



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118239937 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 25

(21) 申请号 202410183135.X

J·德·文森特·菲达尔戈

(22) 申请日 2018.08.08

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

专利代理师 封新琴

62/543,307 2017.08.09 US

(51) Int.Cl.

62/553,728 2017.09.01 US

C07D 413/04 (2006.01)

62/608,504 2017.12.20 US

C07D 413/12 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 271/10 (2006.01)

201880055607.6 2018.08.08

C07D 249/06 (2006.01)

(71) 申请人 戴纳立制药公司

C07D 261/08 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

C07D 249/08 (2006.01)

(72) 发明人 R·A·克雷格二世

C07D 233/61 (2006.01)

A·A·埃斯特拉达 J·A·冯

C07D 263/22 (2006.01)

B·福克斯 C·R·H·黑尔

A61P 25/28 (2006.01)

K·W·雷克萨 M·奥西波夫

A61P 25/00 (2006.01)

T·雷马丘克 Z·K·斯威尼

A61P 25/16 (2006.01)

权利要求书2页 说明书145页

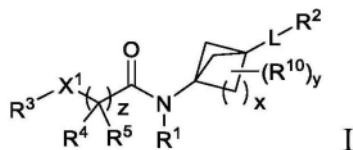
(54) 发明名称

化合物、组合物及方法

(57) 摘要

本公开总体上涉及真核起始因子2B调节剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,以及其制备和使用方法。

1. 一种式I化合物:



或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中:

L是任选地经一个至六个 R^{10} 取代的亚杂烷基,或L是任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基,前提条件是当L是任选地经取代的杂环基并且经由氮环原子结合至桥接环烷基时,L上与连接点相邻的碳原子未经=O或=S取代;

x是1或2;

z是0或1,前提条件是当z是0并且 X^1 是O时,则 R^3 不是烷基;

X^1 是O、 NR^9 或键;

R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代,或 R^1 和 R^5 一起形成杂环基环;

R^2 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代,前提条件是当L是亚杂烷基时, R^2 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢以外其各自独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代;

或 R^3 和 R^4 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

或 R^4 和 R^5 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基、杂环基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代;或

R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代;

每个 R^{10} 独立地是卤基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 卤代烷基;

y是1、2、3、4、5、6、7或8;

每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}$

$_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 或 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代;

每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 或 $-\text{NR}^{30}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$,其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;或

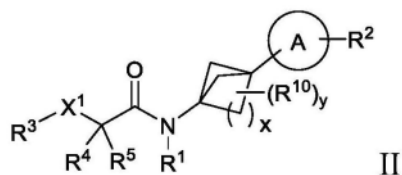
R^{20} 和 R^{21} 与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;并且

每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;或

R^{30} 和 R^{31} 与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中 z 是0并且 X^1 是键。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式II表示:



或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中环A是任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基,前提条件是当环A是任选地经取代的杂环基并且经由氮环原子结合至桥接环烷基时,环A上与连接点相邻的碳原子未经 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ 取代。

4. 如权利要求1或3所述的化合物,其中 X^1 是O。

5. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 x 是1。

6. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的杂芳基环。

7. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

8. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L或环A是具有1至3个氮环原子和任选地1或2个氧和/或硫原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

9. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的三唑、噁唑、咪唑、噁二唑、苯并噁唑、吡唑、三唑、噻二唑、四唑或异噁唑。

10. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的杂环基环。

化合物、组合物及方法

[0001] 本申请是申请号为201880055607.6的中国专利申请(申请日:2018年8月8日,发明名称:化合物、组合物及方法)的分案申请

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请依据35U.S.C. §119(e) 要求2017年8月9日提交的美国临时申请号62/543,307、2017年9月1日提交的62/553,728和2017年12月20日提交的62/608,504的权益,并且所有临时申请均以引用的方式并入。

技术领域

[0004] 本公开总体上涉及真核起始因子2B的小分子调节剂和其作为治疗剂的用途,例如用于治疗如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、ALS和额颞叶痴呆等疾病。

背景技术

[0005] 如帕金森氏病(PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默氏病(AD)和额颞叶痴呆(FTD)等神经变性疾病对数百万人的生活具有负面影响。

[0006] 多亚单位蛋白复合物真核起始因子2B和真核起始因子2是真核细胞中蛋白质合成起始和调控所需要的。真核起始因子2B由五个亚单位(α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ)构成,并且真核起始因子2由三个亚单位(α 、 β 和 γ)构成。真核起始因子2B用作鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),其催化在真核起始因子2上鸟苷-5'-二磷酸(GDP)与鸟苷-5'-三磷酸(GTP)的交换,从而允许GTP结合的真核起始因子2结合至起始甲硫氨酸转移RNA并起始蛋白质合成。

[0007] 真核起始因子2B在复合成十亚单位二聚体时具有活性。真核起始因子2在结合至GTP时具有活性,并且在结合至GDP时无活性。此外,当真核起始因子2的 α 亚单位在丝氨酸51上磷酸化时,其抑制并调控真核起始因子2B的鸟嘌呤核苷酸交换活性。呈磷酸化形式的真核起始因子2保持无活性的GDP结合状态并且翻译起始被阻断。

[0008] 真核起始因子2B与真核起始因子2之间的相互作用在整合应激反应(ISR)路径中起重要作用。这个路径的活化部分地导致ATF4(活化转录因子4)表现和应激颗粒形成。在多种神经变性疾病中发现异常ISR活化,与由RNA结合/应激颗粒蛋白TAR DNA结合蛋白(TARDBP)(也称为TDP43)表征的病理学具有强的功能联系。 $eIF2B$ 的活化抑制ISR和ISR依赖性应激颗粒形成,并且发现其在多种疾病模型中具有神经保护性。

[0009] 真核起始因子2B活性受损与ISR路径的活化有关,所述ISR路径参与多种神经变性疾病,包括帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默氏病和额颞叶痴呆。TDP43和其它RNA结合蛋白/应激颗粒蛋白的突变改变应激颗粒动力学并导致ALS。抑制ISR路径可以阻断和促进应激颗粒的溶解。另外,人类真核起始因子2B亚单位的突变已被鉴别为导致白质消融性脑白质病(VWM)和儿童期共济失调伴中枢神经系统髓鞘化不良(CACH)。在VWM/CACH患者中,白质病损严重恶化并且神经病症在应激后加剧,并且其真核起始因子2B鸟嘌呤核苷酸的交换活性一般低于正常值。

发明内容

[0010] 本文提供了适用于治疗和/或预防神经变性疾病(例如,朊蛋白病(prion disease)中的神经退化)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。

[0011] 在一些实施方案中,提供了调节真核起始因子2B的活性的化合物。在一些实施方案中,所述化合物调节真核起始因子2B的调控。在一些方面,所述化合物调节真核起始因子2B由磷酸化真核起始因子2的抑制。在一些实施方案中,所述化合物干扰真核起始因子2B与磷酸化真核起始因子2之间的相互作用。在一些实施方案中,磷酸化真核起始因子2在其 α 亚单位(真核起始因子2 α 磷酸盐)上磷酸化。

[0012] 在一些实施方案中,提供了通过增加其GDP/GTP核苷酸交换活性用作真核起始因子2B的活化剂的化合物。在一些实施方案中,所述化合物促进真核起始因子2B二聚体形成。在其它实施方案中,所述化合物增强真核起始因子2B的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)活性。在其它实施方案中,所述化合物增加真核起始因子2B在其真核起始因子2/GDP基质上的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)活性。

[0013] 在一些实施方案中,提供了使细胞脱敏至对真核起始因子2B抑制具有有害效应的化合物。在一些实施方案中,有害效应包括ATF4表现和应激颗粒形成。

[0014] 在另一个实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体。

[0015] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗至少部分由真核起始因子2B介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的药物组合物。

[0016] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗至少部分由真核起始因子2B的调控介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0017] 在另一个实施方案中,提供了一种促进或稳定真核起始因子2B二聚体形成的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0018] 在另一个实施方案中,提供了一种促进真核起始因子2B活性的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0019] 在另一个实施方案中,提供了一种使细胞脱敏至对真核起始因子2磷酸化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0020] 在另一个实施方案中,提供了一种抑制整合应激反应路径的方法,所述方法包括

向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0021] 在另一个实施方案中,提供了一种抑制应激颗粒形成的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0022] 在另一个实施方案中,提供了一种抑制ATF4表现的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0023] 本公开还提供了包括所述化合物的组合物(包括药物组合物)、试剂盒以及所述化合物的使用(或施用)和制备方法。本公开进一步提供了化合物或其组合物用于治疗至少部分由真核起始因子2B介导的疾病、病症或疾患的方法中。此外,本公开提供了所述化合物或其组合物的用途,其用于制造用以治疗至少部分由真核起始因子2B介导的疾病、病症或疾患的药剂。

具体实施方式

[0024] 以下描述阐释了本发明技术的示例性实施方案。然而,应认识到,此种描述并不意欲限制本公开的范围,相反地仅作为示例性实施方案的描述而提供。

[0025] 1. 定义

[0026] 如本说明书中所使用,除非在使用其的上下文中另外指明,否则以下词语、短语和符号一般意欲具有如下文所阐述的含义。

[0027] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于指示取代基的连接点。举例来说,-C(O)NH₂经由碳原子连接。在化学基团前端或末端的破折号是为了方便起见;化学基团可以在不失去其常见含义的情况下绘示为具有或不具有一个或多个破折号。绘制为穿过结构中的线的波浪线或虚线指示基团的指定连接点。除非在化学上或结构上需要,否则化学基团的书写或命名顺序并不指示或暗示方向性或立体化学。

[0028] 前缀“C_{u-v}”指示以下基团具有u至v个碳原子。举例来说,“C₁₋₆烷基”指示烷基具有1至6个碳原子。

[0029] 提及“约”某个值或参数在本文中包括(并描述)针对那个值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括指示量±10%。在其它实施方案中,术语“约”包括指示量±5%。在某些其它实施方案中,术语“约”包括指示量±1%。术语“约X”也包括“X”的描述。除非上下文另外明确指示,否则单数形式“一”和“所述”也包括复数个提及物。因此,例如,在提及“化合物”时包括多种此类化合物并且在提及“测定”时包括提及本领域技术人员已知的一种或多种测定和其等效形式。

[0030] “烷基”是指无支链或支链饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即,C₁₋₂₀烷基)、1至12个碳原子(即,C₁₋₁₂烷基)、1至8个碳原子(即,C₁₋₈烷基)、1至6个碳原子(即,C₁₋₆烷基)或1至4个碳原子(即,C₁₋₄烷基)。烷基的实例包括例如甲基、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。当具有特定数目的碳的烷基基团由化学名称命名或由分子式鉴别时,可以涵盖具有所述数目的碳的所有位置异构体;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)、仲丁基(即, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、异丁基(即, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)和叔丁基(即, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$);并且“丙基”包括正丙基(即, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)和异丙基(即, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

[0031] 可以使用某些常用替代化学名称。举例来说,如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团等二价基团,也可以分别称作“亚烷基(alkylene或alkylenyl)”基团、“亚芳基(arylene或arylenyl)”基团。同样,除非另外明确指明,否则在基团的组合在本文中是指一个部分(例如芳基烷基或芳烷基)的情况下,最后提及的基团含有将所述部分连接至分子的其余部分的原子。

[0032] “烯基”是指含有至少一个碳碳双键并且具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 烯基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 烯基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 烯基)或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 烯基)的烷基。烯基的实例包括例如乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0033] “炔基”是指含有至少一个碳碳三键并且具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 炔基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 炔基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 炔基)或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 炔基)的烷基。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0034] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的实例包括例如甲氧基、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。

[0035] “烷氧基烷基”是指基团“烷基-O-烷基”。

[0036] “烷硫基”是指基团“烷基-S-”。“烷基亚磺酰基”是指基团“烷基-S(O)-”。“烷基磺酰基”是指基团“烷基-S(O)₂-”。“烷基磺酰基烷基”是指-烷基-S(O)₂-烷基。

[0037] “酰基”是指基团-C(O)R^y,其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。酰基的实例包括例如甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0038] “酰氨基”是指“C-酰氨基”基团(其是指基团-C(O)NR^yR^z)和“N-酰氨基”基团(其是指基团-NR^yC(O)R^z)两者,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基,如本文所定义,其各自可以任选地经取代;或R^y和R^z一起形成环烷基或杂环基,如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0039] “氨基”是指基团-NR^yR^z,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0040] “氨基烷基”是指基团“-烷基-NR^yR^z”,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0041] “脒基”是指-C(NR^y)(NR^z)₂,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0042] “芳基”是指具有单个环(例如,单环)或包括稠合系统的多个环(例如,双环或三环)的芳香族碳环基团。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即, C_{6-20} 芳基)、6至12个碳环原子(即, C_{6-12} 芳基)或6至10个碳环原子(即, C_{6-10} 芳基)。芳基的实例包括例如苯基、萘基、蒽基和蒽基。然而,芳基绝不以任何方式涵盖下文所定义的杂芳基或与其重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基稠合,则所产生的环系统是杂芳基。如果一个或多个芳基与杂环基稠合,则所得环系统是杂环基。

[0043] “芳基烷基”或“芳烷基”是指基团“芳基-烷基-”。

[0044] “氨甲酰基”是指“O-氨甲酰基”基团(其是指基团-O-C(O)NR^yR^z)和“N-氨甲酰基”基团(其是指基团-NR^yC(O)OR^z)两者,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0045] “羧基酯”或“酯”是指-OC(O)R^x和-C(O)OR^x两者,其中R^x是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0046] “氰基烷基”是指如上文所定义的烷基,其中一个或多个(例如,一个至三个)氢原子由氰基(-CN)基团置换。

[0047] “环烷基”是指具有单个环或多个环(包括稠合、桥接和螺环系统)的饱和或部分不饱和环状烷基。术语“环烷基”包括环烯基(即,具有至少一个双键的环状基团)和具有至少一个sp³碳原子(即,至少一个非芳香族环)的碳环稠合环系统。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即,C₃₋₂₀环烷基)、3至12个环碳原子(即,C₃₋₁₂环烷基)、3至10个环碳原子(即,C₃₋₁₀环烷基)、3至8个环碳原子(即,C₃₋₈环烷基)或3至6个环碳原子(即,C₃₋₆环烷基)。单环基团包括例如环丙基、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、降茛基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等等。此外,术语环烷基意欲涵盖可以稠合至芳基环的任何非芳香族环,而与分子的其余部分的连接无关。此外,当在同一碳原子上存在两个取代位置时,环烷基还包括“螺环烷基”,例如螺[2.5]辛烷基、螺[4.5]癸烷基或螺[5.5]十一烷基。

[0048] “环烷氧基”是指“-O-环烷基”。

[0049] “环烷基烷基”是指基团“环烷基-烷基-”。

[0050] “环烷基烷氧基”是指“-O-烷基-环烷基”。

[0051] “胍基”是指-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z),其中每个R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0052] “胼基”是指-NHNH₂。

[0053] “亚氨基”是指基团-C(NR^y)R^z,其中R^y和R^z各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0054] “酰亚氨基”是指基团-C(O)NR^yC(O)R^z,其中R^y和R^z各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0055] “卤素”或“卤基”是指占据周期表的VIIA族的原子,例如氟、氯、溴或碘。

[0056] “卤代烷基”是指如上文所定义的无支链或支链烷基,其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢原子由卤素置换。举例来说,在基团经一个以上卤素取代的情况下,其可以通过使用对应于所连接的卤素部分的数目前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指经两个(“二”)或三个(“三”)卤基取代的烷基,其可以但不一定是相同卤素。卤代烷基的实例包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等等。

[0057] “卤代烷氧基”是指如上文所定义的烷氧基,其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢原子经卤素置换。

[0058] “羟基烷基”是指如上文所定义的烷基,其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢原子由羟基置换。

[0059] “杂烷基”是指其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)碳原子(和任何缔合的氢原子)各自独立地经相同或不同杂原子基团置换的烷基,前提条件是分子的其余部分的连接点是经由碳原子。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的无支链或支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以独立地经相同或不同杂原子基团置换。杂原子基团包括但不限于 $-\text{NR}^y-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 等等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。杂烷基的实例包括例如醚(例如, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等)、硫醚(例如, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 等)、砜(例如, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等)和胺(例如, $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代)。如本文所用,杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;和1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。

[0060] “亚杂烷基”是指其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)碳原子(和任何缔合的氢原子)各自独立地经相同或不同杂原子基团置换的二价烷基(即,亚烷基)。“亚杂烷基”基团在链内必须具有至少一个碳和至少一个杂原子基团。术语“亚杂烷基”包括具有碳和杂原子的无支链或支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以独立地经相同或不同杂原子基团置换。杂原子基团包括但不限于 $-\text{NR}^y-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 等等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。亚杂烷基的实例包括例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代)。如本文所用,亚杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;和1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。如本文所用,术语“亚杂烷基”不包括如酰胺或在一个或多个碳原子上存在氧代基的其它官能团等基团。

[0061] “杂芳基”是指具有单个环、多个环或多个稠合环的芳香族基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括1至20个环碳原子(即, C_{1-20} 杂芳基)、3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 杂芳基)或3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 杂芳基);和1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、氧和硫。在某些情况下,杂芳基包括5-10元环系统、5-7元环系统或5-6元环系统,其各自独立地具有1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、氧和硫。杂芳基的实例包括例如吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异噻唑基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、1-氧离子基吡啶基、1-氧离子基噻吩基、1-氧离子基吡嗪基、1-氧离子基哒嗪基、吩嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘧

呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、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。稠合杂芳基环的实例包括但不限于苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、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统的任一个环结合。将具有单个或多个稠合环、含有至少一个杂原子的任何芳香族环视为杂芳基,而与分子的其余部分的连接无关(即,经由稠合环中的任一者)。杂芳基不涵盖如上文所定义的芳基或与其重叠。

[0062] “杂芳基烷基”是指基团“杂芳基-烷基”。

[0063] “杂环基”是指饱和或部分不饱和环状烷基,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。术语“杂环基”包括杂环烯基(即,具有至少一个双键的杂环基)、桥接杂环基、稠合杂环基和螺杂环基。杂环基可以是单个环或多个环,其中多个环可以稠合、桥接或螺接,并且可以包含一个或多个(例如,一个至三个或一个或两个)氧代基(=O)或N-氧化物(-O⁻)部分。将含有至少一个杂原子的任何非芳香族环视为杂环基,而与连接无关(即,可以经由碳原子或杂原子结合)。此外,术语杂环基意欲涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳香族环,所述环可以稠合至芳基或杂芳基环,而与分子的其余部分的连接无关。如本文所用,杂环基具有2至20个环碳原子(即,C₂₋₂₀杂环基)、2至12个环碳原子(即,C₂₋₁₂杂环基)、2至10个环碳原子(即,C₂₋₁₀杂环基)、2至8个环碳原子(即,C₂₋₈杂环基)、3至12个环碳原子(即,C₃₋₁₂杂环基)、3至8个环碳原子(即,C₃₋₈杂环基)或3至6个环碳原子(即,C₃₋₆杂环基);具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、硫或氧。杂环基的实例包括例如氮杂环丁基、氮杂环庚三烯基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚基、1,4-苯并二氧杂环己基、苯并吡喃基、苯并二氧杂环己二烯基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧杂环戊基、二氢吡喃基、氢吡喃基、噻吩基[1,3]二硫杂环己基、十氢异喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑烷基、吲哚啉基、吲哚基、异吲哚啉基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、环氧乙基、氧杂环丁基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑啉基、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、噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))、四氢吡喃基、硫吗啉基(thiomorpholinyl)、噻吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫吗啉基和1,1-二氧代-硫吗啉基。当在同一碳原子上存在两个取代位置时,术语“杂环基”还包括“螺杂环基”。螺杂环基环的实例包括例如双环和三环环系统,例如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。稠合杂环基环的实例包括但不限于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、吲哚啉基和异吲哚啉基,其中杂环基可以经由稠合系统的任一个环结合。

[0064] “杂环基烷基”是指基团“杂环基-烷基”。

[0065] “肟”是指基团-CR^y(=NOH),其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0066] “磺酰基”是指基团-S(O)₂R^y,其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。磺酰基的实例是甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯基磺酰基和甲苯磺酰基。

[0067] “亚磺酰基”是指基团-S(O)R^y,其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。亚磺酰基的实例是甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、苯基亚磺酰基和甲苯亚磺酰基。

[0068] “磺酰氨基”是指基团-SO₂NR^yR^z和-NR^ySO₂R^z,其中R^y和R^z各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其各自可以任选地经取代。

[0069] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并且描述包括所述事件或情形发生的情况和所述事件或情形未发生的情况。同样,术语“任选地经取代”是指所命名的原子或基团上的任何一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢原子可能由或可能不由除氢以外的部分置换。

[0070] 在某些实施方案中,如本文所用的R^y和R^z任选地经取代。在某些实施方案中,如本文所用的R^y和R^z未经取代。

[0071] 本文所用的术语“经取代”意指上述基团(即,烷基、烯基、炔基、亚烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和/或杂烷基)中的任一者,其中至少一个氢原子由与非氢原子的键置换,例如但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、酰氨基、氨基、脒基、芳基、芳烷基、叠氮基、氨甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、环烷基、环烷基烷基、胍基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、肼、脒、亚氨基、酰亚氨基、羟基、氧代基、肟、硝基、磺酰基、亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫氰酸酯基、亚磺酸、磺酸、磺酰氨基、硫醇、硫代基、N-氧化物或-Si(R^y)₃,其中每个R^y独立地是氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0072] 在某些实施方案中,“经取代”包括上述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的任一者,其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢原子独立地经氘、卤基、氰基、硝基、叠氮基、氧代基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR^gR^h、-NR^gC(=O)R^h、-NR^gC(=O)NR^gR^h、-NR^gC(=O)OR^h、-NR^gS(=O)₁₋₂R^h、-C(=O)R^g、-C(=O)OR^g、-OC(=O)OR^g、-OC(=O)R^g、-C(=O)NR^gR^h、-OC(=O)NR^gR^h、-OR^g、-SR^g、-S(=O)R^g、-S(=O)₂R^g、-OS(=O)₁₋₂R^g、-S(=O)₁₋₂OR^g、-NR^gS(=O)₁₋₂NR^gR^h、=NSO₂R^g、=NOR^g、-S(=O)₁₋₂NR^gR^h、-SF₅、-SCF₃或-OCF₃置换。在某些实施方案中,“经取代”还意指上述基团中的任一者,其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢原子经-C(=O)R^g、-C(=O)OR^g、-C(=O)NR^gR^h、-CH₂SO₂R^g、-CH₂SO₂NR^gR^h置换。在上文中,R^g和R^h相同或不同并且独立地是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、硫烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳基烷基。在某些实施方案中,“经取代”还意指上述基团中的任一者,其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢原子由与氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代基、硫代基、卤基、烷基、烷氧基、烷氨基、硫烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳基烷基的键置换,或R^g和R^h和Rⁱ中的两者与其所连接的原子一起形成杂环基环,所述杂环基环任选地经以下基团取代:氧代基、卤基或任选地经氧代基、卤基、氨基、羟基或烷氧基取代的烷基。

[0073] 本文中并不意欲包括通过用无限附加的其它取代基定义取代基获得的聚合物或类似不确定结构(例如,具有经取代的烷基的经取代的芳基,所述经取代的烷基自身由经取代的芳基取代,所述经取代的芳基进一步由经取代的杂烷基取代等)。除非另外说明,否则

本文所描述的化合物中的连续取代的最大数目是3。举例来说,经取代的芳基经两个其它经取代的芳基的连续取代限于((经取代的芳基)经取代的芳基)经取代的芳基。类似地,上述定义并不意欲包括不许可的取代样式(例如,经5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。此类不许可的取代样式为技术人员所熟知。当用于修饰化学基团时,术语“经取代”可以描述本文所定义的有关化学基团。

[0074] 在某些实施方案中,如本文所用,短语“一个或多个”是指一个至五个。在某些实施方案中,如本文所用,短语“一个或多个”是指一个至三个。

[0075] 本文所给出的任何化合物或结构还意欲表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。这些形式的化合物也可以称作“同位素富集类似物”。同位素标记的化合物具有本文绘示的结构,只是一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)原子由具有所选原子质量或质量数的原子置换。可以并入所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别例如 ^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 。本公开的各种同位素标记的化合物,例如其中并入如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 等放射性同位素的那些。此类同位素标记的化合物可以适用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术(例如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT),包括药物或基质组织分布测定)或患者的放射性治疗。

[0076] 术语“同位素富集类似物”包括本文所描述的化合物的“氘化类似物”,其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢由氘置换,例如碳原子上的氢。此类化合物在施用于哺乳动物(尤其人类)时展现增加的抗代谢性并且因此适用于延长任何化合物的半衰期。参见例如Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物是通过本领域中所熟知的方式,例如通过采用其中一个或多个(例如,一个至五个或一个至三个)氢已经由氘置换的起始物质来合成。

[0077] 本公开的经氘标记或取代的治疗性化合物可以具有改善的与分布、代谢和排泄(ADME)相关的DMPK(药物代谢和药物动力学)特性。用较重同位素(例如氘)进行取代因更强的代谢稳定性可以提供某些治疗优势,例如延长的体内半衰期、降低的剂量需求和/或治疗指数改善。 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 标记的化合物可以适用于PET或SPECT或其它成像研究。本公开的同位素标记的化合物和其前药一般可以通过实施在流程中或在下文所描述的实施例和制备中所公开的程序,通过用易于获得的同位素标记的试剂替代未经同位素标记的试剂来制备。应了解,在此背景下氘被视为本文所描述的化合物中的取代基。

[0078] 此种较重同位素(特别是氘)的浓度可以由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未明确命名为特定同位素的任何原子意欲表示那个原子的任何稳定同位素。除非另外陈述,否则当位置明确命名为“H”或“氢”时,所述位置应理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开的化合物中,明确命名为氘(D)的任何原子意欲表示氘。

[0079] 在许多情况下,本公开的化合物由于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在能够形成酸和/或碱盐。

[0080] 还提供了本文所描述的化合物的药学上可接受的盐、同位素富集类似物、氘化类似物、立体异构体、立体异构体的混合物和前药。“药学上可接受”或“生理学上可接受”是指适用于制备适于兽医或人类医药使用的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其它材

料。

[0081] 术语给定化合物的“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性并且在生物学上或其它方面合意的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括例如与无机酸形成的盐和与有机酸形成的盐。另外,如果本文所描述的化合物以酸加成盐的形式获得,则可以通过碱化酸盐的溶液获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则加成盐,尤其药学上可接受的加成盐可以根据从碱化合物制备酸加成盐的常规程序通过将游离碱溶解于适合的有机溶剂中并且用酸处理溶液来产生。本领域技术人员将认识到可以用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可以从无机酸和有机酸制备。来源于无机酸的盐包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等。来源于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、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等等。同样,药学上可接受的碱加成盐可以从无机碱和有机碱制备。仅举例来说,来源于无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铝盐、铵盐、钙盐和镁盐。来源于有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,所述胺例如烷基胺(即, NH_2 (烷基))、二烷基胺(即, $\text{HN}(\text{烷基})_2$)、三烷基胺(即, $\text{N}(\text{烷基})_3$)、经取代的烷基胺(即, NH_2 (经取代的烷基))、二(经取代的烷基)胺(即, $\text{HN}(\text{经取代的烷基})_2$)、三(经取代的烷基)胺(即, $\text{N}(\text{经取代的烷基})_3$)、烯基胺(即, NH_2 (烯基))、二烯基胺(即, $\text{HN}(\text{烯基})_2$)、三烯基胺(即, $\text{N}(\text{烯基})_3$)、经取代的烯基胺(即, NH_2 (经取代的烯基))、二(经取代的烯基)胺(即, $\text{HN}(\text{经取代的烯基})_2$)、三(经取代的烯基)胺(即, $\text{N}(\text{经取代的烯基})_3$)、单-、二-或三-环烷基胺(即, NH_2 (环烷基)、 $\text{HN}(\text{环烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{环烷基})_3$)、单-、二-或三-芳基胺(即, NH_2 (芳基)、 $\text{HN}(\text{芳基})_2$ 、 $\text{N}(\text{芳基})_3$)或混合胺等。仅举例来说,适合胺的具体实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等等。

[0082] 术语“水合物”是指通过组合本文所描述的化合物与水所形成的复合物。

[0083] “溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本公开的化合物的缔合物或复合物。形成溶剂合物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0084] 一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此平衡。举例来说,含酰胺的化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡存在。不管显示何种互变异构体并且不管互变异构体间的平衡性质如何,化合物应被本领域普通技术人员理解为包含酰胺和亚氨酸互变异构体两者。因此,含酰胺的化合物应理解为包括其亚氨酸互变异构体。同样,含亚氨酸的化合物应理解为包括其酰胺互变异构体。

[0085] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐包括不对称中心并且因此可以产生可以依照绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或针对氨基酸的(D)-或(L)-的对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式。本发明意欲包括所有此类可能的异构体以及其外消旋和光学纯形式。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来制备或使用常规技术(例如色谱法和分步结晶)来拆分。用于制备/分离个别对映异构体的常规技术包括从适合的光学纯的前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文所描述的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称中心时,并且除非另外指明,否则所述化合物意欲包括E和Z几何异构体两

环基、芳基或杂芳基,除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代,前提条件是当L是亚杂烷基时, R^2 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0101] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0102] R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢以外其各自独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代;

[0103] 或 R^3 和 R^4 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基、杂环基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0104] 或 R^4 和 R^5 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0105] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代;或

[0106] R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

[0107] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代;

[0108] 每个 R^{10} 独立地是卤基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 卤代烷基;

[0109] y 是1、2、3、4、5、6、7或8;

[0110] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代;

[0111] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$,其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

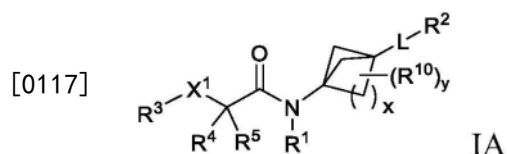
[0112] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;或

[0113] R^{20} 和 R^{21} 与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;并且

[0114] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;或

[0115] R^{30} 和 R^{31} 与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代。

[0116] 在某些实施方案中,提供了式IA化合物:



[0118] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中:

[0119] L是任选地经一个至六个 R^{10} 取代的亚杂烷基,或L是任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基,前提条件是当L是任选地经取代的杂环基并且经由氮环原子结合至桥接环烷基时,L上与连接点相邻的碳原子未经=O或=S取代;

[0120] x是1或2;

[0121] X^1 是O、 NR^9 或键;

[0122] R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代,或 R^1 和 R^5 一起形成杂环基环;

[0123] R^2 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代,前提条件是当L是亚杂烷基时, R^2 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0124] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0125] R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢以外其各自独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代;

[0126] 或 R^3 和 R^4 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基、杂环基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0127] 或 R^4 和 R^5 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0128] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代;或

[0129] R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

[0130] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代;

[0131] 每个 R^{10} 独立地是卤基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 卤代烷基;

[0132] y是1、2、3、4、5、6、7或8;

[0133] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代；

[0134] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代；

[0135] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；或

[0136] R^{20} 和 R^{21} 与其所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代；并且

[0137] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；或

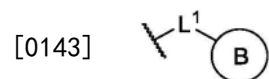
[0138] R^{30} 和 R^{31} 与其所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代。

[0139] 在某些实施方案中，当 R^3 是任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基， z 是1， X^1 是O，并且 L 是任选地经取代的杂芳基时， L 未经 $-L^1-R^{14}$ 取代，其中 L^1 是任选地经取代的亚烷基、任选地经取代的亚杂烷基或 $-O-$ ，并且 R^{14} 是氢、任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基。

[0140] 在一些实施方案中，当 z 是1， X^1 是O时， R^3 不是任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基。

[0141] 在某些实施方案中，当 z 是0并且 X^1 是键时，则 R^3 不是氢或烷基。在某些实施方案中，当 z 是0并且 X^1 是O时，则 R^3 不是氢或烷基。在某些实施方案中，当 z 是0并且 X^1 是O时，则 R^3 不是氢或是氢。在某些实施方案中，当 z 是0并且 X^1 是键时，则 R^3 不是氢。

[0142] 在某些实施方案中，当 R^3 是任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基， z 是1， X^1 是O，并且 L 是任选地经取代的杂芳基时， L 未经以下基团取代：



[0144] 其中：

[0145] L^1 是 C_{1-6} 亚烷基、2-7元亚杂烷基或 $-O-$ ，其中每个 C_{1-6} 亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地经1至5个 R^x 取代；

[0146] B 是氢、苯基或5-6元杂芳基，其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地经1至5个 R^y 取代；

[0147] 每个 R^x 独立地选自自由以下组成的组： C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、

氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;

[0148] 每个 R^Y 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷氧基、氨基- C_1-C_6 烷基、氰基- C_1-C_6 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 G^1 ;

[0149] 或相邻原子上的2个 R^Y 与其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、芳基或5-6元稠合杂芳基,其任选地经1至5个 R^X 取代;

[0150] 每个 G^1 独立地是3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基,其中每个3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1至3个 R^Z 取代;

[0151] 每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、羟基- C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$;并且

[0152] R^A 在每次出现时独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、卤基- C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OR^D$

[0153] R^B 和 R^C 各自独立地是氢或 C_1-C_6 烷基;或 R^B 和 R^C 与其所连接的原子一起形成任选地经1至3个 R^Z 取代的3-7元杂环基环;

[0154] 每个 R^D 独立地是 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

[0155] 每个 R^E 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基- C_1-C_6 烷基;

[0156] 每个 R^F 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或卤基;并且

[0157] m 是1、3或5。

[0158] 在某些实施方案中, L 是任选地经取代的杂芳基环。

[0159] 在某些实施方案中, L 是任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[0160] 在某些实施方案中, L 是具有1至3个氮环原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[0161] 在某些实施方案中, L 是任选地经取代的三唑、噁唑、咪唑、噁二唑或异噁唑。

[0162] 在某些实施方案中, L 是任选地经取代的杂环基环。

[0163] 在某些实施方案中, L 是任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂环基。

[0164] 在某些实施方案中, L 是具有1至3个氮环原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。

[0165] 在某些实施方案中, L 是任选地经取代的二氢异噁唑或任选地经取代的噁唑烷。

[0166] 在某些实施方案中, L 进一步经一个至五个 R^{13} 取代,其中每个 R^{13} 独立地选自卤基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[0167] 在某些实施方案中, L 是任选地经一个至六个 R^{10} 取代的亚杂烷基。

[0168] 在某些实施方案中, L 是直链2至4原子亚杂烷基。

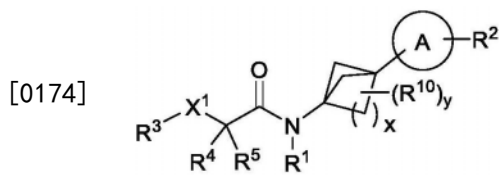
[0169] 在某些实施方案中, L 是具有1至3个链碳原子和一个选自O、 NR^Y 和S的链杂原子的直链亚杂烷基。

[0170] 在某些实施方案中, L 是 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 或 $-CF_2CH_2O-$ 。

[0171] 在某些实施方案中,当 L 是亚杂烷基时,则亚杂烷基与桥接环烷基的连接点是经由碳原子。在某些实施方案中,当 L 是亚杂烷基时,亚杂烷基与桥接环烷基的连接点可以经由碳原子或杂原子。在某些实施方案中,当 L 是亚杂烷基时,亚杂烷基与 $-R^2$ 的连接点可以经由碳原子或杂原子。

[0172] 在某些实施方案中, R^3 和 R^4 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基, 其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[0173] 在某些实施方案中, 提供了式II化合物:



[0175] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药, 其中:

[0176] 环A是任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基, 前提条件是当环A是任选地经取代的杂环基并且经由氮环原子结合至桥接环烷基时, 环A上与连接点相邻的碳原子未经=O或=S取代;

[0177] x 是1或2;

[0178] X^1 是O、 NR^9 或键;

[0179] R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基, 除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代, 或 R^1 和 R^5 一起形成杂环基环;

[0180] R^2 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基, 除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0181] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0182] R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基, 除氢以外其各自独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代;

[0183] 或 R^3 和 R^4 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基, 其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0184] 或 R^4 和 R^5 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基, 其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[0185] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, 其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代; 或

[0186] R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与其所连接的原子一起形成杂环基, 所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

[0187] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基, 除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代;

[0188] 每个 R^{10} 独立地是卤基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 卤代烷基;

[0189] y 是1、2、3、4、5、6、7或8;

[0190] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12}

烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代；

[0191] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代；

[0192] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；或

[0193] R^{20} 和 R^{21} 与其所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代；并且

[0194] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；或

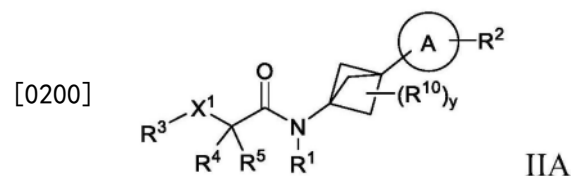
[0195] R^{30} 和 R^{31} 与其所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代。

[0196] 在某些实施方案中， R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，除氢以外其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代；

[0197] R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基，除氢以外其各自独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代；并且

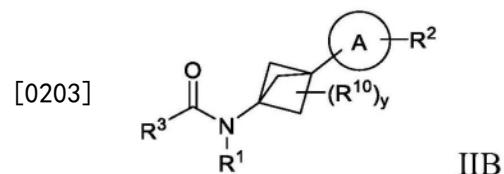
[0198] y 是1、2、3、4、5或6。

[0199] 在某些实施方案中是式IIA化合物：



[0201] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。

[0202] 在某些实施方案中是式IIB化合物：



[0204] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。

[0205] 在式II、IIA或IIB的某些实施方案中， R^2 是任选地经一个或多个 R^{11} 取代的 C_{3-10} 环

烷基。在某些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。在式II、IIA或IIB的某些实施方案中,每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代。在式II、IIA或IIB的某些实施方案中, R^2 是任选地经 $-OR^6$ 取代的 C_{3-10} 环烷基并且 R^6 是任选地经卤基取代的 C_{1-12} 烷基。

[0206] 在式II、IIA或IIB的某些实施方案中, R^3 是芳基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。在式II、IIA或IIB的某些实施方案中, R^3 是苯基,其任选地经一个或多个卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$ 取代。在式II、IIA或IIB的某些实施方案中, R^3 是任选地经卤基取代的苯基。在式II、IIA或IIB的某些实施方案中, R^2 是任选地经 $-OR^6$ 取代的 C_{3-10} 环烷基, R^6 是任选地经卤基取代的 C_{1-12} 烷基,并且 R^3 是任选地经一个或多个 R^{11} 取代的苯基。

[0207] 在某些实施方案中,环A是任选地经取代的杂芳基环。

[0208] 在某些实施方案中,环A是任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[0209] 在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子和任选地1或2个氧和/或硫原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[0210] 在某些实施方案中,环A是任选地经取代的三唑、噁唑、咪唑、噁二唑、苯并噁唑、吡唑、三唑、噻二唑、四唑或异噁唑。在某些实施方案中,环A是任选地经取代的三唑、噁唑、咪唑、噁二唑或异噁唑。

[0211] 在某些实施方案中,环A是任选地经取代的杂环基环。

[0212] 在某些实施方案中,环A是任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂环基。

[0213] 在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子和任选地1或2个氧和/或硫原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。

[0214] 在某些实施方案中,环A是任选地经取代的吡咯烷、咪唑烷、二氢吡咯、噁唑烷、二氢异噁唑或噁唑烷。在某些实施方案中,环A是任选地经取代的二氢异噁唑或任选地经取代的噁唑烷。

[0215] 在某些实施方案中,环A可以进一步经一个至五个 R^{13} 取代,其中每个 R^{13} 独立地选自卤基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。在某些实施方案中,环A可以进一步经一个至五个 R^{13} 取代,其中每个 R^{13} 独立地选自卤基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[0216] 在某些实施方案中,环A未经取代(即,除经 R^2 取代以外未进一步经取代)。在某些实施方案中,环A未进一步经取代并且 R^2 是任选地经一个或多个 R^{11} 取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子和任选地1或2个氧和/或硫原子的未经取代的5

元C₂₋₄杂芳基环。在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子的未经取代的5元C₂₋₄杂芳基环。在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子和任选地1或2个氧和/或硫原子的未经取代的5元C₂₋₄杂芳基环。在某些实施方案中,环A是具有1至3个氮环原子的未经取代的5元C₂₋₄杂芳基环。

[0217] 在某些实施方案中,R²是氢或卤基。在某些实施方案中,R²是氢。

[0218] 在某些实施方案中,R²是C₁₋₁₂烷基、C₁₋₁₂烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、杂环基或芳基,其各自任选地经一个至六个R¹¹取代。

[0219] 在某些实施方案中,R²是任选地经一个至六个R¹¹取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0220] 在某些实施方案中,R²是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、甲基、乙基、丙基、甲氧基或环丁氧基,其各自任选地经一个至六个R¹¹取代。在某些实施方案中,R²是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、甲基、乙基、丙基、甲氧基或环丁氧基,其各自任选地经一个至六个R¹⁰取代。

[0221] 在某些实施方案中,R²经一个至六个R¹¹取代。在某些实施方案中,R²经至少一个R¹¹取代。

[0222] 在某些实施方案中,R²是经C₁₋₆卤代烷氧基取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R²是经三氟甲氧基取代的环烷基。在某些实施方案中,R²是3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0223] 在某些实施方案中,R²是经(C₁₋₆卤代烷氧基)甲基取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,R²是经(三氟甲氧基)甲基取代的环烷基。在某些实施方案中,R²是2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基。

[0224] 在某些实施方案中,R¹¹是羟基、卤代(C₁₋₆烷氧基)、卤基、环烷基、环烷氧基、苯基、C₁₋₆烷氧基羰基、氰基、卤代(C₁₋₆烷基)、卤代(C₁₋₆烷氧基)环烷氧基、卤代(C₁₋₆烷氧基)烷基、卤代(杂环基)或卤苯氧基。

[0225] 在某些实施方案中,R¹¹是1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟乙基、三唑-2-基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基、2,2,2-三氟-1-甲基-乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基、氯、二氟甲氧基、二氟甲基、氟、甲基、叔丁氧基羰基、三氟甲氧基甲基或环丙基。

[0226] 在某些实施方案中,R²是(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基、1-氟环丙基、1,1,1-三氟乙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁氧基甲基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、3,3-二氟-1-甲基-丙基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯甲基、氰基环丁基、环丁氧基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环丙基、环丙基乙基、环丙基甲基、羟基环丁基、甲基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、(三氟甲氧基)环丁氧基、三氟甲氧基乙基或三氟甲氧基甲基。

[0227] 在某些实施方案中,R²是(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基、1-氟环丙基、1,1,1-三氟乙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁氧基甲基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、3,3-二氟-1-甲基-丙基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯甲基、氰基环丁基、环丁氧基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环丙基、环丙基乙基、环丙基甲基、羟基环丁基、甲基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲

氧基、(三氟甲氧基)环丁氧基、三氟甲氧基乙基、三氟甲氧基甲基、3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基或3-(环丙基)环丁基。

[0228] 在实施方案中, R^2 是 (4-氯-3-氟-苯氧基) 甲基、1-氟环丙基、1,1,1-三氟乙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁氧基甲基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、3,3-二氟-1-甲基-丙基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯甲基、氰基环丁基、环丁氧基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环丙基、环丙基乙基、环丙基甲基、羟基环丁基、甲基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、(三氟甲氧基)环丁氧基、三氟甲氧基乙基、三氟甲氧基甲基、3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基、3-(环丙基)环丁基、(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)甲基、(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基、1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)氮杂环丁-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基、1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁-3-基、1-叔丁氧基羰基-2-甲基氮杂环丁-3-基、2-(4-氯-3-氟-苯基、2-(二氟甲基)环丙基、2-(三氟甲氧基甲基)环丙基、2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基、2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、3-(三氟甲氧基甲基)环丁基、3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基、3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、4-(2,2,2-三氟乙基)吗啉-2-基、4-叔丁氧基羰基-吗啉-2-基、5-(三氟甲氧基甲基)四氢呋喃-2-基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或5-氟-3-吡啶基。

