



(10) 授权公告号 CN 109996790 B

(45) 授权公告日 2023.05.16

(21) 申请号 201780071688.4

(22) 申请日 2017.09.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109996790 A

(43) 申请公布日 2019.07.09

(30) 优先权数据
62/396,561 2016.09.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/052106 2017.09.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/053447 EN 2018.03.22

(73) 专利权人 H.隆德贝克有限公司
地址 丹麦渥尔比

(72) 发明人 谢丽尔·A·格莱斯
丹尼尔·J·布扎德

迈克尔·B·沙格哈飞

奥利维亚·D·韦伯

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞

(51) Int.Cl.
C07D 295/096 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105517547 A, 2016.04.20
CN 104159581 A, 2014.11.19
Jani Korhonen et al.. Piperazine and
piperidine carboxamides and carbamates as
inhibitors of fatty acid amide hydrolase
(FAAH) and monoacylglycerol lipase
(MAGL).《Bioorganic & Medicinal
Chemistry》.2014,第22卷6694-6705.

审查员 李虎强

权利要求书5页 说明书133页

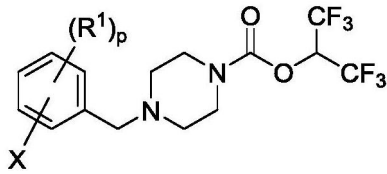
(54) 发明名称

哌嗪氨基甲酸酯及其制备和使用方法

(57) 摘要

本文提供了哌嗪氨基甲酸酯和包含所述化合物的药物组合物。本发明的化合物和组合物可用作MAGL和/或ABHD6的调节剂。此外,本发明的化合物和组合物可用于治疗疼痛。

1. 式 (III) 化合物, 或其药学上可接受的盐:



式(III);

其中:

X为-N(R²)(R³)、-C₁₋₆烷基-N(R⁴)(R⁵)或-C(O)N(R⁴)(R⁵);

每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN;

R²和R³与它们所附接至的氮一起形成

(i) C₂-C₈杂环烷基;或

(ii) C₂-C₈杂芳基;

其中所述C₂-C₈杂环烷基或所述C₂-C₈杂芳基被一个R⁶取代且任选地被一个或两个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基的额外的取代基取代;

R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成

(i) C₂-C₈杂环烷基;或

(ii) C₂-C₈杂芳基;

其中所述C₂-C₈杂环烷基或所述C₂-C₈杂芳基被一个R⁷取代且任选地被一个或两个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基的额外的取代基取代;

R⁶为-C₁₋₆烷基-CO₂H或-N(R⁸)-C₁₋₆烷基-CO₂H;

R⁷为-CO₂H、-C₁₋₆烷基-CO₂H或-N(R⁹)-C₁₋₆烷基-CO₂H;

R⁸为H或C₁₋₆烷基;

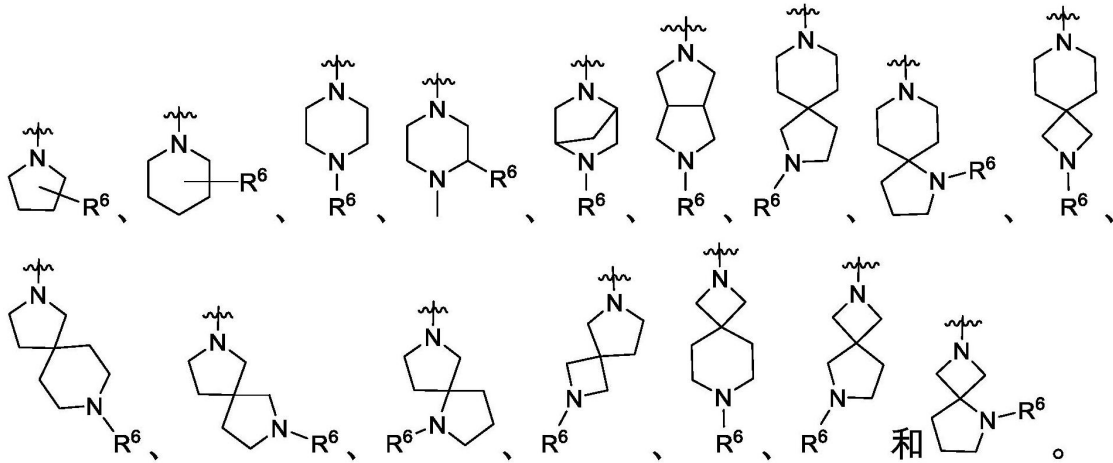
R⁹为H或C₁₋₆烷基;且

p为0、1、2、3或4。

2. 如权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中X为-N(R²)(R³)。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的C₂-C₈杂环烷基:

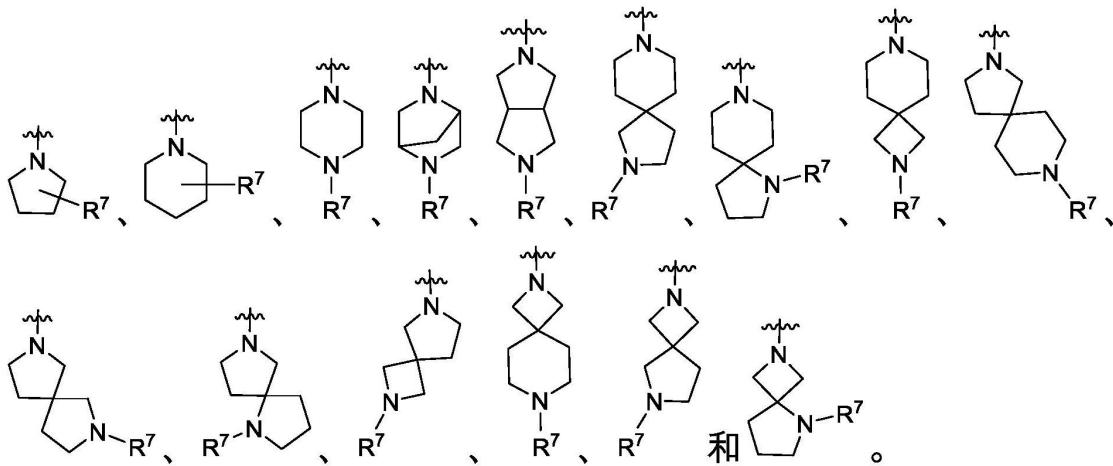


4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为-CH₂CO₂H。

5. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为-C₁₋₆烷基-N(R⁴)(R⁵)或-C(O)N(R⁴)(R⁵)。

6. 如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基。

7. 如权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的C₂-C₈杂环烷基:



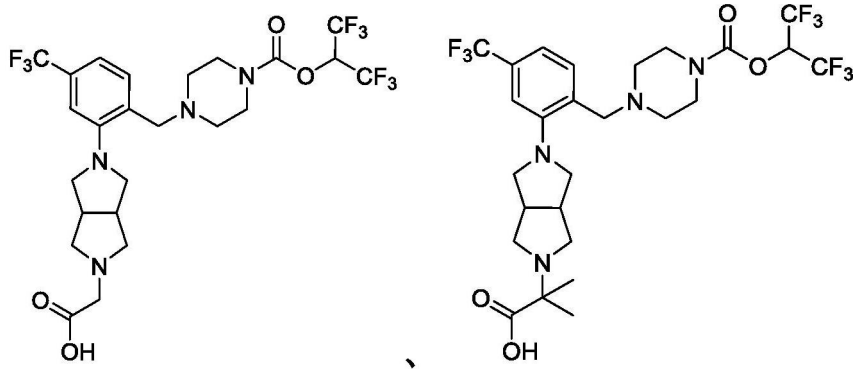
8. 如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷为-CH₂CO₂H。

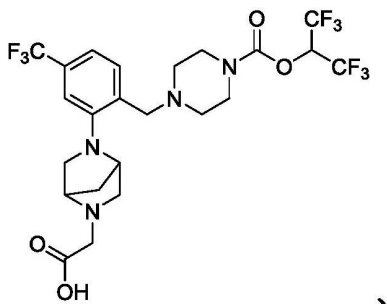
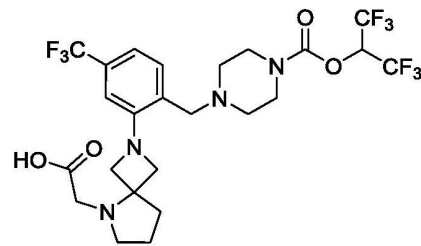
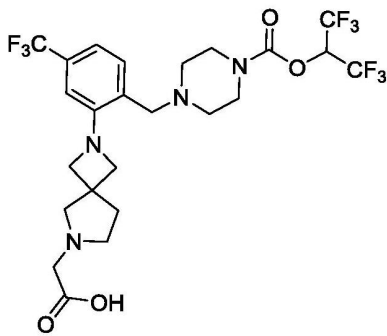
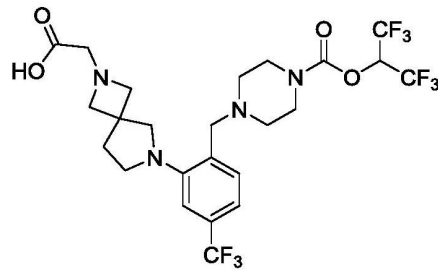
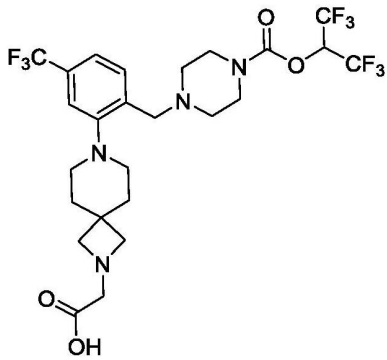
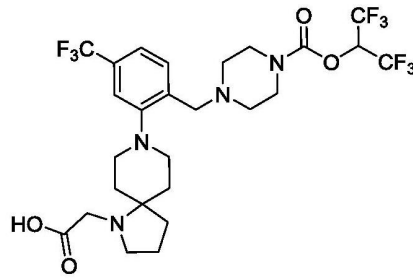
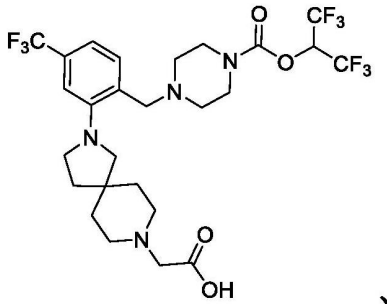
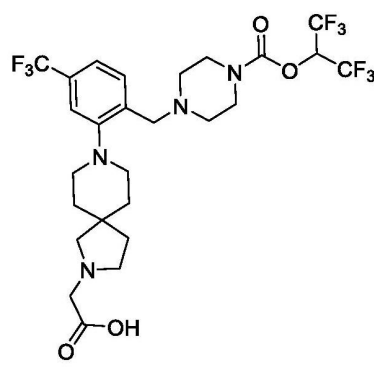
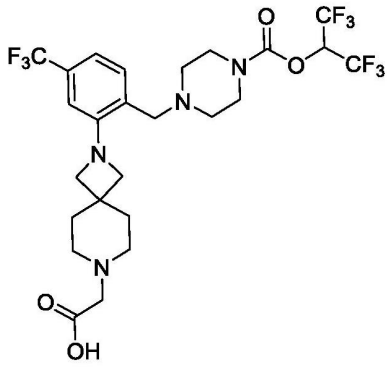
9. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R¹独立地为卤素。

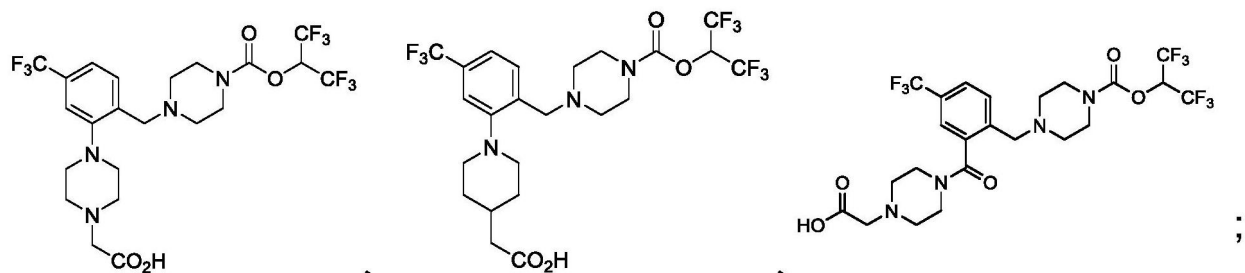
10. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

11. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1。

12. 如权利要求1所述的化合物,其选自:







或其药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

15. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物在制备用于治疗患者的疼痛的药物中的用途。

16. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的疾病或病症的药物中的用途,其中所述疾病或病症选自多发性硬化、阿尔茨海默病和炎性肠病。

哌嗪氨基甲酸酯及其制备和使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年9月19日提交的美国临时申请62/396,561的权益,该临时申请通过引用以其全文并入本文。

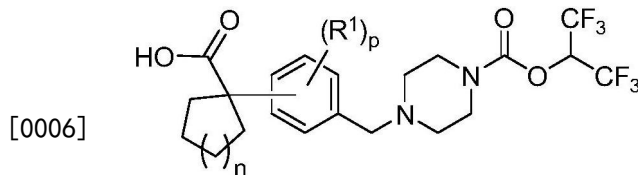
背景技术

[0003] 单酰基甘油脂肪酶(MAGL)是神经系统中负责水解内源性大麻素类如2-AG(2-花生四烯酰甘油)——一种基于花生四烯酸酯的脂质——的酶。丝氨酸水解酶 α - β -水解酶结构域6(ABHD6)是另一种脂质介质。

发明内容

[0004] 本发明提供了例如作为MAGL和/或ABHD6调节剂的化合物和组合物,及其作为药剂的用途,其制备方法,以及包含所公开的化合物作为至少一种活性成分的药物组合物。本发明还提供了所公开的化合物作为药物的用途和/或在制备用于抑制温血动物如人的MAGL和/或ABHD6活性的药物中的用途。

[0005] 在一个方面是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I);

[0007] 其中:

[0008] 每个 R^1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN;

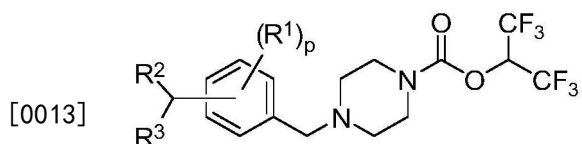
[0009] n 为1或2;且

[0010] p 为0、1、2、3或4。

[0011] 在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为卤素。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为-Cl。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为- CF_3 。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为- CH_3 。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为- OCH_3 。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷氧基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为- OCH_3 。在

一些实施方案中是式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中是式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为0、1、2或3。在一些实施方案中是式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1或2。在一些实施方案中是式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1。在一些实施方案中是式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为0。在一些实施方案中是式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 n 为1。在一些实施方案中是式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 n 为2。

[0012] 在另一个方面是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(II);

[0014] 其中:

[0015] 每个 R^1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN;

[0016] R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成

[0017] (i) C_2-C_7 杂环烷基;或

[0018] (ii) C_2-C_9 杂芳基;

[0019] 其中所述 C_2-C_7 杂环烷基或所述 C_2-C_9 杂芳基被一个 R^4 取代且任选地被一个或两个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的额外的取代基取代;

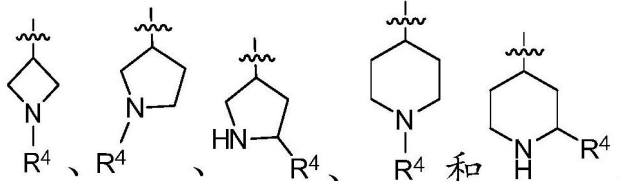
[0020] R^4 为 $-CO_2H$ 或 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H ;且

[0021] p 为0、1、2、3或4。

[0022] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为卤素。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为-Cl。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷氧基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为0、1、2或3。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1或2。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中p为0。在一些实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2 - C_7 杂环烷基。在一些实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起

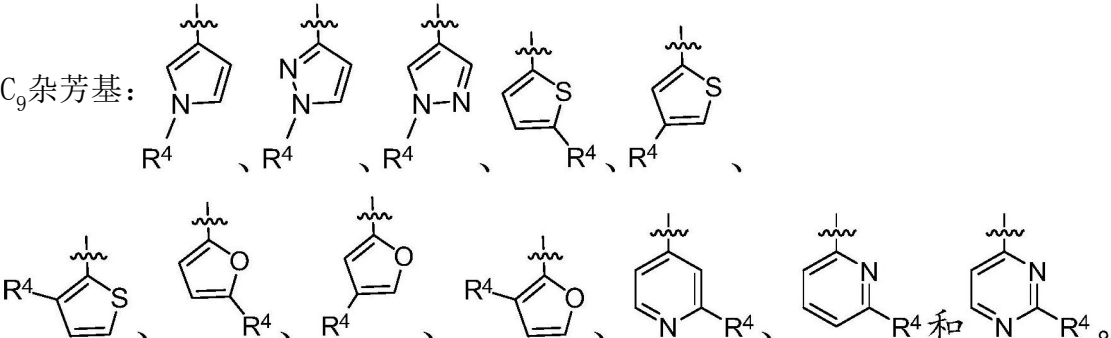
形成选自以下基团的 C_2 - C_7 杂环烷基:



在一些

实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2 - C_9 杂芳基。在一些实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成选自以下基团的 C_2 -

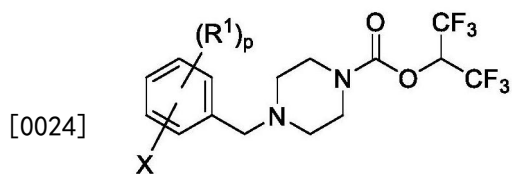
C_9 杂芳基:



在一些

实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 为 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。

[0023] 在另一个方面是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(III);

[0025] 其中:

[0026] X为 $-N(R^2)(R^3)$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^4)(R^5)$ 或 $-C(O)N(R^4)(R^5)$;

[0027] 每个 R^1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 $-OH$ 或 $-CN$;

[0028] R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成

[0029] (i) C_2 - C_8 杂环烷基;或

[0030] (ii) C_2 - C_8 杂芳基;

[0031] 其中所述 C_2 - C_8 杂环烷基或所述 C_2 - C_8 杂芳基被一个 R^6 取代且任选地被一个或两个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的额外的取代基取代;

[0032] R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成

[0033] (i) C_2 - C_8 杂环烷基;或

[0034] (ii) C_2 - C_8 杂芳基;

[0035] 其中所述 C_2 - C_8 杂环烷基或所述 C_2 - C_8 杂芳基被一个 R^7 取代且任选地被一个或两个

选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的额外的取代基取代；

[0036] R^6 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 或 $-N(R^8)-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H ；

[0037] R^7 为 $-CO_2H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 或 $-N(R^9)-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H ；

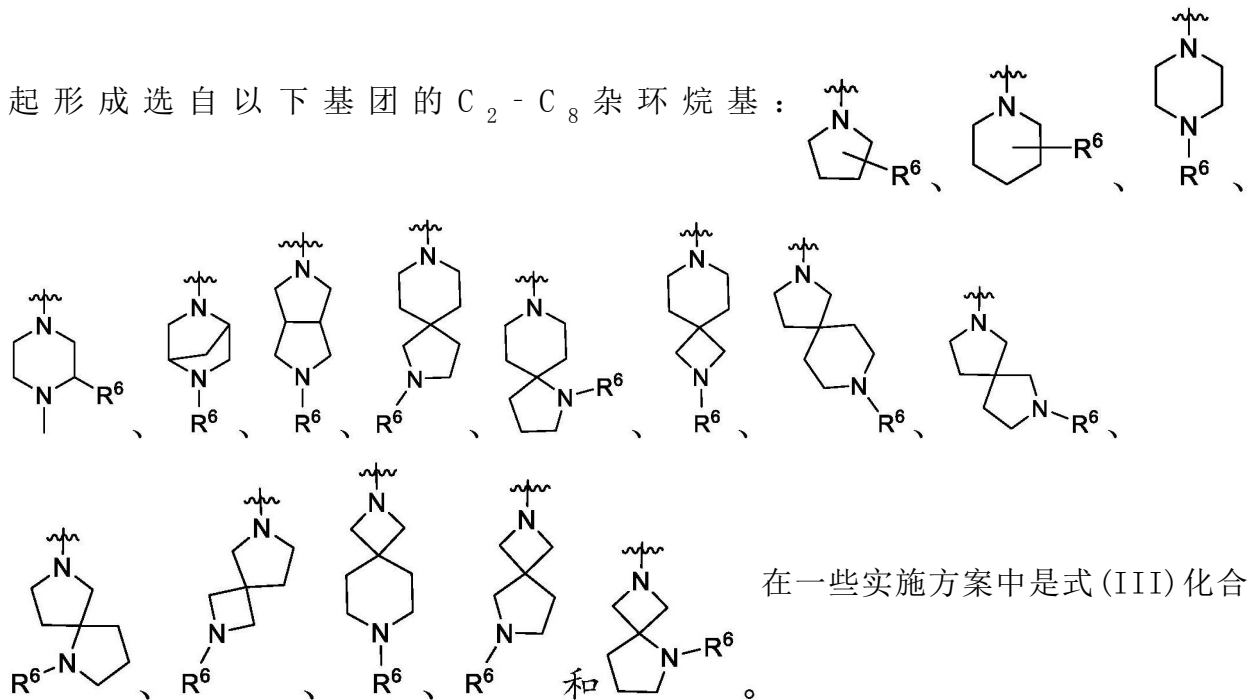
[0038] R^8 为H或 C_{1-6} 烷基；

[0039] R^9 为H或 C_{1-6} 烷基；且

[0040] p为0、1、2、3或4。

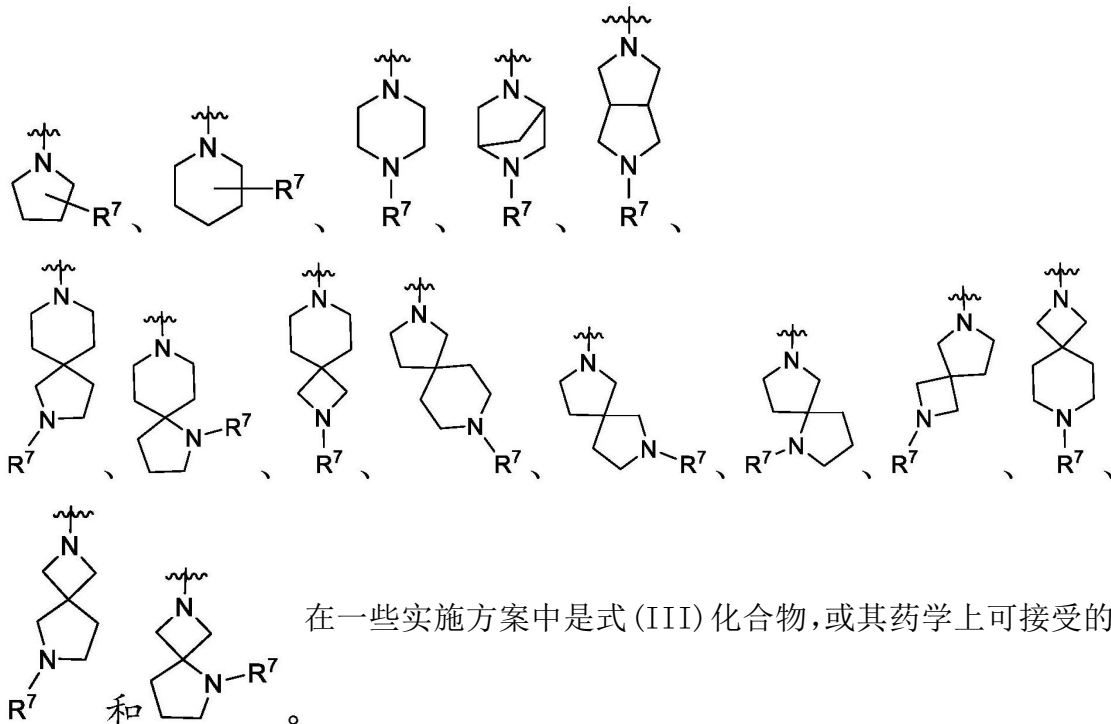
[0041] 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为 $-N(R^2)$ (R^3)。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂环烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一

起形成选自以下基团的 $C_2 - C_8$ 杂环烷基：

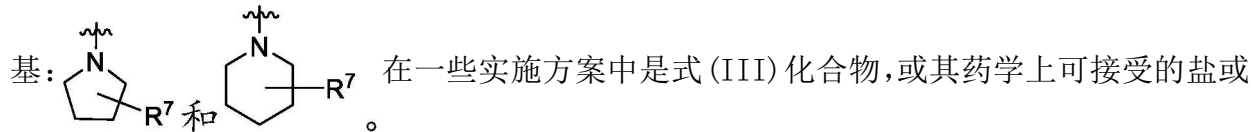


在一些实施方案中是式 (III) 化合

物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^4)$ (R^5) 或 $-C(O)N(R^4)$ (R^5)。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^4)$ (R^5)。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为 $-CH_2N(R^4)$ (R^5)。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为 $-C(O)N(R^4)$ (R^5)。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2-C_8 杂环烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的 $C_2 - C_8$ 杂环烷基：



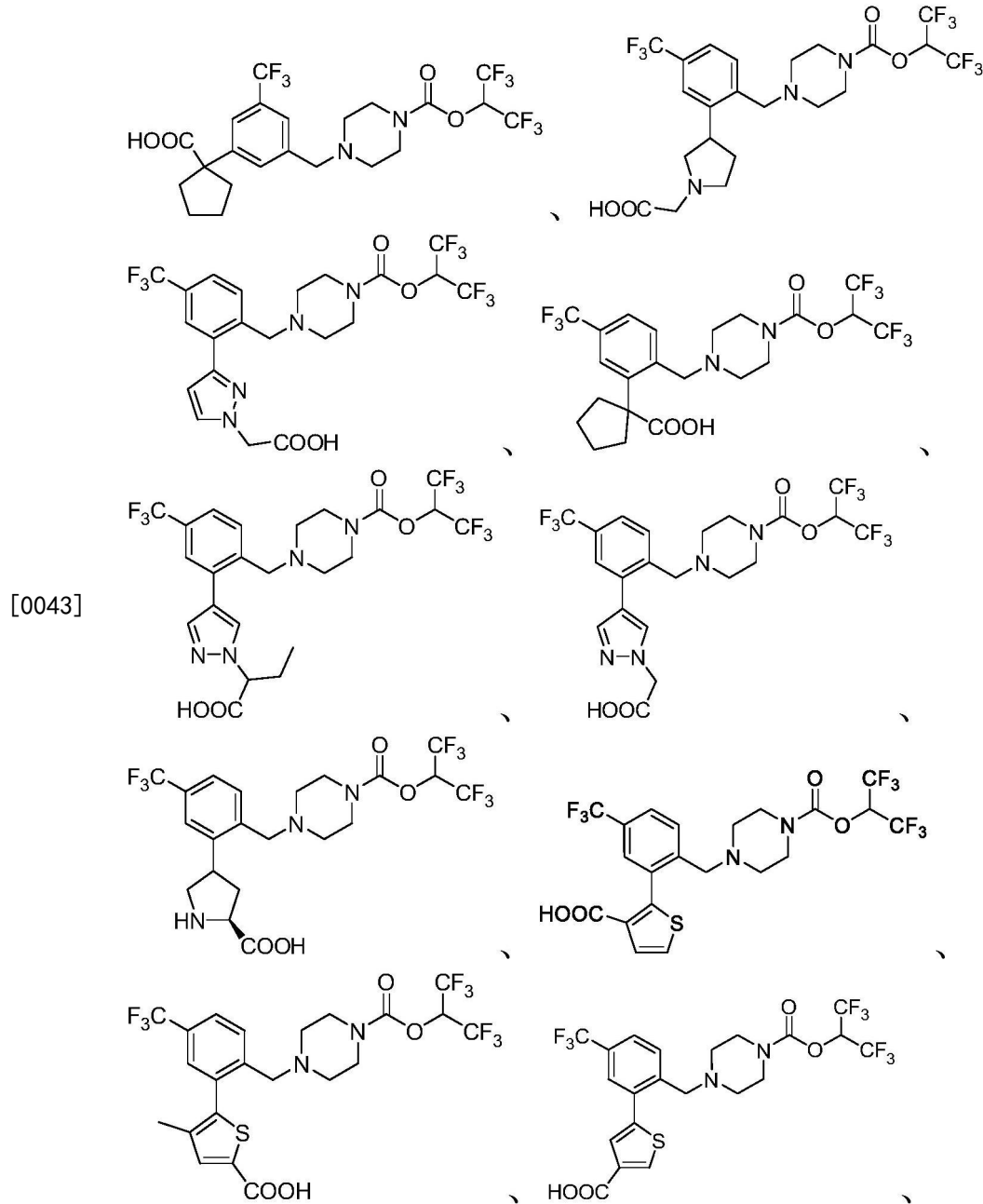
化物,其中 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^7 为 $-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的 C_2-C_8 杂环烷基:



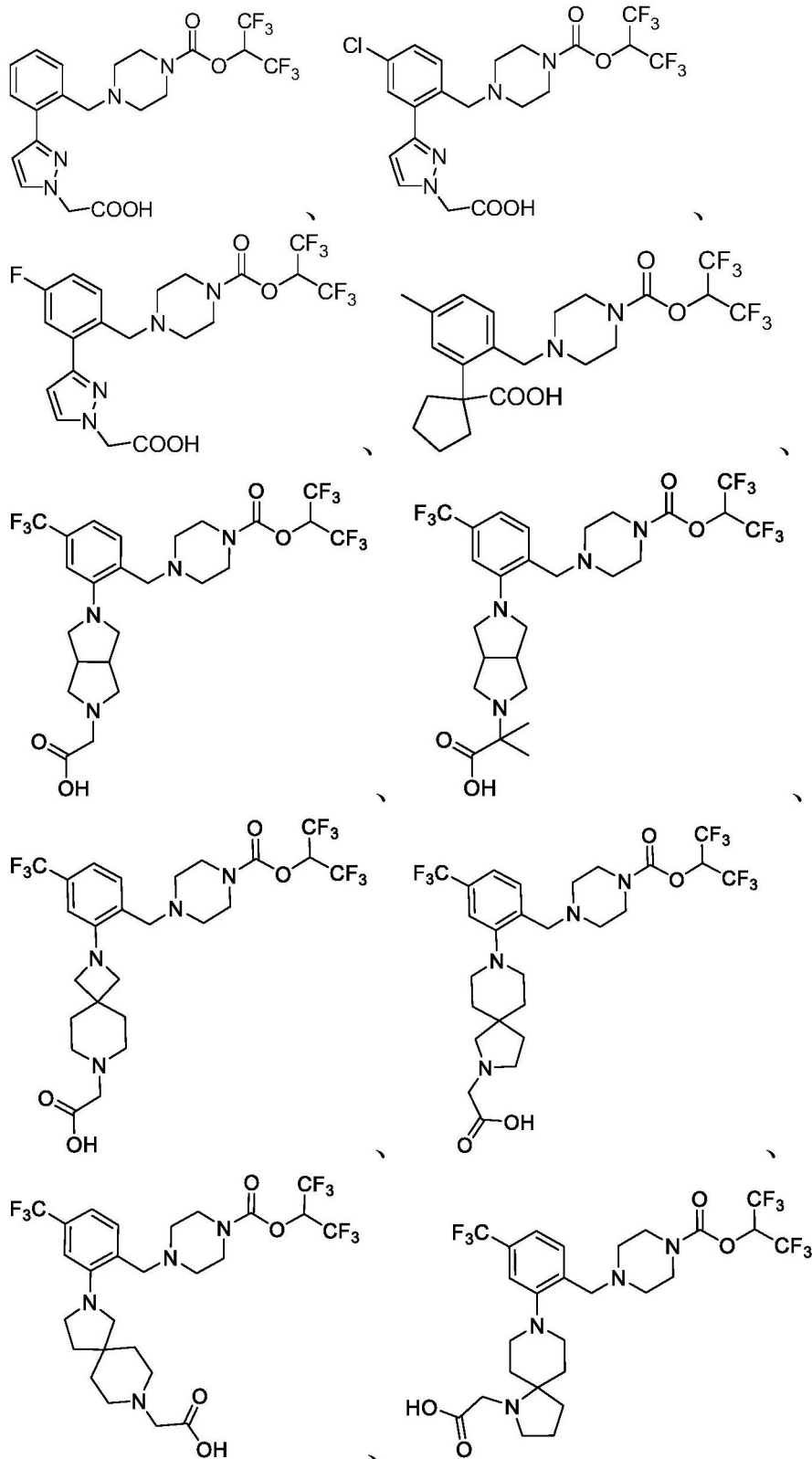
溶剂化物,其中 R^7 为 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^7 为 $-N(R^9)-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^7 为 $-N(R^9)-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^9 为H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为卤素。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为-Cl。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷氧基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为0、1、2或3。在一些实

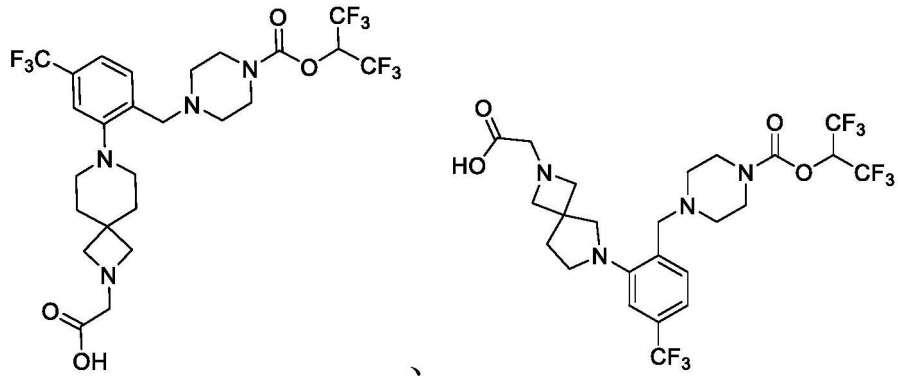
施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1或2。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为0。

[0042] 在另一个方面是选自以下的化合物:

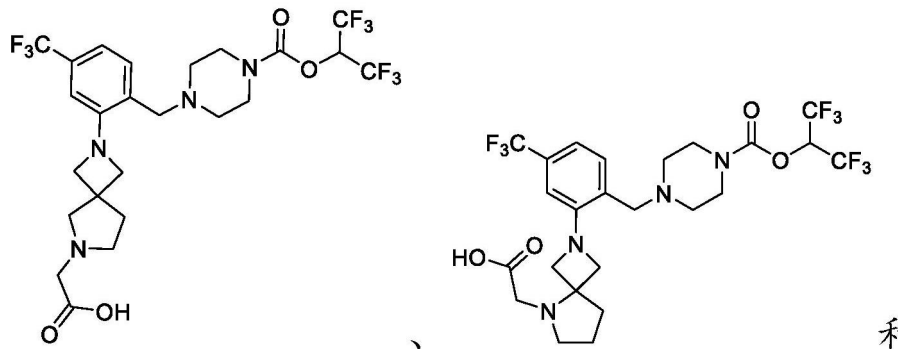


[0044]

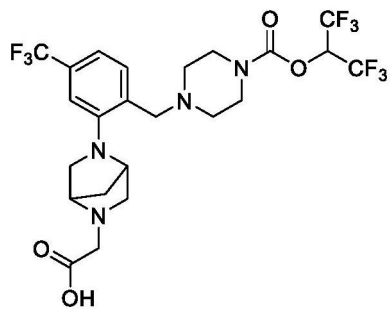




[0045]



和

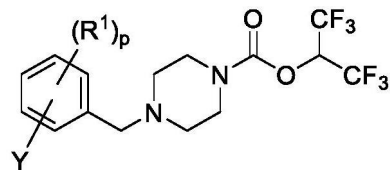


;

[0046] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0047] 在另一个方面是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

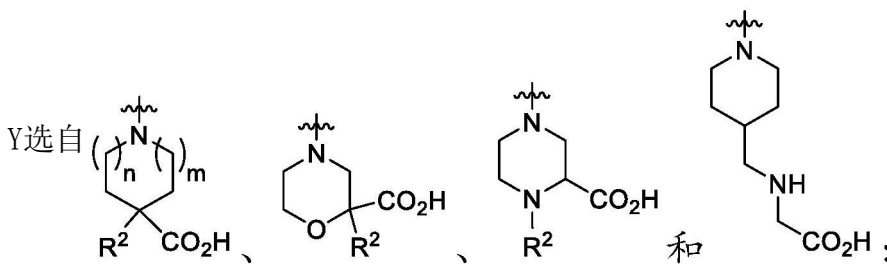
[0048]



式(IV);

[0049] 其中:

[0050]



[0051] 每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN;

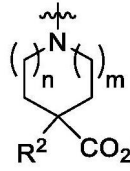
[0052] R^2 为 C_{1-6} 烷基;

[0053] m为0、1或2;

[0054] n为0或1;且

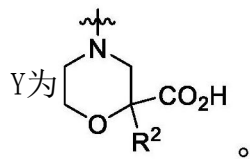
[0055] p为0、1、2、3或4。

[0056] 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为

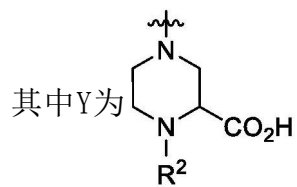


在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

m为1且n为0。在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为2且n为0。在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1且n为1。在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

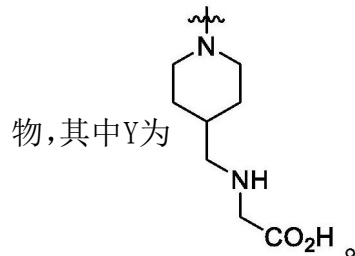


Y为 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,



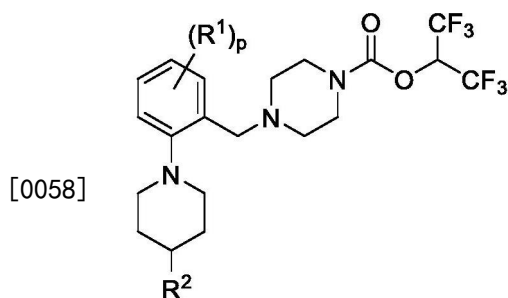
其中Y为 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

化物,其中 R^2 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化



物,其中Y为

[0057] 在另一个方面是式 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0058]

式(V);

[0059] 其中:

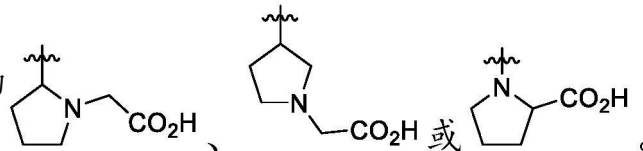
[0060] 每个 R^1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 $-OH$ 或 $-CN$;

[0061] R^2 为被 $-CO_2H$ 或 $-CH_2CO_2H$ 取代的吡咯烷环;且

[0062] p 为0、1、2、3或4。

[0063] 在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 为被 $-CO_2H$ 取代的吡咯烷环。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 为被 $-CH_2CO_2H$ 取代的吡咯烷环。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学

上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^2 为



[0064] 在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为卤素。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-Cl$ 。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{1-6} 卤代烷氧基。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 为 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R^1 独立地为 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为0、1、2或3。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1或2。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1。在一些实施方案中是式(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为0。

[0065] 在另一个实施方案中是一种药物组合物,其包含本文描述的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0066] 在另一个实施方案中是治疗患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文描述的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以治疗所述疼痛。在一些实施方案中,该疼痛是神经性疼痛。在一些实施方案中,该疼痛是炎性痛。

[0067] 在另一个实施方案中是治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文描述的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病选自多发性硬化、阿尔茨海默病和炎性肠病。在一些实施方案中,该疾病或病症是多发性硬化。在一些实施方案中,该疾病或病症是阿尔茨海默病。在一些实施方案中,该疾病或病症是炎性肠病。

具体实施方式

[0068] 本发明至少部分地涉及MAGL和/或ABHD6调节剂或抑制剂。例如,本文提供了能够抑制MAGL和/或ABHD6的化合物。

[0069] 如在本文及所附权利要求书中使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一个”、“一种”以及“该”包括复数引用物。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂,并且提及“该细胞”包括提及一个或多个细胞(或多种细胞)及其等同物。当在本文中针对物理性质(如分子量)或化学性质(如化学式)使用某范围时,旨在包括范围的所有组合和亚组合以及其中的具体实施方案。术语“约”在指代数值或数值范围时,意指所指代的数值或数值范围是实验变异性内(或统计实验误差内)的近似,因此,该数值或数值范围在所述数值或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(以及相关的术语如“包括”或“具有”或“含有”)并非旨在排除在其他某些实施方案中,例如,本文所述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案可“由所述特征组成”或“基本由所述特征组成”。

[0070] 定义

[0071] 如在本说明书及所附权利要求书中所使用的,除非指出意思相反,否则下列术语具有以下所述的含义。

[0072] 如本文所用的, C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。 C_1-C_x 是指构成其所指代部分的碳原子的数目(不包括可选的取代基)。

[0073] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。

[0074] “氰基”是指 $-CN$ 基团。

[0075] “硝基”是指 $-NO_2$ 基团。

[0076] “氧杂”是指 $-O-$ 基团。

[0077] “氧代”是指 $=O$ 基团。

[0078] “硫代”是指 $=S$ 基团。

[0079] “亚氨基”是指 $=N-H$ 基团。

[0080] “肟基(oximo)”是指 $=N-OH$ 基团。

[0081] “烷基”或“亚烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度、具有1-15个碳原子(例如, C_1-C_{15} 烷基)的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中,烷基包含1-13个碳原子(例如, C_1-C_{13} 烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1-8个碳原子(例如, C_1-C_8 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1-5个碳原子(例如, C_1-C_5 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1-4个碳原子(例如, C_1-C_4 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1-3个碳原子(例如, C_1-C_3 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1-2个碳原子(例如, C_1-C_2 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如, C_1 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5-15个碳原子(例如, C_5-C_{15} 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5-8个碳原子(例如, C_5-C_8 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含2-5个碳原子(例如, C_2-C_5 烷基)。在其他实施方案中,烷基包含3-5个碳原子(例如, C_3-C_5 烷基)。在其他实施方案中,该烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。该烷基通过单键与分子的其余部分附接。除非在本说明书中另有特别说明,否则烷基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基(oximo)、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)$

