(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116514722 A
(43)申请公布日 2023.08.01

(21)申请号 202310017171.4

(22)申请日 2019.05.03

(30)优先权数据
62/666,312 2018.05.03 US

(62)分案原申请数据
201980027956.1 2019.05.03

(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号
申请人 上海恒瑞医药有限公司

(72)发明人 燕银发 张民生 刘东 张凤岐 刘苏星 张儒民 贺峰 陶维康

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟

(51)Int.Cl.
C07D 235/06(2006.01)
C07D 211/38(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 5/14(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 11/08(2006.01)
A61P 11/02(2006.01)
A61P 17/10(2006.01)
A61P 9/14(2006.01)

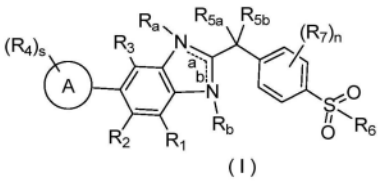
权利要求书9页 说明书152页

(54)发明名称

作为维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)的调节剂的苯并咪唑衍生物及其药物用途

(57)摘要

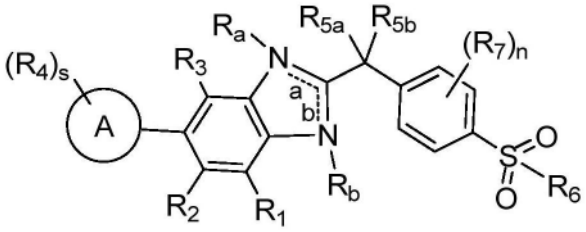
本发明涉及作为维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)的调节剂的苯并咪唑衍生物及其药物用途,具体涉及作为维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)蛋白抑制剂的式(I)的苯并咪唑衍生物,包含化合物的药物组合物,其制备方法,和化合物作为治疗剂用于治疗RORγ介导的疾病或病症的用途。



(I)

CN 116514722 A

1.式(I)化合物：



(I)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，

其中：

-----为单键或双键；当a为双键时，则b为单键，R_a不存在且R_b为氢；当b为双键时，则a为单键，R_a为氢且R_b不存在；

环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R_1、R_2和R_3各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个R_4独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_8$、$-C(O)OR_8$、$-COR_9$、$-NR_{10}COR_9$、$-S(O)_2R_9$、$-NR_{10}S(O)_2R_9$、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{11}R_{12}$和$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

R_{5a}和R_{5b}各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_8$、$-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$、$-NR_{10}COR_9$、$-NR_{10}COCH_2OR_8$、$-(CH_2)_xC(O)OR_8$、$-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$和$-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}COR_9$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

或者R_{5a}和R_{5b}一起形成；

R_6选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和$NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

各个R_7独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_8$、$-C(O)OR_8$、$-COR_9$、$-NR_{10}COR_9$、$-S(O)_2R_9$、$-NR_{10}S(O)_2R_9$、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{11}R_{12}$和$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

R_8选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基，其中所述烷基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素和烷氧基的一个或多个基团取代；

R_9选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、

芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

R_{10}选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基；

R_{11}和R_{12}各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、-COR_{13}、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

或者R_{11}和R_{12}与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基具有一个或多个独立地选自O、N和S的另外的杂原子，并且所述杂环基任选地被独立地选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

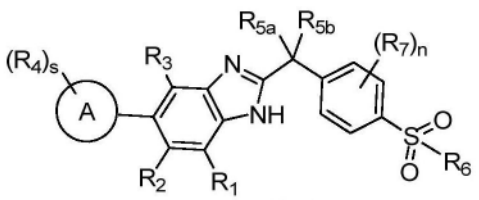
R_{13}选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

n为0、1、2、3或4；

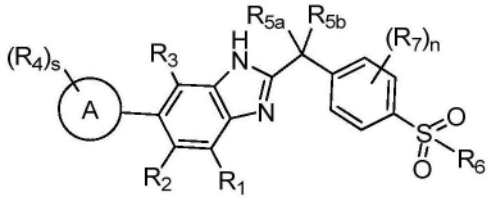
s为0、1、2、3或4；并且

x为0、1、2、3或4。

2.根据权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其具有式(Ia)的结构或式(Ib)的结构：



(Ia)，



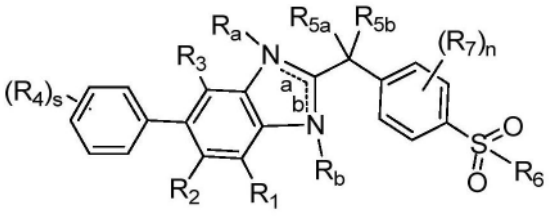
(Ib)，

其中：

R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如权利要求1中所定义。

3.根据权利要求1或2所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中环A选自苯基、C_{3-6}环烷基和5或6元杂芳基，优选哌啶基、苯基、噻吩基、呋喃基或吡啶基。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其具有式(II)的结构：

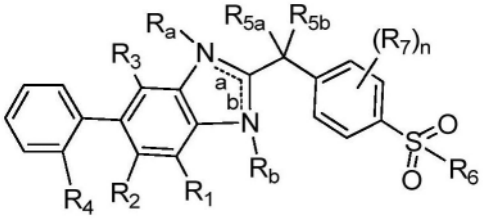


(II)，

其中：

a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如权利要求1中所定义。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其具有式(IIa)的结构：

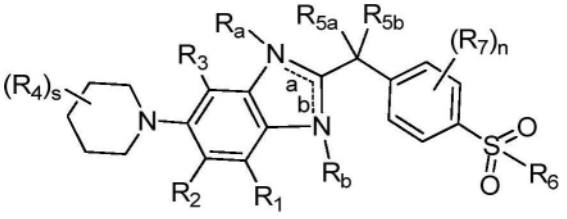


(IIa)，

其中：

a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7和n如权利要求1中所定义。

6.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其具有式(III)的结构：

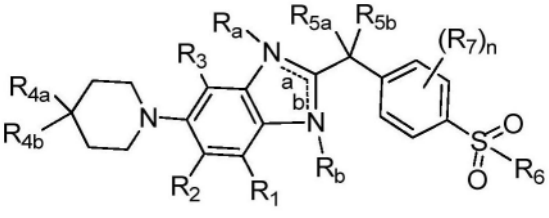


(III)，

其中：

a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如权利要求1中所定义。

7.根据权利要求1至3或6中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其具有式(IIIa)的结构：



(IIIa)

其中：

R_{4a}和R_{4b}各自独立地选自卤素、氢、烷基和卤代烷基；

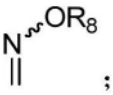
a、b、R_a、R_b、R_1～R_3、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7和n如权利要求1中所定义。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中R_4在各出现处独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、$-OR_8$和$-NR_{11}R_{12}$；

R_8、R_{11}和R_{12}如权利要求1中所定义。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中R_1、R_2和R_3各自独立地选自氢、卤素和烷基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中R_{5a}和R_{5b}各自独立地选自氢、羟基、羟烷基、$-OR_8$、$-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$、$-NR_{10}COR_9$、$-NR_{10}COCH_2OR_8$、$-(CH_2)_xC(O)OR_8$、$-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$和$-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$；

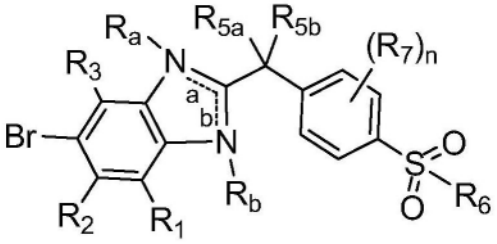
或者R_{5a}和R_{5b}一起形成；并且

R_8至R_{12}和x如权利要求1中所定义。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中R_6选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基和$-NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基任选地被独立地选自烷氧基和环烷基的一个或多个基团取代；并且R_{11}和R_{12}如权利要求1中所定义。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中R_7选自氢、卤素和烷基。

13.式(IA)化合物：



(IA)，

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，

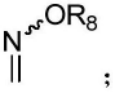
其中：

-----为单键或双键；当a-----为双键时，则b-----为单键，R_a不存在且R_b为氢；当b-----为双键时，则a-----为单键，R_a为氢且R_b不存在；

R_1、R_2和R_3各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R_{5a}和R_{5b}各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、环

烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_8、-$(CH_2)_xNR_{10}COR_9$、-$NR_{10}COR_9$、-$NR_{10}COCH_2OR_8$、-$(CH_2)_xC(O)OR_8$、-$(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$和-$(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、-$CONR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}COR_9$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

或者R_{5a}和R_{5b}一起形成；

R_6选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-$NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

各个R_7独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_8、-$C(O)OR_8$、-COR_9、-$NR_{10}COR_9$、-$S(O)_2R_9$、-$NR_{10}S(O)_2R_9$、-$CONR_{11}R_{12}$、-$NR_{11}R_{12}$和-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

R_8选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基，其中所述烷基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素和烷氧基的一个或多个基团取代；

R_9选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

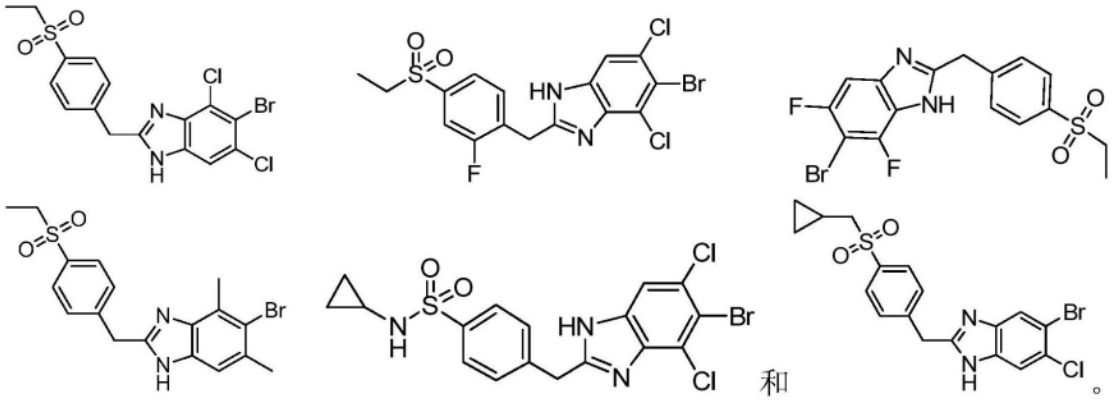
R_{10}选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基；

R_{11}和R_{12}各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、-COR_{13}、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

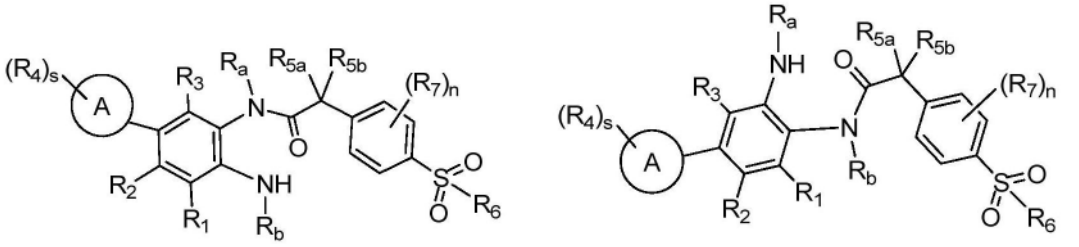
或者R_{11}和R_{12}与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基具有一个或多个独立地选自O、N和S的另外的杂原子，并且所述杂环基任选地被独立地选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；R_{13}选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

n为0、1、2、3或4；并且x为0、1、2、3或4。

14.根据权利要求13所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中所述化合物选自：


和。

15.式(IC)化合物或式(ID)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,


(IC)　　(ID)　,

其中:

R_a和R_b为氢;

环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R_1、R_2和R_3各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

各个R_4独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_8、-C(O)OR_8、-COR_9、-$NR_{10}COR_9$、-S(O)$_2R_9$、-NR_{10}S(O)$_2R_9$、-$CONR_{11}R_{12}$、-$NR_{11}R_{12}$和-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

R_{5a}和R_{5b}各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_8、-$(CH_2)_xNR_{10}COR_9$、-$NR_{10}COR_9$、-$NR_{10}COCH_2OR_8$、-$(CH_2)_x$C(O)OR_8、-$(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$和-$(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$,其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、-$CONR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}COR_9$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

或者R_{5a}和R_{5b}一起形成;

R_6选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-$NR_{11}R_{12}$,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

各个R_7独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷

基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_8、-C(O)OR_8、-COR_9、-$NR_{10}COR_9$、-S(O)$_2R_9$、-NR_{10}S(O)$_2R_9$、-$CONR_{11}R_{12}$、-$NR_{11}R_{12}$和-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

R_8选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基，其中所述烷基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素和烷氧基的一个或多个基团取代；

R_9选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

R_{10}选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基；

R_{11}和R_{12}各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、-COR_{13}、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

或者R_{11}和R_{12}与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基具有一个或多个独立地选自O、N和S的另外的杂原子，并且所述杂环基任选地被独立地选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

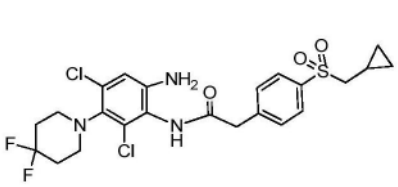
R_{13}选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

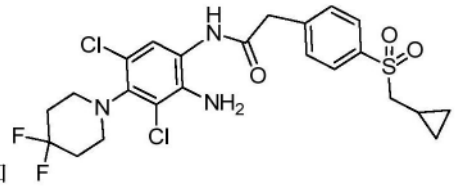
n为0、1、2、3或4；

s为0、1、2、3或4；并且

x为0、1、2、3或4。

16.根据权利要求15所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中化合物选自：

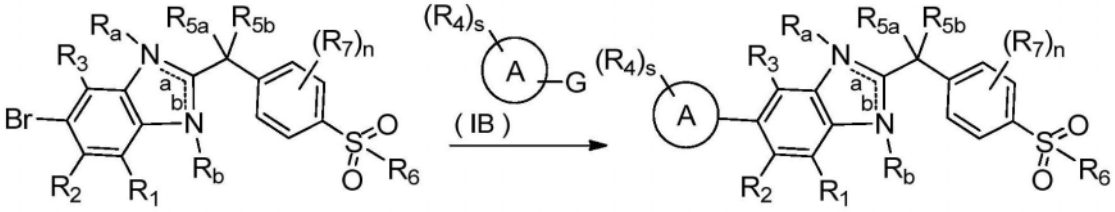




和

。

17.一种用于制备式(I)化合物的方法，其包括在碱性条件下在催化剂的存在下，将式(IA)化合物与式(IB)化合物偶联的步骤：



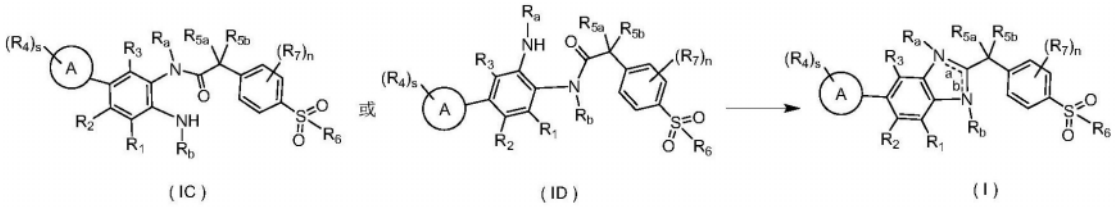
(IA)　　(IB)　　(I)

其中：

G为离去基团，优选硼酸基或硼酸酯基；并且

环A、a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如权利要求1中所定义。

18.一种用于制备式(I)化合物的方法，其包括将式(IC)化合物或式(ID)化合物环化的步骤：



(IC)　　(ID)　　(I)

其中：

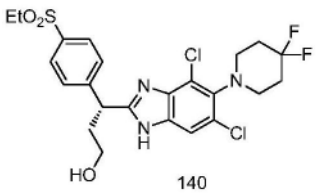
环A、a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如权利要求1中所定义。

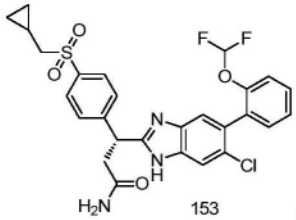
19.一种药物组合物，其包含根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

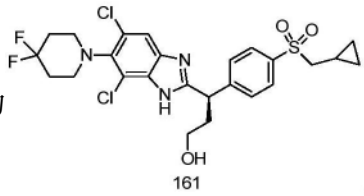
20.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于抑制RORγ的药物中的用途。

21.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于治疗RORγ介导的疾病或病症的药物中的用途；优选地，所述RORγ介导的疾病或病症选自炎症、自身免疫性疾病和癌症，其中炎症和自身免疫性疾病包含关节炎、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、骨关节炎、局部性肠炎、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、自身免疫性糖尿病、I型糖尿病、自身免疫性眼病、自身免疫性甲状腺疾病、I型自身免疫性多内分泌腺综合征、II型自身免疫性多内分泌腺综合征、多发性硬化症、炎性肠病、炎性肠综合症、青少年特发性关节炎、干燥综合征、克罗恩病、哮喘、川崎病、桥本甲状腺炎、感染性疾病、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺部疾病、肾小球肾炎、心肌炎、甲状腺炎、干眼症、葡萄膜炎、白塞氏病、哮喘、特应性皮炎、接触性皮炎、同种异体移植排异、多肌炎、移植物抗宿主病、痤疮、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、支气管炎、皮肌炎和过敏性鼻炎。

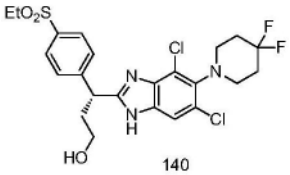
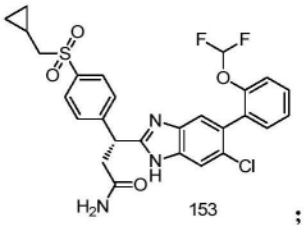
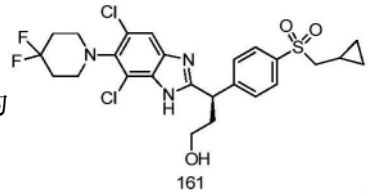
22.一种药物组合物，其包含治疗有效量的化合物140、化合物153或化合物161或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂；

所述化合物140为  ；

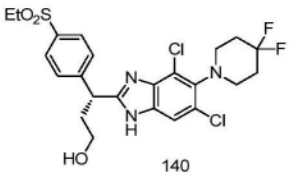
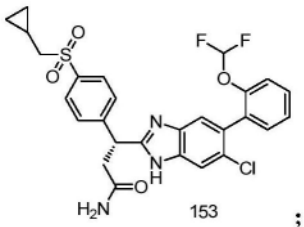
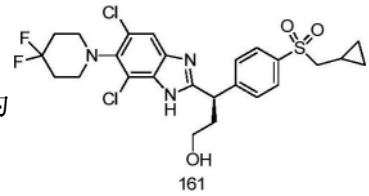
所述化合物153为  ；

述化合物161为  。

23.化合物140、化合物153或化合物161或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于抑制RORγ的药物中的用途；

所述化合物140为  ；所述化合物153为  ；所述化合物161为  。

24.化合物140、化合物153或化合物161或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗RORγ介导的疾病或病症的药物中的用途；

所述化合物140为  ；所述化合物153为  ；所述化合物161为  ；优选地，其中所述RORγ介导的疾病或病症选自炎症、自身免疫性疾病和癌症，其中炎症和自身免疫性疾病包含关节炎、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、骨关节炎、局部性肠炎、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、自身免疫性糖尿病、I型糖尿病、自身免疫性眼病、自身免疫性甲状腺疾病、I型自身免疫性多内分泌腺综合征、II型自身免疫性多内分泌腺综合征、多发性硬化症、炎性肠病、炎性肠综合症、青少年特发性关节炎、干燥综合征、克罗恩病、哮喘、川崎病、桥本甲状腺炎、感染性疾病、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺部疾病、肾小球肾炎、心肌炎、甲状腺炎、干眼症、葡萄膜炎、白塞氏病、哮喘、特应性皮炎、接触性皮炎、同种异体移植排异、多肌炎、移植物抗宿主病、痤疮、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、支气管炎、皮肌炎和过敏性鼻炎。

作为维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)的调节剂的苯并咪唑衍生物及其药物用途

[0001] 本申请是中国专利申请号为2019800279561,发明名称为“作为维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)的调节剂的苯并咪唑衍生物及其药物用途”,申请日为2019年5月3日的进入中国的PCT专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 根据35U.S.C.§119(e),本申请要求于2018年5月3日提交的美国临时专利申请号62/666,312的优先权,其公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)的调节剂,及其作为用于治疗RORγ介导的疾病或病症,包括各种炎症和自身免疫性疾病和癌症的治疗剂的用途。

背景技术

[0005] 核受体为配体调节的转录因子,其调节发育、免疫和细胞代谢,是人类疾病的主要药物靶点之一。维甲酸相关孤儿受体γ(retinoid-related orphan receptor gamma,RORγ)蛋白为核受体NR1亚家族的成员,其显示典型的核受体结构域结构,由DNA结合结构域、配体结合结构域、铰链结构域和活化功能2结构域组成(Benoit G等人,Pharmacological Reviews,58(4):798-836,2006;Zhang,Y.等人,Acta Pharmacogica Sinica,36:71-87,2015)。与多数作为二聚体结合的其他核受体相反,RORγ识别并作为单体结合。其与特定DNA序列结合,所述DNA序列通常由TAAA/TNTAGGTCA组成,被称为ROR应答元件(RORE)。

[0006] RORγ有两种亚型,即RORγ1和RORγ2,它们可能是通过可变启动子(alternative promoter)的选择由相同RORC基因产生的(Villey I等人,Eur.J.Immunol.,29(12):4072-80,1999)。RORγ2(也被称为RORγt)是由与RORγ1相同的mRNA产生的,除了用两个5’-端外显子(5’-most exon)替换一个可变外显子,导致截短形式的RORγ1。这两种亚型表现出不同的组织特异性表达模式。RORγt在胸腺和免疫系统的多种不同细胞类型中优先表达,而RORγ1在许多组织、胸腺、肺、肾、肌肉和肝脏中表达。

[0007] RORγt是辅助性T细胞17(Th17细胞)的发育的主要调节剂(Ruan,Q.等人,J.Exp.Med.,208(11):2321-2333,2011;Ivanov,I.I.等人,Cell,126:1121-1133,2006)。Th17细胞产生多种细胞因子,包括白介素17(IL-17),这些因子已知增强炎症过程。此外,RORγt在表达Thy1、SCA-1和IL-23R蛋白的非Th17淋巴样细胞中显示出关键作用(Buonocore,S.等人,Nature,464:1371-1375,2010)。RORγt在次级淋巴组织发育、胸腺生成、淋巴细胞发育中发挥重要作用(Jetten,A.M.,Nucl.Recep.Signal,7:e300,DOI:10.1621/nrs.07003,2009)。RORγ1似乎参与昼夜节律的调节(Guillaumond,F.等人,J.Biol.Rhythms,20(5):391-403,2005;Akashi M和Takumi T.,Nat.Struct.Mol.Biol.,12(5):441-448,2005)。

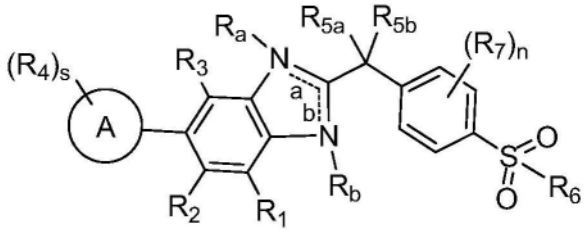
[0008] RORγ已经被确定为多种疾病发病机理的关键介体,如类风湿性关节炎、银屑病、

多发性硬化症、炎性肠病、克罗恩病、干燥综合征和哮喘等(Louten等人,J.Allergy Clin.Immunol.,123:1004-1011,(2009);Annuziato,F.等人,Nat.Rev.Rheumatol.,5(6):325-331,2009;Lizuka,M.等人,J.Immunol.,194:56-67,2014)。其他一些疾病(如慢性干眼病、川崎病、粘膜利什曼病和桥本甲状腺炎)的特征在于Th17比例升高和/或Th17标志性细胞因子(如IL-17、IL-22和IL-23)水平升高(Chen,Y.等人,Mucosal.Immunol.,7(1):38-45,2014;Jia,S.等人,Clin.Exp.Immunol.,162:131-137,2010;Boaventura,V.S.等人,Eur.J.Immunol.,40:2830-2836,2010;Figueroa-Vega,N.等人,J.Clin.Endocrinol.Metab.,95:953-62,2010)。在上面每个示例中,可以通过同时抑制RORα来增强抑制。RORγt抑制剂目前正在开发中,用于治疗自身免疫性疾病,如银屑病和类风湿性关节炎。参见Jun R.Huh和Dan R.Littman,Eur.J.Immunol.,42(9):2232-2237(2012)、WO 2012/027965、WO 2013/029338和US 2015/291607。

[0009] 本发明描述了一系列新的化合物,其显示出对RORγ的有效抑制,因此可以为RORγ介导的疾病或病症提供潜在的治疗方法。

发明内容

[0010] 在一个方面,本发明涉及式(I)化合物:

[0011] 

(I)

[0012] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0013] 其中:

[0014] ----选自单键和双键,当a----为双键时,则b----为单键,R_a不存在且R_b为氢;当b----为双键时,则a----为单键,R_a为氢且R_b不存在;

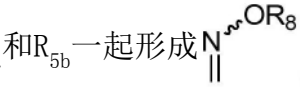
[0015] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0016] R_1、R_2和R_3相同或不同,并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0017] 各个R_4相同或不同,并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_8、-C(O)OR_8、-COR_9、-$NR_{10}COR_9$、-$S(O)_2R_9$、-$NR_{10}S(O)_2R_9$、-$CONR_{11}R_{12}$、-$NR_{11}R_{12}$和-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0018] R_{5a}和R_{5b}相同或不同,并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_8、-$NR_{10}COR_9$、-$NR_{10}COCH_2OR_8$、-

$(CH_2)_xC(O)OR_8$、$-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$和$-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}COR_9$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0019] 或者R_{5a}和R_{5b}一起形成；

[0020] R_6选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和$NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0021] 各个R_7相同或不同，并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_8$、$-C(O)OR_8$、$-COR_9$、$-NR_{10}COR_9$、$-S(O)_2R_9$、$-NR_{10}S(O)_2R_9$、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{11}R_{12}$和$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0022] R_8选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基，其中所述烷基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素和烷氧基的一个或多个基团取代；

[0023] R_9选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0024] R_{10}选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基；

[0025] R_{11}和R_{12}相同或不同、并且各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、$-COR_{13}$、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0026] 或者R_{11}和R_{12}与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，其中杂环基具有一个或多个选自O、N和S的杂原子，并且任选地被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

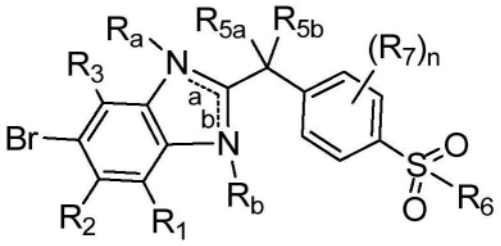
[0027] R_{13}选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0028] n为0、1、2、3或4；

[0029] s为0、1、2、3或4；并且

[0030] x为0、1、2、3或4。

[0031] 在另一个方面，本发明涉及式(IA)化合物，

[0032] 

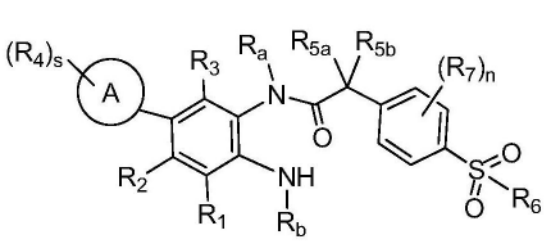
(IA)

[0033] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其为用于合成式(I)化合物的中间体，

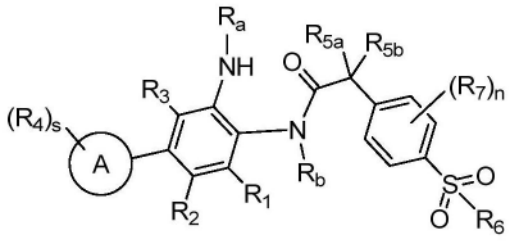
[0034] 其中：

[0035] a、b、R_a、R_b、R_1～R_3、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7和n如式(I)中所定义。

[0036] 在另一个方面，本发明涉及作为用于合成式(I)化合物的中间体的式(IC)化合物或式(ID)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，

[0037] 

(IC)



(ID)

[0038] 其中：

[0039] R_a和R_b为氢；

[0040] 环A、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0041] 在另一个方面，本发明涉及用于制备式(I)化合物的各种方法。

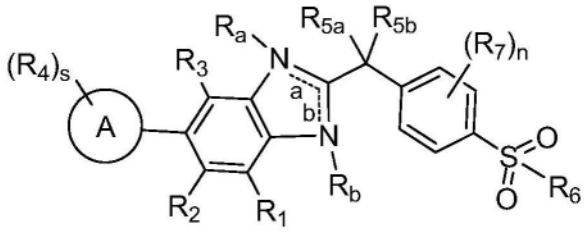
[0042] 在另一个方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0043] 在另一个方面，本发明涉及一种使用治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药用于在受试者中抑制维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)或治疗维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)蛋白介导的疾病或病症的方法。

[0044] 通过以下详细描述和随附权利要求书，将更好地理解本发明的其他方面和优势。

具体实施方式

[0045] 在一个方面，本发明涉及式(I)化合物：

[0046] 

(I)

[0047] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，

[0048] 其中：

[0049] ----选自单键和双键，当a----为双键时，则b----为单键，R_a不存在且R_b为氢；当b----为双键时，则a----为单键，R_a为氢且R_b不存在；

[0050] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0051] R_1、R_2和R_3相同或不同，并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0052] 各个R_4相同或不同，并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_8$、$-C(O)OR_8$、$-COR_9$、$-NR_{10}COR_9$、$-S(O)_2R_9$、$-NR_{10}S(O)_2R_9$、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{11}R_{12}$和$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0053] R_{5a}和R_{5b}相同或不同，并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_8$、$-NR_{10}COR_9$、$-NR_{10}COCH_2OR_8$、$-(CH_2)_xC(O)OR_8$、$-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$和$-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}COR_9$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0054] 或者R_{5a}和R_{5b}一起形成N^{OR_8}；

[0055] R_6选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和$NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0056] 各个R_7相同或不同，并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_8$、$-C(O)OR_8$、$-COR_9$、$-NR_{10}COR_9$、$-S(O)_2R_9$、$-NR_{10}S(O)_2R_9$、$-CONR_{11}R_{12}$、$-NR_{11}R_{12}$和$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0057] R_8选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基，其中所述烷基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素和烷氧基的一个或多个基团取代；

[0058] R_9选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂

环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0059] R_{10}选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基和杂环基；

[0060] R_{11}和R_{12}相同或不同、并且各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、-COR_{13}、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0061] 或者R_{11}和R_{12}与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，其中杂环基具有一个或多个选自O、N和S的杂原子，并且任选地被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

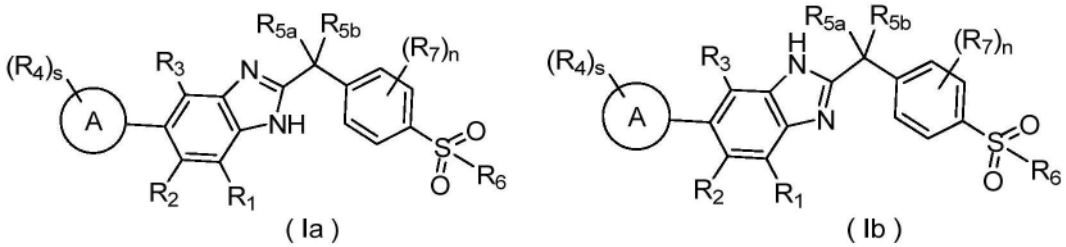
[0062] R_{13}选自氢、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0063] n为0、1、2、3或4；

[0064] s为0、1、2、3或4；并且

[0065] x为0、1、2、3或4。

[0066] 在本发明的一些实施方案中，式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药为式(Ia)化合物或式(Ib)化合物：

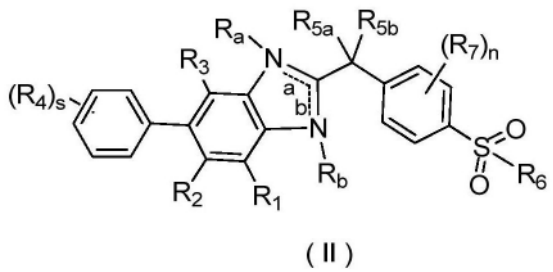
[0067] 

[0068] 其中：

[0069] R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0070] 在本发明的一些实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中，环A选自苯基、C_{3-6}环烷基和5或6元杂芳基，优选哌啶基、苯基、噻吩基、呋喃基和吡啶基。

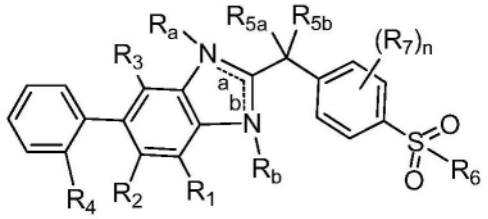
[0071] 在本发明的一些实施方案中，式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药为式(II)化合物：

[0072] 

[0073] 其中：

[0074] a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0075] 在本发明的一些实施方案中，式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药为式(IIa)化合物：

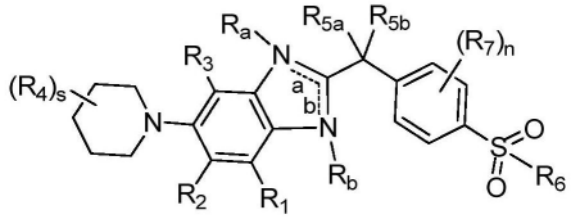
[0076] 

(IIa)

[0077] 其中：

[0078] a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7和n如式(I)中所定义。

[0079] 在本发明的一些实施方案中，式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药为式(III)化合物：

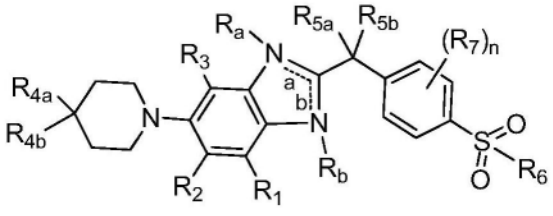
[0080] 

(III)

[0081] 其中：

[0082] a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0083] 在本发明的一些实施方案中，式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药为式(IIIa)化合物：

[0084] 

(IIIa)

[0085] 其中：

[0086] R_{4a}和R_{4b}相同或不同，并且各自独立地选自卤素、氢、烷基和卤代烷基；

[0087] a、b、R_a、R_b、R_1～R_3、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7和n如式(I)中所定义。

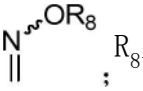
[0088] 在本发明的一些实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋

体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中，各个R_4相同或不同，并且各自独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、$-OR_8$和$-NR_{11}R_{12}$；

[0089] R_8、R_{11}和R_{12}如式(I)中所定义。

[0090] 在本发明的一些实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中，R_1、R_2和R_3相同或不同，并且各自独立地选自氢、卤素和烷基。

[0091] 在本发明的一些实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中，R_{5a}和R_{5b}相同或不同，并且各自独立地选自氢、羟基、羟烷基、$-OR_8$、$-NR_{10}COR_9$、$-NR_{10}COCH_2OR_8$、$-(CH_2)_xC(O)OR_8$、$-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$和$-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$；

[0092] 或者R_{5a}和R_{5b}一起形成；R_8至R_{12}和x如式(I)中所定义。

[0093] 在本发明的一些实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中，R_6选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基和$-NR_{11}R_{12}$，其中所述烷基任选地被选自烷氧基和环烷基的一个或多个基团取代。

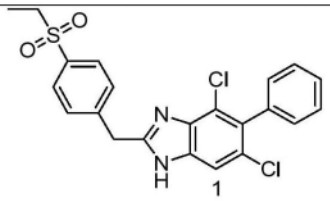
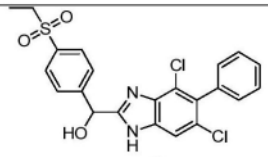
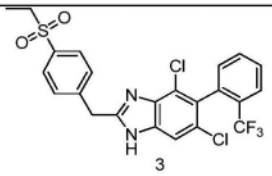
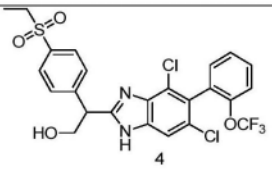
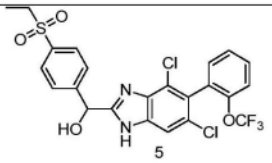
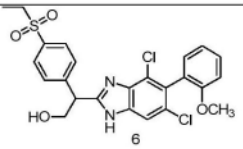
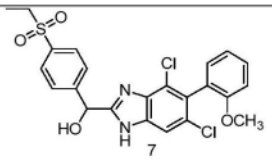
[0094] 在本发明的一些实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中，R_7选自氢、卤素和烷基。

[0095] 本发明的典型化合物包括但不限于

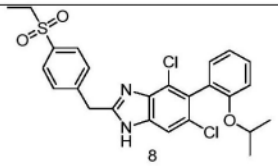
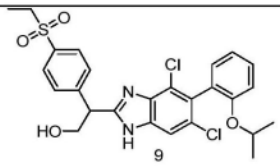
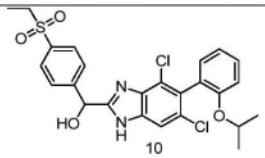
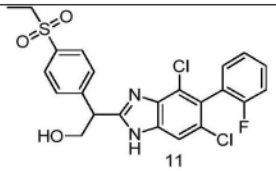
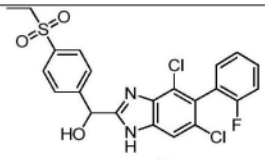
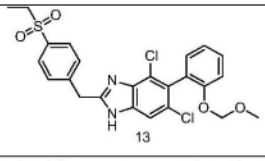
[0096]

实施例编号	化合物名称

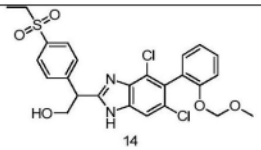
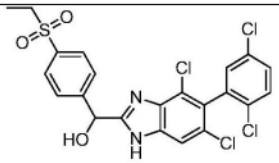
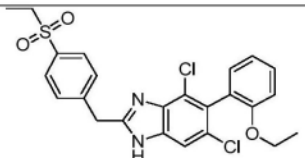
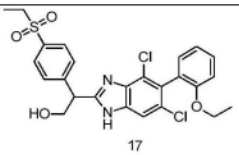
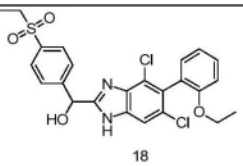
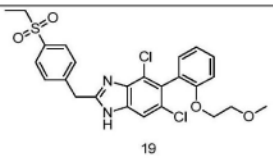
[0097]

1	
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑
2	
	(4,6-二氯-5-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
3	
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
4	
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
5	
	(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
6	
	2-(4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
7	
	(4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲

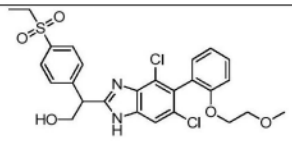
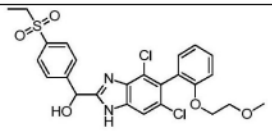
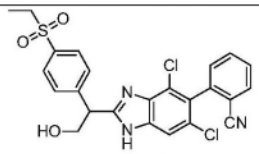
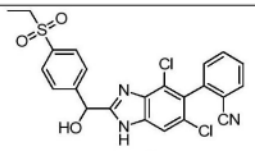
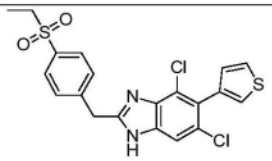
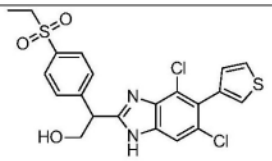
[0098]

	醇
8	 8
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
9	 9
	2-(4,6-二氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
10	 10
	(4,6-二氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
11	 11
	2-(4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
12	 12
	(4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
13	 13
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑

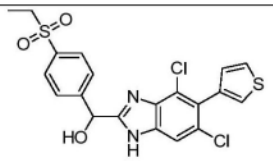
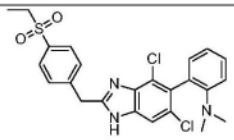
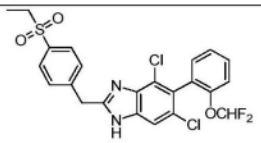
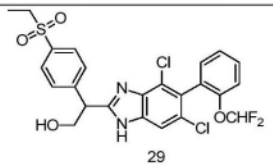
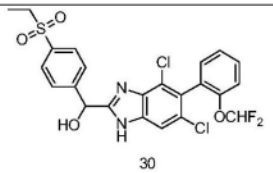
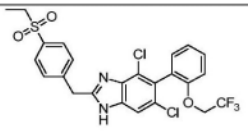
[0099]

14	 14
	2-(4,6-二氯-5-(2-甲氧基甲氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
15	 15
	(4,6-二氯-5-(2,5-二氯苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
16	 16
	4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
17	 17
	2-(4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
18	 18
	(4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
19	 19
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑

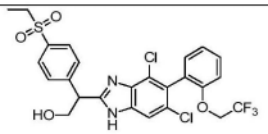
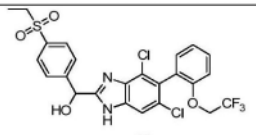
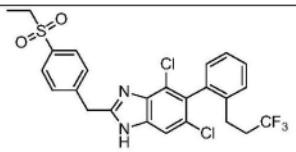
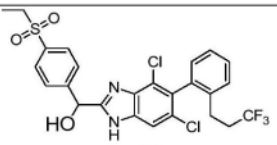
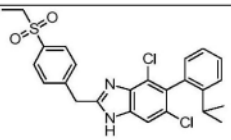
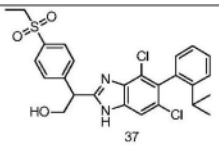
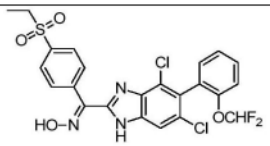
[0100]

20	 20
	2-(4,6-二氯-5-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
21	 21
	(4,6-二氯-5-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
22	 22
	2-(4,6-二氯-2-(1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)苄腈
23	 23
	2-(4,6-二氯-2-((4-(乙基磺酰基)苯基)(羟基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)苄腈
24	 24
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(噻吩-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑
25	 25
	2-(4,6-二氯-5-(噻吩-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇

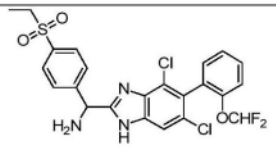
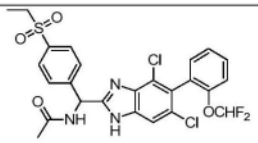
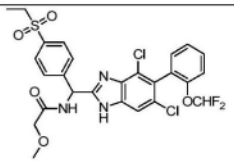
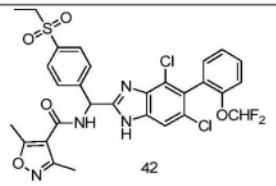
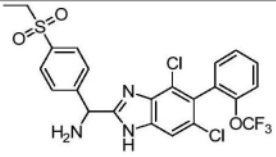
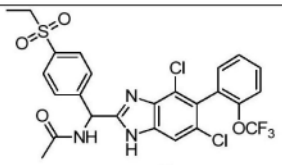
[0101]

26	 26
	(4,6-二氯-5-(噻吩-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
27	 27
	2-(4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)-N,N-二甲基苯胺
28	 28
	4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
29	 29
	2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
30	 30
	(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
31	 31
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑

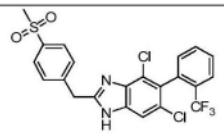
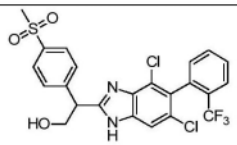
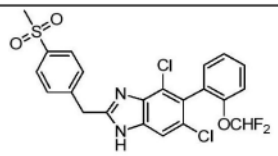
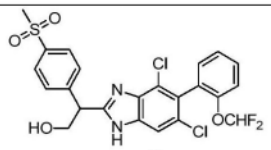
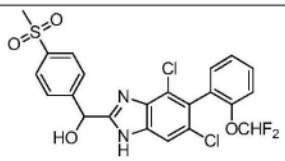
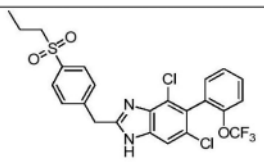
[0102]

32	 32
	2-(4,6-二氯-5-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
33	 33
	(4,6-二氯-5-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
34	 34
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
35	 35
	(4,6-二氯-5-(2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
36	 36
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-异丙基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
37	 37
	2-(4,6-二氯-5-(2-异丙基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
38	 38

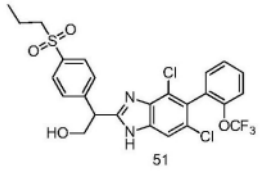
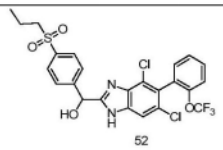
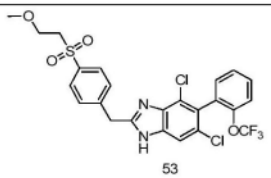
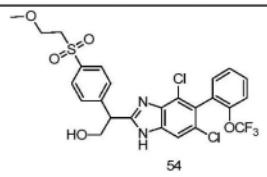
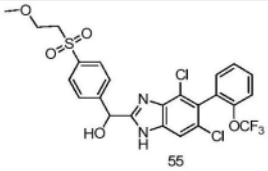
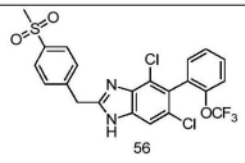
[0103]

	(E,Z)-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲酮肟
39	 39
	(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲胺
40	 40
	N-((4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)乙酰胺
41	 41
	N-((4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)-2-甲氧基乙酰胺
42	 42
	N-((4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)-3,5-二甲基异噁唑-4-羧酰胺
43	 43
	(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲胺
44	 44

