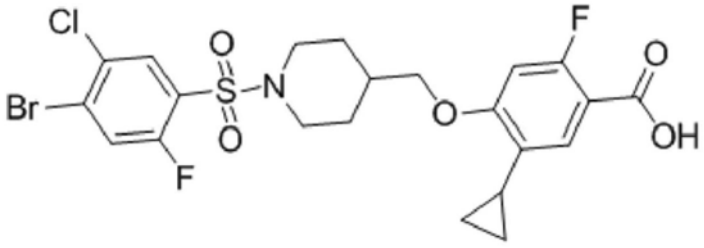
[3128] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,23%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),9.98(b rs,1H),8.95(d,J＝4.8Hz,1H),8.32(d,J＝7.7Hz,1H),7.71(dd,J＝8.0,4.9Hz,1H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),6.97(d,J＝12.9Hz,1H),4.69(s,2H),3.97(d,J＝5.1Hz,2H)1H),3.60-3.48(m,2H),3.30-3.18(m,2H),3.08-3.00(m,1H),2.07-1.93(m,3H),1.87-1.78(m,2H),1.19-1.05(m,4H),0.92-0.82(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 531.0,530.0(M+1)。

[3129] 实施例366

[3130] 合成4-((1-((4-溴-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

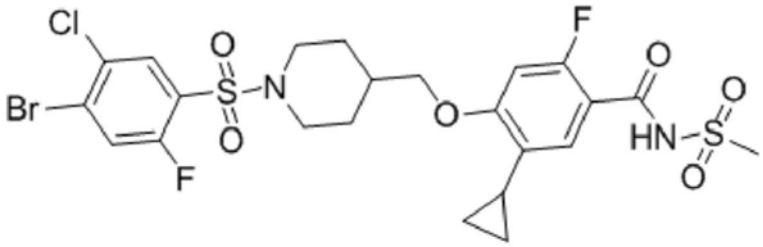
[3131] 

[3132] 步骤1.制备4-((1-((4-溴-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3133] 

[3134] 向5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯(0.50g,1.43mmol)和三乙胺(0.4mL)在无水四氢呋喃(5mL)中的混合物添加4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯(0.66g,2.15mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,将反应混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释、用1M盐酸水溶液(3x2mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液且将残余物再溶解于二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(2mL)中。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时并在真空中浓缩。用醚湿磨残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.30g,37%),其不经任何进一步纯化即直接用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 567.1,565.1(M+1)。

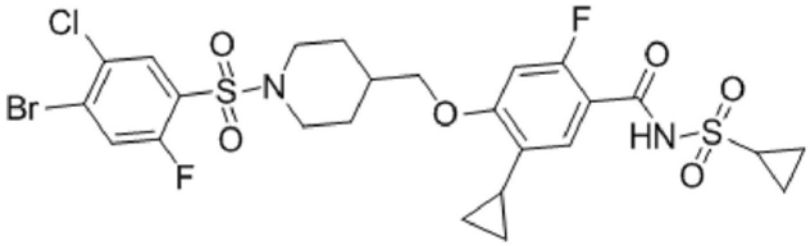
[3135] 步骤2.制备4-((1-((4-溴-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)

[3136] 

[3137] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((4-溴-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,36%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.70(d,J=15.0Hz,1H),7.93(d,J=6.0Hz,1H),7.62-7.49(m,2H),6.56(d,J=15.0Hz,1H),4.03-3.93(m,2H),3.93-3.86(m,2H),3.41(s,3H),2.73-2.60(m,2H),2.03-1.79(m,4H),1.48-1.27(m,2H),0.95-0.81(m,2H),0.71-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 645.0,643.0(M+1)。

[3138] 实施例367

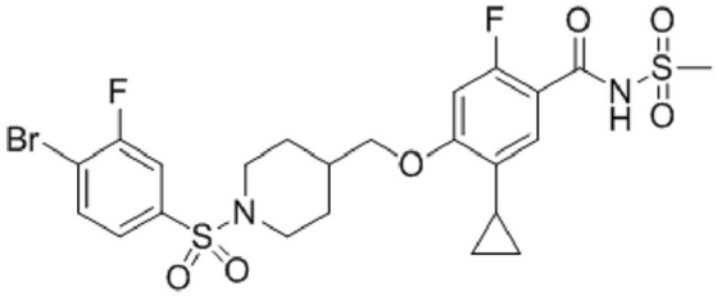
[3139] 合成4-((1-((4-溴-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[3140] 

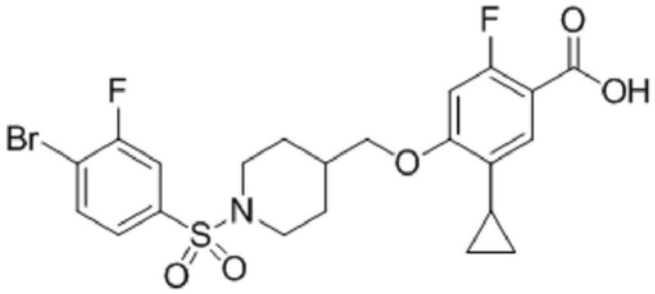
[3141] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((4-溴-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,6%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82,(br s,1H),8.16(d,J=12.0Hz,1H),7.91(d,J=12.0Hz,1H),7.12(d,J=6.0Hz,1H),6.94(d,J=6.0Hz,1H),4.02-3.91(m,2H),3.80-3.68(m,2H),3.13-2.99(m,1H),2.75-2.60(m,2H),2.05-1.79(m,2H),1.44-1.18(m,4H),1.17-1.03(m,4H),0.93-0.79(m,2H),0.71-0.6(m,2H);MS(ES+)m/z 671.0,669.0(M+1)。

[3142] 实施例368

[3143] 合成4-((1-((4-溴-3-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

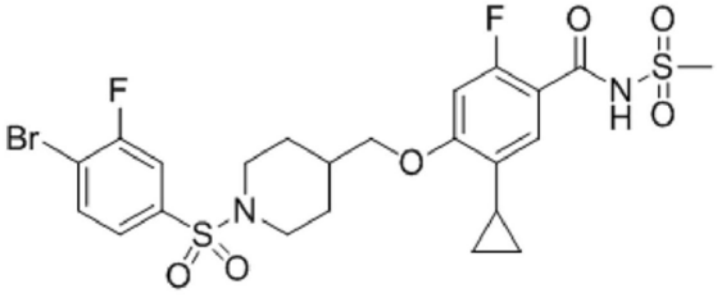
[3144] 

[3145] 步骤1.制备4-((1-((4-溴-3-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3146] 

[3147] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-溴-3-氟苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色固体的标题化合物(0.30g,75%):MS(ES-)m/z 528.1,526.1(M-1)。

[3148] 步骤2.制备4-((1-((4-溴-3-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

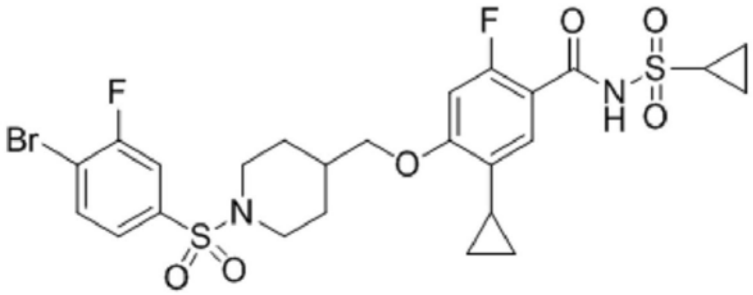
[3149] 

[3150] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((4-溴-3-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,30%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),7.98(dd,J=8.3,6.8Hz,1H),7.72(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),7.49(d,J=8.3,1.8Hz,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.88(d,J=12.9Hz,1H),3.93(d,J=5.9Hz,2H),3.74(d,J=12.2Hz,2H),3.29(s,3H),2.40-2.32(m,2H),1.99-1.89(m,2H),1.89-1.76(m,2H),1.42-1.30(m,2H),0.89-0.80(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z609.1,607.0(M+1)。

[3151] 实施例369

[3152] 合成4-((1-((4-溴-3-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基

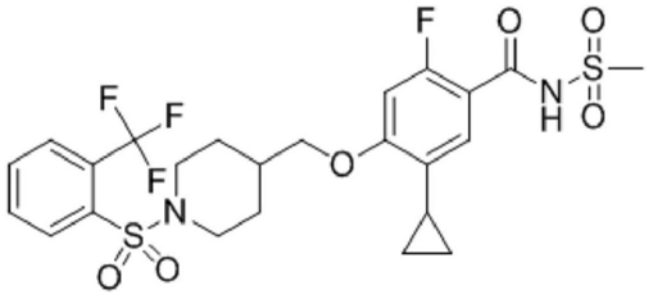
磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[3153] 

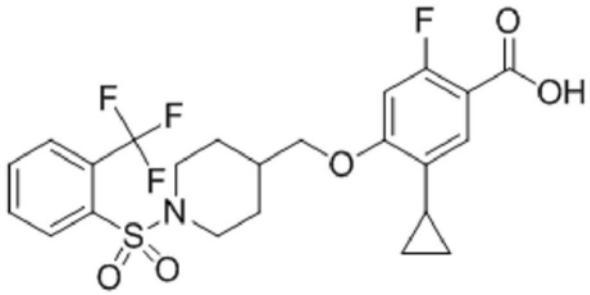
[3154] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((4-溴-3-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,46%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 11.79(br s,1H),7.98(dd,J=8.3,6.4Hz,1H),7.72(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),7.49(d,J=8.3,1.8Hz,1H),7.08(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=12.9Hz,1H),3.90(d,J=5.4Hz,2H),3.70(d,J=11.4Hz,2H),3.07-2.98(m,1H),2.36(t,J=10.9,10.9,2H),1.98-1.87(m,1H),1.43-1.27(m,2H),1.11-1.04(m,3H),0.88-0.78(m,4H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z635.1,633.1(M+1)。

[3155] 实施例370

[3156] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3157] 

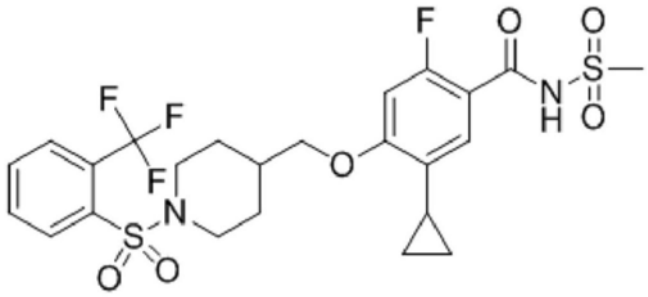
[3158] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3159] 

[3160] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用2-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色固体的标题化合物(0.24g,59%产率):MS(ES-)m/z500.1(M-1)。

[3161] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰

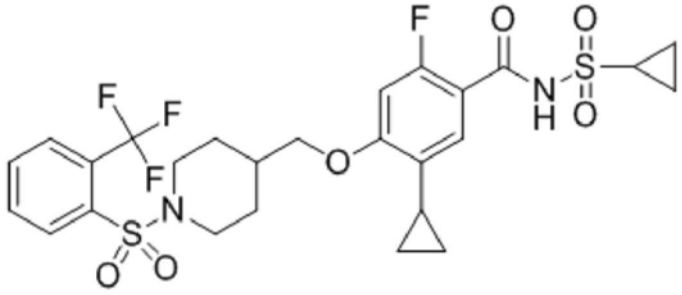
基)哌啶-4-基)甲氧基)

[3162] 

[3163] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,36%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.86(br s,1H),8.05-7.98(m,2H),7.98-7.84(m,2H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=13.0Hz,1H),3.93(d,J=5.9Hz,2H),3.74(d,J=12.2Hz,2H),3.28(s,3H),2.81-2.69(m,2H),1.98-1.89(m,2H),1.85-1.76(m,2H),1.42-1.27(m,2H),0.87-0.80(m,2H),0.65-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 579.1(M+1)。

[3164] 实施例371

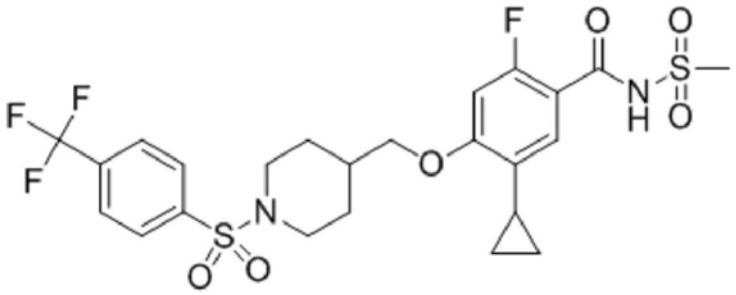
[3165] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3166] 

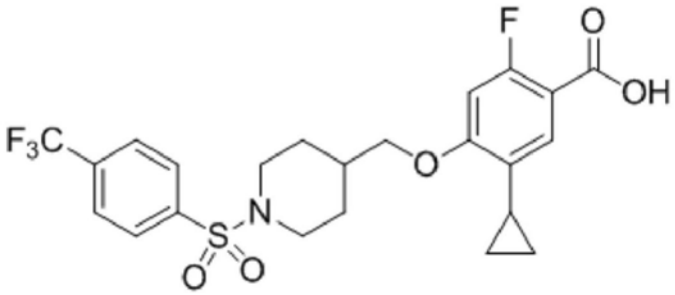
[3167] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.10g,66%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.80(br s,1H),8.05-7.98(m,2H),7.90-7.87(m,2H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=13.0Hz,1H),6.75(brs,1H),3.94(d,J=5.9Hz,2H),3.70(d,J=11.1Hz,2H),3.74(d,J=12.4Hz,2H),3.07-2.91(m,1H),2.82-2.71(m,2H),2.35-1.89(m,2H),1.89-1.77(m,2H),1.42-1.26(m,2H),1.11-1.02(m,3H),0.89-0.78(m,4H),0.66-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z605.2,607.1(M+1)。

[3168] 实施例372

[3169] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

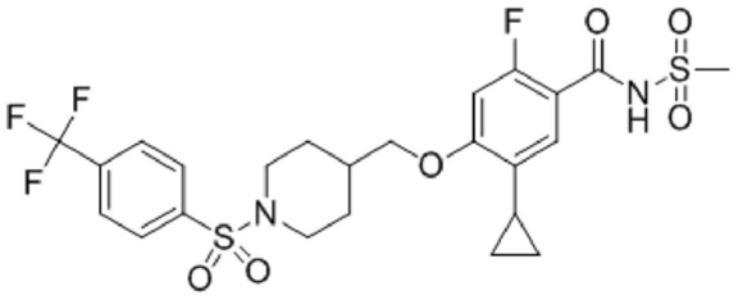
[3170] 

[3171] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3172] 

[3173] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色固体的标题化合物(0.27g,66%):MS(ES+)m/z502.1(M+1)。

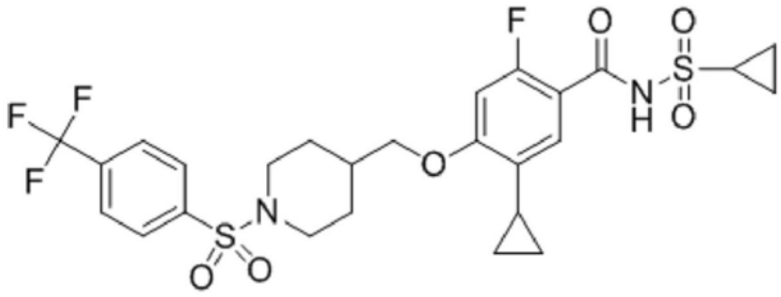
[3174] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3175] 

[3176] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,29%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br s,1H),8.01(d,J=8.5Hz,2H),7.93(d,J=8.4Hz,2H),7.08(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=13.0Hz,1H),3.89(d,J=5.4Hz,2H),3.69(d,J=11.4Hz,2H),3.29(s,3H),2.38-2.27(m,2H),1.98-1.88(m,1H),1.87-1.74(m,3H),1.44-1.26(m,2H),0.86-0.78(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z579.1(M+1)。

[3177] 实施例373

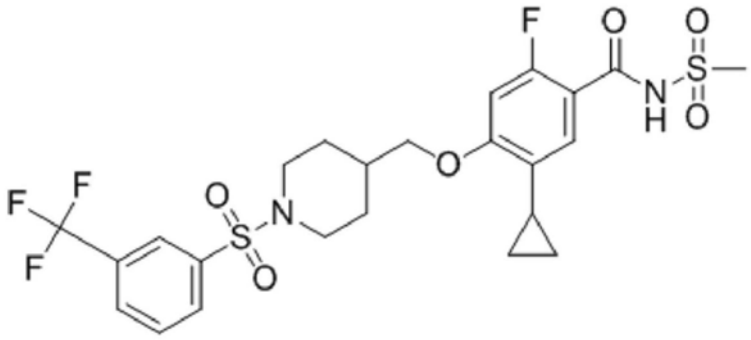
[3178] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺(

[3179] 

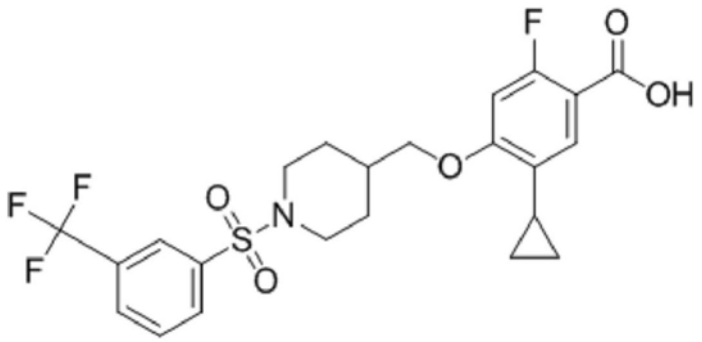
[3180] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.09g，58％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.78(br s，1H)，8.00(d，J＝8.6Hz，2H)，7.94(d，J＝8.4Hz，2H)，7.08(d，J＝8.3Hz，1H)，6.89(d，J＝12.9Hz，1H)，6.75(s，1H)，3.89(d，J＝5.4Hz，2H)，3.70(d，J＝11.1Hz，2H)，3.07-2.98(m，1H)，2.42-2.26(m，2H)，1.98-1.89(m，1H)，1.88-1.72(m，2H)，1.44-1.28(m，2H)，1.11-1.02(m，3H)，0.89-0.78(m，4H)，0.67-0.58(m，2H)；MS(ES+)m/z605.2，607.1(M+1)。

[3181] 实施例374

[3182] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

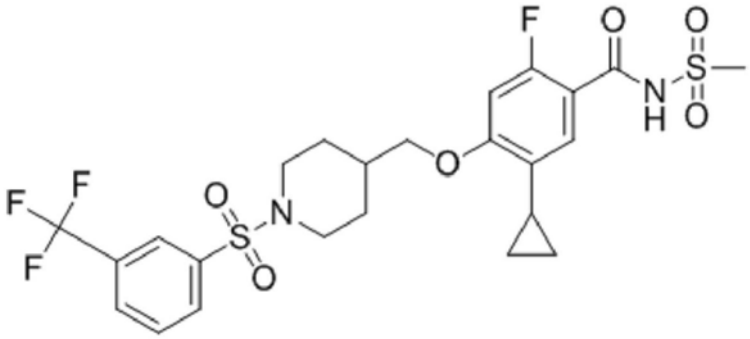
[3183] 

[3184] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3185] 

[3186] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用3-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯，获得呈无色固体的标题化合物(0.21g，52％)：MS(ES-)m/z 500.1(M-1)。

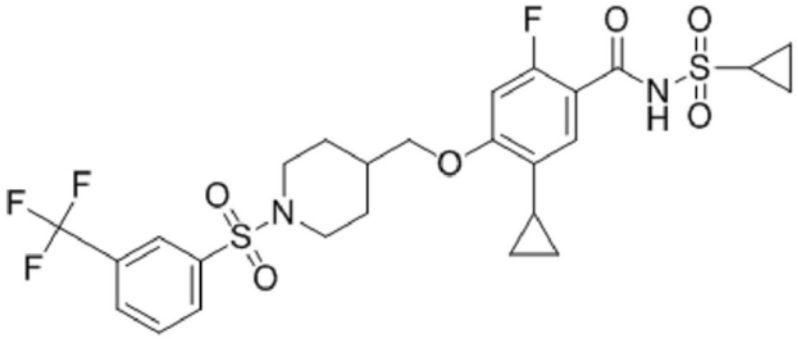
[3187] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3188] 

[3189] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,50%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),8.18-8.06(m,2H),8.00-7.88(m,2H),7.11(d,J=9.0Hz,1H),6.92(d,J=15.0Hz,1H),3.97-3.88(m,2H),3.82-3.70(m,2H),3.33(s,3H),2.41-2.28(m,2H),2.02-1.91(m,1H),1.88-1.75(m,3H),1.49-1.30(m,2H),0.9-0.8(m,2H),0.7-0.6(m,2H);MS(ES-)m/z 577.2(M-1)。

[3190] 实施例375

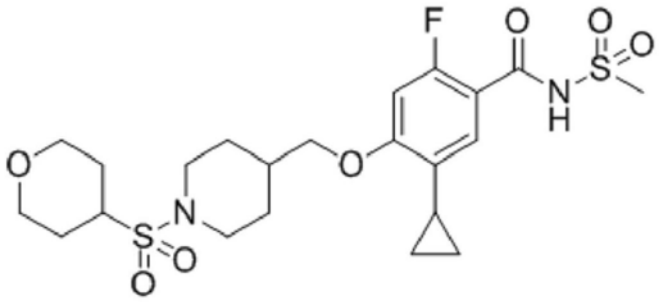
[3191] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3192] 

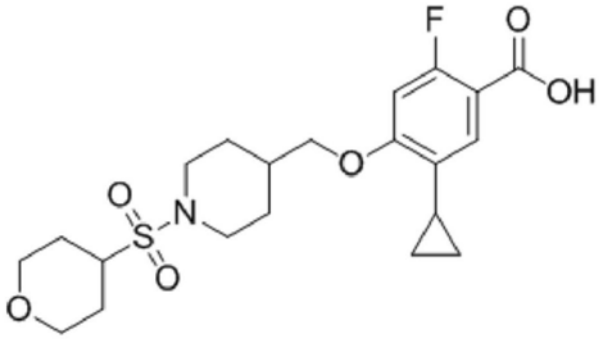
[3193] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,70%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(br s,1H),8.18-8.04(m,3H),8.00-7.88(m,2H),7.10(d,J=9.0Hz,1H),6.91(d,J=15.0Hz,1H),3.98-3.87(m,2H),3.82-3.70(m,2H),3.12-3.00(m,1H),2.42-2.29(m,2H),2.01-1.91(m,1H),1.91-1.76(m,2H),1.48-1.30(m,2H),1.28-1.04(m,4H),0.93-0.81(m,2H),0.70-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 605.2(M+1)。

[3194] 实施例376

[3195] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

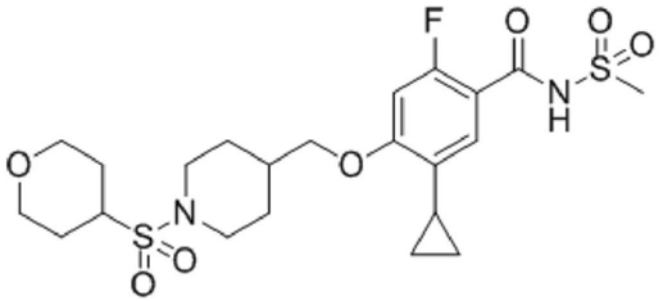
[3196] 

[3197] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3198] 

[3199] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用四氢-2H-吡喃-4-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色胶状物的标题化合物(0.10g,26%产率):MS(ES-)m/z 400.2(M-1)。

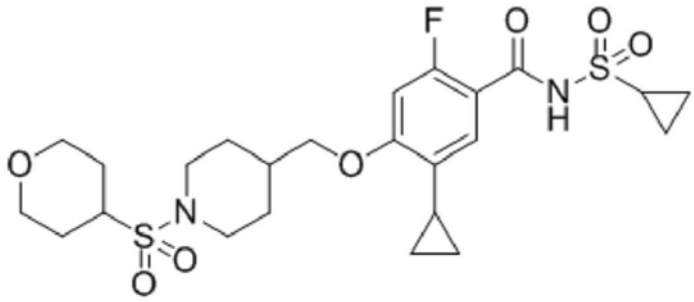
[3200] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3201] 

[3202] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,76%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87(br s,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),3.96(d,J=6.1Hz,2H),3.90-3.85(m,2H),3.67-3.63(m,2H),3.43-3.25(m,6H),2.97-2.89(m,2H),2.02-1.93(m,2H),1.83-1.79(m,4H),1.57(ddd,J=12.4,12.4,4.7Hz,2H),1.37-1.23(m,2H),0.89-0.82(m,2H),0.67-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z519.1(M+1)。

[3203] 实施例377

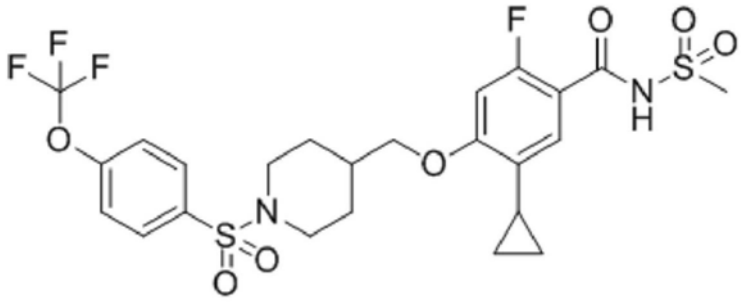
[3204] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3205] 

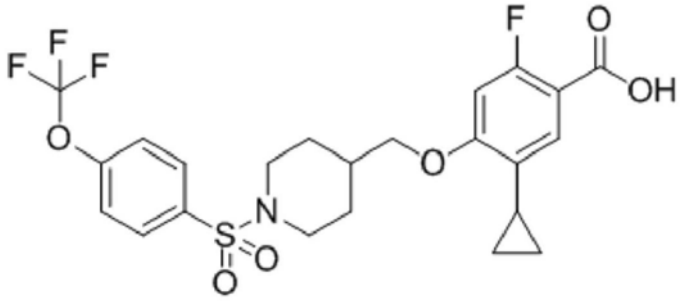
[3206] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.04g，68％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.80(br s，1H)，7.10(d，J＝8.3Hz，1H)，6.93(d，J＝13.0Hz，1H)，3.96(d，J＝6.1Hz，2H)，3.90-3.85(m，2H)，3.67-3.63(m，2H)，3.43-3.25(m，3H)，3.08-2.89(m，3H)，2.02-1.93(m，2H)，1.83-1.79(m，4H)，1.57(ddd，J＝4.6，12.4，12.4Hz，2H)，1.37-1.23(m，2H)，1.09-1.05(m，4H)，0.89-0.82(m，2H)，0.66-0.61(m，2H)；MS(ES+)m/z545.1(M+1)。

[3207] 实施例378

[3208] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

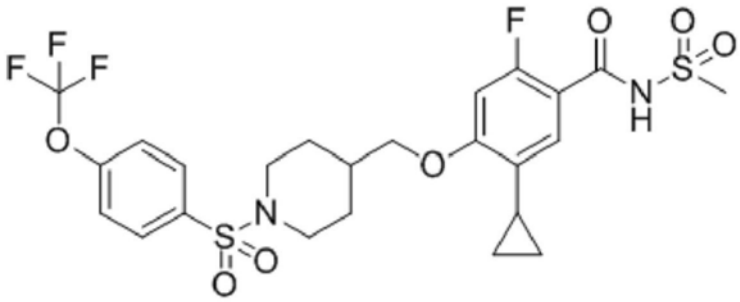
[3209] 

[3210] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3211] 

[3212] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯，获得呈无色胶状物的标题化合物(0.25g，60％)：MS(ES-)m/z 516.2(M-1)。

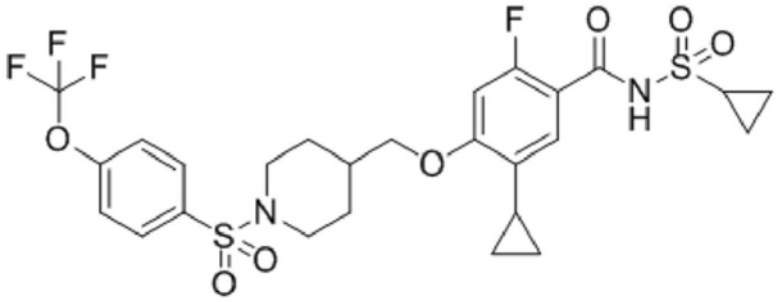
[3213] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3214] 

[3215] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,36%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br s,1H),7.86(d,J=8.5Hz,2H),7.60(d,J=8.5Hz,2H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.88(d,J=12.9Hz,1H),3.89(d,J=5.1Hz,2H),3.70-3.66(m,2H),3.27(s,3H),2.34-2.26(m,2H),1.98-1.89(m,1H),1.84-1.80(m,3H),1.41-1.29(m,2H),0.86-0.80(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 595.0(M+1)。

[3216] 实施例379

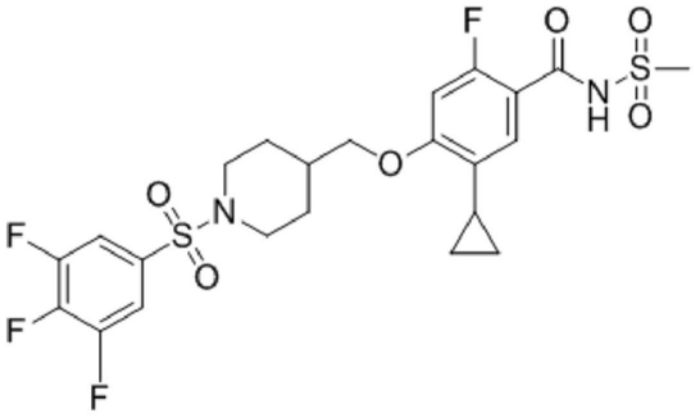
[3217] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3218] 

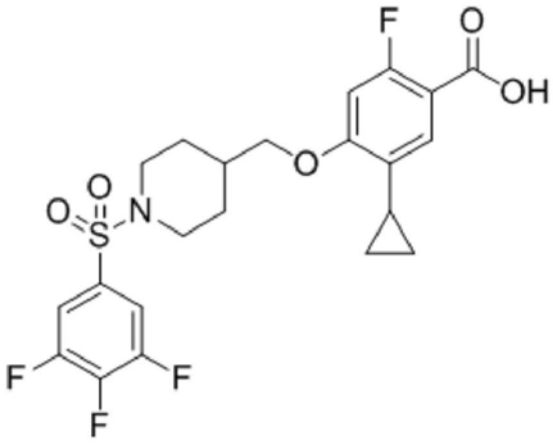
[3219] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,6%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.79(br s,1H),7.88-7.84(m,2H),7.62-7.59(m,2H),7.08(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=13.0Hz,1H),3.90(d,J=5.4Hz,2H),3.70-3.66(m,2H),3.07-2.98(m,1H),2.33-2.26(m,2H),1.98-1.89(m,1H),1.84-1.80(m,3H),1.41-1.28(m,2H),1.08-1.04(m,4H),0.86-0.80(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z621.0(M+1)。

[3220] 实施例380

[3221] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((3,4,5-三氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

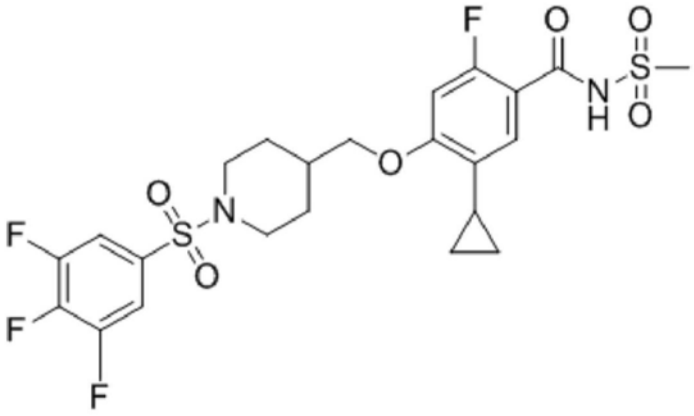
[3222] 

[3223] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((3,4,5-三氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3224] 

[3225] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用3,4,5-三氟苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色胶状物的标题化合物(0.23g,59%):MS(ES+)m/z 488.1(M+1)。

[3226] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-((3,4,5-三氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

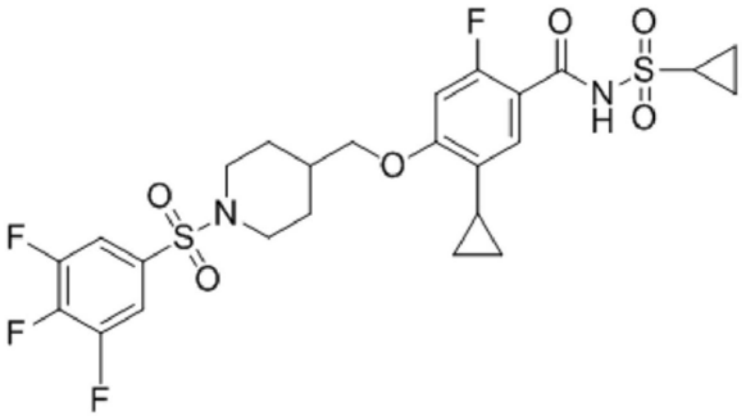
[3227] 

[3228] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((3,4,5-三氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,49%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),7.86-7.71(m,

2H),7.13(d,J＝9.0Hz,1H),(d,J＝12.0Hz,1H),4.00-3.89(m,2H),3.77-3.64(m,2H),2.47-2.36(m,2H),2.03-1.91(m,2H),1.90-1.74(m,3H),1.48-1.20(m,4H),0.92-0.81(m,2H),0.70-0.62(m,2H)。

[3229] 实施例381

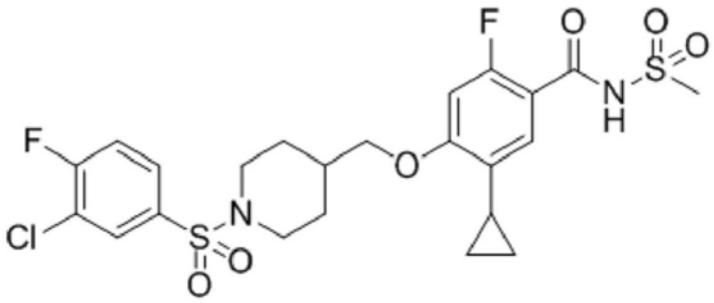
[3230] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((3,4,5-三氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3231] 

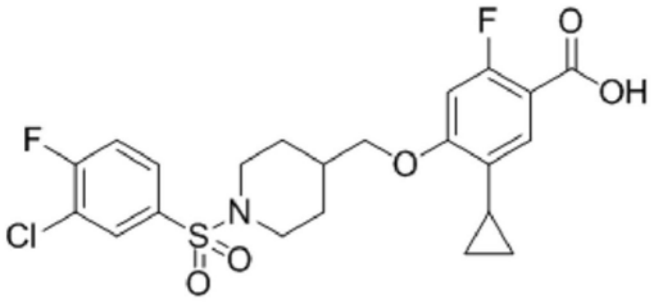
[3232] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-((3,4,5-三氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,31%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(br s,1H),7.88-7.75(m,2H),7.11(d,J＝9.0Hz,1H),6.94(d,J＝15.0Hz,1H),3.98-3.89(m,2H),3.77-3.66(m,2H),3.11-3.00(m,1H),2.47-2.37(m,3H),2.04-1.92(m,1H),1.90-1.76(m,3H),1.47-1.31(m,2H),1.16-1.04(m,3H),0.90-0.80(m,2H),0.71-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 591.2(M+1)。

[3233] 实施例382

[3234] 合成4-((1-((3-氯-4-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

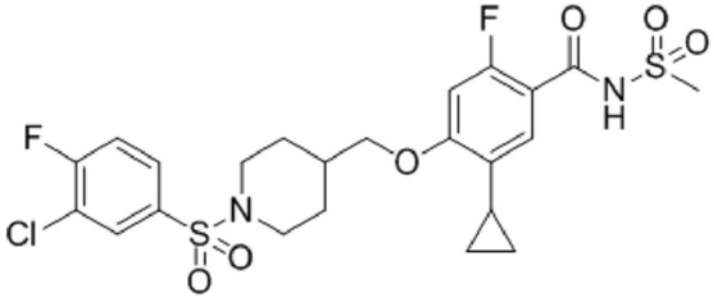
[3235] 

[3236] 步骤1.制备4-((1-((3-氯-4-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3237] 

[3238] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用3-氯-4-氟苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯，获得呈无色胶状物的标题化合物(0.23g，59％)：MS(ES-)m/z 488.1，486.1(M-1)。

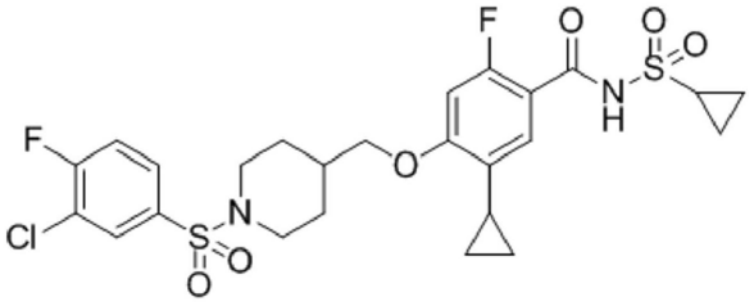
[3239] 步骤2.制备4-((1-((3-氯-4-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3240] 

[3241] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1-((3-氯-4-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g，17％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.88(br s，1H)，7.93(dd，J＝2.0，6.8Hz，1H)，7.78-7.64(m，2H)，7.09(d，J＝8.3Hz，1H)，6.87(d，J＝12.9Hz，1H)，3.90(d，J＝5.1Hz，2H)，3.70-3.66(m，2H)，3.25(s，3H)，2.38-2.30(m，2H)，1.96-1.80(m，4H)，1.41-1.27(m，2H)，0.86-0.80(m，2H)，0.64-0.59(m，2H)；MS(ES-)m/z 561.1(M-1)。

[3242] 实施例383

[3243] 合成4-((1-((3-氯-4-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

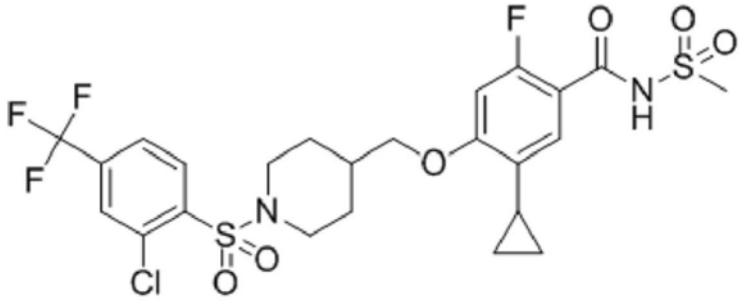
[3244] 

[3245] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1-((3-氯-4-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.04g，25％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ

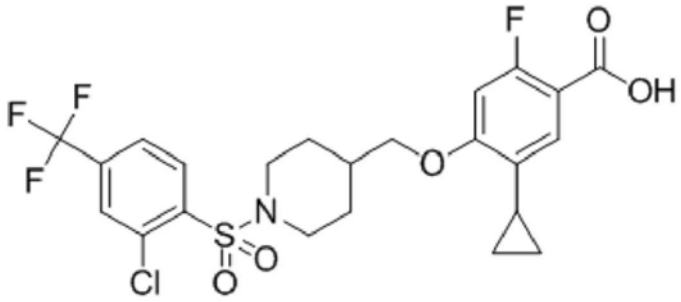
11.78(br s,1H),7.93(dd,J＝2.1,6.8Hz,1H),7.78-7.64(m,2H),7.08(d,J＝8.3Hz,1H),6.90(d,J＝13.0Hz,1H),3.90(d,J＝5.3Hz,2H),3.70-3.66(m,2H),3.07-2.99(m,1H),2.37-2.30(m,2H),1.98-1.80(m,4H),1.41-1.29(m,2H),1.09-1.05(m,4H),0.86-0.80(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z589.0,591.0(M+1)。

[3246] 实施例384

[3247] 合成4-((1-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

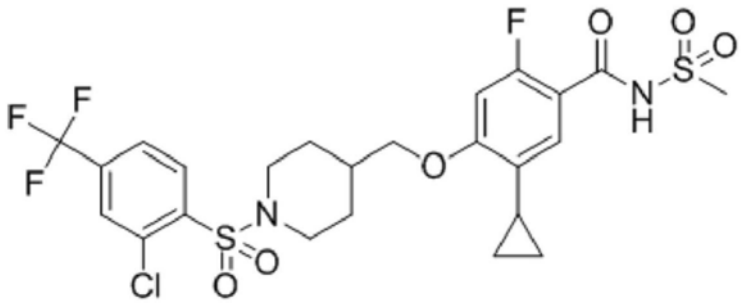
[3248] 

[3249] 步骤1.制备4-((1-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3250] 

[3251] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用2-氯-4-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色胶状物的标题化合物:(0.26g,61%)MS(ES-)m/z 534.0,532.1(M-1)。

[3252] 步骤2.制备4-((1-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

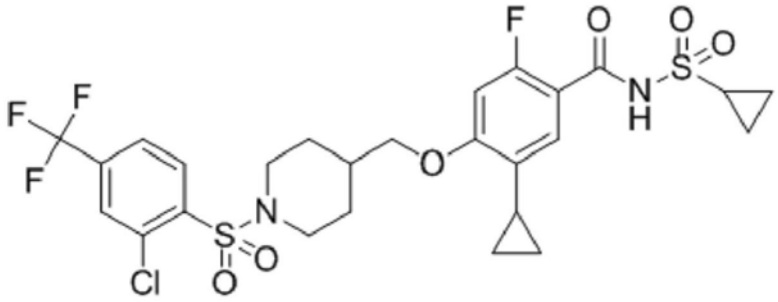
[3253] 

[3254] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,49%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.86(br s,1H),8.16-8.15(m,1H),8.07-8.04(m,1H),7.94(d,J＝8.3Hz,1H),7.09(d,J＝8.3Hz,1H),6.91(d,J＝

13.0Hz,1H),3.93(d,J＝5.8Hz,2H),3.80-3.76(m,2H),3.30(s,3H),2.86-2.79(m,2H),1.98-1.80(m,4H),1.39-1.26(m,2H),0.86-0.80(m,2H),0.65-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 613.0,615.0(M+1)。

[3255] 实施例385

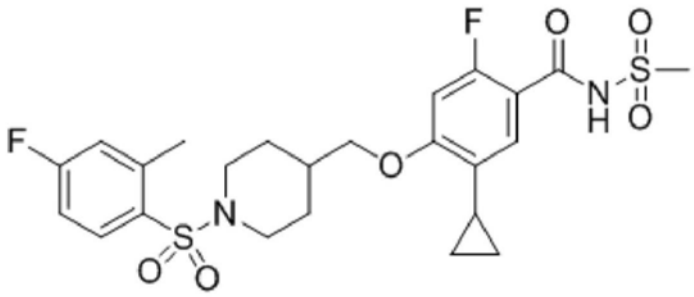
[3256] 合成4-((1-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[3257] 

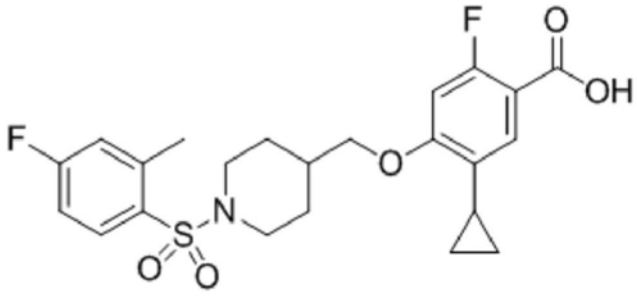
[3258] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,14%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.79(br s,1H),8.16-8.15(m,1H),8.07-8.04(m,1H),7.94(d,J＝8.3Hz,1H),7.08(d,J＝8.3Hz,1H),6.91(d,J＝13.0Hz,1H),3.93(d,J＝5.8Hz,2H),3.80-3.76(m,2H),3.07-2.99(m,1H),2.86-2.79(m,2H),1.98-1.80(m,4H),1.39-1.26(m,2H),1.09-1.056(m,4H),0.86-0.80(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 639.0,641.0(M+1)。

[3259] 实施例386

[3260] 合成5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

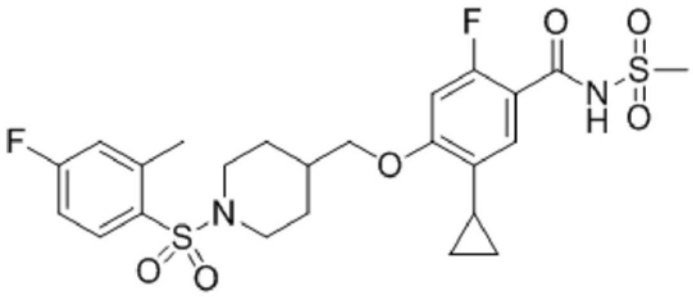
[3261] 

[3262] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3263] 

[3264] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-氟-2-甲基苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯，获得呈无色胶状物的标题化合物(0.28g，75％)：MS(ES-)m/z 464.1(M-1)。

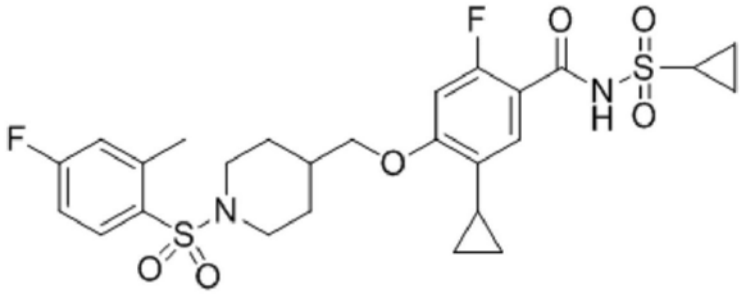
[3265] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3266] 

[3267] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.06g，36％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.86(br s，1H)，7.84(dd，J＝8.8，5.9Hz，1H)，7.33(dd，J＝10.0，2.6Hz，1H)，7.23(ddd，J＝8.6，8.6，2.8Hz，1H)，7.09(d，J＝8.3Hz，1H)，6.91(d，J＝13.0Hz，1H)，3.92(d，J＝5.8，2H)，3.62(d，J＝12.0，2H)，3.30(s，3H)，2.68-154(m，2H)，2.53(s，3H)，1.99-1.75(m，4H)，1.40-1.26(m，2H)，0.87-0.81(m，2H)，0.65-0.60(m，2H)；MS(ES-)m/z 542.0，541.0((M-1)。

[3268] 实施例387

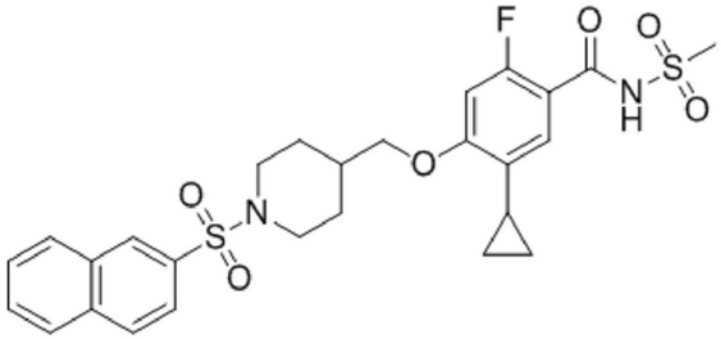
[3269] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3270] 

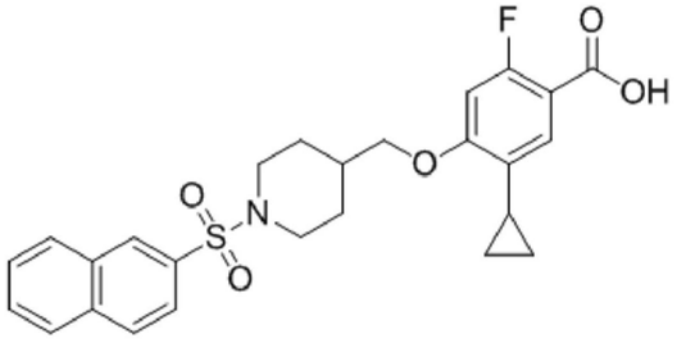
[3271] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.01g，6％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.79(br s，1H)，7.84(dd，J＝8.8，5.9Hz，1H)，7.33(dd，J＝10.0，2.6Hz，1H)，7.23(ddd，J＝8.5，8.5，2.7Hz，1H)，7.08(d，J＝8.3Hz，1H)，6.92(d，J＝12.9Hz，1H)，3.92(d，J＝5.8，2H)，3.63(d，J＝12.1，2H)，3.30(s，3H)，3.08-2.99(m，1H)，2.68-154(m，2H)，2.53(s，3H)，1.99-1.75(m，4H)，1.41-1.22(m，2H)，1.11-1.01(m，4H)，0.87-0.81(m，2H)，0.65-0.60(m，2H)；MS(ES+)m/z 570.0，569.0((M+1)。

[3272] 实施例388

[3273] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

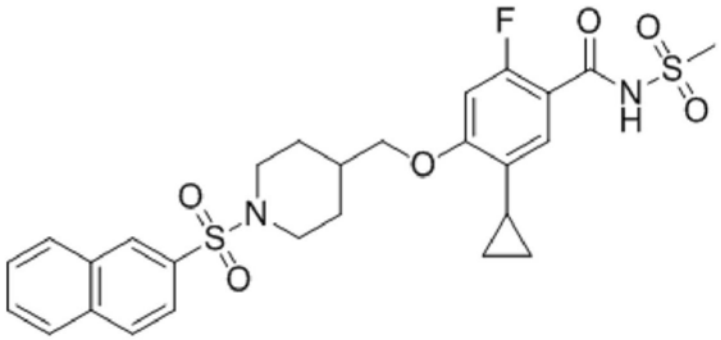
[3274] 

[3275] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3276] 

[3277] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-氟-2-甲基苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色胶状物的标题化合物(0.28g,72%):MS(ES-)m/z 482.1(M-1)。

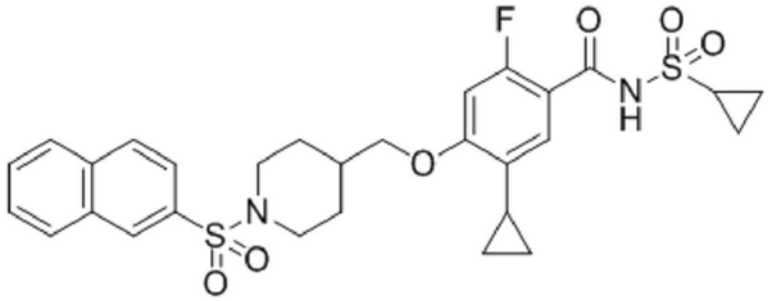
[3278] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3279] 

[3280] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,36%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.84(br s,1H),8.41(s,1H),8.19-8.12(m,2H),8.06-8.04(m,1H),7.75-7.63(m,3H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),6.87(d,J=13.0Hz,1H),3.87(d,J=5.6Hz,2H),3.77-3.73(m,2H),3.28(s,3H),2.34-2.27(m,2H),1.93-1.78(m,4H),1.44-1.30(m,2H),0.83-0.76(m,2H),0.62-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z561.1(M+1)。

[3281] 实施例389

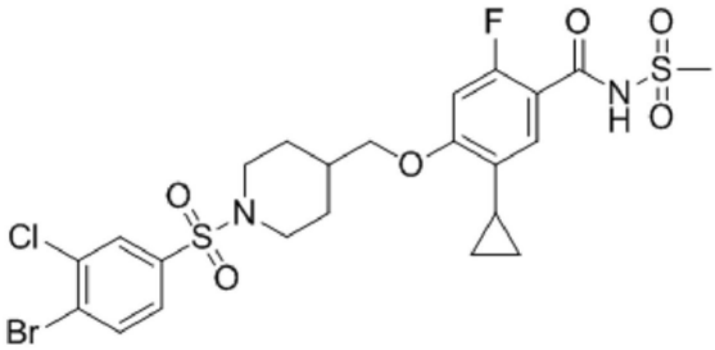
[3282] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3283] 

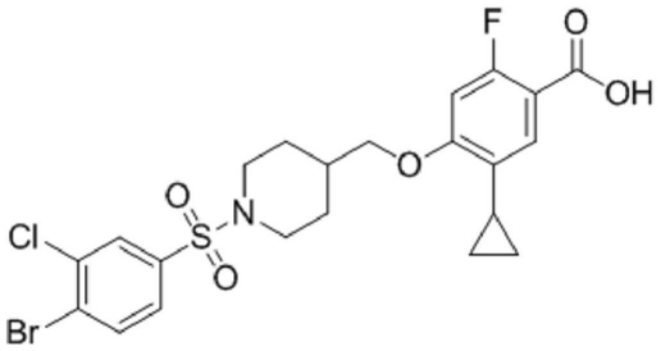
[3284] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,6%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.77(br s,1H),8.41(s,1H),8.19-8.12(m,2H),8.06-8.03(m,1H),7.75-7.63(m,3H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.87(d,J=13.0Hz,1H),3.87(d,J=5.5Hz,2H),3.77-3.74(m,2H),3.07-2.98(m,1H),2.34-2.27(m,2H),1.93-1.73(m,4H),1.43-1.32(m,2H),1.09-1.05(m,4H),0.82-0.76(m,2H),0.62-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 585.1(M+1)。

[3285] 实施例390

[3286] 合成4-((1-((4-溴-3-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3287] 

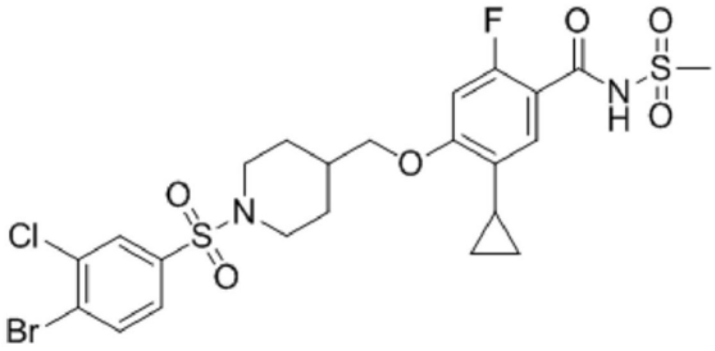
[3288] 步骤1.制备4-((1-((4-溴-3-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3289] 

[3290] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-溴-3-氯苯-1-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色胶状物的标题化合物(0.34g,

78%):MS(ES-)m/z 544.0,542.1(M-1)。

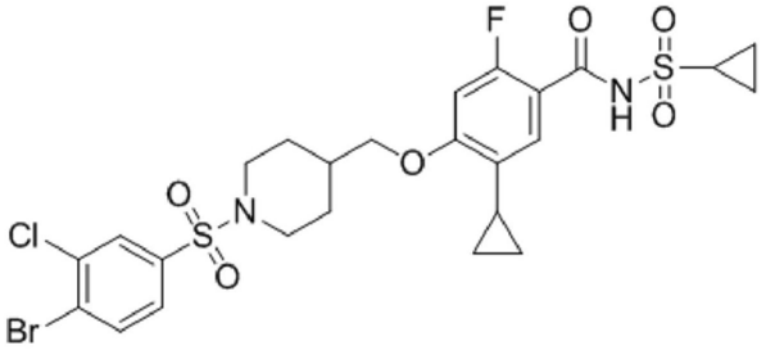
[3291] 步骤2.制备4-((1-((4-溴-3-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3292] 

[3293] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((4-溴-3-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,36%):^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ11.89(br s,1H),8.07(d,J=9.0Hz,1H),7.95-7.89(d,J=3.0Hz,1H),7.62(dd,J=12.0,3.0Hz,1H),7.13(d,J=9.0,1H),6.93(d,J=12.0Hz,1H),3.98-3.87(m,2H),3.77-3.64(m,2H),3.31(s,3H),2.46-2.32(m,2H),2.03-1.92(m,1H),1.91-1.76(m,3H),1.49-1.30(m,2H),0.94-0.81(m,2H),0.71-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 625.0,627.0(M+1)

[3294] 实施例391

[3295] 合成4-((1-((4-溴-3-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

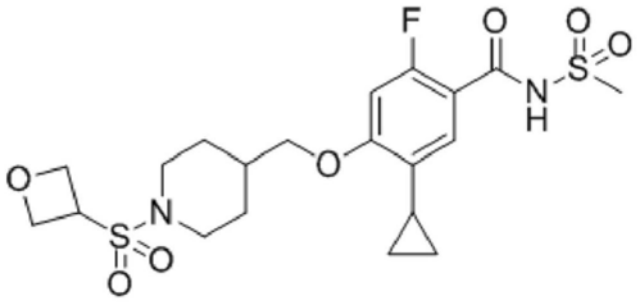
[3296] 

[3297] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((4-溴-3-氯苯基)磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,6%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(br s,1H),8.06(d,J=9Hz,1H),7.92(d,J=3Hz,1H),7.62(dd,J=12Hz,3Hz,1H),7.11(d,J=9Hz,1H),6.93(d,J=12Hz,1H),3.99-3.89(m,2H),3.76-3.63(m,2H),3.12-2.99(m,1H),2.43-2.32(m,3H),2.01-1.91(m,1H),1.91-1.74(m,4H),1.48-1.29(m,2H),1.16-1.05(m,2H),0.93-0.82(m,2H),0.70-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 653.0,651.0(M+1)。

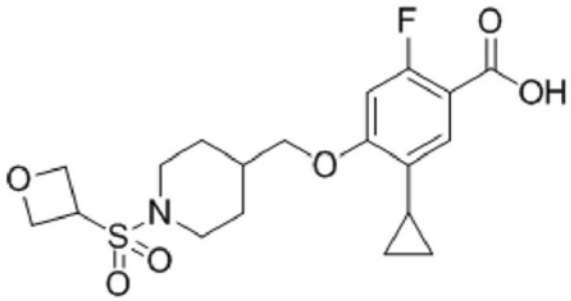
[3298] 实施例392

[3299] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-4-

基)甲氧基)苯甲酰胺(

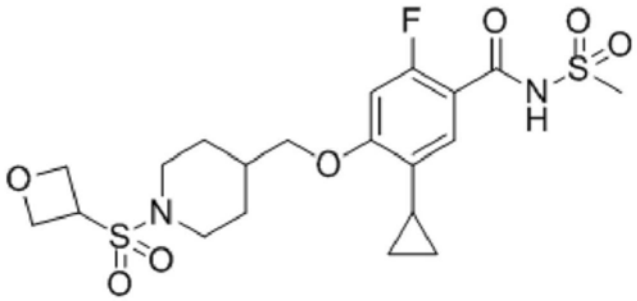
[3300] 

[3301] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3302] 

[3303] 根据如实施例366步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用氧杂环丁烷-3-磺酰氯代替4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯,获得呈无色胶状物的标题化合物(0.14g,39%):MS(ES-)m/z 512.1(M-1)。

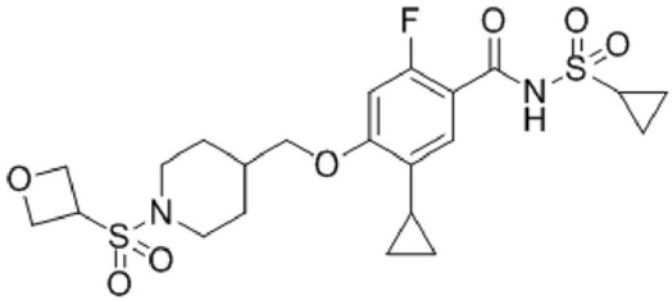
[3304] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3305] 

[3306] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,35%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.86(br s,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.92(d,J=13.0Hz,1H),4.80-4.66(m,5H),3.94(d,J=6.0Hz,2H),3.62-3.58(m,2H),3.29(s,3H),2.80-2.72(m,2H),2.02-1.80(m,4H),1.34-1.20(m,2H),0.89-0.82(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES-)m/z 489.1(M-1)。

[3307] 实施例393

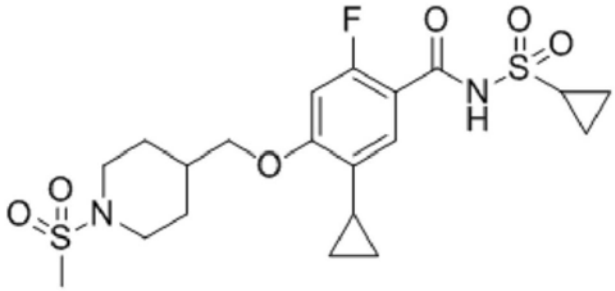
[3308] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3309] 

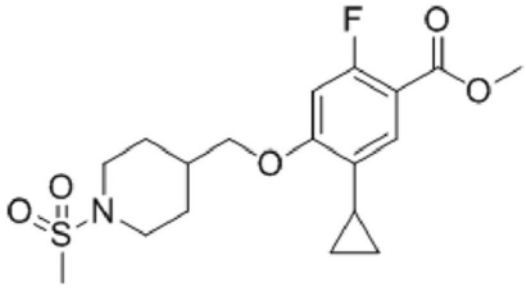
[3310] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.07g，76％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.79(br s，1H)，7.09(d，J＝8.3Hz，1H)，6.93(d，J＝13.0Hz，1H)，4.80-4.66(m，5H)，3.95(d，J＝6.0Hz，2H)，3.62-3.58(m，2H)，3.08-3.00(m，1H)，2.80-2.73(m，2H)，2.02-1.80(m，4H)，1.35-1.20(m，2H)，1.10-1.06(m，4H)，0.89-0.83(m，2H)，0.66-0.61(m，2H)；MS(ES-)m/z 515.2(M-1)。

[3311] 实施例394

[3312] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3313] 

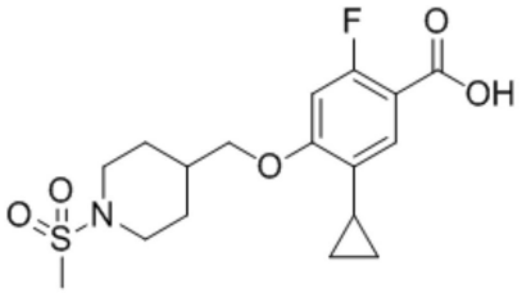
[3314] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

[3315] 

[3316] 向4-溴-2-氯苄醇(0.75g，3.40mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的冷却(0℃)溶液添加甲烷磺酰氯(0.66mL，8.50mmol)和N，N-二异丙基乙胺(1.5mL，8.50mmol)。在氮气氛下在0℃下搅拌40分钟后，将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释，用1M盐酸溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于无水N，N-二甲基甲酰胺(15mL)中且向此溶液中添加5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐(0.98g，3.2mmol)和碳酸钾(1.52g，11.0mmol)。将反应混合物在氮气氛下在90℃下加热17小时，冷却至环境温度，用盐水(200mL)稀释且用乙酸乙酯(2x150ml)萃取。将合并的有

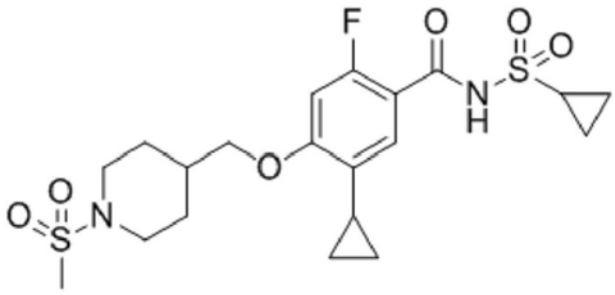
机层经无水硫酸镁干燥、过滤且在真空中浓缩。通过用己烷中具有10％异丙醇、10％三乙胺的0-50％乙酸乙酯梯度洗脱的柱色谱纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.30g，25％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.43(d，J＝8.2Hz，1H)，6.52(d，J＝12.6Hz，1H)，3.89-3.83(m，7H)，2.78(s，3H)，2.75-2.67(m，2H)，2.02-1.94(m，4H)，1.63-1.50(m，2H)，0.92-0.87(m，2H)，0.65-0.60(m，2H)；MS(ES+)m/z 386.1(M+1)。

[3317] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸

[3318] 

[3319] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(0.30g，0.77mmol)在四氢呋喃(10mL)、水(5mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.40g，17.00mmol)。使混合物回流4.5小时，冷却至环境温度。将反应混合物用1M盐酸溶液(100mL)酸化，用乙酸乙酯(100mL)和二氯甲烷(2x100ml)萃取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥、过滤并在真空中浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(0.16g，57％)。将含有固体的水层过滤，用水(50mL)和二乙醚(30mL)洗涤以产生额外量的呈无色固体的标题化合物(0.05g，18％)：MS(ES-)m/z 370.1(M-1)。

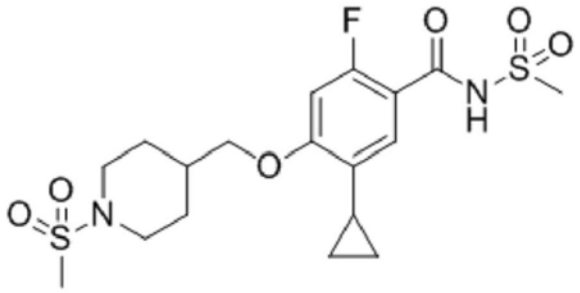
[3320] 步骤3.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3321] 

[3322] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.06g，45％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.80(br s，1H)，7.09(d，J＝8.3Hz，1H)，6.94(d，J＝13.0Hz，1H)，3.97(d，J＝5.8Hz，2H)，3.58-3.54(m，2H)，3.08-3.00(m，1H)，2.82(s，3H)，2.75-2.67(m，2H)，2.02-1.84(m，4H)，1.43-1.30(m，2H)，1.09-1.05(m，4H)，0.90-0.83(m，2H)，0.67-0.62(m，2H)；MS(ES+)m/z 475.1(M+1)。

[3323] 实施例395

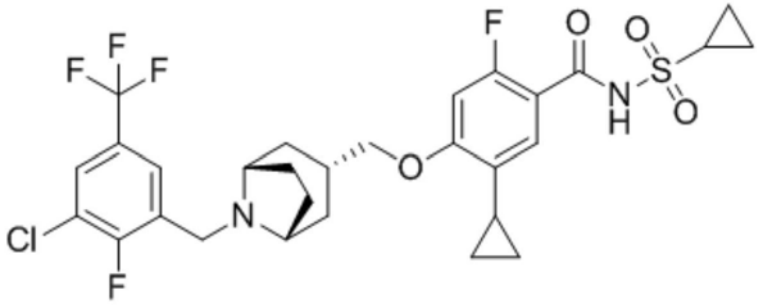
[3324] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[3325] 

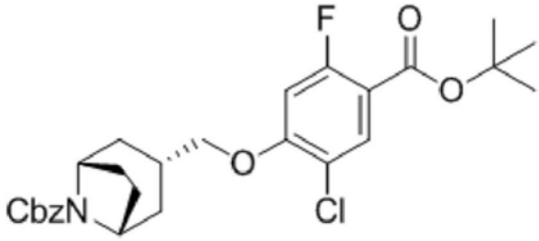
[3326] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g，25%)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.87(br s，1H)，7.10(d，J＝8.3Hz，1H)，6.94(d，J＝13.0Hz，1H)，3.96(d，J＝5.8Hz，2H)，3.58-3.54(m，2H)，3.30(s，3H)，2.82(s，3H)，2.75-2.67(m，2H)，2.04-1.84(m，4H)，1.42-1.30(m，2H)，0.90-0.83(m，2H)，0.67-0.62(m，2H)；MS(ES+)m/z 449.0(M+1)。

[3327] 实施例396

[3328] 合成4-(((1R，3S，5S)-8-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

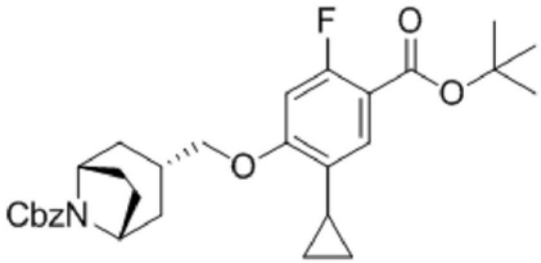
[3329] 

[3330] 步骤1.制备(1R，3S，5S)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯

[3331] 

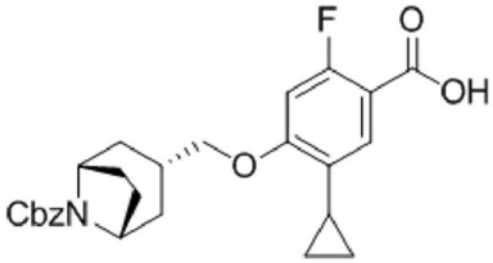
[3332] 根据如实施例346步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用(1R，3S，5S)-3-(羟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯代替4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.60g，19.70mmol)，获得呈无色胶状物的标题化合物(7.10g，98%)：MS(ES+)m/z 506.2，504.2(M+1)。

[3333] 步骤2.制备(1R，3S，5S)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯

[3334] 

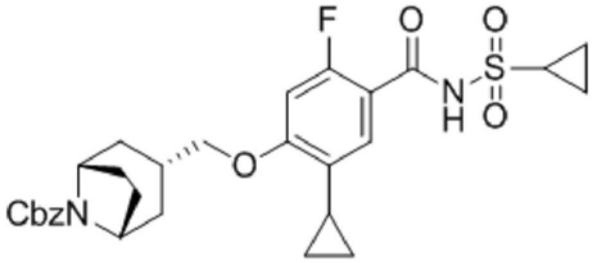
[3335] 根据如实施例346步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用(1R,3S,5S)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(5.7g,80%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.34-7.27(m,6H)，6.44(d,J＝12.6Hz,1H)，5.12(s,2H)，4.05(br s,2H)，3.75(d,J＝4.8Hz,2H)，2.49-2.34(m,1H)，2.03-1.88(m,3H)，1.76-1.64(m,5H)，1.55(s,9H)，0.91-0.80(m,2H)，0.66-0.61(m,2H)。

[3336] 步骤3.制备4-(((1R,3S,5S)-8-((苄氧基)羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3337] 

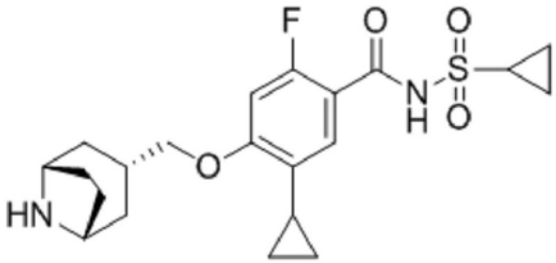
[3338] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用(1R,3S,5S)-3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(1.30g,27%)：MS(ES+)m/z 455.1,454.1(M+1)。

[3339] 步骤4.制备(1R,3S,5S)-3-((2-环丙基-4-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯

[3340] 

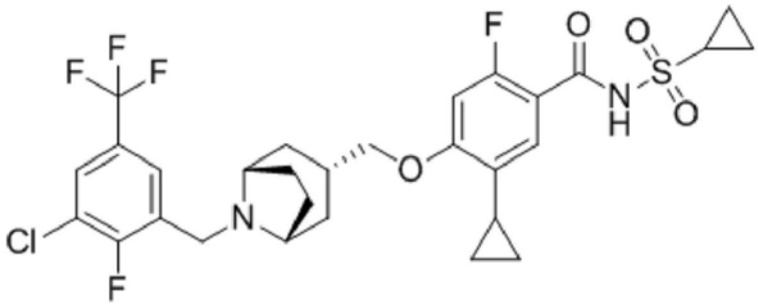
[3341] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-(((1R,3S,5S)-8-((苄氧基)羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(1.19g,定量产率)：MS(ES+)m/z 556.2,555.2(M+1)。

[3342] 步骤5.制备4-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[3343] 

[3344] 在氢气球下将(1R,3S,5S)-3-((2-环丙基-4-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(1.70g,3.01mmol)、Pd/C(0.080g)和乙酸(0.10g)在乙醇(60mL)中的混合物在环境温度下搅拌2小时。过滤固体且在真空中浓缩溶剂以产生呈米黄色固体的标题化合物(1.19g,94%):MS(ES+)m/z 423.1(M+1)。

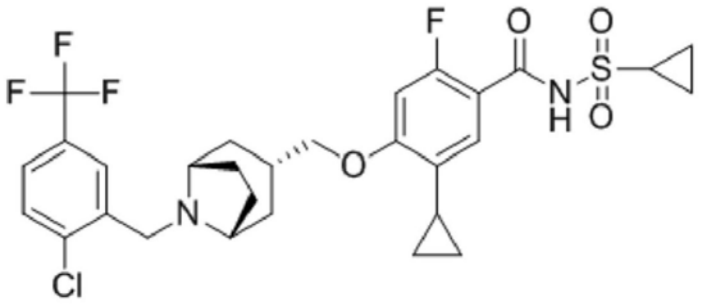
[3345] 步骤6.制备4-(((1R,3S,5S)-8-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3346] 

[3347] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.09g,5%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.81(br s,1H),9.88(br s,1H),8.25(d,J=4.9Hz,1H),8.06(d,J=5.5Hz,1H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),6.98(d,J=12.9Hz,1H),4.33(s,2H),4.05(brs,2H),3.86(d,J=6.2Hz,2H),3.08-2.99(m,2H),2.41-2.27(m,2H),2.06-1.96(m,3H),1.83-1.67(m,2H),1.11-1.03(m,4H),0.88-0.80(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 634.0,633.0(M+1)。

[3348] 实施例397

[3349] 合成4-(((1R,3S,5S)-8-(2-氯-5-(三氟甲基)苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

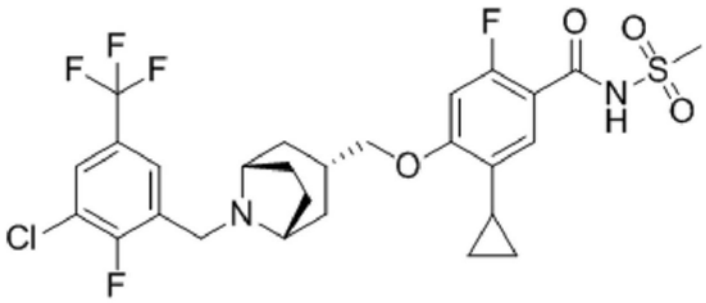
[3350] 

[3351] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1R,3s,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

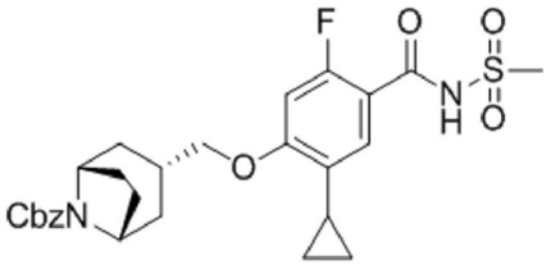
代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用1-氯-2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,6%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.80(br s,1H),9.36(br s,1H),8.19(s,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=12.9Hz,1H),6.05(s,1H),3.99-3.92(m,2H),3.29(s,3H),3.27-3.18(m,2H),3.17-3.08(m,2H),2.22-2.09(m,1H),2.05-1.94(m,3H),1.69-1.54(m,2H),0.90-0.84(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 617.1,615.1(M+1)。

[3352] 实施例398

[3353] 合成4-(((1R,3S,5S)-8-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

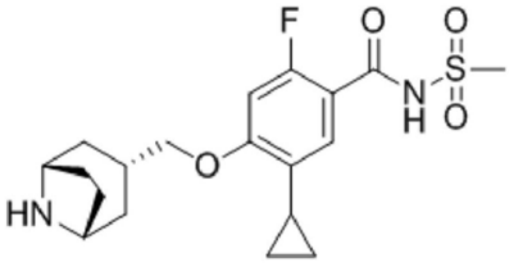
[3354] 

[3355] 步骤1.制备(1R,3S,5S)-3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯

[3356] 

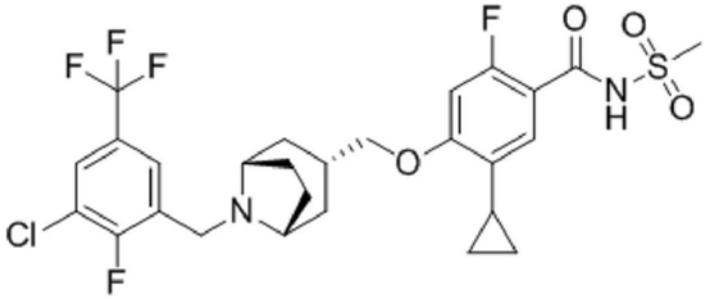
[3357] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-(((1R,3S,5S)-8-((苄氧基)羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.45g,14%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ11.86(br s,1H),7.39-7.25(m,5H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=12.9Hz,1H),5.03(s,2H),4.22-4.14(m,2H),3.85(d,J=5.1Hz,2H),3.29(s,3H),2.41-2.31(m,1H),1.94-1.84(m 3H),1.72-1.44(m,6H),0.85-0.76(m,2H),0.65-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 532.1,531.1(M+1)。

[3358] 步骤2.制备4-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3359] 

[3360] 根据如实施例396步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用(1R,3S,5S)-3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯代替(1R,3S,5S)-3-((2-环丙基-4-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯，获得呈米黄色固体的标题化合物(1.10g,88%)：MS(ES+)m/z 398.1,397.1(M+1)。

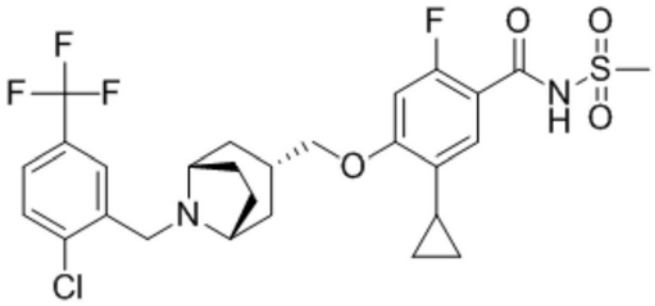
[3361] 步骤3.制备4-(((1R,3S,5S)-8-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3362] 

[3363] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺代替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,14%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+1%D_2O)δ8.21-8.18(m,1H),8.03-8.01(m,1H),7.08(d,J=8.2Hz,1H),6.92(d,J=12.9Hz,1H),4.31(brs,2H),4.04-3.96(m,2H),3.91-3.82(m,2H),3.29(s,3H),2.42-2.27(m,3H),2.04-1.84(m,3H),1.95-1.88(m,2H),1.78-1.67(m,2H),0.90-0.84(m,2H),0.64-0.59(m,2H)；MS(ES+)m/z 609.0,607.0(M+1)。

[3364] 实施例399

[3365] 合成4-(((1R,3S,5S)-8-(2-氯-5-(三氟甲基)苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

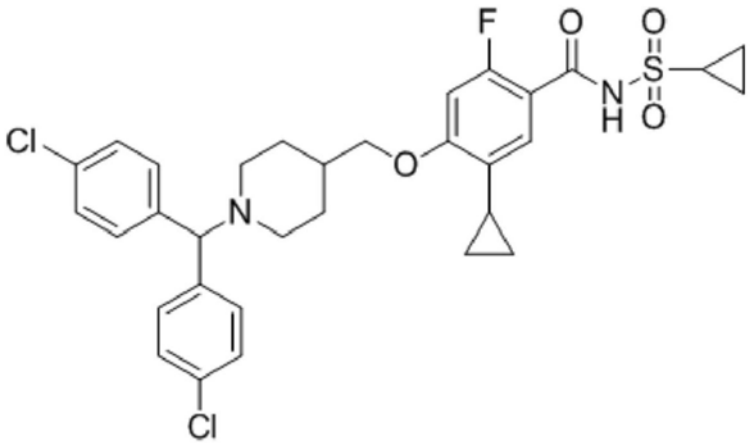
[3366] 

[3367] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺代

替5-环丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸叔丁酯且用1-氯-2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,29%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+1%D_2O)δ8.10(s,1H),7.97-7.76(m,2H),7.04(d,J=8.1Hz,1H),6.87(d,J=12.9Hz,1H),4.31(s,2H),4.04-3.94(m,2H),3.92-3.82(m,2H),3.25(s,3H),2.46-2.29(m,3H),2.07-1.95(m,3H),1.94-1.84(m,2H),1.78-1.64(m,2H),0.87-0.81(m,2H),0.59-53(m,2H);MS(ES+)m/z 591.0,589.0(M+1)。

[3368] 实施例400

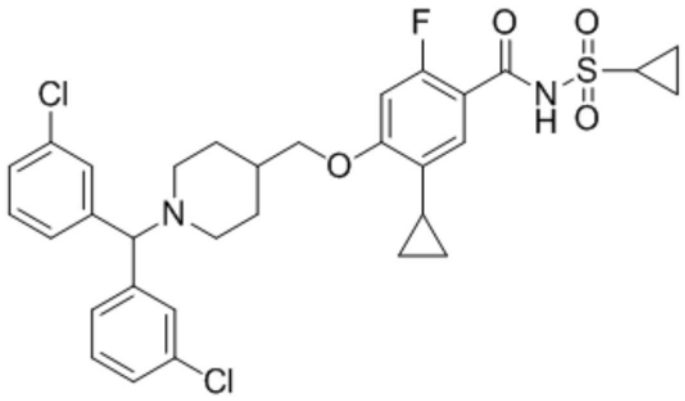
[3369] 合成4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3370] 

[3371] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,55%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+1%D_2O)δ7.63-7.60(m,4H),7.54-7.51(m,4H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=12.9Hz,1H),5.51(s,1H),4.02-3.96(m,2H),3.27-3.19(m,2H),3.06-2.98(m,3H),2.18-2.06(m,1H),2.03-1.94(m,3H),1.71-1.56(m,2H),1.11-1.08(m,4H),0.89-0.83(m,2H),0.62-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 631.1,633.1(M+1)。

[3372] 实施例401

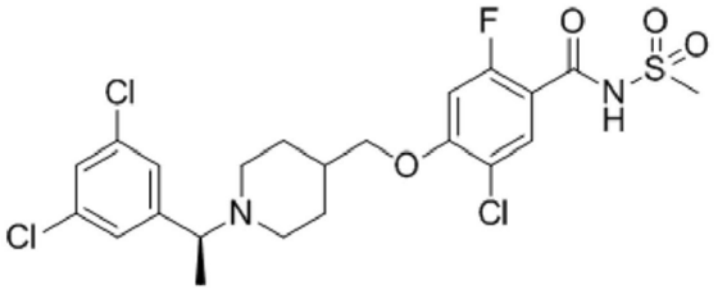
[3373] 合成4-((1-(双(3-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3374] 

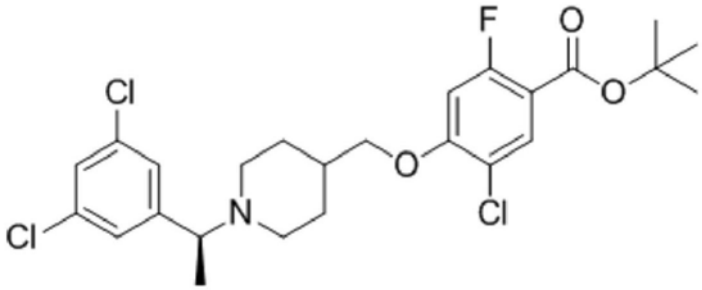
[3375] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1-(双(4-氯苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙基磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.06g，34％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6+1％ D_2O)δ7.70(br s，2H)，7.61-7.59(m，2H)，7.54-7.45(m，4H)，7.08(d，J＝8.3Hz，1H)，6.92(d，J＝12.9Hz，1H)，5.51(s，1H)，3.98-3.96(m，2H)，3.24-3.21(m，2H)，3.07-2.98(m，3H)，2.19-2.07(m，1H)，2.04-1.95(m，3H)，1.73-1.57(m，2H)，1.11-1.06(m，4H)，0.90-0.83(m，2H)，0.63-0.58(m，2H)；MS(ES+)m/z 631.0，633.0(M+1)。

[3376] 实施例402

[3377] 合成(S)-5-氯-4-((1-(1-(3，5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

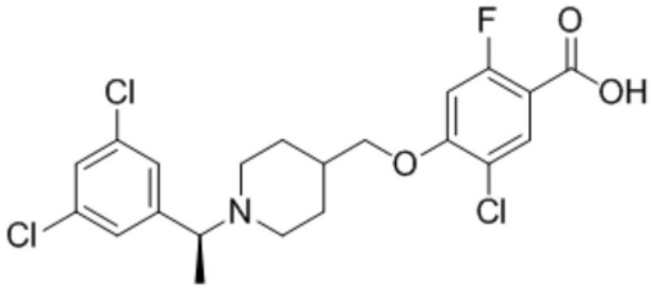
[3378] 

[3379] 步骤1.制备(S)-5-氯-4-((1-(1-(3，5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3380] 

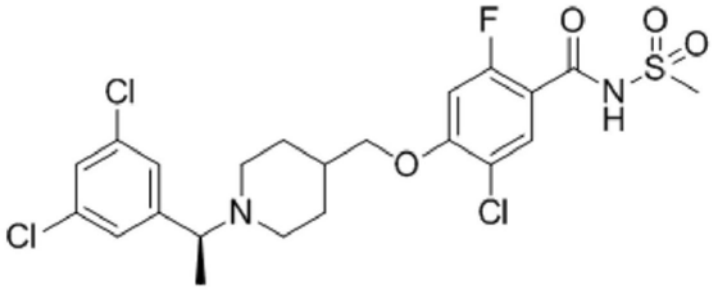
[3381] 向5-氯-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐(0.13g，0.33mmol)在无水N，N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液添加4-甲基苯磺酸(R)-1-(3，5-二氯苯基)乙酯(0.14g，0.39mmol)和碳酸钾(0.16g，1.1mmol)。在氮气氛下将反应混合物加热至90℃持续15小时，随后冷却且用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取混合物且将合并的有机层经无水硫酸镁干燥、过滤且在真空中浓缩。通过用在己烷中含有10％异丙醇和10％三乙胺的0-50％乙酸乙酯梯度洗脱的柱色谱来纯化残余物以产生呈无色糖浆的标题化合物(0.13g，73％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.84(d，J＝7.7Hz，1H)，7.20-7.19(m，3H)，6.59(d，J＝12.2Hz，1H)，4.84(q，J＝6.5Hz，1H)，3.83(d，J＝6.1Hz，2H)，3.40-3.33(m，1H)，3.03-3.00(m，1H)，2.81-2.77(m，1H)，2.04-1.76(m，6H)，1.55(s，9H)，1.31(d，J＝6.5Hz，3H)；MS(ES+)m/z 516.0，518.0，520.0(M+1)。

[3382] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(1-(3，5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[3383] 

[3384] 向(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.13g,0.24mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液添加三氟乙酸(3mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌40分钟并在真空中浓缩以产生呈无色糖浆的标题化合物,其直接用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 460.0,462.0(M+1)。

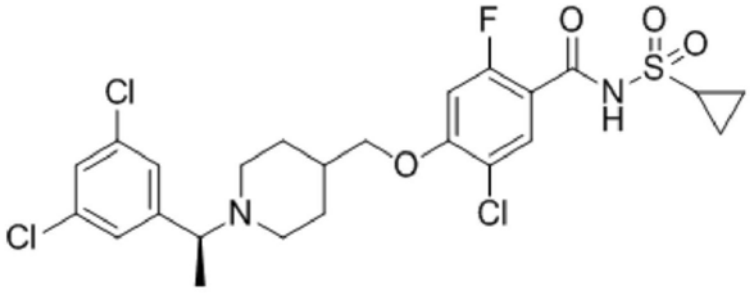
[3385] 步骤3.制备(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3386] 

[3387] 向(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐在无水二氯甲烷(10mL)中的溶液添加N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.09g,0.48mmol)、4-(二甲氨基)吡啶(0.07g,0.54mmol)和甲烷磺酰胺(0.04g,0.41mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,随后用乙酸乙酯(100ml)稀释。将混合物用饱和氯化铵水溶液(100mL)、盐水(2x100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。通过用含有0.1%三氟乙酸的水中20-80%乙腈的梯度洗脱的反相HPLC纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.01g,15%,在2个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.11(br s,1H),9.42(br s,1H),7.76-7.72(m,2H),7.60(s,2H),7.22(d,J=12.4Hz,1H),4.50(brs,1H),4.02-4.00(m,2H),3.66-3.59(m,1H),3.34(brs,1H),3.29(s,3H),2.86-2.69(m,2H),2.05-1.89(m,3H),1.61-1.47(m,5H);MS(ES+)m/z 537.0,539.0,541.0(M+1)。

[3388] 实施例403

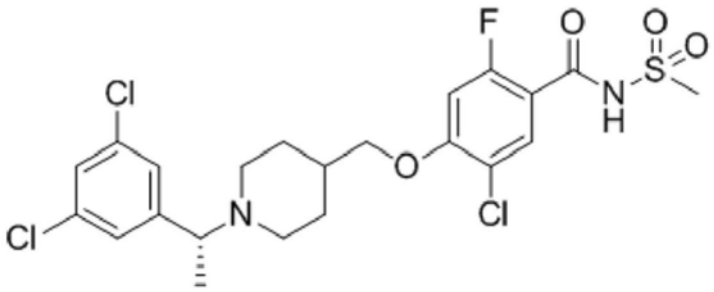
[3389] 合成(S)-5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3390] 

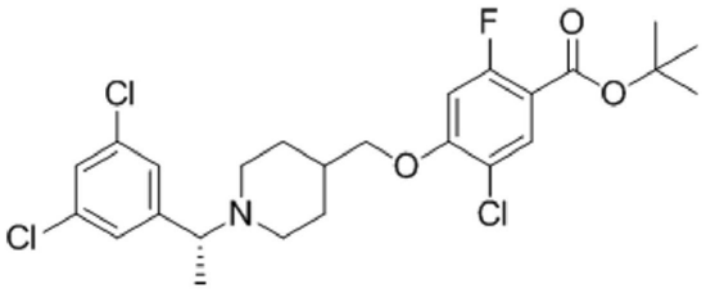
[3391] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,13%,在2个步骤中):^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d_6)δ12.03(br s,1H),9.42(br s,1H),7.75-7.72(m,2H),7.60(s,2H),7.23(d,J=12.4Hz,1H),4.51(brs,1H),4.02-4.00(m,2H),3.67-3.60(m,1H),3.45(brs,1H),3.08-2.99(m,1H),2.86-2.76(m,2H),2.05-1.89(m,3H),1.62-1.47(m,5H),1.10-1.07(m,4H);MS(ES+)m/z 563.1,565.1,567.0(M+1)。

[3392] 实施例404

[3393] 合成(R)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸

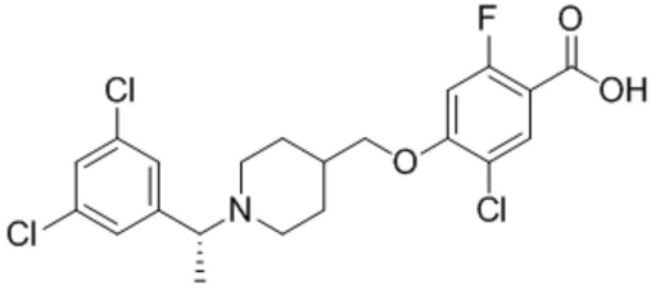
[3394] 

[3395] 步骤1.制备(R)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3396] 

[3397] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且进行非重要的改变,用(S)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯,获得呈无色糖浆的标题化合物(0.10g,62%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.84(d,J=7.6Hz,1H),7.20-7.19(m,3H),6.59(d,J=12.1Hz,1H),4.83(q,J=6.5,6.5,6.4Hz,1H),3.83(d,J=5.9Hz,2H),3.40-3.34(m,1H),3.03-3.00(m,1H),2.81-2.77(m,1H),2.04-1.76(m,6H),1.55(s,9H),1.31(d,J=6.2Hz,3H);MS(ES+)m/z 516.0,518.0,520.0(M+1)。

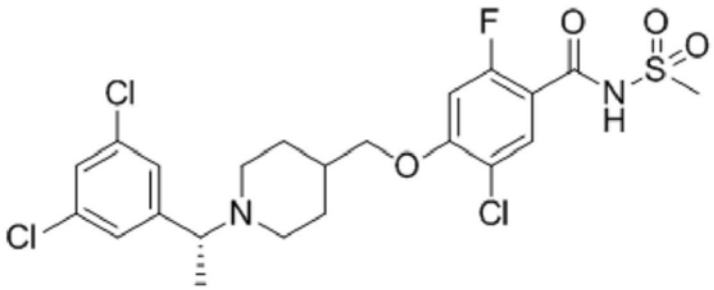
[3398] 步骤2.制备(R)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[3399] 

[3400] 根据如实施例402步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-氯-

4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色糖浆的标题化合物(0.11g,定量产率),其直接用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 460.0,462.0(M+1)。

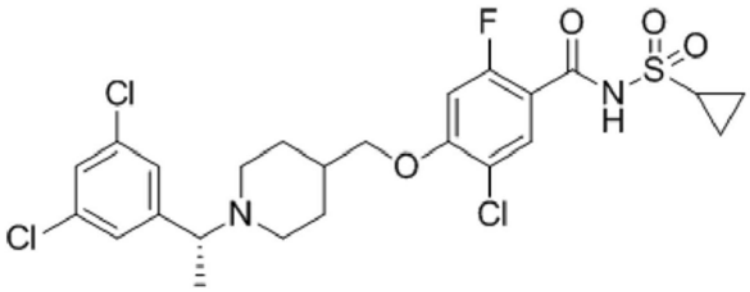
[3401] 步骤3.制备(R)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3402] 

[3403] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,20%,在2个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.08(br s,1H),9.46(br s,1H),7.76-7.72(m,2H),7.60(s,2H),7.21(d,J=12.4Hz,1H),4.48(br s,1H),4.02-4.00(m,2H),3.64-3.57(m,1H),3.32(br s,1H),3.27(s,3H),2.83-2.73(m,2H),2.04-1.88(m,3H),1.60-1.46(m,5H);MS(ES+)m/z 537.0,539.0,541.0(M+1)。

[3404] 实施例405

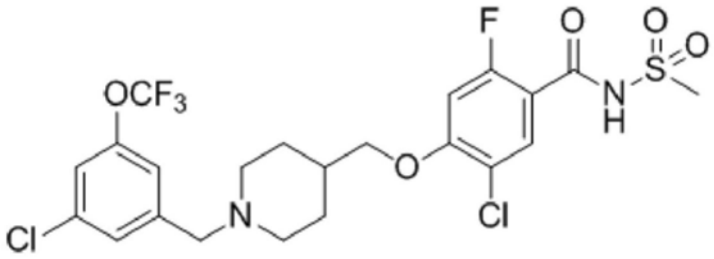
[3405] 合成(R)-5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3406] 

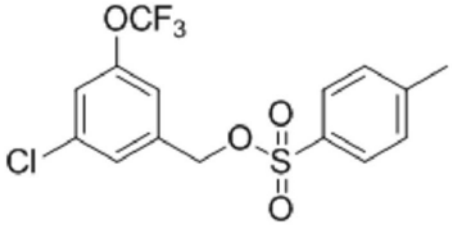
[3407] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,13%,经过2个步骤):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.01(br s,1H),9.48(br s,1H),7.75-7.70(m,2H),7.58(s,2H),7.21(d,J=12.4Hz,1H),4.44(br s,1H),4.02-4.00(m,2H),3.62-3.53(m,1H),3.44(br s,1H),3.06-2.97(m,1H),2.77-2.69(m,2H),2.01-1.87(m,3H),1.58-1.45(m,5H),1.08-1.04(m,4H);MS(ES+)m/z 563.2,565.3(M+1)。

[3408] 实施例406

[3409] 合成5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

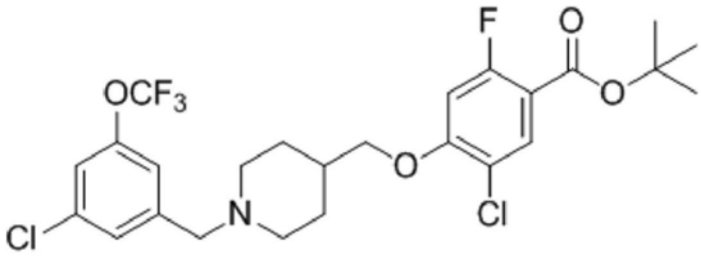
[3410] 

[3411] 步骤1.制备4-甲基苯磺酸3-氯-5-(三氟甲氧基)苄酯

[3412] 

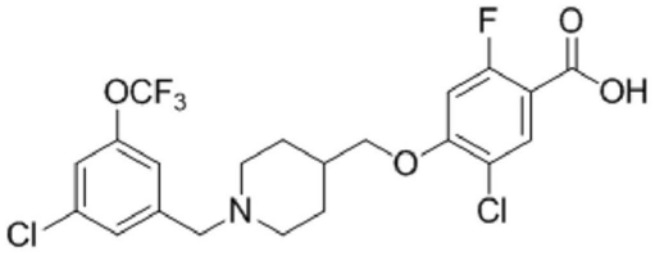
[3413] 向3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.45g,2.00mmol)在无水甲醇(10mL)中的冷却(0℃)溶液添加硼氢化钠(0.15g,4.00mmol)。在氮气氛下在0℃下搅拌1小时后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(3mL)猝灭、用乙酸乙酯(100mL)稀释、用1M盐酸溶液(2x75mL)洗涤、经无水硫酸镁干燥、过滤且在真空中浓缩。将残余物溶解于无水二氯甲烷(20mL)中且向此溶液添加4-甲基苯-1-磺酰氯(0.47g,2.5mmol)、三乙胺(1.4mL,9.9mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.031g,0.25mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2.5小时,随后用二氯甲烷(100mL)稀释、用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸镁干燥、过滤且在真空中浓缩。通过用己烷中0-10%梯度的乙酸乙酯洗脱的柱色谱纯化残余物以产生呈无色糖浆的标题化合物(0.25g,33%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.31(d,J=8.1Hz,2H),7.14(br s,2H),6.96(br s,1H),5.01(s,2H),2.42(s,3H)。

[3414] 步骤2.制备5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3415] 

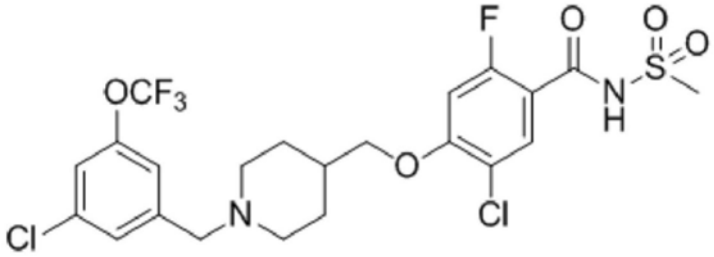
[3416] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且进行非重要的改变,用4-甲基苯磺酸3-氯-5-(三氟甲氧基)苄酯代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯,获得呈无色糖浆的标题化合物(0.27g,83%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.85(d,J=7.7Hz,1H),7.26(br s,1H),7.10(brs,2H),6.60(d,J=12.1Hz,1H),3.85(d,J=6.3Hz,2H),3.47(s,2H),2.89-2.85(m,2H),2.07-2.00(m,2H),1.90-1.82(m,3H),1.56(s,9H),1.48-1.39(m,2H);MS(ES+)m/z 552.0,554.0(M+1)。

[3417] 步骤3.制备5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[3418] 

[3419] 根据如实施例402步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈浅黄色糖浆的标题化合物(0.29g，98％)，其直接用于下一反应中：MS(ES+)m/z 498.0，496.0(M+1)。

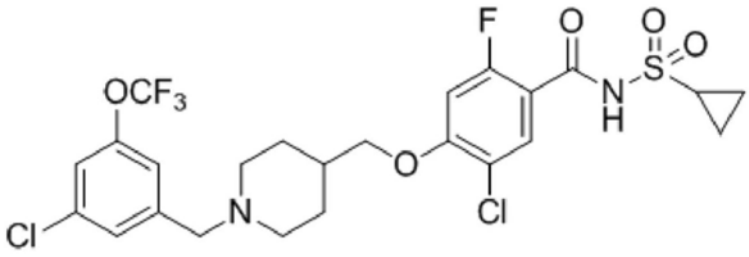
[3420] 步骤4.制备5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3421] 

[3422] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐，获得呈无色固体的标题化合物(0.05g，41％，在2个步骤中)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.90(br s，1H)，9.80(br s，1H)，7.75(d，J＝7.5Hz，1H)，7.67-7.64(m，2H)，7.52(s，1H)，7.21(d，J＝12.4Hz，1H)，4.27(brs，2H)，4.04-4.02(m，2H)，3.32(brs，2H)，3.27(s，3H)，2.97-2.85(m，2H)，2.06-1.90(m，3H)，1.59-1.46(m，2H)；MS(ES+)m/z 573.0，575.0(M+1)。

[3423] 实施例407

[3424] 合成5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

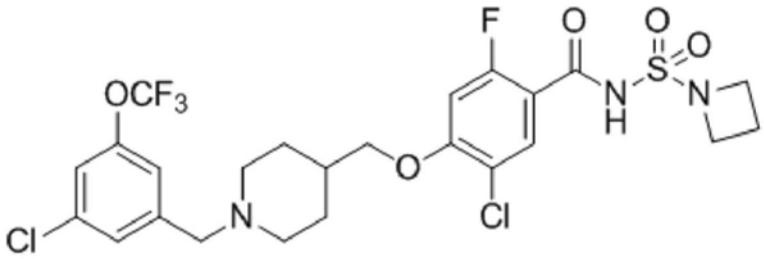
[3425] 

[3426] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.05g，46％，经过2个步骤)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.04(br s，1H)，9.75(br s，1H)，7.74(d，J＝7.5Hz，1H)，7.69-7.66(m，2H)，7.54(s，1H)，7.24(d，J＝12.4Hz，1H)，4.33(brs，2H)，4.04-4.02(m，2H)，3.43-

3.40(m,2H),3.08-2.93(m,3H),2.07-1.92(m,3H),1.60-1.47(m,2H),1.11-1.08(m,4H);MS(ES+)m/z 599.3,601.0(M+1)。

[3427] 实施例408

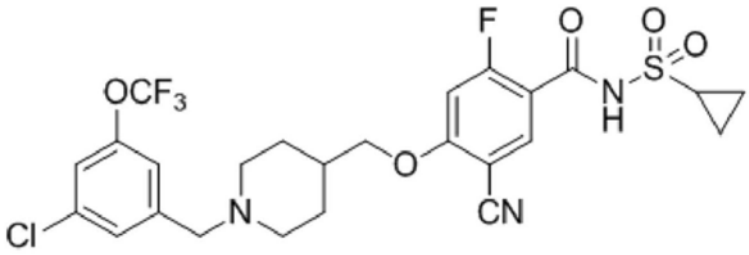
[3428] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3429] 

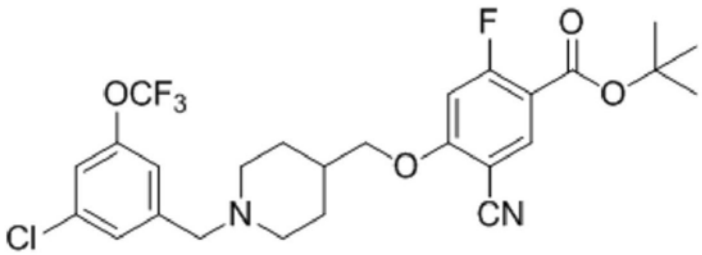
[3430] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-氯-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,53%,在2个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.82(br s,1H),9.57(br s,1H),7.77(d,J=7.4Hz,1H),7.70-7.66(m,2H),7.54(s,1H),7.24(d,J=12.2Hz,1H),4.32(br s,2H),4.04-3.99(m,6H),3.43-3.39(m,2H),3.01-2.92(m,2H),2.19-1.93(m,5H),1.58-1.45(m,2H);MS(ES+)m/z 613.9,615.9(M+1)。

[3431] 实施例409

[3432] 合成4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氰基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3433] 

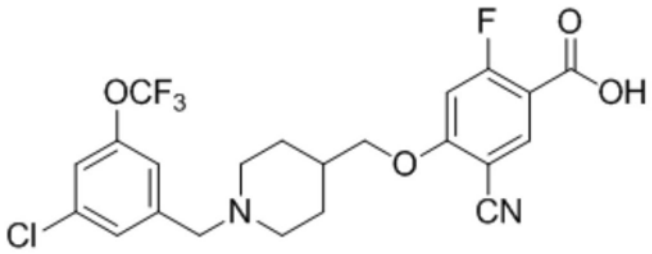
[3434] 步骤1.制备4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氰基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3435] 

[3436] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-氰基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯三氟乙酸盐代替5-氯-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐且用4-甲基苯磺酸3-氯-5-(三氟甲氧基)苄酯代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯,获得呈无色糖浆的标题化合物(0.03g,7%):^{1}H NMR(300MHz,

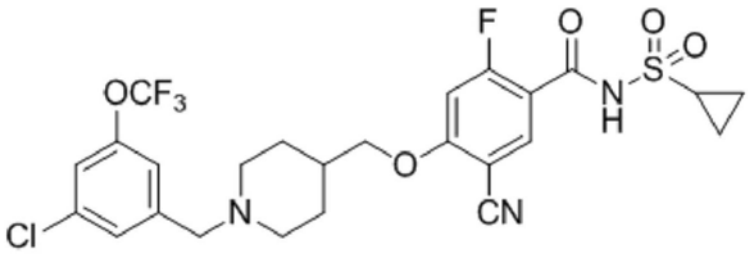
$CDCl_3$)δ8.12(d,J＝8.0Hz,1H),7.26(br s,1H),7.09(br s,2H),6.65(d,J＝12.1Hz,1H),3.90(d,J＝6.6Hz,2H),3.47(s,2H),2.89-2.85(m,2H),2.07-1.84(m,5H),1.56(s,9H),1.45-1.32(m,2H);MS(ES+)m/z 543.3,545.1(M+1)。

[3437] 步骤2.制备4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氰基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[3438] 

[3439] 根据如实施例402步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氰基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,定量产率),其直接用于下一步骤中:MS(ES+)m/z 487.0(M+1)。

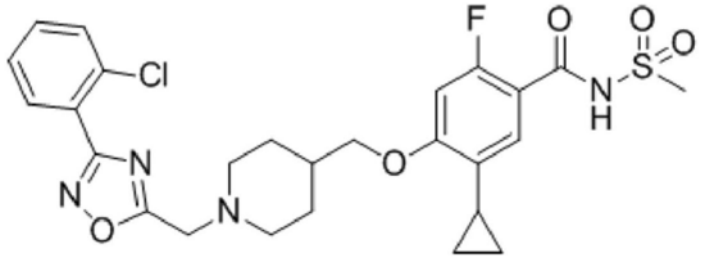
[3440] 步骤3.制备4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氰基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3441] 

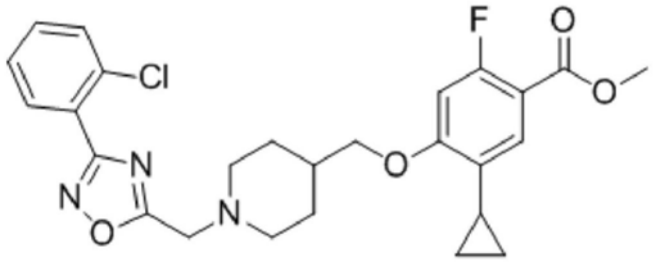
[3442] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-氰基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,43%,在2个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ8.12(d,J＝7.8Hz,1H),7.67-7.64(m,2H),7.52(s,1H),7.31(d,J＝12.6Hz,1H),4.31(s,2H),4.09-4.07(m,2H),3.43-3.39(m,2H),3.06-2.93(m,3H),2.11-1.03(m,1H),1.96-1.92(m,2H),1.57-1.44(m,2H),1.10-1.07(m,4H);MS(ES+)m/z 592.0,590.0(M+1)。

[3443] 实施例410

[3444] 合成4-((1-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

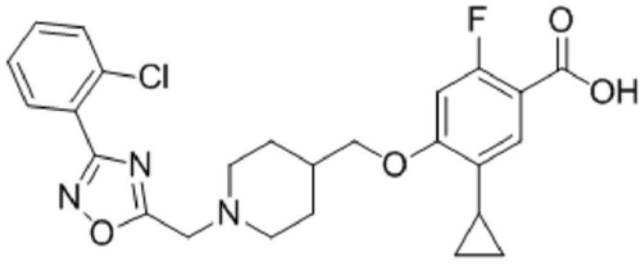
[3445] 

[3446] 步骤1.制备4-((1-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[3447] 

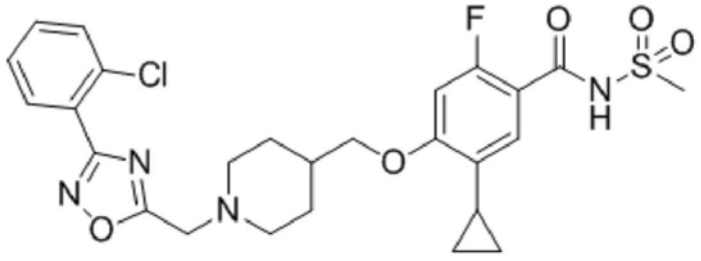
[3448] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-氯-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐且用5-(氯甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯并向反应混合物中添加四正丁基碘化铵,获得呈无色糖浆的标题化合物(1.13g,85%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.92(dd,J=2.0,7.4Hz,1H),7.52(dd,J=1.3,7.8Hz,1H),7.46-7.34(m,3H),6.52(d,J=12.7Hz,1H),3.97(s,2H),3.86-3.83(m,5H),3.09-3.05(m,2H),2.37-2.29(m,2H),2.05-1.96(m,1H),1.89-1.86(m,3H),1.61-1.47(m,2H),0.92-0.85(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 500.0,502.0(M+1)。

[3449] 步骤2.制备4-((1-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3450] 

[3451] 根据如实施例354步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替5-环丙基-2-氟-4-((1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸酯,在二乙醚(10mL)中湿磨后获得呈无色固体的标题化合物(0.43g,39%):MS(ES+)m/z 488.0,486.0(M+1)。

[3452] 步骤3.制备4-((1-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

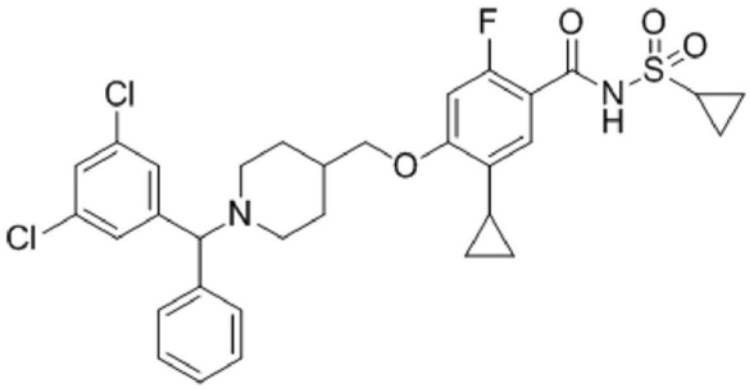
[3453] 

[3454] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-((3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替

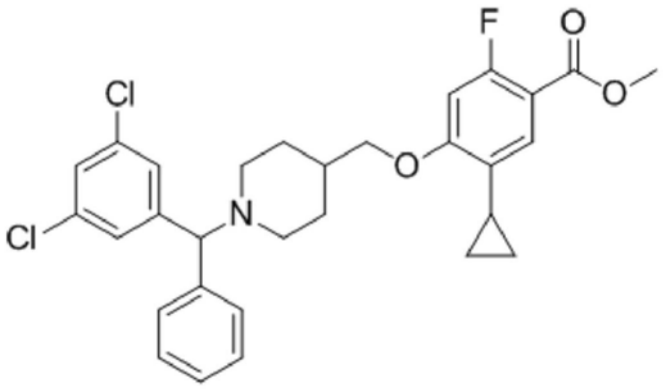
(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐，获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,39%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.76(br s,2H)，7.93(dd,J＝1.8,7.6Hz,1H)，7.70-7.52(m,3H)，7.10(d,J＝8.3Hz,1H)，6.94(d,J＝13.0Hz,1H)，4.68(br s,2H)，3.97(d,J＝5.1Hz,2H)，3.53-3.48(m,2H)，3.30(s,3H)，3.03-2.92(m,2H)，2.05-1.92(m,4H)，1.66-1.54(m,2H)，0.89-0.83(m,2H)，0.67-0.62(m,2H)；MS(ES+)m/z 562.9,564.9(M+1)。

[3455] 实施例411

[3456] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

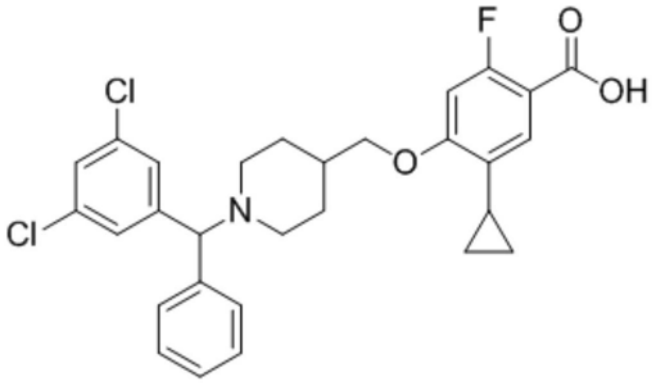
[3457] 

[3458] 步骤1.制备5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[3459] 

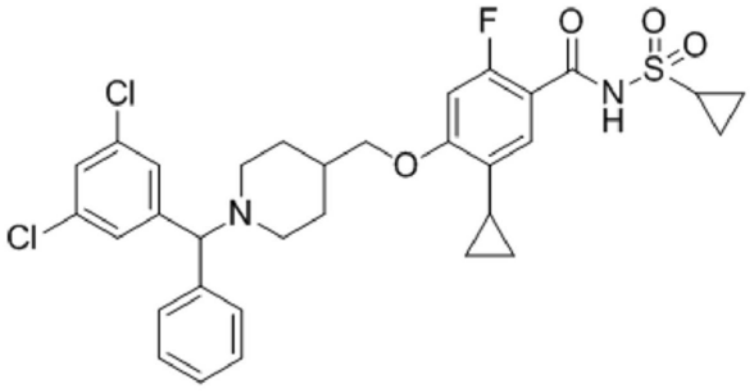
[3460] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-氯-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐且用1-(溴(苯基)甲基)-3,5-二氯苯代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯并向反应混合物添加四正丁基碘化铵，获得呈无色糖浆的标题化合物(0.66g,70%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J＝8.3Hz,1H)，7.33-7.21(m,7H)，7.16-7.15(m,1H)，6.52(d,J＝12.8Hz,1H)，4.21(s,1H)，3.86-3.82(m,5H)，2.92-2.84(m,2H)，2.02-1.76(m,6H)，1.54-1.37(m,2H)，0.90-0.84(m,2H)，0.64-0.58(m,2H)；MS(ES+)m/z 544.0,542.0(M+1)。

[3461] 步骤2.制备5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[3462] 

[3463] 向5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.66g,1.20mmol)在四氢呋喃(20mL)和水(5mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.30g,12.00mmol)。使反应混合物回流16小时、随后冷却至环境温度、用1M盐酸溶液(100mL)稀释并用二氯甲烷(100mL)萃取。过滤有机层中存在的固体且用二乙醚(20mL)洗涤以产生呈无色固体的标题化合物(0.25g,39%)。将水层用二氯甲烷(2x 75mL)进一步萃取。将有机层与来自先前过滤的滤液合并、经无水硫酸镁干燥、过滤且在真空中浓缩以产生额外量的呈无色固体的标题化合物(0.32g,50%):MS(ES+)m/z 528.1,530.0(M+1)。

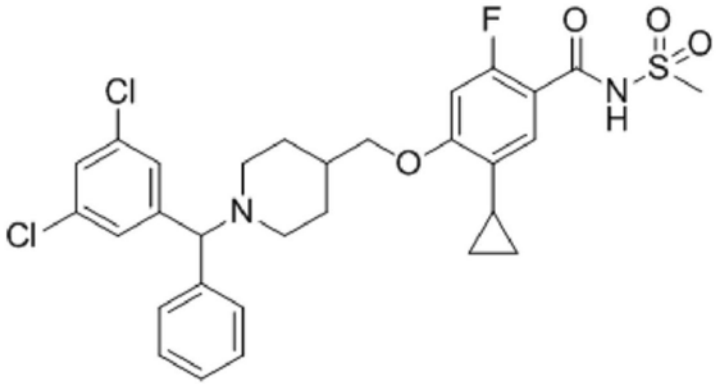
[3464] 步骤3.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3465] 