OR^a 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0082] “烷氧基”是指通式为 $-O-$ 烷基的通过氧原子键合的基团, 其中烷基为如以上定义的烷基链。

[0083] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳双键且具有2-12个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中, 烯基包含2-8个碳原子。在其他实施方案中, 烯基包含2-4个碳原子。该烯基通过单键与分子的其余部分附接, 例如, 乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有特别说明, 否则烯基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代: 卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0084] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳三键、具有2-12个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中, 炔基包含2-8个碳原子。在其他一些实施方案中, 炔基具有2-4个碳原子。该炔基通过单键与分子的其余部分附接, 例如, 乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有特别说明, 否则炔基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代: 卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、

[0085] $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基

[0086] “芳基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而由芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅包含氢和来自6-18个碳原子的碳, 其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的, 即, 其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。衍生出芳基的环系包括但不限于诸如苯、茚、茚满、茚、四氢化萘和萘等基团。除非在本说明书中另有特别说明, 否则术语“芳基”或前缀“芳-”(如在“芳烷基”中)意在包括任选地被一个或多个取代基所取代的芳基基团, 该取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤代基团取代)、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每个 R^b

独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0087] “芳基氧基”是指通式为-O-芳基的通过氧原子键合的基团,其中芳基如上文所定义。

[0088] “芳烷基”是指式-R^c-芳基的基团,其中R^c为如上文所定义的亚烷基链,例如,亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。

[0089] “芳烷基氧基”是指通式为-O-芳烷基的通过氧原子键合的基团,其中芳烷基如上文所定义。

[0090] “芳烯基”是指式-R^d-芳基的基团,其中R^d为如上文所定义的亚烯基链。芳烯基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳烯基基团的亚烯基链部分如上文针对亚烯基所定义的任选地被取代。

[0091] “芳炔基”是指式-R^e-芳基的基团,其中R^e为如上文所定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳炔基基团的亚炔基链部分如上文针对亚炔基链所定义的任选地被取代。

[0092] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基团,其包括稠环或桥环体系,具有3至15个碳原子。在某些实施方案中,环烷基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中,环烷基包含5至7个碳原子。该环烷基通过单键与分子的其余部分附接。环烷基是饱和的(即仅包含单一的C-C键)或部分不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。单环环烷基的实例包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳原子(例如,C₃-C₈环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至7个碳原子(例如,C₃-C₇环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至6个碳原子(例如,C₃-C₆环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至5个碳原子(例如,C₃-C₅环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至4个碳原子(例如,C₃-C₄环烷基)。部分不饱和的环烷基还被称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括,例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环环烷基基团包括,例如,金刚烷基、降冰片基(即,双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“环烷基”意在包括任选地被一个或多个取代基所取代的环烷基基团,该取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t为1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤代基团取代)、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0093] “卤代”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代取代基。

[0094] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团所取代的如上定义的烷基基团。

[0095] “氟烷基”是指被一个或多个如上定义的氟代基团所取代的如上定义的烷基,例

如,三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。氟烷基的烷基部分如以上针对烷基基团所述任选地被取代。

[0096] “卤代烷氧基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团所取代的如上定义的烷氧基基团。

[0097] “杂环烷基”是指稳定的3-18元非芳香环基团,其包含2-12个碳原子和1-6个选自氮、氧和硫的杂原子。除非在说明书中另有明确说明,否则杂环烷基是单环、双环、三环或四环的环系,其包括稠环、螺环或桥环体系。杂环烷基中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂环烷基是部分或完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基通过环中的任何原子与该分子的其余部分附接。这类杂环烷基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噁唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中另有明确说明,否则术语“杂环烷基”意在包括任选地被一个或多个取代基取代的如上定义的杂环烷基基团,该取代基选自烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0098] “杂芳基”是指由包含1至17个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的5至18元芳环基团衍生的基团。如本文所用的,杂芳基基团是单环、双环、三环和四环环系,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子与分子的其余部分附接。除非在说明书中另有明确说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选地被一个或多个取代基所取代的如上定义的杂芳基基团,该取代基选自烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0099] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基,并且其中杂芳基与该分子的其余部分的附接点是通过杂芳基中的氮原子。N-杂芳基如上文针对杂芳基所述任选地被取代。

[0100] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基,其中杂芳基与该分子的其余部分的附接点是通过杂芳基中的碳原子。C-杂芳基如上文针对杂芳基所述任选地被取代。

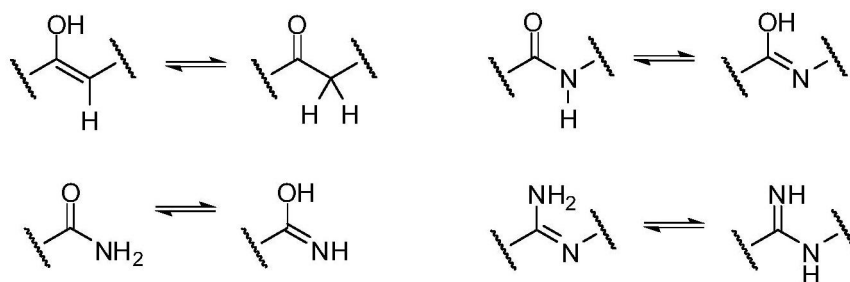
[0101] “杂芳基氧基”是指通式为-O-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中杂芳基如上文所定义。

[0102] “杂芳基烷基”是指式-R^c-杂芳基的基团,其中R^c为如上文所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂芳基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

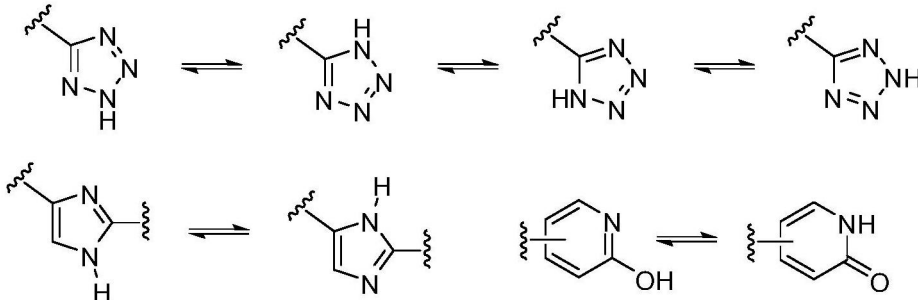
[0103] “杂芳基烷氧基”是指通式为-O-R^c-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中R^c为如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂芳基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷氧基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

[0104] 在一些实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心,并因此产生对映异构体、非对映异构体以及根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。除非另有说明,否则本发明意在涵盖本文公开的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,除非另有说明,否则本发明意在同时包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样,还意在包括所有可能的异构体,以及其外消旋形式和光学纯形式,和所有互变异构形式。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0105] “互变异构体”是指这样的分子,其中质子从分子的一个原子移动到同一分子的另一原子是可能的。在某些实施方案中,本文提出的化合物作为互变异构体存在。在互变异构化可能的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0106]



[0107] “可选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并意指

该描述包括该事件或情形发生的情况和其没有发生的情况。例如，“任选取代的芳基”意指芳基基团被取代或未被取代，并意指该描述既包括取代的芳基基团也包括没有取代的芳基基团。

[0108] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文描述的任意一种化合物的药学上可接受的盐意在包括任意的和所有的药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0109] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐，其在生物学上或其他方面不是不合需要的，并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。也包括用如下有机酸形成的盐：诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等，并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此，示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐（参见，例如，Berge S.M等人，“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997)）。碱性化合物的酸加成盐通过使其游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐而制备。

[0110] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐，其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱而制备的。在一些实施方案中，药学上可接受的碱加成盐用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。源于无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。源于有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺（包括天然存在的取代的胺），环胺和碱离子交换树脂，例如，异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人，同上。

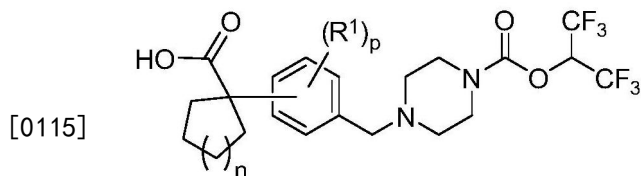
[0111] 如本文所用的，“治疗”或“处理”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益或期望结果的途径，该结果包括但不限于治疗性益处和/或预防性益处。所谓“治疗性益处”意指使正在治疗的潜在病症的消除或改善。另外，治疗性益处也可以如下实现：一种或多种与潜在病症相关的生理学症状得到根除或改善，使得在患者中观察到起色，虽然该患者仍受到潜在病症的折磨。对于预防性益处，将组合物施用于处于发生特定疾病的风险中的患者，或报告疾病的一种或多种生理学症状的患者，即便尚未作出该疾病的诊断。

[0112] 化合物

[0113] 本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物是MAGL和/或

ABHD6的调节剂。这些化合物和包含这些化合物的组合物可用于治疗疼痛。在一些实施方案中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物可用于治疗多发性硬化、阿尔茨海默病或炎性肠病。

[0114] 在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I);

[0116] 其中:

[0117] 每个 R^1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN;

[0118] n 为1或2;且

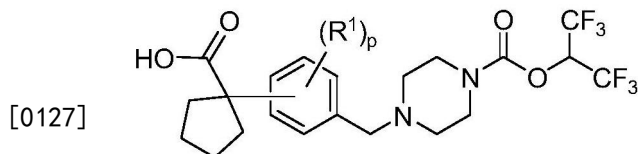
[0119] p 为0、1、2、3或4。

[0120] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 n 为1。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 n 为2。

[0121] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为0、1、2或3。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为0、1或2。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为1或2。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为0或1。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为0。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为1。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为2。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为3。在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中 p 为4。

[0122] 在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为卤素。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为-Cl。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为-F。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为- CH_3 。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为- CF_3 。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1且 R^1 为- OCH_3 。在一些实施

[0126] 在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(Ia);

[0128] 其中:

[0129] 每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OH、-OCF₃或-CN;

[0130] 且p为0、1、2、3或4。

[0131] 在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1、2或3。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1或2。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1或2。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0或1。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为2。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为3。在式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为4。

[0132] 在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-Cl。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-F。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CH₃。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CF₃。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCH₃。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷氧基。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCF₃。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₃₋₈环烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OH。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CN。

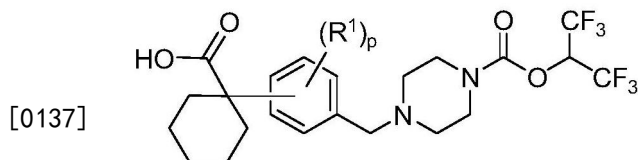
[0133] 在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为

2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

[0134] 在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

[0135] 在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为4且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。

[0136] 在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(Ib);

[0138] 其中:

[0139] 每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OH、-OCF₃或-CN;

[0140] 且p为0、1、2、3或4。

[0141] 在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1、2或3。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1或2。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1或2。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0或1。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为2。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为3。在式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为4。

[0142] 在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-Cl。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-F。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CH₃。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CF₃。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCH₃。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷氧基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCF₃。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₃₋₈环烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OH。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CN。

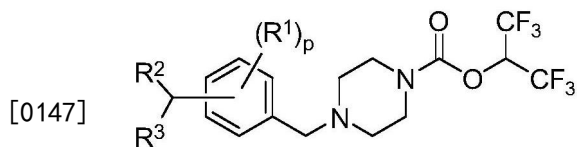
[0143] 在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中p为2且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

[0144] 在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

[0145] 在一些实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为4且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。

[0146] 在一些实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(II);

[0148] 其中:

[0149] 每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN;

[0150] R²和R³与它们所附接至的碳一起形成

[0151] (i) C₂-C₇杂环烷基;或

[0152] (ii) C₂-C₉杂芳基;

[0153] 其中所述C₂-C₇杂环烷基或所述C₂-C₉杂芳基被一个R⁴取代且任选地被一个或两个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基的额外的取代基取代;

[0154] R⁴为-CO₂H或-C₁₋₆烷基-CO₂H;且

[0155] p为0、1、2、3或4。

[0156] 在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1、2或3。在式(II)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为

0、1或2。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1或2。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0或1。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为2。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为3。在式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为4。

[0157] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-Cl。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-F。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CH₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CF₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCH₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷氧基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCF₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₃₋₈环烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OH。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CN。

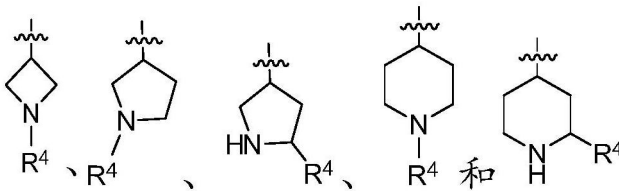
[0158] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合

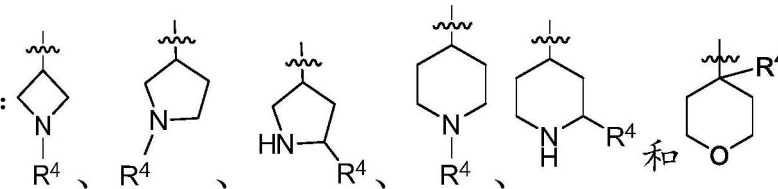
物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

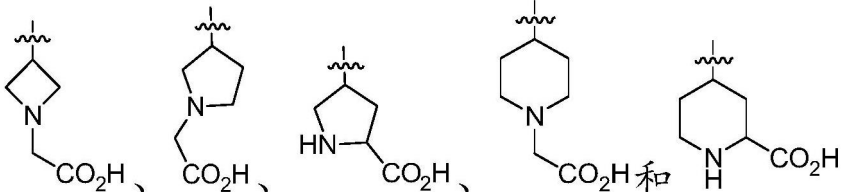
[0159] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

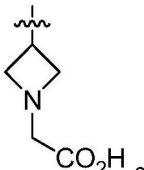
[0160] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为4且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。

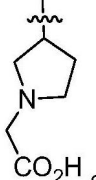
[0161] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-C₁₋₆烷基-CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-CH₂CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-CH₂CH₂CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-CH(CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-CH(CH₂CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成被一个R⁴取代的C₂₋₇杂环烷基,且R⁴为-CH₂CH(CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的碳一起形成选自以下基团的C₂₋

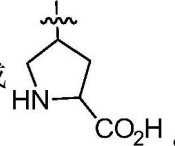
C_7 杂环烷基： 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成选自以下基团的 C_2 - C_7 杂环烷基:

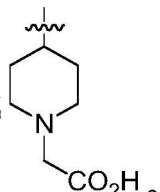
 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 为 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成选自以下基团的 C_2 - C_7 杂环烷基:

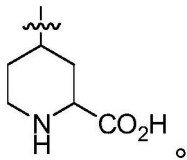
 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成

 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2

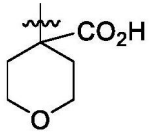
和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在一些实

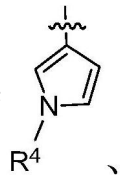
施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶

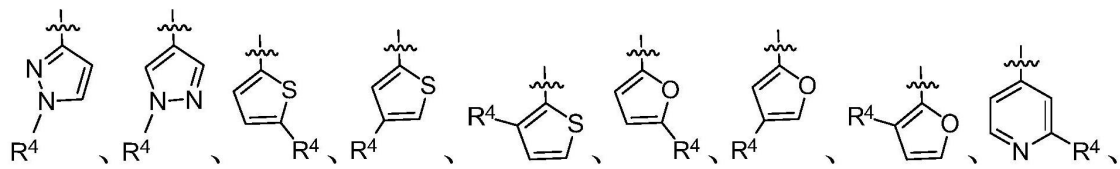
剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在一些实施方案中是式

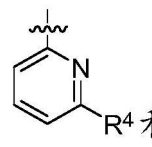
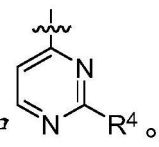
(II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成



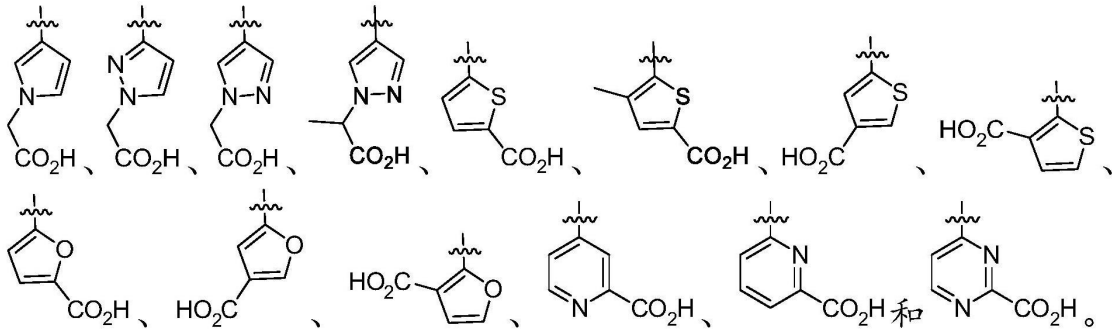
[0162] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-CH_2CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-CH(CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-CH(CH_2CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成被一个 R^4 取代的 C_2-C_9 杂芳基,且 R^4 为 $-CH_2CH(CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成选自以下基团的 C_2-C_9 杂芳基: 

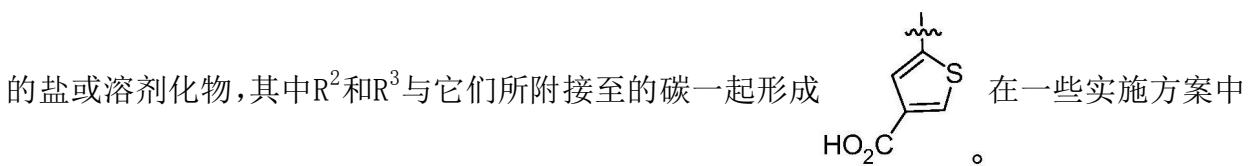
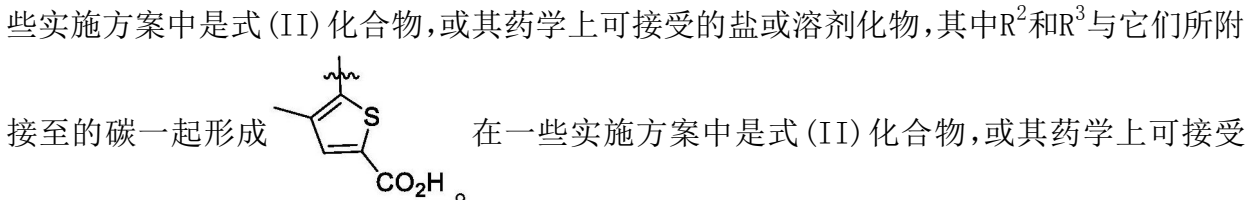
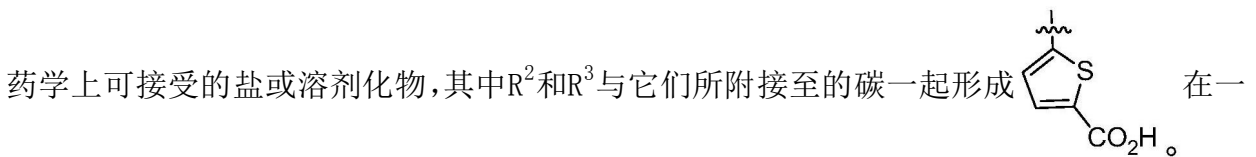
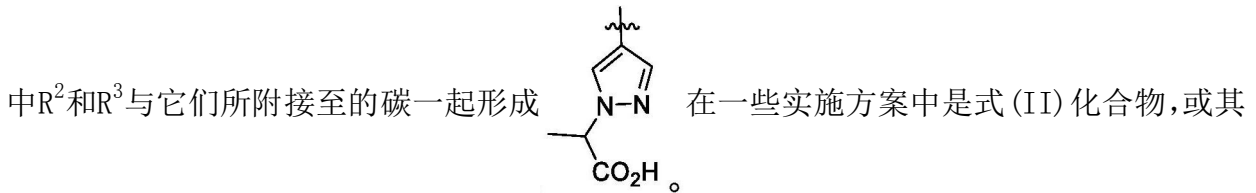
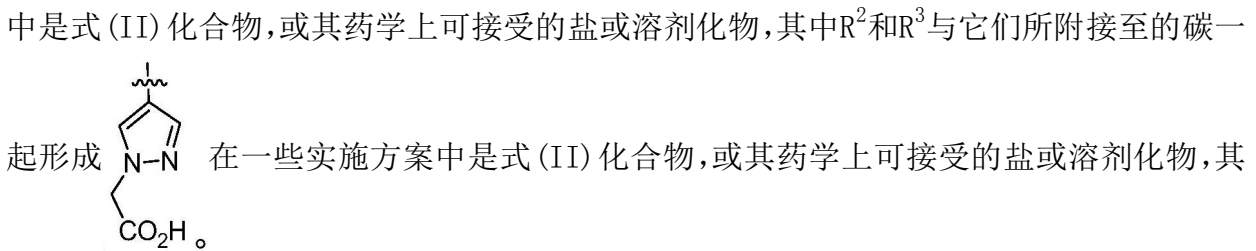
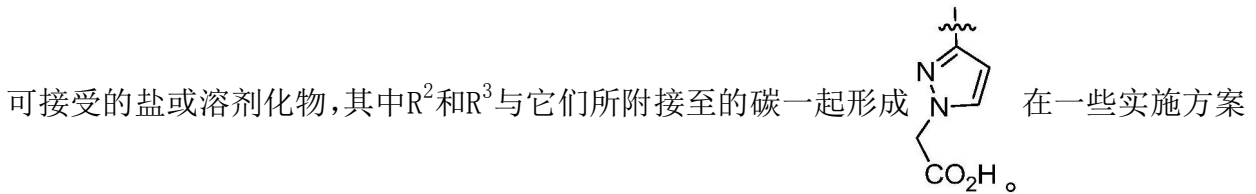
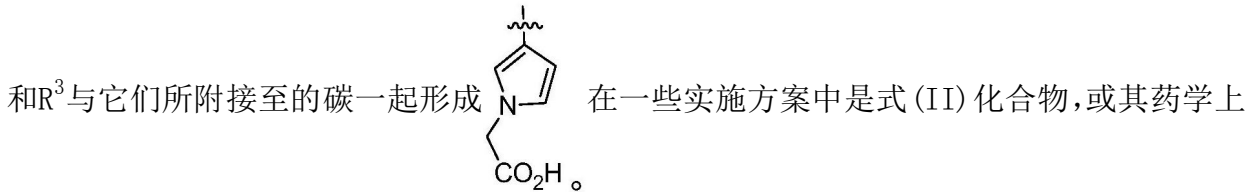


 和  在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

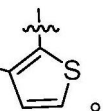
化物,其中 R^4 为 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成选自以下基团的 C_2-C_9 杂芳基:

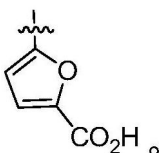


[0163] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²

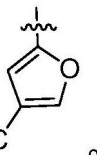


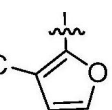
是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起

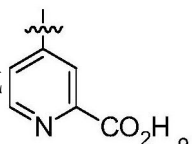
形成  在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在一些实施方案中是式 (II) 化

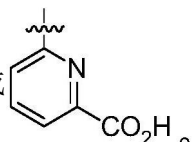
物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成

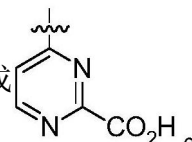
 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或

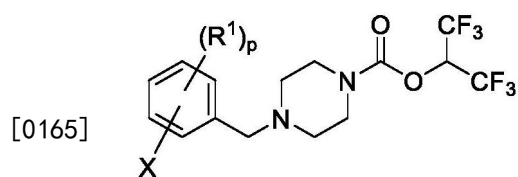
其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在

一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们

所附接至的碳一起形成  在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其药学上可接

受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的碳一起形成  在

[0164] 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(III);

[0166] 其中:

[0167] X为-N(R^2)(R^3)-、-C₁₋₆烷基-N(R^4)(R^5)或-C(O)N(R^4)(R^5);

[0168] 每个 R^1 独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN;

[0169] R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成

[0170] (i) C₂-C₈杂环烷基;或

[0171] (ii) C₂-C₈杂芳基;

[0172] 其中所述C₂-C₈杂环烷基或所述C₂-C₈杂芳基被一个R⁶取代且任选地被一个或两个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基的额外的取代基取代;

[0173] R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成

[0174] (i) C₂-C₈杂环烷基;或

[0175] (ii) C₂-C₈杂芳基;

[0176] 其中所述C₂-C₈杂环烷基或所述C₂-C₈杂芳基被一个R⁷取代且任选地被一个或两个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基的额外的取代基取代;

[0177] R⁶为-C₁₋₆烷基-CO₂H或-N(R⁸)-C₁₋₆烷基-CO₂H;

[0178] R⁷为-CO₂H、-C₁₋₆烷基-CO₂H或-N(R⁹)-C₁₋₆烷基-CO₂H;

[0179] R⁸为H或C₁₋₆烷基;

[0180] R⁹为H或C₁₋₆烷基;且

[0181] p为0、1、2、3或4。

[0182] 在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1、2或3。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1或2。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1或2。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0或1。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为2。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为3。在式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为4。

[0183] 在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-Cl。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-F。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CH₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CF₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCH₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷氧基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OCF₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₃₋₈环烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-OH。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中p为1且R¹为-CN。

[0184] 在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

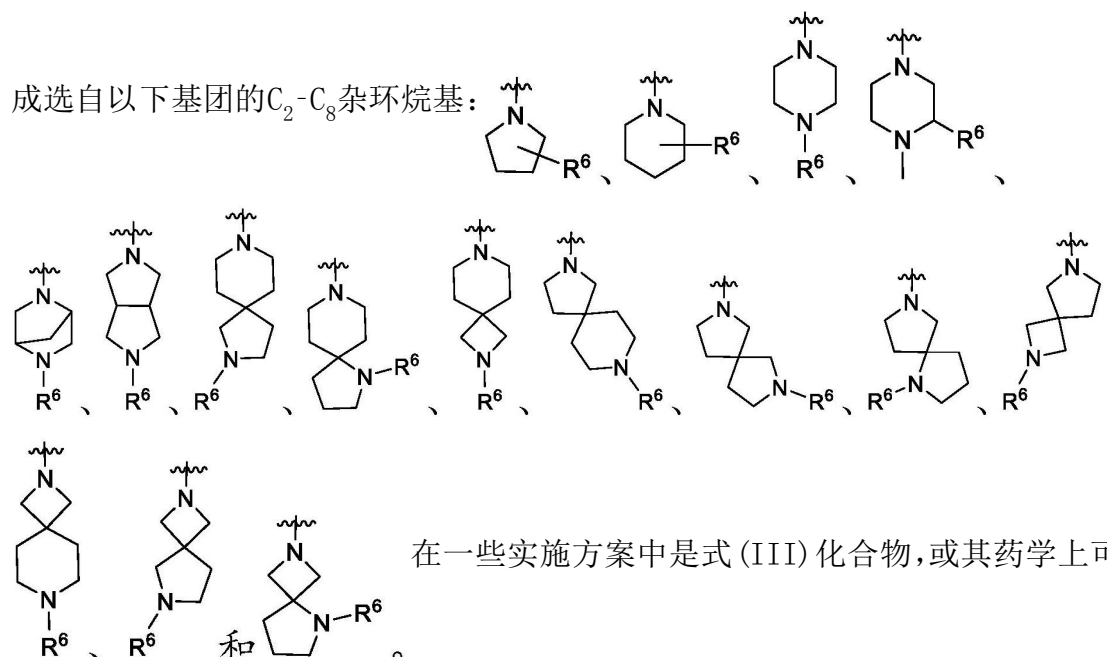
[0185] 在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

[0186] 在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为4且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。

[0187] 在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为-N(R²)(R³)。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基。在一些实施方案中

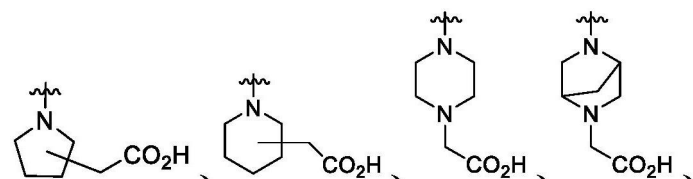
是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-C₁₋₆烷基-CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-CH₂CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-CH₂CH₂CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-CH(CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-CH(CH₂CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-CH₂CH(CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-N(R⁸)-C₁₋₆烷基-CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-N(R⁸)-CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁶取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁶为-N(H)CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形

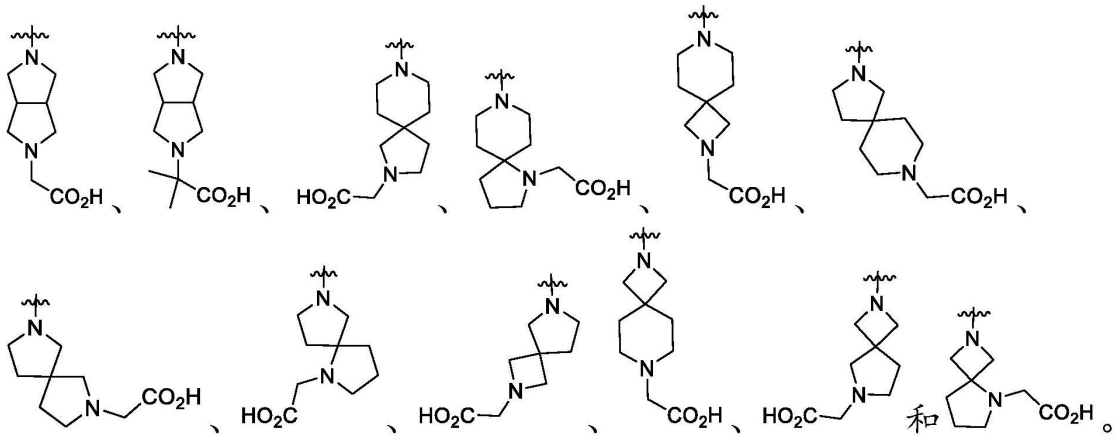
成选自以下基团的C₂-C₈杂环烷基:



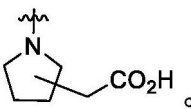
在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐

或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的C₂-C₈杂环烷基:

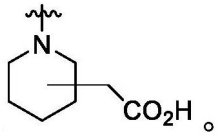


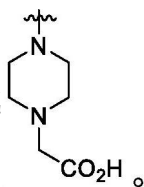


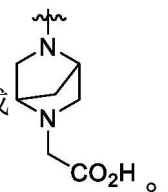
[0188] 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²

和R³与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其

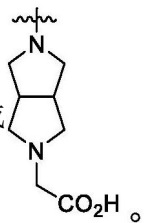
药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成

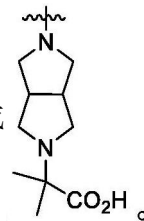
 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,

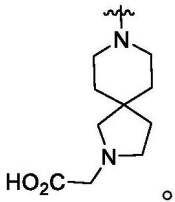
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成 .

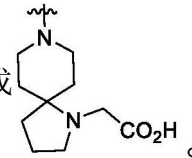
在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它

们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接

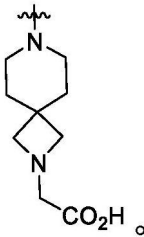
受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案

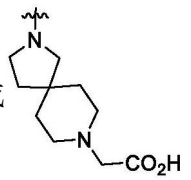
中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮

一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

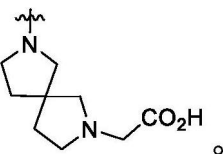
化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III)

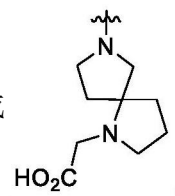
化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成

 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

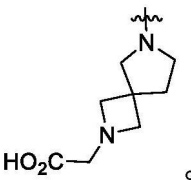
R²和R³与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,

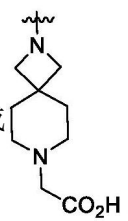
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成

 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

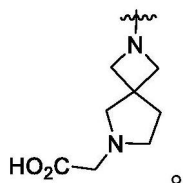
其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合

物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成

 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

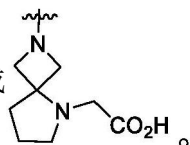
其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²和R³与它们所附接至的氮一起形成

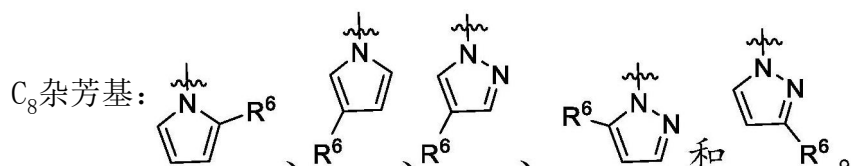


在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成

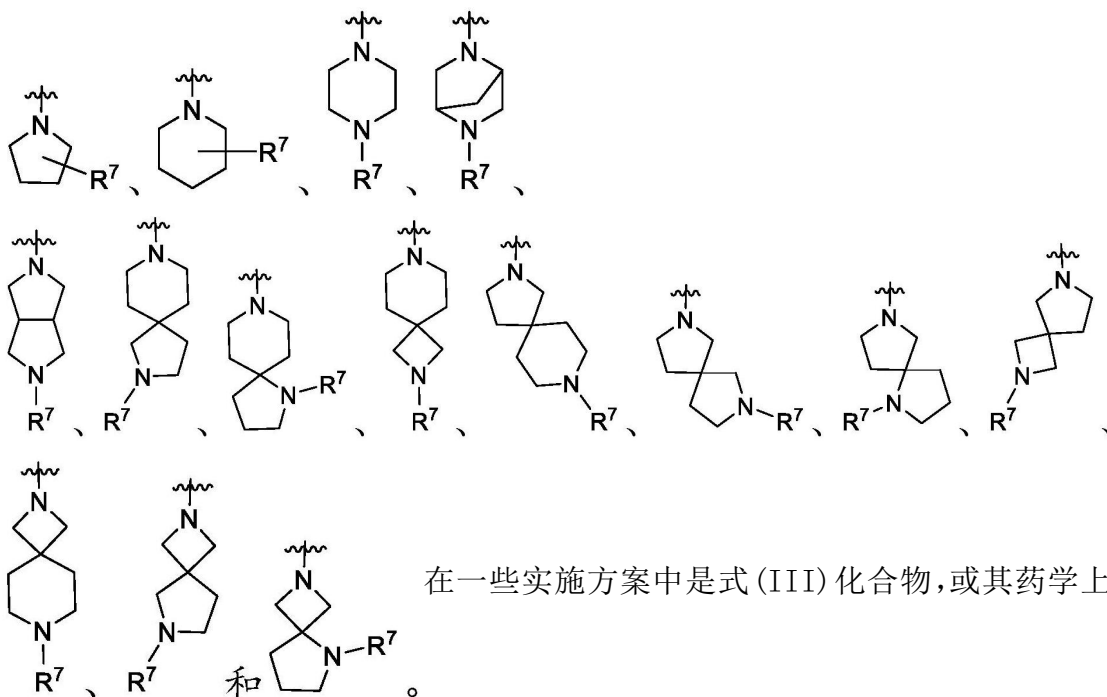


[0189] 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-CH_2CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-CH(CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-CH(CH_2CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-CH_2CH(CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-N(R^8)-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-N(R^8)-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^6 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^6 为 $-N(H)CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 和 R^3 与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的 C_2-



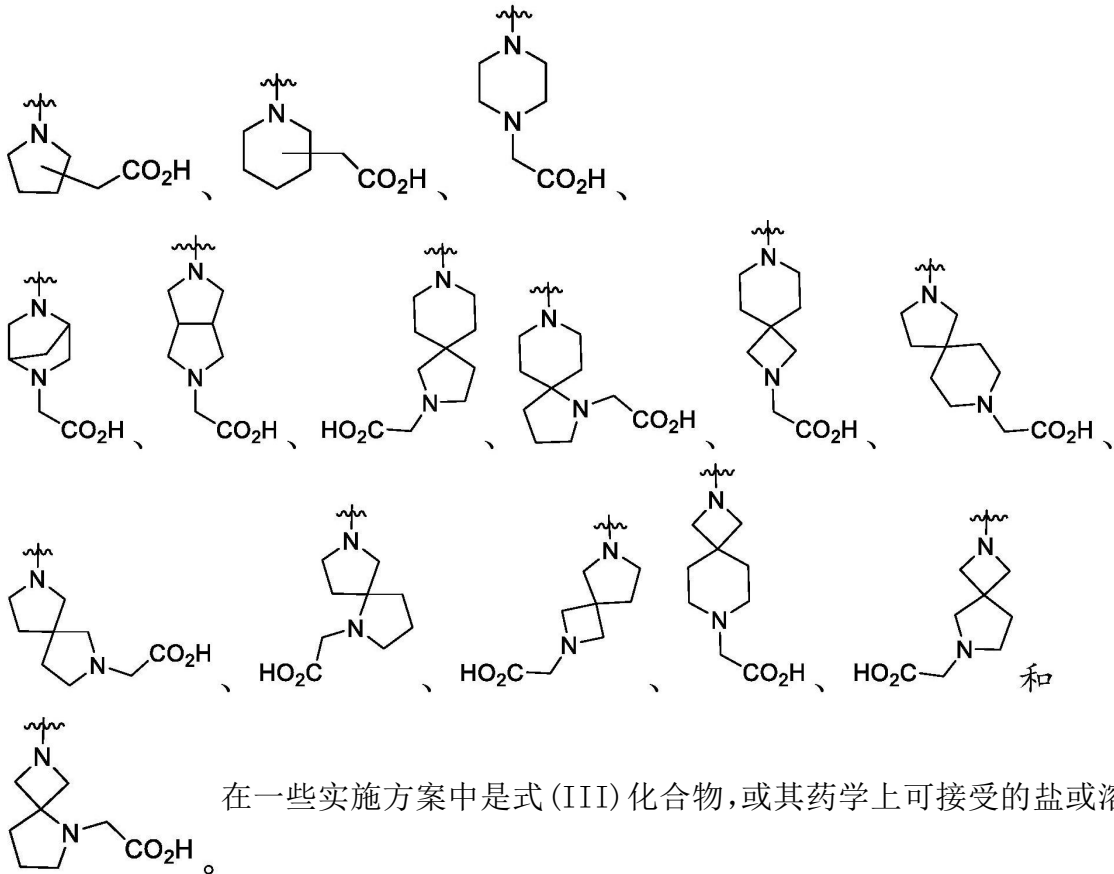
[0190] 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^4)(R^5)$ 或 $-C(O)N(R^4)(R^5)$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^4)(R^5)$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 $-C(O)N(R^4)(R^5)$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形

成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-C₁₋₆烷基-CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-CH₂CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-CH₂CH₂CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-CH(CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-CH(CH₂CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-CH₂CH(CH₃)CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-N(R⁸)-C₁₋₆烷基-CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-N(R⁸)-CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成被一个R⁷取代的C₂-C₈杂环烷基,且R⁷为-N(H)CH₂CO₂H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的C₂-C₈杂环烷基:



在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的C₂-C₈杂环烷基:

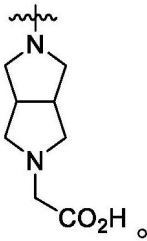


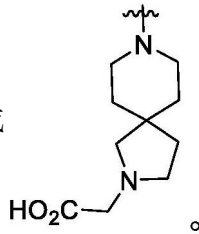
其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成

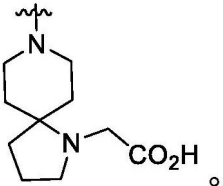
在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

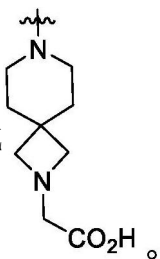
其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成

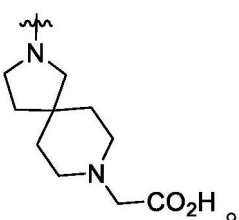
在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它

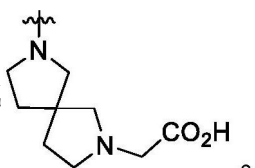
们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可

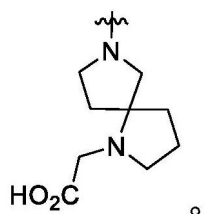
接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施

方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的

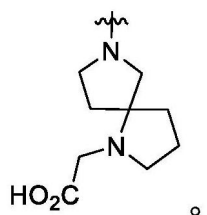
盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是

式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

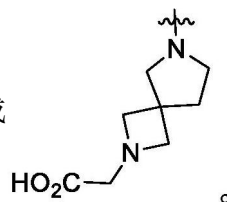
化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

化物,其中R⁴和R⁵与它们所附接至的氮一起形成  在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶

[0191]

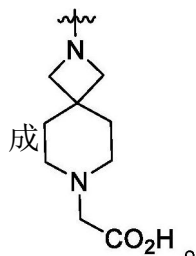


剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成



在一些实施方案中是式

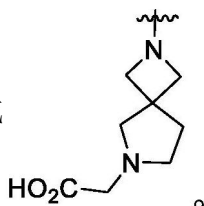
(III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形



成

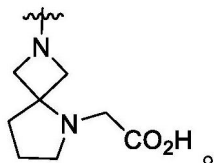
在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成



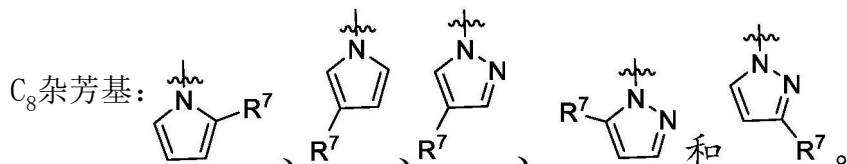
在一些实施方案中是式 (III) 化合

物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成

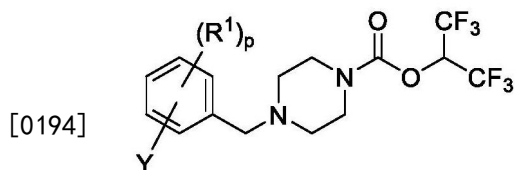


[0192] 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-CH_2CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-CH(CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-CH(CH_2CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-CH_2CH(CH_3)CO_2H$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2 - C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-N(R^9)-C_{1-6}$ 烷基- CO_2H 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一

