



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116635393 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 22

(21) 申请号 202180074185.9

P·汉弗莱斯

(22) 申请日 2021.09.03

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

63/074220 2020.09.03 US

专利代理师 王颖煜 梅黎

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.28

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/049003 2021.09.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/051583 EN 2022.03.10

(71) 申请人 欧瑞夏治疗有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 B·莱夫克 G·萨克斯蒂

K·吉布森 M·匹克沃思

M·斯彭迪夫 M·康格里夫

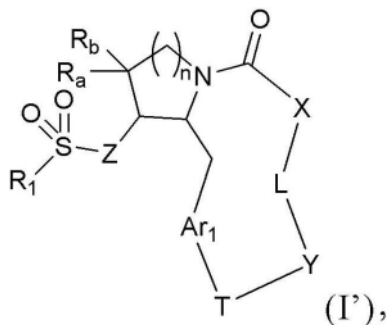
权利要求书14页 说明书242页

(54) 发明名称

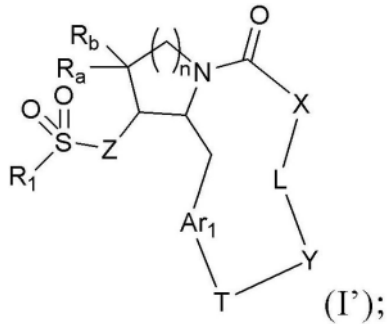
中环或大环苄基取代的杂环衍生物及其作为食欲素-2受体激动剂的用途

(57) 摘要

本公开内容涉及式(I')的化合物,并涉及它们的前药、药学上可接受的盐、药物组合物、使用方法、及其制备方法。本文中公开的化合物可用于调节食欲素-2受体活性,并且可以用于治疗其中涉及食欲素-2受体活性的障碍,诸如发作性睡眠、睡眠过度障碍、神经退行性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或促进麻醉苏醒。



1. 式(I')的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;

Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

n是在0至3范围内的整数;

R_a和R_b各自独立地是H、卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基,其中所述-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基任选地被一个或多个R_s取代;或R_a和R_b与它们所连接的原子一起形成C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基,其中所述C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基任选地被一个或多个R_s取代;

每个R_s独立地是卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₁-C₆卤代烷基;

Z是-O-或-NR₂-;其中R₂是H或C₁-C₆烷基;

R₁是-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至

10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R_{1s}取代;

每个R_{1s}独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基;

Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代;

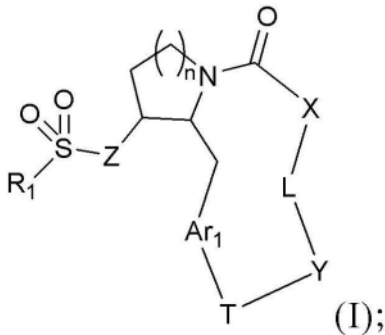
每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

T不存在或者是Ar₂;

每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代;且

每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。

2. 权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式(I):



或其药学上可接受的盐。

3. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中X是-O-。

4. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中X是-NH-或-N(C₁-C₆烷基)-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

5. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中X是-NH-或-N(CH₃)-。

6. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中X是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。

7. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中X是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的氮杂环丁基。

8. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中L不存在。

9. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中L是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个

卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

10. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中L是-O-。

11. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中L是-NH-或-N(C₁-C₆烷基)-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

12. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中L是C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

13. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中L是-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-或-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-,其中所述-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-或-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

14. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中L是-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-,其中所述-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

15. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中n1是在1至3范围内的整数。

16. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中Y是-O-。

17. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中Y是-NH-。

18. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中Y是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。

19. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中n是1。

20. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中n是2。

21. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R_a和R_b各自独立地是H或卤素;或R_a和R_b与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_s取代的C₃-C₇环烷基。

22. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R_a和R_b中的一个H,且R_a和R_b中的一个H是卤素。

23. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R_a和R_b与它们所连接的原子一起形成环丙基。

24. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中Z是-O-。

25. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中Z是-NH-。

26. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R₁是任选地被一个或多个R_{1S}取代的C₁-C₆烷基。

27. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R₁是甲基或乙基。

28. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R₁是任选地被一个或多个R_{1S}取代的C₃-C₇环烷基。

29. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R₁是任选地被一个或多个R_{1S}取代的环丙基。

30. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个R_{1S}是卤素。

31. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中Ar₁是任选地被一个或多个R_{A1}取代的C₆-C₁₀芳基。

32. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中Ar₁是任选地被一个或多个R_{A1}取代的

5-至10-元杂芳基。

33. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个 R_{A1} 是 Ar_2 。

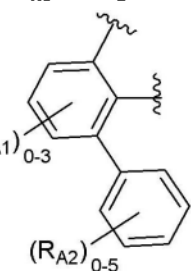
34. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。

35. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个 R_{A1} 是卤素。

36. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中T不存在。

37. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中T是 Ar_2 。

38. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个 R_{A1} 是 Ar_2 ,且T不存在。

39. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 Ar_1 是  且T不存在。

40. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 Ar_1 是  且T是 Ar_2 。

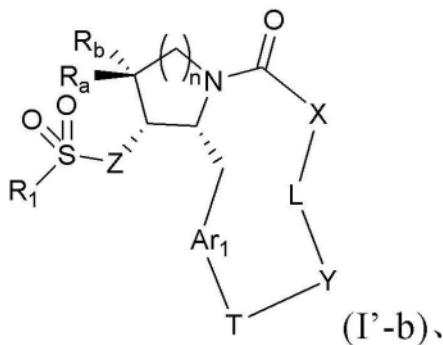
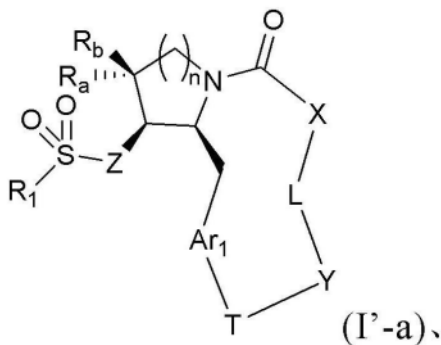
41. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 Ar_1 是  且T是 Ar_2 。

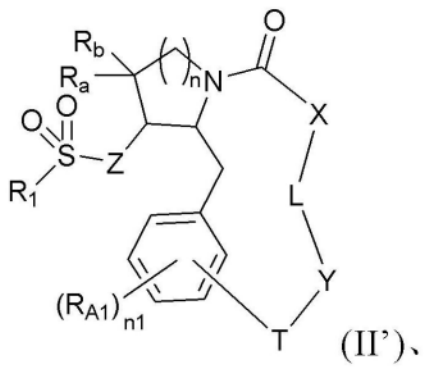
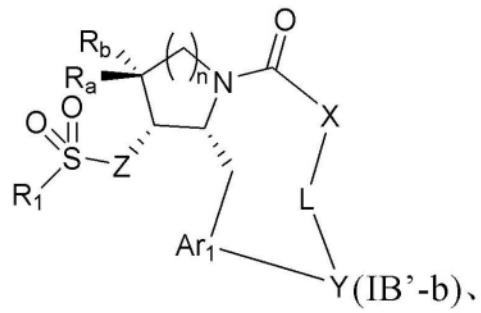
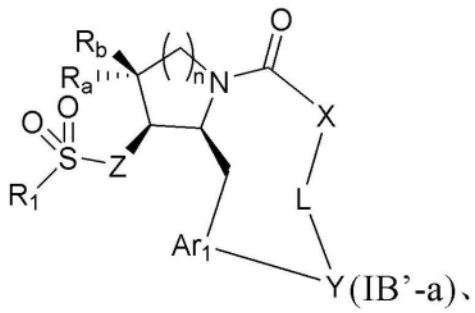
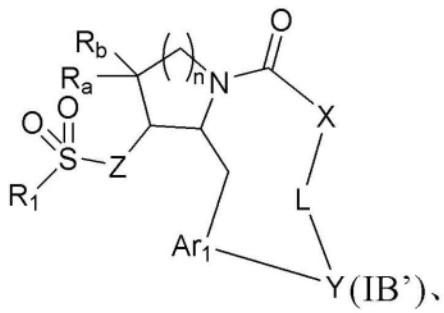
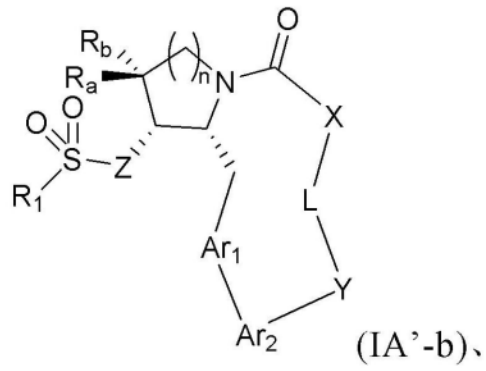
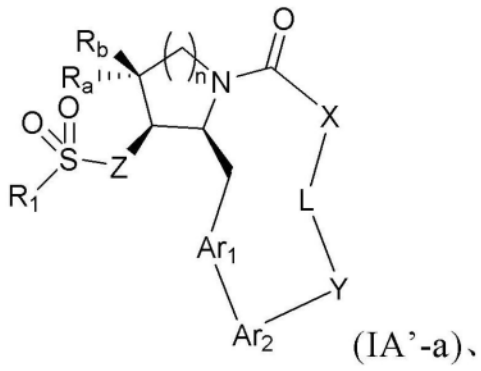
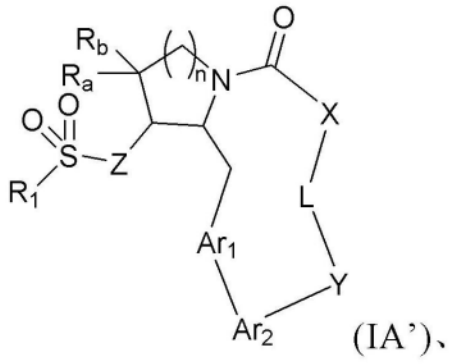
42. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。

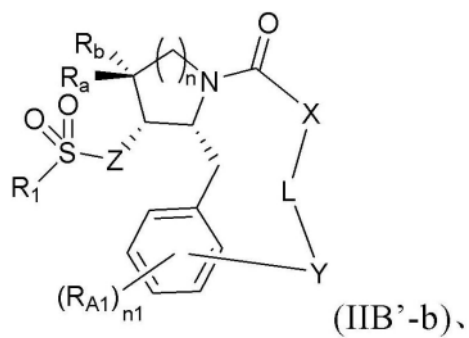
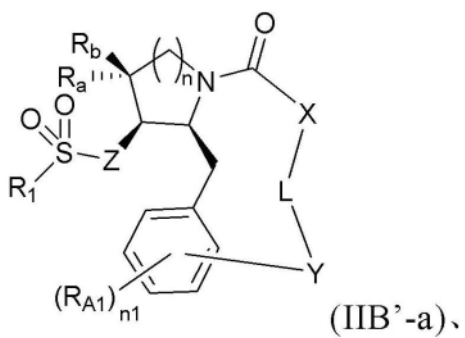
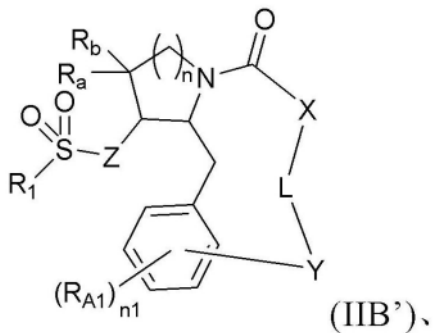
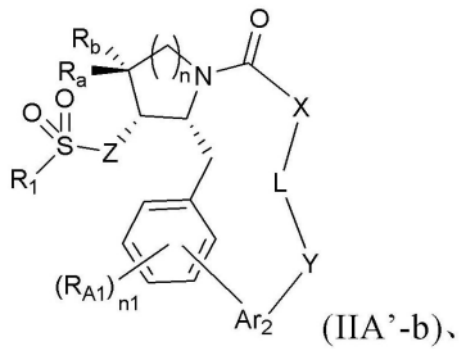
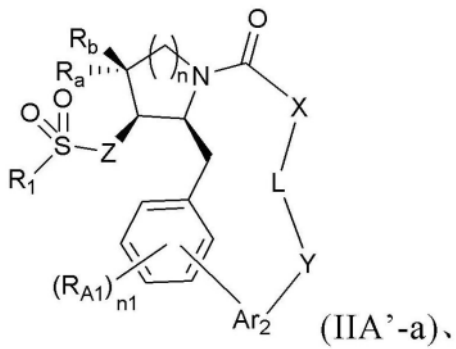
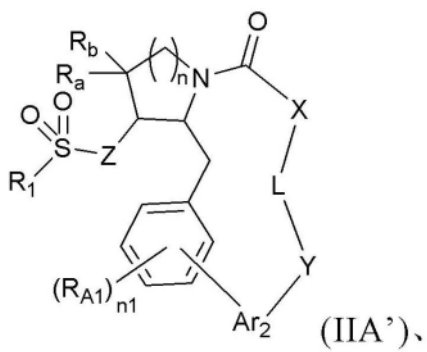
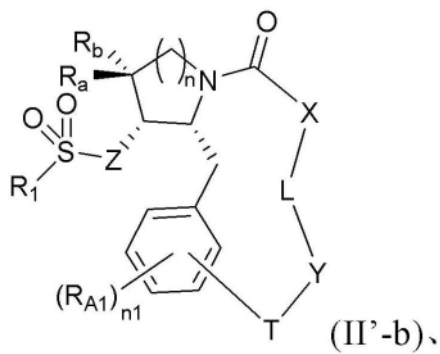
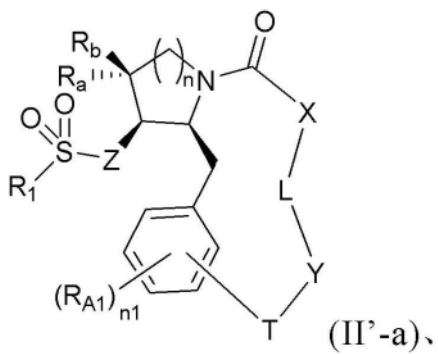
43. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。

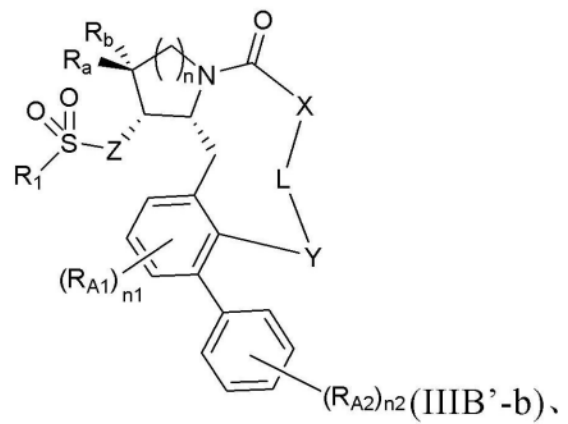
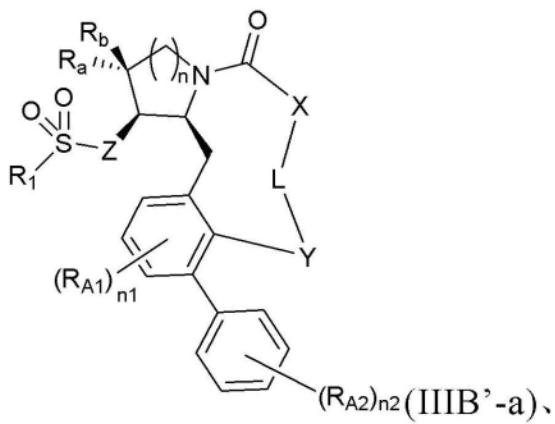
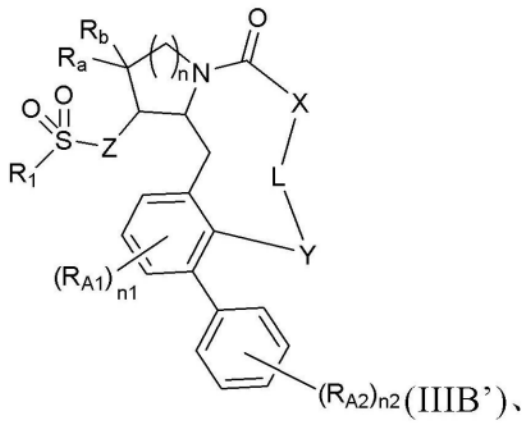
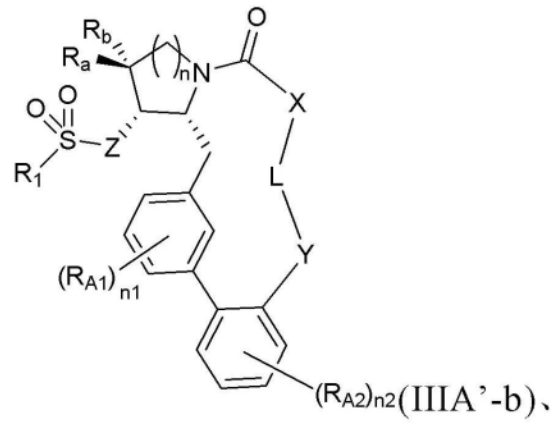
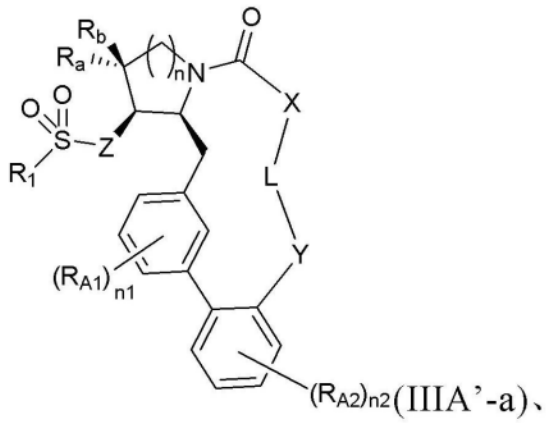
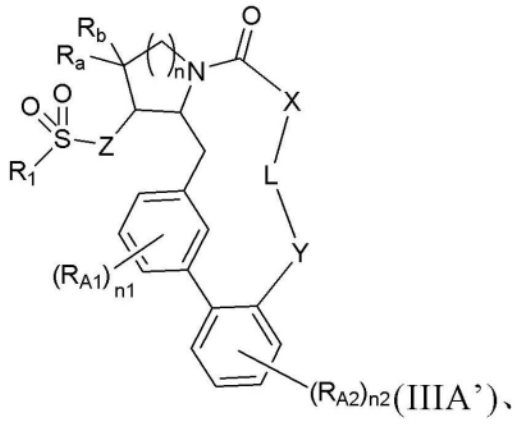
44. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中至少一个 R_{A2} 是卤素。

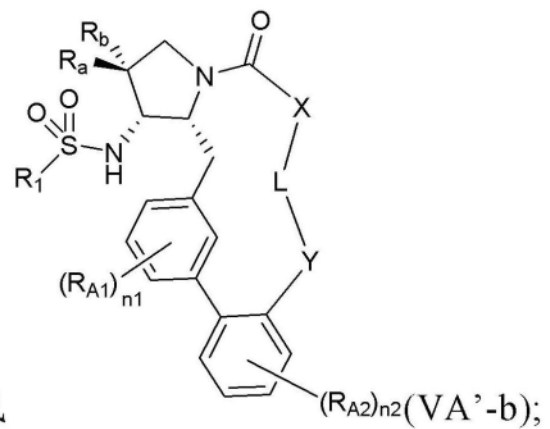
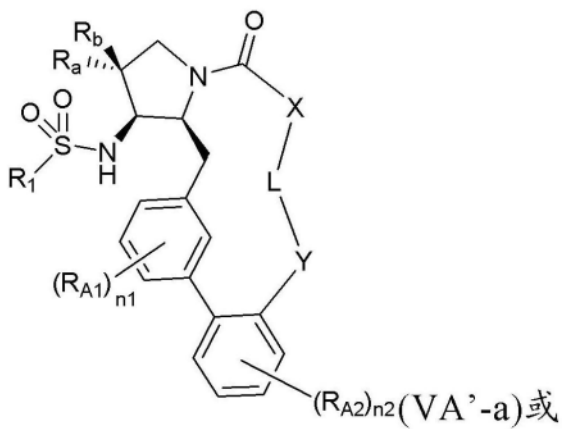
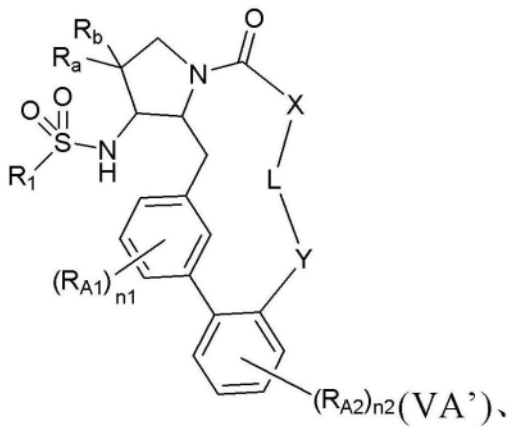
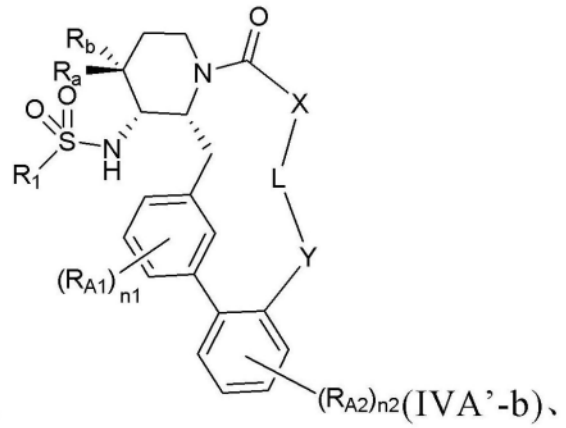
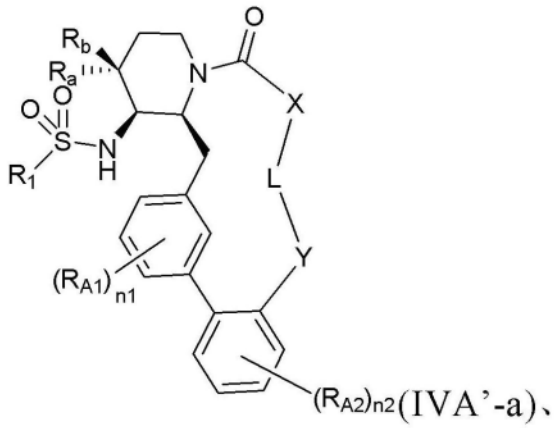
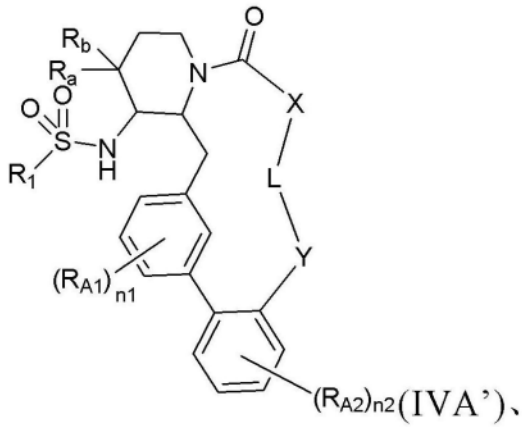
45. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I'-a)、(I'-b)、(IA')、(IA'-a)、(IA'-b)、(IB')、(IB'-a)、(IB'-b)、(II')、(II'-a)、(II'-b)、(IIA')、(IIA'-a)、(IIA'-b)、(IIB')、(IIB'-a)、(IIB'-b)、(IIIA')、(IIIA'-a)、(IIIA'-b)、(IIIB')、(IIIB'-a)或(IIIB'-b)、(IVA')、(IVA'-a)、(IVA'-b)、(VA')、(VA'-a)或(VA'-b)：







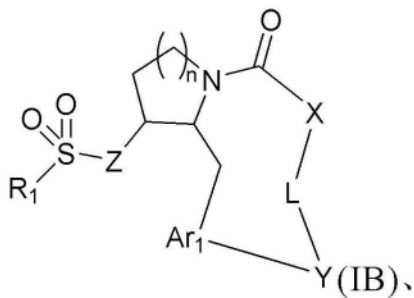
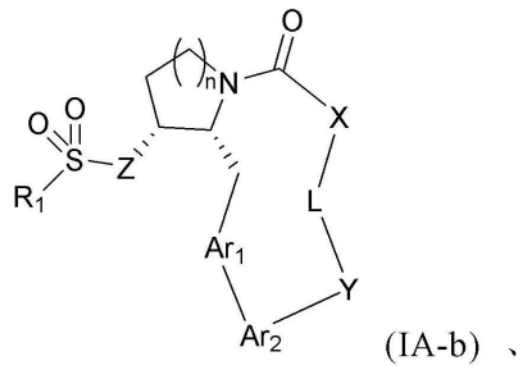
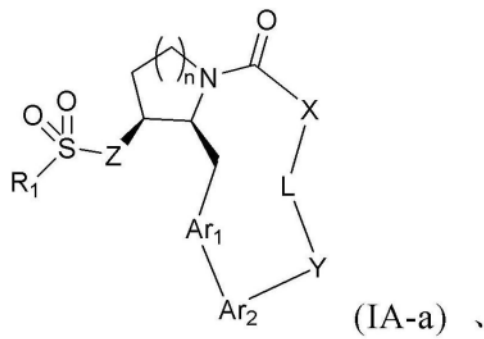
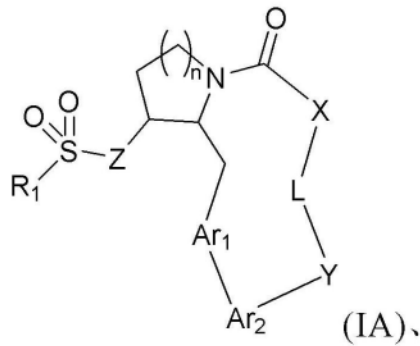
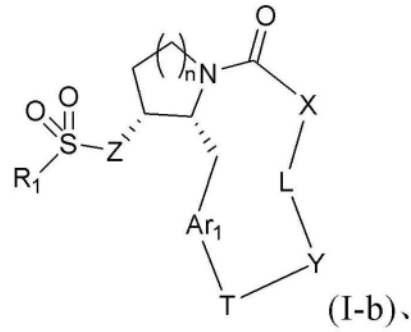
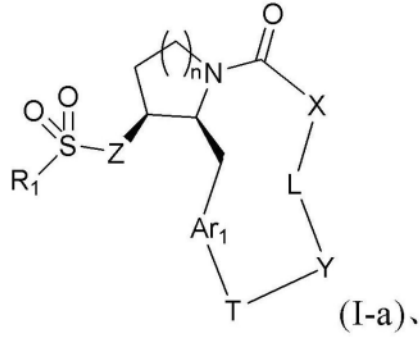


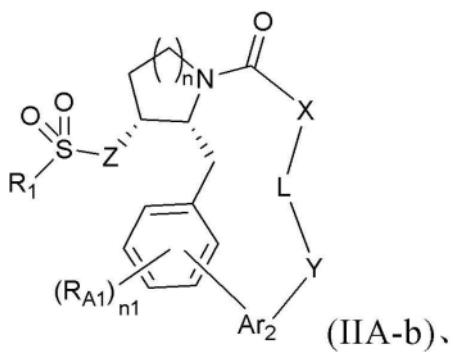
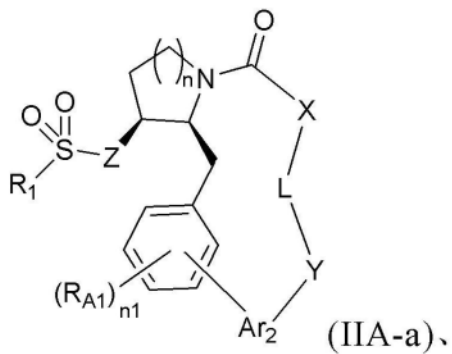
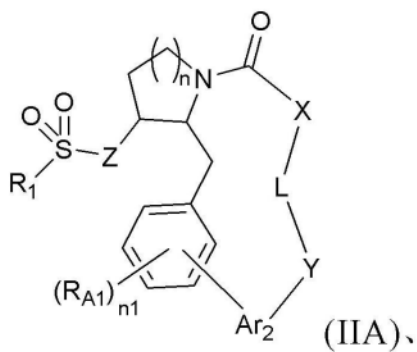
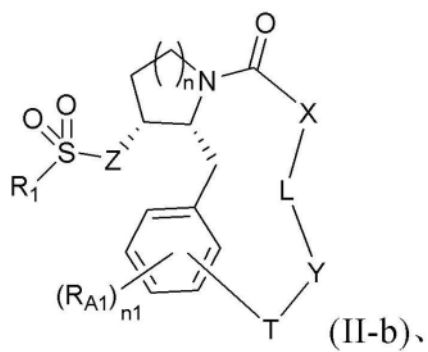
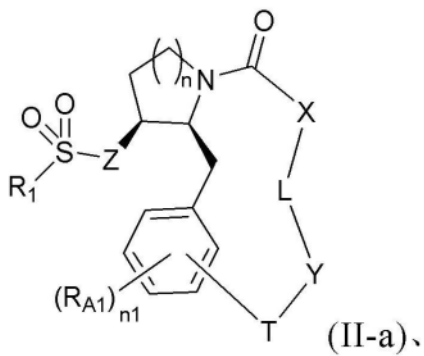
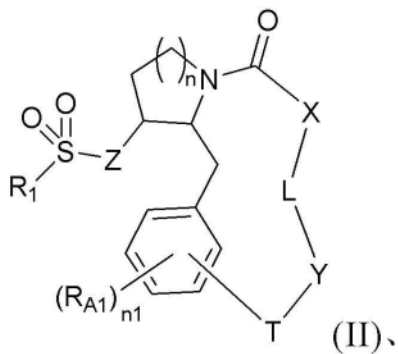
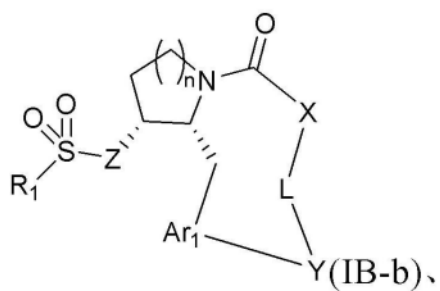
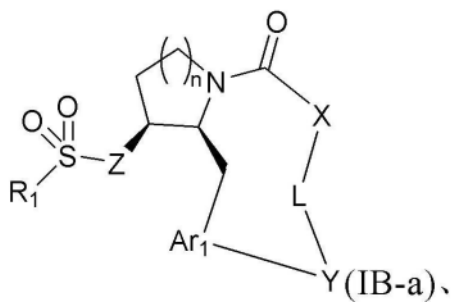


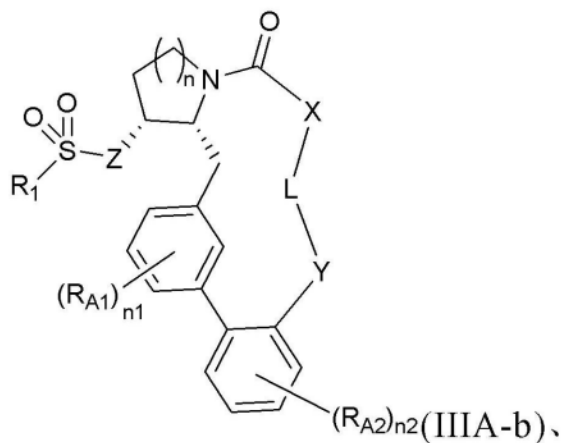
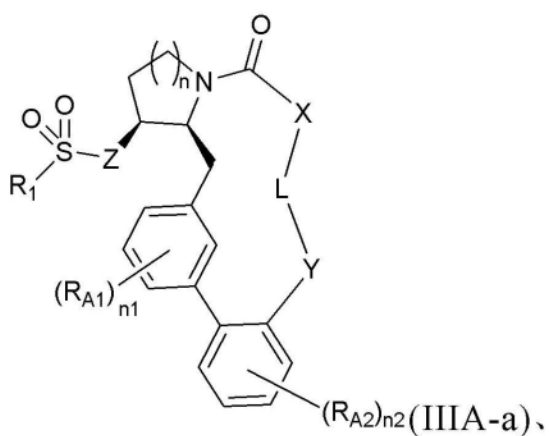
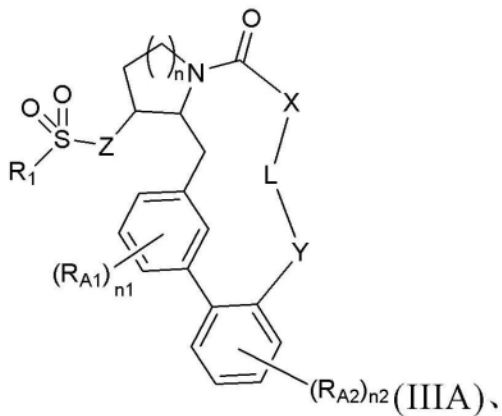
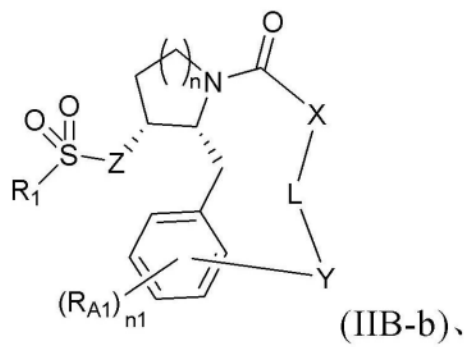
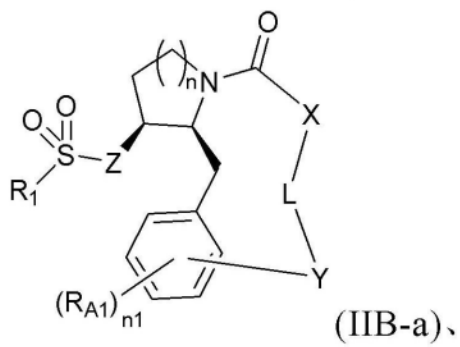
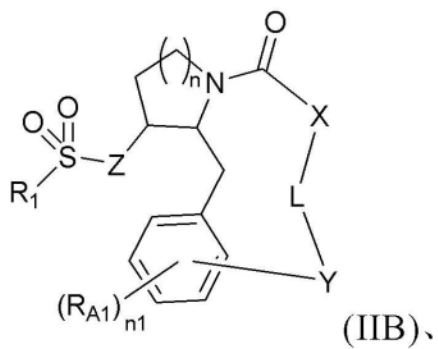
或其药学上可接受的盐,其中:
n1是在0至4范围内的整数;且

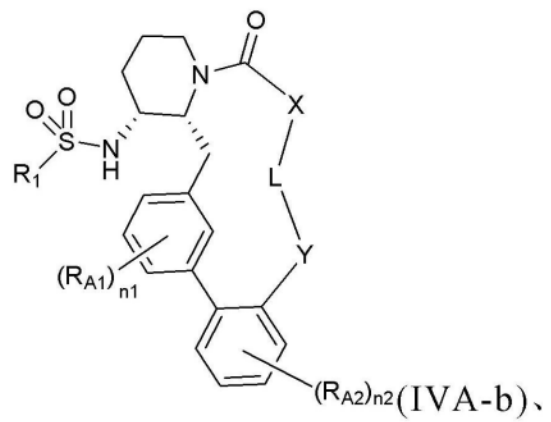
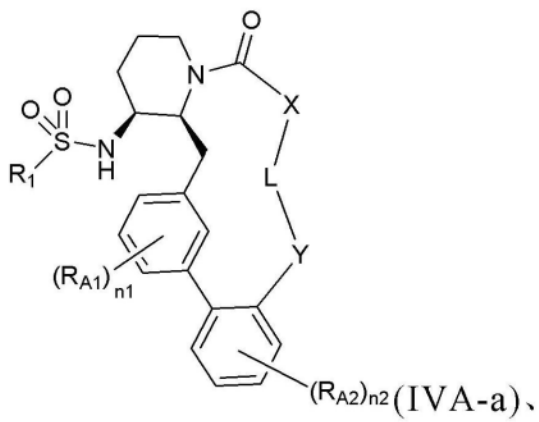
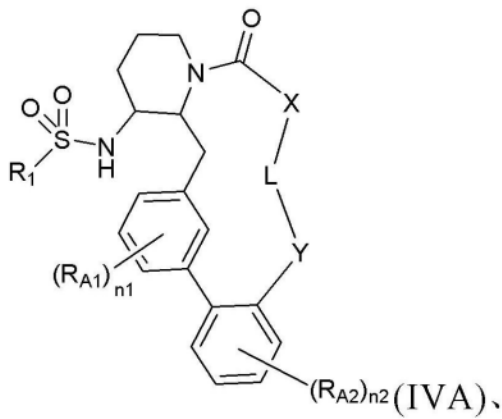
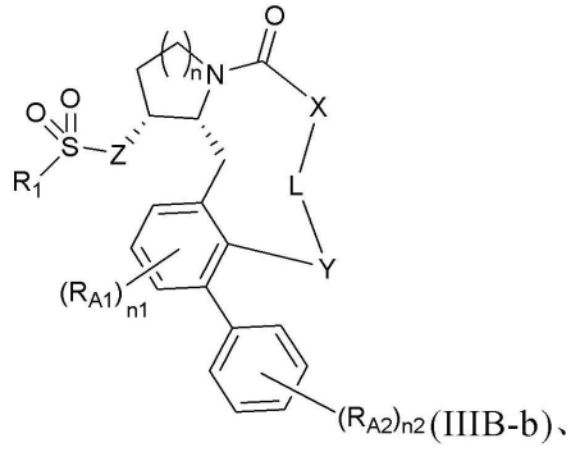
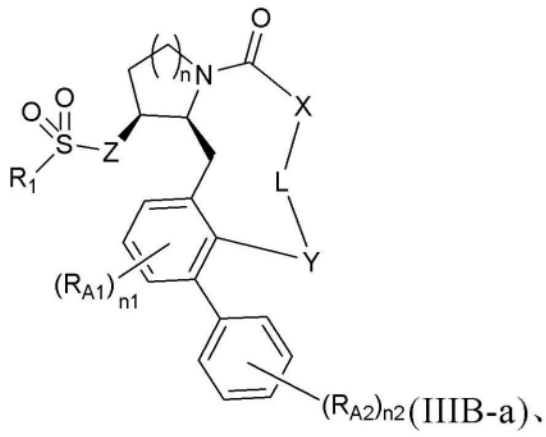
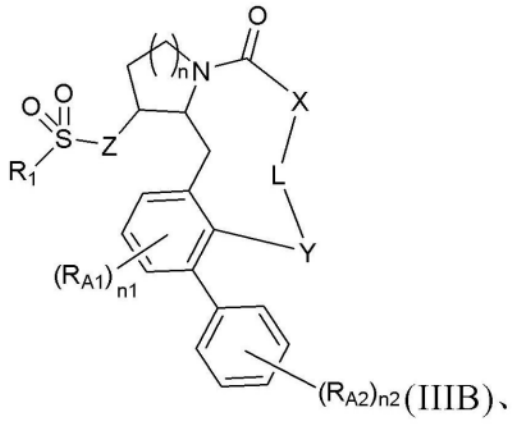
n_2 是在0至4范围内的整数。

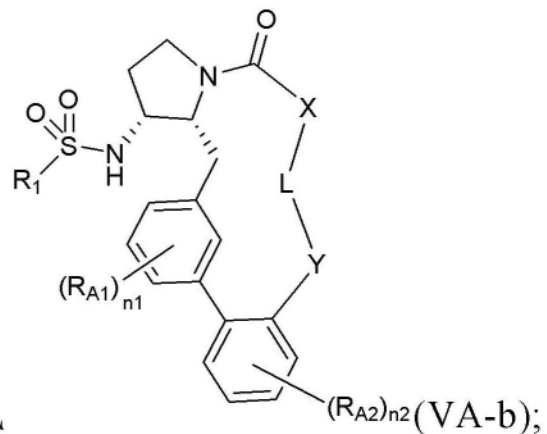
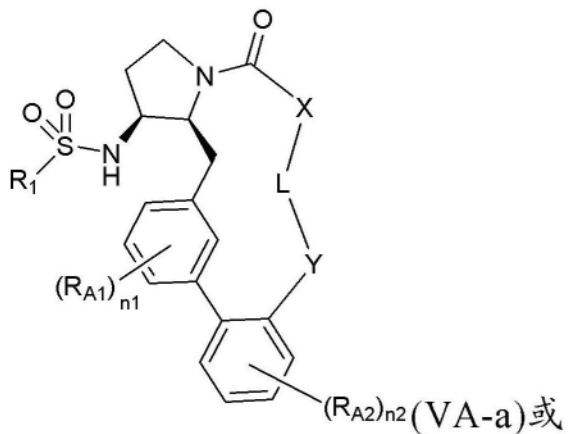
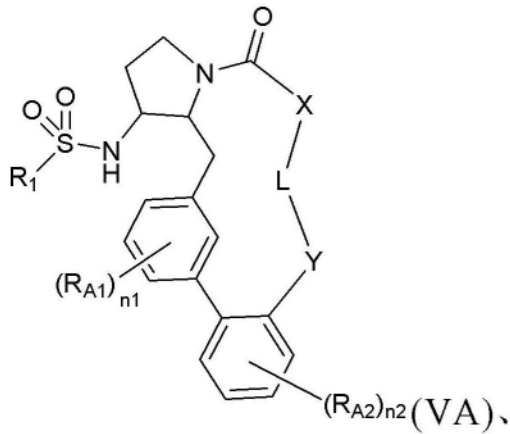
46. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-a)、(I-b)、(IA)、(IA-a)、(IA-b)、(IB)、(IB-a)、(IB-b)、(II)、(II-a)、(II-b)、(IIA)、(IIA-a)、(IIA-b)、(IIB)、(IIB-a)、(IIB-b)、(IIIA)、(IIIA-a)、(IIIA-b)、(IIIB)、(IIIB-a)或(IIIB-b)、(IVA)、(IVA-a)、(IVA-b)、(VA)、(VA-a)或(VA-b) :











或其药学上可接受的盐,其中:

n_1 是在0至4范围内的整数;且

n_2 是在0至4范围内的整数。

47. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中所述化合物选自在表A1中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

48. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中所述化合物选自在表A2中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

49. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中所述化合物选自在表B1中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

50. 前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中所述化合物选自在表B2中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

51. 通过本文描述的方法可得到或所得到的化合物;

任选地,所述方法包括在方案1-5中描述的一个或多个步骤。

52. 药物组合物,其包含前述权利要求中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

53. 前述权利要求中的任一项所述的药物组合物,其中所述化合物选自在表A1、A2、B1和B2中描述的化合物。

54. 一种调节食欲素-2受体活性的方法,包括使细胞与有效量的前述权利要求中的任一项所述的化合物接触;任选地所述活性是在体外或在体内。

55. 一种在有此需要的对象中治疗或预防疾病或障碍的方法,包括给所述对象施用治

疗有效量的前述权利要求中的任一项所述的化合物或药物组合物。

56. 前述权利要求中的任一项所述的化合物或药物组合物,其用于调节食欲素-2受体活性;任选地,所述活性是在体外或在体内。

57. 前述权利要求中的任一项所述的化合物或药物组合物,其用于治疗或预防疾病或障碍。

58. 前述权利要求中的任一项所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于调节食欲素-2受体活性;任选地,所述活性是在体外或在体内。

59. 前述权利要求中的任一项所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防疾病或障碍。

60. 前述权利要求中的任一项所述的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍与涉及的食欲素-2受体相关。

61. 前述权利要求中的任一项所述的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是发作性睡病、睡眠过度障碍、神经退行性障碍、神经障碍、罕见遗传性障碍的症状、精神障碍、心理健康障碍、昼夜节律障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或促进麻醉苏醒。

62. 前述权利要求中的任一项所述的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠呼吸暂停或失眠症。

中环或大环苄基取代的杂环衍生物及其作为食欲素-2受体激动剂的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2020年9月3日提交的美国临时申请号63/074,220的优先权,其整个内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 本公开内容涉及食欲素-2受体(OX2R)的小分子强效激动剂,其被设计用于治疗发作性睡病和其它与食欲素不足和/或过度嗜睡相关的障碍。在全球每2000人中就有1人患有发作性睡病。发作可能发生在青春期并持续一生,并对生活质量产生不利影响。1型发作性睡病(NT1)是由脑中产生食欲素神经肽的神经元的丢失造成。不存在已知的治愈方法,并且当前批准的治疗方法是对症治疗。因此,开发药物治疗剂以恢复丢失的食欲素信号传递对于治疗NT1的根本原因而言至关重要。

[0005] 在1型发作性睡病(NT1)中,产生食欲素A和B(也被称作下视丘分泌素-1和2)肽的唯一神经元群被造成唤醒状态边界功能障碍的免疫机制破坏。1型发作性睡病的小鼠模型再现了食欲素神经元的丧失和在NT1患者中观察到的两种主要症状,具体而言,白天睡眠过多和猝倒症。1型和2型发作性睡病的共同症状可包括白天睡眠过多、夜间睡眠紊乱和不适当时间的快速眼动(REM)睡眠、以及睡眠麻痹和半醒/半睡幻觉。猝倒症是响应于情绪刺激的突然的、可逆的肌张力丧失(REM睡眠的无张力)侵入清醒状态,并且是NT1的特定病征。

[0006] 1型发作性睡病的两个主要症状即白天睡眠过多和猝倒症可以通过在小鼠模型中在OX2R处的食欲素神经传递的重新活化来减少。在小鼠中分别在脑桥中缝背核和下丘脑结节乳头体核中通过基因局灶性恢复OX2R信号传递,否则在那些区域中缺乏食欲素受体,已经实现了猝倒症样事件和睡眠/觉醒分裂的逆转。食欲素A(OXA)的脑室内(ICV)施用已被证实食欲素-神经元切除的小鼠中增加清醒时间并减少猝倒症样行为。在NT1小鼠模型中,腹膜内或ICV施用的选择性OX2R激动剂YNT-185适度地增加野生型(WT)和食欲素配体缺陷型小鼠的觉醒,并减少睡眠开始REM阶段和猝倒症样事件。选择性OX2R激动剂TAK-925的皮下施用用在WT小鼠中适度地增加觉醒,但在OX2R-敲除的小鼠中没有。脑渗透的和稳定的OX2R激动剂将为NT1患者的当前治疗提供改进,所述OX2R激动剂在替代施用途径(包括、但不限于口服、鼻内、透粘膜和透皮)后是可生物利用的并且以高亲和力结合以有效激发调节唤醒状态的神经元。实际上,关于TAK-925报道的初步临床研究显示在NT1个体中显著增加的清醒程度和减少猝倒症的趋势。OX1R的活化与情绪调节和奖励行为有关,并且也可能有助于唤醒。

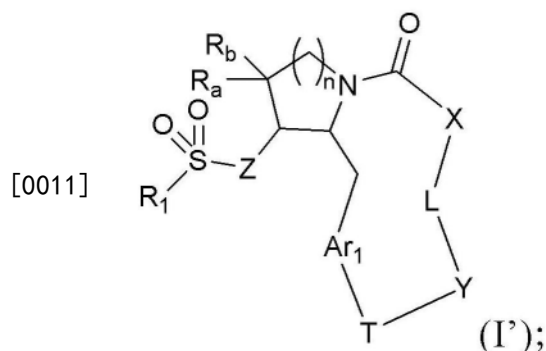
[0007] 食欲素受体激动剂也可用于以某种程度的食欲素神经变性和白天睡眠过多为标志的其它适应症,诸如帕金森病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿病、多发性硬化和创伤性脑损伤。因为OX2R的刺激会促进食欲素完好动物的觉醒,因此食欲素受体激动剂可以治疗具有正常食欲素水平的患者的白天睡眠过多,包括2型发作性睡病、特发性睡眠过度或睡眠呼吸暂停。类似地,食欲素受体激动剂可以在复发性睡眠过度(诸如克-莱综合征)或不适当时间的睡眠(即,昼夜节律睡眠障碍)(诸如延迟的或提前的睡眠时相障碍、轮班工作障碍和时差反

应障碍)的障碍中提供促进觉醒的益处。异常的白天嗜睡、睡眠开始REM阶段和罕见遗传性障碍(例如,ADCA-DN、科-勒二氏综合征、莫比乌斯综合征、诺里病、C型尼曼-匹克病和普拉德-威利综合征)的猝倒症样症状可以用食欲素受体激动剂缓解。食欲素受体激动剂被认为具有益处的其它适应症包括注意力缺陷多动障碍、年龄相关的认知功能障碍、代谢综合征和肥胖、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷和麻醉苏醒。

[0008] 本公开内容源于需要提供具有改善的治疗潜力的用于调节脑中的食欲素受体活性(包括食欲素-2受体的活化)的其它化合物。特别是,与现有化合物相比具有改善的物理化学、药理学和药学性质的化合物是合乎需要的。

[0009] 概述

[0010] 在某些方面,本公开内容提供了式(I')的化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0013] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0014] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;

[0015] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0016] n是在0至3范围内的整数;

[0017] R_a和R_b各自独立地是H、卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基,其中所述-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基任选地被一个或多个R_s取代;或R_a和R_b与它们所连接的原子一起形成C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基,其中所述C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基任选地被一个或多个R_s取代;

[0018] 每个 R_5 独立地是卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₁-C₆卤代烷基；

[0019] Z是-O-或-NR_Z-；其中R_Z是H或C₁-C₆烷基；

[0020] R₁是-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)，其中所述-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R_{1S}取代；

[0021] 每个R_{1S}独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基；

[0022] Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基，其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代；

[0023] 每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0024] T不存在或者是Ar₂；

[0025] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基，其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代；且

[0026] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。

[0027] 在某些方面，本公开内容提供了通过用于制备如本文描述的化合物的方法(例如，包含在方案1-5中描述的一个或多个步骤的方法)可得到或所得到的化合物。

[0028] 在某些方面，本公开内容提供了一种药物组合物，其包含本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0029] 在某些方面，本公开内容提供了如本文描述的中间体，其适合用在用于制备如本文描述的化合物的方法中(例如，所述中间体选自在实施例1-37中描述的中间体)。

[0030] 在某些方面，本公开内容提供了一种调节食欲素-2受体活性的方法(例如，在体外或在体内)，所述方法包括使细胞与有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0031] 在某些方面，本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防本文中公开的疾病或障碍的方法，所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0032] 在某些方面，本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗本文中公开的疾病或障碍的方法，所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学

上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0033] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于调节食欲素-2受体活性(例如,在体外或在体内)。

[0034] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防本文中公开的疾病或障碍。

[0035] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗本文中公开的疾病或障碍。

[0036] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于调节食欲素-2受体活性(例如,在体外或在体内)。

[0037] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防本文中公开的疾病或障碍。

[0038] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗本文中公开的疾病或障碍。

[0039] 在某些方面,本公开内容提供了一种制备本公开内容的化合物的方法。

[0040] 在某些方面,本公开内容提供了一种制备化合物的方法,所述方法包括本文描述的一个或多个步骤。

[0041] 除非另有定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在本说明书中,单数形式也包括复数形式,除非上下文另外清楚地指明。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本公开内容的实践或试验,但是在下面描述了合适的方法和材料。本文中提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献通过引用并入。不承认本文中引用的参考文献是要求保护的发明的现有技术。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,所述材料、方法和实施例仅仅是示例性的,且无意是限制性的。在本文公开的化合物的化学结构和名称之间发生冲突的情况下,以化学结构为准。

[0042] 本公开内容的其它特征和优点将从下述详细描述和权利要求中显而易见。

[0043] 详细描述

[0044] 本公开内容涉及大环的([1,1'-联苯]-3-基甲基)取代的杂环衍生物、前药、及其药学上可接受的盐,其可以调节食欲素-2受体活性并因此可用于治疗人体或动物体的方法中。本公开内容还涉及这些化合物的制备方法、包含它们的药物组合物以及它们在治疗其中涉及食欲素-2受体的障碍(诸如发作性睡病、神经退行性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒)中的用途。

[0045] 定义

[0046] 除非另外说明,否则在本说明书和权利要求书中使用的下列术语具有下文阐述的下述含义。

[0047] 不希望受此陈述限制,应当理解,虽然本文描述了变量的各种选项,但本公开内容意图涵盖具有选项组合的可操作实施方案。本公开内容可以被解释为排除由选项的某些组合产生的不可操作的实施方案。例如,虽然本文描述了变量X、L和Y的各种选项,但本公开内容可以解释为排除由变量X、L和Y的某些组合产生的不可操作化合物的结构(例如,当X、L和Y中的每一个是-0-时)。

[0048] 本文中使用的“烷基”、“ C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 烷基”或“ C_1 - C_6 烷基”意图包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 直链(线性)饱和脂族烃基和 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 支链饱和脂族烃基。例如, C_1 - C_6 烷基意图包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 烷基。烷基的例子包括具有1-6个碳原子的部分,诸如,但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。在某些实施方案中,直链或支链烷基具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链而言 C_1 - C_6 ,对于支链而言 C_3 - C_6),和在另一个实施方案中,直链或支链烷基具有四个或更少的碳原子。

[0049] 本文中使用的术语“任选地被取代的烷基”是指未被取代的烷基或具有指定取代基的烷基,所述指定取代基替换烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子。这样的取代基可以包括例如、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基碳酰氧基、芳基碳酰氧基、烷氧基碳酰氧基、芳氧基碳酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根合(phosphonato)、次磷酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代甲酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0050] 本文中使用的术语“烯基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基相似、但含有至少一个双键的不饱和脂族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基。在某些实施方案中,直链或支链烯基在其主链中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链而言 C_2 - C_6 ,对于支链而言 C_3 - C_6)。术语“ C_2 - C_6 ”包括含有2-6个碳原子的烯基。术语“ C_3 - C_6 ”包括含有3-6个碳原子的烯基。

[0051] 本文中使用的术语“任选地被取代的烯基”是指未被取代的烯基或具有指定取代基的烯基,所述指定取代基替换一个或多个烃主链碳原子上一个或多个氢原子。这样的取代基可以包括例如、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基碳酰氧基、芳基碳酰氧基、烷氧基碳酰氧基、芳氧基碳酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根合(phosphonato)、次磷酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代甲酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0052] 本文中使用的术语“炔基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基相似、但含有至少一个三键的不饱和脂族基团。例如,“炔基”包括直链炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基。在某些实施方案中,直链或支链炔基在其主链中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链而言 C_2 - C_6 ,对于支链而言 C_3 - C_6)。术语“ C_2 - C_6 ”包括含有2-6个碳原子的炔基。术语“ C_3 - C_6 ”包括含有3-6个碳原子的炔基。本文中使用的“ C_2 - C_6 亚烯基连接基”或“ C_2 - C_6 亚炔基连接基”意图包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 链(直链或支链)二价不饱和脂族烃基。例如, C_2 - C_6 亚烯基连接基意图包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 亚烯基连接基。

[0053] 本文中使用的术语“任选地被取代的炔基”是指未被取代的炔基或具有指定取代

基的炔基,所述指定取代基替换一个或多个烃主链碳原子上一个或多个氢原子。这样的取代基可以包括例如、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基碳酰氧基、芳基碳酰氧基、烷氧基碳酰氧基、芳氧基碳酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸根合(phosphonato)、次膦酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脞基)、脞基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代甲酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0054] 其它任选地被取代的部分(诸如任选地被取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未被取代的部分和具有一个或多个指定取代基的部分。例如,被取代的杂环烷基包括被一个或多个烷基取代的那些,诸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0055] 本文中使用的术语“环烷基”是指具有3-30个碳原子(例如, C_3-C_{12} 、 C_3-C_{10} 或 C_3-C_8)的饱和或部分不饱和烃单环或多环(例如,稠合环、桥连环或螺环)系统。环烷基的例子包括、但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。在多环环烷基的情况下,环烷基中的仅一个环需要是非芳族的。

[0056] 本文中使用的术语“杂环烷基”是指饱和的或部分不饱和的3-8元单环、7-12元二环(稠合环、桥连环或螺环)、或11-14元三环环系统(稠合环、桥连环或螺环),其具有一个或多个杂原子(诸如O、N、S、P或Se),例如,1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如,1、2、3、4、5或6个杂原子,所述杂原子独立地选自氮、氧和硫,除非另有说明。杂环烷基的例子包括、但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、异吡啶基、吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、氧杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸烷基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩基等。在多环杂环烷基的情况下,杂环烷基中的仅一个环需要是非芳族的(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑基)。

[0057] 应当理解,当一个变量与所述化合物的式的其余部分具有两个连接时,这两个连接可以是在所述变量的相同原子或不同原子处。例如,当一个变量(例如,变量X)是环烷基或杂环烷基并且与所述化合物的式的其余部分具有两个连接时,这两个连接可以是在环烷

基或杂环烷基的相同原子或不同原子处。

[0058] 本文中使用的术语“芳基”包括具有芳香性的基团,包括具有一个或多个芳族环并且在环结构中不含任何杂原子的“共轭”或多环系统。术语芳基包括单价物类和二价物类。芳基的例子包括、但不限于苯基、联苯基、萘基等。方便地,芳基是苯基。

[0059] 本文中使用的术语“杂芳基”意图包括稳定的5-、6-或7-元单环或7-、8-、9-、10-、11-或12-元二环芳族杂环,所述环由碳原子和一个或多个杂原子组成,例如,1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如,1、2、3、4、5或6个杂原子,所述杂原子独立地选自氮、氧和硫。所述氮原子可以是取代的或未被取代的(即,N或NR,其中R是H或定义的其它取代基)。所述氮和硫杂原子可以任选地被氧化(即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中 $p=1$ 或 2)。应当指出,芳族杂环中S和O原子的总数不超过1个。杂芳基的例子包括吡咯、呋喃、噁吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。杂芳基还可以与非芳族的脂环或杂环稠合或桥连从而形成多环系统(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噻唑基)。在某些实施方案中,所述杂芳基是噁吩基或苯并噁吩基。在某些实施方案中,所述杂芳基是噻吩基。在某些实施方案中,所述杂芳基是苯并噻吩基。

[0060] 此外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环的芳基和杂芳基,例如,三环的,二环的,例如,萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、萘啶(naphthyridine)、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、吲哚。

[0061] 所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可以在一个或多个环位置(例如,形成环的碳或杂原子诸如N)处被诸如如上所述的取代基取代,所述取代基例如,烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基碳酰氧基、芳基碳酰氧基、烷氧基碳酰氧基、芳氧基碳酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯、磷酸根合(phosphonato)、次磷酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代甲酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氨基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。芳基和杂芳基还可以与非芳族的脂环或杂环稠合或桥连从而形成多环系统(例如,四氢萘、亚甲基二氧基苯基诸如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)。

[0062] 本文中使用的术语“被取代”是指,指定原子上的任何一个或多个氢原子被指定基团中的一个选项替换,前提条件是,不超过指定原子的正常化合价,并且所述取代产生稳定化合物。当取代基是氧代或酮基(即, $=O$)时,那么原子上的2个氢原子被替换。酮基取代基不存在于芳族部分上。本文中使用的环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。“稳定化合物”和“稳定结构”意在表示一种化合物,其足够稳固以承受从反应混合物中分离至有用的纯度和配制成有效的治疗剂。

[0063] 当与取代基的键显示成与连接环中两个原子的键交叉时,那么这样的取代基可以键合至环中的任何原子。当列出取代基而未指明这样的取代基通过哪个原子键合至给定式的化合物的其余部分时,那么这样的取代基可以通过这样的式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但前提是这样的组合产生稳定化合物。

[0064] 当任何变量(例如R)在化合物的任何组分或式中出现超过一次时,其在每次出现

时的定义与其在其它每次出现时的定义无关。因此,例如,如果显示一个基团被0-2个R部分取代,那么该基团可以任选地被至多两个R部分取代,并且R在每次出现时独立地选自R的定义。此外,取代基和/或变量的组合是允许的,但前提是这样的组合产生稳定化合物。

[0065] 本文中使用的术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”包括具有-OH或-O⁻的基团。

[0066] 本文中使用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0067] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。

[0068] 本文中使用的术语“任选地被取代的卤代烷基”是指未被取代的卤代烷基或具有指定取代基的卤代烷基,所述指定取代基替换一个或多个烃主链碳原子上的一個或多个氢原子。这样的取代基可以包括例如,烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基碳酰氧基、芳基碳酰氧基、烷氧基碳酰氧基、芳氧基碳酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根合(phosphonato)、次磷酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代甲酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0069] 本文中使用的术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxyl)”包括共价连接至氧原子的被取代的和未被取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基的例子包括、但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。被取代的烷氧基的例子包括卤代烷氧基。所述烷氧基可以被诸如以下基团取代:烯基、炔基、卤素、羟基、烷基碳酰氧基、芳基碳酰氧基、烷氧基碳酰氧基、芳氧基碳酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根合(phosphonato)、次磷酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代甲酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸根合(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。卤素取代的烷氧基的例子包括、但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0070] 本文中使用的表述“A、B或C中的一个或多个”、“一个或多个A、B或C”、“A、B和C中的一个或多个”、“一个或多个A、B和C”、“选自由A、B和C组成的组”、“选自A、B和C”等互换使用,并且都表示由A、B和/或C组成的组中的一个选项,即,一个或多个A、一个或多个B、一个或多个C或它们的任何组合,除非另外指出。

[0071] 应当理解,本公开内容提供了用于合成本文描述的任何式的化合物的方法。本公开内容也提供了根据以下方案以及在实施例中所示的那些合成本公开内容的各种公开的化合物的详细方法。

[0072] 应当理解,在整个说明书中,在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,考虑组合物也基本上由所列举的组分组成或由所列举的组分组成。类似地,在方法或工

艺被描述为具有、包括或包含特定工艺步骤的情况下,所述工艺也基本上由列举的加工步骤组成或者由列举的加工步骤组成。进一步,应当理解,步骤的顺序或执行某些动作的顺序是不重要的,只要本发明保持可操作即可。此外,可以同时两个或更多个步骤或动作。

[0073] 应当理解,本公开内容的合成方法可以允许多种官能团,因此可以使用各种取代的起始材料。所述方法通常在整个问题结束时或接近结束时提供期望的最终化合物,尽管可能合乎需要的是,在某些情况下将所述化合物进一步转化为其药学上可接受的盐。

[0074] 应当理解,本公开内容的化合物可以以多种方式使用商购可得的起始材料、在文献中已知的化合物制备,或通过采用标准合成方法和程序从容易制备的中间体制备,所述标准合成方法和程序是本领域技术人员已知的,或者熟练的技术人员根据本文中的教导将显而易见的。用于有机分子制备以及官能团转化和操作的的标准合成方法和程序可以从有关的科学文献或本领域的标准教科书获得。尽管不限于任何一个或几个来源,经典文本诸如 Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser 和 M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquette, 编, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) (通过引用并入本文)是本领域技术人员已知的有用且公认的有机合成参考教科书。

[0075] 本领域普通技术人员会注意到,在本文描述的反应顺序和合成方案中,可以改变某些步骤的顺序,诸如保护基团的引入和除去。本领域普通技术人员会认识到,某些基团可能需要通过使用保护基团保护以免受反应条件影响。保护基团也可以用于区分分子中的相似官能团。保护基团的列表以及如何引入和除去这些基团可以参见 Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999。

[0076] 应当理解,除非另外说明,否则治疗或预防方法的任何描述包括使用所述化合物来提供这样的治疗或预防,如在本文中所描述。应当进一步理解,除非另外说明,否则治疗或预防方法的任何描述包括使用所述化合物来制备药物以治疗或预防这样的病症。所述治疗或预防包括治疗或预防人或非人动物,包括啮齿类动物和其它疾病模型。

[0077] 应当理解,除非另外说明,否则治疗方法的任何描述包括使用所述化合物来提供这样的治疗,如在本文中所描述。应当进一步理解,除非另外说明,否则治疗方法的任何描述包括使用所述化合物来制备药物以治疗这样的病症。所述治疗包括治疗人或非人动物,包括啮齿类动物和其它疾病模型。

[0078] 本文中使用的术语“对象”包括人和非人动物、以及细胞系、细胞培养物、组织和器官。在某些实施方案中,所述对象是哺乳动物。所述哺乳动物可以是例如人或适当的非人哺乳动物,诸如灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。所述对象还可以是鸟或家禽。在某些实施方案中,所述对象是人。

[0079] 本文中使用的术语“有此需要的对象”是指患有疾病的对象或具有增加的发生疾病的风险的对象。有此需要的对象可以是在之前已被诊断或鉴定为患有本文中公开的疾病

或障碍的对象。有此需要的对象还可以是患有本文中公开的疾病或障碍的对象。可替换地，有此需要的对象可以是相对于一般群体而言具有增加的发生这样的疾病或障碍的风险的对象(即，相对于一般群体而言倾向于发生这样的障碍的对象)。有此需要的对象可以患有难治的或抗性的本文中公开的疾病或障碍(即，对治疗没有应答或尚未应答的本文中公开的疾病或障碍)。所述对象可能在治疗开始时具有抗性，或可能在治疗期间变得有抗性。在某些实施方案中，有此需要的对象接受了所有已知的针对本文中公开的疾病或障碍有效的疗法并失败。在某些实施方案中，有此需要的对象接受了至少一种先前疗法。

[0080] 本文中使用的术语“治疗”描述了为了对抗疾病、病症或障碍而对患者的管理和护理，并且包括施用本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物，以减轻疾病、病症或障碍的症状或并发症，或消除疾病、病症或障碍。术语“治疗”还可以包括体外细胞或动物模型的处理。应当明白，对“治疗”的提及包括病症的既有症状的减轻。因此，状态、障碍或病症的“治疗”包括：(1) 预防或延迟在人中发生的状态、障碍或病症的临床症状的出现，所述人可能患有或易患所述状态、障碍或病症，但尚未经历或显示所述状态、障碍或病症的临床或亚临床症状，(2) 抑制所述状态、障碍或病症，即，阻止、减少或延迟疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状，或(3) 缓解或减轻疾病，即，引起所述状态、障碍或病症或其临床或亚临床症状中的至少一种的消退。

[0081] 应当理解，本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物可以或也可能用于预防有关的疾病、病症或障碍，或用于鉴定用于这样的目的合适候选物。

[0082] 本文中使用的术语“预防”、“阻止”或“保护免于”描述了减少或消除这样的疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0083] 应当理解，关于本文讨论的已知技术或等效技术的详细描述，本领域技术人员可以参考一般参考文本。这些文本包括Ausubel等人，*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook等人，*Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan等人，*Current Protocols in Immunology*, John Wiley&Sons, N.Y.; Enna等人，*Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley&Sons, N.Y.; Fingl等人，*The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版(1990)。当然，在制作或使用本公开内容的一个方面时也可以参考这些文本。

[0084] 应当理解，本公开内容也提供了药物组合物，其包含本文描述的任何化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0085] 本文中使用的术语“药物组合物”是含有本公开内容的化合物的制剂，其呈适合施用给对象的形式。在一个实施方案中，所述药物组合物为散装(bulk)或单位剂型。单位剂型为多种形式中的任一种，包括、例如胶囊、静脉输液袋、片剂、气雾剂吸入器上的单一泵或管形瓶。在单位剂量组合物中的活性成分(例如，所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体的制剂)的量是有效量，并根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员会明白，取决于患者的年龄和状况，有时有必要对剂量作出常规变化。剂量还将取决于施用途径。考虑多种途径，包括口服、经肺、直肠、胃肠外、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入、含服、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于本公开内容的化合物的局部或透皮施用的剂型包括粉

剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,将所述活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与所需的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0086] 本文中使用的术语“药学上可接受的”是指这样的化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型:在合理的医学判断范围内,其适用于接触人类和动物的组织,而没有过度的毒性、刺激、变应性反应或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0087] 本文中使用的术语“药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备药物组合物的赋形剂,所述药物组合物通常是安全的、无毒的并且在生物学上或其它方面都不是不合意的,并且包括对于兽医学应用以及人类药物应用而言可接受的赋形剂。如在本说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和超过一种这样的赋形剂。

[0088] 应当理解,将本公开内容的药物组合物配制成与其预期施用途径相容。施用途径的例子包括胃肠外,例如,静脉内、真皮内、皮下、口服(例如,摄取)、吸入、透皮(局部)和透粘膜施用。用于胃肠外、真皮内或皮下应用的溶液或混悬液可以包括以下组分:无菌稀释剂诸如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,和用于调节张度的试剂诸如氯化钠或右旋糖。可以用酸或碱(诸如盐酸或氢氧化钠)调节pH。可以将胃肠外制剂装在由玻璃或塑料制成的安瓿瓶、一次性注射器或多次剂量管形瓶中。

[0089] 应当理解,本公开内容的化合物或药物组合物可以通过许多众所周知的目前用于化疗性治疗的方法施用给对象。例如,可以将本公开内容的化合物注射到血流或体腔中或口服施用或用贴剂通过皮肤应用。所选择的剂量应当足以构成有效的治疗,但又不能高到引起不可接受的副作用。应该优选地在治疗期间和在治疗后的合理时段内密切监测病情(例如,本文中公开的疾病或障碍)的状态和患者的健康。

[0090] 本文中使用的术语“治疗有效量”是指用于治疗、改善或预防被鉴定的疾病或病症或者表现出可检测的治疗或抑制效果的药学试剂的量。所述效果可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。对象的精确有效量将取决于对象的体重、体型和健康;病症的性质和程度;以及为施用选择的治疗剂或治疗剂的组合。通过临床医师的技能和判断内的例行实验可以确定用于给定情形的治疗有效量。

[0091] 本文中使用的术语“治疗有效量”是指用于治疗或改善被鉴定的疾病或病症或表现出可检测的治疗或抑制效果的药学试剂的量。所述效果可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。对象的精确有效量将取决于对象的体重、体型和健康;病症的性质和程度;以及为施用选择的治疗剂或治疗剂的组合。通过临床医师的技能和判断内的例行实验可以确定用于给定情形的治疗有效量。

[0092] 应当理解,对于任何化合物,最初可以在细胞培养测定(例如,赘生性细胞的培养测定)中或在动物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估计治疗有效量。所述动物模型也可以用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后可以使用这样的信息来确定在人类中施用的有用剂量和途径。通过细胞培养或实验动物中的标准药理学程序,可以确定治疗/预防效力和毒性,例如,ED₅₀(在50%群体中治疗上有效的剂量)和LD₅₀(对50%群体致死的剂量)。毒性效应和治疗效应之间的剂量比是治疗指数,其可以表示为比率LD₅₀/ED₅₀。表现出大治疗指

数的药物组合物是优选的。剂量可以在该范围内变化,取决于采用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0093] 调节剂量和施用以提供足够的活性剂水平或维持期望的作用。可考虑的因素包括病情的严重程度、对象的一般健康、对象的年龄、重量和性别、饮食、施用的时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/应答。取决于特定制剂的半衰期和清除率,可以每3至4天、每周或每两周一次施用长效药物组合物。

[0094] 含有本公开内容的活性化合物的药物组合物可以以通常已知的方式制备,例如,借助于常规混合、溶解、造粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、包囊、包埋或冻干工艺。可以以常规方式使用一种或多种药学上可接受的载体配制药物组合物,所述载体包含有助于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制品的赋形剂和/或助剂。当然,适当的制剂取决于选择的施用途径。

[0095] 适合于注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉剂。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,所述组合物必须是无菌的,且应当是流动的以达到容易注射的程度。其在制备和贮存条件下必须是稳定的,并且必须被保存免于微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用。所述载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、及其合适混合物。可以维持适当的流动性,例如,通过使用包衣诸如卵磷脂,通过维持所需的粒度(在分散体的情况下)和通过使用表面活性剂。微生物的作用的阻止可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂实现,例如,对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如,糖、多元醇诸如甘露醇和山梨醇、以及氯化钠。通过在组合物中包括延迟吸收的试剂,例如,单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射组合物的吸收。

[0096] 可以如下制备无菌注射溶液:将所需量的活性化合物与需要的上文列举的一种成分或多种成分的组合一起掺入到适当的溶剂中,随后过滤灭菌。通常,如下制备分散体:将活性化合物掺入无菌的媒介物中,所述媒介物含有基础分散介质和来自上面列举的那些的所需其它成分。就用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末而言,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何另外期望成分的粉末。

[0097] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被包封在明胶胶囊中或压成片剂。为了口服治疗施用的目的,可以将活性化合物与赋形剂混合并以片剂、糖锭、胶囊剂或药囊的形式使用。口服组合物也可以使用液体载体制备以用作漱口剂,其中在流体载体中的化合物口服地施用,并经漱口和吐出或咽下。药学上相容的粘合剂和/或辅料可以被包括为所述组合物的一部分。所述片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可以含有任何下述成分或相似性质的化合物:粘合剂诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂诸如淀粉或乳糖,崩解剂诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂诸如胶体二氧化硅;甜味剂诸如蔗糖或糖精;或调味剂诸如薄荷、水杨酸甲酯、橙味剂。

[0098] 对于通过吸入施用,以气雾剂喷雾的形式从增压的容器或分配器(其含有合适的抛射剂,例如,气体诸如二氧化碳)或喷雾器中递送所述化合物。

[0099] 全身施用还可以是通过透粘膜或透皮方式。对于透粘膜或透皮施用,在制剂中使

用适合要渗透的屏障的穿透剂。这样的穿透剂是本领域中普遍已知的,并且包括例如,对于透粘膜施用而言,去污剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。透粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂、粉剂或栓剂来完成。对于透皮施用,将活性化合物配制成本领域普遍已知的软膏剂、油膏剂、凝胶或乳膏剂。

[0100] 可以将活性化合物与药学上可接受的载体一起制备,所述载体将保护所述化合物免于从体内快速消除,诸如控释制剂,包括植入物和微囊化的递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,诸如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。本领域技术人员会明白用于制备这样的制剂的方法。所述材料还可以商业上得自Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.。脂质体混悬液(包括用针对病毒抗原的单克隆抗体靶向受感染的细胞的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备,例如,如在美国专利号4,522,811中所描述。

[0101] 特别有利的是,为了施用容易和剂量均匀,以剂量单位形式配制口服或胃肠外组合物。本文中使用的剂量单位形式是指适合作为要治疗的对象的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有与所需药用载体组合的经计算会产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。本公开内容的剂量单位形式的规格取决于且直接依赖于活性化合物的独有特征和要实现的治疗效果。

[0102] 在治疗应用中,除影响所选剂量的其它因素之外,根据本公开内容使用的药物组合物的剂量随药剂、接受患者的年龄、重量和临床状况、以及施用疗法的临床医师或从业人员的经验和判断而变化。通常,所述剂量应足以导致减慢并优选地消退本文公开的疾病或障碍的症状,并且还优选地造成疾病或障碍的完全消退。剂量可以在约0.01mg/kg/天至约5000mg/kg/天的范围内。药学试剂的有效量是提供由临床医师或其它有资质的观察者所注意到的客观可鉴定的改善的量。存活和生长的改善指示消退本文中使用的术语“剂量有效方式”是指在对象或细胞中产生期望的生物学效应的活性化合物的量。

[0103] 应当理解,所述药物组合物可以与施用说明书一起包括在容器、包或分配器中。

[0104] 应当理解,对于能够进一步形成盐的本公开内容的化合物,所有这些形式也被考虑在要求保护的公开内容的范围内。

[0105] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”是指本公开内容的化合物的衍生物,其中通过制备其酸或碱盐来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的例子包括、但不限于碱性残基诸如胺的无机或有机酸盐,酸性残基诸如羧酸的碱性有机盐等。药学上可接受的盐包括母体化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如由无毒的无机或有机酸形成。例如,这样的常规无毒盐包括、但不限于衍生自无机和有机酸的那些,所述酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、羟乙酸、羟乙酰氨基苯肿酸、己基雷琐酸(hexylresorcinic)、hydrabamic、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、napsylic、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、次醋酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见的氨基酸,例如,甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0106] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的盐是钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、二乙胺盐、

胆碱盐、葡甲胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐 (benzathine salt)、氨丁三醇盐、氨盐、精氨酸盐或赖氨酸盐。

[0107] 药学上可接受的盐的其它例子包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开内容也包括当在母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替代时形成的盐;或者与有机碱诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等配位时形成的盐。在盐形式中,应当理解,所述化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可以是1:1,或除1:1之外的任何比率,例如,3:1、2:1、1:2或1:3。

[0108] 应当理解,对药学上可接受的盐的所有提及包括相同盐的如本文中定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

[0109] 通过口服、经鼻、透皮、经肺、吸入、含服、舌下、腹膜内、皮下、肌肉内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和胃肠外施用所述化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,通过口服施用所述化合物。本领域技术人员将认识到某些施用途径的优点。

[0110] 利用所述化合物的给药方案根据多种因素进行选择,所述因素包括患者的类型、物种、年龄、重量、性别和医疗状况;要治疗的病症的严重程度;施用途径;患者的肾和肝功能;和所采用的特定化合物或其盐。普通技术医师或兽医可以容易地确定和开出预防、对抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。普通技术医师或兽医可以容易地确定和开出对抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[0111] 用于配制和施用本公开内容的公开化合物的技术可以参见Remington: the Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)。在一个实施方案中,本文描述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制品中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌的水性有机溶液。所述化合物将以足以提供在本文描述的范围内的期望剂量的量存在于这样的药物组合物中。

[0112] 除非另有说明,否则本文中使用的所有百分比和比率均按重量计。本公开内容的其它特征和优点从不同的实施例中显而易见。所提供的实施例解释了可用于实践本公开内容的不同组分和方法。所述实施例不限制要求保护的公开内容。基于本公开内容,熟练的技术人员可以识别和采用可用于实践本公开内容的其它组分和方法。

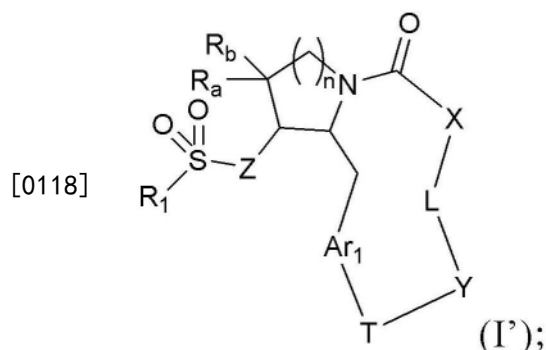
[0113] 在本文描述的合成方案中,为简单起见,可以用一种特定构型绘制化合物。这样的特定构型不应解释为将本公开内容限制为一种或另一种异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体,其也不排除异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体的混合物;但是,应当理解,给定的异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体可能具有比另一种异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体更高水平的活性。

[0114] 本文中引用的所有出版物和专利文献通过引用并入本文,如同明确地且逐一地指出每篇这样的出版物或文件通过引用并入本文。出版物和专利文献的引用无意承认任一篇是有关的现有技术,也不构成关于其内容或日期的任何承认。现在已经通过书面描述描述了本发明,本领域技术人员会认识到,本发明可以以多种实施方案实践,并且前述描述和下面的实施例用于举例说明而不是限制随后的权利要求。

[0115] 本文中使用的短语“本公开内容的化合物”是指本文中一般性地和具体地公开的那些化合物。

[0116] 本公开内容的化合物

[0117] 在某些方面,本公开内容提供了式(I')的化合物:



[0119] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0120] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0121] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;

[0122] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0123] n是在0至3范围内的整数;

[0124] R_a和R_b各自独立地是H、卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基,其中所述-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基任选地被一个或多个R_s取代;或R_a和R_b与它们所连接的原子一起形成C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基,其中所述C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基任选地被一个或多个R_s取代;

[0125] 每个R_s独立地是卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₁-C₆卤代烷基;

[0126] Z是-O-或-NR₂-;其中R₂是H或C₁-C₆烷基;

[0127] R₁是-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-

(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R₁₅取代;

[0128] 每个R₁₅独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基;

[0129] Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代;

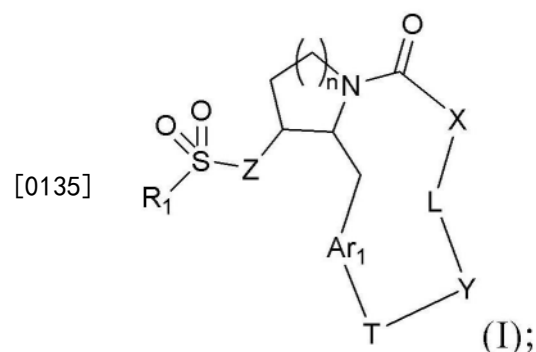
[0130] 每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0131] T不存在或者是Ar₂;

[0132] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代;且

[0133] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。

[0134] 在某些方面,本公开内容提供了式(I)的化合物:



[0136] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0137] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0138] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆

烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n₁是在1至6范围内的整数;

[0139] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0140] n是在0至3范围内的整数;

[0141] Z是-O-或-NR₂-;其中R₂是H或C₁-C₆烷基;

[0142] R₁是-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R_{1S}取代;

[0143] 每个R_{1S}独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基;

[0144] Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代;

[0145] 每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0146] T不存在或者是Ar₂;

[0147] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代;且

[0148] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。

[0149] 在某些方面,本公开内容提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0150] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0151] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆

烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n₁是在1至6范围内的整数;

[0152] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0153] n是在0至3范围内的整数;

[0154] Z是-O-或-NR₂-;其中R₂是H或C₁-C₆烷基;

[0155] R₁是-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R_{1S}取代;

[0156] 每个R_{1S}独立地是卤素、-CN、-OH或C₁-C₆烷氧基;

[0157] Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代;

[0158] 每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0159] T不存在或者是Ar₂;

[0160] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代;且

[0161] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。

[0162] 在某些方面,本公开内容提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0163] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基;

[0164] L不存在或者是C₁-C₆烷基;

[0165] Y是-O-或C₁-C₆烷基;

[0166] n是在0至3范围内的整数;

[0167] Z是-NR₂-;其中R₂是H或C₁-C₆烷基;

[0168] R₁是C₁-C₆烷基;

[0169] Ar₁是任选地被一个或多个Ar₂取代的C₆-C₁₀芳基;

[0170] T不存在或者是Ar₂;且

[0171] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基。

[0172] 在某些方面,本公开内容提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0173] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基;

[0174] L不存在或者是C₁-C₆烷基;

[0175] Y是-O-或C₁-C₆烷基;

[0176] n是在0至3范围内的整数;

[0177] Z是-NR₂-;其中R₂是H或C₁-C₆烷基;

[0178] R₁是C₁-C₆烷基;

[0179] Ar₁是C₆-C₁₀芳基;

[0180] T是C₆-C₁₀芳基。

- [0181] 在某些方面,本公开内容提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
- [0182] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基;
- [0183] L不存在或者是C₁-C₆烷基;
- [0184] Y是-O-或C₁-C₆烷基;
- [0185] n是在0至3范围内的整数;
- [0186] Z是-NR_Z-;其中R_Z是H或C₁-C₆烷基;
- [0187] R₁是C₁-C₆烷基;
- [0188] Ar₁是任选地被一个或多个C₆-C₁₀芳基取代的C₆-C₁₀芳基;且
- [0189] T不存在。
- [0190] 在某些方面,本公开内容提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
- [0191] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基;
- [0192] L不存在或者是C₁-C₆烷基;
- [0193] Y是-O-或C₁-C₆烷基;
- [0194] n是2;
- [0195] Z是-NR_Z-;其中R_Z是H或C₁-C₆烷基;
- [0196] R₁是-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R_{1S}取代且C₁-C₆烷基被一个或多个R_{1S}取代;
- [0197] 每个R_{1S}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基;
- [0198] Ar₁是任选地被一个或多个R_{A1}取代的C₆-C₁₀芳基;
- [0199] 每个R_{A1}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;
- [0200] T是Ar₂;
- [0201] Ar₂是任选地被一个或多个R_{A2}取代的C₆-C₁₀芳基;且
- [0202] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。
- [0203] 应当理解,对于本公开内容的化合物,变量X、L、n1、Y、n、R_a、R_b、Z、R_Z、R₁、R_{1S}、Ar₁、R_{A1}、T、Ar₂和R_{A2}可以各自(在适用时)选自本文描述的基团,并且本文关于变量X、L、n1、Y、n、R_a、R_b、Z、R_Z、R₁、R_{1S}、Ar₁、R_{A1}、T、Ar₂和R_{A2}中的任一个描述的任何基团可以(在适用时)与本文关于变量X、L、n1、Y、n、R_a、R_b、Z、R_Z、R₁、R_{1S}、Ar₁、R_{A1}、T、Ar₂和R_{A2}中的剩余一个或多个描述的任何基团组合。
- [0204] 变量X
- [0205] 在某些实施方案中,X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

