



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116997546 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 03

(21) 申请号 202280020964.5

M·赫克 V·A·阿西蒙

(22) 申请日 2022.02.18

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(30) 优先权数据

11247

63/151,605 2021.02.19 US

专利代理师 安佩东 黄革生

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.09.12

C07D 403/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/017086 2022.02.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/178315 EN 2022.08.25

(71) 申请人 梅兹治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 P·S·T·李 T·J·A·俄温

A·N·里德 C·J·辛兹 B·张

S·M·布朗纳 D·J·小摩根斯

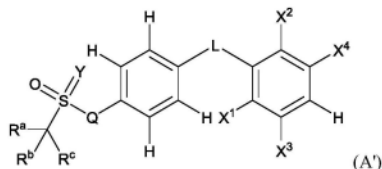
权利要求书12页 说明书236页

(54) 发明名称

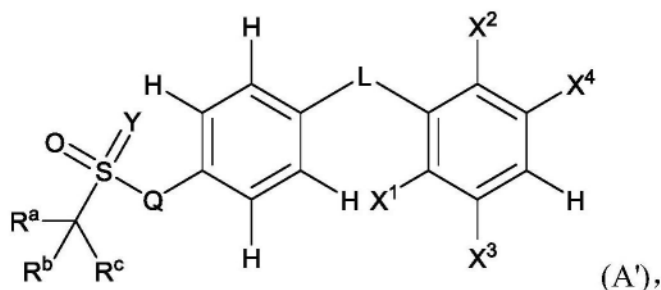
APOL1抑制剂及使用方法

(57) 摘要

本文提供了式(A')化合物:或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中X¹、X²、X³、X⁴、R^a、R^b、R^c、L、Q和Y如本文所定义。本文还提供了抑制APOL1的方法和制备式(A')化合物的方法。本文还提供了抑制APOL1的方法和治疗个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的方法。



1. 一种式(A')化合物:



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中:

Q不存在或者为-N-(C₁₋₆烷基);

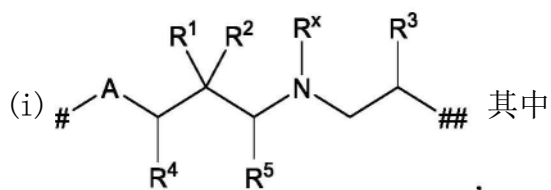
Y为O或-N-(C₁₋₆烷基),

前提是,当Q为-N(C₁₋₆烷基)时,则Y为O;

R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代,

或者R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代;

L选自由以下项组成的组:



A为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基);

R^x为H,

或者R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

R¹和R²独立地为H、卤代或-OH,

或者R¹和R²中的一者与R^x以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,并且R¹和R²中的另一者为H、卤代或-OH;

R³为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷氧基;并且

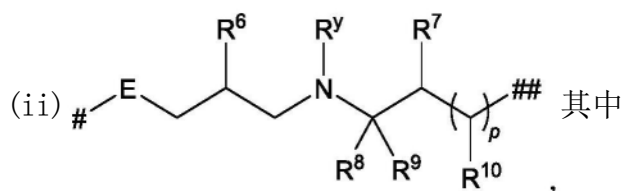
R⁴和R⁵独立地为H,

或者R⁴和R⁵与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基,

前提为以下任一项:

(1) R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;或者

(2) R⁴和R⁵与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基,



E为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

p为0或1，

前提是，当p为1时，则E为O；

R⁶为H或-OH；

R^y为H，

或者R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，

或者R^y与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基；

R⁷为H，

或者R⁷与R^y以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基；

R⁸和R⁹独立地为H或C₁₋₆烷基，

或者R⁸和R⁹中的一者与R^y以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，并且R⁸和R⁹中的另一者为H或C₁₋₆烷基，

或者R⁸和R⁹中的一者与R¹⁰以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，并且R⁸和R⁹中的另一者为H或C₁₋₆烷基；并且

R¹⁰为H，

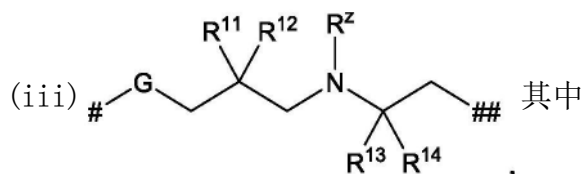
或者R¹⁰与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，

前提是：

(1) R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，或者

(2) R^y与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，或者

(3) R⁸和R⁹中的一者与R¹⁰以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，并且



G为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

R^z为H或C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个C₃₋₈环烷基取代；

R¹¹和R¹²独立地为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷基；并且

R¹³和R¹⁴独立地为H、C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基，

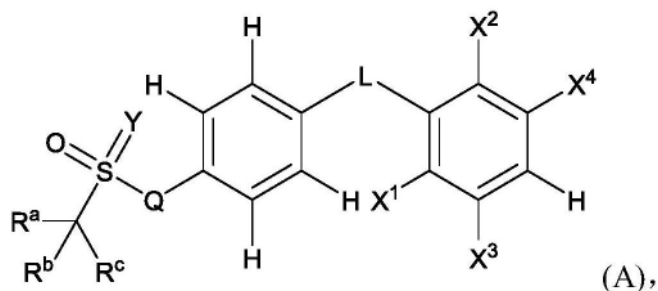
或者R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，

其中对于(i)至(iii)中的每一者，#表示与带有部分Q的苯环的附接点，并且##表示与带有部分X¹至X⁴的苯环的附接点；并且

X¹、X²、X³和X⁴彼此独立地为H、卤代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或SF₅，其中所述C₁₋₆烷基或所述C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代，

前提是X¹、X²、X³和X⁴中的至少一者为卤代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或SF₅，其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(A)化合物:



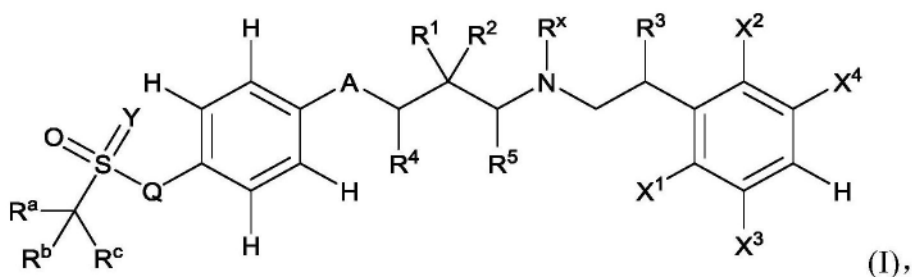
或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中:

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 彼此独立地为H、卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代,

前提是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代。

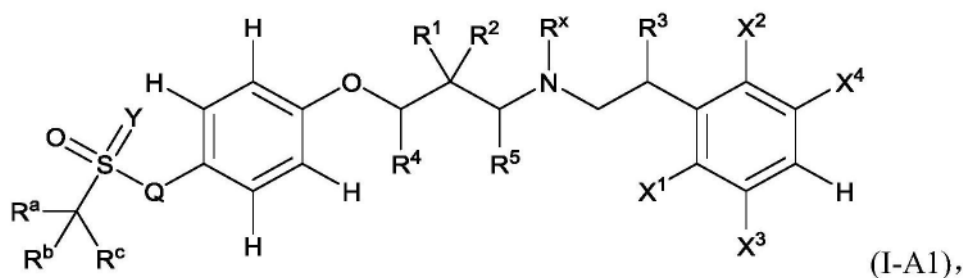
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述

任一者的药用盐,其中L为 使得所述化合物为式(I):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

4. 根据权利要求3所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中A为O,使得所述化合物为式(I-A):



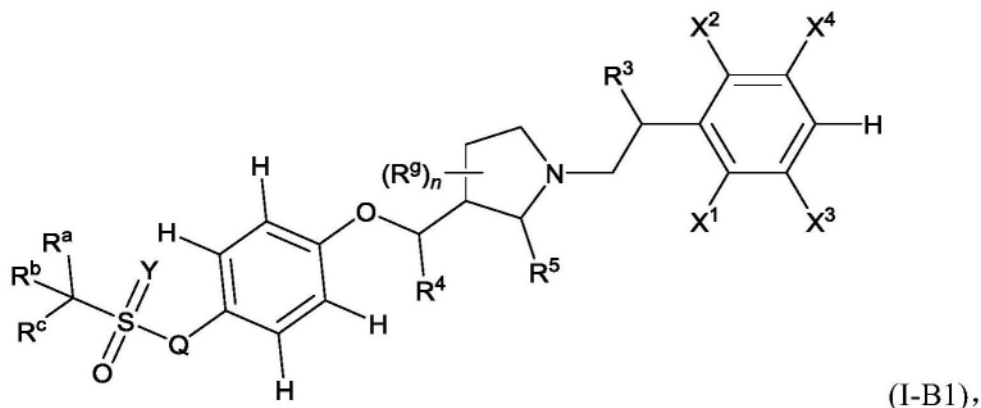
或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

5. 根据权利要求4所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^6 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^6 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

6. 根据权利要求4所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用

盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元至6元杂环基,其中所述5元至6元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

7. 根据权利要求5或权利要求6所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-B1):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

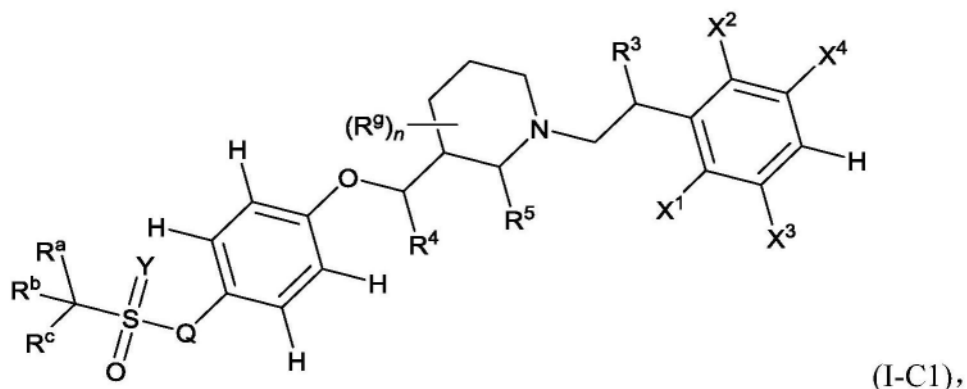
8. 根据权利要求7所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 n 为0。

9. 根据权利要求7所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 n 为1或2。

10. 根据权利要求7或权利要求9所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中每个 R^g 在每次出现时独立地为 C_{1-6} 烷基。

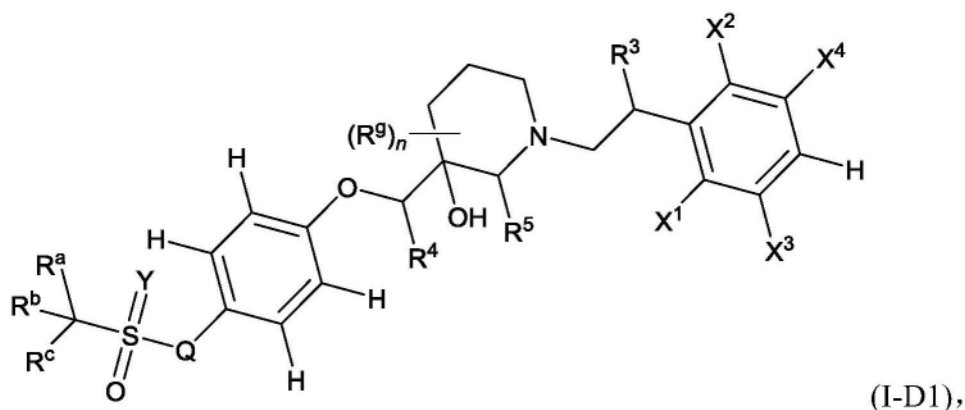
11. 根据权利要求7、9和10中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^g 在每次出现时独立地为甲基。

12. 根据权利要求5或权利要求6所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-C1):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

13. 根据权利要求5或权利要求6所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-D1):



其中或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

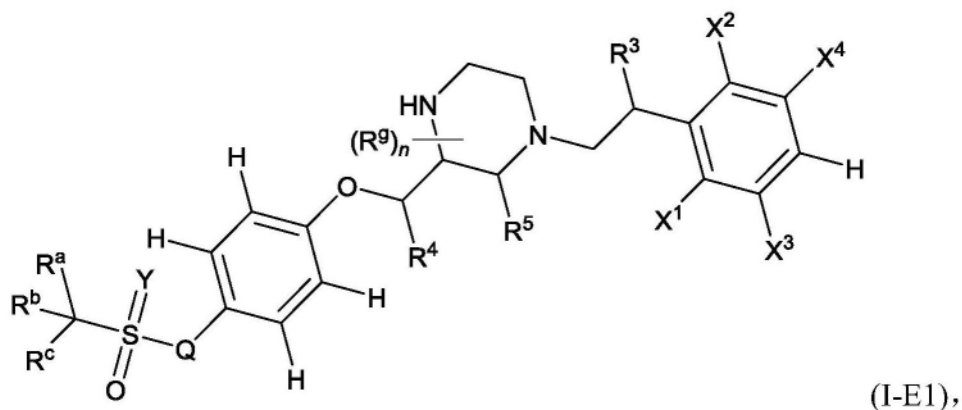
14. 根据权利要求12或权利要求13所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中n为0。

15. 根据权利要求12或权利要求13所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中n为1或2。

16. 根据权利要求12、13和15中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R⁵在每次出现时独立地为-OH或C₁₋₆烷氧基。

17. 根据权利要求12、13、15和16中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R⁵在每次出现时独立地为-OH或甲氧基。

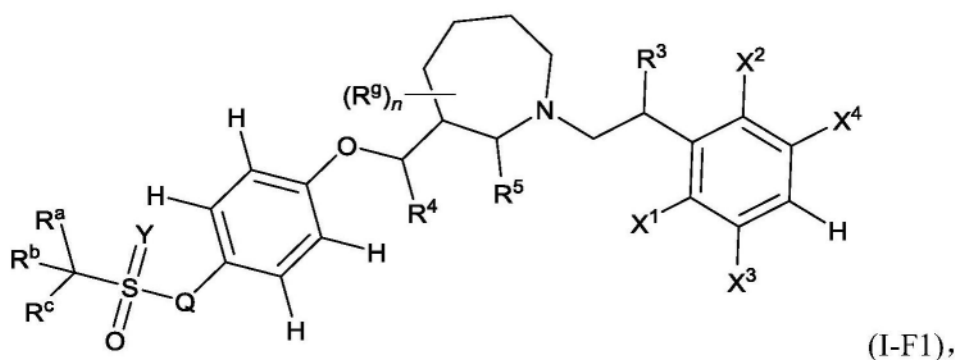
18. 根据权利要求5或权利要求6所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-E1)：



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

19. 根据权利要求18所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中n为0。

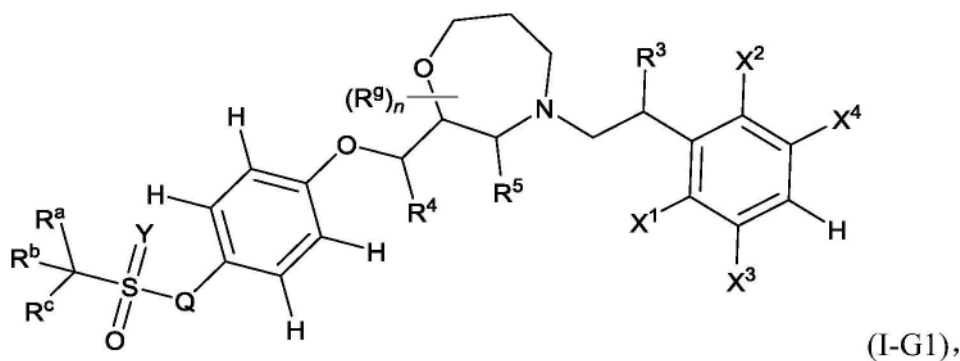
20. 根据权利要求5所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-F1)：



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

21. 根据权利要求20所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中n为0。

22. 根据权利要求5所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-G1):

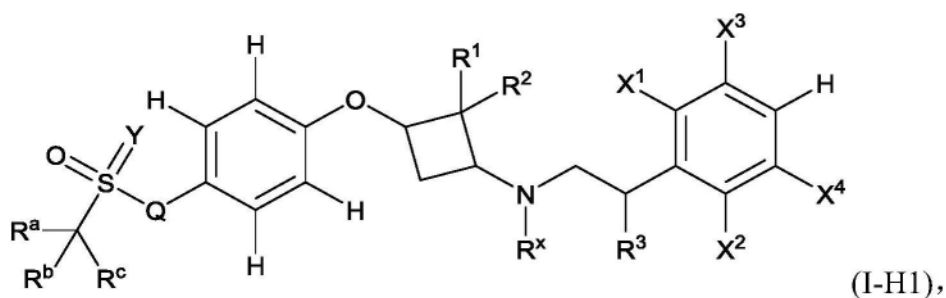


或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

23. 根据权利要求22所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中n为0。

24. 根据权利要求4所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R⁴和R⁵与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基。

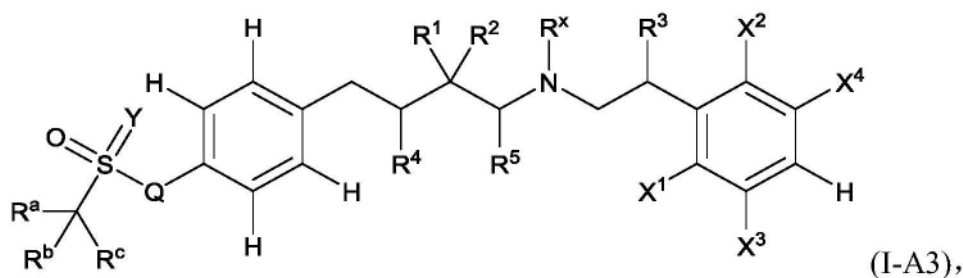
25. 根据权利要求4或权利要求24所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-H1):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

26. 根据权利要求25所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R¹、R²和R³各自为H。

27. 根据权利要求3所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中A为CH₂,使得所述化合物为式(I-A3):

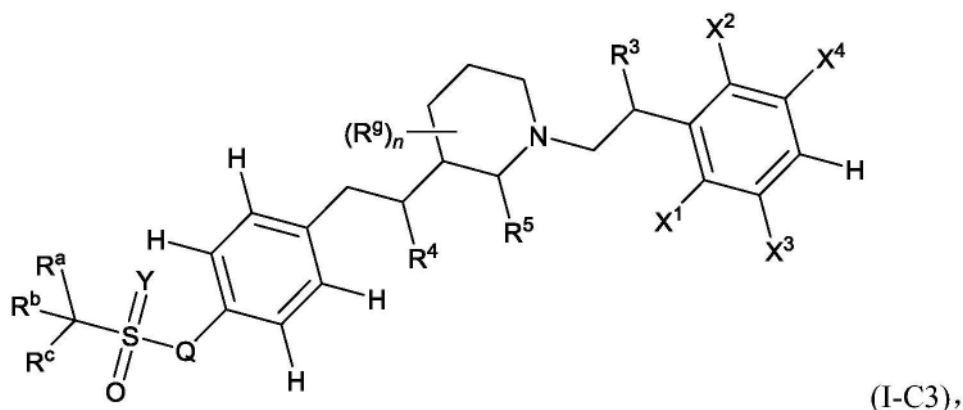


或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

28. 根据权利要求27所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^g 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^1 和 R^2 中的另一者为H、卤代或-OH。

29. 根据权利要求27所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元至6元杂环基,其中所述5元至6元杂环基被n个独立选择的 R^g 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^1 和 R^2 中的另一者为H、卤代或-OH。

30. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(I-C3):



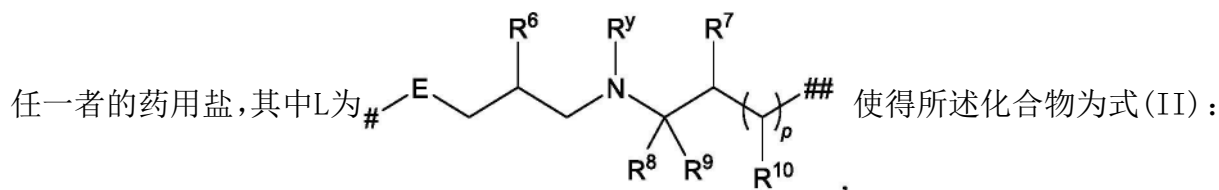
或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

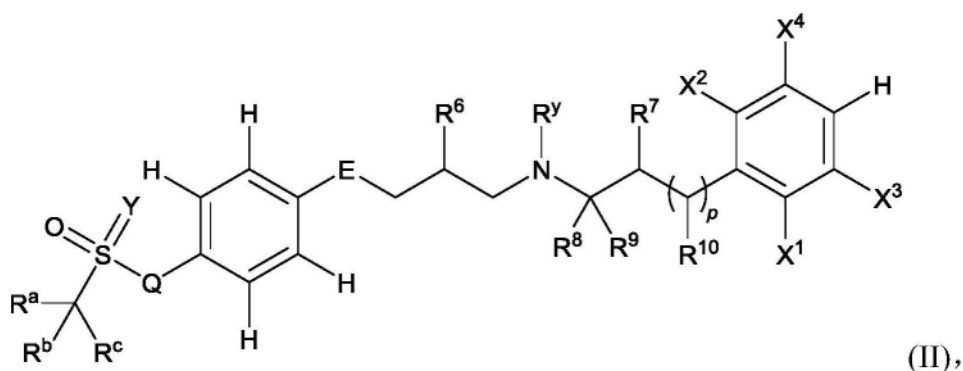
31. 根据权利要求30所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中n为0。

32. 根据权利要求1至24和27至31中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H。

33. 根据权利要求1至24和27至31中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^3 为-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基, R^4 为H,并且 R^5 为H。

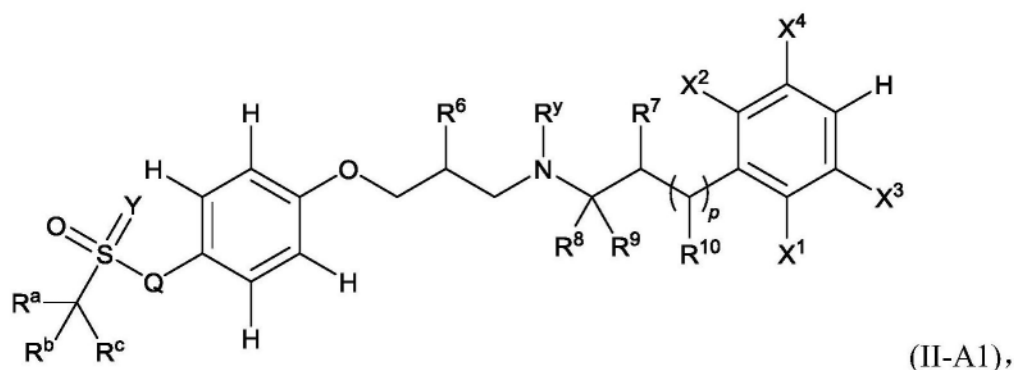
34. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述





或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

35. 根据权利要求34所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中E为0,使得所述化合物为式(II-A1):



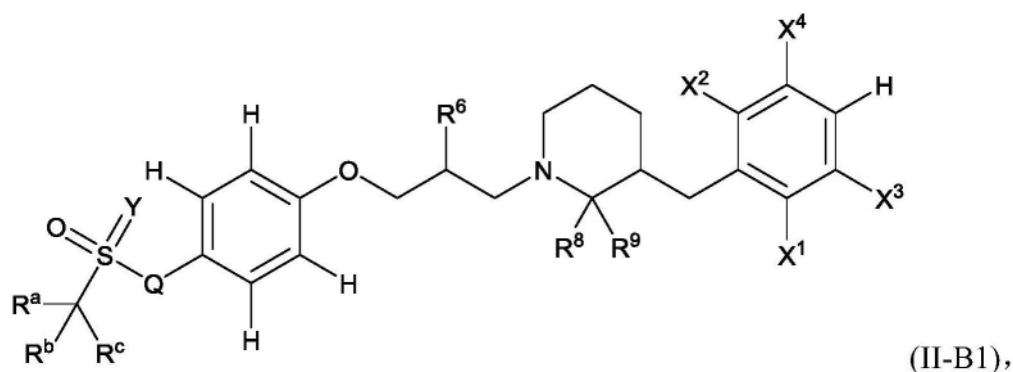
或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

36. 根据权利要求35所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基。

37. 根据权利要求35所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成5元至6元杂环基。

38. 根据权利要求35至37中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中p为1。

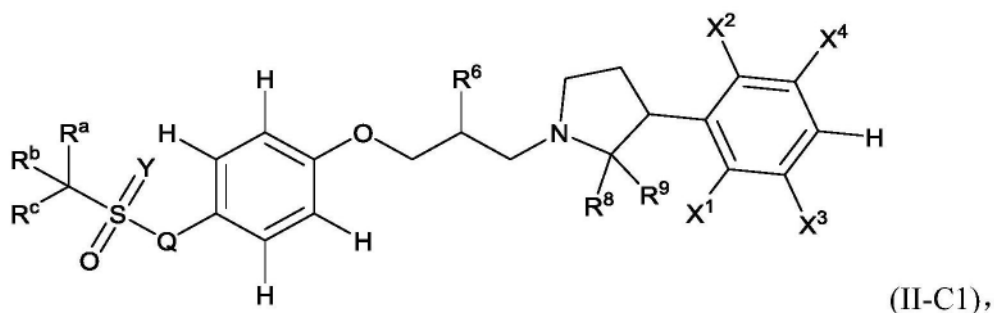
39. 根据权利要求35至38中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(II-B1):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

40. 根据权利要求35至37中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中p为0。

41. 根据权利要求35至37和40中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(II-C1):

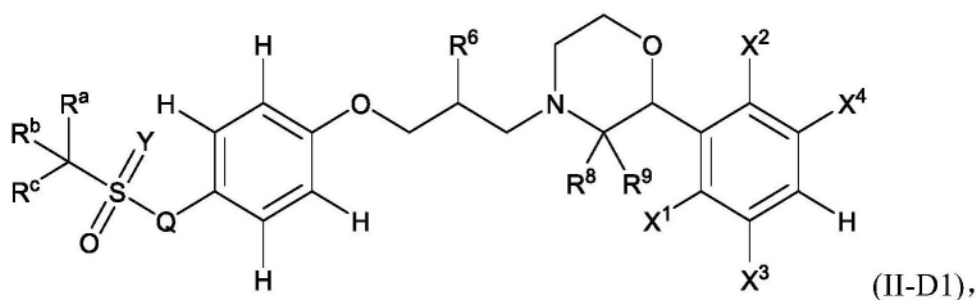


或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

42. 根据权利要求35至37、40和41中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^6 为-OH, R^8 为 C_{1-6} 烷基,并且 R^9 为 C_{1-6} 烷基。

43. 根据权利要求35至37和40至42中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^6 为-OH, R^8 为甲基,并且 R^9 为甲基。

44. 根据权利要求35至37和40中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(II-D1):



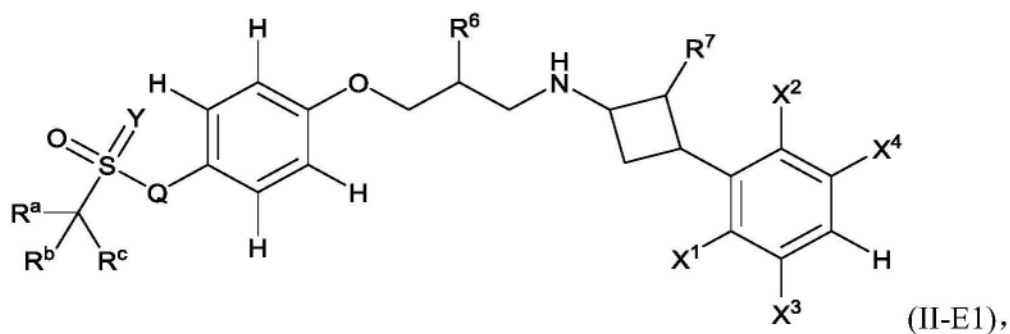
或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

45. 根据权利要求35至41和44中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^6 为-OH, R^8 为H,并且 R^9 为H。

46. 根据权利要求35所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基。

47. 根据权利要求35所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基。

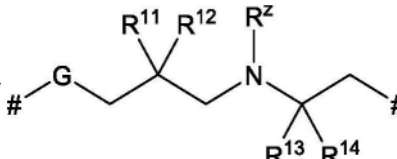
48. 根据权利要求35、38、46和47中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为式(II-E1):

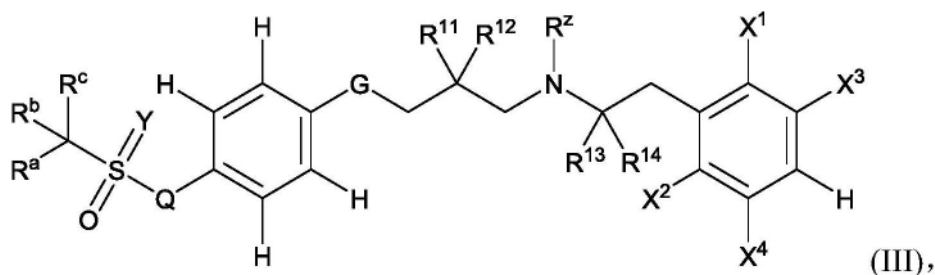


或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

49. 根据权利要求35、38、46和48中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R⁶为-OH,并且R⁷为H。

50. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述

任一者的药用盐,其中L为  , 使得所述化合物为式(III):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

51. 根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q不存在。

52. 根据权利要求1至51中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Y为O。

53. 根据权利要求1至51中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Y为-N-(C₁₋₆烷基)。

54. 根据权利要求1至51和53中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Y为-N-CH₃。

55. 根据权利要求1至50和52中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q为-N-(C₁₋₆烷基)。

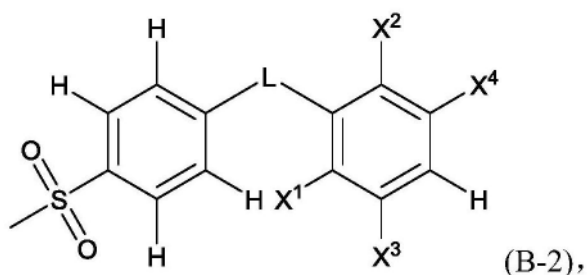
56. 根据权利要求1至50、52和55中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q为-N-CH₃。

57. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^a、R^b和R^c各自独立地为H。

58. 根据权利要求1至57中任一项的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中X¹为H, X²为H, X³和X⁴中的一者为卤代,并且X³和X⁴中的另一者为H。

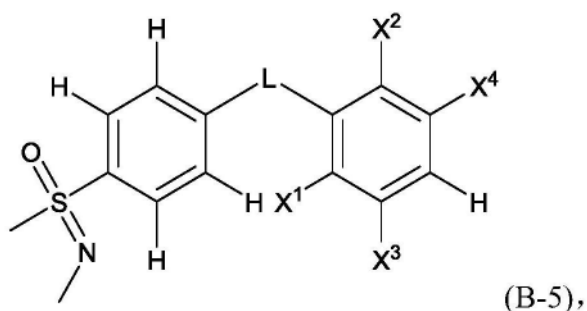
59. 根据权利要求1至58中任一项的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中X¹为H, X²为H, X³和X⁴中的一者为氯代,并且X³和X⁴中的另一者为H。

60. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q不存在, Y为O, 并且R^a、R^b和R^c各自独立地为H, 使得所述化合物为式(B-2):



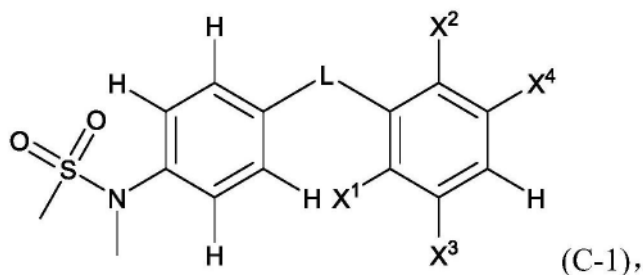
或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

61. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q不存在,Y为-N(CH₃),并且R^a、R^b和R^c各自独立地为H,使得所述化合物为式(B-5):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

62. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q为-N(CH₃),Y为O,并且R^a、R^b和R^c各自独立地为H,使得所述化合物为式(C-1):



或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

63. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中所述化合物为表1的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐。

64. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:(i)根据权利要求1至63中任一项所述的化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。

65. 一种调节细胞中的APOL1的方法,所述方法包括将所述细胞暴露于组合物,所述组合物包含有效量的根据权利要求1至63中任一项所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或根据权利要求64所述的药物组合物。

66. 一种抑制细胞中的APOL1的方法,所述方法包括将所述细胞暴露于组合物,所述组合物包含有效量的根据权利要求1至63中任一项所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或根据权利要求64所述的药物组合物。

构体、或前述任一者的药用盐,或根据权利要求64所述的药物组合物。

67.一种治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求1至63中任一项所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或根据权利要求64所述的药物组合物。

68.根据权利要求67所述的方法,其中所述疾病、疾患或病症为肾脏疾病。

69.根据权利要求67或权利要求68所述的方法,其中所述疾病、疾患或病症为慢性肾脏疾病(CKD)。

70.根据权利要求67所述的方法,其中所述疾病、疾患或病症选自由以下项组成的组:慢性肾脏疾病、局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)、高血压致肾脏疾病、人类免疫缺陷病毒相关性肾病(HIVAN)、镰状细胞肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾脏疾病、APOL1相关性肾病、病毒性肾病、COVID-19相关性肾病、先兆子痫和败血症。

71.一种延缓APOL1介导的疾病、疾患或病症的发展的方法,所述方法包括向处于发展APOL1介导的疾病、疾患或病症的风险中的个体施用治疗有效量的根据权利要求1至63中任一项所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或根据权利要求64所述的药物组合物。

72.根据权利要求71所述的方法,其中所述APOL1介导的疾病、疾患或病症为肾脏疾病。

73.根据权利要求71或权利要求72所述的方法,其中所述APOL1介导的疾病、疾患或病症为慢性肾脏疾病。

74.根据权利要求71所述的方法,其中所述APOL1介导的疾病、疾患或病症选自由以下项组成的组:慢性肾脏疾病、局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)、高血压致肾脏疾病、人类免疫缺陷病毒相关性肾病(HIVAN)、镰状细胞肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾脏疾病、APOL1相关性肾病、病毒性肾病、COVID-19相关性肾病、先兆子痫和败血症。

75.根据权利要求67至74中任一项所述的方法,其中所述个体具有APOL1突变。

76.根据权利要求75所述的方法,其中所述APOL1突变为功能获得突变。

77.一种试剂盒,所述试剂盒包括:(i)根据权利要求1至63中任一项所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或根据权利要求64所述的药物组合物;以及(ii)治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的使用说明。

78.根据权利要求77所述的试剂盒,其中所述疾病、疾患或病症为肾脏疾病。

79.根据权利要求77或权利要求78所述的试剂盒,其中所述疾病、疾患或病症为慢性肾脏疾病(CKD)。

80.根据权利要求77至79中任一项所述的试剂盒,其中所述疾病、疾患或病症选自由以下项组成的组:慢性肾脏疾病、局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)、高血压致肾脏疾病、人类免疫缺陷病毒相关性肾病(HIVAN)、镰状细胞肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾脏疾病、APOL1相关性肾病、病毒性肾病、COVID-19相关性肾病、先兆子痫和败血症。

81.根据权利要求77至80中任一项所述的试剂盒,其中所述个体具有APOL1突变。

82.根据权利要求81所述的试剂盒,其中所述APOL1突变为功能获得突变。

APOL1抑制剂及使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年2月19日提交的美国临时申请号63/151,605的优先权,该临时申请的内容通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 载脂蛋白L1 (APOL1) 为孔形成先天免疫因子,其保护个体免遭锥虫寄生虫侵害 (Vanhamme, L. 等人 *Nature* (2003) 422, 83-87)。APOL1的分泌形式作为独特的高密度脂蛋白 (HDL) 复合物 (被称为锥虫溶解因子 (TLF)) 的部分在血液中循环 (Rifkin, M. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1978) 75, 3450-3454; Raper, J. 等人 *Infect. Immun.* (1999) 67, 1910-1916)。TLF通过内吞作用被寄生虫内化 (Hager, K. M. 等人 *J. Cell Biol.* (1994) 126, 155-167)。在锥虫内, APOL1形成阳离子孔, 导致离子流动、膨胀和最终的溶解 (Rifkin, M. R. *Exp. Parasitol.* (1984) 58, 81-93; Molina-Portela, M. P. 等人 *Mol. Biochem. Parasitol.* (2005) 144, 218-226; Pérez-Morga, D. 等人 *Science.* (2005) 309, 469-472; Thomson, R. 和 Finkelstein, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2015) 112, 2894-2899)。

[0004] 若干布氏锥虫亚种 (罗得西亚锥虫 (*T. b. rhodesense*) 和冈比亚锥虫 (*T. b. gambiense*)) 对APOL1依赖性杀伤产生了抗性机制 (Pays, E. 等人 *Nat. Rev. Microbiol.* (2014) 12, 575-584)。正向选择产生APOL1变体 (G1 (S342G、I384M) 和G2 (N388 Δ 、Y389 Δ)), 其能够干扰这些抗性机制 (Genovese, G. 等人 *Science.* (2010) 329, 841-845)。然而, 带有这些变体 (G1/G1、G2/G2或G1/G2) 的任意二元组合的个体具有发展各种慢性肾脏疾病的更大风险, 包括局灶性节段性肾小球硬化症 (FSGS)、高血压致肾脏疾病、人类免疫缺陷病毒相关性肾病 (HIVAN) (Genovese, G. 等人 *Science.* (2010) 329, 841-845; Tzur, S. 等人 *Hum. Genet.* (2010) 128, 345-350; Kopp, J. B. 等人 *J. Am. Soc. Nephrol.* (2011) 22, 2129-2137)、镰状细胞肾病 (Ashley-Koch, A. E. 等人 *Br. J. Haematol.* (2011) 155, 386-394)、狼疮性肾炎 (Freedman, B. I. 等人 *Arthritis Rheumatol.* (2014) 66, 390-396)、以及糖尿病肾脏疾病中肾小球滤过率 (GFR) 下降的增加的速率 (Parsa, A. 等人 *N. Engl. J. Med.* (2013) 369, 2183-2196)。APOL1高风险基因型还与COVID-19相关性肾病和其他病毒性肾病相关联 (Shetty, A. 等人 *J. Am. Soc. Nephrol.* (2021) 32, 33-40; Chang, J. H. 等人 *Am. J. Kidney Dis.* (2019) 73, 134-139)。此外, 在自APOL1高风险基因型供体的已故供体肾脏移植之后, 观察到下降的肾同种异体移植存活率 (Freedman, B. I. 等人 *Transplantation.* (2016) 100, 194-202)。此外, 拥有两个APOL1风险等位基因增加患先兆子痫 (Reidy, K. J. 等人 *Am. J. Hum. Genet.* (2018) 103, 367-376) 和败血症 (Chaudhary, N. S. 等人 *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* (2019) 14, 1733-1740)。没有针对APOL1相关性肾病的经批准的疗法, 而且患者是基于针对其潜在形式的慢性肾脏疾病的护理标准而进行治疗的。这表明对于针对具有APOL1高风险基因型的人的疗法存在明显、未满足的需求。

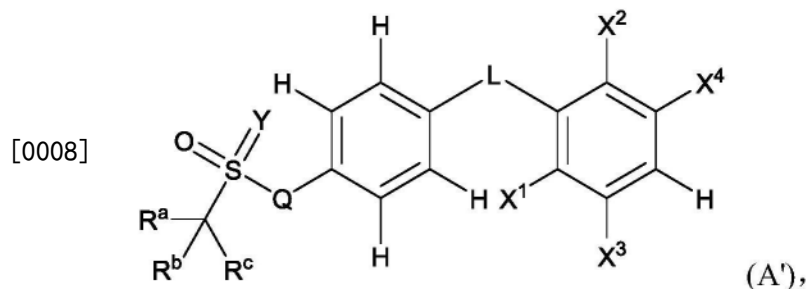
[0005] 大量研究表明, APOL1风险变体当在人类细胞中过度表达时具有毒性 (Wan, G. 等人

J.Biol.Chem. (2008) 283, 21540-21549; Lan, X. 等人 Am.J.Physiol.Renal Physiol. (2014) 307, F326-F336; Olabisi, O.A. 等人 Proc.Natl.Acad.Sci.USA. (2016) 113, 830-837; Ma, L. 等人 J.Am.Soc.Nephrol. (2017) 28, 1093-1105; Lannon, H. 等人 Kidney Int. (2019) 96, 1303-1307)。最近的研究结果表明,这种毒性与APOL1孔功能相关联(Giovinazzo, J.A. 等人 eLife. (2020) 9, e51185)。因此,存在开发适合抑制APOL1活性的化合物以及使用此类化合物来抑制APOL1的活性的方法的需求。

发明内容

[0006] 本公开描述了可以用于APOL1介导的疾病的治疗的化合物和组合物,该疾病包括多种慢性肾脏疾病,诸如FSGS、高血压致肾脏疾病、HIVAN、镰状细胞肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾脏疾病、病毒性肾病、COVID-19相关性肾病和APOL1相关性肾病。化合物和组合物还可以用于治疗其他APOL1介导的疾患,诸如先兆子痫和败血症。另外,对于具有APOL1高风险基因型的个体,所公开的化合物和组合物可以在预防非糖尿病肾疾病的发作和/或延缓任何形式的慢性肾脏疾病的进展方面具有实用性。所公开的化学物质还可以在预防和/或延缓已接受来自高风险APOL1基因型供体的肾脏移植的患者中的进展性肾同种异体移植损失方面具有实用性。

[0007] 在一个方面,本文提供了一种式(A')化合物:



[0009] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中:

[0010] Q不存在或者为-N-(C₁₋₆烷基);

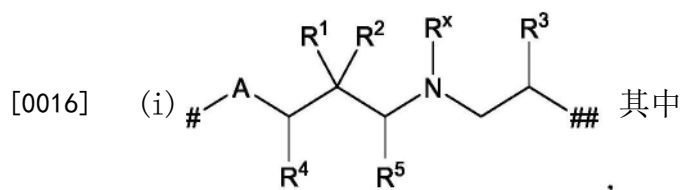
[0011] Y为O或-N-(C₁₋₆烷基),

[0012] 前提是,当Q为-N(C₁₋₆烷基)时,则Y为O;

[0013] R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代,

[0014] 或者R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代;

[0015] L选自由以下项组成的组:



[0017] A为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基);

[0018] R^x 为H,

[0019] 或者 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^s 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^s 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0020] R^1 和 R^2 独立地为H、卤代或-OH,

[0021] 或者 R^1 和 R^2 中的一者与 R^x 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^s 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^s 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^1 和 R^2 中的另一者为H、卤代或-OH;

[0022] R^3 为H、-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基;并且

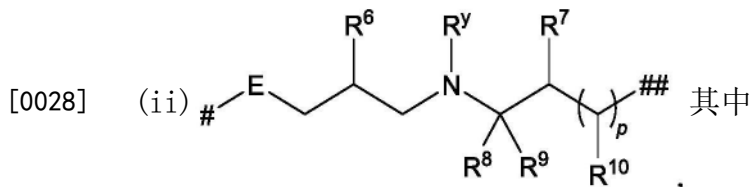
[0023] R^4 和 R^5 独立地为H,

[0024] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

[0025] 前提为以下任一项:

[0026] (1) R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;或者

[0027] (2) R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,



[0029] E为O、NH、N(C_{1-6} 烷基)、 CH_2 或CH(C_{1-6} 烷基);

[0030] p为0或1,

[0031] 前提是,当p为1时,则E为O;

[0032] R^6 为H或-OH;

[0033] R^y 为H,

[0034] 或者 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,

[0035] 或者 R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0036] R^7 为H,

[0037] 或者 R^7 与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0038] R^8 和 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,

[0039] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,并且

[0040] R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,

[0041] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且 R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基;并且

[0042] R^{10} 为H,

[0043] 或者 R^{10} 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

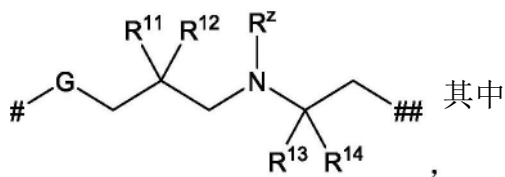
[0044] 前提是:

[0045] (1) R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或者

[0046] (2) R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或

[0047] 者

[0048] (3) R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且(iii)



[0049] G为O、NH、N(C_{1-6} 烷基)、 CH_2 或CH(C_{1-6} 烷基);

[0050] R^Z 为H或 C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个 C_{3-8} 环烷基取代;

[0051] R^{11} 和 R^{12} 独立地为H、-OH、卤代或 C_{1-6} 烷基;并且

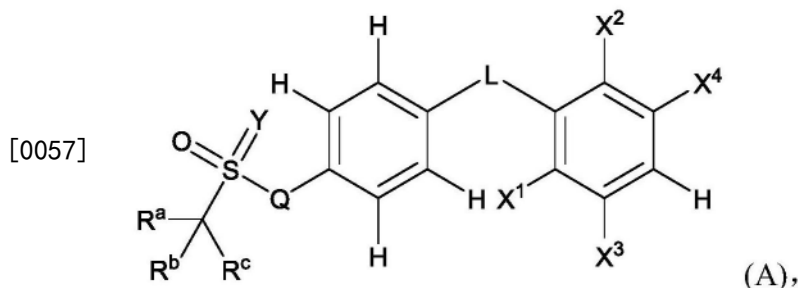
[0052] R^{13} 和 R^{14} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,

[0053] 或者 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中对于(i)至(iii)中的每一者,#表示与带有部分Q的苯环的附接点,并且##表示与带有部分 X^1 至 X^4 的苯环的附接点;并且

[0054] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 彼此独立地为H、卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF_5 ,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代,

[0055] 前提是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF_5 ,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代。

[0056] 在一个方面,本文提供了一种式(A)化合物:



[0058] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中:

[0059] Q不存在或者为-N- (C_{1-6} 烷基);

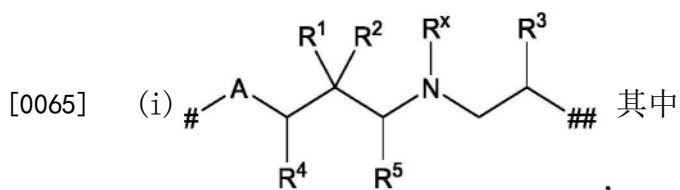
[0060] Y为O或-N- (C_{1-6} 烷基),

[0061] 前提是,当Q为-N(C_{1-6} 烷基)时,则Y为O;

[0062] R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代,

[0063] 或者 R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或3元至6元杂环基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代;

[0064] L选自由以下项组成的组:



[0066] A为O、NH、N(C_{1-6} 烷基)、 CH_2 或CH(C_{1-6} 烷基);

[0067] R^x 为H,

[0068] 或者 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^8 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^8 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0069] R^1 和 R^2 独立地为H、卤代或-OH,

[0070] 或者 R^1 和 R^2 中的一者与 R^x 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^8 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^8 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^1 和 R^2 中的另一者为H、卤代或-OH;

[0071] R^3 为H、-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基;并且

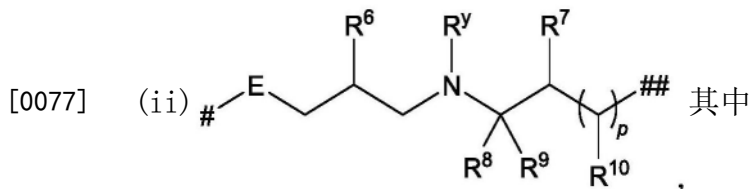
[0072] R^4 和 R^5 独立地为H,

[0073] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

[0074] 前提为以下任一项:

[0075] (1) R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;或者

[0076] (2) R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,



[0078] E为O、NH、N(C_{1-6} 烷基)、 CH_2 或CH(C_{1-6} 烷基);

[0079] p为0或1,

[0080] 前提是,当p为1时,则E为O;

[0081] R^6 为H或-OH;

[0082] R^y 为H,

[0083] 或者 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,

[0084] 或者 R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0085] R^7 为H,

[0086] 或者 R^7 与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0087] R^8 和 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,

[0088] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,并且

[0089] R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,

[0090] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且 R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基;并且

[0091] R^{10} 为H,

[0092] 或者 R^{10} 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

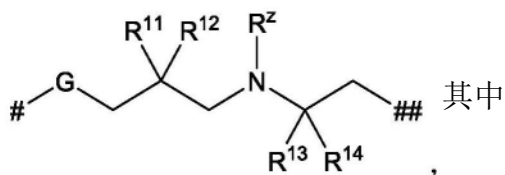
[0093] 前提是:

[0094] (1) R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或者

[0095] (2) R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或

[0096] 者

[0097] (3) R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且(iii)



[0098] G 为 O 、 NH 、 $N(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 CH_2 或 $CH(C_{1-6}\text{烷基})$;

[0099] R^Z 为 H 或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个 C_{3-8} 环烷基取代;

[0100] R^{11} 和 R^{12} 独立地为 H 、 $-OH$ 、卤代或 C_{1-6} 烷基;并且

[0101] R^{13} 和 R^{14} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,

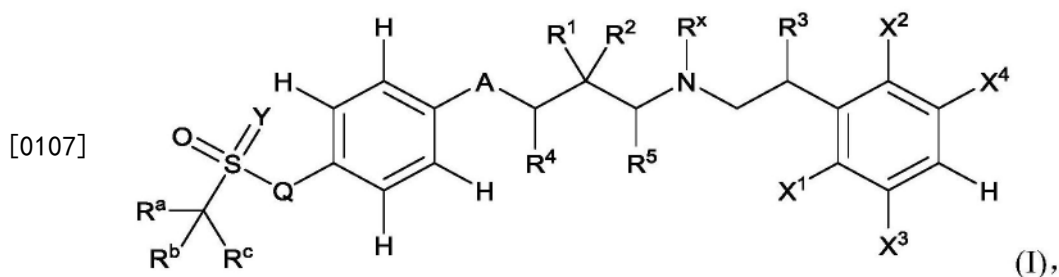
[0102] 或者 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中对于(i)至(iii)中的每一者,#表示与带有部分 Q 的苯环的附接点,并且##表示与带有部分 X^1 至 X^4 的苯环的附接点;并且

[0103] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 彼此独立地为 H 、卤代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代,

[0104] 前提是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一者为卤代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代。

[0105] 本文提供的式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例的任何实施例也是式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例的实施例。

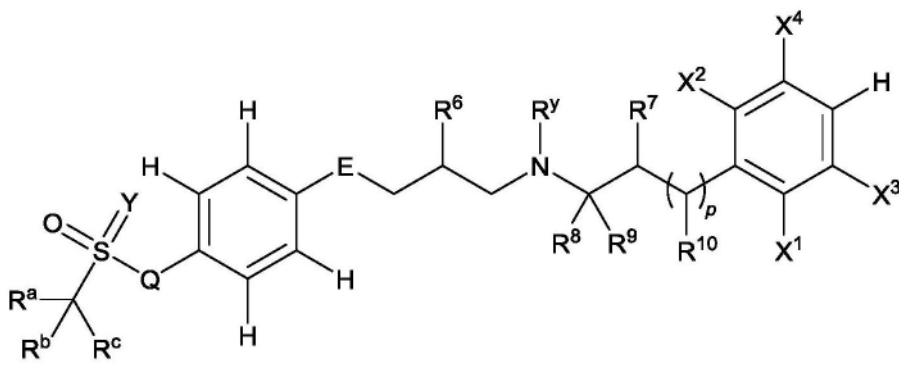
[0106] 在一个方面,本文提供了一种式(I)化合物:



[0108] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 A 、 Q 和 Y 如针对式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。在另一变型中,式(I)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 A 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

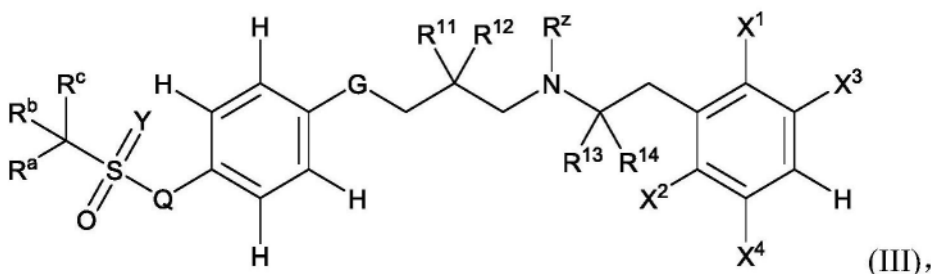
[0109] 在一个方面,本文提供了一种式(II)化合物:

[0110]



[0111] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^y 、 P 、 E 、 Q 和 Y 如针对式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。在另一变型中,式(II)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^y 、 P 、 E 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。在一个方面,本文提供了一种式(III)化合物:

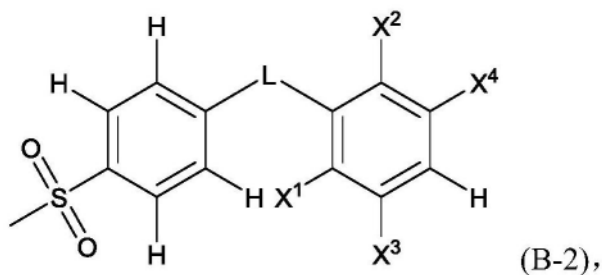
[0112]



[0113] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^z 、 G 、 Q 和 Y 如针对式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。在另一变型中,式(III)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^z 、 G 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

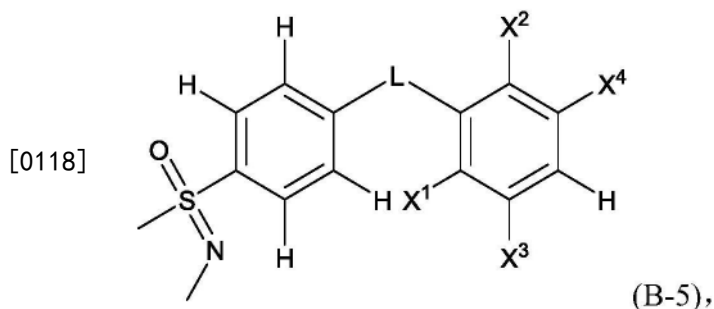
[0114] 在一个方面,本文提供了一种式(B-2)化合物:

[0115]



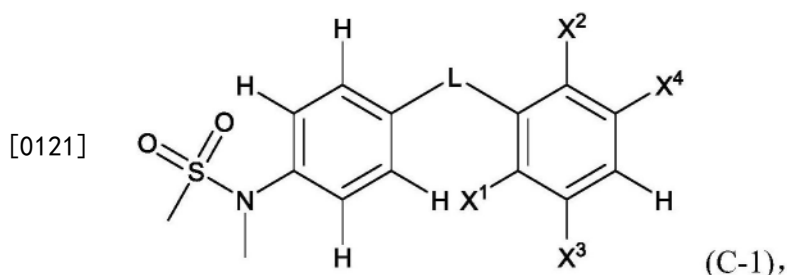
[0116] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 L 如针对式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。在另一变型中,式(B-2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 L 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0117] 在一个方面,本文提供了一种式(B-5)化合物:



[0119] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和L如针对式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。在另一变型中,式(B-5)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0120] 在一个方面,本文提供了一种式(C-1)化合物:



[0122] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和L如针对式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。在另一变型中,式(C-1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0123] 在一个方面,本文提供了一种药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A)化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。在另一变型中,本文提供了一种药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A')化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。

[0124] 在一个方面,本文提供了一种调节细胞中的APOL1的方法,该方法包括将细胞暴露于组合物,该组合物包含有效量的式(A)化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A)化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。在另一变型中,本文提供了一种调节细胞中的APOL1的方法,该方法包括将细胞暴露于组合物,该组合物包含有效量的式(A')化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A')化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。

剂。

[0125] 在一个方面,本文提供了一种抑制细胞中的APOL1的方法,该方法包括将细胞暴露于组合物,该组合物包含有效量的式(A)化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A)化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。在另一变型中,本文提供了一种抑制细胞中的APOL1的方法,该方法包括将细胞暴露于组合物,该组合物包含有效量的式(A')化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A')化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。

[0126] 在一个方面,本文提供了一种治疗由此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用有效量的式(A)化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A)化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。在另一变型中,本文提供了一种治疗由此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用有效量的式(A')化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐,或药物组合物,该药物组合物包含:(i)式(A')化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或多种药用赋形剂。

[0127] 在一个方面,本文提供了一种试剂盒,该试剂盒包括:(i)式(A)化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的使用说明。在另一变型中,本文提供了一种试剂盒,该试剂盒包括:(i)式(A')化合物,或其任何实施例或变型,诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的使用说明。

[0128] 在一些方面,本文提供了制备式(A)或(A')化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐的方法。

具体实施方式

[0129] 除非另有明确说明,否则术语“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”等是指一个/种或多个/种。

[0130] 如本文所用,“约”参数或值包括并且描述该参数或值本身。例如,“约X”包括并且描述X本身。

[0131] “个体”是指哺乳动物并且包括人类和非人类哺乳动物。个体的示例包括但不限于一些灵长类动物和人类。在一些实施例中,个体是指人类。

[0132] 如本文所用,“处于风险中”的个体为处于发展疾病或病症的风险中的个体。“处于风险中”的个体可能患有或可能未患有可检测的疾病或病症,并且在本文描述的治疗方法之前可能已表现出或可能未表现出可检测的疾病。“处于风险中”表示个体有一种或多种所谓的风险因素,该风险因素为与疾病或病症的发展相关并且为本领域中已知的可测量参数。与没有这些风险因素的个体相比,具有这些风险因素中的一种或多种风险因素的个体具有更高的发展疾病或病症的可能性。

[0133] “治疗(treatment)”或“治疗(treating)”为用于获得有益或期望的结果(包括临床结果)的方法。有益或期望的结果可以包括以下中的一项或多项:减少由疾病或病症引起的一种或多种症状;减轻疾病或病症的程度;减缓或阻止与疾病或病症相关联的一种或多种症状的发展(例如,稳定疾病或病症、预防或延缓疾病或病症的恶化或进展);以及缓解疾病,诸如通过引起临床症状的消退(例如,改善疾病状态、增强另一种药物的效果、延缓疾病的进展、提高生活质量和/或延长存活期)。

[0134] 如本文所用,“延缓”疾病或病症的发展意指推迟、阻碍、减缓、阻滞、稳定和/或延迟疾病或病症的发展。取决于疾病的历史和/或正在治疗的个体,这种延缓可以具有不同的时间长度。如对于本领域技术人员显而易见的,充分或显著的延缓实际上可以涵盖预防,因为个体不会发展疾病或病症。

[0135] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效量”意指当向个体施用时足以使治疗起作用的本公开的化合物或其药用盐的此类量。如本领域中所理解的,有效量可以为一个或多个剂量,例如,可能需要单个剂量或多个剂量来实现期望的治疗终点。在施用一种或多种治疗剂的情况下可以考虑有效量,并且如果与一种或多种其他药剂结合可以达到或已达到期望的或有益的结果,则可以考虑以有效量给予单一药剂。

[0136] 如本文所用,“单位剂量形式”是指适合作为单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有有可能在药用载体中的预定量的活性成分或化合物。

[0137] 如本文所用,“药用”意指材料,该材料在生物学上或其他方面不是不期望的,例如,该材料可以掺入到向个体施用的药物组合物中而不引起显著的不期望的生物学效应。

[0138] 如本文所用,术语“烷基”是指无分支或分支的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1个至20个碳(即, C_{1-20} 烷基)、1个至16个碳(即, C_{1-16} 烷基)、1个至12个碳(即, C_{1-12} 烷基)、1个至10个碳(即, C_{1-10} 烷基)、1个至8个碳(即, C_{1-8} 烷基)、1个至6个碳(即, C_{1-6} 烷基)、1个至4个碳(即, C_{1-4} 烷基)或1个至3个碳(即, C_{1-3} 烷基)。烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定数量的碳的烷基残基以化学名称或分子式命名时,可以涵盖具有该数量的碳原子的所有位置异构体,例如,“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;并且“丙基”包括正丙基和异丙基。可以使用某些常用的替代性名称并且本领域普通技术人员将理解该替代性名称。例如,二价基团,诸如二价“烷基”基团,可以称为“亚烷基”。

[0139] 如本文所用,术语“烷氧基”是指-O-烷基部分。烷氧基的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0140] 如本文所用,术语“芳基”是指完全不饱和碳环类环部分。术语“芳基”涵盖单环和多环稠合环部分。如本文所用,芳基涵盖包括例如6个至20个环状碳原子(即, C_{6-20} 芳基)、6个至16个环状碳原子(即, C_{6-16} 芳基)、6个至12个环状碳原子(即, C_{6-12} 芳基)或6个至10个环状碳原子(即, C_{6-10} 芳基)的环部分。芳基部分的示例包括但不限于苯基、萘基、茚基和蒽基。

[0141] 如本文所用,术语“环烷基”是指饱和或部分不饱和的碳环类环部分。术语“环烷基”涵盖单环和多环的环部分,其中多环部分可以是稠合的、分支的或螺环的。环烷基包括环烯基基团,其中环部分包括至少一个环状双键。环烷基包括任何多环碳环类环部分,其包括至少一个非芳族环,无论与分子的剩余部分的附接点如何。如本文所用,环烷基包括环,其包括例如3个至20个环状碳原子(即, C_{3-20} 环烷基)、3个至16个环状碳原子(即, C_{3-16} 环烷基)、3个至12个环状碳原子(即, C_{3-12} 环烷基)、3个至10个环状碳原子(即, C_{3-10} 环烷基)、3个至8个环状碳原子(即, C_{3-8} 环烷基)、3个至6个环状碳原子(即, C_{3-6} 环烷基)或3个至5个环状碳原子(即, C_{3-5} 环烷基)。单环环烷基环部分包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。更进一步地,环烷基还包括螺环烷基环部分,例如螺[2.5]辛烷基、螺[4.5]癸烷基或螺[5.5]十一烷基。

[0142] 如本文所用,术语“卤代”是指占据元素周期表的第VIIA族的原子,并且包括氟(氟代)、氯(氯代)、溴(溴代)和碘(碘代)。

[0143] 如本文所用,术语“杂芳基”是指包括独立地选自氮、氧和硫组成的组的一个或多个环状杂原子的芳族(完全不饱和)环部分。术语“杂芳基”包括单环和多环稠合环部分。如本文所用,杂芳基包括例如5个至20个环状原子(即,5元至20元杂芳基)、5个至16个环状原子(即,5元至16元杂芳基)、5个至12个环状原子(即,5元至12元杂芳基)、5个至10个环状原子(即,5元至10元杂芳基)、5个至8个环状原子(即,5元至8元杂芳基)或5个至6个环状原子(即,5元至6元杂芳基)。包括一个或多个环状杂原子的任何单环或多环芳族环部分被认为是杂芳基,无论与分子的剩余部分的附接点如何(即,杂芳基部分可以通过杂芳基部分的任何环状碳或任何环状杂原子连接到分子的剩余部分)。杂芳基基团的示例包括但不限于吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑[1,2-a]吡啶基、呋喃基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基和三嗪基。稠合杂芳基环的示例包括但不限于苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]苯硫基、吡唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,5-a]吡啶基,其中杂芳基可以经由稠合系的任一环结合。

[0144] 如本文所用,术语“杂环基”是指涵盖独立地选自氮、氧和硫组成的组的一个或多个环状杂原子的饱和或部分不饱和的环类部分。术语“杂环基”包括单环和多环的环部

分,其中多环的环部分可以是稠合的、桥连的或螺环的。包括至少一个环状杂原子的任何非芳族单环或多环的环部分被认为是杂环基,无论与分子的剩余部分的附接点如何(即,杂环基部分可以通过杂环基部分的任何环状碳或任何环状杂原子连接到分子的剩余部分)。进一步地,术语杂环基旨在涵盖包括至少一个环状杂原子的任何多环的环部分(其中该多环的环部分包括至少一个非芳族环),无论与分子的剩余部分的附接点如何。如本文所用,杂环基包括例如3个至20个环状原子(即,3元至20元杂环基)、3个至16个环原子(即,3元至16元杂环基)、3个至12个环原子(即,3元至12元杂环基)、3个至10个环状原子(即,3元至10元杂环基)、3个至8个环状原子(即,3元至8元杂环基)、3个至6个环状原子(即,3元至6元杂环基)、3个至5个环原子(即,3元至5元杂环基)、5个至8个环原子(即,5元至8元杂环基)或5个至6个环原子(即,5元至6元杂环基)。杂环基的示例包括例如氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、1,4-苯并二噁烷基、苯并吡喃基、苯并二噁英基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧戊环基、二氢吡喃基、氢吡喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、吡啶基、异二氢吡啶基、异噻唑烷基、异噻唑基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、吩噻嗪基、吩噻基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三噻烷基、四氢喹啉基、苯硫基(即,噻吩基)、硫代吗啉基、硫吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫吗啉基。螺环杂环基环的示例包括但不限于双环和三环的环系,诸如氧杂双环[2.2.2]辛烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷基。稠合杂环基环的示例包括但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、二氢吡啶基和异二氢吡啶基,其中杂环基可以经由稠合系的任一环结合。

[0145] 如本文所用,术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能或可能不发生,并且该描述包括其中事件或情况发生的例子以及其中事件或情况不发生的例子。因此,术语“任选地取代”是指指定原子或部分或基团上的任何一个或多个(例如,1个、2个、1个至5个、1个至3个、1个至2个等)氢原子可以被或不被氢以外的原子或部分或基团置换。作为说明而非限制,短语“任选地被一个或多个氯代取代的甲基”涵盖-CH₃、-CH₂Cl、-CHCl₂和-CCl₃部分。

[0146] 应理解,本文中描述为“包括”的方面和实施例包括“由实施例组成”和/或“基本上由实施例组成”。

[0147] 如本文所用,术语给定化合物的“药用盐”是指盐,其保留给定化合物的生物有效性和性质并且在生物学上或其他方面不是不期望的。“药用盐”包括例如与无机酸的盐和与有机酸的盐。此外,如果本文所述的化合物以酸式加成盐获得,则可以通过使酸式盐的溶液碱化来获得游离碱。相反,如果产物为游离碱,则加成盐,特别是药用加成盐,可以按照用于由碱化合物制备酸式加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液来制备。参见,例如,Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use, International Union of Pure and Applied Chemistry, John Wiley & Sons (2008), 其通过引用并入本文。本领域技术人员将认识可以用于制备无毒性药用加成盐的各种合成方法。药用酸式加成盐可以由无机酸或有机酸制备。衍生自无机酸的

盐包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括例如乙酸、丙酸、葡萄糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、三氟乙酸等。同样,药用碱加成盐可以由无机碱或有机碱制备。仅举例来说,衍生自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铝盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐。仅举例来说,合适的胺的具体示例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0148] 可以制备本文描绘的化合物的同位素标记形式。同位素标记化合物具有本文描绘的结构,不同的是一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子置换。可以并入至所公开的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。在一些实施例中,提供了一种式(A)或式(A')化合物,其中一个或多个氢被氘或氚置换。

[0149] 本文提供的一些化合物可以作为互变异构体存在。互变异构体彼此处于平衡状态。作为说明,含酰胺化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡存在。无论示出哪种互变异构体并且无论互变异构体之间的平衡的性质如何,本领域普通技术人员都理解本公开的化合物包括酰胺互变异构体和亚氨酸互变异构体两者。因此,例如,含酰胺化合物应理解为包括其亚氨酸互变异构体。同样,含亚氨酸化合物应理解为包括其酰胺互变异构体。

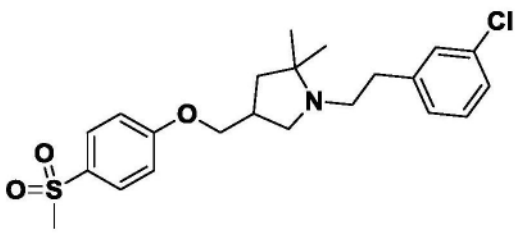
[0150] 本文还提供了本文描绘的化合物的前药或其药用盐。前药为可以向个体施用并且在体内释放本文描绘为母药化合物的化合物。应当理解,前药可以通过以下来制备:以这样的方式修饰母药化合物上的官能团,使得修饰在体内裂解以释放母药化合物。参见,例如, Rautio, J.、Kumpulainen, H.、Heimbach, T. 等人 Prodrugs: design and clinical applications. Nat Rev Drug Discov 7, 255-270 (2008), 其通过引用并入本文。

[0151] 本公开的化合物或其药用盐可以包括不对称中心,并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其可以在绝对立体化学方面定义为(R)-或(S)- (或作为用于氨基酸的(D)-或(L)-)。本公开意在包括所有此类可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式及其任意比率的混合物。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者可以使用常规技术,例如色谱和分级结晶进行拆分。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)和手性SFC(超临界流体色谱)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,除非另有说明,否则本公开旨在包括E和Z几何异构体两者。同样,顺式和反式在其常规意义上用于描述相对空间关系。

[0152] “立体异构体”是指由相同原子通过相同键键合而成,但具有不同的不可互换的三维结构的化合物。本公开设想了各种立体异构体或其混合物并且包括“对映异构体”,该对映异构体是指其结构是彼此不可叠加的镜像的两种立体异构体。“非对映异构体”为具有至少两个不对称原子但彼此不是镜像的立体异构体。

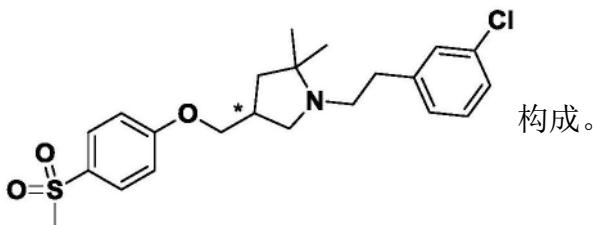
[0153] 当存在给定结构的对映异构体和/或非对映异构体形式时,平键表明可以存在所描绘结构的所有立体异构体形式,例如,

[0154]



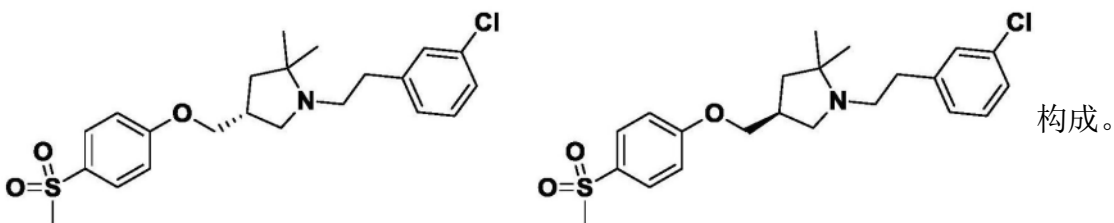
[0155] 当存在给定结构的对映异构体形式时,平键以及“*”符号的存在表明组合物由按重量计至少90%的具有未知立体化学的单一异构体,例如,

[0156]



