(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118638096 A
(43)申请公布日 2024.09.13

(21)申请号 202410518403.9

(22)申请日 2019.05.17

(30)优先权数据
62/674,981 2018.05.22 US

(62)分案原申请数据
201980034619.5 2019.05.17

(71)申请人 奥索生物公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·法兰德 J·A·卡普兰 G·诺特 C·L·奥伦 M·桑吉 D·斯佩兰迪奥

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 贾兆年

(51)Int.Cl.
C07D 335/02(2006.01)
C07C 311/09(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 5/50(2006.01)
A61K 31/277(2006.01)
A61K 31/382(2006.01)

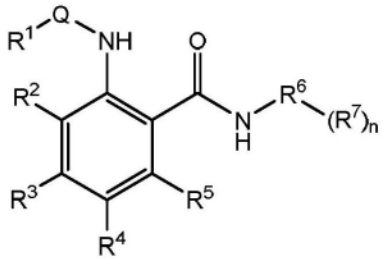
权利要求书6页 说明书175页

(54)发明名称

亚磺酰基氨基苯甲酰胺以及磺酰基氨基苯甲酰胺衍生物

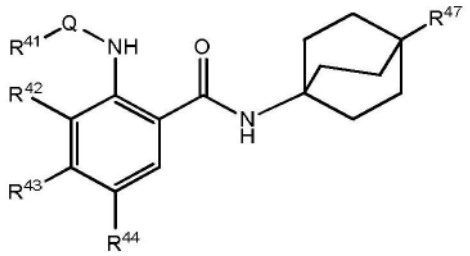
(57)摘要

本申请涉及亚磺酰基氨基苯甲酰胺以及磺酰基氨基苯甲酰胺衍生物。本申请提供式(I)的化合物,其中可变基团在本申请中定义。



CN 118638096 A

1.式III的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物：



III

其中：

Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR^{48})-；

R^{41}选自：C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、-NR^{53}R^{53}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基，其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{51}基团取代；

R^{51}选自：羟基、氧代、卤素、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-P(O)R^{54}R^{54}、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}、-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}、-S(O)$_{0-2}$R^{54}、-S(O)$_{1-2}$NR^{53}R^{53}、-SF$_5$、-NO$_2$、-NR^{53}R^{53}、-NR^{53}SO$_2$R^{54}、-OS(O)$_2$R^{54}、-C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}、-NR^{53}S(O)$_2$NR^{53}R^{53}和-C(O)NR^{53}R^{53}，其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{49}基团取代；

每个R^{49}独立地选自：-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-NR^{53}R^{53}、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-OS(O)$_2$R^{54}、-C(O)OR^{54}、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}、-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}、-S(O)$_{0-2}$R^{54}、-S(O)$_{1-2}$NR^{53}R^{53}、-C(O)NR^{53}R^{53}、-NR^{53}SO$_2$R^{54}、-C(O)R^{54}、-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}、-NR^{53}S(O)$_2$NR^{53}R^{53}、-SF$_5$、-NO$_2$，其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被R^{56}取代；

每个R^{53}独立地选自-H、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{55}基团取代；

每个R^{54}独立地选自：C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{55}基团取代；

每个R^{55}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、-NO$_2$、-SF$_5$、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$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)(NH)R^{56}、-S(O)(NR^{48})R^{56}、-S(O)(NH)NR^{56}R^{56}、-S(O)(NR^{48})NR^{56}R^{56}、-S(O)$_{0-2}$R^{56}、-S(O)$_2$NH$_2$、-NH$_2$、-S(O)$_2$NR^{56}R^{56}、C(O)R^{56}、-C(O)NR^{56}R^{56}和C(O)OR^{56}，其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{56}基团取代；

每个R^{56}独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH$_2$、氧代、-NO$_2$、-SF$_5$、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷

氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、-C(O)NH_2和-S(O)$_2NH_2$;

R^{42}选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

每个R^{43}和R^{44}独立地选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-SH、-S(O)$_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{353}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{49}基团取代;

其中R^{42}和R^{43}或R^{43}和R^{44}可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合,并且每个任选地被一个或多个R^{49}基团取代;

R^{47}选自:-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-SH、-$NR^{53}R^{53}$、-P(O)$R^{54}R^{54}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{55}取代;

R^{48}为C_{1-6}烷基、-C(O)R^{54}、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、C(O)OR^{54}、C(O)$NR^{53}R^{53}$和SO_2R^{54},其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基任选地被卤素、-CN、氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-S(O)$_{1-2}R^{54}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、-$NR^{53}R^{53}$、-C(O)OR^{54}、C_{1-6}杂烷基、任选地被R^{56}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{56}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{56}取代的6-10元芳基或任选地被一个或多个R^{56}取代的5-10元杂芳基取代;

条件是:

当R^{43}和R^{47}均为H时,则R^{44}选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、-SF_5、-$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{54}、

-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{8})R^{54}、

-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{8})$NR^{53}R^{53}$、-SH和-NO_2,其中C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^{49}取代;5-6元杂环基任选地被R^{57}取代;8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{58}取代;

其中R^{57}选自-OH、氧代、-CN、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}和-C(O)$NR^{53}R^{53}$;

且其中R^{58}选自C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷

基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}$R^{54}、-NR^{53}R^{53}、-NR^{53}SO$_2$R^{54}、-NR^{53}S(O)$_2$NR^{53}R^{53}、-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}和-C(O)NR^{53}R^{53}。

2.权利要求1的化合物,其中R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、-S(O)$_{0-2}$R^{54}、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}、-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}、-NR^{53}R^{53}、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)NR^{53}R^{53}、-S(O)$_2$NR^{53}R^{53}、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{55}取代。

3.权利要求1或2的化合物,其中R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、-S(O)$_{0-2}$R^{54}、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)NR^{53}R^{53}、-S(O)$_2$NR^{53}R^{53}、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基和3-6元环烷基任选地被一个或多个R^{56}取代。

4.权利要求1-3中任一项的化合物,其中R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基和6-10元芳基,其中每个所述6-10元芳基、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-3}$羟基烷基和C$_{1-6}$杂烷基任选地被一个或多个R^{56}取代,其中R^{56}选自卤素、-CN、-NO$_2$、-SF$_5$、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$卤代烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$卤代烷氧基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基。

5.权利要求1-3中任一项的化合物,其中R^{47}选自-CN和被一个或多个卤素取代的C$_{1-3}$烷基。

6.权利要求1-3中任一项的化合物,其中R^{47}是被一个或多个卤素取代的C$_{1-3}$烷基。

7.权利要求1-3中任一项的化合物,其中R^{47}是-CF$_3$。

8.权利要求1-3中任一项的化合物,其中R^{47}是-CN。

9.权利要求1-8中任一项的化合物,其中Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-和-S(O)(NR^{48})-。

10.权利要求1-9中任一项的化合物,其中Q是-S(O)$_2$-。

11.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{41}选自:C$_{1-6}$烷基、-NR^{53}R^{53}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基,其中每个C$_{1-6}$烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{51}基团取代。

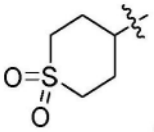
12.权利要求1-11中任一项的化合物,其中R^{51}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}、-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}、-S(O)$_{0-2}$R^{54}、-S(O)$_{1-2}$NR^{53}R^{53}、-SF$_5$、-NO$_2$、-NR^{53}R^{53}、-NR^{53}SO$_2$R^{54}、-C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-NR^{53}C(O)OR^{54}和-C(O)NR^{53}R^{53},其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{49}基团取代。

13.权利要求1-12中任一项的化合物,其中每个R^{49}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、-NR^{53}R^{53}、-C(O)OR^{54}、-S(O)$_{0-2}$R^{54}、-S(O)$_{1-2}$NR^{53}R^{53}、-C(O)NR^{53}R^{53}、-NR^{53}SO$_2$R^{54}、-C(O)R^{54}、-SF$_5$和-NO$_2$,其中每个C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、3-6元环烷基任选地被-CN、一个或多个卤素或C$_{1-6}$杂烷基取代。

14.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{41}是被一个或多个卤素取代的C_{1-6}烷基或任选被一个或多个R^{51}基团取代的4-12元杂环基。

15.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{41}是任选地被一个或多个R^{51}基团取代的4-12元杂环基。

16.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{41}是任选地被一个或多个氧代基团取代的4-12元杂环基。

17.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{41}是。

18.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{41}是被一个或多个卤素取代的C_{1-6}烷基。

19.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{41}是$-CH_2-CH_2-CF_3$。

20.权利要求1-19中任一项的化合物,其中R^{42}选自:-H、-CN、-F、甲基、C_1卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