起形成被一个 R^7 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-N(R^9)-CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成被一个 R^7 取代的 C_2-C_8 杂芳基,且 R^7 为 $-N(H)CH_2CO_2H$ 。在一些实施方案中是式(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接至的氮一起形成选自以下基团的 C_2-

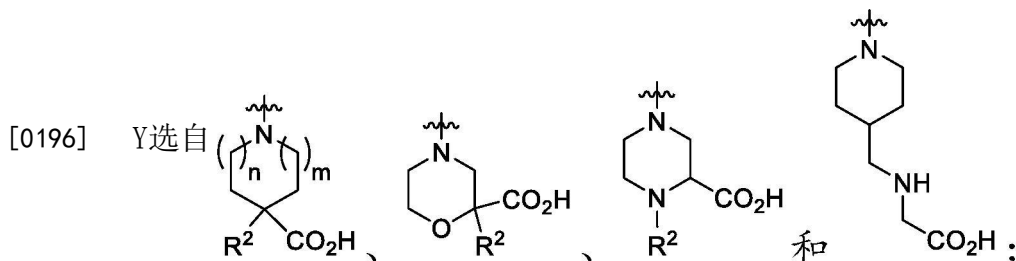


[0193] 在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(IV);

[0195] 其中:



[0197] 每个 R^1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN;

[0198] R^2 为 C_{1-6} 烷基;

[0199] m为0、1或2;

[0200] n为0或1;且

[0201] p为0、1、2、3或4。

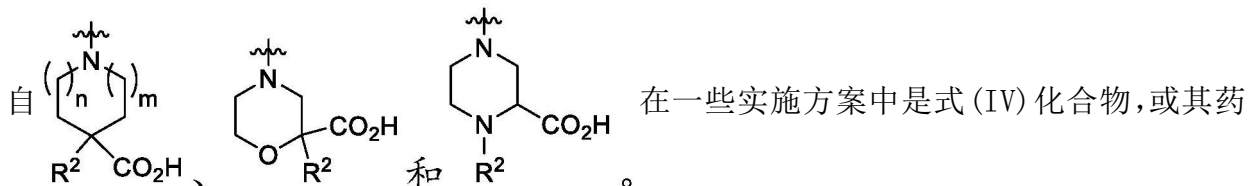
[0202] 在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1、2或3。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1或2。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1或2。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0或1。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为2。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为3。在式(IV)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为4。

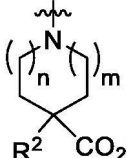
[0203] 在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为卤

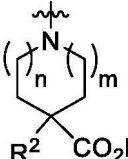
学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素。在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

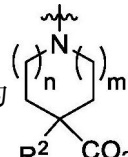
[0206] 在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为4且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。

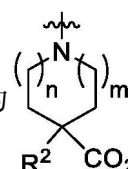
[0207] 在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y选



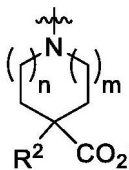
学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为  在一些实施方案中是式(IV)化合物,或

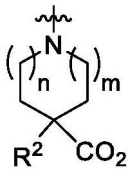
其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为  m为1,且n为0。在一些实施方案中是

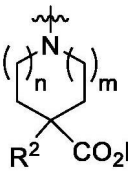
式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为  m为2,且n为0。在一

些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为  m

为1,且n为1。在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

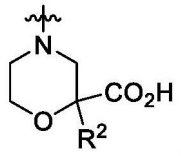
Y为  m为1,n为0,且R²为-CH₃。在一些实施方案中是式(IV)化合物,或其药学上可

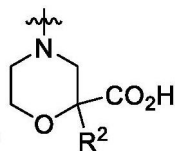
接受的盐或溶剂化物,其中Y为  m 为2, n 为0,且 R^2 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式

(IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为  m 为1, n 为1,且 R^2 为-

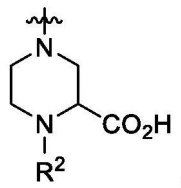
CH_3 。

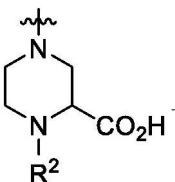
[0208] 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为

 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

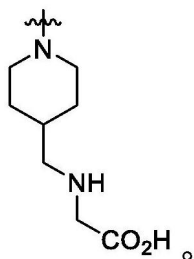
中Y为  且 R^2 为 $-CH_3$ 。

[0209] 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为

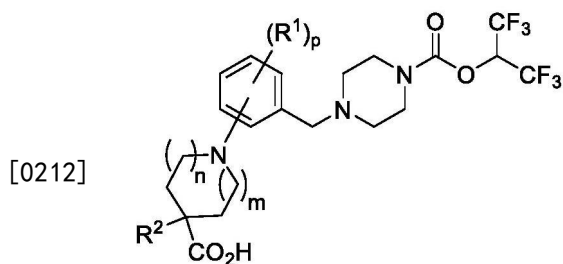
 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

中Y为  且 R^2 为 $-CH_3$ 。

[0210] 在一些实施方案中是式 (IV) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为



[0211] 在一些实施方案中是式 (IVa) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(IVa);

[0213] 其中:

[0214] 每个 R^1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN;

[0215] R^2 为 C_{1-6} 烷基;

[0216] m为0、1或2;

[0217] n为0或1;且

[0218] p为0、1、2、3或4。

[0219] 在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1、2或3。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1或2。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1或2。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0或1。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为2。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为3。在式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为4。

[0220] 在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为卤素。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为-Cl。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为-F。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为- CH_3 。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为- CF_3 。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为- OCH_3 。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为 C_{1-6} 卤代烷氧基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为- OCF_3 。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且 R^1 为 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

化物,其中p为1且R¹为-OH。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CN。

[0221] 在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

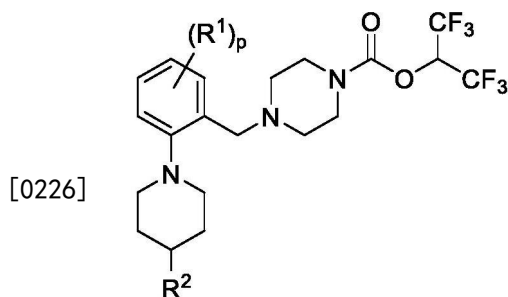
[0222] 在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、-OCF₃或-CN。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OCF₃。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3且每个R¹独立地为C₁₋₆卤代烷基。

[0223] 在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为4且每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。

[0224] 在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1且n为0。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

m为2且n为0。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1,且n为1。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1,n为0,且R²为-CH₃。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为2,n为0,且R²为-CH₃。在一些实施方案中是式(IVa)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1,n为1,且R²为-CH₃。

[0225] 在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(V);

[0227] 其中:

[0228] 每个R¹独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN;

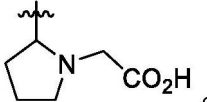
[0229] R²为被-CO₂H或-CH₂CO₂H取代的吡咯烷环;且

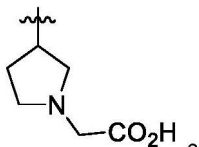
[0230] p为0、1、2、3或4。

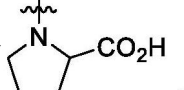
[0231] 在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1、2或3。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0、1或2。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1或2。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0或1。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为0。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为1。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为2。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为3。在式(V)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施方案中,其中p为4。

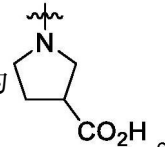
[0232] 在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、-OH或-CN。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为卤素。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-C1。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-F。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CH₃。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为-CF₃。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1且R¹为C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中是式(V)化合物,或其药学上

[0236] 在一些实施方案中是式 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²为被-CO₂H取代的吡咯烷环。在一些实施方案中是式 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²为被-CH₂CO₂H取代的吡咯烷环。在一些实施方案中是式 (V) 化合物,或其药学

上可接受的盐或溶剂化物,其中R²为 。 在一些实施方案中是式 (V) 化合物,或

其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²为 。 在一些实施方案中是式 (V) 化

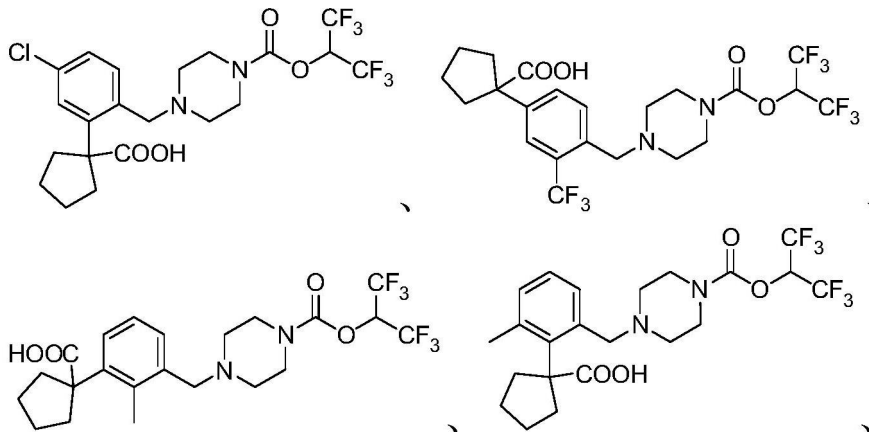
物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²为 。 在一些实施方案中是式 (V)

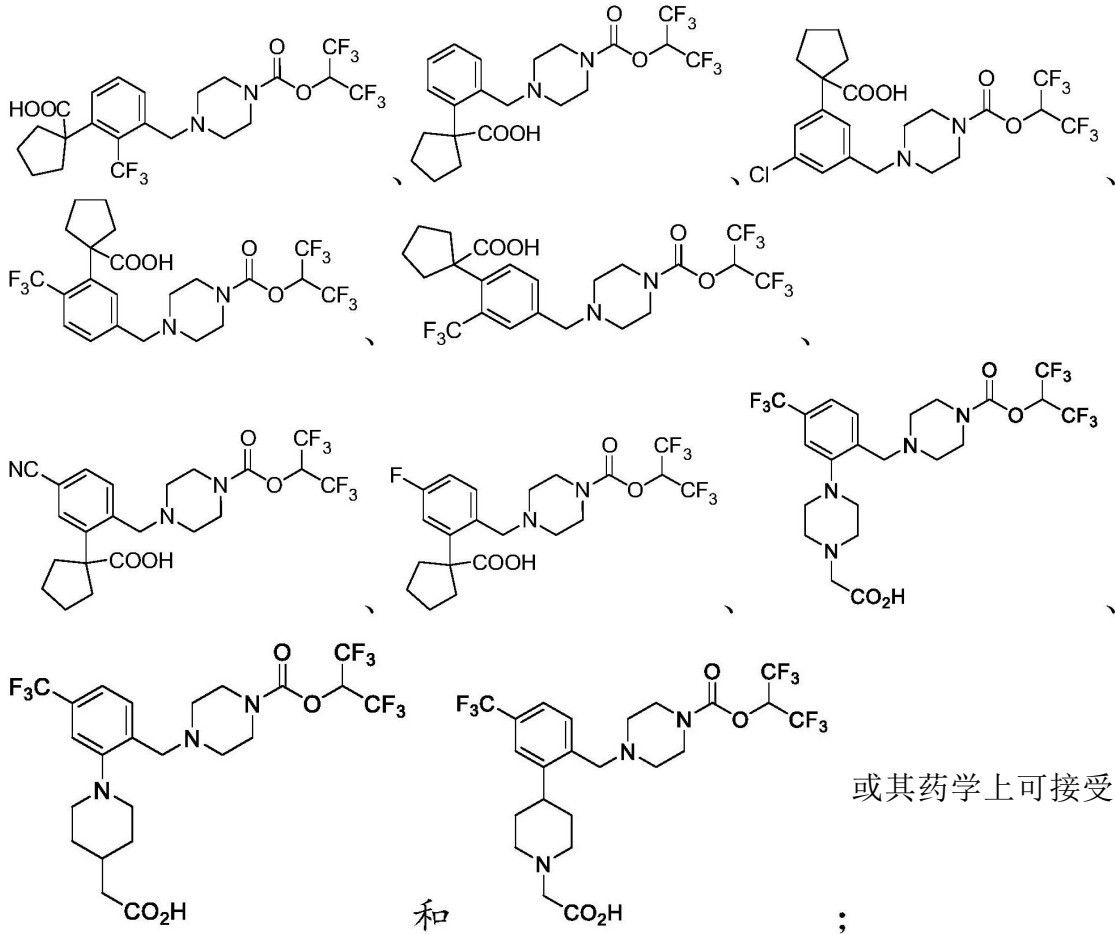
化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²为 。

[0237] 本文提供的其他实施方案包括一个或多个以上所述具体实施方案的组合。

[0238] 在一些实施方案中,本文公开的化合物具有实施例1-65中提供的结构。

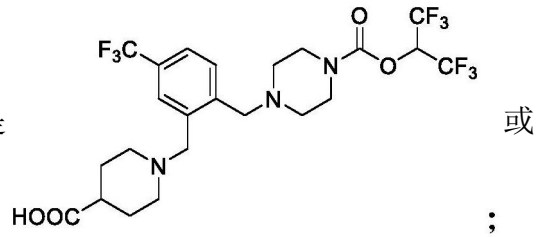
[0239] 在一些实施方案中,本文公开的化合物选自:





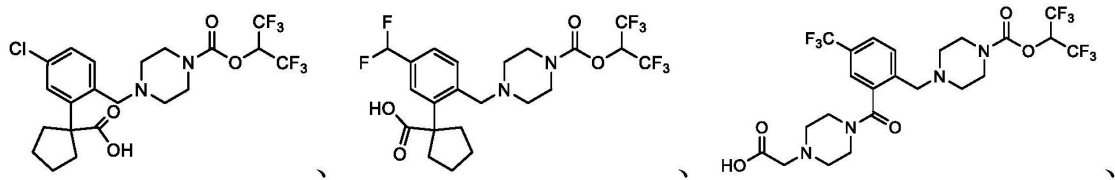
剂化物。

[0240] 在一些实施方案中,本文公开的化合物是

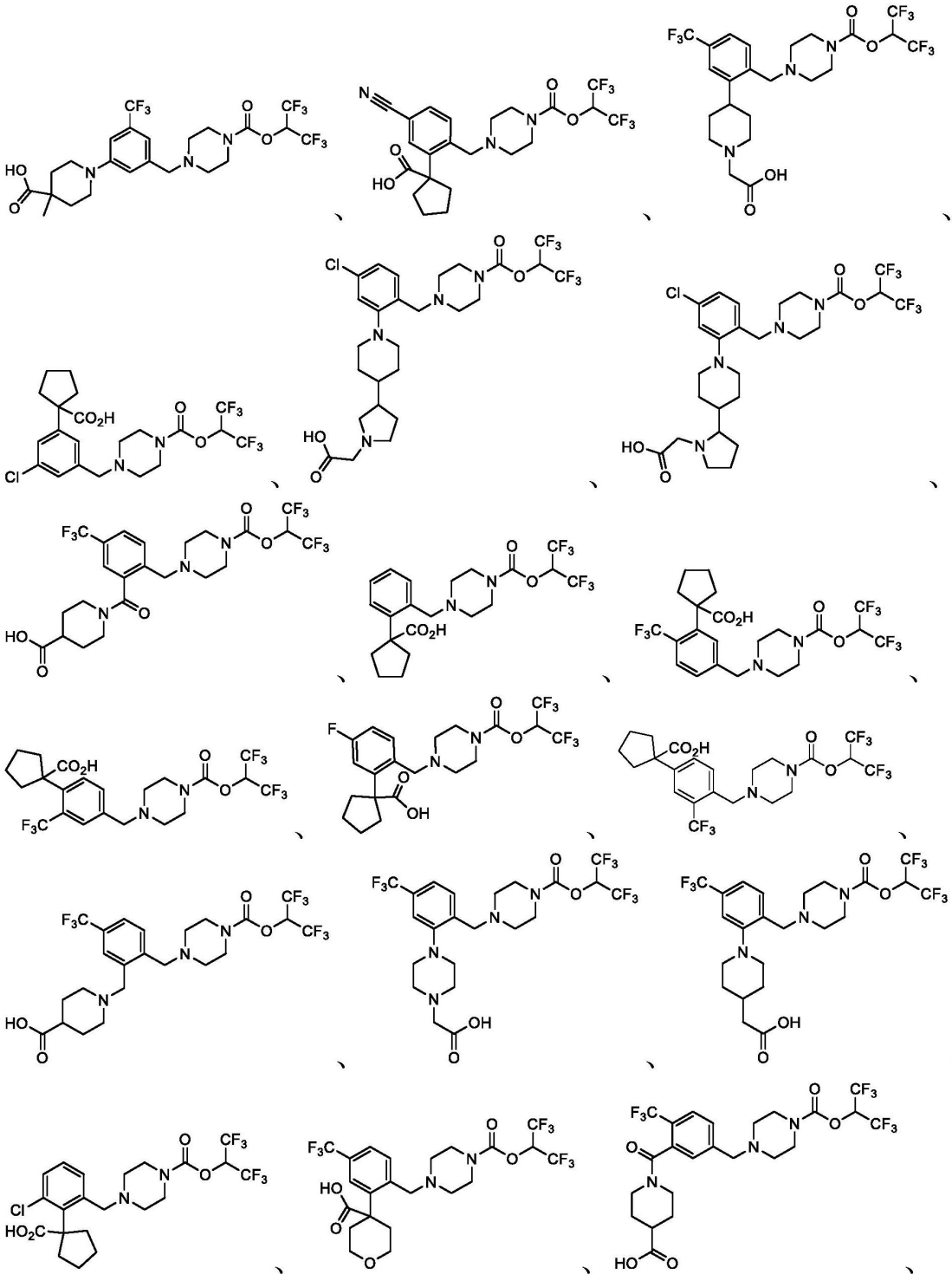


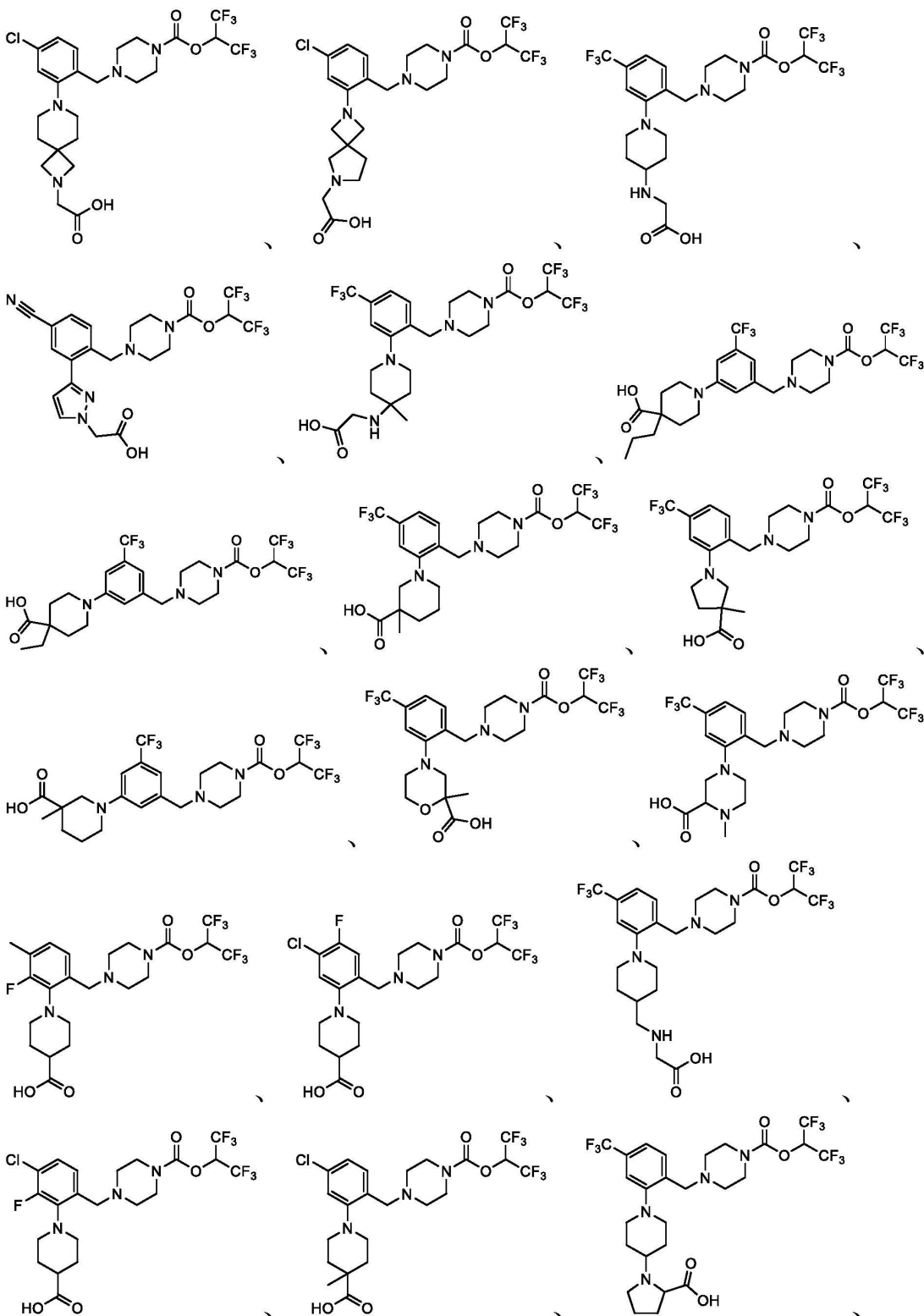
其药学上可接受的盐或溶剂化物。

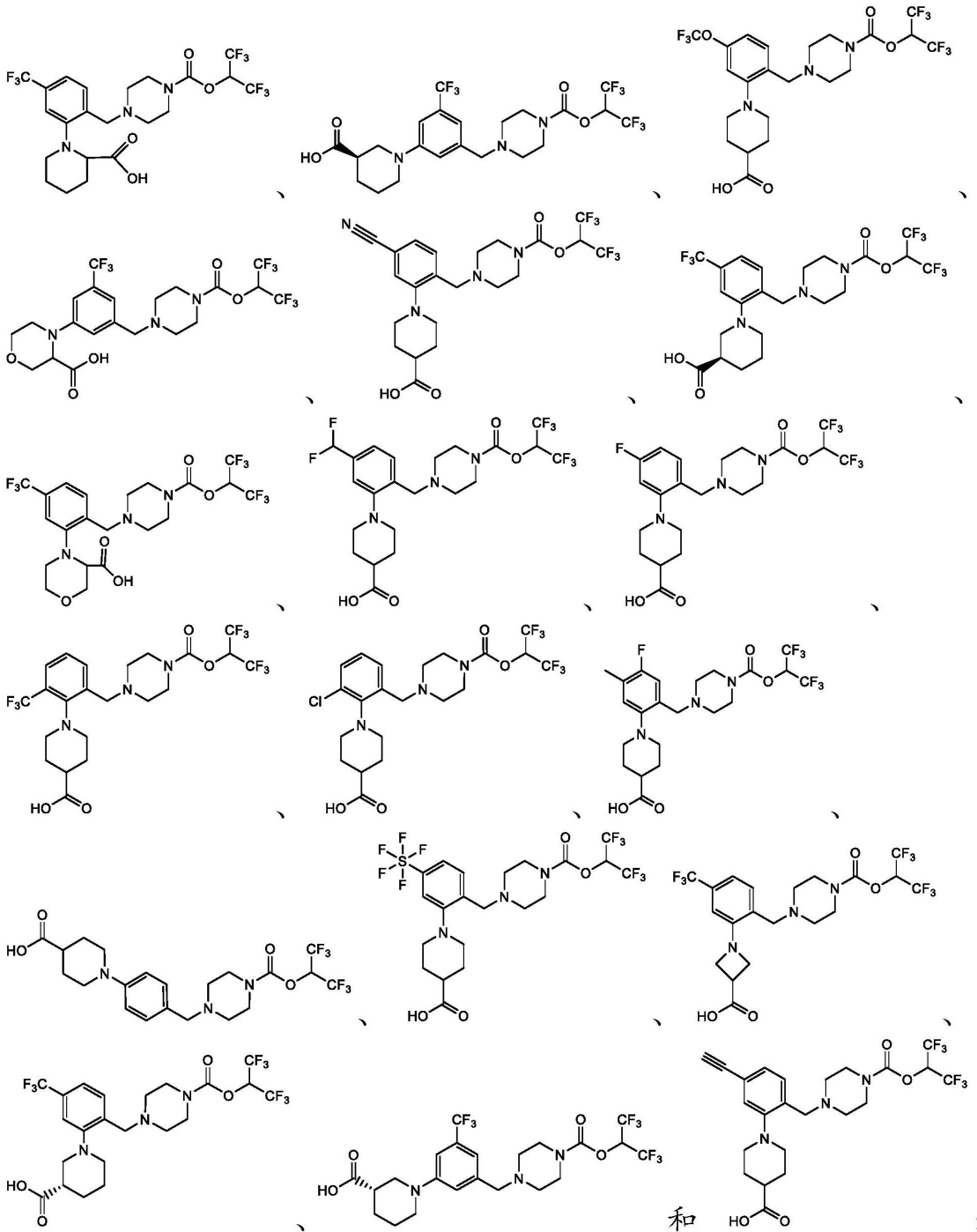
[0241] 在一些实施方案中,本文公开的化合物选自:



[0242]



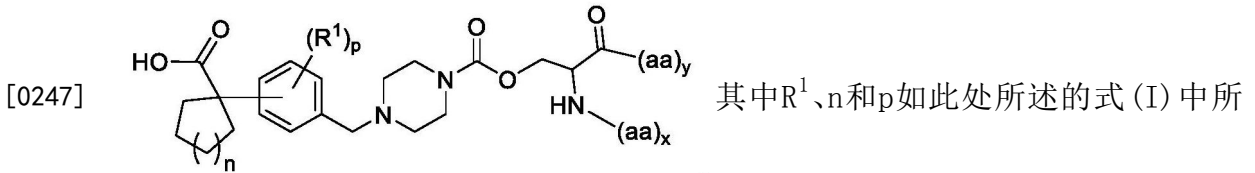


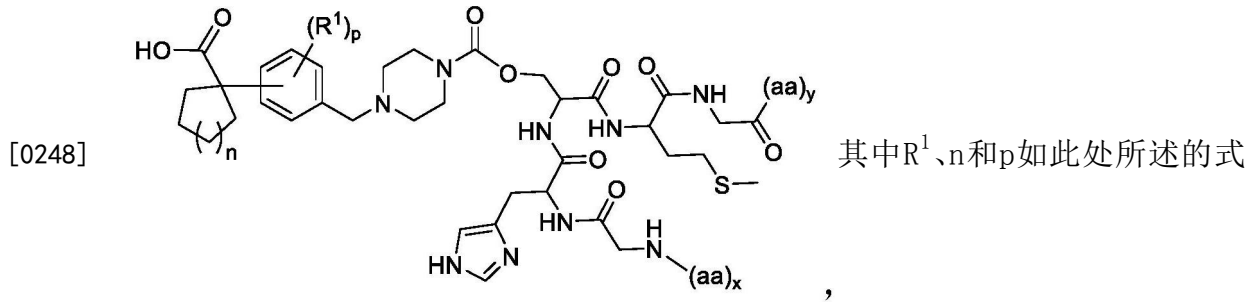


[0244]

[0245] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

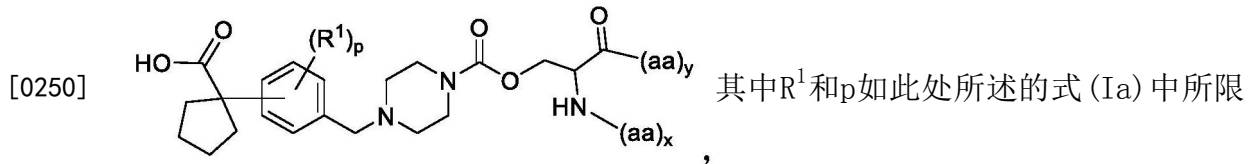
[0246] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物：



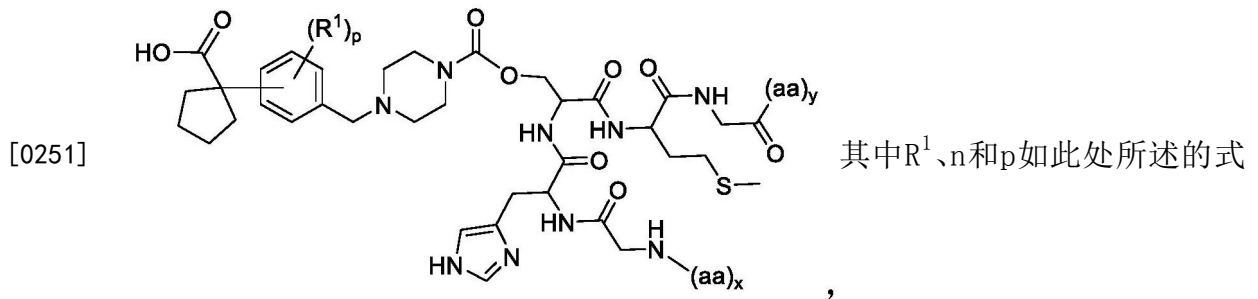


(I) 中所限定, 并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。

[0249] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

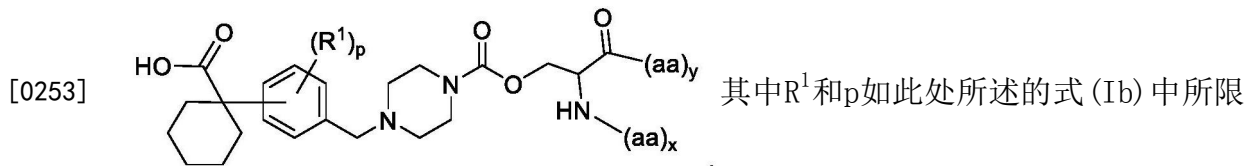


定, 并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

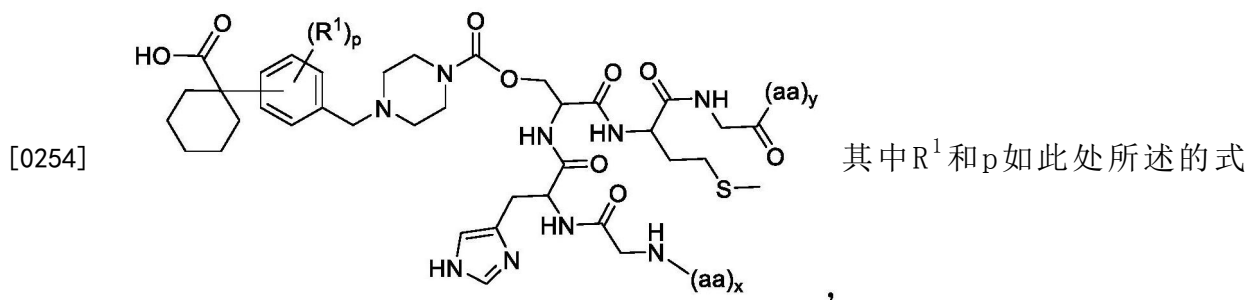


(Ia) 中所限定, 并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。

[0252] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

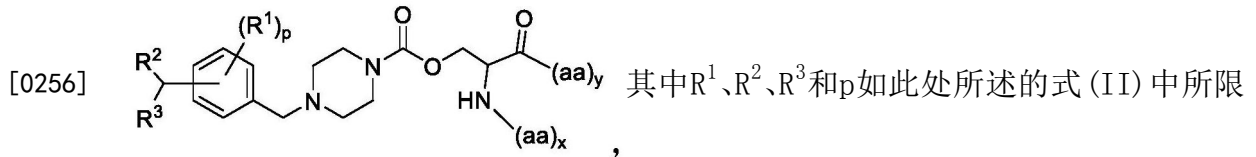


定, 并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

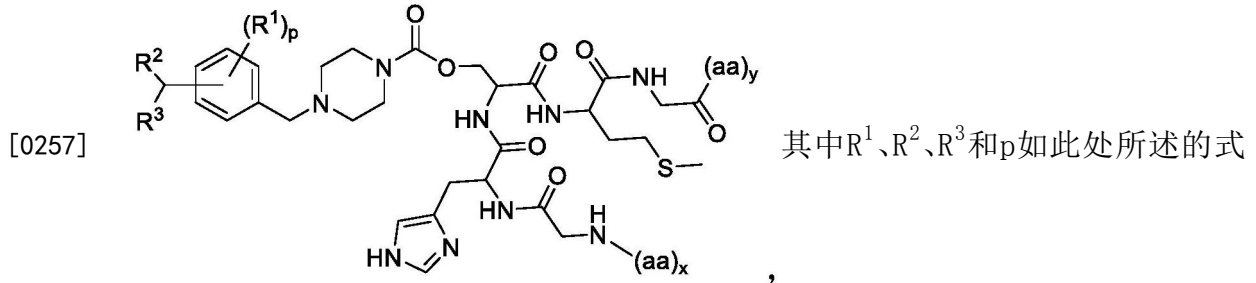


(Ib) 中所限定, 并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。

[0255] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

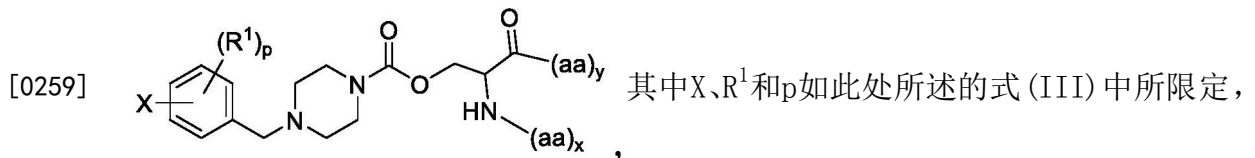


在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

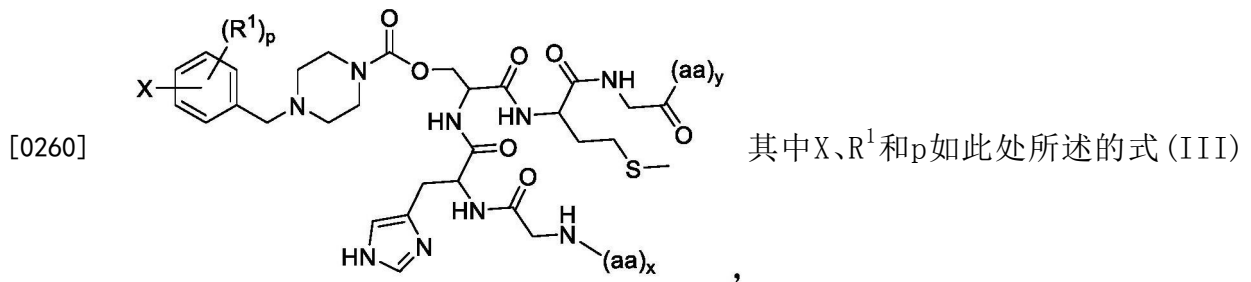


在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

[0258] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

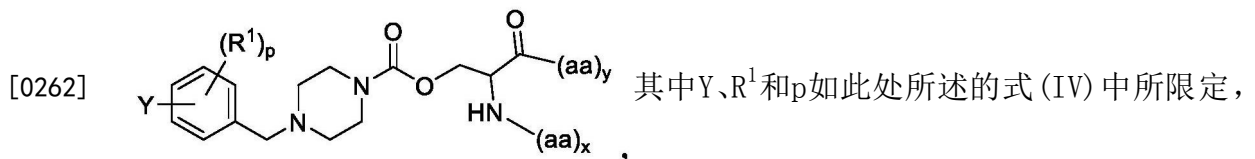


在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

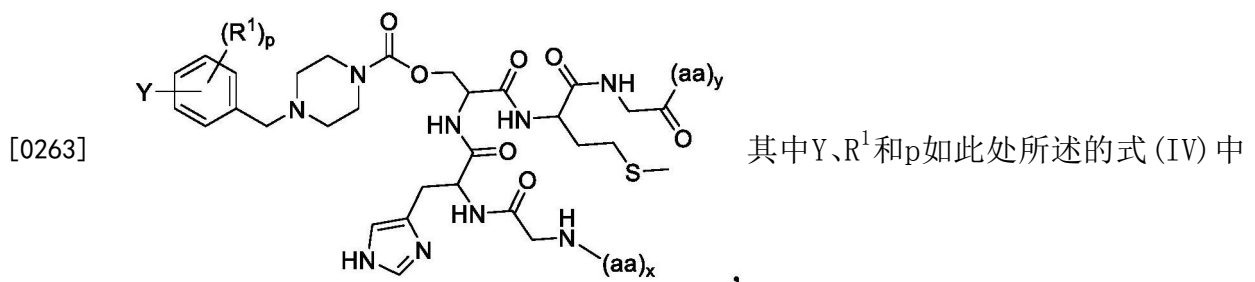


在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

[0261] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

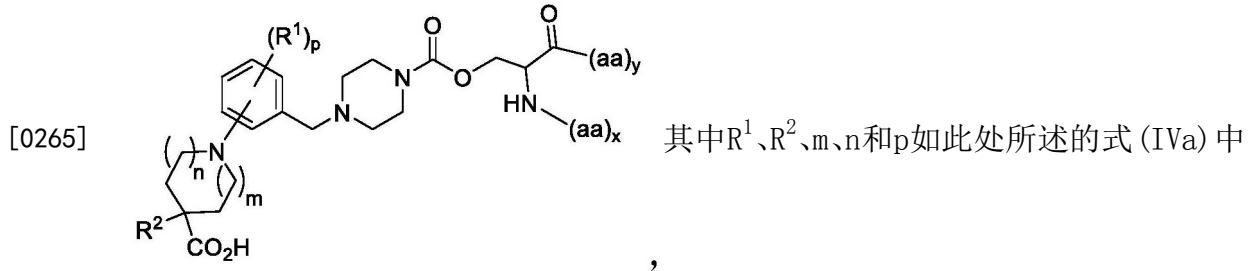


在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

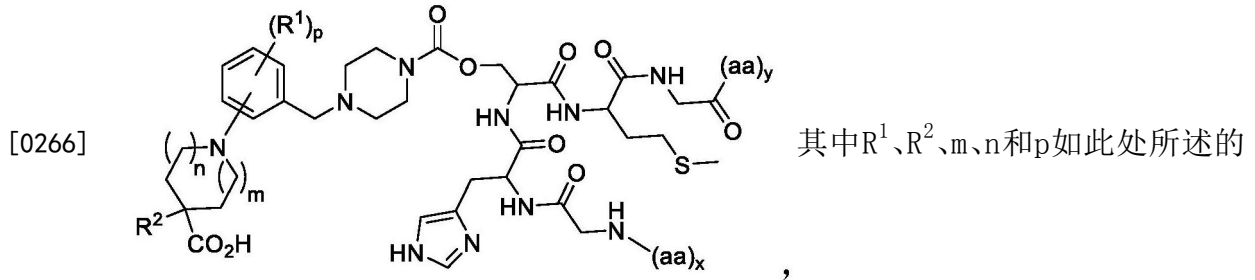


所限定, 并且 x 和 y 是至少一个氨基酸(aa)。

[0264] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

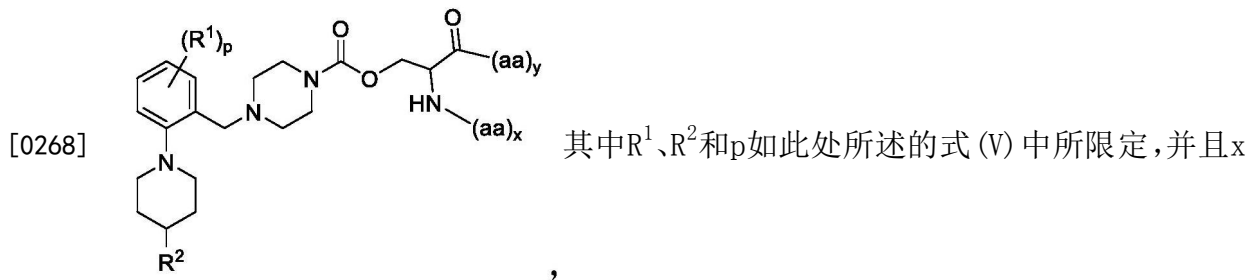


所限定,并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

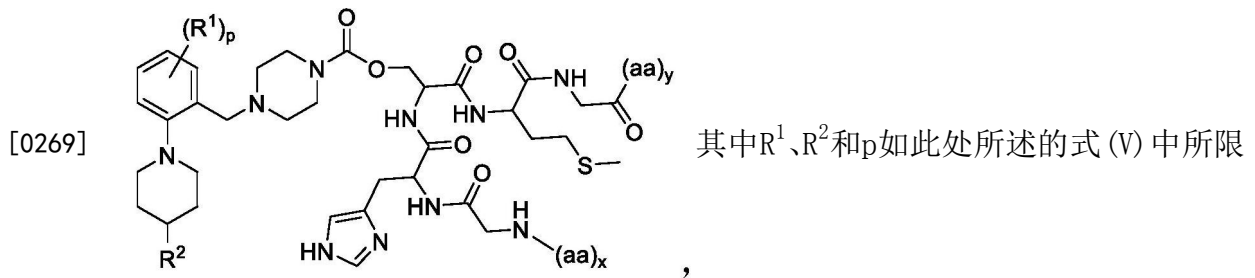


式 (IVa) 中所限定,并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。

[0267] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

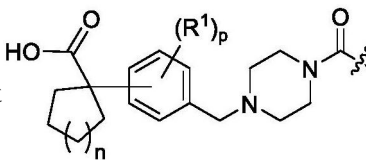


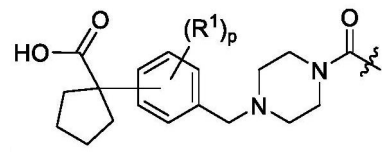
和y是至少一个氨基酸(aa)。在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:

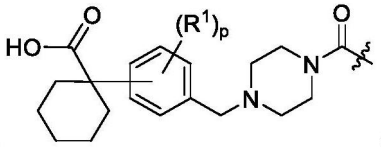
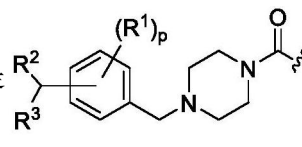


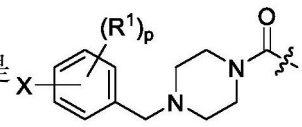
定,并且x和y是至少一个氨基酸(aa)。

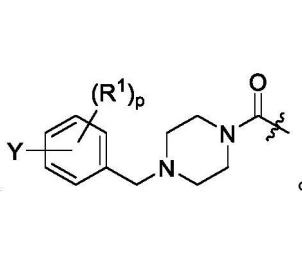
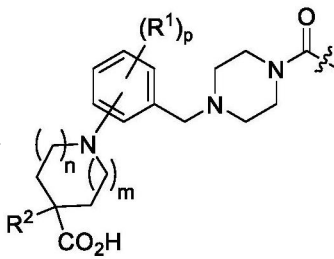
[0270] 本文描述了具有式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 结构的单酰基甘油脂肪酶 (MAGL) 抑制剂。在一个实施方案中,该MAGL抑制剂是MAGL的共价抑制剂,即,式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物与MAGL的丝氨酸残基反应,形成修饰的丝氨酸残基,其包含式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 的保留基团 (staying group); 在这样的实施方案中,式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 的离去基团从式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物中去除。在另一实施方案中,MAGL的共价抑制剂与MAGL的丝氨酸残基可逆地反应,形成修饰的丝氨酸残基。

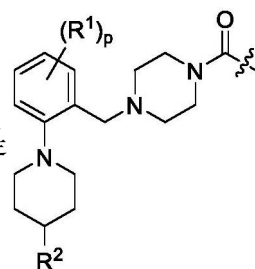
[0271] 式(I)化合物的保留基团部分是  式(Ia)化合物的保留

基团部分是  式(Ib)化合物的保留基团部分是

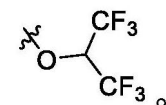
 式(II)化合物的保留基团部分是  式

(III)化合物的保留基团部分是  式(IV)化合物的保留基团部分是

 式(IVa)化合物的保留基团部分是  式(V)

化合物的保留基团部分是  式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)

或(V)化合物的离去基团部分是:

[0272] 

[0273] 化合物的制备

[0274] 在本文所述的反应中使用的化合物按照已知的有机合成技术,从可商购的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始进行制备。“可商购的化学品”获自标准商业来源,包括Acros Organics (Geel, Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, 包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Combi-blocks (San Diego, CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、eMolecules (San Diego, CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier

Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Matrix Scientific, (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、Sundia Meditech, (Shanghai, China)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) 和 WuXi (Shanghai, China)。

[0275] 详细描述了对本文所述化合物的制备有用的反应物的合成或提供对描述该制备的文章的参考的合适的参考书籍和论文包括,例如,“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley&Sons, Inc., New York; S.R. Sandler等人, “Organic Functional Group Preparations”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详细描述了对本文所述化合物的制备有用的反应物的合成或提供对描述该制备的文章的参考的其他合适的参考书籍和论文包括,例如, Fuhrhop, J. 和 Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二次修订增补版 (Second, Revised and Enlarged Edition) (1994) John Wiley&Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 第4版 (1992) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编著) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. “Organic Chemistry” 第7版 (2000) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley&Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley&Sons, 超过55卷; 以及 “Chemistry of Functional Groups” John Wiley&Sons, 73卷。

[0276] 特定的和类似的反应物还通过由美国化学学会 (American Chemical Society) 的化学文摘服务 (Chemical Abstract Service) 编制的已知化学品索引来确定, 该索引可从大多数公共图书馆和大学图书馆以及通过在线数据库 (关于更多细节, 可联系美国化学学会, Washington, D.C) 获得。目录中的已知但不可商购的化学品任选地由定制化学合成室 (houses) 制备, 其中许多标准化学供应室 (例如, 上文列出的那些) 提供定制合成服务。针对本文所述的哌嗪氨基甲酸酯的药用盐的制备和选择的参考文献是 P.H. Stahl 和 C.G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta,

Zurich, 2002。

[0277] 本文公开的哌嗪氨基甲酸酯的其他形式

[0278] 异构体

[0279] 此外, 在一些实施方案中, 本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中, 本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括所有的顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其相应的混合物。在一些情况下, 化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括在本文所述的式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下, 本文所述的化合物具有一个或多个手性中心, 并且每个中心均以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式, 及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的其他实施方案中, 由单个制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物对于本文所述的应用是有用的。在一些实施方案中, 通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物, 分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体, 来将本文所述的化合物制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中, 可分离的复合物是优选的(例如, 结晶非对映异构体盐)。在一些实施方案中, 非对映异构体具有不同的物理性质(例如, 熔点、沸点、溶解度、反应性等)并通过利用这些差异来分离。在一些实施方案中, 非对映异构体通过手性色谱法, 或者优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中, 随后通过不会导致外消旋化的任何实用手段, 将光学纯的对映异构体与拆分剂一起回收。

[0280] 标记的化合物

[0281] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中, 本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中, 本文公开的方法包括通过以药物组合物的形式施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此, 在一些实施方案中, 本文公开的化合物包括同位素标记的化合物, 除了一个或多个原子被原子质量或质量数与自然中常发现的原子质量或质量数不同的原子替代之外, 该同位素标记的化合物与本文列举的那些化合物相同。掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素, 例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。包含前述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文描述的化合物及其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物均在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物, 例如其中引入了放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物, 在药物和/或基质组织分布试验中是有用的。氘(即 ^2H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素是特别优选的, 因为它们易于制备和检测。此外, 用重同位素如氘(即, ^2H)替代产生由较高的代谢稳定性(例如, 延长的体内半衰期或降低的剂量需求)所带来的某些治疗优势。在一些实施方案中, 同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物通过任何合适的方法来制备。

[0282] 在一些实施方案中, 本文描述的化合物通过其他手段来标记, 该手段包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

[0283] 药学上可接受的盐

[0284] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实

施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物的形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0285] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任何物质反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使处于游离形式的经纯化的化合物分别与合适的酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备。

[0286] 溶剂化物

[0287] 在一些实施方案中,本文描述的化合物作为溶剂化物存在。本发明提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供了通过以药物组合物的形式施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0288] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。仅举例而言,本文所述化合物的水合物方便地通过使用包括但不限于二氧杂环己烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂从水性/有机溶剂混合物中重结晶来制备。另外,本文提供的化合物以非溶剂化的以及溶剂化的形式存在。通常,对于本文提供的化合物和方法而言,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0289] 前药

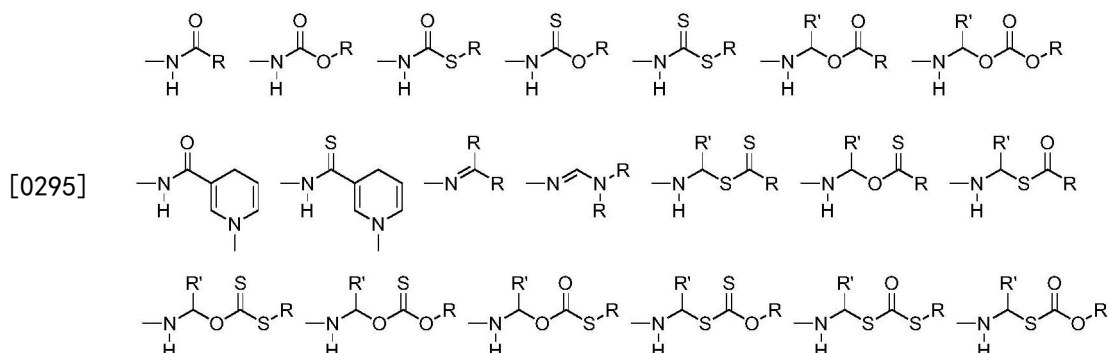
[0290] 在一些实施方案中,本文描述的化合物以前药形式存在。本发明提供了通过施用此类前药来治疗疾病的方法。本发明进一步提供了通过以药物组合物的形式施用此类前药来治疗疾病的方法。

[0291] 在一些实施方案中,前药包括其中氨基酸残基或两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键共价连接至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧基的化合物。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸,还包括4-羟基脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸(citrulline)、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。在其他实施方案中,前药包括其中核酸残基或两个或更多个(例如,两个、三个或四个)核酸残基的寡核苷酸与本发明化合物共价连接的化合物。

[0292] 本文所述化合物的药学上可接受的前药包括但不限于酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季铵衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。在一些实施方案中,具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的化合物被转化为前药。例如,游离羧基被衍生为酰胺或烷基酯。在某些情况下,所有这些前药部分都包含基团,包括但不限于醚、胺和羧酸官能团。

[0293] 羟基前药包括酯,例如但不限于酰氧基烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基)酯、烷氧羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯和含二硫化物的酯;醚、酰胺、氨基甲酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲氧羰基,如Advanced Drug Delivery Reviews 1996,19,115中所概述的。

[0294] 胺衍生的前药包括但不限于以下基团和这些基团的组合:



[0296] 以及磺酰胺和磷酰胺。

[0297] 在某些情况下,任何芳环部分上的位点易发生各种代谢反应,因此在芳环结构上引入适当的取代基能减少、最小化或消除该代谢途径。

[0298] 药物组合物

[0299] 在某些实施方案中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物作为纯化学品施用。在一些实施方案中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物与药学上合适的或可接受的载体(在本文中也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂,生理学上合适的(或可接受的)赋形剂,或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体是基于选定的给药途径和例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中描述的标准药学实践而选择的。

[0300] 因此,本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)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。如果该载体(或赋形剂)与该组合物的其他成分兼容并且对该组合物的接受者(即,受试者)无害,则该载体是可接受的或合适的。

[0301] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0302] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0303] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0304] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(II)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0305] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(III)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0306] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(IV)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0307] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0308] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(V)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0309] 另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(I)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(II)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(III)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(IV)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(IVa)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(V)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。

[0310] 在某些实施方案中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物是基本上纯的,因为其含有少于约5%,或少于约1%,或少于约0.1%的其他有机小分子,例如,如在合成方法的一个或多个步骤中产生的掺杂中间体或副产物。

[0311] 这些药物组合物包括适于经口服、直肠、局部、颊部、肠胃外(例如,皮下、肌肉内、皮内或静脉内)、阴道、眼科或气雾剂给药的药物组合物。

[0312] 示例性药物组合物以药物制剂的形式使用,例如以固体、半固体或液体形式,该形式的药物包括作为活性成分,与有机或无机载体或赋形剂混合适于外部、肠内或肠胃外应用的一种或多种公开的化合物。在一些实施方案中,活性成分与例如通常无毒性的、药学上可接受的载体复合成用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液剂、乳剂、悬浮液以及适合应用的任何其他形式。药物组合物内包含其量足以对疾病的过程或状况产生期望的效果的活性目标化合物。

[0313] 在用于制备固体组合物如片剂的一些实施方案中,将主要的活性成分与药物载体(例如常规的片剂成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)和其他药物稀释剂(例如水)混合,以形成包含公开的化合物或其无毒的药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均匀时,意指将活性成分均匀地分散在整个组合物中,以使该组合物容易地细分成等效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。

[0314] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、锭剂、粉剂、颗粒剂等)中,本发明的组合物与一种或多种药学上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下的任何物质混合:(1)填充剂或增充剂,如淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,例如,多库酯钠、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。在一些实施方案中,在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该组合物包含缓冲剂。在一些实施方案中,也采用相似类型的固体组合物作为使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊

中的填充剂。

[0315] 在一些实施方案中,片剂通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制制成。在一些实施方案中,压制的片剂使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。在一些实施方案中,模制的片剂通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的本发明组合物的混合物来制备。在一些实施方案中,对片剂及其他固体剂型如锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂进行刻痕或用包衣和壳如肠溶包衣和其他包衣来制备。

[0316] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和悬浮液或其混合物,以及粉剂。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。在一些实施方案中,除了本发明的组合物之外,所述液体剂型还含有惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0317] 在一些实施方案中,除了本发明的组合物之外,悬浮剂还含有助悬剂,例如,乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0318] 在一些实施方案中,用于直肠或阴道给药的制剂呈现为栓剂,其通过混合本发明的组合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体(包括,例如,可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐)来制备,且其在室温下为固体,而在体温下为液体,从而将在体腔内熔融并释放活性剂。

[0319] 本发明组合物用于经皮给药的剂型包括粉剂、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。在一些实施方案中,活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体混合,并与需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。

[0320] 在一些实施方案中,除本发明的组合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还含有赋形剂,如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0321] 在一些实施方案中,除本发明的组合物之外,粉剂和喷雾剂还含有赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。在一些实施方案中,喷雾剂另外含有常规的推进剂,如氯氟烃和挥发性的未取代烃,如丁烷和丙烷。

[0322] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制为用于眼科给药的滴眼剂。

[0323] 或者,本文公开的组合物和化合物通过气雾剂来施用。这是通过制备含有该化合物的水性气溶胶、脂质体制剂或固体颗粒来实现的。在一些实施方案中,使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)悬浮液。在一些实施方案中,使用声波喷雾器,因为它们使得药剂暴露于剪切力(这导致包含在本发明组合物中的化合物的降解)最小化。通常,通过将本发明组合物的水性溶液或悬浮液与常规的药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备水性气溶胶。载体和稳定剂随特定目标组合物的要求而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温、普郎尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、无毒的蛋白质如血清白蛋白、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲液、盐、糖或糖醇。气雾剂通常由等渗溶液来制备。

[0324] 适合于肠胃外给药的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散剂、悬浮剂或乳剂或无菌粉末结合的本发明组合物,该无菌粉末在临使用前被重建成无菌可注射溶液或分散液,在一些实施方案中,其中含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0325] 在药物组合物中使用的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等),及其合适的混合物、植物油如橄榄油,以及可注射的有机酯如油酸乙酯和环糊精。例如,通过使用包衣材料,如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需要的颗粒大小,以及通过使用表面活性剂,保持适当的流动性。

[0326] 还涉及包含所公开的化合物和肠溶性材料及其药学上可接受的载体或赋形剂的肠溶药物制剂。肠溶性材料指在胃的酸性环境中基本上不溶,而在特定pH的肠液中基本可溶的聚合物。小肠是胃和大肠之间的胃肠道(肠)的部分,并包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH为约5.5,空肠的pH为约6.5,而远端回肠的pH为约7.5。相应地,肠溶性材料不是可溶性的,例如,直至pH为约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0。示例性的肠溶性材料包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP);乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS);乙酸纤维素偏苯三酸酯;羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;乙酸纤维素琥珀酸酯;乙酸纤维素六氢邻苯二甲酸酯;丙酸纤维素邻苯二甲酸酯;乙酸纤维素马来酸酯;乙酸纤维素丁酸酯;乙酸纤维素丙酸酯;甲基甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物;丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物;甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物(Gantrez ES系列);甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵丙烯酸乙酯共聚物;天然树脂,如玉米蛋白、虫胶和柯巴脂(copal collophorium);以及几种市售的肠溶分散系统(例如,Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric和Aquateric)。上述各材料的溶解性或者是已知的或者是在体外容易确定的。

[0327] 包含至少一种如本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物的组合物的剂量根据患者(例如,人)的状况,即疾病的阶段、一般健康状态、年龄和其他因素而不同。

[0328] 药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当的剂量和合适的给药持续时间和频率将取决于诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和给药方法等因素。通常,适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果,例如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无疾病和/或总体存活时间,或症状严重程度的减轻)的量提供组合物。通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。在一些实施方案中,最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0329] 口服剂量一般为每天约1.0mg至约1000mg,一至四次或更多。

[0330] 方法

[0331] 本文公开了调节MAGL和/或ABHD6的活性的方法。涉及的方法例如包括将所述酶暴露于本文所述的化合物。在一些实施方案中,一种或多种前述方法所使用的化合物是本文描述的通用、亚通用或具体化合物中的一种,如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)

或(V)化合物。本文所述化合物调节或抑制MAGL和/或ABHD6的能力通过本领域已知的和/或本文描述的方法进行评价。本发明的另一方面提供了治疗患者中与MAGL和/或ABHD6表达或活性相关的疾病的方法。在其他实施方案中,与ABHD6的抑制相比,所公开的化合物在MAGL的抑制方面更具选择性。

[0332] 本文还公开了在有需要的患者中治疗和/或预防病症如急性或慢性疼痛和神经病中的一种或多种的方法。所公开的方法包括施用药学有效量的本文所述化合物。

[0333] 在另一个实施方案中是治疗患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以治疗所述疼痛。在另一个实施方案中是治疗患者的神经性疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以治疗所述神经性疼痛。在另一个实施方案中是治疗患者的炎性痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以治疗所述炎性痛。

[0334] 在另一个实施方案中是治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述疾病选自多发性硬化、阿尔茨海默病和炎性肠病。在另一个实施方案中是治疗患者的多发性硬化的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的阿尔茨海默病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的炎性肠病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0335] 在另一个实施方案中是治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病或病症选自癫痫/癫痫发作病症、视神经脊髓炎(NMO)、Tourette综合征、与肠易激综合征相关的腹痛、急性疼痛、癌症疼痛、由周围神经病引起的疼痛、中枢性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象、功能性胸痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、功能性消化不良、持续性运动抽动障碍、持续性发声抽动障碍、青光眼、特应性皮炎、瘙痒症,以及与多发性硬化相关的痉挛、睡眠障碍或膀胱功能障碍。在另一个实施方案中是治疗患者的癫痫/癫痫发作病症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的视神经脊髓炎(NMO)的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的Tourette综合征的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者中与肠易激综合征相关的腹痛的方法,其包

括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的急性疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的癌症疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者中由周围神经病引起的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的中枢性疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的纤维肌痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的偏头痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的功能性胸痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的类风湿性关节炎的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的骨关节炎的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的功能性消化不良的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的持续性运动抽动障碍的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的持续性发声抽动障碍的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的青光眼的的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的特应性皮炎的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的瘙痒症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa) 或 (V) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者中与多发性硬化

相关的痉挛、睡眠障碍或膀胱功能障碍的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0336] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的骨骼肌挫伤的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0337] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的注意力缺陷和多动症的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0338] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的强迫性障碍的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0339] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的拔毛癖的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0340] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的三叉神经痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的舌咽神经痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0341] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的外伤性脑损伤的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0342] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的进行性核上麻痹的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的皮质基底变性的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的额颞叶痴呆的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0343] 在一些实施方案中,本文公开了改善有需要的患者的中风后功能结果的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0344] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的肌萎缩侧索硬化(ALS)或ALS相关症状的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0345] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的亨廷顿病的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化

合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0346] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的帕金森病的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0347] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的自闭症的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0348] 在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的唐氏综合征的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0349] 在一些实施方案中,本文公开了降低有需要的患者的眼内压(IOP)的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0350] 在一些实施方案中,本文公开了协同增强阿片类止痛剂在用阿片类止痛剂治疗的患者中的活性的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了减轻用阿片类止痛剂治疗的患者中与阿片类止痛剂相关的急性副作用的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0351] 在某些实施方案中,一种或多种前述方法所使用的公开化合物是本文描述的通用、亚通用或具体化合物中的一种,诸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)或(V)化合物。

[0352] 将所公开的化合物以提供最佳的药物功效的剂量施用于需要此治疗的患者(动物和人)。应当理解,在任何特定的应用中使用的所需剂量因患者而异,不仅与选定的具体化合物或组合物有关,而且还与给药途径、正在治疗的状况的性质、患者的年龄和状况、患者随后遵循的并行用药或特殊饮食以及其他因素有关,而恰当的剂量最终由经治医师来决定。为了治疗上述临床状况和疾病,将本文所公开及考虑的化合物经口服、皮下、局部、肠胃外、通过吸入喷雾或经直肠以含有常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂和赋形剂的剂量单位制剂来施用。肠胃外给药包括皮下注射、静脉内注射或肌肉内注射或输注技术。

[0353] 本文还涉及联合治疗,例如,共同施用所公开的化合物和另外的活性剂,作为旨在从这些治疗剂的共同作用提供有益效果的具体治疗方案的一部分。该联合治疗的有益效果包括但不限于:由治疗剂的联合所产生的药代动力学或药效学共同作用。通常这些治疗剂的联合施用在限定的时间周期内(根据选定的组合通常为数周、月或年)进行。联合治疗旨在涵盖以顺序的方式施用多种治疗剂,即,其中各个治疗剂在不同的时间施用,以及旨在涵盖以基本同步的方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。

[0354] 例如,通过向受试者施用单一制剂或组合物(例如,具有固定比例的各种治疗剂的片剂或胶囊)或多个单一制剂(例如,胶囊)形式的各种治疗剂,实现基本同时给药。各种治疗剂的顺序或基本同时的给药通过任何适当的途径来实现,该适当的途径包括但不限于:口服途径、静脉内途径、肌肉内途径和通过粘膜组织的直接吸收。治疗剂通过相同途径或通

过不同途径施用。例如,选定组合的第一治疗剂通过静脉内注射施用而该组合的其他治疗剂口服施用。或者,例如,所有的治疗剂口服施用或所有的治疗剂通过静脉内注射来施用。

[0355] 联合治疗还涵盖进一步与其他生物活性成分和非药物治疗联合施用如上所述的治疗剂。在联合治疗进一步包括非药物治疗的情况下,非药物治疗在任何合适的时间进行,只要达到由治疗剂与非药物治疗的组合所产生的共同作用的有益效果即可。例如,在适当的情况下,当非药物治疗暂时从治疗剂给药中除去可能数天甚至数周时,仍然达到有益效果。

[0356] 所述组合的组分同时或顺序施用于患者。应当理解,这些组分存在于相同的药学上可接受的载体中并因此同时施用。或者,活性成分存在于同时或顺序施用的单独的药物载体中,诸如常规口服剂型。

[0357] 例如,如对于疼痛的所述治疗,将所公开的化合物与另一种治疗疼痛的治疗剂如阿片样物质、大麻素受体 (CB-1或CB-2) 调节剂、COX-2抑制剂、对乙酰氨基酚和/或非甾体抗炎剂共同施用。例如,共同施用的其他用于治疗疼痛的治疗剂包括吗啡、可待因、氢化吗啡酮、氢可酮、羟吗啡酮、芬太尼、曲马多和左啡诺。

[0358] 其他涉及的用于共同施用的治疗剂包括阿司匹林、萘普生、布洛芬、双水杨酸酯、二氟尼柳、右布洛芬、非诺洛芬、酪洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬、吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噁昔康 (droxicam)、氯诺昔康、塞来昔布、帕瑞考昔、利莫那班和/或艾托考昔 (etoricoxib)。

[0359] 提供以下实施例只是为了说明各实施方案,而绝不应理解为限制本发明。

[0360] 实施例

[0361] 缩写列表

[0362] 除非另有说明,否则如上文所使用的以及贯穿本发明说明书所使用的下列缩写应被理解为具有以下含义:

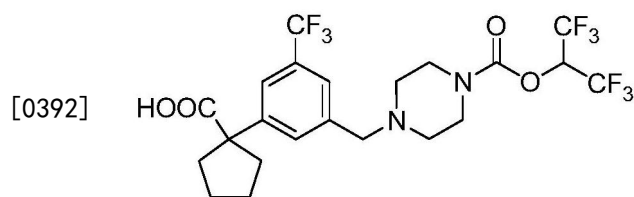
[0363]	ACN或MeCN	乙腈
[0364]	Bn	苄基
[0365]	BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯
[0366]	t-Bu	叔丁基
[0367]	Cy	环己基
[0368]	DCE	二氯乙烷 (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
[0369]	DCM	二氯甲烷 (CH ₂ Cl ₂)
[0370]	DIPEA或DIEA	二异丙基乙胺
[0371]	DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
[0372]	DMF	二甲基甲酰胺
[0373]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0374]	DMSO	二甲基亚砷
[0375]	equiv	当量
[0376]	Et	乙基
[0377]	Et ₂ O	二乙醚
[0378]	EtOH	乙醇

[0379]	EtOAc	乙酸乙酯
[0380]	HPLC	高效液相色谱法
[0381]	Me	甲基
[0382]	MeOH	甲醇
[0383]	MS	质谱法
[0384]	NMR	核磁共振
[0385]	RP-HPLC	反相-高效液相色谱法
[0386]	TFA	三氟乙酸
[0387]	THF	四氢呋喃
[0388]	TLC	薄层色谱法

[0389] I. 化学合成

[0390] 除非另有说明, 否则试剂和溶剂以从供应商处获得时的形式使用。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。产率未优化。反应时间是近似的, 并且未优化。柱色谱法和薄层色谱法 (TLC) 在硅胶上进行, 除非另有说明。光谱以 ppm (δ) 给出, 而偶合常数 (J) 以赫兹为单位报告。对于质子谱, 使用溶剂峰作为参考峰。

[0391] 实施例1: 1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)环戊烷-1-甲酸

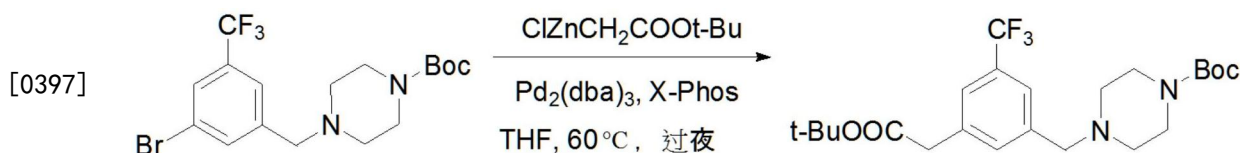


[0393] 步骤1: 4-(3-溴-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



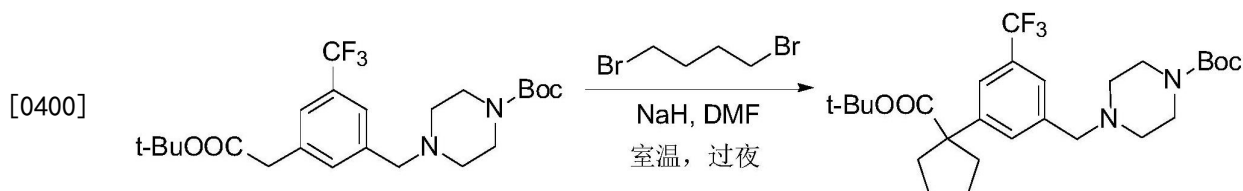
[0395] 向100-mL圆底烧瓶中充入3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(2.53g, 10.0mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.23g, 12.0mmol, 1.20当量)、1,2-二氯乙烷(25mL)和三乙胺(3.03g, 30.0mmol, 3.00当量)。将该混合物在室温下搅拌30min, 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.36g, 30.0mmol, 3.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 并用水(30mL)猝灭。将该混合物用二氯甲烷(3x 30mL)萃取, 并将有机层合并, 用盐水(2x 30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/9))上层析, 得到1.90g(产率45%)呈黄色油状物的4-(3-溴-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 423 [M+H]⁺。

[0396] 步骤2: 4-(3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



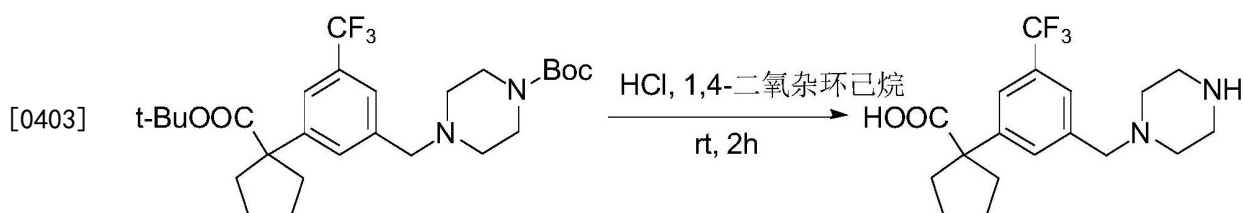
[0398] 在氮气下,向100-mL圆底烧瓶中充入4-(3-溴-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.00g,4.73mmol,1.00当量)、2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基氯化锌(II)(28.4mL,14.2mmol,3.00当量,0.5mol/L)、三(二亚苄基丙酮)二钯(433mg,0.473mmol,0.10当量)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(450mg,0.946mmol,0.20当量)和四氢呋喃(30mL)。将所得溶液在60℃下搅拌过夜,随后用水(50mL)猝灭。将该混合物用二氯甲烷(3x 30mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用二氯甲烷/甲醇(97/3))上层析,得到1.00g(产率46%)呈棕色固体的4-(3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):459[M+H]⁺。

[0399] 步骤3:4-(3-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



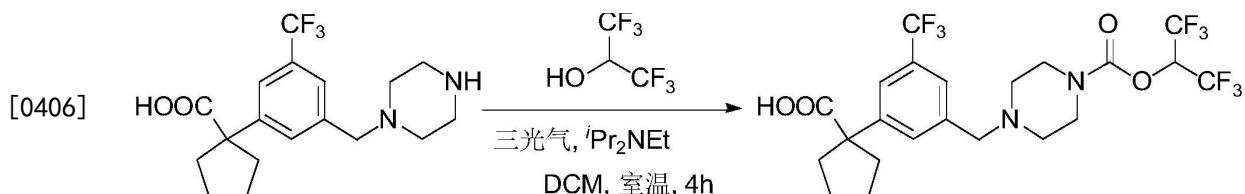
[0401] 在氮气下,向25-mL圆底烧瓶中充入4-(3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg,0.501mmol,1.00当量)、1,4-二溴丁烷(119mg,0.551mmol,1.10当量)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)。在0℃下添加氢化钠(60.1mg,1.50mmol,3.00当量,60%)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,随后用水(20mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/4))上层析,得到120mg(产率47%)呈黄色油状物的4-(3-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):513[M+H]⁺。

[0402] 步骤4:1-(3-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苄基)环戊烷-1-甲酸的合成



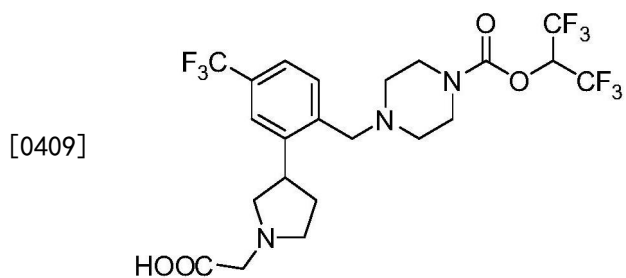
[0404] 向25-mL圆底烧瓶中充入4-(3-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.234mmol,1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(4mL)和盐酸(1mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h,随后减压浓缩,得到130mg(粗品)呈黄色油状物的1-(3-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苄基)环戊烷-1-甲酸。LCMS(ESI,m/z):357[M+H]⁺。

[0405] 步骤5:1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)环戊烷-1-甲酸的合成

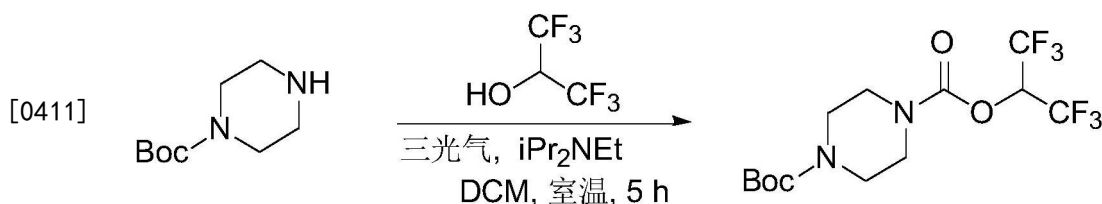


[0407] 在氮气下,向25-mL圆底烧瓶中充入三光气(33.4mg,0.112mmol,0.50当量)、二氯甲烷(5mL)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(75.5mg,0.449mmol,2.00当量)。在0℃下添加N,N-二异丙基乙胺(116mg,0.900mmol,4.00当量),并将反应混合物在室温下搅拌2h。添加1-(3-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸(80.0mg,0.225mmol,1.00当量),并将所得溶液在室温下搅拌2h,随后用水(10mL)猝灭。将该混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到35.9mg(产率29%)呈白色固体的1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄)δ7.68(s,1H),7.57(br,2H),6.12-6.20(m,1H),3.60-3.66(m,6H),2.69-2.75(m,2H),2.51-2.52(m,4H),1.90-1.97(m,2H),1.80-1.88(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):551[M+H]⁺。

[0408] 实施例2:2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酸

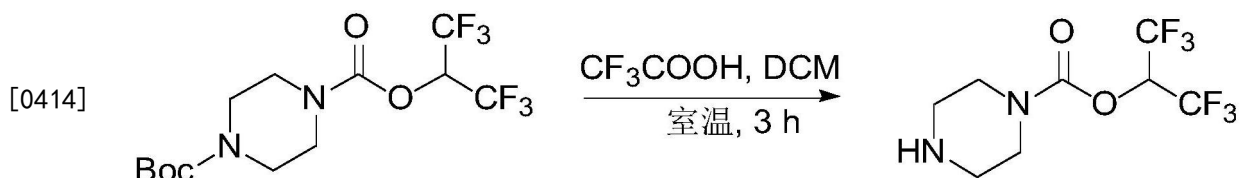


[0410] 步骤1:哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯的合成



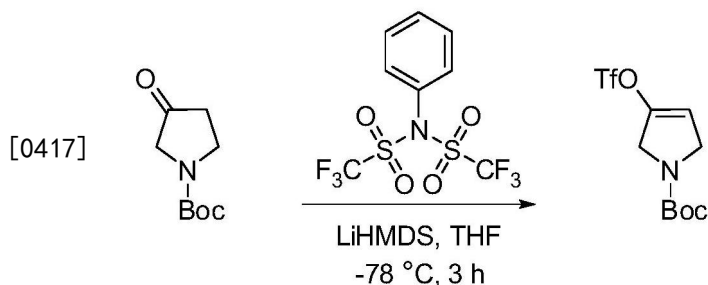
[0412] 在氮气下,向500-mL圆底烧瓶中充入三光气(11.2g,37.7mmol,0.70当量)、二氯甲烷(200mL)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(18.1g,107mmol,2.00当量)。在0℃下滴加N,N-二异丙基乙胺(20.8g,161mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,随后添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.0g,53.7mmol,1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并用水(150mL)猝灭,随后用二氯甲烷(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/3))上层析,得到16.3g(产率80%)呈白色固体的哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯。LCMS(ESI,m/z):381[M+H]⁺。

[0413] 步骤2:哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



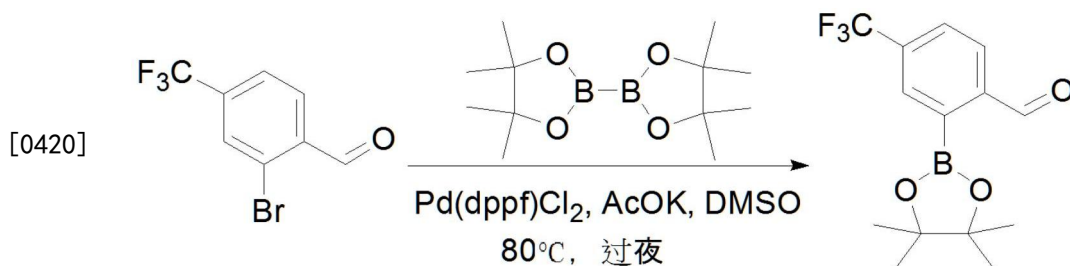
[0415] 向50-mL圆底烧瓶中充入在二氯甲烷(10mL)中的哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯(800mg,2.10mmol,1.00当量)和三氟乙酸(2mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并减压浓缩,得到900mg(粗品)呈黄色油状物的哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z) : 281 [M+H]⁺。

[0416] 步骤3:3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成



[0418] 向100-mL圆底烧瓶中充入在四氢呋喃(25mL)中的3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.00g,21.6mmol,1.00当量)。在-78°C下滴加双(三甲基甲硅烷基)胺基锂(23.8mL,23.8mmol,1.10当量,1M)。将得到的溶液在-78°C下搅拌1h,随后添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲烷)磺酰基甲烷磺酰胺(7.72g,21.6mmol,1.00当量)。将反应在-78°C下继续搅拌2h,随后用水(20mL)猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用甲醇/二氯甲烷(1/5))上层析,得到5.00g(产率73%)呈黄色固体的3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 262 [M+H-56]⁺。

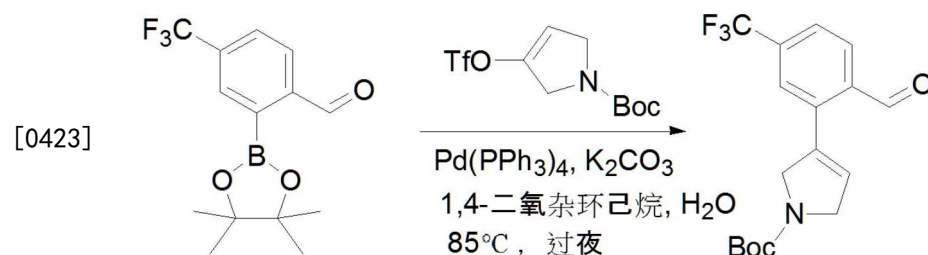
[0419] 步骤4:2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成



[0421] 在氮气下,向100-mL圆底烧瓶中充入在二甲基亚砜(40mL)中的2-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛(4.00g,15.8mmol,1.00当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.82g,19.0mmol,1.20当量)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钾(0.579g,0.790mmol,0.05当量)和乙酸钾(4.65g,47.5mmol,3.00当量)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜,随后用水(50mL)猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/5))上层析,得到1.50g(产率32%)呈黄色固体的

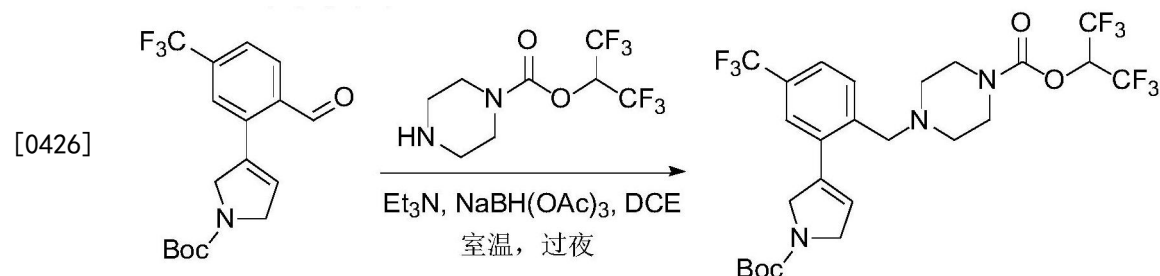
2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 301 $[M+H]^+$ 。

[0422] 步骤5: 3-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成



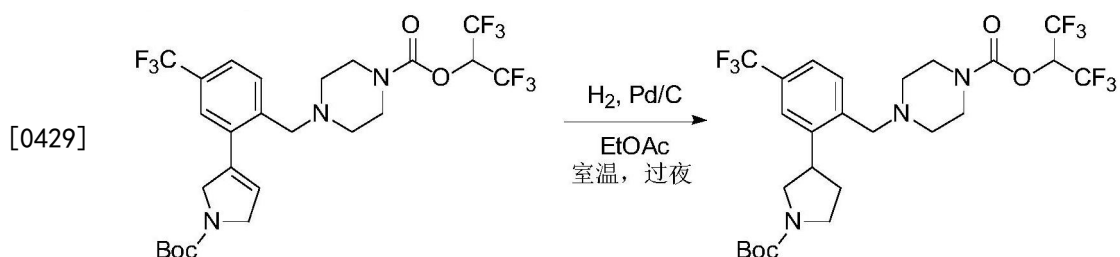
[0424] 在氮气下,向50-mL圆底烧瓶中充入在1,4-二氧杂环己烷/水(10/2mL)中的2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(400mg, 1.33mmol, 1.00当量)、3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(422mg, 1.33mmol, 1.10当量)、四(三苯基膦)钯(77.0mg, 0.0700mmol, 0.05当量)和碳酸钾(552mg, 3.99mmol, 3.00当量)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜,随后用水(20mL)猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/3))上层析,得到400mg(产率88%)呈黄色油状物的3-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H-56]^+$ 。

[0425] 步骤6: 4-(2-(1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



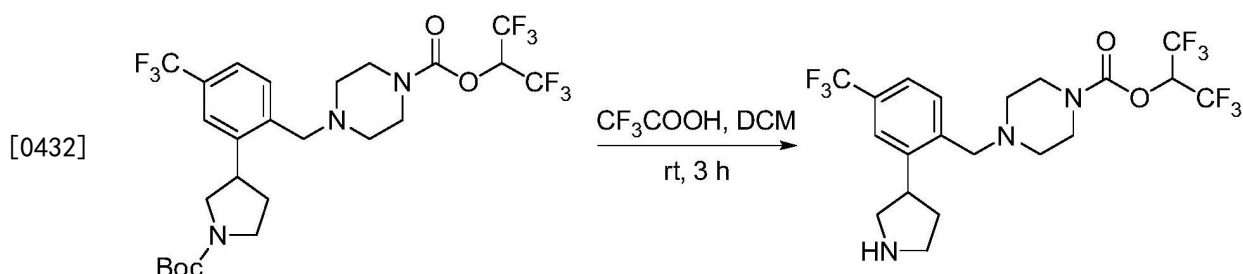
[0427] 向50-mL圆底烧瓶中充入在1,2-二氯乙烷(10mL)中的3-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.17mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(493mg, 1.76mmol, 1.50当量)和三乙胺(355mg, 3.51mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(746mg, 3.52mmol, 3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后用水(20mL)猝灭。将得到的溶液用二氯甲烷(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用甲醇/二氯甲烷(1/15))上层析,得到500mg(产率70%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 606 $[M+H]^+$ 。