[0229] 在某些实施方案中, R^2 是 (4-氯-3-氟-苯氧基) 甲基、1-氟环丙基、1,1,1-三氟乙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁氧基甲基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、3,3-二氟-1-甲基-丙基、4-氯-3-氟-苯基、苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-羟基甲基-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、3-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、2,4-二氟苯基、4-氯-2,6-二氟苯基、4-氯-2,3-二氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-2-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-氯-2-氟-苯基、5-(三氟甲基)-2-吡啶基、6-(三氟甲基)-2-吡啶基、2-(三氟甲基)嘧啶-5-基、5-氟吡啶-3-基、1,2,3-三唑-2-基)环丁-3-基、1,2,3-三唑-2-基)环丁-1-基、2-羟基-4-(三氟甲基)苯基、2-氰基-4-(三氟甲基)苯基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环丁基、5-(三氟甲基)-4,5-二氢噁唑-2-基、2-甲氧基羰基-4-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲氧基)乙氧基、4-氯苯基、苯甲基、2-氰基环丁基、2-羟基环丁基、环丁氧基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环丙基、环丙基乙基、环丙基甲基、羟基环丁基、甲基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、(三氟甲氧基)环丁氧基、三氟甲氧基乙基、三氟甲氧基甲基、3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基、3-(环丙基)环丁基、(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)甲基、(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基、1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)氮杂环丁-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基、1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁-3-基、1-叔丁氧基羰基-2-甲基氮杂环丁-3-基、2-(4-氯-3-氟-苯基、2-(二氟

甲基)环丙基、2-(三氟甲氧基甲基)环丙基、2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基、2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、3-(三氟甲氧基甲基)环丁基、3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基、3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、4-(2,2,2-三氟乙基)吗啉-2-基、4-叔丁氧基羰基-吗啉-2-基、5-(三氟甲氧基甲基)四氢呋喃-2-基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或5-氟-3-吡啶基。

[0230] 在某些实施方案中, R^2 是3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基或3-(环丙基)环丁基。

[0231] 在某些实施方案中, L或环A是(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基、1-(3-氰基环丁基)三唑-4-基、1-(3-羟基环丁基)三唑-4-基、1-(4-氯苯基)三唑-4-基、1-苯甲基三唑-4-基、1-环丁基三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、2-(3-氰基环丁基)三唑-4-基、2-(三氟甲氧基)乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基、2-环丁基三唑-4-基、3-[(三氟甲氧基)环丁氧基]-咪唑-1-基、3-氰基环丁基)三唑-4-基、3-环丁基异噁唑-5-基、4-(环丁基甲基)咪唑-1-基、4-[3-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基、4-环丁基咪唑-1-基、4-环丁基噁唑-2-基、5-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基、5-(1-氟环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2-环丙基乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2,2-二氟环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(3-氰基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(3,3-二氟-1-甲基-丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(环丁氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(环丁基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(三氟甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[2-甲基环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[3-(三氟甲氧基)丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[3-(三氟甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-(1,1,1-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-环丁基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-环丁基-4,5-二氢异噁唑-3-基、5-环丁基异噁唑-3-基、5-环丁基噁唑-2-基、5-环戊基-4,5-二氢异噁唑-3-基或噁唑烷-2-酮-5-基。

[0232] 在某些实施方案中, 当 R^2 是经取代的环丁基时, 环丁基上的取代基是顺式。在某些实施方案中, 环丁基上的取代基是反式。

[0233] 在某些实施方案中, X^1 是O。在某些实施方案中, X^1 是键。

[0234] 在某些实施方案中, z是0并且 X^1 是键。

[0235] 在某些实施方案中, z是0, X^1 是键, 并且 R^3 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[0236] 在某些实施方案中, R^3 是 C_{1-12} 烷基, 其任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[0237] 在某些实施方案中, z是0。在某些实施方案中, z是1。

[0238] 在某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[0239] 在某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、芳基或杂芳基, 其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[0240] 在某些实施方案中, R^3 是环丁基、三唑基或苯基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[0241] 在某些实施方案中, R^3 是环丁基。在某些实施方案中, R^3 是环丁基并且 R^{11} 是三氟甲氧基。

[0242] 在某些实施方案中, R^3 是任选地经取代的苯基。

[0243] 在某些实施方案中, R^3 是苯基,其任选地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、氰基、任选地经一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷基和任选地经一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷氧基。

[0244] 在某些实施方案中, R^3 是经氯、氟或其组合取代的苯基。

[0245] 在某些实施方案中, R^3 是4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基或三氟甲氧基环丁-2-基。

[0246] 在某些实施方案中, R^3 是4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、三氟甲氧基环丁-2-基(5-氯-3-吡啶基)甲基、1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、2-(三氟甲氧基)乙基、2-螺[2.3]己-5-基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁基]甲基、3-(三氟甲氧基)环戊基、3-(三氟甲氧基甲基)环丁基、3-氟苯基、4-环丙基苯氧基、4-氟苯基或6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基。

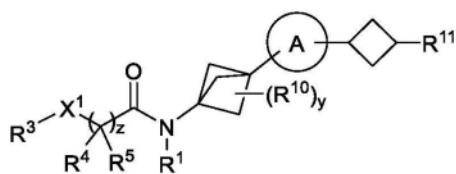
[0247] 在某些实施方案中, R^3 是3,4-二氟苯基、2-(三氟甲基)吡啶-5-基、4-(三氟甲基)苯基、2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)乙基、2-(三氟甲氧基)乙基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、4-氯苯基、3-氯苯基、4-溴苯基、6-氯苯并二氢吡喃-2-基、6-氟苯并二氢吡喃-2-基、5-氯苯并[d]噁唑-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、3-氯喹啉-7-基、7-氯喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲氧基)苯基、5-氯苯并[d]噁唑-2-基、7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、7-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基、5-氟苯并[d]噁唑-2-基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、7-氯吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-基、7-氯异喹啉-3-基、7-氯喹啉-3-基、7-溴异喹啉-3-基、7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、喹啉-2-基、喹喔啉-2-基、6-氟喹啉-2-基、6-溴喹啉-2-基、喹唑啉-2-基、6-氯苯并[d]噁唑-2-基、5-溴苯并[d]噁唑-2-基、7-氯-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-氯喹唑啉-2-基、6-氯-7-氟喹啉-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-3-基、3-(三氟甲氧基)环丁基甲基、3-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)环丁基、4-((三氟甲氧基)甲基)环己基、1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁基、3-乙氧基环丁烷基、3-氰基环丁基、2-(4-氯苯基)-1-羟乙基、4-氯-3-(羟基甲基)苯基、2-(4-氯苯基)-2-羟乙基、3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)环丁基、1-(三氟甲氧基)丙-2-基、6-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基、2-(三氟甲氧基)丙基、1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-咪唑-4-基、4-氯-3-氟苯基或三氟甲氧基环丁-2-基。

[0248] 在某些实施方案中, R^4 和 R^5 是H。在某些实施方案中, R^4 和 R^5 各自独立地是H、任选地经羟基取代的烷基。

[0249] 在某些实施方案中, R^1 是H。

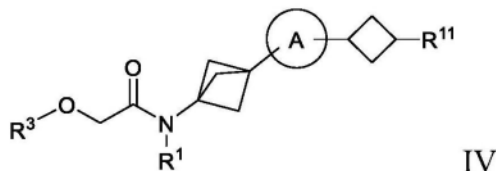
[0250] 在某些实施方案中,提供了式III化合物:

[0251]

[0252] 其中A、X¹、y、z、R¹、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰和R¹¹如本文所定义。

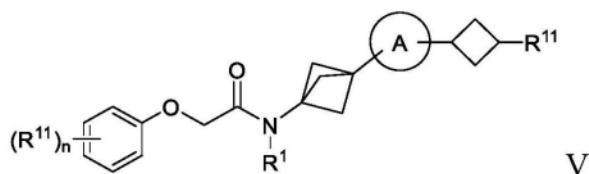
[0253] 在某些实施方案中,提供了式IV化合物:

[0254]

[0255] 其中A、R¹、R³和R¹¹如本文所定义。

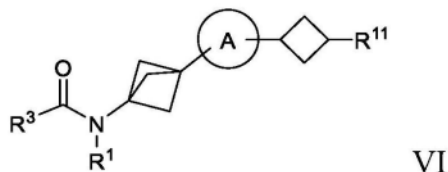
[0256] 在某些实施方案中,提供了式V化合物:

[0257]

[0258] 其中A、R¹和R¹¹如本文所定义,并且n是0、1、2或3。

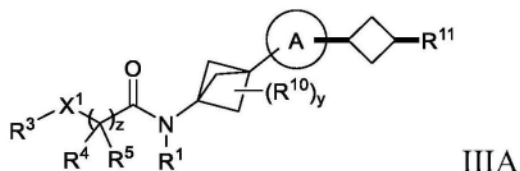
[0259] 在某些实施方案中是式VI化合物:

[0260]

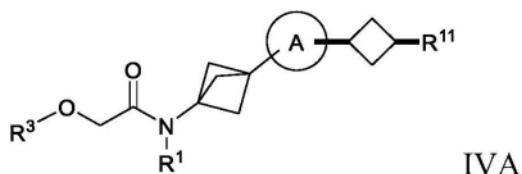
[0261] 其中A、R¹和R¹¹如本文所定义。

[0262] 在某些实施方案中,提供了式IIIA化合物:

[0263]

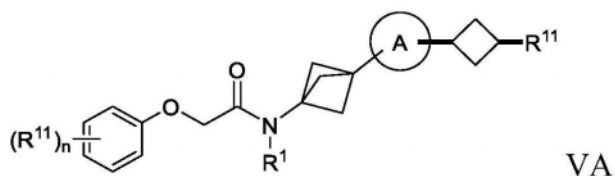
[0264] 其中A、X¹、y、z、R¹、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰和R¹¹如本文所定义。在某些实施方案中,提供了式IVA化合物:

[0265]

[0266] 其中A、R¹、R³和R¹¹如本文所定义。

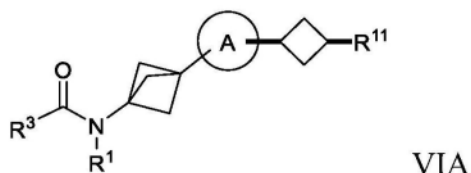
[0267] 在某些实施方案中,提供了式VA化合物:

[0268]

[0269] 其中A、R¹和R¹¹如本文所定义,并且n是0、1、2或3。

[0270] 在某些实施方案中是式VIA化合物:

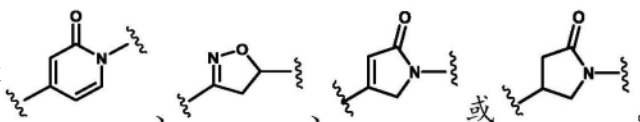
[0271]

[0272] 其中A、R¹、R³和R¹¹如本文所定义。

[0273] 在式III、IV、V、VI、IIIA、IVA、VA或VIA的某些实施方案中,每个R¹¹独立地是卤基、氰基、氧代基、-OR⁶、-SR⁶、-SF₅、-NR⁶R⁷、C₁₋₁₂烷基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、-S(O)₁₋₂R⁶、-S(O)₁₋₂NR⁶、-NR⁶S(O)₁₋₂R⁷、-NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸、-NR⁶C(O)R⁷或-NR⁶C(O)OR⁷,其中R¹¹的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个R¹²取代。在式III、IV、V、VI、IIIA、IVA、VA或VIA的某些实施方案中,R²是任选地经-OR⁶取代的C₃₋₁₀环烷基并且R⁶是任选地经卤基取代的C₁₋₁₂烷基。

[0274] 在式III、IV、V、VI、IIIA、IVA、VA或VIA的某些实施方案中,R³是芳基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个R¹¹取代。在式III、IV、V、VI、IIIA、IVA、VA或VIA的某些实施方案中,R³是苯基,其任选地经一个或多个卤基、氰基、硝基、氧代基、-OR⁶、-SR⁶、-SF₅、-NR⁶R⁷、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、-S(O)₁₋₂R⁶、-S(O)₁₋₂NR⁶、-NR⁶S(O)₁₋₂R⁷、-NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸、-NR⁶C(O)R⁷或-NR⁶C(O)OR⁷取代。在式III、IV、V、VI、IIIA、IVA、VA或VIA的某些实施方案中,R³是任选地经卤基取代的苯基。

[0275] 在某些实施方案中,L或环A是



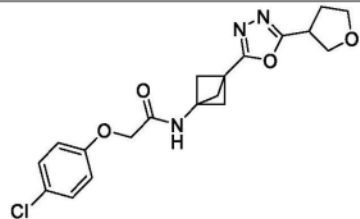
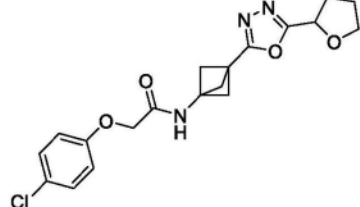
[0276] 在式I、IA或II的某些实施方案中,环A是任选地经取代的杂芳基并且R²是任选地经取代的环烷基。

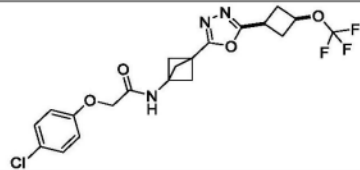
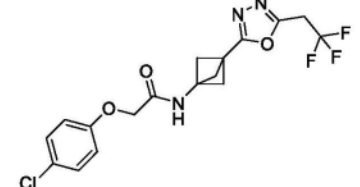
[0277] 在式I、IA或II的某些实施方案中,环A是任选地经取代的杂芳基并且R²是环丙基、环丁基或环戊基,其任选地经卤基、氧代基、氨基、羟基、氰基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基独立地任选地经氧代基、卤基、氨基或羟基取代。

[0278] 在某些实施方案中,提供了选自表1的化合物:

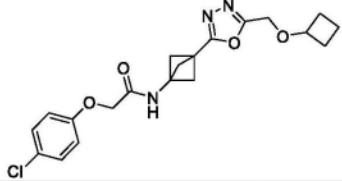
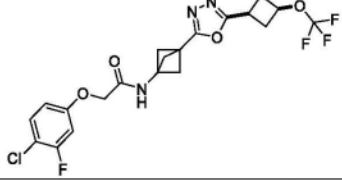
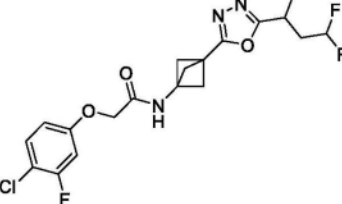
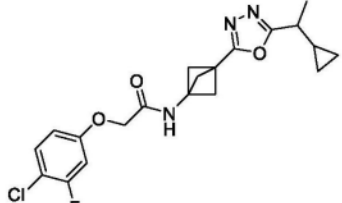
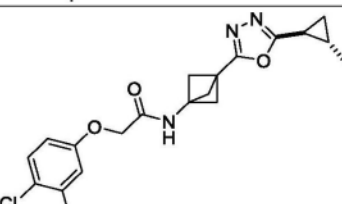
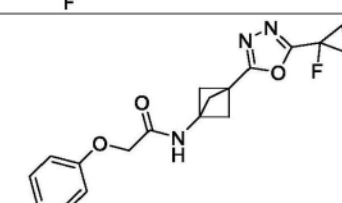
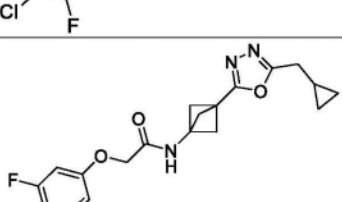
[0279] 表1

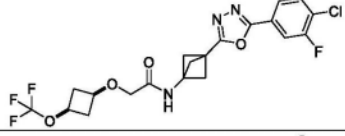
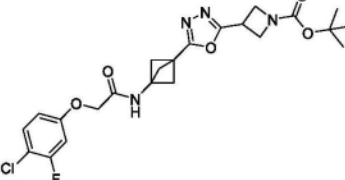
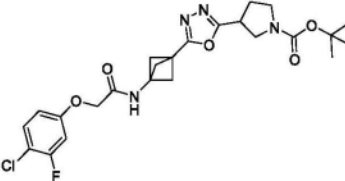
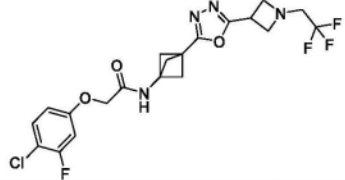
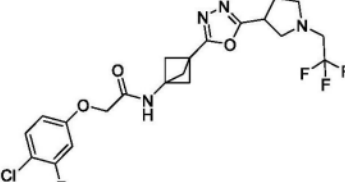
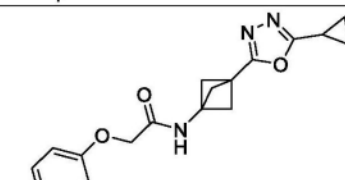
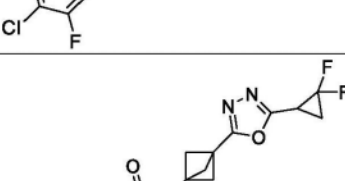
[0280]

实施例	化合物
1	
2	

实施例	化合物
3	
4	

[0281]

实施例	化合物
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

实施例	化合物
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

[0282]

实施例	化合物
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

实施例	化合物
28	
29	
31	
32	
33	
34	
35	

[0283]

实施例	化合物
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

实施例	化合物
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
55	
56	
57	

[0284]

实施例	化合物
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

实施例	化合物
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

[0285]

实施例	化合物
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

实施例	化合物
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

[0286]

实施例	化合物
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

实施例	化合物
110	
111	
112	
	(第一洗脱对映异构体)
113	
	(第二洗脱对映异构体)
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

[0287]

实施例	化合物
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

实施例	化合物
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

[0288]

实施例	化合物
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

实施例	化合物
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

[0289]

实施例	化合物
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	

实施例	化合物
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

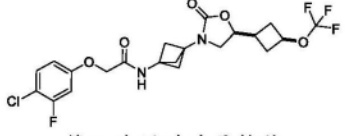
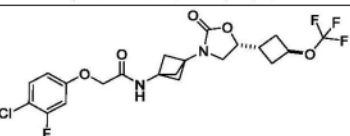
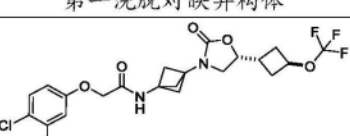
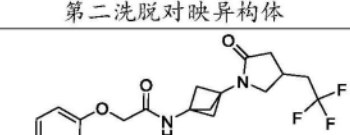
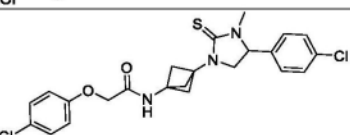
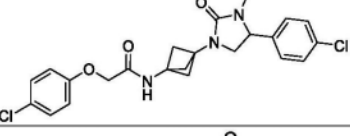
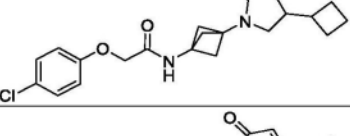
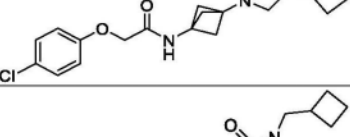
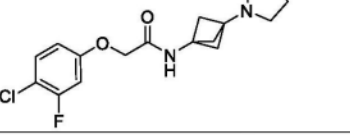
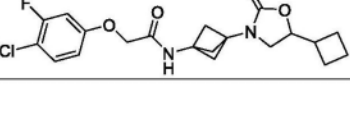
[0290]

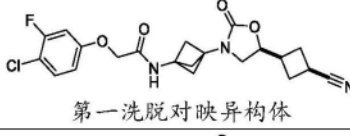
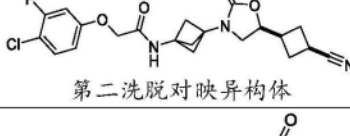
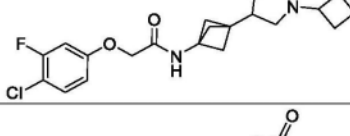
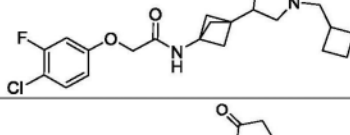
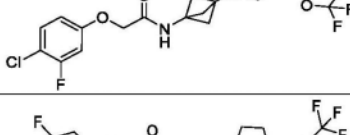
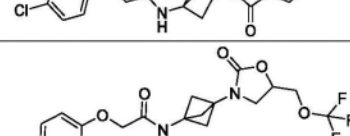
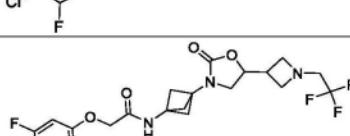
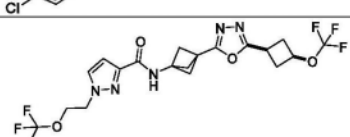
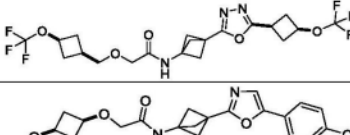
实施例	化合物
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

实施例	化合物
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

第一洗脱对映异构体

[0291]

实施例	化合物
207	 第二洗脱对映异构体
208	 第一洗脱对映异构体
209	 第二洗脱对映异构体
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	

实施例	化合物
217	 第一洗脱对映异构体
218	 第二洗脱对映异构体
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

[0292]

实施例	化合物
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	

实施例	化合物
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	

[0293]

实施例	化合物
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	

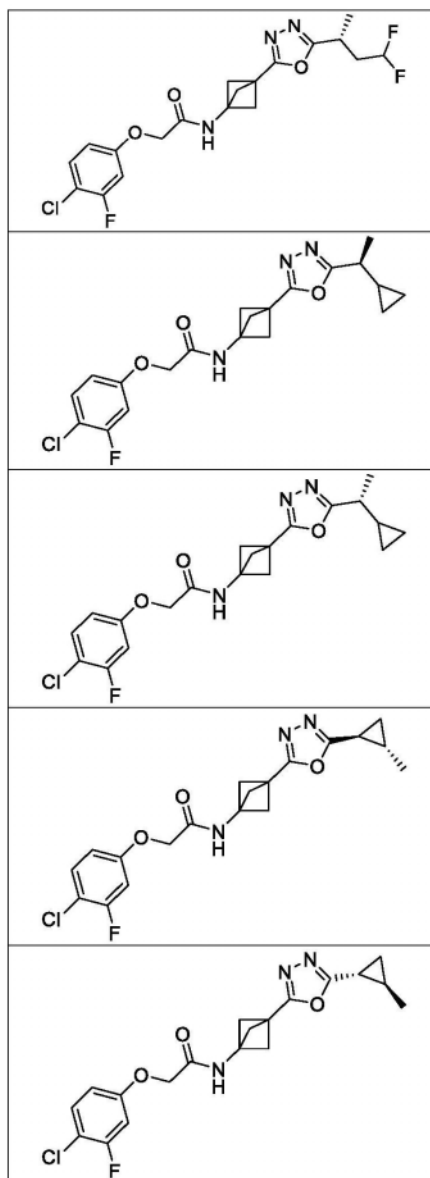
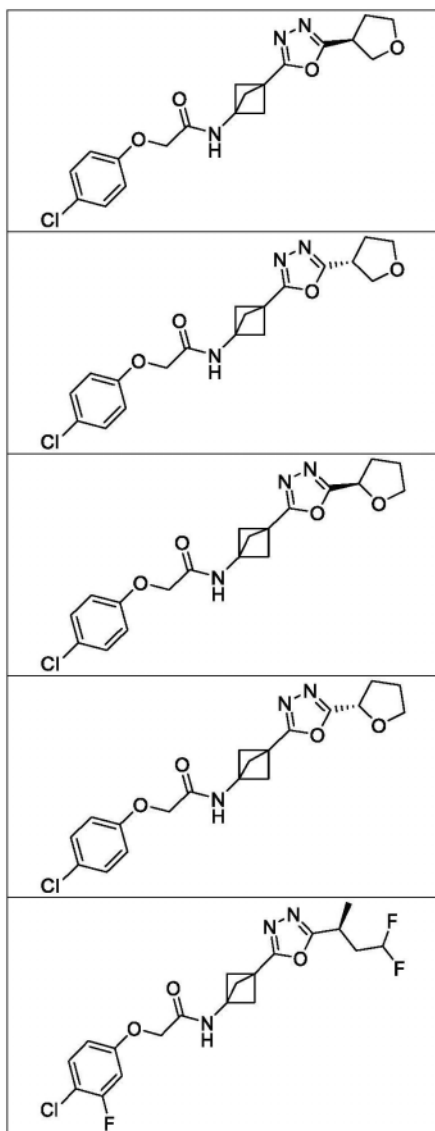
实施例	化合物
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

[0294] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、前药、立体异构体或立体异构体的混合物。

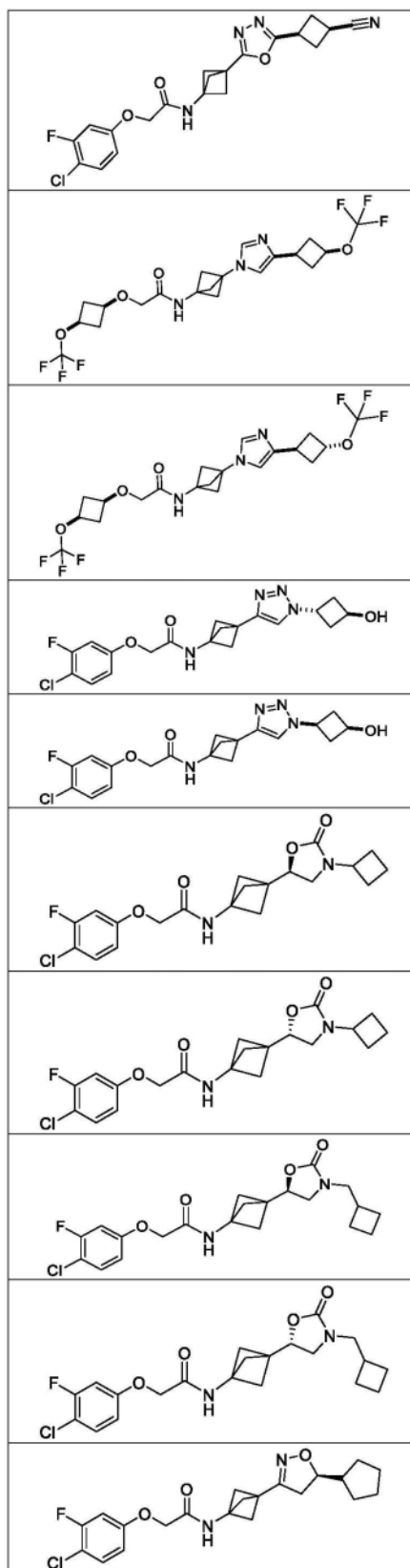
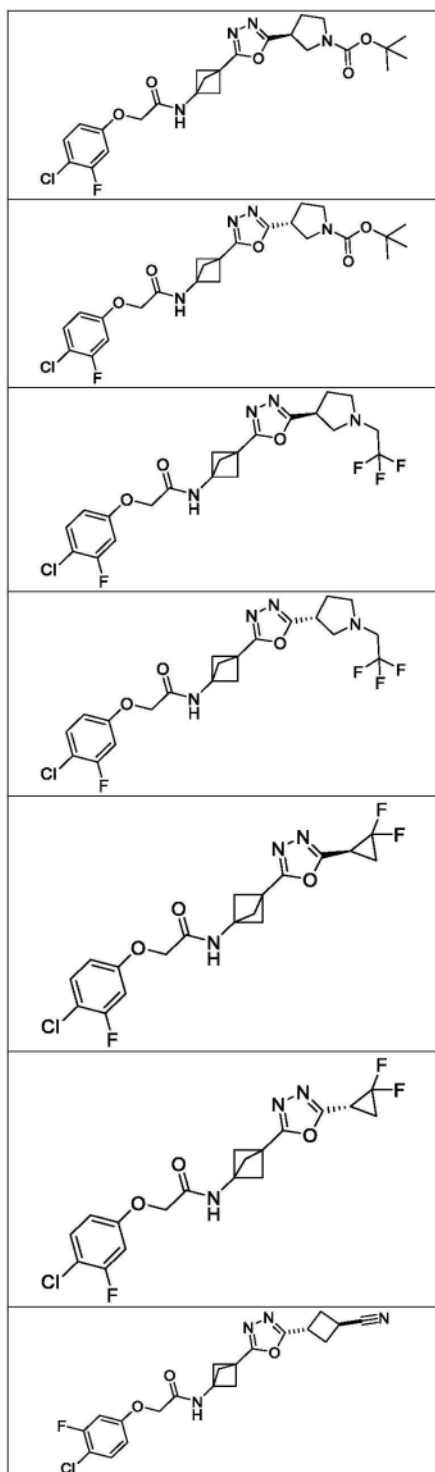
[0295] 在某些实施方案中,提供了选自表2的化合物:

[0296] 表2

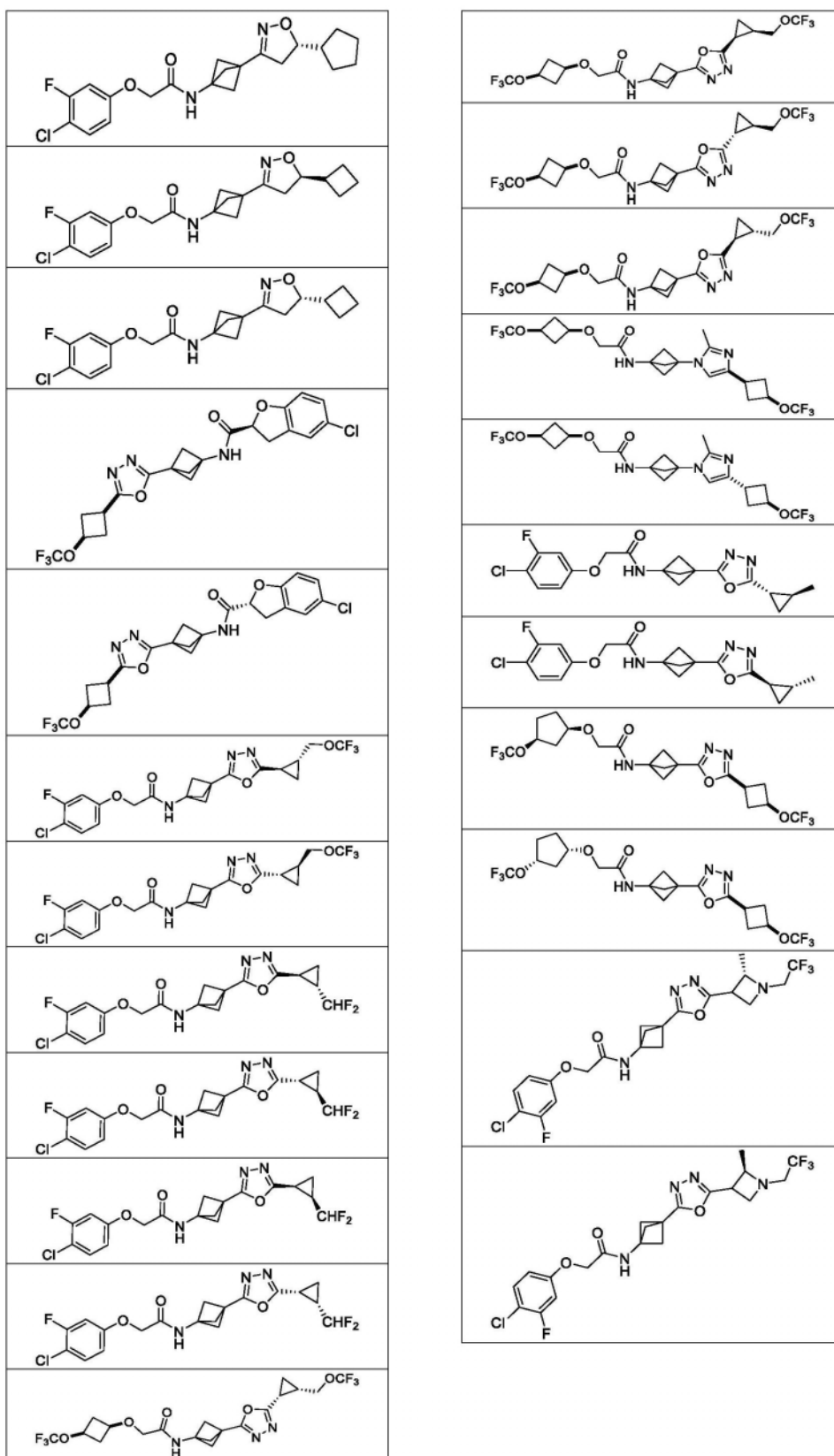
[0297]



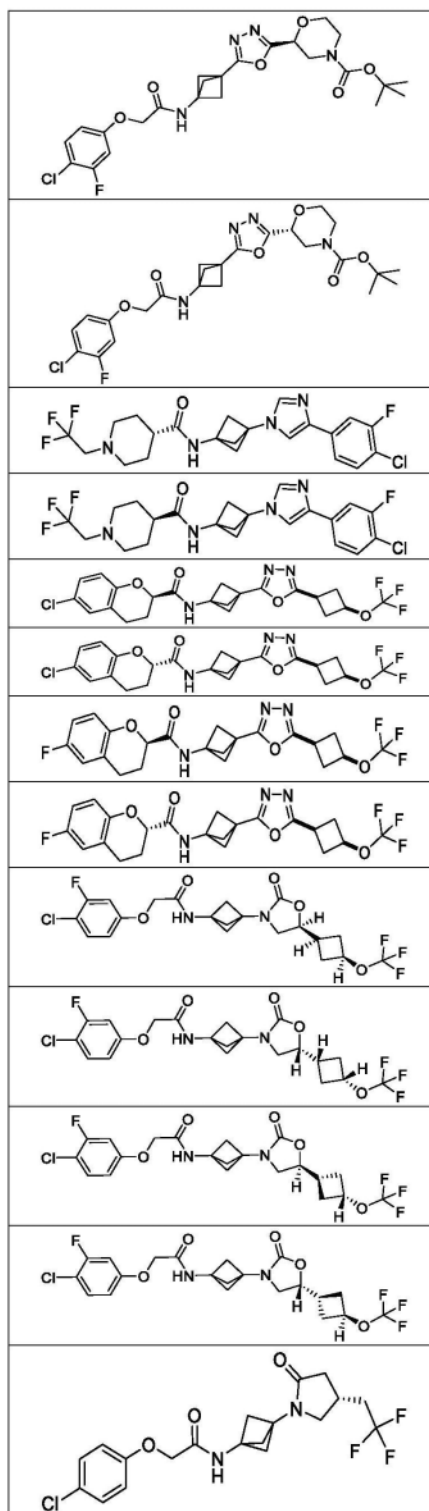
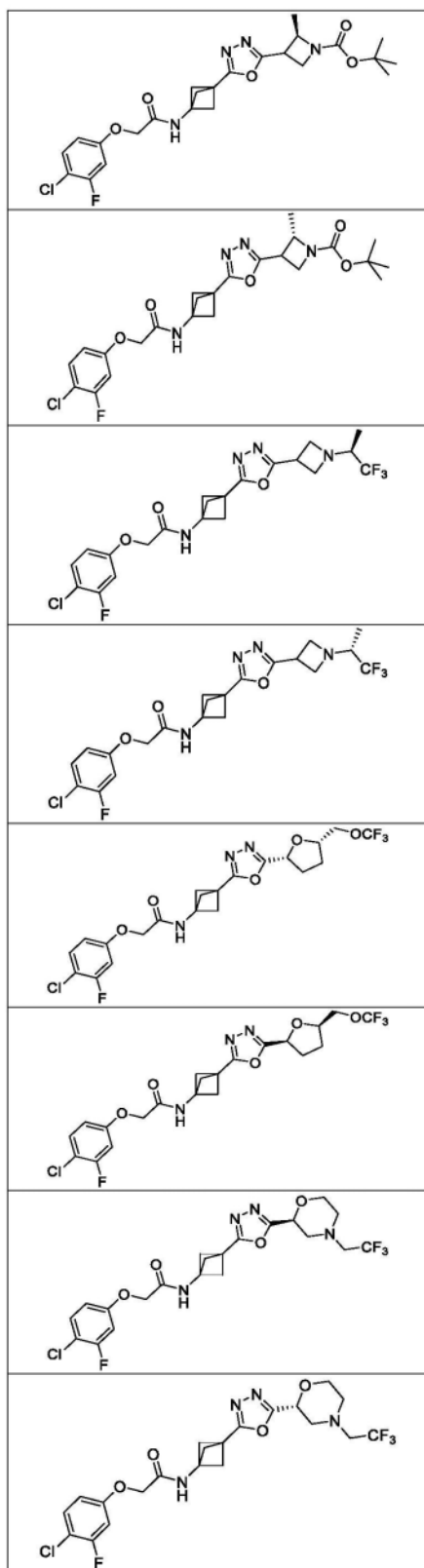
[0298]



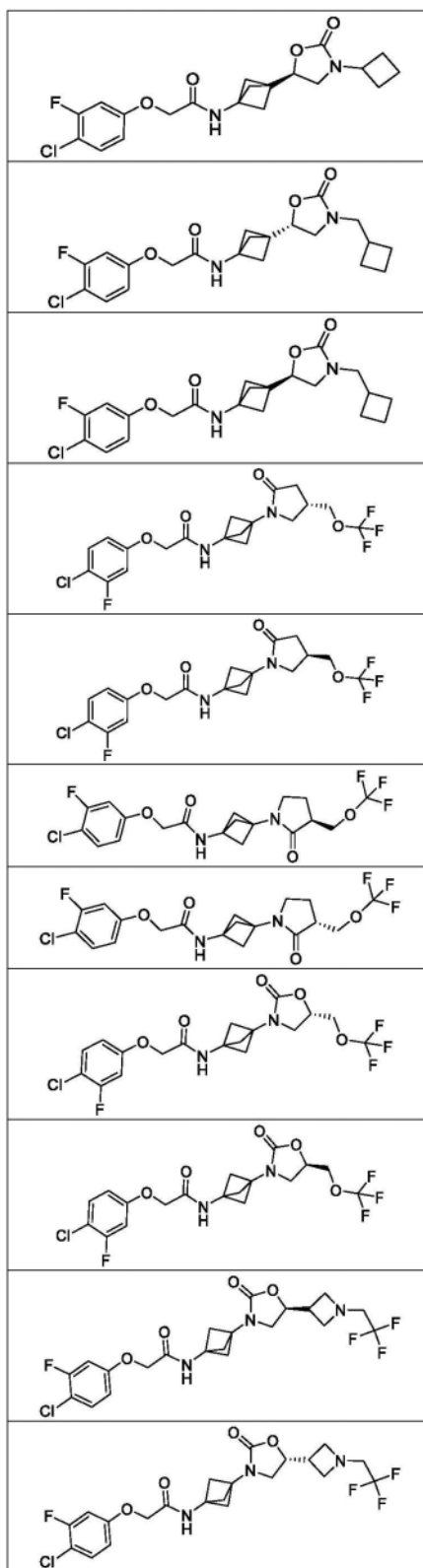
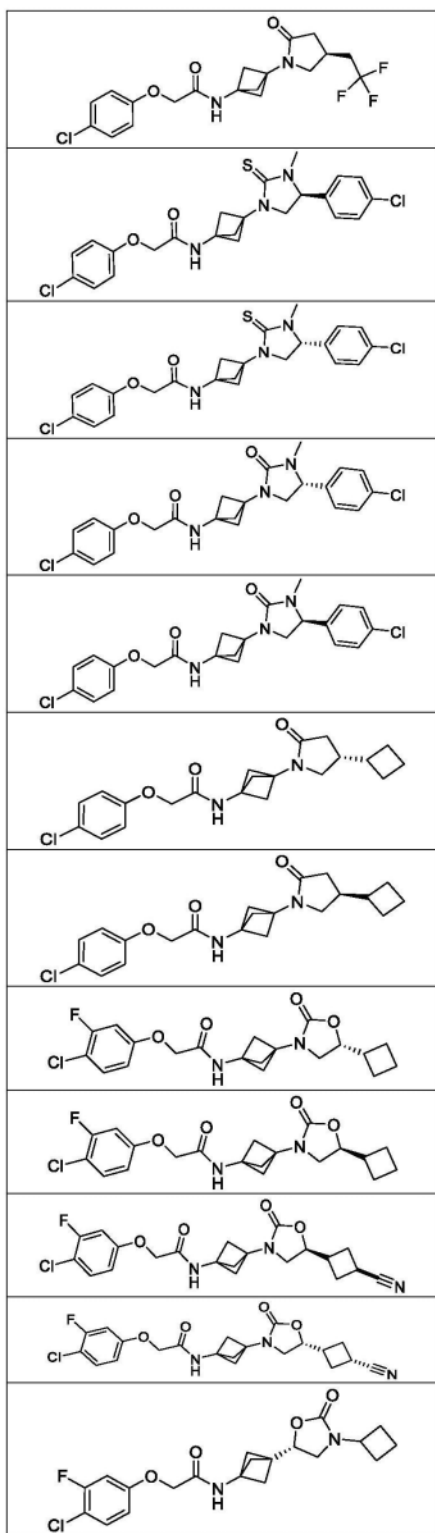
[0299]



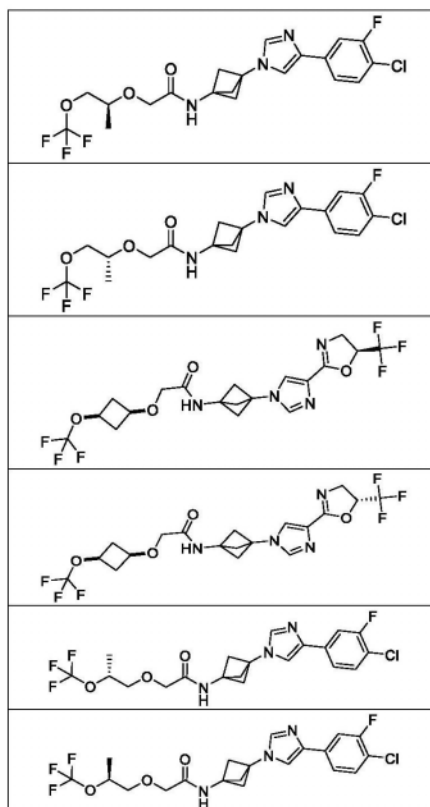
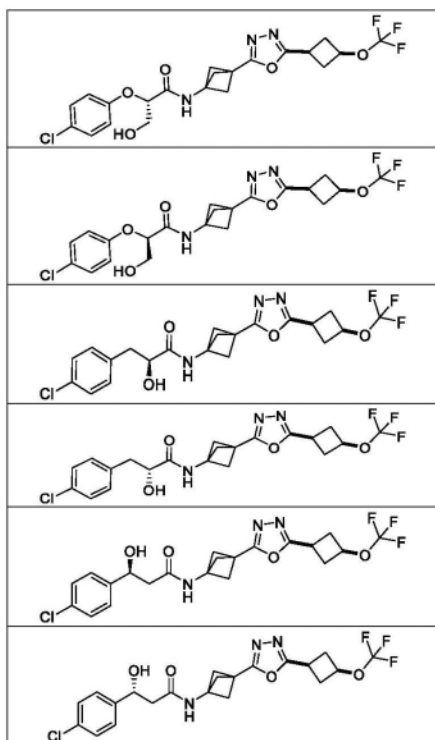
[0300]



[0301]



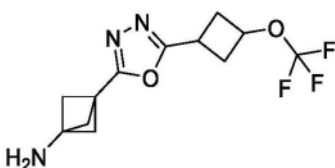
[0302]



[0303] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物或前药。

[0304] 在某些实施方案中,提供了具有以下结构的化合物

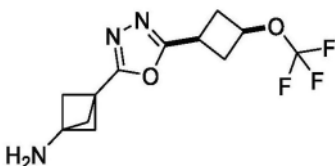
[0305]



[0306] 或其盐、同位素富集类似物、立体异构体或立体异构体的混合物。在某些实施方案中,盐是HCl盐。

[0307] 在某些实施方案中,提供了具有以下结构的化合物

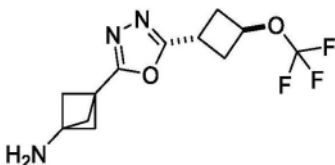
[0308]



[0309] 或其盐。在某些实施方案中,盐是HCl盐。

[0310] 在某些实施方案中,提供了具有以下结构的化合物

[0311]