21.权利要求1-10中任一项的化合物,其中R^{42}选自:-H和-F。

22.权利要求1-21中任一项的化合物,其中R^{42}是-H。

23.权利要求1-22中任一项的化合物,其中R^{44}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)(NH)R^{54}$、$-S(O)(NR^{48})R^{54}$、$-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)OR^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-C(O)OR^{54}$、$-C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基进一步被一个或多个$R^{49}$基团取代。

24.权利要求1-23中任一项的化合物,其中R^{44}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多-F取代,且R^{54}选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{55}基团取代,且R^{55}独立地选自卤素、-CN、-OH、氧代。

25.权利要求1-24中任一项的化合物,其中R^{44}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-SR^{54}$、$-SF_5$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{54}为C_{1-3}卤代烷基。

26.权利要求1-25中任一项的化合物,其中R^{44}是-H。

27.权利要求1-26中任一项的化合物,其中R^{43}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)(NH)R^{54}$、$-S(O)(NR^{48})R^{54}$、$-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)OR^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-C(O)OR^{54}$、$-C(O)NR^{53}R^{53}$和$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、$C_{3-12}$环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{49}基团取代。

28.权利要求1-27中任一项的化合物,其中R^{49}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、$-NR^{53}R^{53}$、$-C(O)OR^{54}$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、$-C(O)NR^{53}R^{53}$、$-C(O)R^{54}$,其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

29.权利要求1-28中任一项的化合物,其中R^{43}选自:-H、卤素、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、

C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{54}$和-NO_2，其中C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{49}基团取代。

30.权利要求29的化合物，其中R^{49}选自：-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-$C(O)OR^{54}$、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-$S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-$C(O)R^{54}$，其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

31.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}选自卤素；被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基；和被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷氧基。

32.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}是被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基。

33.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}是-CF_3。

34.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}是卤素。

35.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}是-F。

36.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}是被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷氧基。

37.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}是-OCF_3。

38.权利要求1-26中任一项的化合物，其中R^{43}选自-F、-CF_3和-OCF_3。

39.权利要求1的化合物，其中

R^{42}是-H；

R^{44}是-H；和

R^{43}选自：卤素；被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基；和被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷氧基。

40.权利要求1的化合物，其中

R^{42}是-H；

R^{44}是-H；

R^{43}选自：卤素；被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基；和被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷氧基；和

R^{41}是被一个或多个卤素取代的C_{1-6}烷基或任选被一个或多个R^{51}基团取代的4-12元杂环基。

41.权利要求1的化合物，其中

R^{43}选自：卤素；被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基；和被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷氧基；和

R^{41}是被一个或多个卤素取代的C_{1-6}烷基或任选被一个或多个R^{51}基团取代的4-12元杂环基。

42.权利要求1的化合物，其中

R^{41}是被一个或多个卤素取代的C_{1-6}烷基或任选被一个或多个R^{51}基团取代的4-12元杂环基；和

R^{47}选自-CN和被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基。

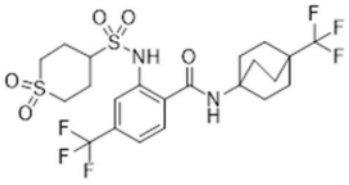
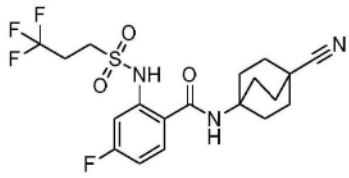
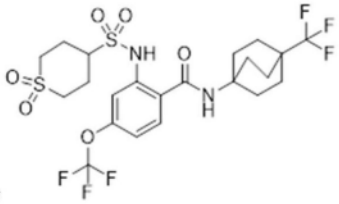
43.权利要求1的化合物，其中

R^{43}选自：卤素；被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基；和被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷氧

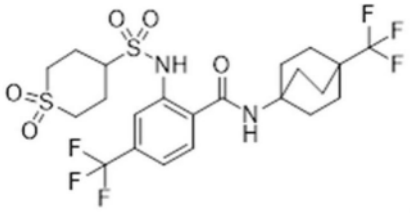
基;和

R^{47}选自-CN和被一个或多个卤素取代的C_{1-3}烷基。

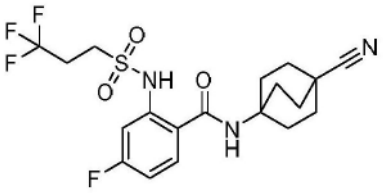
44.化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:


、

和

。

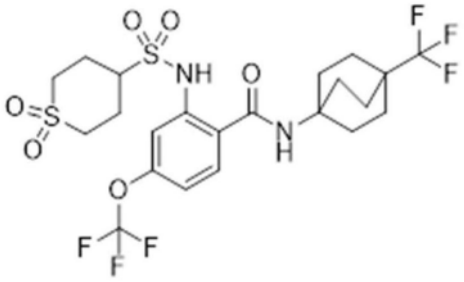
45.下式的化合物或其药学上可接受的盐:


。

46.下式的化合物或其药学上可接受的盐:


。

47.下式的化合物或其药学上可接受的盐:


。

48.药物组合物,其包含权利要求1-47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物以及药学上可接受的赋形剂。

49.权利要求1-47中任一项的化合物在制备用于治疗代谢障碍的药物中的用途。

50.权利要求49的用途,其中所述代谢障碍选自糖尿病,包括I型和II型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗、高血压、血清胆固醇升高和甘油三酯升高。

51.权利要求1-47中任一项的化合物在制备用于治疗NAFLD、NASH、ASH或脂肪营养不良的药物中的用途。

亚磺酰基氨基苯甲酰胺以及磺酰基氨基苯甲酰胺衍生物

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2019年5月17日;申请号:201980034619.5(国际申请号:PCT/US2019/032925);发明名称:亚磺酰基氨基苯甲酰胺以及磺酰基氨基苯甲酰胺衍生物)的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开涉及能够解偶联线粒体氧化磷酸化的新型化合物。本公开还涉及制备所述化合物的方法,包含此类化合物的药物组合物以及在治疗中使用所述化合物或药物组合物的方法。

背景技术

[0003] 线粒体是双膜细胞器,为真核细胞从能量丰富的分子产生ATP提供了有效途径。来自氧化底物的电子通过一系列氧化还原反应转移到氧,生成水。在此过程中,质子通过呼吸复合物I,III和IV从基质中泵送出穿过线粒体内膜。当质子沿其电化学梯度返回线粒体基质时,ATP通过复合物V(ATP合酶)被合成。

[0004] 线粒体功能障碍与神经退行性疾病和癌症(de Moura等,Environmental and Molecular Mutagenesis 51:391-405(2010))、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压和血脂异常(Kim等,Circ Res.2008 February 29;102(4):401-414)、酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)等有关。

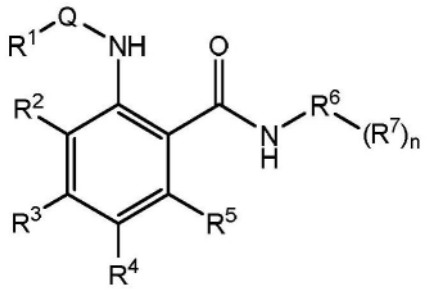
[0005] 非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)是一种主要的肝脏疾病,最近估计会折磨全球25%以上的人口,三分之一的美国人患有该疾病(Younosi等,Hepatology,2016;64:73-84;Shulman,2000,J.Clin.Invest.106:171-176)。如果不加以治疗,NAFLD通常会发展为NASH,并可能导致纤维化、肝硬化或肝细胞癌(HCC)或这三种中的任何一种或全部。

[0006] 建议用于治疗NAFLD、NASH和至少部分由线粒体功能障碍介导的其他疾病的一种疗法是使用线粒体解偶联剂。使用质子载体(或质子转位因子)是一种被提出来“解偶联”线粒体的电子传输机理的方法。这种解偶联导致富含能量的化合物(例如脂质和脂肪酸)的加工(分解)。此外,线粒体解偶联被认为减少了活性氧(ROS)的产生。ROS负责体内DNA损伤和蛋白质改变,因此可能导致细胞功能障碍或程序性细胞死亡(细胞凋亡)。几种线粒体解偶联化合物已经被提出(参见例如,L.Santos等,Small Molecule Mitochondrial Uncouplers and Their Therapeutic Potential,J.Med.Chem.2017年11月,DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b01182。

[0007] 需要提供一种不会显著升高体温但能治疗线粒体介导的疾病或病症的解偶联剂化合物。

发明内容

[0008] 在本公开的一个实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[0009] 

I

[0010] 其中:

[0011] Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR^8)-。

[0012] R^{1}选自:C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、-NR^{13}R^{13}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{11}基团取代;