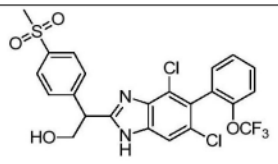
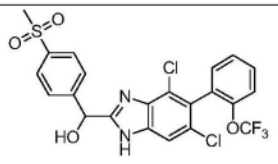
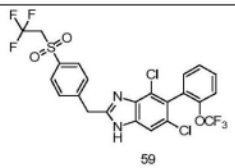
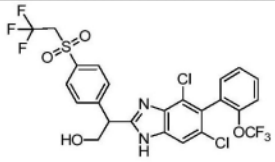
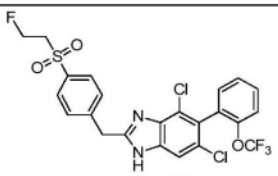
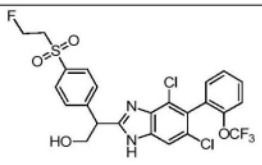
[0104]

	N-((4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)乙酰胺
45	 45
	4,6-二氯-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
46	 46
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙醇
47	 47
	4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
48	 48
	2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙醇
49	 49
	(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(甲基磺酰基)苯基)甲醇
50	 50

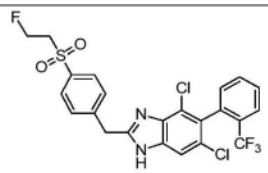
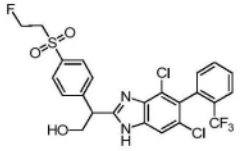
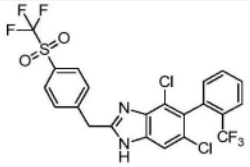
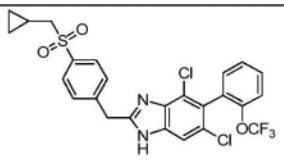
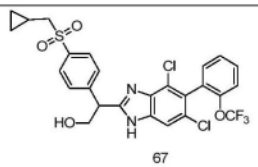
[0105]

	4,6-二氯-2-(4-(丙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
51	 51
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(丙基磺酰基)苯基)乙醇
52	 52
	(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(丙基磺酰基)苯基)甲醇
53	 53
	4,6-二氯-2-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
54	 54
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯基)乙醇
55	 55
	(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯基)甲醇
56	 56
	4,6-二氯-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑

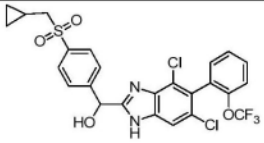
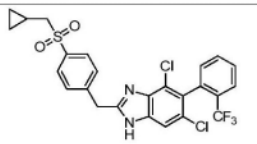
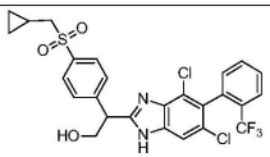
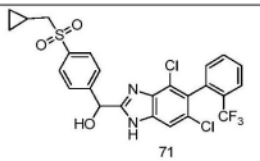
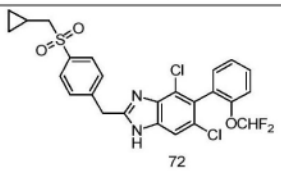
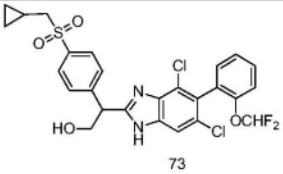
[0106]

57	 57
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙醇
58	 58
	(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(甲基磺酰基)苯基)甲醇
59	 59
	4,6-二氯-2-(4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
60	 60
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)苯基)乙醇
61	 61
	4,6-二氯-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
62	 62

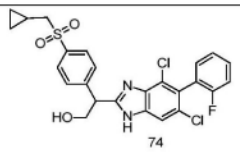
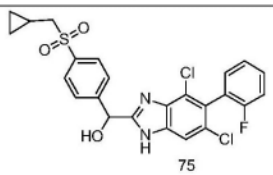
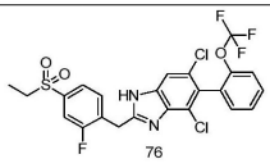
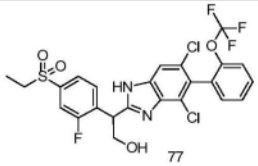
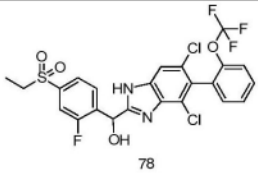
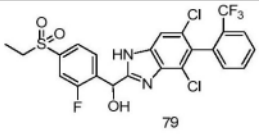
[0107]

	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苯基)乙醇
63	 63
	4,6-二氯-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
64	 64
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苯基)乙醇
65	 65
	4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((三氟甲基)磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
66	 66
	4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
67	 67
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇

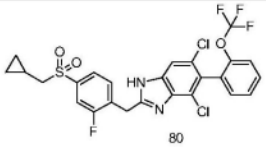
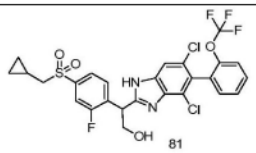
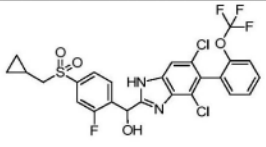
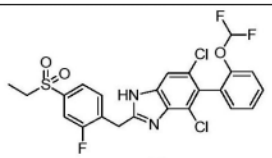
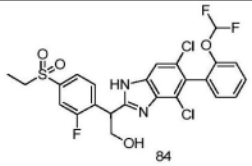
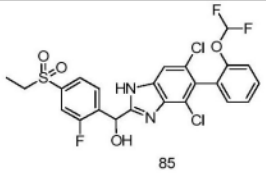
[0108]

68	 68
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
69	 69
	4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
70	 70
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
71	 71
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
72	 72
	4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
73	 73
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇

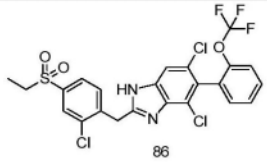
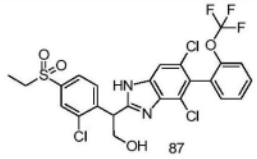
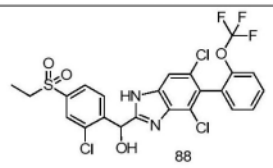
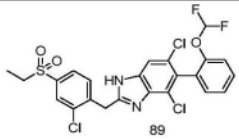
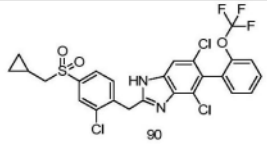
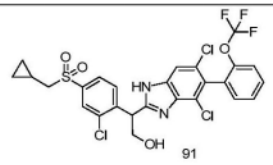
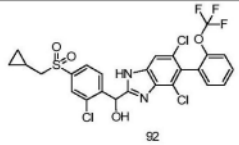
[0109]

74	 74
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
75	 75
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
76	 76
	4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
77	 77
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙醇
78	 78
	(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)甲醇
79	 79
	(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)甲醇

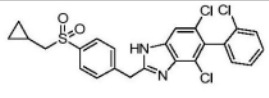
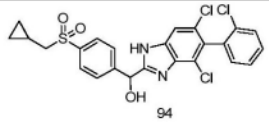
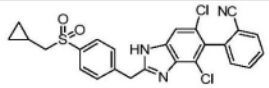
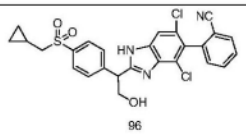
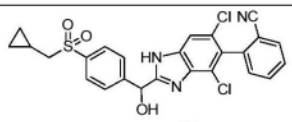
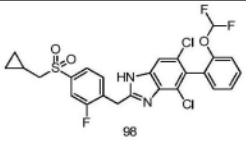
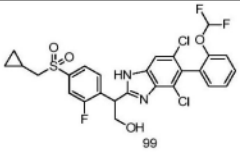
[0110]

80	 80
	4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
81	 81
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
82	 82
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
83	 83
	4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
84	 84
	2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙醇
85	 85
	(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)甲醇

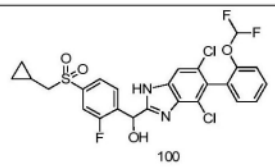
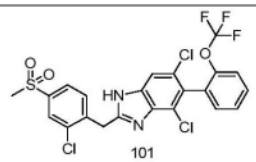
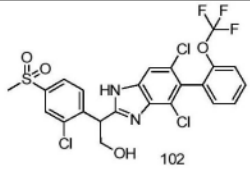
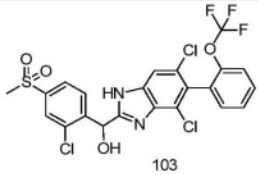
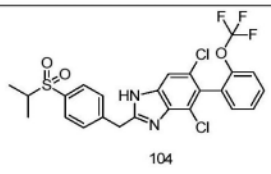
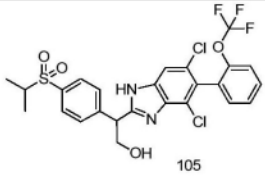
[0111]

86	 86
	4,6-二氯-2-(2-氯-4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
87	 87
	2-(2-氯-4-(乙基磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
88	 88
	(2-氯-4-(乙基磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
89	 89
	4,6-二氯-2-(2-氯-4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
90	 90
	4,6-二氯-2-(2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
91	 91
	2-(2-氯-4-((环丙基甲基)乙基磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
92	 92

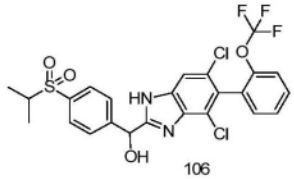
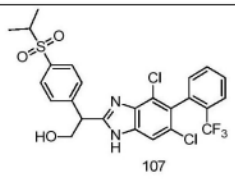
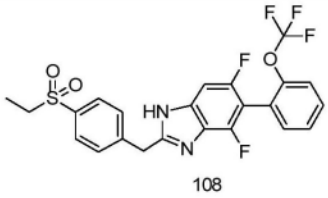
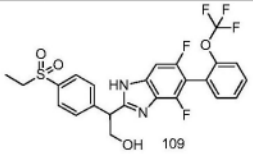
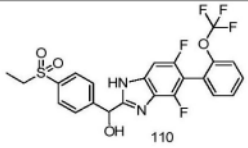
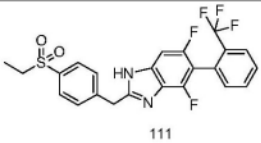
[0112]

	(2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
93	 93
	4,6-二氯-2-(2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-氯苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
94	 94
	(2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-氯苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
95	 95
	4,6-二氯-2-(2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-氰基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
96	 96
	2-(2-氯-4-((环丙基甲基)乙基磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-氰基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
97	 97
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-氰基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
98	 98
	4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苄基)-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
99	 99

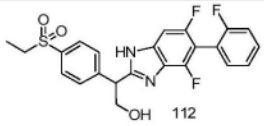
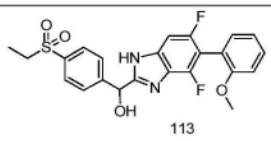
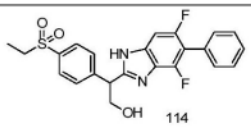
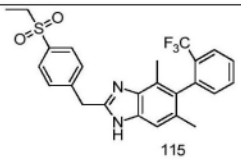
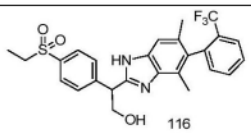
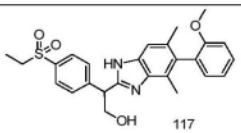
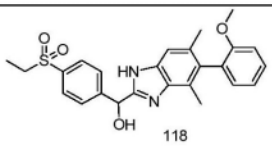
[0113]

	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
100	 100
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
101	 101
	4,6-二氯-2-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
102	 102
	2-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
103	 103
	(2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
104	 104
	4,6-二氯-2-(4-((异丙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
105	 105
	2-(4-((异丙基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并

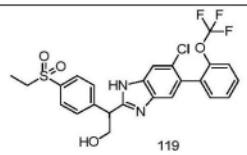
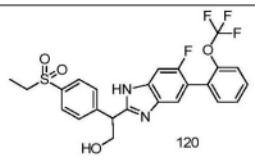
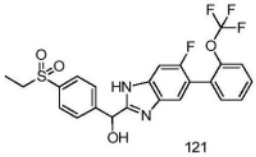
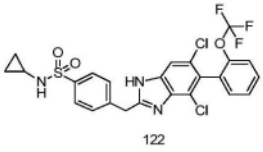
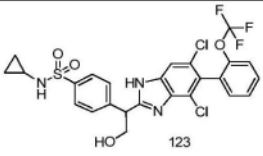
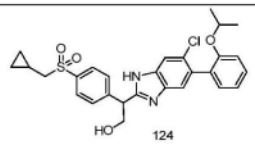
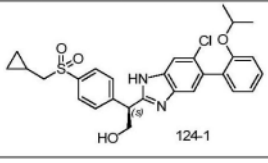
[0114]

	[d]咪唑-2-基)乙醇
106	 106
	(4-((异丙基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
107	 107
	2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((异丙基)磺酰基)苯基)乙醇
108	 108
	2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
109	 109
	2-(4,6-二氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
110	 110
	(4,6-二氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
111	 111
	2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氟-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑

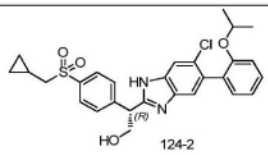
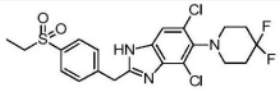
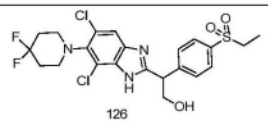
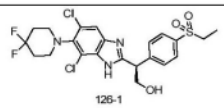
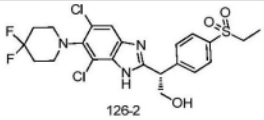
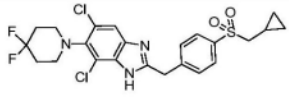
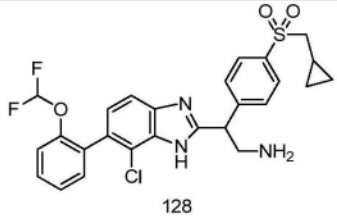
[0115]

112	
	2-(4,6-二氟-5-(2-氟苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
113	
	(4,6-二氟-5-(2-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇
114	
	2-(4,6-二氟-5-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
115	
	2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
116	
	2-(4,6-二甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
117	
	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-(5-(2-甲氧基苯基)-4,6-二甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
118	
	(4-(乙基磺酰基)苯基)(5-(2-甲氧基苯基)-4,6-二甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇

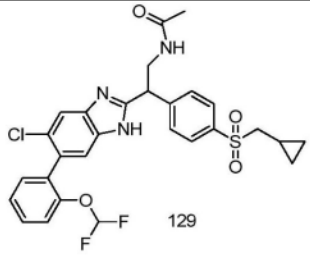
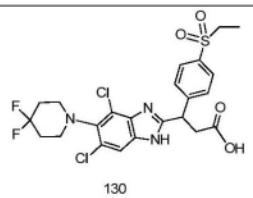
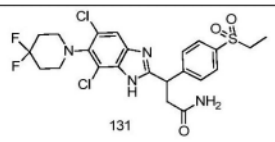
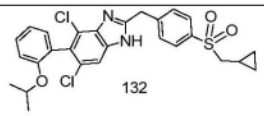
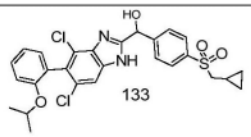
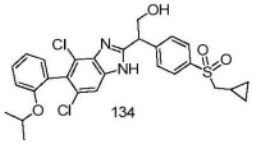
[0116]

119	 119
	2-(6-氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
120	 120
	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-(6-氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
121	 121
	(4-(乙基磺酰基)苯基)(6-氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
122	 122
	N-环丙基-4-((4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯磺酰胺
123	 123
	N-环丙基-4-(1-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-羟乙基)苯磺酰胺
124	 124
	2-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙醇
124-1	 124-1

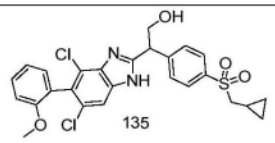
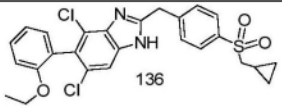
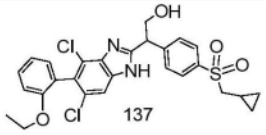
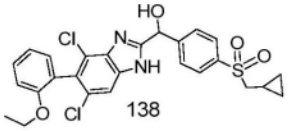
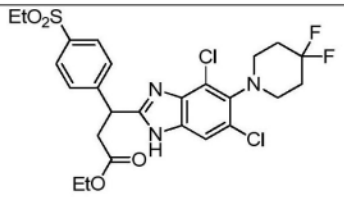
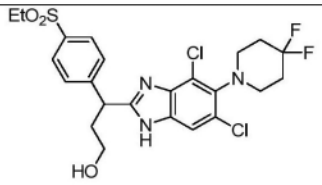
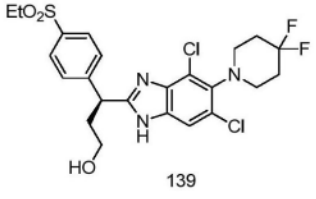
[0117]

	(*S*)-2-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙醇
124-2	 124-2
	(*R*)-2-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙醇
125	 125
	4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
126	 126
	2-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
126-1	 126-1
	(*R*)-2-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
126-2	 126-2
	(S)-2-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇
127	 127
	5,7-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑
128	 128
	2-(7-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)

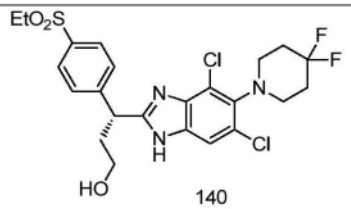
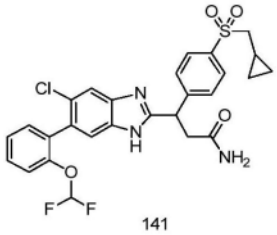
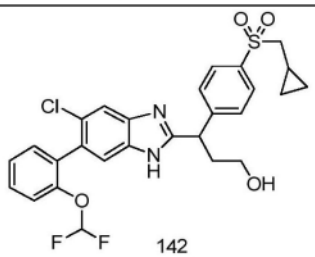
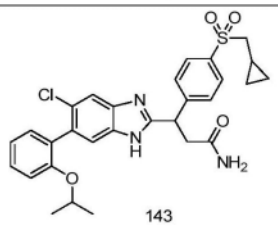
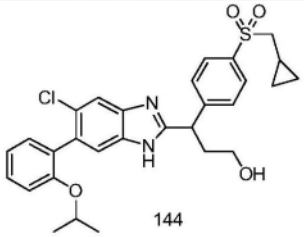
[0118]

	磺酰基)苯基)乙胺
129	 129
	N-(2-(7-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙基)乙酰胺
130	 130
	3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸
131	 131
	3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺
132	 132
	4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
133	 133
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(5,7-二氯-6-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
134	 134
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇

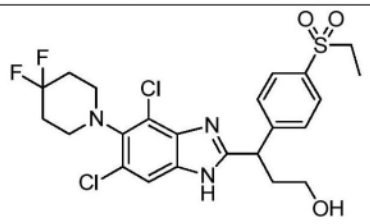
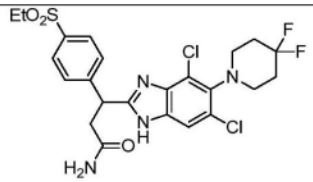
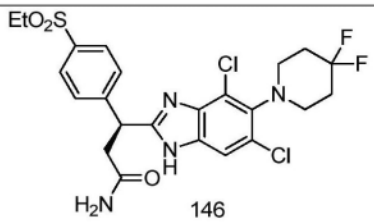
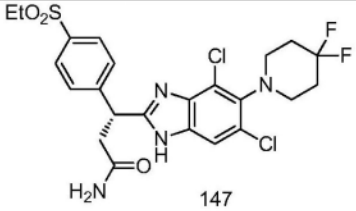
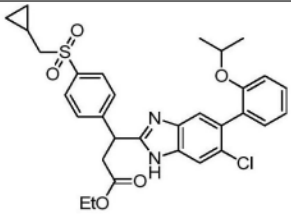
[0119]

135	 135
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
136	 136
	4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-乙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑
137	 137
	2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇
138	 138
	(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
	
	3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯
	
	3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇
139	 139

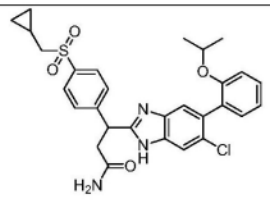
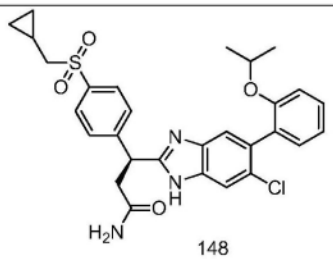
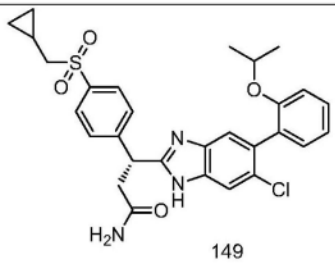
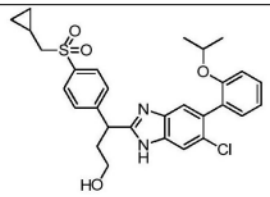
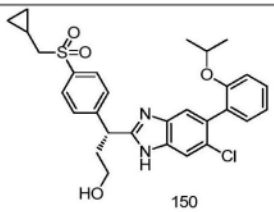
[0120]

	(*S*)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇
140	 140
	(*R*)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇
141	 141
	3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺
142	 142
	3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇
143	 143
	3-(5-氯-6-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺
144	 144
	3-(5-氯-6-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰

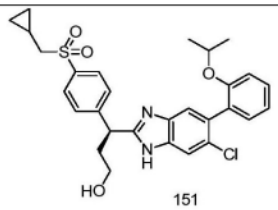
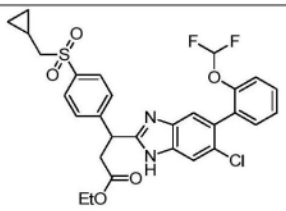
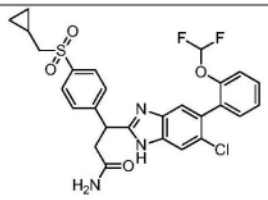
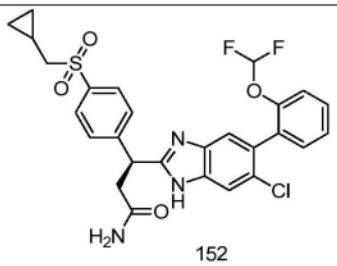
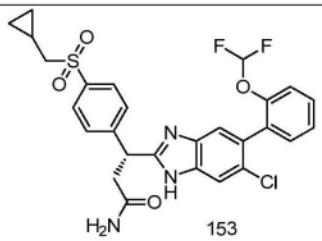
[0121]

	基)苯基)丙-1-醇
145	 145
	3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇
	
	3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺
146	 146
	(*S*)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺
147	 147
	(*R*)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺
	
	3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯

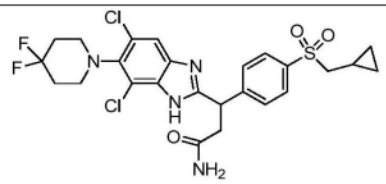
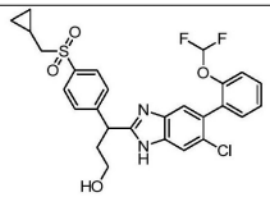
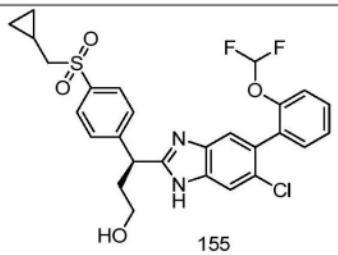
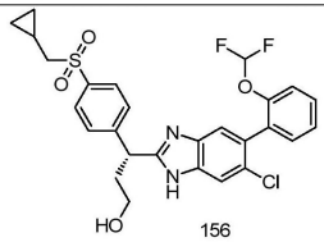
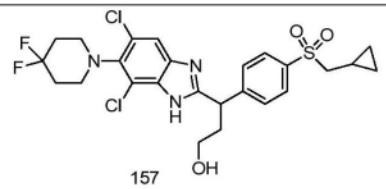
[0122]

	
	3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺
148	 148
	(*S*)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺
149	 149
	(*R*)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺
	
	3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇
150	 150
	(*R*)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇

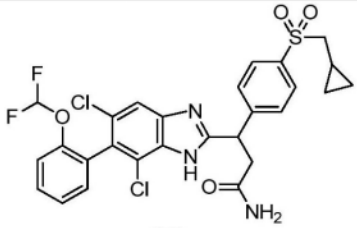
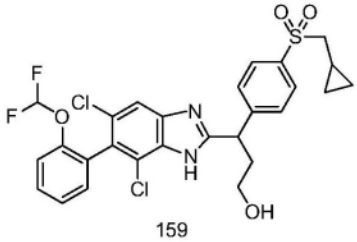
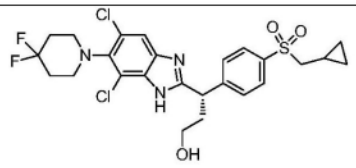
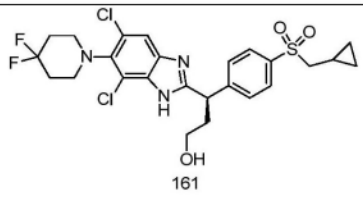
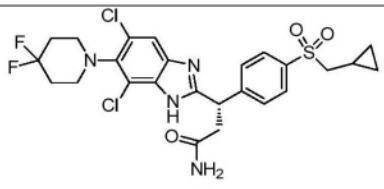
[0123]

151	 151
	(*S*)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇
	
	3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯
	
	3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺
152	 152
	(*S*)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺
153	 153
	(*R*)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺

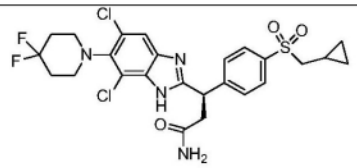
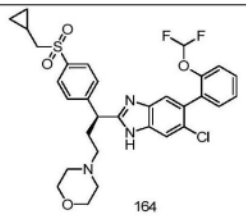
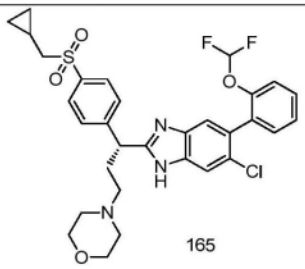
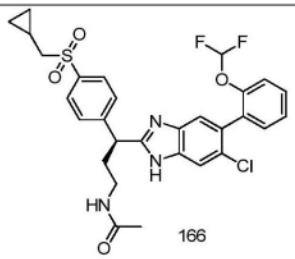
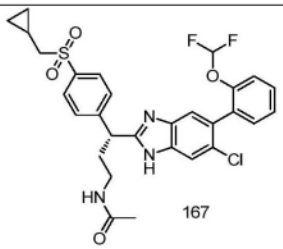
[0124]

154	 154
	3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酰胺
	
	3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇
155	 155
	(*S*)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇
156	 156
	(*R*)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇
157	 157
	3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇

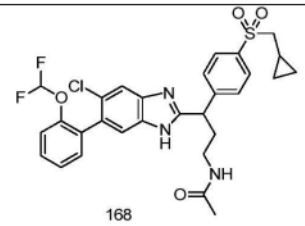
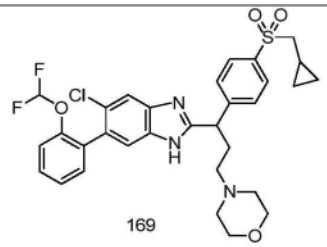
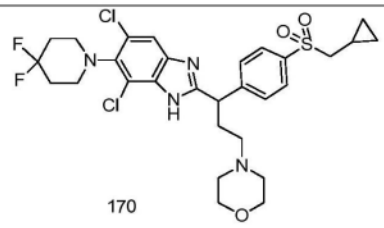
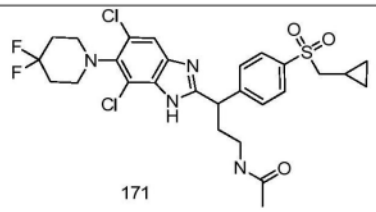
[0125]

158	 158
	3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)丙酰胺
159	 159
	3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇
160	 160
	(*S*)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇
161	 161
	(*R*)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇
162	 162
	(*S*)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)丙酰胺

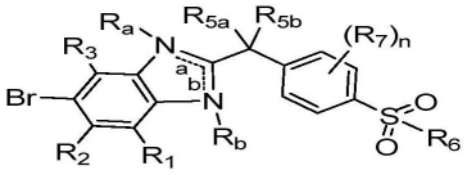
[0126]

163	 163
	(*R*)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)丙酰胺
164	 164
	(*S*)-4-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉
165	 165
	(*R*)-4-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉
166	 166
	(*S*)-*N*-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺
167	 167
	(*R*)-*N*-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺

[0127]

168	 168
	N-(3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺
169	 169
	4-(3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉
170	 170
	4-(3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)吗啉
171	 171
	N-(3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)乙酰胺

[0128] 在另一个方面，本发明涉及式(IA)化合物，

[0129] 

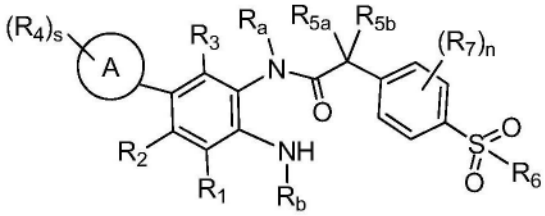
(IA)

[0130] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其为用于合成式(I)化合物的中间体，

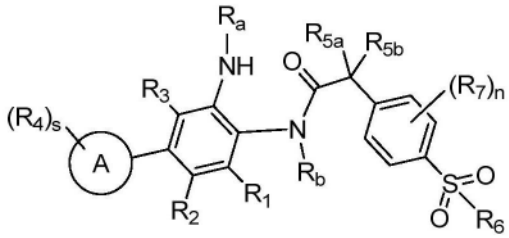
[0131] 其中：

[0132] a、b、R_a、R_b、R_1～R_3、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7和n如式(I)中所定义。

[0133] 在另一个方面，本发明涉及式(IC)化合物或式(ID)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，

[0134] 

(IC)



(ID)

[0135] 其中：

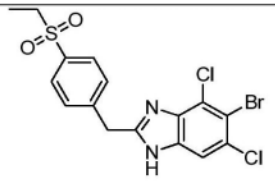
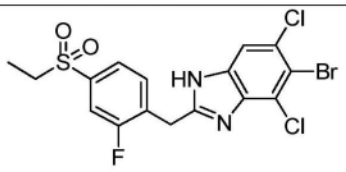
[0136] R_a和R_b为氢；

[0137] 环A、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

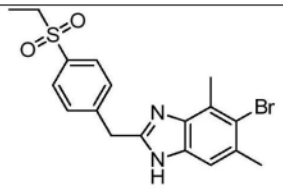
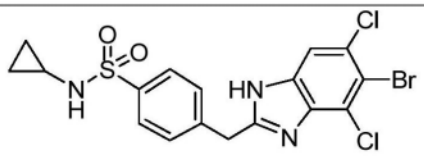
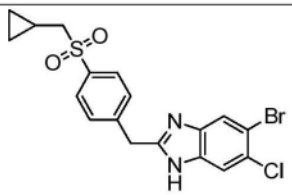
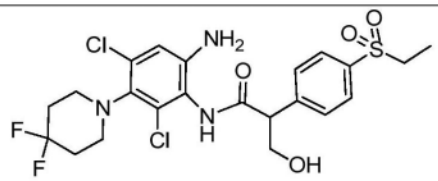
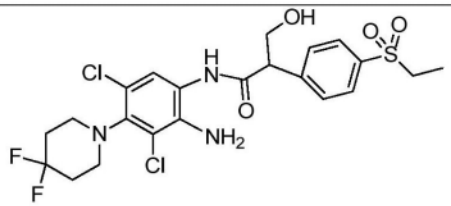
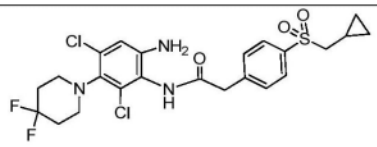
[0138] 在本发明的一些实施方案中，在式(IC)化合物或式(ID)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中，环A选自苯基、C_{3-6}环烷基和5或6元杂芳基，优选哌啶基、苯基、噻吩基、呋喃基和吡啶基。

[0139] 本发明的典型中间体化合物包括但不限于下表中列出的化合物。

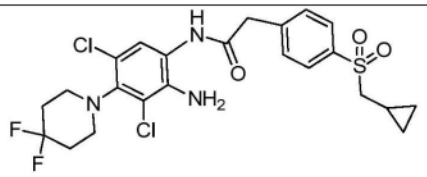
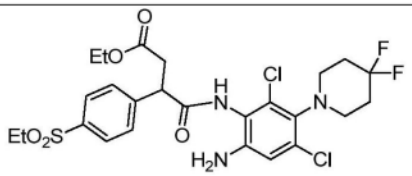
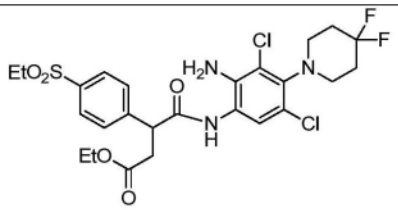
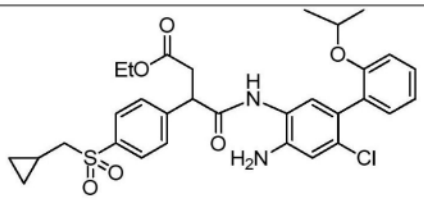
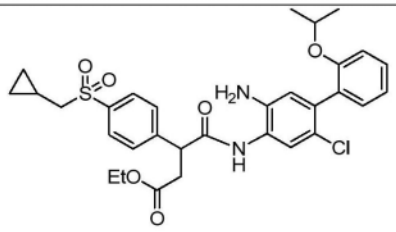
[0140]

实施例编号	化合物名称
	
	5-溴-4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
	
	5-溴-4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
	
	6-溴-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5,7-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑

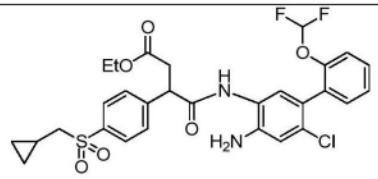
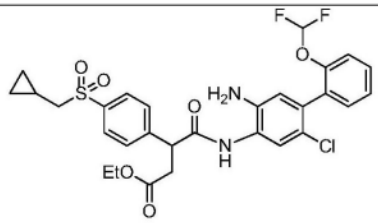
[0141]

	
	5-溴-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二甲基-1*H*-苯并[d]咪唑
	
	4-((5-溴-4,6-二氯-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-*N*-环丙基苯磺酰胺
	
	5-溴-6-氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1*H*-苯并[d]咪唑
	
	N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-3-羟基丙酰胺
	
	N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-3-羟基丙酰胺
	
	N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酰胺

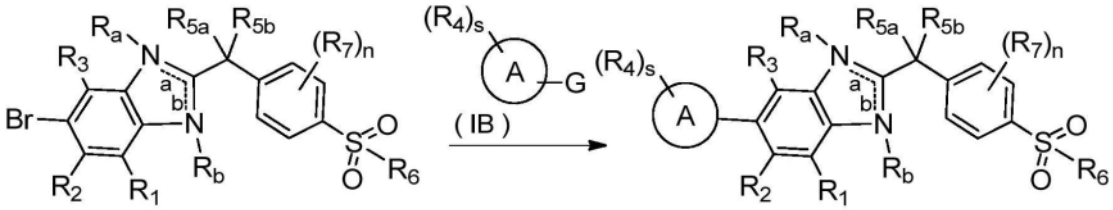
[0142]

	
	N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酰胺
	
	4-((6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯
	
	4-((2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯
	
	4-((4-氨基-6-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯
	
	4-((5-氨基-2-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯

[0143]

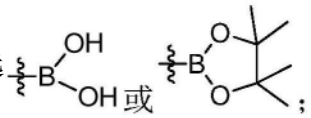
	
	4-((4-氨基-6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯
	
	4-((5-氨基-2-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯

[0144] 在另一个方面,本发明涉及一种用于制备式(I)化合物的方法,其包括在碱性条件下在催化剂的存在下,将式(IA)化合物与式(IB)化合物偶联以得到式(I)化合物的步骤:

[0145] 

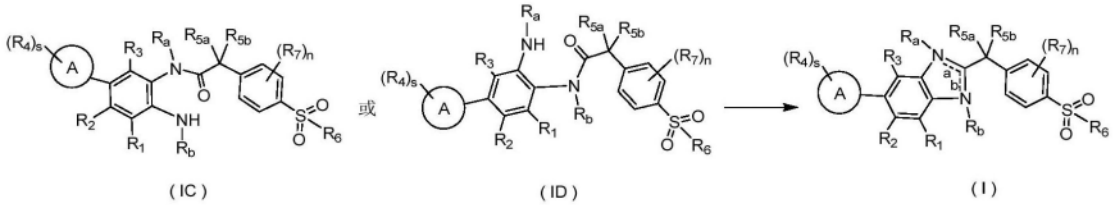
(IA) (I)

[0146] 其中:

[0147] G为离去基团,优选硼酸基或硼酸酯基,更优选  ;

[0148] 环A、、、R_a、R_b、R_1~R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0149] 在另一个方面,本发明涉及一种用于制备式(I)化合物的方法,其包括将式(IC)化合物或式(ID)化合物环化以得到式(I)化合物的步骤:

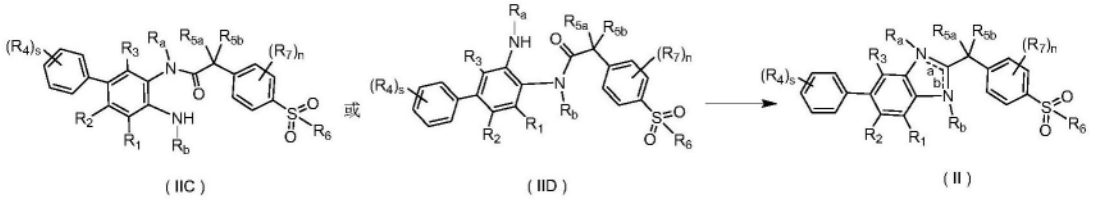
[0150] 

(IC) (ID) (I)

[0151] 其中:

[0152] 环A、、、R_a、R_b、R_1~R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0153] 在另一个方面,本发明涉及一种用于制备式(II)化合物的方法,其包括将式(IIC)化合物或式(IID)化合物环化以得到式(II)化合物的步骤:

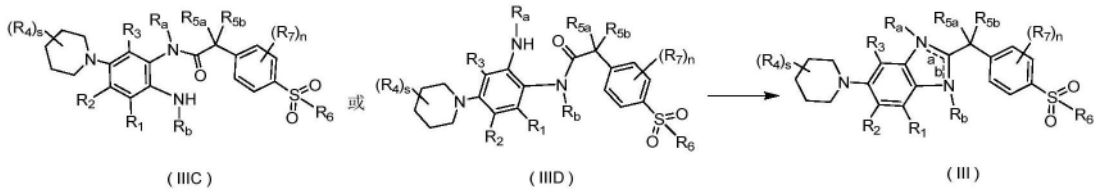
[0154] 

(IIC) (IID) (II)

[0155] 其中：

[0156] a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(II)中所定义。

[0157] 在另一个方面，本发明涉及一种用于制备式(III)化合物的方法，其包括将式(IIIC)化合物或式(IIID)化合物环化以得到式(III)化合物的步骤：

[0158] 

(IIIC) (IIID) (III)

[0159] 其中：

[0160] a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(III)中所定义。

[0161] 在另一个方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0162] 在另一个方面，本发明涉及一种用于在受试者中抑制维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0163] 在另一个方面，本发明涉及一种用于在受试者中治疗维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)蛋白介导的疾病或病症的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0164] 在另一个方面，本发明涉及式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于抑制RORγ的药物中的用途。

[0165] 在另一个方面，本发明涉及式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗RORγ蛋白介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0166] 在另一个方面，本发明进一步涉及式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐，其用作药物。

[0167] 在另一个方面，本发明进一步涉及式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐，其用作RORγ抑制剂。

[0168] 在另一个方面，本发明进一步涉及式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物，或其药学上可接受的盐，其用作治疗RORγ蛋白

介导的疾病或病症的药物。

[0169] RORγ蛋白介导的疾病或病症包括但不限于炎症、自身免疫性疾病和癌症，其中炎症和自身免疫性疾病包括但不限于关节炎、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、骨关节炎、局部性肠炎、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、自身免疫性糖尿病、I型糖尿病、自身免疫性眼病、自身免疫性甲状腺疾病、I型自身免疫性多内分泌腺综合征、II型自身免疫性多内分泌腺综合征、多发性硬化症、炎性肠病、炎性肠综合症、青少年特发性关节炎、干燥综合征、克罗恩病、哮喘、川崎病、桥本甲状腺炎、感染性疾病、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺部疾病、肾小球肾炎、心肌炎、甲状腺炎、干眼症、葡萄膜炎、白塞氏病、哮喘、特应性皮炎、接触性皮炎、同种异体移植排异、多肌炎(polymyocitis)、移植物抗宿主病、痤疮、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、支气管炎、皮肌炎和过敏性鼻炎；其中癌症包括但不限于非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢肿瘤、腹膜肿瘤、黑素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、肝细胞癌、乳突状肾肿瘤、头颈肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0170] 定义

[0171] 除非有相反陈述，在本文中使用的术语具有下述含义。

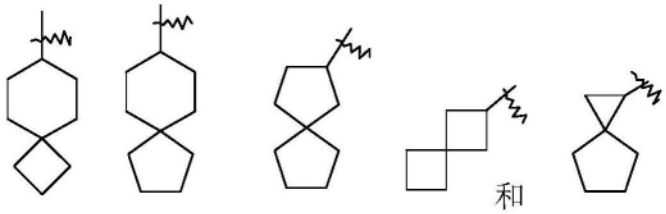
[0172] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和脂肪烃基团，优选C_1-C_{12}烷基，更优选C_1-C_6烷基，有时更优选C_1-C_4烷基。非限制性示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基及其支链异构体。更优选地，烷基为具有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的。当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上取代。取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环硫基、氧代基、羧基和羧酸酯基的基团。

[0173] “亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代。例如，亚甲基(-CH_2-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。

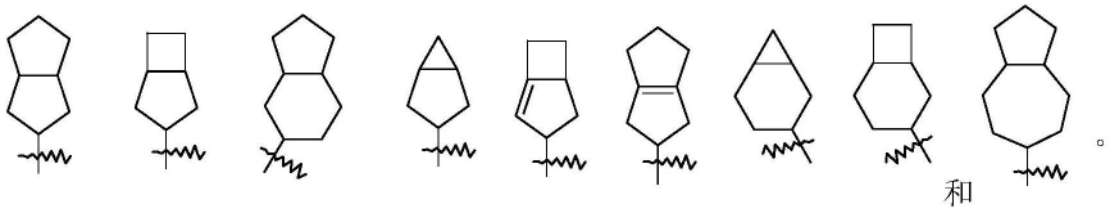
[0174] “烯基”是指具有至少两个碳原子，优选2-10个碳原子，更优选2-6个碳原子，有时更优选2-4个碳原子和至少一个碳-碳双键的如上面所定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基的基团。

[0175] “环烷基”是指饱和和/或部分不饱和单环或多环烃基团，其具有3至20个碳原子，优选3至12个碳原子，更优选3至8个碳原子，最优选3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括具有螺环、稠环或桥环的环烷基。

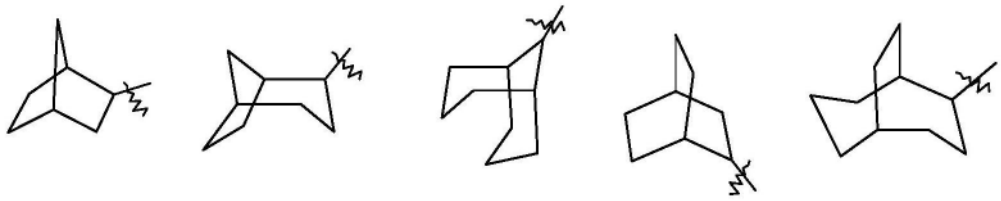
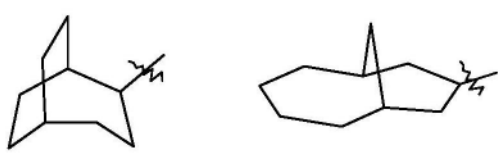
[0176] “螺环烷基”是指环之间通过一个共同碳原子(称为螺原子)相连的5至20元多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，其优选为6至14元螺环烷基，更优选为7至10元螺环烷基。根据共同螺原子的数目，螺环烷基可以分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基或双螺环烷基，更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性示例包括但不限于：

[0177] 
和 。

[0178] “稠环烷基”是指5至20元全碳多环基团，其中系统中的每个环与另一个环共享毗邻的一对碳原子，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，其优选为6至14元稠环烷基，更优选为7至10元稠环烷基。根据组成环的数目，稠环烷基可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环、三环或四环稠环烷基，更优选为双环或三环稠环烷基。稠环烷基的非限制性示例包括但不限于：

[0179] 
和 。

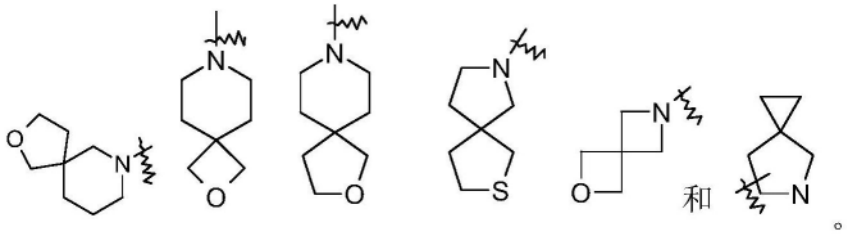
[0180] “桥环烷基”是指5至20元全碳多环基团，其中系统中每两个环共享两个不直接连接的原子，其中环可以具有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，其优选为6至14元桥环烷基，更优选为7至10元桥环烷基。根据组成环的数目，桥环烷基可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环桥环烷基，更优选为双环或三环桥环烷基。桥环烷基的非限制性示例包括但不限于：