- [0206] 在某些实施方案中,X是-O-。
- [0207] 在某些实施方案中,X是-NH-或-N(C₁-C₆烷基)-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。
- [0208] 在某些实施方案中,X是-NH-。
- [0209] 在某些实施方案中,X是-N(C₁-C₆烷基)-,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。
- [0210] 在某些实施方案中,X是任选地被一个或多个卤素或-OH取代的-N(C₁-C₆烷基)-。
- [0211] 在某些实施方案中,X是任选地被一个或多个F或-OH取代的-N(C₁-C₆烷基)-。
- [0212] 在某些实施方案中,X是-N(C₁-C₆烷基)-。
- [0213] 在某些实施方案中,X是-N(CH₃)-。
- [0214] 在某些实施方案中,X是被一个或多个卤素或-OH取代的-N(C₁-C₆烷基)-。
- [0215] 在某些实施方案中,X是被一个或多个F或-OH取代的-N(C₁-C₆烷基)-。
- [0216] 在某些实施方案中,X是被至少一个F和至少一个-OH取代的-N(C₁-C₆烷基)-。
- [0217] 在某些实施方案中,X是被一至三个F和一个-OH取代的-N(C₁-C₆烷基)-。
- [0218] 在某些实施方案中,X是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。
- [0219] 在某些实施方案中,X是C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基),其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。
- [0220] 在某些实施方案中,X是C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基),其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。
- [0221] 在某些实施方案中,X是任选地被一个或多个卤素(例如,F)取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。
- [0222] 在某些实施方案中,X是任选地被一个或多个C₁-C₆卤代烷基取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。
- [0223] 在某些实施方案中,X是任选地被一个或多个C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。
- [0224] 在某些实施方案中,X是C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。
- [0225] 在某些实施方案中,X是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。
- [0226] 在某些实施方案中,X是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。
- [0227] 在某些实施方案中,X是被一个或多个卤素(例如,F)取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。
- [0228] 在某些实施方案中,X是被一个或多个C₁-C₆卤代烷基取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。

[0229] 在某些实施方案中, X是被一个或多个 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基(例如, 甲基、乙基或丙基)。

[0230] 在某些实施方案中, X是 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基, 其中所述 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[0231] 在某些实施方案中, X是 C_3-C_8 环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基或环己基), 其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[0232] 在某些实施方案中, X是 C_3-C_8 环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。

[0233] 在某些实施方案中, X是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_3-C_8 环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。

[0234] 在某些实施方案中, X是 C_6-C_{10} 芳基, 其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[0235] 在某些实施方案中, X是 C_6-C_{10} 芳基。

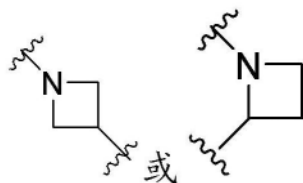
[0236] 在某些实施方案中, X是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_6-C_{10} 芳基。

[0237] 在某些实施方案中, X是3-至8-元杂环烷基(例如, 氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基), 其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[0238] 在某些实施方案中, X是3-至8-元杂环烷基(例如, 氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基)。

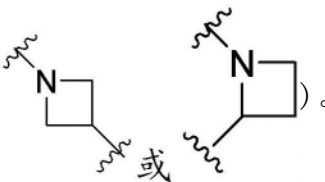
[0239] 在某些实施方案中, X是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代的3-至8-元杂环烷基(例如, 氮杂环丁基、吡咯烷基或哌啶基)。

[0240] 在某些实施方案中, X是氮杂环丁基(例如,



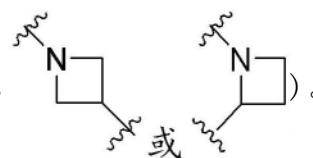
一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[0241] 在某些实施方案中, X是氮杂环丁基(例如,



[0242] 在某些实施方案中, X是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-

C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的氮杂环丁基(例如,



[0243] 在某些实施方案中,X是5-至10-元杂芳基,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

[0244] 在某些实施方案中,X是5-至10-元杂芳基。

[0245] 在某些实施方案中,X是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的5-至10-元杂芳基。

[0246] 变量L和n1

[0247] 在某些实施方案中,L不存在。

[0248] 在某些实施方案中,L是-O-、-NH-、-N(C_1 - C_6 烷基)-、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、-((C_1 - C_6 烷基)-O)_{n1}-、-(O- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-O)_{n1}-、-(O- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-、-((C_1 - C_6 烷基)-NH)_{n1}-、-(NH- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-NH)_{n1}-或-(NH- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-,其中所述-N(C_1 - C_6 烷基)-、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、-((C_1 - C_6 烷基)-O)_{n1}-、-(O- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-O)_{n1}-、-(O- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-、-((C_1 - C_6 烷基)-NH)_{n1}-、-(NH- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-NH)_{n1}-或-(NH- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代。

[0249] 在某些实施方案中,L是-O-。

[0250] 在某些实施方案中,L是-NH-或-N(C_1 - C_6 烷基)-,其中所述-N(C_1 - C_6 烷基)-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代。

[0251] 在某些实施方案中,L是-NH-。

[0252] 在某些实施方案中,L是-N(C_1 - C_6 烷基)-,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代。

[0253] 在某些实施方案中,L是-N(C_1 - C_6 烷基)-。

[0254] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代的-N(C_1 - C_6 烷基)-。

[0255] 在某些实施方案中,L是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、-((C_1 - C_6 烷基)-O)_{n1}-、-(O- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-O)_{n1}-、-(O- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-、-((C_1 - C_6 烷基)-NH)_{n1}-、-(NH- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-NH)_{n1}-或-(NH- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、-((C_1 - C_6 烷基)-O)_{n1}-、-(O- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-O)_{n1}-、-(O- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-、-((C_1 - C_6 烷基)-NH)_{n1}-、-(NH- C_1 - C_6 烷基)_{n1}-、-((C_2 - C_6 烯基)-NH)_{n1}-或-(NH- C_2 - C_6 烯基)_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代。

[0256] 在某些实施方案中,L是 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基,其中所述 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代。

[0257] 在某些实施方案中,L是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基或丙基),其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代。

[0258] 在某些实施方案中,L是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。

[0259] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N

(C₁-C₆烷基)₂取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。

[0260] 在某些实施方案中,L是C₂-C₆烯基,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0261] 在某些实施方案中,L是C₂-C₆烯基。

[0262] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的C₂-C₆烯基。

[0263] 在某些实施方案中,L是-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0264] 在某些实施方案中,L是-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-或-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-,其中所述-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-或-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0265] 在某些实施方案中,L是-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0266] 在某些实施方案中,L是-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-。

[0267] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-。

[0268] 在某些实施方案中,L是-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0269] 在某些实施方案中,L是-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-。

[0270] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-。

[0271] 在某些实施方案中,L是-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-或-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-或-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0272] 在某些实施方案中,L是-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0273] 在某些实施方案中,L是-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-。

[0274] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-。

[0275] 在某些实施方案中,L是-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0276] 在某些实施方案中,L是-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-。

[0277] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-。

[0278] 在某些实施方案中,L是-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-,其中所述-

$((C_1-C_6\text{烷基})-NH)_{n1}$ -或 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ -任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0279] 在某些实施方案中,L是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH)_{n1}$ -,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0280] 在某些实施方案中,L是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH)_{n1}$ -。

[0281] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH)_{n1}$ -。

[0282] 在某些实施方案中,L是 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ -,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0283] 在某些实施方案中,L是 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ -。

[0284] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ -。

[0285] 在某些实施方案中,L是 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH)_{n1}$ -或 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ -,其中所述 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH)_{n1}$ -或 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ -任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0286] 在某些实施方案中,L是 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH)_{n1}$ -,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0287] 在某些实施方案中,L是 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH)_{n1}$ -。

[0288] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH)_{n1}$ -。

[0289] 在某些实施方案中,L是 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ -,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[0290] 在某些实施方案中,L是 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ -。

[0291] 在某些实施方案中,L是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ -。

[0292] 在某些实施方案中,n1是在1至6范围内的整数。

[0293] 在某些实施方案中,n1是6。

[0294] 在某些实施方案中,n1是在1至5范围内的整数。

[0295] 在某些实施方案中,n1是5。

[0296] 在某些实施方案中,n1是在1至4范围内的整数。

[0297] 在某些实施方案中,n1是4。

[0298] 在某些实施方案中,n1是在1至3范围内的整数。

[0299] 在某些实施方案中,n1是1。在某些实施方案中,n1是2。在某些实施方案中,n1是3。

[0300] 变量Y

[0301] 在某些实施方案中,Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0302] 在某些实施方案中,Y是-O-。

[0303] 在某些实施方案中,Y是-NH-或-N(C₁-C₆烷基)-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-任选地

被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0304] 在某些实施方案中,Y是-NH-。

[0305] 在某些实施方案中,Y是-N(C₁-C₆烷基)-,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0306] 在某些实施方案中,Y是-N(C₁-C₆烷基)-。

[0307] 在某些实施方案中,Y是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的-N(C₁-C₆烷基)-。

[0308] 在某些实施方案中,Y是C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0309] 在某些实施方案中,Y是C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基),其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0310] 在某些实施方案中,Y是C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。

[0311] 在某些实施方案中,Y是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。

[0312] 在某些实施方案中,Y是C₂-C₆烯基,其任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0313] 在某些实施方案中,Y是C₂-C₆烯基。

[0314] 在某些实施方案中,Y是被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₂-C₆烯基。

[0315] 变量X、L和Y的示例性实施方案

[0316] 在某些实施方案中,X和L中的至多一个是-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-。

[0317] 在某些实施方案中,L和Y中的至多一个是-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-。

[0318] 在某些实施方案中,X和Y中的至多一个是-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-。

[0319] 在某些实施方案中,X、L和Y中的至多两个是-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-。

[0320] 在某些实施方案中,X、L和Y中的至多一个是-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-。

[0321] 在某些实施方案中,当X是-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-且Y是-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-时,那么L不是不存在、-O-、-NH-或任选地被取代的-N(C₁-C₆烷基)-。

[0322] 在某些实施方案中,X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-

OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

[0323] L不存在,或者是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;且

[0324] Y是C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0325] 在某些实施方案中,X是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0326] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;且

[0327] Y是C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0328] 在某些实施方案中,X是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0329] L不存在,或者是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;且

[0330] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[0331] 在某些实施方案中,X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基;L不存在或者是C₁-C₆烷基;且Y是-O-或C₁-C₆烷基。

- [0354] 在某些实施方案中, R_a 是 H, 且 R_b 是卤素 (例如, F 或 Cl)。
- [0355] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 中的至少一个是 -CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或 C₂-C₆炔基, 其中所述 -O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或 C₂-C₆炔基任选地被一个或多个 R_S 取代。
- [0356] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 中的至少一个是 -CN。
- [0357] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 中的至少一个是 -OH 或 -O(C₁-C₆烷基), 其中所述 -O(C₁-C₆烷基) 任选地被一个或多个 R_S 取代。
- [0358] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 中的至少一个是 -NH₂、-NH(C₁-C₆烷基) 或 -N(C₁-C₆烷基)₂, 其中所述 -NH(C₁-C₆烷基) 或 -N(C₁-C₆烷基)₂ 任选地被一个或多个 R_S 取代。
- [0359] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 中的至少一个是 C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或 C₂-C₆炔基, 其中所述 C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或 C₂-C₆炔基任选地被一个或多个 R_S 取代。
- [0360] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成 C₃-C₇环烷基或 3-至 7-元杂环烷基, 其中所述 C₃-C₇环烷基或 3-至 7-元杂环烷基任选地被一个或多个 R_S 取代。
- [0361] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成 C₃-C₇环烷基或 3-至 7-元杂环烷基。
- [0362] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成 C₃-C₇环烷基或 3-至 7-元杂环烷基, 其中所述 C₃-C₇环烷基或 3-至 7-元杂环烷基被一个或多个 R_S 取代。
- [0363] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R_S 取代的 C₃-C₇环烷基。
- [0364] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成 C₃-C₇环烷基。
- [0365] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成被一个或多个 R_S 取代的 C₃-C₇环烷基。
- [0366] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R_S 取代的环丙基。
- [0367] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成环丙基。
- [0368] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成被一个或多个 R_S 取代的环丙基。
- [0369] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R_S 取代的 3-至 7-元杂环烷基。
- [0370] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成 3-至 7-元杂环烷基。
- [0371] 在某些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的原子一起形成被一个或多个 R_S 取代的 3-至 7-元杂环烷基。
- [0372] 在某些实施方案中, 至少一个 R_S 是卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或 C₁-C₆卤代烷基。
- [0373] 在某些实施方案中, 至少一个 R_S 是卤素或 -CN
- [0374] 在某些实施方案中, 至少一个 R_S 是 -OH 或 -O(C₁-C₆烷基)。
- [0375] 在某些实施方案中, 至少一个 R_S 是 -NH₂、-NH(C₁-C₆烷基) 或 -N(C₁-C₆烷基)₂。
- [0376] 在某些实施方案中, 至少一个 R_S 是 C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或 C₁-C₆卤代烷

基。

[0377] 变量Z和 R_z

[0378] 在某些实施方案中,Z是-O-或-N R_z -;其中 R_z 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0379] 在某些实施方案中,Z是-O-。在某些实施方案中,Z是-N R_z -。在某些实施方案中,Z是-NH-。在某些实施方案中,Z是-N(C_1 - C_6 烷基)-。在某些实施方案中, R_z 是H。在某些实施方案中, R_z 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。

[0380] 变量 R_1 和 R_{1S}

[0381] 在某些实施方案中, R_1 是-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[0382] 在某些实施方案中, R_1 是-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

[0383] 在某些实施方案中, R_1 是-OH。

[0384] 在某些实施方案中, R_1 是-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂,其中所述-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[0385] 在某些实施方案中, R_1 是-NH₂。

[0386] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的-NH(C_1 - C_6 烷基)。

[0387] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的-N(C_1 - C_6 烷基)₂。

[0388] 在某些实施方案中, R_1 是-SH、-S(C_1 - C_6 烷基)或-S(C_6 - C_{10} 芳基),其中所述-S(C_1 - C_6 烷基)或-S(C_6 - C_{10} 芳基)任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[0389] 在某些实施方案中, R_1 是-SH。

[0390] 在某些实施方案中, R_1 是-S(C_1 - C_6 烷基)或-S(C_6 - C_{10} 芳基),其中所述-S(C_1 - C_6 烷基)或-S(C_6 - C_{10} 芳基)任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[0391] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的-S(C_1 - C_6 烷基)。

[0392] 在某些实施方案中, R_1 是-S(C_1 - C_6 烷基)。

[0393] 在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的-S(C_1 - C_6 烷基)。

[0394] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的-S(C_6 - C_{10} 芳基)。

[0395] 在某些实施方案中, R_1 是-S(C_6 - C_{10} 芳基)。

[0396] 在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的-S(C_6 - C_{10} 芳基)。

[0397] 在某些实施方案中, R_1 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、 C_3 - C_7 环烷基或3-至7-元杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、 C_3 - C_7 环烷基或3-至7-元杂环烷基任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[0398] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。

- [0399] 在某些实施方案中, R_1 是 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基)。
- [0400] 在某些实施方案中, R_1 是甲基。
- [0401] 在某些实施方案中, R_1 是乙基。
- [0402] 在某些实施方案中, R_1 是丙基。
- [0403] 在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基)。
- [0404] 在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的甲基。
- [0405] 在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的乙基。
- [0406] 在某些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的丙基。
- [0407] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_2 - C_6 烯基。
- [0408] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_2 - C_6 炔基。
- [0409] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_1 - C_6 卤代烷基。
- [0410] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基。
- [0411] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基。
- [0412] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 5- 至 10- 元杂芳基。
- [0413] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_3 - C_7 环烷基。
- [0414] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_3 - C_7 环烷基。
- [0415] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的环丙基。
- [0416] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个卤素取代的环丙基。
- [0417] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 F 取代的环丙基。
- [0418] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 3- 至 7- 元杂环烷基。
- [0419] 在某些实施方案中, R_1 是 -0- (C_6 - C_{10} 芳基)、-0- (5- 至 10- 元杂芳基)、-0- (C_3 - C_{10} 环烷基) 或 -0- (3- 至 7- 元杂环烷基), 其中所述 -0- (C_6 - C_{10} 芳基)、-0- (5- 至 10- 元杂芳基)、-0- (C_3 - C_{10} 环烷基) 或 -0- (3- 至 7- 元杂环烷基) 任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。
- [0420] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -0- (C_6 - C_{10} 芳基)。
- [0421] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -0- (5- 至 10- 元杂芳基)。
- [0422] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -0- (C_3 - C_{10} 环烷基)。
- [0423] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -0- (3- 至 7- 元杂环烷基)。
- [0424] 在某些实施方案中, R_1 是 -NH- (C_6 - C_{10} 芳基)、-NH- (5- 至 10- 元杂芳基)、-NH- (C_3 - C_{10} 环烷基) 或 -NH- (3- 至 7- 元杂环烷基), 其中所述 NH- (C_6 - C_{10} 芳基)、-NH- (5- 至 10- 元杂芳基)、-NH- (C_3 - C_{10} 环烷基) 或 -NH- (3- 至 7- 元杂环烷基) 任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。
- [0425] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -NH- (C_6 - C_{10} 芳基)。
- [0426] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -NH- (5- 至 10- 元杂芳基)。
- [0427] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -NH- (C_3 - C_{10} 环烷基)。
- [0428] 在某些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 -NH- (3- 至 7- 元杂环烷基)。
- [0429] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{1S} 是卤素 (例如, F)、-CN、-OH 或 C_1 - C_6 烷氧基。
- [0430] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{1S} 是氧代。
- [0431] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{1S} 是卤素 (例如, F、Cl 或 Br)。

[0432] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是F。在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是Cl。在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是Br。

[0433] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是-CN。在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是-OH。

[0434] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂。

[0435] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是-S(C₁-C₆烷基)。在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是-SO₂(C₁-C₆烷基)。

[0436] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₁-C₆烷氧基。

[0437] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是C₁-C₆烷基。在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是C₂-C₆烯基。在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是C₂-C₆炔基。

[0438] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是C₁-C₆烷氧基。

[0439] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基。

[0440] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是C₃-C₇环烷基。

[0441] 在某些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是3-至7-元杂环烷基。

[0442] 变量 Ar_1 和 R_{A1}

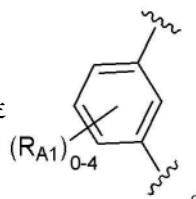
[0443] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的C₆-C₁₀芳基。

[0444] 在某些实施方案中, Ar_1 是C₆-C₁₀芳基。

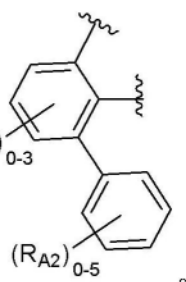
[0445] 在某些实施方案中, Ar_1 是被一个或多个 R_{A1} 取代的C₆-C₁₀芳基。

[0446] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的苯基。

[0447] 在某些实施方案中, Ar_1 是



[0448] 在某些实施方案中, Ar_1 是



[0449] 在某些实施方案中, Ar_1 是苯基。

[0450] 在某些实施方案中, Ar_1 是被一个或多个 R_{A1} 取代的苯基。

[0451] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的5-至10-元杂芳基。

[0452] 在某些实施方案中, Ar_1 是5-至10-元杂芳基。

[0453] 在某些实施方案中, Ar_1 是被一个或多个 R_{A1} 取代的5-至10-元杂芳基。

[0454] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的吡啶基或噻唑基。

[0455] 在某些实施方案中, Ar_1 是吡啶基或噻唑基。

[0456] 在某些实施方案中, Ar_1 是被一个或多个 R_{A1} 取代的吡啶基或噻唑基。

[0457] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的吡啶基。

[0458] 在某些实施方案中, Ar_1 是



[0459] 在某些实施方案中, Ar_1 是吡啶基。

[0460] 在某些实施方案中, Ar_1 是被一个或多个 R_{A1} 取代的吡啶基。

[0461] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的噻唑基。

[0462] 在某些实施方案中, Ar_1 是噻唑基。

[0463] 在某些实施方案中, Ar_1 是被一个或多个 R_{A1} 取代的噻唑基。

[0464] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 Ar_2 。

[0465] 在某些实施方案中, 一个 R_{A1} 是 Ar_2 。

[0466] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 C_6 - C_{10} 芳基或 5-至 10-元杂芳基, 其中所述 C_6 - C_{10} 芳基或 5-至 10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代。

[0467] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基。

[0468] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 C_6 - C_{10} 芳基。

[0469] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基。

[0470] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[0471] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是苯基。

[0472] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[0473] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 5-至 10-元杂芳基。

[0474] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 5-至 10-元杂芳基。

[0475] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是被一个或多个 R_{A2} 取代的 5-至 10-元杂芳基。

[0476] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基。

[0477] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是吡啶基或噻唑基。

[0478] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基。

[0479] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基。

[0480] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是吡啶基。

[0481] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基。

[0482] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的噻唑基。

[0483] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是噻唑基。

[0484] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是被一个或多个 R_{A2} 取代的噻唑基。

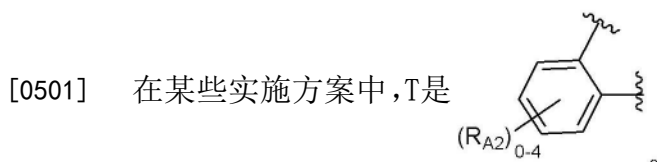
[0485] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基。

[0486] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是卤素 (例如, F、Cl 或 Br)。

[0487] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 F。在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 Cl。在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 Br。

[0488] 在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 -CN。在某些实施方案中, 至少一个 R_{A1} 是 -OH。

- [0489] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。
- [0490] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_2-C_6\text{炔基}$ 。
- [0491] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。
- [0492] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ (例如, $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$)。
- [0493] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 。
- [0494] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $C_1-C_6\text{卤代烷氧基}$ (例如, $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$)。
- [0495] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $C_2-C_6\text{烯基}$ 。在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 $C_2-C_6\text{炔基}$ 。
- [0496] 变量T
- [0497] 在某些实施方案中,T不存在。
- [0498] 在某些实施方案中,T是 Ar_2 。
- [0499] 在某些实施方案中,T是 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代。
- [0500] 在某些实施方案中,T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。



- [0502] 在某些实施方案中,T是 C_6-C_{10} 芳基。
- [0503] 在某些实施方案中,T是被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。
- [0504] 在某些实施方案中,T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。
- [0505] 在某些实施方案中,T是苯基。
- [0506] 在某些实施方案中,T是被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。
- [0507] 在某些实施方案中,T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。
- [0508] 在某些实施方案中,T是5-至10-元杂芳基。
- [0509] 在某些实施方案中,T是被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。
- [0510] 在某些实施方案中,T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基。
- [0511] 在某些实施方案中,T是吡啶基或噻唑基。
- [0512] 在某些实施方案中,T是被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基。
- [0513] 在某些实施方案中,T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基。
- [0514] 在某些实施方案中,T是吡啶基。
- [0515] 在某些实施方案中,T是被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基。
- [0516] 在某些实施方案中,T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的噻唑基。
- [0517] 在某些实施方案中,T是噻唑基。
- [0518] 在某些实施方案中,T是被一个或多个 R_{A2} 取代的噻唑基。
- [0519] 变量 Ar_1 、 R_{A1} 和T的示例性实施方案
- [0520] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 Ar_2 ,且T不存在。

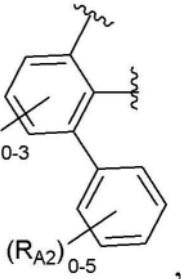
[0521] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代,且T不存在。

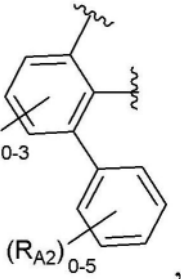
[0522] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基,且T不存在。

[0523] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基,且T不存在。

[0524] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基,且T不存在。

[0525] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基,且T不存在。

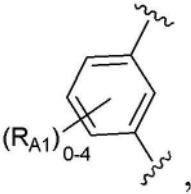
[0526] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T不存在。

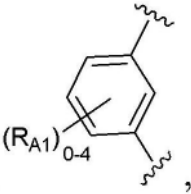


[0527] 在某些实施方案中,每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;且T是 Ar_2 。

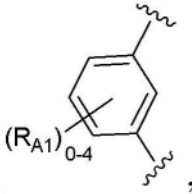
[0528] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基,且T是 Ar_2 。

[0529] 在某些实施方案中, Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的5-至10-元杂芳基,且T是 Ar_2 。

[0530] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是 Ar_2 。

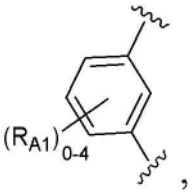


[0531] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基,其

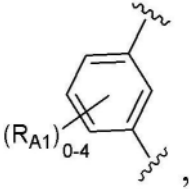


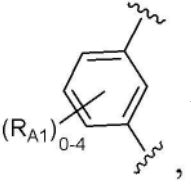
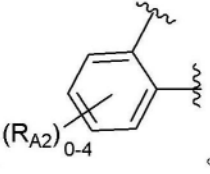
中所述 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代。

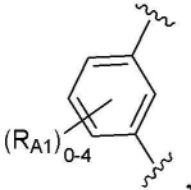
[0532] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-

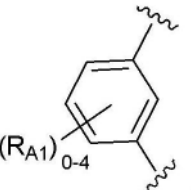


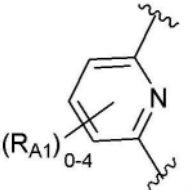
C_{10} 芳基。

[0533] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[0534] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是 。

[0535] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。

[0536] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噁唑基。

[0537] 在某些实施方案中, Ar_1 是  且T是 Ar_2 。

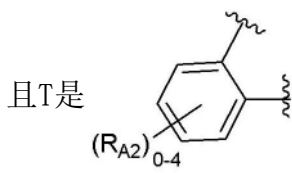
[0538] 在某些实施方案中, 每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基; 且T是 Ar_2 。

[0539] 在某些实施方案中, 每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基; 且T是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基, 其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代。

[0540] 在某些实施方案中, 每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基; 且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的C₆-C₁₀芳基。

[0541] 在某些实施方案中, 每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基; 且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[0542] 在某些实施方案中,每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;



[0543] 在某些实施方案中,每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。

[0544] 在某些实施方案中,每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;且T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基。

[0545] 变量 Ar_2 和 R_{A2}

[0546] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代。

[0547] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的C₆-C₁₀芳基。

[0548] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是C₆-C₁₀芳基。

[0549] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是被一个或多个 R_{A2} 取代的C₆-C₁₀芳基。

[0550] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[0551] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是苯基。

[0552] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[0553] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。

[0554] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是5-至10-元杂芳基。

[0555] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。

[0556] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基。

[0557] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是吡啶基或噻唑基。

[0558] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基或噻唑基。

[0559] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基。

[0560] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是吡啶基。

[0561] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是被一个或多个 R_{A2} 取代的吡啶基。

[0562] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的噻唑基。

[0563] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是噻唑基。

[0564] 在某些实施方案中,至少一个 Ar_2 是被一个或多个 R_{A2} 取代的噻唑基。

[0565] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是卤素(例如,F、Cl或Br)。

[0566] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是F。在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是Cl。在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是Br。

[0567] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是-CN。在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是-OH。

[0568] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。

[0569] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_2-C_6\text{炔基}$ 。

[0570] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。

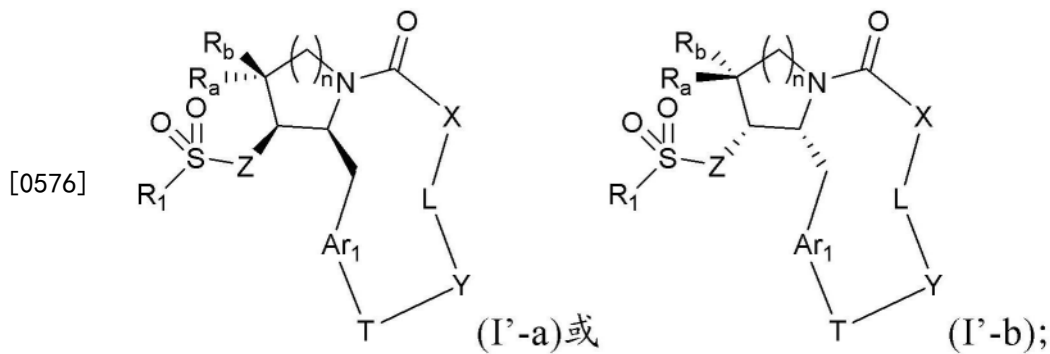
[0571] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 。

[0572] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ (例如, $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$)。

[0573] 在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是 $C_2-C_6\text{烯基}$ 。在某些实施方案中,至少一个 R_{A2} 是 $C_2-C_6\text{炔基}$ 。

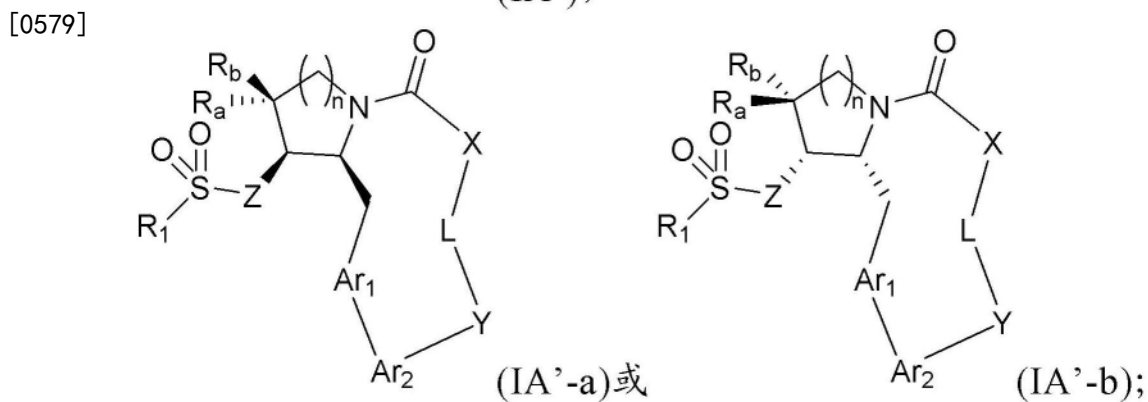
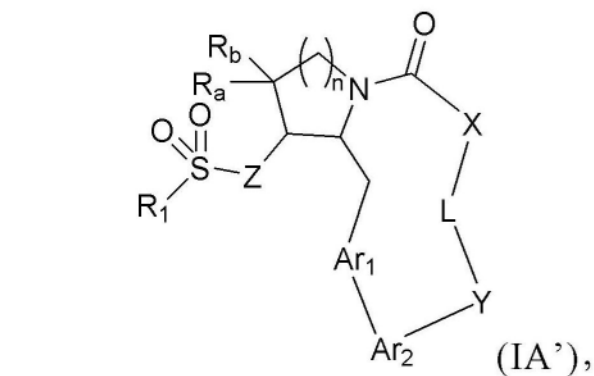
[0574] 化合物的示例性实施方案

[0575] 在某些实施方案中,化合物具有式(I' -a)或(I' -b) :



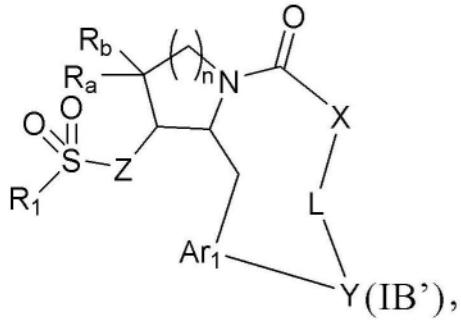
[0577] 或其药学上可接受的盐。

[0578] 在某些实施方案中,化合物具有式(IA')、(IA' -a)或(IA' -b) :

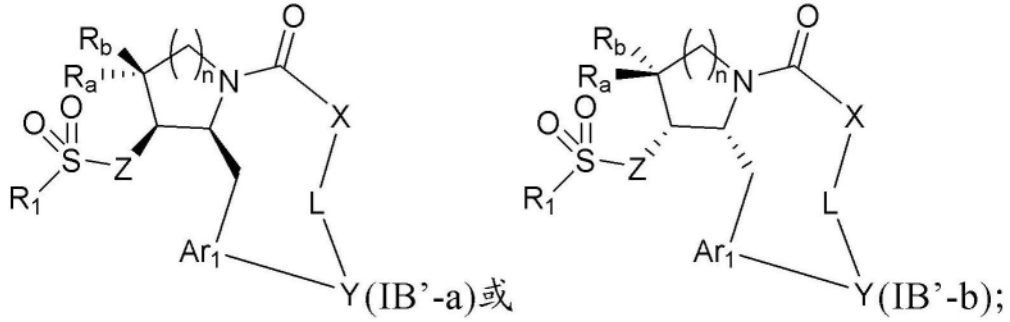


[0580] 或其药学上可接受的盐。

[0581] 在某些实施方案中,化合物具有式(IB')、(IB' -a)或(IB' -b) :

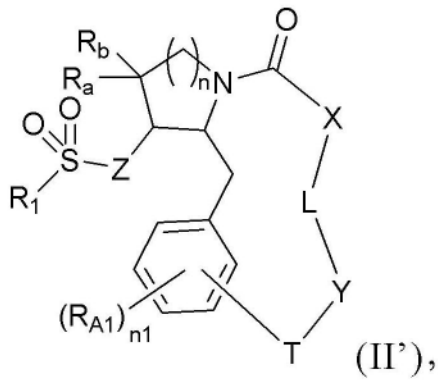


[0582]

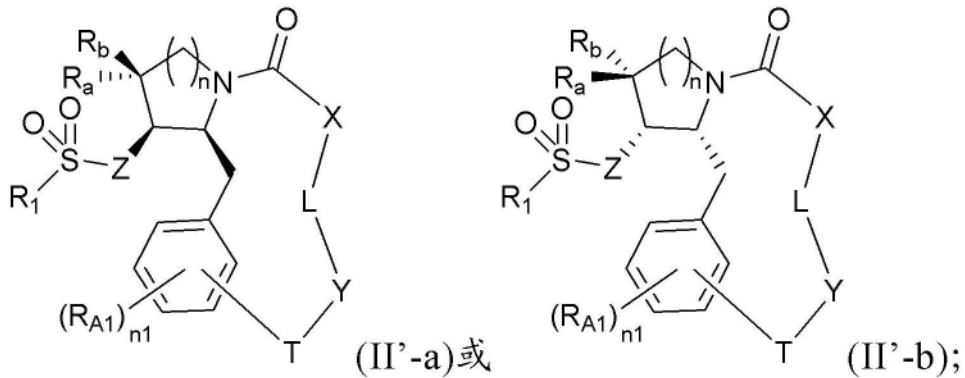


[0583] 或其药学上可接受的盐。

[0584] 在某些实施方案中,化合物具有式 (II')、(II' -a) 或 (II' -b) :



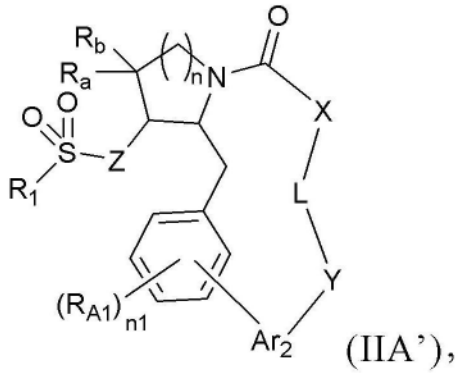
[0585]



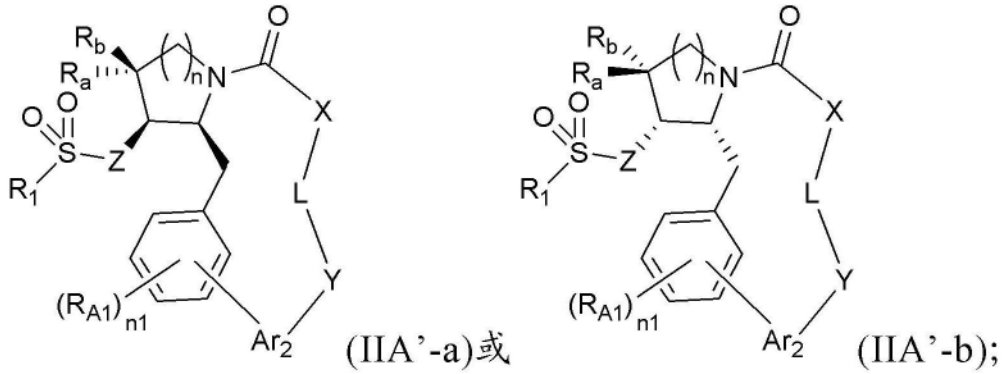
[0586] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0587] n1是在0至4范围内的整数。

[0588] 在某些实施方案中,化合物具有式 (IIA')、(IIA' -a) 或 (IIA' -b) :

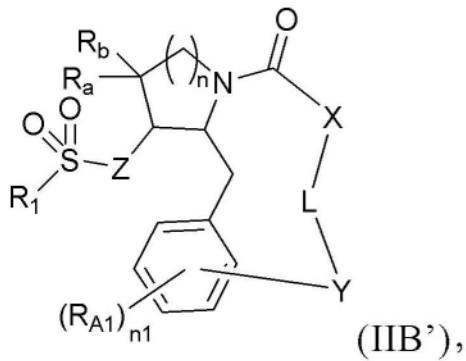


[0589]

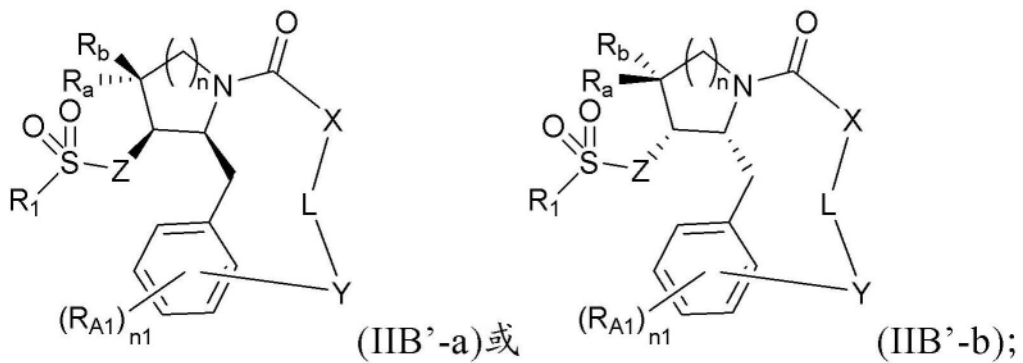


[0590] 或其药学上可接受的盐。

[0591] 在某些实施方案中,化合物具有式(IIB')、(IIB'-a)或(IIB'-b):

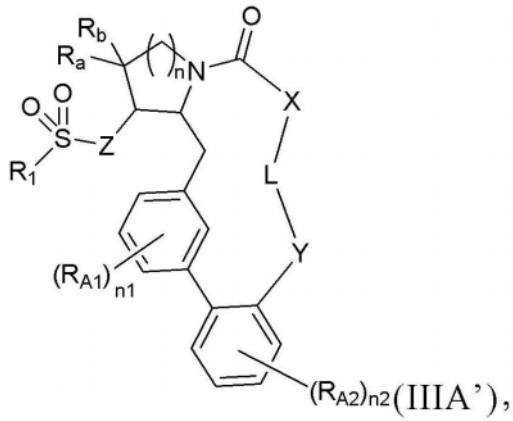


[0592]

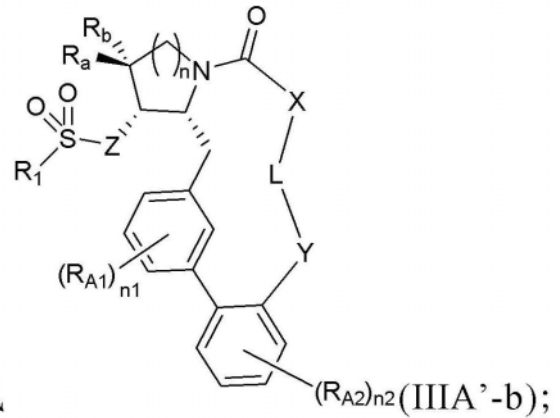
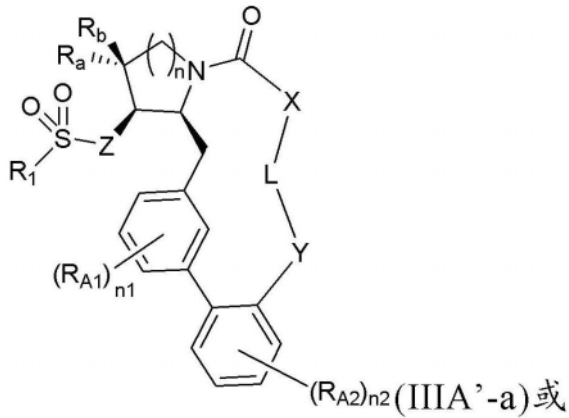


[0593] 或其药学上可接受的盐。

[0594] 在某些实施方案中,化合物具有式(IIIA')、(IIIA'-a)或(IIIA'-b):



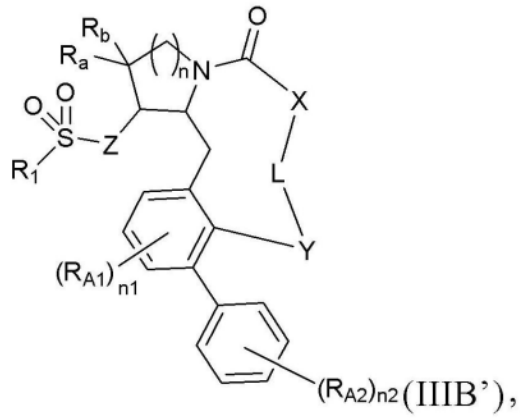
[0595]



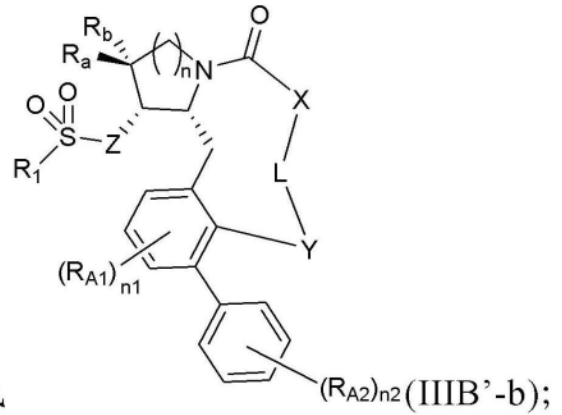
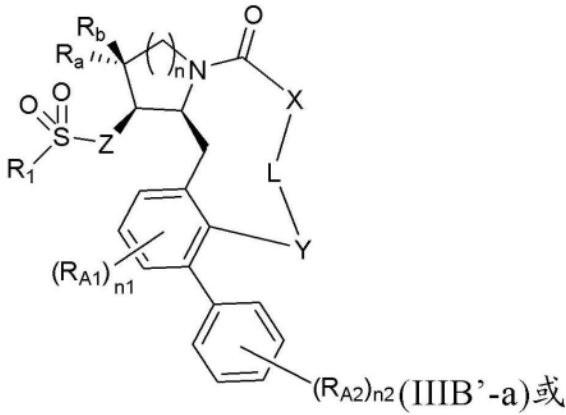
[0596] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0597] n_1 是在0至4范围内的整数;且[0598] n_2 是在0至4范围内的整数。

[0599] 在某些实施方案中,化合物具有式(IIIB')、(IIIB'-a)或(IIIB'-b):



[0600]



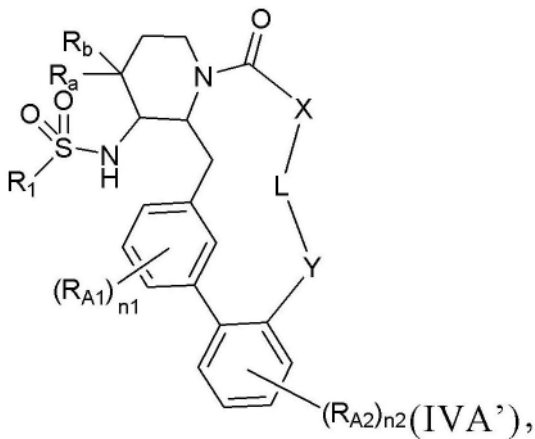
[0601] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0602] n1是在0至3范围内的整数;且

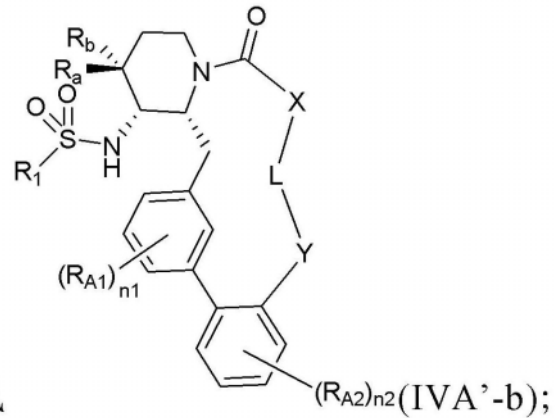
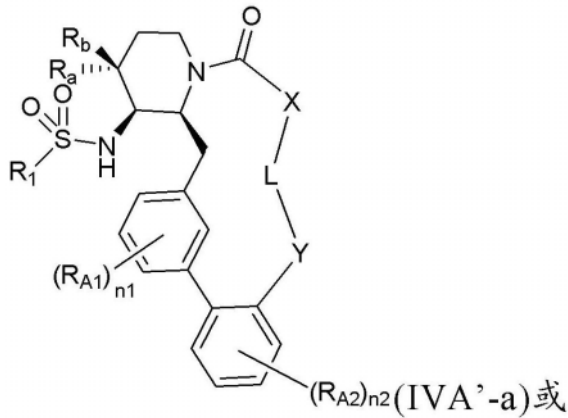
[0603] n2是在0至5范围内的整数。

[0604] 在某些实施方案中,化合物具有式(IVA')、(IVA'-a)或(IVA'-b):

[0605]



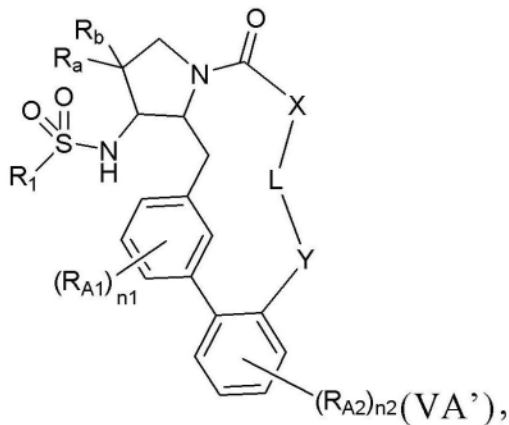
[0606]



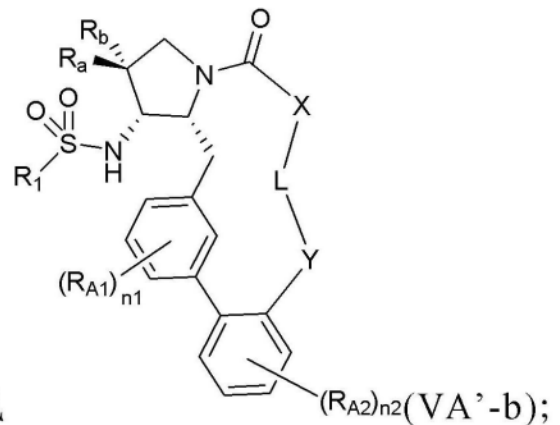
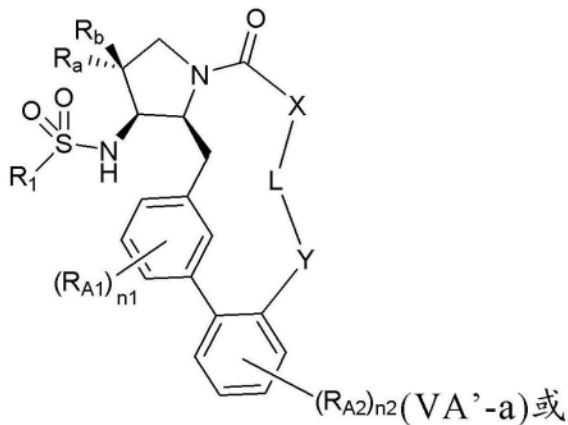
[0607] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0608] n_1 是在0至4范围内的整数;且[0609] n_2 是在0至4范围内的整数。

[0610] 在某些实施方案中,化合物具有式(VA')、(VA'-a)或(VA'-b):



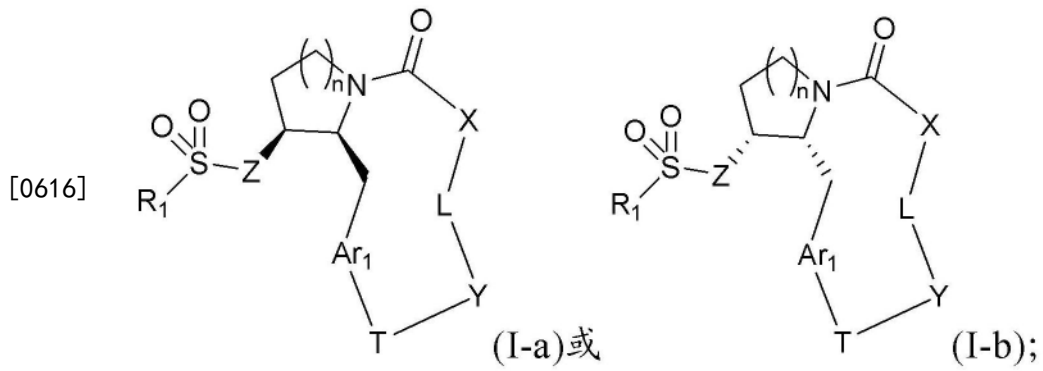
[0611]



[0612] 或其药学上可接受的盐,其中:

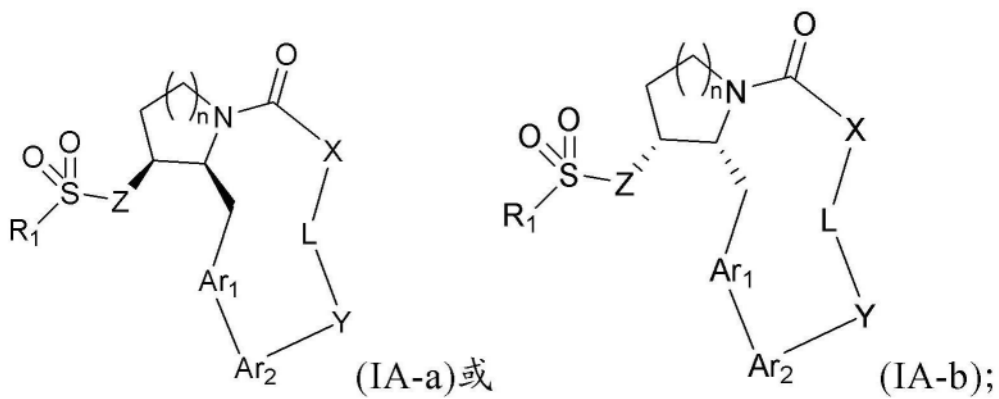
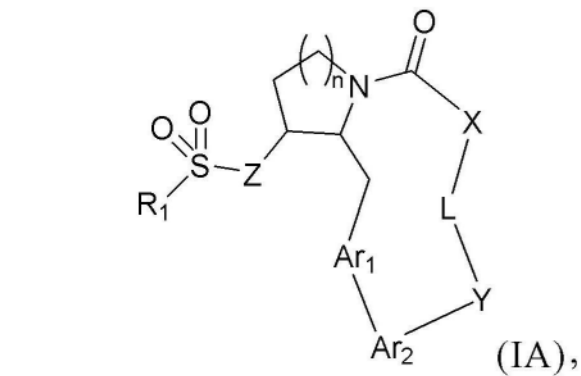
[0613] n_1 是在0至4范围内的整数;且[0614] n_2 是在0至4范围内的整数。

[0615] 在某些实施方案中,化合物具有式(I-a)或(I-b):



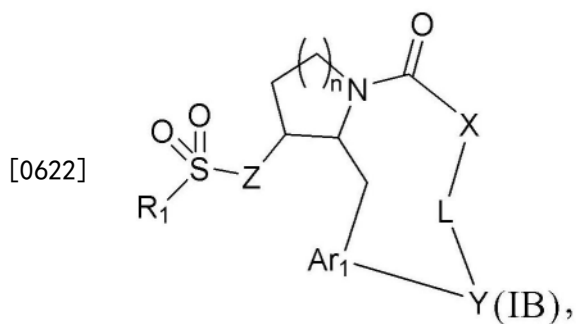
[0617] 或其药学上可接受的盐。

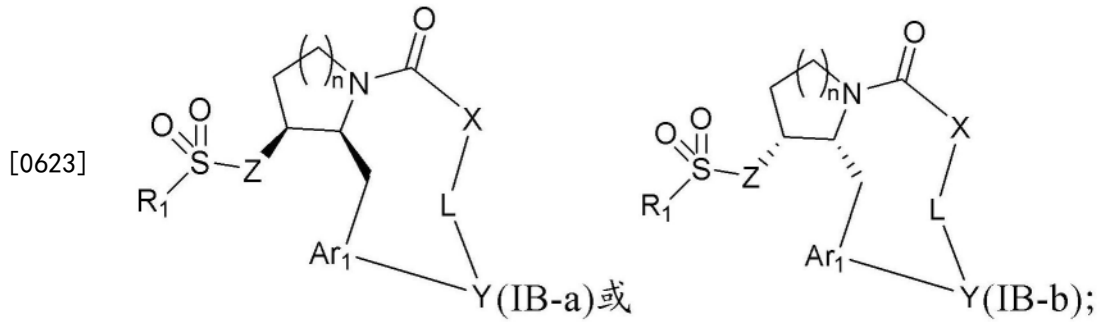
[0618] 在某些实施方案中,化合物具有式 (IA)、(IA-a) 或 (IA-b) :



[0620] 或其药学上可接受的盐。

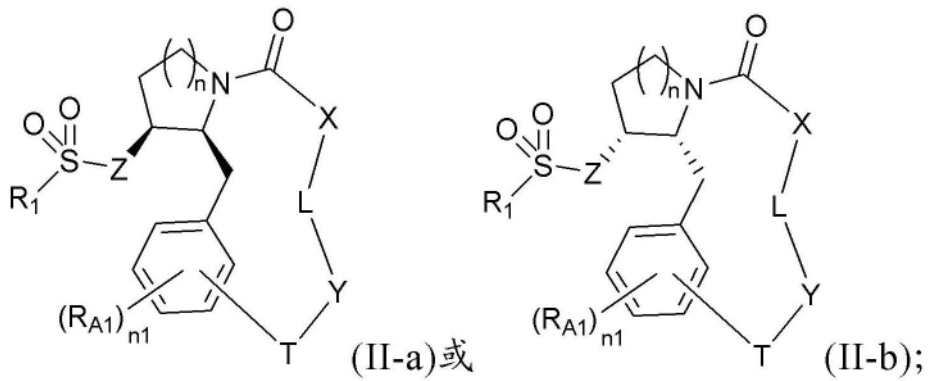
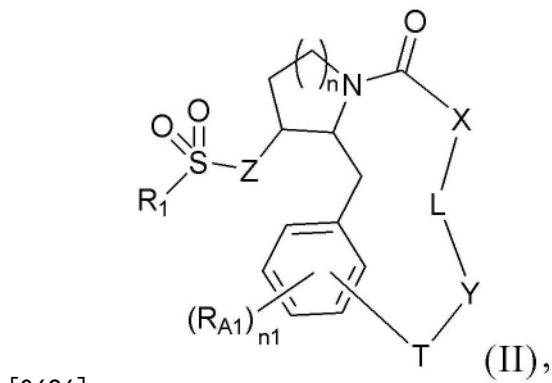
[0621] 在某些实施方案中,化合物具有式 (IB)、(IB-a) 或 (IB-b) :





[0624] 或其药学上可接受的盐。

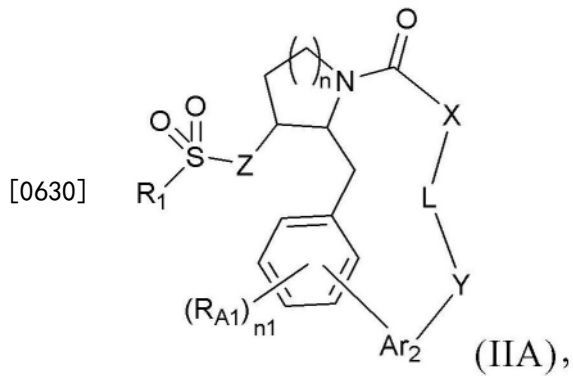
[0625] 在某些实施方案中,化合物具有式(II)、(II-a)或(II-b):

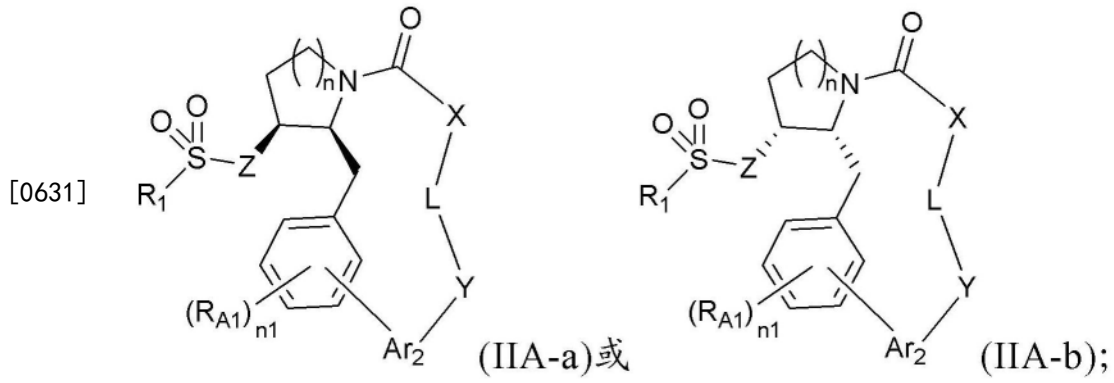


[0627] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0628] n1是在0至4范围内的整数。

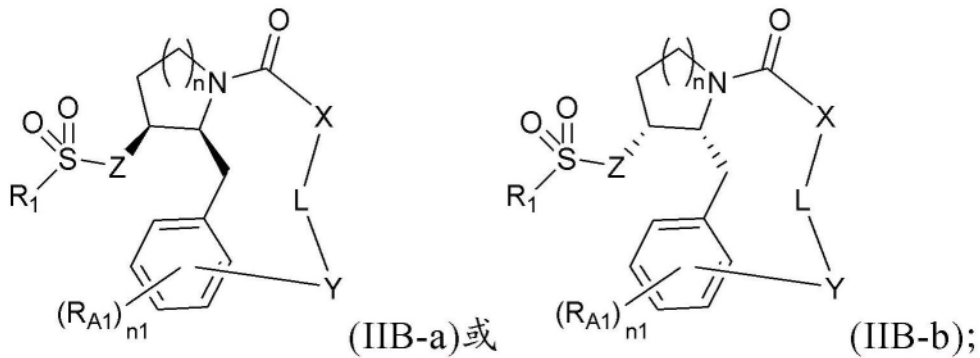
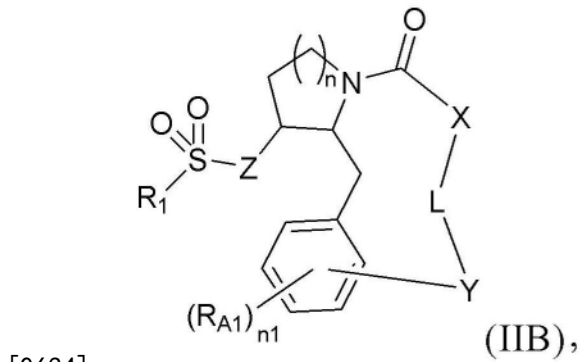
[0629] 在某些实施方案中,化合物具有式(IIA)、(IIA-a)或(IIA-b):





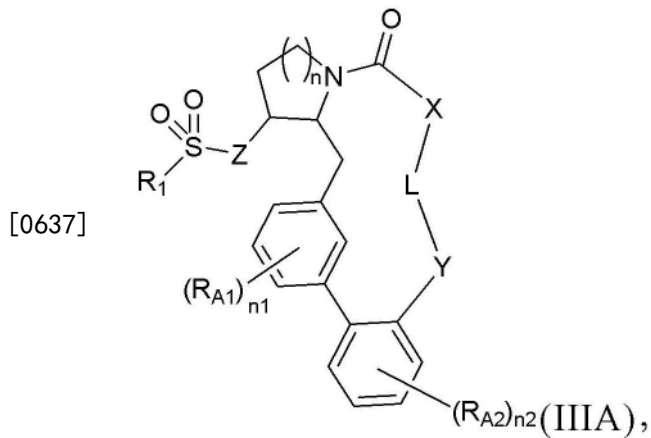
[0632] 或其药学上可接受的盐。

[0633] 在某些实施方案中,化合物具有式(IIB)、(IIB-a)或(IIB-b) :

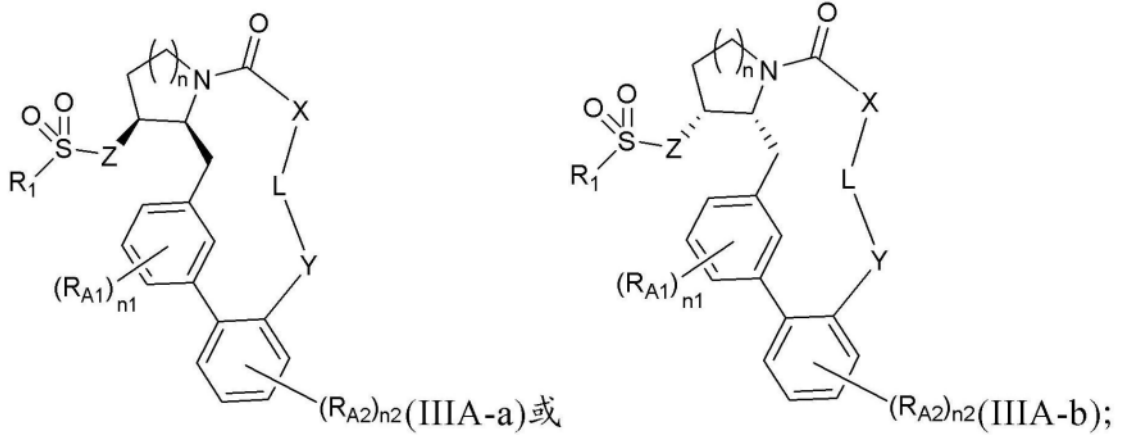


[0635] 或其药学上可接受的盐。

[0636] 在某些实施方案中,化合物具有式(IIIA)、(IIIA-a)或(IIIA-b) :



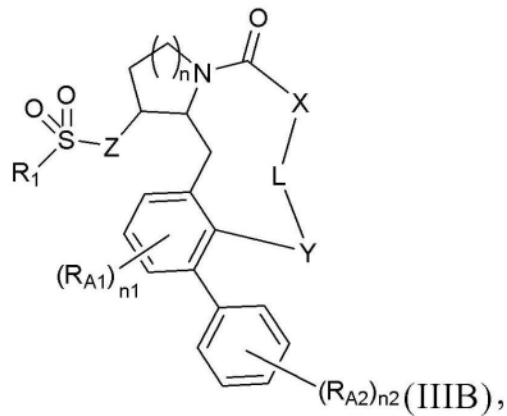
[0638]



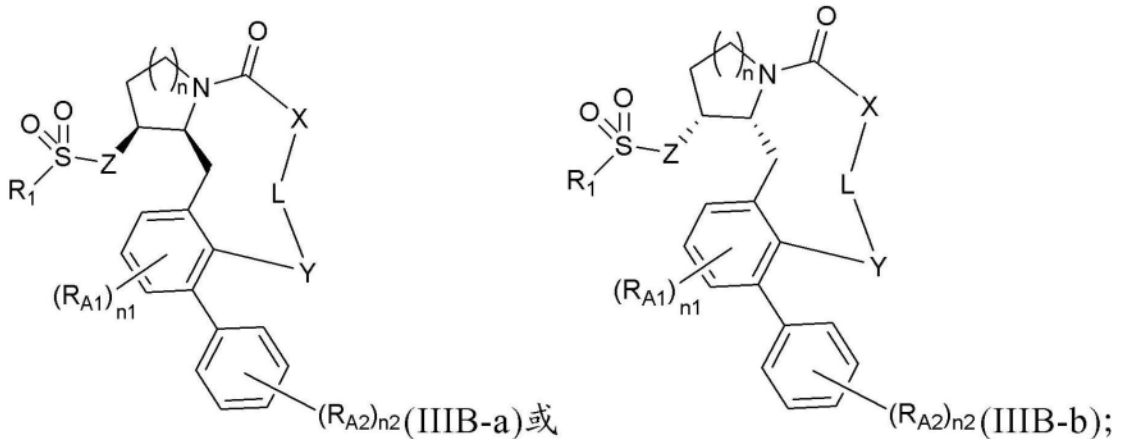
[0639] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0640] n₁是在0至4范围内的整数;且[0641] n₂是在0至4范围内的整数。

[0642] 在某些实施方案中,化合物具有式(IIIB)、(IIIB-a)或(IIIB-b):



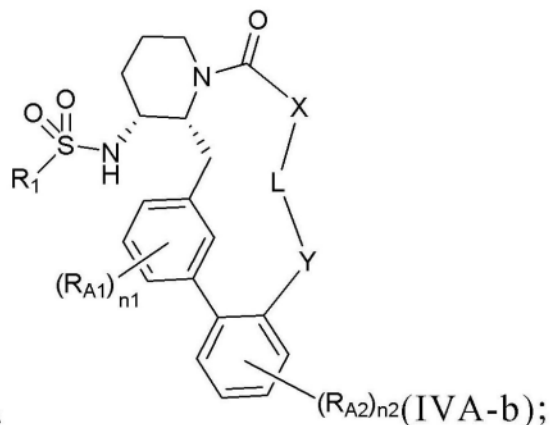
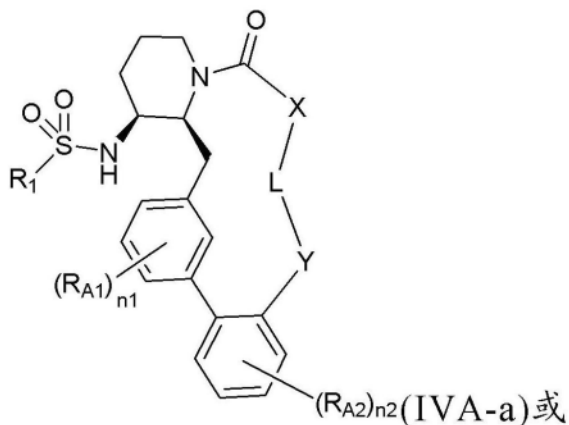
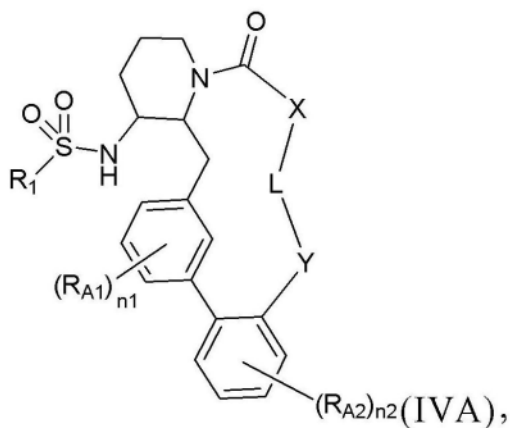
[0643]



[0644] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0645] n₁是在0至3范围内的整数;且[0646] n₂是在0至5范围内的整数。

[0647] 在某些实施方案中,化合物具有式(IVA)、(IVA-a)或(IVA-b):

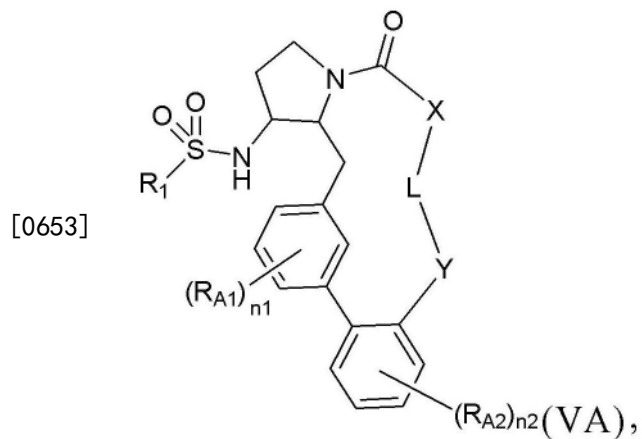


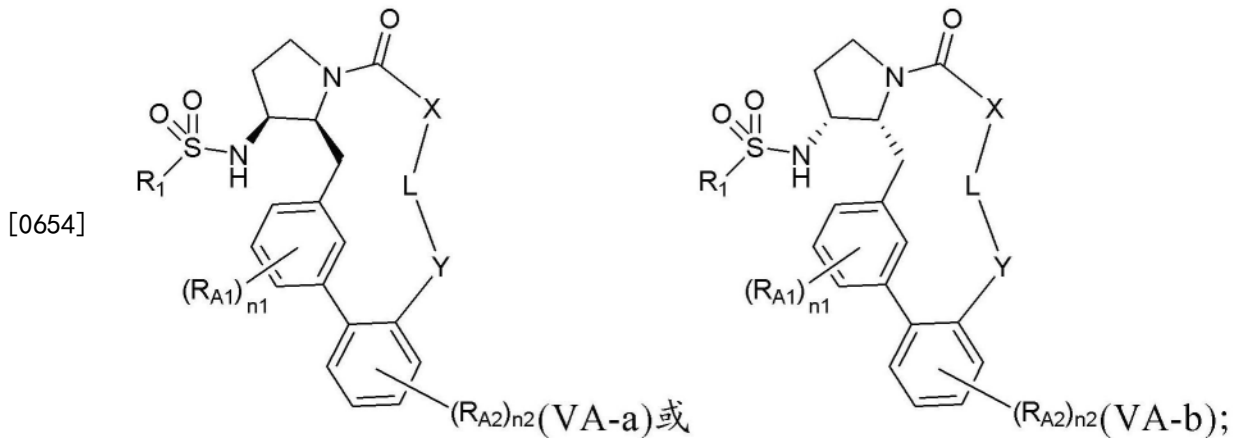
[0649] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0650] n_1 是在0至4范围内的整数;且

[0651] n_2 是在0至4范围内的整数。

[0652] 在某些实施方案中,化合物具有式(VA)、(VA-a)或(VA-b):





[0655] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0656] n_1 是在0至4范围内的整数;且

[0657] n_2 是在0至4范围内的整数。

[0658] 在某些实施方案中,化合物具有本文描述的结构式或其药学上可接受的盐,其中:

[0659] R_1 是-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个 R_{1S} 取代且 C_1 - C_6 烷基被一个或多个 R_{1S} 取代;

[0660] 每个 R_{1S} 独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷基;

[0661] 每个 R_{A1} 独立地是卤素;

[0662] 每个 R_{A2} 独立地是卤素;

[0663] n_1 是在0至4范围内的整数;且

[0664] n_2 是在0至4范围内的整数。

[0665] 在某些实施方案中,所述化合物选自在表A1中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

[0666] 在某些实施方案中,所述化合物选自化合物编号A1-6、A1-6、A1-10、A1-15、A1-42、A1-58、A1-59、A1-60、A1-61、A1-63至A1-102及其药学上可接受的盐。

[0667] 在某些实施方案中,所述化合物选自在表A2中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

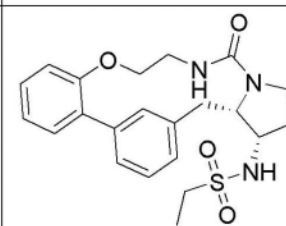
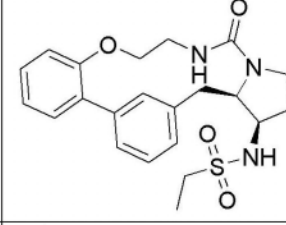
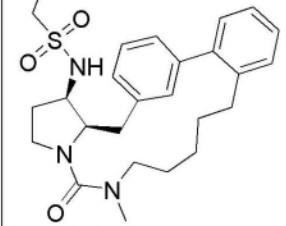
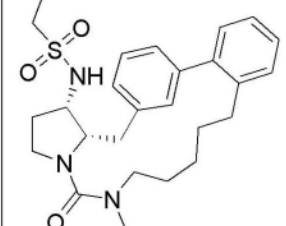
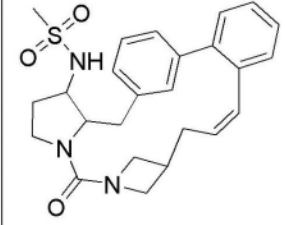
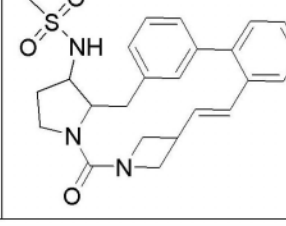
[0668] 在某些实施方案中,所述化合物选自在表B1中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

[0669] 在某些实施方案中,所述化合物选自在表B2中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

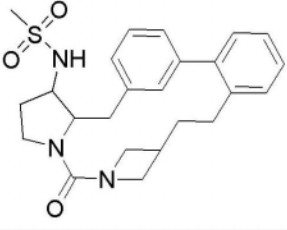
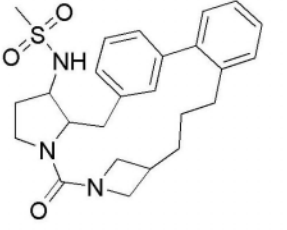
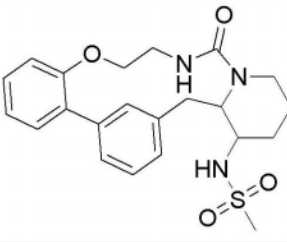
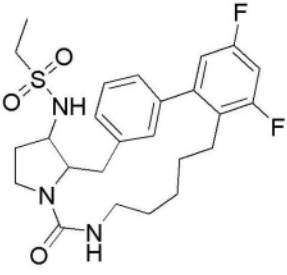
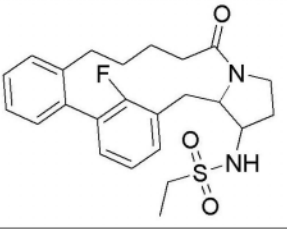
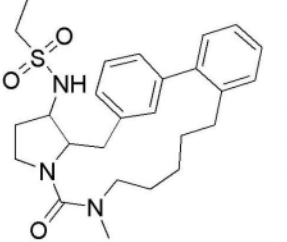
[0670] 表A1

化合物编号	结构
A1-1	
A1-2	
A1-3	
A1-4	
A1-5	
A1-6	

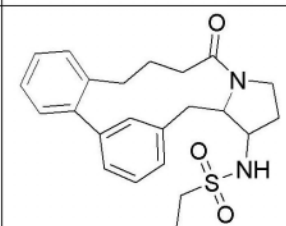
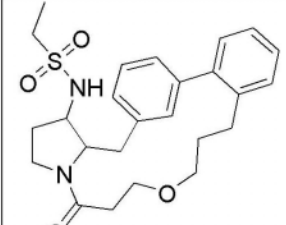
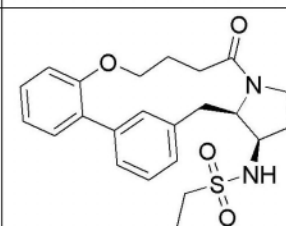
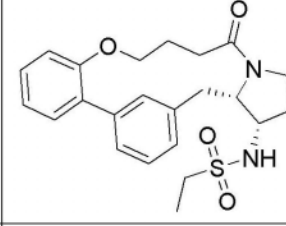
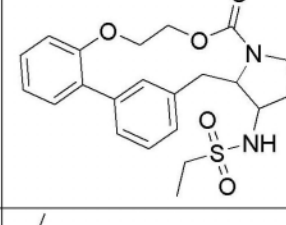
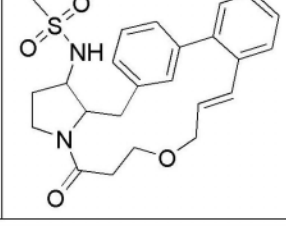
[0671]

化合物编号	结构
A1-7	
A1-8	
A1-9	
A1-10	
A1-11	
A1-12	

[0672]

化合物编号	结构
A1-13	
A1-14	
A1-15	
A1-16	
A1-17	
A1-18	

[0673]

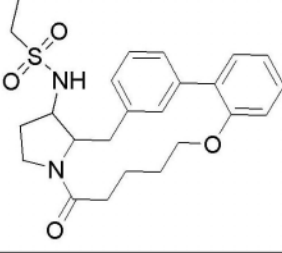
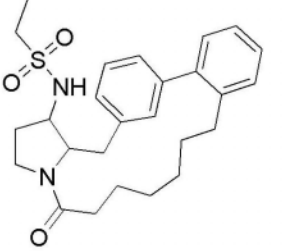
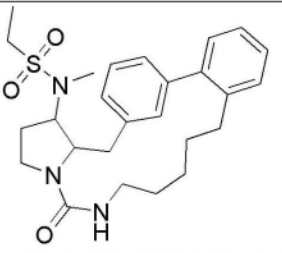
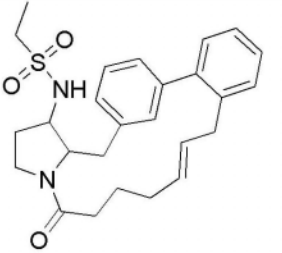
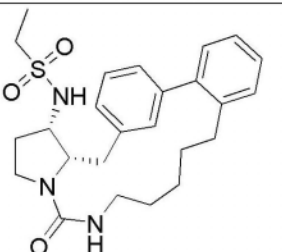
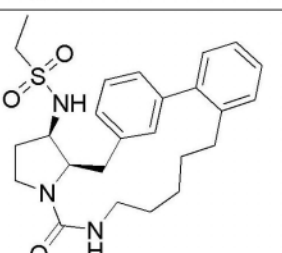
化合物编号	结构
A1-19	
A1-20	
A1-21	
A1-22	
A1-23	
A1-24	

[0674]

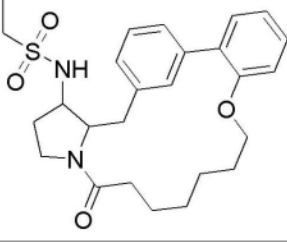
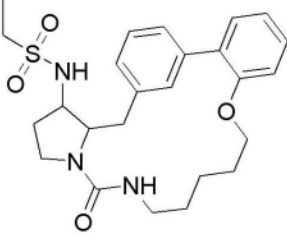
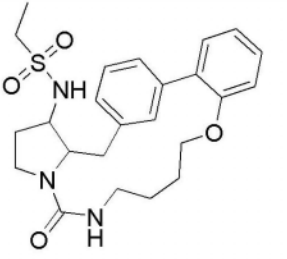
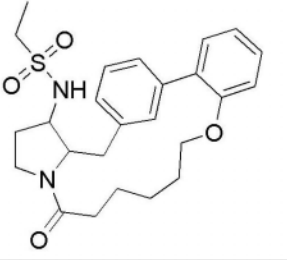
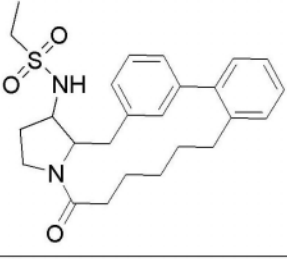
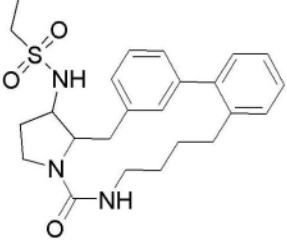
化合物编号	结构
A1-25	
A1-26	
A1-27	
[0675] A1-28	
A1-29	
A1-30	
A1-31	

化合物编号	结构
A1-32	
A1-33	
A1-34	
A1-35	
A1-36	
A1-37	

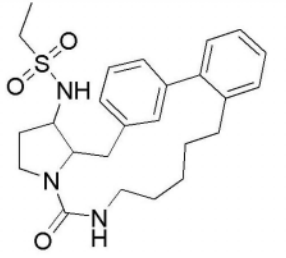
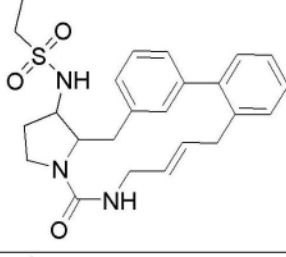
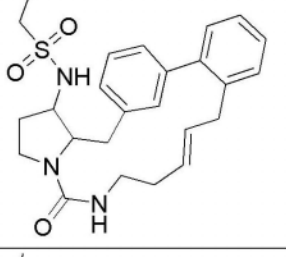
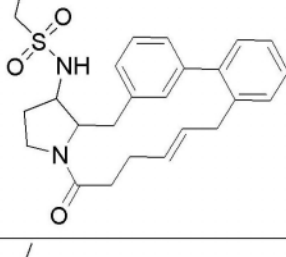
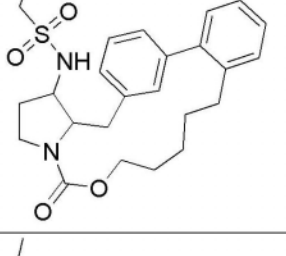
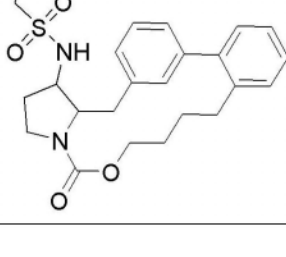
[0676]