[3466] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.09g,30%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ7.69(s,2H),7.61-7.56(m,3H),7.47-7.35(m,3H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=12.9Hz,1H),5.44(br s,1H),3.96-3.94(m,2H),3.29-3.11(m,2H),3.05-2.86(m,3H),2.10-1.92(m,4H),1.66-1.54(m,2H),1.08-1.02(m,4H),0.86-0.80(m,2H),0.61-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 631.1,633.0(M+1)。

[3467] 实施例412

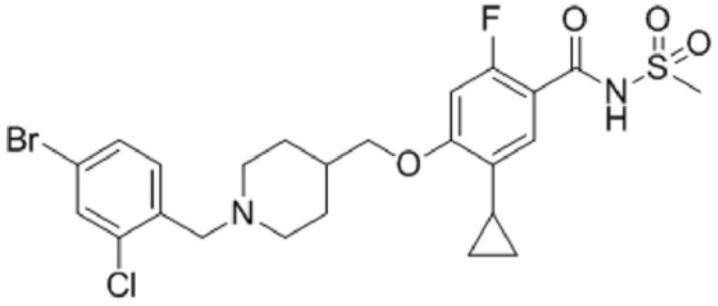
[3468] 合成5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3469] 

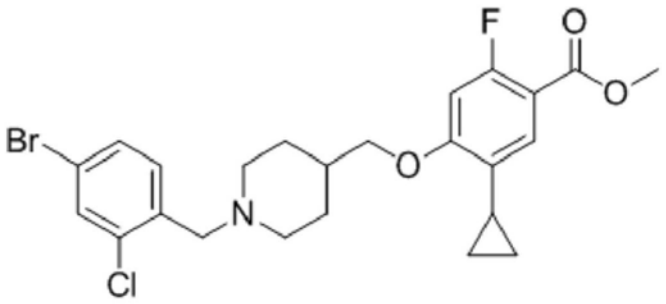
[3470] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,11%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ7.69(s,2H),7.62-7.57(m,3H),7.48-7.35(m,3H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),6.92(d,J=12.9Hz,1H),5.44(brs,1H),3.96-3.95(m,2H),3.28(s,3H),3.19-2.28(m,4H),2.07-1.92(m,4H),1.65-1.55(m,2H),0.86-0.80(m,2H),0.63-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 605.1,607.1(M+1)。

[3471] 实施例413

[3472] 合成4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3473] 

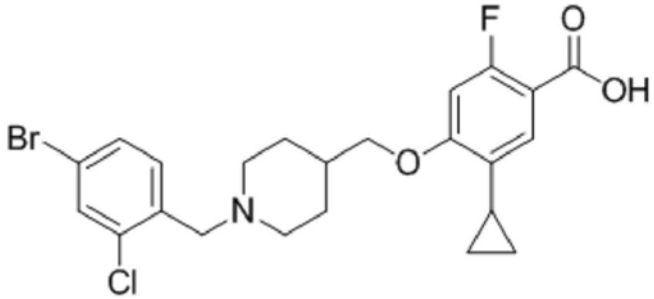
[3474] 步骤1.制备4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[3475] 

[3476] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-氯-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐且用4-溴-2-氯-1-(氯甲基)苯代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯并向反应混合物添加四正丁基碘化铵,获得呈浅黄色固体的标题化合物(1.55g,86%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.49(br s,1H),7.44-7.35(m,3H),6.52(dd,J=2.5,

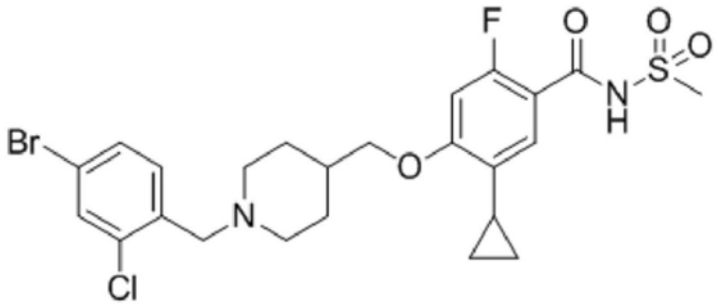
12.8Hz,1H),3.87-3.82(m,5H),3.55(d,J＝2.5Hz,2H),2.93-2.89(m,2H),2.16-1.81(m,6H),1.50-1.38(m,2H),0.92-0.85(m,2H),0.65-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 514.0,512.0,510.0(M+1)。

[3477] 步骤2.制备4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3478] 

[3479] 根据如实施例411步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,在二乙醚(10mL)中湿磨后获得呈浅粉色固体的标题化合物(0.10g,22%):MS(ES+)m/z 500.0,498.2,496.0(M+1)。

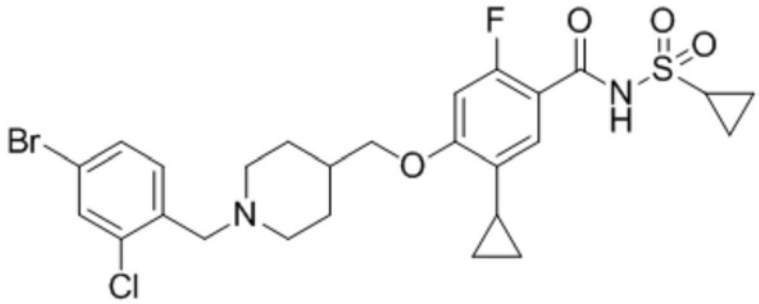
[3480] 步骤3.制备4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3481] 

[3482] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,21%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.86(br s,1H),9.48(br s,1H),7.89(d,J＝1.7Hz,1H),7.70(dd,J＝1.7,8.3Hz,1H),7.60(d,J＝8.3Hz,1H),7.10(d,J＝8.3Hz,1H),6.94(d,J＝12.9Hz,1H),4.35(s,2H),3.94(brs,2H),3.40(br s,2H),3.30(s,3H),3.14-3.04(m,2H),2.08-1.92(m,4H),1.62-1.47(m,2H),0.88-0.82(m,2H),0.68-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 577.0,575.0,573.0(M+1)。

[3483] 实施例414

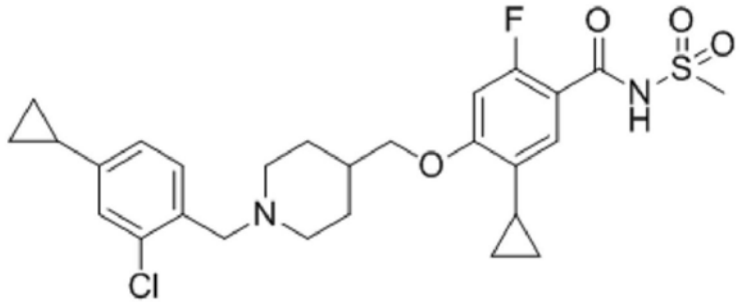
[3484] 合成4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3485] 

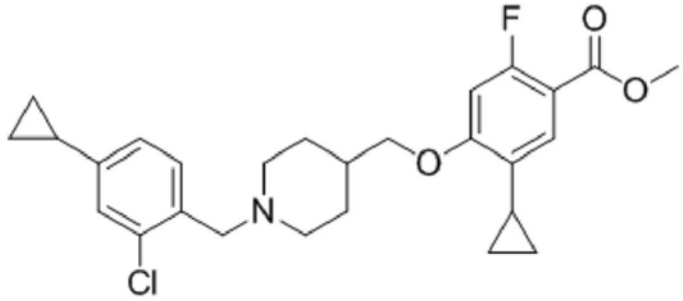
[3486] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺，获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,26%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.80(br s,1H),9.46(br s,1H),7.89(d,J＝1.6Hz,1H),7.70(dd,J＝1.6,8.3Hz,1H),7.60(d,J＝8.3Hz,1H),7.09(d,J＝8.3Hz,1H),6.95(d,J＝12.9Hz,1H),4.35(s,2H),3.95-3.94(m,2H),3.39(br s,2H),3.13-2.99(m,3H),2.04-1.93(m,4H),1.61-1.46(m,2H),1.09-1.06(m,4H),0.89-0.82(m,2H),0.67-0.62(m,2H)；MS(ES+)m/z 603.0,601.0,599.0(M+1)。

[3487] 实施例415

[3488] 合成4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3489] 

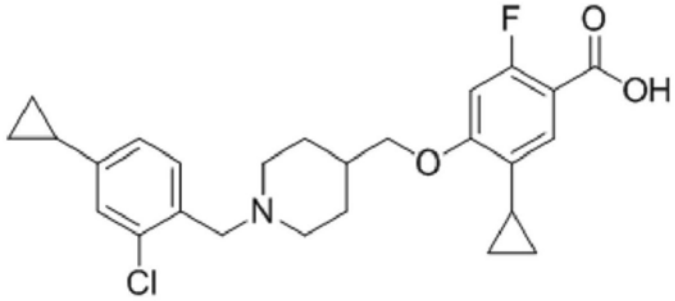
[3490] 步骤1.制备4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[3491] 

[3492] 向4-((1-(4-溴-2-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(1.03g,2.02mmol)在无水1,4-二噁烷(15mL)中的溶液添加环丙基硼酸(1.06g,12.30mmol)、磷酸三钾(1.74g,8.22mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.48g,0.42mmol)。用氩气使悬浮液脱气且在100℃下在微波反应器中加热30分钟。冷却至环境温度后，将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释、用饱和氯化铵水溶液(2x 100mL)洗涤、经无水硫酸镁干燥、过滤并在真空中浓缩。通过用己烷中具有10％异丙醇、10％三乙胺的0-20％梯度的乙酸乙酯洗

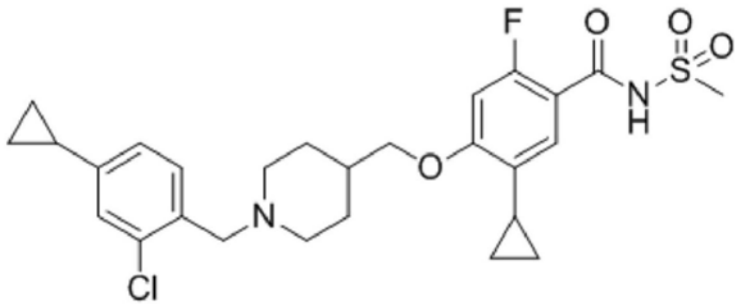
脱的柱色谱纯化残余物以产生呈黄色糖浆的标题化合物(0.94g,99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=8.3Hz,1H),7.31(d,J=7.9Hz,1H),7.02(d,J=1.6Hz,1H),6.92(dd,J=1.6,7.9Hz,1H),6.52(d,J=12.8Hz,1H),3.86-3.81(m,5H),3.57(s,2H),2.96-2.92(m,2H),2.13-1.96(m,3H),1.87-1.80(m,4H),1.49-1.37(m,2H),0.98-0.85(m,4H),0.55-0.50(m,4H);MS(ES+)m/z 474.1,472.1(M+1)。

[3493] 步骤2.制备4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3494] 

[3495] 向4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.93g,2.00mmol)在四氢呋喃(25mL)和水(7mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.48g,20.00mmol)。使混合物回流15小时且冷却至环境温度。将反应混合物用1M盐酸水溶液(10mL)酸化、用饱和氯化铵水溶液(150mL)稀释且用乙酸乙酯(2x 150mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥、过滤并在真空中浓缩。在二乙醚(15mL)中湿磨残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.16g,18%)。水层含有的白色固体经过滤、用水(100mL)和二乙醚(40mL)洗涤以产生额外量的呈无色固体的标题化合物(0.24g,27%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.25(br s,1H),7.70(d,J=7.9Hz,1H),7.27-7.25(m,2H),7.11(d,J=7.9Hz,1H),6.88(d,J=13.0Hz,1H),4.31(d,J=3.7Hz,2H),3.92(d,J=5.4Hz,2H),3.40-3.31(m,5H),3.11-3.00(m,2H),2.06-1.90(m,5H),1.76-1.68(m,2H),1.01-0.95(m,2H),0.89-0.83(m,2H),0.75-0.70(m,2H),0.57-0.52(m,2H);MS(ES+)m/z 460.0,558.2(M+1)。

[3496] 步骤3.制备4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

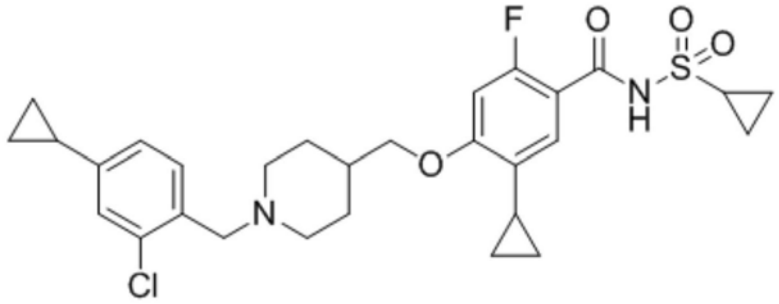
[3497] 

[3498] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,36%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.84(br s,1H),9.57(br s,1H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.28-7.27(m,1H),7.14-7.08(m,2H),6.94(d,J=12.9Hz,1H),4.33(s,

2H),3.94(s,2H),3.39(br s,2H),3.30(s,3H),3.12-3.04(m,2H),2.10-1.92(m,5H),1.64-1.55(m,2H),1.02-0.96(m,2H),0.88-0.82(m,2H),0.75-0.70(m,2H),0.67-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 537.1,535.1(M+1)。

[3499] 实施例416

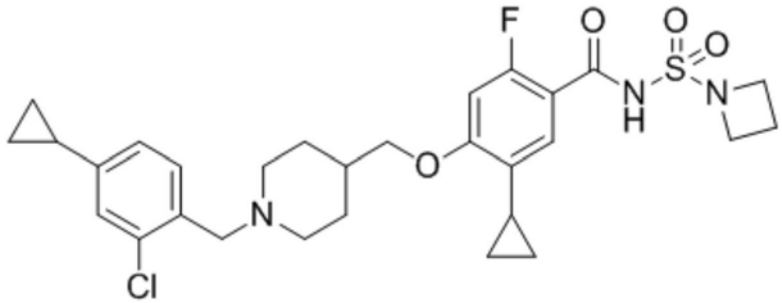
[3500] 合成4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3501] 

[3502] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,26%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.81(br s,1H),9.47(br s,1H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.28(m,1H),7.14-7.07(m,2H),6.95(d,J=13.0Hz,1H),4.33(s,2H),3.94-3.93(m,2H),3.43-3.40(m,2H),3.13-2.99(m,3H),2.07-1.92(m,5H),1.62-1.50(m,2H),1.09-1.06(m,4H),1.02-0.96(m,2H),0.88-0.82(m,2H),0.75-0.70(m,2H),0.67-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 563.1,561.2(M+1)。

[3503] 实施例417

[3504] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

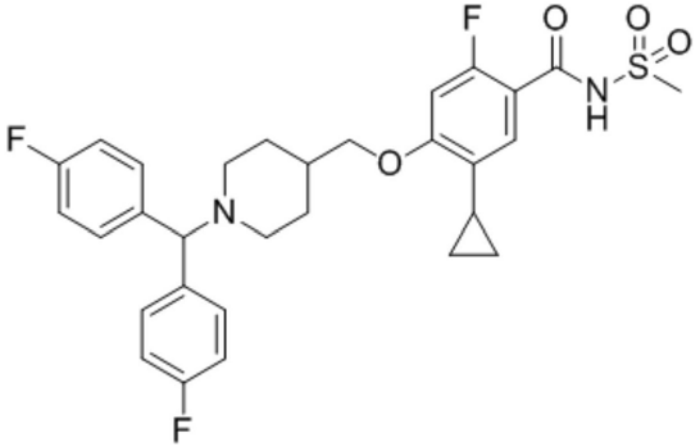
[3505] 

[3506] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(2-氯-4-环丙基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,23%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.59(br s,1H),9.38(br s,1H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.28(m,1H),7.15-7.07(m,2H),6.95(d,J=12.8Hz,1H),4.33(s,2H),4.01(t,J=7.7Hz,4H),3.94-3.93(m,2H),3.44-3.40(m,2H),3.12-3.04(m,2H),2.18-1.91(m,7H),1.62-1.50(m,2H),1.02-0.96(m,2H),0.89-0.82(m,2H),0.75-0.70(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 578.0,576.0

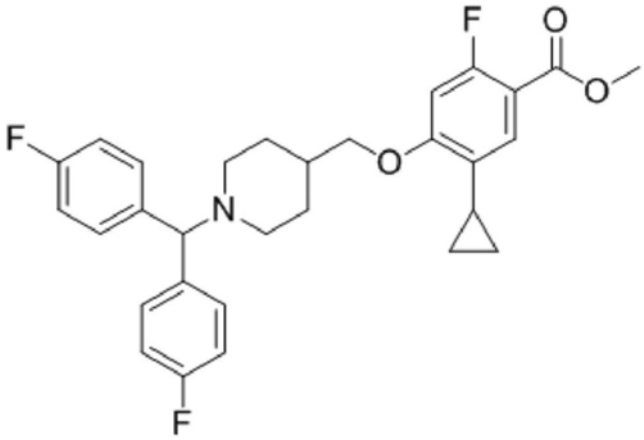
(M+1)。

[3507] 实施例418

[3508] 合成4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

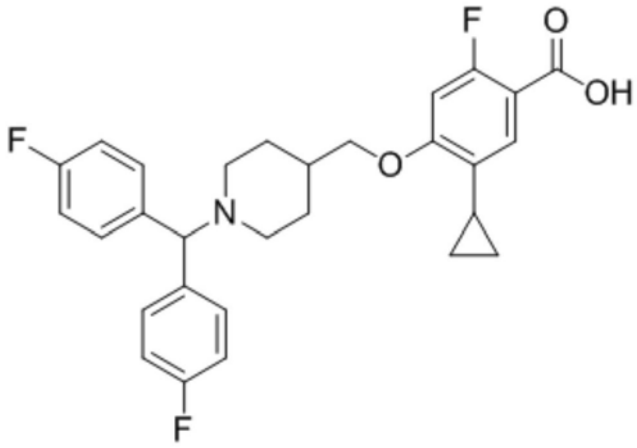
[3509] 

[3510] 步骤1.制备4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[3511] 

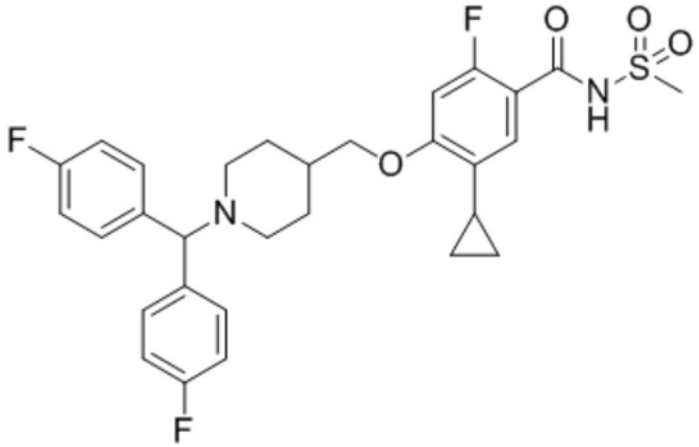
[3512] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-氯-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐且用4,4′-(溴亚甲基)双(氟苯)代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯并向反应混合物添加四正丁基碘化铵,获得呈浅黄色糖浆的标题化合物(0.19g,18%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=8.3Hz,1H),7.36-7.29(m,4H),6.98-6.92(m,4H),6.52(d,J=12.8Hz,1H),4.26(s,1H),3.86(s,3H),3.83(d,J=6.1Hz,2H),2.90-2.86(m,2H),2.01-1.96(m,1H),1.91-1.77(m,5H),1.49-1.38(m,2H),0.90-0.83(m,2H),0.64-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 510.2(M+1)。

[3513] 步骤2.制备4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3514] 

[3515] 向4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.19g,0.38mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(3mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.10g,4.10mmol)。使混合物回流6小时且随后冷却至环境温度。将混合物用1M盐酸溶液(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥、过滤且在真空中浓缩以产生呈无色糖浆的标题化合物(0.19g,定量产率),其直接用于下一反应中:MS(ES+)m/z 496.0(M+1)。

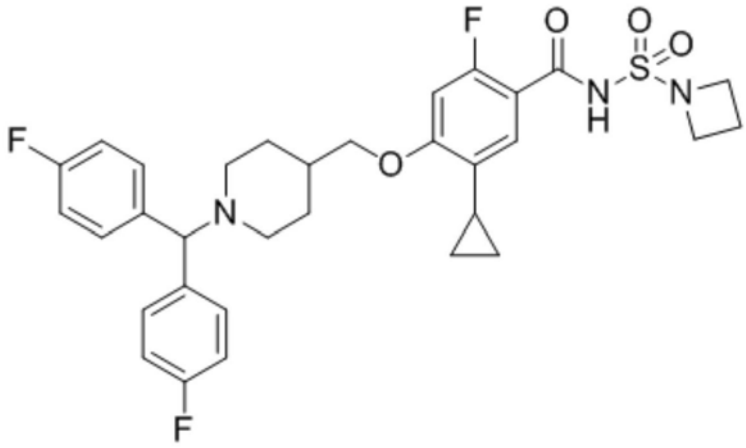
[3516] 步骤3.制备4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3517] 

[3518] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,27%,在2个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.88(br s,1H),9.98(br s,1H),7.67(br s,4H),7.31(brs,4H),7.09(d,J=8.2Hz,1H),6.95(d,J=13.0Hz,1H),5.62-5.59(m,1H),3.95(d,J=5.0Hz,2H),3.30(s,3H),3.26-3.22(m,2H),3.04-2.95(m,2H),2.05-1.96(m,3H),1.84-1.81(m,1H),1.60-1.55(m,2H),0.87-0.82(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 573.1(M+1)。

[3519] 实施例419

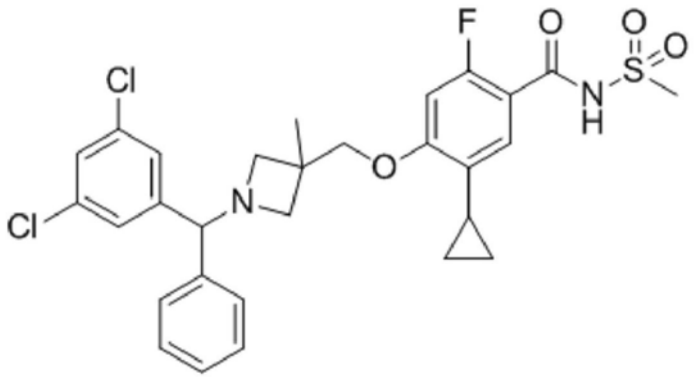
[3520] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3521] 

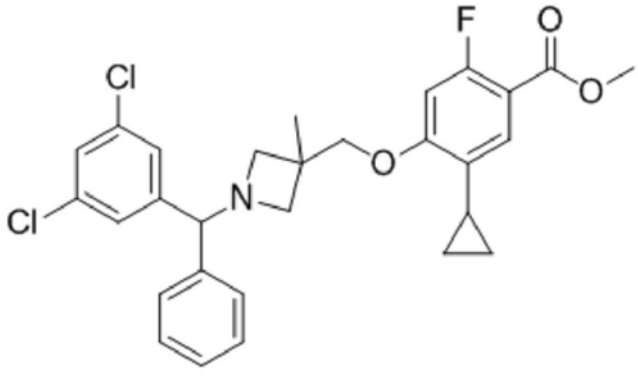
[3522] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,28%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 11.59(br s,1H),10.24(br s,1H),7.72(br s,4H),7.31(br s,4H),7.09(d,J=8.2Hz,1H),6.96(d,J=12.5Hz,1H),4.01(t,J=7.7,7.7Hz,4H),3.95(d,J=4.4Hz,2H),3.26-3.22(m,2H),3.04-2.96(m,2H),2.15-1.97(m,4H),1.85-1.65(m,2H),1.14(t,J=7.3,7.3Hz,2H),0.87-0.82(m,2H),0.66-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 614.1(M+1)。

[3523] 实施例420

[3524] 合成5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

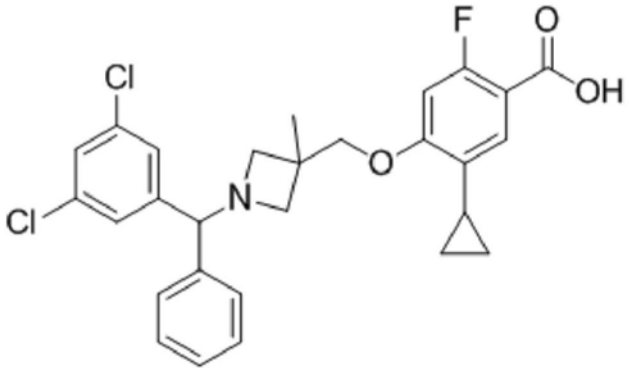
[3525] 

[3526] 步骤1.制备5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[3527] 

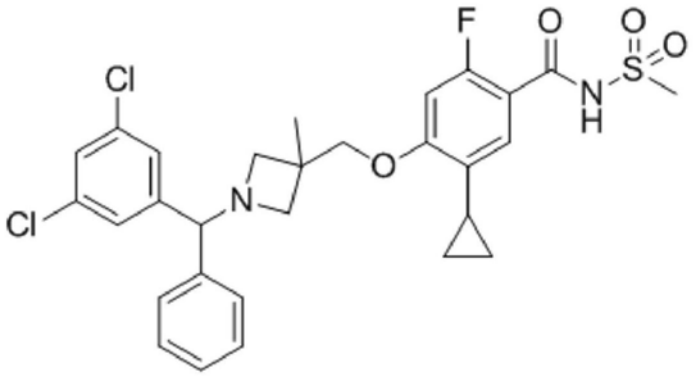
[3528] 根据如实施例402步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-氯-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸叔丁酯盐酸盐且用1-(溴(苯基)甲基)-3,5-二氯苯代替(R)-4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯并向反应混合物中添加四正丁基碘化铵，获得呈浅黄色糖浆的标题化合物(0.56g,62%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J＝8.3Hz,1H),7.37-7.20(m,7H),7.16-7.15(m,1H),6.61(d,J＝12.6Hz,1H),4.32(s,1H),4.02(s,2H),3.88(s,3H),3.21(dd,J＝7.4,12.0Hz,2H),2.89(dd,J＝7.4、9.8Hz,2H),2.06-1.97(m,1H),1.38(s,3H),0.92-0.86(m,2H),0.67-0.62(m,2H)；MS(ES+)m/z 530.0,528.0(M+1)。

[3529] 步骤2.制备5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[3530] 

[3531] 根据如实施例402步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯，在二乙醚(15mL)中湿磨后获得呈无色固体的标题化合物(0.44g,80%)：MS(ES+)m/z 516.1,514.1(M+1)。

[3532] 步骤3.制备5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

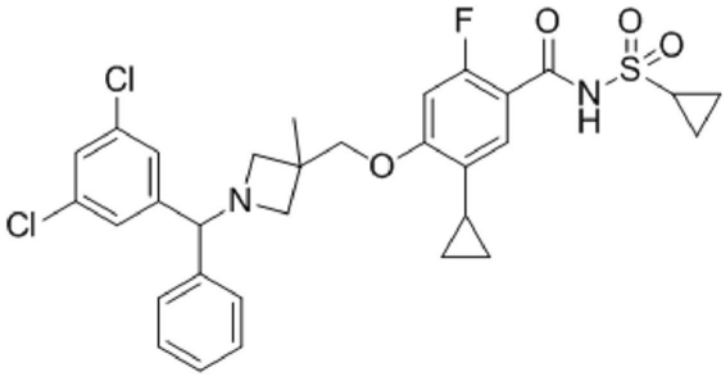
[3533] 

[3534] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变，用5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐，获得呈无色固体的标题化合物(0.11g,37%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ7.60(s,1H),7.52-7.51(m,2H),7.45-7.35(m,5H),7.13(d,J＝8.3Hz,1H),6.91(d,J＝12.8Hz,1H),

5.50(br s,1H),4.13(br s,2H),3.89-3.57(m,4H),3.29(s,3H),2.04-1.95(m,1H),1.40(s,3H),0.85-0.78(m,2H),0.65-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 592.9,590.9(M+1)。

[3535] 实施例421

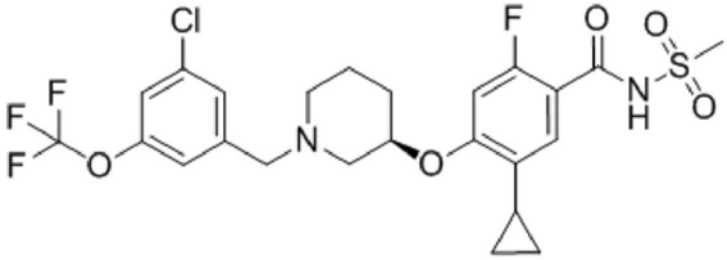
[3536] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3537] 

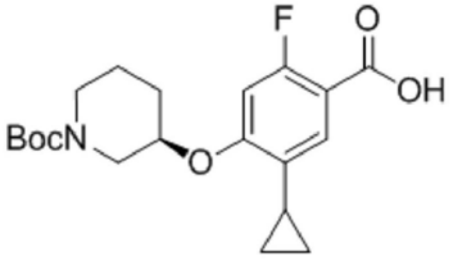
[3538] 根据如实施例402步骤3中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(苯基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替(S)-5-氯-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.14g,47%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ7.61(s,1H),7.54-7.53(m,2H),7.47-7.35(m,5H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=12.8Hz,1H),5.60(br s,1H),4.14(br s,2H),3.98-3.91(m,2H),3.82-3.76(m,2H),3.06-2.98(m,1H),2.04-1.94(m,1H),1.42(s,3H),1.09-1.06(m,4H),0.84-0.78(m,2H),0.62-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 616.9,618.9(M+1)。

[3539] 实施例422

[3540] 合成(R)-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3541] 

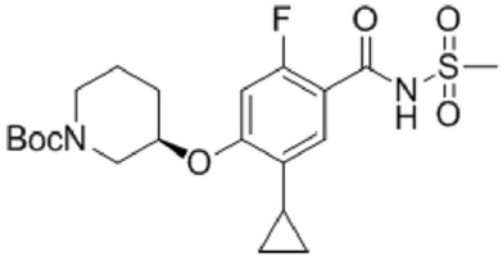
[3542] 步骤1.制备(R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸。

[3543] 

[3544] 向(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

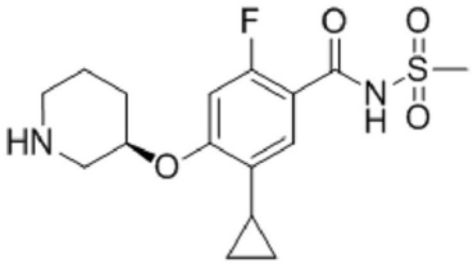
(3.50g,8.05mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(5mL)。将混合物搅拌1.5小时且随后添加碳酸氢钠饱和水溶液(25mL),继而添加二碳酸二叔丁酯(1.93g,8.85mmol)。将反应混合物搅拌1小时、用1M盐酸水溶液酸化至pH=1且随后用二氯甲烷(2x 20ml)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(3.05g,定量产率):MS(ES+)m/z 380.2(M+1)。

[3545] 步骤2.制备(R)-3-(2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3546] 

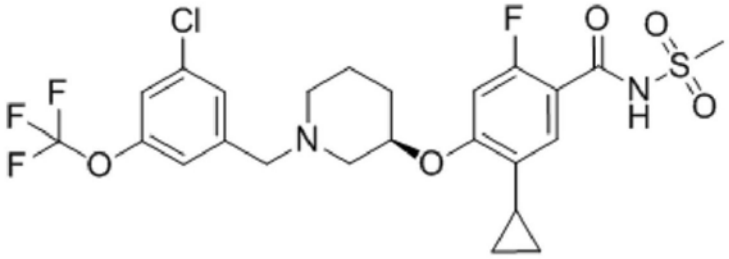
[3547] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且通过用在二氯甲烷中含有1%氨的0%至10%甲醇梯度洗脱的柱色谱纯化残余物,获得呈无色固体的标题化合物(2.76g,75%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.89-8.45(brs,1H),7.56(d,J=9.0Hz,1H),6.61(d,J=14.5Hz,1H),4.41-4.25(m,1H),3.81-3.25(m,7H),2.10-1.75(m,4H),1.66-1.17(m,10H),0.96-0.81(m,2H),0.75-0.52(m,2H)。

[3548] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3549] 

[3550] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-3-(2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(2.75g,定量产率):MS(ES+)m/z 357.1(M+1)。

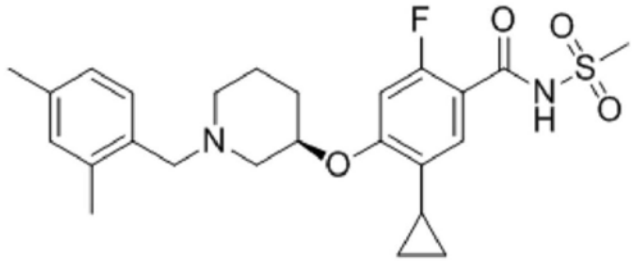
[3551] 步骤4.(R)-4-((1-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3552] 

[3553] 向(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酰胺三氟乙酸酯(0.05g,0.10mmol)和3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.033g,0.15mmol)在四氢呋喃(1mL)中的搅拌溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.073g,0.23mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,通过添加1n盐酸水溶液(0.4mL)猝灭反应并通过用二氯甲烷中的5%甲醇洗脱的柱色谱纯化混合物以产生油状物,将其通过制备型HPLC进一步纯化以产生呈无色固体的标题化合物(0.03g,45%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19-11.69(m,1H),10.04-9.66(m,1H),7.76-7.62(m,2H),7.61-7.49(m,1H),7.14-7.01(m,2H),5.01-4.58(m,1H),4.57-4.18(m,2H),3.67-2.77(m,7H),2.42-1.49(m,5H),0.96-0.76(m,2H),0.73-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 567.0,565.0(M+1)。

[3554] 实施例423

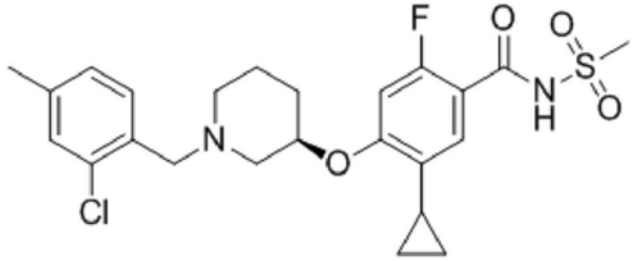
[3555] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(2,4-二甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3556] 

[3557] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2,4-二甲基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,50%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21-11.69(m,1H),9.97-8.99(m,1H),7.45-7.28(m,1H),7.20-6.98(m,4H),4.98-4.62(m,1H),4.45-4.22(m,2H),3.74-2.86(m,7H),2.42-2.28(m,3H),2.25(s,3H),2.21-1.42(m,5H),0.94-0.79(m,2H),0.75-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z475.2(M+1)。

[3558] 实施例424

[3559] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

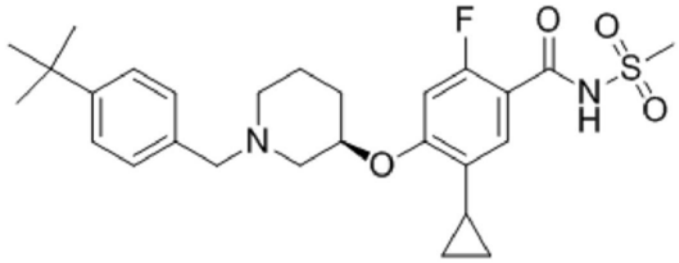
[3560] 

[3561] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2-氯-4-甲基苯甲醛

代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,61%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24-11.69(m,1H),9.78-9.46(m,1H),7.57(d,J=7.41Hz,1H),7.41(s,1H),7.25(d,J=8.00Hz,1H),7.18-7.01(m,2H),5.03-4.65(m,1H),4.54-4.37(m,2H),3.75-3.35(m,2H),3.31(s,3H),3.28-2.89(m,2H),2.30(s,3H),2.25-1.51(m,5H),0.94-0.79(m,2H),0.74-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 497.0,495.0(M+1)。

[3562] 实施例425

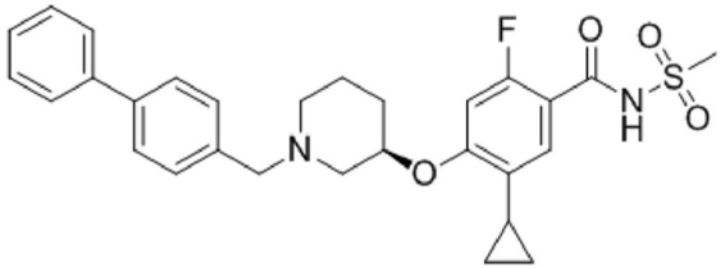
[3563] 合成(R)-4-((1-(4-(叔丁基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3564] 

[3565] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-(叔丁基)苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,61%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.14-11.80(m,1H),9.96-9.16(m,1H),7.52-7.33(m,4H),7.17-6.98(m,2H),4.99-4.58(m,1H),4.46-4.17(m,2H),3.72-3.37(m,2H),3.36-2.78(m,5H),2.42-1.49(m,5H),1.25(s,9H),0.94-0.80(m,2H),0.74-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 503.2(M+1)。

[3566] 实施例426

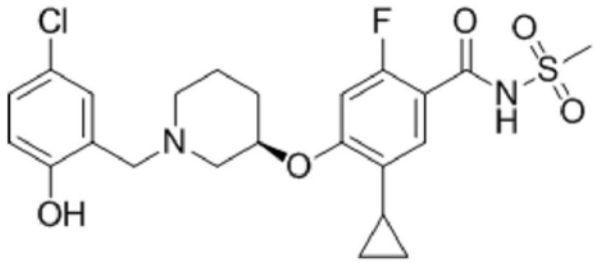
[3567] 合成(R)-4-((1-([1,1′-联苯基]-4-基甲基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3568] 

[3569] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用[1,1′-联苯基]-4-甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,36%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.14-11.77(m,1H),10.15-9.40(m,1H),7.76(d,J=8.1Hz,2H),7.67(d,J=7.3Hz,2H),7.64-7.54(m,2H),7.46(t,J=7.5Hz,2H),7.41-7.33(m,1H),7.19-7.01(m,2H),5.02-4.61(m,1H),4.55-4.29(m,2H),3.76-3.44(m,2H),3.40-2.86(m,5H),2.42-1.53(m,5H),0.95-0.79(m,2H),0.72-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 523.2(M+1)。

[3570] 实施例427

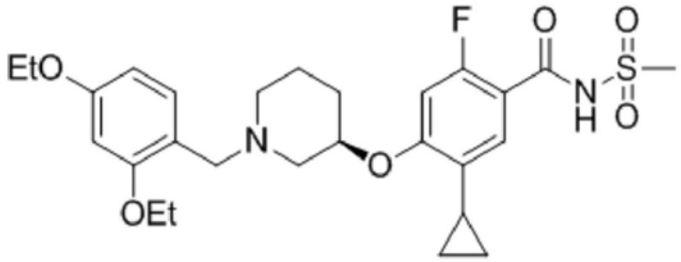
[3571] 合成(R)-4-((1-(5-氯-2-羟基苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3572] 

[3573] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-氯-2-羟基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,59%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.10-11.77(m,1H),10.72-10.50(m,1H),10.16-9.18(m,1H),7.58-7.47(m,1H),7.30(dd,J=8.6、2.1Hz,1H),7.17-7.03(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),5.01-4.68(m,1H),4.35-4.21(m,2H),3.70-2.85(m,7H),2.41-1.56(m,5H),0.95-0.79(m,2H),0.72-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 499.1,497.1(M+1)。

[3574] 实施例428

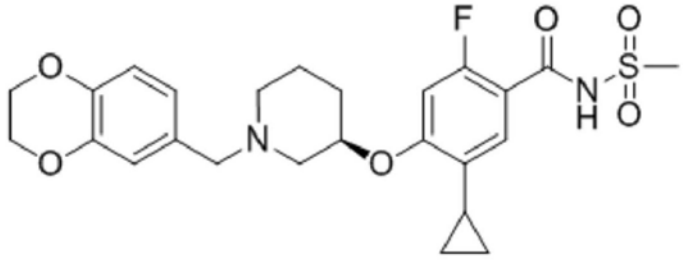
[3575] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(2,4-二乙氧基苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3576] 

[3577] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2,4-二乙氧基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,77%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.13-11.74(m,1H),9.87-9.15(m,1H),7.34(dd,J=8.7,8.7Hz,1H),7.18-7.02(m,2H),6.62-6.52(m,2H),5.02-4.65(m,1H),4.38-4.16(m,2H),4.11-3.96(m,4H),3.69-2.82(m,7H),2.43-2.09(m,1H),2.08-1.56(m,4H),1.38-1.22(m,6H),0.93-0.78(m,2H),0.76-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 535.1(M+1)。

[3578] 实施例429

[3579] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

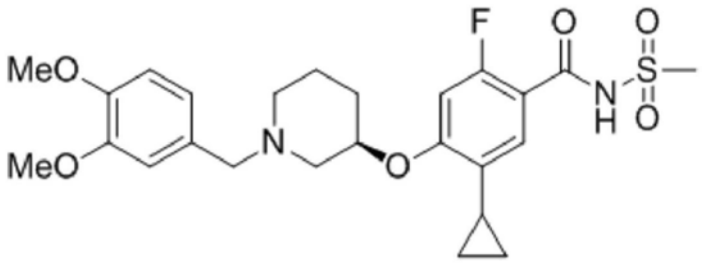
[3580] 

[3581] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,64%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.09-11.82(m,1H),9.90-9.22(m,1H),7.18-

6.99(m,3H),6.98-6.87(m,2H),4.98-4.60(m,1H),4.39-4.09(m,6H),3.69-2.75(m,7H),2.38-1.49(m,5H),0.95-0.79(m,2H),0.75-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 505.1(M+1)。

[3582] 实施例430

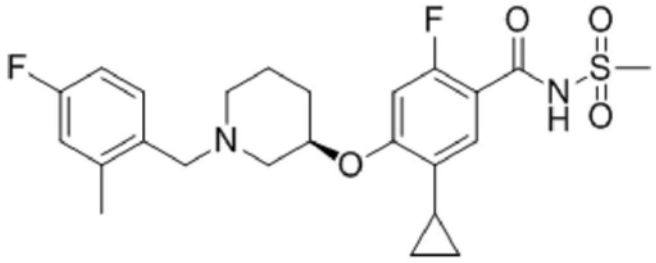
[3583] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(3,4-二甲氧基苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3584] 

[3585] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用3,4-二甲氧基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,71%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.09-11.81(m,1H),9.95-9.19(m,1H),7.18-6.94(m,5H),4.97-4.62(m,1H),4.43-4.13(m,2H),3.80-3.68(m,6H),3.67-3.36(m,2H),3.31(s,3H),3.25-2.82(m,2H),2.39-2.10(m,1H),2.09-1.52(m,4H),0.97-0.76(m,2H),0.74-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 507.1(M+1)。

[3586] 实施例431

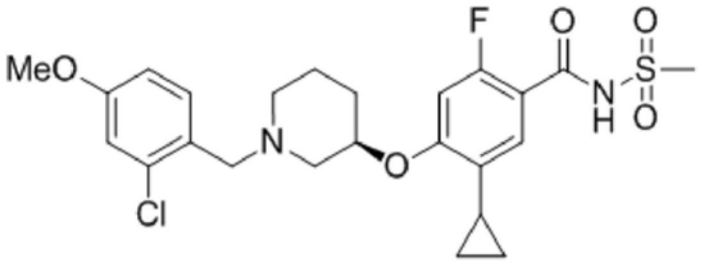
[3587] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3588] 

[3589] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-氟-2-甲基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,82%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.13-11.78(m,1H),9.82-9.03(m,1H),7.63-7.43(m,1H),7.23-7.00(m,4H),4.96-4.62(m,1H),4.44-4.27(m,2H),3.71-2.91(m,7H),2.43-2.13(m,4H),2.13-1.47(m,4H),0.94-0.79(m,2H),0.75-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 479.0(M+1)。

[3590] 实施例432

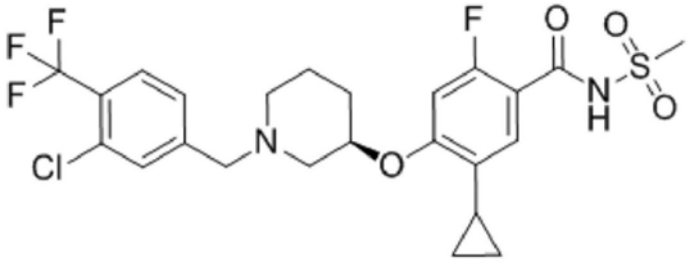
[3591] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3592] 

[3593] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2-氯-4-甲氧基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,67%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.17-11.73(m,1H),9.99-9.27(m,1H),7.67-7.52(m,1H),7.20-6.97(m,4H),5.03-4.60(m,1H),4.48-4.34(m,2H),3.78(s,3H),3.67-2.88(m,7H),2.42-1.51(m,5H),0.95-0.78(m,2H),0.76-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 513.1,511.1(M+1)。

[3594] 实施例433

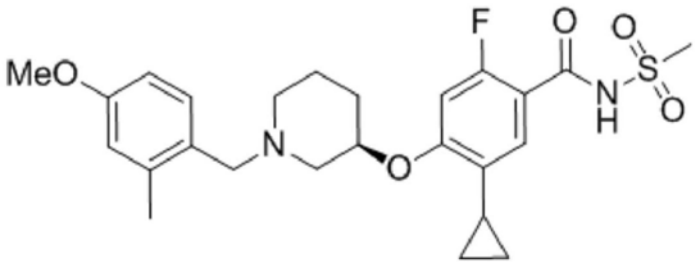
[3595] 合成(R)-4-((1-(3-氯-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3596] 

[3597] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯-4-(三氟甲基)苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,69%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19-11.63(m,1H),9.79-9.50(m,1H),8.12-7.95(m,1H),7.91-7.69(m,2H),7.16-6.98(m,2H),5.00-4.58(m,1H),4.56-4.27(m,2H),3.70-2.77(m,7H),2.42-1.48(m,5H),0.97-0.76(m,2H),0.75-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 551.0,549.0(M+1)。

[3598] 实施例434

[3599] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲氧基-2-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

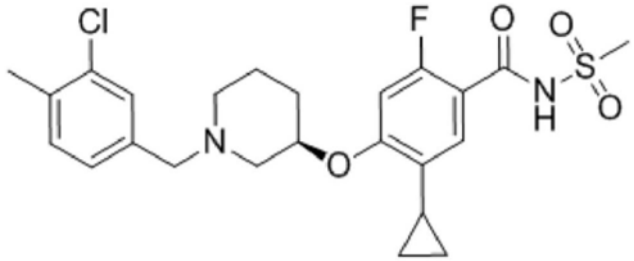
[3600] 

[3601] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-甲氧基-2-甲基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,71%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.09-11.80(m,1H),9.72-8.85(m,1H),7.41(dd,J=16.1,8.6Hz,1H),7.17-7.00(m,2H),6.89-6.78(m,2H),4.96-4.63(m,1H),4.39-4.20(m,2H),3.72(s,3H),3.68-3.36(m,2H),3.31(s,3H),3.24-2.91(m,2H),2.34(s,3H),2.27-1.51(m,5H),

0.94-0.79(m,2H),0.74-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 491.2(M+1)。

[3602] 实施例435

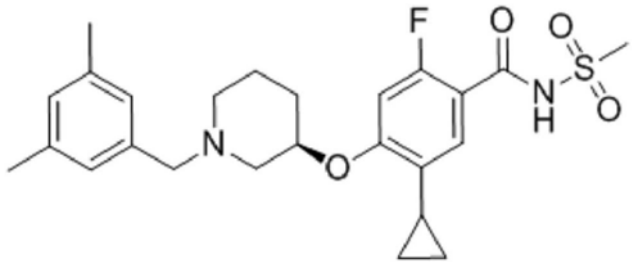
[3603] 合成(R)-4-((1-(3-氯-4-甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3604] 

[3605] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯-4-甲基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,91%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16-11.76(m,1H),9.74-9.43(m,1H),7.58-7.43(m,2H),7.41-7.28(m,1H),7.19-7.01(m,2H),4.97-4.64(m,1H),4.44-4.20(m,2H),3.70-3.39(m,2H),3.31(s,3H),3.26-2.85(m,2H),2.31(s,3H),2.26-1.46(m,5H),0.95-0.77(m,2H),0.73-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 497.1,495.1(M+1)。

[3606] 实施例436

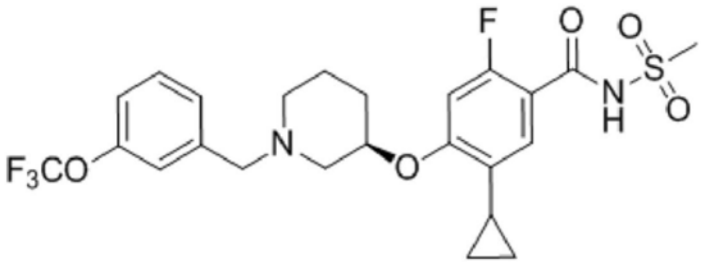
[3607] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3608] 

[3609] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用3,5-二甲基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,51%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21-11.75(m,1H),10.27-9.47(m,1H),7.20-6.96(m,5H),5.00-4.62(m,1H),4.43-4.12(m,2H),3.70-3.37(m,2H),3.31(s,3H),3.27-2.85(m,2H),2.42-2.11(m,7H),2.07-1.54(m,4H),0.94-0.77(m,2H),0.75-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 475.2(M+1)。

[3610] 实施例437

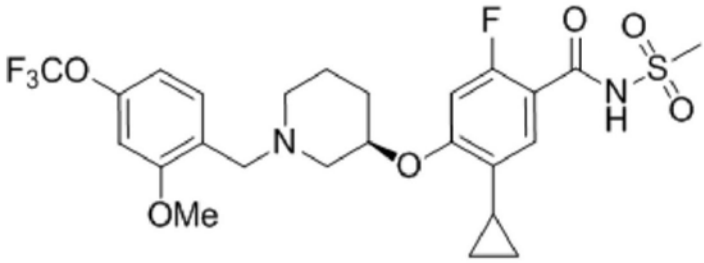
[3611] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3612] 

[3613] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用3-(三氟甲氧基)苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛，获得呈无色固体的标题化合物(0.02g，33％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.23-11.62(m，1H)，9.77-9.45(m，1H)，7.68-7.39(m，3H)，7.20-6.98(m，2H)，5.03-4.59(m，1H)，4.59-4.26(m，2H)，3.67-2.77(m，7H)，2.42-1.48(m，5H)，1.20-0.57(m，4H)；MS(ES+)m/z 531.1(M+1)。

[3614] 实施例438

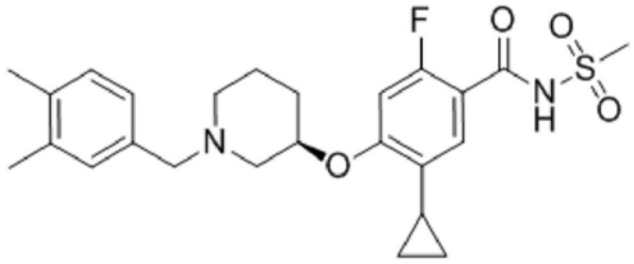
[3615] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3616] 

[3617] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛，获得呈无色固体的标题化合物(0.04g，60％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.18-11.73(m，1H)，9.25-9.01(m，1H)，7.63-7.49(m，1H)，7.19-6.98(m，4H)，5.00-4.61(m，1H)，4.41-4.24(m，2H)，3.90-3.77(m，3H)，3.74-2.83(m，7H)，2.42-1.53(m，5H)，0.95-0.79(m，2H)，0.74-0.61(m，2H)；MS(ES+)m/z 561.1(M+1)。

[3618] 实施例439

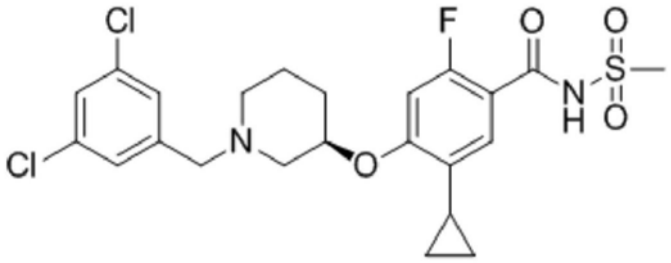
[3619] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(3，4-二甲基苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3620] 

[3621] 根据如实施例426步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用3，4-二甲基苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g，60％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.09-11.80(m，1H)，10.35-9.35(m，1H)，7.34-7.16(m，3H)，7.16-6.98(m，2H)，4.98-4.67(m，1H)，4.42-4.12(m，2H)，3.69-3.36(m，2H)，3.31(s，3H)，3.27-2.79(m，2H)，2.42-2.12(m，7H)，2.06-1.51(m，4H)，0.95-0.78(m，2H)，0.73-0.59(m，2H)；MS(ES+)m/z 475.2(M+1)。

[3622] 实施例440

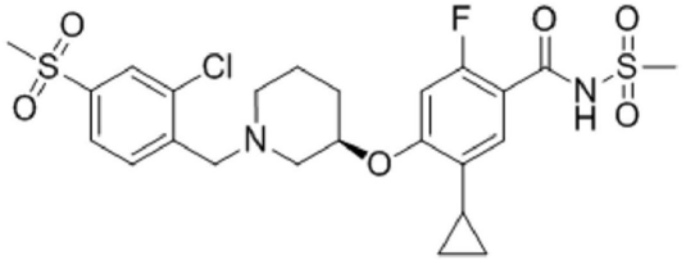
[3623] 合成(R)-5-环丙基-4-((1-(3，5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3624] 

[3625] 根据如实施例422步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用3,5-二氯苯甲醛代替3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲醛且使用以在二氯甲烷中含有0.5%氨的5%甲醇洗脱的柱色谱纯化残余物,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,72%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.53(d,J=9.1Hz,1H),7.27-7.16(m,3H),6.55(d,J=14.5Hz,1H),4.50-4.36(m,1H),3.56-3.41(m,2H),3.39(s,3H),2.86(d,J=10.4Hz,1H),2.67-2.56(m,1H),2.45-2.33(m,1H),2.32-2.21(m,1H),2.13-1.97(m,2H),1.94-1.78(m,1H),1.74-1.54(m,2H),1.00-0.87(m,2H),0.73-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z:515.0,517.0(M+1)。

[3626] 实施例441

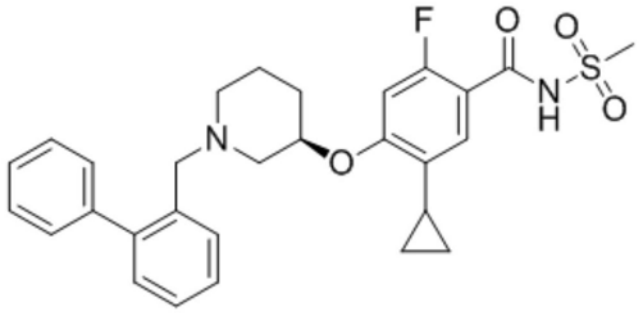
[3627] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3628] 

[3629] 向(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酰胺三氟乙酸酯(0.05g,0.14mmol)和1-(溴甲基)-2-氯-4-(甲基磺酰基)苯(0.06g,0.21mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液添加碳酸钾(0.05g,0.34mmol)和碘化钾(0.03g,0.17mmol)。将反应混合物在回流下搅拌16小时,冷却至环境温度且随后添加1N盐酸水溶液(5mL);用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取并在真空中浓缩。通过用在己烷中含有1%甲酸的0%至30%乙酸乙酯梯度洗脱的柱色谱纯化残余物以获得油状物,将其通过制备型HPLC进一步纯化(水中的乙腈梯度)以产生呈无色固体的标题化合物(0.04g,44%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.90(s,1H),7.78-7.71(m,2H),7.16(d,J=8.70Hz,1H),6.85-6.67(m,1H),4.57-4.45(m,1H),3.66(m,2H),3.22(s,3H),2.85-2.72(m,2H),2.62-2.50(m,1H),2.40-2.29(m,1H),2.10-1.97(m,1H),1.97-1.85(m,1H),1.84-1.72(m,1H),1.63-1.44(m,2H),0.90-0.79(m,2H),0.63-0.51(m,2H);MS(ES+)m/z:559.0,561.0(M+1)。

[3630] 实施例442

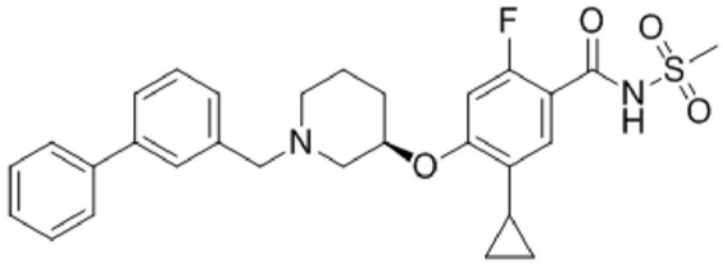
[3631] 合成(R)-4-((1-([1,1′-联苯基]-2-基甲基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3632] 

[3633] 根据如实施例441中所述的程序且视需要进行改变,用2-(溴甲基)-1,1′-联苯代替1-(溴甲基)-2-氯-4-(甲基磺酰基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,28%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22-11.69(m,1H),9.66-8.78(m,1H),7.80-7.62(m,1H),7.57-7.21(m,8H),7.17-7.04(m,1H),6.96(d,J=12.9Hz,1H),4.89-4.11(m,5H),3.41-2.87(m,5H),2.42-1.38(m,5H),0.96-0.77(m,2H),0.76-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 523.2(M+1)。

[3634] 实施例443

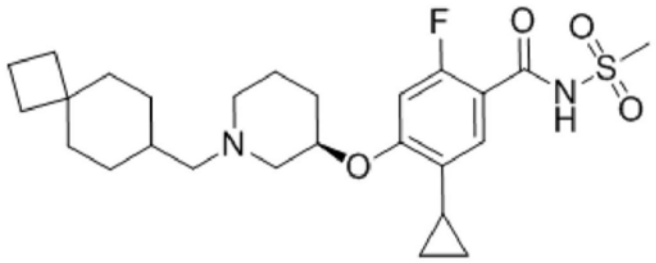
[3635] 合成(R)-4-((1-([1,1′-联苯基]-3-基甲基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3636] 

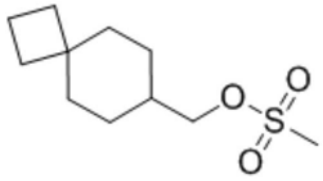
[3637] 根据如实施例441中所述的程序且视需要进行改变,用3-(溴甲基)-1,1′-联苯代替1-(溴甲基)-2-氯-4-(甲基磺酰基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,8%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.06-11.82(m,1H),10.20-9.29(m,1H),7.92-7.60(m,2H),7.60-7.42(m,6H),7.42-7.34(m,1H),7.17-6.98(m,2H),4.99-4.62(m,1H),4.60-4.27(m,2H),3.75-3.43(m,2H),3.39-2.89(m,5H),2.41-1.50(m,5H),0.93-0.54(m,4H);MS(ES+)m/z 523.2(M+1)。

[3638] 实施例444

[3639] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(螺[3.5]壬烷-7-基甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

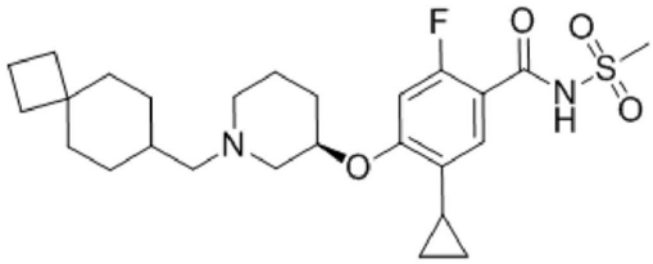
[3640] 

[3641] 步骤1.制备螺[3.5]壬烷-7-基甲基甲烷磺酸盐。

[3642] 

[3643] 在0℃下向螺[3.5]壬烷-7-基甲醇(0.77g,5.00mmol)和三乙胺(1.05mL,7.50mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液逐滴添加甲烷磺酰氯(0.42mL,5.5mmol)。将混合物搅拌1.5小时且随后添加饱和氯化铵水溶液(10mL)并用二氯甲烷(2x20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩以产生标题化合物(1.16g,定量产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

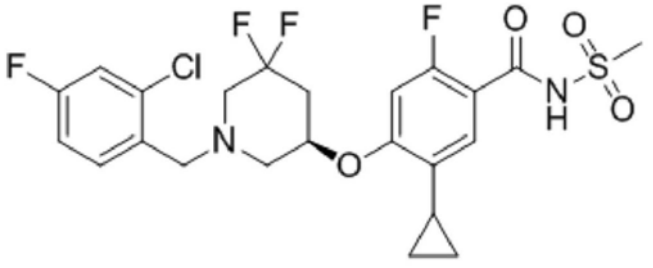
[3644] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(螺[3.5]壬烷-7-基甲基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐。

[3645] 

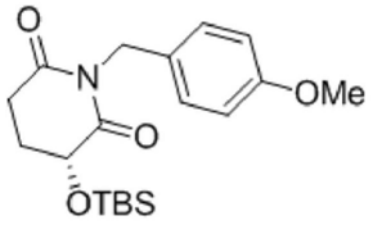
[3646] 根据如实施例441中所述的程序且视需要进行改变,用甲烷磺酸螺[3.5]壬烷-7-基甲酯代替1-(溴甲基)-2-氯-4-(甲基磺酰基)苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,31%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.09-11.80(m,1H),9.28-8.58(m,1H),7.18-7.01(m,2H),5.03-4.62(m,1H),3.74-3.59(m,2H),3.31(s,3H),3.14-2.81(m,4H),2.43-2.11(m,2H),2.06-1.85(m,2H),1.85-1.44(m,12H),1.30-1.12(m,2H),1.07-0.79(m,4H),0.78-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 493.2(M+1)。

[3647] 实施例445

[3648] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(

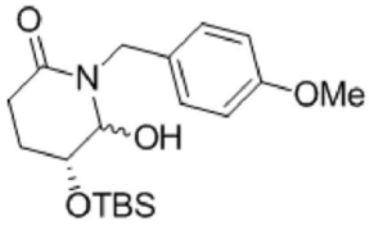
[3649] 

[3650] 步骤1.制备(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮。

[3651] 

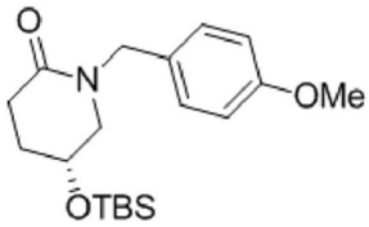
[3652] 向(R)-3-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮(根据Yuan-Ping等人,Chirality,2005,17,595-599制备)(3.50g,14.00mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加叔丁基氯二甲基硅烷(2.30g,15.50mmol)和咪唑(1.30g,19.70mmol)。在环境温度下搅拌1小时后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(25mL)猝灭且用二氯甲烷(2x40mL)萃取、用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱(于己烷中0%至15%的乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(2.80g,55%0):MS(ES+)m/z 364.1(M+1)。

[3653] 步骤2.制备(5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮。

[3654] 

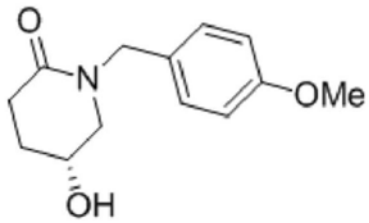
[3655] 在氮气氛下在-30℃下向(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮(2.80g,7.70mmol)在甲醇(10mL)和二氯甲烷(10mL)中的溶液添加硼氢化钠(1.40g,38.50mmol)。在-30℃下搅拌30分钟后,经过30分钟将反应混合物升温至0℃且用饱和氯化铵水溶液(20mL)猝灭并用二氯甲烷(2x15mL)萃取。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩以产生油状物(2.70g,76%),其不经进一步纯化即用于下一步骤:MS(ES+)m/z 366.2(M+1)。

[3656] 步骤3.制备(R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮。

[3657] 

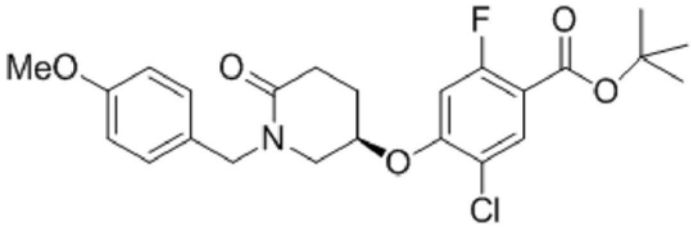
[3658] 在氮气氛下在-78℃下向(5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮(2.70g,7.60mmol)和三乙基硅烷(11.50g,77.10mmol)在无水二氯甲烷(20mL)中的溶液添加三氟化硼二乙醚络合物(2.9mL,23.00mmol)。在-78℃下搅拌30分钟后,将反应混合物缓慢升温至0℃且在此温度下搅拌2小时,之后将其用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)猝灭并用二氯甲烷(2x10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且在真空中浓缩以产生呈油状物的标题化合物(1.26g,47%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.16(d,J=8.5Hz,2H),6.82(d,J=8.6Hz,2H),4.71(d,J=14.6Hz,1H),4.27(d,J=14.6Hz,1H),4.08-3.98(m,1H),3.77(s,3H),3.24(dd,J=12.4,3.7Hz,1H),3.05(dd,J=12.3,4.5Hz,1H),2.68(m,1H),2.39(td,J=17.6,5.7Hz,1H),1.91-1.78(m,2H),0.81(s,9H),0.00(s,3H),-0.06(s,3H)。

[3659] 步骤4.制备(R)-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮。

[3660] 

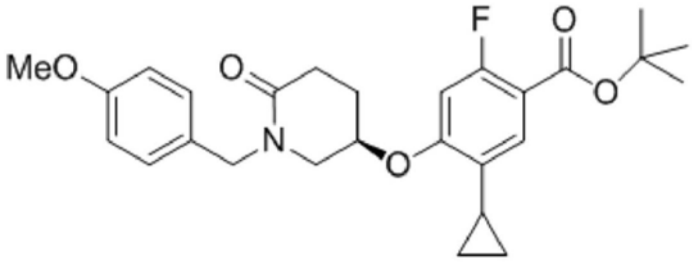
[3661] 在氮气氛下向(R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮(1.25g,3.58mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(1.0M在THF中,5.3mL,5.3mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(2.5mL)猝灭并用二氯甲烷(2x10mL)萃取。在真空中浓缩合并的萃取物且通过用乙酸乙酯中10%的己烷洗脱、继而用乙酸乙酯洗脱的硅胶塞过滤以产生呈油状物的标题化合物(0.84g,定量产率):MS(ES+)m/z 236.2(M+1)。

[3662] 步骤5.制备(R)-5-氯-2-氟-4-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯。

[3663] 

[3664] 向(R)-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮(0.84g,3.58mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(0.98g,3.95mmol)在二甲亚砜(10mL)中的溶液添加碳酸铯(1.52g,10.7mmol)。在80℃下搅拌48小时后,将反应混合物用氯化铵水溶液的饱和水溶液(20mL)猝灭并用二氯甲烷(2x10mL)萃取。在减压下浓缩有机层且通过用己烷中的乙酸乙酯梯度(50%至100%)洗脱的色谱纯化残余物以产生呈胶状物的标题化合物(1.38g,83%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.80(d,J=7.7Hz,1H),7.08(d,J=8.6Hz,2H),6.71(d,J=8.6Hz,2H),6.46(d,J=11.9Hz,1H),4.79(d,J=14.6Hz,1H),4.71-4.62(m,1H),4.17(d,J=14.6Hz,1H),3.69(s,3H),3.43-3.37(m,2H),2.71(ddd,J=17.6,11.1,6.6Hz,1H),2.46(ddd,J=17.7,6.2,3.7Hz,1H),2.26-2.13(m,1H),2.12-2.00(m,1H),1.52(s,9H);MS(ES+)m/z 466.1,464.1(M+1)。

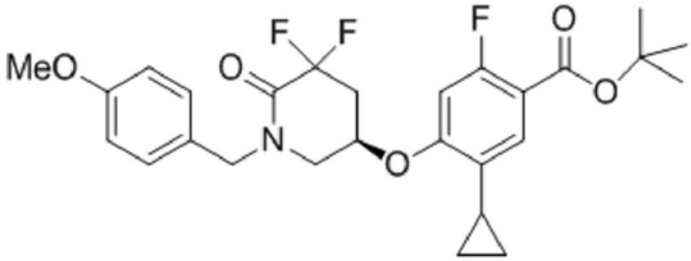
[3665] 步骤6.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯。

[3666] 

[3667] 根据如实施例346步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-氯-2-氟-4-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯且将反应混合物在微波辐射下在150℃

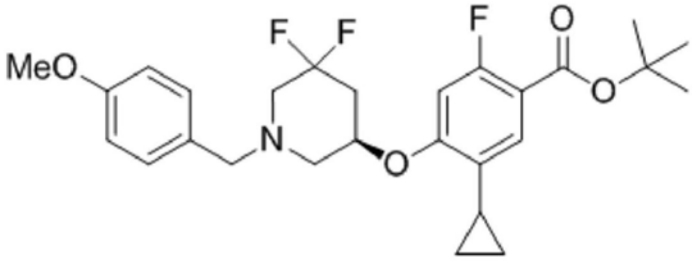
下加热1小时,获得呈无色油状物的标题化合物(0.90g,64%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.15-7.09(m,2H),6.77-6.70(m,2H),6.39(d,J=12.4Hz,1H),4.73-4.64(m,2H),4.35-4.28(m,1H),3.72(s,3H),3.47-3.42(m,2H),2.75-2.59(m,1H),2.55-2.42(m,1H),2.30-2.17(m,1H),2.12-2.01(m,1H),1.89-1.76(m,1H),1.53(s,9H),0.89-0.78(m,2H),0.60-0.49(m,2H)。

[3668] 步骤7.制备(R)-5-环丙基-4-((5,5-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[3669] 

[3670] 在氮气下在-78℃下向二异丙基胺(0.10mL,0.75mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液添加丁基锂溶液(己烷中的1.5M溶液,0.46mL,0.69mmol)。在-78℃下搅拌1小时后,添加(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯(0.25g,0.53mmol)在四氢呋喃(1.5mL)中的溶液,在-78℃下再继续搅拌1小时。向此反应混合物中经10分钟缓慢添加N-氟苯磺酰亚胺(0.39g,0.75mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟且随后经1小时缓慢升温至-30℃。将反应混合物再次冷却至-78℃且添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(甲苯中的1.0M溶液,0.8mL,0.8mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,添加N-氟苯磺酰亚胺(0.39g,0.75mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液且将反应混合物经1小时缓慢升温至-30℃且随后用氯化铵溶液的饱和水溶液(10mL)猝灭、用乙酸乙酯(2x15mL)萃取且浓缩。通过用己烷中30%至80%梯度的乙酸乙酯洗脱的柱色谱纯化残余物以产生标题化合物(0.05g,20%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.92(d,J=7.0Hz,1H),7.62-7.45(m,2H),7.22-7.12(m,2H),6.77(d,J=8.6Hz,2H),6.40-6.16(m,1H),4.94-4.82(m,1H),4.76-4.64(m,1H),4.47-4.28(m,1H),3.75(s,3H),3.70-3.54(m,2H),2.72(dt,J=14.6,4.8Hz,1H),1.88-1.59(m,2H),1.54(s,9H),0.90-0.72(m,2H),0.61-0.47(m,2H);MS(ES+)m/z450.1(M-t-Bu+1)。

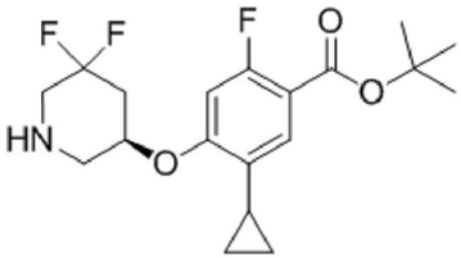
[3671] 步骤8.制备(R)-5-环丙基-4-((5,5-二氟-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[3672] 

[3673] 向(R)-5-环丙基-4-((5,5-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.05g,0.10mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液添加硼烷(1.0M在四氢呋喃中,0.3mL,0.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时且随后用甲醇(1mL)猝灭。浓缩

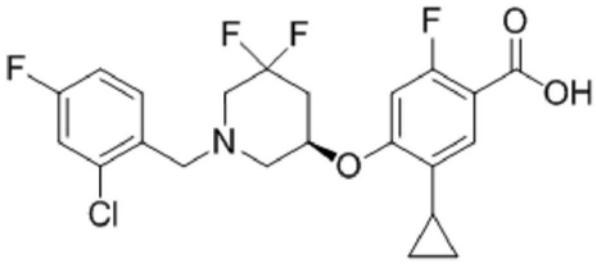
反应混合物且通过用己烷中0％至20％梯度的乙酸乙酯洗脱的柱色谱纯化残余物以产生呈油状物的标题化合物(0.03g,61％):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,J＝8.3Hz,1H),7.21(d,J＝8.5Hz,2H),6.85(d,J＝8.5Hz,2H),6.52(d,J＝12.4Hz,1H),4.64-4.49(m,1H),3.78(s,3H),3.68(d,J＝13.1Hz,1H),3.61(d,J＝13.1Hz,1H),3.20-3.09(m,1H),3.08-2.92(m,1H),2.68-2.22(m,3H),2.01-1.89(m,2H),1.55(s,9H),0.85-0.78(m,2H),0.65-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 492.1(M+1)。

[3674] 步骤9.制备(R)-5-环丙基-4-((5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯三氟乙酸盐。

[3675] 

[3676] 向4(R)-5-环丙基-4-((5,5-二氟-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.23g,0.47mmol))在脱气乙酸乙酯(5mL)和三氟乙酸(0.2mL)中的搅拌溶液添加10％钯碳(20mg)且将烧瓶放置在1atm的氢气下。将反应混合物在环境温度下搅拌4小时且随后经硅藻土过滤并用乙酸乙酯(2x20mL)冲洗。浓缩滤液以产生标题化合物(0.23g,定量产率):MS(ES+)m/z 372.2(M+1)。

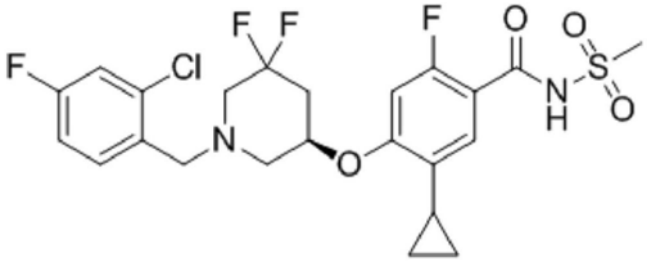
[3677] 步骤10.制备(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸。

[3678] 

[3679] 向(R)-5-环丙基-4-((5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(0.23g,0.47mmol)在二氯甲烷(1mL)中的搅拌溶液添加三氟乙酸(1mL)。在环境温度下搅拌2小时后,在真空中浓缩反应混合物。将残余物溶解于四氢呋喃(1mL)中且向溶液中添加2-氯-4-氟苯甲醛(0.07g,0.50mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.24g,0.74mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时、用1N盐酸水溶液(5mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取且在真空中浓缩。通过用己烷中40％的乙酸乙酯(加上0.5％的三氟乙酸)洗脱的柱色谱纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.16g,81％):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.55-7.41(m,2H),7.10(dd,J＝8.4,2.6Hz,1H),6.96(dt,J＝8.4,2.6Hz,1H),6.57(d,J＝12.5Hz,1H),6.47-6.12(brs,2H),4.63(m,1H),3.77(s,2H),3.13(dd,J＝11.4,3.1Hz,1H),3.02(dd,J＝20.3,9.1Hz,1H),2.72-2.48(m,3H),2.15-2.05(m,1H),2.01-1.96(m,1H),0.88-0.79(m,2H),0.66-0.58(m,2H)。

[3680] 步骤11.制备(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-5-环丙

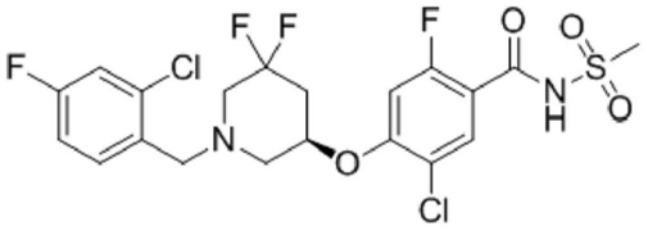
基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[3681] 

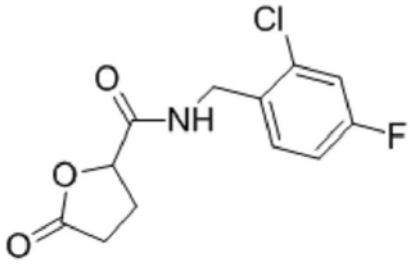
[3682] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,41%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.68(d,J=15.8Hz,1H),7.56(d,J=9.0Hz,1H),7.46(dd,J=8.5,6.2Hz,1H),7.11(dd,J=8.4,2.5Hz,1H),6.96(dt,J=8.3,2.5Hz,1H),6.57(d,J=14.1Hz,1H),4.71-4.57(m,1H),3.77(s,2H),3.39(s,3H),3.18-2.94(m,2H),2.75-2.49(m,3H),2.19-1.98(m,2H),0.98-0.83(m,2H),0.68-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 537.2,535.2(M+1)。

[3683] 实施例446

[3684] 合成(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3685] 

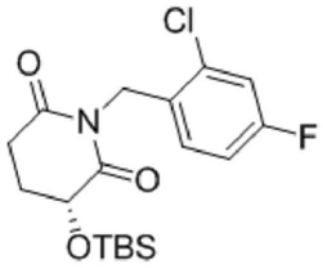
[3686] 步骤1.制备N-(2-氯-4-氟苄基)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酰胺

[3687] 

[3688] 使(R)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酸(10.0g,76.9mmol)与亚硫酰氯(20.0g,307.0mmol)的混合物回流10小时且随后在减压下除去过量的亚硫酰氯。将残余物再溶解于无水二氯甲烷(150mL)中并冷却至0℃。向此溶液中连续添加三乙胺(10.1g,100.0mmol)和(2-氯-4-氟苯基)甲胺(12.2g,76.9mmol)。在0℃下搅拌3小时后,将反应混合物直接倾至二氧化硅柱上且用己烷中20%至70%的乙酸乙酯洗脱以产生呈无色固体的标题化合物(20.80g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(dd,J=8.5,6.0Hz,1H),7.13(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),6.95(dt,J=8.3,2.6Hz,1H),6.82-6.68(m,1H),4.86(t,J=7.4Hz,1H),4.51(d,J=6.0Hz,2H),2.72-2.50(m,3H),2.41-2.28(m,1H)。

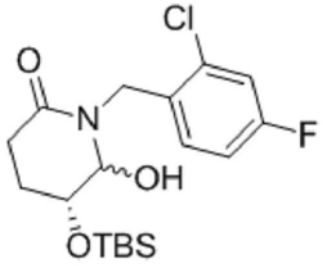
[3689] 步骤2.制备(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-2,

6-二酮。

[3690] 

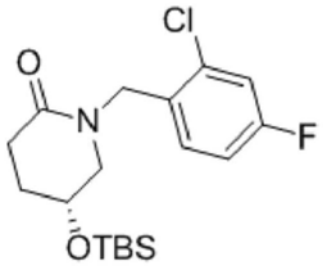
[3691] 在氮气氛下在-78℃下向N-(2-氯-4-氟苄基)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酰胺(20.8g,77.0mmol)在无水四氢呋喃(200mL)中的溶液添加叔丁醇钾在无水四氢呋喃(46.0mL,46.0mmol)中的冷却1.0M溶液。在-78℃下搅拌10分钟后,经10分钟使温度上升到-60℃且随后将反应混合物在-60℃下搅拌1.5小时。添加另一份叔丁醇钾(46.0mL,46.0mmol)且将反应混合物在-45℃下再搅拌1.5小时且随后逐滴添加叔丁基二甲基氯硅烷(12.80g,85.70mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液且在-45℃下继续搅拌30分钟。将反应混合物在-45℃下用饱和氯化铵水溶液(25mL)猝灭且用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且在减压下浓缩。通过用己烷中0至15%梯度的乙酸乙酯洗脱的快速色谱纯化残余物以产生标题化合物(28.1g,93%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.03(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.89(dd,J=8.5,6.1Hz,1H),6.79(dt,J=8.5,2.4Hz,1H),4.94(d,J=15.7Hz,1H),4.88(d,J=15.7Hz,1H),4.35(dd,J=6.3,3.7Hz,1H),2.94(ddd,J=17.8,8.9,5.7Hz,1H),2.62(td,J=17.8,5.7Hz,1H),2.13-1.97(m,2H),0.85(s,9H),0.08(s,3H),0.05(s,3H)。

[3692] 步骤3.制备(5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-6-羟基哌啶-2-酮。

[3693] 

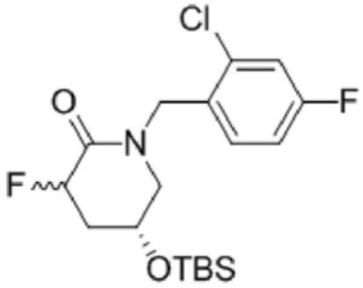
[3694] 根据如实施例445步骤2和步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-2,6-二酮代替(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮,获得标题化合物(0.68g,79%,在2个步骤中)且不经进一步纯化即使用:MS(ES+)m/z 390.1,388.1(M+1)。

[3695] 步骤4.制备(R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-2-酮。

[3696] 

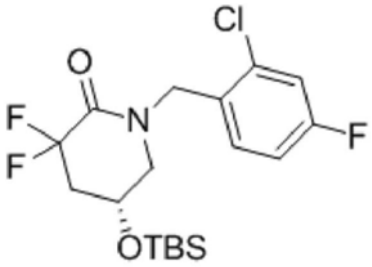
[3697] 在氮气氛下向(5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮(2.70g,7.60mmol)和三乙基硅烷(11.50g,77.10mmol)在无水二氯甲烷(20mL)中的冷却溶液(-78℃)添加三氟化硼二乙醚络合物(2.9mL,23mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟且随后缓慢升温至0℃并在此温度下搅拌2小时。将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液(5mL)猝灭并用二氯甲烷(2x10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且在减压下浓缩以产生呈油状物的标题化合物(1.26g,47%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.16(d,J=8.5Hz,2H),6.82(d,J=8.6Hz,2H),4.71(d,J=14.6Hz,1H),4.27(d,J=14.6Hz,1H),4.08-3.98(m,1H),3.77(s,3H),3.24(dd,J=12.4,3.7Hz,1H),3.05(dd,J=12.3,4.5Hz,1H),2.68(m,1H),2.39(td,J=17.6,5.7Hz,1H),1.91-1.78(m,2H),0.81(s,9H),0.00(s,3H),-0.06(s,3H)。

[3698] 步骤4.制备(5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-3-氟哌啶-2-酮

[3699] 

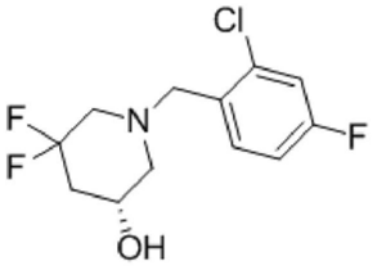
[3700] 在-78℃下向二异丙基胺(0.068g,0.67mmol)在四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液添加正丁基锂(已烷中的1.5M溶液,0.41mL,0.62mmol)。在-78℃下搅拌45分钟后,逐滴添加(R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-2-酮(0.18g,0.48mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液且将反应混合物在-78℃下搅拌40分钟。经10分钟时间经由注射泵添加N-氟苯磺酰亚胺(0.21g,0.67mmol)在四氢呋喃(1.5mL)中的溶液且将反应混合物在-78℃下搅拌5小时且随后缓慢升温至-40℃。通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)猝灭反应混合物且用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。向残余物中添加二氯甲烷和甲基叔丁基醚(10mL,1/1,v/v),通过过滤除去得到的沉淀物。浓缩滤液以产生浅黄色残余物,将其通过使用于己烷中一定梯度(0至30%)的乙酸乙酯的硅胶色谱纯化以产生呈胶状物的标题化合物(0.08g,39%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29(dd,J=8.6,6.1Hz,1H),7.10(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),6.92(dt,J=8.4,2.6Hz,1H),5.18(ddd,J=47.6,10.1,6.1Hz,1H),4.99(d,J=15.5Hz,1H),4.37(d,J=15.5Hz,1H),4.29-4.20(m,1H),3.44(dd,J=12.6,3.3Hz,1H),3.18-3.09(m,1H),2.51-2.35(m,1H),2.23-2.07(m,1H),0.83(s,9H),0.06(s,3H),-0.03(s,3H)。

[3701] 步骤5.制备(R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-3,3-二氟哌啶-2-酮。

[3702] 

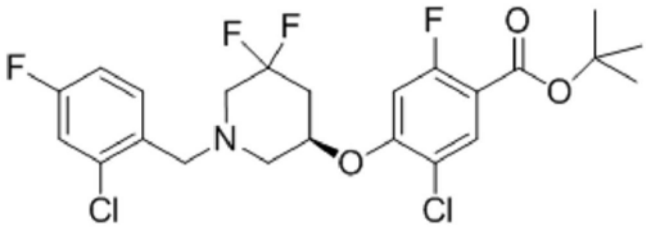
[3703] 根据如实施例445步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-3-氟哌啶-2-酮代替(R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-2-酮,获得呈无色固体的标题化合物(0.075g,99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35(dd,J=8.6,6.1Hz,1H),7.12(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),6.96(dt,J=8.4,8.3,2.6Hz,1H),4.83(d,J=15.3Hz,1H),4.56(d,J=15.2Hz,1H),4.23-4.13(m,1H),3.44(dd,J=12.4,4.0Hz,1H),3.21(dd,J=12.5,6.3Hz,1H),2.62-2.27(m,2H),0.82(s,9H),0.05(s,3H),-0.01(s,3H);MS(ES+)m/z 410.2,408.2(M+1)。

[3704] 步骤6.制备(R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-醇。

[3705] 

[3706] 在氮气氛下向(R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-3,3-二氟哌啶-2-酮(0.015g,0.04mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液添加硼烷(1.0M于四氢呋喃中的溶液,0.9mL,0.9mmol)。搅拌30分钟后,通过添加6N盐酸溶液(2.5mL)猝灭反应混合物且继续搅拌2.5小时。通过添加碳酸氢钠饱和水溶液中和此溶液,且用二氯甲烷(2x10mL)萃取。将合并的有机萃取物在减压下浓缩且通过用己烷中10%的乙酸乙酯洗脱、继而用100%乙酸乙酯洗脱的硅胶塞过滤以产生呈无色油状物的标题化合物(0.01g,85%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(dd,J=8.5,6.2Hz,1H),7.11(dd,J=8.5,2.6Hz,1H),6.97(dt,J=8.3,2.6Hz,1H),4.05-3.96(m,1H),3.72-3.67(m,2H),2.98-2.83(m,1H),2.82-2.71(m,1H),2.60-2.45(m,2H),2.24-1.90(m,2H);MS(ES+)m/z 282.1,280.1(M+1)。

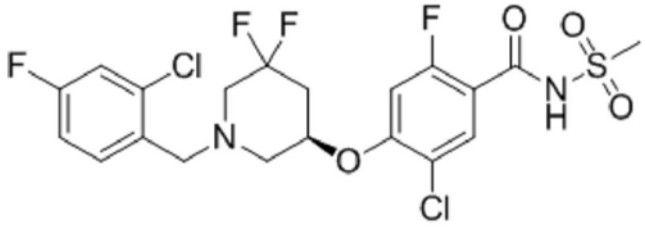
[3707] 步骤7.制备(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[3708] 

[3709] 根据如实施例445步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-1-(2-氯-4-氟苄

基)-5,5-二氟哌啶-3-醇代替(R)-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,67%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,J=7.7Hz,1H),7.47(dd,J=8.6,6.3Hz,1H),7.10(dd,J=8.5,2.6Hz,1H),6.97(dt,J=8.3,8.3,2.6Hz,1H),6.64(d,J=11.8Hz,1H),4.65-4.51(m,1H),3.75(s,2H),3.19-2.96(m,2H),2.69-2.42(m,3H),2.12-2.03(m,1H),1.56(s,9H);MS(ES+)m/z510.0,508.0(M+1)。

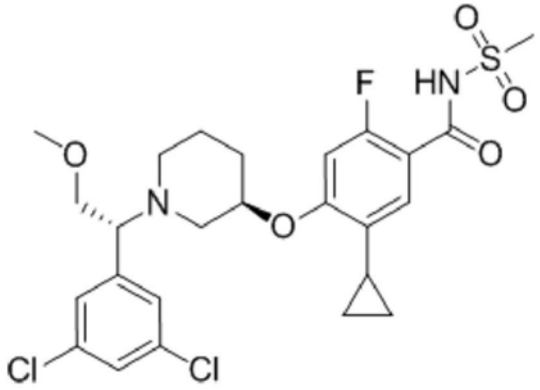
[3710] 步骤8.制备(R)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[3711] 

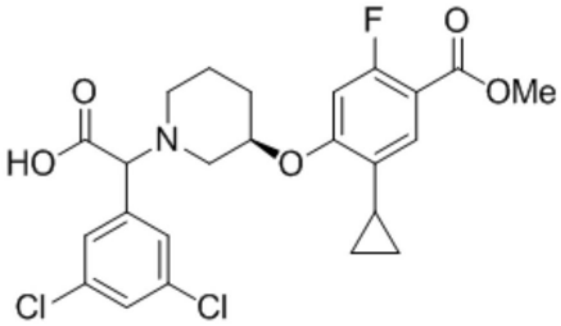
[3712] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-氯-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)-5,5-二氟哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.004g,32%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.77(d,J=7.4Hz,1H),7.63(dd,J=8.6,6.3Hz,1H),7.19(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.09-6.97(m,2H),4.84-4.75(m,1H),3.86-3.79(m,2H),3.33(s,3H),3.09-2.79(m,3H),2.77-2.64(m,1H),2.59-2.41(m,1H),2.33-2.14(m,1H);MS(ES+)m/z531.1,529.1(M+1)。

[3713] 实施例447

[3714] 合成5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

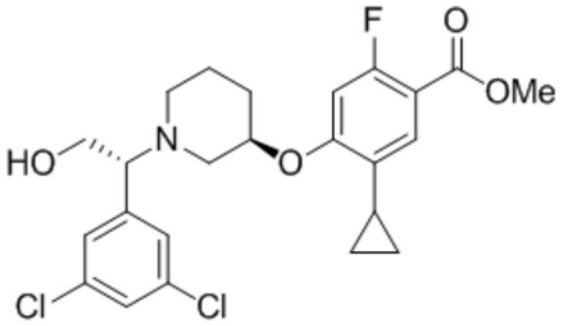
[3715] 

[3716] 步骤1.制备2-((R)-3-(2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸。

[3717] 

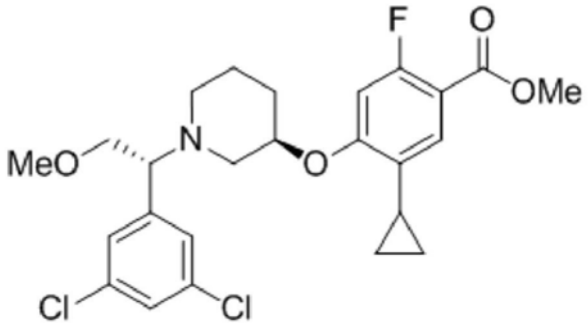
[3718] 在氮气氛下向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(0.59g,2.00mmol)在甲苯(8mL)中的搅拌溶液添加在水中50%的乙醛酸(0.24g,3.20mmol)、分子筛4Å(0.5g)和(3,5-二氯苯基)硼酸(0.420g,2.20mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时、冷却至环境温度且过滤以除去分子筛。浓缩滤液。残余物(0.15g.15%)不经进一步纯化直接用于下一步骤中。

[3719] 步骤2.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯。

[3720] 

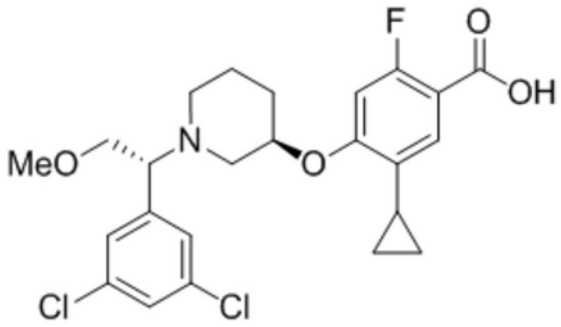
[3721] 在氮气氛下向2-((R)-3-(2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸(0.15g,0.30mmol)在四氢呋喃(3mL)中的搅拌溶液添加在四氢呋喃中的硼烷(1.0M于四氢呋喃中的溶液,1mL,1.00mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,通过添加甲醇(2mL)猝灭反应混合物且浓缩。通过用己烷中一定梯度(0至30%)的乙酸乙酯洗脱的色谱纯化残余物以产生标题化合物(0.09g,55%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J=8.4Hz,1H),7.29(t,J=1.8Hz,1H),7.06(d,J=1.9Hz,2H),6.54(d,J=12.8Hz,1H),4.50-4.39(m,1H),3.93-3.82(m,4H),3.69-3.58(m,2H),2.72-2.57(m,3H),2.40-2.27(m,1H),2.01-1.49(m,5H),0.87-0.78(m,2H),0.68-0.57(m,2H)。也分离另一种非对映异构体5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.07g,45%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.33-7.29(m,1H),7.10-7.07(m,2H),6.52(d,J=12.7Hz,1H),4.48-4.35(m,1H),3.96-3.82(m,4H),3.73-3.58(m,2H),2.97-2.88(m,1H),2.61-2.39(m,3H),1.94-1.53(m,5H),0.85-0.79(m,2H),0.67-0.56(m,2H)。

[3722] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯。

[3723] 

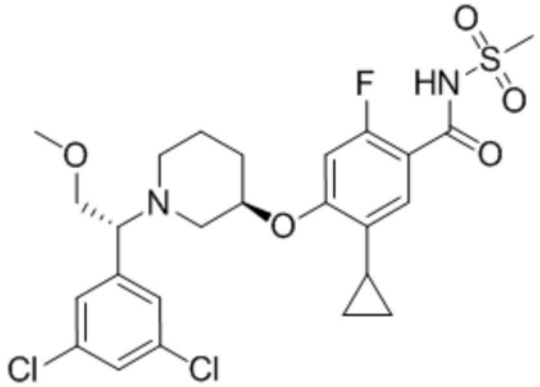
[3724] 在氮气氛下向5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.08g,0.14mmol)在二甲氧基乙烷(1mL)中的搅拌溶液添加氢化钠(60%在矿物油中,0.03g,0.69mmol)且将反应混合物搅拌30分钟。向反应混合物添加甲基碘(0.030g,0.21mmol)。搅拌16小时后,添加水(10mL)且将反应混合物用二氯甲烷(2x10mL)萃取,浓缩合并的有机层。通过用二氯甲烷中的一定梯度的甲醇(0至5%)洗脱的色谱纯化残余物以产生标题化合物(0.04g,58%):MS(ES+)m/z 498.1,496.1(M+1)。

[3725] 步骤4.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[3726] 

[3727] 在氮气氛下向5-环丙基-4-(((3R)-1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.075g,0.15mmol)在DMSO(1mL)中的搅拌溶液添加氢氧化锂(0.036g,1.52mmol)并将混合物在70℃下搅拌1小时且随后用1N盐酸水溶液(5mL)猝灭并用二氯甲烷(3x10mL)萃取、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(0.06g,76%):MS(ES+)m/z 484.2,482.2(M+1)。

[3728] 步骤5.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((R)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

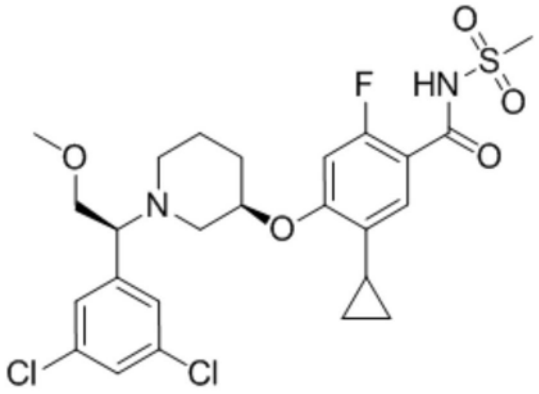
[3729] 

[3730] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用5-环丙基-

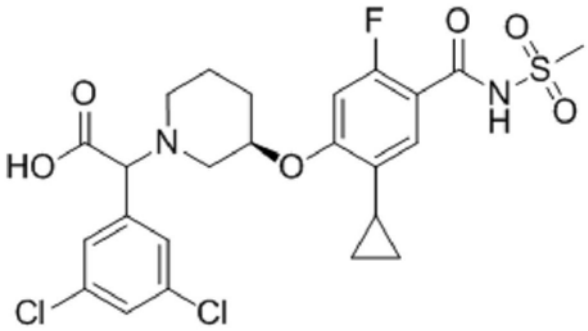
4-(((3R)-1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸盐酸盐(0.06g,0.12mmol)代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.006g,9%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.86-8.62(m,1H),7.56(d,J=8.9Hz,1H),7.52-7.42(m,2H),6.94-6.83(m,1H),5.06-4.92(m,1H),4.48-4.36(m,1H),4.48-4.36(m,1H),4.20-4.08(m,1H),4.06-3.34(m,11H),2.94-2.73(m,1H),2.33-1.94(m,3H),1.77-1.58(m,1H),0.96-0.86(m,2H),0.69-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 561.1,559.1(M+1)。

[3731] 实施例448

[3732] 合成5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

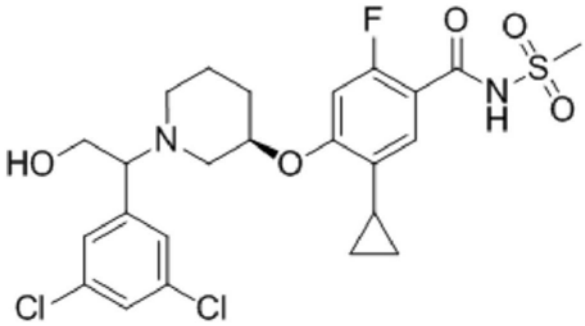
[3733] 

[3734] 步骤1.制备2-((R)-3-(2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸

[3735] 

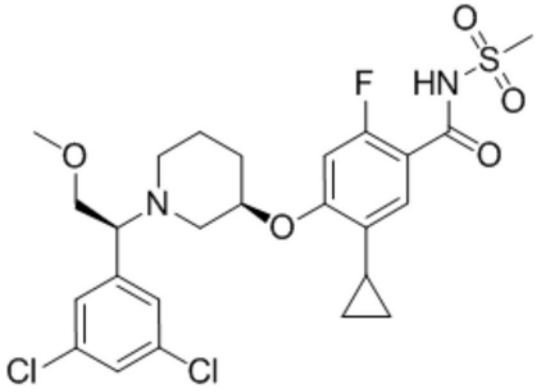
[3736] 在氮气氛下向(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酰胺(1.50g,3.31mmol)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液引入在水中50%的乙醛酸(0.39g,5.30mmol)、分子筛4Å(0.5g)和(3,5-二氯苯基)硼酸(0.69g,3.64mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时、冷却至环境温度且过滤以除去分子筛。浓缩滤液以产生呈无色固体的标题化合物(2.16g,99%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.90-11.82(m,1H),7.70-7.58(m,1H),7.52-7.42(m,2H),7.10(t,J=7.9Hz,1H),6.98(dd,J=13.0,6.0Hz,1H),4.78-4.56(m,2H),3.30(s,3H),3.04-2.92(m,1H),2.90-2.77(m,1H),2.76-2.63(m,1H),2.62-2.51(m,1H),2.19-1.97(m,1H),1.98-1.77(m,2H),1.74-1.47(m,2H),0.95-0.78(m,2H),0.76-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 561.0,559.0(M+1)。

[3737] 步骤2.制备5-环丙基-4-(((3R)-1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[3738] 

[3739] 在氮气下向2-((R)-3-(2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯苯基)乙酸(0.80g,1.43mmol)在四氢呋喃中(8mL)中的搅拌溶液添加羰基二咪唑(0.26g,1.57mmol)。使反应混合物回流1小时且冷却至环境温度。向反应混合物中添加硼氢化钠(0.064g,2.0mmol)。搅拌2小时后,通过添加1N盐酸水溶液(10mL)猝灭反应混合物并用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机物浓缩、通过用在含有2%氨的甲醇中5至10%梯度的二氯甲烷洗脱的色谱纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.13g,14%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.40(m,1H),7.38-7.33(m,2H),7.18-7.09(m,1H),6.86-6.67(m,1H),4.64-4.53(m,1H),4.51-4.37(m,1H),3.80-3.59(m,2H),3.58-3.48(m,1H),3.06-2.57(m,5H),2.38-2.11(m,2H),2.07-1.93(m,1H),1.93-1.77(m,1H),1.76-1.61(m,1H),1.59-1.29(m,2H),0.90-0.76(m,2H),0.65-0.48(m,2H);MS(ES+)m/z 547.1,545.1(M+1)。

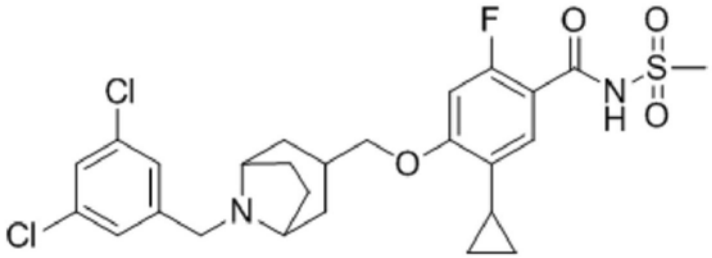
[3740] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((R)-1-((S)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐.

[3741] 

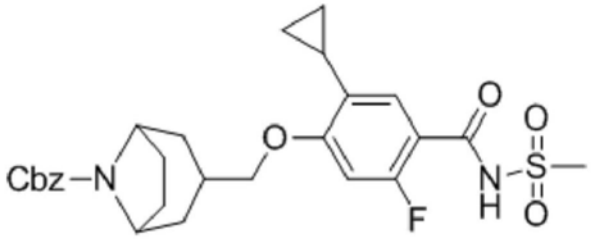
[3742] 向5-环丙基-4-(((3R)-1-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.08g,0.12mmol)在二甲氧基乙烷(1mL)中的溶液添加氢化钠(60%在矿物油中,0.025g,0.62mmol)。将反应混合物搅拌30分钟且添加甲基碘(0.026g,0.19mmol)。搅拌16小时后,通过添加水(10mL)猝灭反应混合物并用二氯甲烷(2x10mL)萃取。浓缩合并的有机层且通过用在含有0.1%三氟乙酸的水中一定梯度的乙腈洗脱的制备型HPLC纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.011g,14%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.82-8.64(m,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.47-7.38(m,3H),6.88(d,J=14.4Hz,1H),4.92-4.81(m,1H),4.26-4.19(m,1H),4.12-4.02(m,1H),3.92-3.79(m,2H),3.39(s,3H),3.36(s,3H),3.35-3.28(m,1H),2.79-2.65(m,2H),2.28-2.18(m,1H),2.09-1.96(m,2H),1.71-1.56(m,2H),0.96-0.87(m,2H),0.67-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 561.1,559.1(M+1)。

[3743] 实施例449

[3744] 合成5-环丙基-4-(((1R,3R,5S)-8-(3,5-二氯苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

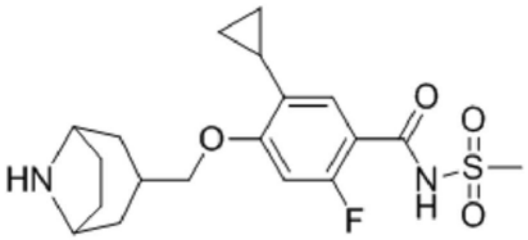
[3745] 

[3746] 步骤1.制备3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯。

[3747] 

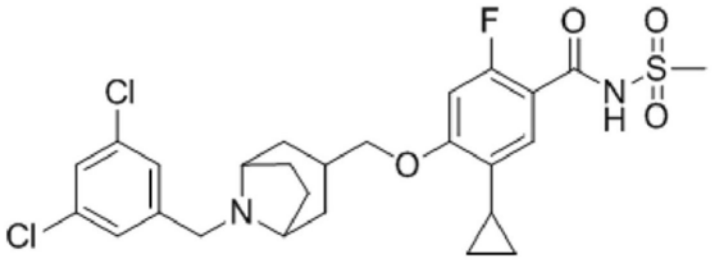
[3748] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((8-((苄氧基)羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.75g,72%):MS(ES+)m/z 531.1(M+1)。

[3749] 步骤2.制备4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[3750] 

[3751] 根据如实施例396步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(1R,3S,5S)-3-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯代替(1R,3S,5S)-3-((2-环丙基-4-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-5-氟苯氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯,获得标题化合物(0.55g,98%):MS(ES+)m/z 367.1(M+1)。

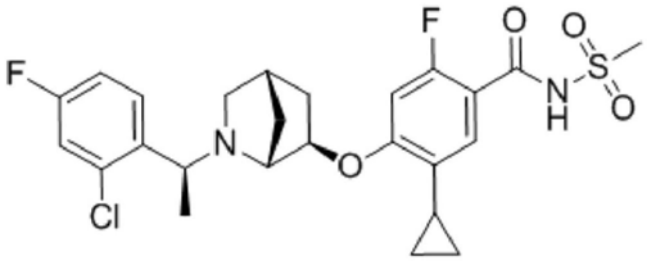
[3752] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((1R,3r,5S)-8-(3,5-二氯苄基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[3753] 

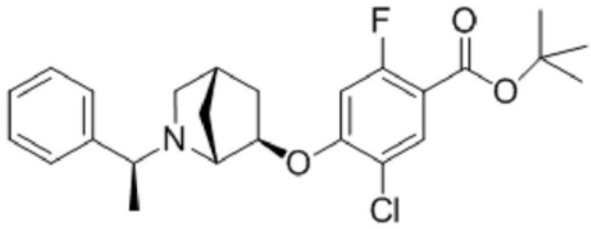
[3754] 根据如实施例441中所述的程序且视需要进行改变，用4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺代替4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺酯且用1,3-二氯-5-(氯甲基)苯代替(溴亚甲基)二苯，获得标题化合物(0.04g,41％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67-7.44(m,3H),7.14(d,J＝8.4Hz,1H),6.79(d,J＝12.9Hz,1H),3.92-3.73(m,4H),3.54-3.36(m,2H),3.05(s,3H),2.33-1.55(m,10H),0.91-0.77(m,2H),0.63-0.53(m,2H)；MS(ES+)m/z557.1,555.1(M+1)。

[3755] 实施例450

[3756] 合成4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

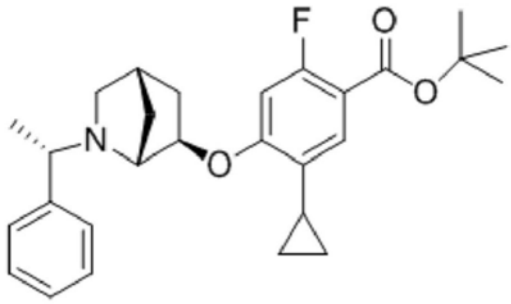
[3757] 

[3758] 步骤1.制备5-氯-2-氟-4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-苯乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)苯甲酸叔丁酯。

[3759] 

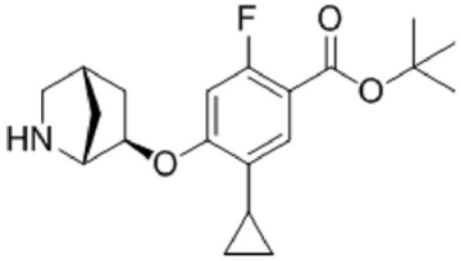
[3760] 根据如实施例445步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用(1R,4S,6R)-2-((S)-1-苯乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-醇代替(R)-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮且通过用己烷中的一定梯度的乙酸乙酯(50％至100％)洗脱的柱色谱纯化化合物，获得标题化合物(2.76g,49％)。MS(ES+)m/z:448.1,446.1(M+1)。

[3761] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-苯乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)苯甲酸叔丁酯。

[3762] 

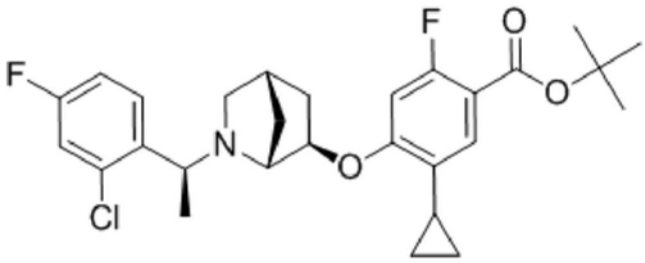
[3763] 根据如实施例445步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-氯-2-氟-4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-苯乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-氯-2-氟-4-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯，获得呈无色胶状物的标题化合物(1.82g，66％)：MS(ES+)m/z 452.2(M+1)。

[3764] 步骤3.制备4-((1R,4S,6R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯。

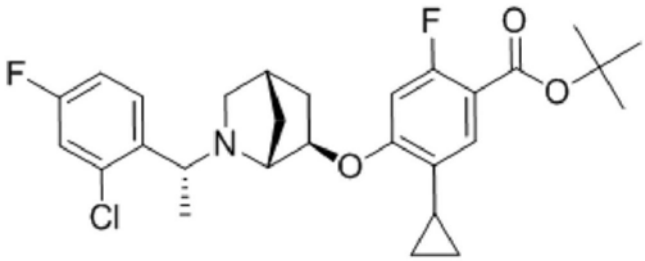
[3765] 

[3766] 向5-环丙基-2-氟-4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-苯乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)苯甲酸叔丁酯(1.75g，3.88mmol)和甲酸铵(7.3g，116mmol)在甲醇(50mL)和水(5mL)中的搅拌溶液添加10％钯碳(0.05g)。在回流下搅拌2小时后，经硅藻土过滤反应混合物并用甲醇(2x30mL)冲洗。浓缩滤液、用饱和碳酸氢钠溶液碱化并用二氯甲烷(2x40mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生标题化合物(1.22g，80％)：MS(ES+)m/z 348.2(M+1)。

[3767] 步骤4.制备4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

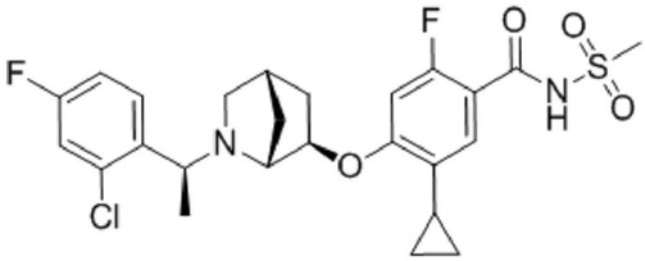
[3768] 

[3769] 和4-(((1R,4S,6R)-2-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3770] 

[3771] 在氮气氛下向4-((1R,4S,6R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.22g,3.51mmol)在乙腈(15mL)中的搅拌溶液添加2-氯-1-(1-氯乙基)-4-氟苯(0.87g,4.55mmol)、碳酸钾(1.38g,10mmol)和碘化钾(0.165g,1mmol)。在回流下搅拌16小时后,将反应混合物冷却至环境温度、用水(15mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。浓缩合并的有机层且通过柱色谱(已烷中0%至30%的乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(0.28g,16%)。MS(ES+)m/z 504.1(M+1);还分离了其非对映异构体4-(((1R,4S,6R)-2-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.25g,14%):MS(ES+)m/z 504.1(M+1)。

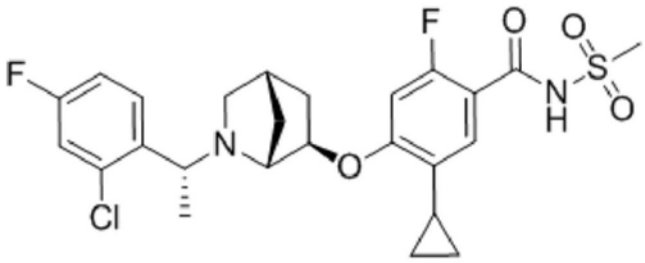
[3772] 步骤5.制备4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3773] 

[3774] 向4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.13g,0.26mmol)在二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液添加三氟乙酸(1mL)。在环境温度下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物且与甲苯(2x10mL)共同浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(0.5mL)中且向此溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(0.11g,0.44mmol)、4-二甲氨基吡啶(0.09g,0.78mmol)和甲烷磺酰胺(0.03g,0.34mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,将反应混合物用盐酸水溶液(6N,0.2mL)猝灭、用乙腈(0.5mL)稀释且通过制备型HPLC(水中的乙腈+0.1%三氟乙酸的梯度)纯化以产生呈无色固体的标题化合物(0.06g,71%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.30-11.64(br s,1H),11.36-10.08(br s,1H),7.99-7.84(m,1H),7.67-7.51(m,1H),7.49-7.38(m,1H),7.23-6.98(m,1H),6.91-6.00(m,1H),5.25-4.47(m,2H),3.86-2.51(m,7H),2.29-2.06(m,1H),2.06-1.79(m,3H),1.78-1.41(m,4H),0.95-0.48(m,4H);MS(ES+)m/z 527.1,525.1(M+1)。

[3775] 实施例451

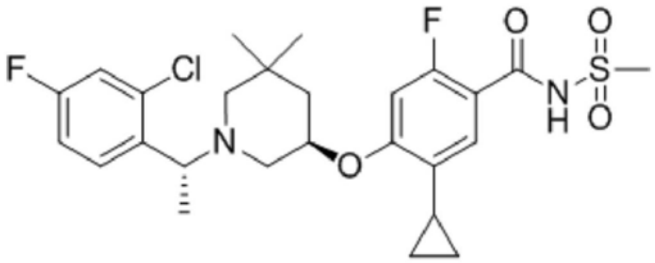
[3776] 合成4-(((1R,4S,6R)-2-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3777] 

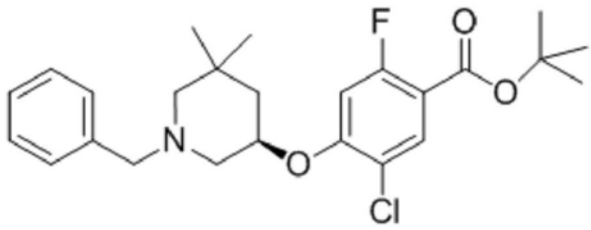
[3778] 根据如实施例450步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用其非对映异构体4-(((1R,4S,6R)-2-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,51%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.14-11.78(br s,1H),10.49-10.27(br s,1H),8.15-8.00(m,1H),7.64-7.53(m,1H),7.52-7.39(m,1H),7.11-7.03(m,1H),6.36-6.22(m,1H),5.01-4.80(m,2H),3.64-2.64(m,7H),2.30-1.99(m,2H),1.96-1.78(m,2H),1.75-1.46(m,4H),0.87-0.72(m,2H),0.65-0.53(m,2H);MS(ES+)m/z 527.1,525.1(M+1)。

[3779] 实施例452

[3780] 合成4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

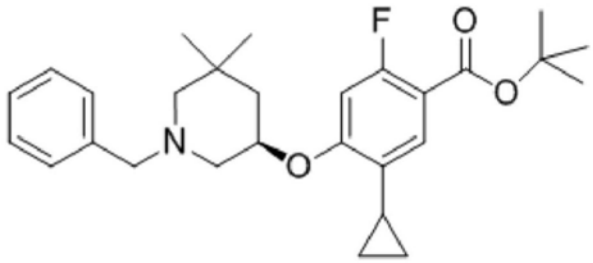
[3781] 

[3782] 步骤1.制备(R)-4-((1-苄基-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[3783] 

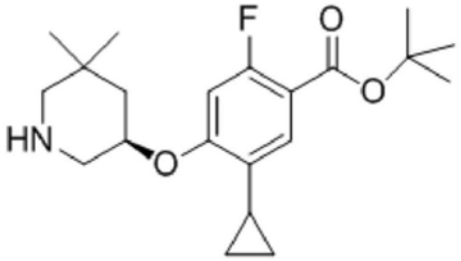
[3784] 根据如实施例422步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-1-苄基-5,5-二甲基哌啶-3-醇(根据Ma Y.;Lahue B.R.等人;美国专利2008/0004287 A1制备)代替(R)-1-苄基哌啶-3-醇,获得呈无色固体的标题化合物(0.73g,68%):MS(ES+)m/z 450.2,448.2(M+1)。

[3785] 步骤2.制备(R)-4-((1-苄基-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[3786] 

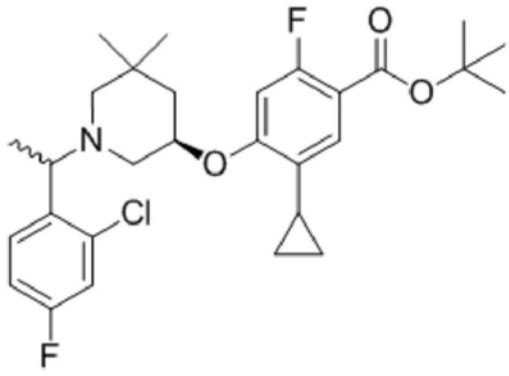
[3787] 根据如实施例422步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-苄基-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈油状物的标题化合物(0.47g,63%):MS(ES+)m/z 454.1(M+1)。

[3788] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-4-((5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[3789] 

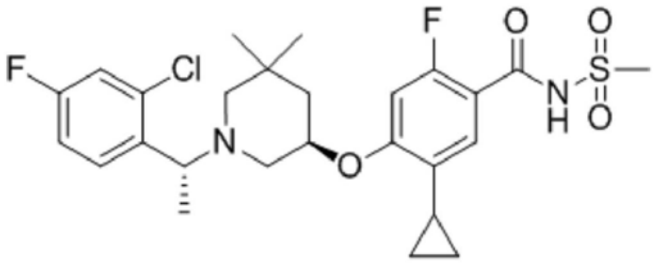
[3790] 根据如实施例450步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-苄基-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-苯乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)苯甲酸叔丁酯,获得呈油状物的标题化合物(0.38g,96%):MS(ES+)m/z 364.2(M+1)。

[3791] 步骤4.制备4-(((3R)-1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯。

[3792] 

[3793] 根据如实施例450步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((1R,4S,6R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈油状物的标题化合物(0.22g,43%):MS(ES+)m/z 522.1,520.1(M+1)。

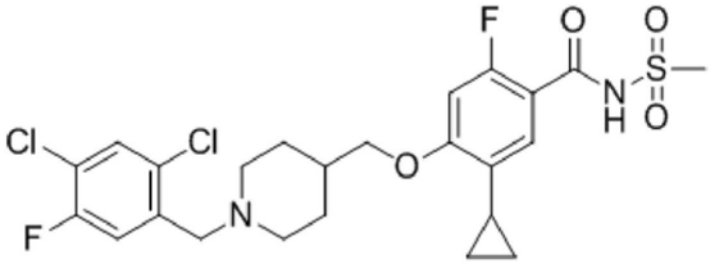
[3794] 步骤5.制备4-(((R)-1-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3795] 

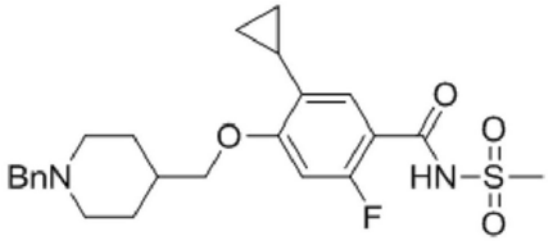
[3796] 根据如实施例450步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-(((3R)-1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-5,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(((1R,4S,6R)-2-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.02g，15％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.61(dd，J＝8.7，6.5Hz，1H)，7.35(dd，J＝8.9，2.6Hz，1H)，7.25-7.02(m，3H)，6.65-6.50(m，2H)，4.56-4.39(m，1H)，3.87(q，J＝6.3Hz，1H)，3.06-2.74(m，4H)，2.39(d，J＝10.7Hz，1H)，2.19-2.01(m，1H)，2.00-1.85(m，2H)，1.80-1.67(m，1H)，1.32-1.17(m，4H)，0.97(s，3H)，0.93(s，3H)，0.86-0.73(m，2H)，0.60-0.44(m，2H)；MS(ES+)m/z543.1，541.1(M+1)。

[3797] 实施例453

[3798] 合成5-环丙基-4-((1-(2，4-二氯-5-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3799] 

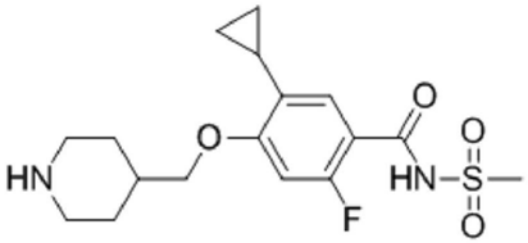
[3800] 步骤1.制备4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[3801] 

[3802] 向4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.55g，3，54mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液添加三氟乙酸(5mL)。将反应混合物搅拌1.5h且在真空中浓缩溶剂。将残余物再溶解于无水二氯甲烷(10mL)中。向此溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(1.37g，5.30mmol)、4-二甲氨基吡啶(1.08g，8.84mmol)和甲烷磺酰胺(0.37g，3.89mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时且随后用二氯甲烷(20mL)稀释、用1N盐酸水溶液(10mL)洗涤、用二氯甲烷(20mL)萃取水层。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过柱色谱(二氯甲烷中0％至10％的甲醇(1％氨))纯化残余物以产生呈胶状物的标题化合物(1.32g，81％)：1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.55(d，J＝9.04Hz，1H)，

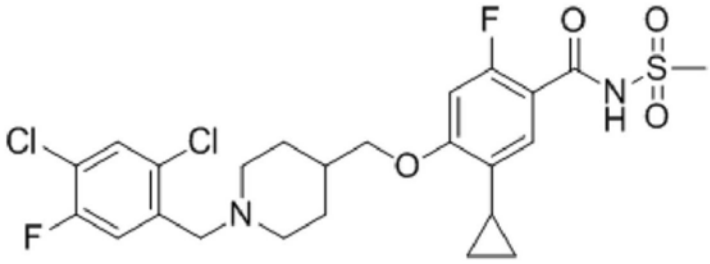
7.44-7.36(m,5H),6.52(d,J＝14.25Hz,1H),4.16-4.02(m,2H),3.94-3.86(m,2H),3.64-3.43(m,2H),3.39(s,3H),2.68-2.43(m,2H),2.09-1.87(m,6H),0.97-0.85(m,2H),0.65-0.55(m,2H)。

[3803] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐.