[0312] 或其盐。在某些实施方案中,盐是HCl盐。

[0313] 3. 方法

[0314] “治疗(treatment或treating)”是获得有益或期望结果(包括临床结果)的方法。

有益或期望临床结果可以包括以下一者或多者：a) 抑制疾病或疾患（例如，减少由疾病或疾患产生的一种或多种症状，和/或减小疾病或疾患的程度）；b) 减缓或阻止一种或多种与疾病或疾患相关的临床症状的发展（例如，稳定疾病或疾患，预防或延迟疾病或疾患的恶化或进展，和/或预防或延迟疾病或疾患的扩散（例如，转移））；和/或c) 减轻疾病，即，引起临床症状的消退（例如，改善疾病状态，使疾病或疾患部分或完全消退，增强另一种药剂的作用，延迟疾病进展，提高生活质量和/或延长存活期）。

[0315] “预防 (prevention或preventing)” 意指促使疾病或疾患的临床症状不发展的疾病或疾患的任何治疗。在一些实施方案中，化合物可以施用于处于疾病或疾患的风险下或具有疾病或疾患的家族史的受试者（包括人类）。

[0316] “受试者”是指已经成为或将成为治疗、观察或实验的对象的动物，例如哺乳动物（包括人类）。本文所描述的方法可以适用于人类疗法和/或兽医应用。在一些实施方案中，受试者是哺乳动物。在某些实施方案中，受试者是人类。

[0317] 术语本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的“治疗有效量”或“有效量”意指当施用于受试者时足以实现治疗以提供治疗益处（例如改善症状或减缓疾病进展）的量。举例来说，治疗有效量可以是足以减少如本文所描述的疾病或疾患的症状的量。治疗有效量可以取决于受试者和所治疗的疾病或疾患、受试者的体重和年龄、疾病或疾患的严重程度和施用方式而变化，其可以由本领域普通技术人员容易地确定。

[0318] 本文所描述的方法可以体内或离体应用于细胞群体。“体内”意指在活的个体内，如在动物或人体内。在此背景下，本文所描述的方法可以治疗性地用于个体中。“离体”意指在活的个体外。离体细胞群体的实例包括体外细胞培养物和生物样品，包括从个体获得的流体或组织样品。此类样品可以通过本领域中所熟知的方法获得。示例性生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿液和唾液。在此背景下，本文所描述的化合物和组合物可以用于多种目的，包括治疗和实验目的。举例来说，本文所描述的化合物和组合物可以离体使用以针对给定的适应症、细胞类型、个体和其它参数来确定本公开的化合物的施用的最佳时程和/或给药。从此种用途搜集的信息可以用于实验目的或用于诊所中以设定体内治疗的方案。本文所描述的化合物和组合物可以适用的其它离体用途在下文中描述或将为本领域技术人员显而易见。可以进一步表征所选化合物以检查人类或非人类受试者中的安全性或耐受剂量。此类特性可以使用本领域技术人员通常已知的方法检查。

[0319] 在某些实施方案中，本文所公开的化合物可以用于治疗细胞增殖性病症，包括癌性和非癌性细胞增殖性病症两者。细胞增殖性病症的治疗可以包括但不限于抑制细胞增殖，包括快速增殖。预期本文所描述的化合物可以用于治疗任何类型的癌症，包括但不限于癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病和生殖细胞瘤。示例性癌症包括但不限于肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤或恶性纤维性组织细胞瘤、脑癌（例如，脑干胶质瘤、星细胞瘤（例如，小脑星细胞瘤、大脑星细胞瘤等）、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎细胞瘤、恶性神经胶质瘤、颅咽管瘤、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、成髓细胞瘤、髓上皮瘤、中分化松果体实质瘤、幕上原始神经外胚层瘤和/或成松果体细胞瘤、视觉路径和/或下丘脑神经胶质瘤、脑和脊髓肿瘤等）、乳癌、支气管肿瘤、类癌肿瘤（例如，胃肠类癌肿瘤等）、未知原发性癌、子宫颈癌、脊索瘤、慢性骨髓增殖性病症、结肠癌、结

肠直肠癌、胚胎细胞瘤、中枢神经系统癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤文家族肿瘤 (Ewing family of tumor)、眼癌 (例如, 眼内黑色素瘤、成视网膜细胞瘤等)、胆囊癌、胃癌、胃肠肿瘤 (例如, 类癌肿瘤、基质瘤 (gist)、基质细胞肿瘤等)、生殖细胞瘤 (例如, 颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤等)、妊娠滋养层肿瘤、头颈癌、肝细胞癌、下咽癌、下丘脑和视觉路径神经胶质瘤、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、卡波西肉瘤 (Kaposi sarcoma)、肾癌、大细胞肿瘤、喉癌 (例如, 急性成淋巴细胞性喉癌、急性骨髓性喉癌等)、白血病 (例如, 骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多发性骨髓性白血病、毛细胞白血病等)、唇和/或口腔癌、肝癌、肺癌 (例如, 非小细胞肺癌、小细胞肺癌等)、淋巴瘤 (例如, AIDS相关淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma)、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia) 等)、骨恶性纤维性组织细胞瘤和/或骨肉瘤、成髓细胞瘤、髓上皮瘤、梅克尔细胞癌 (merkel cell carcinoma)、间皮瘤、转移性鳞状颈癌、口癌、多发性内分泌腺瘤形成综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈状肉芽肿、骨髓发育不良综合征、骨髓发育不良/骨髓增殖性疾病 (例如, 慢性骨髓增殖性疾病等)、鼻腔和/或鼻旁窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、口部癌; 口腔癌、口咽癌; 骨肉瘤和/或骨恶性纤维性组织细胞瘤; 卵巢癌 (例如, 卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜在肿瘤等)、胰脏癌 (例如, 胰岛细胞肿瘤等)、乳头状瘤病、鼻旁窦和/或鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、中分化松果体实质瘤、成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层瘤、垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺胚细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、移行细胞癌、涉及染色体15上的NUT基因的呼吸道癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤 (例如, 尤文家族肿瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫肉瘤等)、塞泽里综合征 (Sézary syndrome)、皮肤癌 (例如, 非黑色素瘤、黑色素瘤、梅克尔细胞癌等)、小肠癌、鳞状细胞癌、潜隐性原发性、转移性鳞状颈癌、胃癌、幕上原始神经外胚层瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和/或胸腺癌、甲状腺癌、肾、肾盂和/或输尿管的移行细胞癌 (例如, 滋养层肿瘤、未知原发性原位癌、尿道癌、子宫癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤等)、阴道癌、视觉路径和/或下丘脑神经胶质瘤、外阴癌、维尔姆斯瘤 (Wilms tumor) 等等。非癌性细胞增殖性病症的实例包括但不限于纤维腺瘤、腺瘤、导管内乳头状瘤、乳头腺瘤、腺病、纤维囊性疾病或乳房变化、浆细胞增殖性病症 (PCPD)、再狭窄、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、肌纤维瘤病、纤维性错构瘤、颗粒性淋巴球增殖性病症、良性前列腺增生、重链病 (HCD)、淋巴增殖性病症、牛皮癣、特发性肺纤维化、硬皮症、肝硬化、IgA肾病变、肾小球系膜增殖性肾小球性肾炎、膜性增殖性肾小球性肾炎、血管瘤、血管和非血管眼内增殖性病症等等。

[0320] 在某些实施方案中, 本文所公开的化合物可以用于治疗肺损伤和/或肺炎。

[0321] 在某些实施方案中, 本文所公开的化合物可以用于治疗癌症、癌前期综合征以及与活化的未折叠蛋白反应路径相关的疾病/损伤, 例如阿尔茨海默氏病、神经病性疼痛、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、帕金森氏病、糖尿病、代谢综合征、代谢失调、亨廷顿氏病 (Huntington's disease)、克-雅二氏病 (Creutzfeldt-Jakob Disease)、致死性家族性失眠症、杰茨曼-斯脱司勒-史茵克综合征 (Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome) 和相关朊蛋白病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、进行性核上性麻痹、心肌梗塞、心血管

疾病、发炎、器官纤维化、慢性和急性肝病、脂肪肝疾病、肝脂肪变性、肝纤维化、慢性和急性肺病、肺纤维化、慢性和急性肾病、肾纤维化、慢性创伤性脑病变 (CTE)、神经退化、痴呆、额颞叶痴呆、tau 蛋白病变 (tauopathy)、皮克氏病 (Pick's disease)、尼曼-皮克氏病 (Neimann-Pick's disease)、类淀粉变性、认知损害、动脉粥样硬化、眼病、心律不整;在器官移植中和在用于移植的器官的运输中。

[0322] 在实施方案中,本文所公开的化合物可以用于治疗癌症、阿尔茨海默氏病、中风、1 型糖尿病、帕金森病、亨廷顿氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、动脉粥样硬化、心律不整或年龄相关性黄斑变性或减轻所述疾病的严重程度。

[0323] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物可以用于治疗神经病性疼痛。

[0324] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物可以用于治疗眼病/血管生成或减轻其严重程度。在某些实施方案中,眼病包括血管渗漏(例如,任何阻塞性或炎性视网膜血管疾病的水肿或新血管形成,例如虹膜发红、新生血管青光眼、翼状胬肉、血管化青光眼滤过泡、结膜乳头状瘤)、脉络膜新血管形成(例如,新生血管年龄相关性黄斑变性 (AMD)、近视、创伤性或特发性前葡萄膜炎)、黄斑水肿(例如,手术后黄斑水肿、继发于包括视网膜和/或脉络膜发炎的葡萄膜炎的黄斑水肿、继发于糖尿病的黄斑水肿以及继发于视网膜血管阻塞性疾病(即,视网膜分支静脉阻塞和视网膜中央静脉阻塞)的黄斑水肿)、因糖尿病所致的视网膜新血管形成(例如,视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、来自颈动脉疾病的眼缺血性综合征、眼动脉阻塞或视网膜动脉阻塞、镰刀细胞视网膜病变、其它缺血性或阻塞性新生血管视网膜病变、早产儿视网膜病变或伊尔斯氏病 (Eale's Disease)),和遗传病症(例如,希佩尔-林道综合征 (Von Hippel-Lindau syndrome))。在某些实施方案中,新生血管年龄相关性黄斑变性是湿式年龄相关性黄斑变性。在某些实施方案中,新生血管年龄相关性黄斑变性是干式年龄相关性黄斑变性并且将患者表征为处于发展湿式年龄相关性黄斑变性的增高风险下。

[0325] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物可以用于治疗病毒感染(例如,以防止起始病毒蛋白合成)。可以使用本文所公开的化合物治疗的示例性病毒包括但不限于小核糖核酸病毒科(例如,脊髓灰白质炎病毒)、呼肠孤病毒科(例如,轮状病毒)、披膜病毒科(例如,脑炎病毒、黄热病毒、风疹病毒等)、正粘液病毒科(例如,流感病毒)、副粘液病毒科(例如,呼吸道合胞病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流感病毒等)、弹状病毒科(例如,狂犬病病毒)、冠状病毒科、布尼亚病毒科、黄病毒科、纤丝病毒科、沙粒病毒科、布尼亚病毒科和逆转录病毒科(例如,人类嗜T淋巴细胞病毒 (HTLV)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 等)、乳多空病毒科(例如,乳头状瘤病毒)、腺病毒科(例如,腺病毒)、疱疹病毒科(例如,单纯疱疹病毒)和痘病毒科(例如,天花病毒)。在某些实施方案中,病毒感染由乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和/或 HIV 引起。

[0326] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物可以用于治疗与病毒感染相关的病症。此类病症包括但不限于神经症状(例如,脑炎、脑膜脑炎、麻痹、脊髓病变、神经病变、无菌性脑膜炎、半身轻瘫、痴呆、吞咽困难、缺乏肌肉协调、视力受损、昏迷等)、消瘦症状(例如,炎性细胞浸润、血管围管现象、脱髓鞘、坏死、反应性神经胶质增生等)、胃肠炎症状(例如,腹泻、呕吐、痉挛等)、肝炎症状(恶心、呕吐、右上腹疼痛、肝酶水平(例如,AST、ALT等)升高、黄疸等)、出血性发热症状(例如,头痛、发热、畏寒身体疼痛、腹泻、呕吐、眩晕、混乱、异常行为、咽炎、结膜炎、红脸、红颈、出血、器官衰竭等)、致癌症状(例如,肉瘤、白血病等等,以及

“罕见”恶性病,例如卡波西氏肉瘤、口腔毛状白斑、淋巴瘤等)、免疫缺陷症状(例如,伺机性感染、消瘦、罕见恶性病、神经疾病、发热、腹泻、皮肤皮疹等)、病损(例如,疣(例如寻常性疣、扁平疣、深部过度角化掌跖疣、表浅性镶嵌型掌跖疣等))、表皮发育不良、粘膜病损、溃疡和全身性症状(例如,发热、发冷、头痛、肌肉疼痛、骨痛、关节疼痛、咽炎、扁桃腺炎、鼻窦炎、耳炎、支气管炎、肺炎、支气管肺炎、恶心、呕吐、流涎增多、疹、斑疹、淋巴结病变、关节炎、溃疡、光敏感性、体重减轻、易怒、多动、焦虑、昏迷、死亡等)。

[0327] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物可以用于治疗由一种或多种突变型蛋白和/或野生型蛋白的不期望合成和/或异常累积表征的病症。预期本文所公开的化合物可以抑制翻译起始并且由此可以减少对蛋白质折叠机制的负荷,并且因此可以降低病症的严重程度。与一种或多种突变型蛋白和/或野生型蛋白的不期望合成和/或异常累积相关的病症包括但不限于泰-萨二氏病(Tay-Sachs disease)、囊性纤维化、苯丙酮尿、法布里病(Fabry disease)、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、嗜刚果红样血管病变、普里昂蛋白相关病症(即,传染性海绵状脑病变,例如克-雅二氏病、库鲁病(kuru)、致死性家族性失眠症、绵羊疯痒病、牛海绵状脑病等)等等。

[0328] 预期本文所公开的化合物和组合物能够抑制例如朊蛋白病中的神经元细胞死亡。一般来说,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物或组合物。

[0329] 在一些实施方案中,病症是神经变性疾病。术语“神经变性疾病”是指受试者的神经系统的功能受损的疾病或疾患。神经变性疾病的实例包括例如亚历山大氏病(Alexander's disease)、阿尔珀氏病(Alper's disease)、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、巴顿病(Batten disease)(也称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-肖格伦-巴顿病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、科凯恩综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底核退化症、克-雅二氏病、额颞叶痴呆、杰茨曼-斯脱司勒-史茵克综合征、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪氏病(Kennedy's disease)、克拉培氏病(Krabbe's disease)、库鲁病、路易体痴呆(Lewy body dementia)、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)(脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化、多系统萎缩、嗜睡症、神经疏螺旋体病、帕金森氏病、佩-梅氏病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病、原发性脊髓侧索硬化、朊蛋白病、雷弗素姆氏病(Refsum's disease)、桑德霍夫病(Sandhoffs disease)、谢尔德病(Schilder's disease)、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有变化特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯蒂尔-理查德森-奥尔谢夫斯基病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、胰岛素抗性或脊髓痨。

[0330] 其它实施方案包括本发明所公开的化合物在疗法中的用途。一些实施方案包括其在治疗神经变性疾病中的用途。

[0331] 在其它实施方案中,提供了本发明所公开的化合物,其用于治疗阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、痴呆或ALS。

[0332] 在其它实施方案中,提供了本发明所公开的化合物的用途,其用于制造用以治疗神经变性疾病的药剂。

[0333] 在其它实施方案中,提供了本发明所公开的化合物的用途,其用于制造用以治疗

阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、痴呆或ALS的药剂。

[0334] 4. 试剂盒

[0335] 本文还提供了试剂盒,所述试剂盒包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,以及适合的包装。在某些实施方案中,试剂盒还包括使用说明书。在一个方面,试剂盒包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,以及关于使用化合物治疗适应症(包括本文所描述的疾病或疾患)的标签和/或说明书。

[0336] 本文还提供了制品,所述制品包括适合容器中的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。容器可以是小瓶、罐、安瓿、预装载注射器和静脉内袋。

[0337] 5. 药物组合物和施用模式

[0338] 本文所提供的化合物通常以药物组合物的形式施用。因此,本文还提供了药物组合物,所述药物组合物含有一种或多种本文所描述的化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和一种或多种药学上可接受的媒剂,所述媒剂选自载体、佐剂和赋形剂。适合的药学上可接受的媒剂可以包括例如惰性固体稀释剂和填充剂、包括无菌水溶液和各种有机溶剂的稀释剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。此类组合物以医药领域中所熟知的方式制备。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版(1985);以及Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker和C.T. Rhodes编辑)。

[0339] 药物组合物可以按单个剂量或多个剂量施用。药物组合物可以通过各种方法(包括例如直肠、经颊、鼻内和经皮途径)施用。在某些实施方案中,药物组合物可以通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠道外、肌内、皮下、经口、局部或以吸入物形式施用。

[0340] 一种施用模式是肠道外,例如通过注射。可以并入本文所描述的药物组合物以供注射施用的形式包括例如含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油的水性或油性悬浮液或乳液,以及酞剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液和类似药物媒剂。

[0341] 经口施用可以是本文所描述的化合物的另一种施用途径。可以经由例如胶囊或肠溶包衣片剂进行施用。在制备包括至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的药物组合物时,通常将活性成分用赋形剂稀释和/或包封于载体中,使得可以呈胶囊、小药囊、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,其可以呈固体、半固体或液体材料的形式,其用作活性成分的媒剂、载体或介质。因此,组合物可以呈片剂、丸剂、粉末、菱形片剂、小药囊、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、无菌可以注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[0342] 适合赋形剂的一些实例包括例如乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。配方可以另外包括:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。

[0343] 可以通过采用本领域中已知的程序配制包括至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的组合

物,以便在施用于受试者之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。经口施用的控制释放药物递送系统包括渗透泵系统和含有聚合物涂布的储存器或药物-聚合物基质配方的溶解系统。用于本文所公开的方法中的另一种配方采用经皮递送装置(“贴片”)。此类经皮贴片可以用于以受控量提供本文所描述的化合物的连续或不连续输注。用于递送药物制剂的经皮贴剂的构建和使用为本领域中所熟知。可以构建此类贴片用于药物制剂的连续、脉冲式或按需递送。

[0344] 对于制备固体组合物(例如片剂),可以将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的均质混合物的固体预配制组合物。在提及这些预配制组合物呈均质时,活性成分可以均匀地分散于整个组合物中,以使可以容易地将组合物细分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。

[0345] 本文所描述的化合物的片剂或丸剂可以经过涂布或以其它方式复合以提供得到延长作用的优点的剂型,或保护免受胃的酸性条件影响。举例来说,片剂或丸剂可以包括内部剂量组分和外部剂量组分,后者呈包被于前者上的形式。这两种组分可以由用于抵抗在胃中崩解并且允许内部组分完整通过进入十二指肠中或欲延迟释放的肠溶层隔开。多种材料可以用于此类肠溶层或包衣,所述材料包括许多聚合酸和聚合酸与如虫胶、十六烷醇和乙酸纤维素等物质的混合物。

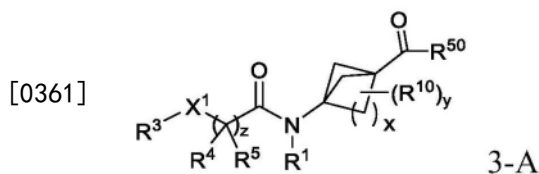
[0346] 供吸入或吹入用的组合物可以包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉剂。液体或固体组合物可以含有如本文所描述的适合药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物是通过经口或经鼻呼吸途径施用,用于局部或全身效应。在其它实施方案中,药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可以从雾化装置直接吸入或可以将雾化装置附接至口罩突出物或间歇正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式递送配方的装置优选经口或经鼻施用。

[0347] 6. 给药

[0348] 针对任何特定受试者的本申请的化合物的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施途径和排泄速率、药物组合以及经历疗法的受试者的特定疾病的严重程度。举例来说,剂量可以表示为每公斤受试者体重的本文所描述的化合物的毫克数(mg/kg)。介于约0.1mg/kg与150mg/kg之间的剂量可以是适当的。在一些实施方案中,约0.1mg/kg和100mg/kg可以是适当的。在其它实施方案中,介于0.5mg/kg与60mg/kg之间的剂量可以是适当的。在一些实施方案中,约0.0001至约100mg/kg体重/天、约0.001至约50mg化合物/kg体重或约0.01至约10mg化合物/kg体重的剂量可以是适当的。当在体型大不相同的受试者之间调节剂量时,例如当在儿童和成年人两者中使用药物时或当将非人类受试者(例如狗)中的有效剂量转化成适于人类受试者的剂量时所发生,根据受试者的体重进行正规化是尤其适用的。

[0349] 7. 化合物的合成

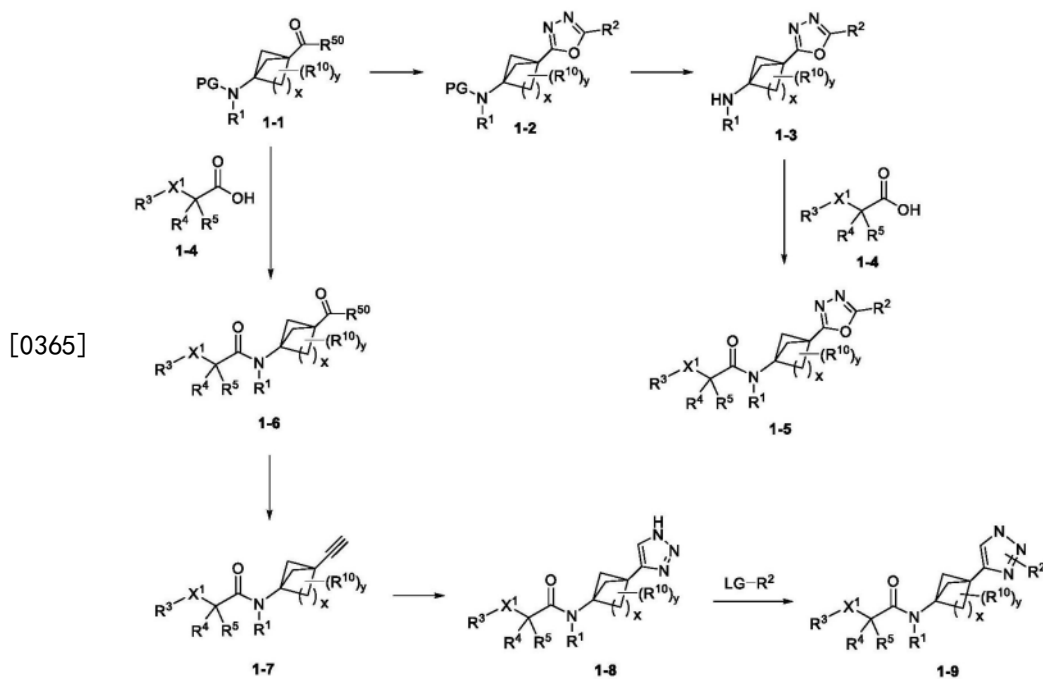
[0350] 化合物可以使用本文所公开的方法和其常规修改形式制备,鉴于本文中的公开内容和本领域中所熟知的方法将明了所述常规修改形式。除了本文中的教导内容以外,可以使用常规和熟知的合成方法。本文所描述的典型化合物的合成可以如以下实施例中所描述来完成。如果可用,则试剂和起始物质可以从例如Sigma Aldrich或其它化学品供货商商业



[0362] 以及使式3-A化合物与和式 $R^2-C(O)_2H$ 的酸组合的适合试剂在环形成反应条件(当L是环时)或偶合反应条件下偶合,任选地与还原组合(当L是亚杂烷基时),得到式I化合物,其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 x 、 y 、 z 和 X^1 如本文所定义, R^{50} 是H、 $-NHNH_2$ 或脱离基并且LG是脱离基(例如, C_{1-6} 烷氧基或卤基)。另外,其中L是亚杂烷基的式I化合物可以通过以下方式提供:使式3A化合物与适当官能化的式 R^2-OH 化合物(例如,当L包含O时)偶合,任选地与还原步骤组合。

[0363] 流程I中所示的以下反应说明了可以用于合成本文所公开的化合物的一般方法。在流程I中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 x 、 y 和 X^1 如本文所定义, R^{50} 是H或脱离基,PG是保护基,并且LG是脱离基(例如, C_{1-6} 烷氧基或卤基)。

[0364] 流程I



[0366] 参照流程I,化合物1-2可以通过以下方式制备:使化合物1-1(其中 R^{50} 是 $-NHNH_2$)与适合的试剂在环形成反应条件下与适合经取代的羧酸反应,得到噁二唑1-2。使化合物1-2去保护,得到化合物1-3,继而与适合经取代的式1-4化合物偶合得到化合物1-5。在某些实施方案中,化合物1-3在与适合经取代的式1-4化合物偶合之前转化成盐(例如,HCl盐)。式I化合物(其中L是三唑)可以从化合物1-1(其中 R^{50} 是氢)制备。使化合物1-1去保护并且与化合物1-4在标准酰胺键形成反应条件下偶合,得到化合物1-6。偶合通常采用适合的试剂,例如碳二亚胺(例如,N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-二环戊基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、N-叔丁基-N-甲基碳二亚胺(BMC)、N-叔丁基-N-乙基碳二亚胺(BEC)、1,3-双(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基甲基)碳二亚胺(BDDC)等)、酸酐(例如,对称酐、混合酐或环酐)、活化酯(例如,苯基活化酯

衍生物、对异羟肟活化酯、六氟丙酮(HFA)等)、酰基唑类(使用CDI的酰基咪唑、酰基苯并三唑等)、酰基叠氮化物、酰卤、磷鎓盐(HOBt、PyBOP、HOAt等)、铵/脲鎓盐(例如,四甲基铵盐、双吡咯烷基铵盐、双哌啶基铵盐、咪唑脲鎓盐、嘧啶脲鎓盐、来源于N,N,N'-三甲基-N'-苯基脲的脲鎓盐、基于吗啉基的铵/脲鎓偶合试剂、铈酸盐脲鎓盐等)、有机磷试剂(例如,次磷酸和磷酸衍生物,例如丙基磷酸酐)、有机硫试剂(例如,磺酸衍生物)、三嗪偶合试剂(例如,2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4甲基吗啉鎓氯化物、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4甲基吗啉鎓四氟硼酸盐等)、吡啶鎓偶合试剂(例如,向山氏试剂(Mukaiyama's reagent)、吡啶鎓四氟硼酸盐偶合试剂等),等等(参见例如E1-Faham等人,Chem. Rev., 2011, 111 (11): 6557-6602; Han等人, Tetrahedron, 2004, 60: 2447-2467)。化合物1-6转化成乙炔中间体1-7允许使用标准点击化学反应条件形成三唑。可以在标准偶合反应条件下用R²部分官能化三唑1-8,得到化合物1-9。

[0367] 适当起始物质和试剂(即,二胺、酯和酸)可以购得或通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0368] 实施例

[0369] 包括以下实施例以展现本公开的具体实施方案。本领域技术人员应了解,以下实施例中所公开的技术代表在本公开的实践中充分起作用的技术,并且因此可以认为构成其实践的具体方式。然而,本领域技术人员借助于本公开应了解,可以在不背离本公开的精神和范围的情况下对所公开的具体实施方案作出许多改变并且仍然获得相同或类似的结果。

[0370] 一般实验方法

[0371] 所用的所有溶剂均可商购并且未经进一步纯化即使用。反应通常使用无水溶剂在氮气惰性气氛下进行。

[0372] NMR光谱学:使用配备有以300MHz操作的BBFO 300MHz探针的Bruker Avance III或以下仪器中的一者实施¹H核磁共振(NMR)光谱学:配备有探针DUAL 400MHz S1的Bruker Avance 400仪器、配备有探针6S1 400MHz 5mm ¹H-¹³C ID的Bruker Avance 400仪器、具有配备有Broadband BBFO 5mm直接探针的纳米湾(nanobay)的Bruker Avance III 400仪器、配备有全部以400MHz操作的Bruker 400BB0探针的Bruker Mercury Plus 400NMR光谱仪。所有氘化溶剂通常含有0.03%至0.05% v/v四甲基硅烷,其用作参照信号(针对¹H和¹³C两者设定于 δ 0.00)。在某些情况下,除非另外说明,否则于大约室温下使用以400MHz操作的Bruker Avance 400仪器使用规定溶剂实施¹H核磁共振(NMR)光谱学。在所有情况下,NMR数据与所提出的结构一致。特征性化学位移(δ)以百万分率使用主峰的名称的常规缩写给出:例如,s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;br,宽。

[0373] 薄层色谱法:在已经使用薄层色谱法(TLC)的情况下,其是指使用硅胶F254(Merck)板的硅胶TLC,R_f是TLC板上化合物经过的距离除以溶剂经过的距离。使用自动快速色谱系统在硅胶筒上或在反相色谱法的情况下在C18筒上实施柱色谱法。或者,在来自Mancherey-Nagel的Alugram®(硅胶60F254)上实施薄层色谱法(TLC)并且通常使用UV以使斑点可视化。在一些情况下还采用其它可视化方法。在这些情况下,利用碘(通过向10g硅胶中添加约1g I₂并充分混合来生成)、茚三酮(ninhydrin)(从Aldrich可商购)或Magic Stain(通过将25g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O、5g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆在450mL水和50mL浓H₂SO₄中充分混合来生成)使TLC板显色以使化合物可视化。

[0374] 液相色谱法-质谱法和HPLC分析:在具有光电二极管阵列检测器和Luna-C18 (2) $2.0 \times 50\text{mm}$ $5\mu\text{m}$ 柱的Shimadzu 20AB HPLC系统上实施HPLC分析,流速是 1.2mL/min ,利用梯度溶剂流动相A(MPA, $\text{H}_2\text{O}+0.037\%$ (v/v) TFA):流动相B(MPB, $\text{ACN}+0.018\%$ (v/v) TFA) (0.01分钟,10% MPB;4分钟,80% MPB;4.9分钟,80% MPB;4.92分钟,10% MPB;5.5分钟,10% MPB)。在220nm和254nm下检测LCMS或使用蒸发光散射(ELSD)检测以及正性电喷雾离子化(MS)。由酸性或中性条件实施半制备型HPLC。酸性:Luna C18 $100 \times 30\text{mm}$, $5\mu\text{m}$;MPA: $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}=0.04\%$ 或甲酸/ $\text{H}_2\text{O}=0.2\%$ (v/v);MPB:ACN。中性:Waters Xbridge 150×25 , $5\mu\text{m}$;MPA:含 10mM NH_4HCO_3 的 H_2O ;MPB:ACN。两种条件的梯度:在12分钟内10% MPB至80% MPB,流速是 20mL/min ,然后经2分钟100% MPB,经2分钟10% MPB,UV检测器。在具有UV/Vis检测器和一系列手性柱(包括AD-3、AS-H、OJ-3、OD-3、AY-3和IC-3, $4.6 \times 100\text{mm}$, $3\mu\text{m}$ 柱)的Thar分析型SFC系统上实施SFC分析,流速是 4mL/min ,利用梯度溶剂流动相A(MPA, CO_2):流动相B(MPB, $\text{MeOH}+0.05\%$ (v/v) IPAm) (0.01分钟,10% MPB;3分钟,40% MPB;3.5分钟,40% MPB;3.56-5分钟,10% MPB)。在具有UV/Vis检测器和一系列手性制备型柱(包括AD-H、AS-H、OJ-H、OD-H、AY-H和IC-H, $30 \times 250\text{mm}$, $5\mu\text{m}$ 柱)的Thar 80制备型SFC系统上实施制备型SFC,流速是 65mL/min ,利用梯度溶剂流动相A(MPA, CO_2):流动相B(MPB, $\text{MeOH}+0.1\%$ (v/v) $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) (0.01分钟,10% MPB;5分钟,40% MPB;6分钟,40% MPB;6.1-10分钟,10% MPB)。还使用配备有PDA检测器并耦接至以交替正性和负性电喷雾离子化模式操作的Waters单四极杆质谱仪的UPLC-MS Acquity™系统收集LC-MS数据。所用柱是Cortecs UPLC C18, $1.6\mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度,经2.0分钟以95% A(A:含0.1%甲酸的水)开始并且以95% B(B:含0.1%甲酸的MeCN)结束,总运行时间2.5分钟。柱温是 40°C ,并且流速是 0.8mL/min 。

[0375] 一般程序A,T3P偶合:向含有于DMF或EtOAc (0.1M-0.2M)中的胺(1当量)和羧酸(1.5当量)的烧瓶中添加N-甲基咪唑、二异丙基乙胺或三乙胺(3.0-5.0当量),继而添加T3P溶液(1.5-3.0当量,50%,于EtOAc中)。将所得反应混合物于室温下搅拌4小时,此时添加1M NaOH溶液,继而添加EtOAc。分离各层,并且用EtOAc(3 $\times$)萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。采用二氧化硅快速色谱法或反相HPLC纯化粗制反应混合物,得到期望产物。

[0376] 以下化合物是使用一般程序A来制备并且用于制备本文所公开的化合物:(3-(2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯和N-[1-[[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯。

[0377] 一般程序B,酰肼形成:向甲酯(1当量)于EtOH (0.25-0.1M)中的悬浮液中添加水合肼(3-5当量)并且将反应混合物于 90°C 下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,此经常引起产物从溶液中结晶出。通过去除上清液收集此固体。如果产物不结晶,则浓缩溶液,并且粗产物纯度足以用于后续步骤。

[0378] 一般程序C,噁二唑形成:向酰肼(1当量)和羧酸(1.5当量)于EtOAc或MeCN (0.1M)中的溶液中添加 NEt_3 (5当量),继而添加T3P溶液(3当量)。将所得反应混合物于 100°C 下在密封小瓶中加热过夜。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液和EtOAc稀释。分离各层并且用EtOAc(3 $\times$)萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。

[0379] 一般程序D,酰氯:于 0°C 下向含有于DCM (0.1M-0.2M)中的羧酸(1当量)和DMF (0.05

当量)的烧瓶中添加草酰氯(1.2当量)。将所得反应混合物于0℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。粗产物直接使用。

[0380] 或者:将酸(1当量)于SOCl₂(0.5M)中的溶液于85℃下搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到直接使用的粗产物。

[0381] 一般程序E, α -溴酮:于0℃下向酰氯(1当量)于MeCN(0.1M)和THF(0.1M)中的溶液中添加含TMSCHN₂(1.5当量)的DCM(0.1M)并且将反应混合物于0℃下搅拌1小时。向混合物中添加HBr水溶液(1.1当量, 48%溶液), 此时添加H₂O, 继而添加EtOAc。分离各层, 并且用EtOAc(3×)萃取水层。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。粗制反应混合物直接使用或采用二氧化硅快速色谱法纯化, 得到期望产物。

[0382] 一般程序F, 溴酮烷基化:向含有于MeCN(0.1M-0.2M)中的伯胺(1当量)和 α -溴酮(1当量)的烧瓶中添加Na₂CO₃(4当量)。将所得反应混合物于40℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并且添加H₂O, 继而添加EtOAc。分离各层, 并且用EtOAc(3×)萃取水层。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。粗制反应混合物直接使用或采用二氧化硅快速色谱法纯化, 得到期望产物。

[0383] 以下化合物是使用一般程序F来制备并且用于制备本文所公开的化合物:N-(3-((2-氧代-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(3-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(3,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-反式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(4-氟-2-甲基苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、2-(3,4-二氟苯氧基)-N-(3-((2-氧代-2-(3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺、N-(3-((2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-氧代-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-((2-氧代-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺和N-(3-((2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酰胺。

[0384] 一般程序G, 甲酰化:于0℃下向Ac₂O(2当量)于甲酸(0.1M)中的溶液中添加含仲胺(1当量)的DCM(0.1M)并且将反应混合物于0℃下搅拌1小时, 此时添加饱和NaHCO₃, 继而添加EtOAc。分离各层, 并且用EtOAc(3×)萃取水层。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤

并且在减压下浓缩。粗制反应混合物直接使用或采用二氧化硅快速色谱法纯化,得到期望产物。

[0385] 以下化合物是使用一般程序G来制备并且用于制备本文所公开的化合物:N-(3-(N-(2-氧代-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(3-氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(3,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-反式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(4-氟-2-甲基苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、2-(3,4-二氟苯氧基)-N-(3-(N-(2-氧代-2-(3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺、(3-((2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯、N-(3-(N-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺、N-(3-(N-(2-氧代-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺和N-(3-(N-(2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酰胺。

[0386] 一般程序H,甲酸酯环化:向三级胺(1当量)于AcOH(0.1M)中的溶液中添加 $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (5当量)并且将反应混合物于110℃下加热15小时,此时添加饱和 NaHCO_3 ,继而添加EtOAc。分离各层,并且用EtOAc(3×)萃取水层。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。采用p-HPLC纯化粗制反应混合物。

[0387] 以下化合物是使用一般程序H制备并且用于制备本文所公开的化合物:(3-(4-(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0388] 中间体1

[0389] 3-[[2-(4-氯苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0390] 使用一般程序A采用含3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯三氟乙酸盐(255mg, 1.0mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(224mg, 1.2mmol)、N-甲基咪唑(246mg, 3.0mmol)和T3P(382mg, 1.2mmol)的DMF(2mL)制备。LC-MS m/z : = 310.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.24-7.30(m, 2H), 6.89-6.96(m, 1H), 6.81-6.88(m, 2H), 4.39(s, 2H), 3.66-3.74(m, 3H),

2.36-2.47 (m, 6H)。

[0391] 中间体2

[0392] 3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0393] 使用一般程序A采用含3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯三氟乙酸盐(1.06g, 4.14mmol)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(1.02g, 4.97mmol)、DIPEA(1.61g, 12.4mmol)和T3P(1.58g, 4.97mmol)的DMF(8.3mL)制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.33(t, J=8.60Hz, 1H), 6.84(br s, 1H), 6.76(dd, J=10.14, 2.87Hz, 1H), 6.64-6.71(m, 1H), 4.40(s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.44(s, 6H)。

[0394] 中间体3

[0395] 2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(胍基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0396] 使用一般程序B采用含3-[[2-(4-氯苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(270mg, 0.87mmol)、水合肼(131mg, 2.6mmol)的EtOH(3.5mL)制备。LC-MS m/z:=310.1[M+H]⁺。

[0397] 中间体4

[0398] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0399] 使用一般程序B采用含3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(1.46g, 4.5mmol)、水合肼(669mg, 13.3mmol)的EtOH(18mL)制备。LC-MS m/z:=328.1[M+H]⁺。

[0400] 中间体5

[0401] 3-顺式-羟基环丁烷甲酸叔丁酯

[0402] 于-30℃下在N₂下经2小时向3-氧代环丁烷甲酸叔丁酯(70.0g, 411mmol)于MeOH(700mL)中的混合物中添加NaBH₄(15.6g, 411mmol)。将反应混合物于-30℃下搅拌0.5小时。通过于0℃下经30分钟缓慢添加冰与饱和NH₄Cl(700mL)淬灭反应混合物。在减压下浓缩反应混合物以留下水相, 将其用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机物用盐水(300mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。分离成偏向于顺式产物的非对映异构体混合物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.23-4.04(m, 1H), 2.79(br s, 1H), 2.60-2.43(m, 3H), 2.14-2.05(m, 2H), 1.43(s, 9H)。

[0403] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸叔丁酯

[0404] 在N₂下向水浴中配备有搅拌棒并用铝箔覆盖的反应烧瓶中添加AgOTf(134.3g, 523mmol)、Selectfluor(92.6g, 261mmol)、KF(40.5g, 697mmol)和3-顺式-羟基环丁烷甲酸叔丁酯(30.0g, 174mmol)。然后连续逐滴添加EtOAc(1000mL)、2-氟吡啶(50.7g, 523mmol)和TMSCF₃(74.3g, 523mmol), 同时使用水浴保持内部温度低于30℃。将反应混合物于25℃下搅拌12小时。经由二氧化硅塞过滤反应混合物并且在减压下浓缩滤液。将残余物用MTBE(800mL)洗涤并过滤。将滤液用1N CuSO₄(3×300mL)洗涤并且将有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.60-4.48(m, 1H), 2.69-2.53(m, 3H), 2.52-2.37(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0405] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸

[0406] 向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸叔丁酯(24.0g, 100.0mmol)于DCM(250mL)中的溶液中添加TFA(77.0g, 675mmol)。将反应混合物于40℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应

混合物。将残余物溶解于DCM(50mL)中,用H₂O(3×30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.39(s,1H),4.74(五重峰,J=7.44Hz,1H),2.76-2.64(m,1H),2.63-2.53(m,2H),2.33-2.21(m,2H)。

[0407] 中间体6

[0408] 3-顺式-(苯甲氧基)环丁醇

[0409] 于-30℃下在N₂下经2小时向3-苯甲氧基环丁酮(100.0g,567mmol)于MeOH(1000mL)中的混合物中添加NaBH₄(21.5g,567mmol)。将反应混合物于-30℃下搅拌0.5小时。通过于0℃下经0.5小时缓慢添加冰和饱和NH₄Cl(600mL)淬灭反应混合物。在减压下浓缩反应混合物以留下水相,将其用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机物用盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到偏向于顺式产物的非对映异构体混合物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.32-7.18(m,5H),4.35(s,2H),3.83(五重峰,J=7.17Hz,1H),3.56(五重峰,J=6.95Hz,1H),2.69-2.60(m,2H),1.91-1.82(m,2H)。

[0410] 2-(3-顺式-(苯甲氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯

[0411] 向3-顺式-(苯甲氧基)环丁醇(19.7g,110mmol)、2-溴乙酸叔丁酯(32.3g,165mmol)、四丁基硫酸氢铵(1.9g,5.5mmol)和水(10mL)于甲苯(400mL)中的混合物中添加含NaOH(66.3g,1.6mol)的水(120mL)。将反应混合物于25℃下搅拌4小时。通过添加冰水(120mL)淬灭反应混合物并且用MTBE(3×50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物直接使用。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.39-7.27(m,5H),4.42(s,2H),3.89(s,2H),3.75-3.62(m,2H),2.65(dtd,J=9.26,6.28,6.28,3.31Hz,2H),2.09-2.00(m,2H),1.48(s,9H)。

[0412] 2-(3-顺式-羟基环丁氧基)乙酸叔丁酯

[0413] 在N₂下向2-(3-顺式-(苯甲氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯(27.0g,92.4mmol)于MeOH(350mL)中的溶液中添加Pd/C(3.0g,10重量%碳载钯)。将反应混合物在真空下脱气,用H₂吹扫三次,并且于50℃下在H₂(50psi)下搅拌12小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物并且在减压下浓缩,得到直接使用的粗产物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 3.94-3.89(m,1H),3.88(s,2H),3.67(五重峰,J=6.89Hz,1H),2.78-2.69(m,2H),2.01-1.92(m,2H),1.80(br d,J=6.39Hz,1H),1.47(s,9H)。

[0414] 2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯

[0415] 在N₂下向水浴中配备有搅拌棒并用铝箔覆盖的反应烧瓶中添加AgOTf(57.2g,222mmol)、Selectfluor(39.4g,111mmol)、KF(17.2g,297mmol)和2-(3-顺式-羟基环丁氧基)乙酸叔丁酯(15.0g,74.2mmol)。然后连续逐滴添加EtOAc(600mL)、2-氟吡啶(21.6g,222mmol)和TMSCF₃(31.6g,222mmol),同时使用水浴保持内部温度低于30℃。将反应混合物于25℃下搅拌12小时。经由二氧化硅塞过滤反应混合物并且在减压下浓缩滤液。将残余物用MTBE(800mL)洗涤并过滤。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.35-4.22(m,1H),3.90(s,2H),3.81-3.69(m,1H),2.86-2.72(m,2H),2.40-2.23(m,2H),1.49(s,9H)。

[0416] 2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸

[0417] 在N₂下向2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯(11.5g,42.6mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加TFA(30.8g,270mmol)。将反应混合物于40℃下搅拌2小时,然后

在减压下浓缩。将残余物溶解于DCM(30mL)中,用H₂O(3×30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物直接使用。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.26-4.19(m,1H),4.00(s,2H),3.73-3.70(m,1H),2.77-2.74(m,2H),2.27-2.24(m,2H)。