化合物编号	结构
A1-38	
A1-39	
A1-40	
A1-41	
A1-42	
A1-43	

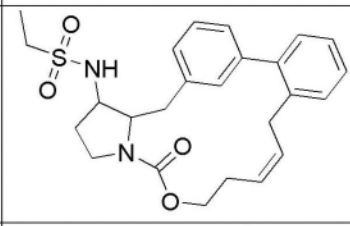
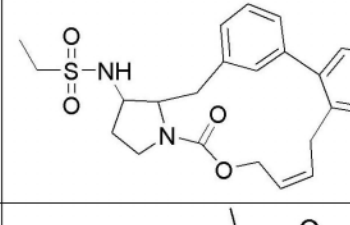
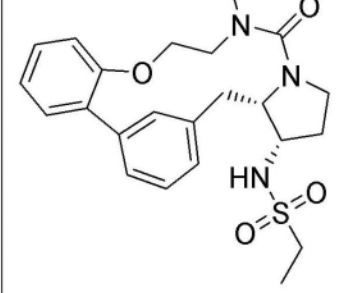
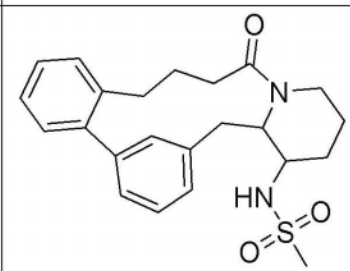
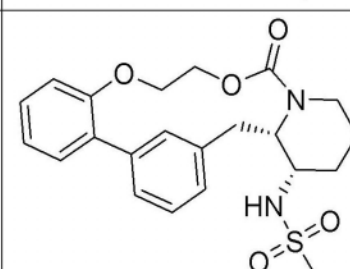
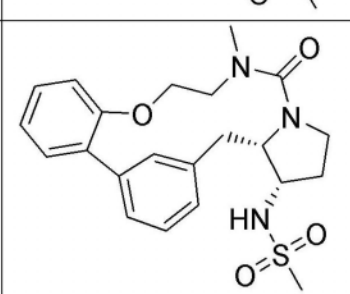
[0677]

化合物编号	结构
A1-44	
A1-45	
A1-46	
A1-47	
A1-48	
A1-49	

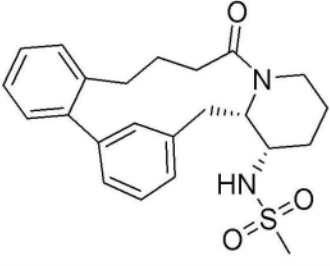
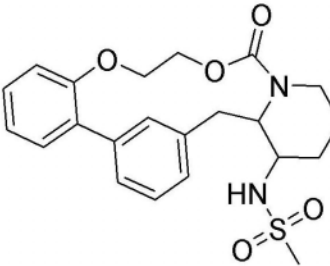
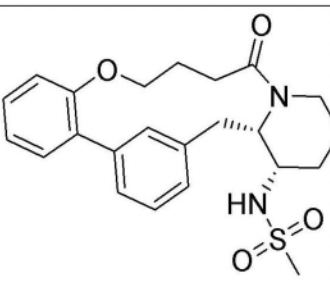
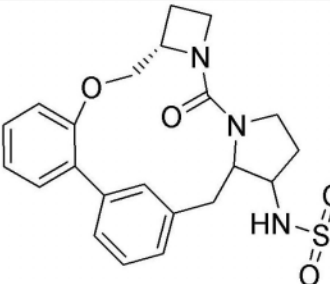
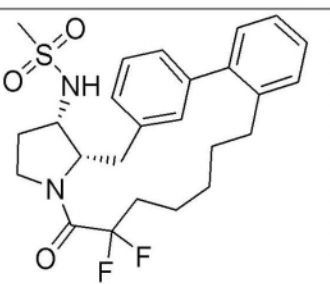
[0678]

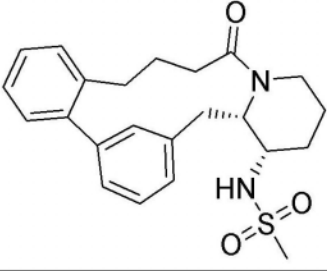
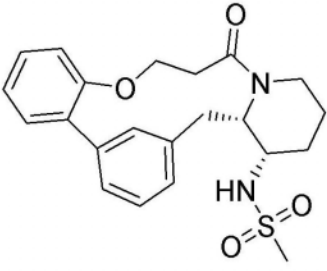
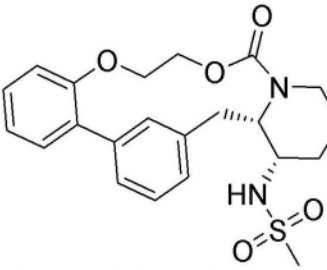
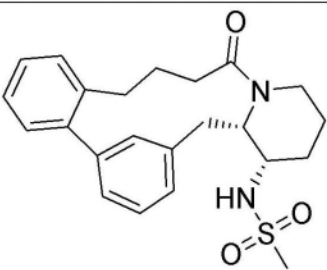
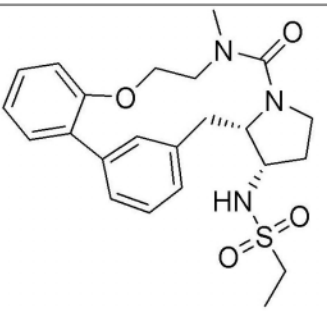
化合物编号	结构
A1-50	
A1-51	
A1-52	
A1-53	
A1-54	
A1-55	

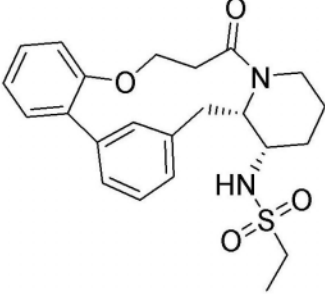
[0679]

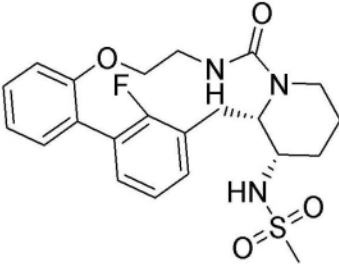
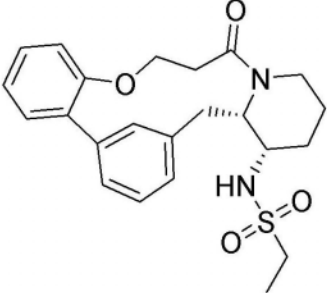
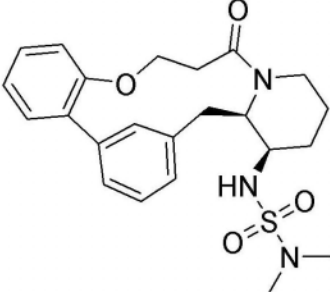
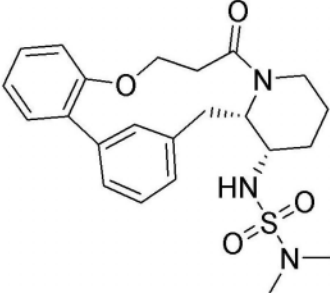
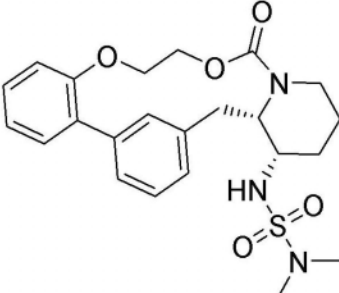
化合物编号	结构
A1-56	
A1-57	
A1-58	
A1-59	
A1-60	
A1-61	

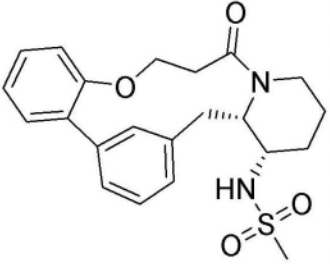
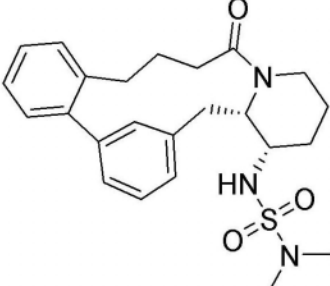
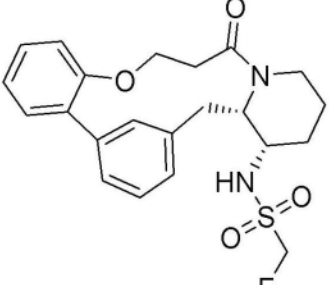
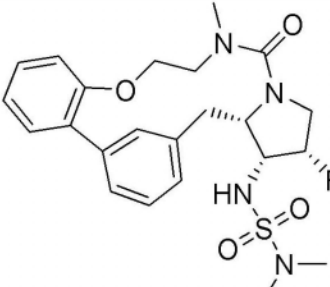
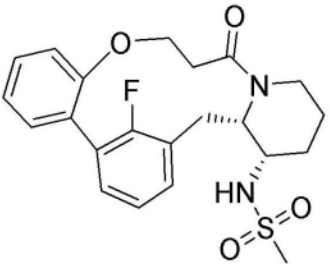
[0680]

化合物编号	结构
A1-62	
A1-63	
[0681] A1-64	
A1-65	
A1-66	

化合物编号	结构
A1-67	
A1-68	
[0682] A1-69	
A1-70	
A1-71	

化合物编号	结构
[0683] A1-72	 <p>The chemical structure of compound A1-72 is a complex molecule. It features a central piperidine ring. Attached to the piperidine ring are: a carbonyl group (C=O) at the 2-position; a propyl chain at the 3-position, which is further substituted with a phenoxy group and a phenyl ring; and a sulfonamide group (-NH-SO₂-CH₂-CH₃) at the 4-position. The stereochemistry is indicated with dashed and wedged bonds.</p>

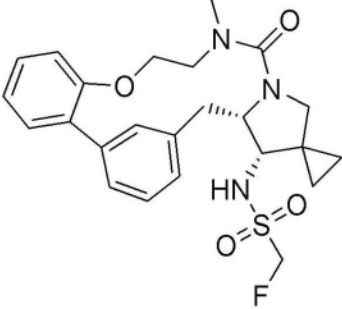
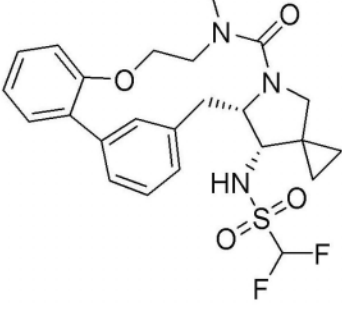
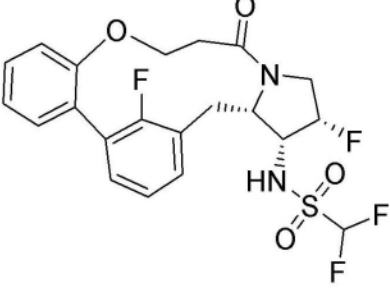
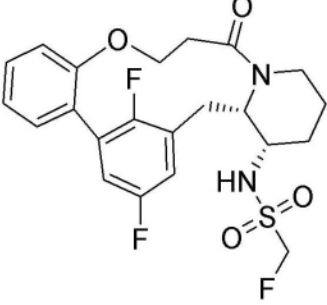
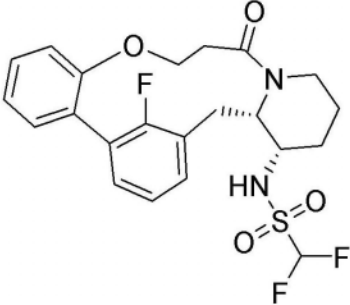
A1-73	
A1-74	
[0684] A1-75	
A1-76	
A1-77	

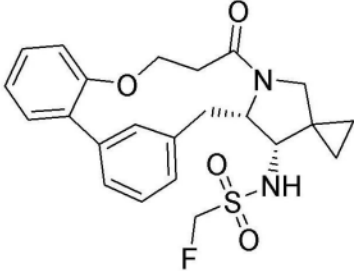
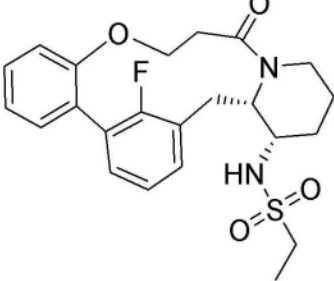
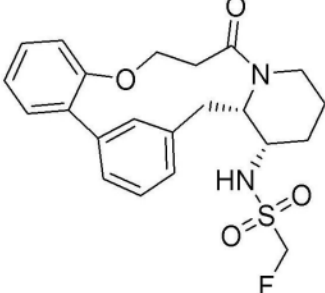
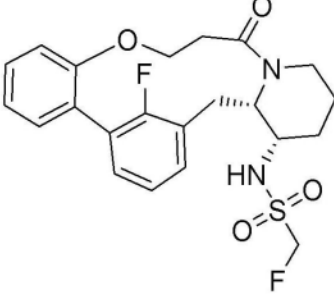
A1-78	
A1-79	
[0685] A1-80	
A1-81	
A1-82	

A1-83	
A1-84	
[0686] A1-85	
A1-86	
A1-87	

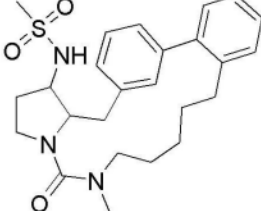
[0687]

A1-88	
A1-89	
A1-90	
A1-91	
A1-92	
A1-93	

A1-94	
A1-95	
[0688] A1-96	
A1-97	
A1-98	

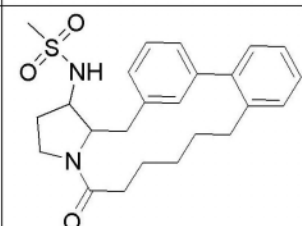
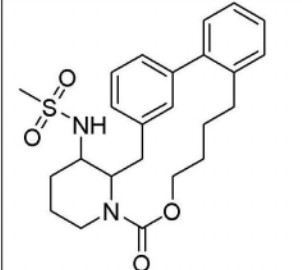
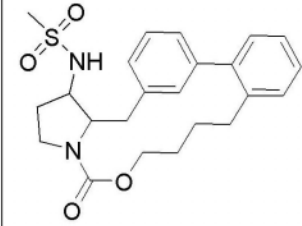
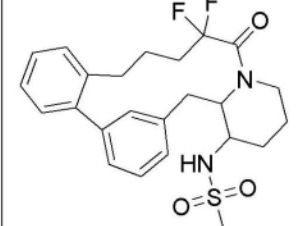
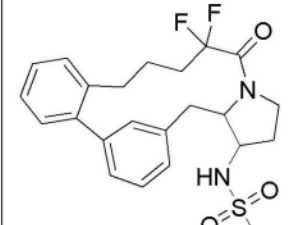
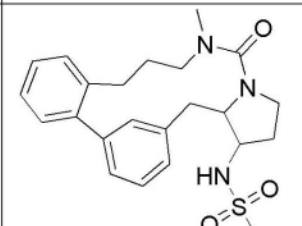
<p>A1-99</p>	
<p>A1-100</p>	
<p>[0689] A1-101</p>	
<p>A1-102</p>	

[0690] 表A2

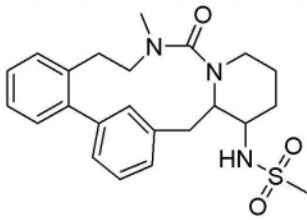
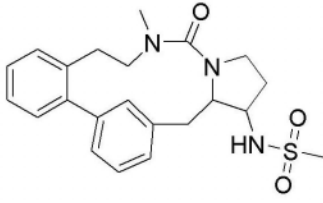
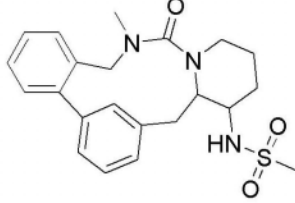
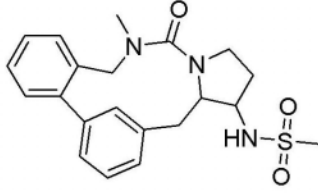

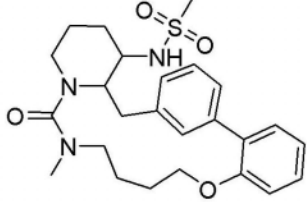
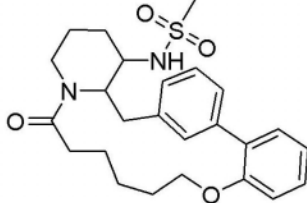
<p>化合物编号</p>	<p>结构</p>
<p>[0691] A2-1</p>	

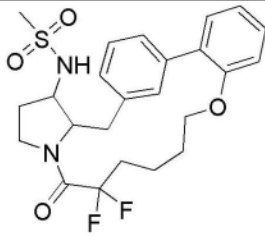
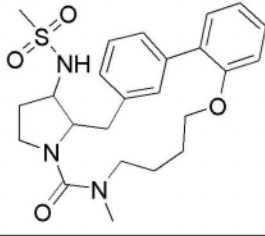
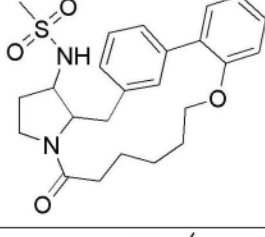
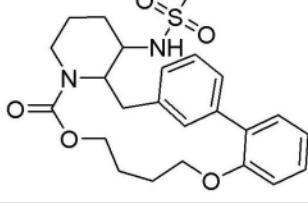
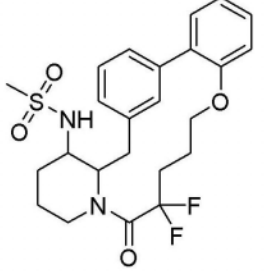
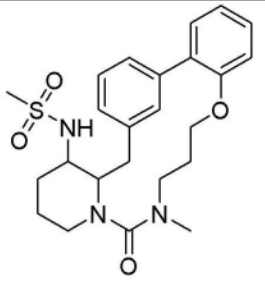
化合物编号	结构
A2-2	
A2-3	
A2-4	
A2-5	
A2-6	
A2-7	

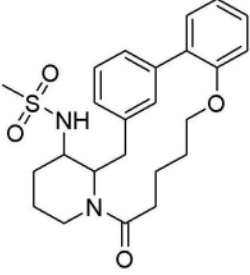
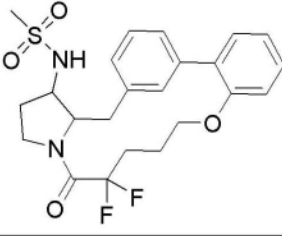
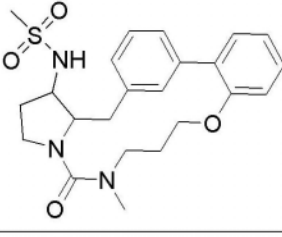
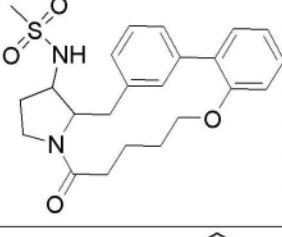
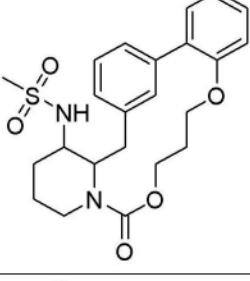
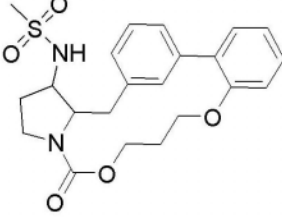
[0692]

化合物编号	结构
A2-8	
A2-9	
A2-10	
A2-11	
A2-12	
A2-13	

[0693]

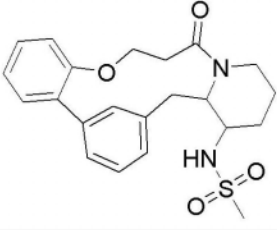
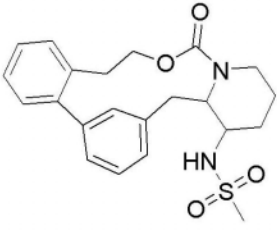
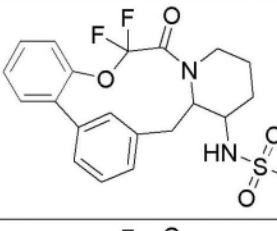
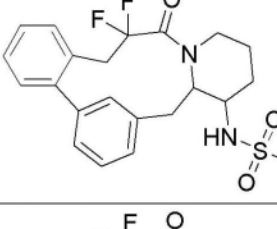
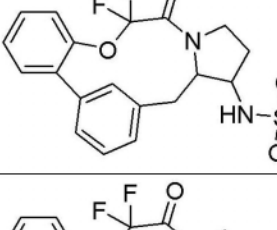
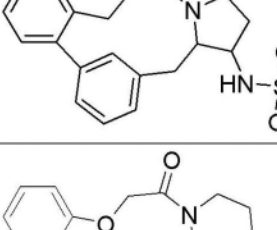
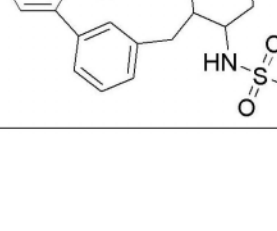
化合物编号	结构
A2-14	
A2-15	
A2-16	
[0694] A2-17	
A2-18	
A2-19	
A2-20	

化合物编号	结构
A2-21	
A2-22	
A2-23	
[0695]	
A2-24	
A2-25	
A2-26	

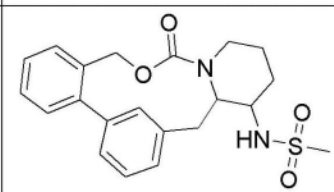
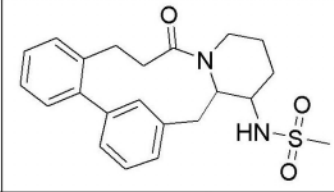
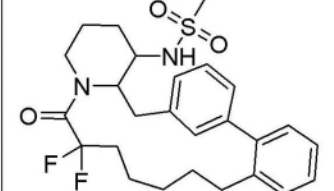
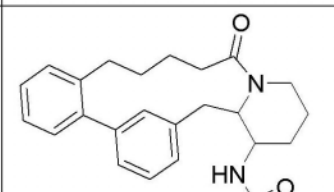
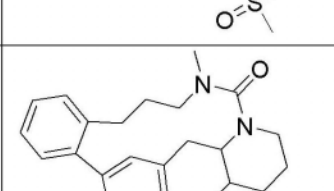
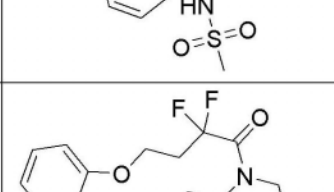
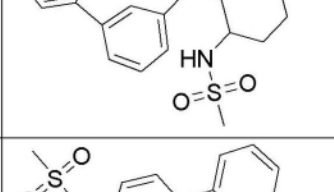
化合物编号	结构
A2-27	
A2-28	
A2-29	
A2-30	
A2-31	
A2-32	

[0696]

化合物编号	结构
A2-33	
A2-34	
A2-35	
[0697] A2-36	
A2-37	
A2-38	
A2-39	

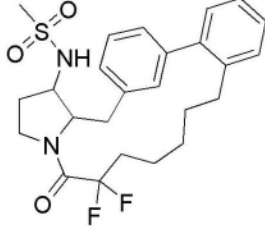
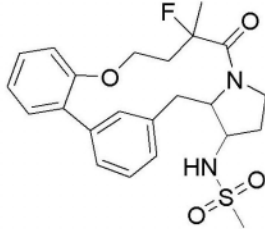
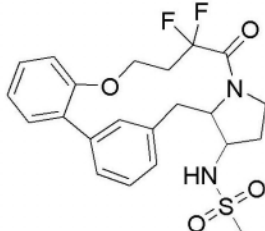
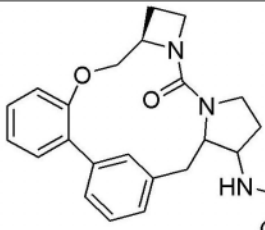
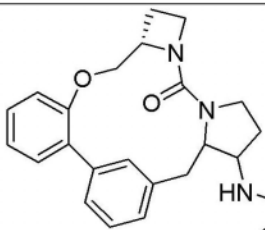
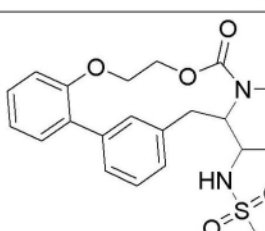
化合物编号	结构
A2-40	
A2-41	
A2-42	
A2-43	
A2-44	
A2-45	
A2-46	

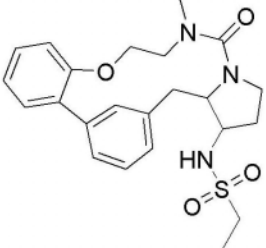
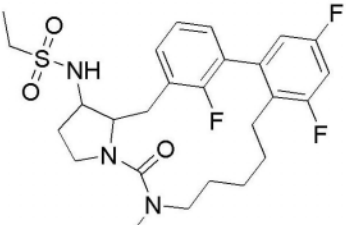
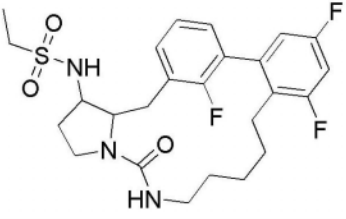
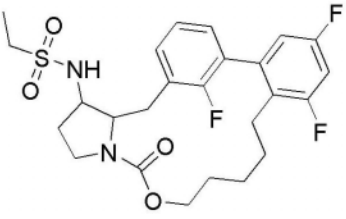
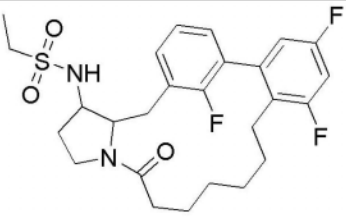
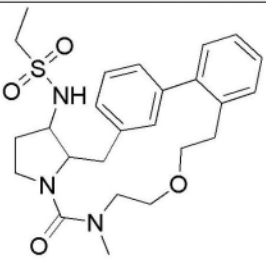
[0698]

化合物编号	结构
A2-47	
A2-48	
A2-49	
A2-50	
A2-51	
A2-52	
A2-53	

[0699]

[0700]

化合物编号	结构
A2-54	
A2-55	
A2-56	
A2-57	
A2-58	
A2-59	

化合物编号	结构
A2-60	
A2-61	
A2-62	
A2-63	
A2-64	
A2-65	

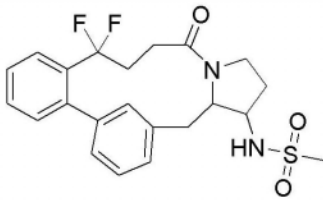
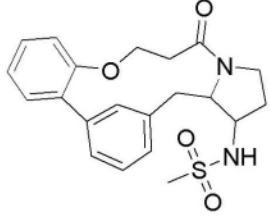
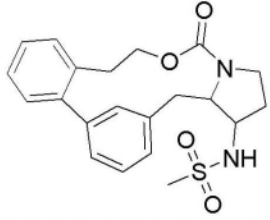
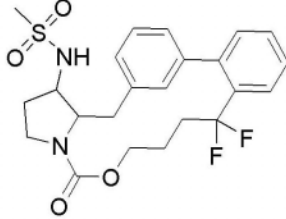
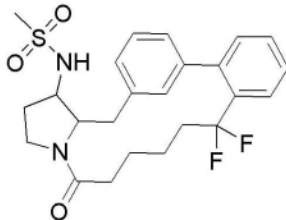
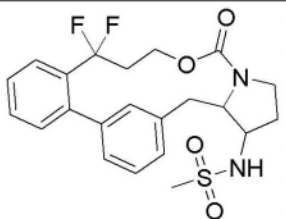
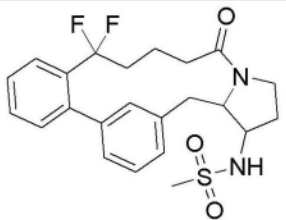
[0701]

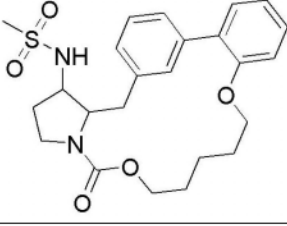
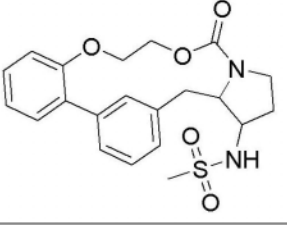
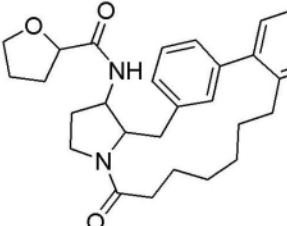
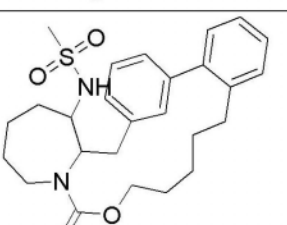
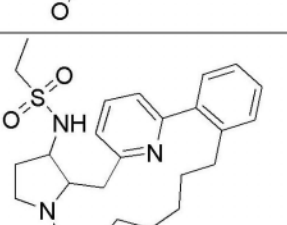
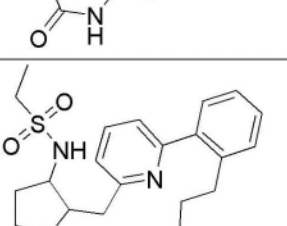
化合物编号	结构
A2-66	
A2-67	
A2-68	
A2-69	
A2-70	
A2-71	
A2-72	

[0702]

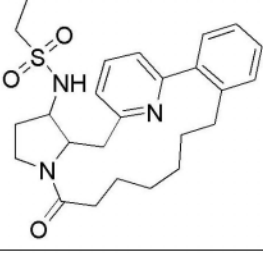
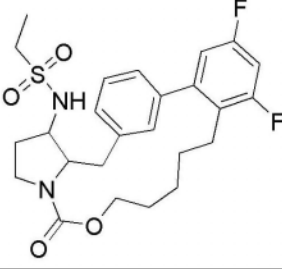
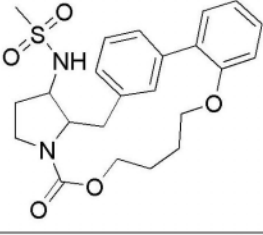
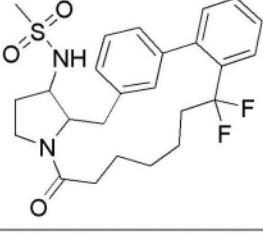
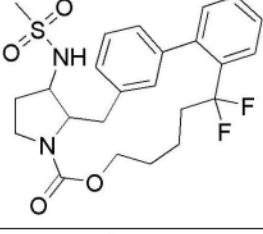
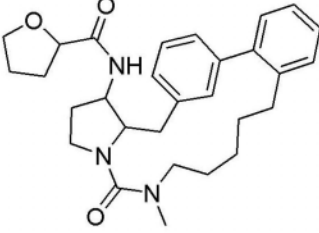
化合物编号	结构
A2-73	
A2-74	
A2-75	
A2-76	
A2-77	
A2-78	
A2-79	
A2-80	

[0703]

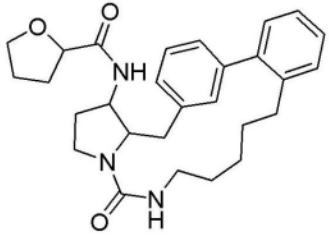
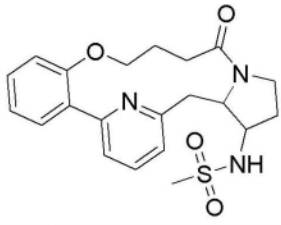
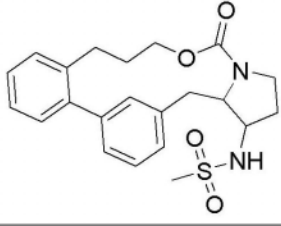
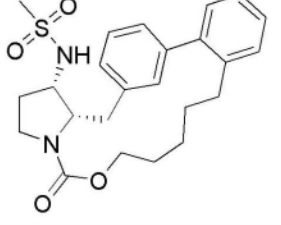
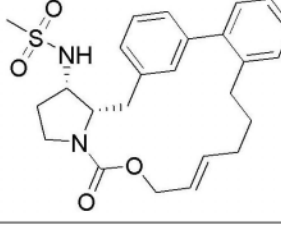
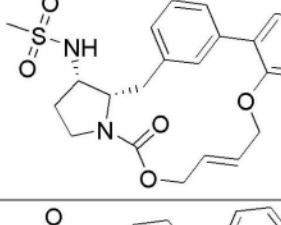
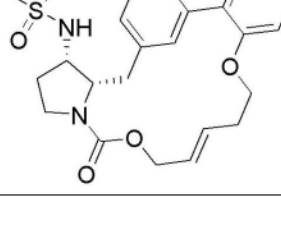
化合物编号	结构
A2-81	
A2-82	
A2-83	
[0704] A2-84	
A2-85	
A2-86	
A2-87	

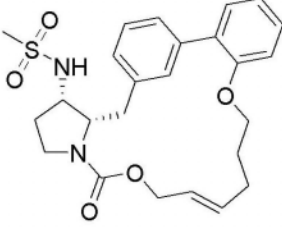
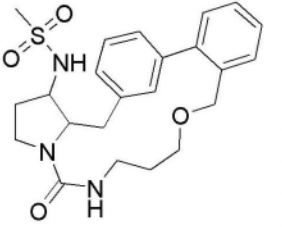
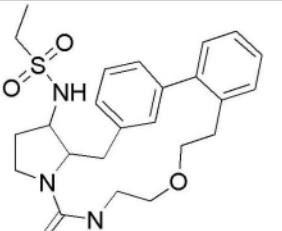
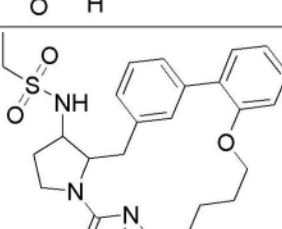
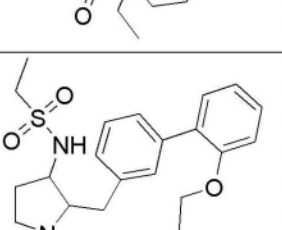
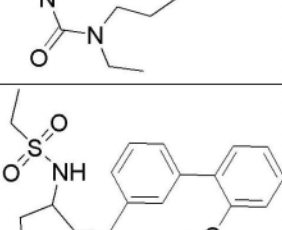
化合物编号	结构
A2-88	
A2-89	
A2-90	
A2-91	
A2-92	
A2-93	

[0705]

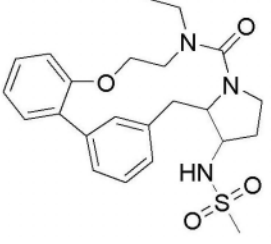
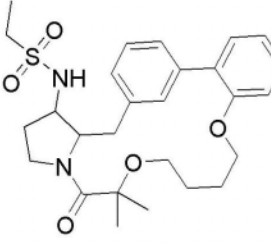
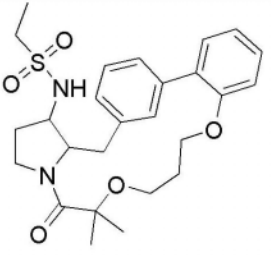
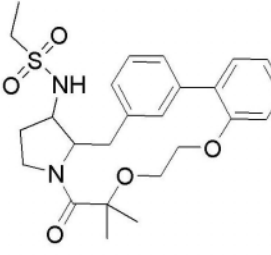
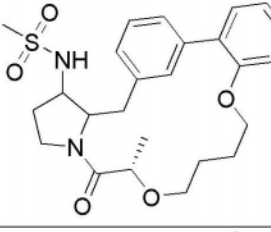
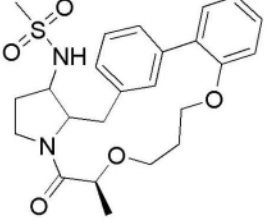
化合物编号	结构
A2-94	
A2-95	
A2-96	
A2-97	
A2-98	
A2-99	

[0706]

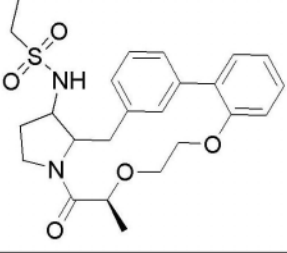
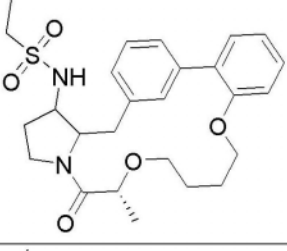
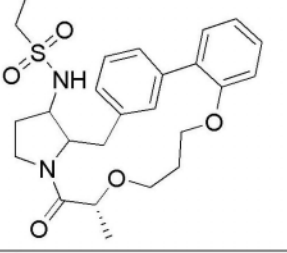
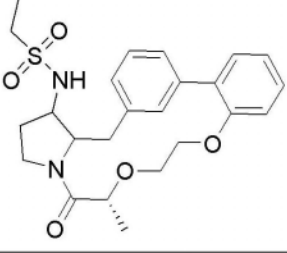
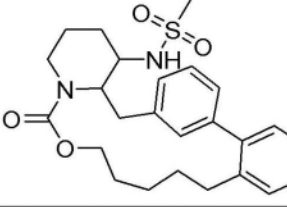
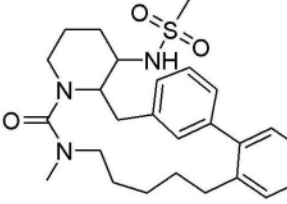
化合物编号	结构
A2-100	
A2-101	
A2-102	
[0707] A2-103	
A2-104	
A2-105	
A2-106	

化合物编号	结构
A2-107	
A2-108	
A2-109	
A2-110	
A2-111	
A2-112	

[0708]

化合物编号	结构
A2-113	
A2-114	
A2-115	
A2-116	
A2-117	
A2-118	

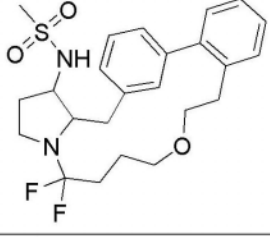
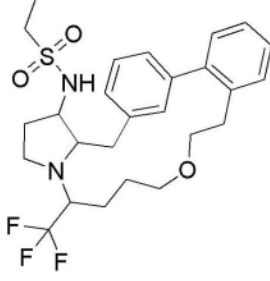
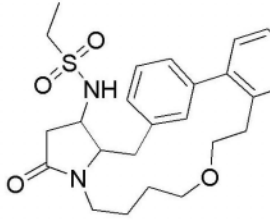
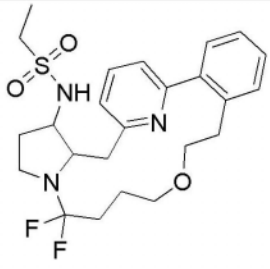
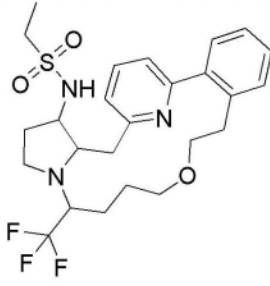
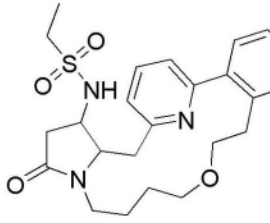
[0709]

化合物编号	结构
A2-119	
A2-120	
A2-121	
A2-122	
A2-123	
A2-124	

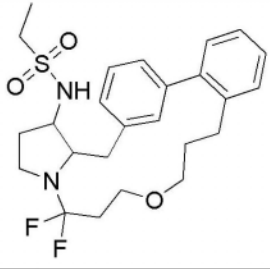
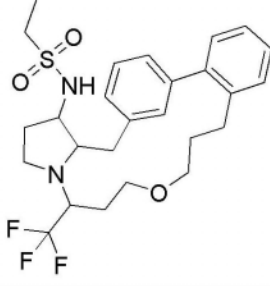
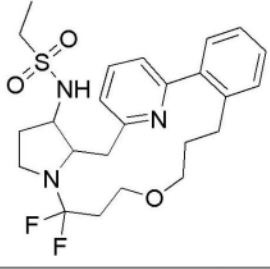
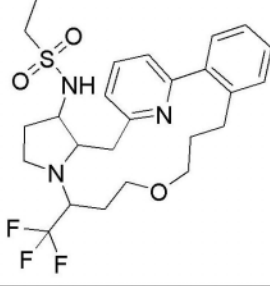
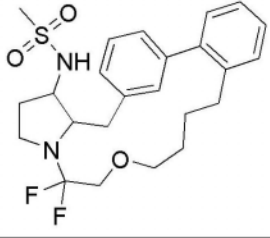
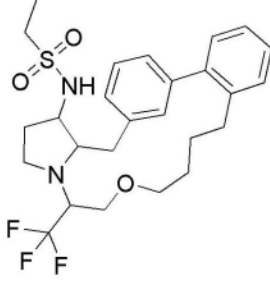
[0710]

化合物编号	结构
A2-127	
A2-128	
A2-129	
A2-130	
A2-131	
A2-132	

[0711]

化合物编号	结构
A2-133	
A2-134	
A2-135	
A2-136	
A2-137	
A2-138	

[0712]

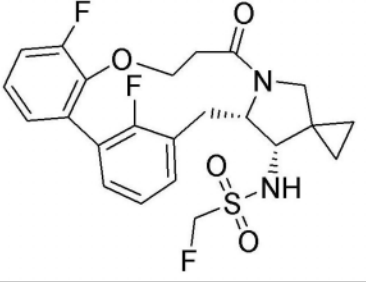
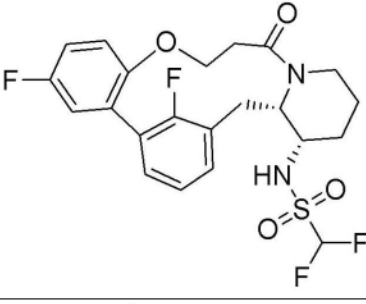
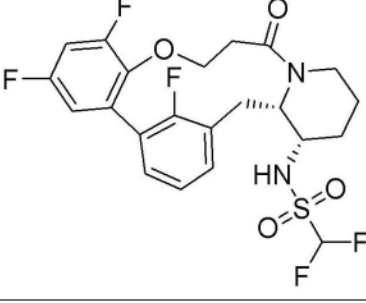
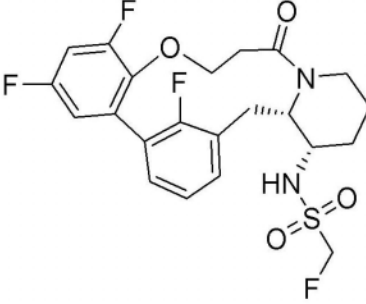
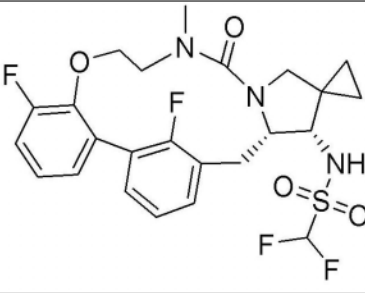
化合物编号	结构
A2-139	
A2-140	
A2-141	
A2-142	
A2-143	
A2-144	

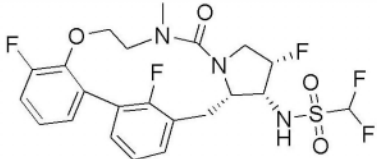
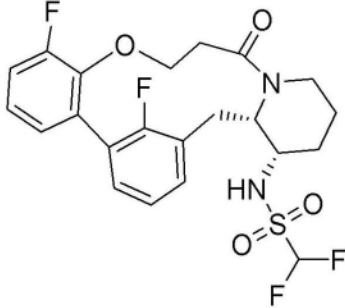
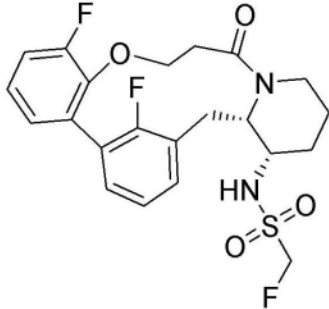
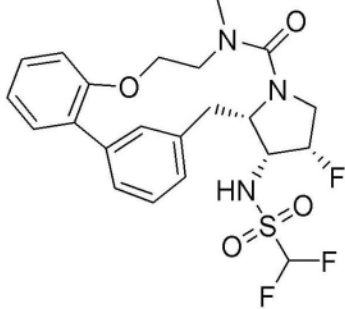
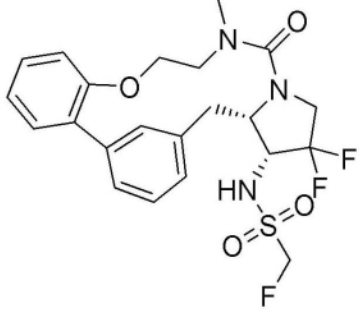
[0713]

化合物编号	结构
A2-145	
A2-146	

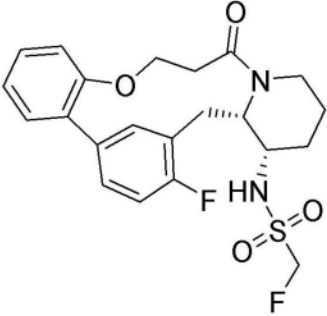
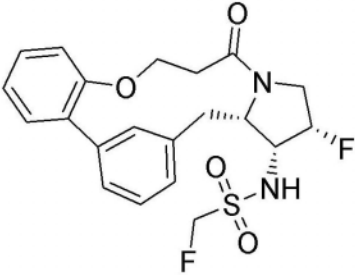
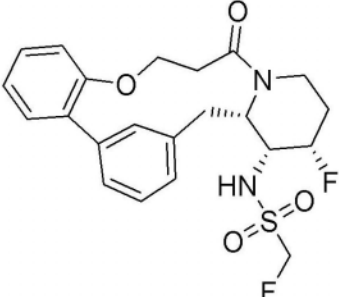
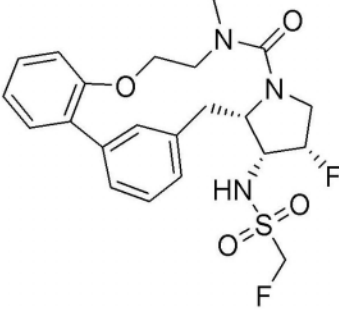
[0715] 表B1

化合物编号	结构
B1-1	
B1-2	
B1-3	

化合物编号	结构
B1-4	
B1-5	
[0717] B1-6	
B1-7	
B1-8	

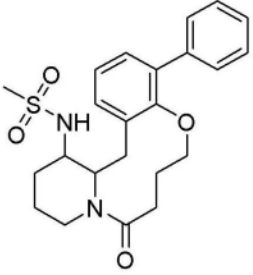
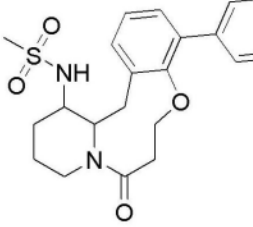
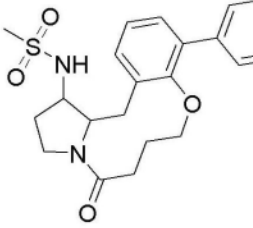
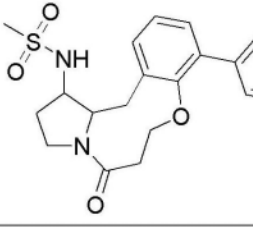
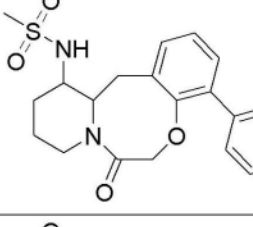
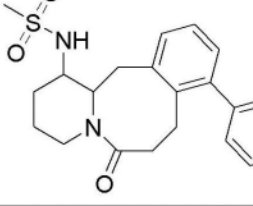
化合物编号	结构
B1-9	
B1-10	
B1-11	
B1-12	
B1-13	

[0718]

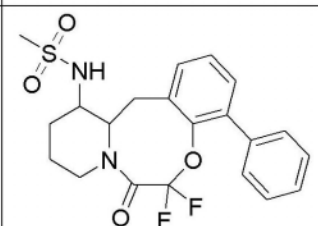
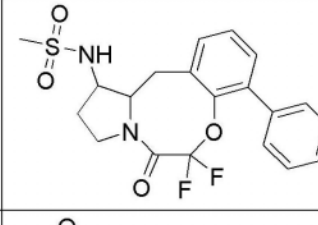
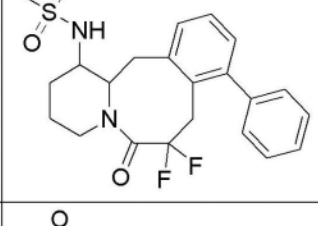
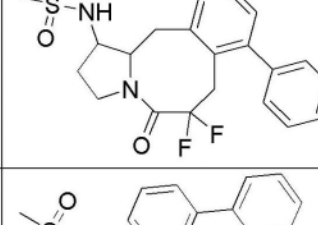
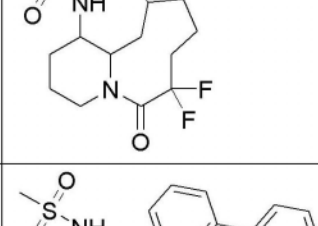
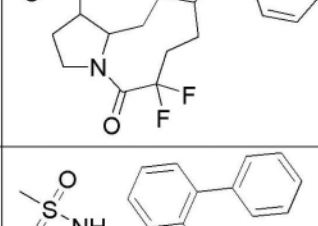
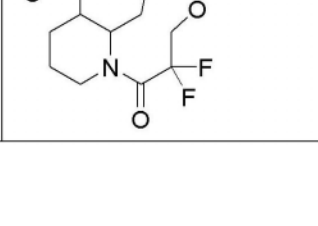
化合物编号	结构
B1-14	
B1-15	
B1-16	
B1-17	

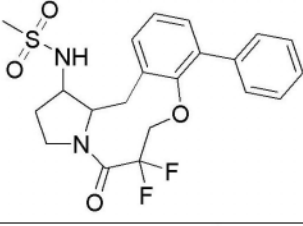
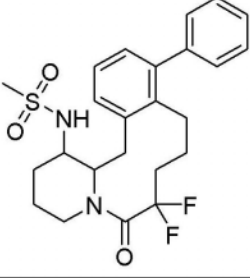
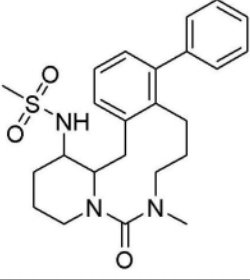
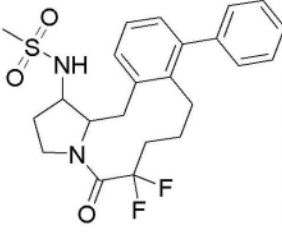
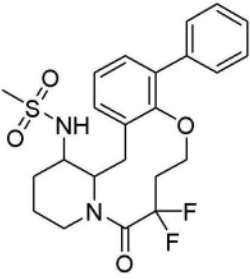
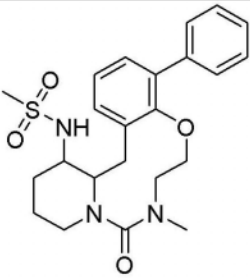
[0719]

[0720] 表B2

化合物编号	结构
B2-1	
B2-2	
B2-3	
B2-4	
B2-5	
B2-6	

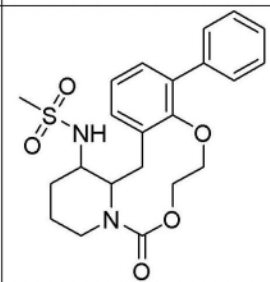
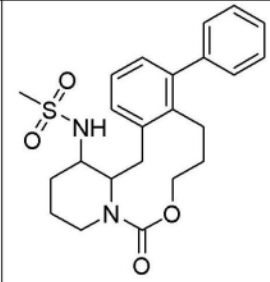
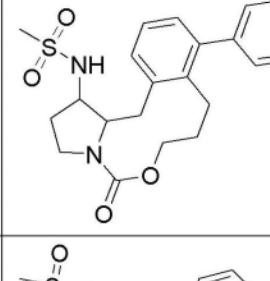
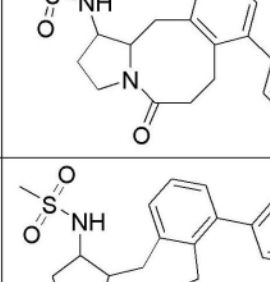
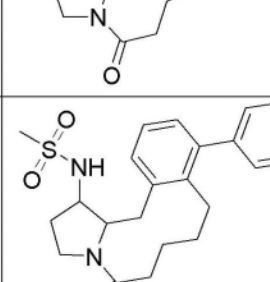
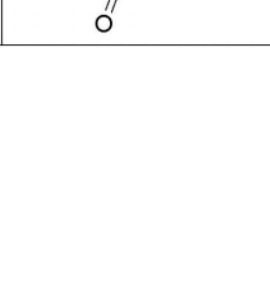
[0721]

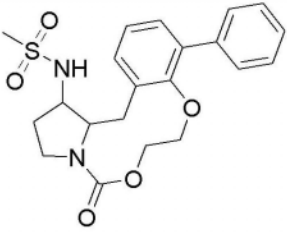
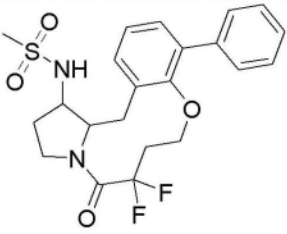
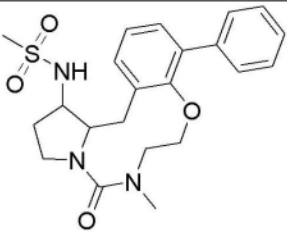
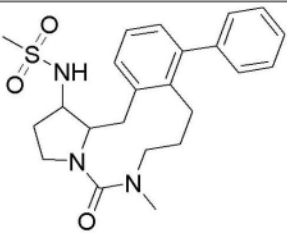
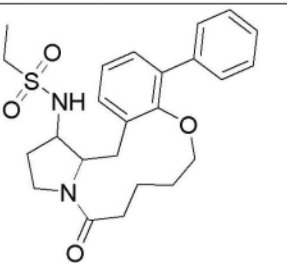
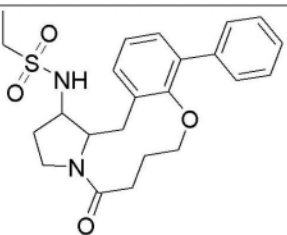
化合物编号	结构
B2-7	
B2-8	
B2-9	
[0722] B2-10	
B2-11	
B2-12	
B2-13	

化合物编号	结构
B2-14	
B2-15	
B2-16	
B2-17	
B2-18	
B2-19	

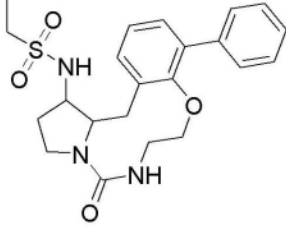
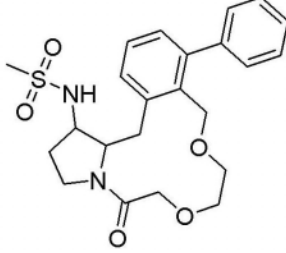
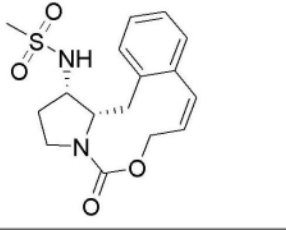
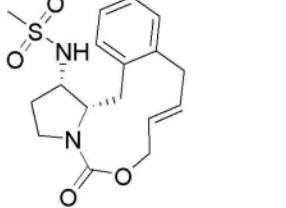
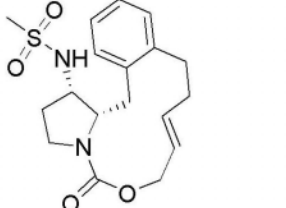
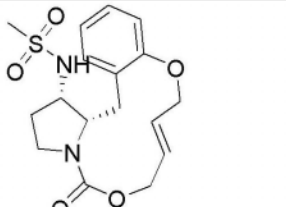
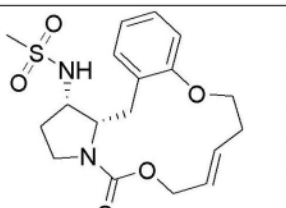
[0723]

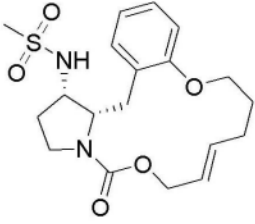
[0724]

化合物编号	结构
B2-20	
B2-21	
B2-22	
B2-23	
B2-24	
B2-25	

化合物编号	结构
B2-26	
B2-27	
B2-28	
B2-29	
B2-30	
B2-31	

[0725]

化合物编号	结构
B2-32	
B2-33	
B2-34	
[0726] B2-35	
B2-36	
B2-37	
B2-38	

化合物编号	结构
[0727] B2-39	

[0728] 在某些实施方案中,所述化合物是在表A1、A2、B1和B2中描述的任一种化合物的药学上可接受的盐。

[0729] 在某些方面,本公开内容提供了化合物,其为本文公开的式的任一种化合物的同位素衍生物(例如,同位素标记的化合物)。

[0730] 在某些实施方案中,所述化合物是在表A1、A2、B1和B2中描述的任一种化合物的同位素衍生物及其前药和药学上可接受的盐。

[0731] 在某些实施方案中,所述化合物是在表A1、A2、B1和B2中描述的任一种化合物的同位素衍生物及其药学上可接受的盐。

[0732] 在某些实施方案中,所述化合物是在表A1、A2、B1和B2中描述的任一种化合物的前药的同位素衍生物及其药学上可接受的盐。

[0733] 在某些实施方案中,所述化合物是在表A1、A2、B1和B2中描述的任一种化合物的同位素衍生物。

[0734] 应当理解,使用多种本领域认可的技术中的任一种,可以制备同位素衍生物。例如,通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂,通过执行在本文描述的方案中和/或在实施例公开的程序,通常可以制备同位素衍生物。

[0735] 在某些实施方案中,所述同位素衍生物是氘标记的化合物。

[0736] 在某些实施方案中,所述同位素衍生物是本文中公开的各式的化合物中的任一种的氘标记的化合物。

[0737] 本文中使用的术语“同位素衍生物”是指化合物的衍生物,其中一个或多个原子被同位素富集或标记。例如,与对应的式(I)的化合物相比,式(I)的化合物的同位素衍生物就一种或多种同位素进行同位素富集或者用一种或多种同位素进行标记。在某些实施方案中,所述同位素衍生物就一个或多个原子富集或者用一个或多个原子标记,所述原子选自²H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、²⁹Si、³¹P和³⁴S。在某些实施方案中,所述同位素衍生物是氘标记的化合物(即,就其一个或多个原子用²H富集)。在某些实施方案中,所述化合物是¹⁸F标记的化合物。在某些实施方案中,所述化合物是¹²³I标记的化合物、¹²⁴I标记的化合物、¹²⁵I标记的化合物、¹²⁹I标记的化合物、¹³¹I标记的化合物、¹³⁵I标记的化合物或它们的任何组合。在某些实施方案中,所述化合物是³³S标记的化合物、³⁴S标记的化合物、³⁵S标记的化合物、³⁶S标记的化合物或它们的任何组合。

[0738] 应当理解,使用多种本领域认可的技术中的任一种,可以制备¹⁸F、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、¹³¹I、¹³⁵I、³²S、³⁴S、³⁵S和/或³⁶S标记的化合物。例如,通过执行在本文描述的方案中和/或在实施例公开的程序,通过用¹⁸F、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、¹³¹I、¹³⁵I、³²S、³⁴S、³⁵S和/或³⁶S标记的试剂代替非同位素标记的试剂,通常可以制备氘标记的化合物。

[0739] 含有前述¹⁸F、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、¹³¹I、¹³⁵I、³²S、³⁴S、³⁵S和³⁶S原子中的一种或多种的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在本发明的范围内。此外,用同位素(例如,¹⁸F、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、¹³¹I、¹³⁵I、³²S、³⁴S、³⁵S和/或³⁶S)置换可能提供某些由更大代谢稳定性带来的治疗优点,例如,增加的体内半衰期或减小的剂量需求。

[0740] 为了避免疑惑,应当理解,在本说明书中用“本文描述的”限定一个组的情况下,所述组包括第一次出现的和最广泛的定义以及该组的特定定义中的每个和全部。

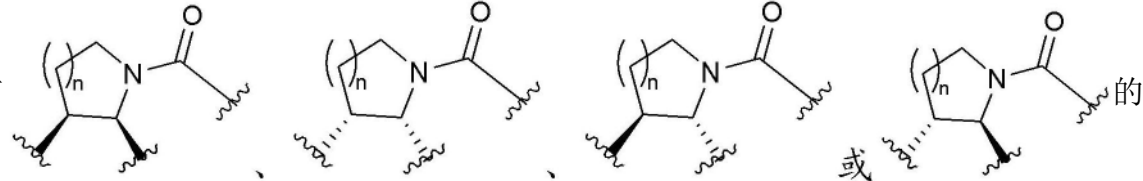
[0741] 构成式(I)的化合物的各种官能团和取代基通常选择为使得化合物的分子量不超过1000道尔顿。更通常地,化合物的分子量将小于900,例如小于800、或小于750、或小于700、或小于650道尔顿。更方便地,分子量小于600,和,例如为550道尔顿或更小。

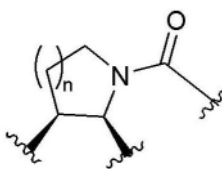
[0742] 本公开内容的化合物的合适的药学上可接受的盐是,例如,具有足够碱性的本公开内容的化合物的酸加成盐,例如,与例如无机、有机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸、甲磺酸或马来酸)形成的酸加成盐。此外,具有足够酸性的本公开内容的化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠或钾盐,碱土金属盐,例如钙或镁盐,铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱的盐,例如与甲胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺的盐。

[0743] 应该理解,本文公开的式中的任一个的化合物及其任何药学上可接受的盐包含立体异构体、立体异构体的混合物、所述化合物的所有异构形式的多晶型物。

[0744] 应当理解,虽然本文公开的化合物可以以一种特定构型存在,但这样的特定构型不应解释为将本公开内容限制为一种或另一种异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体,它也不排除异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体的混合物。在某些实施方案中,本文以特定构型对化合物的呈现意图涵盖并指所述化合物的可用异构体、互变异构体、位置异构体和立体异构体中的每一种或其任何混合物;尽管所述呈现进一步意图指所述化合物的

具体构型。例如,当呈现具有  的部分的化合物时,所述呈现可能意图涵盖并

指具有  的

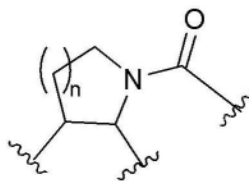
部分的化合物或其任何混合物。此外,所述呈现可能意图指具有  的部分的

特定构型的化合物。

[0745] 应当理解,虽然可能在没有指定的构型(例如,没有指定的立体化学)的情况下呈现本文公开的化合物,但这样的呈现意图涵盖所述化合物的所有可用的异构体、互变异构体、位置异构体和立体异构体。在某些实施方案中,本文中在没有指定的构型的情况下对化合物的

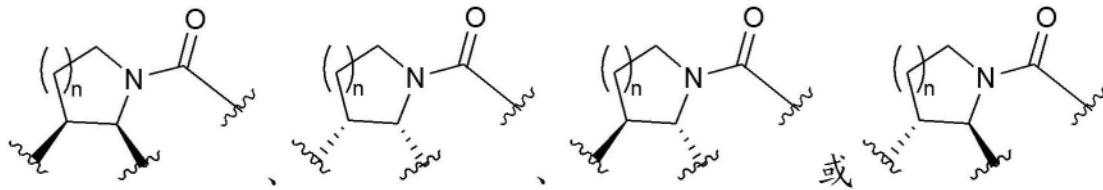
呈现意图指所述化合物的可用异构体、互变异构体、位置异构体和立体异构体中的每一种或其

任何混合物。例如,当呈现具有



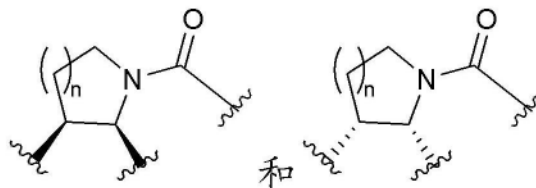
的化合物的部分时,所述呈现可能意图涵盖

并指具有



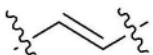
的化合物的或其任何混合物。此外,所述呈现可能意图指具有所述部分的顺式异构体的混

合物(例如,

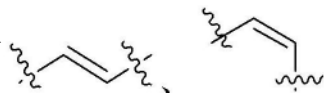


的混合物)的化合物。又例如,当

呈现具有



的化合物的部分时,所述呈现可能意图指具有



或其混合物的部分的化合物。

[0746] 本文中使用的术语“异构现象”是指具有相同分子式但其原子的键合顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,是彼此的不可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”或有时被称为光学异构体。含有等量的具有相反手性的各对映异构形式的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0747] 本文中使用的术语“手性中心”是指与四个不同取代基键合的碳原子。

[0748] 本文中使用的术语“手性异构体”是指具有至少一个手性中心的化合物。具有超过一个手性中心的化合物可以以单独的非对映异构体存在或以非对映异构体的混合物存在,称为“非对映异构体混合物”。当存在一个手性中心时,可以通过该手性中心的绝对构型(R或S)来表征立体异构体。绝对构型表示连接至手性中心的取代基的空间排列。将连接至所考虑的手性中心的取代基根据Cahn、Ingold和Prelog.的次序规则排序(Cahn等人, Angew.Chem.Internat.Edit.1966,5,385;errata 511;Cahn等人,Angew.Chem.1966,78,413;Cahn和Ingold,J.Chem.Soc.1951(伦敦),612;Cahn等人,Experientia 1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.1964,41,116)。

[0749] 本文中使用的术语“几何异构体”是指由于围绕双键或环烷基连接基(例如,1,3-环丁基)的受阻旋转而存在的非对映异构体。根据Cahn-Ingold-Prelog规则,这些构型的名称通过前缀顺式和反式、或Z和E进行区分,它们指示所述基团位于分子中双键的相同或相反侧。

[0750] 应当理解,本公开内容的化合物可以描绘为不同的手性异构体或几何异构体。还应当理解,当化合物具有手性异构体或几何异构体形式时,所有异构体形式都意图被包括

在本公开内容的范围内,并且化合物的命名不排除任何异构体形式,应当理解,并非所有异构体都可以具有相同的活性水平。

[0751] 应当理解,在本公开内容中讨论的结构和其它化合物包括其所有阻转异构体。还应当理解,并非所有阻转异构体都可以具有相同的活性水平。

[0752] 本文中使用的术语“阻转异构体”是一类立体异构体,其中两种异构体的原子在空间上排列不同。阻转异构体的存在归因于大基团围绕中心键的旋转受阻而导致的受限旋转。这样的阻转异构体通常作为混合物存在,但是由于色谱技术的最新进展,在特定情况下已经可以分离两种阻转异构体的混合物。

[0753] 本文中使用的术语“互变异构体”是平衡存在的两种或更多种结构异构体中的一种,并且其容易从一种异构体形式转化为另一种异构体形式。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体作为在溶液中的互变异构组合的混合物存在。在可能发生互变异构化的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。通过互变异构化可相互转换的互变异构体的概念称为互变异构现象。在可能的各种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,发生电子和氢原子的同时位移。环-链互变异构现象产生的原因是,糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的羟基基团(-OH)之一反应而产生如葡萄糖所表现出的环状(环形)形式。

[0754] 应当理解,本公开内容的化合物可以描绘为不同的互变异构体。还应当理解,当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式意图被包括在本公开内容的范围内,并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。应当理解,某些互变异构体可能具有比其它互变异构体更高的活性水平。

[0755] 具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此的镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,是彼此的不可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,其键合至四个不同的基团时,可能存在一对对映异构体。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则来描述,或通过分子旋转偏振光平面的方式来描述,并指定为右旋或左旋(即分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单一对映异构体或作为其混合物存在。含有等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0756] 本公开内容的化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,这样的化合物可以制备为各(R)-或(S)-立体异构体或其混合物。除非另外指出,否则在说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名意图包括其单一对映异构体和外消旋的或其它的混合物。用于确定立体化学并且分离立体异构体的方法是本领域众所周知的(参见在“Advanced Organic Chemistry”第4版的第4章中的讨论,J.March,John Wiley and Sons,New York,2001),例如通过从光学活性起始材料合成或通过拆分外消旋形式。本公开内容的一些化合物可以具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本公开内容涵盖具有炎性体抑制活性的所有光学的非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0757] 本公开内容也包括如本文所定义的本公开内容的化合物,其包含一个或多个同位素置换。

[0758] 应当理解,本文所述的任何式的化合物包括化合物本身,以及如果适用的话,它们的盐和它们的溶剂化物。例如,可以在阴离子和本文公开的被取代化合物上的带正电荷基团(例如,氨基)之间形成盐。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如,三氟乙酸根)。

[0759] 本文中使用的术语“药学上可接受的阴离子”是指适合形成药学上可接受的盐的阴离子。同样,也可以在阳离子和本文公开的被取代化合物上的带负电荷基团(例如,羧酸根)之间形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子诸如四甲基铵离子或二乙胺离子。本文公开的被取代化合物还包括含有季氮原子的那些盐。

[0760] 应当理解,本公开内容的化合物,例如化合物的盐,可以以水合或非水合(无水)形式或作为与其它溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性例子包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性例子包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0761] 本文中使用的术语“溶剂化物”是指,含有化学计量的或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固体状态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物;如果溶剂是醇,则形成的溶剂化物是醇化物。水合物是由一个或多个水分子与一个物质分子的组合形成,其中水保持其分子状态为 H_2O 。

[0762] 本文中使用的术语“类似物”是指在结构上与另一种相似但组成略有不同(如用不同元素的原子替代一个原子,或在特定官能团存在下,或一个官能团被另一个官能团替代)的化合物。因此,类似物是一种在功能和外观上相似或相当、但在结构或来源上与参考化合物不同的化合物。

[0763] 本文中使用的术语“衍生物”是指具有共同核心结构并被如本文所述的各种基团取代的化合物。

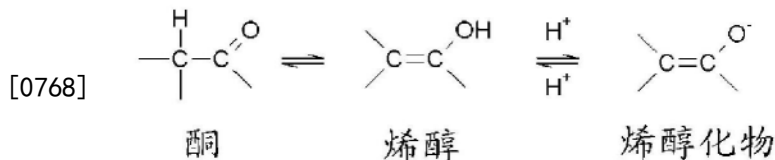
[0764] 本文中使用的术语“生物电子等排体”是指由一个原子或一组原子与另一个大致相似的原子或原子组的交换产生的化合物。生物电子等排替换的目的是创造一种具有与母体化合物相似的生物学性质的新化合物。生物电子等排替换可以基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电子等排体的例子包括但不限于酰基磺酰胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见,例如,Patani和LaVoie,Chem.Rev.96,3147-3176,1996。

[0765] 还应当理解,本文公开的任一式的某些化合物可以以溶剂化形式以及未溶剂化形式存在,诸如、例如,水合形式。合适的药学上可接受的溶剂化物是例如水合物诸如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。应当理解,本公开内容包括具有炎性体抑制活性的所有这样的溶剂化形式。

[0766] 还应当理解,本文公开的任一式的某些化合物可以表现出多晶型现象,并且本公开内容包括具有炎性体抑制活性的所有这样的形式或其混合物。普遍已知的是,使用常规技术诸如X-射线粉末衍射分析、差示扫描量热法、热重量分析、漫反射红外傅里叶变换(DRIFT)光谱法、近红外(NIR)光谱法、溶液和/或固态核磁共振光谱法,可以分析结晶材料。通过Karl Fischer分析可以确定这样的结晶材料的含水量。

[0767] 本文公开的任一式的化合物可以以许多不同的互变异构形式存在,并且对式式

(I)的化合物的提及包括所有这样的形式。为了避免疑惑,在化合物可以以几种互变异构形式中的一种存在并且仅具体描述或显示一种的情况下,所有其它形式仍然被式(I)包括。互变异构形式的例子包括酮-、烯醇-和烯醇化物-形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇(在下面示例的)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脞/脞、亚硝基/脞、硫酮/烯硫醇和硝基/酸式硝基。



[0769] 含有胺官能团的本文公开的任一式的化合物也可以形成N-氧化物。本文提及含有胺官能团的式(I)的化合物还包括N-氧化物。在化合物含有几个胺官能团的情况下,一个或超过一个氮原子可以被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的具体例子是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂诸如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Jerry March的Advanced Organic Chemistry,第4版,Wiley Interscience,第页。更具体地,可以通过L.W.Deady的程序(Syn.Comm.1977,7,509-514)来制备N-氧化物,其中使胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)反应,例如在惰性溶剂诸如二氯甲烷中。

[0770] 本文公开的任一式的化合物可以以前药的形式施用,所述前药在人或动物体内分解以释放本公开内容的化合物。前药可以用于改变本公开内容的化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本公开内容的化合物含有合适的基团或取代基(可以向其连接改性基团)时,可以形成前药。前药的例子包括在本文公开的任一式的酯或酰胺基处含有体内可裂解的烷基或酰基取代基的衍生物。

[0771] 因此,本公开内容包括当通过有机合成获得时以及当通过其前药的裂解而在人或动物体内获得时如上文所定义的本文公开的任一式的那些化合物。因此,本公开内容包括通过有机合成方式产生的本文公开的任一式的那些化合物,以及通过前体化合物的代谢在人或动物体内产生的这样的化合物,即本文公开的任一式的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0772] 本文公开的任一式的化合物的合适的药学上可接受的前药是这样的前药:其基于合理的医学判断,适合施用给人或动物体,而没有不希望的药理学活性并且没有不适当的毒性。已经描述了前药的各种形式,例如在以下文件中:a) Methods in Enzymology,第42卷,第309-396页,K.Widder等人编.(Academic Press,1985);b) Design of Pro-drugs, H.Bundgaard编,(Elsevier,1985);c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编,第5章“Design and Application of Pro-drugs”, H.Bundgaard第113-191页(1991);d) H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8, 1-38(1992);e) H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);f) N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);g) T.Higuchi和V.Stella,“Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”,A.C.S.Symposium Series,第14卷;和h) E.Roche(编),“Bioreversible Carriers in Drug Design”,Pergamon Press,1987。

[0773] 具有羟基的本文公开的任一式的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其

体内可裂解的酯或醚。含有羟基的本文公开的任一式的化合物的体内可裂解的酯或醚是例如在人体或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯诸如磷酸酯(包括磷酰胺环酯)。羟基的其它合适的药学上可接受的酯形成基团包括 C_1-C_{10} 烷酰基诸如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、 C_1-C_{10} 烷氧基羰基诸如乙氧基羰基、 $N,N-(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。在苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、 N -烷基氨基甲基、 N,N -二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4- $(C_1-C_4\text{烷基})$ 哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基诸如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0774] 具有羧基的本文公开的任一式的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺,例如与胺诸如氨、 C_{1-4} 烷基胺诸如甲胺、 $(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 胺诸如二甲胺、 N -乙基- N -甲基胺或二乙胺、 C_1-C_4 烷氧基- C_2-C_4 烷基胺诸如2-甲氧基乙胺、苯基- C_1-C_4 烷基胺诸如苄胺和氨基酸诸如甘氨酸或其酯形成的酰胺。

[0775] 具有氨基的本文公开的任一式的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。来自氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与 C_1-C_{10} 烷酰基诸如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基形成的酰胺。在苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、 N -烷基氨基甲基、 N,N -二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4- $(C_1-C_4\text{烷基})$ 哌嗪-1-基甲基。

[0776] 本文公开的任一式的化合物的体内作用可以部分地由在施用本文公开的任一式的化合物后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物发挥。如上文所述,本文公开的任一式的化合物的体内作用也可以通过前体化合物(前药)的代谢来发挥。

[0777] 适当地,本公开内容排除不具有本文定义的生物活性的任何单独的化合物。

[0778] 合成方法

[0779] 在某些方面,本公开内容提供了一种制备本公开内容的化合物的方法。

[0780] 在某些方面,本公开内容提供了一种制备化合物的方法,其包括如本文描述的一个或多个步骤。

[0781] 在某些方面,本公开内容提供了通过用于制备如本文描述的化合物的方法可得到或所得到或直接得到的化合物。

[0782] 在某些方面,本公开内容提供了如本文描述的中间体,其适合用于制备如本文描述的化合物的方法。

[0783] 通过本领域已知的任何合适的技术,可以制备本公开内容的化合物。在附随实施例中进一步描述了用于制备这些化合物的具体方法。

[0784] 在本文描述的合成方法和用于制备起始材料的任何参考合成方法的描述中,应当理解,所有建议的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序,可以由本领域技术人员选择。

[0785] 有机合成领域的技术人员会理解,存在于分子的各部分上的官能团必须与所利用的试剂和反应条件相容。

[0786] 应当理解,在本文定义的方法中合成本公开内容的化合物的过程中,或在某些起始材料的合成过程中,可能合乎需要的是,保护某些取代基以防止它们的不希望的反应。熟

练的 chemist 将明白何时需要这样的保护,以及可以如何放置这样的保护基团并在以后除去。关于保护基团的例子,参见关于该主题的多个一般文本之一,例如 Theodora Green 的“Protective Groups in Organic Synthesis”(出版商:John Wiley&Sons)。通过文献中描述的或熟练的 chemist 已知的适合于除去所讨论的保护基团的任何方便的方法,可以除去保护基团,选择这样的方法以实现保护基团的除去,并对分子中别处的基团产生最小干扰。因此,如果反应物包括例如基团诸如氨基、羧基或羟基,可能需要在本文提及的一些反应中保护该基团。

[0787] 作为例子,氨基或烷基氨基的合适保护基团是例如酰基,例如烷酰基诸如乙酰基,烷氧基羰基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基,芳基甲氧基羰基,例如苄氧基羰基,或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基团的去保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,通过例如用合适的碱(诸如碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解,可以除去酰基诸如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基。可替换地,例如通过用合适的酸(如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)处理可以除去酰基诸如叔丁氧基羰基,并且例如通过经催化剂(诸如碳载钯)氢化,或通过用路易斯酸例如三(三氟乙酸)硼处理,可以除去芳基甲氧基羰基诸如苄氧基羰基。伯氨基的合适替代性保护基团是例如邻苯二甲酰基,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼处理而除去。

[0788] 羟基的合适保护基团是例如酰基,例如烷酰基诸如乙酰基,芳酰基,例如苯甲酰基,或芳基甲基,例如苄基。以上保护基团的去保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,通过例如用合适的碱诸如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠)或氨水解,可以除去酰基诸如烷酰基或芳酰基。可替换地,通过例如经催化剂(诸如碳载钯)氢化,可以除去芳基甲基诸如苄基。

[0789] 羧基的合适保护基团是例如酯化基团,例如甲基或乙基,其可以通过例如用碱(诸如氢氧化钠)水解而除去,或例如叔丁基,其可以例如通过用酸(例如有机酸诸如三氟乙酸)处理而除去,或例如苄基,其可以例如通过经催化剂(诸如碳载钯)氢化而除去。

[0790] 一旦已经通过本文限定的任一种方法合成式(I)的化合物,那么所述方法可以进一步包括以下另外步骤:(i)除去存在的任何保护基团;(ii)将式(I)的化合物转化为另一种式(I)的化合物;(iii)形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;和/或(iv)形成其前药。

[0791] 使用本领域众所周知的技术,可以分离和纯化所得的式(I)的化合物。

[0792] 方便地,在合适的溶剂存在下进行所述化合物的反应,所述溶剂优选地在各自的反应条件下是惰性的。合适的溶剂的例子包括但不限于烃,诸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,诸如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚(CPME)、甲基叔丁基醚(MTBE)或二氧杂环己烷;乙二醇醚,诸如乙二醇单甲醚或单乙醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,诸如丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)或丁酮;酰胺,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈,诸如乙腈;亚砜,诸如二甲亚砜(DMSO);硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯,诸如乙酸乙酯或乙酸甲酯,或所述溶剂的混合物或与水的混合物。

[0793] 反应温度适当地在约-100℃至300℃,取决于反应步骤和所用的条件。

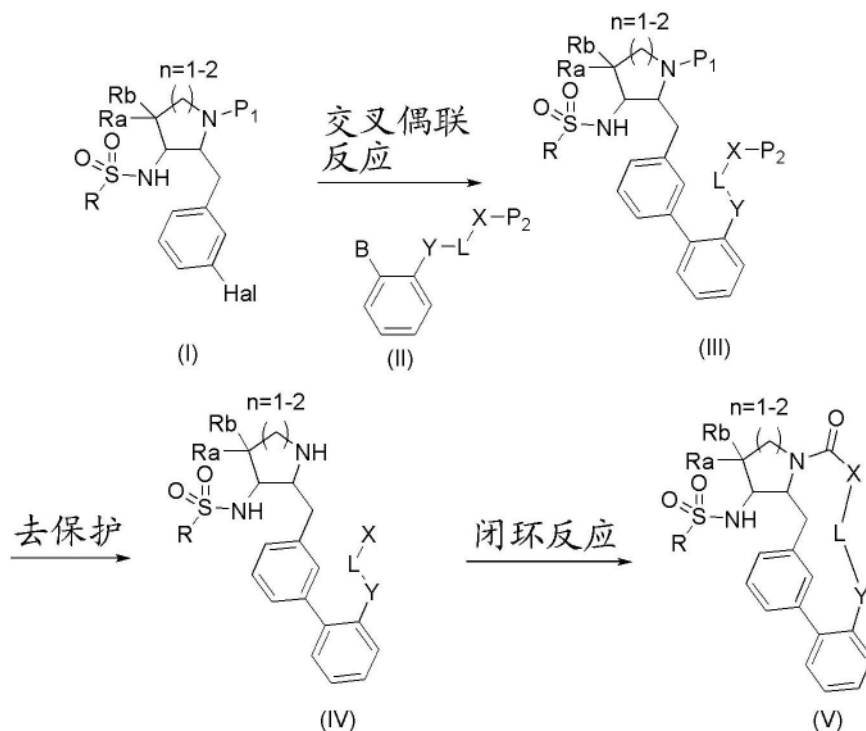
[0794] 反应时间通常是在不到一分钟至几天的范围内,取决于各种化合物的反应性和各种反应条件。通过本领域已知的方法例如反应监测,容易确定合适的反应时间。基于上面给出的反应温度,合适的反应时间通常在10分钟至48小时的范围内。

[0795] 此外,通过利用本文描述的程序,结合本领域的普通技术,可以容易地制备本公开内容的另外的化合物。本领域技术人员容易理解,可以利用以下制备程序的条件和方法的已知改变来制备这些化合物。

[0796] 如有机合成领域的技术人员将理解的,本公开内容的化合物可以容易地通过各种合成途径获得,其中一些在附随实施例中举例说明。技术人员容易认识到要使用哪种试剂和反应条件以及如何在任何特定情况下(每当必要或有用时)应用和调整它们以获得本公开内容的化合物。此外,本公开内容的一些化合物可以容易地如下合成:使本公开内容的其它化合物在合适的条件下反应,例如,通过应用标准合成方法如还原、氧化、加成或取代反应,将存在于本公开内容的化合物或其合适的前体分子中的一个特定官能团转化为另一种;这些方法是技术人员众所周知的。同样,技术人员将应用(每当必要或有用时)合成的保护(或保护性)基团;合适的保护基团以及引入和除去它们的方法是化学合成领域的技术人员众所周知的,并且更详细地描述于例如P.G.M.Wuts, T.W.Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版(2006) (John Wiley&Sons)。

[0797] 制备本申请的化合物的一般途径描述于本文的方案1-5中。

[0798] 方案1



[0799]

[0800] 根据在方案1中所示的方法,可以从化合物I制备化合物V。根据先前在W02019/027058中报告的途径从商购可得的材料,或根据与其类似的方法,可以生成化合物I。本文中使用的Hal是卤素原子。