[0428] 步骤7: 4-(2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



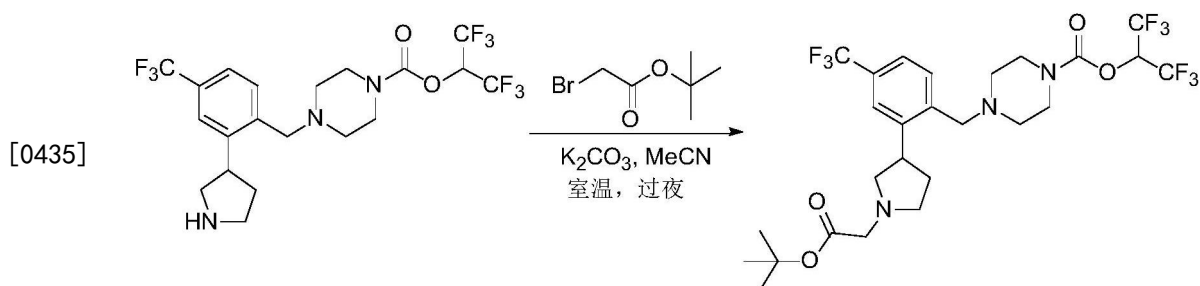
[0430] 向50-mL圆底烧瓶中充入4-(2-(1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(500mg,0.830mmol,1.00当量)、乙酸乙酯(10mL)和碳载钯(200mg)。引入氢气。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,随后过滤固体。将该混合物减压浓缩,之后将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/3))上层析,得到270mg(产率54%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):608[M+H]⁺。

[0431] 步骤8:4-(2-(吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



[0433] 向50-mL圆底烧瓶中充入在二氯甲烷(5mL)中的4-(2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(100mg,0.160mmol,1.00当量)和三氟乙酸(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并减压浓缩。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到43.2mg(产率52%)呈黄色固体的4-(2-(吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):508[M+H]⁺。

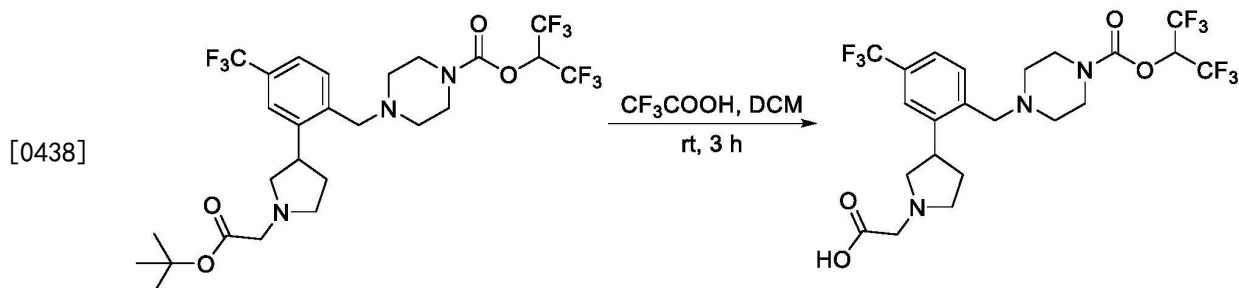
[0434] 步骤9:4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



[0436] 向50-mL圆底烧瓶中充入在乙腈(8mL)中的4-(2-(吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(170mg,0.340mmol,1.00当量)、2-溴乙酸叔丁酯(65.4mg,0.340mmol,1.00当量)和碳酸钾(139mg,1.01mmol,3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后用水(10mL)猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶

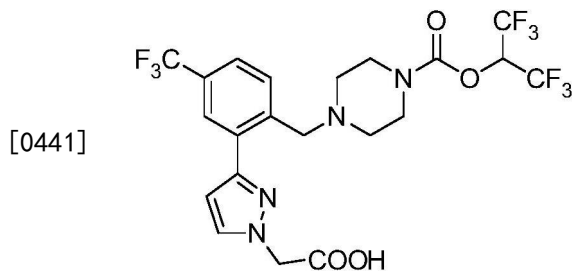
柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/3))上层析,得到150mg(产率72%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):622[M+H]⁺。

[0437] 步骤10:2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-1-基)乙酸的合成

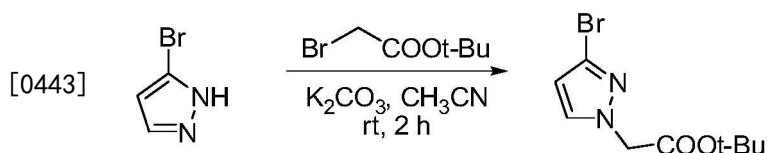


[0439] 向50-mL圆底烧瓶中充入在二氯甲烷(5mL)中的4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(150mg,0.240mmol,1.00当量)和三氟乙酸(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并减压浓缩。将粗产物(200mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到35.3mg(产率26%)呈灰白色固体的2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-1-基)乙酸。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.84(s,1H),7.53-7.56(m,1H),7.45-7.48(m,1H),6.12-6.16(m,1H),4.12-4.21(m,1H),3.92-3.98(m,1H),3.87(s,2H),3.78-3.80(m,1H),3.52-3.68(m,7H),3.32-3.34(m,1H),2.40-2.54(m,5H),2.26-2.30(m,1H)。LCMS(ESI,m/z):566[M+H]⁺。

[0440] 实施例3:2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

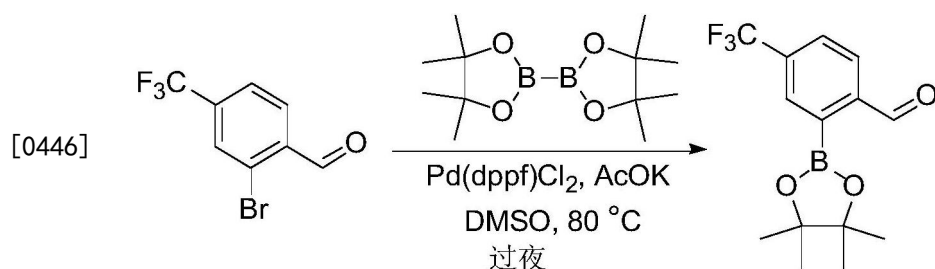


[0442] 步骤1:2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯的合成



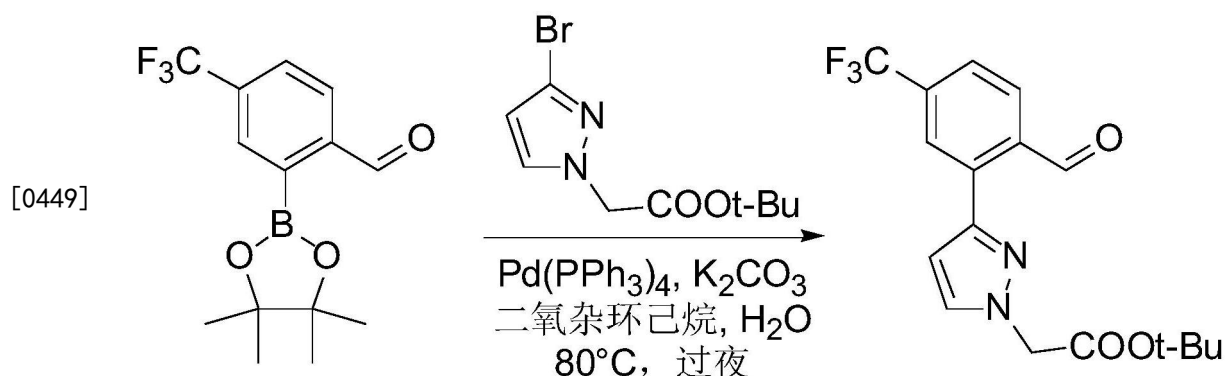
[0444] 向40-mL圆底烧瓶中充入5-溴-1H-吡唑(900mg,6.12mmol,1.00当量)、2-溴乙酸叔丁酯(1.80g,9.23mmol,1.50当量)、碳酸钾(1.73g,12.5mmol,2.00当量)和乙腈(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h,随后用水(10mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(95/5))上层析,得到800mg(产率50%)呈黄色油状物的2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):261[M+H]⁺。

[0445] 步骤2:2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成



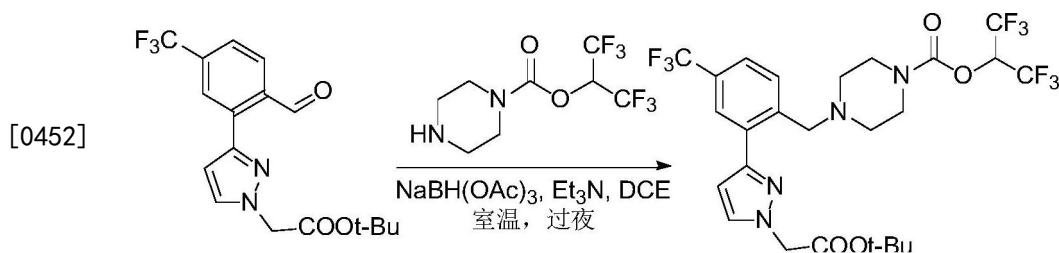
[0447] 在氮气下,向500-mL圆底烧瓶中充入2-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛(10.1g, 39.9mmol,1.00当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(15.3g,60.3mmol,1.50当量)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(1.47g,2.01mmol,0.05当量)、乙酸钾(11.8g,121mmol,3.00当量)和二甲基亚砷(100mL)。将所得溶液在80°C下搅拌过夜,随后用水(100mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/5))上层析,得到5.00g(产率42%)呈黄色固体的2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛。

[0448] 步骤3:2-(3-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯的合成



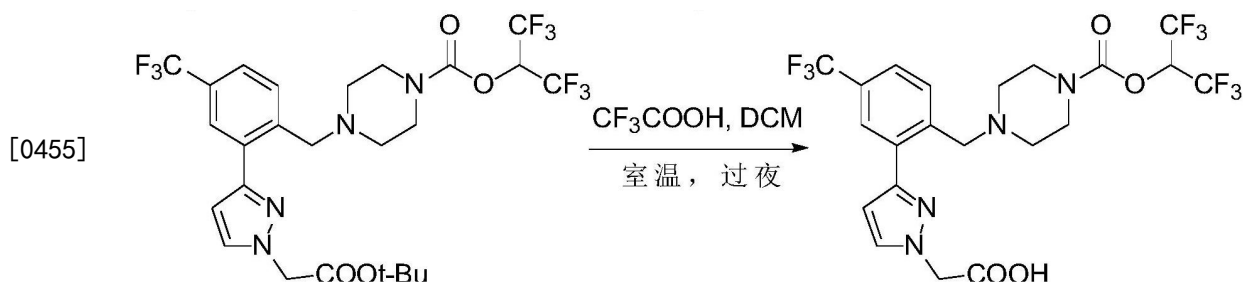
[0450] 在氮气下,向40-mL圆底烧瓶中充入2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(400mg,1.33mmol,1.00当量)、2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(520mg,1.99mmol,1.50当量)、四(三苯基膦)钯(80.9mg,0.0700mmol,0.05当量)、碳酸钾(552mg,3.99mmol,3.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)。将所得溶液在80°C下搅拌过夜,随后用水(10mL)猝灭。然后将该混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/4))上层析,得到55.0mg(产率12%)呈黄色油状物的2-(3-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0451] 步骤4:4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



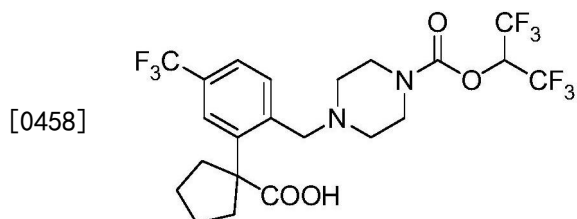
[0453] 向40-mL圆底烧瓶中充入2-(3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(56.6mg, 0.160mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(58.2mg, 0.210mmol, 1.30当量)、三乙胺(48.5mg, 0.480mmol, 3.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(102mg, 0.480mmol, 3.00当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜,之后将其用水(10mL)猝灭。将该混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用二氯甲烷/甲醇(20/1))上层析,得到90.0mg(产率91%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 619[M+H]⁺。

[0454] 步骤5:2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)乙酸的合成



[0456] 向40-mL圆底烧瓶中充入4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(90.0mg, 0.150mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(1mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将粗产物(200mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到30.8mg(产率38%)呈白色固体的2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)乙酸。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.05(s, 1H), 7.80-7.89(m, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 6.81(d, J=2.4Hz, 1H), 6.19-6.31(m, 1H), 4.90(s, 2H), 4.35(br, 2H), 3.83(br, 4H), 3.15(br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 563[M+H]⁺。

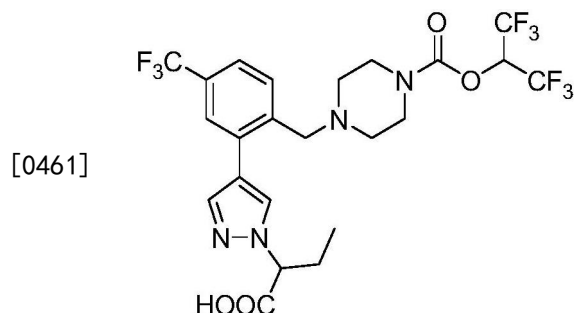
[0457] 实施例4:1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)环戊烷-1-甲酸



[0459] 如实施例1步骤1-5所述,在步骤2中使用4-(2-溴-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲

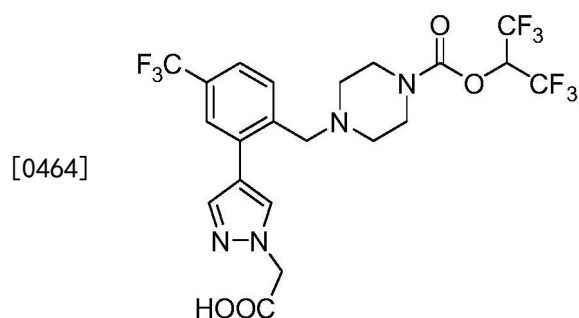
酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到171.7mg (产率47%) 呈白色固体的1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.63-3.71 (m, 4H), 2.86-2.89 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 4H), 1.83-2.01 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 551 [M+H]⁺。

[0460] 实施例5:2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁酸



[0462] 如实施例3步骤1-5所述,在步骤1中使用4-溴-1H-吡唑和2-溴丁酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到79.3mg (产率48%) 呈白色固体的2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁酸。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 6.13-6.21 (m, 1H), 4.92-4.93 (s, 1H), 3.50-3.63 (m, 6H), 2.52 (br, 4H), 2.19-2.37 (m, 2H), 0.90-1.10 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 591 [M+H]⁺。

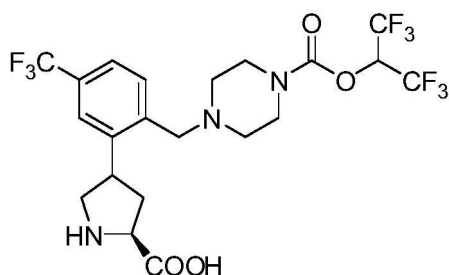
[0463] 实施例6:2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸



[0465] 如实施例3步骤1-5所述,在步骤1中使用4-溴-1H-吡唑和2-溴乙酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到53.9mg (产率30%) 呈白色固体的2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 6.08-6.17 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.59 (br, 6H), 2.51 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 563 [M+H]⁺。

[0466] 实施例7:(2S)-4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酸

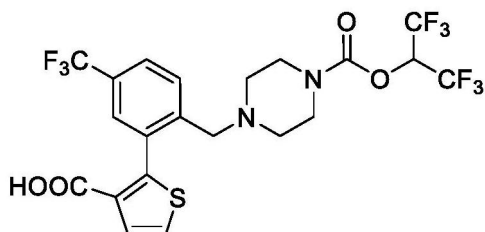
[0467]



[0468] 如实施例2步骤1-8所述,在步骤3中使用(S)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸二叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到51.7mg(产率32%)呈白色固体的(2S)-4-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酸。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.78(s,1H),7.45-7.55(m,2H),6.11-6.19(m,1H),4.10-4.19(m,2H),3.66-3.77(m,3H),3.52-3.60(m,4H),3.32-3.40(m,2H),2.82-2.86(m,1H),2.45(br,4H),2.05-2.17(m,1H)。LCMS(ESI,m/z):552[M+H]⁺。

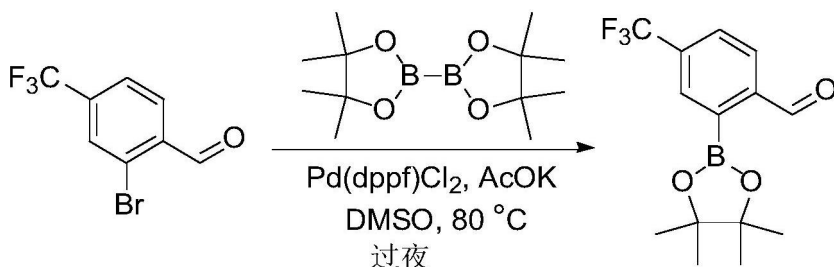
[0469] 实施例8:2-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸

[0470]



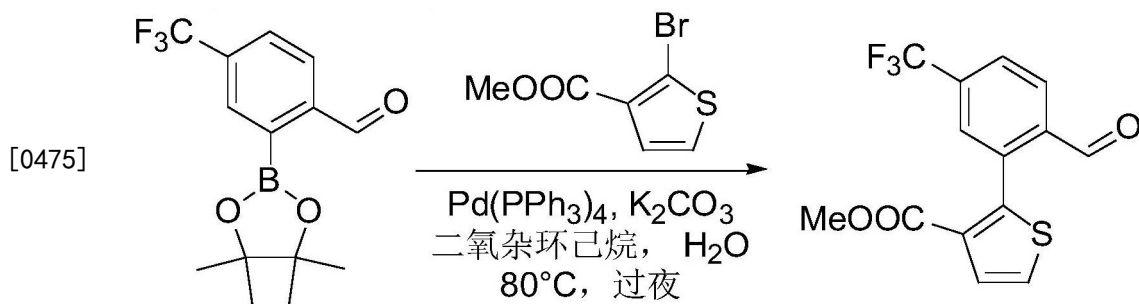
[0471] 步骤1:2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成

[0472]



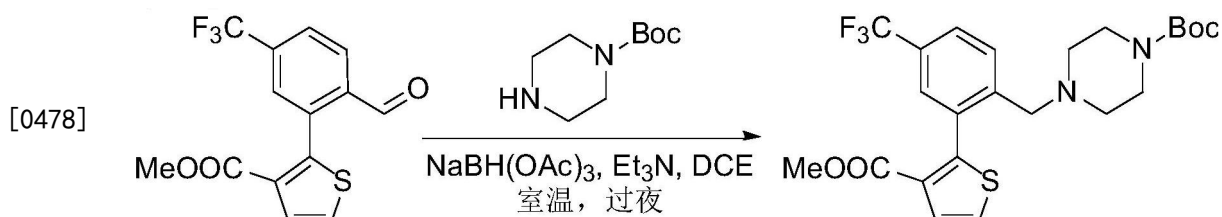
[0473] 在氮气下,向500-mL圆底烧瓶中充入2-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛(10.1g,39.9mmol,1.00当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(15.3g,60.3mmol,1.50当量)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(1.47g,2.01mmol,0.05当量)、乙酸钾(11.8g,121mmol,3.00当量)和二甲基亚砜(100mL)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜,随后用水(100mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/5))上层析,得到5.00g(产率42%)呈黄色固体的2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛。

[0474] 步骤2:2-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸甲酯的合成



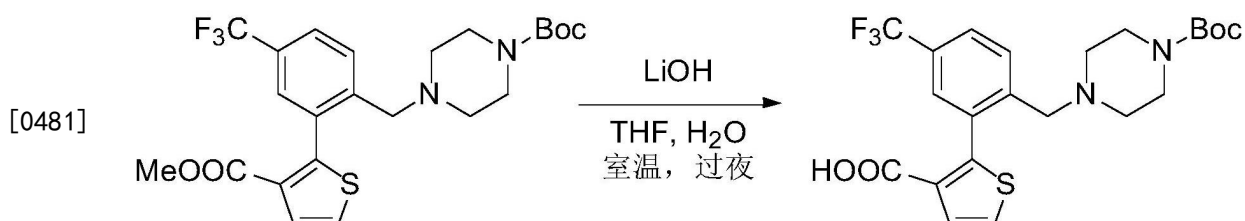
[0476] 在氮气下,向40-mL圆底烧瓶中充入2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(300mg,1.00mmol,1.00当量)、2-溴噻吩-3-甲酸甲酯(330mg,1.49mmol,1.50当量)、四(三苯基膦)钯(57.8mg,0.0500mmol,0.05当量)、碳酸钾(414mg,3.00mmol,3.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)。将得到的溶液在 80°C 下搅拌过夜,随后用水(10mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/4))上层析,得到100mg(产率32%)呈黄色油状物的2-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸甲酯。LCMS (ESI, m/z): 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0477] 步骤3:4-(2-(3-(甲氧羰基)噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



[0479] 向50-mL圆底烧瓶中充入2-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸甲酯(100mg,0.320mmol,1.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(89.3mg,0.480mmol,1.50当量)、三乙胺(97.0mg,0.960mmol,3.00当量)和1,2-二氯乙烷(5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(204mg,0.960mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。然后将该混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用二氯甲烷/甲醇(20/1))上层析,得到130mg(产率84%)呈黄色油状物的4-(2-(3-(甲氧羰基)噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

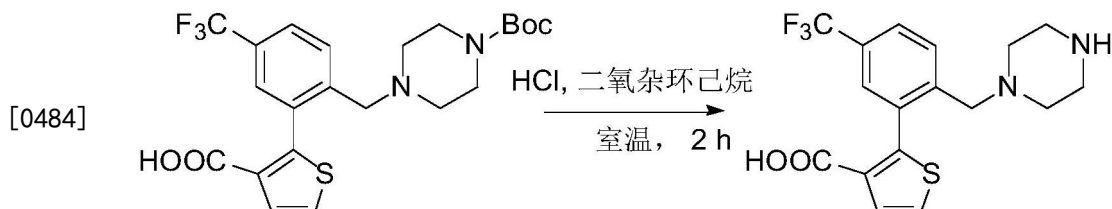
[0480] 步骤4:2-(2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸的合成



[0482] 向40-mL圆底烧瓶中充入4-(2-(3-(甲氧羰基)噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.270mmol,1.00当量)、氢氧化锂(97.2mg,4.06mmol,15.0当量)、

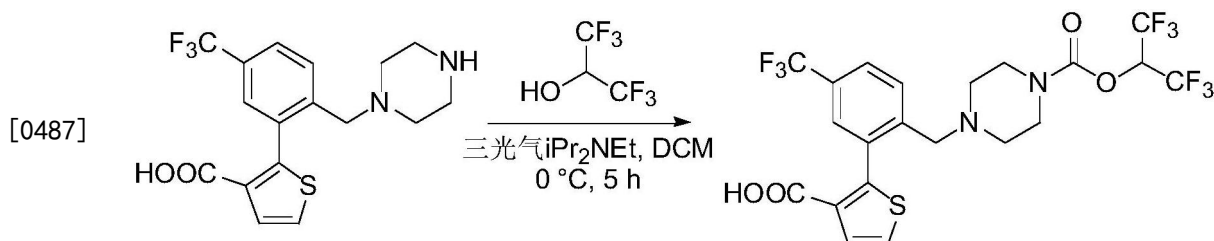
四氢呋喃 (8mL) 和水 (2mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 随后用水 (5mL) 猝灭。使用盐酸 (1M, 2mL) 将该溶液的pH调节至5。然后将该混合物用二氯甲烷 (3x 10mL) 萃取, 并将有机层合并, 用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到100mg (产率79%) 呈黄色油状物的2-(2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸。LCMS (ESI, m/z) : 471 [M+H]⁺。

[0483] 步骤5: 2-(2-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸的合成



[0485] 向40-mL圆底烧瓶中充入2-(2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸 (100mg, 0.210mmol, 1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 和盐酸 (1mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h, 并减压浓缩, 得到120mg (粗品) 呈黄色油状物的2-(2-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸。LCMS (ESI, m/z) : 371 [M+H]⁺。

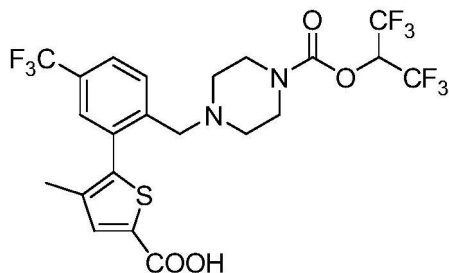
[0486] 步骤6: 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸的合成



[0488] 向40-mL圆底烧瓶中充入三光气 (44.6mg, 0.150mmol, 0.70当量)、二氯甲烷 (5mL) 和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇 (73.9mg, 0.440mmol, 2.10当量)。在0°C下滴加N,N-二异丙基乙胺 (81.3mg, 0.630mmol, 3.00当量), 之后将所得溶液在0°C下搅拌2h。添加2-(2-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸 (77.7mg, 0.210mmol, 1.00当量), 并将反应混合物在0°C下搅拌3h, 随后用水 (10mL) 猝灭。将该混合物用二氯甲烷 (3x 10mL) 萃取, 并将有机层合并, 用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物 (200mg) 通过制备型HPLC进行纯化, 得到52.7mg (产率45%) 呈白色固体的2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 7.71-7.74 (m, 1H), 7.63-7.76 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 6.08-6.12 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 6H), 2.37 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z) : 565 [M+H]⁺。

[0489] 实施例9: 5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基噻吩-2-甲酸

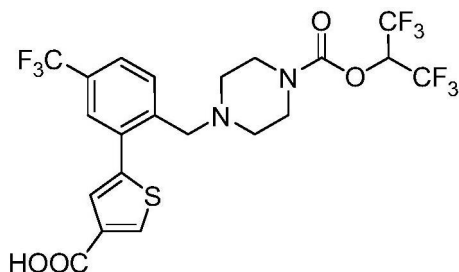
[0490]



[0491] 如实施例8步骤1-6所述,在步骤2中使用5-溴-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯,合成标题化合物。纯化后得到62.7mg (产率45%) 呈白色固体的5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基噻吩-2-甲酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.80-7.83 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 6.06-6.14 (m, 1H), 3.49 (s, 6H), 2.35 (br, 4H), 2.01 (s, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 579 [M+H]⁺。

[0492] 实施例10:5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸

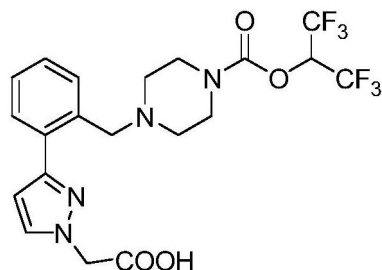
[0493]



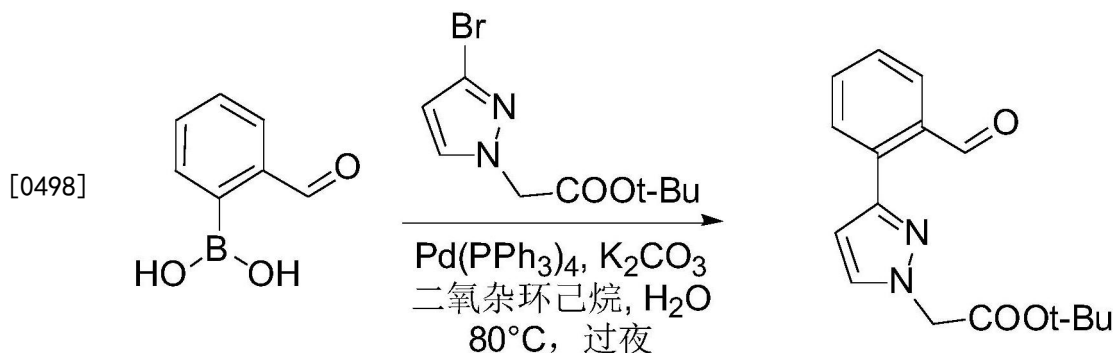
[0494] 如实施例8步骤1-6所述,在步骤2中使用5-溴噻吩-3-甲酸乙酯,合成标题化合物。纯化后得到46.5mg (产率26%) 呈白色固体的5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-甲酸。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.23 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 6.10-6.20 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 6H), 2.43-2.52 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 565 [M+H]⁺。

[0495] 实施例11:2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

[0496]

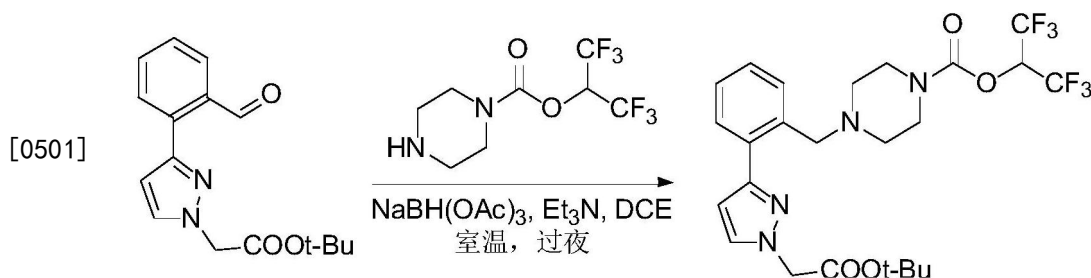


[0497] 步骤1:2-(3-(2-甲酰基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯的合成



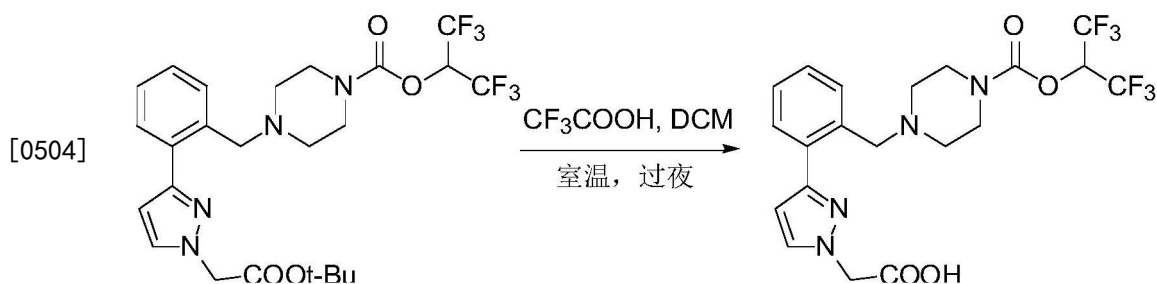
[0499] 在氮气下,向40-mL圆底烧瓶中充入(2-甲酰基苯基)硼酸(600mg,4.00mmol,1.00当量)、2-(3-溴-1H-吡啶-1-基)乙酸叔丁酯(1.56g,5.97mmol,1.50当量,如实施例3步骤1所述制备)、四(三苯基膦)钯(231mg,0.200mmol,0.05当量)、碳酸钾(1.66g,12.0mmol,3.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(5mL)和水(1mL)。将所得溶液在 80°C 下搅拌过夜,随后用水(10mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/4))上层析,得到274mg(产率24%)呈黄色油状物的2-(3-(2-甲酰基苯基)-1H-吡啶-1-基)乙酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):287[M+H]⁺。

[0500] 步骤2:4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-3-基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



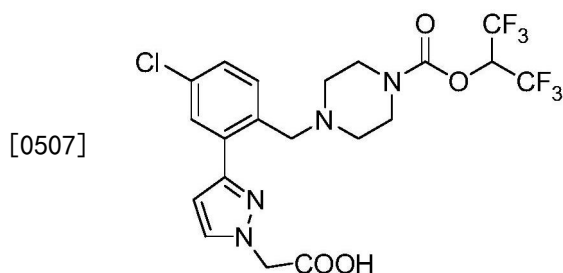
[0502] 向40-mL圆底烧瓶中充入2-(3-(2-甲酰基苯基)-1H-吡啶-1-基)乙酸叔丁酯(274mg,0.960mmol,1.00当量)、哌嗪-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯(350mg,1.68mmol,1.30当量)、三乙胺(291mg,2.88mmol,3.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h,随后添加三乙氧基硼氢化钠(611mg,2.88mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,之后将该混合物用水(10mL)猝灭,并用二氯甲烷(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用二氯甲烷/甲醇(20/1))上层析,得到477mg(产率91%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-3-基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):551[M+H]⁺。

[0503] 步骤3:2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成



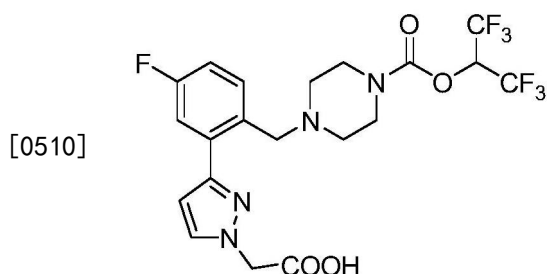
[0505] 向50-mL圆底烧瓶中充入4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3-基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(477mg,0.870mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(1mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将粗产物(400mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到127.2mg(产率30%)呈白色固体的2-(3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 7.75-7.79(m,2H),7.51-7.57(m,2H),7.39-7.45(m,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.16-6.25(m,1H),4.83(s,2H),4.32(s,2H),3.84(br,4H),3.22(br,4H)。LCMS(ESI,m/z):495[M+H]⁺。

[0506] 实施例12:2-(3-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸



[0508] 如实施例3步骤1-5所述,在合成步骤2醛的过程中使用2-溴-4-氯苯甲醛,合成标题化合物。纯化后得到81.2mg(产率41%)呈白色固体的2-(3-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 7.75-7.76(m,2H),7.50-7.52(m,1H),7.40-7.43(m,1H),6.72(d,J=2.4Hz,1H),6.15-6.24(m,1H),4.84(s,2H),4.24(br,2H),3.79(br,4H),3.12(br,4H)。LCMS(ESI,m/z):529[M+H]⁺。

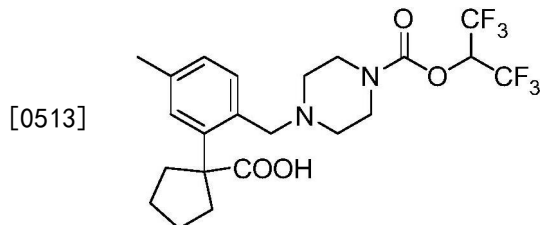
[0509] 实施例13:2-(3-(5-氟-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸



[0511] 如实施例3步骤1-5所述,在合成步骤2醛的过程中使用2-溴-4-氟苯甲醛,合成标题化合物。纯化后得到40.7mg(产率36%)呈白色固体的2-(3-(5-氟-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸。¹H NMR

(300MHz, 甲醇- d_4) δ 7.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.72 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.14-6.23 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.18 (br, 2H), 3.77 (br, 4H), 3.05 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$ 。

[0512] 实施例14: 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基苯基)环戊烷-1-甲酸

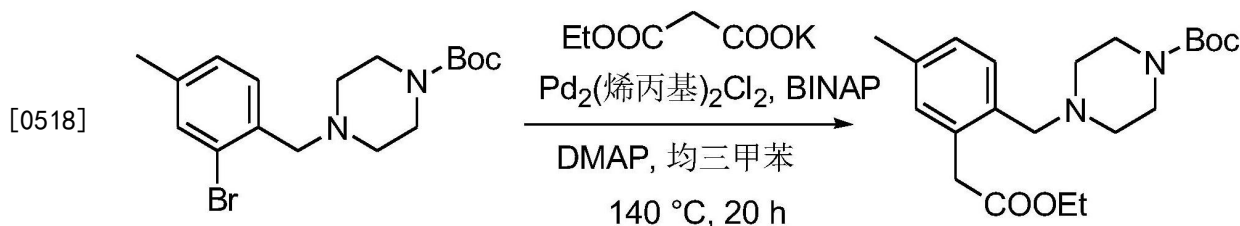


[0514] 步骤1: 4-(2-溴-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



[0516] 向25-mL圆底烧瓶中充入2-溴-4-甲基苯甲醛 (300mg, 1.51mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (336mg, 1.80mmol, 1.20当量)、1,2-二氯乙烷 (5mL) 和三乙胺 (457mg, 4.52mmol, 3.00当量)。将该混合物在室温下搅拌30min, 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (959mg, 4.52mmol, 3.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 并用水 (20mL) 猝灭。将该混合物用二氯甲烷 (3x 30mL) 萃取, 并将有机层合并, 用水 (3x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物在硅胶柱 (使用二氯甲烷/甲醇 (98/2)) 上层析, 得到390mg (产率70%) 呈无色油状物的4-(2-溴-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 369 $[M+H]^+$ 。

[0517] 步骤2: 4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



[0519] 向25-mL圆底烧瓶中充入4-(2-溴-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (290mg, 0.786mmol, 1.00当量)、丙二酸1-乙酯3-钾 (200mg, 1.18mmol, 1.50当量)、烯丙基氯化钯(II)二聚物 (11.5mg, 0.0314mmol, 0.04当量)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (58.7mg, 0.0944mmol, 0.12当量)、4-二甲基氨基吡啶 (9.59mg, 0.0786mmol, 0.10当量) 和均三甲苯 (5mL)。将所得溶液在140°C下搅拌20h, 并用水 (20mL) 猝灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3x 30mL) 萃取, 并将有机层合并, 用盐水 (3x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物在硅胶柱 (使用二氯甲烷/甲醇 (98/2)) 上层析, 得到330mg (粗品) 呈黄色油状物的4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 377 $[M+H]^+$ 。

[0520] 步骤3:4-(2-(1-(乙氧羰基)环戊基)-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



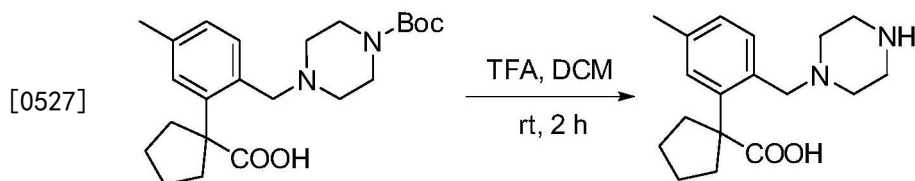
[0522] 向25-mL圆底烧瓶中充入氢氧化钠(60%) (105mg, 4.38mmol, 3.00当量)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)。将该混合物在室温下搅拌30min,随后添加4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(330mg, 0.878mmol, 1.00当量)和1,4-二溴丁烷(208mg, 0.963mmol, 1.10当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取,并将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用二氯甲烷/甲醇(99/1))上层析,得到300mg(产率79%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(乙氧羰基)环戊基)-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 431 [M+H]⁺。

[0523] 步骤4:1-(2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基苯基)环戊烷-1-甲酸的合成



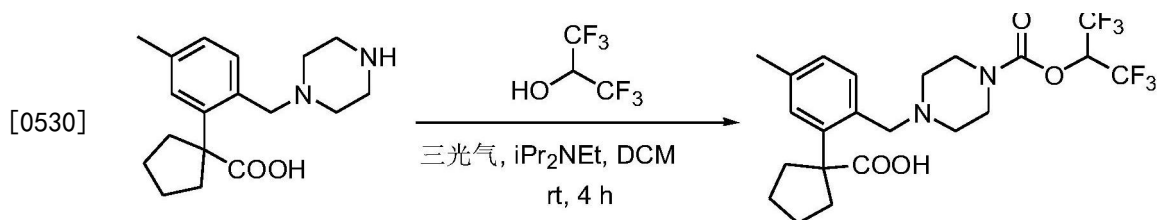
[0525] 向25-mL圆底烧瓶中充入4-(2-(1-(乙氧羰基)环戊基)-4-甲基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.696mmol, 1.00当量)、氢氧化钾(195mg, 3.48mmol, 5.00当量)、乙醇(4mL)和水(1mL)。将所得溶液在90℃下搅拌过夜。使用盐酸(1mol/L)将该溶液的pH值调节至6。将得到的溶液用二氯甲烷(3x 30mL)萃取,并将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到120mg(产率43%)呈棕色油状物的1-(2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基苯基)环戊烷-1-甲酸。LCMS(ESI, m/z): 403 [M+H]⁺。

[0526] 步骤5:1-(5-甲基-2-(哌嗪-1-基甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸的合成



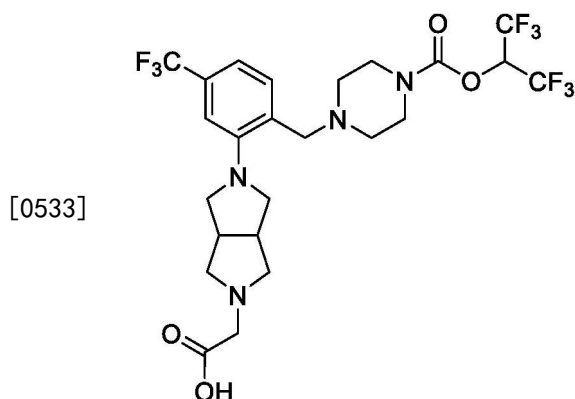
[0528] 向25-mL圆底烧瓶中充入1-(2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基苯基)环戊烷-1-甲酸(120mg, 0.298mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(4mL)和三氟乙酸(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并减压浓缩,得到80.0mg(产率89%)呈黄色油状物的1-(5-甲基-2-(哌嗪-1-基甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸。LCMS(ESI, m/z): 303 [M+H]⁺。

[0529] 步骤6:1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基苯基)环戊烷-1-甲酸的合成

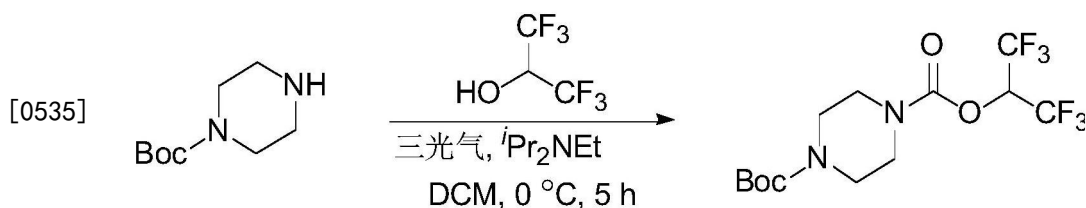


[0531] 向25-mL圆底烧瓶中充入三光气(39.3mg, 0.132mmol, 0.50当量)和二氯甲烷(5mL)。将该混合物冷却至0℃。添加1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(89.0mg, 0.530mmol, 2.00当量)和N,N-二异丙基乙胺(137mg, 1.06mmol, 4.00当量),并将该混合物在室温下搅拌2小时,随后添加1-(5-甲基-2-(哌嗪-1-基甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸(80.0mg, 0.265mmol, 1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2小时,并减压浓缩。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到2.6mg(产率2%)呈黄色油状物的1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基苯基)环戊烷-1-甲酸。¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δ7.31(s, 1H), 7.29(d, J=7.8Hz, 1H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 6.13-6.17(m, 1H), 3.92(br, 2H), 3.63(br, 4H), 2.72(br, 6H), 2.32(s, 3H), 1.75-1.93(m, 6H)。LCMS(ESI, m/z): 497[M+H]⁺。