[0418] 中间体7

[0419] N-甲氧基-N-甲基-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0420] 向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(1.6g,7.7mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(4.47mL,25.7mmol),继而添加T3P(2.4g,7.7mmol,50%,于EtOAc中)。将所得反应混合物搅拌10分钟并且添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(500mg,5.13mmol)。将反应混合物于23℃下搅拌4小时。通过添加饱和NH₄Cl淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗制反应混合物足够纯并且直接使用。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃): δ 4.29(t,J=7.3Hz,1H),4.21(s,2H),3.83(td,J=7.0,1.1Hz,1H),3.71(s,3H),3.21(s,3H),2.83(dtd,J=9.8,6.6,3.2Hz,2H),2.38-2.32(m,2H)。

[0421] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙醛

[0422] 于-78℃下向N-甲氧基-N-甲基-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺(100mg,0.39mmol)于THF(3.9mL)中的冷却溶液中添加二异丁基氢化铝(0.78mL,0.78mmol,1M,于己烷中)。将反应混合物于-78℃下搅拌2小时。通过添加无水EtOAc(1.0mL)和饱和NH₄Cl(3mL)淬灭反应混合物,然后从冷却浴中移出并且搅拌15分钟。然后将反应混合物用水(20mL)稀释并且用Et₂O(3×15mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。粗制醛立刻使用并且未经进一步纯化。

[0423] 中间体8

[0424] 1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺(3-(胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0425] 于0℃下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(1.0当量)于2-丙醇(1.0M)中的溶液中一次性添加NH₂NH₂·H₂O(3.0当量)。将混合物于85℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃并过滤。将滤饼用2-丙醇洗涤并且在减压下干燥,得到期望产物。LC-MS:m/z:242.1[M+H]⁺。

[0426] (3-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷-1-羰基)胍-1-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0427] 于0℃下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷-1-甲酸(1.1当量;顺式与反式的比率8:1至10:1)于无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.1M)中的悬浮液中逐滴添加TEA(4.0当量)和T3P(2.0当量,50%,于EtOAc中)。将反应混合物升温至20℃并且搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且于0℃下向反应混合物中逐份添加(3-(胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(275g,1.14mol,1当量)。将反应混合物于25℃下搅拌12小时。通过添加饱和NaHCO₃淬灭反应。将混合物于40℃下进一步搅拌10分钟并且立刻过滤。将滤饼用水洗涤并且于45℃下在减压下干燥。粗产物直接使用。LC-MS:m/z:408.1[M+H]⁺。

[0428] (3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0429] 于25℃下向(3-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷-1-羰基)胍-1-羰基)双环

[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0当量)于MeCN(0.25M)中的悬浮液中添加 K_2CO_3 (粉状, 325目, 5.0当量)[注意:可以使用 Cs_2CO_3 代替粉状 K_2CO_3]、4 Å分子筛(1:1w/w)和对甲苯磺酰氯(TsCl)(2.5当量)。将所得反应混合物加热至80℃并且搅拌3小时。将反应混合物冷却至25℃并且过滤混合物。在减压下浓缩滤液。于70℃下将残余物溶解于MeCN(0.6M)中并且向溶液中一次性添加水(0.4M)。将混合物于20℃下搅拌15分钟并过滤。将滤饼用水洗涤并且溶解于二氯甲烷中。将溶液经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。于20℃下将粗制残余物溶解于二氯甲烷(1M)中,并且向溶液中一次性添加己烷(0.3M)。将混合物搅拌30分钟并过滤。将滤饼用己烷洗涤并且在减压下干燥,得到期望产物。LC-MS: m/z :390.1[M+H]⁺。

[0430] 1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐

[0431] 于0℃下向(3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0当量)中一次性添加HCl(20当量, 4M, 于EtOAc中)。将反应混合物于25℃下搅拌12小时。在减压下浓缩反应混合物,得到偏向于1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺的1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺的8:1至10:1非对映异构体混合物。粗制残余物直接使用。LC-MS: m/z :290.0[M+H]⁺。

[0432] 中间体9

[0433] N-(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺
N-(3-甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0434] 于0℃下向N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(430mg, 1.39mmol)于DCM(5.0mL)中的溶液中分次添加DMP(649mg, 1.53mmol)。将混合物升温至15℃并且搅拌12小时。经由硅藻土垫过滤混合物并且在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。¹H-NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ9.66(s, 1H), 6.88(br s, 1H), 4.37-4.25(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.73-3.70(m, 1H), 2.83-2.80(m, 2H), 2.40(s, 6H), 2.30-2.20(m, 2H)。

[0435] N-(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0436] 于0℃下向N-(3-甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(240mg, 0.78mmol)于MeOH(5.0mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (324mg, 2.34mmol)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(210mg, 1.09mmol),并且将混合物升温至15℃并且搅拌4小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并且在减压下浓缩以去除MeOH。用EtOAc(3×5mL)萃取水相,将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物。¹H-NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ6.80(br s, 1H), 4.36-4.31(m, 1H), 3.79(s, 2H), 3.76-3.65(m, 1H), 2.83-2.80(m, 2H), 2.41(s, 6H), 2.31-2.20(m, 2H), 2.17(s, 1H)。

[0437] 实施例1

[0438] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-(5-四氢呋喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[0439] [1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0440] 使用一般程序C采用含2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(胍基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(20mg, 0.06mmol)、四氢-3-糠酸(11mg, 0.1mmol)、 NEt_3 (33mg, 0.32mmol)和T3P

(62mg, 0.19mmol) 的 EtOAc (0.5mL) 制备。¹H-NMR (400MHz; CDCl₃) : δ7.26-7.22 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.00-3.57 (m, 4H), 2.59-2.47 (m, 6H), 2.36-2.29 (m, 2H)。LC-MS: m/z: 390.2 [M+H]⁺。

[0441] 实施例2

[0442] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-(5-四氢呋喃-2-基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环

[0443] [1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0444] 使用一般程序C采用含2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(肟基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (20mg, 0.06mmol)、四氢-2-糠酸 (11mg, 0.1mmol)、NEt₃ (33mg, 0.32mmol) 和 T3P (62mg, 0.19mmol) 的 EtOAc (0.5mL) 制备。¹H-NMR (400MHz; CDCl₃) : δ7.27-7.23 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H)。LC-MS: m/z: 390.2 [M+H]⁺。

[0445] 实施例3

[0446] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-

[0447] 基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0448] 将2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(肟基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (200mg, 0.65mmol)、3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸 (131mg, 0.71mmol; 顺式与反式的比率8:1至10:1) 和三乙胺 (NEt₃) (0.45mL, 3.23mmol) 溶解于 EtOAc (2.6mL) 中并且添加 T3P 溶液 (0.58mL, 1.94mmol, 50%, 于 EtOAc 中)。将所得反应混合物加热至 100℃ 过夜, 冷却至室温并且用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 和 EtOAc (10mL) 稀释。分离各层并且用 EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相制备型 HPLC 纯化粗制反应混合物, 得到呈无色油状的期望产物。¹H-NMR (400MHz; CDCl₃) : δ7.33-7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.67 (s, 6H)。LC-MS m/z: = 458.20 [M+H]⁺。

[0449] 或者, 将2-(4-氯苯氧基)乙酸 (50mg, 0.27mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸 (50mg, 0.27mmol)、NEt₃ (123mg, 1.21mmol) 和 T3P (185mg, 0.29mmol, 50% 纯度) 于 DCM (1mL) 中的混合物于 0℃ 下搅拌 1 小时。于 0℃ 下向混合物中添加 1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺 HCl 盐 (8:1 至 10:1, 偏向于顺式非对映异构体) (70mg, 0.24mmol)。将混合物于 25℃ 下搅拌 12 小时。向反应物中添加饱和 NaHCO₃ 水溶液 (4mL)。用 DCM (5mL, 3mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到标题化合物。

[0450] 实施例4

[0451] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[0452] [1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0453] 使用一般程序C采用含2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(肟基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (25mg, 0.08mmol)、3,3,3-三氟丙酸 (16mg, 0.12mmol)、NEt₃ (41mg, 0.40mmol) 和 T3P (77mg, 0.24mmol) 的 EtOAc (0.8mL) 制备。¹H-NMR (400MHz; CDCl₃) : δ7.33-7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (q, J=9.6Hz, 2H), 2.69 (s, 6H)。LC-MS m/z: = 402.11 [M+H]⁺。

[0454] 实施例5

[0455] 2-(4-氯苯氧基)-N-[1-[5-(环丁氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0457] 使用一般程序C采用含2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(25mg, 0.08mmol)、2-(环丁氧基)乙酸(16mg, 0.12mmol)、NEt₃(41mg, 0.40mmol)和T3P(77mg, 0.24mmol)的EtOAc(0.8mL)制备。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.34-7.30(m, 2H), 7.01(s, 1H), 6.91-6.87(m, 2H), 4.60(s, 2H), 4.44(s, 2H), 4.12-4.05(m, 1H), 2.68(s, 6H), 2.28-2.20(m, 2H), 2.04-1.93(m, 2H), 1.79-1.70(m, 1H), 1.57-1.50(m, 1H)。LC-MS m/z:=404.21[M+H]⁺。

[0458] 实施例6

[0459] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0460] 将3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸(138mg, 0.75mmol; 顺式与反式的比率8:1至10:1)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(164mg, 0.50mmol)和NEt₃(0.35mL, 2.5mmol)溶解于MeCN(4.0mL)中并且添加T3P溶液(0.45mL, 1.5mmol)。将所得反应混合物于100℃下搅拌72小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用硅胶柱色谱法, 然后通过反相HPLC纯化粗制反应混合物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.79(dd, J=10.2, 2.9Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.76-4.69(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.39-3.30(m, 1H), 2.88(dddt, J=9.8, 7.3, 4.8, 2.5Hz, 2H), 2.71-2.66(m, 8H)。LC-MS m/z:=476.27[M+H]⁺。

[0461] 实施例7

[0462] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(3,3-二氟-1-甲基-丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0464] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 0.12mmol)、4,4-二氟-2-甲基-丁酸(26mg, 0.18mmol)、NEt₃(62mg, 0.61mmol)和T3P(117mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.0mL)制备。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.79(dd, J=10.2, 2.9Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.03(tdd, J=56.3, 5.3, 4.0Hz, 1H), 4.46-4.42(m, 2H), 3.39-3.30(m, 1H), 2.67(s, 6H), 2.50(ddddd, J=21.6, 14.6, 13.4, 8.1, 4.0Hz, 1H), 2.26-2.12(m, 1H), 1.48(d, J=7.1Hz, 3H)。LC-MS m/z:=430.18[M+H]⁺。

[0465] 实施例8

[0466] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(1-环丙基乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0467] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 0.12mmol)、2-环丙基丙酸(21mg, 0.18mmol)、NEt₃(62mg, 0.61mmol)和T3P(117mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.0mL)制备。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.79(dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 2.66(s, 6H), 2.34(dq, J=9.4, 7.1Hz, 1H), 1.47(d, J=7.1Hz, 3H), 1.11-1.02(m,

1H), 0.67-0.53(m, 2H), 0.40-0.34(m, 1H), 0.29-0.23(m, 1H)。LC-MS m/z : = 406.27[M+H]⁺。

[0468] 实施例9

[0469] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-[(反式)-2-甲基环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-

[0470] 基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0471] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 0.12mmol)、反式-2-甲基环丙烷甲酸(18mg, 0.18mmol)、NEt₃(62mg, 0.61mmol)和T3P(117mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.0mL)制备。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.81-6.78(m, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.8, 1.3Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 2.63(s, 6H), 1.85(dd, J=8.8, 4.4Hz, 1H), 1.54-1.48(m, 1H), 1.34-1.29(m, 1H), 1.23(d, J=6.0Hz, 3H), 0.95(ddd, J=8.6, 6.1, 4.9Hz, 1H)。LC-MS m/z : = 392.15[M+H]⁺。

[0472] 实施例10

[0473] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(1-氟环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[0474] [1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0475] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 0.12mmol)、1-氟环丙烷甲酸(19mg, 0.18mmol)、NEt₃(62mg, 0.61mmol)和T3P(117mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.0mL)制备。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.80(dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 2.70(s, 6H), 1.68-1.60(m, 2H), 1.49-1.43(m, 2H)。LC-MS m/z : = 396.2[M+H]⁺。

[0476] 实施例11

[0477] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[0478] [1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0479] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 0.12mmol)、2-环丙基乙酸(18mg, 0.18mmol)、NEt₃(62mg, 0.61mmol)和T3P(117mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.0mL)制备。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.80(dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 2.76(d, J=7.1Hz, 2H), 2.67(s, 6H), 1.21-1.11(m, 1H), 0.66-0.61(m, 2H), 0.34-0.30(m, 2H)。LC-MS m/z : = 392.2[M+H]⁺。

[0480] 实施例12

[0481] N-[3-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-

[0482] [顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0483] 步骤1: N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[0484] 使用一般程序B采用含3-(叔丁氧基羰基氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(241mg, 1.0mmol)、水合肼(150mg, 3.0mmol)的EtOH(5.0mL)制备。

[0485] 步骤2: N-[1-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[0486] 使用一般程序C采用含N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.12mmol)、4-氯-3-氟-苯甲酸(33mg, 0.19mmol)、NEt₃(63mg, 0.62mmol)和T3P(119mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.2mL)制备。

[0487] 步骤3: 1-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺; 2,2,

2-三氟乙酸

[0488] 于室温下将N-[1-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(35.mg,0.09mmol)溶解于CH₂Cl₂(0.9mL)中并且添加三氟乙酸(105mg,0.92mmol)。将反应混合物于室温下搅拌2小时并浓缩。粗品直接使用。

[0489] 步骤4:N-[3-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0490] 使用一般程序A采用含3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯三氟乙酸盐(35mg,0.09mmol)、2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(23mg,0.11mmol)、NEt₃(27mg,0.27mmol)和T3P(34mg,0.27mmol)的EtOAc(0.9mL)制备。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃): δ 7.86-7.80(m,2H),7.58-7.55(m,1H),6.98(s,1H),4.36(五重峰,J=7.1Hz,1H),3.86(s,2H),3.75(五重峰,J=6.8Hz,1H),2.89-2.82(m,2H),2.70(s,6H),2.34-2.26(m,2H)。LC-MS m/z:=476.4[M+H]⁺。

[0491] 实施例13

[0492] 3-[5-[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-

[0493] 1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0494] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg,0.12mmol)、1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-甲酸(37mg,0.18mmol)、NEt₃(62mg,0.61mmol)和T3P(117mg,0.37mmol)的EtOAc(1.2mL)制备。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃): δ 7.36(t,J=8.6Hz,1H),6.98(s,1H),6.80(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),6.71(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),4.45(s,2H),4.34(t,J=8.8Hz,2H),4.27-4.23(m,2H),4.03-3.96(m,1H),2.68(s,6H),1.48(s,9H)。LC-MS m/z:=437.2[M+H-t-Bu]

[0495] 实施例14

[0496] 3-[5-[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-

[0497] 1,3,4-噁二唑-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0498] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg,0.12mmol)、1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-甲酸(39mg,0.18mmol)、NEt₃(62mg,0.61mmol)和T3P(117mg,0.37mmol)的EtOAc(1.2mL)制备。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃): δ 7.36(t,J=8.6Hz,1H),6.97(s,1H),6.79(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),6.71(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),4.44(s,2H),3.86-3.80(m,1H),3.67-3.61(m,3H),3.51-3.46(m,1H),2.66(s,6H),2.40-2.25(m,2H),1.49(s,9H)。LC-MS m/z:=451.2[M+H-t-Bu]

[0499] 实施例15

[0500] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-

[0501] 1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0502] 于环境温度下将3-[5-[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(34mg,0.07mmol)溶解于CH₂Cl₂(0.7mL)中,继而将反应混合物冷却至0℃。随后,逐滴添加三氟乙酸(118mg,1.03mmol)。4小时后,通过添加饱和NaHCO₃淬灭反应,然后将所得两相反应混合物进一步用饱和NaHCO₃和CH₂Cl₂稀释。分离各层并且用CH₂Cl₂(3×)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物未经进一步纯化即用于下一步转化。

[0503] 将粗制残余物溶解于EtOAc (0.9mL) 中。然后依次添加H₂O (0.5mL) 和NaHCO₃ (29mg, 0.34mmol) 并且将反应物冷却至0℃。然后逐滴添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯 (19mg, 0.08mmol)。6小时后,将反应混合物用EtOAc和饱和NaHCO₃稀释。分离各层并且用EtOAc (3×) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。¹H NMR (400MHz;CDCl₃): δ7.37 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, J=10.2, 2.9Hz, 1H), 6.71 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06-3.94 (m, 3H), 3.65 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.11 (q, J=9.3Hz, 2H), 2.67 (s, 6H)。LC-MS m/z:=475.30 [M+H]⁺。

[0504] 实施例16

[0505] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-1,3,4-

[0506] 噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0507] 于环境温度下将3-[5-[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (38mg, 0.07mmol) 溶解于CH₂Cl₂ (0.7mL) 中,继而将反应混合物冷却至0℃。随后,逐滴添加三氟乙酸 (128mg, 1.12mmol)。4小时后,通过添加饱和NaHCO₃淬灭反应,然后将所得两相反应混合物进一步用饱和NaHCO₃和CH₂Cl₂稀释。分离各层并且用CH₂Cl₂ (3×) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物未经进一步纯化即用于下一步转化。

[0508] 将粗制残余物溶解于EtOAc (0.9mL) 中。然后依次添加H₂O (0.5mL) 和NaHCO₃ (32mg, 0.38mmol) 并且将反应混合物冷却至0℃。然后逐滴添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯 (21mg, 0.08mmol)。6小时后,将反应混合物用EtOAc和饱和NaHCO₃稀释。分离各层并且用EtOAc (3×) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。¹H-NMR (400MHz;CDCl₃): δ7.36 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, J=10.2, 2.9Hz, 1H), 6.71 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (dq, J=9.7, 7.2Hz, 1H), 3.34 (t, J=8.6Hz, 1H), 3.18 (dtt, J=14.3, 9.5, 4.8Hz, 2H), 3.07 (td, J=8.4, 5.4Hz, 1H), 3.00 (dd, J=9.3, 7.4Hz, 1H), 2.86 (q, J=7.7Hz, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.38 (dddd, J=13.0, 9.7, 7.7, 6.8Hz, 1H), 2.26 (dddd, J=13.1, 8.0, 6.4, 5.3Hz, 1H)。LC-MS m/z:=489.34 [M+H]⁺。

[0509] 实施例17

[0510] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-双环[1.1.1]

[0511] 戊烷基]乙酰胺

[0512] 于环境温度下将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (40mg, 0.12mmol) 溶解于EtOAc (1.2mL) 中,继而添加NEt₃ (62mg, 0.61mmol) 和环丙烷羰基氯 (19mg, 0.18mmol)。30分钟后,起始物质消耗完全(通过HPLC分析)并且添加T3P (233mg, 0.37mmol)。将所得反应混合物于100℃下在密封小瓶中加热过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液和EtOAc稀释。分离各层并且用EtOAc (3×) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。¹H NMR (400MHz;CDCl₃): δ7.36 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 6.71 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.16 (s, 4H)。LC-MS m/z:=378.24 [M+H]⁺。

[0513] 实施例18

[0514] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-(2,2-二氟环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-

[0515] 双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0516] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肟基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 0.12mmol)、2,2-二氟环丙烷甲酸(22mg, 0.18mmol)、NEt₃(62mg, 0.61mmol)和T3P(233mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.2mL)制备。¹H NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.80(dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 2.95(ddd, J=11.5, 10.0, 7.9Hz, 1H), 2.67(s, 6H), 2.25(dtd, J=12.3, 8.1, 5.4Hz, 1H), 2.13-2.05(m, 1H)。LC-MS m/z:=414.12[M+H]⁺。

[0517] 实施例19和20

[0518] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(2-环丁基三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]

[0519] 乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(1-环丁基三唑-4-基)-3-双环

[0520] [1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0521] 步骤1: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺

[0522] 于20℃下在N₂下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(900mg, 3.02mmol)和1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(813mg, 4.23mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中添加K₂CO₃(1.25g, 9.07mmol)。将混合物于20℃下搅拌16小时。将混合物倾倒至冰水(20mL)中并且用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=1:0至3:1)纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.33(t, J=8.60Hz, 1H), 6.82(br s, 1H), 6.75(dd, J=10.29, 2.89Hz, 1H), 6.67(ddd, J=8.88, 2.85, 1.19Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 2.43-2.47(m, 6H), 2.19(s, 1H)。

[0523] 步骤2: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(1H-三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0524] 于20℃下在N₂下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(80mg, 0.27mmol)和CuSO₄(0.4mg, 0.003mmol)于t-BuOH(3mL)和H₂O(1mL)中的混合物中添加TMSN₃(33mg, 0.29mmol)、苯甲酸(3mg, 0.027mmol)和抗坏血酸钠(1mg, 0.005mmol)。将混合物于80℃下搅拌32小时。将混合物冷却至20℃并且倾倒至冰水(5mL)中并且用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。粗产物2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(1H-三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z:=337.1[M+H]⁺。

[0525] 步骤3: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(2-环丁基三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(1-环丁基三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0526] 于20℃下在N₂下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(1H-三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(71mg, 211μmol)和溴环丁烷(43mg, 316μmol, 30μL)于DMF(1mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(206mg, 633μmol)。将混合物于80℃下搅拌6小时。将混合物倾倒至冰水(3mL)中并且用EtOAc(3×1mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3×1mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-

[1-(2-环丁基三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺作为第一洗脱异构体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.41 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.53Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.79 (dd, J=10.29, 2.89Hz, 1H), 6.71 (br d, J=9.16Hz, 1H), 5.06 (五重峰, J=8.28Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.64-2.76 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 8H), 1.82-1.98 (m, 2H)。LC-MS m/z:=391.3[M+H]⁺。

[0527] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(1-环丁基三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺作为第二洗脱异构体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.42 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.53Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.78 (dd, J=10.29, 2.76Hz, 1H), 6.70 (br d, J=8.91Hz, 1H), 5.03 (五重峰, J=8.47Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.59 (br t, J=8.66Hz, 4H), 2.53 (s, 6H), 1.90-2.02 (m, 2H)。LC-MS m/z:=391.3[M+H]⁺。

[0528] 实施例21

[0529] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-环戊基-4,5-二氢异噁唑-3-基)双环[1.1.1]

[0530] 戊-1-基)乙酰胺

[0531] 步骤1: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-(羟基甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0532] 于0℃下在N₂下向3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(795mg, 2.43mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加LiBH₄(159mg, 7.28mmol), 然后将混合物于20℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(10mL)淬灭并且用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR (400MHz; CDCl₃): δ7.33 (t, J=8.60Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.77 (dd, J=10.29, 2.89Hz, 1H), 6.68 (ddd, J=8.88, 2.79, 1.13Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (br d, J=3.76Hz, 2H), 2.10 (s, 6H)。

[0533] 步骤2: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0534] 于0℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(羟基甲基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(450mg, 1.50mmol)于无水CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加DMP(669mg, 1.58mmol), 将混合物于10℃下搅拌5小时。通过添加饱和NaHCO₃淬灭反应溶液并且用CH₂Cl₂(3×10mL)萃取。合并有机层, 用盐水(10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到期望产物。¹H-NMR (400MHz; CDCl₃): δ9.68 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.68-6.70 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.44 (s, 6H)。

[0535] 步骤3: (E)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-((羟基亚氨基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0536] 向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(500mg, 1.68mmol)于EtOH(3mL)中的溶液中添加NH₂OH·HCl(210mg, 3.02mmol)和NaOAc(234mg, 2.86mmol)。添加后, 将混合物于85℃下搅拌3小时。于0℃下通过添加饱和NaHCO₃(10mL)淬灭反应混合物, 然后在减压下浓缩。将残余物用H₂O(10mL)稀释并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到期望产物。¹H-NMR (400MHz; CDCl₃): δ7.50 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.60Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.64-6.71 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.34 (s, 4H)。LC-MS m/z:=313.3[M+H]⁺。

[0537] 步骤4: (Z)-3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)-N-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-碳酰亚氨基氯

[0538] 于0℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[(E)-羟基亚氨基甲基]-3-双环[1.1.1]

戊烷基]乙酰胺 (50mg, 0.16mmol) 于 DMF (1mL) 中的溶液中添加 NCS (23mg, 0.18mmol)。将反应混合物于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后于 20℃ 下搅拌 1 小时。混合物未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0539] 步骤 5: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-环戊基-4,5-二氢异噁唑-3-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0540] 于 0℃ 下向 (Z)-3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-N-羟基-双环[1.1.1]戊烷-1-碳酰亚氨基氯 (56mg, 0.16mmol) 于 DMF (1mL) 中的溶液中逐滴添加乙烯基环戊烷 (19mg, 0.19mmol) 和 NEt_3 (23mg, 0.22mmol)。添加后, 将混合物于 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后于 20℃ 下搅拌 30 分钟。于 0℃ 下用 H_2O (0.2mL) 淬灭反应混合物, 然后在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到期望产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3): δ 7.33 (t, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.77 (dd, $J=10.25, 2.76\text{Hz}$, 1H), 6.69 (br d, $J=8.82\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.94 (dd, $J=16.87, 10.25\text{Hz}$, 1H), 2.58 (dd, $J=16.76, 8.60\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.54-1.74 (m, 5H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.14-1.29 (m, 1H)。

[0541] LC-MS m/z : = 407.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0542] 实施例 22

[0543] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-环戊基异噁唑-3-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0544] 于 0℃ 下向 (Z)-3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-N-羟基-双环[1.1.1]戊烷-1-碳酰亚氨基氯 (56mg, 0.16mmol) 于 DMF (1mL) 中的溶液中逐滴添加乙炔基环戊烷 (18mg, 0.19mmol) 和 NEt_3 (23mg, 0.22mmol)。添加后, 将混合物于 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后于 20℃ 下搅拌 30 分钟。将混合物添加至密封管中, 然后于 70℃ 下搅拌 11 小时。于 0℃ 下用 H_2O (0.2mL) 淬灭反应混合物, 然后在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到期望产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3): δ 7.34 (t, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78 (dd, $J=10.25, 2.76\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.73 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.08 (br d, $J=8.60\text{Hz}$, 2H), 1.64-1.83 (m, 6H)。LC-MS m/z : = 405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0545] 实施例 23

[0546] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-环丁基-4,5-二氢异噁唑-3-基)双环[1.1.1]

[0547] 戊-1-基)乙酰胺

[0548] 于 20℃ 下向 (E)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-((羟基亚氨基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺 (50mg, 0.16mmol) 于无水 1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加乙烯基环丁烷 (131mg, 1.60mmol)、 $t\text{-BuOCl}$ (35mg, 0.32mmol)、NaI (48mg, 0.32mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.037mL, 0.32mmol), 然后将混合物于 20℃ 下搅拌 48 小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (5mL) 淬灭并且用 EtOAc (3×5mL) 萃取。将有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥并且在减压下浓缩。通过制备型 TLC 纯化粗品, 得到期望产物。LC-MS m/z : = 393.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0549] 实施例 24

[0550] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-环丁基异噁唑-3-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0551] 向 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-环丁基-4,5-二氢异噁唑-3-基)双环[1.1.1]

戊-1-基)乙酰胺(20mg,0.05mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中添加DDQ(23.1mg,0.1mmol),在O₂下将反应物于回流下加热12小时。冷却反应物,经硅藻土塞过滤并且用EtOAc(2×5mL)洗涤。在减压下去除溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃):δ7.34(t,J=8.60Hz,1H),6.91(s,1H),6.78(dd,J=10.29,2.76Hz,1H),6.67-6.73(m,1H),5.88(s,1H),4.42(s,2H),3.61(五重峰,J=8.56Hz,1H),2.51(s,6H),2.33-2.43(m,2H),2.20-2.32(m,2H),1.91-2.11(m,2H)。LC-MS m/z:=391.3[M+H]⁺。

[0552] 实施例25

[0553] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(5-环丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-双环[1.1.1]

[0554] 戊烷基]乙酰胺

[0555] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肟羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(45mg,0.14mmol)、环丁烷甲酸(17mg,0.16mmol)、NEt₃(56mg,0.55)和T3P(87.5mg,0.27mmol)的EtOAc(2mL)制备。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.34(t,J=8.60Hz,1H),6.98(s,1H),6.78(dd,J=10.23,2.82Hz,1H),6.69(ddd,J=8.88,2.79,1.13Hz,1H),4.43(s,2H),3.72(五重峰,J=8.41Hz,1H),2.65(s,6H),2.38-2.53(m,4H),1.95-2.23(m,2H)。LC-MS m/z:=392.3[M+H]⁺。

[0556] 实施例26

[0557] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(3-环丁基异噁唑-5-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0558] 步骤1:环丁烷甲醛肟

[0559] 向环丁烷甲醛(500mg,5.94mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中添加NaOAc(829mg,10.1mmol)和NH₂OH·HCl(744mg,10.7mmol)。将混合物于80℃下搅拌5小时。将反应混合物用H₂O(40mL)稀释并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到环丁烷甲醛肟,其直接用于下一步骤。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ1.82-1.93(m,4H)1.95-2.03(m,5H)2.06-2.12(m,9H)2.13-2.23(m,5H)2.24-2.33(m,2H)2.97-3.20(m,2H)3.72(q,J=7.06Hz,1H)6.82(d,J=6.39Hz,1H)7.50(d,J=6.39Hz,3H)。

[0560] 步骤2:N-羟基环丁烷碳酰亚氨基氯

[0561] 于0℃下向环丁烷甲醛肟(200mg,2.02mmol)于DMF(8mL)中的溶液中添加NCS(323mg,2.42mmol)。将混合物于20℃下搅拌2小时。反应溶液直接用于下一步骤。

[0562] 步骤3:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(3-环丁基异噁唑-5-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0563] 向N-羟基环丁烷碳酰亚氨基氯(73mg,0.54mmol)于DMF(3.5mL)中的溶液中添加2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(80mg,0.27mmol)和NEt₃(41mg,0.41mmol)。将混合物于60℃下搅拌5小时。反应完全后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ1.83-2.06(m,2H)2.09-2.21(m,2H)2.23-2.35(m,2H)2.46(s,6H)3.51(五重峰,J=8.38Hz,1H)4.34(s,2H)5.89(s,1H)6.62(dd,J=8.93,1.65Hz,1H)6.70(dd,J=10.14,2.87Hz,1H)6.82(s,1H)7.26(t,J=8.60Hz,1H)。LC-MS m/z:=391.3[M+H]⁺。

[0564] 实施例27

[0565] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(4-环丁基噁唑-2-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]

[0566] 乙酰胺

[0567] 于20℃下在N₂下向3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(0.1g, 0.32mmol)于DMPU(5mL)中的混合物中添加2-溴-1-环丁基-乙酮(113mg, 0.64mmol)。将混合物于150℃下搅拌5小时。将混合物倾倒入冰水(10mL)中。用EtOAc(3×5mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(5×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃):δ7.30-7.40(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.78(dd, J=10.29, 2.89Hz, 1H), 6.66-6.72(m, 1H), 4.41(s, 2H), 3.41(五重峰, J=8.41Hz, 1H), 2.59(s, 6H), 2.25-2.36(m, 2H), 2.08-2.20(m, 2H), 1.83-2.06(m, 2H)。LC-MS m/z:=391.3[M+H]⁺。

[0568] 实施例28

[0569] N-[1-[1-(4-氯苯基)三唑-4-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(环丁氧基)乙酰胺

[0570] 步骤1:3-[[2-(环丁氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0571] 于0℃下在N₂下向2-(环丁氧基)乙酸(967mg, 7.43mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的混合物中添加T3P(6.45g, 10.13mmol, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(3.42g, 33.78mmol)。1小时后,于0℃下向溶液中添加3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯HCl盐(1.2g, 6.76mmol),然后将混合物于20℃下搅拌15小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃调节至pH=7-8并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ6.89(s, 1H), 3.91-4.02(m, 1H), 3.77(s, 2H), 3.69(s, 3H), 2.47-2.48(m, 1H), 2.41(s, 6H), 2.17-2.27(m, 2H), 1.88-2.01(m, 2H), 1.68-1.79(m, 1H), 1.46-1.59(m, 1H)。

[0572] 步骤2:2-(环丁氧基)-N-[1-(羟基甲基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0573] 于0℃下在N₂下向3-[[2-(环丁氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(0.7g, 2.76mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加LiBH₄(120mg, 5.53mmol),然后将混合物于20℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(50mL)淬灭并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=100:1至0:1)纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ6.88(s, 1H), 3.90-4.04(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.22(s, 1H), 2.18-2.27(m, 2H), 2.05-2.09(m, 6H), 1.86-2.01(m, 2H), 1.67-1.80(m, 1H), 1.42-1.60(m, 2H)。

[0574] 步骤3:2-(环丁氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺

[0575] 于0℃下在N₂下向2-(环丁氧基)-N-[1-(羟基甲基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(0.35g, 1.55mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的混合物中添加戴斯-马丁试剂(Dess-Martin reagent)(692mg, 1.63mmol),然后将混合物于20℃下搅拌4小时。将混合物用饱和NaHCO₃调节至pH=7-8。用EtOAc(3×10mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物用MTBE制成浆液,然后过滤并且在减压下浓缩滤液,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ9.68(s, 1H), 3.87-4.13(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.41(s, 6H), 2.22(s, 3H), 1.97(d, J=7.78Hz, 3H), 1.66-1.82(m, 2H), 1.26(s, 8H), 1.20(s, 5H)。

[0576] 步骤4:2-(环丁氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺

[0577] 于20℃下在N₂下向2-(环丁氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(300mg, 1.34mmol)于MeOH(6mL)中的混合物中添加K₂CO₃(557mg, 4.03mmol)和1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(361mg, 1.88mmol),然后将混合物于20℃下搅拌16小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并且用EtOAc(3×8mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.86(s, 1H), 3.96(五重峰, J=7.22Hz, 1H), 3.76(s, 2H), 2.41(s, 6H), 2.18-2.27(m, 2H), 2.16(s, 1H), 1.88-2.00(m, 2H), 1.73(q, J=10.14Hz, 1H), 1.44-1.61(m, 1H)。

[0578] 步骤5:N-[1-[1-(4-氯苯基)三唑-4-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(环丁氧基)乙酰胺

[0579] 于20℃下向2-(环丁氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(50mg, 0.23mmol)和1-叠氮基-4-氯-苯(53mg, 0.34mmol)于t-BuOH(1mL)和H₂O(2mL)中的混合物中添加抗坏血酸钠(0.9mg, 0.0046mmol)、苯甲酸(3mg, 0.023mmol)和CuSO₄(364mg, 0.0023mmol),然后将混合物于80℃下搅拌5小时。将反应混合物用H₂O(5mL)稀释并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.75(s, 1H), 7.62-7.70(m, 2H), 7.45-7.54(m, 2H), 6.99(s, 1H), 3.99(五重峰, J=7.18Hz, 1H), 3.81(s, 2H), 2.54(s, 6H), 2.17-2.31(m, 2H), 1.89-2.06(m, 2H), 1.75(q, J=10.04Hz, 1H), 1.48-1.63(m, 1H)。LC-MS m/z:=373.3[M+H]⁺。

[0580] 实施例29

[0581] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(3-氰基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0582] 于20℃下在N₂下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(0.07g, 0.21mmol)和3-氰基环丁烷甲酸(32mg, 0.26mmol)于EtOAc(3mL)中的混合物中添加T3P(272mg, 0.43mmol, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(86mg, 0.85mmol)。将混合物于80℃下搅拌16小时。此后,于20℃下向溶液中添加NEt₃(108mg, 1.07mmol)和p-TsCl(81mg, 0.43mmol),然后将混合物于80℃下搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.35(t, J=8.60Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.79(dd, J=10.25, 2.76Hz, 1H), 6.66-6.73(m, 1H), 4.47(s, 2H), 3.80(五重峰, J=9.10Hz, 1H), 3.16-3.39(m, 1H), 2.82-2.91(m, 4H), 2.64-2.71(m, 6H)。LC-MS m/z:=417.3[M+H]⁺。

[0583] 实施例31

[0584] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0585] 步骤1:甲磺酸3-氰基环丁酯

[0586] 于0℃下向3-羟基环丁烷甲腈(0.2g, 2.06mmol)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中添加MsCl(283mg, 2.47mmol)和NEt₃(312mg, 3.09mmol)。将混合物于0℃下搅拌3小时。将反应混合物用CH₂Cl₂(60mL)稀释,然后用饱和NaHCO₃(3×20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ5.00-4.90(m, 1H), 3.03(s, 3H), 2.96-2.67(m, 5H)。

[0587] 步骤2: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0588] 于0℃下向3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(500mg, 1.53mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加LiBH₄(99mg, 4.58mmol)。将混合物于20℃下搅拌20小时。于0℃下将反应混合物用饱和NH₄Cl(60mL)淬灭, 然后用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.33(t, J=8.6Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.77(dd, J=2.9, 10.4Hz, 1H), 6.72-6.65(m, 1H), 4.39(s, 2H), 3.74(s, 2H), 2.10(s, 6H)。LC-MS m/z:=300.1[M+H]⁺。

[0589] 步骤3: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0590] 于0℃下在N₂下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(羟基甲基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(370mg, 1.23mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的混合物中添加DMP(549mg, 1.30mmol)。将混合物于20℃下搅拌4小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(60mL)淬灭, 并且用CH₂Cl₂(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ9.68(s, 1H), 7.34(t, J=8.6Hz, 1H), 6.90(br s, 1H), 6.77(dd, J=2.8, 10.2Hz, 1H), 6.68(ddd, J=1.2, 2.8, 8.9Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.49-2.41(m, 6H)。

[0591] 步骤4: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0592] 向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(450mg, 1.51mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(406mg, 2.12mmol)和K₂CO₃(626, 4.53mmol)。将混合物于20℃下搅拌15小时。过滤混合物并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.33(t, J=8.7Hz, 1H), 6.82(br s, 1H), 6.75(dd, J=2.9, 10.3Hz, 1H), 6.67(ddd, J=1.2, 2.8, 8.9Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 2.49-2.39(m, 6H), 2.19(s, 1H)。LC-MS m/z:=294.3[M+H]⁺。

[0593] 实施例32

[0594] N-(3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0595] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(120mg, 0.408mmol)、TMSN₃(70mg, 0.612mmol)、抗坏血酸钠(0.2mg, 0.008mmol)、CuSO₄(1mg, 0.008mmol)和苯甲酸(5mg, 0.041mmol)于t-BuOH(0.5mL)和H₂O(1mL)中的混合物于80℃下在N₂下在压力容器中搅拌40小时。向反应混合物中添加H₂O(60mL), 然后用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.69(s, 1H), 7.39(t, J=8.7Hz, 1H), 6.95(dd, J=2.6, 11.0Hz, 1H), 6.84(dd, J=2.8, 8.9Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 2.47(s, 6H)。LC-MS m/z:=337.3[M+H]⁺。

[0596] 实施例33

[0597] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-((反式)-3-氰基环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-

[0598] 基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0599] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(1H-三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

(40mg, 0.118mmol)、顺式-甲磺酸(3-氰基环丁基)酯(41mg, 0.13mmol)和 K_2CO_3 (32mg, 0.23mmol)于DMF(2mL)中的混合物于100℃下在压力容器中搅拌13小时。经由硅藻土垫过滤混合物并且通过制备型HPLC(TFA)纯化,得到期望产物。 ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.44(s, 1H), 7.37-7.31(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.78(dd, $J=2.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.74-6.67(m, 1H), 5.43-5.29(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.44-3.32(m, 1H), 3.14-3.03(m, 2H), 2.99-2.90(m, 2H), 2.50(s, 6H)。LC-MS m/z : =416.6[M+H] $^+$ 。

[0600] 实施例34

[0601] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(1-((反式)-3-氰基环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-

[0602] 基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0603] 步骤1:3-叠氮基环丁烷甲腈

[0604] 将 PPh_3 (405mg, 1.54mmol)和DIAD(312mg, 1.54mmol)于THF(3mL)中的溶液于0℃下搅拌0.5小时。向溶液中逐滴添加3-羟基环丁烷甲腈(100mg, 1.03mmol)和DPPA(340mg, 1.24mmol)于THF(1mL)中的溶液。将混合物升温至25℃,然后于25℃下搅拌15小时。向反应混合物中添加 H_2O (2mL),然后用EtOAc(2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,得到3-叠氮基环丁烷甲腈于THF(4mL)和EtOAc(2mL)中的溶液。

[0605] 步骤2:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(1-((反式)-3-氰基环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0606] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(40mg, 0.13mmol)、抗坏血酸钠(1mg, 0.005mmol)、 $CuSO_4$ (1mg, 0.002mmol)、苯甲酸(3mg, 0.03mmol)和3-叠氮基环丁烷甲腈(49mg, 0.408mmol, 于THF和EtOAc中的上述溶液)于t-BuOH(0.5mL)和 H_2O (1mL)中的混合物于80℃下在密封管中搅拌40小时。向反应混合物中添加 H_2O (30mL),然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(PE:EtOAc=1:2)纯化残余物,得到粗产物。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到期望产物。 ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.31(m, 2H), 6.92(s, 1H), 6.78(dd, $J=2.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.70(td, $J=1.4, 8.9$ Hz, 1H), 5.29-5.15(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.49-3.38(m, 1H), 3.21-3.10(m, 2H), 3.05-2.93(m, 2H), 2.52(s, 6H)。LC-MS m/z : =416.4[M+H] $^+$ 。

[0607] 实施例35

[0608] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(1-((顺式)-3-氰基环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-

[0609] 基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0610] 步骤1:3-碘环丁烷甲腈

[0611] 将甲磺酸(3-氰基环丁基)酯(300mg, 1.71mmol)和NaI(769mg, 5.14mmol)于DMF(2mL)中的混合物于110℃下搅拌15小时。向反应混合物中添加 H_2O (60mL),然后用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到3-碘环丁烷甲腈。 ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 4.72-4.63(m, 1H), 4.46-4.35(m, 1H), 3.53-3.42(m, 1H), 3.21-3.03(m, 4H), 3.00-2.91(m, 3H), 2.88-2.80(m, 1H)。

[0612] 步骤2:3-叠氮基环丁烷甲腈

[0613] 将3-碘环丁烷甲腈(300mg, 1.45mmol)和 NaN_3 (188mg, 2.90mmol)于DMF(2mL)中的混合物于80℃下在 N_2 下搅拌15小时。向反应混合物中添加 H_2O (8mL),然后用EtOAc(2×4mL)

萃取。将合并的有机层用盐水 ($2 \times 4\text{mL}$) 洗涤, 得到呈黄色液体状的于 EtOAc 中的 3-叠氮基环丁烷甲腈。

[0614] 步骤3: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(1-((顺式)-3-氰基环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0615] 将 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺 (60mg, 0.204mmol)、抗坏血酸钠 (2mg, 0.008mmol)、 CuSO_4 (1mg, 0.004mmol)、苯甲酸 (5mg, 0.041mmol) 和 3-叠氮基环丁烷甲腈 (74mg, 0.612mmol) 于 t-BuOH (0.5mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物于 80°C 下在微波管中搅拌 40 小时。向反应混合物中添加 H_2O (30mL), 然后用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过 SFC 分离残余物, 得到期望产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.80 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=2.9, 11.0\text{Hz}$, 1H), 6.83 (ddd, $J=1.2, 2.9, 8.9\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 4H), 2.44 (s, 6H)。LC-MS m/z : = 416.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0616] 实施例 36

[0617] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-((顺式)-3-氰基环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-

[0618] 基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0619] 将 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[1-(1H-三唑-4-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (120mg, 0.35mmol)、3-碘环丁烷甲腈 (110mg, 0.53mmol) 和 Cs_2CO_3 (348mg, 1.07mmol) 于 DMF (2mL) 中的混合物于 80°C 下在 N_2 下搅拌 15 小时。向混合物中添加 H_2O (30mL), 然后用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过制备型 HPLC (TFA) 纯化残余物, 得到期望产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (dd, $J=2.9, 10.3\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.12-4.97 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 3H), 2.51 (s, 6H)。LC-MS m/z : = 416.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0620] 实施例 37

[0621] N-(3-(5-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)双环[1.1.1]戊-1-