[0013] R^{11}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-P(O)R^{14}R^{14}、-S(O)(NH)R^{14}、-S(O)(NR^8)R^{14}、-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}、-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}、-SH、-S(O)$_{0-2}$R^{14}、-S(O)$_{1-2}$NR^{13}R^{13}、-SF$_5$、-NO$_2$、-NR^{13}R^{13}、-NR^{13}SO$_2$R^{14}、-OS(O)$_2$R^{14}、-C(O)OR^{14}、-C(O)R^{14}、-NR^{13}C(O)OR^{14}、-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}、-NR^{13}S(O)$_2$NR^{13}R^{13}和-C(O)NR^{13}R^{13},其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{9}基团取代;

[0014] 每个R^{9}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-NR^{13}R^{13}、-NR^{13}C(O)OR^{14}、-OS(O)$_2$R^{14}、-C(O)OR^{14}、-S(O)(NH)R^{14}、-S(O)(NR^8)R^{14}、-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}、-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}、-S(O)$_{0-2}$R^{14}、-S(O)$_{1-2}$NR^{13}R^{13}、-C(O)NR^{13}R^{13}、-NR^{13}SO$_2$R^{14}、-C(O)R^{14}、-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}、-NR^{13}S(O)$_2$NR^{13}R^{13}、SF$_5$和-NO$_2$,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{16}基团取代;

[0015] 每个R^{13}独立地选自-H、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{15}基团取代。

[0016] 每个R^{14}独立地选自:C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{15}基团取代。

[0017] 每个R^{15}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、-NO$_2$、-SF$_5$、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$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)(NH)R^{16}、-S(O)(NR^8)R^{16}、-S(O)(NH)NR^{16}R^{16}、-S(O)(NR^8)NR^{16}R^{16}、-S(O)$_{0-2}$R^{16}、-S(O)$_2$NH$_2$、-NH$_2$、-S(O)$_2$NR^{16}R^{16}、C(O)R^{16}、-C(O)NR^{16}R^{16}和C(O)OR^{16},其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{16}基团取代。

[0018] 每个R^{16}独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH$_2$、氧代、-NO$_2$、-SF$_5$、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$卤代烷基、

C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、-C(O)NH_2和-S(O)$_2NH_2$。

[0019] R^2选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[0020] 每个R^3和R^4独立地选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{14}$、-S(O)(NH)R^{14}、-S(O)(NR^8)R^{14}、-S(O)(NH)$NR^{13}R^{13}$、-S(O)(NR^8)$NR^{13}R^{13}$、-SH、-$NR^{13}R^{13}$、-$NR^{13}SO_2R^{14}$、-NR^{13}S(O)$_2NR^{13}R^{13}$、-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{13}$、-NR^{13}C(O)OR^{14}、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{14}、-C(O)OR^{14}、-C(O)$NR^{13}R^{13}$和-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^9基团取代;

[0021] R^5选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[0022] 其中R^2和R^3或R^3和R^4或R^4和R^5可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合,并且每个任选地被一个或多个R^9基团取代;

[0023] R^6选自:5-10元碳双环、8-10元三环、6-12元杂双环和8-12元多环,其中所述5-10元碳双环、8-10元三环、8-12元多环或6-12元杂双环可以为稠合、桥接或螺环,其中所述5-10元碳双环、8-10元三环、6-12元杂双环和8-12元多环被一个或多个R^7取代;

[0024] R^7选自:-H、卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{14}$、-S(O)(NH)R^{14}、-S(O)(NR^8)R^{14}、-S(O)(NH)$NR^{13}R^{13}$、-S(O)(NR^8)$NR^{13}R^{13}$、-SH、-$NR^{13}R^{13}$、-P(O)$R^{14}R^{14}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{14}、-C(O)$NR^{13}R^{13}$、-S(O)$_2NR^{13}R^{13}$、-C(O)R^{14}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{15}取代;且n为1、2或3;

[0025] R^8为C_{1-6}烷基、-C(O)R^{14}、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、-C(O)OR^{14}、-C(O)$NR^{13}R^{13}$和-SO_2R^{14},其中每个C_{1-6}烷基、-C(O)R^{14}、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基任选地被卤素、-CN、氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-S(O)$_{1-2}R^{14}$、-S(O)$_2NR^{13}R^{13}$、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、-$NR^{13}R^{13}$、-C(O)OR^{14}、C_{1-6}杂烷基、任选地被一个或多个R_{16}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{16}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{16}取代的6-10元芳基和任选地被一个或多个R^{16}取代的5-10元杂芳基取代;

[0026] 条件是:

[0027] 当R^6为C_{8-12}碳双环且R^3和R^7均为H时,

[0028] 则R^4选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、-SF_5、-$NR^{13}R^{13}$、-NR^{13}C(O)OR^{14}、-$NR^{13}SO_2R^{14}$、-NR^{13}S(O)$_2NR^{13}R^{13}$、-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{13}$、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{14}、-C(O)OR^{14}、-C(O)$NR^{13}R^{13}$、-S(O)$_{0-2}R^{14}$、-S(O)(NH)R^{14}、-S(O)(NR^8)R^{14}、-S(O)(NH)$NR^{13}R^{13}$、-S(O)(NR^8)$NR^{13}R^{13}$、-SH和-NO_2,其

中C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^9取代;5-6元杂环基任选地被R^{17}取代;8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{18}取代;

[0029] 当R^6为8-10元杂双环,R^3为H且R^7为-H、卤素、氰基、氧代、-OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基时,

[0030] 则R^4选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、$-SF_5$、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、-SH和$-NO_2$,其中$C_{7-12}$环烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^9取代;5-6元杂环基任选地被R^{17}取代,8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{18}取代;

[0031] 当R^6为C_6-C_7碳双环,且R^7为H或甲基时,

[0032] 则R^3选自:卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、-SH、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$和$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^9基团取代;

[0033] 其中R^{17}选自-OH、氧代、-CN、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$和$-C(O)NR^{13}R^{13}$;

[0034] 以及其中R^{18}选自C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$和$-C(O)NR^{13}R^{13}$。

[0035] 在另一个实施方案中,R^6选自:5-10元碳双环、6-12元杂双环和8-10元三环,其中所述5-10元碳双环、8-10元三环或6-12元杂双环可以为稠合、桥接或螺环,其中所述5-10元碳双环、所述6-12元杂双环和所述8-10元三环被一个或多个R^7取代。

[0036] 在另一个实施方案中,R^6选自:5-10元碳双环、所述8-10元三环和6-12元杂双环,其中所述5-10元碳双环、所述8-10元三环或所述6-12元杂双环为桥接,其中所述5-10元碳双环、所述8-10元三环和所述6-12元杂双环被一个或多个R^7取代。

[0037] 在另一个实施方案中,R^6选自:5-10元碳双环和6-12元杂双环,其中所述5-10元碳双环或所述6-12元杂双环为桥接,且其中所述5-10元碳双环和所述6-12元杂双环被一个R^7取代。

[0038] 在一些实施方案中,Q选自$-S(O)_2-$、-S(O)-和$-S(O)(NR^8)-$。

[0039] 在一些实施方案中,R^1选自:C_{1-6}烷基、$-NR^{13}R^{13}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元

杂环基进一步被一个或多个R^{11}基团取代。

[0040] 在一些实施方案中,R^2选自:-H、-CN、-F、甲基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[0041] 在另一个实施方案中,R^2选自:-H和-F。

[0042] 在一些实施方案中,R^4选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基和$C_{1-6}$杂烷基进一步被一个或多个$R^9$基团取代。

[0043] 在一些实施方案中,R^4选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-SF_5$、$-NO_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基和其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{14}选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{16}基团取代,且R^{16}独立地选自卤素、-CN、-OH。

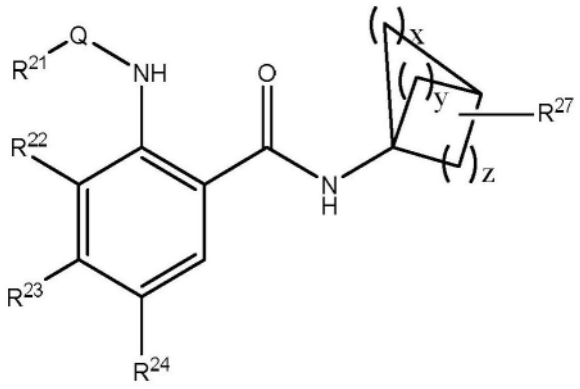
[0044] 在一些实施方案中,R^4选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-SR^{14}$、$-SF_5$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{14}选自C_{1-3}卤代烷基。

[0045] 在一些实施方案中,R^3选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-NO_2$和$-SF_5$,其中所述C_{1-6}烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地进一步被一个或多个R^9基团取代。

[0046] 在一些实施方案中,R^3选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-SR^{14}$和$-SF_5$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{16}取代,且R^{14}为C_{1-3}卤代烷基。

[0047] 在一些实施方案中,R^5选自:-H、-F和甲基。

[0048] 在本公开的另一个实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[0049] 