[0801] 由P₁代表的氨基保护基团的例子包括氨基甲酸酯型保护基团诸如氨基甲酸叔丁酯等。当Y是氧时,化合物II可以商购获得或可以从商购可得的材料通过烷基化或

Mitsunobu反应制备。B代表硼酸或硼酸酯等。

[0802] 当X是氮时,由P₂代表的保护基团的例子包括邻苯二甲酰胺型保护基团等。当X是碳或氧时,由P₂代表的保护基团的例子包括羧基保护基团诸如甲酯、乙酯等。

[0803] 通过使化合物I和化合物II进行钯介导的交叉偶联Suzuki型反应,可以生成化合物III。当进行偶联反应时,要使用的金属催化剂的例子包括钯化合物诸如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)-钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁二氯化钯(II)、(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)等。另外,可以向反应系统中加入碱,且其例子包括无机碱等。

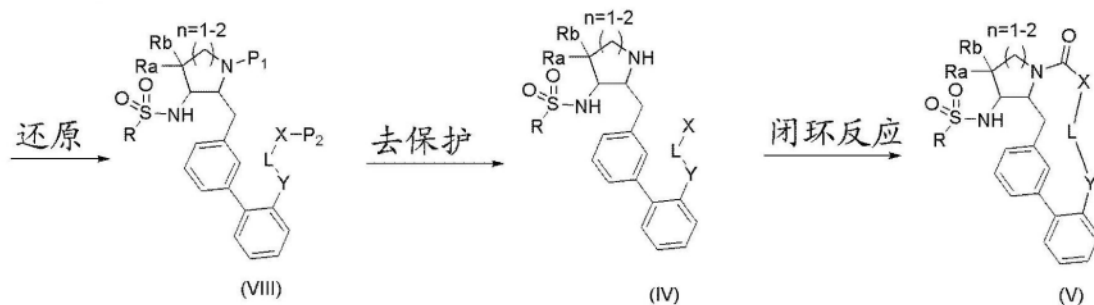
[0804] 通过根据本身已知的方法,例如通过采用使用酸、碱或亲核试剂(诸如肼等)的方法、还原方法等,除去由P₁和P₂代表的保护基团,可以生成化合物IV。

[0805] 通过使化合物IV进行闭环反应,可以生成化合物V。当通过酰胺化反应、脲或氨基甲酸酯形成进行闭环时,要使用的试剂的例子包括活化的羧酸诸如酸酐、活化的酯、活化的氨基甲酸酯等。羧酸的活化剂的例子包括碳二亚胺缩合剂诸如N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)等;碳酸酯缩合剂诸如1,1-羰基二咪唑(CDI)、三光气等;0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU);它们的组合等。另外,可以向反应系统中加入碱。碱的例子包括无机碱、有机碱等。当使用碳二亚胺缩合剂时,可以向反应系统中进一步加入添加剂诸如1-羟基苯并三唑(HOBT)、二甲基氨基吡啶(DMAP)等。

[0806] 方案2



[0807]



[0808] 可替换地,根据在反应方案2中所示的方法,可以从化合物I生成化合物V。通过使化合物I、芳基硼酸或芳基硼酸酯等的组合进行钯介导的交叉偶联Suzuki型反应,可以生成化合物VI。当在每个步骤中进行偶联反应时,要使用的金属催化剂的例子包括包括钯化合物诸如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)、(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)等。另外,可以向反应系统中加入碱,且其例子包括无机碱等。由LG₁代表的“离去基团”的例子包括卤素原子,任选地包括卤

代C₁₋₆烷基磺酰氧基基团(例如,甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基)等。

[0809] 通过使用金属催化剂使化合物VI和适当的乙炔(可商购或根据已知方法得到)进行Sonogashira型交叉偶联反应,可以生成当Y是碳时的化合物VII。要使用的金属催化剂的例子包括钯化合物诸如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(II)等。还可以向反应系统中加入膦配体诸如2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(SPhos)等。另外,可以向反应系统中加入碱,且其例子包括无机碱等。

[0810] 通过化合物VII的还原,可以生成化合物VIII。当碳-碳双键或三键被还原时,可以与氢气结合地采用使用催化剂诸如钯-碳、Lindlar氏催化剂等的方法。

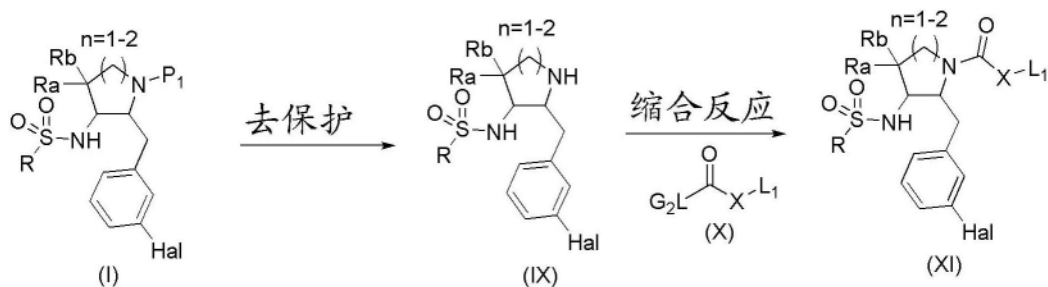
[0811] 通过从商购可得的材料进行Mitsunobu反应,可以从化合物VI直接制备当Y是氧且LG₁代表羟基时的化合物VIII。当在每个步骤中进行Mitsunobu反应时,将偶氮二甲酸酯(例如,偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)等)和三苯基膦用作试剂。

[0812] 通过根据本身已知的方法,例如通过采用使用酸、碱、肼等的方法、还原方法等,除去由P₁和P₂代表的保护基团,可以生成化合物IV。

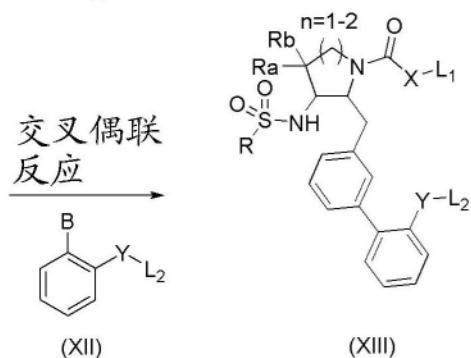
[0813] 通过如在反应方案1中所示的闭环反应,可以生成化合物V。

[0814] 通过在方案3-5中概述的闭环复分解反应方案也可以制备化合物V。

[0815] 方案3



[0816]



[0817] 通过根据适当的已知方法,例如,通过使用酸、碱、肼等或还原方法等,从化合物(I)除去由P₁代表的保护基团,可以生成化合物IX。

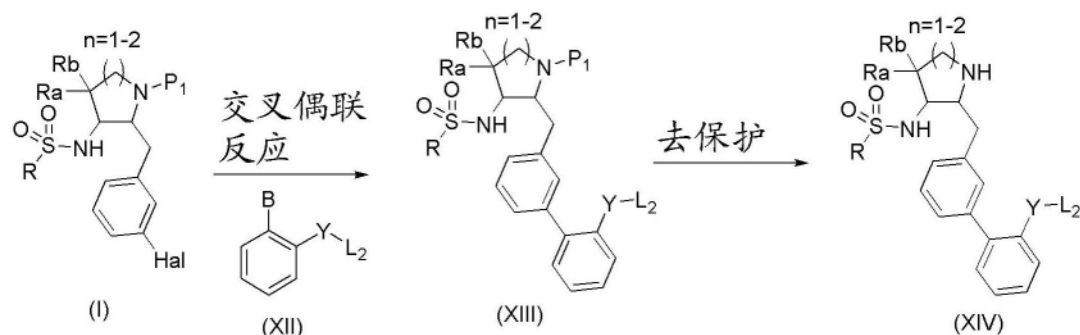
[0818] 通过使化合物IX和化合物X进行缩合反应,可以生成化合物XI。其中LG₂是适当的离去基团。当进行缩合反应时,要使用的试剂的例子包括活化的羧酸诸如酸酐、活化的酯、活化的碳酸酯、活化的氨基甲酸酯、异氰酸酯等。羧酸的活化剂的例子包括碳二亚胺缩合剂诸如N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI);碳酸酯缩合剂诸如1,1-羰基二咪唑(CDI)、三光气等;0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU);它们的组合等。另外,可以向反应系统中加入碱。碱的例子包括无机碱、有机碱等。

当使用碳二亚胺缩合剂时,可以向反应系统中进一步加入添加剂诸如1-羟基苯并三唑(HOBt)或二甲基氨基吡啶(DMAP)。化合物X可以是商购可得的或根据本身已知的方法或与其类似的方法从商购可得的材料生成。 L_1 代表 C_{1-5} 烯丙基、烯丙氧基等。由 LG_2 代表的离去基团的例子包括卤素原子,任选地包括卤代 C_{1-6} 烷基磺酰氧基基团(例如,甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、三氟甲烷-磺酰氧基)、对硝基苯酚等。

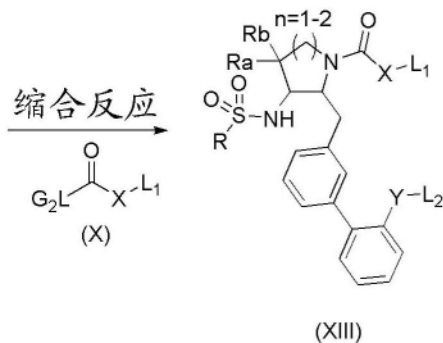
[0819] 化合物XII可以是商购可得的或根据本身已知的方法或与其类似的方法从商购可得的材料生成。B代表硼酸、酯等。 L_1 代表 C_{1-3} 烯丙基等。

[0820] 通过使化合物XI和化合物XII的组合进行如在方案1中所示的前述钯介导的交叉偶联Suzuki型反应,可以生成化合物XIII。

[0821] 方案4



[0822]

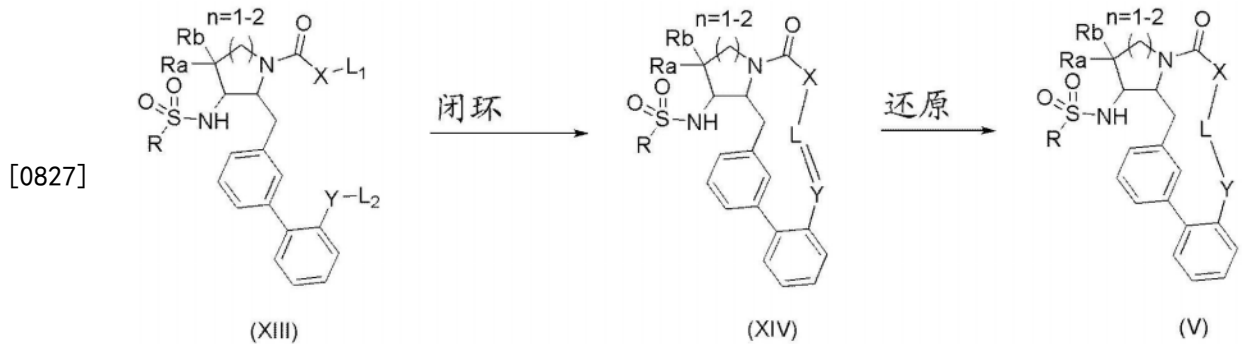


[0823] 通过使化合物I和化合物XII的组合进行如在方案1中所示的前述钯介导的交叉偶联Suzuki型反应,可以生成化合物XIII。

[0824] 通过根据已知方法,例如,通过采用酸、碱、肼等或还原方法等,除去由 P_1 代表的保护基团,可以生成化合物XIV。

[0825] 通过使化合物XIV和化合物X进行如前面在方案3中所述的缩合反应,可以生成化合物XIII。

[0826] 方案5



[0828] 通过使化合物XIII进行闭环反应,可以生成化合物XIV。当通过闭环复分解反应进行闭环时,要使用的催化剂的例子包括钌化合物诸如Grubbs I、Grubbs II、Hoveyda Grubbs等。

[0829] 通过化合物XIV的还原,可以生成化合物V。当碳-碳双键被还原时,可以与氢气一起采用使用催化剂诸如钯-碳、Lindlar氏催化剂等的方法。

[0830] 生物学测定

[0831] 通过上述方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生,就可以使用本领域技术人员已知的多种测定来表征以确定所述化合物是否具有生物活性。例如,通过常规测定,包括、但不限于下面描述的那些测定,可以表征所述分子以确定它们是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。

[0832] 此外,高通量筛选可以用于加速使用这样的测定的分析。因此,可以使用本领域已知的技术快速筛选本文描述的分子的活性。用于进行高通量筛选的一般方法描述于例如Devlin(1998)High Throughput Screening,Marcel Dekker;和美国专利号5,763,263。高通量测定可以使用一种或多种不同的测定技术,包括、但不限于下述的那些。

[0833] 各种体外或体内生物学测定可以适用于检测本公开内容的化合物的作用。这些体外或体内生物学测定可以包括但不限于酶活性测定、电泳迁移率变动测定、报道基因测定、体外细胞活力测定和本文所述的测定。

[0834] 尽管在NT1中在脑脊液中存在食欲素细胞丢失和食欲素肽减少,但突触后神经元上的食欲素受体保持完整,是药物治疗干预的合适靶标。食欲素肽A和B(OXA和OXB)可以从仅在外侧下丘脑产生的单个前体分子(前食欲素原)裂解。两种食欲素肽以相似的高亲和力结合OX2R,但食欲素-1受体(OX1R)可以优先被OXA结合。这些G蛋白偶联的食欲素受体的突触后激发可刺激促进觉醒的单胺能和胆碱能神经递质以及抑制REM睡眠弛缓的抑制性神经递质的释放。

[0835] 在某些实施方案中,所述生物学测定描述于本文实施例中。

[0836] 在某些实施方案中,所述生物学测定是测量所述化合物对表达人食欲素2型或人食欲素1型受体的细胞的激动剂活性的测定。

[0837] 在某些实施方案中,所述测定包括制备表达人食欲素2型受体(hOX2R)或人食欲素1型受体(hOX1R)的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。

[0838] 药物组合物

[0839] 在某些方面,本公开内容提供了一种药物组合物,其包含本公开内容的化合物作为活性成分。在某些实施方案中,本公开内容提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文

描述的各式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。在某些实施方案中,本公开内容提供了一种药物组合物,其包含至少一种选自表A1、A2、B1和B2的化合物。

[0840] 本文中使用的术语“组合物”意图包括包含指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0841] 本公开内容的化合物可以配制用于以诸如片剂、胶囊剂(其中每种包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、混悬液、糖浆剂和乳剂等形式口服施用。本公开内容的化合物还可以配制用于静脉内(推注或输注)、腹膜内、局部、皮下、肌肉内或透皮(例如,贴剂)施用,都使用制药领域普通技术人员众所周知的形式。

[0842] 本公开内容的制剂可以是包含水性媒介物的水溶液的形式。水性媒介物组分可以包含水和至少一种药学上可接受的赋形剂。合适的可接受的赋形剂包括选自以下的那些:增溶剂、螯合剂、防腐剂、张度剂、粘度/悬浮剂、缓冲剂和pH调节剂及其混合物。

[0843] 可以使用任何合适的增溶剂。增溶剂的例子包括环糊精,诸如选自以下的那些:羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、随机甲基化 β -环糊精、乙基化 β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、全乙酰化 β -环糊精、羧甲基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、2-羟基-3-(三甲基铵基)丙基- β -环糊精、葡萄糖基- β -环糊精、硫酸化 β -环糊精(S- β -CD)、麦芽糖基- β -环糊精、 β -环糊精磺丁基醚、支链- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、随机甲基化- γ -环糊精和三甲基- γ -环糊精、及其混合物。

[0844] 可以使用任何合适的螯合剂。合适的螯合剂的例子包括选自以下的那些:乙二胺四乙酸及其金属盐、依地酸二钠、依地酸三钠和依地酸四钠及其混合物。

[0845] 可以使用任何合适的防腐剂。防腐剂的例子包括选自以下的那些:季铵盐诸如苯扎卤铵(优选苯扎氯铵)、葡萄糖酸氯己定、苜索氯铵、鲸蜡基吡啶鎓氯化物、苜基溴、硝酸苯汞、醋酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基氨基丙基双胍和对羟基苯甲酸丁酯和山梨酸、及其混合物。

[0846] 所述水性媒介物还可以包括张度剂以调节张度(渗透压)。所述张度剂可以选自二醇(诸如丙二醇、二甘醇、三甘醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露醇、氯化钾和氯化钠及其混合物。

[0847] 所述水性媒介物还可以含有粘度/悬浮剂。合适的粘度/悬浮剂包括选自以下的那些:纤维素衍生物,诸如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(诸如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素,和交联的丙烯酸聚合物(卡波姆),诸如与聚烯基醚或二乙烯基乙二醇交联的丙烯酸的聚合物(卡波普类-诸如卡波普934、卡波普934P、卡波普971、卡波普974和卡波普974P)及其混合物。

[0848] 为了将所述制剂调节至可接受的pH(通常约5.0至约9.0的pH范围,更优选约5.5至约8.5,特别是约6.0至约8.5、约7.0至约8.5、约7.2至约7.7、约7.1至约7.9或约7.5至约8.0),所述制剂可以含有pH调节剂。所述pH调节剂通常是无机酸或金属氢氧化物碱,其选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸、及其混合物,优选氢氧化钠和/或盐酸。添加这些酸性和/或碱性pH调节剂以将所述制剂调节至可接受的目标pH范围。因此,可能不必同时使用酸和碱-根据制剂,添加酸或碱中的一种可能足以使混合物达到期望的pH范围。

[0849] 所述水性媒介物还可以含有缓冲剂以稳定pH。当使用时,所述缓冲剂选自以下:磷酸盐缓冲剂(诸如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲剂(诸如硼酸或其盐,包括四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲剂(诸如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠)和 ϵ -氨基己酸、及其混合物。

[0850] 所述制剂可以进一步包含润湿剂。合适类别的润湿剂包括选自以下的那些:聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)、蓖麻油的聚氧基化的醚、聚氧乙烯化的脱水山梨糖醇酯(聚山梨酯)、氧乙基化的辛基苯酚的聚合物(泰洛沙泊)、聚氧乙烯40硬脂酸酯、脂肪酸乙二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酯和聚氧乙烯脂肪酯、及其混合物。

[0851] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被包封在明胶胶囊中或压成片剂。为了口服治疗施用的目的,所述活性化合物可以与赋形剂掺合并以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。口服组合物也可以使用液体载体制备用作漱口剂,其中在流体载体中的化合物口服地施用,并经漱口和吐出或咽下。药学上相容的粘合剂和/或辅料可以被包括为所述组合物的一部分。所述片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可以含有任何下述成分或相似性质的化合物:粘合剂诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂诸如淀粉或乳糖,崩解剂诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂诸如胶体二氧化硅;甜味剂诸如蔗糖或糖精;或调味剂诸如薄荷、水杨酸甲酯、橙味剂。

[0852] 根据本公开内容的另一个方面,提供了一种药物组合物,其包含如上文所定义的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物、以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0853] 本公开内容的组合物可以是适合于以下使用的形式:口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬或软胶囊剂、水性或油性混悬液、乳剂、可分散的粉剂或颗粒、糖浆剂或酞剂),局部使用(例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶、或水性或油性溶液或混悬液),通过吸入施用(例如作为精细粉碎的粉末或液体气雾剂),通过吹入施用(例如作为精细粉碎的粉末),或胃肠外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液,或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0854] 通过本领域众所周知的使用常规药物赋形剂的常规程序,可以获得本公开内容的组合物。因此,意图供口服使用的组合物可以含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0855] 用于疗法的本公开内容的化合物的有效量是足以治疗或预防本文所提及的炎性体相关病症、减慢其进展和/或减轻与所述病症相关的症状的量。

[0856] 用于疗法的本公开内容的化合物的有效量是足以治疗本文所提及的炎性体相关病症、减慢其进展和/或减轻与所述病症相关的症状的量。

[0857] 用于治疗或预防目的的式(I)的化合物的剂量大小自然会根据众所周知的医学原理根据所述病症的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而变化。

[0858] 使用方法

[0859] 在某些方面,本公开内容提供了一种调节食欲素-2受体活性的方法(例如,在体外或在体内),所述方法包括使细胞与有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0860] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防本文中公开的疾病或障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或

其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0861] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗本文中公开的疾病或障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0862] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍与涉及的食欲素受体活性相关。在某些实施方案中,所述疾病或障碍是其中涉及食欲素受体活性的疾病或障碍。

[0863] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍与涉及的食欲素-2受体活性相关。在某些实施方案中,所述疾病或障碍是其中涉及食欲素-2受体活性的疾病或障碍。

[0864] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。

[0865] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0866] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0867] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防发作性睡病的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0868] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防睡眠过度障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0869] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防神经变性障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0870] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防罕见遗传性障碍的症状的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0871] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防心理健康障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0872] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防代谢综合征的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0873] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防骨质疏松症的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接

受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0874] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防心力衰竭的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0875] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防昏迷的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0876] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗或预防麻醉苏醒并发症的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0877] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗发作性睡病的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0878] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗睡眠过度障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0879] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗神经变性障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0880] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗罕见遗传性障碍的症状的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0881] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗心理健康障碍的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0882] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗代谢综合征的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0883] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗骨质疏松症的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0884] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗心力衰竭的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0885] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗昏迷的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0886] 在某些方面,本公开内容提供了一种在有此需要的对象中治疗麻醉苏醒并发症的方法,所述方法包括给所述对象施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药学上可接受

的盐、或本公开内容的药物组合物。

[0887] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于调节食欲素受体活性(例如,在体外或在体内)。

[0888] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于调节食欲素-2受体活性(例如,在体外或在体内)。

[0889] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防本文中公开的疾病或障碍。

[0890] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗本文中公开的疾病或障碍。

[0891] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。

[0892] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防发作性睡病。

[0893] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防睡眠过度障碍。

[0894] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防神经变性障碍。

[0895] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防罕见遗传性障碍的症状。

[0896] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防心理健康障碍。

[0897] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防代谢综合征。

[0898] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防骨质疏松症。

[0899] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防心力衰竭。

[0900] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防昏迷。

[0901] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗或预防麻醉苏醒并发症。

[0902] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。

[0903] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗发作性睡病。

[0904] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其

用于在有此需要的对象中治疗睡眠过度障碍。

[0905] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗神经变性障碍。

[0906] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗罕见遗传性障碍的症状。

[0907] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗心理健康障碍。

[0908] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗代谢综合征。

[0909] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗骨质疏松症。

[0910] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗心力衰竭。

[0911] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗昏迷。

[0912] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的对象中治疗麻醉苏醒并发症。

[0913] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于调节食欲素活性(例如,在体外或在体内)。

[0914] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于调节食欲素-2活性(例如,在体外或在体内)。

[0915] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防本文中公开的疾病或障碍。

[0916] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗本文中公开的疾病或障碍。

[0917] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。

[0918] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防发作性睡病。

[0919] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防睡眠过度障碍。

[0920] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防神经变性障碍。

[0921] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防罕见遗传性障碍的症状。

[0922] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防心理健康障碍。

- [0923] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防代谢综合征。
- [0924] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防骨质疏松症。
- [0925] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防心力衰竭。
- [0926] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防昏迷。
- [0927] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗或预防麻醉苏醒并发症。
- [0928] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。
- [0929] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗发作性睡病。
- [0930] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗睡眠过度障碍。
- [0931] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗神经变性障碍。
- [0932] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗罕见遗传性障碍的症状。
- [0933] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗心理健康障碍。
- [0934] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗代谢综合征。
- [0935] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗骨质疏松症。
- [0936] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗心力衰竭。
- [0937] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗昏迷。
- [0938] 在某些方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的对象中治疗麻醉苏醒并发症。
- [0939] 本公开内容提供了作为食欲素受体活性的调节剂起作用的化合物。
- [0940] 在某些实施方案中,本公开内容的化合物是食欲素受体的激动剂。
- [0941] 本公开内容提供了作为食欲素-2受体活性的调节剂起作用的化合物。
- [0942] 在某些实施方案中,本公开内容的化合物是食欲素-2受体的激动剂。
- [0943] 在某些实施方案中,所述食欲素受体的调节是活化所述食欲素受体。

[0944] 通过产业接受的测定/疾病模型根据本领域中描述的和在当前一般知识中发现的阐明它们的标准实践,可以确定本公开内容的化合物的有效性。

[0945] 本公开内容也提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗其中涉及食欲素受体活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0946] 本公开内容也提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗其中涉及食欲素-2受体活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0947] 在某些实施方案中,本公开内容也提供了一种通过减少过度嗜睡和/或白天睡眠过多来治疗疾病或障碍的方法。

[0948] 在某些实施方案中,本公开内容也提供了一种通过减少过度嗜睡来治疗疾病或障碍的方法。

[0949] 在某些实施方案中,本公开内容也提供了一种通过减少白天睡眠过多来治疗疾病或障碍的方法。

[0950] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍与过度嗜睡和/或白天睡眠过多相关。

[0951] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是原发性睡眠过度障碍、神经变性障碍、睡眠过度/神经变性障碍的症状、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒。

[0952] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是原发性睡眠过度障碍、神经变性障碍、睡眠过度/神经变性障碍的症状、罕见遗传性障碍的症状、心理健康障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。

[0953] 在某些实施方案中,所述白天睡眠过多与神经变性障碍相关。

[0954] 在某些实施方案中,所述与白天睡眠过多相关的神经变性障碍是帕金森病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿病或多发性硬化。

[0955] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是睡眠过度的复发。

[0956] 在某些实施方案中,所述睡眠过度的复发是1型发作性睡病、2型发作性睡病或特发性睡眠过度。

[0957] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是睡眠呼吸暂停、创伤性脑损伤、年龄相关的认知功能障碍或白天睡眠过多。

[0958] 在某些实施方案中,白天睡眠过多与睡眠呼吸暂停、创伤性脑损伤或年龄相关的认知功能障碍相关。

[0959] 在某些实施方案中,所述障碍是发作性睡病。在某些实施方案中,所述发作性睡病是1型发作性睡病。在某些实施方案中,所述发作性睡病是2型发作性睡病。

[0960] 在某些实施方案中,所述睡眠过度是发作性睡病的症状。

[0961] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是发作性睡病的症状。

[0962] 在某些实施方案中,所述发作性睡病的症状是白天睡眠过多、猝倒症、睡眠麻痹、半醒和半睡幻觉、夜间睡眠紊乱或不适当时间的快速眼动(REM)睡眠。

[0963] 在某些实施方案中,所述发作性睡病的症状是白天睡眠过多。

[0964] 在某些实施方案中,所述发作性睡病的症状是猝倒症。在某些实施方案中,猝倒症

是发作性睡病(例如,1型发作性睡病)的特有病征。

[0965] 在某些实施方案中,所述发作性睡病的症状是睡眠麻痹。

[0966] 在某些实施方案中,所述发作性睡病的症状是半醒和半睡幻觉。

[0967] 在某些实施方案中,所述发作性睡病的症状是夜间睡眠紊乱。

[0968] 在某些实施方案中,所述发作性睡病的症状是不适当时间的快速眼动(REM)睡眠。

[0969] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍的特征在于猝倒症。

[0970] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍的特征在于白天睡眠过多。

[0971] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是帕金森病。

[0972] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是阿尔茨海默氏病。

[0973] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是亨廷顿病。

[0974] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是多发性硬化。

[0975] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是创伤性脑损伤。

[0976] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是睡眠呼吸暂停。

[0977] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是年龄相关的认知功能障碍。

[0978] 在某些实施方案中,所述神经变性障碍是复发性睡眠过度的障碍。

[0979] 在某些实施方案中,复发性睡眠过度的障碍是克-莱综合征、不适当时间的睡眠(例如,延迟的或提前的睡眠时相障碍)、轮班工作障碍或时差反应障碍。

[0980] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是罕见遗传性障碍的症状。

[0981] 在某些实施方案中,所述罕见遗传性障碍的症状是异常的白天嗜睡。

[0982] 在某些实施方案中,所述罕见遗传性障碍的症状是白天睡眠过多。

[0983] 在某些实施方案中,所述罕见遗传性障碍的症状是睡眠开始REM阶段。

[0984] 在某些实施方案中,所述罕见遗传性障碍的症状的特征在于猝倒症样症状。

[0985] 在某些实施方案中,所述罕见遗传性障碍是ADCA-DN、科-勒二氏综合征、莫比乌斯综合征、诺里病、C型尼曼-匹克病或普拉德-威利综合征。

[0986] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是心理健康障碍。

[0987] 在某些实施方案中,所述心理健康障碍是注意力缺陷多动障碍。

[0988] 在某些实施方案中,所述心理健康障碍是注意力缺陷障碍。

[0989] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是代谢综合征。

[0990] 在某些实施方案中,所述代谢综合征是肥胖。

[0991] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是骨质疏松症。

[0992] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是心力衰竭。

[0993] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是昏迷。

[0994] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是麻醉苏醒。

[0995] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是麻醉苏醒并发症。

[0996] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是发作性睡病、睡眠过度障碍、神经变性障碍、神经障碍、罕见遗传性障碍的症状、精神障碍、心理健康障碍、昼夜节律障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。

[0997] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是发作性睡病、特发性睡眠过度或睡眠呼吸暂停。

[0998] 施用途径

[0999] 本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐可以作为唯一疗法单独施用,或者可以与一种或多种其它物质和/或治疗一起施用。这样的联合治疗可以通过同时、依次或分开施用治疗的各个组分来实现。

[1000] 例如,通过施用佐剂可以增强治疗有效性(即佐剂本身可能仅具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂联合时,对个体的总体治疗益处得到增强)。可替换地,仅作为例子,通过将式(I)的化合物与也具有治疗益处的另一种治疗剂(其也包括治疗方案)一起施用,个体体验到的益处可以增加。

[1001] 在本公开内容的化合物与其它治疗剂联合施用的情况下,本公开内容的化合物不需要通过与其它治疗剂相同的途径施用,并且可以由于不同的物理和化学特征而通过不同的途径施用。例如,可以口服施用本公开内容的化合物以产生和维持其良好的血液水平,而其它治疗剂可以静脉内施用。可以根据本领域已知的既定方案进行初始施用,然后基于观察到的效果,熟练的临床医师可以修改剂量、施用模式和施用次数。

[1002] 其它治疗剂的具体选择将取决于主治医师的诊断和他们对个体状况的判断以及适当的治疗方案。根据本公开内容的这个方面,提供了用于治疗其中涉及食欲素活性的疾病的组合,所述组合包含如上文所定义的本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐、以及另一种合适的药剂。

[1003] 根据本公开内容的另一个方面,提供了一种药物组合物,其包含本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐,以及合适的、药学上可接受的稀释剂或载体。

[1004] 除了其在治疗药物中的应用外,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐还可以在体外和体内试验系统的开发和标准化中用作药理学工具以评价食欲素-2受体活性在实验动物(诸如狗、兔、猴、小型猪、大鼠和小鼠)中的调节剂作用,作为寻找新治疗剂的一部分。

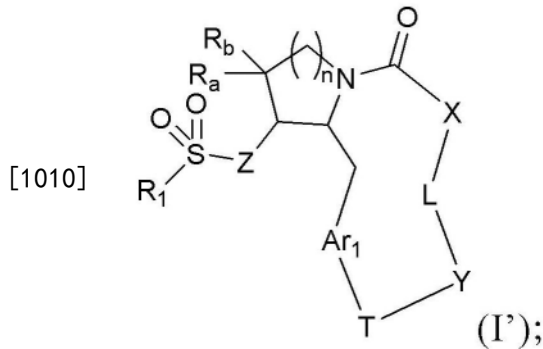
[1005] 在本发明的公开内容的上述药物组合物、工艺、方法、用途、药物和制备特征中的任一个中,本文描述的本公开内容的大分子的任何替代实施方案也适用。

[1006] 本公开内容的化合物或包含这些化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用给对象,无论是全身性地/外周地还是局部地(即,在期望的作用部位)。

[1007] 施用途径包括、但不限于口服(例如通过摄取);含服;舌下;透皮(包括,例如,通过贴剂、硬膏剂等);透粘膜(包括,例如,通过贴剂、硬膏剂等);鼻内(例如,通过鼻喷雾剂或粉末);眼(例如,通过滴眼剂);肺(例如,通过吸入或吹入疗法,使用例如经由气雾剂,例如,通过嘴或鼻);直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如,通过子宫托);胃肠外,例如,通过注射,包括皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、椎管内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过贮库或蓄池的植入,例如,皮下或肌肉内地。

[1008] 示例性实施方案

[1009] 示例性实施方案编号1.式(I')的化合物:



[1011] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1012] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[1013] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;

[1014] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[1015] n是在0至3范围内的整数;

[1016] R_a和R_b各自独立地是H、卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基,其中所述-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基任选地被一个或多个R₅取代;或R_a和R_b与它们所连接的原子一起形成C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基,其中所述C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基任选地被一个或多个R₅取代;

[1017] 每个R₅独立地是卤素、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₁-C₆卤代烷基;

[1018] Z是-O-或-NR₂-;其中R₂是H或C₁-C₆烷基;

[1019] R₁是-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基),其中所述-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-

(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R₁₅取代;

[1020] 每个R₁₅独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基;

[1021] Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代;

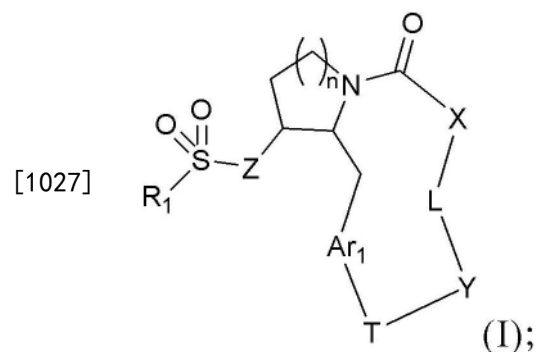
[1022] 每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[1023] T不存在或者是Ar₂;

[1024] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代;且

[1025] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。

[1026] 示例性实施方案编号2.式(I)的化合物:



[1028] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1029] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[1030] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-(C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;

[1031] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)、-C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[1032] n是在0至3范围内的整数；

[1033] Z是-O-或-NR_Z-；其中R_Z是H或C₁-C₆烷基；

[1034] R₁是-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)，其中所述-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-S(C₆-C₁₀芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、C₃-C₇环烷基、3-至7-元杂环烷基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(5-至10-元杂芳基)、-O-(C₃-C₁₀环烷基)、-O-(3-至7-元杂环烷基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R_{1S}取代；

[1035] 每个R_{1S}独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(C₁-C₆烷基)、-SO₂(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基或3-至7-元杂环烷基；

[1036] Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基，其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代；

[1037] 每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[1038] T不存在或者是Ar₂；

[1039] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基，其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代；且

[1040] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。

[1041] 示例性实施方案编号3. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中：

[1042] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基，其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

[1043] L不存在，或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-，其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代；且n1是在1至6范围内的整数；

[1044] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基，其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

- [1045] n是在0至3范围内的整数；
- [1046] Z是-O-或-NR_Z-；其中R_Z是H或C₁-C₆烷基；
- [1047] R₁是-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)，其中所述-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C₃-C₁₀环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个R_{1S}取代；
- [1048] 每个R_{1S}独立地是卤素、-CN、-OH或C₁-C₆烷氧基；
- [1049] Ar₁是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基，其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A1}取代；
- [1050] 每个R_{A1}独立地是Ar₂、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；
- [1051] T不存在或者是Ar₂；
- [1052] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基，其中所述C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个R_{A2}取代；且
- [1053] 每个R_{A2}独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基。
- [1054] 示例性实施方案编号4. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中：
- [1055] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基；
- [1056] L不存在或者是C₁-C₆烷基；
- [1057] Y是-O-或C₁-C₆烷基；
- [1058] n是在0至3范围内的整数；
- [1059] Z是-NR_Z-；其中R_Z是H或C₁-C₆烷基；
- [1060] R₁是C₁-C₆烷基；
- [1061] Ar₁是任选地被一个或多个Ar₂取代的C₆-C₁₀芳基；
- [1062] T不存在或者是Ar₂；且
- [1063] 每个Ar₂独立地是C₆-C₁₀芳基。
- [1064] 示例性实施方案编号5. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中：
- [1065] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基；
- [1066] L不存在或者是C₁-C₆烷基；
- [1067] Y是-O-或C₁-C₆烷基；
- [1068] n是在0至3范围内的整数；
- [1069] Z是-NR_Z-；其中R_Z是H或C₁-C₆烷基；
- [1070] R₁是C₁-C₆烷基；
- [1071] Ar₁是C₆-C₁₀芳基；
- [1072] T是C₆-C₁₀芳基。
- [1073] 示例性实施方案编号6. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中：
- [1074] X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基；
- [1075] L不存在或者是C₁-C₆烷基；
- [1076] Y是-O-或C₁-C₆烷基；

- [1077] n是在0至3范围内的整数；
- [1078] Z是 $-\text{NR}_Z-$ ；其中 R_Z 是H或 C_1-C_6 烷基；
- [1079] R_1 是 C_1-C_6 烷基；
- [1080] Ar_1 是任选地被一个或多个 C_6-C_{10} 芳基取代的 C_6-C_{10} 芳基；且
- [1081] T不存在。
- [1082] 示例性实施方案编号7. 示例性实施方案1的化合物，其中：
- [1083] X是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 或 C_1-C_6 烷基；
- [1084] L不存在或者是 C_1-C_6 烷基；
- [1085] Y是 $-\text{O}-$ 或 C_1-C_6 烷基；
- [1086] n是2；
- [1087] Z是 $-\text{NR}_Z-$ ；其中 R_Z 是H或 C_1-C_6 烷基；
- [1088] R_1 是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{环烷基})$ 或 $-\text{NH}(\text{3-至7-元杂环烷基})$ ，其中所述 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{环烷基})$ 或 $-\text{NH}(\text{3-至7-元杂环烷基})$ 被一个或多个 R_{1S} 取代；
- [1089] 每个 R_{1S} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基或3-至7-元杂环烷基；
- [1090] Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
- [1091] 每个 R_{A1} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；
- [1092] T是 Ar_2 ；
- [1093] Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；且
- [1094] 每个 R_{A2} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。
- [1095] 示例性实施方案编号8. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中X是 $-\text{O}-$ 。
- [1096] 示例性实施方案编号9. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中X是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ ，其中所述 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 任选地被一个或多个卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。
- [1097] 示例性实施方案编号10. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中X是 $-\text{NH}-$ 。
- [1098] 示例性实施方案编号11. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中X是 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 。
- [1099] 示例性实施方案编号12. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中X是 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 。
- [1100] 示例性实施方案编号13. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中X是被一个或多个卤素或 $-\text{OH}$ 取代的 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 。
- [1101] 示例性实施方案编号14. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物，其中X是被一至三个F和一个 $-\text{OH}$ 取代的 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 。

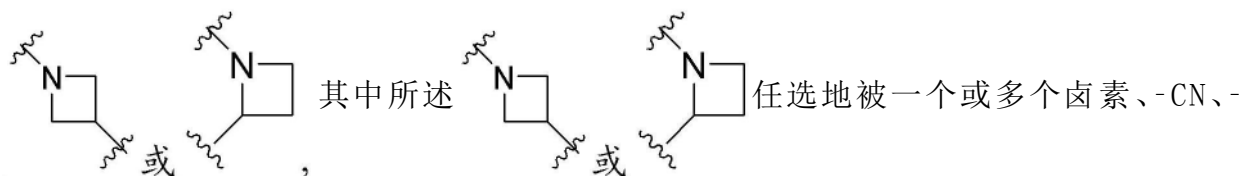
[1102] 示例性实施方案编号15. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中X是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基, 其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[1103] 示例性实施方案编号16. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中X是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。

[1104] 示例性实施方案编号17. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中X是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的3-至8-元杂环烷基。

[1105] 示例性实施方案编号18. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中X是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代的氮杂环丁基。

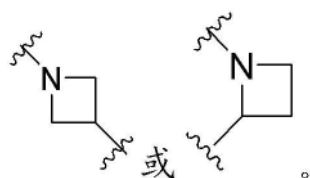
[1106] 示例性实施方案编号19. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中X是



OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[1107] 示例性实施方案编号20. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中X是氮杂环丁基。

[1108] 示例性实施方案编号21. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中X是



[1109] 示例性实施方案编号22. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L不存在。

[1110] 示例性实施方案编号23. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-, 其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[1111] 示例性实施方案编号24. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是-O-。

[1112] 示例性实施方案编号25. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是-NH-或-N(C₁-C₆烷基)-, 其中所述-N(C₁-C₆烷基)-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代。

[1113] 示例性实施方案编号26. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH_{n1}$ 、 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH_{n1}$ 或 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$, 其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH_{n1}$ 、 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH_{n1}$ 或 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ 任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代。

[1114] 示例性实施方案编号27. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基, 其中所述 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代。

[1115] 示例性实施方案编号28. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH_{n1}$ 、 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH_{n1}$ 或 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$, 其中所述 $-(C_1-C_6\text{烷基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-O_{n1}$ 、 $-(O-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH_{n1}$ 、 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基})-NH_{n1}$ 或 $-(NH-(C_2-C_6\text{烯基}))_{n1}$ 任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代。

[1116] 示例性实施方案编号29. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-O_{n1}$ 或 $-(O-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$, 其中所述 $-(C_1-C_6\text{烷基})-O_{n1}$ 或 $-(O-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代。

[1117] 示例性实施方案编号30. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中L是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH_{n1}$ 或 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$, 其中所述 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NH_{n1}$ 或 $-(NH-(C_1-C_6\text{烷基}))_{n1}$ 任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代。

[1118] 示例性实施方案编号31. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中n1是在1至3范围内的整数。

[1119] 示例性实施方案编号32. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中n1是1。

[1120] 示例性实施方案编号33. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中n1是2。

[1121] 示例性实施方案编号34. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中n1是3。

[1122] 示例性实施方案编号35. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中Y是 $-O-$ 。

[1123] 示例性实施方案编号36. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中Y是 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$, 其中所述 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[1124] 示例性实施方案编号37. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中Y是 $-NH-$ 。

[1125] 示例性实施方案编号38. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[1126] 示例性实施方案编号39. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中Y是 C_1-C_6

烷基或 C_2-C_6 烯基,其中所述 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[1127] 示例性实施方案编号40.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中Y是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基。

[1128] 示例性实施方案编号41.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中Y是任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_2-C_6 烯基。

[1129] 示例性实施方案编号42.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中x和L中的至多一个是-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-。

[1130] 示例性实施方案编号43.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中L和Y中的至多一个是-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-。

[1131] 示例性实施方案编号44.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中X和Y中的至多一个是-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-。

[1132] 示例性实施方案编号45.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中X、L和Y中的至多两个是-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-。

[1133] 示例性实施方案编号46.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中X、L和Y中的至多一个是-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-。

[1134] 示例性实施方案编号47.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中当X是-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-且Y是-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-时,那么L不是不存在、-0-、-NH-或任选地被取代的-N(C_1-C_6 烷基)-。

[1135] 示例性实施方案编号48.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中:

[1136] X是-0-、-NH-、-N(C_1-C_6 烷基)-、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述-N(C_1-C_6 烷基)-、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代;

[1137] L不存在,或者是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、-((C_1-C_6 烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C_1-C_6 烷基))_{n1}-、-((C_2-C_6 烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C_2-C_6 烯基))_{n1}-、-((C_1-C_6 烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C_1-C_6 烷基))_{n1}-、-((C_2-C_6 烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C_2-C_6 烯基))_{n1}-,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、-((C_1-C_6 烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C_1-C_6 烷基))_{n1}-、-((C_2-C_6 烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C_2-C_6 烯基))_{n1}-、-((C_1-C_6 烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C_1-C_6 烷基))_{n1}-、-((C_2-C_6 烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C_2-C_6 烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)或-N(C_1-C_6 烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;且

[1138] Y是 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基,其中所述 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

[1139] 示例性实施方案编号49.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中:

[1140] X是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6

C₆烷氧基取代;

[1141] L不存在,或者是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;且

[1142] Y是C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[1143] 示例性实施方案编号50.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中:

[1144] X是C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-至8-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[1145] L不存在,或者是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-,其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、-((C₁-C₆烷基)-O)_{n1}-、-(O-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-O)_{n1}-、-(O-(C₂-C₆烯基))_{n1}-、-((C₁-C₆烷基)-NH)_{n1}-、-(NH-(C₁-C₆烷基))_{n1}-、-((C₂-C₆烯基)-NH)_{n1}-或-(NH-(C₂-C₆烯基))_{n1}-任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代;且n1是在1至6范围内的整数;且

[1146] Y是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)-、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

[1147] 示例性实施方案编号51.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,X是-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-或C₁-C₆烷基;L不存在或者是C₁-C₆烷基;且Y是-O-或C₁-C₆烷基。

[1148] 示例性实施方案编号52.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,X是-O-、-NH-或-N(C₁-C₆烷基)-;L是C₁-C₆烷基;且Y是-O-。

[1149] 示例性实施方案编号53.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,X是C₁-C₆烷基;L不存在;且Y是C₁-C₆烷基。

[1150] 示例性实施方案编号54.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中n是1。

[1151] 示例性实施方案编号55.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中n是2。

[1152] 示例性实施方案编号56.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中R_a和R_b各自独立地是H或卤素;或R_a和R_b与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R_S取代的C₃-C₇环烷基。

[1153] 示例性实施方案编号57.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中R_a和R_b中的一个H,且R_a和R_b中的一个卤素。

[1154] 示例性实施方案编号58.上述示例性实施方案中的任一个的化合物,其中R_a和R_b与

它们所连接的原子一起形成环丙基。

[1155] 示例性实施方案编号59. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中Z是 $-O-$ 。

[1156] 示例性实施方案编号60. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中Z是 $-NR_2-$ 。

[1157] 示例性实施方案编号61. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中Z是 $-NH-$ 。

[1158] 示例性实施方案编号62. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、 $-NH-(C_3-C_{10}\text{环烷基})$ 或 $-NH-(3\text{-至}7\text{-元杂环烷基})$, 其中所述 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、 $-NH-(C_3-C_{10}\text{环烷基})$ 或 $-NH-(3\text{-至}7\text{-元杂环烷基})$ 任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[1159] 示例性实施方案编号63. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、 $-NH-(C_3-C_{10}\text{环烷基})$ 或 $-NH-(3\text{-至}7\text{-元杂环烷基})$, 其中所述 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、 $-NH-(C_3-C_{10}\text{环烷基})$ 或 $-NH-(3\text{-至}7\text{-元杂环烷基})$ 任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 取代。

[1160] 示例性实施方案编号64. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是 $-OH$ 。

[1161] 示例性实施方案编号65. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$, 其中所述 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[1162] 示例性实施方案编号66. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-S(C_6-C_{10}\text{芳基})$, 其中所述 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-S(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[1163] 示例性实施方案编号67. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 或3-至7-元杂环烷基, 其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 或3-至7-元杂环烷基任选地被一个或多个 R_{1S} 取代。

[1164] 示例性实施方案编号68. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。

[1165] 示例性实施方案编号69. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。

[1166] 示例性实施方案编号70. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是甲基。

[1167] 示例性实施方案编号71. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是乙基。

[1168] 示例性实施方案编号72. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是任选地被一个或多个 R_{1S} 取代的 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 。

[1169] 示例性实施方案编号73. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是任选地被一个或多个 R_{15} 取代的环丙基。

[1170] 示例性实施方案编号74. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是任选地被一个或多个F取代的环丙基。

[1171] 示例性实施方案编号75. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是-0-(C_6 - C_{10} 芳基)、-0-(5-至10-元杂芳基)、-0-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-0-(3-至7-元杂环烷基), 其中所述-0-(C_6 - C_{10} 芳基)、-0-(5-至10-元杂芳基)、-0-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-0-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个 R_{15} 取代。

[1172] 示例性实施方案编号76. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 R_1 是-NH-(C_6 - C_{10} 芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基), 其中所述NH-(C_6 - C_{10} 芳基)、-NH-(5-至10-元杂芳基)、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个 R_{15} 取代。

[1173] 示例性实施方案编号77. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{15} 是卤素、-CN、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基。

[1174] 示例性实施方案编号78. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{15} 是卤素。

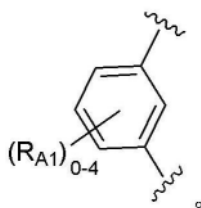
[1175] 示例性实施方案编号79. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{15} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 烷氧基。

[1176] 示例性实施方案编号80. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{15} 是 C_3 - C_7 环烷基或3-至7-元杂环烷基。

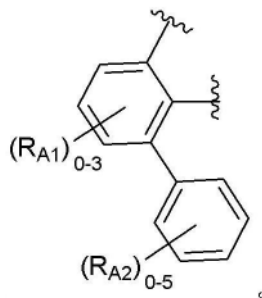
[1177] 示例性实施方案编号81. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基。

[1178] 示例性实施方案编号82. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的苯基。

[1179] 示例性实施方案编号83. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是



[1180] 示例性实施方案编号84. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是

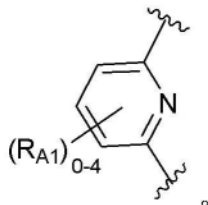


[1181] 示例性实施方案编号85. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的5-至10-元杂芳基。

[1182] 示例性实施方案编号86. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的吡啶基或噻唑基。

[1183] 示例性实施方案编号87. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是任选地被一个或多个 R_{A1} 取代的吡啶基。

[1184] 示例性实施方案编号88. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是



[1185] 示例性实施方案编号89. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是 Ar_2 。

[1186] 示例性实施方案编号90. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基, 其中所述 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代。

[1187] 示例性实施方案编号91. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。

[1188] 示例性实施方案编号92. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[1189] 示例性实施方案编号93. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[1190] 示例性实施方案编号94. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是卤素。

[1191] 示例性实施方案编号95. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是F。

[1192] 示例性实施方案编号96. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中T不存在。

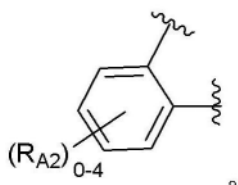
[1193] 示例性实施方案编号97. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中T是 Ar_2 。

[1194] 示例性实施方案编号98. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中T是 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基, 其中所述 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选地被一个或多个 R_{A2} 取代。

[1195] 示例性实施方案编号99. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。

[1196] 示例性实施方案编号100. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

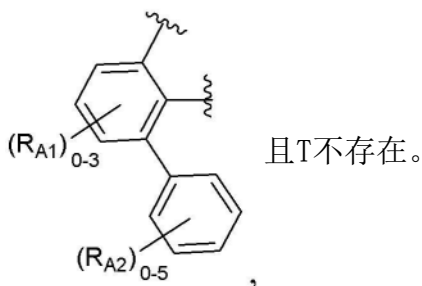
[1197] 示例性实施方案编号101. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中T是



[1198] 示例性实施方案编号102. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中T是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。

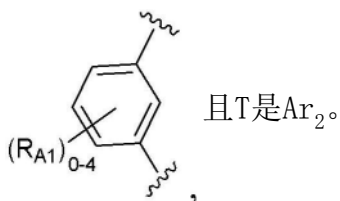
[1199] 示例性实施方案编号103. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A1} 是 Ar_2 , 且T不存在。

[1200] 示例性实施方案编号104. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是

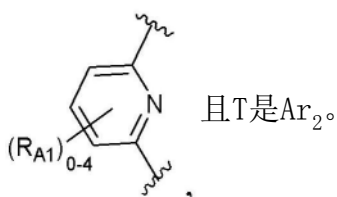


[1201] 示例性实施方案编号105. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基; 且T是 Ar_2 。

[1202] 示例性实施方案编号106. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是



[1203] 示例性实施方案编号107. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中 Ar_1 是



[1204] 示例性实施方案编号108. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中每个 R_{A1} 独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基; 且T是 Ar_2 。

[1205] 示例性实施方案编号109. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的C₆-C₁₀芳基。

[1206] 示例性实施方案编号110. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的苯基。

[1207] 示例性实施方案编号111. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 Ar_2 是任选地被一个或多个 R_{A2} 取代的5-至10-元杂芳基。

[1208] 示例性实施方案编号112. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A2} 是卤素。

[1209] 示例性实施方案编号113. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A2} 是F。

[1210] 示例性实施方案编号114. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中至少一个 R_{A2} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基。

[1211] 示例性实施方案编号115. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中化合物具有式(I' -a)、(I' -b)、(IA')、(IA' -a)、(IA' -b)、(IB')、(IB' -a)、(IB' -b)、(II')、(II' -a)、(II' -b)、(IIA')、(IIA' -a)、(IIA' -b)、(IIB')、(IIB' -a)、(IIB' -b)、(IIIA')、(IIIA' -a)、(IIIA' -b)、(IIIB')、(IIIB' -a)或(IIIB' -b)、(IVA')、(IVA' -a)、(IVA' -b)、(VA')、(VA' -a)或(VA' -b)或其药学上可接受的盐, 其中:n1是在0至4范围内的整数; 且n2是在0至4范围内的整数。

[1212] 示例性实施方案编号116. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中化合物具有式(I-a)、(I-b)、(IA)、(IA-a)、(IA-b)、(IB)、(IB-a)、(IB-b)、(II)、(II-a)、(II-b)、(IIA)、(IIA-a)、(IIA-b)、(IIB)、(IIB-a)、(IIB-b)、(IIIA)、(IIIA-a)、(IIIA-b)、(IIIB)、(IIIB-a)或(IIIB-b)、(IVA)、(IVA-a)、(IVA-b)、(VA)、(VA-a)或(VA-b)或其药学上可接受的盐, 其中:n1是在0至4范围内的整数; 且n2是在0至4范围内的整数。

[1213] 示例性实施方案编号117. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中:

[1214] R_1 是-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_1 - C_6 烷基、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基), 其中所述-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、5-至10-元杂芳基、3-至7-元杂环烷基、-NH-(C_3 - C_{10} 环烷基)或-NH-(3-至7-元杂环烷基)任选地被一个或多个 R_{1S} 取代且 C_1 - C_6 烷基被一个或多个 R_{1S} 取代;

[1215] 每个 R_{1S} 独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷基;

[1216] 每个 R_{A1} 独立地是卤素;

[1217] 每个 R_{A2} 独立地是卤素

[1218] n1是在0至4范围内的整数; 且

[1219] n2是在0至4范围内的整数。

[1220] 示例性实施方案编号118. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中所述化合物选自在表A1中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

[1221] 示例性实施方案编号119. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中所述化合物选自化合物编号A1-6、A1-6、A1-10、A1-15、A1-42、A1-58、A1-59、A1-60、A1-61、A1-63至A1-102、及其药学上可接受的盐。

[1222] 示例性实施方案编号120. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中所述化合物选自在表A2中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

[1223] 示例性实施方案编号121. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中所述化合物选自在表B1中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

[1224] 示例性实施方案编号122. 上述示例性实施方案中的任一个的化合物, 其中所述化合物选自在表B2中描述的化合物及其药学上可接受的盐。

[1225] 示例性实施方案编号123. 通过本文描述的方法可得到或所得到的化合物; 任选

地,所述方法包括在方案1-5中描述的一个或多个步骤。

[1226] 示例性实施方案编号124.一种药物组合物,其包含上述示例性实施方案中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[1227] 示例性实施方案编号125.上述示例性实施方案中的任一个的药物组合物,其中所述化合物选自在表A1、A2、B1和B2中描述的化合物。

[1228] 示例性实施方案编号126.一种调节食欲素-2受体活性的方法,包括使细胞与有效量的上述示例性实施方案中的任一个的化合物接触;任选地所述活性是在体外或在体内。

[1229] 示例性实施方案编号127.一种在有此需要的对象中治疗或预防疾病或障碍的方法,包括给所述对象施用治疗有效量的上述示例性实施方案中的任一个的化合物或药物组合物。

[1230] 示例性实施方案编号128.上述示例性实施方案中的任一个的化合物或药物组合物,其用于调节食欲素-2受体活性;任选地,所述活性是在体外或在体内。

[1231] 示例性实施方案编号129.上述示例性实施方案中的任一个的化合物或药物组合物,其用于治疗或预防疾病或障碍。

[1232] 示例性实施方案编号130.上述示例性实施方案中的任一个的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于调节食欲素-2受体活性;任选地,所述活性是在体外或在体内。

[1233] 示例性实施方案编号131.上述示例性实施方案中的任一个的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防疾病或障碍。

[1234] 示例性实施方案编号132.上述示例性实施方案中的任一个的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍与涉及的食欲素-2受体相关。

[1235] 示例性实施方案编号133.上述示例性实施方案中的任一个的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是神经退行性障碍、神经障碍、罕见遗传性障碍的症状、精神障碍、心理健康障碍、昼夜节律障碍、代谢综合征、骨质疏松症、心力衰竭、昏迷或麻醉苏醒并发症。

[1236] 示例性实施方案编号134.上述示例性实施方案中的任一个的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是发作性睡病、特发性睡眠过度、睡眠呼吸暂停或失眠症。

实施例

[1237] 缩写

[1238] ACN 乙腈

[1239] AIBN 偶氮二异丁腈

[1240] BOC 氨基甲酸叔丁酯

[1241] BOP (苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐

[1242] BTC 双(三氯甲基)碳酸酯

[1243] CDI 羰基二咪唑

[1244] DAD 二极管阵列检测器

[1245] DCM 二氯甲烷

[1246] DIEA/DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[1247]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[1248]	DMSO	二甲基亚砷
[1249]	EA	乙酸乙酯
[1250]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[1251]	ELSD	蒸发光散射检测器
[1252]	ES/ESI	电喷雾离子化
[1253]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]
[1254]		吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[1255]	HOAT	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[1256]	HOBT	羟基苯并三唑
[1257]	HPLC	高效液相色谱
[1258]	IPA	异丙醇
[1259]	LC	液相色谱
[1260]	LiHMDS	六甲基二硅基氨基锂
[1261]	MS	质谱
[1262]	NMR	核磁共振
[1263]	Py	吡啶
[1264]	RT	保留时间
[1265]	SFC	超临界流体色谱
[1266]	TBAI	四丁基碘化铵
[1267]	TEA	三乙胺
[1268]	TFA	三氟乙酸
[1269]	TFAA	三氟乙酸酐
[1270]	THF	四氢呋喃
[1271]	TLC	薄层色谱
[1272]	TMS	四甲基硅烷
[1273]	UV	紫外
[1274]	NMR	

[1275] 在具有5mm PABBO探针的Bruker Avance III HD UltraShield 400MHz、配备5mm BBI探针的Bruker DPX 300MHz、配备5mm PABBO探针的Bruker AV 400MHz、配备5mm PABBI探针的Bruker DRX 500MHz和配备5mm RT BBI探针的Bruker Avance III 600波谱仪上记录NMR谱。使用DMSO-d₆、CDCl₃或MeOH-d₄作为溶剂和使用TMS作为内部标准品,在25℃记录样品。

[1276] LCMS条件

[1277] 条件A.一般UPLC方法参数:0.1%的在H₂O和CH₃CN中的甲酸或0.05%的在H₂O和CH₃CN中的NH₃的梯度流动相。柱:Acquity BEH 2.1x50mm,1.7μm和Acquity BEH 2.1x100mm,1.7μm。PDA检测器设置:波长:210-400nm,分辨率:1.2nm,取样速率:1.0点/秒,过滤器应答:1。MS检测器设置:MS扫描:图心,电离模式:ES+和ES-,质量范围:100-1250,扫描时间:0.225s,毛细管:1.30kV(ES+)和0.80kV(ES-),圆锥体:15V,提取器:3.00V,RF透镜:0.2V,源

温度:120℃,去溶剂化温度:600℃,LM 1分辨率:0.02,HM 1分辨率:0.11。

[1278] 条件B.具有Chemstation软件的LC/MS Agilent Technologies 1260Infinity LC,水相(A2):含有2.5mL的28%氨水溶液的水(2.5L),有机相(B2):含有125mL水和2.5mL的28%氨水溶液的乙腈(2.5L),系统在1.5mL/min的流速运行,0.5μL的注射体积,Phenomenex Gemini-NX,5μm,C18,30x2mm.40℃的柱温箱温度。具有190-400nm紫外检测的二极管阵列检测器和具有API-ES源的Agilent Mass Spectrometer 6120Single Quadrupole。以下述格式书写梯度:[时间(min)/%A2:%B2],短运行:[0.00/95:5],[2.0/5:95],[2.5/5:95],[2.6/95:5],[3.0/95:5]。

[1279] 条件C.具有Chemstation软件的LC/MS Agilent Technologies 1260Infinity LC,水相(A2):含有2.5mL的28%氨水溶液的水(2.5L),有机相(B2):含有125mL水和2.5mL的28%氨水溶液的乙腈(2.5L),系统在1.5mL/min的流速运行,0.5μL的注射体积,Phenomenex Gemini-NX,5μm,C18,30x2mm.40℃的柱温箱温度。具有190-400nm紫外检测的二极管阵列检测器和具有API-ES源的Agilent Mass Spectrometer 6120Single Quadrupole。以下述格式书写梯度:[时间(min)/%A2:%B2],长运行:[0.00/98:2],[0.1/98:2],[8.4/5:95],[10.0/5:95],[10.1/98:2],[12.0/98:2]。

[1280] 条件D.具有Masslynx软件的Hewlett Packard 1100系列,水相(C):含有2.5mL的28%氨水溶液的水(2.5L),有机相(D):含有125mL水和2.5mL的28%氨水溶液的乙腈(2.5L),系统在1.5mL/min的流速运行,1μL的注射体积,Phenomenex Gemini-NX,5μm,C18,30x2mm.45℃的柱温箱温度。具有230-400nm紫外检测的Hewlett Packard G1315A二极管阵列检测器和Waters micromass ZQ质谱仪。以下述格式书写梯度:[时间(min)/%C:%D],短运行:[0.00/98:2],[0.1/98:2],[2.5/5:95],[3.5/5:95]。

[1281] 条件E.具有Masslynx软件的Hewlett Packard 1100系列,水相(C):含有2.5mL的28%氨水溶液的水(2.5L),有机相(D):含有125mL水和2.5mL的28%氨的水溶液的乙腈(2.5L),系统在1.5mL/min的流速运行,1μL的注射体积,Phenomenex Gemini-NX,5μm,C18,30x2mm.45℃的柱温箱温度。具有230-400nm紫外检测的Hewlett Packard G1315A二极管阵列检测器和Waters micromass ZQ质谱仪。以下述格式书写梯度:[时间(min)/%C:%D],长运行:[0.00/98:2],[0.1/98:2],[8.4/5:95],[10.0/5:95]。

[1282] 条件F。

[1283] LC参数

[1284]	仪器:	具有 PDA 检测器和 QDA 性能的 AQUITY
	柱:	C18, 50*2.1 mm, 1.6 μm
	流动相:	(A) 0.1%的在 Milli Q 水中的甲酸(pH=2.70) (B) 0.1%的在水: 乙腈(10:90)中的甲酸
	柱温度:	35℃
	自动采样器温度:	5℃
	运行时间:	4 min

[1285] 梯度

[1286]	时间(分钟)	(%) A	(%) B	流速(ml/min)
	0.00	97	03	0.8
	0.20	97	03	0.8
	2.70	02	98	0.8
	3.00	00	100	1.0
	3.50	00	100	1.0
	3.51	97	03	0.8
	4.00	97	03	0.8

[1287] 质量参数

[1288] 探针:ESI毛细管

[1289] 源温度:120℃

[1290] 探针温度:600℃

[1291] 毛细管电压:0.8KV(+Ve和-Ve)

[1292] 圆锥体电压:10&30V

[1293] 电离模式:+Ve和-Ve

[1294] 条件G.LC/MS(梯度为在0.40min内5%B和在0.40-3.00min内5-95%B,在95%B保持1.00min,并然后在0.01min内95-5%B,流速为1.0mL/min。流动相A为0.04%的在水中的三氟乙酸,流动相B为0.02%的在乙腈中的三氟乙酸。用于色谱的柱为Luna C18 50*2.0mm柱(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

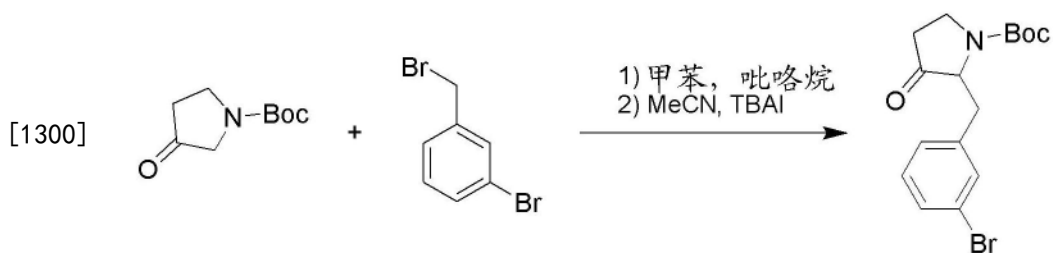
[1295] 条件H.LC/MS(梯度为在0.40min内5%B和在0.40-3.40min内5-95%B,在95%B保持0.45min,并然后在0.01min内95-5%B,流速为0.8mL/min。流动相A为H₂O+10mM NH₄HCO₃,流动相B为乙腈。用于色谱的柱为Xbridge-C182.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[1296] 条件I.5-95AB_2min:LC/MS(用于色谱的柱为Kinetex5μm EVO C18 100A。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。流动相A为0.04%的在水中的三氟乙酸,且流动相B为0.02%的在HPLC级乙腈中的三氟乙酸。梯度为在1.50min内5-95%B,在0.01min内5%B,5-95%B(0.01-0.70min),95%B保持0.46min。95-5%B(1.61-1.50min),并在5%B保持0.11min。流速为1.5mL/min。

[1297] 条件J.LC/MS(梯度为在0.7min内5-95%B,在0.45min内95-95%B,在0.01min内95-5%B,并然后在0%B保持0.44min(1.5mL/min流速)。流动相A为0.0375%的在水中的三氟乙酸,流动相B为0.018%的在乙腈中的三氟乙酸。用于色谱的柱为Chromolith Flash RP-18e25-2mm柱。检测方法为二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1298] 中间体1的合成

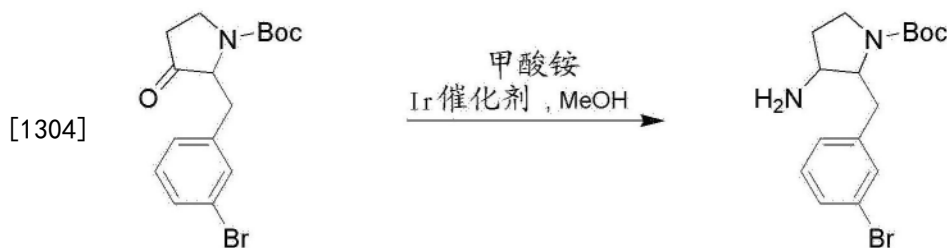
[1299] 步骤1:2-(3-溴苄基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1301] 在室温将2-甲基-2-((3-氧代吡咯烷-1-羰基)氧基)丙烷-1-基鎗(50.00g, 270mmol)溶解在甲苯(500mL)中。在室温加入吡咯烷(33.25mL, 405mmol)并将反应混合物使用Dean-Stark设备在120℃搅拌5h。将反应混合物在真空中浓缩以得到红色粘性残余物。将残余物再溶解在乙腈(500mL)中。在室温加入1-溴-3-(溴甲基)苯(66.9g, 270mmol)和四丁基碘化铵(19.94g, 54mmol)并将反应混合物在80℃搅拌2h。将反应混合物用水(1000mL)稀释,并用二氯甲烷(250mL)萃取。将水层进一步用二氯甲烷(3x250mL)萃取。将有机层合并并干燥(Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂以提供粗制化合物,将其通过正相梯度柱色谱(正相,硅胶)纯化,以0%至2%的在己烷中的EtOAc洗脱产物,以提供作为黄色胶质的标题化合物(24.00g, 26%收率)。

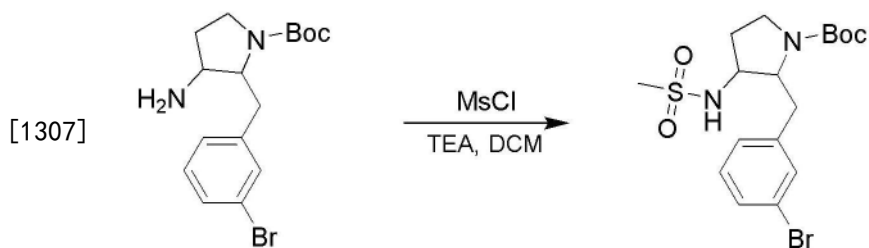
[1302] LCMS(方法F)m/z 298(ES+, M-^tBu)在2.43min。

[1303] 步骤2:3-氨基-2-(3-溴苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1305] 将2-(3-溴苄基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20.00g, 56.67mmol)溶解在甲醇(100mL)中。在室温加入甲酸铵(28.58g, 453mmol)和氯[N-[4(二甲基氨基)苯基]-2-吡啶甲酰胺合(carboxamidato)](五甲基环戊二烯基)铱(III)(0.68g, 1.13mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h。将反应混合物用水(500mL)稀释,并用EtOAc(250mL)萃取。将水层进一步用EtOAc(3x150mL)萃取。将有机层合并并干燥(Na_2SO_4)并在真空中除去溶剂。将粗产物通过反相梯度快速柱色谱(反相, C18硅胶)纯化,以0%至30%的在水(含有0.1%甲酸和5mmol乙酸铵作为调节剂)中的乙腈洗脱产物以提供黄色固体。将固体溶解在饱和 NaHCO_3 水溶液(500mL)中,并用二氯甲烷(3x250mL)萃取。将有机层合并并干燥(Na_2SO_4)。在真空中蒸发溶剂以提供作为橙色胶质的标题化合物(6.50g, 26%收率)。LCMS(方法F)m/z 299(ES+, M-^tBu)在1.38min

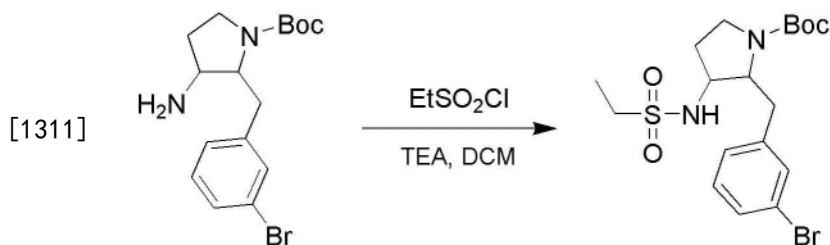
[1306] 步骤3:2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体1)



[1308] 在0℃向3-氨基-2-(3-溴苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(2.00g, 5.63mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液中,加入甲磺酰氯(0.654mL, 8.44mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.45mL, 14.1mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并蒸发。将残余物在InterChim PuriFlash 520plus纯化系统(25g Si柱, 15μm, 洗脱液0-100%乙酸乙酯/环己烷)上纯化以提供标题化合物(1.02g)。LCMS(方法A)(ESI⁻):431.04[1:1, M-H]

[1309] 中间体2的合成

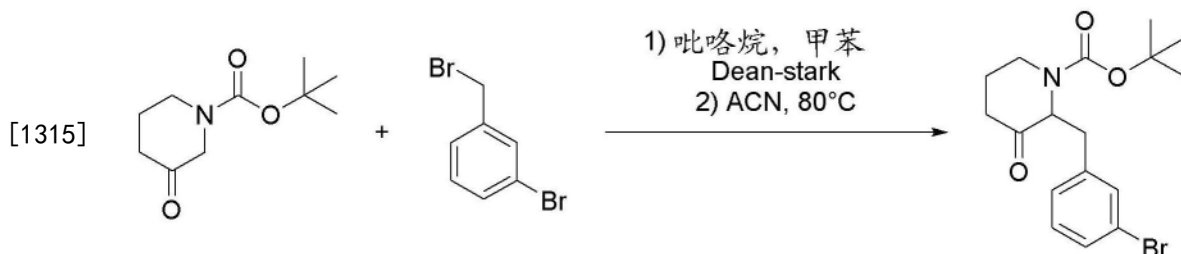
[1310] 2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体2)



[1312] 向3-氨基-2-(3-溴苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(5.7g, 16mmol)和Et₃N(4.52mL, 32mmol)在二氯甲烷(80mL)中的冷却的(<5℃)溶液中加入乙磺酰氯(2.09mL, 24.07mmol),并将反应物在室温搅拌1h。将粗制的反应物用二氯甲烷(50mL)稀释,用10%柠檬酸(50mL)、盐水(50mL)洗涤,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以提供作为浅棕色蜡状固体的标题化合物(6.85g, 15.31mmol)。LCMS(方法D)m/z 447(ES⁺, M+H)在2.22min

[1313] 中间体3的合成

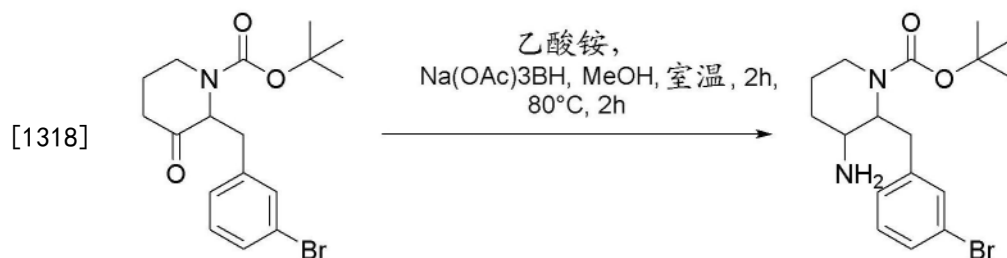
[1314] 步骤1:2-(3-溴苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1316] 在室温将3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.00g, 251mmol)溶解在甲苯(500mL)中。在0℃加入吡咯烷(51.5mL, 628mmol)并将反应混合物在120℃搅拌5h。将反应混合物在真空中浓缩以得到橙色粘性残余物。将残余物再溶解在乙腈(500mL)中。在0℃加入1-溴-3-(溴甲基)苯(37.36g, 151mmol)和四丁基碘化铵(18.54g, 50mmol)并将反应混合物在80℃搅拌3h。将反应混合物在真空下浓缩以提供粗制化合物,将其通过正相梯度柱色谱(正相,硅胶)纯

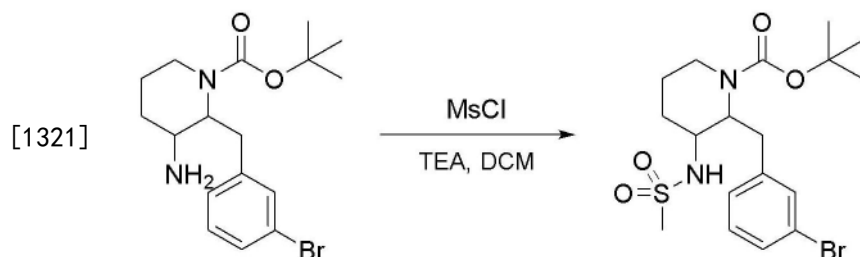
化,以0%至8%的在己烷中的EtOAc洗脱产物以提供作为黄色粘性固体的标题化合物(35.50g,38%收率)。LCMS(方法F)m/z 268(ES+,M-Boc)在2.497min

[1317] 步骤2:3-氨基-2-(3-溴苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1319] 将2-(3-溴苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(33.3g,91mmol)溶解在甲醇(600mL)中。在室温加入乙酸铵(209.6g,2722mmol)并将反应混合物在室温搅拌5h。然后,在0°C加入三乙酰氧基硼氢化钠(38.45g,181mmol)并将反应混合物在80°C搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩。然后将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(600mL)稀释,并用EtOAc(300mL)萃取。将水层进一步用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并并干燥(Na₂SO₄)。将粗产物通过正相梯度柱色谱(正相,硅胶)纯化,以0%至10%的在二氯甲烷中的MeOH洗脱产物以提供作为黄色粘性固体的标题化合物(16.6g,50%收率)。LCMS(方法F)m/z 313(ES+,M-^tBu),在1.59min

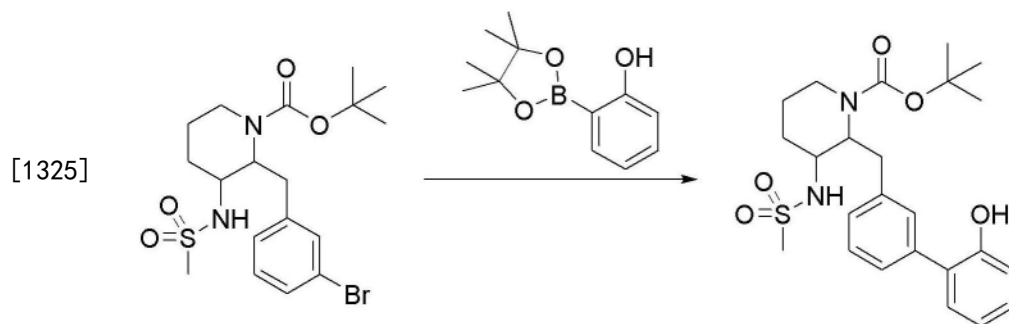
[1320] 步骤3:2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体3)



[1322] 向冷却至<5°C的3-氨基-2-(3-溴苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(12.9g,35mmol)和Et₃N(9.74mL,70mmol)在二氯甲烷(175mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(3.24mL,42mmol),并将反应物在室温搅拌1h。将反应物用饱和NaHCO₃洗涤,用盐水洗涤,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以提供作为黄色固体的标题化合物(15g,95%收率)。LCMS(方法B)m/z 347(ES+,M-Boc)在1.46min

[1323] 中间体4的合成

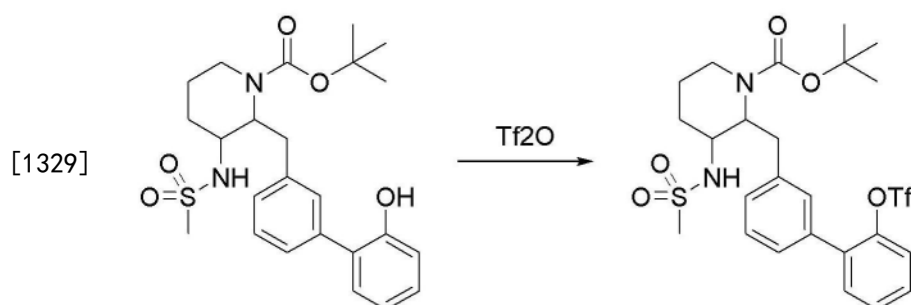
[1324] 2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体4)



[1326] 向2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体3)(2.0g,4.47mmol)、2-羟基苯硼酸,频哪醇酯(1.08g,4.92mmol)和XPhos-Pd-G3(189mg,0.22mmol)在THF(45mL)中的溶液中加入1M磷酸三钾溶液(18mL,18mmol),并将反应物在70℃加热1h。将反应物用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将得到的油通过在Biotage Isolera 50g硅胶筒上的快速柱色谱纯化,用0%-100%乙酸乙酯/异己烷洗脱,以提供作为浅棕色胶质的标题化合物(2.4g,93%收率)。LCMS(方法B)m/z 461(ES+,M+H)在1.41min。

[1327] 中间体5的合成

[1328] 3-(甲基磺酰氨基)-2-((2'-((三氟甲基)磺酰基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体5)

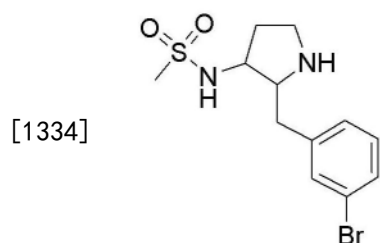


[1330] 在0℃向2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1.0g,2.17mmol)在二氯甲烷(43mL)中的溶液中加入Et₃N(920μL,6.5mmol)和三氟甲烷磺酸酐(560μL,3.3mmol),并将反应物在室温搅拌1h。将反应物在真空中浓缩以提供作为棕色胶质的标题化合物(1.28g,99%收率),将其作为粗制物使用。

[1331] LCMS(方法B)m/z 593(ES+,M+H)在1.80min

[1332] 实施例1.化合物编号A1-13的合成

[1333] 步骤1:N-(2-(3-溴苄基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(中间体6)

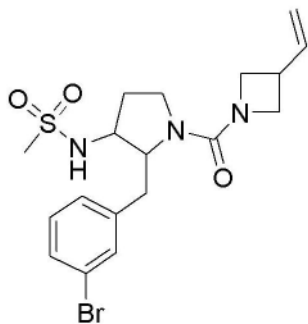


[1335] 将2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体1)(130mg,0.30mmol)在4M HCl/二氧杂环己烷(1.12mL,4.50mmol)中的溶液在室温搅拌30min。蒸发溶剂并将残余物溶解在二氯甲烷(15mL)/水(8mL)中,用1M NaOH将pH调至~10并将产物用二氯甲烷(3x10mL)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,并蒸发以提供100mg标题化合物。

[1336] LC-MS(方法A)(ESI+):333[M+H]。

[1337] 步骤2:N-(2-(3-溴苄基)-1-(3-乙烯基氮杂环丁烷-1-羰基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的

[1338]

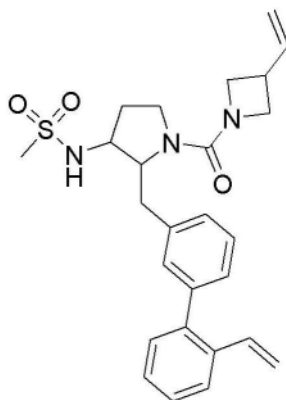


[1339] 在0℃向三光气(33mg,0.111mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中,逐滴加入3-乙炔基氮杂环丁烷x TFA(59mg,0.30mmol)和N,N-二异丙基乙胺(116mg,0.90mmol)在1.0mL二氯甲烷中的混合物。20min以后,一次性加入第二混合物,其在二氯甲烷(2.0mL)中含有N-(2-(3-溴苄基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的、中间体6(100mg,0.30mmol)和N,N-二异丙基乙胺(116mg,0.90mmol)。将反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(25mL)洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥,并蒸发以提供140mg标题化合物。

[1340] LC-MS(方法A)(ESI+):442[M+H]。

[1341] 步骤3:N-(2-((2'-乙炔基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-1-(3-乙炔基氮杂环丁烷-1-羰基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的

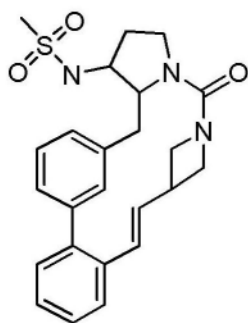
[1342]



[1343] 向N-(2-(3-溴苄基)-1-(3-乙炔基氮杂环丁烷-1-羰基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(133mg,0.30mmol)在THF/水(2:1,6ml)中的溶液中加入(2-乙炔基苯基)硼酸(49mg,0.33mmol)、XPhos G3(25mg,0.03mmol)和K₃PO₄(191mg,0.9mmol),并将反应混合物在80℃加热1h。将反应混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,并蒸发。将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱,15μm,15mL/min,0-100%的二氯甲烷中的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/9/1.5)纯化以提供50mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):466[M+H]。

[1344] 步骤4:N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-6(1,3)-氮杂环丁烷杂(azetidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclo-octaphan)-7-烯-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的

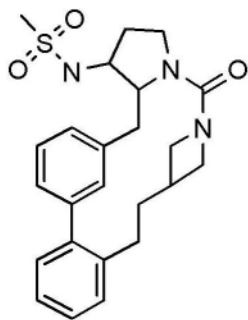
[1345]



[1346] 向N-(2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-1-(3-乙烯基氮杂环丁烷-1-羰基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(50.0mg,0.11mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入第2代Grubbs催化剂(18mg,0.022mmol),并将反应混合物在40℃搅拌1h。将溶剂蒸发并将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱,15μm,15mL/min,0-100%的二氯甲烷中的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/9/1.5)纯化以提供45mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):438[M+H]。