[0622] 基)-2-环丁氧基乙酰胺

[0623] 步骤1: 2-环丁氧基乙酸叔丁酯

[0624] 于 0°C 下在 N_2 下向环丁醇 (20g, 277mmol) 于 THF (400mL) 中的溶液中添加 NaH (12.20g, 305mmol, 60% 纯度)。将混合物于 0°C 下搅拌 1 小时。于 0°C 下在 N_2 下向混合物中添加 2-溴乙酸叔丁酯 (59.5g, 305mmol)。将混合物于 20°C 下搅拌 4 小时。于 0°C 下将反应混合物用饱和 NH_4Cl (600mL) 淬灭, 并且用 EtOAc ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到 2-(环丁氧基)乙酸叔丁酯。

[0625] 步骤2: 2-环丁氧基乙酸

[0626] 向 2-(环丁氧基)乙酸叔丁酯 (20g, 107mmol) 于 CH_2Cl_2 (300mL) 中的溶液中添加 TFA (48.98g, 429mmol)。将混合物于 40°C 下搅拌 4 小时。于 0°C 下向反应混合物中添加饱和 NaHCO_3 至 $\text{pH}=9$, 然后用 MTBE ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取。将水层用 2M HCl 调节至 $\text{pH}=3$, 然后用 EtOAc ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取, 然后用盐水 (200mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到 2-(环丁氧基)乙酸。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.11-4.00 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.07-1.95

(m, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 1H)。

[0627] 步骤3: 3-(2-环丁氧基乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0628] 将2-(环丁氧基)乙酸(879mg, 6.76mmol)、T3P(5.37g, 8.44mmol, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(2.85g, 28.2mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的混合物于0℃下搅拌1小时。向混合物中添加3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯HCl盐(1g, 5.63mmol)。将混合物于20℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃(120mL)淬灭, 然后用CH₂Cl₂(3×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=1:0至0:1)纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.89(s, 1H), 4.01-3.92(m, 1H), 3.77(s, 2H), 3.71-3.68(m, 3H), 2.41(s, 6H), 2.27-2.17(m, 2H), 2.00-1.87(m, 2H), 1.78-1.69(m, 1H), 1.59-1.46(m, 1H)。LC-MS m/z:=254.3[M+H]⁺。

[0629] 步骤4: 2-环丁氧基-N-(3-(胍基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0630] 于0℃下向3-[[2-(环丁氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(200mg, 0.79mmol)于EtOH(5mL)中的混合物中添加NH₂NH₂·H₂O(403mg, 7.90mmol)。将混合物于80℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ3.99(五重峰, J=7.3Hz, 1H), 3.77(s, 2H), 2.31(s, 6H), 2.25-2.17(m, 2H), 2.01-1.90(m, 2H), 1.71(q, J=10.3Hz, 1H), 1.61-1.59(m, 1H), 1.60-1.49(m, 1H)。LC-MS m/z:=254.3[M+H]⁺。

[0631] 步骤5: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙脘

[0632] 向NH₄Cl(2.30g, 43.0mmol)于甲苯(15mL)中的混合物中添加AlMe₃(2.5M, 8.60mL)。将混合物于25℃下搅拌1小时。向混合物中添加含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸乙酯(1.0g, 4.30mmol)的甲苯(5mL)。将混合物于90℃下搅拌14小时。于0℃下将反应混合物用MeOH(60mL)淬灭。将混合物于20℃下搅拌2小时, 然后过滤并且在减压下浓缩滤液, 得到残余物。将残余物溶解于CH₂Cl₂:MeOH(60mL, v:v=10:1)中并且于25℃下搅拌1小时。过滤混合物并且在减压下浓缩滤液, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.48-7.41(m, 1H), 7.06-7.00(m, 1H), 6.95-6.87(m, 1H), 4.98(s, 2H)。LC-MS m/z:=203.1[M+H]⁺。

[0633] 步骤6: N-(3-(5-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁氧基乙酰胺

[0634] 将2-(环丁氧基)-N-[1-(胍基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(50mg, 0.197mmol)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙脘(80mg, 0.394mmol)和K₂CO₃(54.56mg, 0.394mmol)于MeOH(3mL)中的混合物于70℃下搅拌15小时。过滤反应混合物并且在减压下浓缩滤液, 得到残余物。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.31-7.27(m, 1H), 7.25(d, J=3.7Hz, 1H), 6.84(dd, J=2.9, 10.6Hz, 1H), 6.76(ddd, J=1.1, 2.8, 8.9Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.05-3.98(m, 1H), 3.92(s, 2H), 2.70(s, 6H), 2.29-2.22(m, 2H), 2.03-1.94(m, 2H), 1.77(br d, J=9.9Hz, 1H), 1.62-1.53(m, 1H)。LC-MS m/z:=421.4[M+H]⁺。

[0635] 实施例38

[0636] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(环丁基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[0637] [1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0638] 于20℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰

胺(100mg, 0.31mmol)和2-环丁基乙酸(42mg, 0.37mmol)于EtOAc(5mL)中的混合物中添加T3P(388mg, 0.62mmol, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(124mg, 1.22mmol), 然后将混合物于80℃下搅拌16小时, 然后向混合物中添加T3P(194mg, 0.61mmol, 50%, 于EtOAc中)并且将混合物于80℃下搅拌16小时。将混合物用饱和NaHCO₃调节至pH=7-8。用EtOAc(3×8mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.34(t, J=8.60Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.77(dd, J=10.23, 2.82Hz, 1H), 6.69(ddd, J=8.85, 2.82, 1.25Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 2.87-2.96(m, 2H), 2.76(七重峰, J=7.76Hz, 1H), 2.63(s, 6H), 2.09-2.22(m, 2H), 1.85-1.98(m, 2H), 1.74-1.84(m, 2H)。LC-MS m/z:=406.3[M+H]⁺。

[0639] 实施例39

[0640] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-(4-环丁基咪唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]

[0641] 乙酰胺

[0642] 步骤1: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[(2-环丁基-2-氧代-乙基)氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0643] 于20℃下在N₂下向N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺·HCl(300mg, 934.07μmol)和2-溴-1-环丁基-乙酮(330mg, 1.87mmol)于CH₃CN(10mL)中的混合物中添加Na₂CO₃(396mg, 3.74mmol)。将混合物加热至40℃并且搅拌7小时。向混合物中添加水(15mL)。用EtOAc(3×8mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(CH₂Cl₂:MeOH=100:0至10:1)纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.30-7.35(m, 1H), 6.80(br s, 1H), 6.74-6.77(m, 1H), 6.67(ddd, J=8.93, 2.87, 1.21Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.46(s, 2H), 3.23-3.32(m, 1H), 2.15-2.32(m, 7H), 2.13(s, 6H), 1.81-2.10(m, 4H)。LC-MS m/z:=381.2[M+H]⁺。

[0644] 步骤2: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-(4-环丁基咪唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0645] 在N₂下将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[(2-环丁基-2-氧代-乙基)氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 105.03μmol)和NEt₃(15mg, 157.55μmol, 21.93μL)溶于微波管中的甲酰胺(6.78g, 150.53mmol, 6.00mL)中。将密封管于100℃下在微波下加热30分钟。通过制备型HPLC(TFA)纯化反应物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.96(d, J=1.54Hz, 1H), 7.54-7.57(m, 1H), 7.39(t, J=8.71Hz, 1H), 6.95(dd, J=11.03, 2.87Hz, 1H), 6.84(ddd, J=8.99, 2.92, 1.32Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.61(五重峰, J=8.54Hz, 1H), 2.71(s, 6H), 2.38-2.47(m, 2H), 2.08-2.28(m, 3H), 1.92-2.02(m, 1H)。LC-MS m/z:=390.4[M+H]⁺。

[0646] 实施例40

[0647] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0648] 步骤1: N-[1-(乙酰氨基氨甲酰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺

[0649] 于20℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(脒基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(100mg, 0.31mmol)和乙酸(22mg, 0.37mmol)于EtOAc(3mL)中的混合物中添加T3P(388mg, 0.62mmol, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(124mg, 1.22mmol), 然后将混合物于80℃下搅拌16小

时。将混合物用饱和 NaHCO_3 调节至 $\text{pH}=7-8$ 。用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到期望产物。LC-MS m/z : $=370.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0650] 步骤2: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0651] 于 25°C 下向N-[1-(乙酰氨基氨甲酰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺 (90mg , 0.24mmol) 于 CH_2Cl_2 (3mL) 中的混合物中添加 NEt_3 (99mg , 0.97mmol) 和 $p\text{-TsCl}$ (93mg , 0.49mmol), 然后将混合物于 25°C 下搅拌16小时。将混合物用饱和 NaHCO_3 调节至 $\text{pH}=7-8$ 并浓缩。用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC (TFA) 纯化残余物, 得到期望产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): $7.34(\text{t}, J=8.60\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.01(\text{s}, 1\text{H})$, $6.77(\text{dd}, J=10.14, 2.87\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.69(\text{dt}, J=8.93, 1.27\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.43(\text{s}, 2\text{H})$, $2.64(\text{s}, 6\text{H})$, $2.54(\text{s}, 3\text{H})$ 。LC-MS m/z : $=352.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0652] 实施例41

[0653] N-[1-[5-[(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-顺式-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0654] 步骤1: 3-(叔丁氧基羰基氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸

[0655] 于 25°C 下在 N_2 下向3-(叔丁氧基羰基氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯 (500mg , 2.07mmol) 于THF (10mL) 和水 (2mL) 中的混合物中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (173mg , 4.14mmol)。将混合物于 25°C 下搅拌12小时。向混合物中添加水 (10mL)。用MTBE (5mL) 萃取水相。将合并的有机相用HCl (2M) 调节至 $\text{pH}=2$ 并且用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ ($3 \times 10\text{mL}$, $v:v=3:1$) 萃取并且用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到期望产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , DMSO-d_6): δ $7.54(\text{s}, 1\text{H})$, $2.05(\text{s}, 6\text{H})$, $1.34(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[0656] 步骤2: N-[1-[[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[0657] 于 20°C 下在 N_2 下向3-(叔丁氧基羰基氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (50mg , 0.22mmol) 和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰肼 (48mg , 0.22mmol) 于 EtOAc (5mL) 中的混合物中添加T3P (420mg , 0.66mmol , 50% , 于 EtOAc 中) 和 NEt_3 (89mg , 0.88mmol)。将混合物于 80°C 下搅拌12小时。将混合物倾倒入 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 中。用 EtOAc ($3 \times 5\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到期望产物。

[0658] 步骤3: N-[1-[5-[(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[0659] 于 0°C 下在 N_2 下向N-[1-[[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯 (94mg , 0.22mmol) 和 NEt_3 (89mg , 0.88mmol) 于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的混合物中添加 $p\text{-TsCl}$ (83mg , 0.44mmol)。将混合物于 25°C 下搅拌12小时。将混合物倾倒入 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 中。用 CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 ($\text{PE}:\text{MTBE}=100:1$ 至 $0:1$) 纯化残余物, 得到期望产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): δ $7.32(\text{t}, J=8.60\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.85(\text{dd}, J=10.36, 2.87\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.75-6.81(\text{m}, 1\text{H})$, $5.20(\text{s}, 2\text{H})$, $5.05(\text{s}, 1\text{H})$, $2.53(\text{s}, 6\text{H})$,

1.47 (s, 9H)。

[0660] 步骤5: 1-[5-[(4-氯-3-氟-苯氧基) 甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺

[0661] 将N-[1-[5-[(4-氯-3-氟-苯氧基) 甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(64mg, 0.16mmol)于HCl/EtOAc (5mL)中的混合物于25℃下搅拌3小时。将混合物于40℃下在减压下浓缩,得到呈HCl盐形式的期望产物。

[0662] 步骤6: N-[1-[5-[(4-氯-3-氟-苯氧基) 甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-顺式-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0663] 于25℃下在N₂下向顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(44mg, 0.2mmol)和1-[5-[(4-氯-3-氟-苯氧基) 甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺(53mg, 0.15mmol, HCl)于DMF (5mL)中的混合物中添加HATU(117mg, 0.31mmol)和DIEA(132mg, 1.03mmol)。将混合物于25℃下搅拌12小时。将混合物倾倒至冰水(20mL)中。用EtOAc (3×5mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(4×5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(NH₄HCO₃)纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.32 (t, J=8.66Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (dd, J=10.29, 2.51Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.66Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (t, J=7.03Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 2.83 (dd, J=6.84, 3.20Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.28 (d, J=6.53Hz, 2H)。LC-MS m/z: =506.4[M+H]⁺。

[0664] 实施例42

[0665] N-[1-[[(4-氯-3-氟-苯甲酰基) 氨基] 氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(环丁氧基)乙酰胺

[0666] 向4-氯-3-氟-苯甲酸(83mg, 0.474mmol)于EtOAc (3mL)中的溶液中添加Et₃N (160mg, 1.58mmol)、T3P(502mg, 0.79mmol, 50%, 于EtOAc中)和2-(环丁氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(100mg, 0.395mmol)。添加后,将混合物于25℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,得到期望产物。LC-MS m/z: =410.2[M+H]⁺。

[0667] N-[1-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(环丁氧基)乙酰胺

[0668] 向N-[1-[[(4-氯-3-氟-苯甲酰基) 氨基] 氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(环丁氧基)乙酰胺(130mg, 0.317mmol)于CH₂Cl₂ (2mL)中的溶液中添加Et₃N(128.39mg, 1.27mmol)和TsCl(121mg, 0.634mmol)。将混合物于20℃下搅拌12小时。将混合物用10mL H₂O稀释并且用EtOAc (3×5mL)萃取。将合并的有机层用10mL盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.77-7.86 (m, 2H), 7.55 (t, J=7.78Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.99 (五重峰, J=7.25Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 4H), 1.75 (q, J=10.29Hz, 1H), 1.48-1.62 (m, 1H)。LC-MS m/z: =392.3[M+H]⁺。

[0669] 实施例43

[0670] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-(顺式)-3-(三氟甲基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0671] 在密封管中向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(100mg, 0.31mmol)和顺式-3-(三氟甲基)环丁烷甲酸(62mg, 0.37mmol)于EtOAc (3mL)

中的溶液中添加T3P(388mg, 0.61mmol, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(123mg, 1.22mmol)。将混合物于80℃下搅拌16小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL)稀释, 然后用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-((顺式)-3-(三氟甲基)环丁烷羰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0672] 将2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-((顺式)-3-(三氟甲基)环丁烷羰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(150mg, 0.31mmol)、4-甲基苯磺酰氯(120mg, 0.63mmol)、NEt₃(127mg, 1.26mmol)于CH₂Cl₂(5mL)中的混合物于25℃下在N₂气氛下搅拌16小时。于0℃下将反应混合物用H₂O(10mL)淬灭, 然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.38(t, J=8.71Hz, 1H), 6.94(dd, J=11.03, 2.87Hz, 1H), 6.83(ddd, J=8.93, 2.87, 1.21Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 3.78(五重峰, J=9.10Hz, 1H), 3.15-3.28(m, 1H), 2.46-2.70(m, 10H)。LC-MS m/z:=460.4[M+H]⁺。

[0673] 实施例44

[0674] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-反式-[3-(三氟甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0675] 于25℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(100mg, 0.31mmol)和反式-3-(三氟甲基)环丁烷甲酸(62mg, 0.37mmol)于EtOAc(3mL)中的混合物中添加T3P(388mg, 0.61mmol, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(124mg, 1.22mmol), 并且将混合物于80℃下搅拌16小时。将混合物用饱和NaHCO₃调节至pH=7-8。用EtOAc(4×10mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[[[3-(三氟甲基)环丁烷羰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺。

[0676] 于25℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[[[反式-3-(三氟甲基)环丁烷羰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(130mg, 0.27mmol)于CH₂Cl₂(5mL)中的混合物中添加NEt₃(110mg, 1.09mmol)和p-TsCl(104mg, 0.54mmol), 然后将混合物于25℃下搅拌16小时。将混合物用饱和NaHCO₃调节至pH=7-8。用EtOAc(3×20mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.38(t, J=8.78Hz, 1H), 6.94(dd, J=10.92, 2.76Hz, 1H), 6.77-6.86(m, 1H), 4.50(s, 2H), 3.84(五重峰, J=8.03Hz, 1H), 3.16-3.28(m, 1H), 2.67(t, J=7.91Hz, 4H), 2.59(s, 6H)。LC-MS m/z:=460.4[M+H]⁺。

[0677] 实施例45

[0678] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(三氟甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-

[0679] 双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0680] 步骤1: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[[[2-(三氟甲氧基)乙酰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0681] 于25℃下在N₂下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(100mg, 305.12μmol)和2-(三氟甲氧基)乙酸(52mg, 366.15μmol)于EtOAc(3mL)中的混合物中添加T3P(388mg, 610.24μmol, 362.93μL, 50%, 于EtOAc中)和Et₃N(123mg,

1.22mmol, 169.88uL)。将混合物加热至80℃并且搅拌15小时。将混合物用饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭。用EtOAc (3×5mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到期望产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ8.46 (br s, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (dd, J=10.16, 2.76Hz, 1H), 6.69 (dd, J=9.03, 1.76Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.38-4.44 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 6H)。LC-MS m/z:=454.1 [M+H]⁺。

[0682] 步骤2: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(三氟甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0683] 于25℃下在N₂下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[[[2-(三氟甲氧基)乙酰基]氨基]氨基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (100mg, 220.37μmol) 于CH₂Cl₂ (5mL) 中的混合物中添加NEt₃ (89mg, 882μmol) 和4-甲基苯磺酰氯 (84mg, 441μmol), 然后将反应物搅拌15小时。将混合物用饱和NaHCO₃淬灭。用EtOAc (3×5mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC (TFA) 纯化残余物, 得到期望产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ7.35 (t, J=8.53Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (dd, J=10.23, 2.82Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.85, 1.69Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.69 (s, 6H)。LC-MS m/z:=436.3 [M+H]⁺。

[0684] 实施例46-48

[0685] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[0686]	实施例	LC/MS (m/z, [M+H] ⁺)
	46	422.00
	47	391.30
	48	404.20

[0687] 实施例49

[0688] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-(3-(三氟甲氧基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0689] 4-(三氟甲氧基)丁酸苯甲酯

[0690] 在N₂下在箔缠绕的烧瓶中向AgOTf (2.65g, 10.30mmol) 于EtOAc (25mL) 中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷二-四氟硼酸盐 (2.74g, 7.72mmol)、KF (897mg, 15.5mmol)、4-羟基丁酸苯甲酯 (1.0g, 5.15mmol)。向混合物中添加2-氟吡啶 (1.00g, 10.3mmol) 和三甲基(三氟甲基)硅烷 (1.46g, 10.3mmol), 并且将反应混合物于25℃下搅拌12小时。经由硅藻土垫过滤混合物并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通过硅胶柱色谱法对其进行纯化。¹H NMR (400MHz, MeOD) : δ7.47-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.03 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.52 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.05 (五重峰, J=6.7Hz, 2H)。

[0691] 4-(三氟甲氧基)丁酰肼

[0692] 向4-(三氟甲氧基)丁酸苯甲酯 (200mg, 0.76mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加水合肼 (0.38mL, 7.63mmol), 并且将溶液加热至80℃并保持12小时。将反应混合物冷却至室温, 并且在减压下浓缩, 得到直接使用的残余物。LC-MS: m/z: 187.1 [M+H]⁺。

[0693] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(4-(三氟甲氧基)丁酰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0694] 于0℃下向4-(三氟甲氧基)丁酰肼(120mg,0.64mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(182mg,0.58mmol)、HATU(270mg,0.71mmol)和DIEA(0.34mL,1.93mmol)。将混合物于20℃下搅拌2小时。将反应混合物倾倒入冰水(10mL)上并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型TLC对其进行纯化。LC-MS:m/z:482.3[M+H]⁺。

[0695] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-(3-(三氟甲氧基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0696] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(4-(三氟甲氧基)丁酰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(120mg,0.25mmol)于DCM(6mL)中的混合物中添加NEt₃(0.14mL,0.10mmol)和TsCl(95mg,0.50mmol),并且将混合物于25℃下搅拌16小时。将反应混合物倾倒入冰水(6mL)上并且用DCM(3×6mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC对其进行纯化,得到标题化合物。LC-MS:m/z:464.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.35(t,J=8.60Hz,1H),6.94(s,1H),6.78(dd,J=10.25,2.76Hz,1H),6.70(dt,J=8.88,1.41Hz,1H),4.43(s,2H),4.11(t,J=5.95Hz,2H),2.98(t,J=7.39Hz,2H),2.65(s,6H),2.23(五重峰,J=6.73Hz,2H)。

[0697] 实施例50-60

[0698] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[0699]	实施例	LC/MS (m/z, [M+H] ⁺)
	50	486.10
	51	458.30
	52	484.40
	53	506.10
	55	450.30
	56	458.90
	57	407.30
	58	427.30
	59	409.3
	60	423.3

[0700] 实施例61和62

[0701] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺顺式-3-(三氟甲氧基)环丁烷羰基氯

[0702] 于0℃下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸(2.0g,10.9mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)和DMF(79mg,1.1mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加(COCl)₂(4.14g,32.6mmol)并且将混合物于0℃下搅拌2小时。将溶液在减压下浓缩,得到呈偏向于顺式构型的非对映异构体混合物形式的3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基氯,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0703] 2-溴-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙酮

[0704] 于0℃下经10分钟向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基氯(2.5g,12.3mmol)于CH₃CN(20mL)和THF(20mL)中的溶液中逐滴添加TMSCHN₂(2M,6.17mL)。将所得反应混合物于0℃下搅拌20分钟,然后于25℃下搅拌1小时。于0℃下逐滴添加HBr(7.5g,37.0mmol,5.0mL,40%,于水中),并且将混合物于25℃下搅拌2小时。于0℃下将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,然后用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到呈偏向于顺式构型的非对映异构体混合物形式的2-溴-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙酮,其未经进一步纯化即直接使用。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ 4.78-4.86(m,0.2H),4.57-4.70(m,1H),4.07-4.11(m,1H),3.86-3.94(m,1H),3.10-3.26(m,1H),2.59-2.71(m,2H),2.43-2.58(m,2H)。

[0705] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-((2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0706] 向N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺HCl盐(1.2g,3.74mmol)和2-溴-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙酮(1.95g,7.47mmol)于CH₃CN(20mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(1.58g,14.95mmol)。将混合物于40℃下搅拌7小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物用H₂O(20mL)稀释并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-((2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(呈偏向于顺式构型的约5:1非对映异构体混合物形式)。产物直接用于下一步骤。LC-MS m/z=465.3[M+H]⁺。

[0707] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(N-(2-氧代-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0708] 于0℃下向甲酸溶液(4.88g,106mmol,4mL)中添加Ac₂O(703mg,6.88mmol),然后于0℃下添加2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-((2-氧代-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.8g,1.72mmol)于DCM(4mL)中的溶液。将混合物于0℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并且于0℃下用饱和NaHCO₃(20mL)将pH值调节至8-9并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到呈偏向于顺式构型的非对映异构体混合物形式的2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(N-(2-氧代-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺。所述物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z=493.3[M+H]⁺。

[0709] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0710] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(N-(2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.78g,1.58mmol)于CH₃COOH(8mL)中的溶液中添加CH₃COONH₄(476mg,6.17mmol)。将混合物于110℃下搅拌12小时。于0℃下将反应混合物用NaHCO₃水溶液(50mL)稀释,并且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(Nano-micro Kromasil C18 100mm×30mm,5μm;流动相:A:含0.1% TFA的水,B:MeCN,梯度:A中的B%:经10分钟

30%-55%)纯化残余物,得到3:1非对映异构体混合物。通过SFC进一步纯化此物质。SFC条件:Chiralcel OJ 250mm×30mm,10 μ m;流动相:A:CO₂,B:含0.1% NH₄OH的MeOH,梯度:A中的B%:经4分钟17%-17%。

[0711] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺:¹H-NMR(400MHz,MeOD): δ 7.99(d,J=0.88Hz,1H),7.39(t,J=8.71Hz,1H),7.18(d,J=0.66Hz,1H),6.95(dd,J=11.03,2.87Hz,1H),6.84(ddd,J=8.99,2.81,1.21Hz,1H),4.73(五重峰,J=7.50Hz,1H),4.52(s,2H),3.10(tt,J=10.12,7.63Hz,1H),2.71-2.81(m,2H),2.62(s,6H),2.30-2.46(m,2H)。LC-MS m/z:=474.1[M+H]⁺

[0712] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺:¹H-NMR(400MHz,MeOD): δ 7.92(d,J=0.88Hz,1H),7.39(t,J=8.71Hz,1H),7.19(s,1H),6.95(dd,J=10.80,2.87Hz,1H),6.84(ddd,J=8.93,2.87,1.21Hz,1H),4.98(五重峰,J=6.78Hz,1H),4.52(s,2H),3.48-3.58(m,1H),2.63-2.70(m,2H),2.62(s,6H),2.50-2.58(m,2H)。LC-MS m/z:=474.1[M+H]⁺

[0713] 实施例63

[0714] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0715] (3-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0716] 于20℃下向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(1.00g,4.67mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)氨基甲酸叔丁酯(926mg,4.67mmol)、HATU(1.95g,5.14mmol)和DIEA(2.44mL,14.0mmol)。然后将混合物于20℃下搅拌2小时。将反应混合物倾倒入冰水(50mL)中并且用EtOAc(3×50mL)萃取,将有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱法对其进行纯化。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 6.81(br s,1H),4.31(五重峰,J=7.2Hz,1H),3.79(s,2H),3.70(五重峰,J=6.9Hz,1H),2.90-2.86(m,1H),2.84-2.80(m,2H),2.35(br s,6H),2.30-2.19(m,2H),1.44(s,9H)。

[0717] N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺HCl盐

[0718] 向(3-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0719] (500mg,1.27mmol)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加EtOAc/HCl(10mL,4M),并且将反应混合物于25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物,得到直接使用的残余物。LC-MS:m/z=295.1[M+H]⁺。

[0720] N-(3-((2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0721] 向2-溴-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙酮(1.04g,3.99mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)、N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺HCl盐(1.2g,3.63mmol)于CH₃CN(10mL)中的混合物中添加Na₂CO₃(1.54g,14.51mmol),并且将混合物于40℃下搅拌15小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通

过硅胶柱色谱法对其进行纯化,得到期望化合物。LC-MS: $m/z=475.2[M+H]^+$ 。

[0722] N-(3-(N-(2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0723] 于0℃下向Ac₂O(630μL,6.75mmol)中逐滴添加甲酸(3.2mL,84mmol)。添加后,于0℃下向反应混合物中逐滴添加含N-(3-((2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(800mg,1.69mmol)的DCM(2mL)。将所得混合物于0℃下搅拌1小时。于0℃下将反应混合物用NaHCO₃水溶液(10mL)稀释,调节至pH=8-9,并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到期望化合物。LC-MS: $m/z=503.2[M+H]^+$ 。

[0724] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0725] 向N-(3-(N-(2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(800mg,1.59mmol)于AcOH(8mL)中的溶液中添加乙酸铵(491mg,6.37mmol),并且将反应混合物于120℃下搅拌12小时。于0℃下将反应混合物用NaHCO₃水溶液(20mL)稀释,调节至pH=8-9,并且用EtOAc(3×12mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC对其进行纯化。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):δ7.40(s,1H),6.93(s,1H),6.70(s,1H),4.62(五重峰,J=7.6Hz,1H),4.34(五重峰,J=7.2Hz,1H),3.84(s,2H),3.73(五重峰,J=6.9Hz,1H),3.07-2.95(m,1H),2.89-2.81(m,2H),2.77-2.69(m,2H),2.59(s,6H),2.47-2.38(m,2H),2.31-2.24(m,2H)。LC-MS: $m/z=484.4[M+H]^+$ 。

[0726] 实施例64和65

[0727] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[1-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0728] ((3-碘环丁氧基)甲基)苯

[0729] 将甲磺酸(3-顺式-苯甲氧基环丁基)酯(1.0g,3.90mmol)和NaI(1.75g,11.7mmol)于MeCN(10mL)中的混合物于80℃下搅拌40小时。将反应混合物用H₂O(150mL)稀释并且用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到(3-碘环丁氧基)甲基)苯,其直接用于下一步骤。

[0730] ((3-叠氮基环丁氧基)甲基)苯

[0731] 将((3-碘环丁氧基)甲基)苯(1.0g,3.47mmol)和NaN₃(451mg,6.94mmol)于DMF(10mL)中的混合物于80℃下搅拌15小时。向反应混合物中添加H₂O(60mL)。将混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(2×20mL)洗涤,得到((3-叠氮基环丁氧基)甲基)苯。EtOAc和溶液直接使用。

[0732] N-(3-(1-(3-(苯甲氧基)环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0733] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(0.4g,1.36mmol)、抗坏血酸钠(5.0mg,0.027mmol)、CuSO₄(2mg,0.013mmol)、苯甲酸(16mg,

0.136mmol)和((3-叠氮基环丁氧基)甲基)苯(414mg, 2.04mmol, 于EtOAc中)于t-BuOH(2mL)和H₂O(4mL)中的混合物于80℃下在密封管中搅拌15小时。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=1:0至0:1)纯化残余物,得到N-(3-(1-(3-(苯甲氧基)环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺。LC-MS:m/z:=497.7[M+H]⁺。

[0734] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(1-(3-羟基环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0735] 于0℃下向N-(3-(1-(3-(苯甲氧基)环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(0.6g, 1.21mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加BCl₃(4.8mL, 4.83mmol, 1M, 于DCM中)。将混合物于25℃下搅拌1小时。将反应混合物用H₂O(60mL)稀释并且用DCM:i-PrOH(3×60mL, v:v=3:1)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(MTBE:MeOH=1:0至3:1)纯化残余物,得到2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(1-(3-羟基环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺。LC-MS:m/z:=407.2[M+H]⁺。

[0736] S-二硫代碳酸O-(3-(4-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环丁基)酯甲酯

[0737] 于0℃下向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(1-(3-羟基环丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(180mg, 0.44mmol)于DMF(4.0mL)中的溶液中添加DBU(80mg, 0.53mmol)。0.5小时后,于0℃下向混合物中添加CS₂(134mg, 1.77mmol)。将混合物于0℃下搅拌0.5小时。于0℃下向混合物中添加MeI(314mg, 2.21mmol)。将混合物于25℃下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O(60mL)稀释并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型TLC(PE:EtOAc=1:1)对其进行纯化,得到标题化合物。LC-MS:m/z:=497.2[M+H]⁺。

[0738] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[1-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0739] 于-78℃下向1,3-二溴-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(103mg, 0.362mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加吡啶氢氟酸盐(683mg, 4.83mmol, 70%)。将混合物于-78℃下搅拌0.5小时。于-78℃下向混合物中添加含S-二硫代碳酸O-(3-(4-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环丁基)酯甲酯(60mg, 0.172mmol)的DCM(2mL)。将混合物于0℃下搅拌1小时。用H₂O(30mL)淬灭反应混合物,用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃(3×10mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC(中性)对其进行纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的期望产物。通过SFC分离非对映异构体,得到:

[0740] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[1-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.44-7.29(m, 2H), 6.93(s, 1H), 6.82-6.64(m, 2H), 5.20-5.03(m, 2H), 4.42(s, 2H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.96-2.84(m, 2H), 2.52(s, 6H)。LCMS:m/z:=475.3[M+H]⁺。

[0741] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.43(s,1H),7.34(t,J=8.6Hz,1H),6.92(s,1H),6.78(dd,J=2.8,10.2Hz,1H),6.70(dd,J=1.8,8.9Hz,1H),4.73(五重峰,J=8.3Hz,1H),4.62(五重峰,J=7.2Hz,1H),4.42(s,2H),3.17-3.07(m,2H),3.01-2.81(m,2H),2.53(s,6H)。LC-MS:m/z:=475.3[M+H]⁺。

[0742] 实施例66

[0743] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(二氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0744] 3-顺式-(二氟甲氧基)环丁烷甲酸甲酯

[0745] 向3-顺式-羟基环丁烷甲酸甲酯(400mg,3.07mmol)于CH₃CN(5mL)中的溶液中添加CuI(117mg,0.61mmol),将混合物加热至50℃,并且经5分钟的时段逐滴添加2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸(657mg,3.69mmol)于CH₃CN(5mL)中的溶液。将反应混合物于50℃下搅拌2小时,用H₂O(10mL)稀释,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到3-(二氟甲氧基)环丁烷甲酸甲酯,其直接用于下一步骤。

[0746] 3-顺式-(二氟甲氧基)环丁烷甲酸

[0747] 向3-顺式-(二氟甲氧基)环丁烷甲酸甲酯(480mg,2.66mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(447mg,10.66mmol)和H₂O(2mL),并且将混合物于25℃下搅拌16小时。将反应混合物用MTBE稀释并且分离各层。用MTBE(3×5mL)萃取水相并且用HCl(2N)将水层pH值调节至3。将酸化混合物用EtOAc(3×5mL)萃取,将有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到3-顺式-(二氟甲氧基)环丁烷甲酸,其直接用于下一步骤。

[0748] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(3-顺式-(二氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0749] 于0℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-顺式-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(100mg,0.31mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加3-(二氟甲氧基)环丁烷甲酸(61mg,0.37mmol)、HATU(139mg,0.37mmol)和DIEA(0.16mL,0.92mmol)并且将混合物于20℃下搅拌2小时。将反应混合物倾倒入冰水(10mL)中并且用EtOAc(3×10mL)萃取,将有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到直接使用的标题产物。LC-MS m/z:=476.3[M+H]⁺。

[0750] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(二氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0751] 于25℃下向含2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(3-顺式-(二氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(100mg,0.21mmol)的DCM(6mL)中添加TEA(0.12mL,0.84mmol)和p-TsCl(80mg,0.42mmol),并且将混合物于25℃下搅拌16小时。将反应混合物倾倒入冰水(10mL)中并且用DCM(3×10mL)萃取,将有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC(TFA)对其进行纯化,得到期望化合物,通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)进一步分离,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.35(t,J=8.60Hz,1H),6.97(br s,1H),6.78(dd,J=10.23,2.82Hz,

1H), 6.70 (br d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 5.99-6.41 (m, 1H), 4.70 (五重峰, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.25-3.39 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.57-2.63 (m, 2H)。LC-MS m/z : = 458.3 $[M+H]^+$ 。

[0752] 实施例67

[0753] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0754] 氮杂环丁烷-1,3-二甲酸01-苯甲酯03-乙酯

[0755] 于0℃下向氮杂环丁烷-3-甲酸乙酯盐酸盐(2.0g, 12.1mmol)于THF(20mL)和H₂O(20mL)中的混合物中逐滴添加NaOH水溶液(4M, 3.0mL), 继而添加CbzCl(2.06g, 12.1mmol), 然后将混合物于25℃下搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物, 用EtOAc(30mL)和水(30mL)稀释并且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=100:1至1:1)对其进行纯化, 得到氮杂环丁烷-1,3-二甲酸01-苯甲酯03-乙酯。LC-MS m/z : = 264.1 $[M+H]^+$ 。

[0756] 1-苯甲氧基羰基氮杂环丁烷-3-甲酸

[0757] 于0℃下向氮杂环丁烷-1,3-二甲酸01-苯甲酯03-乙酯(0.5g, 1.90mmol)于THF(2.5mL)和H₂O(2.5mL)中的混合物中添加LiOH·H₂O(159mg, 3.80mmol), 然后将混合物于25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物。将残余物用H₂O(10mL)稀释并且用MTBE(2×10mL)萃取。于0℃下用2N HCl将水相调节至pH=2-3, 并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到1-苯甲氧基羰基氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0758] 3-氯羰基氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[0759] 于0℃下向1-苯甲氧基羰基氮杂环丁烷-3-甲酸(0.5g, 2.13mmol)和DMF(16mg, 0.21mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加(COCl)₂(809mg, 6.38mmol), 然后将混合物于25℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到3-氯羰基氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。

[0760] 3-(2-重氮基乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[0761] 于0℃下向3-氯羰基氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(640mg, 2.52mmol)于THF(5mL)和MeCN(5mL)中的混合物中添加TMSCHN₂(2M, 3.15mL), 然后将混合物于25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物, 然后用H₂O(10mL)稀释并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=100:1至0:1)纯化残余物, 得到3-(2-重氮基乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。LC-MS m/z : = 260.0 $[M+H]^+$ 。

[0762] 3-(2-溴乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[0763] 于0℃下向3-(2-重氮基乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(450mg, 1.74mmol)于THF(10mL)中的混合物中添加HBr(421mg, 2.08mmol, 40%, 于H₂O中), 并且将混合物于25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到3-(2-溴乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。LC-MS m/z : = 312.0, 314.0 $[M+H]^+$ 。

[0764] 3-[2-[[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基]乙酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[0765] 向N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺HCl盐(0.9g, 2.80mmol)和3-[2-溴乙酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.05g, 3.36mmol)于MeCN(50mL)中的混合物中添加 Na_2CO_3 (1.19g, 11.21mmol), 并且将混合物于40℃下搅拌2小时。过滤混合物并且在减压下浓缩并且通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=100:1至0:1)纯化残余物, 得到3-[2-[[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基]乙酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。LC-MS m/z : =516.2, 518.2[M+H]⁺。

[0766] 3-[2-[[1-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-甲酰基-氨基]乙酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[0767] 于0℃下向甲酸溶液(102mg, 2.13mmol)中添加 Ac_2O (871mg, 8.53mmol)。向此中逐滴添加3-[2-[[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基]乙酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.1g, 2.13mmol)于DCM(3mL)中的溶液并且将混合物于0℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 调节至pH=7-8, 用EtOAc(3×50mL)萃取水相, 将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到3-[2-[[1-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-甲酰基-氨基]乙酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。

[0768] 3-[1-[1-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]咪唑-4-基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[0769] 向3-[2-[[1-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-甲酰基-氨基]乙酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(950mg, 1.75mmol)于AcOH(10mL)中的溶液中添加乙酸铵(673mg, 8.73mmol), 并且将混合物于110℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 调节至pH=7-8, 用EtOAc(3×50mL)萃取水相, 将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=100:1至10:1)纯化残余物, 得到3-[1-[1-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]咪唑-4-基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。LC-MS m/z : =525.2, 527.2[M+H]⁺。

[0770] N-[3-[4-(氮杂环丁-3-基)咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺

[0771] 向3-[1-[1-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]咪唑-4-基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(100mg, 0.19mmol)于EtOH(5mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂(10%)。将悬浮液在真空下脱气并且用 H_2 吹扫三次。将反应混合物在 H_2 (30psi)下于25℃下搅拌2.5小时。经硅藻土垫过滤反应混合物, 并且在减压下浓缩滤液, 得到N-[3-[4-(氮杂环丁-3-基)咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺。LCMS m/z : =391.1, 393.2[M+H]⁺。

[0772] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0773] 于0℃下向N-[3-[4-(氮杂环丁-3-基)咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺(80mg, 0.20mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加DIEA(106mg, 0.82mmol), 继而添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(71mg, 0.31mmol)。将反应混合物于50℃下搅拌4小时, 然后用 H_2O (10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×5mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通

过制备型HPLC(中性)对其进行纯化,得到2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺。LCMS m/z : =473.2[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.42(d, J=1.13Hz, 1H), 7.35(t, J=8.60Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.75-6.80(m, 2H), 6.69(ddd, J=8.88, 2.79, 1.25Hz, 1H), 4.41-4.49(m, 2H), 3.81-3.89(m, 2H), 3.69-3.81(m, 1H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.08(q, J=9.49Hz, 2H), 2.59-2.65(m, 6H)。

[0774] 实施例68和69

[0775] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[4-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0776] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0777] 向N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺HCl盐(0.6g, 1.98mmol)和2-溴-1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]乙酮(1.03g, 3.96mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)于CH₃CN(20mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(839mg, 7.92mmol)。将反应混合物于40℃下搅拌6小时,然后过滤并且在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(20mL)和H₂O(20mL)稀释并且分离各层。将水层用EtOAc(3×10mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗制反应混合物,得到2-(4-氯苯氧基)-N-[1-[[2-氧代-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(顺式与反式的比率3:1)。LC-MS m/z : =446.9[M+H]⁺。

[0778] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(N-(2-氧代-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0779] 于0℃下向甲酸溶液(3.17g, 68.9mmol)中添加Ac₂O(457mg, 4.48mmol)并且于0℃下添加2-(4-氯苯氧基)-N-[1-[[2-氧代-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(500mg, 1.12mmol)于DCM(2.5mL)中的溶液。将混合物于0℃下搅拌2小时并且将反应混合物用H₂O(10mL)稀释。于0℃下通过添加饱和NaHCO₃(20mL)将pH值调节至8-9并且分离各层。将水层用EtOAc(3×20mL)萃取,将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[甲酰基-[2-氧代-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(顺式与反式的比率3:1),其未经进一步纯化即使用。LC-MS m/z : =475.3[M+H]⁺。

[0780] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[4-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0781] 向2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[甲酰基-[2-氧代-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(360mg, 0.76mmol)于AcOH(4mL)中的溶液中添加甲酸铵(228mg, 2.96mmol)并且将反应混合物于110℃下搅拌12小时。于0℃下将反应物用NaHCO₃水溶液(30mL)稀释并且调节至pH=8-9。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制反应混合物,得到期望产物(顺式与反式的比率3:1)。通过SFC分离个别非对

映异构体,得到:

[0782] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[4-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺:¹H-NMR (400MHz, MeOD): δ8.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 4.93-5.01 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.54-3.67 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.55-2.63 (m, 2H)。LC-MS m/z:=456.3[M+H]⁺。

[0783] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[4-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺:¹H-NMR (400MHz, MeOD): δ7.96 (d, J=1.13Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 4.66-4.78 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.99-3.15 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.29-2.44 (m, 2H)。LC-MS m/z:=456.3[M+H]⁺。

[0784] 实施例70

[0785] N-[3-[4-(4-氯-3-氟-苯基)咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-

[0786] (三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0787] N-(3-((2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0788] 向2-溴-1-(4-氯-3-氟-苯基)乙酮(152mg, 0.60mmol)和N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺HCl盐(200mg, 0.60mmol)于CH₃CN(20mL)中的混合物中添加Na₂CO₃(256mg, 2.42mmol),并且将混合物于40℃下搅拌1小时。于0℃下将反应混合物用水(5mL)和EtOAc(5mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×5mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱法对其进行纯化,得到直接使用的期望产物。LC-MS m/z:=465.1[M+H]⁺。

[0789] N-(3-(N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0790] 于0℃下向Ac₂O(0.10mL, 1.12mmol)中逐滴添加甲酸(0.53mL, 13.98mmol),此后于0℃下逐滴添加N-(3-((2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(130mg, 0.28mmol)于DCM(5mL)中的溶液并且将混合物于0℃下搅拌2小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL)和EtOAc(10mL)稀释,并且分离各层。将水层用EtOAc(3×5mL)萃取,将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到直接使用的期望化合物。LC-MS m/z:=492.9[M+H]⁺。

[0791] N-[3-[4-(4-氯-3-氟-苯基)咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0792] 向N-(3-(N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(130mg, 0.26mmol)于AcOH(1.0mL)中的溶液中添加甲酸铵(81mg, 1.06mmol),并且将混合物于120℃下搅拌8小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型TLC(EtOAc, 3次)对其进行纯化,得到N-[3-[4-(4-氯-3-氟-苯基)咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):

δ7.62-7.43 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.21 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.74 (五重峰, J=6.9Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 6H), 2.28 (dtd, J=3.5, 6.9, 10.1Hz, 2H)。LC-MS m/z:=474.3。

[0793] 实施例71和72

[0794] 2-(4-氟苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氟苯氧基)-N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0795] 于25℃下向2-(4-氟苯氧基)乙酸(60mg, 0.35mmol)于无水DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(161mg, 0.42mmol)。15分钟后,添加3-(5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-胺HCl盐(115mg, 0.35mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)和DIEA(0.25mL, 1.41mmol),并且将反应混合物于25℃下搅拌2小时。通过添加冰水(5mL)和EtOAc(10mL)稀释反应物。分离各层并且用EtOAc(3×5mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC对其进行纯化,得到2-(4-氟苯氧基)-N-[3-[5-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.08-6.99 (m, 3H), 6.93-6.85 (m, 2H), 4.71 (五重峰, J=7.6Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.33 (tt, J=7.7, 10.2Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.66 (s, 6H)。LC-MS:m/z=442.2[M+H]⁺

[0796] 2-(4-氟苯氧基)-N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.06-7.01 (m, 3H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.00 (五重峰, J=6.8Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 4H), 2.65 (s, 5H), 2.67-2.64 (m, 1H)。LC-MS:m/z=442.2[M+H]⁺。