[3804] 

[3805] 向4-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(1.25g,2.72mmol))在脱气乙酸乙酯(5mL)中的搅拌溶液添加10％钯碳(0.02g)且将烧瓶放置在1atm的氢气下。将反应混合物在环境温度下搅拌24小时,随后经硅藻土过滤并用甲醇和1M盐酸水溶液的1:1混合物(2x 20mL)冲洗。浓缩滤液以产生标题化合物(0.55g,55％)。MS(ES+)m/z 371.1(M+1)。

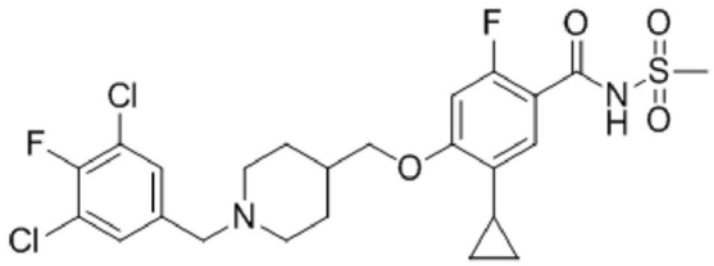
[3806] 步骤3.制备5-环丙基-4-((1-(2,4-二氯-5-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸酯。

[3807] 

[3808] 在氮气氛下向5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐(0.05g,0.12mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液添加1,5-二氯-2-(氯甲基)-4-氟苯(0.04g,0.18mmol)、碳酸钾(0.04g,0.30mmol)和碘化钾(0.024g,0.15mmol)。将反应混合物在回流下搅拌16小时、冷却至环境温度、添加1N盐酸水溶液(5mL)并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取混合物、浓缩且通过柱色谱(已烷中0％至30％的乙酸乙酯(+1％甲酸))纯化以产生油状物,将其通过制备型HPLC(水中的乙腈+0.1％三氟乙酸的梯度)进一步纯化以产生呈无色固体的标题化合物(0.04,43％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.15-11.63(m,1H),9.91-9.31(m,1H),7.99(d,J＝6.88Hz,1H),7.77(d,J＝9.55Hz,1H),7.10(d,J＝8.24Hz,1H),6.95(d,J＝13.00Hz,1H),4.44-4.31(m,2H),4.01-3.90(m,2H),3.53-3.40(m,2H),3.30(s,3H),3.21-3.00(m,2H),2.17-1.88(m,4H),1.68-1.46(m,2H),0.93-0.79(m,2H),0.72-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z:547.1,549.1(M+1)。

[3809] 实施例454

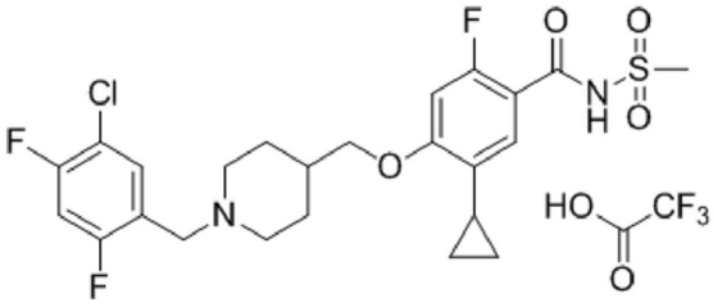
[3810] 合成5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-4-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3811] 

[3812] 根据如实施例453步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用1,3-二氯-5-(氯甲基)-2-氟苯代替1,5-二氯-2-(氯甲基)-4-氟苯，获得呈无色固体的标题化合物(0.03g，33％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.12-11.60(m,1H)，9.87-9.63(m,1H)，7.83-7.62(m,2H)，7.14-7.06(m,1H)，6.98-6.90(m,1H)，4.35-4.21(m,2H)，4.00-3.91(m,2H)，3.52-3.36(m,2H)，3.30(s,3H)，3.04-2.85(m,2H)，2.15-1.80(m,4H)，1.67-1.45(m,2H)，0.92-0.79(m,2H)，0.71-0.60(m,2H)；MS(ES+)m/z 547.0，549.0(M+1)。

[3813] 实施例455

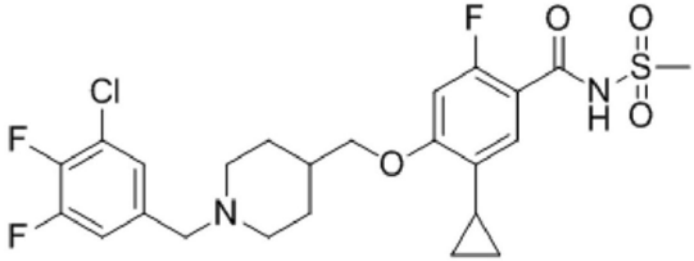
[3814] 合成4-((1-(5-氯-2,4-二氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3815] 

[3816] 根据如实施例453步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用1-氯-5-(氯甲基)-2,4-二氟苯代替1,5-二氯-2-(氯甲基)-4-氟苯，获得呈无色固体的标题化合物(0.02g，23％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.06-11.74(m,1H)，9.65-9.36(m,1H)，7.87(dd,J＝7.9，7.9Hz,1H)，7.71(dd,J＝9.6,9.6Hz,1H)，7.10(d,J＝8.2Hz,1H)，6.94(d,J＝12.9Hz,1H)，4.35-4.22(m,2H)，3.99-3.91(m,2H)，3.50-3.42(m,2H)，3.30(s,3H)，3.11-2.93(m,2H)，2.13-1.88(m,4H)，1.62-1.43(m,2H)，0.92-0.80(m,2H)，0.70-0.61(m,2H)；MS(ES+)m/z 533.1，531.1(M+1)。

[3817] 实施例456

[3818] 合成4-((1-(3-氯-4,5-二氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

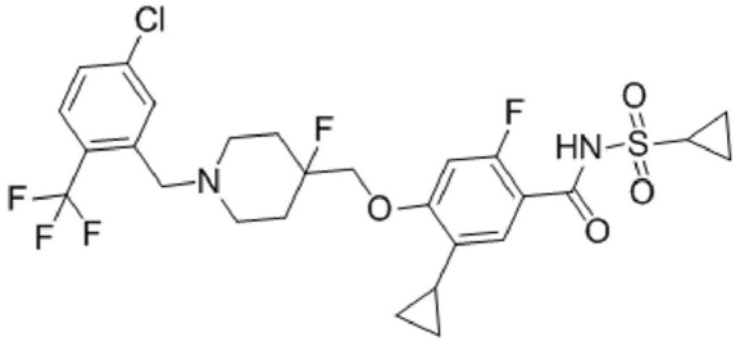
[3819] 

[3820] 根据如实施例453步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用1-氯-5-(氯甲基)-2,

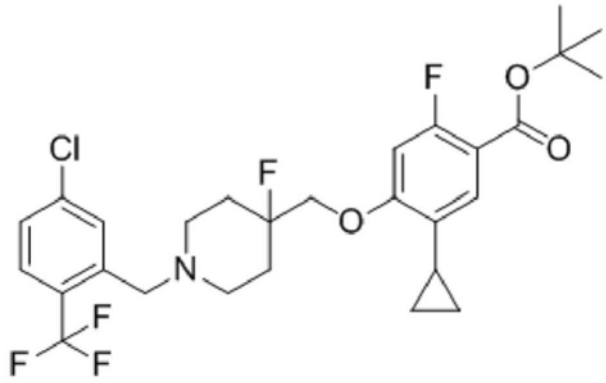
3-二氟苯代替1,5-二氯-2-(氯甲基)-4-氟苯,获得呈无色固体的标题化合物(0.03,31%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.40-11.06(m,1H),7.50-7.35(m,2H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=12.9Hz,1H),3.91(d,J=6.0Hz,2H),3.67-3.59(m,2H),3.16(s,3H),2.99-2.82(m,2H),2.23-2.06(m,2H),2.04-1.91(m,1H),1.86-1.72(m,3H),1.46-1.27(m,2H),0.90-0.80(m,2H),0.66-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 533.2,531.2(M+1)。

[3821] 实施例457

[3822] 合成4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

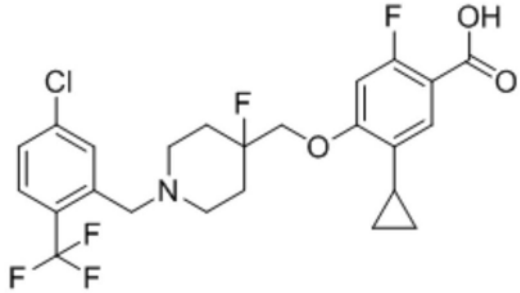
[3823] 

[3824] 步骤1.制备4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3825] 

[3826] 根据如实施例346步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用甲烷磺酸5-氯-2-(三氟甲基)苄酯代替1-氯-3-(氯甲基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯,获得呈无色胶状物的标题化合物(0.45g,69%):MS(ES+)m/z 562.1,560.1(M+1)

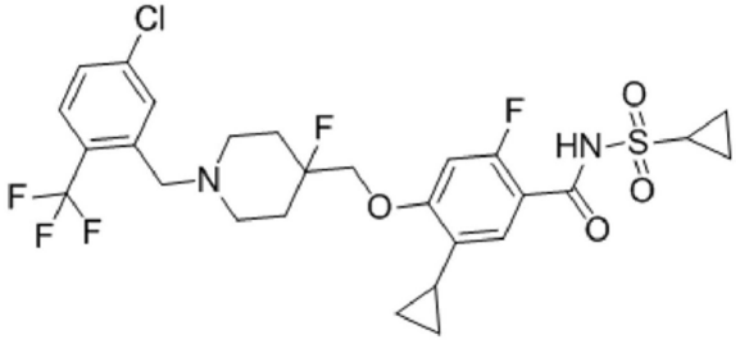
[3827] 步骤2.制备4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[3828] 

[3829] 根据如实施例346步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(5-

氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯以产生呈无色固体的标题化合物(0.36g,88%):MS(ES+)m/z 506.2,504.0(M+1)

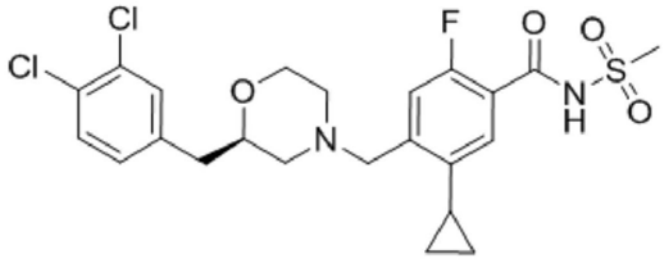
[3830] 步骤3.制备4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3831] 

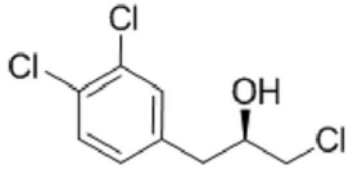
[3832] 根据如实施例346步骤7中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用4-((1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,28%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87(br s,1H),9.99(br s,1H),8.13(br s,1H),7.61(br s,2H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.03(d,J=12.8Hz,1H),4.80-4.42(m,2H),4.28(d,J=20.6Hz,2H),3.60-3.17(m,4H),3.12-3.03(m,1H),2.31-2.17(m,2H),2.08-1.99(m 3H),1.14-1.09(m,4H),0.94-0.87(m,2H),0.73-0.67(m,2H);MS(ES+)m/z 506.2,504.0(M+1)。

[3833] 实施例458

[3834] 合成(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3835] 

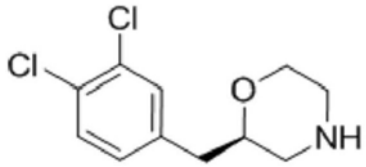
[3836] 步骤1.制备(R)-1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇

[3837] 

[3838] 在高真空下经由热风枪加热装有镁屑(0.32g,13.33mmol)的50mL烧瓶。将烧瓶冷却至环境温度并用氩气冲洗,之后添加新鲜蒸馏的二乙醚(1mL)和1,2-二溴乙烷(2滴)。对烧瓶装配冷凝器,之后逐滴添加4-溴-1,2-二氯苯(1.68mL,13.00mmol)在二乙醚(14mL)中的溶液以维持轻微回流。将混浊的溶液在环境温度下搅拌1小时。冷却至0℃后,添加碘化铜

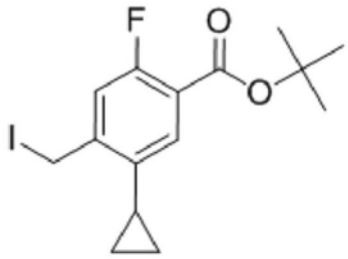
(0.21g,1.08mmol)。搅拌10分钟后,逐滴添加(R)-表氯醇(0.85mL,10.80mmol)在二乙醚(14mL)中的溶液。将反应混合物缓慢升温至环境温度且搅拌过夜、在0℃下用饱和氯化铵水溶液(10mL)猝灭且随后倾至水(40mL)中。搅拌双相混合物直到所有固体溶解。分离蓝色水层并用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。使用快速色谱[己烷中0%至5%至10%的乙酸乙酯]纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(2.50g,80%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$))δ7.38(d,J=8.2Hz,1H),7.35(d,J=2.0Hz,1H),7.09(dd,J=2.0,8.2Hz,1H),4.06-3.99(m,1H),3.62(dd,J=3.9,11.2Hz,1H),3.49(dd,J=6.3,11.2Hz,1H),2.84(d,J=5.8Hz,1H),2.83(d,J=7.1Hz,1H),2.22(br s,1H)。

[3839] 步骤2.制备(R)-2-(3,4-二氯苄基)吗啉

[3840] 

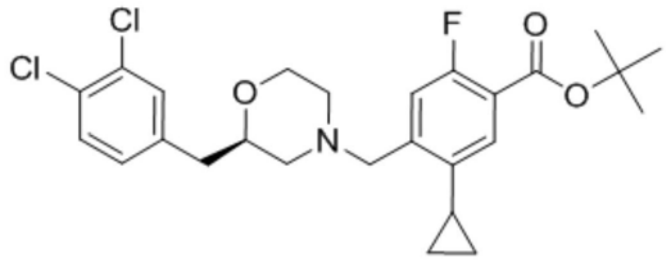
[3841] 向氢氧化钠(2.50g,62.40mmol)在水(5mL)中的溶液添加(R)-1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇(2.50g,10.40mmol)在甲醇(11mL)中的溶液。5分钟后,分批(4x 1.47g)添加2-氨基乙基硫酸氢盐(5.86g,41.60mmol)。将得到的悬浮液在40℃下加热5小时。添加甲苯(25mL)和粉末状氢氧化钠(2.50g,62.40mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌过夜。冷却至环境温度后,将反应混合物用水(300mL)猝灭。分离水层并用甲苯(2x 150mL)萃取。将合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤且浓缩。使用快速色谱[己烷中0%至100%的(80:10:10的乙酸乙酯/异丙醇/三乙胺)]纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.83g,32%):MS(ES+)m/z 246.1,248.1(M+1)。

[3842] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-(碘甲基)苯甲酸叔丁酯

[3843] 

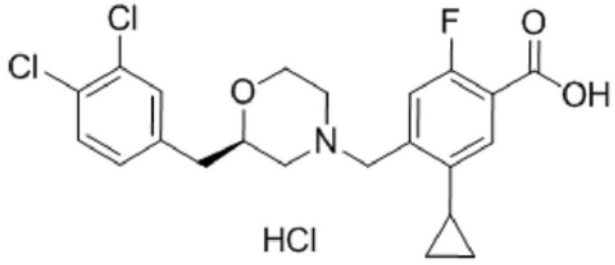
[3844] 向聚合物结合的三苯基膦(2.60g,7.80mmol)在二氯甲烷(60mL)中的悬浮液添加咪唑(0.53g,7.80mmol)和碘(2.00g,7.80mmol)。5分钟后,添加5-环丙基-2-氟-4-(羟甲基)苯甲酸叔丁酯(1.60g,6.0mmol)且将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。过滤反应混合物且用饱和硫酸氢钠水溶液(50mL)和水(50mL)洗涤滤液。将有机层经硫酸钠干燥、倾析且浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中且用饱和硫酸氢钠水溶液(20mL)、1N盐酸溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥、倾析且浓缩以产生呈黄色固体的标题化合物(2.14g,94%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.50(d,J=7.3Hz,1H),7.05(d,J=10.9Hz,1H),4.58(m,2H),1.97-1.84(m,1H),1.58(s,9H),1.08-0.99(m,2H),0.78-0.70(m,2H)。

[3845] 步骤4.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3846] 

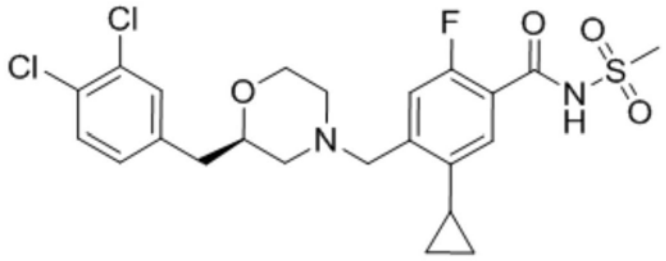
[3847] 将5-环丙基-2-氟-4-(碘甲基)苯甲酸叔丁酯(0.46g,1.22mmol)、(R)-2-(3,4-二氯苄基)吗啉(0.60g,2.44mmol)、磷酸钾(0.52g,2.44mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(22mL)中的悬浮液在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至环境温度且用水(400mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释。分离水层并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。浓缩合并的有机物且通过快速色谱(已烷中0％至10％的乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(0.59g,97％):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$))δ7.49(d,J＝7.2Hz,1H),7.33(d,J＝8.2Hz,1H),7.32(d,J＝2.0Hz,1H),7.15(d,J＝11.7Hz,1H),7.05(dd,J＝2.0,8.2Hz,1H),3.84(d,J＝10.6Hz,1H),3.77-3.67(m,1H),3.67-3.54(m,3H),2.80-2.58(m,4H),2.30-2.16(m,1H),2.07-1.90(m,2H),1.58(s,9H),1.00-0.87(m,2H),0.70-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 494.2,496.1(M+1)。

[3848] 步骤5.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[3849] 

[3850] 将(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(0.17g,0.34mmol)和盐酸(在1,4-二噁烷中的4.0N溶液,1.72mL,6.88mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在环境温度下搅拌过夜且随后在60℃下加热2小时。将反应混合物冷却至环境温度并用甲苯(10mL)稀释且浓缩以产生标题化合物(0.17g,定量产率),其不经纯化即使用:MS(ES+)m/z 438.1,440.0(M+1);MS(ES-)m/z 436.1,438.1(M-1)。

[3851] 步骤6.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

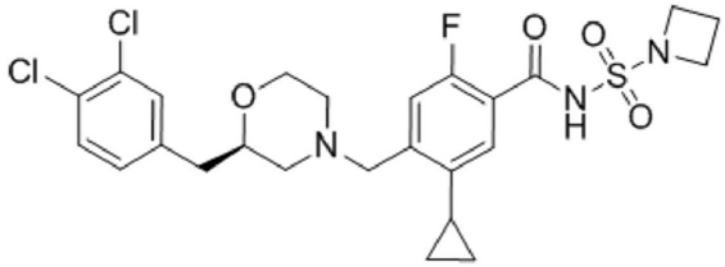
[3852] 

[3853] 向(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐(0.17g,0.36mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.10g,0.54mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.10g,0.82mmol)。将反应在环境温度下搅拌

10分钟、添加甲烷磺酰胺(0.06g,0.58mmol)且在环境温度下继续搅拌过夜。浓缩反应混合物,用乙酸乙酯(20mL)稀释且用5%盐酸水溶液(10mL)洗涤。分离有机层、用水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥且浓缩。通过快速色谱(己烷中0%至50%的乙酸乙酯)纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.09g,50%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.94-8.69(m,1H),7.73(d,J=7.8Hz,1H),7.36-7.31(m,3H),7.05(d,J=8.1Hz,1H),3.87(d,J=11.2Hz,1H),3.81-3.57(m,4H),3.42(s,3H),2.83-2.58(m,4H),2.34-2.19(m,1H),2.12-1.99(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.02-0.92(m,2H),0.70-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 515.1,517.1(M+1),MS(ES-)m/z 513.2,515.1(M-1)。

[3854] 实施例459

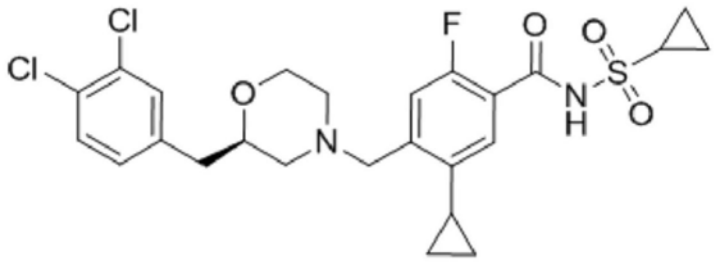
[3855] 制备(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[3856] 

[3857] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,41%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.73(d,J=15.7Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.36-7.31(m,3H),7.06(dd,J=2.0,8.2Hz,1H),4.26(t,J=7.7Hz,4H),3.89-3.85(m,1H),3.79-3.58(m,4H),2.81-2.58(m,4H),2.33-2.20(m,3H),2.11-1.91(m,2H),1.00-0.92(m,2H),0.71-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 556.1,558.1(M+1),MS(ES-)m/z 554.2,556.1(M-1)。

[3858] 实施例460

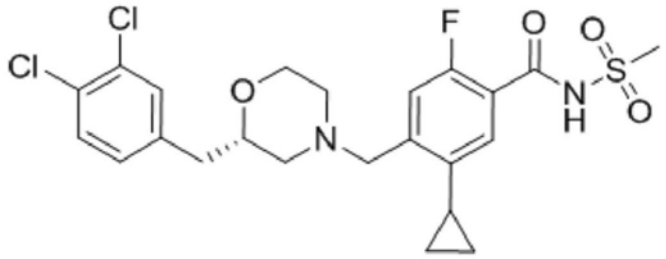
[3859] 制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[3860] 

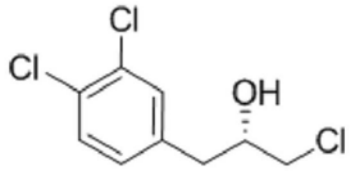
[3861] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,35%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.78(d,J=15.0Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.36-7.31(m,3H),7.05(dd,J=1.9,8.2Hz,1H),3.91-3.85(m,1H),3.81-3.57(m,4H),3.16-3.02(m,1H),2.83-2.52(m,4H),2.32-2.19(m,1H),2.08-1.85(m,2H),1.51-1.38(m,2H),1.20-1.06(m,2H),1.00-0.87(m,2H),0.70-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 541.1,543.1(M+1),MS(ES-)m/z 539.1,541.1(M-1)。

[3862] 实施例461

[3863] 合成(S)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

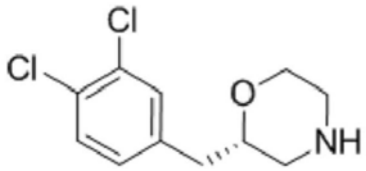
[3864] 

[3865] 步骤1.制备(S)-1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇

[3866] 

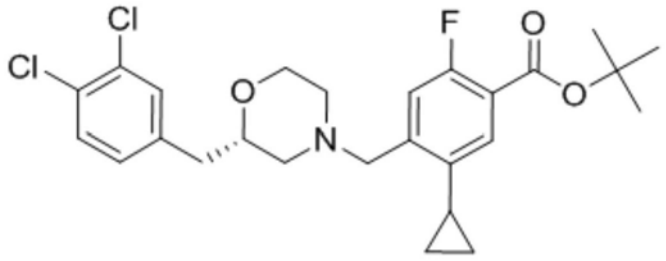
[3867] 根据如实施例458步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-表氯醇代替(R)-表氯醇,获得呈无色油状物的标题化合物(2.70g,87%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$))δ7.39(d,J=8.2Hz,1H),7.35(d,J=2.0Hz,1H),7.09(dd,J=2.0,8.2Hz,1H),4.10-3.98(m,1H),3.62(dd,J=3.9,11.2Hz,1H),3.49(dd,J=6.3,11.2Hz,1H),2.85-2.82(m,2H),2.20(br s,1H)。

[3868] 步骤2.制备(S)-2-(3,4-二氯苄基)吗啉

[3869] 

[3870] 根据如实施例458步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇代替(R)-1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇,获得呈无色油状物的标题化合物(1.04g,37%):MS(ES+)m/z 246.1,248.1(M+1)。

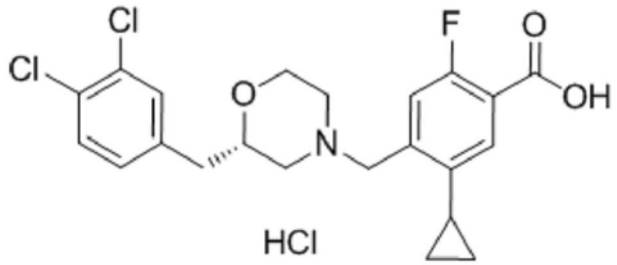
[3871] 步骤3.制备(S)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3872] 

[3873] 根据如实施例458步骤4中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-2-(3,4-二氯苄基)吗啉代替(R)-2-(3,4-二氯苄基)吗啉,获得标题化合物(0.46g,98%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$))δ7.50(d,J=7.3Hz,1H),7.34(d,J=8.2Hz,1H),7.31(d,J=2.0Hz,1H),7.14(d,J=11.7Hz,1H),7.05(dd,J=2.0,8.2Hz,1H),3.85(d,J=10.6Hz,1H),3.78-3.66(m,1H),3.66-3.55(m,3H),2.80-2.57(m,4H),2.22(dt,J=3.0,11.2Hz,1H),2.05-1.92(m,

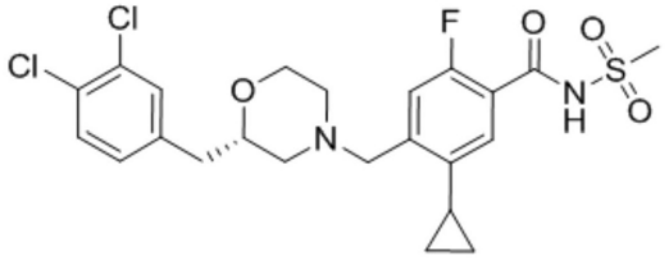
2H),1.58(s,9H),0.97-0.89(m,2H),0.67-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 494.0,496.0(M+1)。

[3874] 步骤4.制备(S)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[3875] 

[3876] 根据如实施例458步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.43g,98%):MS(ES+)m/z 438.1,440.0(M+1);MS(ES-)m/z 436.1,438.1(M-1)。

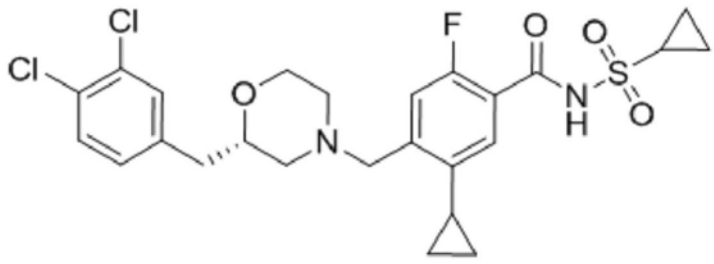
[3877] 步骤5.制备(S)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3878] 

[3879] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,20%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.94-8.69(m,1H),7.73(d,J=7.8Hz,1H),7.36-7.31(m,3H),7.05(d,J=8.1Hz,1H),3.87(d,J=11.2Hz,1H),3.81-3.57(m,4H),3.42(s,3H),2.83-2.58(m,4H),2.34-2.19(m,1H),2.12-1.99(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.02-0.92(m,2H),0.70-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 515.1,517.1(M+1),MS(ES-)m/z 513.2,515.2(M-1)。

[3880] 实施例462

[3881] 制备(S)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酰胺

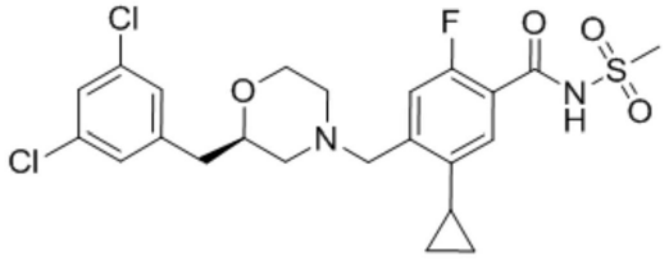
[3882] 

[3883] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(S)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-

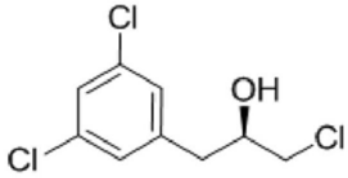
(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.02g,11%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.78(d,J=13.5Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.38-7.23(m,3H),7.07-7.04(m,1H),3.94-3.82(m,1H),3.82-3.57(m,4H),3.16-3.04(m,1H),2.83-2.55(m,4H),2.37-2.21(m,1H),2.12-1.88(m,2H),1.53-1.42(m,2H),1.22-1.10(m,2H),1.03-0.92(m,2H),0.72-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 541.1,543.1(M+1),MS(ES-)m/z 539.2,541.2(M-1)。

[3884] 实施例463

[3885] 合成(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

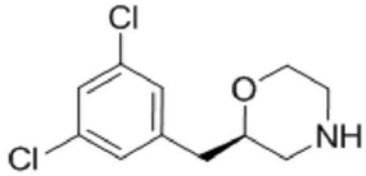
[3886] 

[3887] 步骤1.制备(R)-1-氯-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-醇

[3888] 

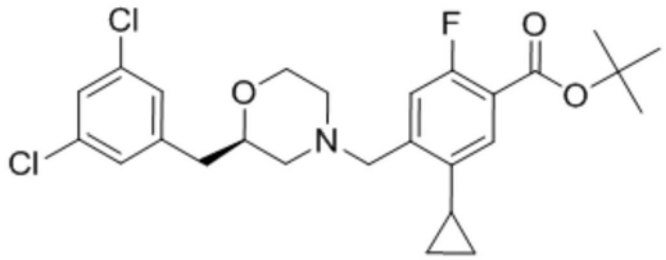
[3889] 根据如实施例458步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用1-溴-3,5-二氯苯代替4-溴-1,2-二氯苯,获得呈无色油状物的标题化合物(12.93g,83%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$))δ7.27-7.24(m,1H),7.18-7.12(m,2H),4.09-3.98(m,1H),3.62(dd,J=3.9,11.2Hz,1H),3.49(dd,J=6.3,11.2Hz,1H),2.87-2.79(m,2H),2.22(br s,1H)。

[3890] 步骤2.制备(R)-2-(3,5-二氯苄基)吗啉

[3891] 

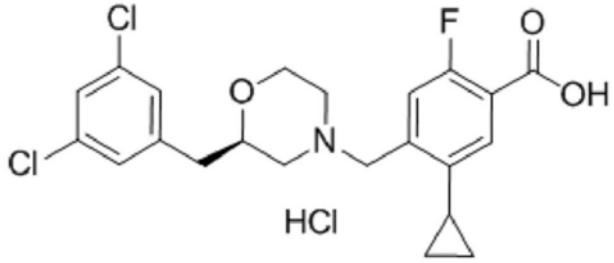
[3892] 根据如实施例458步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-1-氯-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-醇代替(R)-1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇,获得呈无色油状物的标题化合物(6.98g,53%):MS(ES+)m/z 246.1,248.1(M+1)。

[3893] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3894] 

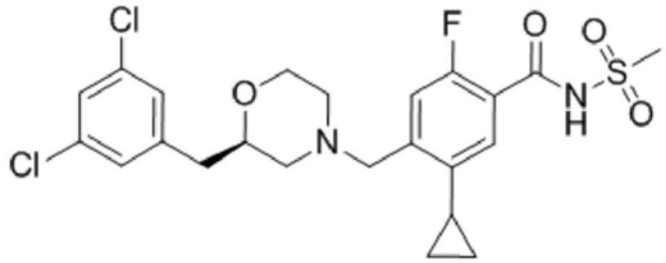
[3895] 向微波小瓶中装入5-环丙基-2-氟-4-(碘甲基)苯甲酸叔丁酯(0.14g,0.37mmol)、(R)-2-(3,5-二氯苄基)吗啉(0.18g,0.75mmol)、磷酸钾(0.16mg,0.75mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(8mL)。将悬浮液在微波反应器中在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至环境温度且用水(200mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释。分离水层并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。浓缩合并的有机物且通过快速色谱(己烷中0%至10%的乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(0.18g,98%):MS(ES+)m/z 494.2,496.2(M+1)。

[3896] 步骤4.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[3897] 

[3898] 根据如实施例458步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,49%):MS(ES+)m/z 437.9,439.9(M+1);MS(ES-)m/z 436.0,438.0(M-1)。

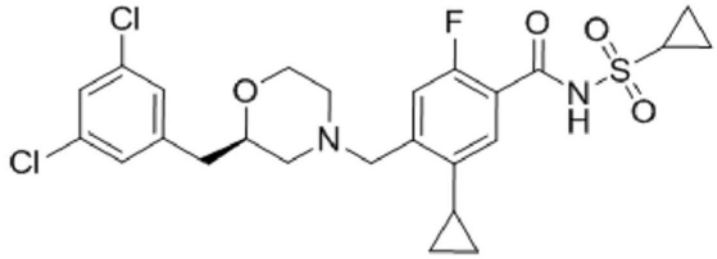
[3899] 步骤5.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3900] 

[3901] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,24%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.95-8.69(m,1H),7.73(d,J=7.8Hz,1H),7.34-7.20(m,2H),7.14-7.11(m,2H),3.92-3.83(m,1H),3.81-3.31(m,2H),3.67(s,2H),3.42(s,3H),2.82-2.59(m,4H),2.27(dt,J=3.1,11.2Hz,1H),2.11-1.89(m,2H),1.02-0.92(m,2H),0.70-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 515.1,517.1(M+1),MS(ES-)m/z 513.1,515.1(M+1)。

[3902] 实施例464

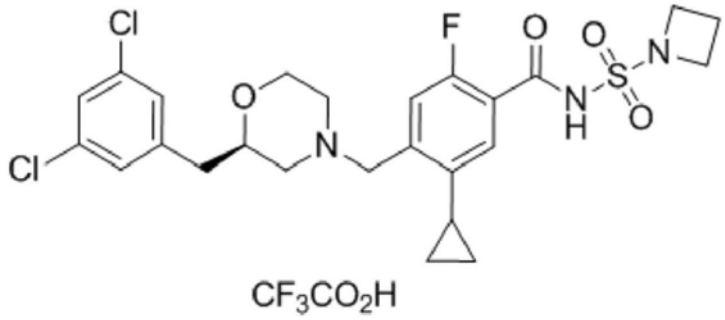
[3903] 制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[3904] 

[3905] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0,03g,22%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.78(d,J=15.7Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.33-7.19(m,2H),7.11-7.07(m,2H),3.92-3.85(m,1H),3.81-3.71(m,1H),3.67(s,2H),3.65-3.60(m,1H),3.16-3.04(m,1H),2.82-2.62(m,4H),2.27(dt,J=3.1,11.2Hz,1H),2.05(t,J=10.4Hz,2H),2.01-1.90(m,1H),1.51-1.44(m,2H),1.21-1.11(m,2H),1.01-0.94(m,2H),0.71-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 541.1,543.0(M+1),MS(ES-)m/z 539.1,541.1(M-1)。

[3906] 实施例465

[3907] 制备(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

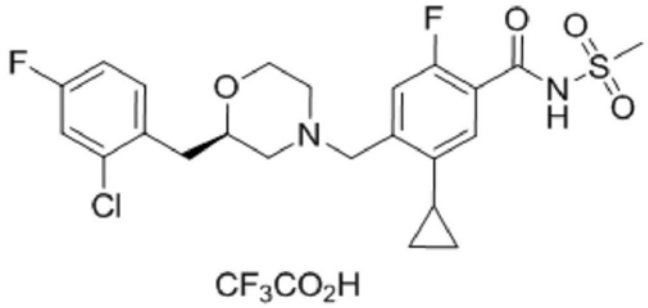
[3908] 

[3909] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,通过反相HPLC纯化获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,37%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.77(d,J=7.4Hz,1H),7.43(d,J=11.5Hz,1H),7.27-7.26(m,1H),7.07(s,2H),4.49(s,2H),4.25(t,J=7.7Hz,4H),4.15-3.88(m,3H),3.55(d,J=11.1Hz,2H),2.97-2.77(m,2H),2.75-2.64(m,1H),2.63-2.49(m,1H),2.36-2.22(m,2H),1.51-1.44(m,2H),1.93-1.79(m,1H),1.17-1.03(m,2H),0.84-0.70(m,2H);MS(ES+)m/z 556.1,558.1(M+1),MS(ES-)m/z 554.2,556.2(M-1)。

[3910] 实施例466

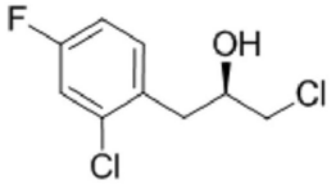
[3911] 合成(R)-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰

基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3912] 

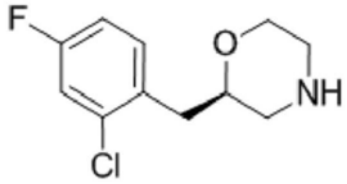
CF_3CO_2H

[3913] 步骤1.制备(R)-1-氯-3-(2-氯-4-氟苯基)丙-2-醇

[3914] 

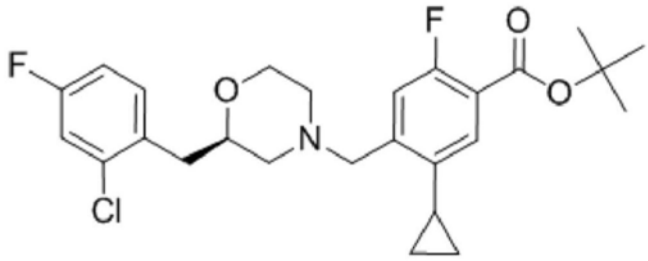
[3915] 根据如实施例458步骤1中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用1-溴-2-氯-4-氟苯代替4-溴-1,2-二氯苯,获得呈无色油状物的标题化合物(3.22g,55%):^{1}H NMR (300MHz,$CDCl_3$))δ7.28(dd,J=6.2,8.5Hz,1H),7.12(dd,J=2.6,8.5Hz,2H),6.95(dt,J=2.6,8.3Hz,1H),4.19-4.09(m,1H),3.72-3.66(m,1H),3.59-3.50(m,1H),3.06-2.90(m,2H),2.17(br s,1H)。

[3916] 步骤2.制备(R)-2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉

[3917] 

[3918] 根据如实施例458步骤2中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-1-氯-3-(2-氯-4-氟苯基)丙-2-醇代替(R)-1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-醇,获得呈无色油状物的标题化合物(0.66g,20%):MS(ES+)m/z 230.2,232.2(M+1)。

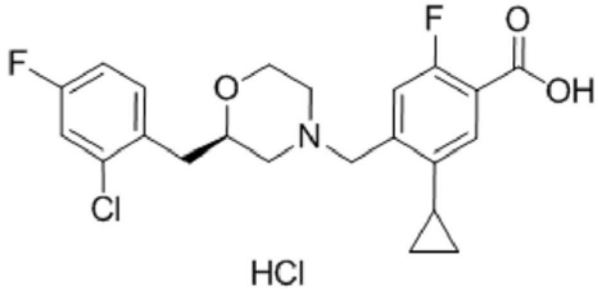
[3919] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3920] 

[3921] 根据如实施例458步骤4中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代替(R)-2-(3,4-二氯苄基)吗啉,获得标题化合物(0.47g,定量产率):MS(ES+)m/z 478.2,480.2(M+1)。

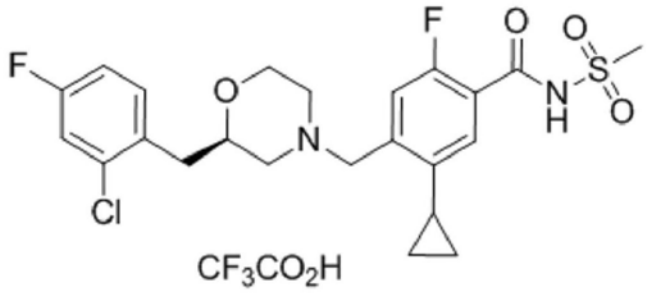
[3922] 步骤4.制备(R)-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐

酸盐

[3923] 

[3924] 根据如实施例458步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.45g,97%):MS(ES+)m/z 422.0,424.0(M+1);MS(ES-)m/z 420.1,422.1(M-1)。

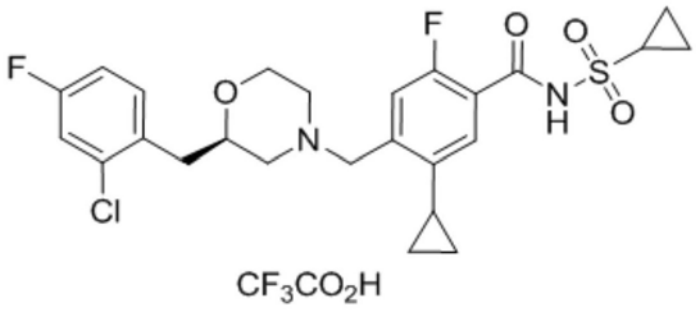
[3925] 步骤5.制备(R)-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3926] 

[3927] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,38%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.71(d,J=7.7Hz,1H),7.38(d,J=11.5Hz,1H),7.27-7.16(m,1H),7.14-7.07(m,1H),6.98-6.90(m,1H),4.51(s,2H),4.19-4.09(m,1H),4.09-3.88(m,2H),3.57(dd,J=11.5,26.0Hz,2H),3.39(s,3H),3.02-2.88(m,3H),2.68(t,J=11.0Hz,1H),1.94-1.83(m,1H),1.16-1.06(m,2H),0.82-0.75(m,2H);MS(ES+)m/z 499.1,501.1(M+1);MS(ES-)m/z 497.1,499.1(M-1)。

[3928] 实施例467

[3929] 制备(R)-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

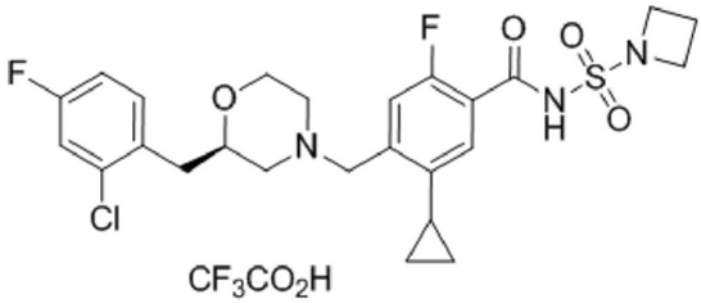
[3930] 

[3931] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-4-((2-

(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐且用环丙烷磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,32%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73(d,J=7.3Hz,1H),7.37(d,J=11.5Hz,1H),7.20(dd,J=6.2,8.4Hz,1H),7.11(dd,J=2.3,8.4Hz,1H),6.94(dt,J=2.4,8.2Hz,1H),4.52(s,2H),4.21-3.81(m,3H),3.59(dd,J=11.2,26.5Hz,2H),3.14-2.95(m,1H),3.01-2.93(m,3H),2.70(t,J=10.8Hz,1H),1.95-1.80(m,1H),1.49-1.37(m,2H),1.23-1.37(m,4H),0.80-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 525.1,527.1(M+1);MS(ES-)m/z 523.1,525.1(M-1)。

[3932] 实施例468

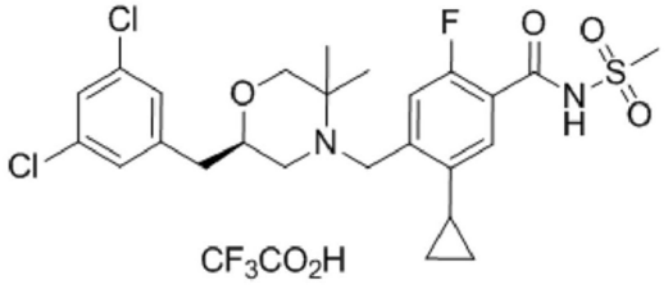
[3933] 制备(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3934] 

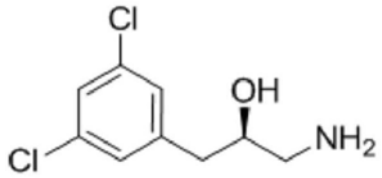
[3935] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-4-((2-(2-氯-4-氟苄基)吗啉代)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替甲烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,37%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.77(d,J=7.2Hz,1H),7.42(d,J=11.6Hz,1H),7.25-7.20(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.98-6.91(m,1H),4.49(s,2H),4.25(t,J=7.7Hz,4H),4.20-4.15(m,1H),4.05-3.92(m,2H),3.55(dd,J=11.2,26.5Hz,2H),3.02-2.82(m,3H),2.65(t,J=10.6Hz,1H),2.37-2.22(m,2H),1.96-1.82(m,1H),1.16-1.03(m,2H),0.82-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z 540.1,542.1(M+1);MS(ES-)m/z 538.1,540.1(M-1)。

[3936] 实施例469

[3937] 合成(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

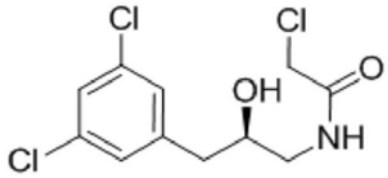
[3938] 

[3939] 步骤1.制备(R)-1-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-醇

[3940] 

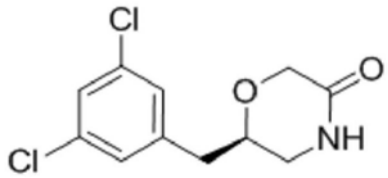
[3941] 向(R)-1-氯-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-醇(1.44g,6.01mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(45mL)中的溶液添加叠氮化钠(1.95g,30.05mmol)和碘化钠(0.54g,3.60mmol)。将得到的悬浮液在75℃下加热过夜,冷却至环境温度,用乙酸乙酯(150mL)稀释且用水(50mL)、5%氯化锂水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(55mL)和水(18mL)中且向此溶液中添加三苯基膦(1.85g,7.07mmol)。将得到的反应混合物在50℃下加热24小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用二氯甲烷(200mL)和10%碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释。分离水层并用二氯甲烷(2x 100mL)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过快速色谱[在二氯甲烷中0%至100%的(85:14:1的二氯甲烷/乙醇/氢氧化铵)]纯化残余物以产生标题化合物(0.93g,70%,经过2个步骤):MS(ES+)m/z 220.1,222.1(M+1)。

[3942] 步骤2.制备(R)-2-氯-N-(3-(3,5-二氯苯基)-2-羟丙基)乙酰胺

[3943] 

[3944] 向(R)-1-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙-2-醇(0.86g,3.91mmol)和三乙胺(0.718mL,5.08mmol)在9:1的二氯甲烷/乙腈(60mL)中的冷却(0℃)溶液逐滴添加2-氯乙酰基氯(340μL,4.29mmol)。将得到的溶液在0℃下搅拌1.5小时且随后升温至环境温度并搅拌30分钟。将反应混合物再次冷却(0℃)且用5%盐酸水溶液(15mL)猝灭。分离水层并用二氯甲烷(2x 30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤且浓缩。用二乙醚湿磨残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.87g,75%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.27-7.26(m,2H),7.13-7.11(m,1H),6.98(br s,1H),4.09(s,2H),4.05-3.95(m,1H),3.64-3.53(m,1H),3.33-3.21(m,1H),2.84-2.64(m,2H),1.58(br s,1H);MS(ES+)m/z 296.0,298.0(M+1)。

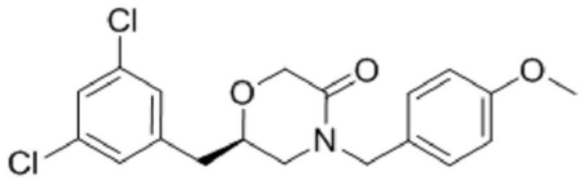
[3945] 步骤3.制备(R)-6-(3,5-二氯苄基)吗啉-3-酮

[3946] 

[3947] 向(R)-2-氯-N-(3-(3,5-二氯苯基)-2-羟丙基)乙酰胺(0.31g,1.03mmol)在异丙醇(2mL)和甲苯(1mL)中的冷却(0℃)溶液添加叔丁醇钾(0.32g,2.88mmol)在异丙醇(3mL)中的溶液。将反应物在0℃下搅拌1小时且随后缓慢升温至环境温度并搅拌过夜。用5%盐酸水溶液将反应混合物中和至pH=6且随后浓缩。用甲苯(75mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)稀释含水的残余物。分离甲苯层、用盐水(20mL)洗涤且随后浓缩。将合并的水层用乙

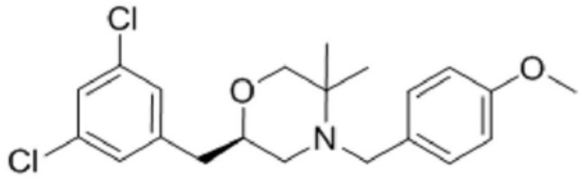
酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥、过滤且浓缩。使用快速色谱[二氯甲烷中0%至5%的甲醇]纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.23g,87%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32-7.12(m,2H),7.11(s,1H),6.32(br s,1H),4.29(d,J=16.9Hz,1H),4.13(d,J=16.9Hz,1H),3.96-3.82(m,1H),3.41-3.22(m,2H),2.88(dd,J=7.4,14.2Hz,1H),2.74(dd,J=5.1,14.2Hz,1H),1.87(br s,1H)。

[3948] 步骤4.制备(R)-6-(3,5-二氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)吗啉-3-酮

[3949] 

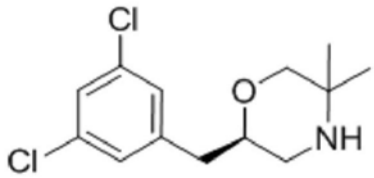
[3950] 向(R)-6-(3,5-二氯苄基)吗啉-3-酮(0.23g,0.89mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的冷却(0℃)溶液添加氢化钠(60%分散液,0.04g,1.08mmol)。将得到的悬浮液升温至环境温度并搅拌15分钟。将粉色浆料再次冷却(0℃),之后逐滴添加4-甲氧基苄基氯(0.15mL,1.08mmol)。此时浆料过稠而难以搅拌且添加N,N-二甲基甲酰胺(2mL),之后将反应混合物缓慢升温至环境温度并搅拌过夜。将反应物冷却(0℃)、用饱和氯化铵水溶液(5mL)猝灭且用乙酸乙酯(50mL)稀释。分离水层并用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤且浓缩。使用快速色谱[己烷中0%至20%至40%的乙酸乙酯]纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.27g,79%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.16(m,3H),7.08-7.03(m,2H),6.91-6.84(m,2H),4.62(d,J=14.5Hz,1H),4.43(d,J=14.5Hz,1H),4.19-4.07(m,1H),3.94-3.81(m,1H),3.80(s,3H),3.24-3.02(m,2H),2.96(s,1H),2.88(s,1H),2.77(dd,J=7.8、14.3Hz,1H),2.67(dd,J=4.6,14.3Hz,1H)。

[3951] 步骤5.制备(R)-2-(3,5-二氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基吗啉

[3952] 

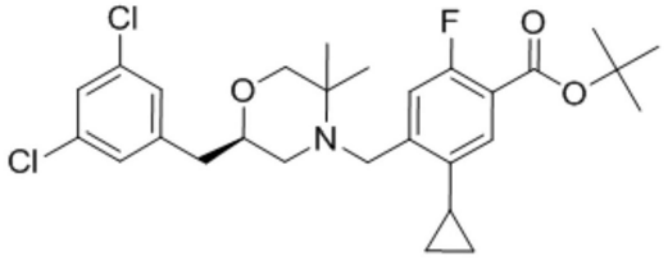
[3953] 向(R)-6-(3,5-二氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)吗啉-3-酮(0.27g,0.71mmol)在四氢呋喃(1.5mL)中的冷却(-10℃)溶液添加无水氯化锆(IV)(0.17g,0.72mmol)。30分钟后,逐滴添加甲基溴化镁溶液(3.0M在二乙醚中,1.4mL,4.26mmol)。在-10℃下1小时后,浆料过稠而难以搅拌,因此加入四氢呋喃(2mL)。将得到的悬浮液在-10℃下再搅拌1小时且随后缓慢升温至环境温度并搅拌过夜。将反应物冷却(0℃)、用二乙醚(10mL)和饱和酒石酸钠/酒石酸钾水溶液(5mL)稀释。将稠的浆料搅拌15分钟,产生混浊的黄色双相溶液。通过过滤除去固体且用乙酸乙酯和水冲洗。分离有机层且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取水层。将合并的有机物用水(20mL)洗涤、随后用盐水(20mL)洗涤、经硫酸钠干燥且浓缩。使用快速色谱[己烷中0%至15%至30%的乙酸乙酯]纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(0.13g,46%):MS(ES+)m/z 394.0,396.0(M+1)。

[3954] 步骤6.制备(R)-2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉

[3955] 

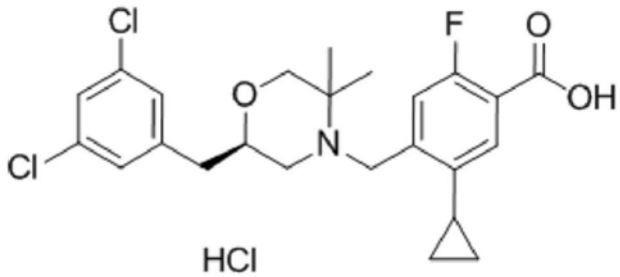
[3956] 向(R)-2-(3,5-二氯苄基)-4-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基吗啉(0.13g,0.32mmol)在水/乙腈(1:1,v/v,7mL)中的溶液添加硝酸铈铵(535mg,0.975mmol)在甲醇(56mL)中的溶液。将得到的橙色溶液在环境温度下搅拌过夜、用5%盐酸水溶液(20mL)猝灭且随后用二乙醚(3x 20mL)萃取。将合并的水层用固体碳酸氢钠碱化至pH=9并用乙酸乙酯(3x 75mL)萃取。将合并的乙酸乙酯萃取物用盐水(20mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈无色固体的标题化合物(0.08g,98%):MS(ES+)m/z 274.1,276.1(M+1)。

[3957] 步骤7.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3958] 

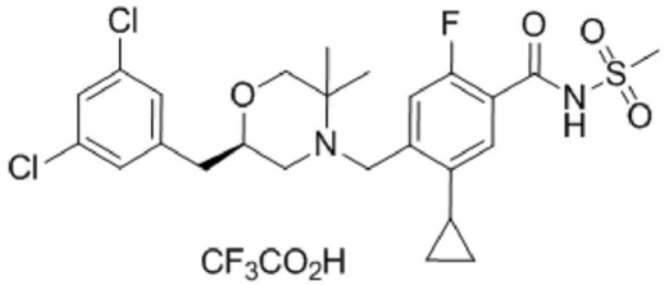
[3959] 向(R)-2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉(0.08g,0.30mmol)和碳酸钾(0.05g,0.34mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液添加5-环丙基-2-氟-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯(0.12g,0.34mmol)。将悬浮液在环境温度下搅拌过夜、用水(30mL)和乙酸乙酯(75mL)稀释。分离水层并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤且浓缩。通过快速色谱[己烷中0%至10%的乙酸乙酯]纯化残余物以产生标题化合物(0.08g,54%):MS(ES+)m/z 522.1,524.1(M+1)。

[3960] 步骤8.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[3961] 

[3962] 根据如实施例458步骤5中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,定量产率):MS(ES+)m/z 466.0,468.0(M+1);MS(ES-)m/z 464.1,466.1(M-1)。

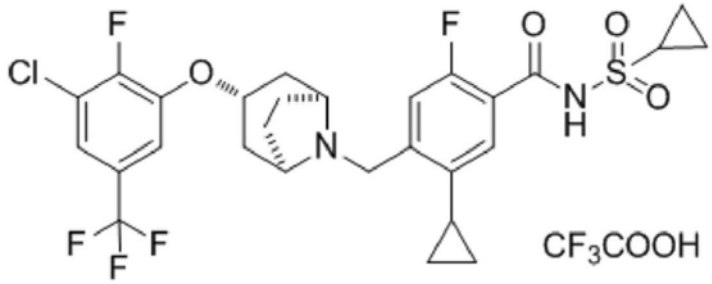
[3963] 步骤9.制备(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉代)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸

[3964] 

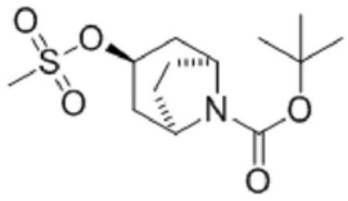
[3965] 根据如实施例458步骤6中所述的程序且视需要进行非重要的改变,用(R)-5-环丙基-4-((2-(3,5-二氯苄基)-5,5-二甲基吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(R)-5-环丙基-4-((2-(3,4-二氯苄基)吗啉代)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐,通过反相HPLC纯化获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,56%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46(d,J=7.0Hz,1H),7.31-7.19(m,2H),7.09-7.03(m,2H),4.58(d,J=13.2Hz,1H),4.06-3.96(m,1H),3.91(d,J=13.2Hz,1H),3.84(d,J=12.7Hz,1H),3.58(d,J=12.6Hz,1H),3.36(s,3H),3.20(d,J=11.9Hz,1H),2.78(dd,J=3.5,14.5Hz,1H),1.90-1.77(m,1H),1.50(s,3H),1.42(s,3H),1.10-0.94(m,2H),0.88-0.79(m,2H),0.61-0.51(m,2H);MS(ES+)m/z 543.0,545.0(M+1);MS(ES-)m/z 541.0,543.0(M-1)。

[3966] 实施例470

[3967] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

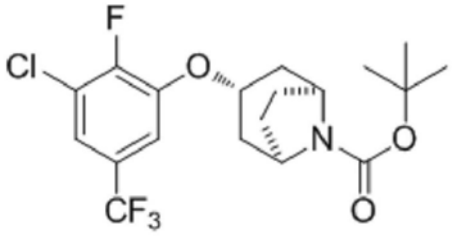
[3968] 

[3969] 步骤1.制备(1R,3s,5S)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[3970] 

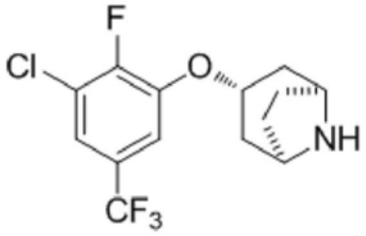
[3971] 向(1R,3s,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(7.68g,33.80mmol)和三乙胺(7.1mL,50.70mmol)在无水二氯甲烷(100mL)中的冷(0℃)混合物添加甲烷磺酰氯(3.1mL,40.60mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将有机相用盐酸溶液(1N,10mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液提供呈微黄色固体的标题化合物(10.40g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.09-4.96(m,1H),4.29-4.17(m,2H),2.97(s,3H),2.10-1.93(m,4H),1.90-1.75(m,2H),1.68-1.59(m,2H),1.44(s,9H)。

[3972] 步骤2.制备(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[3973] 

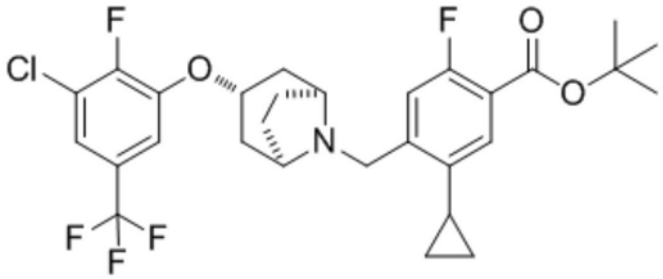
[3974] 向(1R,3s,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.44g,4.70mmol)在无水二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物添加碳酸铯(3.06g,9.40mmol)和3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯酚(1.10g,4.70mmol)并将反应混合物在80℃下加热16小时。冷却至环境温度后,用乙酸乙酯(150mL)和水(20mL)稀释反应混合物。将有机相用水(2×15mL)、盐水(15mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液后,通过快速色谱(己烷中0至30%的乙酸乙酯)纯化残余物以产生呈无色油状物的标题化合物(2.00g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.19(d,J=6.5Hz,1H),6.98-6.93(m,1H),4.71-4.65(m,1H),4.25-4.19(m,2H),2.24-2.09(m,4H),2.06-1.90(m,4H),1.46(s,9H);MS(ES+)m/z 368.0,370.0(M-55)。

[3975] 步骤3.制备(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[3976] 

[3977] 向(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.00g,4.70mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物添加三氟乙酸(2mL)且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。在真空中蒸发所有的挥发物后,将残余物溶解于二氯甲烷(100ml)中。将有机相用氢氧化钠溶液(1N,10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液产生呈无色油状物的标题化合物(1.50g,定量产率):MS(ES+)m/z 324.1,326.1(M+1)。

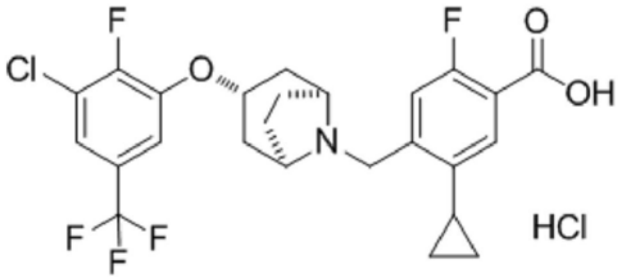
[3978] 步骤4.制备4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)-苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3979] 

[3980] 向(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

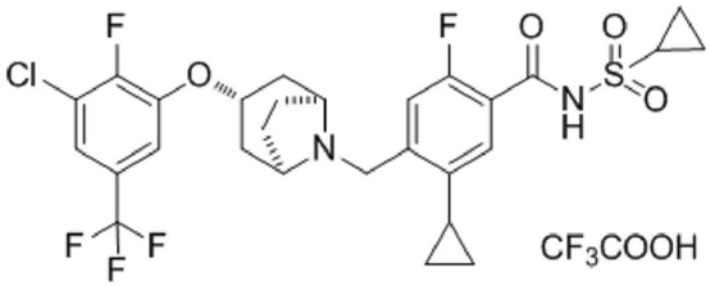
(1.50g,4.70mmol)在无水二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物添加碳酸钾(1.30g,9.40mmol)和5-环丙基-2-氟-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯(1.62g,4.70mmol)且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。用乙酸乙酯(150mL)稀释且添加水(20mL)后,将有机相用水(2×15mL)、盐水(15mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液产生残余物,将其通过快速色谱(已烷中0至20%的乙酸乙酯)纯化以产生呈无色油状物的标题化合物(1.30g,48%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=7.2Hz,1H),7.35-7.28(m,1H),7.24-7.20(m,1H),4.68-4.60(m,1H),6.98-6.94(m,1H),3.73-3.61(m,2H),3.25-3.08(m,2H),2.27-1.85(m,9H),1.57(s,9H),0.95-0.85(m,2H),0.64-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 572.1,574.1(M+1)。

[3981] 步骤5.4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[3982] 

[3983] 将4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)-苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.30g,2.27mmol)和浓盐酸(3mL)在二噁烷(20mL)中的混合物在环境温度下搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物,继而与甲苯(2×10mL)共同蒸发提供含有痕量甲苯的呈灰白色固体的标题化合物(1.30g,定量产率):MS(ES+)m/z 514.1,516.1(M+1)。

[3984] 步骤6.制备4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

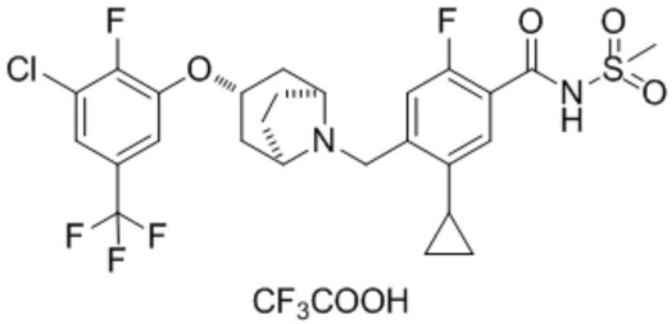
[3985] 

[3986] 将4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐(0.63g,1.10mmol)、环丙烷磺酰胺(0.34g,3.60mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.69g,3.60mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.88g,7.20mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释且用盐酸水溶液(1M,10mL)、水(10mL)和盐水(10ml)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥、过滤且在真空中浓缩滤液。通过反相HPLC(在含有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈)纯化残余物以产生呈无色固体的标题化合物(0.38g,47%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(br s,1H),9.58(brs,1H),7.67-7.53(m,3H),7.27(d,J=7.1Hz,

1H),5.00-4.92(m,1H),4.42(brs,2H),4.01(br s,2H),3.12-2.99(m,1H),2.46-2.23(m,6H),2.22-2.05(m,3H),1.15-1.05(m,4H),1.04-0.94(m,2H),0.82-0.73(m,2H);MS(ES-)m/z 617.1,619.1(M-1)。

[3987] 实施例471

[3988] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

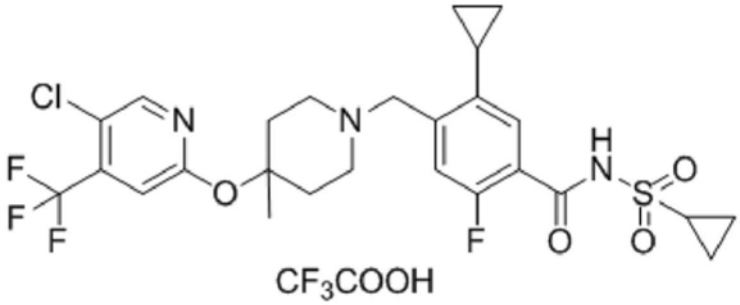
[3989] 

CF_3COOH

[3990] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用甲烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.35g,45%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.32(br s,1H),9.46(br s,1H),7.67-7.51(m,3H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),4.97(s,1H),4.42(s,2H),4.01(s,2H),3.34(s,3H),2.44-2.26(m,6H),2.22-2.06(m,3H),1.03-0.96(m,2H),0.81-0.74(m,2H);MS(ES-)m/z591.1,593.1(M-1)。

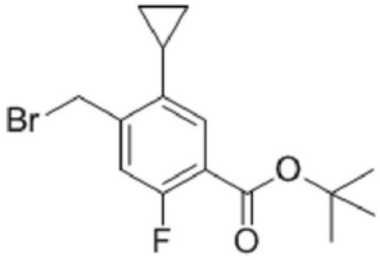
[3991] 实施例472

[3992] 合成4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[3993] 

CF_3COOH

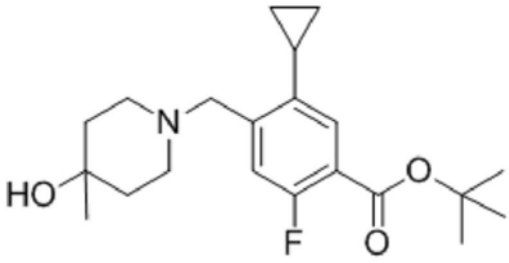
[3994] 步骤1.制备4-(溴甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[3995] 

[3996] 向5-环丙基-2-氟-4-(羟甲基)苯甲酸叔丁酯(1.0g,3.80mmol)和三苯基膦(1.48g,5.60mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的冷(0℃)混合物添加四溴甲烷(1.87g,5.60mmol)且将反应混合物在0℃下搅拌3小时。在真空中浓缩后,通过快速色谱(已烷中0至20%的乙酸乙酯)纯化残余物以产生呈灰白色固体的标题化合物(1.24g,定量产率):^{1}HNMR

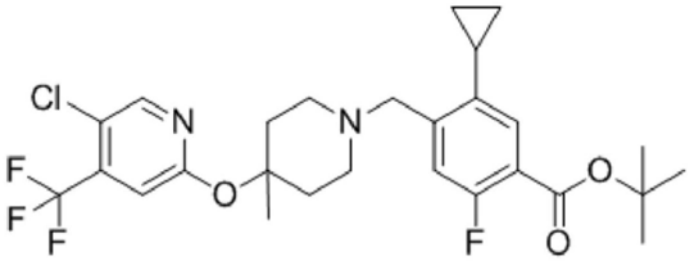
(300MHz,$CDCl_3$)δ7.52(d,J＝7.2Hz,1H),7.06(d,J＝10.8Hz,1H),4.62(s,2H),2.04-1.92(m,1H),1.56(s,9H),1.04-0.96(m,2H),0.74-0.67(m,2H)。

[3997] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[3998] 

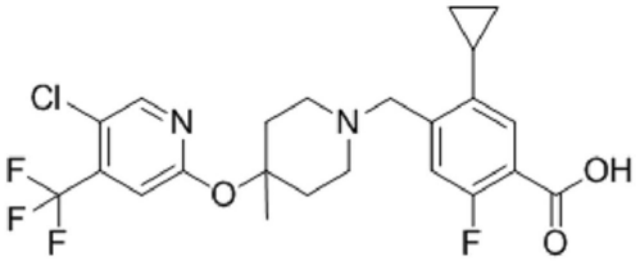
[3999] 根据如实施例470步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-羟基-甲基哌啶代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷且用4-(溴甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈橙色油状物的标题化合物(1.10g,81%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J＝7.2Hz,1H),7.17(d,J＝11.9Hz,1H),3.64(s,2H),2.59-2.49(m,2H),2.47-2.36(m,2H),1.99-1.88(m,1H),1.73-1.51(m,14H),1.24(s,3H),0.93-0.85(m,2H),0.63-0.57(m,2H)。

[4000] 步骤3.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4001] 

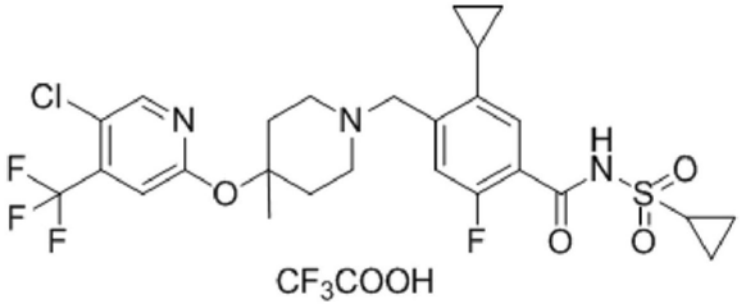
[4002] 向5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯(1.08g,2.96mmol)和2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(0.96g,4.40mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的混合物添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1.0M在四氢呋喃中,4.4mL,4.4mmol)且将反应混合物在80-100℃下加热48小时。冷却至环境温度后,用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物。将有机相用1M盐酸水溶液(10mL)、水(2×10mL)、盐水(10mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。过滤且浓缩滤液提供残余物,将其通过快速色谱(己烷中0至20%的乙酸乙酯)纯化以产生呈无色油状物的标题化合物(0.19g,12%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.16(s,1H),7.47(d,J＝7.3Hz,1H),7.17(d,J＝11.8Hz,1H),6.98(s,1H),3.62(s,2H),2.62-2.53(m,2H),2.43-2.30(m,4H),1.99-1.88(m,1H),1.83-1.71(m,2H),1.60(s,3H),1.58(d,J＝13.7Hz,9H),0.93-0.85(m,2H),0.63-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 543.2,545.2(M+1)。

[4003] 步骤4.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4004] 

[4005] 根据如实施例470步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)-苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈微黄色固体的标题化合物(0.17g,定量产率):MS(ES+)m/z485.2,487.1(M+1)。

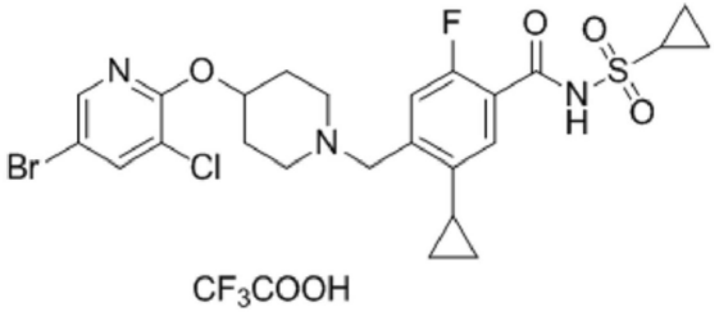
[4006] 步骤5.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[4007] 

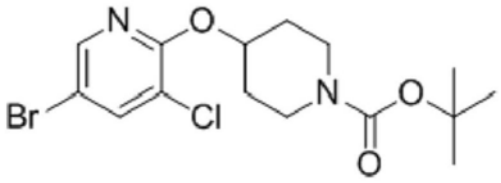
[4008] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.07mg,31%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.47(br s,1H),9.24(br s,1H),8.22(s,1H),7.74(d,J=7.4Hz,1H),7.49(d,J=11.8Hz,1H),7.03(s,1H),4.46(s,2H),3.58-3.44(m,2H),3.12-2.97(m,3H),2.78-2.67(m,2H),2.28-2.11(m,2H),1.91-1.80(m,1H),1.59(s,3H),1.48-1.40(m,2H),1.19-1.11(m,2H),1.10-1.02(m,2H),0.76-0.69(m,2H);MS(ES-)m/z 588.1,590.0(M-1)。

[4009] 实施例473

[4010] 合成4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

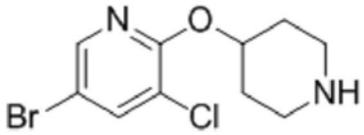
[4011] 

[4012] 步骤1.制备4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4013] 

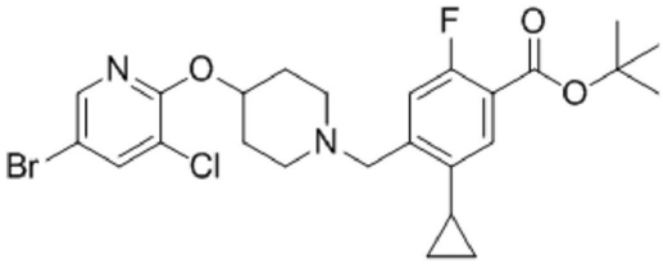
[4014] 向氢化钠(在矿物油中的60％分散液,0.44g,11.00mmol)在无水二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物添加1-Boc-4-羟基哌啶(2.00g,10.00mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时,此后添加5-溴-2,3-二氯吡啶(2.27g,10.00mmol)。将反应混合物加热至70℃持续16小时。冷却至环境温度后,将反应混合物分配在水(50mL)和乙酸乙酯(200mL)之间。将有机相用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液提供呈微黄色油状物的标题化合物(3.90g,定量产率),其不经进一步纯化即使用:MS(ES+)m/z 335.0,337.0(M-55)。

[4015] 步骤2.制备5-溴-3-氯-2-(哌啶-4-基氧基)吡啶

[4016] 

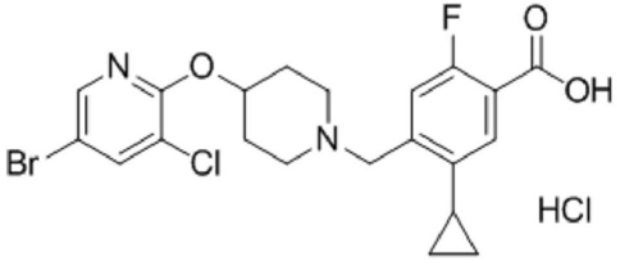
[4017] 根据如实施例470步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,分离呈微黄色油状物的标题化合物(2.90g,定量产率):MS(ES+)m/z291.0,293.0,295.0(M+1)。

[4018] 步骤3.制备4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4019] 

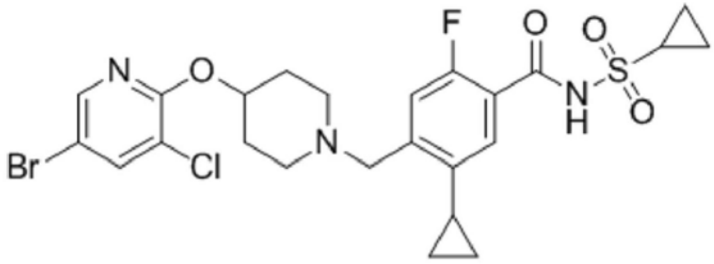
[4020] 根据如实施例470步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-溴-3-氯-2-(哌啶-4-基氧基)吡啶代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷,获得呈微黄色固体的标题化合物(2.70g,定量产率):MS(ES+)m/z 539.2,541.2(M+1)。

[4021] 步骤4:制备4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4022] 

[4023] 根据如实施例470步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)-苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯，分离呈灰白色固体的标题化合物(1.09g，定量产率)：MS(ES+)m/z 483.0，485.0(M+1)。

[4024] 步骤5：制备4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

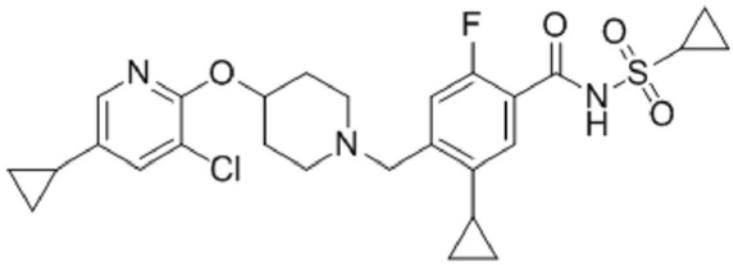
[4025] 

CF_3COOH

[4026] 向4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐(1.09g，2.10mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的混合物添加1,1′-羰基二咪唑(0.68g，4.20mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.63mL，4.20mmol)且将反应混合物在70℃下加热30分钟。冷却至环境温度后，添加环丙烷磺酰胺(0.51g，4.20mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.63mL，4.20mmol)且将反应混合物在70℃下加热4小时。冷却至环境温度后，用乙酸乙酯(200ml)稀释反应混合物。将有机相用盐酸(1N，10mL)、水(10mL)、盐水(10mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液提供粗产物(0.78g)。通过反相制备型HPLC纯化一半粗材料(0.39g)以产生呈无色固体的标题化合物(0.20g，14％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.38(br s，1H)，9.38(br s，1H)，8.07(s，1H)，7.79(d，J＝2.1Hz，1H)，7.74(d，J＝7.3Hz，1H)，7.47(d，J＝11.8Hz，1H)，5.45(s，1H)，4.52(s，2H)，3.61-3.45(m，2H)，3.27-3.11(m，2H)，3.11-3.00(m，1H)，2.43-2.27(m，2H)，2.27-2.14(m，2H)，1.95-1.83(m，1H)，1.48-1.38(m，2H)，1.18-1.05(m，4H)，0.79-0.72(m，2H)；MS(ES-)m/z 584.0，586.0，588.0(M-1)。

[4027] 实施例474

[4028] 合成4-((4-((3-氯-5-环丙基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺盐酸盐

[4029] 

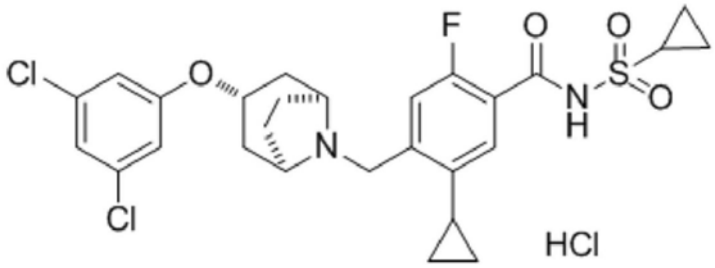
HCl

[4030] 向4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺(0.39g，0.67mmol)、环丙基硼酸(0.17g，2.00mmol)、磷酸三钾

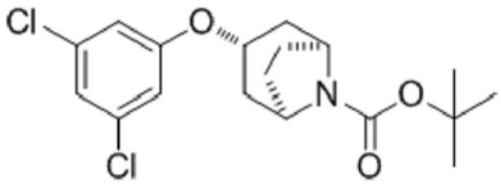
(0.57g,2.7mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(0.08g,0.07mmol)。通过使氩气流穿过反应混合物使其脱气且随后在密封小瓶中在110℃下加热16小时。冷却至环境温度后,经硅藻土过滤反应混合物。用二氯甲烷(50mL)洗涤滤饼且在真空中浓缩合并的滤液。通过反相HPLC(在含有0.1%氢氧化铵的水中的乙腈)纯化残余物。用1N盐酸将合并的级分调整至pH 1至2且用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥、过滤且在真空中浓缩滤液以产生呈灰白色固体的标题化合物(0.11g,29%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.66(br s,1H),9.22(br s,1H),8.15(d,J=11.6Hz,1H),7.83(d,J=2.0Hz,1H),7.78(d,J=7.5Hz,1H),7.29(d,J=2.1Hz,1H),5.40(s,1H),4.39(s,2H),3.37-3.00(m,5H),2.70-2.50(m,2H),2.24-2.07(m,2H),2.01-1.88(m,1H),1.86-1.75(m,1H),1.50-1.40(m,2H),1.19-1.03(m,4H),1.00-0.92(m,2H),0.77-0.70(m,2H),0.64-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 548.2,550.2(M+1)。

[4031] 实施例475

[4032] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺盐酸盐

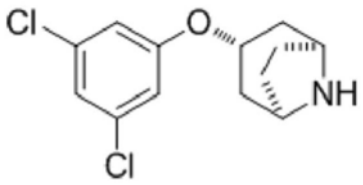
[4033] 

[4034] 步骤1.制备(1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[4035] 

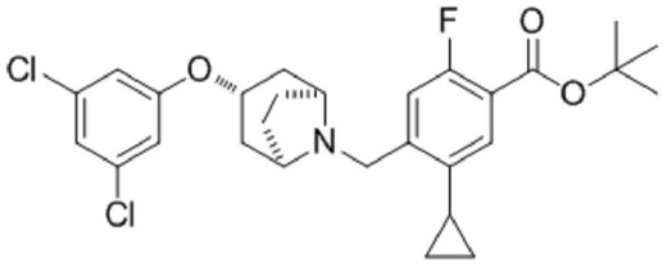
[4036] 向(1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(5.00g,22.00mmol)在甲苯(50mL)中的混合物添加3,5-二氯碘苯(6.00g,22.00mmol)、碳酸铯(21.50g,66.00mmol)、碘化铜(I)(0.63g,3.30mmol)、3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉(1.60g,6.60mmol)和分子筛(4A,5.00g)。通过使氩气流穿过反应混合物使其脱气且随后在密封小瓶中在80℃下加热120小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释且通过硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液产生残余物,将其通过快速色谱(己烷中0至20%的乙酸乙酯)纯化以产生呈微黄色油状物的标题化合物(3.80g,46%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.93-6.90(m,1H),6.71-6.69(m,2H),4.59-4.53(m,1H),4.28-4.09(m,2H),2.24-1.85(m,8H),1.45(s,9H);MS(ES+)m/z 316.1,318.1(M-55)。

[4037] 步骤2.制备(1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[4038] 

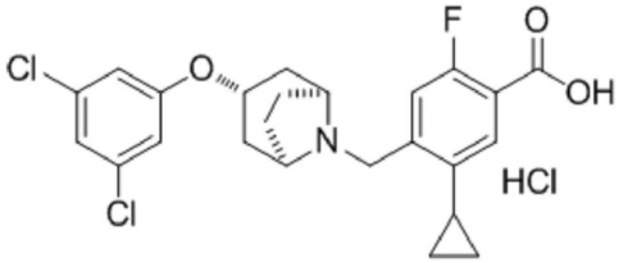
[4039] 根据如实施例470步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,分离呈灰白色固体的标题化合物(2.80g,定量产率):MS(ES+)m/z 272.1,274.1(M+1)。

[4040] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4041] 

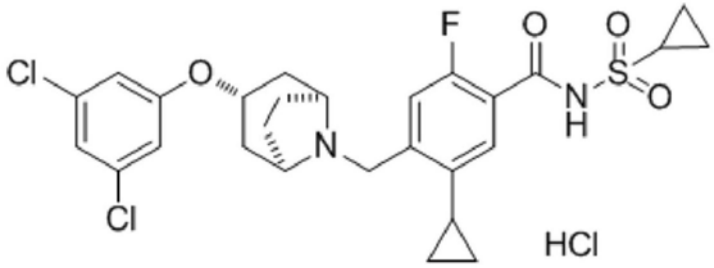
[4042] 根据如实施例470步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷,获得呈灰白色泡沫的标题化合物(4.50g,86%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.32(d,J=12.1Hz,1H),6.92-6.89(m,1H),6.72-6.69(m,2H),4.54-4.46(m,1H),3.65(s,2H),3.14(s,2H),2.19-2.09(m,2H),2.07-1.99(m,4H),1.95-1.85(m,3H),1.57(s,9H),0.93-0.85(m,2H),0.64-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 520.2,522.2(M+1)。

[4043] 步骤4.制备5-环丙基-4-(((1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4044] 

[4045] 根据如实施例470步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)-苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯,在用二乙醚湿磨后获得呈无色固体的标题化合物(4.40g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.43(br s,1H),10.56(br s,1H),7.92(d,J=11.6Hz,1H),7.49(d,J=7.3Hz,1H),7.17-7.09(m,3H),4.84-4.78(m,1H),4.48-4.38(m,2H),3.98(s,2H),2.77-2.65(m,2H),2.40-2.02(m,7H),1.07-0.97(m,2H),0.76-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z 464.1,466.1(M+1)。

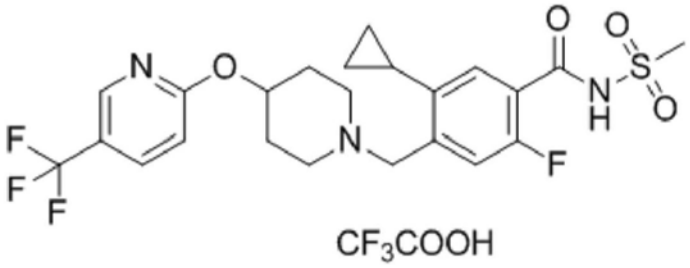
[4046] 步骤5.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺盐酸盐

[4047] 

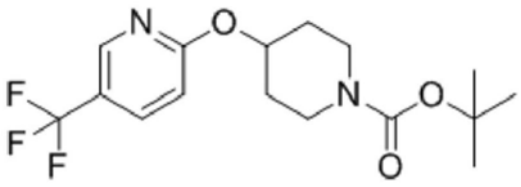
[4048] 将5-环丙基-4-(((1R,3r,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐(4.00g,8.00mmol)、环丙烷磺酰胺(1.16g,9.60mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.84g,9.60mmol)和4-二甲氨基吡啶(3.52g,28.80mmol)在无水二氯甲烷(50mL)和无水四氢呋喃(50mL)中的混合物在环境温度下搅拌16小时。另外添加环丙烷磺酰胺(1.16g,9.60mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.84g,9.60mmol)和4-二甲氨基吡啶(3.52g,28.80mmol)且将反应混合物在环境温度下再搅拌16小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯(300mL)和1M盐酸水溶液(20ml)之间。将有机相用盐酸(1N,20mL)、水(20mL)和盐水(2×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液后,用乙腈(100mL)湿磨获得的固体残余物并滤除。将固体再溶解于二氯甲烷(50mL)中、过滤并在真空中浓缩。在真空中在40-50℃下干燥残余物,提供呈无色固体的标题化合物(2.45g,51%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$/CD_3OD)δ8.42(d,J=12.3Hz,1H),7.73(d,J=7.4Hz,1H),6.97(t,J=1.6,1H),6.71(d,J=1.7Hz,2H),4.73-4.67(m,1H),4.45(s,2H),3.84(br s,2H),3.33-3.21(m,2H),3.12-3.02(m,1H),2.52-2.42(m,2H),2.33-2.21(m,2H),2.18-2.09(m,2H),1.93-1.82(m,1H),1.50-1.42(m,2H),1.19-1.10(m,2H),1.10-1.01(m,2H),0.78-0.70(m,2H);MS(ES-)m/z 567.1,569.0(M+1)。

[4049] 实施例476

[4050] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4051] 

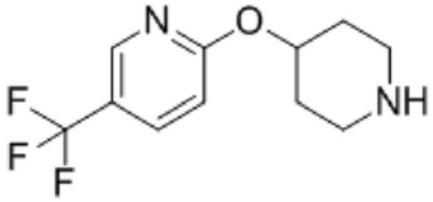
[4052] 步骤1.制备4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4053] 

[4054] 根据如实施例470步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用2-氯-5-三氟甲基吡啶代替5-溴-2,3-二氯吡啶,分离呈无色固体的标题化合物(3.65g,定量产率):MS(ES+)m/z

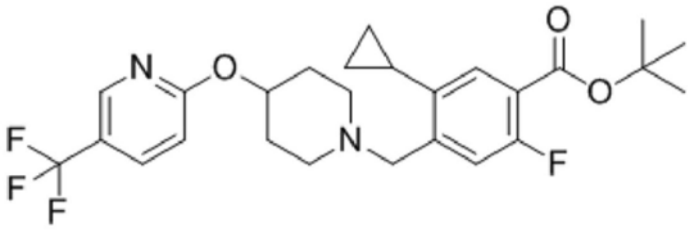
291.1(M-55)。

[4055] 步骤2.制备2-(哌啶-4-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

[4056] 

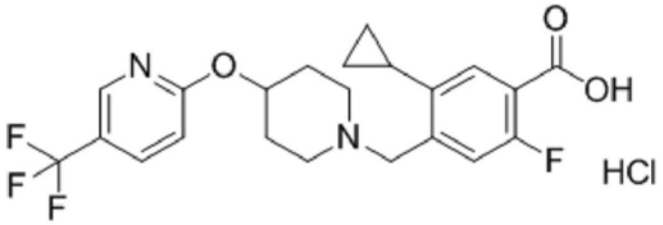
[4057] 根据如实施例470步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,获得呈灰白色固体的标题化合物(2.40g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,J=0.7Hz,1H),7.75(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),6.48(s,1H),5.36-5.22(m,1H),3.30-3.16(m,2H),3.06-2.93(m,2H),2.22-2.10(m,2H),1.97-1.83(m,2H);MS(ES+)m/z 247.2(M+1)。

[4058] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4059] 

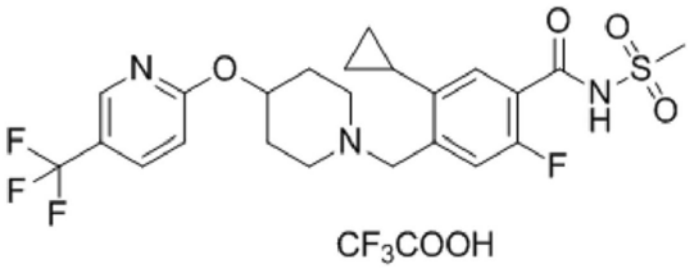
[4060] 根据如实施例470步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2-(哌啶-4-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷,获得浅呈浅微黄色油状物的标题化合物(2.50g,定量产率):MS(ES+)m/z 495.2(M+1)。

[4061] 步骤4.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸盐酸盐

[4062] 

[4063] 根据如实施例470步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)-苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.10g,95%):MS(ES+)m/z439.1(M+1)。

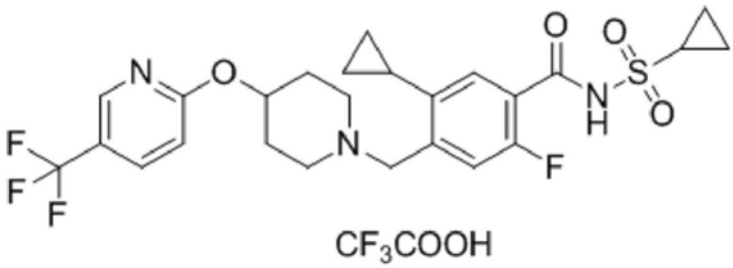
[4064] 步骤5.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4065] 

[4066] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸盐酸盐代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且用甲烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.24g,33%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.44(br s,1H),9.94(br s,1H),8.40(s,1H),7.80(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.68(d,J=7.3Hz,1H),7.48(d,J=11.7Hz,1H),6.83(d,J=8.7Hz,1H),5.46(s,1H),4.52(s,2H),3.81-3.42(m,2H),3.37(s,3H),3.31-2.88(m,2H),2.44-2.29(m,2H),2.29-2.14(m,2H),1.96-1.84(m,1H),1.16-1.02(m,2H),0.80-0.71(m,2H);MS(ES-)m/z514.2(M-1)。

[4067] 实施例477

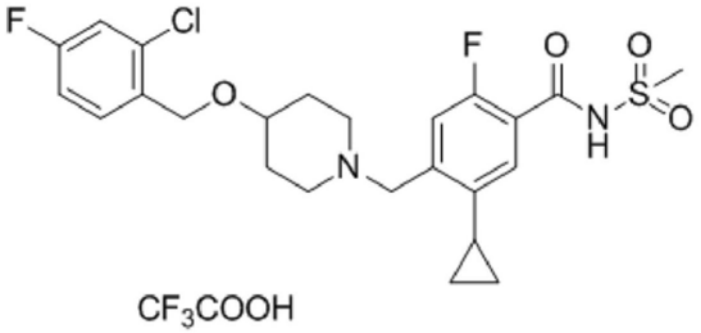
[4068] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4069] 

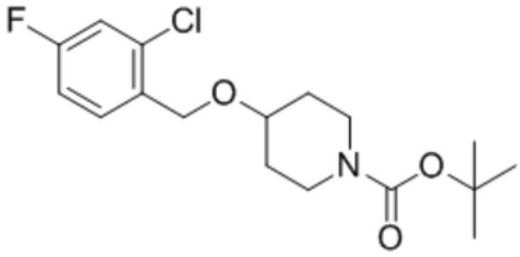
[4070] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸盐酸盐代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.31g,40%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.88(br s,1H),9.49(br s,1H),8.40(s,1H),7.80(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.72(d,J=7.4Hz,1H),7.49(d,J=11.9Hz,1H),6.83(d,J=8.7Hz,1H),5.45(s,1H),4.50(s,2H),3.75-3.31(m,2H),3.28-2.83(m,3H),2.46-2.29(m,2H),2.28-2.14(m,2H),1.98-1.83(m,1H),1.47-1.37(m,2H),1.19-1.04(m,4H),0.79-0.71(m,2H);MS(ES-)m/z 540.2(M-1)。

[4071] 实施例478

[4072] 合成4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

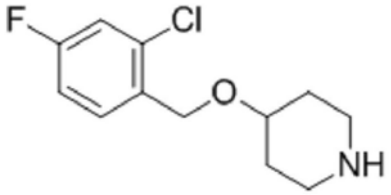
[4073] 

[4074] 步骤1.制备4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4075] 

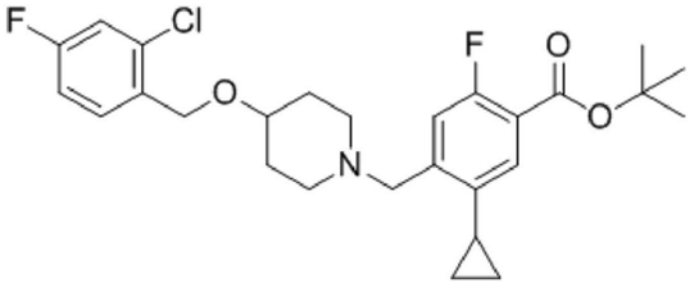
[4076] 在0℃下向1-Boc-4-羟基哌啶(2.00g,10.00mmol)在无水二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物添加氢化钠(在矿物油中的60％分散液,0.40g,10.10mmol)。使反应混合物升温至环境温度且搅拌1小时。向此反应混合物中添加2-氯-4-氟苄基溴(2.45g,11.00mmol)和四丁基碘化铵(0.37g,1.00mmol)且将反应混合物在环境温度下搅拌48小时。添加水(20mL)且用乙酸乙酯(200mL)稀释后,将有机相用水(3×20mL)、盐水(20mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液提供呈微黄色油状物的标题化合物(3.50g,定量产率),其不经进一步纯化即使用:MS(ES+)m/z 288.1,290.1(M-55)。

[4077] 步骤2.制备4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶

[4078] 

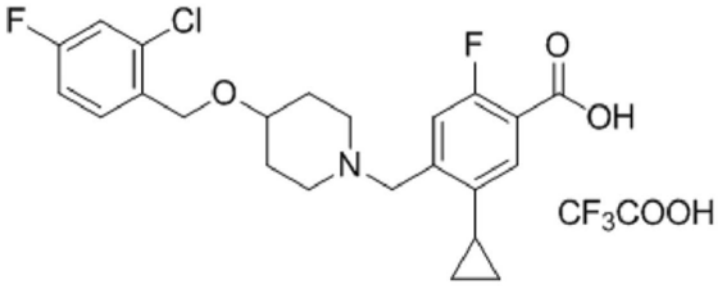
[4079] 根据如实施例470步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,获得呈微黄色油状物的标题化合物(1.70g,71％):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46(dd,J＝8.4,6.4Hz,1H),7.08(dd,J＝8.5,2.6Hz,1H),6.96(dt,J＝8.4,8.3,2.6Hz,1H),4.56(s,2H),3.56-3.43(m,1H),3.14-3.04(m,2H),2.68-2.54(m,2H),2.02-1.91(m,2H),1.88-1.79(m,1H),1.58-1.43(m,2H)。

[4080] 步骤3.制备4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4081] 

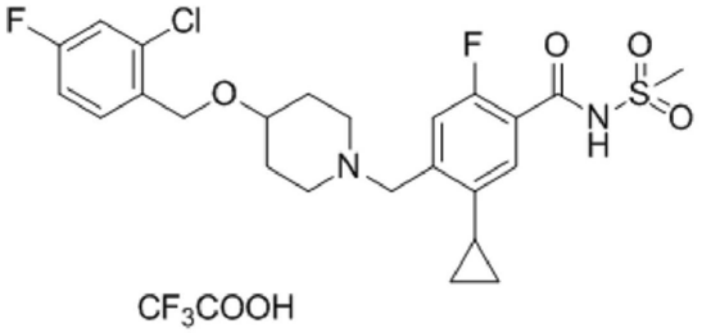
[4082] 根据如实施例470步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷,获得呈微黄色油状物的标题化合物(3.40g,97%):MS(ES+)m/z 492.2,494.2(M+1)。

[4083] 步骤4.制备4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[4084] 

[4085] 向4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯(3.41g,6.90mmol)在二氯甲烷(40mL)中的混合物添加三氟乙酸(5mL)且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物提供呈灰白色固体的标题化合物(3.20g,84%):MS(ES+)m/z 436.1,438.1(M+1)。

[4086] 步骤5.制备4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

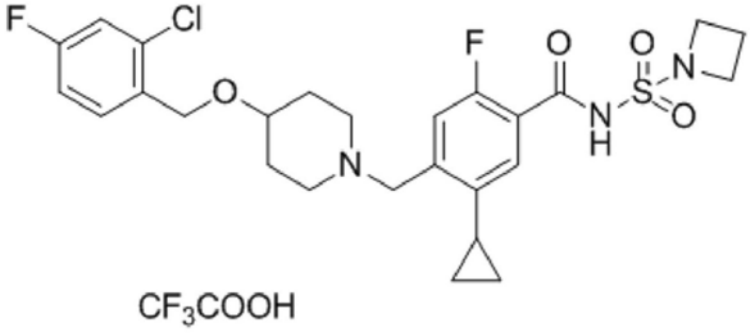
[4087] 

[4088] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且用甲烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.52g,53%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.46(br s,1H),9.97(br s,1H),7.68(d,J=7.4Hz,1H),7.43(d,J=11.9Hz,1H),7.37(dd,J=8.4,6.3Hz,1H),7.13(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),6.99(dt,J=8.3,8.3,2.4Hz,1H),4.52(s,2H),4.46(s,2H),3.85(br s,1H),3.50-3.40(m,2H),3.37(s,3H),3.25-3.09(m,2H),2.24-2.02(m,4H),1.91-1.80(m,1H),1.12-1.03(m,2H),

0.77-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z513.2,515.2(M+1)。

[4089] 实施例479

[4090] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

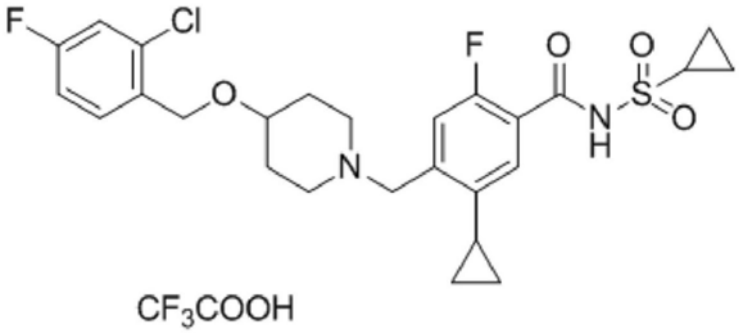
[4091] 

CF_3COOH

[4092] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.18g,17%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.04(br s,1H),9.04(br s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.52(d,J=12.1Hz,1H),7.37(dd,J=8.4,6.2Hz,1H),7.13(dd,J=8.4,2.5Hz,1H),6.99(dt,J=8.3,8.3,2.6Hz,1H),4.53(s,2H),4.43(s,2H),4.23(t,J=7.7,7.7Hz,4H),3.84(br s,1H),3.48-3.33(m,2H),3.22-3.05(m,2H),2.34-2.14(m,4H),2.13-2.01(m,3H),1.13-1.04(m,2H),0.78-0.71(m,2H);MS(ES+)m/z554.2,556.2(M+1)。

[4093] 实施例480

[4094] 合成4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4095] 

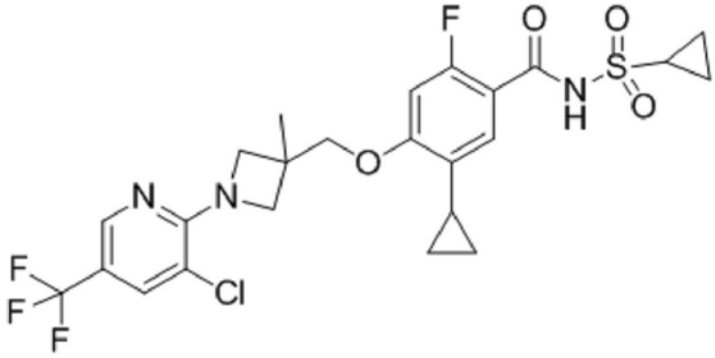
CF_3COOH

[4096] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸2,2,2-三氟乙酸酯代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.62g,60%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.13(br s,1H),9.34(br s,1H),7.72(d,J=7.4Hz,1H),7.46(d,J=11.9Hz,1H),7.37(dd,J=8.5,6.1Hz,1H),7.13(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.99(dt,J=8.3,8.3,2.6Hz,1H),4.52(s,2H),4.45(s,2H),3.85(s,1H),3.50-3.37(m,2H),3.22-2.99(m,3H),2.28-2.01(m,4H),1.92-1.80(m,1H),1.48-1.39(m,2H),1.19-1.03(m,4H),0.77-0.70(m,

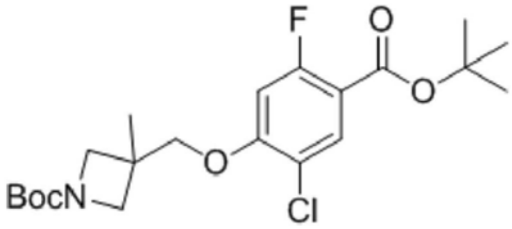
2H);MS(ES+)m/z 539.2,541.1(M+1)。

[4097] 实施例481

[4098] 合成4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

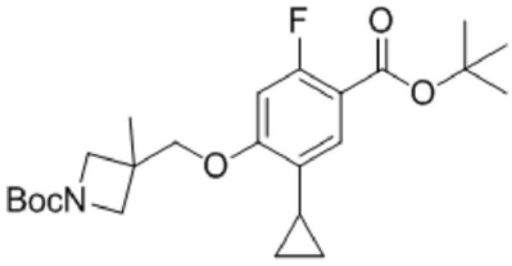
[4099] 

[4100] 步骤1.制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[4101] 

[4102] 根据如实施例3步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用1-Boc-3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷代替(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯且通过快速色谱(己烷中0至40%的乙酸乙酯)纯化,获得呈微黄色油状物的标题化合物(12.40g,81%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=7.6Hz,1H),6.62(d,J=11.9Hz,1H),3.95(s,2H),3.90(d,J=8.5Hz,2H),3.66(d,J=8.5Hz,2H),1.56(s,9H),1.42(s,9H),1.41(s,3H);MS(ES+)m/z 430.1,432.1(M+1)。

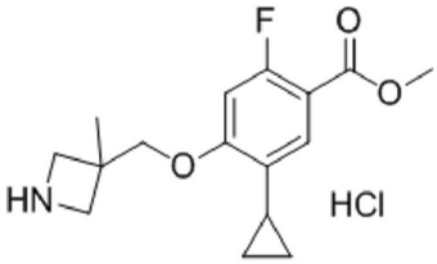
[4103] 步骤2.制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[4104] 

[4105] 根据如实施例3步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈微棕色胶状物的标题化合物(10.80g,86%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40(d,J=8.3Hz,1H),6.50(d,J=12.4Hz,1H),3.95(d,J=8.4Hz,2H),3.90(s,2H),3.64(d,J=8.4Hz,2H),1.98-1.87(m,1H),1.55(s,9H),1.41(s,9H),1.40(s,3H),0.91-0.82(m,2H),0.62-0.56(m,2H)。

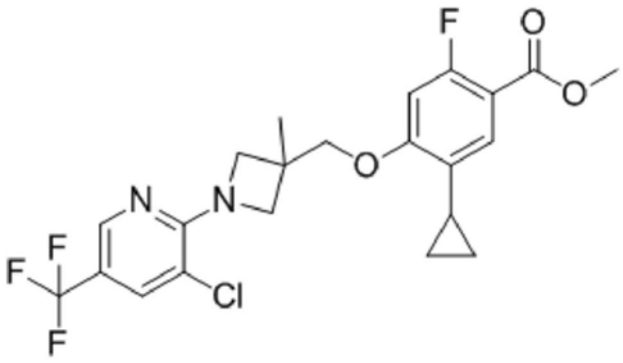
[4106] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐

酸盐

[4107] 

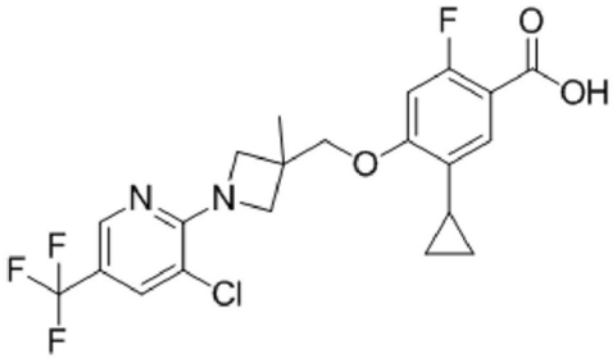
[4108] 在0℃下将亚硫酰氯(9.0mL)缓慢添加至甲醇(200mL)中并将混合物在0℃下搅拌1小时。随后添加3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(10.80g,24.80mmol)在甲醇(20mL)中的溶液且将反应混合物在回流下加热6小时。冷却至环境温度后,将反应混合物搅拌16小时且随后在真空中浓缩。将残余物与甲苯(3×10mL)共同蒸发且在己烷(20mL)中湿磨以提供呈微棕色胶状物的标题化合物(8.20g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.98(br s,1H),9.79(br s,1H),7.47(d,J=8.2Hz,1H),6.57(d,J=12.2Hz,1H),4.26-4.15(m,2H),4.01(s,2H),3.86(s,3H),3.86-3.79(m,2H),2.11-2.01(m,1H),1.55(s,3H),1.01-0.93(m,2H),0.62-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z294.2(M+1)。

[4109] 步骤4.制备4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4110] 

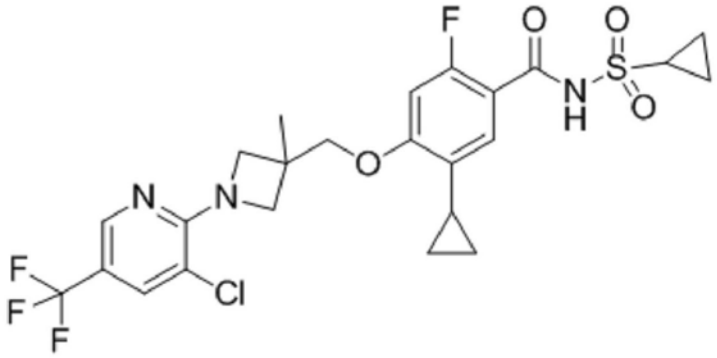
[4111] 向5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐(0.60g,1.82mmol)在甲苯(10mL)中的混合物添加2-溴-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶(0.71g,2.73mmol)、碳酸铯(1.78g,5.46mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)(0.21g,0.36mmol)和2,2′-双(二苯基-膦基)-1,1′-联二萘(0.22g,0.36mmol)。通过使氩气流穿过反应混合物使其脱气且随后在密封小瓶中在110℃下加热16小时。冷却至环境温度后,经硅藻土过滤反应混合物。用乙酸乙酯(50mL)洗涤滤饼且在真空中浓缩合并的滤液。通过快速色谱(己烷中0至25%的乙酸乙酯)纯化来纯化残余物,提供呈橙色胶状物的标题化合物(0.60g,70%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.24-8.22(m,1H),7.56(d,J=2.0Hz,1H),7.45(d,J=8.3Hz,1H),6.56(d,J=12.5Hz,1H),4.39(d,J=9.0Hz,2H),4.08(d,J=9.0Hz,2H),4.00(s,2H),3.86(s,3H),1.88-1.74(m,1H),1.48(s,3H),0.75-0.68(m,2H),0.59-0.53(m,2H)。

[4112] 步骤5.制备4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4113] 

[4114] 向4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.60g,1.27mmol)在四氢呋喃(5mL)中的混合物添加氢氧化锂单水合物(0.29g,6.95mmol)在水(5mL)中的溶液且将反应混合物在80℃下加热3小时。冷却至环境温度后,将反应混合物分配在二氯甲烷(50mL)和1M盐酸水溶液(10mL)之间。将有机相经无水硫酸钠干燥、过滤且在真空中浓缩滤液以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.58g,99%):MS(ES+)m/z 459.0,461.0(M+1)。