II

[0050] 其中:

[0051] 其中x,y和z独立地为1、2、3或4,

[0052] Q选自$-S(O)_2-$、-S(O)-、-S(O)(NH)-、$-S(O)(NR^{28})-$;

[0053] R^{21}选自:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-NR^{33}R^{33}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环

烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{31}基团取代;

[0054] R^{31}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-P(O)R^{34}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、-SH、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)_{1-2}NR^{33}R^{33}$、$-SF_5$、$-NO_2$、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-OS(O)_2R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)R^{34}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$和$-C(O)NR^{33}R^{33}$,其中每个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{29}基团取代;

[0055] 每个R^{29}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、$-OS(O)_2R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{8})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)_{1-2}NR^{33}R^{33}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-C(O)R^{34}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-SF_5$、$-NO_2$,其中每个$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{36}取代;

[0056] 每个R^{33}独立地选自-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{35}基团取代;

[0057] 每个R^{34}独立地选自:C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{35}基团取代;

[0058] 每个R^{35}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、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_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)(NH)R^{36}$、$-S(O)(NR^{28})R^{36}$、$-S(O)(NH)NR^{36}R^{36}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{36}R^{36}$、$-S(O)_{0-2}R^{36}$、$-S(O)_2NH_2$、$-NH_2$、$-S(O)_2NR^{36}R^{36}$、$C(O)R^{36}$、$-C(O)NR^{36}R^{36}$和$C(O)OR^{36}$,其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{36}基团取代;

[0059] 每个R^{36}独立地选自卤素、-CN、-OH、$-NH_2$、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、$-C(O)NH_2$和$-S(O)_2NH_2$;

[0060] R^{22}选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[0061] 每个R^{23}和R^{24}独立地选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、-SH、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{29}基团取代;

[0062] 其中R^{22}和R^{23}或R^{23}和R^{24}可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-

6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合,并且每个任选地被一个或多个R^{29}基团取代;

[0063] R^{27}选自:-H、卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}R^{33}$、$-P(O)R^{34}R^{34}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-C(O)R^{34}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{35}取代;

[0064] R^{28}为C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{34}$、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-SO_2R^{34}$,其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基任选地被卤素、-CN、氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-S(O)_{1-2}R^{34}$、$-S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、$-NR^{33}R^{33}$、$-C(O)OR^{34}$、C_{1-6}杂烷基、任选地被一个或多个R^{36}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{36}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{36}取代的6-10元芳基或任选地被一个或多个R^{36}取代的5-10元杂芳基取代;

[0065] 条件是:

[0066] 当x+y+z为6至10,且R^{23}和R^{27}均为H时,则R^{24}选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、$-SF_5$、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$,三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、-SH和$-NO_2$,其中$C_{7-12}$环烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^{29}取代;5-6元杂环基任选地被R^{37}取代;且8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{38}取代;

[0067] 当x+y+z为4或5,且R^{27}为-H或甲基时,R^{23}选自:卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、-SH、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{29}基团取代;

[0068] 其中R^{37}选自-OH、氧代、-CN、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、$-C(O)R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$和$-C(O)NR^{33}R^{33}$;

[0069] 其中R^{38}选自C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、$-C(O)R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$和$-C(O)NR^{33}R^{33}$。

[0070] 在一些实施方案中,Q选自$-S(O)_2-$、-S(O)-和$-S(O)(NR^{28})-$。

[0071] 在一些实施方案中,R^{21}选自:C_{1-6}烷基、-$NR^{33}R^{33}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基进一步被一个或多个R^{31}基团取代。

[0072] 在一些实施方案中,R^{22}选自:-H、-CN、-F、甲基、C_1卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[0073] 在一些实施方案中,R^{22}选自:-H、-CN、-F和甲基。

[0074] 在一些实施方案中,R^{24}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{34}$、-$S(O)(NH)R^{34}$、-$S(O)(NR^{28})R^{34}$、-$S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、-$S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}SO_2R^{34}$、-$NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}C(O)OR^{34}$、-$C(O)R^{34}$、-$C(O)OR^{34}$、-$C(O)NR^{33}R^{33}$、-$NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基进一步被一个或多个$R^{29}$基团取代。

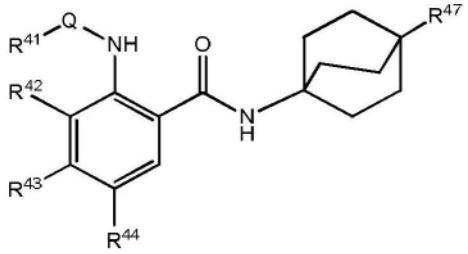
[0075] 在一些实施方案中,R^{24}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$S(O)_{0-2}R^{34}$、-$C(O)R^{34}$、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{34}选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{36}基团取代,R^{36}独立地选自卤素、-CN和-OH。

[0076] 在一些实施方案中,R^{24}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-SR^{34}、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{34}选自C_{1-3}卤代烷基。

[0077] 在一些实施方案中,R^{23}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、3-12元环烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-$S(O)_{0-2}R^{34}$、-NO_2和-SF_5,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基和3-12元环烷基任选地进一步被一个或多个R^{36}基团取代。

[0078] 在一些实施方案中,R^{23}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-SR^{34}和-SF_5,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基进一步被一个或多个R^{36}基团取代,R^{34}为C_{1-3}卤代烷基。

[0079] 在本公开的另一个实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[0080] 

III

[0081] 其中:

[0082] Q选自-$S(O)_2$-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-$S(O)(NR^{48})$-。

[0083] R^{41}选自:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$NR^{53}R^{53}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{51}基团取代;

[0084] R^{51}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷

基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-P(O)$R^{54}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)$_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-SF_5、-NO_2、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-OS(O)$_2R^{54}$、-C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$和-C(O)$NR^{53}R^{53}$,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{49}基团取代;

[0085] 每个R^{49}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-OS(O)$_2R^{54}$、-C(O)OR^{54}、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)$_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-C(O)R^{54}、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-SF_5、-NO_2,其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被R^{56}取代;

[0086] 每个R^{53}独立地选自-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{55}基团取代;

[0087] 每个R^{54}独立地选自:C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{55}基团取代;

[0088] 每个R^{55}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、-NO_2、-SF_5、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_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)(NH)R^{56}、-S(O)(NR^{48})R^{56}、-S(O)(NH)$NR^{56}R^{56}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{56}R^{56}$、-S(O)$_{0-2}R^{56}$、-S(O)$_2NH_2$、-NH_2、-S(O)$_2NR^{56}R^{56}$、C(O)R^{56}、-C(O)$NR^{56}R^{56}$和C(O)OR^{56},其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{56}基团取代;

[0089] 每个R^{56}独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH_2、氧代、-NO_2、-SF_5、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、-C(O)NH_2和-S(O)$_2NH_2$;

[0090] R^{42}选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[0091] 每个R^{43}和R^{44}独立地选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-SH、-S(O)$_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{353}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{49}基团取代;

[0092] 其中R^{42}和R^{43}或R^{43}和R^{44}可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合,并且每个任选地被一个或多个R^{49}基团取代;

[0093] R^{47}选自:-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}

烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-SH、-$NR^{53}R^{53}$、-P(O)$R^{54}R^{54}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{55}取代;

[0094] R^{48}为C_{1-6}烷基、-C(O)R^{54}、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、C(O)OR^{54}、C(O)$NR^{53}R^{53}$和SO_2R^{54},其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基任选地被卤素、-CN、氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-S(O)$_{1-2}R^{54}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、-$NR^{53}R^{53}$,-C(O)OR^{54}、C_{1-6}杂烷基、任选地被R^{56}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{56}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{56}取代的6-10元芳基或任选地被一个或多个R^{56}取代的5-10元杂芳基取代;

[0095] 条件是:

[0096] 当R^{43}和R^{47}均为H时,则R^{44}选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、-SF_5、-$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^8)R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^8)$NR^{53}R^{53}$、-SH和-NO_2,其中C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^{49}取代;5-6元杂环基任选地被R^{57}取代;8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{58}取代;

[0097] 其中R^{57}选自-OH、氧代、-CN、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}和-C(O)$NR^{53}R^{53}$。

[0098] 其中R^{58}选自C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}和-C(O)$NR^{53}R^{53}$。

[0099] 在一些实施方案中,R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}R^{53}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{55}取代。

[0100] 在一些实施方案中,R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被一个或多个R^{56}取代。

[0101] 在一些实施方案中,R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、

C_{1-6}杂烷基和6-10元芳基,其中每个所述6-10元芳基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{56}取代,其中R^{56}选自卤素、-CN、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基;

[0102] 在一些实施方案中,Q选自$-S(O)_2-$、-S(O)-和$-S(O)(NR^{48})-$。

[0103] 在一些实施方案中,R^{41}选自:C_{1-6}烷基、$-NR^{53}R^{53}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{51}基团取代。