[1347] 步骤5:N-(5-氧代-4-(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-6-(1,3)-氮杂环丁烷杂(azetidina)-1-(1,2),2-(1,3)-二苯杂(dibenzena)-环八蕃(cyclooctaphane)-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-13)

[1348]

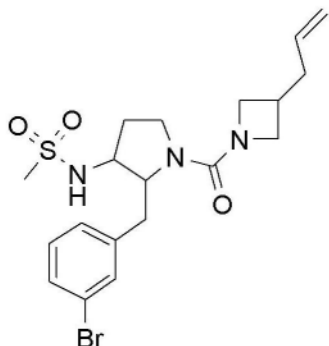


[1349] 向N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-6-(1,3)-氮杂环丁烷杂(azetidina)-1-(1,2),2-(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphan)-7-烯-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(45.0mg,0.10mmol)在MeOH(15mL)中的悬浮液中,加入甲酸铵(45mg,0.72mmol)和Pd/C(10.0%,55mg,0.051mmol)。将反应混合物在微波反应器中在70℃加热10min。将反应混合物过滤并蒸发溶剂。将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱,15μm,10mL/min,0-100%的二氯甲烷中的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/5/0.5)纯化以提供12mg标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃-d) δppm:7.36-7.44(m),7.29-7.33(m),7.20-7.26(m),7.11(d),7.04(br s),4.62-4.88(m),3.99(dq),3.90(t),3.63(d),3.27-3.38(m),3.13-3.24(m),3.08(s),3.06(d),2.79-2.92(m),2.59-2.76(m),2.31-2.47(m),2.01(dd),1.89-1.96(m),1.44(q),1.26(br s)。LCMS(方法A):m/z 440(M+H)⁺(ES⁺)

[1350] 实施例2.化合物编号A1-14的合成

[1351] 步骤1:N-(1-(3-烯丙基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3-溴苄基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的

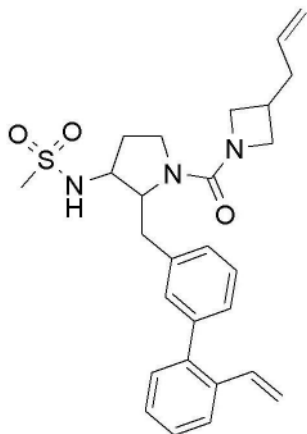
[1352]



[1353] 在0℃向三光气(25.0mg,0.084mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中,逐滴加入3-烯丙基氮杂环丁烷TFA盐(48mg,0.228mmol)和N,N-二异丙基乙胺(88mg,0.684mmol)在1.0mL二氯甲烷中的混合物。20min以后,一次性加入第二混合物,其在二氯甲烷(2.0mL)中含有N-(2-(3-溴苄基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的、中间体6(76.0mg,0.228mmol)和N,N-二异丙基乙胺(88mg,0.684mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(25mL)洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥,并蒸发以提供100mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):456[M+H]。

[1354] 步骤2:N-(1-(3-烯丙基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的

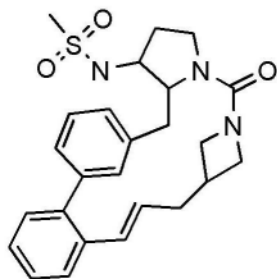
[1355]



[1356] 向N-(1-(3-烯丙基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3-溴苄基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(100mg,0.22mmol)在THF/水(2:1,6.0mL)中的溶液中,加入(2-乙烯基苯基)硼酸(36mg,0.24mmol)、XPhos G3(19mg,0.022mmol)和K₃PO₄(93mg,0.44mmol),并将反应混合物在80℃加热3h。将反应混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,并蒸发。将残余物使用Interchim PuriFlash(12g柱,15μm,0-100%的二氯甲烷中的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/9/1.5)纯化以提供70mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):480[M+H]。

[1357] 步骤3:N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-6(1,3)-氮杂环丁烷杂(azetidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphan)-8-烯-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的

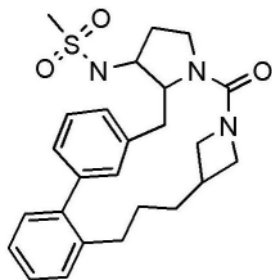
[1358]



[1359] 向N-(1-(3-烯丙基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-((2'-乙炔基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(70.0mg,0.146mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中,加入第2代Grubbs催化剂(25mg,0.029mmol),并将反应混合物在40℃搅拌1h。蒸发溶剂。将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱,15μm,0-100%的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/5/0.5)纯化以提供28mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):452[M+H]。

[1360] 步骤4:N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-6(1,3)-氮杂环丁烷杂(azetidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-14)

[1361]

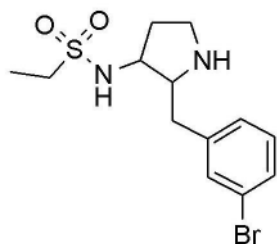


[1362] 向N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-6(1,3)-氮杂环丁烷杂(azetidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphan)-8-烯-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(18.0mg,0.040mmol)在MeOH(10mL)中的悬浮液中,加入甲酸铵(18mg,0.28mmol)和Pd/C(10.0%,21mg,0.02mmol)。将反应混合物在微波反应器中在70℃加热10min。将反应混合物过滤并蒸发溶剂。将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱,15μm,0-100%的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/5/0.5)纯化以提供9mg标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃-d) δppm 7.32-7.39(m,1H),7.21-7.31(m,6H),7.17(br d,1H),7.01(br s,1H),4.74(br s,1H),4.67(br d,1H),3.82-3.97(m,2H),3.64(br s,1H),3.52-3.61(m,1H),3.23-3.37(m,3H),3.07(s,3H),3.03(br dd,1H),2.94(br s,1H),2.32-2.52(m,4H),1.96(q,1H),1.31-1.46(m,2H),0.99-1.14(m,2H)。LCMS(方法A):m/z 454(M+H)⁺(ES⁺)。

[1363] 实施例3.化合物编号A1-18的合成

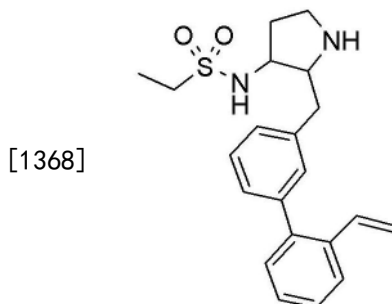
[1364] 步骤1:N-(2-(3-溴苄基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的

[1365]



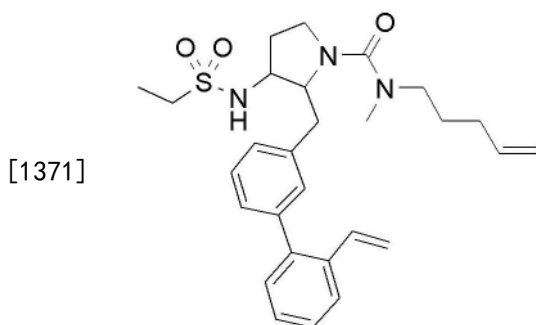
[1366] 将2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体2(2.52g,5.63mmol)在4M HCl/二氧杂环己烷(14.1mL,56.3mmol)中的溶液在室温搅拌30min。蒸发溶剂,将残余物溶解在水(40mL)中,并用乙酸乙酯(25mL)萃取。将水级分的pH调至~10并将产物用二氯甲烷(3x75mL)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,并蒸发以提供1.35g标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):346[M+H]。

[1367] 步骤2:N-(2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙烷-磺酰胺_顺式外消旋的



[1369] 向N-(2-(3-溴苄基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(500mg,1.44mmol)在THF/水(2:1,9.0mL)中的溶液中,加入(2-乙烯基苯基)硼酸(213mg,1.44mmol)、XPhos G3(122mg,0.144mmol)和K₃PO₄(611mg,2.88mmol),并将反应混合物在80℃加热3h。将反应混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,并蒸发。将残余物使用Interchim PuriFlash(12g柱,15μm,0-100%的二氯甲烷中的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/9/1.5)纯化以提供356mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):371[M+H]。

[1370] 步骤3:3-(乙基磺酰氨基)-N-甲基-N-(戊-4-烯-1-基)-2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酰胺_顺式外消旋的

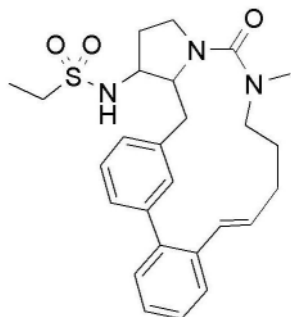


[1372] 在0℃向三光气(105mg,0.356mmol)在二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中,逐滴加入N-(2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(356mg,0.961mmol)和N,N-二异丙基乙胺(137mg,1.06mmol)在2.0mL二氯甲烷中的混合物。20min以后,一次性加入第二混合物,其在二氯甲烷(5.0mL)中含有N-甲基戊-4-烯-1-胺x HCl(130mg,0.961mmol)和N,N-二异丙基乙胺(137mg,1.06mmol)。将反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(25mL)洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥,并蒸发。将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱,15μm,0-50%的二氯甲烷中的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/9/0.5)纯化以提供84mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):496[M+H]。

[1373] 步骤4:N-(6-甲基-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)-环十一蕃(cycloundecaphan)-10-烯-43-基)乙磺酰胺_顺式外

消旋的

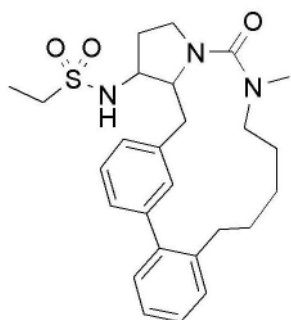
[1374]



[1375] 向3-(乙基磺酰氨基)-N-甲基-N-(戊-4-烯-1-基)-2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酰胺_顺式外消旋的(84.0mg, 0.169mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中,加入第2代Grubbs催化剂(28.8mg, 0.034mmol),并将反应混合物在40℃搅拌2h。蒸发溶剂并将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱, 15 μ m, 0-100%的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/9/1.5)纯化以提供47mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):468[M+H]。

[1376] 步骤5:N-(6-甲基-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphane)-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-18)

[1377]

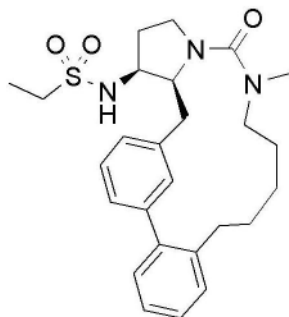


[1378] 向N-(6-甲基-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cycloundecaphan)-10-烯-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(46.0mg, 0.098mmol)在MeOH(15mL)的悬浮液中,加入甲酸铵(43mg, 0.69mmol)和Pd/C(10.0%, 52mg, 0.049mmol)。将反应混合物在微波反应器中在70℃加热10min。将反应混合物过滤并蒸发溶剂。将残余物使用Interchim PuriFlash(4g柱, 15 μ m, 0-30%的二氯甲烷中的二氯甲烷/MeOH/NH₃=90/5/0.5)纯化以提供31mg标题化合物。¹H NMR(500MHz, CDCCl₃-d) δ ppm 7.27-7.35(m, 4H), 7.23(td, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 7.13(d, 1H), 7.02(s, 1H), 4.90-4.96(m, 1H), 4.38(br d, 1H), 3.92-3.99(m, 1H), 3.50(td, 1H), 3.03-3.24(m, 5H), 2.75-2.87(m, 2H), 2.55-2.61(m, 4H), 2.37-2.48(m, 2H), 1.85-1.96(m, 1H), 1.38-1.53(m, 4H), 1.26(s, 1H), 1.04-1.19(m, 1H), 0.82-0.94(m, 2H), 0.65-0.74(m, 1H)。LCMS(方法A):m/z 470(M+H)⁺(ES⁺)。

[1379] 实施例4. 化合物编号A1-10的合成

[1380] N-((4²S, 4³S)-6-甲基-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)-环十一蕃(cycloundecaphane)-4³-基)乙磺酰胺(化合物编号A1-10)

[1381]

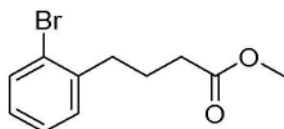


[1382] 使用Lux A1柱和CO₂: (IPA+0.2%NH₃) 70:30的等度条件,在Sepiatec SFC Prep100系统上拆分N-(6-甲基-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphane)-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(实施例3)以提供具有较短保留时间的标题化合物。LCMS(方法C):m/z 470 (M+H)⁺ (ES+) 在4.36min。

[1383] 实施例5.化合物编号A1-19的合成

[1384] 步骤1:4-(2-溴苯基)丁酸甲酯

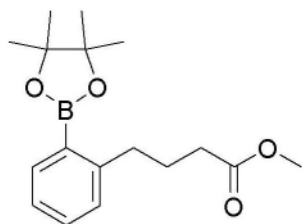
[1385]



[1386] 向AIBN(45mg,0.273mmol)在DCE(10mL)中的溶液中,加入1-溴-2-乙烯基-苯(685μL,5.46mmol)、巯基乙酸甲酯(733μL,8.19mmol)和亚磷酸三乙酯(1.12mL,6.56mmol)。将试管用氮气脱气整个时间。将混合物在80℃搅拌过夜。将混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并蒸发。将粗制物在Biotage纯化系统(40g柱,15μm,洗脱液:0-50%的6%EtOAc/环己烷)上纯化以提供755mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):257[M+H]。

[1387] 步骤2:4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-丁酸甲酯

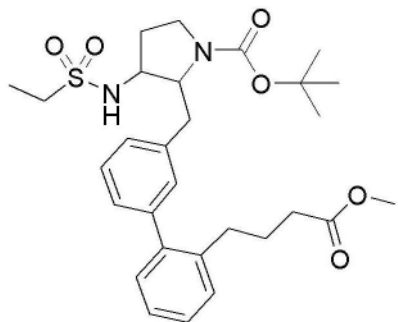
[1388]



[1389] 向4-(2-溴苯基)丁酸甲酯(700mg,534μL,2.18mmol)和双戊酰二硼(1.66g,6.54mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入乙酸钾(1.28g,13.06mmol)。将反应混合物用氮气脱气10min,然后加入Pd(dppf)Cl₂(638mg,0.872mmol)。将反应物在80℃搅拌过夜。将反应物冷却至室温并穿过硅藻土垫过滤并蒸发。将残余物溶解在EtOAc(30mL)中并用盐水(2x30mL)洗涤两次。将有机层经无水MgSO₄干燥并蒸发。将粗产物在Biotage纯化系统(40g柱,15μm和前置柱,洗脱液:0-50%,5%MeOH/DCM)上纯化以提供310mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):305[M+H]。

[1390] 步骤3:3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的

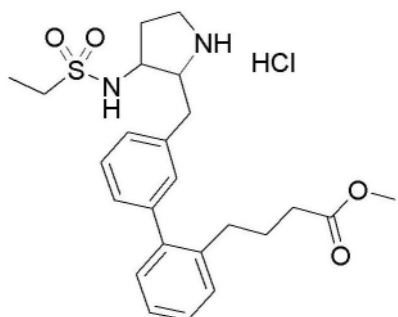
[1391]



[1392] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体2(453mg,1.012mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丁酸甲酯(310mg,1.02mmol)、溶解于水(5.0mL)中的 K_3PO_4 (634mg,2.99mmol)和Pd XPhos G3(169mg,0.199mmol)。将反应混合物密封并在70°C搅拌过夜。将反应物冷却至室温并穿过硅藻土垫过滤。将滤液蒸发并然后溶解在EtOAc(50mL)中,并用水(2x30mL)萃取。将各层分离并将有机层经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。将粗产物在Biotage纯化系统(40g柱,15 μ m,洗脱液:0-100%,在二氯甲烷中的5%MeOH)上纯化以提供683mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI-):543[M-H]。

[1393] 步骤4:4-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)丁酸甲酯盐酸盐_顺式外消旋的

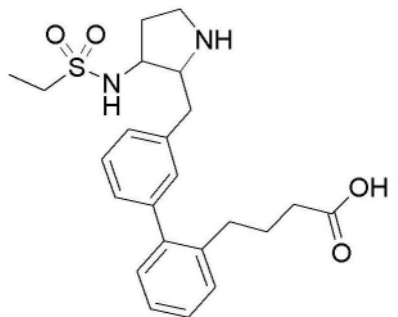
[1394]



[1395] 将3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(683mg,1.2mmol)溶解在于1,4-二氧杂环己烷中的4M HCl(5mL)中并将混合物在室温搅拌1h。蒸发溶剂以提供630mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):445[M+H]。

[1396] 步骤5:4-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)丁酸_顺式外消旋的

[1397]

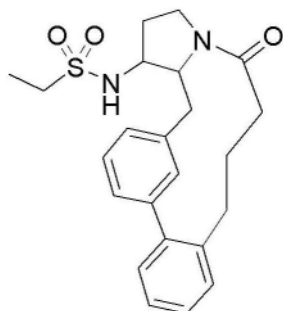


[1398] 将4-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)-丁酸甲

酯盐酸盐_顺式外消旋的 (630mg, 1.4mmol) 溶解在THF (5.0mL) 中。将LiOH·H₂O (595mg, 14mmol) 溶解在水 (1.0mL) 中并加入反应混合物中, 将其在40℃搅拌过夜。蒸发溶剂。将残余物用水 (10mL) 稀释并用2M HCl中和至pH 7, 然后用EtOAc萃取。将各层分离并将有机层经无水MgSO₄干燥并蒸发至干燥以提供290mg标题化合物。LC-MS (方法A) (ESI⁺): 431 [M+H]。

[1399] 步骤6: N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号A1-19)

[1400]

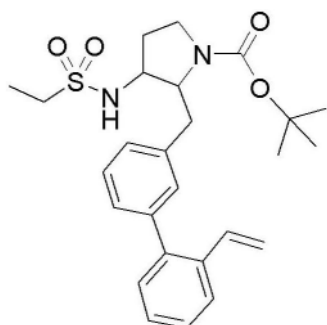


[1401] 向N,N-二异丙基乙胺 (230μL, 1.3mmol) 和HATU (384mg, 1.0mmol) 在DMF (60mL) 中的溶液中, 历时30min逐滴加入N,N-二异丙基乙胺 (120μL, 0.67mmol) 和4-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)丁酸_顺式外消旋的 (290mg, 0.67mmol) 在DMF (40mL) 中的溶液, 并在室温搅拌2h。蒸发溶剂并将残余物溶解在EtOAc中, 用NaHCO₃、盐水和5%的LiCl溶液洗涤。将各层分离并将有机层经MgSO₄干燥并蒸发。将粗制物在Biotage纯化系统 (12g柱, 15μm, 洗脱液: 0-50%的5%MeOH/二氯甲烷) 上纯化以提供53mg标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.53 (d, 1H) 7.09-7.35 (m, 5H) 6.96 (d, 1H) 6.88 (s, 1H) 4.31-4.47 (m, 1H) 3.73 (br dd, 1H) 3.58-3.67 (m, 1H) 3.44-3.55 (m, 1H) 3.01-3.18 (m, 2H) 2.82 (dd, 1H) 2.24-2.35 (m, 3H) 2.14-2.23 (m, 1H) 1.89-2.12 (m, 2H) 1.72 (br d, 2H) 1.24 (t, 5H)。LCMS (方法A): m/z 413 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1402] 实施例6. 化合物编号A1-20的合成

[1403] 步骤1: 3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的

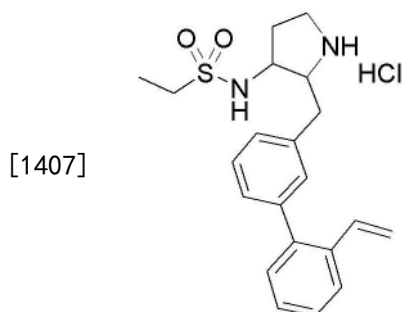
[1404]



[1405] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体2 (966mg, 2.16mmol) 在THF/水 (10/5mL) 中的溶液中加入 (2-乙烯基苯基) 硼酸 (335mg, 2.27mmol)、XPhos G3 (183mg, 0.216mmol) 和K₃PO₄ (917mg, 4.32mmol), 并将反应混合物加热并在70℃搅拌2h, 然后在室温搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 用水 (2x50mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 并蒸发至干燥以提供1.5g粗产物。将粗产物干燥加载并通过

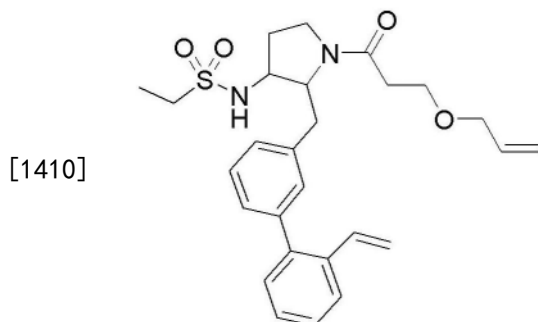
Interchim 520+ (25g柱, 洗脱液0-7%二氯甲烷-MeOH) 上的色谱纯化以提供238mg标题化合物。LC-MS(方法A) (ESI⁻): 469[M-H]

[1406] 步骤2: N-(2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙烷-磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的(中间体7)



[1408] 将3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(236mg, 0.501mmol) 在4M HCl/二氧杂环己烷(1.25mL, 5.01mmol) 中的溶液在室温搅拌60min。蒸发溶剂以得到273mg标题化合物。LC-MS(方法A) (ESI⁺): 371[M+H]

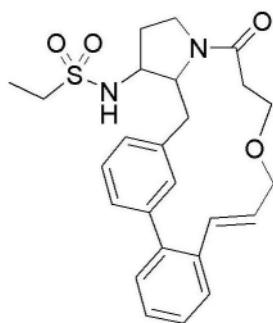
[1409] 步骤3: N-(1-(3-(烯丙氧基)丙酰基)-2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的



[1411] 向HATU(108mg, 0.29mmol) 在DMF(1.8mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.12mL, 0.71mmol) 和3-烯丙氧基丙酸(32mg, 0.25mmol), 并将混合物在室温搅拌10min。逐滴加入N-(2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的, 中间体7(88mg, 0.24mmol) 在DMF(2.0mL) 中的溶液, 并将反应物在室温搅拌1h。将反应物蒸发并将粗产物通过Interchim 520+(12g柱, 洗脱液0-50%环己烷:EtOAc) 纯化以提供68mg标题化合物。LC-MS(方法A) (ESI⁺): 483[M+H]

[1412] 步骤4: N-(5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphan)-10-烯-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的

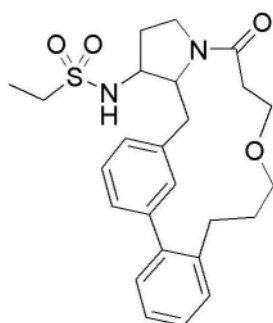
[1413]



[1414] 向N-(1-(3-(烯丙氧基)丙酰基)-2-((2'-乙烯基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(68mg,0.141mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入Grubbs催化剂II(25mg,0.028mmol),并将反应混合物在40℃搅拌2h。蒸发溶剂,并将粗产物通过Interchim 520+(12g柱,洗脱液0-100%的二氯甲烷中的二氯甲烷/50%乙腈)纯化和通过Interchim 520+(4g柱,洗脱液0-5%二氯甲烷-MeOH)再纯化以提供4.5mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):455[M+H]

[1415] 步骤5:N-(5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-20)

[1416]

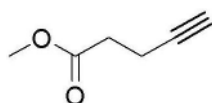


[1417] 在Pd/C(10重量%,48.7mg,0.046mmol)存在下在2.5巴压强下在EtOH(25mL)中进行N-(5-氧代-8-氧杂-4-(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1-(1,2),2-(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphan)-10-烯-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(130mg,0.229mmol)的氢化5h。将混合物过滤,用甲醇洗涤并蒸发。将粗产物在Biotage纯化系统(12g柱,15μm和前置柱,洗脱液:0-30%的二氯甲烷中的20%乙腈)上纯化以提供7.71mg标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δppm 7.34-7.42(m,3H)7.12-7.25(m,4H)7.03-7.11(m,1H)4.70(br s,1H)4.35(br d,1H)3.94(br d,1H)3.78(br d,1H)3.30-3.58(m,5H)3.02-3.28(m,5H)2.74(br d,2H)2.47(br d,1H)2.34(br s,1H)2.02(br dd,2H)1.81-1.97(m,1H)1.43(br d,3H)。LCMS(方法A):m/z457(M+H)⁺(ES⁺)

[1418] 实施例7.化合物编号A1-26的合成

[1419] 步骤1:戊-4-炔酸甲酯

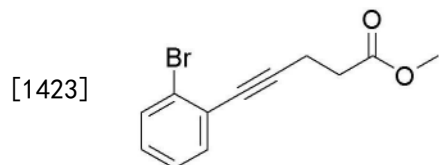
[1420]



[1421] 向戊-4-炔酸(3g,30.6mmol)在二氯甲烷(20mL)和MeOH(4mL)中的溶液中加入p-TsOH(263mg,1.53mmol)。将反应混合物在50℃搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶解在二氯

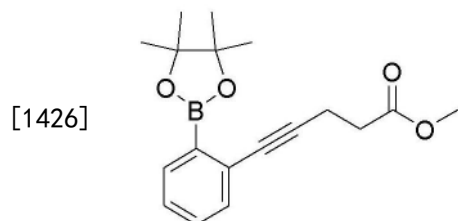
甲烷中,并用饱和 NaHCO_3 洗涤并萃取。将有机层经 MgSO_4 干燥并蒸发以提供3.62g标题化合物。

[1422] 步骤2:5-(2-溴苯基)戊-4-炔酸甲酯



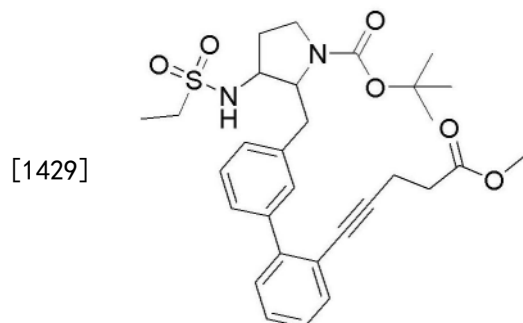
[1424] 向1-溴-2-碘-苯(2.77mL, 21.6mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (682mg, 0.972mmol)、 CuI (370mg, 1.94mmol)在TEA(15mL)中的溶液中加入戊-4-炔酸甲酯(3.62g, 32.3mmol)。将混合物在50℃搅拌过夜。将混合物溶解在EtOAc中并穿过硅藻土垫过滤。将滤液用1M HCl洗涤并然后用盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥并蒸发。将粗制物在Biotage纯化系统(40g柱, 15 μm , 洗脱液:0-100%, 30%EtOAc/环己烷)上纯化以提供3.62g标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):267[M+H]。

[1425] 步骤3:5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)戊-4-炔酸甲酯



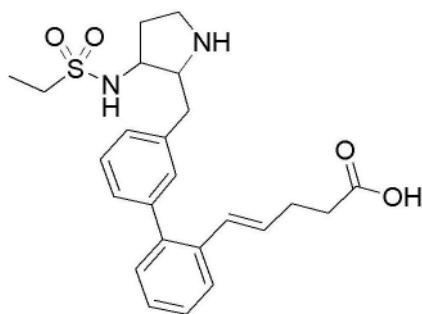
[1427] 向5-(2-溴苯基)戊-4-炔酸甲酯(1.5g, 5.62mmol)、双戊酰二硼(1.78g, 7.02mmol)在1,4-二氧杂环己烷(18mL)中的溶液中加入乙酸钾(1.79g, 18.3mmol)。当加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (822mg, 1.12mmol)时,将反应混合物用氮气脱气10min。将反应物在80℃搅拌过夜,然后冷却至室温并穿过硅藻土垫过滤并蒸发。将残余物溶解在EtOAc(40mL)中,并用盐水(2x20mL)洗涤两次。将有机层经无水 MgSO_4 干燥并蒸发。将粗产物在Biotage纯化系统(40g柱, 15 μm 和前置柱, 洗脱液:0-100%, 30%EtOAc/环己烷)上纯化以提供1.29g标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):315[M+H]。

[1428] 步骤4:3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(5-甲氧基-5-氧代戊-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1430] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体2(500mg, 1.12mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入溶解于水(5mL)中的5-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]戊-4-炔酸甲酯(527mg, 1.68mmol)、 K_3PO_4

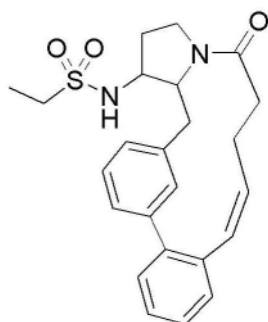
[1438]



[1439] 将5-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)戊-4-烯酸甲酯盐酸盐_顺式外消旋的(410mg, 0.89mmol)溶解在四氢呋喃(5mL)中。将LiOH·H₂O(375mg, 8.9mmol)溶解在水(1.0mL)中并加入反应混合物中, 将其在室温搅拌2h。在真空中除去溶剂并将残余物用水(10mL)稀释, 然后用2M HCl中和至pH 7。用EtOAc萃取以后, 将各层分离并将有机层经无水MgSO₄干燥并蒸发以提供315mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁻): 441[M-H]。

[1440] 步骤8: (E/Z)-N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphan)-8-烯-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-26)

[1441]

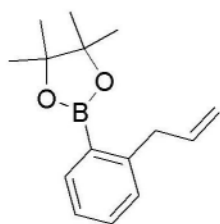


[1442] 向N,N-二异丙基乙胺(0.250mL, 1.4mmol)和HATU(404mg, 1.1mmol)在DMF(60mL)中的溶液中, 历时30min逐滴加入N,N-二异丙基乙胺(0.120mL, 0.71mmol)和5-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)戊-4-烯酸_顺式外消旋的(315mg, 0.71mmol)在DMF(40mL)中的溶液, 并在室温搅拌4h。蒸发溶剂并将残余物溶解在EtOAc中, 并用NaHCO₃洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥并蒸发。将粗产物在Biotage纯化系统(4g柱, 15μm, 洗脱液: 0-50%的20%乙腈/二氯甲烷)上纯化以提供30mg标题化合物(E/Z烯烃混合物)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δppm 7.42-7.49(m, 1H) 7.28-7.41(m, 5H) 7.20(br d, 1H) 7.14(s, 1H) 6.24-6.36(m, 1H) 6.11-6.23(m, 1H) 4.68(br d, 1H) 4.51(br d, 1H) 3.95-4.08(m, 1H) 3.43(br d, 1H) 3.09-3.34(m, 4) 2.98(br dd, 1H) 2.84(br dd, 1H) 2.57-2.70(m, 1H) 2.17-2.40(m, 3H) 1.76(br t, 1H) 1.39-1.53(m, 3H)。LCMS(方法A): m/z 425(M+H)⁺(ES⁺)

[1443] 实施例8. 化合物编号A1-53的合成

[1444] 步骤1: 2-(2-烯丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

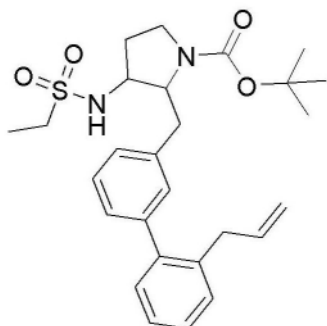
[1445]



[1446] 将1-烯丙基-2-溴-苯 (500mg, 2.54mmol)、双戊酰二硼 (709mg, 2.79mmol)、乙酸钾 (822mg, 8.37mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (186mg, 0.254mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的溶液在80℃搅拌3h。将反应混合物穿过硅藻土垫过滤,并将硅藻土用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液蒸发。将残余物溶解在EtOAc (100mL) 中并用水和盐水 (各20mL) 洗涤两次。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发。将粗产物干燥并加载在InterChim PuriFlash 520+ (80g柱,洗脱液环己烷/EtOAc 0-10%) 上纯化以提供245mg标题化合物。

[1447] 步骤2:2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的

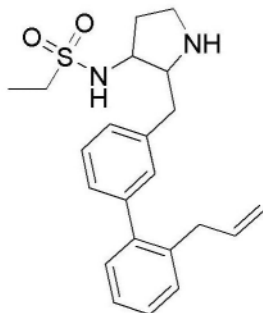
[1448]



[1449] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体2 (910mg, 2mmol) 在THF/水 (10/5mL) 中的溶液中加入2-(2-烯丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (521mg, 2.14mmol)、XPhos Pd-G3 (172mg, 0.203mmol) 和K₃PO₄ (864mg, 4.07mmol), 并将反应混合物加热并在70℃搅拌3h,然后在室温搅拌过夜。将反应物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,用水 (2x30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并蒸发以提供粗产物。将粗产物干燥加载并通过Interchim 520+上的色谱 (40g柱,洗脱液二氯甲烷-MeOH 0-7%) 纯化以提供1.08g标题化合物。LC-MS (方法A) (ESI-): 483 [M-H]

[1450] 步骤3:N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙烷-磺酰胺_顺式外消旋的 (中间体8)

[1451]

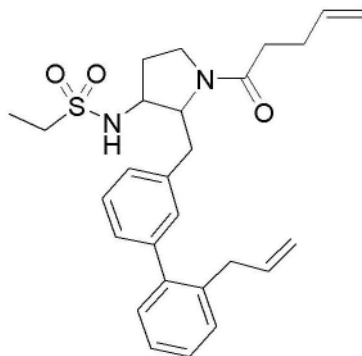


[1452] 将2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (1.08g, 1.87mmol) 在4M HCl/二氧杂环己烷 (4.68mL, 18.7mmol) 中的

溶液在室温搅拌30min。蒸发溶剂,将残余物溶解在NaHCO₃ (20mL)中,并用二氯甲烷(3x 20mL)和用1mL的异丙醇萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并蒸发以提供780mg标题化合物。LC-MS (方法A) (ESI+):385 [M+H]

[1453] 步骤4:N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-1-(戊-4-烯酰基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的

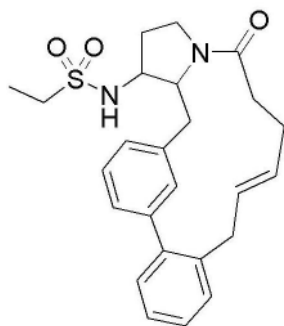
[1454]



[1455] 向N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的,中间体8(100mg,0.260mmol)和戊-4-烯酸(31mg,0.312mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中加入EDCI HCl(62mg,0.325mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(50mg,0.325mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.136mL,0.78mmol),并将反应混合物在室温搅拌2h。蒸发溶剂并将残余物通过Interchim 520+上的色谱(4g柱,洗脱液0-5%MeOH/二氯甲烷)纯化以提供116mg标题化合物。LC-MS(方法A) (ESI+):467 [M+H]。

[1456] 步骤5:(E/Z)-N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十蕃(cyclodecaphan)-8-烯-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-53)

[1457]

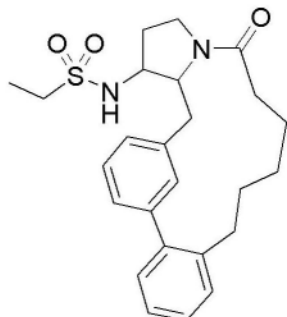


[1458] 向N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-1-(戊-4-烯酰基)-吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(116mg,0.249mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入Grubbs II(42mg,0.049mmol),并将反应混合物在40°C搅拌2h。蒸发溶剂并将残余物通过Interchim 520+上的色谱(4g柱,洗脱液0-5%MeOH/二氯甲烷)纯化以提供35mg标题化合物(E/Z烯烃混合物)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃)。δ/ppm:7.59(s),7.38(t),7.29-7.35(m),7.22-7.26(m),7.18-7.21(m),7.13-7.17(m),6.86(s),5.81(d),5.14-5.21(m),4.86-4.93(m),4.67-4.72(m),4.58(d),4.54(t),4.35(d),4.27-4.32(m),3.88-3.96(m),3.75-3.81(m),3.38-3.55(m),3.24-3.30(m),3.08-3.18(m),2.60-2.72(m),2.41-2.53(m),2.26-2.37(m),2.16-2.22(m),2.05-2.10(m),1.95-2.00(m),1.84-1.92(m),1.65-1.70(m),1.44(t),1.42(t),1.25-1.28(m),1.09-1.19(m)。¹H NMR显示双键异构体的混合物(大约比例为2:1)。LCMS(方

法A) :m/z 439(M+H)⁺ (ES⁺)

[1459] 实施例9. 化合物编号A1-48的合成

[1460] 步骤1:N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十蕃(cyclodecaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-48)

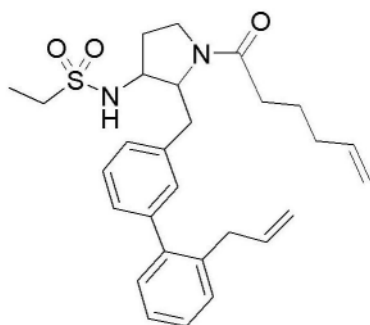


[1461]

[1462] 向(E/Z)-N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十蕃(cyclodecaphane)-8-烯-4(3)-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(21.0mg, 0.048mmol)在乙醇(30mL)中的溶液中加入Pd/C(10.0%,10mg,0.010mmol),并将反应混合物氢化2h(2巴)。滤出催化剂,蒸发溶剂,并将残余物在Biotage纯化系统(4g柱,15μm,洗脱液:0-2.5%的MeOH/二氯甲烷)上纯化以提供11mg标题化合物。¹H NMR(600MHz,CDCl₃)。δ/ppm:7.11-7.27(m,7H),6.89(d,1H),4.74(d,1H),4.27-4.31(m,1H),3.82-3.89(m,1H),3.70-3.76(m,1H),3.39(t,1H),3.12(dd,1H),3.06(q,2H),2.55-2.61(m,1H),2.36-2.44(m,2H),2.27-2.34(m,1H),1.89-1.97(m,1H),1.51-1.55(m,1H),1.39-1.47(m,1H),1.35(t,3H),1.26-1.36(m,2H),1.17-1.22(m,1H),1.04-1.11(m,1H),0.90-0.96(m,1H),0.55-0.62(m,1H)。LCMS(方法A):m/z 441(M+H)⁺ (ES⁺)

[1463] 实施例10和11. 化合物编号A1-41和A1-36的合成

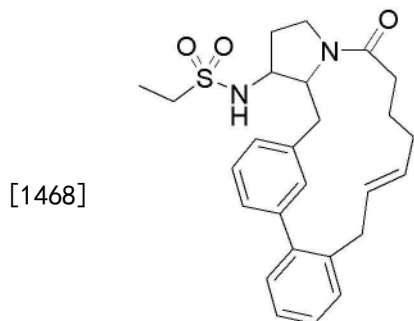
[1464] 步骤1:N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-1-(己-5-烯酰基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的



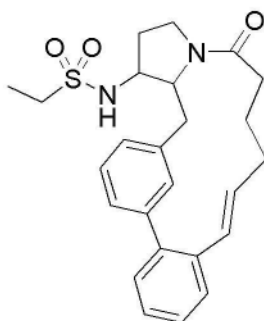
[1465]

[1466] 向己-5-烯酸(81μL,0.718mmol)、EDCI HCl(143mg,0.748mmol)、HOBT(101mg,0.748mmol)和N,N-二异丙基乙胺(313μL,1.79mmol)在干燥DMF(2.0mL)中的溶液中,在15min以后,加入N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的,中间体8(230mg,0.598mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。蒸发溶剂并将粗制物在Biotage纯化系统(4g柱,15μm,洗脱液0-100%,在二氯甲烷中的5%MeOH)上纯化以提供190mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):481[M+H]。

[1467] 步骤2: (E/Z)-N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphan)-9-烯-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(实施例10;化合物编号A1-41)和(E/Z)-N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十.(cyclodecaphan)-9-烯-4³-基)乙磺酰胺(实施例11;化合物编号A1-36)



实施例10



实施例11

[1469] 向N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-1-(己-5-烯酰基)-吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(190mg,0.395mmol)在二氯甲烷(60mL)中的溶液中加入第2代Grubbs催化剂(67mg,0.079mmol)。将反应物在40℃搅拌1h。蒸发溶剂并将粗产物在Biotage纯化系统(12g柱,15μm,洗脱液:0-50%的5%MeOH/二氯甲烷)上纯化以提供85mg产物,将其通过制备型HPLC分离以提供8mg标题化合物(化合物编号A1-41,E/Z烯烃混合物)和8.5mg标题化合物(化合物编号A1-36,E/Z烯烃混合物)。

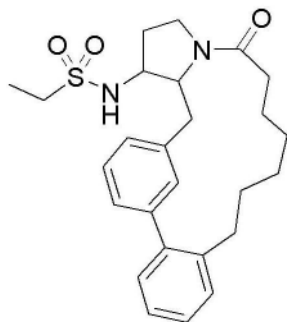
[1470] 化合物编号A1-41。¹H NMR(500MHz,CDC1₃):δ/ppm:7.38(br d,1H)7.17-7.31(m,6H)6.97(br d,1H)5.07-5.22(m,1H)4.86(br d,2H)4.08-4.27(m,1H)3.67-3.98(m,3H)3.48(t,2H)3.33(br d,1H)3.09-3.21(m,2H)2.97-3.07(m,2H)2.39-2.52(m,1H)2.27-2.38(m,1H)2.05-2.17(m,1H)1.89-2.04(m,1H)1.65(br s,2H)1.30-1.37(m,3H)0.99-1.14(m,1H)。LCMS(方法A):m/z 453(M+H)⁺(ES⁺)。

[1471] 化合物编号A1-36。¹H NMR(500MHz,CDC1₃):δ/ppm:7.21-7.36(m,6H)7.13(s,1H)7.04(br d,1H)5.34-5.44(m,1H)4.83(br d,1H)4.26-4.38(m,1H)3.86-3.97(m,1H)3.79(dt,1H)3.45(br t,1H)3.07-3.18(m,3H)2.24-2.46(m,4H)1.73-2.03(m,4H)1.30-1.45(m,5H)。LCMS(方法A):m/z 439(M+H)⁺(ES⁺)。

[1472] 实施例12.化合物编号A1-39的合成

[1473] 步骤3:N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cycloundecaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-39)

[1474]

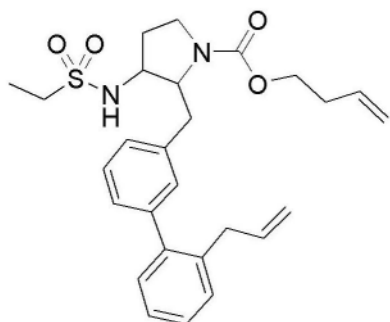


[1475] 在Pd/C(10重量%,28mg,0.026mmol)存在下在2巴压强下在EtOH(15mL)中进行(E/Z)-N-(5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1-(1,2),2-(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphan)-9-烯-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(85mg,0.131mmol)的氢化2h。将反应混合物过滤,用甲醇洗涤,蒸发并将粗产物在Biotage纯化系统(4g柱,15 μ m,洗脱液:0-50%的5%MeOH/二氯甲烷)上纯化以提供15mg标题化合物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ /ppm:7.28(br d,3H)7.12-7.24(m,5H)7.03(br d,1H)4.47(d,1H)4.21-4.38(m,1H)3.67-4.04(m,1H)3.37-3.55(m,1H)3.03-3.24(m,2H)2.65-2.80(m,1H)2.26-2.62(m,4H)1.80-2.02(m,1H)1.60-1.77(m,1H)1.40(t,3H)1.07-1.30(m,6H)0.93-1.06(m,3H)。LCMS(方法A):m/z455(M+H)⁺(ES⁺)

[1476] 实施例13.化合物编号A1-56的合成

[1477] 步骤1:2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸丁-3-烯-1-基酯_顺式外消旋的

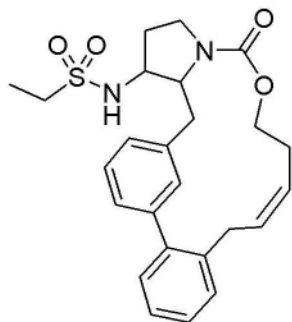
[1478]



[1479] 向N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的,中间体8(100mg,0.208mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中加入DIPEA(109 μ L,0.624mmol)和碳酸丁-3-烯基对甲苯基酯(52mg,0.25mmol),并将反应混合物在振荡器上在100 $^{\circ}$ C搅拌1h。蒸发溶剂并将粗制混合物在Biotage纯化系统(4g柱,15 μ m和前置柱,洗脱液:0-50%在二氯甲烷中的5%MeOH)上纯化以提供120mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):483[M+H]。

[1480] 步骤2:(E/Z)-N-(5-氧代-6-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphan)-9-烯-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-56)

[1481]

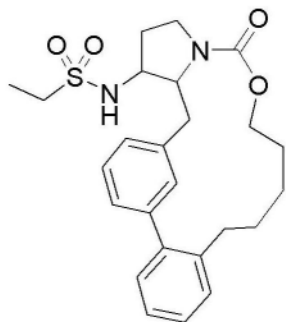


[1482] 向2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸丁-3-烯-1-基酯_顺式外消旋的(120mg,0.224mmol)在二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中加入第2代Grubbs催化剂(38mg,0.0448mmol)。将反应物在40℃搅拌2h。蒸发溶剂并将粗产物通过Interchim puriflash430上的色谱(4g柱,15μm和前置柱,洗脱液0-100%环己烷/EtOAc=1:1)纯化以提供38mg标题化合物(E/Z烯烃混合物)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ/ppm:7.66(br.s,1H)7.28-7.40(m,6H)7.24(d,2H)7.14(d,1H)5.70(d,1H)5.15-5.27(m,1H)4.29-4.48(m,3H)4.25(br.s,1H)3.99(d,2H)3.51(t,1H)3.21-3.46(m,3H)2.87-2.98(m,1H)2.75-2.87(m,1H)2.62-2.73(m,1H)2.47-2.62(m,1H)2.36(br.s,3H)1.99(t,1H)1.07(t,3H)。LCMS(方法A):m/z 455(M+H)⁺(ES⁺)

[1483] 实施例14.化合物编号A1-54的合成

[1484] 步骤1:N-(5-氧代-6-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-54)

[1485]



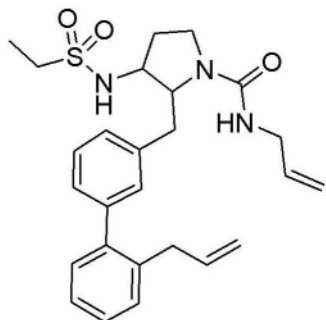
[1486] 在Pd/C(10重量%,11mg,0.010mmol)存在下在2巴压强下在EtOH(15mL)中进行(E/Z)-N-(5-氧代-6-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1-(1,2),2-(1,3)-二苯杂(dibenzena)-环十一蕃(cycloundecaphan)-9-烯-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(25mg,0.052mmol)的氢化1.5h。将混合物过滤,用甲醇洗涤并蒸发。将粗制物在Biotage纯化系统(4g柱,15μm,洗脱液:0-100%的5%MeOH/二氯甲烷)上纯化以提供22mg标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ/ppm:7.33(br d,1H),7.25-7.30(m,5H),7.11(br s,1H),4.48(d,1H),4.34(br s,1H),3.90-4.07(m,2H),3.82(br s,1H)3.21-3.70(m,3H),2.90-3.20(m,3H),2.48-2.87(m,2H),2.32-2.41(m,1H),1.97(quin,1H),1.39-1.55(m,3H),1.24-1.38(m,4H),1.19(br s,2H)。LCMS(方法A):m/z457(M+H)⁺(ES⁺)

[1487] 实施例15.化合物编号A1-51的合成

[1488] 步骤1:N-烯丙基-2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)-

吡咯烷-1-甲酰胺_顺式外消旋的

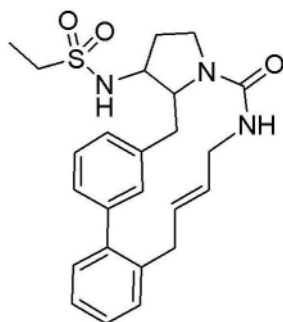
[1489]



[1490] 将N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的,中间体8(100mg,0.260mmol)溶解在干燥的二氯甲烷(2.5mL)中,并加入TEA(217μL,1.56mmol)。将溶液在冰浴中冷却,并将异氰酸烯丙酯(108mg,1.30mmol)在二氯甲烷(0.5mL)中稀释并逐滴加入溶液中。使反应物达到室温并搅拌2h。加入TEA(76.1μL,0.546mmol)和异氰酸烯丙酯(43.2mg,0.26mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应物干燥加载并在Interchim 520+(12g柱,洗脱液二氯甲烷:MeOH 0-10%)上纯化以提供60mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+):468[M+H]

[1491] 步骤2:(E/Z)-N-(5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十蕃(cyclo-decaphan)-8-烯-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-51)

[1492]



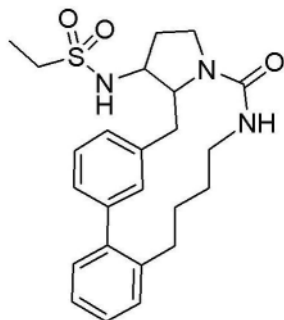
[1493] 将2-((2'-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(60mg,0.128mmol)溶解在二氯甲烷(14mL)中并加入Grubbs催化剂II.(22mg,0.026mmol)。将反应物加热并在40℃搅拌2h,干燥加载并在Interchim520+(12g柱,洗脱液环己烷-EtOAc:二乙胺(10:0.2)0-100%)上纯化。将级分合并并与乙醚一起研磨并蒸发直到干燥以提供55mg标题化合物(E/Z烯烃混合物)。¹H NMR(600MHz,CDCl₃)δ/ppm:7.33-7.28(m,1H),7.28-7.19(m,3H),7.18-7.10(m,3H),7.10-6.96(m,1H),5.18-5.06(m,1H),4.63(d,1H),4.62-4.53(m,1H),4.01-3.92(m,1H),3.88-3.72(m,3H),3.65-3.54(m,1H),3.44-3.35(m,2H),3.19-3.11(m,2H),3.10-3.01(m,2H),2.80-2.68(m,1H),2.33-2.19(m,2H),1.97-1.82(m,1H),1.35(t,3H)。LCMS(方法A):m/z 440(M+H)⁺(ES⁺)

[1494] 实施例16.化合物编号A1-49的合成

[1495] 步骤1:N-(5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十蕃(cyclodecaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号

A1-49)

[1496]

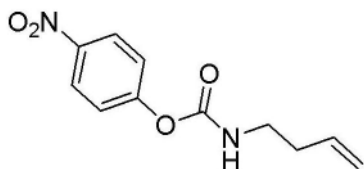


[1497] 将(E/Z)-N-(5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十蕃(cyclodecaphan)-8-烯-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(35mg, 0.080mmol)溶解在乙醇(40mL)中并加入Pd/C(17mg,0.016mmol),并在2巴的H₂下氢化并摇动2h。将反应物过滤并将滤液蒸发直到干燥以得到粗产物。将粗产物干燥加载并在Interchim 520+(4g柱,洗脱液环己烷-EtOAc:二乙胺(10:0.2)50-100%)上纯化以提供15mg标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ/ppm:7.37(t,1H),7.31-7.27(m,1H),7.25-7.20(m,4H),7.20-7.16(m,2H),4.66(d,1H),4.05-3.96(m,1H),3.93-3.83(m,1H),3.78-3.68(m,1H),3.42(t,1H),3.31-3.21(m,2H),3.13(q,J:14.89,7.56Hz,2H),3.18-3.01(m,1H),2.76-2.49(m,2H),2.44-2.33(m,3H),2.01-1.88(m,1H),1.43(t,3H)1.39-1.30(m,2H),1.27-1.15(m,1H),1.15-1.05(m,1H)。LCMS(方法A):m/z 442(M+H)⁺(ES⁺)

[1498] 实施例17.化合物编号A1-52的合成

[1499] 步骤1:丁-3-烯-1-基氨基甲酸4-硝基苯酯

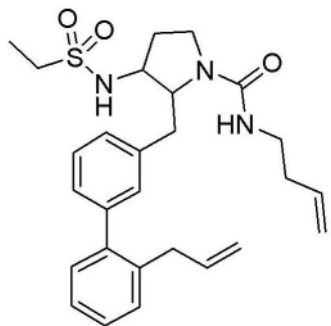
[1500]



[1501] 向丁-3-烯-1-胺(0.129mL,0.140mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入氯甲酸4-硝基苯酯(235mg,1.17mmol)和吡啶(0.184mL,2.33mmol)。将混合物在室温搅拌1.5h,用乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和NH₄Cl(3x30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并蒸发。将粗产物通过SPE上的色谱(5g柱,洗脱液汽油醚:EtOAc 0-10%)纯化。然后在Interchim 520+(12g柱,洗脱液环己烷:EtOAc 0-10%)上重新纯化以提供88mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):237[M+H]

[1502] 步骤2:2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-N-(丁-3-烯-1-基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酰胺_顺式外消旋的

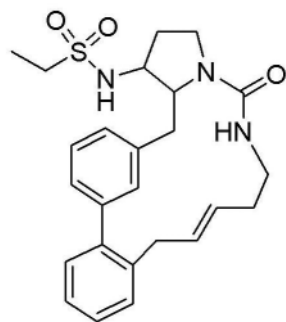
[1503]



[1504] 向N-(2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)-乙磺酰胺_顺式外消旋的, 中间体8 (75mg, 0.198mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.103mL, 0.593mmol) 和丁-3-烯-1-基氨基甲酸4-硝基苯酯 (53mg, 0.224mmol), 并将反应混合物在100℃摇动1h。将反应物用水 (30mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (150mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 并蒸发以提供316mg粗产物。将粗产物在Interchim 520+ (12g柱, 洗脱液二氯甲烷:MeOH 0-10%) 上纯化以提供72mg标题化合物。LC-MS (方法A) (ESI⁺): 482 [M+H]

[1505] 步骤3: (E/Z)-N-(5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂 (pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) 环十一蕃 (cyclo-undecaphan)-9-烯-43-基) 乙磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号A1-52)

[1506]

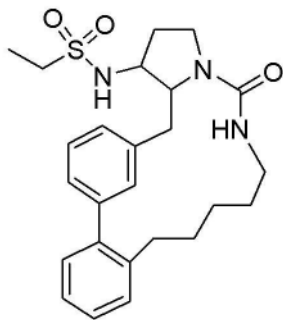


[1507] 将2-((2'-烯丙基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-N-(丁-3-烯-1-基)-3-(乙基磺酰氨基)-吡咯烷-1-甲酰胺_顺式外消旋的 (70mg, 0.145mmol) 溶解在二氯甲烷 (16mL) 中并加入第2代Grubbs催化剂 (25mg, 0.029mmol)。将反应混合物加热并在40℃搅拌1.5h。将混合物干燥加载并在Interchim520+ (12g柱, 洗脱液环己烷-EtOAc:二乙胺 (10:0.2) 0-100%) 上纯化。将级分合并并蒸发, 与乙醚一起研磨并然后蒸发至干燥以提供47mg标题化合物 (E/Z烯烃混合物)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.31-7.28 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.37 (q, 1H), 3.27 (t, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.32 (t, 3H)。LCMS (方法A): m/z 454 (M+H)⁺ (ES⁺)

[1508] 实施例18. 化合物编号A1-50的合成

[1509] N-(5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂 (pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) 环十一蕃 (cyclo-undecaphane)-43-基) 乙磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号A1-50)

[1510]

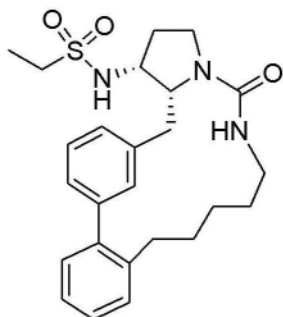


[1511] 将(E/Z)-N-(5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cycloundecaphan)-9-烯-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(19mg,0.042mmol)溶解在乙醇(20mL)中并加入Pd/C(9mg,0.085mmol),并将反应物置于2巴的H₂下并摇动2.5h。将反应物过滤并将滤液蒸发直到干燥以得到粗产物,将其干燥加载并在Interchim 520+(4g柱,洗脱液环己烷-EtOAc:二乙胺(10:0.2)50-100%)上纯化以提供7mg标题化合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ/ppm:7.40-7.33(m,1H),7.31-7.21(m,2H),7.26-7.21(m,3H),7.21-7.17(m,3H),4.74(d,1H),4.15-4.05(m,1H),3.72(q,1H),3.83(t,1H),3.43-3.29(m,1H),3.23(d,1H),3.14(q,2H),3.12-3.05(m,1H),3.01-2.91(m,1H),2.83-2.69(m,2H),2.39(t,1H),2.34-2.25(m,1H),2.01-1.90(m,1H),1.50-1.39(m,5H),1.10-1.05(m,1H),1.00-0.93(m,3H)。LCMS(方法A):m/z 456(M+H)⁺(ES⁺)

[1512] 实施例19和20.化合物编号A1-43和A1-42的合成

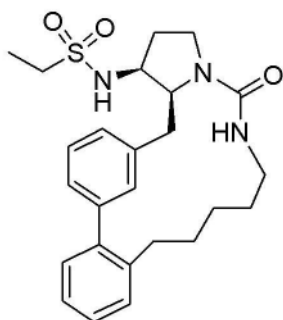
[1513] 使用Lux A1柱和CO₂:(EtOH+0.2%NH₃)65:35的等度条件在Sepiatec SFC Prep100系统上拆分N-(5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cycloundecaphane)-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(实施例18)。

[1514]



[1515] N-((4²R,4³R)-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cycloundecaphane)-4³-基)乙磺酰胺(实施例19;化合物编号A1-43)异构体1:99%ee保留时间=2.02分钟。LCMS(方法E):m/z 456(M+H)⁺(ES⁺) 在4.26min。

[1516]

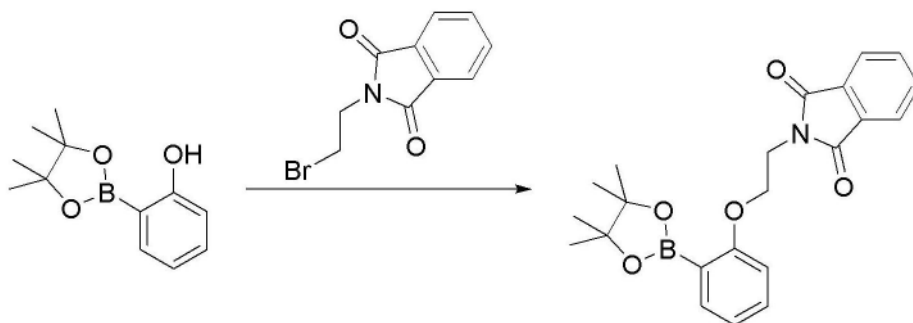


[1517] N-((4²S,4³S)-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cycloundecaphane)-4³-基)乙磺酰胺(实施例20;化合物编号A1-42)异构体2:99% ee保留时间=2.16分钟。LCMS(方法E):m/z 456 (M+H)⁺ (ES+)在4.26min。

[1518] 实施例21.化合物编号A1-30的合成

[1519] 步骤1:2-(2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙基)-异吲哚啉-1,3-二酮

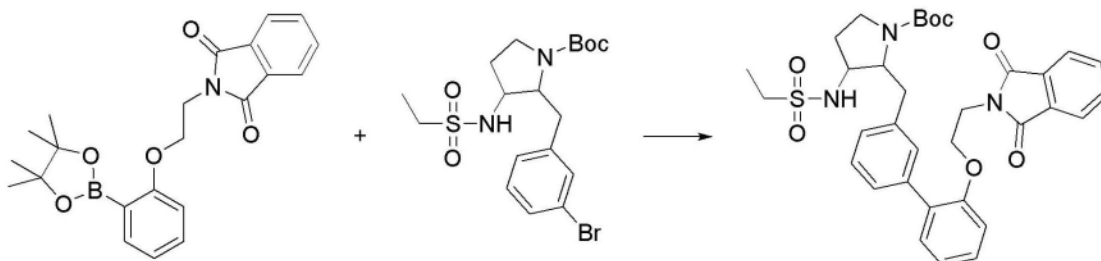
[1520]



[1521] 向2-(2-溴乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.34g,5mmol)和2-羟基-苯硼酸,频哪醇酯(1.0g,4.54mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.26g,9.09mmol),并将反应物在80℃加热18h。将反应物用EtOAc(50mL)稀释,用水(50mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化,用0-50%EtOAc/异己烷洗脱,以提供作为白色固体的标题化合物(178mg 10%收率)。LCMS(方法B)m/z 394 (ES+,M+H)在1.73min

[1522] 步骤2:2-((2'-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的

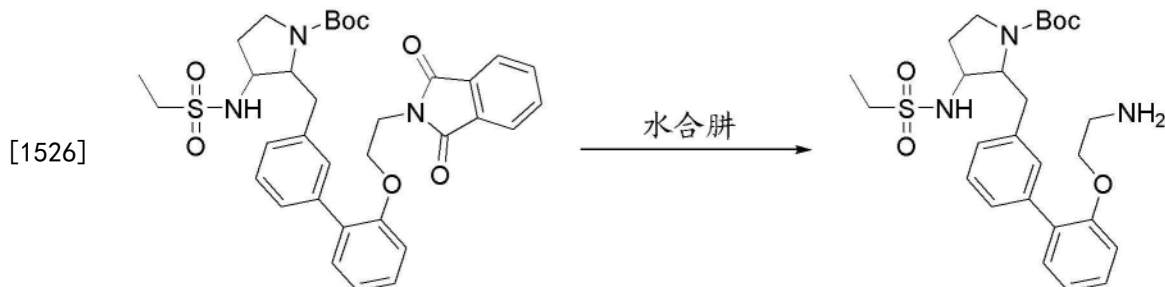
[1523]



[1524] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体2)(200mg,0.45mmol)和2-[2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(176mg,0.45mmol)在THF(9mL)中的溶液中加入XPhos-Pd-G3(19mg,0.02mmol)和1M磷酸三钾溶液(1.8mL,1.8mmol)。将反应物在70℃加热2h。将反应

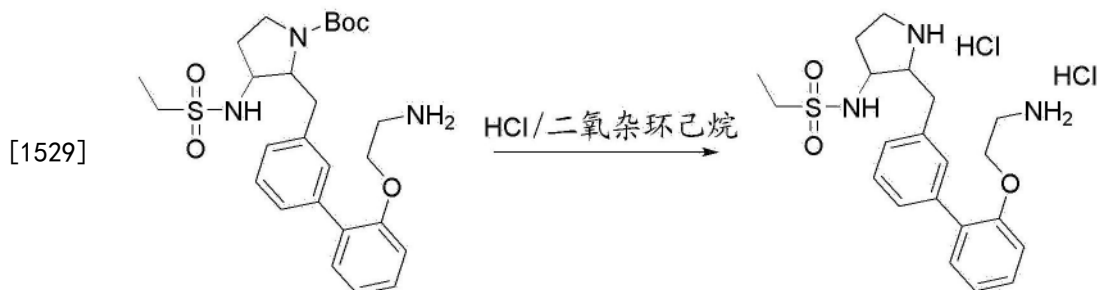
物萃取进EtOAc (50mL) 中,用水 (25mL)、饱和盐水 (25mL) 洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化,用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱,以提供作为黄色胶质的标题化合物 (170mg,60% 收率)。LCMS (方法B)m/z 634 (ES+,M+H) 在1.69min

[1525] 步骤3:2-((2'- (2-氨基乙氧基) -[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3-(乙基磺酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



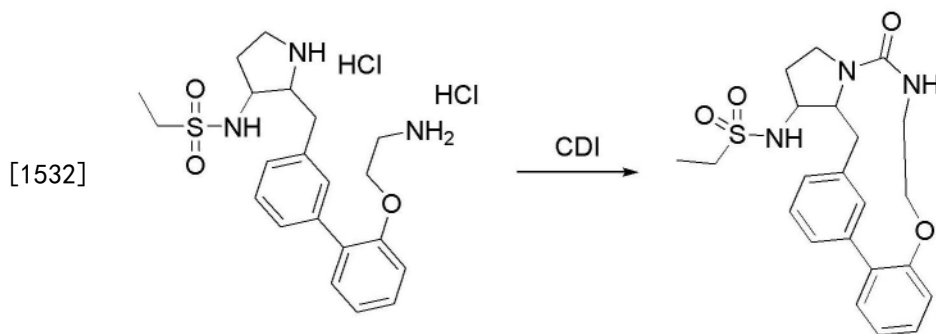
[1527] 向2-((2'- (2- (1,3-二氧代异吡咯啉-2-基) 乙氧基) -[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3-(乙基磺酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (170mg,0.27mmol) 在乙醇 (5mL) 中的溶液中加入水合肼 (131 μ L,2.68mmol), 并将混合物在室温搅拌2h。将反应物在EtOAc (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 之间分配,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化,用0-20%的在MeOH/二氯甲烷中的MeOH+10%7M NH₃洗脱以提供作为无色胶质的标题化合物 (57mg,49% 收率)。LCMS (方法B)m/z 504 (ES+,M+H) 在1.43min

[1528] 步骤4:N- (2- ((2'- (2-氨基乙氧基) -[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) 吡咯烷-3-基) 乙磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的



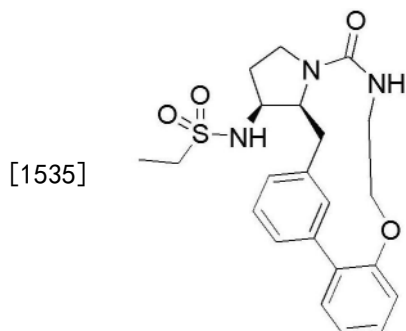
[1530] 向2-((2'- (2-氨基乙氧基) -[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3-(乙基磺酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (57mg,0.11mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (2.0mL) 中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl (0.28mL,1.13mmol), 并将混合物在室温搅拌2h。将反应物在真空中浓缩以提供作为浅棕色胶质的标题化合物 (54mg,100% 收率)。LCMS (方法B)m/z 404 (ES+,M+H) 在1.89min

[1531] 步骤5:N- (5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂 (pyrrolidina) -1(1,2),2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) 环九蕃 (cyclo-nonaphane) -4³-基) 乙磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号A1-30)



[1533] 向N-(2-((2'-((2-氨基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的(54mg,0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.08mL,0.45mmol)在DMF(11mL)中的溶液中加入CDI(22mg,0.14mmol),并将混合物在室温搅拌2h,并然后在70℃加热1h。将反应物用EtOAc(25mL)稀释,用10%柠檬酸(10mL)、饱和盐水(10mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过反相快速柱色谱纯化,用10%至100%的在H₂O+0.2%NH₄OH中的MeOH洗脱,以提供作为灰白色固体的标题化合物(6.4mg,13%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.56(s,1H),7.35-7.16(m,4H),7.16-6.95(m,4H),5.83(d,1H),4.33-4.21(m,1H),3.94(d,1H),3.84-3.64(m,3H),3.25(d,1H),3.12(dt,3H),2.98(d,1H),2.81(dd,1H),2.47-2.36(m,1H),2.20(dt,1H),2.00(t,1H),1.26(t,3H)。LCMS(方法E):m/z 430(M+H)⁺(ES⁺) 在3.22min。

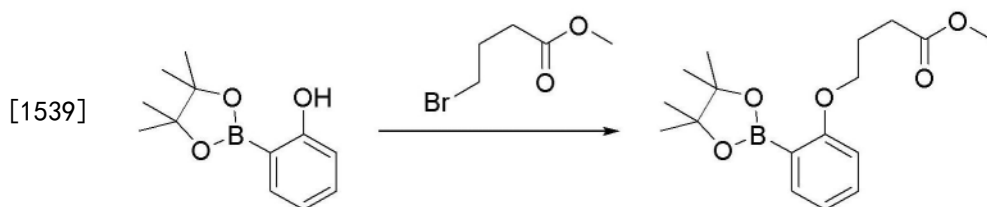
[1534] 实施例22. 化合物编号A1-7的合成



[1536] 使用Lux A1柱和CO₂:MeOH+0.2%NH₃60:40的等度条件在Sepiatec SFC Prep100系统上拆分N-(5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(实施例22)以提供具有更长保留时间的N-((4²5,4³S)-5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1-(1,2),2-(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)乙磺酰胺。LCMS(方法E):m/z 430(M+H)⁺(ES⁺) 在2.91min。

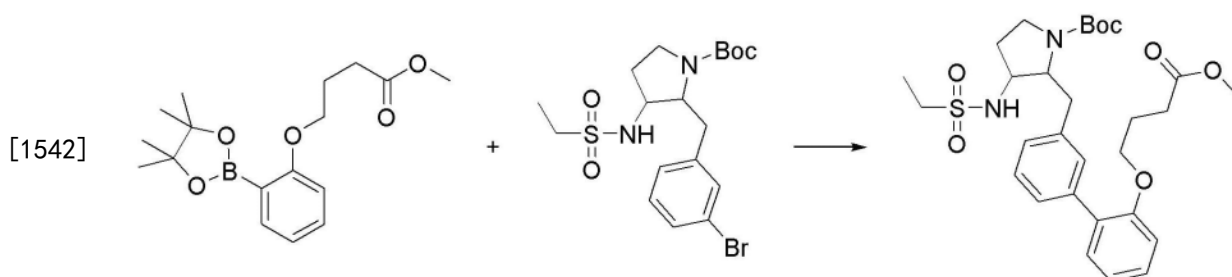
[1537] 实施例23. 化合物编号A1-31的合成

[1538] 步骤1:4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-丁酸甲酯(中间体9)



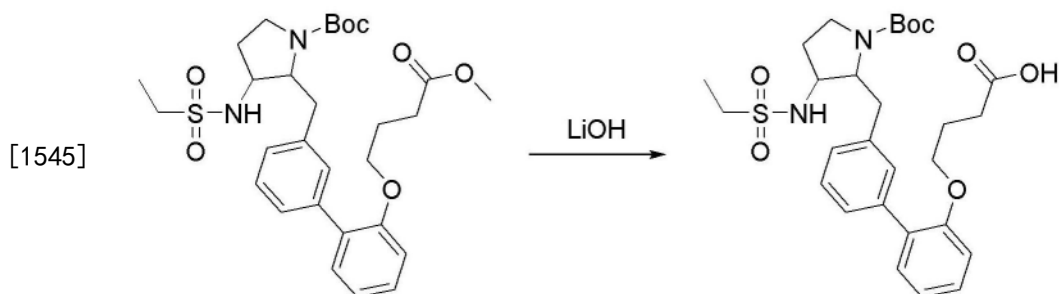
[1540] 向在DMF (30mL) 中的4-溴丁酸甲酯(857 μ L, 6.82mmol) 和2-羟基苯硼酸, 频哪醇酯(1.0g, 4.54mmol) 中加入碳酸钾(1.26g, 9.09mmol), 并将反应物在80 $^{\circ}$ C加热18h。将反应物用EtOAc (50mL) 稀释, 用水(50mL)、饱和盐水(25mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化, 用0-50% EtOAc/异己烷洗脱, 以提供作为无色油的标题化合物(811mg, 55%收率)。LCMS(方法B) m/z 321 (ES+, M+H) 在1.55min

[1541] 步骤2: 3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1543] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体2) (200mg, 0.45mmol) 和4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]丁酸甲酯, 中间体9 (172mg, 0.54mmol) 在THF (9mL) 中的溶液中加入XPhos-Pd-G3 (19mg, 0.02mmol) 和1M磷酸三钾溶液(1.79mL, 1.79mmol)。将反应物在70 $^{\circ}$ C加热2h。将反应物萃取进EtOAc (50mL) 中, 用水(25mL)、饱和盐水(25mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化, 用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱。将级分合并并在真空中除去溶剂以提供作为黄色胶质的标题化合物(230mg, 92%收率)。LCMS(方法B) m/z 461 (ES+, M-Boc) 在1.69min

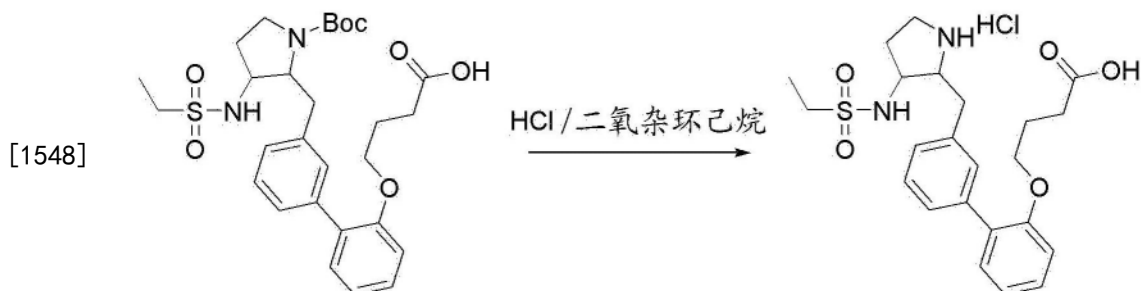
[1544] 步骤3: 4-((3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸_顺式外消旋的



[1546] 向3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(230mg, 0.41mmol) 在THF (9mL) 和水(3mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(52mg, 1.23mmol), 并将混合物在室温搅拌2h。将反应物用1M HCl (10mL) 酸化, 萃取进EtOAc (25mL) 中, 将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中除去

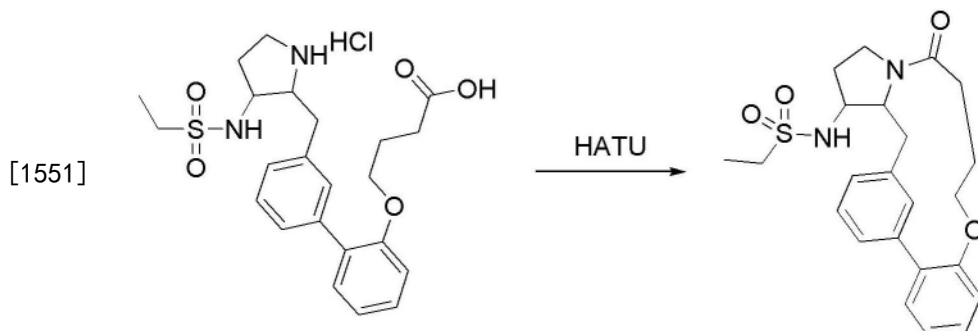
溶剂以提供作为无色胶质的标题化合物(210mg,93%收率)。LCMS(方法B)m/z 447(ES+,M-Boc)在0.86min

[1547] 步骤4:4-((3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸盐_顺式外消旋的



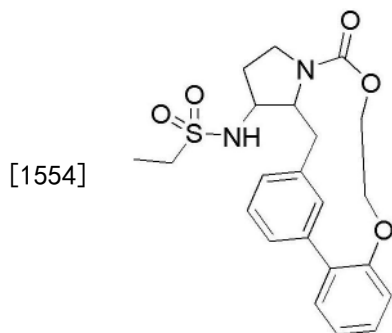
[1549] 向4-((3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸_顺式外消旋的(210mg,0.38mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl(0.96mL,3.84mmol),并将混合物在室温搅拌2h。将反应物在真空中浓缩以提供作为浅棕色胶质的标题化合物(185mg,99%收率)。LCMS(方法D)m/z 447(ES+,M+H)在1.35min

[1550] 步骤5:N-(5-氧代-9-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-31)



[1552] 向4-((3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸盐_顺式外消旋的(185mg,0.38mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.27mL,1.53mmol)在DMF(38mL)中的溶液中加入HATU(219mg,0.57mmol),并将混合物在室温搅拌2h。将反应物在真空中浓缩,萃取进EtOAc(50mL)中,用饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过反相快速柱色谱纯化,用10%至100%的在H₂O+0.2%NH₄OH中的MeOH洗脱以提供作为米色固体的标题化合物(81mg,49%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.59(d,1H),7.41-7.10(m,5H),7.08-7.04(m,1H),7.04-6.95(m,2H),4.40(td,1H),3.94-3.86(m,1H),3.74(dd,2H),3.58(d,1H),3.44(d,1H),3.19-3.08(m,2H),2.83(dd,1H),2.45-2.01(m,6H),1.68(dd,1H),1.26(td,3H)。LCMS(方法E):m/z 429(M+H)⁺(ES+)在3.69min。

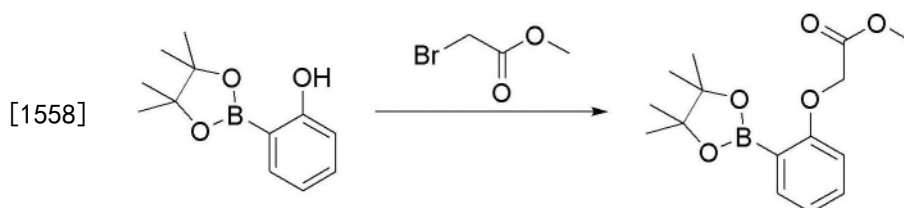
[1553] 实施例24.化合物编号A1-22的合成



[1555] 使用Lux A1柱和CO₂:IPA+0.2%NH₃60:40的等度条件在Sepiatec SFC Prep100系统上拆分N-(5-氧代-9-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphane)-4³-基)-乙磺酰胺_顺式外消旋的(实施例24)以提供具有更短保留时间的N-((4²S,4³S)-5-氧代-9-氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphane)-4³-基)乙磺酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.25-6.96 (m, 6H), 4.96-4.83 (m, 1H), 4.08 (dd, 2H), 3.93 (d, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.45 (td, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.43 (d, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.24 (dt, 3H)。LCMS (方法E) :m/z 431 (M+H)⁺ (ES+) 在3.74min

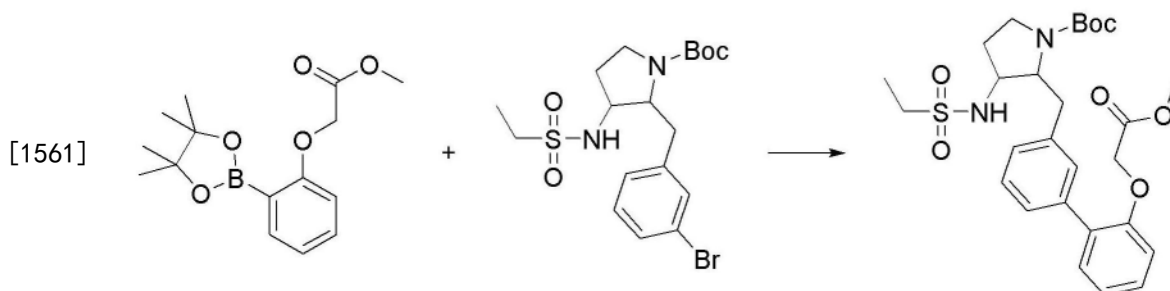
[1556] 实施例25. 化合物编号A1-22的合成

[1557] 步骤1: 2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙酸甲酯



[1559] 向在DMF (30mL) 中的溴乙酸甲酯 (645μL, 6.82mmol) 和2-羟基苯硼酸, 频哪醇酯 (1.0g, 4.54mmol) 中加入碳酸钾 (1.26g, 9.09mmol), 并将反应物在50℃加热18h。将反应物用EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (50mL)、饱和盐水 (25mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化, 用0-50% EtOAc/异己烷洗脱, 以提供作为无色油的标题化合物 (960mg, 72% 收率)。LCMS (方法B) m/z 293 (ES+, M+H) 在0.92min。

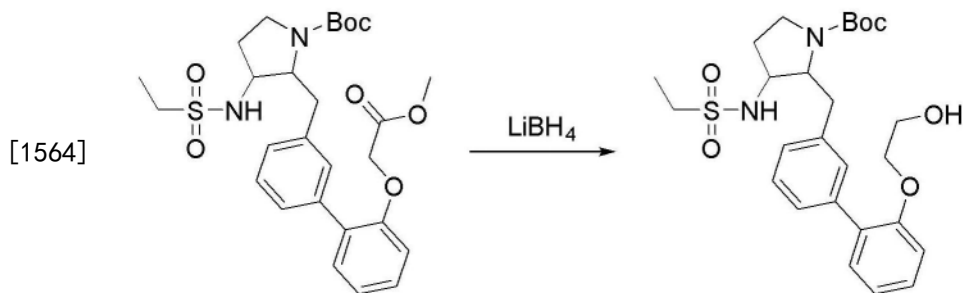
[1560] 步骤2: 3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1562] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间

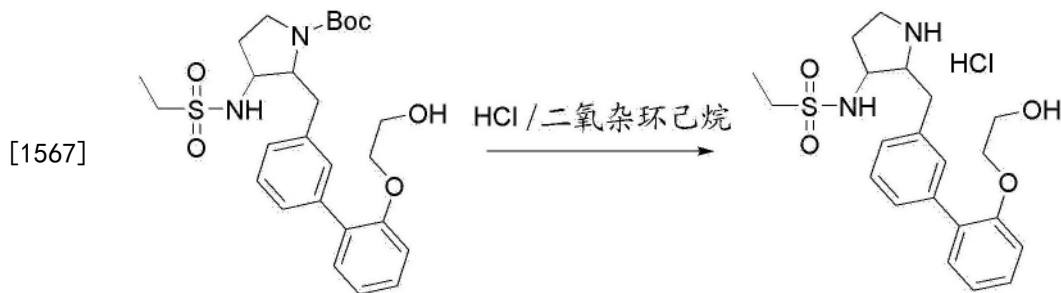
体2) (500mg, 1.12mmol) 和2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙酸甲酯(359mg, 1.23mmol) 在THF (11mL) 中的溶液中加入XPhos-Pd-G3 (47mg, 0.06mmol) 和1M磷酸三钾溶液(4.47mL, 4.47mmol)。将反应物在70°C加热2h。将反应物萃取进EtOAc (50mL) 中,用水(25mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化,用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱,以提供作为棕色胶质的标题化合物(480mg, 60%收率)。LCMS(方法B) m/z 533 (ES+, M+H) 在1.58min

[1563] 步骤3:3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(2-羟基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



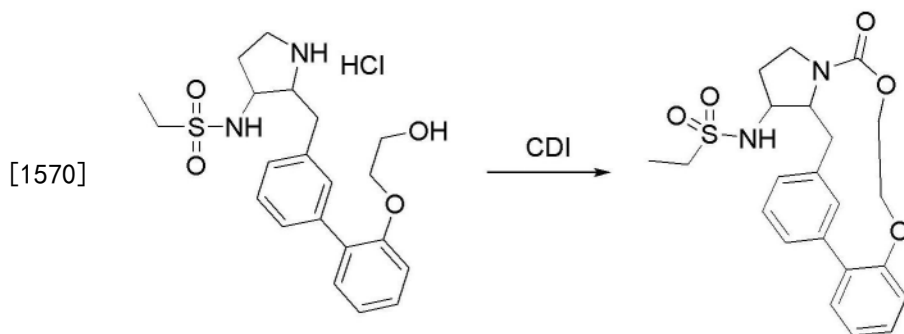
[1565] 向3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(480mg, 0.68mmol) 在THF (13mL) 中的溶液中加入硼氢化锂, 2M在THF中(676μL, 1.35mmol)。将反应物在室温搅拌18h。将反应物萃取进EtOAc (50mL) 中,用1M HCl (25mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以提供作为淡黄色油的标题化合物(302mg, 88%收率)。LCMS(方法D) m/z 405 (ES+, M-Boc) 在2.15min

[1566] 步骤4:N-(2-((2'-(2-羟基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)-乙磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的



[1568] 向3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-(2-羟基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(302mg, 0.60mmol) 在1,4-二氧杂环己烷(6.0mL) 中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl (10当量), 并将反应物在室温搅拌36h。将反应物在真空中浓缩以提供作为白色泡沫的标题化合物(220mg, 83%收率)。LCMS(方法D) m/z 405 (ES+, M+H) 在1.87min