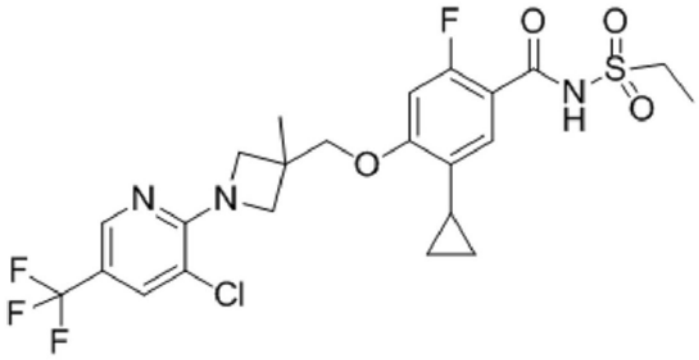
[4115] 步骤6.制备4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4116] 

[4117] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且通过快速色谱(已烷中含有0.1%三氟乙酸的0至50%的乙酸乙酯)纯化,获得呈灰白色固体的标题化合物(0.19g,54%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br s,1H),8.40-8.38(m,1H),7.99(d,J=1.9Hz,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),7.01(d,J=12.9Hz,1H),4.35(d,J=9.0Hz,2H),4.12(s,2H),4.06(d,J=9.0Hz,2H),3.12-3.02(m,1H),1.80-1.69(m,1H),1.43(s,3H),1.15-1.07(m,4H),0.64-0.58(m,4H);MS(ES-)m/z560.1,562.1(M-1)。

[4118] 实施例482

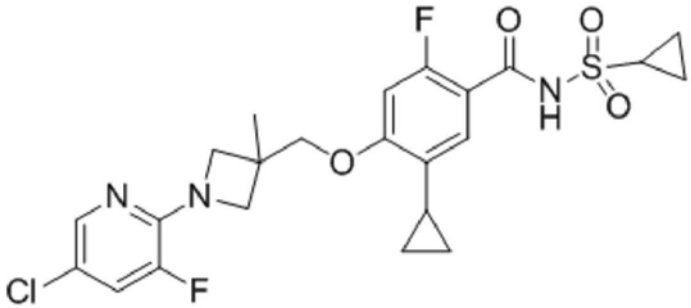
[4119] 合成4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4120] 

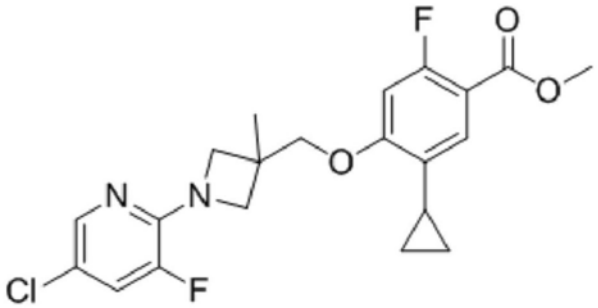
[4121] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且用乙烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过快速色谱(在己烷中含有0.1%三氟乙酸的0至50%的乙酸乙酯)纯化,获得呈灰白色固体的标题化合物(0.19g,56%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.83(br s,1H),8.40-8.38(m,1H),7.99(d,J=2.1Hz,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),7.00(d,J=12.8Hz,1H),4.35(d,J=9.0Hz,2H),4.12(s,2H),4.06(d,J=9.0Hz,2H),3.46(q,J=7.3Hz,2H),1.81-1.68(m,1H),1.43(s,3H),1.24(t,J=7.3Hz,3H),0.64-0.58(m,4H);MS(ES-)m/z548.1,550.1(M-1)。

[4122] 实施例483

[4123] 合成4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4124] 

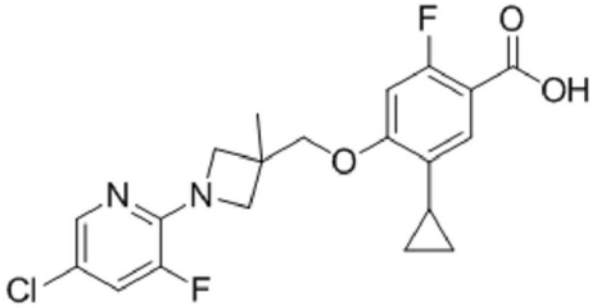
[4125] 步骤1.制备4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4126] 

[4127] 根据如实施例481步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2-溴-5-氯-3-氟吡啶代替2-溴-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶,获得呈橙色胶状物的标题化合物(0.43g,56%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.87-7.85(m,1H),7.44(d,J=8.3Hz,1H),7.16(d,J=11.2Hz,1H),

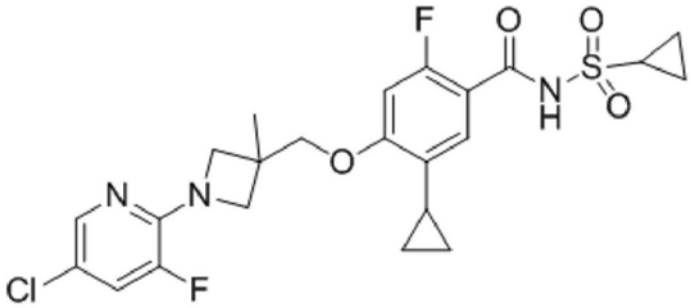
6.56(d,J＝12.5Hz,1H),4.18(d,J＝8.3Hz,2H),4.01(s,2H),3.89(d,J＝7.9Hz,2H),3.86(s,3H),1.87-1.75(m,1H),1.48(s,3H),0.77-0.68(m,2H),0.60-0.53(m,2H)。

[4128] 步骤2.制备4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4129] 

[4130] 根据如实施例481步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈灰白色固体的标题化合物(0.41g,98%):MS(ES-)m/z409.0,411.0(M-1)。

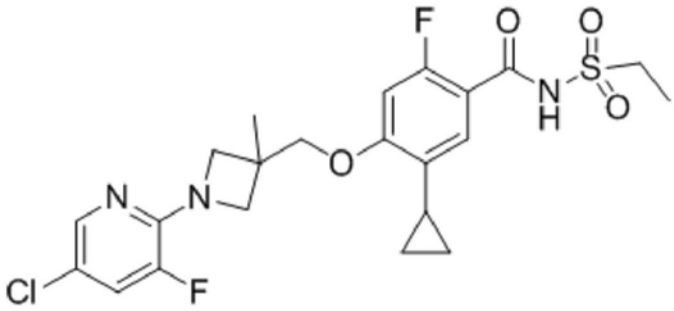
[4131] 步骤3.制备4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4132] 

[4133] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且通过快速色谱(在己烷中含有0.1%三氟乙酸的0至50%的乙酸乙酯)纯化,获得呈灰白色固体的标题化合物(0.13g,51%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),7.97(dd,J＝2.0,0.6Hz,1H),7.74(dd,J＝11.8,2.1Hz,1H),7.12(d,J＝8.3Hz,1H),7.00(d,J＝12.9Hz,1H),4.16-4.10(m,4H),3.85(dd,J＝8.3,1.2Hz,2H),3.12-3.02(m,1H),1.80-1.69(m,1H),1.43(s,3H),1.16-1.07(m,4H),0.68-0.58(m,4H);MS(ES-)m/z510.1,512.1(M-1)。

[4134] 实施例484

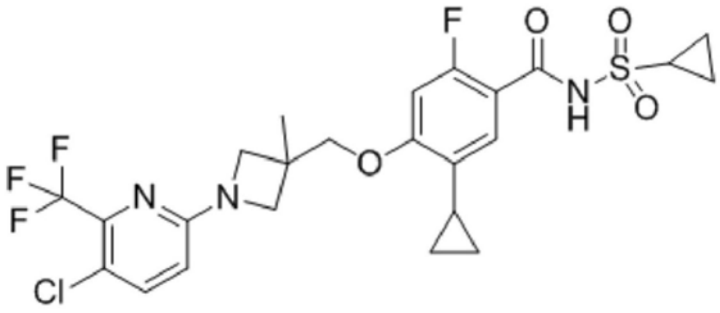
[4135] 合成4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4136] 

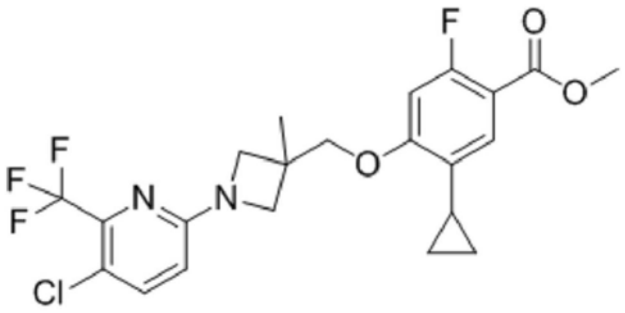
[4137] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且用乙烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈灰白色固体的标题化合物(0.08g,30%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.83(br s,1H),7.97(d,J=1.9Hz,1H),7.74(dd,J=11.8,2.0Hz,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),7.00(d,J=12.9Hz,1H),4.17-4.09(m,4H),3.85(dd,J=8.3,1.2Hz,2H),3.46(q,J=7.4,7.3,7.3Hz,2H),1.81-1.70(m,1H),1.43(s,3H),1.24(t,J=7.3,7.3Hz,3H),0.68-0.58(m,4H);MS(ES-)m/z498.1,500.1(M-1)。

[4138] 实施例485

[4139] 合成4-((1-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

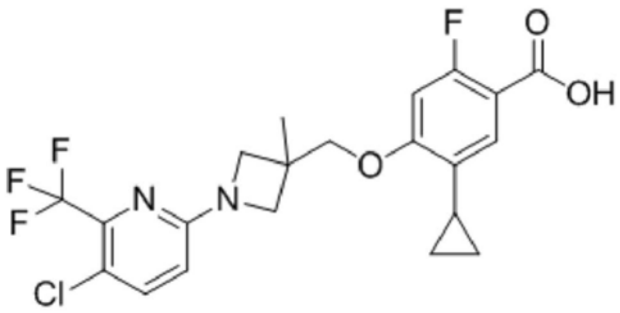
[4140] 

[4141] 步骤1.制备4-((1-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4142] 

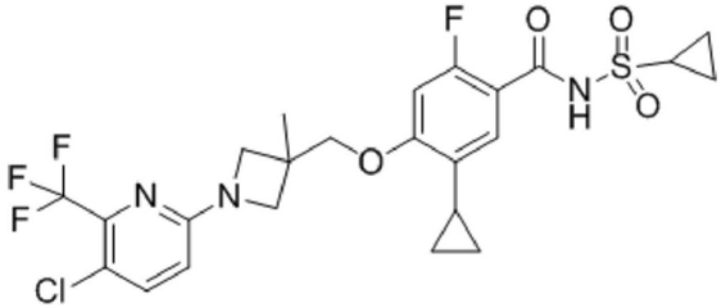
[4143] 根据如实施例481步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用3,6-二氯-2-(三氟甲基)吡啶代替2-溴-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶,获得呈橙色胶状物的标题化合物(0.66g,51%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=8.8Hz,1H),7.43(d,J=8.3Hz,1H),6.55(d,J=12.4Hz,1H),6.36(d,J=8.8Hz,1H),4.10(d,J=8.2Hz,2H),3.99(s,2H),3.86(s,3H),3.81(d,J=8.2Hz,2H),1.82-1.70(m,1H),1.50(s,3H),0.74-0.65(m,2H),0.58-0.52(m,2H)。

[4144] 步骤2.制备4-((1-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4145] 

[4146] 根据如实施例481步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈灰白色固体的标题化合物(0.63g,99%):MS(ES+)m/z 459.0,461.0(M+1)。

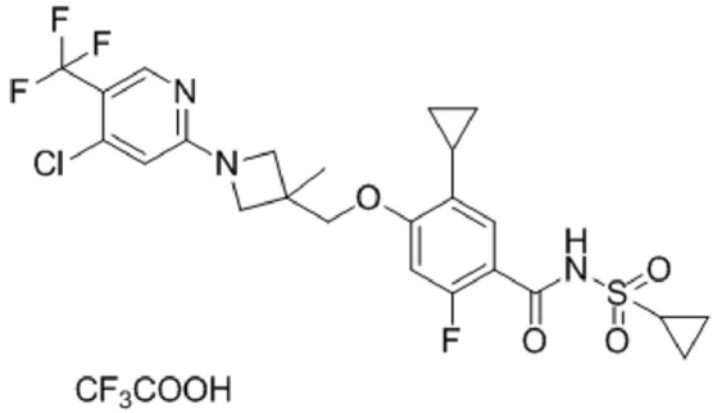
[4147] 步骤3.制备4-((1-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4148] 

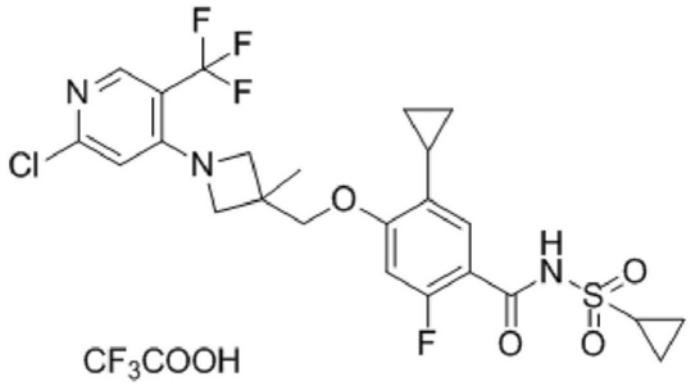
[4149] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用-((1-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且通过快速色谱(已烷中含有0.1%三氟乙酸的0至50%的乙酸乙酯)纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.11g,28%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br s,1H),7.81(d,J=8.9Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.99(d,J=12.9Hz,1H),6.78-6.68(m,1H),4.10(s,2H),4.05(d,J=8.5Hz,2H),3.81(d,J=8.5Hz,2H),3.13-3.00(m,1H),1.72-1.61(m,1H),1.44(s,3H),1.15-1.06(m,4H),0.62-0.55(m,4H);MS(ES-)m/z 560.1,562.1(M-1)。

[4150] 实施例486和实施例487

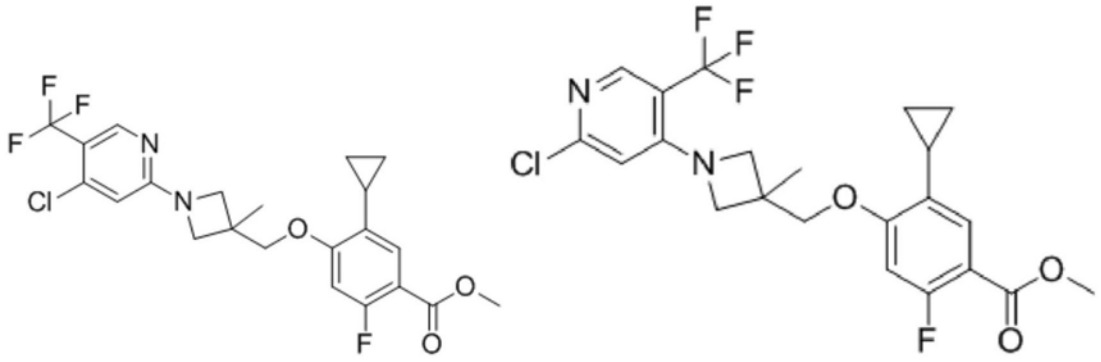
[4151] 合成4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4152] 

[4153] 和4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

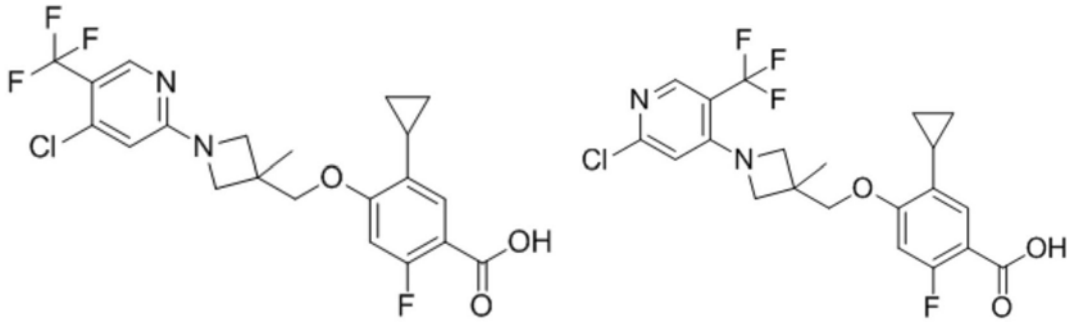
[4154] 

[4155] 步骤1.制备4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯和4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4156] 

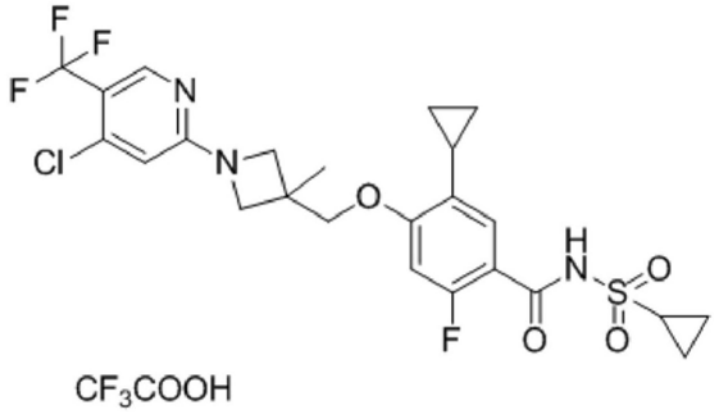
[4157] 根据如实施例481步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用2,4-二氯-5-(三氟甲基)吡啶代替2-溴-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶,获得呈橙色胶状物的标题化合物的2.5:1混合物(0.40g,31%)。主要异构体:^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-55.5(s,3F),-108.8(s,1F)。次要异构体:^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-60.5(s,3F),-108.9(s,1F)。

[4158] 步骤2.制备4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

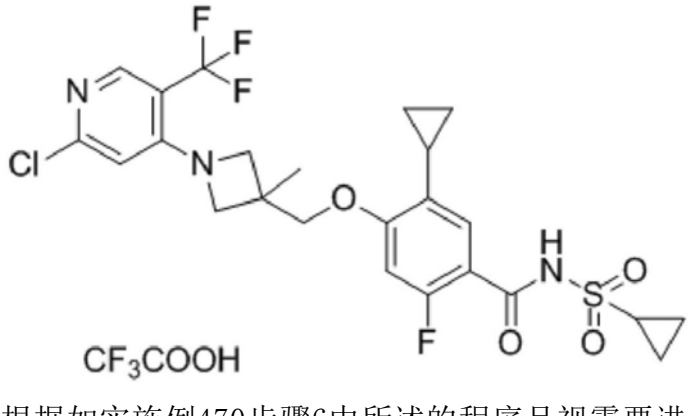
[4159] 

[4160] 根据如实施例481步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯和4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯的混合物代替4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯，获得呈微黄色固体的标题化合物的混合物(0.33g，76％)：MS(ES+)m/z 459.1，461.1(M+1)。

[4161] 步骤3.制备4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4162] 

[4163] 和4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

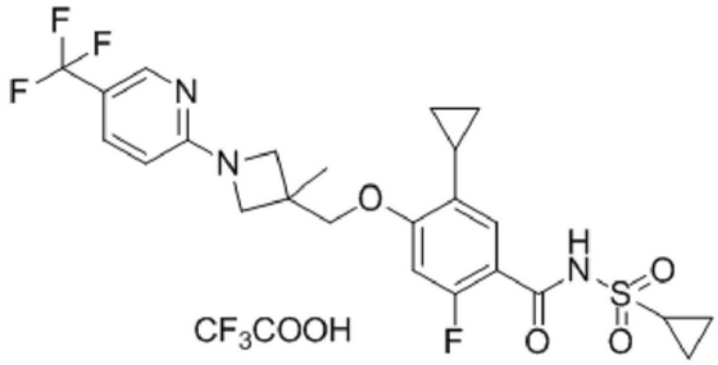
[4164] 

[4165] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变，用4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的混合物代替4-(((1R，3r，5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环

[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐,在反相HPLC纯化后获得标题化合物:第一级分为4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐(0.07g,18%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.86(br s,1H),8.27(s,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),7.02(d,J=12.9Hz,1H),6.58(s,1H),4.19(d,J=8.9Hz,2H),4.14(s,2H),3.96(d,J=8.9Hz,2H),3.13-3.02(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.42(s,3H),1.16-1.07(m,4H),0.66-0.58(m,4H);MS(ES+)m/z 562.1,564.1(M+1)。第二级分为4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐(0.19g,46%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),8.39(s,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),7.01(d,J=12.9Hz,1H),6.75(s,1H),4.14-4.07(m,4H),3.86(d,J=8.9Hz,2H),3.12-3.02(m,1H),1.76-1.64(m,1H),1.44(s,3H),1.14-1.07(m,4H),0.64-0.58(m,4H);MS(ES+)m/z 562.1,564.1(M+1)。

[4166] 实施例488

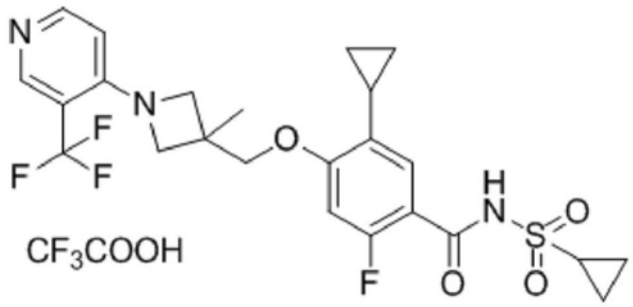
[4167] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((3-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4168] 

[4169] 向4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐(0.10g,0.18mmol)在乙酸乙酯(5mL)和乙酸(1mL)中的混合物中添加钯碳(10wt%,湿,50mg)且将反应混合物在氢气氛下搅拌16小时。经硅藻土过滤反应混合物,用乙酸乙酯(20mL)洗涤滤饼且在真空中浓缩合并的滤液。通过反相HPLC纯化残余物提供呈无色固体的标题化合物(0.02g,16%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.67(d,J=16.3Hz,1H),8.43(s,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.61(d,J=9.1Hz,1H),6.61(d,J=13.3Hz,1H),6.51(d,J=8.8Hz,1H),4.41(d,J=8.7Hz,2H),4.12(d,J=8.8Hz,2H),4.07(s,2H),3.14-3.02(m,1H),1.86-1.73(m,1H),1.57(s,3H),1.48-1.40(m,2H),1.19-1.09(m,2H),0.78-0.70(m,2H),0.63-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 528.0(M+1)。

[4170] 实施例489

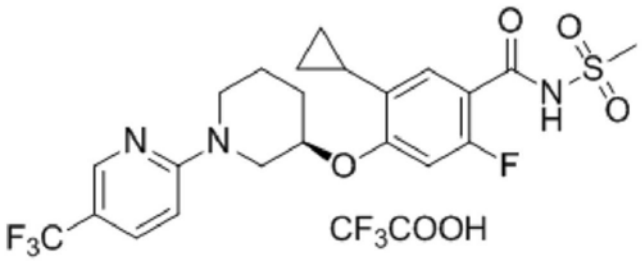
[4171] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((3-甲基-1-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4172] 

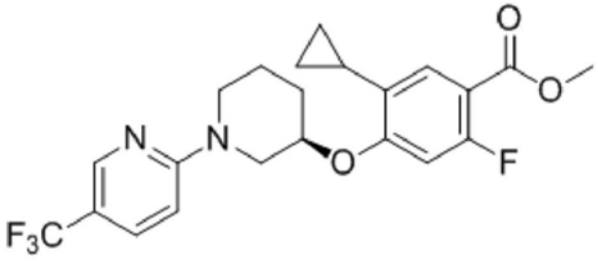
[4173] 根据如实施例488中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐代替4-((1-(4-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,33%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79-8.55(m,2H),8.36(br s,1H),7.63(d,J=8.9Hz,1H),6.62(d,J=13.7Hz,1H),6.53(br s,1H),4.53(br s,2H),4.19(br s,2H),4.07(s,2H),3.13-3.00(m,1H),1.84-1.72(m,1H),1.59(s,3H),1.48-1.38(m,2H),1.17-1.08(m,2H),0.77-0.68(m,2H),0.62-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 528.1(M+1)。

[4174] 实施例490

[4175] 合成(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4176] 

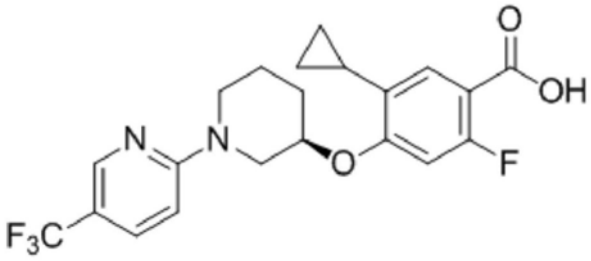
[4177] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

[4178] 

[4179] 根据如实施例481步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐且用2-氯-5-(三氟甲基)吡啶代替2-溴-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶,获得呈微黄色油状物的标题化合物(0.58g,44%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.35-8.33(m,1H),7.56(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),7.36(d,J=8.3Hz,1H),6.74(d,J=12.9Hz,1H),6.61(d,J=9.0Hz,1H),4.47-4.38(m,1H),4.17(dd,J=13.5,2.7Hz,1H),3.86(s,3H),3.80-3.64(m,3H),2.18-2.05(m,1H),2.04-1.87(m,2H),1.78-1.57(m,2H),0.74-0.67(m,2H),0.55-0.46

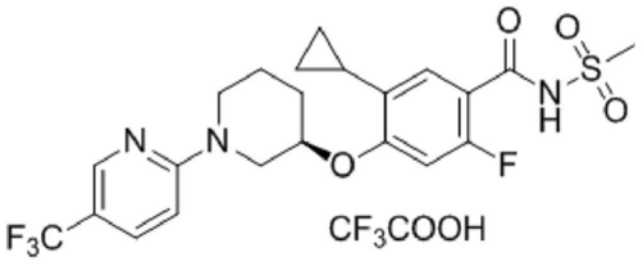
(m,2H);MS(ES+)m/z 439.2(M+1)。

[4180] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[4181] 

[4182] 根据如实施例481步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈橙色胶状物的标题化合物(0.55g,定量产率):MS(ES+)m/z 425.1(M+1)。

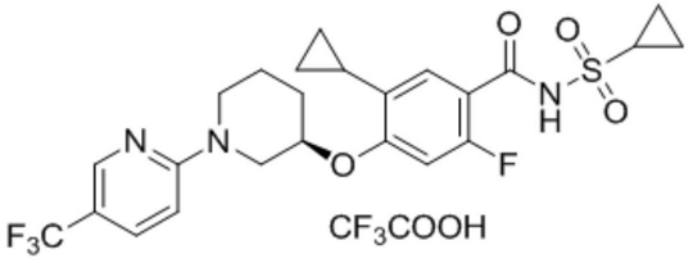
[4183] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4184] 

[4185] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且用甲烷磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.16g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.59(br s,1H),8.86-8.71(m,1H),8.37-8.34(m,1H),7.73(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),7.47(d,J=9.0Hz,1H),6.83(d,J=9.3Hz,1H),6.76-6.69(m,1H),4.65-4.56(m,1H),4.10(dd,J=14.0,5.3Hz,1H),4.02(dd,J=14.0,2.7Hz,1H),3.90(ddd,J=13.5,5.9,3.2Hz,1H),3.63(ddd,J=13.7,8.6,3.4Hz,1H),3.39(s,3H),2.15-1.94(m,3H),1.81-1.60(m,2H),0.78-0.61(m,2H),0.58-0.41(m,2H);MS(ES-)m/z 500.2(M-1)。

[4186] 实施例491

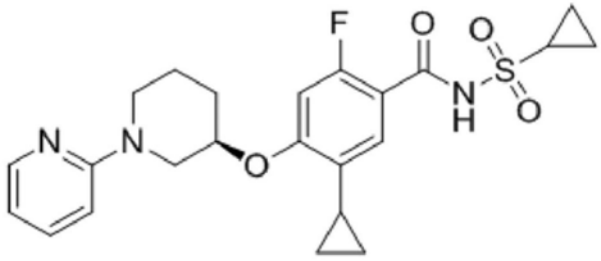
[4187] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4188] 

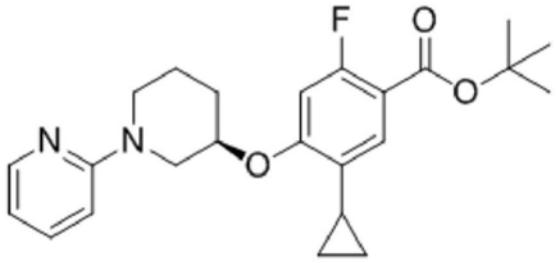
[4189] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐，获得呈无色固体的标题化合物(0.16g,39%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.89(brs,1H),8.75(d,J=15.1Hz,1H),7.72(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),7.48(d,J=9.0Hz,1H),6.82(d,J=9.3Hz,1H),6.73(d,J=14.2Hz,1H),4.64-4.53(m,1H),4.12-3.99(m,2H),3.89(ddd,J=13.4,6.3,3.3Hz,1H),3.63(ddd,J=13.7,8.2,3.3Hz,1H),3.07(tt,J=8.1,8.1,4.8,4.8Hz,1H),2.15-1.92(m,3H),1.80-1.60(m,3H),1.47-1.38(m,2H),1.18-1.08(m,2H),0.79-0.61(m,2H),0.58-0.43(m,2H)；MS(ES-)m/z 526.2(M-1)。

[4190] 实施例492

[4191] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

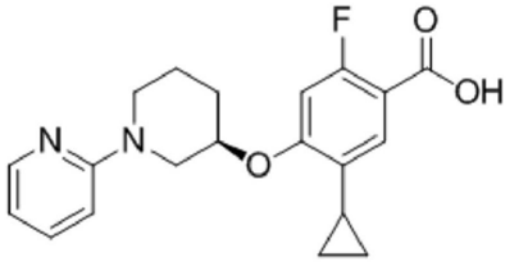
[4192] 

[4193] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯

[4194] 

[4195] 根据如实施例481步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐且用2-溴吡啶代替2-溴-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶且用叔丁醇钾代替碳酸铯，获得呈浅黄色油状物的标题化合物(0.27g,32%)：MS(ES+)m/z 413.3(M+1)。

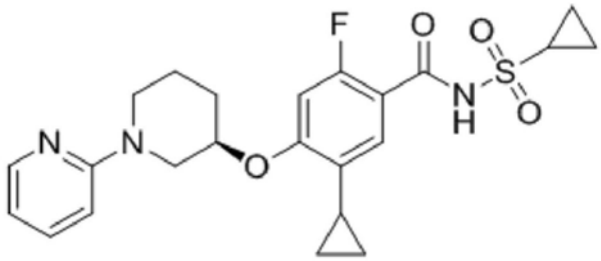
[4196] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[4197] 

[4198] 根据如实施例478步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基氧基)苯甲酸叔丁酯代替4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌

啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈微黄色油状物的标题化合物(0.23g,定量产率):MS(ES+)m/z 357.2(M+1)。

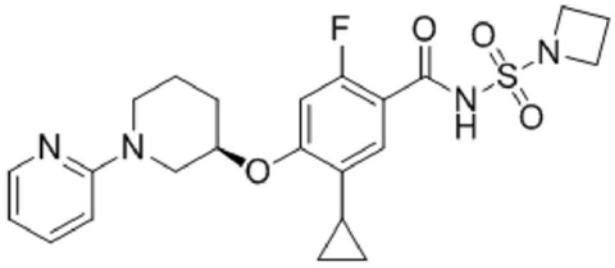
[4199] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[4200] 

[4201] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且通过快速色谱(已烷中0-100%的乙酸乙酯)纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,20%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.71(s,1H),8.15(ddd,J=5.0,1.9,0.6Hz,1H),7.52(d,J=9.1Hz,1H),7.44(ddd,J=8.9,7.1,1.9Hz,1H),6.95(d,J=15.0Hz,1H),6.65(d,J=8.6Hz,1H),6.59(dd,J=7.1,5.0Hz,1H),4.46-4.32(m,2H),3.81-3.71(m,1H),3.45-3.32(m,2H),3.13-3.01(m,1H),2.23-2.11(m,1H),1.97-1.81(m,3H),1.70-1.60(m,1H),1.47-1.39(m,2H),1.16-1.08(m,2H),0.85-0.76(m,2H),0.60-0.53(m,2H);MS(ES-)m/z 458.3(M-1)。

[4202] 实施例493

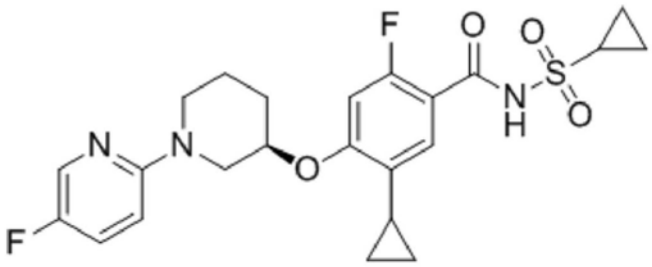
[4203] 合成(R)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺

[4204] 

[4205] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且用氮杂环丁烷-1-磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过快速色谱(已烷中0-100%的乙酸乙酯)纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,28%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=14.1Hz,1H),8.15(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),7.53(d,J=9.1Hz,1H),7.44(ddd,J=8.8,7.2,1.9Hz,1H),6.96(d,J=14.7Hz,1H),6.65(d,J=8.6Hz,1H),6.59(dd,J=7.1,5.0Hz,1H),4.46-4.33(m,2H),4.23(t,J=8.1,8.1Hz,4H),3.81-3.71(m,1H),3.45-3.33(m,2H),2.31-2.12(m,3H),1.97-1.82(m,3H),1.72-1.60(m,1H),0.85-0.77(m,2H),0.62-0.55(m,2H);MS(ES-)m/z 473.3(M-1)。

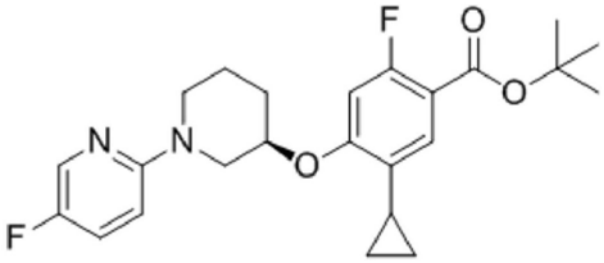
[4206] 实施例494

[4207] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4208] 

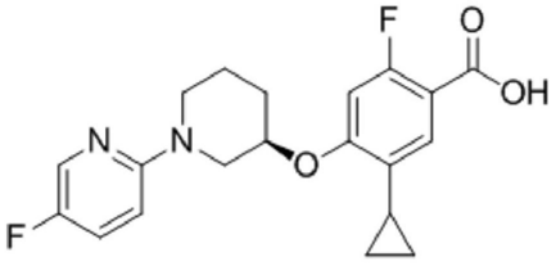
CF_3COOH

[4209] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯

[4210] 

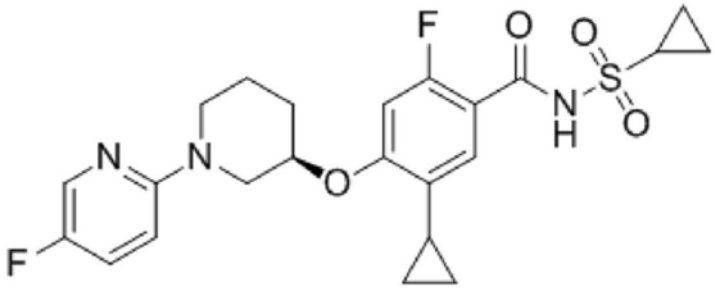
[4211] 根据如实施例481步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯代替5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐、用2-氯-5-氟吡啶代替2-溴-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶且用叔丁醇钾代替碳酸铯,获得呈微黄色油状物的标题化合物(0.22g,26%):MS(ES+)m/z 431.1(M+1)。

[4212] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸

[4213] 

[4214] 根据如实施例478步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸叔丁酯代替4-((4-((2-氯-4-氟苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈橙色油状物的标题化合物(0.04g,定量产率):MS(ES+)m/z 374.9(M+1)。

[4215] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

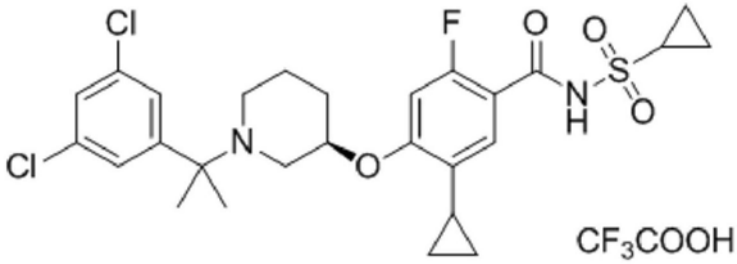
[4216] 

CF_3COOH

[4217] 根据如实施例470步骤6中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-3-基)氧基)苯甲酸代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐且通过快速色谱(已烷中50%的乙酸乙酯,随后二氯甲烷中0-10%的甲醇)纯化并用三氟乙酸处理,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.72(d,J=15.5Hz,1H),8.01(d,J=2.8Hz,1H),7.51(d,J=9.1Hz,1H),7.32-7.25(m,1H),6.86(d,J=14.5Hz,1H),6.66(dd,J=9.3,3.2Hz,1H),5.06(br s,1H),4.51-4.42(m,1H),4.19(dd,J=13.2,2.0Hz,1H),3.72-3.61(m,1H),3.54-3.39(m,2H),3.15-3.02(m,1H),2.21-2.08(m,1H),2.00-1.78(m,3H),1.75-1.60(m,1H),1.47-1.37(m,2H),1.20-1.08(m,2H),0.84-0.76(m,2H),0.61-0.52(m,2H);MS(ES+)m/z 478.2(M+1)。

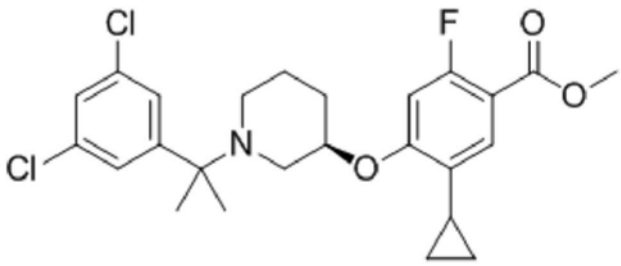
[4218] 实施例495

[4219] 合成(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4220] 

CF_3COOH

[4221] 步骤1.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

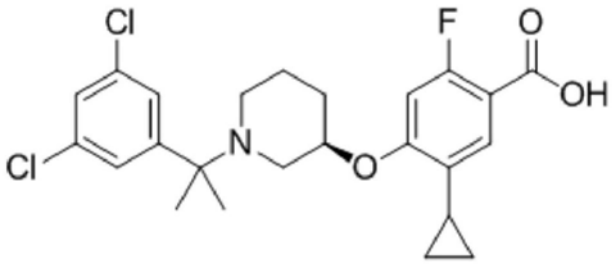
[4222] 

[4223] 向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(1.00g,3.41mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的混合物添加4-二甲氨基吡啶(0.08g,0.68mmol)、三乙胺(0.95mL,6.82mmol)和3,5-二氯苄基氯(0.86g,4.11mmol)。在环境温度下搅拌16小时后,将反应混合

物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用盐酸水溶液(1N,10mL)、水(10mL)、盐水(10mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液产生残余物,将其通过快速色谱(已烷中0-100%的乙酸乙酯)纯化以提供呈微黄色油状物的(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(1.31g,82%)。

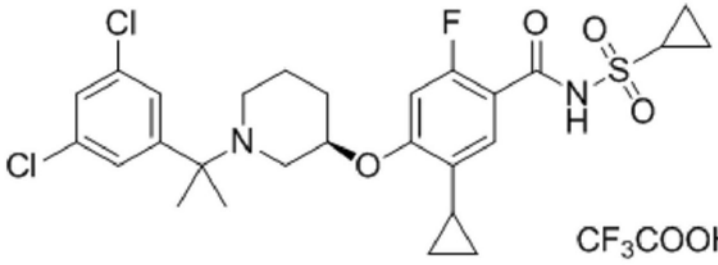
[4224] 在-78℃下向(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(1.31g,2.81mmol)和2,6-二-叔丁基-4-甲基吡啶(0.69g,3.37mmol)在无水二氯甲烷(40mL)中的混合物添加三氟甲烷磺酸酐(0.57m3.37mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时,之后向其中添加甲基锂(1.6M于二乙醚中的溶液,8.8mL,14.10mmol)。在-78℃下搅拌1小时后,将反应混合物升温至-60℃且再搅拌2小时。添加饱和氯化铵溶液(20mL)和二氯甲烷(200mL)后,使混合物升温至环境温度。将有机相用盐酸水溶液(1N,10mL)、水(10mL)、盐水(10mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。在真空中过滤且浓缩滤液产生残余物,将其通过快速色谱(已烷中0-30%的乙酸乙酯)纯化以提供呈无色油状物的标题化合物(0.23g,17%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.37(m,3H),7.19(t,J=1.9,1.9Hz,1H),6.42(d,J=12.9Hz,1H),4.37-4.28(m,1H),3.85(s,3H),2.93-2.85(m,1H),2.67-2.58(m,1H),2.39-2.21(m,2H),2.09-1.97(m,2H),1.86-1.74(m,1H),1.64-1.48(m,2H),1.29(s,3H),1.27(s,3H),0.94-0.82(m,2H),0.66-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 480.2,482.2(M+1)。

[4225] 步骤2.制备(R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸

[4226] 

[4227] 根据如实施例481步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈微黄色油状物的标题化合物(0.23g,定量产率):MS(ES-)m/z 466.2,468.2(M-1)。

[4228] 步骤3.制备(R)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

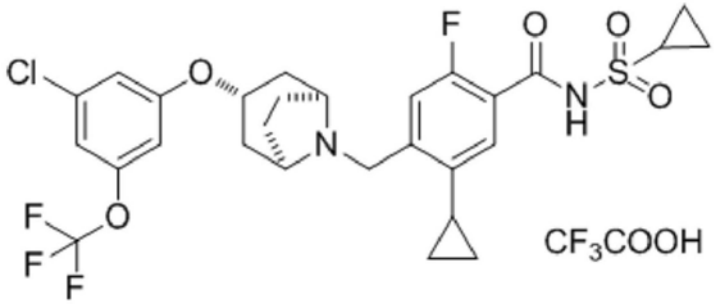
[4229] 

[4230] 根据如实施例473步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-4-((1-(2-(3,5-二氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐,标题化合物呈无色固

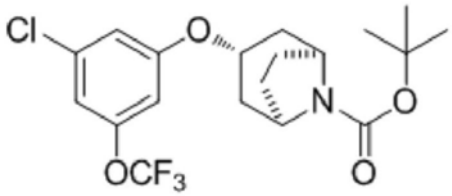
体(0.19g,67%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.74(d,J=13.3Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,2H),7.53(d,J=9.0Hz,1H),7.45(t,J=1.7Hz,1H),6.92(d,J=14.1Hz,1H),5.15-5.04(m,1H),3.75-3.65(m,1H),3.43-3.35(m,1H),3.11-3.01(m,1H),2.67-2.50(m,2H),2.39-1.89(m,4H),1.89(s,3H),1.86(s,3H),1.60-1.48(m,1H),1.47-1.38(m,2H),1.16-1.08(m,2H),0.93-0.84(m,2H),0.65-0.58(m,2H);MS(ES-)m/z 567.2,569.2(M-1)

[4231] 实施例496

[4232] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

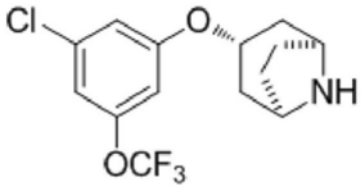
[4233] 

[4234] 步骤1.制备(1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[4235] 

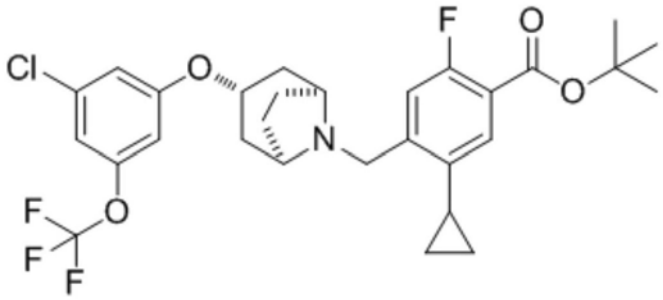
[4236] 根据如实施例470步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯-5-(三氟甲氧基)-苯酚代替3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯酚,获得呈无色油状物的标题化合物(2.0g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.82-6.79(m,1H),6.75-6.72(m,1H),6.57-6.53(m,1H),4.60-4.54(m,1H),4.23-4.17(m,2H),2.19-1.87(m,8H),1.46(s,9H);MS(ES+)m/z 366.0,368.0(M-55)。

[4237] 步骤2.制备(1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[4238] 

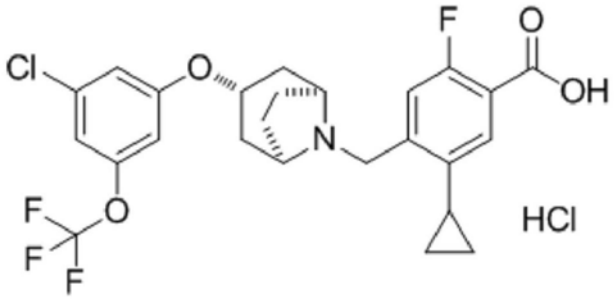
[4239] 根据如实施例470步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基-)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,分离呈无色油状物的标题化合物(1.50g,定量产率):MS(ES+)m/z 322.1,324.1(M+1)。

[4240] 步骤3.制备4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4241] 

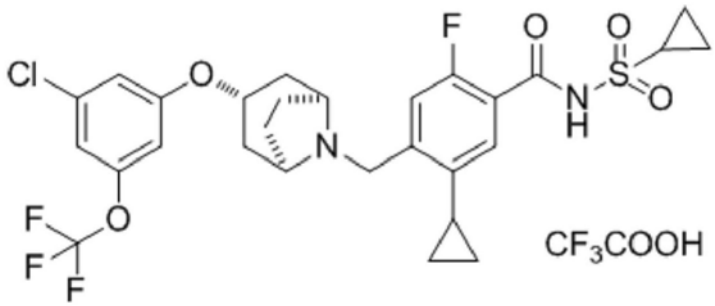
[4242] 根据如实施例470步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用(1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷，分离呈无色油状物的标题化合物(1.75g，65％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.48(d，J＝7.1Hz，1H)，7.36-7.28(m，1H)，6.81-6.77(m，1H)，6.74(t，J＝2.0Hz，1H)，6.58-6.53(m，1H)，4.58-4.46(m，1H)，3.74-3.58(m，2H)，3.23-3.05(m，2H)，2.23-1.83(m，9H)，1.57(s，9H)，0.95-0.83(m，2H)，0.65-0.57(m，2H)；MS(ES+)m/z 570.1，572.1(M+1)。

[4243] 步骤4.制备4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4244] 

[4245] 根据如实施例470步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)-苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯，分离呈无色固体的标题化合物(1.64g，96％)：MS(ES+)m/z 516.1，518.1(M+1)。

[4246] 步骤5.制备4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

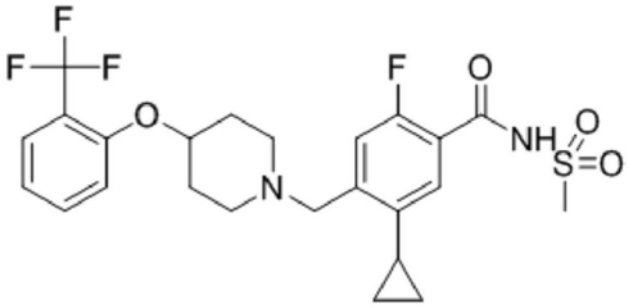
[4247] 

[4248] 根据如实施例473步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替4-((4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯

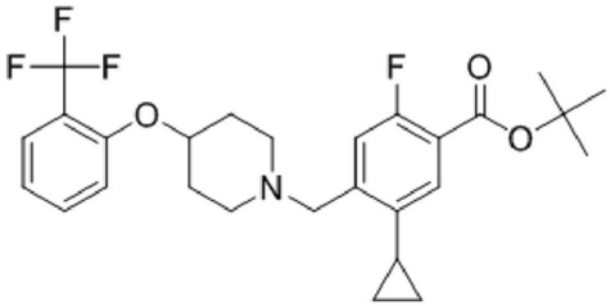
甲酸盐酸盐,标题化合物呈无色固体(0.45g,62%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ 7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.41(d,J=11.2Hz,1H),6.79(br s,1H),6.74-6.71(m,1H),6.53(br s,1H),4.62-4.55(m,1H),4.37(s,2H),3.88(br s,2H),3.04-2.93(m,1H),2.75-2.62(m,2H),2.49-2.38(m,2H),2.33-2.22(m,2H),2.12(d,J=15.6Hz,2H),1.85-1.74(m,1H),1.37-1.28(m,2H),1.11-0.94(m,4H),0.71-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z:617.1,619.1(M+1)。

[4249] 实施例497

[4250] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

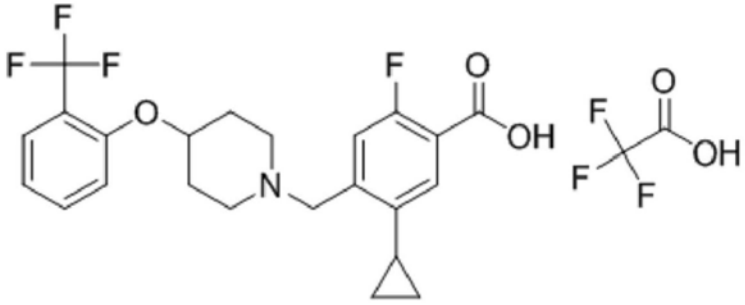
[4251] 

[4252] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4253] 

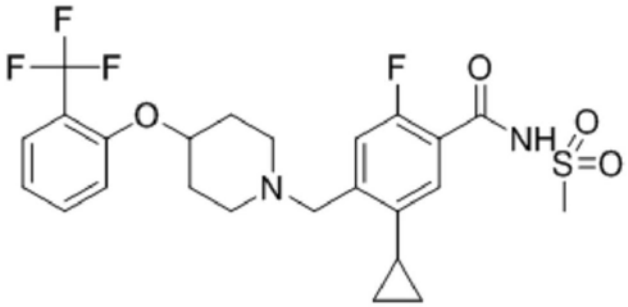
[4254] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(1.38g,66%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.55(d,J=8.3Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),7.20(d,J=12.1Hz,1H),6.99-6.90(m,2H),4.58-4.47(m,1H),3.64(s,2H),2.74-2.62(m,2H),2.50-2.35(m,2H),2.03-1.83(m,5H),1.56(s,9H),0.96-0.86(m,2H),0.64-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 494.3(M+1)。

[4255] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐

[4256] 

[4257] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(1.54g，定量产率)：MS(ES+)m/z 438.1(M+1)。

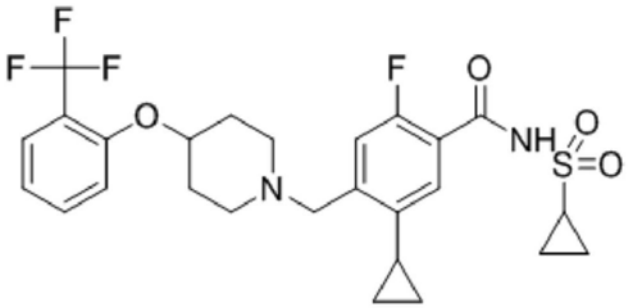
[4258] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

[4259] 

[4260] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用5-环丙基-2-氟-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过快速色谱(0-75％甲醇+二氯甲烷中0.4％的氢氧化铵)纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.20g，53％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.69(d，J＝7.6Hz，1H)，7.57(d，J＝7.7Hz，1H)，7.51-7.37(m，2H)，7.04-6.93(m，2H)，6.50(br s，1H)，4.77-4.68(m，1H)，4.09(s，2H)，3.29(s，3H)，3.04-2.89(m，4H)，2.36-2.22(m，2H)，2.12-2.00(m，2H)，1.94-1.82(m，1H)1.05-0.97(m，2H)，0.70-0.63(m，2H)；MS(ES+)m/z 515.2(M+1)。

[4261] 实施例498

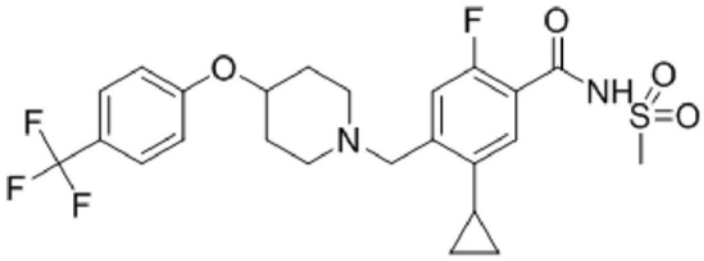
[4262] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

[4263] 

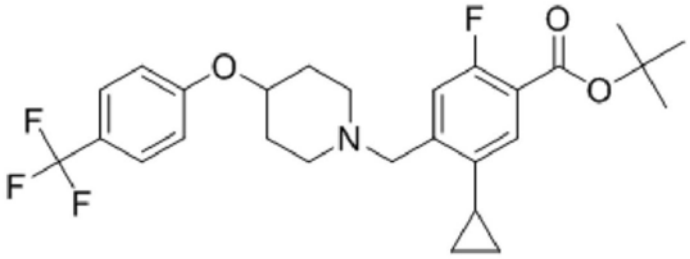
[4264] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-((4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸，获得呈无色固体的标题化合物(0.22g，56％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.70(d，J＝7.7Hz，1H)，7.56(d，J＝7.7Hz，1H)，7.50-7.37(m，2H)，7.02-6.92(m，2H)，6.57(br s，1H)，4.73-4.62(m，1H)，3.99(s，2H)，3.08-2.97(m，1H)，2.95-2.76(m，4H)，2.27-2.12(m，2H)，2.08-1.96(m，2H)，1.95-1.84(m，1H)，1.45-1.36(m，2H)，1.16-1.05(m，2H)，1.04-0.94(m，2H)，0.70-0.61(m，2H)；MS(ES+)m/z 541.2(M+1)。

[4265] 实施例499

[4266] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

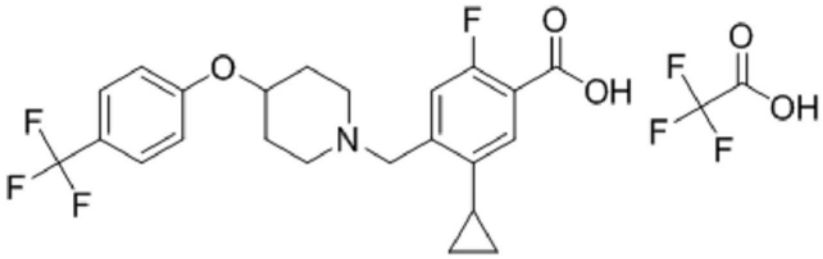
[4267] 

[4268] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4269] 

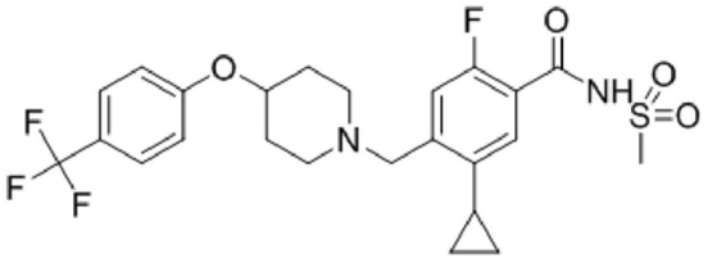
[4270] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(1.24g,60%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.54-7.45(m,3H),7.18(d,J=11.8Hz,1H),6.94(d,J=9.1Hz,2H),4.46-4.34(m,1H),3.65(s,2H),2.79-2.67(m,2H),2.44-2.27(m,2H),2.07-1.90(m,3H),1.89-1.75(m,2H),1.56(s,9H),0.95-0.87(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 494.1(M+1)。

[4271] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸,2三氟乙酸盐

[4272] 

[4273] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.38g,定量产率):MS(ES+)m/z 438.2(M+1)。

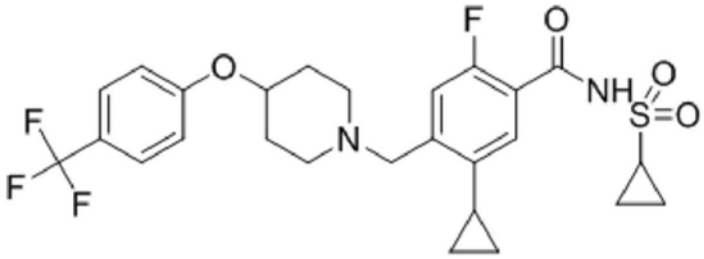
[4274] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

[4275] 

[4276] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.18g,48%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.52(d,J=8.6Hz,2H),7.39(d,J=13.1Hz,1H),6.94(d,J=8.6Hz,2H),6.22(br s,1H),4.56-4.43(m,1H),3.88(s,2H),3.37(s,3H),2.90-2.79(m,2H),2.72-2.59(m,2H),2.21-2.08(m,2H),1.99-1.86(m,3H),1.03-0.94(m,2H),0.70-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 515.2(M+1)。

[4277] 实施例500

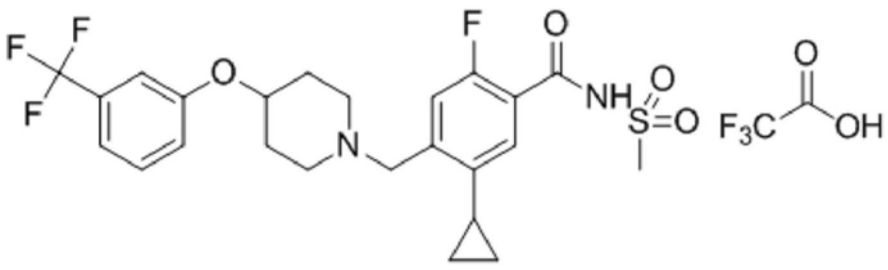
[4278] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

[4279] 

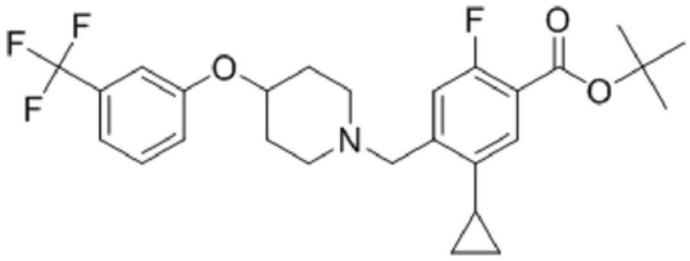
[4280] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.20g,51%):7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),7.46(d,J=12.5Hz,1H),6.95(d,J=8.6Hz,2H),4.67-4.55(m,1H),4.17(s,2H),3.16-2.91(m,5H),2.37-2.18(m,2H),2.11-1.97(m,2H),1.96-1.85(m,1H),1.46-1.37(m,2H),1.18-0.99(m,4H),0.74-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 541.2(M+1)。

[4281] 实施例501

[4282] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

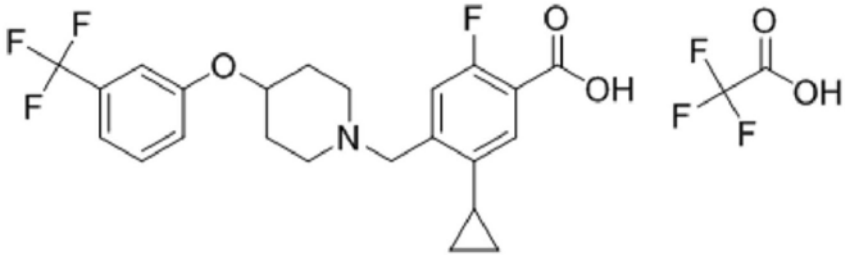
[4283] 

[4284] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4285] 

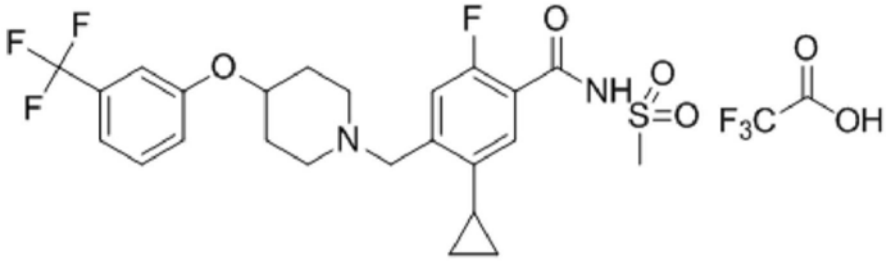
[4286] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(0.69g,79%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=7.3Hz,1H),7.35(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.22-7.09(m,3H),7.07-7.02(m,1H),4.43-4.34(m,1H),3.67(s,2H),2.79-2.68(m,2H),2.43-2.32(m,2H),2.05-1.92(m,3H),1.89-1.76(m,2H),1.56(s,9H),0.95-0.88(m,2H),0.65-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 494.3(M+1)。

[4287] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐

[4288] 

[4289] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.77g,定量产率):MS(ES+)m/z 438.2(M+1)。

[4290] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

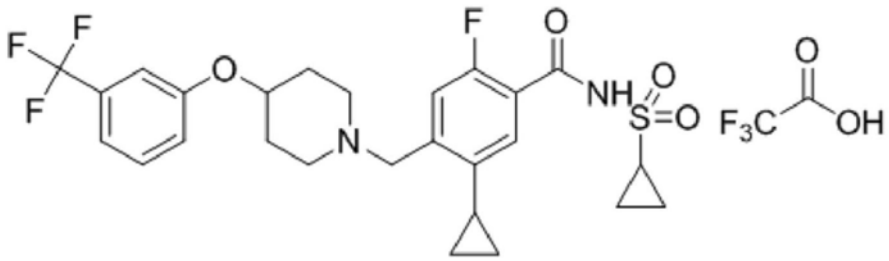
[4291] 

[4292] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用5-环丙基-2-氟-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,14%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(br s,1H),9.49(br s,1H),7.65-7.45(m,2H),7.34-7.22(m,4H),4.92-4.74(m,1H),

4.52(br s,2H),3.78-3.49(m,2H),3.33(s,3H),3.27-3.15(m,2H),2.25-1.95(m,5H),1.03-0.95(m,2H),0.81-0.73(m,2H);MS(ES+)m/z 515.0(M+1)。

[4293] 实施例502

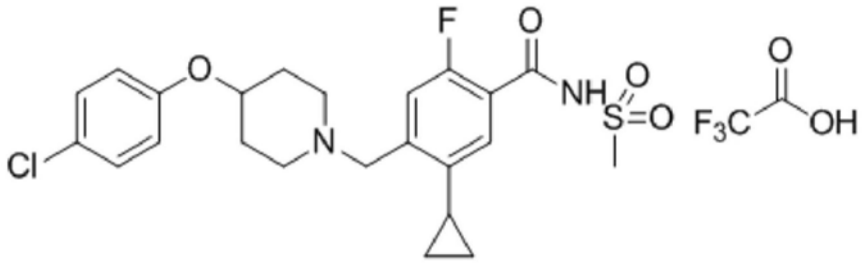
[4294] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4295] 

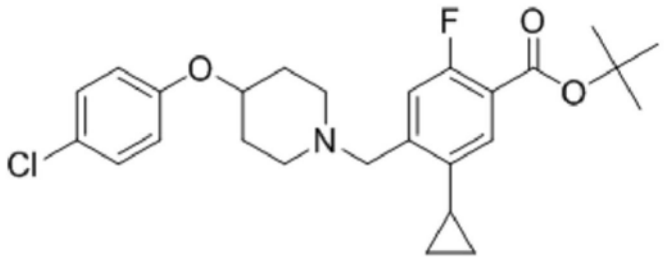
[4296] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.10g,22%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.78(br s,1H),9.24(br s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=11.9Hz,1H),7.46-7.38(m,1H),7.28-7.21(m,1H),7.14-7.10(m,1H),7.07-7.02(m,1H),4.78-4.69(m,1H),4.49(s,2H),3.55-3.42(m,2H),3.25-3.11(m,2H),3.11-3.00(m,1H),2.56-2.38(m,2H),2.23-2.10(m,2H),1.97-1.86(m,1H),1.48-1.40(m,2H),1.19-1.07(m,4H),0.80-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z 541.0(M+1)。

[4297] 实施例503

[4298] 合成4-((4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4299] 

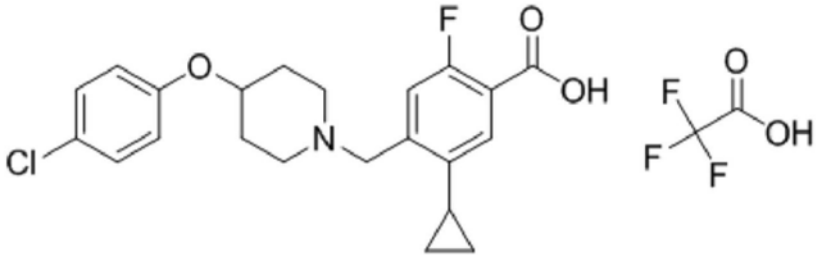
[4300] 步骤1.制备4-((4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4301] 

[4302] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(4-氯苯氧基)哌啶代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(0.85g,93%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=7.4Hz,1H),7.23-7.14(m,3H),6.84-6.78(m,2H),4.33-4.23(m,1H),3.65(s,2H),2.77-2.66(m,2H),2.40-2.28(m,2H),2.03-1.90(m,

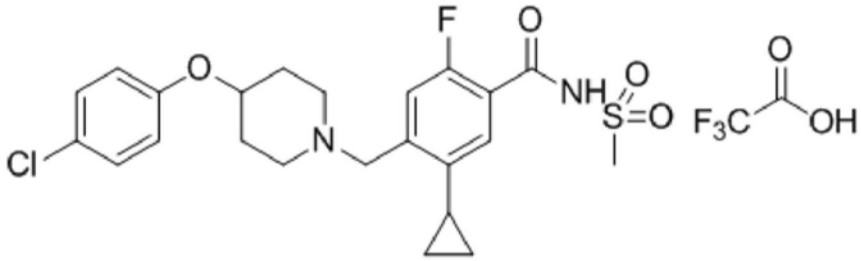
3H),1.86-1.72(m,2H),1.56(s,9H),0.94-0.87(m,2H),0.64-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 460.3,462.2(M+1)。

[4303] 步骤2.制备4-((4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[4304] 

[4305] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.96g,定量产率):MS(ES+)m/z 404.2,406.2(M+1)。

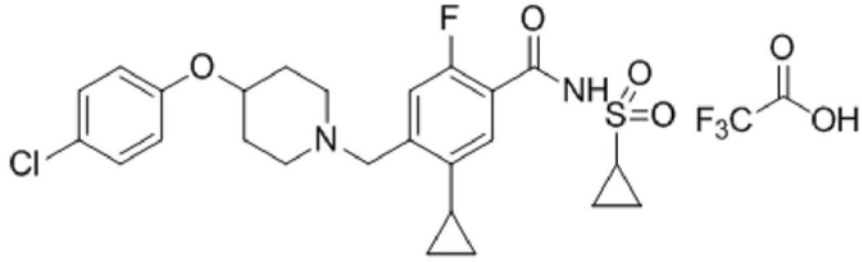
[4306] 步骤3.制备4-((4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4307] 

[4308] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用4-((4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.06g,11%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.35-7.28(m,2H),7.14-7.07(m,2H),6.76-6.69(m,2H),4.51-4.45(m,1H),4.36(s,2H),3.23(s,3H),3.21-3.09(m,4H),2.19-2.07(m,2H),2.05-1.94(m,2H),1.88-1.77(m,1H),1.00-0.92(m,2H),0.64-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 481.1,483.2(M+1)。

[4309] 实施例504

[4310] 合成4-((4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

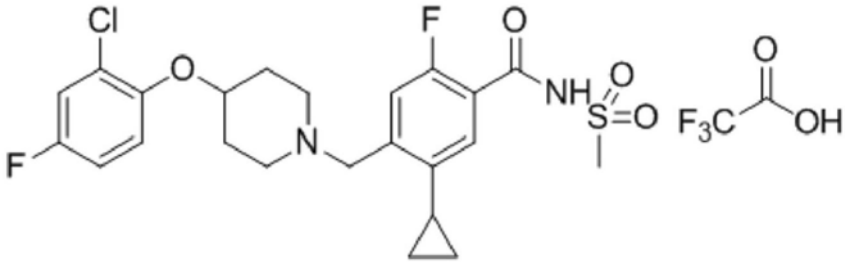
[4311] 

[4312] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(4-氯苯氧基)

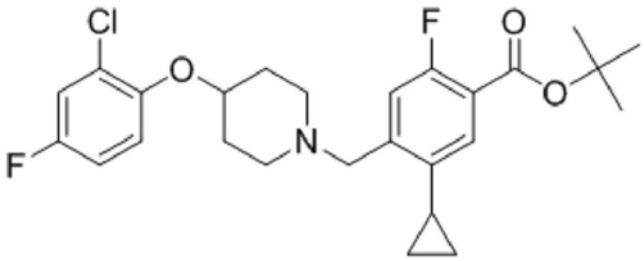
哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,12%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(br s,1H),9.49(br s,1H),7.49(d,J=11.1Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,2H),7.23(d,J=7.0Hz,1H),7.01(d,J=8.5Hz,2H),4.77-4.35(m,3H),3.71-3.16(m,4H),3.09-2.99(m,1H),2.28-1.93(m,4H),1.86-1.67(m,1H),1.15-1.06(m,4H),1.02-0.94(m,2H),0.79-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z 507.2,509.1(M+1)。

[4313] 实施例505

[4314] 合成4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

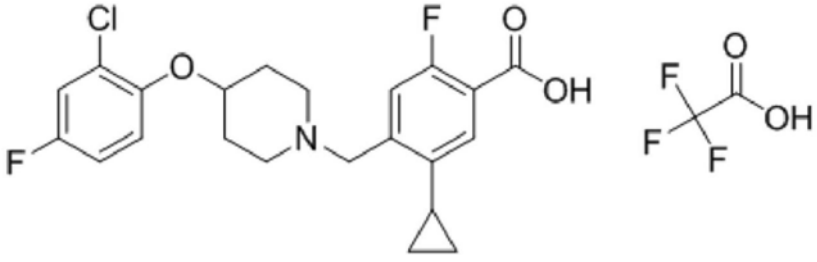
[4315] 

[4316] 步骤1.制备4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4317] 

[4318] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(1.42g,68%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=7.3Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),6.98-6.80(m,3H),4.33-4.18(m,1H),3.65(s,2H),2.80-2.68(m,2H),2.41-2.26(m,2H),2.02-1.72(m,5H),1.56(s,9H),0.95-0.87(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 478.3,480.2(M+1)。

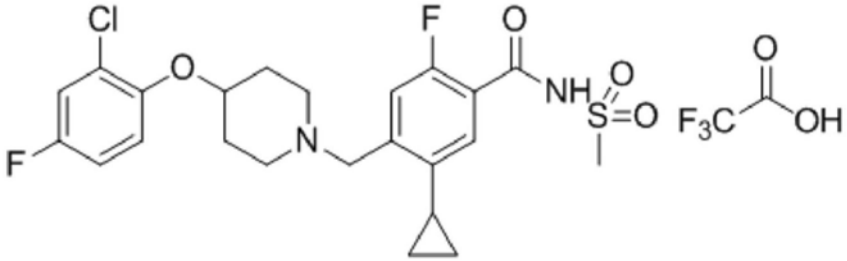
[4319] 步骤2.制备4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[4320] 

[4321] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二

氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.59g,定量产率):MS(ES+)m/z 422.2,424.1(M+1)。

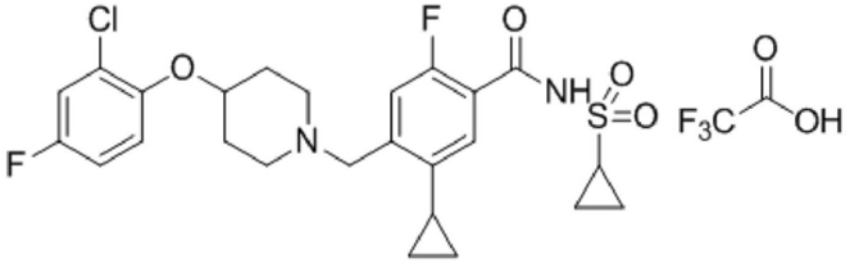
[4322] 步骤3.制备4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4323] 

[4324] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.10g,23%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(br s,1H),9.81(br s,1H),7.53-7.41(m,2H),7.31-7.23(m,2H),7.21-7.13(m,1H),4.74-4.38(m,3H),3.77-3.44(m,2H),3.32(s,3H),3.29-3.17(m,2H),2.18-2.03(m,3H),2.00-1.80(m,2H),1.02-0.94(m,2H),0.80-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z 499.2,501.1(M+1)。

[4325] 实施例506

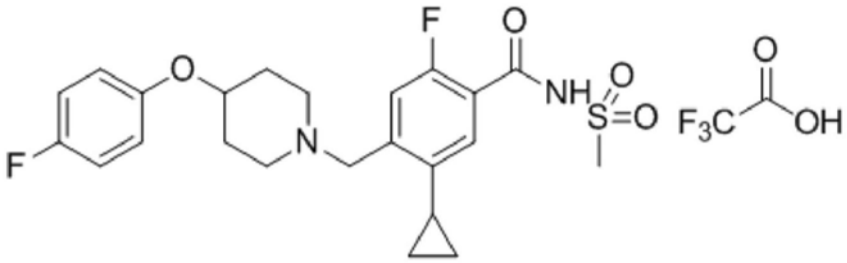
[4326] 合成4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4327] 

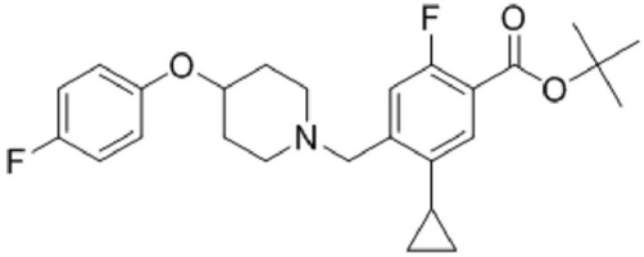
[4328] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.13g,29%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.28(br s,1H),9.92(br s,1H),7.56-7.49(m,1H),7.44(dd,J=8.4,3.1Hz,1H),7.31-7.22(m,2H),7.21-7.13(m,1H),4.76-4.68(m,1H),4.56(s,2H),3.53-3.33(m,2H),3.31-3.15(m,2H),3.11-3.00(m,1H),2.31-1.97(m,4H),1.91-1.77(m,1H),1.15-1.06(m,4H),1.03-0.94(m,2H),0.81-0.73(m,2H);MS(ES+)m/z 525.2,527.2(M+1)。

[4329] 实施例507

[4330] 合成4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

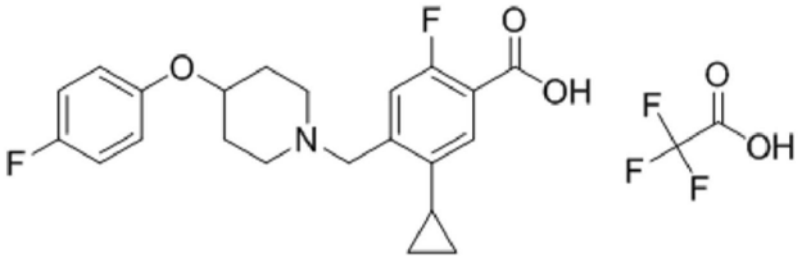
[4331] 

[4332] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4333] 

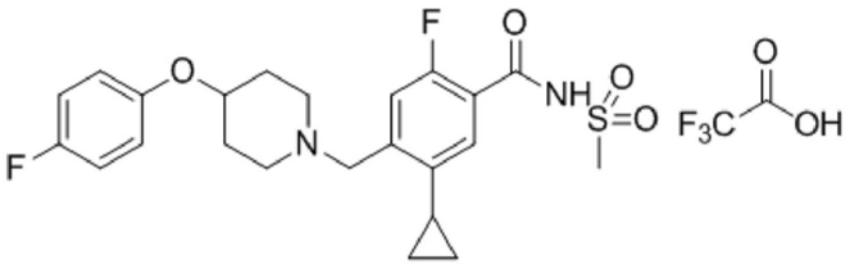
[4334] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-(4-氟苯氧基)哌啶代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(1.92g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=7.5Hz,1H),7.17(d,J=11.8Hz,1H),6.97-6.88(m,2H),6.86-6.79(m,2H),4.27-4.17(m,1H),3.63(s,2H),2.77-2.67(m,2H),2.36-2.25(m,2H),2.00-1.89(m,3H),1.1.84-1.71(m,2H),1.55(s,9H),0.94-0.86(m,2H),0.63-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 444.2(M+1)。

[4335] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐

[4336] 

[4337] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(2.43g,定量产率):MS(ES+)m/z388.2(M+1)。

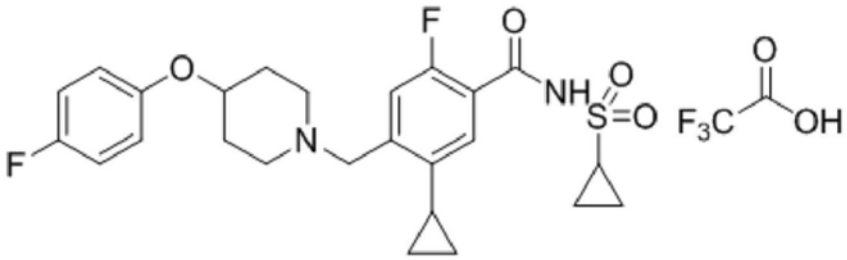
[4338] 步骤3.制备4-((4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4339] 

[4340] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.05g，12％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.28(br s，1H)，9.68(br s，1H)，7.51(d，J＝11.2Hz，1H)，7.25(d，J＝6.9Hz，1H)，7.16-7.06(m，2H)，7.05-6.94(m，2H)，4.71-4.41(m，3H)，4.21-3.72(m，4H)，3.33(s，3H)，2.26-2.09(m，2H)，2.07-1.93(m，2H)，1.86-1.70(m，1H)，1.04-0.95(m，2H)，0.81-0.73(m，2H)；MS(ES+)m/z465.2(M+1)。

[4341] 实施例508

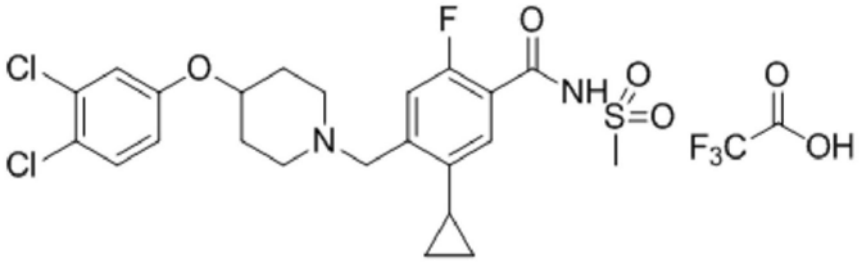
[4342] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4343] 

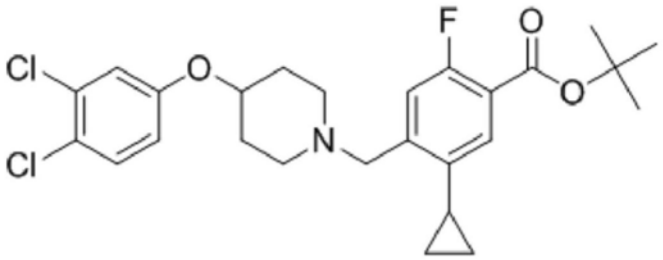
[4344] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.06g，14％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.26(br s，1H)，9.86(br s，1H)，7.52(d，J＝11.1Hz，1H)，7.23(d，J＝7.2Hz，1H)，7.16-7.06(m，2H)，7.05-6.95(m，2H)，4.73.4.70(m，3H)，4.13-3.70(m，2H)，3.50-3.31(m，2H)，3.11-3.00(m，1H)，2.27-1.93(m，4H)，1.88-1.70(m，1H)，1.15-1.06(m，4H)，1.03-0.94(m，2H)，0.80-0.72(m，2H)；MS(ES+)m/z 491.2(M+1)。

[4345] 实施例509

[4346] 合成5-环丙基-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

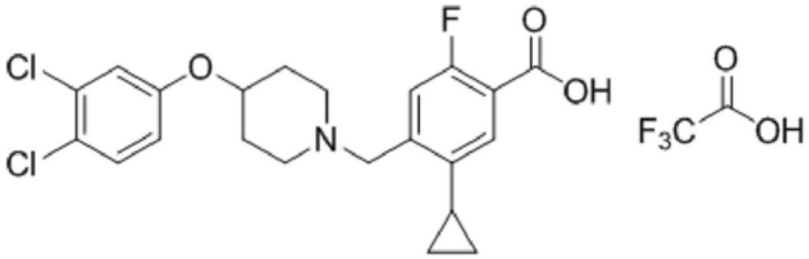
[4347] 

[4348] 步骤1.制备5-环丙基-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4349] 

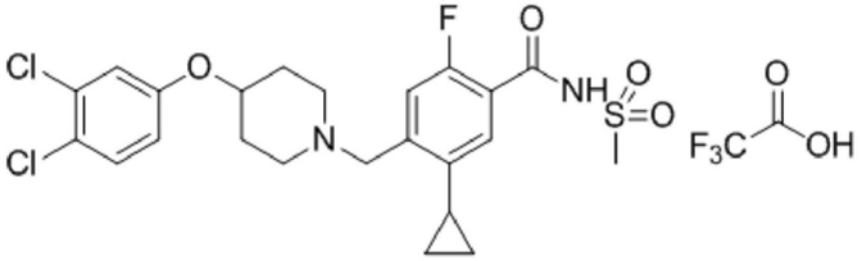
[4350] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈油状物的标题化合物(1.75g，定量)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J＝7.2Hz,1H),7.26(d,J＝8.9Hz,1H),7.15(d,J＝11.8Hz,1H),6.97(d,J＝2.7Hz,1H),6.72(dd,J＝8.9,2.8Hz,1H),4.32-4.21(m,1H),3.63(s,2H),2.74-2.64(m,2H),2.38-2.27(m,2H),2.00-1.88(m,3H),1.84-1.71(m,2H),1.55(s,9H),0.94-0.85(m,2H),0.64-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 494.1,496.1(M+1)。

[4351] 步骤2.制备5-环丙基-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[4352] 

[4353] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯并通过用二乙醚湿磨纯化，获得呈无色固体的标题化合物(1.54g,69%)：MS(ES+)m/z 438.1,440.1(M+1)。

[4354] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

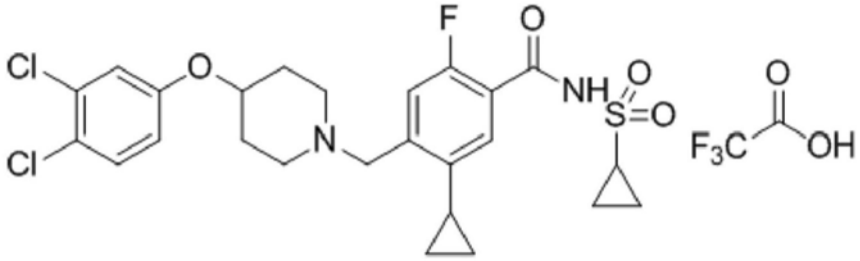
[4355] 

[4356] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用5-环丙基-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.40g,69%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.28(br s,1H),10.00(br s,1H),7.55-7.47(m,2H),7.32(d,J＝2.4Hz,1H),7.25(d,J＝7.1Hz,1H),7.07-6.98(m,1H),4.82-4.65(m,1H),4.56(s,2H),4.38-3.94(m,2H),3.34(s,3H),3.30-3.18(m,2H),2.24-2.09(m,3H),2.01-1.76(m,2H),1.05-0.94(m,2H),0.80-0.72(m,

2H);MS(ES+)m/z 515.7,517.1(M+1)。

[4357] 实施例510

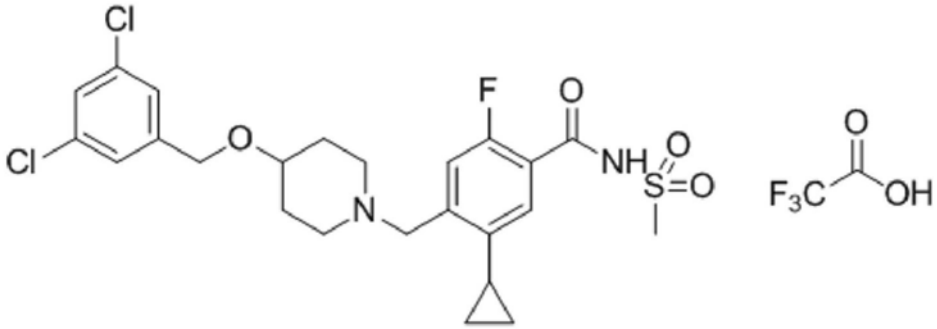
[4358] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4359] 

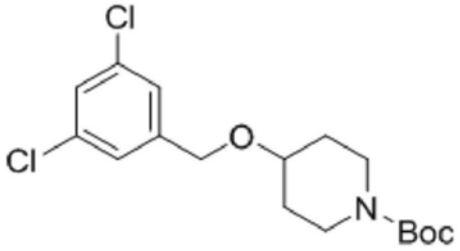
[4360] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.45g,69%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.28(br s,1H),9.98(br s,1H),7.57-7.47(m,2H),7.36-7.28(m,1H),7.23(d,J=7.0Hz,1H),7.08-6.94(m,1H),4.85-4.69(m,1H),4.57(s,2H),3.59-3.16(m,4H),3.10-2.98(m,1H),2.26-2.09(m,2H),2.09-1.94(m,2H),1.89-1.71(m,1H),1.15-1.06(m,4H),1.03-0.94(m,2H),0.81-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z 541.1,543.1(M+1)。

[4361] 实施例511

[4362] 合成5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

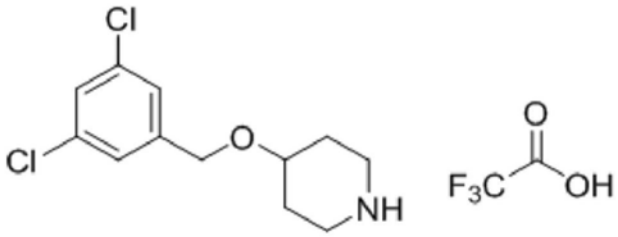
[4363] 

[4364] 步骤1.制备4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4365] 

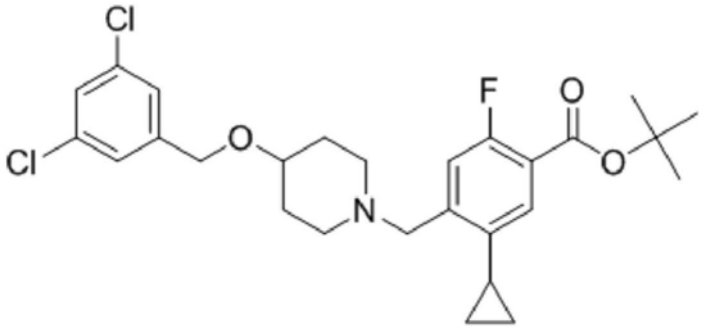
[4366] 根据如实施例478步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用3,5-二氯苄基氯代替2-氯-4-氟苄基溴,分离呈微黄色油状物的标题化合物(1.29g,77%)。

[4367] 步骤2.制备4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶三氟乙酸盐

[4368] 

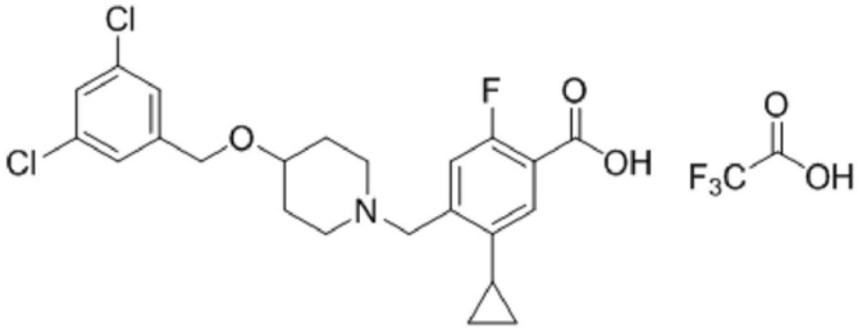
[4369] 用三氟乙酸(15ml)处理4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.98g,5.50mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。将得到的溶液在环境温度下搅拌1小时且随后浓缩至真空。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[4370] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4371] 

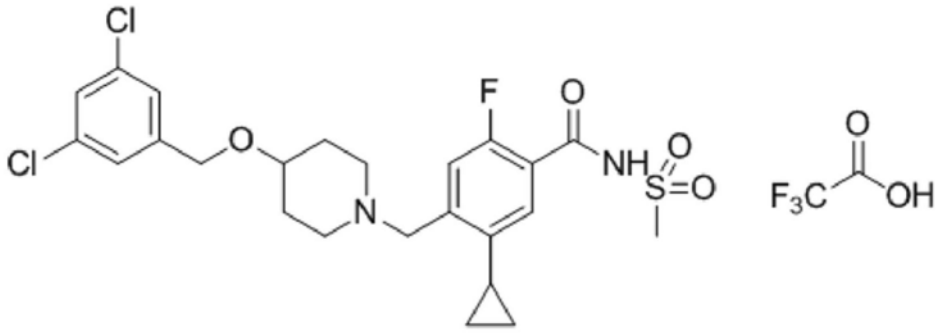
[4372] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶三氟乙酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(1.44g,51%,在2个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.25-7.19(m,3H),7.16(d,J=11.8Hz,1H),4.46(s,2H),3.61(s,2H),3.48-3.37(m,1H),2.78-2.68(m,2H),2.27-2.14(m,2H),1.99-1.84(m,3H),1.74-1.60(m,2H),1.56(s,9H),0.94-0.85(m,2H),0.63-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 508.2,510.2(M+1)。

[4373] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐

[4374] 

[4375] 根据如实施例53步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.29g,81%):MS(ES+)m/z452.1,454.1(M+1)。

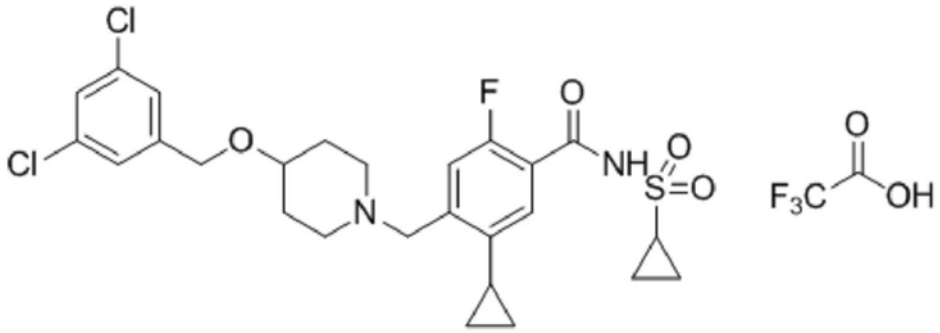
[4376] 步骤5.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4377] 

[4378] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.25g,51%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(br s,1H),9.63(br s,1H),7.54-7.45(m,2H),7.42-7.32(m,2H),7.24(d,J=7.3Hz,1H),4.51(br s,4H),3.81-3.66(m,1H),3.34(s,3H),3.30-3.20(m,2H),3.18-3.07(m,1H),2.24-1.97(m,3H),1.93-1.80(m,2H),1.73-1.54(m,1H),1.02-0.93(m,2H),0.80-0.71(m,2H);MS(ES+)m/z 529.1,531.1(M+1)。

[4379] 实施例512

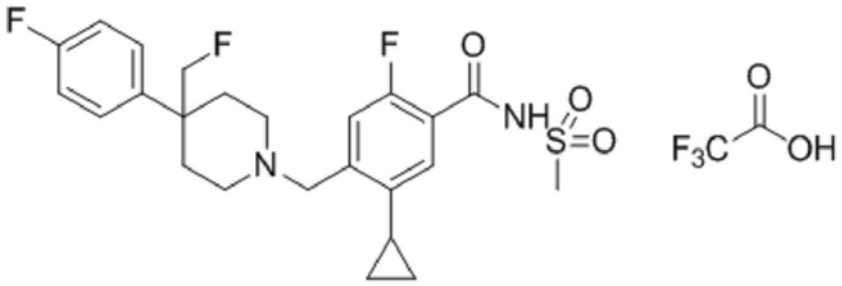
[4380] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4381] 

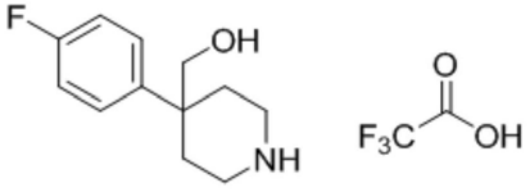
[4382] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苄基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.31g,61%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(br s,1H),9.53(br s,1H),7.53-7.45(m,2H),7.42-7.33(m,2H),7.23(d,J=7.3Hz,1H),4.51(br s,4H),3.79-3.66(m,1H),3.64-3.49(m,1H),3.42-3.12(m,3H),3.11-3.00(m,1H),2.21-1.98(m,3H),1.93-1.79(m,1H),1.73-1.53(m,1H),1.16-1.06(m,4H),1.01-0.93(m,2H),0.79-0.71(m,2H);MS(ES+)m/z555.2,557.2(M+1)。

[4383] 实施例513

[4384] 合成5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

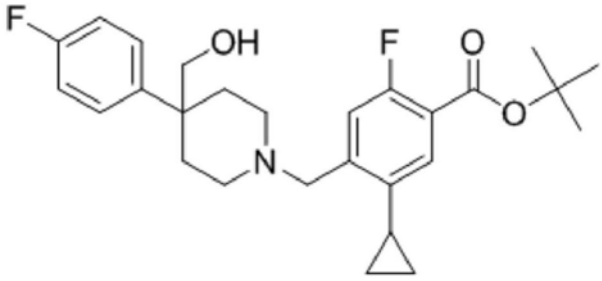
[4385] 

[4386] 步骤1.制备(4-(4-氟苯基)哌啶-4-基)甲醇三氟乙酸盐

[4387] 

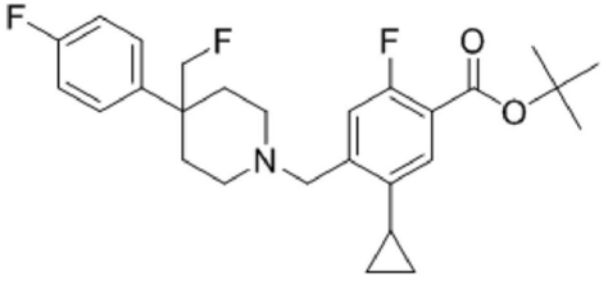
[4388] 向4-(4-氟苯基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.51g,4.88mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液添加三氟乙酸(15mL)。将得到的溶液在环境温度下搅拌1.5小时且随后在真空中浓缩以提供标题化合物(1.58g,定量产率):MS(ES+)m/z 210.2(M+1)。

[4389] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(羟甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4390] 

[4391] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(4-(4-氟苯基)哌啶-4-基)甲醇三氟乙酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(0.78g,35%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.45(d,J=7.3Hz,1H),7.33-7.26(m,2H),7.17(d,J=11.9Hz,1H),7.12-7.00(m,2H),4.19-4.11(m,1H),3.60-3.50(m,4H),3.32-3.21(m,1H),3.14-3.03(m,1H),2.68-2.57(m,2H),2.33-2.21(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.98-1.79(m,3H),1.55(s,9H),0.90-0.82(m,2H),0.61-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 458.3(M+1)。

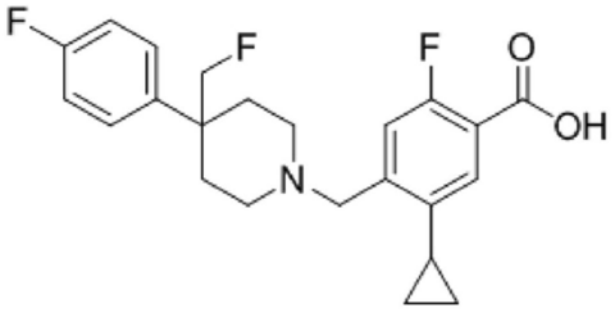
[4392] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4393] 

[4394] 在氮气下在0℃下向5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(羟甲基)哌啶-1-基)

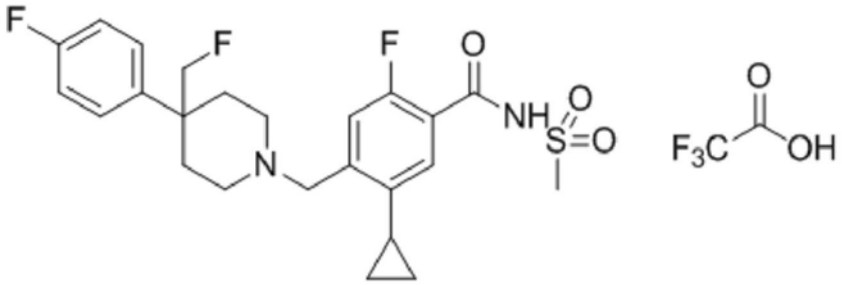
甲基)苯甲酸叔丁酯(0.78g,1.70mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液添加二乙氨基三氟化硫(0.45mL,3.4mmol)。将得到的溶液在0℃下搅拌2.5小时且随后用饱和碳酸氢钠(30mL)猝灭。用乙酸乙酯(80mL)萃取混合物且将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠(3x 30mL)、饱和氯化铵(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过快速色谱(已烷中0-25%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色油状物的标题化合物(0.39g,50%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=7.2Hz,1H),7.21-7.09(m,3H),7.01-6.91(m,2H),3.64(s,2H),2.85(d,J=22.9Hz,2H),2.71-2.59(m,2H),2.41-2.28(m,2H),1.97-1.85(m,1H),1.79-1.61(m,4H),1.55(s,9H),0.93-0.85(m,2H),0.63-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 460.3(M+1)。

[4395] 步骤4.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸

[4396] 

[4397] 向5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯(0.39g,0.85mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液添加浓盐酸(5mL)。将得到的溶液在环境温度下搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水(60mL)、饱和氯化铵(50mL)、盐水(2x 40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤固体且在真空中浓缩以提供标题化合物(0.24g,71%):MS(ES+)m/z 404.2(M+1)。

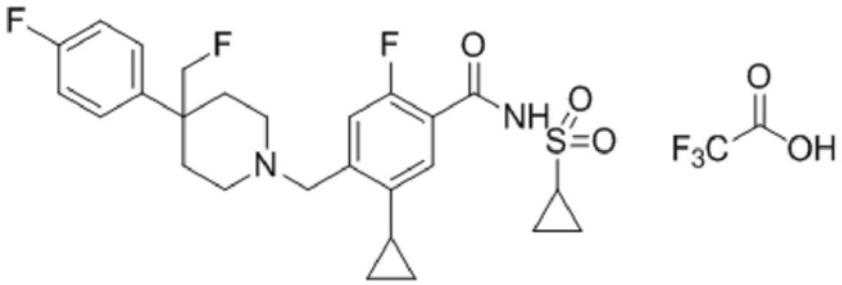
[4398] 步骤5.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4399] 

[4400] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺且用5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.045g,26%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22(br s,1H),9.49(br s,1H),7.45(d,J=10.8Hz,1H),7.28-7.19(m,3H),7.17-7.08(m,2H),4.50(s,2H),4.14-3.60(m,2H),3.33(s,3H),3.30-3.10(m,2H),2.96(d,J=20.6Hz,2H),2.17-2.05(m,1H),2.02-1.75(m,4H),1.03-0.89(m,2H),0.78-0.69(m,2H);MS(ES+)m/z481.2(M+1)。

[4401] 实施例514

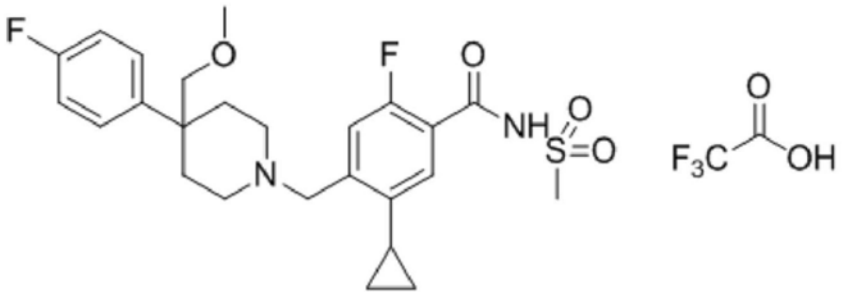
[4402] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4403] 

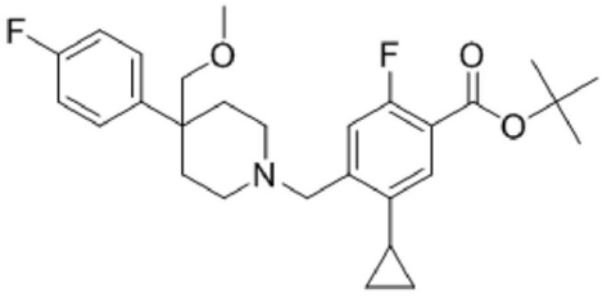
[4404] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(br s,1H),9.53(br s,1H),7.46(d,J=11.1Hz,1H),7.27-7.18(m,3H),7.17-7.08(m,2H),4.52(s,2H),4.09-3.64(m,2H),3.37-3.13(m,2H),3.09-3.02(m,1H),2.96(d,J=19.7Hz,2H),2.17-2.05(m,1H),2.02-1.73(m,4H),1.16-1.04(m,4H),1.01-0.91(m,2H),0.79-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 507.2(M+1)。

[4405] 实施例515

[4406] 合成5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4407] 

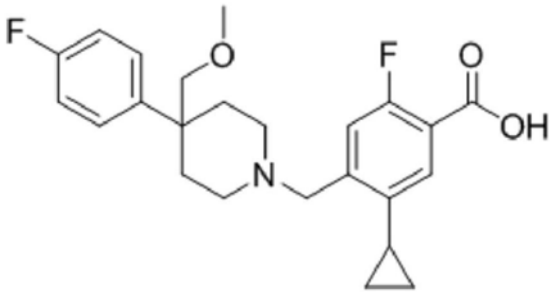
[4408] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4409] 

[4410] 在氮气下在-78℃下用四氢呋喃中的1.0M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(8.5mL,8.5mmol)处理5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(羟甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯(1.39g,3.04mmol)和甲基碘(0.53mL,8.5mmol)在无水四氢呋喃(40mL)中的溶液。将得

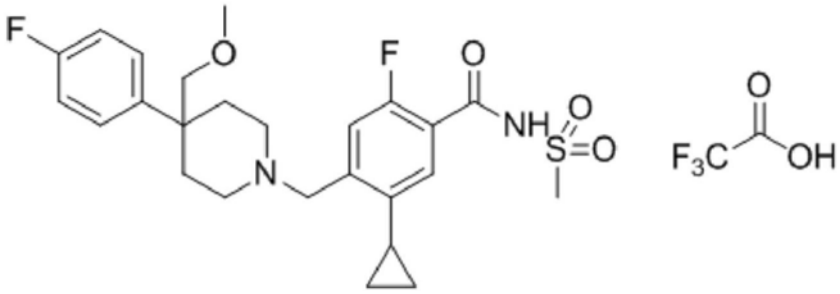
到的溶液在-78℃下搅拌30分钟且随后加升温至环境温度并搅拌18小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和氯化铵(2x 50mL)、盐水(2x 40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤固体且在真空中浓缩。通过快速色谱(己烷中0-25%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色油状物的标题化合物(0.48g,34%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.45(d,J=7.3Hz,1H),7.33-7.26(m,2H),7.17(d,J=11.8Hz,1H),7.05-6.96(m,2H),3.54(s,2H),3.31(s,2H),3.19(s,3H),2.66-2.54(m,2H),2.33-2.21(m,2H),2.17-2.06(m,2H),2.02-1.84(m,3H),1.56(s,9H),0.90-0.81(m,2H),0.61-0.53(m,2H);MS(ES+)m/z 472.3(M+1)。

[4411] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸

[4412] 

[4413] 根据如实施例513步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-(氟甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.26g,62%):MS(ES+)m/z 461.2(M+1)。

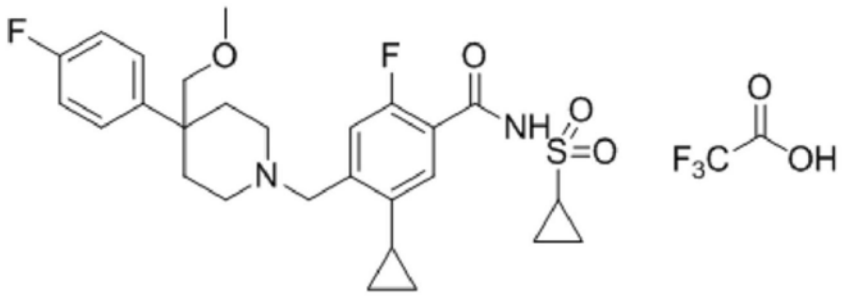
[4414] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4415] 

[4416] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,21%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.31(br s,1H),9.54(br s,1H),7.54-7.30(m,3H),7.25-7.02(m,3H),5.74-4.82(m,1H),4.63-4.34(m,2H),3.73-3.55(m,1H),3.38-3.27(m,5H),3.18-3.08(m,4H),2.92-2.74(m,1H),2.43-2.37(m,1H),2.28-2.02(m,3H),1.99-1.84(m,1H),1.04-0.85(m,2H),0.81-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z 493.2(M+1)。

[4417] 实施例516

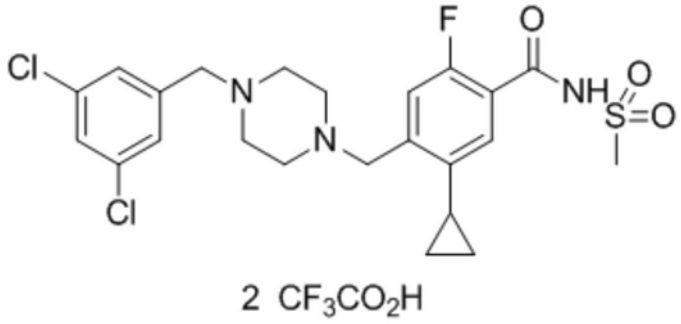
[4418] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4419] 

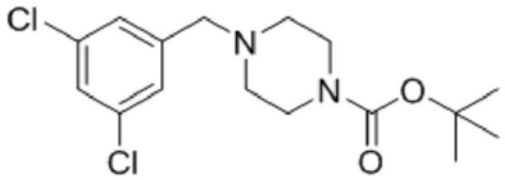
[4420] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-2-氟-4-((4-(4-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.045g,23%)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(br s,1H),9.51(br s,1H),7.54-7.31(m,3H),7.26-7.07(m,3H),4.64-4.53(m,1H),4.42(s,2H),3.72-3.57(m,1H),3.42-3.26(m,2H),3.19-3.09(m,4H),3.08-3.00(m,1H),2.92-2.75(m,1H),2.44-2.35(m,1H),2.29-2.01(m,3H),2.00-1.85(m,1H),1.17-1.06(m,4H),1.04-0.84(m,2H),0.82-0.65(m,2H)；MS(ES+)m/z 519.2(M+1)。

[4421] 实施例517

[4422] 合成5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

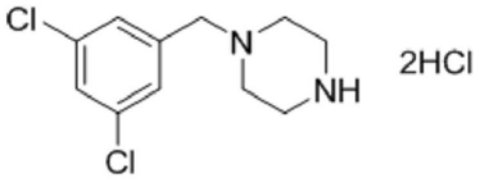
[4423] 

[4424] 步骤1.制备4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4425] 

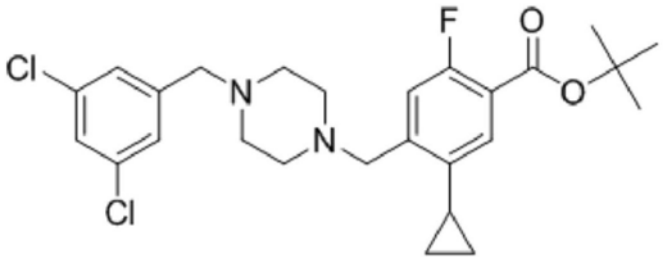
[4426] 在氮气下向哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.00g,5.37mmol)和碳酸钾(1.34g,9.76mmol)在无水二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物添加1,3-二氯-5-(氯甲基)苯(0.95g,4.88mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌2天。将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释，用水(100mL)、饱和氯化铵(2x 50mL)、盐水(2x 40mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(3:1的己烷:乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色油状物的标题化合物(1.22g,73%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.17(m,3H),3.45-3.35(m,6H),2.39-2.30(m,4H),1.42(s,9H)；MS(ES+)m/z 345.1,347.1(M+1)。

[4427] 步骤2.制备1-(3,5-二氯苄基)哌嗪二盐酸盐

[4428] 

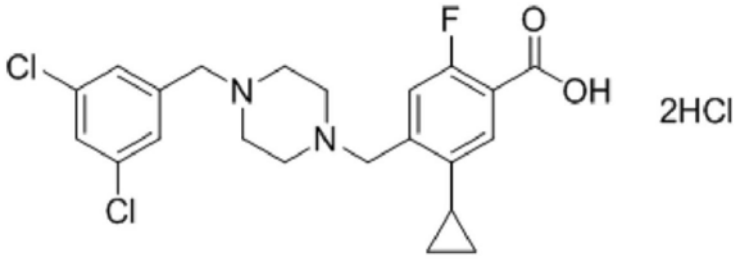
[4429] 向4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.22g,3.53mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物添加浓盐酸(5mL)。将混合物搅拌2小时且随后在真空中浓缩以提供呈无色固体的标题化合物(1.12g,定量产率):MS(ES+)m/z 245.1,247.1(M+1)。

[4430] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4431] 

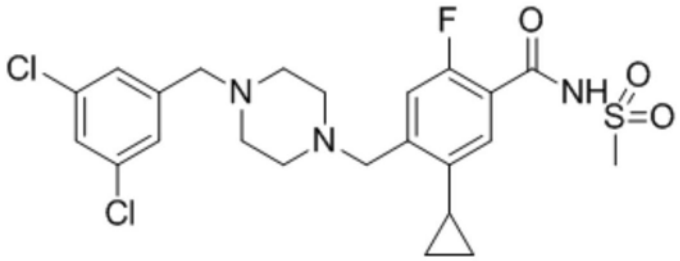
[4432] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用1-(3,5-二氯苄基)哌嗪二盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(1.74g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46(d,J=7.2Hz,1H),7.25-7.10(m,4H),3.63(s,2H),3.43(s,2H),2.59-2.35(m,8H),1.98-1.87(m,1H),1.55(s,9H),0.94-0.86(m,2H),0.67-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 508.2,510.2(M+1)。

[4433] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐

[4434] 

[4435] 向5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.81g,3.67mmol)在1,4-二噁烷(35mL)中的溶液添加浓盐酸(15mL)。将得到的混合物搅拌2小时且随后在真空中浓缩。用水湿磨残余物以提供呈无色固体的标题化合物(1.5g,94%):MS(ES+)m/z 437.0,439.0(M+1)。

[4436] 步骤5.制备5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

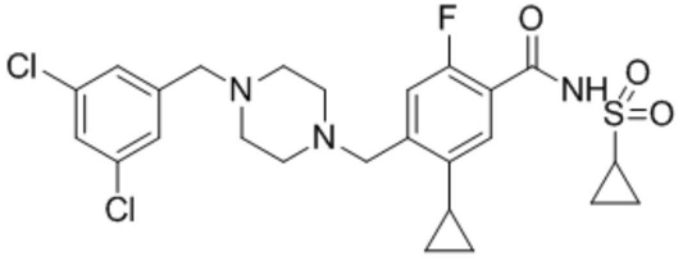
[4437] 

2 CF_3CO_2H

[4438] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,21%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(br s,1H),9.74(br s,1H),7.66(s,1H),7.51(s,2H),7.32(d,J=11.6Hz,1H),7.22(d,J=7.1Hz,1H),5.76(br s,1H),4.11(br s,2H),3.97(br s,2H),3.33(s,3H),3.27-2.65(m,8H),2.11-1.98(m,1H),1.01-0.86(m,2H),0.77-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 514.1,516.1(M+1)。

[4439] 实施例518

[4440] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

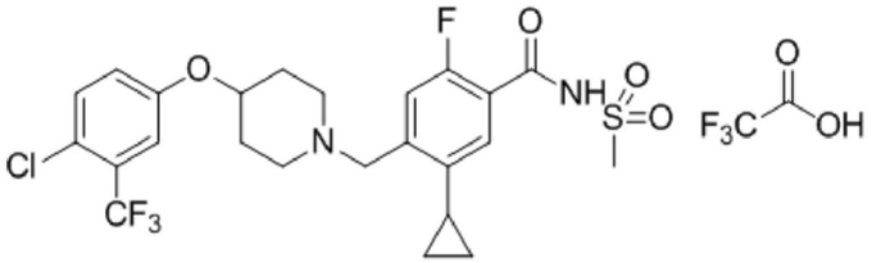
[4441] 

2 CF_3CO_2H

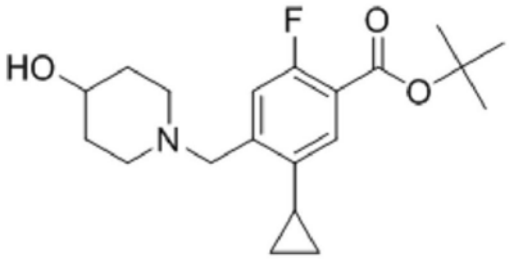
[4442] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.20g,34%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.13(br s,1H),7.65(s,1H),7.54-7.49(m,2H),7.33(d,J=11.3Hz,1H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),4.10(br s,2H),3.97(br s,2H),3.33-2.59(m,9H),2.10-1.99(m,1H),1.15-1.03(m,4H),0.96-0.87(m,2H),0.72-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 540.2,542.2(M+1)。

[4443] 实施例519

[4444] 合成4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

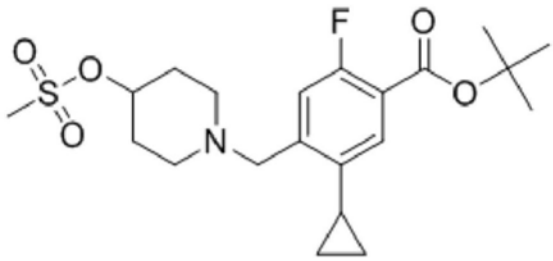
[4445] 

[4446] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4447] 

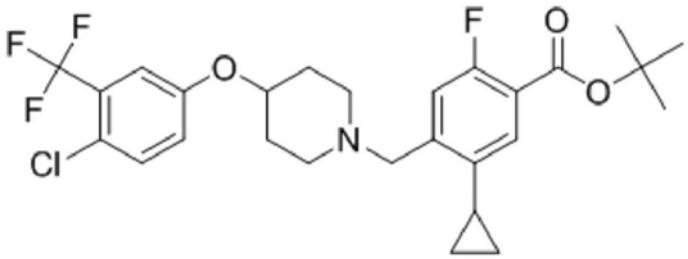
[4448] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用哌啶-4-醇代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈油状物的标题化合物(0.98g,94%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.45(d,J=7.3Hz,1H),7.16(d,J=11.8Hz,1H),3.57-3.64(m,1H),3.61(s,2H),2.77-2.68(m,2H),2.25-2.13(m,2H),1.97-1.76(m,4H),1.64-1.57(m,1H),1.54(s,9H),0.92-0.84(m,2H),0.62-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z350.3(M+1)。

[4449] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4450] 

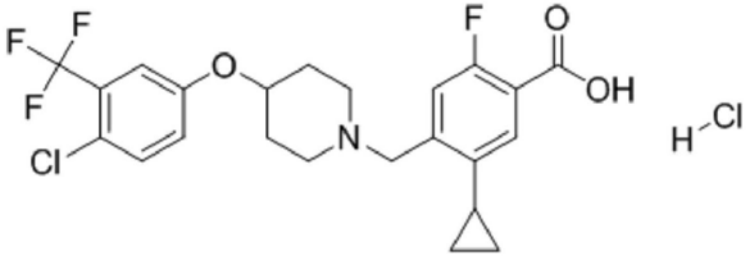
[4451] 在氮气下在0℃下向5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯(0.98g,2.80mmol)和三乙胺(0.59mL,4.2mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加甲烷磺酰氯(0.26mL,3.36mmol)。将得到的混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤固体且在真空中浓缩至干燥以提供呈无色油状物的标题化合物(1.20g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.14(d,J=11.8Hz,1H),7.81-4.71(m,1H),3.64(s,2H),3.00(s,3H),2.76-2.65(m,2H),2.43-2.28(m,2H),2.09-1.83(m,5H),1.55(s,9H),0.94-0.86(m,2H),0.63-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 428.2(M+1)。