[0104] 在一些实施方案中,R^{51}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)(NH)R^{54}$、$-S(O)(NR^{48})R^{54}$、$-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、$-SF_5$、$-NO_2$、$-NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-C(O)OR^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-NR^{53}C(O)OR^{54}$、-和$-C(O)NR^{53}R^{53}$,其中每个$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{49}基团取代。

[0105] 在一些实施方案中,每个R^{49}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、$-NR^{53}R^{53}$、$-C(O)OR^{54}$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、$-C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-SF_5$和$-NO_2$,其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、3-6元环烷基任选地被-CN、一个或多个卤素或C_{1-6}杂烷基取代。

[0106] 在一些实施方案中,R^{42}选自:-H、-CN、-F、甲基、C_1卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[0107] 在一些实施方案中,R^{42}选自:-H和-F。

[0108] 在一些实施方案中,R^{44}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)(NH)R^{54}$、$-S(O)(NR^{48})R^{54}$、$-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)OR^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-C(O)OR^{54}$、$-C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基进一步被一个或多个$R^{49}$基团取代。

[0109] 在一些实施方案中,R^{44}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{54}选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{55}基团取代,且R^{55}独立地选自卤素、-CN、-OH、氧代。

[0110] 在一些实施方案中,R^{44}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-SR^{54}$、$-SF_5$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{54}为C_{1-3}卤代烷基。

[0111] 在一些实施方案中,R^{43}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)(NH)R^{54}$、$-S(O)(NR^{48})R^{54}$、$-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)OR^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-C(O)OR^{54}$、$-C(O)NR^{53}R^{53}$和$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、$C_{3-12}$环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{49}基团取代。

[0112] 在一些实施方案中,R^{49}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟

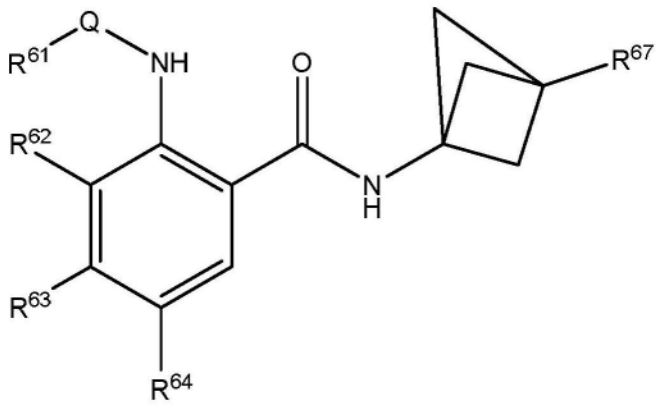
基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-$NR^{53}R^{53}$、-C(O)OR^{54}、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-$S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

[0113] 在一些实施方案中,R^{43}选自:-H、卤素、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{54}$和-NO_2,其中C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{49}基团取代。

[0114] 在一些实施方案中,R^{49}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-C(O)OR^{54}、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-$S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

[0115] 在本公开的另一个实施方案中,提供了式IV的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[0116]



IV

[0117] 其中:

[0118] Q选自-$S(O)_2$-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-$S(O)(NR^{68})$-;

[0119] R^{61}选自:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$NR^{73}R^{73}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{71}基团取代;

[0120] R^{71}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-P(O)$R^{74}R^{74}$、-S(O)(NH)R^{74}、-S(O)$(NR^{68})R^{74}$、-S(O)(NH)$NR^{73}R^{73}$、-S(O)$(NR^{68})NR^{73}R^{73}$、-SH、-$S(O)_{0-2}R^{74}$、-$S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$、-SF_5、-NO_2、-$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}SO_2R^{74}$、-$OS(O)_2R^{74}$、-C(O)OR^{74}、-C(O)R^{74}、-NR^{73}C(O)OR^{74}、-NR^{73}C(O)$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$和-C(O)$NR^{73}R^{73}$,其中每个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{69}基团取代;

[0121] 每个R^{69}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-$NR^{73}R^{73}$、-NR^{73}C(O)OR^{74}、-$OS(O)_2R^{74}$、-C(O)OR^{74}、-S(O)(NH)R^{74}、-S(O)$(NR^{68})R^{74}$、-S(O)(NH)$NR^{73}R^{73}$、-S(O)$(NR^{68})NR^{73}R^{73}$、-SH、-$S(O)_{0-2}R^{74}$、-$S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$、-C(O)$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}SO_2R^{74}$、-C(O)R^{74}、-NR^{73}C(O)

$NR^{73}R^{73}$、$-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$、$-SF_5$、$-NO_2$，其中每个$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{76}基团取代；

[0122] 每个R^{73}独立地选自-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{75}基团取代；

[0123] 每个R^{74}独立地选自：C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{75}基团取代；

[0124] 每个R^{75}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、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_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)(NH)R^{66}$、$-S(O)(NR^{68})R^{66}$、$-S(O)(NH)NR^{66}R^{66}$、$-S(O)(NR^{68})NR^{66}R^{66}$、-SH、$-S(O)_{0-2}R^{66}$、$-S(O)_2NH_2$、$-NH_2$、$-S(O)_2NR^{66}R^{66}$、$C(O)R^{66}$、$-C(O)NR^{66}R^{66}$和$C(O)OR^{66}$，其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{76}基团取代；

[0125] 每个R^{76}独立地选自卤素、-CN、-OH、$-NH_2$、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、烷硫基、卤代烷基硫基、硫代环烷基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、$-C(O)NH_2$和$-S(O)_2NH_2$；

[0126] R^{62}选自：-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基；

[0127] 每个R^{63}和R^{64}独立地选自：-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{74}$、$-S(O)(NH)R^{74}$、$-S(O)(NR^{68})R^{74}$、$-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$、$-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$、-SH、$-NR^{73}R^{73}$、$-NR^{73}SO_2R^{74}$、$-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$、$-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$、$-NR^{73}C(O)OR^{74}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{74}$、$-C(O)OR^{74}$、$-C(O)NR^{73}R^{73}$和$-NO_2$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{69}基团取代；

[0128] 其中R^{62}和R^{63}或R^{63}和R^{64}可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基，每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合，并且每个任选地被一个或多个R^{69}基团取代；

[0129] R^{67}选自：-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{74}$、$-S(O)(NH)R^{74}$、$-S(O)(NR^{68})R^{74}$、$-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$、$-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$、-SH、$-NR^{73}R^{73}$、$-P(O)R^{74}R^{74}$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^{74}$、$-C(O)NR^{73}R^{73}$、$-S(O)_2NR^{73}R^{73}$、$-C(O)R^{74}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基；其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{75}取代；

[0130] R^{68}为C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{74}$、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、$-C(O)OR^{74}$、$-C(O)NR^{73}R^{73}$、$-SO_2R^{74}$，其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基任选地被卤素、-CN、氧代、羟

基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-S(O)$_{1-2}R^{74}$、-S(O)$_2NR^{73}R^{73}$、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、$NR^{73}R^{73}$、-C(O)OR^{74}、C_{1-6}杂烷基、任选地被R^{76}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{76}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{76}取代的6-10元芳基或任选地被一个或多个R^{76}取代的5-10元杂芳基取代;

[0131] 在一些实施方案中,Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-和-S(O)(NR^{68})-。

[0132] 在一些实施方案中,R^{61}选自:C_{1-6}烷基、-$NR^{73}R^{73}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基进一步被一个或多个R^{71}基团取代。

[0133] 在一些实施方案中,R^{62}选自:-H、-CN、-F、甲基、C_1卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[0134] 在一些实施方案中,R^{62}选自:-H和-F。

[0135] 在一些实施方案中,R^{64}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{74}$、-S(O)(NH)R^{74}、-S(O)(NR^{68})R^{74}、-S(O)(NH)$NR^{73}R^{73}$、-S(O)(NR^{68})$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}SO_2R^{74}$、-NR^{73}S(O)$_2NR^{73}R^{73}$、-NR^{73}C(O)$NR^{73}R^{73}$、-NR^{73}C(O)OR^{74}、-C(O)R^{74}、-C(O)OR^{74}、-C(O)$NR^{73}R^{73}$、-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基进一步被一个或多个R^{69}基团取代。

[0136] 在一些实施方案中,R^{64}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-S(O)$_{0-2}R^{74}$、-SF_5、-NO_2、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代。R^{74}选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{75}基团取代,R^{75}独立地选自卤素、-CN、-OH、氧代。

[0137] 在一些实施方案中,R^{64}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、SR^{74}、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,R^{74}为C_{1-3}卤代烷基。