[0181] 

和

[0182] 所述环烷基包括稠合于芳基、杂芳基或杂环基上的上述环烷基，其中与母体结构相连的环为环烷基。非限制性示例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基和羧酸酯基的基团。

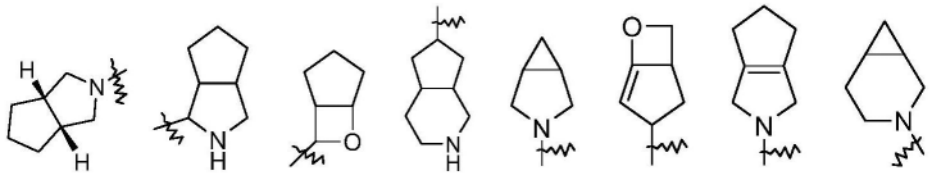
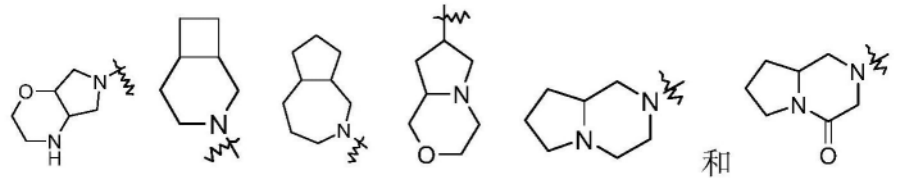
[0183] “杂环基”是指3至20元饱和或部分不饱和单环或多环烃基团，其具有一个或多个作为环原子的选自N、O和$S(O)_m$(其中m为选自0至2的整数)的杂原子，但在环中不包含-O-O-、-O-S-和-S-S-，且其余环原子为碳原子。优选地，杂环基具有3至12个原子，其中1至4个为杂原子，更优选具有3至6个原子。单环杂环基的非限制性示例包括但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括具有螺环、稠环或桥环的杂环基。

[0184] “螺杂环基”是指环之间通过一个共同碳原子(称为螺原子)相连的5至20元多环杂环基，其中所述环具有一个或多个作为环原子的选自N、O和$S(O)_m$(其中m为选自0至2的整数)的杂原子，且其余环原子为碳原子，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统；其优选为6至14元螺杂环基，更优选为7至10元螺杂环基。根据共同螺原子的数目，螺杂环基可以分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基或双螺杂环基，更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性示例包括但不限于：

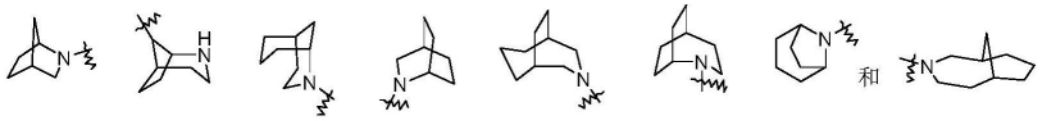
[0185] 

[0186] “稠杂环基”是指5至20元多环杂环基团，其中系统中的每个环与另一个环共享毗邻的一对原子，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，其中所述环具有一个或多个作为环原子的选自N、O和$S(O)_m$(其中m为选自0至2的整数)的杂原子，且其余环原子为碳原子；其优选为6至14元稠杂环基，更优选为7至10元稠杂环基。根据组成环的数目，稠杂环基可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环稠杂环基，更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性示

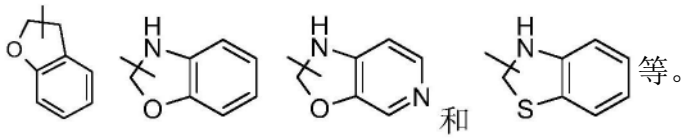
例包括但不限于：

[0187] 

和 。

[0188] “桥杂环基”是指5至14元多环杂环基团，其中系统中的每两个环共享两个不直接连接的原子，其中环可以具有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，环具有一个或多个作为环原子的选自N、O和S(O)$_m$(其中m为选自0至2的整数)的杂原子，且其余环原子为碳原子；其优选为6至14元桥杂环基，更优选为7至10元桥杂环基。根据组成环的数目，桥杂环基可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环桥杂环基，更优选为双环或三环桥杂环基。桥杂环基的非限制性示例包括但不限于：

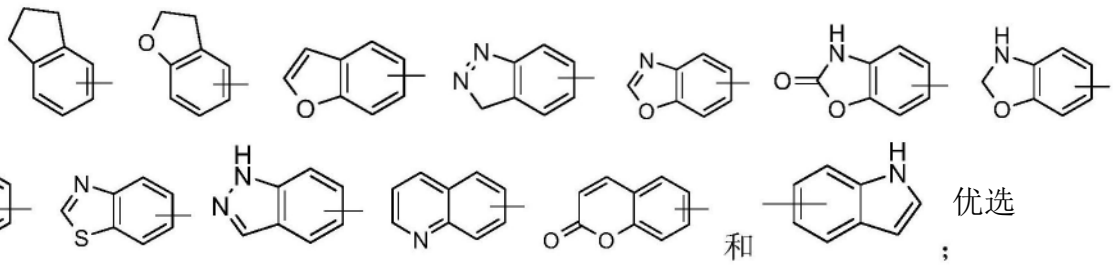
[0189] 
和 。

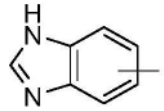
[0190] 所述杂环基包括稠合于芳基、杂芳基或环烷基上的上述杂环基，其中与母体结构相连的环为杂环基。非限制性示例包括但不限于：

[0191] 
和 等。

[0192] 杂环基可以是任选取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基和羧酸酯基的基团。

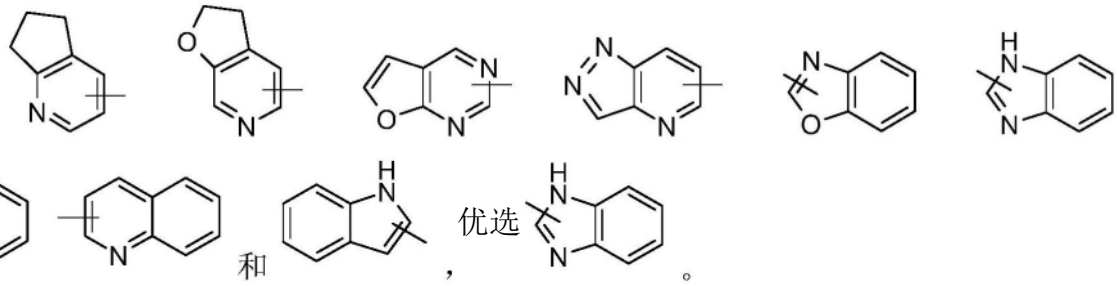
[0193] “芳基”是指具有完全共轭的π电子系统的6至14元全碳单环或稠合多环(即系统中的每个环与系统中的另一个环共享一对毗邻的碳原子)基团；其优选为6至10元芳基，更优选为苯基和萘基，最优选为苯基。芳基包括稠合于杂芳基、杂环基或环烷基上的上述芳基，其中与母体结构相连的环为芳基。非限制性示例包括但不限于：

[0194] 
和 优选 ；


。

[0195] 芳基可以是任选取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基和羧酸酯基的基团。

[0196] “杂芳基”是指5至14元芳基，其具有1至4个作为环原子的选自O、S和N的杂原子，且其余环原子为碳原子；其优选为5至10元杂芳基，更优选为5元或6元杂芳基，如咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑基、吡嗪基等，优选咪唑基、吡唑基、嘧啶基或噻二唑基，更优选吡唑基。杂芳基包括稠合于芳基、杂环基或环烷基上的上述杂芳基，其中与母体结构相连的环为杂芳基。非限制性示例包括但不限于：

[0197] 
和 ，优选 。

[0198] 杂芳基可以是任选取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基和羧酸酯基的基团。

[0199] “烷氧基”是指-O-(烷基)或-O-(未取代的环烷基)基团，其中烷基如上面所定义。非限制性示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基和羧酸酯基的基团。

[0200] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上面所定义。

[0201] “卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上面所定义。

[0202] “羟烷基”是指被羟基取代的烷基，其中烷基如上面所定义。

[0203] “羟基”是指-OH基团。

[0204] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0205] “氨基”是指-NH_2基团。

[0206] “氰基”是指-CN基团。

[0207] “硝基”是指-NO_2基团。

[0208] “氧代”是指=O。

[0209] “羧基”是指-C(O)OH基团。

[0210] “羧酸酯基”是指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基和环烷基如上面所定

义。

[0211] “任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的情况。例如，“任选被烷基取代的杂环基”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基被烷基取代的情况和杂环基不被烷基取代的情况。

[0212] “取代的”是指基团中的一个或多个氢原子，优选最多5个，更优选1至3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键(如烯属)的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0213] 对于在整个申请中提及的任何取代基烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和羧酸酯基，任何烷基优选为C_1-C_6烷基，有时更优选为C_1-C_4烷基；任何烯基优选为C_2-C_6烯基，有时更优选为C_1-C_4烯基；任何炔基优选为C_2-C_6炔基，有时更优选为C_1-C_4炔基；任何环烷基优选为C_3-C_6环烷基；任何杂环基优选为5至10元杂环基，有时更优选为5或6元杂环基；任何芳基优选为C_6-C_{10}芳基，更优选为苯基；任何杂芳基为5至10元杂芳基，有时更优选为5或6元杂芳基；任何羧酸酯基优选为C_1-C_4烷基酯基，有时更优选为甲酯基或乙酯基。

[0214] “药物组合物”是指一种或多种根据本发明的化合物或其生理学上/药学上可接受的盐或前药和其他化学组分(如生理学上/药学上可接受的载体和赋形剂)的混合物。药物组合物的目的在于促进化合物对生物体的施用和活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0215] 本公开的化合物可以作为药学上可接受的盐或溶剂化物存在。药学上可接受的盐可以是由式I化合物和药学上可接受的酸(如磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、乳酸、硝酸、磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等)形成的任何酸加成盐。

[0216] “溶剂化物”是指本发明的化合物与一个或多个，优选1至3个溶剂分子(无论是有机的还是无机的溶剂分子)的物理结合。该物理结合包括氢键。在某些情况下，溶剂化物能够分离，例如，当一个或多个，优选1至3个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。示例性的溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化的方法是本领域公知的。

[0217] “治疗有效量”是指足以显示出有意义的患者受益(例如，病毒载量的持续降低)的每种活性成分的总量。当应用于单独施用的单独活性成分时，该术语是指单独的该成分。当应用于组合时，该术语是指带来治疗作用的活性成分(无论是组合、连续或同时施用)的组合量。

[0218] “药学上可接受的”是指那些化合物、材料、组合物和/或剂型，它们在合理的医学判断范围内适合与患者的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他具有合理的受益/风险比的问题或并发症，并且对它们的预期用途有效。

[0219] “患者”或“受试者”包括人类和其他哺乳动物，包括但不限于猫、狗、牛、马等。

[0220] “治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指：(i)抑制疾病、病症或病状，即阻止其发展；和(ii)缓解疾病、病症或病状，即引起疾病、病症和/或病状的消退。在一些实施方案中，本发明还包括使用根据所公开的任何实施方案的化合物用于在患者中预防疾病、病

症或病状的发生，所述患者可能易患该疾病、病症和/或病状，但尚未被诊断已患有该疾病、病症和/或病状。

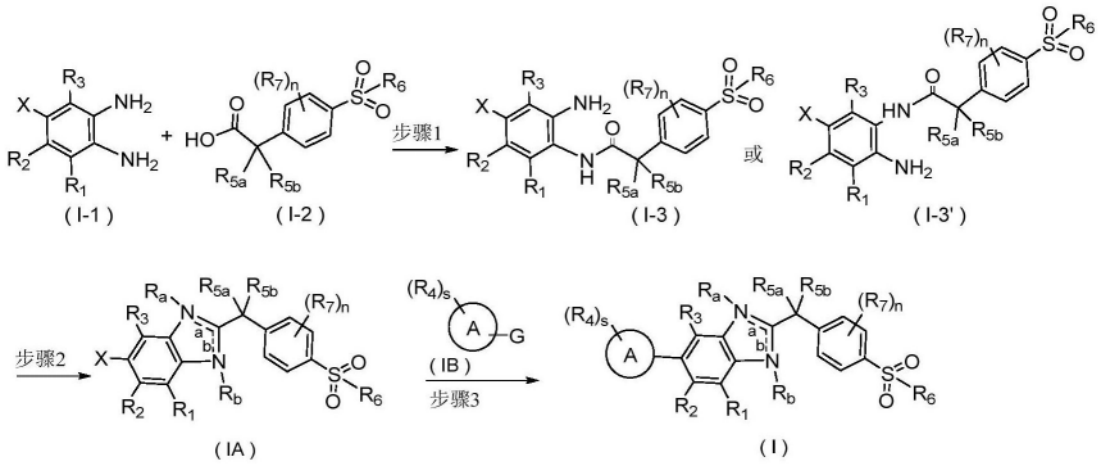
[0221] 除非特别定义，本申请中的任何术语将具有本领域普通技术人员所理解的普通含义。本文引用的所有参考文献通过引用整体并入本文。

[0222] 本发明的合成方法

[0223] 为了达到本发明的目的，本发明采用以下合成技术方案：

[0224] 一种用于制备本发明的式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物或其药学上可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

[0225] 方案1

[0226] 

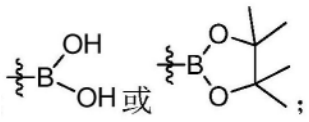
[0227] 步骤1，使式(I-1)化合物在碱性条件下与式(I-2)化合物进行缩合反应，以获得式(I-3)化合物或式(I-3')化合物；

[0228] 步骤2，使式(I-3)化合物或式(I-3')化合物在酸的存在下进行分子内反应，以获得式(IA)化合物；

[0229] 步骤3，使式(IA)化合物在碱性条件下在催化剂的存在下与式(IB)化合物进行偶联反应，以获得式(I)化合物；

[0230] 其中：

[0231] X为卤素，优选溴；

[0232] G为离去基团，优选硼酸基或硼酸酯基，更优选 ；

[0233] 环A、、、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0234] 碱性试剂包括有机碱和无机碱，其中所述有机碱包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、乙酸钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾，其中所述无机碱包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。

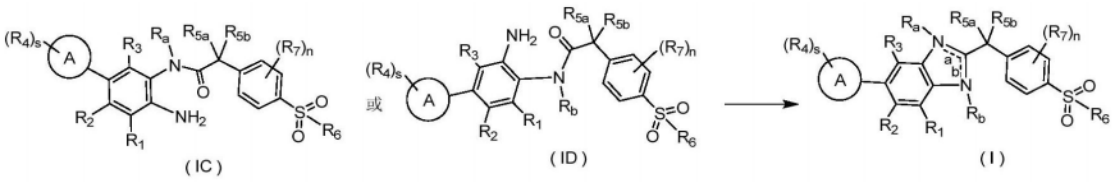
[0235] 膦钯基催化剂(phosphine palladium-based catalyst)包括但不限于2-(二环己基膦基)-2,4,6-三异丙基联苯、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、二乙酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、三苯基膦和四(三苯基膦)钯。

[0236] 上面的反应优选在溶剂中进行。所使用的溶剂包括但不限于乙酸、甲醇、乙醇、甲

苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

[0237] 一种用于制备本发明的式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物或其药学上可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

[0238] 方案2

[0239] 

[0240] 使式(IC)化合物或式(ID)化合物在酸的存在下进行分子内反应，以获得式(I)化合物；

[0241] 其中：

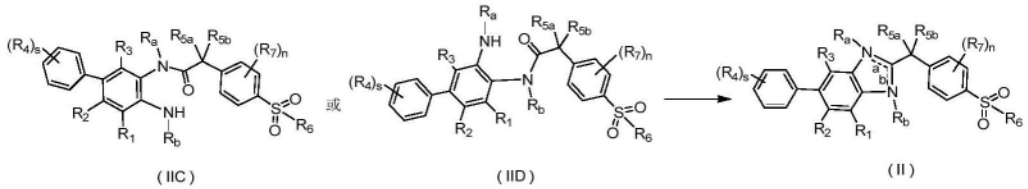
[0242] 环A、、、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(I)中所定义。

[0243] 提供酸性条件的试剂包括但不限于乙酸、吡啶氢溴酸盐、三氟乙酸、甲酸、盐酸、硫酸和甲磺酸，优选吡啶氢溴酸盐或盐酸。

[0244] 上面的反应优选在溶剂中进行。所使用的溶剂包括但不限于乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

[0245] 一种用于制备本发明的式(II)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物或其药学上可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

[0246] 方案3

[0247] 

[0248] 使式(IIC)化合物或式(IID)化合物在酸的存在下进行分子内反应，以获得式(II)化合物；

[0249] 其中：

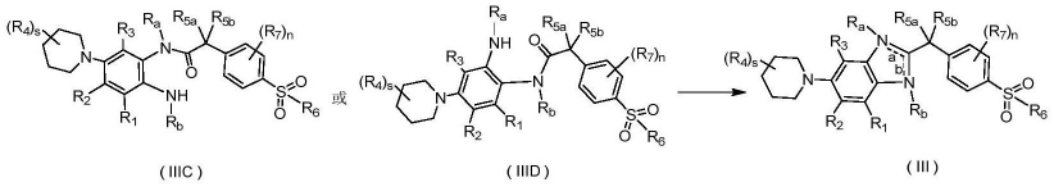
[0250] 、、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(II)中所定义。

[0251] 提供酸性条件的试剂包括但不限于乙酸、吡啶氢溴酸盐、三氟乙酸、甲酸、盐酸、硫酸和甲磺酸，优选吡啶氢溴酸盐或盐酸。

[0252] 上面的反应优选在溶剂中进行。所使用的溶剂包括但不限于乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

[0253] 一种用于制备本发明的式(III)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物或其药学上可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

方案3

[0254] 

(IIIC) (IIID) (III)

[0255] 使式(IIIC)化合物或式(IIID)化合物在酸的存在下进行分子内反应,以获得式(III)化合物;

[0256] 其中:

[0257] a、b、R_a、R_b、R_1～R_4、R_{5a}、R_{5b}、R_6、R_7、n和s如式(III)中所定义。

[0258] 提供酸性条件的试剂包括但不限于乙酸、吡啶氢溴酸盐、三氟乙酸、甲酸、盐酸、硫酸和甲磺酸,优选吡啶氢溴酸盐或盐酸。

[0259] 上面的反应优选在溶剂中进行。所使用的溶剂包括但不限于乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

[0260] 将通过以下实施例进一步描述本发明,但是这些实施例不应视为限制本发明的范围。

[0261] 实施例

[0262] 通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)确定化合物的结构。通过Bruker AVANCE-400或AVANCE III 500测定NMR。溶剂为氘代二甲基亚砜($DMSO-d_6$)、氘代氯仿($CDCl_3$)和氘代甲醇(CD_3OD),以四甲基硅烷(TMS)作为内标。NMR化学位移(δ)以10^{-6}(ppm)给出。

[0263] 在Agilent 1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm色谱柱)上测定高效液相色谱(HPLC)。

[0264] 在LC-10A vp(Shimadzu)或SFC-analytical(Berger Instruments Inc.)上测定手性高效液相色谱(HPLC)。

[0265] 通过SHIMADZU(ESI)液相色谱-质谱仪(制造商:Shimadzu,型号:LC-20AD,LCMS-2020)测定MS。

[0266] 本发明的已知原料通过本领域常规的合成方法制备,或购自Aldrich Chemical Company、Fisher Scientific或Combi-Blocks等。

[0267] 除非另有说明,在氮气氛或氩气氛下进行反应。

[0268] 术语"氮气氛"或"氩气氛"是指反应瓶装有1L氮气或氩气气球。

[0269] 术语"氢气氛"是指反应瓶装有1L氢气气球。

[0270] 除非另有说明,反应中的反应温度是指室温,并且温度范围为20℃至30℃。

[0271] 通过薄层色谱法(TLC)监测反应过程,展开剂系统包括:A:二氯甲烷和甲醇,B:己烷和乙酸乙酯。根据化合物的极性调节溶剂的体积比。用于通过柱色谱法、薄层色谱法和CombiFlash快速制备仪纯化化合物的洗脱系统包括:A:二氯甲烷和甲醇,B:己烷和乙酸乙酯。根据化合物的极性调节溶剂的体积比,并且有时加入少量的碱性试剂如氨或酸性试剂如乙酸。

[0272] 使用洗脱系统:C:0.075% TFA的水溶液和0.075% TFA的MeOH溶液或D:0.075%

TFA的水溶液和0.075% TFA的CH_3CN溶液，通过Shimadzu(LC-20AD,SPD20A)制备型HPLC(Phenomenex Gemini-NX 5uM C18 21.2×100mm色谱柱)纯化最终化合物。

[0273] 使用以下缩写：

[0274] TEA为三乙胺，

[0275] DIPEA为N,N-二异丙基乙胺，

[0276] EDCI为N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐，

[0277] HOBt为1-羟基苯并三唑水合物，

[0278] DCM为二氯甲烷，

[0279] HBTU为O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐，

[0280] DMF为N,N-二甲基甲酰胺，

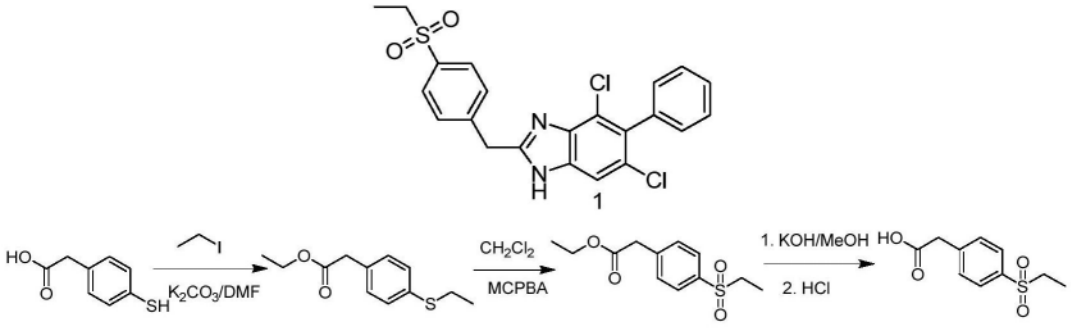
[0281] NMR为质子核磁共振，和

[0282] MS为质谱，其中(+)表示正模式，通常给出M+1(或M+H)吸收，其中M＝分子量。

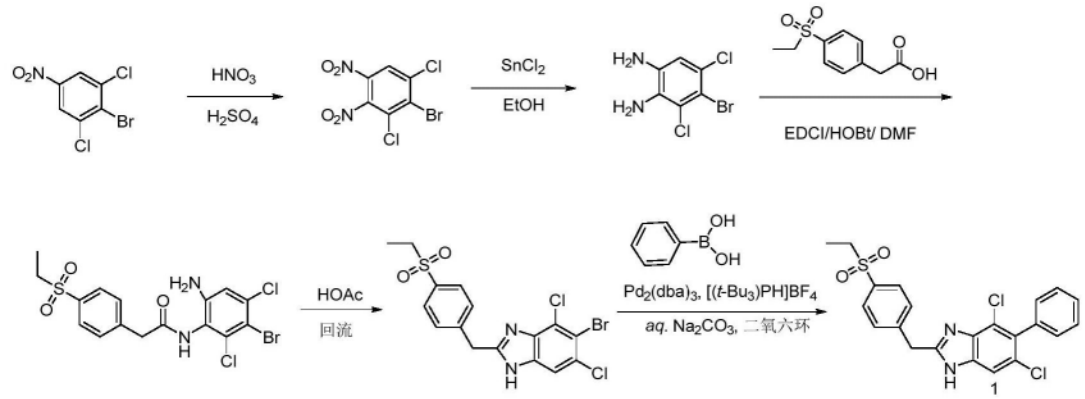
[0283] Prep HPLC为制备型高效液相色谱。

[0284] 实施例1

[0285] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑的制备

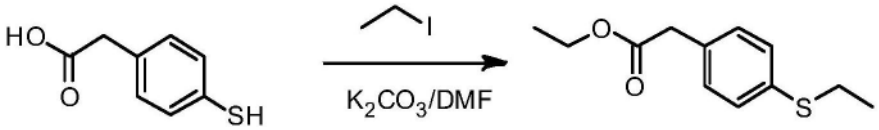


[0286]



[0287] 步骤1:2-(4-(乙硫基)苯基)乙酸乙酯的制备

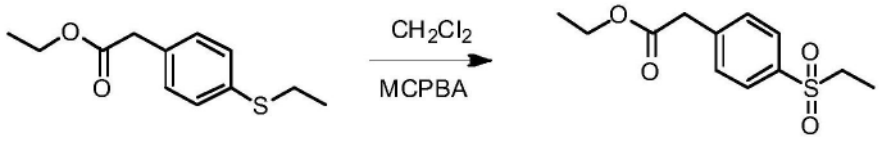
[0288]



[0289] 向2-(4-巯基苯基)乙酸(3.4g,0.02mol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(20ml)溶液中加入K_2CO_3(11g,0.04mol)和碘乙烷(6.4g,0.06mol)。在室温(RT)搅拌反应混合物。2.5小时后，起始原料被完全消耗。将反应混合物在乙酸乙酯(30ml)和水(30ml)之间分配。将有机相

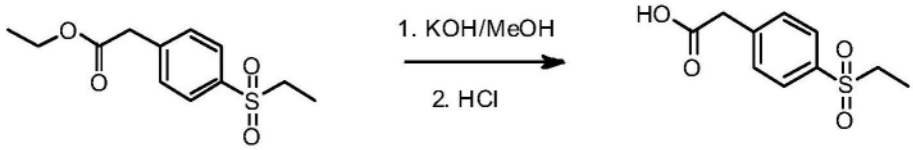
用水(30ml)和盐水(20ml)洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，以获得浅黄色固体状的期望产物[4-(乙硫基)苯基]乙酸乙酯(3.6g，80％)，MS(+)ES:225(M+H)$^+$。

[0290] 步骤2:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0291] 

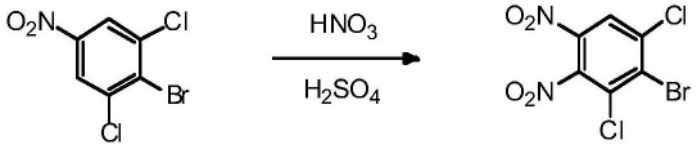
[0292] 向250ml圆底烧瓶中加入2-(4-(乙硫基)苯基)乙酸乙酯(5.5g，0.0245mol)和二氯甲烷(82.5ml)。将反应混合物冷却至0℃。在0℃，向同一烧瓶中加入间氯过氧苯甲酸(12.6g，0.073mol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将所得的混悬液通过硅藻土垫过滤。将滤液用水洗涤。将有机层分离，依次用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，并经无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂，以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得油状的标题化合物，其在静置后固化(4.7g，75％)，MS(+)ES:257(M+H)$^+$。

[0293] 步骤3:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸的制备

[0294] 

[0295] 向50mL圆底烧瓶中加入2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸乙酯(2.56g，0.01mol)和乙醇(18ml)。向同一烧瓶中加入氢氧化钠的水溶液(1.42g，0.0355mol在18ml水中)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将挥发物减压蒸发。将残余物用1N HCl酸化至pH 5.0，并用乙酸乙酯(15ml×3)萃取。将有机层分离并合并，用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发，以获得无色油状物的标题化合物，其在静置后固化(2.0g，85％)，MS(+)ES:229(M+H)$^+$。

[0296] 步骤4:2-溴-1,3-二氯-4,5-二硝基苯的制备

[0297] 

[0298] 在搅拌下，将2-溴-1,3-二氯-5-硝基苯(2.7g，0.01mol)小心地加入到预先制备的发烟硝酸(10ml)和浓硫酸(10ml)的溶液中。加完后，将混合物在水浴中加热至50℃持续两小时，直至反应完成(LCMS监测)。然后，将混合物冷却并倒在冰上。将黄色沉淀物通过过滤收集，用水充分洗涤并干燥，以获得黄色固体状的产物(3g，95％)，MS(+)ES:314(M+H)$^+$。

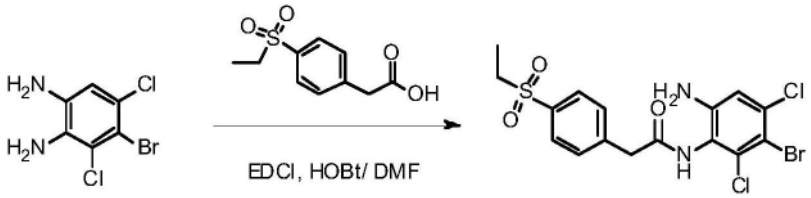
[0299] 步骤5:4-溴-3,5-二氯苯-1,2-二胺的制备

[0300] 

[0301] 将2-溴-1,3-二氯-4,5-二硝基苯(3.1g，0.01mol)和铁粉(4.4g，0.08mol)混悬于搅拌中的AcOH(50ml)和EtOH(100ml)的混合物中。将反应混合物缓慢加热至温和回流，并搅拌1小时。然后，将反应混合物冷却至室温，加入二乙醚(50ml)和水(50ml)。通过加入固体碳酸钠小心地中和溶液。分离有机相，将水相用乙酸乙酯(20ml)萃取。将有机相合并，并用饱

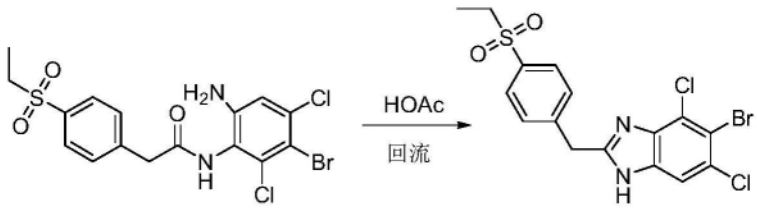
和$NaHCO_3$(2.x.30ml)、H_2O(2.x.30ml)和盐水(1.x.30ml)洗涤,然后经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩至干,以获得灰白色固体状的标题化合物(2.0g,78%),MS(+)ES:255(M+H)$^+$。

[0302] 步骤6:N-(6-氨基-3-溴-2,4-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺的制备

[0303] 

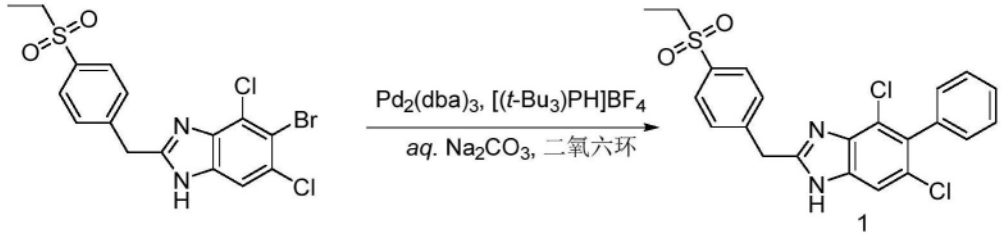
[0304] 将1-乙基-(3-(3-二甲基氨基)丙基)-碳二亚胺盐酸盐(2.0g,0.01mol)和苯并三唑-1-醇(1.35g,0.01mol)在30分钟内分批加入至4-溴-3,5-二氯苯-1,2-二胺(2.55g,0.01mol)和2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(步骤3,2.28g,0.01mol)的DMF(10ml)冷溶液(冰水浴)中。加完后,将混合物搅拌60分钟,然后升温至室温搅拌过夜。将混合物在水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)之间分配。将有机相分离,经$MgSO_4$干燥并过滤。减压蒸发溶剂,以获得灰白色固体,将其通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得灰白色固体状的产物(3.5g,75%),MS(+)ES:466(M+H)$^+$。

[0305] 步骤7:5-溴-4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0306] 

[0307] 将N-(6-氨基-3-溴-2,4-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(步骤6)(3.5g,0.0075mol)与乙酸(25ml)混合,将该混合物加热至100℃持续4小时,冷却。减压蒸发溶剂,将残余物溶解于二氯甲烷,用饱和碳酸氢钠洗涤,经$MgSO_4$干燥。将该产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体状的产物(2.7g,80%),MS(+)ES:448(M+H)$^+$。

[0308] 步骤8:4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑的制备

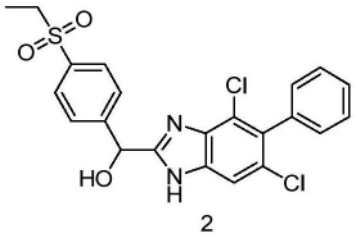
[0309] 

1

[0310] 将5-溴-4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑(步骤7)(448mg,1mmol)、苯基硼酸(363mg,3mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(60mg)、四氟硼酸三叔丁基膦(60mg)和碳酸钠(2M溶液)在1,4-二氧六环(3ml)中的混合物脱气,密封并在微波辐射下加热到100℃持续1小时。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接装载到ISCO固体筒柱上,并用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱,以获得白色固体产物320mg(产率72%),MS(+)ES:445(M+H)$^+$。

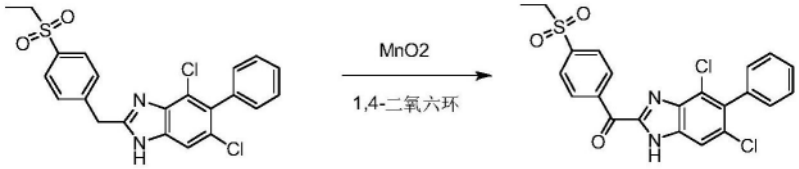
[0311] 实施例2

[0312] (4,6-二氯-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

[0313] 

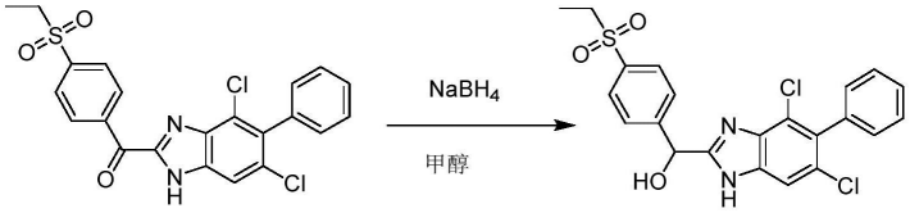
2

[0314] 步骤1:(4,6-二氯-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲酮的制备

[0315] 

[0316] 将4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑(实施例1)(4.5mg,0.01mmol)溶解于1,4-二氧六环(0.5ml)中,在室温加入MnO_2(5mg,0.058mmol)。将混合物搅拌并加热至60℃持续60分钟,直至反应完全(LCMS监测)。冷却后,将固体滤出,并将产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体(4mg,87%),MS(+)ES:459$(M+H)^+$。

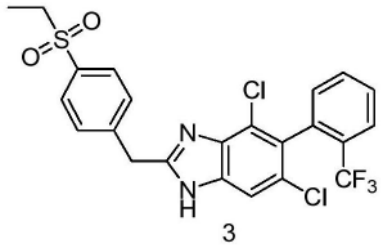
[0317] 步骤2:(4,6-二氯-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

[0318] 

[0319] 将(4,6-二氯-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲酮(实施例3,步骤1)(4mg,0.0087mmol)溶解于甲醇(0.5ml)中,加入硼氢化钠(1.6mg,0.044mmol),并将混合物搅拌30分钟直至完成。将产物通过制备型HPLC用洗脱体系C纯化,以获得白色固体(3.3mg,82%),MS(+)ES:461$(M+H)^+$。

[0320] 实施例3

[0321] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

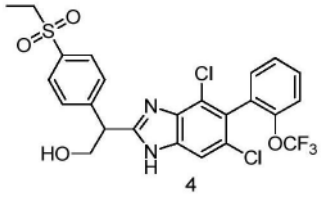
[0322] 

3

[0323] 根据实施例1的合成路线,将步骤8中的起始原料苯基硼酸替换为2-三氟甲基苯基硼酸,从而获得白色固体状的标题化合物,MS(+)ES:513$(M+H)^+$。

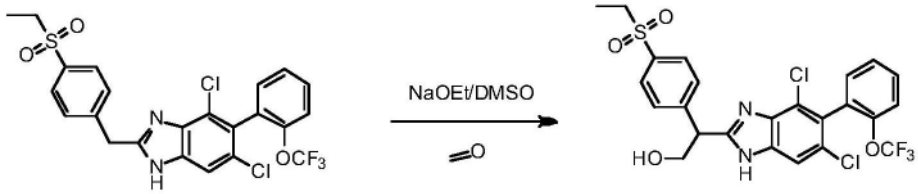
[0324] 实施例4

[0325] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备



4

[0326]

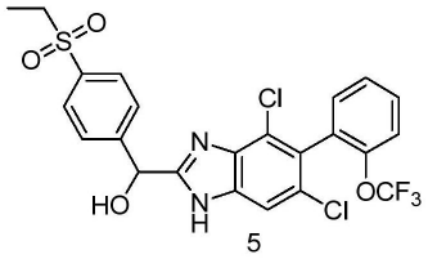


[0327] 将4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(5.3mg,0.01mmol)溶解于0.1ml无水DMSO中,在搅拌下加入多聚甲醛(0.6mg,0.02mmol),然后加入粉末乙醇钠(1.2mg,0.02mmol)。将混合物在室温搅拌60分钟。将混合物用少量稀盐酸处理,并直接通过制备型HPLC用洗脱体系C纯化,以获得白色固体状的产物(3.8mg,产率70%),MS(+)ES:559(M+H)$^+$。

[0328] 实施例5

[0329] (4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

[0330]



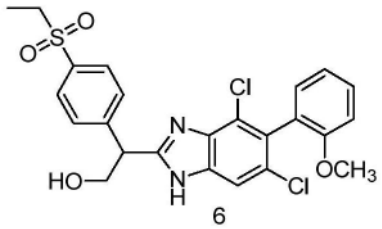
5

[0331] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:545(M+H)$^+$。

[0332] 实施例6

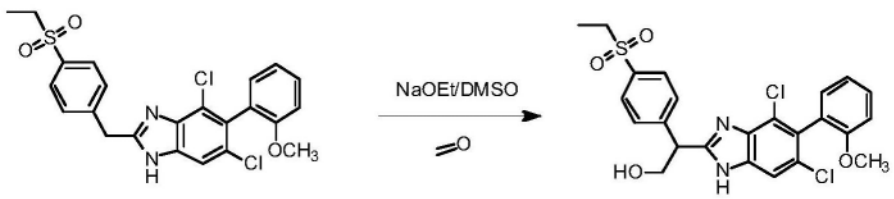
[0333] 2-(4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0334]



6

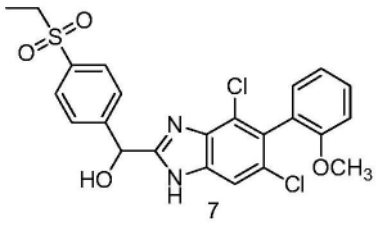
[0335]



[0336] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:505(M+H)$^+$。

[0337] 实施例7

[0338] (4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

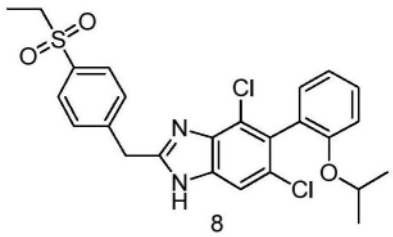
[0339] 

7

[0340] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:491(M+H)$^+$。

[0341] 实施例8

[0342] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

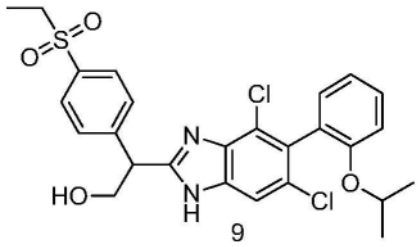
[0343] 

8

[0344] 除了在步骤8中使用2-异丙氧基苯基硼酸代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:503(M+H)$^+$。

[0345] 实施例9

[0346] 2-(4,6-二氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

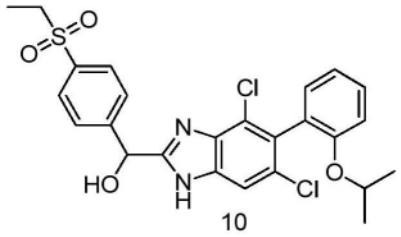
[0347] 

9

[0348] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:533(M+H)$^+$。

[0349] 实施例10

[0350] (4,6-二氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

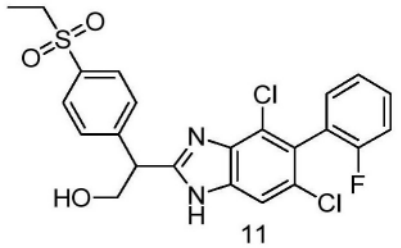
[0351] 

10

[0352] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:519(M+H)$^+$。

[0353] 实施例11

[0354] 2-(4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

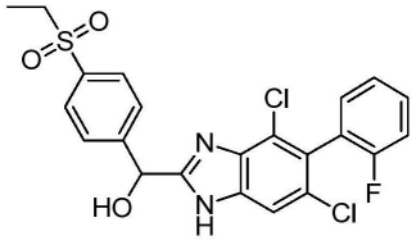
[0355] 

11

[0356] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:493(M+H)$^+$。

[0357] 实施例12

[0358] (4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

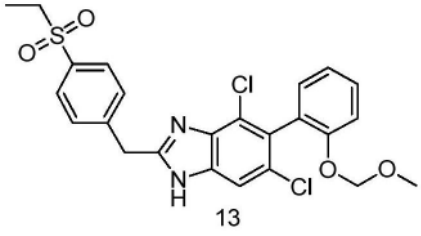
[0359] 

12

[0360] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:479(M+H)$^+$。

[0361] 实施例13

[0362] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

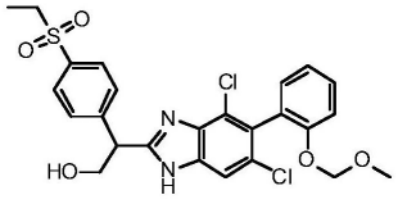
[0363] 

13

[0364] 除了在步骤8中使用2-甲氧基甲氧基苯基硼酸代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:505(M+H)$^+$。

[0365] 实施例14

[0366] 2-(4,6-二氯-5-(2-甲氧基甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

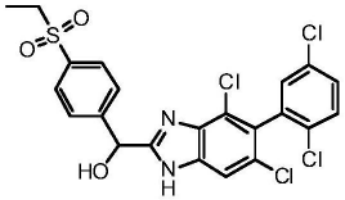
[0367] 

14

[0368] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:535(M+H)$^+$。

[0369] 实施例15

[0370] (4,6-二氯-5-(2,5-二氯苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

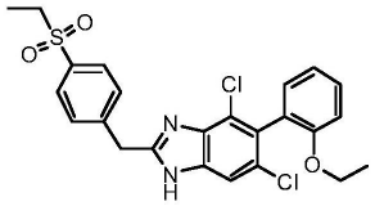
[0371] 

15

[0372] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:534(M+H)$^+$。

[0373] 实施例16

[0374] 4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

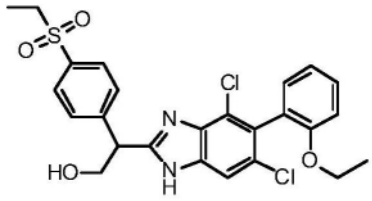
[0375] 

16

[0376] 除了在步骤8中使用2-乙氧基苯基硼酸代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:489(M+H)$^+$。

[0377] 实施例17

[0378] 2-(4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

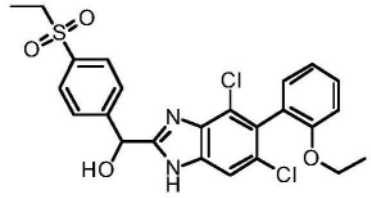
[0379] 

17

[0380] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:519(M+H)$^+$。

[0381] 实施例18

[0382] (4,6-二氯-5-(2-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

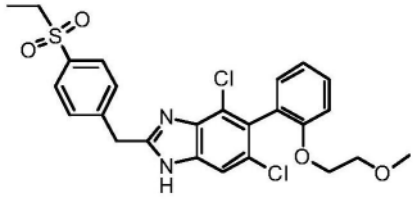
[0383] 

18

[0384] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:505(M+H)$^+$。

[0385] 实施例19

[0386] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

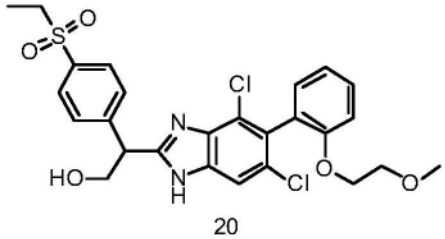
[0387] 

19

[0388] 除了在步骤8中使用(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)硼酸代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:519(M+H)$^+$。

[0389] 实施例20

[0390] 2-(4,6-二氯-5-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0391] 

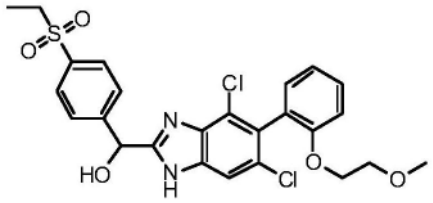
20

[0392] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)

ES:549(M+H)$^+$。

[0393] 实施例21

[0394] (4,6-二氯-5-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

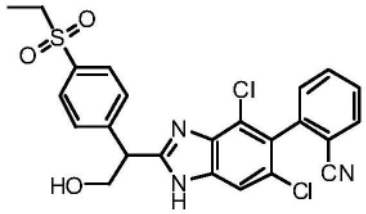
[0395] 

21

[0396] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:535(M+H)$^+$。

[0397] 实施例22

[0398] 2-(4,6-二氯-2-(1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苄腈的制备

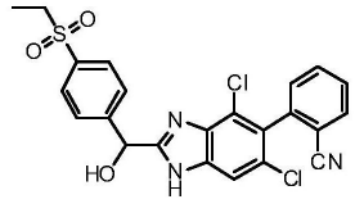
[0399] 

22

[0400] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:500(M+H)$^+$。

[0401] 实施例23

[0402] 2-(4,6-二氯-2-((4-(乙基磺酰基)苯基)(羟基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苄腈的制备

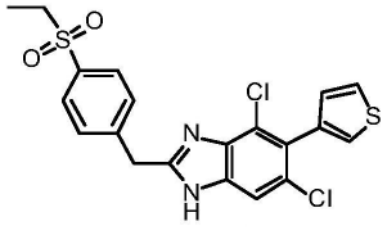
[0403] 