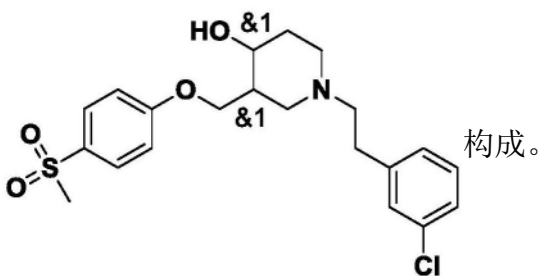
[0157] 当存在给定结构的对映异构体和/或对映异构体形式时,楔键或切割键表明组合物由按重量计至少90%的具有已知立体化学的单一对映异构体或非对映异构体,例如,

[0158]



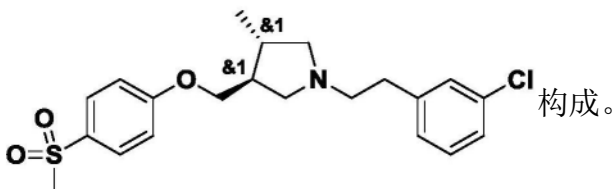
[0159] 当存在具有两个立体中心的给定结构的对映异构体和/或非对映异构体形式时,平键以及两个“&1”符号的存在表明组合物由一对具有未知相对立体化学的对映异构体,例如,

[0160]



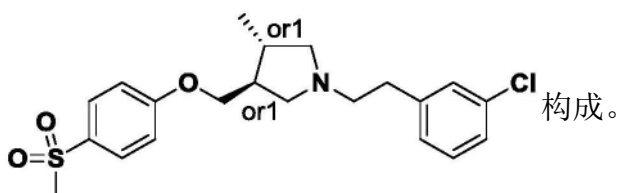
[0161] 当存在具有两个立体中心的给定结构的对映异构体和/或非对映异构体形式时,楔键和/或虚键以及两个“&1”符号的存在表明组合物由一对具有已知相对立体化学的对映异构体,例如,

[0162]



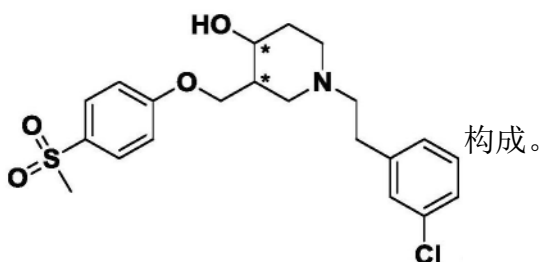
[0163] 当存在具有两个立体中心的给定结构的对映异构体和/或非对映异构体形式时,楔键和/或虚键以及两个“or1”符号的存在表明组合物由按重量计至少90%的具有已知相对立体化学但具有未知绝对立体化学的单一立体异构体,例如,

[0164]



[0165] 当存在具有两个立体中心的给定结构的对映异构体和/或非对映异构体形式时，平键以及两个“*”符号的存在表明组合物由按重量计至少90%的具有未知立体化学的单一对映异构体或非对映异构体，例如，

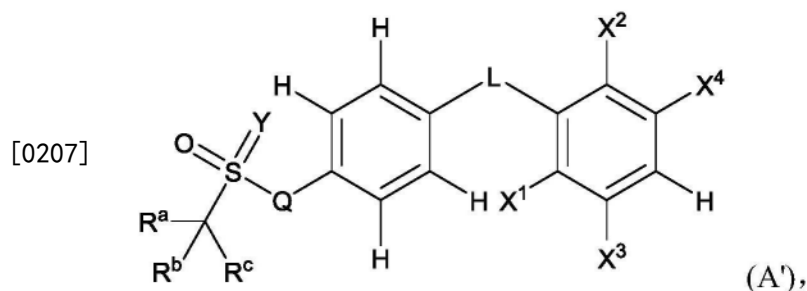
[0166]



[0167] 所使用的缩写为本领域常规的缩写，并且符合元素周期表，CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics，第75版。以下实例仅旨在进行说明而非以任何方式进行限制。

[0168]	℃	摄氏度	LiHMDS	双(三甲基硅基)氨基锂
	μL	微升	mCPBA 或	间氯过苯甲酸
[0169]			m-CPBA	
[0170]	[M+XX] ⁺	观察到的质量	MeOH	甲醇
[0171]	AC ₅₀	半最大活性浓度	MeCN	乙腈
[0172]	AcOH	醋酸的溶解度	m	多重峰 (NMR)
[0173]	AIBN	偶氮二异丁腈	mg	毫克
[0174]	app	表观 (NMR)	min	分钟
[0175]	b	宽(如表示宽的单峰的“br	mL	毫升
[0176]		s”中)		
[0177]	BH ₃ • THF	硼烷-四氢呋喃复合物	mmol	毫摩尔
[0178]	BBr ₃	三溴化硼	mM	毫摩尔的
[0179]	Calc'd	计算值	M	摩尔浓度或摩尔的
[0180]	Cbz-Cl 或	氯甲酸苄酯	MS	质谱
[0181]	CbzCl			
[0182]	CO ₂	二氧化碳	MsCl	甲磺酰氯
[0183]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯	MTBE	甲基叔丁基醚
[0184]	d	氘化 (NMR溶剂)	n/a	不适用
[0185]	d	双峰 (NMR)	NH ₄	铵
[0186]	dd	双二重峰 (NMR)	NH ₄ OH	氢氧化铵
[0187]	DCE	1,2-二氯乙烷	NH ₄ HCO ₃	碳酸氢铵
[0188]	DCM	二氯甲烷	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0189]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯	NaBH ₃ CN	氰基硼氢化钠
[0190]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺	NMR	核磁共振

[0191]	DMP	戴斯-马丁氧化剂	NaOH	氢氧化钠
[0192]	EC ₅₀	半最大有效浓度	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0193]	EtOAc	乙酸乙酯	Pd/C	钯碳
[0194]	EtOH	乙醇	pH	酸碱度
[0195]	g	克	PPh ₃	亚磷酸三苯基酯
[0196]	h	小时	s	单峰(NMR)
[0197]	H	氢	SFC	超临界流体色谱
[0198]	HCl	盐酸	t	三重峰(NMR)
[0199]	HPLC	高效液相色谱	TBAB	四丁基溴化铵
[0200]	In vacuo	在真空中	TEA	三乙胺
[0201]	IUPAC	国际纯粹与应用化学联合会	TFA	三氟乙酸
[0202]	MHz	兆赫	THF	四氢呋喃
[0203]	J	J-耦合值(NMR)	TMAD	四甲基偶氮二甲酰胺
[0204]	K ₂ CO ₃	碳酸钾	TMSCl	三甲基氯硅烷
[0205]	化合物			
[0206]	本文提供了一种式(A')化合物:			



[0208] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中:

[0209] Q不存在或者为-N-(C₁₋₆烷基);

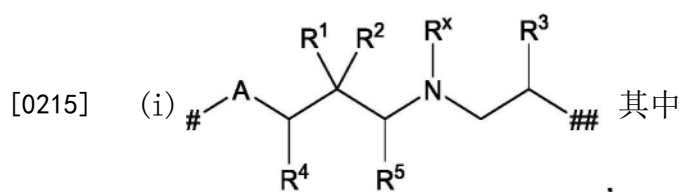
[0210] Y为O或-N-(C₁₋₆烷基),

[0211] 前提是,当Q为-N(C₁₋₆烷基)时,则Y为O;

[0212] R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代,

[0213] 或者R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代;

[0214] L选自由以下项组成的组:



[0216] A为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基);

[0217] R^x 为H,

[0218] 或者 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^8 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^8 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0219] R^1 和 R^2 独立地为H、卤代或-OH,

[0220] 或者 R^1 和 R^2 中的一者与 R^x 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^8 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^8 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^1 和 R^2 中的另一者为H、卤代或-OH;

[0221] R^3 为H、-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基;并且

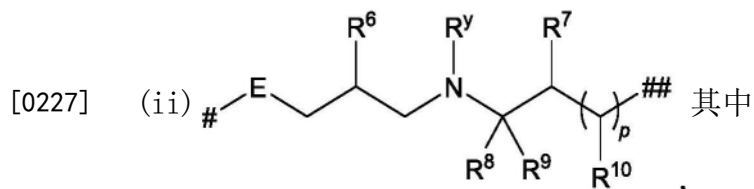
[0222] R^4 和 R^5 独立地为H,

[0223] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

[0224] 前提为以下任一项:

[0225] (1) R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;或者

[0226] (2) R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,



[0228] E为O、NH、N(C_{1-6} 烷基)、 CH_2 或CH(C_{1-6} 烷基);

[0229] p为0或1,

[0230] 前提是,当p为1时,则E为O;

[0231] R^6 为H或-OH;

[0232] R^y 为H,

[0233] 或者 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,

[0234] 或者 R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0235] R^7 为H,

[0236] 或者 R^7 与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0237] R^8 和 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,

[0238] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,并且 R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,

[0239] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且 R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基;并且

[0240] R^{10} 为H,

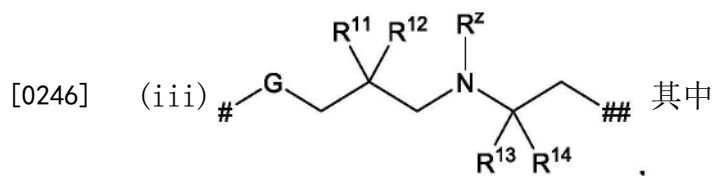
[0241] 或者 R^{10} 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

[0242] 前提是:

[0243] (1) R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或者

[0244] (2) R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或者

[0245] (3) R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且



[0247] G为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[0248] R^z为H或C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个C₃₋₈环烷基取代；

[0249] R¹¹和R¹²独立地为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷基；并且

[0250] R¹³和R¹⁴独立地为H、C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基，

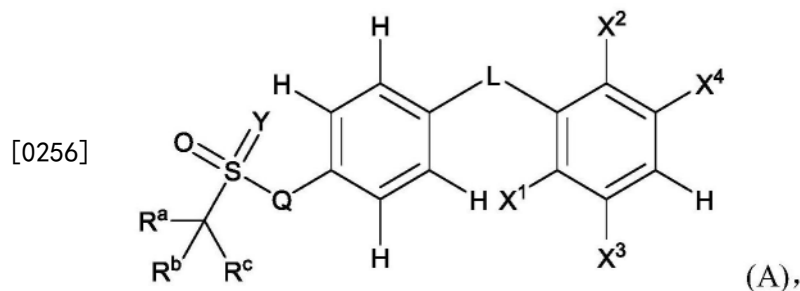
[0251] 或者R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，

[0252] 其中对于(i)至(iii)中的每一者，#表示与带有部分Q的苯环的附接点，并且##表示与带有部分X¹至X⁴的苯环的附接点；并且

[0253] X¹、X²、X³和X⁴彼此独立地为H、卤代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或SF₅，其中C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代，

[0254] 前提是X¹、X²、X³和X⁴中的至少一者为卤代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或SF₅，其中C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代。

[0255] 本文提供了一种式(A)化合物：



[0257] 或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，其中：

[0258] Q不存在或者为-N-(C₁₋₆烷基)；

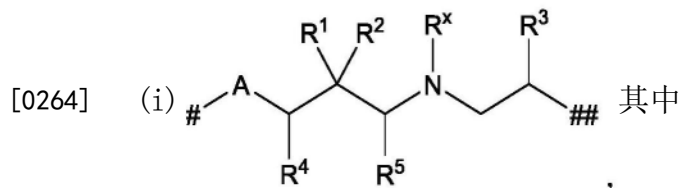
[0259] Y为O或-N-(C₁₋₆烷基)，

[0260] 前提是，当Q为-N(C₁₋₆烷基)时，则Y为O；

[0261] R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基，其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代，

[0262] 或者R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基，并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基，其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代；

[0263] L选自由以下项组成的组：



[0265] A为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[0266] R^x为H，

[0267] 或者 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^8 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^8 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0268] R^1 和 R^2 独立地为H、卤代或-OH,

[0269] 或者 R^1 和 R^2 中的一者与 R^x 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^8 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^8 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^1 和 R^2 中的另一者为H、卤代或-OH;

[0270] R^3 为H、-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基;并且

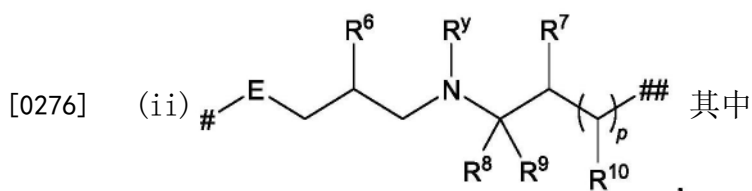
[0271] R^4 和 R^5 独立地为H,

[0272] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

[0273] 前提为以下任一项:

[0274] (1) R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;或者

[0275] (2) R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,



[0277] E为O、NH、N(C_{1-6} 烷基)、 CH_2 或CH(C_{1-6} 烷基);

[0278] p为0或1,

[0279] 前提是,当p为1时,则E为O;

[0280] R^6 为H或-OH;

[0281] R^y 为H,

[0282] 或者 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,

[0283] 或者 R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0284] R^7 为H,

[0285] 或者 R^7 与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基;

[0286] R^8 和 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,

[0287] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^y 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,并且

[0288] R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,

[0289] 或者 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且 R^8 和 R^9 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基;并且

[0290] R^{10} 为H,

[0291] 或者 R^{10} 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

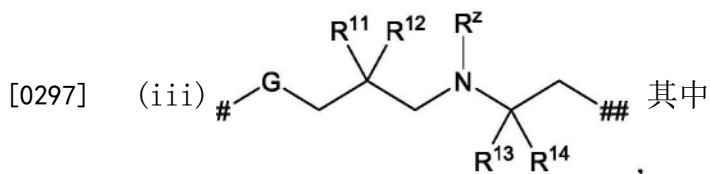
[0292] 前提是:

[0293] (1) R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或者

[0294] (2) R^y 与 R^8 和 R^9 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,或

[0295] 者

[0296] (3) R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,并且



[0298] G为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[0299] R^z为H或C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个C₃₋₈环烷基取代；

[0300] R¹¹和R¹²独立地为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷基；并且

[0301] R¹³和R¹⁴独立地为H、C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基，

[0302] 或者R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，

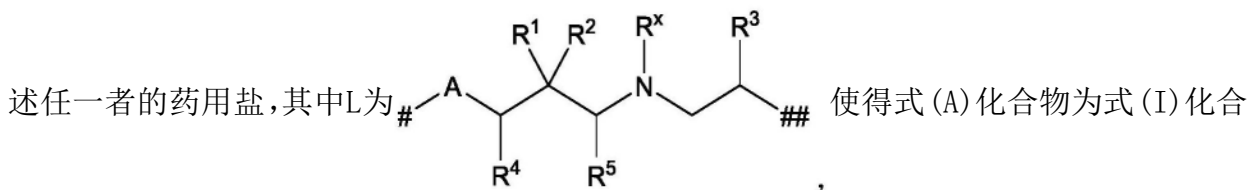
[0303] 其中对于(i)至(iii)中的每一者，#表示与带有部分Q的苯环的附接点，并且##表示与带有部分X¹至X⁴的苯环的附接点；并且

[0304] X¹、X²、X³和X⁴彼此独立地为H、卤代、-CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基，其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代，

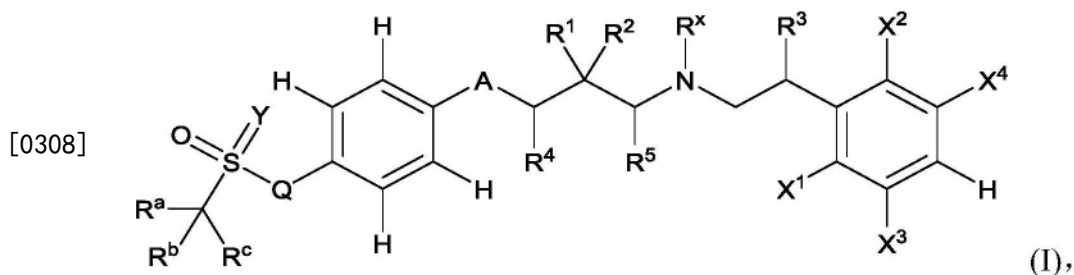
[0305] 前提是X¹、X²、X³和X⁴中的至少一者为卤代、-CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基，其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代。

[0306] 本文提供的式(A)化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例的任何实施例也是式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例的实施例。

[0307] 在一些实施例中，提供了一种式(A)化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前



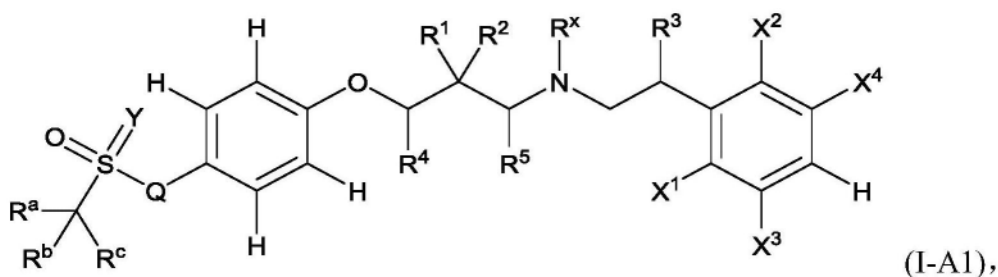
物：



[0309] 或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐。在一些变型中，式(I)的X¹、X²、X³、X⁴、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、R^x、A、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0310] 在一些实施例中，本文提供了一种式(A)或式(I)化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，其中A为O，使得该化合物为式(I-A1)：

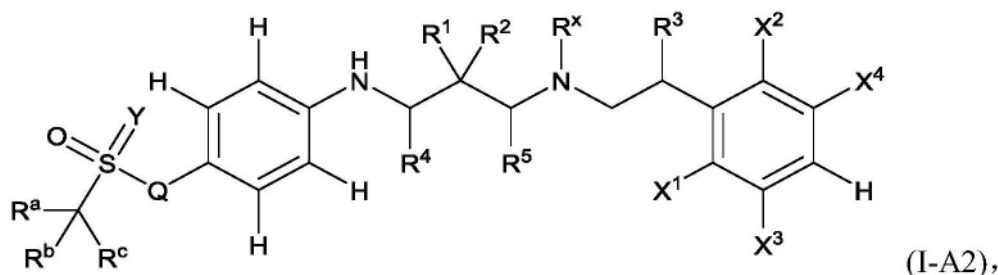
[0311]



[0312] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-A1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0313] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中A为NH,使得该化合物为式(I-A2):

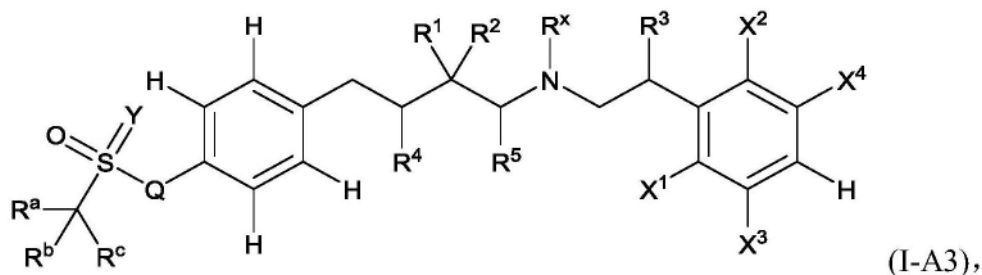
[0314]



[0315] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,A为N(C_{1-6} 烷基)。在一些实施例中,A为N(CH_3)。在一些变型中,式(I-A2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0316] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中A为 CH_2 ,使得该化合物为式(I-A3):

[0317]

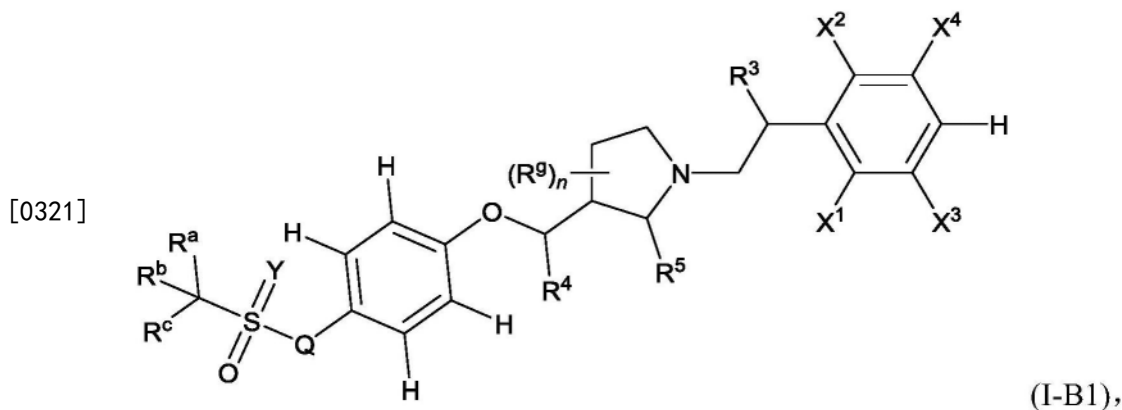


[0318] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,A为CH(C_{1-6} 烷基)。在一些实施例中,A为CH(CH_3)。在一些变型中,式(I-A3)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0319] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)、(I-A2)或(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^s 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^s 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,其中该3元至6元杂环基被n个独立

选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元至8元杂环基,其中该5元至8元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元至6元杂环基,其中该5元至6元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元杂环基,其中该5元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。

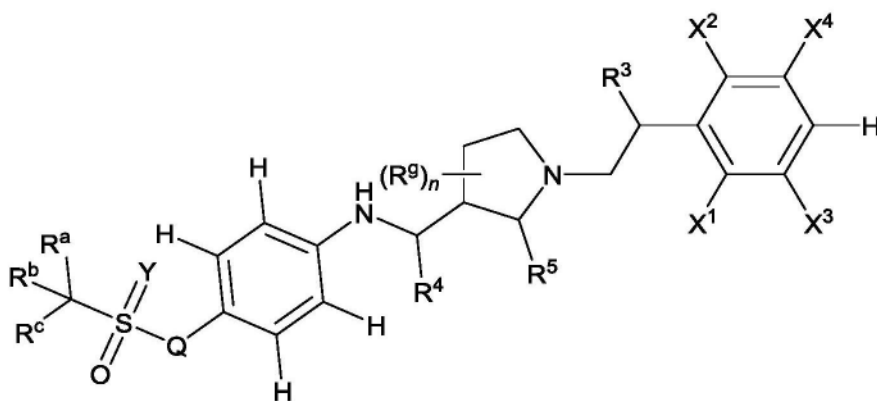
[0320] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元杂环基,其中该5元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-B1):



[0322] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-B1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0323] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A2)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元杂环基,其中该5元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-B2):

[0324]

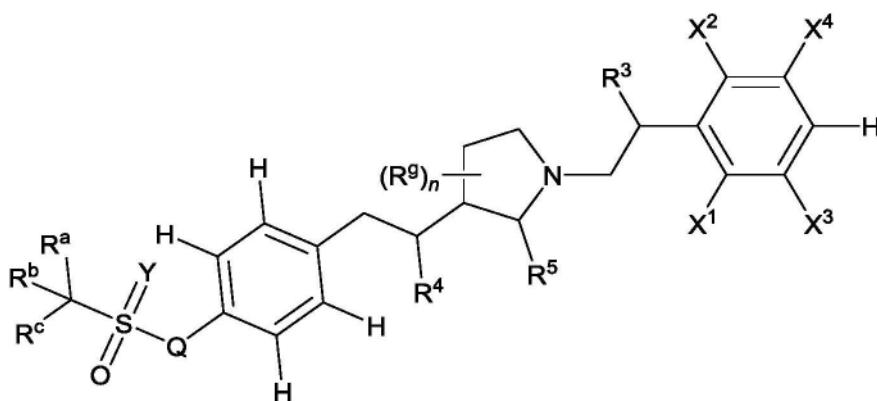


(I-B2),

[0325] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-B2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0326] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成5元杂环基,其中该5元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-B3):

[0327]

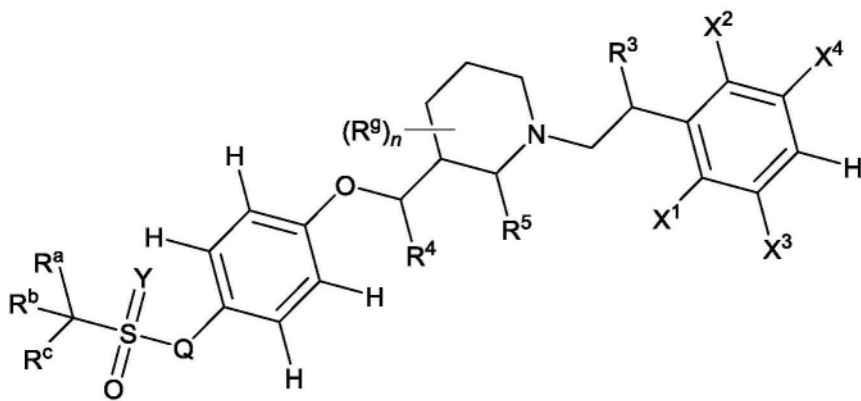


(I-B3),

[0328] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-B3)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0329] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-C1):

[0330]

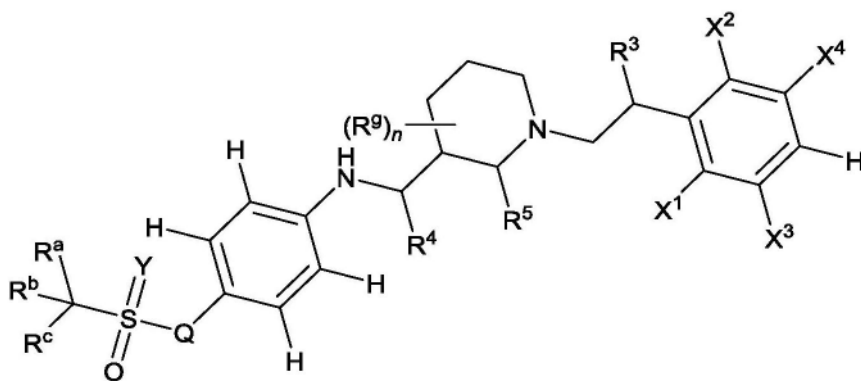


(I-C1),

[0331] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-C1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0332] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A2)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-C2):

[0333]

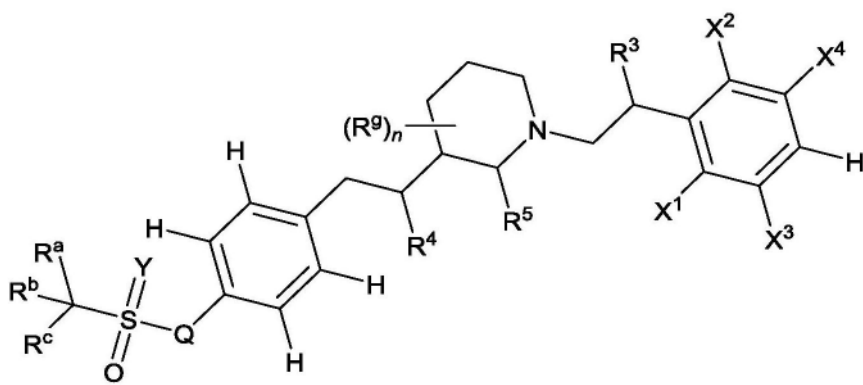


(I-C2),

[0334] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-C2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0335] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-C3):

[0336]

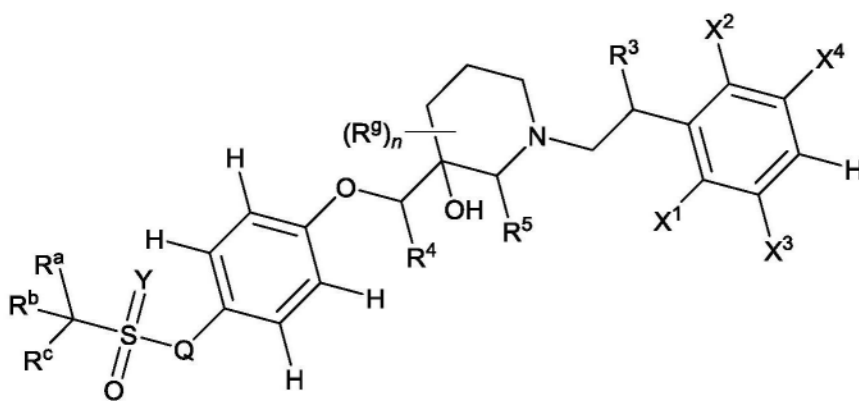


(I-C3),

[0337] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-C3)的X¹、X²、X³、X⁴、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、R^g、R^x、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0338] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)化合物,或前述任一者的药用盐,其中R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,其中该化合物为式(I-D1):

[0339]

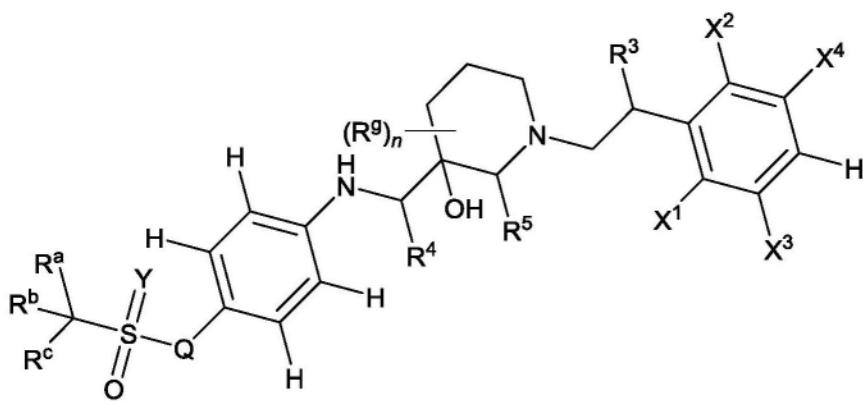


(I-D1),

[0340] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-D1)的X¹、X²、X³、X⁴、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、R^g、R^x、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0341] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A2)化合物,或前述任一者的药用盐,其中R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,其中该化合物为式(I-D2):

[0342]

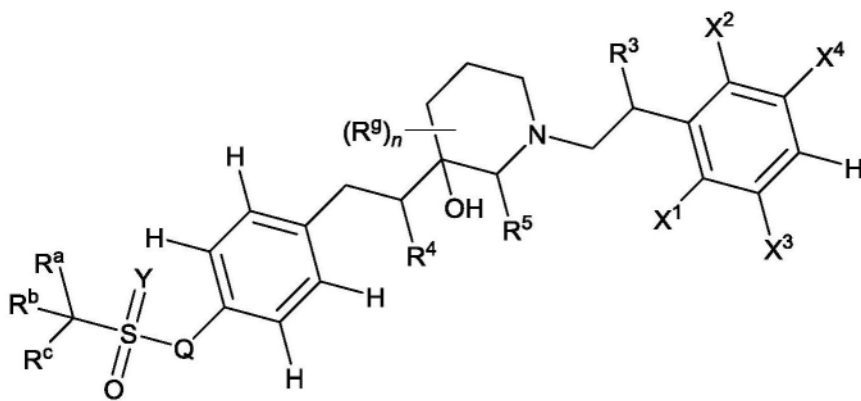


(I-D2),

[0343] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-D2)的X¹、X²、X³、X⁴、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、R^g、R^x、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0344] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,其中该化合物为式(I-D3):

[0345]

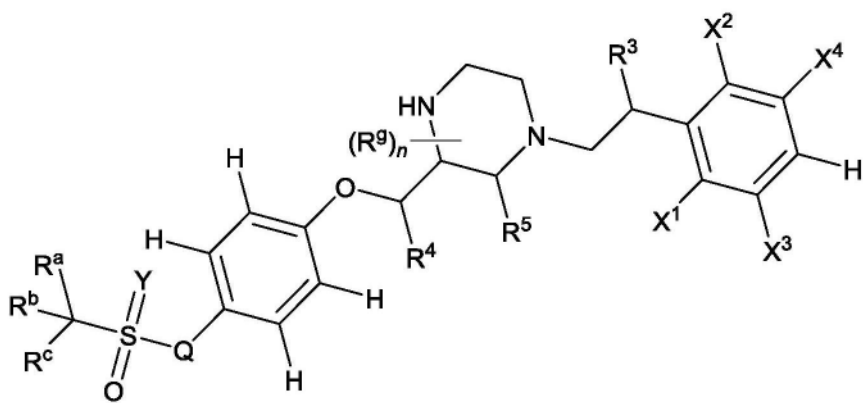


(I-D3),

[0346] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-D3)的X¹、X²、X³、X⁴、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、R^g、R^x、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0347] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)化合物,或前述任一者的药用盐,其中R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,其中该化合物为式(I-E1):

[0348]

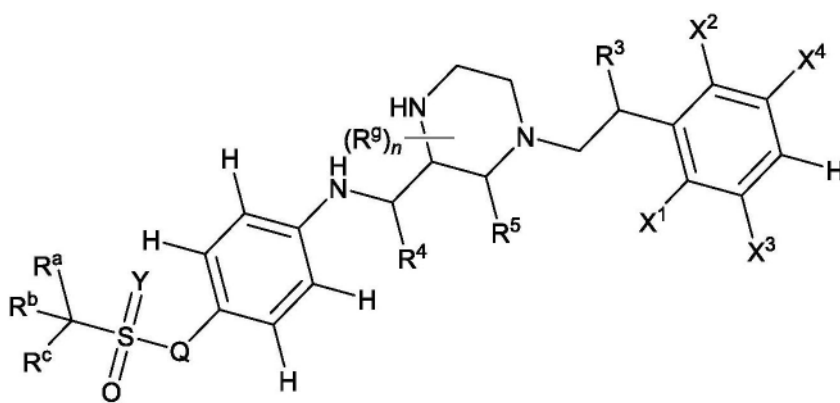


(I-E1),

[0349] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-E1)的X¹、X²、X³、X⁴、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、R^g、R^x、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0350] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A2)化合物,或前述任一者的药用盐,其中R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,其中该化合物为式(I-E2):

[0351]

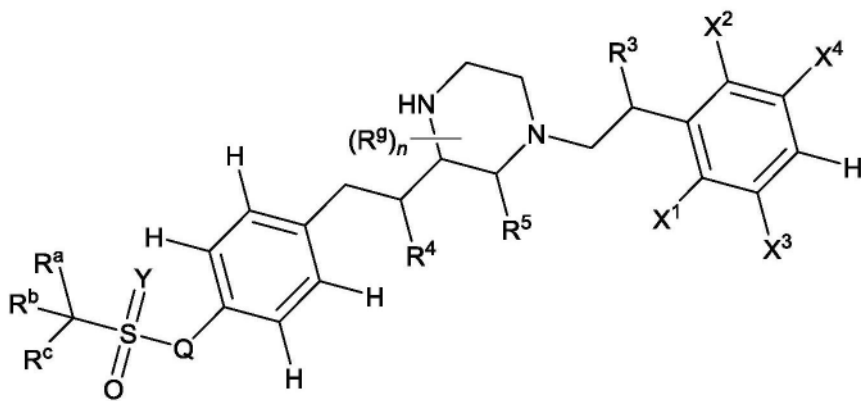


(I-E2),

[0352] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-E2)的X¹、X²、X³、X⁴、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、R^g、R^x、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0353] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,其中该6元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,其中该化合物为式(I-E3):

[0354]



(I-E3),

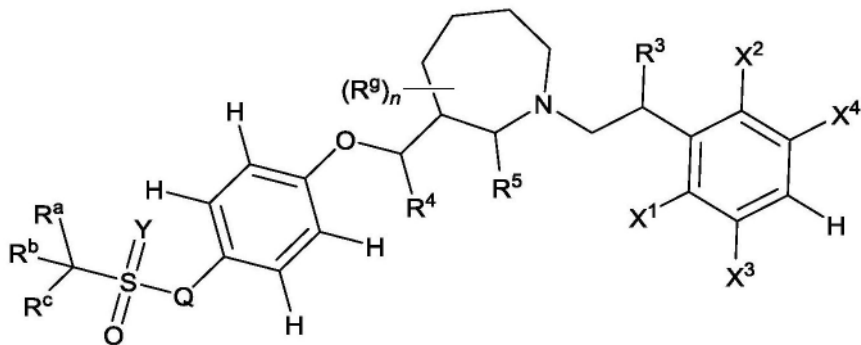
[0355] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-E3)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0356] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-E1)、(I-E2)或(I-E3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 n 为0。

[0357] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')或式(I)化合物,诸如式(I-E1)、(I-E2)或(I-E3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 n 为0或1。在一些实施例中, n 为0。在一些实施例中, n 为1。

[0358] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成7元杂环基,其中该7元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-F1):

[0359]

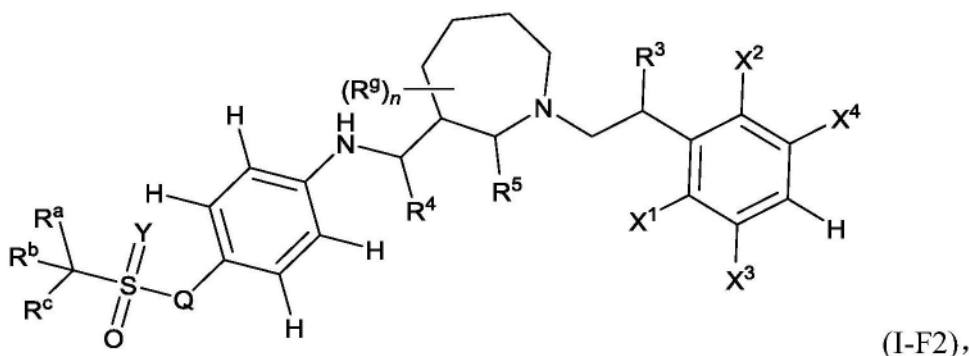


(I-F1),

[0360] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-F1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0361] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A2)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成7元杂环基,其中该7元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-F2):

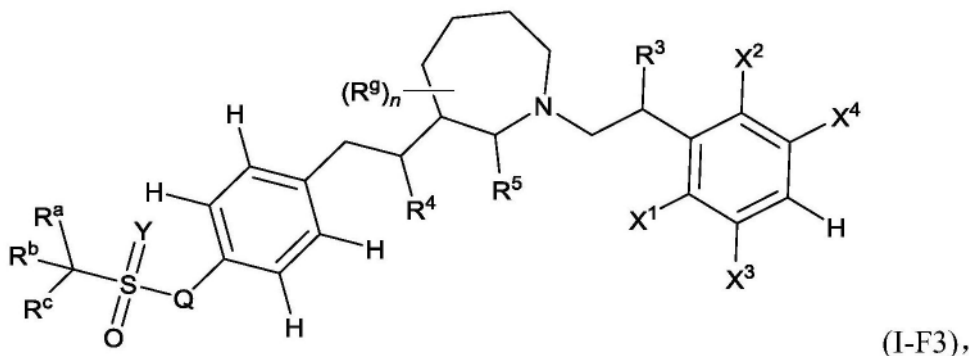
[0362]



[0363] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-F2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0364] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成7元杂环基,其中该7元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-F3):

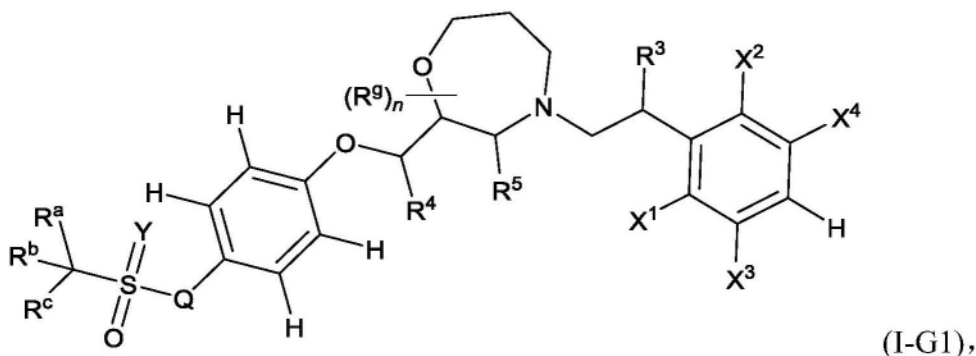
[0365]



[0366] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-F3)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0367] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成7元杂环基,其中该7元杂环基被 n 个独立选择的 R^g 取代基取代,其中 n 为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-G1):

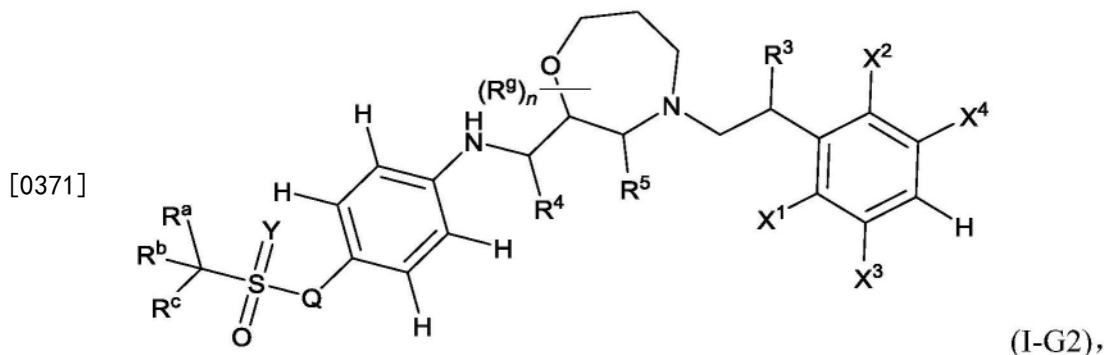
[0368]



[0369] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-G1)

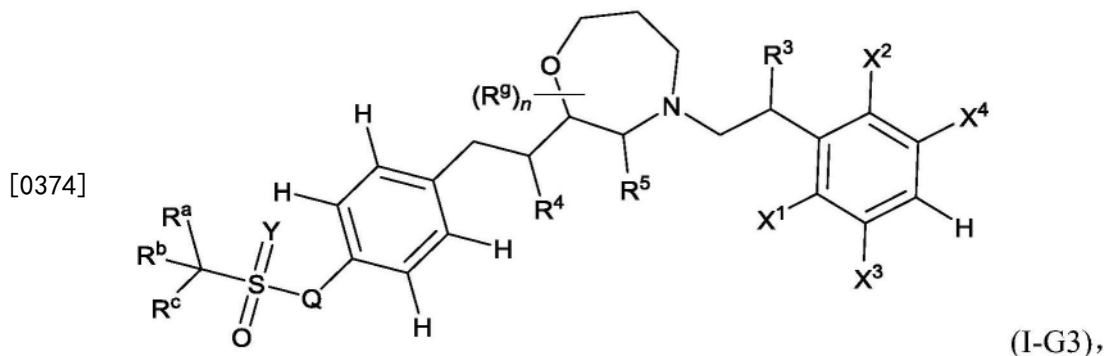
的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0370] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A2)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成7元杂环基,其中该7元杂环基被n个独立选择的 R^g 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-G2):



[0372] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-G2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 、 R^x 、 Q 、 Y 和 n 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0373] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成7元杂环基,其中该7元杂环基被n个独立选择的 R^g 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中该化合物为式(I-G3):



[0375] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-G3)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^x 、Q、Y和n如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0376] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)或(I-G3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中n为从0至6的整数。在一些实施例中,n为从0至5的整数。在一些实施例中,n为从0至4的整数。在一些实施例中,n为从0至3的整数。在一些实施例中,n为从0至2的整数。在一些实施例中,n为0或1。在一些实施例中,n为从1至6的整数。在一些实施例中,n为从1至5的整数。在一些实施例中,n为从1至4的整数。在一些实施例

中, n 为从 1 至 3 的整数。在一些实施例中, n 为 1 或 2。在一些实施例中, n 为 0。在一些实施例中, n 为 1。在一些实施例中, n 为 2。在一些变型中, 本文提供的实施例还适用于式 (A') 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 或其任何变型或实施例。

[0377] 在一些实施例中, 本文提供了一种式 (A) 或式 (I) 化合物, 诸如式 (I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2) 或 (I-G3) 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 R^s 为 -OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^s 为 -OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^s 为 -OH、卤代、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施例中, R^s 为 -OH、甲基或甲氧基。在一些实施例中, R^s 为 -OH。在一些实施例中, R^s 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^s 为甲基。在一些实施例中, R^s 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^s 为甲氧基。在一些实施例中, R^s 为卤代。在一些实施例中, R^s 为氟代。在一些变型中, 本文提供的实施例还适用于式 (A') 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 或其任何变型或实施例。

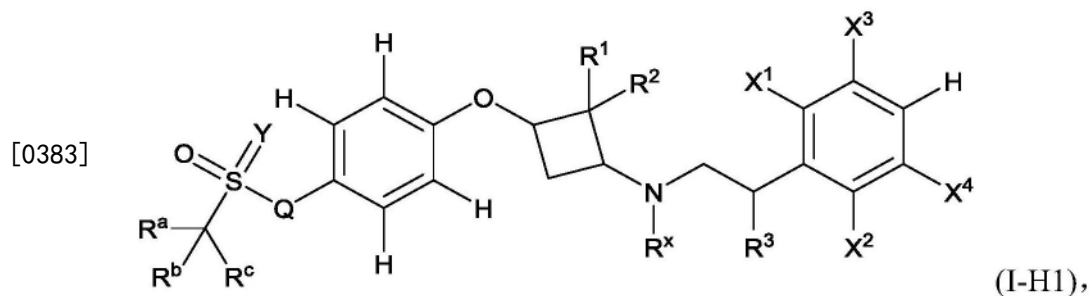
[0378] 在一些实施例中, 本文提供了一种式 (A) 或式 (I) 化合物, 诸如式 (I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2) 或 (I-G3) 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 n 为 1 并且 R^s 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为甲基。在一些实施例中, n 为 2 并且每个 R^s 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, n 为 2 并且每个 R^s 为甲基。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为 -OH。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为甲氧基。

[0379] 在一些实施例中, 本文提供了一种式 (A') 或式 (I) 化合物, 诸如式 (I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2) 或 (I-G3) 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 n 为 1 并且 R^s 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为甲基。在一些实施例中, n 为 2 并且每个 R^s 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, n 为 2 并且每个 R^s 为甲基。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为 -OH。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, n 为 1 并且 R^s 为甲氧基。在一些实施例中, n 为 2, R^s 中的一者为甲基, 并且 R^s 中的另一者为 -OH。

[0380] 在一些实施例中, 本文提供了一种式 (A) 或式 (I) 化合物, 诸如式 (I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2) 或 (I-G3) 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 R^4 和 R^5 独立地为 H。在一些变型中, 本文提供的实施例还适用于式 (A') 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 或其任何变型或实施例。

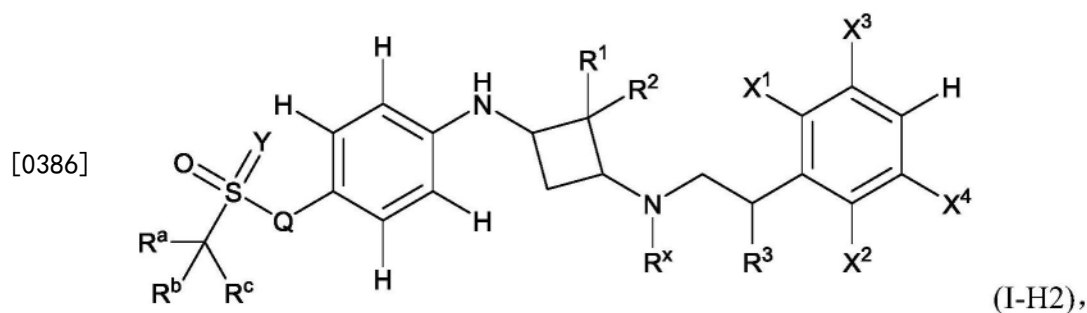
[0381] 在一些实施例中, 本文提供了一种式 (A) 或式 (I) 化合物, 或前述任一者的药用盐, 其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基。在一些实施例中, R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基。在一些实施例中, R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成环丁基。在一些变型中, 本文提供的实施例还适用于式 (A') 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 或其任何变型或实施例。

[0382] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成环丁基,其中该化合物为式(I-H1):



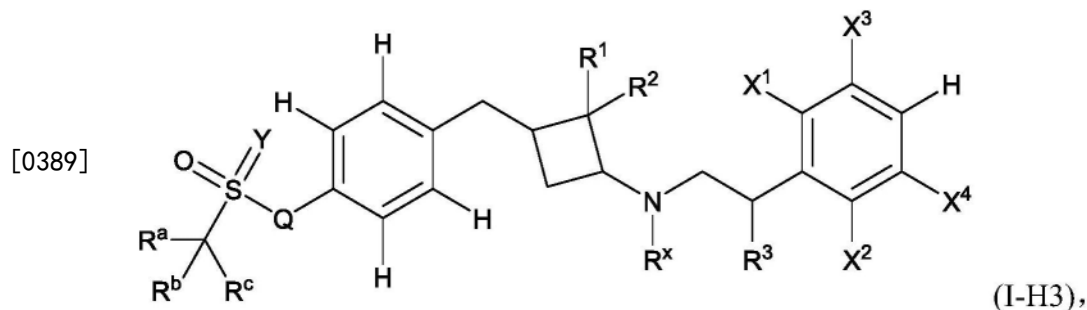
[0384] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-H1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0385] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A2)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成环丁基,其中该化合物为式(I-H2):



[0387] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-H2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0388] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A3)化合物,或前述任一者的药用盐,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成环丁基,其中该化合物为式(I-H3):



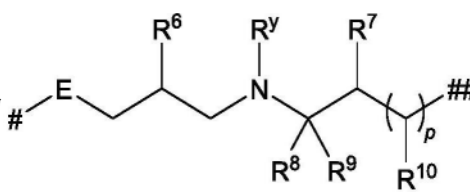
[0390] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(I-H3)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^x 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

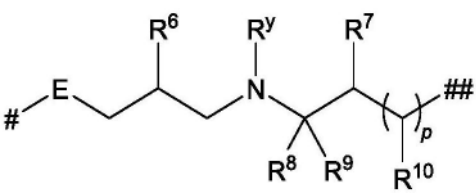
[0391] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-H1)、(I-H2)或

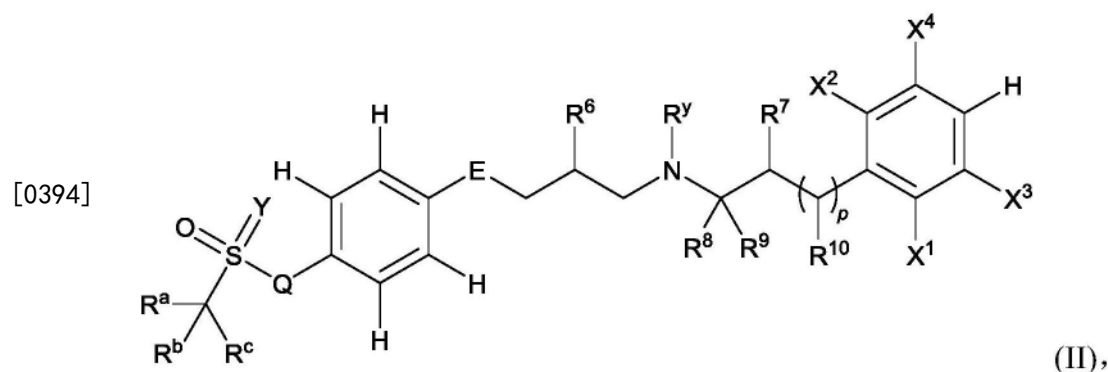
(I-H3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^1 和 R^2 各自为H。在一些实施例中,本文提供一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-H1)、(I-H2)或(I-H3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^x 为H。在一些实施例中,其中 R^1 、 R^2 和 R^x 各自为H。在一些实施例中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。

[0392] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)或(I-H3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^3 为H、-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^3 为H。在一些实施例中, R^3 为-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^3 为H或-OH。在一些实施例中, R^3 为-OH。在一些实施例中, R^3 为卤代。在一些实施例中, R^3 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中, R^3 为甲氧基。

[0393] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)或(I-G3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H。在一些实施例中,本文提供一种式(A)或式(I)化合物,诸如式(I-H1)、(I-H2)或(I-H3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^x 各自为H。在一些实施例中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例。在一些实施例中,本文提供一种式(A)化合物,或其立体异构体或互

变异构体,或前述任一者的药用盐,其中L为  在一些实

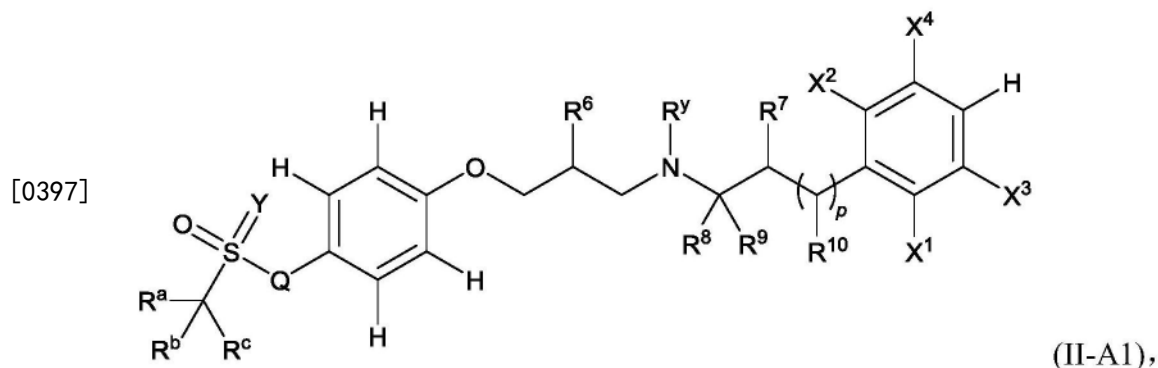
施例中,L为  并且式(A)化合物为式(II)化合物:



[0395] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^y 、p、E、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体

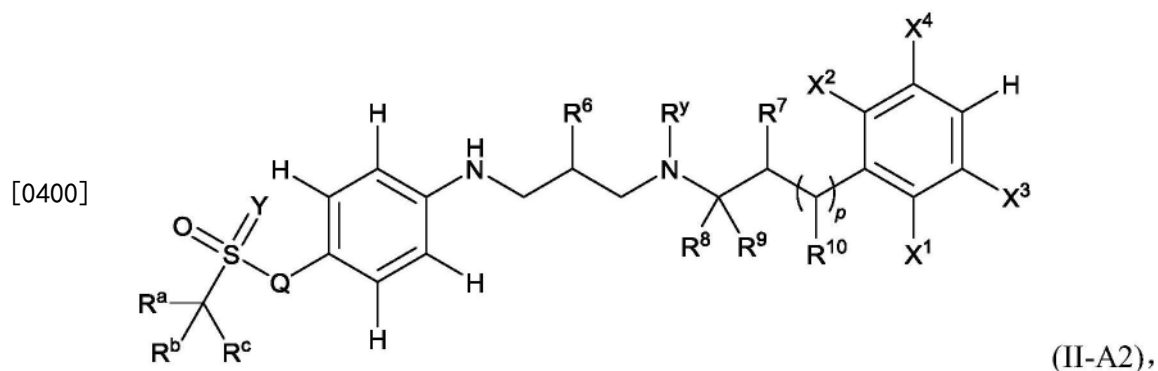
或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0396] 在一些实施例中,本文提供了一种式 (A) 或式 (II) 化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中E为O,其中该化合物为式 (II-A1):



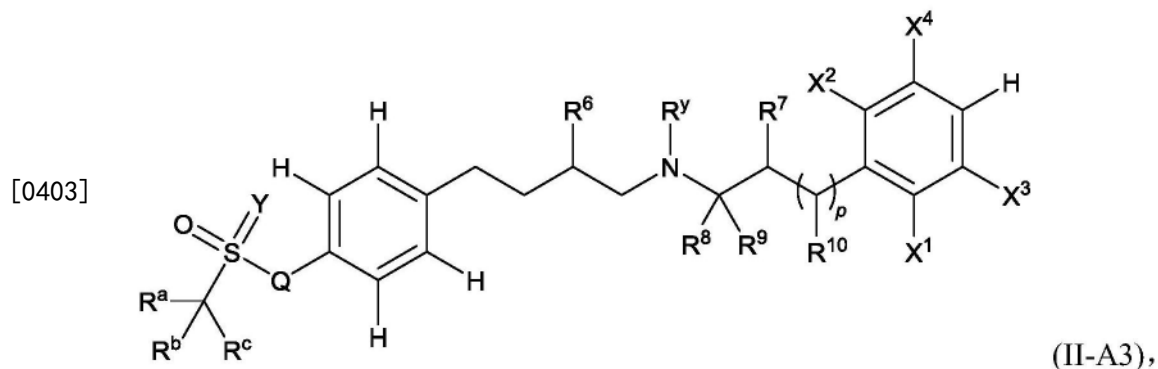
[0398] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式 (II-A1) 的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^y 、 p 、 Q 和 Y 如针对式 (A') 化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0399] 在一些实施例中,本文提供了一种式 (A) 或式 (II) 化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中E为NH,其中该化合物为式 (II-A2):



[0401] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,E为 $N(C_{1-6}\text{烷基})$ 。在一些实施例中,E为 $N(CH_3)$ 。在一些变型中,式 (II-A2) 的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^y 、 p 、 Q 和 Y 如针对式 (A') 化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0402] 在一些实施例中,本文提供了一种式 (A) 或式 (II) 化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中E为 CH_2 ,其中该化合物为式 (II-A3):

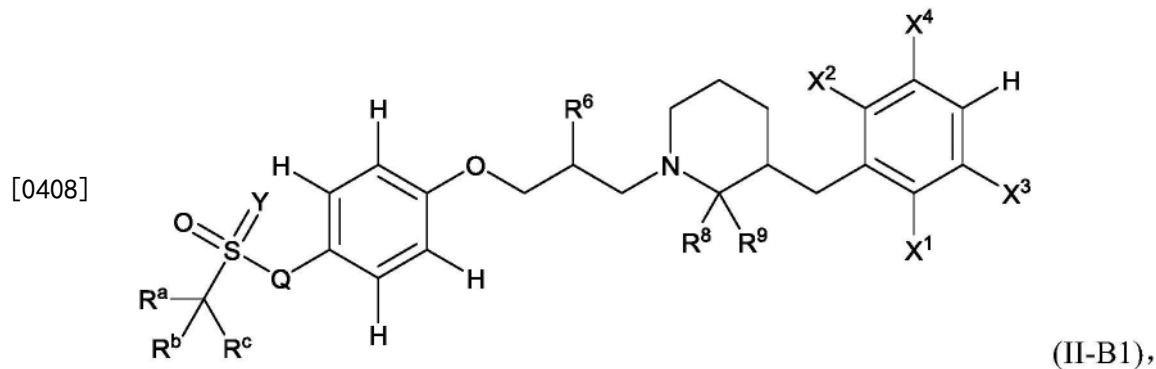


[0404] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,E为CH(C₁₋₆烷基)。在一些实施例中,E为CH(CH₃)。在一些变型中,式(II-A3)的X¹、X²、X³、X⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、R^c、R^y、p、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0405] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基。在一些实施例中,R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至6元杂环基。在一些实施例中,R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成5元至8元杂环基。在一些实施例中,R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成5元至6元杂环基。在一些实施例中,R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。

[0406] 在所述的一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A1)、(II-A2)或(II-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中p为1。在其他实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A1)、(II-A2)或(II-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中p为0。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。

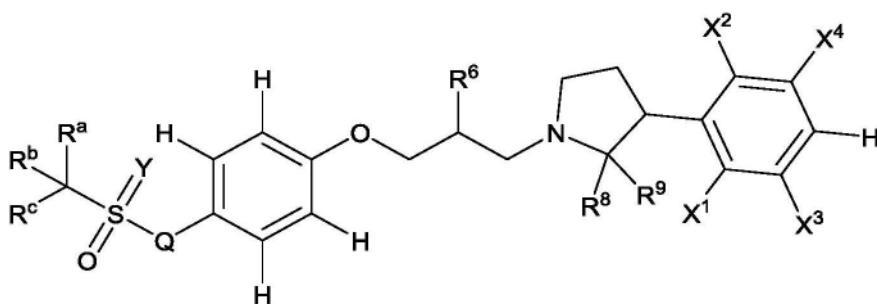
[0407] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,并且p为1,其中该化合物为式(II-B1):



[0409] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II-B1)的X¹、X²、X³、X⁴、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、R^c、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0410] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成5元杂环基,并且p为0,其中该化合物为式(II-C1):

[0411]

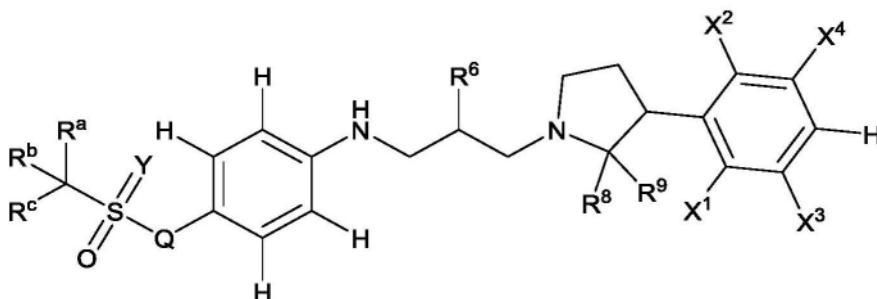


(II-C1),

[0412] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II-C1)的X¹、X²、X³、X⁴、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、R^c、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0413] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成5元杂环基,并且p为0,其中该化合物为式(II-C2):

[0414]

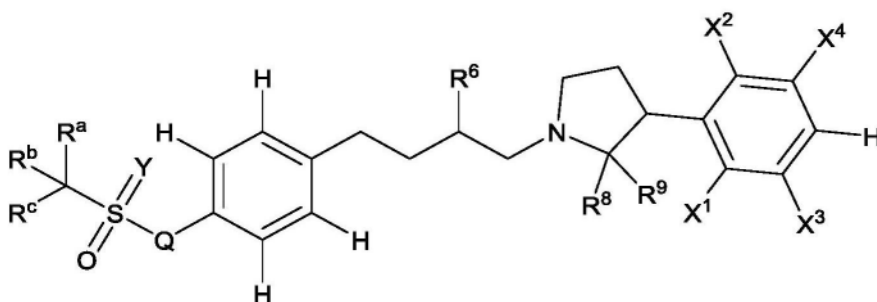


(II-C2),

[0415] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II-C2)的X¹、X²、X³、X⁴、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、R^c、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0416] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成5元杂环基,并且p为0,其中该化合物为式(II-C3):

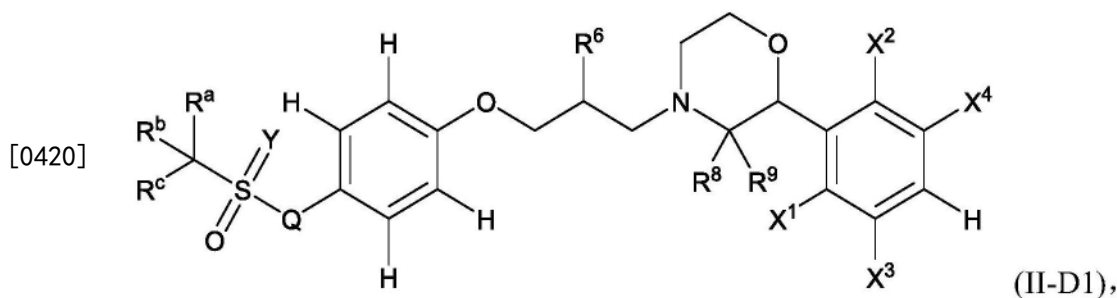
[0417]



(II-C3),

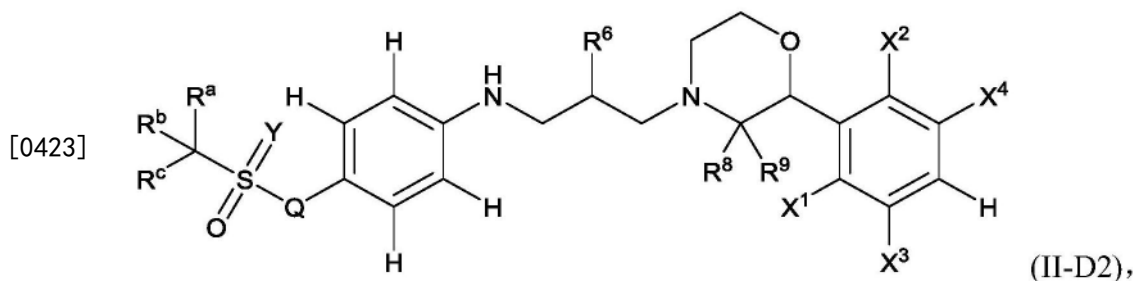
[0418] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II-C3)的X¹、X²、X³、X⁴、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、R^c、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0419] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,并且p为0,其中该化合物为式(II-D1):



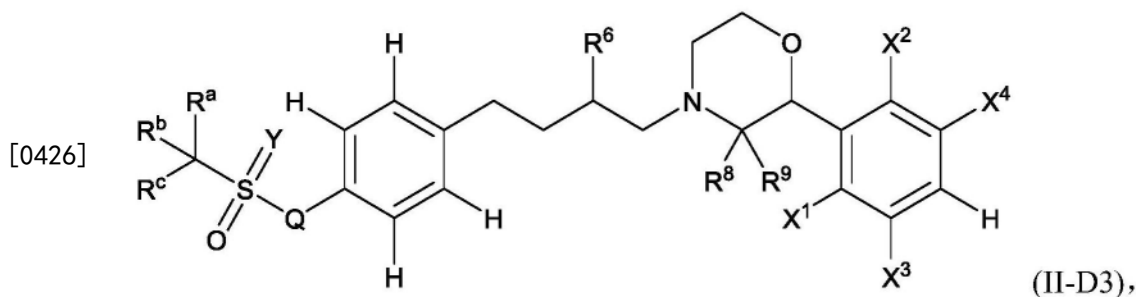
[0421] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II-D1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0422] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,并且 p 为0,其中该化合物为式(II-D2):



[0424] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II-D2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0425] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^y 与 R^7 以及它们所连接的原子一起形成6元杂环基,并且 p 为0,其中该化合物为式(II-D3):



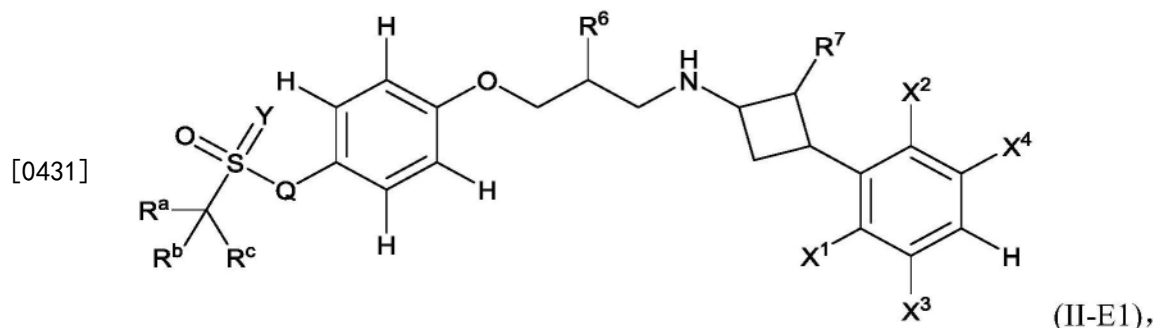
[0427] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(II-D3)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0428] 在前述的一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(II)化合物,诸如式(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)或(II-D3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^6 为-OH。在一些实施例中, R^6 为-OH, R^8 为 C_{1-6} 烷基,并且 R^9 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^6 为-OH, R^8 为甲基,并且 R^9 为

甲基。在一些实施例中， R^6 为-OH， R^8 为H，并且 R^9 为H。在一些变型中，本文提供的实施例还适用于式(A')化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，或其任何变型或实施例。

[0429] 在一些实施例中，本文提供了一种式(A)或式(II)化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，其中 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基。在一些实施例中， R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基。在一些实施例中， R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成 C_{3-4} 环烷基。在一些实施例中， R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成环丁基。在一些变型中，本文提供的实施例还适用于式(A')化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，或其任何变型或实施例。

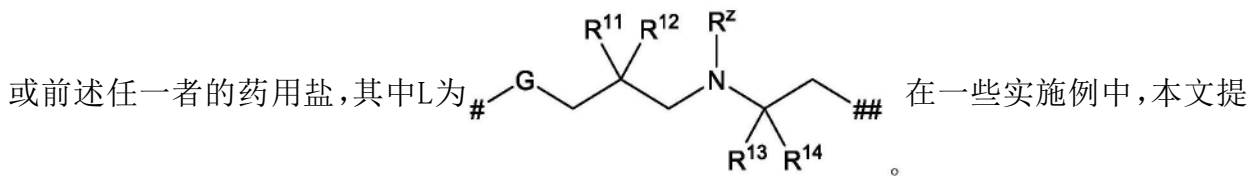
[0430] 在一些实施例中，本文提供了一种式(A)或式(II)化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，其中 R^8 和 R^9 中的一者与 R^{10} 以及它们所连接的原子一起形成环丁基，其中该化合物为式(II-E1)：



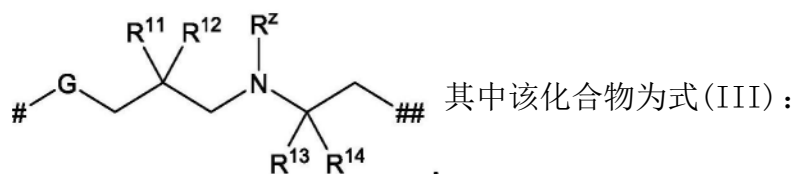
[0432] 或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐。在一些变型中，式(II-E1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

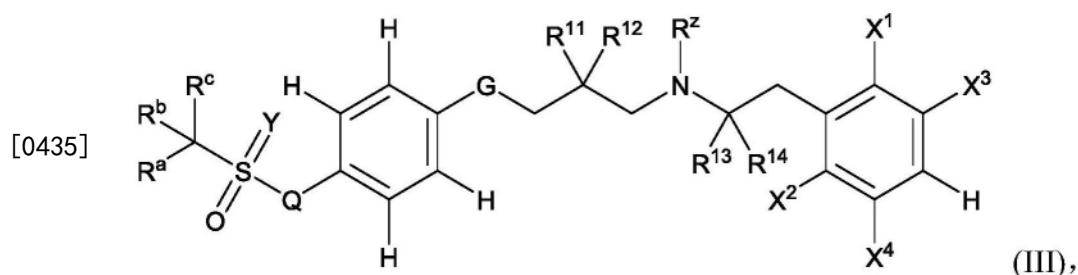
[0433] 在一些实施例中，本文提供了一种式(A)或式(II)化合物，诸如式(II-E1)化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，其中 R^6 为-OH并且 R^7 为H。在一些变型中，本文提供的实施例还适用于式(A')化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，或其任何变型或实施例。