[4452] 步骤3.制备4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4453] 

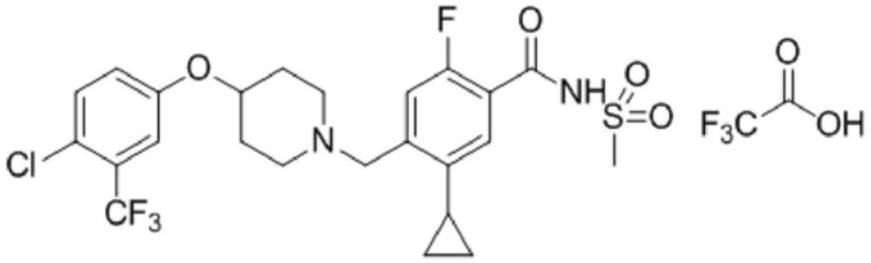
[4454] 向5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯(1.20g,2.80mmol)和4-氯-3-(三氟甲基)苯酚(0.61g,3.08mmol)在无水二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物添加碳酸钾(0.43g,3.08mmol)。将反应混合物在90℃下在氮气下加热7小时,冷却至环境温度且用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(100mL)、饱和氯化铵(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(己烷中0-25%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色油状物的标题化合物(0.71g,48%):MS(ES+)m/z 528.1,530.1(M+1)。

[4455] 步骤4.制备4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4456] 

[4457] 根据如实施例517步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯并通过用二乙醚湿磨纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.32g,47%):MS(ES+)m/z 472.0,474.0(M+1)。

[4458] 步骤5.制备4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

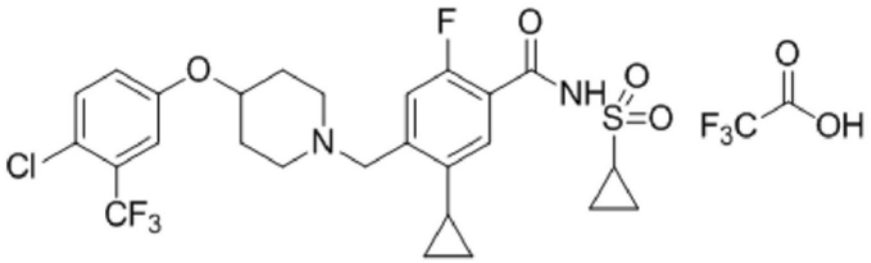
[4459] 

[4460] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,24%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.30(br s,1H),9.67(br s,1H),7.63(d,J=8.9Hz,1H),7.51(d,J=11.1Hz,1H),7.44-7.30(m,2H),7.25(d,J=7.0Hz,1H),4.95-4.76(m,1H),4.54(s,2H),4.26-3.74(m,2H),

3.47-3.12(m,6H),2.28-1.74(m,4H),1.06-0.92(m,2H),0.82-0.71(m,2H);MS(ES+)m/z549.1,551.1(M+1)。

[4461] 实施例520

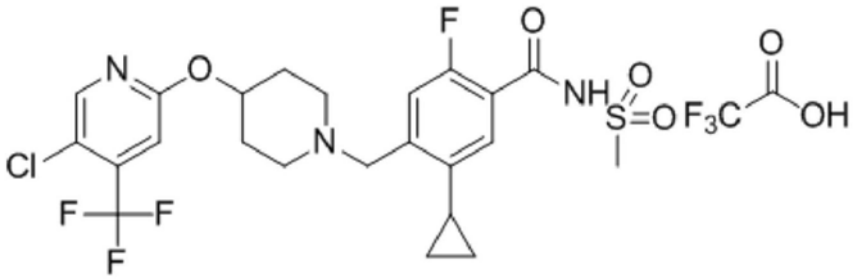
[4462] 合成4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4463] 

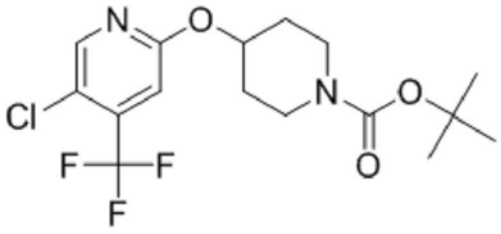
[4464] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色的标题化合物(0.07g,32%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22(br s,1H),9.69(br s,1H),7.63(d,J=8.7Hz,1H),7.51(d,J=11.1Hz,1H),7.44-7.30(m,2H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),7.92-4.79(m,1H),4.54(s,2H),4.23-3.76(m,2H),3.50-3.31(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.28-1.70(m,5H),1.15-1.06(m,4H),1.03-0.95(m,2H),0.81-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z575.2,577.1(M+1)。

[4465] 实施例521

[4466] 合成4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4467] 

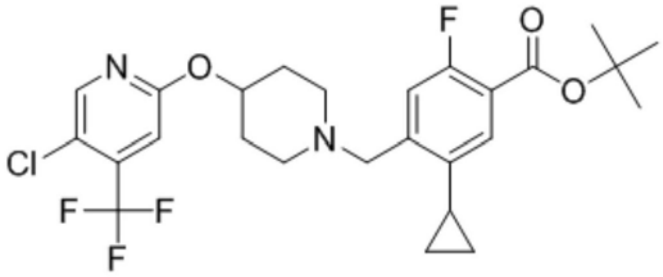
[4468] 步骤1.制备4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4469] 

[4470] 在氮气下向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.03g,5.09mmol)在无水1,2-二甲氧基乙烷(35mL)中的溶液添加矿物油中60%的氢化钠(0.20g,5.09mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌1小时且随后添加2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(1.00g,4.63mmol)。使反应混合物回流2小时且冷却至环境温度。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(50mL)、饱和

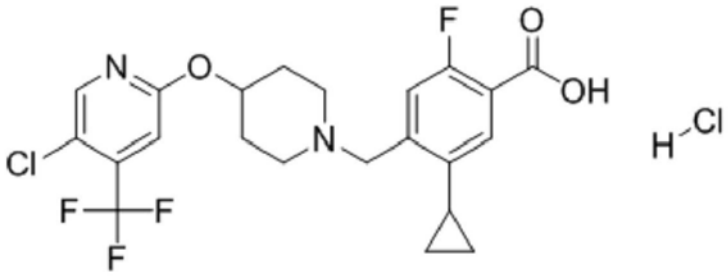
氯化铵(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以提供呈油状物的标题化合物(1.76g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),6.99(s,1H),5.21-5.11(m,1H),3.80-3.66(m,2H),3.30-3.19(m,2H),1.99-1.88(m,2H),1.75-1.61(m,2H),1.43(s,9H);MS(ES+)m/z 325.0,326.9(M-55)。

[4471] 步骤2.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4472] 

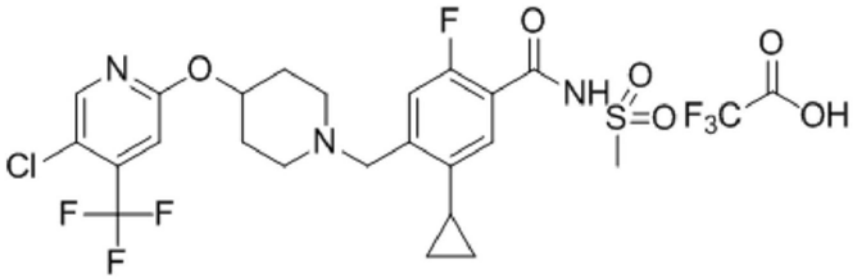
[4473] 向4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.76g,4.63mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的混合物添加浓盐酸(10mL)。将得到的混合物搅拌5小时且随后在真空中浓缩。将残余物溶解于无水二甲基甲酰胺(70mL)中且向此溶液中添加碳酸钾(2.21g,16.00mmol)和5-环丙基-2-氟-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯(1.38g,4.00mmol)。将得到的混合物在氮气下在环境温度下搅拌18小时,用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(100mL)、饱和氯化铵(2x 70mL)、盐水(70mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(己烷中0-80%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色油状物的标题化合物(1.92g,91%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.19(s,1H),7.48(d,J=7.1Hz,1H),7.18(d,J=11.8Hz,1H),7.00(s,1H),5.12-5.02(m,1H),3.64(s,2H),2.78-2.67(m,2H),2.41-2.31(m,2H),2.05-1.90(m,3H),1.86-1.73(m,2H),1.56(s,9H),0.94-0.86(m,2H),0.65-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 529.2,531.2(M+1H)。

[4474] 步骤3.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4475] 

[4476] 根据如实施例517步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.85g,定量产率):MS(ES+)m/z 472.9,475.1(M+1H)。

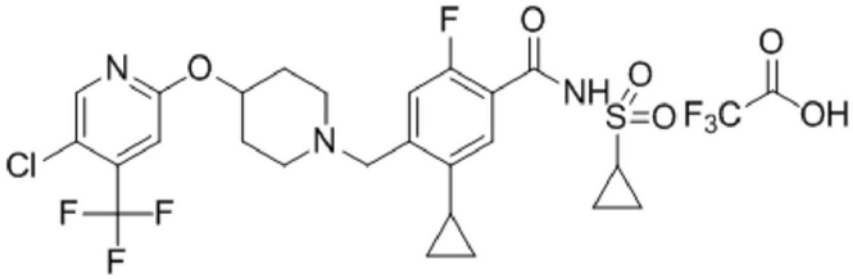
[4477] 步骤4.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4478] 

[4479] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.45g，67％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.28(br s，1H)，9.92(br s，1H)，8.49(s，1H)，7.51(d，J＝10.9Hz，1H)，7.30(s，1H)，7.25(d，J＝7.1Hz，1H)，5.33-5.15(m，1H)，4.55(s，2H)，3.51-3.24(m，7H)，2.34-2.00(m，4H)，1.93-1.75(m，1H)，1.04-0.91(m，2H)，0.81-0.70(m，2H)；MS(ES+)m/z550.1，552.1(M+1)。

[4480] 实施例522

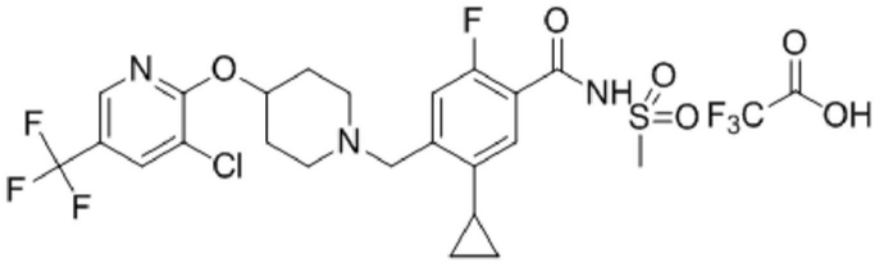
[4481] 合成4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4482] 

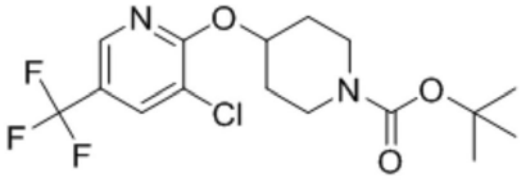
[4483] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.35g，51％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.24(br s，1H)，10.16(br s，1H)，8.48(s，1H)，7.53(d，J＝10.9Hz，1H)，7.30(s，1H)，7.23(d，J＝7.1Hz，1H)，5.32-5.14(m，1H)，4.56(s，2H)，3.52-3.24(m，4H)，3.11-3.00(m，1H)，2.33-1.98(m，4H)，1.96-1.82(m，1H)，1.17-1.06(m，4H)，1.03-0.94(m，2H)，0.81-0.71(m，2H)；MS(ES+)m/z576.1，578.1(M+1)。

[4484] 实施例523

[4485] 合成4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

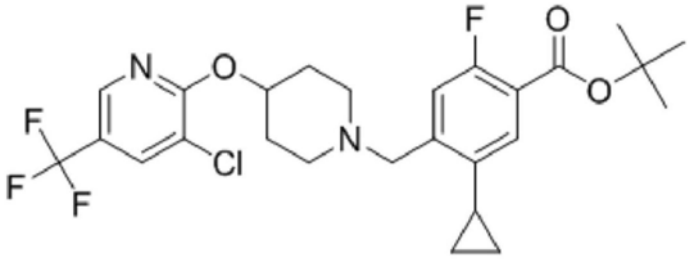
[4486] 

[4487] 步骤1.制备4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4488] 

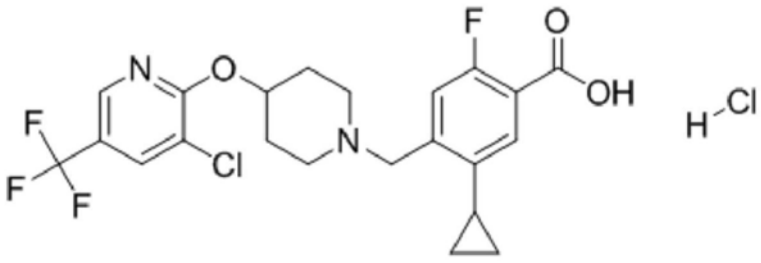
[4489] 根据如实施例521步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)吡啶代替2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶,获得呈无色固体的标题化合物(1.76g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.25(s,1H),7.80(s,1H),5.38-5.28(m,1H),3.87-3.72(m,4H),3.04-2.90(m,2H),1.86-1.72(m,2H),1.40(s,9H);MS(ES+)m/z 324.9,326.9(M-55)。

[4490] 步骤2.制备4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4491] 

[4492] 根据如实施例521步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.52g,25%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.29-8.26(m,1H),7.81(d,J=2.1Hz,1H),7.48(d,J=7.1Hz,1H),7.19(d,J=11.7Hz,1H),5.28-5.19(m,1H),3.66(s,2H),2.79-2.68(m,2H),2.46-2.35(m,2H),2.09-1.82(m,5H),1.56(s,9H),0.96-0.87(m,2H),0.65-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 529.3,531.2(M+1)。

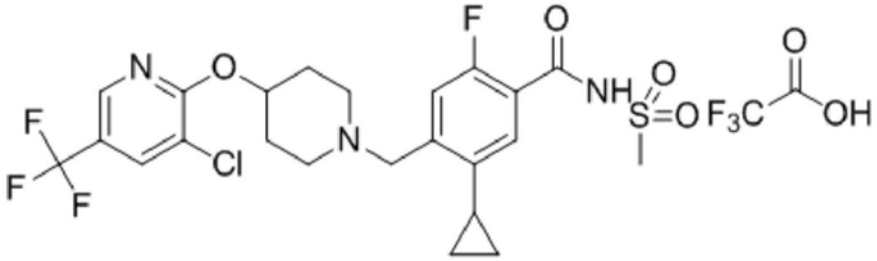
[4493] 步骤3.制备4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4494] 

[4495] 根据如实施例517步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-

4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.50g,定量产率):MS(ES+)m/z 472.9,475.1(M+1)。

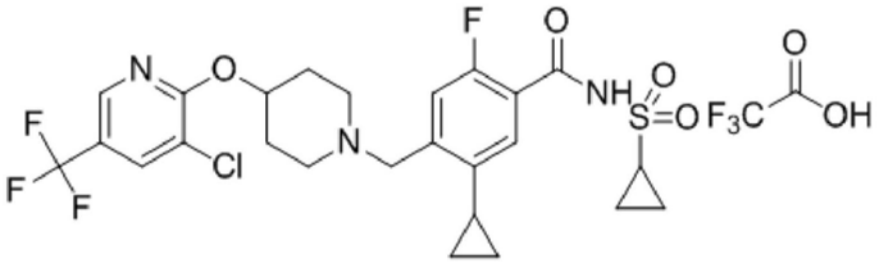
[4496] 步骤4.制备4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4497] 

[4498] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.11g,39%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.31(br s,1H),9.87(br s,1H),8.55-8.51(m,1H),8.43-8.39(m,1H),7.52(d,J=11.1Hz,1H),7.26(d,J=7.1Hz,1H),5.49-5.24(m,1H),4.56(s,2H),3.55-3.14(m,7H),2.38-2.06(m,4H),2.03-1.82(m,1H),1.05-0.93(m,2H),0.83-0.70(m,2H);MS(ES+)m/z 550.1,552.1(M+1)。

[4499] 实施例524

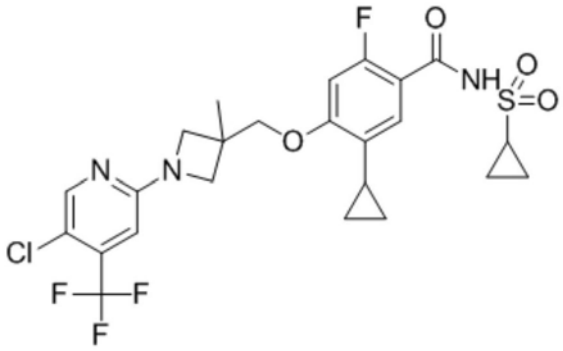
[4500] 合成4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4501] 

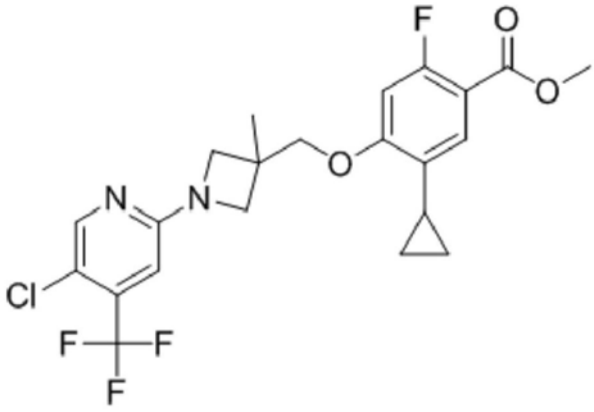
[4502] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.11g,38%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22(br s,1H),9.96(br s,1H),8.55-8.51(m,1H),8.43-8.39(m,1H),7.55(d,J=10.9Hz,1H),7.24(d,J=7.1Hz,1H),5.48-5.25(m,1H),4.56(s,2H),3.56-3.16(m,4H),3.11-3.00(m,1H),2.38-2.07(m,4H),2.01-1.82(m,1H),1.15-1.06(m,4H),1.04-0.94(m,2H),0.80-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z 576.1,578.1(M+1)。

[4503] 实施例525

[4504] 合成4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

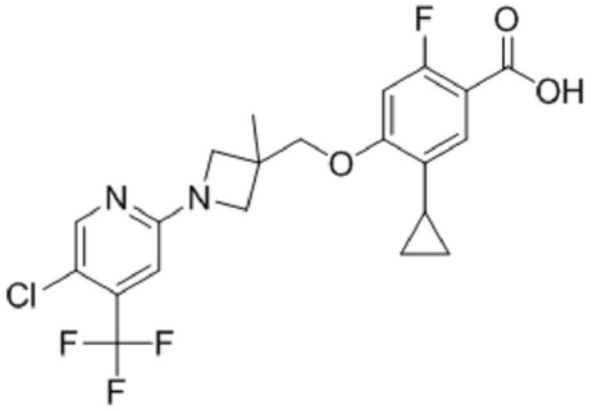
[4505] 

[4506] 步骤1.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4507] 

[4508] 向5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐(0.15g,0.46mmol)、2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(0.15g,0.68mmol)和碳酸铯(0.58g,1.77mmol)在无水甲苯(5.0mL)中的脱气混合物添加外消旋2,2′-双(二苯膦基)-1,1′-联萘(0.06g,0.091mmol)和双(二亚苄基丙酮)钯(0)(0.03g,0.046mmol)。将得到的混合物在100℃下在密封管中加热30小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(30mL)、饱和氯化铵(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过HPLC纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(0.10g,46%):MS(ES+)m/z 473.1,475.1(M+1)。

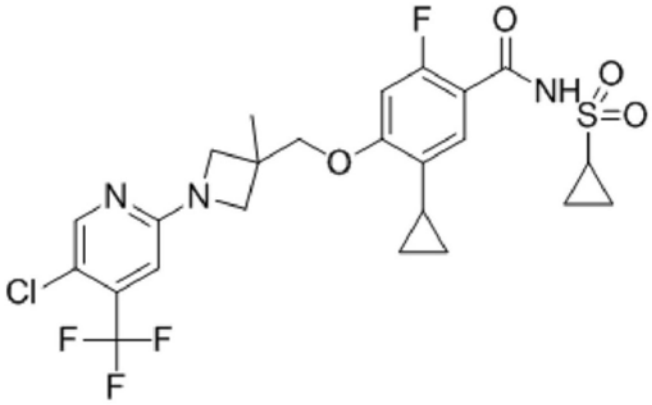
[4509] 步骤2.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4510] 

[4511] 使4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.10g,0.21mmol)和氢氧化锂单水合物(0.09g,2.10mmol)在四氢

呋喃(20mL)和水(10mL)中的混合物回流7小时。将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用1.0N盐酸溶液(30mL)、盐水(3x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以提供呈无色固体的标题化合物(0.07g,67%):MS(ES+)m/z 458.9,460.9(M+1)。

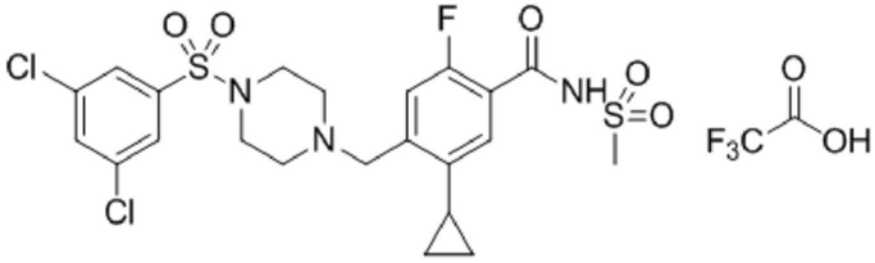
[4512] 步骤3.制备4-((4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4513] 

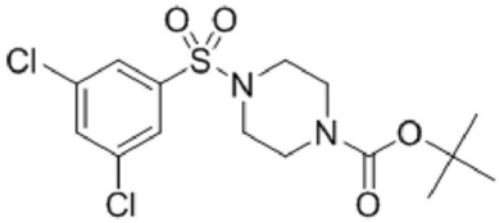
[4514] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.03g,38%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.81(s,1H),8.27(s,1H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.96(d,J=13.0Hz,1H),6.75(s,1H),4.07(s,2H),4.03(d,J=8.6Hz,2H),3.79(d,J=8.6Hz,2H),3.08-2.98(m,1H),1.71-1.59(m,1H),1.40(s,3H),1.12-1.03(m,4H),0.59-0.53(m,4H);MS(ES+)m/z 562.1,564.1(M+1)。

[4515] 实施例526

[4516] 合成5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4517] 

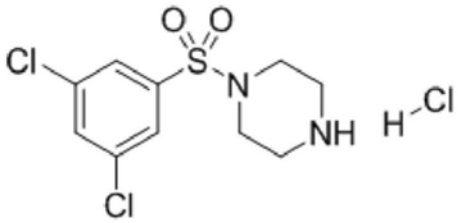
[4518] 步骤1.制备4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4519] 

[4520] 在环境温度下向3,5-二氯苯磺酸全氟苯酯(2.30g,5.85mmol)和三乙胺(1.63mL,11.7mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.31g,7.02mmol)。将得到的混合物在氮气下在环境温度下搅拌18小时,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和氯化铵

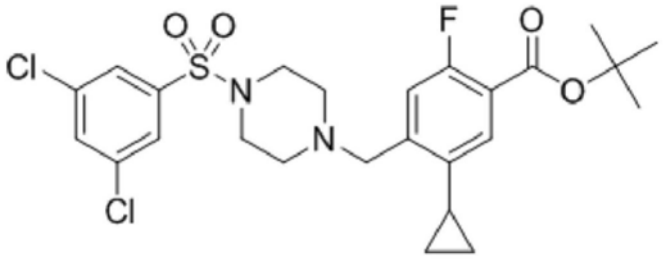
(2x50mL)、饱和碳酸氢钠(50mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(已烷中0-20%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(1.87g,81%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60-7.54(m,3H),3.50(t,J=4.8Hz,4H),2.99(t,J=5.1Hz,4H),1.39(s,9H);MS(ES+)m/z 294.9,296.9(M-Boc+2)。

[4521] 步骤2.制备1-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪盐酸盐

[4522] 

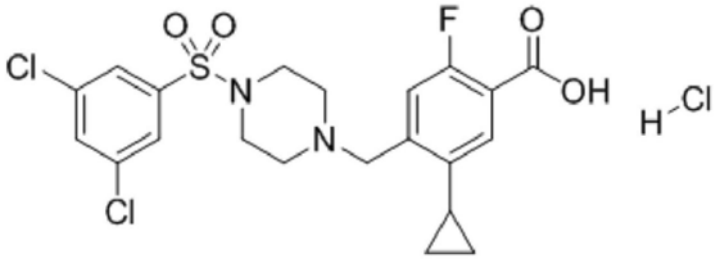
[4523] 根据如实施例517步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.57g,定量产率):MS(ES+)m/z 295.0,297.0(M+1)。

[4524] 步骤2.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4525] 

[4526] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用1-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐且通过快速色谱(已烷中0-20%的乙酸乙酯)纯化,获得呈泡沫的标题化合物(1.81g,70%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61-7.55(m,3H),7.45(d,J=7.5Hz,1H),7.04(d,J=11.7Hz,1H),3.64(s,2H),3.11-3.00(m,4H),2.61-2.51(m,4H),1.92-1.79(m,1H),1.54(s,9H),0.91-0.83(m,2H),0.62-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 543.0,545.0(M+1)。

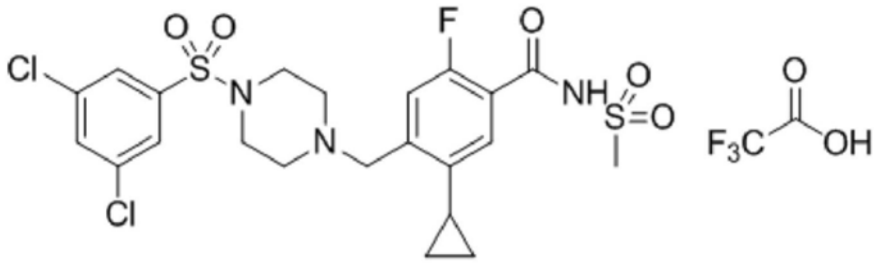
[4527] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4528] 

[4529] 根据如实施例517步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.74g,

定量产率):MS(ES+)m/z 478.0,489.0(M+1)。

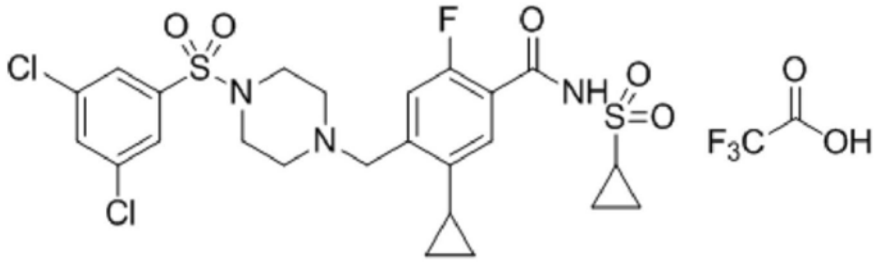
[4530] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4531] 

[4532] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.18g,43%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 11.97(br s,1H),8.07-8.04(m,1H),7.74(d,J=1.7Hz,2H),7.32(d,J=11.3Hz,1H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),5.68(br s,1H),4.20(s,2H),3.32(s,3H),3.29-2.90(m,8H),2.08-1.97(m,1H),0.97-0.87(m,2H),0.72-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 564.0,566.0(M+1)。

[4533] 实施例527

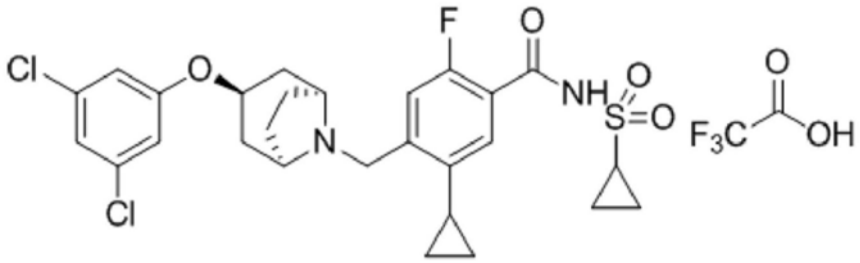
[4534] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4535] 

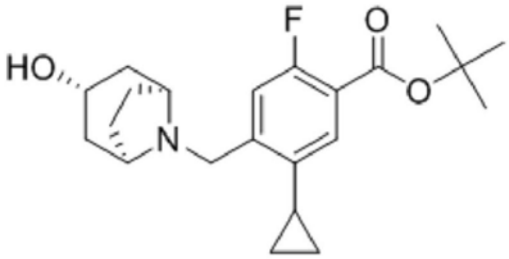
[4536] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.19g,43%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.01(br s,1H),8.04(dd,J=1.7Hz,1H),7.74(d,J=1.7Hz,2H),7.31(d,J=11.4Hz,1H),7.19(d,J=7.1Hz,1H),5.05(br s,1H),4.13(s,2H),3.29-2.76(m,9H),2.07-1.95(m,1H),1.14-1.05(m,4H),0.96-0.87(m,2H),0.71-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z590.0,592.0(M+1)。

[4537] 实施例528

[4538] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3s,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

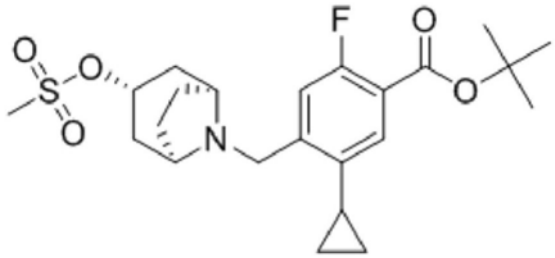
[4539] 

[4540] 步骤1.制备5-环丙基-2-氟-4-(((1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4541] 

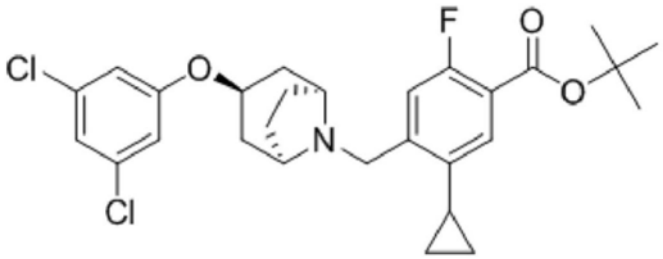
[4542] 根据如实施例470步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用去甲托品醇代替(1R,3r,5S)-3-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷,获得呈微黄色固体的标题化合物(2.16g,99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46(d,J=7.3Hz,1H),7.31(d,J=12.2Hz,1H),4.09-4.03(m,1H),3.63(s,2H),3.13-3.07(m,2H),2.16-1.94(m,6H),1.92-1.81(m,1H),1.70(br s,1H),1.65(br s,1H),1.57-1.57(m,1H),1.56(s,9H),0.91-0.83(m,2H),0.62-0.56(m,2H)。

[4543] 步骤2.制备5-环丙基-2-氟-4-(((1R,3r,5S)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4544] 

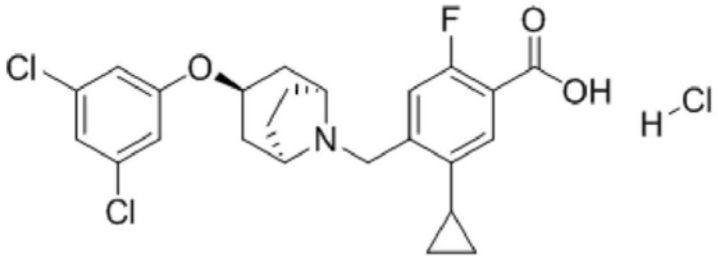
[4545] 根据如实施例519步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(((1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈泡沫的标题化合物(1.21g,定量产率):MS(ES+)m/z 454.2(M+1)。

[4546] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((1R,3s,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4547] 

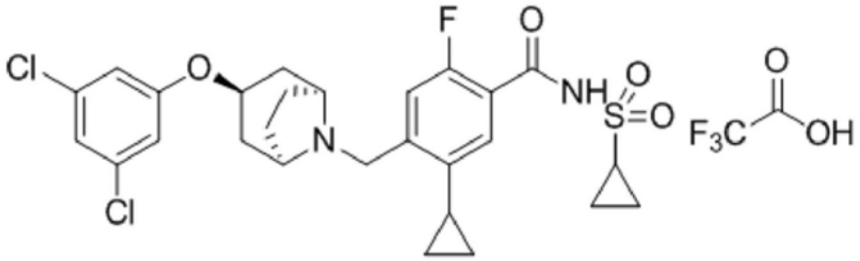
[4548] 根据如实施例519步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用3,5-二氯苯酚代替4-氯-3-(三氟甲基)苯酚且用5-环丙基-2-氟-4-(((1R,3r,5S)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物(0.70g,36％)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J＝7.3Hz,1H),7.30(d,J＝12.1Hz,1H),6.91-6.87(m,1H),6.76-6.69(m,2H),4.53-4.40(m,1H),3.75(s,2H),3.32-3.24(m,2H),2.15-1.76(m,7H),1.72-1.64(m,2H),1.57(s,9H),0.94-0.85(m,2H),0.64-0.56(m,2H)；MS(ES+)m/z 520.2,522.2(M+1)。

[4549] 步骤4.制备5-环丙基-4-(((1R,3s,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4550] 

[4551] 根据如实施例517步骤4中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-(((1R,3s,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替5-环丙基-4-((4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.67g,定量产率)：MS(ES+)m/z 464.1,466.1(M+1)。

[4552] 步骤5.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3s,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

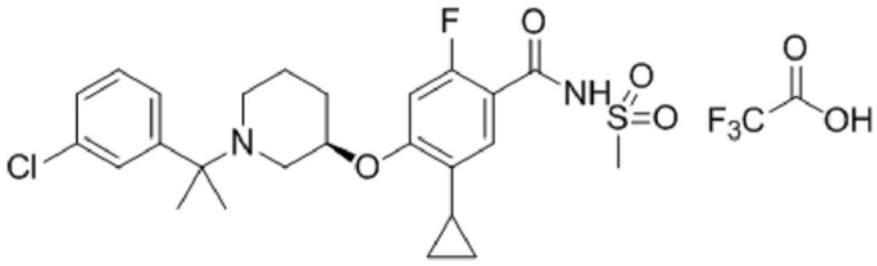
[4553] 

[4554] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-(((1R,3s,5S)-3-(3,5-二氯苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,4％)：^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.25(br s,1H),9.63(br s,1H),7.57(d,J＝11.4Hz,1H),7.26(d,J＝7.1Hz,1H),7.16-7.09(m,3H),

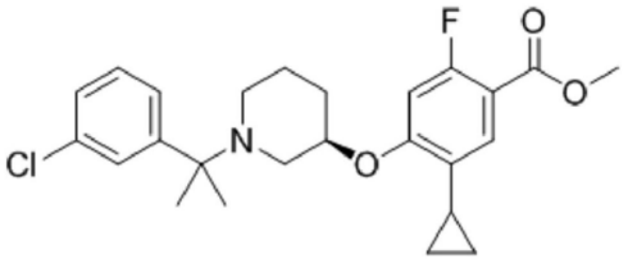
4.97-4.83(m,1H),4.38(s,2H),4.03(s,2H),3.10-2.98(m,1H),2.42-2.17(m,6H),2.15-1.94(m,3H),1.17-1.06(m,4H),1.03-0.93(m,2H),0.82-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z 567.1,569.1(M+1)。

[4555] 实施例529

[4556] 合成(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

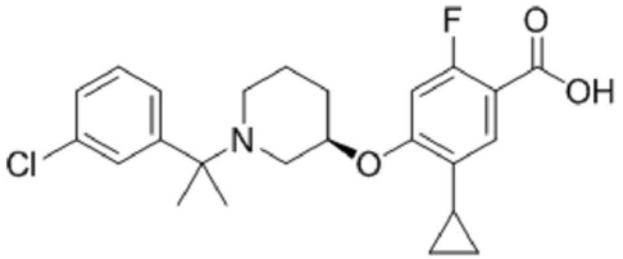
[4557] 

[4558] 步骤1.制备(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4559] 

[4560] 根据如实施例495步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯苯甲酰氯代替3,5-二氯苯甲酰氯,获得呈微黄色油状物的标题化合物(0.72g,24%,在2个步骤中):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.53-7.48(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.21-7.16(m,2H),6.39(d,J=13.0Hz,1H),4.35-4.24(m,1H),3.85(s,3H),2.96-2.87(m,1H),2.74-2.64(m,1H),2.34-2.20(m,2H),2.09-1.97(m,2H),1.86-1.77(m,1H),1.63-1.50(m,2H),1.30(s,3H),1.30(s,3H),0.92-0.84(m,2H),0.65-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 446.2,448.2(M+1)。

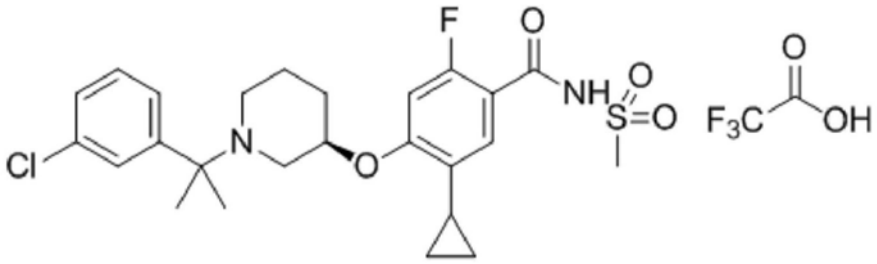
[4561] 步骤2.制备(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4562] 

[4563] 根据如实施例481步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈橙色非晶固体的标题化合物(0.47g,68%):MS(ES+)m/z 432.2,434.2(M+1)。

[4564] 步骤3.制备(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-

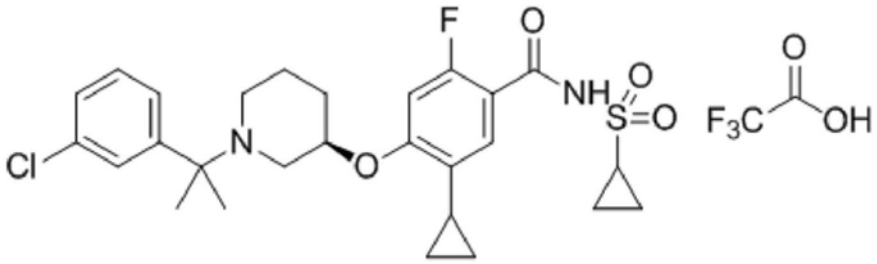
2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4565] 

[4566] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,24%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.12(br s,1H),8.85-8.65(m,1H),7.67-7.58(m,1H),7.57-7.49(m,2H),7.46-7.40(m,2H),6.96(d,J=14.0Hz,1H),5.18-5.05(m,1H),3.78-3.66(m,1H),3.47-3.32(m,4H),2.60-2.43(m,2H),2.38-2.08(m,2H),2.03-1.93(m,2H),1.90(s,3H),1.88(s,3H),1.57-1.41(m,1H),0.93-0.82(m,2H),0.65-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 509.1,511.1(M+1)。

[4567] 实施例530

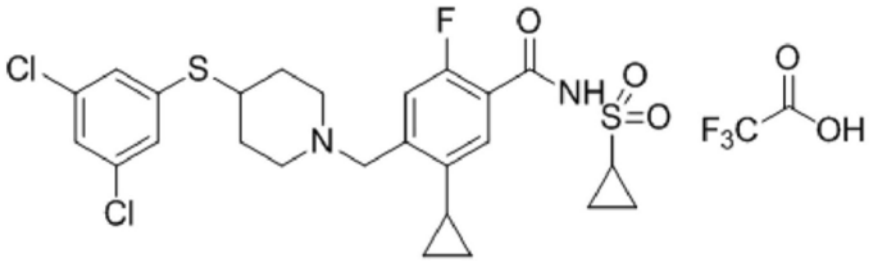
[4568] 合成(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4569] 

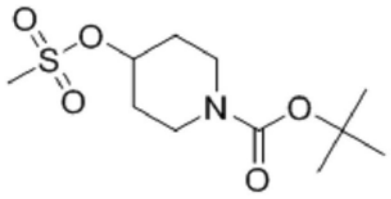
[4570] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-((1-(2-(3-氯苯基)丙烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,23%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ11.92(br s,1H),8.72(d,J=15.5Hz,1H),7.67-7.58(m,1H),7.57-7.49(m,2H),7.47-7.40(m,2H),6.96(d,J=14.0Hz,1H),5.18-5.04(m,1H),3.78-3.65(m,1H),3.46-3.34(m,1H),3.11-3.01(m,1H),2.61-2.43(m,2H),2.37-2.10(m,2H),2.04-1.93(m,2H),1.91(s,3H),1.87(s,3H),1.57-1.39(m,3H),1.16-1.07(m,2H),0.92-0.84(m,2H),0.64-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 535.2,537.1(M+1)。

[4571] 实施例531

[4572] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

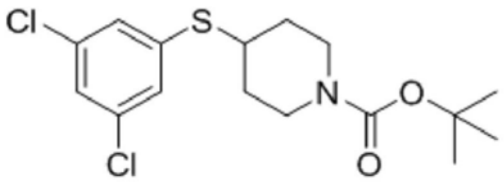
[4573] 

[4574] 步骤1.制备4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4575] 

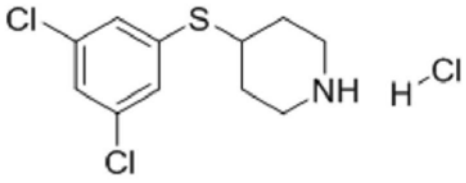
[4576] 根据如实施例519步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(7.32g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ4.88-4.78(m,1H),3.71-3.60(m,2H),3.30-3.19(m,2H),2.99(s,3H),1.97-1.86(m,2H),1.82-1.70(m,2H)1.41(s,9H);MS(ES+)m/z 302.1(M+23)。

[4577] 步骤2.制备4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4578] 

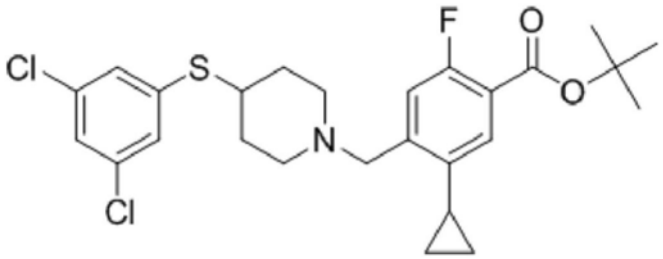
[4579] 根据如实施例519步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用3,5-二氯苯硫醇代替4-氯-3-(三氟甲基)苯酚且用4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(3.66g,64%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.22-7.16(m,3H),3.99-3.81(m,2H),3.29-3.17(m,1H),2.98-2.85(m,2H),1.94-1.83(m,2H),1.58-1.45(m,2H),1.41(s,9H);MS(ES+)m/z 306.0,308.0(M-Boc+2H)。

[4580] 步骤3.制备4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶盐酸盐

[4581] 

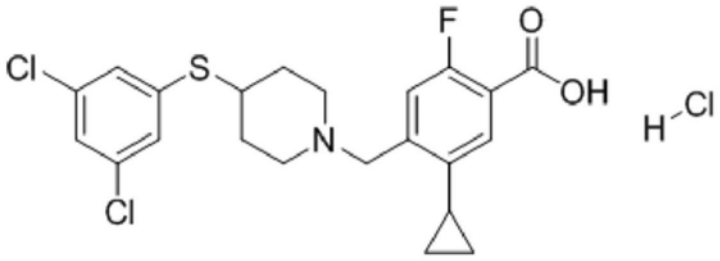
[4582] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.19g,定量产率):MS(ES+)m/z:262.1,264.1(M+1)。

[4583] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4584] 

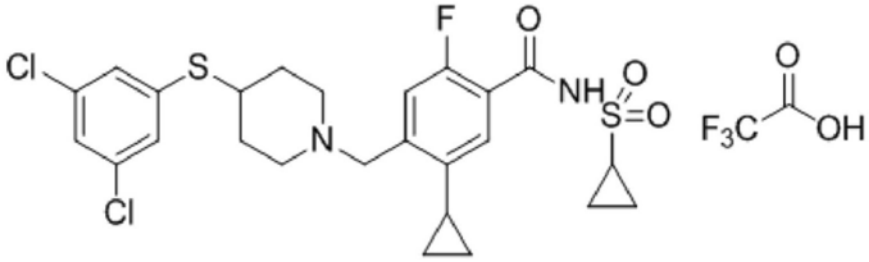
[4585] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈油状物的标题化合物(0.29g，定量产率)：MS(ES+)m/z 510.0，512.0(M+1)。

[4586] 步骤5.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4587] 

[4588] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(0.28g，定量产率)：MS(ES+)m/z 454.0，456.1(M+1)。

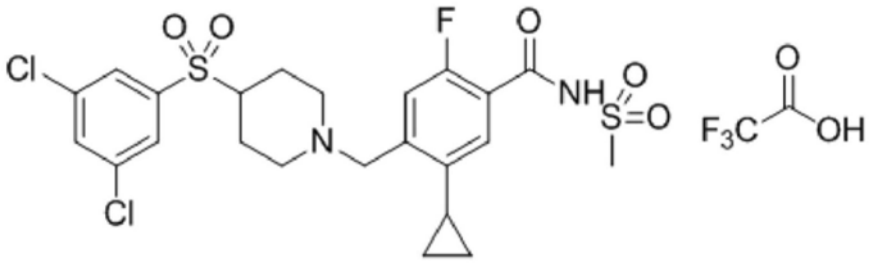
[4589] 步骤6.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4590] 

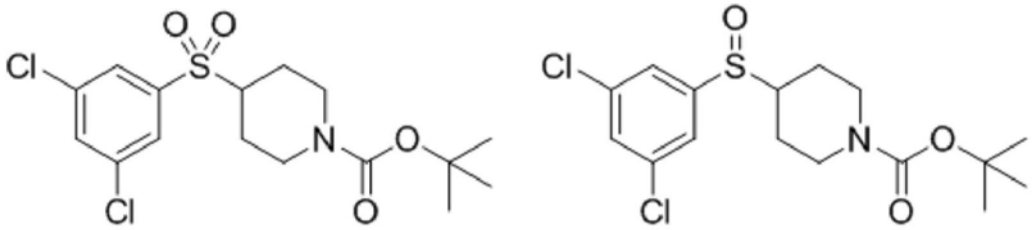
[4591] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.09g，22%)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ9.43(br s，2H)，7.71(d，J＝7.2Hz，1H)，7.43(d，J＝12.1Hz，1H)，7.27-7.20(m，3H)，4.43(s，2H)，3.61-3.15(m，5H)，3.09-2.99(m，1H)，2.50-2.20(m，2H)，2.07-1.91(m，2H)，1.91-1.81(m，1H)，1.46-1.37(m，2H)，1.19-1.04(m，4H)，0.79-0.69(m，2H)；MS(ES+)m/z 557.1，559.1(M+1)。

[4592] 实施例532

[4593] 合成5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

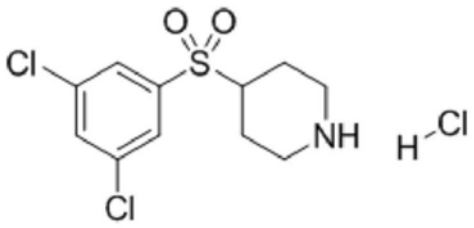
[4594] 

[4595] 步骤1.制备4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4596] 

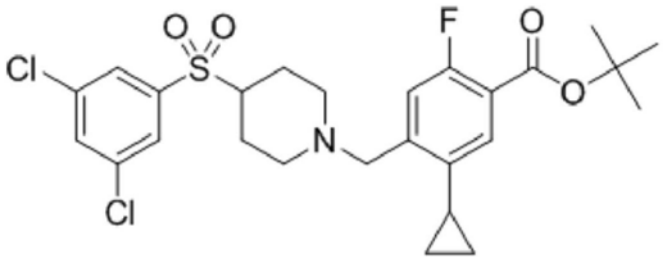
[4597] 在0℃下向4-((3,5-二氯苯基)硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.66g,10.10mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液添加间氯过氧基苯甲酸(77%,3.40g,15.15mmol)。将得到的混合物在0℃下搅拌3小时且随后在真空中浓缩至约40mL的体积。将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用饱和硫代硫酸钠(100mL)、1.0M氢氧化钠水溶液(3x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤固体且在真空中浓缩。通过快速色谱(己烷中0-50%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色固体的4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.12g,53%)和4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.35g,34%)。关于4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的分析数据:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73-7.68(m,2H),7.64-7.60(m,1H),4.31-4.15(m,2H),3.10-2.97(m,1H),2.72-2.56(m,2H),1.99-1.89(m,2H),1.67-1.51(m,2H),1.41(s,9H);MS(ES+)m/z 294.0,296.0(M-Boc+H)。关于4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的分析数据:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.44(m,1H),7.43-7.41(m,2H),4.27-4.12(m,2H),2.76-2.59(m,3H),1.86-1.76(m,1H),1.68-1.54(m,3H),1.40(s,9H);MS(ES+)m/z 378.0,380.0(M+1)。

[4598] 步骤2.制备4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶盐酸盐

[4599] 

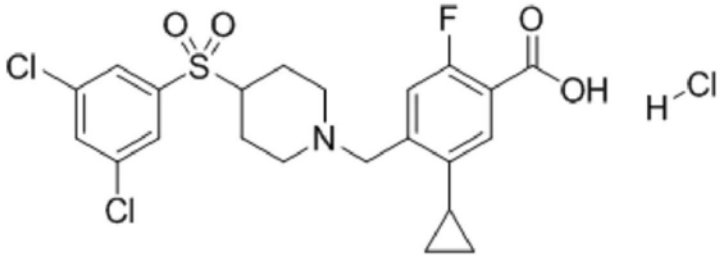
[4600] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.78g,定量产率):MS(ES+)m/z 294.1,296.1(M+1)。

[4601] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4602] 

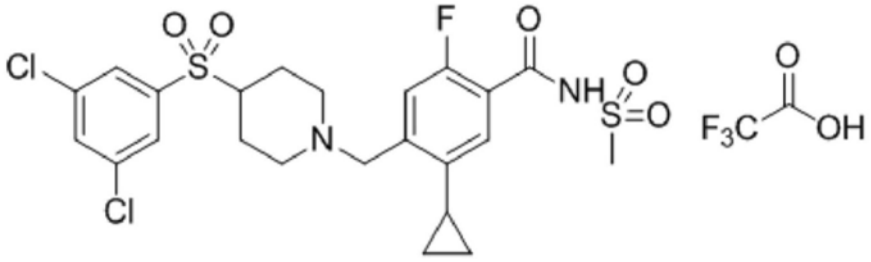
[4603] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(2.63,定量产率):MS(ES+)m/z 542.0,544.0(M+1)。

[4604] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4605] 

[4606] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(2.59g,90%):MS(ES+)m/z 486.0,488.1(M+1)。

[4607] 步骤5.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

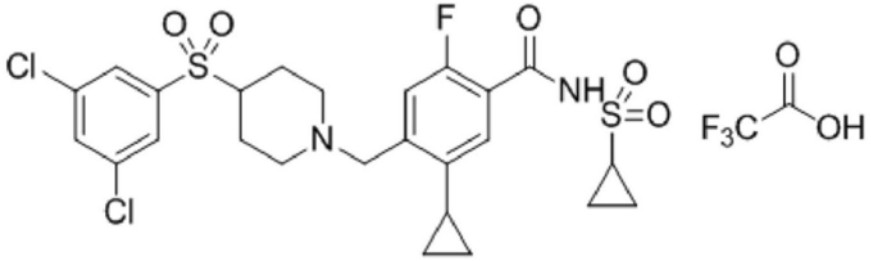
[4608] 

[4609] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.11g,20%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.17(br s,1H),9.85(br s,1H),8.12(dd,J=1.7,1.7Hz,1H),7.84(d,J=1.7Hz,2H),7.39(d,J=11.1Hz,1H),7.23(d,J=7.1Hz,1H),4.32(s,2H),3.75-3.59(m,3H),3.32(s,3H),2.98-2.75(m,2H),2.10-1.96(m,3H),1.88-1.68(m,2H),0.98-0.88(m,2H),0.76-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z 563.0,565.0(M+1)。

[4610] 实施例533

[4611] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)

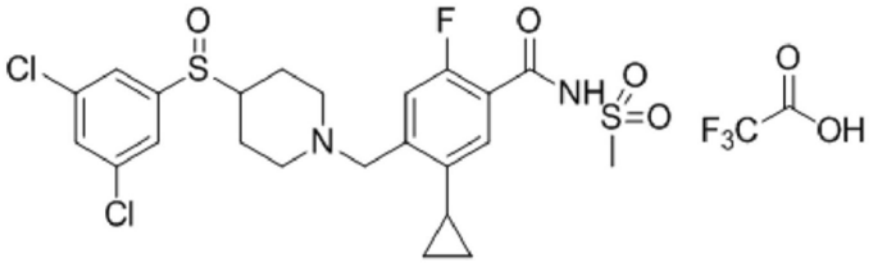
甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4612] 

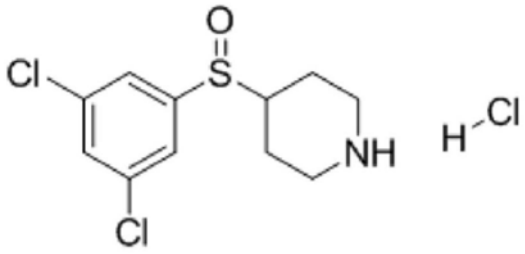
[4613] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,7%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.65-7.61(m,2H),7.60-7.57(m,1H),7.38(d,J=7.1Hz,1H),7.16(d,J=11.4Hz,1H),4.02(s,2H),3.28-3.20(m,2H),3.17-3.06(m,1H),3.02-2.91(m,1H),2.66-2.51(m,2H),2.11-2.00(m,2H),1.97-1.74(m,3H),1.34-1.25(m,2H),1.08-0.98(m,2H),0.95-0.86(m,2H),0.62-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 589.1,591.1(M+1)。

[4614] 实施例534

[4615] 合成5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

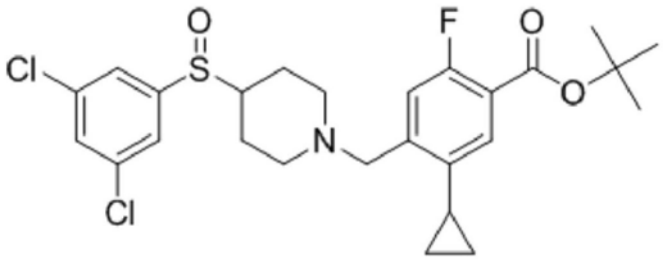
[4616] 

[4617] 步骤1.制备4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶盐酸盐

[4618] 

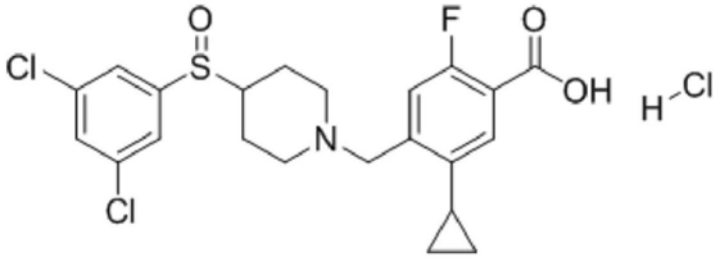
[4619] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.12g,定量产率):MS(ES+)m/z 278.1,280.1(M+1)。

[4620] 步骤2.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4621] 

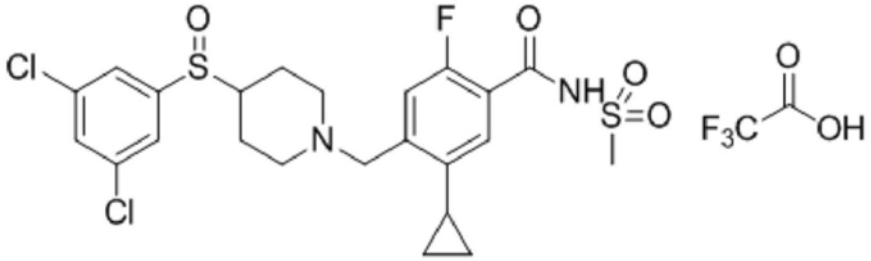
[4622] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(1.40g,80%):MS(ES+)m/z 526.1,528.1(M+1)。

[4623] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4624] 

[4625] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.35g,定量产率):MS(ES+)m/z 470.0,472.1(M+1)。

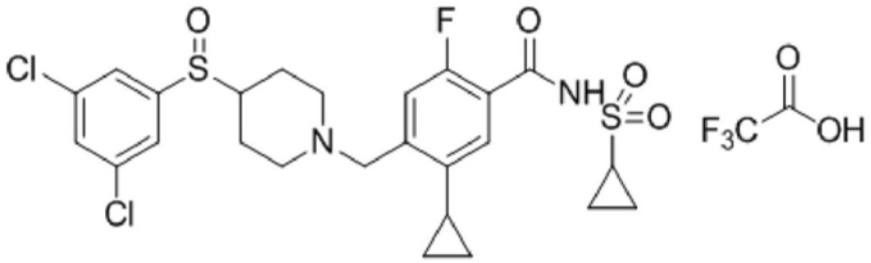
[4626] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4627] 

[4628] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,9%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.46-7.37(m,3H),7.26-7.20(m,2H),4.19(s,2H),3.42-3.33(m,2H),3.31-3.24(m,4H),2.88-2.70(m,2H),2.08-1.87(m,4H),1.86-1.76(m,1H),1.00-0.91(m,2H),0.66-0.58(m,2H)(注意:注意:未观察到可交换质子。);MS(ES+)m/z 547.0,549.0(M+1)。

[4629] 实施例535

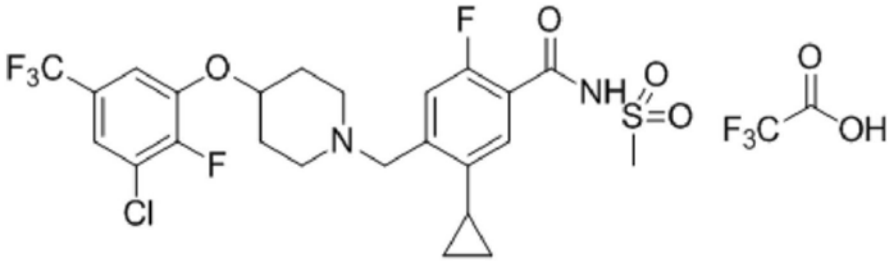
[4630] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4631] 

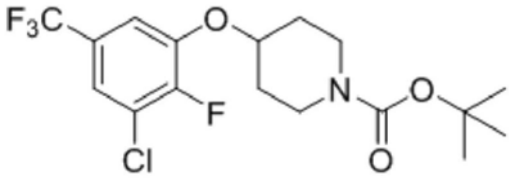
[4632] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-((3,5-二氯苯基)亚硫酰基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.05g,8%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.47-7.42(m,2H),7.42-7.39(m,2H),7.29-7.23(m,1H),4.26(s,2H),3.33-3.27(m,2H),3.05-2.95(m,1H),2.94-2.84(m,2H),2.82-2.72(m,1H),2.13-2.03(m,2H),2.02-1.93(m,2H),1.88-1.77(m,1H),1.39-1.30(m,2H),1.12-1.03(m,2H),1.02-0.95(m,2H),0.68-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 573.1,575.1(M+1)。

[4633] 实施例536

[4634] 合成4-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

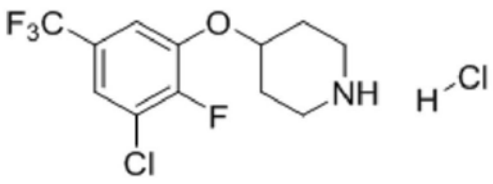
[4635] 

[4636] 步骤1.制备4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4637] 

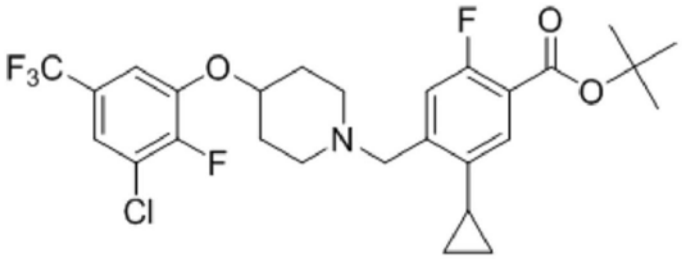
[4638] 根据如实施例519步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯酚代替4-氯-3-(三氟甲基)苯酚且用4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(2.67g,69%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29-7.25(m,1H),7.11-7.06(m,1H),4.55-4.46(m,1H),3.74-3.61(m,2H),3.41-3.29(m,2H),1.97-1.85(m,2H),1.83-1.71(m,2H),1.44(s,9H);MS(ES+)m/z 342.0,344.0(M-55)。

[4639] 步骤2.制备4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐

[4640] 

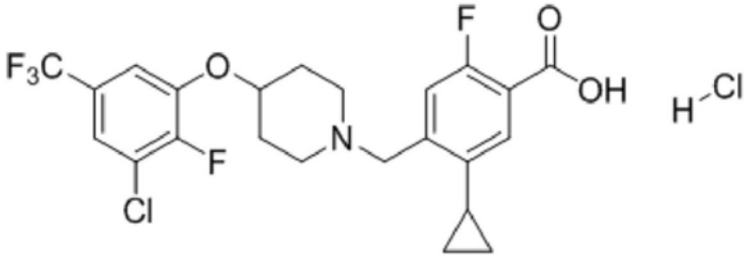
[4641] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(2.24g，定量产率)：MS(ES+)m/z 298.1，300.1(M+1)。

[4642] 步骤3.制备4-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4643] 

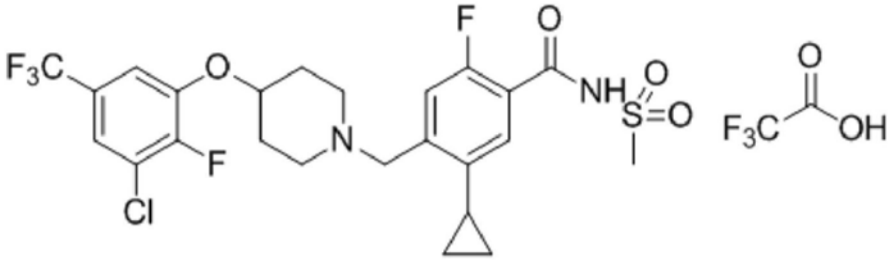
[4644] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈无色固体的标题化合物(2.00，66％)：MS(ES+)m/z：546.2，548.2(M+1)。

[4645] 步骤4.制备4-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4646] 

[4647] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(1.93g，定量产率)：MS(ES+)m/z 490.1，492.1(M+1)。

[4648] 步骤5.制备-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

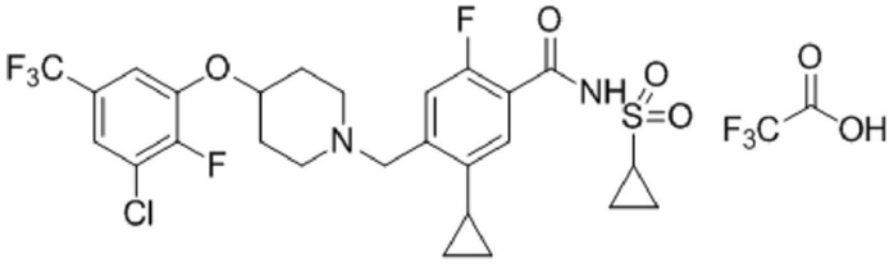
[4649] 

[4650] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.22g，38％)：^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.19(br s，1H)，10.27(br s，1H)，7.68-7.61(m，2H)，7.52(d，J＝11.1Hz，1H)，

7.25(d,J＝7.1Hz,1H),4.95-4.77(m,1H),4.57(s,2H),3.45-3.36(m,2H),3.34(s,3H),3.31-3.23(m,2H),2.24-2.10(m,3H),2.06-1.98(m,2H),1.03-0.95(m,2H),0.81-0.73(m,2H);MS(ES+)m/z 567.1,569.1(M+1)。

[4651] 实施例537

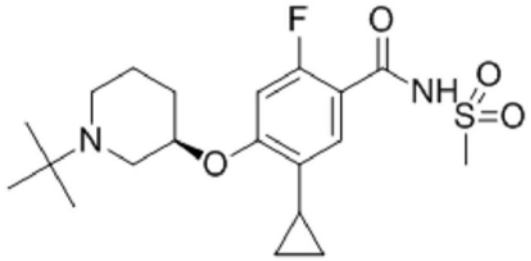
[4652] 合成4-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4653] 

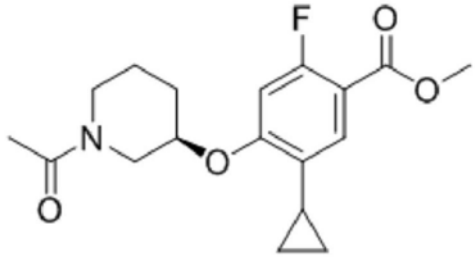
[4654] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.25g,43%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.40(d,J＝7.1Hz,1H),7.34-7.25(m,2H),7.13-7.08(m,1H),4.67-4.59(m,1H),4.41(s,2H),3.42-3.30(m,2H),3.29-3.15(m,2H),3.02-2.91(m,1H),2.32-2.17(m,2H),2.13-2.01(m,2H),1.90-1.79(m,1H),1.34-1.26(m,2H),1.08-0.96(m,4H),0.69-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 593.1,595.1(M+1)。

[4655] 实施例538

[4656] 合成(R)-4-((1-(叔丁基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4657] 

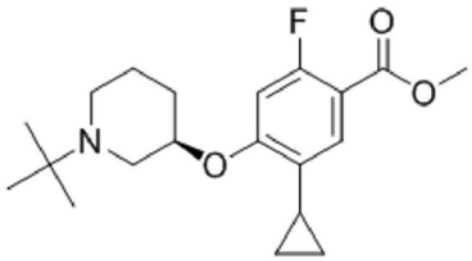
[4658] 步骤1.制备(R)-4-((1-乙酰基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4659] 

[4660] 在氮气下向(R)-5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯(2.00g,6.82mmol)、三乙胺(1.90mL,13.64mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.20g,1.64mmol)在二氯甲烷(60mL)中的溶液添加乙酸酐(1.29mL,13.64mmol)。将得到的溶液在环境温度下搅拌18小

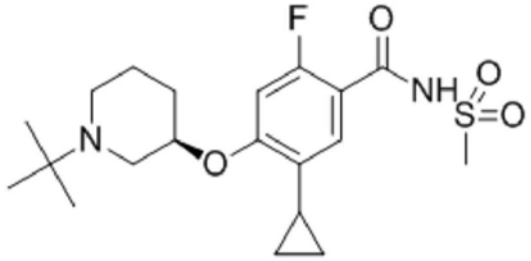
时。将反应混合物在真空中浓缩，用乙酸乙酯(100mL)稀释，用饱和氯化铵水溶液(2x50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(2x50mL)和盐水(30mL)洗涤；经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(已烷中50-100％的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(1.28g，56％)：MS(ES+)m/z 336.1(M+1)。

[4661] 步骤2.制备(R)-4-((1-(叔丁基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4662] 

[4663] 在-78℃下在氮气下向(R)-4-((1-乙酰基哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(1.28g，3.82mmol)和2，6-二-叔丁基-4-甲基吡啶(0.94g，4.58mmol)在无水二氯甲烷(70mL)中的溶液逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(0.77mL，4.58mmol)。将得到的混合物在-78℃下搅拌2小时且随后逐滴添加甲基锂(1.6M在二乙醚中，11.9mL，19.04mmol)。将得到的混合物在-78℃下搅拌1小时且随后用冷的饱和氯化铵水溶液(50mL)猝灭。将混合物升温至环境温度，将有机层用盐水(50mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(0.40g，30％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.39(d，J＝8.4Hz，1H)，6.46(d，J＝12.8Hz，1H)，4.67-4.39(m，1H)，3.84(s，3H)，3.46-3.31(m，1H)，3.16-2.98(m，1H)，2.32-2.11(m，3H)，2.05-1.93(m，1H)，1.91-1.69(m，2H)，1.50-1.34(m，1H)，1.15(s，9H)，0.90-0.81(m，2H)，0.66-0.55(m，2H)；MS(ES+)m/z 350.3(M+1)。

[4664] 步骤3.制备(R)-4-((1-(叔丁基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

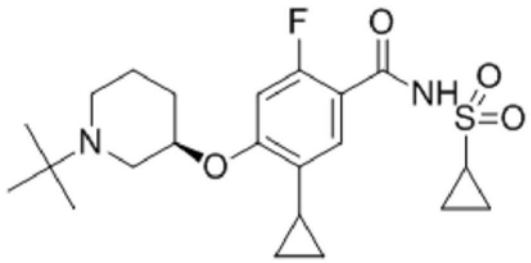
[4665] 

[4666] 使(R)-4-((1-(叔丁基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸酯(0.14g，0.40mmol)和氢氧化钠(0.12g，2.85mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(2.5mL)中的混合物回流6小时。将反应混合物冷却至环境温度且添加1.0N盐酸水溶液(5mL)并在真空中浓缩。将残余物溶解于无水二甲基甲酰胺(5mL)和二氯甲烷(5ml)中。向此溶液中添加甲烷磺酰胺(0.06g，0.60mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.12g，0.60mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.20g，1.60mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌20小时并用1.0N盐酸水溶液(15mL)和盐水(15mL)稀释；用二氯甲烷：甲醇(20：1v/v，2x50mL)萃取；经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(0.03g，18％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$+10％CD_3OD)δ7.29(d，J＝8.9Hz，1H)，6.54(d，J＝13.1Hz，1H)，4.51-4.38(m，1H)，3.47-3.37(m，1H)，3.29-3.18(m，1H)，3.09(s，3H)，2.37-

2.23(m,2H),2.19-2.07(m,1H),1.94-1.73(m,3H),1.44-1.29(m,1H),1.19(s,9H),0.81-0.73(m,2H),0.58-0.49(m,2H);MS(ES+)m/z 413.2(M+1)。

[4667] 实施例539

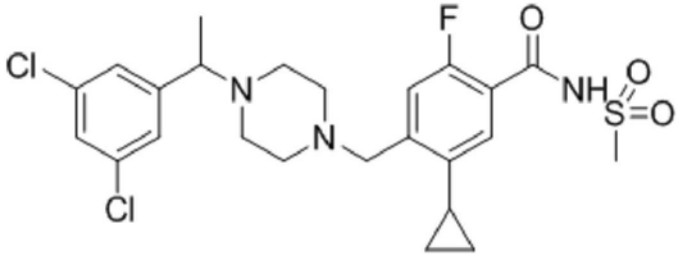
[4668] 合成(R)-4-((1-(叔丁基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4669] 

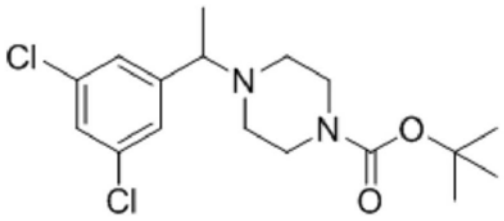
[4670] 根据如实施例538步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用环丙烷磺酰胺代替甲基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.04g,23%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.33(d,J=8.7Hz,1H),6.58(d,J=13.4Hz,1H),4.44-4.31(m,1H),3.36-3.24(m,1H),3.11-2.98(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.23-2.05(m,3H),1.98-1.87(m,1H),1.85-1.57(m,2H),1.43-1.29(m,1H),1.27-1.20(m,2H),1.09(s,9H),1.01-0.92(m,2H),0.84-0.74(m,2H),0.58-0.50(m,2H);MS(ES+)m/z 439.2(M+1)。

[4671] 实施例540

[4672] 合成5-环丙基-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4673] 

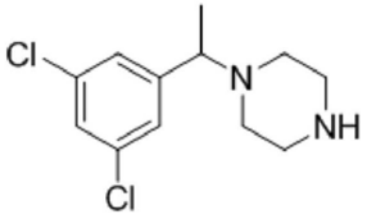
[4674] 步骤1.制备4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4675] 

[4676] 在氮气下向哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.13g,16.83mmol)和1-(3,5-二氯苯基)乙-1-酮(3.50g,18.51mmol)在无水四氢呋喃(80mL)中的溶液添加异丙醇钛(IV)(10.2mL,33.66mmol)。将得到的混合物回流18小时,冷却至-42℃且添加无水甲醇(3.0mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(7.13g,33.66mmol)。在-42℃下搅拌5小、时后,向反应混合物中添加乙酸(3.85mL,67.32mmol)且使其升温至环境温度。将反应混合物搅拌18小时且随后回流16小时,冷却至环境温度并用乙酸乙酯(200mL)和1.0M氢氧化钠水溶液(100mL)稀释。将混合物过滤且分离各层。将有机层用1.0M氢氧化钠水溶液(3x50mL)和盐水(3x50mL)洗涤;经无水

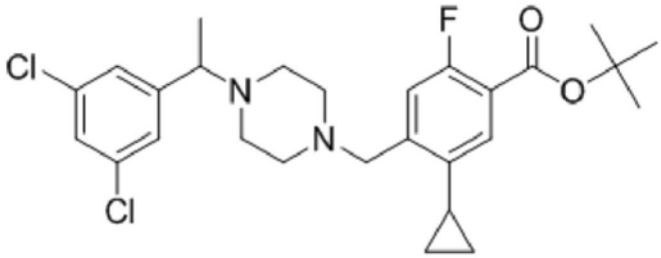
硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(已烷中0-50％的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈油状物的标题化合物(2.70g,45％):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.21-7.15(m,3H),3.43-3.33(m,4H),3.29(q,J＝6.7Hz,1H),2.45-2.21(m,4H),1.41(s,9H),1.27(d,J＝6.6Hz,3H);MS(ES+)m/z 359.1,361.1(M+1)。

[4677] 步骤2.制备1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪

[4678] 

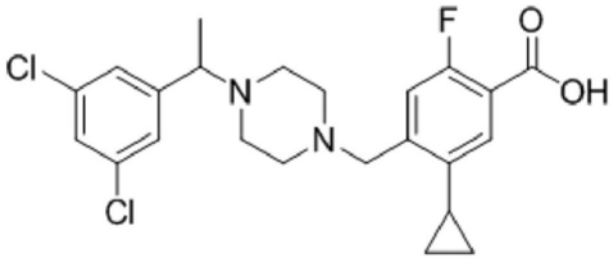
[4679] 向4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.70g,7.51mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液添加三氟乙酸(25mL)。将得到的溶液在环境温度下搅拌1小时且随后在真空中浓缩。向残余物中添加1.0M氢氧化钠水溶液(50mL)且用二氯甲烷(2x80mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以提供呈无色油状物的标题化合物(1.80g,92％):MS(ES+)m/z 259.1,261.2(M+1)。

[4680] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4681] 

[4682] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色油状物的标题化合物(3.53g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.51-7.43(m,1H),7.27-7.09(m,2H),3.61(s,2H),3.34-3.22(m,1H),2.58-2.28(m,8H),1.98-1.85(m,1H),1.55(s,9H),1.33-1.23(m,3H),0.94-0.83(m,2H),0.66-0.53(m,2H);MS(ES+)m/z 507.2,509.2(M+1)。

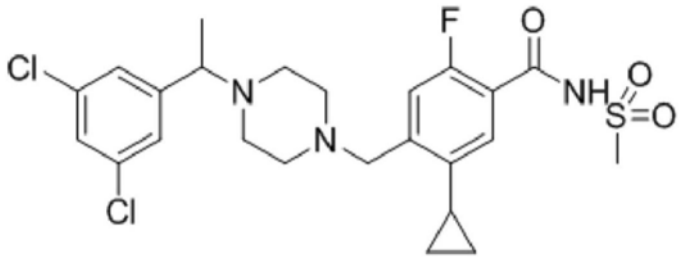
[4683] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐

[4684] 

[4685] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.82g,定量产率):MS(ES+)m/z 451.0,

453.0(M+1)。

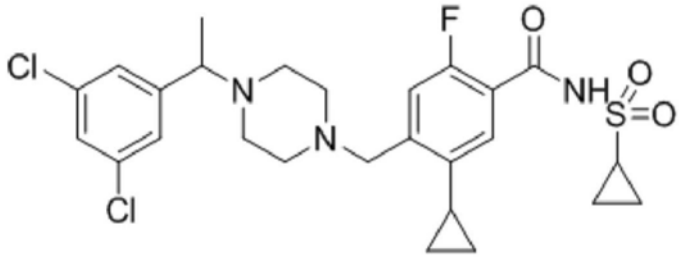
[4686] 步骤5.制备5-环丙基-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4687] 

[4688] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,1%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.50-7.43(m,1H),7.18-7.09(m,4H),3.59(s,2H),3.31-3.19(m,4H),2.56-2.25(m,8H),1.88-1.79(m,1H),1.29-1.20(m,3H),0.90-0.81(m,2H),0.59-0.50(m,2H);MS(ES+)m/z 528.1,530.1(M+1)。

[4689] 实施例541

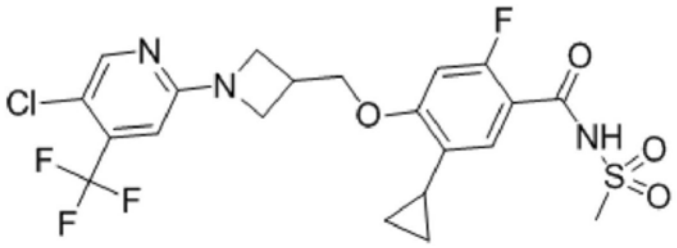
[4690] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[4691] 

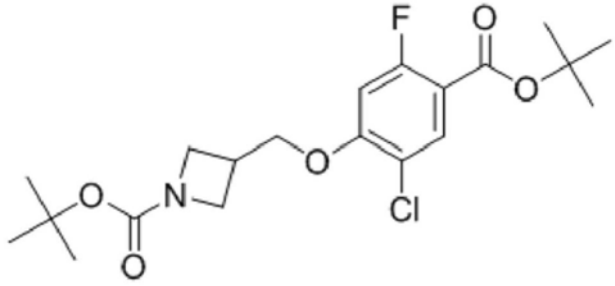
[4692] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.08g,8%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.47(d,J=7.9Hz,1H),7.17-7.09(m,4H)3.28-3.18(m,3H),3.01-2.91(m,1H),2.55-2.39(m,8H),1.89-1.78(m,1H),1.35-1.26(m,2H),1.24(d,J=6.8Hz,3H),1.07-0.98(m,2H),0.89-0.80(m,2H),0.57-0.49(m,2H);MS(ES+)m/z554.1,556.1(M+1)。

[4693] 实施例542

[4694] 合成4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

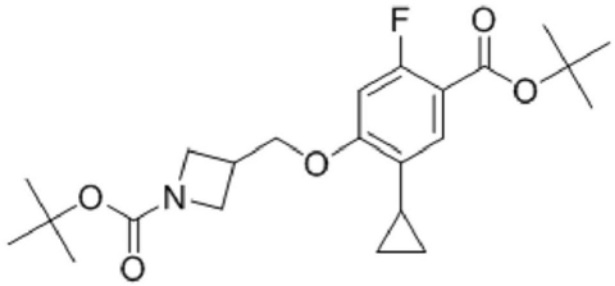
[4695] 

[4696] 步骤1.制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[4697] 

[4698] 向3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(8.96g,47.86mmol)、5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(14.28g,57.43mmol)在无水二甲亚砜(250mL)中的混合物中添加碳酸铯(28.10g,86.15mmol)。将反应混合物在氮气下在85℃下加热6小时,冷却至环境温度并用乙酸乙酯(500mL)稀释,用水(250mL)、饱和氯化铵水溶液(2x200mL)和盐水(2x100mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(己烷中0-25%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(19.30g,81%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,J=7.7Hz,1H),6.61(d,J=11.8Hz,1H),4.13-4.07(m,2H),4.40(d,J=8.4Hz,2H),3.80(dd,J=8.6,5.2Hz,2H),3.07-2.91(m,1H),1.53(s,9H),1.40(s,9H);MS(ES+)m/z 416.2,418.2(M+1)。

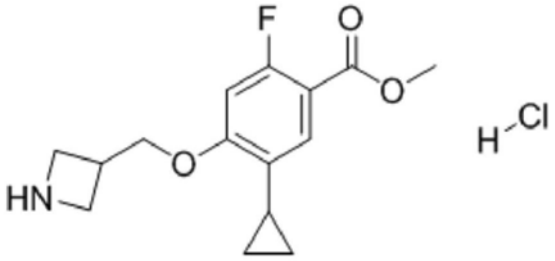
[4699] 步骤2.制备3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[4700] 

[4701] 向3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(8.45g,20.32mmol)、环丙基硼酸(43.49g,40.64mmol)和磷酸钾(三价的,17.30g,81.28mmol)在甲苯(200mL)和水(20mL)中的脱气混合物添加三环己基四氟硼酸膦(1.50g,4.06mmol)和乙酸钯(II)(0.46g,2.03mmol)。使得到的混合物在氮气下回流18小时,冷却至环境温度且过滤。将滤液用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(100mL)、饱和氯化铵水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(己烷中0-18%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(8.35g,98%):^{1}H

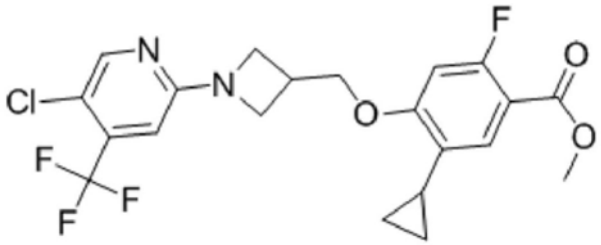
NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,J＝8.3Hz,1H),6.49(d,J＝12.4Hz,1H),4.10-4.01(m,4H),3.86(dd,J＝8.6,5.5Hz,2H),3.07-2.91(m,1H),1.99-1.87(m,1H),1.54(s,9H),1.40(s,9H),0.90-0.80(m,2H),0.63-0.53(m,2H);MS(ES+)m/z 422.2(M+1)。

[4702] 步骤3.制备4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯盐酸盐

[4703] 

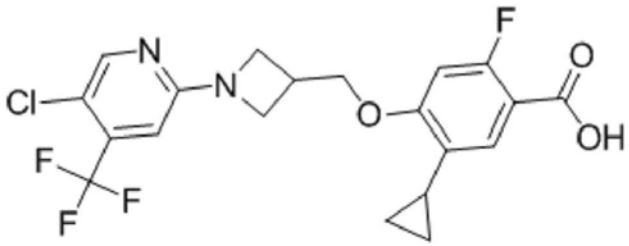
[4704] 在氮气下在0℃下向无水甲醇(80mL)逐滴添加亚硫酰氯(5.00mL,68.97mmol)。将得到的混合物在0℃下搅拌1小时且随后添加3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(8.35g,19.81mmol)在无水甲醇(10mL)中的溶液。将得到的混合物在0℃下搅拌2小时、在环境温度下搅拌18小时且在回流下搅拌4小时且随后在真空中浓缩。将残余物溶解于无水甲苯(50mL)中并在真空中浓缩以提供呈无色固体的标题化合物(6.26g,定量产率):MS(ES+)m/z 280.2(M+1)。

[4705] 步骤4.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4706] 

[4707] 根据如实施例525步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐且通过快速色谱(2:1的己烷:乙酸乙酯)纯化,获得呈无色油状物的标题化合物(0.51g,53%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),7.42(d,J＝8.4Hz,1H),6.56(d,J＝12.4Hz,1H),6.48(s,1H),4.28-4.20(m,2H),4.18(d,J＝5.7Hz,2H),4.02(dd,J＝8.2,5.3Hz,2H),3.86(s,3H),3.34-3.20(m,1H),1.86-1.75(m,1H),0.77-0.69(m,2H),0.60-0.53(m,2H);MS(ES+)m/z 459.1,461.0(M+1)。

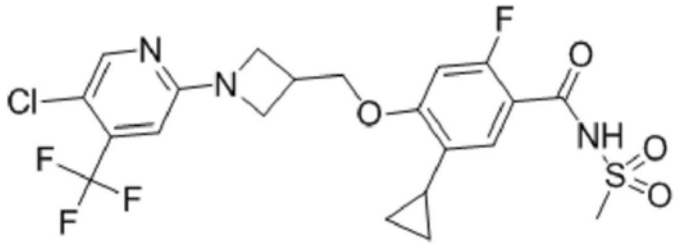
[4708] 步骤5.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4709] 

[4710] 根据如实施例525步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三

氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.49g,定量产率):MS(ES+)m/z 445.1,447.0(M+1)。

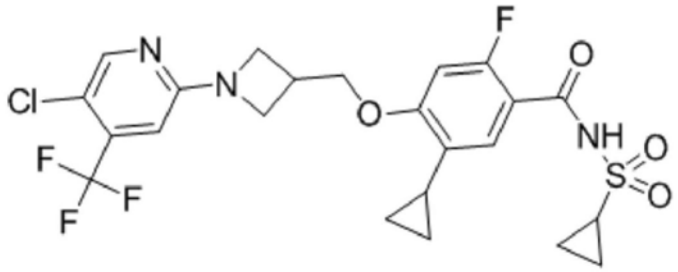
[4711] 步骤6.制备-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4712] 

[4713] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,42%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.70(d,J=14.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.54(d,J=9.1Hz,1H),6.59(d,J=14.2Hz,1H),6.48(s,1H),4.28-4.19(m,4H),4.06-3.98(m,2H),3.38(s,3H),3.33-3.23(m,1H),1.87-1.76(m,1H),0.80-0.72(m,2H),0.61-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 522.0,524.0(M+1)。

[4714] 实施例543

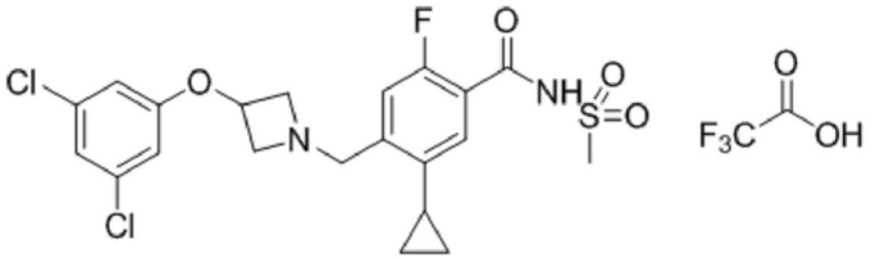
[4715] 合成4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4716] 

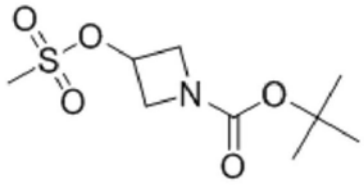
[4717] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,23%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.66(d,J=15.9Hz,1H),8.18(s,1H),7.56(d,J=8.9Hz,1H),6.59(d,J=14.1Hz,1H),6.49(s,1H),4.30-4.19(m,4H),4.06-3.98(m,2H),3.35-3.22(m,1H),3.12-3.02(m,1H),1.89-1.77(m,1H),1.47-1.39(m,2H),1.17-1.08(m,2H),0.81-0.72(m,2H),0.64-0.54(m,2H);MS(ES+)m/z 548.0,550.0(M+1)。

[4718] 实施例544

[4719] 合成5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

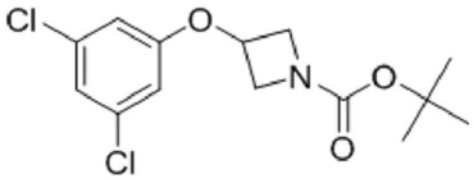
[4720] 

[4721] 步骤1.制备3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[4722] 

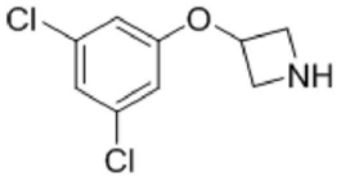
[4723] 根据如实施例519步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(16.76g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.18-5.08(m,1H),4.21(dd,J=11.1,6.7Hz,2H),4.02(dd,J=4.1,11.0Hz,2H),3.00(s,3H),1.37(s,9H)。

[4724] 步骤2.制备3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[4725] 

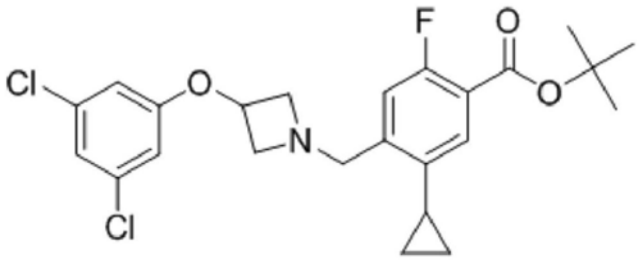
[4726] 根据如实施例519步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用3,5-二氯苯酚代替4-氯-3-(三氟甲基)苯酚且用3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(7.06g,97%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.98-6.93(m,1H),6.62-6.57(m,2H),4.84-4.75(m,1H),4.26(dd,J=9.8,6.4Hz,2H),3.94(dd,J=9.9,4.1Hz,2H),1.41(s,9H);MS(ES+)m/z 262.1,264.1(M-55)。

[4727] 步骤3.制备3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷

[4728] 

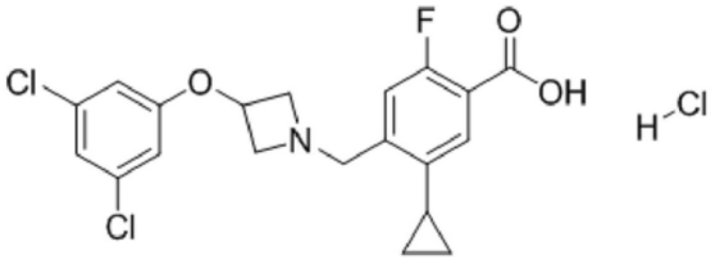
[4729] 根据如实施例540步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(4.84g,定量产率):MS(ES+)m/z 218.1,220.1(M+1)。

[4730] 步骤4.制备5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4731] 

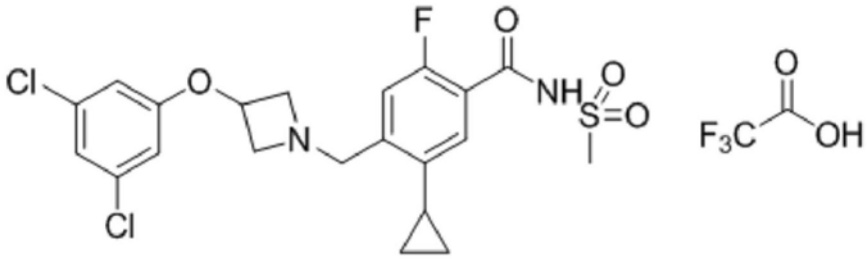
[4732] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈无色油状物的标题化合物(1.81g,65%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J＝7.3Hz,1H)，7.09(d,J＝11.7Hz,1H)，6.95-6.92(m,1H)，6.67-6.62(m,2H)，4.81-4.71(m,1H)，3.91-3.80(m,4H)，3.22-3.11(m,2H)，1.90-1.76(m,1H)，1.55(s,9H)，0.96-0.85(m,2H)，0.66-0.55(m,2H)；MS(ES+)m/z 466.1,468.1(M+1)。

[4733] 步骤5.制备5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4734] 

[4735] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(1.73g,定量产率)：MS(ES+)m/z 410.0,412.0(M+1)。

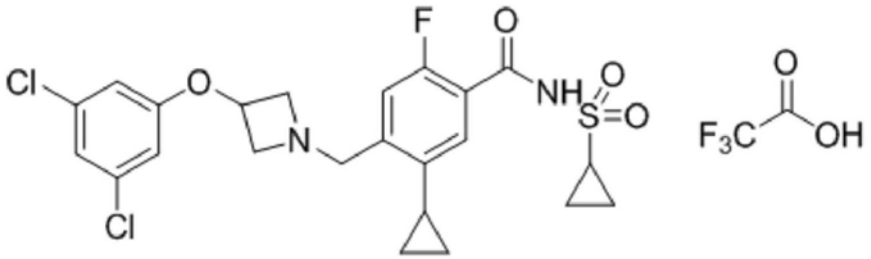
[4736] 步骤6.制备5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4737] 

[4738] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.60g,99%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+50% CD_3OD)δ8.00-7.93(m,1H)，7.78-7.68(m,1H)，7.55-7.49(m,1H)，7.26-7.18(m,2H)，5.66-5.55(m,1H)，5.24-5.08(m,4H)，4.60-4.49(m,2H)，3.84(s,3H)，2.46-2.35(m,1H)，1.62-1.49(m,2H)，1.26-1.16(m,2H)；MS(ES+)m/z 487.0,489.0(M+1)。

[4739] 实施例545

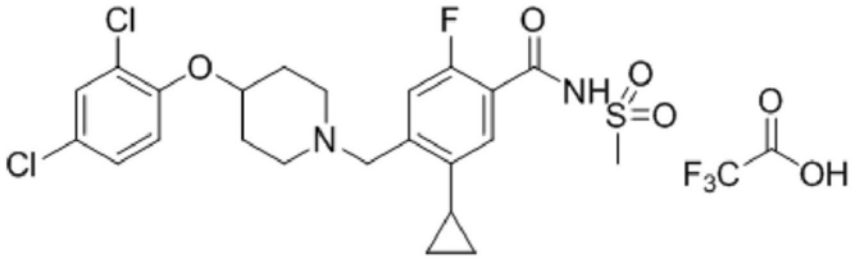
[4740] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4741] 

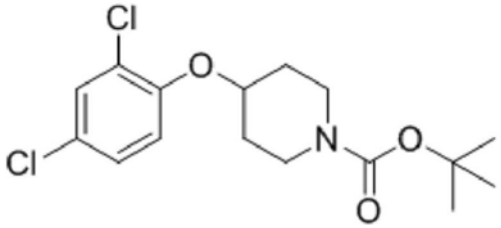
[4742] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.40g,64%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.48(d,J=7.1Hz,1H),7.17(d,J=10.8Hz,1H),7.00-6.95(m,1H),6.67-6.62(m,2H),5.10-5.00(m,1H),4.67-4.66(m,2H),4.59(s,2H),3.99-3.90(m,2H),3.05-2.94(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.38-1.30(m,2H),1.12-0.96(m,4H),0.69-0.62(m,2H)(注意:未观察到可交换质子);MS(ES+)m/z513.0,515.0(M+1)。

[4743] 实施例546

[4744] 合成5-环丙基-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

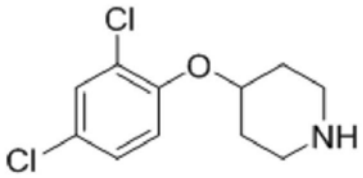
[4745] 

[4746] 步骤1.制备4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4747] 

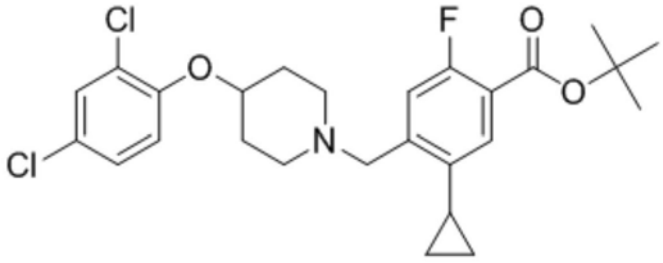
[4748] 根据如实施例519步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用2,4-二氯苯酚代替4-氯-3-(三氟甲基)苯酚且用4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(3.16g,81%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33(d,J=2.4Hz,1H),7.12(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),6.84(d,J=8.7Hz,1H),4.50-4.41(m,1H),3.60(ddd,J=13.4,8.0,3.9Hz,2H),3.48-3.35(m,2H),1.91-1.71(m,4H),1.42(s,9H);MS(ES+)m/z:290.1,292.1(M-t-Bu+2H)。

[4749] 步骤2.制备4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶

[4750] 

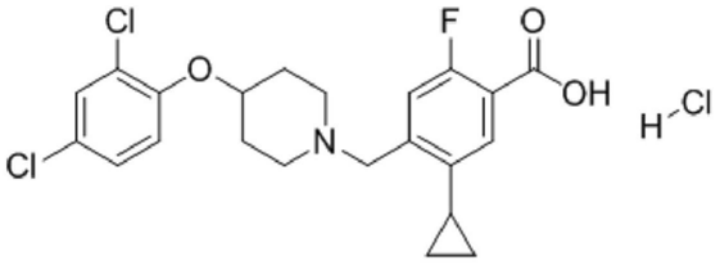
[4751] 根据如实施例540步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物(1.96g,87%)：MS(ES+)m/z 246.1,248.1(M+1)。

[4752] 步骤3.制备5-环丙基-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4753] 

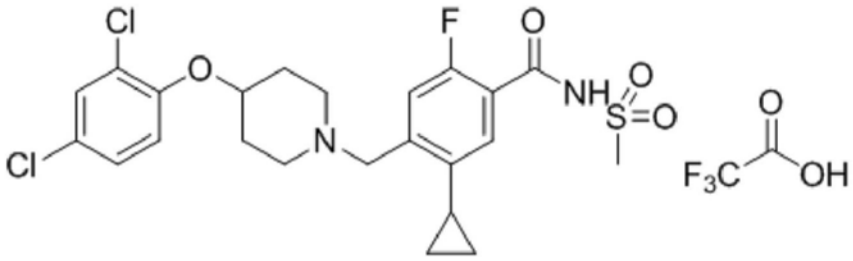
[4754] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈无色油状物的标题化合物(2.76g,93%)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J＝7.3Hz,1H),7.34(d,J＝2.3Hz,1H),7.21-7.10(m,2H),6.85(d,J＝8.9Hz,1H),4.40-4.30(m,1H),3.64(s,2H),2.78-2.67(m,2H),2.42-2.30(m,2H),2.01-1.80(m,5H),1.56(s,9H),0.94-0.86(m,2H),0.65-0.56(m,2H)；MS(ES+)m/z 494.1,496.1(M+1)。

[4755] 步骤4.制备5-环丙基-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4756] 

[4757] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(2.65g,定量产率)：MS(ES+)m/z 438.1,440.1(M+1)。

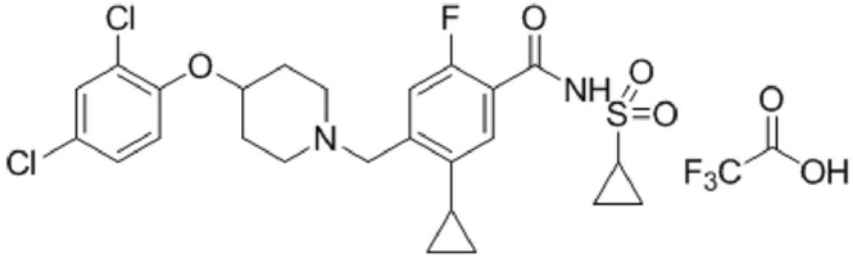
[4758] 步骤5.制备5-环丙基-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4759] 

[4760] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.25g,40%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.42(d,J=7.1Hz,1H),7.36-7.28(m,2H),7.16-7.09(m,1H),6.86-6.80(m,1H),4.69-4.59(m,1H),4.42(s,2H),3.40-3.17(m,7H),2.27-2.00(m,4H),1.89-1.77(m,1H),1.06-0.95(m,2H),0.70-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 515.0,517.0(M+1)。

[4761] 实施例547

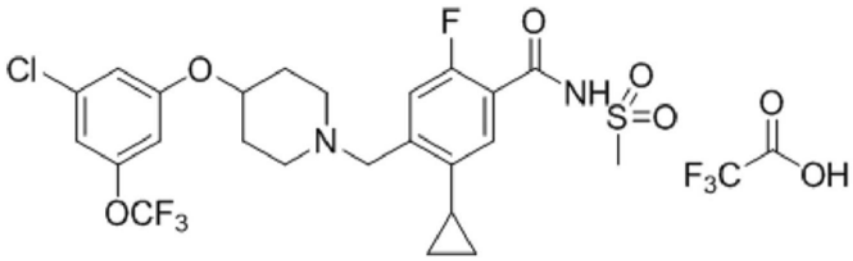
[4762] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4763] 

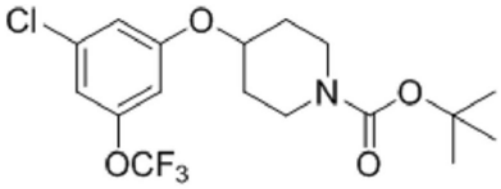
[4764] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-((4-(2,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.33g,50%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.49-7.43(m,1H),7.37-7.28(m,2H),7.16-7.10(m,1H),6.87-6.80(m,1H),4.69-4.61(m,1H),4.43(s,2H),3.48-3.15(m,4H),3.04-2.92(m,1H),2.30-2.14(m,2H),2.13-2.01(m,2H),1.89-1.77(m,1H),1.39-1.28(m,2H),1.13-0.94(m,4H),0.72-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 541.1,543.1(M+1)。

[4765] 实施例548

[4766] 合成4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

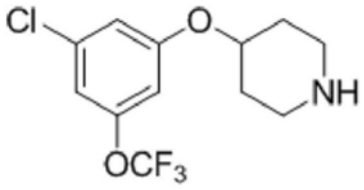
[4767] 

[4768] 步骤1.制备4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4769] 

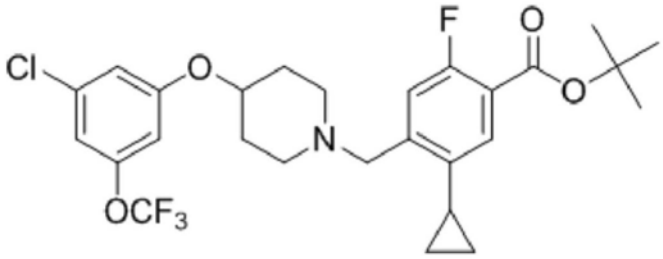
[4770] 根据如实施例519步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用3-氯-5-(三氟甲氧基)苯酚代替4-氯-3-(三氟甲基)苯酚且用4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替5-环丙基-2-氟-4-((4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(2.41g，65％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ6.82-6.78(m，2H)，6.64-6.61(m，1H)，4.46-4.37(m，1H)，3.64(ddd，J＝13.4，7.6，3.9Hz，2H)，3.33(ddd，J＝13.5、7.6，3.9Hz，2H)，1.95-1.82(m，2H)，1.77-1.64(m，2H)，1.44(s，9H)；MS(ES+)m/z 340.1，342.1(M-t-Bu+2H)。

[4771] 步骤2.制备4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶

[4772] 

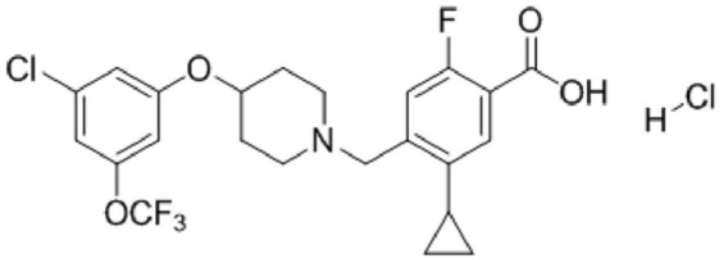
[4773] 根据如实施例540步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(1-(3，5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物(1.55g，86％)：MS(ES+)m/z 296.1，298.1(M+1)。

[4774] 步骤3.制备4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4775] 

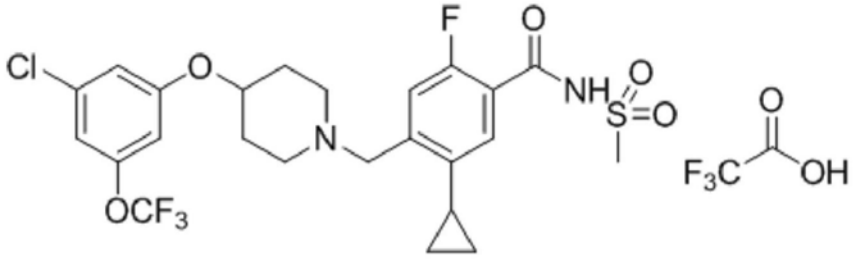
[4776] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶代替(S)-3-(3，5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈无色油状物的标题化合物(2.15g，76％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.48(d，J＝7.1Hz，1H)，7.17(d，J＝11.6Hz，1H)，6.84-6.76(m，2H)，6.67-6.61(m，1H)，4.35-4.26(m，1H)，3.64(s，2H)，2.76-2.64(m，2H)，2.41-2.29(m，2H)，2.03-1.89(m，3H)，1.87-1.74(m，2H)，1.56(s，9H)，0.96-0.87(m，2H)，0.65-0.57(m，2H)；MS(ES+)m/z544.2，546.2(M+1)。

[4777] 步骤4.制备4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4778] 

[4779] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(2.07g，定量产率)：MS(ES+)m/z 488.1，490.1(M+1)。

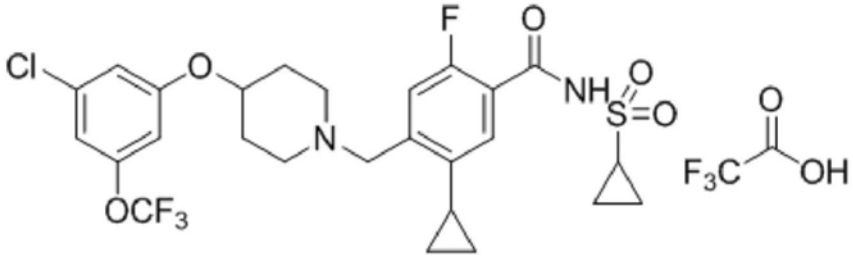
[4780] 步骤5.制备4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4781] 

[4782] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.15g，22％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$+10％CD_3OD)δ7.42(d，J＝7.3Hz，1H)，7.33(d，J＝11.1Hz，1H)，6.84-6.78(m，2H)，6.65-6.60(m，1H)，4.64-4.55(m，1H)，4.41(s，2H)，3.45-3.33(m，2H)，3.30(s，3H)，3.24-3.11(m，2H)，2.33-2.19(m，2H)，2.15-2.03(m，2H)，1.91-1.80(m，1H)，1.08-0.99(m，2H)，0.71-0.64(m，2H)；MS(ES+)m/z 565.2，567.2(M+1)。

[4783] 实施例549

[4784] 合成4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

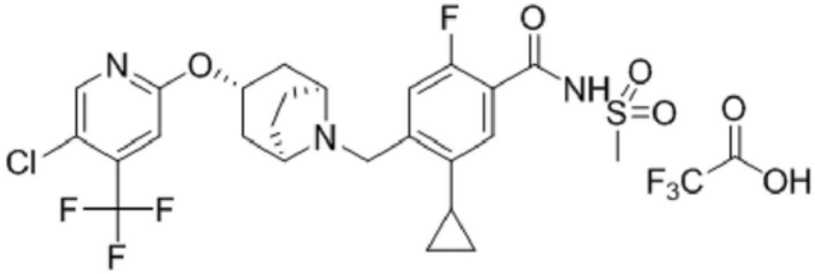
[4785] 

[4786] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.15g，21％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$+10％CD_3OD)δ7.43(d，J＝7.0Hz，

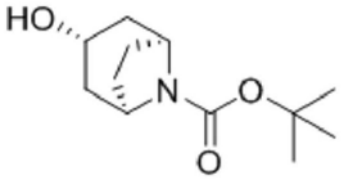
1H),7.32(d,10.9Hz,1H),6.82-6.77(m,2H),6.64-6.59(m,1H),4.62-4.57(m,1H),4.41(s,2H),3.35-3.25(m,2H),3.23-3.09(m,2H),3.04-2.93(m,1H),2.32-2.17(m,2H),2.13-2.01(m,2H),1.91-1.79(m,1H),1.37-1.28(m,2H),1.11-0.97(m,4H),0.71-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 591.1,593.1(M+1)。

[4787] 实施例550

[4788] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

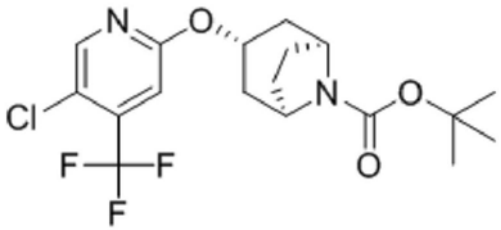
[4789] 

[4790] 步骤1.制备(1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[4791] 

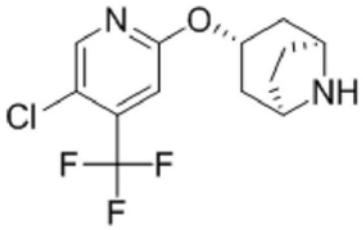
[4792] 向(1R,3r,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇(4.20g,33.02mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(50mL,50.0mmol)在四氢呋喃(100mL)中的混合物添加二碳酸二叔丁酯(8.65g,39.62mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌18小时且用二乙醚(200mL)稀释;用盐水(4x70mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤、在真空中浓缩。用己烷湿磨残余物以提供呈无色固体的标题化合物(6.87g,91%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ4.24-4.02(m,3H),2.19-1.95(m,4H),1.95-1.83(m,2H),1.76-1.59(m,3H),1.41(s,9H)。

[4793] 步骤2.制备(1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[4794] 

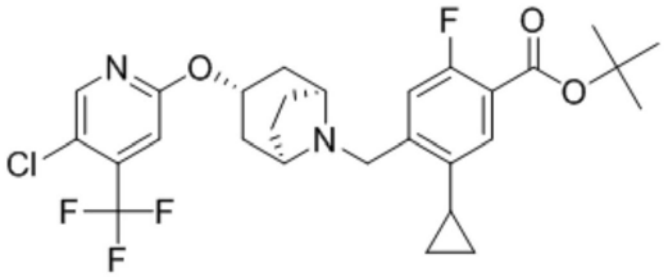
[4795] 根据如实施例521步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯代替4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.57g,84%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.20(s,1H),6.95(s,1H),5.37-5.29(m,1H),4.29-4.08(m,2H),2.26-1.82(m,8H),1.45(s,9H);MS(ES+)m/z 351.1,353.1(M-55)。

[4796] 步骤3.制备(1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[4797] 

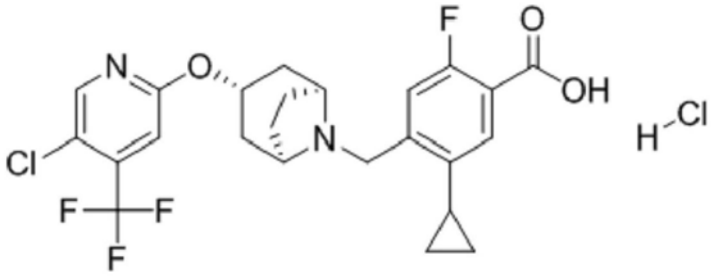
[4798] 根据如实施例540步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用(1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯代替4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色油状物的标题化合物(1.18g，定量产率)：MS(ES+)m/z 307.2,309.2(M+1)。

[4799] 步骤4.制备4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4800] 

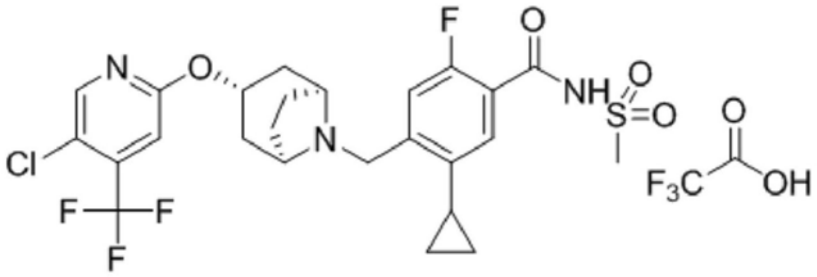
[4801] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变，用(1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐，获得呈无色油状物的标题化合物(1.62g，76％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.20(s,1H)，7.47(d,J＝7.3Hz,1H)，7.32(d,J＝12.1Hz,1H)，6.95(s,1H)，5.30-5.24(m,1H)，3.67(s,2H)，3.19-3.12(m,2H)，2.23-2.13(m,2H)，2.10-2.00(m,4H)，1.95-1.82(m,3H)，1.56(s,9H)，0.93-0.84(m,2H)，0.64-0.57(m,2H)；MS(ES+)m/z 555.2,557.2(M+1)。

[4802] 步骤5.制备4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4803] 

[4804] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变，用4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(1.56g，定量产率)：MS(ES+)m/z:499.0,501.0(M+1)。

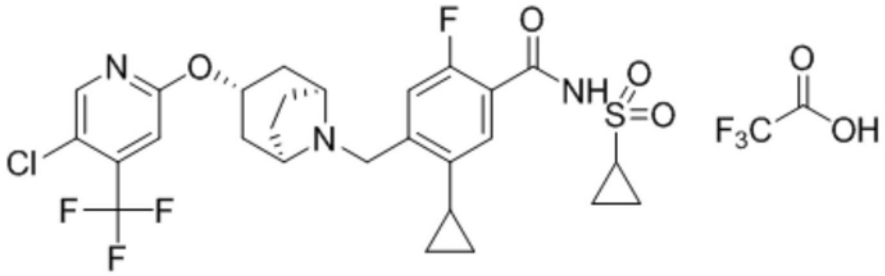
[4805] 步骤6.制备4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4806] 

[4807] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.14g,20%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ8.18(s,1H),7.50-7.37(m,2H),6.94(s,1H),5.37-5.27(m,1H),4.40(s,2H),3.98-3.83(m,2H),3.29(s,3H),2.80-2.63(m,2H),2.52-2.41(m,2H),2.38-2.25(m,2H),2.19-2.08(m,2H),1.86-1.75(m,1H),1.05-0.95(m,2H),0.71-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 576.1,578.1(M+1)。

[4808] 实施例551

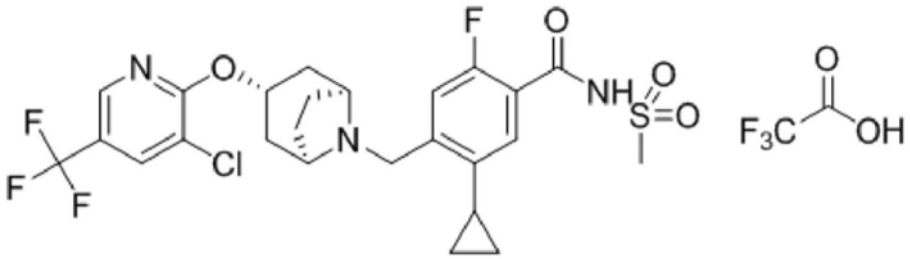
[4809] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4810] 

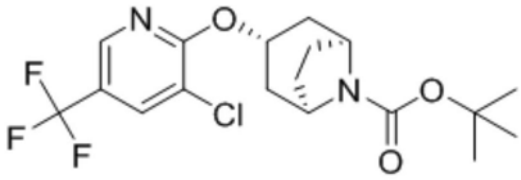
[4811] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.16g,22%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ8.18(s,1H),7.51-7.40(m,2H),6.94(s,1H),5.36-5.28(m,1H),4.38(s,2H),3.95-3.85(m,2H),3.04-2.94(m,1H),2.76-2.63(m,2H),2.52-2.41(m,2H),2.37-2.23(m,2H),2.20-2.07(m,2H),1.87-1.74(m,1H),1.39-1.29(m,2H),1.11-0.93(m,4H),0.72-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 602.1,604.1(M+1)。

[4812] 实施例552

[4813] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

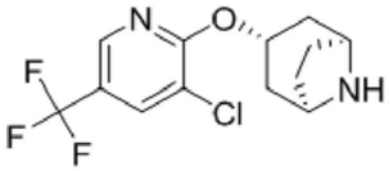
[4814] 

[4815] 步骤1.制备(1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[4816] 

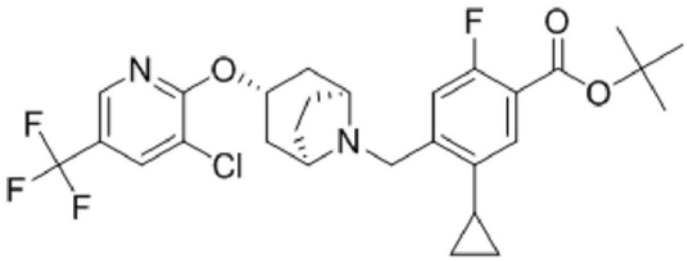
[4817] 根据如实施例521步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)吡啶代替2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶且用(1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯代替4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.22g,34%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.77(s,1H),7.71(s,1H),5.53-5.46(m,1H),4.31-4.12(m,2H),2.30-2.08(m,4H),2.05-1.81(m,4H),1.45(s,9H);MS(ES+)m/z 351.1,353.1(M-55)。