23

[0404] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:486(M+H)$^+$。

[0405] 实施例24

[0406] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(噻吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

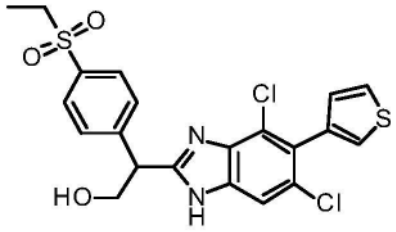
[0407] 

24

[0408] 除了在步骤8中使用3-噻吩硼酸代替苯基硼酸以外，通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:451(M+H)$^+$。

[0409] 实施例25

[0410] 2-(4,6-二氯-5-(噻吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

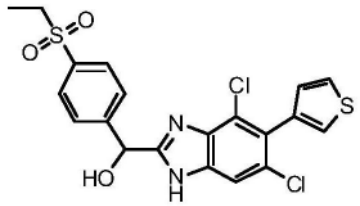
[0411] 

25

[0412] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:481(M+H)$^+$。

[0413] 实施例26

[0414] (4,6-二氯-5-(噻吩-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

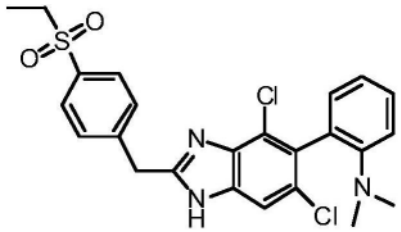
[0415] 

26

[0416] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:467(M+H)$^+$。

[0417] 实施例27

[0418] 2-(4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N,N-二甲基苯胺的制备

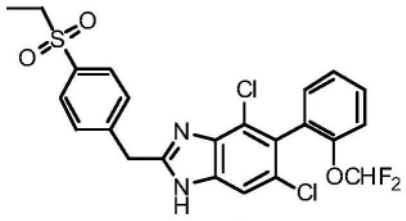
[0419] 

27

[0420] 除了在步骤8中使用(2-(二甲基氨基)苯基)硼酸代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:488(M+H)$^+$。

[0421] 实施例28

[0422] 4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

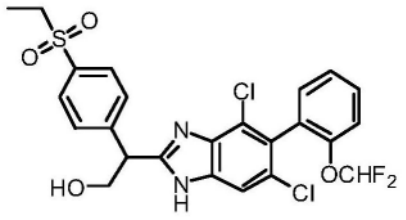
[0423] 

28

[0424] 除了在步骤8中使用2-二氟甲氧基苯基硼酸频哪醇酯代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:511(M+H)$^+$。

[0425] 实施例29

[0426] 2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

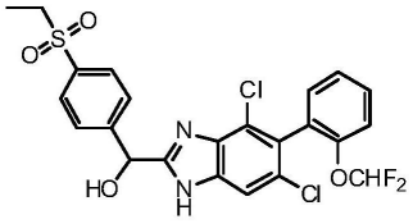
[0427] 

29

[0428] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:541(M+H)$^+$。

[0429] 实施例30

[0430] (4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

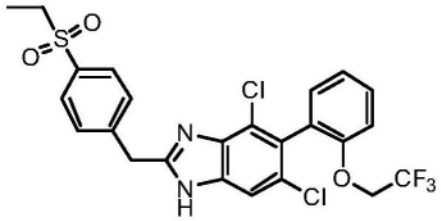
[0431] 

30

[0432] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:527(M+H)$^+$。

[0433] 实施例31

[0434] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

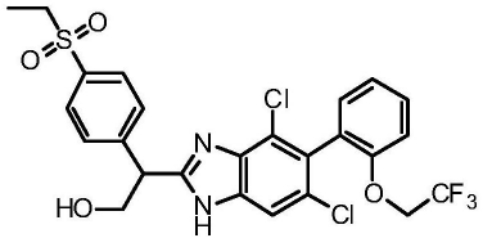
[0435] 

31

[0436] 除了在步骤8中使用4,4,5,5-四甲基-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:543$(M+H)^+$。

[0437] 实施例32

[0438] 2-(4,6-二氯-5-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

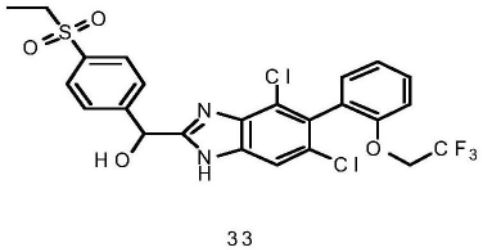
[0439] 

32

[0440] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:573$(M+H)^+$。

[0441] 实施例33

[0442] (4,6-二氯-5-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

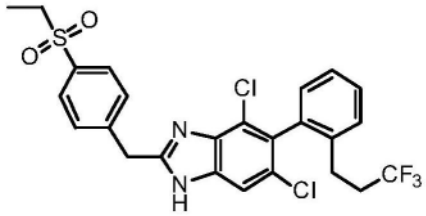
[0443] 

33

[0444] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:559$(M+H)^+$。

[0445] 实施例34

[0446] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

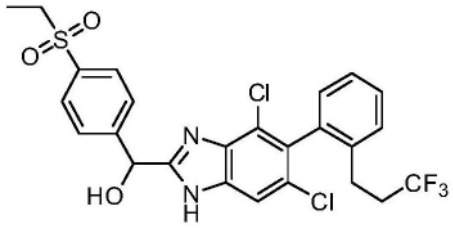
[0447] 

34

[0448] 除了在步骤8中使用4,4,5,5-四甲基-2-(2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:541(M+H)$^+$。

[0449] 实施例35

[0450] (4,6-二氯-5-(2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

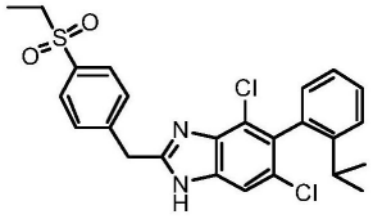
[0451] 

35

[0452] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:557(M+H)$^+$。

[0453] 实施例36

[0454] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-异丙基苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

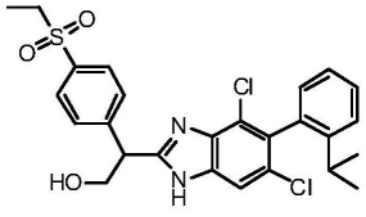
[0455] 

36

[0456] 除了在步骤8中使用2-异丙基苯基硼酸代替苯基硼酸以外,通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:487(M+H)$^+$。

[0457] 实施例37

[0458] 2-(4,6-二氯-5-(2-异丙基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0459] 

37

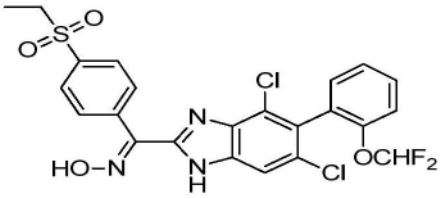
[0460] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)

ES:517(M+H)$^+$。

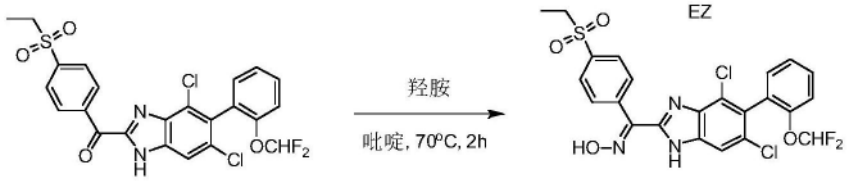
[0461] 实施例38

[0462] (E,Z)-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲酮肟的制备

[0463]



38

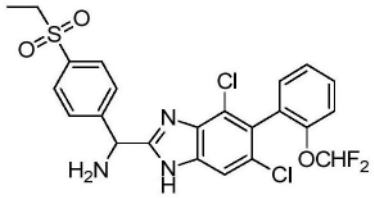


[0464] 将(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲酮(52mg,0.1mmol)和盐酸羟胺(14mg,0.2mmol)在无水吡啶(1ml)中的混合物加热至70℃持续2小时。冷却后,将溶剂减压蒸发至干。将产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体状的产物(42mg,78%),MS(+)ES:540(M+H)$^+$。

[0465] 实施例39

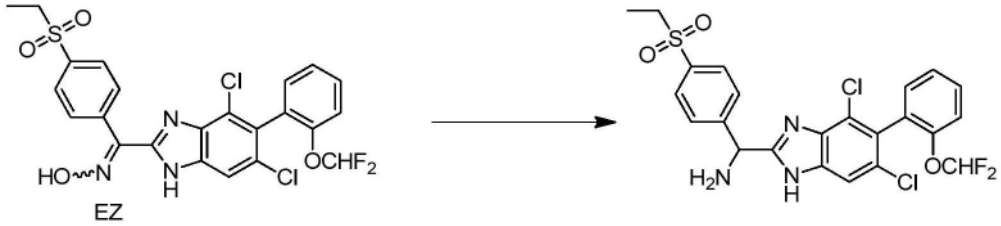
[0466] (4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲胺的制备

[0467]



39

[0468]

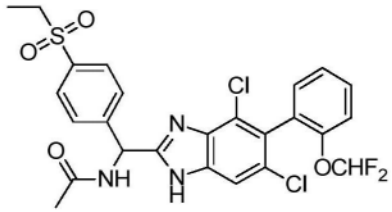


EZ

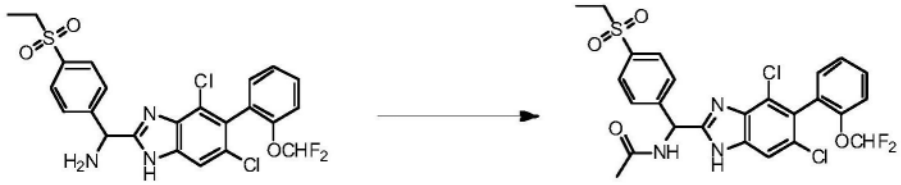
[0469] 将(E,Z)-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲酮肟(42mg,0.078mmol)的混合物溶解于无水THF(2ml)中。向该溶液中加入1M硼烷THF溶液(4ml),并将混合物在室温搅拌过夜。减压蒸发挥发性溶剂,将残余物直接通过制备型HPLC用洗脱体系C纯化,以获得白色固体(18mg,45%),MS(+)ES:526(M+H)$^+$。

[0470] 实施例40

[0471] N-((4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)乙酰胺的制备

[0472] 

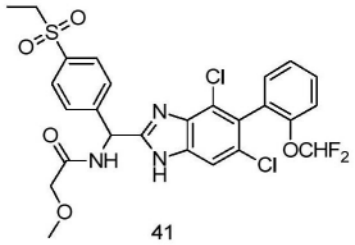
40



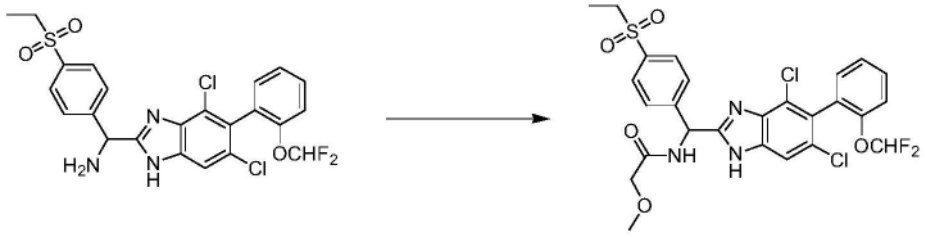
[0473] 将乙酰氯溶液(在DCM中)(1eq)加入至冷的(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲胺(实施例39)(4mg,0.0076mmol)和三乙胺(1eq)的二氯甲烷(0.5ml)溶液(冰水浴)中。将混合物搅拌30分钟,然后蒸发二氯甲烷。将残余物直接通过制备型HPLC用洗脱体系C分离,以获得白色固体(2.6mg,42%),MS(+)ES:568$(M+H)^+$。

[0474] 实施例41

[0475] N-((4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)-2-甲氧基乙酰胺的制备

[0476] 

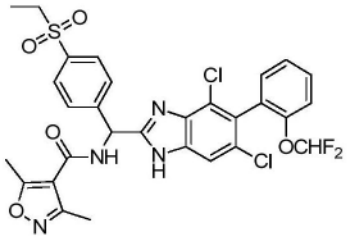
41

[0477] 

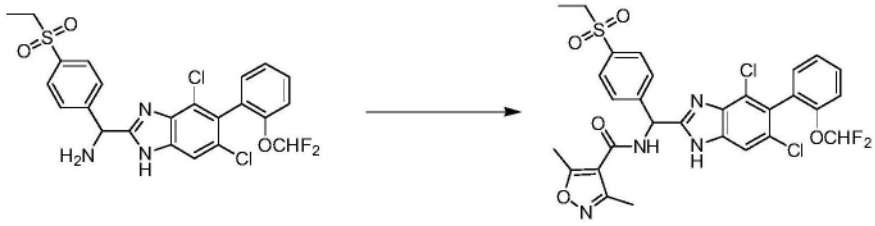
[0478] 应用与实施例40相似的方法,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:598$(M+H)^+$。

[0479] 实施例42

[0480] N-((4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)-3,5-二甲基异噁唑-4-羧酰胺的制备

[0481] 

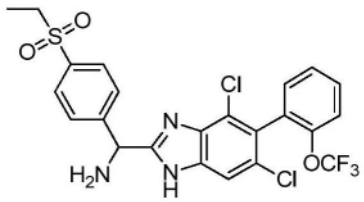
42



[0482] 应用与实施例40相似的方法,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:649(M+H)$^+$。

[0483] 实施例43

[0484] (4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲胺的制备

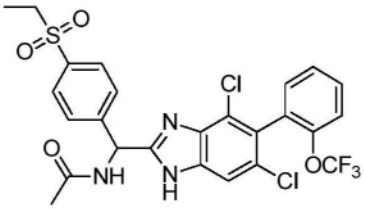
[0485] 

43

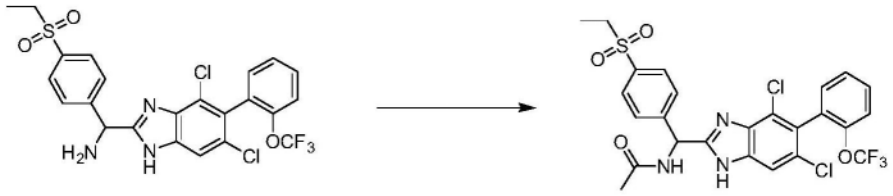
[0486] 应用与实施例39相似的方法,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:544(M+H)$^+$。

[0487] 实施例44

[0488] N-((4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲基)乙酰胺的制备

[0489] 

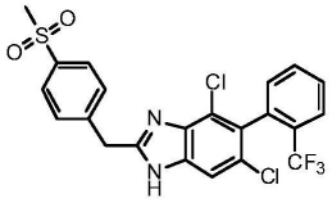
44



[0490] 应用与实施例40相似的方法,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:586(M+H)$^+$。

[0491] 实施例45

[0492] 4,6-二氯-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

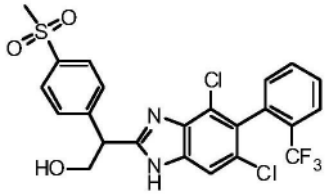
[0493] 

45

[0494] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:499(M+H)$^+$。

[0495] 实施例46

[0496] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙醇的制备

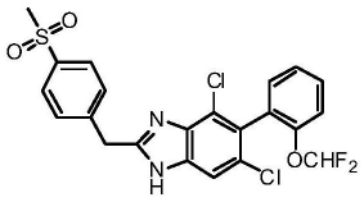
[0497] 

46

[0498] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:529(M+H)$^+$。

[0499] 实施例47

[0500] 4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

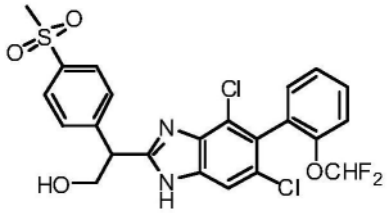
[0501] 

47

[0502] 通过使用与实施例28基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:497(M+H)$^+$。

[0503] 实施例48

[0504] 2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0505] 

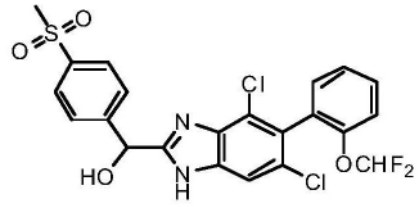
48

[0506] 通过与实施例29基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)

ES:527(M+H)$^+$。

[0507] 实施例49

[0508] (4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(甲基磺酰基)苯基)甲醇的制备

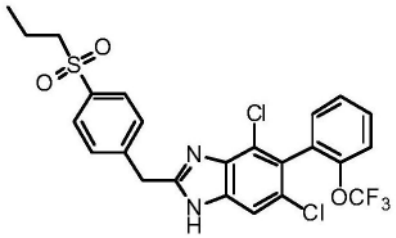
[0509] 

49

[0510] 通过与实施例30基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:513(M+H)$^+$。

[0511] 实施例50

[0512] 4,6-二氯-2-(4-(丙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

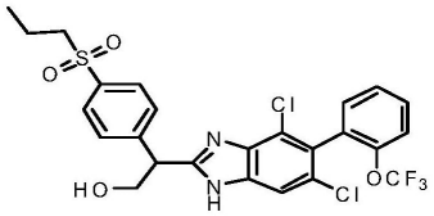
[0513] 

50

[0514] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:543(M+H)$^+$。

[0515] 实施例51

[0516] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(丙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

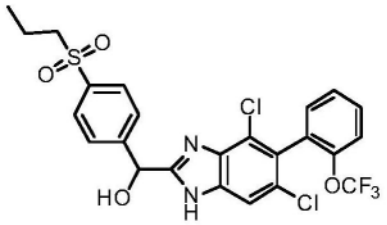
[0517] 

51

[0518] 通过与实施例6基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:573(M+H)$^+$。

[0519] 实施例52

[0520] (4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(丙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

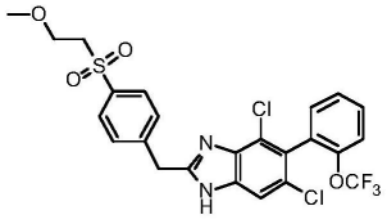
[0521] 

52

[0522] 通过与实施例7基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:559(M+H)$^+$。

[0523] 实施例53

[0524] 4,6-二氯-2-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

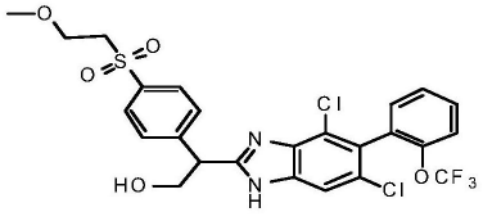
[0525] 

53

[0526] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:559(M+H)$^+$。

[0527] 实施例54

[0528] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯基)乙醇的制备

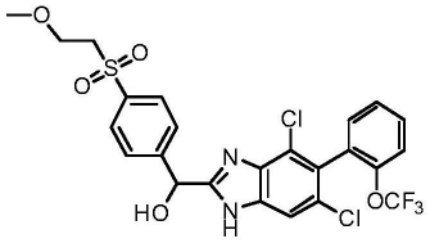
[0529] 

54

[0530] 通过与实施例6基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:589(M+H)$^+$。

[0531] 实施例55

[0532] (4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯基)甲醇的制备

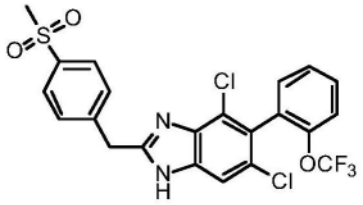
[0533] 

55

[0534] 通过与实施例7基本相同的方法制备该产物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:575(M+H)$^+$。

[0535] 实施例56

[0536] 4,6-二氯-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

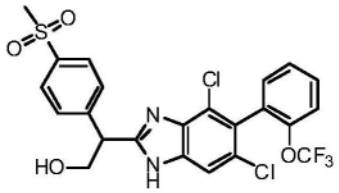
[0537] 

56

[0538] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:515(M+H)$^+$。

[0539] 实施例57

[0540] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙醇的制备

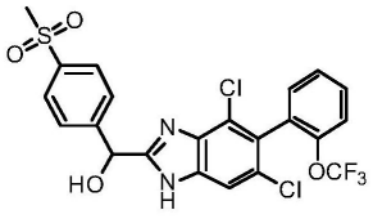
[0541] 

57

[0542] 通过与实施例6基本相同的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:545(M+H)$^+$。

[0543] 实施例58

[0544] (4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(甲基磺酰基)苯基)甲醇的制备

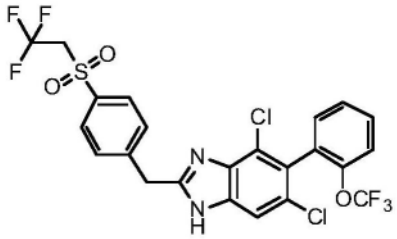
[0545] 

58

[0546] 通过与实施例7基本相同的方法制备该产物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:531(M+H)$^+$。

[0547] 实施例59

[0548] 4,6-二氯-2-(4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

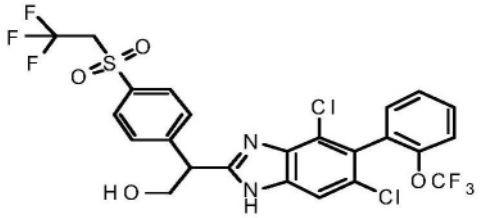
[0549] 

59

[0550] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:583(M+H)$^+$。

[0551] 实施例60

[0552] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)苯基)乙醇的制备

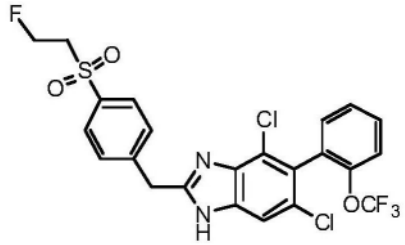
[0553] 

60

[0554] 通过与实施例6基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:613(M+H)$^+$。

[0555] 实施例61

[0556] 4,6-二氯-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

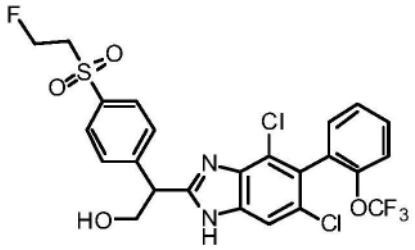
[0557] 

61

[0558] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:547(M+H)$^+$。

[0559] 实施例62

[0560] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苯基)乙醇的制备

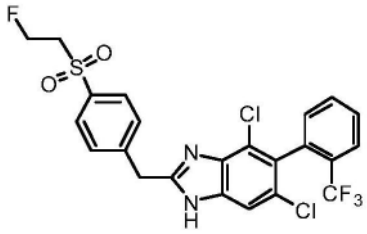
[0561] 

62

[0562] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:577(M+H)$^+$。

[0563] 实施例63

[0564] 4,6-二氯-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

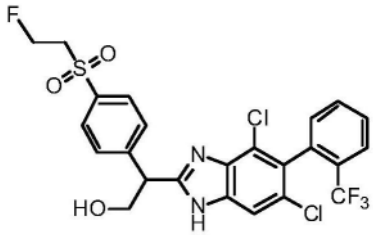
[0565] 

63

[0566] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:531(M+H)$^+$。

[0567] 实施例64

[0568] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((2-氟乙基)磺酰基)苯基)乙醇的制备

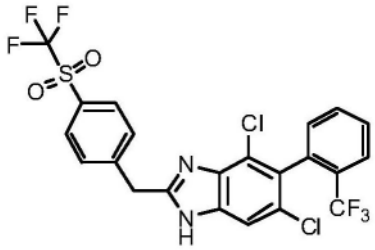
[0569] 

64

[0570] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:561(M+H)$^+$。

[0571] 实施例65

[0572] 4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((三氟甲基)磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

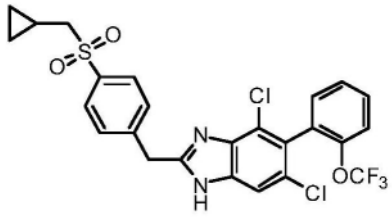
[0573] 

65

[0574] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:553$(M+H)^+$。

[0575] 实施例66

[0576] 4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

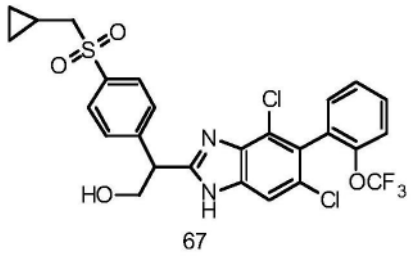
[0577] 

66

[0578] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:555$(M+H)^+$。

[0579] 实施例67

[0580] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

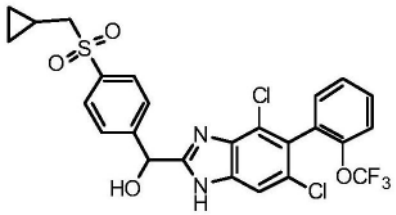
[0581] 

67

[0582] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:585$(M+H)^+$。

[0583] 实施例68

[0584] (4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

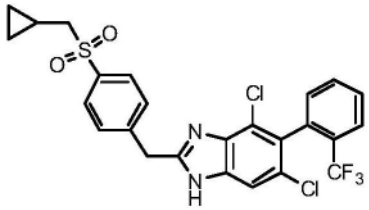
[0585] 

68

[0586] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:571(M+H)$^+$。

[0587] 实施例69

[0588] 4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

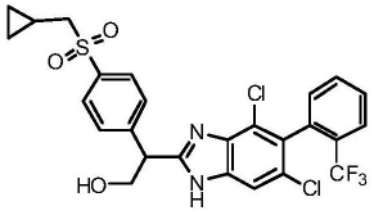
[0589] 

69

[0590] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:539(M+H)$^+$。

[0591] 实施例70

[0592] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

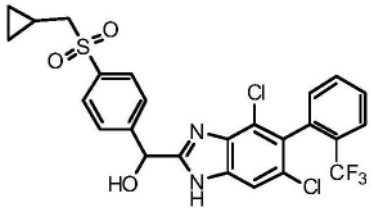
[0593] 

70

[0594] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:569(M+H)$^+$。

[0595] 实施例71

[0596] (4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

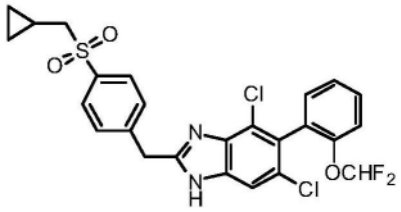
[0597] 

71

[0598] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:555(M+H)$^+$。

[0599] 实施例72

[0600] 4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

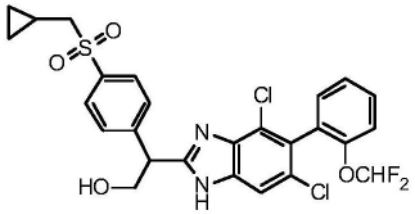
[0601] 

72

[0602] 通过使用与实施例1基本相同的范围制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:537(M+H)$^+$。

[0603] 实施例73

[0604] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

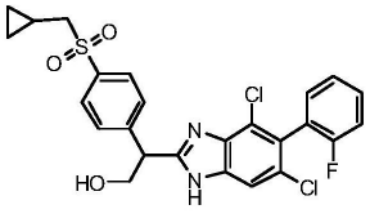
[0605] 

73

[0606] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:567(M+H)$^+$。

[0607] 实施例74

[0608] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

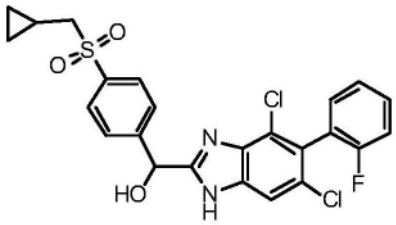
[0609] 

74

[0610] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:519(M+H)$^+$。

[0611] 实施例75

[0612] (4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

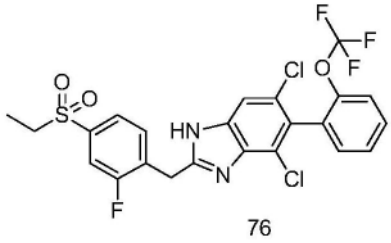
[0613] 

75

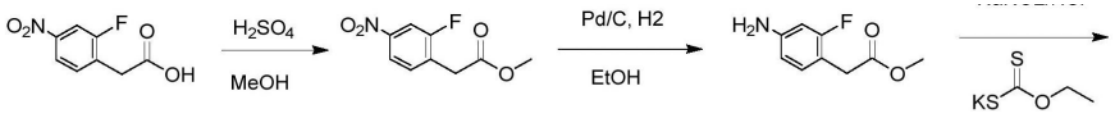
[0614] 通过与实施例2基本相同的方法制备该产物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:505(M+H)$^+$。

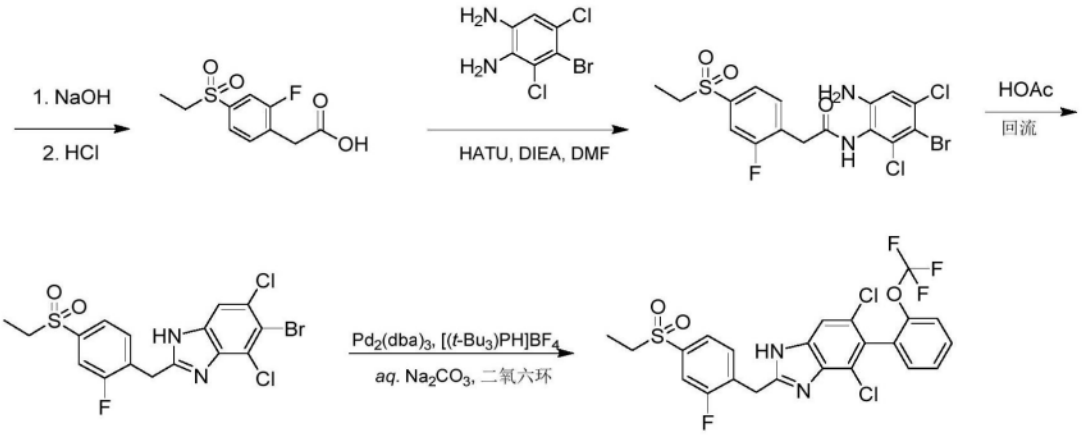
[0615] 实施例76

[0616] 4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

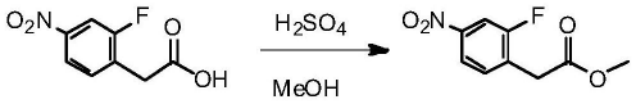
[0617] 

76



[0618] 

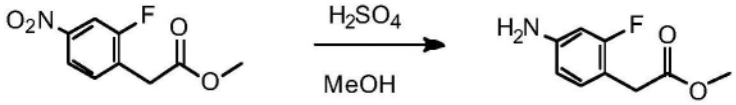
[0619] 步骤1:2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯的制备

[0620] 

[0621] 将浓硫酸(1ml)加入至2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸(4.0g,0.02mol)的甲醇(20ml)溶液中。将溶液加热至回流过夜。冷却后,将混合物浓缩至少量,并在乙醚(30ml)和水之间

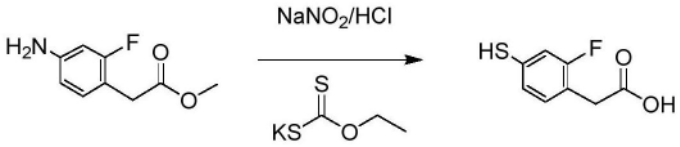
分配。将乙醚相分离，并用饱和碳酸氢钠溶液(30ml)洗涤。然后，将有机相再次分离，并用水洗涤，经$MgSO_4$干燥。过滤出固体并蒸发溶剂，以获得纯度足以用于下一步的产物(3.8g，88％)，MS(+)ES:214$(M+H)^+$。

[0622] 步骤2:2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯的制备

[0623] 

[0624] 向50ml圆底烧瓶中加入2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯(3.8g，0.018mol)和乙酸乙酯(30ml)。向同一烧瓶中加入10％钯/活性炭(0.5g)。将反应混合物在氢气(使用气囊)气氛下搅拌5小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液减压蒸发，以获得标题化合物(2.8g，86％)，MS(+)ES:184$(M+H)^+$。

[0625] 步骤3:2-(2-氟-4-巯基苯基)乙酸的制备

[0626] 

[0627] 在0℃，将亚硝酸钠(1.06g，0.015mol)的水(16ml)溶液滴加至搅拌中的2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯(2.8g，0.015mol)在50ml水和3.8ml浓盐酸中的混悬液中。加完后，将反应混合物在相同温度再搅拌60分钟。然后，在室温，将该冷的重氮盐溶液滴加至O-乙基二硫代碳酸钾(2.8g)、50ml水和16ml 2M碳酸钠溶液的混合物中，并加热至45℃直至停止放出气体。将混合物冷却至室温，并用浓盐酸将pH调节至1。将油状的黄原酸酯用乙醚萃取。蒸发溶剂以获得深红色液体(2-(4-(乙氧基硫代羰基)硫基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(3.5g)，MS(+)ES:288$(M+H)^+$。

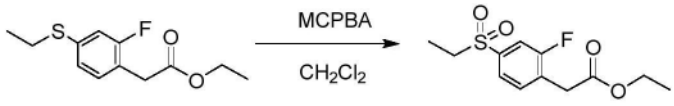
[0628] 将上面的油状产物溶解于乙醇(10ml)中，加入KOH(1.8g)的水(10ml)溶液，并将混合物加热至回流过夜。将混合物浓缩至少量并用浓HCl酸化。将产物用乙酸乙酯(10ml X 3)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥，将固体过滤出。蒸发溶剂以获得粗产物(2.5g，89％)，MS(+)ES:187$(M+H)^+$。

[0629] 步骤4:2-(4-(乙硫基)-2-氟苯基)乙酸乙酯的制备

[0630] 

[0631] 将2-(2-氟-4-巯基苯基)乙酸(2.5g，0.013mol)溶解在DMF(25ml)中，然后加入碳酸铯(13.0g，0.039mol)。将混合物搅拌10分钟，然后加入碘乙烷(6g，0.039mol)，并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(20ml)和水(30ml)之间分配。将有机相分离，并经$MgSO_4$干燥。过滤出固体，并将溶剂蒸发至干。将该产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得油状物(2.8g，86％)，MS(+)ES:243$(M+H)^+$。

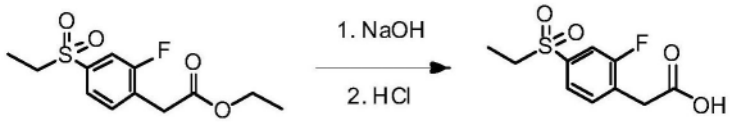
[0632] 步骤5:2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙酸乙酯的制备

[0633] 

[0634] 将2-(4-(乙硫基)-2-氟苯基)乙酸乙酯(2.8g，0.012mol)溶解于DCM(50ml)中。用

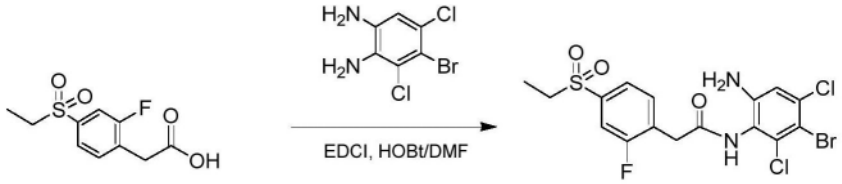
冰浴将溶液冷却至0℃。分批加入MCPBA(6.0g)。将反应混合物在室温搅拌过夜，然后过滤以去除固体。将滤液用饱和碳酸钠溶液(30ml×2)、水(30ml)和盐水(30ml)洗涤，经硫酸镁干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得目标化合物2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙酸乙酯(2.0g，64%)，MS(+)ES:275(M+H)$^+$。

[0635] 步骤6:2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙酸的制备

[0636] 

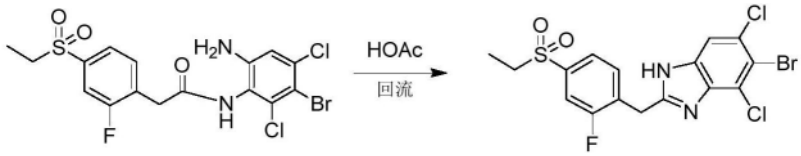
[0637] 向2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙酸乙酯(2.0g，7.3mmol)的乙醇(30ml)溶液中加入NaOH(1.0g)的水(10ml)溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。减压去除乙醇，并加入20mL水。用6M HCl将水相酸化至pH＝1，然后用乙酸乙酯(50ml×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50ml)洗涤，经硫酸镁干燥，浓缩，以获得油状物，其在静置后固化(1.6g，90%)，MS(+)ES:247(M+H)$^+$。

[0638] 步骤7:N-(6-氨基-3-溴-2,4-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙酰胺的制备

[0639] 

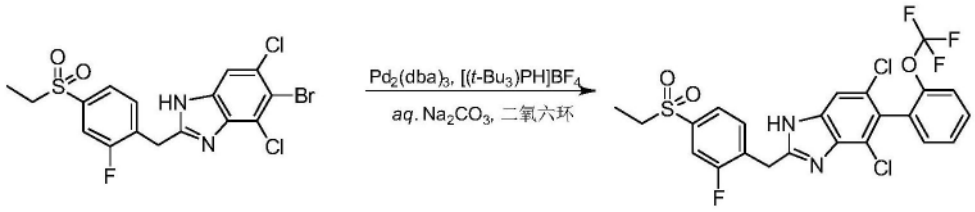
[0640] 将1-乙基-(3-(3-二甲基氨基)丙基)-碳二亚胺盐酸盐(1.0g，5mmol)和苯并三唑-1-醇(0.7g，5mmol)分批加入至冷的4-溴-3,5-二氯苯-1,2-二胺(1.28g，5mmol)和2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙酸(实施例93，步骤6，1.23g，5mmol)的DMF(10ml)溶液(冰水浴)中。加完后，将混合物搅拌60分钟，然后升温至室温，搅拌过夜。将混合物在水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)之间分配。将有机相分离，经$MgSO_4$干燥并过滤。减压蒸发溶剂，以获得灰白色固体，将其通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得固体状的产物(1.7g，70%)，MS(+)ES:484(M+H)$^+$。

[0641] 步骤8:5-溴-4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0642] 

[0643] 将N-(6-氨基-3-溴-2,4-二氯苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙酰胺(步骤7)(1.7g，3.5mmol)与乙酸(10ml)混合，并将混合物加热至100℃持续4小时，冷却。减压蒸发溶剂，将残余物溶解于二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠洗涤，经$MgSO_4$干燥。将该产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得白色固体状的产物(1.2g，73%)，MS(+)ES:466(M+H)$^+$。

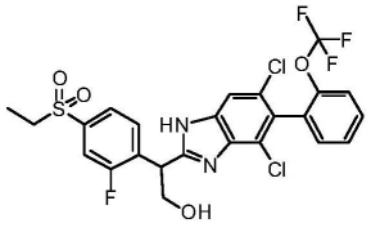
[0644] 步骤9:4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0645] 

[0646] 将5-溴-4,6-二氯-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑(步骤8)(47mg,0.1mmol)、2-三氟甲氧基苯基硼酸(62mg,0.3mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(6mg)、四氟硼酸三叔丁基膦(6mg)和碳酸钠(2M溶液)在1,4-二氧六环(0.6ml)中的混合物脱气,并在微波辐射下加热到100℃持续1小时。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接装载到ISCO固体筒柱上,并用已烷/乙酸乙酯进行快速色谱,以获得白色固体产物(38mg,产率70%),MS(+)ES:547(M+H)$^+$。

[0647] 实施例77

[0648] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙醇的制备

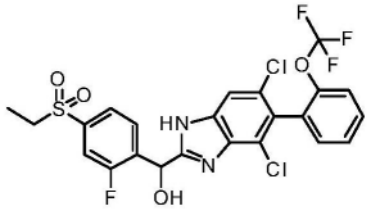
[0649] 

77

[0650] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:577(M+H)$^+$。

[0651] 实施例78

[0652] (4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)甲醇的制备

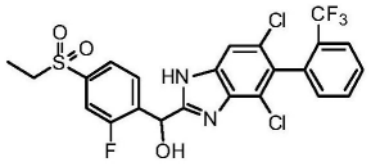
[0653] 

78

[0654] 通过与实施例2基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:563(M+H)$^+$。

[0655] 实施例79

[0656] (4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)甲醇的制备

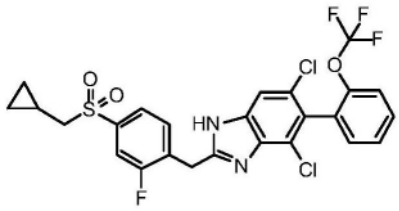
[0657] 

79

[0658] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:547(M+H)$^+$。

[0659] 实施例80

[0660] 4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

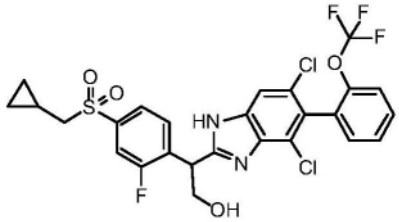
[0661] 

80

[0662] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:573(M+H)$^+$。

[0663] 实施例81

[0664] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

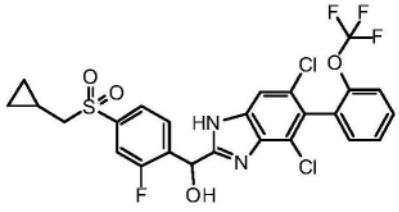
[0665] 

81

[0666] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:603(M+H)$^+$。

[0667] 实施例82

[0668] (4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

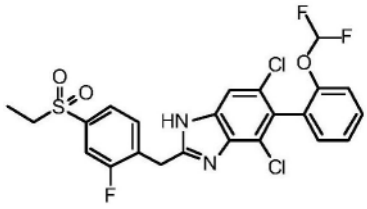
[0669] 

82

[0670] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:589(M+H)$^+$。

[0671] 实施例83

[0672] 4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

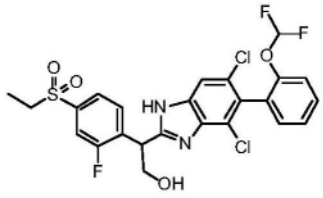
[0673] 

83

[0674] 通过在步骤9中使用2-二氟苯基硼酸代替2-三氟甲氧基苯基硼酸,通过与实施例76基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:529(M+H)$^+$。

[0675] 实施例84

[0676] 2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)乙醇的制备

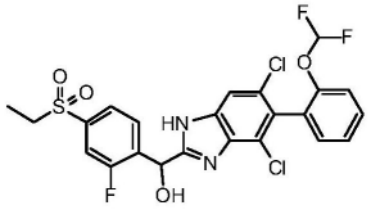
[0677] 

84

[0678] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:559(M+H)$^+$。

[0679] 实施例85

[0680] (4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)甲醇的制备

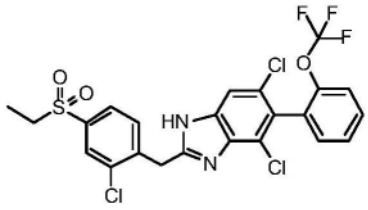
[0681] 

85

[0682] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:545(M+H)$^+$。

[0683] 实施例86

[0684] 4,6-二氯-2-(2-氯-4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

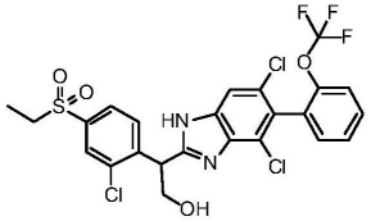
[0685] 

86

[0686] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:563(M+H)$^+$。

[0687] 实施例87

[0688] 2-(2-氯-4-(乙基磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

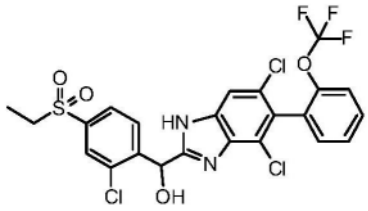
[0689] 

87

[0690] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:593(M+H)$^+$。

[0691] 实施例88

[0692] (2-氯-4-(乙基磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

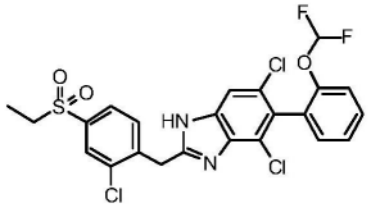
[0693] 

88

[0694] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:579(M+H)$^+$。

[0695] 实施例89

[0696] 4,6-二氯-2-(2-氯-4-(乙基磺酰基)苄基)-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

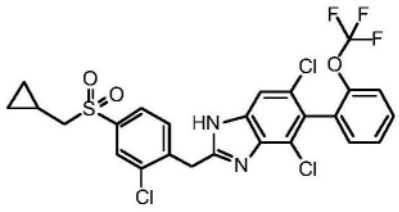
[0697] 

89

[0698] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:545(M+H)$^+$。

[0699] 实施例90

[0700] 4,6-二氯-2-(2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

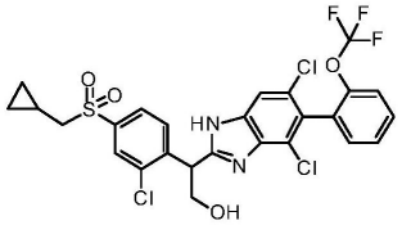
[0701] 

90

[0702] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:589(M+H)$^+$。

[0703] 实施例91

[0704] 2-(2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

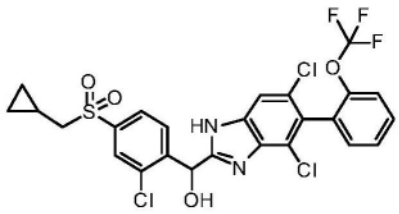
[0705] 

91

[0706] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:619(M+H)$^+$。

[0707] 实施例92

[0708] (2-氯-4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

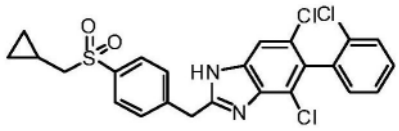
[0709] 