[0434] 在一些实施例中，本文提供了一种式(A)化合物，或其立体异构体或互变异构体，



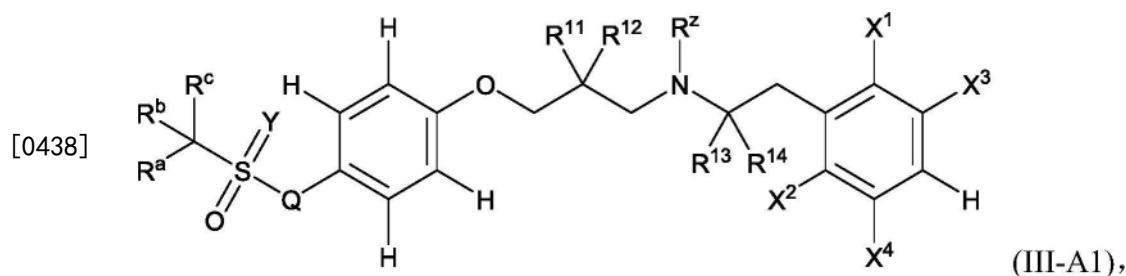
供了一种式(A)化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，其中L为





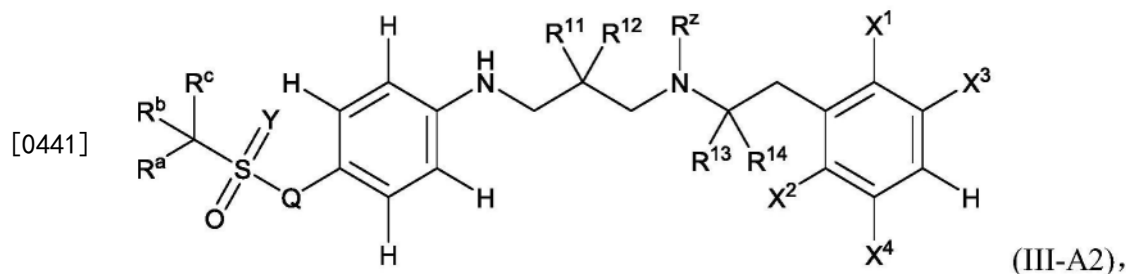
[0436] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(III)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^Z 、 G 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0437] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(III)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 G 为 O ,其中该化合物为式(III-A1):



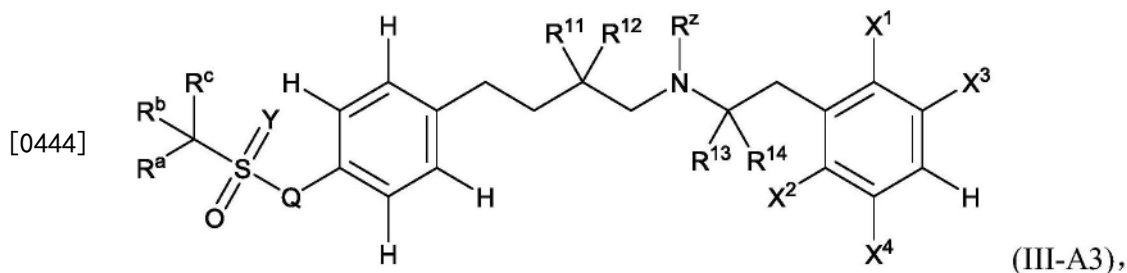
[0439] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(III-A1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^Z 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0440] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(III)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 G 为 NH ,其中该化合物为式(III-A2):



[0442] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中, G 为 N (C_{1-6} 烷基)。在一些实施例中, G 为 $N(CH_3)$ 。在一些变型中,式(III-A2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^Z 、 Q 和 Y 如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0443] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(III)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 G 为 CH_2 ,其中该化合物为式(III-A3):



[0445] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,G为CH(C₁₋₆烷基)。在一些实施例中,G为CH(CH₃)。在一些变型中,式(III-A3)的X¹、X²、X³、X⁴、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R^a、R^b、R^c、R^Z、Q和Y如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0446] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(III)化合物,诸如式(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^Z为H。在一些实施例中,R^Z为C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基任选地被一个或多个C₃₋₈环烷基取代。在一些实施例中,R^Z为未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R^Z为未取代的C₁₋₃烷基。在一些实施例中,R^Z为未取代的甲基或未取代的乙基。在一些实施例中,R^Z为未取代的乙基。在一些实施例中,R^Z为C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基被一个或多个C₃₋₈环烷基取代。在一些实施例中,R^Z为C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基被一个或多个C₃₋₆环烷基取代。在一些实施例中,R^Z为甲基,其中甲基被环丙基取代。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。

[0447] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(III)化合物,诸如式(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R¹¹和R¹²中的一者为-OH并且R¹¹和R¹²中的另一者为H、卤代或C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R¹¹和R¹²中的一者为-OH,并且R¹¹和R¹²中的另一者为H。在一些实施例中,R¹¹和R¹²中的一者为-OH,并且R¹¹和R¹²中的另一者为C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R¹¹和R¹²中的一者为-OH,并且R¹¹和R¹²中的另一者为甲基。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。

[0448] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(III)化合物,诸如式(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R¹³和R¹⁴两者均为H。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴两者均为C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴两者均为甲基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴中的一者为H,并且R¹³和R¹⁴中的另一者为C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴中的一者为H,并且R¹³和R¹⁴中的另一者为C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴中的一者为H,并且R¹³和R¹⁴中的另一者为甲基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴中的一者为H,并且R¹³和R¹⁴中的另一者为C₃₋₈环烷基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴中的一者为H,并且R¹³和R¹⁴中的另一者为环丙基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至6元杂环基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成5元至8元杂环基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成5元至6元杂环基。在一些实施例中,R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成四氢呋喃基。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或

实施例。

[0449] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)化合物,诸如式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 彼此独立地为H、卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代,前提是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代。在一些实施例中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的三者为H,并且 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代。在一些实施例中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的两者为H,并且 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的两者独立地为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代。

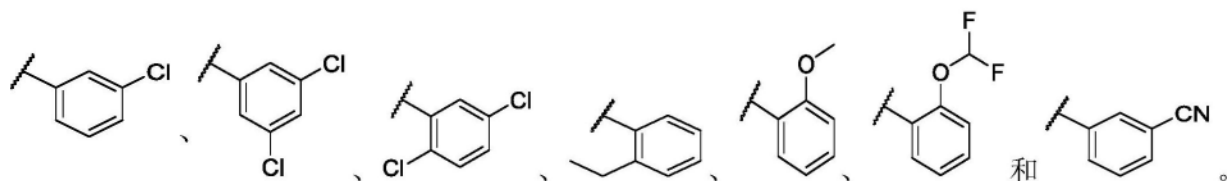
[0450] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')化合物,诸如式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 彼此独立地为H、卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF^5 ,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代,前提是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF^5 ,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代。在一些实施例中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的三者为H,并且 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF^5 ,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代。在一些实施例中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的两者为H,并且 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的两者独立地为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF^5 ,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代。

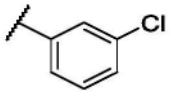
[0451] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)化合物,诸如式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 和 X^2 各自为H, X^3 和 X^4 中的一者为H,并且 X^3 和 X^4 中的另一者为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为H, X^3 和 X^4 中的一者为H,并且 X^3 和 X^4 中的另一者为氯代。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。在一些实施例中,本文提供了一种式(A)化合物,诸如式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、

(III-A2) 或 (III-A3) 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 C_{1-6} 烷基, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为乙基, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 C_{1-6} 烷氧基, 其中 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为甲氧基, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中另一者为 $-O-CHF_2$, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为卤代, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为氯代, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为氯代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 各自为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 各自为氯代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为 $-CN$ 。在一些实施例中, 本文提供了一种式 (A) 化合物, 诸如式 (I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2) 或 (III-A3) 化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 C_{1-6} 烷基, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为乙基, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 C_{1-6} 烷氧基, 其中 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤代取代, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为甲氧基, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中另一者为 $-O-CHF_2$, 并且 X^3 和 X^4 各自为 H。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 $-O-CHF_2$, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为氯代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为卤代, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 C_{1-6} 烷基, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为甲基, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 C_{1-6} 烷氧基, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为甲氧基, X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为 H 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为氯代, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为氯代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 各自为卤代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 各自为氯代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, X^3 和 X^4 中的一者为氯代, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为氟代。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为 $-CN$ 。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的每一者为 $-CN$ 。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 C_{1-6} 烷基, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为 $-CN$ 。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为卤代, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为 $-CN$ 。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为 H, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为 $-CF_3$, 并且 X^3 和 X^4

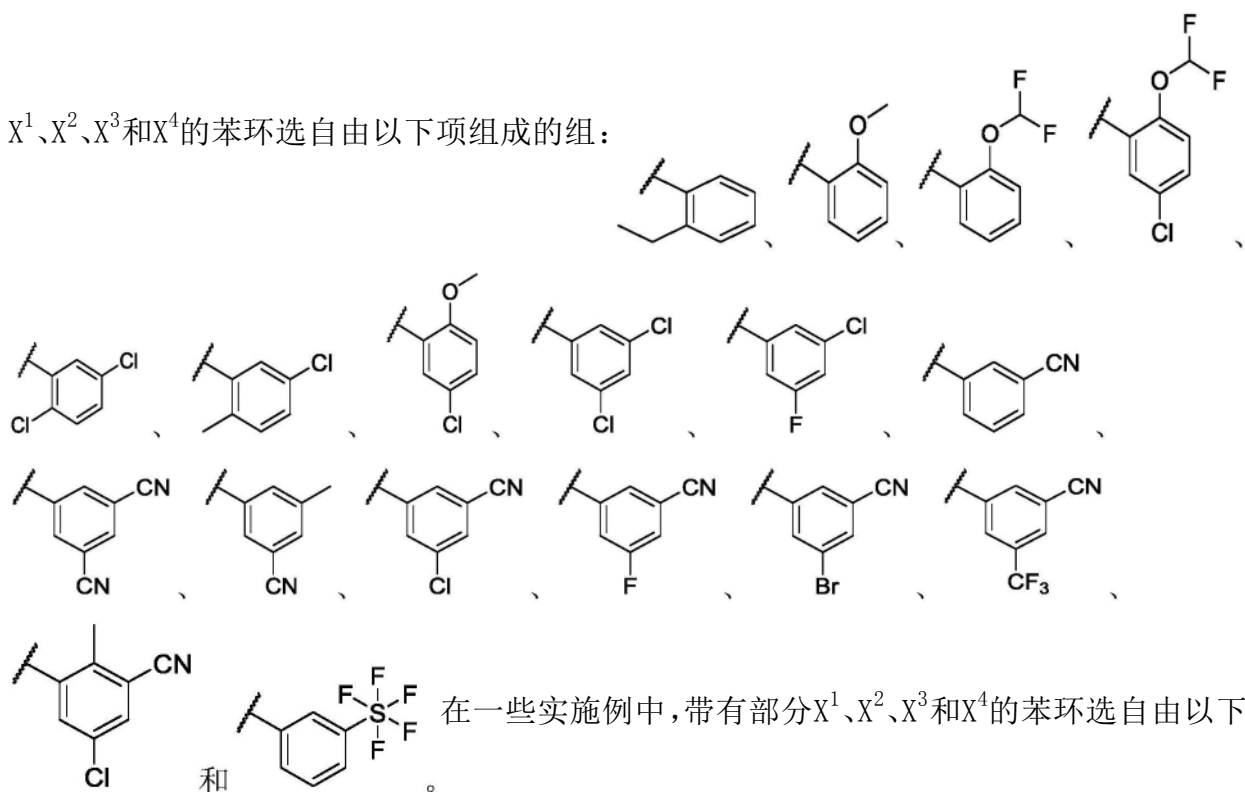
中的另一者为-CN。在一些实施例中, X^1 和 X^2 中的一者为H, 并且 X^1 和 X^2 中的另一者为 C_{1-6} 烷基, 并且 X^3 和 X^4 中的一者为卤代, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为-CN。在一些实施例中, X^1 和 X^2 各自为H, X^3 和 X^4 中的一者为H, 并且 X^3 和 X^4 中的另一者为-SF₅。

[0452] 在一些实施例中, 带有部分 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 的苯环选自由以下项组成的组:

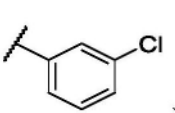
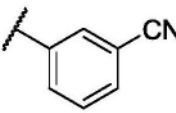
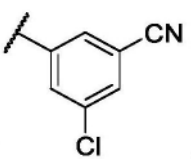


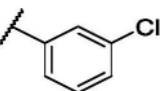
在一些实施例中, 带有部分 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 的苯环为  在一些实施例中, 带有部分

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 的苯环选自由以下项组成的组:



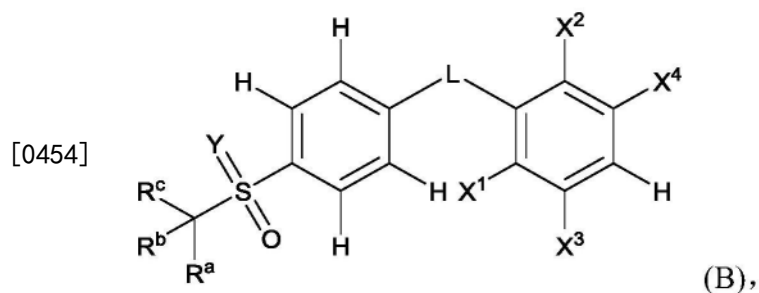
在一些实施例中, 带有部分 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 的苯环选自由以下

项组成的组:  和  和  在一些实施例中, 带有部分 X^1 、

X^2 、 X^3 和 X^4 的苯环为 。

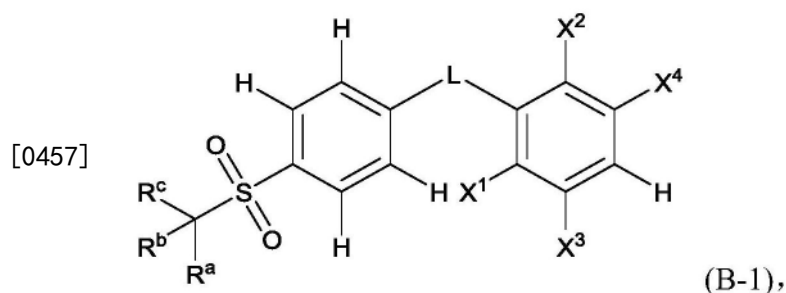
[0453] 在一些实施例中, 本文提供了一种式(A)化合物, 诸如式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物, 或其立体异构体或互变

异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q不存在。在一些实施例中,本文提供了一种式(A)化合物,或其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中该化合物为式(B):



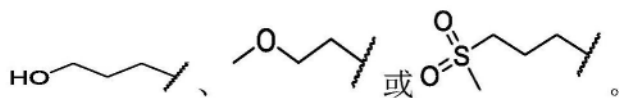
[0455] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(B)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、L和Y如针对式(B),如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0456] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(B)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Y为O,其中该化合物为式(B-1):

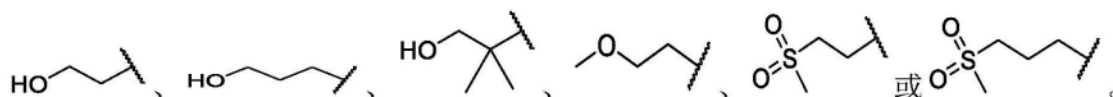


[0458] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(B1)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0459] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)、式(B)或式(B-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的两者独立地为H,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的一者为 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的两者独立地为H,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的一者为

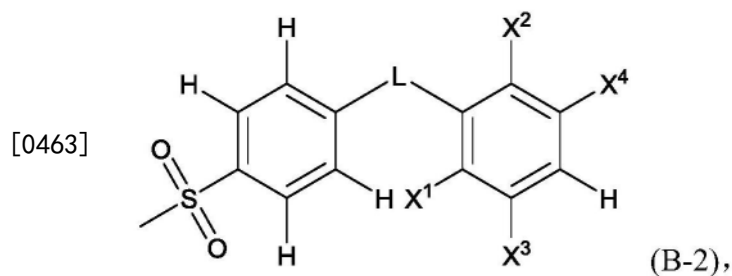


[0460] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')、式(B)或式(B-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的两者独立地为H,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的一者为 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的两者独立地为H,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的一者为



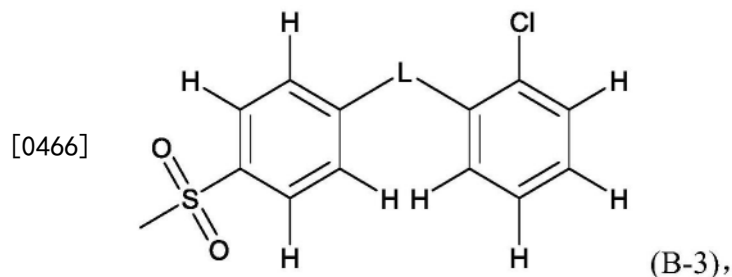
[0461] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)、式(B)或式(B-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或3元至6元杂环基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成氧杂环丁烷基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些变型中,本文提供的实施例还适用于式(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,或其任何变型或实施例。

[0462] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)、式(B)或式(B-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自为H,其中该化合物为式(B-2):



[0464] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(B-2)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

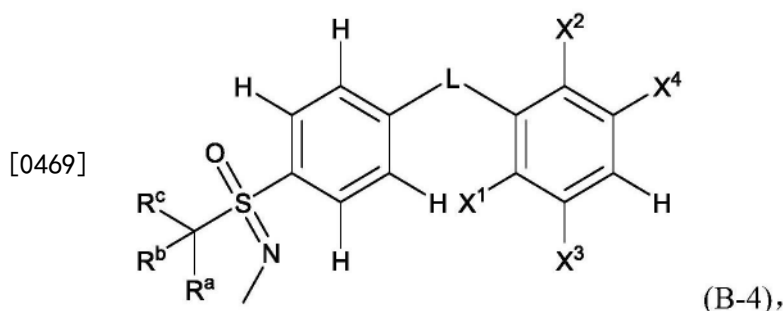
[0465] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)、式(B)、式(B-1)或式(B-2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 和 X^2 中的一者为H并且 X^1 和 X^2 中的另一者为氯代, X^3 为H,并且 X^4 为H,其中该化合物为式(B-3):



[0467] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(B-3)的L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

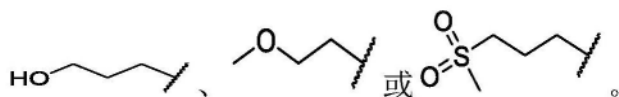
[0468] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(B)化合物,或其立体异构体或互变

异构体,或前述任一者的药用盐,其中Y为-N(C₁₋₆烷基)。在一些实施例中,Y为-N(CH₃),其中该化合物为式(B-4):

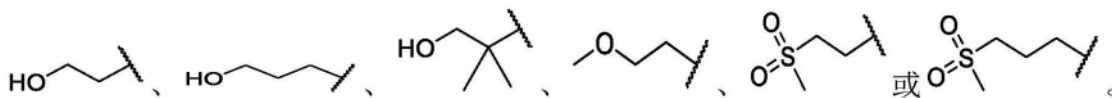


[0470] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(B-4)的X¹、X²、X³、X⁴、R^a、R^b、R^c和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0471] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)、式(B)或式(B-4)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中,R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中,R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为



[0472] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')、式(B)或式(B-4)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中,R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中,R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为

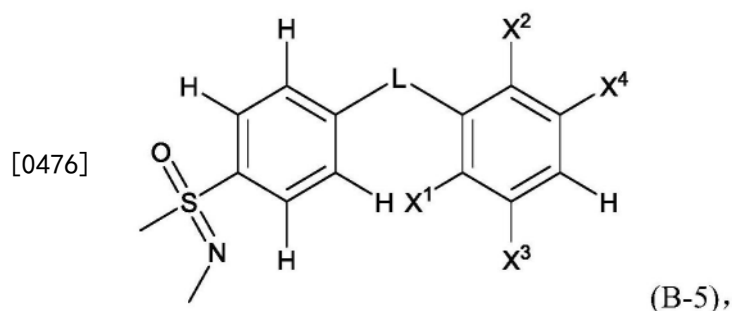


[0473] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)、式(B)或式(B-4)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中,R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中,R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成氧杂环丁烷基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。

[0474] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')、式(B)或式(B-4)化合物,或其立体异构

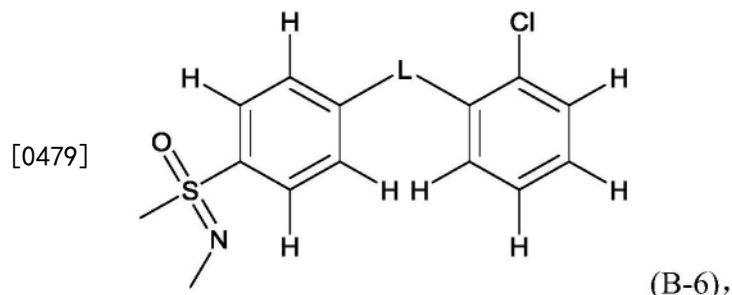
体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或3元至6元杂环基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成氧杂环丁烷基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。在一些实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成氮杂环丁烷基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代。

[0475] 在一些实施例中, 本文提供了一种式(A)、式(B)或式(B-4)化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自为H, 其中该化合物为式(B-5):



[0477] 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐。在一些变型中, 式(B-5)的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

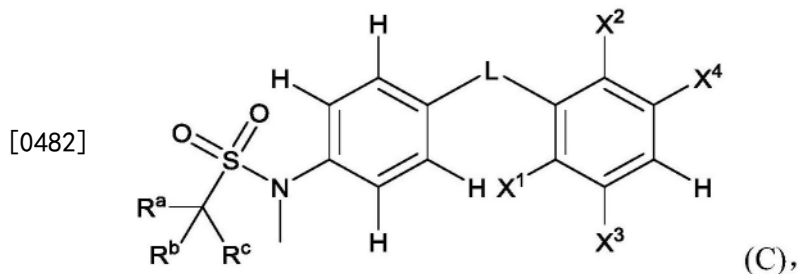
[0478] 在一些实施例中, 本文提供了一种式(A)、式(B)、式(B-4)或式(B-5)化合物, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐, 其中 X^1 和 X^2 中的一者为H并且 X^1 和 X^2 中的另一者为氯代, X^3 为H, 并且 X^4 为H, 其中该化合物为式(B-6):



[0480] 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐。在一些变型中, 式(B-6)的L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

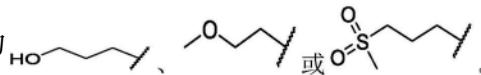
[0481] 在一些实施例中, 本文提供了一种式(A)化合物, 诸如式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-

E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中Q为-N(C₁₋₆烷基)。在一些实施例中,Q为-N(CH₃)。在一些实施例中,本文提供了一种式(A)化合物,或其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中该化合物为式(C):

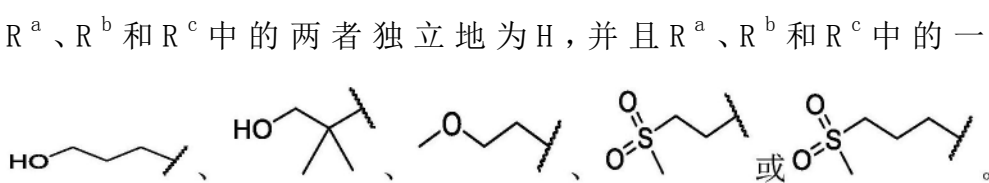


[0483] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(C)的X¹、X²、X³、X⁴、R^a、R^b、R^c和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0484] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(C)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中, R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中, R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为



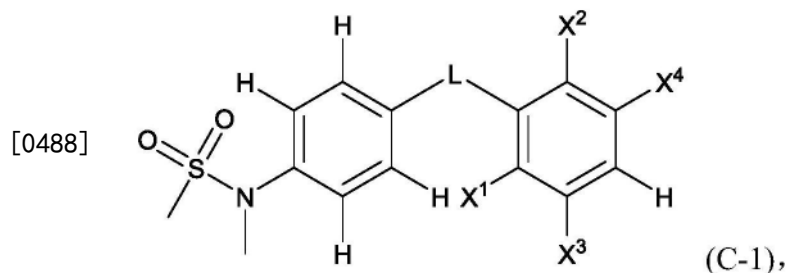
[0485] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')或式(C)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中, R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中, R^a、R^b和R^c中的两者独立地为H,并且R^a、R^b和R^c中的一者为



[0486] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(C)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中, R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些实施例中, R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成氧杂环丁烷基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷

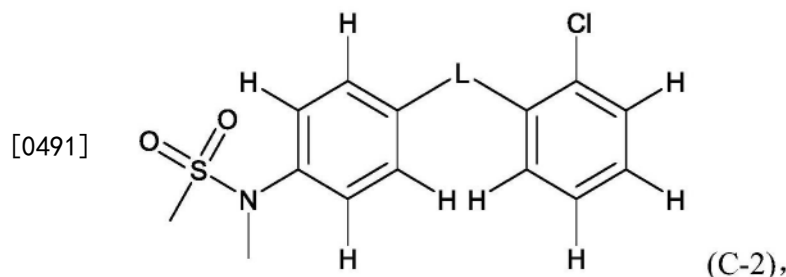
基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代。在一些变型中，本文提供的实施例还适用于式(A')化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，或其任何变型或实施例。

[0487] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(C)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 R^a 、 R^b 、和 R^c 各自为H,其中该化合物为式(C-1):



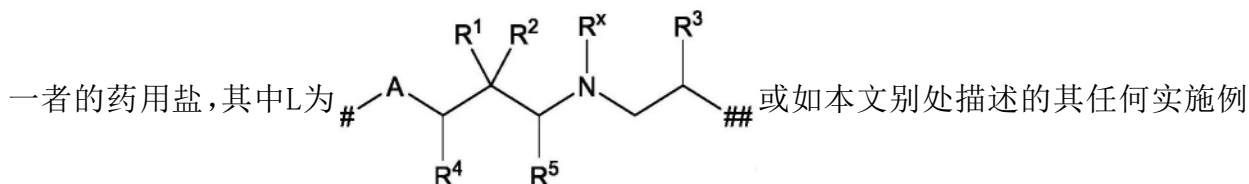
[0489] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(C-1)的X¹、X²、X³、X⁴和L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

[0490] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)、式(C)或式(C-1)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中 X^1 和 X^2 中的一者为H并且 X^1 和 X^2 中的另一者为氯代, X^3 为H,并且 X^4 为H,其中该化合物为式(C-2):



[0492] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些变型中,式(C-2)的L如针对式(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐、或其任何变型或实施例所定义。

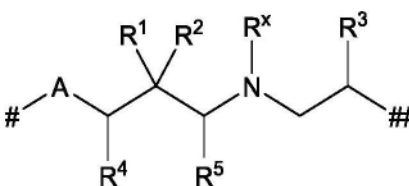
[0493] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)化合物,诸如式(B)、(B-1)、(B-2)、(B-3)、(B-4)、(B-5)、(B-6)、(C)、(C-1)或(C-2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任



或变型,包括例如如式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐中。

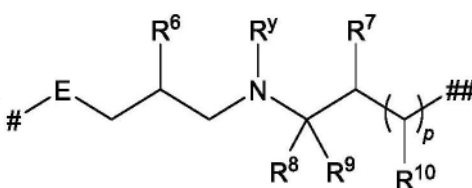
[0494] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')化合物,诸如式(B)、(B-1)、(B-2)、(B-

3)、(B-4)、(B-5)、(B-6)、(C)、(C-1)或(C-2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述

任一者的药用盐,其中L为  或如本文别处描述的其任何实施

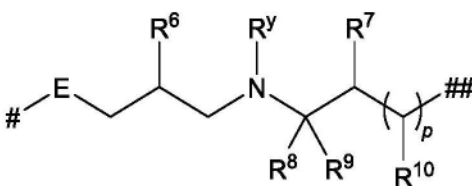
例或变型,包括例如如在式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐中。

[0495] 在一些实施例中,本文提供一种式(A)化合物,诸如式(B)、(B-1)、(B-2)、(B-3)、(B-4)、(B-5)、(B-6)、(C)、(C-1)或(C-2)化合物、或其立体异构体或互变异构体,或前述任

一者的药用盐,其中L为  或如本文别处描述的其任何实

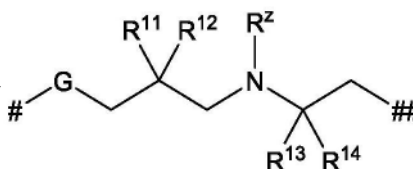
施例或变型,包括例如如在式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐中。

[0496] 在一些实施例中,本文提供一种式(A')化合物,诸如式(B)、(B-1)、(B-2)、(B-3)、(B-4)、(B-5)、(B-6)、(C)、(C-1)或(C-2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任

一者的药用盐,其中L为  或如本文别处描述的其任何实

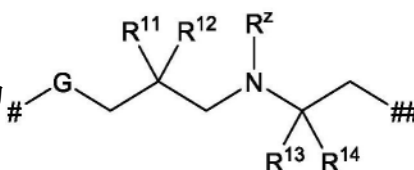
施例或变型,包括例如如在式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐中。

[0497] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)化合物,诸如式(B)、(B-1)、(B-2)、(B-3)、(B-4)、(B-5)、(B-6)、(C)、(C-1)或(C-2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任

一者的药用盐,其中L为  或如本文别处描述的其任何实施例

或变型,包括例如如在式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐中。

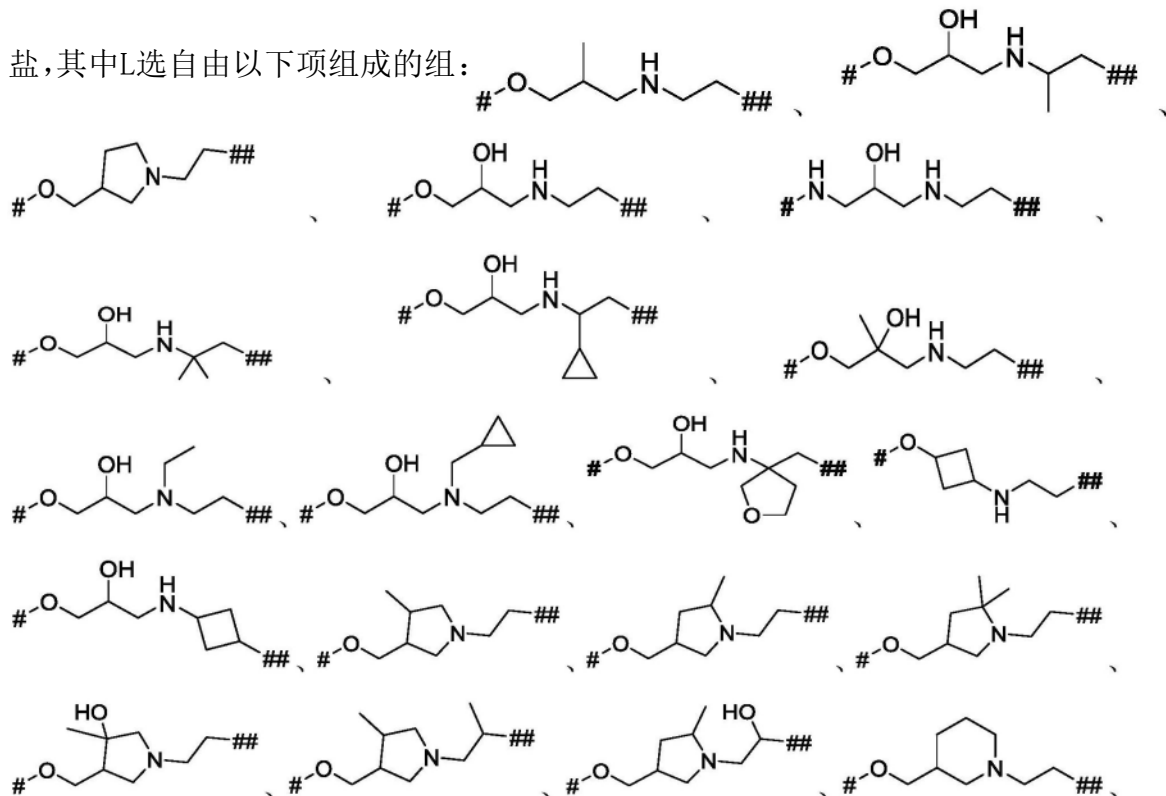
[0498] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')化合物,诸如式(B)、(B-1)、(B-2)、(B-3)、(B-4)、(B-5)、(B-6)、(C)、(C-1)或(C-2)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述

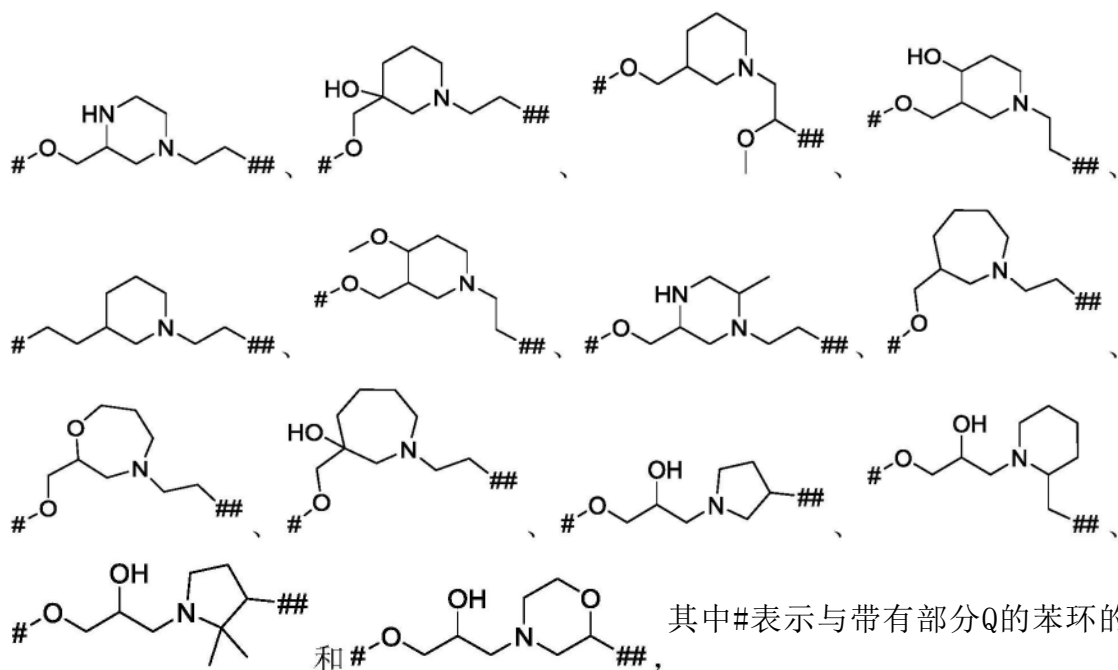
任一者的药用盐,其中L为  或如本文别处描述的其任何实施

例或变型,包括例如如在式(I)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、(I-D1)、(I-D2)、(I-D3)、(I-E1)、(I-E2)、(I-E3)、(I-F1)、(I-F2)、(I-F3)、(I-G1)、(I-G2)、(I-G3)、(I-H1)、(I-H2)、(I-H3)、(II)、(II-A1)、(II-A2)、(II-A3)、(II-B1)、(II-C1)、(II-C2)、(II-C3)、(II-D1)、(II-D2)、(II-D3)、(II-E1)、(III)、(III-A1)、(III-A2)或(III-A3)化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐中。

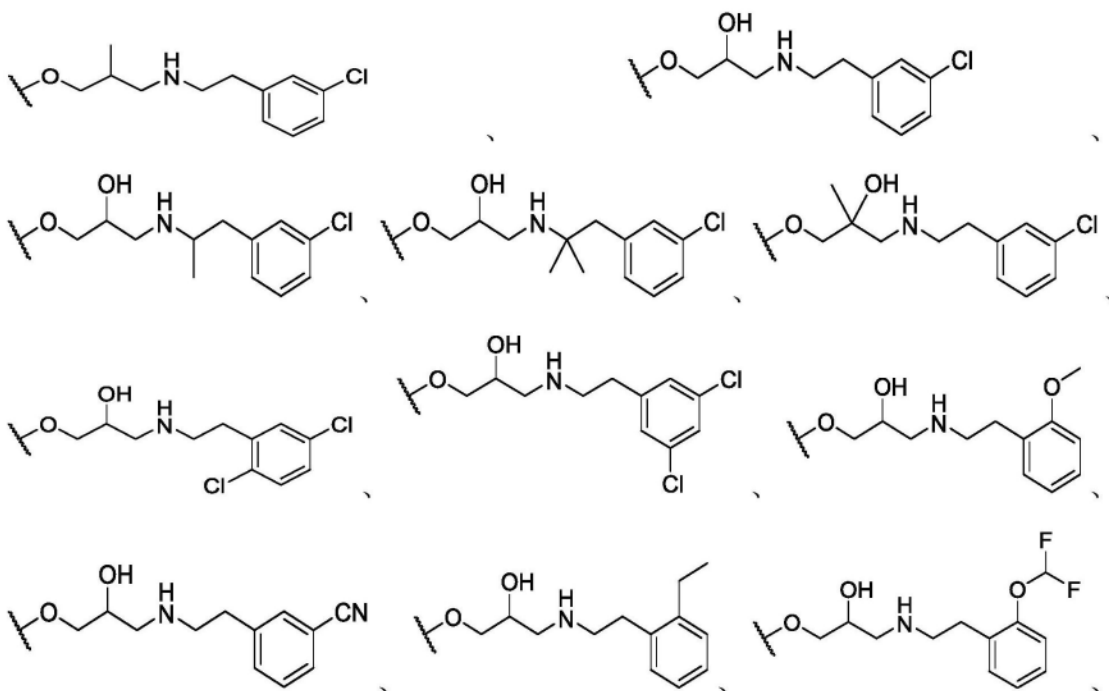
[0499] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(A')化合物,或前述任一者的药用

盐,其中L选自由以下项组成的组:

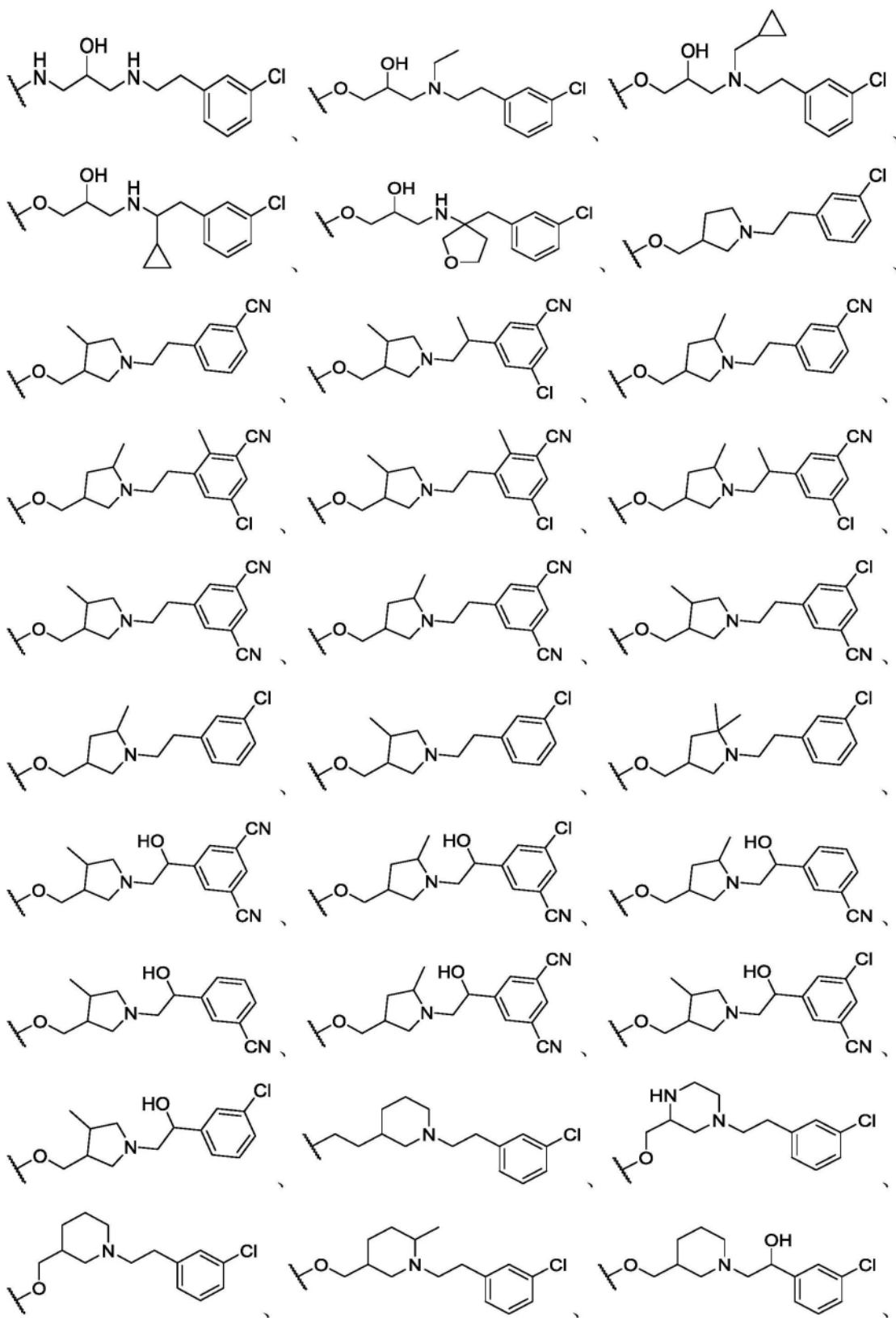


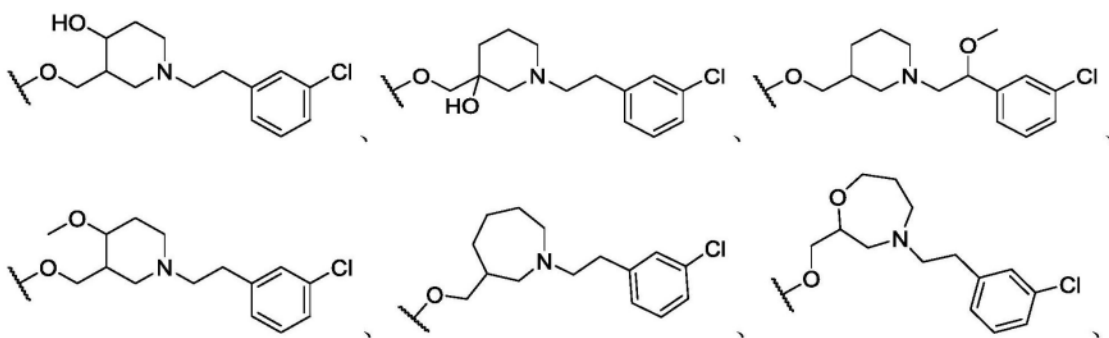


[0500] 在一些实施例中，本文提供了一种式(A)或式(A')化合物，或前述任一者的药用盐，其中L和带有部分X¹至X⁴的苯环一起形成选自以下项组成的组的结构：

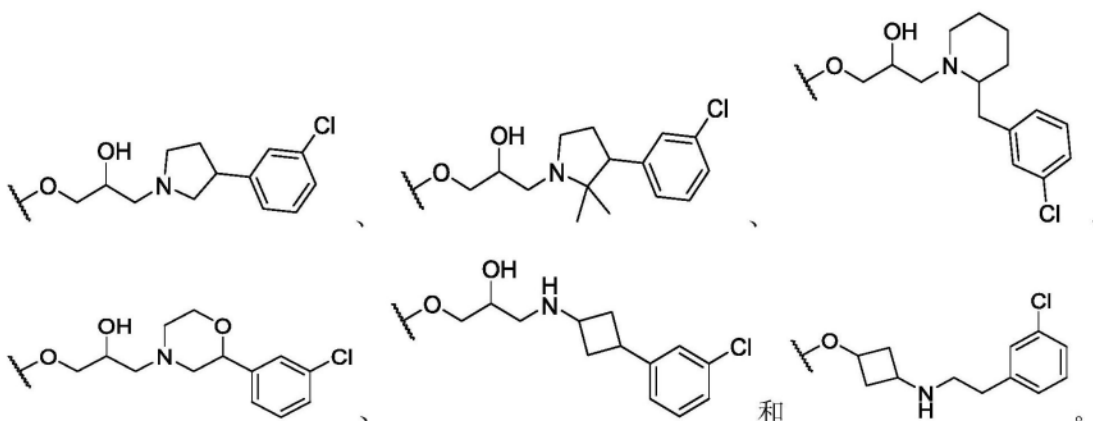


[0502]



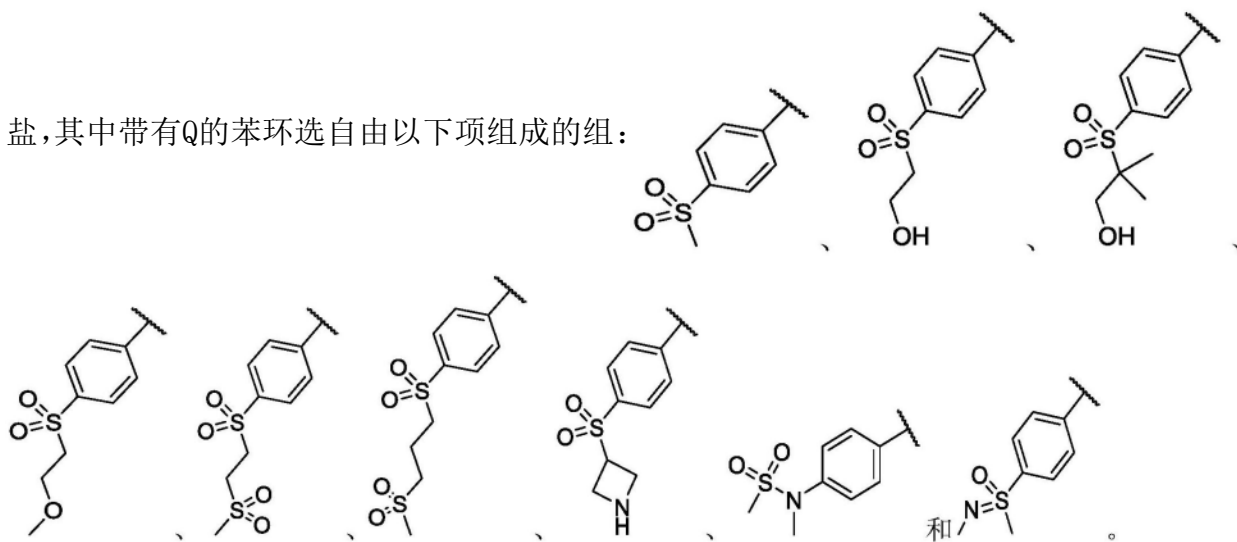


[0503]

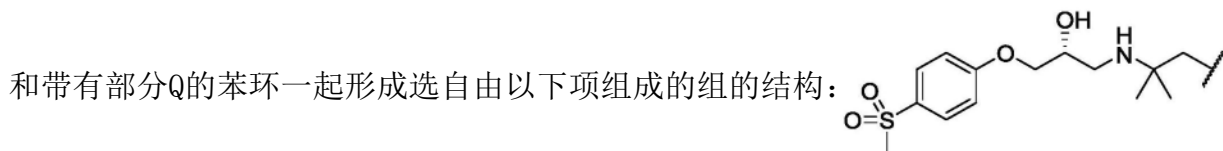


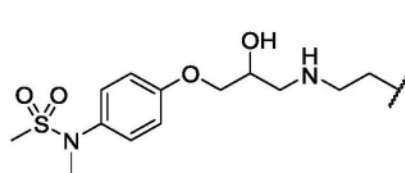
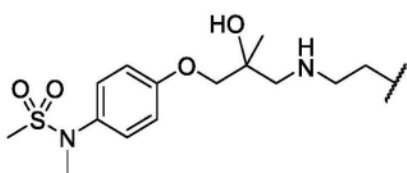
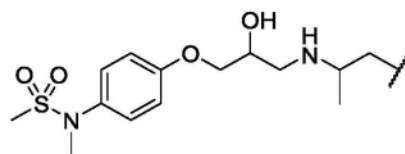
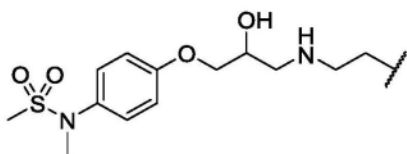
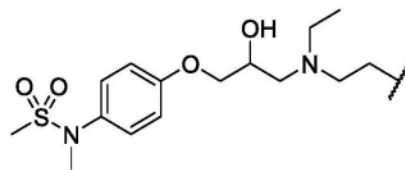
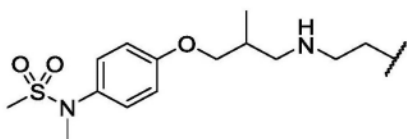
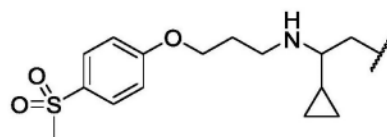
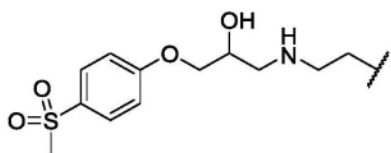
[0504] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A)或式(A')化合物,或前述任一者的药用

盐,其中带有Q的苯环选自由以下项组成的组:

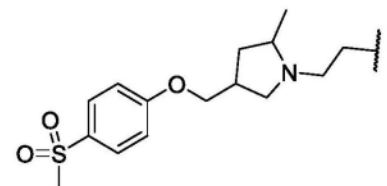
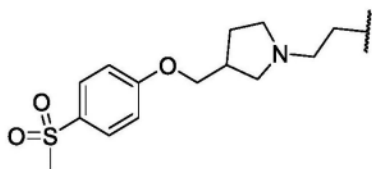
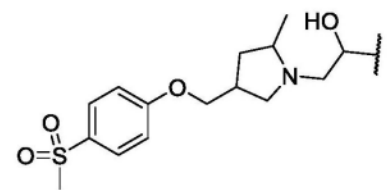
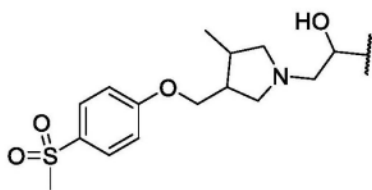
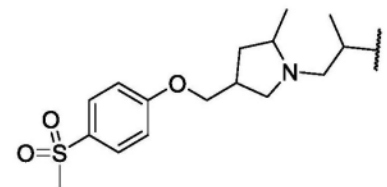
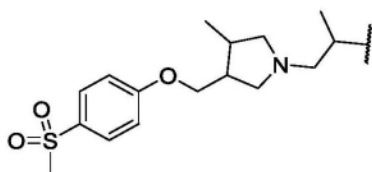
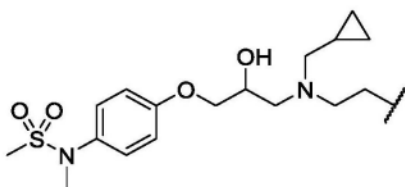
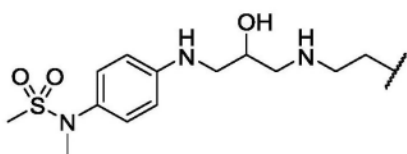


[0505] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')化合物,或前述任一者的药用盐,其中L

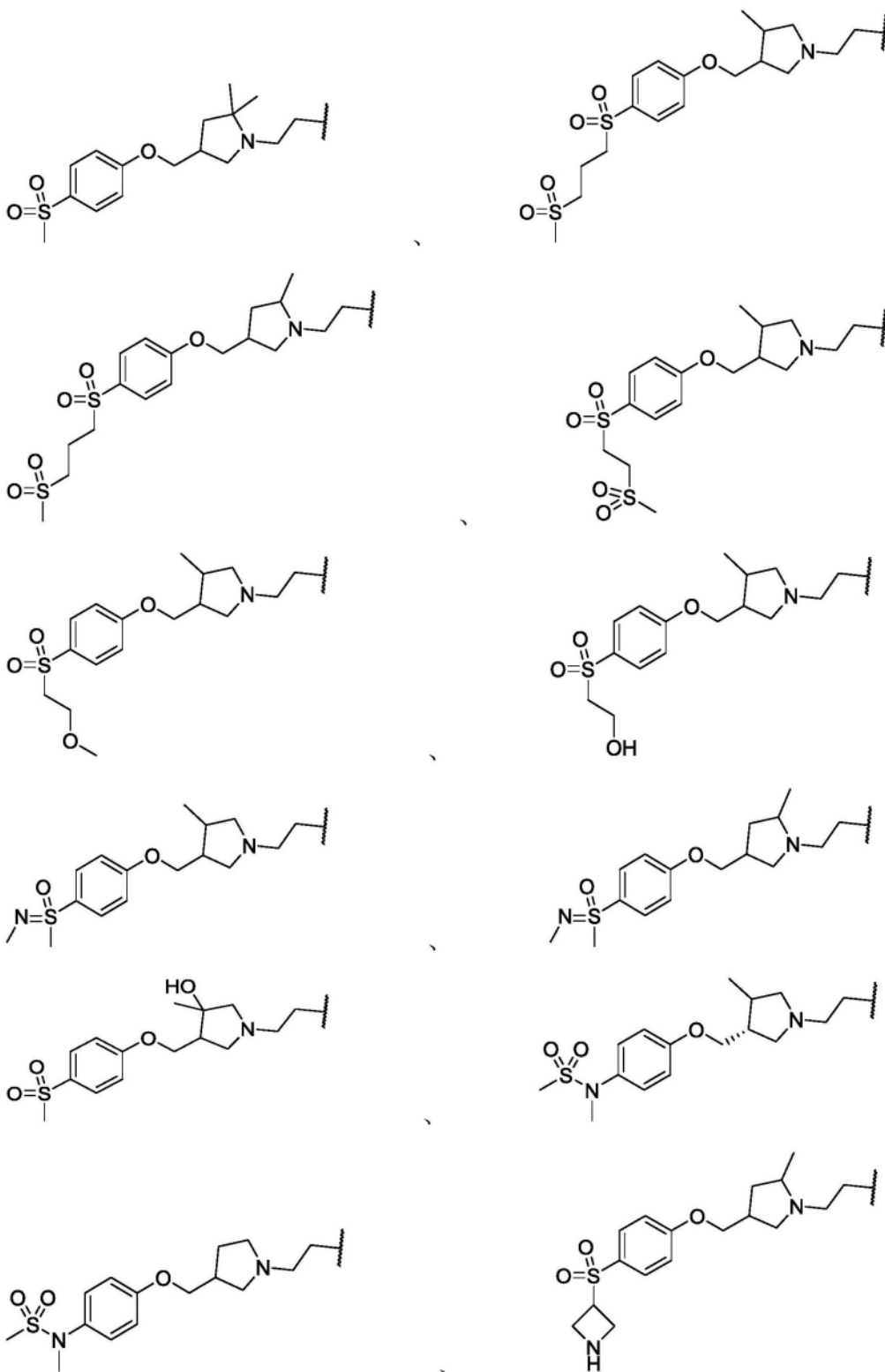


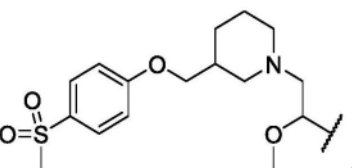
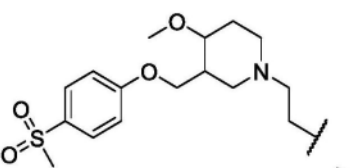
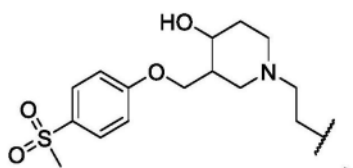
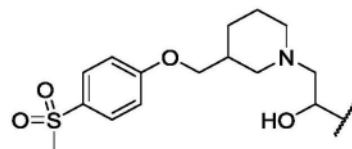
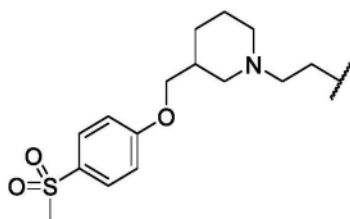
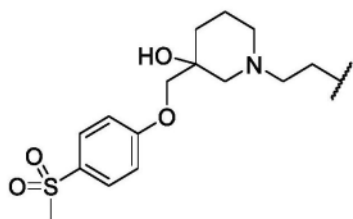
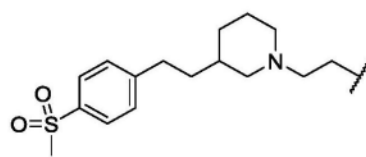
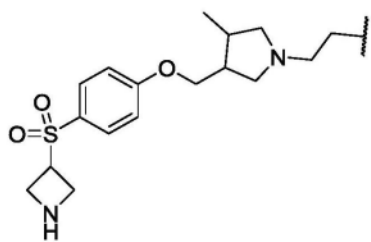


[0506]

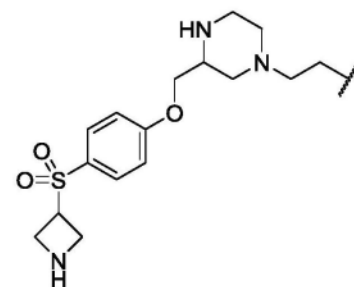
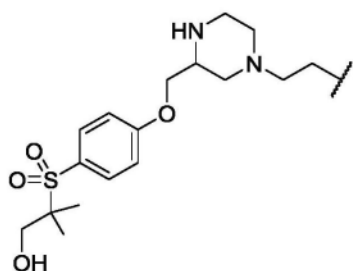
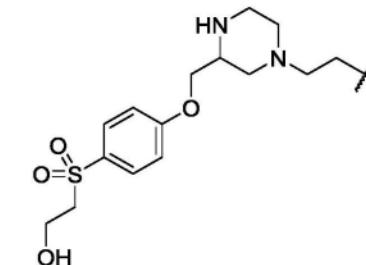
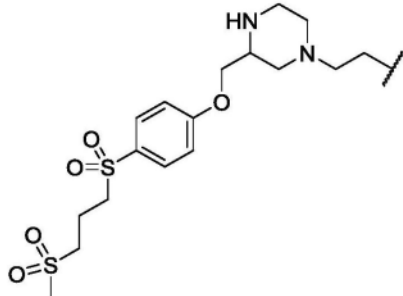
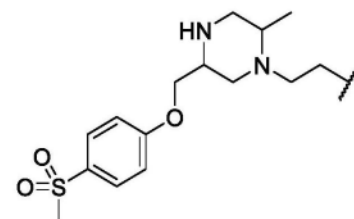
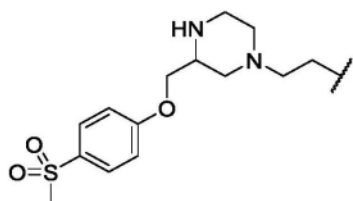


[0507]





[0508]





[0511] 在一些实施例中,本文提供了一种式(A')、式(A)化合物,或其实例的任何变型,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中该化合物为表1的化合物、或

其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐。

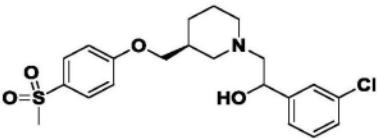
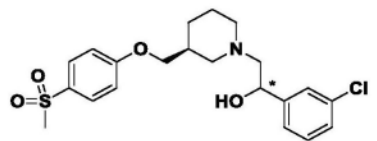
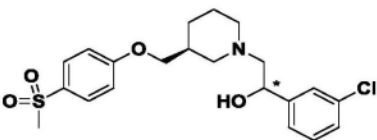
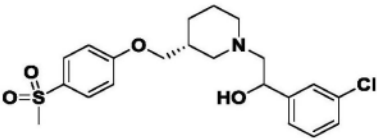
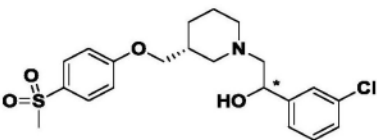
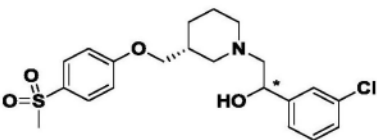
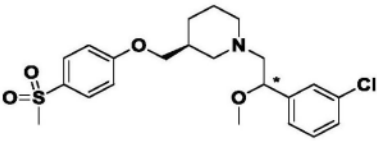
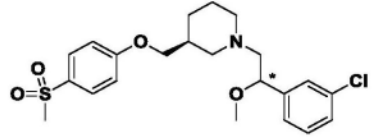
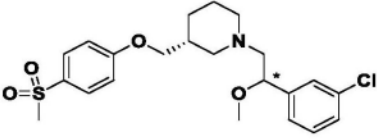
[0512] 表1

化合物编号	结构	化学名称
1		1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷
2		(<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷
3		(<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷
4		1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇
5		(<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇
6		(<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇

[0514]

7		<i>N</i> -(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
8		(<i>S</i>)或(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
9		(<i>R</i>)或(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
10		<i>N</i> -(4-((4-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
11		(<i>R</i>)或(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-((4-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
12		(<i>S</i>)或(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-((4-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
13		(<i>S</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪
14		(<i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪
15		(<i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
16		(<i>S</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶

[0515]

17		1-(3-氯苯基)-2-((<i>S</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇
18		(<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-1-(3-氯苯基)-2-((<i>S</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇
19		(<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-1-(3-氯苯基)-2-((<i>S</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇
20		1-(3-氯苯基)-2-((<i>R</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇
21		(<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-1-(3-氯苯基)-2-((<i>R</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇
22		(<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-1-(3-氯苯基)-2-((<i>R</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇
23		(<i>S</i>)-1-((<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
24		(<i>S</i>)-1-((<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
25		(<i>R</i>)-1-((<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶

[0516]

26		(R)-1-((S) 或 (R)-2-(3- 氯 苯 基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲 基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
27		外消旋-反式或顺式-1-(3-氯 苯 乙 基)-3-((4-(甲 基磺酰基) 苯氧基)甲基)哌啶-4-醇
28		外消旋-顺式或反式-1-(3-氯 苯 乙 基)-3-((4-(甲 基磺酰基) 苯氧基)甲基)哌啶-4-醇
29		(3S,4R)或(3R,4R)或(3S,4S)或 (3R,4S)-1-(3- 氯 苯 乙 基)-3-((4-(甲 基磺酰基)苯氧 基)甲基)哌啶-4-醇
30		(3R,4R)或(3S,4S)或(3R,4S)或 (3S,4R)-1-(3- 氯 苯 乙 基)-3-((4-(甲 基磺酰基)苯氧 基)甲基)哌啶-4-醇
31		(3R,4R)或(3S,4S)或(3R,4S)或 (3S,4R)-1-(3- 氯 苯 乙 基)-3-((4-(甲 基磺酰基)苯氧 基)甲基)哌啶-4-醇
32		(3S,4S)或(3R,4S)或(3S,4R)或 (3R,4R)-1-(3- 氯 苯 乙 基)-3-((4-(甲 基磺酰基)苯氧 基)甲基)哌啶-4-醇

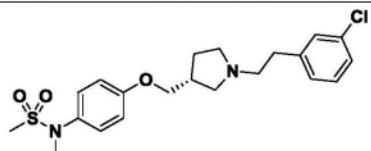
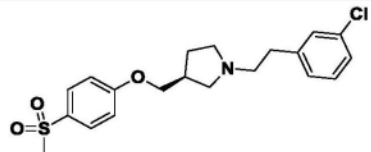
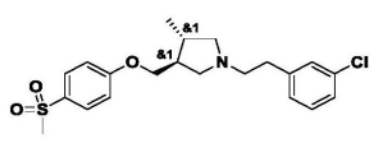
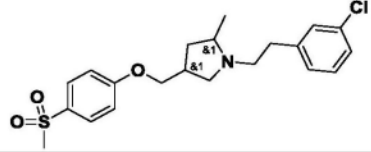
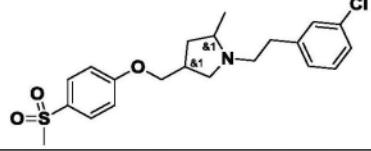
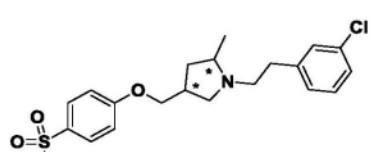
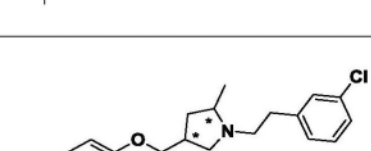
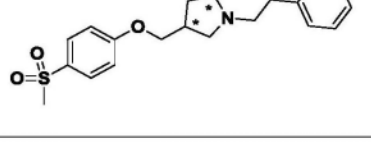
[0517]

33		外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
34		外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
35		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)或(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)或(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
36		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)或(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
37		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)或(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
38		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)或(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶
39		1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶
40		(<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶

[0518]

41		(R) 或 (S)-1-(3- 氯 苯 乙 基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶
42		1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
43		(S)或(R)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
44		(R)或(S)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
45		外消旋-反式-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
46		N-(4-(((3S,4S)或(3R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
47		N-(4-(((3R,4R)或(3S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
48		反式-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)环丁氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
49		(S)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0519]

50		(R)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
51		(S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
52		外消旋-反式-1-(3-氯苯乙基)-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
53		外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
54		外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
55		(2R,4S)或(2R,4R)或(2S,4R)或(2S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
56		(2R,4R)或(2S,4R)或(2S,4S)或(2R,4S)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
57		(2S,4R)或(2S,4S)或(2R,4S)或(2R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷
58		(2S,4S)或(2R,4S)或(2R,4R)或(2S,4R)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷

[0520]

59		(S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(环丙基甲基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
60		(S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
61		(R)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
62		(2S)-1-(2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
63		(S)-1-((S)或(R)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
64		(S)-1-((R)或(S)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
65		N-(4-((S)-3-((反式-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
66		(S)-1-((反式-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
67		(R)-1-((反式-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇

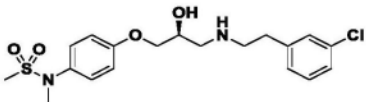
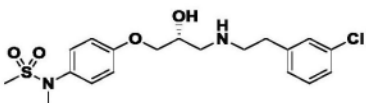
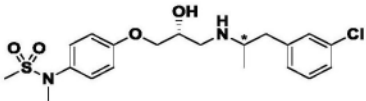
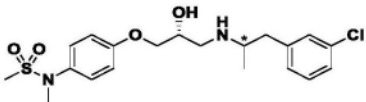
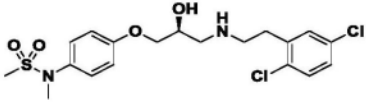
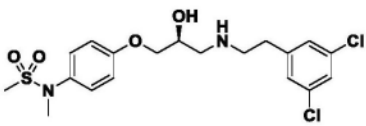
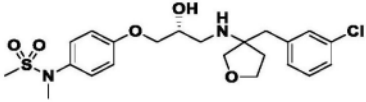
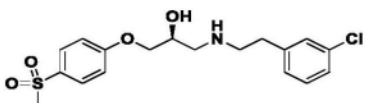
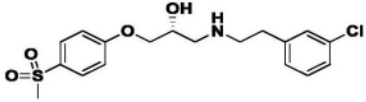
[0521]

68		<i>N</i> -(4-((2 <i>S</i>)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
69		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)或(<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
70		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)或(<i>S</i>)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
71		<i>N</i> -(4-((2 <i>R</i>)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
72		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)或(<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
73		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>R</i>)或(<i>S</i>)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
74		<i>N</i> -(4-((2 <i>S</i>)-3-(3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
75		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)或(<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺

[0522]

76		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)或(<i>S</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
77		<i>N</i> -(4-((2 <i>R</i>)-3-(3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
78		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)或(<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
79		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>R</i>)或(<i>S</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
80		<i>N</i> -(4-((2 <i>S</i>)-3-(2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
81		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)或(<i>R</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
82		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)或(<i>S</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
83		<i>N</i> -(4-((2 <i>R</i>)-3-(2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
84		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>R</i>)或(<i>S</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
85		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)或(<i>R</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺

[0523]

86		(S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
87		(R)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
88		N-(4-((R)-3-(((S) 或 (R)-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
89		N-(4-((R)-3-(((R) 或 (S)-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
90		(S)-N-(4-(3-((2,5-二氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
91		(S)-N-(4-(3-((3,5-二氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
92		N-(4-((2R)-3-((3-(3-氯苄基)四氢呋喃-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺
93		(S)-1-((3-氯苯乙基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
94		(R)-1-((3-氯苯乙基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇

[0524]

95		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-(((<i>S</i>) 或 (<i>R</i>))-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
96		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-(((<i>R</i>) 或 (<i>S</i>))-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
97		(<i>R</i>)-1-((1-(3-氯苯基)-2-甲基丙-2-基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
98		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(2-羟基-3-((2-甲氧基苯乙基)氨基)丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
99		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((3-氰基苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
100		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((2-乙基苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
101		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((2-(二氟甲氧基)苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
102		(2 <i>R</i>)-1-((2-(3-氯苯基)-1-环丙基乙基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
103		(<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
104		(<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺

[0525]

105		<i>N</i> -(4-((3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟丙基)氨基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
106		(<i>R</i>)或(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-((3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟丙基)氨基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺
107		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(2-甲磺酰基乙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷
108		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[[4-(2-甲磺酰基乙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
109		外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷
110		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷
111		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷

112		2-(4-{[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯磺酰基)乙-1-醇
113		2-(4-{[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯磺酰基)乙-1-醇
114		3-氯-5-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
115		3-氯-5-[(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
116		3-[(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
117		3-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
118		5-[(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈

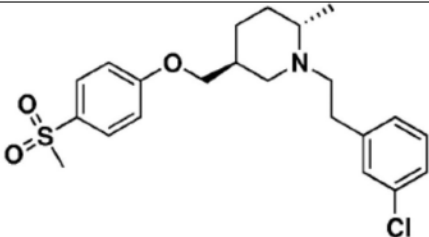
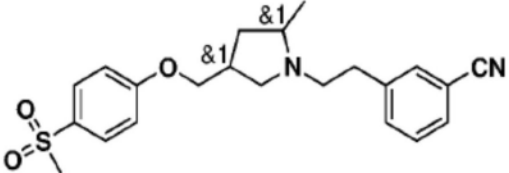
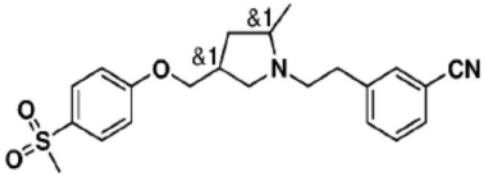
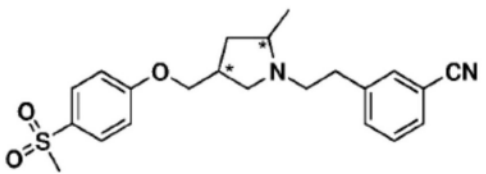
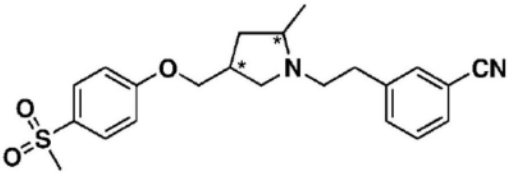
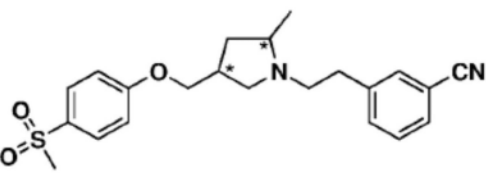
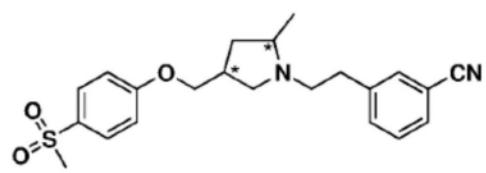
[0527]