[0532] 实施例15:2-(5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酸



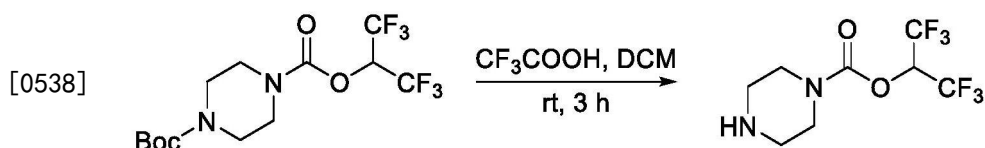
[0534] 步骤1:哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯的合成



[0536] 在氮气下,向500-mL圆底烧瓶中充入三光气(11.2g, 37.7mmol, 0.70当量)、二氯甲烷(200mL)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(18.1g, 107mmol, 2.00当量)。在0℃下滴加N,N-二异丙基乙胺(20.8g, 161mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌2h,随后添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.0g, 53.7mmol, 1.00当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌3h,并用水(100mL)猝灭。将该混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/3))上层析,得到16.3g(产率80%)呈白色固体的哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-

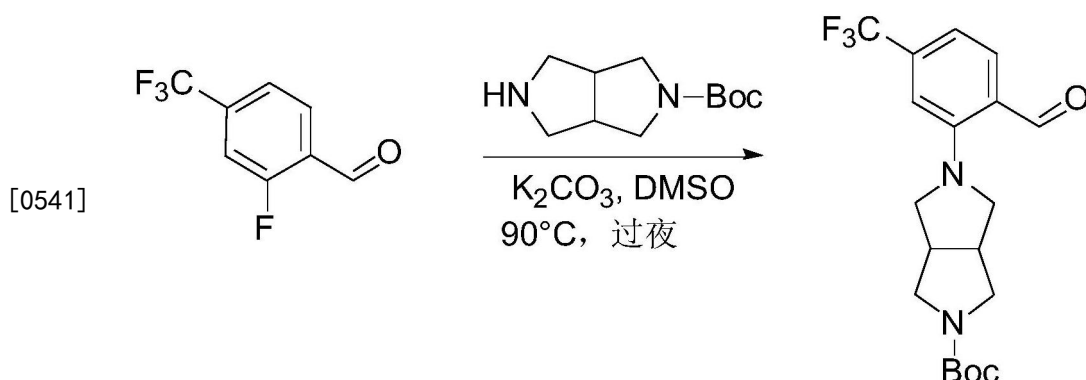
3-六氟丙烷-2-基)酯。LCMS (ESI, m/z): 381 $[M+H]^+$ 。

[0537] 步骤2: 哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



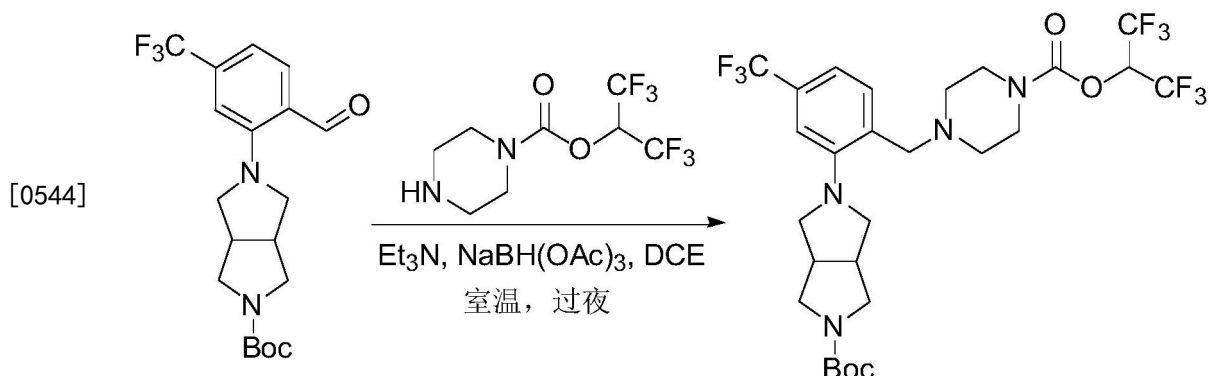
[0539] 向50-mL圆底烧瓶中充入在二氯甲烷(10mL)中的哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯(800mg, 2.10mmol, 1.00当量)和三氟乙酸(2mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并减压浓缩,得到900mg(粗品)呈黄色油状物的哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$ 。

[0540] 步骤3: 5-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的合成



[0542] 向50-mL圆底烧瓶中充入在二甲基亚砜(10mL)中的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(0.500g, 2.60mmol, 1.00当量)、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(0.828g, 3.90mmol, 1.50当量)和碳酸钾(1.08g, 7.81mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在90°C下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/3))上层析,得到0.580g(产率58%)呈黄色固体的5-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$ 。

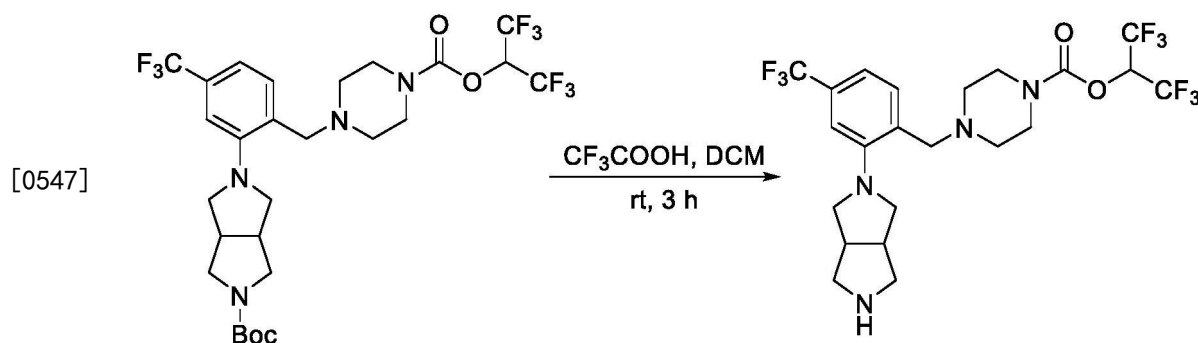
[0543] 步骤4: 5-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的合成



[0545] 向50-mL圆底烧瓶中充入在1,2-二氯乙烷(10mL)中的5-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(580mg, 1.51mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-

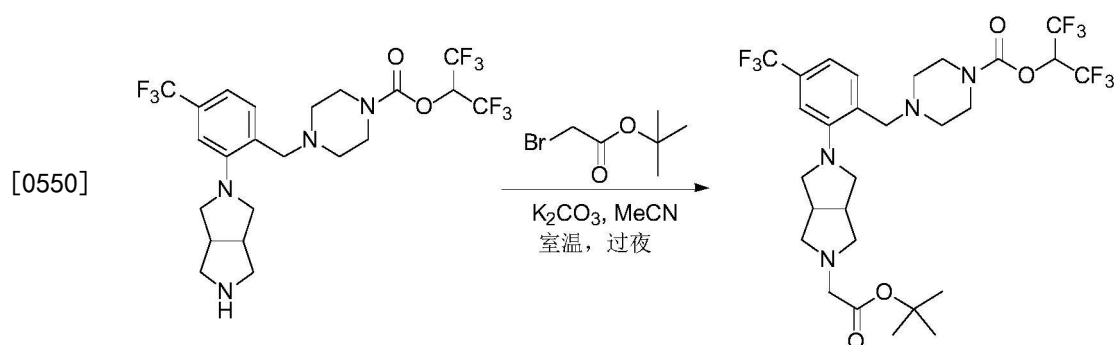
甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(508mg,1.81mmol,1.20当量)和三乙胺(458mg,4.53mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(961mg,4.53mmol,3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。然后将该混合物用二氯甲烷(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用甲醇/二氯甲烷(1/20))上层析,得到900mg(产率92%)呈黄色油状物的5-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):649[M+H]⁺。

[0546] 步骤5:4-(2-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



[0548] 向50-mL圆底烧瓶中充入在二氯甲烷(5mL)中的5-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(270mg,0.420mmol,1.00当量)和三氟乙酸(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并减压浓缩,得到300mg(粗品)呈黄色油状物的4-(2-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):549[M+H]⁺。

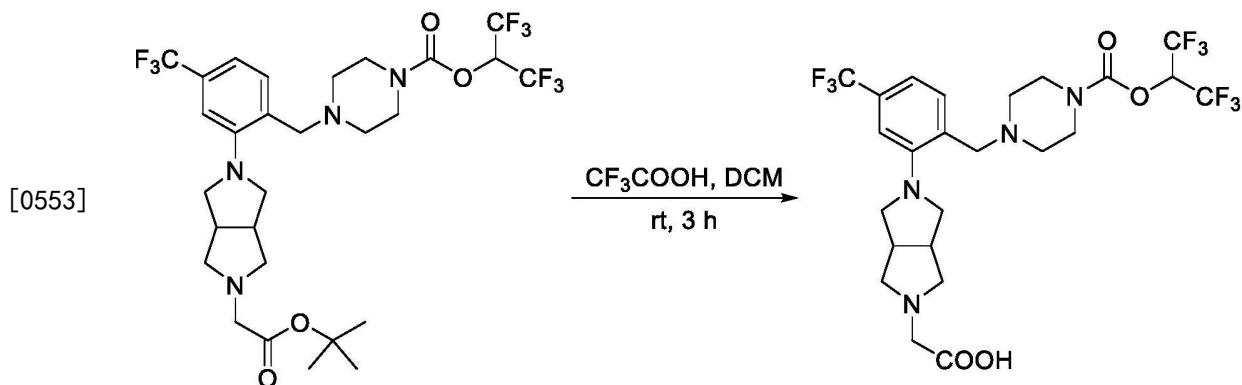
[0549] 步骤6:4-(2-(5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



[0551] 向50-mL圆底烧瓶中充入在乙腈(10mL)中的4-(2-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(250mg,0.460mmol,1.00当量)、2-溴乙酸叔丁酯(267mg,1.37mmol,3.00当量)和碳酸钾(189mg,1.37mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/1))上层析,得到70.0mg(产

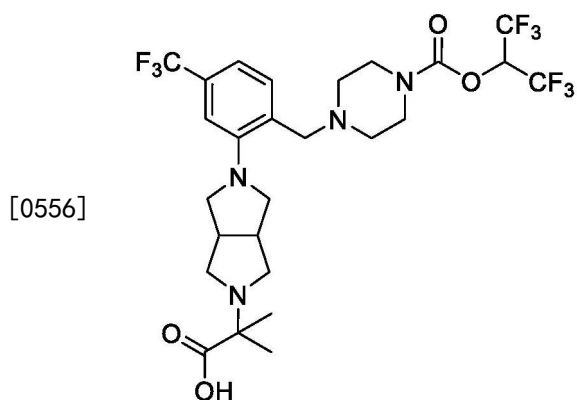
率23%)呈黄色固体的4-(2-(5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 663 $[M+H]^+$ 。

[0552] 步骤7: 2-(5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酸的合成



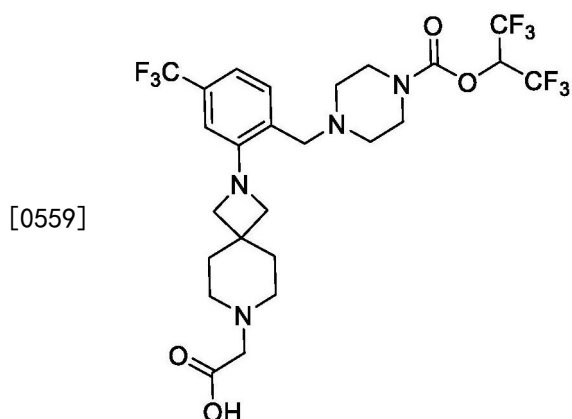
[0554] 向50-mL圆底烧瓶中充入在二氯甲烷(5mL)中的4-(2-(5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(70.0mg, 0.110mmol, 1.00当量)和三氟乙酸(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并减压浓缩。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到8.60mg(产率13%)呈白色固体的2-(5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙酸。 ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 7.65-7.67 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 6.10-6.20 (m, 1H), 3.58-3.72 (m, 10H), 3.31-3.34 (m, 3H), 3.13-3.30 (m, 3H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.55 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 607 $[M+H]^+$ 。

[0555] 实施例16: 2-(5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-甲基丙酸



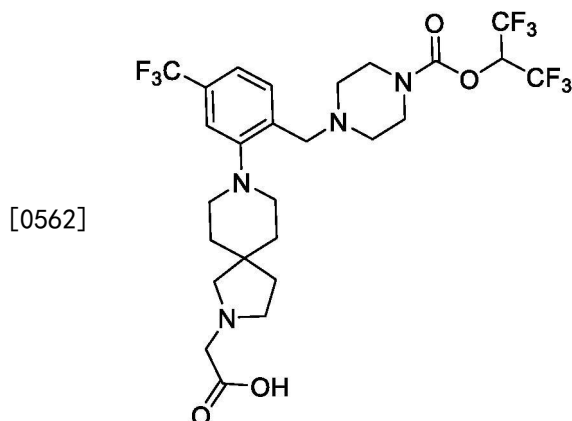
[0557] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤6中使用2-溴-2-甲基丙酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到14.2mg(产率31%)呈黄色油状物的2-(5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-甲基丙酸。 ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 7.72-7.74 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 6.10-6.20 (m, 1H), 3.72 (br, 4H), 3.56-3.64 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 3H), 2.98-3.20 (m, 5H), 2.50 (br, 4H), 1.51 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 635 $[M+H]^+$ 。

[0558] 实施例17:2-(2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)乙酸



[0560] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到100.1mg(产率36%)呈白色固体的2-(2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)乙酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 7.36-7.39(m,1H),6.98-7.00(m,1H),6.69(s,1H),6.12-6.16(m,1H),3.87(s,4H),3.52-3.61(m,8H),3.30-3.40(m,4H),2.46-2.47(m,4H),2.15-2.17(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):621[M+H]⁺。

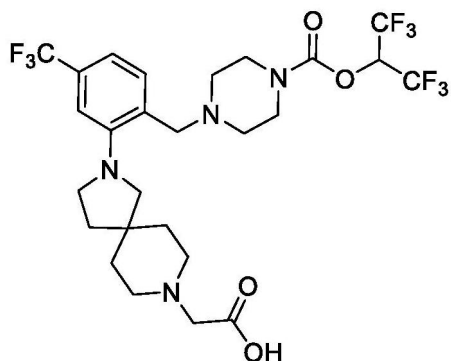
[0561] 实施例18:2-(8-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)乙酸



[0563] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到66.4mg(产率36%)呈白色固体的2-(8-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)乙酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 7.66-7.68(m,1H),7.34-7.39(m,2H),6.10-6.18(m,1H),3.76(s,2H),3.66(s,2H),3.55(br,6H),3.33(br,2H),3.00(br,4H),2.51(br,4H),2.05-2.10(m,2H),1.82-1.94(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):635[M+H]⁺。

[0564] 实施例19:2-(2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙酸

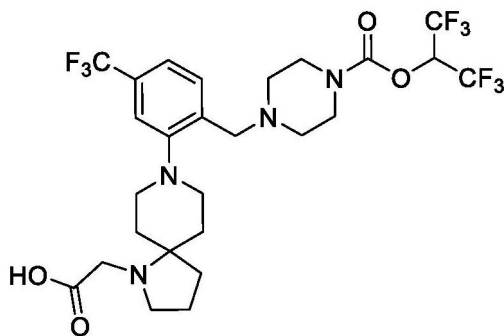
[0565]



[0566] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到84.1mg (产率46%) 呈白色固体的2-(2-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.56-7.58 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.10-6.16 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 8H), 3.31-3.40 (m, 4H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.46 (br, 4H), 1.92-2.00 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 635 [M+H]⁺。

[0567] 实施例20:2-(8-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)乙酸

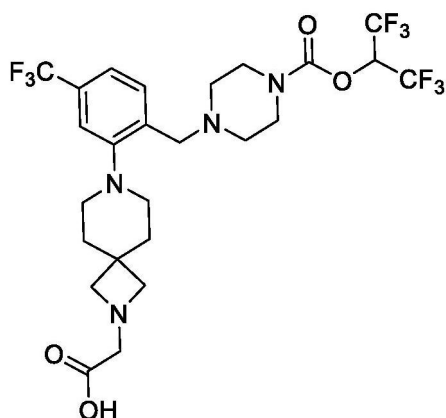
[0568]



[0569] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到94.9mg (产率41%) 呈白色固体的2-(8-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.65-7.67 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 6.10-6.18 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 10H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.54 (br, 4H), 2.09-2.21 (m, 6H), 1.86-1.90 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 635 [M+H]⁺。

[0570] 实施例21:2-(7-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙酸

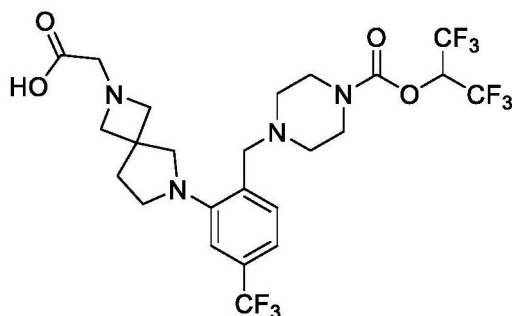
[0571]



[0572] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到88.9mg (产率48%) 呈白色固体的2-(7-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.65-7.68 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 6.11-6.19 (m, 1H), 4.02 (br, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (br, 4H), 2.90 (br, 4H), 2.52-2.53 (m, 4H), 2.05-2.07 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 621 [M+H]⁺。

[0573] 实施例22:2-(6-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)乙酸

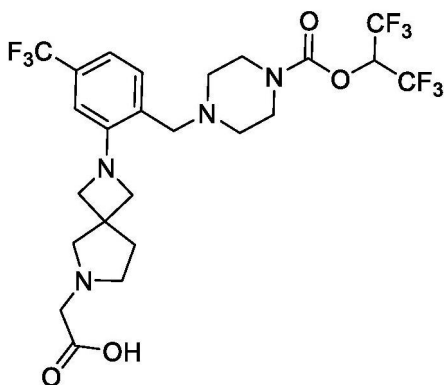
[0574]



[0575] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到21.9mg (产率24%) 呈白色固体的2-(6-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.59-7.62 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 6.10-6.19 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.50-3.62 (m, 8H), 3.30-3.32 (m, 2H), 2.45 (br, 4H) 2.28-2.33 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 607 [M+H]⁺。

[0576] 实施例23:2-(2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)乙酸

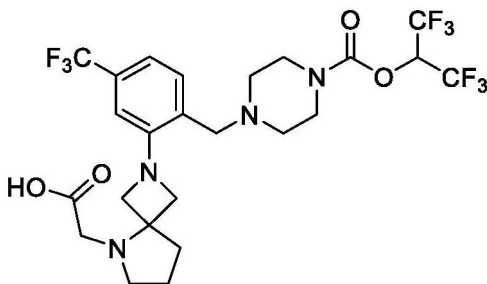
[0577]



[0578] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到9.2mg (产率5%) 呈白色固体的2-(2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.41-7.43 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.14-6.20 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 4H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.60 (br, 4H), 3.48-3.53 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 607 [M+H]⁺。

[0579] 实施例24:2-(2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂螺[3.4]辛烷-5-基)乙酸

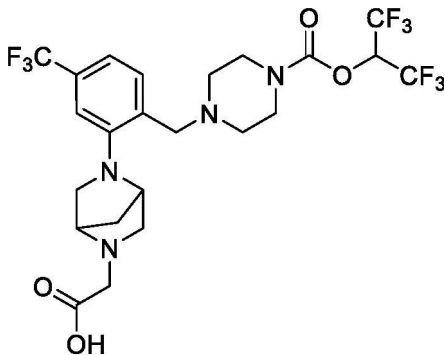
[0580]



[0581] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,5-二氮杂螺[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到33.3mg (产率36%) 呈白色固体的2-(2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂螺[3.4]辛烷-5-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.35-7.38 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.12-6.20 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 4H), 3.51-3.60 (m, 8H), 2.34-2.45 (m, 6H), 2.04-2.14 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 607 [M+H]⁺。

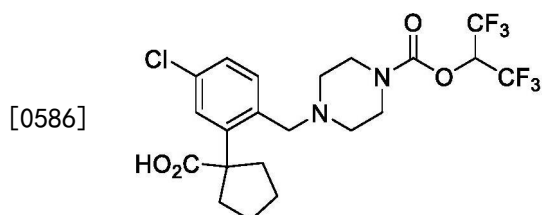
[0582] 实施例25:2-(5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸

[0583]

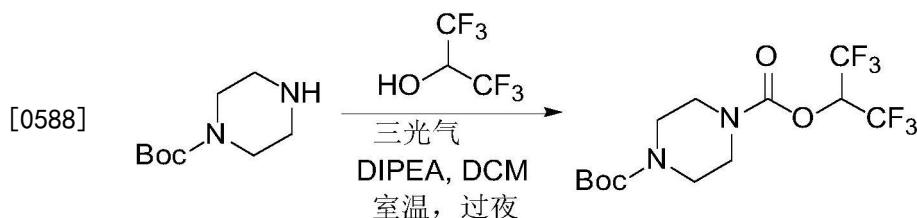


[0584] 如实施例15步骤1-7所述,在步骤3中使用2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。纯化后得到94.9mg (产率41%) 呈白色固体的2-(5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.65-7.67 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 6.10-6.18 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 10H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.54 (br, 4H), 2.09-2.21 (m, 6H), 1.86-1.90 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 635 [M+H]⁺。

[0585] 实施例26:1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸

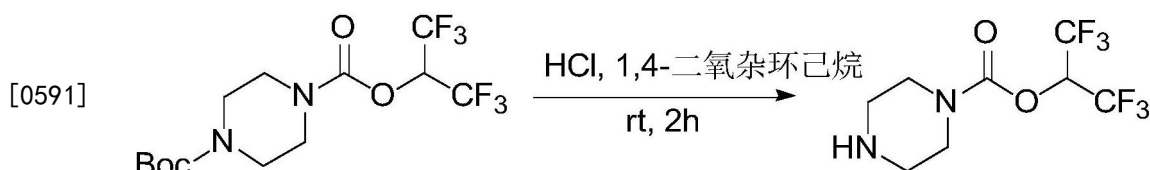


[0587] 步骤1:4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)哌嗪-1,4-二甲酸叔丁酯的合成



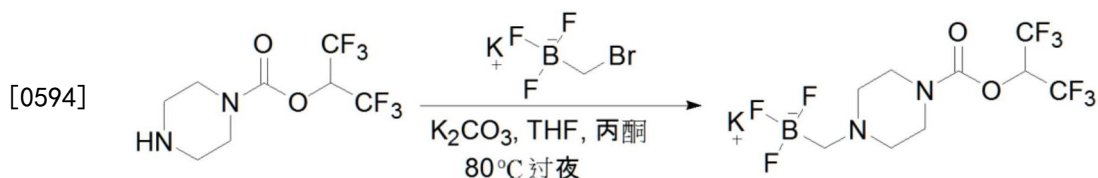
[0589] 向烧瓶中充入三光气(14.8g, 50.0mmol, 0.50当量)和DCM(200mL)。在0℃下添加1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(33.6g, 200mmol, 2.00当量)和DIPEA(38.7g, 300mmol, 3.00当量)。将该混合物在室温下搅拌2h。添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(18.6g, 100mmol, 1.00当量)。如实施例1步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后用水(150mL)猝灭。将残余物层析,得到30.1g (产率79%) 呈白色固体的哌嗪-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯。LCMS (ESI, m/z): 381 [M+H]⁺。

[0590] 步骤2:哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



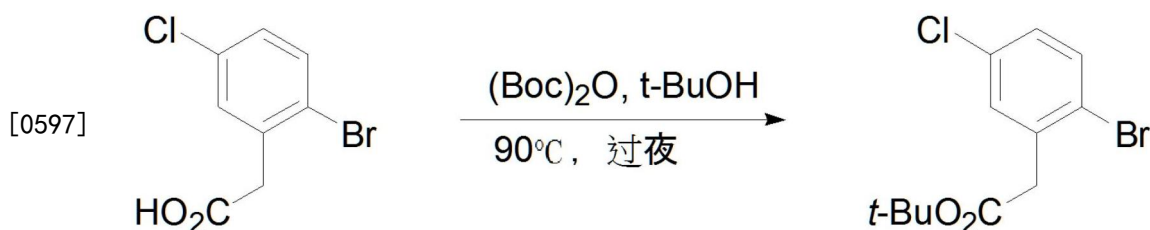
[0592] 如实施例8步骤5所述,向烧瓶中充入哌嗪-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯(10.0g, 26.3mmol, 1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(100mL)和浓盐酸(200mL),得到7.10g (产率96%) 呈黄色油状物的哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 281 [M+H]⁺。

[0593] 步骤3:三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾的合成



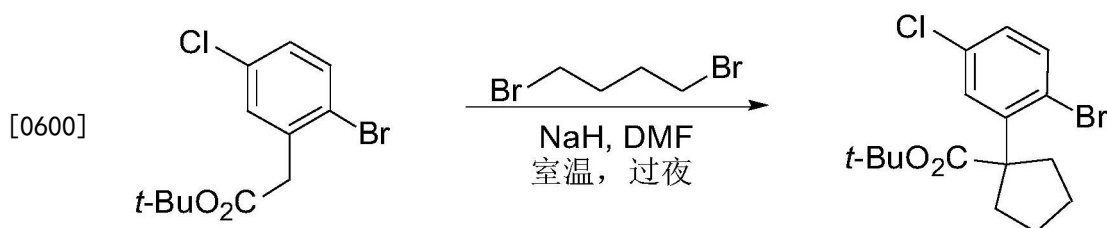
[0595] 在氮气下,向烧瓶中充入哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(7.30g, 26.1mmol,1.00当量)、(溴甲基)三氟硼氢化钾(5.30g,26.1mmol,1.00当量)和THF(120mL)。将该混合物在80℃下搅拌过夜,并减压浓缩。添加碳酸钾(3.56g,26.1mmol,1.00当量)和丙酮(150mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用丙酮(400mL)稀释。将该混合物过滤,并将滤液减压浓缩,得到10.1g(产率97%)呈白色固体的三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ6.56-6.45(m,1H), 3.38-3.33(m,4H), 2.28-2.22(m,4H), 1.28-1.22(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):361[M-K]⁻。

[0596] 步骤4:2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯的合成



[0598] 向烧瓶中充入2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸(5.00g,20.1mmol,1.00当量)、二碳酸二叔丁酯(20mL)、叔丁醇(50mL)。将得到的溶液在90℃下搅拌过夜,然后用水(500mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(3x 250mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 750mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物层析,得到1.50g(产率24%)呈无色油状物的2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.51(d,J=8.0Hz,1H), 7.30(s,1H), 7.15-7.12(m,1H), 3.69(s,2H), 1.45(s,9H)。

[0599] 步骤5:1-(2-溴-5-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯的合成



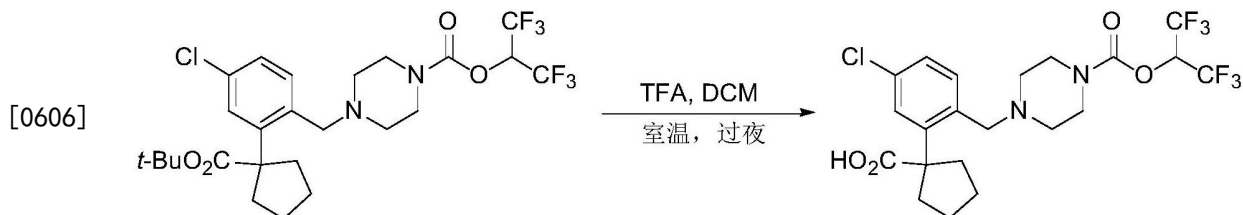
[0601] 向烧瓶中充入2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯(800mg,2.63mmol,1.00当量)和DMF(10mL)。在0℃下添加氢化钠(420mg,在矿物油中60%,10.5mmol,4.00当量)。在0℃下添加1,4-二溴丁烷(1.13g,5.26mmol,2.00当量)。如实施例1步骤3所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将残余物层析,得到568mg(产率60%)呈黄色油状物的1-(2-溴-5-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.53-7.50(m,1H), 7.35-7.32(m,1H), 7.14-7.07(m,1H), 2.55-2.49(m,2H), 2.12-2.09(m,2H), 2.10-2.08(m,2H), 1.73-1.68(m,2H), 1.40(s,9H)。

[0602] 步骤6:4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



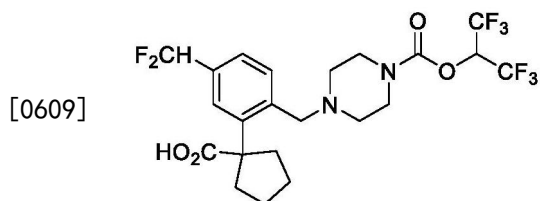
[0604] 在氮气下,向烧瓶中充入1-(2-溴-5-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯(240mg, 0.670mmol, 1.00当量)、三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾(404mg, 1.01mmol, 1.50当量)、乙酸钡(15.0mg, 0.0670mmol, 0.10当量)、2-(二(二己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(63.9mg, 0.134mmol, 0.20当量)、碳酸铯(655mg, 2.01mmol, 3.00当量)、水(2mL)和1,4-二氧杂环己烷(10mL)。将得到的溶液在 80°C 下搅拌过夜,用水(20mL)猝灭,并用DCM(3x 30mL)萃取。将有机层合并,用盐水(1x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到70.0mg(产率18%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0605] 步骤7:1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸的合成

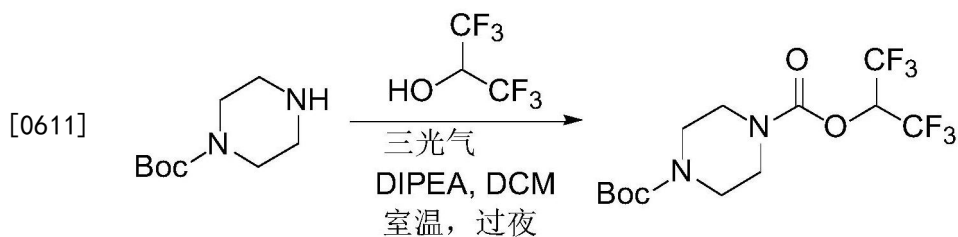


[0607] 如实施例2步骤2所述,向烧瓶中充入4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(70.0mg, 0.122mmol, 1.00当量)、DCM(5mL)、TFA(2mL)。将粗产物(65mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到9.1mg(产率14%)呈白色固体的1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.66(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.36(s, 1H), 7.18(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.17-6.11(m, 1H), 3.67(s, 2H), 3.58(br, 4H), 2.56-2.47(m, 6H), 2.05-1.87(m, 2H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.78-1.62(m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0608] 实施例27:1-(5-(二氟甲基)-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸

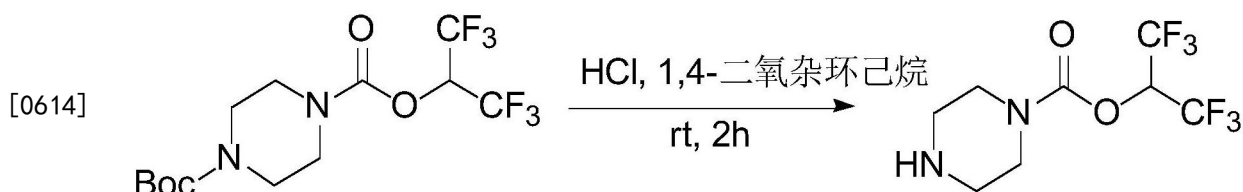


[0610] 步骤1:哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯的合成



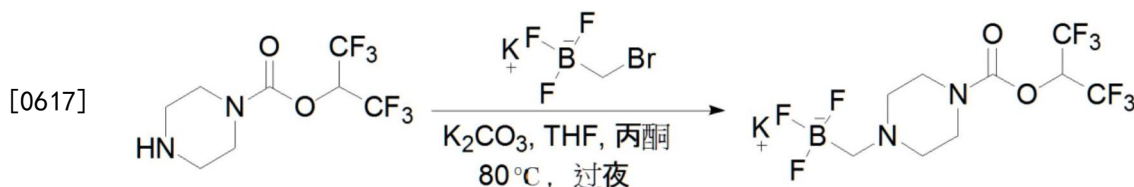
[0612] 向烧瓶中充入三光气 (14.8g, 50.0mmol, 0.50当量) 和DCM (200mL)。在0℃下添加1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-醇 (33.6g, 200mmol, 2.00当量)。在0℃下添加DIPEA (38.7g, 300mmol, 3.00当量)。将该混合物在室温下搅拌2h。添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (18.6g, 100mmol, 1.00当量)。如实施例1步骤5所述, 将得到的溶液在室温下搅拌过夜, 然后用水 (150mL) 猝灭。将残余物在硅胶柱上层析, 得到30.1g (产率79%) 呈白色固体的哌嗪-1, 4-二甲酸1-叔丁酯4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-基) 酯。LCMS (ESI, m/z) : 381 [M+H]⁺。

[0613] 步骤2: 哌嗪-1-甲酸1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-基酯的合成



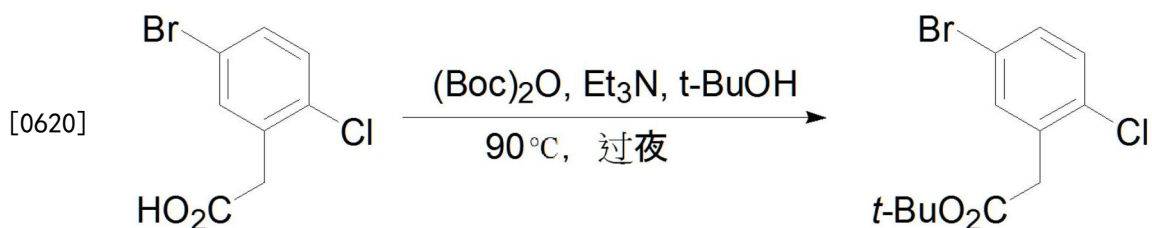
[0615] 向烧瓶中充入哌嗪-1, 4-二甲酸1-叔丁酯4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-基) 酯 (10.0g, 26.3mmol, 1.00当量)、1, 4-二氧杂环己烷 (100mL) 和浓盐酸 (200mL)。如实施例8步骤5所述, 将得到的溶液在室温下搅拌2h, 并减压浓缩, 得到7.10g (产率96%) 呈黄色油状物的哌嗪-1-甲酸1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z) : 281 [M+H]⁺。

[0616] 步骤3: 三氟((4-(((1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-基) 氧基) 羰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 硼酸钾的合成



[0618] 在氮气下, 向烧瓶中充入哌嗪-1-甲酸1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-基酯 (7.30g, 26.1mmol, 1.00当量)、(溴甲基) 三氟硼酸钾 (5.30g, 26.1mmol, 1.00当量) 和THF (120mL)。将该混合物在80℃下搅拌过夜, 并减压浓缩。添加碳酸钾 (3.56g, 26.1mmol, 1.00当量) 和丙酮 (150mL)。如实施例26步骤3所述, 将得到的溶液在室温下搅拌2h, 并用丙酮 (400mL) 稀释, 得到10.1g (产率97%) 呈白色固体的三氟((4-(((1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷-2-基) 氧基) 羰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 硼酸钾。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ6.56-6.45 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 4H), 2.28-2.22 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 361 [M-K]⁻。

[0619] 步骤4: 2-(5-溴-2-氯苯基) 乙酸叔丁酯的合成



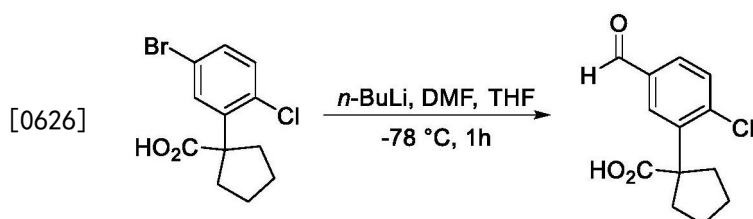
[0621] 向烧瓶中充入2-(5-溴-2-氯苯基)乙酸(5.00g, 20.2mmol, 1.00当量)、二碳酸二叔丁酯(13.2g, 60.5mmol, 3.00当量)、三乙胺(6.11g, 60.5mmol, 3.00当量)、叔丁醇(40mL)。将得到的溶液在 90°C 下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(3x 50mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(1x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物层析,得到2.86g(产率47%)呈黄色油状物的2-(5-溴-2-氯苯基)乙酸叔丁酯。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 氯仿-d) δ 7.51(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30(s, 1H), 7.15-7.12(m, 1H), 3.69(s, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0622] 步骤5:1-(5-溴-2-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯的合成



[0624] 向烧瓶中充入2-(5-溴-2-氯苯基)乙酸叔丁酯(910mg, 2.98mmol, 1.00当量)和DMF(10mL)。在 0°C 下添加氢化钠(476mg, 在矿物油中60%, 11.9mmol, 4.00当量)。将该混合物在 0°C 下搅拌10min,并添加1,4-二溴丁烷(966mg, 4.47mmol, 1.50当量)。如实施例1步骤3所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到656mg(产率61%)呈黄色油状物的1-(5-溴-2-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 氯仿-d) δ 7.53-7.50(m, 1H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.14-7.07(m, 1H), 2.55-2.49(m, 2H), 2.12-2.09(m, 2H), 2.10-2.08(m, 2H), 1.73-1.68(m, 2H), 1.40(s, 9H)。

[0625] 步骤6:1-(2-氯-5-甲酰基苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯的合成



[0627] 向烧瓶中充入1-(5-溴-2-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.39mmol, 1.00当量)和THF(10mL)。在 -78°C 下添加正丁基锂(0.70mL, 在己烷中2.5M, 1.68mmol, 1.20当量)。将得到的溶液在 -78°C 下搅拌0.5h。然后在 -78°C 下添加DMF(307mg, 4.20mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在 -78°C 下搅拌0.5h,然后用饱和氯化铵水溶液(10mL)猝灭。将得到的混合物用DCM(3x 15mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到380mg(产率89%)呈黄色油状物的1-(2-氯-5-甲酰基苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 氯仿-d) δ 10.01(s, 1H), 7.90(s,

1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[0628] 步骤7:1-(2-氯-5-(二氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯的合成



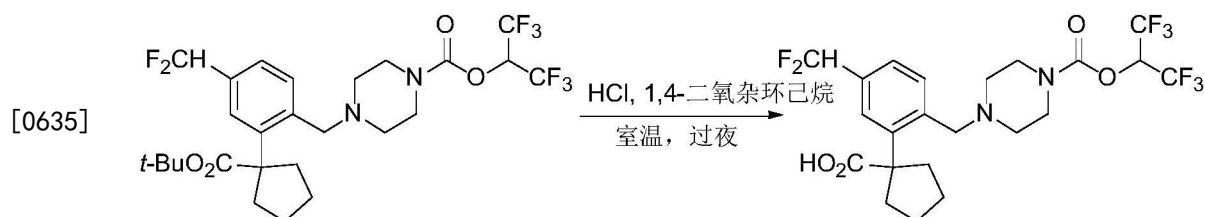
[0630] 向烧瓶中充入1-(2-氯-5-甲酰基苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯(380mg, 1.23mmol, 1.00当量)和DCM(5mL)。在0℃下添加二乙基氨基三氟化硫(DAST)(990mg, 6.14mmol, 5.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后用水(10mL)猝灭。将得到的混合物用DCM(3x 15mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到200mg(产率49%)呈黄色油状物的1-(2-氯-5-(二氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 7.49-7.44 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.65 (t, J=57Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[0631] 步骤8:4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-(二氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



[0633] 在氮气下,向烧瓶中充入1-(2-氯-5-(二氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.604mmol, 1.00当量)、三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾(290mg, 0.725mmol, 1.20当量)、乙酸钡(13.5mg, 0.0604mmol, 0.10当量)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(57.7mg, 0.121mmol, 0.20当量)、碳酸铯(590mg, 1.81mmol, 3.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)。如实施例26步骤6所述,将得到的溶液在100℃下搅拌过夜,然后用水(10mL)猝灭。将残余物层析,得到95.0mg(产率27%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-(二氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI, m/z): 589[M+H]⁺。

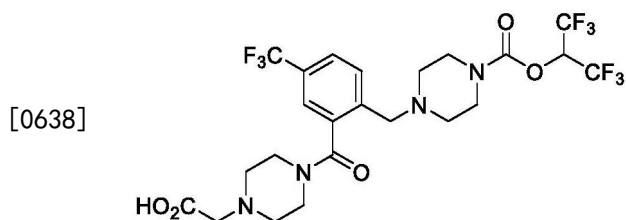
[0634] 步骤9:1-(5-(二氟甲基)-2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸的合成



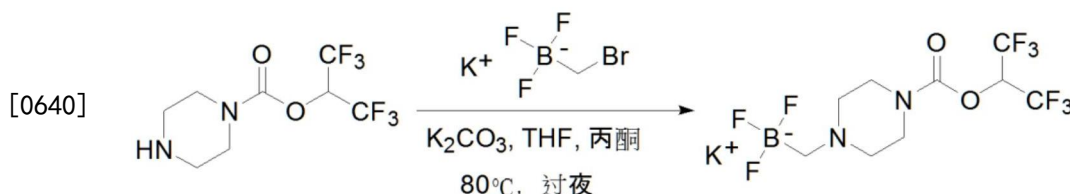
[0636] 向烧瓶中充入4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-(二氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸

1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(140mg,0.240mmol,1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和浓盐酸(3mL)。如实施例8步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将粗产物(150mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到50mg(产率39%)呈白色固体的1-(5-(二氟甲基)-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ7.66-7.64(m,1H),7.61(s,1H),7.42-7.39(m,1H),6.76(t,J=56Hz,1H),6.18-6.10(m,1H),3.76(s,2H),3.58(br,4H),2.66-2.54(m,6H),2.04-1.97(m,2H),1.87-1.75(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):533[M+H]⁺。