[4818] 步骤2.制备(1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[4819] 

[4820] 根据如实施例540步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯代替4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(0.39g,42%):MS(ES+)m/z 307.0,309.0(M+1)。

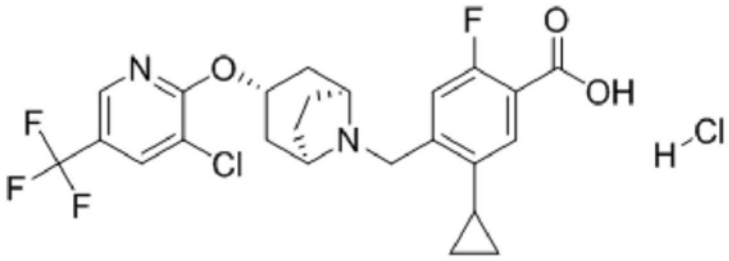
[4821] 步骤3.制备4-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4822] 

[4823] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色油状物的标题化合物(0.68g,97%):^{1}H NMR(300MHz,

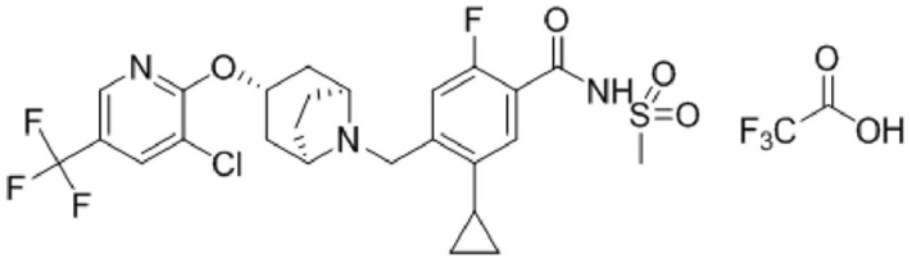
$CDCl_3$)δ8.30-8.26(m,1H),7.82(d,J＝2.2Hz,1H),7.48(d,J＝7.3Hz,1H),7.34(d,J＝12.1Hz,1H),5.44(t,J＝5.2Hz,1H),3.68(s,2H),3.21-3.13(m,2H),2.27-2.16(m,4H),2.10-1.99(m,2H),1.96-1.84(m,3H),1.56(s,9H),0.93-0.85(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 555.2,557.2(M+1)。

[4824] 步骤4.制备4-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4825] 

[4826] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.66g,定量产率):MS(ES+)m/z 499.1,501.1(M+1)。

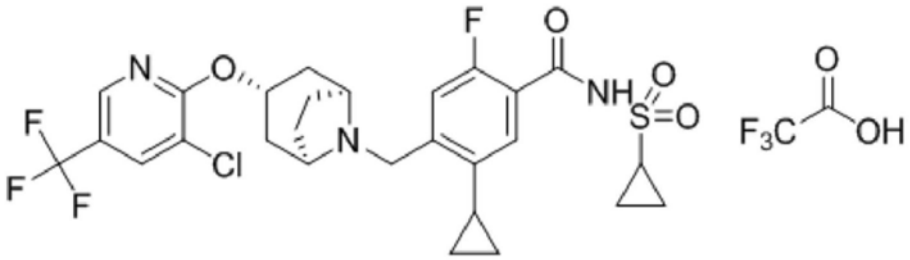
[4827] 步骤5.制备4-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4828] 

[4829] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.12g,29%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ8.24(s,1H),7.83(s,1H),7.50-7.41(m,2H),5.53-5.46(m,1H),4.42(s,2H),3.97-3.87(m,2H),3.30(s,3H),2.80-2.68(m,2H),2.66-2.54(m,2H),2.38-2.25(m,2H),2.20-2.09(m,2H),1.87-1.75(m,1H),1.05-0.95(m,2H),0.72-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 576.0,578.0(M+1)。

[4830] 实施例553

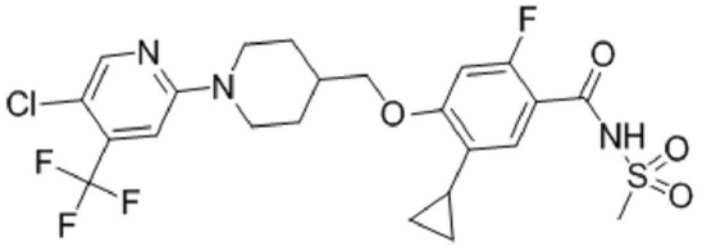
[4831] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4832] 

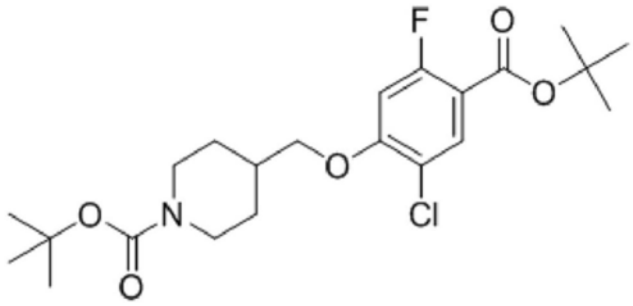
[4833] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用-(((1R,3r,5S)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.12g，27％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$+10％CD_3OD)δ8.24(s，1H)，7.83(s，1H)，7.52-7.41(m，2H)，5.53-5.46(m，1H)，4.42(s，2H)，3.97-3.87(m，2H)，3.05-2.95(m，1H)，2.80-2.68(m，2H)，2.66-2.54(m，2H)，2.38-2.25(m，2H)，2.20-2.09(m，2H)，1.87-1.75(m，1H)，1.38-1.29(m，2H)，1.13-0.94(m，4H)，0.73-0.62(m，2H)；MS(ES+)m/z 602.1，604.0(M+1)。

[4834] 实施例554

[4835] 合成4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

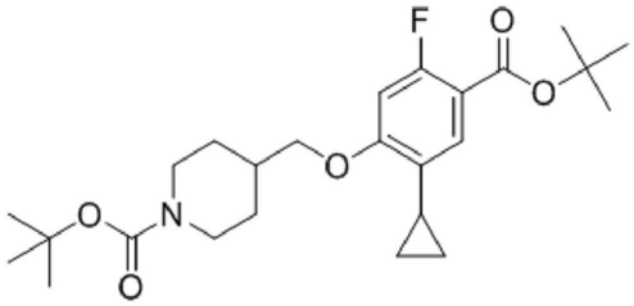
[4836] 

[4837] 步骤1.制备4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4838] 

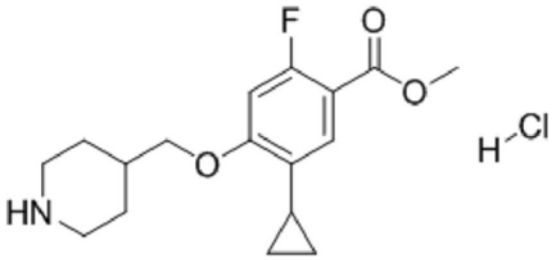
[4839] 根据如实施例542步骤1中所述的程序且视需要进行改变，用4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯，获得呈无色固体的标题化合物(7.39g，69％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.85(d，J＝7.6Hz，1H)，6.59(d，J＝11.9Hz，1H)，4.23-4.05(m，2H)，3.84(d，J＝6.2Hz，2H)，2.81-2.64(m，2H)，2.10-1.94(m，1H)，1.87-1.77(m，2H)，1.55(s，9H)，1.44(s，9H)，1.36-1.20(m，2H)；MS(ES+)m/z 444.1，446.2(M+1)。

[4840] 步骤2.制备4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4841] 

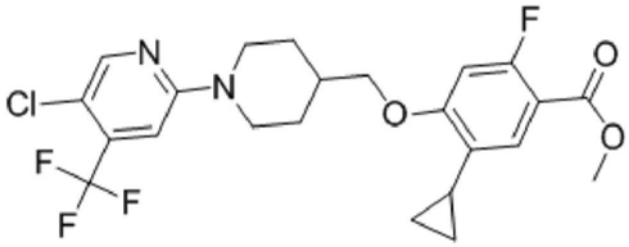
[4842] 根据如实施例542步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(8.12g,97%):^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.35(d,J=8.3Hz,1H),6.47(d,J=12.4Hz,1H),4.23-4.04(m,2H),3.81(d,J=6.2Hz,2H),2.81-2.64(m,2H),2.05-1.91(m,2H),1.85-1.75(m,2H),1.53(s,9H),1.43(s,9H),1.38-1.26(m,2H),0.89-0.81(m,2H),0.63-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z:450.2(M+1)。

[4843] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[4844] 

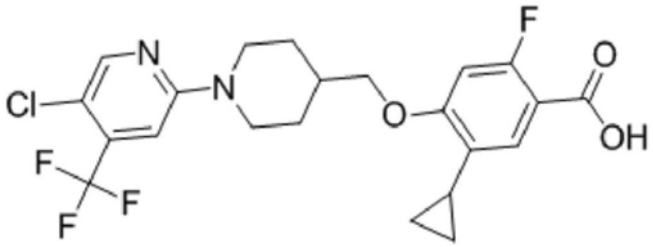
[4845] 根据如实施例542步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(6.21g,定量产率):MS(ES+)m/z 308.2(M+1)。

[4846] 步骤4.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4847] 

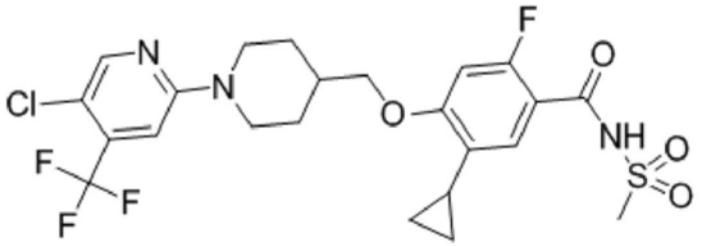
[4848] 根据如实施例525步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐并通过快速色谱纯化,获得呈无色油状物的标题化合物(0.71g,56%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.19(s,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),6.86(s,1H),6.52(d,J=12.5Hz,1H),4.41-4.31(m,2H),3.90-3.83(m,5H),2.94(dt,J=13.0,2.6Hz,2H),2.23-2.08(m,1H),2.01-1.90(m,3H),1.44(dq,J=12.4,4.0Hz,2H),0.94-0.82(m,2H),0.67-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z487.1,489.1(M+1)。

[4849] 步骤5.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4850] 

[4851] 根据如实施例525步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.49g,71%):MS(ES+)m/z 473.1,475.1(M+1)。

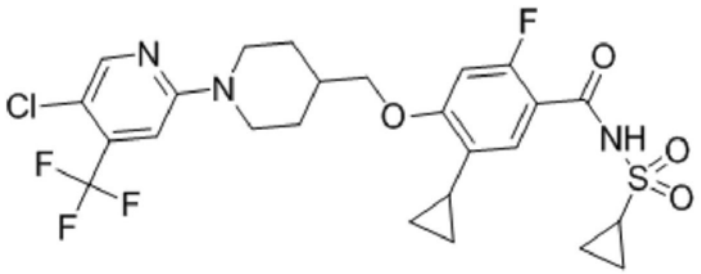
[4852] 步骤6.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4853] 

[4854] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.15g,55%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.68(br s,1H),8.20(s,1H),7.56(d,J=8.7Hz,1H),6.86(s,1H),6.55(d,J=14.1Hz,1H),4.41-4.32(m,2H),3.89(d,J=6.28Hz,2H),3.39(s,3H),2.95(dt,J=13.0,2.6Hz,2H),2.25-2.10(m,1H),2.05-1.91(m,3H),1.45(dq,J=12.5,3.6Hz,2H),0.95-0.86(m,2H),0.68-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z550.0,552.0(M+1)。

[4855] 实施例555

[4856] 合成4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

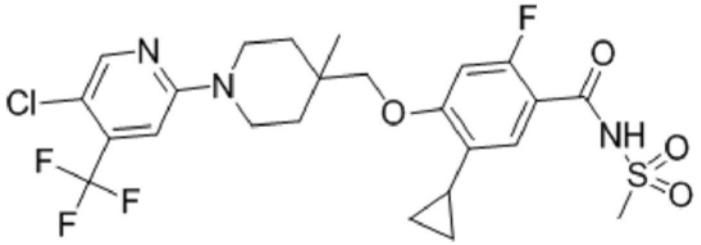
[4857] 

[4858] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.14g,

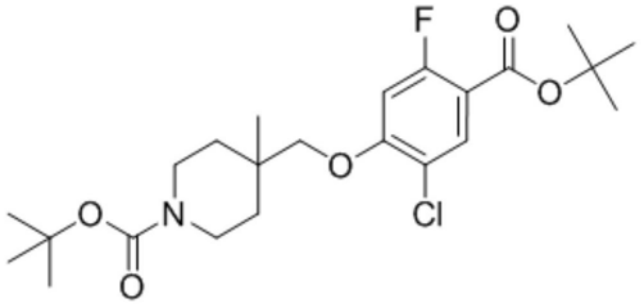
49%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.67(br s,1H),8.20(s,1H),7.57(d,J=9.1Hz,1H),6.86(s,1H),6.55(d,J=14.1Hz,1H),4.41-4.31(m,2H),3.89(d,J=6.1Hz,2H),3.12-3.03(m,1H),3.00-2.89(m,2H),2.25-2.09(m,1H),2.05-1.90(m,3H),1.53-1.37(m,4H),1.17-1.07(m,2H),0.94-0.85(m,2H),0.67-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 576.0,578.0(M+1)。

[4859] 实施例556

[4860] 合成4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

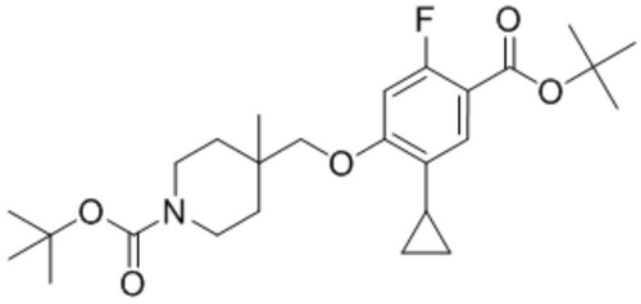
[4861] 

[4862] 步骤1.制备4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4863] 

[4864] 根据如实施例542步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(15.19g,76%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,J=7.6Hz,1H),6.58(d,J=11.9Hz,1H),3.76-3.62(m,4H),3.22-3.10(m,2H),1.65-1.56(m,2H),1.54(s,9H),1.48-1.39(m,11H),1.13(s,3H);MS(ES+)m/z 458.1,460.0(M+1)。

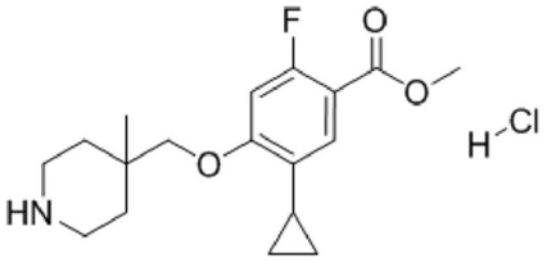
[4865] 步骤2.制备4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4866] 

[4867] 根据如实施例542步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(9.91g,69%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,J=8.4Hz,1H),6.47(d,J=12.5Hz,1H),3.77-3.61

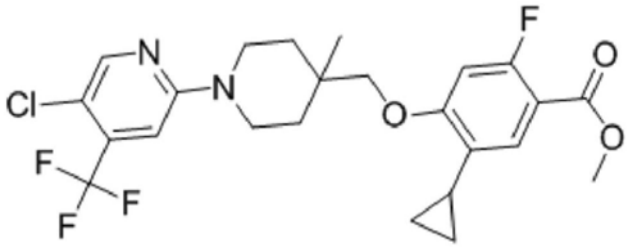
(m,4H),3.23-3.09(m,2H),2.00-1.88(m,1H),1.69-1.57(m,2H),1.54(s,9H),1.48-1.38(m,11H),1.13(s,3H),0.89-0.82(m,2H),0.62-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z:464.2(M+1)。

[4868] 步骤3.制备5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[4869] 

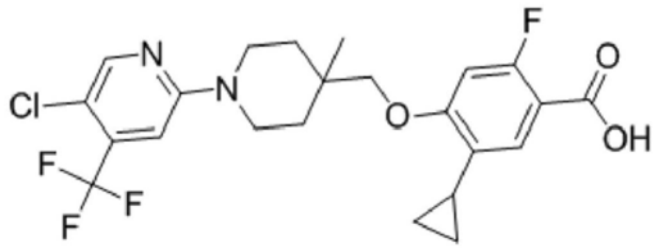
[4870] 根据如实施例542步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(7.65g,定量产率):MS(ES+)m/z 322.2(M+1)。

[4871] 步骤4.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[4872] 

[4873] 根据如实施例525步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-2-氟-4-((4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐,获得呈无色油状物的标题化合物(0.87g,67%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.19(s,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),6.84(s,1H),6.52(d,J=12.5Hz,1H),3.94-3.83(m,5H),3.73(s,2H),3.43-3.31(m,2H),1.99-1.86(m,1H),1.84-1.72(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.20(s,3H),0.88-0.79(m,2H),0.64-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 501.1,503.1(M+1)。

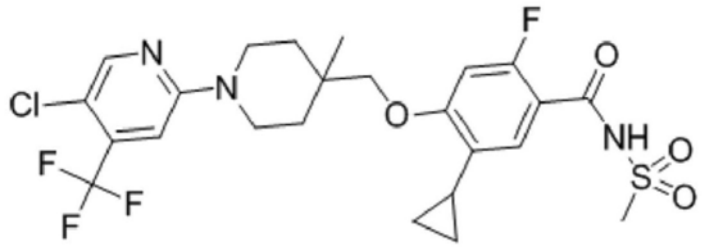
[4874] 步骤5.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[4875] 

[4876] 根据如实施例525步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.85g,定量产率):MS(ES+)m/z 487.1,489.1(M+

1)。

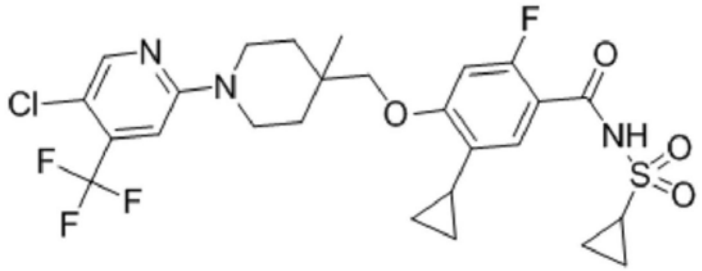
[4877] 步骤6.制备4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4878] 

[4879] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.40g,82%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.71(br s,1H),8.18(s,1H),7.65(d,J=9.1Hz,1H),8.84(s,1H),6.56(d,J=14.1Hz,1H),3.95-3.84(m,2H),3.76(s,2H),3.42-3.30(m,5H),1.98-1.87(m,1H),1.84-1.71(m,2H),1.63-1.53(m,2H),1.21(s,3H),0.91-0.82(m,2H),0.64-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 564.0,566.0(M+1)。

[4880] 实施例557

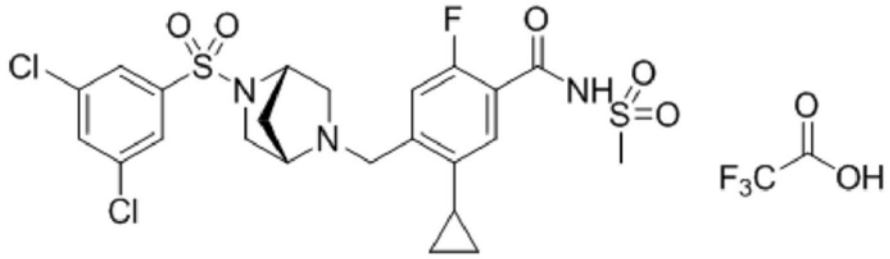
[4881] 合成4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[4882] 

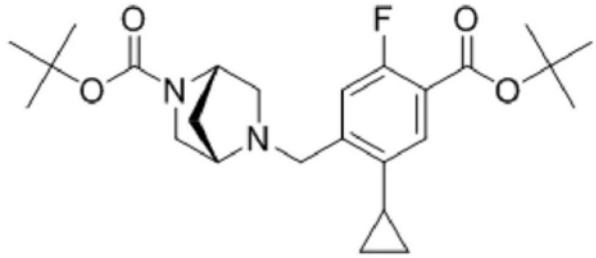
[4883] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸,获得呈无色固体的标题化合物(0.35g,68%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=13.6Hz,1H),8.19(s,1H),7.58(d,J=9.1Hz,1H),6.84(s,1H),6.55(d,J=14.1Hz,1H),3.97-3.84(m,2H),3.76(s,2H),3.43-3.29(m,2H),3.13-3.01(m,1H),1.99-1.87(m,1H),1.85-1.72(m,2H),1.64-1.51(m,2H),1.46-1.38(m,2H),1.21(s,3H),1.16-1.07(m,2H),0.91-0.81(m,2H),0.65-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 590.0,592.0(M+1)。

[4884] 实施例558

[4885] 合成5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((3,5-二氯苯基)磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

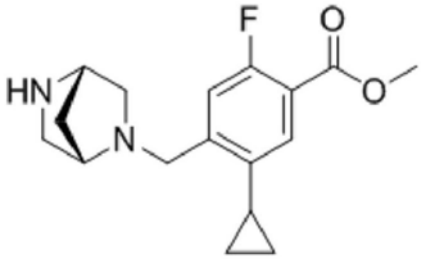
[4886] 

[4887] 步骤1.制备(1S,4S)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[4888] 

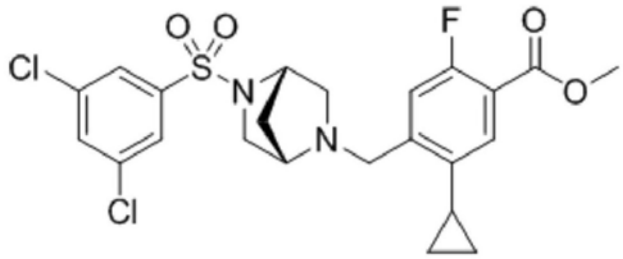
[4889] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(2.61g,67%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46(d,J=7.1Hz,1H),7.18(d,J=12.1Hz,1H),4.41-4.22(m,1H),3.94-3.77(m,2H),3.65-3.39(m,2H),3.23-3.13(m,1H),2.98-2.82(m,1H),2.75-2.43(m,1H),1.93-1.80(m,2H),1.77-1.60(m,1H),1.55(s,9H),1.44(s,9H),0.94-0.86(m,2H),0.64-0.55(m,2H);MS(ES+)m/z 447.2(M+1)。

[4890] 步骤2.制备4-(((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯盐酸盐

[4891] 

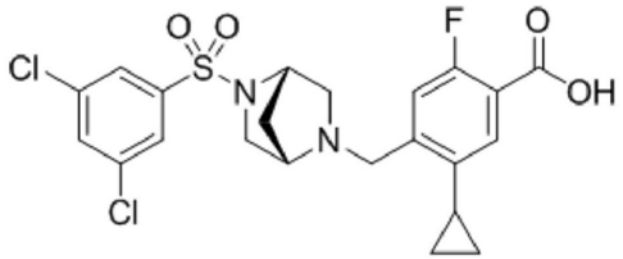
[4892] 根据如实施例542步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(1S,4S)-5-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替3-((4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(2.12g,96%):MS(ES+)m/z 305.2(M+1)。

[4893] 步骤3.制备5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((3,5-二氯苯基)磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯

[4894] 

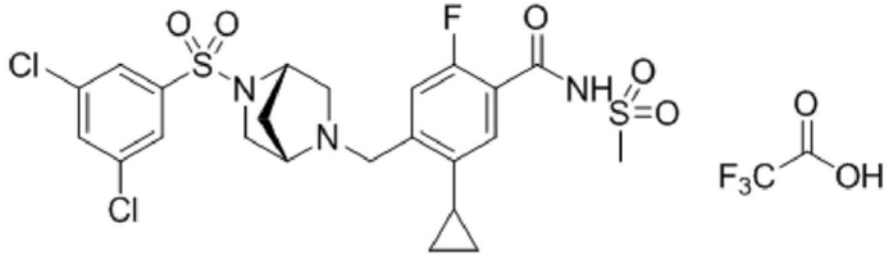
[4895] 向4-(((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯盐酸盐(0.38g,1.00mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.61g,5.00mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物添加3,5-二氯苯磺酰氯(0.37g,1.50mmol)。将反应混合物在密封管中在环境温度下搅拌5小时、用乙酸乙酯(50mL)稀释;用水(40mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(己烷中0-40%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色固体的标题化合物(0.51g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73-7.68(m,2H),7.58-7.50(m,2H),7.11(d,J=11.8Hz,1H),4.34(s,1H),3.93-3.81(m,5H),3.64(d,J=9.5Hz,1H),3.49(s,1H),3.10(dd,J=9.5,2.1Hz,1H),2.89(dd,J=9.7,2.1Hz,1H),2.68(d,J=9.7Hz,1H),1.88-1.76(m,2H),1.30(d,J=9.7Hz,1H),0.94-0.86(m,2H),0.63-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 513.0,515.0(M+1)。

[4896] 步骤4.制备5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((3,5-二氯苯基)磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸

[4897] 

[4898] 根据如实施例525步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((3,5-二氯苯基)磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯代替4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯,获得呈无色固体的标题化合物(0.51g,定量产率):MS(ES+)m/z 499.0,501.0(M+1)。

[4899] 步骤5.制备5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((3,5-二氯苯基)磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

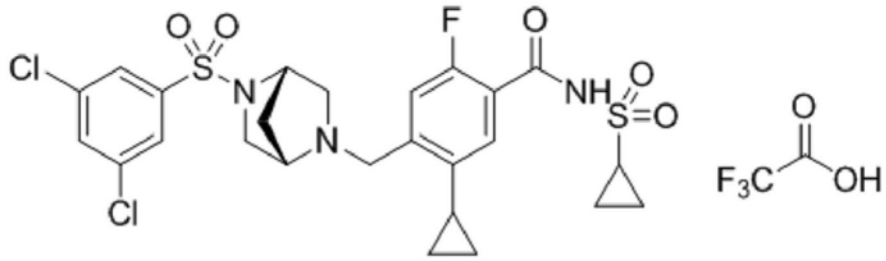
[4900] 

[4901] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-

4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.15g,43%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.67-7.62(m,2H),7.57-7.53(m,1H),7.48-7.41(m,1H),7.30-7.22(m,1H),4.55-4.33(m,3H),4.24(s,1H),3.84(d,J=11.1Hz,1H),3.39-3.20(m,6H),2.14(d,J=11.1Hz,1H),1.86-1.74(m,1H),1.63(d,J=11.6Hz,1H),1.05-0.95(m,2H),0.69-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 575.9,577.9(M+1)。

[4902] 实施例559

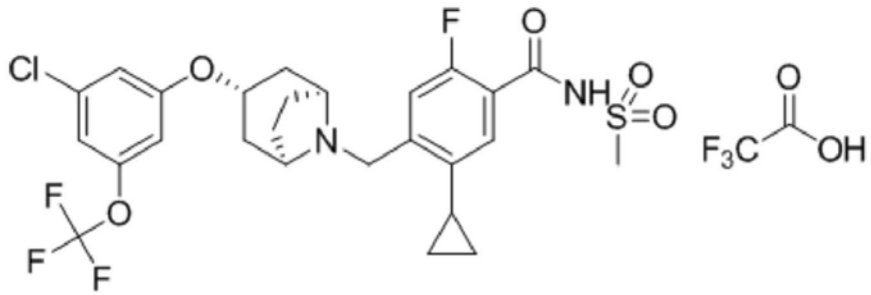
[4903] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1S,4S)-5-((3,5-二氯苯基)磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4904] 

[4905] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.20g,56%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.64(d,J=1.7Hz,2H),7.57-7.54(m,1H),7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.258(d,J=11.4Hz,1H),4.49-4.28(m,3H),4.17(s,1H),3.82(d,J=11.4Hz,1H),3.35-3.20(m,3H),3.05-2.94(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.86-1.74(m,1H),1.60(d,J=11.3Hz,1H),1.37-1.29(m,2H),1.22-0.94(m,4H),0.67-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 602.3,603.9(M+1)。

[4906] 实施例560

[4907] 合成4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

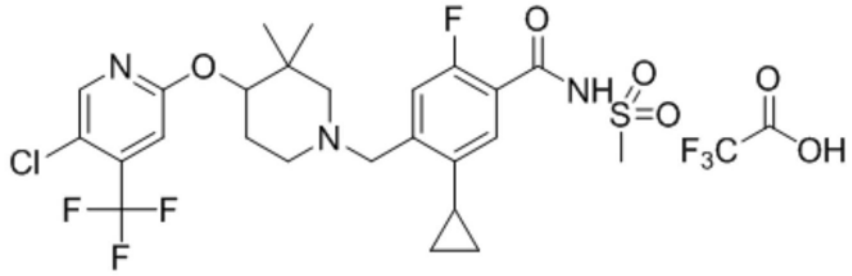
[4908] 

[4909] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-(((1R,3r,5S)-3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.36g,51%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10%CD_3OD)δ7.47-7.39(m,2H),6.81-6.78(m,1H),6.75-6.72(m,1H),6.56-6.52(m,1H),4.62-4.56(m,1H),4.38(s,2H),3.90(br s,2H),3.29

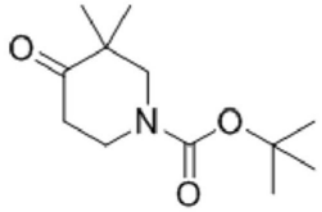
(s,3H),2.75-2.64(m,2H),2.50-2.40(m,2H),2.16-2.24(m,2H),2.13(d,J＝16.4Hz,2H),1.85-1.74(m,1H),1.03-0.95(m,2H),0.70-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 591.1,593.1(M+1)。

[4910] 实施例561

[4911] 合成4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

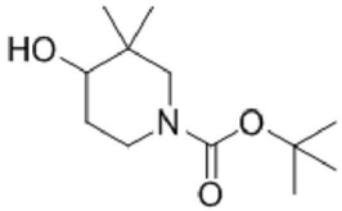
[4912] 

[4913] 步骤1.制备3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4914] 

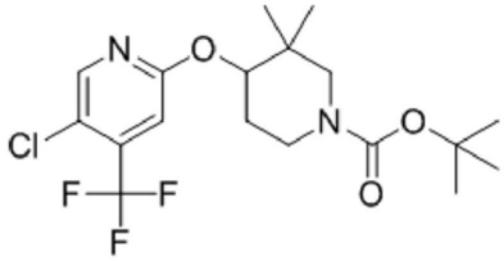
[4915] 在氮气下在0℃下向4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(15.0g,75.30mmol)在无水四氢呋喃(400mL)中的溶液中添加氢化钠(60％在矿物油中,6.04g,151.00mmol)。搅拌10分钟后,添加甲基碘(11.7mL,188.00mmol);将反应混合物在0℃下搅拌1小时且在环境温度下搅拌3小时。通过缓慢添加水(10mL)猝灭反应混合物并在真空中浓缩以除去约300mL的四氢呋喃。用乙酸乙酯(300mL)稀释残余物,用饱和氯化铵水溶液(2x 250mL)和盐水(100mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。用己烷湿磨残余物以提供呈无色固体的标题化合物(6.68g,39％):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.68(t,J＝6.2Hz,2H),3.39(s,2H),2.45(t,J＝6.2Hz,2H),1.45(s,9H),1.07(s,6H)。

[4916] 步骤2.制备4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4917] 

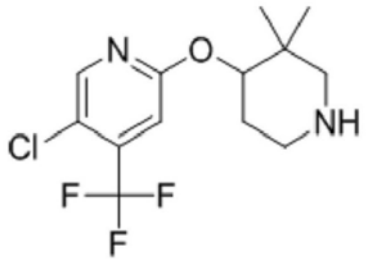
[4918] 在氮气下在0℃下向3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.88g,21.47mmol)在无水甲醇(50mL)中的溶液分批添加硼氢化钠(0.87g,21.97mmol)。将得到的混合物在0℃下搅拌1小时且随后在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩且用乙酸乙酯(200mL)稀释残余物,用1.0M盐酸水溶液(100mL)和盐水(2x 70mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩以提供呈无色固体的标题化合物(4.92g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.92-3.68(m,1H),3.58-3.41(m,1H),3.37(dd,J＝9.2,4.0Hz,1H),3.07-2.93(m,1H),2.69(d,J＝13.3Hz,1H),1.77-1.65(m,1H),1.60-1.46(m,1H),1.42(s,9H),0.92(s,3H),0.85(s,3H);MS(ES+)m/z 230.2(M+1)。

[4919] 步骤3.制备4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4920] 

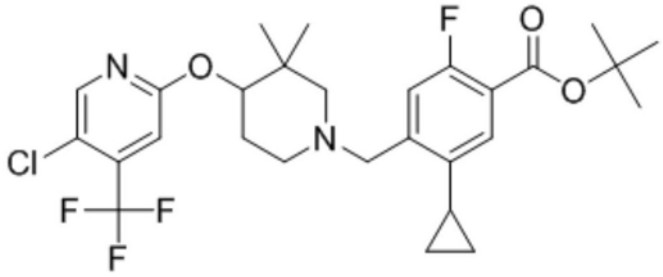
[4921] 向4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.58g,19.97mmol)和2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(5.18g,23.96mmol)在无水二甲亚砜(150mL)中的混合物中添加碳酸铯(19.52g,59.91mmol)。将反应混合物在氮气下在90℃下加热18小时、冷却至环境温度、用乙酸乙酯(300mL)稀释、用水(150mL)和盐水(3x 100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱(已烷中0-12%的乙酸乙酯)纯化残余物以提供呈无色油状物的标题化合物(4.55g,56%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),7.01(s,1H),4.91(dd,J=8.3,3.8Hz,1H),3.80-3.60(m,1H),3.55-3.43(m,1H),3.25(ddd,J=13.5,8.7,3.9Hz,1H),2.97(d,J=13.7Hz,1H),1.98-1.83(m,1H),1.73-1.58(m,1H),1.44(s,9H),0.97(s,3H),0.95(s,3H);MS(ES+)m/z 353.0,355.0(M-55)。

[4922] 步骤4.制备5-氯-2-((3,3-二甲基哌啶-4-基)氧基)-4-(三氟甲基)吡啶

[4923] 

[4924] 根据如实施例540步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(3.77g,定量产率):MS(ES+)m/z 309.1,311.1(M+1)。

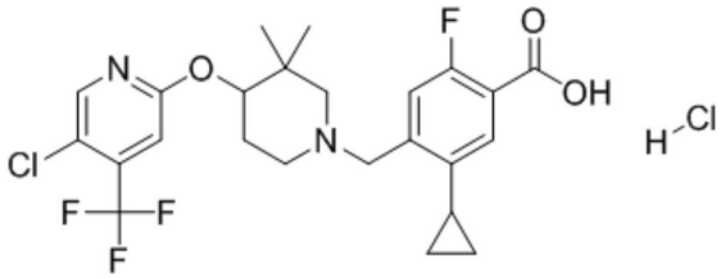
[4925] 步骤5.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4926] 

[4927] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-氯-2-((3,3-二甲基哌啶-4-基)氧基)-4-(三氟甲基)吡啶代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(5.46g,79%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),7.47(d,J=

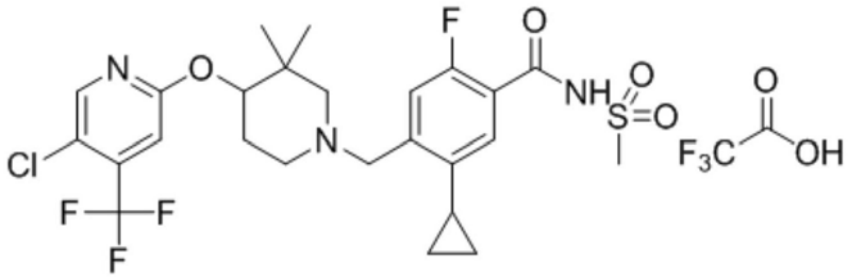
7.3Hz,1H),7.17(d,J＝11.9Hz,1H),7.01(s,1H),4.83(dd,J＝8.6,3.9Hz,1H),3.59(s,2H),2.74-2.62(m,1H),2.43(d,J＝10.9Hz,1H),2.37-2.26(m,1H),2.08-1.91(m,3H),1.83-1.68(m,1H),1.56(s,9H),1.07(s,3H),0.98-0.86(m,5H),0.65-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 515.0,516.9(M+1)。

[4928] 步骤6.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4929] 

[4930] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.59g,定量产率):MS(ES+)m/z 501.1,503.1(M+1)。

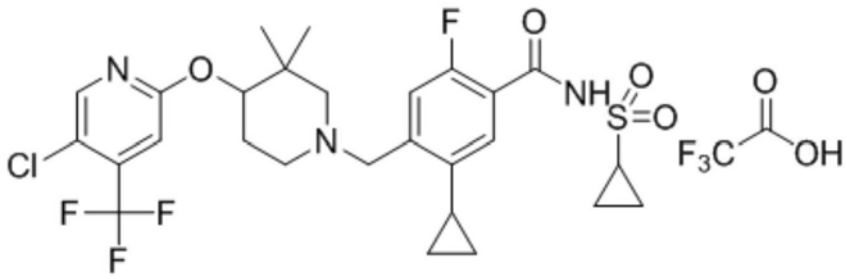
[4931] 步骤7.制备4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4932] 

[4933] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.35g,34%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ8.45(s,1H),7.49(d,J＝11.2Hz,1H),7.32(s,1H),7.25(d,J＝7.1Hz,1H),5.06-4.91(m,1H),4.43(br s,2H),3.33(s,3H),3.29-2.91(m,4H),2.20-2.04(m,2H),2.02-1.80(m,1H),1.21-0.86(m,8H),0.81-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 578.1,580.1(M+1)。

[4934] 实施例562

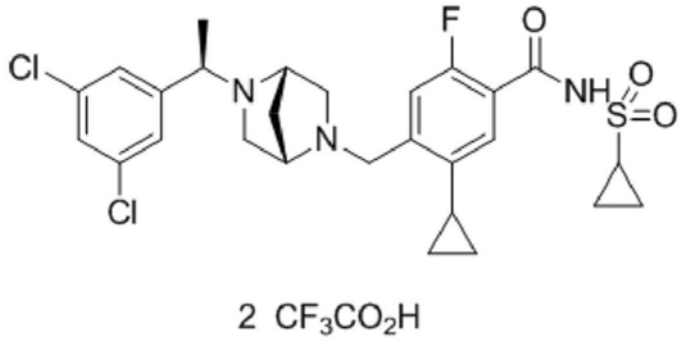
[4935] 合成4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4936] 

[4937] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用4-((4-((5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.50g,47％)：^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$+10％CD_3OD)δ8.14(s,1H),7.46(d,J＝7.3Hz,1H),7.39(d,J＝11.2Hz,1H),7.00(s,1H),4.99-4.92(m,1H),4.48-4.32(m,2H),3.56-3.32(m,1H),3.21-3.08(m,1H),3.05-2.97(m,1H),2.96-2.88(m,1H),2.87-2.74(m,1H),2.35-2.19(m,1H),2.08-1.95(m,1H),1.92-1.81(m,1H),1.38-1.29(m,2H),1.20-0.89(m,10H),0.70-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 604.2,606.2(M+1)。

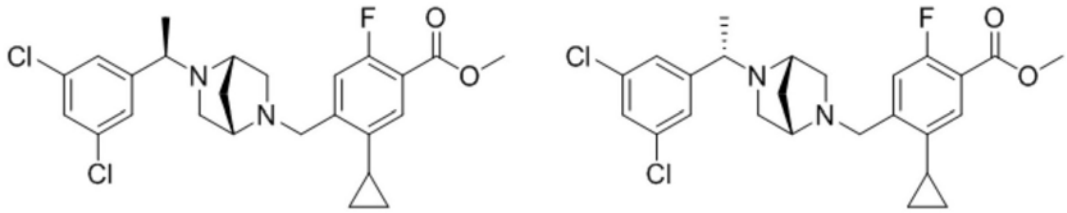
[4938] 实施例563

[4939] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1S,4S)-5-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

[4940] 

2 CF_3CO_2H

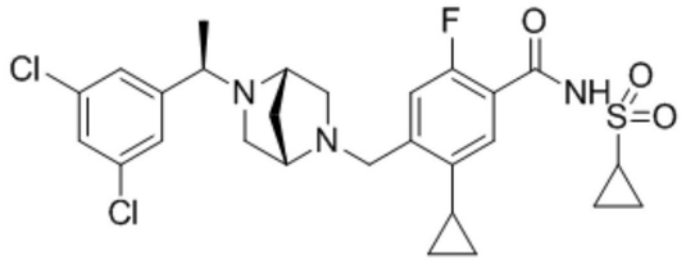
[4941] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯和5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯

[4942] 

[4943] 向4-(((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯二盐酸盐(0.38g,1.00mmol)和4-甲基苯磺酸1-(3,5-二氯苯基)乙酯(0.41g,1.20mmol)在无水二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(0.55g,4.00mmol)。将反应混合物在密封管中在80℃下加热6小时、冷却至环境温度、用乙酸乙酯(80mL)稀释、用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物。第一洗脱级分被任意指定为呈呈无色油状物的5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((R)-1-

(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.05g,10%))且第二洗脱级分被任意指定为呈呈无色油状物的5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(0.05g,10%))。5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯的分析数据:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.54(d,J=7.3Hz,1H),7.31-7.17(m,4H),3.97-3.85(m,4H),3.75(d,J=15.6Hz,1H),3.65-3.54(m,1H),3.25(d,J=11.4Hz,2H),2.94-2.85(m,2H),2.70(d,J=9.7Hz,1H),2.48(dd,J=10.2,2.4Hz,1H),1.93-1.81(m,1H),1.77-1.67(m,2H),1.31(d,J=6.4Hz,3H),0.96-0.88(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z:477.1,479.1(M+1)。5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯的分析数据:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.54(d,J=7.3Hz,1H),7.30-7.17(m,4H),3.93(d,J=15.7Hz,1H),3.88(s,3H),3.79(d,J=15.7Hz,1H),3.54(q,J=5.9Hz,1H),3.48(s,1H),3.25(s,1H),2.88(d,J=9.9Hz,1H),2.72-2.60(m,2H),2.54(d,J=9.6Hz,1H),1.93-1.82(m,1H),1.81-1.69(m,2H),1.22(d,J=5.9Hz,3H),0.96-0.88(m,2H),0.68-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z 477.1,479.1(M+1)。

[4944] 步骤2.制备5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1S,4S)-5-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

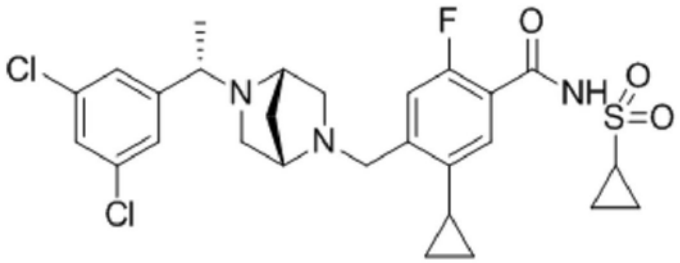
[4945] 

2 CF_3CO_2H

[4946] 根据如实施例538步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯代替(R)-4-((1-(叔丁基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸酯且用环丙烷磺酰胺代替甲基磺酰胺并通过HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,26%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ7.64-7.57(m,3H),7.37(d,J=11.5Hz,1H),7.19(d,J=7.1Hz,1H),4.37-3.98(m,4H),3.79(br s,1H),3.38-3.23(m,2H),3.10-2.86(m,3H),2.20-2.03(m,2H),2.02-1.92(m,1H),1.52(d,J=6.2Hz,3H),1.13-1.04(m,4H),0.95-0.87(m,2H),0.70-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 566.1,568.1(M+1)。

[4947] 实施例564

[4948] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1S,4S)-5-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺三氟乙酸盐

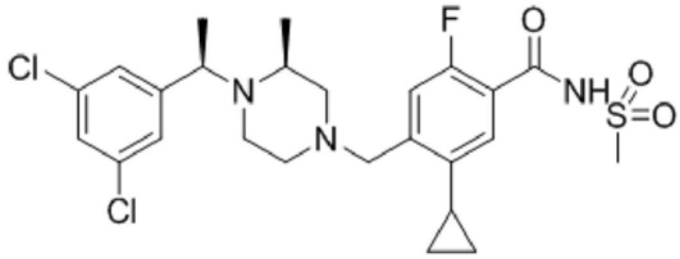
[4949] 

2 CF_3CO_2H

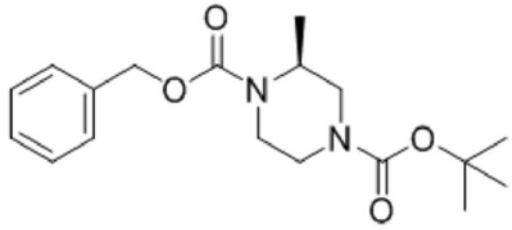
[4950] 根据如实施例538步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((1S,4S)-5-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯代替(R)-4-((1-(叔丁基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸酯且用环丙烷磺酰胺代替甲基磺酰胺并通过HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.07g,17%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+5%D_2O)δ7.62(s,1H),7.55(s,2H),7.39(d,J=11.7Hz,1H),7.21(d,J=7.1Hz,1H),4.39-4.08(m,3H),3.90(br s,2H),3.39-3.25(m,2H),3.22-3.10(m,1H),3.08-2.99(m,1H),2.98-2.89(m,1H),2.26-2.08(m,2H),2.04-1.93(m,1H),1.41(d,J=6.5Hz,3H),1.16-1.03(m,4H),0.97-0.87(m,2H),0.73-0.61(m,2H)(注意:未观察到可交换质子);MS(ES+)m/z 566.2,568.2(M+1)。

[4951] 实施例565

[4952] 合成5-环丙基-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4953] 

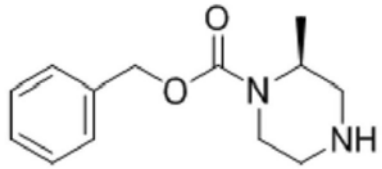
[4954] 步骤1.制备(S)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-(叔丁基)酯

[4955] 

[4956] 在氮气下在0℃下向(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.35g,31.71mmol)、三乙胺(4.98mL,34.88mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.10g,0.82mmol)在二氯甲烷(80mL)中的溶液中逐滴添加氯甲酸苄酯(8.84mL,63.42mmol)。将得到的混合物在0℃下搅拌2小时且随后在环境温度下搅拌18小时、用水(10mL)猝灭且搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释、用饱和氯化铵水溶液(2x 80mL)和盐水(80mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩以提供呈油状物的标题化合物(10.45g,99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.25(m,5H),5.11(s,2H),4.37-4.23(m,1H),4.10-3.71(m,3H),3.15-2.91(m,2H),2.86-2.69(m,1H),

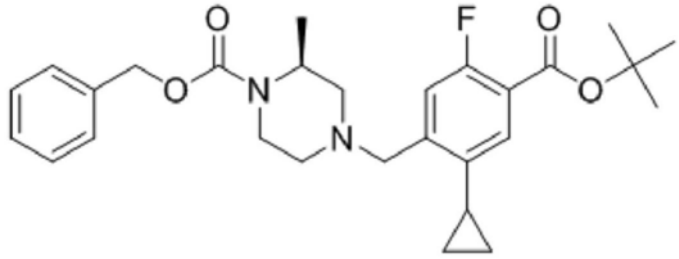
1.43(s,9H),1.14(d,J＝6.8Hz,3H);MS(ES+)m/z 235.2(M-99)。

[4957] 步骤2.制备(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯

[4958] 

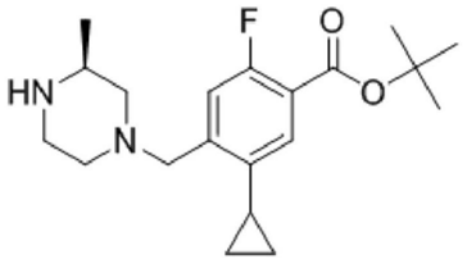
[4959] 向4-(叔丁基)(S)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苄酯(10.45g,31.25mmol)在二氯甲烷(70mL)中的溶液添加三氟乙酸(35mL)。在环境温度下搅拌5小时后,在真空中浓缩反应混合物且将残余物溶解于二乙醚(80mL)中并用1.0M盐酸水溶液(2x 25mL)萃取。将合并的水层用2.0M氢氧化钠水溶液碱化至pH＝9且用二乙醚(2x 100mL)萃取,将合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥;过滤并在真空中浓缩以提供呈油状物的标题化合物(6.28g,86%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.23(m,5H),5.13(d,J＝12.7Hz,1H),5.08(d,J＝12.7Hz,1H),4.27-4.16(m,1H),3.88-3.79(m,1H),3.02(td,J＝12.7,3.3Hz,1H),2.95-2.83(m,2H),2.76-2.70(m,1H),2.64(td,J＝12.7,3.6Hz,1H),1.21(d,J＝7.0Hz,3H);MS(ES+)m/z 235.1(M+1)。

[4960] 步骤3.制备(S)-4-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯

[4961] 

[4962] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(6.58g,84%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J＝7.3Hz,1H),7.38-7.25(m,5H),7.14(d,J＝11.7Hz,1H),5.17-5.07(m,2H),4.34-4.23(m,1H),3.95-3.85(m,1H),3.58(s,2H),3.17(td,J＝12.4-3.0Hz,1H),2.74(d,J＝11.1Hz,1H),2.59(d,J＝11.1Hz,1H),2.22(dd,J＝11.1,3.8Hz,1H),2.08(td,J＝11.8,3.3Hz,1H),2.01-1.90(m,1H),1.56(s,9H),1.26(d,J＝6.7Hz,3H),0.94-0.86(m,2H),0.64-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 483.1(M+1)。

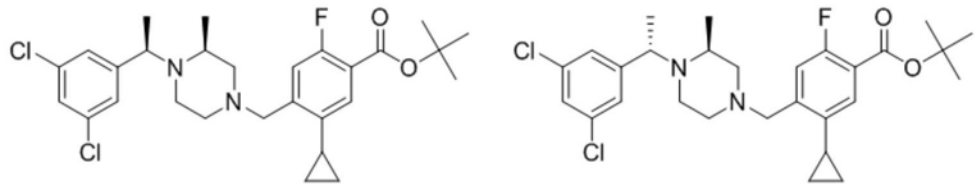
[4963] 步骤4.制备(S)-5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[4964] 

[4965] 向10％钯碳(50％湿粉,2.0g)在甲醇(50mL)中的脱气混合物中添加(S)-4-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯(5.51g,11.42mmol)在甲醇

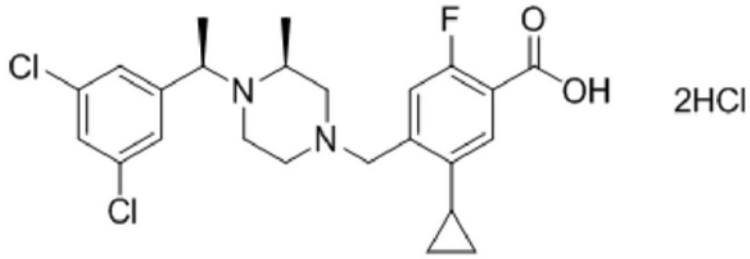
(50mL)中的溶液。将得到的混合物用氢气鼓泡2分钟且随后在1个大气压的氢气下保持2小时。将反应混合物用氮气鼓泡、通过硅藻土过滤且在真空中浓缩以提供呈无色油状物的标题化合物(3.98g,定量产率):MS(ES+)m/z:349.3(M+1)。

[4966] 步骤5.制备5-环丙基-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯和5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[4967] 

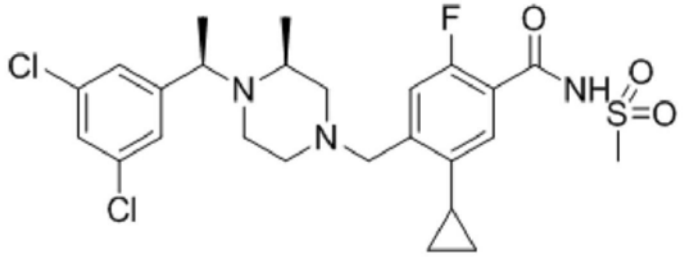
[4968] 根据如实施例563步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替4-(((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯二盐酸盐且通过快速色谱(己烷中0-15%的乙酸乙酯(+10%异丙醇、+10%三乙胺))纯化。第一洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.44g,29%):MS(ES+)m/z:521.3,523.2(M+1)。第二洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(3.27g,66%)MS(ES+)m/z:521.2,523.2(M+1)。

[4969] 步骤6.制备5-环丙基-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[4970] 

[4971] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.49g,定量产率):MS(ES+)m/z 465.0,467.0(M+1)。

[4972] 步骤7.制备5-环丙基-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

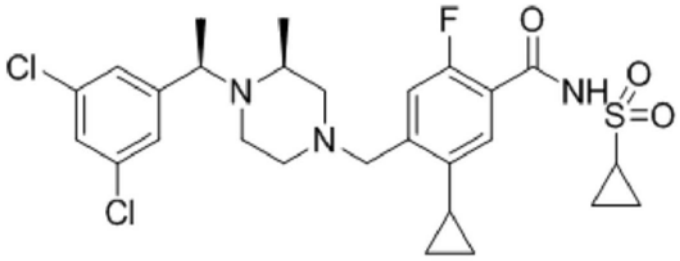
[4973] 

[4974] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((S)-4-

((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.07g，9％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.69(d，J＝7.7Hz，1H)，7.32-7.25(m，3H)，7.20-7.18(m，1H)，3.98-3.85(m，1H)，3.62(s，2H)，3.39(s，3H)，3.04-2.92(m，1H)，2.65-2.57(m，1H)，2.50-2.41(m，1H)，2.36-2.19(m，4H)，1.98-1.87(m，1H)，1.24(d，J＝6.7Hz，3H)，1.10(d，J＝6.3Hz，3H)，0.98-0.91(m，2H)，0.66-0.59(m，2H)；MS(ES+)m/z 542.1，544.1(M+1)。

[4975] 实施例566

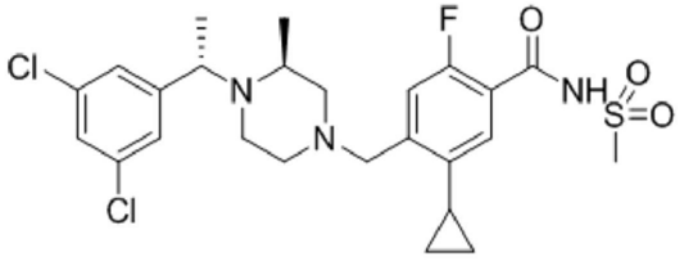
[4976] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[4977] 

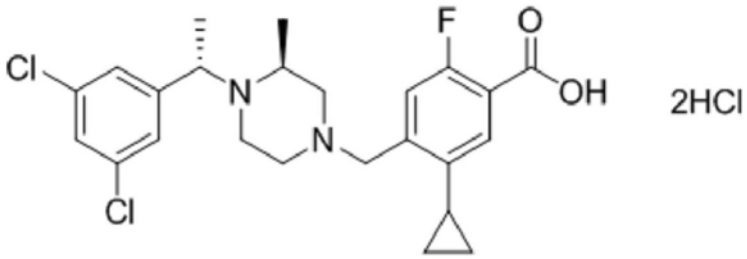
[4978] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变，用5-环丙基-4-(((S)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化，获得呈无色固体的标题化合物(0.11g，14％)：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.74(br s，1H)，7.70(d，J＝7.8Hz，1H)，7.34-7.25(m，3H)，7.21-7.17(m，1H)，3.97-3.84(m，1H)，3.61(s，2H)，3.13-3.03(m，1H)，3.02-2.91(m，1H)，2.65-2.57(m，1H)，2.50-2.40(m，1H)，2.35-。217(m，4H)，1.98-1.87(m，1H)，1.48-1.40(m，2H)，1.24(d，J＝6.5Hz，3H)，1.17-1.06(m，5H)，0.98-0.90(m，2H)，0.66-0.59(m，2H)；MS(ES+)m/z 568.2，570.2(M+1)。

[4979] 实施例567

[4980] 合成5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

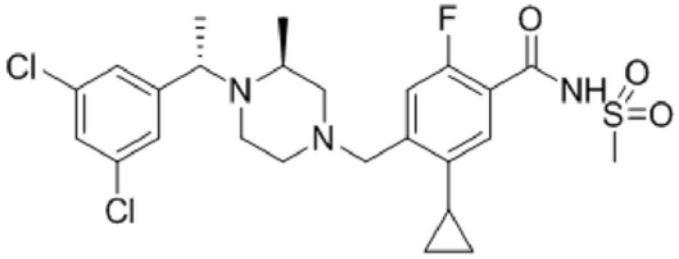
[4981] 

[4982] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐

[4983] 

[4984] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(3.38g,定量):MS(ES+)m/z 465.0,467.0(M+1)。

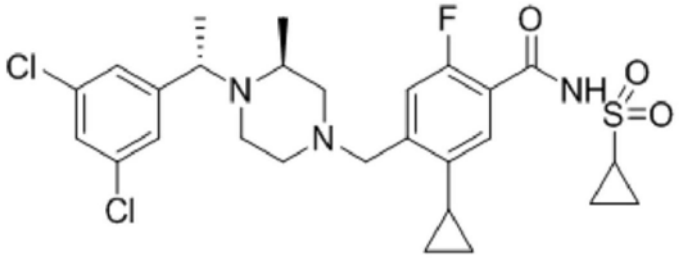
[4985] 步骤2.制备5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[4986] 

[4987] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.003g,0.2%):MS(ES+)m/z 542.2,544.2(M+1)。

[4988] 实施例568

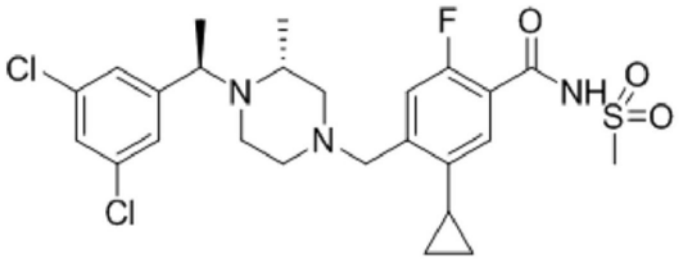
[4989] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[4990] 

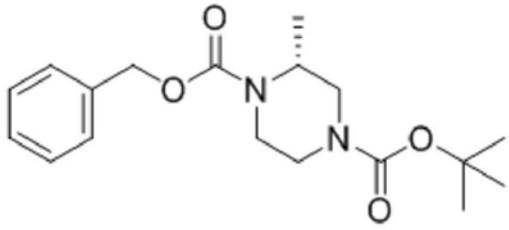
[4991] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((S)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.004g,0.2%):MS(ES+)m/z 568.2,570.2(M+1)。

[4992] 实施例569

[4993] 合成5-环丙基-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

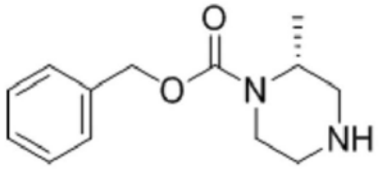
[4994] 

[4995] 步骤1.制备(R)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-(叔丁基)酯

[4996] 

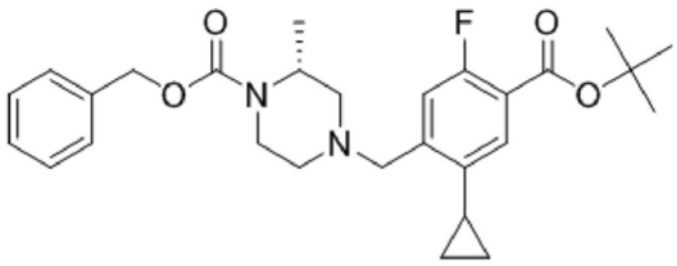
[4997] 根据如实施例565步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色油状物的标题化合物(10.60g,定量产率):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.26(m,5H),5.16-5.06(m,2H),4.37-4.23(m,1H),4.12-3.70(m,3H),3.16-2.91(m,2H),2.88-2.68(m,1H),1.43(s,9H),1.14(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES+)m/z 235.2(M-Boc+H)。

[4998] 步骤2.制备(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯

[4999] 

[5000] 根据如实施例565步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-(叔丁基)酯代替(S)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-(叔丁基)酯,获得呈无色油状物的标题化合物(6.80g,82%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.24(m,5H),5.16-5.05(m,2H),4.27-4.17(m,1H),3.88-3.79(m,1H),3.02(td,J=12.5,3.3Hz,1H),2.95-2.82(m,2H),2.77-2.70(m,1H),2.64(td,J=12.3,3.5Hz,1H),1.49(br s,1H),1.21(d,J=6.5Hz,3H);MS(ES+)m/z:235.1(M+1)。

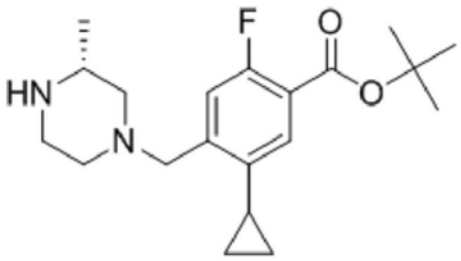
[5001] 步骤3.制备(R)-4-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯

[5002] 

[5003] 根据如实施例53步骤3中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯代替(S)-3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶三氟乙酸盐,获得呈无色固体的标题化合物(7.04g,90%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=7.4Hz,1H),7.36-7.25(m,5H),7.14(d,J

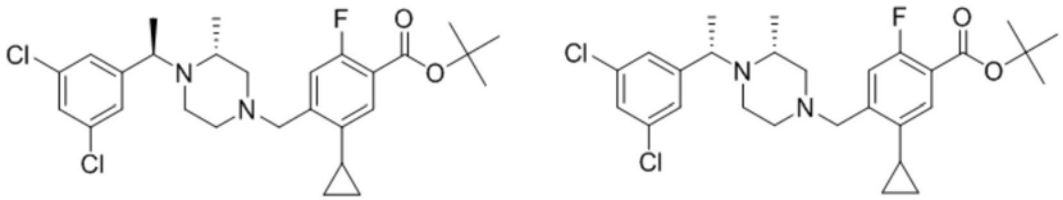
＝11.8Hz,1H),5.17-5.07(m,2H),4.34-4.23(m,1H),3.95-3.86(m,1H),3.58(s,2H),3.17(td,J＝12.7,3.2Hz,1H),2.74(d,J＝11.0Hz,1H),2.59(d,J＝11.1Hz,1H),2.22(dd,J＝11.0,3.5Hz,1H),2.08(td,J＝11.6,3.3Hz,1H),2.01-1.90(m,1H),1.56(s,9H),1.26(d,J＝6.8Hz,3H),0.94-0.86(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 483.1(M+1)。

[5004] 步骤4.制备(R)-5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯

[5005] 

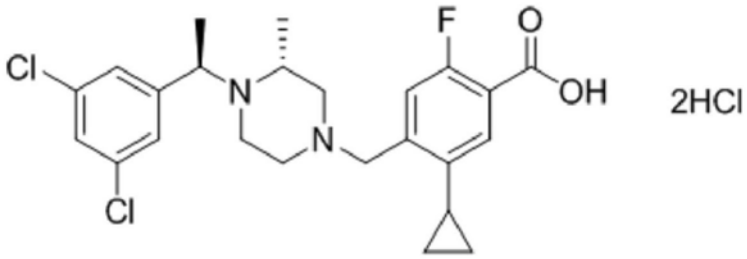
[5006] 根据如实施例565步骤4中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-4-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯代替(S)-4-(4-(叔丁氧基羰基)-2-环丙基-5-氟苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄酯,获得呈无色油状物的标题化合物(4.19g,98%):MS(ES+)m/z 349.1(M+1)。

[5007] 步骤5.制备5-环丙基-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯和5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[5008] 

[5009] 根据如实施例563步骤1中所述的程序且视需要进行改变,用(R)-5-环丙基-2-氟-4-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸叔丁酯代替4-(((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯二盐酸盐且通过快速色谱(己烷中0-15%的乙酸乙酯(+10%异丙醇、+10%三乙胺))纯化。第一洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(1.12g,24%)):MS(ES+)m/z:521.2,523.2(M+1)。第二洗脱级分被任意指定为5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯(2.07g,44%):MS(ES+)m/z 521.2,523.2(M+1)。

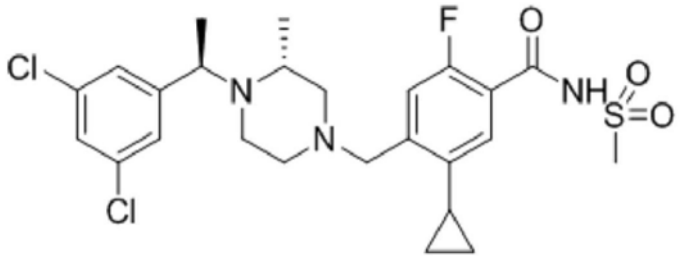
[5010] 步骤6.制备5-环丙基-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸二盐酸盐

[5011] 

[5012] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-

4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(1.16g,定量产率):MS(ES+)m/z 465.1,467.1(M+1)。

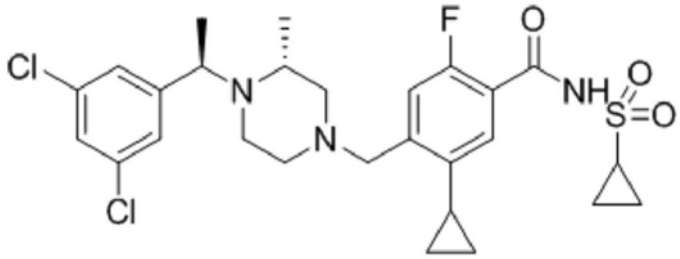
[5013] 步骤7.制备5-环丙基-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5014] 

[5015] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.13g,22%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,J=7.7Hz,1H),7.27(d,J=1.6Hz,2H),7.17(dd,J=1.7Hz,1H),7.02(d,J=12.2Hz,1H),6.78(br s,1H),3.93-3.81(m,1H),3.52(s,2H),3.02(s,3H),2.96-2.84(m,1H),2.61-2.51(m,1H),2.45-2.35(m,1H),2.31-2.11(m,3H),1.99-1.96(m,1H),1.93-1.84(m,1H),1.20(d,J=1.05,3H),(d,J=6.2Hz,3H),0.87-0.80(m,2H),0.60-0.52(m,2H);MS(ES+)m/z 542.1,544.1(M+1)。

[5016] 实施例570

[5017] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

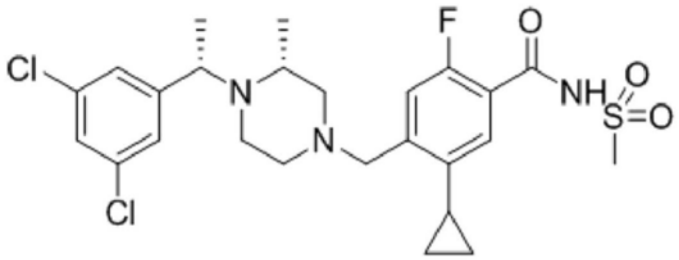
[5018] 

[5019] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-4-((R)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.18g,30%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,J=7.8Hz,1H),7.32-7.23(m,3H),7.21-7.17(m,1H),3.98-3.83(m,1H),3.61(s,2H),3.12-3.02(m,1H),3.02-2.92(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.51-2.40(m,1H),2.35-2.19(m,4H),2.00-1.87(m,1H),1.47-1.39(m,2H),1.24(d,J=6.5Hz,3H),1.17-1.06(m,5H),0.98-0.90(m,2H)0.66-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 568.2,570.2(M+1)。

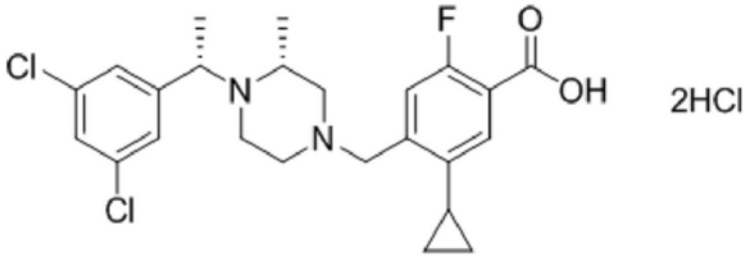
[5020] 实施例571

[5021] 合成5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲

基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

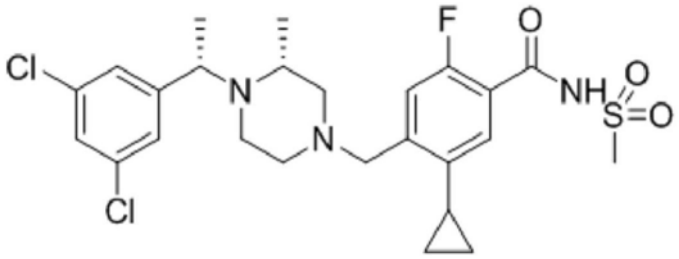
[5022] 

[5023] 步骤1.制备5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐

[5024] 

[5025] 根据如实施例517步骤2中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁酯代替4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈无色固体的标题化合物(2.14g,定量):MS(ES+)m/z 465.1,467.1(M+1)。

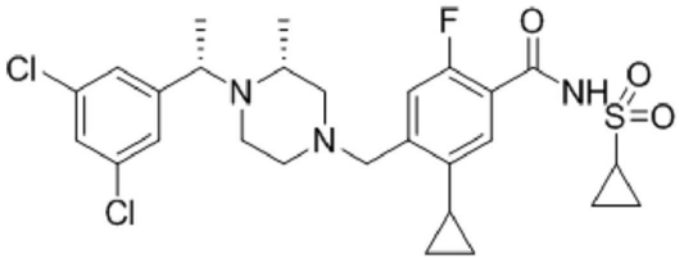
[5026] 步骤2.制备5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5027] 

[5028] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸且用甲基磺酰胺代替环丙烷磺酰胺并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.005g,0.5%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),7.17-7.13(m,2H),6.99(d,J=12.2Hz,1H),3.91-3.78(m,1H),3.51(s,2H),3.02(s,3H),2.79-2.67(m,1H),2.54-2.35(m,3H),2.21-2.11(m,2H),1.94-1.82(m,1H),1.31(d,J=6.8Hz,3H),1.25-1.20(m,2H),1.00(d,J=6.1Hz,3H),0.88-0.78(m,2H),0.59-0.52(m,2H);MS(ES-)m/z 540.2,542.2(M-1)。

[5029] 实施例572

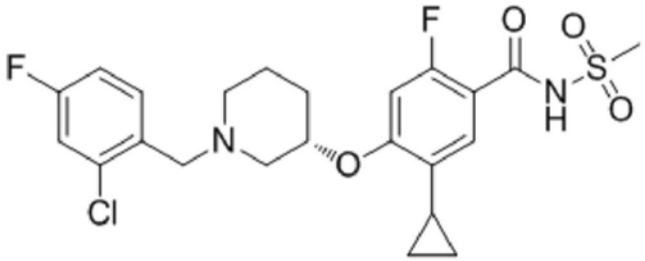
[5030] 合成5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酰胺

[5031] 

[5032] 根据如实施例53步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用5-环丙基-4-(((R)-4-((S)-1-(3,5-二氯苯基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸盐酸盐代替(S)-5-环丙基-4-((3-(3,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲酸并通过制备型HPLC纯化,获得呈无色固体的标题化合物(0.01g,1%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.74(br s,1H),7.69(d,J=7.8Hz,1H),7.28-7.20(m,2H),7.19-7.13(m,2H),3.94-3.81(m,1H),3.59(s,2H),3.12-3.02(m,1H),2.93-2.72(m,1H),2.58-2.42(m,3H),2.25-2.16(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.66-1.49(m,2H),1.47-1.40(m,2H),1.33(d,J=6.5Hz,3H),1.17-1.08(m,2H),1.05(d,J=6.3Hz,3H),0.97-0.89(m,2H),0.65-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 568.2,570.2(M+1)。

[5033] 实施例573

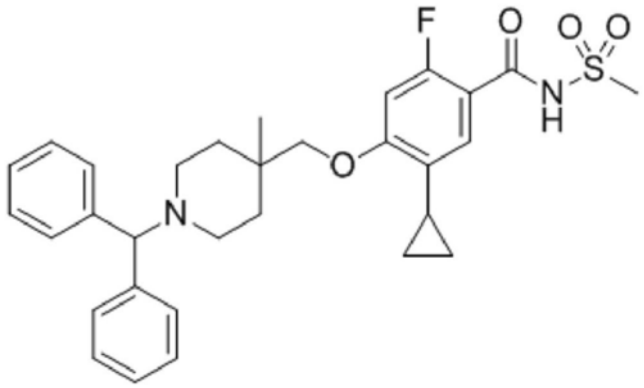
[5034] 合成(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)

[5035] 

[5036] 根据如实施例3步骤5中所述的程序且视需要进行改变,用(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-3-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸代替(R)-5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯苄基)哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸且用甲烷磺酰胺代替环丙基磺酰胺,获得呈无色固体的标题化合物(0.09g,55%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.55(d,J=9.2Hz,1H),7.46-7.41(m,1H),7.11-7.08(m,1H),6.96-6.89(m,1H),6.58(d,J=14.6Hz,1H),4.46-4.41(m,1H),3.63(s,2H),3.41(s,3H),2.99-2.96(m,1H),2.73-2.70(m,1H),2.48-2.42(m,1H),2.36-2.29(m,1H),2.10-2.02(m,2H),1.92-1.86(m,1H),1.72-1.56(m,2H),0.96-0.90(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 498.9,500.9(M+1);MS(ES-)m/z 497.2,499.2(M-1)。

[5037] 实施例574

[5038] 合成4-((1-二苯甲基-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5039] 

[5040] 步骤1-2:制备4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)-苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

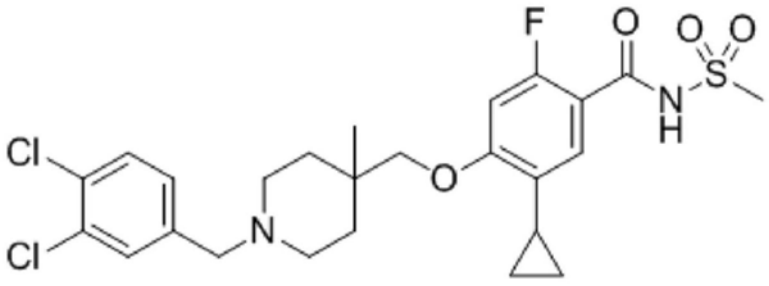
[5041] 以与实施例598类似的方式,由5-氯-2,4-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺和3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯起始来制备化合物。

[5042] 步骤3:制备4-((1-二苯甲基-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5043] 将4-((1-二苯甲基-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(55mg)、三氟乙酸(0.23mL)在二氯甲烷(0.68mL)中的混合物在0℃下搅拌10分钟,随后在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩内容物。向残余物中添加乙腈(2.3mL)、二苯甲基溴(29mg)及碳酸铯(266mg)。将混合物在50℃下加热4小时。添加额外的二苯甲基溴(6mg)。将混合物在50℃下加热16小时。用0.5M NaH_2PO_4酸化,用DCM(2x)萃取内容物。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)。用HPLC纯化粗物质(19.8mg)。LCMS(方法F):RT=4.71min,m/z:551.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.84(s,1H),7.49-7.36(m,4H),7.36-7.24(m,4H),7.24-7.11(m,3H),6.93(d,J=12.9Hz,1H),4.35(s,1H),3.84(s,2H),2.31-2.15(m,2H),2.04-1.94(m,1H),1.76-1.60(m,2H),1.55-1.35(m,2H),1.06(s,3H),0.92-0.80(m,2H),0.68-0.58(m,2H)。

[5044] 实施例575

[5045] 合成5-环丙基-4-((1-(3,4-二氯苄基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

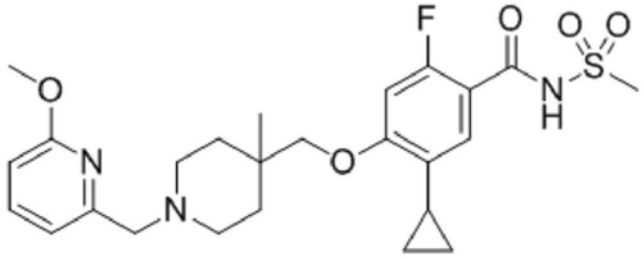
[5046] 

[5047] 以与实施例73类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和3,4-二氯苯甲醛起始来制备化合物。LCMS(方法F):RT=4.73min,m/z:543.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.67-7.58(m,2H),7.35(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),6.87(d,J=12.8Hz,1H),3.83(s,2H),3.72(s,2H),3.15(s,3H),2.78-2.62(m,2H),2.07-1.95(m,1H),1.76-1.64(m,

2H),1.57-1.43(m,2H),1.09(s,3H),0.94-0.83(m,2H),0.68-0.55(m,2H)。

[5048] 实施例576

[5049] 合成5-环丙基-2-氟-4-((1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

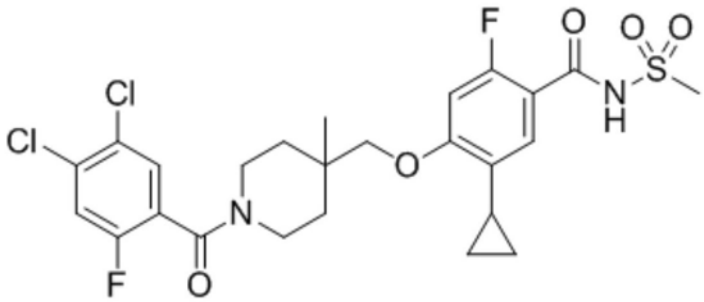
[5050] 

[5051] 以与实施例73类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2)和6-甲氧基吡啶甲醛起始来制备化合物。

[5052] LCMS(方法F):RT=4.25min,m/z:506.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.77-7.69(m,1H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=7.3Hz,1H),6.80(dd,J=26.4,10.5Hz,2H),4.02-3.89(m,2H),3.86(s,3H),3.85(d,J=1.2Hz,2H),3.05(s,3H),3.01-2.75(m,4H),2.06-1.97(m,1H),1.87-1.74(m,2H),1.58(s,2H),1.12(s,3H),0.91-0.83(m,2H),0.63-0.56(m,2H)。

[5053] 实施例577

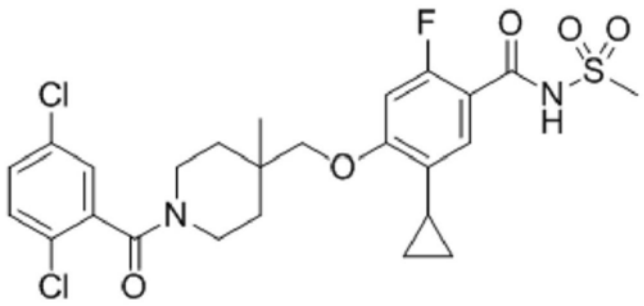
[5054] 合成5-环丙基-4-((1-(4,5-二氯-2-氟苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5055] 

[5056] 在0℃下向4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)-苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例73步骤1-2,56mg)在二氯甲烷(0.7mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.17mL)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,随后在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩内容物。向残余物中添加二氯甲烷(2.3mL)、4,5-二氯-2-氟苯甲酸(28mg)、DIPEA(0.09mL,用冰浴冷却)和HBTU(30mg)。将混合物在室温下搅拌1小时。用0.5M HCl和0.5M NaH_2PO_4的1:4混合物酸化,用DCM(2x)萃取内容物。将合并的DCM溶液干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后,用HPLC纯化粗物质(41mg)。LCMS(方法F):RT=6.50min,m/z:575.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.85(s,1H),7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.73(d,J=6.4Hz,1H),7.18(d,J=8.3Hz,1H),7.00-6.91(m,1H),4.01-3.85(m,3H),3.49-3.38(m,1H),2.05-1.95(m,1H),1.74-1.55(m,2H),1.56-1.45(m,1H),1.45-1.35(m,1H),1.15(s,3H),0.93-0.84(m,2H),0.70-0.61(m,2H)。

[5057] 实施例578

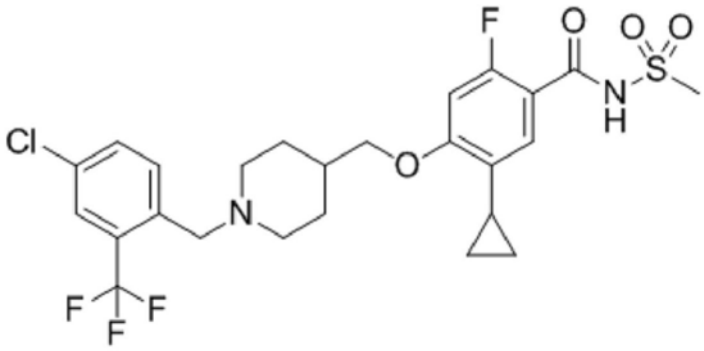
[5058] 合成5-环丙基-4-((1-(2,5-二氯苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5059] 

[5060] 以与实施例589类似的方式,由4-((2-环丙基-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和2,5-二氯苯甲酸来制备化合物。LCMS(方法F):RT=6.256min,m/z:557.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.85(s,1H),7.62-7.43(m,3H),7.19(t,J=8.0Hz,1H),6.93(dd,J=12.9,6.2Hz,1H),3.99(s,1H),3.89(d,J=4.9Hz,2H),3.41(d,J=13.9Hz,1H),3.26-3.17(m,4H),2.01(d,J=4.9Hz,1H),1.78-1.46(m,4H),1.40(d,J=13.6Hz,1H),1.14(d,J=9.5Hz,3H),0.93-0.82(m,2H),0.70-0.58(m,2H)。

[5061] 实施例579

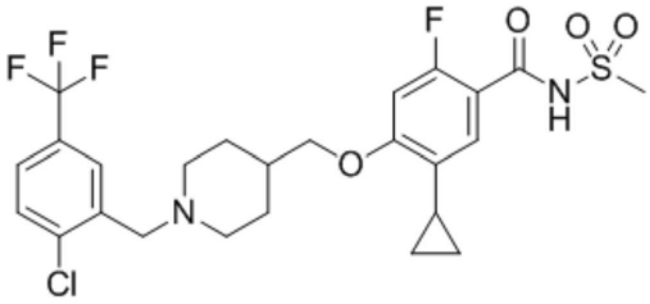
[5062] 合成4-((1-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5063] 

[5064] 在0℃下向5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐(60mg)在1,2-二氯乙烷(2.2mL)中的溶液添加DIPEA(0.075mL),继而添加4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛(39mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(91mg)。将混合物在室温下搅拌20小时。用0.5M NaH_2PO_4稀释,用DCM(3x)萃取内容物。将合并的有机溶液干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后,用HPLC(55mg)纯化残余物。LCMS(方法G):RT=4.36min,m/z:563.14[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.74(s,1H),7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.78-7.72(m,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=12.9Hz,1H),3.95(d,J=6.0Hz,2H),3.62(s,2H),3.27(s,3H),2.83(d,J=11.1Hz,2H),2.16-1.97(m,3H),1.90-1.74(m,3H),1.46-1.31(m,2H),0.92-0.85(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[5065] 实施例580

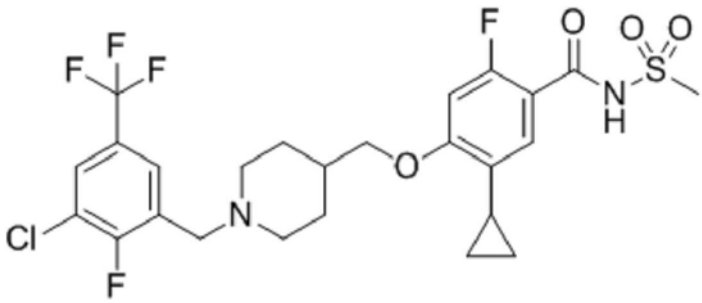
[5066] 合成4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5067] 

[5068] 以与实施例591类似的方式，由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和2-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝4.25min，m/z：563.14[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d6)δ11.61(s，1H)，7.86(d，J＝2.0Hz，1H)，7.73-7.64(m，2H)，7.16(d，J＝8.4Hz，1H)，6.91(d，J＝12.9Hz，1H)，3.97(d，J＝6.0Hz，2H)，3.72(s，2H)，3.26(s，3H)，2.92(d，J＝11.2Hz，2H)，2.24(t，J＝11.6Hz，2H)，2.08-1.96(m，1H)，1.92-1.75(m，3H)，1.51-1.35(m，2H)，0.92-0.83(m，2H)，0.69-0.61(m，2H)。

[5069] 实施例581

[5070] 合成4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5071] 

[5072] 步骤1：制备4-[[1-[[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酸甲酯

[5073] 在0℃下向5-环丙基-2-氟-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐(A，0.362g，1.00mmol，约95％纯)在1，2-二氯乙烷(6.0mL)中的溶液添加DIPEA(2.0当量，2.00mmol，100质量％)，继而添加3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(350mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(636mg)。将混合物在室温下搅拌20小时。用碳酸氢钠水溶液稀释，用DCM(3x)萃取内容物。将合并的有机溶液干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后，用快速色谱(0-40％的EtOAc/庚烷)纯化粗物质以产生产物(498mg)。

[5074] 步骤2：制备4-[[1-[[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酸

[5075] 向4-[[1-[[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酸甲酯(A，0.480g，0.927mmol)和KOH(57mg)在甲醇(4.6mL)中的混合物缓慢添加水(0.46mL)。将得到的混合物在40℃下搅拌16小时。添加额外的0.1当量的KOH。将混合物在60℃下加热20小时。LCMS显示完成。在真空下浓缩内容物。原样使用。

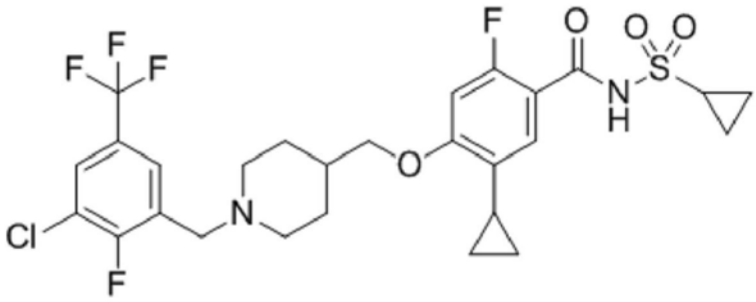
[5076] 步骤3：制备4-[[1-[[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

[5077] 将来自前一步骤的粗4-[[1-[[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]

甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酸钾盐(60.0mg)、甲烷磺酰胺(41mg)、HBTU(62mg)和DIPEA(0.037mL)在1,2-二氯乙烷(1.6mL)中的混合物在40℃下搅拌16小时。LCMS显示完成。用0.5M NaH_2PO_4酸化,用DCM(3x)萃取内容物。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)。用HPLC纯化粗物质(16.2mg)。LCMS(方法G):RT=5.71min,m/z:581.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.59(s,1H),8.05-7.98(m,1H),7.83-7.75(m,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=12.9Hz,1H),3.94(d,J=5.9Hz,2H),3.73(s,2H),3.24(s,3H),2.91(d,J=11.2Hz,2H),2.25-2.10(m,2H),2.05-1.96(m,1H),1.80(d,J=11.9Hz,3H),1.39(d,J=11.9Hz,2H),0.93-0.83(m,2H),0.69-0.61(m,2H)。

[5078] 实施例582

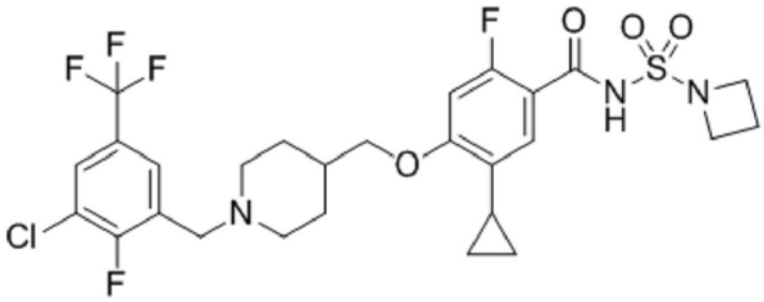
[5079] 合成4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺

[5080] 

[5081] 以与实施例587类似的方式,由4-[[1-[[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酸和环丙烷磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法F):RT=4.98min,m/z:607.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.69(s,1H),8.03-7.97(m,1H),7.80-7.74(m,1H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),6.83(d,J=12.9Hz,1H),3.92(d,J=5.8Hz,2H),3.70-3.63(m,2H),3.04-2.93(m,1H),2.86(d,J=11.1Hz,2H),2.14-2.05(m,3H),2.04-1.96(m,1H),1.78(d,J=10.9Hz,3H),1.44-1.31(m,2H),1.04-0.91(m,3H),0.90-0.83(m,2H),0.65-0.58(m,2H)。

[5082] 实施例583

[5083] 合成N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

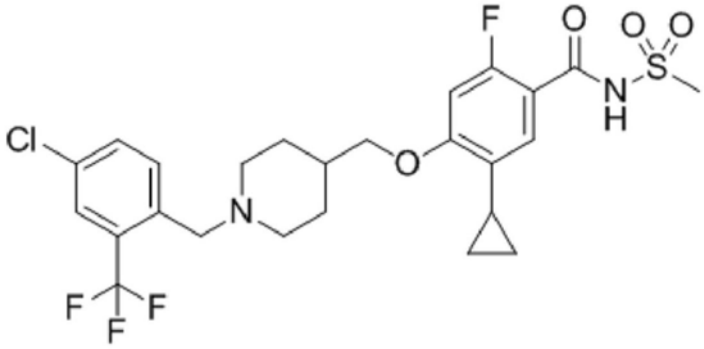
[5084] 

[5085] 以与实施例587类似的方式,由4-[[1-[[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酸和氮杂环丁烷-1-磺酰胺来制备化合物。LCMS(方法F):RT=5.04min,m/z:622.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.47(s,1H),8.03-7.97(m,1H),7.81-7.74(m,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.90(d,J=12.8Hz,1H),4.06-3.90(m,6H),3.68(s,2H),2.88(d,J=11.1Hz,2H),2.19-2.06(m,4H),2.06-1.97(m,1H),1.79(d,J

＝11.4Hz,3H),1.46-1.31(m,2H),0.93-0.84(m,2H),0.69-0.61(m,2H)。

[5086] 实施例584

[5087] 合成4-((1-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

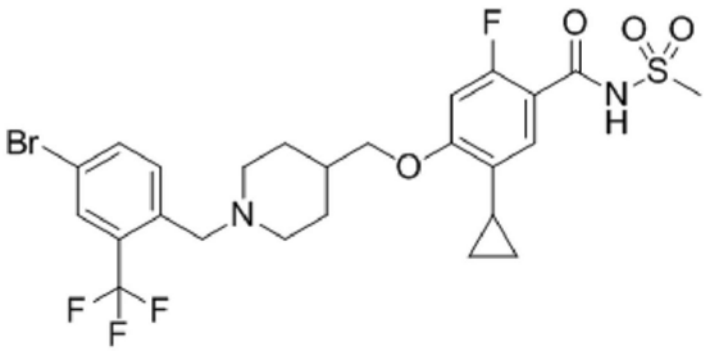
[5088] 

[5089] 以与实施例585类似的方式,由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法G):RT＝4.36min,m/z:563.14[M+H]$^+$。

[5090] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.74(s,1H),7.81(d,J＝8.5Hz,1H),7.78-7.72(m,2H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),6.92(d,J＝12.9Hz,1H),3.95(d,J＝6.0Hz,2H),3.62(s,2H),3.27(s,3H),2.83(d,J＝11.1Hz,2H),2.16-1.97(m,3H),1.90-1.74(m,3H),1.46-1.31(m,2H),0.92-0.85(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[5091] 实施例585

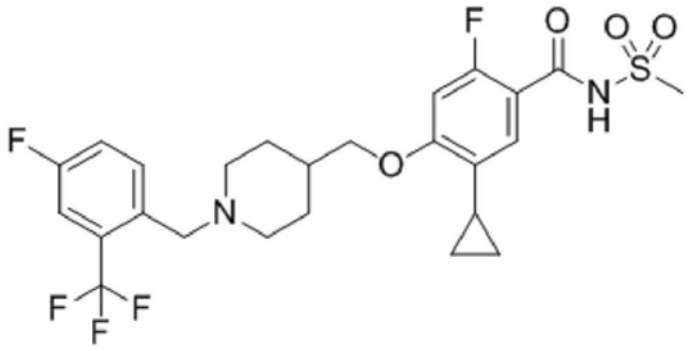
[5092] 合成4-((1-(4-溴-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5093] 

[5094] 以与实施例585类似的方式,由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和4-溴-2-(三氟甲基)苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法G):RT＝4.44min,m/z:609.09[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.74(s,1H),7.93-7.82(m,2H),7.74(d,J＝8.4Hz,1H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),6.92(d,J＝13.0Hz,1H),3.96(d,J＝6.1Hz,2H),3.61(s,2H),3.28(s,3H),2.89-2.77(m,2H),2.17-1.96(m,3H),1.90-1.72(m,3H),1.46-1.31(m,2H),0.94-0.82(m,2H),0.71-0.61(m,2H)。

[5095] 实施例586

[5096] 合成5-环丙基-2-氟-4-((1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

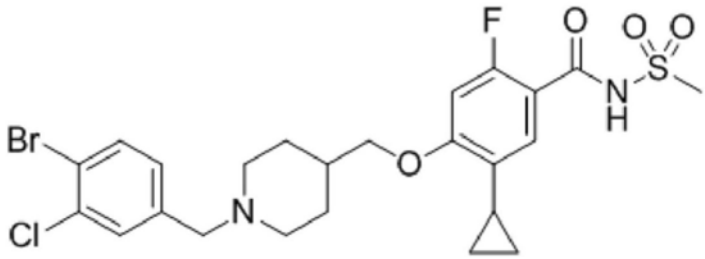
[5097] 

[5098] 以与实施例585类似的方式，由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝4.18min，m/z：547.17[M+H]$^+$。

[5099] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ11.71(s，1H)，7.82(dd，J＝8.6，5.8Hz，1H)，7.61-7.49(m，2H)，7.15(d，J＝8.3Hz，1H)，6.92(d，J＝13.0Hz，1H)，3.95(d，J＝6.2Hz，2H)，3.62(s，2H)，2.84(d，J＝11.1Hz，2H)，2.17-1.96(m，3H)，1.90-1.73(m，3H)，1.46-1.31(m，2H)，0.93-0.84(m，2H)，0.69-0.62(m，2H)。

[5100] 实施例587

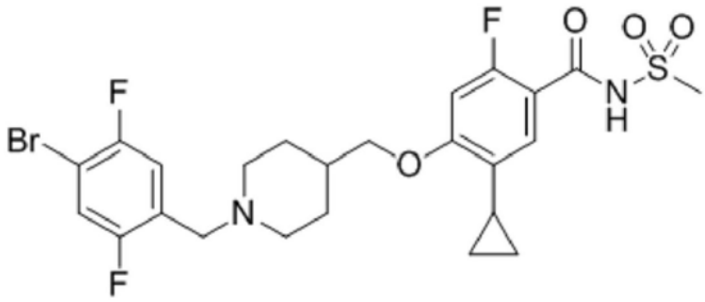
[5101] 合成4-((1-(4-溴-3-氯苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5102] 

[5103] 以与实施例585类似的方式，由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和4-溴-2-氯苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝4.13min，m/z：575.06[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ7.76(d，J＝8.2Hz，1H)，7.61(d，J＝2.0Hz，1H)，7.27(dd，J＝8.2，2.0Hz，1H)，7.17(d，J＝8.4Hz，1H)，6.86(d，J＝12.9Hz，1H)，3.94(d，J＝5.9Hz，2H)，3.67(s，2H)，3.16(s，3H)，2.97(d，J＝11.2Hz，2H)，2.25(s，2H)，2.06-1.96(m，1H)，1.83(d，J＝12.8Hz，3H)，1.42(d，J＝12.2Hz，2H)，0.92-0.83(m，2H)，0.67-0.58(m，2H)。

[5104] 实施例588

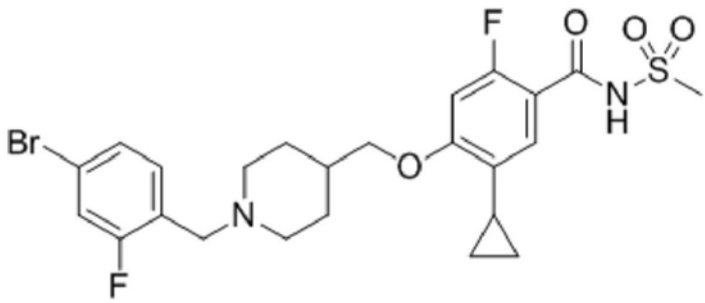
[5105] 合成4-((1-(4-溴-2，5-二氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5106] 

[5107] 以与实施例585类似的方式，由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和4-溴-2,5-二氟苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝4.19min，m/z：577.08[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ11.46(s，1H)，7.71(dd，J＝8.9，5.7Hz，1H)，7.44(dd，J＝9.1，6.2Hz，1H)，7.15(d，J＝8.3Hz，1H)，6.89(d，J＝12.9Hz，1H)，3.94(d，J＝5.9Hz，2H)，3.62(s，2H)，3.23(s，3H)，2.93(d，J＝11.2Hz，2H)，2.19(t，J＝11.5Hz，2H)，2.05-1.96(m，1H)，1.80(d，J＝12.4Hz，3H)，1.48-1.32(m，2H)，0.92-0.83(m，2H)，0.68-0.60(m，2H)。

[5108] 实施例589

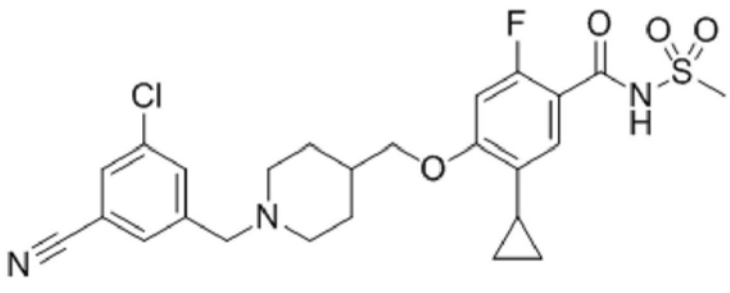
[5109] 合成4-((1-(4-溴-2-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5110] 

[5111] 以与实施例585类似的方式，由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和4-溴-2,5-二氟苯甲醛来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝4.18min，m/z：559.09[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ7.54(dd，J＝9.7，1.8Hz，1H)，7.47-7.37(m，2H)，7.16(d，J＝8.5Hz，1H)，6.87(d，J＝12.9Hz，1H)，3.93(d，J＝5.9Hz，2H)，3.67(s，2H)，3.19(s，3H)，2.96(d，J＝11.2Hz，2H)，2.24(s，2H)，2.05-1.96(m，1H)，1.81(d，J＝11.8Hz，3H)，1.47-1.32(m，2H)，0.92-0.83(m，2H)，0.67-0.59(m，2H)。

[5112] 实施例590

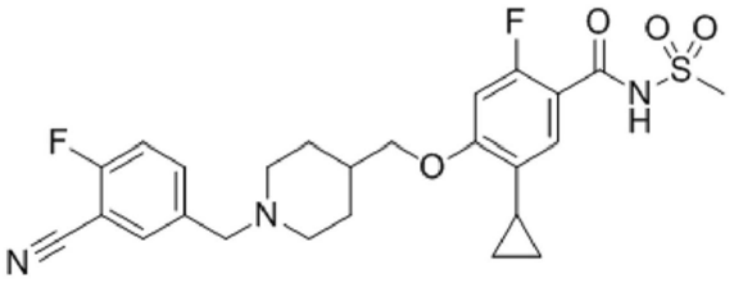
[5113] 合成4-((1-(3-氯-5-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5114] 

[5115] 以与实施例585类似的方式，由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和3-氯-5-甲酰基苯甲腈来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝3.96min，m/z：520.15[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ11.42(s，1H)，7.96(t，J＝1.8Hz，1H)，7.81-7.74(m，2H)，7.16(d，J＝8.4Hz，1H)，6.89(d，J＝12.9Hz，1H)，3.95(d，J＝5.9Hz，2H)，3.68(s，2H)，3.22(s，3H)，2.92(d，J＝11.2Hz，2H)，2.19(t，J＝11.6Hz，2H)，2.06-1.95(m，1H)，1.91-1.74(m，3H)，1.50-1.32(m，2H)，0.94-0.82(m，2H)，0.69-0.60(m，2H)。

[5116] 实施例591

[5117] 合成4-((1-(3-氰基-4-氟苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

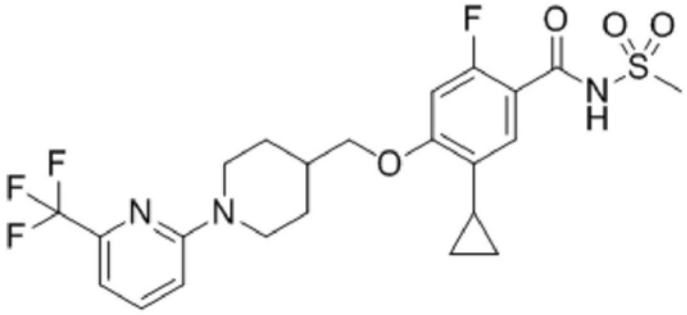
[5118] 

[5119] 以与实施例585类似的方式，由5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(4-哌啶基甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐和2-氟-5-甲酰基苯甲腈来制备化合物。LCMS(方法G)：RT＝3.85min，m/z：504.17[M+H]$^+$。

[5120] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ7.87(dd，J＝6.3，2.2Hz，1H)，7.80-7.72(m，1H)，7.57-7.48(m，1H)，7.16(d，J＝8.4Hz，1H)，6.88(d，J＝12.9Hz，1H)，3.94(d，J＝6.0Hz，2H)，3.70(s，2H)，3.19(s，3H)，2.96(d，J＝11.3Hz，2H)，2.24(t，J＝11.6Hz，2H)，2.05-1.96(m，1H)，1.92-1.76(m，3H)，1.49-1.33(m，2H)，0.92-0.83(m，2H)，0.68-0.60(m，2H)。

[5121] 实施例592

[5122] 合成5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[5123] 

[5124] 步骤1：制备5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]甲氧基]苯甲酰胺

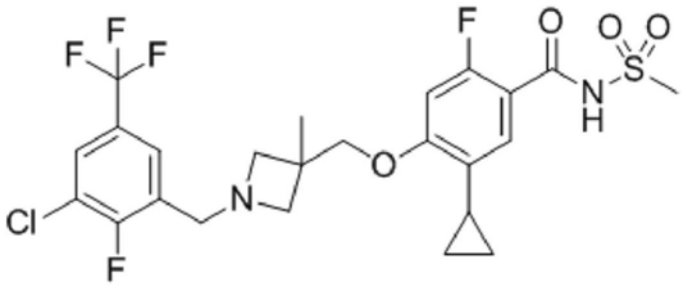
[5125] 在14℃下(浴)向(1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-基)甲醇(169mg)和5-氯-2，4-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺(175mg)在DMSO(2.5mL)中的溶液添加叔丁醇钾(175mg)。将混合物在室温下搅拌1小时。用EtOAc稀释，将内容物用0.5M HCl与0.5M NaH_2PO_4的1/4混合物(2x)和盐水(1x)洗涤，干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后，用快速色谱(0-2％MeOH/DCM与0.5％HCO_2H)纯化粗物质以产生产物(205mg)。

[5126] 步骤2:制备5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酰胺

[5127] 将5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]甲氧基]苯甲酰胺(205mg)、环丙基硼酸(109mg)和磷酸钾(523mg)在水(0.4mL)和甲苯(8.0mL)中的混合物用氮气吹扫10分钟。添加三环己基四氟硼酸鏻(46mg)和乙酸钯(14mg)。将得到的混合物在氮气下在95℃下搅拌40小时。用0.5M HCl和0.5M NaH_2PO_4的1/4混合物酸化,用DCM(2x)萃取内容物。将合并的DCM溶液干燥(Na_2SO_4)。过滤且浓缩后,用HPLC纯化粗物质(37.5mg)。LCMS(方法G):RT=7.99min,m/z:516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.84(s,1H),7.76-7.67(m,1H),7.15(dd,J=9.8,8.6Hz,2H),6.98(d,J=7.2Hz,1H),6.90(d,J=12.9Hz,1H),4.38(d,J=13.2Hz,2H),3.98(d,J=6.2Hz,2H),3.23(s,3H),2.94(td,J=12.7,2.6Hz,2H),2.12(s,1H),2.04-1.94(m,1H),1.92-1.81(m,2H),1.43-1.28(m,2H),0.88-0.80(m,2H),0.68-0.59(m,2H)。

[5128] 实施例593

[5129] 合成4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5130] 

[5131] 步骤1-2:制备3-[[2-环丙基-5-氟-4-(甲基磺酰基氨甲酰基)苯氧基]甲基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

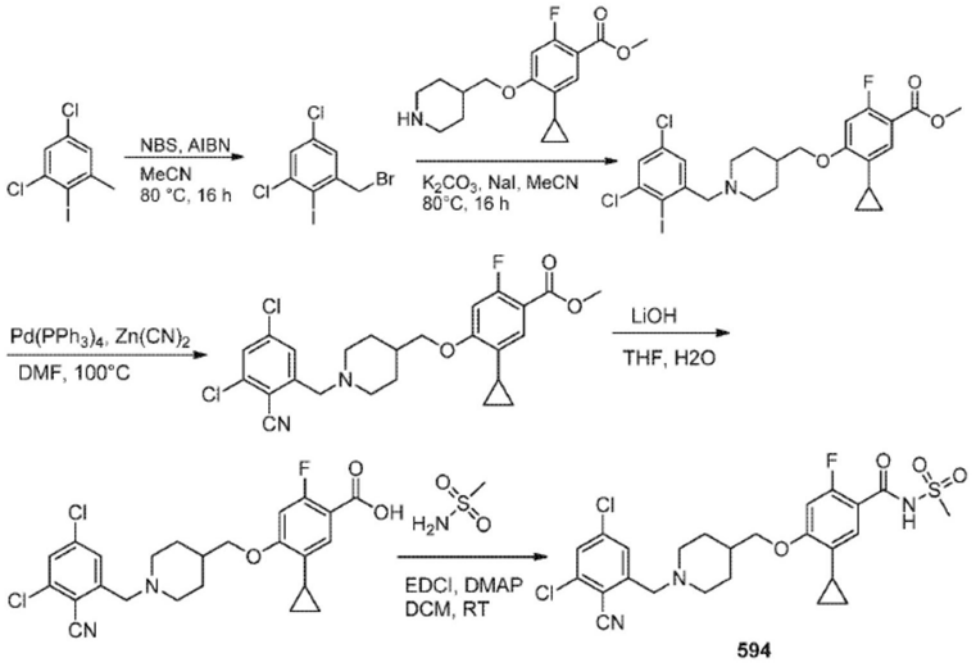
[5132] 以与实施例598类似的方式,由5-氯-2,4-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺和3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯开始来制备化合物。

[5133] 步骤3:制备4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

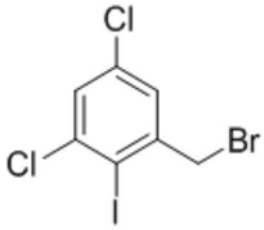
[5134] 以与实施例73类似的方式,由3-[[2-环丙基-5-氟-4-(甲基磺酰基氨甲酰基)苯氧基]甲基]-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛起始来制备化合物。LCMS(方法G):RT=5.66min,m/z:567.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.68(s,1H),8.01(dd,J=6.5,2.2Hz,1H),7.74(dd,J=5.9,2.3Hz,1H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),6.94(d,J=12.8Hz,1H),4.06(s,2H),3.84(s,2H),3.39(d,J=7.3Hz,2H),3.23(s,3H),3.14(d,J=7.3Hz,2H),2.09-1.98(m,1H),1.36(s,3H),0.92-0.82(m,2H),0.70-0.61(m,2H)。

[5135] 实施例594

[5136] 合成5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

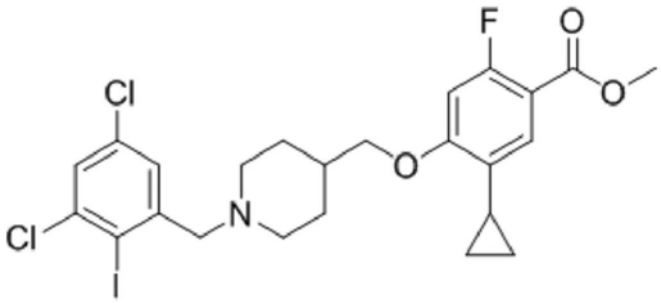
[5137] 

[5138] 步骤1:制备1-(溴甲基)-3,5-二氯-2-碘苯

[5139] 

[5140] 将2,2′-偶氮双(2-甲基丙腈)(149mg,0.91mmol)添加至1,5-二氯-2-碘-3-甲基苯(2.6g,9.1mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(1.8g,10.0mmol)在乙腈(70mL)中的溶液中,将反应混合物在80℃下搅拌16小时、用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(用石油醚洗脱)纯化残余物以产生呈白色固体的目标化合物(1.26g,产率:38%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ 7.44-7.43(m,1H),7.41-7.40(m,1H),4.61(s,2H)。

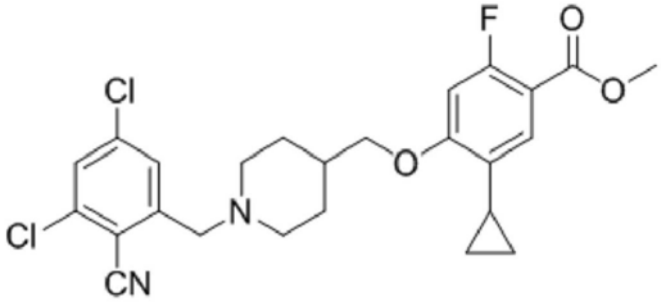
[5141] 步骤2:制备5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-碘苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[5142] 

[5143] 将1-(溴甲基)-3,5-二氯-2-碘苯(200mg,0.55mmol)、5-环丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐(188.7mg,0.55mmo)、碘化钠(245.9mg,1.65mmol)和碳酸钾(227.7mg,1.65mmol)在乙腈(40mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(50mL)稀释且分离有机层、用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过

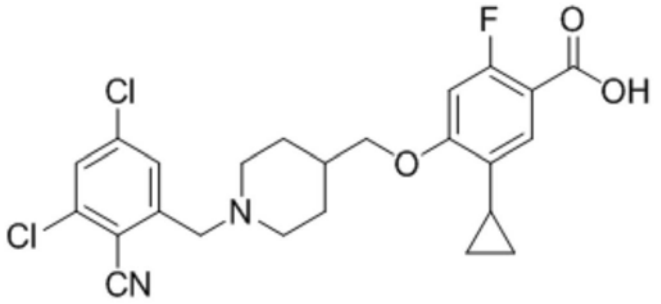
滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚中20％的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(240mg,74％)。LCMS(ESI)m/z:592.0[M+H]$^+$。

[5144] 步骤3:制备5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

[5145] 

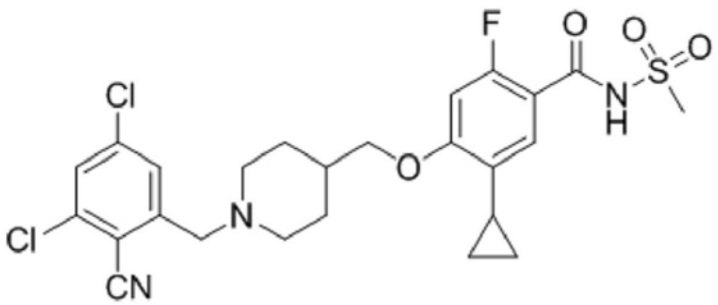
[5146] 将5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-碘苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(150mg,0.25mmol)和氰化铜(45.0mg,0.50mmo)在N-甲基吡咯烷酮(5.0mL)中的混合物在150℃微波下搅拌1.0小时。将反应混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释、过滤,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤滤液、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚中20％的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(35.0mg,14％)。LCMS(ESI)m/z:491.1[M+H]$^+$。

[5147] 步骤4:制备5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

[5148] 

[5149] 将5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(35mg,0.07mmol)和氢氧化锂(42mg,1.75mmol)在THF(5mL)和水(5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。用HCl(2M)将混合物调整至pH 2-3、用乙酸乙酯(10×2mL)萃取,将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈浅黄色固体的粗产物。固体不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:477.1[M+H]$^+$。

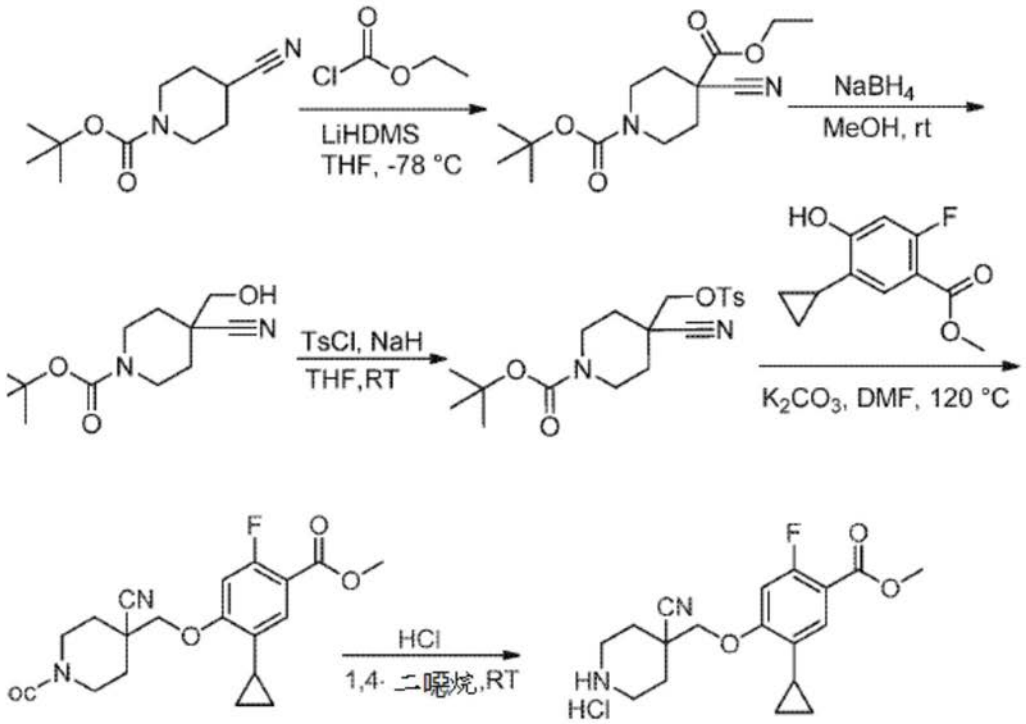
[5150] 步骤5:制备5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5151] 