[0797] 实施例73

[0798] N-[1-[5-(5-氟-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-

[0799] [3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0800] N-[1-[5-(5-氟-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[0801] 将N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(80.0mg, 0.33mmol)、5-氟吡啶-3-甲酸(70.2mg, 0.50mmol)和NEt₃(0.23mL, 1.66mmol)溶解于EtOAc(2.5mL)中并且添加T3P溶液(300μL, 0.99mmol)。将所得反应混合物加热至100℃过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。

[0802] 1-[5-(5-氟-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺三氟乙酸盐

[0803] 将N-[1-[5-(5-氟-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(60.0mg, 0.17mmol)溶解于DCM(2.0mL)中,冷却至0℃并且添加TFA(20mg, 0.17mmol)。将反应混合物升温至室温,搅拌4小时,并且在减压下浓缩。粗制反应混合物直接使用。

[0804] N-[1-[5-(5-氟-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-

顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0805] 将1-[5-(5-氟-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺三氟乙酸盐(60.0mg, 0.17mmol)、2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(42.8mg, 0.20mmol)和NEt₃(70μL, 0.50mmol)溶解于EtOAc(1.0mL)中并且添加T3P溶液(63.6mg, 0.20mmol)。将所得反应混合物加热至100℃过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=443.6[M+H]⁺。

[0806] 实施例74

[0807] 2-(4-氯苯氧基)-N-丙-2-炔基-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-

[0808] 1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0809] 于室温下向2-(4-氯苯氧基)-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(4.2mg, 0.01mmol)于THF(0.5mL)中的溶液中添加NaH(0.2mg, 0.01mmol)。将反应物搅拌10分钟并且添加溴丙炔(1.1mg, 0.01mmol)并且将反应混合物于室温下搅拌过夜。将反应混合物用NH₄Cl溶液(5mL)和EtOAc(5mL)处理。分离各层并且用EtOAc(3×5mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用硅胶柱色谱法纯化粗制反应混合物, 得到期望产物。LC-MS, m/z=496.3[M+H]⁺。

[0810] 实施例75

[0811] 3-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁

[0812] 基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]丙酰胺

[0813] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲醛

[0814] 将N-甲氧基-N-甲基-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酰胺(2.46g, 10.83mmol)溶解于THF(100mL)中并且冷却至-78℃。添加DIBAL-H(3.08g, 21.6mmol)并且将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物用饱和酒石酸钠钾溶液(100mL)和EtOAc(100mL)处理并且将所得乳液于室温下搅拌8小时。分离各层并且用EtOAc(3×50mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。粗制反应混合物直接使用。

[0815] (E)-3-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]丙-2-烯酸乙酯

[0816] 于0℃下将NaH(534mg, 13.4mmol)悬浮于THF(45.0mL)中。向此中添加含膦酰基乙酸三乙酯(2.65mL, 13.4mmol)的20mL THF。搅拌反应混合物直至形成澄清溶液, 并且添加含3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲醛(1.87g, 11.1mmol)的20mL THF。使反应混合物升温至室温并且TLC(20% EtOAc/己烷, KMnO₄)显示无起始物质并且显示新的、极性较小的斑点。将反应混合物用NH₄Cl溶液(25mL)和EtOAc(25mL)处理。分离各层并且用EtOAc(3×25mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用硅胶柱色谱法(0-->15% EtOAc/己烷)纯化粗制反应混合物, 得到期望产物。

[0817] 3-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]丙酸乙酯

[0818] 将(E)-3-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]丙-2-烯酸乙酯(63.0mg, 0.26mmol)溶解于EtOH(2.6mL)中并且添加碳载钯(6.3mg, 10wt%)。使H₂气体鼓泡通过反应混合物1小时。TLC(20% EtOAc/己烷, KMnO₄)显示无起始物质和新的产物斑点。将反应混合物经由硅藻土垫过滤并在减压下浓缩。粗制反应混合物直接使用。

[0819] 3-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]丙酸

[0820] 将3-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]丙酸乙酯(57.0mg, 0.24mmol)溶解于MeOH(1.0mL)中,添加1M NaOH(1.0mL, 0.24mmol),并且将反应混合物于65℃下搅拌过夜。将混合物用HCl溶液(1M, 10mL)和EtOAc(10mL)处理。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗制反应混合物直接使用。

[0821] 3-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]丙酰胺

[0822] 向1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺(45.0mg, 0.16mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)于EtOAc(1.0mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(80μL, 0.47mmol),继而添加T3P溶液(74.2mg, 0.23mmol)。将所得反应混合物搅拌10分钟并且添加顺式-3-[3-(三氟甲氧基)环丁基]丙酸(49.5mg, 0.23mmol)。将反应混合物于室温下搅拌4小时。将反应混合物用NH₄Cl溶液(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×25mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。使用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=443.58[M+H]⁺。

[0823] 实施例76

[0824] 5-氯-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[0825] [1.1.1]戊烷基]-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酰胺

[0826] 5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸:

[0827] 于25℃下向2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸(1.0g, 6.09mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加NCS(976mg, 7.31mmol),并且将混合物加热至60℃并保持3小时。通过添加1N HCl将反应混合物调节至pH=5-6,并且添加EtOAc(10mL)。分离各层并且用EtOAc(3×5mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸。

[0828] 5-氯-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酰胺

[0829] 于25℃下向1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(120mg, 0.368mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)和5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸(80mg, 0.405mmol)于DMF(5.0mL)中的混合物中添加HATU(154mg, 0.405mmol)和DIEA(95mg, 0.736mmol),并且将混合物于25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)和EtOAc(20mL)稀释并且分离各层。用EtOAc(3×5mL)萃取水相,将合并的有机相用盐水(2×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物,得到标题化合物。LC-MS m/z:=470.1[M+H]⁺。

[0830] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.17(s, 1H), 7.13(br d, J=8.41Hz, 1H), 7.06(br s, 1H), 6.79(br d, J=8.41Hz, 1H), 5.12(br dd, J=10.67, 6.78Hz, 1H), 4.70(五重峰, J=7.50Hz, 1H), 3.52-3.63(m, 1H), 3.26-3.47(m, 2H), 2.81-2.90(m, 2H), 2.65-2.74(m, 2H), 2.61(s, 6H)。

[0831] 实施例77

[0832] N-[3-[1-(4-氯-3-氟-苯基)三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-

[0833] (三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0834] (3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0835] 将(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 4.82mmol)、CuI(45mg, 0.241mmol)和TMSN₃(833mg, 7.24mmol)于DMF(10mL)和MeOH(2mL)中的混合物于100℃下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×30mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,采用硅胶柱色谱法(PE:MTBE=1:0至0:1)对其进行纯化,得到(3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.51(s, 1H), 5.15(br s, 1H), 2.38(s, 6H), 1.47(s, 9H)。

[0836] (3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0837] 将(3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g, 2.0mmol)、(4-氯-3-氟-苯基)硼酸(696mg, 4.0mmol)、Cu(OAc)₂(72mg, 0.39mmol)和吡啶(316mg, 4.0mmol)于THF(10mL)中的混合物于60℃下在O₂下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O(60mL)和EtOAc(60mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,使用硅胶柱色谱法(PE:MTBE=1:0至0:1)对其进行纯化,得到(3-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS m/z:=379.1, 381.1[M+H]⁺。

[0838] 3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-胺

[0839] 将(3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.527mmol)于HCl/EtOAc(20mL)中的混合物于20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,得到直接使用的3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-胺HCl盐。LCMS m/z:=279.1, 281.1[M+H]⁺。

[0840] N-[3-[1-(4-氯-3-氟-苯基)三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0841] 向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(119mg, 0.558mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加HATU(212mg, 0.558mmol)和DIEA(196mg, 1.52mmol)。将混合物于20℃下搅拌30分钟。向此混合物中添加3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-胺HCl盐(160mg, 0.507mmol),并且将混合物于20℃下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O(30mL)和EtOAc(30mL)稀释。分离各层,并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC(NH₄HCO₃)对其进行纯化,得到N-[3-[1-(4-氯-3-氟-苯基)三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.75(s, 1H), 7.63(dd, J=2.3, 9.3Hz, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 7.53-7.44(m, 1H), 6.92(s, 1H), 4.34(五重峰, J=7.2Hz, 1H), 3.84(s, 2H), 3.73(五重峰, J=6.9Hz, 1H), 2.91-2.76(m, 2H), 2.56(s, 6H), 2.35-2.21(m, 2H)。LC-MS m/z:=475.3[M+H]⁺。

[0842] 实施例78

[0843] N-[3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-

[0844] (三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0845] 3-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-胺HCl盐

[0846] 将(3-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 0.923mmol)于HCl/EtOAc (4M, 20mL)中的混合物于20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,得到直接使用的残余物。

[0847] N-[3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0848] 向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(74mg, 0.35mmol)于DMF (5mL)中的溶液中添加HATU(132mg, 0.35mmol)和DIEA(123mg, 0.95mmol)。将混合物于20℃下搅拌0.5小时。向此混合物中添加3-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-胺HCl盐(100mg, 0.317mmol)并且将混合物于20℃下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O (30mL)和EtOAc (30mL)稀释。分离各层并且用EtOAc (3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC(中性)对其进行纯化,得到N-[3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[顺式-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.88(dd, J=2.4, 9.9Hz, 1H), 7.85-7.78(m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.48(t, J=8.2Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 4.34(五重峰, J=7.2Hz, 1H), 3.84(s, 2H), 3.74(五重峰, J=6.9Hz, 1H), 2.89-2.79(m, 2H), 2.53(s, 6H), 2.36-2.25(m, 2H)。LC-MS m/z:=475.3[M+H]⁺。

[0849] 实施例79

[0850] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-

[0851] 基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0852] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(羟基甲基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0853] 于0℃下向3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(4.0g, 12.2mmol)于THF (20mL)中的溶液中分三份添加LiBH₄ (2.66g, 122mmol)并且将反应混合物升温至20℃并搅拌16小时。将反应物倾倒入冰中,并且添加DCM。分离各层并且用DCM (3×100mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至1:1)对其进行纯化,得到2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(羟基甲基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺。LC-MS m/z:=300.1, 302.1[M+H]⁺。

[0854] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺

[0855] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(羟基甲基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(2.0g, 6.67mmol)和戴斯-马丁试剂(2.27mL, 7.34mmol)于DCM (50mL)中的混合物于20℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和DCM稀释。分离各层并且用DCM (3×50mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺。

[0856] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺

[0857] 向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-甲酰基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺(1.70g, 5.71mmol)于MeOH (20mL)中的溶液中添加1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(1.54g, 7.99mmol)和K₂CO₃ (2.37g, 17.13mmol)并且将混合物于20℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和EtOAc (30mL)稀释。分离各层并且用EtOAc (3×30mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到2-(4-

氯-3-氟-苯氧基)-N-(1-乙炔基-3-双环[1.1.1]戊烷基)乙酰胺。

[0858] N-(3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0859] 将2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(700mg, 2.38mmol)、TMSN₃(824mg, 7.15mmol)、抗坏血酸钠(9.44mg, 0.05mmol)、CuSO₄(7.61mg, 0.05mmol)和PhCOOH(58mg, 0.48mmol)于t-BuOH(3mL)和H₂O(6mL)中的混合物于80℃下在密封管中搅拌6小时。将反应混合物用H₂O(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaHCO₃(5mL)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到N-(3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺。LC-MS m/z:=337.3, 339.3[M+H]⁺。

[0860] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(3-氧代环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0861] 于0℃下向N-(3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(600g, 1.78mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(581mg, 1.78mmol)和3-溴环丁酮(400mg, 2.67mmol),并且将混合物于0℃下搅拌2小时。将反应物倾倒入冰水(20mL)中并且用EtOAc(3×20mL)萃取,将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩,得到2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(3-氧代环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺。LC-MS m/z:=405.1, 407.1[M+H]⁺。

[0862] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(3-顺式-羟基环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0863] 于-20℃下向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(3-氧代环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(500mg, 1.24mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加NaBH₄(42mg, 1.11mmol),并且将混合物于-20℃下搅拌1小时。将反应混合物用NH₄Cl(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×5mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型TLC(100% EtOAc)对其进行纯化,得到2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(3-顺式-羟基环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺。

[0864] S-二硫代碳酸0-(3-顺式-(4-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)环丁基)酯甲酯

[0865] 于0℃下向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(顺式-3-羟基环丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(180mg, 0.44mmol)于无水DMF(2mL)中的溶液中添加DBU(81mg, 0.53mmol)。30分钟后,于0℃下添加CS₂(135mg, 1.77mmol),并且将反应混合物于0℃下再搅拌30分钟。此时,于0℃下添加MeI(314mg, 2.21mmol),并且将反应物于20℃下搅拌15小时。将反应混合物倾倒入饱和NH₄Cl(5mL)中并且用EtOAc(3×5mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型TLC(PE:EtOAc=2:1)对其进行纯化,得到期望产物。LC/MS m/z:=497.1, 499.1[M+H]⁺。

[0866] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0867] 于-78℃下向1,3-二溴-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(86mg,0.30mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加吡啶·HF(0.52mL,4.02mmol,70%)。30分钟后,添加S-二硫代碳酸O-(3-顺式-(4-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)环丁基)酯甲酯(50mg,0.1mmol)于DCM(1mL)中的溶液,并且将所得反应混合物于0℃下搅拌1小时。将反应混合物倾倒入冰水(4mL)中并且用DCM(3×4mL)萃取。将合并的有机相用盐水(4mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC(TFA)对其进行纯化,得到标题化合物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.44(s,1H),7.35(t,J=8.6Hz,1H),6.91(s,1H),6.79(dd,J=2.9,10.3Hz,1H),6.71(br d,J=9.0Hz,1H),4.74(五重峰,J=8.2Hz,1H),4.58(五重峰,J=7.3Hz,1H),4.43(s,2H),3.06-2.98(m,4H),2.52-2.48(m,1H),2.50(s,5H)。LC-MS m/z:=475.2[M+H]⁺。

[0868] 实施例80、81和82

[0869] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-

[0870] 1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0871] 2-反式-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸乙酯

[0872] 于25℃下向AgOTf(11.23g,43.70mmol)于EtOAc(80mL)中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷二-四氟硼酸盐(7.74g,21.85mmol)、KF(3.39g,58.27mmol)和2-(羟基甲基)环丙烷甲酸乙酯(2.1g,14.57mmol)。混合后,于25℃下添加2-氟吡啶(4.24g,43.70mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(6.21g,43.70mmol)并且将所得混合物于25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=100:1至5:1)纯化残余物,得到2-(三氟甲氧基甲基)环丙烷甲酸乙酯(顺式与反式的比率1:3)。

[0873] 2-反式-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸

[0874] 于0℃下向2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙烷甲酸乙酯(0.86g,4.05mmol)于THF(10mL)和H₂O(10mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(510mg,12.16mmol)并且将混合物升温至室温并搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,将残余物用H₂O(20mL)稀释并且用MTBE(3×10mL)萃取。于0℃下通过添加2N HCl将水相调节至pH=1-2并且用DCM:MeOH(6×10mL,v:v=10:1)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到反式-2-(三氟甲氧基甲基)环丙烷甲酸(顺式与反式的比率1:5)。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ3.99(dd,J=10.80,6.17Hz,1H),3.81(dd,J=10.80,7.28Hz,1H),1.83-1.96(m,1H),1.68(dt,J=8.54,4.44Hz,1H),1.34-1.42(m,1H),0.98-1.08(m,1H)。

[0875] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(2-反式-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷羰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0876] 在密封管中向2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙烷甲酸(0.2g,1.09mmol)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(324mg,0.99mmol)和TEA(400mg,3.95mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加T3P(2.51g,3.95mmol,50%,于EtOAc中)。将混合物于80℃下搅拌12小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(5mL)、额外H₂O(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×5mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(3×3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到期望化合物。LC-MS m/z:=494.2[M+H]⁺。

[0877] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0878] 向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[[[2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙烷羰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(300mg, 0.61mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加POCl₃(466mg, 3.04mmol)并且将混合物于100℃下搅拌1小时。于0℃下将反应混合物倾倒入冰水(10mL)中,并且通过添加饱和NaHCO₃(10mL)调节至pH=8-9。添加EtOAc(10mL),分离各层,并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(Nano-micro Kromasil C18 100mm×30mm, 5μm;流动相:A:含0.1% TFA的水,B:MeCN,梯度:A中的B%:经10分钟45%-65%)纯化残余物,得到2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(外消旋)(80)。¹H-NMR(400MHz, MeOD):δ7.38(t, J=8.72Hz, 1H), 6.94(dd, J=10.98, 2.82Hz, 1H), 6.83(ddd, J=8.91, 2.82, 1.19Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 4.14(dd, J=10.92, 6.53Hz, 1H), 4.00(dd, J=10.92, 7.53Hz, 1H), 2.57(s, 6H), 2.24-2.32(m, 1H), 1.92(dq, J=13.46, 6.68Hz, 1H), 1.42(dt, J=8.94, 5.25Hz, 1H), 1.28(dt, J=8.91, 5.71Hz, 1H)。LC-MS m/z:=476.1[M+H]⁺, 478.1[M+H]⁺。

[0879] 通过手性SFC(Chiralcel OD-H 250mm×30mm, 5μm, 40℃;流动相:A:CO₂, B:含0.1% NH₄OH的EtOH,梯度:A中的B%:30%-30%,流量:65g/min,压力100巴)分离产物,得到:

[0880] 对映异构体1(SFC中的峰1)作为第一洗脱异构体(81)。¹H-NMR(400MHz, MeOD):δ8.91(s, 1H), 7.38(t, J=8.72Hz, 1H), 6.94(dd, J=10.92, 2.76Hz, 1H), 6.83(ddd, J=8.91, 2.82, 1.19Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 4.14(dd, J=10.92, 6.53Hz, 1H), 4.00(dd, J=10.92, 7.53Hz, 1H), 2.57(s, 6H), 2.24-2.34(m, 1H), 1.92(dq, J=13.19, 6.69Hz, 1H), 1.42(dt, J=8.91, 5.27Hz, 1H), 1.28(dt, J=8.94, 5.69Hz, 1H)。LC-MS m/z:=476.1[M+H]⁺。SFC:ee=100%。

[0881] 对映异构体2(SFC中的峰2)作为第二洗脱异构体(82)。¹H-NMR(400MHz, MeOD):δ7.38(t, J=8.72Hz, 1H), 6.94(dd, J=10.92, 2.89Hz, 1H), 6.83(ddd, J=8.97, 2.82, 1.25Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 4.14(dd, J=10.92, 6.53Hz, 1H), 4.00(dd, J=10.92, 7.53Hz, 1H), 2.57(s, 6H), 2.24-2.33(m, 1H), 1.86-2.01(m, 1H), 1.42(dt, J=8.91, 5.27Hz, 1H), 1.28(dt, J=8.94, 5.69Hz, 1H)。LC-MS m/z:=476.1[M+H]⁺。SFC:ee=100%。

[0882] 实施例83

[0883] 2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0884] 2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]乙酸叔丁酯

[0885] 于0℃下向6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-醇(100mg, 0.745mmol)、2-溴乙酸叔丁酯(218.14mg, 1.12mmol)、硫酸氢盐:四丁基铵(12mg, 0.037mmol)于甲苯(2mL)和H₂O(0.1mL)中的混合物中逐滴添加NaOH(447mg, 11.18mmol)于H₂O(0.5mL)中的溶液,然后将混合物于20℃下搅拌4小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(SiO₂, PE:EtOAc=5:1)纯化残余物,得到2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]

乙酸叔丁酯。

[0886] 2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]乙酸

[0887] 于0℃下向2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]乙酸叔丁酯(80mg, 0.322mmol)于DCM(1mL)中的混合物中添加TFA(0.2mL),然后将混合物于40℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,得到2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]乙酸。

[0888] 2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0889] 向2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]乙酸(49.56mg, 0.257mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(98mg, 0.257mmol), 20分钟后,向混合物中添加DIEA(103mg, 0.795mmol)和1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(70mg, 0.214mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1),然后将混合物于25℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(中性)纯化残余物,得到2-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺。LC-MS m/z:=464.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ6.98(br s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.70(五重峰, J=7.53Hz, 1H), 4.23(五重峰, J=6.90Hz, 1H), 3.91-4.06(m, 1H), 3.91-4.06(m, 1H), 3.85(d, J=4.02Hz, 2H), 3.24-3.40(m, 1H), 2.80-2.94(m, 2H), 2.65-2.75(m, 2H), 2.61(d, J=2.51Hz, 6H), 2.26-2.47(m, 2H), 1.95-2.06(m, 2H), 1.85(br dd, J=14.12, 5.84Hz, 1H)。

[0890] 实施例84和85

[0891] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-反式-(二氟甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-顺式-(二氟甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]

[0892] 乙酰胺

[0893] 2-(二氟甲基)环丙烷甲酸乙酯

[0894] 于0℃下向2-甲酰基环丙烷甲酸乙酯(2.0g, 14.1mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加BAST(5.29g, 23.92mmol)于DCM(4mL)中的溶液并且将混合物于25℃下搅拌12小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(30mL)稀释,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到2-(二氟甲基)环丙烷甲酸乙酯(顺式:反式=1:2)。

[0895] 2-(二氟甲基)环丙烷甲酸

[0896] 于0℃下向2-(二氟甲基)环丙烷甲酸乙酯(1.8g, 10.97mmol)于THF(20mL)和H₂O(20mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(1.38g, 32.90mmol)并且将混合物于25℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,将残余物用H₂O(20mL)稀释并且用MTBE(3×10mL)萃取。于0℃下通过添加2N HCl将水相调节至pH=1-2并且用DCM:MeOH(7×10mL, v:v=10:1)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到2-(二氟甲基)环丙烷甲酸(粗制,顺式:反式=1:2)。

[0897] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(2-(二氟甲基)环丙烷羰基)肼羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0898] 向2-(二氟甲基)环丙烷甲酸(399mg, 2.93mmol)和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(800mg, 2.44mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加T3P(6.21g, 9.76mmol, 50%, 于EtOAc中)和TEA(988mg, 9.76mmol)并且将所得混合物于80℃下在密封管中搅拌12小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(20mL)、额外H₂O(20mL)和EtOAc(20mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层用H₂O(3×10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=20:1至0:1)纯化粗制反应混合物,得到2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[[[2-(二氟甲基)环丙烷羰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(顺式:反式=1:2)。LC-MS m/z:=446.0[M+H]⁺。

[0899] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-反式-(二氟甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-顺式-(二氟甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0900] 向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[[[2-(二氟甲基)环丙烷羰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(300mg, 0.67mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(136mg, 1.35mmol),继而添加TsCl(128mg, 0.67mmol)并且将所得混合物于25℃下搅拌3小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL)稀释,并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到期望产物(NMR中顺式:反式=1:2),通过SFC(流动相:A:CO₂,B:含0.1%NH₄OH的MeOH)将其分离,得到:

[0901] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[反式-2-(二氟甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺作为第一洗脱异构体。¹H-NMR(400MHz, MeOD): δ7.38(t, J=8.82Hz, 1H), 6.94(dd, J=11.03, 2.87Hz, 1H), 6.83(ddd, J=8.99, 2.81, 1.21Hz, 1H), 5.71-6.05(m, 1H), 4.50(s, 2H), 2.57(s, 6H), 2.49(dt, J=8.71, 5.35Hz, 1H), 2.01-2.17(m, 1H), 1.38-1.50(m, 2H)。LC-MS m/z:=428.1[M+H]⁺。

[0902] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[顺式-2-(二氟甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺作为第二洗脱异构体。¹H-NMR(400MHz, MeOD): δ7.39(t, J=8.71Hz, 1H), 6.95(dd, J=10.91, 2.76Hz, 1H), 6.83(ddd, J=8.93, 2.87, 1.21Hz, 1H), 5.52-5.87(m, 1H), 4.50(s, 2H), 2.58(s, 6H), 2.49-2.56(m, 1H), 1.95-2.09(m, 1H), 1.48-1.60(m, 2H)。LC-MS m/z:=428.1[M+H]⁺。

[0903] 实施例86和87

[0904] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0905] 3-(羟基甲基)环丁烷甲酸甲酯

[0906] 将3-(羟基甲基)环丁烷甲腈(1.0g, 9.00mmol)、浓HCl(12M, 6mL)和MeOH(6mL)的混合物于85℃下搅拌15小时。通过添加饱和NaHCO₃将反应混合物调节至pH=7,然后用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到3-(羟基甲基)环丁烷甲酸甲酯。

[0907] 3-((三氟甲氧基)甲基)环丁烷甲酸甲酯

[0908] 向AgOTf (4.28g, 16.65mmol)、1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷二-四氟硼酸盐 (2.95g, 8.32mmol) 和KF (1.29g, 22.20mmol) 于EtOAc (20mL) 中的混合物中添加3-(羟基甲基) 环丁烷甲酸甲酯 (0.8g, 5.55mmol)、2-氟吡啶 (1.62g, 16.65mmol) 和TMSCF₃ (2.37g, 16.65mmol)。将混合物于25℃下搅拌15小时, 并过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法 (PE:MTBE=1:0至10:1) 纯化残余物, 得到3-(三氟甲氧基甲基) 环丁烷甲酸甲酯。

[0909] 3-((三氟甲氧基) 甲基) 环丁烷甲酸

[0910] 于0℃下向顺式-3-(三氟甲氧基甲基) 环丁烷甲酸甲酯 (330mg, 1.56mmol) 于THF (5mL) 和H₂O (5mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (195.79mg, 4.67mmol)。将混合物于25℃下搅拌2小时。在减压下浓缩混合物, 得到残余物。向残余物中添加H₂O (60mL), 然后用MTBE (3×20mL) 萃取。将水层用HCl (2M) 调节至pH=1, 然后用DCM:MeOH (3×20mL, v:v=10:1) 萃取, 用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到3-(三氟甲氧基甲基) 环丁烷甲酸。

[0911] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(肼羰基) 双环[1.1.1]戊-1-基) 乙酰胺

[0912] 于0℃下向3-[[2-(4-氯苯氧基) 乙酰基] 氨基] 双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯 (1.0g, 3.23mmol) 于EtOH (30mL) 中的混合物中添加水合肼 (1.65g, 32.3mmol) 并且将混合物于80℃下搅拌5小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基] 乙酰胺。LC-MS m/z:=310.1, 312.1[M+H]⁺。

[0913] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(3-((三氟甲氧基) 甲基) 环丁烷羰基) 肼羰基) 双环[1.1.1]戊-1-基) 乙酰胺

[0914] 将2-(4-氯苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基] 乙酰胺 (200mg, 0.645mmol)、3-(三氟甲氧基甲基) 环丁烷甲酸 (128mg, 0.645mmol)、T3P (1.64g, 2.58mmol, 50%, 于EtOAc中) 和TEA (261.35mg, 2.58mmol) 于EtOAc (3mL) 中的混合物于25℃下搅拌15小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃ (30mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。分离各层并且用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (2×20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=1:0至0:1) 对其进行纯化, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-[1-[[[3-(三氟甲氧基甲基) 环丁烷羰基] 氨基] 氨基] 氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基] 乙酰胺。LC/MS m/z=490.1, 492.0[M+H]⁺。

[0915] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基) 环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基] 乙酰胺和2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基甲基) 环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基] 乙酰胺

[0916] 将2-(4-氯苯氧基)-N-[1-[[[3-(三氟甲氧基甲基) 环丁烷羰基] 氨基] 氨基] 氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基] 乙酰胺 (0.2g, 0.408mmol) 和POCl₃ (313.00mg, 2.04mmol) 于1,4-二噁烷 (6mL) 中的混合物于100℃下搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH₄CO₃ (10mL) 和EtOAc (10mL) 稀释, 分离各层并且用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通过硅胶色谱柱 (PE:MTBE=1:0至0:1) 继之以SFC对其进行纯化, 得到:

[0917] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基) 环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基] 乙酰胺:¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.32-7.27 (m, 2H), 7.03 (s,

1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.64 (五重峰, J=8.9Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 6H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H)。LC-MS m/z:=472.3 [M+H]⁺。

[0918] 2-(4-氯苯氧基)-N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.45-7.27 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.71 (dtt, J=1.1, 6.5, 9.3Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 6H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H)。LC-MS m/z:=472.3 [M+H]⁺。

[0919] 实施例88

[0920] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[0921] [1.1.1]戊烷基]氨基甲酸[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]甲酯

[0922] (顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)甲醇

[0923] 于0℃下向LiAlH₄ (96mg, 2.52mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸甲酯 (0.5g, 2.52mmol), 并且将混合物于0℃下搅拌1小时。将混合物用饱和NH₄Cl (5mL) 稀释并且搅拌30分钟。添加EtOAc并且分离各层。将水层用EtOAc (3×5mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)甲醇。

[0924] 碳酸4-硝基苯酯((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲基)酯

[0925] 于20℃下向(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲醇 (300mg, 1.76mmol) 于DCM (10mL) 中的混合物中添加氯甲酸4-硝基苯酯 (462mg, 2.29mmol) 和DMAP (2.15mg, 0.02mmol)。30分钟后, 添加DIPEA (0.31mL, 1.76mmol), 将混合物于20℃下搅拌12小时。用水 (10mL) 淬灭反应混合物并且搅拌30分钟, 然后用DCM (3×10mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通过制备型TLC (PE:EtOAc=5:1) 对其进行纯化, 得到碳酸4-硝基苯酯((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲基)酯。

[0926] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]甲酯

[0927] 向3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-胺 (60mg, 0.21mmol; 顺式与反式的比率8:1至10:1) 于DCM (3mL) 中的溶液中添加碳酸4-硝基苯酯((顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基)甲基)酯 (70mg, 0.21mmol)、Et₃N (58μL, 0.41mmol) 和DMAP (0.25mg, 0.002mmol) 并且将混合物于25℃下搅拌12小时。将反应混合物倾倒入冰水 (5mL) 中并且用EtOAc (3×5mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通过制备型HPLC (中性) 对其进行纯化, 得到N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]甲酯。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.01 (br s, 1H), 4.70 (五重峰, J=7.6Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.32 (tt, J=7.7, 10.2Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.62 (s, 6H)。LC-MS m/z:=486.2 [M+H]⁺。

[0928] 实施例89

[0929] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[0930] [1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基)环丁氧基]乙酰胺顺式-3-(2-(叔

丁氧基)-2-氧代乙氧基)环丁烷甲酸甲酯

[0931] 于0℃下向顺式-3-羟基环丁烷甲酸甲酯(10.0g,76.84mmol)于THF(120mL)中的混合物中添加NaH(3.07g,76.84mmol,60%,于矿物油中)。30分钟后,于0℃下逐滴添加2-溴乙酸叔丁酯(14.99g,76.84mmol)于THF(50mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温并且于25℃下搅拌1.5小时,此时添加饱和NH₄Cl(150mL)。添加EtOAc(50mL),分离各层,并且用EtOAc(3×50mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=100:1至0:1)纯化残余物,得到顺式-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)环丁烷甲酸甲酯。

[0932] 2-(顺式-3-(羟基甲基)环丁氧基)乙酸叔丁酯

[0933] 于室温下向3-(2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基)环丁烷甲酸甲酯(2.0g,8.19mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加三-叔丁氧基氢化锂铝(1M,20.5mL)并且将混合物升温至84℃并保持6小时。于0℃下将反应混合物用饱和NH₄Cl(40mL)稀释,并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=100:1至0:1)纯化残余物,得到2-(顺式-3-(羟基甲基)环丁氧基)乙酸叔丁酯。

[0934] 2-(顺式-3-((三氟甲氧基)甲基)环丁氧基)乙酸叔丁酯

[0935] 在黑暗中将AgOTf(2.99g,11.65mmol)、1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷二-四氟硼酸盐(2.06g,5.83mmol)、KF(903mg,15.54mmol)和2-[3-(羟基甲基)环丁氧基]乙酸叔丁酯(0.84g,3.88mmol)的混合物悬浮于EtOAc(40mL)中,并且添加2-氟吡啶(1.13g,11.65mmol)和TMSCF₃(1.66g,11.65mmol)。将反应混合物于25℃下搅拌12小时,使用水浴维持内部温度低于30℃。经由二氧化硅塞过滤反应混合物,所述塞用EtOAc洗涤。于20℃下在减压下浓缩滤液并且通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=1:0至0:1)纯化残余物,得到2-(顺式-3-((三氟甲氧基)甲基)环丁氧基)乙酸叔丁酯。

[0936] 2-(顺式-3-((三氟甲氧基)甲基)环丁氧基)乙酸

[0937] 于25℃下向2-[3-(三氟甲氧基甲基)环丁氧基]乙酸叔丁酯(210mg,0.74mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(640mg,5.61mmol)。将混合物于40℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩,得到2-(顺式-3-((三氟甲氧基)甲基)环丁氧基)乙酸。

[0938] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基)环丁氧基]乙酰胺

[0939] 于0℃下向2-(顺式-3-((三氟甲氧基)甲基)环丁氧基)乙酸(90mg,0.39mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加HATU(150mg,0.39mmol)。将混合物搅拌30分钟,并且添加3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-胺HCl盐(107mg,0.33mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)和DIEA(157mg,1.22mmol)。使反应混合物升温至室温并且搅拌6小时,此时添加H₂O(10mL),继而添加EtOAc(5mL)。分离各层,并且用EtOAc(3×5mL)萃取水层。将合并的有机层用H₂O(3×3mL)和盐水(3×3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物,得到N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基)环丁氧基]乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.95(s,1H),4.71(五重峰,J=7.61Hz,1H),4.13(t,J=6.50Hz,1H),3.90-4.00(m,3H),3.82(s,2H),3.81(s,1H),3.32(tt,J=

10.14, 7.72Hz, 1H), 2.80-2.92(m, 2H), 2.64-2.74(m, 2H), 2.63(s, 6H), 2.39-2.48(m, 2H), 2.17-2.29(m, 1H), 1.78-1.88(m, 2H)。LC-MS m/z : = 500.4[M+H]⁺。

[0940] 实施例90和91

[0941] 2-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[顺式-2-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-

[0942] 1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0943] 3-(2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯:

[0944] 于0℃下将2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸(1.59g, 7.43mmol)和HATU(2.83g, 7.43mmol)于DMF(10mL)中的混合物搅拌30分钟,此时添加3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯盐酸盐(1.1g, 6.19mmol)和DIPEA(2.96g, 22.91mmol)。将反应混合物于25℃下搅拌12小时并且用H₂O(50mL)和EtOAc(20mL)稀释。分离各层,并且用EtOAc(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层用H₂O(3×5mL)、盐水(3×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtAc=100:1至0:1)纯化残余物,得到3-(2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸酯。

[0945] N-(3-(胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0946] 向3-(2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸酯(500mg, 1.48mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加水合肼(742.10mg, 14.82mmol)并且将混合物于80℃下搅拌12小时。在减压下浓缩反应混合物,用H₂O(5mL)稀释并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到N-(3-(胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺。

[0947] 2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)-N-(3-(2-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷羰基)胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0948] 向N-(3-(胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(100mg, 0.30mmol)和反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸(55mg, 0.30mmol; 顺式与反式的比率1:5)于EtOAc(3mL)中的溶液中添加T3P(755mg, 1.19mmol, 50%, 于EtOAc中)和TEA(120mg, 1.19mmol),并且将混合物于25℃下搅拌12小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层,并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到呈非对映异构体混合物形式的2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)-N-(3-(2-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷羰基)胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺。粗制反应混合物未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z : = 504.2[M+H]⁺。

[0949] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[2-反式-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0950] 向2-(顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)-N-(3-(2-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷羰基)胍羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.14g, 0.28mmol)和DIPEA(180mg,

1.39mmol) 于CH₃CN(5mL) 中的溶液中添加TsCl(106mg, 0.56mmol) 并且将混合物于50℃下搅拌12小时。于0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL) 稀释, 然后用EtOAc(3×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(Nano-micro Kromasil C18 100mm×30mm, 5μm; 流动相:A: 含0.1% TFA的水, B: MeCN, 梯度:A中的B%: 经10分钟45%-65%) 纯化残余物并且通过SFC(Chiralpak IC 250mm×30mm, 5μm, 40℃; 流动相:A: CO₂, B: 含0.1% NH₄OH的i-PrOH, 梯度:A中的B%: 经5分钟20%-20%, 流量: 65g/min, 压力100巴) 进一步分离:

[0951] 2-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[顺式-2-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺作为来自SFC的第一洗脱异构体。¹H-NMR(400MHz, MeOD): δ4.34-4.45(m, 2H), 3.84(s, 2H), 3.72-3.82(m, 2H), 2.81(dtd, J=9.62, 6.49, 6.49, 3.20Hz, 2H), 2.55(s, 6H), 2.49(td, J=8.32, 6.06Hz, 1H), 2.19-2.30(m, 2H), 1.88-1.99(m, 1H), 1.49(td, J=8.49, 5.51Hz, 1H), 1.27-1.35(m, 2H)。LC-MS m/z:=486.2[M+H]⁺。

[0952] 2-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[反式-2-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺作为来自SFC的第二洗脱异构体。¹H-NMR(400MHz, MeOD): δ4.42(五重峰, J=7.17Hz, 1H), 4.14(dd, J=10.91, 6.50Hz, 1H), 4.00(dd, J=11.03, 7.50Hz, 1H), 3.84(s, 2H), 3.76(五重峰, J=6.89Hz, 1H), 2.80(dtd, J=9.73, 6.55, 6.55, 3.20Hz, 2H), 2.55(s, 6H), 2.19-2.34(m, 3H), 1.92(dq, J=13.37, 6.64Hz, 1H), 1.42(dt, J=8.88, 5.26Hz, 1H), 1.24-1.33(m, 2H)。LC-MS m/z:=486.2[M+H]⁺。

[0953] 实施例92

[0954] 2-(3-氯苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0956] 于0℃下在N₂下向2-(3-氯苯氧基)乙酸(69mg, 0.37mmol) 于DMF(2mL) 中的溶液中添加HATU(140mg, 0.37mmol)。将混合物于0℃下搅拌30分钟, 然后于0℃下向溶液中添加顺式-1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(100mg, 0.31mmol; 顺式与反式的比率8:1至10:1) 和DIEA(147mg, 1.14mmol)。添加后, 将混合物于16℃下搅拌14小时。于0℃下用H₂O(8mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc(3×5mL) 萃取。将合并的有机层用H₂O(3×3mL) 和盐水(3×3mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=458.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.25(s, 1H), 7.05(dt, J=7.99, 0.96Hz, 1H), 7.01-6.94(m, 2H), 6.83(dd, J=8.27, 2.54Hz, 1H), 4.71(五重峰, J=7.61Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.33(tt, J=10.17, 7.80Hz, 1H), 2.94-2.81(m, 2H), 2.74-2.67(m, 2H), 2.66(s, 6H)。

[0957] 实施例93

[0958] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0960] 3-(2-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)肼羰基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0961] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(300mg, 0.92mmol)、1-叔丁氧基羰基-3-氟-氮杂环丁烷-3-甲酸(200mg, 0.92mmol) 和NEt₃

(370mg, 3.66mmol) 的溶液悬浮于 EtOAc (10mL) 中并且添加 T3P (2.33g, 3.66mmol)。将所得反应混合物于 16℃ 下搅拌 24 小时。用饱和 NaHCO₃ (30mL) 淬灭反应混合物, 然后用 EtOAc (3 × 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。LC-MS: m/z = 529.1 [M+H]⁺。

[0962] 3-(5-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0963] 向 3-(2-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)肼羰基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.19mmol) 于 MeCN (6mL) 中的溶液中添加 DIEA (122mg, 0.95mmol) 和 甲苯磺酰氯 (90mg, 0.472mmol)。将混合物于 15℃ 下搅拌 15 小时。通过添加饱和 NaHCO₃ (30mL) 淬灭反应混合物。将混合物用 EtOAc (3 × 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。LC-MS: m/z = 511.2 [M+H]⁺。

[0964] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-(3-氟氮杂环丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0965] 于 0℃ 下向 3-(5-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (90mg, 0.18mmol) 于 DCM (2mL) 中的溶液中添加 TFA (616mg, 5.40mmol)。将混合物于 15℃ 下搅拌 2 小时。在减压下浓缩混合物。LC-MS: m/z = 411.1 [M+H]⁺。

[0966] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0967] 于 0℃ 下向 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-(3-氟氮杂环丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐 (140mg, 0.27mmol) 于 THF (6mL) 中的混合物中添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (92mg, 0.40mmol) 和 DIEA (137mg, 1.07mmol)。将混合物于 50℃ 下搅拌 15 小时。通过添加 H₂O (30mL) 淬灭反应混合物。将混合物用 EtOAc (3 × 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相 HPLC 纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z = 493.3 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 8.6Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 10.2Hz, 1H), 6.69 (td, J = 1.4, 8.9Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 15.6Hz, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.17 (q, J = 9.0Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 6H)。

[0968] 实施例 94

[0969] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[0970] [1.1.1]戊烷基]-2-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]乙酰胺

[0971] 2-(2-苯甲氧基乙氧基)乙酸叔丁酯

[0972] 向 2-苯甲氧基乙醇 (10.0g, 65.7mmol)、2-溴乙酸叔丁酯 (19.2g, 98.6mmol)、四丁基硫酸氢铵 (1.1g, 3.3mmol) 和水 (5mL) 于甲苯 (200mL) 中的混合物中添加含 NaOH (39.4g, 985.6mmol) 的水 (60mL)。将混合物于 20℃ 下搅拌 2 小时。用冰水 (90mL) 淬灭反应混合物, 然后用 MTBE (3 × 90mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。

[0973] 2-(2-羟基乙氧基)乙酸叔丁酯

[0974] 在N₂下向2-(2-苯甲氧基乙氧基)乙酸叔丁酯(16.3g, 61.2mmol)于MeOH(320mL)中的溶液中添加Pd/C(2g, 10%, 于碳上)。将悬浮液在真空下脱气并且用H₂吹扫三次。将混合物在H₂(50psi)下于50℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。

[0975] 2-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[0976] 于25℃下在N₂下向水浴中配备有搅拌棒并且用锡箔纸覆盖的反应烧瓶中添加AgOTf(21.9g, 85.1mmol)、Selectfluor(15.1g, 42.6mmol)、KF(6.6g, 113.5mmol)、2-(2-羟基乙氧基)乙酸叔丁酯(5.0g, 28.4mmol)和EtOAc(150mL)。然后连续逐滴添加2-氟吡啶(8.3g, 85.1mmol)和TMSCF₃(12.1g, 85.1mmol), 同时保持内部温度低于30℃。将反应混合物于25℃下搅拌14小时。经由二氧化硅塞过滤反应混合物并且于20℃下在减压下浓缩。将残余物用MTBE(100mL)洗涤并过滤, 并且将滤液用1N CuSO₄(3×30mL)、盐水(20mL)洗涤, 然后经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[0977] 2-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]乙酸

[0978] 向2-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯(4.4g, 17.9mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(10.1mL, 136.0mmol)。将混合物于40℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。

[0979] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]乙酰胺

[0980] 于0℃下在N₂下向2-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]乙酸(69.3mg, 0.37mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(140mg, 0.37mmol)。将混合物于0℃下搅拌30分钟, 然后于0℃下向溶液中添加DIEA(147mg, 1.14mmol)和顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(8:1至10:1, 偏向于顺式非对映异构体)(100mg, 0.31mmol)。将反应混合物于16℃下搅拌14小时。用H₂O(10mL)淬灭反应混合物, 然后用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(3×3mL)和盐水(3×3mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=460.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.05(br s, 1H), 4.70(五重峰, J=7.56Hz, 1H), 4.20-4.10(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.82-3.73(m, 2H), 3.32(tt, J=10.15, 7.80Hz, 1H), 2.86(dtd, J=9.76, 7.29, 7.29, 2.89Hz, 2H), 2.73-2.64(m, 2H), 2.61(s, 6H)。

[0981] 实施例95

[0982] 2-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0983] 反式-4-硝基苯甲酸[3-(2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基)环丁基]酯

[0984] 于15℃下在N₂下向顺式-2-(3-羟基环丁氧基)乙酸叔丁酯(2.0g, 9.9mmol)和4-硝基苯甲酸(1.8g, 10.9mmol)于THF(40mL)中的混合物中添加PPh₃(3.9g, 14.8mmol)。然后于0℃下在N₂下添加DIAD(10.0g, 49.4mmol)。将反应混合物于15℃下搅拌15小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(5mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[0985] 反式-2-(3-羟基环丁氧基)乙酸叔丁酯:

[0986] 于15℃下在N₂下向反式-4-硝基苯甲酸[3-(2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基)环丁基]酯(1.4g, 4.0mmol)于THF(10mL)、H₂O(2mL)和MeOH(20mL)中的溶液中添加K₂CO₃(559mg, 4.0mmol)。将反应混合物于15℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并且用EtOAc

(3×10mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[0987] 反式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸叔丁酯:

[0988] 于15℃下在N₂下在锡箔覆盖下向AgOTf (1.6g, 6.2mmol)、Selectfluor (1.1g, 3.1mmol) 和KF (483mg, 8.3mmol) 于EtOAc (30mL) 中的混合物中添加反式-2-(3-羟基环丁氧基) 乙酸叔丁酯 (420mg, 2.1mmol)。然后于15℃下向混合物中添加2-氟吡啶 (605mg, 6.2mmol), 继而添加TMSCF₃ (886mg, 6.2mmol)。将反应混合物于15℃下搅拌15小时。将反应混合物用硅胶过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[0989] 反式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸:

[0990] 于15℃下向反式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸叔丁酯 (90mg, 0.33mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加TFA (1.5g, 13.5mmol)。将混合物加热至40℃并且搅拌1小时。在减压下浓缩混合物。

[0991] 2-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[0992] 于15℃下在N₂下向反式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸 (72mg, 0.34mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物中添加HATU (128mg, 0.338mmol)。将混合物搅拌30分钟, 然后添加顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐 (8:1至10:1, 偏向于顺式非对映异构体) (100mg, 0.31mmol) 和DIEA (159mg, 1.2mmol)。将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物用水 (30mL) 淬灭并且用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (2×5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=486.4 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.00-6.82 (m, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.71 (五重峰, J=7.55Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.32 (tt, J=10.14, 7.72Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.57-2.45 (m, 4H)。

[0993] 实施例96

[0994] N-[3-[2-甲基-4-[3-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[0995] 顺式-(3-(2-3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0996] 于20℃下向顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸 (1.0g, 4.7mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)氨基甲酸叔丁酯 (926mg, 4.7mmol)、HATU (2.0g, 5.1mmol) 和DIEA (2.4mL, 14.0mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌2小时。将反应混合物倾倒入冰水 (50mL) 中并且用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[0997] 顺式-N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[0998] 向顺式-N-[1-[[2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰基]氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.3mmol) 于EtOAc (10mL) 中的溶液中添加EtOAc/HCl (10mL)。将反应混合物于25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物。LC-MS: m/z=295.1 [M+H]⁺。

[0999] 顺式-N-(3-((2-氧代-2-(3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1000] 向2-溴-1-(3-(三氟甲氧基)环丁基)乙酮(1.0g, 4.0mmol)、顺式-N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺盐酸盐(1.2g, 3.6mmol)于CH₃CN(10mL)中的混合物中添加Na₂CO₃(1.5g, 14.5mmol)。将反应混合物于40℃下搅拌15小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。LC-MS:m/z=475.2[M+H]⁺。

[1001] 顺式-N-(2-氧代-2-(3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)-N-(3-(2-(3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1002] 于0℃下向含顺式-N-(3-((2-氧代-2-(3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(360mg, 0.76mmol)和TEA(0.64mL, 1.9mmol)的DCM(2mL)中逐滴添加乙酰氯(66mg, 0.83mmol)。将所得混合物于0℃下搅拌0.5小时。于0℃下通过添加NaHCO₃(5mL)淬灭反应混合物并且调节至pH=8-9并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。LC-MS:m/z=517.2[M+H]⁺。

[1003] N-[3-[2-甲基-4-[3-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[1004] 向顺式-N-(2-氧代-2-(3-(三氟甲氧基)环丁基)乙基)-N-(3-(2-(3-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(390mg, 0.76mmol)于DMF(0.5mL)和CH₃COOH(4mL)中的溶液中添加CH₃COONH₄(233mg, 3.0mmol)。将混合物于100℃下搅拌24小时。于0℃下通过添加NaHCO₃淬灭反应混合物至pH=8-9并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=498.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.91(s, 1H), 6.58-6.53(m, 1H), 4.60(五重峰, J=7.6Hz, 1H), 4.34(五重峰, J=7.1Hz, 1H), 3.84(s, 2H), 3.78-3.70(m, 1H), 3.00-2.87(m, 1H), 2.86-2.78(m, 2H), 2.78-2.66(m, 2H), 2.66-2.59(m, 6H), 2.45-2.39(m, 3H), 2.38-2.19(m, 4H)。

[1005] 实施例97

[1006] 2-[(5-氯-3-吡啶基)甲氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-

[1007] 1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1008] 于0℃下在N₂下向(5-氯-3-吡啶基)甲醇(35mg, 0.24mmol)于THF(5.0mL)中的混合物中添加NaH(13.0mg, 0.33mmol, 60%, 于矿物油中)。将混合物于0℃下搅拌30分钟,然后于0℃下在N₂下添加2-溴-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(90mg, 0.22mmol)。将反应混合物于15℃下搅拌14.5小时。用饱和NH₄Cl(10mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机物用盐水(2×3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=473.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.57(d, J=2.26Hz, 1H), 8.48(d, J=1.38Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 6.94(s, 1H), 4.78-4.64(m, 1H), 4.60(s, 2H), 3.99(s, 2H), 3.31(tt, J=10.12, 7.83Hz, 1H), 2.86(dtd, J=9.79, 7.31, 7.31, 2.95Hz, 2H), 2.72-2.65(m, 2H), 2.61(s, 6H)。

[1009] 实施例98

[1010] 5-环丙基-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-

[1011] 双环[1.1.1]戊烷基]异噁唑-3-甲酰胺

[1012] 在N₂下向5-环丙基异噁唑-3-甲酸(50mg, 0.32mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(120mg, 0.32mmol),将混合物搅拌30分钟,然后于0℃下向溶液中添加顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(89mg, 0.27mmol)和DIEA(140mg, 1.1mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加H₂O(10mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=425.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.25(s, 1H), 6.32(s, 1H), 4.71(五重峰, J=7.56Hz, 1H), 3.40-3.26(m, 1H), 2.94-2.81(m, 2H), 2.74-2.69(m, 2H), 2.68(s, 6H), 2.15-2.03(m, 1H), 1.19-1.08(m, 2H), 1.03-0.94(m, 2H)。

[1013] 实施例99和100

[1014] (5S)-5-苯基-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-4,5-二氢异噁唑-3-甲酰胺和(5R)-5-苯基-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-4,5-二氢异噁唑-3-甲酰胺

[1015] 于15℃下在N₂下向5-苯基-4,5-二氢异噁唑-3-甲酸(71mg, 0.37mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(141mg, 0.37mmol)。将混合物于15℃下搅拌30分钟,然后添加顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(110mg, 0.34mmol)和DIEA(87mg, 0.68mmol)。将反应混合物搅拌2.5小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,通过SFC进一步分离,得到:

[1016] 顺式-(R)-5-苯基-N-(3-(5-(3-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4,5-二氢异噁唑-3-甲酰胺(99)(SFC中的峰1)。LC-MS: m/z=463.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.48-7.29(m, 5H), 7.18(br s, 1H), 5.77(br t, J=9.98Hz, 1H), 4.81-4.63(m, 1H), 3.79-3.53(m, 1H), 3.42-3.19(m, 2H), 2.86(br s, 2H), 2.75-2.68(m, 2H), 2.65(br s, 6H)。

[1017] 顺式-(S)-5-苯基-N-(3-(5-(3-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4,5-二氢异噁唑-3-甲酰胺(100)(SFC中的峰2)。LC-MS: m/z=463.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.47-7.29(m, 5H), 7.18(s, 1H), 5.77(dd, J=11.29, 8.91Hz, 1H), 4.71(五重峰, J=7.50Hz, 1H), 3.65(dd, J=18.01, 11.48Hz, 1H), 3.42-3.18(m, 2H), 2.92-2.82(m, 2H), 2.76-2.68(m, 2H), 2.66(s, 6H)。

[1018] 实施例101

[1019] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[1020] [1.1.1]戊烷基]吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-甲酰胺

[1021] 在N₂下向吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-甲酸(50mg, 0.31mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(120mg, 0.31mmol),将混合物搅拌30分钟,然后于0℃下向溶液中添加顺式-1-[5-

[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(170mg,0.59mmol)和DIEA(130mg,1.0mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加10mL H₂O淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z=434.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.72(s,1H),8.26-8.16(m,2H),7.52(s,1H),7.03-6.95(m,1H),6.76(d,J=3.89Hz,1H),4.71(t,J=7.40Hz,1H),3.42-3.29(m,1H),2.86(br s,2H),2.77-2.73(m,1H),2.72(s,6H),2.70-2.64(m,1H)。

[1022] 实施例102

[1023] (2R,3aR,6aR)-5-(2,2,2-三氟乙基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并

[1024] [2,3-c]吡咯-2-甲酰胺

[1025] 顺式-(2R,3aR,6aR)-2-((3-(5-(3-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨甲酰基)四氢-2H-呋喃并[2,3-c]吡咯-5(3H)-甲酸叔丁酯

[1026] 于0℃下向(2R,3aR,6aR)-5-叔丁氧基羰基-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[2,3-c]吡咯-2-甲酸(50mg,0.19mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(74mg,0.19mmol)。添加后,将混合物于0℃下搅拌30分钟,然后于0℃下添加顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(63mg,0.19mmol)和DIEA(93mg,0.72mmol)。将所得混合物于15℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加H₂O(10mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物用H₂O(3×5mL)和盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。LC-MS:m/z=473.2[M+H-56]⁺。

[1027] (2R,3aR,6aR)-N-(3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)六氢-2H-呋喃并[2,3-c]吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐

[1028] 向(2R,3aR,6aR)-2-((3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨甲酰基)四氢-2H-呋喃并[2,3-c]吡咯-5(3H)-甲酸叔丁酯(140mg,0.26mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(616mg,5.4mmol)。将混合物于15℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物。LC-MS:m/z=429.2[M+H]⁺。

[1029] (2R,3aR,6aR)-5-(2,2,2-三氟乙基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[2,3-c]吡咯-2-甲酰胺

[1030] 于0℃下向(2R,3aR,6aR)-N-(3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)六氢-2H-呋喃并[2,3-c]吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐(150mg,0.28mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加DIEA(179mg,1.4mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(96mg,0.41mmol)。将反应混合物于50℃下搅拌4小时。于0℃下通过添加H₂O(10mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z=511.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.98(s,1H),4.75-4.65(m,2H),4.55(dd,J=8.82,6.62Hz,1H),3.32(tt,J=10.17,7.80Hz,1H),3.09-2.96(m,3H),2.92-2.82(m,4H),

2.74-2.67(m, 2H), 2.59(s, 8H), 2.25-2.17(m, 1H), 2.17-2.06(m, 1H)。

[1031] 实施例103

[1032] 6-氯-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[1033] [1.1.1]戊烷基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺

[1034] 于0℃下在N₂下向6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸(100mg, 0.51mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(193mg, 0.51mmol)。将混合物于0℃下搅拌30分钟,然后于0℃下向溶液中添加顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(138mg, 0.42mmol)和DIEA(203mg, 1.6mmol)。将反应混合物于16℃下搅拌14小时。于0℃下通过添加H₂O(8mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机物用H₂O(3×3mL)和盐水(3×3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z=468.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.23(dd, J=1.87, 0.77Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.52(d, J=9.70Hz, 1H), 7.25(dd, J=9.48, 1.98Hz, 1H), 4.71(五重峰, J=7.55Hz, 1H), 3.33(tt, J=10.14, 7.72Hz, 1H), 2.93-2.82(m, 2H), 2.74-2.68(m, 8H)。

[1035] 实施例104

[1036] 7-氯-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[1037] [1.1.1]戊烷基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺

[1038] 向7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸(50mg, 0.25mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(97mg, 0.25mmol)。于0℃下在N₂下将混合物搅拌30分钟,然后于0℃下向溶液中添加顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(69mg, 0.21mmol)和DIEA(101mg, 0.78mmol)。将反应混合物于16℃下搅拌14小时。于0℃下用H₂O(8mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机物用H₂O(3×3mL)和盐水(3×3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z=468.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.45(br s, 1H), 8.17-8.16(m, 1H), 8.24-8.11(m, 1H), 7.75(s, 1H), 7.03(br d, J=6.65Hz, 1H), 4.72(br t, J=7.47Hz, 1H), 3.40-3.28(m, 1H), 2.88(br d, J=8.66Hz, 2H), 2.74-2.68(m, 8H)。

[1039] 实施例105

[1040] 2-(3-氟苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-

[1041] 基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1042] 在N₂下向2-(3-氟苯氧基)乙酸(100mg, 0.59mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(270mg, 0.71mmol)。20分钟后,于0℃下向溶液中添加顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(170g, 0.59mmol)和DIEA(300mg, 2.4mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加H₂O(10mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z=442.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.35-7.28(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.81-6.65(m, 3H), 4.71(五重峰, J=7.6Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.39-3.26(m, 1H), 2.93-2.81(m, 2H), 2.76-2.68(m, 2H), 2.66(s, 6H)。

[1043] 实施例106和107

[1044] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺和2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1045] 3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯盐酸盐

[1046] 向3-(叔丁氧基羰基氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(500mg, 2.1mmol)于EtOAc(15mL)中的混合物中添加HCl/EtOAc(15mL, 4M, 于EtOAc中)。将反应混合物于20℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。

[1047] 顺式-3-[[2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[1048] 在N₂下向顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(530mg, 2.5mmol)于DCM(4mL)中的混合物中添加HATU(1.1g, 3.0mmol)。30分钟后, 于0℃下向溶液中添加3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯盐酸盐(440mg, 2.5mmol)和DIEA(1.3g, 9.9mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加15mL H₂O淬灭反应混合物, 并且用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机物用盐水(15mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[1049] 顺式-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[1050] 在N₂下向顺式-3-[[2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(450mg, 1.3mmol)于EtOH(10mL)中的混合物中添加水合肼(680mg, 13.3mmol)。将反应混合物于80℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。

[1051] 顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[1-[[[3-(三氟甲氧基甲基)环丁烷羰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1052] 于20℃下向顺式-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺(200mg, 0.59mmol)于EtOAc(2mL)中的混合物中添加3-(三氟甲氧基甲基)环丁烷甲酸(140mg, 0.71mmol)、T3P(1.5g, 2.4mmol, 50%, 于EtOAc中)和Et₃N(0.24g, 2.36mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加饱和NaHCO₃(5mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机物用盐水(15mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[1053] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(106)和2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(5:1反式:顺式非对映异构体混合物, 107)

[1054] 在N₂下向顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[1-[[[3-(三氟甲氧基甲基)环丁烷羰基]氨基]氨甲酰基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(20mg, 0.39mmol)于CH₃CN(2mL)中的混合物中添加p-TsCl(180mg, 0.97mmol)和DIEA(25mg, 0.19mmol)。将反应混合物于50℃下搅拌12小时。通过添加饱和NaHCO₃(7mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×7mL)萃取。将合并的有机物用盐水(7mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相

HPLC纯化粗制反应混合物。分离主要非对映异构体。LC-MS: $m/z=500.4[M+H]^+$ 。 ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.92 (s, 1H), 4.34 (五重峰, $J=7.15Hz$, 1H), 3.98 (d, $J=6.15Hz$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (五重峰, $J=6.90Hz$, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.83 (dtd, $J=9.94, 6.67, 6.67, 3.20Hz$, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 6H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 4H)。

[1055] 实施例108和109

[1056] 1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]吡唑-3-甲酰胺和2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑

[1057] -2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]吡唑-3-甲酰胺

[1058] 1-(3-氧代环丁基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1059] 于 $-10^{\circ}C$ 下向1H-吡唑-5-甲酸乙酯(940mg, 6.7mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加 CS_2CO_3 (2.2g, 6.71mmol)和3-溴环丁酮(1.0g, 6.7mmol)。将反应混合物于 $-10^{\circ}C$ 下搅拌1小时。用 H_2O (90mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc($3 \times 30mL$)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。区域异构体的混合物。LC-MS: $m/z=209.1[M+H]^+$ 。

[1060] 1-(3-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1061] 于 $-30^{\circ}C$ 下在 N_2 下向1-(3-氧代环丁基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(770mg, 3.7mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加 $NaBH_4$ (139mg, 3.7mmol)。将反应混合物于 $-30^{\circ}C$ 下搅拌0.5小时。于 $0^{\circ}C$ 下通过经30分钟添加饱和 NH_4Cl (30mL)淬灭混合物。在减压下浓缩混合物以去除MeOH,然后用EtOAc($3 \times 10mL$)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。区域异构体的混合物。LC-MS: $m/z=211.1[M+H]^+$ 。

[1062] 1-(3-(三氟甲氧基)环丁基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1063] 在 N_2 下向AgOTf(2.4g, 9.4mmol)、Selectfluor(1.7g, 4.7mmol)和KF(729mg, 12.6mmol)于EtOAc(20mL)中的混合物中添加1-(3-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(660mg, 3.1mmol),继而添加2-氟吡啶(914mg, 9.4mmol)和 $TMSCF_3$ (1.34g, 9.42mmol)。将反应混合物于 $20^{\circ}C$ 下搅拌15小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。区域异构体的混合物。LC-MS: $m/z=279.1[M+H]^+$ 。

[1064] 1-(3-(三氟甲氧基)环丁基)-1H-吡唑-3-甲酸

[1065] 于 $0^{\circ}C$ 下向1-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(460mg, 1.7mmol)于THF(5mL)和 H_2O (5mL)中的溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (208mg, 5.0mmol)。将反应混合物于 $15^{\circ}C$ 下搅拌6小时,然后于 $35^{\circ}C$ 下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于 H_2O (60mL)中并且用MTBE($3 \times 20mL$)萃取。然后将水层调节至 $pH=1$ 并且用DCM:MeOH($3 \times 20mL$, $v:v=10:1$)萃取。将这些有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。区域异构体的混合物。LC-MS: $m/z=251.1[M+H]^+$ 。

[1066] 1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]吡唑-3-甲酰胺和2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]吡唑-3-甲酰胺

[1067] 于0℃下向1-[3-(三氟甲氧基)环丁基]吡唑-3-甲酸(60mg, 0.24mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加HATU(91mg, 0.24mmol)、DIEA(84mg, 0.65mmol)和顺式-1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(8:1至10:1, 偏向于顺式非对映异构体)(71mg, 0.22mmol)。将反应混合物于15℃下搅拌15小时。用H₂O(30mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物, 得到:

[1068] 1-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]吡唑-3-甲酰胺(HPLC峰1, 主要构成异构体的主要非对映异构体)LC-MS:m/z=522.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.43(d, J=2.3Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 6.80(d, J=2.1Hz, 1H), 4.71(五重峰, J=7.5Hz, 1H), 4.57(五重峰, J=7.3Hz, 1H), 4.48-4.37(m, 1H), 3.39-3.27(m, 1H), 3.05-2.83(m, 6H), 2.70(s, 8H)。

[1069] 2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-N-[3-[5-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]吡唑-3-甲酰胺(HPLC峰2, 次要构成异构体的非对映异构体混合物)LC-MS:m/z=522.4[M+H]⁺

[1070] 实施例110和111

[1071] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[1072] [1.1.1]戊烷基]氨基甲酸(4-氯苯基)甲酯和N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸(4-氯苯基)甲酯

[1073] 碳酸(4-氯苯基)甲酯(4-硝基苯基)酯

[1074] 向(4-氯苯基)甲醇(3.7g, 25.6mmol)于DCM(35mL)中的溶液中添加氯甲酸(4-硝基苯基)酯(6.7g, 33.2mmol)和DMAP(31mg, 0.26mmol)。30分钟后, 添加DIEA(4.3g, 33.2mmol)。将反应混合物于25℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加H₂O(35mL)淬灭反应混合物并且用DCM(35mL)萃取, 继而用EtOAc(3×35mL)萃取。将合并的有机物用盐水(40mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。

[1075] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸(4-氯苯基)甲酯和N-[3-[5-[3-反式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸(4-氯苯基)甲酯

[1076] 在N₂下向碳酸(4-氯苯基)甲酯(4-硝基苯基)酯(213mg, 0.69mmol)于DCM(1mL)中的混合物中添加1-[5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺(8:1至10:1, 偏向于顺式非对映异构体)(100mg, 0.35mmol)、Et₃N(0.10mL, 0.69mmol)和DMAP(4mg, 0.003mmol)。将反应混合物于25℃下搅拌12小时。于0℃下通过添加H₂O(5mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机物用盐水(5mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物, 得到:

[1077] 顺式-(3-(5-(3-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯。

[1078] LC-MS:m/z=458.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.39-

[1079] 7.32(m, 2H), 7.32-7.28(m, 2H), 5.33(br s, 1H), 5.07(br s, 2H), 4.70(五重峰, J=7.5Hz, 1H), 3.40-3.25(m, 1H), 2.92-2.81(m, 2H), 2.68(q, J=10.0Hz, 2H), 2.61-2.45(m, 6H)。

[1080] 反式-(3-(5-(3-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸4-氯苯甲酯。

[1081] LC-MS: $m/z=458.1[M+H]^+$ 。 ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-

[1082] 7.25(m, 2H), 7.24-7.20(m, 2H), 5.22(br s, 1H), 5.00(br s, 2H), 4.91(五重峰, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.69-3.56(m, 1H), 2.85-2.64(m, 4H), 2.46(br s, 6H)。

[1083] 实施例112和113

[1084] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-反式-甲基环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-

[1085] 基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1086] 通过手性SFC分离2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(2-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺的外消旋混合物,得到:

[1087] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-[2-甲基环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(SFC中的峰1,对映异构体1)。LC-MS: $m/z=392.3[M+H]^+$ 。 ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.34(t, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.95(br s, 1H), 6.77(dd, $J=2.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.72-6.63(m, 1H), 4.45-4.39(m, 1H), 4.42(s, 1H), 2.61(s, 6H), 1.85-1.79(m, 1H), 1.53-1.43(m, 1H), 1.34-1.24(m, 1H), 1.21(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.93(ddd, $J=4.8, 6.1, 8.5$ Hz, 1H)。

[1088] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-[2-甲基环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(SFC中的峰2,对映异构体2)。LC-MS: $m/z=392.3[M+H]^+$ 。 ^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.34(t, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.77(dd, $J=2.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.69(ddd, $J=1.3, 2.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 2.61(s, 6H), 1.82(td, $J=4.5, 8.7$ Hz, 1H), 1.53-1.43(m, 1H), 1.33-1.25(m, 1H), 1.21(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.96-0.88(m, 1H)。

[1089] 实施例114

[1090] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[1091] [1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环戊氧基]乙酰胺

[1092] 2-环戊-3-烯-1-基氧基乙酸叔丁酯

[1093] 向环戊-3-烯-1-醇(3.0g, 35.7mmol)、2-溴乙酸叔丁酯(10.4g, 53.5mmol)、四丁基硫酸氢铵(600mg, 1.8mmol)和 H_2O (1.5mL)于甲苯(60mL)中的混合物中添加含NaOH(21.4g, 535.0mmol)的 H_2O (20mL)。将反应混合物于25℃下搅拌4小时。于0℃下通过添加水(30mL)淬灭反应混合物并且用MTBE(3×30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[1094] 2-(3-羟基环戊氧基)乙酸叔丁酯

[1095] 于0℃下在 N_2 下经50分钟向2-环戊-3-烯-1-基氧基乙酸叔丁酯(1.0g, 5.0mmol)于THF(40mL)中的溶液中逐滴添加9-BBN(0.5M, 于THF中, 12.1mL)。将反应混合物于0℃下搅拌10分钟,然后升温至20℃并且搅拌4小时。然后添加一水过硼酸钠(1.5g, 15.1mmol)于水(56mL)中的悬浮液。将反应混合物于20℃下搅拌12小时,然后过滤并且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[1096] 顺式-4-硝基苯甲酸[3-(2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基)环戊基]酯

[1097] 于20℃下在 N_2 下向2-[3-羟基环戊氧基]乙酸叔丁酯(2.8g, 13.0mmol)和4-硝基苯甲酸(2.4g, 14.2mmol)于THF(40mL)中的混合物中添加 PPh_3 (5.1g, 19.4mmol)。然后于0℃下

在N₂下添加DIAD(13.1g, 64.7mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌15小时。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[1098] 顺式-2-(3-羟基环戊氧基)乙酸叔丁酯

[1099] 于20℃下在N₂下向顺式-4-硝基苯甲酸[3-(2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基)环戊基]酯(3.8g, 10.4mmol)于THF(15mL)、H₂O(3mL)和MeOH(30mL)中的混合物中添加K₂CO₃(1.4g, 10.4mmol)。将反应混合物于25℃下搅拌16小时。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释并且用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[1100] 顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环戊氧基]乙酸叔丁酯

[1101] 在N₂下向AgOTf(2.1g, 8.3mmol)于EtOAc(20mL)中的混合物中添加Selectfluor(1.5g, 4.2mmol)、KF(0.6g, 11.1mmol)和顺式-2-(3-羟基环戊氧基)乙酸叔丁酯(0.6g, 2.8mmol),继而添加2-氟吡啶(0.8g, 8.3mmol)和TMSCF₃(1.2g, 8.3mmol)。将反应混合物于25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱纯化残余物。

[1102] 顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环戊氧基]乙酸

[1103] 在N₂下向顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环戊氧基]乙酸叔丁酯(100mg, 0.35mmol)于DCM(3mL)中的混合物中一次性添加TFA(1.6g, 14.1mmol)。将反应混合物于40℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。

[1104] N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环戊氧基]乙酰胺

[1105] 在N₂下向顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环戊氧基]乙酸(60mg, 0.26mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(120mg, 0.32mmol)。将混合物搅拌20分钟,然后于0℃下向溶液中添加1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(86mg, 0.26mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)和DIEA(136mg, 1.05mmol)。将反应混合物于20℃下搅拌12小时。通过添加H₂O(5mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机物用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z=500.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ7.06(br s, 1H), 4.80-4.73(m, 1H), 4.73-4.63(m, 1H), 4.08-3.99(m, 1H), 3.95-3.83(m, 2H), 3.31(tt, J=10.12, 7.76Hz, 1H), 2.86(dtd, J=9.76, 7.26, 7.26, 2.82Hz, 2H), 2.73-2.63(m, 2H), 2.60(s, 6H), 2.14-2.05(m, 3H), 2.05-1.91(m, 2H), 1.89-1.79(m, 1H)。

[1106] 实施例115

[1107] 2-螺[2.3]己-5-基氧基-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1108] 使用一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺盐酸盐(50mg, 0.15mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)、2-螺[2.3]己-5-基氧基乙酸(36mg, 0.23mmol)、NEt₃(0.07mL, 0.49mmol)和T3P(0.27mL, 0.46mmol, 50%, 于EtOAc中)的EtOAc(1.5mL)制备。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS,m/z=428.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃):δ7.05(s, 1H), 4.72(t, J=7.5Hz, 1H), 4.27(t, J=6.8Hz, 1H), 3.85(d, J=4.3Hz, 2H), 3.33(d, J=10.2Hz, 1H), 2.88(dt, J=7.4,

2.5Hz, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.21 (td, J=7.5, 3.8Hz, 2H), 0.50-0.43 (m, 4H)。

[1109] 实施例116

[1110] 2-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]氧基-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1111] 使用一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(75mg, 0.23mmol; 顺式与反式的比率8:1至10:1)、2-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]氧基乙酸(74mg, 0.35mmol)、NEt₃(0.16mL, 1.15mmol)和T3P(0.41mL, 0.69mmol, 50%, 于EtOAc中)的EtOAc(2.3mL)制备。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=485.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.01 (s, 1H), 4.71 (q, J=7.5Hz, 1H), 4.26 (五重峰, J=5.4Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 3H), 3.07 (q, J=9.3Hz, 2H), 2.87 (dtt, J=11.2, 6.0, 2.9Hz, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.66 (d, J=2.0Hz, 6H)。

[1112] 实施例117

[1113] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]甲氧基-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1114] 使用一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(50mg, 0.15mmol; 顺式与反式的比率8:1至10:1)、顺式-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]甲氧基乙酸(53mg, 0.23mmol)、NEt₃(0.11mL, 0.77mmol)和T3P(0.27mL, 0.46mmol, 50%, 于EtOAc中)的EtOAc(1.5mL)制备。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=500.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ6.94 (s, 1H), 4.71 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.60 (t, J=7.4Hz, 1H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.54 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.87 (qq, J=6.4, 2.6Hz, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.65 (d, J=0.5Hz, 6H), 2.54 (dtd, J=12.9, 7.3, 3.0Hz, 2H), 2.23 (dd, J=8.6, 6.6Hz, 1H), 2.07 (td, J=8.8, 2.2Hz, 2H)。

[1115] 实施例118

[1116] N-[3-[5-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[1118] 将顺式-N-[1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺(16mg, 0.04mmol)溶解于DMF(0.8mL)中。然后添加Cs₂CO₃(25mg, 0.08mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.01mL, 0.05mmol)。将所得反应混合物于环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用水(2×20mL)和盐水(1×20mL)洗涤, 然后经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=496.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.81 (q, J=8.2Hz, 2H), 4.36 (t, J=7.1Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.85 (qd, J=6.6, 3.3Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.32-2.29 (m, 2H)。

[1119] 实施例119

[1120] N-[3-[5-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环

[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺

[1122] 将顺式-N-[1-[5-(1H-吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺(48mg,0.12mmol)溶解于DMF(1.2mL)中。然后添加Cs₂CO₃(76mg,0.23mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.02mL,0.14mmol)。将所得反应混合物于环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用水(2×20mL)和盐水(1×20mL)洗涤,然后经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS,m/z=496.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃):δ7.67(d,J=2.5Hz,1H),7.07(d,J=2.5Hz,1H),6.95(s,1H),4.86(q,J=8.2Hz,2H),4.35(t,J=7.2Hz,1H),3.85(s,2H),3.75(t,J=6.9Hz,1H),2.85(dtd,J=9.9,6.7,3.2Hz,2H),2.71(d,J=40.0Hz,6H),2.34-2.27(m,2H)。

[1123] 实施例120

[1124] 2-(4-环丙基苯氧基)-N-[3-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1125] 使用一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺(50mg,0.17mmol;顺式与反式的比率8:1至10:1)、2-(4-环丙基苯氧基)乙酸(50mg,0.26mmol)、NEt₃(0.12mL,0.86mmol)和T3P(0.3mL,0.52mmol,50%,于EtOAc中)的EtOAc(1.7mL)制备。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS,m/z=464.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃):δ7.10-7.05(m,3H),6.87-6.83(m,2H),4.72(t,J=7.5Hz,1H),4.44(s,2H),3.34(td,J=9.0,2.4Hz,1H),2.92-2.85(m,2H),2.75-2.67(m,2H),2.67(s,6H),1.89(dt,J=9.3,4.2Hz,1H),0.98-0.93(m,2H),0.67-0.63(m,2H)。

[1126] 实施例121

[1127] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1128] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(2-甲基氮杂环丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺;2,2,2-三氟乙酸(13mg,0.03mmol)溶解于EtOAc(0.5mL)中。然后添加水(0.5mL)、NaHCO₃(11mg,0.13mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.01mL,0.05mmol)。将所得反应混合物于50℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至环境温度并且用饱和NaHCO₃溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS,m/z=489.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃):δ7.36(t,J=8.6Hz,1H),6.97(s,1H),6.79(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),6.71(ddd,J=8.9,2.7,1.1Hz,1H),4.44(s,2H),3.95(t,J=7.3Hz,1H),3.68-3.66(m,1H),3.55(d,J=8.5Hz,1H),3.38(dd,J=8.8,7.0Hz,1H),3.14(d,J=9.7Hz,1H),3.06(d,J=9.3Hz,1H),2.67(d,J=5.5Hz,6H),1.37(d,J=6.0Hz,3H)。

[1129] 实施例122

[1130] 3-[5-[3-[[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-

[1131] 1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1132] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(60mg,0.18mmol)、1-叔丁氧基羰基-2-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸(59mg,

0.27mmol)、 NEt_3 (0.13mL, 0.92mmol) 和 T3P (0.65mL, 0.55mmol, 50%, 于 EtOAc 中) 的 EtOAc (1.8mL) 制备。LC-MS, $m/z=451.3$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3): δ 7.37 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=10.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.54 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.15 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J=6.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 2.68 (s, 6H), 1.55 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 9H)。

[1133] 实施例123

[1134] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1135] 将N-[1-[5-(氮杂环丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺; 2,2,2-三氟乙酸 (45mg, 0.09mmol) 溶解于 CHCl_3 (0.9mL) 中, 继而添加 1,1,1-三氟丙-2-酮 (1.6mL, 17.76mmol)。然后于环境温度下一次性添加固体状 NaCNBH_3 (17mg, 0.27mmol), 继而添加 MeOH (0.9mL)。1 小时后, 再添加 1,1,1-三氟丙-2-酮 (1.6mL, 17.76mmol)。再过 11 小时后, 再添加一份 NaCNBH_3 (17mg, 0.27mmol)。组合 20 小时后, 将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液 (15mL) 和 EtOAc (40mL) 稀释。分离各层并且用 EtOAc ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相 HPLC 纯化粗制反应混合物。LC-MS, $m/z=489.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (dd, $J=10.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (dd, $J=13.1, 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.81 (ddd, $J=8.2, 5.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.97 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.67 (s, 6H), 1.18 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1136] 实施例124

[1137] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[5-顺式-(三氟甲氧基甲基)四氢呋喃-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1138] 使用一般程序 C 采用含 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (40mg, 0.12mmol)、顺式-5-(三氟甲氧基甲基)四氢呋喃-2-甲酸 (39mg, 0.18mmol)、 NEt_3 (0.09mL, 0.61mmol) 和 T3P (0.44mL, 0.37mmol, 50%, 于 EtOAc 中) 的 EtOAc (1.2mL) 制备。LC-MS, $m/z=506.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=10.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.71 (ddd, $J=8.9, 2.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.23 (dd, $J=7.5, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=10.3, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=10.3, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.25 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.09 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H)。

[1139] 实施例125

[1140] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1141] 使用一般程序 C 采用含 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(胍羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺 (40mg, 0.12mmol)、2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙酸三氟乙酸盐 (51mg, 0.18mmol)、 NEt_3 (0.09mL, 0.61mmol) 和 T3P (0.44mL, 0.37mmol, 50%, 于 EtOAc 中) 的 EtOAc (1.2mL) 制备。LC-MS, $m/z=457.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=10.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.71 (ddd, $J=8.9, 2.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.10 (t, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.35 (dt, J

=14.4, 7.3Hz, 2H)。

[1142] 实施例126

[1143] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基]甲基]-

[1144] 1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1145] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg, 0.12mmol)、2,2,2-三氟乙酸;2-[3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基]乙酸(54mg, 0.18mmol)、NEt₃(0.09mL, 0.61mmol)和T3P(0.22mL, 0.37mmol, 50%, 于EtOAc中)的EtOAc(1.2mL)制备。LC-MS, m/z=475.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.39-7.34(m, 1H), 6.95(d, J=0.6Hz, 1H), 6.79(dd, J=10.3, 2.9Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.44(d, J=3.0Hz, 2H), 3.86(s, 2H), 3.69(t, J=8.3Hz, 2H), 3.45(t, J=7.7Hz, 2H), 3.28-3.22(m, 1H), 2.67(s, 6H)。

[1146] 实施例127

[1147] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[4-(2,2,2-三氟乙基)吗啉-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1148] 将2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(5-吗啉-2-基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺;2,2,2-三氟乙酸(12mg, 0.02mmol)溶解于EtOAc(0.5mL)中。然后依次添加水(0.5mL)、NaHCO₃(10mg, 0.11mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.01mL, 0.03mmol)。将所得反应混合物加热至50℃并保持6小时,继而添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.01mL, 0.03mmol)。将所得反应混合物于50℃温度下搅拌过夜。将反应混合物冷却至环境温度并且用饱和NaHCO₃溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS, m/z=505.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.39-7.35(m, 1H), 6.98-6.92(m, 1H), 6.83-6.75(m, 1H), 6.74-6.68(m, 1H), 4.92-4.82(m, 1H), 4.53-4.33(m, 2H), 4.14-3.99(m, 1H), 3.96-3.80(m, 1H), 3.31-3.18(m, 1H), 3.17-3.03(m, 2H), 3.00-2.86(m, 2H), 2.78-2.70(m, 1H), 2.70(d, J=1.7Hz, 6H)。

[1149] 实施例128

[1150] 2-[5-[3-[2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]-

[1151] 1,3,4-噁二唑-2-基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

[1152] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(48mg, 0.15mmol)、4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-甲酸(51mg, 0.22mmol)、NEt₃(0.10mL, 0.73mmol)和T3P(0.52mL, 0.44mmol, 50%, 于EtOAc中)的EtOAc(1.5mL)制备。LC-MS, m/z=467.2[M-C₄H₇]⁺。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ7.36(t, J=8.6Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.79(dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.74(dd, J=10.1, 2.9Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.28-4.25(m, 1H), 4.07-4.03(m, 1H), 3.97-3.92(m, 1H), 3.75-3.69(m, 1H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.19-3.12(m, 1H), 2.64(s, 6H), 1.47(s, 9H)。

[1153] 实施例129

[1154] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[3,3-二氟氮杂环丁-1-基]甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1155] 使用一般程序C采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊

烷基]乙酰胺(40mg,0.12mmol)、2-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)乙酸;2,2,2-三氟乙酸(49mg,0.18mmol)、NEt₃(0.09mL,0.61mmol)和T3P(0.44mL,0.37mmol,50%,于EtOAc中)的EtOAc(1.2mL)制备。LC-MS,m/z=443.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃): δ 7.39-7.33(m,1H),6.97-6.95(m,1H),6.81-6.78(m,1H),6.73-6.70(m,1H),4.44-4.43(m,2H),3.98(dt,J=2.1,1.0Hz,2H),3.86-3.79(m,4H),2.68(s,6H)。

[1156] 实施例130

[1157] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-

[1158] 噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1159] 将N-[1-[5-(氮杂环丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺(45mg,0.11mmol)溶解于EtOAc(1.8mL)中。然后于0℃下依次加水(1.0mL)、NaHCO₃(49mg,0.57mmol)和三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(0.02mL,0.14mmol)。将所得反应混合物于50℃温度下搅拌过夜。将反应混合物冷却至环境温度并且用饱和NaHCO₃溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS,m/z=457.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃): δ 7.36(t,J=8.6Hz,1H),6.96(s,1H),6.80(dd,J=10.2,2.9Hz,1H),6.71(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),5.80(tt,J=55.8,4.3Hz,1H),4.44(s,2H),3.98-3.93(m,1H),3.87(t,J=7.6Hz,2H),3.62-3.59(m,2H),2.95-2.86(m,2H),2.65(d,J=5.3Hz,6H)。

[1160] 实施例131

[1161] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[5-(2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1162] 使用一般程序A采用含2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-(肼羰基)-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺(40mg,0.12mmol)、3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(25mg,0.18mmol)、NEt₃(0.09mL,0.61mmol)和T3P(0.22mL,0.37mmol,50%,于EtOAc中)的EtOAc(1.2mL)制备。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS,m/z=430.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃): δ 7.36(t,J=8.6Hz,1H),6.96(s,1H),6.80(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),6.71(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.95(t,J=56.0Hz,1H),4.45(s,2H),2.68(s,6H),1.54(s,6H)。

[1163] 实施例132

[1164] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[3-[甲基-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]

[1165] 乙基]氨基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1166] 标题化合物是经由通篇所描述的类似程序制得。LC-MS,m/z=481.4,483.4[M+H]⁺。

[1167] 实施例133

[1168] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[2-[顺式-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙基氨基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]乙酰胺

[1169] 将N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)-2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酰胺(258.64mg,0.91mmol)、2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙醛(120.mg,0.61mmol)和乙酸(200mg,3.33mmol)溶解于DCE(5mL)中。将反应混合物于室温下搅拌过夜。将反应混合物用1N NaOH水溶液(50mL)和DCM(50mL)稀释。分离各层并且用DCM(3×150mL)萃取水层。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗物质混合物。¹H-NMR

(400MHz;CDCl₃): δ 7.38-7.33(m,1H),6.89-6.87(m,1H),6.80-6.77(m,1H),6.70(dtd,J=8.9,2.6,1.3Hz,1H),4.35-4.28(m,1H),3.72-3.61(m,2H),3.57-3.46(m,2H),2.91-2.88(m,1H),2.83-2.76(m,2H),2.63-2.44(m,5H),2.33-2.19(m,7H)。LC-MS m/z=467.36[M+H]⁺。

[1170] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1171] 实施例134-138

[1172]	实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
	134	490.3	程序 H
	135	458.3	程序 H
	136	440.4	程序 H
	137	440.3	程序 H
	138	458.3	程序 H

[1173] 实施例139

[1174] N-(3-(4-(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1175] N-(3-((2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1176] 使用一般程序F采用含2-溴-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酮(403mg,1.51mmol)和N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺HCl盐(500mg,1.36mmol)的MeCN(5mL)制备。通过硅胶柱色谱法纯化。LC-MS:m/z:447.2[M+H]⁺。

[1177] N-(3-(N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1178] 使用一般程序G采用含N-(3-((2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(235mg,0.53mmol)的DCM(0.9mL)制备。LC-MS:m/z:475.2[M+H]⁺。

[1179] N-(3-(4-(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1180] 使用一般程序H采用含N-(3-(N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(100mg,0.21mmol)的AcOH(3mL)制备。LC-MS:m/z:456.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.71-7.68(m,2H),7.51(s,1H),7.35-7.33(m,2H),7.19(s,1H),6.94(s,1H),4.35(五重峰,J=7.09Hz,1H),3.86(s,2H),3.75(五重峰,J=6.88Hz,1H),2.85(dtd,J=9.86,6.56,6.56,3.30Hz,2H),2.67(s,6H),2.24-2.37(m,2H)。

[1181] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1182] 实施例140-145

[1183]	实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
	140	454.4	程序 H

[1184]	实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
	141	456.2	程序 H
	142	454.4	程序 H
	143	458.0	程序 H
	144	458.0	程序 H
	145	430.1	程序 A

[1185] 实施例146

[1186] N-(3-(4-(4-氯-2-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-

[1187] (三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1188] N-(3-((2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1189] N-(3-((2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺是使用一般程序F采用含N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺HCl盐(1.0g, 3.02mmol)和2-溴-1-(4-氯-2-氟-苯基)乙酮(760mg, 3.02mmol)的MeCN(40mL)制备。通过硅胶柱色谱法纯化,得到期望产物。LC-MS:m/z:465.2[M+H]⁺。

[1190] N-(3-(N-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1191] N-(3-(N-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺是使用一般程序G采用含N-(3-((2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(750mg, 1.61mmol)的DCM(8.0mL)制备。LC-MS:m/z:493.2[M+H]⁺。

[1192] N-(3-(4-(4-氯-2-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1193] N-(3-(4-(4-氯-2-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺是使用一般程序H采用含N-(3-(N-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(700mg, 1.42mmol)的AcOH(10mL)制备。LC-MS:m/z:474.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.08(t, J=8.4Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.20(dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 7.14(dd, J=1.9, 11.1Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 4.35(五重峰, J=7.2Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.75(五重峰, J=6.9Hz, 1H), 2.85(dtd, J=3.3, 6.6, 9.9Hz, 2H), 2.66(s, 6H), 2.39-2.23(m, 2H)。

[1194] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1195] 实施例147-156

[1196]

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
147	454.4	程序 H
148	508.1	程序 H
149	508.1	程序 H
150	490.1	程序 H
151	491.4	程序 H
152	448.2	程序 A
153	444.3	程序 A
154	486.2	程序 A
155	471.0	程序 A
156	458.3	程序 A

[1197] 实施例157和158

[1198] 6-氯-N-(3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环

[1199] [1.1.1]戊-1-基)苯并二氢吡喃-2-甲酰胺

[1200] 使用一般程序A采用含3-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-胺HCl盐(77mg, 0.23mmol; 顺式与反式的比率8:1至10:1)和6-氯苯并二氢吡喃-2-甲酸(50mg, 0.23mmol)的EtOAc(2mL)制备。使用制备型HPLC(Waters Xbridge 150mm×25mm, 5μm; 流动相:[A:水(10mM NH₄HCO₃) 和B:MeCN], B%:经10分钟40%至65%)继之以手性SFC(Chiralpak AD-3, 150mm×4.6mm, 3μm); 流动相:[A:CO₂和B:MeOH(0.05% IPA), B%:经6分钟10%至40%, 流速:2.5mL/min, 波长:220nm, 系统背压:1500psi)完成纯化, 得到:

[1201] 实施例157, SFC中的第一洗脱峰:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.12-7.07(m, 2H), 7.06(s, 1H), 6.84(d, J=8.6Hz, 1H), 4.71(五重峰, J=7.5Hz, 1H), 4.45(dd, J=2.8, 10.0Hz, 1H), 3.33(tt, J=7.7, 10.2Hz, 1H), 2.90-2.78(m, 4H), 2.69(br d, J=10.5Hz, 2H), 2.65(s, 6H), 2.47-2.40(m, 1H), 1.98(dtd, J=5.4, 10.4, 13.8Hz, 1H)。LC-MS:m/z:484.2[M+H]⁺。

[1202] 实施例158, SFC中的第二洗脱峰:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.12-7.07(m, 2H), 7.06(s, 1H), 6.84(d, J=8.6Hz, 1H), 4.71(五重峰, J=7.6Hz, 1H), 4.45(dd, J=2.8, 10.1Hz, 1H), 3.38-3.28(m, 1H), 2.92-2.76(m, 4H), 2.73-2.66(m, 2H), 2.65(s, 6H), 2.48-2.39(m, 1H), 1.98(tdd, J=5.3, 10.3, 19.0Hz, 1H)。LC-MS:m/z:484.2[M+H]⁺。

[1203] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1204] 实施例159-161

[1205]

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
159	468.2	程序 A
160	468.2	程序 A
161	465.2	程序 A

[1206] 实施例162

[1207] N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[1208] [1.1.1]戊烷基]-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺

[1209] 于20℃下使用一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(100mg, 0.31mmol)、NEt₃(155mg, 1.53mmol)、T3P溶液(117mg, 0.37mmol, 50%, 于EtOAc中)和2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酸(81mg, 0.37mmol)的EtOAc(1.5mL)制备。通过反相制备型HPLC纯化残余物,得到期望产物。LC-MS:m/z:=492.7[M+H]⁺。

[1210] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1211] 实施例163-165

	实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
[1212]	163	502.24	程序 A
	164	479.58	程序 A
	165	469.2	程序 A

[1213] 实施例166

[1214] N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[1215] [1.1.1]戊烷基]-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺

[1216] 使用一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(50mg, 0.15mmol)、6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(44mg, 0.18mmol)、NEt₃(0.11mL, 0.77mmol)和T3P(58mg, 0.18mmol, 50%, 于EtOAc中)的EtOAc(0.77mL)制备。通过反相制备型HPLC纯化。LC-MS:m/z:=513.8[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.73(s, 1H), 8.47(d, J=8.4Hz, 1H), 8.41(d, J=8.5Hz, 1H), 8.29-8.25(m, 2H), 7.98(dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 4.78-4.70(m, 1H), 3.37(tt, J=10.2, 7.8Hz, 1H), 2.94-2.86(m, 2H), 2.80(s, 6H), 2.78-2.69(m, 2H)。

[1217] 实施例167

[1218] 3-氯-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[1219] [1.1.1]戊烷基]喹啉-7-甲酰胺

[1220] 使用一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(50mg, 0.15mmol)和3-氯喹啉-7-甲酸(38mg, 0.18mmol)、NEt₃(0.11mL, 0.77mmol)和T3P溶液(58mg, 0.18mmol, 50%, 于EtOAc中)的EtOAc(0.77mL)制备。通过反相制备型HPLC纯化。LC-MS:m/z:=479.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.89(d, J=2.4Hz, 1H), 8.45(t, J=0.8Hz, 1H), 8.20-8.19(m, 1H), 8.06(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.85(d, J=8.5Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 4.77-4.67(m, 1H), 3.34(qt, J=10.2, 7.8Hz, 1H), 2.93-2.83(m, 2H), 2.79-2.65(m, 8H)。

[1221] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1222] 实施例168-188

[1223]

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
168	479.4	程序 A
169	479.3	程序 A
170	452.4	程序 A
171	468.3	程序 A
172	469.7	程序 A
173	508.7	程序 A
174	493.7	程序 A
175	485.2	程序 A
176	469.2	程序 A
177	469.1	程序 A
178	453.3	程序 A

[1224]

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
179	512.3	程序 A
180	452.4	程序 A
181	468.3	程序 A
182	479.3	程序 A
183	480.2、482.0	程序 A
184	523.2、525.1	程序 A
185	502.3	程序 A
186	502.4	程序 A
187	445.6	程序 A
188	446.6	程序 A

[1225] 实施例189

[1226] 6-氟-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-双环

[1227] [1.1.1]戊烷基喹啉-2-甲酰胺

[1228] 根据一般程序A采用含1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊-3-胺HCl盐(8:1至10:1,偏向于顺式非对映异构体)(45mg,0.14mmol)和6-氟喹啉-2-甲酸(40mg,0.21mmol)的EtOAc(1.4mL)制备。通过反相制备型HPLC纯化。LC-MS:m/z:463.5[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):8.68(s,1H),8.34-8.29(m,2H),8.15(dd,J=9.2,5.3Hz,1H),7.59(ddd,J=9.2,8.2,2.8Hz,1H),7.55-7.52(m,1H),4.77-4.70(m,1H),3.36(tt,J=10.2,7.8Hz,1H),2.94-2.86(m,2H),2.80(s,6H),2.77-2.69(m,2H)。

[1229] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1230] 实施例190-235

[1231]

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
190	523.2	程序 A

[1232]

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
191	446.8	程序 A
192	485.3	程序 A
193	513.2	程序 A
194	486.2	程序 A
195	480.3	程序 A
196	497.3	程序 A
197	450.2	
198	473.2	
199	493.3	
200	338.1	
201	476.2	
202	460.2	程序 A
203	458.3	
204	493.3	
205	458.2	
206	493.3	
207	493.3	
208	493.3、495.3	
209	493.3、495.3	
210	417.3	
211	476.2	
212	460.3	
213	389.1	
214	387.4	
215	422.4	
216	409.3	
217	434.3	
218	434.3	
219	409.3、411.4	
220	423.4	
221	451.3	
222	451.3	
223	453.3	
224	492.1	
225	496.3	
226	500.4	
227	475.3	
228	474.2	

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
229	472.2	
230	457.2	
[1233] 231	492.0	
232	488.2	
233	431.1	程序 A
234	431.2	
235	488.4	

[1234] 实施例236

[1235] N-(3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-

[1236] (三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1237] 2-((4-氯-3-氟苯基)氨基)乙酸叔丁酯

[1238] 向4-氯-3-氟-苯胺(5.0g, 34.4mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(7.4g, 37.8mmol)于DMF(50mL)中的溶液中一次性添加DIEA(5.33g, 41.2mmol)和NaI(1.0g, 6.87mmol)。将混合物加热至80℃并且搅拌16小时。将混合物倾倒入水(200mL)中并且用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。LC-MS:m/z:204.1[M-t-Bu+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ7.14(t, J=8.4Hz, 1H), 6.38-6.28(m, 2H), 4.41(br s, 1H), 3.75(d, J=4.0Hz, 2H), 1.50(s, 9H)。

[1239] 2-((4-氯-3-氟苯基)氨基)乙酸

[1240] 向2-((4-氯-3-氟苯基)氨基)乙酸叔丁酯(4.0g, 15.4mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加TFA(5mL)并且将混合物加热至80℃并保持16小时。在减压下浓缩混合物。将残余物分散于HCl水溶液(20mL, 6N)中并且在减压下浓缩混合物。将残余物与甲苯(50mL)共蒸发两次,在PE:EtOAc(50mL, v:v 1:1)中湿磨,然后过滤。在减压下干燥滤饼,得到标题化合物。LC-MS:m/z:204.1[M+H]⁺。

[1241] 2-(4-氯-3-氟-N-亚硝基-苯胺基)乙酸

[1242] 向2-(4-氯-3-氟-苯胺基)乙酸(2.4g, 10.0mmol)于H₂O(20mL)和MeCN(10mL)中的溶液中添加NaNO₂(690mg, 10.0mmol)并且将混合物于15℃下搅拌16小时。在减压下浓缩混合物以去除MeCN并且过滤剩余水性混合物。将滤饼用H₂O(2×10mL)洗涤,然后在减压下干燥,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ13.23(br s, 1H), 7.84-7.71(m, 2H), 7.55(dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H), 4.78(s, 2H)。

[1243] 3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,3-噁二唑-3-鎗-5-醇酸酯

[1244] 将2-(4-氯-3-氟-N-亚硝基-苯胺基)乙酸(1.5g, 6.45mmol)于Ac₂O(15mL)中的溶液加热至100℃并保持2小时。在减压下浓缩混合物,将残余物分散于水(20mL)中,然后过滤。将滤饼用水(2×10mL)洗涤,然后在减压下干燥,得到期望化合物。LC-MS:m/z:215.0[M+H]⁺。

[1245] N-(3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1246] 向3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,3-噁二唑-3-鎗-5-醇酸酯(50mg, 0.23mmol)、N-(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(71mg, 0.23mmol)

和NEt₃ (70mg, 0.70mmol) 于t-BuOH (1mL) 中的溶液中添加4-[7-(4-磺酸基苯基)-1,10-菲咯啉-4-基]苯磺酸二钠 (25mg, 0.046mmol), 继而添加CuSO₄ (7.0mg, 0.046mmol) 于H₂O (0.5mL) 中的溶液和抗坏血酸钠 (92mg, 0.46mmol) 于H₂O (0.5mL) 中的溶液。将混合物加热至60℃并保持3小时。将混合物冷却至15℃并且用水 (5mL) 稀释。用EtOAc (2×5mL) 萃取水相, 将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化并且通过制备型HPLC进一步纯化, 得到期望化合物。LC-MS:m/z:474.3[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.32-2.25 (m, 2H)。

[1247] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1248] 实施例237-247

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般程序
237	458.4	
238	481.3	
239	475.1	程序 A
240	434.0	程序 A
[1249] 241	475.1	
242	458.1	
243	458.2	
244	459.4	
245	459.3	
246	467.2	
247	475.3	

[1250] 实施例248

[1251] N-(3-(3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑-5-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-

[1252] (三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1253] (E)-4-氯-3-氟苯甲醛肟

[1254] 于0℃下向4-氯-3-氟苯甲醛 (2.0g, 12.6mmol) 和NH₂OH·HCl (1.05g, 15.1mmol) 于EtOH (20mL) 中的溶液中逐滴添加NaOH (757mg, 18.9mmol) 于H₂O (5mL) 中的溶液, 并且将混合物升温至15℃并搅拌3小时。将混合物用水 (20mL) 稀释并且在减压下浓缩以去除EtOH。用EtOAc (2×10mL) 萃取水相, 将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到直接使用的残余物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.07 (br d, J=8.8Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.41 (q, J=8.0Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H)。

[1255] (Z)-4-氯-3-氟-N-羟基苯甲酰亚氨基氯

[1256] 于0℃下向(E)-4-氯-3-氟苯甲醛肟 (500mg, 2.88mmol) 于DMF (5.0mL) 中的溶液中逐滴添加NCS (423mg, 3.17mmol) 于DMF (3.0mL) 中的溶液, 并且将混合物升温至15℃并搅拌4小时。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (20mL) 稀释并且用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3×20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到直接使用的残余物。LC-MS:m/z:208.0[M+H]⁺。

[1257] N-(3-(3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑-5-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1258] 向N-(3-乙炔基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(50mg, 0.16mmol)和(Z)-4-氯-3-氟-N-羟基苯甲酰亚氨基氯(69mg, 0.33mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加NEt₃(25mg, 0.25mmol), 并且将混合物加热至60℃并保持2小时。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物。LC-MS:m/z:475.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.59(br d, J=9.6Hz, 1H), 7.54-7.43(m, 2H), 6.93(br s, 1H), 6.33(s, 1H), 4.38-4.31(m, 1H), 3.83(s, 2H), 3.79-3.71(m, 1H), 2.83(br dd, J=3.2, 6.4Hz, 2H), 2.57(s, 6H), 2.28(br d, J=7.2Hz, 2H)。

[1259] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1260] 实施例249-253

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)
249	472.1
250	415.0
251	457.0
252	475.1
253	472.2

[1262] 实施例254

[1263] N-(3-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-

[1264] 基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1265] N-(3-咪唑-1-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)氨基甲酸叔丁酯

[1266] 向甲醛(4.09g, 50.4mmol, 37%)于MeOH(20mL)中的混合物中添加N-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 10.1mmol)和乙酸铵(3.89g, 50.4mmol)。逐滴添加草醛(2.93g, 50.4mmol), 并且将混合物于20℃下搅拌12小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液调节至pH=7-8, 并且用DCM:MeOH(v:v 3:1, 3×50mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物。LC-MS:m/z:250.2[M+H]⁺。

[1267] N-[3-(4,5-二碘咪唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[1268] 向N-(3-咪唑-1-基-1-双环[1.1.1]戊烷基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 4.01mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加NIS(2.71g, 12.03mmol), 并且将混合物加热至50℃并保持7小时。将反应混合物倾倒入水(30mL)和饱和Na₂S₂O₃水溶液(20mL)的混合物中, 然后用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到残余物, 通过硅胶柱色谱法对其进行纯化。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.54(s, 1H), 5.10(br s, 1H), 2.68(s, 6H), 1.54-1.42(m, 9H)。

[1269] N-[3-(4-碘咪唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[1270] 于-78℃下向N-[3-(4,5-二碘咪唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.60mmol)于THF(5.0mL)中的混合物中添加i-PrMgCl(2M, 0.45mL), 并且将反应混合物于-78℃下搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)稀释并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓

缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到期望产物。LC-MS:m/z:376.0[M+H]⁺。

[1271] N-[3-[4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[1272] 将N-[3-(4-碘咪唑-1-基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.27mmol)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(110mg, 0.53mmol)、CsF(121mg, 0.80mmol)、Pd(dppf)Cl₂(20mg, 0.027mmol)和苯甲基(三乙基)氯化铵(6mg, 0.027mmol)于甲苯(1mL)和H₂O(1mL)中的混合物密封于微波管中并且于110℃下在微波辐照下加热2小时。过滤反应混合物,并且在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC纯化残余物,得到期望产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ7.55(s, 1H), 7.50(d, J=7.9Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.07(d, J=7.5Hz, 1H), 5.07(br s, 1H), 2.57(s, 6H), 1.49(s, 9H)。

[1273] 2-[1-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)咪唑-4-基]-5-(三氟甲基)苯酚HCl盐

[1274] 将含N-[3-[4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]咪唑-1-基]-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.15mmol)的HCl/EtOAc(4M, 2mL)于25℃下搅拌10分钟。在减压下浓缩反应混合物,得到直接使用的残余物。

[1275] N-(3-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1276] 于0℃下向2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸(19mg, 0.086mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物中添加HATU(36mg, 0.10mmol)、2-[1-(1-氨基-3-双环[1.1.1]戊烷基)咪唑-4-基]-5-(三氟甲基)苯酚HCl盐(30mg, 0.087mmol)和N-甲基吗啉(26mg, 0.26mmol)。将反应混合物升温至室温并且搅拌40分钟。将混合物用H₂O(10mL)稀释并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物。LC-MS:m/z:506.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ12.32(br s, 1H), 7.57(d, J=1.2Hz, 1H), 7.50(d, J=8.2Hz, 1H), 7.30(d, J=1.1Hz, 1H), 7.22(d, J=1.0Hz, 1H), 7.07(d, J=8.1Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 4.36(五重峰, J=7.1Hz, 1H), 3.87(s, 2H), 3.75(五重峰, J=6.8Hz, 1H), 2.92-2.80(m, 2H), 2.69(s, 6H), 2.38-2.23(m, 2H)。

[1277] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1278] 实施例255-269

[1279]

实施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)
255	515.1
256	488.2
257	472.2
258	503.0
259	474.1
260	504.2
261	390.2
262	462.1
263	456.1
264	474.1
265	491.1
266	511.1
267	483.1
268	483.1
269	492.1

[1280] 实施例270

[1281] N-(3-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(-3-

[1282] 顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1283] 4-氯-2,3-二氟苯甲酰氯

[1284] 于0℃下在N₂下使用一般程序D采用含4-氯-2,3-二氟苯甲酸(1.0g, 5.19mmol)(COCl)₂(725mg, 5.71mmol)和DMF(2mL)的THF(20mL)制备。将混合物搅拌1小时。反应混合物直接使用。

[1285] 2-溴-1-(4-氯-2,3-二氟苯基)乙酮

[1286] 使用一般程序E采用4-氯-2,3-二氟苯甲酰氯TMSCHN₂(2M, 5.19mL)和HBr(2.10g, 10.4mmol, 40%)制备。将混合物搅拌1小时。呈浅黄色油状的粗产物(0.8g, 57%)直接使用。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.73-7.68(m, 1H), 8.34-7.32(m, 1H), 4.47(s, 2H)。

[1287] N-(3-((2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1288] 于40℃下使用一般程序F采用含2-溴-1-(4-氯-2,3-二氟苯基)乙酮(200mg, 0.74mmol)、N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺HCl盐(245mg, 0.74mmol)和Na₂CO₃(315mg, 2.97mmol)的MeCN(5mL)制备,持续1小时。在减压下浓缩残余物,得到标题化合物。LC-M: m/z=483.2[M+H]⁺。

[1289] N-(3-(N-(2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1290] 于0℃下使用一般程序G采用含N-(3-((2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(400mg, 0.83mmol)、Ac₂O(483mg, 3.31mmol)和HCOOH(1.5mL)的DCM(2mL)制备,持续1小时。通过制备型TLC(PE:EtOAc=1:1)纯化残余物,得到期望产物。LC-MS: m/z=511.2[M+H]⁺。

[1291] N-(3-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(-3-顺

式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺

[1292] 于110℃下在N₂下使用一般程序H采用含N-(3-(N-(2-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2-氧代乙基)甲酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺(150mg, 0.29mmol)和NH₄OAc(113mg, 1.47mmol)的AcOH(10mL)制备,持续16小时。通过制备型HPLC(中性)在以下条件下纯化残余物:柱:Waters Xbridge 150×25mm, 5μM;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:经10分钟45%-75%,得到期望产物。LC-MS: *m/z* = 492.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.85 (ddd, *J* = 2.0, 7.2, 8.8Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.2, 4.0Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 2.0, 6.8, 8.8Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35 (五重峰, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (五重峰, *J* = 6.8Hz, 1H), 2.85 (dtd, *J* = 3.2, 6.8, 10.0Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.35-2.24 (m, 2H)。

[1293] 如表1中所示的以下实施例是经由与通篇所描述的那些程序类似的程序合成。

[1294] 实施例271-277

实施例	LC-MS (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)
271	492.1
272	520.1
[1295] 273	548.2
274	462.1
275	422.4
276	476.3
277	496.4

[1296] 所选化合物的质子NMR数据提供于表3中。

[1297] 表3

实施例	质子 NMR 数据
[1298] 159	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.09 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 6.30, 1.53 Hz, 2 H), 6.80 (br d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1 H), 4.71 (五重峰, <i>J</i> = 7.55 Hz, 1 H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 10.21, 2.75 Hz, 1 H), 3.33 (tt, <i>J</i> = 10.18, 7.73 Hz, 1 H), 2.76 - 2.93 (m, 4 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 2.65 (s, 6 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H)。LC-MS: <i>m/z</i> : 468.2 [M+H] ⁺

[1299]

实施例	质子 NMR 数据
160	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.09 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 6.30, 1.53 Hz, 2 H), 6.80 (br d, <i>J</i> = 8.44 Hz, 1 H), 4.71 (五重峰, <i>J</i> = 7.55 Hz, 1 H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 10.21, 2.75 Hz, 1 H), 3.33 (tt, <i>J</i> = 10.18, 7.73 Hz, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 4 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 2.64 (s, 6 H), 2.39 - 2.48 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H)
207	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, <i>J</i> = 8.99, 2.81, 1.21 Hz, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1 H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 8.49, 6.95 Hz, 1 H), 2.41 - 2.58 (m, 8 H), 2.10 - 2.25 (m, 3 H)
208	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, <i>J</i> = 8.93, 1.38 Hz, 1 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1 H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 8.49, 6.95 Hz, 1 H), 2.42 - 2.57 (m, 8 H), 2.10 - 2.24 (m, 3 H)
209	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, <i>J</i> = 8.93, 1.38 Hz, 1 H), 4.82 (五重峰, <i>J</i> = 6.67 Hz, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.62 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1 H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.94 Hz, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 7 H), 2.33 - 2.46 (m, 3 H)
210	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 9.26, 2.21 Hz, 1 H), 4.82 (五重峰, <i>J</i> = 6.78 Hz, 1 H), 4.51 - 4.60 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.62 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 7 H), 2.33 - 2.45 (m, 3 H)
218	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 2.8, 10.3 Hz, 1H), 6.68 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 2.8, 8.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.70 - 2.30 (m, 11H)
219	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 2.9, 10.3 Hz, 1H), 6.69 (td, <i>J</i> = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.72 - 2.26 (m, 11H)

[1300] 分离条件

[1301] 所选化合物的分离条件如下。

[1302] 通过SFC在以下条件下分离化合物157和158:柱:Chiralpak AD-3 150mm×4.6mm, 3μm;流动相:流动相:A为SFC CO₂并且B为MeOH(0.05% IPA),梯度:A中的B,在6分钟内10%至40%。流速:2.5mL/min,波长:220nm,系统背压:1500psi。

[1303] 通过SFC在以下条件下分离化合物159和160:柱:DAICEL Chiralpak AD-H(250mm×30mm, 5μm);流动相:A:CO₂。B:含0.1% NH₄OH的MeOH;梯度:A中的B%:经5分钟25%-25%)。

[1304] 通过SFC在以下条件下分离化合物208和209:通过反相制备型HPLC(Nano-micro Kromasil C18 100mm×30mm, 5μm;流动相:A:含0.1% TFA的水,B:MeCN,梯度:A中的B%:经10分钟45%-65%),然后通过手性SFC(Chiralpak IC-H 250mm×30mm, 5μm;流动相:A:CO₂, B:含0.1% NH₄OH的IPA,梯度:A中的B%:经6分钟45%-45%)纯化残余物。

[1305] 通过SFC在以下条件下分离化合物217和218:通过SFC(Chiralpak AD-H 250mm×30mm, 5μm, 40℃;流动相:A:CO₂, B:含0.1% NH₄OH的MeOH,梯度:A中的B%:经6分钟35%-35%,流速:70g/min,压力100巴)纯化残余物。

[1306] 生物化学实施例1

[1307] 化合物的生物化学测定

[1308] 细胞应激导致通过四种真核起始因子2 α 激酶之一活化整合应激反应路径并且停止全域翻译,同时允许翻译对细胞应激反应重要的所选转录物,如ATF4(活化转录因子4)。在正常条件期间,ATF4的5'UTR中的小开放阅读框(ORF)占据核糖体并且防止ATF4的编码序列的翻译。然而,在应激条件期间,核糖体扫描经过这些上游ORF并且优先在ATF4的编码序列处开始翻译。以这种方式,ATF4的翻译并且因此蛋白质水平是ISR路径活化的读出。因此,将uORF与ATF的编码序列的起点融合成常见细胞报告基因样纳米荧光素酶,允许实现ISR路径活性的灵敏和高通量读出。

[1309] 在以下测定中测试如本文所提供的化合物。通过融合缺乏起始密码子的纳米荧光素酶(NLuc)编码序列上游的ATF4基因的人类全长5'未翻译区(5'-UTR)和小部分编码序列来构建ATF4纳米荧光素酶报告基因。具体来说,合成5'侧接EcoRI并且3'侧接BamHI限制酶位点的ATF4转录变体2(NCBI NM_182810.2)的核苷酸+1至+364(相对于转录起始位点)并且将其克隆至pLVX-EF1a-IRES-Puro慢病毒属载体(Clontech)的EcoRI/BamHI克隆位点中。根据制造商的说明书以Lenti-X单次注射(VSV-G, Clontech)制备慢病毒颗粒,并且使用其转导人类H4神经胶质瘤细胞系(ATCC HTB-148)。用1.25 μ g/mL嘌呤霉素选择H4细胞,并且通过有限稀释产生克隆细胞系。利用这种细胞系生成整合应激反应(ISR)测定,以经由发光读出来评估ISR路径抑制剂的活性。将H4 ATF4-NLuc(克隆体17)细胞系以15,000或2,500个细胞的密度分别涂铺于96孔或384孔中的DMEM+10%胎牛血清中。24小时后,在摄氏37度下添加稀释于二甲亚砜(DMSO)中的测试化合物并保持30分钟,继而用50 μ m亚砷酸钠水溶液再活化ISR路径6小时。根据制造商的说明书添加Nano Glo荧光素酶试剂(N1150, Promega),并且用具有发光检测能力的标准读板仪读取发光信号(对应于ATF4翻译和因此ISR路径活化的水平)。

[1310] 在下表中,所测试的化合物的活性在表4中提供如下:+++ = $IC_{50} < 1\mu M$; ++ = $IC_{50} 1 - 10\mu M$; + = $IC_{50} > 10\mu M$ 。

[1311] 表4

[1312]

实施例	活性
1	++
2	++
3	+++
4	++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++

实施例	活性
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++

实施例	活性
29	+++
31	++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++

实施例	活性
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
55	+++
56	++
57	++
58	+++

[1313]

实施 例	活性
59	++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	++
74	+++
75	++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	++
84	+++
85	++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+
91	+++
92	+++
93	+++
94	++
95	+++
96	+++
97	++
98	++
99	+
100	+++
101	++
102	++
103	+++
104	+++

实施 例	活性
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	+++
114	++
115	++
116	++
117	++
118	++
119	++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
127	+++
128	++
129	++
130	+++
131	+
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++

实施 例	活性
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	+++
166	+++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++
179	+++
180	++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++

实施 例	活性
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	++
214	+++
215	++
216	+++
217	++
218	+++
219	+
220	+++
221	+++
222	+++
223	++
224	+++
225	+++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	++
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+++
240	+++
241	+++
242	+++

[1314]

实施 例	活性
243	+++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++

实施 例	活性
252	+++
253	+++
254	+++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++

实施 例	活性
261	++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++

实施 例	活性
270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++
275	+++
276	+++
277	+++

[1315] 某些化合物的具体数据示于下表5中。

[1316] 表5

[1317]

实施 例	IC ₅₀
3	0.0092
6	0.0025
15	0.0171
49	0.0182
51	0.0137
61	0.0019
70	0.0028
81	0.0118

实施 例	IC ₅₀
133	0.0181
136	0.0220
139	0.0043
146	0.0037
148	0.0026
151	0.0355
152	0.0382
157	0.0092

实施 例	IC ₅₀
161	0.0134
162	0.0149
163	0.0085
166	0.0081
167	0.0439
169	0.0038
179	0.1025
189	0.0285

实施 例	IC ₅₀
236	0.0215
248	0.0282
254	0.0053
269	0.0075
270	0.0011

[1318] 生物实施例2

[1319] MDCKII-MDR1渗透性

[1320] 血脑屏障 (BBB) 将循环血液与中枢神经系统 (CNS) 的细胞外液分离。使用MDCKII-MDR1细胞系作为化合物穿过BBB的有效渗透性的体外模型来确定被动膜渗透性 (Papp) 和P-gp (P-糖蛋白) 基质流出电位。使用获自SOLVO Biotechnology的预涂铺的MDCKII-MDR1细胞 (Corning HTS Transwell-96), 在不存在和存在GF120918 (P-gp抑制剂) 的情况下执行双向测定 (顶端至基底外侧 (A→B) 和基底外侧至顶端 (B→A))。使用HBSS+12.5mM HEPES pH 7.4 转运缓冲液, 一式三份以3μM运行测定90min (分钟)。在孵育来自供体和接受体的样品后, 移出孔并且通过LC-MS/MS测量。通过蛋白质沉淀用含有具有已知质量和分子量的适当内标准品 (IS) 的乙腈萃取样品。将沉淀物以3000rpm (转/分钟) 离心10分钟。然后收集上清液, 如有必要进行稀释, 并且注射于LC-MS/MS系统上。测试品和IS的特定母/子离子对用于选择性地测量测试品。根据以下等式计算Papp (以nm/sec [纳米/秒] 表示的表观渗透性) 值:

$$[1321] \quad Papp(nm/sec) = \left(\frac{dQ}{dt} \right) \times \left(\frac{1}{C_0} \right) \times \left(\frac{1}{A} \right)$$

[1322] 其中dQ/dt是渗透率, C₀是供体溶液中的初始浓度 (表示为IS比率), A和B是过滤器的表面积 (细胞单层的表面积)。

[1323] 使用以下等式导出单层流出比 (ER):

$$[1324] \quad \text{流出比} = \left(\frac{B - APapp(nm/sec)}{A - BPapp(nm/sec)} \right)$$

[1325] 具有小于或等于2.5的MDCKII-MDR1流出比的化合物可能展现出穿过血脑屏障的

能力。

[1326] 发现以下化合物具有小于或等于2.5的MDCKII-MDR1流出比：实施例3、实施例6、实施例49、实施例61、实施例70、实施例81、实施例133、实施例139、实施例146、实施例166、实施例169、实施例189、实施例236、实施例248、实施例254和实施例270。

[1327] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。

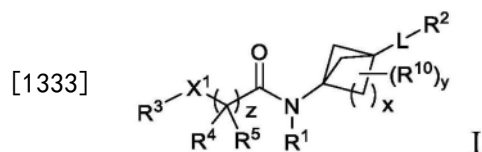
[1328] 本文说明性描述的发明内容可以在不存在本文中未明确公开的任何一个或多个要素、一种或多种限制的情况下适当地实施。因此，例如，术语“包含”、“包括”、“含有”等应广义上理解并且不受限制。另外，本文所采用的术语和表达已经用作描述而非限制的术语，并且在此类术语和表达的使用中不欲排除所显示和描述的特征的任何等效物或其部分，但是应认识到，在所要求的本发明范围内能够进行各种修改。

[1329] 本文所提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献均以全文引用的方式明确并入，其并入程度如同每一者个别地以引用的方式并入一般。在相矛盾的情况下，将以本说明书(包括定义)为准。

[1330] 应了解，尽管已经结合上述实施方案描述本公开，但前述描述和实施例意欲说明而非限制本公开的范围。在本公开范围内的其它方面、优点和修改对本公开所属领域的技术人员将显而易见。

[1331] 综上所述，本发明包括但不限于以下项：

[1332] 1. 一种式I化合物：



[1334] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药，其中：

[1335] L是任选地经一个至六个R¹⁰取代的亚杂烷基，或L是任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基，前提条件是当L是任选地经取代的杂环基并且经由氮环原子结合至桥接环烷基时，L上与连接点相邻的碳原子未经=O或=S取代；

[1336] x是1或2；

[1337] z是0或1，前提条件是当z是0并且X¹是O时，则R³不是烷基；

[1338] X¹是O、NR⁹或键；

[1339] R¹是氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₀环烷基或杂环基，除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或C₁₋₁₂烷基取代，或R¹和R⁵一起形成杂环基环；

[1340] R²是氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₁₋₁₂烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基，除氢以外其各自任选地经一个或多个R¹¹取代，前提条件是当L是亚杂烷基时，R²是C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其各自任选地经一个或多个R¹¹取代；

[1341] R³是氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，除氢以外其各自任选地经一个或多个R¹¹取代；

[1342] R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢以外其各自独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代;

[1343] 或 R^3 和 R^4 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[1344] 或 R^4 和 R^5 与其所连接的原子一起连接形成 C_{3-10} 环烷基、杂环基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代;

[1345] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代;或

[1346] R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基、氧代基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

[1347] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢以外其各自任选地经一个或多个卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代;

[1348] 每个 R^{10} 独立地是卤基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 卤代烷基;

[1349] y 是1、2、3、4、5、6、7或8;

[1350] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个 R^{12} 取代;

[1351] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$,其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;

[1352] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;或

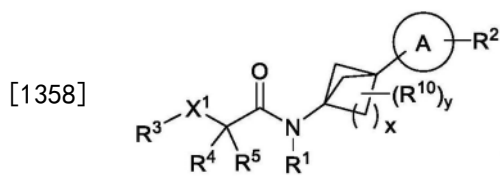
[1353] R^{20} 和 R^{21} 与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代;并且

[1354] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;或

[1355] R^{30} 和 R^{31} 与其所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地经一个或多个卤基或独立地任选地经一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代。

[1356] 2.如项1所述的化合物,其中 z 是0并且 X^1 是键。

[1357] 3.如项1所述的化合物,其中所述化合物由式II表示:



[1359] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中环A是任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基,前提条件是当环A是任选地经取代的杂环基并且经由氮环原子结合至桥接环烷基时,环A上与连接点相邻的碳原子未经=O或=S取代。

[1360] 4.如项1或3所述的化合物,其中 X^1 是O。

[1361] 5.如前述项中任一项所述的化合物,其中x是1。

[1362] 6.如前述项中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的杂芳基环。

[1363] 7.如前述项中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[1364] 8.如前述项中任一项所述的化合物,其中L或环A是具有1至3个氮环原子和任选地1或2个氧和/或硫原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[1365] 9.如前述项中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的三唑、噁唑、咪唑、噁二唑、苯并噁唑、吡唑、三唑、噻二唑、四唑或异噁唑。

[1366] 10.如项1至5中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的杂环基环。

[1367] 11.如项1至5中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂环基。

[1368] 12.如项1至5中任一项所述的化合物,其中L或环A是具有1至3个氮环原子和任选地1或2个氧和/或硫原子的任选地经取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。

[1369] 13.如项1至5中任一项所述的化合物,其中L或环A是任选地经取代的吡咯烷、咪唑烷、二氢吡咯、噁噻唑烷、二氢异噁唑或噁唑烷。

[1370] 14.如项3至13中任一项所述的化合物,其中环A可以进一步经一个至五个 R^{13} 取代,其中每个 R^{13} 独立地选自卤基、氰基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[1371] 15.如项3至13中任一项所述的化合物,其中环A未进一步经取代并且 R^2 是任选地经一个或多个 R^{11} 取代的 C_{3-10} 环烷基。

[1372] 16.如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢或卤基。

[1373] 17.如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、杂环基或芳基,其各自任选地经一个至六个 R^{11} 取代。

[1374] 18.如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^2 是任选地经一个或多个 R^{11} 取代的 C_{3-10} 环烷基。

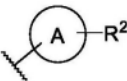
[1375] 19.如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^2 是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、甲基、乙基、丙基、甲氧基或环丁氧基,其各自任选地经一个至六个 R^{11} 取代。

[1376] 20.如项19所述的化合物,其中 R^2 经至少一个 R^{11} 取代。

[1377] 21.如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 是羟基、卤代(C_{1-6} 烷氧基)、卤基、环

烷基、环烷氧基、苯基、C₁₋₆烷氧基羰基、氰基、卤代(C₁₋₆烷基)、卤代(C₁₋₆烷氧基)环烷氧基、卤代(C₁₋₆烷氧基)烷基、卤代(杂环基)或卤苯氧基。

[1378] 22. 如项3所述的化合物, 其中R²是(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基、1-氟环丙基、1,1,1-三氟乙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁氧基甲基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、3,3-二氟-1-甲基-丙基、4-氯-3-氟-苯基、苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-羟基甲基-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、3-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、2,4-二氟苯基、4-氯-2,6-二氟苯基、4-氯-2,3-二氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-2-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-氯-2-氟-苯基、5-(三氟甲基)-2-吡啶基、6-(三氟甲基)-2-吡啶基、2-(三氟甲基)嘧啶-5-基、5-氟吡啶-3-基、1,2,3-三唑-2-基)环丁-3-基、1,2,3-三唑-2-基)环丁-1-基、2-羟基-4-(三氟甲基)苯基、2-氰基-4-(三氟甲基)苯基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环丁基、5-(三氟甲基)-4,5-二氢噁唑-2-基、2-甲氧基羰基-4-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲氧基)乙氧基、4-氯苯基、苯甲基、2-氰基环丁基、2-羟基环丁基、环丁氧基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环丙基、环丙基乙基、环丙基甲基、羟基环丁基、甲基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、(三氟甲氧基)环丁氧基、三氟甲氧基乙基、三氟甲氧基甲基、3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基、3-(环丙基)环丁基、(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)甲基、(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基、1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)氮杂环丁-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基、1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁-3-基、1-叔丁氧基羰基-2-甲基氮杂环丁-3-基、2-(4-氯-3-氟-苯基、2-(二氟甲基)环丙基、2-(三氟甲氧基甲基)环丙基、2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基、2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、3-(三氟甲氧基甲基)环丁基、3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基、3-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基、4-(2,2,2-三氟乙基)吗啉-2-基、4-叔丁氧基羰基-吗啉-2-基、5-(三氟甲氧基甲基)四氢呋喃-2-基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或5-氟-3-吡啶基。

[1379] 23. 如项3所述的化合物, 其中部分  是(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基、1-(3-氰基环丁基)三唑-4-基、1-(3-羟基环丁基)三唑-4-基、1-(4-氯苯基)三唑-4-基、1-苯甲基三唑-4-基、1-环丁基三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、2-(3-氰基环丁基)三唑-4-基、2-(三氟甲氧基)乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基、2-环丁基三唑-4-基、3-[(三氟甲氧基)环丁氧基]-咪唑-1-基、3-氰基环丁基)三唑-4-基、3-环丁基异噁唑-5-基、4-(环丁基甲基)咪唑-1-基、4-[3-(三氟甲氧基)环丁基]咪唑-1-基、4-环丁基咪唑-1-基、4-环丁基噁唑-2-基、5-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基、5-(1-氟环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2-环丙基乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2,2-二氟环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(3-氰基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(3,3-二氟-1-甲基-丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(环丁氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(环丁基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、

5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(三氟甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[[3-(三氟甲氧基)环丁氧基]甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[2-甲基环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[3-(三氟甲氧基)丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[3-(三氟甲基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-(1,1,1-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-环丁基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-环丁基-4,5-二氢异噁唑-3-基、5-环丁基异噁唑-3-基、5-环丁基噁唑-2-基、5-环戊基-4,5-二氢异噁唑-3-基或噁唑烷-2-酮-5-基。

[1380] 24. 如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^3 是任选地经一个或多个 R^{11} 取代的 C_{1-12} 烷基。

[1381] 25. 如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[1382] 26. 如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^3 是 C_{3-10} 环烷基、芳基或杂芳基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[1383] 27. 如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^3 是环丁基、三唑基或苯基,其各自任选地经一个或多个 R^{11} 取代。

[1384] 28. 如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^3 是任选地经取代的苯基。

[1385] 29. 如项28所述的化合物,其中 R^3 是苯基,其任选地经一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、氰基、任选地经一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷基和任选地经一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷氧基。

[1386] 30. 如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^3 是经氯、氟或其组合取代的苯基。

[1387] 31. 如前述项中任一项所述的化合物,其中 R^3 是3,4-二氟苯基、2-(三氟甲基)吡啶-5-基、4-(三氟甲基)苯基、2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)乙基、2-(三氟甲氧基)乙基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、4-氯苯基、3-氯苯基、4-溴苯基、6-氯苯并二氢吡喃-2-基、6-氟苯并二氢吡喃-2-基、5-氯苯并[d]噁唑-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、3-氯喹啉-7-基、7-氯喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基、3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲氧基)苯基、5-氯苯并[d]噁唑-2-基、7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基、5-氟苯并[d]噁唑-2-基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、7-氯吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-基、7-氯异喹啉-3-基、7-氯噌啉-3-基、7-溴异喹啉-3-基、7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、喹啉-2-基、喹喔啉-2-基、6-氟喹啉-2-基、6-溴喹啉-2-基、喹唑啉-2-基、6-氯苯并[d]噁唑-2-基、5-溴苯并[d]噁唑-2-基、7-氯-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、6-氯喹唑啉-2-基、6-氯-7-氟喹啉-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-3-基、3-(三氟甲氧基)环丁基甲基、3-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)环丁基、4-((三氟甲氧基)甲基)环己基、1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁基、3-乙氧基环丁烷基、3-氰基环丁基、2-(4-氯苯基)-1-羟乙基、4-氯-3-(羟基甲基)苯基、2-(4-氯苯基)-2-羟乙基、3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)环丁基、1-(三氟甲氧基)丙-2-基、6-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基、2-(三氟甲氧基)丙基、1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-

咪唑-4-基、4-氯-3-氟苯基或三氟甲氧基环丁-2-基。

[1388] 32. 如前述项中任一项所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 是H。

[1389] 33. 如前述项中任一项所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地是H、任选地经羟基取代的烷基。

[1390] 34. 如前述项中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是H。

[1391] 35. 一种化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药, 其选自表1。

[1392] 36. 一种化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药, 其选自表2。

[1393] 37. 一种药物组合物, 其包含如项1至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或前药和药学上可接受的载体。

[1394] 38. 一种治疗至少部分由真核起始因子2B介导的疾病或疾患的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如项37所述的药物组合物。

[1395] 39. 如项38所述的方法, 其中所述疾病或疾患是神经变性疾病。

[1396] 40. 如项39所述的方法, 其中所述疾病是亚历山大氏病、阿尔珀氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、巴顿病(也称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-肖格伦-巴顿病)、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、科凯恩综合征、皮质基底核退化症、克-雅二氏病、额颞叶痴呆、杰茨曼-斯脱司勒-史茵克综合征、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪氏病、克拉培氏病、库鲁病、路易体痴呆、马查多-约瑟夫病(脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化、多系统萎缩、嗜睡症、神经疏螺旋体病、帕金森氏病、佩-梅氏病、皮克氏病、原发性脊髓侧索硬化、朊蛋白病、雷弗素姆氏病、桑德霍夫病、谢尔德病、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有变化特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯蒂尔-理查德森-奥尔谢夫斯基病、胰岛素抗性或脊髓痨。

[1397] 41. 如项40所述的方法, 其中所述神经变性疾病是阿尔茨海默氏病、ALS、帕金森氏病或痴呆。

[1398] 42. 一种增强认知记忆的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如项37所述的药物组合物。

[1399] 43. 如项1至36中任一项所述的化合物, 其用于疗法。

[1400] 44. 如项1至36中任一项所述的化合物, 其用于治疗神经变性疾病。

[1401] 45. 如项44所述的化合物, 其中所述疾病是亚历山大氏病、阿尔珀氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、巴顿病(也称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-肖格伦-巴顿病)、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、科凯恩综合征、皮质基底核退化症、克-雅二氏病、额颞叶痴呆、杰茨曼-斯脱司勒-史茵克综合征、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪氏病、克拉培氏病、库鲁病、路易体痴呆、马查多-约瑟夫病(脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化、多系统萎缩、嗜睡症、神经疏螺旋体病、帕金森氏病、佩-梅氏病、皮克氏病、原发性脊髓侧索硬化、朊蛋白病、雷弗素姆氏病、桑德霍夫病、谢尔德病、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有变化特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯蒂尔-理查德森-奥尔谢夫斯基病、胰岛素抗性或脊髓痨。

[1402] 46. 如项1至36中任一项所述的化合物, 其用于治疗阿尔茨海默氏病、ALS、帕金森

氏病或痴呆。

[1403] 47. 一种如项1至36中任一项所述的化合物的用途,其用于制造用以治疗神经变性疾病的药剂。

[1404] 48. 如项47所述的用途,其中所述疾病是亚历山大氏病、阿尔珀氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、巴顿病(也称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-肖格伦-巴顿病)、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、科凯恩综合征、皮质基底核退化症、克-雅二氏病、额颞叶痴呆、杰茨曼-斯脱司勒-史茵克综合征、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪氏病、克拉培氏病、库鲁病、路易体痴呆、马查多-约瑟夫病(脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化、多系统萎缩、嗜睡症、神经疏螺旋体病、帕金森氏病、佩-梅氏病、皮克氏病、原发性脊髓侧索硬化、朊蛋白病、雷弗素姆氏病、桑德霍夫病、谢尔德病、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有变化特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯蒂尔-理查德森-奥尔谢夫斯基病、胰岛素抗性或脊髓痨。

[1405] 49. 一种如项1至36中任一项所述的化合物的用途,其用于制造用以治疗阿尔茨海默氏病、ALS、帕金森氏病或痴呆的药剂。