[0637] 实施例28:2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸

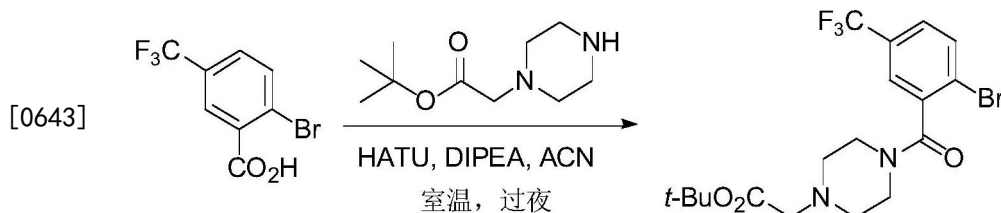


[0639] 步骤1:三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾的合成



[0641] 在氮气下,向烧瓶中充入哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(7.30g,26.1mmol,1.00当量)、(溴甲基)三氟硼酸钾(5.30g,26.1mmol,1.00当量)和THF(120mL)。将该混合物在80℃下搅拌过夜,并减压浓缩。添加碳酸钾(3.56g,26.1mmol,1.00当量)和丙酮(150mL)。如实施例26步骤3所述,将得到的溶液在室温下搅拌2h,溶解在丙酮(2x 200mL)中,并过滤。合并滤液,并减压浓缩,得到10.1g(产率97%)呈白色固体的三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ6.56-6.45(m,1H),3.38-3.33(m,4H),2.28-2.22(m,4H),1.28-1.22(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):361[M-K]⁻。

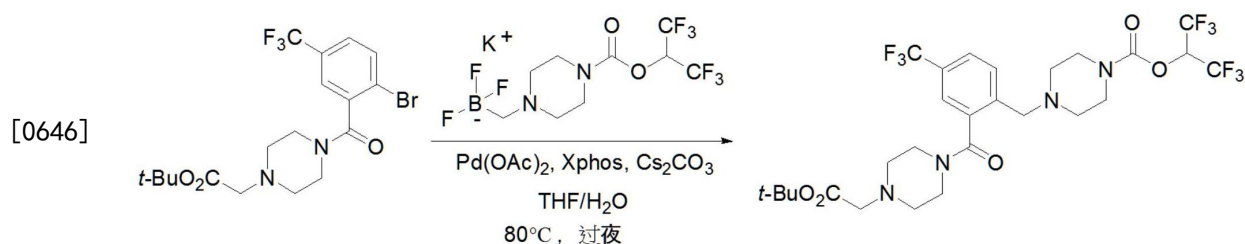
[0642] 步骤2:2-(4-(2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成



[0644] 向烧瓶中充入2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(500mg,1.86mmol,1.10当量)、ACN(10mL)、N,N,N',N'-四甲基-N-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(674mg,1.77mmol,1.05当量)、DIPEA(545mg,4.22mmol,2.50当量)和2-(哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(338mg,1.69mmol,1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,

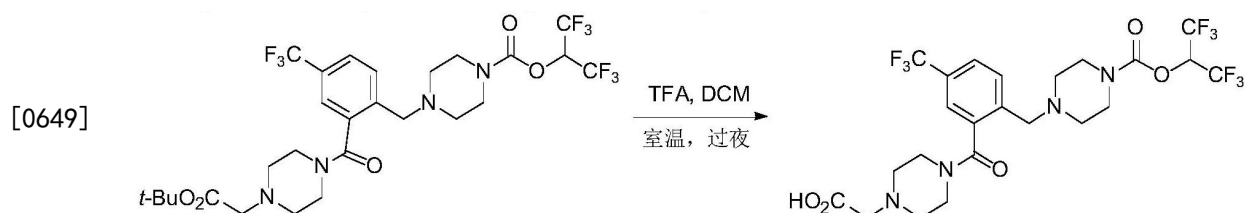
并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到820mg(粗品)呈棕色油状物的2-(4-(2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 451 $[M+H]^+$ 。

[0645] 步骤3:4-(2-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



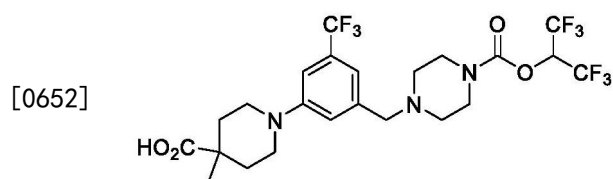
[0647] 在氮气下,向烧瓶中充入2-(4-(2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(200mg,0.443mmol,1.00当量)、三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾(266mg,0.665mmol,1.50当量)、乙酸钡(2.99mg,0.0133mmol,0.03当量)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(12.7mg,0.0266mmol,0.06当量)、碳酸铯(434mg,1.33mmol,3.00当量)、THF(8mL)和水(2mL)。如实施例26步骤6所述,将得到的溶液在80°C下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到140mg(产率48%)呈黄色油状物的4-(2-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 665 $[M+H]^+$ 。

[0648] 步骤4:2-(4-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸

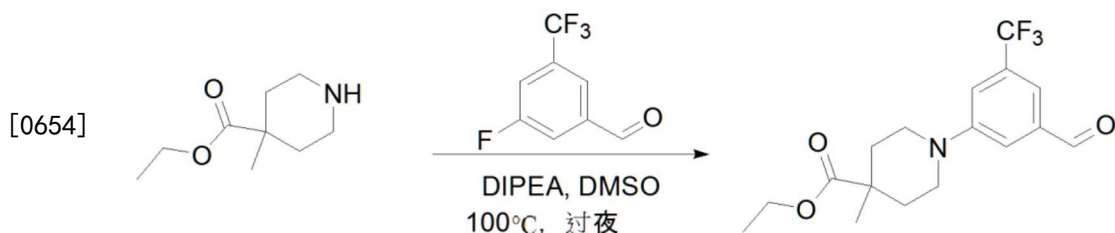


[0650] 向烧瓶中充入4-(2-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(140mg,0.210mmol,1.00当量)、DCM(4mL)和TFA(1mL)。如实施例2步骤2所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将粗产物(130mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到36.5mg(产率28%)呈白色固体的2-(4-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸。¹H NMR(300MHz,甲醇- d_4) δ 7.74-7.72(m,1H),7.66-7.65(m,2H),6.17-6.10(m,1H),4.33-4.28(m,1H),3.87-3.83(m,2H),3.54-3.40(m,10H),3.12-2.97(m,3H),2.47-2.44(m,4H)。LCMS (ESI, m/z): 609 $[M+H]^+$ 。

[0651] 实施例29:1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-甲酸

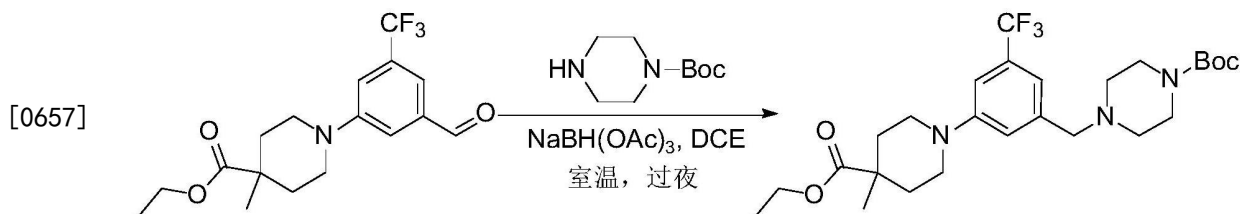


[0653] 步骤1:1-(3-甲酰基-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-甲酸乙酯的合成



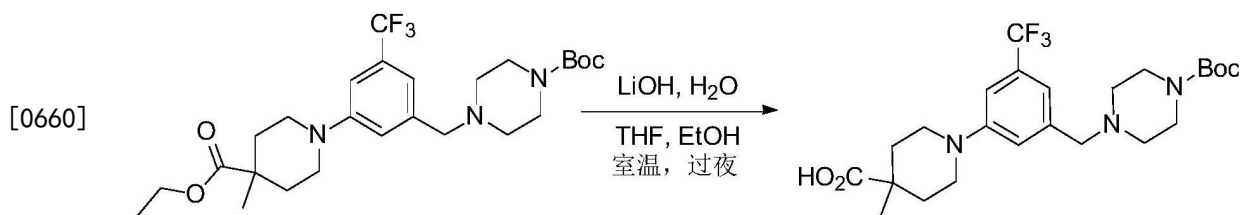
[0655] 向烧瓶中充入4-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(1.00g, 5.85mmol, 1.00当量)、DMSO(10mL)、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(1.35g, 7.03mmol, 1.20当量)和DIPEA(2.26g, 17.6mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在100°C下搅拌过夜,并用水(50mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x 80mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到200mg(产率10%)呈黄色油状物的1-(3-甲酰基-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-甲酸乙酯。LCMS(ESI, m/z): 344[M+H]⁺。

[0656] 步骤2:4-(3-(4-(乙氧羰基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



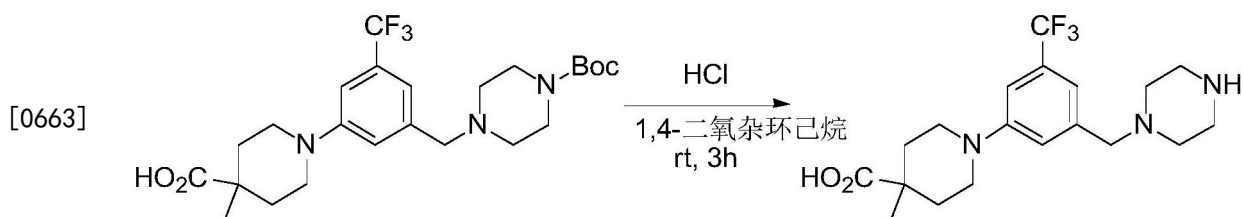
[0658] 向烧瓶中充入1-(3-甲酰基-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(200mg, 0.583mmol, 1.00当量)、DCE(10mL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130mg, 0.699mmol, 1.20当量)。将该混合物在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(371mg, 1.75mmol, 3.00当量)。如实施例1步骤1所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(30mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到200mg(产率67%)呈淡黄色油状物的4-(3-(4-(乙氧羰基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 514[M+H]⁺。

[0659] 步骤3:1-(3-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-甲酸的合成



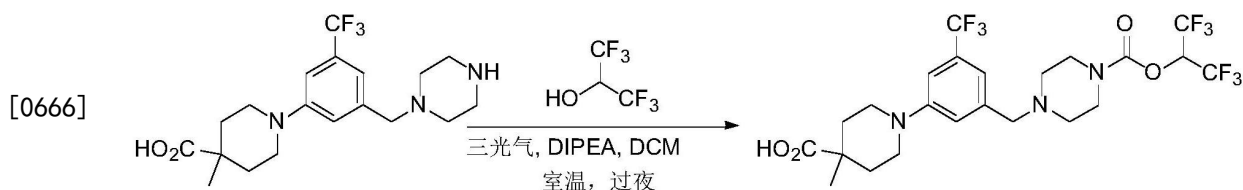
[0661] 向烧瓶中充入4-(3-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.390mmol, 1.00当量)、THF(4mL)、EtOH(4mL)、水(4mL)和氢氧化锂(281mg, 11.7mmol, 30.0当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜。如实施例8步骤4所述,使用盐酸(1mol/L)将该溶液的pH值调节至5,得到180mg(产率95%)呈淡黄色固体的1-(3-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基哌啶-4-甲酸。LCMS(ESI, m/z): 486[M+H]⁺。

[0662] 步骤4:4-甲基-1-(3-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸的合成



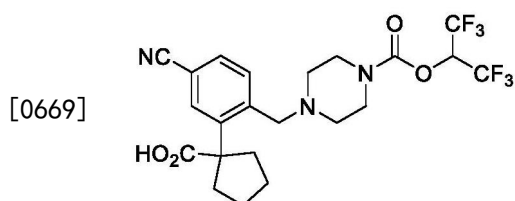
[06664] 如实施例8步骤5所述,向烧瓶中充入1-(3-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基哌啶-4-甲酸(180mg,0.371mmol,1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和浓盐酸(3mL),得到200mg(粗品)呈淡黄色固体的4-甲基-1-(3-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。LCMS(ESI,m/z):386[M+H]⁺。

[06665] 步骤5:1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基哌啶-4-甲酸的合成

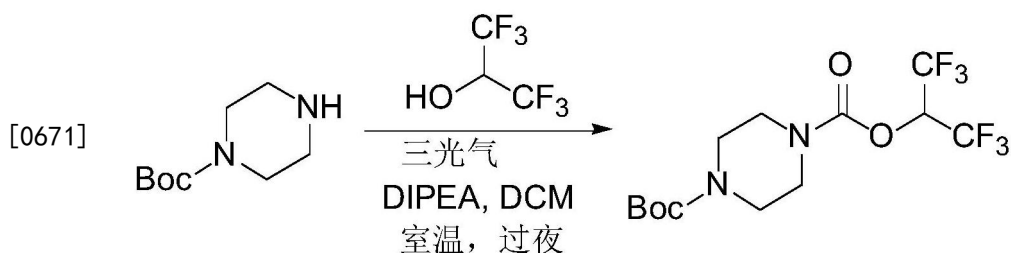


[06667] 向烧瓶中充入三光气(70.0mg,0.237mmol,0.70当量)、DCM(10mL)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(114mg,0.676mmol,2.00当量)。在0℃下添加DIPEA(130mg,1.01mmol,3.00当量)。将该混合物在室温下搅拌1h。添加4-甲基-1-(3-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸(131mg,0.338mmol,1.00当量)。如实施例1步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(30mL)猝灭。将粗产物(200mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到35.1mg(产率18%)呈白色固体的1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基哌啶-4-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 7.18(s,1H),7.07-7.06(m,2H),6.19-6.11(m,1H),3.59-3.49(m,8H),3.09-2.97(m,2H),2.50(br,4H),2.25-2.20(m,2H),1.63-1.54(m,2H),1.38(s,3H)。LCMS(ESI,m/z):580[M+H]⁺。

[06668] 实施例30:1-(5-氰基-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸



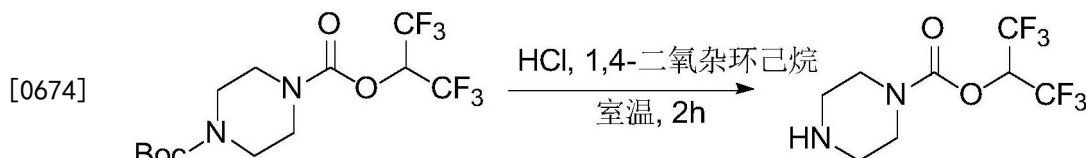
[0670] 步骤1:哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯的合成



[0672] 向烧瓶中充入三光气(14.8g,50.0mmol,0.50当量)和DCM(200mL)。在0℃下添加1,

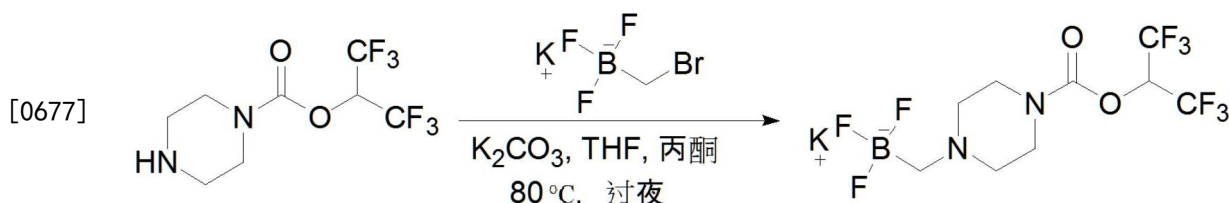
1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(33.6g,200mmol,2.00当量)和DIPEA(38.7g,300mmol,3.00当量)。将该混合物在室温下搅拌2h。添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(18.6g,100mmol,1.00当量)。如实施例1步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后用水(150mL)猝灭。将残余物层析,得到30.1g(产率79%)呈白色固体的哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯。LCMS(ESI,m/z):381[M+H]⁺。

[0673] 步骤2:哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



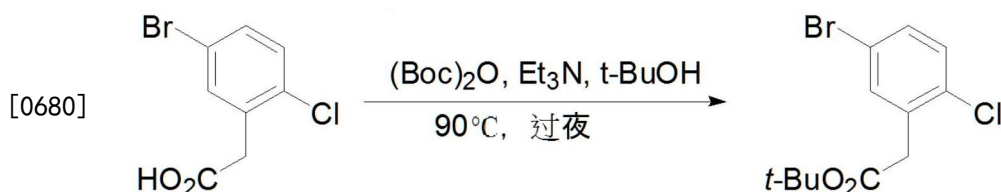
[0675] 向烧瓶中充入哌嗪-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯(10.0g,26.3mmol,1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(100mL)和浓盐酸(200mL)。如实施例8步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌2h,并减压浓缩,得到7.10g(产率96%)呈黄色油状物的哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):281[M+H]⁺。

[0676] 步骤3:三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾的合成



[0678] 在氮气下,向烧瓶中充入哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(7.30g,26.1mmol,1.00当量)、(溴甲基)三氟硼氢化钾(5.30g,26.1mmol,1.00当量)和THF(120mL)。将该混合物在80°C下搅拌过夜,并减压浓缩。添加碳酸钾(3.56g,26.1mmol,1.00当量)和丙酮(150mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用丙酮(400mL)稀释。将该混合物过滤,并将滤液减压浓缩,得到10.1g(产率97%)呈白色固体的三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ6.56-6.45(m,1H),3.38-3.33(m,4H),2.28-2.22(m,4H),1.28-1.22(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):361[M-K]⁻。

[0679] 步骤4:2-(5-溴-2-氯苯基)乙酸叔丁酯的合成



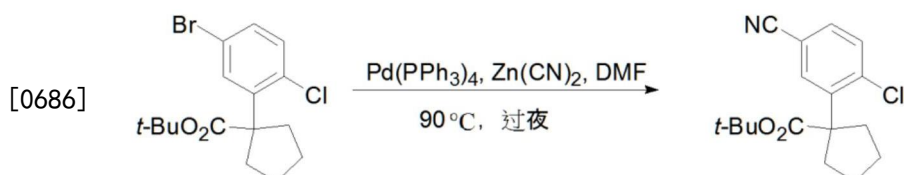
[0681] 向烧瓶中充入2-(5-溴-2-氯苯基)乙酸(5.00g,20.2mmol,1.00当量)、二碳酸二叔丁酯(13.2g,60.5mmol,3.00当量)、三乙胺(6.11g,60.5mmol,3.00当量)和叔丁醇(40mL)。如实施例26步骤4所述,将得到的溶液在90°C下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将残余物层析,得到2.86g(产率47%)呈黄色油状物的2-(5-溴-2-氯苯基)乙酸叔丁酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.30(s,1H),7.15-7.12(m,1H),3.69(s,2H),1.45(s,9H)。

[0682] 步骤5:1-(5-溴-2-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯的合成



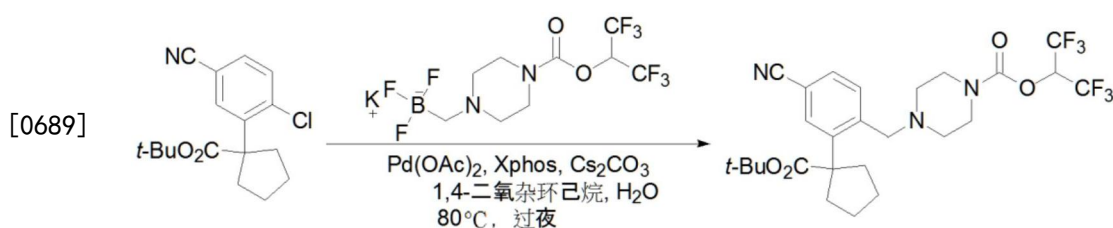
[0684] 向烧瓶中充入2-(5-溴-2-氯苯基)乙酸叔丁酯(700mg, 2.29mmol, 1.00当量)和DMF(10mL)。在0℃下添加氢氧化钠(366mg, 在矿物油中60%, 9.16mmol, 4.00当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌10min。如实施例1步骤3所述, 添加1,4-二溴丁烷(739mg, 3.42mmol, 1.50当量)。将残余物层析, 得到470mg(产率57%)呈黄色油状物的1-(5-溴-2-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.53-7.50(m, 1H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.14-7.07(m, 1H), 2.55-2.49(m, 2H), 2.12-2.09(m, 2H), 2.10-2.08(m, 2H), 1.73-1.68(m, 2H), 1.40(s, 9H)。

[0685] 步骤6:1-(2-氯-5-氰基苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯的合成



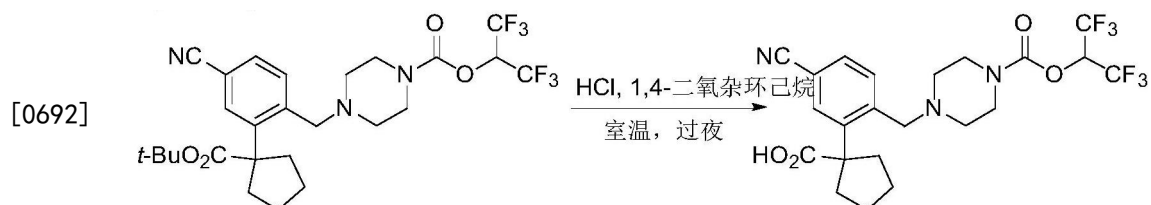
[0687] 在氮气下, 向烧瓶中充入1-(5-溴-2-氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.280mmol, 1.00当量)、四(三苯基膦)钯(32.4mg, 0.0280mmol, 0.10当量)、氰化锌(64.8mg, 0.560mmol, 2.00当量)和DMF(5mL)。将得到的溶液在90℃下搅拌过夜, 并用水(20mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(3x 20mL)萃取, 并将有机层合并, 用盐水(1x 20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物层析, 得到60.0mg(产率71%)呈白色固体的1-(2-氯-5-氰基苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 306[M+H]⁺。

[0688] 步骤7:4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-氰基苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



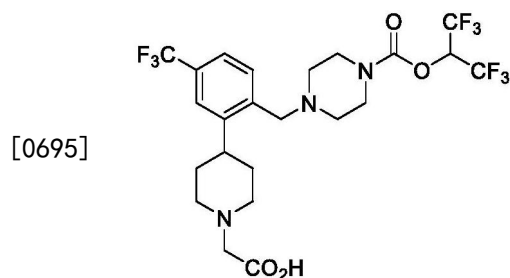
[0690] 在氮气下, 向烧瓶中充入1-(2-氯-5-氰基苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯(0.400g, 1.31mmol, 1.00当量)、乙酸钯(0.0294g, 0.131mmol, 0.10当量)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(0.125g, 0.262mmol, 0.20当量)、碳酸铯(1.28g, 3.93mmol, 3.00当量)、三氟((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基硼酸钾(0.624g, 1.56mmol, 1.20当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)。如实施例26步骤6所述, 将得到的溶液在80℃下搅拌过夜, 并用水(20mL)猝灭。将残余物层析, 得到0.300g(产率41%)呈黄色固体的4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-氰基苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI, m/z): 564[M+H]⁺。

[0691] 步骤8:1-(5-氰基-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸的合成

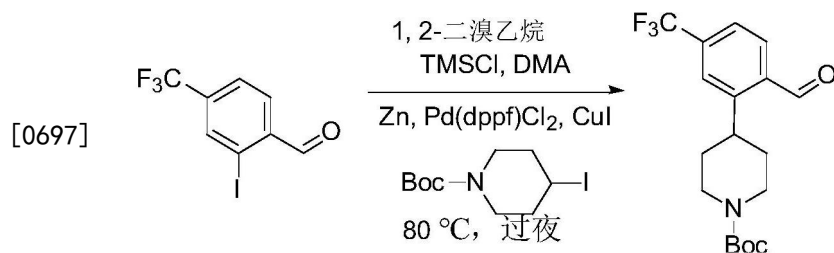


[0693] 向烧瓶中充入4-(2-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-4-氰基苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(150mg,0.270mmol,1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和浓盐酸(4mL)。如实施例8步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将粗产物(150mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到103mg(产率76%)呈白色固体的1-(5-氰基-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 7.80(d,J=7.8Hz,1H),7.74(s,1H),7.60-7.57(m,1H),6.17-6.09(m,1H),3.67(s,2H),3.56(br,4H),2.61-2.54(m,2H),2.46(br,4H),2.04-1.98(m,2H),1.87-1.74(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):508[M+H]⁺。

[0694] 实施例31:2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙酸

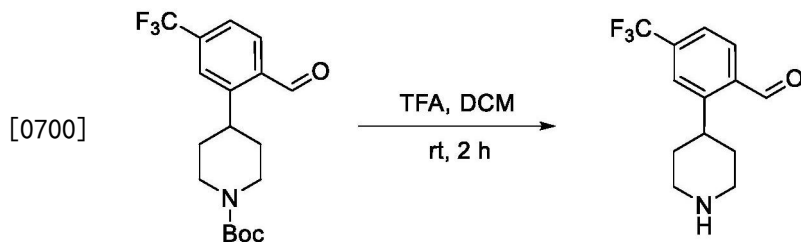


[0696] 步骤1:4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



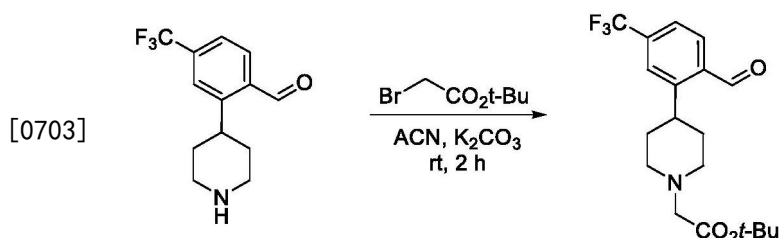
[0698] 在氮气下,向烧瓶中充入锌粉(546mg,8.40mmol,2.00当量)和N,N-二甲基乙酰胺(40mL)。依次添加1,2-二溴乙烷(158mg,0.840mmol,0.20当量)和三甲基氯硅烷(91.6mg,0.840mmol,0.20当量)。将得到的溶液在室温下搅拌15min,然后添加4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(1960mg,6.30mmol,1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。然后添加2-碘-4-(三氟甲基)苯甲醛(1260mg,4.20mmol,1.00当量)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钨(294mg,0.400mmol,0.10当量)和碘化铜(I)(80.0mg,0.400mmol,0.10当量)。将得到的溶液在80°C下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将该混合物用DCM(3x 40mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物层析,得到640mg(产率43%)呈黄色油状物的4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):358[M+H]⁺。

[0699] 步骤2:2-(哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成



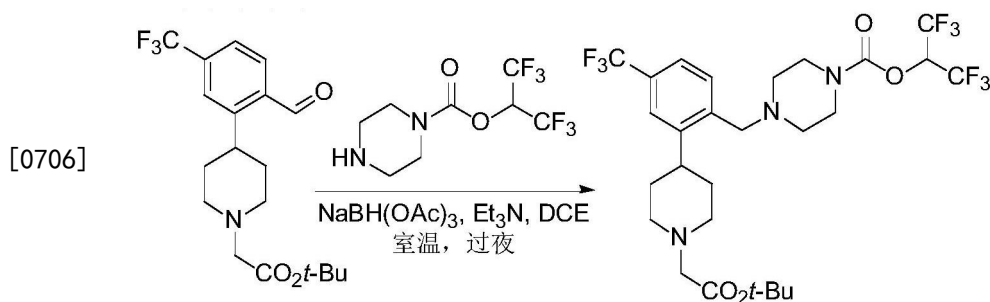
[0701] 如实施例2步骤2所述,向烧瓶中充入4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(640mg,1.79mmol,1.00当量)、TFA(2mL)和DCM(15mL),得到460mg(粗品)呈黄色油状物的2-(哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛。LCMS(ESI,m/z):258[M+H]⁺。

[0702] 步骤3:2-(4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯的合成



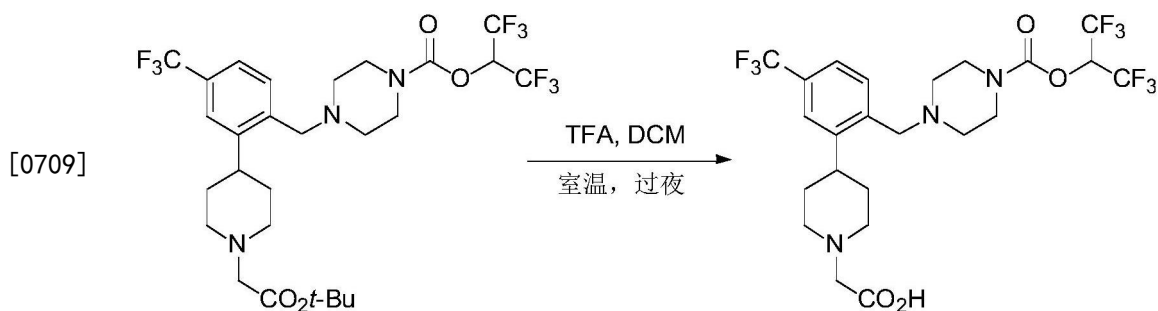
[0704] 向烧瓶中充入2-(哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(460mg,1.79mmol,1.00当量)、2-溴乙酸叔丁酯(525mg,2.69mmol,1.50当量)、碳酸钾(746mg,5.40mmol,3.00当量)和ACN(20mL)。如实施例2步骤9所述,将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用水(20mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到501mg(产率75%)呈白色固体的2-(4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):372[M+H]⁺。

[0705] 步骤4:4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



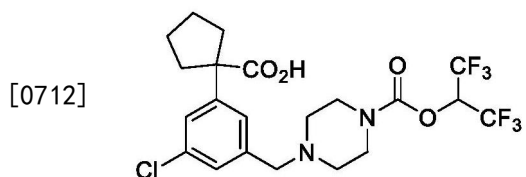
[0707] 向烧瓶中充入2-(4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(134mg,0.360mmol,1.00当量)、DCE(10mL)、三乙胺(110mg,1.09mmol,3.00当量)和哌啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(152mg,0.543mmol,1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(231mg,1.09mmol,3.00当量)。如实施例1步骤1所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,用水(10mL)猝灭。将残余物层析,得到200mg(产率87%)呈黄色油状物的4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):636[M+H]⁺。

[0708] 步骤5:2-(4-(2-(4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌啶-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙酸的合成

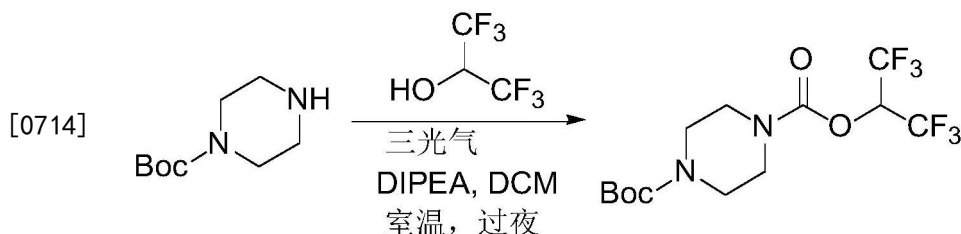


[0710] 如实施例2步骤2所述,向烧瓶中充入4-(2-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(200mg, 0.315mmol, 1.00当量)、DCM(10mL)和TFA(2mL)。将粗产物(200mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到67.6mg(产率37%)呈白色固体的2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙酸。¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δ7.63(s, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 6.18-6.09(m, 1H), 3.77-3.73(m, 2H), 3.67(s, 4H), 3.52(br, 4H), 3.40-3.38(m, 1H), 3.22-3.12(m, 2H), 2.48(br, 4H), 2.14-2.07(m, 4H)。LCMS(ESI, m/z): 580[M+H]⁺。

[0711] 实施例32:1-(3-氯-5-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸

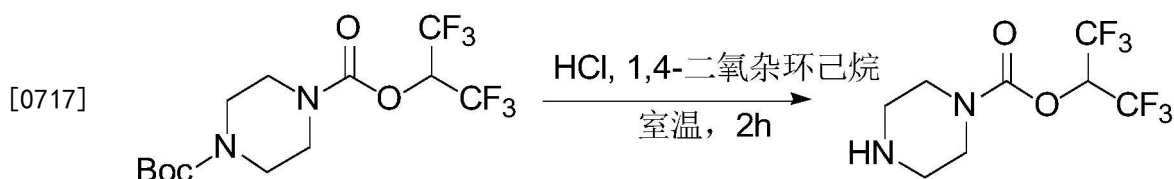


[0713] 步骤1:哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯的合成



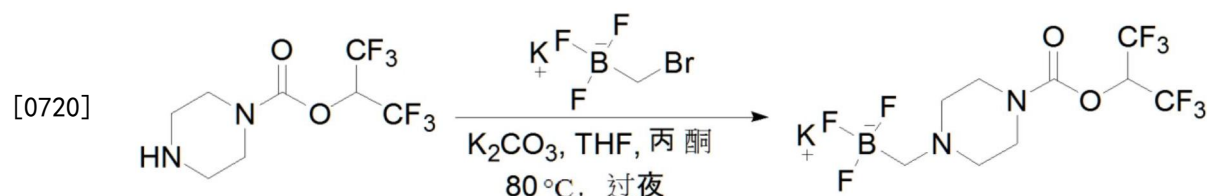
[0715] 向烧瓶中充入三光气(14.8g, 50.0mmol, 0.50当量)和DCM(200mL)。在0℃下添加1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(33.6g, 200mmol, 2.00当量)和DIPEA(38.7g, 300mmol, 3.00当量)。将该混合物在室温下搅拌2h。添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(18.6g, 100mmol, 1.00当量)。如实施例1步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后用水(150mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到30.1g(产率79%)呈白色固体的哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯。LCMS(ESI, m/z): 381[M+H]⁺。

[0716] 步骤2:哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



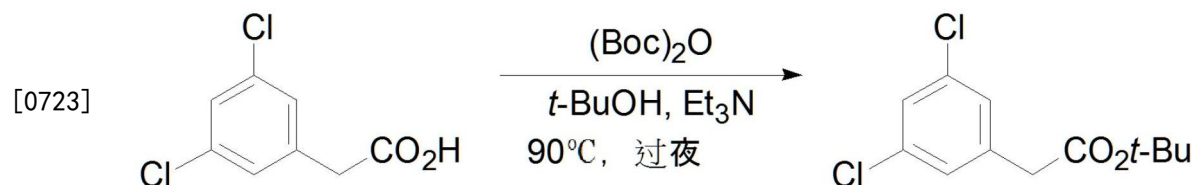
[0718] 向烧瓶中充入哌嗪-1,4-二甲酸1-(叔丁基)酯4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)酯(10.0g,26.3mmol,1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(100mL)和浓盐酸(200mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并减压浓缩。将粗产物溶解在饱和NaHCO₃溶液(100mL)中,并用DCM(3x150mL)萃取。如实施例8步骤5所述,将有机层合并,用盐水(2x200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到7.10g(产率96%)呈黄色油状物的哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI,m/z):281[M+H]⁺。

[0719] 步骤3:三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾的合成



[0721] 在氮气下,向烧瓶中充入哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(7.30g,26.1mmol,1.00当量)、(溴甲基)三氟硼氢化钾(5.30g,26.1mmol,1.00当量)和THF(120mL)。将该混合物在80°C下搅拌过夜,并减压浓缩。添加碳酸钾(3.56g,26.1mmol,1.00当量)和丙酮(150mL)。如实施例26步骤3所述,将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用丙酮(400mL)稀释,得到10.1g(产率97%)呈白色固体的三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ6.56-6.45(m,1H),3.38-3.33(m,4H),2.28-2.22(m,4H),1.28-1.22(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):361[M-K]⁻。

[0722] 步骤4:2-(3,5-二氯苯基)乙酸叔丁酯的合成



[0724] 向烧瓶中充入2-(3,5-二氯苯基)乙酸(5.00g,24.4mmol,1.00当量)、二碳酸二叔丁酯(16.0g,73.3mmol,3.00当量)、三乙胺(7.42g,73.3mmol,3.00当量)和叔丁醇(25mL)。如实施例26步骤4所述,将得到的溶液在90°C下搅拌过夜,然后用水(25mL)猝灭。将残余物在硅胶上层析,得到5.00g(产率79%)呈黄色油状物的2-(3,5-二氯苯基)乙酸叔丁酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.29(s,1H),7.27(s,2H),3.49(s,2H),1.46(s,9H)。

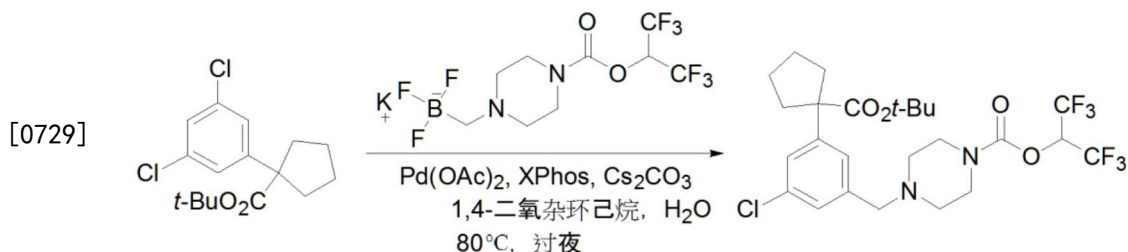
[0725] 步骤5:1-(3,5-二氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯的合成



[0727] 向烧瓶中充入2-(3,5-二氯苯基)乙酸叔丁酯(1.04g,4.00mmol,1.00当量)、2-甲基四氢呋喃(10mL)和18-冠醚-6(0.053g,0.200mmol,0.05当量)。在0°C下添加氢化钠(0.400g,10.0mmol,2.50当量,在矿物油中60%)。将该混合物在0°C下搅拌0.5h,并添加1,4-二溴丁烷(1.30g,6.02mmol,1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后用水

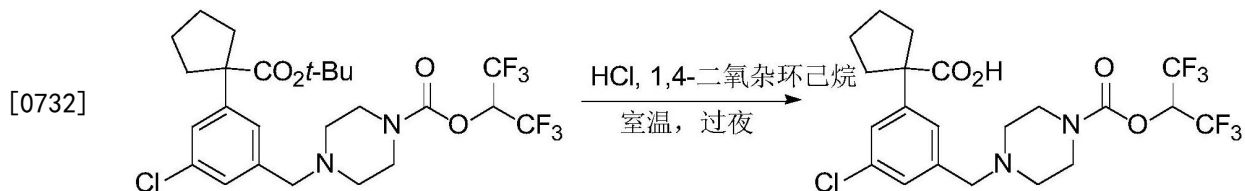
(10mL) 猝灭。将得到的混合物用EtOAc (3x 15mL) 萃取,并将有机层合并,用盐水(1x 20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到0.700g (产率56%) 呈黄色油状物的1-(3,5-二氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.25 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 6H), 1.40 (s, 9H)。

[0728] 步骤6: 4-(3-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-5-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



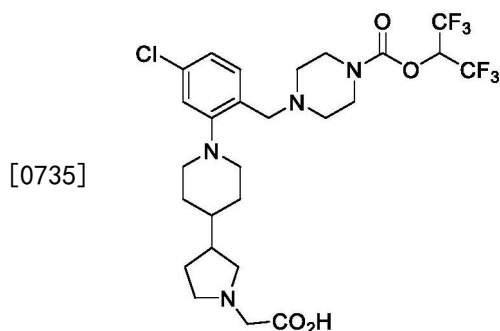
[0730] 在氮气下,向烧瓶中充入1-(3,5-二氯苯基)环戊烷-1-甲酸叔丁酯(314mg, 1.00mmol, 1.00当量)、三氟((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾(400mg, 1.00mmol, 1.00当量)、乙酸钡(22.4mg, 0.100mmol, 0.10当量)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(95.0mg, 0.200mmol, 0.20当量)、碳酸铯(978mg, 3.00mmol, 3.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)。将得到的溶液在80°C下搅拌过夜,然后用水(10mL)猝灭。将得到的混合物用DCM(3x 15mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(1x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到200mg (产率35%) 呈黄色油状物的4-(3-(1-(叔丁氧羰基)环戊基)-5-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS (ESI, m/z): 573 [M+H]⁺。

[0731] 步骤7: 1-(3-氯-5-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸的合成

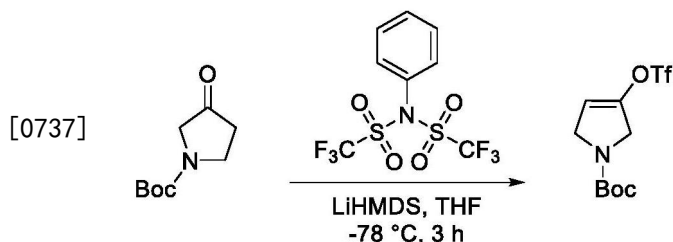


[0733] 向烧瓶中充入4-[3-[1-[(叔丁氧基)羰基]环戊基]-5-氯苄基]甲基哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(200mg, 0.350mmol, 1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和浓盐酸(2mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将粗产物溶解在DCM(15mL)中。使用饱和NaHCO₃溶液将上述溶液的pH值调节至8。如实施例1步骤4所述,将该混合物用DCM(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物(150mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到62.0mg (产率34%) 呈白色固体的1-(3-氯-5-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 7.33-7.28 (m, 3H), 6.19-6.11 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 6H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺。