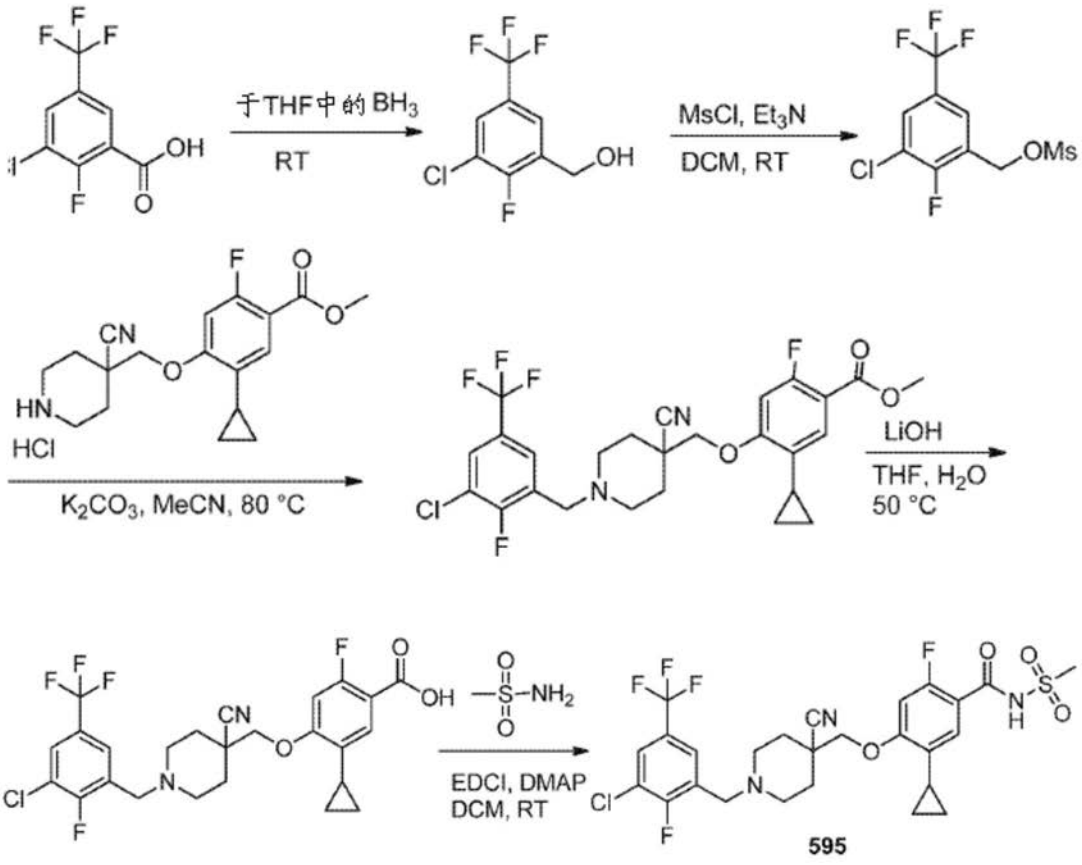
[5152] 将5-环丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-氰基苄基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(30mg,0.07mmol)、甲烷磺酰胺(11mg,0.11mmol)、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(27mg,0.14mmol)和N,N-二甲基-4-氨基吡啶(17mg,0.14mmol)在DCM(4mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(30mL)稀释,用HCl(2.0M,5mL)、水(5mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过反相combmash(0.1%NH_4HCO_3中30-40%MeCN)纯化残余物以产生呈白色固体的目标产物(23mg,38%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.68min,m/z:554.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91(d,J=4.0Hz,1H),7.65(d,J=4.0Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=16.0Hz,1H),3.95(d,J=4.0Hz,2H),3.67(s,2H),3.23(s,3H),2.87-2.84(m,2H),2.18-2.12(m,2H),1.99-2.02(m,1H),1.80-1.77(m,3H),1.39-1.36(m,2H),0.90-0.87(m,2H),0.67-0.64(m,2H)。

[5153] 实施例595

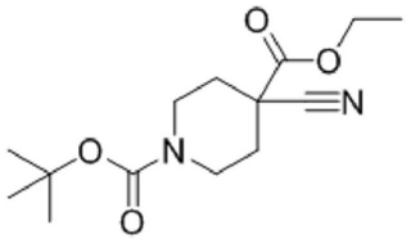
[5154] 合成4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺



[5155]

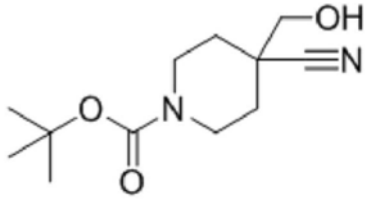


[5156] 步骤1:制备4-氰基哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁基)4-乙酯

[5157] 

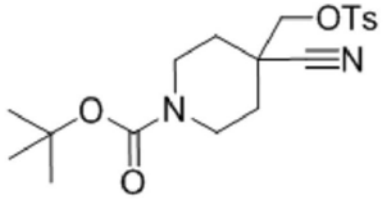
[5158] 在-78℃下将六甲基二硅基氨基锂(1M,20mL,20mmol)逐滴添加至4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g,10mmol)在无水THF(30mL)中的溶液。将得到的混合物在此温度下搅拌1小时,随后在-78℃下添加氯甲酸乙酯(2.2g,20mmol)且在此温度下搅拌1小时。将反应用碳酸氢钠水溶液(1M,30mL)猝灭且用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过二氧化硅柱色谱(用石油醚中10-25%的乙酸乙酯洗脱)纯化粗产物以产生呈无色油状物的产物(2.8g,99%)。LCMS(ESI)m/z:183.1[M-99]$^+$。

[5159] 步骤2:制备4-氰基-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5160] 

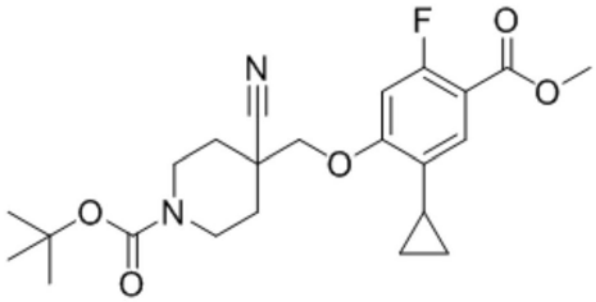
[5161] 在0℃下将硼氢化钠(1.5g,40mmol)添加至4-氰基哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯(2.8g,10mmol)在MeOH(30mL)中的溶液,将反应混合物在室温下搅拌1小时。在减压下除去溶剂且将粗物质用水(30ml)稀释、用乙酸乙酯(50mL×3)萃取、用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以得到粗产物(2.4g,99%)。粗物质不经进一步纯化直接用于下一步骤中。

[5162] 步骤3:制备4-氰基-4-(对甲苯磺酰氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5163] 

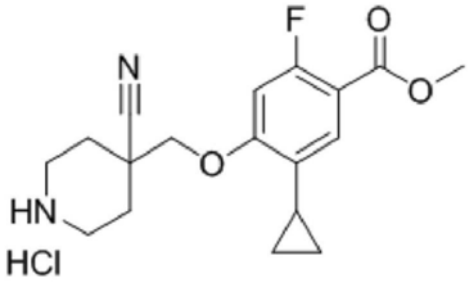
[5164] 将氢化钠(2.0g,50mmol)添加至4-氰基-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g,10mmol)在无水THF(20mL)中的冰冷溶液并搅拌1小时,随后添加对甲苯磺酰氯(3.8g,20mmol)在THF(10mL)中的溶液并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用水(40mL)猝灭、用乙酸乙酯(50mL×3)萃取、用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过二氧化硅柱色谱(用石油醚中25%的乙酸乙酯洗脱)纯化粗产物以产生呈白色固体的产物(2.0g,50%)。LCMS(ESI)m/z:295.1[M-99]$^+$。

[5165] 步骤4:制备4-氰基-4-((2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)-苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5166] 

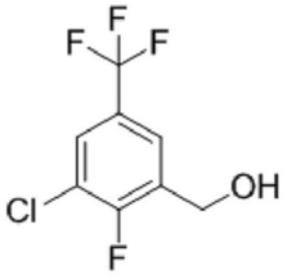
[5167] 将4-氰基-4-(对甲苯磺酰氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.5mmol)、5-环丙基-2-氟-4-羟基苯甲酸甲酯(525mg,2.5mmol)和碳酸钾(1.1g,7.5mmol)在DMF(10mL)中的混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将反应混合物用水(40mL)稀释、用乙酸乙酯(50mL×3)萃取、用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以得到粗产物(1.0g,93%)。粗物质不经进一步纯化直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:433.1[M+1]$^+$。

[5168] 步骤5:制备4-((4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯盐酸盐

[5169] 

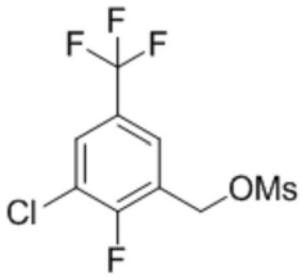
[5170] 将1,4-二噁烷中的盐酸盐(4M,20mL)添加至4-氰基-4-((2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.3mmol)在1,4-二噁烷中的溶液中,将反应混合物在室温下搅拌1小时。浓缩溶液以产生棕色固体,将其在乙酸乙酯(4mL)中再结晶以产生呈灰色固体的目标化合物(0.6g,74%)。LCMS(ESI)m/z:333.1[M-HCl+1]$^+$。

[5171] 步骤6:制备(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)甲醇

[5172] 

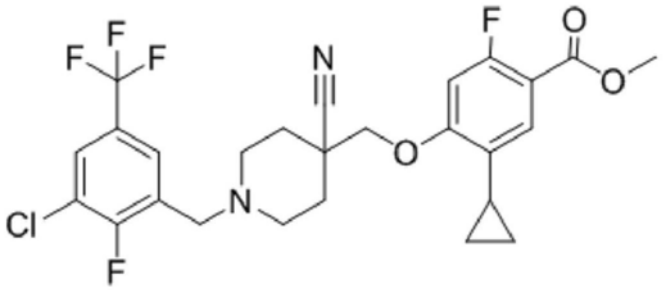
[5173] 在0℃下将硼烷-四氢呋喃络合物(1M,20mL,20mmol)与3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(480mg,2mmol)混合,将反应混合物在室温下搅拌1小时,用MeOH(20mL)猝灭。在减压下除去溶剂以产生粗产物(400mg,87%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:227.1[M-1]$^-$。

[5174] 步骤7:制备甲烷磺酸3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄酯

[5175] 

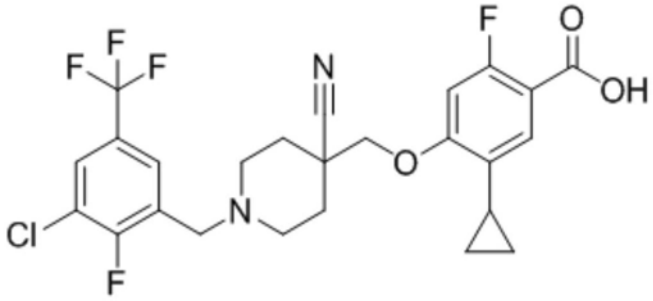
[5176] 在0℃下将甲烷磺酰氯(60mg,0.52mmol)逐滴添加至(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)甲醇(100mg,0.44mmol)和三乙胺(90mg,0.88mmol)在DCM(10mL)中的混合物。将反应混合物在室温下搅拌16小时、用DCM(20mL)稀释、用水(10mL×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以得到粗产物(130mg,96%)。粗物质不经进一步纯化直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:307.1[M+1]$^+$。

[5177] 步骤8:制备4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯

[5178] 

[5179] 将甲烷磺酸3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄酯(100mg,0.33mmol)、4-((4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯盐酸盐(122mg,0.33mmol)和碳酸钾(137mg,0.99mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(50mL)稀释、用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过硅胶色谱(用石油醚中20%的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物以产生呈浅黄色油状物的目标化合物(80mg,45%)。LCMS(ESI)m/z:543.0[M+H]$^+$。

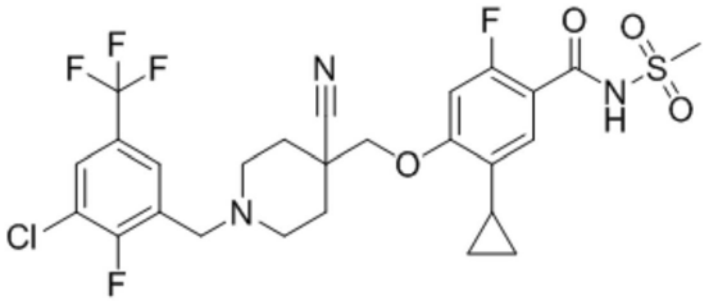
[5180] 步骤9:制备4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸

[5181] 

[5182] 将4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯(80mg,0.15mmol)和氢氧化锂(36mg,1.5mmol)在THF(3mL)和水(3mL)中的混合物在50℃下搅拌3小时。用HCl(2M)将反应混合物调整至pH 2-3、用乙酸乙酯(10×2mL)萃取、用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩以产生呈浅黄色固体的产物

(77mg,99%)。LCMS(ESI)m/z:529.1[M+H]$^+$。

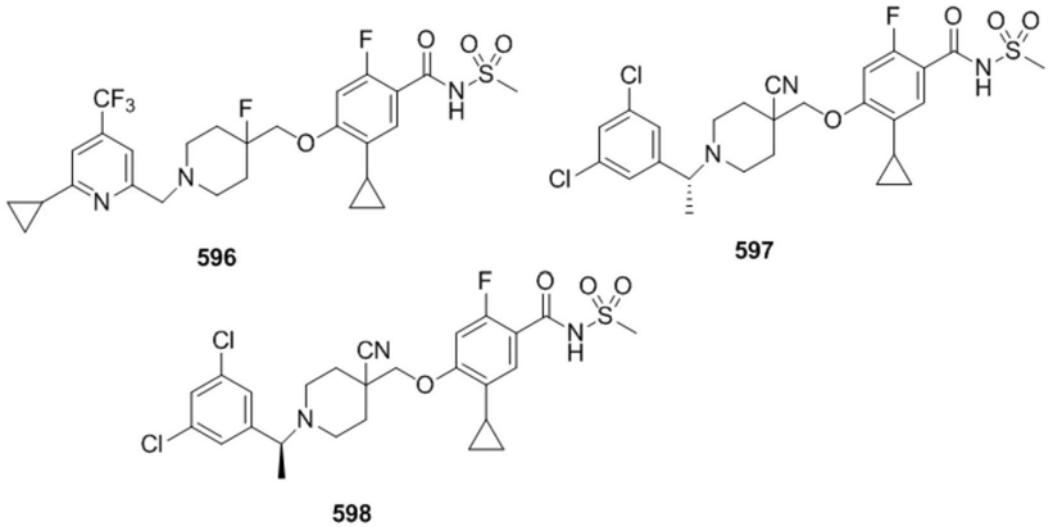
[5183] 步骤10:制备4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[5184] 

[5185] 将4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(77mg,0.16mmol)、甲烷磺酰胺(23mg,0.24mmol)、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(61mg,0.32mmol)和N,N-二甲基-4-氨基吡啶(39mg,0.32mmol)在DCM(4mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(100mL)稀释、用HCl(2.0M,20mL)和盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩。通过反相combiflash(0.1%NH_4HCO_3中40-50%的MeCN)纯化残余物以产生呈白色固体的目标产物(40mg,41%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.91min,m/z:606.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=5.2Hz,1H),7.8(d,J=3.2Hz,1H),7.21(d,J=7.6Hz,1H),6.92-6.87(m,1H),4.21(s,2H),3.72(s,2H),3.14(s,3H),2.91-2.88(m,2H),2.33-2.76(m,2H),2.06-2.03(m,3H),1.77-1.71(m,2H),0.90-0.87(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

[5186] 实施例596-598

[5187] 也使用与本文所述那些类似的程序来制备以下的式(I)化合物。

[5188] 

[5189] 实施例596:M+H 588.23;实施例597:M+H 568.22;和实施例598:M+H 568.22

[5190] 实施例599

[5191] 电生理学测定(EP)(体外测定)

[5192] 膜片电压钳电生理学使得可以直接测量和定量对电压门控钠通道(NaV)的阻断且使得可以确定阻断的时间和电压依赖性,这被解释为与静息、开启和失活状态的钠通道的不同结合(Hille,B.,Joumal of General Physiology(1977),69:497-515)。

[5193] 使用在37℃、5％CO2下，在含有10％FBS、1％PSG和0.5mg/mL G418的培养基中生长的经过含有编码所需人类钠通道α-亚基的全长cDNA的表达载体永久转染的人类胚胎肾细胞(HEK)对本发明的代表性化合物进行以下膜片电压钳电生理学研究。对于所有研究而言，用于电生理学(EP)记录的HEK细胞具有小于40的传代数，且在涂铺时起三天内使用。NaV1.7和NaV1.5cDNA(分别是NM_002977和AC137587;SCN5A)在HEK-293细胞中稳定表达。β1亚基在NaV1.7和NaV1.5细胞系中共同表达。

[5194] 使用PatchXpress自动电压钳或手动使用Axo膜片200B(Axon Instruments)或2400型(A-M系统)放大器，使用膜片钳技术以全细胞模式测量钠电流。手动电压钳方案如下：将硼硅酸盐玻璃微量移液管回火抛光至尖端直径，在工作溶液中产生2-4兆欧(Mohm)的电阻。移液管填充包含5mM NaCl、10mM CsCl、120mM CsF、0.1mM CaCl2、2mM MgCl2、10mM HEPES、10mM EGTA的溶液；且用CsOH调节至pH 7.2。外部溶液具有以下组成：140mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl2、1mM MgCl2、10mM HEPES；且用NaOH调节至pH 7.4。在某些研究中，通过用胆碱等摩尔替换来减少外部钠。用葡萄糖将CsF内部和NaCl外部溶液中的摩尔渗透压浓度分别调整至300mOsm/kg和310mOsm/kg。所有记录都是在环境温度下，在体积为150μL的恒温槽(bath chamber)中进行的。在0.5％DMSO中测量对照钠电流。通过由ALA Scientific Instruments制造的4夹管或8夹管阀灌流系统对记录槽施加对照物和本发明的代表性化合物。

[5195] 在40kHz的采样频率下记录电流、以5Hz过滤且使用具有pClamp软件(Axon Instruments)的Digidata-1322A模拟/数字界面存储。应用串联电阻补偿(60-80％)。如果电流显示电压控制不当(如由逐步活化期间的IV关系所判断)，则拒绝电池。此研究中的所有统计数都以平均值±SD的形式给出。

[5196] 膜电位维持在通道完全失活的电压下(对于NaV1.7和NaV1.5两者来说都是-60mV)。然后使电压逐步回到极负的(V保持＝150mV)电压持续20ms且随后施加试验脉冲来定量化合物阻断。20ms的简短再极化对于无化合物的通道而言足够长用以从快速失活中完全恢复，但化合物结合的通道恢复得更慢以便在此间隔期间可发生微不足道的恢复。钠电流在冲刷化合物后的百分比减少被视作钠通道的阻断百分比。在表1中提供式(I)代表性化合物的数据。

[5197] 实施例600

[5198] 与从异源性地表达hNav1.7和β1亚基的细胞分离的膜结合的氚化磺酰胺

[5199] 制备含有重组表达的钠通道的膜：将冷冻的重组细胞团块在冰上解冻并用冰冷的50mM Tris HCl，pH 7.4缓冲剂稀释至4倍的细胞团块重量。使用机动的玻璃杜恩斯(dounce)匀浆器在冰上匀化细胞悬浮液。将匀浆用冰冷的50mM Tris HCl，pH 7.4缓冲剂进一步稀释8.4倍且随后在4℃下以200x g离心15分钟。收集上清液并在4℃下以10000x g离心50分钟。然后将团块再悬浮于含有1％v/v蛋白酶抑制剂(Calbiochem)的100mM NaCl、20mM Tris HCl、pH 7.4缓冲剂中并在冰上再匀化。然后通过安装有26规格针头的注射器加工经过匀化的膜。通过Bradford测定确定蛋白质浓度并将膜储存在-80℃下。

[5200] 放射性配体结合研究：饱和实验。氚化具有甲基的式(I)代表性化合物。掺入三个氚来代替甲基氢从而产生[^{3}H]化合物。在室温下在5mL硼硅酸盐玻璃试管中进行此放射性配体的结合。通过向含有0.01％w/v牛血清白蛋白(BSA)的100mM NaCl、20mM Tris HCl、pH

7.4缓冲剂中的递增浓度的[^{3}H]化合物添加膜持续18小时来开始结合。在1μM的未标记化合物存在下测定非特异性结合。18小时后，通过预先浸渍在0.5％w/v聚乙烯亚胺中GF/C玻璃纤维过滤器过滤反应物。用含有0.25％BSA的15mL冰冷100mM NaCl、20mM Tris HCl、pH7.4缓冲剂洗涤过滤器从而与游离配体的结合分开。通过液体闪烁计数定量与过滤器结合的[^{3}H]化合物。

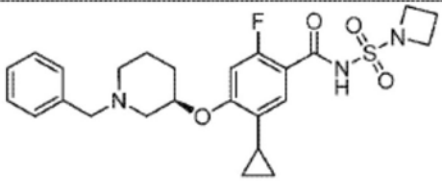
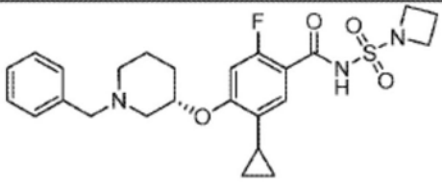
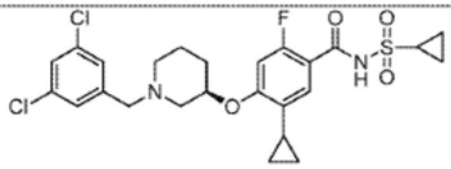
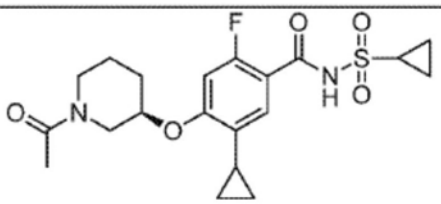
[5201] 竞争性结合实验：在室温下在96孔聚丙烯板中进行结合反应持续18小时。在360μL中用100pM的[^{3}H]化合物和递增浓度的试验化合物孵育膜。在1μM的未标记化合物存在下定义非特异性结合。转移反应物并通过用0.5％聚乙烯亚胺预先浸渍的96孔玻璃纤维/C过滤板过滤。将过滤的反应物用含有0.25％BSA的200μL冰冷缓冲剂洗涤5次。通过液体闪烁计数测定结合放射性。

[5202] 数据分析：对于饱和实验而言，从总结合中扣除非特异性结合从而提供特异性结合且根据每mg蛋白质结合的配体pmol数重新计算这些值。构建饱和曲线并使用单一位点配体结合模型Beq＝(Bmax*X)/(X+Kd)计算解离常数，其中Beq为平衡时结合的配体的量，Bmax为最大受体密度，Kd为配体的解离常数且X为游离配体浓度。对于竞争研究而言，确定抑制百分比且使用XLfit，使用4参数逻辑模型(％抑制＝(A+((B-A)/(1+((x/C)^D))))计算IC_{50}值，其中A和B分别是最大抑制值和最小抑制值，C为IC_{50}浓度且D为(希尔)斜率。

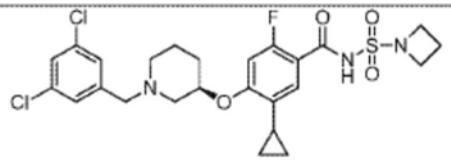
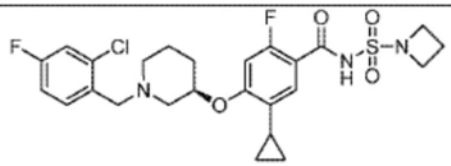
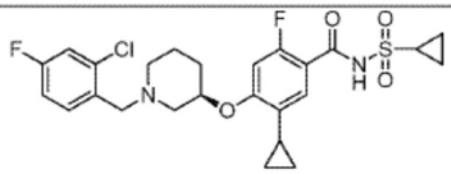
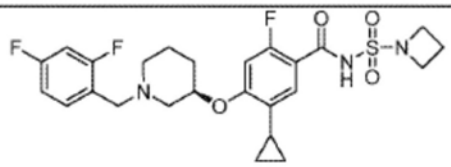
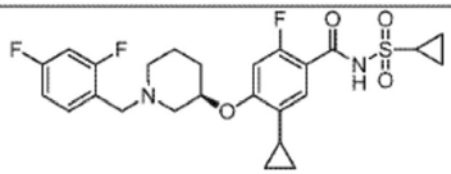
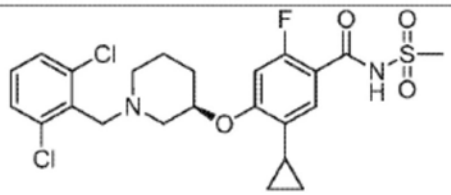
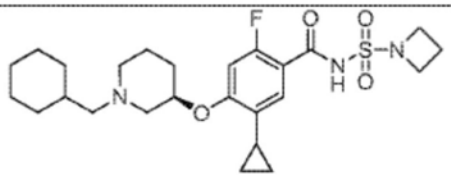
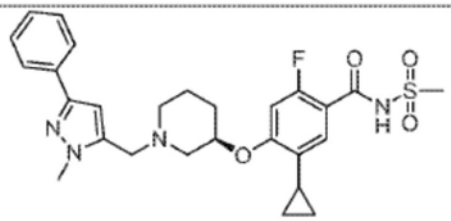
[5203] 代表性化合物在此模型中试验时展示如表1中所示的亲和性。

[5204] 表1

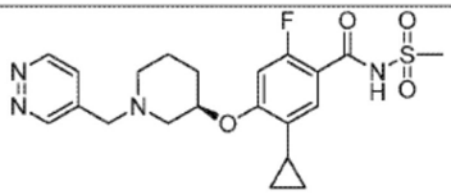
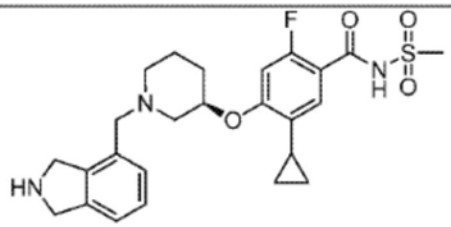
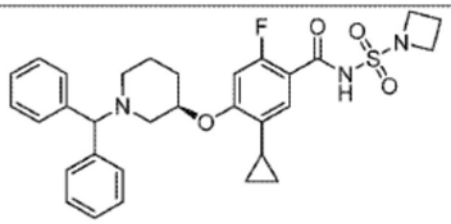
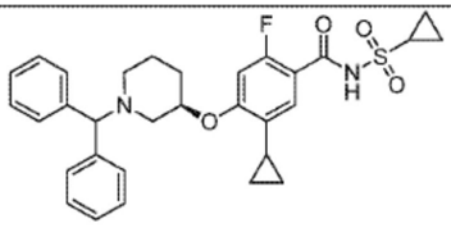
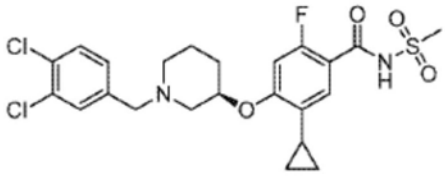
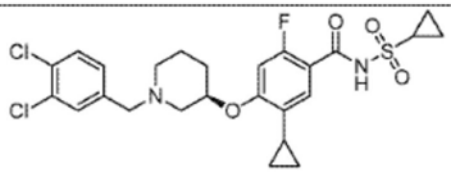
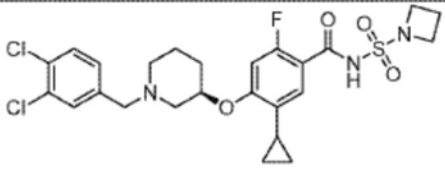
[5205]

实施例	结构	配体结合测定(μM)	NaV1.7 EP (μM)	NaV1.5 EP (μM)
1		0.0356	0.0226	2.7559
2		4.1167	1.0769	
3		0.0026		
4		6.5995		

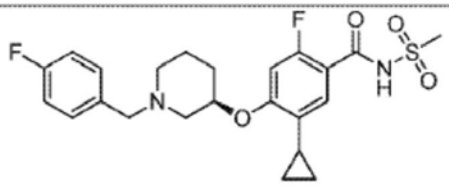
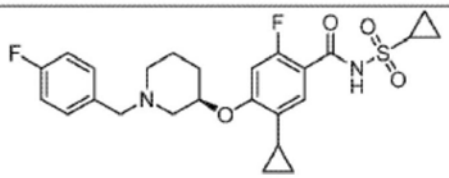
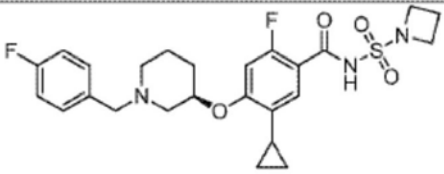
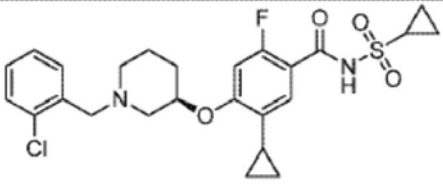
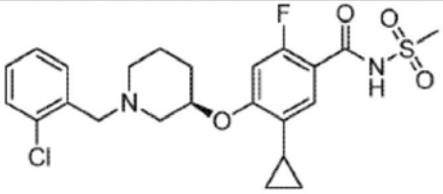
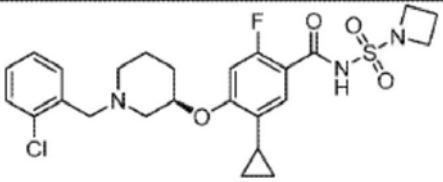
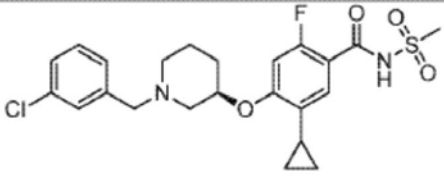
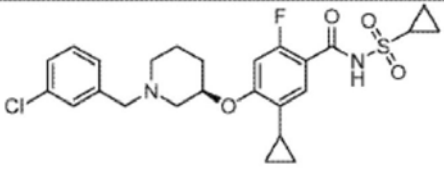
[5206]

5		0.0071		
6		0.0030	0.0009	0.0331
7		0.0035		
8		0.0081		
9		0.0035		
10		0.0041		
11		0.0474		
12		0.0113		

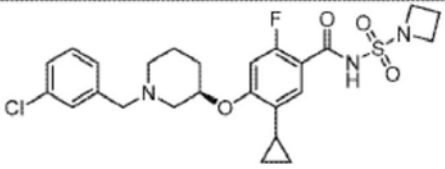
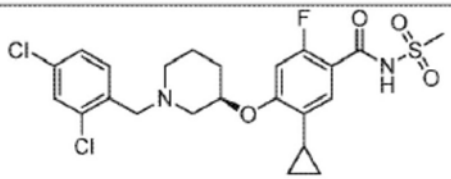
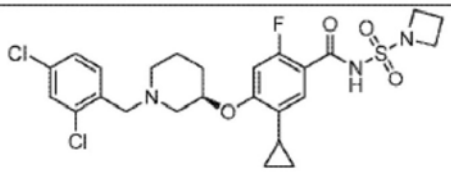
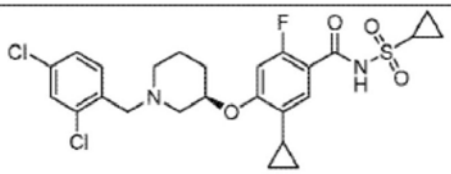
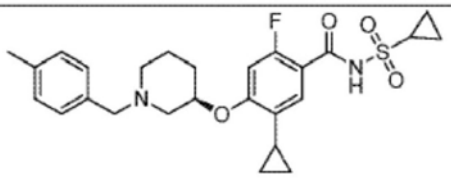
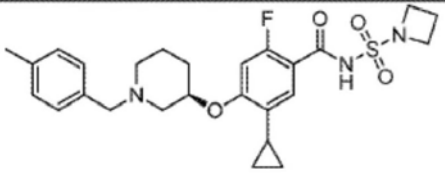
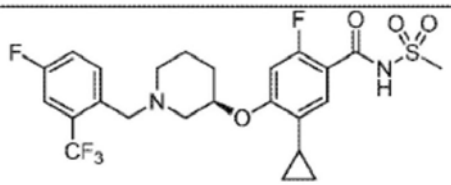
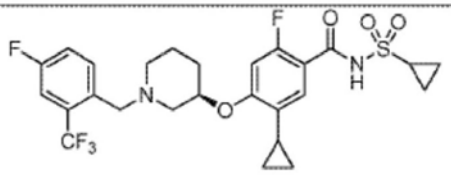
[5207]

13		1.4894		
14		0.3181		
15		0.0048		
16		0.0034		
17		0.0048		
18		0.0026		
19		0.0049		

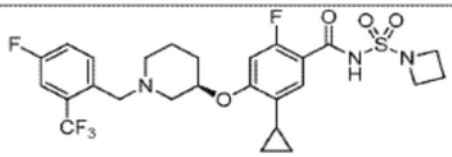
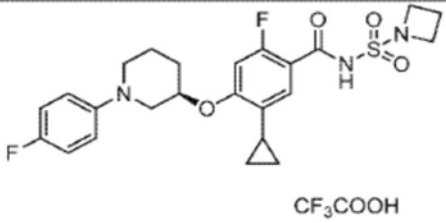
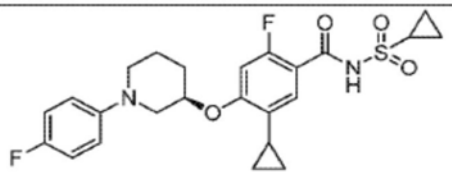
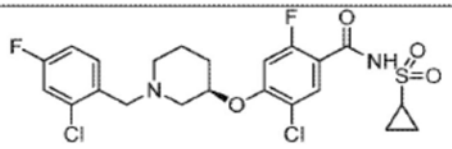
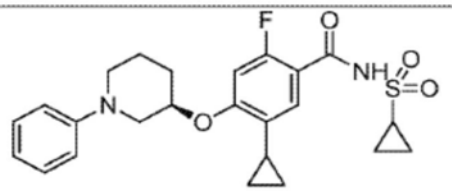
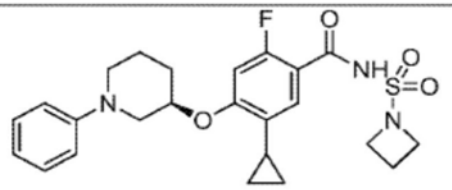
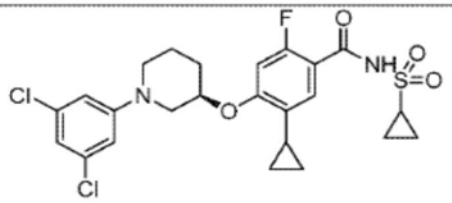
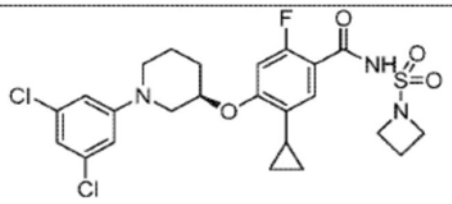
[5208]

20		0.0309		
21		0.0112		
22		0.0182		
23		0.0017		
24		0.0060		
25		0.0032		
26		0.0061		
27		0.0036		0.1689

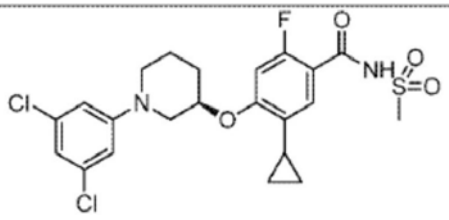
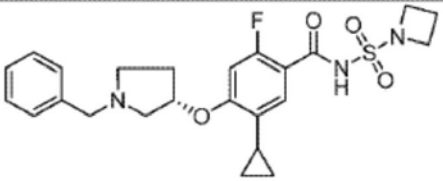
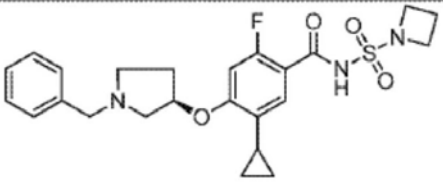
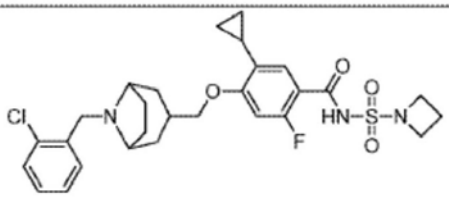
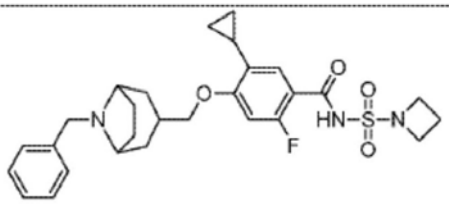
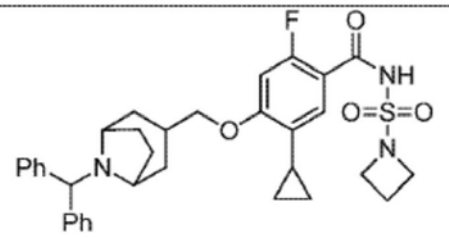
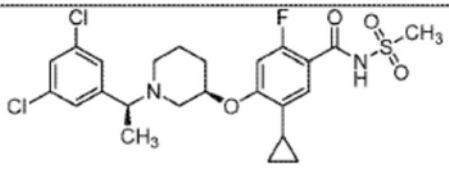
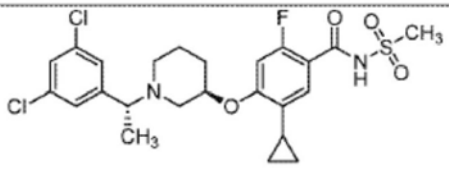
[5209]

28		0.0074		
29		0.0017		
30		0.0027		
31		0.0026		
32		0.0054		
33		0.0132		
34		0.0019		
35		0.0024		

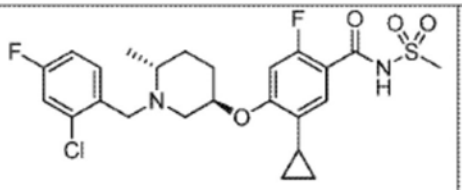
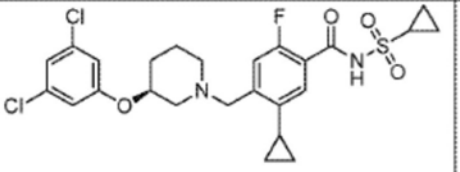
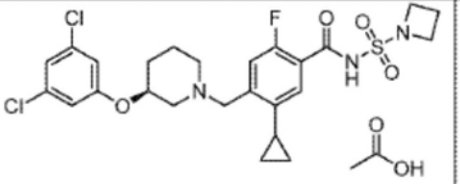
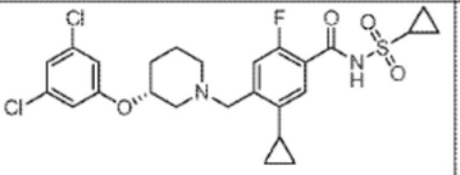
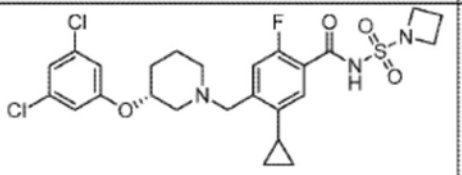
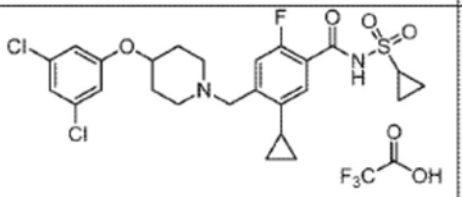
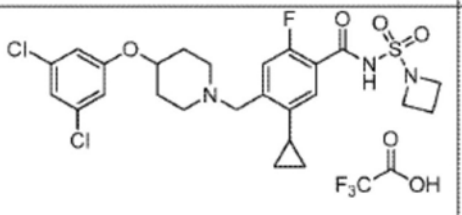
[5210]

36		0.0036		
37		0.0151		
38		0.0039		
39		0.0068		
40		0.0084		
41		0.0134		
42		0.0021		
43		0.0049		

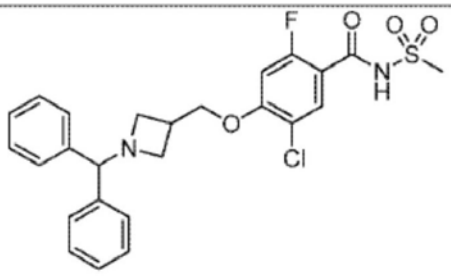
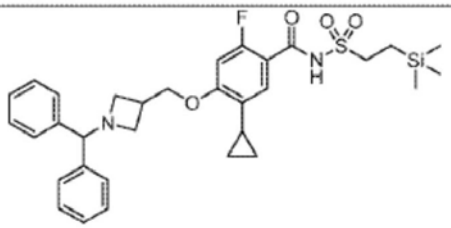
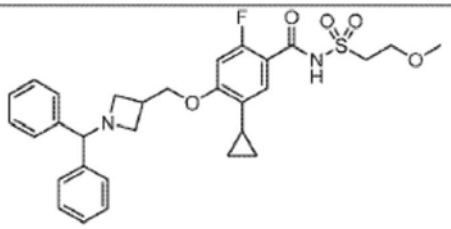
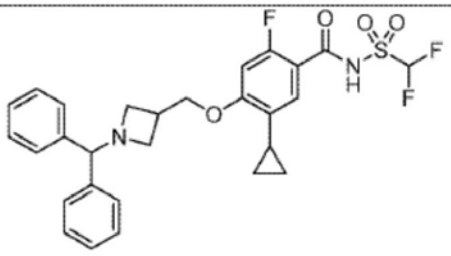
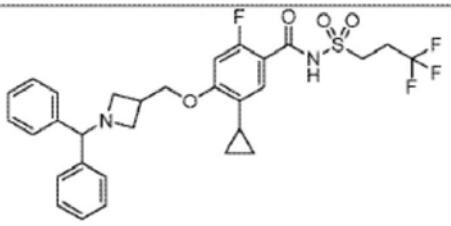
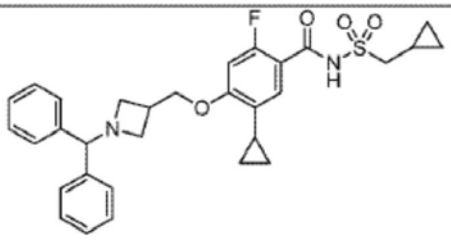
[5211]

44		0.0036		
45		4.5841		
46		0.9205		
47		0.0251		
48		2.8179		
49		0.0043	0.0054	0.199
50		0.0019		
51		0.0021		

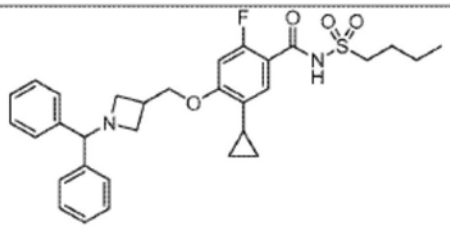
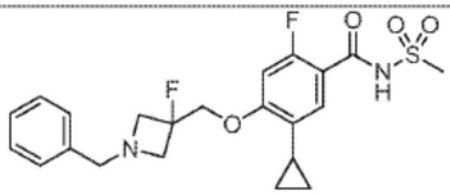
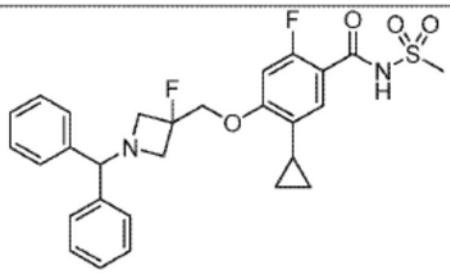
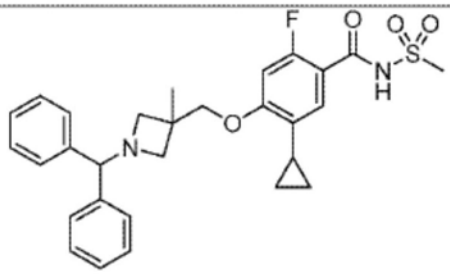
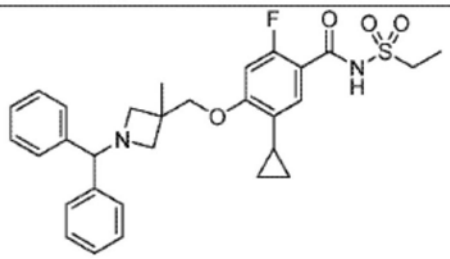
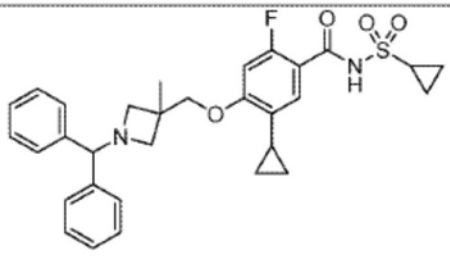
[5212]

52		< 0.0016		
53		0.0080		
54		0.0220		
55		0.0233		
56		0.0635		
57		0.0038		
58				

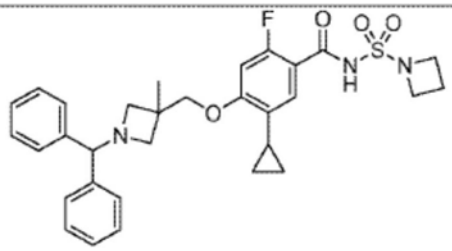
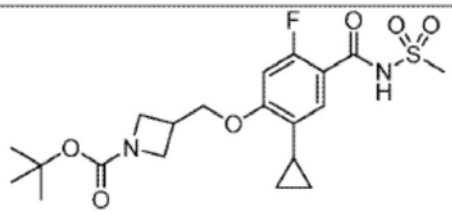
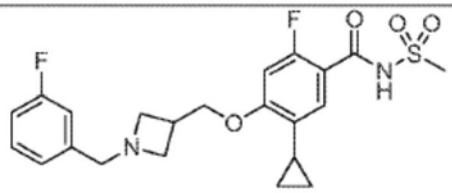
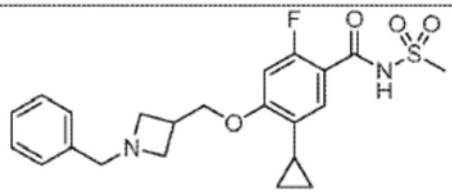
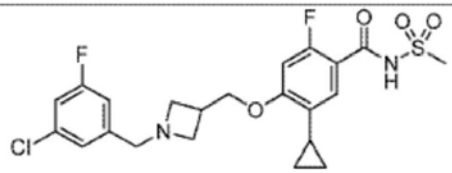
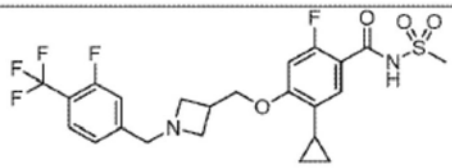
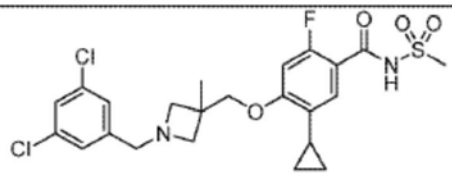
[5213]

59		0.076		
60		1.6		
61		0.057		
62		0.047		
63		0.046		
64		0.0047		

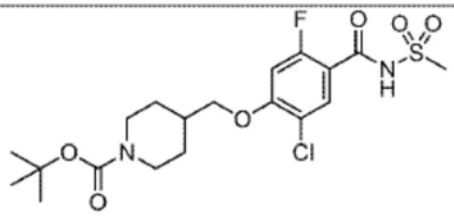
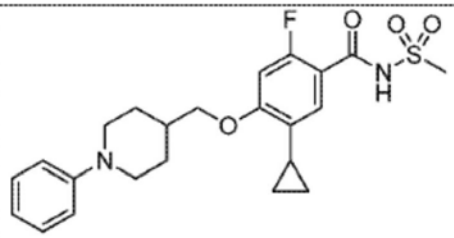
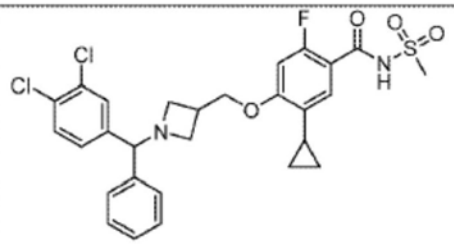
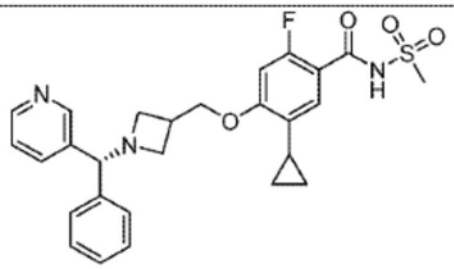
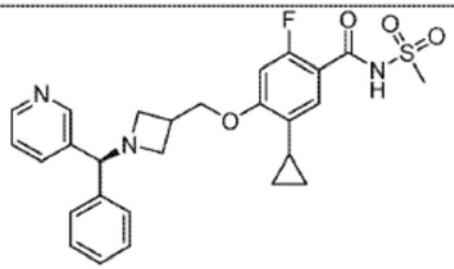
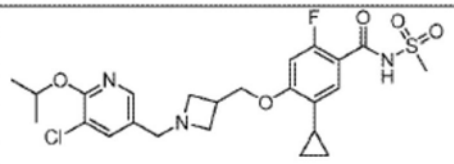
[5214]

65		0.034		
66		0.091		
67		0.0079		
68		0.0064		
69		0.0061		
70		0.006		

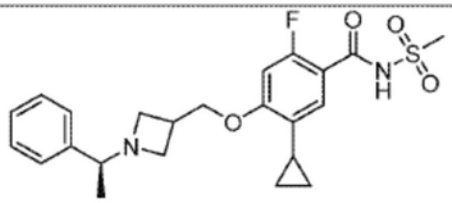
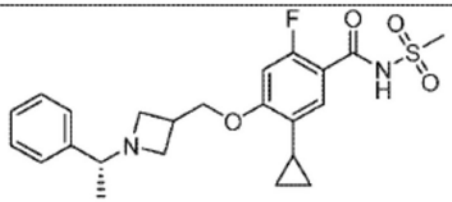
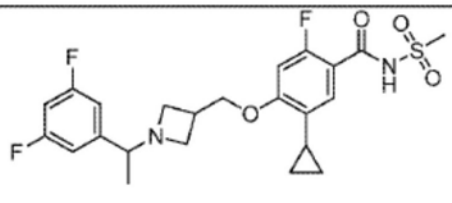
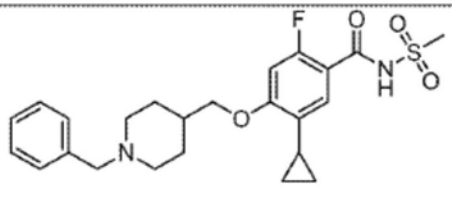
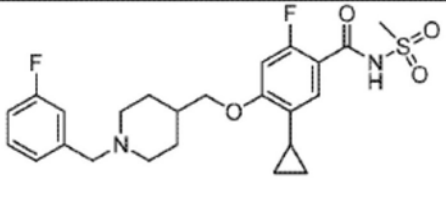
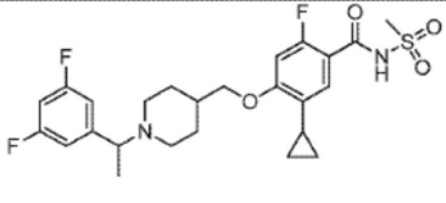
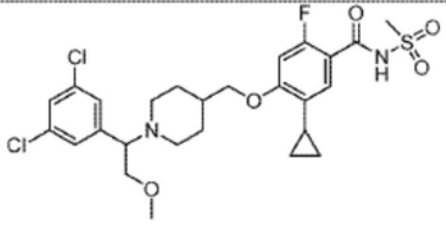
[5215]

71		0.0031		
72		0.75		
73		1.3		
74		3.6		
75		0.074		
76		0.042		
77		0.0064		

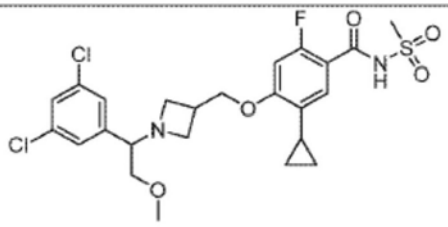
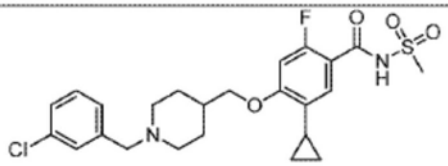
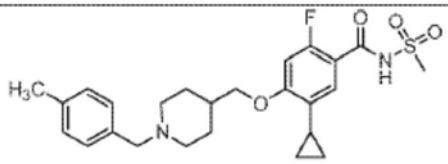
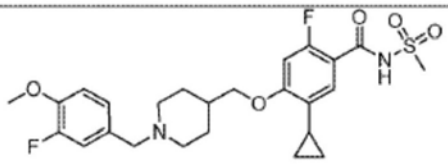
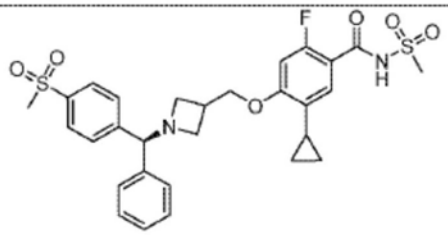
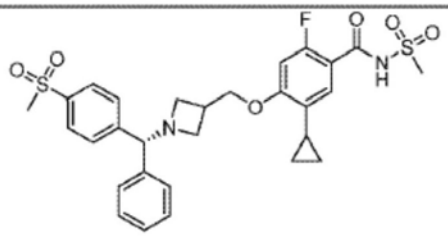
[5216]

78		0.49		
79		0.0099		
80		0.00405		
81		0.63		
82		0.408		
83		0.059		

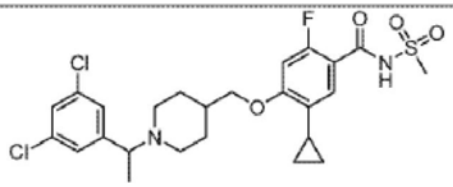
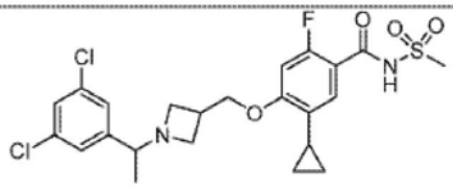
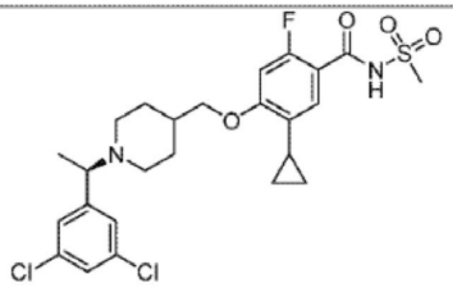
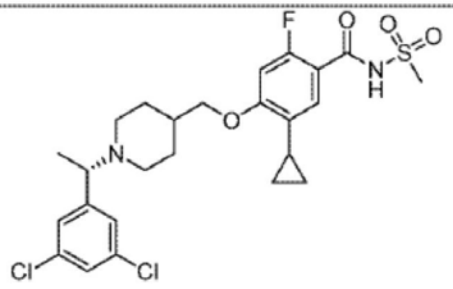
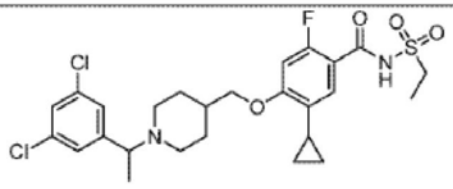
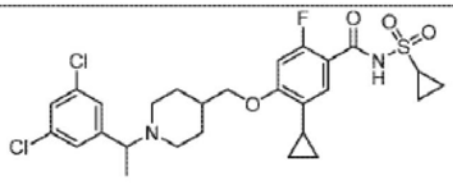
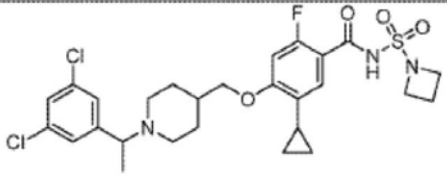
[5217]

84		1.24		
85		1.86		
86		0.0495		
87		0.278		
88		0.0928		
89		0.0223		
90		0.00287		

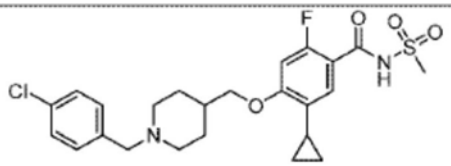
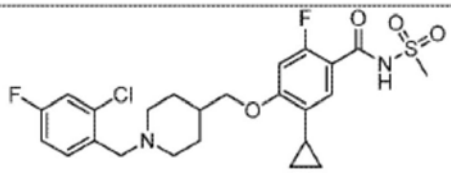
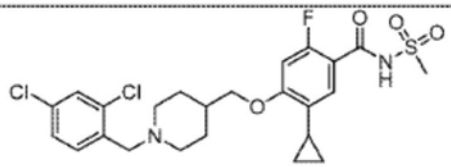
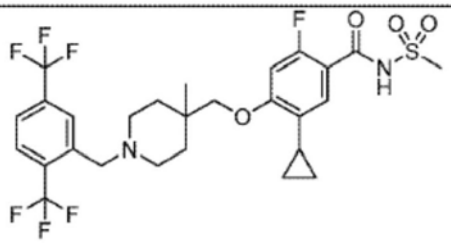
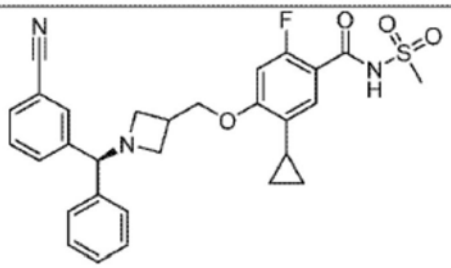
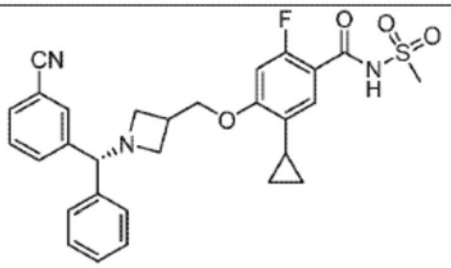
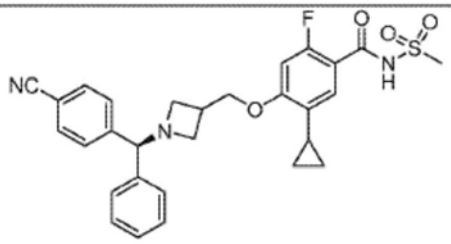
[5218]

91		0.0147		
92		0.0305		
93		0.173		
94		0.15		
95		1.06		
96		0.429		

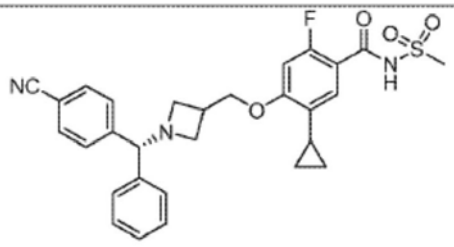
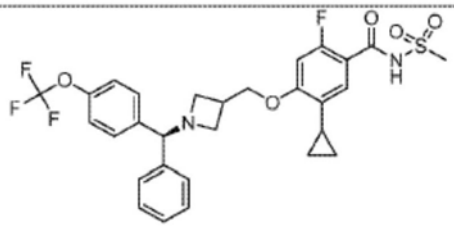
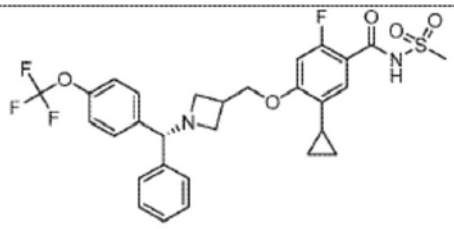
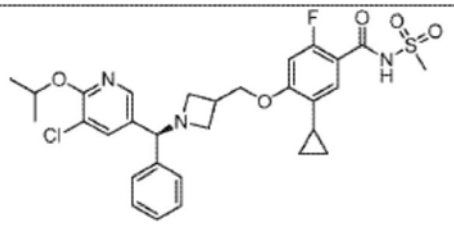
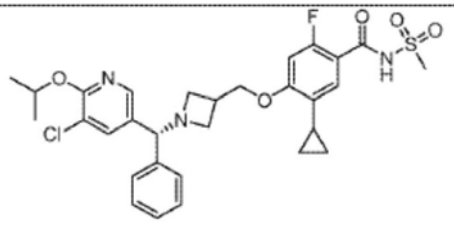
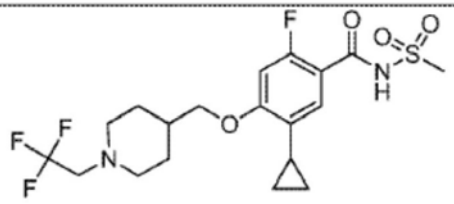
[5219]

97		0.00269		
98		0.00751		
99		0.00389		
100		0.00419	0.0058	0.552
101		0.00376		
102		0.00254		
103		0.00524		

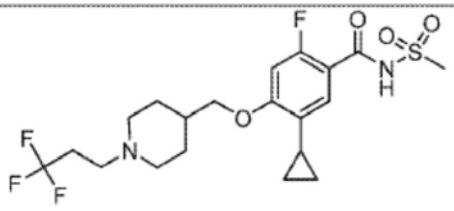
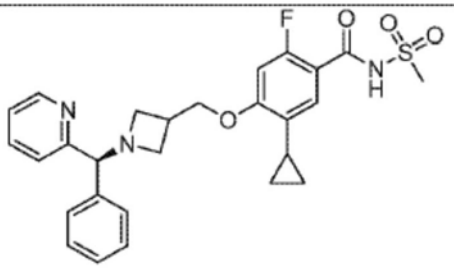
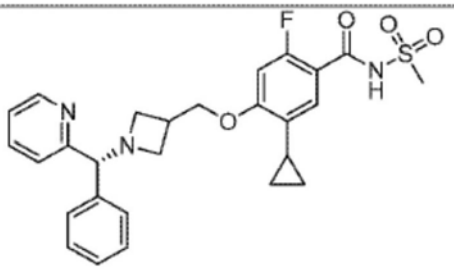
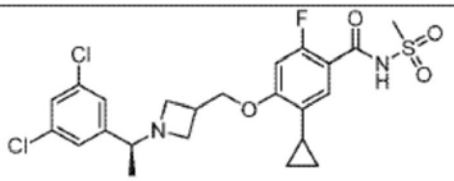
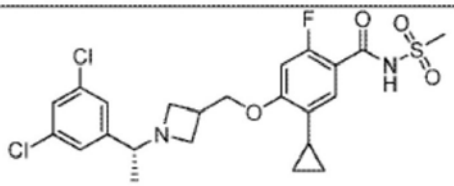
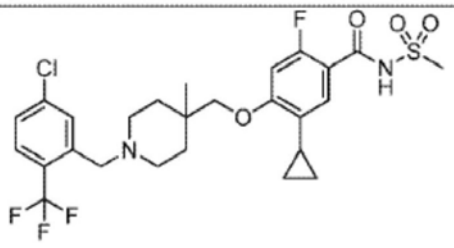
[5220]

104		0.0451		
105		0.0163		
106		0.0048		
107		0.0021		
108		0.094		
109		0.0536		
110		0.0411		

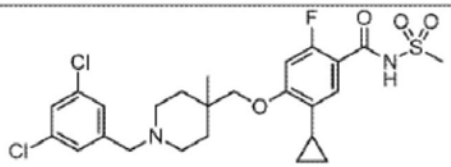
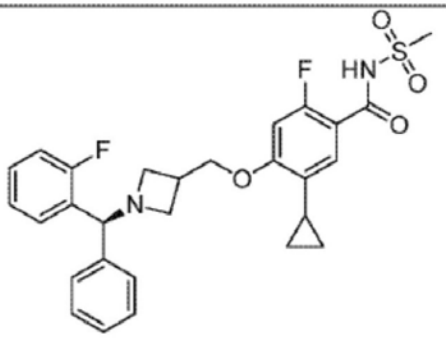
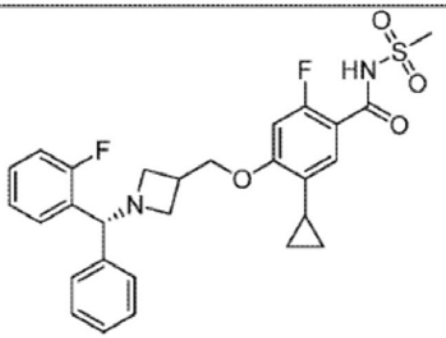
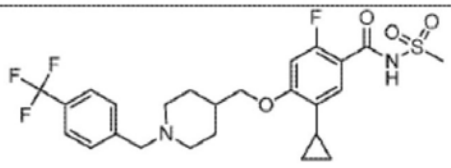
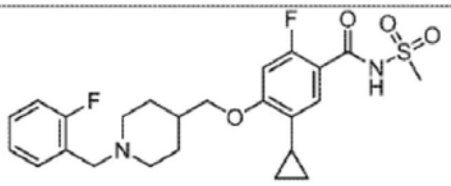
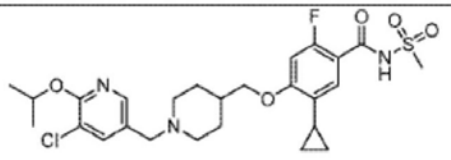
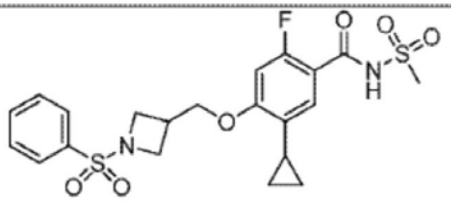
[5221]

111		0.0204		
112		0.00335		
113		0.0111		
114		0.00727		
115		0.0042		
116		0.0775		

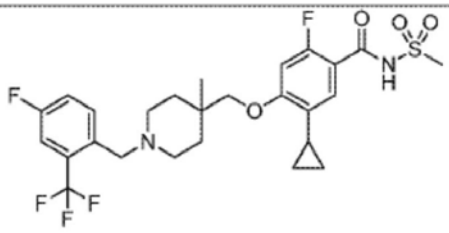
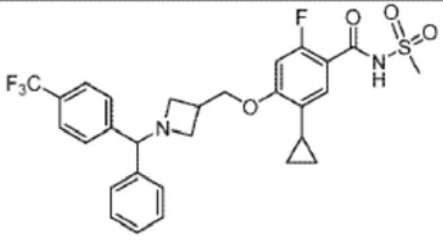
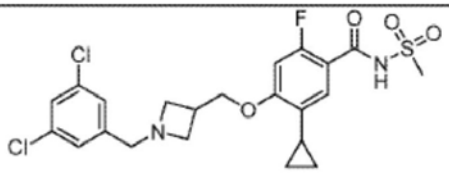
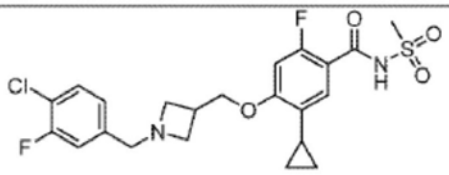
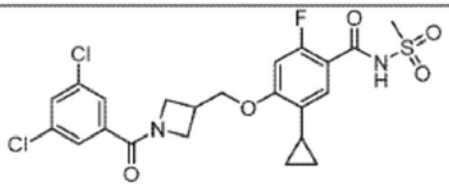
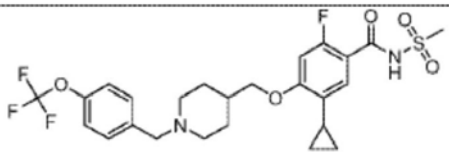
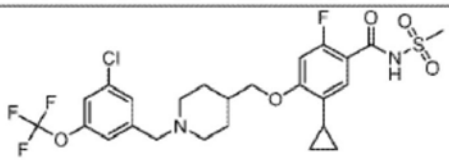
[5222]

117		0.411		
118		0.417		
119		0.306		
120		0.0206		
121		0.0301		
122		0.0024		

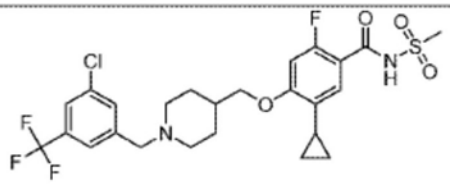
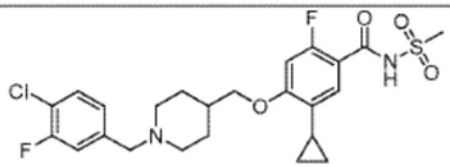
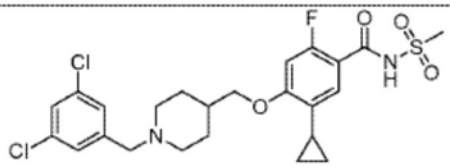
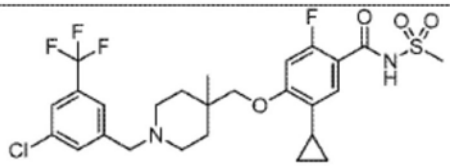
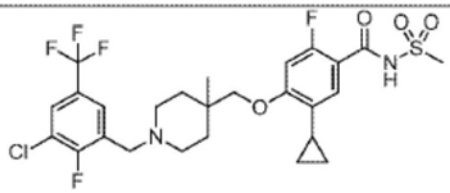
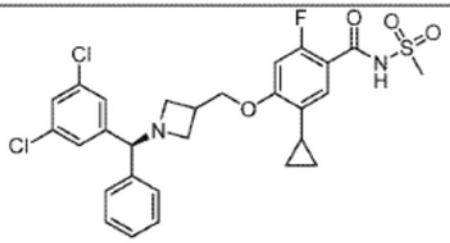
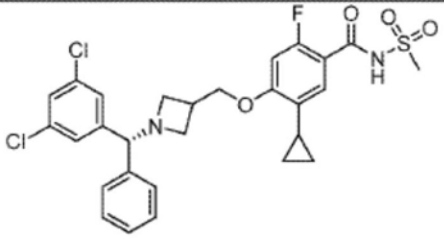
[5223]

123		0.0029		
124		0.0713		
125		0.025		
126		0.282		
127		0.578		
128		0.0056		
129		1.37		

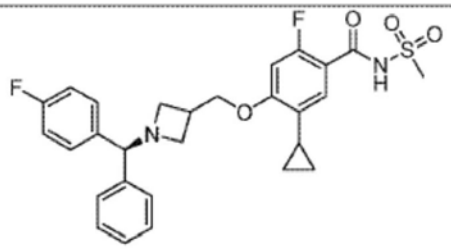
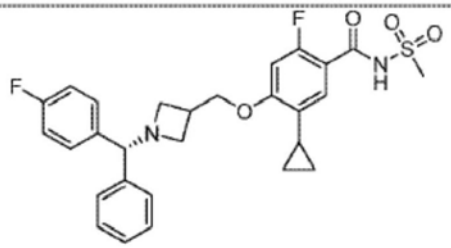
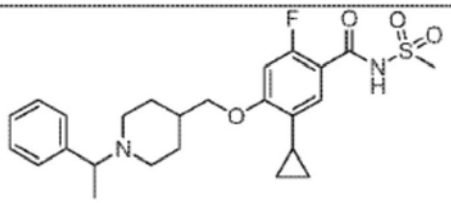
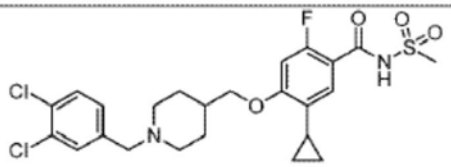
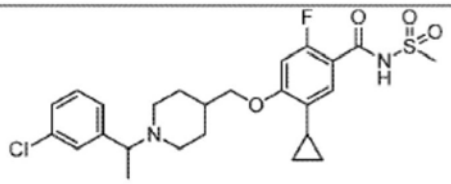
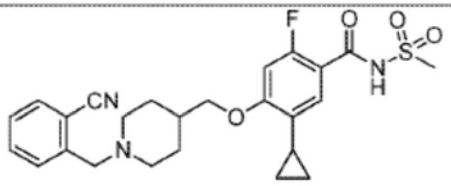
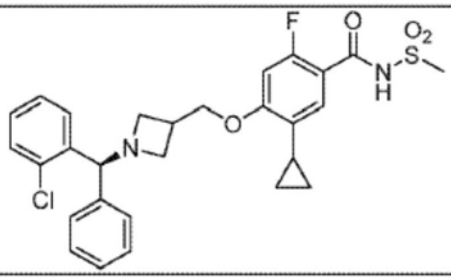
[5224]

130		0.0035		
131		0.00299		
132		0.014		
133		0.118		
134		0.346		
135		0.0155		
136		0.00188		

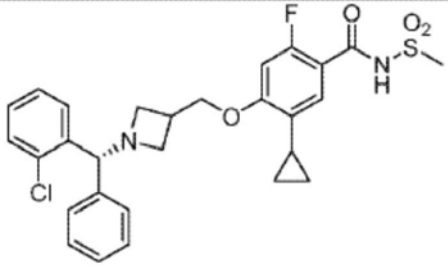
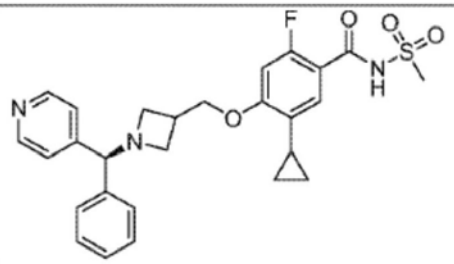
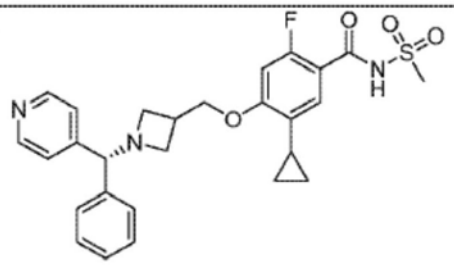
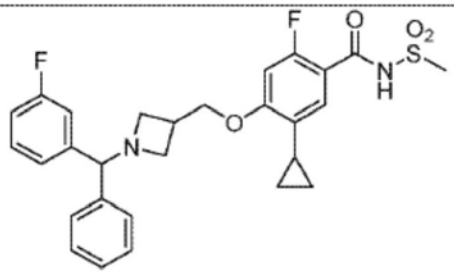
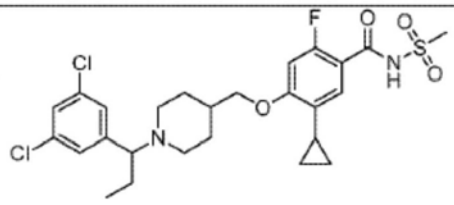
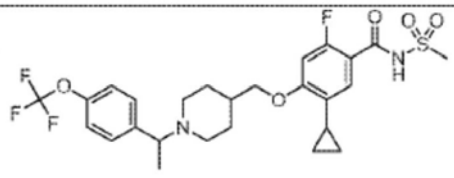
[5225]

137		0.00205		
138		0.0112		
139		0.0049		
140		0.0035		
141		0.0039		
142		0.00657		
143		0.0026		

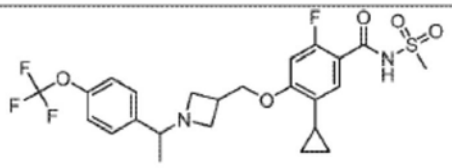
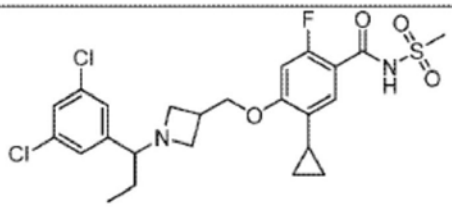
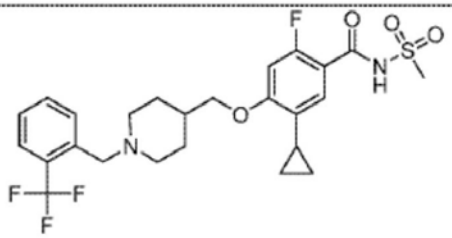
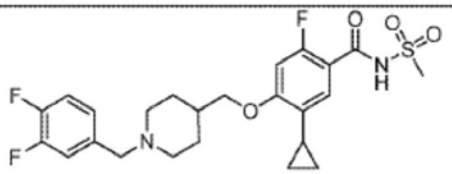
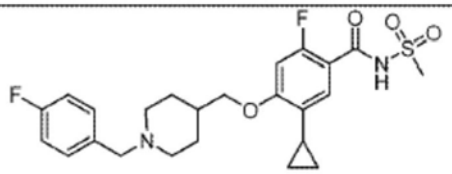
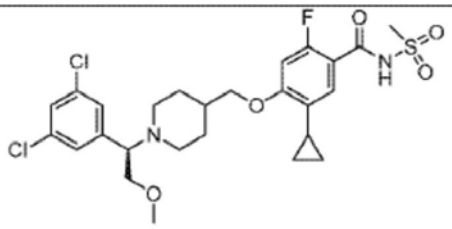
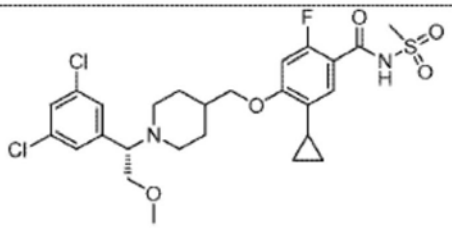
[5226]

144		0.00915		
145		0.00622		
146		0.276		
147		0.00603		
148		0.015		
149		0.0737		
150		0.100		

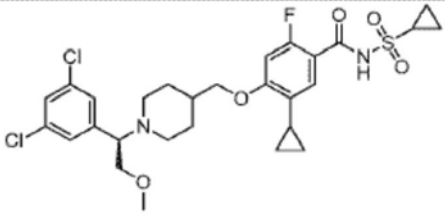
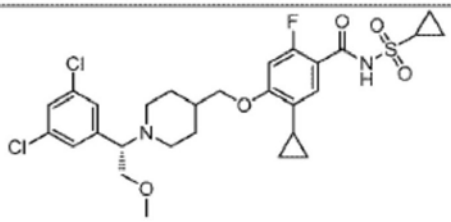
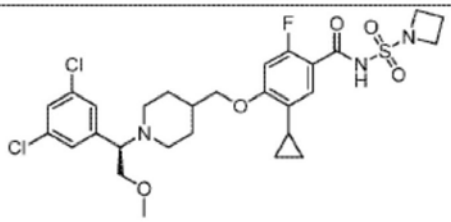
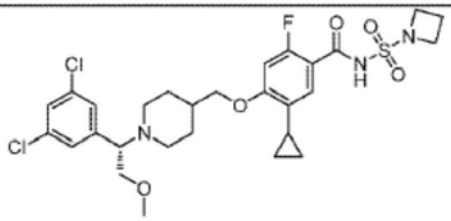
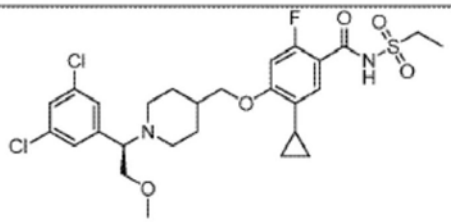
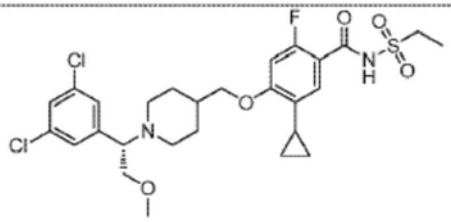
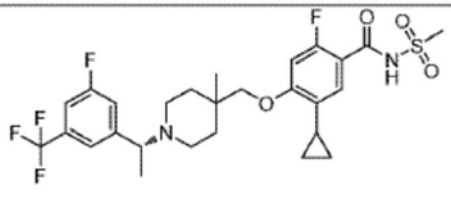
[5227]

151		0.00994		
152		0.443		
153		0.439		
154		0.00912		
155		0.00202		
156		0.021		

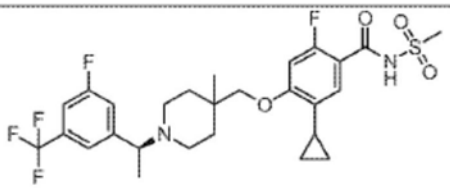
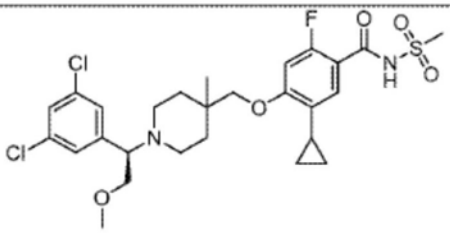
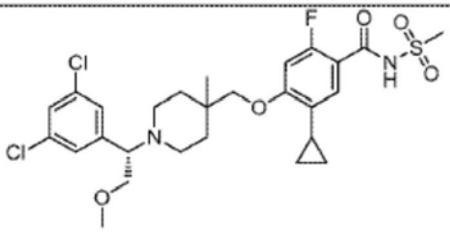
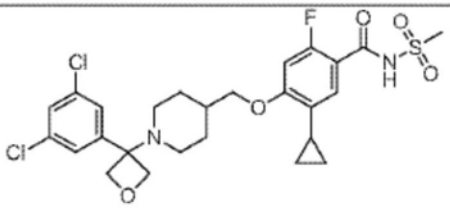
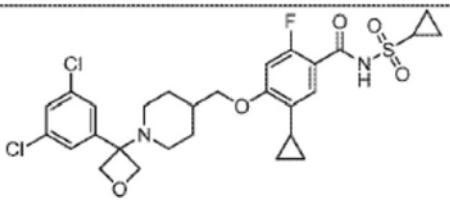
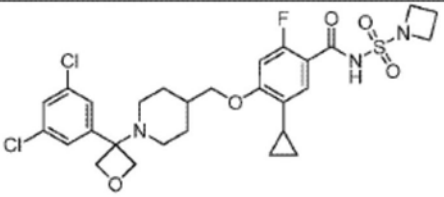
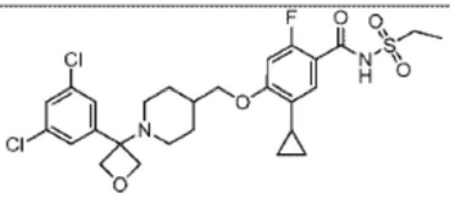
[5228]

157		0.0351		
158		0.0123		
159		0.00542		
160		0.0628		
161		0.284		
162		0.0039	0.0028	
163		0.0036		

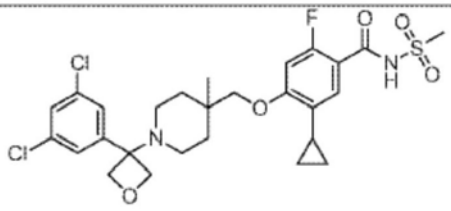
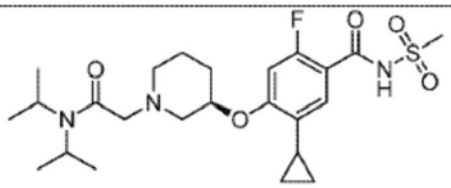
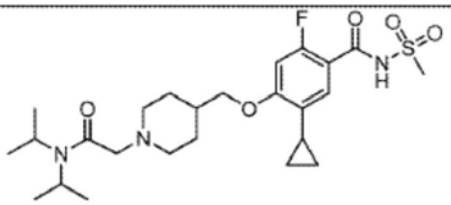
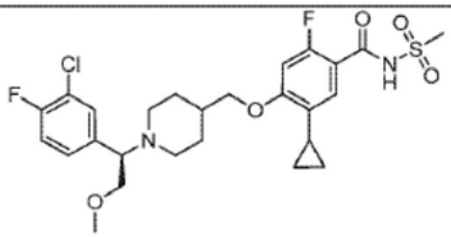
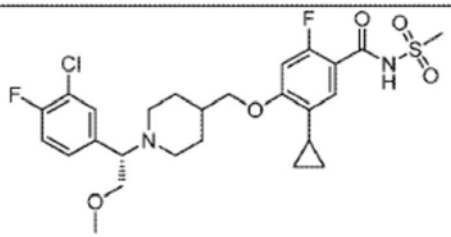
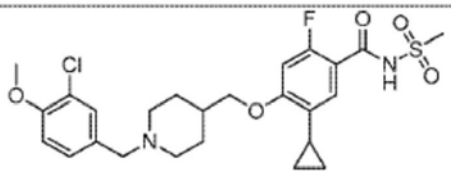
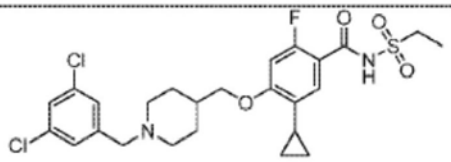
[5229]

164		0.0043	0.0033	
165		0.0023	0.0024	0.049
166		0.0039		
167		0.0049	0.0042	
168		0.0062	0.003	0.078
169		0.0063	0.003	0.28
170		0.005		

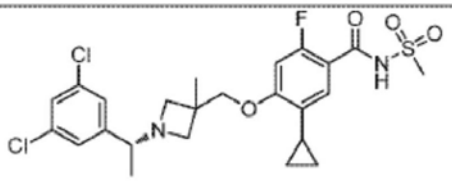
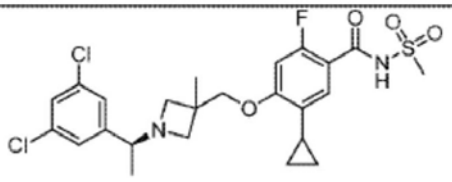
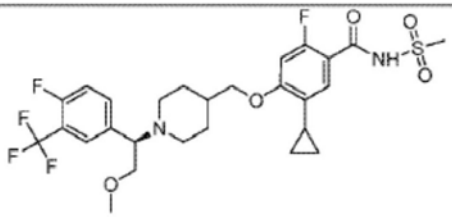
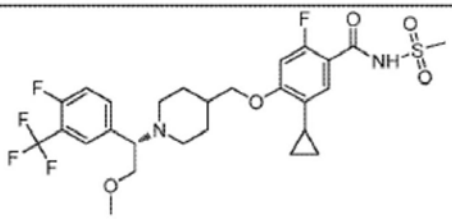
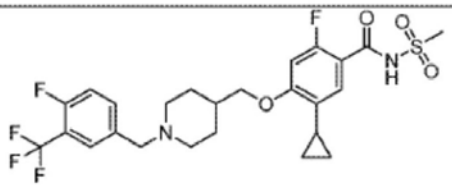
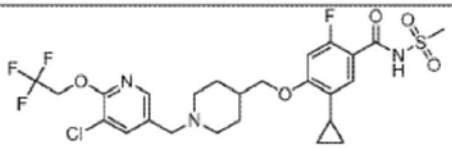
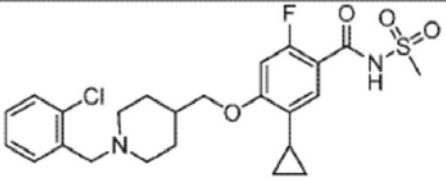
[5230]

171		0.005		
172		0.0039		
173		0.0039		
174		0.012		
175		0.0052		
176		0.0091		
177		0.0083		

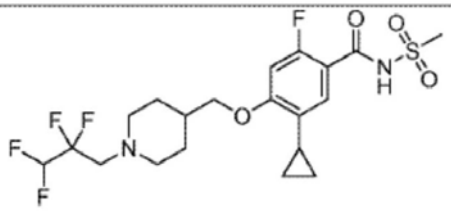
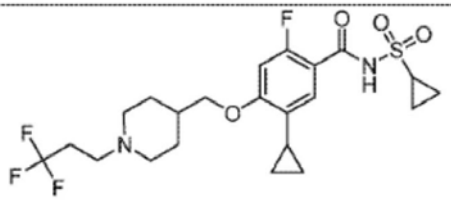
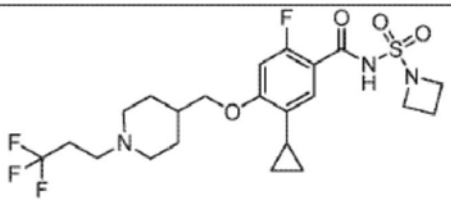
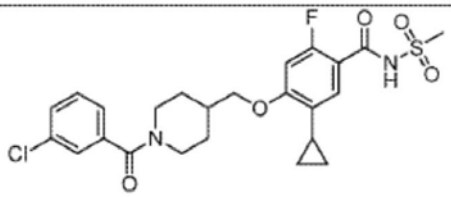
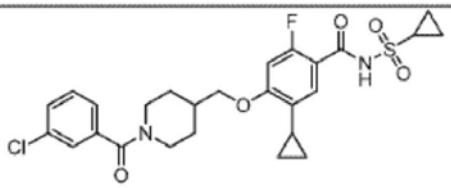
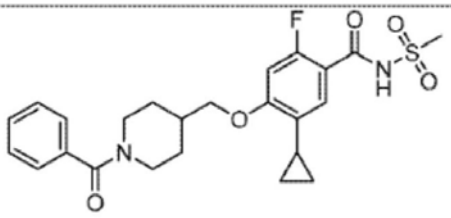
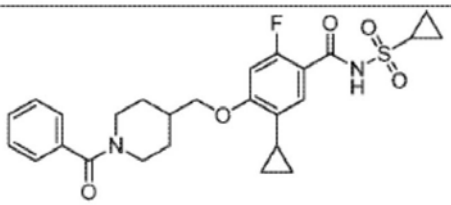
[5231]

178		0.0076		
179		1.8		
180		9.9		
181		0.011		
182		0.014		
183		0.047		
184		0.0051		

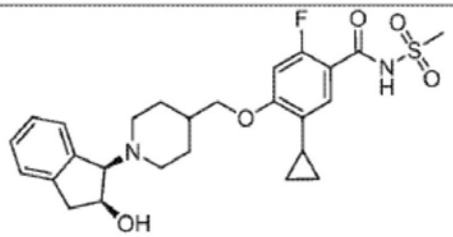
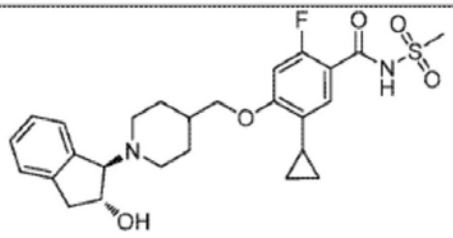
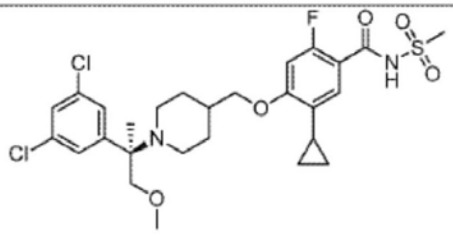
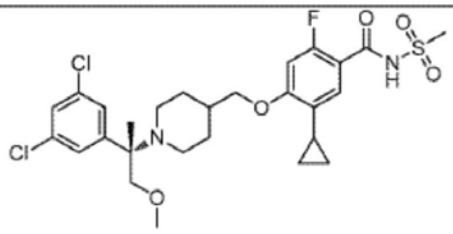
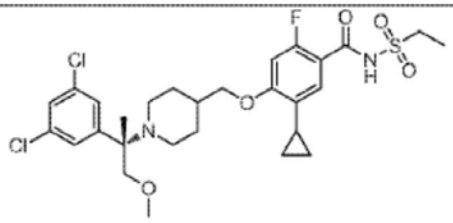
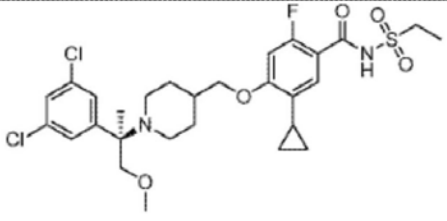
[5232]

185		0.007		
186		0.004		
187		0.005		
188		0.0052		
189		0.016		
190		0.056		
191		0.032		

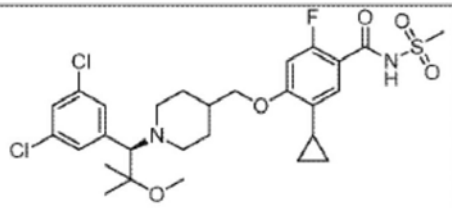
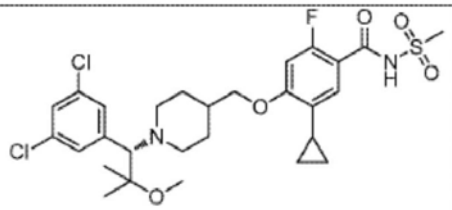
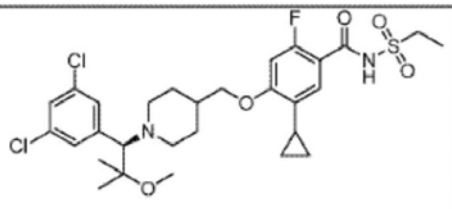
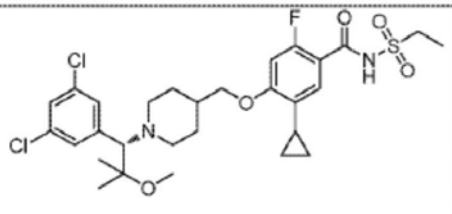
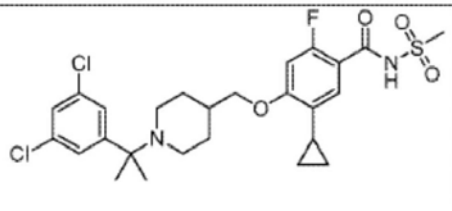
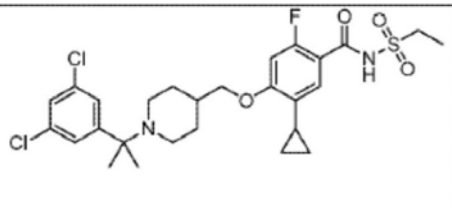
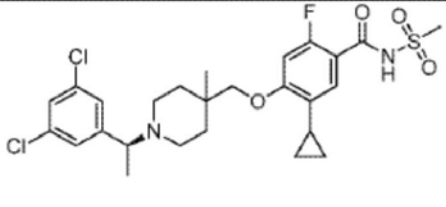
[5233]

192		0.034		
193		0.052		
194		0.18		
195		0.35		
196		0.043		
197		3.2		
198		0.55		

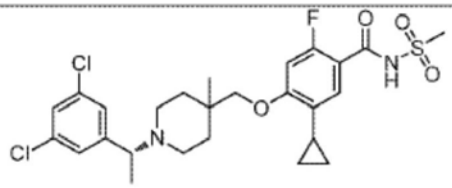
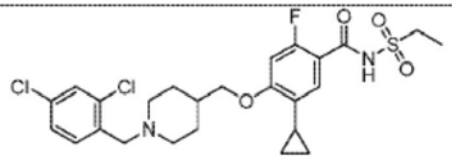
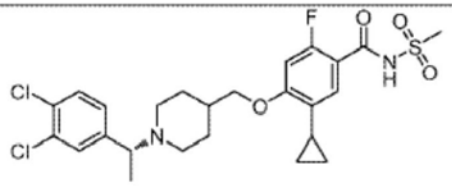
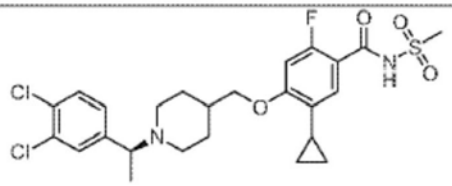
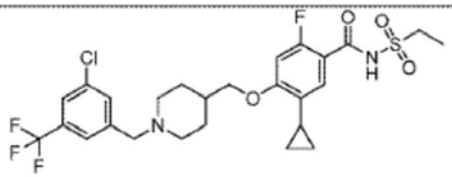
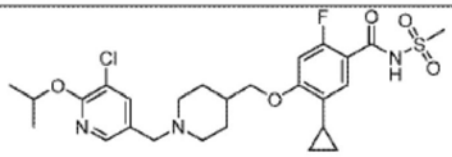
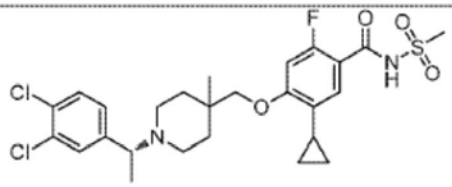
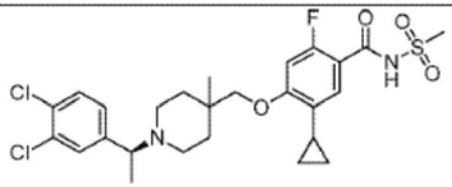
[5234]

199		1.4		
200		9.4		
201		0.005		
202		0.0016		
203		0.0036		
204		0.0027		

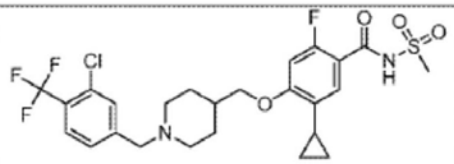
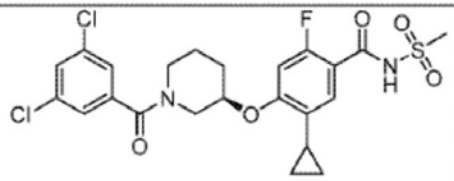
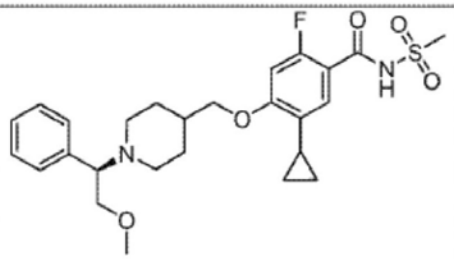
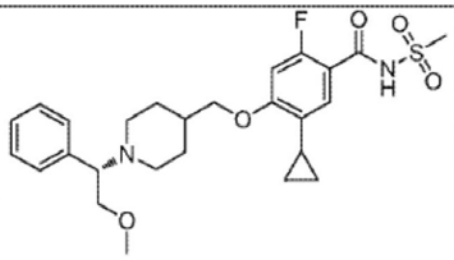
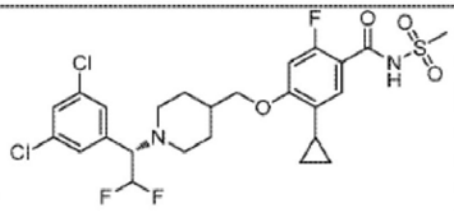
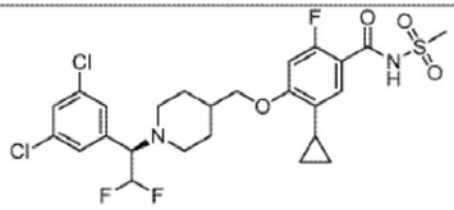
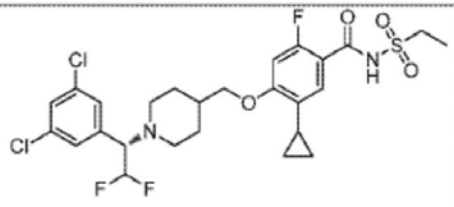
[5235]

205		0.0025		
206		0.0018		
207		0.0017		
208		0.0016	0.003	0.013
209		0.0017	0.0158	
210		0.0019		
211		0.0017		

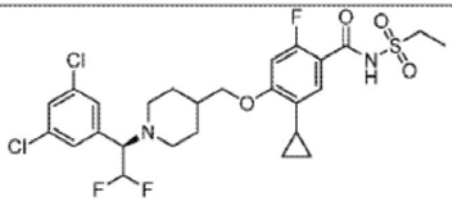
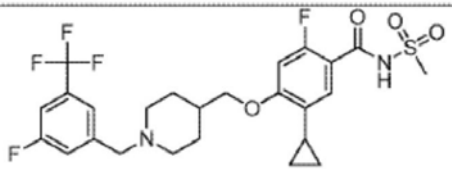
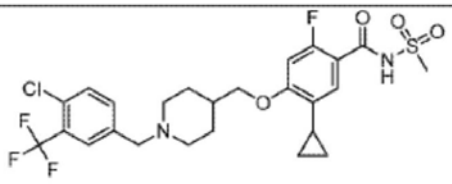
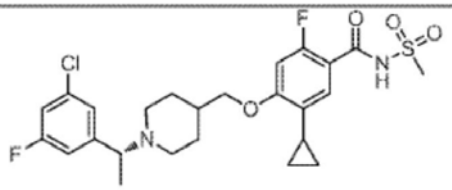
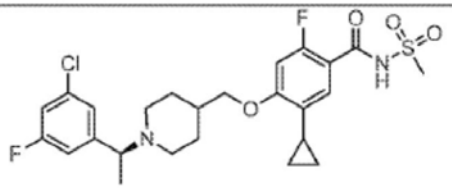
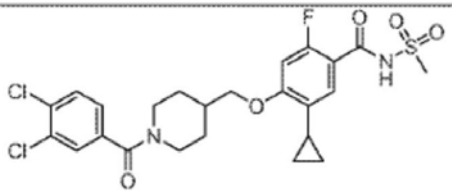
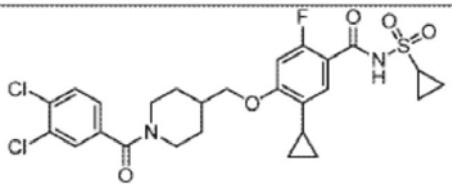
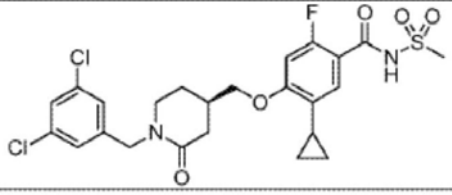
[5236]

212		0.0027		
213		0.0025		
214		0.0031		
215		0.0048		
216		0.005		
217		0.0056	0.0025	0.19
218		0.0078		
219		0.0083		

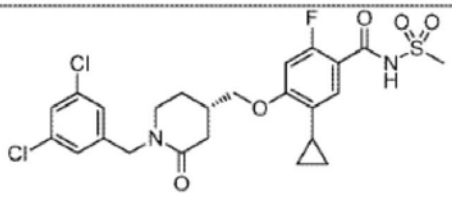
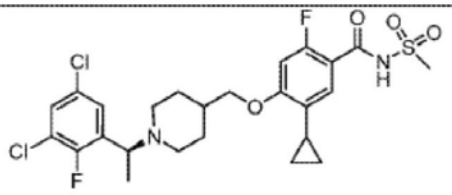
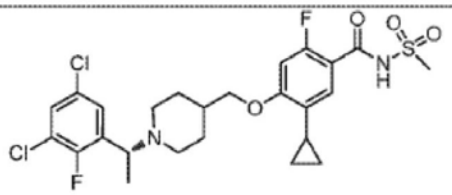
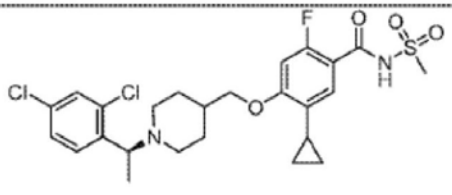
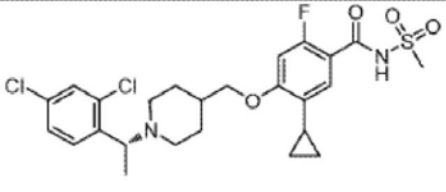
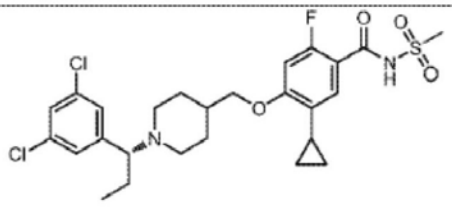
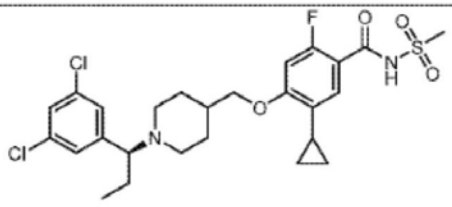
[5237]

220		0.017		
221		1.8		
222		0.16		
223		0.25		
224		0.0045		
225		0.017		
226		0.012		

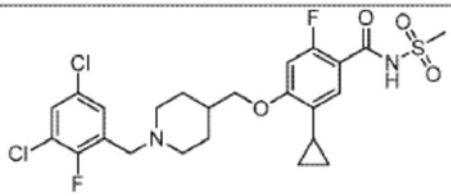
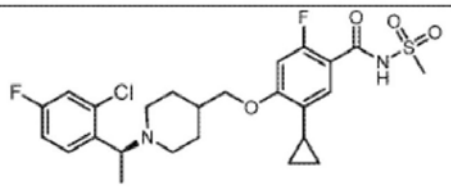
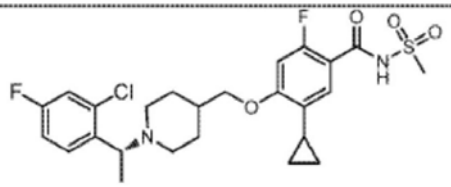
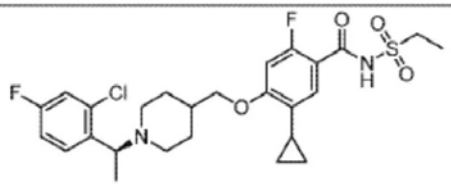
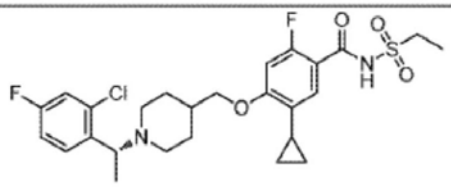
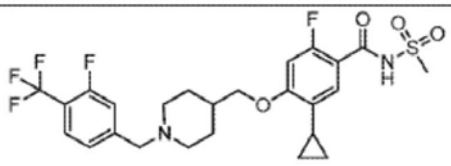
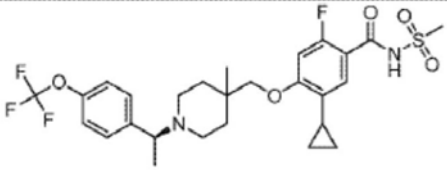
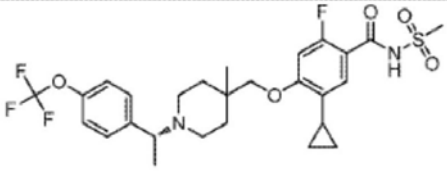
[5238]

227		0.0081		
228		0.0051	0.031	4.1
229		0.0073		
230		0.0044		
231		0.0059		
232		0.064		
233		0.031		
234		0.17		

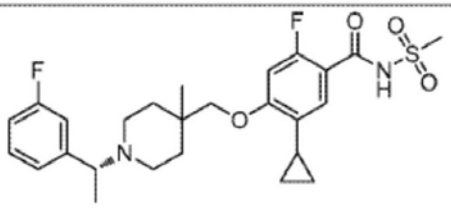
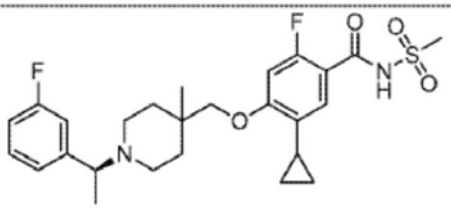
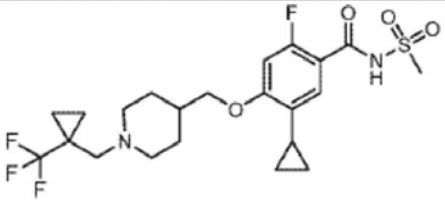
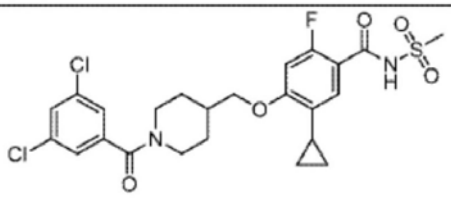
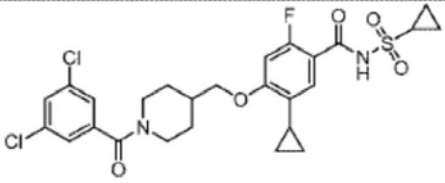
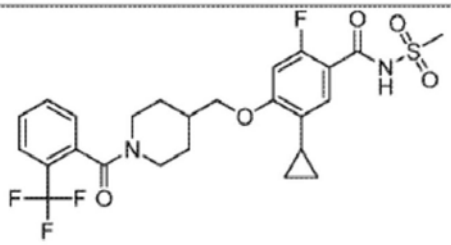
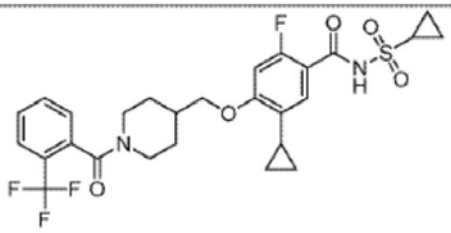
[5239]

235		0.21		
236		0.0016		
237		0.0029		
238		0.0022		
239		0.0034		
240		0.0024		
241		0.0027		

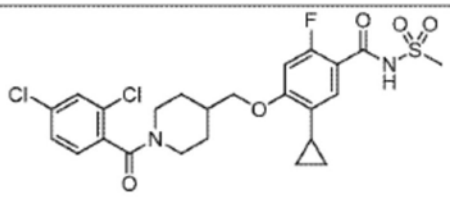
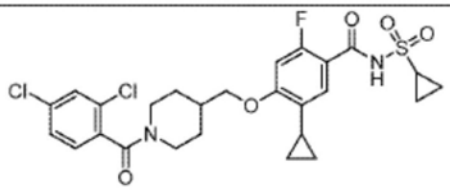
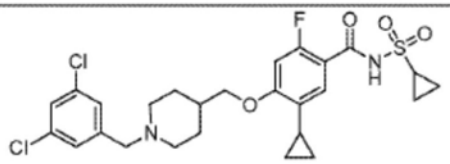
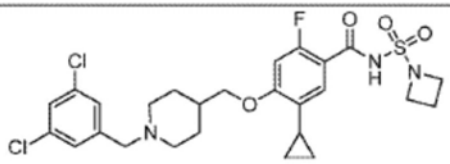
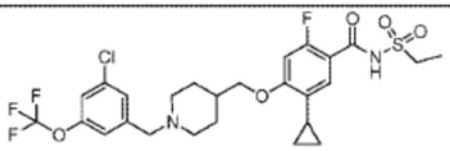
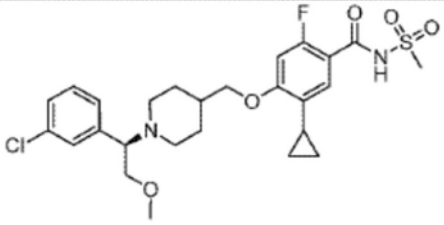
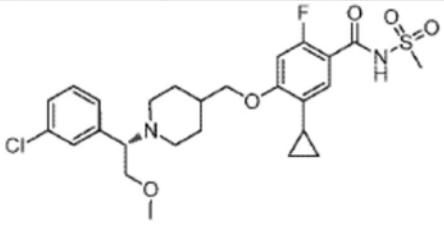
[5240]

242		0.003		
243		0.011		
244		0.012		
245		0.0079		
246		0.0077		
247		0.0089		
248		0.01		
249		0.039		

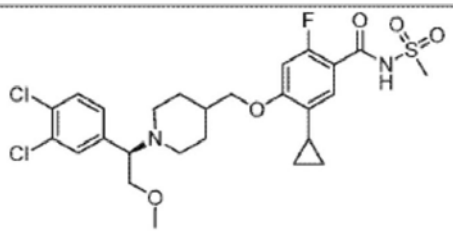
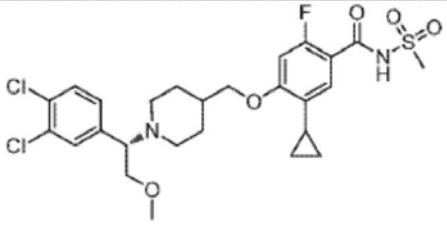
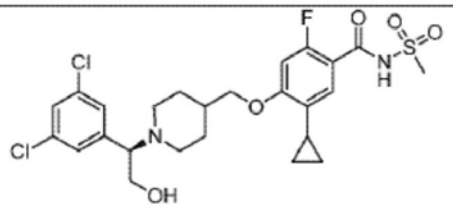
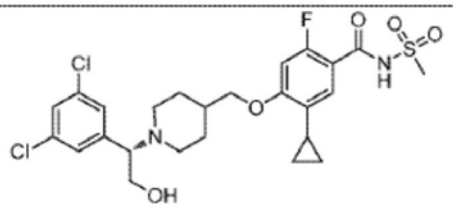
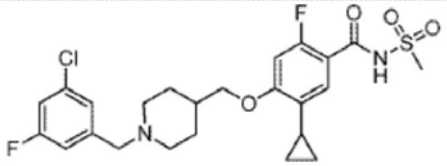
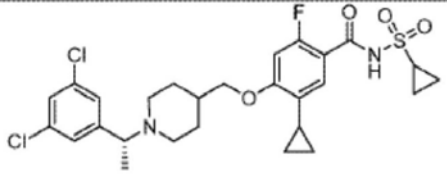
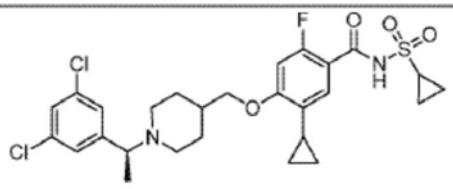
[5241]

250		0.043		
251		0.049		
252		0.05		
253		0.02		
254		0.026		
255		1.1		
256		0.29		

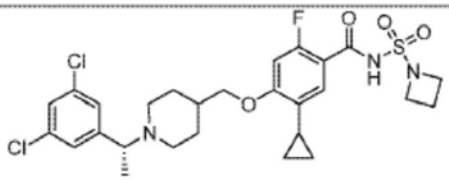
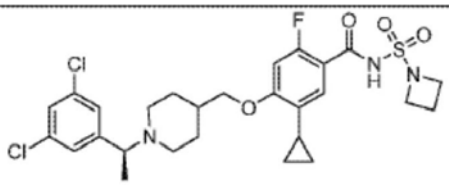
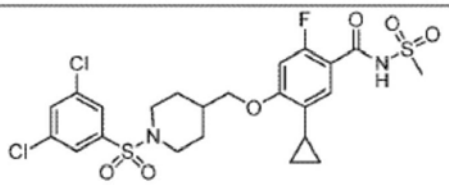
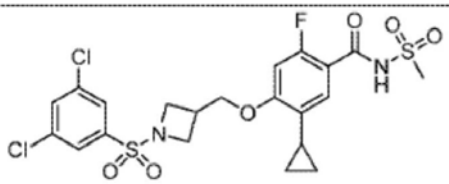
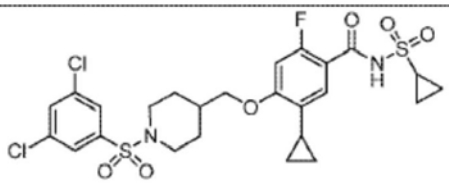
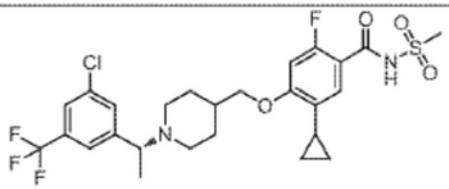
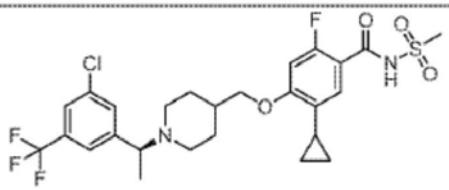
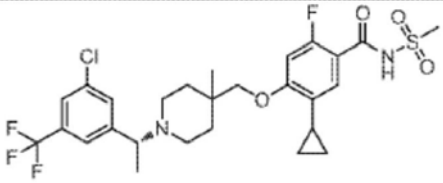
[5242]

257		0.27		
258		0.065		
259		0.0022	0.023	0.11
260		0.0048		
261		0.0048		
262		0.018		
263		0.02		

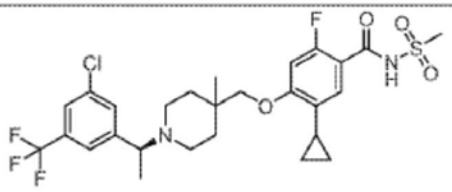
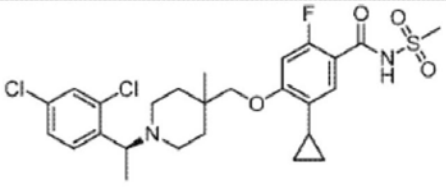
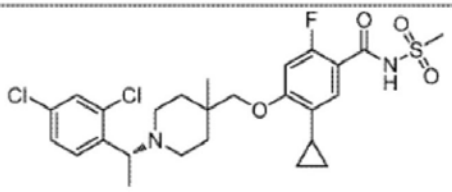
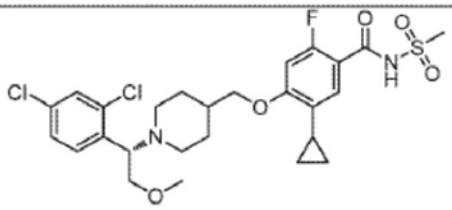
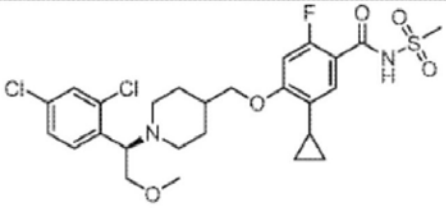
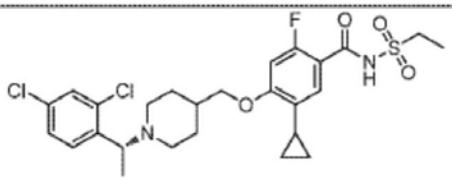
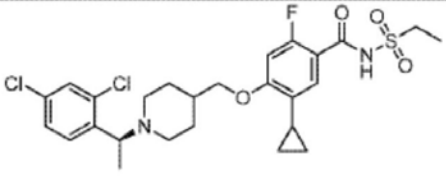
[5243]