119		5-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈
120		3-氯-5-{1-羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
121		3-氯-5-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
122		3-氯-5-[(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1-羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
123		1-(3-氯苯基)-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-[(4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基]吡咯烷-1-基]乙-1-醇
124		(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇
125		(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇
126		3-[1-羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈

[0528]

127		3-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1- 羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
128		3-[(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1- 羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈
129		5-{1- 羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基} 苯-1,3-二甲腈
130		5-[(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1- 羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈
131		5-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1- 羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈
132		5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基} 苯-1,3-二甲腈
133		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3- 氯 苯 基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷

[0529]

134		(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶
135		外消旋-顺式或反式-3-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
136		外消旋-反式或顺式-3-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
137		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
138		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
139		3-{2-[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
140		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈

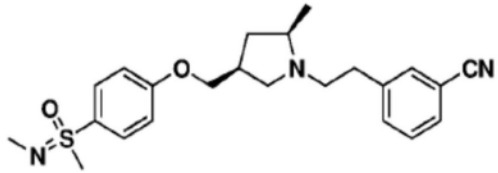
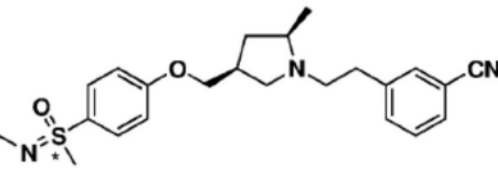
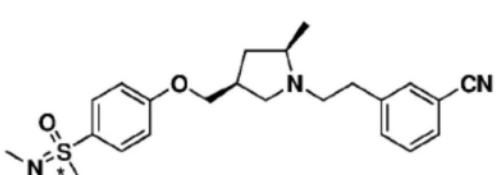
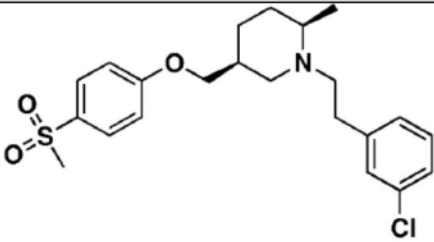
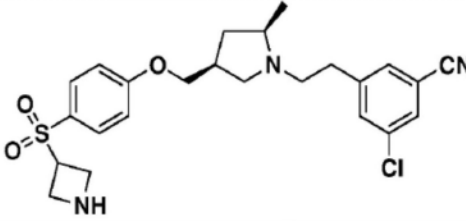
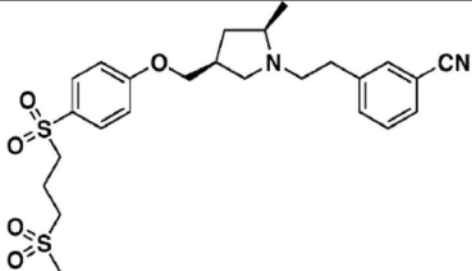
[0530]

141		5-氯-3-{2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-2-甲基苯甲腈
142		3-氯-5-{2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基}苯甲腈
143		3-氯-5-{2-[(2S,4R)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基}苯甲腈
144		5-氯-3-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-2-甲基苯甲腈
145		5-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯-1,3-二甲腈
146		3-氯-5-[1-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基]苯甲腈
147		3-氯-5-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基}苯甲腈
148		3-氯-5-{2-[(2S,4R)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基}苯甲腈

[0531]

149		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
150		外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷
151		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷
152		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷
153		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷
154		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷
155		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷
156		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈

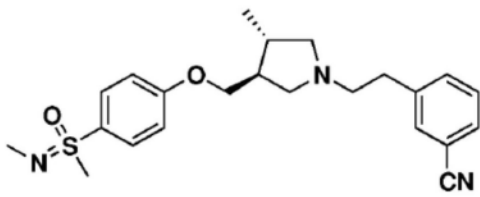
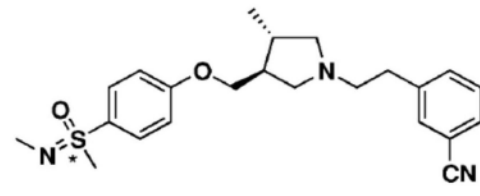
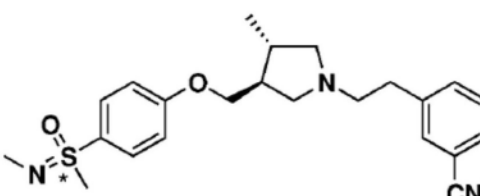
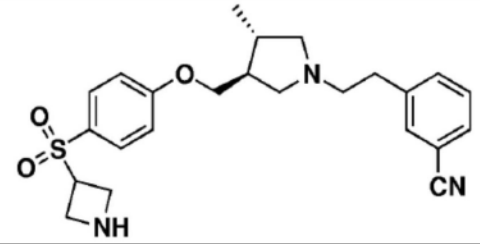
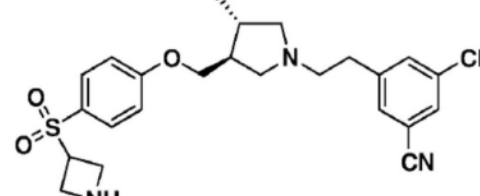
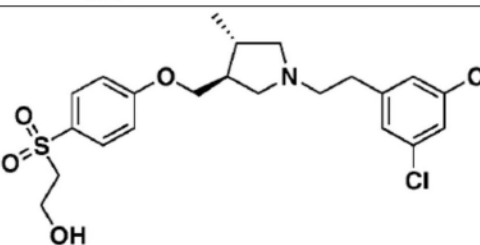
[0532]

157		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
158		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-甲基-4-({4-[(<i>R</i> 或 <i>S</i>)甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
159		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-甲基-4-({4-[(<i>S</i> 或 <i>R</i>)甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
160		(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶
161		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-氯苯甲腈
162		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈

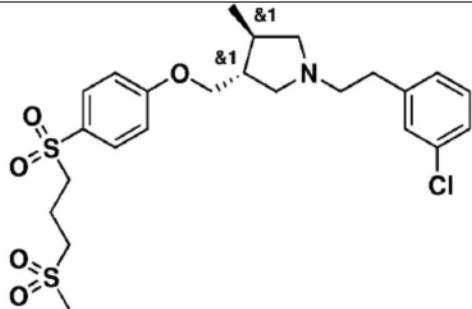
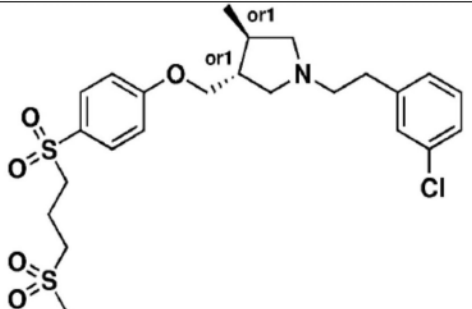
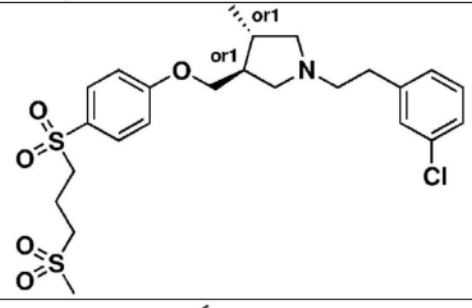
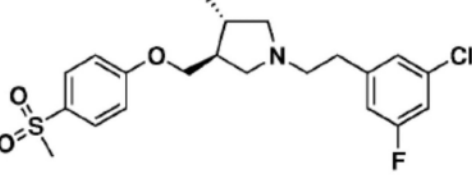
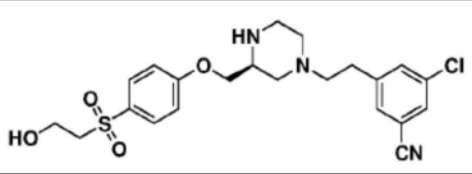
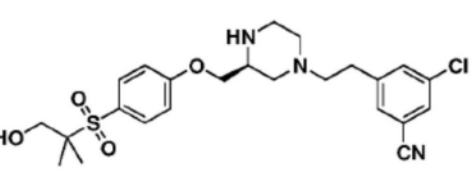
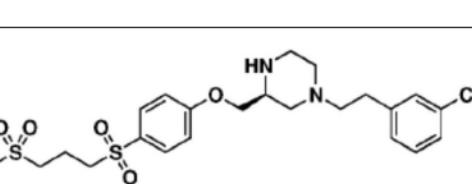
[0533]

163		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基-1-{2-[3-(五氟-λ ⁶ -磺基)苯基]乙基}吡咯烷
164		3-氯-5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
165		3-氯-5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
166		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
167		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
168		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈

[0534]

169		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -磺基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
170		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-({4-[(<i>R</i> 或 <i>S</i>)甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -磺基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
171		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-({4-[(<i>S</i> 或 <i>R</i>)甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -磺基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
172		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
173		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-氯苯甲腈
174		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈

[0535]

175		外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷
176		(3R,4R 或 3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷
177		(3S,4S 或 3R,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷
181		(3S,4S)-1-[2-(3-氯-5-氟苯基)乙基]-3-[[4-(甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷
182		3-氯-5-{2-[(3S)-3-[[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基]哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈
183		3-氯-5-{2-[(3S)-3-[[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯氧基]甲基]哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈
184		(3S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基]哌嗪

185		(3 <i>S</i>)-3-[[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基]-1-[2-(3-氯苯基)乙基]哌嗪
186		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i>)-3-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈
187		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i>)-3-({4-[(<i>S</i> 或 <i>R</i>)-甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈
188		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i>)-3-({4-[(<i>R</i> 或 <i>S</i>)-甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈
189		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈
190		(3 <i>S</i>)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪
191		(3 <i>S</i>)-1-[2-(5-氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪
192		(3 <i>S</i>)-1-{2-[5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]乙基}-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪

[0536]

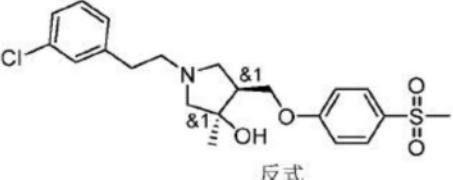
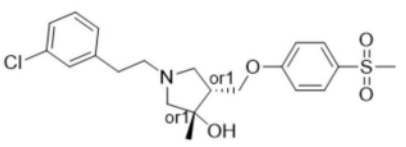
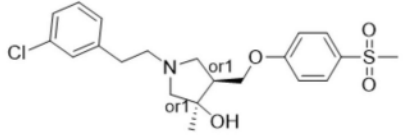
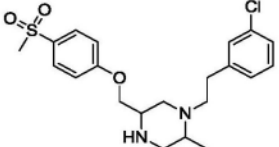
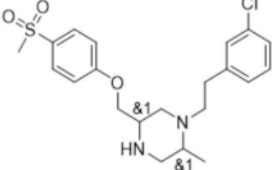
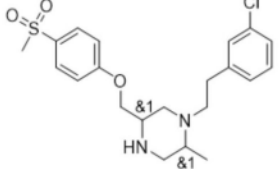
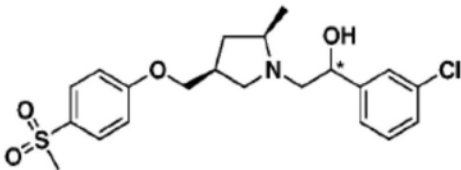
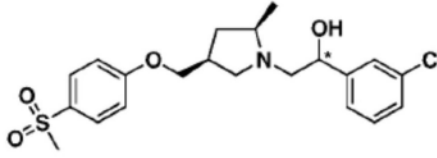
[0537]

193		3-{2-[(3S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]乙基}-5-(三氟甲基)苯甲腈
194		3-氯-5-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
195		3-氟-5-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
196		3-溴-5-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
197		(3S)-1-[2-(5-氯-2-甲基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪
198		3-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-甲基苯甲腈
199		外消旋-顺式或反式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
200		3-氯-5-{2-[(2R,4S或2S,4R或2R,4R或2S,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈

[0538]

201		3-氯-5-{2-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
202		外消旋-反式或顺式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈
203		3-氯-5-(2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈
204		3-氯-5-(2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈
205		外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇
206		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇
207		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-3-醇

[0539]

208	 反式	外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇
209		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇
210		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇
211		1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪
212		外消旋-顺式或反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪
213		外消旋-反式或顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪
214		(1 <i>R</i>) 或 (1 <i>S</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇
215		(1 <i>S</i>) 或 (1 <i>R</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇

[0540] 在一些实施例中,式(A)或(A')化合物选自由以下项组成的组:

[0541] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷;

[0542] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇;

[0543] N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

- [0544] N-(4-((4-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0545] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪;
- [0546] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶;
- [0547] 1-(3-氯苯基)-2-(3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇;
- [0548] 1-(3-氯苯基)-2-(3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇;
- [0549] 1-(2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶;
- [0550] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇;
- [0551] 1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶;
- [0552] 1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)哌啶;
- [0553] 1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0554] N-(4-(1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0555] N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)环丁氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0556] N-(4-((1-(3-氯苯乙基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0557] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0558] 1-(3-氯苯乙基)-3-甲基-4-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0559] 1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0560] N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(环丙基甲基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0561] N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0562] N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0563] 1-(2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0564] N-(4-(3-(3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0565] 1-(3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-3-(4-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0566] N-(4-((2)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0567] N-(4-((2)-3-(3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0568] N-(4-(3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0569] N-(4-(3-(2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0570] N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0571] N-(4-(3-((1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0572] N-(4-(3-((2,5-二氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0573] N-(4-(3-((3,5-二氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0574] N-(4-(3-((3-(3-氯苄基)四氢呋喃-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0575] 1-((3-氯苯乙基)氨基)-3-(4-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0576] 1-((1-(3-氯苯基)-2-甲基丙-2-基)氨基)-3-(4-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

- [0577] N-(4-(2-羟基-3-((2-甲氧基苯乙基)氨基)丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0578] N-(4-(3-((3-氰基苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0579] N-(4-(3-((2-乙基苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0580] N-(4-(3-((2-(二氟甲氧基)苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0581] 1-((2-(3-氯苯基)-1-环丙基乙基)氨基)-3-(4-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0582] N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0583] N-(4-((3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟丙基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0584] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;
- [0585] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;
- [0586] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;
- [0587] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;
- [0588] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;
- [0589] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶;
- [0590] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;
- [0591] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;
- [0592] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;
- [0593] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;
- [0594] 2-[4-({1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基}甲氧基)苯磺酰基]乙-1-醇;
- [0595] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;
- [0596] 2-[4-({1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基}甲氧基)苯磺酰基]乙-1-醇;
- [0597] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;
- [0598] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;
- [0599] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶;
- [0600] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;
- [0601] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶;
- [0602] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶;
- [0603] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;
- [0604] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;
- [0605] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷;
- [0606] 1-[2-(3,5-二氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌啶;
- [0607] 1-[2-(5-氯-2-甲基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌啶;
- [0608] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}哌啶;
- [0609] 3-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

- [0610] 3-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0611] 3-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0612] 3-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0613] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;
- [0614] 3-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0615] 3-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0616] 3-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0617] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶;
- [0618] 3-氯-5-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0619] 1-(3-氯苯基)-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙-1-醇;
- [0620] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;
- [0621] 3-氯-5-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0622] 3-氯-5-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0623] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;
- [0624] 3-氯-5-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0625] 3-氯-5-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0626] 1-(3-氯苯基)-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙-1-醇;
- [0627] 1-(3-氯苯基)-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙-1-醇;
- [0628] 3-氯-5-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0629] 3-氯-5-(1-羟基-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0630] 3-氯-5-(1-羟基-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0631] 3-氯-5-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0632] 3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-1-[2-(3-氯苯基)乙基]哌嗪;
- [0633] 3-氯-5-[2-(4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;
- [0634] 3-氯-5-[2-(4-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;
- [0635] 3-氯-5-[2-(3-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;
- [0636] 3-氟-5-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;
- [0637] 3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基-1-{2-[3-(五氟-λ6-硫基)苯基]乙基}吡

咯烷;

[0638] 3-氯-5-[2-(3-{[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;

[0639] 3-氯-5-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0640] 3-氯-5-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0641] 1-[2-(5-氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪;

[0642] 3-氯-5-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0643] 3-氯-5-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0644] 1-{2-[5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]乙基}-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪;

[0645] 1-(3-氯苯基)-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙-1-醇;

[0646] 1-(3-氯苯基)-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙-1-醇;

[0647] 3-氯-5-[2-(3-{[4-(2-甲磺酰基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;

[0648] 1-[2-(3-氯-5-氟苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;

[0649] 3-[2-(4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;

[0650] 3-氯-5-(1-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}丙-2-基)苯甲腈;

[0651] 3-[2-(3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;

[0652] 3-氯-5-[2-(3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;

[0653] 3-氯-5-(1-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}丙-2-基)苯甲腈;

[0654] 3-氯-5-(1-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}丙-2-基)苯甲腈;

[0655] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲磺酰基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0656] 3-氯-5-(1-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}丙-2-基)苯甲腈;

[0657] 5-氯-3-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)-2-甲基苯甲腈;

[0658] 5-氯-3-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)-2-甲基苯甲腈;

[0659] 3-(1-羟基-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0660] 3-氯-5-(1-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}丙-2-基)苯甲腈;

[0661] 3-氯-5-[2-(3-{[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪-1-基)乙

基]苯甲腈;

[0662] 3-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基}乙基)-5-(三氟甲基)苯甲腈;

[0663] 3-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)-5-甲基苯甲腈;

[0664] 3-[2-(3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;

[0665] 3-氯-5-[2-(3-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪-1-基)乙基]苯甲腈;

[0666] 5-(2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯-1,3-二甲腈;

[0667] 5-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯-1,3-二甲腈;

[0668] 3-[2-(4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基)乙基]-5-氯苯甲腈;

[0669] 3-[2-(3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基)乙基]-5-氯苯甲腈;

[0670] 3-溴-5-(2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0671] 3-[2-(4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基)乙基]苯甲腈;

[0672] 3-(1-羟基-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0673] 3-{2-[3-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0674] 3-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0675] 3-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0676] 3-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯甲腈;

[0677] 3-{2-[3-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0678] 3-{2-[3-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0679] 3-{2-[2-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0680] 5-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯-1,3-二甲腈;

[0681] 5-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯-1,3-二甲腈;

[0682] 5-(1-羟基-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯-1,

3-二甲腈;

[0683] 5-(1-羟基-2-{4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯-1,3-二甲腈;

[0684] 3-{2-[2-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0685] 3-{2-[2-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0686] 5-(1-羟基-2-{3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基}乙基)苯-1,3-二甲腈;

[0687] 3-氯-5-{2-[3-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈;

[0688] 3-氯-5-{2-[3-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈;以及

[0689] 3-氯-5-{2-[3-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ 6-硫基]苯氧基}甲基)哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。还包括前述任一者的同位素标记形式,诸如本文详述的任何特定化合物的氘化或氚化形式(其中至少一个氢被至少一种氘或氚置换)。还包括并描述了前述任意者的混合物。前述任一者的前药也包括在本文中。

[0690] 在一些实施例中,式(A)或(A')化合物选自由以下项组成的组:1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷;

[0691] (R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷;

[0692] (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷;

[0693] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇;

[0694] (R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇;

[0695] (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇;

[0696] N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0697] (S)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0698] (R)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0699] N-(4-((4-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0700] (R)-N-(4-((4-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0701] (S)-N-(4-((4-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0702] (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪;

[0703] (R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪;

[0704] (R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶;

[0705] (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶;

[0706] 1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇;

- [0707] (R)-1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇；
- [0708] (S)-1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇；
- [0709] 1-(3-氯苯基)-2-((R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇；
- [0710] (R)-1-(3-氯苯基)-2-((R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇；
- [0711] (S)-1-(3-氯苯基)-2-((R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇；
- [0712] (S)-1-((R)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0713] (S)-1-((S)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0714] (R)-1-((R)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0715] (R)-1-((S)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0716] 外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇；
- [0717] 外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇；
- [0718] (3S,4R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇；
- [0719] (3R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇；
- [0720] (3R,4S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇；
- [0721] (3S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇；
- [0722] 外消旋-反式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0723] 外消旋-顺式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0724] (3S,4R)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0725] (3R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0726] (3R,4S)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0727] (3S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶；
- [0728] 1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶；
- [0729] (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶；
- [0730] (R)-1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶；
- [0731] 1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷；
- [0732] (S)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷；
- [0733] (R)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷；
- [0734] 外消旋-反式-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

- [0735] N-(4-(((3S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0736] N-(4-(((3R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0737] 反式-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)环丁氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0738] (S)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0739] (R)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0740] (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0741] 外消旋-反式-1-(3-氯苯乙基)-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0742] 外消旋-反式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0743] 外消旋-顺式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0744] (2R,4S)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0745] (2R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0746] (2S,4R)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0747] (2S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷;
- [0748] (S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(环丙基甲基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0749] (S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0750] (R)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0751] (2S)-1-(2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0752] (S)-1-((S)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0753] (S)-1-((R)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0754] N-(4-((S)-3-((反式-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0755] (S)-1-((反式-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0756] (R)-1-((反式-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;
- [0757] N-(4-((2S)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0758] N-(4-((S)-3-((S)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0759] N-(4-((S)-3-((R)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;
- [0760] N-(4-((2R)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-

N-甲基甲磺酰胺；

[0761] N-(4-((R)-3-((S)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0762] N-(4-((R)-3-((R)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0763] N-(4-((2S)-3-(3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0764] N-(4-((S)-3-((S)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0765] N-(4-((S)-3-((R)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0766] N-(4-((2R)-3-(3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0767] N-(4-((R)-3-((S)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0768] N-(4-((R)-3-((R)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0769] N-(4-((2S)-3-(2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0770] N-(4-((S)-3-((S)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0771] N-(4-((S)-3-((R)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0772] N-(4-((2R)-3-(2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0773] N-(4-((R)-3-((R)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0774] N-(4-((R)-3-((S)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0775] (S)-N-(4-(3-((3-氯苄基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0776] (R)-N-(4-(3-((3-氯苄基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0777] N-(4-((R)-3-(((S)-1-(3-氯苄基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0778] N-(4-((R)-3-(((R)-1-(3-氯苄基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0779] (S)-N-(4-(3-((2,5-二氯苄基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0780] (S)-N-(4-(3-((3,5-二氯苄基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0781] N-(4-((2R)-3-((3-(3-氯苄基)四氢呋喃-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0782] (S)-1-((3-氯苄基)氨基)-3-(4-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇；

[0783] (R)-1-((3-氯苄基)氨基)-3-(4-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇；

[0784] N-(4-((S)-3-(((S)-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0785] N-(4-((S)-3-(((R)-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0786] (R)-1-((1-(3-氯苯基)-2-甲基丙-2-基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

[0787] (S)-N-(4-(2-羟基-3-((2-甲氧基苄基)氨基)丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0788] (S)-N-(4-(3-((3-氰基苄基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0789] (S)-N-(4-(3-((2-乙基苄基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0790] (S)-N-(4-(3-((2-(二氟甲氧基)苄基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0791] (2R)-1-((2-(3-氯苯基)-1-环丙基乙基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

[0792] (R)-N-(4-(3-((3-氯苄基)氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0793] (S)-N-(4-(3-((3-氯苄基)氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0794] N-(4-((3-((3-氯苄基)氨基)-2-羟丙基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0795] (R)-N-(4-((3-((3-氯苄基)氨基)-2-羟丙基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

[0796] (3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲磺酰基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0797] 3-氯-5-{2-[(3S,4S)-3-{[4-(2-甲磺酰基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0798] 外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0799] (3R,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0800] (3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(2-甲氧基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0801] 2-(4-{[(3R,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯磺酰基)乙-1-醇;

[0802] 2-(4-{[(3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯磺酰基)乙-1-醇;

[0803] 3-氯-5-[(1S)-1-羟基-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;

[0804] 3-氯-5-[(1R)-1-羟基-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;

[0805] 3-[(1R)-1-羟基-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;

- [0806] 3-[(1S)-1-羟基-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;
- [0807] 5-[(1R)-1-羟基-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈;
- [0808] 5-[(1S)-1-羟基-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈;
- [0809] 3-氯-5-{1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;
- [0810] 3-氯-5-[(1S)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;
- [0811] 3-氯-5-[(1R)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;
- [0812] 1-(3-氯苯基)-2-((3S,4S)-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-醇;
- [0813] (1R)-1-(3-氯苯基)-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇;
- [0814] (1S)-1-(3-氯苯基)-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇;
- [0815] 3-[1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;
- [0816] 3-[(1S)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;
- [0817] 3-[(1R)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈;
- [0818] 5-{1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯-1,3-二甲腈;
- [0819] 5-[(1R)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈;
- [0820] 5-[(1S)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈;
- [0821] 5-{2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯-1,3-二甲腈;
- [0822] (3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;
- [0823] (2S,5S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶;
- [0824] 外消旋-顺式-3-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;
- [0825] 外消旋-反式-3-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;
- [0826] 3-{2-[(2S,4R)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲

腈;

[0827] 3-{2-[(2R,4S) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0828] 3-{2-[(2S,4S) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0829] 3-{2-[(2R,4R) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0830] 5-氯-3-{2-[(2R,4S) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基}-2-甲基苯甲腈;

[0831] 3-氯-5-[(2R) -1-[(2R,4S) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 丙-2-基] 苯甲腈;

[0832] 3-氯-5-[(2S) -1-[(2R,4S) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 丙-2-基] 苯甲腈;

[0833] 5-氯-3-{2-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 乙基}-2-甲基苯甲腈;

[0834] 5-{2-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯-1,3-二甲腈;

[0835] 3-氯-5-[1-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 丙-2-基] 苯甲腈;

[0836] 3-氯-5-[(2R) -1-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 丙-2-基] 苯甲腈;

[0837] 3-氯-5-[(2S) -1-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 丙-2-基] 苯甲腈;

[0838] 3-{2-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0839] 外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷;

[0840] (3R,4S) -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷;

[0841] (3S,4R) -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷;

[0842] (2R,4S) -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷;

[0843] (3R,4R) -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷;

[0844] (3S,4S) -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷;

[0845] 3-{2-[(2R,4S) -4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基) 苯氧基] 甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0846] 3-{2-[(2R,4S) -2-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基) 氧代- λ^6 -硫基] 苯氧基} 甲基) 吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0847] 3-{2-[(2R,4S) -2-甲基-4-({4-[(R) 甲基(甲基亚氨基) 氧代- λ^6 -硫基] 苯氧基} 甲基) 吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0848] 3-{2-[(2R,4S) -2-甲基-4-({4-[(S) 甲基(甲基亚氨基) 氧代- λ^6 -硫基] 苯氧基} 甲

基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0849] (2R,5S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶;

[0850] 3-{2-[(2R,4S)-4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-氯苯甲腈;

[0851] 3-{2-[(2R,4S)-4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0852] (3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基-1-{2-[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙基}吡咯烷;

[0853] 3-氯-5-{2-[(2R,4S)-4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0854] 3-氯-5-{2-[(2R,4S)-4-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0855] 3-氯-5-{2-[(3S,4S)-3-{[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0856] 3-氯-5-{2-[(3S,4S)-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0857] 3-{2-[(3S,4S)-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0858] 3-{2-[(3S,4S)-3-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代- λ^6 -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0859] 3-{2-[(3S,4S)-3-甲基-4-({4-[(R)-甲基(甲基亚氨基)氧代- λ^6 -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0860] 3-{2-[(3S,4S)-3-甲基-4-({4-[(S)-甲基(甲基亚氨基)氧代- λ^6 -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0861] 3-{2-[(3S,4S)-3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0862] 3-{2-[(3S,4S)-3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-氯苯甲腈;

[0863] 3-氯-5-{2-[(3S,4S)-3-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈;

[0864] 外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0865] (3R,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0866] (3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷;

[0867] (3S,4S)-1-[2-(3-氯-5-氟苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷;

[0868] 3-氯-5-{2-[(3S)-3-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪-1-基]乙基}苯甲

腈;

[0869] 3-氯-5-{2-[(3S) -3-{[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基) 苯氧基] 甲基} 哌嗪-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0870] (3S) -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基) 苯氧基] 甲基} 哌嗪;

[0871] (3S) -3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基) 苯氧基] 甲基}-1-[2-(3-氯苯基) 乙基] 哌嗪;

[0872] 3-氯-5-{2-[(3S) -3-({4-[甲基(甲基亚氨基) 氧代- λ^6 -硫基] 苯氧基} 甲基) 哌嗪-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0873] 3-氯-5-{2-[(3S) -3-({4-[(S) -甲基(甲基亚氨基) 氧代- λ^6 -硫基] 苯氧基} 甲基) 哌嗪-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0874] 3-氯-5-{2-[(3S) -3-({4-[(R) -甲基(甲基亚氨基) 氧代- λ^6 -硫烷基] 苯氧基} 甲基) 哌嗪-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0875] 3-氯-5-{2-[(3S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基] 哌嗪-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0876] (3S) -1-[2-(3,5-二氯苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基] 哌嗪;

[0877] (3S) -1-[2-(5-氯-2-甲氧基苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基] 哌嗪;

[0878] (3S) -1-{2-[5-氯-2-(二氟甲氧基) 苯基] 乙基}-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基] 哌嗪;

[0879] 3-{2-[(3S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基] 哌嗪-1-基] 乙基}-5-(三氟甲基) 苯甲腈;

[0880] 3-氯-5-{2-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0881] 3-氟-5-{2-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0882] 3-溴-5-{2-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0883] (3S) -1-[2-(5-氯-2-甲基苯基) 乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基] 哌嗪;

[0884] 3-{2-[(3S,4S) -3-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基] 乙基}-5-甲基苯甲腈;

[0885] 外消旋-顺式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0886] 3-氯-5-{2-[(2R,4S) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0887] 3-氯-5-{2-[(2S,4R) -4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0888] 外消旋-反式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基] 乙基} 苯甲腈;

[0889] 3-氯-5-(2-((2R,4R)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基) 苯氧基) 甲基) 吡咯烷-1-基) 乙基) 苯甲腈;

[0890] 3-氯-5-(2-((2S,4S)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基) 苯氧基) 甲基) 吡咯烷-1-基)

乙基)苯甲腈;

[0891] 外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;

[0892] (3R,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;

[0893] (3S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-3-甲基-4-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-3-醇;

[0894] 外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;

[0895] (3R,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;

[0896] (3S,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇;

[0897] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪;

[0898] 外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪;

[0899] 外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪;

[0900] (1R)-1-(3-氯苯基)-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇;以及

[0901] (1S)-1-(3-氯苯基)-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇;

[0902] 或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。还包括前述任一者的同位素标记形式,诸如本文详述的任何特定化合物的氘化或氘化形式(其中至少一个氢被至少一种氘或氘置换)。还包括并描述了前述任意者的混合物。前述任一者的前药也包括在本文中。

[0903] 表1中以及上段中的列表中包括的化合物名称是使用 ChemDraw[®] 软件版本 18.1.0.458 或 Collaborative Drug Discovery Inc. (CDD) CDD Vault 更新版#3 生成的。

[0904] 组合物

[0905] 本文提供了药物组合物,该药物组合物包含一种或多种式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,本文提供了一种药物组合物,该药物组合物包含:式(A)或式(A')的(i),或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐;以及(ii)一种或药用赋形剂。

[0906] 合适的药用赋形剂可以包括例如填充剂、稀释剂、无菌水溶液以及各种有机溶剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。术语赋形剂可以包括各种物质,包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/包封助剂、乳膏或洗剂、润滑剂、用于肠胃外施用的溶液、用于咀嚼片的材料、甜味剂或调味剂、混悬剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。合适的赋形剂的示例是本领域技术人员熟知的。此类组合物以制药领域熟知的方式制备。参见,例如,Remington's

Pharmaceutical Sciences, Academic Press, 第23版(2020), 其通过引用并入本文。

[0907] 药物组合物可以以单剂量或者多剂量施用。药物组合物可以通过多种方法, 包括例如口服、直肠、含服、鼻内和透皮途径来施用。在某些实施例中, 药物组合物可以通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部或作为吸入剂施用。

[0908] 本文所述的化合物可以以普遍接受的口服组合物(诸如片剂、包衣片剂、硬壳或软壳的凝胶胶囊、乳剂或混悬剂)的形式向个体施用。可用于此类组合物的制备的载体的示例为乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等。用于具有软壳的凝胶胶囊的可接受载体例如植物油、蜡、脂肪、半固态和液态的多元醇等。此外, 药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再润湿剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂、用于渗透压的调节的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0909] 本文所述的化合物的具体剂量水平将取决于多种因素, 诸如个体的年龄、体重和性别以及施用途径和其他因素。在一些实施例中, 剂量表示为每千克个体体重的本文所述化合物的毫克数(mg/kg)。约0.1mg/kg与100-150mg/kg之间的剂量可以是合适的。

[0910] 可以根据有效给药方案向个体施用化合物持续期望的时间段或持续时间, 诸如至少约一个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或者更长, 在一些变型中, 这可以持续个体一生的持续时间。

[0911] 治疗方法

[0912] 本文提供了一种调节细胞中的APOL1的方法, 该方法包括将细胞暴露于有效量的式(A)或式(A')化合物, 或如本文别处描述的其任何变型或实施例, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐。本文还提供了一种调节细胞中的APOL1的方法, 该方法包括将细胞暴露于组合物, 该组合物包含: 有效量的式(A)或式(A')化合物、或如别处描述的其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐; 以及一种或多种药用赋形剂。还包括前述任一者的同位素标记形式, 包括但不限于本文详述的任何特定化合物的氘化或氚化形式(其中至少一个氢被至少一个氘或氚置换)。

[0913] 本文提供了一种抑制细胞中的APOL1的方法, 该方法包括将细胞暴露于有效量的式(A)或式(A')化合物, 或如本文别处描述的其任何变型或实施例, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐。本文还提供了一种抑制细胞中的APOL1的方法, 该方法包括将细胞暴露于药物组合物, 该药物组合物包含: 有效量的式(A)或式(A')化合物、或如别处描述的其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐; 以及一种或多种药用赋形剂。

[0914] 本文提供了一种抑制个体的APOL1的方法, 该方法包括向个体施用有效量的式(A)或式(A')化合物, 或如本文别处描述的其任何变型或实施例, 或其立体异构体或互变异构体, 或前述任一者的药用盐。本文还提供了一种抑制个体的APOL1的方法, 该方法包括向个体施用药物组合物, 该药物组合物包含: 有效量的式(A)或式(A')化合物、或如别处描述的其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐; 以及一种或多种药用赋形剂。

[0915] 在一些实施例中, 本文提供的化合物以小于10 μ M、小于1 μ M、小于0.5 μ M或小于0.1 μ M的浓度抑制APOL1。在一些实施例中, 本文提供的化合物以1至10 μ M、0.01至1 μ M或0.01至10 μ M的浓度抑制APOL1。

[0916] 在一些实施例中,本文提供的化合物减少由APOL1的过度表达引起的细胞死亡。在一些实施例中,本文提供的化合物以小于10 μ M、小于1 μ M、小于0.5 μ M或小于0.1 μ M的浓度减少由APOL1的过度表达引起的细胞死亡。在一些实施例中,本文提供的化合物以1至10 μ M、0.01至1 μ M或0.01至10 μ M的浓度减少由APOL1的过度表达引起的细胞死亡。

[0917] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有小于1 μ M、小于0.5 μ M或小于0.1 μ M的EC₅₀。在一些实施例中,本文提供的化合物具有1至10 μ M、0.01至1 μ M或0.01至10 μ M的EC₅₀。

[0918] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有小于1 μ M、小于0.5 μ M或小于0.1 μ M的AC₅₀。在一些实施例中,本文提供的化合物具有1至10 μ M、0.01至1 μ M或0.01至10 μ M的AC₅₀。在一些实施例中,AC₅₀值反映化合物通过抑制APOL1来防止钙流入的能力。

[0919] 在一些实施例中,本文提供的化合物抑制阳离子通道。在一些实施例中,本公开的化合物抑制钙通道。在一些实施例中,本公开的化合物减少钙转运。

[0920] 本文提供了一种治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。本文还提供了一种治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用药物组合物,该药物组合物包含:治疗有效量的式(A)或式(A')化合物、或如别处描述的其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐;以及一种或多种药用赋形剂。

[0921] 本文提供了一种治疗有此需要的个体的肾脏疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。本文还提供了一种治疗有此需要的个体的肾脏疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用药物组合物,该药物组合物包含:治疗有效量的式(A)或式(A')化合物、或如别处描述的其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐;以及一种或多种药用赋形剂。

[0922] 在一些实施例中,个体患有慢性肾脏疾病。在一些实施例中,个体患有高血压致肾脏疾病。在一些实施例中,肾脏疾病、疾患或病症为APOL1介导的肾脏疾病、疾患或病症。在一些实施例中,肾脏疾病、疾患或病症选自以下项组成的组:局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)、高血压致肾脏疾病、病毒性肾病、COVID-19相关性肾病、人类免疫缺陷病毒相关性肾病(HIVAN)、镰状细胞肾病、狼疮性肾炎和糖尿病肾脏疾病。

[0923] 本文还提供了一种治疗APOL1介导的疾患(诸如先兆子痫和败血症)的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,个体在基因上倾向于发展APOL1介导的疾患。

[0924] 本文还提供了一种延缓肾脏移植受者的进展性肾同种异体移植物损伤的发展的方法,该方法包括向肾脏移植受者施用治疗有效量的式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,肾脏移植受者接受来自高风险APOL1基因型供体的肾脏。在一些实施例中,在接受肾脏移植之前,向肾脏移植受者施用治疗有效量的化合物持续一段时间。在一些实施例中,在接受肾脏移植之后,肾脏移植受者被施用治疗有效量的化合物。

[0925] 本文提供了一种治疗有此需要的个体的肾脏疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐,其中该个体具有APOL1突变。本文还提供了一种治疗有此需要的个体的肾脏疾病、疾患或病症的方法,该方法包括向个体施用药物组合物,该药物组合物包含:治疗有效量的式(A)或式(A')化合物、或如别处描述的其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐;以及一种或多种药用赋形剂,其中该个体具有APOL1突变。

[0926] 本文提供的化合物还可以用于延缓APOL1介导的疾病、疾患或病症的发展的方法中,该方法包括向处于发展APOL1介导的疾病、疾患或病症的风险中的个体施用式(A)或式(A')化合物,或如别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,APOL1介导的疾病、疾患或病症为先兆子痫或败血症并且个体具有两个APOL1风险等位基因。在一些实施例中,APOL1介导的疾病、疾患或病症为慢性肾脏疾病并且个体具有G1和G2 APOL1风险等位基因的任何二元组合。在一些实施例中,慢性肾脏疾病为局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)、高血压致肾脏疾病、人类免疫缺陷病毒相关性肾病(HIVAN)、高血压致肾脏疾病、镰状细胞肾病、病毒性肾病、COVID-19相关性肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾脏疾病或APOL1相关性肾病。本文提供的化合物还可以用于延缓已接受来自高风险APOL1基因型供体的肾脏移植的个体的进展性肾同种异体移植损伤的发展的方法中。

[0927] 在一些实施例中,个体具有APOL1的功能获得突变。在一些实施例中,个体具有APOL1风险等位基因。在一些实施例中,APOL1风险等位基因为错义变体。在一些实施例中,APOL1风险等位基因为G1变体。在一些实施例中,G1变体为G1^G(p.S342 G)或G1^M(p.I384 M)。在一些实施例中,APOL1风险等位基因为G2变体。在一些实施例中,G2变体为NYK388-389K。在一些实施例中,APOL1风险变体为APOL1蛋白的血清抗性相关性(SRA)结合域的突变。

[0928] 本文还提供了一种抑制个体的APOL1的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

[0929] 本文还提供了一种预防个体的肾脏衰竭的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的式(A)或式(A')化合物,或如本文别处描述的其任何变型或实施例,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。在一些实施例中,该化合物预防组织坏死。在一些实施例中,该化合物预防细胞凋亡。在一些实施例中,该化合物减少炎症。

[0930] 在一些实施例中,本文提供的化合物减少或消除肾脏疾病的一种或多种症状。在一些实施例中,化合物减少恶心、呕吐、食欲不振、疲劳和虚弱、睡眠问题、尿频问题、肌肉刺痛和痉挛、肿胀、瘙痒、胸痛、呼吸短促和/或高血压。

[0931] 在一些实施例中,本文提供的化合物降低肾脏损伤的速率和/或肾脏损伤的进展。在一些实施例中,本文提供的化合物降低肾脏衰竭的速率。在一些实施例中,本文提供的化合物逆转肾脏损伤。在一些实施例中,化合物减少对透析的需要。在一些实施例中,本文提供的化合物将对透析的需要延缓至少一个月、至少两个月、至少三个月或至少一年。

[0932] 在一些实施例中,化合物降低肾脏移植率或延缓对肾脏移植的需要。例如,在一些实施例中,本文提供的化合物将对肾脏移植的需要延缓至少一个月、至少两个月、至少三个

月、至少六个月或至少一年。在一些实施例中，本文提供的化合物消除对肾脏移植的需要。

[0933] 在一些实施例中，个体患有1期、2期、3A期、3B期、4期或5期慢性肾脏疾病。在一些实施例中，肾脏功能使用估计肾小球滤过率(eGFR)肾脏功能测试来评估。

[0934] 在一些实施例中，施用为口服施用。

[0935] 试剂盒

[0936] 本公开进一步提供了用于执行本发明的方法的试剂盒。试剂盒可以包括如本文所述的化合物或其药用盐以及合适的包装物。试剂盒可以包括一个或多个容器，其包括本文所述的任何化合物。在一个方面，试剂盒包括：本公开的化合物或其药用盐，以及使用该化合物治疗本文所述的疾病或疾患的标签和/或说明。试剂盒可以包括化合物的单位剂量形式。

[0937] 本文提供了试剂盒，该试剂盒包括：(i) 式(A)或式(A')化合物，或如本文别处描述的其任何变型或实施例，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐；以及(ii) 治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的使用说明。本文还提供了试剂盒，该试剂盒包括：(i) 药物组合物，该药物组合物包括式(A)或式(A')化合物，或如本文别处描述的其任何变型或实施例，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐，以及一种或多种药用赋形剂；以及(ii) 治疗有此需要的个体的APOL1介导的疾病、疾患或病症的使用说明。

[0938] 还提供了制品，其中该制品包括在合适的容器中的式(A)或式(A')化合物，或如本文别处描述的其任何变型或实施例，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐。本文还提供了制品，该制品包括药物组合物，该药物组合物包含在合适的容器中的式(A)或式(A')化合物，或如本文别处描述的其任何变型或实施例，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐。容器可以为小瓶、广口瓶、安瓿、预装注射器或静脉袋。

[0939] 测定APOL1活性的方法

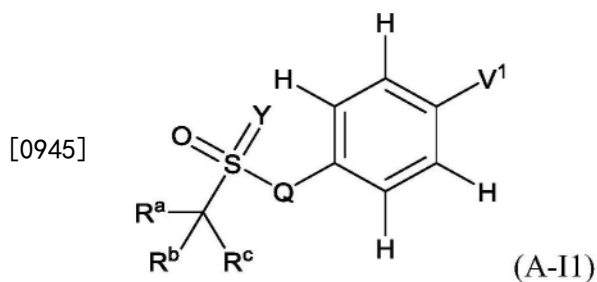
[0940] 本文提供了一种评定细胞中的APOL1抑制的方法，该方法包括诱导细胞中的APOL1表达，使细胞与APOL1抑制剂接触，以及测量对钙转运的抑制。在一些实施例中，诱导APOL1表达包括使细胞与多西环素接触。在一些实施例中，细胞稳定地表达遗传编码的钙指示剂。在一些实施例中，遗传编码的钙指示剂包含GCaMP6f。在一些实施例中，细胞诱导地表达APOL1 G2。在一些实施例中，细胞稳定地表达遗传编码的钙指示剂并诱导地表达APOL1 G2。在一些实施例中，APOL1抑制剂为式(A')化合物，或如本文别处描述的其任何变型或实施例，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐。

[0941] 本文提供了一种评定对由APOL1的过度表达引起的HEK细胞死亡的挽救的方法：诱导细胞中的APOL1表达，使细胞与APOL1抑制剂接触，将细胞暴露于发光试剂，以及测量发光。在一些实施例中，诱导APOL1表达包括使细胞与多西环素接触。在一些实施例中，细胞过度表达APOL1 G2。在一些实施例中，APOL1抑制剂为式(A')化合物，或如本文别处描述的其任何变型或实施例，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐。

[0942] 制备方法

[0943] 本公开进一步提供了用于制备本发明的化合物的方法。在一些方面，本文提供了制备式(A)或式(A')化合物、或其任何实施例或变型(诸如式(I)、(II)、(III)、(B-2)、(B-5)或(C-1)化合物)、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐的方法。

[0944] 在一些实施例中,用于制备式(A)或(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐的方法包括使式(A-II)化合物反应的步骤:



[0946] 其中:

[0947] Q不存在或者为-N-(C₁₋₆烷基);

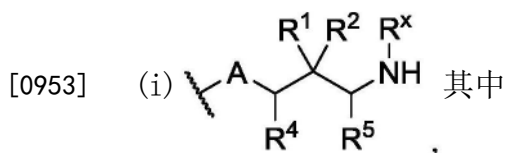
[0948] Y为O或-N-(C₁₋₆烷基),

[0949] 前提是,当Q为-N(C₁₋₆烷基)时,则Y为O;

[0950] R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代,

[0951] 或者R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代;并且

[0952] V¹选自由以下项组成的组:



[0954] A为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基);

[0955] R^x为H,

[0956] 或者R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

[0957] R¹和R²独立地为H、卤代或-OH,

[0958] 或者R¹和R²中的一者与R^x以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,并且R¹和R²中的另一者为H、卤代或-OH;

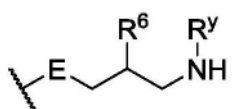
[0959] R⁴和R⁵独立地为H,

[0960] 或者R⁴和R⁵与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基,

[0961] 前提为以下任一项:

[0962] (1) R^x与R¹和R²中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中该3元至8元杂环基被n个独立选择的R^g取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且R^g为-OH、卤代、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;或者

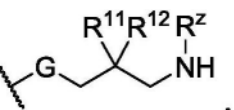
[0963] (2) R⁴和R⁵与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基,

[0964] (ii)  其中

[0965] E为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[0966] R⁶为H或-OH；并且

[0967] R^y为H；并且

[0968] (iii)  其中

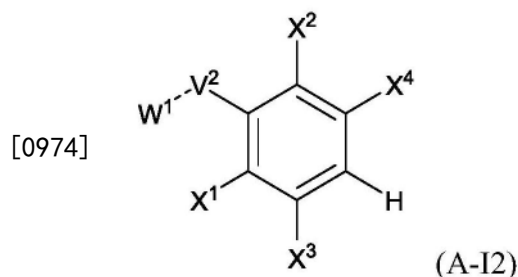
[0969] G为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[0970] R^z为H或C₁₋₆烷基，其中C₁₋₆烷基任选地被一个或多个C₃₋₈环烷基取代；并且

[0971] R¹¹和R¹²独立地为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷基；

[0972] 其中：

[0973] 一种式(A-I2)化合物：

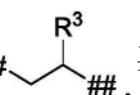


[0975] 其中：

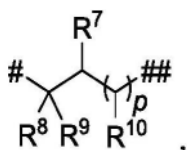
[0976] 虚线代表单键或双键；

[0977] W¹为氧代、卤代或磺酸酯；

[0978] V²选自自由以下项组成的组：

[0979] (i)  其中

[0980] R³为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷氧基；

[0981] (ii)  其中

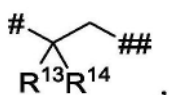
[0982] p为0或1，

[0983] 前提是，当p为1时，则E为O；

[0984] R⁷为H；

[0985] R⁸和R⁹中的一者与R¹⁰以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，并且R⁸和R⁹中的另一者为H或C₁₋₆烷基；并且

[0986] R¹⁰与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基；并且

[0987] (iii)  其中

[0988] R^{13} 和 R^{14} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,或者 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,

[0989] 其中对于(i)至(iii)中的每一者,#表示与 W^1 的附接点,并且##表示与带有部分 X^1 至 X^4 的苯环的附接点;并且

[0990] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 彼此独立地为H、卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF_5 ,其中该 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代,

[0991] 前提是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF_5 ,其中该 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代;

[0992] 以得到式(A)或(A')化合物,或其立体异构体或互变异构体,或前述任一者的药用盐。

[0993] 在一些实施例中,式(A)或(A')化合物通过包括以下的步骤来制备:

[0994] a) 在无机或有机碱的存在下,用式(A-I2)烷基卤或磺酸酯化合物使式(A-I1)的胺烷基化;或者

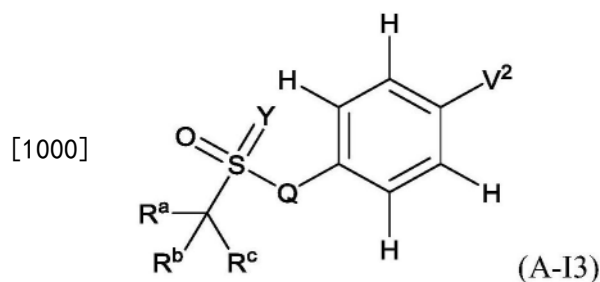
[0995] b) 在还原剂的存在下,用式(A-I1)的胺对式(A-I2)醛或酮进行还原胺化。

[0996] 在一些实施例中,式(A)或(A')化合物通过步骤来制备,该步骤包括在无机或有机碱的存在下,用式(A-I2)烷基卤或磺酸酯化合物使式(A-I1)的胺烷基化。在一些实施例中,无机碱选自自由以下项组成的组:碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。在一些实施例中,有机碱为叔胺。在一些实施例中,有机碱选自自由以下项组成的组:三甲胺、三乙胺和二异丙基乙胺。

[0997] 在一些实施例中,式(A-I2)磺酸酯化合物为甲磺酸酯或甲苯磺酸酯。在一些实施例中,式(A-I2)磺酸酯化合物为甲磺酸酯。在一些实施例中,式(A-I2)磺酸酯化合物为甲苯磺酸酯。

[0998] 在一些实施例中,式(A)或(A')化合物通过步骤来制备,该步骤包括用式(I-I1)的胺对式(A-I2)的醛或酮进行还原胺化。在一些实施例中,还原胺化在还原剂的作用下进行。在一些实施例中,还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠。

[0999] 在一些实施例中,用于制备式(A)或(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐的方法包括使式(A-I3)化合物反应的步骤:



[1001] 其中:

[1002] Q不存在或者为-N- (C_{1-6} 烷基);

[1003] Y为O或-N- (C_{1-6} 烷基),

[1004] 前提是,当Q为-N(C_{1-6} 烷基)时,则Y为O;

[1005] R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代,

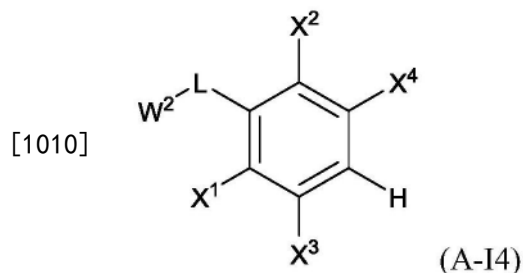
[1006] 或者 R^a 、 R^b 和 R^c 中的任意两者与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或3元至6元

杂环基,并且 R^a 、 R^b 和 R^c 中的另一者为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^a 、 R^b 或 R^c 的 C_{1-6} 烷基独立地任选地被一个或多个-OH、 C_{1-6} 烷氧基或-S(O)₂- C_{1-6} 烷基取代;并且

[1007] V^2 为卤代或OH,

[1008] 其中:

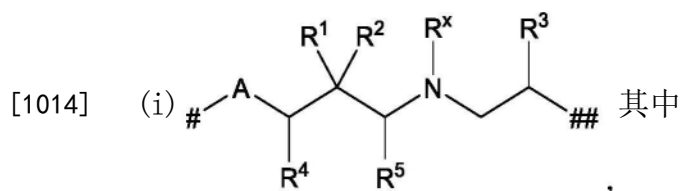
[1009] 一种式(A-I4)化合物:



[1011] 其中:

[1012] W^2 为H或氨基磺酸根;

[1013] L选自由以下项组成的组:



[1015] A为O、NH、N(C_{1-6} 烷基)、 CH_2 或CH(C_{1-6} 烷基);

[1016] R^x 为H,

[1017] 或者 R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^g 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

[1018] R^1 和 R^2 独立地为H、卤代或-OH,

[1019] 或者 R^1 和 R^2 中的一者与 R^x 以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^g 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,并且 R^1 和 R^2 中的另一者为H、卤代或-OH;

[1020] R^3 为H、-OH、卤代或 C_{1-6} 烷氧基;并且

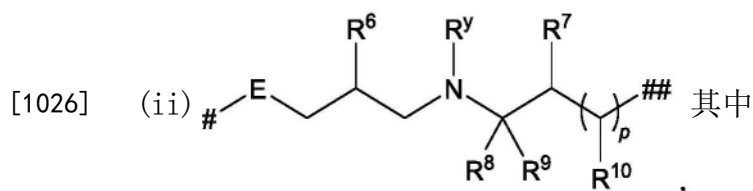
[1021] R^4 和 R^5 独立地为H,

[1022] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,

[1023] 前提为以下任一项:

[1024] (1) R^x 与 R^1 和 R^2 中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基,其中所述3元至8元杂环基被n个独立选择的 R^g 取代基取代,其中n为从0至6的整数,并且 R^g 为-OH、卤代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;或者

[1025] (2) R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基,



[1027] E为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[1028] p为0或1，

[1029] 前提是，当p为1时，则E为O；

[1030] R⁶为H或-OH；

[1031] R^y为H，

[1032] 或者R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，

[1033] 或者R^y与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基；

[1034] R⁷为H，

[1035] 或者R⁷与R^y以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基；

[1036] R⁸和R⁹独立地为H或C₁₋₆烷基，

[1037] 或者R⁸和R⁹中的一者与R^y以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，并且R⁸和R⁹中的另一者为H或C₁₋₆烷基，或者R⁸和R⁹中的一者与R¹⁰以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，并且R⁸和R⁹中的另一者为H或C₁₋₆烷基；并且

[1038] R¹⁰为H，

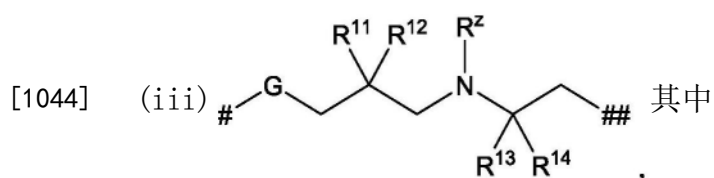
[1039] 或者R¹⁰与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，

[1040] 前提是：

[1041] (1) R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，或者

[1042] (2) R^y与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，或者

[1043] (3) R⁸和R⁹中的一者与R¹⁰以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，并且



[1045] G为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[1046] R^z为H或C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个C₃₋₈环烷基取代；

[1047] R¹¹和R¹²独立地为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷基；并且

[1048] R¹³和R¹⁴独立地为H、C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基，或者R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，

[1049] 其中对于(i)至(iii)中的每一者，#表示与带有部分Q的苯环的附接点，并且##表示与带有部分X¹至X⁴的苯环的附接点；并且

[1050] X¹、X²、X³和X⁴彼此独立地为H、卤代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或SF₅，其中所述C₁₋₆烷基或所述C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代，

[1051] 前提是X¹、X²、X³和X⁴中的至少一者为卤代、-CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基或SF₅，其中该C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被一个或多个卤代取代；

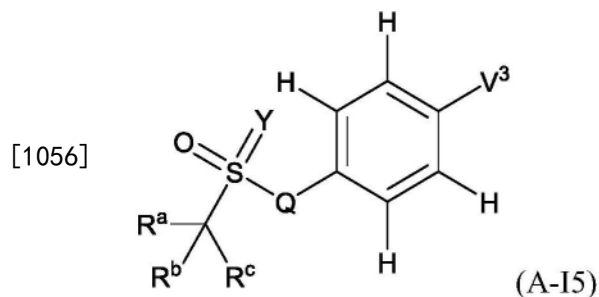
[1052] 以得到式(A)或(A')化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用

盐。

[1053] 在一些实施例中,式(A)或(A')化合物通过步骤来制备,该步骤包括在无机或有机碱的存在下,用式(A-I3)烷基卤化合物使式(A-I4)的醇或胺烷基化。在一些实施例中,无机碱选自自由以下项组成的组:碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。在一些实施例中,有机碱为叔胺。在一些实施例中,有机碱选自自由以下项组成的组:三甲胺、三乙胺和二异丙基乙胺。

[1054] 在一些实施例中,式(A)或(A')化合物通过步骤来制备,该步骤包括在无机或有机碱的存在下,用式(A-I4)氨基磺酸化合物使式(A-I3)的醇烷基化。在一些实施例中,无机碱选自自由以下项组成的组:碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。在一些实施例中,有机碱为叔胺。在一些实施例中,有机碱选自自由以下项组成的组:三甲胺、三乙胺和二异丙基乙胺。

[1055] 在一些实施例中,用于制备式(A)或(A')化合物、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐的方法包括使式(A-I5)化合物反应的步骤:



[1057] 其中:

[1058] Q不存在或者为-N-(C₁₋₆烷基);

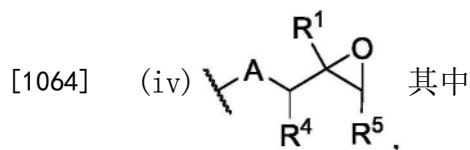
[1059] Y为O或-N-(C₁₋₆烷基),

[1060] 前提是,当Q为-N-(C₁₋₆烷基)时,则Y为O;

[1061] R^a、R^b和R^c各自独立地为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代,

[1062] 或者R^a、R^b和R^c中的任意两者与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3元至6元杂环基,并且R^a、R^b和R^c中的另一者为H或C₁₋₆烷基,其中R^a、R^b或R^c的C₁₋₆烷基独立地任选地被一个或多个-OH、C₁₋₆烷氧基或-S(O)₂-C₁₋₆烷基取代;并且

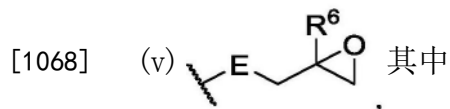
[1063] V³选自自由以下项组成的组:



[1065] A为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基);

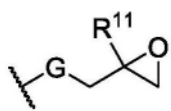
[1066] R¹为H、卤代或-OH,

[1067] R⁴和R⁵与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基,



[1069] E为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基);

[1070] R⁶为H或-OH;并且

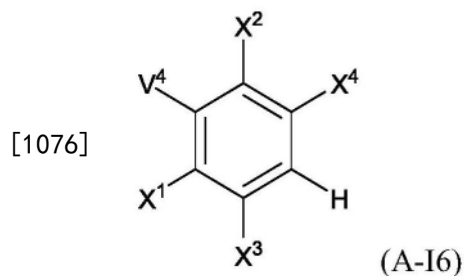
[1071] (vi)  其中

[1072] G为O、NH、N(C₁₋₆烷基)、CH₂或CH(C₁₋₆烷基)；

[1073] R¹¹为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷基；

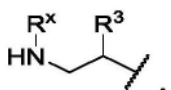
[1074] 其中：

[1075] 一种式(A-I6)化合物：



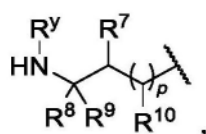
[1077] 其中：

[1078] V⁴选自由以下项组成的组：

[1079] (iv)  其中

[1080] R^x为H,并且

[1081] R³为H、-OH、卤代或C₁₋₆烷氧基；

[1082] (v)  其中

[1083] p为0或1，

[1084] 前提是，当p为1时，则E为0；

[1085] R^y为H，

[1086] 或者R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，

[1087] 或者R^y与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基；

[1088] R⁷为H，

[1089] 或者R⁷与R^y以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基；

[1090] R⁸和R⁹独立地为H或C₁₋₆烷基，

[1091] 或者R⁸和R⁹中的一者与R^y以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，并且R⁸和R⁹中的另一者为H或C₁₋₆烷基，或者R⁸和R⁹中的一者与R¹⁰以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，并且R⁸和R⁹中的另一者为H或C₁₋₆烷基；并且

[1092] R¹⁰为H，

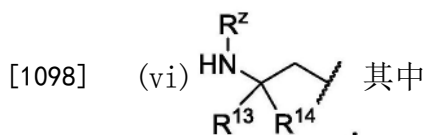
[1093] 或者R¹⁰与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，

[1094] 前提是：

[1095] (1) R^y与R⁷以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，或者

[1096] (2) R^y与R⁸和R⁹中的一者以及它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基，或者

[1097] (3) R⁸和R⁹中的一者与R¹⁰以及它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基，并且



[1099] R^{13} 和 R^{14} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基，

[1100] 或者 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至8元杂环基；并且

[1101] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 彼此独立地为H、卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF_5 ，其中所述 C_{1-6} 烷基或所述 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代，

[1102] 前提是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一者为卤代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 SF_5 ，其中该 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤代取代；

[1103] 以得到式(A)或(A')化合物，或其立体异构体或互变异构体，或前述任一者的药用盐。

[1104] 在一些实施例中，式(A)或(A')化合物通过步骤来制备，该步骤包括在有机碱的存在下，用式(A-I6)胺化合物使式(A-I5)环氧化合物烷基化。在一些实施例中，有机碱为叔胺。在一些实施例中，有机碱选自由以下项组成的组：三甲胺、三乙胺和二异丙基乙胺。

[1105] 实例

[1106] 在方案、一般程序和实例中详述的以下合成反应方案仅说明可以通过其合成本公开的化合物或其实施例或方面的一些方法。可以对这些合成反应方案进行各种修改，如对于本领域普通技术人员来说将显而易见的。

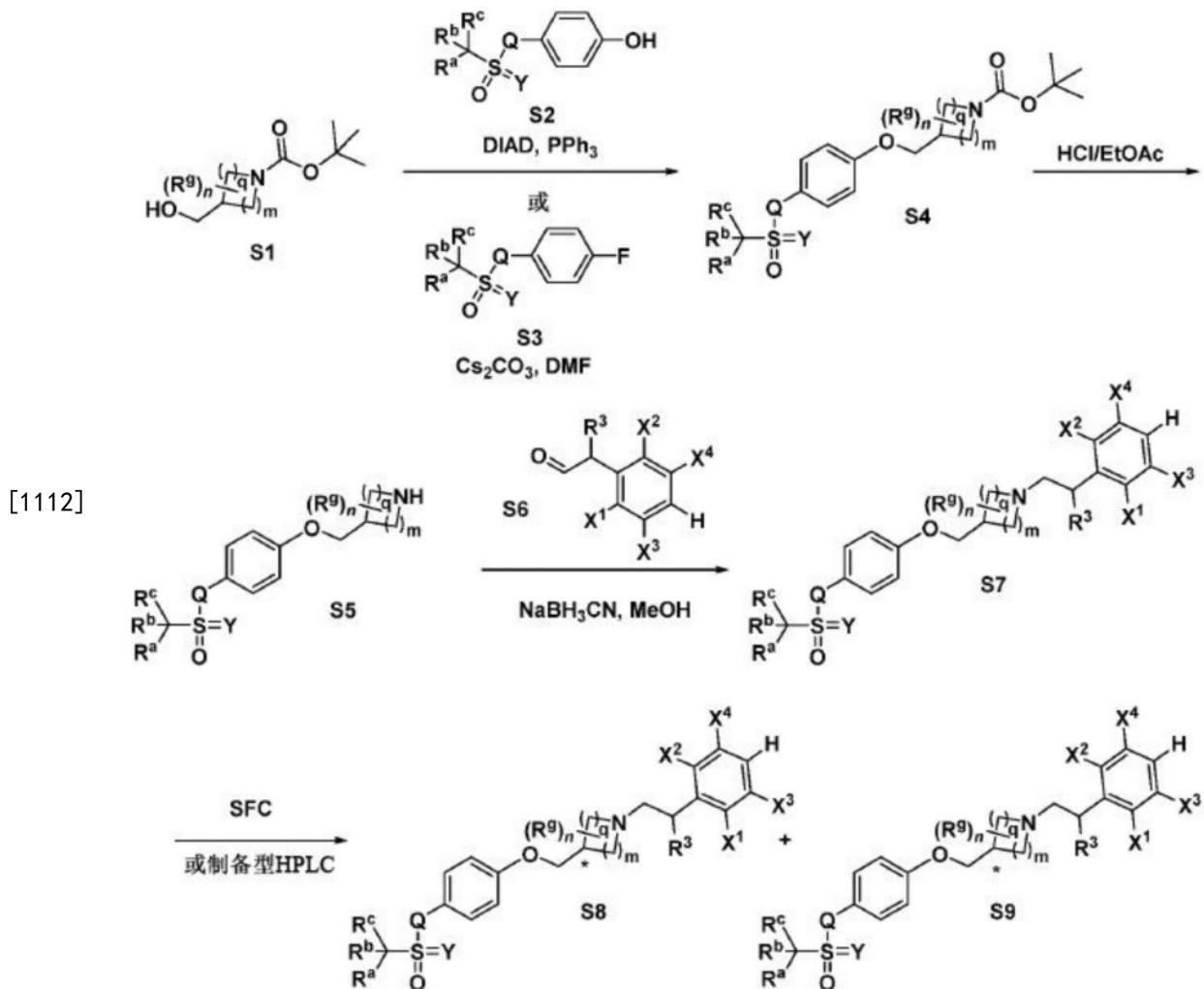
[1107] 如果需要，可以使用常规技术(包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等)来分离和纯化合成反应方案的起始材料和中间体。此类材料可以使用常规手段(包括物理常数和光谱数据)来表征。

[1108] 尽管本文描绘和描述了某些示例性实施例，但本公开的化合物或其任何变型或实施例可以根据本文一般描述的方法和/或通过对本领域普通技术人员可用的方法使用合适的起始材料来制备。

[1109] 合成实例

[1110] 如下面的方案、一般程序和实例中所描述，在某些示例性实施例中，式(A)或式(A')化合物、或如本文别处描述的其任何变型或实施例、或其立体异构体或互变异构体、或前述任一者的药用盐是根据一般程序来制备的。下面的一般方法以及本领域普通技术合成化学家已知的其他方法可以应用于本文描述的所有式、变型、实施例和物种。

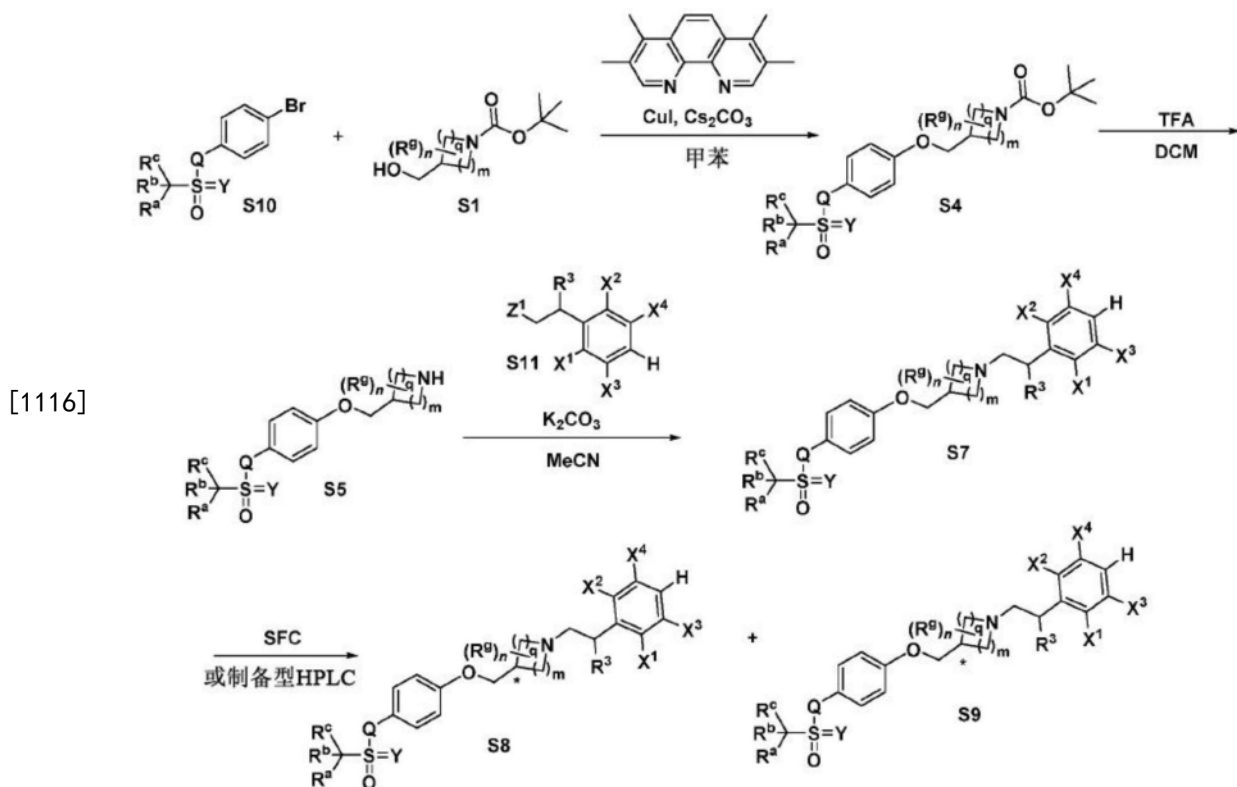
[1111] 方案1



[1113] 式S7至S9化合物可以通过方案1中所示的一般合成方法来制备。应当理解,在适用的情况下,方案1中描绘的部分和变量如本文别处针对式(A)或式(A')化合物、或其任何变型或实施例、或立体异构体或其互变异构体、或前述任一者的药用盐所定义。此外,参考方案1, m 为从0至5的整数,并且 q 为从0至5的整数,前提是 $1 \leq (m+q) \leq 6$ 。

[1114] C-O键形成可以通过与式S2的酚的Mitsunobu反应或者与式S3的芳基氟的 S_NAr 反应来完成,以提供式S4化合物。N-叔丁氧基羰基(Boc)基团的脱保护可以使用质子酸诸如盐酸进行,以得到式S5化合物。式S7化合物可以通过使用式S6的醛以及氢化物源诸如 $NaBH_3CN$ 的还原胺化来制备。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供式S8和S9的两种或更多种单一立体异构体。