[0138] 在一些实施方案中,R^{63}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{74}$、-S(O)(NH)R^{74}、-S(O)(NR^{68})R^{74}、-S(O)(NH)$NR^{73}R^{73}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}SO_2R^{74}$、-NR^{73}S(O)$_2NR^{73}R^{73}$、-NR^{73}C(O)$NR^{73}R^{73}$、-NR^{73}C(O)OR^{74}、-C(O)R^{74}、-C(O)OR^{74}、-C(O)$NR^{73}R^{73}$和-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{69}基团取代。

[0139] 在一些实施方案中,R^{69}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-$NR^{73}R^{73}$、-C(O)OR^{74}、-S(O)$_{0-2}R^{74}$、-S(O)$_{1-2}NR^{73}R^{73}$、-C(O)$NR^{73}R^{73}$、-C(O)R^{74},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

[0140] 在一些实施方案中,R^{63}选自:-H、卤素、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{74}$和-NO_2,其中C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{69}基团取代。

[0141] 在一些实施方案中,R^{69}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-C(O)OR^{74}、-S(O)$_{0-2}R^{74}$、-S(O)$_{1-2}NR^{73}R^{73}$、-C(O)R^{74},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个

卤素取代。

[0142] 本文还提供了药物组合物,其包含式I、式II、式III、式IV的化合物或药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0143] 本文还提供了一种治疗NAFLD、NASH、ASH或脂肪营养不良的方法,其包括向有需要的患者给药有效量的式I、式II、式III、式IV的化合物或药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物。

[0144] 在另一个实施方案中,提供了式I的化合物,其中R^7选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}R^{13}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-C(O)R^{14}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{15}取代。

[0145] 在另一个实施方案中,提供了式I的化合物,其中R^7选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-C(O)R^{14}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被一个或多个R^{16}取代。

[0146] 在另一个实施方案中,提供了式I的化合物,其中R^7选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和6-10元芳基,其中每个所述6-10元芳基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{16}取代,其中R^{16}选自卤素、-CN、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基。

[0147] 在另一个实施方案中,提供了式I的化合物,其中R^8选自C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{14}$、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$和$-SO_2R^{14}$,其中每个C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基任选地被一个或多个R^{16}取代。

[0148] 在另一个实施方案中,提供了式II的化合物,其中R^{27}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}R^{33}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-C(O)R^{34}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{35}取代。

[0149] 在另一个实施方案中,提供了式II的化合物,其中R^{27}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-C(O)R^{34}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被一个或多个R^{36}取代。

[0150] 在另一个实施方案中,提供了式II的化合物,其中R^{27}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-3}烷

基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和6-10元芳基,其中每个所述6-10元芳基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{36}取代,其中R^{36}选自卤素、-CN、-NO_2、-SF_5、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基。

[0151] 在另一个实施方案中,提供了式II的化合物,其中R^{28}选自C_{1-6}烷基、-C(O)R^{34}、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、-C(O)OR^{34}、-C(O)N$R^{33}R^{33}$和-SO_2R^{34},其中每个C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基任选地被一个或多个R^{36}取代;

[0152] 在本发明的另一个实施方案中,提供了一种在有需要的患者中治疗至少部分由线粒体功能障碍介导的疾病或病症的方法,该方法包括向该患者给药有效量的本公开的药物组合物的化合物,其包括如下示例的每个单独的化合物。

[0153] 在本发明的另一个实施方案中,提供了一种在有需要的患者中治疗通过线粒体解偶联可治疗的疾病或病症的方法,该方法包括向患者给药有效量的本发明药物组合物的化合物,其包括如下示例的每个单独的化合物。

发明详述

[0155] 定义

[0156] 以下描述阐述了示例性方法、参数等。然而,应当认识到,这样的描述并非旨在限制本公开的范围,而是作为示例性实施方案的描述而提供。

[0157] 不在两个字母或符号之间的破折号("-")用于表示取代基的连接点。例如,-C(O)NH_2通过碳原子连接。为了方便起见,在化学基团的前端或末端加一个破折号;化学基团可以用或不用一个或多个破折号来表示,而不会失去它们的普通含义。通过结构中的线绘制的波浪线表示基团的连接点。除非化学或结构要求,否则化学基团的书写或命名顺序不会指示或暗含任何方向性。

[0158] 前缀"C_{u-v}"表示以下基团具有从u至v个碳原子。例如,"C_{1-6}烷基"表示该烷基具有1至6个碳原子。

[0159] 本文中对"约"值或参数的提及包括(并描述)针对该值或参数本身的实施方案。在一些实施方案中,术语"约"包括指示量±10%。在其他实施方案中,术语"约"包括指示量±5%。在某些其他实施方案中,术语"约"包括指示量±1%。同样,术语"约X"包括对"X"的描述。另外,除非上下文另外明确指出,单数形式的"一个"和"该"包括复数形式。因此,例如,提及"化合物"包括多种这样的化合物,并且提及"测定"包括提及本领域技术人员已知的一个或多个测定及其等同形式。

[0160] "酰基"是指基团-C(O)-。

[0161] "烷基羰基"是指基团-C_{1-6}C(O)-。

[0162] "烷基"是指直链或支链的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即,C_{1-20}烷基)、1至8个碳原子(即,C_{1-8}烷基)、1至6个碳原子(即,C_{1-6}烷基))或1-4个碳原子(即C_{1-4}烷基)。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳原子数的烷基残基以化学名称命名或由分子式标识时,可涵盖具有该碳原子数的所有位置异构体;因

此,例如,“丁基”包括正丁基(即,-$(CH_2)_3CH_3$))、仲丁基(即,-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即,-$CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即,-$C(CH_3)_3$);“丙基”包括正丙基(即,-$(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即-$CH(CH_3)_2$)。

[0163] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且具有2至20个碳原子(即,C_{2-20}烯基)、2至8个碳原子(即,C_{2-8}烯基)、2至6个碳原子(即,C_{2-6}烯基)或2至4个碳原子(即,C_{2-4}烯基)的烷基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0164] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且具有2至20个碳原子(即,C_{2-20}炔基)、2至8个碳原子(即,C_{2-8}炔基)、2至6个碳原子(即,C_{2-6}炔基)或2-4个碳原子(即,C2-4炔基)的烷基。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0165] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。如本文所用,烷氧基包括通过非环成员氧连接的环烃。实例包括环丙氧基和环丁氧基。

[0166] 当烷基、烯基或炔基被任选取代时,应理解所得的二价(或大于二价)基团可被命名为亚烷基,亚烯基,亚炔基。在本说明书中,为了简化起见,保留名称“烷基、烯基和炔基”,无论该部分是单价,二价还是多价。对于本文的基于化合价可以具有不同名称的所有取代基,也是如此。

[0167] “卤代烷氧基”是指如上定义的烷氧基,其中一个或多个氢原子被卤素取代。

[0168] “烷硫基”是指基团“烷基-S-”。

[0169] “卤代烷基硫基”是指卤代的烷基-S-。

[0170] “硫代环烷基”是指基团“C_{3-6}环烷基-S-”。

[0171] “磺酰基烷基”是指基团“C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-”。

[0172] “磺酰基卤代烷基”是指卤代的C_{1-6}烷基-$S(O)_2$。

[0173] “磺酰基环烷基”是指基团“C_{3-6}环烷基-$S(O)_2$-”。

[0174] “氨基”是指基团NR^yR^y,其中每个R^y独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环基、环烷基或杂芳基,它们各自任选地如本文所定义地被被取代。

[0175] “芳基”是指具有单一环(例如单环)或多个环(例如双环或三环)的芳族碳环基团,包括稠合系统。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即,C_{6-20}芳基)、6至12个碳环原子(即,C_{6-12}芳基)或6至10个碳环原子(即,C_{6-10}芳基)。芳基的实例包括苯基、萘基、芴基和蒽基。然而,芳基不以任何方式涵盖以下定义的杂芳基或与以下定义的杂芳基重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基稠合,则所得的环系统为杂芳基。如果一个或多个芳基与杂环基稠合,则所得的环系统为杂环基。

[0176] “氰基”是指基团-CN。

[0177] “酮基”或“氧代”是指基团=O。

[0178] “氨基甲酰基”是指“O-氨基甲酰基”基团(指代基团-O-C(O)NR^yR^z)和“N-氨基甲酰基”基团(指代基团-$NR^yC(O)OR^z$),其中R^y和R^z独立选自氢、烷基、芳基、卤代烷基或杂芳基;每个都可以被任选地取代。

[0179] “羧基”是指-C(O)OH。

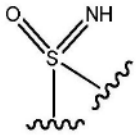
[0180] “酯”是指-OC(O)R和-C(O)OR,其中R是取代基;它们各自可以任选地如本文所定义地被取代。