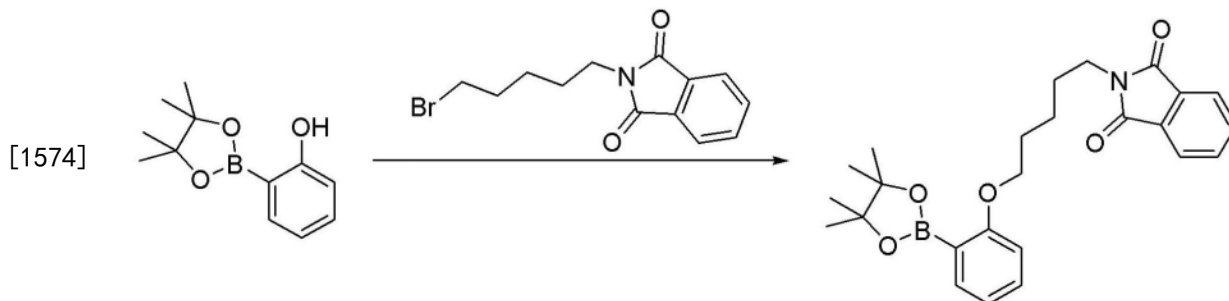
[1569] 步骤5:N-(5-氧代-6,9-二氧杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-22)



[1571] 向N-(2-((2'-((2-羟基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的(220mg, 0.50mmol)在DMF(50mL)和DIPEA(216 μ L, 1.25mmol)中的溶液中加入CDI(89mg, 0.55mmol), 并将混合物在室温搅拌2h, 并然后在80 $^{\circ}$ C加热2。将反应物在真空中浓缩, 将产物用EtOAc(25mL)萃取, 用10%柠檬酸(10mL)、饱和盐水(10mL)洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过反相快速柱色谱纯化, 用10%至100%的在H₂O+0.2%NH₄OH中的MeOH洗脱。将残余物通过反相制备型HPLC进一步纯化以提供作为白色固体的标题化合物(49mg, 22%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55(s, 1H), 7.36-7.26(m, 2H), 7.25-6.96(m, 6H), 4.96-4.83(m, 1H), 4.08(dd, 2H), 3.93(d, 1H), 3.87-3.80(m, 2H), 3.45(td, 2H), 3.15-3.06(m, 2H), 2.83(dd, 1H), 2.43(d, 1H), 2.21-2.13(m, 1H), 2.01(q, 1H), 1.24(dt, 3H)。LCMS(方法E): m/z 431(M+H)⁺(ES+)在3.74min

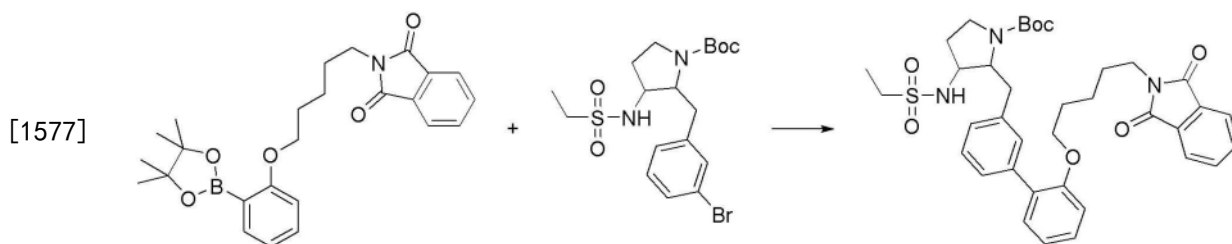
[1572] 实施例26. 化合物编号A1-23的合成

[1573] 步骤1: 2-(5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)戊基)-异吲哚啉-1,3-二酮



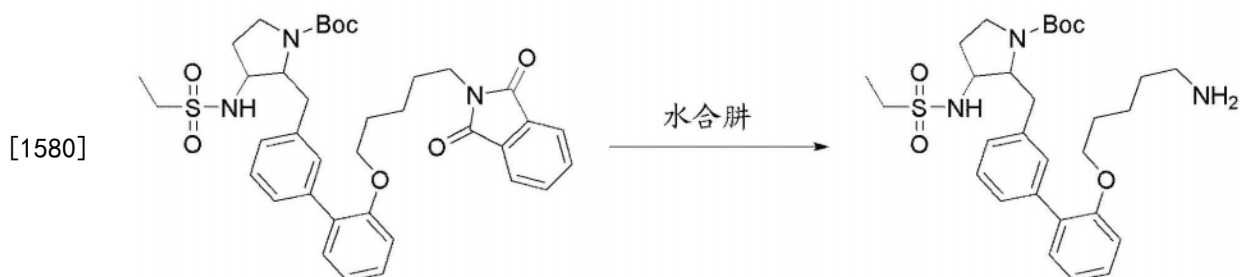
[1575] 向2-(5-溴戊基)异吲哚啉-1,3-二酮(740mg, 2.5mmol)和2-羟基苯硼酸, 频哪醇酯(500mg, 2.27mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入碳酸钾(628mg, 4.54mmol), 并将反应物在80 $^{\circ}$ C加热18h。将反应物用EtOAc(50mL)稀释, 用水(50mL)、饱和盐水(25mL)洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化, 用0-50%EtOAc/异己烷洗脱, 以提供作为无色油的标题化合物(660mg, 58%收率)。LCMS(方法B)m/z 436(ES+, M+H)在1.39min

[1576] 步骤2: 2-((2'-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



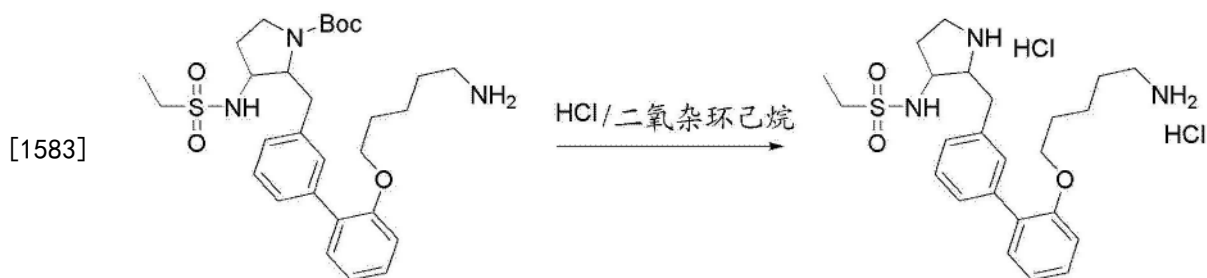
[1578] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体2)(300mg,0.67mmol)和2-[5-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]戊基]异吲哚啉-1,3-二酮(350mg,0.80mmol)在THF(9mL)中的溶液中加入XPhos-Pd-G3(28mg,0.03mmol)和1M磷酸三钾溶液(2.68mL,2.68mmol)。将反应物在70℃加热2h。将反应物萃取进EtOAc(50mL)中,用水(25mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化,用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱,以提供作为黄色胶质的标题化合物(376mg,83%收率)。LCMS(方法B)m/z 576(ES+,M-100)在1.85min

[1579] 步骤3:2-((2'-((5-氨基戊基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1581] 向2-((2'-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(376mg,0.56mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中加入水合肼(271μL,5.56mmol),并将混合物在室温搅拌2h。将反应物在EtOAc(25mL)和饱和盐水(25mL)之间分配,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化,用0%-20%的在DCM中的MeOH+10%7N NH₃/MeOH洗脱,以提供作为无色胶质的标题化合物(111mg,36%收率)。LCMS(方法B)m/z 546(ES+,M+H)在1.96min

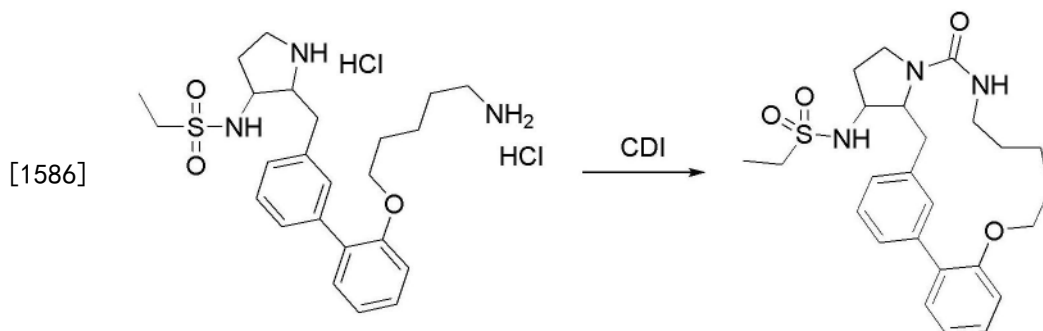
[1582] 步骤4:N-(2-((2'-((5-氨基戊基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的



[1584] 向2-((2'-((5-氨基戊基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(111mg,0.20mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4.0mL)中的溶

液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl (0.51mL, 2.03mmol), 并将混合物在室温搅拌2小时。将反应物在真空中浓缩以提供作为浅棕色胶质的标题化合物 (160mg, 98% 收率)。LCMS (方法B) m/z 446 (ES+, M+H) 在1.72min

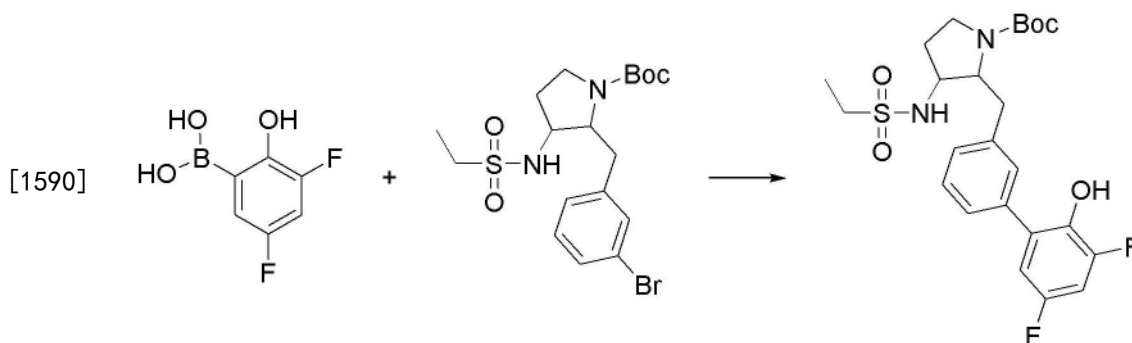
[1585] 步骤5: N-(5-氧代-12-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十二蕃(cyclo-dodecaphane)-43-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-23)



[1587] 向N-(2-((2'-((5-氨基戊基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的 (105mg, 0.20mmol) 在THF (16mL) 和DMF (4.0mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.14mL, 0.81mmol), 随后加入CDI (39mg, 0.24mmol), 并将混合物在室温搅拌2h。然后将反应物在70°C加热1h。将反应物用EtOAc (25mL) 稀释, 用10%柠檬酸 (10mL)、饱和盐水 (10mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的油通过反相快速柱色谱(梯度10%至100%的在H₂O+0.2%NH₄OH中的MeOH) 纯化以提供作为灰白色固体的标题化合物 (37mg, 38% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.46 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.21 (dt, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.01 (td, 1H), 5.19 (t, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 4.02 (dq, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 4H), 2.58 (td, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.76 (t, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.24 (t, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (d, 2H)。LCMS (方法E): m/z 472 (M+H)⁺ (ES+) 在4.21min

[1588] 实施例27. 化合物编号A1-16的合成

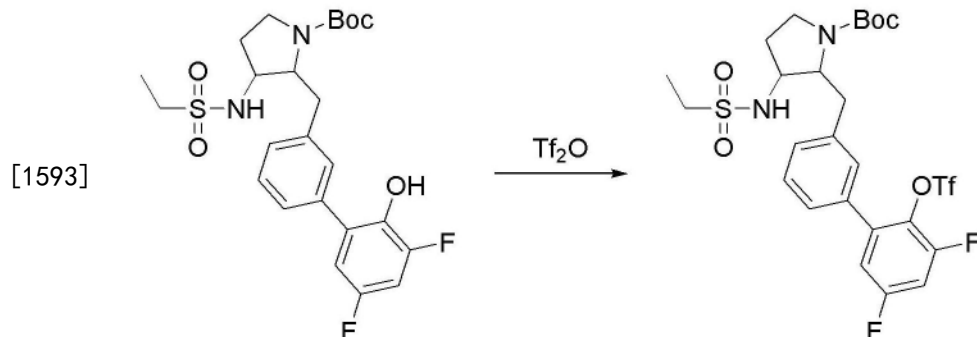
[1589] 步骤1: 2-((3',5'-二氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1591] 向2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体2) (537mg, 1.2mmol) 和1M磷酸三钾溶液 (4.8mL, 4.8mmol) 在THF (12mL) 中的溶液中加入3,5-二氟-2-羟基苯基硼酸 (209mg, 1.2mmol) 和XPhos-Pd-G3 (51mg, 0.06mmol)。将反应物在70°C加热2h, 萃取进EtOAc (50mL) 中, 用水 (25mL)、饱和盐水 (25mL) 洗涤, 将有机层分离并在真

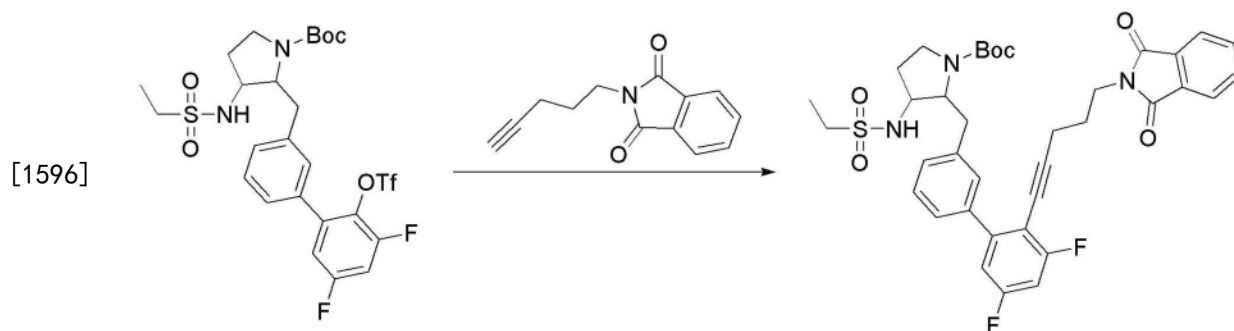
空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化,用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱,以提供作为灰白色固体的标题化合物(565mg,95%收率)。LCMS(方法D)m/z 497(ES+,M+H)在2.15min

[1592] 步骤2:2-((3',5'-二氟-2'-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体10)



[1594] 在0℃向2-((3',5'-二氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(565mg,1.14mmol)在二氯甲烷(12mL)中的悬浮液中加入 Et_3N (0.48mL,3.41mmol)和三氟甲烷磺酸酐(0.23mL,1.37mmol),并将反应物在室温搅拌1h,用水(10mL)洗涤,将水层用二氯甲烷(3x10mL)萃取,将有机层分离并在真空中浓缩,以提供作为棕色油的标题化合物。LCMS(方法D)m/z 629(ES+,M+H)在1.69min

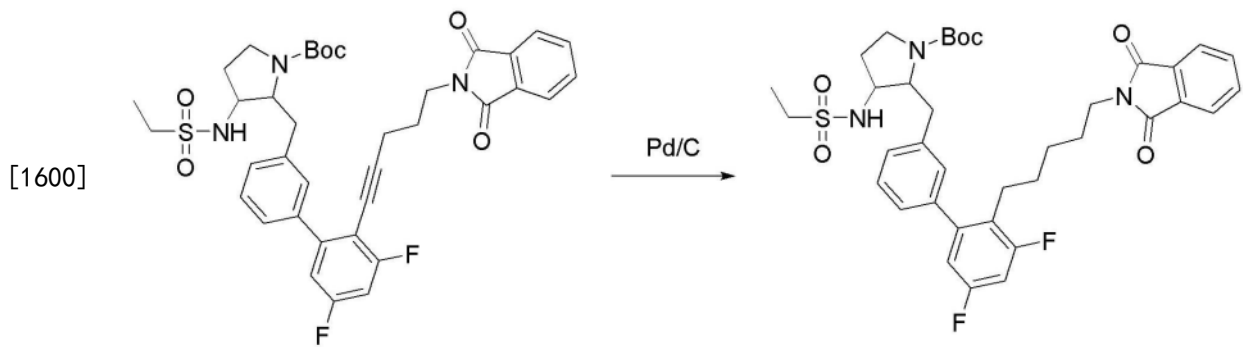
[1595] 步骤3:2-((2'-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊-1-炔-1-基)-3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1597] 将双(乙腈)氯化钯(II)(7mg,0.03mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(42mg,0.08mmol)、碳酸铯(552mg,1.69mmol)和2-((3',5'-二氟-2'-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体10(355mg,0.56mmol)在MeCN(7.0mL)中的混合物在室温搅拌30min。然后向反应物中加入N-(4-戊炔基)邻苯二甲酰亚胺(0.05mL,1.13mmol),并将反应物在70℃加热18h。将反应物在二氯甲烷(20mL)和水(20mL)之间分配,将有机层分离,干燥(烧结玻璃)并浓缩以产生残余物,将其通过快速柱色谱[梯度0%至100%的在异己烷中的乙酸乙酯]纯化以提供作为棕色泡沫的标题化合物(190mg,48%收率)。

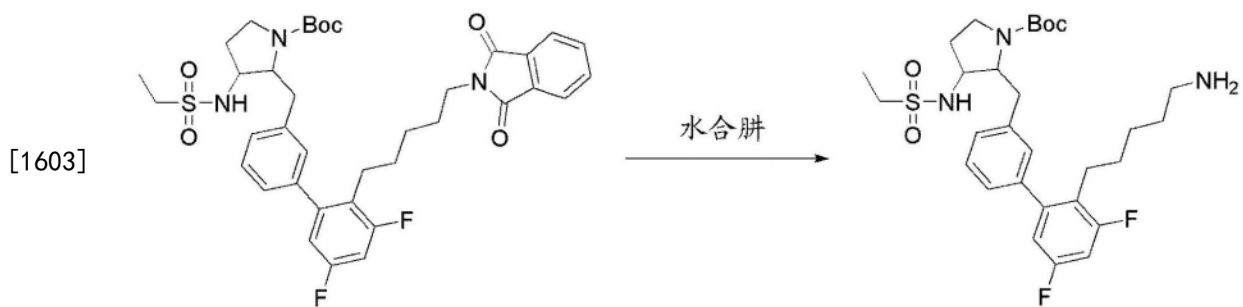
[1598] LCMS(方法D)m/z 629(ES+,M+H)在1.69min

[1599] 步骤4:2-((2'-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基)-3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1601] 向2-((2'- (5- (1,3- 二氧代异吡啶啉-2-基) 戊-1-炔-1-基) -3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3- (乙基磺酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (190mg, 0.27mmol) 在乙醇 (14mL) 中的溶液中加入10% 炭载钯 (干燥) (58mg, 0.05mmol), 并将反应物在1大气压的 H_2 下搅拌36h。将粗制的反应物穿过硅藻土垫过滤, 用EtOAc (250mL) 洗涤, 并将滤液在真空中浓缩以提供作为无色油的标题化合物 (150mg, 78% 收率)。LCMS (方法B) m/z 596 (ES+, M-100) 在1.95min

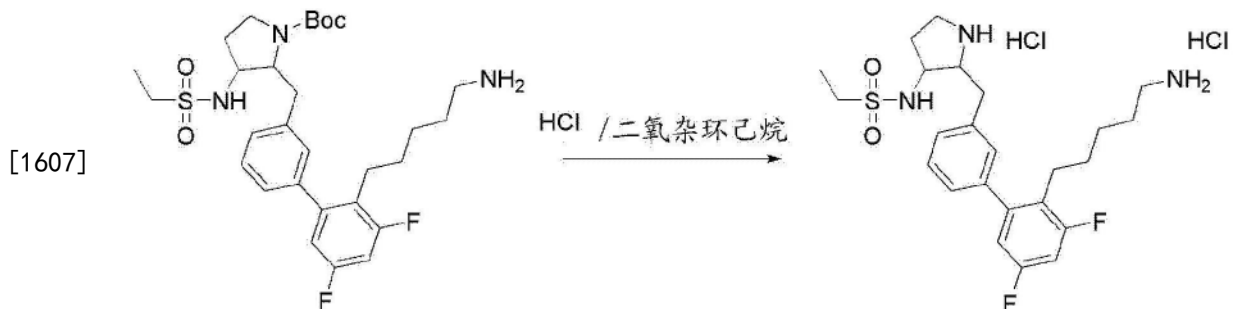
[1602] 步骤5: 2-((2'- (5-氨基戊基) -3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3- (乙基磺酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1604] 向2-((2'- (5- (1,3- 二氧代异吡啶啉-2-基) 戊基) -3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3- (乙基磺酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (150mg, 0.22mmol) 在乙醇 (2mL) 中的溶液中加入水合肼 (105 μ L, 2.16mmol), 并将混合物在室温搅拌18h。将反应物在EtOAc (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 之间分配, 将有机层分离, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在真空中浓缩以提供作为黄色胶质的标题化合物 (122mg, 100% 收率)。

[1605] LCMS (方法B) m/z 566 (ES+, M+H) 在2.20min

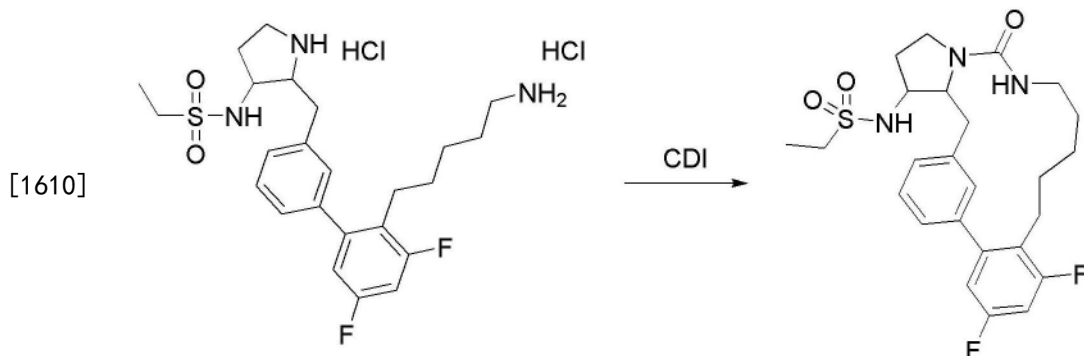
[1606] 步骤6: N- (2-((2'- (5-氨基戊基) -3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -吡咯烷-3-基) 乙磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的



[1608] 向于二氧杂环己烷中的4M HCl (0.5mL, 2.12mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 中的溶液中加入2-((2'- (5-氨基戊基) -3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3- (乙基磺酰氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的

基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(120mg,0.21mmol),并将混合物在室温搅拌1h。将反应物在真空中浓缩以提供作为棕色固体的标题化合物(106mg,99%收率)。LCMS(方法B) m/z 466(ES+,M+H)在2.13min

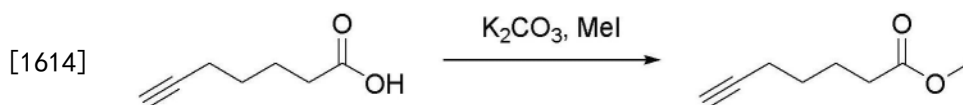
[1609] 步骤7:N-(1³,1⁵-二氟-5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1-(1,2),2-(1,3)-二苯杂(dibenzena)-环十一蕃(cycloundecaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-16)



[1611] 向N-(2-((2'-(5-氨基戊基)-3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的(106mg,0.21mmol)和CDI(38mg,0.23mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入DIPEA(0.07mL,0.42mmol),并将混合物在室温搅拌1h。将反应物在二氯甲烷(10mL)和水(20mL)之间分配,将有机层分离,干燥(烧结玻璃)并浓缩以产生残余物,将其使用40-70%的梯度通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的标题化合物(11mg,11%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.36-7.28(1H,m),7.26-7.20(2H,m),7.13-7.08(1H,m),6.76-6.65(2H,m),4.59(1H,d),4.05(1H,ddd),3.87-3.75(1H,m),3.69-3.59(1H,m),3.32(1H,ddd),3.26-3.12(2H,m),3.12-3.02(3H,m),2.84-2.62(2H,m),2.38-2.18(2H,m),1.96-1.82(1H,m),1.54-1.23(6H,m),1.00-0.74(2H,m)。LCMS(方法E):m/z 492(M+H)⁺(ES+)在4.48min。

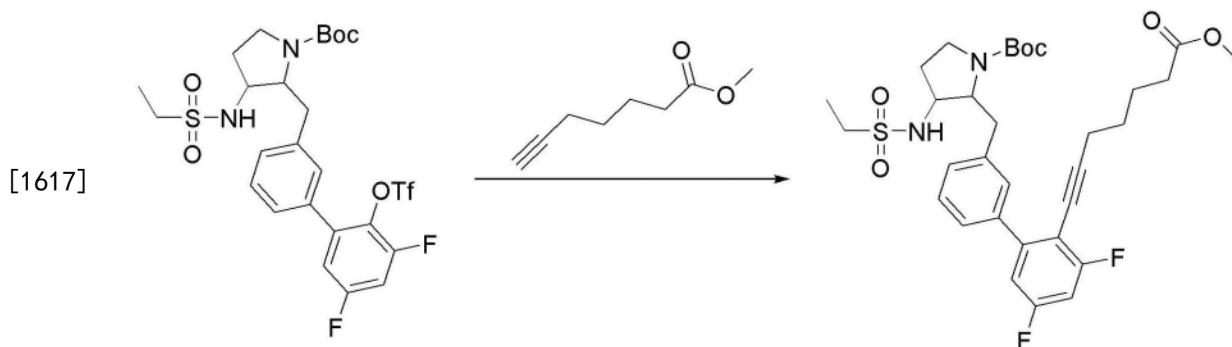
[1612] 实施例28.化合物编号A1-29的合成

[1613] 步骤1:庚-6-炔酸甲酯(中间体11)



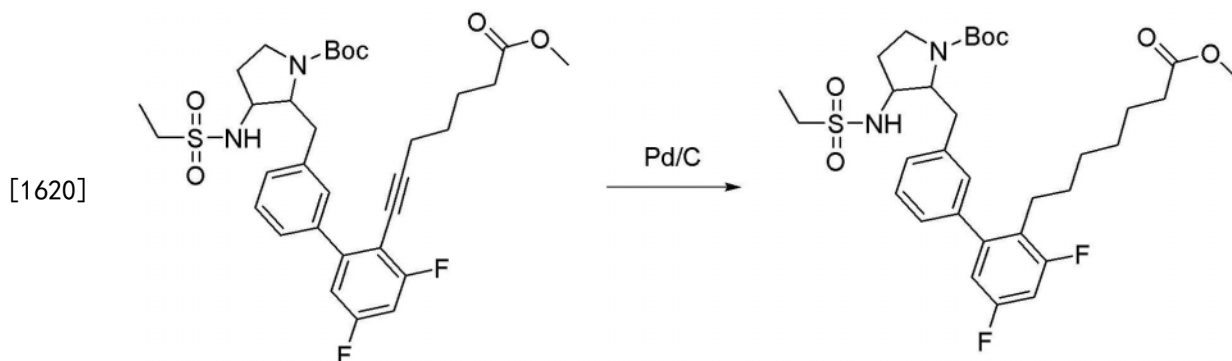
[1615] 向6-庚炔酸(1.0g,7.93mmol)和K₂CO₃(1.64g,11.9mmol)在DMF(20mL)中的混合物中加入碘甲烷(691μL,11.1mmol),并将反应物在室温搅拌72h。将反应物萃取进EtOAc(50mL)中,用水(2x50mL)、饱和盐水(50mL)洗涤,将有机层分离并经MgSO₄干燥。在真空中除去溶剂以提供作为无色油的标题化合物(903mg,81%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ3.67(s,3H),2.34(t,2H),2.22(td,2H),1.95(t,1H),1.81-1.70(m,2H),1.62-1.56(m,2H)。

[1616] 步骤2:2-((3',5'-二氟-2'-(7-甲氧基-7-氧代庚-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



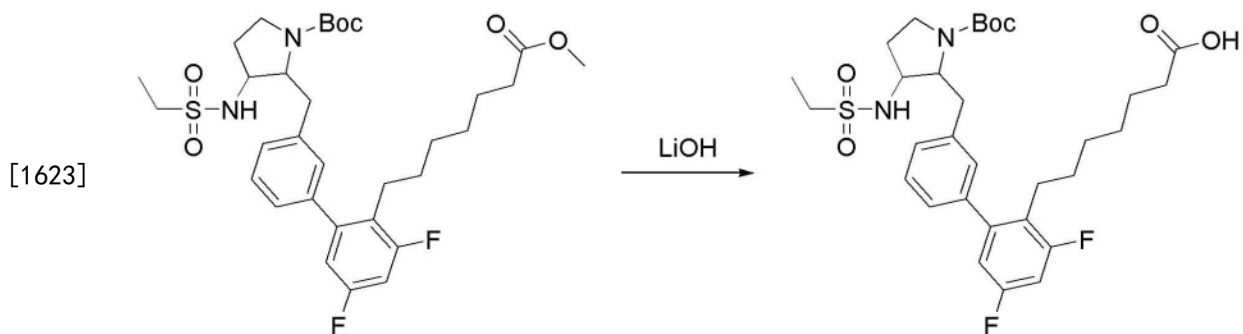
[1618] 将双(乙腈)氯化钯(II) (6mg, 0.02mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (35mg, 0.07mmol)、碳酸铯 (472mg, 1.45mmol) 和 2-((3',5'-二氟-2'-((三氟甲基)磺酰基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体10 (303mg, 0.48mmol) 在 MeCN (5.0mL) 中的溶液在室温搅拌 30min。然后向反应物中加入庚-6-炔酸甲酯, 中间体11 (88mg, 0.63mmol), 并将反应物在 70°C 加热 18h。加入另外的庚-6-炔酸甲酯, 中间体11 (88mg, 0.63mmol), 并将反应物在 70°C 加热另外 18h。将反应物在二氯甲烷 (20mL) 和水 (20mL) 之间分配, 将有机层分离, 干燥 (烧结玻璃) 并浓缩以产生残余物, 将其通过快速柱色谱 [梯度 0% 至 100% 的在异己烷中的乙酸乙酯] 纯化以提供作为棕色泡沫的标题化合物 (230mg, 77% 收率)。LCMS (方法D) m/z 519 (ES+, M-Boc) 在 2.65min

[1619] 步骤3: 2-((3',5'-二氟-2'-(7-甲氧基-7-氧代庚基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



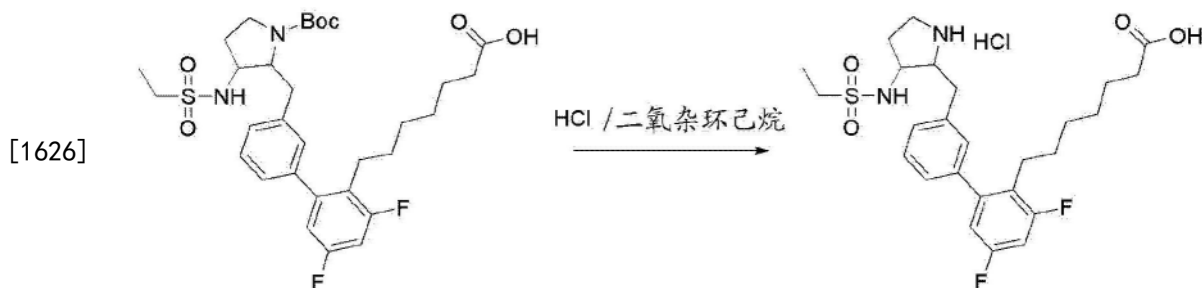
[1621] 向 2-((3',5'-二氟-2'-(7-甲氧基-7-氧代庚基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (230mg, 0.37mmol) 在乙醇 (18mL) 中的溶液中加入 10% Pd/C (干燥) (79mg, 0.07mmol), 并将反应物在 1 大气压的 H₂ 下搅拌 40h。将粗制的反应物穿过硅藻土垫过滤, 用 EtOAc (25mL) 洗涤, 并将滤液在真空中浓缩以提供作为黄色油的标题化合物 (218mg, 94% 收率)。LCMS (方法D) m/z 523 (ES+, M-Boc) 在 2.78min

[1622] 步骤4: 7-(3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)-甲基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯]-2-基)庚酸_顺式外消旋的



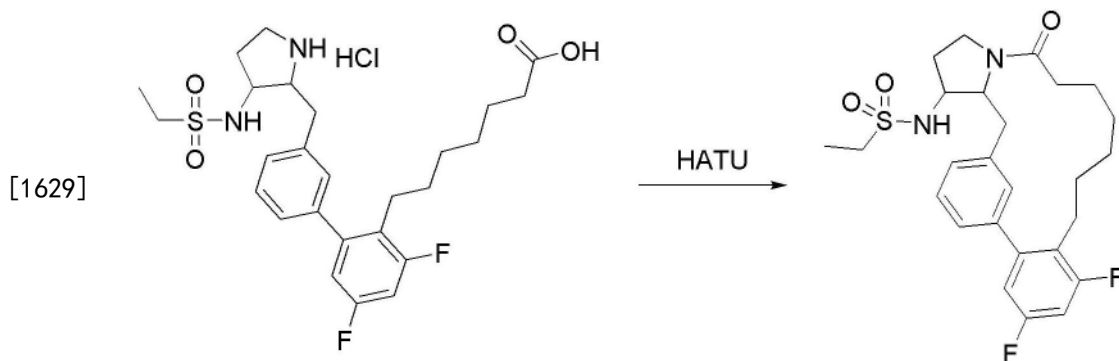
[1624] 向2-((3',5'-二氟-2'-(7-甲氧基-7-氧代庚基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(218mg,0.35mmol)在THF(3mL)和水(1mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(44mg,1.05mmol),并将混合物在室温搅拌18h。将反应物用1M HCl(10mL)酸化,萃取进EtOAc(25mL)中,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中除去溶剂以提供作为无色胶质的标题化合物(210mg,98%收率)。LCMS(方法D)m/z 509(ES+,M-Boc)在1.69min

[1625] 步骤5:7-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯]-2-基)庚酸盐酸盐_顺式外消旋的



[1627] 向于二氧杂环己烷中的4M HCl(0.88mL,3.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(3.0mL)中的溶液中加入7-(3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯]-2-基)庚酸_顺式外消旋的(213mg,0.35mmol),并将混合物在室温搅拌18h。将反应物在真空中浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(190mg,99%收率)。LCMS(方法D)m/z 509(ES+,M+H)在1.60min

[1628] 步骤6:N-(1³,1⁵-二氟-5-氧代-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环十一蕃(cyclo-undecaphane)-4³-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-29)

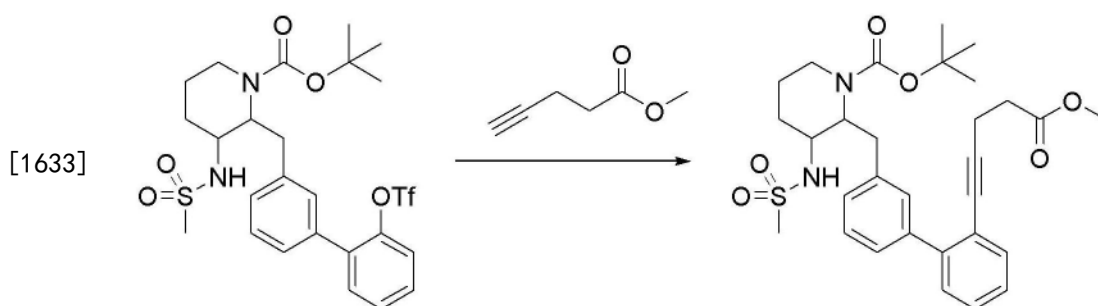


[1630] 向7-(3'-((3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-2-基)甲基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯]-2-

基)庚酸盐酸盐_顺式外消旋的(190mg,0.35mmol)和DIPEA(0.24mL,1.39mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入HATU(199mg,0.52mmol),并将混合物在室温搅拌18h。将反应物在二氯甲烷(10mL)和水(20mL)之间分配,将有机层分离,干燥(烧结玻璃)并浓缩以产生残余物,将其通过制备型HPLC(50-80%的在水性物中的有机物)纯化以提供作为灰白色固体的标题化合物(15mg,8%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.39-7.20(1H,m),7.17-7.11(2H,m),7.09-6.96(1H,m),6.77-6.59(2H,m),4.78-4.66(1H,m),4.25(1H,ddd),3.91-3.79(1H,m),3.79-3.68(1H,m),3.51-3.33(2H,m),3.22-2.99(3H,m),2.76-2.47(2H,m),2.46-2.22(2H,m),2.16-1.96(2H,m),1.96-1.79(1H,m),1.73-1.40(4H,m),1.40-1.31(3H,m),1.26-1.03(1H,m),1.02-0.55(1H,m)。LCMS(方法E):m/z 491(M+H)⁺(ES+)在4.78min。

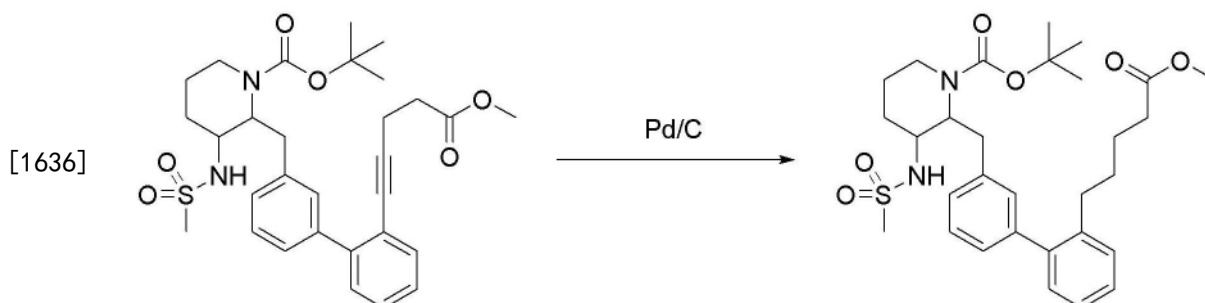
[1631] 实施例29. 化合物编号A1-1的合成

[1632] 步骤1:2-((2'-(5-甲氧基-5-氧代戊-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1634] 向双(乙腈)氯化钯(II)(28mg,0.11mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'三异丙基联苯(160mg,0.33mmol)、碳酸铯(2.12g,6.51mmol)和3-(甲基磺酰氨基)-2-((2'-(((三氟甲基)-磺酰基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体5(1.29g,2.17mmol)在MeCN(32mL)中的溶液中加入戊-4-炔酸甲酯(487mg,4.34mmol),并将反应物在70°C加热18h。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用水(25mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过Biotage Isolera 25g硅胶筒上的快速柱色谱纯化,用0%-100%乙酸乙酯/异己烷洗脱,以提供作为棕色胶质的标题化合物(1.04g,86%收率)。LCMS(方法B)m/z 572(ES+,M+18)在1.70min

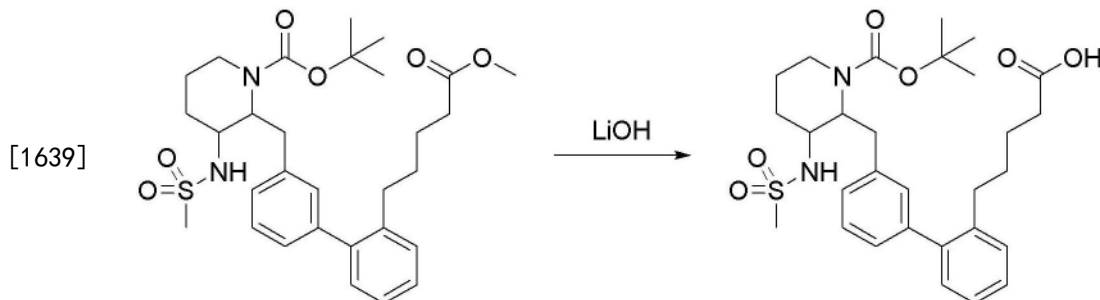
[1635] 步骤2:2-((2'-(5-甲氧基-5-氧代戊基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1637] 向20mL微波管形瓶中加入在甲醇(19mL)中的2-((2'-(5-甲氧基-5-氧代戊-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1.04g,1.87mmol)。向其中加入甲酸铵(828mg,13.12mmol)和10%Pd/C(干燥)(399mg,

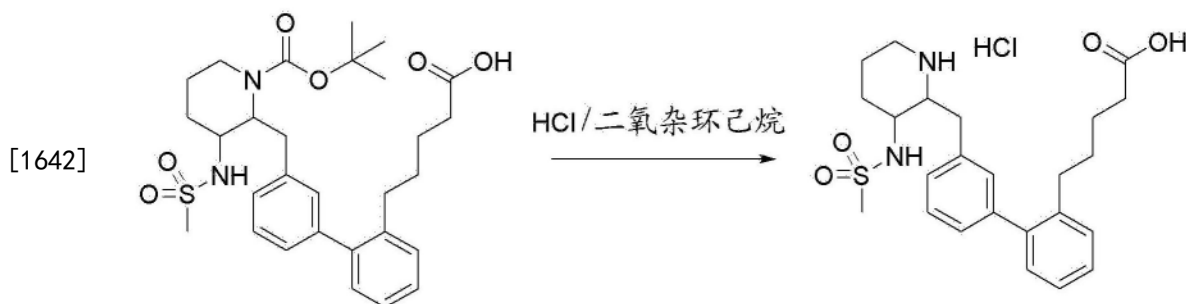
0.37mmol), 并将反应物在微波辐射下在60℃加热1h。向反应物中加入另外的10%Pd/C(干燥)(399mg, 0.37mmol)和甲酸铵(828mg, 13.12mmol), 并将反应物在80℃加热2h。将反应物穿过硅藻土垫过滤, 用EtOAc(2x25mL)洗涤。在真空中除去溶剂并将得到的油通过Biotage Isolera 25g硅胶筒上的快速柱色谱纯化, 用0%-100%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 以提供作为无色油的标题化合物(663mg, 63%收率)。LCMS(方法B)m/z 576(ES+, M+18)在1.80min

[1638] 步骤3: 5-(3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)-甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)戊酸_顺式外消旋的



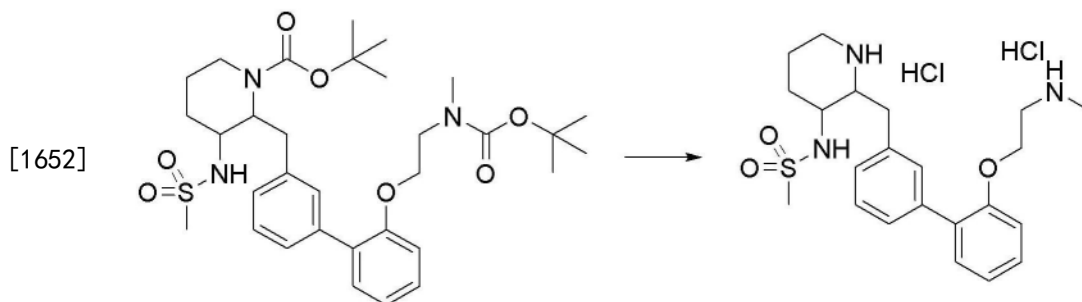
[1640] 向2-((2'- (5-甲氧基-5-氧代戊基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(663mg, 1.19mmol)在THF(9mL)和水(3mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(149mg, 3.56mmol), 并将混合物在室温搅拌18h。将反应物用1M HCl酸化, 萃取进EtOAc(25mL)中, 将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中除去溶剂以提供作为黄色胶质的标题化合物(532mg, 82%收率)。LCMS(方法B)m/z 445(ES+, M-Boc)在0.88min

[1641] 步骤4: 5-(3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)-戊酸盐酸盐_顺式外消旋的



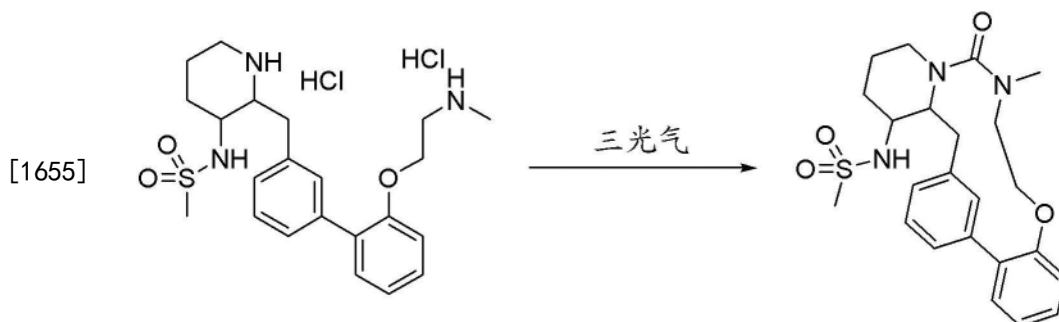
[1643] 向5-(3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)戊酸_顺式外消旋的(532mg, 0.98mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl(2.5mL, 9.8mmol), 并将反应物在室温搅拌18h。将反应物在真空中浓缩以提供作为黄色泡沫的标题化合物(469mg, 99%收率)。LCMS(方法B)m/z 445(ES+, M+H)在0.77min

[1644] 步骤5: N-(5-氧代-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphane)-4³-基)-甲磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-1)



[1653] 向2-((2'- (2- ((叔丁氧基羰基) (甲基)氨基) 乙氧基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) - 3- (甲基磺酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (102mg, 0.17mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl (10当量), 并将反应物在室温搅拌 18h。将反应物在真空中浓缩以提供作为黄色泡沫的标题化合物 (81mg, 100% 收率)。LCMS (方法B) m/z 418 (ES+, M+H) 在1.32min。

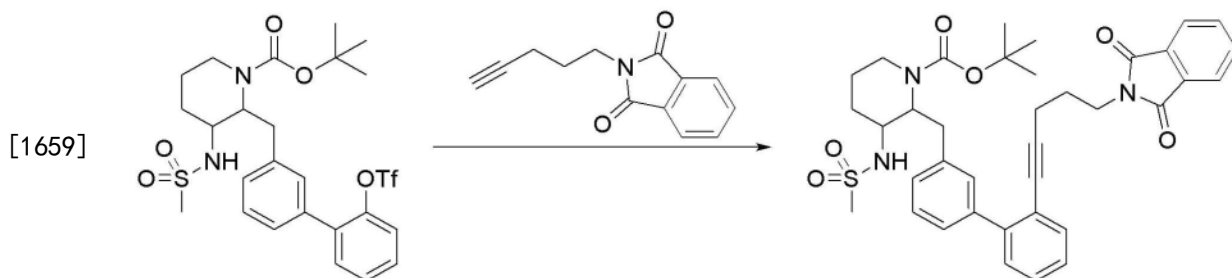
[1654] 步骤3: N- (6-甲基-5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-哌啶杂 (piperidina) -1(1, 2), 2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) -环九蕃 (cyclo-nonaphane) -4³-基) 甲磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号A1-2)



[1656] 向N- (2- ((2'- (2- (甲基氨基) 乙氧基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -哌啶-3-基) 甲磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的 (81mg, 0.17mmol) 和DIPEA (171μL, 0.99mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中加入三光气 (17mg, 0.06mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液, 并将混合物在室温搅拌5天。将反应物用饱和NaHCO₃洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini柱, 100x30mm, 5μm, 30mL/min, 30%至60%的梯度 (历时 8.7min), 然后保持100% (1min), 溶剂: 水性物 = 含有0.2%的28%氨溶液的水, 有机物 = 乙腈) 纯化, 得到作为白色固体的标题化合物 (2mg, 3% 收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.58-7.42 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 3H), 2.91 (d, 6H), 2.87 (d, J = 5.2Hz, 1H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.52 (dt, 1H)。LCMS (方法C) : m/z 444 (M+H)⁺ (ES+) 在 3.52min。

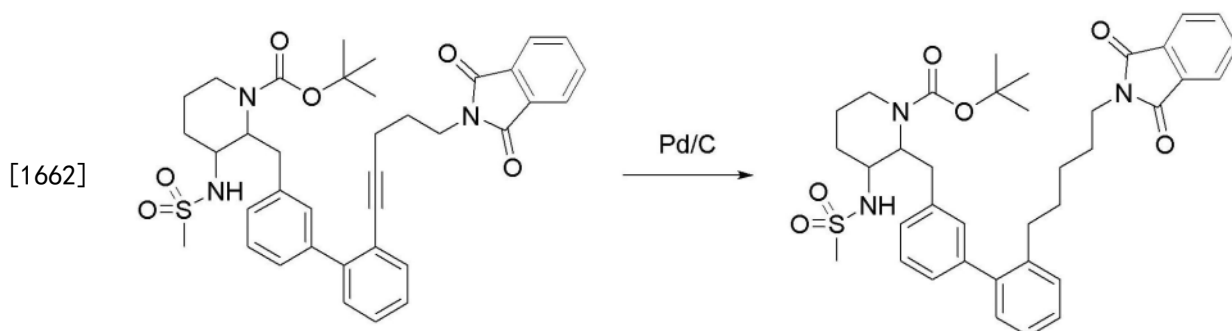
[1657] 实施例31. 化合物编号A1-27的合成

[1658] 步骤1: 2- ((2'- (5- (1,3-二氧代异吡啶啉-2-基) 戊-1-炔-1-基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) - 3- (甲基磺酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



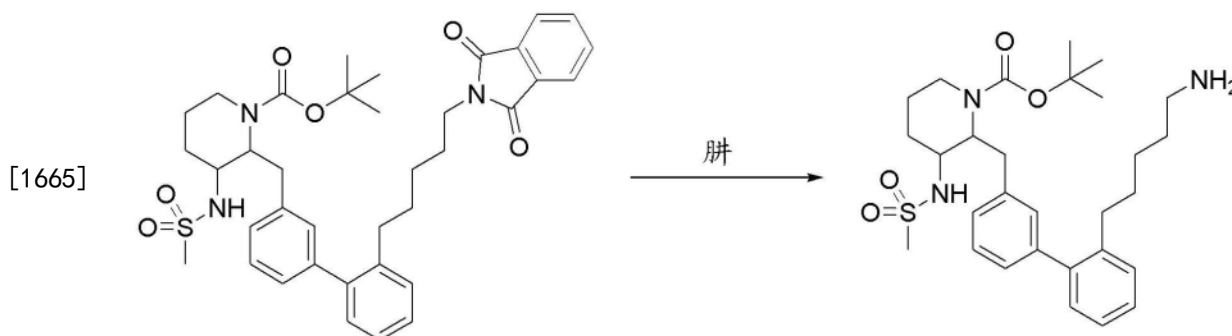
[1660] 向双(乙腈)氯化钫(II) (15mg, 0.06mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(87mg, 0.18mmol)、碳酸铯(1.16g, 3.54mmol)和3-(甲基磺酰氨基)-2-((2'-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体5 (700mg, 1.18mmol) 在MeCN (24mL) 中的溶液中加入N-(4-戊炔基)邻苯二甲酰亚胺(519mg, 2.36mmol), 并将反应物在70°C加热18h。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 用水(25mL)、饱和盐水(25mL)洗涤, 将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过Biotage Isolera 25g硅胶筒上的快速柱色谱纯化, 用0%-80%乙酸乙酯/异己烷洗脱, 以提供作为棕色胶质的标题化合物(261mg, 34%收率)。LCMS (方法B) m/z 556 (ES+, M-Boc) 在1.80min

[1661] 步骤2: 2-((2'-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



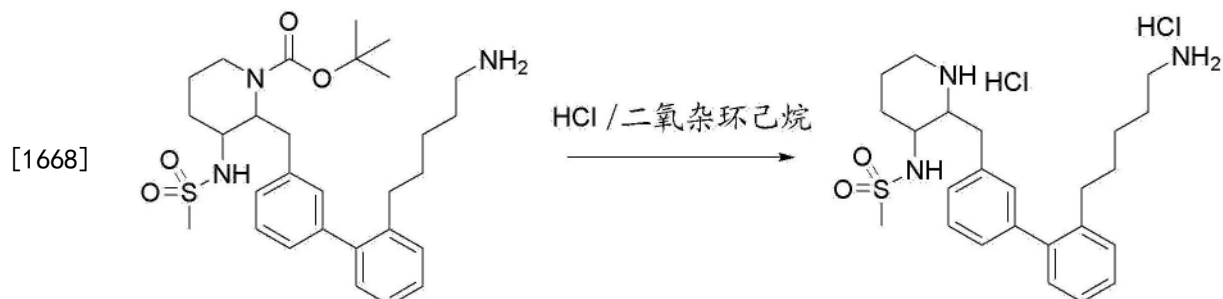
[1663] 向2-((2'-((5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(490mg, 0.75mmol) 在乙醇(30mL)中的溶液中加入10%Pd/C(干燥)(159mg, 0.15mmol), 并将反应物在1大气压的H₂下搅拌36h。将反应物穿过硅藻土垫过滤, 用EtOAc (2x25mL) 洗涤。在真空中除去溶剂以提供作为黄色油的标题化合物(442mg, 71%收率)。LCMS (方法B) m/z 560 (ES+, M-Boc) 在1.90min

[1664] 步骤3: 2-((2'-((5-氨基戊基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



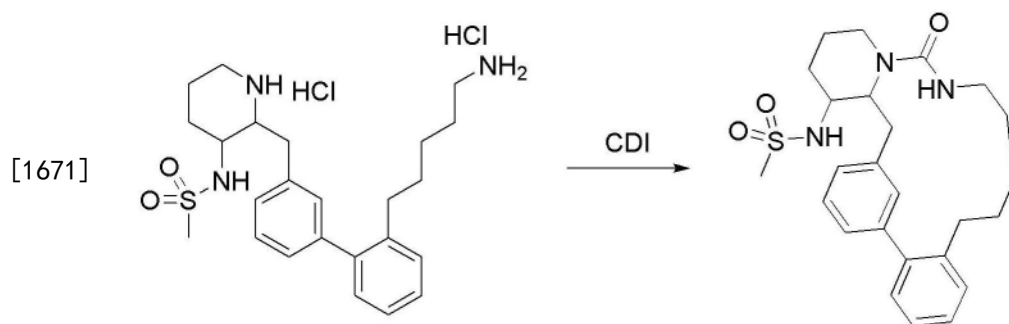
[1666] 向2-((2'- (5- (1,3-二氧代异吡啶啉-2-基) 戊基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3-(甲基磺酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (442mg, 0.53mmol) 在乙醇 (5mL) 中的溶液中加入水合肼 (257 μ L, 5.29mmol), 并将混合物在室温搅拌18h。将反应物在EtOAc (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 之间分配, 将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩以提供作为黄色胶质的标题化合物 (280mg, 99% 收率)。LCMS (方法B) m/z 530 (ES+, M+H) 在2.09min

[1667] 步骤4: N- (2- ((2'- (5-氨基戊基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) 哌啶-3-基) -甲磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的



[1669] 向2-((2'- (5-氨基戊基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3-(甲基磺酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (28mg, 0.53mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl (5.0mL), 并将反应物在室温搅拌2小时。将反应物在真空中浓缩以提供作为黄色胶质的标题化合物 (265mg, 100% 收率)。LCMS (方法B) m/z 430 (ES+, M+H) 在1.90min

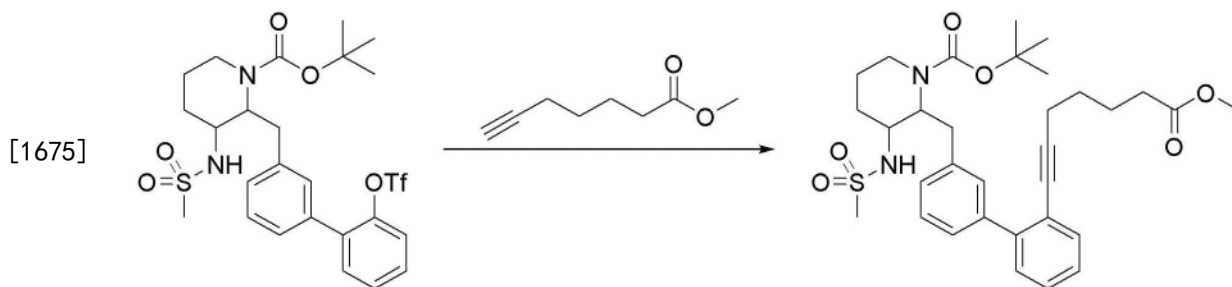
[1670] 步骤5: N- (5-氧代-6-氮杂-4(2,1)-哌啶杂 (piperidina) -1(1,2), 2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) 环十一蕃 (cyclo-undecaphane) -4³-基) 甲磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号 A1-27)



[1672] 向N- (2- ((2'- (5-氨基戊基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) 哌啶-3-基) 甲磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的 (265mg, 0.53mmol) 在DMF (53mL) 和DIPEA (0.36mL, 2.11mmol) 中的溶液中加入CDI (94mg, 0.58mmol), 并将混合物在室温搅拌2h, 并然后在70 $^{\circ}$ C加热1h。将反应物在真空中浓缩, 将产物用EtOAc (25mL) 萃取, 用10% 柠檬酸 (10mL)、饱和盐水 (10mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过反相快速柱色谱 (30g Biotage[®] SNAP KP-C18-HS) 纯化, 用10% 至100% 的在H₂O+0.2% NH₄OH中的MeOH洗脱, 以提供作为白色固体的标题化合物 (54.5mg, 23% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.32-7.15 (m, 6H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.07 (dt, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.96-2.79 (m, 3H), 2.72-2.55 (m, 3H), 1.79-1.57 (m, 4H), 1.31 (ddt, 3H), 1.09 (dt, 2H), 0.77 (t, 2H)。LCMS (方法C) : m/z 456 (M+H)⁺ (ES+) 在4.08min。

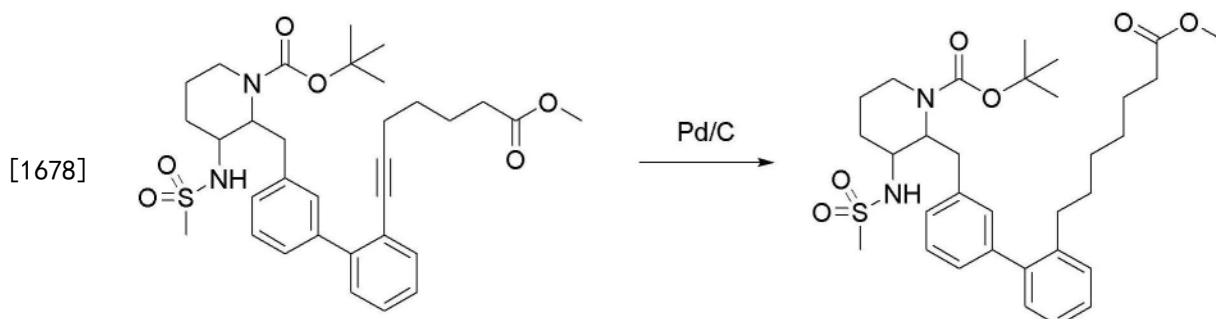
[1673] 实施例32. 化合物编号A1-28的合成

[1674] 步骤1: 2-((2'-(7-甲氧基-7-氧代庚-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



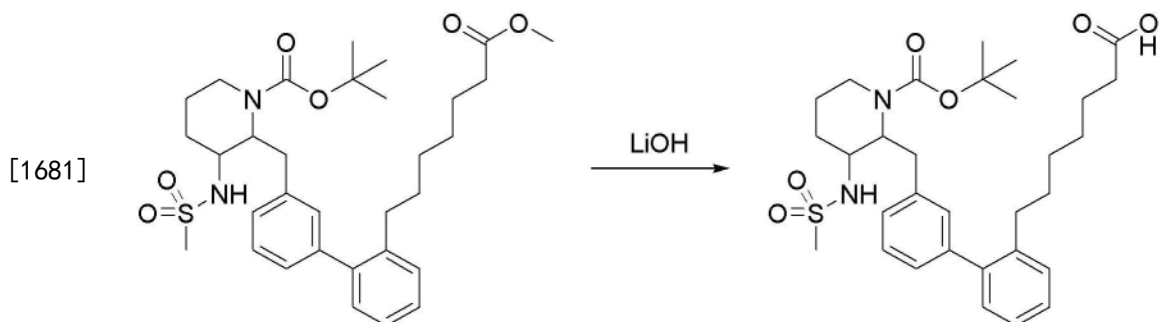
[1676] 向双(乙腈)氯化钯(II) (16mg, 0.06mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(92mg, 0.19mmol)、碳酸铯(1.22g, 3.75mmol)和3-(甲基磺酰氨基)-2-((2'-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体5 (740mg, 1.25mmol) 在MeCN (25mL) 中的溶液中加入庚-6-炔酸甲酯, 中间体11 (350mg, 2.5mmol), 并将反应物在70°C加热18h。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (25mL)、饱和盐水 (25mL) 洗涤, 将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过Biotage Isolera 25g硅胶筒上的快速柱色谱纯化, 用0%-80%乙酸乙酯/异己烷洗脱。将级分合并并在真空中除去溶剂以提供作为棕色胶质的标题化合物(557mg, 57%收率)。LCMS (方法D)m/z 483 (ES+, M-Boc) 在2.55min

[1677] 步骤2: 2-((2'-(7-甲氧基-7-氧代庚基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



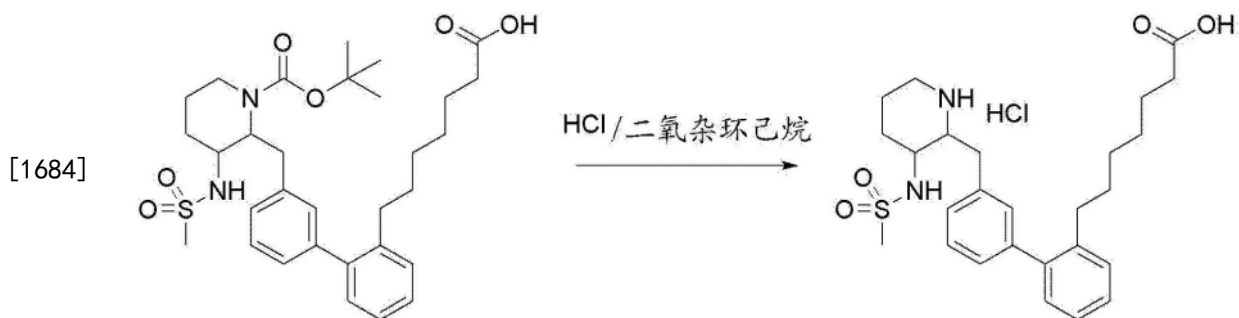
[1679] 向2-((2'-(7-甲氧基-7-氧代庚-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (557mg, 0.72mmol) 在乙醇(29mL)中的溶液中加入10%Pd/C(干燥) (153mg, 0.14mmol), 并将反应物在1大气压的H₂下搅拌18h。将反应物穿过硅藻土垫过滤, 用乙醇(2x25mL)洗涤。在真空中除去溶剂并将得到的油通过快速柱色谱(Biotage® Isolera SNAP KP-Sil 25g硅胶筒)纯化, 用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱。将产物通过反相柱色谱(Biotage® 30g SNAP KP-C18-HS)进一步纯化, 用10%至100%的在H₂O中的MeOH洗脱, 得到作为无色胶质的标题化合物(200mg, 47%收率)。LCMS (方法B)m/z 487 (ES+, M-Boc) 在1.89min

[1680] 步骤3: 7-(3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)-甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)庚酸_顺式外消旋的



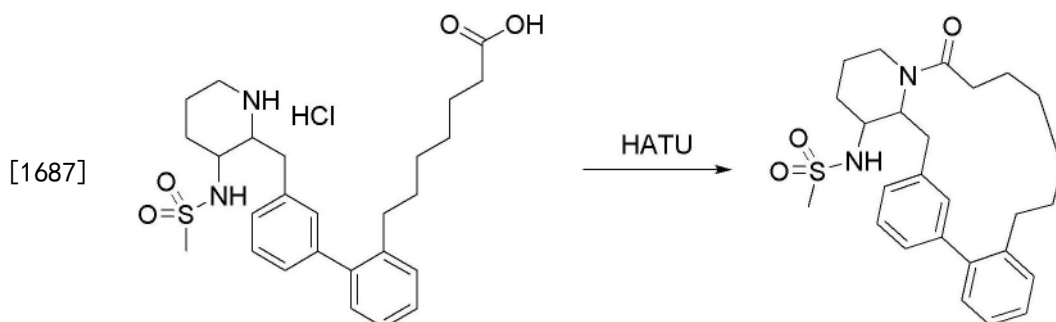
[1682] 向2-((2'- (7-甲氧基-7-氧代庚基) -[1,1'-联苯]-3-基)甲基) -3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (200mg, 0.34mmol) 在THF (9mL) 和水 (3mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (43mg, 1.02mmol), 并将混合物在室温搅拌2h。将反应物用1M HCl (10mL) 酸化, 萃取进EtOAc (25mL) 中, 将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中除去溶剂以提供作为无色胶质的标题化合物 (195mg, 99% 收率)。LCMS (方法B) m/z 473 (ES+, M-Boc) 在0.96min

[1683] 步骤4: 7-(3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基) -[1,1'-联苯]-2-基)庚酸盐_顺式外消旋的



[1685] 向7-(3'-((1-(叔丁氧基羰基) -3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基) -[1,1'-联苯]-2-基)庚酸_顺式外消旋酸 (195mg, 0.34mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (7mL) 中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl (0.85mL, 3.4mmol), 并将混合物在室温搅拌18h。将反应物在真空中浓缩以提供作为无色油的标题化合物 (173mg, 99% 收率)。LCMS (方法B) m/z 473 (ES+, M+H) 在0.83min

[1686] 步骤5: N-(5-氧代-4(2,1)-哌啶杂 (piperidina) -1(1,2), 2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) 环十一蕃 (cycloundecaphane) -4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号 A1-28)

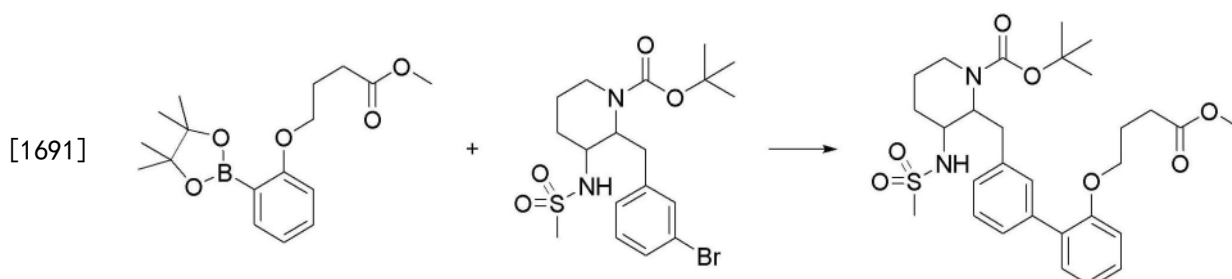


[1688] 向7-(3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基) -[1,1'-联苯]-2-基)庚酸盐_顺式外消旋的

盐_顺式外消旋的 (173mg, 0.34mmol) 和DIPEA (0.24mL, 1.36mmol) 在DMF (38mL) 中的溶液中加入HATU (194mg, 0.51mmol), 并将混合物在室温搅拌2h。将反应物在真空中浓缩, 萃取进EtOAc (50mL) 中, 用饱和盐水 (25mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过反相快速柱色谱 (30g Biotage® SNAP KP-C18-HS) 纯化, 用10%至100%的在H₂O+0.2%NH₄OH 中的MeOH洗脱, 以提供作为米色固体的标题化合物 (104mg, 67%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.51-6.95 (m, 9H), 4.36 (dd, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.00 (d, 4H), 2.96 (d, 1H), 2.60 (t, 2H), 1.87-1.65 (m, 5H), 1.42 (s, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.19-0.81 (m, 6H)。LCMS (方法C) : m/z 455 (M+H)⁺ (ES+) 在4.35min。

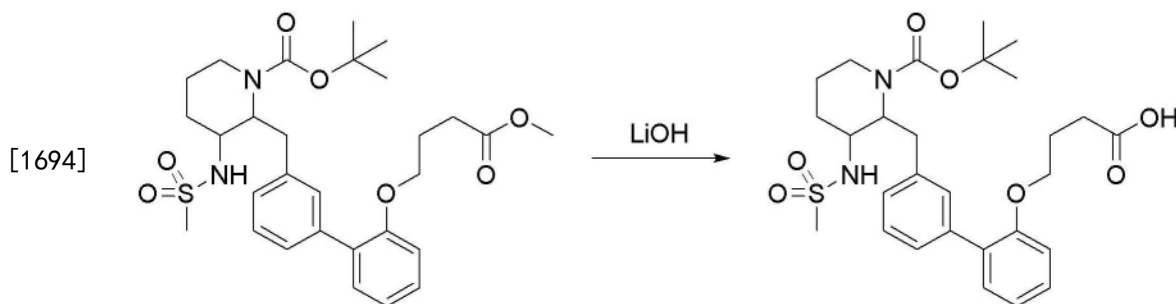
[1689] 实施例33. 化合物编号A1-6的合成

[1690] 步骤1: 2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1692] 向2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (中间体3) (200mg, 0.45mmol) 和4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]丁酸甲酯, 中间体9 (143mg, 0.45mmol) 在THF (9.0mL) 中的溶液中加入XPhos-Pd-G3 (19mg, 0.02mmol) 和1M磷酸三钾溶液 (1.79mL, 1.79mmol)。将反应物在70°C加热2h。将反应物萃取进EtOAc (50mL) 中, 用水 (25mL)、饱和盐水 (25mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过Biotage Isolera 10g硅胶筒上的快速柱色谱纯化, 用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱, 以提供作为黄色胶质的标题化合物 (271mg, 98%收率)。LCMS (方法B) m/z 561 (ES+, M+H) 在1.63min

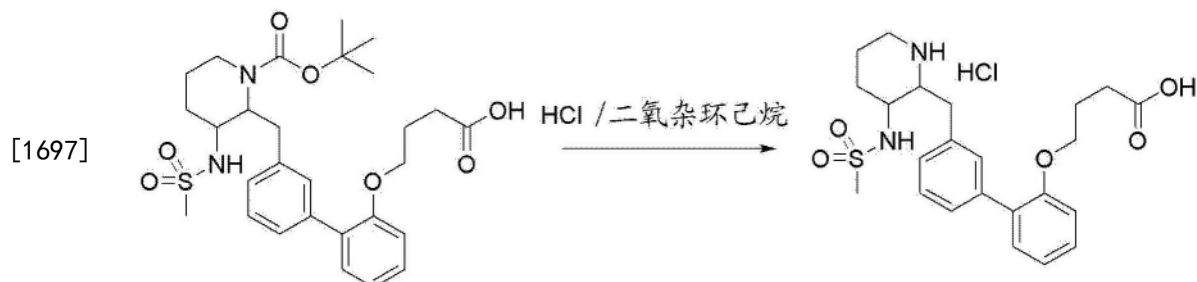
[1693] 步骤2: 4-((3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸_顺式外消旋的



[1695] 向2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (271mg, 0.44mmol) 在THF (9mL) 和水 (3mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (55mg, 1.32mmol), 并将混合物在室温搅拌18h。将反应物用1M HCl中和, 萃取进EtOAc (25mL) 中, 用饱和NaHCO₃洗涤, 将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并在

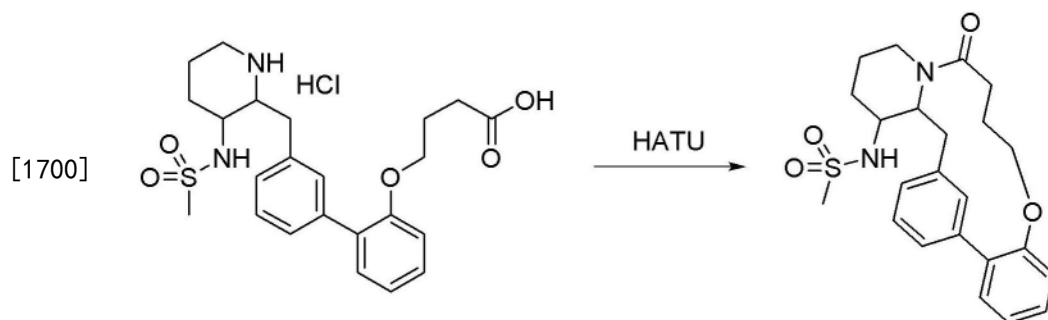
真空中除去溶剂以提供作为黄色胶质的标题化合物 (200mg, 83% 收率)。LCMS (方法B) m/z 447 (ES+, M-Boc) 在 0.79min。

[1696] 步骤3: 4-((3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸盐盐酸盐_顺式外消旋的



[1698] 向4-((3'-((1-(叔丁氧基羰基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸_顺式外消旋的 (200mg, 0.37mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的 4M HCl (5.0mL), 并将反应物在室温搅拌 18h。将反应物在真空中浓缩以提供作为黄色泡沫的标题化合物 (177mg, 100% 收率)。LCMS (方法B) m/z 447 (ES+, M+H) 在 0.68min

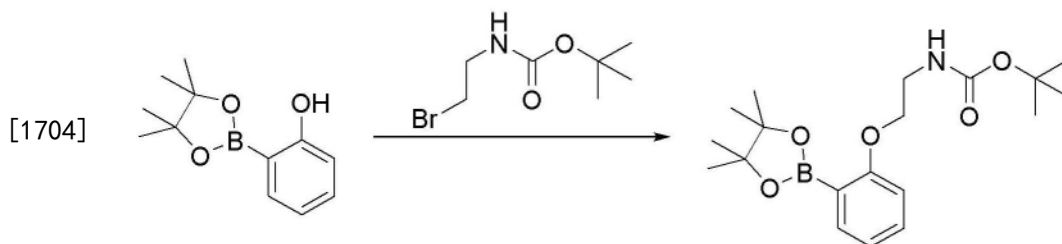
[1699] 步骤4: N-(5-氧代-9-氧杂-4(2,1)-哌啶杂 (piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) 环九蕃 (cyclononaphane)-4³-基) 甲磺酰胺_顺式外消旋的 (化合物编号 A1-6)



[1701] 向4-((3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丁酸盐盐酸盐_顺式外消旋的 (177mg, 0.37mmol) 和 DIPEA (0.25mL, 1.47mmol) 在 DMF (37mL) 中的溶液中加入 HATU (210mg, 0.55mmol), 并将混合物在室温搅拌 2h。将反应物在真空中浓缩, 萃取进 EtOAc (50mL) 中, 用饱和盐水 (25mL) 洗涤, 将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过反相快速柱色谱 (30g **Biotage**® SNAP KP-C18-HS) 纯化, 用 10% 至 100% 的在 H₂O+0.2% NH₄OH 中的 MeOH 洗脱, 以得到作为米色固体的标题化合物 (60mg, 38% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.52-7.19 (m, 4H), 7.18-6.93 (m, 5H), 4.99 (ddd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.06 (ddd, 1H), 3.95-3.70 (m, 2H), 3.48-3.16 (m, 2H), 2.99 (d, 3H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.81-2.56 (m, 1H), 2.26 (ddd, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.80-1.32 (m, 5H)。LCMS (方法C) : m/z 429 (M+H)⁺ (ES+) 在 3.47min

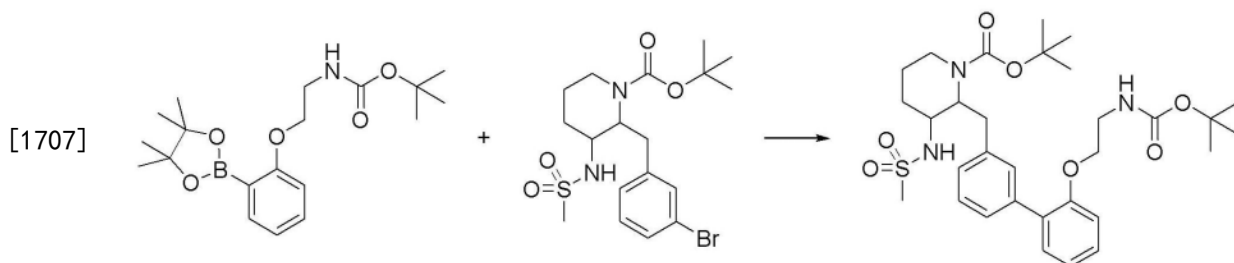
[1702] 实施例 34. 化合物编号 A1-15 的合成

[1703] 步骤 1: (2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-乙基) 氨基甲酸叔丁酯



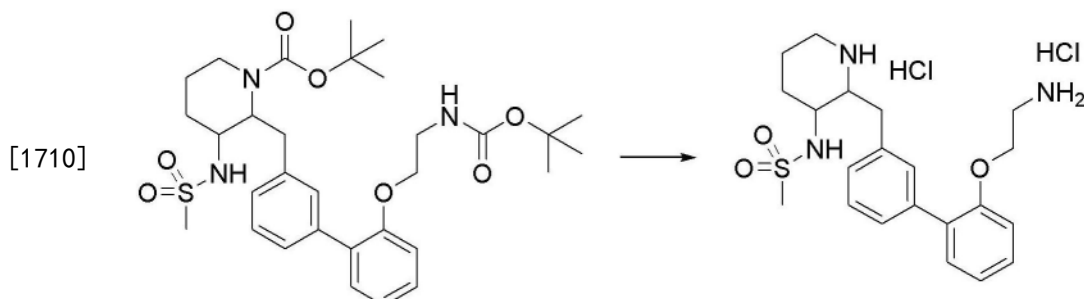
[1705] 将(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.05g,13.6mmol)和2-羟基苯硼酸,频哪醇酯(2.0g,9.09mmol)吸纳入DMF(30mL)中。向溶液中加入碳酸钾(2.51g,18.2mmol),并将反应物在60℃加热18h。将反应物用EtOAc(50mL)稀释,用水(50mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化,用0-50%EtOAc/异己烷洗脱,以提供作为无色油的标题化合物(795mg,19%收率)。LCMS(方法B)m/z 264(ES+,M-Boc)在1.72min

[1706] 步骤2:2-((2'-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1708] 向2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体3)(200mg,0.45mmol)和2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(162mg,0.45mmol)在THF(9mL)中的溶液中加入XPhos-Pd-G3(19mg,0.02mmol)和1M磷酸三钾溶液(1.79mL,1.79mmol)。将反应物在70℃加热2h。将反应物萃取进EtOAc(50mL)中,用水(25mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过快速柱色谱纯化,用0%-100%的在异己烷中的EtOAc洗脱,以提供作为棕色胶质的标题化合物(234mg,86%收率)。LCMS(方法B)m/z 504(ES+,M-Boc)在1.71min

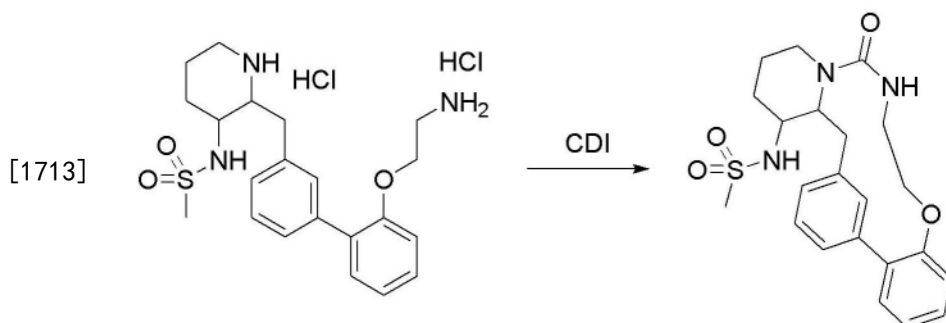
[1709] 步骤3:N-(2-((2'-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-3-基)-甲磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的



[1711] 向2-((2'-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(234mg,0.39mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl(10当量),并将反应物在室温搅拌18h,并在真空中浓缩以提供作为灰白色泡沫的标题化合物(185mg,定量)。LCMS(方法B)m/z404

(ES+,M+H) 在1.24min

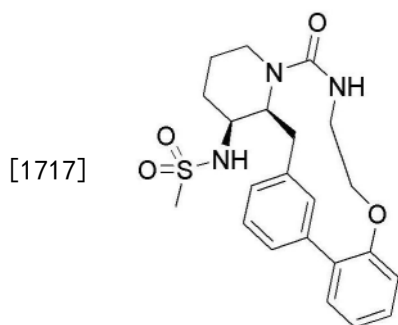
[1712] 步骤4:N-(5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号A1-15)



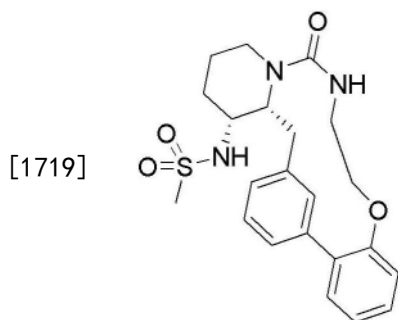
[1714] 向N-(2-((2'-(2-氨基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-3-基)甲磺酰胺二盐酸盐_顺式外消旋的(185mg,0.39mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入DIPEA(0.27mL,1.55mmol),随后加入CDI(76mg,0.47mmol),并将混合物在室温搅拌2h,并然后在70°C加热1h.将反应物在真空中浓缩,用EtOAc(50mL)稀释,用10%柠檬酸(25mL)、饱和盐水(25mL)洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩.将残余物通过快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc:MeOH(9:1)/异己烷洗脱.将级分合并并在真空中除去溶剂.将得到的固体在MeOH(5.0mL)中研磨并过滤以提供作为白色固体的标题化合物(39.3mg,23%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.42-7.25(m,3H),7.21(d,1H),7.06(ddd,4H),6.25(d,1H),4.62(s,1H),3.89(d,1H),3.81(dt,2H),3.32(s,2H),3.01(s,3H),2.91(dd,2H),2.79-2.64(m,2H),1.70(d,3H),1.44(s,1H)。LCMS(方法C):m/z 430(M+H)⁺(ES+)在2.98min

[1715] 实施例35和36.化合物编号A1-4和A1-3的合成

[1716] 使用Lux A1柱和CO₂:(IPA+0.2%NH₃)60:40的等度条件在Sepiatec SFC Prep100系统上拆分N-(5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphane)-4³-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的(实施例35)。



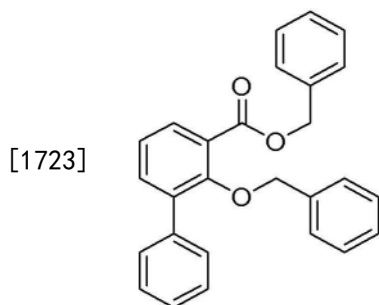
[1718] N-((4²S,4³S)-5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)甲磺酰胺(实施例35;化合物编号A1-4)异构体1:99%ee保留时间=2.28min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.42-7.25(m,3H),7.21(d,1H),7.06(ddd,4H),6.25(d,1H),4.62(s,1H),3.89(d,1H),3.81(dt,2H),3.32(s,2H),3.01(s,3H),2.91(dd,2H),2.79-2.64(m,2H),1.70(d,3H),1.44(s,1H)。



[1720] N-((4²R,4³R)-5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)甲磺酰胺(实施例36;化合物编号A1-3)异构体2:99% ee保留时间=2.44min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.42-7.25(m,3H),7.21(d,1H),7.06(ddd,4H),6.25(d,1H),4.62(s,1H),3.89(d,1H),3.81(dt,2H),3.32(s,2H),3.01(s,3H),2.91(dd,2H),2.79-2.64(m,2H),1.70(d,3H),1.44(s,1H)。