92

[0710] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:605(M+H)$^+$。

[0711] 实施例93

[0712] 4,6-二氯-5-(2-氯苯基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

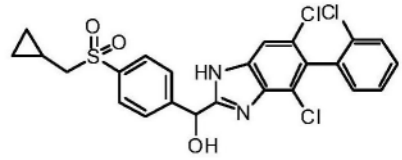
[0713] 

93

[0714] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:505(M+H)$^+$。

[0715] 实施例94

[0716] (4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-氯苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

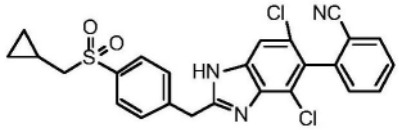
[0717] 

94

[0718] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:521(M+H)$^+$。

[0719] 实施例95

[0720] 2-(4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苄腈的制备

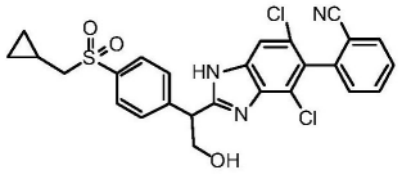
[0721] 

95

[0722] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:496(M+H)$^+$。

[0723] 实施例96

[0724] 2-(4,6-二氯-2-(1-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-羟乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苄腈的制备

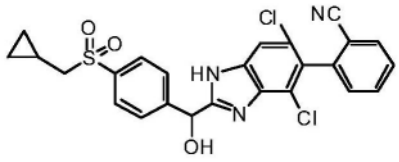
[0725] 

96

[0726] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:526(M+H)$^+$。

[0727] 实施例97

[0728] 2-(4,6-二氯-2-((4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(羟基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苄腈的制备

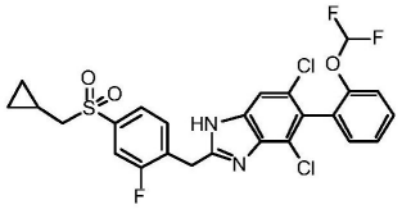
[0729] 

97

[0730] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:512$(M+H)^+$。

[0731] 实施例98

[0732] 4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苄基)-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

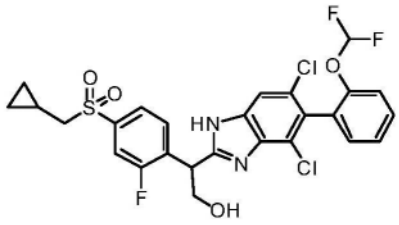
[0733] 

98

[0734] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:555$(M+H)^+$。

[0735] 实施例99

[0736] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

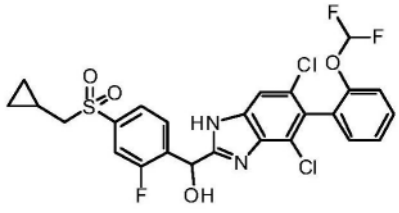
[0737] 

99

[0738] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:585$(M+H)^+$。

[0739] 实施例100

[0740] (4-((环丙基甲基)磺酰基)-2-氟苯基)(4,6-二氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

[0741] 

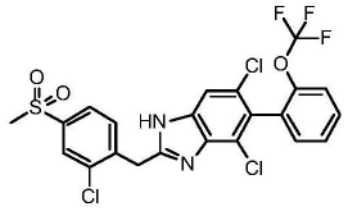
100

[0742] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)

ES:571(M+H)$^+$。

[0743] 实施例101

[0744] 4,6-二氯-2-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

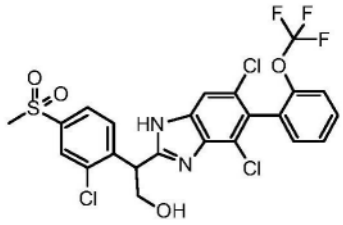
[0745] 

101

[0746] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:549(M+H)$^+$。

[0747] 实施例102

[0748] 2-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

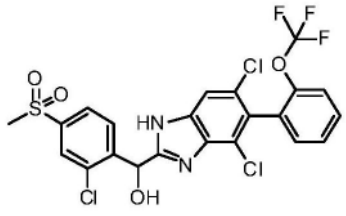
[0749] 

102

[0750] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:579(M+H)$^+$。

[0751] 实施例103

[0752] (2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

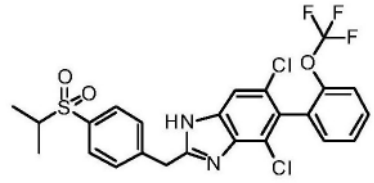
[0753] 

103

[0754] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:565(M+H)$^+$。

[0755] 实施例104

[0756] 4,6-二氯-2-(4-((异丙基磺酰基)苄基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

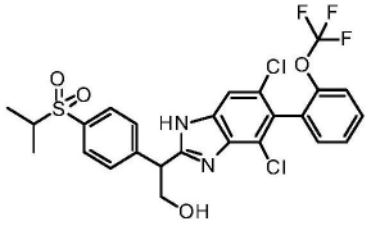
[0757] 

104

[0758] 通过与实施例76基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:543(M+H)$^+$。

[0759] 实施例105

[0760] 2-(4-((异丙基)磺酰基)苯基)-2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

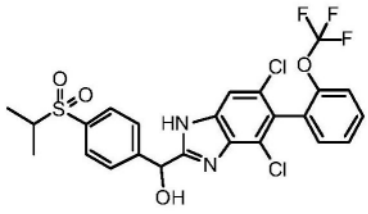
[0761] 

105

[0762] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:573(M+H)$^+$。

[0763] 实施例106

[0764] (4-((异丙基)磺酰基)苯基)(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

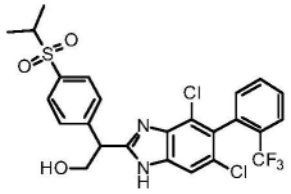
[0765] 

106

[0766] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:559(M+H)$^+$。

[0767] 实施例107

[0768] 2-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((异丙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0769] 

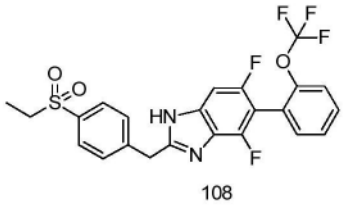
107

[0770] 通过与实施例4基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)

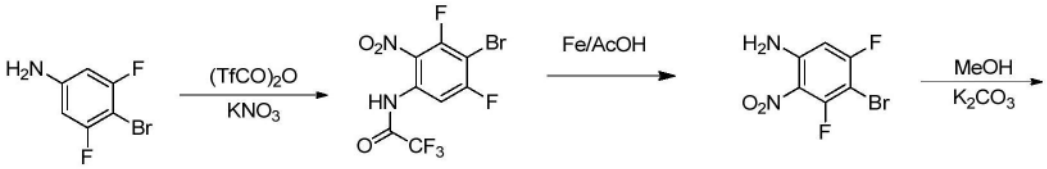
ES:557(M+H)$^+$。

[0771] 实施例108

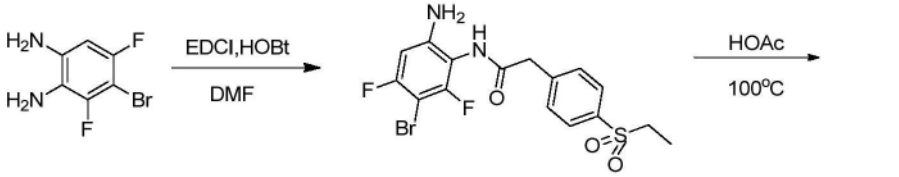
[0772] 2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

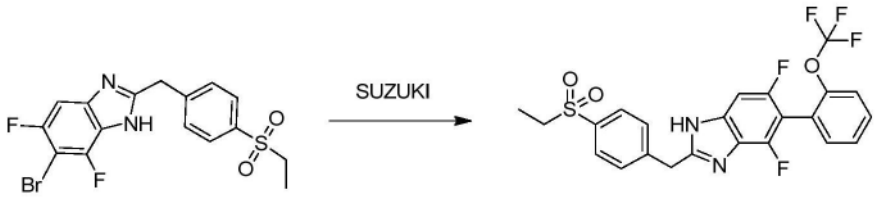


108

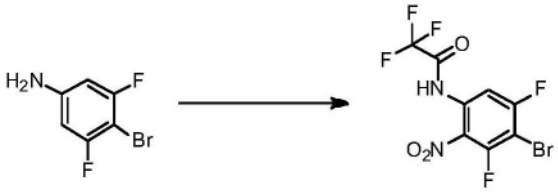


[0773]



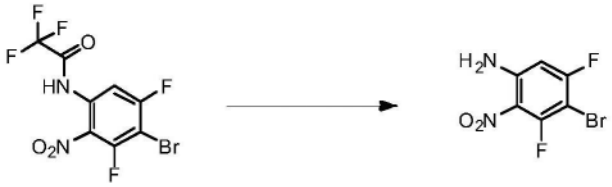


[0774] 步骤1:N-(4-溴-3,5-二氟-2-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[0775] 

[0776] 将KNO_3一次性加入至冷的(冰水)4-溴-3.5-二氟苯胺(2g,0.01mol)的三氟乙酸酐(10ml)溶液中。然后,在搅拌下使反应混合物升温至室温过夜。将溶剂蒸发至干,将残余物用乙酸乙酯处理,用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤,经$MgSO_4$干燥。过滤出固体,并蒸发溶剂。将产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得灰白色固体(1.8g,51%),MS(+)ES:349(M+H)$^+$。

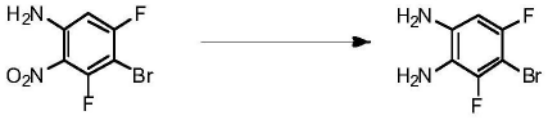
[0777] 步骤2:4-溴-3,5-二氟-2-硝基苯胺的制备

[0778] 

[0779] 将K_2CO_3(0.95g,6.9mmol)和N-(4-溴-3,5-二氟-2-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

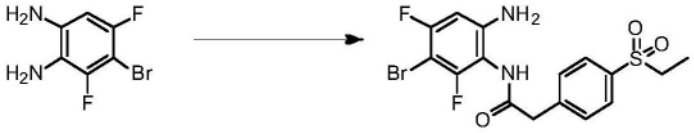
(2g,5.7mmol)在甲醇(20ml)中的混合物加热至50℃持续3小时。冷却后,加入水(50ml),将沉淀物通过过滤收集,用水充分洗涤并真空干燥,以获得灰白色固体状的产物(1.4g,98%),其不经纯化直接用于下一步,MS(+)ES:253(M+H)$^+$。

[0780] 步骤3:4-溴-3,5-二氟苯-1,2-二胺的制备

[0781] 

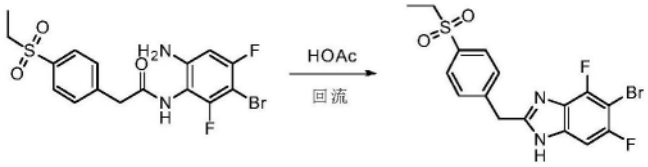
[0782] 将4-溴-3,5-二氟-2-硝基苯胺(2.5g,0.01mol)和铁粉(4.4g,0.08mol)混悬于搅拌中的AcOH(50ml)和EtOH(100ml)的混合物中。将反应缓慢加热至回流,并搅拌1小时。将反应冷却至室温,然后加入二乙醚(50ml)和水(50ml)。将溶液通过加入碳酸钠小心地中和。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$(2.x.30ml)、H_2O(2.x.30ml)和盐水(1.x.30ml)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩至干,以获得白色固体状的标题化合物(1.6g,71%),MS(+)ES:223(M+H)$^+$。

[0783] 步骤4:N-(6-氨基-3-溴-2,4-二氟苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺的制备

[0784] 

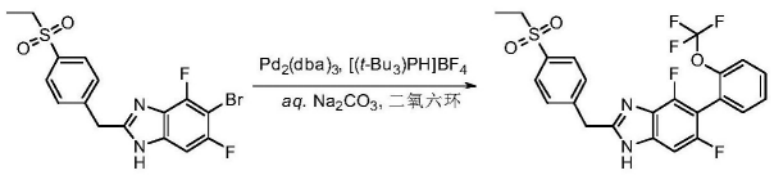
[0785] 将1-乙基-(3-(3-二甲基氨基)丙基)-碳二亚胺盐酸盐(2.0g,0.01mol)和苯并三唑-1-醇(1.35g,0.01mol)在30分钟内分批加入至4-溴-3,5-二氟苯-1,2-二胺(2.2g,0.01mol)和2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(实施例1,步骤3,2.28g,0.01mol)的DMF(10ml)冷溶液(冰水浴)中。加完后,将混合物在0～5℃搅拌60分钟,然后升温至室温搅拌过夜。将混合物在水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)之间分配。将有机相分离,经$MgSO_4$干燥并过滤。减压蒸发溶剂,以获得灰白色固体,将其通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得固体状的产物(3.5g,80%),MS(+)ES:433(M+H)$^+$。

[0786] 步骤5:5-溴-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0787] 

[0788] 将N-(6-氨基-3-溴-2,4-二氟苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(步骤4)(3.5g,0.0075mol)与乙酸(25ml)混合,将混合物加热至100℃持续4小时,冷却。减压蒸发溶剂,将残余物溶解于二氯甲烷,用饱和碳酸氢钠洗涤,经$MgSO_4$干燥。将该产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体状的产物(2.8g,85%),MS(+)ES:415(M+H)$^+$。

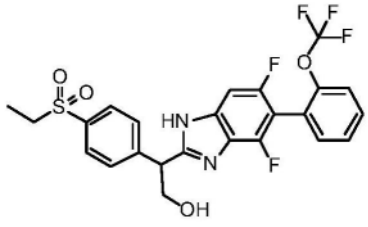
[0789] 步骤6:2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0790] 

[0791] 将5-溴-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑(42mg,0.1mmol)、2-三氟甲氧基苯基硼酸(62mg,0.003mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(6mg)、四氟硼酸三叔丁基膦(6mg)和碳酸钠(2M溶液,0.2ml)在1,4-二氧六环(0.5ml)中的混合物脱气,密封并在微波辐射下加热到100℃持续1小时。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接装载到快速固体筒柱上,并用已烷/乙酸乙酯进行快速色谱,以获得白色固体产物(34mg,产率68%),MS(+)ES:497$(M+H)^+$。

[0792] 实施例109

[0793] 2-(4,6-二氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

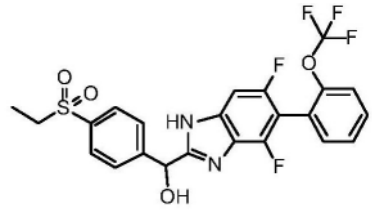
[0794] 

109

[0795] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:527$(M+H)^+$。

[0796] 实施例110

[0797] (4,6-二氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

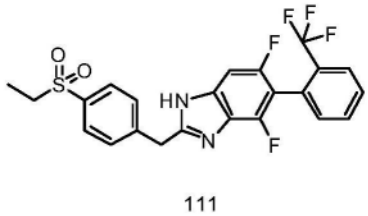
[0798] 

110

[0799] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:513$(M+H)^+$。

[0800] 实施例111

[0801] 2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氟-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0802] 

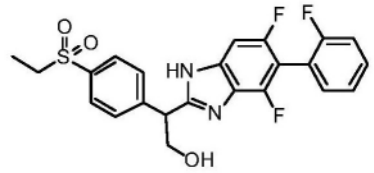
111

[0803] 除了在步骤6中使用2-三氟甲基苯基硼酸代替2-三氟甲氧基苯基硼酸以外,通过与实施例91基本相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:481$(M+H)^+$。

[0804] 实施例112

[0805] 2-(4,6-二氟-5-(2-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)

乙醇的制备

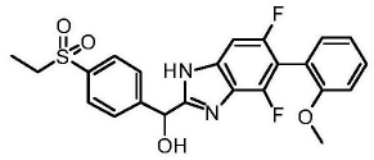
[0806] 

112

[0807] 通过与实施例92基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:461(M+H)$^+$。

[0808] 实施例113

[0809] (4,6-二氟-5-(2-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(乙基磺酰基)苯基)甲醇的制备

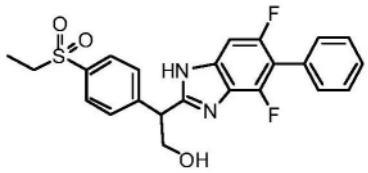
[0810] 

113

[0811] 通过与实施例93基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:459(M+H)$^+$。

[0812] 实施例114

[0813] 2-(4,6-二氟-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

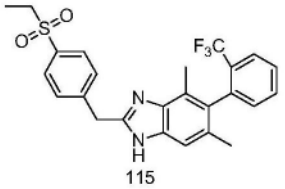
[0814] 

114

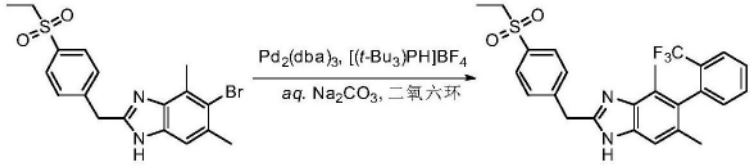
[0815] 通过与实施例92基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:443(M+H)$^+$。

[0816] 实施例115

[0817] 2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0818] 

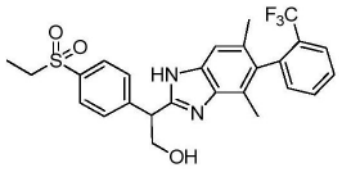
115



[0819] 通过与实施例108中所描述相同的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:473(M+H)$^+$。

[0820] 实施例116

[0821] 2-(4,6-二甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

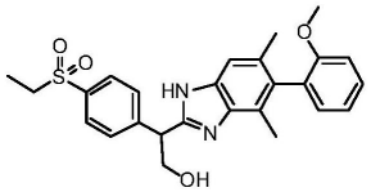
[0822] 

116

[0823] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:503(M+H)$^+$。

[0824] 实施例117

[0825] 2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-(5-(2-甲氧基苯基)-4,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

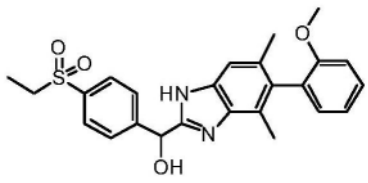
[0826] 

117

[0827] 通过与实施例77基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:465(M+H)$^+$。

[0828] 实施例118

[0829] (4-(乙基磺酰基)苯基)(5-(2-甲氧基苯基)-4,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

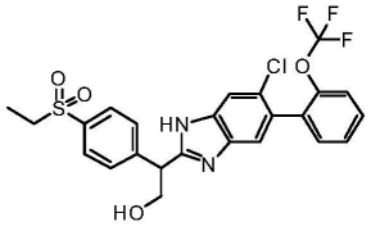
[0830] 

118

[0831] 通过与实施例78基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:451(M+H)$^+$。

[0832] 实施例119

[0833] 2-(6-氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

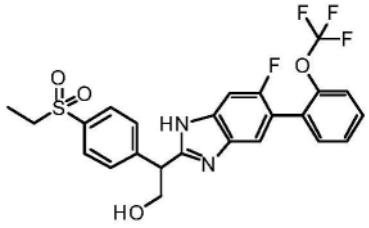
[0834] 

119

[0835] 通过与实施例4基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:525(M+H)$^+$。

[0836] 实施例120

[0837] 2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-(6-氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

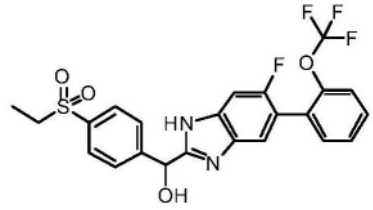
[0838] 

120

[0839] 通过与实施例4基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:509(M+H)$^+$。

[0840] 实施例121

[0841] (4-(乙基磺酰基)苯基)(6-氟-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

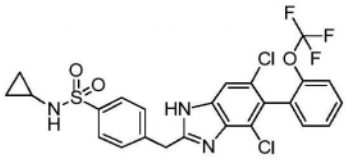
[0842] 

121

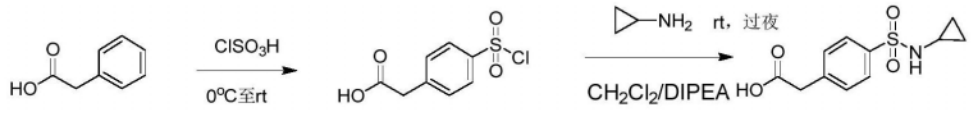
[0843] 通过与实施例2基本相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的产物,MS(+)ES:495(M+H)$^+$。

[0844] 实施例122

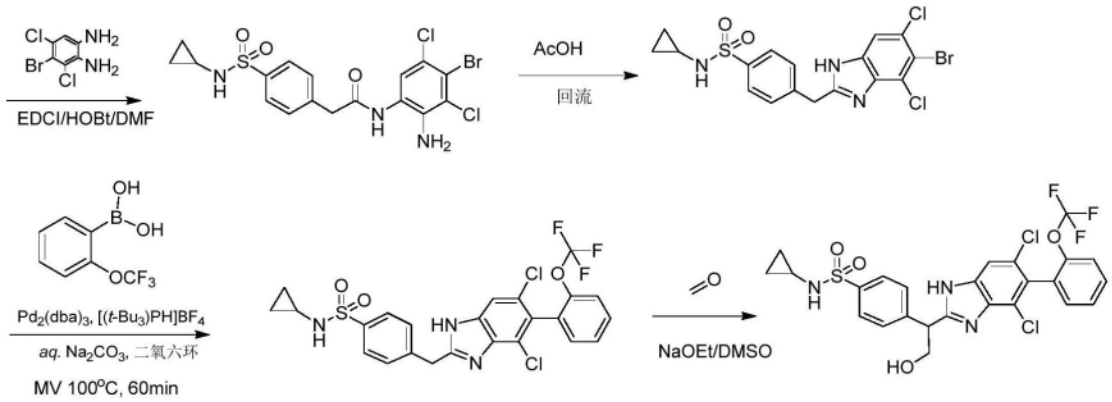
[0845] N-环丙基-4-((4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯磺酰胺的制备



122

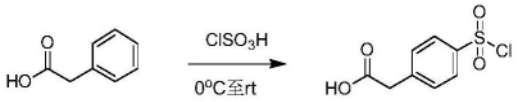


[0846]



[0847] 步骤1:2-(4-(氯磺酰基)苯基)乙酸的制备

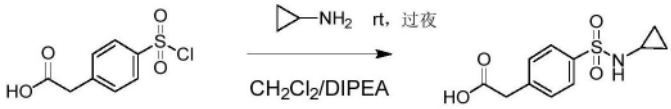
[0848]



[0849] 在0℃向氯磺酸(35ml)中滴加2-苯基乙酸(5g,36.724mmol),并将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温搅拌过夜。反应完成后,将反应混合物缓慢冷却至0℃并小心地倒在冰上。将所得的固体用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,并经$MgSO_4$干燥。过滤出固体,并减压蒸发溶剂,以获得灰白色固体目标化合物(6.8g,78%),MS(+)ES:235$(M+H)^+$。

[0850] 步骤2:2-(4-(N-环丙基氨磺酰基)苯基)乙酸的制备

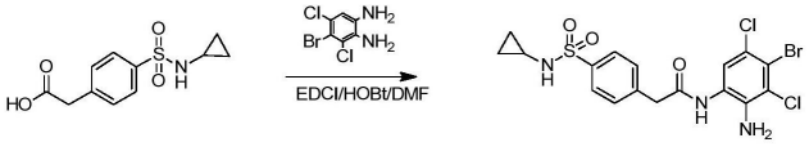
[0851]



[0852] 向搅拌中的2-(4-(氯磺酰基)苯基)乙酸(234mg,1.0mmol)和i-Pr2NEt(0.52mL,2.86mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入环丙胺(0.076mL,1.1mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,用EtOAc(80mL)稀释,用5% HCl水溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥。去除溶剂,留下胶状固体的产物(180mg,70%)。MS(+)ES:256$(M+H)^+$。

[0853] 步骤3:N-(2-氨基-4-溴-3,5-二氯苯基)-2-(4-(N-环丙基氨磺酰基)苯基)乙酰胺的制备

[0854]



[0855] 向2-(4-(N-环丙基氨磺酰基)苯基)乙酸(255mg,1mmol)的DMF溶液中加入4-溴-3,5-二氯苯-1,2-二胺(255mg,1mmol)、HOBt(135mg,1mmol)和三乙胺(202mg,2mmol),然后在0

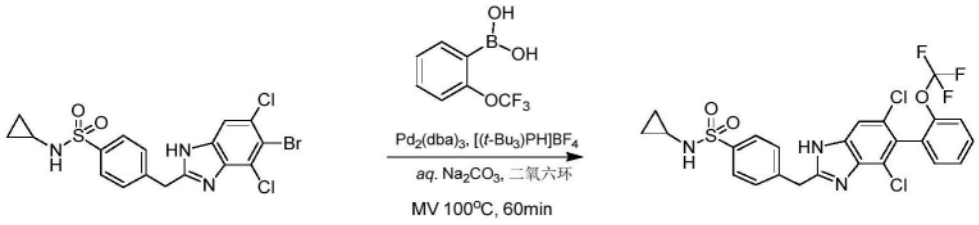
℃加入EDCI(191mg,1mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟,使其达到室温并搅拌过夜。将反应溶液在乙酸乙酯(15ml)和水(15ml)之间分配。将有机相分离,并经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,以获得棕褐色固体(490mg,产率99%),其不经纯化直接用于下一步,MS(+)ES:492$(M+H)^+$。

[0856] 步骤4:4-((5-溴-4,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-乙基苯亚磺酰胺的制备

[0857] 

[0858] 将N-(2-氨基-4-溴-3,5-二氯苯基)-2-(4-(N-环丙基氨磺酰基)苯基)乙酰胺(490mg,1mmol)的乙酸(5ml)溶液加热至80℃持续3小时。冷却后,将溶剂蒸发至干并溶解在乙酸乙酯(910ml)中,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥。蒸发乙酸乙酯,留下固体,将其通过快速色谱法用溶剂己烷/乙酸乙酯(含有10% MeOH)纯化,以获得288mg白色固体状的产物(产率60%),MS(+)ES:474$(M+H)^+$。

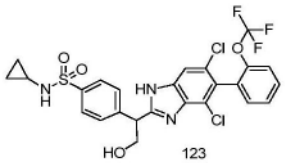
[0859] 步骤5:N-环丙基-4-((4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯磺酰胺的制备(实施例164)

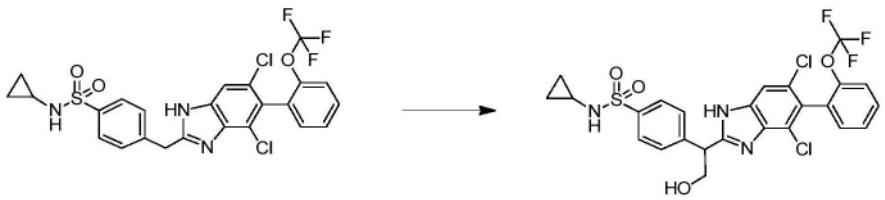
[0860] 

[0861] 将4-((5-溴-4,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-环丙基苯亚磺酰胺(步骤4)(238mg,0.5mmol)、2-三氟甲氧基苯基硼酸(308mg,1.5mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(24mg)、四氟硼酸三叔丁基膦(24mg)和碳酸钠(1ml,2M溶液)在1,4-二氧六环(2.5ml)中的混合物脱气,密封并在微波辐射下加热到100℃持续1小时。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接装载到ISCO固体筒柱上,并用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱,以获得白色固体产物83mg(产率30%),MS(+)ES:556$(M+H)^+$。

[0862] 实施例123

[0863] N-环丙基-4-(1-(4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-羟乙基)苯磺酰胺的制备



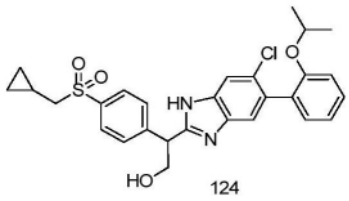
[0864] 

[0865] 向N-环丙基-4-((4,6-二氯-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲

基)苯磺酰胺(5.7mg,0.01mmol)的DMSO(0.05ml)溶液中加入多聚甲醛(0.6mg,0.02mmol),然后在室温加入乙醇钠(1.3mg,0.002mmol)。将反应混合物搅拌60分钟,并直接通过制备型HPLC用洗脱体系C纯化,以获得白色固体状的产物3.8mg(产率66%),MS(+)ES:586(M+H)$^+$。

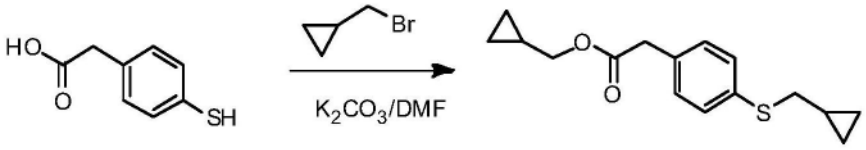
[0866] 实施例124

[0867] 2-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0868] 

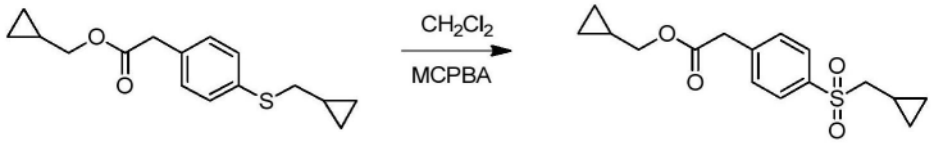
124

[0869] 步骤1:2-(4-((环丙基甲基)硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[0870] 

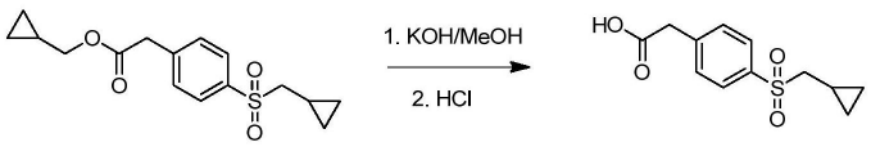
[0871] 向(4-巯基苯基)乙酸(3.4 g,0.02 mol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(20 ml)溶液中加入K_2CO_3(11 g,0.08 mol)和(溴甲基)环丙烷(8.1 g,0.06 mol)。在室温搅拌反应混合物。2.5小时后,起始原料被完全消耗。将反应混合物在乙酸乙酯(30 ml)和水(30 ml)之间分配。将有机相用水(30 ml)和盐水(20 ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以获得期望的产物,MS(+)ES:277(M+H)$^+$。

[0872] 步骤2:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[0873] 

[0874] 向250 ml圆底烧瓶中加入2-(4-((环丙基甲基)硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯(6.76g,0.0245 mol)和二氯甲烷(82.5 ml)。将反应混合物冷却至0℃。在0℃,向同一烧瓶中加入间氯过氧苯甲酸(12.6 g,0.073 mol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将所得的混悬液通过硅藻土垫过滤。将滤液用水洗涤。将有机层分离,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤三次,然后用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得油状的标题化合物,MS(+)ES:309(M+H)$^+$。

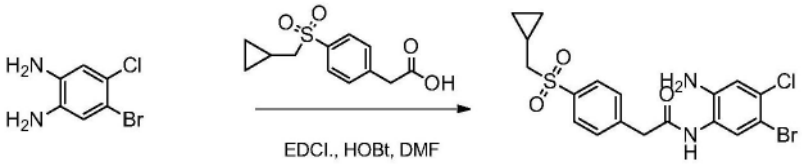
[0875] 步骤3:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸的制备

[0876] 

[0877] 向50 mL圆底烧瓶中加入2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯(3.08 g,0.01 mol)和乙醇(18 ml)。向同一烧瓶中加入氢氧化钠的水溶液(1.42g,0.0355 mol在18 ml水中)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将挥发物减压蒸发。将残余物用1 N HCl酸化至pH 5.0,并用乙酸乙酯(15 ml×3)萃取。将有机层分离并合并,用盐水洗涤并经

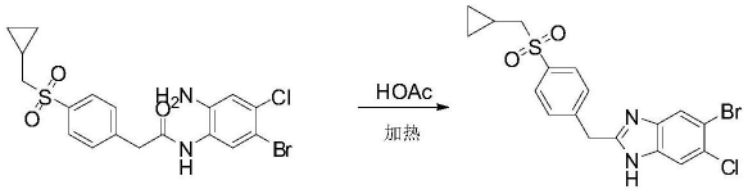
硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发，以获得无色油状的标题化合物，其在静置后固化(85％)。MS(+)ES:255(M+H)$^+$。

[0878] 步骤4:N-(2-氨基-5-溴-4-氯苯基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酰胺的制备

[0879] 

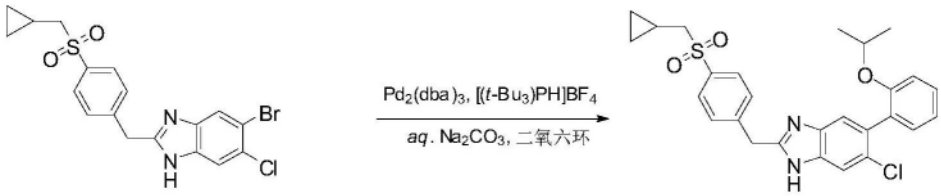
[0880] 将1-乙基-(3-(3-二甲基氨基)丙基)-碳二亚胺盐酸盐(2.0 g,0.01 mol)和羟基苯并三唑-1-醇(1.35g,0.01mol)在30分钟内分批加入至4-溴-5-氯苯-1,2-二胺(2.21g,0.01mol)和2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸(步骤3,2.54g,0.01mol)的DMF(10ml)冷溶液(冰水浴)中。加完后，将混合物搅拌60分钟，然后升温至室温搅拌过夜。将混合物在水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)之间分配。将有机相分离，经$MgSO_4$干燥并过滤。减压蒸发溶剂，以获得灰白色固体，将其通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得灰白色固体状的产物(75％)，MS(+)ES:457(M+H)$^+$。

[0881] 步骤5:5-溴-6-氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0882] 

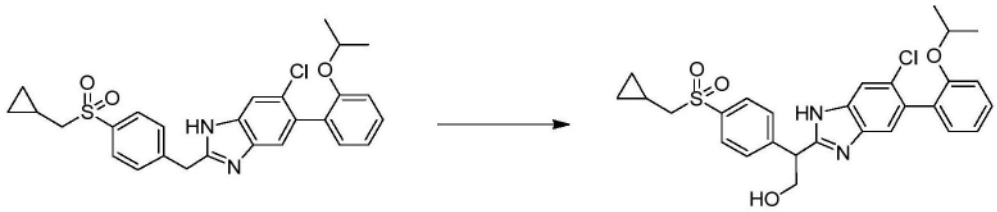
[0883] 将N-(2-氨基-5-溴-4-氯苯基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酰胺(步骤4)(3.42g,7.5mmol)与乙酸(25ml)混合，将混合物加热至80℃持续4小时，冷却。减压蒸发溶剂，将残余物溶解于EtOAc，用饱和碳酸氢钠洗涤，经$MgSO_4$干燥。将该产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得白色固体状的产物2.6g(80％)，MS(+)ES:439(M+H)$^+$。

[0884] 步骤6:6-氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0885] 

[0886] 将5-溴-6-氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑(步骤5)(439mg,1mmol)、(2-异丙氧基苯基)硼酸(495mg,3mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(60mg)、四氟硼酸三叔丁基膦(60mg)和碳酸钠(2ml,2M溶液)在1,4-二氧六环(8ml)中的混合物脱气，密封并在微波辐射下加热到100℃持续60分钟。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接放入于DCM，装载到ISCO固体筒柱上，并用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱，以获得白色固体产物355mg(产率72％)，MS(+)ES:495(M+H)$^+$。

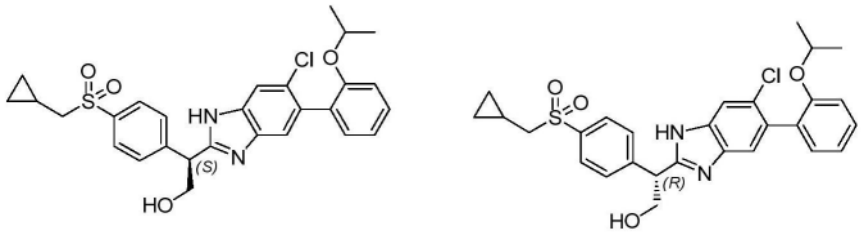
[0887] 步骤7:2-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0888] 

[0889] 将6-氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(49.5mg,0.1mmol)溶解于1ml无水DMSO中,在搅拌下加入多聚甲醛(6mg,0.2mmol),然后加入粉末乙醇钠(12mg,0.2mmol)。将混合物在室温搅拌60分钟(通过LCMS监测是否完成)。然后,将混合物用EtOAc(10ml)处理,并依次用饱和NH_4Cl溶液和水洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥。将产物通过快速色谱法用己烷/EtOAc(在MeOH中的10%2N NH_3)纯化,以获得白色固体37mg(产率70%,实施例124)。MS(+)ES:525$(M+H)^+$。

[0890] 实施例124-1和124-2

[0891] (S)-2-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙醇(实施例124-1)和(R)-2-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙醇(实施例124-2)的制备

[0892] 

[0893] 将实施例124手性分离(分离条件:Dasail 20*200mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=1:4(v/v);流速:30mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(400mg,400mg)。

[0894] 单一构型化合物(较短保留时间)

[0895] MS(+)ES:525$(M+H)^+$

[0896] 手性HPLC分析:保留时间6.296分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OZ Phenomenex Lux Cellulose-2 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=3:2(v/v));

[0897] ^1H NMR(400mHz,DMSO-d_6):12.53(s,1H),7.87(d,8.0Hz,2H),7.71(s,0.6H)(由于苯并咪唑的互变异构化),7.67(d,12.0Hz,2H),7.57(s,0.4H),7.43(s,0.48H),7.34(t,8.0Hz,1H),7.31(s,0.44H),7.16-7.11(m,1H),7.08(d,8.0Hz,1H),6.98(t,8.0Hz,1H),5.16(t,4.0Hz,1H),4.59-4.43(m,2H),4.29-4.15(m,1H),4.06-3.95(m,1H),3.23(d,8.0Hz,2H),1.12(d,4.0Hz,6H),0.89-0.75(m,1H),0.49-0.39(m,2H),0.18-0.09(m,2H)。

[0898] 单一构型化合物(较长保留时间)

[0899] MS(+)ES:525$(M+H)^+$

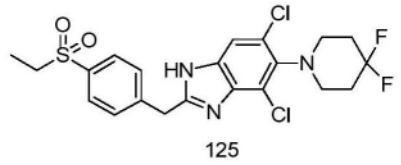
[0900] 手性HPLC分析:保留时间11.837分钟,手性纯度:98.875%(色谱柱:OZ Phenomenex Lux Cellulose-2 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=3:2(v/v));

[0901] ^1H NMR(400mHz,DMSO-d_6):12.53(s,1H),7.87(d,8.0Hz,2H),7.71(s,0.6H)(由于苯并咪唑的互变异构化),7.67(d,12.0Hz,2H),7.57(s,0.4H),7.43(s,0.48H),7.34(t,8.0Hz,1H),7.31(s,0.44H),7.16-7.11(m,1H),7.08(d,8.0Hz,1H),6.98(t,8.0Hz,1H),5.16(t,4.0Hz,1H),4.59-4.43(m,2H),4.29-4.15(m,1H),4.06-3.95(m,1H),3.23(d,

8.0Hz,2H),1.12(d,4.0Hz,6H),0.89-0.75(m,1H),0.49-0.39(m,2H),0.18-0.09(m,2H)。

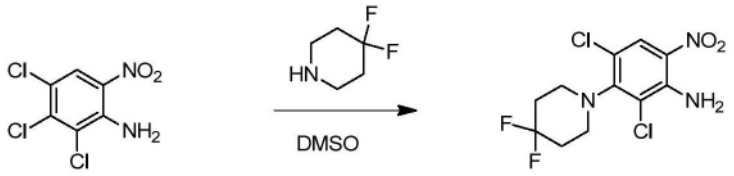
[0902] 实施例125

[0903] 4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0904] 

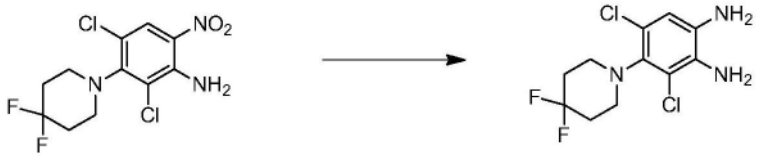
125

[0905] 步骤1:2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺的制备

[0906] 

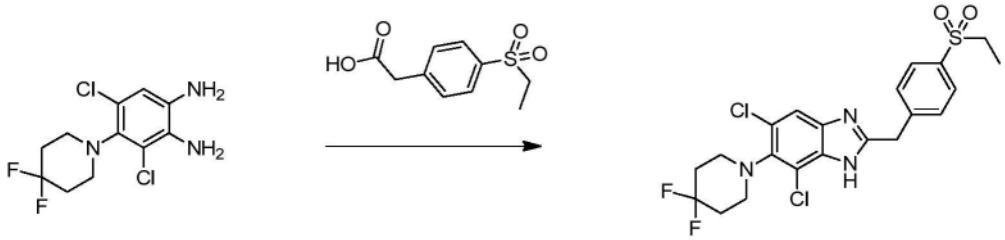
[0907] 将2,3,4-三氯-6-硝基苯胺(241mg,1mmol)、4,4-二氟哌啶(190mg,1.2mmol)和DIEA(390mg,3mmol)在8ml DMSO中的混合物在密封容器中加热至108℃过夜。冷却后,将反应混合物在水(30ml)和乙酸乙酯(10ml)之间分配。将有机相分离,并经$MgSO_4$干燥。过滤出固体,蒸发溶剂,将残余物直接用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱纯化,以获得黄色固体280mg(产率85%),MS(+)ES:326$(M+H)^+$。

[0908] 步骤2:3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺的制备

[0909] 

[0910] 将2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺(200mg,0.68mmol)和Pd/C(20mg)在15ml甲醇中的混合物用氮气球氢化2小时。过滤出催化剂,蒸发溶剂以留下棕褐色残余物,将其直接用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱纯化,以获得120mg油状物(产率66%),MS(+)ES:296$(M+H)^+$。

[0911] 步骤3:4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

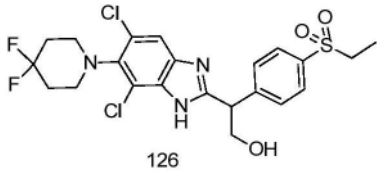
[0912] 

[0913] 将1-乙基-(3-(3-二甲基氨基)丙基)-碳二亚胺盐酸盐(20mg,0.1mmol)和羟基苯并三唑-1-醇(13.5mg,0.1mmol)加入至冷的3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(29.6mg,0.1mmol)和2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(22.8mg,0.01mmol)的DMF(1ml)溶液(冰水浴)中。加完后,搅拌混合物,使其升温至室温,搅拌过夜。将混合物在水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)之间分配。将有机相分离,经$MgSO_4$干燥并过滤。减压蒸发溶剂以留下灰白色固

体，将其与乙酸(1ml)混合。将混合物加热至80℃持续2小时，冷却。减压蒸发溶剂，将残余物溶解于EtOAc，用饱和碳酸氢钠洗涤，经$MgSO_4$干燥。将该产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得白色固体状的产物26mg(60％)，MS(+)ES:488$(M+H)^+$。

[0914] 实施例126

[0915] 2-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇的制备

[0916] 

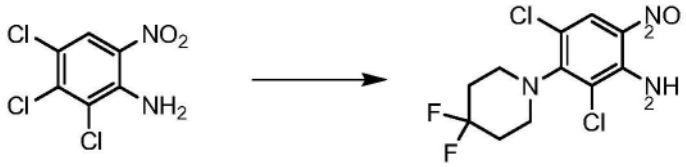
126

[0917] 步骤1:2,3,4-三氯-6-硝基苯胺的制备

[0918] 

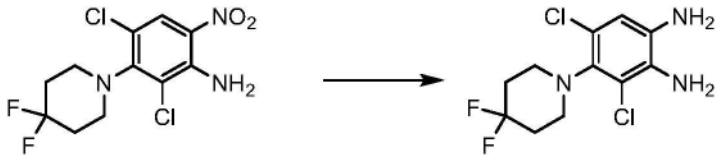
[0919] 将4,5-二氯-2-硝基苯胺(30g,145mmol)和N-氯琥珀酰亚胺(24.2g,181.2mmol)在250mL DMF中的混悬液在100℃搅拌2小时。将其冷却至室温，并倒入用冰水(1mL)中。将所形成的沉淀通过过滤收集。将其溶解于二氯甲烷中并用水洗涤。浓缩有机层，以获得亮黄色固体状的2,3,4-三氯-6-硝基苯胺(34.2g，产率97.5％)。

[0920] 步骤2:2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺的制备

[0921] 

[0922] 将2,3,4-三氯-6-硝基苯胺(5g,20.7mmol)、N,N-二异丙基乙胺(11.8mL,62.1mmol)和4,4-二氟哌啶(3.8g,31.06mmol)的DMF(20mL)溶液在105℃搅拌过周末。将反应溶液吸收到20g硅胶上，装载到硅胶柱上，并用30％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，以获得亮黄色固体状的2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺(4.72g，产率70.0％)，MS(+)ES:326$(M+H)^+$。

[0923] 步骤3:3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺的制备

[0924] 

[0925] 向2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺(3.5g,10.8mmol)的THF(30mL)溶液中加入锌粉(7g)和浓盐酸(2mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将其过滤。浓缩滤液，并在硅胶柱上用乙酸乙酯洗脱纯化，以获得灰白色固体状的3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(1.85g，产率57.8％)，MS(+)ES:296$(M+H)^+$。

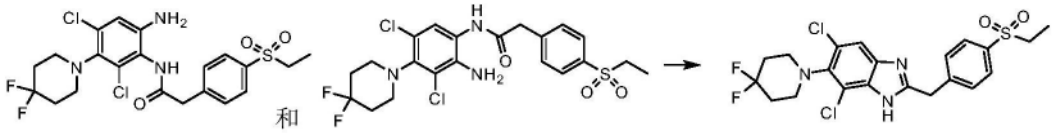
[0926] 步骤4:N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺和N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)