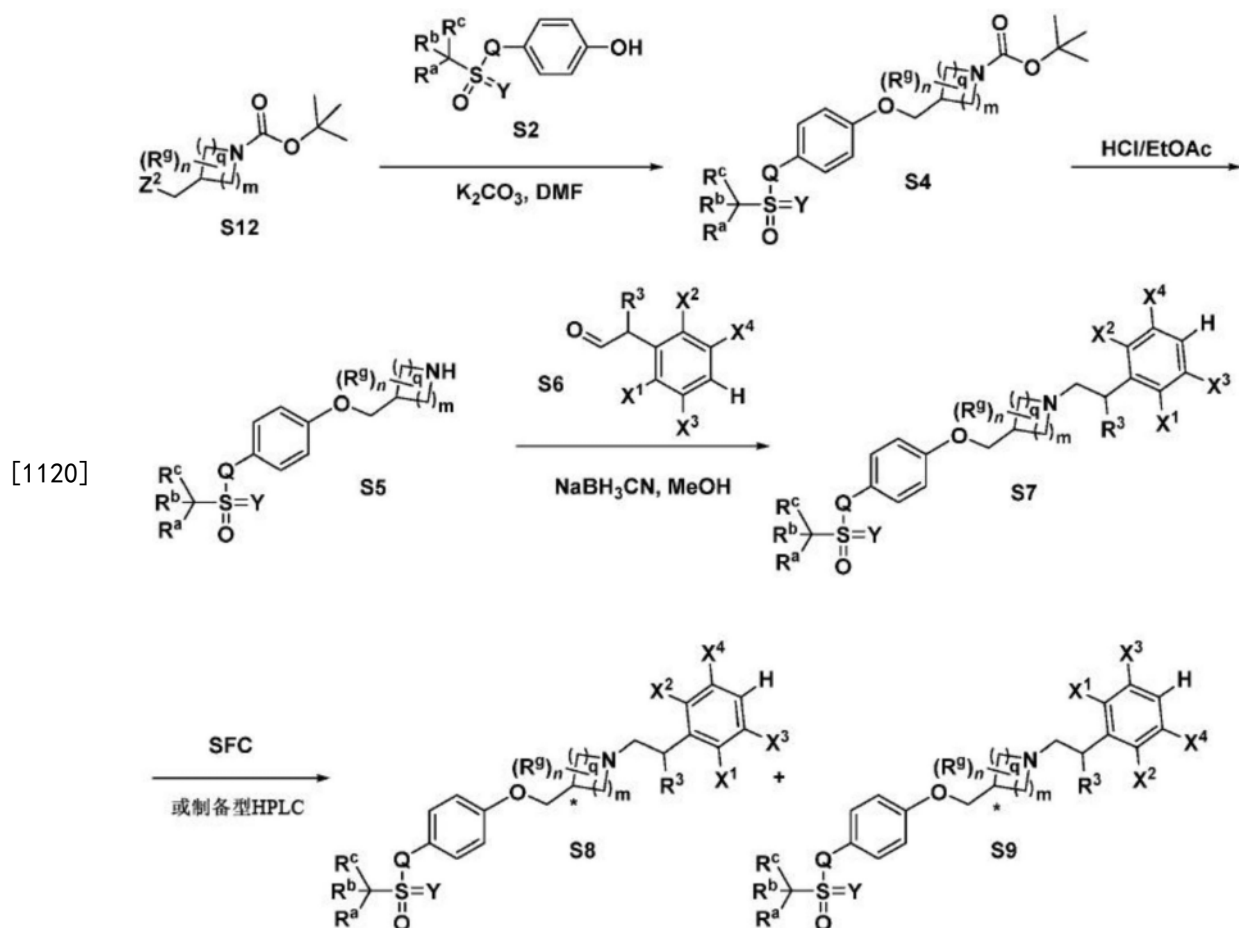
[1115] 方案2



[1117] 式S7至S9化合物可以通过方案2中所示的替代性一般合成方法来制备。应当理解，在适用的情况下，方案2中描绘的部分和变量如本文别处针对式(A)或式(A')化合物、或其任何变型或实施例、或立体异构体或其互变异构体、或前述任一者的药用盐所定义。此外，参考方案2： m 为从0至5的整数，并且 q 为从0至5的整数，前提是 $1 \leq (m+q) \leq 6$ ；并且 Z^1 为卤代（例如：氯代或溴代）或磺酸酯（例如：甲磺酸酯）。

[1118] 式S10的芳基卤与式S1的醇的C-O偶联可以使用条件（诸如碘化铜(I)、Cs₂CO₃和3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉在甲苯中）在升高的温度下进行以得到式S4化合物。N-叔丁氧基羰基(Boc)基团的脱保护可以使用质子酸诸如三氟乙酸进行，以得到式S5化合物。式S7化合物可以使用碱诸如(K₂CO₃)、烷基卤或烷基磺酸酯（诸如式S11的烷基溴）以及有机溶剂（诸如MeCN）在升高的温度下制备。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供式S8和S9的两种或更多种单一立体异构体。

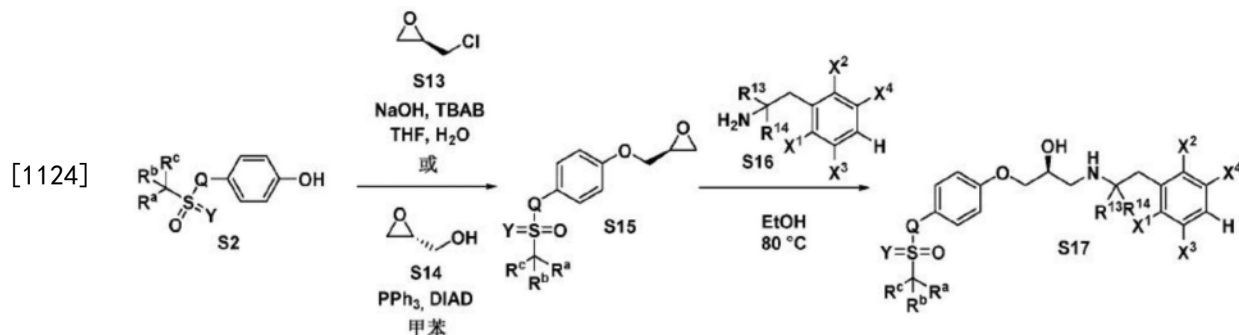
[1119] 方案3



[1121] 式S7至S9化合物可以通过方案3中所示的替代性一般合成方法来制备。应当理解，在适用的情况下，方案3中描绘的部分和变量如本文别处针对式(A)或式(A')化合物、或其任何变型或实施例、或立体异构体或其互变异构体、或前述任一者的药用盐所定义。此外，参考方案3： m 为从0至5的整数，并且 q 为从0至5的整数，前提是 $1 \leq (m+q) \leq 6$ ；并且 Z^2 为卤代（例如：氯代或溴代）或磺酸酯（例如：甲磺酸酯）。

[1122] C-O键形成可以通过在碱（诸如 K_2CO_3 ）的存在下与烷基卤或烷基磺酸酯（诸如式S12的烷基溴与式S2的酚）的 S_N2 反应来完成，以得到式S4化合物。N-叔丁氧基羰基（Boc）基团的脱保护可以使用质子酸诸如HCl进行，以得到式S5化合物。式S7化合物可以通过使用式S6的醛以及氢化物源诸如 $NaBH_3CN$ 的还原胺化来制备。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供式S8和S9的两种或更多种单一立体异构体。

[1123] 方案4

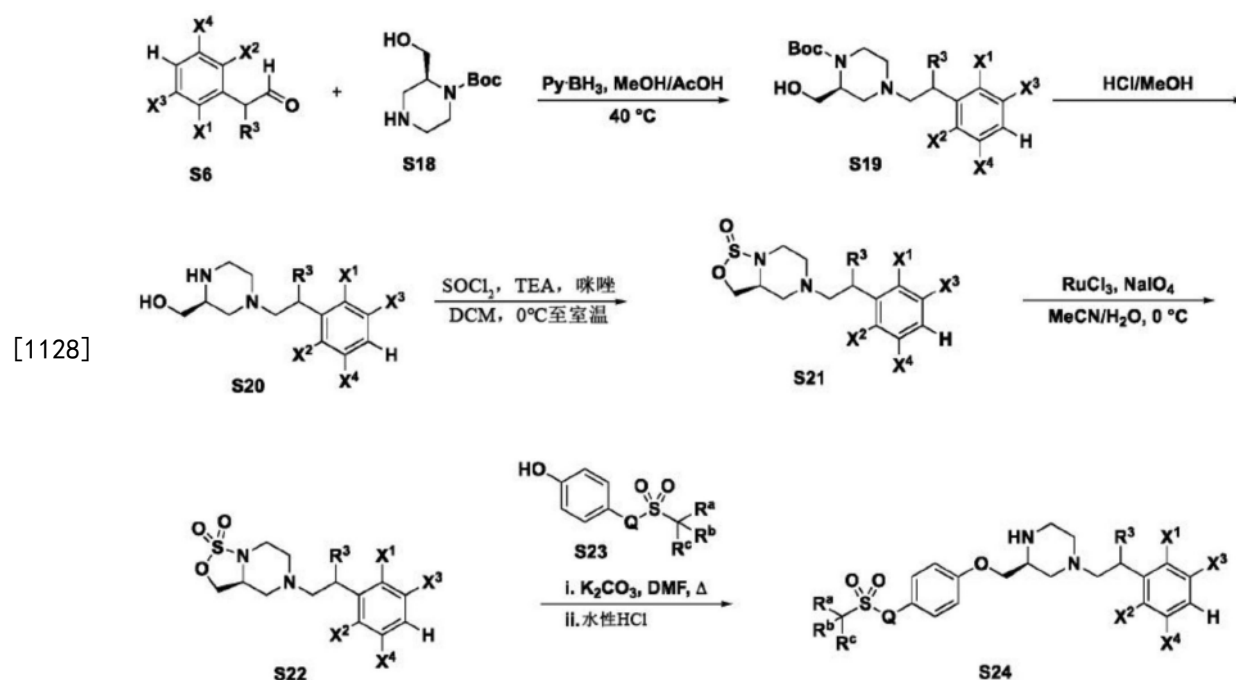


[1125] 式S17化合物可以通过方案4中所示的替代性一般合成方法来制备。应当理解，在

适用的情况下,方案4中描绘的部分和变量如本文别处针对式(A)或式(A')化合物、或其任何变型或实施例、或立体异构体或其互变异构体、或前述任一者的药用盐所定义。

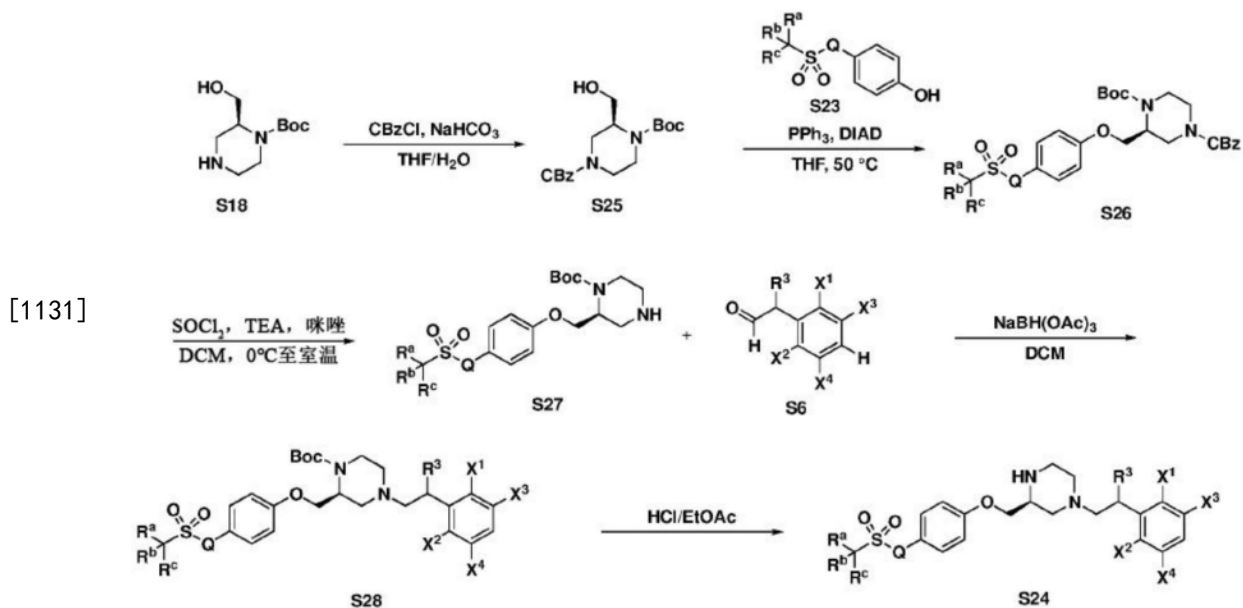
[1126] 具有(S)-立体化学的式S17化合物可以通过在相转移催化剂诸如(TBAB)和碱(诸如NaOH)的存在下用(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷(S13)处理式S2的酚来获得。替代性地,用(R)-环氧乙烷-2-基甲醇S14和Mitsunobu条件(诸如PPh₃和DIAD)处理苯酚S2也可以提供(S)-S15。在式S16的胺(在使用胺S16的盐形式的情况下为三乙胺)的存在下,在升高的温度下以乙醇中的溶液形式进行环氧化物开环以提供式S17化合物。在期望式S17化合物的差向异构-0H立体化学的情况下,可以修改上述合成方案以利用(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷或(S)-环氧乙烷-2-基甲醇。

[1127] 方案5.



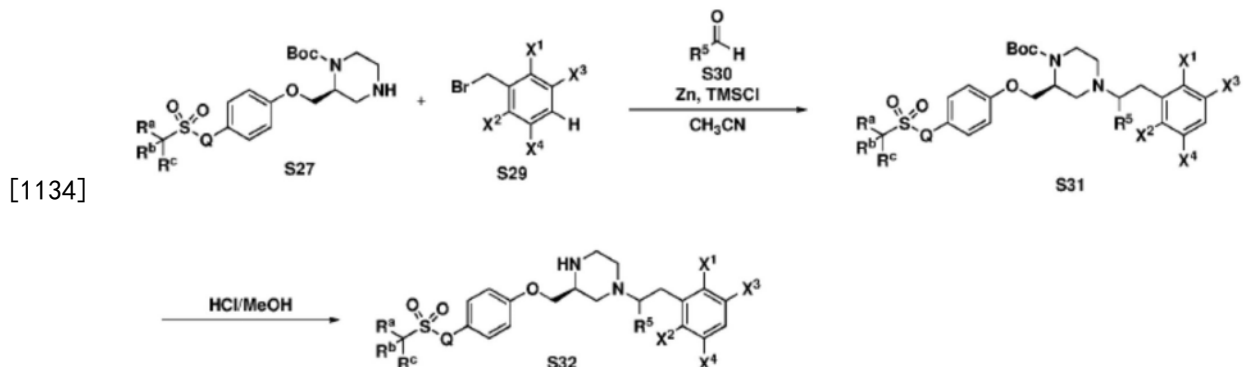
[1129] 式S24化合物可以根据方案5制备。用醛(诸如S6)对单保护的哌嗪(诸如S18)进行还原胺化,得到化合物S19。在溶剂(诸如MeOH)中用质子酸诸如HCl进行处理后除去N-叔丁氧基羰基(Boc)基团,得到S20。用硫酰氯、三乙胺和咪唑进行处理,得到S21。在乙腈和水的混合溶剂系中用氯化钌(III)和高碘酸钠进行处理时氧化为噁唑烷-2,2-二氧化物,得到S22。将S22与苯酚(诸如S23)和碳酸钾在DMF中加热,接着用水性HCl进行处理,得到式S24化合物。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供衍生自式S24化合物的两种或更多种单一立体异构体。

[1130] 方案6.



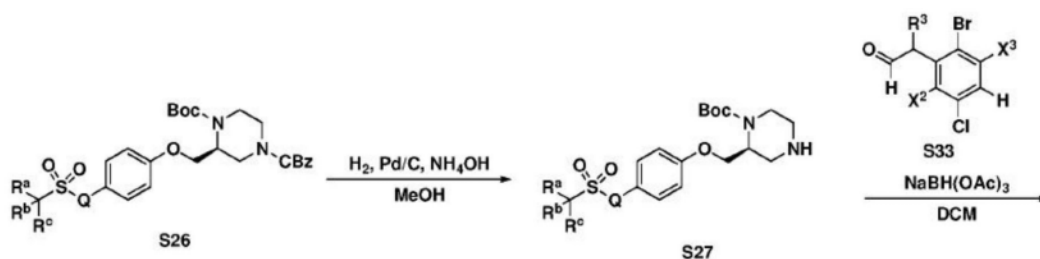
[1132] 方案6描述了式S24化合物的替代合成方法。哌嗪S18与氯甲酸苄酯在碱(诸如碳酸氢钠)的存在下反应生成双氨基甲酸酯S25。苯酚S23与三苯基磷和三乙胺在THF中进行Mitsunobu偶联,生成S26。氨基甲酸苄酯的选择性断裂可以通过用硫酰氯、三乙胺和咪唑在DCM中处理来实现,得到S27,其随后可以使用三乙酰氧基硼氢化钠进行还原胺化,提供式S28化合物。N-叔丁氧羰基(Boc)基团的断裂提供S24。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供衍生自式S24化合物的两种或更多种单一立体异构体。

[1133] 方案7.

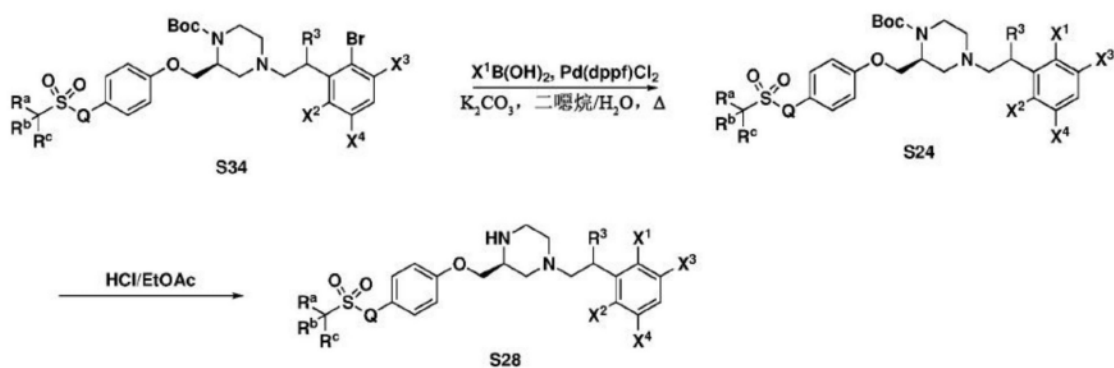


[1135] 方案7概述了式S32化合物的方法。将由苄基溴S29原位产生的烷基锌试剂加成至通过哌嗪S27和醛S30的反应形成的亚胺离子,得到S31。使用质子酸(诸如HCl)在溶剂(诸如MeOH)中除去N-叔丁氧羰基(Boc)基团得到S32。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供衍生自式S32化合物的两种或更多种单一立体异构体。

[1136] 方案8.

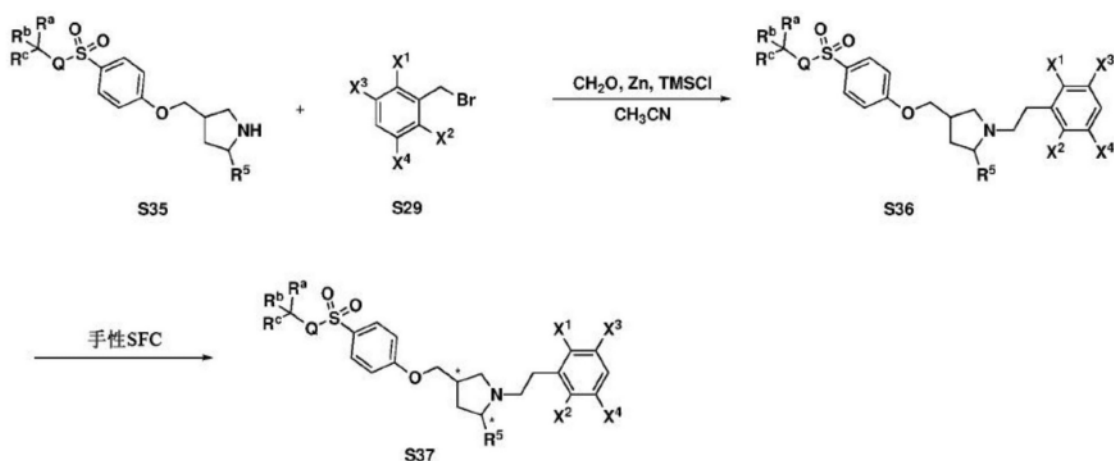


[1137]



[1138] 方案8中描述了式S28化合物的合成方法。经由氢化选择性除去S26的氨基甲酸苄酯,得到哌嗪S27。在三乙酰氧基硼氢化钠的作用下进行还原胺化,生成S34。进一步的操纵可以通过与硼酸($X^1B(OH)_2$)、Pd(dppf)Cl₂催化剂和碳酸钾的Suzuki偶联来完成,以得到S24。与HCl在EtOAc中反应除去N-叔丁氧羰基(Boc)基团,得到式S28化合物。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供衍生自式S28化合物的两种或更多种单一立体异构体。

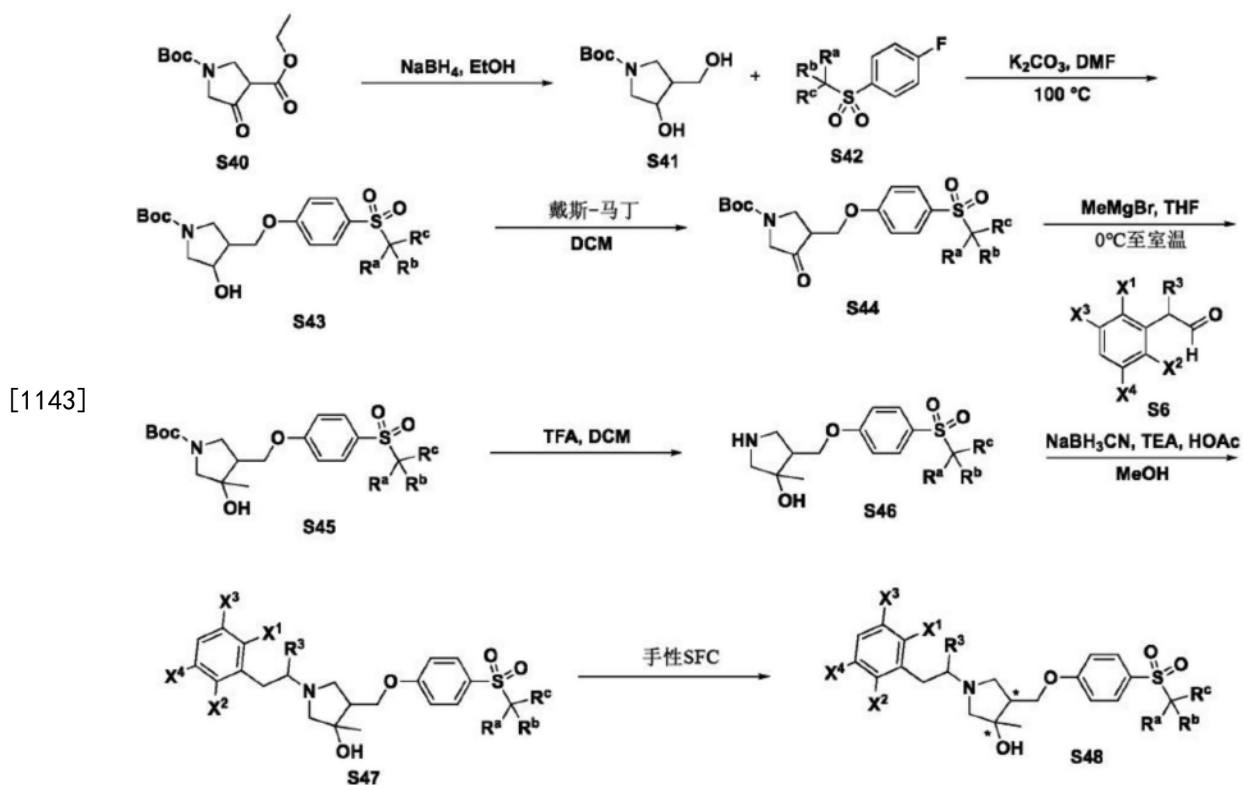
[1139] 方案9.



[1140]

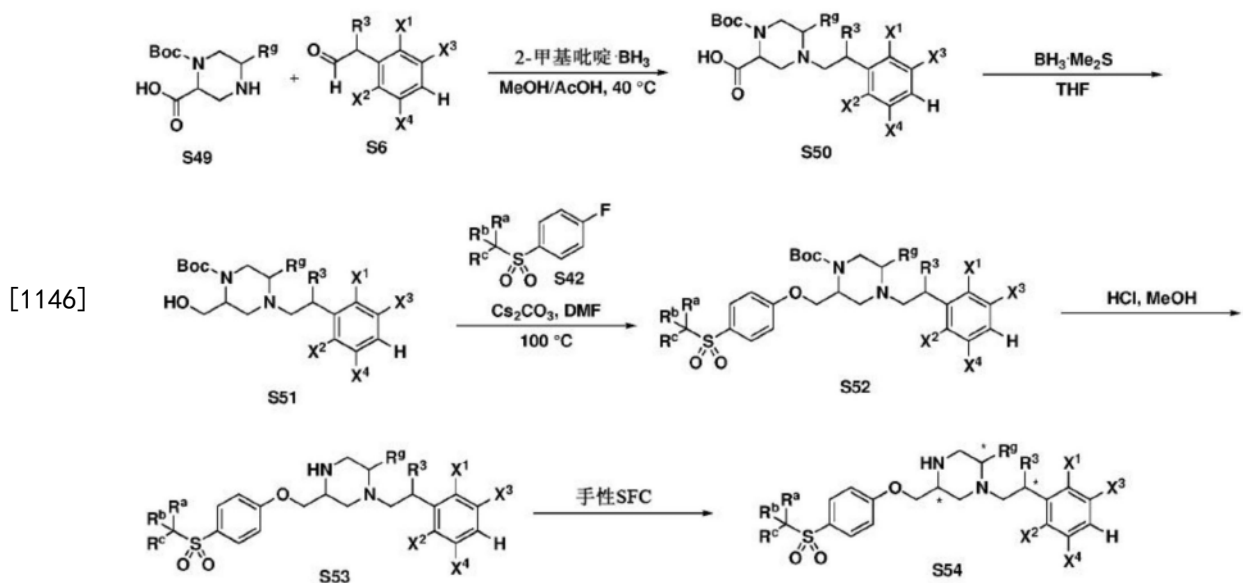
[1141] 方案9描绘了方案7中描述的三组分偶联的替代应用。吡咯烷S35、苄基溴S29和甲醛的偶联提供式S36化合物。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供式S37的两种或更多种单一立体异构体。

[1142] 方案10.



[1144] 方案10描绘了式S48的吡咯烷类似物的替代性方法。对 β -酮酯S40进行 NaBH_4 还原，得到二醇S41，该二醇可以在DMF中以碳酸钾为碱加热后与氟苯S42发生 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反应。可以用戴斯-马丁氧化剂氧化成酮S44。与烷基金属试剂诸如甲基溴化镁反应，得到叔醇S45，作为异构体的混合物。用质子酸（诸如TFA）除去N-叔丁氧基羰基（Boc）基团，接着用醛S6进行还原胺化，得到吡咯烷S47。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供式S48的两种或更多种单一立体异构体。

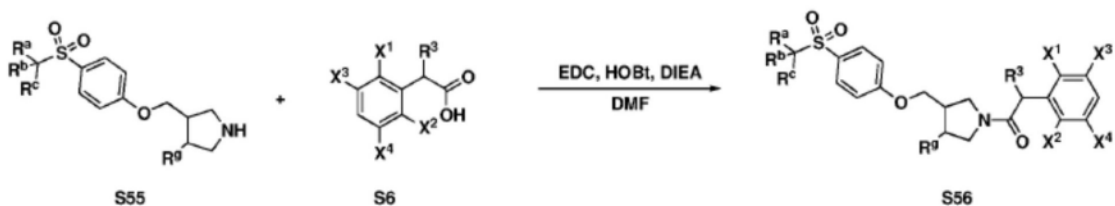
[1145] 方案11.



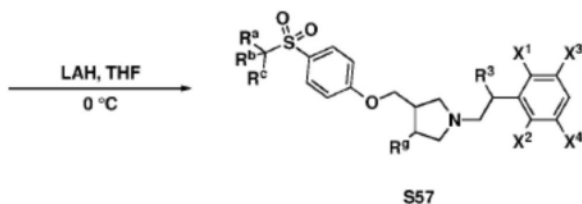
[1147] 方案11描绘了带有取代哌嗪核心的类似物的路线。用2-甲基吡啶硼烷复合物对哌嗪S49和醛S6进行还原胺化，得到S50。用硼烷-二甲硫醚还原羧酸S50，得到醇S51，该醇可以与氟苯S42进行 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反应，得到S52。用质子酸（诸如HCl）在溶剂（诸如MeOH）中除去N-叔丁氧

羰基 (Boc) 基团, 得到哌嗪S53。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供式S54的两种或更多种单一立体异构体。

[1148] 方案12.

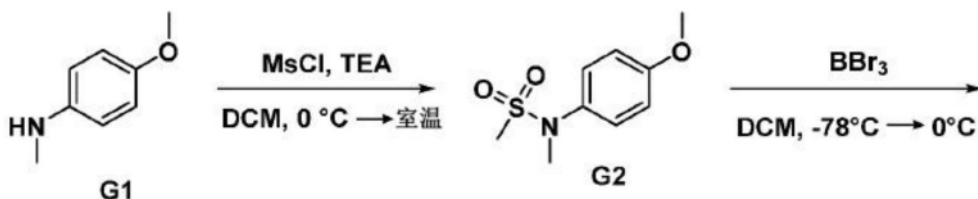


[1149]

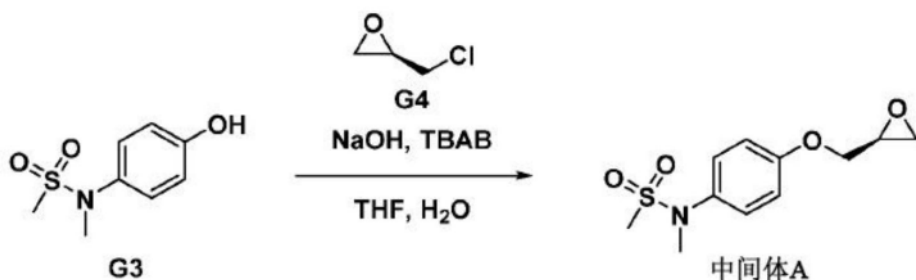


[1150] 方案11描绘了式S57化合物的方法。使用EDC和HOBt与叔胺碱 (诸如DIEA) 进行胺 (诸如吡咯烷S55) 与羧酸S6之间的酰胺键形成, 以提供S56。可以在用氢化铝锂进行处理后实现酰胺还原, 以得到式S57化合物。可以利用手性制备型SFC或HPLC分离来提供衍生自式S57化合物的两种或更多种单一立体异构体。

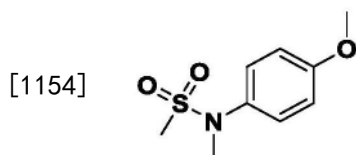
[1151] 针对中间体A的一般程序



[1152]



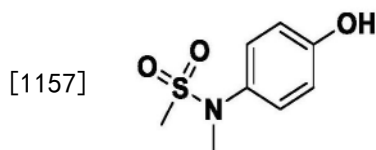
[1153] 步骤1: N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺



[1155] 向4-甲氧基-N-甲基-苯胺(G1, 7.00g, 51.0mmol)在DCM(60mL)中的溶液中添加TEA(14.2mL, 102mmol)。将反应冷却至0°C之后, 逐滴添加MsCl(5.13mL, 66.3mmol)。将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物冷却至0°C并通过添加水(40mL)猝灭。将双相混合物用DCM(60mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(G2), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS=216.1

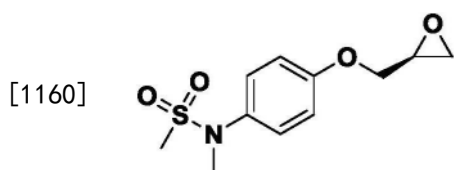
[M+H]⁺。

[1156] 步骤2: N-(4-羟苯基)-N-甲基甲磺酰胺



[1158] 向N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(G2, 11.4g, 53.0mmol)在DCM(100mL)中的-78℃溶液逐滴添加BBr₃(10.2mL, 106mmol)。将混合物温热至0℃并搅拌2h。通过逐滴添加水(70mL)来猝灭反应混合物,并将混合物在室温搅拌20min。随后用DCM(100mL x 3)来萃取混合物。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到N-(4-羟苯基)-N-甲基-甲磺酰胺(G3)。MS=202.2[M+H]⁺。

[1159] 步骤3: (S)-N-甲基-N-(4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺(中间体A)



[1161] 向N-(4-羟苯基)-N-甲基-甲磺酰胺(G3, 4.00g, 19.9mmol)和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷(G4, 3.12mL, 39.8mmol)在水(10mL)和THF(20mL)中的溶液添加TBAB(897mg, 2.78mmol)。接下来,逐滴添加NaOH(1.19g, 29.8mmol)在水(10mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌12h。反应混合物通过逐滴添加水(20mL)来稀释,并且然后用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 40g小柱,在石油醚中的0%-55%EtOAc)纯化。所得残余物通过重结晶(50mL的1:10在石油醚中的EtOAc)进一步纯化,以得到(S)-N-甲基-N-(4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺(中间体A)。MS=280.0[M+Na]⁺。

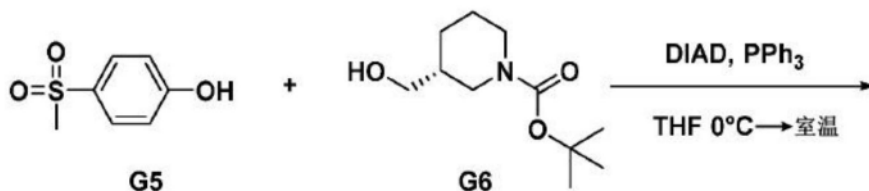
[1162] 表2中的以下中间体是根据与针对中间体A描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1163] 表2

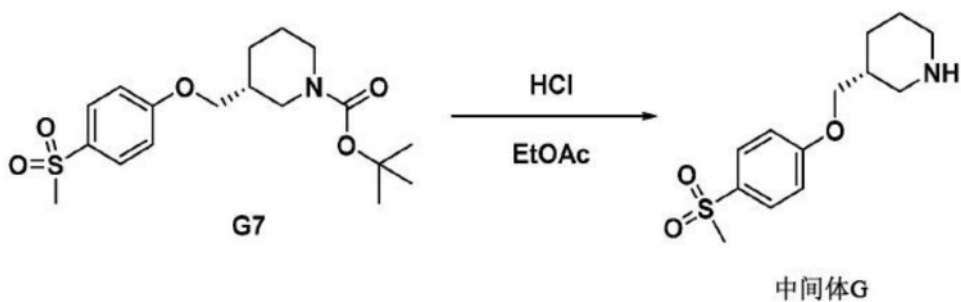
[1164]

中间体	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H] ⁺
B		(R)-N-甲基-N-(4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺	计算值 280.1 实测值 280.0 [M+Na] ⁺
C		(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	计算值 229.1 实测值 229.0
D		(R)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	计算值 229.1 实测值 229.2
E		N-甲基-N-(4-((2-甲基环氧乙烷-2-基)甲氧基)苯基)甲磺酰胺	计算值 193.1 实测值 193.1 [M-CH ₃ O ₂ S+H] ⁺
F		N-甲基-N-(4-((环氧乙烷-2-基甲基)氨基)苯基)甲磺酰胺	计算值 279.1 实测值 279.0 [M+Na] ⁺

[1165] 针对中间体G的一般程序

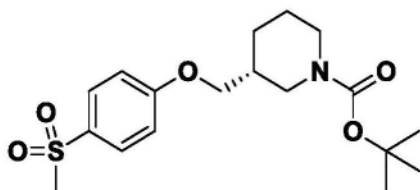


[1166]



[1167] 步骤1: ((R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

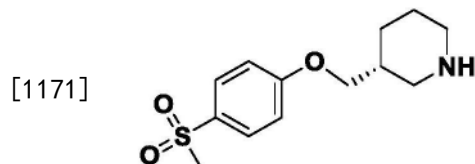
[1168]



[1169] 向(R)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(G6, 1.00g, 4.64mmol)和4-甲基磺酰基苯

酚(G5, 800mg, 4.64mmol)在THF (20mL)中的溶液添加PPh₃ (2.44g, 9.29mmol)。将混合物冷却至0℃并逐滴添加DIAD (1.88g, 9.29mmol, 1.81mL, 2.00当量)。在室温搅拌12h之后, 将反应混合物在真空中浓缩。残余物通过正相硅胶色谱 (Biotage 12g小柱, 在石油醚中的1%-25% EtOAc) 纯化, 以得到(R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(G7)。MS=387.2[M+NH₄]⁺。

[1170] 步骤2: (R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶



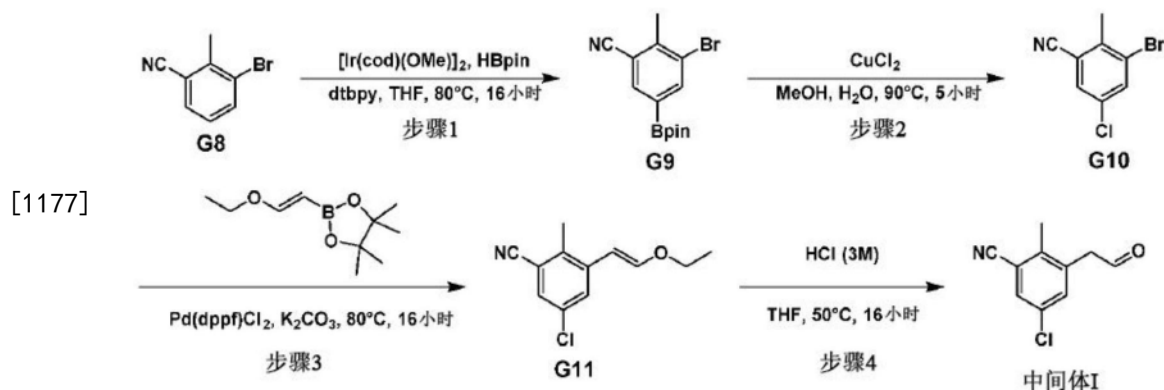
[1172] 向((R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7, 780mg, 2.11mmol, 1.00当量)在EtOAc (5mL)中的溶液添加HCl/EtOAc (4M, 10mL)。将混合物在室温搅拌2h。将悬浮液与MTBE (100mL)一起研磨, 并通过过滤分离所得固体, 以得到(R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(中间体G), 其无需进一步纯化即用于下一个步骤。MS=270.1[M+H]⁺。

[1173] 表3中的以下中间体是根据与针对中间体G描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1174] 表3

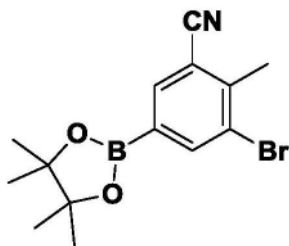
中间体	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
[1175] H		(S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶	计算值 270.1 实测值 270.1

[1176] 针对中间体I的一般程序



[1178] 步骤1: 3-溴-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲腈

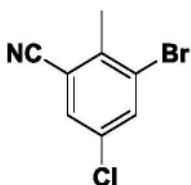
[1179]



[1180] 向3-溴-2-甲基-苯甲腈 (G8, 5.00g, 25.5mmol) 和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (32.6g, 255mmol) 在THF (80mL) 中的溶液在N₂下添加4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶 (685mg, 2.55mmol) 和[Ir(cod)(OMe)]₂ (845mg, 1.28mmol)。然后在N₂下将混合物在80℃搅拌8h。将反应混合物用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 80g小柱, 0%-20%EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到3-溴-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲腈 (G9)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

[1181] 步骤2: 3-溴-5-氯-2-甲基苯甲腈

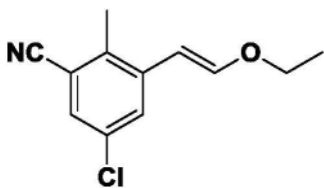
[1182]



[1183] 向3-溴-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲腈 (G9, 3.10g, 9.63mmol) 在MeOH (30mL) 和H₂O (10mL) 的溶液在室温添加CuCl₂ (3.88g, 28.9mmol), 然后将混合物在90℃搅拌16h。冷却至室温之后, 将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 20g小柱, 0%-5%EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到3-溴-5-氯-2-甲基-苯甲腈 (G10)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.61 (s, 3H)。

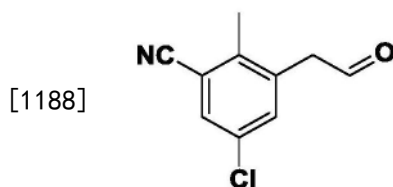
[1184] 步骤3: (E)-5-氯-3-(2-乙氧基乙烯基)-2-甲基苯甲腈

[1185]



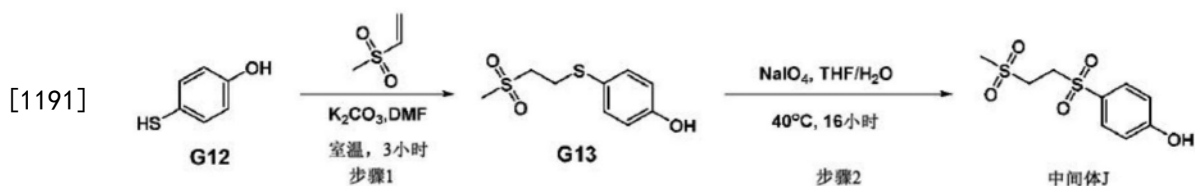
[1186] 向3-溴-5-氯-2-甲基-苯甲腈 (G10, 300mg, 1.30mmol) 和2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (296mg, 1.50mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在N₂下添加K₂CO₃ (360mg, 2.60mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (95.2mg, 130μmol)。然后将混合物在80℃搅拌16h。令反应混合物冷却至室温, 用H₂O (10mL) 稀释, 并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 4g小柱, 0%-5%EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到5-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-苯甲腈 (G11)。MS=222.1[M+H]⁺。

[1187] 步骤4: 5-氯-2-甲基-3-(2-氧代乙基) 苯甲腈 (中间体I)

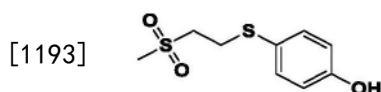


[1189] 向5-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-苯甲腈(G11, 1.50g, 6.77mmol)在THF(12mL)中的溶液添加水性HCl(4M, 12mL), 并且然后将混合物在50℃搅拌5h。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 12g小柱, 0%-50%EtOAc:己烷)纯化, 以得到5-氯-2-甲基-3-(2-氧代乙基)苯甲腈(中间体I)。MS=194.0 [M+H]⁺。

[1190] 针对中间体J的一般程序

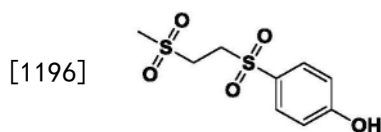


[1192] 步骤1: 4-((2-(甲基磺酰基)乙基)硫基)苯酚



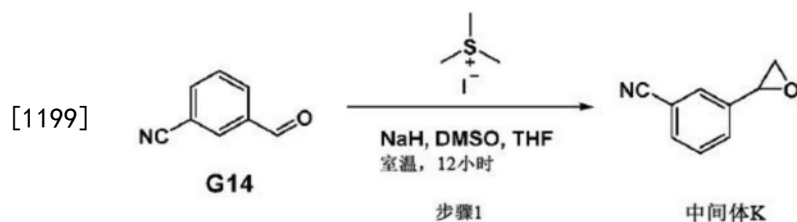
[1194] 向4-巯基苯酚(G12, 4.75g, 37.7mmol)和1-甲基磺酰基乙烯(4g, 37.7mmol)在DMF(40mL)中的溶液添加K₂CO₃(7.81g, 56.5mmol)。将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用H₂O(100mL)稀释, 并且然后用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 40g小柱, 0%-40%EtOAc:己烷)纯化, 以得到4-((2-(甲基磺酰基)乙基)硫代)苯酚(G13)。MS=231.1 [M-H]⁻。

[1195] 步骤2: 4-((2-(甲基磺酰基)乙基)磺酰基)苯酚(中间体J)

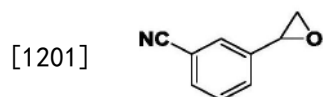


[1197] 向4-(2-甲基磺酰基乙基硫基)苯酚(G13, 3.00g, 12.9mmol)在THF(40mL)中的处于室温的溶液添加NaIO₄(5.50g, 25.8mmol)在H₂O(10mL)中的混合物。然后将混合物在40℃搅拌16h。将反应混合物用饱和水性Na₂SO₃(20mL)稀释, 用EtOAc(20mL x 3)萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 40g小柱, 0%-100%EtOAc:己烷)纯化, 以得到4-(2-甲基磺酰基乙基磺酰基)苯酚(中间体J)。MS=263.1 [M-H]⁻。

[1198] 针对中间体K的一般程序

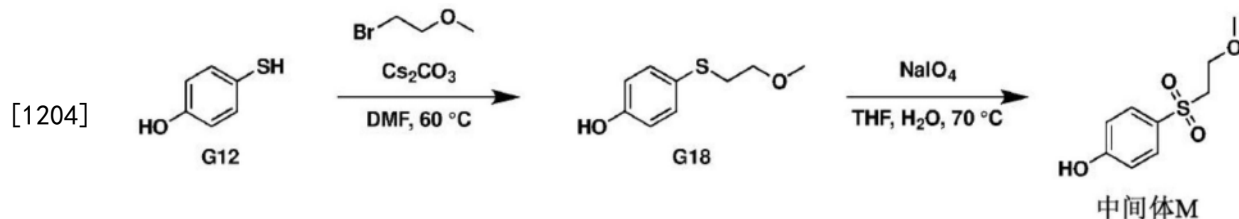


[1200] 步骤1: 3-(环氧乙烷-2-基)苯甲腈(中间体K)

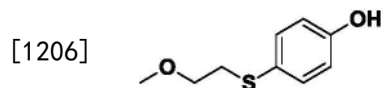


[1202] 在 N_2 下,向NaH(73mg,1.83mmol,在矿物油中按重量计60%)在THF(5mL)中的悬浮液添加三甲基碘化硅(374mg,1.83mmol)在DMSO(3mL)中的溶液。10min之后,缓慢添加3-甲酰基苯甲腈(G14,200mg,1.53mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,并且然后在 N_2 下将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物通过添加 H_2O (10mL)来淬灭并用EtOAc(10mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 4g小柱,0%-50%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-(环氧乙烷-2-基)苯甲腈(中间体K)。MS=146.1[M+H]⁺。

[1203] 针对中间体M的一般程序

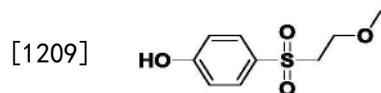


[1205] 步骤1: 4-((2-甲氧基乙基)硫代)苯酚



[1207] 将4-巯基苯酚(G12,1g,7.93mmol)、1-溴-2-甲氧基-乙烷(1.10g,7.93mmol)和 Cs_2CO_3 (2.58g,7.93mmol)在DMF(12mL)中的混合物在60℃搅拌3h。将反应混合物倒入冰水(30mL)中并用EtOAc(30mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 20g小柱,0%-20%EtOAc:己烷)纯化,以得到4-(2-甲氧基乙基硫基)苯酚(G18)。MS=183.1[M-H]⁻。

[1208] 步骤2: 4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯酚(中间体M)

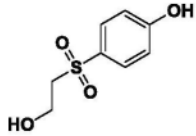


[1210] 将4-(2-甲氧基乙基硫基)苯酚(G18,700mg,3.80mmol)和 $NaIO_4$ (2.44g,11.4mmol)在THF(6mL)和 H_2O (6mL)中的混合物在70℃搅拌16h。将混合物过滤,用饱和水性 $Na_2S_2O_3$ (15mL)淬灭,并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 20g小柱,0%-70%EtOAc:己烷)纯化,以得到4-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯酚(中间体M)。MS=217.1[M+H]⁺。

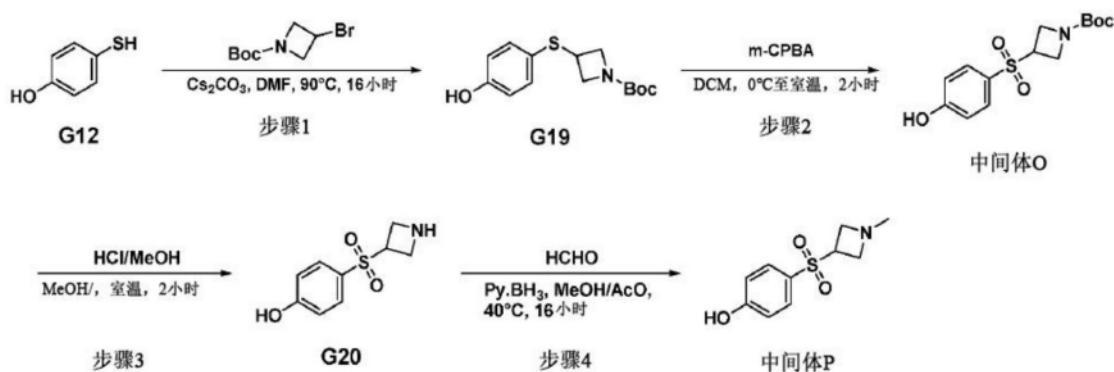
[1211] 表4中的以下中间体是根据与针对中间体M描述的那些类似的程序使用合适的起

始材料制备的。

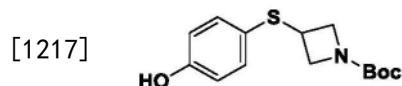
[1212] 表4

中间体	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H] ⁻
[1213] N		4-(2-羟基乙基磺酰基)苯酚	计算值 201.1 实测值 201.1

[1214] 针对中间体O和中间体P的一般程序

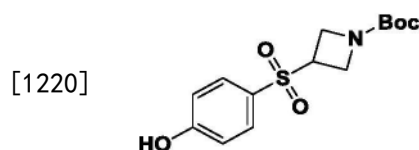


[1216] 步骤1: 3-((4-羟基苯基)硫代)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1218] 向3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.87g, 7.93mmol)在DMF(30mL)中的处于室温的溶液添加Cs₂CO₃(5.16g, 15.85mmol)和4-硫基苯酚(G12, 1.00g, 7.93mmol),并将所得混合物在90℃搅拌16h。将反应混合物倒入水(30mL)中并用EtOAc(30mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-(4-羟基苯基)磺基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(G19)。MS=282.1[M+H]⁺。

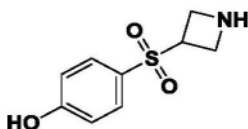
[1219] 步骤2: 3-((4-羟基苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体O)



[1221] 向3-(4-羟基苯基)磺基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(G19, 50mg, 178μmol)在DCM(2mL)中的处于0℃的溶液添加处于0℃的m-CPBA(46mg, 267μmol, 纯度77%)。将混合物在室温搅拌2h。反应混合物通过添加饱和水性Na₂SO₃(5mL)来猝灭,并且然后用EtOAc(5mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(5mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 4g小柱,0%-50%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-(4-羟基苯基)磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体O)。MS=258.0[M-C₄H₈+H]⁺。

[1222] 步骤3: 4-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)苯酚

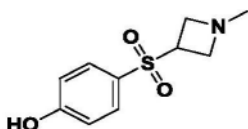
[1223]



[1224] 向3-(4-羟基)磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体O, 0.5g, 1.91mmol)在MeOH(3mL)中的溶液添加HCl/MeOH(4M, 3mL)。将反应混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物在减压下浓缩,以得到4-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)苯酚HCl盐(G20),其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $MS=214.1[M+H]^+$ 。

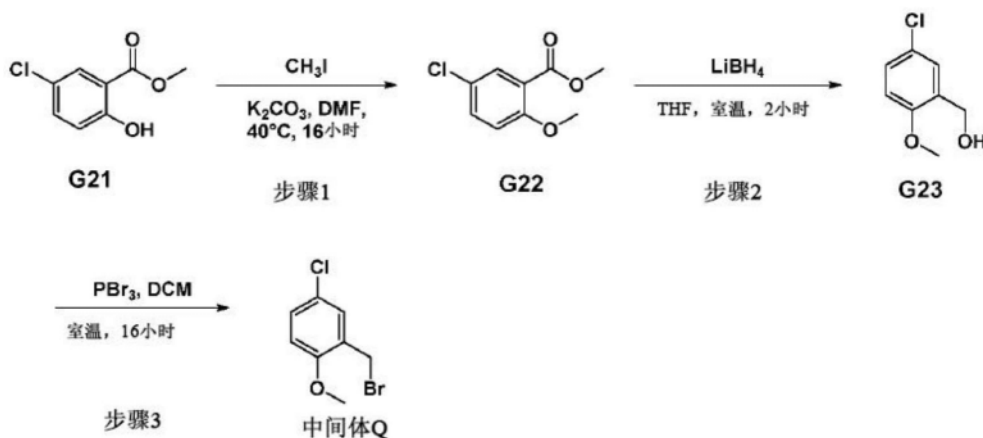
[1225] 步骤4: 4-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯酚(中间体P)

[1226]



[1227] 向4-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)苯酚(G20, 400mg, 1.60mmol, HCl盐)在MeOH(5mL)和AcOH(0.05mL)中的溶液中添加HCHO(120mg, 4.00mmol)和硼烷-2-甲基吡啶复合物(205mg, 1.90mmol)。将混合物在40℃搅拌16h。反应混合物通过添加饱和水性NaHCO₃(10mL)来猝灭,并且然后用EtOAc(10mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱, 0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基苯酚(中间体P)。 $MS=228.0[M+H]^+$ 。

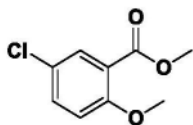
[1228] 针对中间体Q的一般程序



[1229]

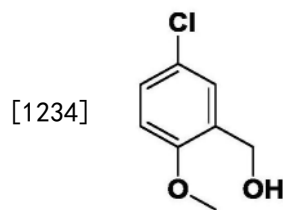
[1230] 步骤1: 5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1231]



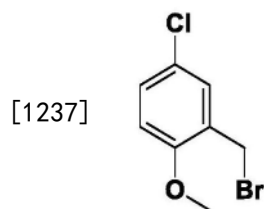
[1232] 向5-氯-2-羟基-苯甲酸甲酯(G21, 2.00g, 10.7mmol)在DMF(20mL)中的溶液添加K₂CO₃(2.96g, 21.4mmol)和CH₃I(7.61g, 53.6mmol)。将混合物在40℃搅拌16h。然后将反应混合物冷却至室温,倒入水(100mL)中,并用EtOAc(30mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物,该残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 20g小柱, 0%-10%EtOAc:己烷)纯化,以得到5-氯-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(G22)。 $MS=201.0[M+H]^+$ 。

[1233] 步骤2: (5-氯-2-甲氧基苯基) 甲醇



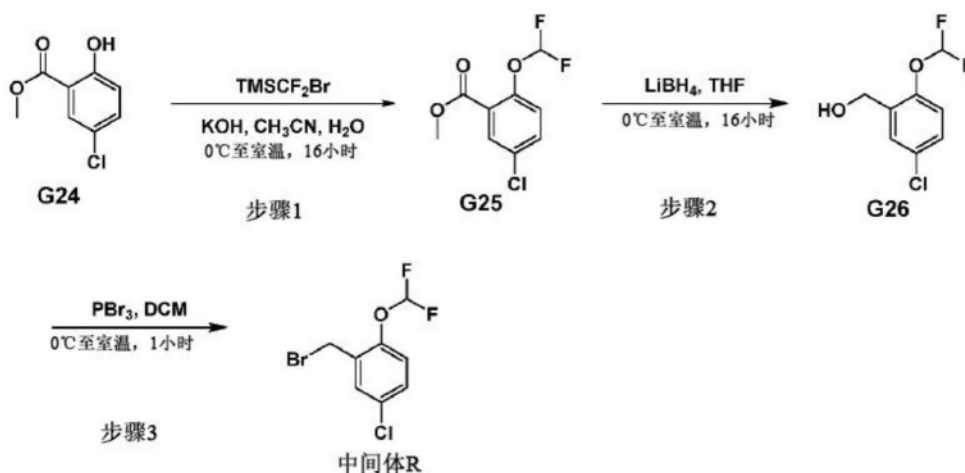
[1235] 向5-氯-2-甲氧基-苯甲酸甲酯 (G22, 1.50g, 7.48mmol) 在THF (15mL) 中的溶液添加处于0℃的LiBH₄ (THF中2M, 7.5mL, 15.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应用水 (20mL) 猝灭并用EtOAc (20mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 20g小柱, 0% -50% EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到 (5-氯-2-甲氧基-苯基) 甲醇 (G23)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.30 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[1236] 步骤3: 2-(溴甲基)-4-氯-1-甲氧基苯 (中间体Q)

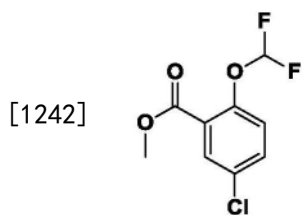


[1238] 向 (5-氯-2-甲氧基-苯基) 甲醇 (G23, 1.10g, 6.37mmol) 在DCM (50mL) 中的处于0℃的溶液添加PBr₃ (1.73g, 6.37mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌16h。将混合物浓缩, 用水 (50mL) 稀释并通过添加饱和水性NaHCO₃来中和至pH=7-8, 然后用DCM (50mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到2-(溴甲基)-4-氯-1-甲氧基-苯 (中间体Q)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.27 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.21 (dd, J=5.6Hz, 2.8Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

[1239] 针对中间体R的一般程序

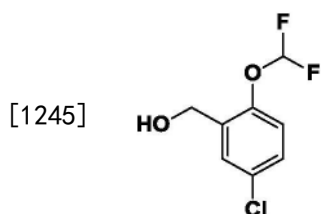


[1241] 步骤1: 5-氯-2-(二氟甲氧基) 苯甲酸甲酯



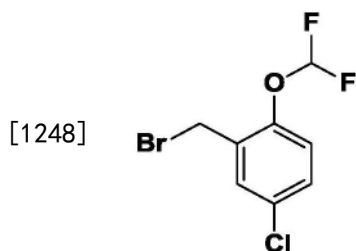
[1243] 在0℃向5-氯-2-羟基-苯甲酸甲酯(G24, 1.50g, 8.04mmol)在MeCN(75mL)和H₂O(37.5mL)中的混合物添加KOH(2.71g, 48.2mmol)和[溴(二氟)甲基]-三甲基硅烷(3.27g, 16.1mmol)。然后将混合物在室温搅拌16h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20mL x3)来萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 20g小柱,0%-20%EtOAc:己烷)纯化,以得到5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯(G25)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.86(d, J=2.8Hz, 1H), 7.75(dd, J=8.8Hz, 2.8Hz, 1H), 7.37(d, J=9.2Hz, 1H), 7.20(t, J=73.6Hz, 1H), 7.21-7.03(m, 1H), 3.85(s, 3H)。

[1244] 步骤2: (5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基) 甲醇



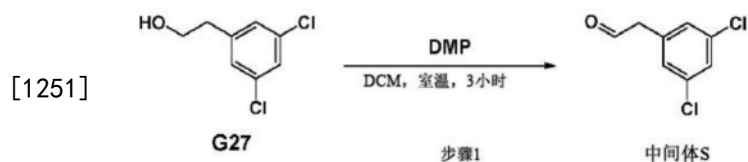
[1246] 在N₂下向5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯(G25, 200mg, 845μmol)在THF(5mL)中的处于0℃的混合物逐滴添加LiBH₄(THF中4M, 634μL, 2.54mmol),然后在N₂下将混合物在室温搅拌16h。将反应混合物倒入饱和水性NH₄Cl(5mL)中,然后用EtOAc(15mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到[5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]甲醇(G26),其无需进一步纯化即被使用。MS=190.9[M-H₂O+H]⁺。

[1247] 步骤3: 2-(溴甲基)-4-氯-1-(二氟甲氧基)苯(中间体R)

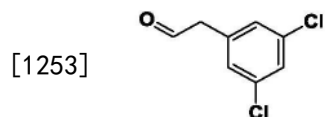


[1249] 在0℃向[5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]甲醇(G26, 170mg, 815μmol)在DCM(3mL)中的溶液添加PBr₃(221mg, 815μmol)。将混合物在室温搅拌1h。然后将反应混合物倒入水(15mL)中并用DCM(10mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 4g小柱,0%-10%EtOAc:己烷)纯化,以得到2-(溴甲基)-4-氯-1-(二氟甲氧基)苯(中间体R)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.69(d, J=2.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.0Hz, 2.8Hz, 1H), 7.25(d, J=8.8Hz, 1H), 7.31(t, J=73.2Hz, 1H), 4.63(s, 2H)。

[1250] 针对中间体S的一般程序



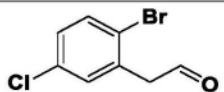
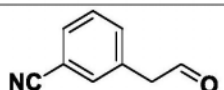
[1252] 步骤1: 2-(3,5-二氯苯基)乙醛(中间体S)



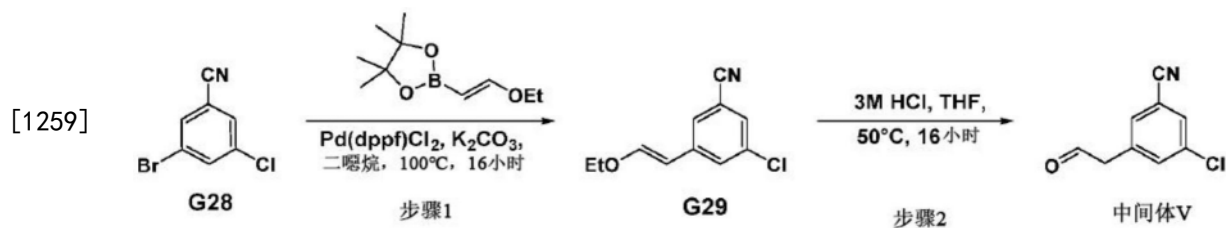
[1254] 向2-(3,5-二氯苯基)乙醇(G27, 1.00g, 5.23mmol)在DCM(10mL)中的混合物添加DMP(2.66g, 6.28mmol)。然后在N₂下将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用H₂O(5mL)稀释并用EtOAc(8mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱,0%-20%EtOAc:己烷)纯化,以得到2-(3,5-二氯苯基)乙醛(中间体S)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.68(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.46(s, 1H), 3.86(s, 2H)。

[1255] 表5中的以下中间体是根据与针对中间体S描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

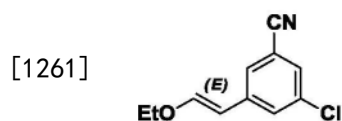
[1256] 表5

中间体	结构	IUPAC 名称	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆):
T		2-(2-溴-5-氯-苯基)乙醛	δ 9.70 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H)。
U		3-(2-氧代乙基)苯甲腈	δ 9.80 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 3.92 – 3.88 (m, 2H)。

[1258] 针对中间体V的一般程序

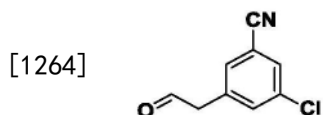


[1260] 步骤1: (E)-3-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)苯甲腈



[1262] 向2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(503mg, 2.54mmol)和3-溴-5-氯-苯甲腈(G28,500mg,2.31mmol)在二噁烷(10mL)中溶液在N₂下添加K₂CO₃(958mg,6.93mmol)和Pd(dppf)Cl₂(169mg,231μmol)。然后在N₂下将反应混合物在100℃搅拌16h。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(5mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到(E)-3-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)苯甲腈(G29),其无需进一步纯化即转至下一个步骤。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.40(s, 1H),7.36(s,1H),7.35(s,1H),7.05(d,J=13.2Hz,1H),5.73(d,J=12.8Hz,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

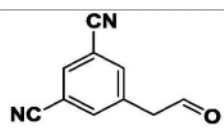
[1263] 步骤2:3-氯-5-(2-氧代乙基)苯甲腈(中间体V)



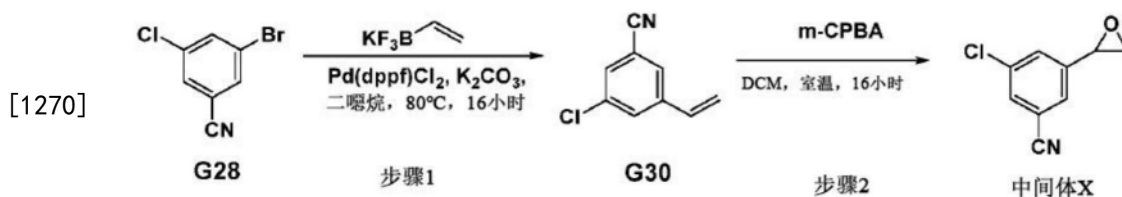
[1265] 向(E)-3-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)苯甲腈(G29,750mg,3.61mmol)在THF(4mL)中的溶液添加HCl(H₂O中3M,4mL)。然后将反应混合物在50℃搅拌16h。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(5mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 4g小柱,0%-30% EtOAc:己烷)纯化,以得到3-氯-5-(2-氧代乙基)苯甲腈(中间体V)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ9.81(s,1H),7.60(s,1H),7.46(s,1H),7.42(s,1H),3.80(s,2H)。

[1266] 表6中的以下中间体是根据与针对中间体V描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

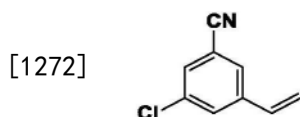
[1267] 表6

中间体	结构	IUPAC 名称	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃):
[1268] W		5-(2-氧代乙基)间苯二甲腈	δ 9.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.49 (s, 2H)。

[1269] 针对中间体X的一般程序



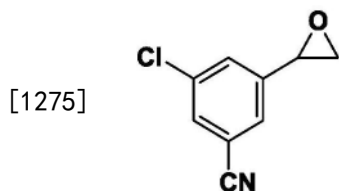
[1271] 步骤1:3-氯-5-乙烯基苯甲腈



[1273] 向3-溴-5-氯-苯甲腈(G28,2.50g,11.5mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(3.09g, 23.1mmol)在二噁烷(25mL)和H₂O(2.5mL)中的溶液添加K₂CO₃(3.19g,23.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂(845mg,1.15mmol)。将混合物用N₂吹扫三次,并且然后在80℃搅拌16h。将反应混合物倒

入水(50mL)中并用EtOAc(40mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(BIOTAGE 20g小柱,0%-10%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-氯-5-乙炔基-苯甲腈(G30)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.60(s,1H),7.56(s,1H),7.52(s,1H),6.69-6.62(m,1H),5.85(d,J=17.6Hz,1H),5.47(d,J=10.8Hz,1H)。

[1274] 步骤2:3-氯-5-(环氧乙烷-2-基)苯甲腈(中间体X)

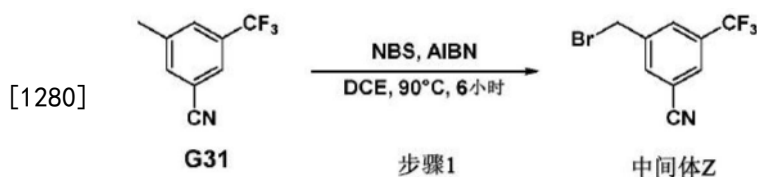


[1276] 在0℃向3-氯-5-乙炔基-苯甲腈(G30,500mg,3.06mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加mCPBA(931mg,4.58mmol,纯度85%),将反应在室温搅拌16h。然后将反应混合物倒入饱和水性Na₂SO₃(20mL)中并用EtOAc(30mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(120mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISC0 12g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-氯-5-(环氧乙烷-2-基)苯甲腈(中间体X)。表7中的以下中间体是根据与针对中间体X描述的那些类似的程序使用适当的起始材料来制备的。

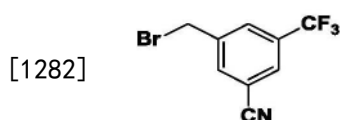
[1277] 表7

中间体	结构	IUPAC 名称	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃):
[1278] Y		5-(环氧乙烷-2-基)苯-1,3-二甲腈	δ 7.69 (s, 1H), 7.62 – 7.61 (m, 2H), 3.77 – 3.75 (m, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 1H), 2.58 – 2.56 (m, 1H)。

[1279] 针对中间体Z的一般程序

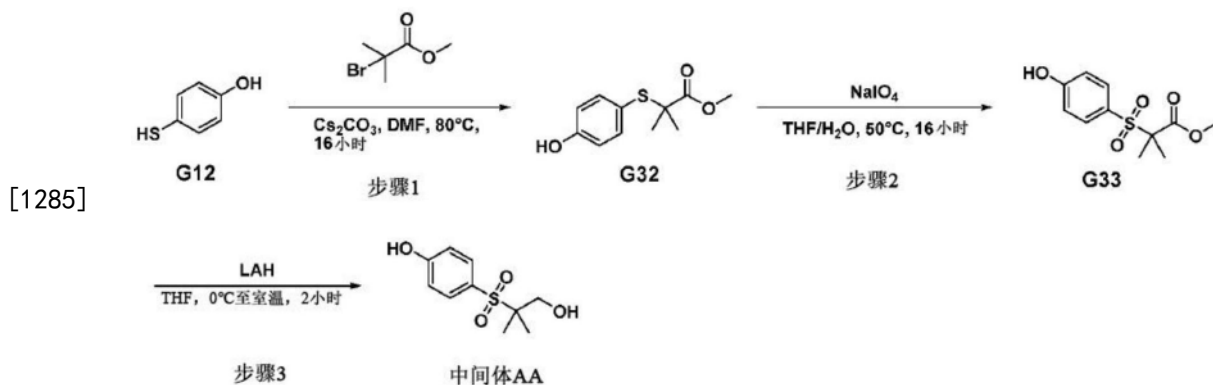


[1281] 步骤1:3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)苯甲腈(中间体Z)

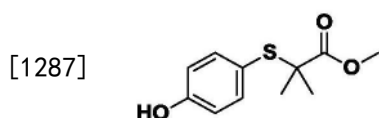


[1283] 将3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲腈(G31,750mg,4.05mmol)、NBS(865mg,4.86mmol)和AIBN(67mg,405 μ mol)在DCE(7.5mL)中的混合物在90℃搅拌6h。然后将混合物用DCM(20mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱,0%-1%EtOAc:己烷)纯化两次,以得到3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)苯甲腈(中间体Z)。MS=264.0/266.1[M+H]⁺。

[1284] 针对中间体AA的一般程序

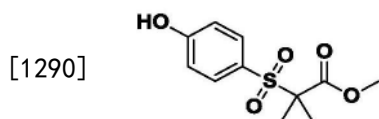


[1286] 步骤1: 2-((4-羟基苯基)硫代)-2-甲基丙酸甲酯

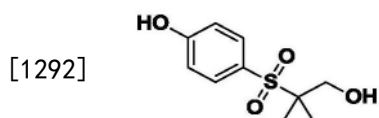


[1288] 向4-巯基苯酚 (G12, 2.00g, 15.8mmol) 和2-溴-2-甲基-丙酸甲酯 (2.40g, 13.3mmol) 在DMF (30mL) 中的混合物添加 Cs_2CO_3 (7.20g, 22.1mmol)。然后将混合物在80℃搅拌16h。将反应混合物用饱和水性 NH_4Cl (30mL) 稀释, 用EtOAc (30mL x 3) 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 12g小柱, 0%-100%EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到2-(4-羟基苯基) 硫基-2-甲基-丙酸甲酯 (G32)。MS=225.2 [M-H]⁻。