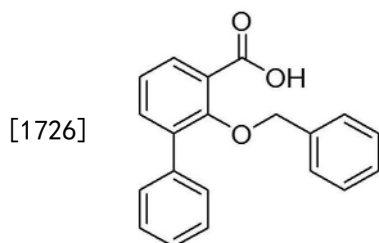
[1721] 实施例37.化合物编号B1-1的合成

[1722] 步骤1:2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸苄酯



[1724] 向2-羟基-3-苯基-苯甲酸(10g,46.7mmol)在丙酮(50mL)中的溶液中加入碳酸钾(14.2g,103mmol)和苄基溴(17.6g,103mmol)。将混合物在50℃搅拌16h。该时间以后,已经形成重的白色沉淀物,将其过滤除去并进一步用丙酮洗涤。将滤液蒸发以提供淡黄色油,将其通过快速柱色谱纯化以提供作为澄清油的标题化合物(18.4g,100%收率)。LC-MS(方法B)(ESI+):395[M+H]

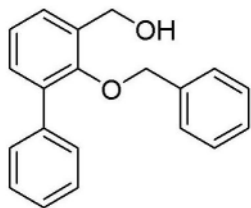
[1725] 步骤2:2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸



[1727] 将2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸苄酯(13.3g,44mmol)溶解在THF(150mL)和水(50mL)中,向其中加入氢氧化锂(3.28g,137mmol)。将混合物在80℃搅拌24h,并在真空中浓缩以除去THF。将混合物通过加入1N HCl调至pH 2,并用EtOAc稀释。将各层分离并将有机物在真空中除去。将产物通过快速柱色谱纯化以提供作为白色固体的标题化合物(13.3g,96%收率)。LC-MS(方法B)(ESI+):305[M+H]

[1728] 步骤3:(2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇

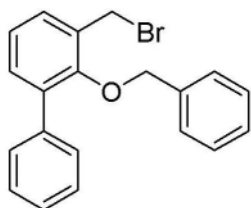
[1729]



[1730] 在氮气流下将2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸(5.0g,16.4mmol)溶解在THF(80mL)中并冷却至0℃。向该溶液中,加入LiAlH₄(21.4mL,21.4mmol,1M在THF中),并将混合物缓慢地温热至室温并搅拌24h。将反应混合物冷却至0℃,在此时随后缓慢地加入3mL水、3mL 15%NaOH水溶液和9mL水。然后将混合物在室温搅拌10min,该时间以后,加入硫酸镁,随后用EtOAc稀释。将混合物过滤并在真空中除去溶剂以提供作为澄清固体的标题化合物(4.7g,98.5%收率)。LC-MS(方法D)(ESI+):313[M+Na]

[1731] 步骤4:2-(苄氧基)-3-(溴甲基)-1,1'-联苯

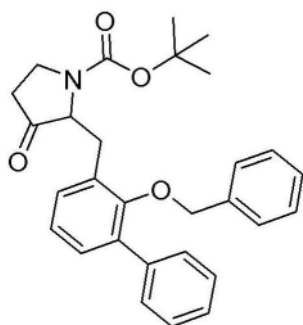
[1732]



[1733] 将(2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇(4.77g,16.4mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中,向其中加入1N的三溴化磷溶液(1.03mL,11mmol,1M在二氯甲烷中的溶液)。将反应混合物在室温搅拌16小时,冷却至0℃并通过缓慢加入饱和碳酸氢盐溶液进行淬灭。将反应混合物穿过相分离筒并浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(5.62g,97%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.63-7.57(m,2H),7.55-7.46(m,3H),7.46-7.37(m,2H),7.36-7.30(m,3H),7.27(t,1H),7.18-7.13(m,2H),4.74(s,2H),4.49(s,2H)。

[1734] 步骤5:2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

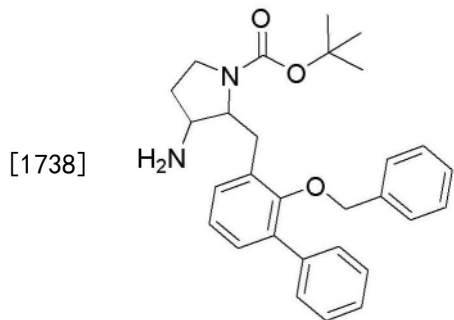
[1735]



[1736] 向1-Boc-3-吡咯烷酮(2.95g,15.9mmol)在甲苯(20mL)中的混合物中加入吡咯烷(1.57mL,19.9mmol),并将反应物使用Dean-Stark分离器在145℃加热24h。该时间以后,在真空中除去溶剂以提供棕色胶质,将其溶解于MeCN(20mL)中。向其中加入2-苄氧基-1-(溴甲基)-3-苯基-苯(5.62g,15.9mmol)和四丁基碘化铵(1.18g,3.2mmol),并将混合物加热至80℃保持24小时。在真空中除去溶剂并将残余物吸纳入乙酸乙酯中。将混合物用饱和盐水洗涤,分离,用硫酸镁干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化以提供标题化合物(1.78g,24%收率)。LC-MS(方法D)(ESI+):458[M+H]

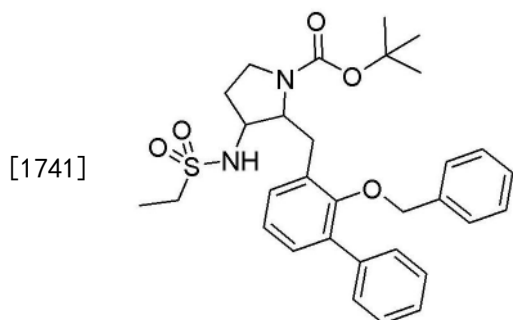
[1737] 步骤6:3-氨基-2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁

酯_顺式外消旋的



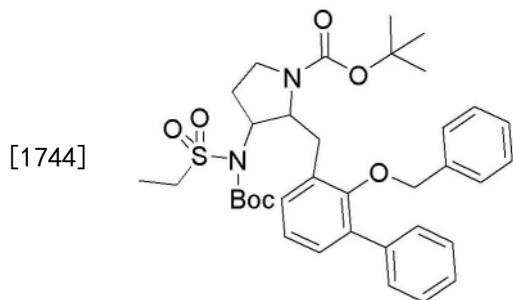
[1739] 将2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.78g, 3.89mmol)和甲酸铵(1.96g, 31.1mmol)溶解在甲醇(35mL)中并通过用氮气鼓泡进行脱气。向其中加入氯[N-[4-(二甲基氨基)苯基]-2-吡啶甲酰胺合(carboxamidato)](五甲基环戊二烯基)铱(III)(117mg, 0.19mmol)并将混合物加热至85℃保持2小时。在真空中除去溶剂,将产物吸纳入二氯甲烷中,并用饱和盐水洗涤。将各层分离,将有机相穿过相分离筒并在真空中除去溶剂以提供作为亮橙色油的标题化合物(1.78g, 100%收率)。LC-MS(方法D)(ESI+):459[M+H]

[1740] 步骤7:2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



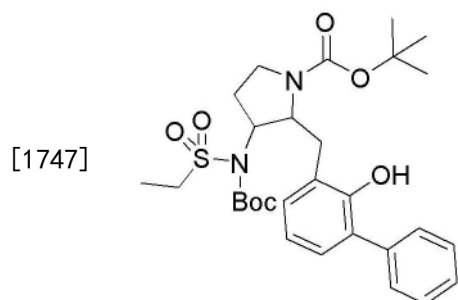
[1742] 将3-氨基-2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯顺式外消旋的(1.92g, 4.18mmol)和Et₃N(580μL, 4.18mmol)溶解在THF(25mL)中并在冰浴中冷却至0℃。在搅拌下缓慢地加入乙磺酰氯(0.44mL, 4.6mmol)并历时24h温热至室温。在真空中除去溶剂,将残余物吸纳入EtOAc中并将混合物用饱和盐水洗涤,分离,用硫酸镁干燥并过滤。将有机级分浓缩并通过快速柱色谱纯化以提供作为米色泡沫的标题化合物(750mg, 33%收率)。LC-MS(方法D)(ESI+):573[M+Na]

[1743] 步骤8:2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(N-(叔丁氧基羰基)乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



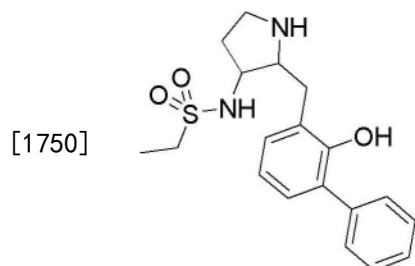
[1745] 向2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(690mg, 1.25mmol)、DIPEA(0.54mL, 3.13mmol)和二碳酸二叔丁酯(301mg, 1.38mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中缓慢地加入4-二甲基氨基吡啶(168mg, 1.38mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷稀释,用饱和盐水洗涤,并将有机相穿过相分离筒,并用二氯甲烷进一步洗涤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化以提供作为白色粉末状泡沫的标题化合物(700mg, 86%收率)。LC-MS(方法B)(ESI+):651[M+H]

[1746] 步骤9:3-(N-(叔丁氧基羰基)乙基磺酰氨基)-2-((2-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



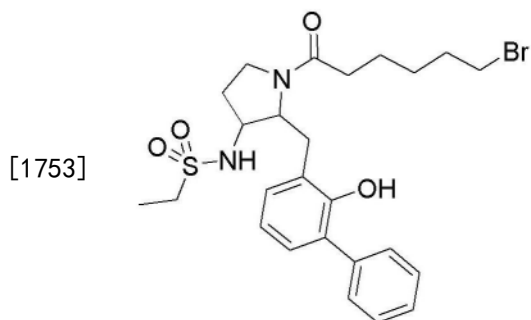
[1748] 在氮气气氛下将活性炭载钯(26mg, 0.22mmol)悬浮于乙醇(10mL)中。将混合物用氮气脱气和回填三次并用2-((2-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(N-(叔丁氧基羰基)乙基磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(700mg, 1.08mmol)重复该程序。将反应混合物在氢气球下在剧烈搅拌下搅拌16小时。加入另一部分的活性炭载钯(26mg, 0.22mmol)并将混合物在氢气球下搅拌4天。将反应混合物用甲醇稀释并穿过短硅藻土塞过滤。在真空中除去溶剂以提供作为灰色玻璃状泡沫的标题化合物(600mg, 99%收率)。LC-MS(方法D)(ESI+):561[M+H]

[1749] 步骤10:N-(2-((2-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的



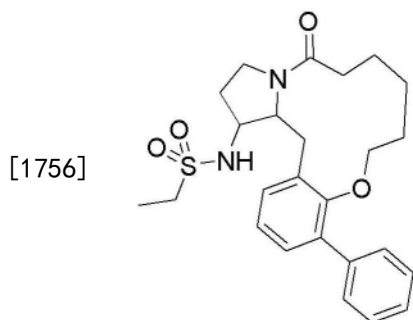
[1751] 将3-(N-(叔丁氧基羰基)乙基磺酰氨基)-2-((2-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(200mg, 0.36mmol)与于二氧杂环己烷中的4M HCl(1.78mL, 7.13mmol)一起在1,4-二氧杂环己烷(3mL)中搅拌72小时。在真空中除去溶剂以提供作为棕色油的标题化合物(128mg, 99%收率)。LC-MS(方法B)(ESI+):361[M+H]

[1752] 步骤11:N-(1-(6-溴己酰基)-2-((2-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的



[1754] 将N-(2-((2-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的(128mg,0.32mmol)和HOBt一水合物(109mg,0.64mmol)在THF(5mL)中搅拌,向其中加入6-溴己酸(94mg,0.48mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(124mg,0.64mmol)。加入DIPEA(0.17mL,0.97mmol)并将混合物在室温搅拌24小时。该时间以后,在真空中除去溶剂并将产物通过制备型HPLC纯化以提供标题化合物。LC-MS(方法B)(ESI+):538[M+H]

[1755] 步骤12:N-(5-氧代-12-苯基-2,3,5,6,7,8,9,10,16,16a-十氢-1H-苯并[b]吡咯并[2,1-e]氧杂氮杂环十二烯-1-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(化合物编号B1-1)



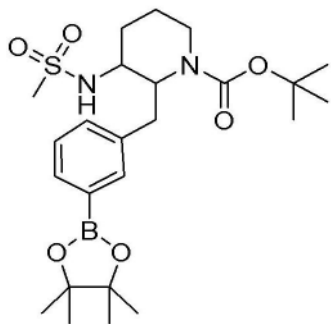
[1757] 将N-(1-(6-溴己酰基)-2-((2-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)乙磺酰胺_顺式外消旋的(173mg,0.32mmol)溶解在DMF(30mL)中,向其中加入碳酸钾(445mg,3.22mmol)。然后将混合物加热至80℃保持24小时。将反应混合物在真空中浓缩,将残余物吸纳入EtOAc中,并用饱和盐水洗涤。将有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩以产生深色残余物,将其通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的标题化合物(15mg,10%收率)。

[1758] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.47(m,2H),7.46-7.40(m,2H),7.38-7.33(m,1H),7.26(s,1H),7.22(dd,1H),7.12(td,1H),4.80-4.60(m,1H),4.38(d,1H),4.06-3.89(m,1H),3.79(q,1H),3.58-3.50(m,1H),3.44-3.30(m,2H),3.29-3.05(m,3H),2.74(dd,1H),2.59-2.48(m,1H),2.35-2.14(m,2H),2.07(d,1H),1.86(d,3H),1.43(t,3H),1.13(s,2H)。LC-MS(方法C)(ESI+):457[M+H]在2.98min

[1759] 实施例38.化合物编号A1-69的合成.

[1760] 步骤1:3-(甲基磺酰氨基)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的

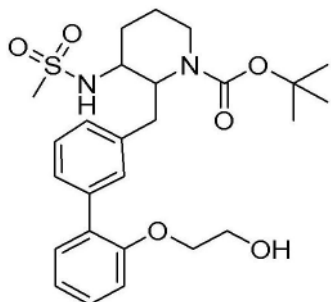
[1761]



[1762] 向100mL rb烧瓶中加入在1,4-二氧杂环己烷(34mL)中的2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体3(3.0g,6.71mmol)、乙酸钾(1.97g,20.1mmol)、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加成化合物(491mg,0.67mmol)和双戊酰二硼(5.11g,20.1mmol)。将反应物在90℃加热18小时,穿过硅藻土过滤,用EtOAc稀释,用盐水洗涤,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以提供标题化合物(3.31g,99.8%收率),将其不经进一步纯化继续使用。LCMS(方法B)m/z 395.4(ES+,M-100)在1.50min

[1763] 步骤2:2-((2'- (2-羟基乙氧基) - [1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的

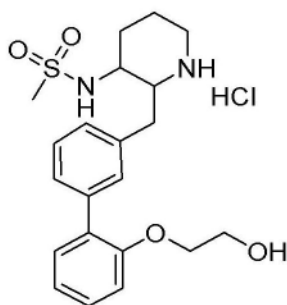
[1764]



[1765] 向3-(甲基磺酰氨基)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.3g,6.67mmol)、2-(2-溴苯氧基)乙醇(1.74g,8.01mmol)和XPhos-Pd-G3(282mg,0.33mmol)在THF(33mL)中的溶液中加入1M磷酸三钾溶液(26.7mL,26.7mmol),并将反应物在70℃加热2小时。将反应物用饱和NaHCO₃、饱和盐水洗涤,将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将得到的油通过Biotage Isolera 25g硅胶筒上的快速柱色谱纯化,用0%-100%乙酸乙酯:MeOH(9:1)/异己烷洗脱。将级分合并并除去溶剂以提供作为无色胶质的标题化合物(1.78g,52.8%收率)。LCMS(方法B)m/z 505.4(ES+,M+H)在1.39min。

[1766] 步骤3:N-(2-((2'- (2-羟基乙氧基) - [1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-3-基)甲磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的

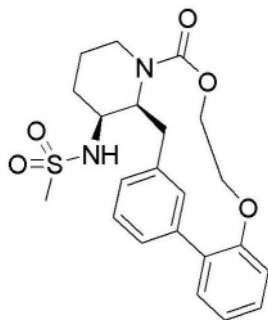
[1767]



[1768] 向2-((2'- (2-羟基乙氧基) - [1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.78g, 3.53mmol)在1,4-二氧杂环己烷(18mL)中的溶液中加入于二氧杂环己烷中的4M HCl(8.82mL, 35.2mmol),并将反应物在室温搅拌18小时。将反应物在真空中浓缩以提供作为黄色胶质的标题化合物(1.55g, 99%收率)。LCMS(方法B) m/z 405.4 (ES+, M+H) 在1.20min。

[1769] 步骤4: N-((4²S, 4³S)-5-氧代-6,9-二氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclo-nonaphane)-4³-基)甲磺酰胺

[1770]

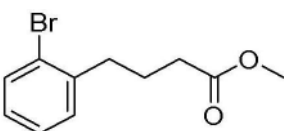


[1771] 向三光气(355mg, 1.2mmol)在MeCN(351mL)和DIPEA(2.43mL, 14mmol)中的溶液中加入N-(2-((2'- (2-羟基乙氧基) - [1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-3-基)甲磺酰胺盐酸盐_顺式外消旋的(1.55g, 3.51mmol),并将反应物在70℃加热18小时。将反应物萃取进EtOAc中,用饱和NaHCO₃洗涤,将有机层分离并在真空中浓缩。将得到的残余物通过反相快速柱色谱(60g Biotage® SNAP KP-C18-HS)纯化,用10%至100%的在H₂O+0.2%NH₄OH中的MeOH洗脱。将级分合并并在真空中除去溶剂。将残余物吸纳入MeOH(10mL)中并将得到的沉淀物在抽滤下除去以提供粗制的外消旋产物,将其使用Lux A1柱和CO₂:IPA 0.2%NH₃60:40的等度条件在Sepiatec SFC Prep100系统上拆分以提供具有更短保留时间的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.19 (ddt, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 4.92 (td, 1H), 4.60-4.36 (m, 1H), 4.06-3.71 (m, 4H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.98 (d, 3H), 2.94-2.64 (m, 3H), 1.81-1.49 (m, 4H)。LCMS(方法C): m/z 431 (M+H)⁺ (ES+) 在3.65min

[1772] 实施例39. 化合物编号A1-70的合成

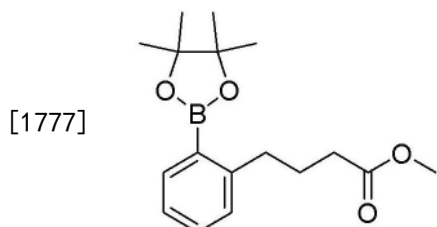
[1773] 步骤1: 4-(2-溴苯基)丁酸甲酯

[1774]



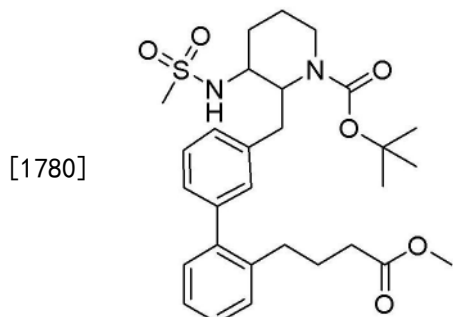
[1775] 向AIBN(45mg, 0.27mmol)在1,2-二氯乙烷(12mL)中的溶液中加入1-溴-2-乙烯基-苯(685 μ L, 5.46mmol)、巯基乙酸甲酯(733 μ L, 8.19mmol)和亚磷酸三乙酯(1.12mL, 6.56mmol)。将试管用氮气脱气整个时间。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌过夜,用水稀释并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机萃取物用饱和NaCl洗涤,经MgSO₄干燥,并蒸发。将粗制物在Biotage纯化系统(40g柱,15 μ m,洗脱液:0-50%的6%EtOAc/环己烷)上纯化以提供425mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):257.03[M+H]

[1776] 步骤2:4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁酸甲酯



[1778] 向4-(2-溴苯基)丁酸甲酯(425mg, 324 μ L, 1.42mmol)、双戊酰二硼(1.08g, 4.26mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的溶液中加入乙酸钾(837mg, 8.53mmol)。当加入Pd(dppf)Cl₂(416mg, 0.569mmol)时,将反应混合物用氮气脱气10min,并将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌过夜,冷却至室温,然后将它穿过硅藻土垫过滤并蒸发。将残余物溶解在EtOAc(50mL)中并用盐水(2x50mL)和水洗涤两次。将各层分离,将有机层经无水MgSO₄干燥并蒸发。将粗产物干燥加载并在Biotage纯化系统(25g柱,15 μ m,洗脱液:0-50%,5%MeOH/二氯甲烷)上纯化以提供494mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):305.29[M+H]

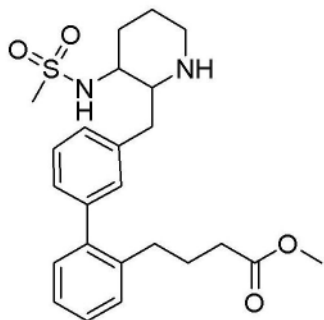
[1779] 步骤3:2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1781] 向2-(3-溴苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的,中间体3(630mg, 1.41mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入溶解于水(5mL)中的4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丁酸甲酯(494mg, 1.38mmol)、K₃PO₄(879mg, 4.14mmol)和Pd XPhos G3(234mg, 0.276mmol)。将反应混合物密封并在70 $^{\circ}$ C搅拌过夜,冷却至室温并穿过硅藻土垫滤出。将滤液蒸发并然后溶解在EtOAc(50mL)中,并用水(2x30mL)萃取。将各层分离并将有机层经MgSO₄干燥并蒸发。将粗制物在Biotage纯化系统(25g柱,15 μ m,洗脱液:0-100%,在二氯甲烷中的5%MeOH)上纯化以提供806mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI⁺):545.25[M+H]

[1782] 步骤4:4-(3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)丁酸甲酯_顺式外消旋的

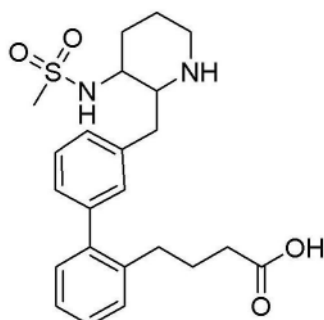
[1783]



[1784] 将2-((2'-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(806mg, 1.0mmol)溶解在于1,4-二氧杂环己烷中的4M HCl(5.2mL)中,并将混合物在室温搅拌1.5h。蒸发溶剂以提供730mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+): 445.25[M+H]

[1785] 步骤5:4-(3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)丁酸_顺式外消旋的

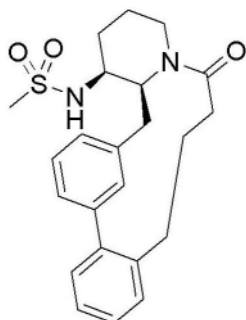
[1786]



[1787] 将4-(3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)丁酸甲酯(730mg, 1.6mmol)溶解在四氢呋喃(5mL)中。将LiOH·H₂O(689mg, 16mmol)溶解在水(1mL)中并加入反应混合物中,将其在40℃搅拌5h。蒸发溶剂,将残余物另外用水(15mL)稀释并用2M HCl中和至pH7.5。然后将它用EtOAc萃取,将各层分离,并将有机层经无水MgSO₄干燥并蒸发至干燥以提供350mg标题化合物。LC-MS(方法A)(ESI+): 431.28[M+H]

[1788] 步骤6:N-((4²S,4³S)-5-氧代-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³-基)甲磺酰胺

[1789]

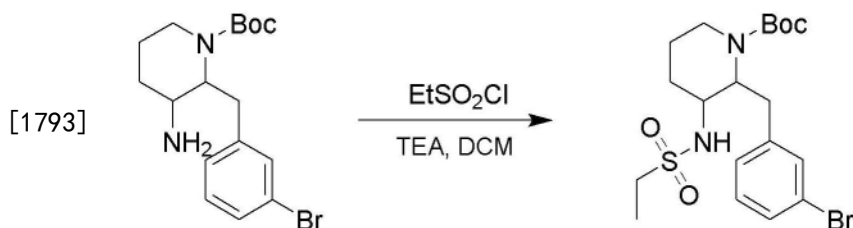


[1790] 向N,N-二异丙基乙胺(230μL, 1.3mmol)和HATU(371mg, 1.0mmol)在DMF(60mL)中的溶液中,历时30min逐滴加入N,N-二异丙基乙胺(110μL, 0.65mmol)和4-(3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)丁酸(350mg, 0.65mmol)在DMF(40mL)中的溶液,并在室温搅拌1h。蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc中,并用NaHCO₃、盐水和5%的LiCl溶液

液洗涤。将各层分离并将有机层经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。将粗制物干燥加载并在Biotage纯化系统(4g柱, $15\mu m$, 洗脱液: 0-30%的20%乙腈/二氯甲烷)上纯化, 并然后与乙醚一起研磨以提供48.5mg粗制的外消旋物质, 将其使用Lux C1柱和 $CO_2:MeOH$ 70:30的等度条件在Sepiatec SFC Prep100系统上拆分以提供具有更短保留时间的标题化合物(16mg, 6%收率)。 1H NMR(500MHz, 氯仿-d): δ 7.35-7.39(m, 1H), 7.28-7.34(m, 3H), 7.25(s, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.10(d, 1H), 6.81(s, 1H), 5.01-5.08(m, 1H), 4.38(d, 1H), 3.71(br d, 1H), 3.57-3.65(m, 1H), 3.35-3.43(m, 1H), 3.09(s, 3H), 2.86-2.95(m, 1H), 2.76(dd, 1H), 2.68(br dd, 1H), 2.39-2.50(m, 1H), 2.26-2.34(m, 1H), 2.16-2.23(m, 1H), 2.04(br d, 1H), 1.88(br d, 1H), 1.62-1.77(m, 3H), 1.27(dd, 1H)。LCMS(方法C): m/z 413(M+H)⁺(ES+) 在3.56min

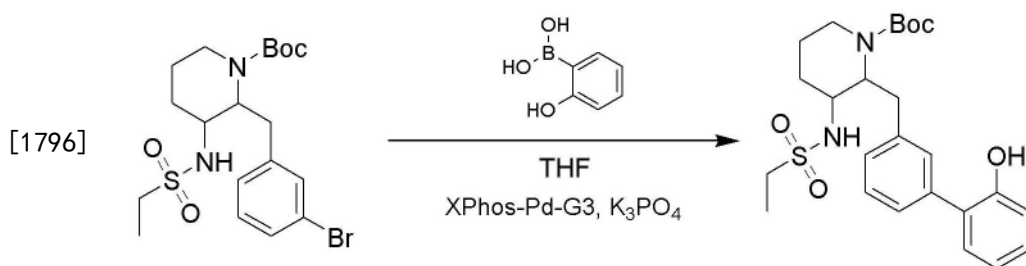
[1791] 实施例40.A1-74的合成。

[1792] 步骤1: 2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1794] 在氮气下在25℃向3-氨基-2-(3-溴苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(4.8g, 13.0mmol, 1当量)和三乙胺(5.43mL, 39.0mmol, 3当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中一次性加入乙磺酰氯(2.46mL, 26.0mmol, 2当量)。将反应混合物在25℃搅拌12h, 倒入水(150mL)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯($3 \times 100mL$)萃取。将合并的有机相用盐水($3 \times 100mL$)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化, 用PE:EA = (1:0至1:1)洗脱, 以提供作为黄色固体的标题化合物(5.2g, 86.7%收率)。LCMS(方法I)(ESI+): m/z 361.2(M-100)⁺, RT: 0.804min。

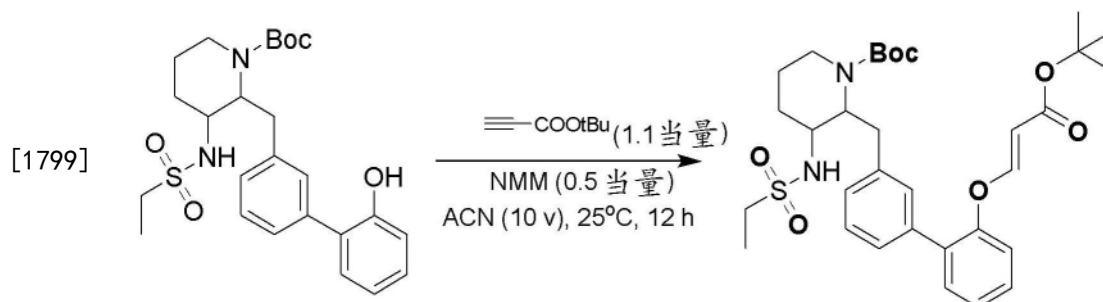
[1795] 步骤2: 3-(乙基磺酰氨基)-2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1797] 在氮气下在25℃向(2-羟基苯基)硼酸(2.03g, 14.6mmol, 1.5当量)和2-(3-溴苄基)-3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(4.52g, 9.80mmol, 1当量)在四氢呋喃(50mL)中的混合物中一次性加入磷酸钾(6.24g, 29.3mmol, 3当量)和XPhos-Pd-G3(415mg, 490 μ mol, 0.05当量)。将混合物在70℃搅拌12h。将混合物冷却至25℃并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物倒入水(100mL)中并将水相用乙酸乙酯($3 \times 10mL$)萃取。将合并的有机相用盐水($3 \times 10mL$)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物用石油醚:乙酸乙酯(1:0至1:1)通过硅胶色谱纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(3.2g, 6.74mmol, 68.8%收率)。 1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.14(s, 6H), 1.20(s,

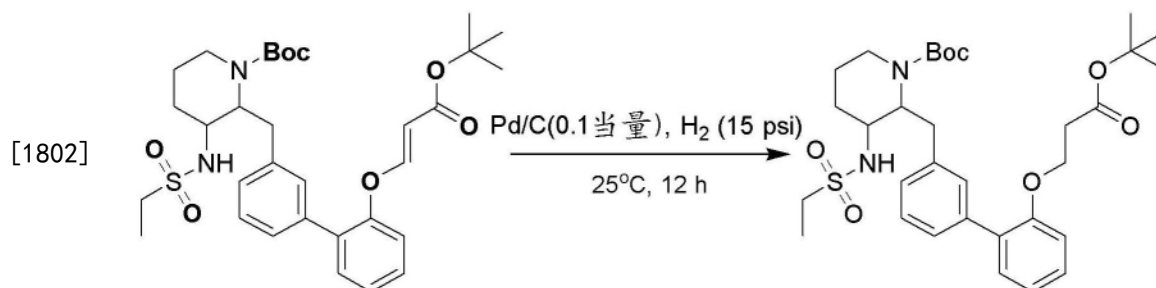
3H), 1.39-1.43 (m, 3H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.79 (br d, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 1H), 4.38 (br d, 1H), 4.71-4.88 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H)。

[1798] 步骤3: (E/Z)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1800] 在氮气下在25°C向丙-2-炔酸叔丁酯(954 μ L, 6.95mmol, 1.1当量)和5(3g, 6.32mmol, 1当量)在乙腈(30mL)中的混合物中一次性加入正甲基吗啉(347 μ L, 3.16mmol, 0.5当量)。将混合物在25°C搅拌12h。将残余物倒入水(30mL)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯(3 \times 10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3 \times 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶色谱纯化,用PE:EA=(1:0至1:1)洗脱,以提供作为黄色固体的标题化合物(2g, 52.6%收率)。LCMS(方法I)(ESI+):m/z 623.5(M+Na)⁺, RT:1.121min。

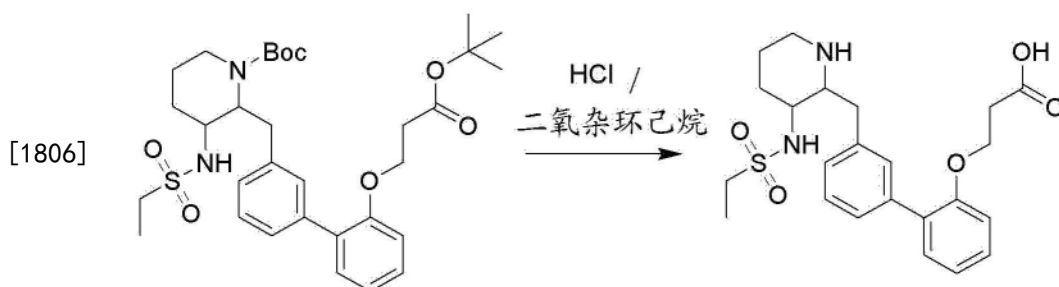
[1801] 步骤4:2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1803] 向Pd/C(50mg, 3.16mmol, 10%, 1当量)在甲醇(20mL)中的混合物中一次性加入(E)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1.9g, 3.16mmol, 1当量)。将混合物在氢气气氛下在25°C搅拌12h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用甲醇(3 \times 10mL)洗涤,并将滤液在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶色谱纯化,用PE:EA=(1:0至1:1)洗脱,以提供作为无色油的标题化合物(1.3g, 68.2%收率)。

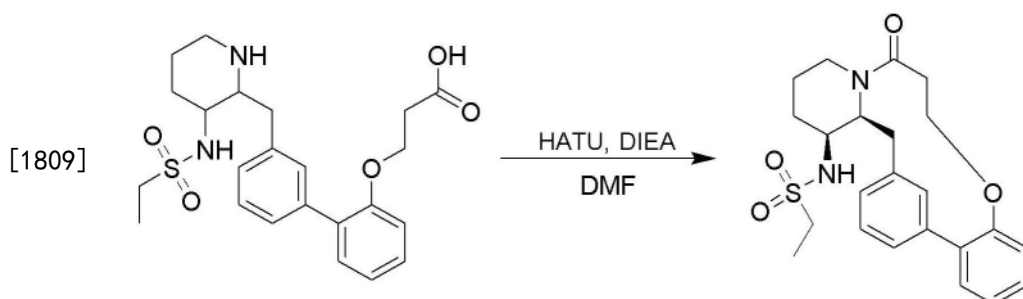
[1804] LCMS(方法I)(ESI+):m/z 624.4(M+18)⁺, RT:0.887min。

[1805] 步骤5:3-((3'-((3-(乙基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)-丙酸_顺式外消旋的



[1807] 在氮气下在25℃向2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1.2g, 1.99mmol, 1当量)在盐酸/二氧杂环己烷(25mL)中的混合物中一次性。将混合物在25℃搅拌3min, 然后加热至25℃并搅拌2h。将粗产物浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(988mg, 99.1%收率), 将其不经进一步纯化用在下一步中。LCMS(方法I) (ESI+): m/z 447.3 (M+H)⁺, RT: 0.625min。

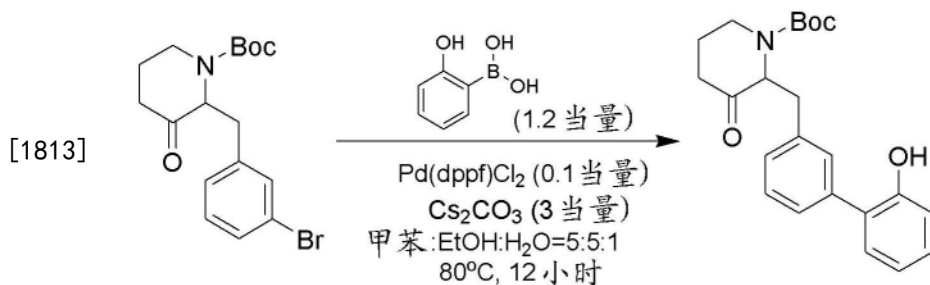
[1808] 步骤6: N-((4²S, 4³S)-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclo-octaphane)-4³-基)乙磺酰胺



[1810] 在氮气下在25℃向3-((3'-((3-(乙基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的(200mg, 448μmol, 1当量)在二甲基甲酰胺(200mL)中的混合物中一次性加入二异丙基乙胺(234μL, 1.34mmol, 3当量)和HATU(221mg, 582μmol, 1.3当量)。将反应混合物在25℃搅拌12h。将混合物在减压下浓缩, 倒入水(1000mL)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯(3×400mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3×500mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将得到的残余物通过制备型HPLC(三氟乙酸条件)纯化以提供白色固体, 将其通过SFC(柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm, 10μm); 流动相: [0.1% NH₃·H₂O 甲醇]; B%: 50%-50%, 7min)进一步分离以提供作为白色固体的具有更长保留时间的标题化合物(57mg, 29.4%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.42(d, 1H), 7.37-7.34(m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.16-7.06(m, 5H), 5.08-5.00(m, 1H), 4.19-4.12(m, 1H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.42-3.35(m, 1H), 3.19-2.88(m, 6H), 2.20-2.13(m, 1H), 1.84-1.69(m, 3H), 1.57-1.42(m, 1H), 1.31-1.03(m, 3H)。LCMS(方法G): m/z 429 (M+H)⁺ (ES+) 在2.28min

[1811] 实施例41. 化合物编号A1-76的合成

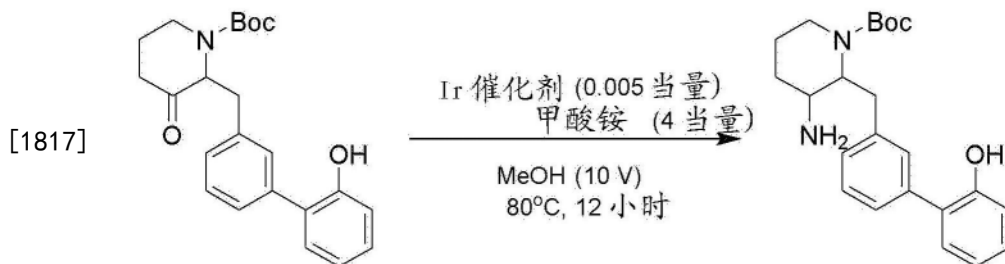
[1812] 步骤1: 2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1814] 将2-(3-溴苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g, 27.2mmol, 1当量)、(2-羟基苯基)硼酸(4.49g, 32.59mmol, 1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂(1.99g, 2.72mmol, 0.1当量)、碳酸铯(26.5g, 81.5mmol, 3当量)在甲苯/乙醇/H₂O(5:5:1, 110mL)中的混合物用N₂脱气和净化3次。将反应混合物在80°C搅拌12h。将反应混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机层用氯化钠水溶液(100mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(PE:EA=3/1)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(6g, 57.9%收率)。

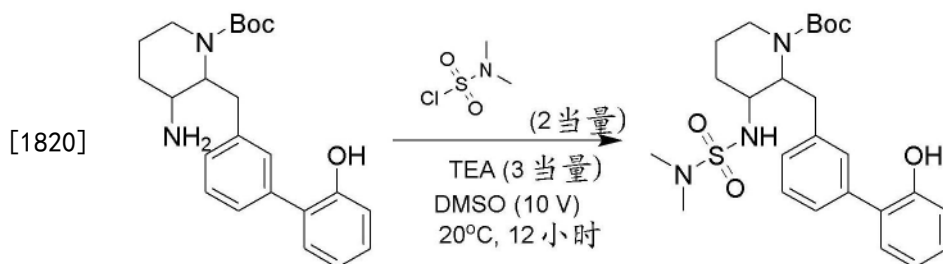
[1815] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) 1.04-1.42(m, 9H), 1.93(br s, 2H), 2.03(s, 1H), 2.39-2.66(m, 2H), 2.92-3.17(m, 2H), 3.78-4.16(m, 1H), 4.45-4.79(m, 1H), 6.84-6.92(m, 2H), 7.06-7.18(m, 2H), 7.23(br d, 1H), 7.27-7.49(m, 3H)。

[1816] 步骤2:3-氨基-2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



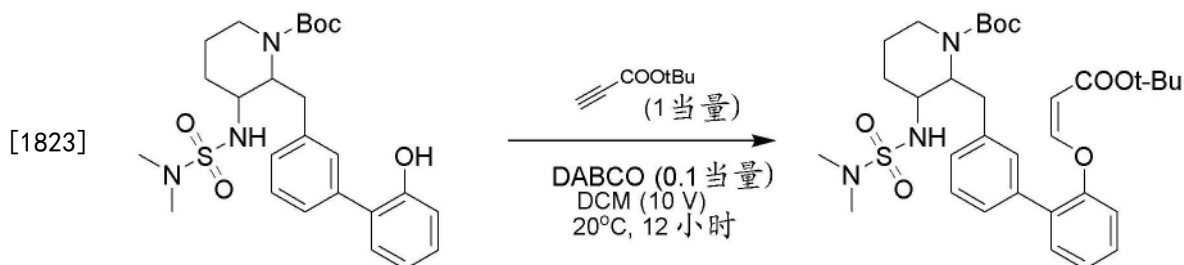
[1818] 将2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.00g, 7.86mmol, 1当量)、甲酸铵(1.98g, 31.5mmol, 4当量)、二[2-(2-吡啶基)苯基]铱(1+);2-(2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸盐(32mg, 39.3μmol, 0.005当量)在甲醇(30mL)中的混合物用N₂脱气和净化3次,并然后将混合物在N₂气氛下在80°C搅拌12小时。将反应混合物用水(15mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。将合并的有机层用氯化钠水溶液(20mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(1.8g, 53.9%收率)。LCMS(方法I)(ESI⁺): m/z 383(M+H)⁺, RT:0.634min。

[1819] 步骤3:3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1821] 将3-氨基-2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(640mg, 1.67mmol, 1当量)、N,N-二甲基氨磺酰氯(359 μ L, 3.35mmol, 2当量)和三甲胺(699 μ L, 5.02mmol, 3当量)在DMSO(6mL)中的混合物用N₂脱气和净化3次,并然后将混合物在N₂气氛下在20℃搅拌12小时。将反应混合物通过加入水(10mL)淬灭,并然后用乙酸乙酯(20mL)萃取两次。将合并的有机层用氯化钠水溶液(10mL)洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/0至5/1)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(400mg, 48.8%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88-1.17(m, 9H), 1.69(br s, 3H), 2.68-2.79(m, 6H), 2.85-2.93(m, 2H), 3.17-3.28(m, 1H), 3.74-3.91(m, 1H), 4.44-4.62(m, 1H), 6.80-6.97(m, 2H), 7.04-7.23(m, 3H), 7.23-7.39(m, 3H), 7.51(br d, 1H), 9.42(s, 1H)。

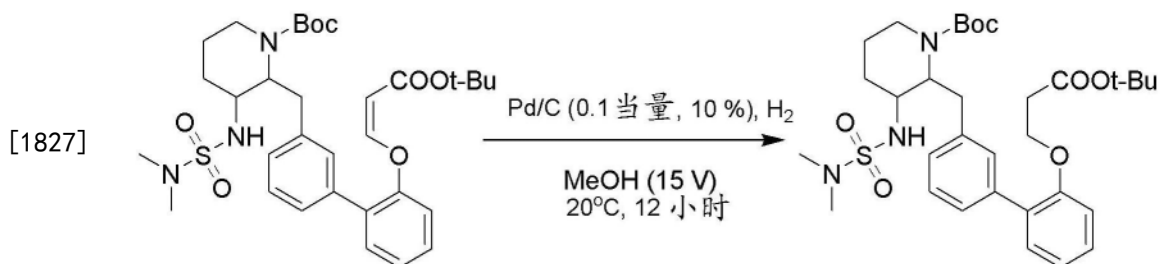
[1822] 步骤4: (E/Z)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1824] 将3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(100mg, 204 μ mol, 1当量)、丙-2-炔酸叔丁酯(28.0 μ L, 204.24 μ mol, 1当量)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(2.25 μ L, 20.4 μ mol, 0.1当量)在二氯甲烷(1mL)中的混合物用N₂脱气和净化三次。将混合物在N₂气氛下在20℃搅拌12小时。将反应混合物用水(1mL)稀释,并用乙酸乙酯(1mL \times 2)萃取。将合并的有机层用氯化钠水溶液(1mL \times 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(100mg, 55.7%收率)。

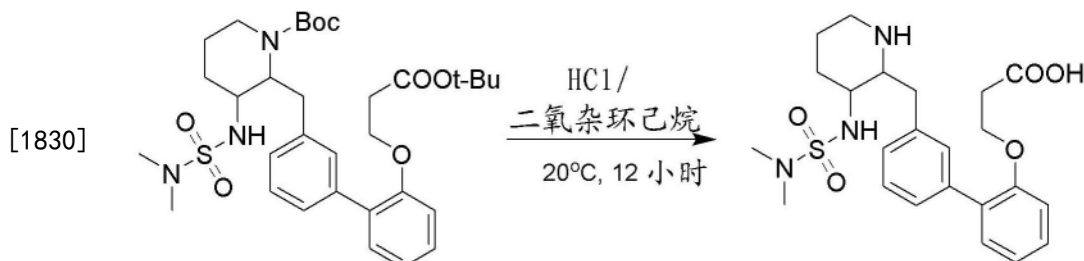
[1825] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) 1.05-1.18(m, 8H), 1.27(t, 4H), 1.53-1.72(m, 3H), 1.79(br d, 1H), 1.88-2.00(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.82-2.87(m, 6H), 2.88-3.03(m, 3H), 3.50(br d, 1H), 4.06-4.17(m, 4H), 4.77(br s, 1H), 5.36(d, 1H), 6.57(d, 1H), 7.10-7.25(m, 3H), 7.30-7.54(m, 4H)。

[1826] 步骤5: 2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



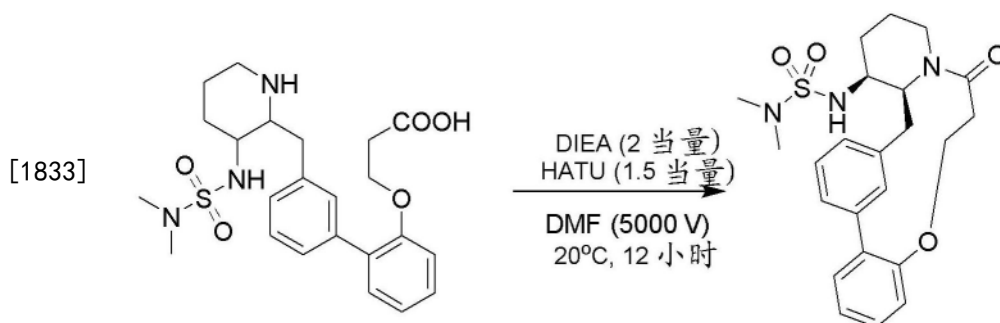
[1828] 将(Z)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(100mg, 162 μmol , 1当量)和Pd/C(17mg, 10%纯度, 0.1当量)在甲醇(1.5mL)中的混合物用 N_2 脱气和净化三次,将混合物在 H_2 气氛下在 20°C 搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以提供作为无色油的标题化合物(80mg, 79.7%收率)。将残余物不经进一步纯化用于下一步。LCMS(方法I)(ESI+):m/z 462(M-156)⁺, RT:0.911min。

[1829] 步骤6:3-((3'-((3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的



[1831] 将2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(80mg, 129 μmol , 1当量)在HCl/二氧杂环己烷(1mL, 4M)中的混合物,并然后将混合物在 N_2 气氛下在 20°C 搅拌12小时。将反应物真空干燥以提供作为白色固体的标题化合物(60mg, 85.6%收率)。LCMS(方法I)(ESI+):m/z 462(M+H)⁺, RT:0.631min。

[1832] 步骤7:N-((4²S,4³S)-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³-基)-N,N-二甲基硫酰胺

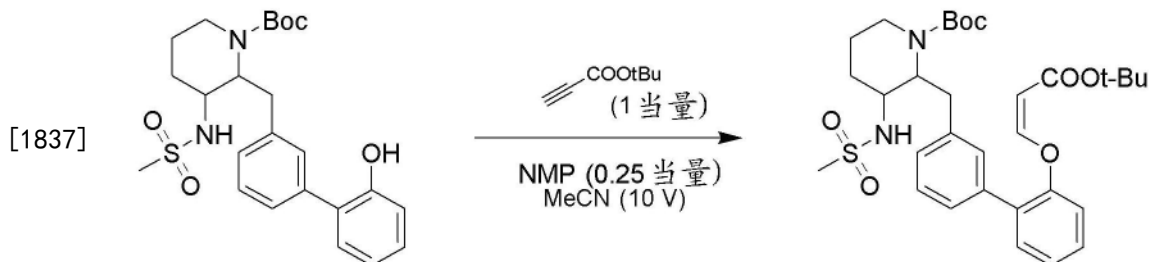


[1834] 向3-((3'-((3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸(60mg, 120 μmol , 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(42 μL , 241 μmol , 2当量)和HATU(69mg, 181 μmol , 1.5当量)。将混合物在 20°C 搅拌12小时。将反应物真空干燥,并将残余物通过制备型HPLC纯化以提供白色固体,将其通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm \times 30mm, 10 μm);流动相:[0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 乙醇];B%:

30% - 70%, 15min) 进一步分离以提供作为白色固体的具有更长保留时间的标题化合物 (16mg, 29.9% 收率)。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ_{ppm} 7.39 (dd, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, 3H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.48-5.34 (m, 1H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.80 (br dd, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.20-3.03 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.67-1.52 (m, 1H)。没有观察到可交换的质子。LCMS (方法H): m/z 444 (M+H)⁺ (ES+) 在 2.80min

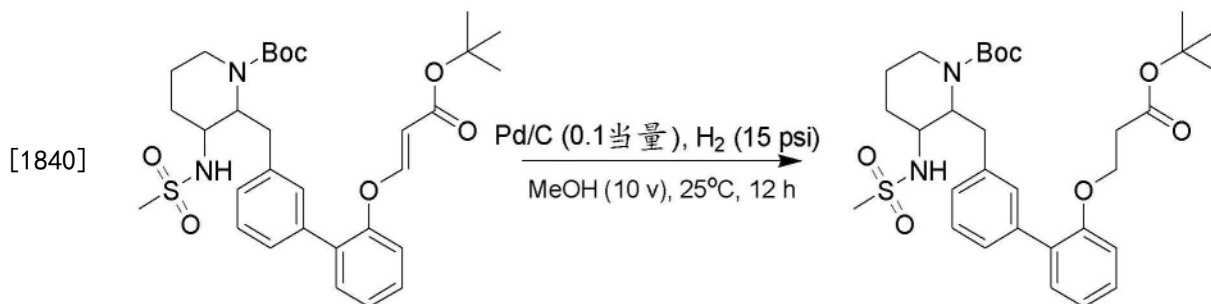
[1835] 实施例42. 化合物编号A1-78的合成

[1836] 步骤1: (Z)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



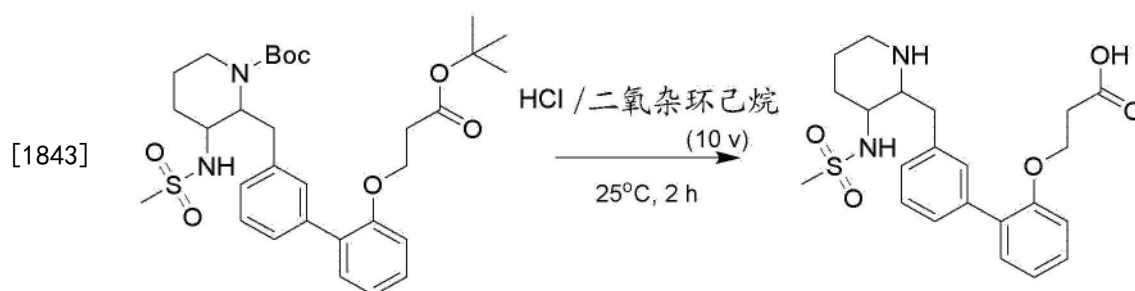
[1838] 在氮气下在 25°C 向丙-2-炔酸叔丁酯 (964mg, 7.64mmol, 1.05mL, 1.1 当量) 和 2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体4 (3.2g, 6.95mmol, 1 当量) 在乙腈 (32mL) 中的混合物中一次性加入 N-甲基吗啉 (382μL, 3.47mmol, 0.5 当量)。将反应混合物在 25°C 搅拌 12h。将残余物倒入水 (100mL) 中并搅拌 3min。将水相用乙酸乙酯 (3×45mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (1:0 至 1:1) 洗脱, 以提供作为黄色油的标题化合物 (5.31g, 73% 收率)。LCMS (方法I) (ESI⁺): m/z 587.27 (M+H)⁺, RT: 1.102min。

[1839] 步骤2: 2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



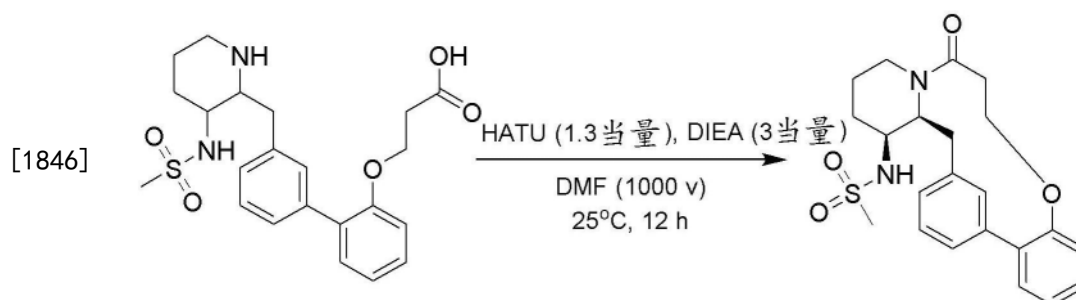
[1841] 在氢气气氛下在 25°C 向 (Z)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (5.31g, 9.05mmol, 1 当量) 在甲醇 (50mL) 中的混合物中一次性加入 Pd/C (5g, 8.18mmol, 10% 纯度, 1 当量)。将混合物在 25°C 搅拌 12h。将反应混合物用硅藻土过滤并将滤液在减压下浓缩以提供残余物。将粗产物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (1:0 至 0:1) 洗脱, 以提供作为黄色固体的标题化合物 (3.9g, 97% 收率)。LCMS (方法I) (ESI⁺): m/z 489.3 (M-100)⁺, RT: 0.878min。

[1842] 步骤3:3-((3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的



[1844] 在氮气下在25°C向2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1.5g, 2.55mmol, 1当量)在盐酸/二氧杂环己烷(25mL, 10%纯度)中的混合物中一次性。将混合物在25°C搅拌2h。将混合物在减压下浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(1g, 83.7%收率)。LCMS(方法I)(ESI⁺):m/z 433.1(M+H)⁺, RT:0.665min。

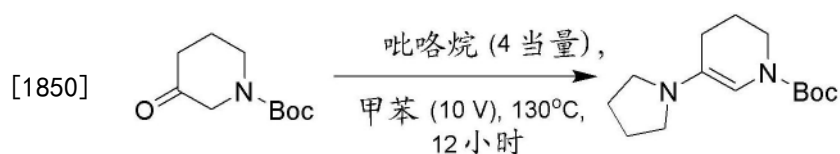
[1845] 步骤4:N-((4²S,4³S)-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclo-octaphane)-4³-基)甲磺酰胺



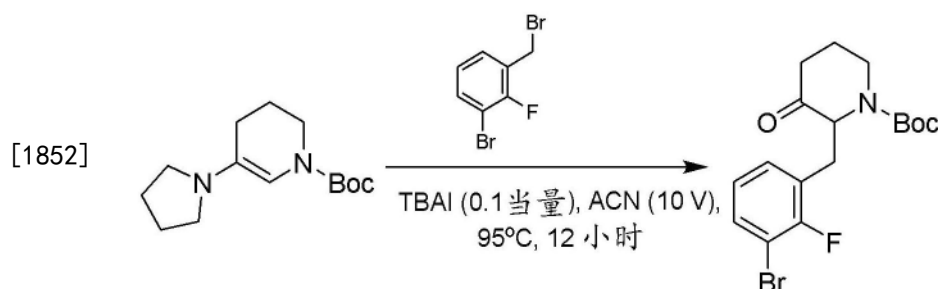
[1847] 在25°C向3-((3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的(450mg, 1.04mmol, 1当量)在二甲基甲酰胺(450mL)中的混合物中加入二异丙基乙胺(403mg, 3.12mmol, 544μL, 3当量)和HATU(514mg, 1.35mmol, 1.3当量)12h。将反应混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC(碱性条件)纯化以提供白色固体,将其通过SFC(柱:REGIS(S,S)WHELK-0 1(250mm×25mm,10μm);流动相:[0.1%NH₃ H₂O乙醇];B%:60%-60%,8min)进一步分离以提供作为白色固体的具有更长保留时间的标题化合物(101mg, 23.4%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 7.42-7.38(m, 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 7.16-7.07(m, 4H), 5.11-5.03(m, 1H), 4.18-4.12(m, 1H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.84-3.76(m, 1H), 3.45-3.37(m, 1H), 3.17-3.00(m, 2H), 2.99-2.96(m, 3H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.20-2.12(m, 1H), 2.09-2.06(m, 1H), 1.84-1.64(m, 3H), 1.60-1.43(m, 1H)。没有观察到可交换的质子。LCMS(方法G):m/z 415(M+H)⁺(ES⁺) 在2.32min

[1848] 实施例43. 化合物编号A1-82的合成

[1849] 步骤1:2-(3-溴-2-氟苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯

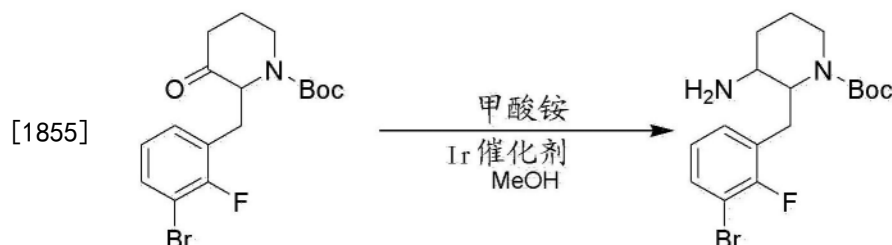


[1851] 向3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(250g, 1.25mol, 1当量)在甲苯(1.5L)中的溶液中加入吡咯烷(419mL, 5.02mol, 4当量)。将混合物通过Dean-Stark分离器在130℃搅拌12小时。冷却至25℃以后,在Dean-Stark分离器中收集了22.5mL水。如上所述建立另一批。将两批合并并在减压下浓缩以提供粗制的黄色油。



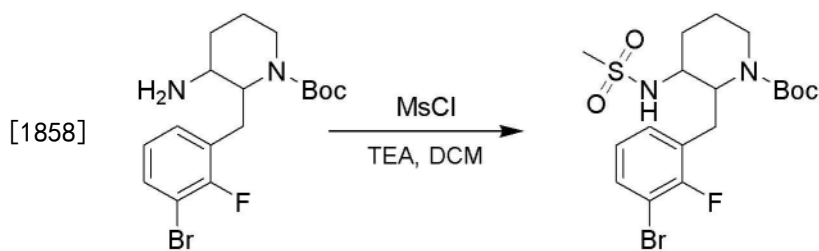
[1853] 向5-(吡咯烷-1-基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(266g, 895mmol, 1当量)在乙腈(2.66L)中的溶液中加入1-溴-3-(溴甲基)-2-氟-苯(288g, 1.07mol, 1.2当量)和TBAI(33.1g, 89.5mmol, 0.1当量)。将混合物在95℃搅拌12小时。如上所述建立另外两批。冷却至20℃以后,将所有三个反应物合并并浓缩。将残余物倒入水(1L)中,用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄(500g)干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱(洗脱液为石油醚/乙酸乙酯=40/1至20/1, 20L)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(270g, 664mmol, 74.2%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 1.10-1.43(m, 9H), 1.80-2.11(m, 2H), 2.53(br s, 2H), 2.88-3.26(m, 3H), 4.19(br d, 1H), 4.68-4.92(m, 1H), 6.91-7.01(m, 1H), 7.03-7.25(m, 1H), 7.45(br s, 1H)。

[1854] 步骤2:3-氨基-2-(3-溴-2-氟苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



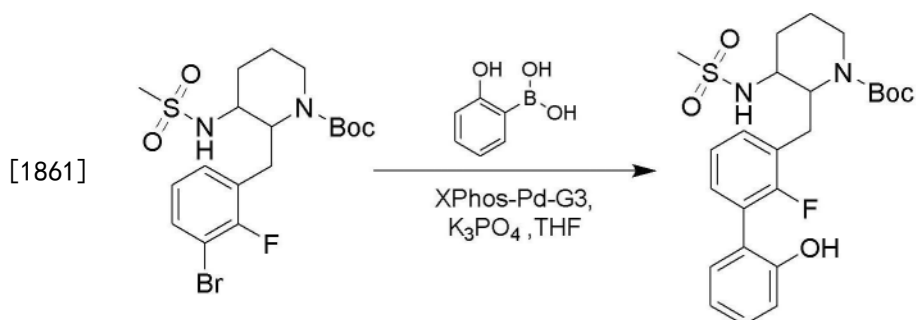
[1856] 在N₂下在25℃向2-(3-溴-2-氟苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g, 25.9mmol, 1当量)在甲醇(100mL)中的溶液中一次性加入甲酸铵(4.90g, 77.7mmol, 3当量)和Ir催化剂(245mg, 388μmol, 0.015当量)。将混合物在25℃搅拌3min,然后加热至80℃并搅拌12小时。将反应混合物倒入水(200mL)中,并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(7.5g, 74.8%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 1.01-1.15(m, 9H), 1.32(br s, 2H), 1.41-1.50(m, 2H), 1.60-1.72(m, 2H), 2.64-2.85(m, 2H), 2.97-3.10(m, 2H), 3.92-4.05(m, 1H), 4.40(br s, 1H), 6.80-6.89(m, 1H), 7.02(br s, 1H), 7.32(br t, 1H)。

[1857] 步骤3:2-(3-溴-2-氟苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



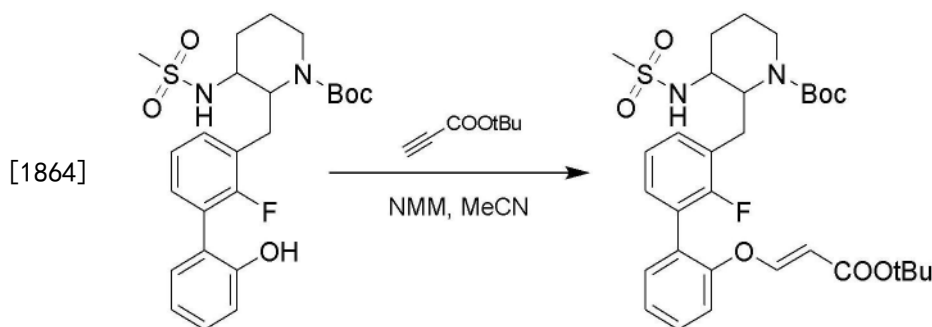
[1859] 在0℃向3-氨基-2-(3-溴-2-氟苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(7.5g, 19.4mmol, 1当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入三乙胺(8.09mL, 58.1mmol, 3当量)和甲磺酰氯(3.47mL, 44.9mmol, 2.32当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。将反应混合物倒入水(200mL)中,并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(7.0g, 77.7%收率)。¹H NMR(400MHz, 二甲亚砜-d₆) δ0.80-1.14(m, 9H), 1.39-1.54(m, 1H), 1.60-1.72(m, 3H), 2.80-2.93(m, 2H), 2.99(s, 3H), 3.31-3.33(m, 1H), 3.40(br d, 1H), 3.67-3.91(m, 1H), 4.47-4.64(m, 1H), 7.06(br t, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.44(br d, 1H), 7.47-7.59(m, 1H)。

[1860] 步骤4: 2-((2-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



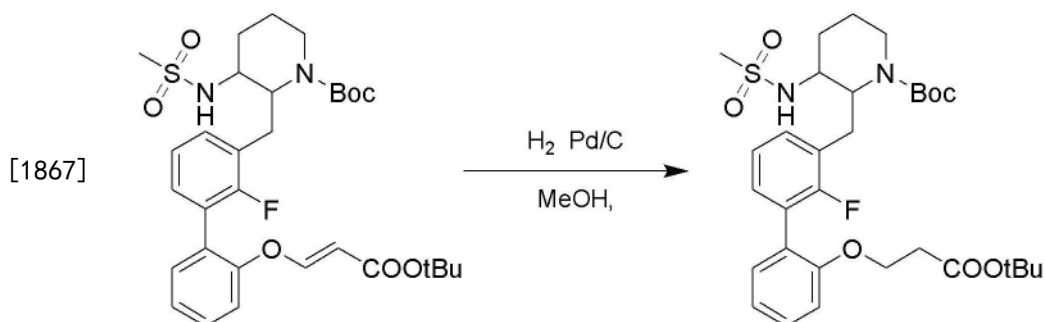
[1862] 在25℃向(2-羟基苯基)硼酸(2.28g, 16.6mmol, 1.1当量)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中加入2-(3-溴-2-氟苄基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(7g, 15.0mmol, 1当量)、XPhos-Pd-G3(637mg, 752μmol, 0.05当量)和磷酸钾(9.58g, 45.1mmol, 3当量)。将混合物在70℃搅拌12小时。将反应混合物倒入水(200mL)中,并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(7.0g, 97.2%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ1.07(s, 9H), 1.37-1.63(m, 3H), 1.70(br d, 1H), 1.80-1.93(m, 1H), 2.63-2.92(m, 2H), 2.99(br s, 3H), 3.02-3.12(m, 1H), 3.52-3.71(m, 1H), 3.81(br s, 1H), 4.56-5.06(m, 2H), 6.78-6.93(m, 2H), 6.96-7.16(m, 4H), 7.33(br t, 1H)。

[1863] 步骤5: (E/Z)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



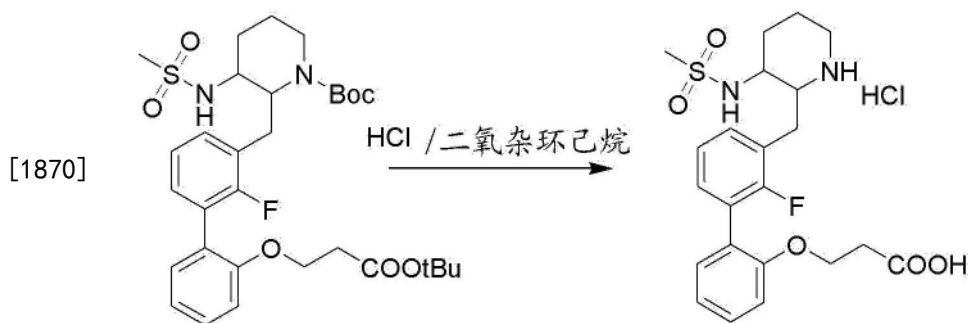
[1865] 在25℃向2-((2-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(6g,12.5mmol,1当量)在乙腈(60mL)中的溶液中加入N-甲基吗啉(634mg,6.27mmol,689.21 μ L,0.5当量)和丙-2-炔酸叔丁酯(1.74g,13.79mmol,1.89mL,1.1当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物倒入水(200mL)中,并用乙酸乙酯(3 \times 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/100)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(3.6g,5.95mmol,47.5%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 1.09(br s,9H),1.36-1.44(m,9H),1.49-1.67(m,3H),1.71(br d,1H),1.84(br d,1H),2.82-2.89(m,2H),2.92(s,3H),3.55-3.64(m,1H),3.98(br s,1H),4.40(d,1H),4.68(br s,1H),5.30(d,1H),7.01-7.19(m,4H),7.20-7.37(m,2H),7.52(d,1H)。

[1866] 步骤6:2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



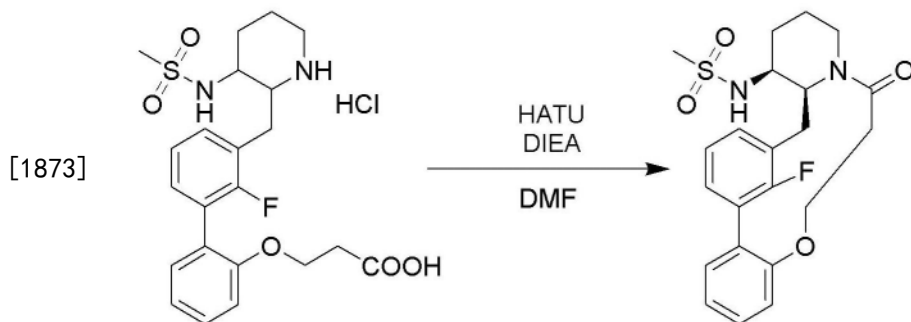
[1868] 在N₂气氛下向(E)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(3.6g,5.95mmol,1当量)在甲醇(60mL)中的溶液中加入Pd/C(0.2g,1.89mmol,10%纯度)。在25℃将悬浮液用H₂脱气和净化3次。将混合物在H₂(15Psi)下在25℃搅拌12小时。将反应混合物在硅藻土上过滤并将滤液在减压下浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(3g,83.1%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.03-1.16(m,9H),1.32(s,9H),1.50-1.63(m,2H),1.75-1.89(m,2H),2.53(t,2H),2.74-2.80(m,1H),2.84-2.90(m,3H),2.94-3.01(m,1H),3.53-3.62(m,1H),3.68(br t,1H),3.97(br s,1H),4.07-4.25(m,2H),4.49(br d,1H),4.68(br s,1H),6.85-7.02(m,3H),7.06-7.18(m,3H),7.22-7.30(m,1H)。

[1869] 步骤7:3-((2'-氟-3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的盐酸盐



[1871] 将2-((2'- (3- (叔丁氧基) -3-氧代丙氧基) -2-氟-[1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1.0g, 1.65mmol, 1当量)在HCl/二氧杂环己烷(4M, 30mL)中的溶液在25℃搅拌12小时。将反应物在减压下浓缩以提供作为黄色固体的标题化合物(0.6g, 80.8%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.71-1.87 (m, 2H), 2.12 (br d, 1H), 2.31 (br d, 1H), 2.41-2.71 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.21 (br dd, 2H), 3.42 (br dd, 1H), 3.57-3.71 (m, 2H), 4.07 (br d, 1H), 4.20-4.36 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H)。

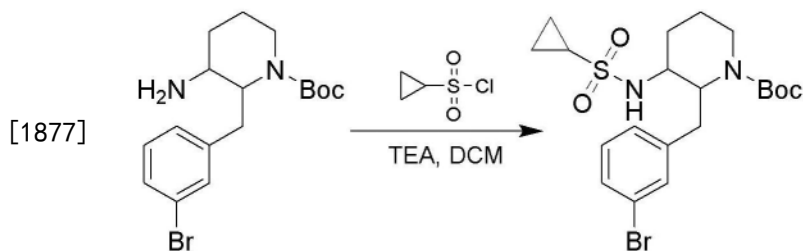
[1872] 步骤8:N-((4²S, 4³S)-22-氟-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1, 2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³-基)甲磺酰胺



[1874] 在25℃向3-((2'-氟-3'-((3-(甲基磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的盐酸盐(0.6g, 1.33mmol, 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(600mL)中的溶液中加入邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(658.mg, 1.73mmol, 1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.16mL, 6.66mmol, 5当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物倒入水(500mL)中,并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物,将其通过SFC(柱: CHIRALPAK IC-3(50mm×6.4mm, 3μm);流动相:[0.1% IPA:甲醇];B%:50%-50%, 8min)分离以提供作为白色固体的具有更长保留时间的标题化合物(59.7mg, 10.4%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 4H), 5.16 (br dd, 1H), 4.61 (br d, 1H), 4.07 (br t, 2H), 3.79 (br d, 1H), 3.57 (td, 2H), 3.22 (t, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (dt, 1H), 2.74 (br d, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.86 (br d, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H)。没有观察到可交换的质子。LCMS(方法G):m/z 433 (M+H)⁺ (ES+) 在 2.28min

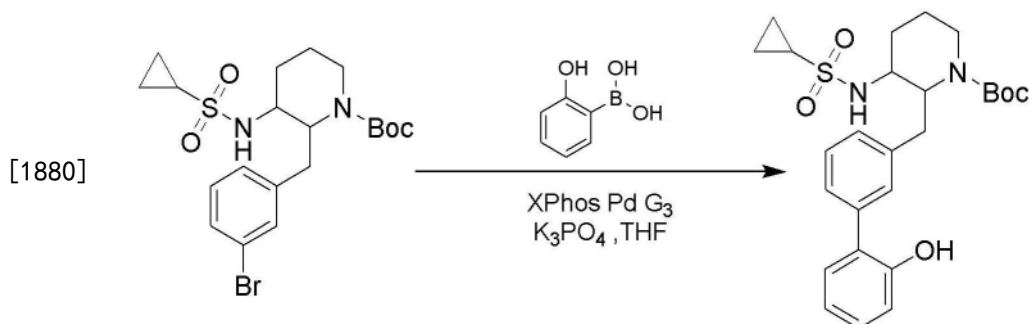
[1875] 实施例44. 化合物编号A1-84的合成

[1876] 步骤1:2-(3-溴苄基)-3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



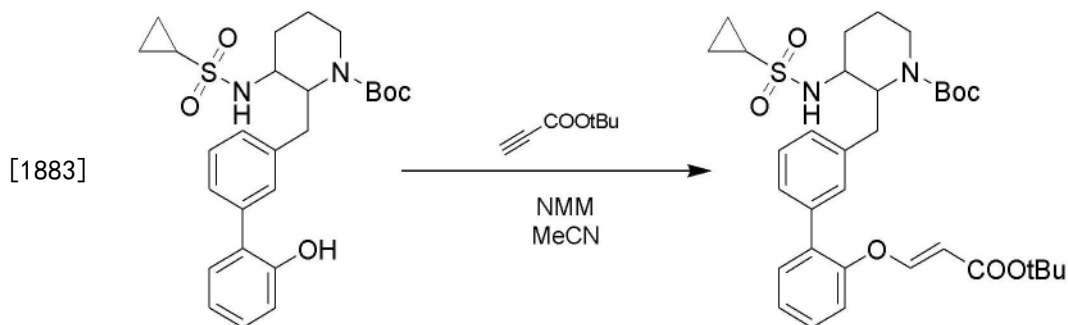
[1878] 在0℃在N₂下向3-氨基-2-(3-溴苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(4g, 13.5mmol, 1当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中加入三乙胺(5.48g, 54.1mmol, 7.54mL, 4当量)和环丙烷磺酰氯(4.76g, 33.9mmol, 2.5当量)。将混合物在25℃搅拌12小时,倒入饱和NH₄Cl水溶液(30mL),并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将有机层用盐水(15mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩以产生残余物,将其通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(3.4g, 66%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 1.00-1.13(m, 2H), 1.20(s, 9H), 1.23-1.33(m, 2H), 1.59-1.73(m, 2H), 1.79(br d, 1H), 1.88-1.96(m, 1H), 2.41-2.50(m, 1H), 2.74-2.88(m, 2H), 2.90-2.97(m, 1H), 3.57-3.67(m, 1H), 3.99-4.15(m, 1H), 4.48-4.65(m, 1H), 4.75(br s, 1H), 7.07-7.16(m, 2H), 7.31-7.36(m, 2H)。

[1879] 步骤2: 3-(环丙烷磺酰氨基)-2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



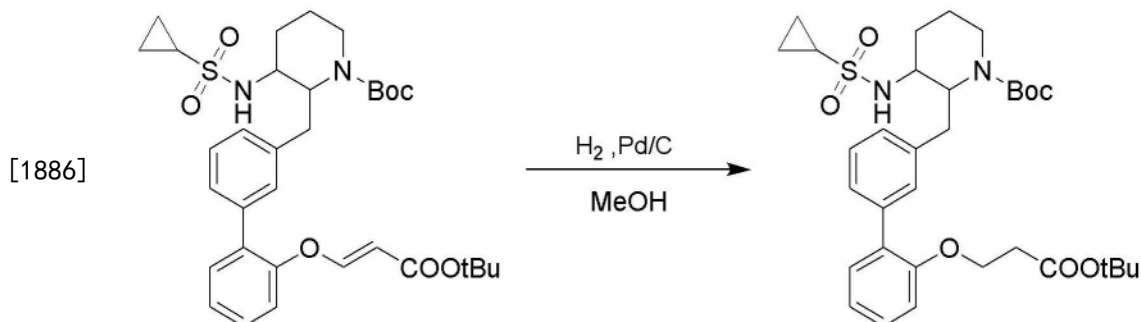
[1881] 在25℃在N₂下向2-(3-溴苄基)-3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(3.4g, 7.18mmol, 1当量)在四氢呋喃(50mL)中的混合物中一次性加入(2-羟基苯基)硼酸(1.49g, 10.77mmol, 1.5当量)、XPhos-Pd-G3(318mg, 0.36mmol, 0.05当量)和K₃PO₄(4.57g, 21.55mmol, 3当量)。将混合物在80℃搅拌12小时。冷却至25℃以后,将水(40mL)加入以上反应混合物中。并将水相用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩以产生残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(2.4g, 68.7%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 0.96-1.11(m, 2H), 1.13(s, 9H), 1.25(s, 2H), 1.56-1.72(m, 2H), 1.74-1.86(m, 1H), 1.96(br d, 1H), 2.45-2.55(m, 1H), 2.81-2.96(m, 2H), 3.02(dd, 1H), 3.60-3.71(m, 1H), 3.95(br s, 1H), 4.40(d, 1H), 4.95(br s, 1H), 6.93-6.98(m, 1H), 7.02(d, 1H), 7.17(br d, 1H), 7.27(s, 3H), 7.37(br t, 2H)。

[1882] 步骤3: (E)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



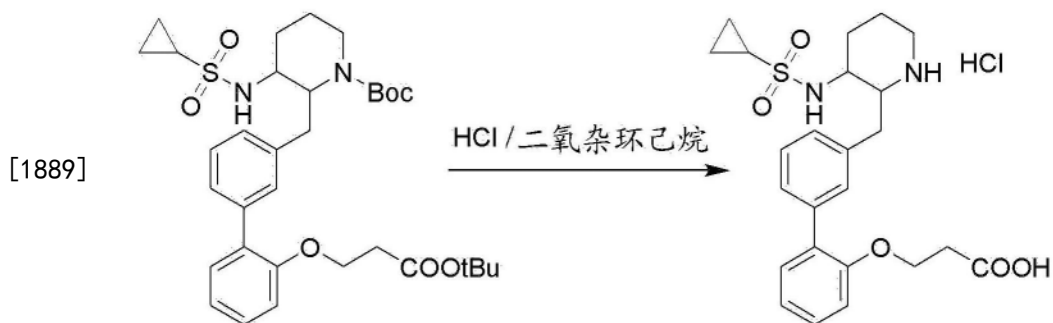
[1884] 在0℃向3-(环丙烷磺酰氨基)-2-((2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(2.4g, 5.55mmol, 1当量)在CH₃CN(20mL)中的混合物中加入4-甲基吗啉(281mg, 2.77mmol, 305μL, 0.5当量)和丙-2-炔酸叔丁酯(770mg, 6.10mmol, 838μL, 1.1当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。然后将水(40mL)加入以上反应混合物中并将水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩以产生残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(1.5g, 49.6%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ1.03(br dd, 3H), 1.14(br s, 9H), 1.18-1.25(m, 2H), 1.47-1.50(m, 9H), 1.56-1.78(m, 3H), 1.90-1.99(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.85-3.00(m, 3H), 3.66(td, 1H), 4.44-4.56(m, 1H), 4.80(br s, 1H), 5.36(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.18-7.26(m, 3H), 7.31-7.34(m, 2H), 7.50-7.56(m, 1H), 7.63(d, 1H)。

[1885] 步骤4:2-((2'-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



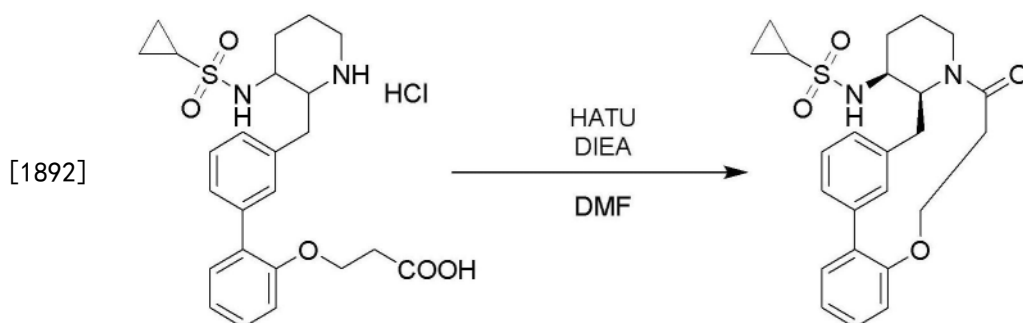
[1887] 在25℃向(E)-2-((2'-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1.5g, 4.23mmol, 1当量)在CH₃OH(15mL)中的混合物中一次性加入Pd/C(0.1g)。将混合物在H₂(15Psi)气氛下在25℃搅拌2小时。将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩以提供作为黄色油的标题化合物(1g, 66.5%收率),将其不经进一步纯化用在下一步中。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ0.94-1.05(m, 2H), 1.18(br s, 9H), 1.39-1.49(m, 9H), 1.58-1.84(m, 4H), 1.94(br d, 1H), 2.30-2.48(m, 1H), 2.65(t, 2H), 2.83-3.04(m, 3H), 3.60-3.69(m, 1H), 4.10(br s, 1H), 4.17-4.28(m, 2H), 4.56(br d, 1H), 4.80(br s, 1H), 6.94-7.07(m, 2H), 7.10-7.26(m, 2H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.38-7.44(m, 1H)。

[1888] 步骤5:3-((3'-((3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的盐酸盐



[1890] 在0℃在N₂下向2-((2'- (3- (叔丁氧基) -3-氧代丙氧基) -[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(1g, 1.63mmol, 1当量)在二氧杂环己烷(5mL)中的混合物中一次性加入HCl/二氧杂环己烷(20mL)。将混合物在25℃搅拌2小时,在真空中浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(500mg, 41.3%收率),将其不经进一步纯化用在下一步中。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 0.80-0.94 (m, 2H), 1.08-1.25 (m, 2H), 1.55-1.73 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 1H), 2.24 (br d, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.51 (ddd, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 3.14 (br dd, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.43-3.60 (m, 3H), 3.95 (br s, 1H), 4.13-4.29 (m, 2H), 6.87-7.50 (m, 8H), 8.33 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H)。

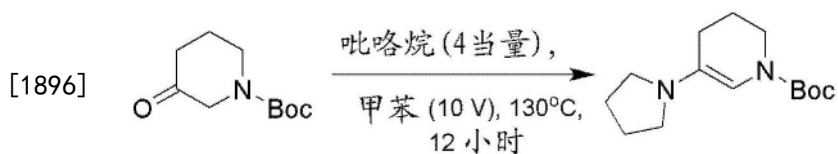
[1891] 步骤6:N-((4²S,4³S)-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclo-octaphane)-4³-基)环丙烷磺酰胺



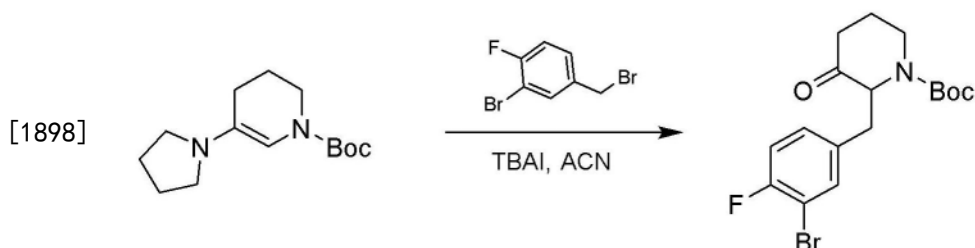
[1893] 在25℃在N₂下向3-((3'-((3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸_顺式外消旋的盐酸盐(0.5g, 1.09mmol, 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的混合物中一次性加入邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(539mg, 1.42mmol, 1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(570μL, 3当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩。加入水(500mL),将水相用乙酸乙酯(3×200mL)萃取,将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以产生残余物。将残余物通过制备型HPLC(中性条件:柱:Waters Xbridge C18150*50mm*10μm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:35%-55%,10min)纯化以提供外消旋产物(0.085g, 10.4%收率),将其通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10μm);流动相:[Neu-MeOH];B%:50%-50%,9min)分离以提供作为白色固体的具有更长保留时间的标题化合物(28.5g, 34.9%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.17-7.04 (m, 5H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.16 (dt, 1H), 4.04 (td, 1H), 3.79 (br d, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.18-2.93 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.18 (dt, 1H), 1.87-1.69 (m, 3H), 1.58-1.39 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H)。LCMS(方法G):m/z 441 (M+H)⁺ (ES+)在2.42min