[0734] 实施例33: 2-(3-(1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸

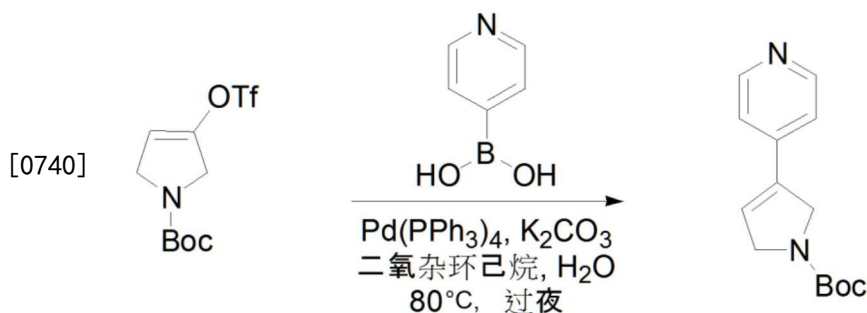


[0736] 步骤1:3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成



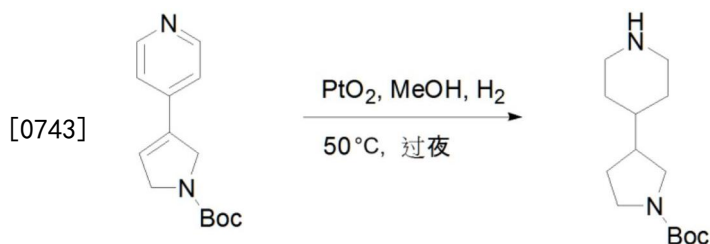
[0738] 向烧瓶中充入3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.00g,27.0mmol,1.00当量)和THF(50mL)。在-78℃下滴加双(三甲基甲硅烷基)胺基锂(29.7mL,29.7mmol,1.10当量,在THF中1M)。将得到的溶液在-78℃下搅拌1h。添加在THF(10mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲烷)磺酰基甲烷磺酰胺(9.64g,27.0mmol,1.00当量)。如实施例2步骤3所述,将得到的溶液在-78℃下搅拌2h,并用水(50mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到2.10g(产率25%)呈黄色固体的3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):318[M+H]⁺。

[0739] 步骤2:3-(吡啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成



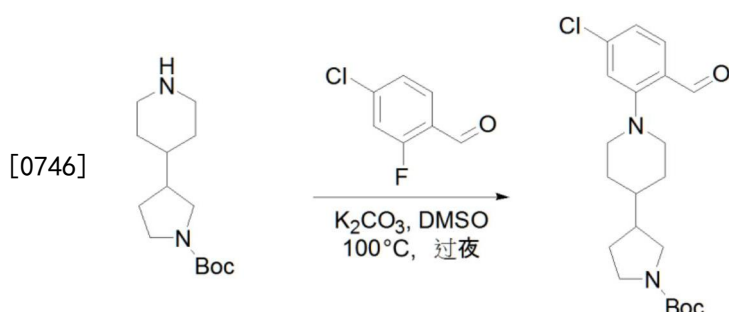
[0741] 向烧瓶中充入3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(2.00g,6.30mmol,1.00当量)、(吡啶-4-基)硼酸(1.16g,9.44mmol,1.50当量)、四(三苯基磷)钯(365mg,0.315mmol,0.05当量)、碳酸钾(2.61g,18.9mmol,3.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(20mL)和水(4mL)。如实施例2步骤5所述,将得到的溶液在80℃下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到900mg(产率58%)呈黄色油状物的3-(吡啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):247[M+H]⁺。

[0742] 步骤3:3-(哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



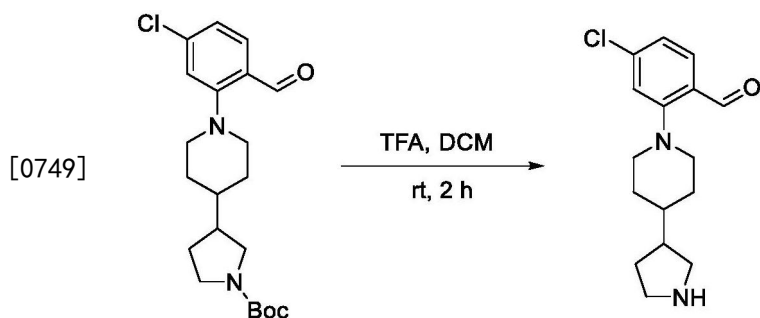
[0744] 向烧瓶中充入3-(吡啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(800mg, 3.25mmol, 1.00当量)、甲醇(10mL)和二氧化铂(160mg)。将烧瓶的内容物置于氢气氛(3atm)下。将得到的溶液在 50°C 下搅拌过夜,并滤出固体。将得到的混合物减压浓缩,得到770mg(产率93%)呈黄色油状物的3-(哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0745] 步骤4:3-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



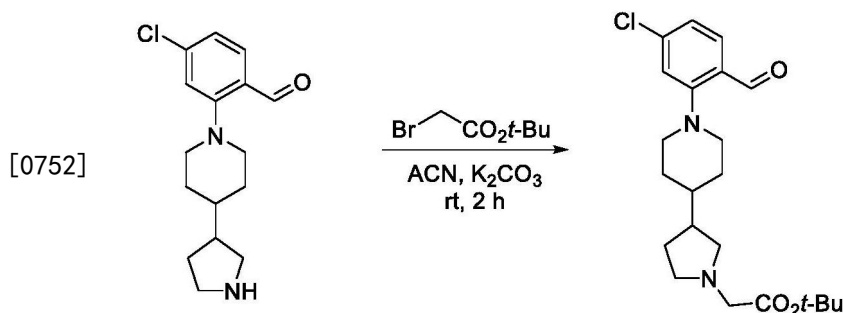
[0747] 向烧瓶中充入3-(哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(385mg, 1.51mmol, 1.00当量)、4-氯-2-氟苯甲醛(288mg, 1.82mmol, 1.20当量)、碳酸钾(629mg, 4.55mmol, 3.00当量)和DMSO(10mL)。如实施例15步骤3所述,将得到的溶液在 80°C 下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到260mg(产率44%)呈黄色油状物的3-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0748] 步骤5:4-氯-2-(4-(吡咯烷-3-基)哌啶-1-基)苯甲醛的合成



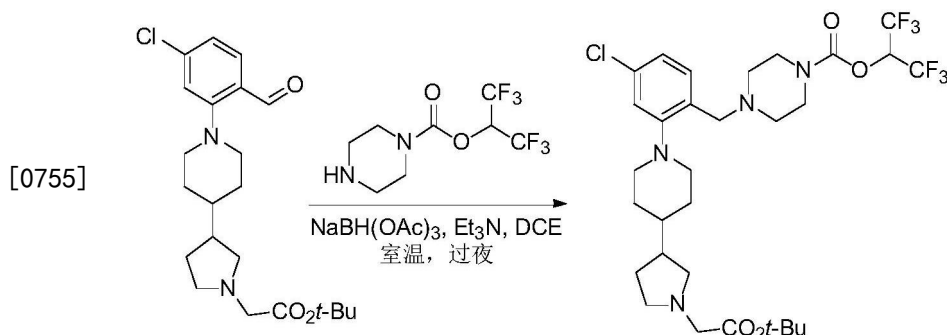
[0750] 向烧瓶中充入3-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(260mg, 0.660mmol, 1.00当量)、DCM(5mL)和TFA(1mL)。如实施例2步骤2所述,将得到的溶液在室温下搅拌2h,并减压浓缩,得到200mg(粗品)呈黄色油状物的4-氯-2-(4-(吡咯烷-3-基)哌啶-1-基)苯甲醛。LCMS(ESI, m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0751] 步骤6:2-(3-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸叔丁酯的合成



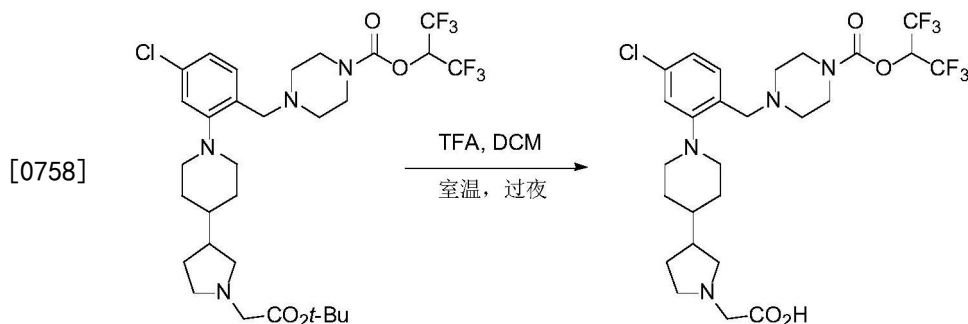
[0753] 向烧瓶中充入4-氯-2-(4-(吡咯烷-3-基)哌啶-1-基)苯甲醛(194mg,0.660mmol,1.00当量)、2-溴乙酸叔丁酯(154mg,0.790mmol,1.20当量)、ACN(10mL)和碳酸钾(183mg,1.32mmol,2.00当量)。如实施例2步骤9所述,将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用水(10mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到84.0mg(产率31%)呈黄色油状物的2-(3-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z):407[M+H]⁺。

[0754] 步骤7:4-(2-(4-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



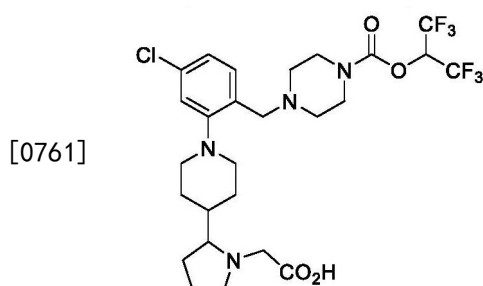
[0756] 向烧瓶中充入2-(3-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸叔丁酯(84.0mg,0.210mmol,1.00当量)、哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(86.9mg,0.310mmol,1.50当量)、DCE(5mL)、三乙胺(62.7mg,0.620mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(132mg,0.620mmol,3.00当量)。如实施例1步骤1所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到130mg(产率94%)呈黄色油状物的4-(2-(4-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI, m/z):671[M+H]⁺。

[0757] 步骤8:2-(3-(1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸的合成

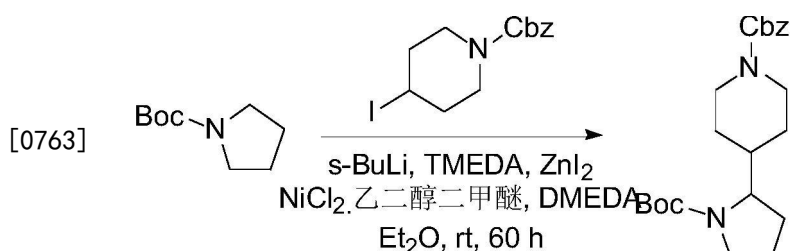


[0759] 向烧瓶中充入4-(2-(4-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-3-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(130mg,0.190mmol,1.00当量)、DCM(10mL)和TFA(2mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将得到的溶液用DCM(5mL)稀释。如实施例2步骤2所述,使用饱和碳酸钠溶液将上述溶液的pH值调节至7.0。将粗产物(200mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到33.7mg(产率28%)呈白色固体的2-(3-(1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ7.43-7.40(m,1H),7.08-7.02(m,2H),6.15-6.11(m,1H),3.72(s,2H),3.56-3.54(m,9H),3.18-3.15(m,3H),2.68-2.61(m,2H),2.49-2.47(m,4H),2.24(br,2H),1.87-1.73(m,3H),1.45(br,3H)。LCMS(ESI,m/z):615[M+H]⁺。

[0760] 实施例34:2-(2-(1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸

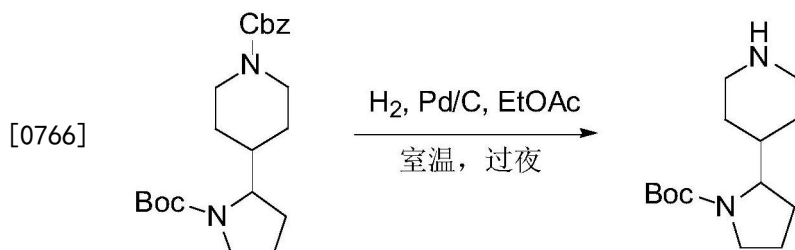


[0762] 步骤1:4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成



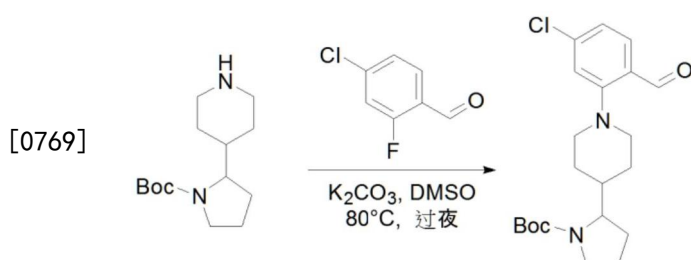
[0764] 在氮气下,向烧瓶中充入吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(744mg,4.34mmol,1.50当量)、N,N',N'-四甲基乙二胺(505mg,4.35mmol,1.50当量)和乙醚(10mL)。在-78℃下滴加仲丁基锂(3.57mL,4.64mmol,1.60当量,在正己烷中1.3M)。将得到的溶液在-78℃下搅拌3.5h。添加在THF中的二碘化锌(693mg,2.17mmol,0.75当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌0.5h,并在室温下搅拌1h。将4-碘哌啶-1-甲酸苄酯在THF中的溶液(1.00g,2.90mmol,1.00当量)添加至氯化镍乙二醇二甲基醚络合物(94.8mg,0.430mmol,0.15当量)和N,N'-二甲基乙二胺(43.4mg,0.490mmol,0.17当量)的溶液中。将有机锌溶液添加至催化剂/亲电试剂混合物中。将得到的溶液在室温下搅拌60h,并用水(20mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x 20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到212mg(产率19%)呈黄色油状物的4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯。LCMS(ESI,m/z):389[M+H]⁺。

[0765] 步骤2:2-(哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



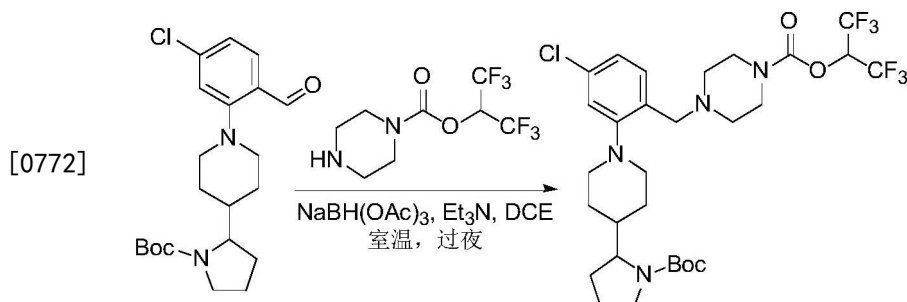
[0767] 向烧瓶中充入4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(200mg, 0.510mmol, 1.00当量)、EtOAc(10mL)和碳载钯(200mg)。将烧瓶中的内容物置于氢气氛(3atm)下。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并滤出固体。如实施例2步骤7所述,将得到的混合物减压浓缩,得到120mg(产率92%)呈黄色油状物的2-(哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 255 $[M+H]^+$ 。

[0768] 步骤3:2-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



[0770] 向烧瓶中充入2-(哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(156mg, 0.610mmol, 1.00当量)、DMSO(5mL)、碳酸钾(255mg, 1.85mmol, 3.00当量)和4-氯-2-氟苯甲醛(146mg, 0.920mmol, 1.50当量)。如实施例15步骤3所述,将得到的溶液在80°C下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到150mg(产率62%)呈黄色油状物的2-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 393 $[M+H]^+$ 。

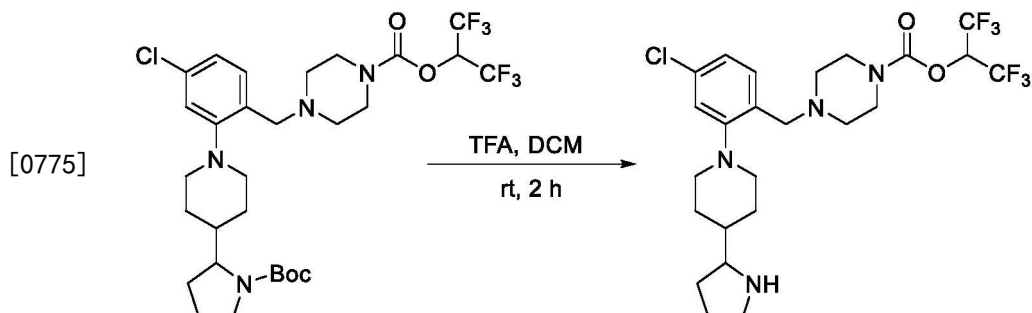
[0771] 步骤4:4-(2-(4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



[0773] 向烧瓶中充入2-(1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.380mmol, 1.00当量)、DCE(10mL)、三乙胺(116mg, 1.15mmol, 3.00当量)和哌啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(161mg, 0.570mmol, 1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(244mg, 1.15mmol, 3.00当量)。如实施例1步骤1所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到242mg(产率96%)呈黄色油状物的4-(2-(4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI, m/z): 657 $[M+H]^+$ 。

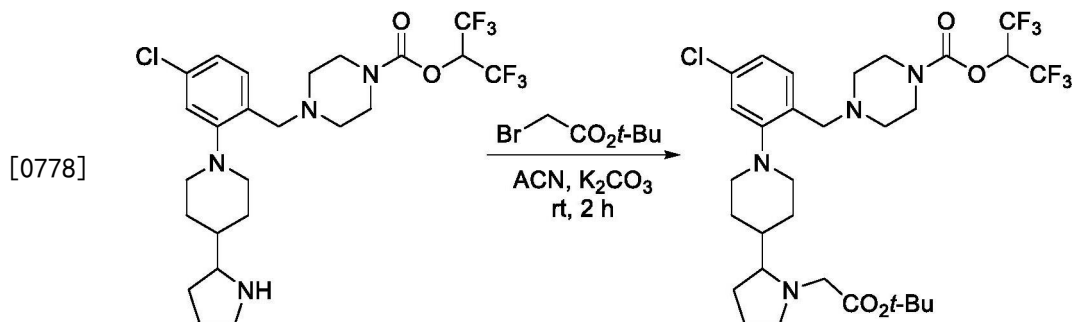
[0774] 步骤5:4-(4-氯-2-(4-(吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)苄基)哌啶-1-甲酸1,1,1,3,3,3-

3-六氟丙烷-2-基酯的合成



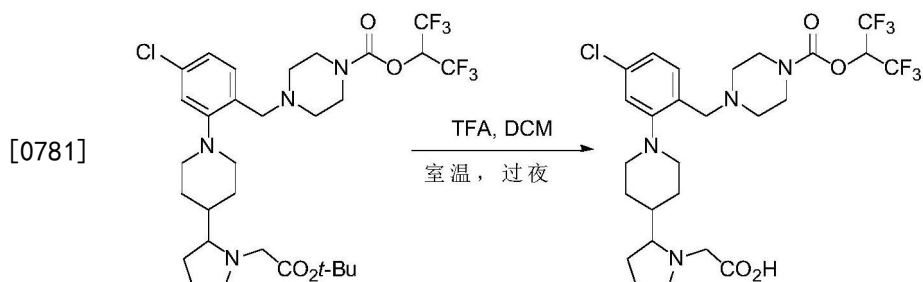
[0776] 如实施例2步骤2所述,向烧瓶中充入4-(2-(4-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(242mg,0.370mmol,1.00当量)、DCM(5mL)和TFA(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并减压浓缩,得到206mg(粗品)呈黄色油状物的4-(4-氯-2-(4-(吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI, m/z): 557 $[M+H]^+$ 。

[0777] 步骤6:4-(2-(4-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的合成



[0779] 向烧瓶中充入4-([4-氯-2-[4-(吡咯烷-2-基)哌啶-1-基]苄基]甲基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(205mg,0.370mmol,1.00当量)、ACN(5mL)、碳酸钾(102mg,0.740mmol,2.00当量)和2-溴乙酸叔丁酯(75.5mg,0.390mmol,1.05当量)。如实施例2步骤9所述,将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用水(10mL)猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到200mg(产率81%)呈黄色油状物的4-(2-(4-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。LCMS(ESI, m/z): 671 $[M+H]^+$ 。

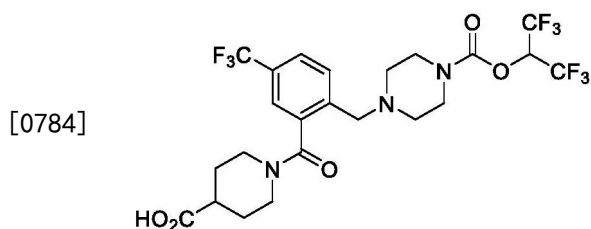
[0780] 步骤7:2-(2-(1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸的合成



[0782] 向烧瓶中充入4-(2-(4-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-基)哌啶-1-基)-4-氯苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(200mg,0.300mmol,1.00当

量)、DCM (5mL) 和TFA (1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。将得到的溶液用DCM (5mL) 稀释。如实施例2步骤2所述,使用饱和碳酸钠溶液将上述溶液的pH值调节至7.0。将粗产物 (300mg) 通过制备型HPLC进行纯化,得到98.0mg (产率53%) 呈白色固体的2-(2-(1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-1-基)乙酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.45 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.18-6.14 (m, 1H), 3.85-3.64 (m, 3H), 3.63-3.41 (m, 7H), 3.26-3.22 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.39-2.22 (m, 1H), 2.21-1.80 (m, 6H), 1.64-1.59 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 615 [M+H]⁺。

[0783] 实施例35:1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸

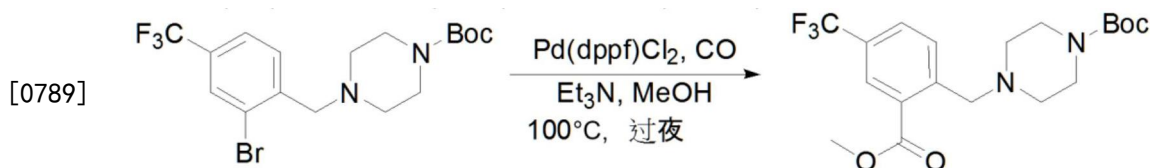


[0785] 步骤1:4-(2-溴-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



[0787] 向烧瓶中充入2-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛 (1.00g, 3.95mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.889g, 4.78mmol, 1.20当量) 和DCE (20mL)。将该混合物在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (2.50g, 11.8mmol, 3.00当量)。如实施例1步骤1所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后用水 (50mL) 猝灭。将残余物在硅胶柱上层析,得到1.54g (92%产率) 呈黄色油状物的4-(2-溴-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 423 [M+H]⁺。

[0788] 步骤2:4-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



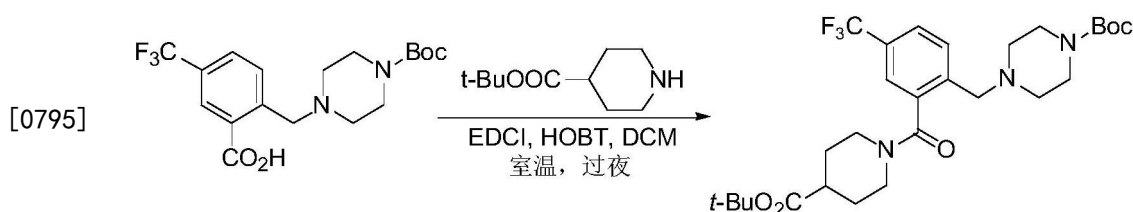
[0790] 向烧瓶中充入4-(2-溴-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (800mg, 1.90mmol, 1.00当量)、MeOH (10mL)、三乙胺 (576mg, 5.70mmol, 3.00当量) 和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨 (138mg, 0.190mmol, 0.10当量)。将高压釜中的内容物置于一氧化碳气氛 (15atm) 下。将得到的溶液在100°C下搅拌过夜,并用水 (50mL) 猝灭。将得到的溶液用DCM (2x 80mL) 萃取,并将有机层合并,用盐水 (2x 50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到450mg (产率59%) 呈深绿色油状物的4-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 403 [M+H]⁺。

[0791] 步骤3:2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸的合成



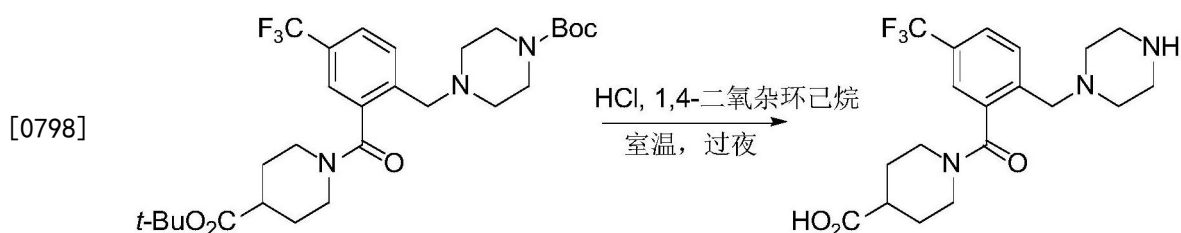
[0793] 向烧瓶中充入4-(2-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(450mg, 1.12mmol, 1.00当量)、THF(5mL)、水(5mL)和氢氧化锂(403mg, 16.8mmol, 15.0当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜。使用盐酸(1mol/L)将该溶液的pH值调节至5。如实施例8步骤4所述,将得到的溶液用二氯甲烷(2x 50mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,得到410mg(粗品)呈白色固体的2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。LCMS(ESI, m/z): 389[M+H]⁺。

[0794] 步骤4:4-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



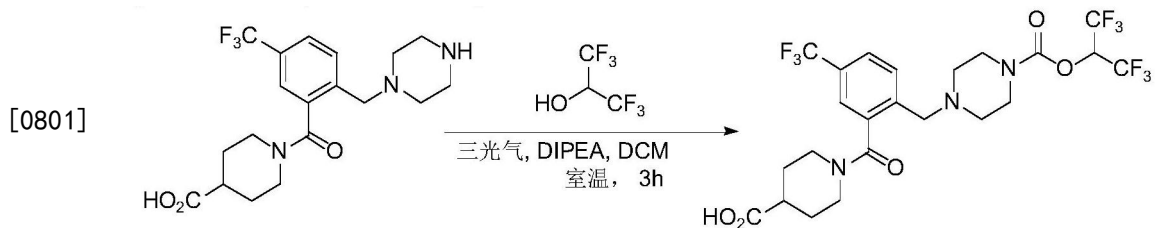
[0796] 向烧瓶中充入2-((4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(410mg, 1.06mmol, 1.00当量)、DCM(15mL)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(305mg, 1.59mmol, 1.50当量)和1-羟基苯并三唑(214mg, 1.59mmol, 1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌30min。添加哌啶-4-甲酸叔丁酯(294mg, 1.59mmol, 1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(30mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x 50mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到310mg(产率53%)呈黄色油状物的4-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 556[M+H]⁺。

[0797] 步骤5:1-(2-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸的合成



[0799] 向烧瓶中充入4-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-羰基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(310mg, 0.560mmol, 1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和浓盐酸(3mL)。如实施例1步骤4所述,将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并减压浓缩,得到450mg(粗品)呈黄色固体的1-(2-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸。LCMS(ESI, m/z): 400[M+H]⁺。

[0800] 步骤6:1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸的合成



[0802] 向烧瓶中充入三光气(110mg,0.370mmol,0.70当量)、DCM(10mL)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(177mg,1.06mmol,2.00当量)。将该混合物冷却至0℃,并添加DIPEA(205mg,1.59mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加1-(2-(哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸(210mg,0.530mmol,1.00当量)。如实施例1步骤5所述,将得到的溶液在室温下搅拌3h,并用水(30mL)猝灭。将粗产物(300mg)通过制备型HPLC进行纯化,得到51.3mg(产率16%)呈白色固体的1-(2-((4-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ7.72-7.65(m,2H),7.60-7.59(m,1H),6.18-6.13(m,1H),4.91-4.61(m,1H),3.92-3.84(m,1H),3.61-3.55(m,4H),3.50-3.41(m,2H),3.34-2.97(m,2H),2.70-2.64(m,1H),2.48-2.43(m,4H),2.18-2.01(m,1H),1.88-1.72(m,3H)。LCMS(ESI,m/z):594[M+H]⁺。

[0803] 实施例36-82:通过实施例1-35中所述的类似程序制备实施例36-82。

[0804]

实施例	名称	结构	NMR (¹ H NMR, 300 MHz 或 400 MHz, (甲醇-d ₄))	MS [M+H] ⁺
36	1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸		δ 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.64 (br, 4H), 2.68 (br, 6H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 4H)	483.5
37	1-(5-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸		δ 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 4H), 2.57 - 2.48 (m, 6H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H)	551.2
38	1-(4-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸		δ 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 6.20 - 6.07 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 4H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 6H)	551.2
39	1-(4-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸		δ 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 6H), 2.57 - 2.49 (m, 6H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H)	551.2
40	1-(5-氟-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸		δ 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.21 - 6.08 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 4H), 2.66 - 2.61 (m, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H)	501.5

[0805]

41	1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.84 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 4H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H)	580.6
42	2-(4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙酸		δ 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 6.20 - 6.08 (m, 1H), 4.87 - 3.68 (m, 4H), 3.55 - 3.49 (m, 8H), 3.33 - 3.25 (m, 4H), 2.54 - 2.52 (m, 4H)	581.2
43	2-(1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)乙酸		δ 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 6.20 - 6.07 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.56 - 3.55 (m, 4H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.51 - 2.50 (m, 4H), 2.31 - 2.28 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.53 - 1.46 (m, 2H)	580.5
44	1-(2-氯-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)环戊烷-1-甲酸		δ 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.87 (br, 4H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.61 (br, 4H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 4H)	517.4
45	4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸		δ 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.58 (br, 4H), 2.52 - 2.44 (m, 6H), 2.11 - 2.04 (m, 2H)	567.4

[0806]

46	1-(5-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸		δ 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.15 - 6.12 (m, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 6H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 5H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.57 (m, 3H)	594.0
47	2-(7-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙酸		δ 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 6H), 2.87 (s, 4H), 2.48 (br, 4H), 2.03 - 2.01 (m, 4H)	587.5
48	2-(2-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)乙酸		(氯仿- d) δ 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 8H), 2.47 - 2.40 (m, 6H)	573.2
49	(1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甘氨酸		δ 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 6.20 - 6.08 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 6H), 3.44 - 3.07 (m, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 4H), 2.19 - 2.16 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H)	595.5
50	2-(3-(5-氰基-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸		δ 8.06 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 3H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 6.21 - 6.13 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.19 (br, 2H), 3.73 (br, 4H), 2.94 (br, 4H)	520.1

[0807]

51	(1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸		δ 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 6H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.54 (br, 4H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 2H), 1.49 (s, 3H)	609.2
52	1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-4-丙基哌啶-4-甲酸		δ 7.18 (s, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 2H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 8H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.50 (br, 4H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)	608.1
53	4-乙基-1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.18 (s, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 2H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 8H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.50 (br, 4H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)	594.0
54	1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基哌啶-3-甲酸		δ 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 6.22 - 6.11 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 4H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 6H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 3H)	580
55	1-{2-[(4-[[1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基]羰基]哌嗪-1-基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基}-3-甲基吡咯烷-3-甲酸		δ 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 (br, 4H), 3.45 - 3.26 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 5H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.42 (s, 3H)	566.0

[0808]

56	1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基哌啶-3-甲酸		δ 7.19 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 6H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.49 - 2.48 (m, 4H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 1.20 (s, 3H)	580.2
57	4-{2-[(4-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基]羰基)哌嗪-1-基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基}-2-甲基吗啉-2-甲酸		δ 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 6.21 - 6.13 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 3H), 3.68 (br, 4H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 5H), 1.40 (s, 3H)	582.4
58	4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸		δ 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.21 - 6.01 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.47 (m, 6H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 4H), 2.65 - 2.49 (m, 4H)	581.2
59	1-(2-氟-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.19 - 6.04 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 4H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.56 - 2.45 (m, 4H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H)	530.1
60	1-(5-氯-4-氟-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.35 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 6H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 4H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 2H)	550.1

[0809]

61	((1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲基)甘氨酸		δ 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.25 - 6.09 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74 - 3.51 (m, 6H), 3.46 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 2.93 (m, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 4H), 1.92 - 1.89 (m, 3H), 1.59 - 1.43 (m, 2H)	609.5
62	1-(3-氯-2-氟-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.29 - 7.14 (m, 2H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 4H), 3.21 - 3.00 (m, 4H), 2.60 - 2.32 (m, 5H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 2H)	550.1
63	1-(5-氯-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4-甲基哌啶-4-甲酸		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.43 - 7.30 (m, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 5.84 - 5.66 (m, 1H), 3.53 (br, 6H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)	546.2
64	(1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)脯氨酸		δ 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 2H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.58 (br, 4H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.53 (br, 4H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 3H)	635.5
65	1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸		δ 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.30 - 6.21 (m, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 3.95 - 3.46 (m, 7H), 3.32 (br, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 2H)	566

[0810]

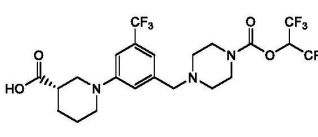
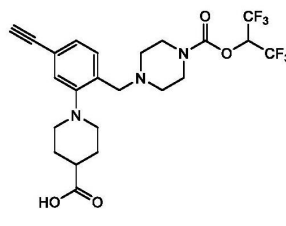
66	(R)-1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.21 (s, 1H), 7.08 - 6.87 (m, 2H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 3.69 - 3.44 (m, 8H), 3.38 - 3.21 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.34 (m, 5H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.70 (m, 3H).	566
67	1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-甲酸		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 3.55 (br, 6H), 3.22 - 3.19 (m, 2H), 2.70 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.51 - 2.50 (m, 5H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H)	582
68	4-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-3-甲酸		δ 7.14 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.34 (br, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 1H), 3.75 - 3.48 (m, 8H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 4H)	568
69	1-(5-氰基-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 6H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 5H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H)	523.0
70	(R)-1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 2H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 6H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 3H), 2.48 (br, 4H), 1.98 - 1.74 (m, 4H)	566.1

[0811]

71	4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-3-甲酸		δ 7.78 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 6.27 - 6.18 (m, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.16 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.48 (m, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H)	568.4
72	1-(5-(二氟甲基)-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.70 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 4H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 4H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 2H)	548.2
73	1-(5-氟-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.45 - 7.36 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 6.19 - 6.04 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 6H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 4H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 2H)	516.1
74	1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.88 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 1H), 3.72 - 3.49 (m, 6H), 3.31 - 3.11 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.59 - 2.22 (m, 5H), 1.98 - 1.72 (m, 4H)	566.1
75	1-(2-氯-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		(DMSO- d_6) δ 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.02 (m, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 3.18 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.46 - 2.20 (m, 5H), 1.92 - 1.55 (m, 4H)	532.1

[0812]

76	1-(4-氟-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲基苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 4H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H)	530
77	1-(4-(((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸		(DMSO- d_6) δ 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.49 - 6.60 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.43 (br, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.67 - 2.74 (m, 2H), 2.05 - 2.34 (m, 5H), 1.85 - 1.88 (m, 2H), 1.68 - 1.88 (m, 2H).	218.05 = 小碎片 498
78	1-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(五氟-16-硫基)苯基)哌啶-4-甲酸		δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 6.12 - 6.20 (m, 1H), 3.68 (br, 2H), 3.58 - 3.59 (m, 4H), 3.18 - 3.22 (m, 2H), 2.73 - 2.78 (m, 2H), 2.42 - 2.54 (m, 5H), 2.04 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 2H).	624
79	1-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酸		δ 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.49 - 3.50 (m, 1H), 2.49 - 2.50 (m, 4H).	538
80	(S)-1-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸		(氯仿- d) δ 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.35 (br, 2H), 5.68 - 5.80 (m, 1H), 3.55 - 3.66 (m, 6H), 3.29 - 3.33 (m, 1H), 2.93 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (br, 2H), 2.48 (br, 4H), 1.75 - 1.99 (m, 4H).	566

[0813]	<p>81</p> <p>(S)-1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸</p>		<p>δ 7.23 (s, 1H), 7.09 - 7.11 (m, 2H), 6.14 - 6.18 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 1H), 3.34 - 3.62 (m, 7H), 3.12 - 3.20 (m, 1H), 2.96 - 3.08 (m, 1H), 2.67 - 2.72 (m, 1H), 2.54 (br, 4H), 2.04 (br, 1H), 1.77 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.75 (m, 2H).</p>	566
	<p>82</p> <p>1-(5-乙炔基-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸</p>		<p>δ 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 6.12 - 6.21 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.57 - 3.58 (m, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.16 - 3.20 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 2.41 - 2.54 (m, 5H), 2.00 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.94 (m, 2H).</p>	522

[0814] II. 生物学评价

[0815] 采用以下体外和体内试验对化合物进行测试,以评估其MAGL和丝氨酸水解酶活性。

[0816] 基于体外竞争活性的蛋白质概况分析(人)

[0817] 蛋白质组(人前额叶皮质或细胞膜组分)(50 μ L, 1.0-2.0mg/mL总蛋白质浓度)与不同浓度的抑制剂在37 $^{\circ}$ C下预温育。30min后,加入FP-Rh或JW912(1.0 μ L,在DMSO中50 μ M),并在室温下将混合物再温育30min。反应用SDS上样缓冲液(15 μ L-4X)猝灭,并在SDS-PAGE上运行。凝胶成像后,通过使用ImageJ 1.49k软件测量对应于MAGL和ABHD6的凝胶条带的荧光强度来确定丝氨酸水解酶活性。该试验的IC₅₀数据在表1中示出。

[0818] 基于体外竞争活性的蛋白质概况分析(小鼠)

[0819] 蛋白质组(小鼠脑膜组分或细胞裂解物)(50 μ L, 1.0mg/mL总蛋白质浓度)与不同浓度的抑制剂在37 $^{\circ}$ C下预温育。30min后,加入FP-Rh(1.0 μ L,在DMSO中50 μ M),并将该混合物在37 $^{\circ}$ C下再温育30min。反应用SDS上样缓冲液(50 μ L-4X)猝灭,并在SDS-PAGE上运行。凝胶成像后,通过使用ImageJ 1.49k软件测量对应于MAGL和ABHD6的凝胶条带的荧光强度来确定丝氨酸水解酶活性。该试验的数据在表1中示出(在1 μ M时的%抑制)。

[0820] 从抑制剂处理的小鼠制备小鼠脑蛋白质组。

[0821] 通过口饲向野生型C57B1/6J施用在聚乙二醇媒介物中的抑制剂。施用后4h处死每只动物,并根据先前确立的方法(参见Niphakis, M.J.等人(2011)ACS Chem.Neurosci.和Long, J.Z.等人, Nat.Chem.Biol.5:37-44)制备并分析脑蛋白质组。

[0822] 表1

[0823]

实施 例	MAGL %抑制 1 μ M (人)	MAGL %抑制 1 μ M (小鼠)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (小鼠)	MAGL %抑制 5 mg/kg (小鼠)	ABHD6 %抑制 1 μ M (小鼠)	ABHD6 IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)
1	A	A	***			A	**
2	A	A	***		B	D	*
3	A	A	***	***	D	A	**
4	A	A	***	***	A	D	*
5	A	A	***		D	A	**
6	A	A	***	***	D	A	*
7	A	A	***		C	C	*
8	A	A	***		A	C	*
9	A	A	***		C	B	*
10	A	A	***		D	A	*
11	A	A	**			D	*
12	A	A	***		D	D	**
13	A	A	***		D	D	*
14	A	A	***			D	*
15	A	A	***		D	D	*
16	A	A	***			D	*
17	A	A	***		D	D	*
18	A	A	***	***	D	B	*
19	A	A	***	***	D	D	*

[0824]

实施例	MAGL %抑制 1 μ M (人)	MAGL %抑制 1 μ M (小鼠)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (小鼠)	MAGL %抑制 5 mg/kg (小鼠)	ABHD6 %抑制 1 μ M (小鼠)	ABHD6 IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)
20	A	A	***		D	D	*
21	A	A	***	***	D	D	*
22	A	A	***		D	D	*
23	A	A	***		D	D	*
24	A	A	***	***	A	D	*
25	A	A	***		D	D	*
26	A	A	***		A	D	*
27	A	A	***		A	D	*
28	A	A	**			C	*
29	A	A	***			A	***
30		A				D	
31	A	A	**		D	D	*
32	A	A	***			A	**
33	A	A				B	
34	A	A	***			B	*
35	A	A	**	**	D	D	*
36	A	A	***		A	D	*
37	A	A	***			A	**
38	A	A	***			A	**
39	A	A				D	
40	A	A	***		A	D	*
41	A	A	**			D	*
42	A	A		***	C	D	
43	A	A	***		A	A	*
44		A	***		A	B	*
45	A	A	***		A	D	*
46	A	A	***		D	D	*
47	A	A	***	***		D	*
48	A	A	***			D	*

[0825]

实施例	MAGL %抑制 1 μ M (人)	MAGL %抑制 1 μ M (小鼠)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (小鼠)	MAGL %抑制 5 mg/kg (小鼠)	ABHD6 %抑制 1 μ M (小鼠)	ABHD6 IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)
49	A	A	***			D	*
50	A	A				A	
51	A	A	***		D	D	*
52	A	A	***			A	**
53	A	A	***			A	**
54	A	A	***		A	B	*
55	A	A	***		C	A	**
56	A	A	***			D	***
57	A	A	***	***	D	D	*
58	A	A				D	
59	A	A	***		A	A	*
60	A	A				A	
61	A	A	***			D	*
62	A	A	***		A	B	*
63	A	A	***		A	B	**
64	A	A	***		D	B	*
65	B	A				D	
66	A	A	***			A	***
67	A	A	***	***	A	B	*
68	A	A	***			A	**
69	A	A	***			D	**
70	A	A	***		A	D	*
71	A	A	**			D	*
72	A	A	***			A	*
73	A	A	***			B	*
74	A	A				A	
75	A	A				B	
76			***				*
77		A				A	

实施 例	MAGL %抑制 1 μ M (人)	MAGL %抑制 1 μ M (小鼠)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (小鼠)	MAGL %抑制 5 mg/kg (小鼠)	ABHD6 %抑制 1 μ M (小鼠)	ABHD6 IC ₅₀ (μ M) (人 PC3)
[0826] 78	A	A	***		A	A	*
79	A	A				A	
80	A	A	***			C	**
81	A	A	***			A	**
82	A	A				B	

[0827] ***IC₅₀小于或等于100nM;**IC₅₀大于100nM且小于1 μ M;*IC₅₀大于或等于1 μ M且小于或等于10 μ M。

[0828] A=%抑制大于或等于75%;B=%抑制大于或等于50%且小于75%;C=%抑制大于或等于25%且小于50%;D=%抑制大于或等于0%且小于25%。