苯基)乙酰胺的制备

[0927] 

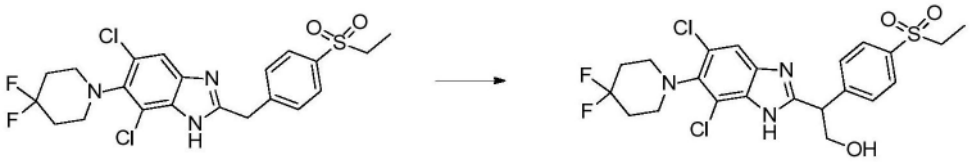
[0928] 向3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(350mg,1.18mmol)和2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(225mg,0.99mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入EDCI(285mg,1.49mmol)和HBTU(565mg,1.49mmol)。将反应溶液在室温搅拌2小时。将其吸收到5g硅胶上,并装载到硅胶柱上,用45%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,以获得白色固体状的N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺和N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺的混合物(410mg,产率81.8%),MS(+)ES:506$(M+H)^+$。

[0929] 步骤5:2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0930] 

[0931] 将从上一步骤获得的N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺和N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺的混合物(410mg)用15mL冰醋酸在80℃处理2小时。将其浓缩,并在硅胶柱上用在60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化,以获得灰白色固体状的2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(375mg,产率94.8%),MS(+)ES:488$(M+H)^+$。

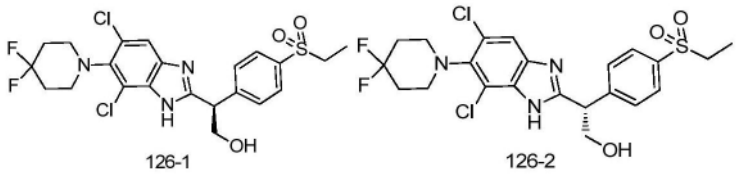
[0932] 步骤6:2-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇

[0933] 

[0934] 向2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(20mg,0.04mmol)和多聚甲醛(6.3mg,0.21mmol)的DMSO(3mL)溶液中加入乙醇钠(8.2mg,0.12mmol)。将反应溶液在室温搅拌2小时。然后,将其直接装载至反相柱上,并用洗脱体系D纯化以获得白色固体状的2-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇(9mg,产率42.5%);MS(+)ES:518$(M+H)^+$。

[0935] 实施例126-1和126-2

[0936] (R)-2-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇(实施例126-1)和(S)-2-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙醇(实施例126-2)的制备

[0937] 

[0938] 将实施例126手性分离(分离条件:cellulose-120*250mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=1:4(v/v);流速:20mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(420mg,410mg)。

[0939] 单一构型化合物(较短保留时间)

[0940] MS(+)ES:518$(M+H)^+$;

[0941] 手性HPLC分析:保留时间7.275分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[0942] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.90(d,8.0Hz,2H),7.67(d,8.0Hz,2H),7.62(s,0.5H),7.49(s,0.5H),4.59(t,8.0Hz,1H),4.38(dd,8.0,11.0Hz,1H),4.27-4.11(m,1H),3.44-3.28(m,4H),3.20(q,8.0Hz,2H),2.24-2.01(m,4H),1.21(t,8.0Hz,3H)。

[0943] 单一构型化合物(较长保留时间)

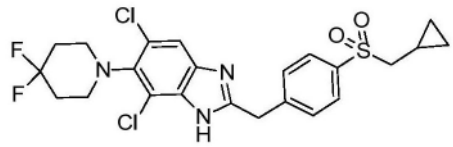
[0944] MS(+)ES:518$(M+H)^+$;

[0945] 手性HPLC分析:保留时间9.290分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

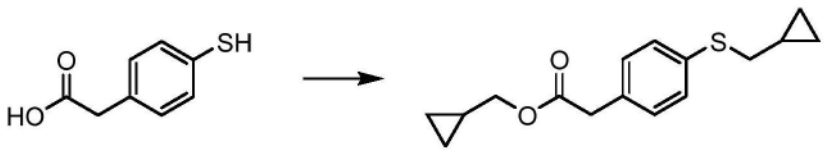
[0946] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.90(d,8.0Hz,2H),7.67(d,8.0Hz,2H),7.62(s,0.5H),7.49(s,0.5H),4.59(t,8.0Hz,1H),4.38(dd,8.0,11.0Hz,1H),4.27-4.11(m,1H),3.44-3.28(m,4H),3.20(q,8.0Hz,2H),2.24-2.01(m,4H),1.21(t,8.0Hz,3H)。

[0947] 实施例127

[0948] 5,7-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

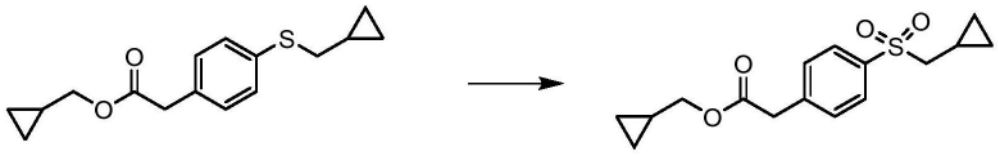
[0949] 
127

[0950] 步骤1:2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[0951] 

[0952] 向2-(4-巯基苯基)乙酸(5g,29.7mmol)的DMF(50mL)溶液中加入碳酸铯(29.3g,89.1mmol)和环丙基甲基溴(10g,74.21mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将其在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩,并在硅胶柱上用在25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化,以获得无色油状的2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯(7.7g,产率93.7%)。MS(+)ES:277$(M+H)^+$。

[0953] 步骤2:2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[0954] 

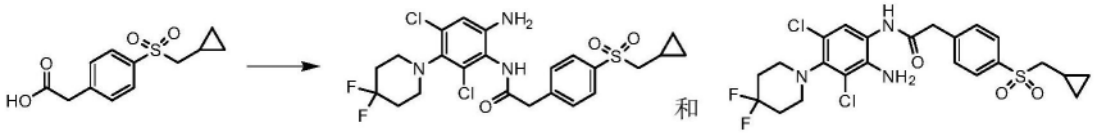
[0955] 在室温，向2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯(4.07g，14.7mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入MCPBA(7.61g，44.3mmol)。加入后，将反应混合物在环境温度搅拌14小时。将其在二氯甲烷和饱和硫代硫酸钠之间分配。将有机层用2N氢氧化钠水溶液和盐水洗涤。将其浓缩，并在硅胶柱上用60％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化，以获得白色固体状的2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯(4.23g，产率93.0％)。MS(+)ES:309$(M+H)^+$。

[0956] 步骤3:2-(4-(环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸的制备

[0957] 

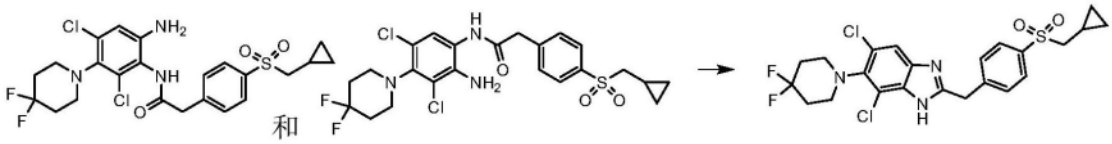
[0958] 向2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯(2.50g，8.1mmol)的二氧六环(10mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(4.1g，40.6mmol)和水(10mL)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜。将其用盐酸酸化至pH 5，并浓缩至干。将收集的固体溶解在于二氯甲烷中的15％甲醇中，通过硅胶垫过滤，用在二氯甲烷中的15％甲醇洗脱，并浓缩以获得白色固体状的2-(4-(环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸(2.1g，收率97％)。MS(+)ES:255$(M+H)^+$。

[0959] 步骤4:N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺和N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺的制备

[0960] 

[0961] 向3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(175mg，0.193mmol)和2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸(181mg 0.711mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入EDCI(171mg，0.89mmol)和HBTU(334mg，0.89mmol)。将反应溶液在室温搅拌2小时。将其吸收到5g硅胶上，并装载到硅胶柱上，用45％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，以获得白色固体状的N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺和N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺的混合物(230mg，产率73.2％)。MS(+)ES:532$(M+H)^+$。

[0962] 步骤5:2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0963] 

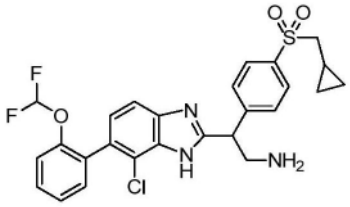
[0964] 将从上一步骤获得的N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺和N-(6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-

2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺的混合物(230mg)用15mL冰醋酸在80℃处理2小时。将其浓缩,并在反相柱上用60%乙腈的水溶液洗脱纯化,以获得灰白色固体状的2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(375mg,产率94.8%);MS(+)ES:514(M+H)$^+$。

[0965] 1H NMR(500mHz,$CDCl_3$):7.85(d,5.00Hz,2H),7.66(s,0.5H),7.50(d,5.00Hz,2H),7.30(s,0.5H),4.45(m,2H),3.30(m,4H),3.00(m,2H),2.12(m,5H),0.51(m,2H),0.35(m,2H)。

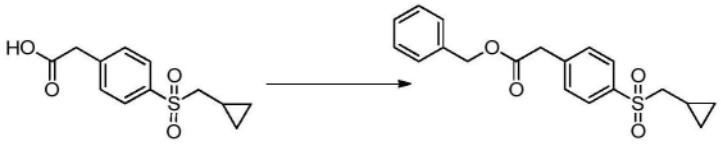
[0966] 实施例128

[0967] 2-(7-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙胺的制备

[0968] 

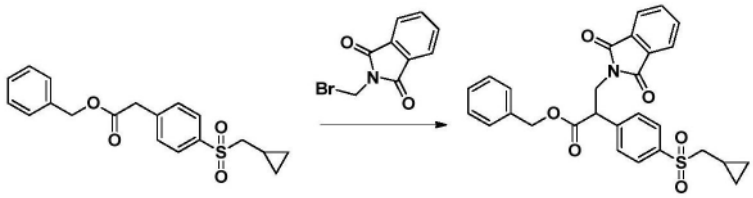
128

[0969] 步骤1:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸苄酯的制备

[0970] 

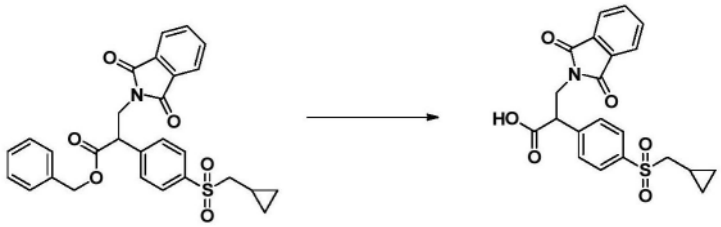
[0971] 向2-溴-1-甲基吡啶碘化物(2.16g,7.2mmol)的CH_2Cl_2(10ml)混悬液中加入苯甲醇(648mg,6.0mmol)、2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸(1.5g,6.0mmol)和三正丁胺(2.66g,14.4mmol)在CH_2Cl_2(8ml)中的混合物,将所得的混合物回流3小时。蒸发溶剂后,将残余物通过硅胶柱色谱法分离,分离得白色固体状的苄基产物1.8g(产率90%)。MS(+)ES:344(M+H)$^+$。

[0972] 步骤2:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酸苄酯的制备

[0973] 

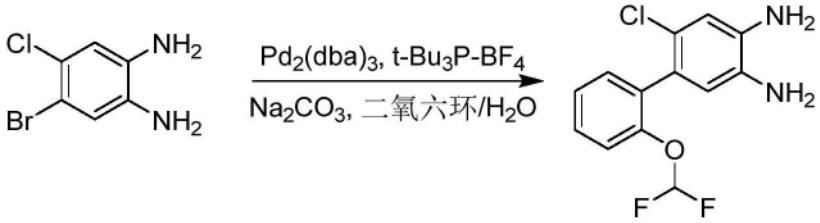
[0974] 在搅拌下,在20分钟内将正丁基锂的THF溶液(1.8ml,2.5M,4.5mmol)滴加到冷的HMDS(608mg,4.56mmol)在THF(20ml)中的混合物中。将混合物搅拌30分钟,然后在10分钟内通过注射器滴加入在THF(5ml)中的2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸苄酯(1.3g,3.8mmol)。在-78℃再搅拌30分钟,然后在10分钟内通过注射器加入在THF(5ml)中的2-(溴甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(912mg,3.8mmol)。将混合物在-78℃搅拌,并使其达到室温过夜。将混合物小心地用甲醇处理,并蒸发溶剂。将产物通过快速色谱法纯化,以获得白色固体状的产物1.4g(产率74%)。MS(+)ES:504(M+H)$^+$。

[0975] 步骤3:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酸的制备

[0976] 

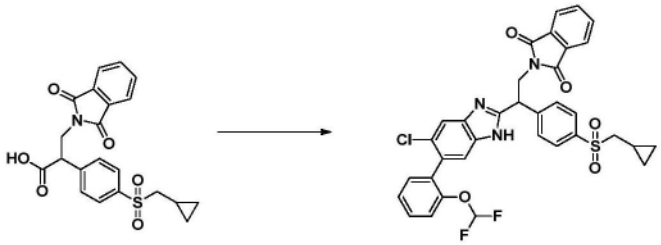
[0977] 将步骤2中的2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酸苄酯(1.4g,2.8mmol)溶解于乙酸乙酯(20mL)中,加入$Pd(OH)_2$(140mg),并将混合物用氢气球氢化8小时。过滤出催化剂,蒸发溶剂,以获得白色固体产物900mg(产率78%)。MS(+)ES:414$(M+H)^+$。

[0978] 步骤4:6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺的制备

[0979] 

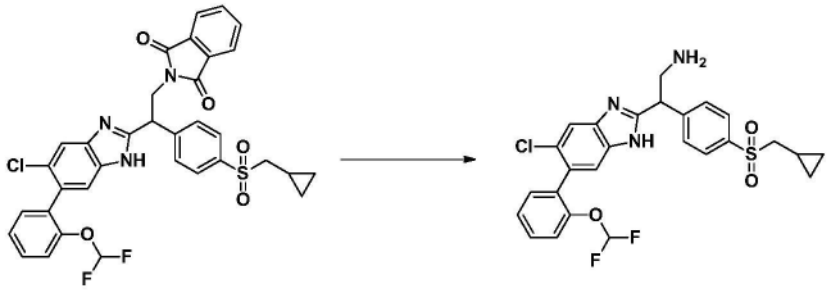
[0980] 将4-溴-5-氯苯-1,2-二胺(1.5g,6.78mmol)、2-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(2.2g,8.15mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(620mg)、四氟硼酸三叔丁基膦(393mg)和碳酸钠(1.7g,13.7mmol)在1,4-二氧六环(50ml)和水(10mL)中的混合物脱气,并加热到90℃持续3小时。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接装载到ISCO固体筒柱上,并用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱,以获得产物1.0g(产率51.9%),MS(+)ES:285$(M+H)^+$.

[0981] 步骤5:2-(2-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

[0982] 

[0983] 向2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(步骤3,400mg,0.97mmol)和6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺(步骤4,275mg,0.98mmol)在DMF(8ml)中的混合物中加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(224mg,1.2mmol)和1-羟基苯并三唑(162mg,1.2mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,在乙酸乙酯(10ml)和水(15ml)之间分配。将有机相分离,并经$MgSO_4$干燥。过滤并蒸发溶剂后,将残余物用乙酸(5ml)处理,并加热至80℃持续2小时。将混合物冷却,将乙酸蒸发至干,溶解于乙酸乙酯(10ml)中,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机相分离,并经$MgSO_4$干燥。将产物通过快速色谱法纯化,以获得白色固体454mg(产率70%)。MS(+)ES:662$(M+H)^+$。

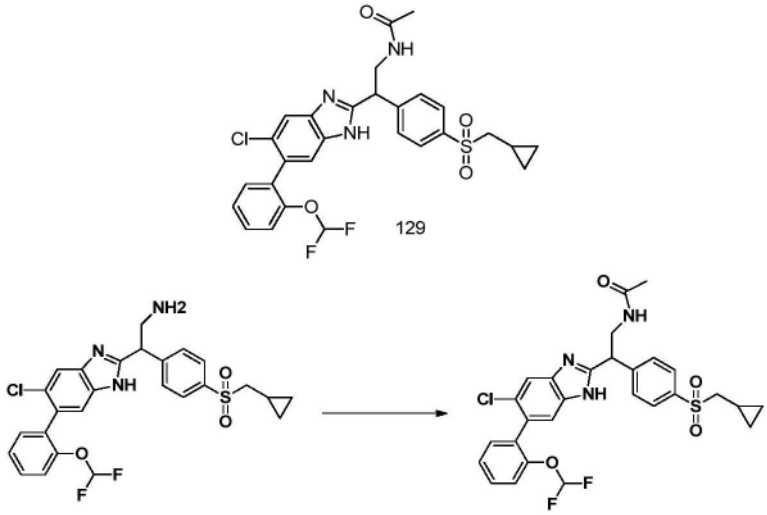
[0984] 步骤6:2-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙胺的制备

[0985] 

[0986] 将2-(2-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(步骤4,454mg,0.68mmol)溶解在乙醇(5ml)中。加入水合肼(0.1mL),并将混合物搅拌过夜。过滤出固体沉淀物,并将挥发性溶剂蒸发至干。将产物通过快速色谱法纯化,以获得白色固体状的产物280mg(产率76%)。MS(+)ES:532$(M+H)^+$。

[0987] 实施例129

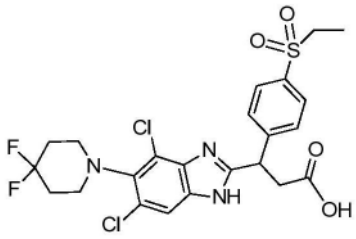
[0988] N-(2-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙基)乙酰胺的制备

[0989] 

[0990] 向2-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙胺(实施例128)(5.3mg,0.01mmol)和三乙胺(3mg,0.03mmol)的DCM(0.4mL)溶液中加入乙酸酐(1.2mg,0.012mmol)。将混合物搅拌4小时。减压蒸发溶剂,并通过制备型HPLC纯化产物,以获得白色固体状的产物3.5mg(产率66%)。MS(+)ES:574$(M+H)^+$。

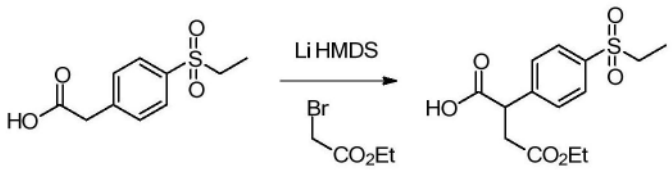
[0991] 实施例130

[0992] 3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸的制备

[0993] 

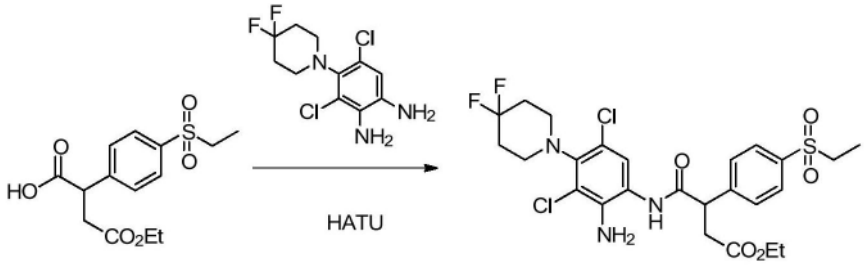
130

[0994] 步骤1:4-乙氧基-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

[0995] 

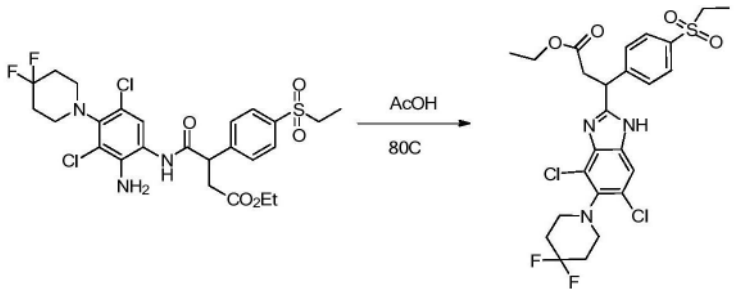
[0996] 在-78℃,向2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(250mg,1.1mmol)的THF(8mL)溶液中加入LiHMDS(1M在THF中,2.31mL)。50分钟后,加入2-溴乙酸乙酯(147μL,1.32mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌3.5小时。加入0.1N HCl溶液将pH调节至约4。用EtOAc萃取3次,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过硅胶柱用洗脱体系A纯化,以获得29mg黄色油状物。MS(ESI):315$(M+H)^+$。

[0997] 步骤2:4-((2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

[0998] 

[0999] 向4-乙氧基-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸(27mg)的DCM(1mL)溶液中加入3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(65mg)、HATU(150mg)和DIEA(0.1mL)。将混合物在室温搅拌18小时。加入饱和$NaHCO_3$溶液,用EtOAc萃取3次,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过硅胶柱用洗脱体系A纯化,以获得40mg标题化合物。MS(ESI):593$(M+H)^+$。

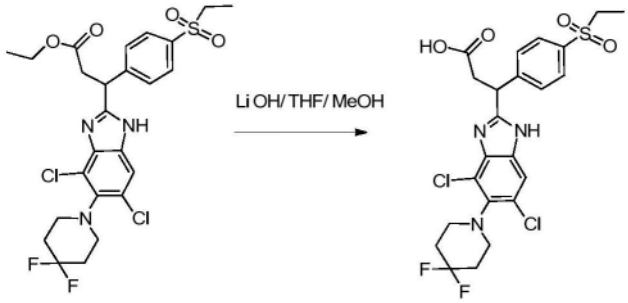
[1000] 步骤3:3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯的制备

[1001] 

[1002] 将在AcOH(2mL)中的4-((2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(39mg)加热至80℃持续3小时。将混合物通过硅

胶柱用洗脱体系C纯化，以获得标题化合物(18mg)。MS(ESI):574(M+H)$^+$。

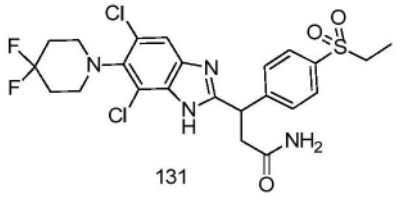
[1003] 步骤4:3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸的制备

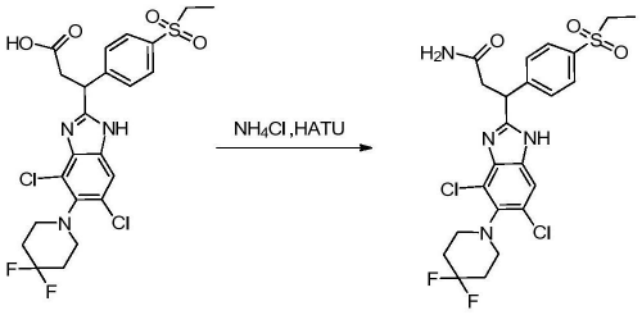
[1004] 

[1005] 用LiOH(1M,0.2mL)处理在THF(1.5mL)/MeOH(0.5mL)中的3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯(18mg)。将混合物在室温搅拌3小时，直至LCMS监测到无剩余3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯。加入1M HCl以调节pH<5。减压蒸发溶剂，并将产物通过反相制备型HPLC纯化(洗脱体系:0.075% TFA的水溶液和0.075% TFA的MeOH溶液)，以获得白色固体状的标题化合物(11mg)。MS(ESI):m/z＝546(M+H)$^+$。

[1006] 实施例131

[1007] 3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺的制备

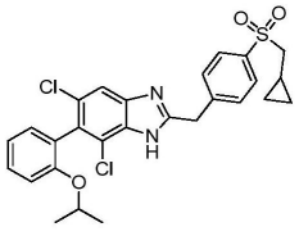


[1008] 

[1009] 向实施例172(9mg)的DMF(1mL)溶液中加入NH_4Cl(30mg)、HATU(17mg)和DIEA(60μL)。将混合物在室温搅拌20小时。过滤出固体。将滤液通过反相制备型HPLC纯化(洗脱体系:0.075% TFA的水溶液和0.075% TFA的MeOH溶液)，以获得白色固体状的标题化合物(3mg)。MS(ESI):m/z＝545(M+H)$^+$。

[1010] 实施例132

[1011] 5,7-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-6-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

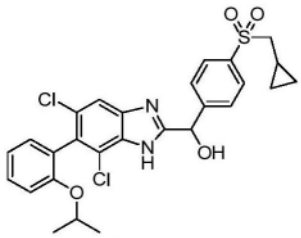
[1012] 

132

[1013] 通过与实施例124基本相似的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:529(M+H)$^+$。

[1014] 实施例133

[1015] (4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(5,7-二氯-6-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

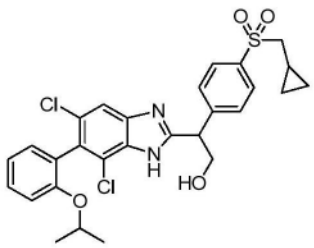
[1016] 

133

[1017] 通过与实施例2和124基本相似的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:545(M+H)$^+$。

[1018] 实施例134

[1019] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(5,7-二氯-6-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

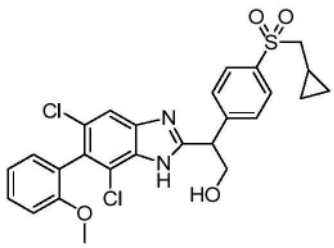
[1020] 

134

[1021] 通过与实施例124基本相似的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:559(M+H)$^+$。

[1022] 实施例135

[1023] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(5,7-二氯-6-(2-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

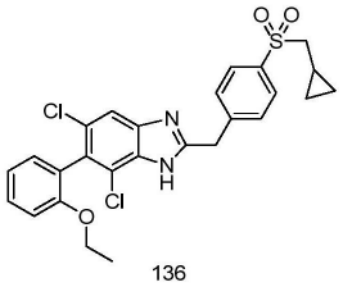
[1024] 

135

[1025] 通过与实施例124基本相似的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:531(M+H)$^+$。

[1026] 实施例136

[1027] 5,7-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-6-(2-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

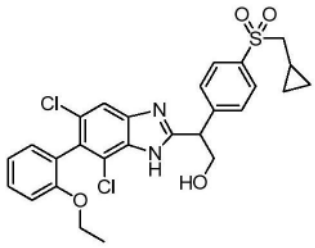
[1028] 

136

[1029] 通过与实施例124基本相似的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:515(M+H)$^+$。

[1030] 实施例137

[1031] 2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-2-(5,7-二氯-6-(2-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙醇的制备

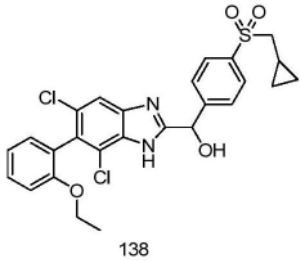
[1032] 

137

[1033] 通过与实施例124基本相似的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:545(M+H)$^+$。

[1034] 实施例138

[1035] (4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)(5,7-二氯-6-(2-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的制备

[1036] 

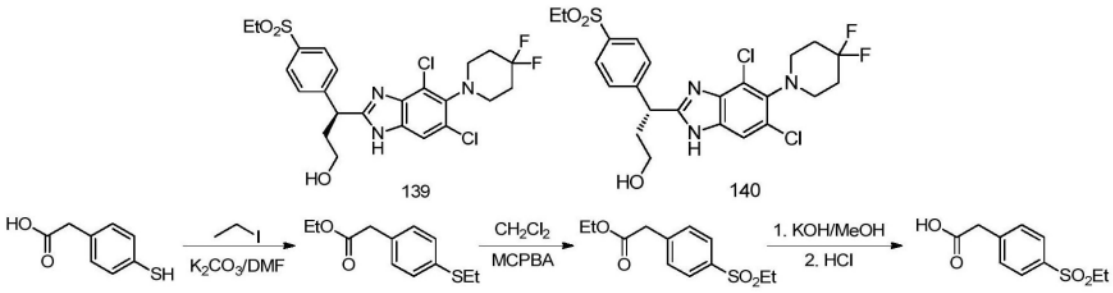
138

[1037] 通过与实施例2和124基本相似的方法制备该化合物，以获得白色固体状的产物，MS(+)ES:531(M+H)$^+$。

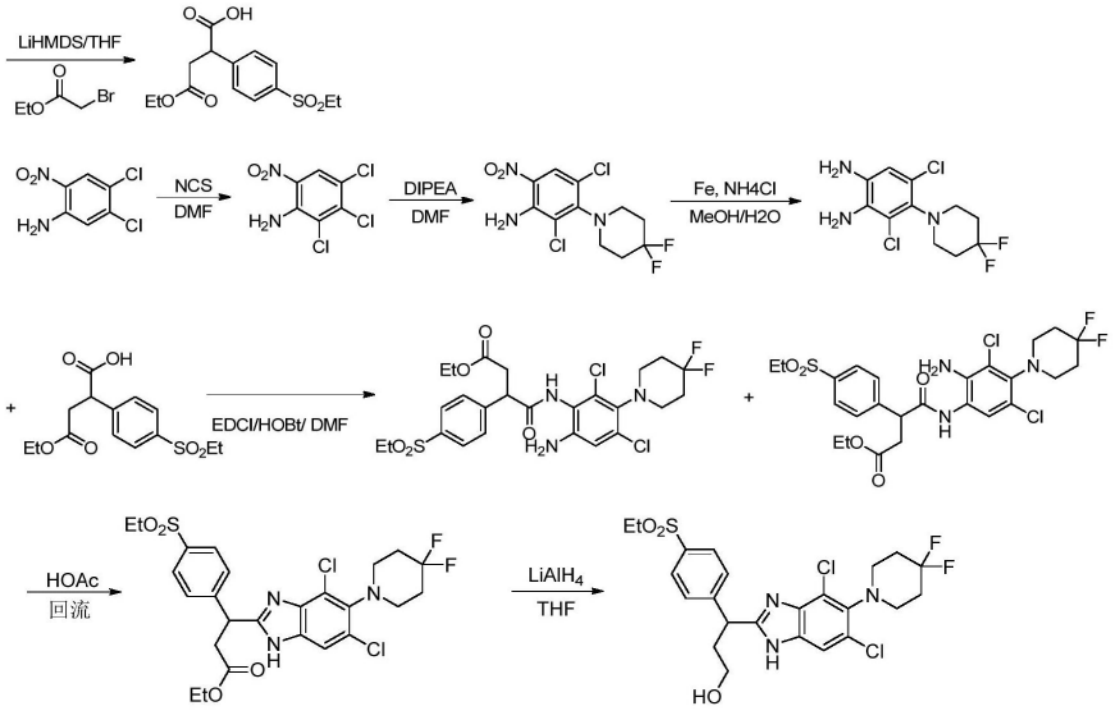
[1038] 实施例139和140

[1039] (S)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇和(R)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-

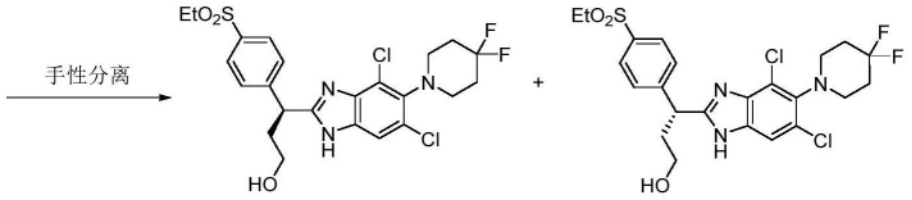
基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备



[1040]

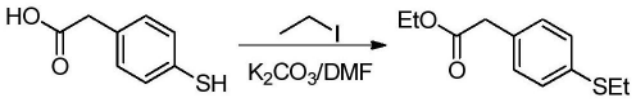


[1041]



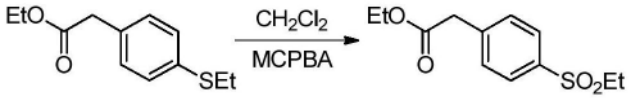
[1042] 步骤1:2-(4-(乙硫基)苯基)乙酸乙酯的制备

[1043]



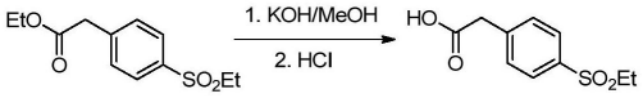
[1044] 向2-(4-巯基苯基)乙酸(5.0g,29.7mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(100ml)溶液中加入K_2CO_3(16.4g,118.8mmol)和碘乙烷(9.7g,62.2mmol)。在室温搅拌反应混合物。12小时后,起始原料被完全消耗。将反应混合物在乙酸乙酯(100ml)和水(50ml)之间分配。将有机相用水(30ml)和盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以获得浅黄色固体状的期望产物2-(4-(乙硫基)苯基)乙酸乙酯(6.0g,90%),MS(+)ES:225$(M+H)^+$。

[1045] 步骤2:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸乙酯的制备

[1046] 

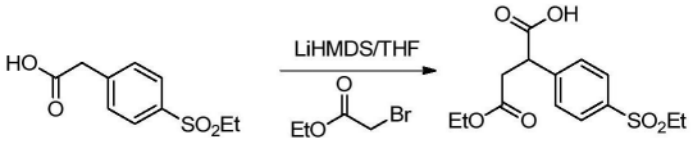
[1047] 向250ml圆底烧瓶中加入2-(4-(乙硫基)苯基)乙酸乙酯(6.0g,26.7mmol)和二氯甲烷(300ml)。将反应混合物冷却至0℃。在0℃,向同一烧瓶中加入间氯过氧苯甲酸(13.8g,80.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将所得的混悬液通过硅藻土垫过滤。将滤液用水洗涤。将有机层分离,依次用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法用已烷/乙酸乙酯纯化,以获得油状的标题化合物,其在静置后固化(6.0g,87.5%),MS(+)ES:257(M+H)$^+$。

[1048] 步骤3:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸的制备

[1049] 

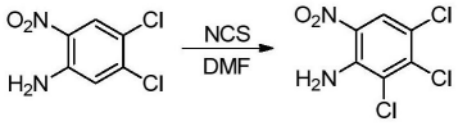
[1050] 向250ml圆底烧瓶中加入2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸乙酯(6.8g,26.5mmol)和甲醇(80ml)。向同一烧瓶中加入氢氧化钠的水溶液(2.1g,52.5mmol在20ml水中)。将反应混合物加热至回流持续12小时。将挥发物减压蒸发。将残余物用1N HCl酸化至pH 5.0,并用乙酸乙酯(50ml×3)萃取。将有机层分离并合并,用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发,以获得白色固体状的标题化合物(3.3g,54.5%),MS(+)ES:229(M+H)$^+$。

[1051] 步骤4:4-乙氧基-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

[1052] 

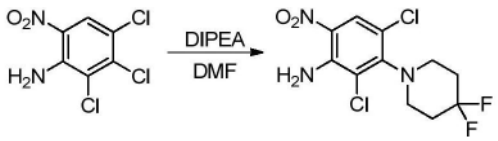
[1053] 在-78℃,向2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(1.0g,4.4mmol)的THF(20mL)溶液中加入LiHMDS(1M在THF中,9.0mL)。15分钟后,加入2-溴乙酸乙酯(1.1g,6.58mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌3.5小时。加入0.1N HCl溶液将pH调节至约4。用EtOAc萃取3次,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过硅胶柱用洗脱体系A纯化,以获得0.45g黄色油状物。MS(ESI):315(M+H)$^+$。

[1054] 步骤5:2,3,4-三氯-6-硝基苯胺的制备

[1055] 

[1056] 将4,5-二氯-2-硝基苯胺(10g,48.3mmol)和N-氯琥珀酰亚胺(7.7g,57.6mmol)在100mL DMF中的混悬液在100℃搅拌2小时。将其冷却至室温,并倒入用冰水(500mL)中。将所形成的沉淀通过过滤收集。将其溶解于二氯甲烷中并用水洗涤。浓缩有机层,以获得亮黄色固体状的2,3,4-三氯-6-硝基苯胺(11.0g,产率94.3%)。

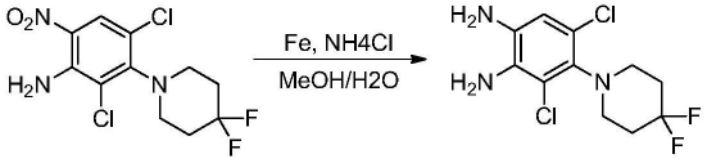
[1057] 步骤6:2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺的制备

[1058] 

[1059] 将2,3,4-三氯-6-硝基苯胺(5g,20.7mmol)、N,N-二异丙基乙胺(8.0g,61.9mmol)

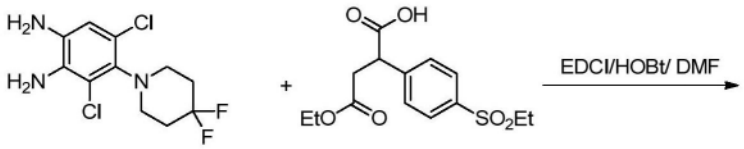
和4,4-二氟哌啶(10.0g,157.6mmol)的DMF(50mL)溶液在105℃搅拌两天。将反应溶液吸收到40g硅胶上,装载到硅胶柱上,并用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,以获得亮黄色固体状的2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺(2.0g,产率29.6%)。MS(ESI):326(M+H)$^+$。

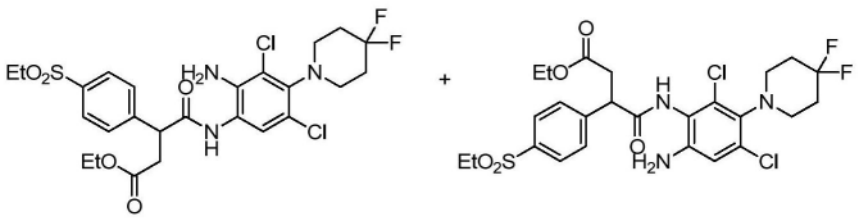
[1060] 步骤7:3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺的制备

[1061] 

[1062] 向2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺(2.0g,6.1mmol)的甲醇(120mL)和水(30mL)溶液中加入铁粉(1.0g,18.0mmol)和NH_4Cl(1.0g,18.5mmol)。将反应混合物在80℃搅拌过夜。将其过滤。浓缩滤液,并在硅胶柱上用乙酸乙酯洗脱纯化,以获得灰白色固体状的3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(0.6g,产率33.0%)(LCMS(M+1):296)。

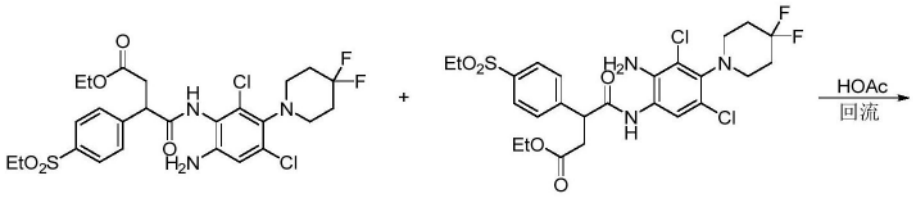
[1063] 步骤8:4-((2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备



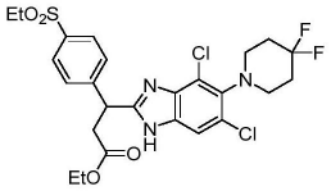
[1064] 

[1065] 向3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(450mg,1.43mmol)和4-乙氧基-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸(424mg,1.43mmol)的DMF(10mL)溶液中加入EDCI(410mg,2.15mmol)、HOBT(327mg,2.15mmol)和DIPEA(554mg,4.30mmol)。将反应溶液在室温搅拌2小时。将其吸收到5g硅胶上,并装载到硅胶柱上,用45%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,以获得白色固体状的4-((2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的混合物(385mg,产率45.4%)。MS(ESI):m/z=592(M+H)$^+$。

[1066] 步骤9:3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯的制备

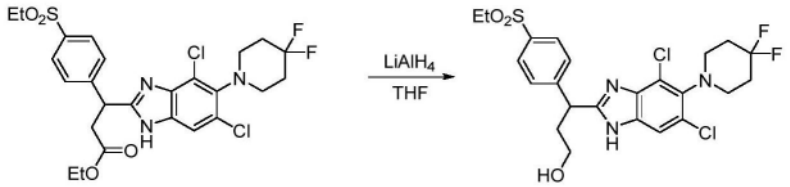


[1067]

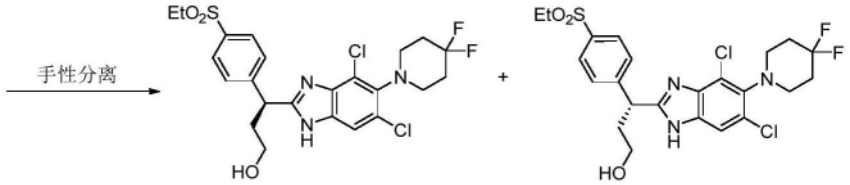


[1068] 将从上一步骤获得的4-((6-氨基-2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)氨基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的混合物(385mg)用15mL冰醋酸在80℃处理2小时。将其浓缩,并在硅胶柱上用60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化,以获得灰白色固体状的3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯(230mg,产率61.6%)。MS(ESI):574(M+H)$^+$。

[1069] 步骤10:(S)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇和(R)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备



[1070]



[1071] 在0℃,向3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯(300mg,0.52mmol)的THF(20ml)溶液中加入$LiAlH_4$(20mg,0.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。加入5.0mL水,将混合物过滤。浓缩滤液,将粗产物通过快速柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇(200mg)。

[1072] 将其手性分离(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:己烷/EtOH/DEA=70/30/0.1(v/v/v);流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(85mg,89mg)。

[1073] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1074] MS(+)ES:532(M+H)$^+$;

[1075] 手性HPLC分析:保留时间7.640分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[1076] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3Cl):7.90(d,8.0Hz,2H),7.72(s,1H),7.68(d,8.0Hz,2H),4.68(t,8.0Hz,1H),3.76(t,8.0Hz,2H),3.71(m,4H),3.14-3.12(m,2H),2.65-2.60(m,1H),2.38-2.35(m,1H),2.10-2.10(m,4H),1.23-1.19(t,8.0Hz,3H)。

[1077] 单一构型化合物(较长保留时间)

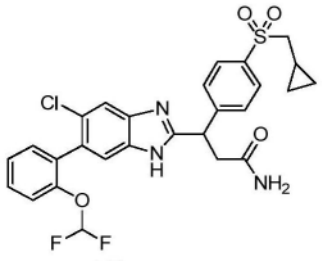
[1078] MS(+)ES:532$(M+H)^+$;

[1079] 手性HPLC分析:保留时间9.398分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[1080] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.90(d,8.0Hz,2H),7.72(s,1H),7.68(d,8.0Hz,2H),4.68(t,8.0Hz,1H),3.76(t,8.0Hz,2H),3.71(m,4H),3.14-3.12(m,2H),2.65-2.60(m,1H),2.38-2.35(m,1H),2.10-2.10(m,4H),1.23-1.19(t,8.0Hz,3H)。

[1081] 实施例141

[1082] 3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺的制备

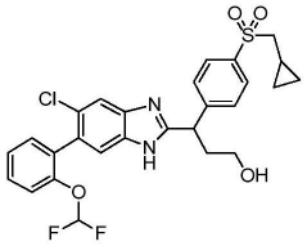
[1083] 

141

[1084] 通过与实施例152和153的外消旋混合物相同的方法制备该化合物。MS(+)ES:560$(M+H)^+$。

[1085] 实施例142

[1086] 3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备

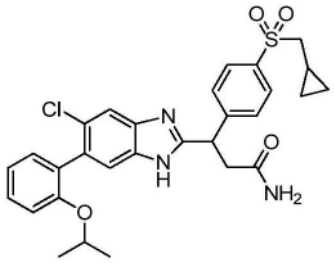
[1087] 

142

[1088] 通过与实施例155和156的外消旋混合物相同的方法制备该化合物。MS(+)ES:547$(M+H)^+$。

[1089] 实施例143

[1090] 3-(5-氯-6-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺的制备

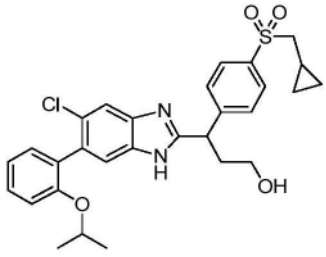
[1091] 

143

[1092] 通过与实施例148和149的外消旋混合物相同的方法制备该化合物。MS(+)ES:552 $(M+H)^+$。

[1093] 实施例144

[1094] 3-(5-氯-6-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备

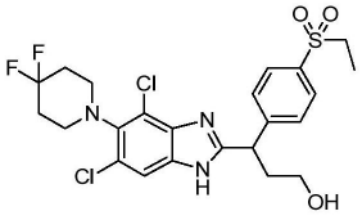
[1095] 

144

[1096] 通过与实施例150和151的外消旋混合物相同的方法制备该化合物。MS(+)ES:539 $(M+H)^+$。

[1097] 实施例145

[1098] 3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备

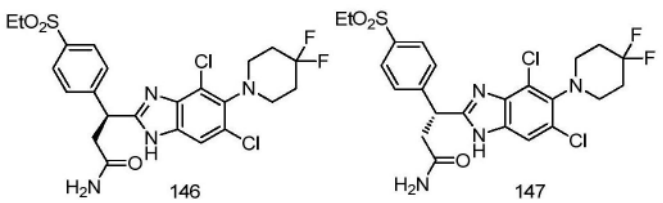
[1099] 

145

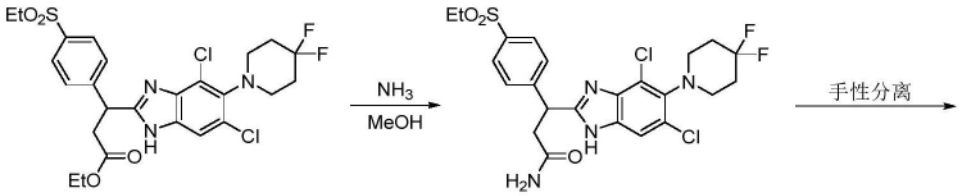
[1100] 通过与实施例139和140的外消旋混合物相同的方法制备该化合物。MS(+)ES:532 $(M+H)^+$。