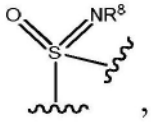
[0181] “环烷基”是指饱和或部分不饱和的环状烷基,具有单个环或多个环,包括稠合、桥接和螺环系统,在双环仅包含烃或取代的烃的情况下,在本文中也称为“碳双环”环系统。术语“环烷基”包括环烯基基团(即具有至少一个双键的环状基团)。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即,C_{3-20}环烷基)、3至12个环碳原子(即,C_{3-12}环烷基)或3至6个环碳原子(即C_{3-6}环烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0182] 双环烃环系统(或碳双环系统)的取代基包括稠环、桥环和螺环,例如但不限于八氢-1H-茚基、萘基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.2]辛基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基;螺[5.2]辛基、螺[4.3]辛基、螺[5.4]癸基等。

[0183] 三环基团包含三环稠合、桥接或螺环系统,并且包括,作为例子但不限于,金刚烷基(IUPAC系统名称:三环[3.3.1.13,7]癸烷)等。

[0184] 多环烃环系统取代基包含三个以上的环系统,并且包括例如立方烷基(IUPAC系统名称:五环[$4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}$]辛基)。

[0185] 表达式-S(O)(NH)-由下式表示:

[0186] 表达-S(O)(NR^8)-由下式表示:其中R^8在本文中定义。

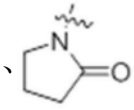
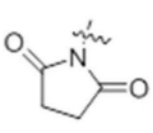
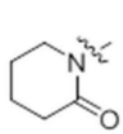
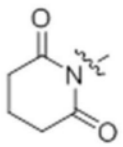
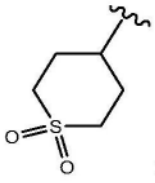
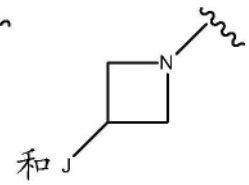
[0187] 表达式-$S(O)_{0-2}$表示不存在或存在氧,当存在时,可能有一个或两个氧原子。例如,$S(O)_0R^{14}$与SR^{14}是同义的。

[0188] “卤素”或“卤代”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”是指如上定义的直链或支链的烷基,其中一个或多个氢原子被卤素取代。例如,当残基被一个以上的卤素取代时,可以通过使用与所连接的卤素部分的数目相对应的前缀来指代。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤素取代的烷基,其可以是但不一定是相同的卤素。卤代烷基的实例包括二氟甲基(-CHF_2)和三氟甲基(-CF_3)。

[0189] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子(以及任何相关的氢原子)各自独立地被相同或不同的杂原子基团取代的烷基。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的直链或支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以独立地被相同或不同的杂原子基团取代。杂原子基团包括但不限于-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-等,其中R为H、烷基、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基或杂环基,它们各自可以被任选地取代。杂烷基的实例包括-CH_2OCH_3、-CH_2SCH_3、-$CH_2S(O)CH_3$和$CH_2S(O)_2CH_3$,其中R为氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基、或杂芳基,其中每个可以任选地被取代。如本文所用,杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;和1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。

[0190] “杂芳基”是指具有单个环、多个环或多个稠合环以及一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫的芳族基团。如本文所用,杂芳基包括1至20个环碳原子(即,C_{1-20}杂芳基)、3至12个环碳原子(即,C_{3-12}杂芳基)或3至8个碳环原子(即,C_{3-8}杂芳基);和1至5个杂原子、1至4个杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、氧和硫。杂芳基的实例包括嘧啶基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和吡唑基。稠合杂芳基环的实例包括但不限于苯并[d]噻唑基,喹啉基,异喹啉基,苯并[b]噻吩基,吲唑基,

苯并[d]咪唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,5-a]吡啶基,其中所述杂芳基可通过该稠合系统的任何一个环键合。具有单个或多个稠合环且包含至少一个杂原子的任何芳族环均被视为杂芳基,而与分子其余部分的连接(即通过任何一种所述的稠合环)无关。杂芳基不包含或不与以上定义的芳基重叠。

[0191] “杂环基”是指具有一个或多个独立地选自N、NO、O、S、S(O)、S(O)(NH)、S(O)(NR)和$S(O)_2$的环杂原子的饱和或不饱和的环状烷基。术语“杂环基”包括杂环烯基基团(即,具有至少一个双键的杂环基)、双环杂环基、桥联的杂环基、稠合的杂环基和螺杂环基。杂环基可以是单环或多个环,其中多个环可以是稠合、桥接或螺环的。包含至少一个杂原子的任何非芳族环都被认为是杂环基,无论其连接(即可以通过碳原子或杂原子键合)如何。此外,术语杂环基旨在涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环(该环可以稠合至芳基或杂芳基环),而与分子其余部分的连接无关。如本文所用,杂环基具有4至20个环原子(即4至20元杂环基)、4至12个环原子(即4至12元杂环基)、4至10个环原子(即4至10元杂环基)、4至8个环原子(即4-8元杂环基)或4至6个环碳原子(即4-6元杂环基);具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、硫或氧,并且其中与另一个取代基的连接点可以是通过碳或,相关地,通过杂原子。杂环基可以含有一个或多个氧代和/或硫代(thioxo)基团。杂环基的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、二氧戊环基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、硫吗啉基、二氧代硫吗啉基、4-7元磺内酰胺(sultam)、4-7元环状氨基甲酸酯、4-7元环状碳酸酯、4-7元环状硫化物、、、、、和,其中J是任选的取代基,及吗啉基。如本文所用,术语“桥接杂环基”是指四至十元环部分在杂环基的两个不相邻原子上与一个或多个(例如1或2)具有至少一个杂原子的的四至十元环部分连接,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,桥接的杂环基包括双环和三环系统。本文中还使用的术语“螺杂环基”是指这样的环系统,其中三至十元的杂环基具有一个或多个附加环,该一个或多个附加环为三至十个元环烷基或三元至十元杂环基,其中一个或多个附加环的单个原子也是所述三至十元杂环基的原子。螺杂环基环的非排他性实例包括双环和三环系统,例如2-氧杂7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧-1-氮杂螺[3.3]庚基。稠合杂环基环的实例包括但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉基、1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉基、1-氧代-1,2-二氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚基和异吲哚基,其中杂环基可通过稠合系统的任一环键合。如本文所用,双环杂环基是在两个点处连接至另一个环基团的杂环基,其中另一个环基团本身可以是杂环基或碳环基。

[0192] 如本文所用,术语“含氮或硫的杂环基”是指在环结构内包含至少一个氮原子或至少一个硫原子或同时包含氮原子和硫原子的杂环基部分。应当理解,除了氮、硫或它们的组合以外,还可以存在其他杂原子,包括氧。含氮或硫的杂环基的实例包括吗啉基、硫吗啉基、噻唑基、异噻唑基、噁唑烷酮、1,2-二硫杂环戊基(1,2-dithiolyl)、哌啶基、哌嗪基等。

[0193] “羟基”是指基团-OH。“羟基烷基”是指如上定义的直链或支链的烷基,其中一个或

多个氢原子被羟基取代。

[0194] “硝基”是指-NO_2基团。

[0195] “磺酰基”是指基团-S(O)$_2$R,其中R是取代基或定义的基团。

[0196] “烷基磺酰基”是指基团-S(O)$_2$R,其中R是烷基。

[0197] “亚磺酰基”是指基团-S(O)R,其中R是取代基或定义的基团。

[0198] “烷基亚磺酰基”是指基团-S(O)R,其中R是烷基。

[0199] “多环”是指包括三个以上环的环系统。

[0200] “硫氰酸酯”是指-SCN。

[0201] “硫醇”是指-SH基团。

[0202] “硫代”或“硫酮”是指基团(=S)或(S)。

[0203] 可以使用某些常用的替代化学名称。例如,二价基团,例如二价“烷基”基团,二价“芳基”基团等,也可以分别称为“亚烷基”基团或“亚芳基”基团。同样,除非另有明确说明,否则在本文中基团的组合作为一个部分提及时,例如芳基烷基,最后提到的基团包含通过该原子与分子的其余部分相连的原子。

[0204] 术语“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情况以及事件或情况没有发生的情况。同样,术语“任选地被取代”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子可以被或可以不被氢以外的部分取代。“任选取代的”可以是零到最大数的可能取代,并且每次出现都是独立的。当使用术语“取代的”时,则需要在所示取代基的可取代氢原子上进行该取代。任选取代可以与(必需)取代相同或不同。

[0205] 当部分被“任选地取代”时,并提及通用术语,例如任何“烷基”、“烯基”、“炔基”、“卤代烷基”、“环烷基”、“芳基”或“杂芳基”时,那么该通用术语可以指任何具体叙述的在先术语,例如(C_{1-3}烷基)、(C_{4-6}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、(C_{3-10}环烷基)、O-(C_{3-10}环烷基)等。例如,“任何芳基”包括“芳基”和“-O(芳基)”以及芳基的实例,例如苯基或萘基等。同样,术语“任何杂环基”包括术语“杂环基”和O-(杂环基),以及杂环基的实例,例如氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基等。以相同的方式,术语“任何杂芳基”包括术语“杂芳基”和“O-(杂芳基)”,以及具体的杂芳基,例如吡啶等。