[1289] 步骤2: 2-((4-羟基苯基)磺酰基)-2-甲基丙酸甲酯

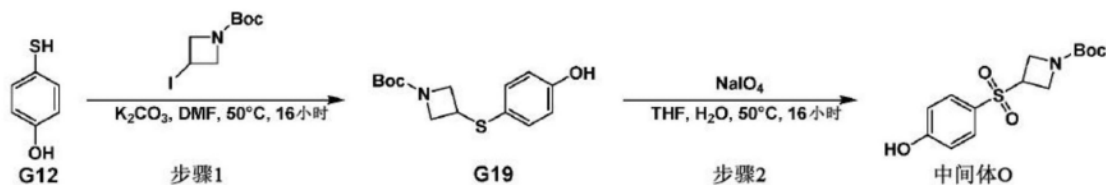


[1291] 向2-(4-羟基苯基) 硫基-2-甲基-丙酸甲酯 (G32, 2.30g, 10.2mmol) 在THF (30mL) 中的溶液添加 NaIO_4 (6.52g, 30.5mmol) 在 H_2O 中的溶液 (6mL)。将混合物在50℃搅拌16h。将反应混合物用饱和水性 Na_2SO_3 (15mL) 淬灭, 用EtOAc (10mL x 3) 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 20g小柱, 0%-30%EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到2-(4-羟基苯基) 磺酰基-2-甲基-丙酸甲酯 (G33)。MS=257.1 [M-H]⁻。步骤3: 4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)磺酰基)苯酚

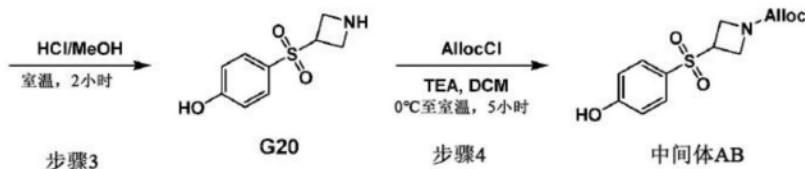


[1293] 向2-(4-羟基苯基) 磺酰基-2-甲基-丙酸甲酯 (G33, 2.30g, 8.90mmol) 在THF (30mL) 中的处于0℃的溶液添加 LiAlH_4 (507mg, 13.4mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将残余物用水性NaOH (5M, 2mL) 稀释, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 4g小柱, 0%-100%EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基) 磺酰基苯酚 (中间体AA)。MS=229.0 [M-H]⁻。

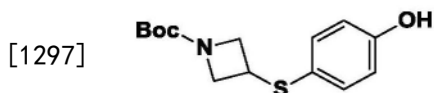
[1294] 针对中间体AB的一般程序



[1295]

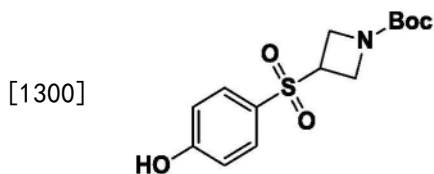


[1296] 步骤1: 3-((4-羟苯基)硫代)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



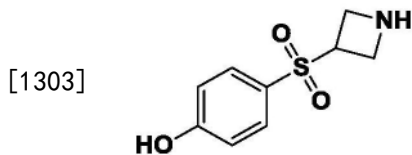
[1298] 向4-巯基苯酚 (G12, 10.0g, 79.2mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液添加 K_2CO_3 (10.9g, 79.2mmol) 和3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (22.4g, 79.2mmol)。然后将混合物在40℃搅拌16h。将反应混合物用水 (200mL) 稀释并用EtOAc (100mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用 H_2O (80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。将粗产物与MTBE (100mL) 在室温研磨5h并过滤, 以得到3-(4-羟苯基)磺基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (G19)。MS=226.1 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ 。

[1299] 步骤2: 3-((4-羟苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1301] 向3-(4-羟苯基)硫基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (G19, 6.50g, 13.9mmol) 在THF (60mL) 和 H_2O (20mL) 中的溶液添加 NaIO_4 (8.80g, 41.6mmol)。将混合物在50℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 用饱和水性 Na_2SO_3 (60mL) 淬灭并用EtOAc (30mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 20g小柱, 0%-100% EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到3-(4-羟苯基)磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (中间体O)。MS=312.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

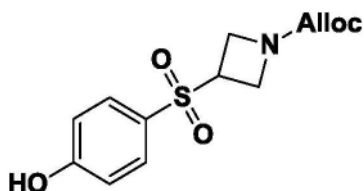
[1302] 步骤3: 4-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)苯酚



[1304] 向3-(4-羟苯基)磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (中间体O, 1.5g, 4.79mmol) 在MeOH (4mL) 中的溶液添加HCl/MeOH (4M, 12mL)。将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩, 以得到4-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)苯酚HCl盐 (G20), 其无需进一步纯化即被使用。MS=214.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1305] 步骤4: 3-((4-羟苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯 (中间体AB)

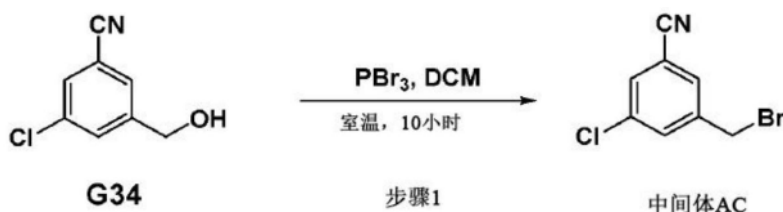
[1306]



[1307] 在0℃向4-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)苯酚(G20,1.1g,4.41mmol,HCl盐)在DCM(10mL)中的溶液添加TEA(1.11g,11.0mmol,1.53mL)和氯甲酸烯丙酯(584mg,4.85mmol)。然后将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并用DCM(15mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 12g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-(4-羟苯基)磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯(中间体AB)。MS=298.1[M+H]⁺。

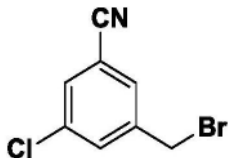
[1308] 针对中间体AC的一般程序

[1309]



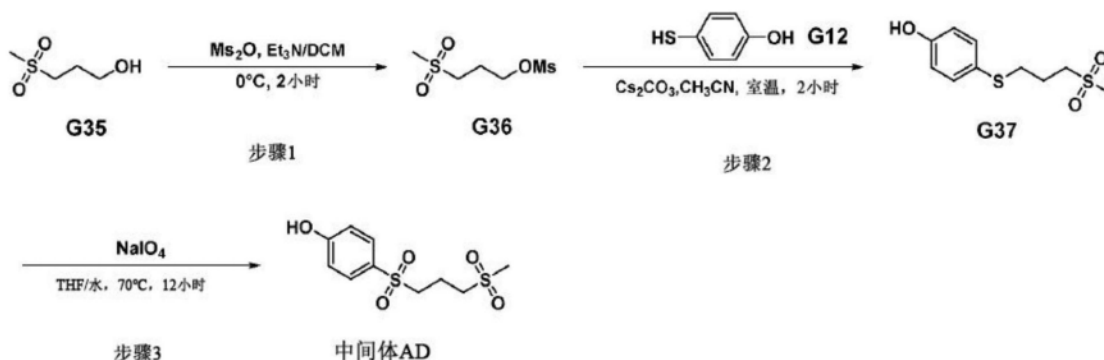
[1310] 步骤1:3-(溴甲基)-5-氯苯甲腈(中间体AC)

[1311]



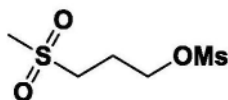
[1312] 在0℃向3-氯-5-(羟甲基)苯甲腈(G34,500mg,2.98mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加PBr₃(807mg,2.98mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌10h,然后浓缩反应混合物。将残余物用水(10mL)稀释并通过添加饱和水性NaHCO₃来中和至pH=7,然后用EtOAc(10mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到3-(溴甲基)-5-氯-苯甲腈(中间体AC),其无需进一步纯化即转至下一个步骤。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ7.63(s,1H),7.58(s,2H),4.43(s,2H)。

[1313] 针对中间体AD的一般程序



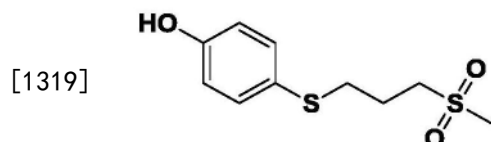
[1315] 步骤1:3-(甲基磺酰基)甲磺酸丙酯

[1316]



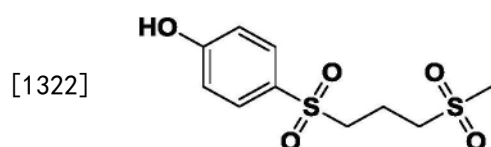
[1317] 向3-甲基磺酰基丙-1-醇 (G35, 500mg, 3.62mmol) 在DCM (5mL) 中的处于0℃的溶液添加Et₃N (732mg, 7.24mmol) 和甲磺酸甲基磺酰酯 (945mg, 5.43mmol)。将混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释并用EtOAc (10mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到粗3- (甲基磺酰基) 甲磺酸丙酯 (G36), 其无需进一步纯化即转至下一个步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 4.30 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.23-3.01 (m, 5H), 3.01 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H)。

[1318] 步骤2: 4- ((3- (甲基磺酰基) 丙基) 硫代) 苯酚



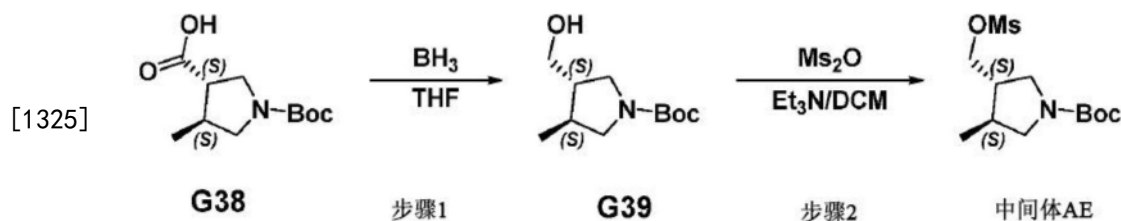
[1320] 向3- (甲基磺酰基) 甲磺酸丙酯 (G36, 390mg, 1.80mmol) 和4-硫基苯酚 (G12, 318mg, 2.52mmol) 在CH₃CN (5mL) 中的混合物添加Cs₂CO₃ (705mg, 2.16mmol)。然后将混合物在室温搅拌2h。随后将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (20mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 12g小柱, 0%-50% EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到4- (3-甲基磺酰基丙基硫基) 苯酚 (G37)。MS = 245.1 [M-H]⁻。

[1321] 步骤3: 4- ((3- (甲基磺酰基) 丙基) 磺酰基) 苯酚 (中间体AD)

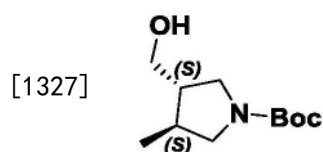


[1323] 在0℃向4- (3-甲基磺酰基丙基硫基) 苯酚 (G37, 370mg, 1.50mmol) 在THF (2mL) 和H₂O (2mL) 中的溶液添加NaIO₄ (964mg, 4.51mmol)。然后将混合物在70℃搅拌12h。反应混合物通过添加饱和和水性Na₂SO₃ (10mL) 来猝灭, 并且然后用H₂O (5mL) 稀释并用EtOAc (15mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱 (ISCO 12g小柱, 0%-50% EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到4- (3-甲基磺酰基丙基磺酰基) 苯酚 (中间体AD)。MS = 277.1 [M-H]⁻。

[1324] 针对中间体AE的一般程序



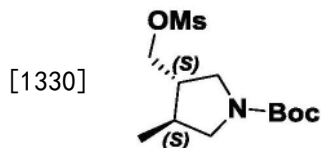
[1326] 步骤1: (3S, 4S) - 3- (羟甲基) - 4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1328] 在0℃向 (3S, 4S) - 1-叔丁氧基羰基-4-甲基-吡咯烷-3-甲酸 (G38, 5.00g, 21.8mmol) 在THF (50mL) 中的溶液添加BH₃ (Me₂S中10M, 10.9mL, 109mmol)。然后将反应混合物

在室温搅拌16h。反应混合物通过添加MeOH (40mL) 来猝灭并搅拌0.5h。然后将混合物用水 (100mL) 稀释并用EtOAc (60mL x 3) 来萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩,以得到(3S,4S)-3-(羟甲基)-4-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(G39)。MS=160.2[M-C₄H₈+H]⁺。

[1329] 步骤2: (3S,4S)-3-甲基-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体AE)



[1331] 向(3S,4S)-3-(羟甲基)-4-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(G39,200mg,929μmol)在DCM(3mL)中的处于0℃的溶液添加Et₃N(188mg,1.86mmol)和甲磺酸甲基磺酰酯(161mg,929μmol)。将混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和水性NH₄Cl(5mL)稀释,用EtOAc(5mL x 3)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到(3S,4S)-3-甲基-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体AE)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ4.32-4.28(m,1H),4.16-4.14(m,1H),3.65-3.61(m,3H),3.20-3.18(m,1H),3.03(s,3H),2.97-2.95(m,1H),2.33-2.20(m,4H),1.46(s,9H)。

[1332] 表8中的以下中间体是根据与针对中间体AE描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1333] 表8

中间体	结构	IUPAC 名称	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):
AF		(2R,4S)-2-甲基-4-(甲基磺酰基氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	δ 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.25 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 2.18 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.32 – 1.27 (m, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H)。

[1335] 在以下实例中,表9至25中的每一个中标题为“编号”的栏中的数字是指表1中对应的化合物编号。

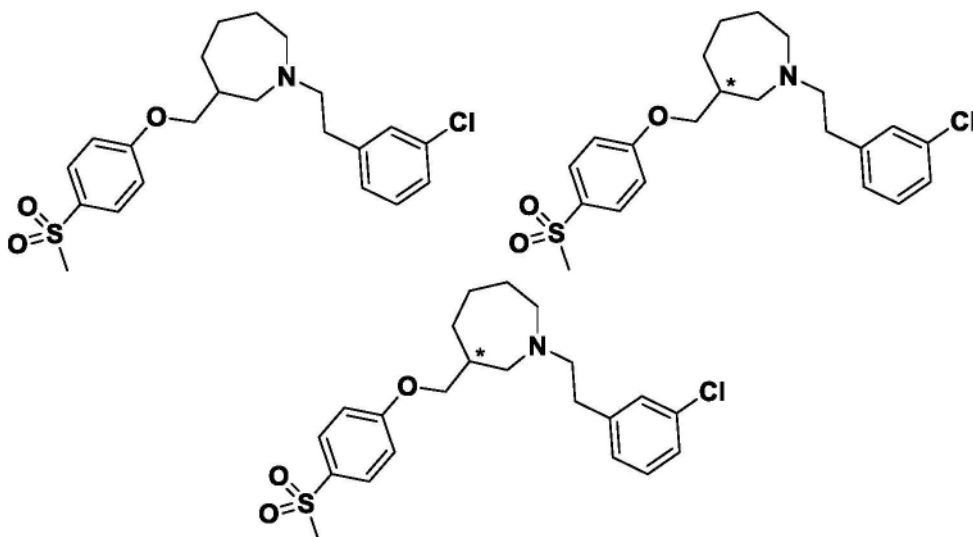
[1336] 实例1

[1337] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(化合物1)

[1338] (R)或(S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(化合物2)

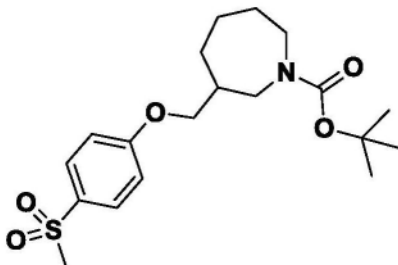
[1339] (S)或(R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(化合物3)

[1340]



[1341] 步骤1: 3-((4-(4-氯苄基)氮杂环庚烷-1-基)氧基)甲基苯基甲基磺酰基叔丁酯

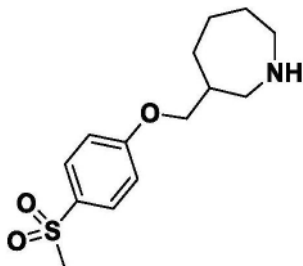
[1342]



[1343] 向叔丁基-3-(羟甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸酯(200mg, 0.872mmol)、4-(4-氯苄基)苯酚(195mg, 1.13mmol)和 PPh_3 (297mg, 1.13mmol)在THF(5mL)中的处于0℃的混合物逐滴添加DIAD(509μL, 2.62mmol)。将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物冷却至0℃, 通过添加水(20mL)来猝灭, 然后用EtOAc(25mL x 2)来萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 10g小柱, 在石油醚中的0%-85%EtOAc)纯化, 以得到3-((4-(4-氯苄基)氮杂环庚烷-1-基)氧基)甲基苯基甲基磺酰基叔丁酯。 $\text{MS}=384.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1344] 步骤2: 3-((4-(4-氯苄基)氮杂环庚烷-1-基)氧基)甲基苯基甲基磺酰基叔丁酯

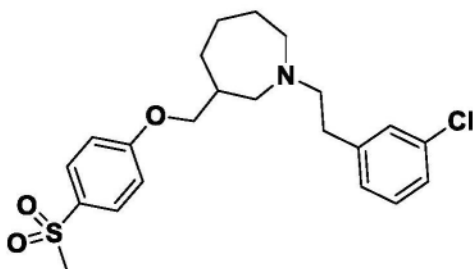
[1345]



[1346] 向3-((4-(4-氯苄基)氮杂环庚烷-1-基)氧基)甲基苯基甲基磺酰基叔丁酯(260mg, 0.678mmol)在EtOAc(2mL)中的溶液添加HCl/EtOAc(4M, 2mL), 将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩, 以得到3-((4-(4-氯苄基)氮杂环庚烷-1-基)氧基)甲基苯基甲基磺酰基叔丁酯(HCl盐), 其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $\text{MS}=284.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1347] 步骤3: 1-(3-氯苄基)-3-((4-(4-氯苄基)氮杂环庚烷-1-基)氧基)甲基苯基甲基磺酰基叔丁酯(化合物1)

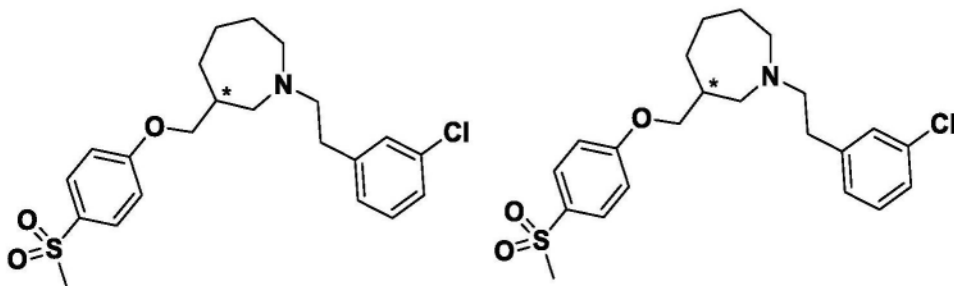
[1348]



[1349] 将3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(200mg, 0.625mmol, HCl盐)、2-(3-氯苯基)乙醛(142mg, 0.918mmol)在MeOH(4mL)中的混合物在室温搅拌1h, 然后添加NaBH₃CN(66.5mg, 1.06mmol)。将所得混合物在室温搅拌1h。反应混合物通过添加水(1mL)来猝灭并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱, 在水中的45%-80%MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化, 以得到1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(化合物1)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28-7.22(m, 3H), 7.14-7.11(m, 3H), 3.89-3.82(m, 2H), 3.14(s, 3H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.70-2.60(m, 7H), 2.06-2.05(m, 1H), 1.72-1.51(m, 5H), 1.35-1.33(m, 1H)。MS=422.3[M+H]⁺。

[1350] 步骤4: (R)或(S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(化合物2); (S)或(R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(化合物3)

[1351]



[1352] 1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)氮杂环庚烷(化合物1, 200mg, 0.475mmol)通过制备型手性SFC(Phenomenex-Cellulose-2, 在CO₂中的55%(1:1MeOH:MeCN), 含0.1%NH₄OH)来分离。标题化合物的第一洗脱对映异构体, 化合物2:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.29-7.23(m, 3H), 7.14-7.11(m, 3H), 3.90-3.83(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.78-2.71(m, 1H), 2.68-2.57(m, 7H), 2.01-2.10(m, 1H), 1.75-1.50(m, 5H), 1.35-1.32(m, 1H)。MS=422.3[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体, 化合物3:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28-7.23(m, 3H), 7.15-7.11(m, 3H), 3.90-3.83(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.79-2.75(m, 1H), 2.69-2.53(m, 7H), 2.01-2.10(m, 1H), 1.75-1.50(m, 5H), 1.35-1.32(m, 1H)。MS=422.3[M+H]⁺。

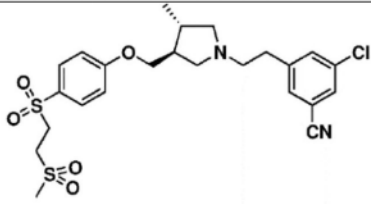
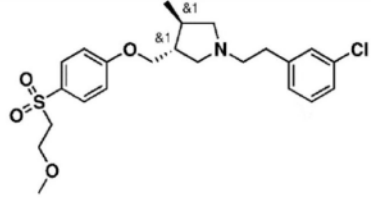
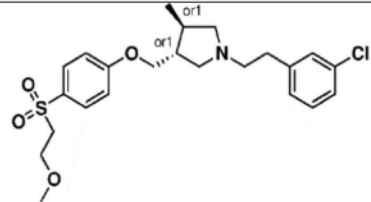
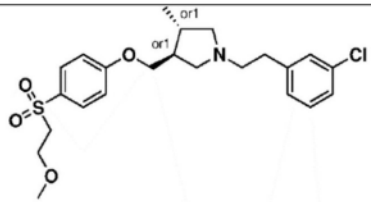
[1353] 表9中的以下化合物是根据与针对实例1描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

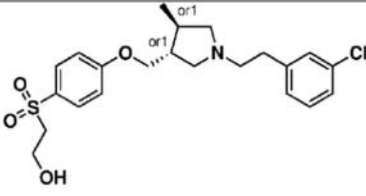
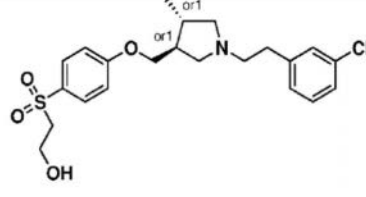
[1354] 表9

[1355]

编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺	手性柱	手性洗脱次序
4		1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇	计 算 值 424.1 实 测 值 424.1	不适用	不适用
5		(<i>R</i>)或(<i>S</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇	计 算 值 424.1 实 测 值 424.2	Chiralpak AS-3	第 1
6		(<i>S</i>)或(<i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-3-醇	计 算 值 424.1 实 测 值 424.2	Chiralpak AS-3	第 2
107		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[[4-(2-甲磺酰基乙磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷	计 算 值 500.1 实 测 值 500.1	不适用	不适用

[1356]

108		3-氯 -5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{ 4-(2-甲磺酰基乙 磺酰基)苯氧基]甲 基}-4-甲基吡咯烷 -1-基]乙基}苯甲 腈	计 算 值 525.1 实 测 值 525.2	不适用	不适用
109		外消旋-反式 -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-{[4-(2-甲 氧基乙磺酰基)苯 氧基]甲基}-4-甲 基吡咯烷	计 算 值 452.2 实 测 值 452.1	不适用	不适用
110		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯 苯基)乙 基]-3-{[4-(2-甲氧 基乙磺酰基)苯氧 基]甲基}-4-甲基 吡咯烷	计 算 值 452.2 实 测 值 452.1	Chiralpak AD	第 1
111		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-[2-(3-氯 苯基)乙 基]-3-{[4-(2-甲氧 基乙磺酰基)苯氧 基]甲基}-4-甲基 吡咯烷	计 算 值 452.2 实 测 值 452.1	Chiralpak AD	第 2

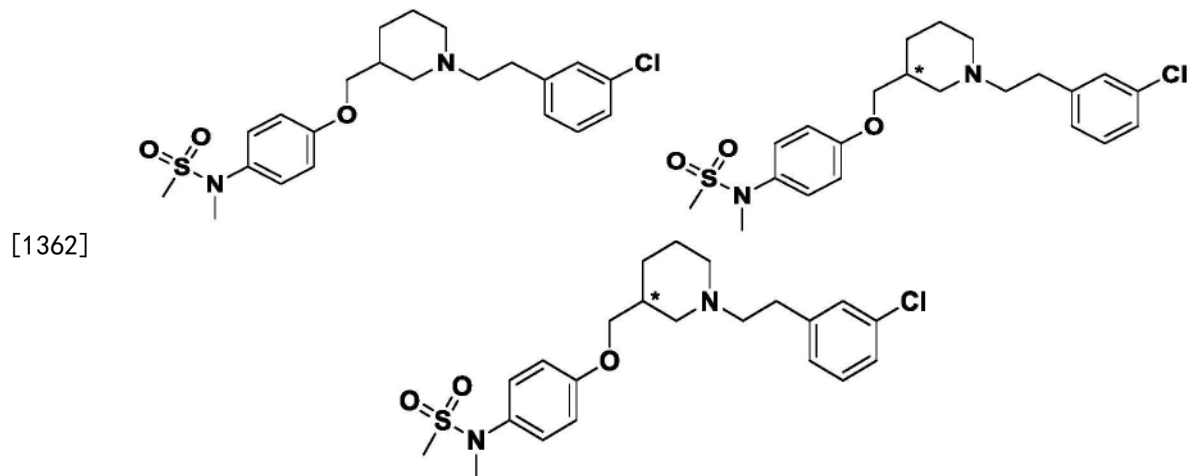
[1357]		2-(4-{{(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 或 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基}甲氧基}苯磺酰基)乙-1-醇	计 算 值 438.2 实 测 值 438.1	不适用	不适用
		2-(4-{{(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基吡咯烷-3-基}甲氧基}苯磺酰基)乙-1-醇	计 算 值 438.2 实 测 值 438.1	不适用	不适用

[1358] 实例2

[1359] N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物7)

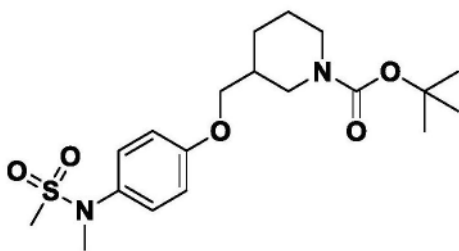
[1360] (S)或(R)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物8)

[1361] (R)或(S)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物9)



[1363] 步骤1:3-((4-(N-甲基甲磺酰氨基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

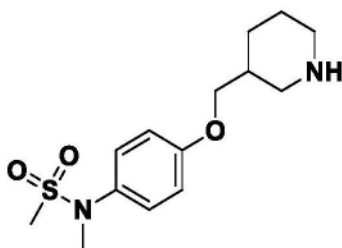
[1364]



[1365] 向3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 1.08mmol)和N-(4-羟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(260mg, 1.29mmol)在DMF(3mL)中的混合物添加 K_2CO_3 (447mg, 3.24mmol)。将混合物在60℃搅拌12h。将反应混合物冷却至0℃并通过添加水(15mL)猝灭,然后用EtOAc(25mL x 2)来萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 10g小柱,在石油醚中的0%-25%EtOAc)纯化,以得到3-((4-(N-甲基甲磺酰氨基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。MS=343.2[M-C₄H₇+H]⁺。

[1366] 步骤2:N-甲基-N-(4-(哌啶-3-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺

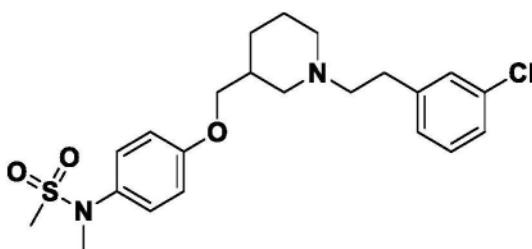
[1367]



[1368] 向3-((4-(N-甲基甲磺酰氨基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(336mg, 843.1mmol)在EtOAc(3mL)中的溶液添加HCl/EtOAc(4M, 3mL)。将混合物在室温搅拌3h。将混合物在真空中浓缩,以得到N-甲基-N-(4-(哌啶-3-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺(HCl盐),其无需进一步纯化即用于下一个步骤。MS=299.3[M+H]⁺。

[1369] 步骤3:N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

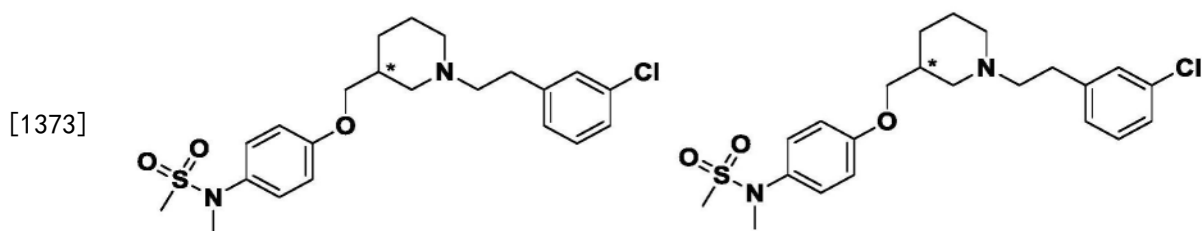
[1370]



[1371] 将N-甲基-N-(4-(哌啶-3-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺(181mg, 0.543mmol, HCl盐)和2-(3-氯苯基)乙醛(109mg, 0.706mmol)在MeOH中的混合物(2mL)在室温搅拌30min,并且然后添加 $NaBH_3CN$ (51.2mg, 0.814mmol)。将所得混合物在室温搅拌3h。反应混合物通过添加水(0.5mL)猝灭,并通过反相制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱,在水中的40%-70% MeCN/10mM NH_4HCO_3)纯化,以得到N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物7)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.32-7.19(m, 6H), 6.94(d, J=8.8Hz, 2H), 4.12-4.09(m, 1H), 3.86-3.81(m, 2H), 3.18(m, 3H), 3.17-3.16(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.75-2.72(m, 4H), 2.06-1.95(m, 3H), 1.76-1.62(m, 2H), 1.48-1.47(m, 1H), 1.23-1.10(m, 1H)。MS=437.2[M+H]⁺。

[1372] 步骤4:(S)或(R)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺

酰胺(化合物8); (R)或(S)-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物9)

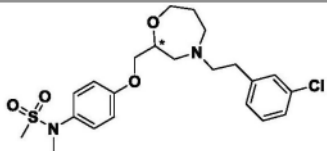
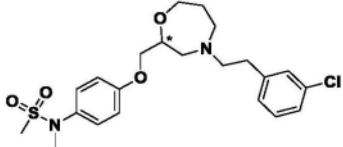


[1374] N-(4-((1-(3-氯苯乙基)哌啶-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物7, 96mg, 0.220mmol)通过制备型手性SFC(Chiralcel OD-3柱,在CO₂中的35%乙醇,含0.1% NH₄OH)来分离。标题化合物的第一洗脱对映异构体,化合物8:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.33-7.19(m, 6H), 6.94(d, J=9.2Hz, 2H), 3.86-3.81(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.90(s, 4H), 2.77-2.67(m, 4H), 2.09-1.92(m, 4H), 1.75-1.61(m, 2H), 1.52-1.42(m, 1H), 1.12-1.09(m, 1H)。MS=437.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体,化合物9:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.33-7.17(m, 6H), 6.95(d, J=9.2Hz, 2H), 3.89-3.84(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.90(s, 4H), 2.78-2.72(m, 4H), 2.08-1.96(m, 4H), 1.74-1.65(m, 2H), 1.50-1.49(m, 1H), 1.14-1.04(m, 1H)。MS=437.2[M+H]⁺。

[1375] 表10中的以下化合物是根据与针对化合物7至9描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1376] 表10

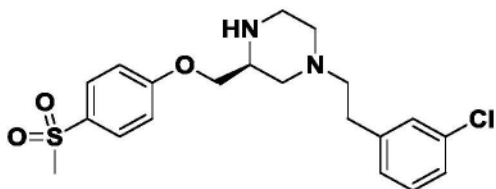
编号	结构	IUPAC 名称	精确质量	手性柱	手性洗脱次序
			[M+H] ⁺		
[1377] 10		N-(4-((1-(3-氯苯乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值	不适用	不适用
			453.2		
			实测值		
			453.2		

[1378]	11		(R)或 (S)-N-(4-((4-(3-氯 苯乙基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-2-基)甲 氧基)苯基)-N-甲基 甲磺酰胺	计 算 值 453.2 实 测 值 453.2	Chiralpak AD-3	第 1
	12		(S)或 (R)-N-(4-((4-(3-氯 苯乙基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-2-基)甲 氧基)苯基)-N-甲基 甲磺酰胺	计 算 值 453.2 实 测 值 453.2	Chiralpak AD-3	第 2

[1379] 实例3

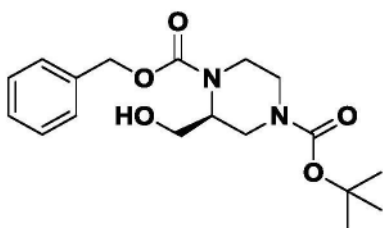
[1380] (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪(化合物13)

[1381]



[1382] 步骤1: (S)-2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-叔丁酯

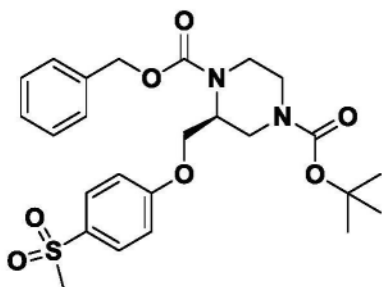
[1383]



[1384] 向(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.00g, 4.62mmol)和 NaHCO_3 (1.17g, 13.9mmol)在THF(5mL)和水(5mL)中的处于0℃的混合物添加氯甲酸苄酯(986 μL , 6.94mmol)。将混合物在室温搅拌4h,然后通过添加水(20mL)猝灭并用EtOAc(20mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 20g小柱,在石油醚中的7%-50%EtOAc)纯化,以得到(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-叔丁酯。 $\text{MS}=373.2[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[1385] 步骤2: (S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-叔丁酯

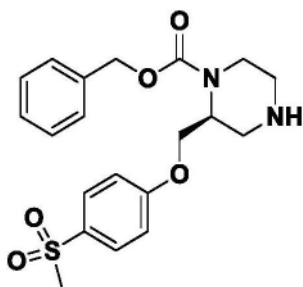
[1386]



[1387] 向(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-叔丁酯(200mg,0.571mmol)、4-甲基磺酰基苯酚(98.0mg,0.571mmol)和 PPh_3 (225mg,0.856mmol)在THF(4mL)中的处于0℃的混合物逐滴添加DIAD(222 μL ,1.14mmol)。将混合物在0℃搅拌2h,并且然后通过添加水(20mL)来猝灭。将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 4g小柱,在石油醚中的0%-40%EtOAc)纯化,以得到(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-叔丁酯。 $\text{MS}=527.3[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

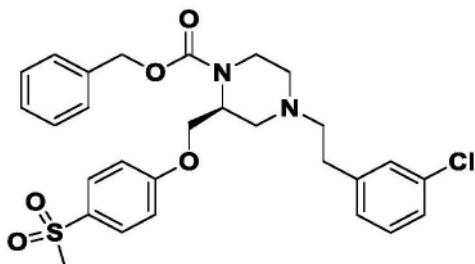
[1388] 步骤3: (S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[1389]



[1390] 向(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苄基4-叔丁酯(600mg,1.12mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液添加HCl/EtOAc(4M,12mL)。将混合物在室温搅拌2h,并在真空中浓缩。将残余物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(20mL)来洗涤。水层通过添加饱和和水性 NaHCO_3 来将pH调节至pH=8-9,并用EtOAc(20mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯,其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $\text{MS}=405.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。步骤4: (S)-4-(3-氯苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[1391]

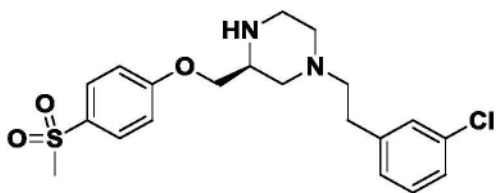


[1392] 向(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(200mg,0.494mmol)和2-(3-氯苯基)乙醛(76.0mg,0.494mmol)在MeOH(2mL)中的处于0℃的溶液缓慢添加 NaBH_3CN (47.0mg,0.742mmol)。将混合物在室温搅拌1h,然后用水(0.05mL)猝灭并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 12g小柱,在石油醚中的10%-50%EtOAc)纯化,以得到(S)-4-(3-氯苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯。 MS

=543.2[M+H]⁺。

[1393] 步骤5: (S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪

[1394]



[1395] 向(S)-4-(3-氯苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(120mg, 0.221mmol)和NaI(331mg, 2.21mmol)在MeCN(3mL)中的处于0℃的溶液逐滴添加TMSCl(280μL, 2.21mmol)。将混合物在室温搅拌16h,然后用水(0.2mL)淬灭并通过制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱,在水中的30%-55%MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化,以得到(S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪(化合物13)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 24/25H): δ7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.32-7.15(m, 6H), 4.01-3.94(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.15-3.14(s, 1H), 2.88-2.85(m, 2H), 2.76-2.66(m, 4H), 2.47-2.44(m, 2H), 2.07-2.00(m, 1H), 1.89(app t, J=10.0Hz, 1H)。MS=409.3[M+H]⁺。

[1396] 表11中的以下化合物是根据与针对化合物13描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

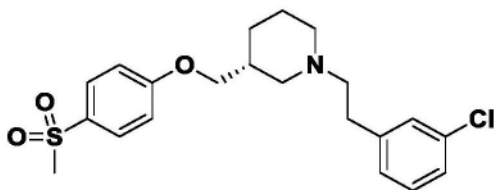
[1397] 表11

编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
[1398] 14		(R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪	计算值 409.1 实测值 409.1

[1399] 实例4

[1400] (R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物15)

[1401]



[1402] 向(R)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(中间体G, 56.9mg, 0.186mmol, HCl盐)在DCM(5mL)中的溶液添加TEA(155μL, 1.11mmol)和2-(3-氯苯基)乙醛(28.70mg, 0.186mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后添加NaBH(OAc)₃(157mg, 0.743mmol)。在搅拌12h之后,将反应混合物用水(5mL)淬灭并用EtOAc(5mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18,在水中的50%-80%MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化,以得到(R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物15)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.82(d, J=6.8Hz, 2H), 7.30-7.13(m, 6H), 4.00-3.93(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.90(d, J

$=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.77-2.71 (m, 3H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.64-1.63 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 1H)。MS=408.2[M+H]⁺。

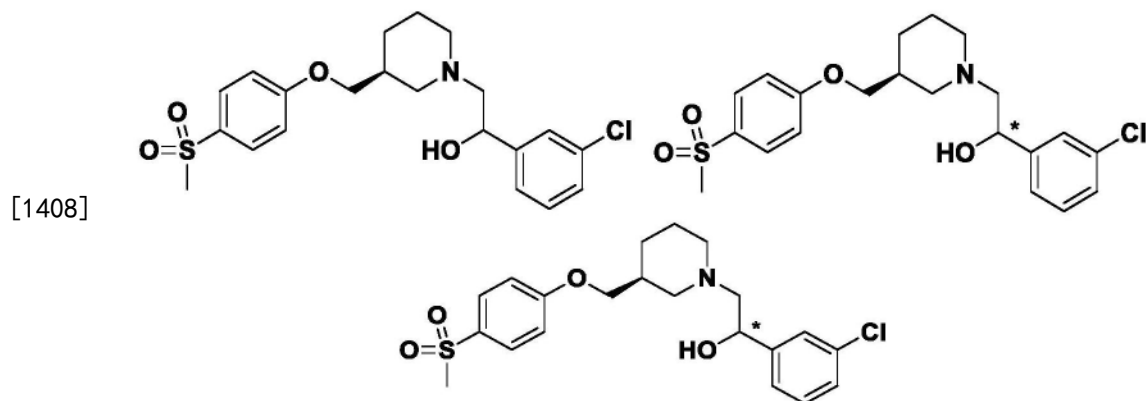
[1403] 表12中的以下化合物是根据与针对化合物15描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1404] 表12

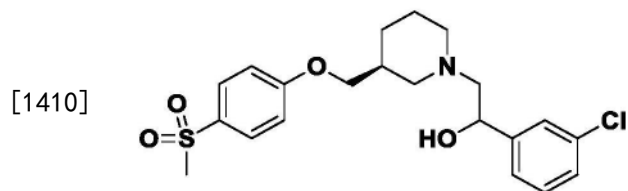
编号	中间体	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
[1405]	16		(S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶	计算值 408.1 实测值 408.1

[1406] 实例5

[1407] 1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇(化合物17) (R)或(S)-1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇(化合物18) (S)或(R)-1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇(化合物19)



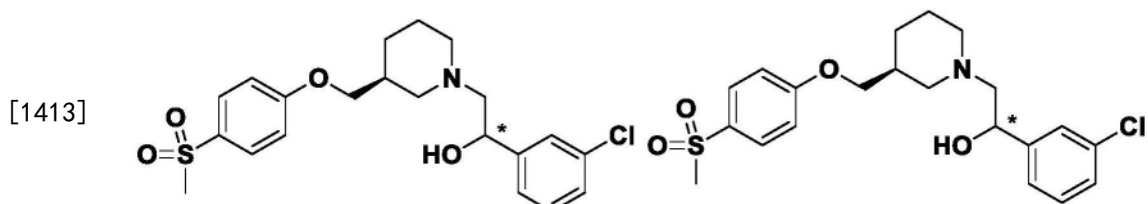
[1409] 步骤1: 1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇



[1411] 向(S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(中间体H, 500mg, 1.63mmol, HCl盐)和2-(3-氯苯基)环氧乙烷(379mg, 2.45mmol)在EtOH(10mL)中的溶液添加TEA(455μL, 3.27mmol)。将混合物在80℃搅拌8h, 然后冷却至室温并通过添加水(1mL)淬灭, 过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Phenomenex Gemini-NX, 在水中的25%-55% MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化, 以得到1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇(化合物17)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.38

(s, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.75-2.74 (m, 1H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 1H)。MS=424.1 [M+H]⁺。

[1412] 步骤2: (R) 或 (S) -1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇(化合物18); (S) 或 (R) -1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇(化合物19)

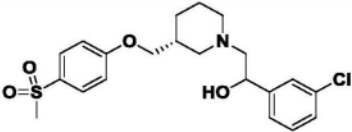
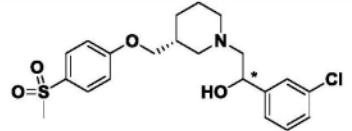


[1414] 1-(3-氯苯基)-2-[(3S)-3-[(4-甲基磺酰基苯氧基)甲基]-1-哌啶基]乙醇(化合物17, 400mg, 0.944mmol)通过制备型手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-3, 在CO₂中的55%乙醇, 含0.1%NH₄OH)来分离。标题化合物的第一洗脱对映异构体, 化合物18: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 5.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.71-4.70 (m, 1H), 3.95-3.94 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.50-1.49 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 1H)。MS=424.1 [M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体, 化合物19: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39-7.13 (m, 6H), 5.15 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 1H)。MS=424.1 [M+H]⁺。

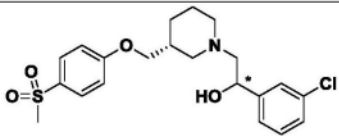
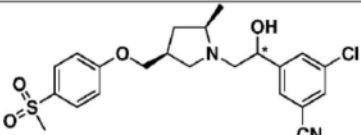
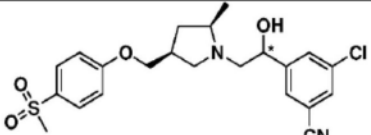
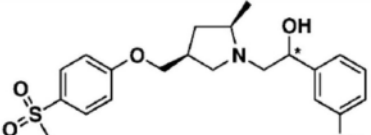
[1415] 表13中的以下化合物是根据与针对化合物17描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1416] 表13

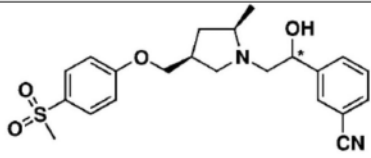
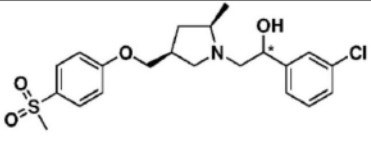
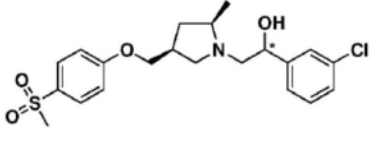
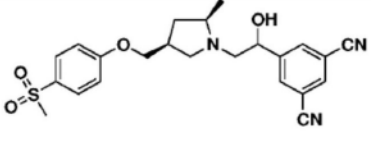
[1417]

编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺	手性柱	手性洗脱 次序
20		1-(3-氯苯基)-2-((<i>R</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇	计算值 424.1 实测值 424.3	不适用	不适用
21		(<i>R</i>)或(<i>S</i>)-1-(3-氯苯基)-2-((<i>R</i>)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙醇	计算值 424.1 实测值 424.2	Chiralpak AD-3	第 1

[1418]

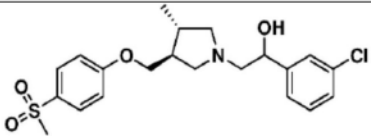
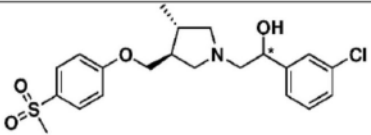
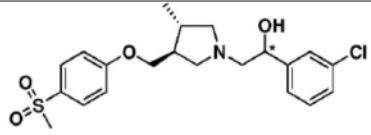
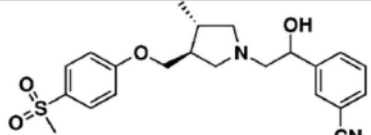
22		(S)或(R)-1-(3-氯 苯 基)-2-((R)-3-((4- 甲基磺酰基)苯氧 基)甲基)哌啶-1- 基]乙醇	计 算 值 424.1 实 测 值 424.2	Chiralpak AD-3	第 2
114		3-氯-5-[(1S 或 1R)-1-羟基 -2-[(2R,4S)-4-[(4- 甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡 咯烷-1-基]乙基] 苯甲腈	计 算 值 449.1 实 测 值 449.1	制备型 HPLC Phenomenex Gemini-NX 80	第 1
115		3-氯-5-[(1R 或 1S)-1-羟基 -2-[(2R,4S)-4-[(4- 甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡 咯烷-1-基]乙基] 苯甲腈	计 算 值 449.1 实 测 值 449.1	制备型 HPLC Phenomenex Gemini-NX 80	第 2
116		3-[(1R 或 1S)-1- 羟基 -2-[(2R,4S)-4-[(4- 甲磺酰基苯氧基) 甲基]-2-甲基吡 咯烷-1-基]乙基] 苯甲腈	计 算 值 415.2 实 测 值 415.2	制备型 HPLC Phenomenex Gemini-NX	第 2

[1419]

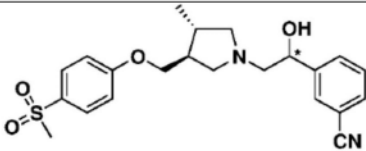
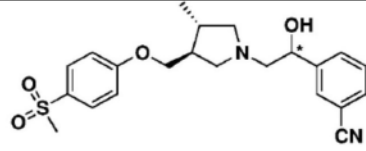
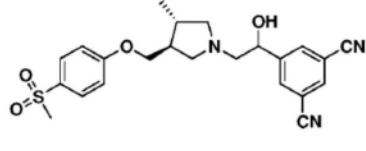
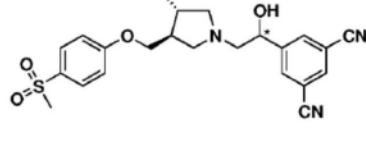
117		3-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈	计算值 415.2 实测值 415.2	制备型 HPLC Phenomenex Gemini-NX	第 1
214		(1 <i>R</i>)或(1 <i>S</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇	计算值 424.1 实测值 424.2	制备型 HPLC Phenomenex Gemini-NX	第 1
215		(1 <i>S</i>)或(1 <i>R</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇	计算值 424.1 实测值 424.2	制备型 HPLC Phenomenex Gemini-NX	第 2
118		5-[(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1-羟基-2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈	计算值 440.2 实测值 440.2	制备型 HPLC Phenomenex C18	第 1

119		5-[(1S 或 1R)-1-羟基-2-[(2R,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈	计算值 440.2 实测值 440.0	制备型 HPLC Phenomenex C18	第 2
120		3-氯-5-{[1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈	计算值 449.1 实测值 449.0	不适用	不适用
121		3-氯-5-[(1S 或 1R)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈	计算值 449.1 实测值 449.0	Phenomenex -Cellulose-2	第 1
122		3-氯-5-[(1R 或 1S)-1-羟基-2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈	计算值 449.1 实测值 449.0	Phenomenex -Cellulose-2	第 2

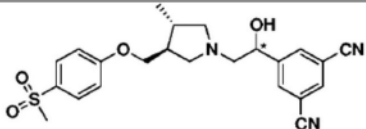
[1421]

123		1-(3-氯苯基)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-((4-甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基]乙-1-醇	计算值 424.1 实测值 424.1	不适用	不适用
124		(1 <i>R</i> 或 1 <i>S</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲基磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇	计算值 424.1 实测值 424.0	Phenomenex -Cellulose-2	第 1
125		(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-(3-氯苯基)-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲基磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙-1-醇	计算值 424.1 实测值 424.0	Phenomenex -Cellulose-2	第 2
126		3-[1-羟基-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲基磺酰基)苯氧基]甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈	计算值 415.2 实测值 415.0	不适用	不适用

[1422]

127		3-[(1S 或 1R)-1-羟基 -2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈	计算值 415.2 实测值 415.0	Chiralpk AD	第 1
128		3-[(1R 或 1S)-1-羟基 -2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯甲腈	计算值 415.2 实测值 415.0	Chiralpk AD	第 2
129		5-{1-羟基 -2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯-1,3-二甲腈	计算值 440.2 实测值 440.2	不适用	不适用
130		5-[(1R 或 1S)-1-羟基 -2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈	计算值 440.2 实测值 440.2	Chiralpk AD	第 1

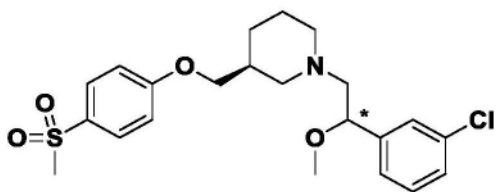
[1423]

131		5-[(1 <i>S</i> 或 1 <i>R</i>)-1-羟基 -2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基]苯-1,3-二甲腈	计算值 440.2 实测值 440.2	Chiralpk AD	第 2
-----	---	--	------------------------------	-------------	-----

[1424] 实例6

[1425] (S)-1-((R)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶或(S)-1-((S)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物23)

[1426]

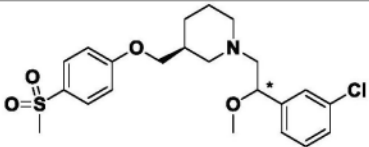
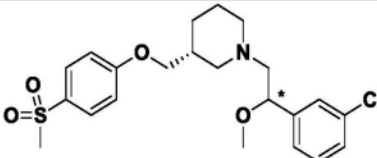
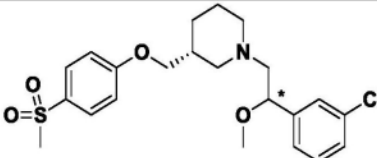


[1427] 向(R)或(S)-1-(3-氯苯基)-2-((S)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇(化合物18, 50.0mg, 0.118mmol)在THF (2mL)中的处于0℃的溶液添加NaH (5.66mg, 0.142mmol, 60%矿物油中分散率)。在0℃搅拌1h之后, 添加MeI (8.08μL, 0.130mmol)并令混合物温热至室温。搅拌1h之后, 将反应混合物冷却至0℃并通过添加水(5mL)猝灭, 并用EtOAc (5mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC (Waters Xbridge BEH C18柱, 在水中的35%-70%MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化, 以得到(S)-1-((R)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶或(S)-1-((S)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物23)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 4.38 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H)。MS=438.1 [M+H]⁺。

[1428] 表14中的以下化合物是根据与针对化合物23描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1429] 表14

[1430]

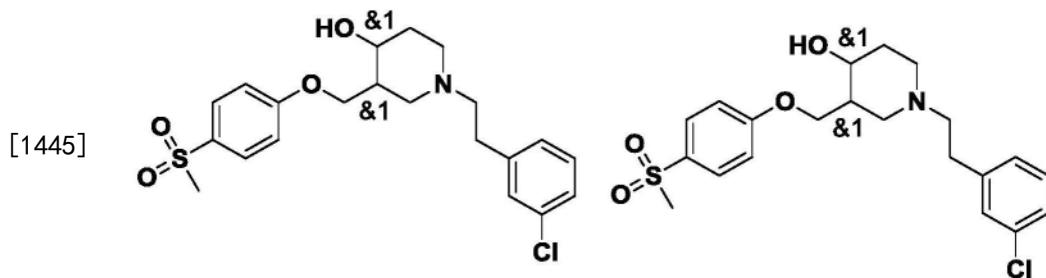
编号	起始材料	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
24	化合物 19		(S)-1-((S)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶 或 (S)-1-((R)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶	计 算 值 438.1 实 测 值 438.1
25	化合物 21		(R)-1-((R)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶 或 (R)-1-((S)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶	计 算 值 438.1 实 测 值 438.3
26	化合物 22		(R)-1-((S)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶 或 (R)-1-((R)-2-(3-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶	计 算 值 438.1 实 测 值 438.3

[1431] 实例7

[1432] 外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇(化合物27)

[1433] 外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇(化合物28)

基)甲基)哌啶-4-醇(化合物28)

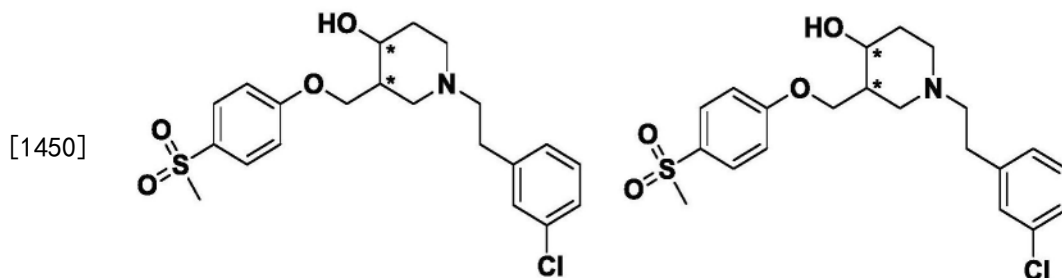


[1446] 向3-((4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇(970mg, 3.01mmol, HCl盐)和2-(3-氯苯基)乙醛(559mg, 3.62mmol)在MeOH(10mL)中的溶液添加TEA(0.839mL, 6.03mmol)和AcOH(34.48μL, 0.603mmol)。在搅拌30min之后, 添加NaBH₃CN(568mg, 9.04mmol)。将混合物在室温搅拌10h, 然后用冰水(10mL)淬灭。将混合物浓缩以除去溶剂, 并用EtOAc(10mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱, 在水中的30%-50% MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化。标题化合物的第一洗脱对映异构体混合物, 化合物27: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.86-7.81(m, 2H), 7.33-7.14(m, 6H), 4.81-4.78(m, 1H), 4.26(app dd, J=10.0Hz, 3.2Hz, 1H), 4.01(app dd, J=9.6Hz, 8.0Hz, 1H), 3.48-3.36(m, 1H), 3.15(s, 3H), 3.02(d, J=10.0Hz, 1H), 2.88-2.86(m, 1H), 2.7-2.71(m, 2H), 2.62-2.58(m, 1H), 2.31-2.22(m, 1H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.50-1.41(m, 1H)。MS=424.3[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体混合物, 化合物28: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28-7.13(m, 6H), 4.69(s, 1H), 4.16-4.12(m, 1H), 4.04-3.99(m, 1H), 3.85(s, 1H), 3.15(s, 3H), 2.76-2.68(m, 2H), 2.61-2.55(m, 2H), 2.49-2.33(m, 4H), 2.10-2.09(m, 1H), 1.66-1.52(m, 2H)。MS=424.2[M+H]⁺。

[1447] 实例8

[1448] (3S, 4R)或(3R, 4R)或(3S, 4S)或(3R, 4S)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇(化合物29)

[1449] (3R, 4R)或(3S, 4S)或(3R, 4S)或(3S, 4R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇(化合物30)



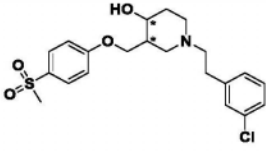
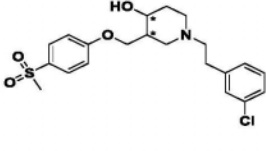
[1451] 外消旋-反式-或外消旋-顺式-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇(化合物27, 0.035g, 0.083mmol)在MeOH(1mL)中的溶液通过制备型手性SFC(DAICEL CHIRALPAK IG-3, 在CO₂中的60% MeOH, 含0.1% NH₄OH)分离。标题化合物的第一洗脱对映异构体, 化合物29: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.84-7.80(m, 2H), 7.32-7.14(m, 6H), 4.79(d, J=5.2Hz, 1H), 4.25(app dd, J=10.0Hz, 2.8Hz, 1H), 4.01(app t, J=8.4Hz, 1H), 3.46-3.38(m, 1H), 3.15(s, 3H), 3.06-2.97(m, 1H), 2.92-2.82(m, 1H), 2.77-2.68(m, 2H),

2.64-2.56 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 1H)。MS=424.2 [M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体, 化合物30: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.84-7.82 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 6H), 4.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.25 (app dd, J=9.6Hz, 2.8Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.86 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H)。MS=424.3 [M+H]⁺。

[1452] 表15中的以下化合物是根据与针对化合物29描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1453] 表15

[1454]

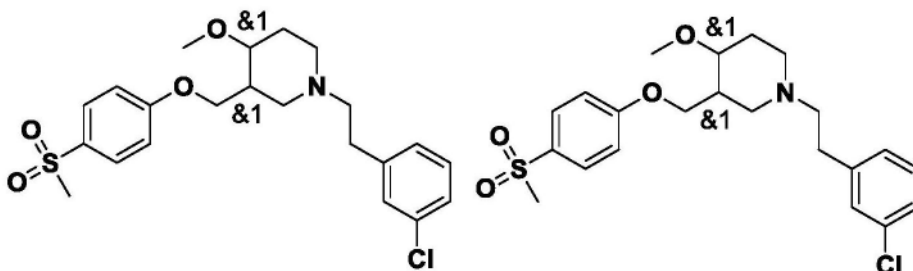
编号	起始材料	结构	IUPAC 名称	手性柱	手性洗脱次序	精确质量 [M+H] ⁺
31	化合物 28		(3R,4R)或 (3S,4S)或 (3R,4S)或 (3S,4R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇	DAICEL CHIRALP AK IG-3	第 1	计 算 值 424.1 实 测 值 424.2
32	化合物 28		(3S,4S)或 (3R,4S)或 (3S,4R)或 (3R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-4-醇	DAICEL CHIRALP AK IG-3	第 2	计 算 值 424.1 实 测 值 424.3

[1455] 实例9

[1456] 外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物33)

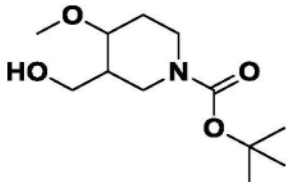
[1457] 外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物34)

[1458]



[1459] 步骤1:3-(羟甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯

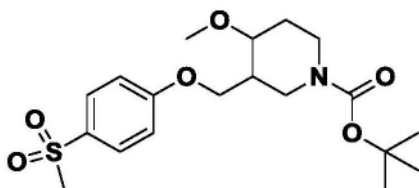
[1460]



[1461] 向1-(叔丁氧基羰基)-4-甲氧基哌啶-3-甲酸(900mg, 3.47mmol)在THF(10mL)中的0℃溶液逐滴添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M, 6.94mL)。将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃并用MeOH(20mL)淬灭,并且然后通过逐滴添加水性 NaHCO_3 调节pH=7。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取,并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到3-(羟甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯,其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $\text{MS}=190.2$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7+\text{H}]^+$ 。

[1462] 步骤2:4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

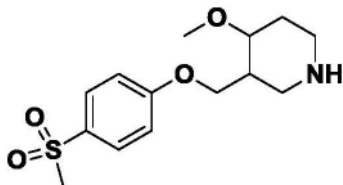
[1463]



[1464] 向1-氟-4-甲基磺酰基-苯(508mg, 2.91mmol)和3-(羟甲基)-4-甲氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(715mg, 2.91mmol)在DMF(10mL)中的混合物添加 Cs_2CO_3 (2.85g, 8.74mmol)。将混合物在100℃下搅拌15h,然后冷却至室温。将反应混合物用水(30mL)稀释,并且然后用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 20g小柱,在石油醚中的0%-50%EtOAc)纯化,以得到4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。 $\text{MS}=344.2$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7+\text{H}]^+$ 。

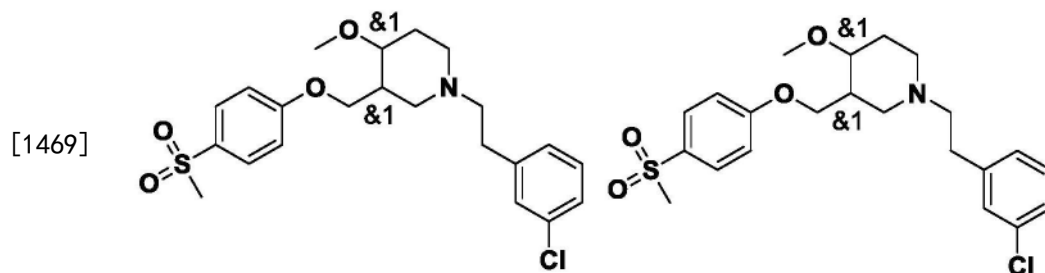
[1465] 步骤3:4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶

[1466]



[1467] 向4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(790mg, 1.98mmol)在EtOAc中的0℃溶液添加HCl/EtOAc(4M, 10mL)。将混合物温热至室温并搅拌1h。将反应混合物过滤,并将滤饼用石油醚(10mL x 3)洗涤,并在减压下浓缩,以得到4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(HCl盐),其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $\text{MS}=300.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1468] 步骤4:外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物33);外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物34)

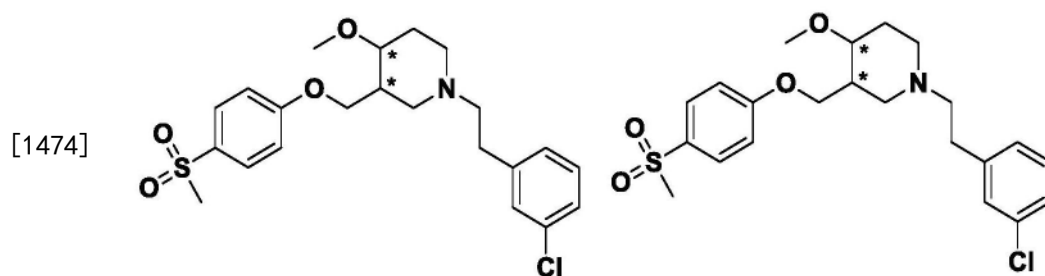


[1470] 向4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(527mg,1.57mmol,HCl盐)和2-(3-氯苯基)乙醛(485mg,3.14mmol)在MeOH(8mL)中的混合物添加TEA(218 μ L,1.57mmol)和HOAc(19.1 μ L,0.333mmol)。在室温搅拌3h之后,添加NaBH₃CN(197mg,3.14mmol)。将混合物在室温搅拌27h,然后用水(1mL)淬灭并在真空中浓缩。残余物通过反相制备型HPLC(Kromasil C18柱,在水中的45%-65%MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化。标题化合物的第一洗脱对映异构体混合物,化合物33:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.84(d,J=2.0Hz,2H),7.31-7.15(m,6H),4.19-4.03(m,2H),3.25(s,3H),3.24(s,3H),3.16-3.13(m,1H),2.98-2.84(m,2H),2.75-2.50(m,4H),2.12-2.05(m,4H),1.37-1.35(m,1H)。MS=438.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体混合物,化合物34:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.83(d,J=8.8Hz,2H),7.28-7.14(m,6H),4.10-4.02(m,2H),3.48(s,1H),3.31(s,3H),3.25(s,3H),2.73-2.67(m,2H),2.57-2.52(m,6H),2.33-2.26(m,1H),1.76-1.60(m,2H)。MS=438.2[M+H]⁺。

[1471] 实例10

[1472] (3S,4R)或(3R,4R)或(3S,4S)或(3R,4S)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物35)

[1473] (3R,4R)或(3S,4S)或(3R,4S)或(3S,4R)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物36)



[1475] 外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶(化合物33,120mg,0.275mmol)通过制备型手性SFC(DAICEL CHIRALPAKAD-3,在CO₂中的50%MeOH,含0.1%NH₄OH)分离。标题化合物的第一洗脱对映异构体,化合物35:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.84(d,J=8.8Hz,2H),7.30-7.15(m,6H),4.19-4.16(m,1H),4.07-4.03(m,1H),3.25(s,3H),3.15(s,3H),3.08(s,1H),2.98-2.85(m,2H),2.75-2.53(m,4H),2.10-1.97(m,4H),1.38-1.35(m,1H)。MS=438.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体,化合物36:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.31-7.15(m,6H),4.19-4.03(m,2H),3.25(s,3H),3.15(s,3H),3.12(s,1H),2.99-2.85(m,2H),2.75-2.71(m,4H),

2.10-1.98 (m, 4H), 1.37-1.23 (m, 1H)。MS=438.2 [M+H]⁺。

[1476] 表16中的以下化合物是根据与针对化合物35和36描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1477] 表16

[1478]

编号	起始材料	结构	IUPAC 名称	手性柱	手性洗脱次序	精确质量 [M+H] ⁺
37	化合物 34		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)或(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>) 或(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)或 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶	DAICEL CHIRALP AK AD-3	第 1	计算值 438.1 实测值 438.2

[1479]

38	化合物 34		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)或(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>) 或(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)或 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲氧基-3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌啶	DAICEL CHIRALP AK AD-3	第 2	计算值 438.1 实测值 438.2
----	--------	--	---	------------------------------	-----	------------------------------

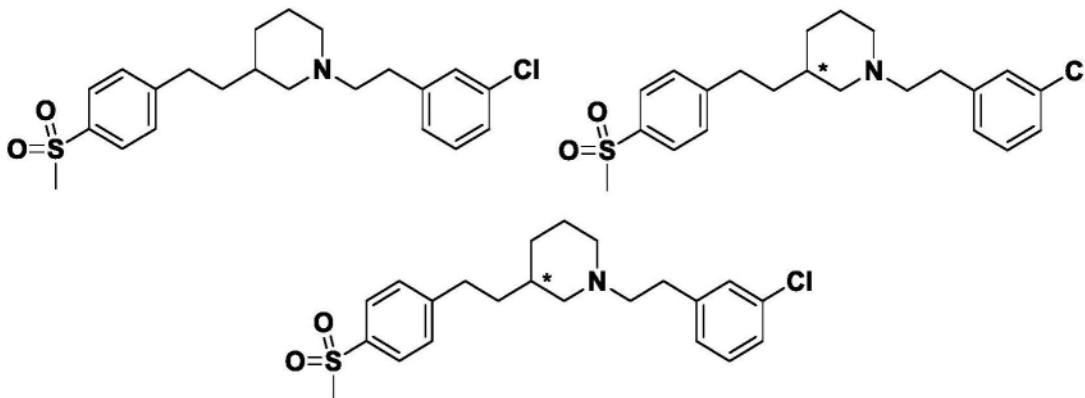
[1480] 实例11

[1481] 1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物39)

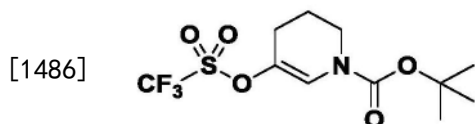
[1482] (S)或(R)-1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物40)

[1483] (R)或(S)-1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物41)

[1484]

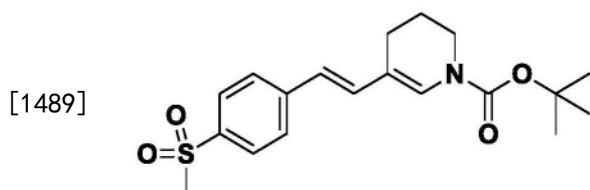


[1485] 步骤1:5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



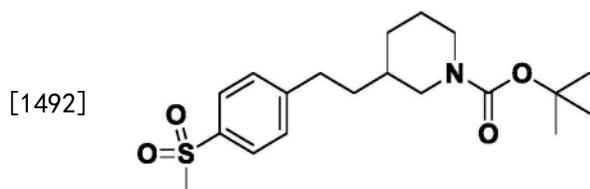
[1487] 向3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.00g,10.0mmol)在THF(20mL)中的处于-78℃的溶液逐滴添加LiHMDS(6.02mL,2M,12.1mmol)。30min之后,添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(4.30g,12.1mmol)。将混合物温热至室温并搅拌2h,并且然后用水性NH₄Cl(10mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 10g小柱,在石油醚中的0%-100%EtOAc)纯化,以得到5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯。MS=354.0[M+Na]⁺。

[1488] 步骤2:(E)-5-(4-(甲基磺酰基)苯乙烯基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



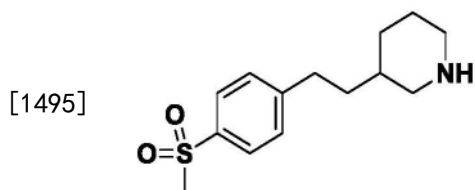
[1490] 将5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(682mg,2.06mmol)、1-(甲基磺酰基)-4-乙烯基苯(250mg,1.37mmol)、TEA(573μL,4.12mmol)、PPh₃(14.39mg,0.055mmol)和Pd(OAc)₂(6.16mg,0.027mmol)在DMF(5mL)中的溶液用N₂鼓泡,然后在60℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温,过滤,并将滤液在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 10g小柱,在石油醚中的0%-10%EtOAc)纯化,以得到(E)-5-(4-(甲基磺酰基)苯乙烯基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。MS=364.1[M+H]⁺。

[1491] 步骤3:3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1493] 向(E)-5-(4-(甲基磺酰基)苯乙烯基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(230mg,0.633mmol)在MeOH(3mL)中的溶液添加Pd/C(50mg,按重量计10%)。将混合物用H₂吹扫两次并在H₂(15Psi)下在室温搅拌3h。将反应溶液通过硅藻土过滤,并将滤液在真空中浓缩,以得到3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其无需进一步纯化即用于下一个步骤。MS=390.1[M+Na]⁺。

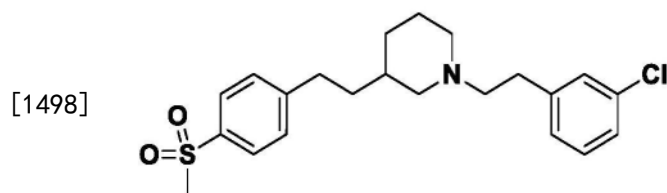
[1494] 步骤4:3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶



[1496] 将3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.680mmol)在HCl/EtOAc(4M,5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应在真空中浓缩,以得到3-(4-(甲基磺酰基)