264		0.0092		
265		0.10		
266		0.091		
267		0.047		
268		0.006	0.0028	
269		0.0034		
270		0.005	0.0058	

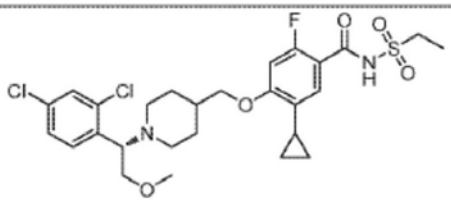
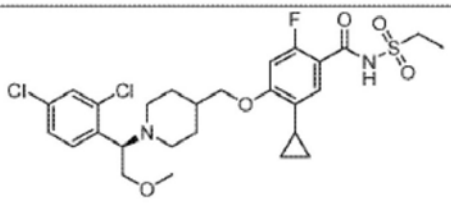
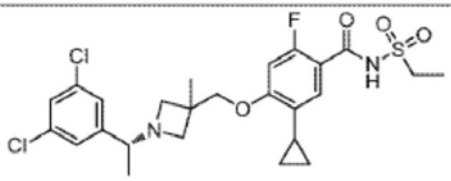
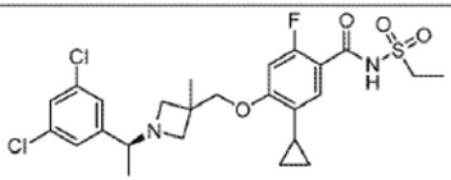
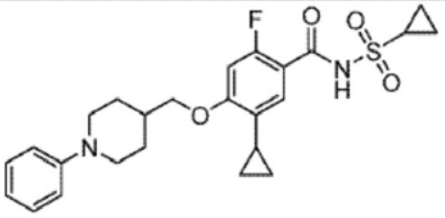
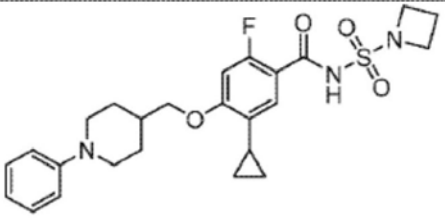
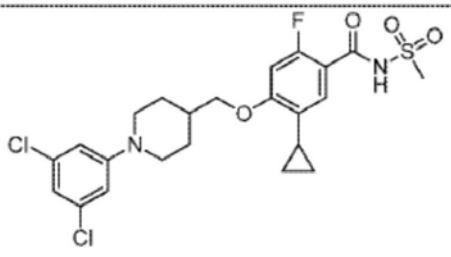
[5244]

271		0.0037		
272		0.0042		
273		0.0085		
274		0.068		
275		0.0069		
276		0.0057		
277		0.004		
278		0.0033		

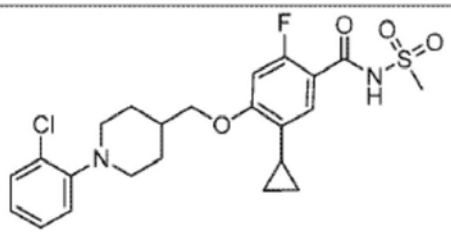
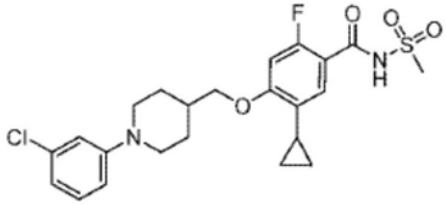
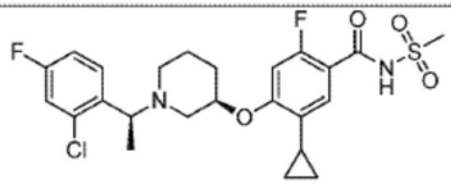
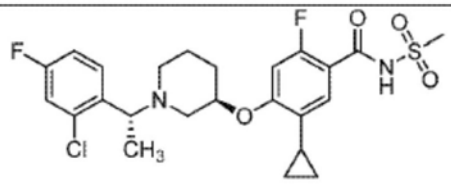
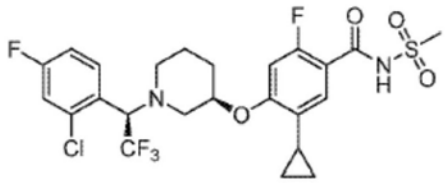
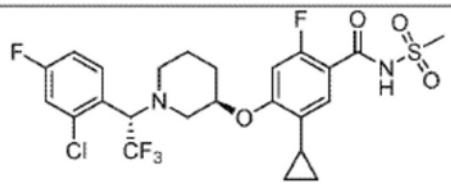
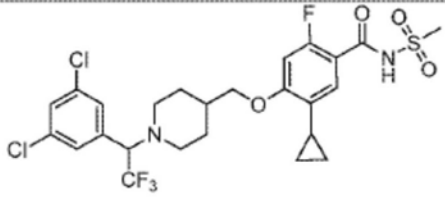
[5245]

279		0.004		
280		0.0081		
281		0.0047		
282		0.0044		
283		0.004		
284		0.0036		
285		0.0033		

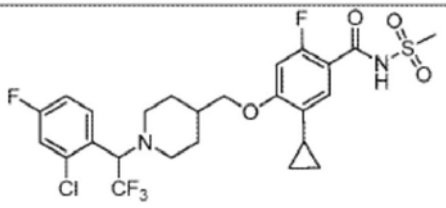
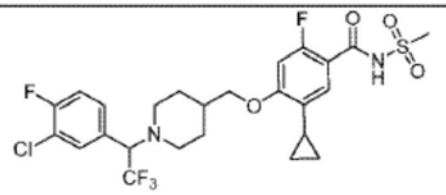
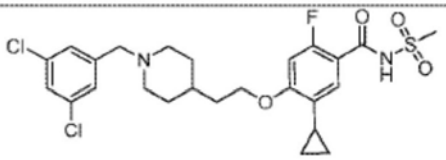
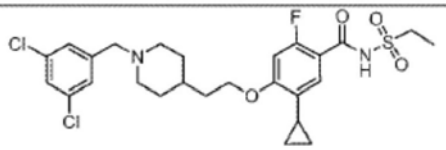
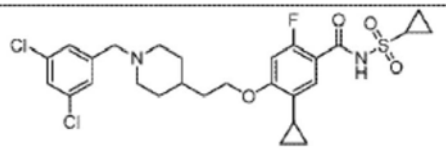
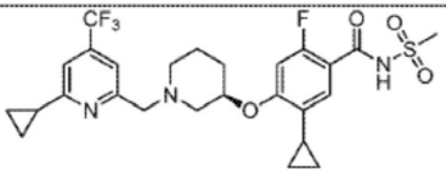
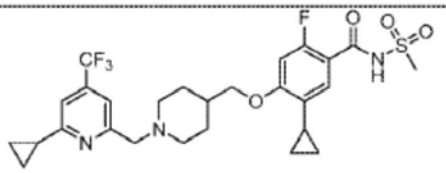
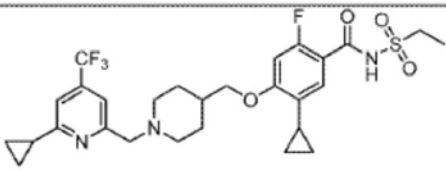
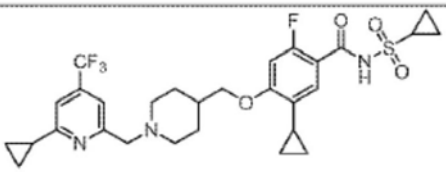
[5246]

286		0.0054		
287		0.0035		
288		0.0035		
289		0.0035		
290		0.0048		
291		0.011		
292		0.0029		

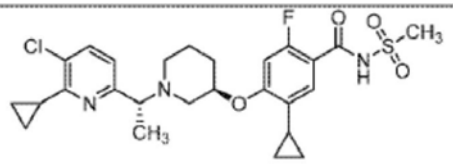
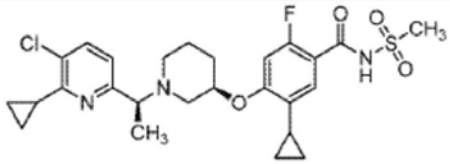
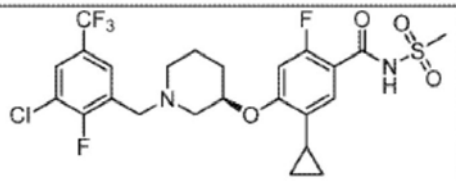
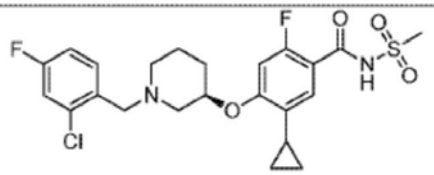
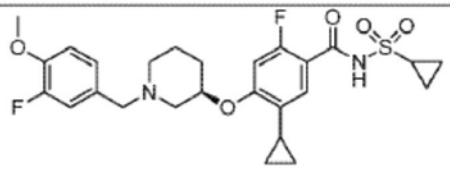
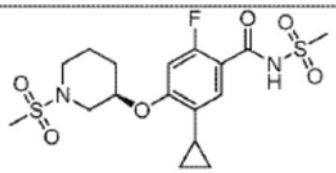
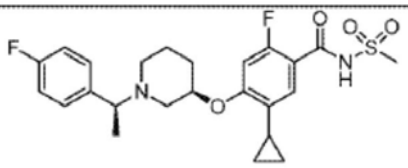
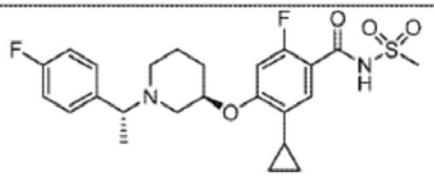
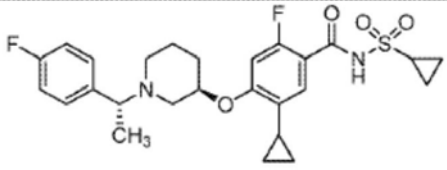
[5247]

293		0.0052		
294		0.0038		
295		0.0023		
296		0.0081		
297		0.0108		
298		0.0046		
299		0.0019		

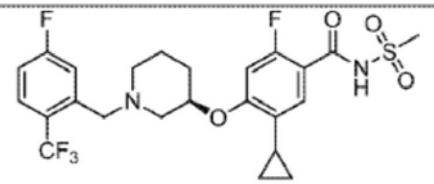
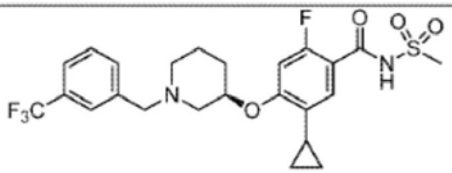
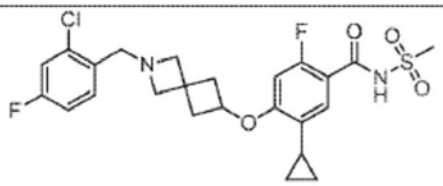
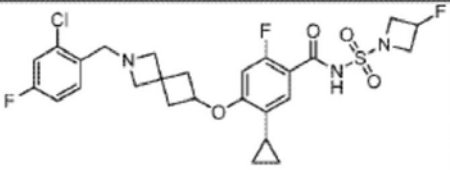
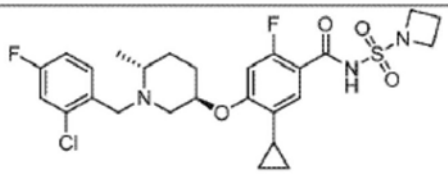
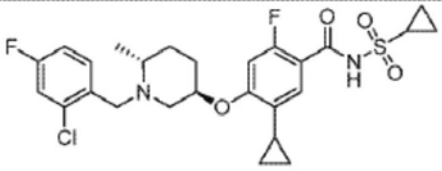
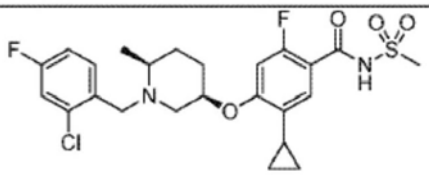
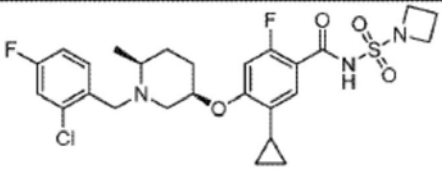
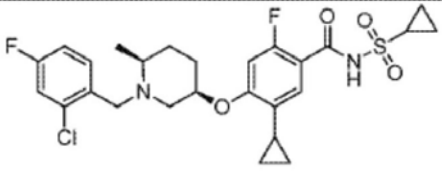
[5248]

300		0.0016		
301		0.003		
302		0.0057		
303		0.0065		
304		0.0037		
305		0.0039		
306		0.0060		
307		0.0067		
308		0.0060		

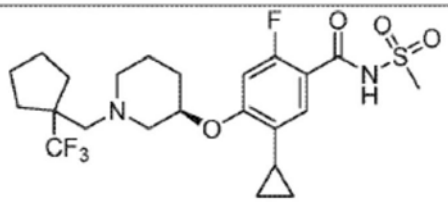
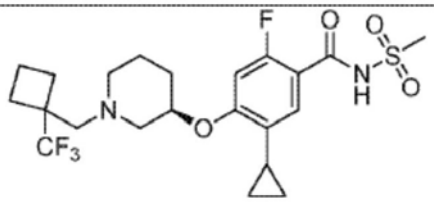
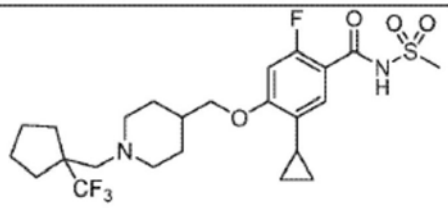
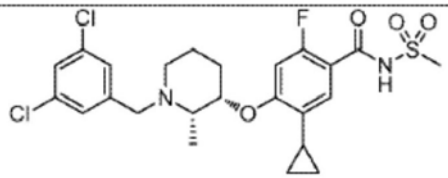
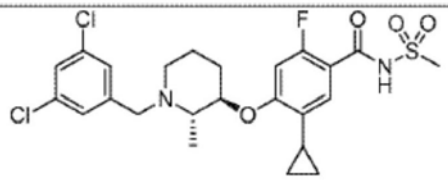
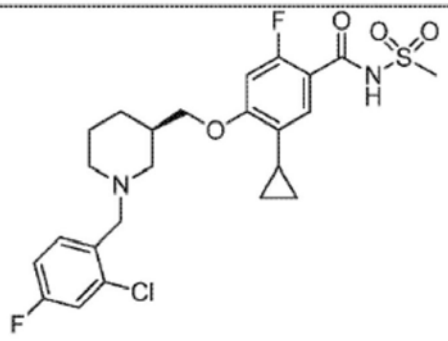
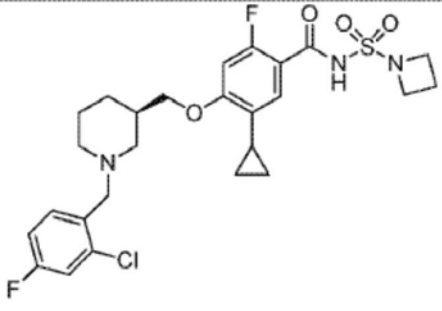
[5249]

309		0.0027	0.003	0.38
310		0.0023		
311		0.0029		
312		0.0022	<0.001	0.31
313		0.0091		
314		>10		
315		0.0191		
316		0.0372		
317		0.0060		

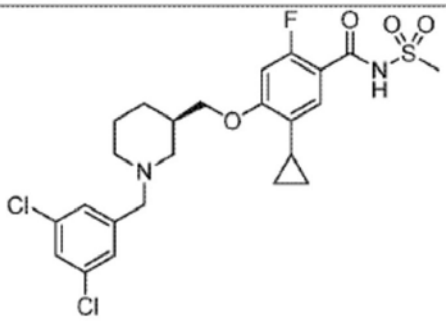
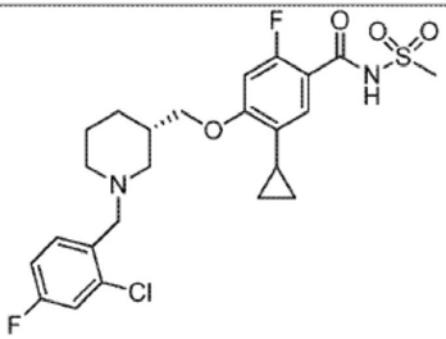
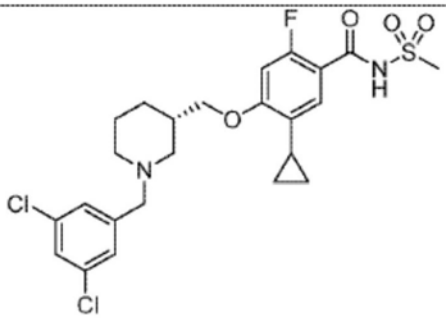
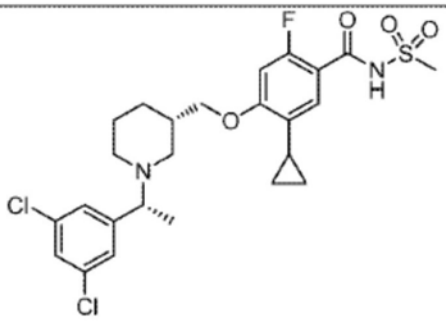
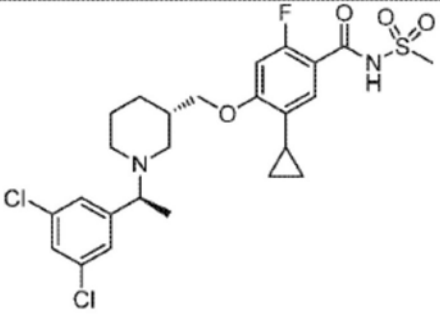
[5250]

318		0.0026		
319		0.0054		
320		0.2133		
321		0.1907		
322		0.0019		
323		0.0019		
324		0.0027		
325		0.0024		
326		0.0029		

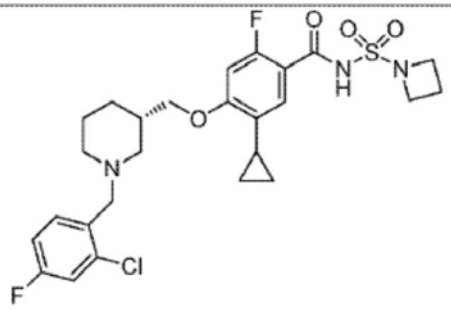
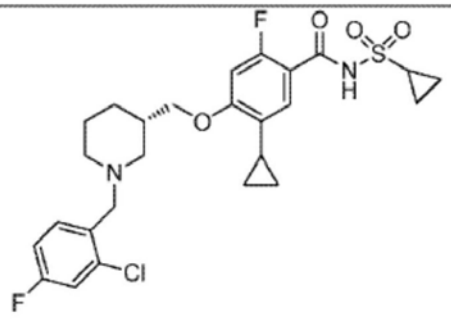
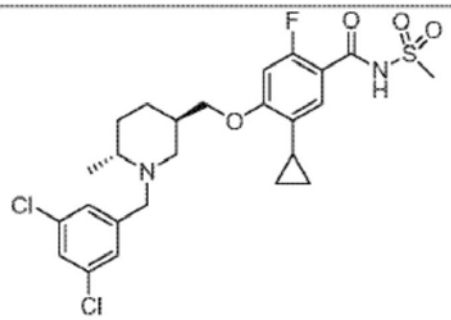
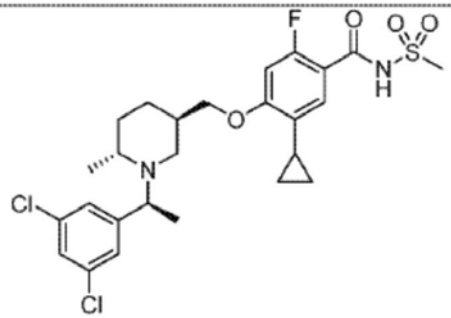
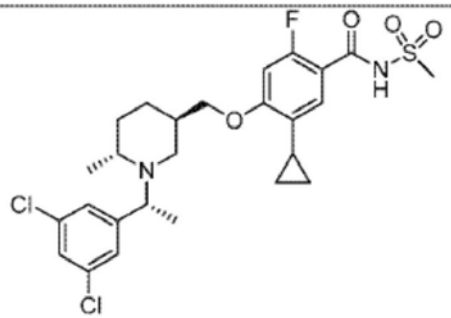
[5251]

327		0.0027		
328		0.0064		
329		0.0033		
330		0.0319		
331		0.0322		
332		0.0352		
333		0.0207		

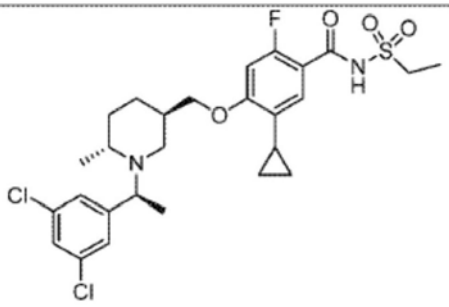
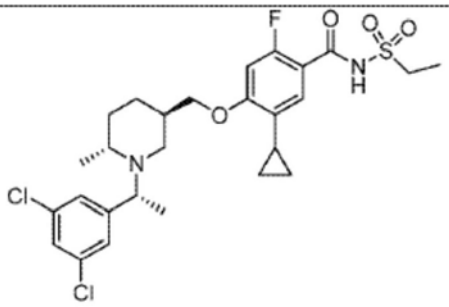
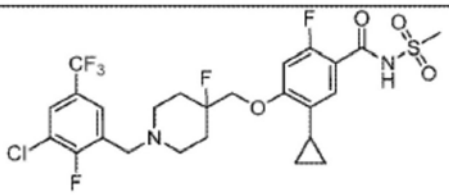
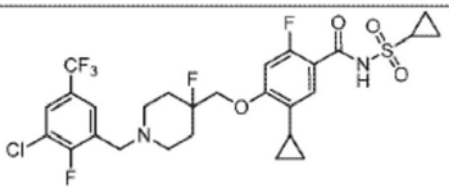
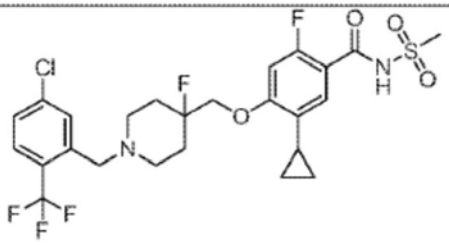
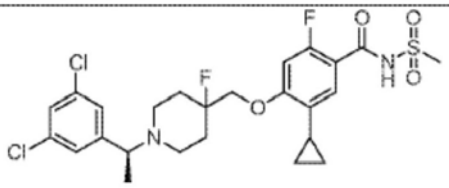
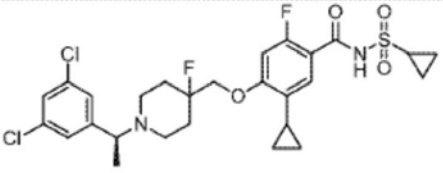
[5252]

334		0.0071		
335		0.0143		
336		0.0049		
337		0.01108		
338		0.0074		

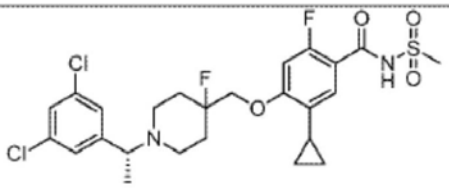
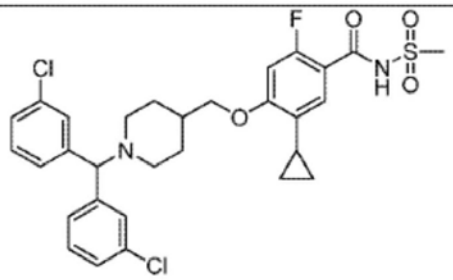
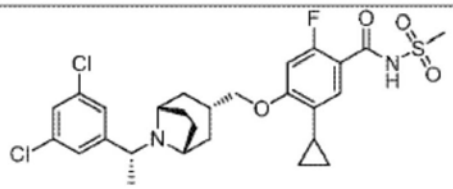
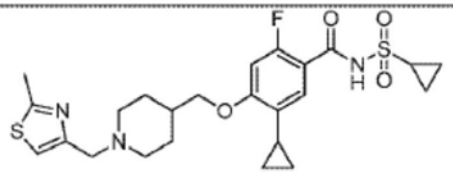
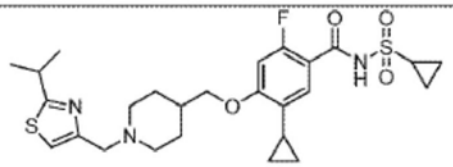
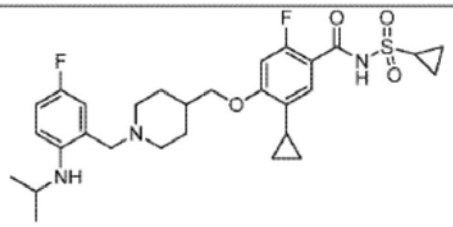
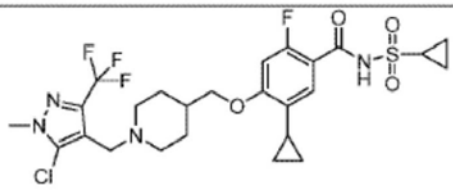
[5253]

339		0.0165		
340		0.0047		
341		0.0044		
342		0.0057		
343		0.0084		

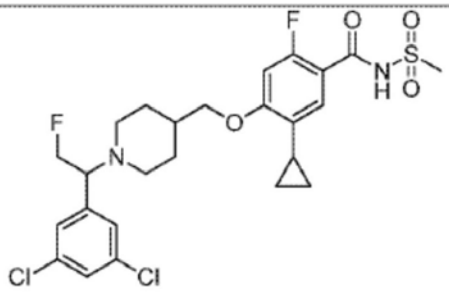
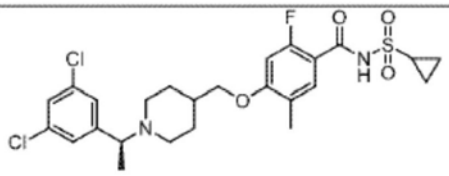
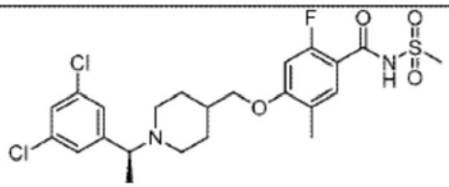
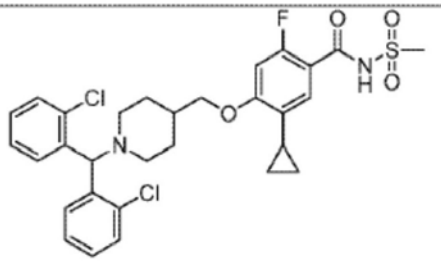
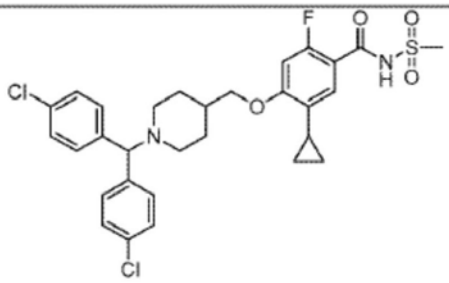
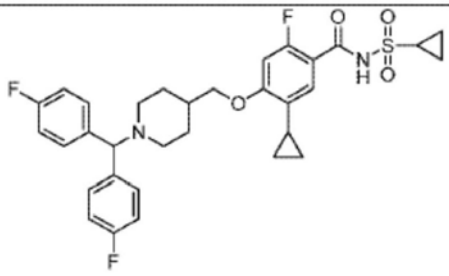
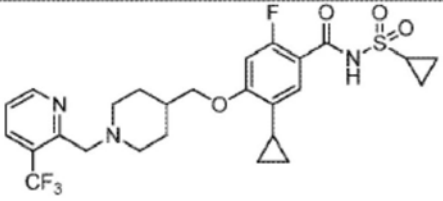
[5254]

344		0.0069		
345		0.0078		
346		0.0044	0.0022	682
347		0.0063		
348		0.0045		
349		0.0040		
350		0.0045		

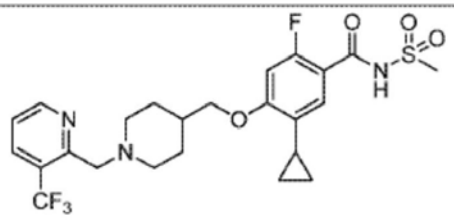
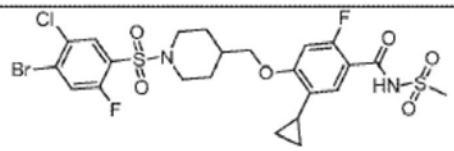
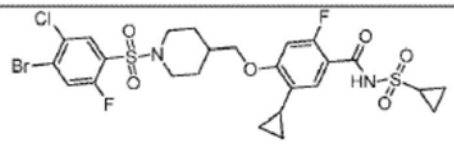
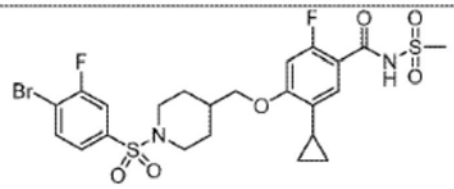
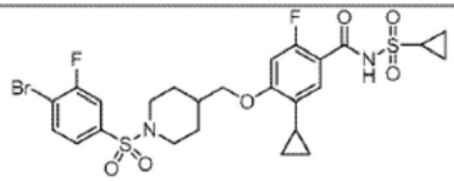
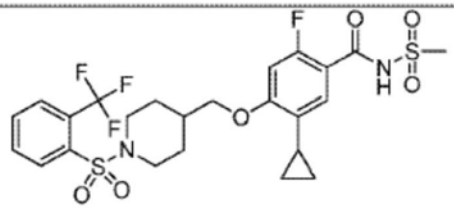
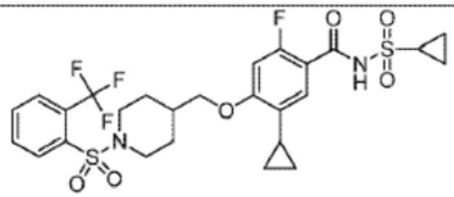
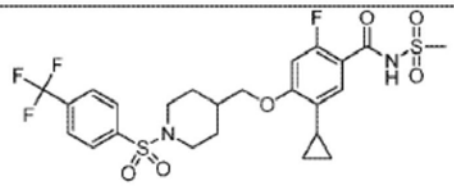
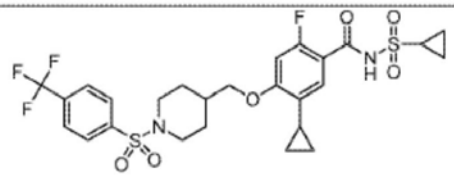
[5255]

351		0.0053		
352		0.0020		
353		0.011		
354		2.6695		
355		0.11876		
356		0.0058		
357		0.0130		

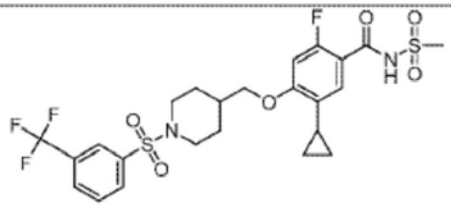
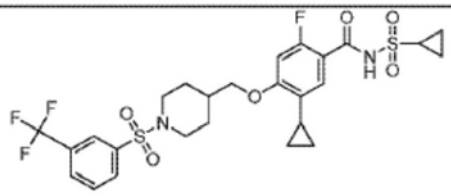
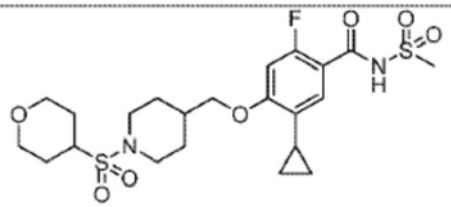
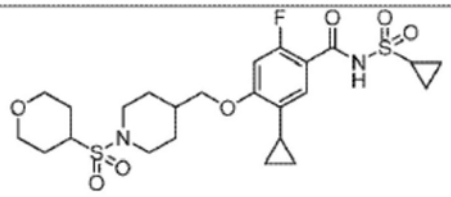
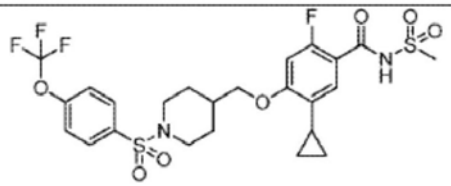
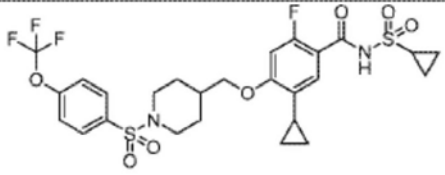
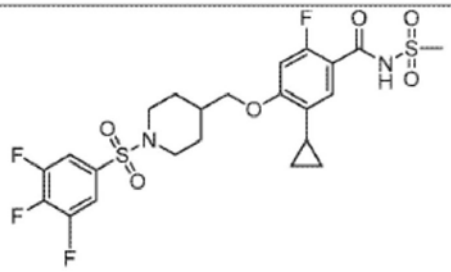
[5256]

358		0.0140		
359		0.0114		
360		0.0128		
361		0.0020		
362		0.0029		
363		0.0058		
364		0.0806		

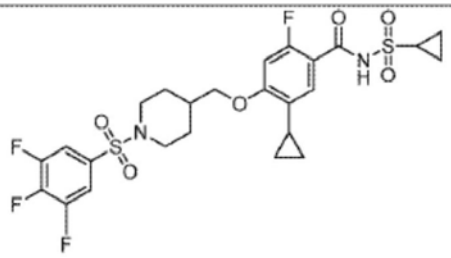
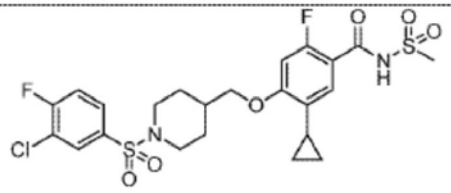
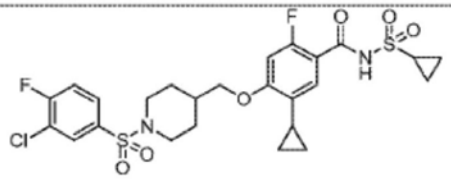
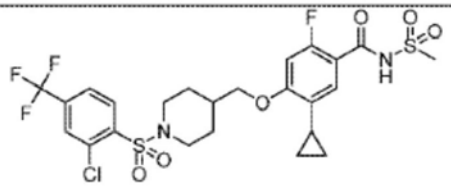
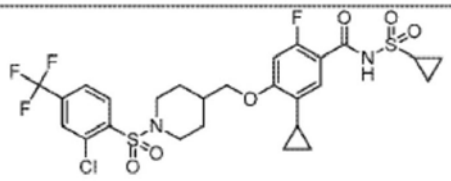
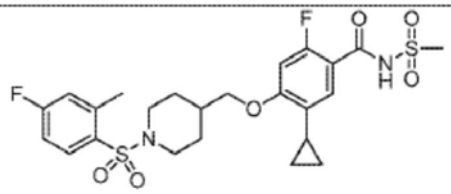
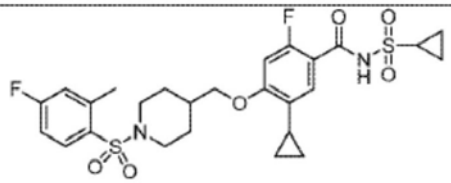
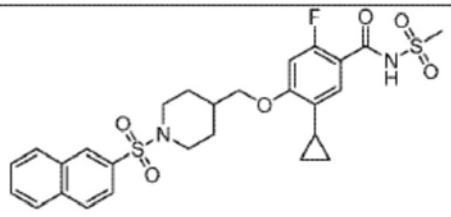
[5257]

365		0.3272		
366		0.0091		
367		0.0083		
368		0.0251		
369		0.0145		
370		0.0308		
371		0.0203		
372		0.04923		
373		0.0197		

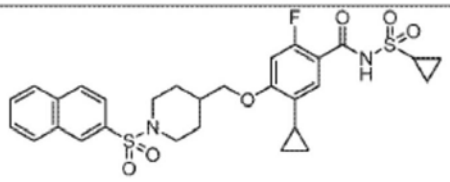
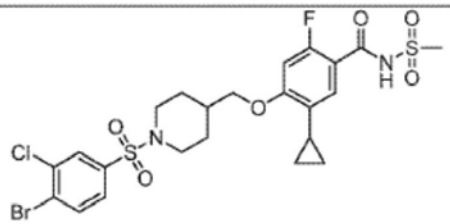
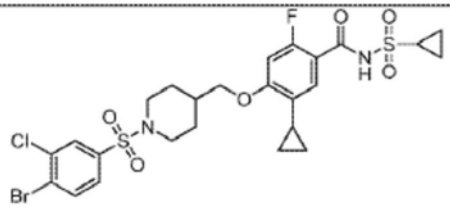
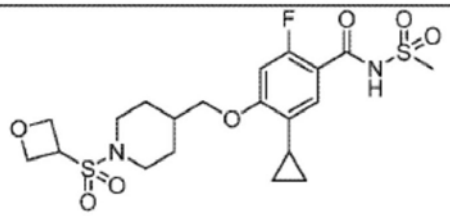
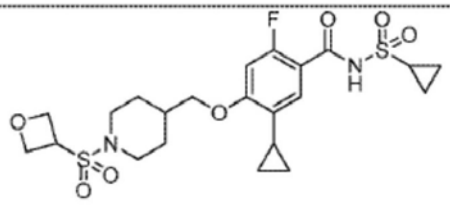
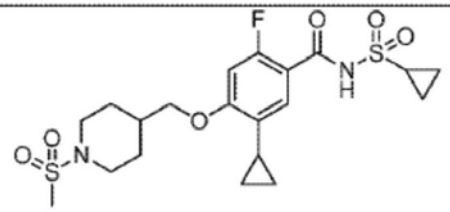
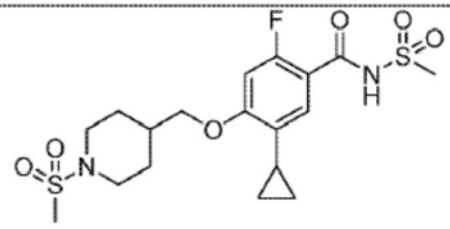
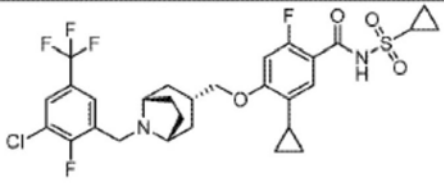
[5258]

374		0.0231		
375		0.0146		
376		2.4491		
377		1.2589		
378		0.0459		
379		0.0172		
380		0.0409		

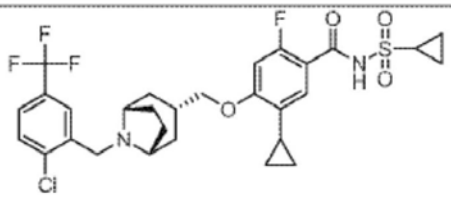
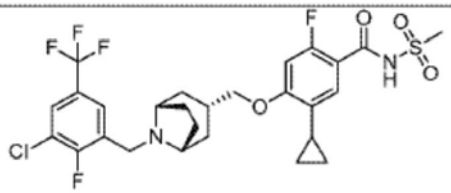
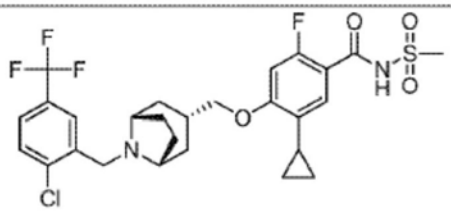
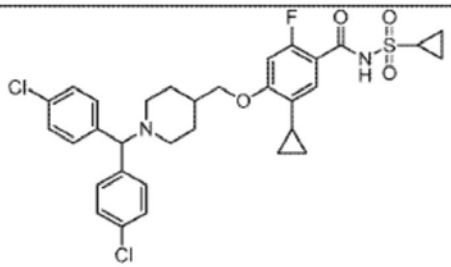
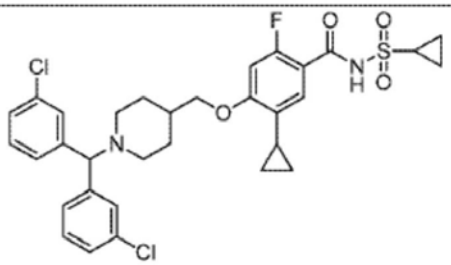
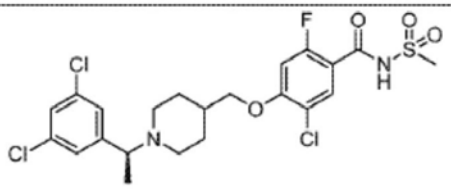
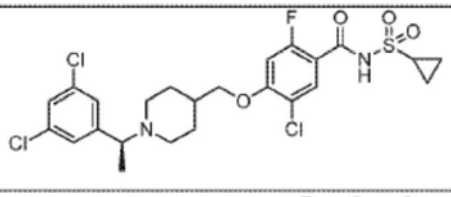
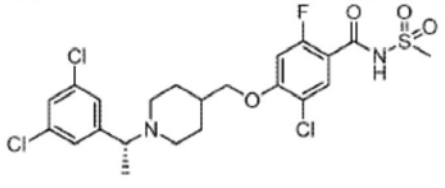
[5259]

381		0.0148		
382		0.0407		
383		0.0148		
384		0.0163		
385		0.0100		
386		0.0521		
387		0.0133		
388		0.0163		

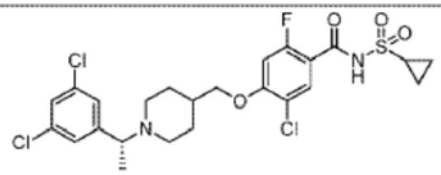
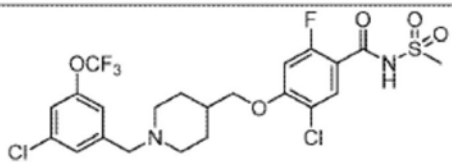
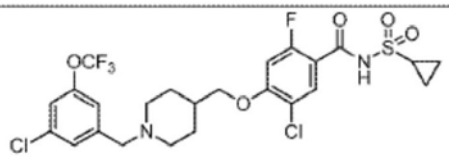
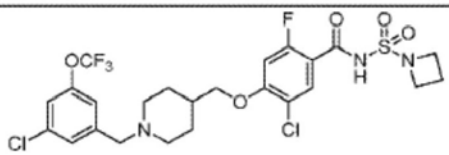
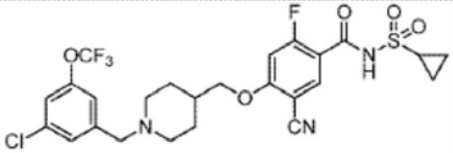
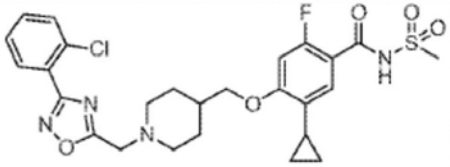
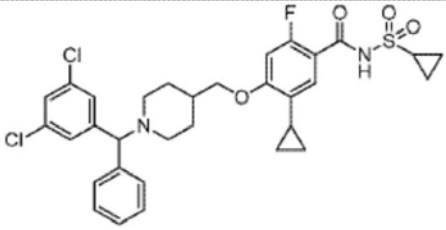
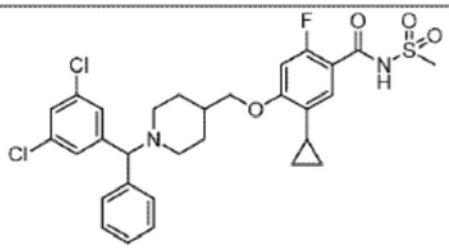
[5260]

389		0.0088		
390		0.0185		
391		0.0101		
392		2.0625		
393		1.3750		
394		6.0057		
395		>10		
396		0.0148		

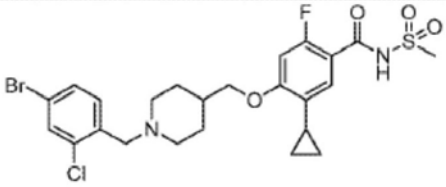
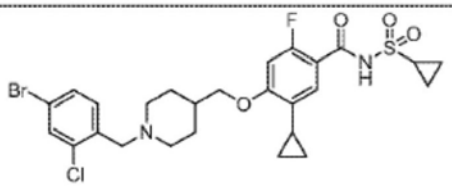
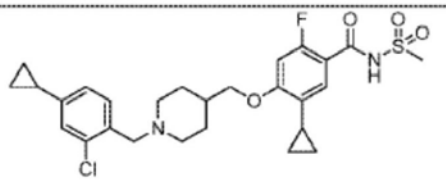
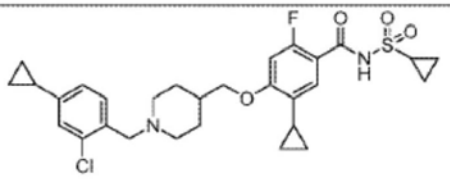
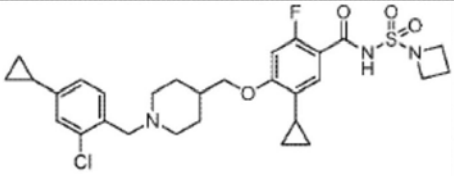
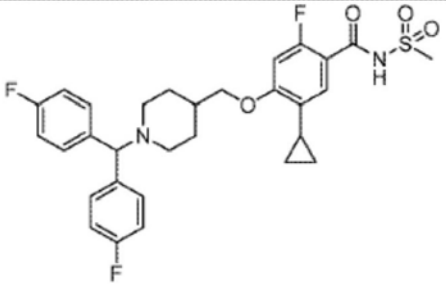
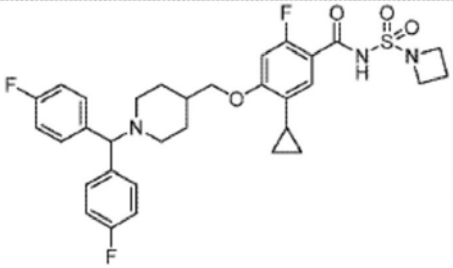
[5261]

397		0.0057		
398		0.0051		
399		0.0046		
400		0.0021		
401		0.0031		
402		0.0224		
403		0.0170		
404		0.0201		

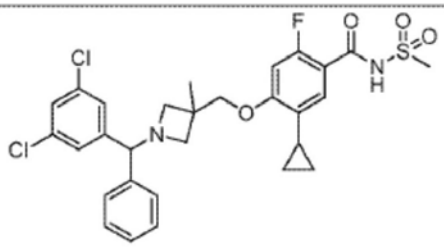
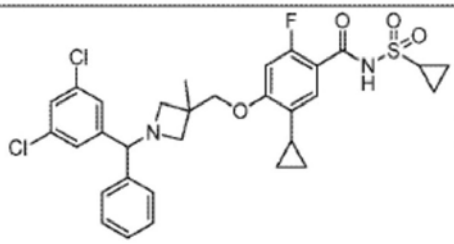
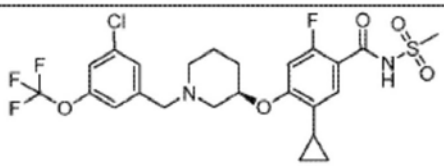
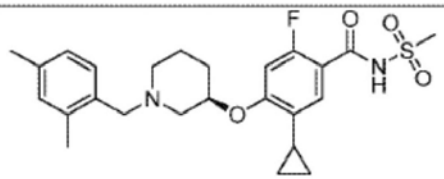
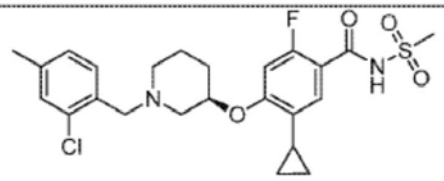
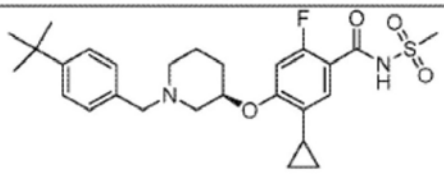
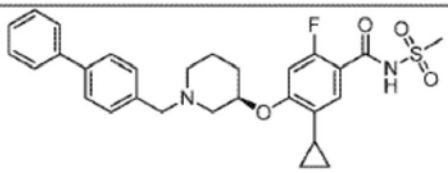
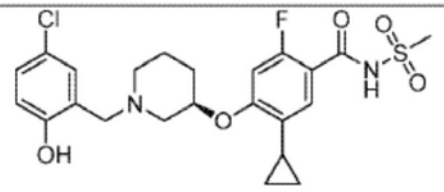
[5262]

405		0.0150		
406		0.0176		
407		0.0067		
408		0.0227		
409		0.0540		
410		0.0109		
411		0.0008		
412		0.0015		

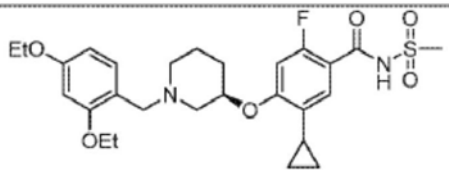
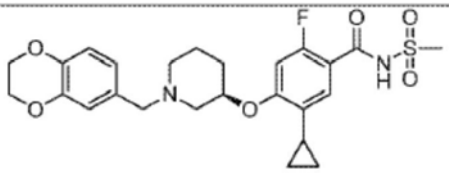
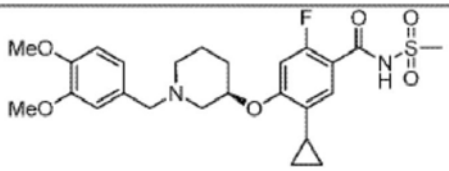
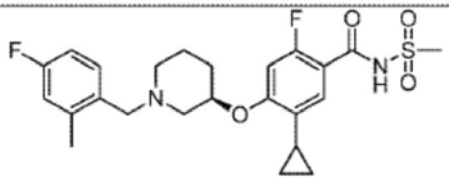
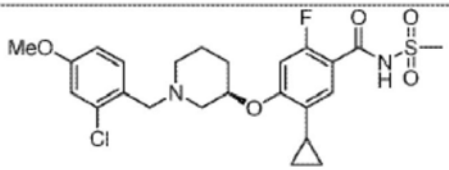
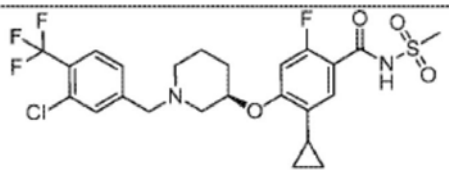
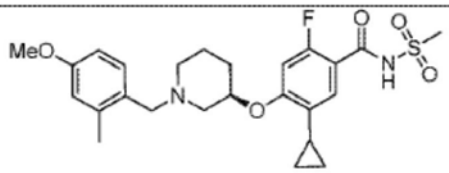
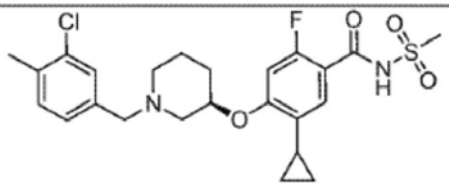
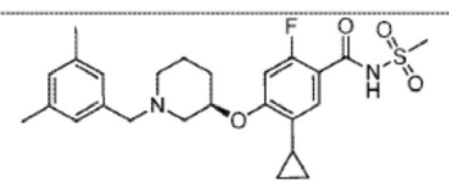
[5263]

413		0.0060		
414		0.0038		
415		0.0061		
416		0.0053		
417		0.0057		
418		0.0032		
419		0.0052		

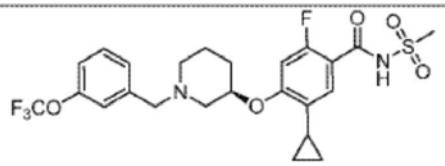
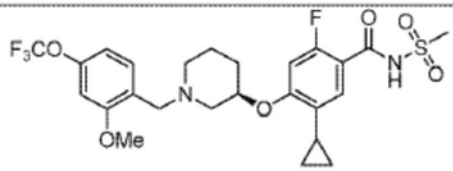
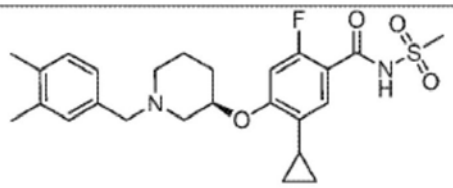
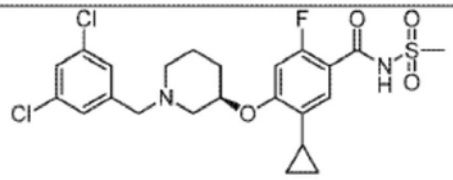
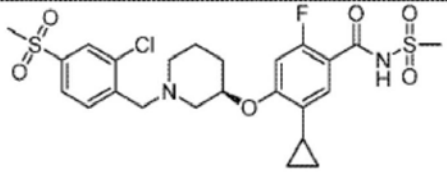
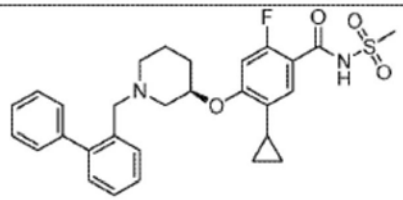
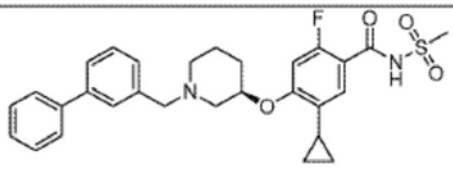
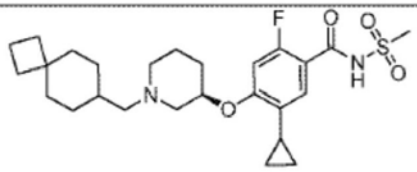
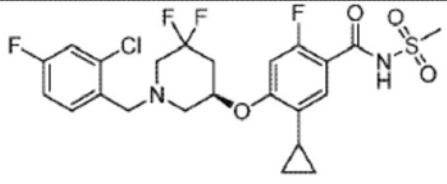
[5264]

420		0.0024		
421		0.0025		
422		0.0013		
423		0.0021		
424		0.0025		
425		0.0029		
426		0.0031		
427		0.0190		

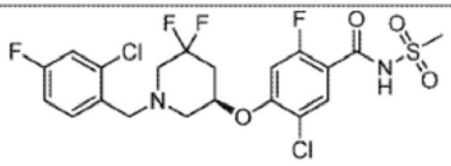
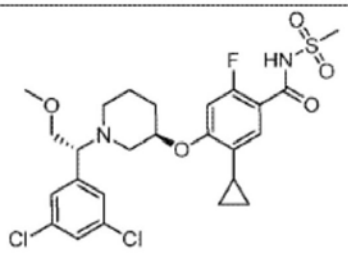
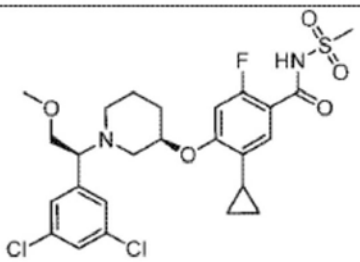
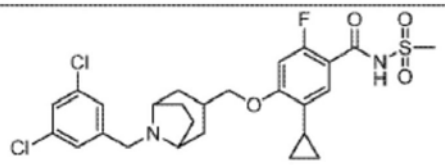
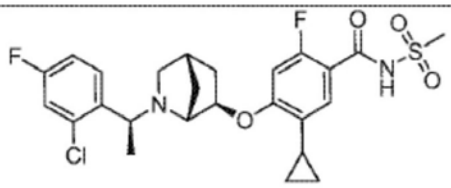
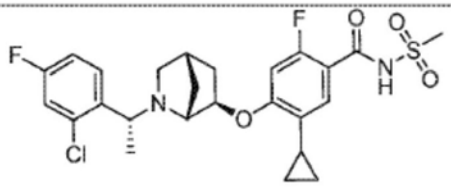
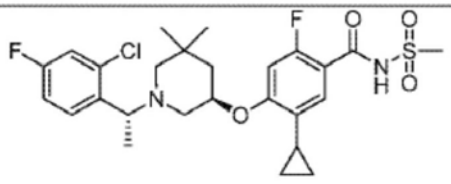
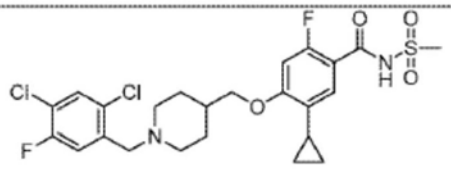
[5265]

428		0.0234		
429		0.0519		
430		0.5327		
431		0.0032		
432		0.0033		
433		0.0062		
434		0.0050	0.0128	
435		0.0054		
436		0.0054		

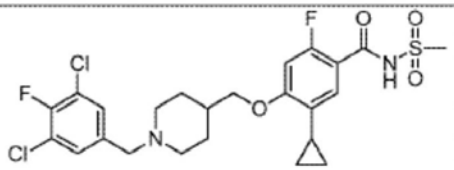
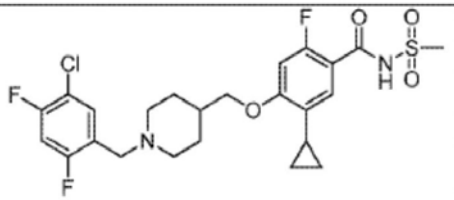
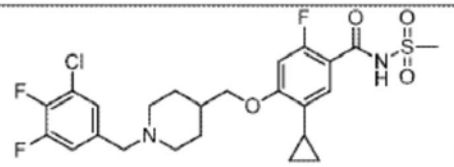
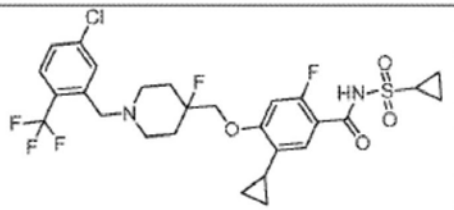
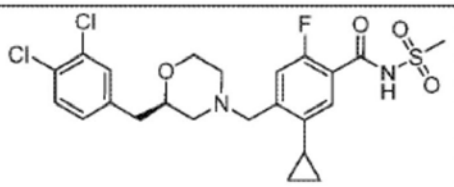
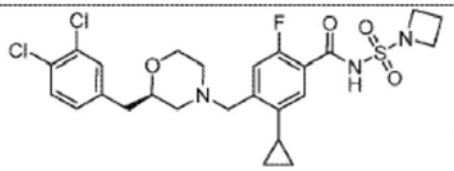
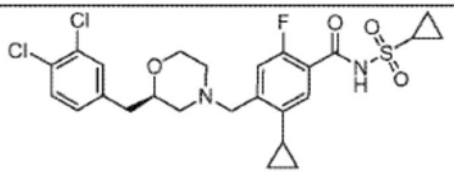
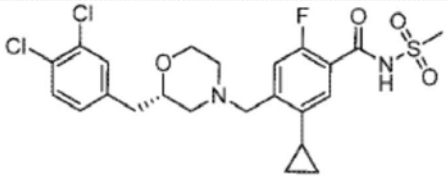
[5266]

437		0.0073		
438		0.0095		
439		0.0110		
440		0.0003		
441		0.1378		
442		0.0031		
443		0.0034		
444		0.0045		
445		0.0061		

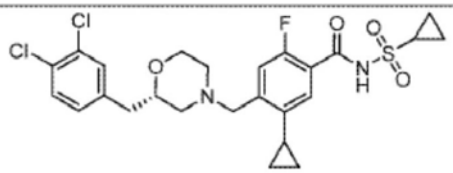
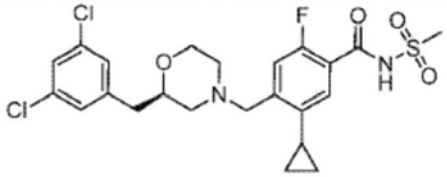
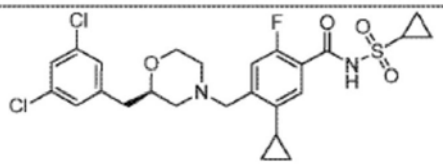
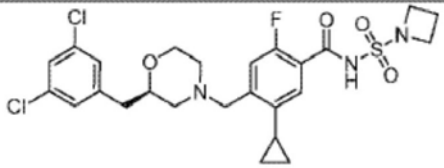
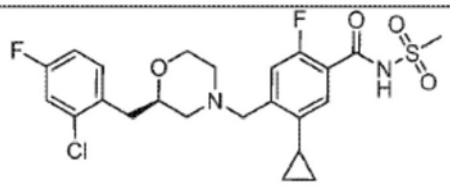
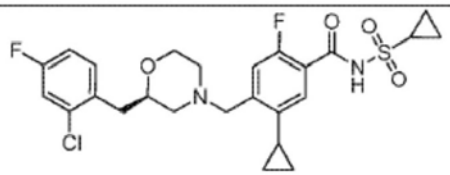
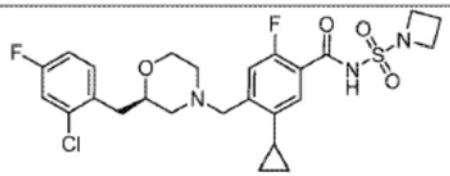
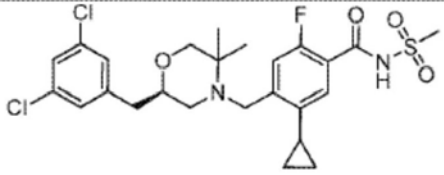
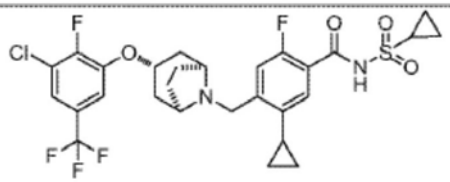
[5267]

446		0.0565		
447		0.0060		
448		0.0105		
449		0.0171		
450		0.0099		
451		0.0257		
452		0.0432		
453		0.0030		

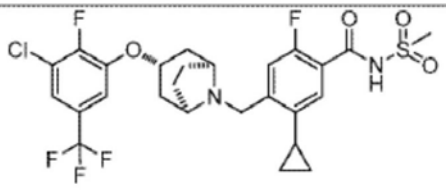
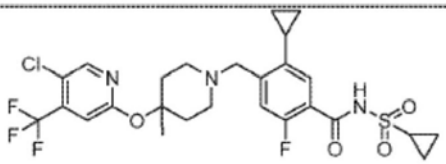
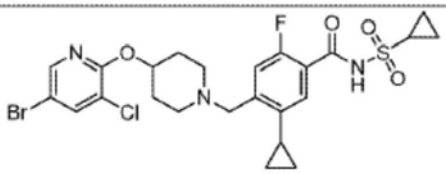
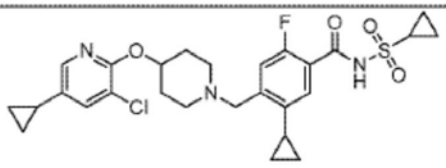
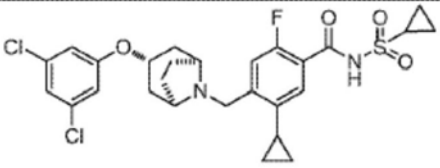
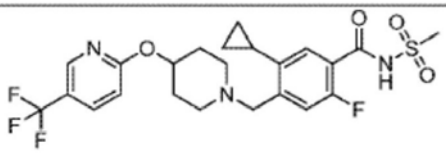
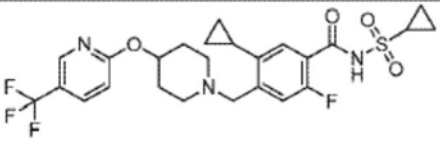
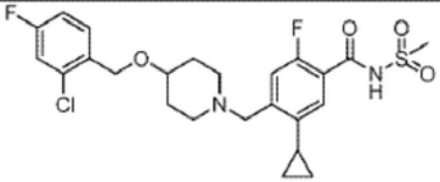
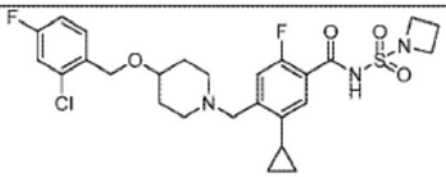
[5268]

454		0.0050		
455		0.0085		
456		0.0093		
457		0.0048		
458		0.0044		
459		0.0125		
460		0.0050		
461		0.0421		

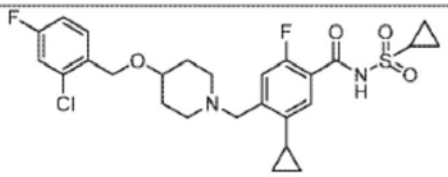
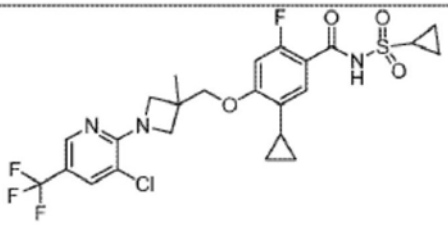
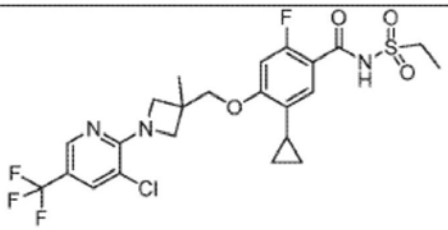
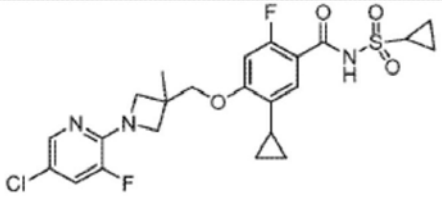
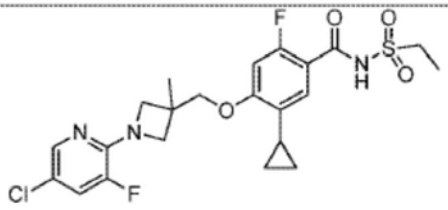
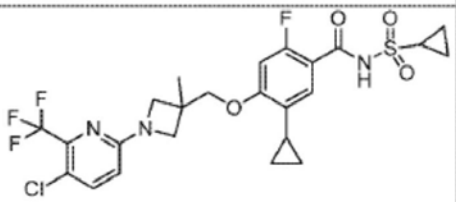
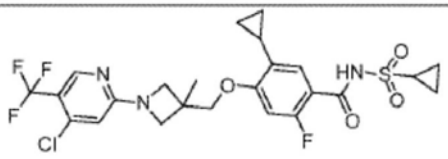
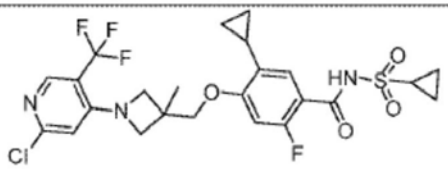
[5269]

462		0.0363		
463		0.0038	<0.003	0.6688
464		0.0027	<0.0030	0.109
465		0.0128		
466		0.0073		
467		0.0043		
468		0.0113		
469		0.0989		
470		0.0038		

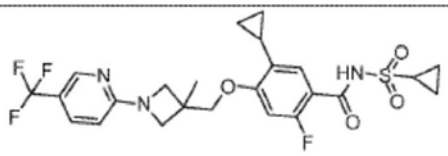
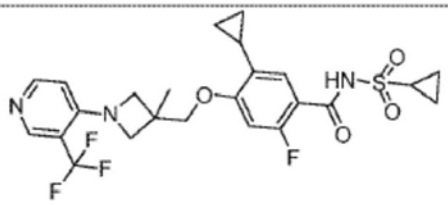
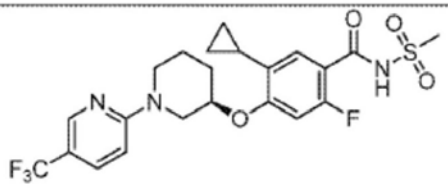
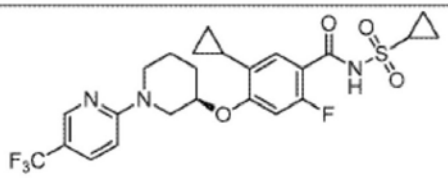
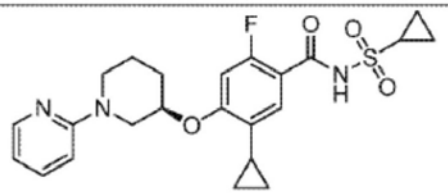
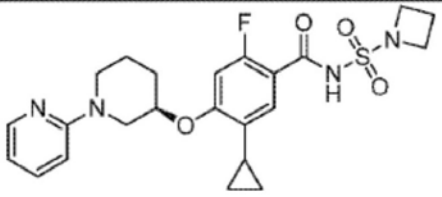
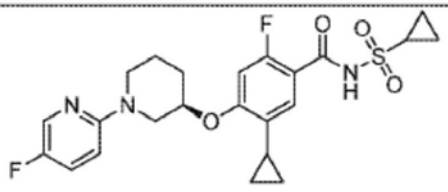
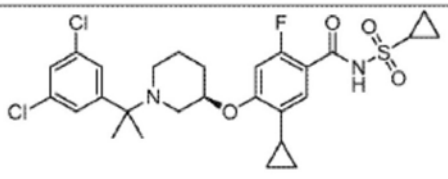
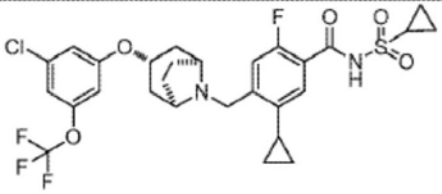
[5270]

471		0.0037		
472		0.0036		
473		0.0095		
474		0.0056	<0.0030	0.4493
475		0.0031	0.0018	0.8140
476		0.0372		
477		0.0142		
478		0.0381		
479		0.0553		

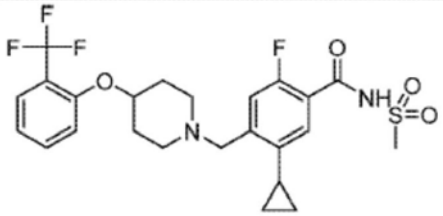
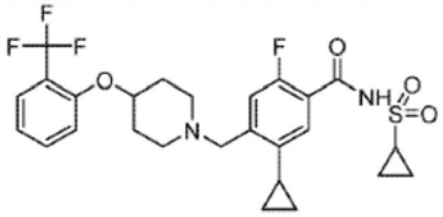
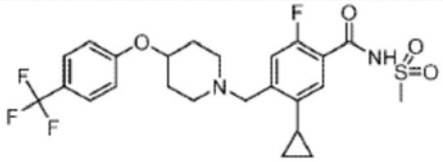
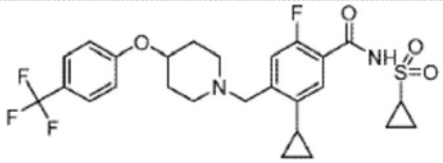
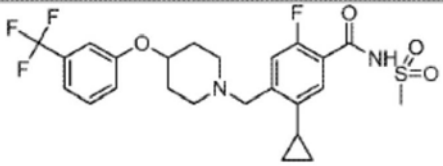
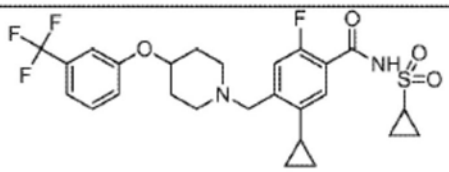
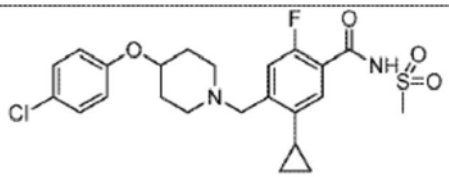
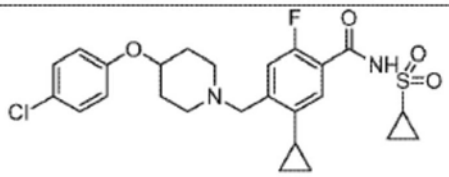
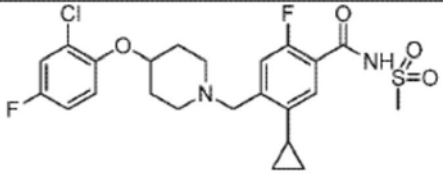
[5271]

480		0.0218		
481		0.0031		
482		0.0033		
483		0.0052		
484		0.0092		
485		0.0045		
486		0.0056		
487		0.0135		

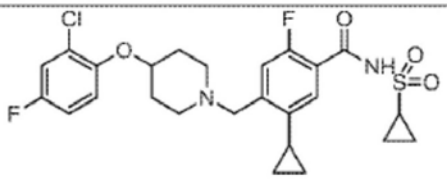
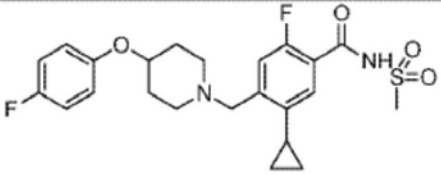
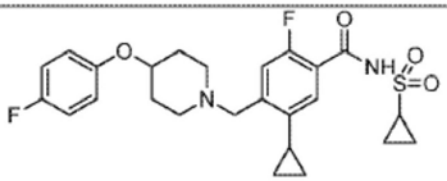
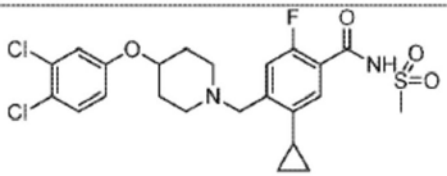
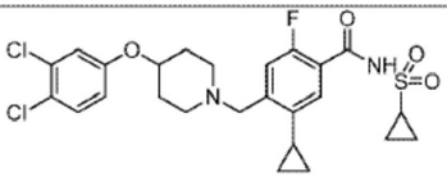
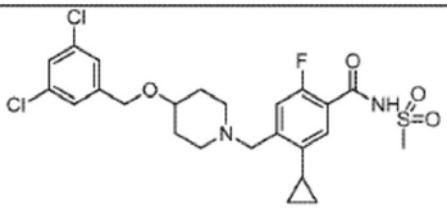
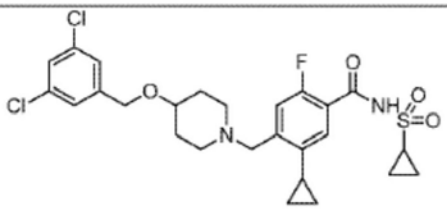
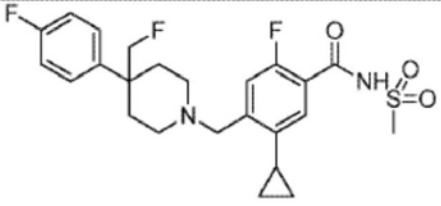
[5272]

488		0.0092		
489		0.1031		
490		0.0423		
491		0.0283		
492		0.0938		
493		0.2427		
494		0.0527		
495		0.0044	0.0002	0.0154
496		0.0022		

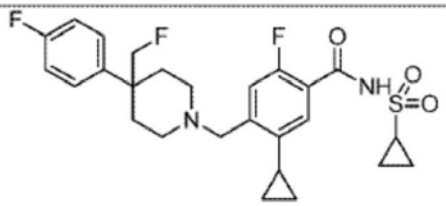
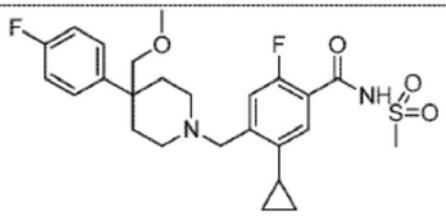
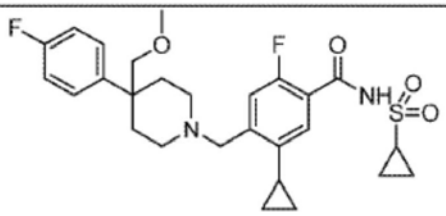
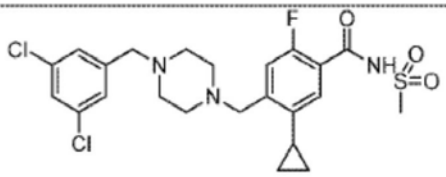
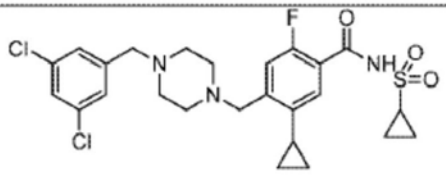
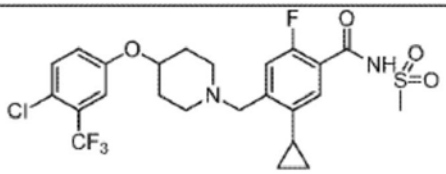
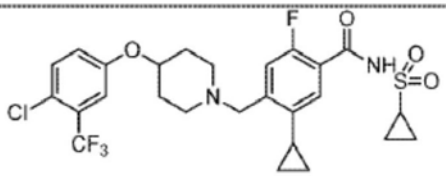
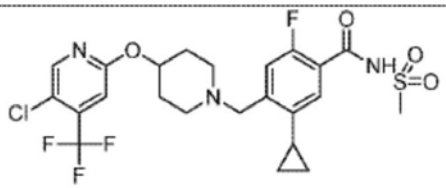
[5273]

497		0.0143		
498		0.0874		
499		0.0136		
500		0.0078		
501		0.0134		
502		0.0068		
503		0.0296		
504		0.0162		
505		0.0278		

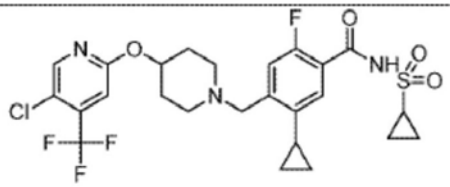
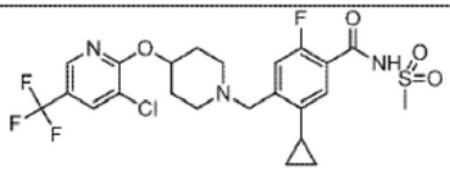
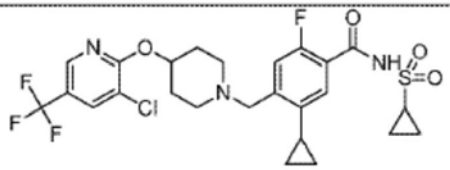
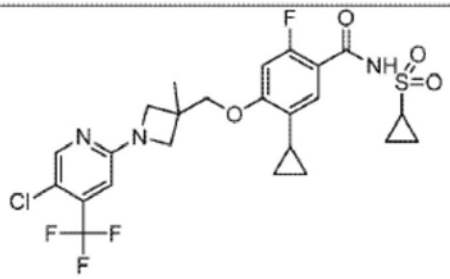
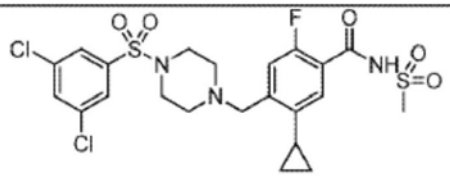
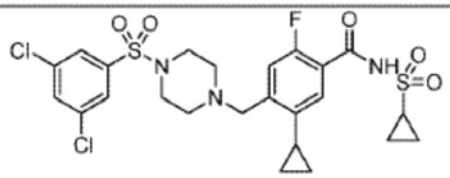
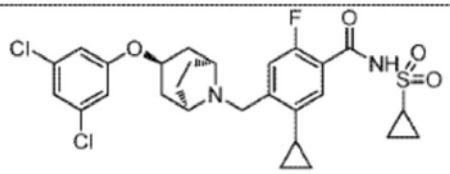
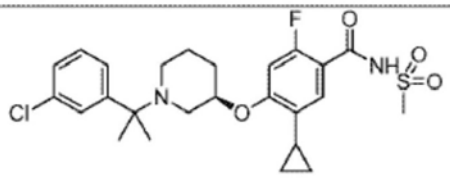
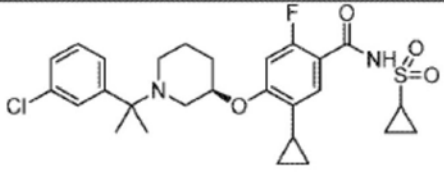
[5274]

506		0.0143		
507		0.0817		
508		0.0440		
509		0.0131		
510		0.0091		
511		0.0235		
512		0.0167		
513		0.0698		

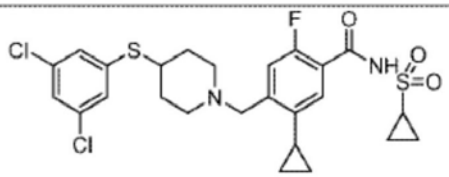
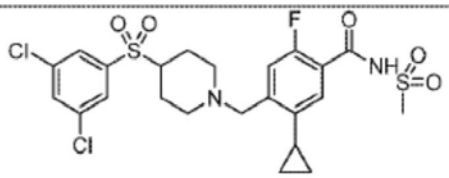
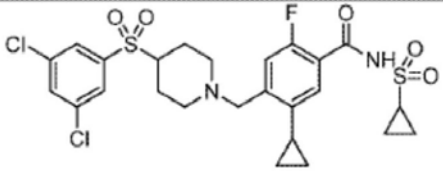
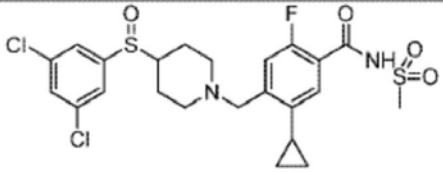
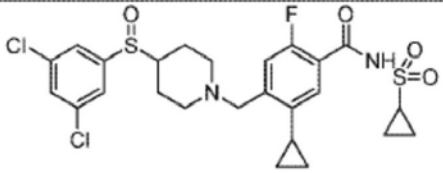
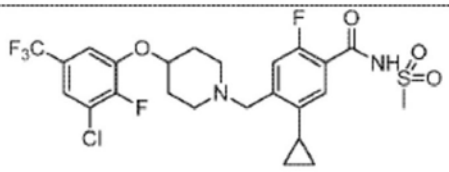
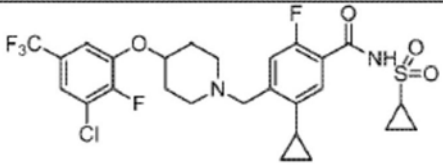
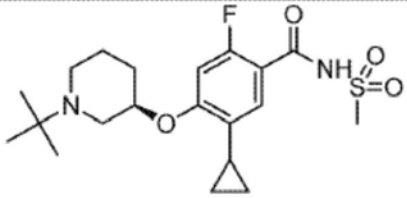
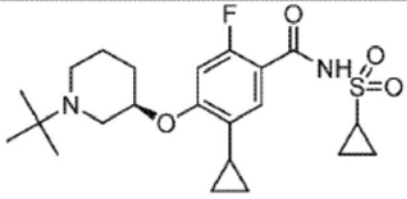
[5275]

514		0.0244		
515		0.3843		
516		0.2131		
517		0.0150		
518		0.0082		
519		0.0081		
520		0.0073		
521		0.0079		

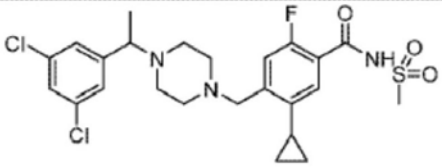
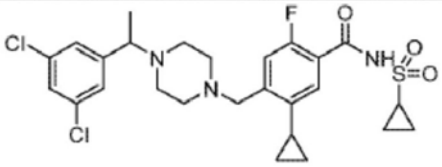
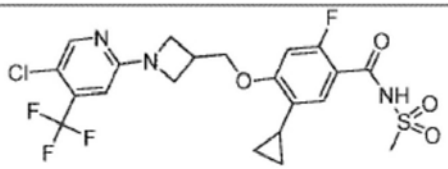
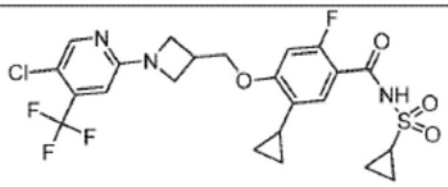
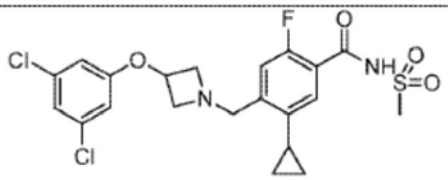
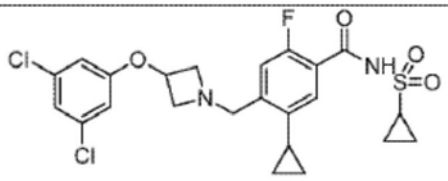
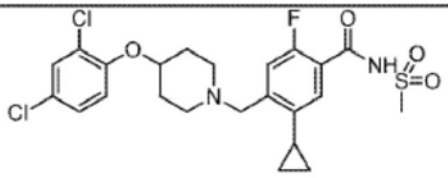
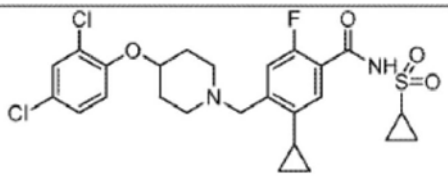
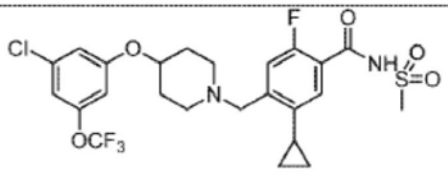
[5276]

522		0.0052		
523		0.0058		
524		0.0114		
525		0.0065	0.0048	0.1134
526		0.0202		
527		0.0099		
528		0.0034		
529		0.0024		
530		0.0023		

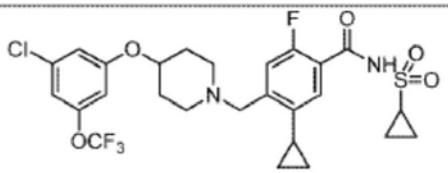
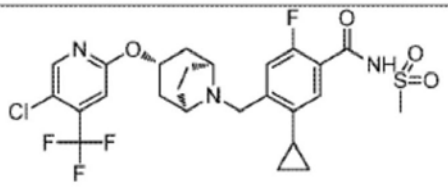
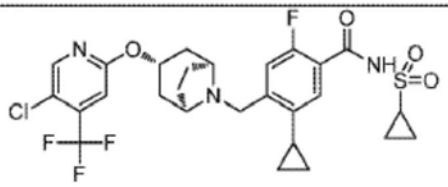
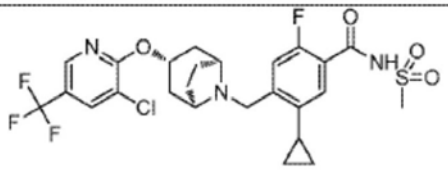
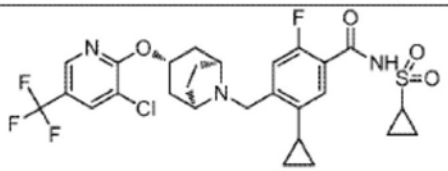
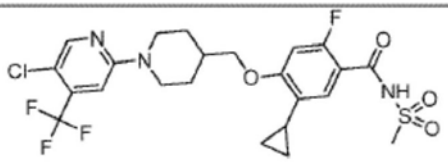
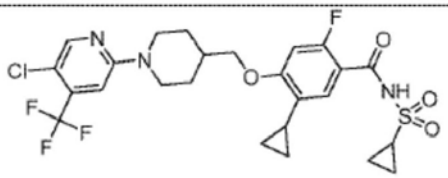
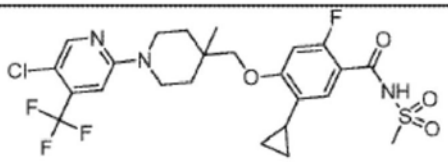
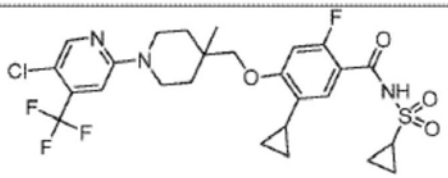
[5277]

531		0.0022		
532		0.2205		
533		0.1268		
534		0.8789		
535		0.7204		
536		0.0050		
537		0.0057		
538		7.1223		
539		2.2782		

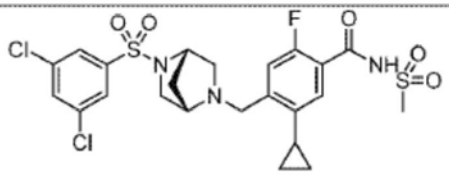
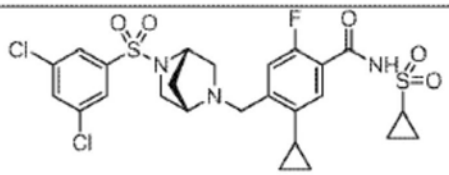
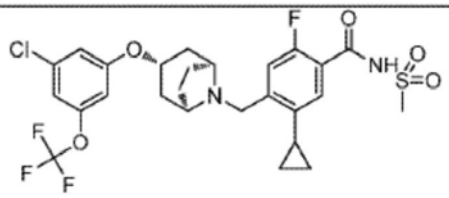
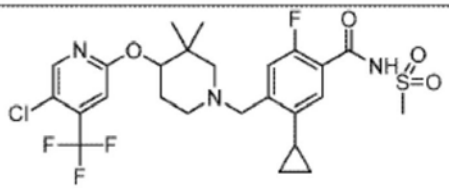
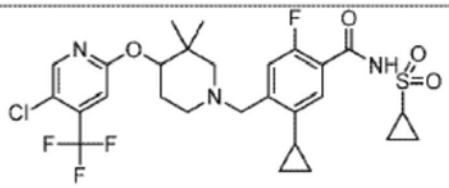
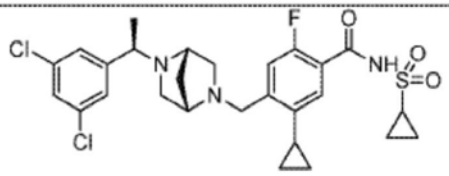
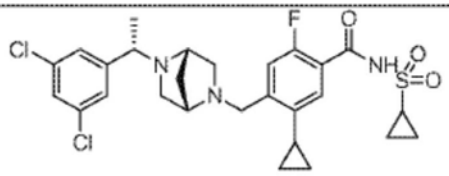
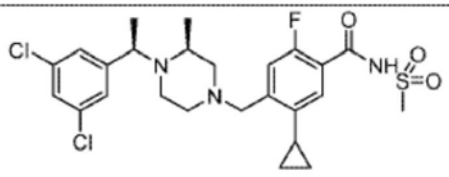
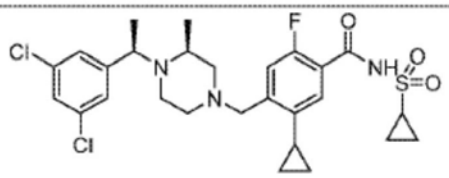
[5278]

540		0.0078		
541		0.0059		
542		0.0270		
543		0.0117		
544		0.0153		
545		0.0034		
546		0.0119		
547		0.0082		
548		0.0037		

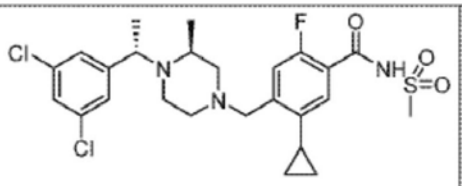
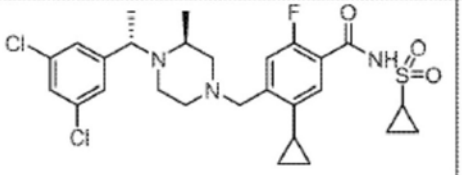
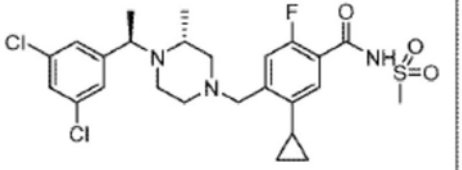
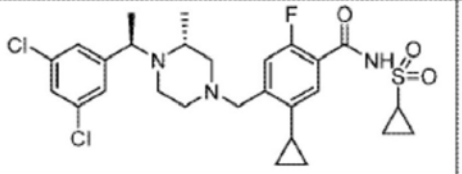
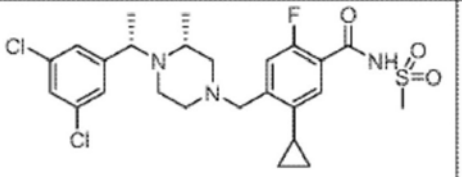
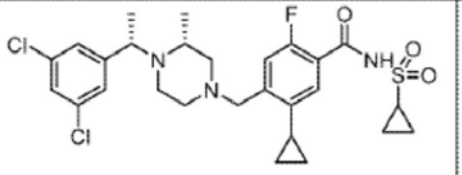
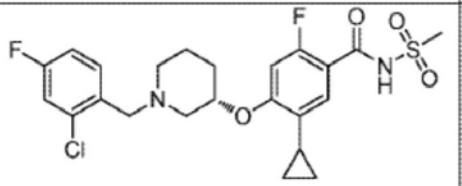
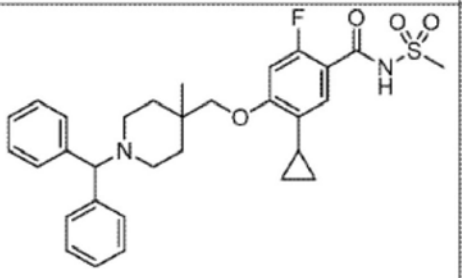
[5279]

549		0.0044		
550		0.0136		
551		0.0075		
552		0.0070		
553		0.0061		
554		0.0032		
555		0.0029		
556		0.0021		
557		0.0027		

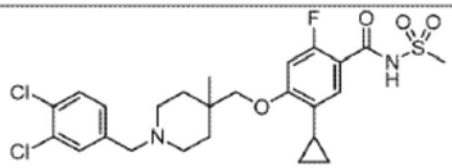
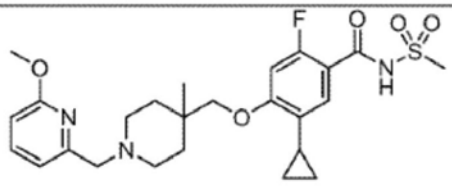
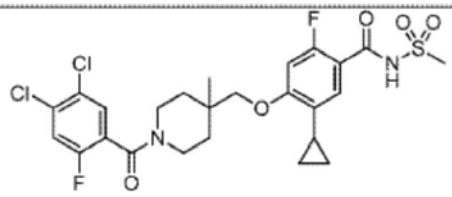
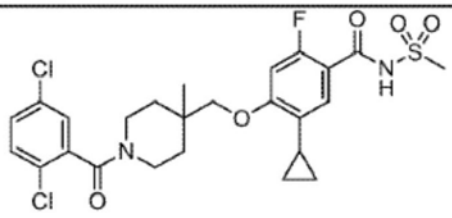
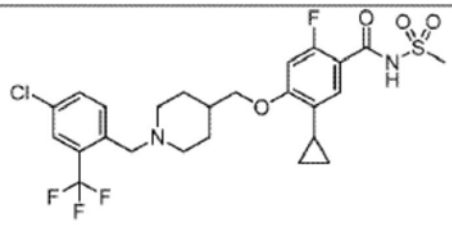
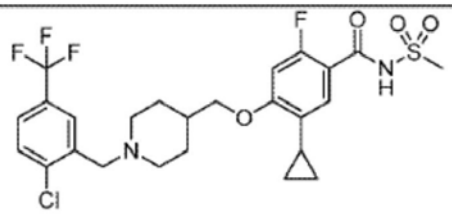
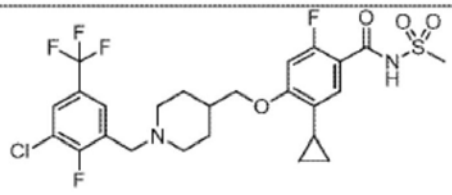
[5280]

558		0.0371		
559		0.0189		
560		0.0028		
561		0.0028		
562		0.0031		
563		0.0042		
564		0.0036		
565		0.0041		
566		0.0027		

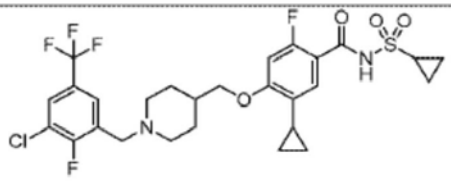
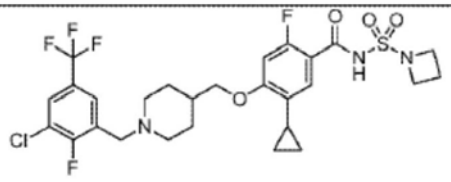
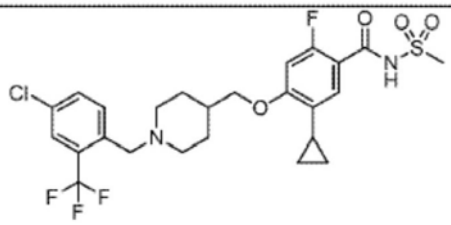
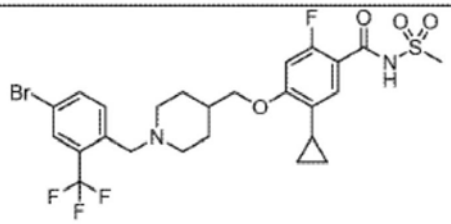
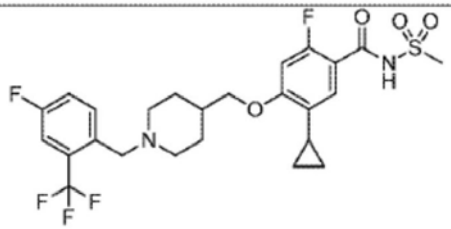
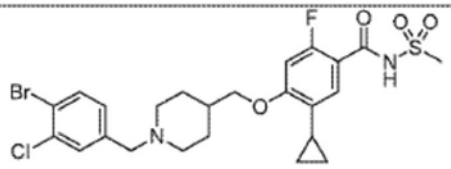
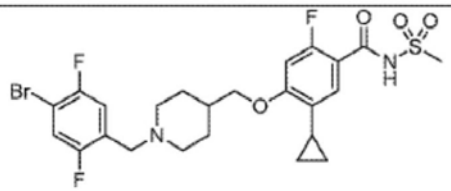
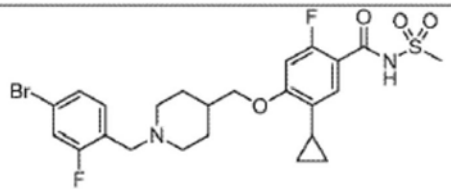
[5281]

567		0.0152		
568		0.0095		
569		0.0048		
570		0.0029		
571		0.0443		
572		0.0216		
573		0.1072		
574		0.0029		

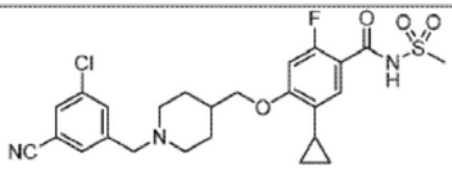
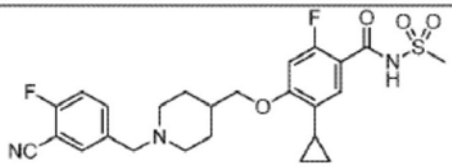
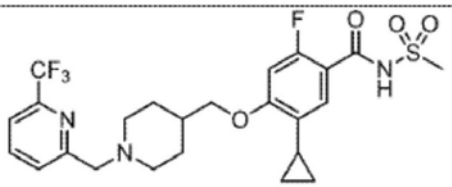
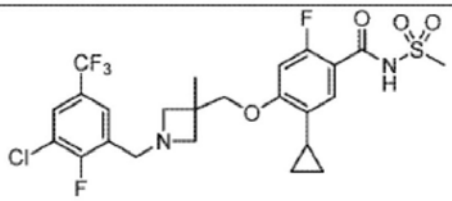
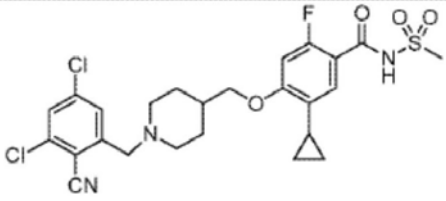
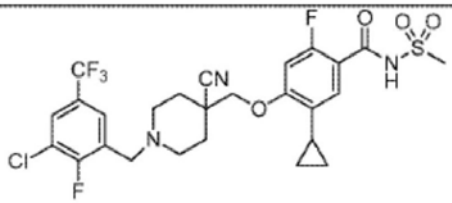
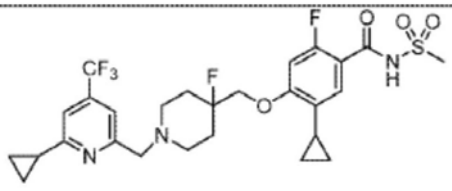
[5282]

575		0.0045		
576		0.27		
577		0.04		
578		0.18		
579		0.0029		
580		0.0037		
581		0.0038		

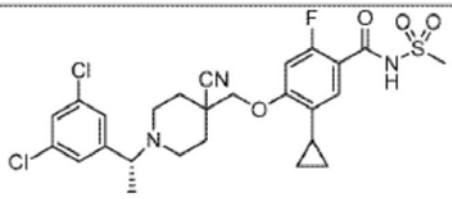
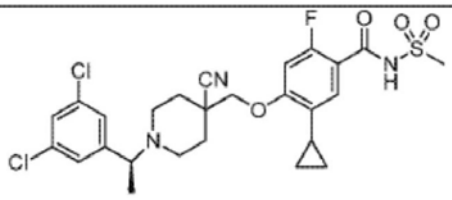
[5283]

582		0.0042		
583		0.0034		
584		0.0029		
585		0.0035		
586		0.0052		
587		0.0051		
588		0.0069		
589		0.011		

[5284]

590		0.026		
591		0.24		
592		0.0054		
593		0.0099		
594		0.137	0.0084	0.623
595		0.0343		
596		0.0599		

[5285]

597		0.0276		
598		0.258		

[5286] 实施例601

[5287] 由钠通道阻断剂引起的止痛

[5288] 热引起的甩尾潜伏期试验

[5289] 在此试验中，可以通过小鼠中由热引起的甩尾来观察通过施用本发明的化合物所产生的止痛作用。此试验包括由投射灯组成的热源，其中光束聚焦且指向被试验小鼠尾巴上的一点。测量在药物治疗之前评定且对有害的热刺激作出响应的甩尾潜伏期，即从对尾巴的侧背面施加辐射热到发生甩尾的响应时间，并在40、80、120和160分钟时进行记录。

[5290] 对于此研究的第一部分而言，对65只动物连续两天每天一次进行基线甩尾潜伏期的评定。这些动物随后被随机分配到11个不同治疗组中的一组中，包括以30mg/Kg肌肉内施用媒介物对照物、吗啡对照物和9种化合物。按剂量施用后，密切监测动物的毒性体征，包括震颤或癫痫发作、活动过度、呼吸虚弱、急促或低沉和无精打采。经由回归分析确定每种化合物的最佳孵育时间。试验化合物的止痛活性表示为最大可能作用的百分比(%MPE)且使用下式来计算：

[5291] $$\%\,\mathrm{MPE} = \frac{\text{用药后潜伏期} - \text{用药前潜伏期}}{\text{截止时间(10 s)} - \text{用药前潜伏期}} \times 100\%$$

[5292] 其中：

[5293] 用药后潜伏期＝每个个别动物在接受药物后在从热源移开尾巴(甩尾)之前所耗的潜伏时间。

[5294] 用药前潜伏期＝每个个别动物在接受药物前在从热源甩尾之前所耗的潜伏时间。

[5295] 截止时间(10s)＝暴露于热源的最大值。

[5296] 急性疼痛(福尔马林试验，Formalin Test)

[5297] 使用福尔马林试验作为急性疼痛的动物模型。在福尔马林试验中，在实验前一天使动物在普列克斯玻璃试验室中简短地习惯20分钟。试验当天对动物随机注射试验品。药物施用后30分钟，将50μL的10％福尔马林皮下注射至大鼠左后爪的跖面。福尔马林施用后立即开始拍摄视频数据，持续90分钟。

[5298] 使用Actimetrix Limelight软件采集图像，将文件以*.llii的扩展名保存，且接着将其转化成MPEG-4编码。然后使用行为分析软件“The Observer 5.1”(5.0版，Noldus

Information Technology,Wageningen,The Netherlands)分析视频。通过观察动物行为且依据类型对每一行为评分,并定义行为的时间长短来进行视频分析(Dubuisson和Dennis,1977)。评分的行为包括(1)正常行为;(2)未施加重量于爪上;(3)将爪举起;(4)舔/咬或抓挠爪。举起、喜好或过度地舔舐、咬食和抓挠注射过的爪表明疼痛反应。如果两只爪均放置在地板上并没有明显的喜好、过度舔舐、咬食或抓挠该注射过的爪即意味着来自化合物的止痛反应或保护作用。

[5299] 福尔马林试验数据的分析根据两种因素来进行:(1)最大潜在抑制作用百分比(%MPIE)和(2)疼痛得分。通过一系列步骤计算%MPIE,其中第一步骤是加和每一动物的不正常行为(行为1、2、3)的时间长度。通过将媒介物处理组中的所有得分进行平均获得媒介物组的单一值。下列计算产生每种动物的MPIE值:

[5300] MPIE(%)=100-[(治疗总和/平均媒介物值)×100%]

[5301] 由上述的加权分级计算疼痛得分。行为持续时间乘以加权值(反应严重性的等级),并除以观察的总时长,以确定每一动物的疼痛等级。该计算如下式表示:

[5302] 疼痛等级=[0(To)+1(T1)+2(T2)+3(T3)]/(To+T1+T2+T3)

[5303] CFA诱发的慢性炎性疼痛

[5304] 在此试验中,用校准的von Frey长丝来评定触觉异常痛敏。经过对动物饲养设备的环境适应一整周后,将150μL“弗氏完全佐剂”(CFA)乳液(悬浮于油/盐水(1∶1)乳液中的CFA,浓度为0.5mg/mL)皮下注射到经轻度异氟烷麻醉的大鼠左后爪的跖面中。使动物从麻醉中恢复,并在施用CFA后一周评定所有动物的基线热伤害感受阈值和基线机械伤害感受阈值。在实验开始前一天使所有动物习惯实验设备20分钟。对动物施用试验品及对照品,且在施药后在限定的时间点测量感受伤害阈值,以测定对六种可采用的治疗中每一种治疗的止痛反应。事先确定所用的时间点,以显示每一试验化合物的最高止痛作用。

[5305] 使用Hargreaves试验评定动物的热伤害感受阈值。将动物置于放在具有加热单元的升高的玻璃平台上的普列克斯玻璃盒中。该玻璃平台对所有测验均被恒温控制在约30℃的温度。将动物置于该盒内后,使其适应20分钟直到所有探究行为终止为止。使用226型跖/尾部刺激器止痛计(Model 226Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter)(IITC,Woodland Hills,CA)将来自玻璃平台下方的辐射热束施加于后爪的跖面。所有测验期间,热源的空闲强度和活动强度分别设定为1和45,且使用20秒的截止时间以避免组织受损。

[5306] 在Hargreaves试验后使用2290型Electrovonfrey感觉缺失测量器(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激的反应阈值。将动物置于放在陷入网(mire mesh)表面上的升高的普列克斯玻璃盒中。适应10分钟后,由0.1g毛发开始按升序将预先校准的Von Frey毛发垂直施加于动物的两只爪的跖面,并使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲。继续试验直到确定具有诱发爪快速甩开的最小力的毛发或达到约20g的截止力为止。使用该截止力是因为其代表约10%的动物体重,且其用于防止由于使用更硬的毛发而导致整个肢体抬高,这会改变刺激的性质。

[5307] 伤害感觉的手术后模型

[5308] 在此模型中,通过对爪施加增加的触觉刺激直到动物将其爪从施加的刺激中缩回为止来测量爪中由平面内切口造成的痛觉过敏(hypealgesia)。当动物经鼻锥递送的3.5%异氟烷麻醉时,使用10号手术刀片在左后爪的跖面上穿透皮肤和筋膜,自最接近后脚边缘

0.5cm处开始并向足趾延伸形成1cm的纵向切口。切开后，使用2,3-0无菌缝线将皮肤缝合。受伤部位用Polysporin和优碘(Betadine)覆盖。使动物回到笼中过夜恢复。

[5309] 可使用2290型Electrovonfrey感觉缺失测量器(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物经手术的(同侧的)及未经手术的(对侧的)爪对触觉刺激的缩足阈值。将动物置于放在陷入网表面上的升高的普列克斯玻璃盒中。适应至少10分钟后，以10g毛发开始按升序将预先校准的Von Frey毛发垂直施加于动物两只爪的跖面，且使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲。继续试验直到确定具有诱发爪快速闪开的最小力的毛发或达到约20g的截止力为止。使用该截止力是因为其代表约10％的动物体重，且其用于防止由于使用更硬的毛发而导致的整个肢体抬高，这会改变刺激的性质。

[5310] 神经性疼痛模型;慢性缩窄性损伤

[5311] 简单来说，使用10号手术刀片在动物左后腿的大腿中部穿透皮肤和筋膜形成约3cm的切口。经由钝器解剖经过股二头肌露出左坐骨神经，小心操作尽量减少出血。使用4-0不可降解的无菌缝合线沿着坐骨神经以1至2mm的间隔系四个松结。松结的张力需足够紧以使得在放大4倍的解剖显微镜下观察时足以诱发坐骨神经的轻微收缩。在经假手术的动物中，暴露左坐骨神经而不进行进一步操作。将抗菌软膏直接涂抹于伤口中，且使用无菌缝合线缝合肌肉。将优碘涂抹于肌肉上及其四周，接着以手术钳夹紧皮肤。

[5312] 使用2290型Electrovonfrey感觉缺失测量器(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激的反应阀值。将动物置于放在陷入网表面上的升高的普列克斯玻璃盒中。适应10分钟后，以0.1g毛发开始按升序将预先校准的Von Frey毛发垂直施加于动物的两只爪的跖面，使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲。继续试验直到确定具有诱发爪快速闪开的最小力的毛发或达到约20g的截止力为止。使用该截止力是因为其代表约10％的动物体重，且其用于防止由于使用更硬的毛而导致的整个肢体抬高，这会改变刺激的性质。

[5313] 使用Hargreaves试验评估动物的热伤害感受阈值。测量触觉阀值后，将动物置于放在具有加热单元的升高玻璃平台上的普列克斯玻璃盒中。该玻璃平台对所有测验均被恒温控制在约24℃至26℃的温度。将动物置于盒内后，使其适应10分钟直到所有的探究行为终止为止。使用226型足底/尾部刺激器止痛测量计(IITC,Woodland Hills,CA)将来自玻璃台下方的辐射热束施加于后爪的跖面。所有测验期间，热源的空闲强度和活动强度分别设定为1和55，且使用20秒的截止时间以避免组织受损。

[5314] 神经性疼痛模型:脊神经结扎

[5315] 使用脊神经结扎(SNL)神经性疼痛模型作为神经性疼痛的动物(即，大鼠)模型。在SNL试验中，紧紧地结扎脊神经L5和L6的腰神经根以致使神经损伤，导致产生机械痛觉过敏、机械异常性疼痛和热过敏性。在试验日前两周进行手术以便疼痛状态在动物体内充分发展。使用几种脊神经结扎变型来表征本发明化合物的止痛特性。

[5316] 结扎L5脊神经;

[5317] 结扎L5和L6脊神经;

[5318] 结扎并横切L5脊神经;

[5319] 结扎并横切L5和L6脊神经;或

[5320] 温和刺激L4脊神经与上述(1)-(4)中的任一种组合。

[5321] 当动物经鼻锥递送的3.5％异氟烷麻醉时，使用10号手术刀片在刚好位于背中线外侧的皮肤处切开约2.5cm的纵向切口，使用后髂嵴的水平作为切口的中点。切开后，将异氟烷再次调整至维持水平(1.5％-2.5％)。在骶骨中间区域，用解剖刀片沿脊柱边缘倾斜刀片(在矢状平面中)进行切口直到刀片碰到骶骨。剪刀尖通过切口引入并从脊椎除去肌肉和韧带从而露出2-3cm的脊柱。从脊柱清除掉肌肉和筋膜从而定位神经从脊椎离开的点。在脊神经的内侧放置一个小的玻璃钩并将脊神经从周围组织中轻轻抬起。脊神经一经分离，就在玻璃钩顶端的球周围缠绕两圈小长度的不可降解的6-0无菌丝线并绕回神经下。然后通过打结紧紧地结扎脊神经，确保神经在结扎处的两侧凸出。视需要可重复此程序。在某些动物中，可以用小的玻璃钩轻微摩擦L4脊神经(最多20次)以最大化地出现神经性疼痛。将抗菌软膏直接涂到切口中并用无菌缝合线缝合肌肉。向肌肉及其周围涂抹优碘，接着用手术缝合线或无菌不可吸收的单丝5-0尼龙缝合线缝合皮肤。

[5322] 然后可以通过测量动物对机械触觉刺激的爪缩回阈值来观察对动物局部施用本发明的化合物所产生的止痛作用。这些可以使用如下文所述的机械异常性疼痛程序或机械痛觉过敏程序来测量。在通过任一方法建立适当的基线测量后，向身体同侧的脚踝和足部涂抹本发明化合物的局部制剂。然后将动物置于塑料大棚中15分钟以防它们舔舐受治疗的区域和除去化合物。将动物放在丙烯酸盒中15分钟，之后通过下文所述的任一方法试验身体同侧的爪，并在治疗后的0.5、1.0和2.0小时时记录响应。

[5323] 机械异常性疼痛方法

[5324] 可以如下使用手工校准的von Frey长丝在手术后大约14天测量动物，如经过手术的动物和对照动物对机械异常性疼痛的疼痛阈值。将动物置于放在陷入网表面上的升高的普列克斯玻璃盒中。使动物适应20-30分钟。从2.0g的毛发开始将经过预先校准的Von Frey毛发垂直施加于动物身体同侧爪的跖面，并使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲，从而确定基线测量。刺激以连续的方式，即递增或递减的顺序呈现，直到记录响应的第一次变化，此后记录另外四次响应，总计六次响应。将以公斤计测量的六次响应代入如Chaplan，S.R.等人，J.Neurosci.Methods，1994年7月；53(1)：55-63所述的式中并计算50％缩回阈值。这构成机械异常性疼痛值。

[5325] B.机械痛觉过敏方法

[5326] 使用2290型Electrovonfrey感觉缺失测量器(IITC Life Science，Woodland Hills，CA)测量动物对触觉刺激的反应阈值。将动物置于放在陷入网表面上的升高的普列克斯玻璃盒中。在该盒中适应15分钟后，将von Frey毛发垂直施加于动物身体同侧的后爪的跖面，且使用足够的力(以克测量)引发爪的卷曲反应。反应表明因疼痛刺激而退缩且构成疗效端点。数据表示为与以克测量的基线阈值相比的百分比变化。

[5327] 实施例602

[5328] 用于治疗瘙痒的体内分析

[5329] 通过使用啮齿动物模型的体内试验可以评估本发明的化合物作为止痒剂的活性。一种确定的外周引起的瘙痒模型是通过向无毛大鼠的喙后区域(颈部)注射血清素。在注射血清素(例如，2mg/mL，50μL)之前，可以通过经口、静脉内或腹膜内途径全身性地或局部地向固定直径(例如，18mm)的圆形区域施加一定剂量的本发明化合物。给药后，在局部给药区域给予血清素注射。在注射血清素后，通过视频记录20分钟-1.5小时来监测动物行为且将

在此时间内的抓挠次数与经媒介物治疗的动物进行比较。因此，施加本发明的化合物在大鼠体内可抑制血清素诱发的抓挠。

[5330] 本说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物都以参考的方式全部并入本文中。

[5331] 尽管前文已相当详细地描述本发明以便于理解，但显然在所附权利要求书范围内可以进行某些变化和修改。因此，所述实施方案被认为是说明性的而非限制性的，且本发明不限于本文给出的细节，而是可以在所附权利要求书的范围和等效范围内修改。