[1894] 实施例45. 化合物编号A1-87的合成

[1895] 步骤1: 2-(3-溴-4-氟苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯

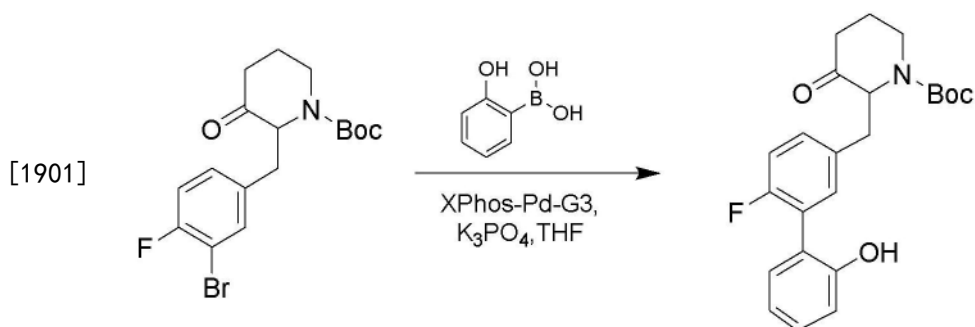


[1897] 向3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(12.4g, 62.23mmol, 1当量)在甲苯(124mL)中的溶液中加入吡咯烷(17.70g, 248.94mmol, 20.78mL, 4当量)。将混合物通过Dean-Stark分离器在130℃搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以提供粗制的棕色油(25.8g, 82.1%收率), 将其不经进一步纯化用在下一步中。



[1899] 在25℃向5-(吡咯烷-1-基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(12.9g, 25.6mmol, 1当量)在乙腈(130mL)中的溶液中加入2-溴-4-(溴甲基)-1-氟苯(10.3g, 38.3mmol, 1.5当量)和TBAI(944mg, 2.56mmol, 0.1当量)。将混合物在95℃搅拌12小时。如上所述建立另一个反应并将两批合并。将混合物用300mL水处理, 并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将有机层合并并经过Na₂SO₄干燥, 过滤。将滤液在减压下浓缩以提供粗产物, 将其通过硅胶上的柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1洗脱)纯化以提供作为黄色油的标题化合物(12.2g, 52.5%收率)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.14-1.25(m, 6H), 1.28-1.44(m, 3H), 1.96(br s, 2H), 2.41-2.64(m, 2H), 2.87-3.09(m, 2H), 3.22-3.29(m, 1H), 3.89-4.09(m, 1H), 4.55-4.72(m, 1H), 7.07-7.22(m, 2H), 7.46(br d, 1H)。

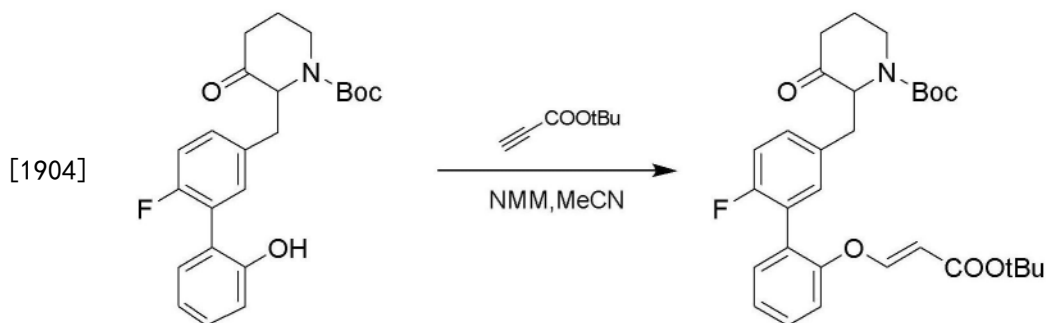
[1900] 步骤2: 2-((6-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1902] 在20℃向2-(3-溴-4-氟苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.4g, 11.39mmol, 1当量)在四氢呋喃(44mL)中的溶液中加入(2-羟基苯基)硼酸(5.50g, 39.9mmol, 3.5当量)、K₃PO₄(4.84g, 22.8mmol, 2当量)和Xphos G3 Pd(482mg, 570μmol, 0.05当量)。将混合物在N₂气氛下在70℃搅拌12小时。如上所述建立另一个反应并将两批合并。将混合物倒入水(100mL)中, 并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机层合并并经过Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶上的柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1洗脱)纯化以提供作为黄色油的标题化合物(9.5g, 59.2%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 1.21-

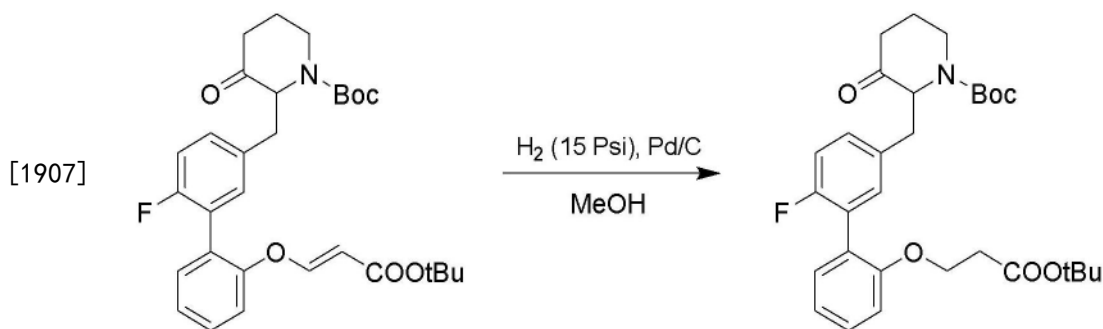
1.27 (m, 9H), 1.87-2.05 (m, 2H), 2.43-2.59 (m, 2H), 2.79-3.23 (m, 3H), 3.94-4.16 (br d, 1H), 4.55-5.04 (m, 1H), 6.94-7.42 (m, 7H)。

[1903] 步骤3: (E)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-6-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1905] 在25°C向2-((6-氟-2'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.3g, 8.26mmol, 1当量)在乙腈(33mL)中的溶液中加入丙-2-炔酸叔丁酯(2.27mL, 16.5mmol, 2当量)和NMM(636μL, 5.78mmol, 0.7当量)。将混合物在25°C搅拌12小时。如上所述建立另一个反应并将两批合并。将混合物倒入H₂O(100mL)中,然后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶上的柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1洗脱)纯化以提供作为黄色油的标题化合物(6.2g, 60.7%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ1.24 (br d, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.42-1.50 (m, 9H), 1.80-2.03 (m, 2H), 2.49 (br s, 2H), 2.97-3.15 (m, 3H), 4.15 (s, 1H), 4.63-4.91 (m, 1H), 5.36 (d, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.60 (d, 1H)。

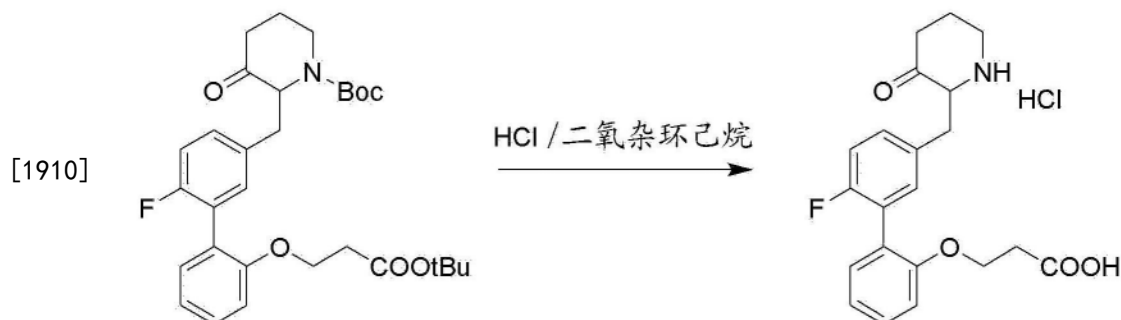
[1906] 步骤4: 2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-6-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1908] 在25°C向(E)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-6-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.65g, 5.04mmol, 1当量)在甲醇(50mL)中的溶液中加入Pd/C(2.6g, 10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂净化几次。将混合物在H₂气球(15psi)下在25°C搅拌12小时。如上所述建立另一个反应并将两批合并。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶上的柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1洗脱)纯化以提供作为黄色油的标题化合物(3.9g, 66.0%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.16-1.26 (m, 6H), 1.39 (s, 12H), 1.75-2.04 (m, 2H), 2.49 (br s, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.93-3.21 (m, 3H), 4.13-4.31 (m, 3H), 4.61-4.91 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.06-7.12 (m,

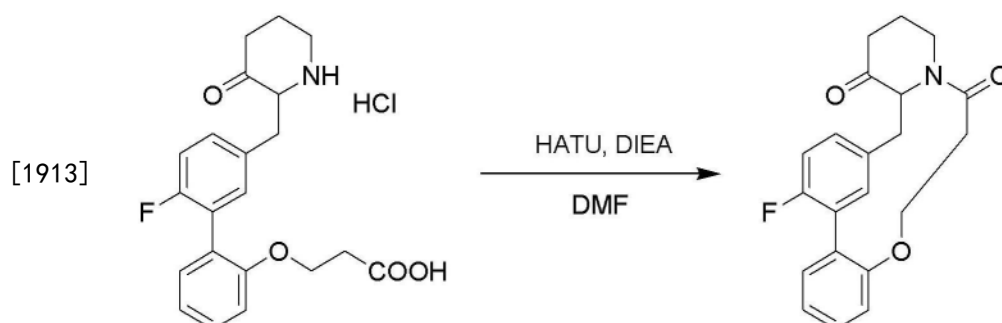
2H), 7.23 (dd, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H)。

[1909] 步骤5: 3-((2'-氟-5'-((3-氧代哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)-丙酸盐酸盐



[1911] 在0℃向2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-6-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.9g, 7.39mmol, 1当量)在二氧杂环己烷(40mL)中的溶液中加入HCl/二氧杂环己烷(5.2M, 80mL)的溶液。将混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以提供作为黄色固体的标题化合物(3.1g, 98.2%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 1.62-1.97 (m, 3H), 2.22-2.38 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 1H), 3.24 (ddd, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 7.04 (td, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 1H)。

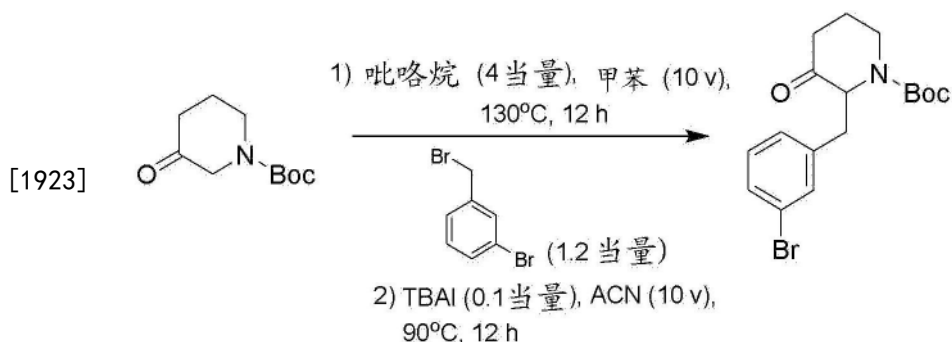
[1912] 步骤6: 2⁶-氟-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³,5-二酮



[1914] 在25℃向3-((2'-氟-5'-((3-氧代哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)-丙酸盐酸盐(0.2g, 539μmol, 1当量)在DMF(1L)中的溶液中加入HATU(266mg, 700μmol, 1.3当量)和二异丙基乙胺(469μL, 2.69mmol, 5当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。如上面所详述建立另外几个反应,并将所有八个反应混合物合并。将混合物在高真空中浓缩以除去DMF。将残余物倒入水(50mL)中,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机层合并,并用盐水(3×50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶上的柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/80洗脱)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(0.48g, 28.4%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.84-1.92 (m, 1H), 1.94-2.11 (m, 1H), 2.21-2.33 (m, 1H), 2.55 (td, 1H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.05-3.23 (m, 2H), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.12-4.38 (m, 1H), 4.91-5.07 (m, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.42 (ddt, 1H)。

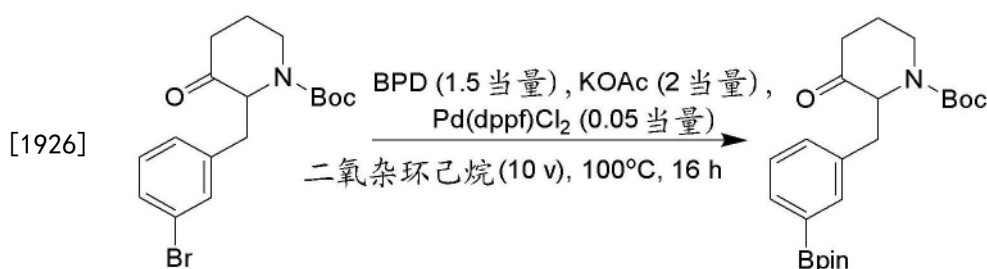
[1915] 步骤7: 4³-氨基-2⁶-氟-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二

[1922] 步骤1: 2-(3-溴苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



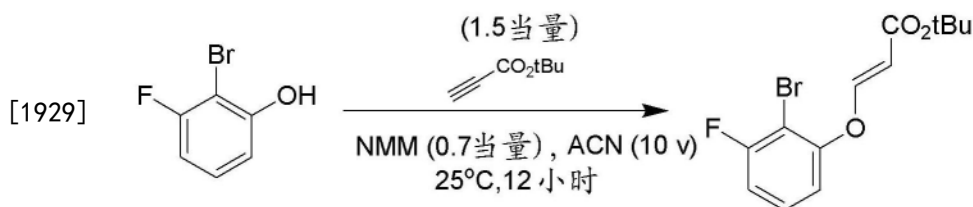
[1924] 向3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(100g, 502mmol, 1当量)在甲苯(1000mL)中的溶液中加入吡咯烷(168mL, 2.01mol, 4当量)。将混合物在130°C搅拌12h。将混合物在减压下浓缩以除去甲苯。向在乙腈(1000mL)中的残余物中加入四丁基碘化铵(18.5g, 50.2mmol, 0.1当量)和1-溴-3-(溴甲基)苯(150.5g, 602mmol, 1.2当量), 在90°C搅拌12h。将反应混合物浓缩并用1N氯化氢酸化至pH=4~5, 用乙酸乙酯(1L×3)萃取, 将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗产物。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1)纯化以提供作为棕色油的标题化合物(69g, 37.3%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.10-1.44 (m, 9H), 1.85-2.01 (m, 2H), 2.41-2.68 (m, 2H), 2.86-3.10 (m, 2H), 3.27 (br d, 1H), 3.86-4.14 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H), 7.12-7.25 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 2H)。

[1925] 步骤2: 3-氧代-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯



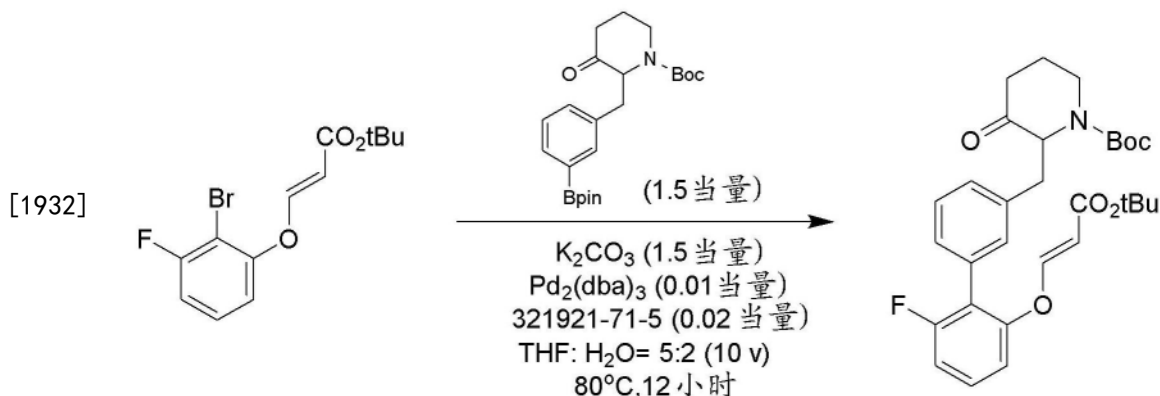
[1927] 将2-(3-溴苄基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(50g, 136mmol, 1当量)、双戊酰二硼(51.7g, 204mmol, 1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂(4.97g, 6.79mmol, 0.05当量)、乙酸钾(26.7g, 272mmol, 2当量)在二氧杂环己烷(500mL)中的混合物用氮气脱气和净化3次, 并然后将混合物在氮气气氛下在100°C搅拌16h。将反应混合物通过加入水(300mL)在25°C淬灭, 并然后用乙酸乙酯(400mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化以提供作为棕色油的标题化合物(50g, 88.7%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.02-1.34 (m, 22H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.37-2.69 (m, 1H), 2.80-3.12 (m, 2H), 3.81-4.15 (m, 2H), 4.42-4.72 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 2H), 7.51-7.68 (m, 2H)。

[1928] 步骤3: (E)-3-(2-溴-3-氟苯氧基)丙烯酸叔丁酯



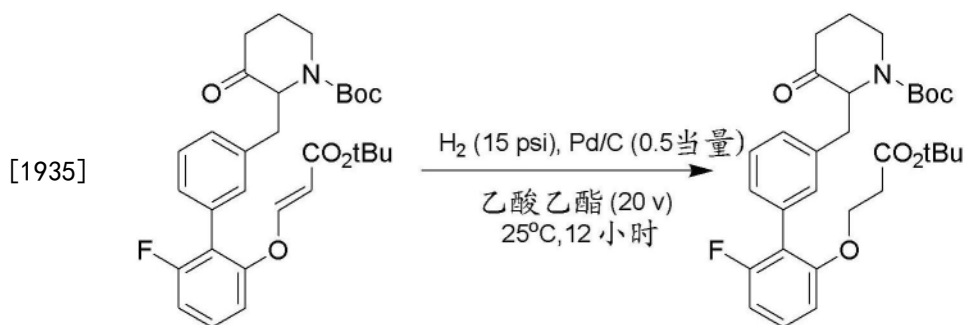
[1930] 在25°C向2-溴-3-氟苯酚(5g, 26.1mmol, 1当量)和丙-2-炔酸叔丁酯(5.39mL, 39.3mmol, 1.5当量)在乙腈(50mL)中的溶液中加入n-甲基吗啉(2.01mL, 18.3mmol, 0.7当量)。将整个反应混合物在25°C搅拌12h。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液(180mL)中,并将混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。将水相用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用石油醚:乙酸乙酯(10:1至3:1)洗脱,以提供作为黄色液体的标题化合物(6.5g, 78.2%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.49 (s, 9H), 5.47 (d, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.00 (dt, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.61 (d, 1H)。

[1931] 步骤4:(E)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-6'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



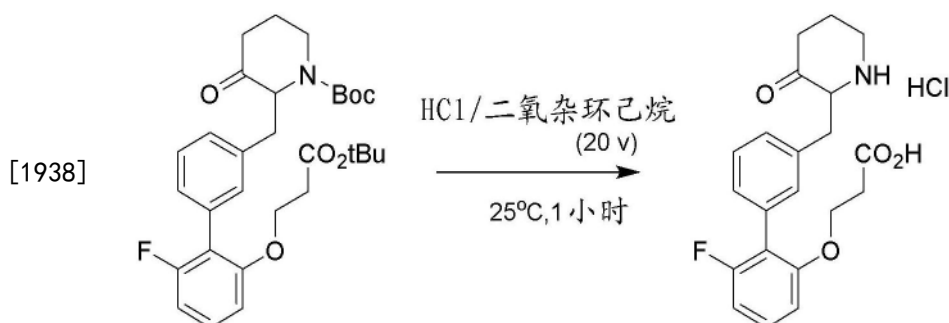
[1933] 在25°C向(E)-3-(2-溴-3-氟苯氧基)丙烯酸叔丁酯(3.89g, 12.3mmol, 1当量)和3-氧代-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.36g, 18.6mmol, 1.5当量)在四氢呋喃(55mL)和水(22mL)中的溶液中加入碳酸钾(2.57g, 18.6mmol, 1.5当量)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;钯(113mg, 124μmol, 0.01当量)和双(1-金刚烷基)-丁基-磷烷(89mg, 248μmol, 0.02当量)。用氮气在反应混合物中鼓泡2min。然后将反应混合物在80°C搅拌12h。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液(100mL)中,并将混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用石油醚:乙酸乙酯(10:1至1:1)洗脱以提供作为浅棕色油的标题化合物(6g, 92.2%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.11 (br s, 6H), 1.21-1.33 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.82 (br d, 2H), 2.37 (dt, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.89-3.27 (m, 3H), 3.67-3.99 (m, 1H), 4.43-4.67 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.39 (br s, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.60 (d, 1H)。

[1934] 步骤5:2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-6'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



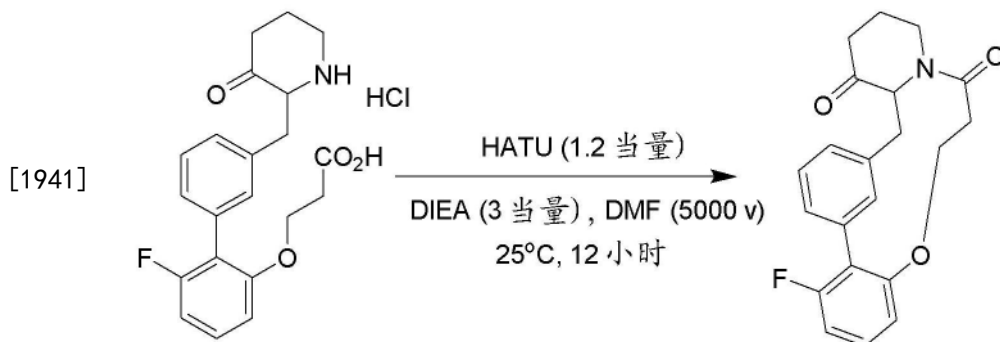
[1936] 在 25°C 在氢(15psi)下向(E)-2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氧基)-6'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g, 9.51mmol, 1当量)在甲醇(50mL)中的混合物中一次性加入Pd/C(2.5g, 4.75mmol, 10%纯度, 0.5当量)12h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用石油醚:乙酸乙酯(10:1至3:1)洗脱,以提供作为黄色油的标题化合物(3.7g, 73.8收率)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 1.13-1.27(m, 7H), 1.31-1.51(m, 12H), 1.71-2.02(m, 2H), 2.27-2.62(m, 4H), 2.79-3.32(m, 3H), 4.15-4.21(m, 2H), 4.61-4.97(m, 1H), 6.75-6.82(m, 2H), 7.08-7.14(m, 1H), 7.15-7.26(m, 2H), 7.30(br d, 2H)。

[1937] 步骤6:3-((6-氟-3'-((3-氧代哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸盐盐酸盐



[1939] 将2-((2'-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)-6'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.7g, 7.01mmol, 1当量)在HCl/二氧杂环己烷(80mL)中的混合物在氮气气氛下在 25°C 搅拌2h。将混合物在减压下浓缩以提供作为黄色固体的标题化合物(3g, 100%收率)。LCMS(方法I)(ESI+): m/z 389.1(M+18) $^+$, RT: 0.580min。

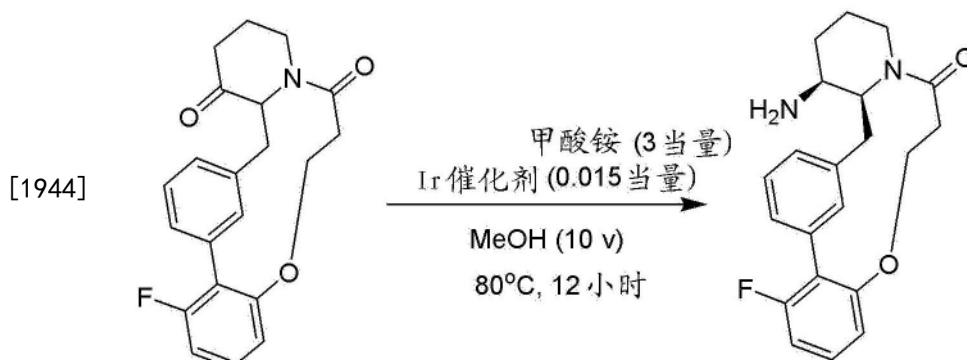
[1940] 步骤7:1⁶-氟-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³, 5-二酮



[1942] 向3-((6-氟-3'-((3-氧代哌啶-2-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙酸盐盐酸

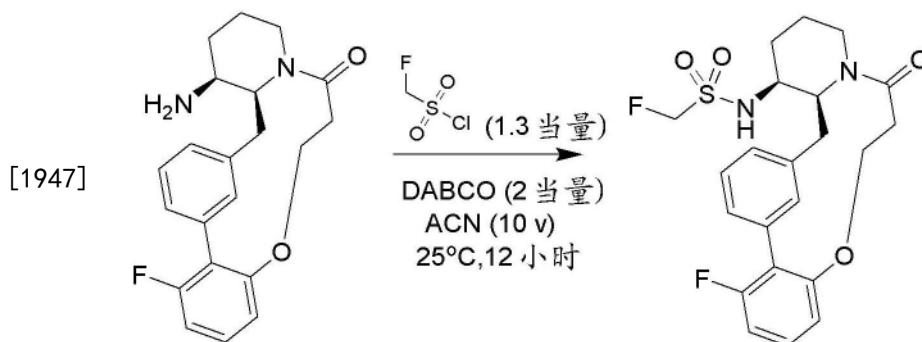
盐(200mg, 490 μ mol, 1当量)和N,N-二异丙基乙胺(256 μ L, 1.47mmol, 3当量)在二甲基甲酰胺(1L)中的溶液中加入HATU(223mg, 588 μ mol, 1.2当量)。然后将反应混合物在25 $^{\circ}$ C搅拌12h。将反应混合物浓缩至200mL并倒入盐水(600mL)中,并将混合物用乙酸乙酯(300mL)萃取。将水相用乙酸乙酯(3 \times 150mL)萃取。将合并的有机相用盐水(4 \times 200mL)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供残余物。如上所述建立5批,并将所有6个残余物合并在一起。将粗产物与乙酸乙酯(5mL)一起在25 $^{\circ}$ C研磨10min以产生作为白色固体的标题化合物(480mg, 27.7%收率)。LCMS(方法I)(ESI $^{+}$):m/z 354.0(M+H) $^{+}$, RT:0.742min。

[1943] 步骤8:(4 2 S,4 3 S)-4 3 -氨基-1 6 -氟-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphan)-5-酮



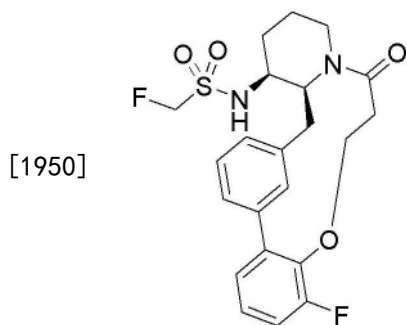
[1945] 向1 6 -氟-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4 3 ,5-二酮(200mg, 490 μ mol, 1当量)和甲酸铵(102mg, 1.61mmol, 3当量)在甲醇(2mL)中的溶液中加入二[2-(2-吡啶基)苯基]铱(1 $^{+}$);2-(2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸盐(6.0mg, 7.11 μ mol, 0.015当量)。用氮气在反应混合物中鼓泡2min。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩以提供残余物。如上所述建立另一批并将残余物合并在一起。将合并的残余物用甲醇(3mL)溶解,过滤并将滤液通过制备型HPLC(酸性条件;柱:Phenomenex luna C18 80 \times 40mm \times 3 μ m;流动相:[水(盐酸)-乙腈];B%:18%-25%, 7min)纯化以提供作为白色固体的外消旋产物,将其通过SFC(柱:REGIS(S,S)WHELK-01(250mm \times 25mm, 10 μ m);流动相:[0.1%NH $_3$ H $_2$ O甲醇];B%:45%-45%, 15min)进一步分离以提供作为白色固体的具有更长保留时间的标题化合物(97mg, 25.5%收率)。 1 H NMR(400MHz, 甲醇-d $_4$) δ ppm 1.46-1.64(m, 1H), 1.64-1.77(m, 1H), 1.82(br d, 2H), 2.23(dt, 1H), 2.89-3.07(m, 3H), 3.07-3.22(m, 2H), 3.83(br d, 1H), 4.06-4.32(m, 2H), 5.11(dt, 1H), 6.83-6.91(m, 1H), 6.94(d, 1H), 7.08(s, 1H), 7.16(br d, 1H), 7.21-7.33(m, 3H)。

[1946] 步骤9:1-氟-N-((4 2 S,4 3 S)-16-氟-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4 3 -基)甲磺酰胺



[1948] 向(4²S,4³S)-4³-氨基-1⁶-氟-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphan)-5-酮(92.00mg,260μmol,1当量)在乙腈(0.1mL)中的溶液中加入1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(57.1μL,519.16μmol,2当量)和氟甲磺酰氯(45mg,337μmol,1.3当量)。将混合物在25°C搅拌12h。将反应混合物浓缩以提供残余物。将残余物溶解在二甲基甲酰胺(0.8mL)和甲醇(0.5mL)的混合物中并过滤。将滤液通过制备型HPLC(Waters Xbridge Prep OBD C18150×40mm×10μm;流动相:[水(碳酸氢铵)-乙腈];B%:30%-60%,8min)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(80mg,68.4%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.17-8.08(m,1H),7.38-7.26(m,2H),7.20-7.08(m,2H),7.03-6.87(m,3H),5.55-5.23(m,2H),5.17-5.06(m,1H),4.23-4.13(m,2H),3.73-3.62(m,1H),3.50-3.39(m,1H),3.07-2.83(m,4H),2.24-2.15(m,1H),1.93-1.79(m,1H),1.77-1.66(m,2H),1.54-1.38(m,1H)。LCMS(方法H):m/z 451(M+H)⁺(ES+)在2.97min

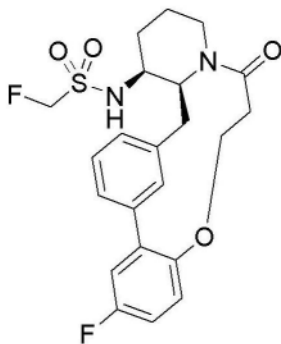
[1949] 实施例47.化合物编号A1-90(1-氟-N-((4²S,4³S)-13-氟-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³-基)甲磺酰胺)的合成



[1951] 与实施例46类似地制备该化合物。

[1952] 实施例48.化合物编号A1-91(1-氟-N-((4²S,4³S)-15-氟-5-氧代-8-氧杂-4(2,1)-哌啶杂(piperidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环八蕃(cyclooctaphane)-4³-基)甲磺酰胺)的合成

[1953]



[1954] 与实施例46类似地制备该化合物。

[1955] 用于制备中间体11的程序

[1956] 步骤1:3-氨基-2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸苄酯_顺式外消旋的

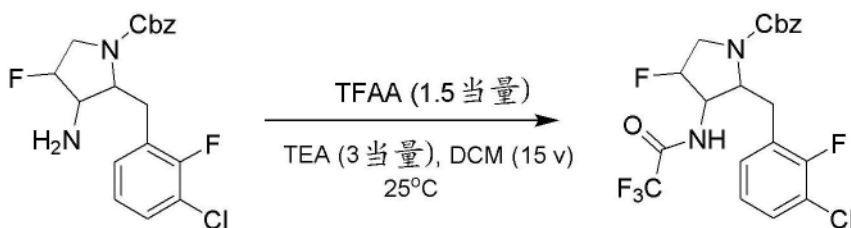
[1957]



[1958] 根据在W02020/158958A1中报道的程序合成化合物。

[1959] 步骤2:2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-吡咯烷-1-甲酸苄酯_顺式外消旋的

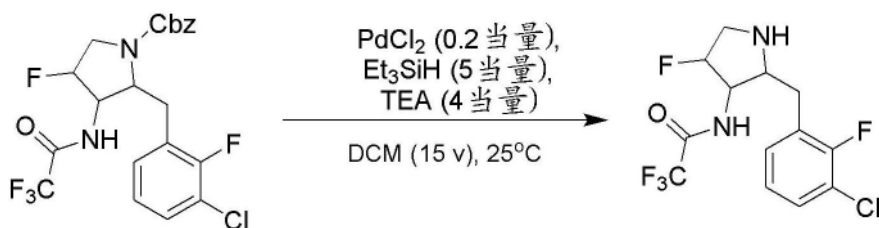
[1960]



[1961] 向3-氨基-2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸苄酯_顺式外消旋的 (9g, 23.6mmol, 1当量) 在DCM(135mL) 中的溶液中加入TEA(7.17g, 70.9mmol, 3当量)。将反应混合物冷却至0℃并加入TFAA(7.45g, 35.5mmol, 1.5当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。将反应混合物用水(200mL) 稀释,用乙酸乙酯(3×200mL) 萃取,将合并的有机相用盐水(100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱(用石油醚:乙酸乙酯=20:1至1:1洗脱) 纯化以提供作为无色油的标题化合物(8g, 70%收率)。LCMS(方法I) (ESI+): m/z 477.1 (M+H)⁺, R.T=0.698。

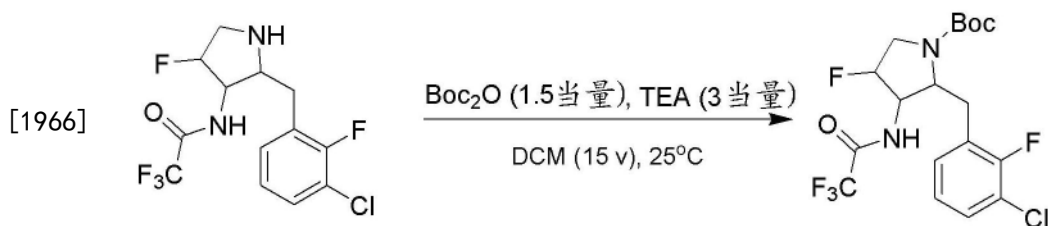
[1962] 步骤3:N-(2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺_顺式外消旋的

[1963]



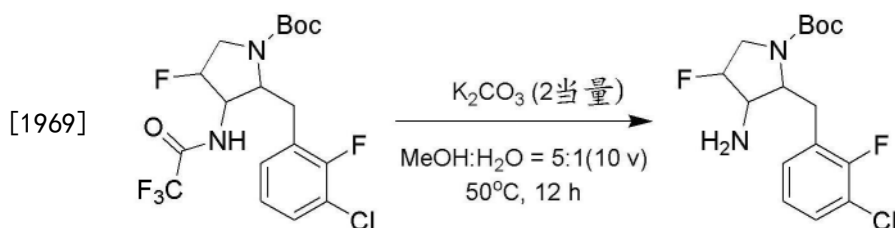
[1964] 向2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸苄酯_顺式外消旋的(7.5g, 15.7mmol, 1当量)在DCM(123mL)中的溶液中加入 Et_3SiH (12.6mL, 78.7mmol, 5当量)、TEA(8.76mL, 62.9mmol, 4当量)和 PdCl_2 (0.56g, 3.14mmol, 0.2当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩以提供作为黄色油的标题化合物(5g, 92%收率), 将其不经进一步纯化用在下一步中。LCMS(方法I)(ESI+): m/z 343.0(M+H)⁺, R.T=0.583。

[1965] 步骤4: 2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[1967] 向N-(2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺_顺式外消旋的(5g, 14.6mmol, 1当量)在二氯甲烷(75mL)中的溶液中加入 Boc_2O (4.7g, 21.9mmol, 1.5当量)和TEA(4.4g, 43.8mmol, 3当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物用水(80mL)稀释, 用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并将滤液在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱(用石油醚: 乙酸乙酯=20:1至1:1洗脱)纯化以提供作为黄色油的标题化合物(3.5g, 54%收率)。LCMS(方法I)(ESI+): m/z 387.0(M+H-56)⁺, R.T=0.690。

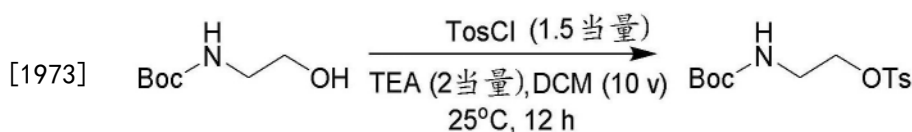
[1968] 步骤5: 3-氨基-2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体11)



[1970] 向2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(3.5g, 7.9mmol, 1当量)在MeOH(70mL)和水(15mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (2.18g, 15.8mmol, 2当量)。将混合物在50℃搅拌12小时。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱(用石油醚: 乙酸乙酯=20:1至1:1洗脱)纯化以提供作为黄色油的标题化合物(2g, 72%收率)。LCMS(方法I)(ESI+): m/z 291.0(M+H-56)⁺, R.T=0.639。

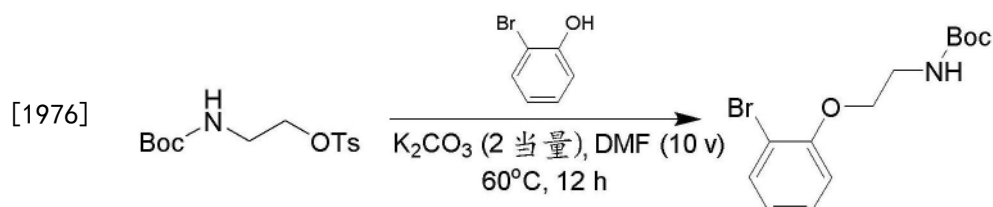
[1971] 用于制备中间体12的程序

[1972] 步骤1: 4-甲基苯磺酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酯



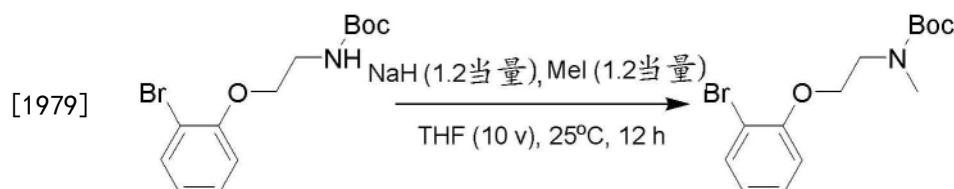
[1974] 在氮气下在25℃向(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(100g,620mmol,96.2mL,1当量)和三乙胺(173mL,1.24mol,2当量)在二氯甲烷(1L)中的混合物中一次性加入4-甲基苯磺酰氯(177g,930mmol,1.5当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。将残余物倒入水(1L)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/0至8/1)纯化以提供作为白色固体的标题化合物(120g,61.3%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δppm 1.39(s,9H)2.43(s,3H)3.36(br d,2H)4.05(t,2H)4.92(br s,1H)7.33(d,2H)7.77(d,2H)。

[1975] 步骤2:(2-(2-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



[1977] 在氮气下在25℃向2-溴苯酚(30.2mL,260mmol,1当量)和4-甲基苯磺酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酯(82g,260mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的混合物中一次性加入碳酸钾(71.8g,520mmol,2当量)。将混合物在60℃搅拌12小时。将混合物冷却至25℃。将残余物倒入冰水(w/w=1/1)(1000mL)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化以提供作为黄色油的标题化合物(70.1g,80.1%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δppm 1.49(s,9H)3.62(q,2H)4.11(t,2H)5.15(br s,1H)6.86-6.96(m,2H)7.27-7.32(m,1H)7.57(dd,1H)。

[1978] 步骤3:(2-(2-溴苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1980] 在0℃向(2-(2-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(40g,126mmol,1当量)在四氢呋喃(400mL)中的溶液中一次性加入氢化钠(6.07g,152mmol,60%纯度,1.2当量)1h,然后向混合物中加入碘代甲烷(9.45mL,152mmol,1.2当量)。将混合物在25℃搅拌12小时。将混合物倒入冰水(w/w=1/1)(2000mL)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(41g,93.2%收率)。LCMS(方法I)(ESI+):m/z274(M-56+H)⁺,RT:0.841min

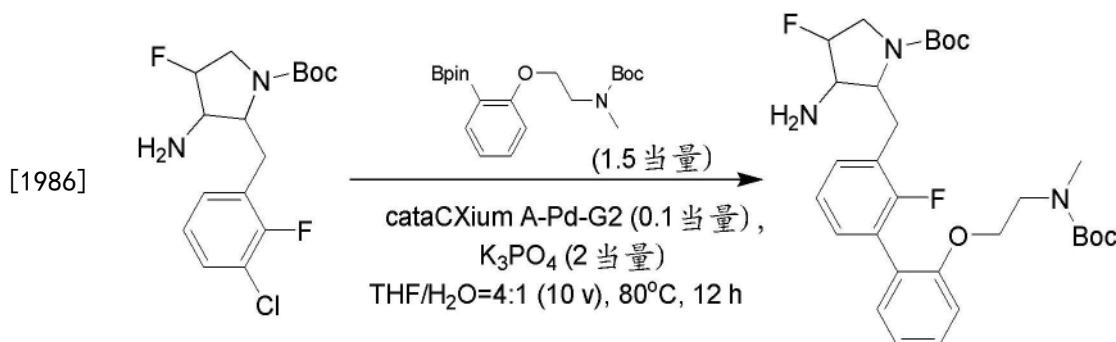
[1981] 步骤4:甲基(2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体12)



[1983] 向(2-(2-溴苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(41g, 124mmol, 1当量)在二氧杂环己烷(400mL)中的溶液中一次性加入乙酸钾(30.5g, 310mmol, 2.5当量)和双(频哪醇)二硼烷(47.3g, 186mmol, 1.5当量)。然后向混合物中加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷复合物(5.07g, 6.21mmol, 0.05当量)。将混合物在100°C搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化以提供作为橙色固体的标题化合物(30g, 58.9%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.33 (s, 12H), 1.46 (s, 9H), 3.12 (s, 3H), 3.63 (br d, 2H), 4.03-4.17 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.95 (br s, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.71 (br d, 1H)。

[1984] 用于制备中间体13的程序

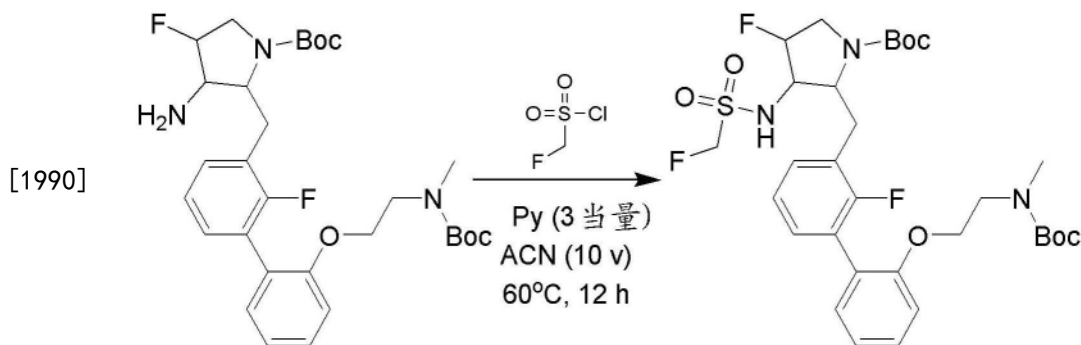
[1985] 3-氨基-2-((2'-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(中间体13)



[1987] 向3-氨基-2-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体11(5g, 14.4mmol, 1当量)在四氢呋喃(80mL)和水(20mL)中的溶液中加入磷酸钾(6.12g, 28.9mmol, 2当量)和N-甲基-N-[2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯, 中间体12(8.16g, 21.6mmol, 1.5当量), 然后加入[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯; 双(1-金刚烷基)-丁基-膦烷(964mg, 1.44mmol, 0.1当量)。将混合物在80°C搅拌12h。将残余物倒入冰水(w/w=1/1, 500mL)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯(3×250mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=1/1至0/1)纯化以提供作为黑色油的标题化合物(7.4g, 90.5%收率)。LCMS(方法I)(ESI+): m/z 562.2(M+H)⁺, RT: 0.722min。

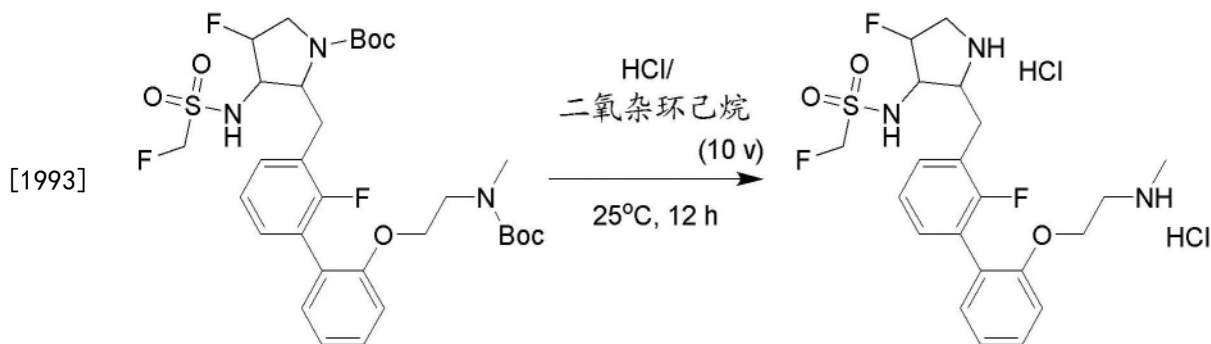
[1988] 实施例49. 化合物编号A1-92的合成

[1989] 步骤1: 2-((2'-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-2-氟-[1,1f-联苯]-3-基)甲基)-4-氟-3-((氟甲基)磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



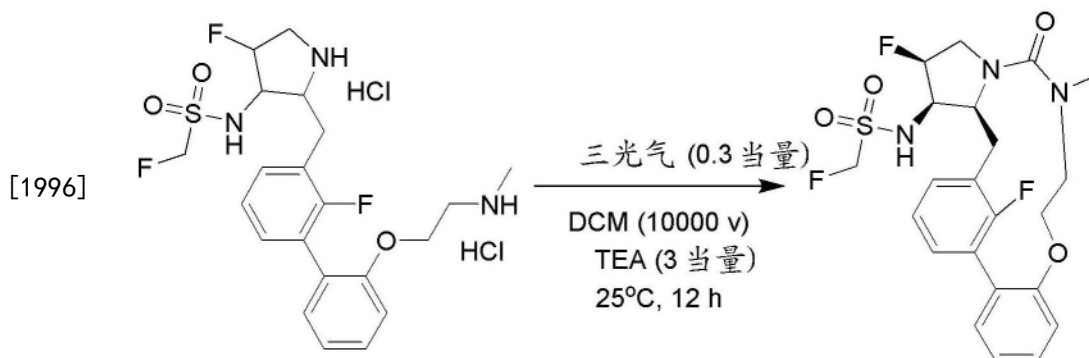
[1991] 在60°C在氮气下向3-氨基-2-((2'-((叔丁氧基羰基)-(甲基)氨基)乙氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体13 (1.00g, 1.78mmol, 1当量) 在乙腈 (10mL) 中的混合物中一次性加入氟甲磺酰氯 (354mg, 2.67mmol, 1.5当量) 和吡啶 (413 μ L, 5.34mmol, 3当量)。将混合物在60°C搅拌12h。将残余物倒入冰水 (w/w=1/1, 50mL) 中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯 (3 \times 25mL) 萃取。将合并的有机相洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化以提供作为棕色固体的标题化合物 (1g, 83.7%收率)。LCMS (方法I) (ESI+): m/z 558.1 (M-100+H)⁺, RT: 0.868min。

[1992] 步骤2: 1-氟-N-(4-氟-2-((2-氟-2'-((叔丁氧基羰基)-(甲基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的二盐酸盐



[1994] 将2-((2'-((叔丁氧基羰基)-(甲基)氨基)乙氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-4-氟-3-((氟甲基)磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的 (800mg, 1.22mmol, 1当量) 在盐酸/二氧杂环己烷 (8mL) 中的溶液在氮气气氛下在25°C搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩以提供作为白色固体的标题化合物 (556mg, 1.19mmol, 97.9%收率), 将其不经进一步纯化用在下一步中。LCMS (方法I) (ESI+): m/z 458.0 (M+H)⁺, RT: 0.508min。

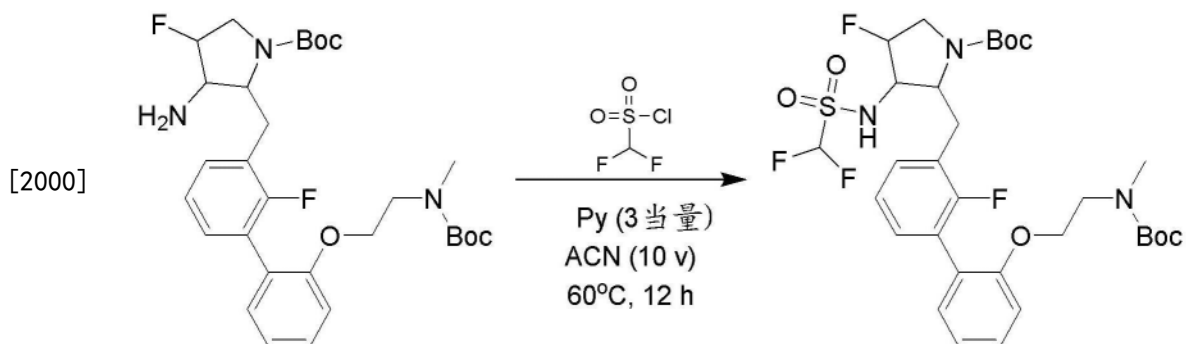
[1995] 步骤3: N-((4²S, 4³R, 4⁴S)-2², 4⁴-二氟-6-甲基-5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂 (pyrrolidina)-1(1,2), 2(1,3)-二苯杂 (dibenzena) 环九蕃 (cyclononaphane)-4³-基)-1-氟甲磺酰胺



[1997] 在25°C在氮气下向1-氟-N-(4-氟-2-((2-氟-2'-((2-(甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的二盐酸盐(200mg, 437 μ mol, 1当量)在二氯甲烷(2L)中的混合物中一次性加入三乙胺(183 μ L, 1.31mmol, 3当量)并搅拌2min。然后向混合物中加入双(三氯甲基)碳酸酯(48.00mg, 162 μ mol, 0.37当量)并在25°C搅拌12h。将残余物过滤并在真空中浓缩。如上所述建立另外两批。将所有3个反应混合物合并。将合并的粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75 \times 30mm \times 3 μ m;流动相:[水(碳酸氢钠)-乙腈];B%:30%-55%, 12min)纯化以提供作为白色固体的顺式外消旋产物(100mg),将其通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm \times 30mm, 10 μ m);流动相:[0.1% NH₃H₂O IPA];B%:60%-60%, 10min)进一步分离以提供作为白色固体的具有更短保留时间的标题化合物(50.3mg, 23.6%收率)。¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 7.43-7.34(m, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.23(td, 1H), 7.16-7.01(m, 3H), 6.97(d, 1H), 6.44(br s, 1H), 5.42-5.11(t, 3H), 4.60(ddd, 1H), 4.40-4.29(m, 1H), 4.12-3.98(m, 2H), 3.98-3.93(m, 1H), 3.93-3.81(m, 1H), 3.78-3.63(m, 1H), 3.27(br d, 1H), 3.00(td, 1H), 2.71(br d, 1H), 2.60(s, 3H)。LCMS(方法H):m/z 484(M+H)⁺(ES+)在2.80min

[1998] 实施例50. 化合物编号A1-94的合成

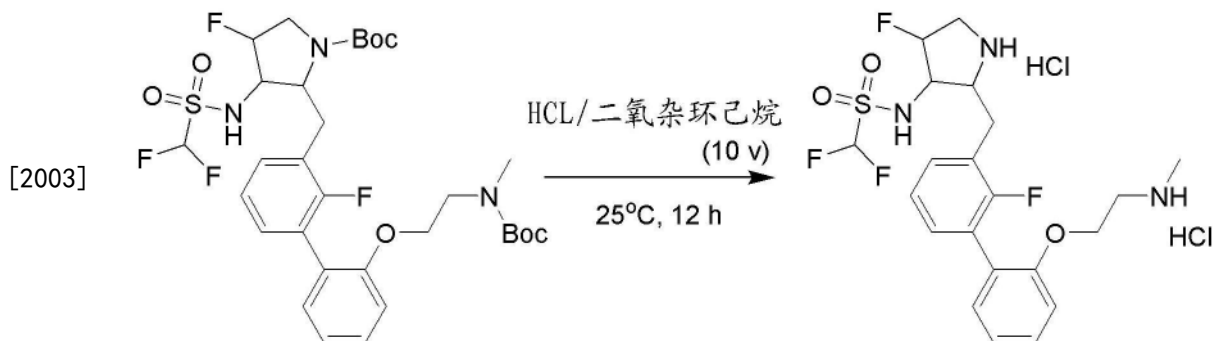
[1999] 步骤1:2-((2'-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



[2001] 在60°C在氮气下向3-氨基-2-((2'-((叔丁氧基羰基)(甲基)-氨基)乙氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的, 中间体13(1.00g, 1.78mmol, 1当量)在乙腈(10mL)中的混合物中一次性加入二氟甲磺酰氯(402mg, 2.67mmol, 1.5当量)和吡啶(431 μ L, 5.34mmol, 3当量)。将混合物在60°C搅拌12小时。将残余物倒入冰水(w/w=1/1, 50mL)中并搅拌3min。将水相用乙酸乙酯(25mL \times 3)萃取。将合并的有机相洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶, 石油

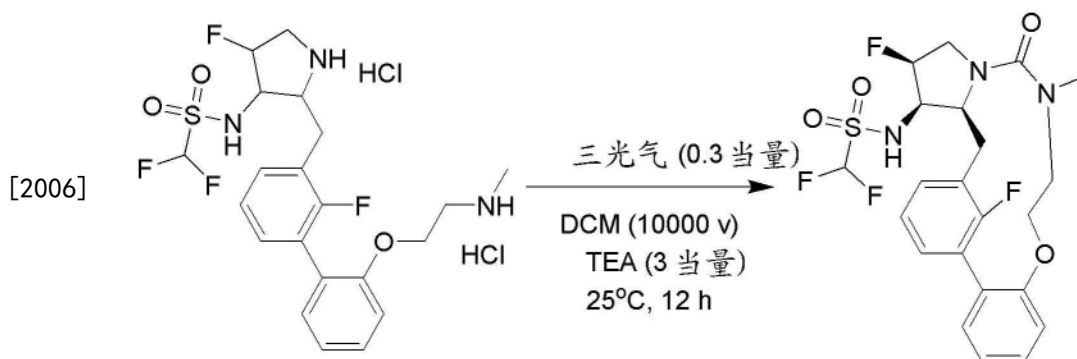
醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化以提供作为棕色固体的标题化合物(1.0g,82.3%收率)。LCMS(方法I)(ESI+):m/z576.1(M-100+H)⁺,RT:0.885min

[2002] 步骤2:1,1-二氟-N-(4-氟-2-((2-氟-2'-((2-(甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的二盐酸盐



[2004] 将2-((2'-((叔丁氧基羰基)(甲基氨基)乙氧基)-2-氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-3-((二氟甲基)磺酰氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(800mg, 1.18mmol, 1当量)在盐酸/二氧杂环己烷(8mL)中的溶液在25°C搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(560mg, 1.15mmol, 97.5%收率),将其不经进一步纯化用在下一步中。LCMS(方法I)(ESI+):m/z 476.0(M+H)⁺,RT:0.526min。

[2005] 步骤3:N-((4²S,4³R,4⁴S)-2²,4⁴-二氟-6-甲基-5-氧代-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphane)-4³-基)-1,1-二氟甲磺酰胺

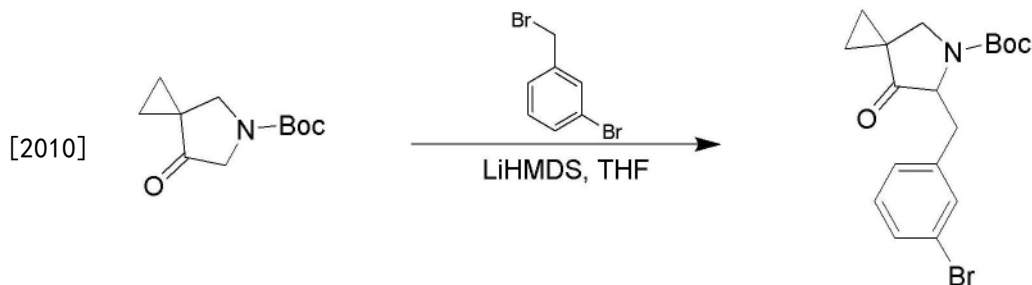


[2007] 在氮气下在25°C向1,1-二氟-N-(4-氟-2-((2-氟-2'-((2-(甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺_顺式外消旋的二盐酸盐(200mg,421μmol, 1当量)在二氯甲烷(2L)中的混合物中一次性加入三乙胺(176μL,1.26mmol, 3当量)并搅拌2min。然后向混合物中加入双(三氯甲基)碳酸酯(46mg,156μmol, 0.37当量)并在25°C搅拌12h。将残余物过滤并在真空中浓缩。如上所述建立另外两批。将所有3个反应混合物合并。将合并的粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:[水(碳酸氢铵)-乙腈];B%:30%-55%,12min)纯化以提供顺式外消旋产物(100mg),将其通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10μm);流动相:[0.1%NH₃H₂OEtOH];B%:55%-55%,10min)进一步分离以提供作为白色固体的具有更短保留时间的标题化合物(28.2mg, 收率13.37%)。1H NMR(400MHz,乙腈-d₃)δppm 7.41-7.34(m,1H),7.31(dd,1H),7.23(td,1H),7.17-7.00(m,3H),6.97(d,1H),6.59(t,1H),5.17(dt,1H),4.65-4.56(m,1H),4.39-

4.30 (m, 1H), 4.65-3.99 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.27 (br d, 1H), 3.02 (td, 1H), 2.69 (br d, 1H), 2.60 (s, 3H)。LCMS(方法H): m/z 502 (M+H)⁺ (ES+) 在2.78min

[2008] 用于制备中间体14的程序

[2009] 步骤-1: 6-(3-溴苄基)-7-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯



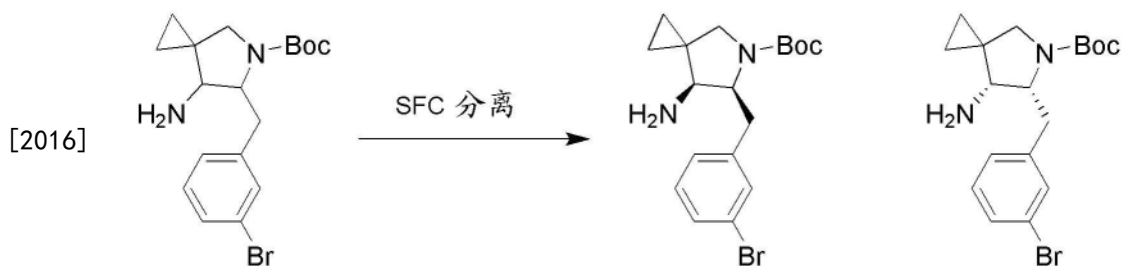
[2011] 在氮气下在-70℃历时5分钟向7-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯(0.9g, 4.26mmol, 1当量)在四氢呋喃(1.0mL)中的溶液中逐滴加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂在四氢呋喃中的溶液(1M, 4.26mL, 1当量), 在这期间维持温度低于-70℃。将反应混合物历时5min温热至25℃并在25℃搅拌0.5小时。然后在-70℃历时5min加入在四氢呋喃(1mL)中的1-溴-3-(溴甲基)苯(1.12g, 4.47mmol, 1.05当量)。将反应混合物在25℃搅拌另外2h。将反应混合物用MeOH淬灭, 并在减压下浓缩以产生残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/0至95/5)纯化以提供作为无色油的标题化合物(0.42g, 23%收率)。LCMS(方法J) (ESI+): m/z 324.0 (M+H-56)⁺, RT: 0.876min

[2012] 步骤-2: 7-氨基-6-(3-溴苄基)螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的



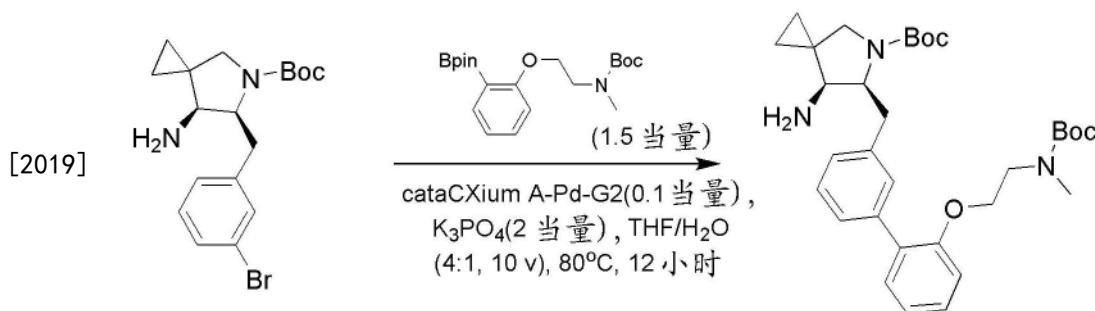
[2014] 将6-(3-溴苄基)-7-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯(0.42g, 1.10mmol, 1当量)、甲酸铵(244mg, 3.87mmol, 3.5当量)在甲醇(1.0mL)中的混合物用氮气脱气和净化3次, 然后加入二[2-(2-吡啶基)苯基]铱(1+); 2-(2-吡啶基)吡啶; 六氟磷酸盐(18mg, 22.1μmol, 0.02当量)。将混合物在氮气气氛下在80℃搅拌3h。将反应混合物用水(5.0mL)淬灭, 并然后用乙酸乙酯(5.0mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物(420mg, 粗制物), 将其直接用于下一步。LCMS(方法J) (ESI+): m/z 325.2 (M+H-56)⁺, RT: 0.670min

[2015] 步骤3: (6S, 7S)-7-氨基-6-(3-溴苄基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯



[2017] 将7-氨基-6-(3-溴苄基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯_顺式外消旋的(20g, 40.2mmol, 1当量)通过SFC(柱: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相:A:CO₂ B:EtOH(0.1%IPA m, v/v); 梯度:B%:5%-50%, 3min)分离以提供作为无色油的具有更短保留时间的标题化合物(6.95g, 31.9%收率)。

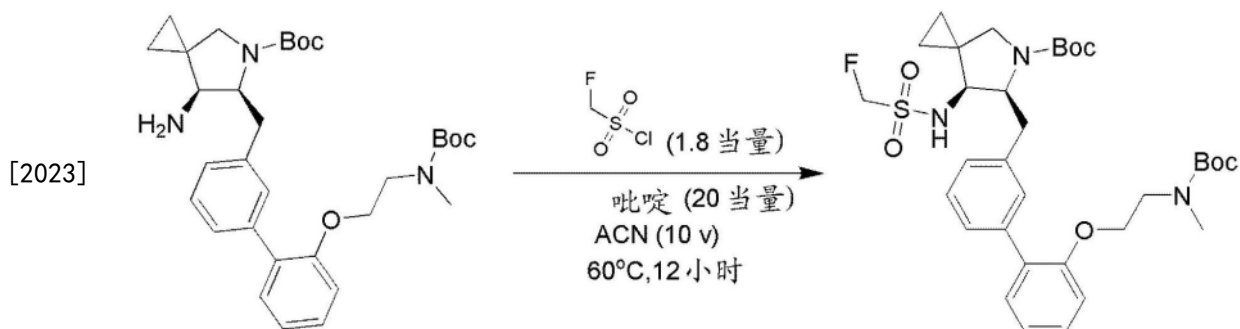
[2018] 步骤4: (6S, 7S)-7-氨基-6-((2'-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-[1, 1'-联苯]-3-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯(中间体14)



[2020] 向(6S, 7S)-7-氨基-6-(3-溴苄基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯(820mg, 2.15mmol, 1当量)在四氢呋喃(12.8mL)和水(3.2mL)中的溶液中加入磷酸钾(913mg, 4.30mmol, 2当量)和(2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯, 中间体12(1.22g, 3.23mmol, 1.5当量)。然后将[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯; 双(1-金刚烷基)-丁基-磷烷(144mg, 215 μ mol, 0.1当量)加入混合物中。将氮气在反应混合物中鼓泡2min。将混合物在80°C搅拌12h。将反应混合物倒入盐水(30mL)中, 并将混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取。将水相用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯(10:1-1:1)洗脱以提供作为黄色油的标题化合物(1.1g, 92.7%收率)。LCMS(方法I)(ESI+): m/z 552.2(M+H)⁺, RT: 0.718min。

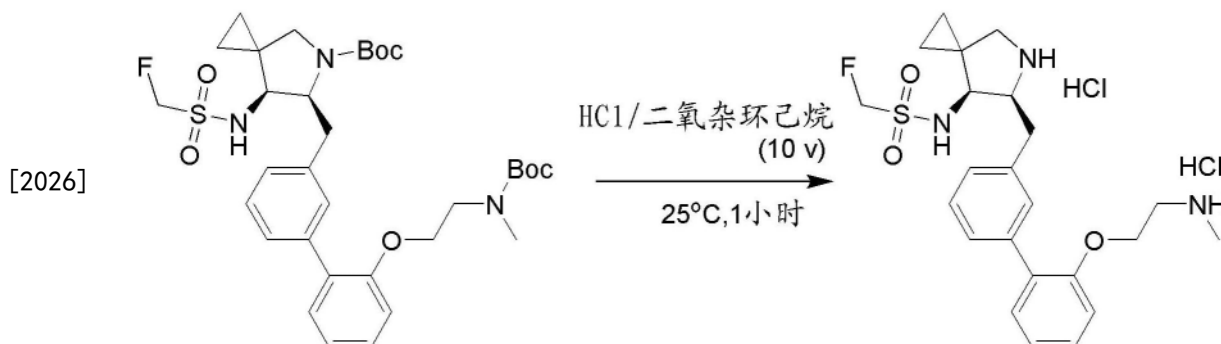
[2021] 实施例51. 化合物编号A1-93的合成

[2022] 步骤1: (6S, 7S)-6-((2'-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-[1, 1'-联苯]-3-基)甲基)-7-((氟甲基)磺酰氨基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯



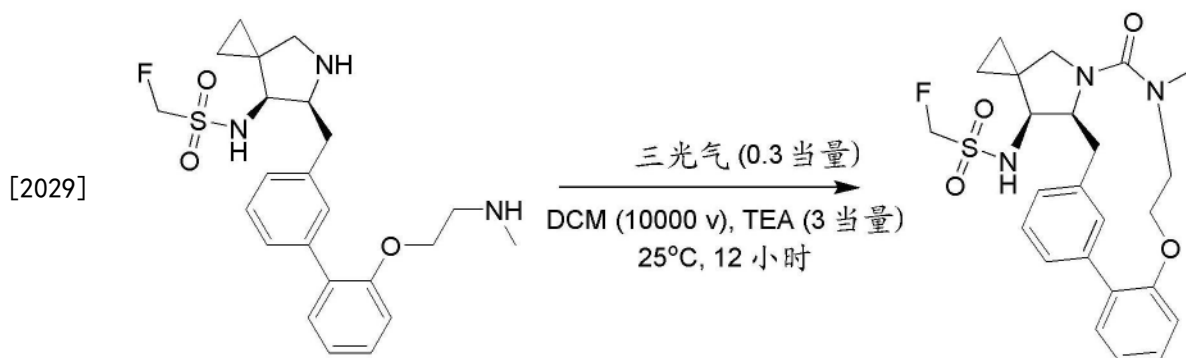
[2024] 向(6S,7S)-7-氨基-6-((2'- (2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯,中间体14(458mg,830 μ mol,1当量)在乙腈(4mL)中的溶液中加入吡啶(1.34mL,16.6mmol,20当量)和氟甲磺酰氯(198mg,1.49mmol,1.8当量)。然后将反应混合物在60 $^{\circ}$ C搅拌12h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液(25mL)中,并将混合物用乙酸乙酯(25mL)萃取。将水相用乙酸乙酯(3 \times 15mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用石油醚:乙酸乙酯(10:1-3:1)洗脱以提供作为黄色油的标题化合物(425mg,收率79.0%)。LCMS(方法I)(ESI+):m/z 548.1(M-100) $^{+}$,RT:0.897min。

[2025] 步骤2:1-氟-N-((6S,7S)-6-((2'- (2- (甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基)甲磺酰胺二盐酸盐



[2027] 将(6S,7S)-6-((2'- (2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-7-((氟甲基)磺酰氨基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯(425mg,1当量)在盐酸/二氧杂环己烷(5mL)中的溶液在25 $^{\circ}$ C搅拌1h。将混合物浓缩以提供作为黄色油的标题化合物(280mg,95.4%收率)。LCMS(方法I)(ESI+):m/z 448.1(M+H) $^{+}$,RT:0.540min。

[2028] 步骤3:1-氟-N-((2'S,3'S)-6'-甲基-5'-氧代螺[环丙烷-1,4'-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphan)]-3'-基)甲磺酰胺

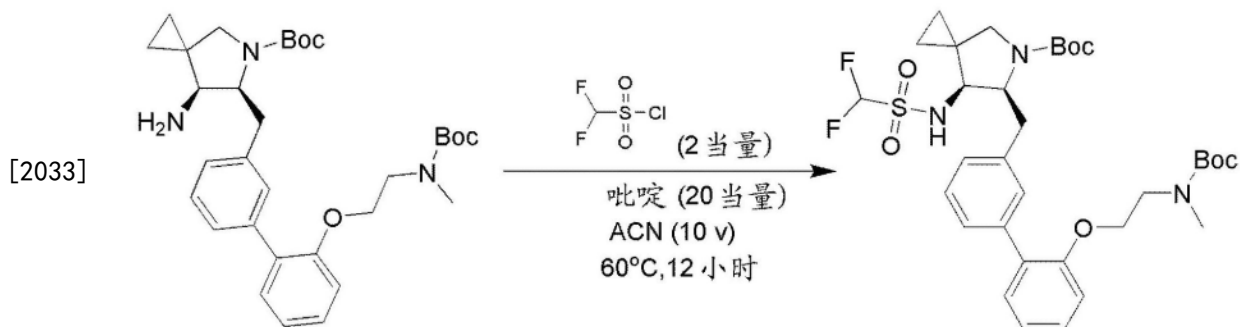


[2030] 向1-氟-N-((6S,7S)-6-((2'- (2- (甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基)甲磺酰胺二盐酸盐(353mg,789 μ mol,1当量)在二氯甲烷(3.6L)中的溶液中加入三乙胺(329 μ L,2.37mmol,3当量)。然后将在二氯甲烷(2mL)中的三光气(70mg,237 μ mol,0.3当量)逐滴加入反应混合物中。将溶液在25 $^{\circ}$ C搅拌12h。将反应混合物浓缩以提供残余物。将残余物通过制备型HPLC(碱性条件。柱:Waters Xbridge Prep OBD C18150 \times 40mm \times 10 μ m;流动相:[水(碳酸氢铵)-乙腈];B%:35%-65%,8min)纯化以提供作

为白色固体的标题化合物 (48mg, 9.89% 收率)。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δppm 7.71 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.20 (dt, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 5.33-5.25 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 0.93-0.85 (m, 1H), 0.68-0.53 (m, 3H)。LCMS (方法H) :m/z 474 (M+H)⁺ (ES+) 在 2.89min

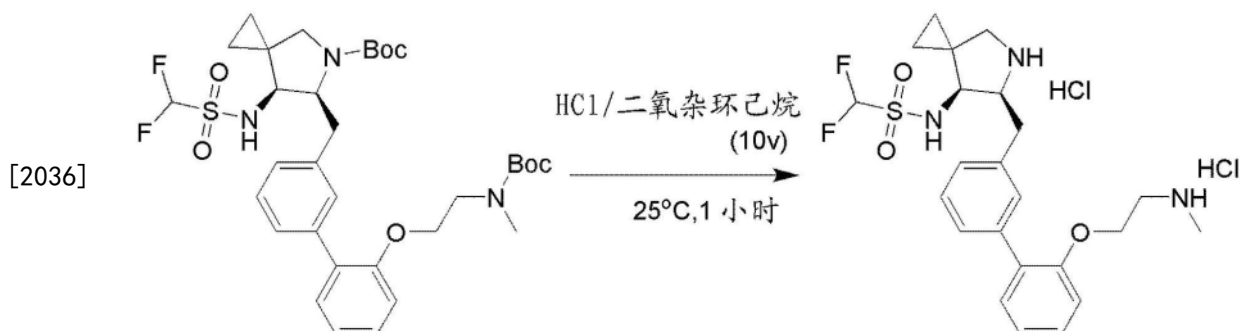
[2031] 实施例52. 化合物编号A1-95的合成

[2032] 步骤1: (6S,7S)-6-((2'-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-7-((二氟甲基)磺酰氨基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯



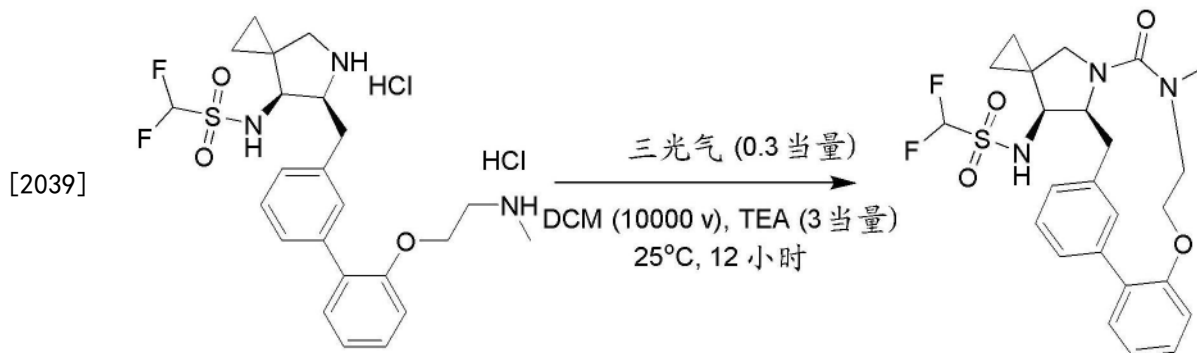
[2034] 向 (6S,7S)-7-氨基-6-((2'-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯, 中间体14 (458mg, 830μmol, 1当量) 在乙腈 (4mL) 中的溶液中加入吡啶 (1.34mL, 16.6mmol, 20当量) 和二氟甲磺酰氯 (250mg, 1.66mmol, 2当量)。将反应混合物在 60°C 搅拌 12h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢铵溶液 (20mL) 中, 并将混合物用乙酸乙酯 (25mL) 萃取。将水相用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供残余物。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (10:1 至 3:1) 洗脱, 以提供作为黄色油的标题化合物 (156mg, 28.2% 收率)。LCMS (方法I) (ESI⁺) :m/z 566.2 (M-100)⁺, RT: 0.921min。

[2035] 步骤2: 1,1-二氟-N-((6S,7S)-6-((2'-(2-(甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基)甲磺酰胺二盐酸盐



[2037] 将 (6S,7S)-6-((2'-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-7-((二氟甲基)磺酰氨基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯 (216mg, 324μmol, 1当量) 在 HCl/二氧杂环己烷 (2mL) 中的溶液在 25°C 搅拌 1h。将反应物在真空中浓缩以提供作为浅黄色固体的标题化合物 (130mg, 86.0% 收率)。LCMS (方法I) (ESI⁺) :m/z 466.1 (M+H)⁺, RT: 0.564min。

[2038] 步骤3:1,1-二氟-N-((2'S,3'S)-6'-甲基-5'-氧代螺[环丙烷-1,4'-9-氧杂-6-氮杂-4(2,1)-吡咯烷杂(pyrrolidina)-1(1,2),2(1,3)-二苯杂(dibenzena)环九蕃(cyclononaphan)]-3'-基)甲磺酰胺



[2040] 向1,1-二氟-N-((6S,7S)-6-((2'- (2- (甲基氨基) 乙氧基) - [1,1'-联苯]-3-基) 甲基) -5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基) 甲磺酰胺二盐酸盐(92mg, 198 μ mol, 1当量) 在二氯甲烷(1000mL) 中的溶液中加入三乙胺(83 μ L, 592 μ mol, 3当量)。将在二氯甲烷(2mL) 中的三光气(18mg, 59.3 μ mol, 0.3当量) 逐滴加入反应混合物中。将溶液在25°C 搅拌12h。将反应混合物浓缩以提供残余物。将残余物通过制备型HPLC(碱性条件柱: Phenomenex C1875 \times 30mm \times 3 μ m; 流动相: [水(NH₃·H₂O+碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 30%-60%, 8min) 纯化以提供作为白色固体的标题化合物(22mg, 22.6% 收率)。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 7.75-7.67 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 2H), 3.71 (br d, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.26 (d, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.73-2.42 (m, 5H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.70-0.55 (m, 3H)。LCMS(方法H): m/z 492 (M+H)⁺ (ES+) 在2.97min

[2041] 实施例53. 示例性化合物的食欲素2型受体激动剂活性。

[2042] 稳定细胞系生成。稳定地表达人食欲素2型或人食欲素1型受体的细胞的获得: 为了获得稳定的细胞系, 将食欲素受体cDNA插入到pcDNA3.1(+) 质粒载体中, 并通过G418抗药性选择鉴定克隆。选择表现出响应于食欲素A的功能活性的克隆并进行连续培养。将OX2R-CHO和OX1R-CHO的单个克隆大量培养并冷冻以生成用于常规筛选的细胞库。

[2043] 食欲素2型受体激动剂活性的测量。将表达人食欲素2型受体(hOX2R) 或人食欲素1型受体(hOX1R) 的中国仓鼠卵巢(CHO) 细胞以每孔10,000个细胞接种于384孔黑色透明底板(BD Flacon) 的每个孔中, 并在37°C、5% CO₂ 的条件下在含有10% 胎牛血清(Sigma Aldrich) 的Ham氏F12(Gibco) 培养基中培养24小时。除去培养基后, 加入50 μ l 测定缓冲液1 (0.1% 牛血清白蛋白(Sigma Aldrich)、20mM HEPES(Molecular Dimensions)、250mM 丙磺舒(Sigma Aldrich)、1X钙5染料(Molecular Devices) 在Hank氏平衡盐溶液(Invitrogen) 中), 并将细胞在37°C、5% CO₂ 的条件下温育60分钟。将试验化合物溶解在二甲亚砜(Sigma Aldrich) 中至10mM, 并然后用测定缓冲液2 (20mM HEPES, Hank氏平衡盐溶液, 0.1% 牛血清白蛋白) 稀释。对于该反应, 使用Fluorescent Imaging Plate Reader TETRA (FLIPR TETRA: 由Molecular Devices制造) 加入试验化合物溶液(10 μ l), 每一秒测量每个孔的荧光值(激发波长488nm, 测量波长570nm), 持续2分钟, 并使用荧光值的面积作为细胞内Ca²⁺ 浓度的指标来确定激动剂活性。假设仅添加稀释缓冲液的孔的荧光值为0% 并且添加10nM人食

欲素A(Tocris)缓冲液的孔的荧光值为100%，计算试验化合物的激动剂活性，每种化合物的激动剂活性值 EC_{50} 和 E_{max} 如下表1所示。本文中使用的 E_{max} 表示当食欲素A被转化为完全激动剂时在10 μ M浓度的值(激动剂活性的最大值:100%)。

[2044] 表1中hOx2 p EC_{50} 的值以范围呈现,其中 $6.0 \leq "+" < 7.0$, $7.0 \leq "++" < 8.0$, $8.0 \leq "+++" < 9.0$, 和 $9.0 \leq "++++" < 10.0$ 。

[2045] 表1中hOx2 E_{max} 的值以范围呈现,其中 $40 \leq "F" < 50$, $50 \leq "E" < 60$, $60 \leq "D" < 70$, $70 \leq "C" \leq 80$, $80 \leq "B" < 90$, $90 \leq "A" \leq 100$, 和 $100 < "A+"$ 。

[2046] 表1

[2047]

化合物编号	hOx2 p EC_{50}	hOx2 E_{max}
A1-1	+	C
A1-2	+	D
A1-3	+++	A
A1-4	+	B
A1-6	++	A

化合物编号	hOx2 p EC_{50}	hOx2 E_{max}
A1-7	++	A
A1-10	++++	A
A1-13	++	A
A1-14	++	A
A1-15	+++	A

化合物编号	hOx2 pEC ₅₀	hOx2 E _{max}
A1-16	++	A
A1-18	+++	A
A1-19	+	B
A1-20	+	A
A1-22	++	C
A1-22	+	C
A1-23	+	C
A1-26	+	F
A1-27	+++	A
A1-28	++	A
A1-29	+	A
A1-30	++	A
A1-31	+	B
A1-36	+	B
A1-39	+++	A
A1-41	++	B
A1-42	++++	A
A1-43	+	B
A1-48	++	A
A1-49	++	A
A1-50	+++	A
A1-51	++	A
A1-52	+++	A
A1-53	++	A
A1-54	++	A
A1-56	+	B
A1-59	++	A
A1-60	++	B
A1-61	++	B
A1-63	++	B
A1-64	++	A
A1-65	++	A
A1-66	++	A
A1-67	++	A
A1-68	++	A

[2048]

化合物编号	hOx2 pEC ₅₀	hOx2 E _{max}
A1-69	++	B
A1-70	++	A
A1-71	++	B
A1-72	+++	A+
A1-73	+++	A+
A1-74	++	A
A1-75	++	C
A1-76	+++	A+
A1-77	++	A
A1-78	+++	A
A1-79	+++	A+
A1-80	+++	A+
A1-81	+++	A
A1-82	+++	A+
A1-83	+++	B
A1-84	++++	A+
A1-85	++	A
A1-86	+++	C
A1-87	+++	A
A1-88	++	F
A1-89	++	A
A1-90	++++	A
A1-91	+++	A
A1-92	+++	A
A1-93	+++	A
A1-94	+++	A
A1-95	+++	A
A1-96	++	B
A1-97	++	C
A1-98	++++	A+
A1-99	++	B
A1-100	+++	A
A1-101	+++	A+
A1-102	++	B

[2049] 等同方案

[2050] 在以上所附描述中阐述了本公开内容的一个或多个实施方案的细节。尽管与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料都可以用于实践或试验本公开内容,但现在描述优选的方法和材料。本公开内容的其它特征、目的和优点将从说明书和权利要求书显而易见。在说明书和所附权利要求书中,单数形式包括复数指示物,除非上下文另外清楚地指明。除非另外定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。在本说明书中引用的所有专利和出版物通过引用并入。

[2051] 前述描述仅为了说明的目的而呈现,且无意将本公开内容限制为所公开的精确形式,而是由所附权利要求书限制。