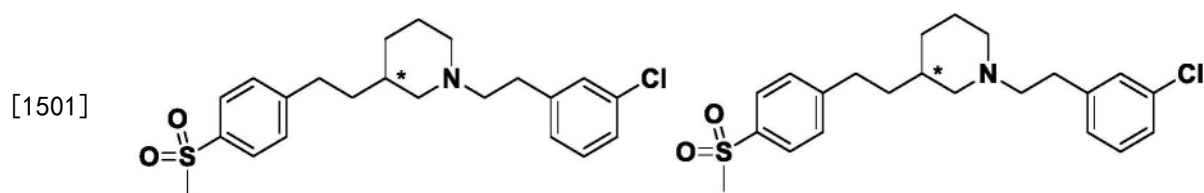
苯乙基)哌啶(HCl盐),其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $MS=268.3[M+H]^+$ 。

[1497] 步骤5: 1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物39)



[1499] 将3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(0.23g, 0.757mmol, HCl盐)和2-(3-氯苯基)乙醛(117mg, 0.757mmol)在MeOH(5mL)中的溶液在室温搅拌1h,并且然后添加 $NaBH_3CN$ (95.1mg, 1.51mmol)。在室温再搅拌15h之后,将混合物用水(1mL)猝灭,并将混合物通过逐滴添加水性2M HCl调节至pH 7。将混合物在减压下浓缩并向残余物添加MeOH(3mL)。粗残余物通过反相制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱,在水中的35%-65%MeCN/10mM NH_4HCO_3)纯化,以得到1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物39)。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.82(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32-7.15(m, 4H), 3.31(s, 3H), 2.80-2.68(m, 6H), 2.48-2.44(m, 2H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.74-1.37(m, 7H), 0.94-0.86(m, 1H)。 $MS=406.2[M+H]^+$ 。

[1500] 步骤6: (S)或(R)-1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物40); (R)或(S)-1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物41)



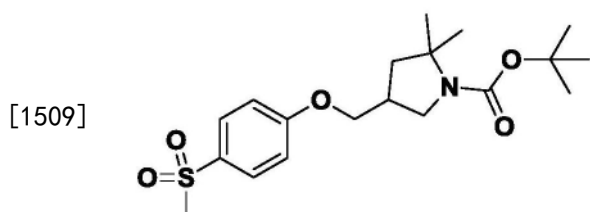
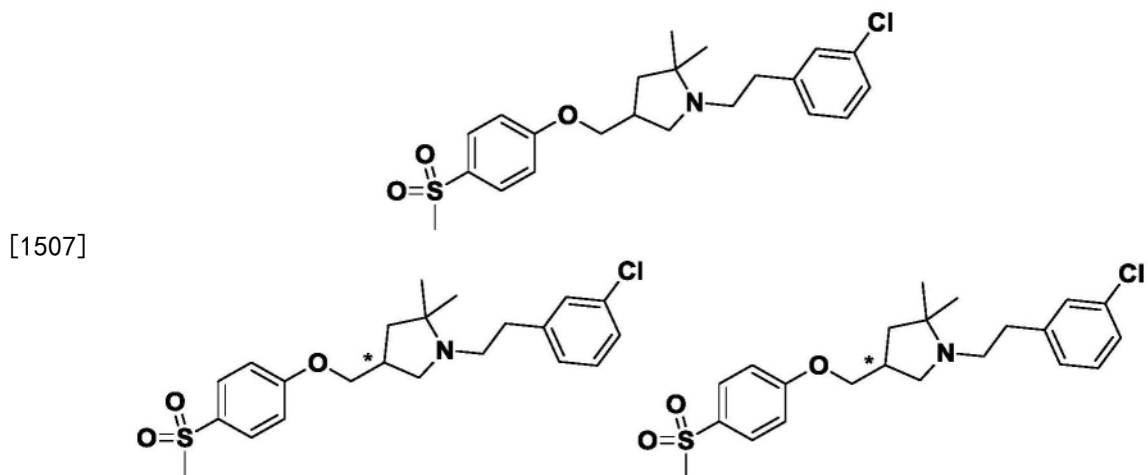
[1502] 1-(3-氯苯乙基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯乙基)哌啶(化合物39, 250mg, 0.616mmol)通过制备型手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-3,在 CO_2 中的50%MeOH,含0.1% NH_4OH)分离。标题化合物的第一洗脱对映异构体,化合物40: ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.82(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32-7.17(m, 4H), 3.18(s, 3H), 2.84-2.68(m, 6H), 2.48-2.44(m, 2H), 1.93-1.90(m, 1H), 1.74-1.41(m, 7H), 0.92-0.89(m, 1H)。 $MS=406.1[M+H]^+$ 。标题化合物的第二洗脱对映异构体,化合物41: ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.82(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.31-7.19(m, 4H), 3.18(s, 3H), 2.85-2.68(m, 6H), 2.48-2.44(m, 2H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.74-1.41(m, 7H), 0.92-0.89(m, 1H)。 $MS=406.1[M+H]^+$ 。

[1503] 实例12

[1504] 1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物42)

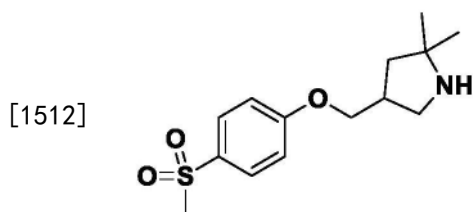
[1505] (S)或(R)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物43)

[1506] (R)或(S)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物44)



[1510] 将4-(羟甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg, 2.18mmol)、1-氟-4-甲基磺酰基-苯(380mg, 2.18mmol)和 Cs_2CO_3 (2.13g, 6.54mmol)在DMF(5mL)中的混合物在100℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,通过添加水(15mL)猝灭,并且然后用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(15mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 12g小柱,在石油醚中的0%-45%EtOAc)纯化,以得到2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。 $\text{MS}=406.2[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

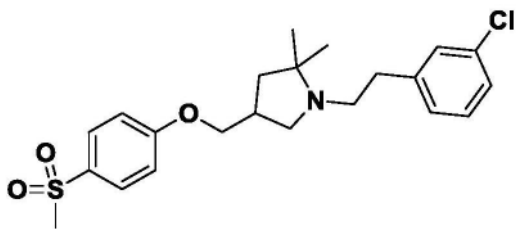
[1511] 步骤2: 2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷



[1513] 向2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.85g, 2.22mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加TFA(4mL)。将混合物在室温搅拌1.5h,并且然后通过添加水(15mL)来猝灭。将混合物在减压下浓缩以除去DCM,并将所得水层用EtOAc(15mL x 5)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(TFA盐)。 $\text{MS}=284.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1514] 步骤3: 1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物42)

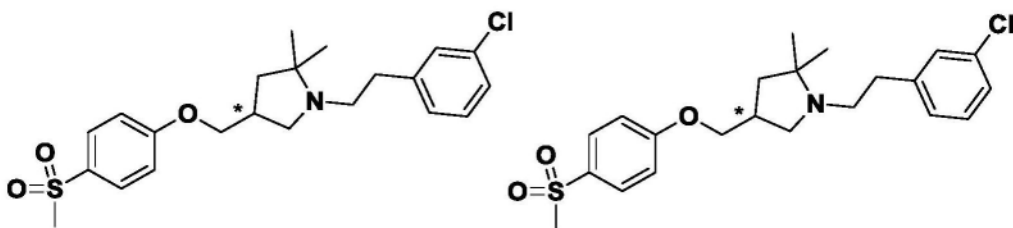
[1515]



[1516] 向2-(3-氯苯基)乙醛(982mg, 6.35mmol)和TEA(663 μ L, 4.76mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(450mg, 1.18mmol, TFA盐)。在室温搅拌30min之后,将反应冷却至0℃并添加NaBH₃CN(299mg, 4.76mmol)。将所得混合物在室温搅拌24h,然后通过添加水(0.5mL)猝灭并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱,在水中的50%-80%MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化,以得到1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物42)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30-7.14(m, 6H), 3.95(d, J=7.2Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.83-2.75(m, 2H), 2.70-2.62(m, 3H), 2.60-2.54(m, 1H), 2.47-2.41(m, 1H), 1.81(app dd, J=12.4Hz, 9.2Hz, 1H), 1.34(app dd, J=12.4Hz, 6.8Hz, 1H), 0.95(s, 3H), 0.89(s, 3H)。MS=422.1[M+H]⁺。

[1517] 步骤4: (S)或(R)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物43); (R)或(S)-1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物44)

[1518]



[1519] 1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物42, 140g, 332mmol)通过制备型手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-3, 在CO₂中的38%MeOH, 含0.1%NH₄OH)。标题化合物的第一洗脱对映异构体, 化合物43:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30-7.14(m, 6H), 3.95(d, J=7.2Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.83-2.76(m, 2H), 2.70-2.62(m, 3H), 2.55-2.54(m, 1H), 2.46-2.45(m, 1H), 1.81(app dd, J=12.0Hz, 9.2Hz, 1H), 1.34(app dd, J=12.4Hz, 7.2Hz, 1H), 0.94(s, 3H), 0.89(s, 3H)。MS=422.1[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体, 化合物44:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30-7.14(m, 6H), 3.95(d, J=7.2Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.81-2.80(m, 2H), 2.68-2.64(m, 3H), 2.56-2.54(m, 1H), 2.46-2.45(m, 1H), 1.81(app dd, J=12.4Hz, 9.2Hz, 1H), 1.34(d, J=12.4Hz, 7.2Hz, 1H), 0.95(s, 3H), 0.89(s, 3H)。MS=422.1[M+H]⁺。

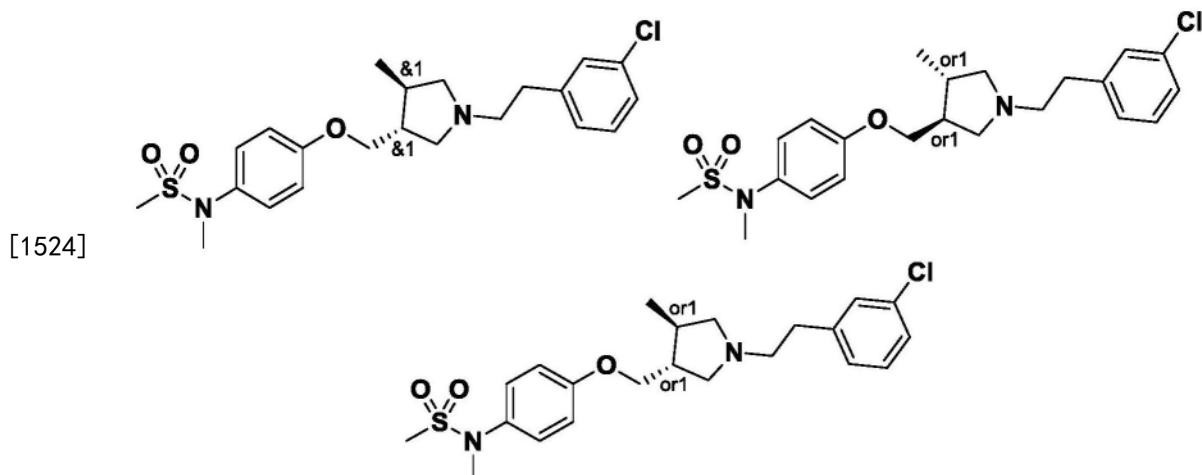
[1520] 实例13

[1521] 外消旋-反式-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物45)

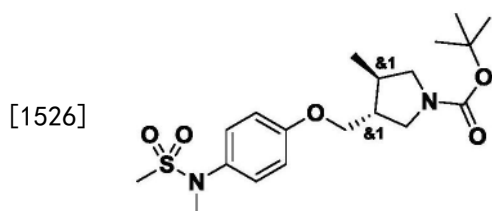
[1522] N-(4-(((3S, 4S)或(3R, 4R)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物46)

[1523] N-(4-(((3R, 4R)或(3S, 4S)-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物46)

基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物47)

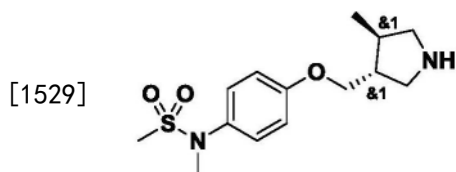


[1525] 步骤1:外消旋-反式-叔丁基-3-甲基-4-((4-(N-甲基甲磺酰氨基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯



[1527] 向N-(4-溴苯基)-N-甲基甲磺酰胺(300mg, 1.14mmol)、碘化铜(I)(11mg, 0.057mmol)、碳酸铯(0.554g, 1.704mmol)和3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉(27mg, 0.11mmol)在甲苯(1.62mL)中的溶液添加外消旋反式叔丁基-3-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(0.245g, 1.14mmol)。将混合物用氮气鼓泡1min并密封。将反应加热至100℃持续16h。在冷却至室温之后,将混合物用EtOAc(10mL)稀释并过滤,将固体用EtOAc(10mL x 2)洗涤,并将滤液在真空中浓缩。将粗残余物溶解在EtOAc(10mL)中并用水性20%柠檬酸(10mL)洗涤。用EtOAc(10mL)来萃取水层,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 25g小柱,在DCM中的0%-7%MeOH)纯化,以得到外消旋-反式-叔丁基-3-甲基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。MS=421.1[M+Na]⁺。

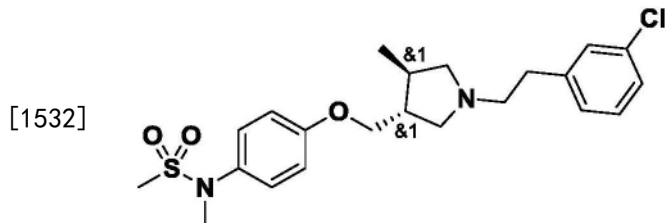
[1528] 步骤2:外消旋-反式-N-甲基-N-(4-((4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)甲磺酰胺



[1530] 将外消旋-反式叔丁基-3-甲基-4-((4-(N-甲基甲磺酰氨基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯溶解在DCM(3mL)中的20%TFA中,并在室温搅拌保持1h。将反应在真空中浓缩。将粗残余物溶解在水(10mL)中,并用DCM(10mL)来洗涤。通过逐滴添加1M NaOH将水层调节至pH=10。用DCM(10mL x 2)来萃取水层,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到外消旋-反式-N-甲基-N-(4-((4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)甲磺酰胺,

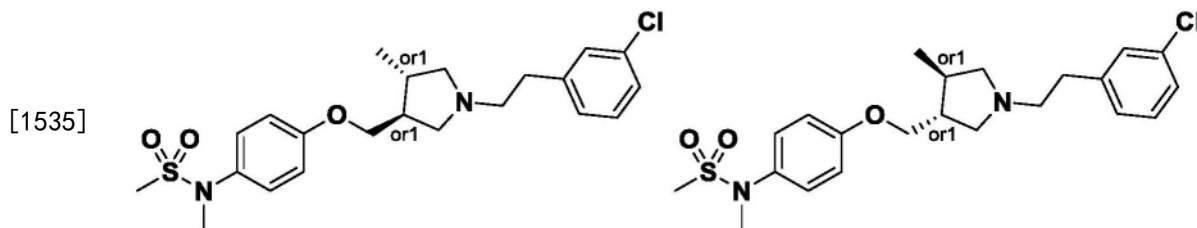
其无需纯化即用于下一个步骤。 $MS=298.8[M+H]^+$ 。

[1531] 步骤3:外消旋-反式-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物45)



[1533] 向外消旋-反式-叔丁基-3-甲基-4-((4-(N-甲基甲磺酰氨基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(54mg, 0.18mmol)和 K_2CO_3 (0.10g, 0.72mmol)在MeCN (0.9mL)中的溶液添加1-(2-溴乙基)-3-氯苯(0.048g, 0.22mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌12h。在将反应冷却至室温之后,将混合物在真空中浓缩。添加水(10mL),并将混合物用EtOAc (10mL x 3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC (Phenomenex Kinetex C18柱, 0%-40% MeCN/水, 含0.1%甲酸改性剂)纯化,以得到外消旋-反式-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物45) ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.10 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。 $MS=437.1[M+H]^+$ 。

[1534] 步骤4:N-(4-(((3S,4S)或(3R,4R))-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物46);N-(4-(((3R,4R)或(3S,4S))-1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物47)

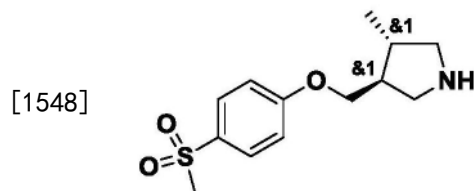


[1536] 外消旋-反式-N-(4-((1-(3-氯苯乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物45, 26.2mg, 0.060mmol)通过制备手性分离SFC (Chiralcel OD-H柱, 在 CO_2 中的30%异丙醇, 含0.25%异丙胺)分离。标题化合物的第一洗脱对映异构体, 化合物46: ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.34-7.16 (m, 6H), 6.98-6.92 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (app dd, $J=8.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。 $MS=437.1[M+H]^+$ 。标题化合物的第二洗脱对映异构体, 化合物47: ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.36-7.15 (m, 6H), 6.98-6.92 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (app dd, $J=8.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。 $MS=437.1[M+H]^+$ 。

[1537] 表17中的以下化合物是根据与针对化合物45描述的步骤1至3类似的程序使用合

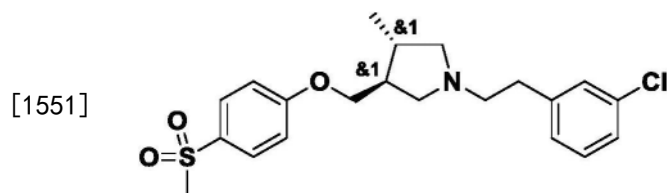
9.29mmol)。将反应加热至110℃持续16h。将反应混合物冷却至室温并添加水(50mL)。然后将混合物用EtOAc(3x 50mL)来萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相快速色谱(Biotage 25g小柱,在DCM中的0%-10% MeOH)纯化,以得到外消旋-反式-叔丁基-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸酯。MS=392.0[M+Na]⁺。

[1547] 步骤2:外消旋-反式-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷



[1549] 向外消旋-反式-叔丁基-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(900mg, 2.44mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加二噁烷(4M, 5mL)中的HCl。将反应在室温搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,以得到外消旋-反式-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷(HCl盐),其无需纯化即转至下一个步骤。MS=269.9[M+H]⁺。

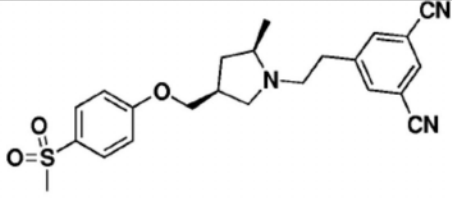
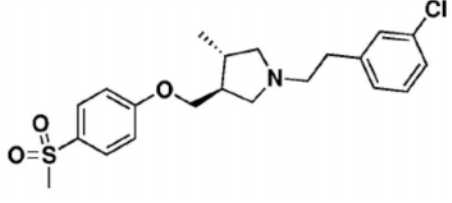
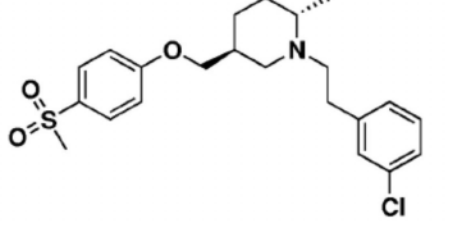
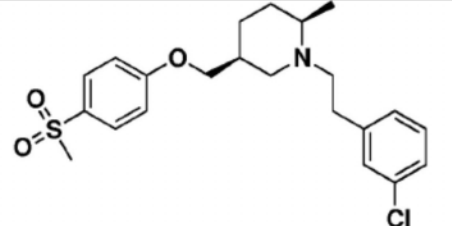
[1550] 步骤3:外消旋-反式-1-(3-氯苯乙基)-3-甲基-4-((4(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物52)



[1552] 将外消旋-反式-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷(100mg, 0.327mmol, HCl盐)、1-(2-溴乙基)-3-氯苯(0.086g, 0.392mmol)和K₂CO₃(0.181g, 1.308mmol)的混合物悬浮于MeCN(1.6mL)中。将所得混合物加热至70℃并搅拌18h。将反应冷却至室温并在真空中浓缩。添加水(25mL),并将混合物用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18柱,5%-50%MeCN/水,含0.1%甲酸改性剂)纯化,以得到外消旋-反式-1-(3-氯苯乙基)-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物52)
¹H NMR(500MHz, CD₃CN): δ7.84(d, J=8.9Hz, 2H), 7.31-7.15(m, 4H), 7.09(d, J=8.9Hz, 2H), 4.10-4.07(m, 1H), 4.03-3.99(m, 1H), 3.16-3.09(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.00-2.93(m, 1H), 2.92-2.79(m, 5H), 2.44-2.37(m, 1H), 2.29-2.19(m, 1H), 2.16-2.05(m, 1H), 1.12(d, J=6.7Hz, 3H)。MS=408.1[M+H]⁺。

[1553] 表18中的以下化合物是根据与针对化合物52描述的步骤1至3类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1554] 表18

编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
[1555]		5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯-1,3-二甲腈	计算值 424.2 实测值 424.1
		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷	计算值 408.1 实测值 408.1
[1556]		(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶	计算值 422.1 实测值 422.2
		(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌啶	计算值 422.1 实测值 422.2

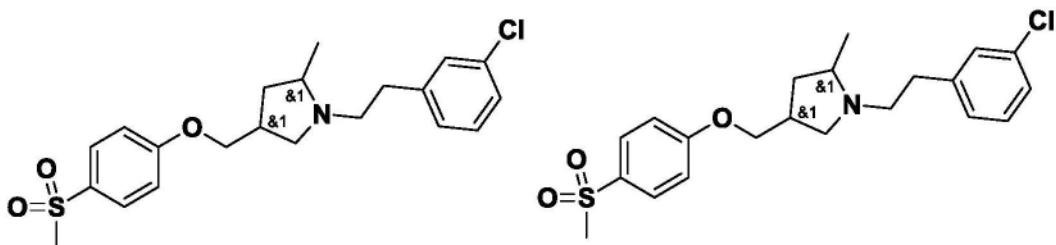
[1557] 实例15

[1558] 外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物53)

[1559] 外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物

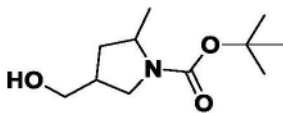
54)

[1560]



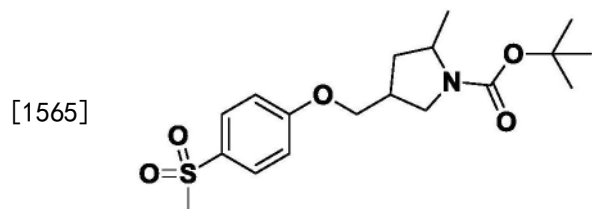
[1561] 步骤1:4-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1562]



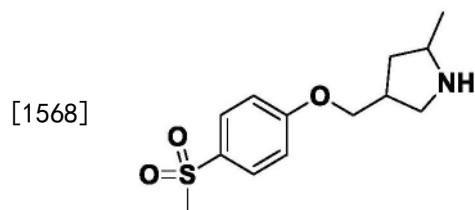
[1563] 向1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-3-甲酸(450mg, 1.96mmol)在THF(10mL)中的0℃溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M, 3.14mL)。将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃, 用水性2M HCl (20mL)淬灭, 并在室温搅拌20min。将混合物用EtOAc (20mL x 3)萃取。将合并的有机层用饱和水性 NaHCO_3 (40mL)、盐水 (40mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到4-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $\text{MS}=160.1 [\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7+\text{H}]^+$ 。

[1564] 步骤2: 1-(3-氯苯乙基)-2,2-二甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷



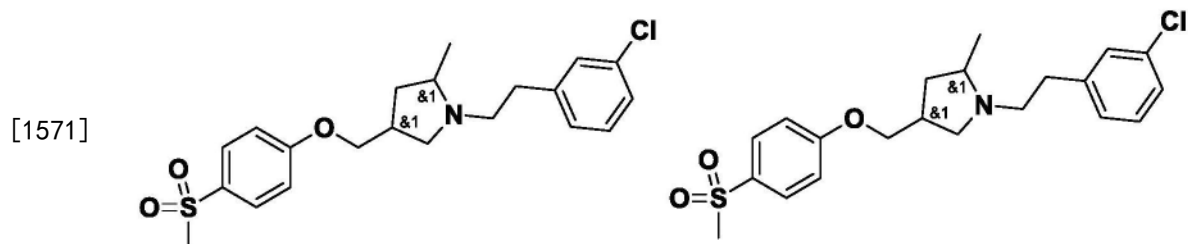
[1566] 将4-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(380mg, 1.77mmol)、1-氟-4-(甲基磺酰基)苯(399mg, 2.29mmol)和 Cs_2CO_3 (1.73g, 5.30mmol)在DMF(6mL)中的混合物在100℃搅拌16h。在冷却至室温之后, 将混合物倒入处于0℃的水(30mL)中并用EtOAc (30mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(60mL)、盐水(60mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 12g小柱, 在石油醚中的25%-50%EtOAc)纯化, 以得到2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。 $\text{MS}=314.1 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[1567] 步骤3: 2-甲基-4-[(4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基]吡咯烷



[1569] 向2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(570mg, 1.54mmol)在DCM(5mL)中的0℃溶液添加TFA(2.5mL, 33.7mmol)。将混合物温热至室温并搅拌1h, 然后在减压下浓缩。将残余物溶解在水性 NaHCO_3 (15mL)中并用1:3异丙醇:DCM (15mL x 3)的溶液来萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩, 以得到2-甲基-4-[(4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基]吡咯烷, 其无需进一步纯化即用于下一个步骤。 $\text{MS}=270.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1570] 步骤4: 外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物53); 外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物54)



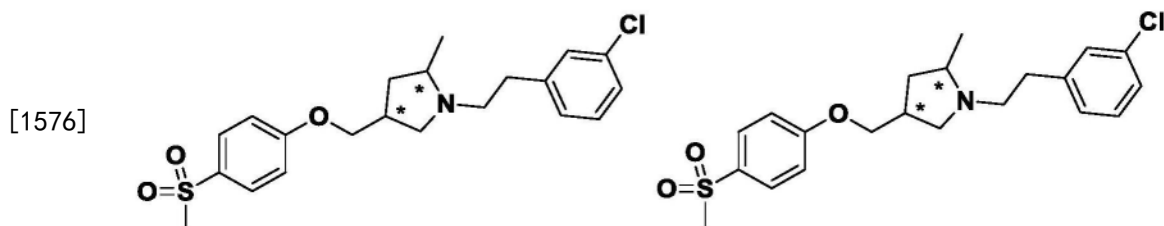
[1572] 将2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(350mg, 1.30mmol)和2-(3-

氯苯基)乙醛(261mg,1.69mmol)在MeOH(4mL)中的混合物在室温搅拌10min。在冷却至0℃之后,添加NaBH₃CN(122mg,1.95mmol),并将混合物在室温搅拌1h。混合物通过添加水(0.3mL)淬灭,并通过反相制备型HPLC(Waters Xbridge C18柱,在水中的45%-65%MeCN/10mM NH₄HCO₃)纯化。标题化合物的第一洗脱对映异构体混合物,化合物53:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.33-7.20(m,4H),7.16-7.14(m,2H),4.0-3.94(m,2H),3.35-3.33(m,1H),3.15(s,3H),2.97-2.95(m,1H),2.78-2.71(m,2H),2.57-2.56(m,1H),2.46-2.45(m,1H),2.29-2.28(m,1H),2.06-2.01(m,1H),1.73-1.71(m,1H),1.54-1.53(m,1H),1.01(d,J=6.0Hz,3H)。MS=408.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体混合物,化合物54:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.83(d,J=8.8Hz,2H),7.31(s,1H),7.25-7.14(m,5H),3.96-3.89(m,2H),3.16(s,3H),3.08-3.06(m,1H),2.94-2.93(m,1H),2.76-2.68(m,2H),2.48-2.47(m,1H),2.34-2.29(m,3H),2.13-2.09(m,1H),1.09-1.00(m,4H)。MS=408.2[M+H]⁺。

[1573] 实例16

[1574] (2R,4S)或(2R,4R)或(2S,4R)或(2S,4S)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物55)

[1575] (2R,4R)或(2S,4R)或(2S,4S)或(2R,4S)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物56)



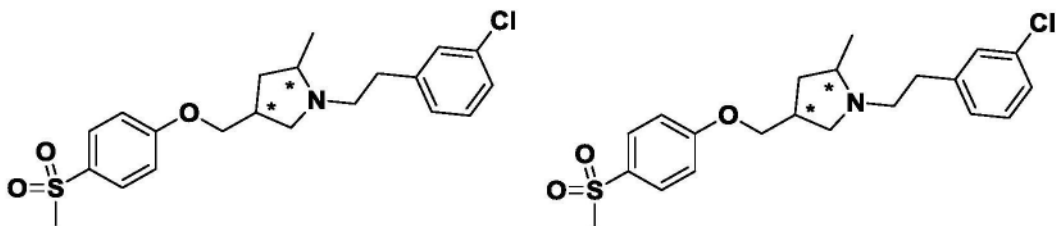
[1577] 外消旋-反式或顺式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物53,230mg,0.563mmol)通过制备型手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-3,在CO₂中的44%MeOH,含0.1%NH₄OH)。标题化合物的第一洗脱对映异构体,化合物55:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.83(d,J=8.8Hz,2H),7.33-7.21(m,4H),7.17-7.14(m,2H),4.04-3.94(m,2H),3.32-3.31(m,1H),3.15(s,3H),2.98-2.96(m,1H),2.78-2.70(m,2H),2.56-2.55(m,1H),2.44-2.43(m,1H),2.27-2.26(m,1H),2.03-2.02(m,1H),1.76-1.72(m,1H),1.57-1.49(m,1H),1.01(d,J=4.8Hz,3H)。MS=408.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体,化合物56:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.83(d,J=8.8Hz,2H),7.33-7.22(m,4H),7.17-7.14(m,2H),4.04-3.93(m,2H),3.36-3.35(m,1H),3.15(s,3H),2.98-2.97(m,1H),2.78-2.70(m,2H),2.57-2.56(m,1H),2.47-2.46(m,1H),2.33-2.28(m,1H),2.07-2.04(m,1H),1.73-1.72(m,1H),1.54-1.51(m,1H),1.01(d,J=6.0Hz,3H)。MS=408.2[M+H]⁺。

[1578] 实例17

[1579] (2S,4R)或(2S,4S)或(2R,4S)或(2R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物57)

[1580] (2S,4S)或(2R,4S)或(2R,4R)或(2S,4R)-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物58)

[1581]

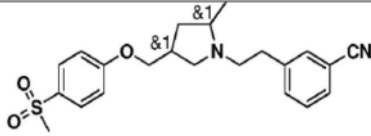
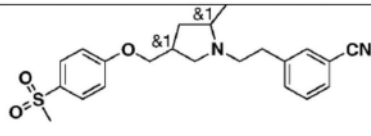
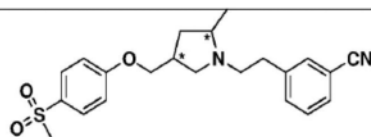


[1582] 外消旋-顺式或反式-1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷(化合物54, 160mg, 0.392 μ mol)通过制备型手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-3, 在CO₂中的33%MeOH, 含0.1%NH₄OH)。标题化合物的第一洗脱对映异构体, 化合物57: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 5H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06-3.05 (m, 1H), 2.94-2.93 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 3H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.11-0.96 (m, 4H)。MS=408.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱对映异构体, 化合物58: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 3H), 2.2-2.11 (m, 1H), 1.09-0.99 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 3H)。MS=408.2[M+H]⁺。

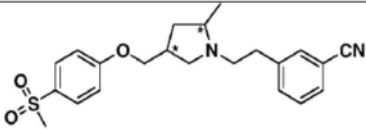
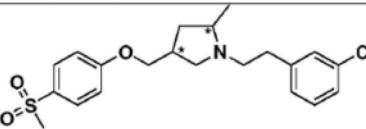
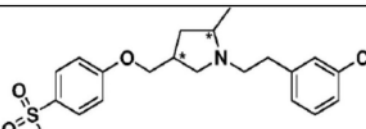
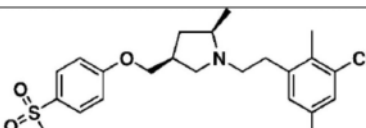
[1583] 表19中的以下化合物是根据与针对实例15至17描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1584] 表19

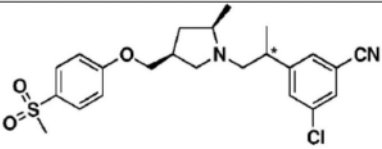
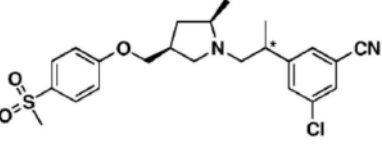
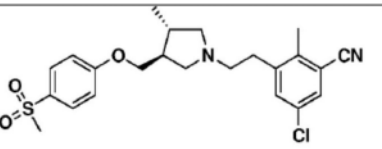
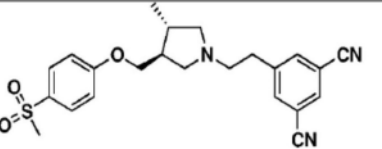
[1585]

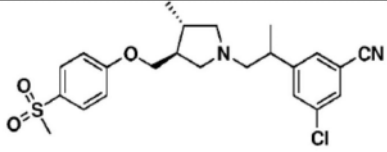
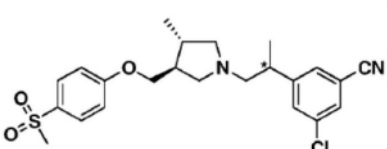
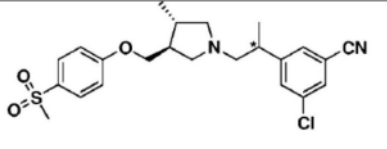
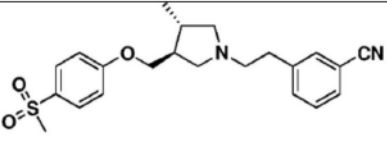
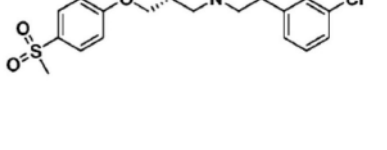
编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺	手性纯化柱	手性洗脱次序
135		外消旋-顺式或反式 -3-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 399.2 实测值 399.1	制备型 HPLC Waters Xbridge BEH C18	第 1
136		外消旋-反式或顺式 -3-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 399.2 实测值 399.1	制备型 HPLC Waters Xbridge BEH C18	第 2
137		3-{2-[(2S,4R 或 2R,4S 或 2R,4R 或 2S,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 399.2 实测值 399.1	Chiralpak AD	第 1

[1586]

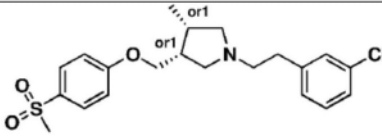
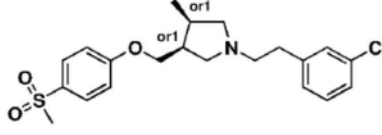
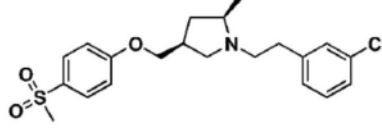
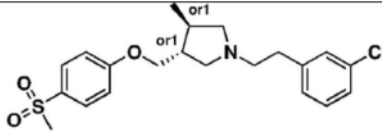
138		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 399.2 实测值 399.1	Chiralpak AD	第 2
139		3-{2-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 399.2 实测值 399.1	Chiralpak AD	第 1
140		3-{2-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 或 2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 399.2 实测值 399.1	Chiralpak AD	第 2
141		5-氯-3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-2-甲基苯甲腈	计算值 447.1 实测值 447.2	不适用	不适用

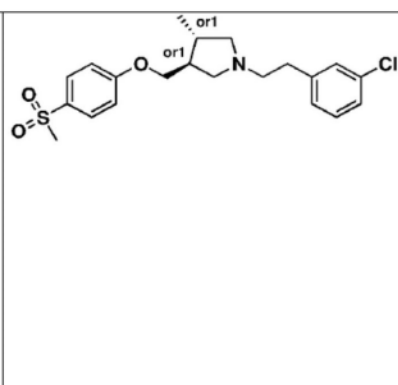
[1587]

142		3-氯-5-[(2 <i>R</i> 或 2 <i>S</i>)-1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基]苯甲腈	计算值 447.1 实测值 447.2	制备型 HPLC Waters Xbridge BEH C18	第 2
143		3-氯-5-[(2 <i>S</i> 或 2 <i>R</i>)-1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基]苯甲腈	计算值 447.1 实测值 447.2	制备型 HPLC Waters Xbridge BEH C18	第 1
144		5-氯-3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-2-甲基苯甲腈	计算值 447.1 实测值 447.2	不适用	不适用
145		5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯-1,3-二甲腈	计算值 424.2 实测值 424.1	不适用	不适用

146		3-氯-5-[(2R 或 2S)-1-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基]苯甲腈	计算值 447.1 实测值 447.1	不适用	不适用
147		3-氯-5-[(2R 或 2S)-1-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基]苯甲腈	计算值 447.1 实测值 447.1	Chiralpk AD	第 1
148		3-氯-5-[(2S 或 2R)-1-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]丙-2-基]苯甲腈	计算值 447.1 实测值 447.1	Chiralpk AD	第 2
149		3-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 399.2 实测值 399.1	不适用	不适用
150		外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷	计算值 408.1 实测值 408.3	不适用	不适用

[1589]

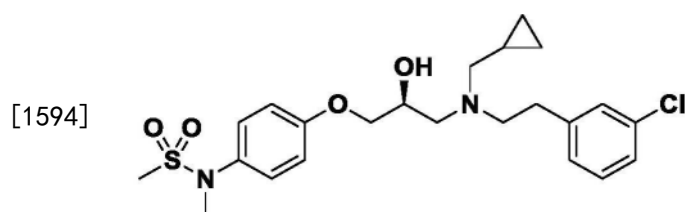
151		(3R,4S 或 3S,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷	计算值 408.1 实测值 408.3	Chiralcel OJ	第 1
152		(3S,4R 或 3R,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷	计算值 408.1 实测值 408.2	Chiralcel OJ	第 2
153		(2R,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷	计算值 408.1 实测值 408.1	不适用	不适用
154		(3R,4R 或 3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷	计算值 408.1 实测值 408.1	Chiralcel OD	第 1

[1590]		(3S,4S 或 3R,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷	计算值 408.1 实测值 408.1	Chiralcel OD	第 2
--------	---	---	------------------------------	--------------	-----

[1591] 实例18

[1592] (S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(环丙基甲基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物

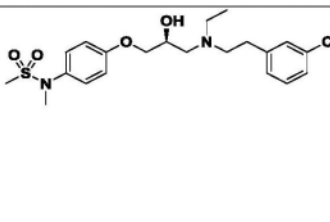
[1593] 59)



[1595] 将(S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物86,30.0mg,0.073mmol)、(溴甲基)环丙烷(21.1μL,0.218mmol)和K₂CO₃(40mg,0.291mmol)在MeCN(0.73mL)中溶液在85℃加热18h。在冷却至室温之后,经由过滤除去固体,并将滤液在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18柱,10%-70%MeCN/水,含0.1%甲酸改性剂)纯化,以得到(S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(环丙基甲基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物59)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆,29/31H):δ7.25-7.13(m,4H),7.10-7.05(m,2H),6.84-6.74(m,2H),3.86-3.73(m,2H),3.70-3.67(m,1H),3.08(s,3H),2.79(s,3H),2.77-2.56(m,4H),2.51-2.40(m,1H),2.35-2.33(m,2H),0.79-0.68(m,1H),0.39-0.27(m,2H),0.06--0.07(m,2H)。MS=467.1[M+H]⁺。

[1596] 表20中的以下化合物是根据与针对化合物59描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

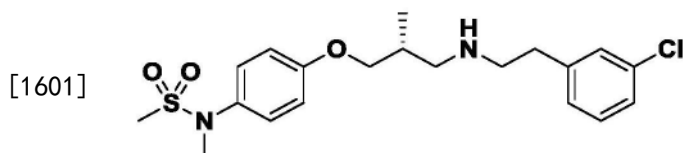
[1597] 表20

编号	起始材料	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
[1598] 60	化合物 86		(S)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)(乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 441.2 实测值 441.2

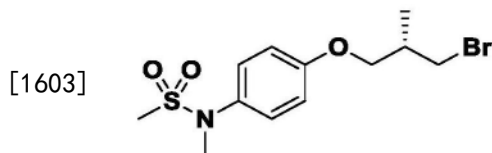
[1599] 实例19

[1600] (R)-N-(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合

物61)

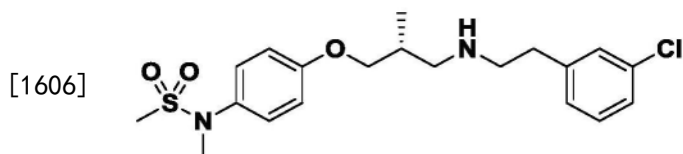


[1602] 步骤1: (S)-N-(4-(3-溴-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺



[1604] 将N-(4-羟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(124mg, 0.616mmol)、(2S)-3-溴-2-甲基丙-1-醇(123mg, 0.801mmol)和聚合物结合的PPh₃(0.411g, 3mmol/g, 1.23mmol)在甲苯(2mL)中的溶液在室温搅拌20min, 并且然后冷却至0℃。逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(153μL, 0.77mmol), 将混合物温热至室温, 并且然后搅拌12h。固体通过过滤除去并用DCM洗涤, 并将滤液在真空中浓缩。粗残余物通过正相硅胶色谱(Biotage 10g小柱, 在己烷中的0%-60% EtOAc)纯化, 以得到(S)-N-(4-(3-溴-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺。MS=338.9[M+H]⁺。

[1605] 步骤2: (R)-N-(4-(3-((3-氯苄基)氨基)-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物61)



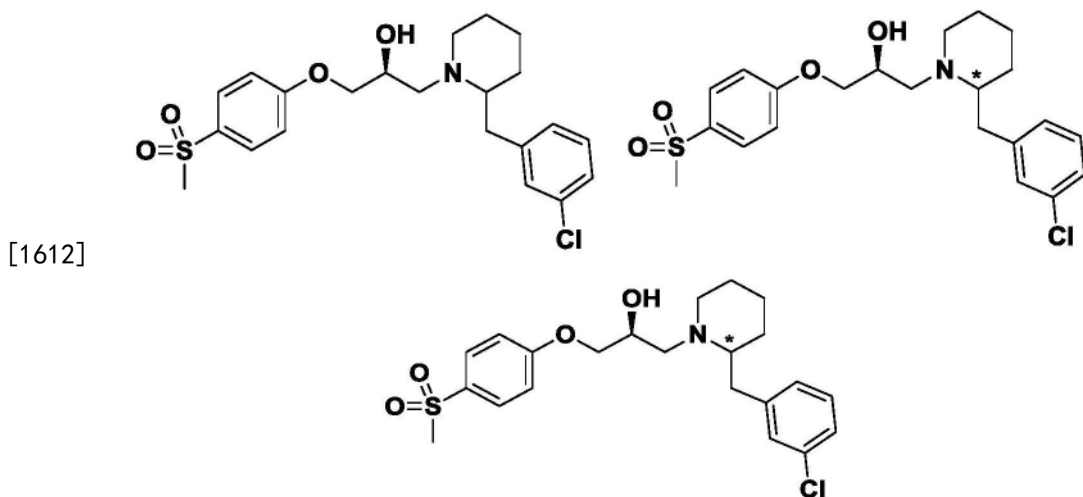
[1607] 将N-(4-((2S)-3-溴-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(155mg, 0.461mmol)、2-(3-氯苄基)乙胺(192μL, 1.38mmol)和K₂CO₃(191mg, 1.38mmol)在MeCN中的溶液在80℃搅拌18h。在冷却至室温之后, 固体通过过滤除去并用DCM洗涤, 并将滤液在真空中浓缩。将残余物吸纳在DCM(3mL)中并用水(3mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18柱, 0%-70% MeCN/水, 含0.1%甲酸改性剂)纯化。通过正相硅胶色谱(Biotage 10g小柱, 在DCM中的0%-20% MeOH)执行第二纯化, 以得到(R)-N-(4-(3-((3-氯苄基)氨基)-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物61)。¹H NMR(500MHz, CD₃CN): δ8.45-8.10(m, 1H), 7.51-7.17(m, 6H), 6.98-6.80(m, 2H), 3.92(d, J=6.1Hz, 2H), 3.24(s, 3H), 2.98(d, J=8.8Hz, 2H), 2.85(s, 6H), 2.79-2.65(m, 1H), 2.25-2.18(m, 1H), 1.03(dd, J=6.8, 2.4Hz, 3H)。MS=411.2[M+H]⁺。

[1608] 实例20

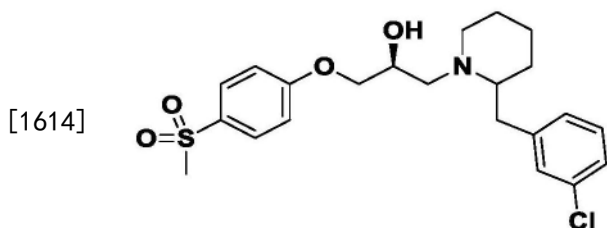
[1609] (2S)-1-(2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物62)

[1610] (2S)-1-((S)或(R)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物63)

[1611] (2S)-1-((R)或(S)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物64)

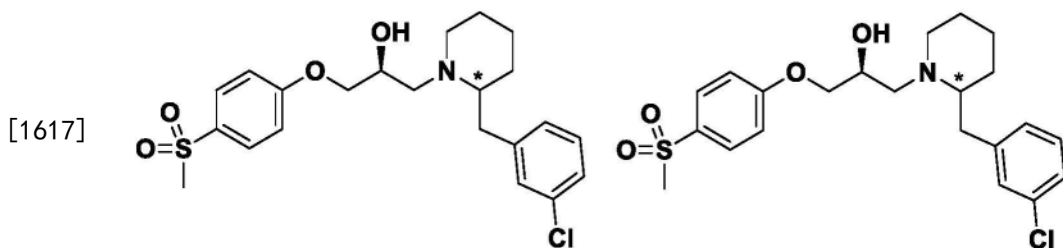


[1613] 步骤1: (2S)-1-(2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物62)



[1615] 向(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(中间体C, 50mg, 0.22mmol)在EtOH(1.5mL)中的溶液添加2-[(3-氯苄基)甲基]哌啶(55mg, 0.25mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌18h。在将反应冷却至室温之后,将混合物在真空中浓缩。粗残余物通过反相制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18柱, 0%-40%MeCN/水, 含0.1%甲酸改性剂)纯化,以得到(2S)-1-(2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物62)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ8.15(s, 1H), 7.86-7.77(m, 2H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.23-7.19(m, 1H), 7.17-7.13(m, 3H), 4.16-4.00(m, 1H), 4.01-3.83(m, 2H), 3.15(s, 3H), 3.04-2.91(m, 1H), 2.89-2.76(m, 2H), 2.73-2.70(m, 1H), 2.62-2.54(m, 2H), 2.46-2.35(m, 1H), 1.62-1.57(m, 1H), 1.54-1.35(m, 3H), 1.35-1.24(m, 1H), 1.24-1.05(m, 1H)。MS=437.9[M+H]⁺。

[1616] 步骤2: (S)-1-((S)或(R)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物63); (S)-1-((R)或(S)-2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物64)



[1618] (2S)-1-(2-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇通过制备型手性SFC(ChromegaChiral CC5柱, 在CO₂中的45%MeOH, 含0.25%异丙胺)。标题化合物的第一洗脱非对映异构体, 化合物63: ¹H NMR (500MHz, CD₃CN): δ7.91-7.79(m, 2H), 7.31-

7.27 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.69 (br. s, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 4H), 2.98-2.87 (m, 3H), 2.72 (app dd, $J=13.2, 9.3\text{Hz}$, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 3H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H)。MS=437.9[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱非对映异构体, 化合物64: ¹H NMR (500MHz, CD₃CN): δ 7.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.69 (br s, 1H), 4.09 (app d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 5H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.72 (app dd, $J=12.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.65 (app dd, $J=13.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H)。MS=438.0[M+H]⁺。

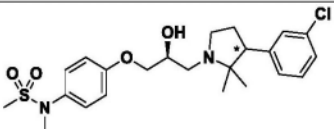
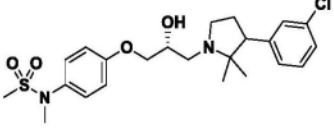
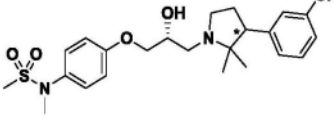
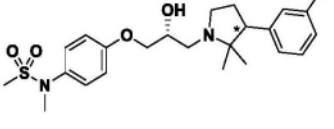
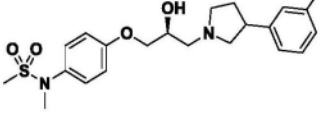
[1619] 表21中的以下化合物是根据与针对化合物63至64描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1620] 表21

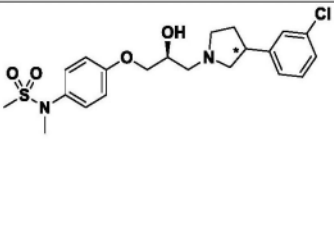
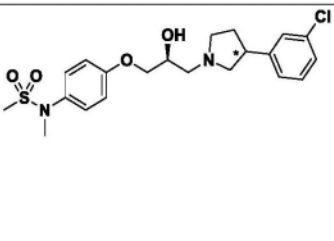
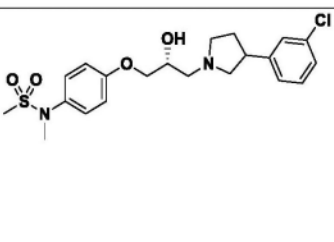
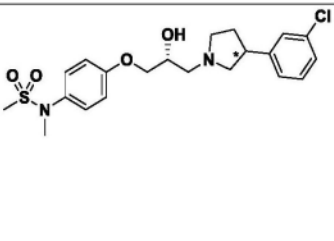
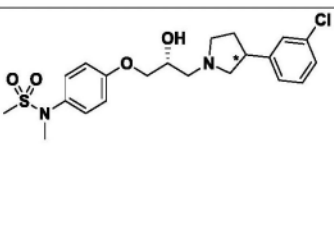
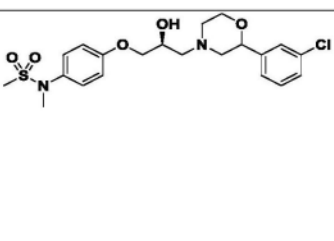
[1621]

编号	中间体	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺	手性柱	手性洗脱次序
65	A		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((反式)-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 439.1 实测值 439.1	不适用	不适用
66	C		(<i>S</i>)-1-((反式)-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇	计算值 410.1 实测值 410.1	不适用	不适用
67	D		(<i>R</i>)-1-((反式)-3-(3-氯苯基)环丁基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇	计算值 410.1 实测值 410.1	不适用	不适用
68	A		<i>N</i> -(4-((2 <i>S</i>)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 467.2 实测值 467.1	不适用	不适用
69	A		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)或(<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 467.2 实测值 467.1	Chiralce 1 OX-H	第 1

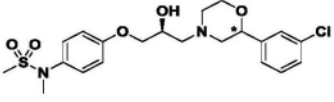
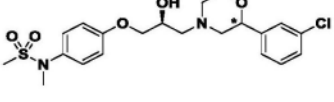
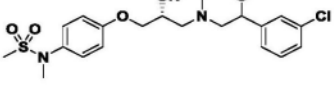
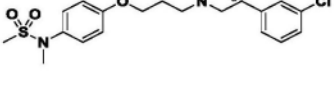
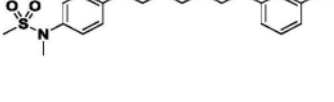
[1622]

70	A		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 467.2 实测值 467.1	Chiralce 1 OX-H	第 2
71	B		<i>N</i> -(4-((2 <i>R</i>)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 467.2 实测值 467.0	不适用	不适用
72	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 467.2 实测值 467.1	Chiralce 1 OX-H	第 1
73	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 467.2 实测值 467.1	Chiralce 1 OX-H	第 2
74	A		<i>N</i> -(4-((2 <i>S</i>)-3-(3-(3-氯苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 439.1 实测值 439.1	不适用	不适用

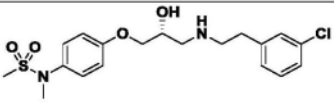
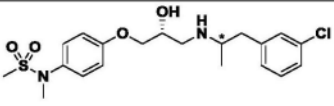
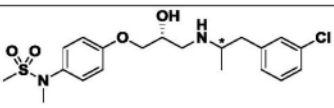
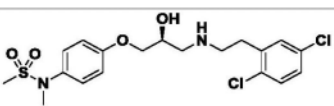
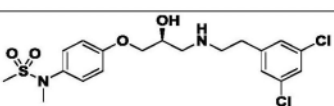
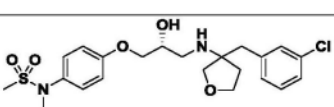
[1623]

75	A		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 439.1 实测值 439.2	Chiralce 1 OD-H	第 1
76	A		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 439.1 实测值 439.1	Chiralce 1 OD-H	第 2
77	B		<i>N</i> -(4-((2 <i>R</i>)-3-(3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 439.1 实测值 438.9	不适用	不适用
78	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>) 或 (<i>R</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 439.1 实测值 439.0	Regis- pack	第 1
79	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>R</i>) 或 (<i>S</i>)-3-(3-氯苯基)吡咯烷-1-基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 439.1 实测值 439.0	Regis- pack	第 2
80	A		<i>N</i> -(4-((2 <i>S</i>)-3-(2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 455.1 实测值 455.1	不适用	不适用

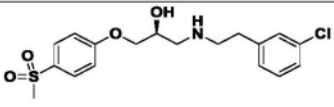
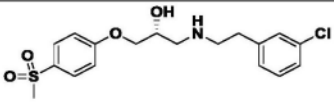
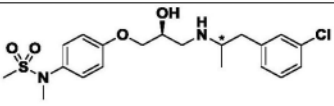
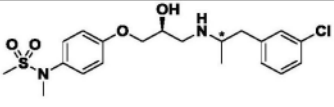
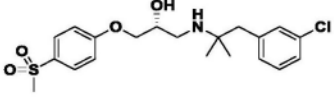
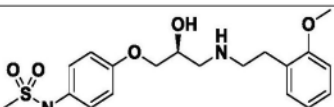
[1624]

81	A		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-或(<i>R</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 455.1 实测值 454.9	Chrome gaChiral CCA	第 1
82	A		<i>N</i> -(4-((<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-或(<i>S</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 455.1 实测值 454.9	Chrome gaChiral CCA	第 2
83	B		<i>N</i> -(4-((2 <i>R</i>)-3-(2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 455.1 实测值 455.0	不适用	不适用
84	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>R</i>)-或(<i>S</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 455.1 实测值 455.1	Chrome gaChiral CCA	第 1
85	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-或(<i>R</i>)-2-(3-氯苯基)吗啉代)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 455.1 实测值 455.1	Chrome gaChiral CCA	第 2
86	A		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 413.1 实测值 413.0	不适用	不适用

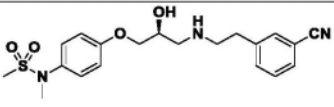
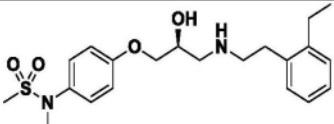
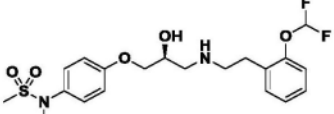
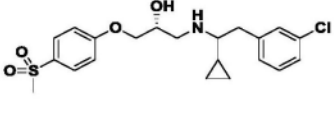
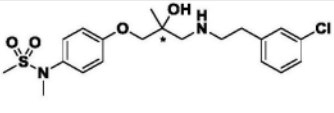
[1625]

87	B		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 413.1 实测值 413.0	不适用	不适用
88	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-(((<i>S</i>)-或(<i>R</i>))-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 427.1 实测值 427.1	Chiralce 1OX-H	第 2
89	B		<i>N</i> -(4-((<i>R</i>)-3-(((<i>R</i>)-或(<i>S</i>))-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 427.1 实测值 427.1	Chiralce 1OX-H	第 1
90	A		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((2,5-二氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 447.1 实测值 447.0	不适用	不适用
91	A		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((3,5-二氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 447.1 实测值 447.0	不适用	不适用
92	B		<i>N</i> -(4-((2 <i>R</i>)-3-((3-氯苄基)四氢呋喃-3-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	计算值 469.2 实测值 469.1	不适用	不适用

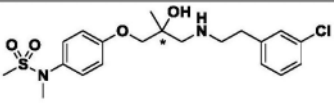
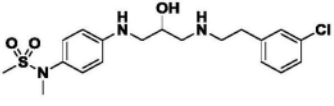
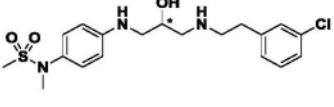
[1626]

93	C		(S)-1-((3-氯苯基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇	计算值 384.1 实测值 384.1	不适用	不适用
94	D		(R)-1-((3-氯苯基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇	计算值 384.1 实测值 384.1	不适用	不适用
95	A		N-(4-((S)-3-(((S) 或 (R)-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 427.1 实测值 427.1	ChromegaChiral CCA	第 2
96	A		N-(4-((S)-3-(((R) 或 (S)-1-(3-氯苯基)丙-2-基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 427.1 实测值 427.1	ChromegaChiral CCA	第 1
97	D		(R)-1-((1-(3-氯苯基)-2-甲基丙-2-基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇	计算值 412.1 实测值 412.0	不适用	不适用
98	A		(S)-N-(4-(2-羟基-3-((2-甲氧基苯基)氨基)丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 409.2 实测值 408.9	不适用	不适用

[1627]

99	A		(S)-N-(4-(3-((3- 氰基苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 404.2 实测值 404.3	不适用	不适用
100	A		(S)-N-(4-(3-((2- 乙基苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 407.2 实测值 407.2	不适用	不适用
101	A		(S)-N-(4-(3-((2-(二氟甲氧基)苯乙基)氨基)-2-羟基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 445.2 实测值 445.1	不适用	不适用
102	D		(2R)-1-((2-(3- 氯苯基)-1-环丙基乙基)氨基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇	计算值 424.1 实测值 424.1	不适用	不适用
103	E		(R) 或 (S)-N-(4-(3-((3- 氯苯乙基)氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 427.1 实测值 427.1	Phenom enex Cellulos e-2	第 1

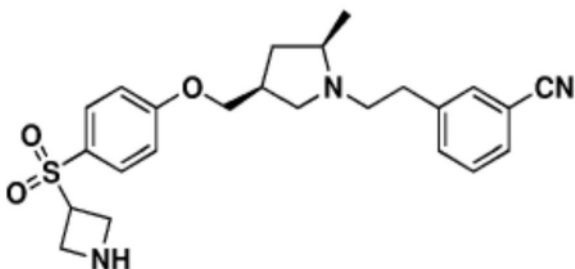
[1628]

104	E		(S) 或 (R)-N-(4-((3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 427.1 实测值 427.1	Phenomenex Cellulose-2	第 2
105	F		N-(4-((3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 412.1 实测值 412.1	不适用	不适用
106	F		(R) 或 (S)-N-(4-((3-((3-氯苯乙基)氨基)-2-羟基丙基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	计算值 412.1 实测值 412.1	Chiralpak IG-3	第 2

[1629] 实例21

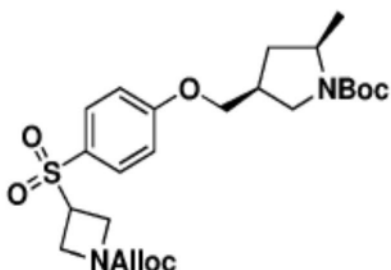
[1630] 3-{2-[(2R,4S)-4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物156)

[1631]



[1632] 步骤1: (2R,4S)-4-((4-((1-((烯丙氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

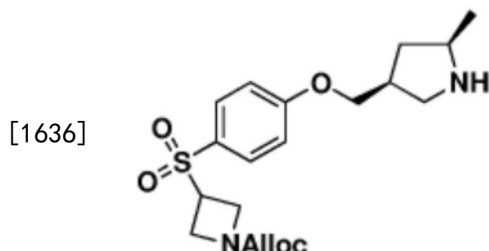
[1633]



[1634] 向3-((4-羟基苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯(中间体AB, 400mg, 1.35mmol)在DMF(4mL)中的溶液添加 K_2CO_3 (371.86mg, 2.69mmol)和(2R,4S)-2-甲基-4-(甲基磺酰氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体AF, 434mg, 1.48mmol)。将混合物在80℃搅

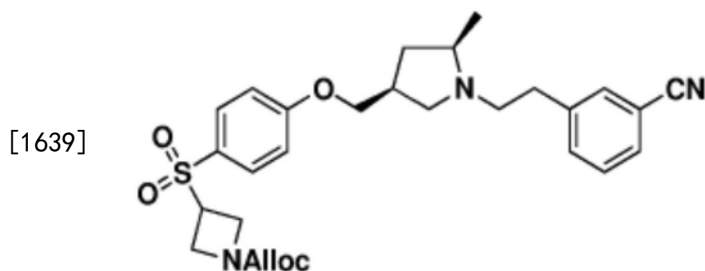
拌16h。将反应混合物在水(15mL)与EtOAc(10mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到(2R,4S)-4-((4-((1-((烯丙氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。 $\text{MS}=395.1[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2+\text{H}]^+$

[1635] 步骤2:3-((4-(((3S,5R)-5-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯



[1637] 向(2R,4S)-4-((4-((1-((烯丙氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯氧基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(730mg,1.48mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加HCl/MeOH(4M,10mL)。将混合物在室温搅拌2h。在减压下除去MeOH,以得到3-((4-(((3S,5R)-5-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯HCl盐。 $\text{MS}=395.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

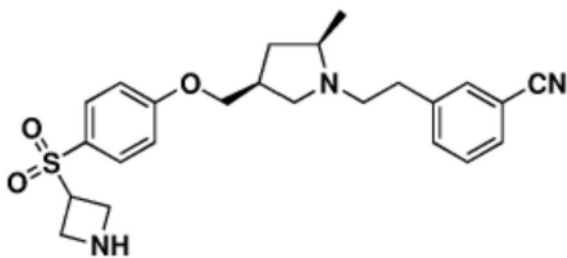
[1638] 步骤3:3-[4-[[(3S,5R)-1-[2-(3-氰基苯基)乙基]-5-甲基-吡咯烷-3-基]甲氧基]苯基]磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯



[1640] 向3-[4-[[(3S,5R)-5-甲基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯基]磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯(120mg,278 μmol ,HCl盐)、TEA(28.2mg,278 μmol)和3-(2-氧代乙基)苯甲腈(52.6mg,362 μmol)在MeOH(5mL)中的混合物添加AcOH(16.7mg,278 μmol),接着添加 NaBH_3CN (35.0mg,557 μmol)。将混合物在室温搅拌16h。反应混合物通过添加水(5mL)猝灭并用饱和水性 NaHCO_3 调节至 $\text{pH}=7$ 。将水相用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 4g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-[4-[[(3S,5R)-1-[2-(3-氰基苯基)乙基]-5-甲基-吡咯烷-3-基]甲氧基]苯基]磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯。 $\text{MS}=524.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1641] 步骤4:3-{2-[(2R,4S)-4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物156)

[1642]

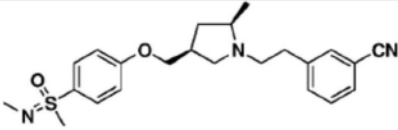
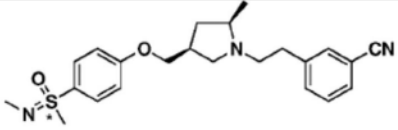
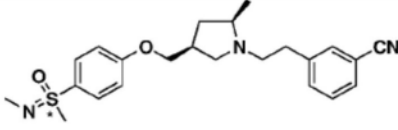
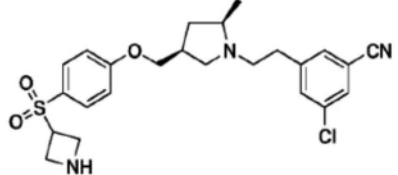


[1643] 向3-[4-[(3S,5R)-1-[2-(3-氰基苯基)乙基]-5-甲基-吡咯烷-3-基]甲氧基]苯基]磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸烯丙酯(60.0mg,115 μ mol)在THF(5mL)中的溶液添加吗啉(39.9mg,458 μ mol)和Pd(PPh₃)₄(26.5mg,22.9 μ mol)。然后将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(ISCO 4g小柱,0%-100%EtOAc:己烷,然后0%-20%MeOH:EtOAc)纯化,以得到粗产物。产物通过制备型反相HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱,在H₂O中的25%-55%MeCN:10mM NH₄HCO₃)进一步纯化,以得到3-{2-[4-[(2R,4S)-4-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物156)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.78(d,J=8.8Hz,2H),7.72(s,1H),7.64-7.57(m,2H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=8.8Hz,2H),4.47-7.39(m,1H),3.90(d,J=7.2Hz,2H),3.72(t,J=8.0Hz,2H),3.49(t,J=8.4Hz,2H),3.07(d,J=8.0Hz,1H),2.99-2.96(m,1H),2.81-2.75(m,2H),2.35-2.30(m,5H),2.28-2.12(m,1H),1.07-1.02(m,1H),0.98(d,J=6.0Hz,1H)。MS=440.1[M+H]⁺。

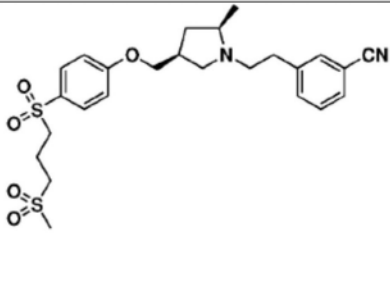
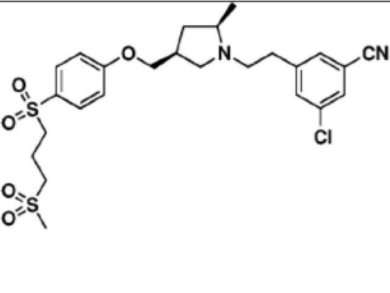
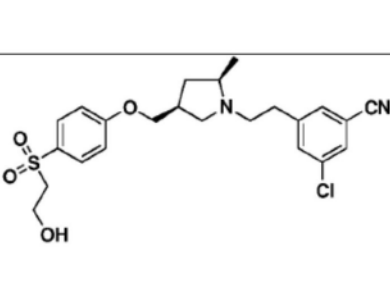
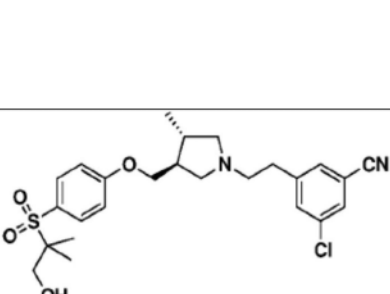
[1644] 表22中的以下化合物是根据与针对化合物156描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1645] 表22

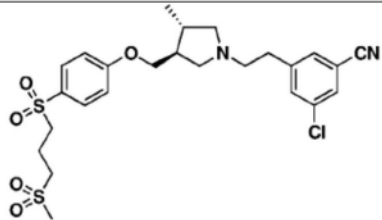
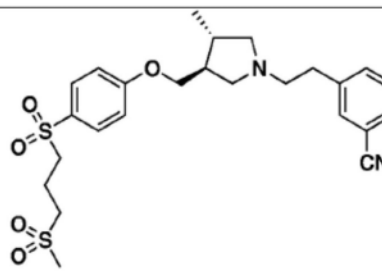
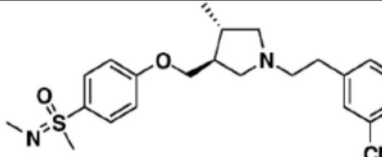
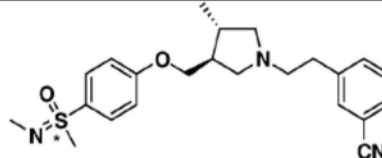
[1646]

编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺	手性柱	手性洗脱次序
157		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-甲基-4-({4-[甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 412.2 实测值 412.3	不适用	不适用
158		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-甲基-4-({4-[(<i>R</i> 或 <i>S</i>)甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 412.2 实测值 412.3	Chiralpak AD	第 1
159		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-甲基-4-({4-[(<i>S</i> 或 <i>R</i>)甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 412.2 实测值 412.3	Chiralpak AD	第 2
161		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基}甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-氯苯甲腈	计算值 474.2 实测值 474.2	不适用	不适用

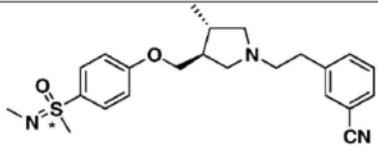
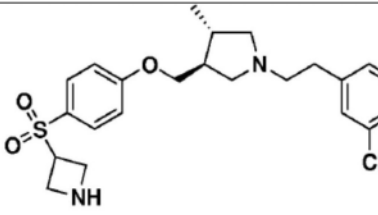
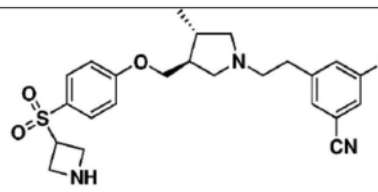
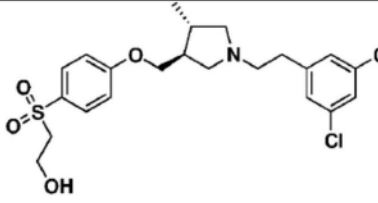
[1647]

162		3-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计 算 值 505.2 实 测 值 505.3	不适用	不适用
164		3-氯-5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计 算 值 539.1 实 测 值 539.2	不适用	不适用
165		3-氯-5-{2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计 算 值 463.1 实 测 值 463.2	不适用	不适用
166		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计 算 值 491.2 实 测 值 491.1	不适用	不适用

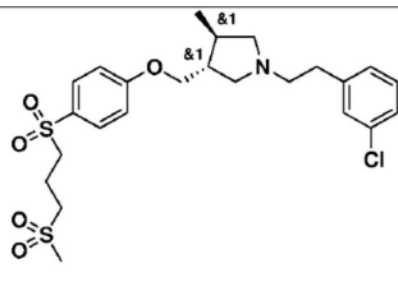
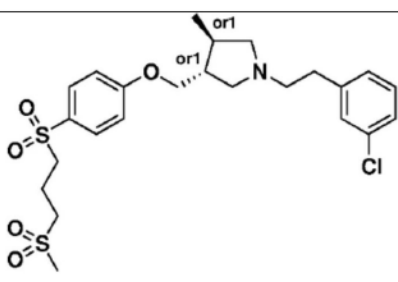
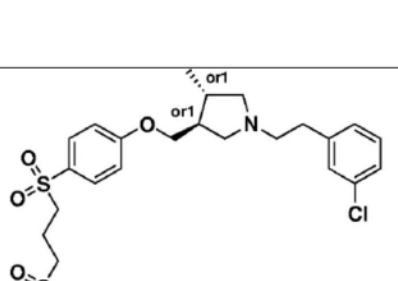
[1648]