[1101] 实施例146和147

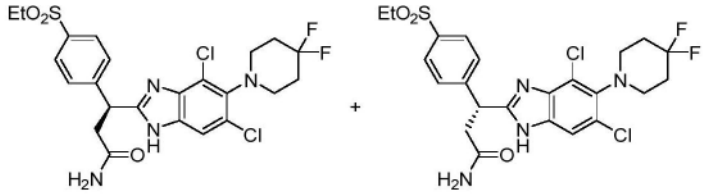
[1102] (S)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺和(R)-3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺的制备

[1103] 

146 147



[1104]



[1105] 向3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酸乙酯(310mg,0.54mmol)的甲醇(20ml)溶液中加入NH_3(7.7mL,7N在甲醇中,53.9mmol)。将反应混合物在60℃搅拌12小时。浓缩混合物,将粗产物通过快速柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得3-(4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-(乙基磺酰基)苯基)丙酰胺(300mg)。

[1106] 将其手性分离(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:100%甲醇;流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(140mg,135mg)。

[1107] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1108] MS(+)ES:545$(M+H)^+$;

[1109] 手性HPLC分析:保留时间9.537分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[1110] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.84(d,8.0Hz,2H),7.63(d,8.0Hz,2H),7.57(s,1H),6.44(s,1H),5.71(s,1H),5.14(t,8.0Hz,1H),3.74-3.68(dd,8.0Hz,1H),3.2-3.22(m,4H),3.15-3.09(q,2H),3.09-3.03(dd,8.0Hz,1H),2.18-2.10(m,4H),1.31-1.27(t,8.0Hz,3H)。

[1111] 单一构型化合物(较长保留时间)

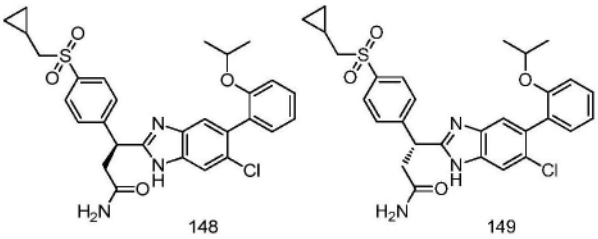
[1112] MS(+)ES:545$(M+H)^+$;

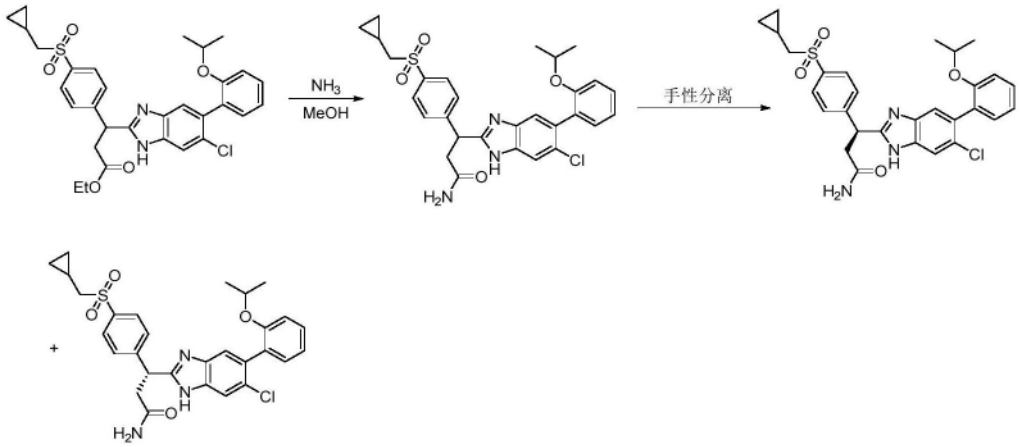
[1113] 手性HPLC分析:保留时间11.851分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[1114] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.84(d,8.0Hz,2H),7.63(d,8.0Hz,2H),7.57(s,1H),6.44(s,1H),5.71(s,1H),5.14(t,8.0Hz,1H),3.74-3.68(dd,8.0Hz,1H),3.2-3.22(m,4H),3.15-3.09(q,2H),3.09-3.03(dd,8.0Hz,1H),2.18-2.10(m,4H),1.31-1.27(t,8.0Hz,3H)。

[1115] 实施例148和149

[1116] (S)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺和(R)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺的制备



[1117] 

[1118] 向3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(340mg,0.59mmol)的甲醇(5ml)溶液中加入NH_3(4.1mL,7N在甲醇中,29.2mmol)。将反应混合物在60℃搅拌12小时。浓缩混合物,将粗产物通过快速柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得标题化合物(220mg)。

[1119] 将其手性分离(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:100%甲醇;流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺(97mg,87mg)。

[1120] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1121] MS(+)ES:552$(M+H)^+$;

[1122] 手性HPLC分析:保留时间5.617分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=70:30(v/v));

[1123] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.92(d,8.0Hz,2H),7.65(d,8.0Hz,2H),7.51-7.49(s,1H),7.35-7.31(t,8.0Hz,1H),7.28(s,1H),7.16-7.14(d,8.0Hz,1H),7.05-7.03(d,8.0Hz,1H),7.00-6.96(d,8.0Hz,1H),4.95-4.91(t,8.0Hz,1H),4.51-4.46(m,1H),3.39-3.34(dd,8.0Hz,1H),3.13-3.11(d,8.0Hz,2H),3.12-3.06(dd,8.0Hz,1H),1.16-1.15(d,4.0Hz,6H),0.93-0.91(m,1H),0.51-0.49(d,8.0Hz,2H),0.13-0.11(d,8.0Hz,2H)。

[1124] 单一构型化合物(较长保留时间)

[1125] MS(+)ES:552$(M+H)^+$;

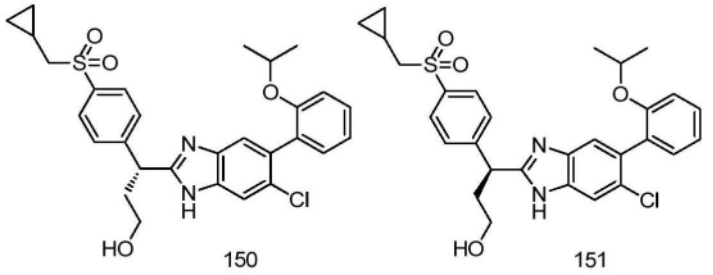
[1126] 手性HPLC分析:保留时间15.283分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=70:30(v/v));

[1127] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.92(d,8.0Hz,2H),7.65(d,8.0Hz,2H),7.51-7.49(s,1H),7.35-7.31(t,8.0Hz,1H),7.28(s,1H),7.16-7.14(d,8.0Hz,1H),7.05-7.03(d,8.0Hz,1H),7.00-6.96(d,8.0Hz,1H),4.95-4.91(t,8.0Hz,1H),4.51-4.46(m,1H),3.39-3.34(dd,

8.0Hz,1H),3.13-3.11(d,8.0Hz,2H),3.12-3.06(dd,8.0Hz,1H),1.16-1.15(d,4.0Hz,6H),0.93-0.91(m,1H),0.51-0.49(d,8.0Hz,2H),0.13-0.11(d,8.0Hz,2H)。

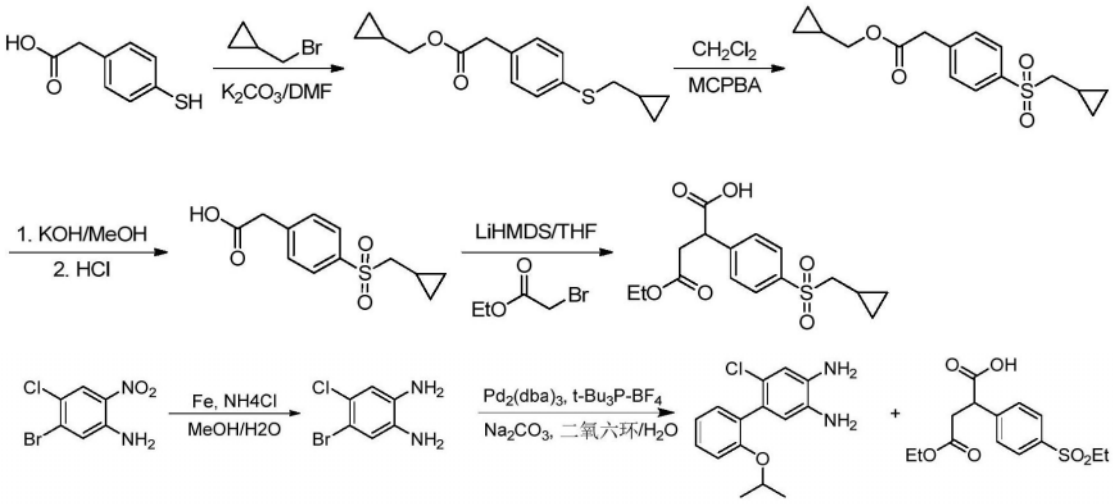
[1128] 实施例150和151

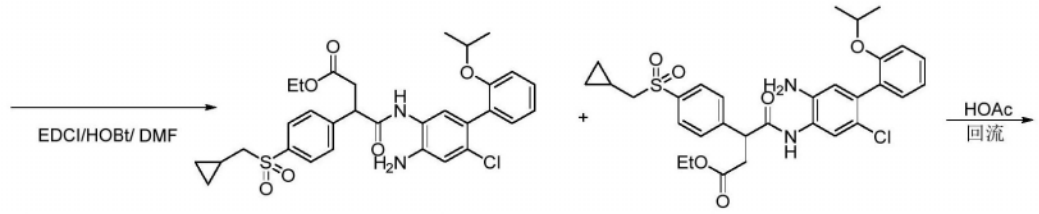
[1129] (R)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇和(S)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备



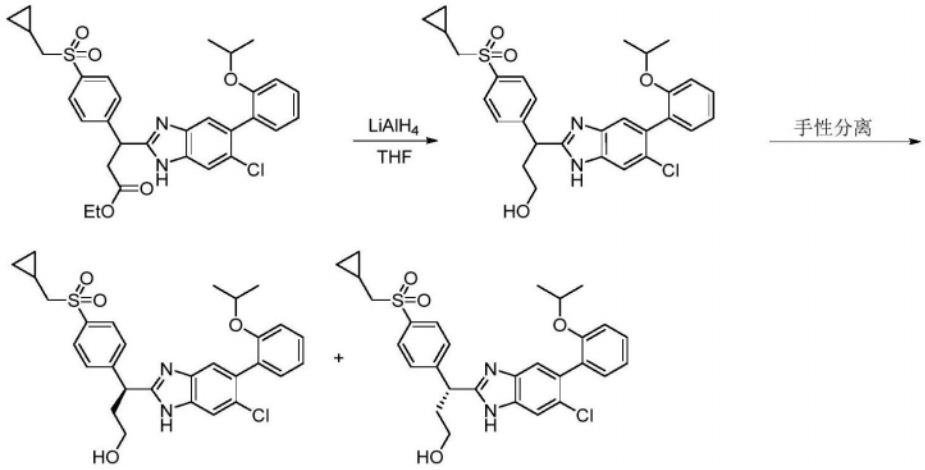
150 151

[1130]





[1131]

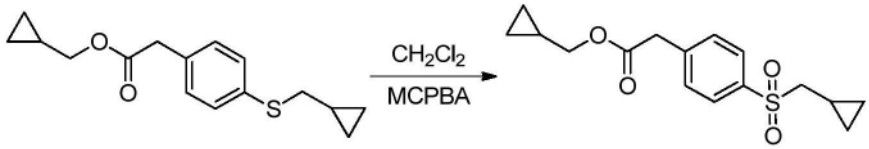


[1132] 步骤1:2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[1133] 

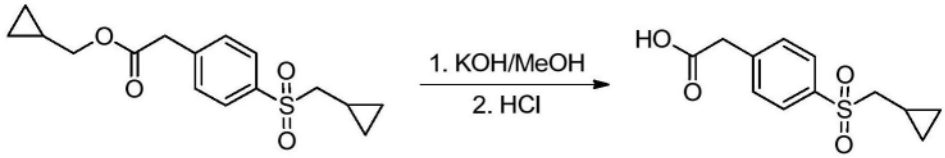
[1134] 向2-(4-巯基苯基)乙酸(10g,59.4mmol)的DMF(100mL)溶液中加入碳酸钾(25.0g,181.2mmol)和环丙基甲基溴(20g,148.1mmol)。将反应混合物在50℃搅拌过夜。将其在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩,并在硅胶柱上用25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化,以获得无色油状的2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯(15.0g,产率91.3%)。

[1135] 步骤2:2-(4-(环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[1136] 

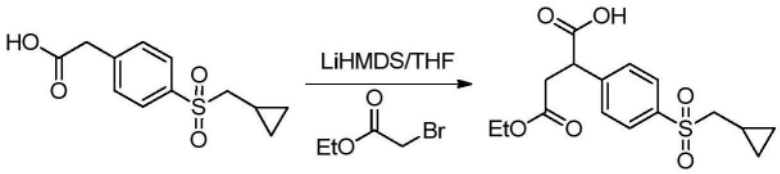
[1137] 在0℃,向2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯(15.0g,54.3mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中加入MCPBA(23.4g,135.6mmol)。加入后,将反应混合物在环境温度搅拌14小时。将其在二氯甲烷和饱和硫代硫酸钠之间分配。将有机层用2N氢氧化钠水溶液和盐水洗涤。将其浓缩,并在硅胶柱上用60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化,以获得白色固体状的2-(4-(环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯(12g,产率71.6%)。

[1138] 步骤3:2-(4-(环戊基甲基磺酰基)苯基)乙酸的制备

[1139] 

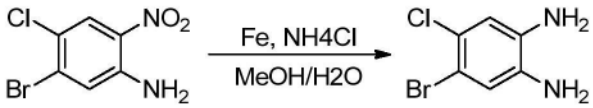
[1140] 向250mL圆底烧瓶中加入2-(4-(环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯(15.0g,48.6mmol)和甲醇(100ml)。加入氢氧化钠的水溶液(3.8g,95.0mmol在100ml水中)。将反应混合物加热至回流持续12小时。将挥发物减压蒸发。将残余物用1N HCl酸化至pH 3.0,并用乙酸乙酯(100ml×3)萃取。将有机层分离并合并,用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发,以获得白色固体状的标题化合物(9.0g,72.7%),MS(+)ES:255$(M+H)^+$。

[1141] 步骤4:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁酸的制备

[1142] 

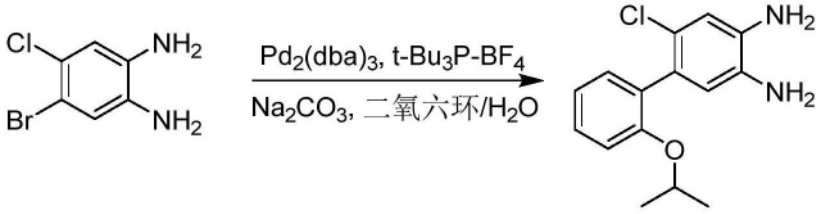
[1143] 在-78℃,向2-(4-(环戊基甲基)磺酰基)苯基)乙酸(1.0g,3.9mmol)的THF(30mL)溶液中加入LiHMDS(1M在THF中,8.4mL)。15分钟后,加入2-溴乙酸乙酯(1.0g,5.9mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌1.0小时,然后加入0.1N HCl溶液调节pH至3～4。用EtOAc萃取3次,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过硅胶柱用洗脱体系A纯化,以获得0.8g黄色油状物,MS(ESI):341$(M+H)^+$。

[1144] 步骤5:4-溴-5-氯苯-1,2-二胺的制备

[1145] 

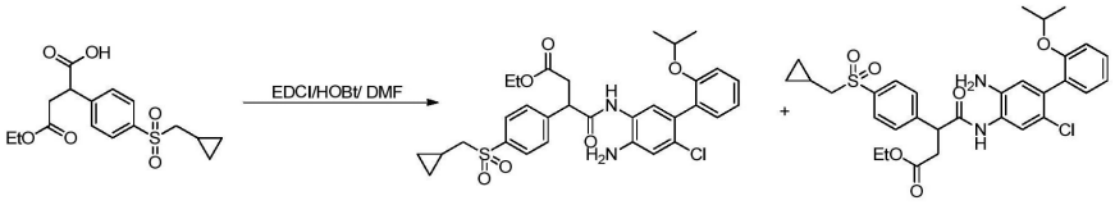
[1146] 向5-溴-4-氯-2-硝基苯胺(9.0g,35.8mmol)的甲醇(250mL)和水(60mL)溶液中加入铁粉(6.0g,107.4mmol)和NH_4Cl(5.7g,106.5mmol)。将反应混合物在80℃搅拌过夜。将其过滤。浓缩滤液,并在硅胶柱上用乙酸乙酯洗脱纯化,以获得黄色固体状的4-溴-5-氯苯-1,2-二胺(6.0g,产率75.7%)。

[1147] 步骤6:6-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺的制备

[1148] 

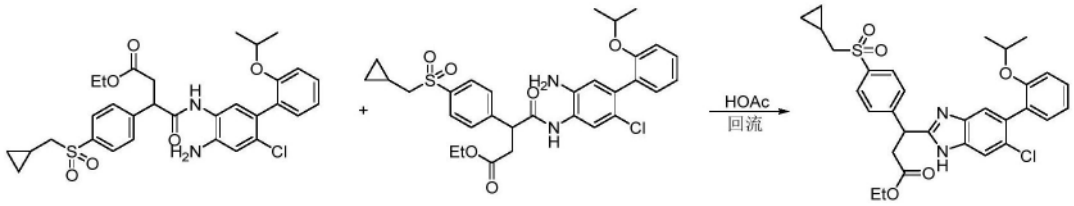
[1149] 将4-溴-5-氯苯-1,2-二胺(1.1g,5.0mmol)、(2-异丙氧基苯基)硼酸(1.1g,6.1mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(454mg)、四氟硼酸三叔丁基膦(288mg)和碳酸钠(1.8g,14.5mmol)的1,4-二氧六环(100ml)和水(10mL)中的混合液脱气,并加热到90℃持续3小时。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接装载到ISCO固体筒柱上,并用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱,以获得白色固体产物1.1g(产率80%),MS(+)ES:277$(M+H)^+$。

[1150] 步骤7:4-((4-氨基-6-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((5-氨基-2-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

[1151] 

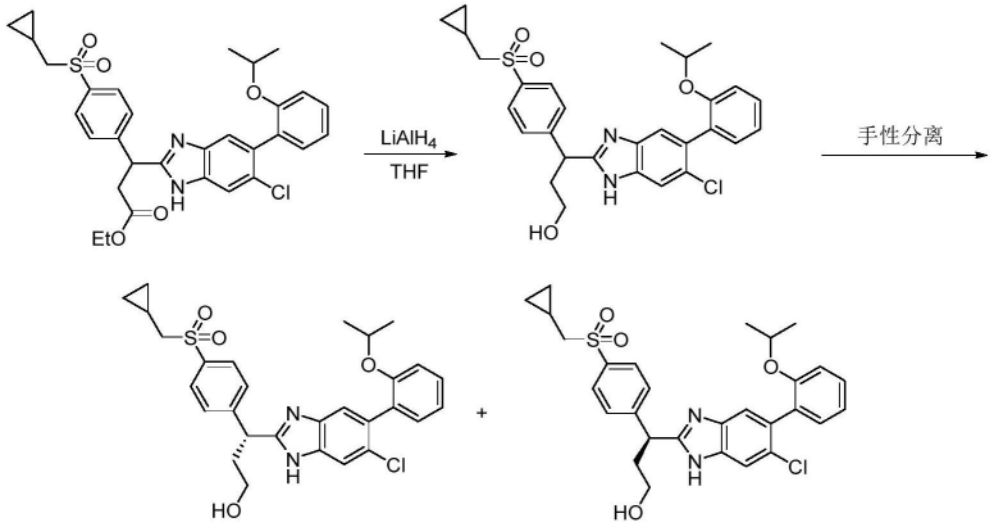
[1152] 向6-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺(600mg,1.76mmol)和2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁酸(585mg,2.11mmol)的DMF(5mL)溶液中加入EDCI(674mg,3.53mmol)、HOBT(537mg,3.53mmol)和DIPEA(455mg,3.53mmol)。将反应溶液在室温搅拌2小时。将其吸收到5g硅胶上,并装载到硅胶柱上,用45%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,以获得白色固体状的4-((4-氨基-6-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((5-氨基-2-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的混合物(750mg,产率71%)。MS(ESI):599$(M+H)^+$。

[1153] 步骤8:3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯的制备

[1154] 

[1155] 将4-((4-氨基-6-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((5-氨基-2-氯-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的混合物(800mg)用15mL冰醋酸在80℃处理2小时。将其浓缩,并在硅胶柱上用60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化,以获得灰白色固体状的3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(700mg,产率90%)。MS(ESI):581(M+H)$^+$。

[1156] 步骤9:(R)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇和(S)-3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备

[1157] 

[1158] 在0℃,向3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(440mg,0.76mmol)的THF(20ml)溶液中加入$LiAlH_4$(29mg,0.76mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。加入5.0mL水,将混合物过滤。浓缩滤液,将粗产物通过快速柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇(400mg)。

[1159] 将其手性分离(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:乙醇/己烷=6:4(v/v);流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(183mg,165mg)。

[1160] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1161] MS(+)ES:539(M+H)$^+$;

[1162] 手性HPLC分析:保留时间6.938分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=40:60(v/v));

[1163] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.90(d,8.0Hz,2H),7.67(d,8.0Hz,2H),7.62(s,0.5H),7.49(s,0.5H),4.59(t,8.0Hz,1H),4.38(dd,8.0,11.0Hz,1H),4.27-4.11(m,1H),3.44-

3.28(m,4H),3.20(q,8.0Hz,2H),2.24-2.01(m,4H),1.21(t,8.0Hz,3H)。

[1164] 单一构型化合物(较长保留时间)

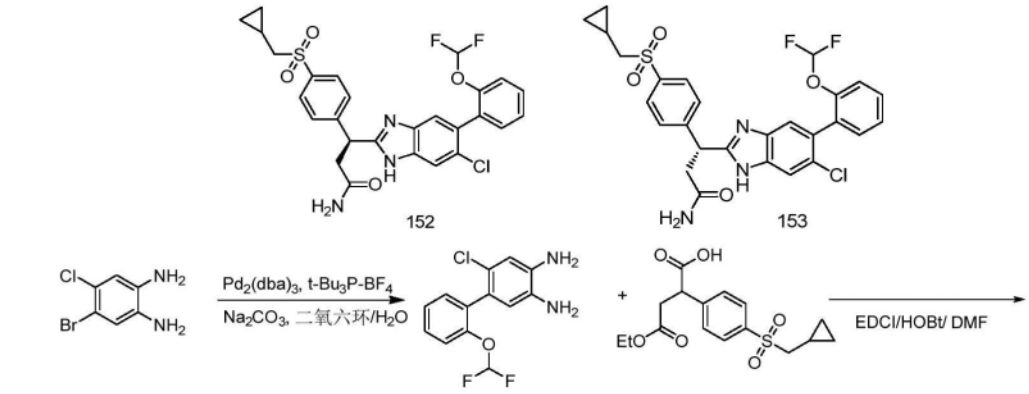
[1165] MS(+)ES:539(M+H)$^+$;

[1166] 手性HPLC分析:保留时间11.098分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=40:60(v/v));

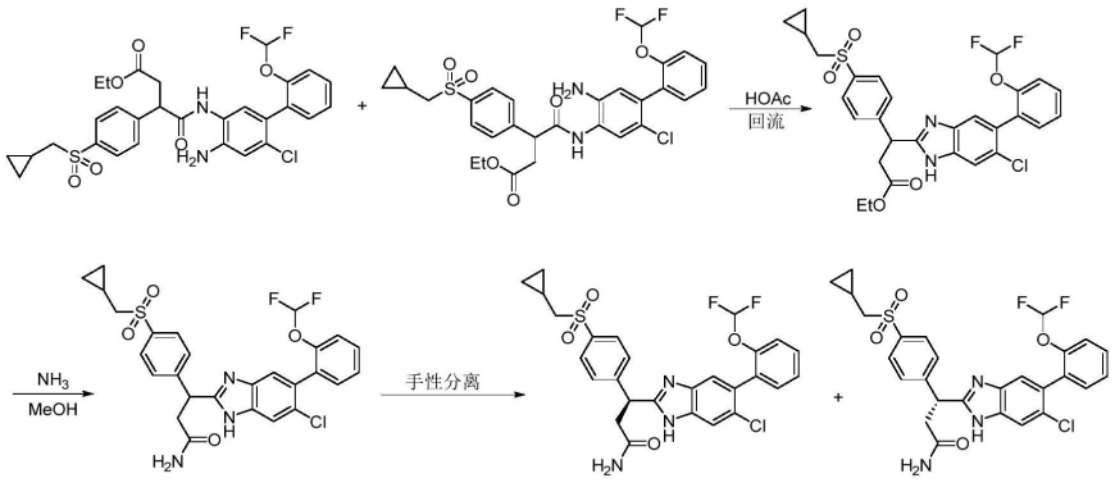
[1167] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.90(d,8.0Hz,2H),7.67(d,8.0Hz,2H),7.62(s,0.5H),7.49(s,0.5H),4.59(t,8.0Hz,1H),4.38(dd,8.0,11.0Hz,1H),4.27-4.11(m,1H),3.44-3.28(m,4H),3.20(q,8.0Hz,2H),2.24-2.01(m,4H),1.21(t,8.0Hz,3H)。

[1168] 实施例152和153

[1169] (S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺和(R)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺的制备

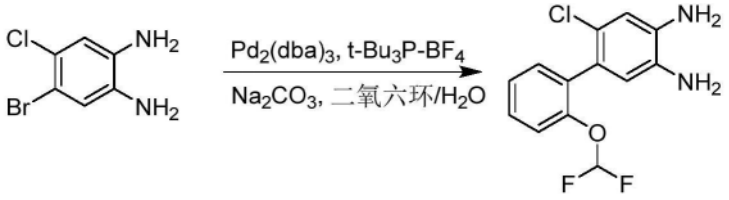


[1170]



[1171] 步骤1:6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺的制备

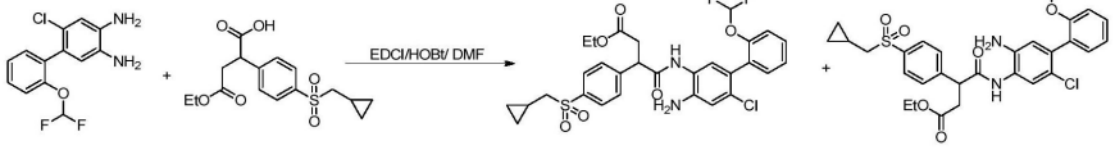
[1172]



[1173] 将4-溴-5-氯苯-1,2-二胺(1.5g,6.78mmol)、2-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(2.2g,8.15mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(620mg)、四氟硼

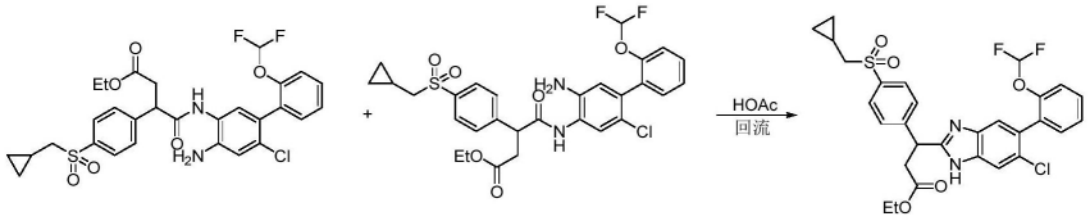
酸三叔丁基膦(393mg)和碳酸钠(1.7g,13.7mmol)的1,4-二氧六环(50ml)和水(10mL)中的混合液脱气,并加热到90℃持续3小时。减压去除挥发性溶剂。将残余物直接装载到ISCO固体筒柱上,并用己烷/乙酸乙酯进行快速色谱,以获得白色固体产物1.0g(产率51.9%),MS(+)ES:285(M+H)$^+$。

[1174] 步骤2:4-((4-氨基-6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((5-氨基-2-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

[1175] 

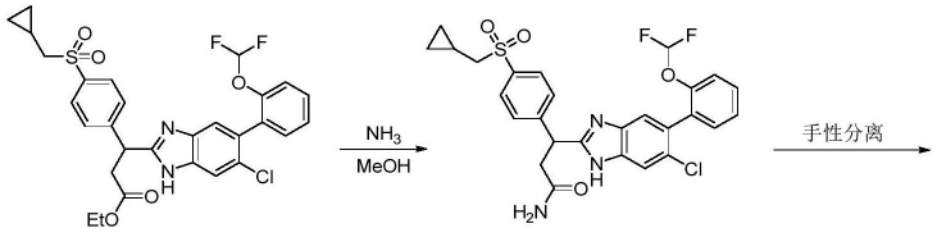
[1176] 向6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺(543mg,1.9mmol)和2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁酸(500mg,1.47mmol)的DMF(5mL)溶液中加入EDCI(560mg,2.93mmol)、HOBT(447mg,2.93mmol)和DIPEA(380mg,2.94mmol)。将反应溶液在室温搅拌2小时。将其吸收到5g硅胶上,并装载到硅胶柱上,用45%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,以获得白色固体状的4-((4-氨基-6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((5-氨基-2-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的混合物(600mg,产率62.3%)。MS(ESI):607(M+H)$^+$。

[1177] 步骤3:3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯的制备

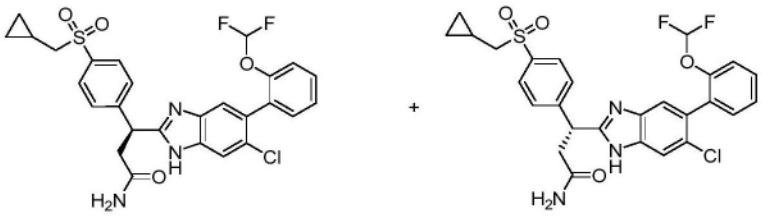
[1178] 

[1179] 将4-((4-氨基-6-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯和4-((5-氨基-2-氯-2'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氨基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的混合物(800mg)用15mL冰醋酸在80℃处理2小时。将其浓缩,并在硅胶柱上用60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化,以获得灰白色固体状的3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(600mg,产率77.3%)。MS(ESI):589(M+H)$^+$。

[1180] 步骤4:(S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺和(R)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺的制备



[1181]



[1182] 向3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(400mg,0.68mmol)的甲醇(5ml)溶液中加入NH_3(4.8mL,7N在甲醇中,33.9mmol)。将反应混合物在60℃搅拌12小时。浓缩混合物,将粗产物通过快速柱色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酰胺(177mg)。

[1183] 将其手性分离(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:100%甲醇;流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(67mg,60mg)。

[1184] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1185] MS(+)ES:560$(M+H)^+$;

[1186] 手性HPLC分析:保留时间3.919分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=80:20(v/v));

[1187] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.92(d,8.0Hz,2H),7.51-7.49(s,1H),7.65(d,8.0Hz,2H),7.56-7.54(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.33-7.32(m,2H),7.28-7.26(d,8.0Hz,1H),6.86(d,8.0Hz,1H),4.96-4.92(t,8.0Hz,1H),3.41-3.35(dd,8.0Hz,1H),3.13-3.11(d,8.0Hz,2H),3.12-3.06(dd,8.0Hz,1H),0.93-0.91(m,1H),0.52-0.50(d,8.0Hz,2H),0.13-0.11(d,8.0Hz,2H)。

[1188] 单一构型化合物(较长保留时间)

[1189] MS(+)ES:560$(M+H)^+$;

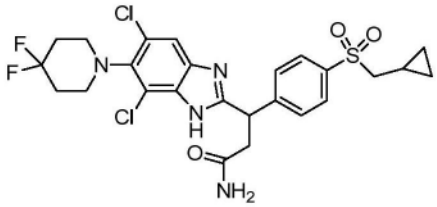
[1190] 手性HPLC分析:保留时间8.942分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=80:20(v/v));

[1191] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.92(d,8.0Hz,2H),7.51-7.49(s,1H),7.65(d,8.0Hz,2H),7.56-7.54(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.33-7.32(m,2H),7.28-7.26(d,8.0Hz,1H),6.86(d,8.0Hz,1H),4.96-4.92(t,8.0Hz,1H),3.41-3.35(dd,8.0Hz,1H),3.13-3.11(d,8.0Hz,2H),3.12-3.06(dd,8.0Hz,1H),0.93-0.91(m,1H),0.52-0.50(d,8.0Hz,2H),0.13-0.11(d,8.0Hz,2H)。

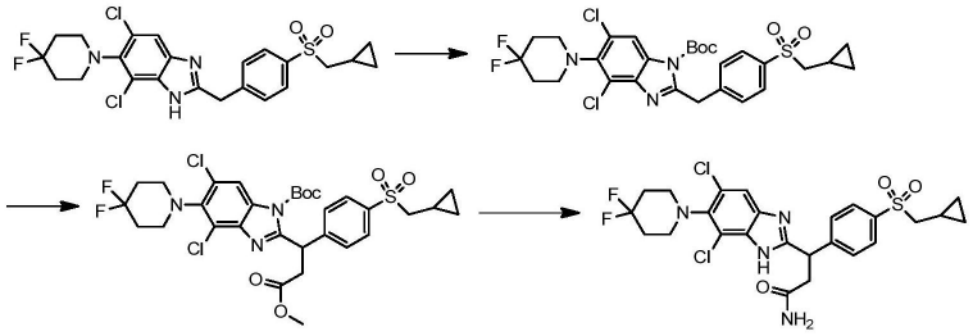
[1192] 实施例154

[1193] 3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-

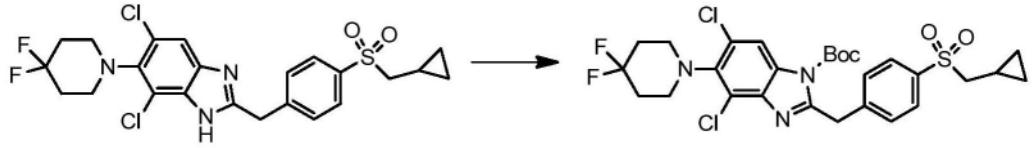
苯并[d]咪唑-2-基)丙酰胺的制备



154

[1194] 

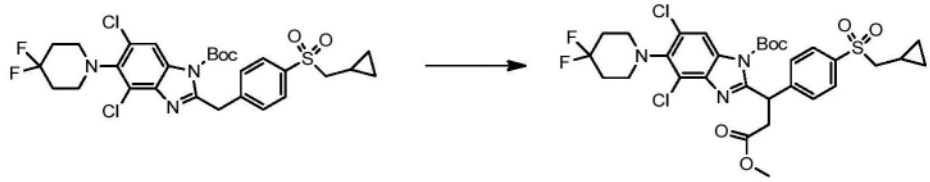
[1195] 步骤1:4,6-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯的制备

[1196] 

[1197] 在环境温度,向2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(3.35g,6.51mmol)的DCM(25mL)溶液中加入Boc酐(1.25g,9.77mmol)、DIEA(1.7mL,9.77mmol)和催化量的DMAP。加入后,将反应溶液在环境温度搅拌过夜。将其浓缩。将残余物在硅胶柱上用在DCM中的25% EtOAc洗脱纯化,以获得灰白色固体状的产物的两种异构体的混合物(10.7g,产率90%)。

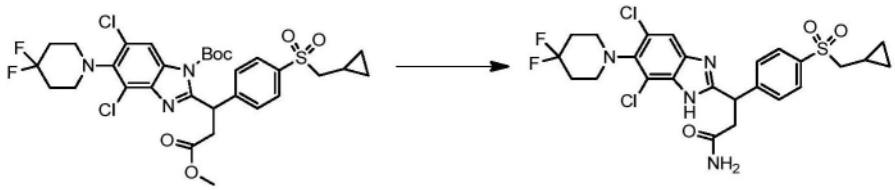
[1198] MS(+)ES:614(M+H)$^+$。

[1199] 步骤2:4,6-二氯-2-(1-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯的制备

[1200] 

[1201] 在-78℃,向2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-4,6-二氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(465mg,0.76mmol)的干燥THF(10mL)溶液中加入六甲基二甲硅烷基氨基锂溶液(1M,1mL,1mmol)。将其在-78℃搅拌30分钟后,加入溴乙基乙酸甲酯(233mg,1.52mmol),并将反应溶液缓慢温热至环境温度,并搅拌过夜。将其用EtOAc和水处理。浓缩有机层,在硅胶柱上用在DCM中的25% EtOAc洗脱纯化,以获得白色固体状的期望产物(511mg,产率98%)。MS(+)ES:686(M+H)$^+$。

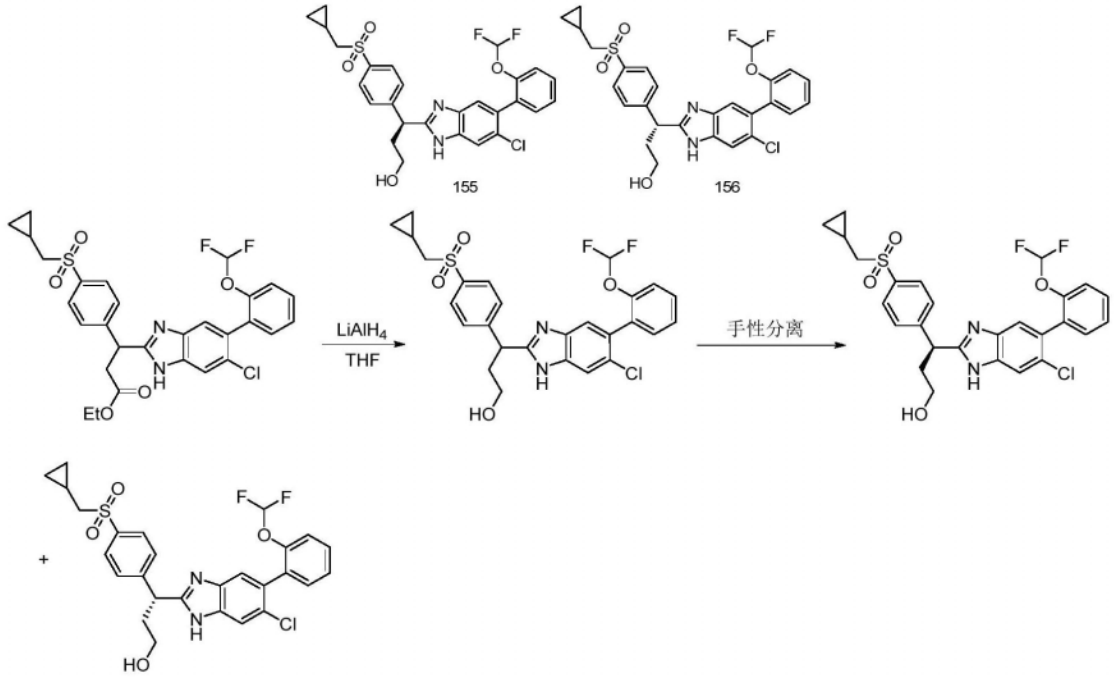
[1202] 步骤3:3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酰胺的制备

[1203] 

[1204] 在密封的反应瓶中，将4,6-二氯-2-(1-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(1g,1.45mmol)的甲醇(20mL，含有约7N的氨)的溶液在80℃搅拌10小时。将其浓缩，在硅胶柱上用EtOAc洗脱纯化，以获得白色固体状的期望产物(0.65g，产率78％)。MS(+)ES:571(M+H)$^+$。

[1205] 实施例155和156

[1206] (S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇和(R)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇的制备

[1207] 

[1208] 在0°C，向3-(6-氯-5-(2-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(550mg，0.93mmol)的THF(15ml)溶液中加入$LiAlH_4$(35mg，0.93mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。加入5.0mL水，将混合物过滤。浓缩滤液，将粗产物通过快速柱色谱法用已烷/乙酸乙酯纯化，以获得3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-醇(250mg)。

[1209] 将其手性分离(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005)，0.46cm I.D.×15cm L;流动相:100％己烷/乙醇＝80/20(V/V);流速:1.0mL/min)，收集相应的级分并减压浓缩，以获得标题化合物(110mg，100mg)。

[1210] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1211] MS(+)ES:547(M+H)$^+$;

[1212] 手性HPLC分析:保留时间6.374分钟，手性纯度:100％(色谱柱:CHIRALPAK IG 150*4.6mm，5μm;流动相:乙醇/己烷＝20:80(v/v))；

[1213] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.94-7.92(d,8.0Hz,2H),7.67-7.65(d,8.0Hz,2H),7.48-7.44(m,2H),7.32-7.31(m,2H),7.27-7.25(m,2H),6.84-6.47(t,1H),4.71-4.67(t,8.0Hz,1H),3.64-3.53(m,1H),3.13-3.12(d,4.0Hz,2H),2.68-2.57(m,1H),2.40-2.31(m,1H),1.32-1.30(m,2H),0.99-0.89(m,1H),0.53-0.48(q,2H),0.14-0.10(q,2H)。

[1214] 单一构型化合物(较长保留时间)

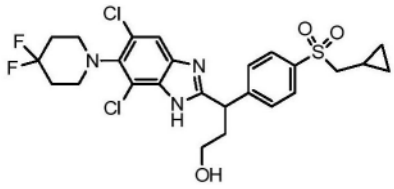
[1215] MS(+)ES:547$(M+H)^+$;

[1216] 手性HPLC分析:保留时间7.719分钟,手性纯度:100%(色谱柱:CHIRALPAK IG 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=20:80(v/v));

[1217] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.94-7.92(d,8.0Hz,2H),7.67-7.65(d,8.0Hz,2H),7.48-7.44(m,1H),7.32-7.31(m,2H),7.27-7.25(m,2H),6.84-6.47(t,1H),4.71-4.67(t,8.0Hz,1H),3.64-3.53(m,1H),3.13-3.12(d,4.0Hz,2H),2.68-2.57(m,1H),2.40-2.31(m,1H),1.32-1.30(m,2H),0.99-0.89(m,1H),0.53-0.48(q,2H),0.14-0.10(q,2H)。

[1218] 实施例157

[1219] 3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇的制备

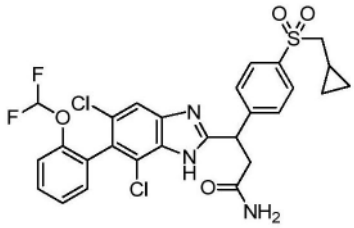
[1220] 

157

[1221] 通过与实施例139、140(外消旋混合物)相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的标题化合物。MS(+)ES:558$(M+H)^+$。

[1222] 实施例158

[1223] 3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酰胺的制备

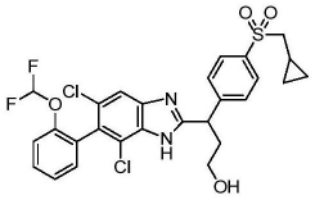
[1224] 

158

[1225] 通过与实施例148、149(外消旋混合物)相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的标题化合物。MS(+)ES:594$(M+H)^+$。

[1226] 实施例159

[1227] 3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇的制备

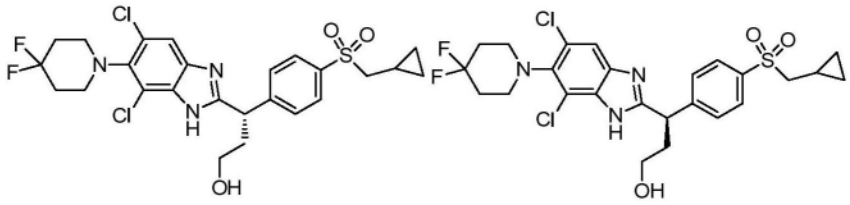
[1228] 

159

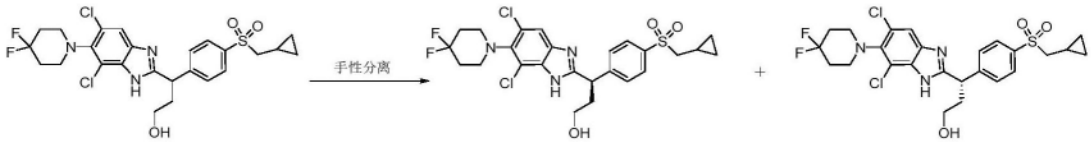
[1229] 通过与实施例150、151(外消旋混合物)相似的方法制备该化合物,以获得白色固体状的标题化合物。MS(+)ES:581(M+H)$^+$。

[1230] 实施例160和161

[1231] (S)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇和(R)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙-1-醇的制备

[1232] 

160 161



157

[1233] 通过手性分离由实施例157制备这两种化合物(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:100%己烷/乙醇=70/30(V/V);流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(350mg,350mg)。

[1234] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1235] MS m/z(ESI):557.9[M+1];

[1236] 手性HPLC分析:保留时间7.378分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[1237] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.91(d,2H),7.66(d,2H),7.44-7.40(m,1H),4.68-4.66(m,1H),3.55-3.53(m,2H),3.13-3.11(m,2H),2.68-2.57(m,2H),2.40-2.31(m,2H),2.11-2.14(m,4H),1.32-1.30(m,1H),0.91-0.89(m,2H),0.50(q,2H),0.12(q,2H)。

[1238] 单一构型化合物(较长保留时间)

[1239] MS m/z(ESI):557.9[M+1];

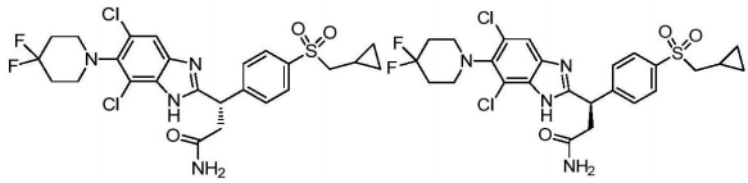
[1240] 手性HPLC分析:保留时间8.738分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

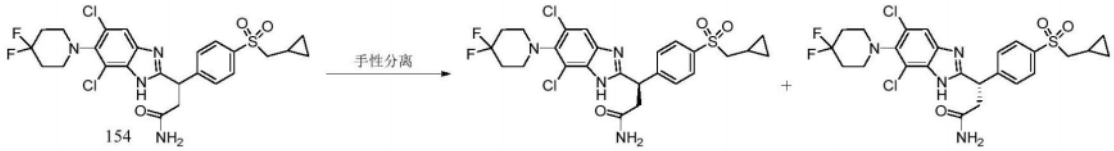
[1241] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.91(d,2H),7.66(d,2H),7.44-7.40(m,1H),4.68-4.66(m,1H),3.55-3.53(m,2H),3.13-3.11(m,2H),2.68-2.57(m,2H),2.40-2.31(m,2H),2.11-2.14(m,4H),1.32-1.30(m,1H),0.91-0.89(m,2H),0.50(q,2H),0.12(q,2H)。

[1242] 实施例162和163

[1243] (S)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-

1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酰胺和(R)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酰胺的制备

[1244] 



[1245] 通过手性分离由实施例154制备这两种化合物(分离条件:CHIRALCEL OZ-H(OZH00CD-VC005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:100%己烷/乙醇=45/55(V/V);流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(250mg,250mg)。

[1246] 单一构型化合物(较短保留时间)

[1247] MS m/z(ESI):571.0[M+1];

[1248] 手性HPLC分析:保留时间8.193分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[1249] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.90(d,2H),7.65-7.63(m,3H),4.94-4.92(m,1H),3.13-3.03(m,3H),2.68-2.57(m,1H),2.40-2.31(m,2H),2.11-2.14(m,4H),1.38-1.30(m,1H),0.94-0.91(m,2H),0.50(q,2H),0.11(q,2H)。

[1250] 单一构型化合物(较长保留时间)

[1251] MS m/z(ESI):571.0[M+1];

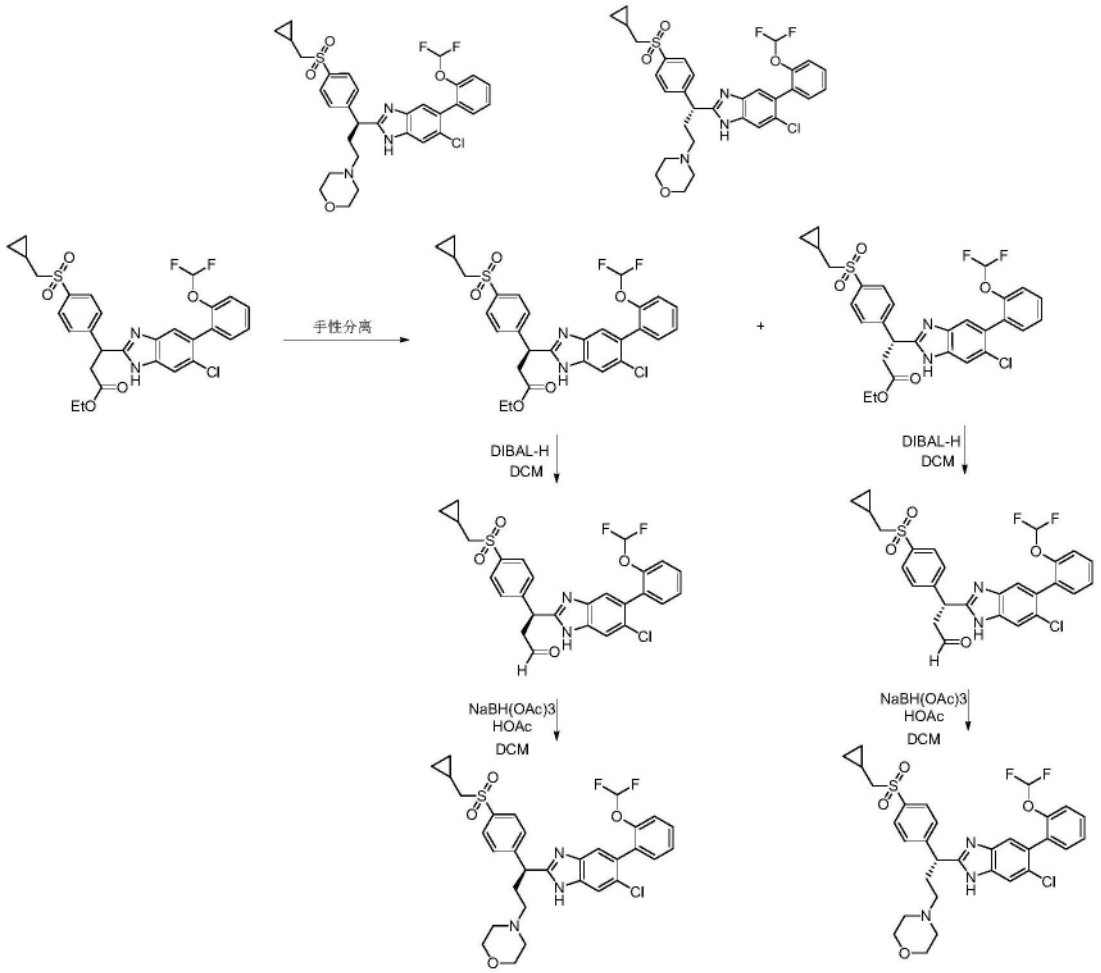
[1252] 手性HPLC分析:保留时间10.536分钟,手性纯度:100%(色谱柱:OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=15:85(v/v));

[1253] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.90(d,2H),7.65-7.63(m,3H),4.94-4.92(m,1H),3.13-3.03(m,3H),2.68-2.57(m,1H),2.40-2.31(m,2H),2.11-2.14(m,4H),1.38-1.30(m,1H),0.94-0.91(m,2H),0.50(q,2H),0.11(q,2H)。

[1254] 实施例164和165

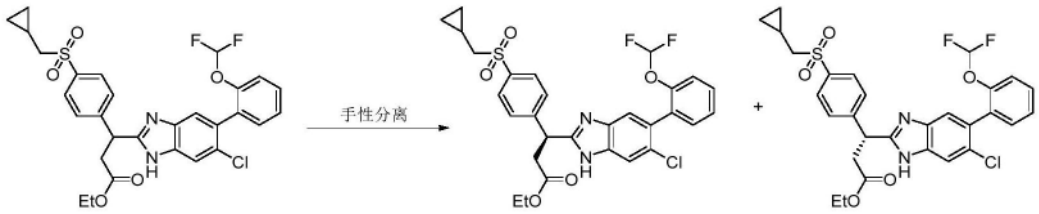
[1255] (S)-4-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉和(R)-4-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉的制备

[1256]



[1257] 步骤1:(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯的制备

[1258]



[1259] 通过手性分离制备这两种化合物(分离条件:CHIRALPAK IB-N(IBN5CD-VD005),0.46cm I.D.×15cm L;流动相:100%已烷/乙醇=80/20(V/V);流速:1.0mL/min),收集相应的级分并减压浓缩,以获得标题化合物(690mg,490mg)。

[1260] 单一构型化合物Int-164A(较短保留时间)

[1261] MS m/z(ESI):589.1[M+1];

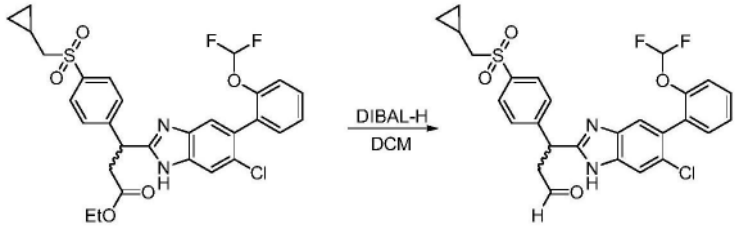
[1262] 手性HPLC分析:保留时间11.508分钟,手性纯度:100%(色谱柱:CHIRALPAK IG 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=20:80(v/v))。

[1263] 单一构型化合物Int-164B(较长保留时间)

[1264] MS m/z(ESI):589.1[M+1];

[1265] 手性HPLC分析:保留时间17.164分钟,手性纯度:100%(色谱柱:CHIRALPAK IG 150*4.6mm,5μm;流动相:乙醇/己烷=20:80(v/v)。

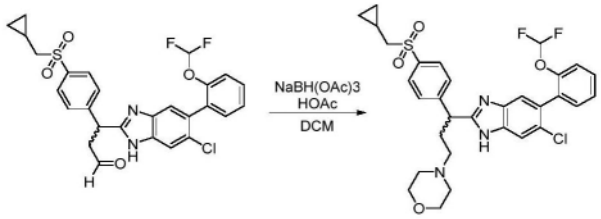
[1266] 步骤2(1):(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙醛的制备

[1267] 

[1268] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(较短保留时间)(步骤1)(45mg,0.076mmol)溶解于DCM(3.0mL)中,加入氢化二异丁基铝(0.16mL,0.16mmol),并将混合物搅拌30分钟直至完成。将产物通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体(22mg,52%),

[1269] MS m/z(ESI):543.0[M-1]。

[1270] 步骤3(1):(R或S)-4-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉的制备

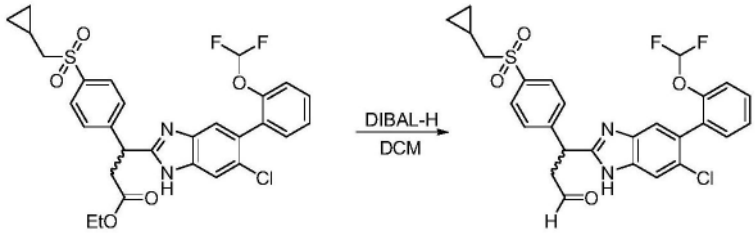
[1271] 

[1272] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙醛(步骤2(1))(22mg,0.04mmol)和吗啉(17mg,0.20mmol)溶解于DCM(5.0mL)中,加入乙酸(14mg,0.24mmol),将混合物搅拌0.5小时,在室温加入$NaBH(OAc)_3$(25mg,0.12mmol)。将混合物搅拌60分钟直至完成(LC-MS监测)。将混合物用少量稀HCl处理,并直接通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体(7.3mg,29%),

[1273] MS m/z(ESI):616.0[M+1]。

[1274] ^1H NMR(400mHz,$CDCl_3$):7.99(d,2H),7.72(s,1H),7.50(s,1H),7.46-7.44(m,1H),7.43(d,2H),7.36-7.33(m,2H),7.31-7.27(m,1H),6.42(d,1H),4.69(t,1H),3.85-3.83(m,4H),3.03-3.01(m,2H),2.60-2.58(m,4H),2.50-2.45(m,4H),2.39-2.35(m,1H),1.03-0.98(m,1H),0.60(d,2H),0.19(d,2H)。

[1275] 步骤2(2):(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙醛的制备

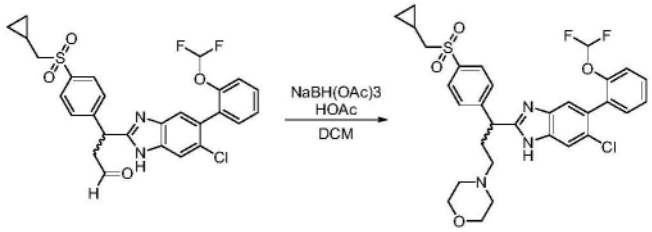
[1276] 

[1277] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙酸乙酯(较长保留时间)(实施例164,步骤1)(100mg,0.17mmol)溶解于DCM(10.0mL)中,加入氢化二异丁基铝(1.0mL,0.1mmol),并将混合物搅拌

30分钟直至完成。将混合物用少量稀HCl处理，并直接通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得白色固体(50mg，54％)，

[1278] MS m/z(ESI):543.0[M-1]。

[1279] 步骤3(2)：(R或S)-4-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉的制备

[1280] 

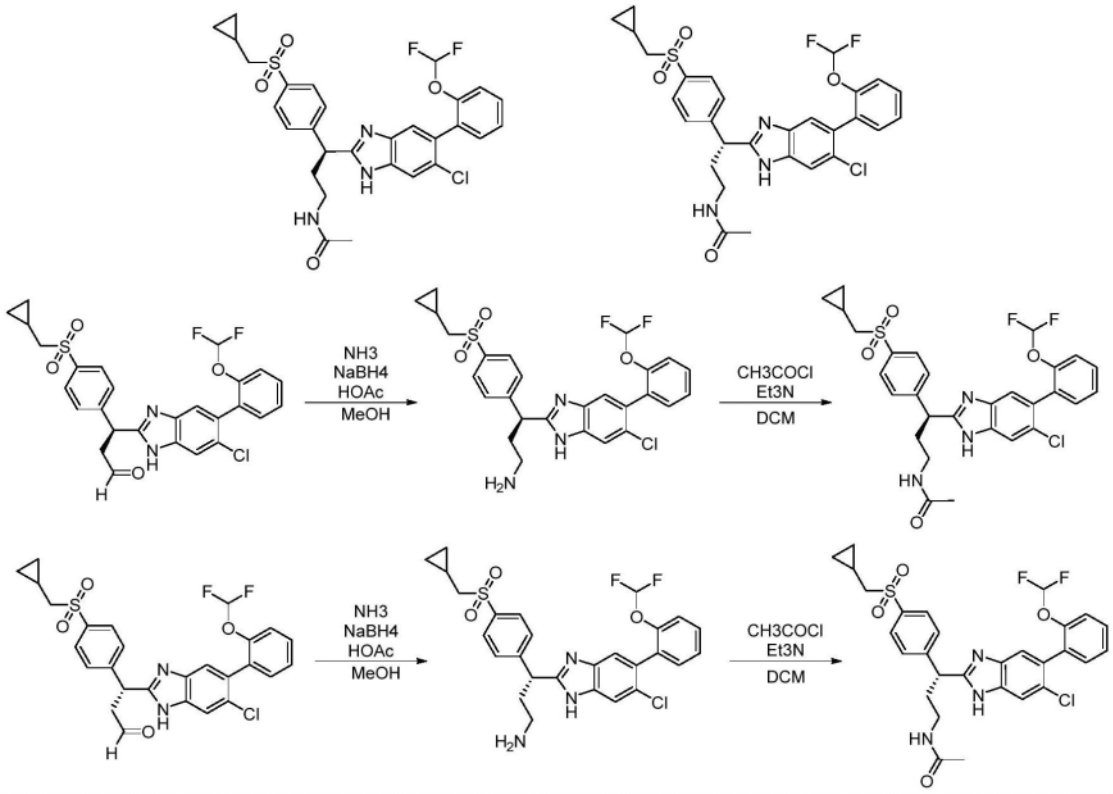
[1281] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙醛(步骤2(2))(30mg，0.06mmol)和吗啉(48mg，0.55mmol)溶解于DCM(10.0mL)中，加入乙酸(33mg，0.55mmol)，将混合物搅拌0.5小时，在室温加入$NaBH(OAc)_3$(70mg，0.33mmol)。将混合物搅拌60分钟直至完成(LC-MS监测)。将混合物用少量稀HCl处理，并直接通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，以获得白色固体(13.7mg，40％)，

[1282] MS m/z(ESI):616.0[M+1]。

[1283] ^1H NMR(400mHz，$CDCl_3$):7.89(d,2H)，7.72(s,1H)，7.50(s,1H)，7.46-7.44(m,1H)，7.43(d,2H)，7.36-7.33(m,2H)，7.31-7.27(m,1H)，6.42(d,1H)，4.69(t,1H)，3.85-3.83(m,4H)，3.03-3.01(m,2H)，2.60-2.58(m,4H)，2.50-2.45(m,4H)，2.39-2.35(m,1H)，1.03-0.98(m,1H)，0.60(d,2H)，0.19(d,2H)。

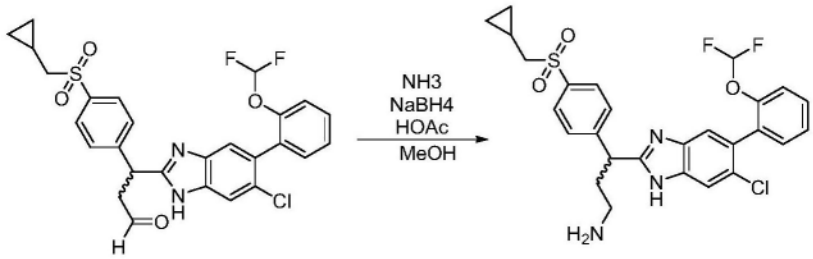
[1284] 实施例166和167

[1285] (S)-N-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺和(R)-N-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺的制备



[1286]

[1287] 步骤1(1):(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-胺的制备

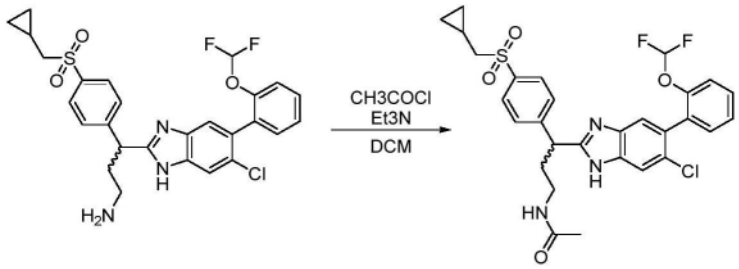


[1288]

[1289] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙醛(实施例164和165,步骤2(1))(45mg,0.08mmol)溶解于MeOH(3.0mL)中,加入乙酸(50mg,0.83mmol)和在MeOH中的7N NH_3(1.2mL,8.4mmol),将混合物搅拌0.5小时,在室温加入$NaBH_4$(31mg,0.84mmol)。将混合物搅拌60分钟直至完成(LC-MS监测)。将混合物用少量稀HCl处理,并直接通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体(45mg,99%),

[1290] MS m/z(ESI):546.1[M+1]。

[1291] 步骤2(1):(R或S)-N-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺的制备

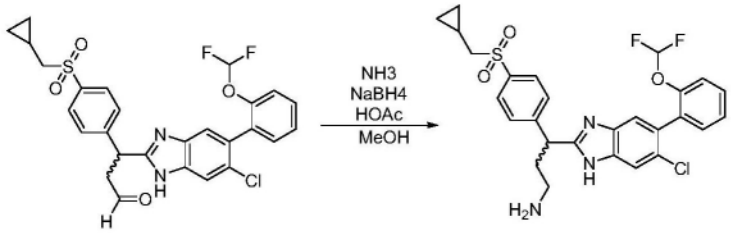
[1292] 

[1293] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-胺(45mg,0.083mmol)溶解于DCM(2.0mL)中,加入乙酰氯(8.0mg,0.1mmol),然后加入Et_3N(9.0mg,0.1mmol),并将混合物搅拌0.5小时。将混合物用少量稀HCl处理,并直接通过制备型HPLC用洗脱体系C纯化,以获得白色固体状的产物(10.7mg,22%),

[1294] MS m/z(ESI):587.9[M+1]。

[1295] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.93(d,2H),7.74-7.72(m,1H),7.67-7.65(m,2H),7.57-7.53(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.32(d,2H),7.28-7.26(m,1H),6.66(d,1H),4.61(s,1H),4.51-4.47(m,1H),3.25-3.33(m,2H),3.13(d,2H),2.67-2.58(m,2H),2.41-2.31(m,2H),0.97-0.91(m,1H),0.50(q,2H),0.11(q,2H)。

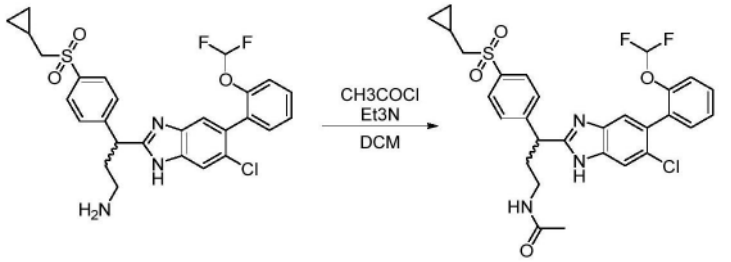
[1296] 步骤1(2):(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-胺的制备

[1297] 

[1298] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙醛(实施例164和165,步骤2(2))(50mg,0.09mmol)溶解于MeOH(5.0mL)中,加入乙酸(55mg,0.92mmol)和在MeOH中的7N NH_3(1.3mL,9.2mmol),将混合物搅拌0.5小时,在室温加入$NaBH_4$(21mg,0.55mmol)。将混合物搅拌60分钟直至完成(LC-MS监测)。将混合物用少量稀HCl处理,并直接通过快速色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,以获得白色固体(45mg,90%),

[1299] MS m/z(ESI):546.1[M+1]。

[1300] 步骤2(2):(R或S)-N-(3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺的制备

[1301] 

[1302] 将(R或S)-3-(6-氯-5-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-

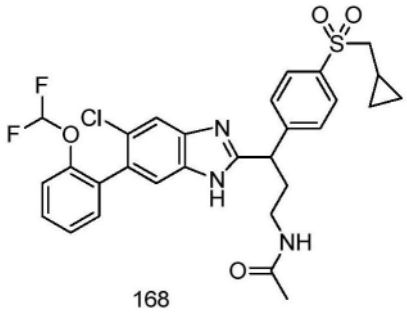
((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙-1-胺(40mg,0.073mmol)溶解于DCM(5.0mL)中,加入乙酰氯(7.0mg,0.09mmol),然后加入Et_3N(15mg,0.15mmol),并将混合物搅拌0.5小时。将混合物用少量稀HCl处理,并直接通过制备型HPLC用洗脱体系C纯化,以获得白色固体状的产物(20mg,46%),

[1303] MS m/z(ESI):587.9[M+1]。

[1304] ^1H NMR(400mHz,CD_3OD):7.93(d,2H),7.74-7.72(m,1H),7.67-7.65(m,2H),7.57-7.53(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.31(d,2H),7.28-7.26(m,1H),6.66(d,1H),4.61(s,1H),4.51-4.47(m,1H),3.25-3.33(m,2H),3.13(d,2H),2.67-2.58(m,2H),2.41-2.31(m,2H),0.97-0.91(m,1H),0.50(q,2H),0.11(q,2H)。

[1305] 实施例168

[1306] N-(3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)乙酰胺的制备

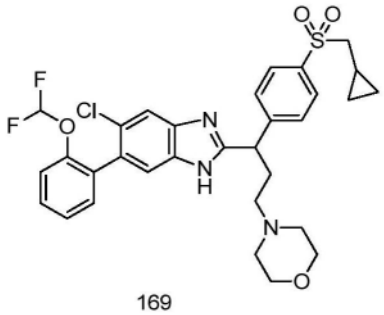
[1307] 

168

[1308] 可以通过与实施例166和167相似的方法由相应的外消旋原料制备该化合物。

[1309] 实施例169

[1310] 4-(3-(5-氯-6-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)丙基)吗啉的制备

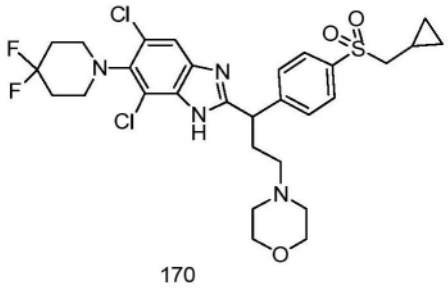
[1311] 

169

[1312] 可以通过与实施例164和165相似的方法由相应的外消旋原料制备该化合物。

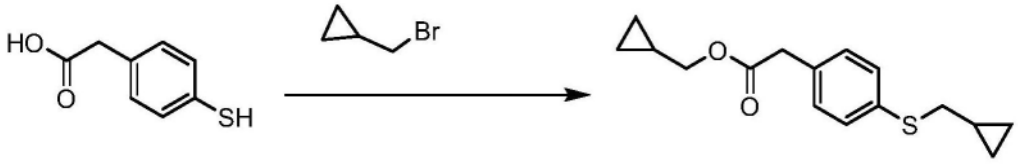
[1313] 实施例170

[1314] 4-(3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)吗啉的制备

[1315] 

170

[1316] 步骤1:2-(4-((环丙基甲基)硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[1317] 

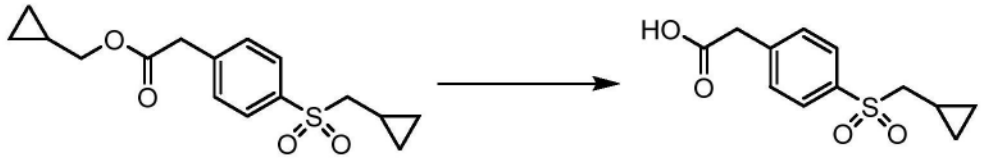
[1318] 向2-(4-巯基苯基)乙酸(20g,118.9mmol)的DMF(200mL)溶液中加入(溴甲基)环丙烷(40.1g,297.2mmol)和碳酸铯(117g,356.7mmol)。加入后,将反应在环境温度搅拌14小时。浓缩反应混合物以去除约一半的溶剂。然后,将其用EtOAc和水处理。将有机层浓缩,并在硅胶柱上用25% EtOAc的己烷溶液洗脱纯化,以获得无色油状的2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯(26.5g,产率81%)。

[1319] 步骤2:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯的制备

[1320] 

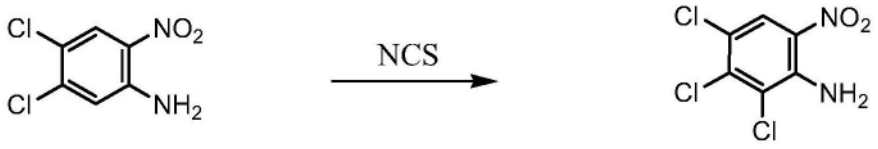
[1321] 向2-(4-(环丙基甲硫基)苯基)乙酸环丙基甲酯(31g,112.3mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(58g,337mmol)。加入后,将反应在环境温度搅拌10小时。将其在DCM(1L)和饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(1L)之间分配。将有机层用2N氢氧化钠(200mL)和盐水洗涤。将其浓缩,并硅胶柱上用在己烷中的60% EtOAc洗脱在纯化,以获得白色固体状的2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯(33.5g,产率96.7%)。

[1322] 步骤3:2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酸的制备

[1323] 

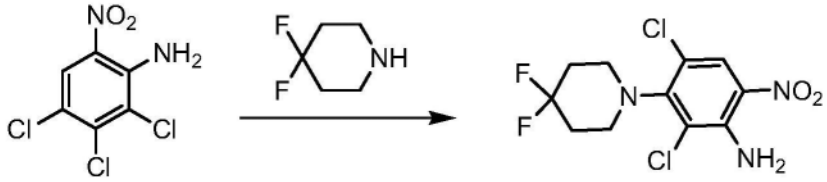
[1324] 将2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸环丙基甲酯(32.6g,105.7mmmol)和氢氧化锂一水合物(17.8g,423mmol)的1,4-二氧六环(200mL)和水(60mL)的混合液在环境温度下搅拌10小时。将其用浓盐酸酸化至pH 5,并用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以获得白色固体状的期望产物2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸(26.3g,产率98%)。

[1325] 步骤4:2,3,4-三氯-6-硝基苯胺的制备

[1326] 

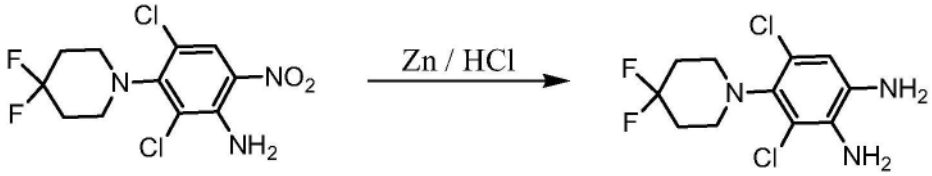
[1327] 将4,5-二氯-2-硝基苯胺(30g,145mmol)和NCS(24.2g,181.2mmol)在DMF(250mL)中的混悬液加热至100℃持续2小时。将其倒入冰水中。通过过滤收集亮黄色沉淀物2,3,4-三氯-6-硝基苯胺,并高真空干燥过夜(34.2g,产率98%)。

[1328] 步骤5:2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺的制备

[1329] 

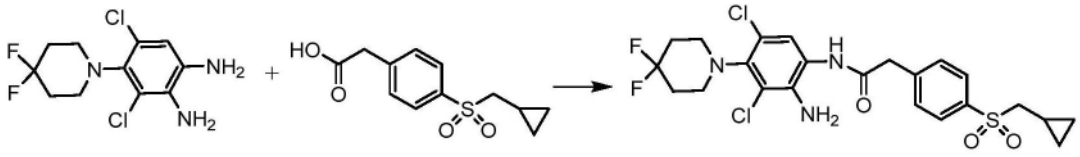
[1330] 向2,3,4-三氯-6-硝基苯胺(5g,20.7mmol)的DMF(30mL)溶液中加入4,4-二氟哌啶(3.8g,31.06mmol)和DIEA(11.8mL,62.1mmol)。将反应在105℃搅拌2天。TLC显示大部分为产物。将大部分DMF通过真空去除。然后,将其吸收到硅胶上,在硅胶柱上用30% EtOAc的己烷溶液洗脱纯化,以获得亮黄色固体状的期望产物2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺(4.72g,产率70%)。

[1331] 步骤6:3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺的制备

[1332] 

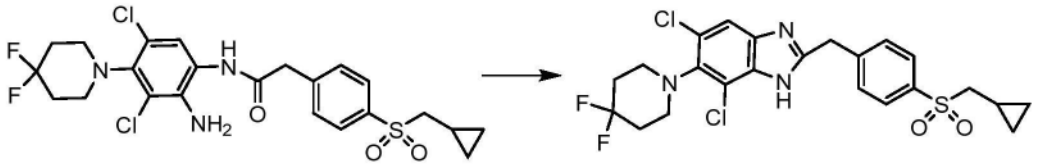
[1333] 向2,4-二氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-硝基苯胺(3.5g,10.8mmol)在THF(30mL)中的混悬液中加入锌粉(7g,108mmol)和浓HCl(2mL)。将反应混合物在室温搅拌14小时。将其过滤,浓缩滤液,并在硅胶柱上直接用EtOAc洗脱纯化,以获得灰白色固体状的3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(1.83g,产率57%)。

[1334] 步骤7:N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)乙酰胺的制备

[1335] 

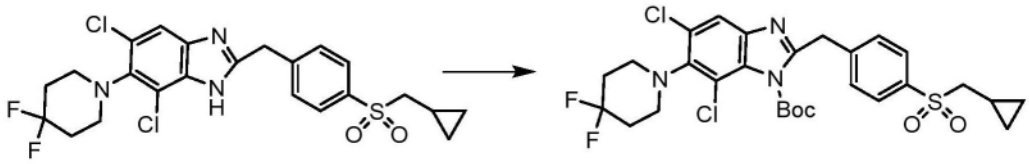
[1336] 向2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酸(1.71g,6.71mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入EDC(1.61g,8.40mmol)、HBTU(3.15g,8.40mmol)和3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯-1,2-二胺(1.65g,5.59mmol)。加入后,将反应溶液在环境温度搅拌2小时。将其吸收到硅胶上,用在50% EtOAc的己烷溶液洗脱,以获得灰白色固体状的N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺(2.9g,产率97%)。

[1337] 步骤8:5,7-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[1338] 

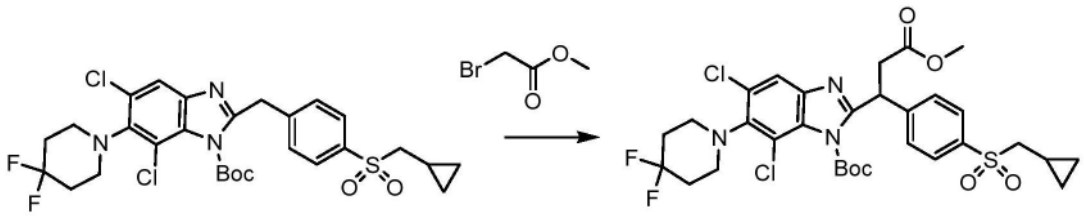
[1339] 将N-(2-氨基-3,5-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)-2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)乙酰胺(2.9g,5.45mmol)用乙酸(20mL)在80℃处理2小时。通过高真空去除酸。将残余物用$NaHCO_3$中和,并吸收到硅胶上。将其用在二氯甲烷中40%乙酸乙酯作为洗脱剂纯化,以获得亮白色固体状的2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(2.3g,产率82%)。

[1340] 步骤9:5,7-二氯-2-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苄基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯的制备

[1341] 

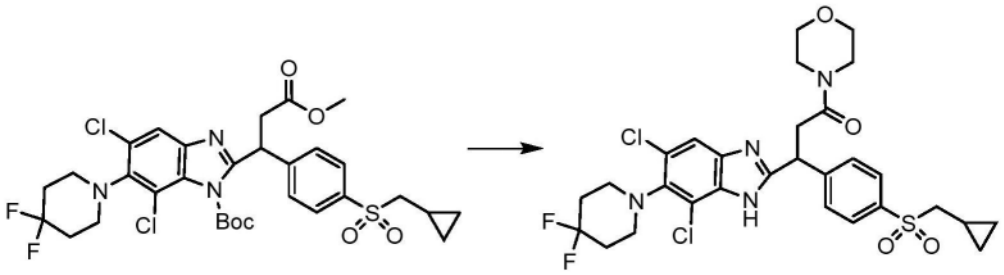
[1342] 向2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(3.35g,6.51mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.25g,9.77mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.7mL,9.77mmol)和催化量的DMAP。加入后,将反应溶液在环境温度搅拌6小时。将其浓缩,并在硅胶柱上用在二氯甲烷中的50%乙酸乙酯洗脱纯化,以获得白色固体状的2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(3.62g,产率90%)。

[1343] 步骤10:5,7-二氯-2-(1-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯的制备

[1344] 

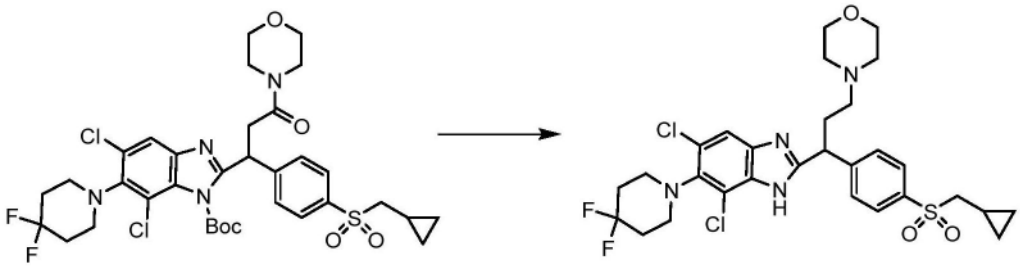
[1345] 在-78℃,向2-(4-(环丙基甲基磺酰基)苄基)-5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯的THF(150mL)溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M在THF中,17.4mL)。在-78℃搅拌半小时后,加入2-溴乙酸甲酯(4.1g,26.70mmol),并将反应缓慢升温至环境温度,并搅拌12小时。将其用乙酸乙酯和水处理。将有机层浓缩,并在硅胶柱上用在二氯甲烷中的40%乙酸乙酯洗脱纯化,以获得白色固体状的5,7-二氯-2-(1-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(6.3g,产率68.7%)。

[1346] 步骤11:3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-吗啉代丙-1-酮的制备

[1347] 

[1348] 向5,7-二氯-2-(1-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(350mg,0.51mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入吗啉(1mL)。将反应溶液在100℃搅拌14小时。将其吸收到硅胶上,用60%乙酸乙酯洗脱,以获得灰白色固体状的3-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-吗啉代丙-1-酮(310mg,产率94%)。

[1349] 步骤12:4-(3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)吗啉的制备

[1350] 

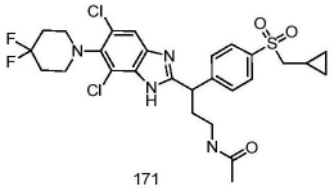
[1351] 在0℃,向3-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-吗啉代丙-1-酮(305g,0.48mmol)的干燥THF(10mL)溶液中加入LAH(1M在THF中,10mL)。加入后,将反应溶液在0℃搅拌14小时。将其在反相柱上纯化,以获得白色固体状的5,7-二氯-2-(1-(4-(环丙基甲基磺酰基)苯基)-3-吗啉代丙基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(100mg,产率33%)。

[1352] MS m/z(ESI):627[M+1]。

[1353] ^{1}H NMR(400mHz,CD_3OD):7.92(d,10Hz,2H),7.69(d,10Hz,2H),7.55(s,1H),3.67(m,6H),3.58(m,1H),3.13(m,2H),2.62(m,1H),2.48-2.41(m,4H),2.38-2.31(m,2H),2.13(m,4H),1.61(m,1H),1.32(m,2H),0.95-0.91(m,2H),0.50(m,2H),0.11(m,2H)。

[1354] 实施例171

[1355] N-(3-(4-((环丙基甲基)磺酰基)苯基)-3-(5,7-二氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)乙酰胺的制备

[1356] 
171

[1357] 可以通过与实施例170相似的方法制备该化合物。

[1358] 生物学测试

[1359] 将参考以下测试例进一步描述本发明,但是这些实施例不应被认为是对本发明范

围的限制。

[1360] 测试例1.时间分辨荧光能量共振转移(LanthaScreen TR-FRET)维甲酸相关孤儿受体γ(RORγ)共激活因子(coactivator)测试

[1361] 材料和试剂

[1362] 1.RORγLBD-GST标记的(货号:RORC-114H,Creative Biomart)

[1363] 2.Fluorescein-D22共激活因子肽(货号:PV4386,Invitrogen)

[1364] 3.LanthaScreen™Tb抗GST抗体(货号:PV3550,Invitrogen)

[1365] 4.TR-FRET共调节缓冲液D(货号:PV4420,Invitrogen)

[1366] 5.DTT(货号:P2325,Fisher)

[1367] 6.384孔测试板(货号:6008280,Perkin Elmer)

[1368] 7.Tecan Infinite M1000酶标仪(Tecan)

[1369] 实验程序

[1370] 通过将1M DTT加入到TR-FRET共调节缓冲液D中至5mM DTT的终浓度来制备完全TR-FRET共调节缓冲液D。在完全TR-FRET共调节缓冲液D中稀释化合物。最高剂量为3μM,7倍稀释获得总共7个剂量。向384孔板的每个孔中加入10μL。对于阴性和阳性对照,加入10μL完全TR-FRET共调节缓冲液D。

[1371] 使用完全TR-FRET共调节缓冲液D制备RORγLBD。RORγLBD的终浓度为25ng/反应。向除了阴性孔以外的384孔测试板的所有孔中加入5μL RORγLBD,而向所述阴性孔中加入5μL完全TR-FRET共调节缓冲液D。

[1372] 使用完全TR-FRET共调节缓冲液D制备包含0.6μM荧光素-D22和8nM Tb抗GST抗体的溶液。向384孔测试板的所有孔中加入5μL。

[1373] 短暂并轻轻地将384孔板在平板振荡器上混合,并在室温避光孵育1小时。可以将板用盖密封以使蒸发最小化。

[1374] 在Tecan Infinite M1000上在520nm和495nm波长处读板。使用GraphPad Prism通过绘制化合物浓度与抑制百分比的对数图来计算IC_{50}值。实施例化合物的IC_{50}值示于表I。

[1375] 测试例2.使用人PBMC的IL-17生成测试

[1376] 材料和试剂

[1377] 1.人PBMC细胞(货号:70025.1,Zenbio)

[1378] 2.淋巴细胞介质(货号:LYMPH-1,Zenbio)

[1379] 3.TexMACS(货号:130-097-196,Miltenyi)

[1380] 4.Cytostim-人(货号:1130-092-173,Miltenyi)

[1381] 5.人IL-17ELISA(货号:D1700,R&D systems)

[1382] 6.Tecan Infinite M1000酶标仪(Tecan)

[1383] IL-17生成测试的实验程序

[1384] 将冷冻保存的外周血人单核细胞(PBMC)在温热的淋巴细胞介质中快速解冻,并将细胞悬液以1000rpm离心10分钟。去除上清液,并将细胞沉淀轻轻重悬于TexMACS介质中。

[1385] 将TexMACS介质中的人PBMC细胞一式三份以$1x10^5$细胞每孔的量铺板。将各种浓度的测试化合物或载体对照(<0.5% DMSO)加入到细胞培养物中。在37℃,在湿润的5% CO_2的培养箱中,通过cytostim(10μL/mL)刺激细胞持续3天。

[1386] 孵育后,收集细胞培养物上清液,然后通过离心去除颗粒。使用人IL-17ELISA试剂盒根据制造商的规程测量上清液中的人IL-17。使用GraphPad Prism通过绘制化合物浓度与抑制百分比的图来确定IC_{50}值。实施例化合物的IC_{50}值示于表I。

[1387] 表I

[1388]

实施例编号	RORγ共激活因子测试 (IC_{50} μM)	IL-17生成 (IC_{50} μM)
2	0.467	N/T
3	0.373	0.052
4	0.160	0.053
5	0.626	0.025
6	0.003	0.022
7	0.086	0.223
8	0.903	N/T
9	0.475	0.01
10	0.056	N/T
11	0.242	N/T
12	0.106	N/T

[1389]

实施例编号	RORγ共激活因子测试 (IC_{50} μM)	IL-17生成 (IC_{50} μM)
13	0.675	0.082
14	0.086	0.022
15	0.787	N/T
16	0.626	N/T
17	0.097	N/T
18	0.013	N/T
19	0.052	0.343
20	0.013	0.056
21	0.083	0.453
22	0.219	N/T
23	0.318	0.075
24	0.701	N/T
25	0.789	N/T
26	0.465	N/T
27	0.489	N/T
28	0.045	N/T
29	0.269	0.009
30	0.062	0.007
31	0.01	0.011
32	0.052	0.007
33	0.031	0.015
34	0.016	0.049
35	0.061	0.008
36	0.348	N/T
37	0.433	N/T
38	0.147	0.873
39	0.007	0.038
40	0.083	N/T
41	0.683	N/T
42	0.113	N/T
43	0.656	N/T

[1390]

实施例编号	RORγ共激活因子测试 (IC_{50} μM)	IL-17生成 (IC_{50} μM)
44	0.026	N/T
45	0.535	N/T
46	0.048	0.018
47	0.196	N/T
48	0.445	N/T
49	0.255	N/T
50	0.284	N/T
51	0.646	N/T
52	0.135	N/T
53	0.575	N/T
54	0.367	N/T
55	0.194	N/T
56	0.879	N/T
57	0.187	N/T
58	0.266	N/T
59	0.433	N/T
60	0.409	N/T
61	0.509	N/T
62	0.154	N/T
63	0.592	N/T
64	0.465	N/T
65	0.015	N/T
66	0.002	0.01
67	0.002	0.002
68	0.03	0.004
69	0.007	0.056
70	0.014	0.006
71	0.004	N/T
72	0.006	0.003
73	0.029	0.001
74	0.187	N/T

[1391]

实施例编号	RORγ共激活因子测试 (IC_{50} μM)	IL-17生成 (IC_{50} μM)
75	0.006	N/T
76	0.387	N/T
77	0.021	0.017
78	0.028	0.069
79	0.048	N/T
80	0.031	0.013
81	0.035	0.003
82	0.046	N/T
83	0.065	N/T
84	0.019	0.013
85	0.188	N/D
86	0.075	0.023
87	0.024	N/T
88	0.162	N/T
89	0.004	N/T
90	0.004	N/T
91	0.140	N/T
92	0.067	N/T
93	0.075	N/T
94	0.023	N/T
95	0.065	N/T
96	0.123	N/T
97	0.001	N/T
98	0.007	N/T
99	0.025	0.0024
100	0.014	0.0013
104	0.082	N/T
102	0.062	N/T
103	0.158	N/T
104	0.337	N/T
106	0.003	N/T

[1392]

实施例编号	RORγ共激活因子测试 (IC_{50} μM)	IL-17生成 (IC_{50} μM)
107	0.055	N/T
108	0.032	N/T
109	1.04	N/T
110	0.698	N/T
111	0.06	N/T
112	0.076	N/T
113	0.18	N/T
114	0.564	N/T
115	0.171	N/T
116	0.235	N/T
117	0.149	N/T
118	0.306	N/T
119	0.034	0.124
120	0.321	N/T
121	0.966	N/T
122	0.049	N/T
123	0.030	0.058
124	0.205	0.032
124-1 和 124-2 中保留时间较短者	0.070	0.024
124-1 和 124-2 中保留时间较长者	0.026	0.041
125	0.059	0.047
126	0.135	0.008
126-1 和 126-2 中保留时间较短者	0.014	0.045
126-1 和 126-2 中保留时间较长者	0.036	0.031
127	0.22	0.013
128	0.006	0.091
129	0.014	0.242
133	0.024	0.027
134	0.006	0.003
135	0.039	0.014

[1393]

实施例编号	RORγ共激活因子测试 (IC_{50} μM)	IL-17生成 (IC_{50} μM)
136	0.005	0.014
137	0.013	0.004
138	0.018	0.009
139 和 140 中保留时间较短者	0.093	0.214
139 和 140 中保留时间较长者	0.035	0.026
141	0.01	0.02
142	0.013	0.028
143	0.01	0.027
144	0.011	0.023
145	0.068	0.01
146 和 147 中保留时间较短者	0.057	0.315
146 和 147 中保留时间较长者	0.004	0.014
148 和 149 中保留时间较短者	1.41	0.555
148 和 149 中保留时间较长者	0.083	0.022
150 和 151 中保留时间较短者	0.787	0.718
150 和 151 中保留时间较长者	0.026	0.031
152 和 153 中保留时间较短者	0.21	0.86
152 和 153 中保留时间较长者	0.013	0.010
154	0.049	0.077
155 和 156 中保留时间较短者	0.081	0.135
155 和 156 中保留时间较长者	0.074	0.026
157	0.007	0.022
158	0.005	0.187
159	0.005	0.01
160 和 161 中保留时间较短者	0.003	0.006
160 和 161 中保留时间较长者	0.003	0.004
162 和 163 中保留时间较短者	0.014	0.069
162 和 163 中保留时间较长者	0.31	0.029

[1394]

实施例编号	RORγ共激活因子测试 (IC_{50} μM)	IL-17生成 (IC_{50} μM)
由 Int-164A 制备的 164 或 165	1.25	0.28
由 Int-164B 制备的 164 或 165	0.418	0.35
由 Int-164A 制备的 166 或 167	0.01	0.066
由 Int-164B 制备的 166 或 167	0.047	0.072
170	0.71	0.43

[1395] N/T:未测试

[1396] 前述实施例和优选实施方案的描述应被认为是说明而不是限制由权利要求书所限定的本发明。在不脱离如权利要求书所阐述的本发明的情况下,可以利用上述特征的多种变化和组合。