167		3-氯 -5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{ [4-(3-甲磺酰基丙 磺酰基)苯氧基] 甲基]-4-甲基吡 咯烷-1-基]乙基} 苯甲腈	计 算 值 539.1 实 测 值 539.2	不适用	不适用
168		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3- {[4-(3-甲磺酰基 丙磺酰基)苯氧 基]甲基}-4-甲基 吡咯烷-1-基]乙 基}苯甲腈	计 算 值 505.2 实 测 值 505.5	不适用	不适用
169		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3- 甲基-4-({4-[甲基 (甲基亚氨基)氧 代-λ ⁶ -硫基]苯氧 基]甲基)吡咯烷 -1-基]乙基}苯甲 腈	计 算 值 412.2 实 测 值 412.3	不适用	不适用
170		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3- 甲基-4-({4-[(<i>R</i> 或 <i>S</i>)甲基(甲基亚氨 基)氧代-λ ⁶ -硫 基]苯氧基)甲基) 吡咯烷-1-基]乙 基}苯甲腈	计 算 值 412.2 实 测 值 412.3	Chiralpak IC	第 1

[1649]

171		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-({4-[(<i>S</i> 或 <i>R</i>)甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基}甲基)吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计 算 值 412.2 实 测 值 412.2	Chiralpak IC	第 2
172		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计 算 值 440.2 实 测 值 440.1	不适用	不适用
173		3-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-氯苯甲腈	计 算 值 474.2 实 测 值 474.2	不适用	不适用
174		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计 算 值 463.1 实 测 值 463.1	不适用	不适用

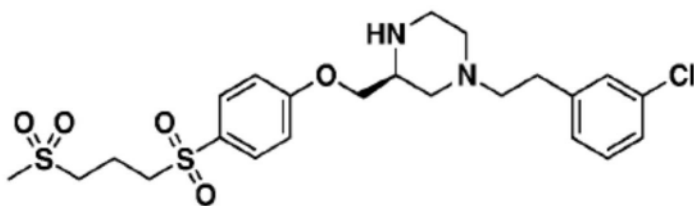
[1650]

175		外消旋 - 反式 -1-[2-(3-氯苯基) 乙基]-3-{[4-(3-甲 磺酰基丙磺酰基) 苯氧基]甲基}-4- 甲基吡咯烷	计 算 值 514.1 实 测 值 514.1	不适用	不适用
176		(3R,4R 或 3S,4S)-1-[2-(3-氯 苯 基) 乙 基]-3-{[4-(3-甲磺 酰基丙磺酰基)苯 氧基]甲基}-4-甲 基吡咯烷	计 算 值 514.1 实 测 值 514.2	Chiralpak AD	第 1
177		(3S,4S 或 3R,4R)-1-[2-(3-氯 苯 基) 乙 基]-3-{[4-(3-甲磺 酰基丙磺酰基)苯 氧基]甲基}-4-甲 基吡咯烷	计 算 值 514.1 实 测 值 514.2	Chiralpak AD	第 2

[1651] 实例22

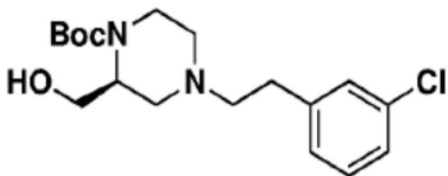
[1652] (3S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪
(化合物184)

[1653]



[1654] 步骤1: (S)-4-(3-氯苯乙基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

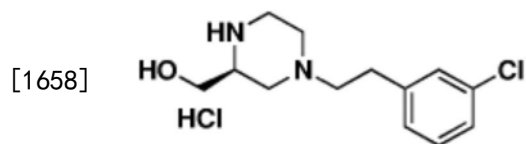
[1655]



[1656] 向(2S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.0g, 13.9mmol)和2-(3-氯苯基)乙醛(2.79g, 18.0mmol)在MeOH(30mL)和AcOH(1.5mL)中的混合物添加2-甲基吡啶硼烷复合物(1.78g, 16.6mmol)。将混合物在40℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用水(50mL)稀释,用2M水性NaHCO₃调节至pH=7,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用

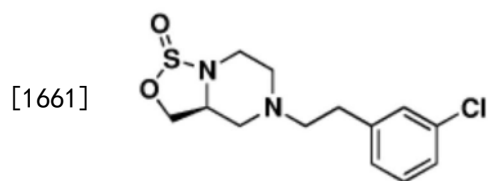
盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 40g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到(S)-4-(3-氯苯乙基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。 $\text{MS}=355.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1657] 步骤2: (S)-4-(3-氯苯乙基)哌嗪-2-基)甲醇



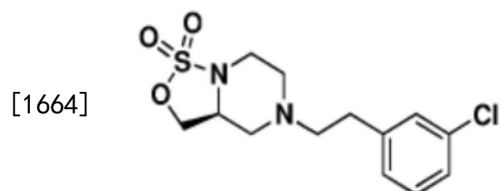
[1659] 将(S)-4-(3-氯苯乙基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.50g, 9.86mmol)在HCl/MeOH(4M, 20mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,以得到(S)-4-(3-氯苯乙基)哌嗪-2-基)甲醇HCl盐,其无需进一步纯化即被使用。 $\text{MS}=255.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1660] 步骤3: (3aS)-5-(3-氯苯乙基)六氢-[1,2,3]噁嗪并[3,4-a]吡嗪1-氧化物



[1662] 向(S)-4-(3-氯苯乙基)哌嗪-2-基)甲醇(2.50g, 8.58mmol, HCl盐)在DCM(30mL)中的溶液添加咪唑(1.75g, 25.7mmol)和TEA(2.17g, 21.5mmol)。将混合物冷却至0℃并添加 SOCl_2 (1.53g, 12.9mmol)。将混合物在室温搅拌16h。反应混合物通过添加水(30mL)猝灭并用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 40g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到(3aS)-5-(3-氯苯乙基)六氢-[1,2,3]噁嗪并[3,4-a]吡嗪1-氧化物。 $\text{MS}=301.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

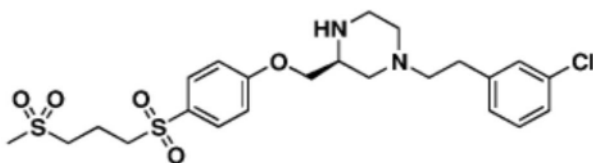
[1663] 步骤4: (S)-5-(3-氯苯乙基)六氢-[1,2,3]噁嗪并[3,4-a]吡嗪1,1-二氧化物



[1665] 向(3aS)-5-(3-氯苯乙基)六氢-[1,2,3]噁嗪并[3,4-a]吡嗪1-氧化物(1.80g, 5.98mmol)在MeCN(40mL)中的溶液在 N_2 下添加 RuCl_3 (13mg, 59.8 μmol)以及 NaIO_4 (1.92g, 8.98mmol)在水(10mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物通过饱和水性 Na_2SO_3 (100mL)猝灭,然后用水(40mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 20g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到(S)-5-(3-氯苯乙基)六氢-[1,2,3]噁嗪并[3,4-a]吡嗪1,1-二氧化物。 $\text{MS}=317.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1666] 步骤5: (3S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪(化合物184)

[1667]

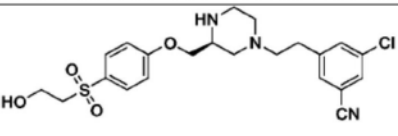
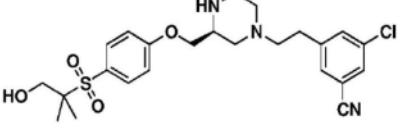
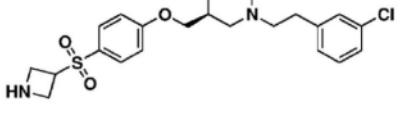


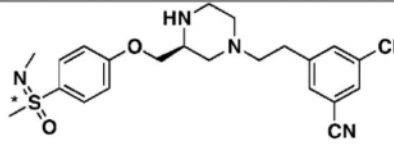
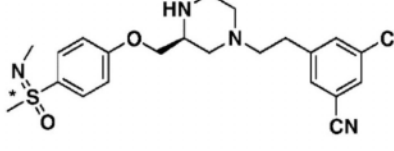
[1668] 向4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯酚(中间体AD, 48mg, 174 μ mol)和(S)-5-(3-氯苯乙基)六氢-[1,2,3]噁嗪并[3,4-a]吡嗪1,1-二氧化物(50mg, 158 μ mol)在DMF(3mL)中的混合物添加K₂CO₃(33mg, 237 μ mol)。将反应在60℃搅拌16h。过滤反应混合物并用3.0M水性HCl(106 μ L)来淬灭滤液。将混合物搅拌2h,通过过滤除去固体,并将滤液在真空中浓缩。残余物通过制备型反相HPLC(Phenomenex Gemini-NX,在H₂O中的18%-48%MeCN:10mM NH₄HCO₃)纯化,以得到(3S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-{[4-(3-甲磺酰基丙磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪(化合物184)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ =7.81(d, J=8.8Hz, 2H), 7.32-7.31(m, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.24-7.18(m, 4H), 4.02-3.97(m, 2H), 3.42-3.38(m, 3H), 3.20(t, J=8.0Hz, 2H), 3.02-3.00(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.87(t, J=9.2Hz, 2H), 2.76-2.66(m, 5H), 2.06-1.87(m, 5H)。MS=515.1[M+H]⁺。

[1669] 表23中的以下化合物是根据与针对化合物184描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1670] 表23

[1671]

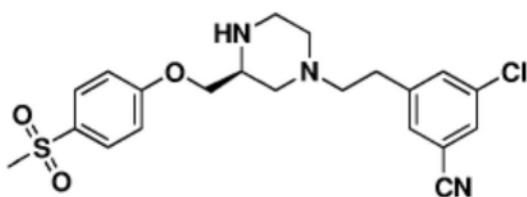
编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺	手性柱	手性洗脱次序
182		3-氯 -5-{2-[(3S)-3-{[4-(2-羟基乙磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 464.1 实测值 464.1	不适用	不适用
183		3-氯 -5-{2-[(3S)-3-{[4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯氧基]甲基}哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 492.2 实测值 492.1	不适用	不适用
185		(3S)-3-{[4-(氮杂环丁烷-3-磺酰基)苯氧基]甲基}-1-[2-(3-氯苯基)乙基]哌嗪	计算值 450.2 实测值 450.1	不适用	不适用
186		3-氯 -5-{2-[(3S)-3-{[4-[甲基(甲基亚氨基)氧代-λ ⁶ -硫基]苯氧基]甲基}哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 447.2 实测值 447.2	不适用	不适用

[1672]		3-氯 -5-{2-[(3S)-3-({4- [(S 或 R)-甲基(甲 基亚氨基)氧代 -λ ⁶ -硫基]苯氧 基;甲基)哌嗪-1- 基]乙基;苯甲腈	计 算 值 447.2 实 测 值 447.2	Chiralpak IC	第 1
		3-氯 -5-{2-[(3S)-3-({4- [(R 或 S)-甲基(甲 基亚氨基)氧代 -λ ⁶ -硫基]苯氧 基;甲基)哌嗪-1- 基]乙基;苯甲腈	计 算 值 447.2 实 测 值 447.1	Chiralpak IC	第 2

[1673] 实例23

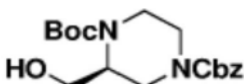
[1674] 3-氯-5-{2-[(3S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈(化合物189)

[1675]



[1676] 步骤1: (S)-2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基1-叔丁酯

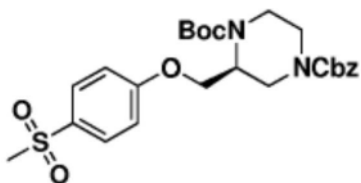
[1677]



[1678] 在0℃向(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.00g, 18.5mmol)和NaHCO₃(4.66g, 55.5mmol)在THF(25mL)和H₂O(25mL)中的混合物添加CbzCl(4.73g, 27.7mmol)。然后将混合物在室温搅拌3h。将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 40g小柱, 0%-40%EtOAc:己烷)纯化, 以得到(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基1-叔丁酯。MS=251.1[M-C₅H₉O₂+H]⁺

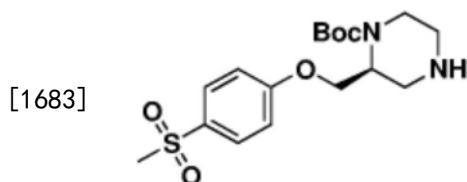
[1679] 步骤2: (S)-2-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基1-叔丁酯

[1680]



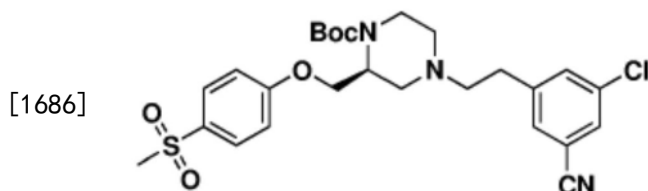
[1681] 向(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基1-叔丁酯(450mg, 1.28mmol)和4-(甲基磺酰基)苯酚(G5, 221mg, 1.28mmol)在THF(8mL)中的处于室温的溶液添加三丁基膦(520mg, 2.57mmol)和TMAD(442mg, 2.57mmol)。然后在N₂下将混合物在40℃搅拌16h。然后添加盐水(10mL)并用EtOAc(8mL x 3)来萃取混合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱, 0%-100%EtOAc:己烷)纯化, 以得到(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基1-叔丁酯, 其无需进一步纯化即转至下一个步骤。MS=449.1[M-C₄H₈+H]⁺。

[1682] 步骤3: (S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1684] 向Pd/C(100mg, 在矿物油中按重量计10%)在MeOH(15mL)中的悬浮液添加(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基1-叔丁酯(500mg, 991μmol)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫三次。然后在H₂(15psi)下将混合物在室温搅拌1h。将混合物通过硅藻土垫过滤, 并将滤饼用MeOH(8mL x 3)冲洗。将合并的滤液在减压下浓缩。将残余物溶解在饱和柠檬酸溶液(30mL)中, 并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将水层用饱和水性NaHCO₃调节至pH=8至9, 并且然后用EtOAc(20mL x 2)来萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 其无需进一步纯化即转至下一个步骤。MS=271.1[M-C₅H₉O₂+H]⁺。

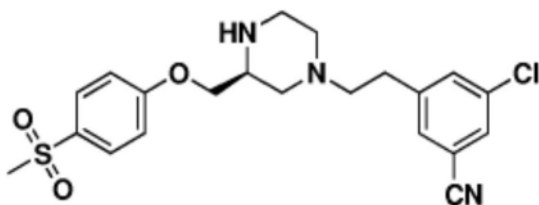
[1685] 步骤4: (S)-4-(3-氯-5-氰基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1687] 在0℃向(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.35mmol)和3-氯-5-(2-氧代乙基)苯甲腈(606mg, 3.37mmol)的MeOH(10mL)和HOAc(0.5mL)中的混合物添加NaBH₃CN(170mg, 2.70mmol)。然后在N₂下将混合物在室温搅拌2h。将反应通过添加处于0℃的水(10mL)来猝灭, 然后用水性NaHCO₃调节至pH=7并用EtOAc(15mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 2)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱, 0%-40%EtOAc:己烷)纯化, 以得到(S)-4-(3-氯-5-氰基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。MS=534.2[M+H]⁺。

[1688] 步骤5: 3-氯-5-{2-[(3S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈(化合物189)

[1689]



[1690] 向(S)-4-(3-氯-5-氰基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg, 1.12mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液添加HCl/EtOAc(4M, 15mL)。将混合物在室温搅拌1h并在减压下浓缩。残余物通过制备型反相HPLC(Phenomenex C18柱, 在H₂O中的20%-50%MeCN:10mM NH₄HCO₃)纯化, 以得到3-氯-5-{2-[(3S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]乙基}苯甲腈(化合物189)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.89-7.82(m, 3H), 7.73-7.72(m, 2H), 7.16(d, J=8.8Hz, 2H), 4.01-3.94(m, 2H), 3.15(s, 3H), 3.00-2.99(m, 1H), 2.87-2.79(m, 4H), 2.72-2.64(m, 2H), 2.56-2.52(m, 2H), 2.29(s, 1H), 2.07-2.02(m, 1H), 1.90(t, J=9.6Hz, 1H)。MS=434.0[M+H]⁺。

[1691] 表24中的以下化合物是根据与针对化合物189描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

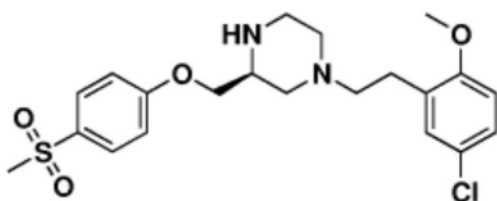
[1692] 表24

编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
[1693] 190		(3S)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪	计算值 443.1 实测值 443.2

[1694] 实例24

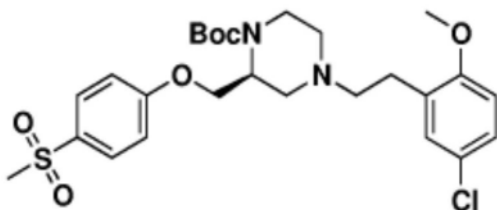
[1695] (3S)-1-[2-(5-氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪(化合物191)

[1696]



[1697] 步骤1: (S)-4-(5-氯-2-甲氧基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

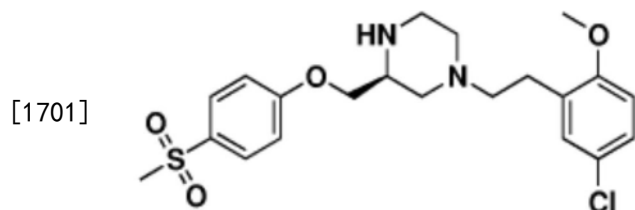
[1698]



[1699] 向Zn(221mg, 3.37mmol)和TMSCl(147mg, 1.35mmol)在CH₃CN(25mL)中的溶液添加两滴2-(溴甲基)-4-氯-1-甲氧基苯。将混合物在40℃搅拌1h。然后将HCHO(61mg,

2.02mmol)、(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,675 μ mol)和2-(溴甲基)-4-氯-1-甲氧基苯(397mg,1.69mmol)添加至混合物。将反应在40℃搅拌16h。将反应浓缩,并且然后用水(25mL)稀释并用EtOAc(25mL x 3)来萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩,以得到残余物。残余物通过制备型反相HPLC(Phenomenex Gemini-NX,在H₂O中的50%-70%MeCN:10mM NH₄HCO₃)纯化,以得到(S)-4-(5-氯-2-甲氧基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。MS=539.2[M+H]⁺。

[1700] 步骤2(3S)-1-[2-(5-氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪(化合物191)



[1702] 向(S)-4-(5-氯-2-甲氧基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,111 μ mol)在MeOH(1mL)中的溶液添加HCl/MeOH(4M,1mL)。将反应混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物在减压下浓缩,以得到(3S)-1-[2-(5-氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪HCl盐(化合物191)。MS=439.2[M+H]⁺,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.93-7.89(m,2H),7.32-7.25(m,4H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),4.51-4.43(m,2H),4.20-4.19(m,1H),4.0-4.01(m,1H),3.83-3.81(m,4H),3.60-3.56(m,3H),3.43-3.35(m,4H),3.18(s,3H),3.08-3.04(m,2H)。

[1703] 表25中的以下化合物是根据与针对化合物191描述的那些类似的程序使用合适的起始材料制备的。

[1704] 表25

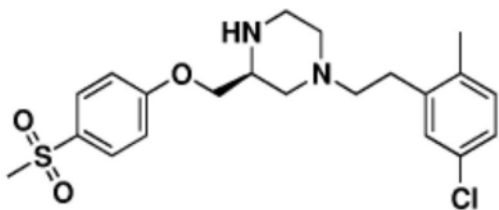
[1705]

编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H] ⁺
192		(3 <i>S</i>)-1-{2-[5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]乙基}-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪	计算值 475.1 实测值 475.2
193		3-{2-[(3 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]乙基}-5-(三氟甲基)苯甲腈	计算值 468.2 实测值 468.2
194		3-氯-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 433.1 实测值 433.1
195		3-氟-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 417.2 实测值 417.2
196		3-溴-5-{2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈	计算值 477.1 实测值 477.1
181		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-[2-(3-氯-5-氟苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷	计算值 426.1 实测值 426.1

[1706] 实例25

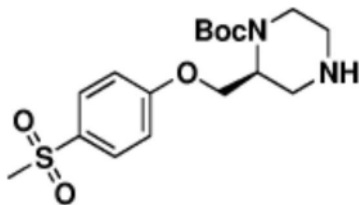
[1707] (3*S*)-1-[2-(5-氯-2-甲基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪(化合物197)

[1708]



[1709] 步骤1: (S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

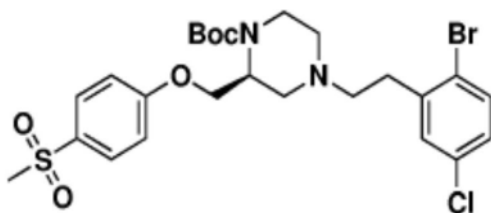
[1710]



[1711] 向Pd/C (100mg, 在矿物油中按重量计10%) 在MeOH (15mL) 中的悬浮液添加(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基1-叔丁酯(500mg, 991μmol)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫三次。然后在H₂ (15psi) 下将混合物在室温搅拌4h。将混合物通过硅藻土垫过滤, 并将滤饼用MeOH (8mL x 3) 冲洗。将合并的滤液在减压下浓缩。将残余物溶解在EtOAc (30mL) 和饱和柠檬酸溶液 (30mL) 中。分离有机层, 并且用EtOAc (15mL) 来萃取水层。通过添加固态NaHCO₃将水层调节至pH>7, 并且然后用EtOAc (20mL x 2) 来萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 其无需进一步纯化即转至下一个步骤。MS=271.1 [M-C₅H₉O₂+H]⁺。

[1712] 步骤2: (S)-4-(2-溴-5-氯苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

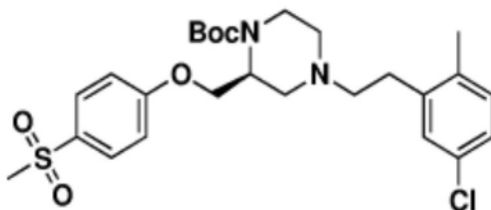
[1713]



[1714] 向(S)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(170mg, 459μmol) 和2-(2-溴-5-氯-苯基)乙醛(107mg, 459μmol) 在DCM (5mL) 中的处于室温的溶液添加AcOH (459μmol, 26μL), 接着添加NaBH(OAc)₃ (146mg, 688μmol)。然后将混合物搅拌1h。向混合物添加饱和和水性NaHCO₃ (15mL) 和DCM (10mL)。分离有机层, 并且用DCM (10mL) 来萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱, 0%-40% EtOAc: 己烷) 纯化, 以得到(S)-4-(2-溴-5-氯苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。MS=587.2/589.2 [M+H]⁺

[1715] 步骤3: (S)-4-(5-氯-2-甲基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

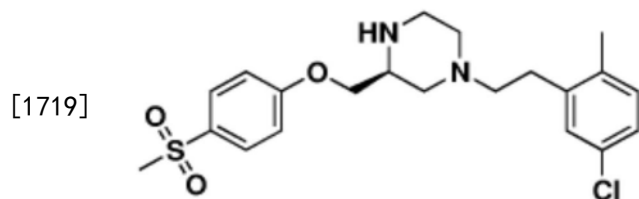
[1716]



[1717] 在室温向(S)-4-(2-溴-5-氯苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130mg, 221μmol)、甲基硼酸(27mg, 442μmol) 和K₂CO₃ (61mg, 442μmol) 在1,4-二噁烷(4mL) 和H₂O (0.4mL) 中的溶液在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (18mg, 22.1μmol)。然后在N₂下将所得混合物在100℃搅拌16h。将混合物冷却至室温, 并在减压下浓缩。残余物通过

快速硅胶色谱(Biotage 12g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到(S)-4-(5-氯-2-甲基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,其无需进一步纯化即转至下一个步骤。 $MS=523.3[M+H]^+$ 。

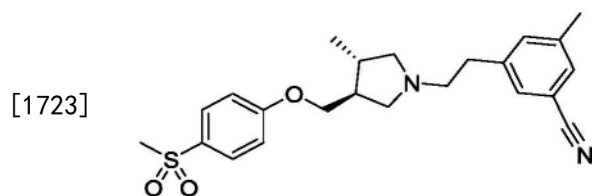
[1718] 步骤4: (3S)-1-[2-(5-氯-2-甲基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪(化合物197)



[1720] 将(S)-4-(5-氯-2-甲基苯乙基)-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,229 μ mol)在HCl/EtOAc(4M,8mL)中的混合物在室温搅拌0.5h。将混合物在减压下浓缩。将固体残余物用EtOAc(8mL)洗涤,并且然后通过制备型反相HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱, H_2O 中的30%-60%MeCN:10mM NH_4HCO_3)纯化,以得到(3S)-1-[2-(5-氯-2-甲基苯基)乙基]-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]哌嗪(化合物197)。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.83(d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.23(s, 1H), 7.18-7.13(m, 4H), 4.02-3.96(m, 2H), 3.15(s, 3H), 3.04-2.95(m, 1H), 2.92-2.86(m, 2H), 2.79-2.64(m, 4H), 2.47-2.43(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.92-1.87(m, 1H)。 $MS=423.3[M+H]^+$ 。

[1721] 实例26

[1722] 3-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-甲基苯甲腈(化合物198)



[1724] 步骤1:3-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-甲基苯甲腈(化合物198)

[1725] 向小瓶装入3-氟-5-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(100mg,0.209mmol)、甲基硼酸(190mg,0.314mmol)、 K_2CO_3 (58mg,0.419mmol)、四(三苯基磷)钯(0)(10mg,0.008mmol)、甲苯(1.0mL)和 H_2O (0.21mL)。然后将混合物用氮气鼓泡1分钟,并且然后加热至100 $^{\circ}C$ 持续16h。将反应用 H_2O 和EtOAc分配并萃取3次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。粗油状物通过制备型HPLC(在 H_2O 中的5-50%MeCN,含0.1%甲酸改性剂)纯化,以得到3-{2-[(3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基吡咯烷-1-基]乙基}-5-甲基苯甲腈(化合物198)。 ^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.77(m, 2H), 7.27-7.17(m, 3H), 6.97-6.92(m, 2H), 5.00-3.49(m, 3H), 4.02-3.93(m, 2H), 3.15(t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.96(d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.92(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.85(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.84-2.80(m, 1H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.34(t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.28-2.21(m, 1H), 2.18-2.10(m, 1H), 1.11(d, $J=6.6$ Hz, 3H)。 $MS=413.2[M+H]^+$ 。

[1726] 实例27

[1727] 外消旋-顺式或反式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物199)

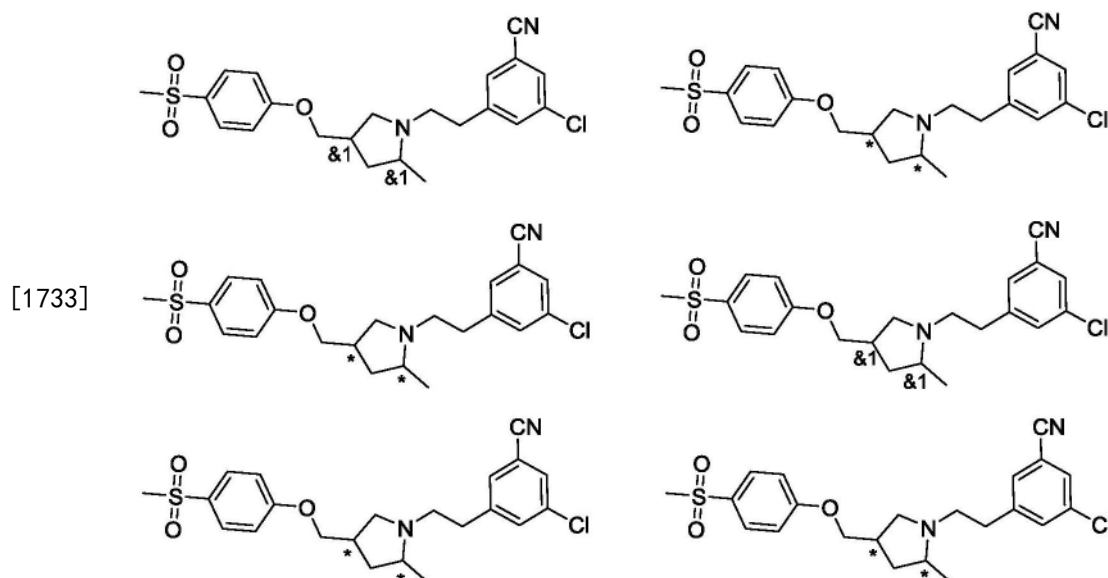
[1728] 3-氯-5-(2-((2S,4R或2R,4S或2R,4R或2S,4S)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈(化合物200)

[1729] 3-氯-5-(2-((2R,4S或2S,4R或2R,4R或2S,4S)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈(化合物201)

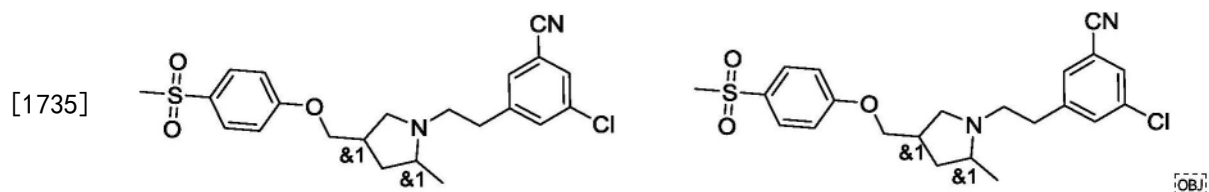
[1730] 外消旋-反式或顺式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物202)

[1731] 3-氯-5-(2-((2R,4S或2S,4R或2R,4R或2S,4S)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈(化合物203)

[1732] 3-氯-5-(2-((2R,4S或2S,4R或2S,4S或2R,4R)-2-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈(化合物204)



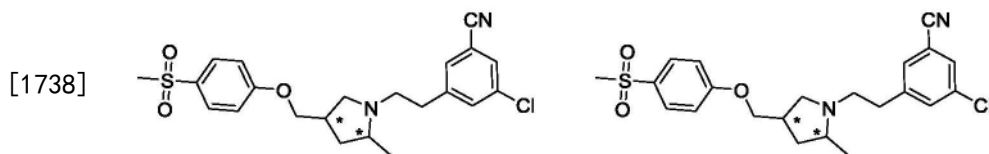
[1734] 步骤1:外消旋-顺式或反式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物199)和外消旋-反式或顺式-3-氯-5-{2-[4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物202)



[1736] 向Zn(23mg, 356 μ mol)在MeCN(2mL)中的混合物添加三滴0.1mL的MeCN和TMSCl中的3-(溴甲基)-5-氯-苯甲腈(200 μ mol, 25 μ L)。将混合物在50 $^{\circ}$ C搅拌20min。然后将3-(溴甲基)-5-氯-苯甲腈(39mg, 167 μ mol)、2-甲基-4-[(4-甲基磺酰基苯氧基)甲基]吡咯烷(30mg, 111 μ mol)和多聚甲醛(20mg, 222 μ mol)依次添加至混合物。将所得混合物在室温搅拌1h。向混合物添加H₂O(10mL), 然后用EtOAc(10mL x 3)来萃取混合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩滤液。残余物通过制备型反相HPLC(Waters Xbridge BEH C18柱, 在H₂O中的40%-65%MeCN:10mM NH₄HCO₃)纯化。第一洗脱异构体(化合物199): ¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6): δ 7.84-7.81 (m, 3H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H), 1.53-1.52 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。MS=433.2[M+H]⁺。第二洗脱异构体(化合物202): ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.84-7.80 (m, 3H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.96-2.95 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。MS=433.2[M+H]⁺。

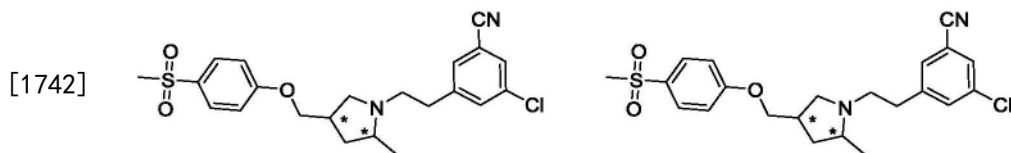
[1737] 步骤2: 3-氯-5-{2-[(2R,4S或2S,4R或2R,4R或2S,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物200)和3-氯-5-{2-[(2S,4R或2R,4S或2R,4R或2S,4S)-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯甲腈(化合物201)



[1739] 来自步骤1的第一洗脱异构体通过制备型手性SFC(CHIRALPAK AD, 在CO₂中的60%乙醇, 含0.1%NH₄OH)进一步纯化。标题化合物的第一洗脱异构体(化合物200): ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.8-7.82 (m, 3H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。MS=433.2[M+H]⁺。

[1740] 标题化合物的第二洗脱异构体(化合物201): ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.84-7.82 (m, 3H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 0.98 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。MS=433.2[M+H]⁺。

[1741] 步骤3: 3-氯-5-(2-((2R,4S或2S,4R或2R,4R或2S,4S)-2-甲基-4-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈(化合物203)和3-氯-5-(2-((2R,4S或2S,4R或2S,4S或2R,4R)-2-甲基-4-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙基)苯甲腈(化合物204)



[1743] 来自步骤1的第二洗脱异构体(150mg, 346 μ mol)通过制备型手性SFC(CHIRALPAK AD, 在CO₂中的42%乙醇, 含0.1%NH₄OH)进一步纯化。标题化合物的第二洗脱异构体(化合物203): ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7.84-7.81 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.97-2.96 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H), 0.96 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。MS=433.2[M+H]⁺。

[1744] 标题化合物的第二洗脱异构体(化合物204): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.86-7.81 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.05-3.04 (m, 1H), 2.99-2.98 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 3H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H), 0.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 3H)。MS=433.2[M+H] $^+$ 。

[1745] 实例28

[1746] 外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物205)

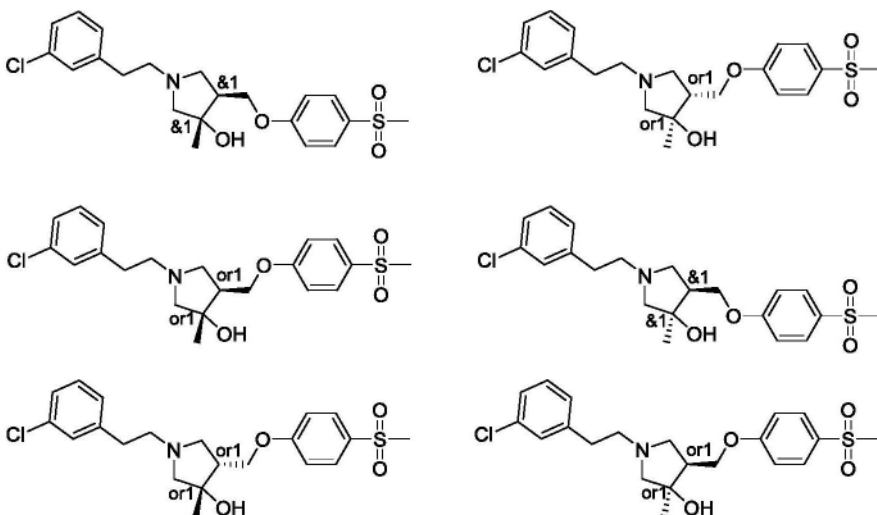
[1747] (3R,4R或3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物206)

[1748] (3S,4S或3R,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物207)

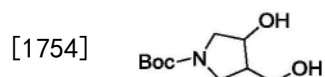
[1749] 外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物208)

[1750] (3R,4S或3S,4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物209)

[1751] (3S,4R或3R,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物210)



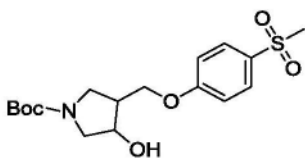
[1753] 步骤1:3-羟基-4-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1755] 向4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁基3-乙酯(10.0g, 38.9mmol)在EtOH(200mL)中的处于0℃的溶液缓慢添加NaBH₄(14.7g, 389mmol)。将混合物在室温搅拌15h。将反应混合物用冰水(300mL)猝灭,并且然后用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 80g小柱,0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-羟基-4-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。MS=162.1[M-C₄H₈+H] $^+$ 。

[1756] 步骤2:3-羟基-4-((4-(甲磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

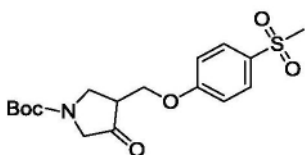
[1757]



[1758] 向1-氟-4-甲基磺酰基-苯(5.21g, 29.92mmol)和3-羟基-4-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.50g, 29.9mmol)在DMF(50mL)中的混合物添加 K_2CO_3 (8.27g, 59.84mmol)。将混合物在100℃搅拌60h。将反应混合物用水(150mL)稀释,并且然后用EtOAc(50mL x 3)来萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 80g小柱, 0%-50%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-羟基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。MS=316.1[M-C₄H₈+H]⁺。

[1759] 步骤3:3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

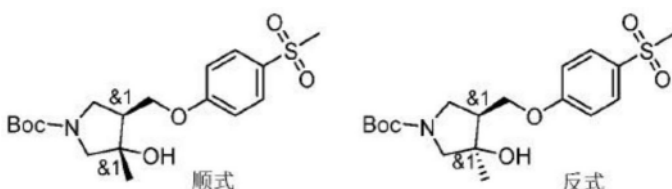
[1760]



[1761] 向3-羟基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.90g, 13.2mmol)在DCM(50mL)中的处于0℃的溶液添加DMP(6.71g, 15.8mmol)。将混合物在室温搅拌15h。将反应混合物冷却至0℃,用饱和水性 Na_2SO_3 (100mL)淬灭,浓缩,然后用EtOAc(50mL x 5)来萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速硅胶色谱(Biotage 40g小柱, 0%-100%EtOAc:己烷)纯化,以得到3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。MS=314.1[M-C₄H₈+H]⁺。

[1762] 步骤4:外消旋-顺式-3-羟基-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和外消旋-反式-3-羟基-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

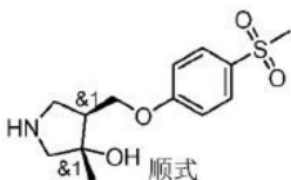
[1763]



[1764] 将3-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(370mg, 1.00mmol)在THF(2mL)中的溶液脱气并用 N_2 吹扫三次。将混合物冷却至0℃并逐滴添加MeMgBr(2-MeTHF中3M, 667uL, 2.0mmol)。在 N_2 气氛下将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物冷却至0℃,用水(10mL)淬灭,并用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过制备型反相HPLC(Phenomenex Gemini-NX, 在H₂O中的20%-50%MeCN:10mM NH_4HCO_3)纯化,以得到外消旋-顺式-3-羟基-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(HPLC中的第一洗脱异构体)。MS=330.1[M-C₄H₈+H]⁺。以及外消旋-反式-3-羟基-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(HPLC中的第二洗脱异构体)。MS=330.1[M-C₄H₈+H]⁺。

[1765] 步骤5:外消旋-顺式-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-3-醇

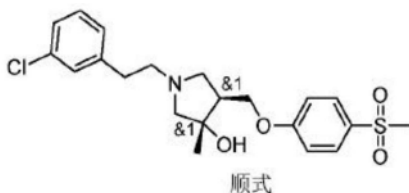
[1766]



[1767] 向来自步骤4的第1洗脱异构体(40.0mg, 104 μ mol)在DCM(0.3mL)中的处于0℃的溶液添加TFA(154mg, 1.35mmol)。将混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物在减压下浓缩,以得到外消旋-顺式-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-3-醇,其无需进一步纯化即被使用。MS=286.2[M+H]⁺。

[1768] 步骤6:外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物205)

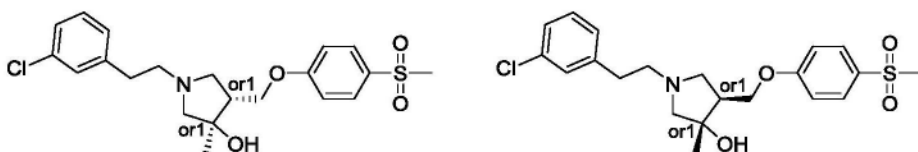
[1769]



[1770] 向来自步骤5的残余物(29.0mg, 102 μ mol)在MeOH(0.3mL)中的溶液添加TEA(10.3mg, 102 μ mol)、HOAc(5.8 μ L, 102 μ mol)和2-(3-氯苯基)乙醛(23.6mg, 152 μ mol)。在室温搅拌1h之后,添加NaBH₃CN(9.58mg, 152 μ mol)。将混合物在室温搅拌2h,然后冷却至0℃并通过添加H₂O(0.2mL)来猝灭。残余物通过制备型反相HPLC(Waters Xbridge Prep OBD C18柱,在H₂O中的30%-60%MeCN:10mM NH₄HCO₃)纯化,以得到外消旋-顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物205)。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆): δ 7.83(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31-7.16(m, 6H), 4.77(s, 1H), 4.18-4.14(m, 1H), 3.94(t, J=8.8Hz, 1H), 3.15(s, 3H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.73-2.61(m, 6H), 2.44-2.42(m, 2H), 1.21(s, 3H)。MS=424.2[M+H]⁺。

[1771] 步骤7(3R,4R或3S,4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物206)和(3S,4S或3R,4R)-1-(3-氯苯乙基)-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-3-醇(化合物207)

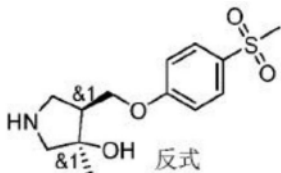
[1772]



[1773] 来自步骤6的物质通过手性SFC(CHIRALPAK IG,在CO₂中的55%异丙醇,含0.1% NH₄OH)进一步纯化。标题化合物的第一洗脱异构体(化合物206):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31-7.24(m, 4H), 7.21-7.16(m, 2H), 4.79(s, 1H), 4.18-4.14(m, 1H), 3.95(t, J=8.8Hz, 1H), 3.15(s, 3H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.71-2.61(m, 6H), 2.45-2.35(m, 2H), 1.21(s, 3H)。MS=424.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱异构体(化合物207):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.84(d, J=8.8Hz, 2H), 7.33-7.26(m, 4H), 7.21-7.17(m, 2H), 4.82(s, 1H), 4.18-4.14(m, 1H), 4.02-3.97(m, 1H), 3.16(s, 3H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.90-2.74(m, 4H), 2.64-2.54(m, 2H), 2.46-2.87(m, 2H), 1.23(s, 3H)。MS=424.2[M+H]⁺。

[1774] 步骤8:外消旋-反式-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-3-醇

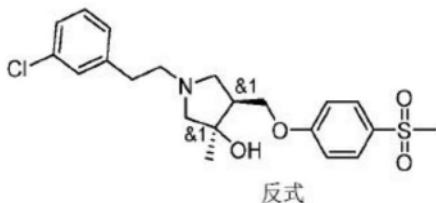
[1775]



[1776] 向来自步骤4的第2洗脱异构体(70.0mg, 182 μ mol)在DCM(0.6mL)中的处于0℃的溶液添加TFA(308mg, 2.70mmol)。将混合物在室温搅拌1.5h, 然后在减压下浓缩, 以得到外消旋-反式-3-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)吡咯烷-3-醇。MS=286.1[M+H]⁺。

[1777] 步骤9: 外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物208)

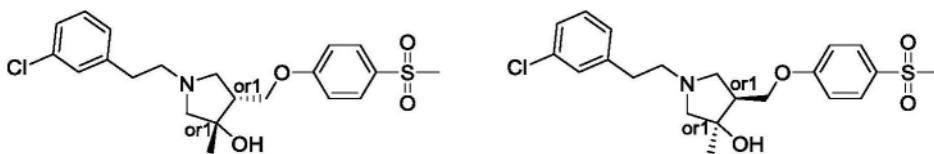
[1778]



[1779] 向来自步骤8的残余物(51.0mg, 179 μ mol)在MeOH(0.5mL)中的溶液添加TEA(25 μ L, 178.72 μ mol)、HOAc(10 μ L, 178 μ mol)和2-(3-氯苯基)乙醛(41.4mg, 268 μ mol)。在室温搅拌1h之后, 添加NaBH₃CN(16.9mg, 268 μ mol), 并将混合物搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃并通过添加H₂O(0.2mL)猝灭。残余物通过制备型反相HPLC(Waters Xbridge Prep OBD C18柱, 在H₂O中的30%-60%MeCN:10mM NH₄HCO₃)纯化, 以得到外消旋-反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物208)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.85-7.82(m, 2H), 7.31-7.11(m, 6H), 4.58(s, 1H), 4.29-4.25(m, 1H), 3.99(t, J=8.8Hz, 1H), 3.15(s, 3H), 2.91(t, J=8.0Hz, 1H), 2.74-2.54(m, 7H), 2.27-2.20(m, 1H), 1.32(s, 3H)。MS=424.3[M+H]⁺。

[1780] 步骤10: (3R, 4S或3S, 4R)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物209)和(3S, 4R或3R, 4S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物210)

[1781]



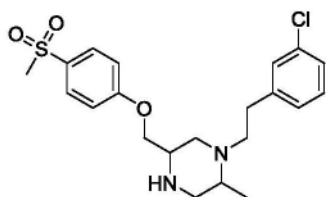
[1782] 来自步骤9的物质(40mg, 94 μ mol)通过手性SFC(CHIRALPAKIG, 在CO₂中的60%异丙醇, 含0.1%NH₄OH)进一步纯化。标题化合物的第一洗脱异构体(化合物209): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.84(d, J=8.8Hz, 2H), 7.32-7.26(m, 4H), 7.21-7.12(m, 2H), 4.64(br s, 1H), 4.30-4.26(m, 1H), 4.00(t, J=8.8Hz, 1H), 3.15(s, 3H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.85-2.65(m, 5H), 2.30-2.15(m, 2H), 1.33(s, 3H)。MS=424.2[M+H]⁺。标题化合物的第二洗脱异构体(化合物210): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.84(d, J=8.8Hz, 2H), 7.32-7.25(m, 4H), 7.21-7.12(m, 2H), 4.65(br s, 1H), 4.30-4.26(m, 1H), 4.00(t, J=9.2Hz, 1H), 3.15(s, 3H), 3.05-2.89(m, 1H), 2.90-2.55(m, 6H), 2.30-2.15(m, 2H), 1.33(s, 3H)。MS=424.2[M+H]⁺。

[1783] 实例29

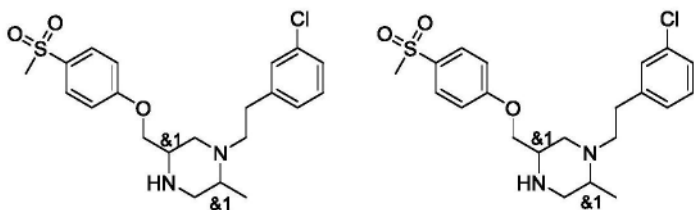
[1784] 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪(化合物211)

[1785] 外消旋-顺式或反式-(2R,5S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪(化合物212)

[1786] 外消旋-反式或顺式-(2R,5S)-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪(化合物213)

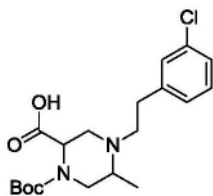


[1787]



[1788] 步骤1:1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯苯乙基)-5-甲基哌嗪-2-甲酸

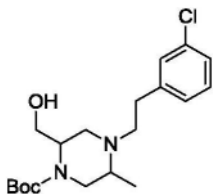
[1789]



[1790] 向1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基哌嗪-2-甲酸(950mg,3.89mmol)和2-(3-氯苯基)乙醛(721mg,4.67mmol)在MeOH(10mL)和AcOH(0.5mL)中的溶液添加2-甲基吡啶硼烷复合物(624mg,5.83mmol)。将混合物在40℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩以除去MeOH。将残余物用饱和和水性NaHCO₃(30mL)稀释并用3:1DCM/iPrOH(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱(Biotage 12g小柱,0%-9%MeOH/DCM)纯化,以得到1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯苯乙基)-5-甲基哌嗪-2-甲酸。MS=383.1[M+H]⁺。

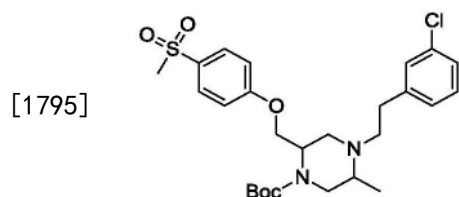
[1791] 步骤2:4-(3-氯苯乙基)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1792]



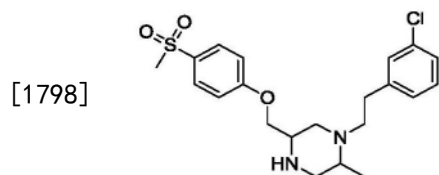
[1793] 向1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯苯乙基)-5-甲基哌嗪-2-甲酸(700mg,1.83mmol)在THF(20mL)中的溶液添加BH₃-Me₂S(DMS中10M,731uL,7.3mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将反应倒入处于0℃的MeOH(20mL)中并搅拌15min。将混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和和水性NaHCO₃(30mL)稀释并用3:1DCM/iPrOH(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱(Biotage 12g小柱,2%-9%MeOH/DCM)纯化,以得到4-(3-氯苯乙基)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。MS=369.2[M+H]⁺。

[1794] 步骤3: 4-(3-氯苯乙基)-5-甲基-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



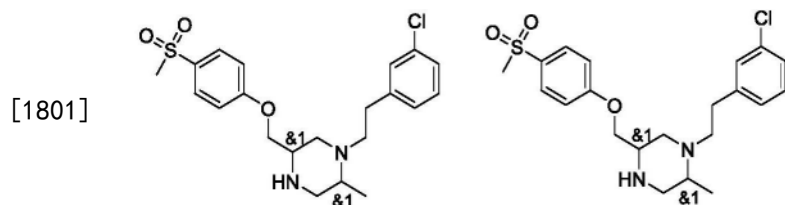
[1796] 向4-(3-氯苯乙基)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(550mg, 1.49mmol)和1-氟-4-甲基磺酰基-苯(312mg, 1.79mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加 Cs_2CO_3 (972mg, 2.98mmol)。将混合物在100℃搅拌40h。将反应混合物冷却至0℃,通过添加饱和水性 NH_4Cl (50mL)猝灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱(Biotage 12g小柱,0%-30%EtOAc:己烷)纯化,并通过制备型反相HPLC(Phenomenex Luna C18柱,在 H_2O 中的25%-55%MeCN:0.1%TFA)进一步纯化,以得到4-(3-氯苯乙基)-5-甲基-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。 $\text{MS}=523.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1797] 步骤4: 1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪(化合物211)



[1799] 将4-(3-氯苯乙基)-5-甲基-2-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg, 134 μmol)在HCl/MeOH(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,以得到1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪(化合物211)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.92(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.31(m, 3H), 7.30-7.23(m, 3H), 4.60-4.40(m, 2H), 4.20-4.00(m, 1H), 3.70-3.62(m, 5H), 3.37-3.23(m, 4H), 3.23-2.98(m, 4H), 1.44(br s, 3H)。 $\text{MS}=423.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1800] 步骤5: 外消旋-顺式或反式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪(化合物212)和外消旋-反式或顺式-1-[2-(3-氯苯基)乙基]-5-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-2-甲基哌嗪(化合物213)

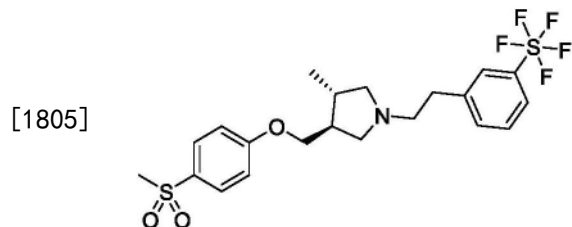


[1802] 1-(3-氯苯乙基)-2-甲基-5-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)哌嗪(120mg, 229 μmol)通过手性SFC(Chiralpak AD,在 CO_2 中的46%乙醇,含0.1% NH_4OH)进一步纯化。标题化合物的第一洗脱异构体(化合物212): ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.87-7.82(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.29-7.14(m, 5H), 4.10-4.01(m, 2H), 3.16(s, 3H), 3.10-3.02(m, 1H), 2.78-2.53(m, 9H), 2.35-2.17(m, 1H), 0.95(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。 $\text{MS}=423.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。标题化合物的第二洗

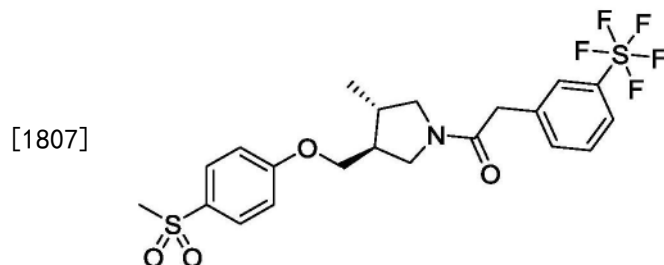
脱异构体(化合物213): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 5H), 4.48-4.25 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.94-2.68 (m, 9H), 1.15-1.03 (m, 3H)。MS=423.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1803] 实例30

[1804] (3S,4S)-3-[(4-甲磺酰基苯氧基)甲基]-4-甲基-1-{2-[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙基}吡咯烷(化合物163)

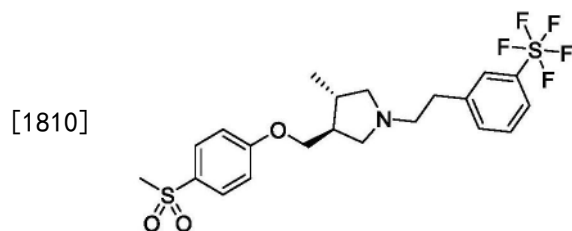


[1806] 步骤1: 1-[(3S,4S)-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-2-[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙烯酮



[1808] 向20mL小瓶装入(3S,4S)-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷盐酸盐(100mg, 0.327mmol)、[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙酸(0.171g, 0.654mmol)、EDCI HCl(0.094g, 0.49mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.075g, 0.49mmol)和DMF(1.6mL)。最后向该混合物添加DIEA(0.127g, 0.981mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物倒入 H_2O (20mL)中并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状的粗1-[(3S,4S)-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-2-[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙酮。MS=514.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1809] 步骤2: (3S,4S)-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基-1-{2-[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙基}吡咯烷(化合物163)



[1811] 向1-[(3S,4S)-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基]-2-[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙酮(155mg, 0.302mmol)在THF(1.5mL)中的处于0℃的溶液逐滴添加 LiAlH_4 (THF中1M, 0.905mL, 0.905mmol)。将混合物在室温搅拌1h。将反应冷却至0℃,用 H_2O 淬灭并用DCM(20mL x 2)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。所得粗油状物通过制备型HPLC(在 H_2O 中的5%-90%MeCN,含0.1%甲酸改性剂)纯化,以得到(3S,4S)-3-(4-甲磺酰基苯氧基甲基)-4-甲基-1-{2-[3-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]乙基}吡咯烷(化合物163)。 ^1H NMR

(500MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.26 (dd, $J=9.9\text{Hz}$, 7.4Hz , 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 7H), 2.45 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。MS=500.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1812] 生物学实例

[1813] 实例B-1

[1814] 该实例示出本公开的化合物能够抑制由APOL1进行的钙转运。

[1815] 生成HEK293克隆细胞系以稳定地表达GCaMP6f (基因编码的钙指示剂), 并诱导地表达APOL1 G2 (HEKT-REx/GCaMP6f/APOL1 G2 K6.3)。将细胞维持在以下标准完全培养基中: 含4.5g/L葡萄糖和丙酮酸钠的DMEM (BioWhittaker, Lonza, BE12-614F), 补充有10% FBS Performance Plus (Gibco, 16000044)、1% 青霉素-链霉素 (BioWhittaker, DE17-602E), 2mM ultraglutamine-1 (BioWhittaker cat. BE 17-605/U1)、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 博莱霉素 (Zeocin) (InvivoGen, ant-zn)、2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 杀稻瘟菌素 (InvivoGen, ant-bl-5) 和25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 潮霉素 (InvivoGen, ant-hg)。标准繁殖条件包括将 9×10^6 、 4×10^6 、 2×10^6 个细胞铺板在T225烧瓶中, 以分别在2、3或4天之后进行处理。

[1816] 生成的源板, 其含有20种在DMSO中的连续稀释的化合物 (重复8点剂量反应)。接下来, 将0.8 μL 的化合物从源板转移至预装有79.2 μL 的无 Ca^{2+} 的Tyrode缓冲液 (130mM NaCl、5mM KCl、1mM MgCl_2 、5mM NaHCO_3 、20mM HEPES, pH为7.4) 的目的板。将目地板放置在板振荡仪 (2000rpm下5秒) 上以进行混合。该过程产生含2X浓缩化合物溶液的目地板。所有转移和混合步骤均使用CyBi®-Well分配器来执行。

[1817] 细胞通过以下来分裂: 用DPBS (Euroclone, ECB4004L) 轻轻地清洗, 接着用胰蛋白酶-EDTA溶液 (Euroclone, ECB3052D) 进行5分钟孵育 (用5% CO_2 在37 $^\circ\text{C}$ 加湿)。分离的细胞用不含选择剂的标准完全培养基稀释, 计数, 并使用MATRIX WellMate分配器铺在384MTP微板 (GR4332CPL, Twin Helix) 中 (10,000个细胞/孔, 25 μL /孔)。将板放入加湿的孵育箱 (在37 $^\circ\text{C}$, 用5% CO_2) 过夜。第二天, 用CyBi®Drop分配器将标准完全培养基中的20 μL 的强力霉素 (Sigma, D9891) 以20ng/mL添加至细胞, 以诱导APOL1 G2表达。在6小时孵育 (用5% CO_2 在37 $^\circ\text{C}$ 加湿) 之后, 用不含 Ca^{2+} 的Tyrode缓冲液 (130mM NaCl、5mM KCl、1mM MgCl_2 、5mM NaHCO_3 、20mM HEPES, pH为7.4) 利用BIOTEK微板清洗机来洗涤细胞3次, 使最终清洗之后每个孔中保留10 μL 的缓冲液。然后将测定板在室温保存10分钟。接下来, 使用CyBi®-Well分配器将10 μL 的稀释化合物从2X化合物板转移到测定板。然后在室温执行化合物孵育10分钟。将测定板转移至FLIP室温^{ETRA}并注入20 μL 的10mM Ca^{2+} (最终浓度=5mM) Tyrode缓冲液。

[1818] 下表B1总结来自该实验的数据。除非另有说明, 否则 AC_{50} 和值均报告为在不同日期的至少2次测定允许的几何平均值。每次运行代表技术重复的平均值, 其中每种化合物在同一板中进行测定两次。上标†符号指示来自单次测定运行的技术重复的平均值的值, 其中每种化合物在同一板中测定两次。

[1819] 下表B1中的 AC_{50} 值反映该化合物通过抑制APOL1来预防钙内流的能力。如表中所示, 本公开的化合物能够在亚微摩尔浓度下有效地抑制APOL1介导的钙转运。表B1中的化合物通过表1中对应的化合物编号来引用, 该编号也引用在合成实例中。当通过立体化学 (例如, (R)-或(S)-) 来识别一种或多种经编号的化合物时, 表B1中针对其提供数据的特定立体

异构体可以通过如在合成实例中描述的此类化合物的洗脱次序来识别。为了进行说明,化合物2为实例1的步骤4的第一洗脱对映异构体,并且化合物3为实例1的步骤4的第二洗脱对映异构体。进一步地,作为说明,化合物27为实例7的步骤4中的第一洗脱对映异构体混合物,并且化合物28为实例7的步骤4中的第二洗脱对映异构体混合物。然后,化合物27分离成实例8中的化合物29(第一洗脱对映异构体)和化合物30(第二洗脱对映异构体),并且化合物28分离成实例8中的化合物31(第一洗脱对映异构体)和化合物32(第二洗脱对映异构体)。此类化合物的绝对立体化学可以通过本领域已知的方法来识别。

[1820] 表B1

[1821]

化合物编号	APOL1 G2 FLIPR AC ₅₀ (μM)
1	≤0.253
2	1.01 [†]
3	0.205 [†]
4	1.07 [†]
5	10.1 [†]
6	0.942
7	< 0.253
8	0.266
9	0.151 [†]
10	1.72 [†]
11	1.19
12	2.39
13	0.143
14	3.34 [†]
15	0.287 [†]
16	0.231 [†]
17	1.37 [†]
18	5.73 [†]
19	0.48
20	1.76 [†]
21	0.623
22	6.41 [†]
23	0.64 [†]
24	0.501
25	0.469 [†]
26	1.54 [†]
27	1.50 [†]
28	2.00 [†]
29	1.98 [†]
30	0.864 [†]

[1822]

31	1.02 [†]
32	0.731 [†]
33	10.8 [†]
34	0.991 [†]
35	3.78 [†]
36	14.2 [†]
37	3.84 [†]
38	< 0.253
39	0.249
40	<0.118 [†]
41	2.11 [†]
42	0.477
43	0.237 [†]
44	2.22 [†]
45	0.0712
46	0.0902
47	0.434
48	1.92 [†]
49	0.847
50	1.32 [†]
51	0.727
52	0.079 [†]
53	0.856 [†]
54	< 0.114
55	1.29 [†]
56	0.580 [†]
57	< 5.00
58	0.0727 [†]
59	0.245
60	< 0.267
61	0.376
62	0.396
63	0.637

[1823]

64	0.570
65	0.258 [†]
66	0.468
67	0.34 [†]
68	0.916
69	12.87 [†]
70	0.295 [†]
71	0.943
72	0.314 [†]
73	3.06 [†]
74	1.29 [†]
75	0.558
76	2.83
77	1.67 [†]
78	7.01 [†]
79	1.29 [†]
80	13.9 [†]
81	>25.0
82	4.35
83	>25.0 [†]
84	>25.0 [†]
85	8.48 [†]
86	0.557
87	0.352
88	0.338
89	0.449
90	0.515
91	0.472
92	0.682 [†]
93	6.54
94	1.62
95	1.54
96	3.77

[1824]

97	0.314 [†]
98	3.92
99	4.14 [†]
100	1.26
101	1.30 [†]
102	2.19 [†]
103	10.9 [†]
104	< 0.382
105	0.946 [†]
106	2.79 [†]
107	0.0919
108	0.144
109	< 0.105
110	0.0914
111	0.494
112	>0.159
113	0.907
114	0.709
115	0.756
116	0.374
117	1.08
118	0.936
119	0.784
120	0.461
121	0.270
122	0.709
123	0.376
124	0.148
125	2.35
126	0.704
127	2.48
128	0.349
129	1.04

[1825]

130	2.17
131	0.394
132	0.510
133	0.0383
134	0.277
135	>12.5
136	0.207
137	>10.0
138	2.50
139	>10.0
140	0.107
141	0.737
142	1.23
143	3.16
144	0.423
145	0.356
146	0.937
147	1.11
148	0.615
149	0.0998
150	0.721
151	0.31
152	1.99
153	0.374
154	0.098
155	1.98
156	0.311
157	0.441
158	0.352
159	0.358
160	0.382
161	0.878
162	0.233

[1826]

163	1.15
164	0.364
165	0.409
166	0.256
167	0.314
168	0.179
169	0.0797
170	0.0375
171	0.212
172	0.104
173	0.491
174	0.157
175	< 0.0728
176	0.063
177	2.86
181	< 0.0961
182	0.396
183	0.149
184	0.215
185	0.322
186	6.98
187	0.198
188	0.511
189	0.634
190	0.170
191	0.228
192	0.260
193	1.45
194	0.151
195	0.236
196	0.108
197	0.334
198	0.197

[1827]

199	0.817
200	0.836
201	0.620
202	0.860
203	9.30
204	0.456
205	< 0.236
206	>25.0
207	0.340
208	< 0.420
209	3.74
210	0.898
211	< 0.118
212	2.55
213	0.877
214	0.428
215	0.229

[1828] 实例B-2

[1829] 该实例示出本公开的化合物能够减少由APOL1的过度表达引起的细胞死亡。

[1830] 将过表达APOL1 G2的HEK293克隆细胞系(HEK293/T-REx APOL1 G2/克隆#2)维持在T75烧瓶中的含10%无四环素的FBS(Takara Bio USA,631101)的1x DMEM-GlutaMax(Gibco,10569-010)、5μg/mL杀稻瘟菌素(Gibco,A1113903)以及100μg/mL博莱霉素(Invitrogen,R25001)中。在为测定进行准备时,吸出该培养基并将2mL预温热的TrypLE Express(Gibco,12605-010)添加至烧瓶中以分离细胞。然后将烧瓶孵育(用5%CO₂在37℃加湿)3至5分钟。然后,将8mL预温热的细胞测定培养基(1x DMEM-GlutaMax培养基,含10%无四环素的FBS)添加至经胰蛋白酶处理的细胞。轻轻混合悬浮液,并使用Countess细胞计数盒(Invitrogen)对细胞进行计数。使用细胞测定培养基稀释悬浮液以生成工作储备溶液(166,667个细胞/mL)。使用MultiDrop Combi(Thermo Electron Corp),将30μL(最终细胞密度=5,000个细胞/孔)工作储备溶液分配到含有6ng/mL强力霉素的白色384孔测定准备板(Nunc™,164610)的每个孔中,以诱导APOL1表达,并进行复合。所有化合物均置于由3倍逐步稀释(最终0.5%DMSO)组成的重复8点稀释系列中。将测定板孵育(用5%CO₂在37℃加湿)17小时。孵育之后,将板在室温均衡1小时。接下来,使用MultiDrop Combi将15μL的CellTiter-Glo®试剂(Promega,G7570)添加至每个孔。将板置于定轨摇床(500rpm)上5分钟以诱导细胞溶解,并且然后在室温孵育10分钟。在Envision读板仪上测量发光。使用协作药物发现(Collaborative Drug Discovery)软件来绘制数据图表。使用四参数逻辑曲线拟合生成图表。

[1831] 下表B2提供来自该实验的结果。除非另有说明,否则EC₅₀值均报告为在不同日期的至少2次测定运行的几何平均值。每次运行代表技术重复的平均值,其中每种化合物在同一板中进行测定两次。上标†符号指示来自单次测定运行的技术重复的平均值的值,其中每种化合物在同一板中测定两次。表B2中的化合物通过表1中对应的化合物编号来引用,该编号也引用在合成实例中。当通过立体化学(例如,(R)-或(S)-)来识别一种或多种经编号的化合物时,表B2中针对其提供数据的特定立体异构体可以通过如在合成实例中描述的此类化合物的洗脱次序来识别。为了进行说明,化合物2为实例1的步骤4的第一洗脱对映异构体,并且化合物3为实例1的步骤4的第二洗脱对映异构体。进一步地,作为说明,化合物27为实例7的步骤4中的第一洗脱对映异构体混合物,并且化合物28为实例7的步骤4中的第二洗脱对映异构体混合物。然后,化合物27分离成实例8中的化合物29(第一洗脱对映异构体)和化合物30(第二洗脱对映异构体),并且化合物28分离成实例8中的化合物31(第一洗脱对映异构体)和化合物32(第二洗脱对映异构体)。此类化合物的绝对立体化学可以通过本领域已知的方法来识别。

[1832] 下表B2中报告的救援EC₅₀值代表逆转由APOL1的过度表达引起的细胞死亡的半最大有效浓度。该实例证明本公开的化合物能够减少由亚微摩尔浓度的APOL1的过度表达引起的细胞死亡。

[1833] 表B2

[1834]

化合物编号	APOL1 G2 HEK293 救援 EC ₅₀ (μM)
1	0.528
2	2.96
3	0.295
4	2.35
5	5.37
6	0.495
7	0.322

[1835]

8	0.132
9	0.263
10	2.45
11	1.00
12	3.00
13	0.445
14	>30.0
15	0.567 [†]
16	0.329 [†]
17	0.671
18	6.32
19	0.374
20	1.36
21	1.02
22	6.59
23	0.677
24	0.334
25	1.01
26	2.24
27	2.13
28	2.34
29	>12.2
30	2.41
31	>7.89
32	5.77
33	>8.67
34	0.779
35	6.13
36	>30
37	>6.15
38	0.407
39	0.904
40	0.746

[1836]

41	2.82
42	0.059
43	0.031
44	2.43
45	< 0.0137
46	0.021
47	0.516
48	2.54
49	0.957
50	2.02
51	1.49
52	0.124
53	1.12
54	>30
55	1.68
56	1.68
57	1.68
58	< 0.041
59	1.06
60	0.306
61	0.933
62	0.642
63	3.96 [†]
64	1.12 [†]
65	0.955
66	1.38 [†]
67	1.35
68	0.591
69	>30
70	0.303
71	1.96
72	1.22
73	>17.8

[1837]

74	2.58
75	1.46
76	>6.28
77	>6.30
78	>30.0
79	>13.7
80	13.0
81	>30.0
82	>24.3
83	>30.0
84	>30.0
85	>18.0
86	>4.11
87	1.85
88	0.698
89	2.02
90	1.46
91	1.04
92	>9.79
93	>30
94	8.37
95	6.90
96	>30.0
97	0.46
98	>20
99	>30.0
100	2.73
101	10.1
102	>21.8
103	>30.0
104	1.86
105	>12.4
106	6.24

[1838]

107	0.0809
108	0.0504
109	0.500
110	0.135
111	1.88
112	0.0298
113	1.07
114	0.439
115	0.0447
116	0.076
117	1.24
118	4.04
119	0.133
120	0.195
121	0.100
122	1.34
123	0.300
124	0.242
125	1.55
126	0.560
127	> 10.0
128	0.366
129	0.723
130	> 10.0
131	0.460
132	0.0437
133	0.135
134	0.908
135	5.73
136	0.11
137	4.62
138	1.97
139	3.23

[1839]

140	0.0459
141	0.0789
142	0.131
143	0.349
144	0.256
145	0.243
146	0.273
147	0.618
148	0.0808
149	0.272
150	1.47
151	1.34
152	4.72
153	0.0278
154	0.167
155	2.49
156	0.178
157	0.0389
158	0.039
159	0.0249
160	0.584
161	0.191
162	0.0279
163	> 0.385
164	0.0341
165	0.0302
166	0.0179
167	0.0672
168	0.126
169	0.182
170	0.076
171	0.146
172	0.203

[1840]

173	0.201
174	0.0361
175	0.143
176	< 0.0472
177	1.83
181	0.325
182	0.399
183	0.157
184	0.622
185	0.239
186	0.631
187	0.436
188	0.303
189	0.922
190	0.291
191	0.663
192	0.915
193	0.782
194	0.107
195	0.226
196	0.110
197	0.369
198	0.0715
199	2.44
200	1.99
201	1.68
202	0.089
203	3.54
204	0.0423
205	1.59
206	> 30.0
207	0.933
208	3.57

[1841]

209	> 19.5
210	3.12
211	1.36
212	> 14.3
213	0.964
214	0.679
215	0.0422

[1842] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均明确地通过引用以其整体并入,其程度如同每一者单独地通过引用并入一样。

[1843] 应当理解,虽然已经结合上述实施例描述了本公开,但是前述描述和实例旨在说明而非限制本公开的范围。本公开的范围内的其他方面、优点和修改对于本公开所属领域的技术人员来说将是显而易见的。