[0206] 一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此平衡。例如,含酰胺的化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡存在。不管显示哪种互变异构体,并且无论互变异构体之间的平衡性质如何,本领域普通技术人员都将所述化合物理解为既包含酰胺互变异构体,又包含亚氨酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物应理解为包括其亚氨酸互变异构体。同样,含酰亚氨酸的化合物应理解为包括其酰胺互变异构体。

[0207] 本文给出的任何式或结构也意图代表化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出的结构式所描述的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子取代。可掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如但不限于^{2}H(氘,D)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。本公开的各种同位素标记的化合物包括例如其中掺入有放射性同位素如^{3}H、^{13}C和^{14}C的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药

物或基质组织分布测定或用于患者的放射性治疗中。

[0208] 本公开还包括式I化合物的“氘代类似物”,其中连接至碳原子的1至n个氢被氘替代,其中n是分子中的氢数。此类化合物对代谢表现出增加的抗性,因此当给药于哺乳动物,特别是人时,可用于增加任何式I化合物的半衰期。参见,例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。这样的化合物通过本领域公知的方法合成,例如通过使用其中一个或多个氢已被氘取代的原料。

[0209] 本公开的氘标记或取代的治疗化合物可具有与分布、代谢和排泄(ADME)有关的改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)性质。由于具有更高的代谢稳定性,例如,体内半衰期延长,剂量要求降低和/或治疗指数提高,用重同位素(例如氘)取代可能会提供某些治疗优势。^{18}F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本公开的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过用下述容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂,进行以下方案或实施例和制备中公开的方法来制备。应当理解,在这种情况下,氘被认为是式I化合物中的取代基。

[0210] 这种重同位素,特别是氘的浓度可以由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意在表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当将位置具体指定为“H”或“氢”时,该位置应理解为在其自然丰度同位素组成中具有氢。因此,在本公开的化合物中,任何特别指定为氘(D)的原子均意在表示氘。

[0211] 在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团,本发明的化合物能够形成酸和/或碱式盐。

[0212] 本文还提供所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构形式、多晶型物和前药。“药学上可接受的”或“生理上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型和其他材料,其可用于制备适合于兽或人药学用途的药物组合物。

[0213] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物学效力和性质并且在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药学上可接受的盐”或“生理上可接受的盐”包括例如与无机酸的盐和与有机酸的盐。另外,如果以酸加成盐获得本文所述的化合物,则可以通过碱化该酸式盐的溶液来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以按照常规的从碱化合物制备酸加成盐的方法,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液,来制备加成盐,特别是药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可以用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等的盐。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等的盐。同样,药学上可接受的碱加成盐可以由无机和有机碱制备。仅作为示例,盐衍生自无机碱的包括钠,钾,锂,铵,钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯、仲和叔胺的盐,例如烷基胺(即,NH_2(烷基))、二烷基胺(即,HN(烷基)$_2$)、三烷基胺(即,N(烷基)$_3$)、取代的烷基胺(即,NH_2(取代的烷基))、二(取代的烷基)胺(即,HN(取代的烷基)$_2$)、三(取代的烷基)胺(即,N(取代的烷基)$_3$)、烯基胺(即,NH_2(烯基))、二烯基胺(即,HN(烯基)$_2$)、三烯基胺(即,N(烯基)$_3$)、取代的烯基胺(即,NH_2(取代的烯基))、二(取代的烯基)胺(即,HN(取代的烯基)$_2$)、三(取代

的)烯基胺(即,N(取代的烯基)$_3$)、单-、二-或三-环烷基胺(即,NH_2(环烷基)、HN(环烷基)$_2$、N(环烷基)$_3$)、单-,二-或三-芳基胺(即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$)或混合胺等的盐。仅作为举例,合适的胺的具体实例包括,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0214] 术语"取代的"是指指定原子或基团上的一个或多个氢原子被氢以外的一个或多个取代基取代,只要不超过指定原子的正常化合价。所述一个或多个取代基包括但不限于,烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰胺基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、肼基、亚氨基、氧代、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或它们的组合。聚合物或类似的不确定结构是通过定义无限地附加有其他取代基的取代基而得到的(例如,具有取代烷基的取代芳基本身被取代的芳基基团取代,该取代基本身又被取代的杂烷基取代,等等),不包含在此处。除非另有说明,否则本文所述化合物中连续取代的最大数目为三个。例如,取代的芳基被两个其他取代的芳基的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,上述定义无意包括不允许的取代方式(例如,被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。这种不允许的取代方式是技术人员众所周知的。当用于修饰化学基团时,术语"取代的"可以描述本文定义的其他化学基团。除非另有说明,否则当基团描述为任选取代时,该基团的任何取代基本身都是未取代的。例如,在一些实施方案中,术语"取代的烷基"是指具有一个或多个取代基的烷基,所述取代基包括羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,所述一个或多个取代基可以进一步被各自取代的卤素,烷基,卤代烷基,羟基,烷氧基,环烷基,杂环基,芳基或杂芳基取代。在其他实施方案中,所述取代基可以进一步被各自未被取代的卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代。本领域技术人员将认识到,本文中的取代基以及通式的化合物的其它部分应以提供一种足够稳定,可以被配制成可接受的稳定的药物组合物的药学上有用的化合物为目的来进行选择。具有这种稳定性的化合物被认为落入本发明的范围内。本领域技术人员应理解,上述定义和取代基的任何组合均不应导致不可操作的物质或化合物。

[0215] 如本文所用,"药学上可接受的载体"或"药学上可接受的赋形剂"包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这种介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则将考虑将其用于治疗组合物中。补充活性成分也可以掺入组合物中。

[0216] 如本文所用,"药学上可接受的载体"或"药学上可接受的赋形剂"包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这种介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则将考虑将其用于治疗组合物中。补充活性成分也可以掺入组合物中。

[0217] 通过溶剂和化合物的相互作用形成了"溶剂化物"。本文还提供了所述化合物的盐的溶剂化物。本文还提供了所述化合物的水合物。

[0218] 药物组合物

[0219] 尽管活性成分可以单独给药,但是可能将它们作为药物制剂(组合物)是更优选的。本发明的兽用和人用制剂均包含至少一种如上所定义的活性成分,以及一种或多种为

此可接受的载体,以及任选地其他治疗成分。在与制剂的其他成分相容并且对于接受者生理上无害的意义上,载体必须是“可接受的”。

[0220] 所述制剂包括适合于前述给药途径的那些。所述制剂可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。技术和制剂通常可在Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,Easton,PA)中找到。这样的方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的非活性成分(例如载体,药物赋形剂等)结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者一起均匀且紧密地结合在一起,然后(如果需要)将产物成型来制备制剂。

[0221] 在一些实施方案中,适于口服给药的制剂以离散单位存在,例如各自包含预定量的活性成分的胶囊,扁囊剂或片剂。

[0222] 在一些实施方案中,所述药物制剂包括本发明的一种或多种化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂以及任选的其他治疗剂。含有活性成分的药物制剂可以是适合于预期给药方法的任何形式。例如,当用于口服时,可以制备成片剂、口含片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、糖浆或酏剂。可以根据用于制造药物组合物的本领域已知的任何方法来制备用于口服的组合物,并且这种组合物可以包含一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以提供适口的制剂。包含活性成分与适合于片剂生产的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如纤维素、微晶纤维素、淀粉、明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的,也可以通过包括微囊化在内的已知技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时间内提供持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单独使用或与蜡一起使用的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0223] 与非活性成分结合以产生剂型的活性成分的量将根据所治疗的主体和特定的给药方式而变化。例如,在一些实施方案中,用于向人口服的剂型包含约1至1000mg的活性物质,该活性物质由适当和方便量的载体物质(例如,非活性成分或赋形剂物质)配制而成。在一些实施方案中,载体材料占总组合物的约5%至约95%(重量:重量)。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约1至800mg、1至600mg、1至400mg、1至200mg、1至100mg或1至50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文描述的药物组合物包含不超过约400mg的式I化合物。在一些实施方案中,本文描述的药物组合物包含约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0224] 应当理解,除了上述特别提及的成分以外,考虑到所讨论的制剂的类型,本文公开的制剂还可以包括本领域常规的其他试剂,例如适合于口服给药的制剂可以包括调味剂。

[0225] 本文还提供了包含至少一种如上定义的活性成分以及兽医学载体的兽医学组合物。

[0226] 兽医学载体是可用于给药所述组合物的材料,并且可以是固体、液体或气体材料,其在兽医学上是惰性的或可接受的并且与活性成分相容。这些兽医用组合物可以口服、肠胃外给药或通过任何其他所需途径给药。

[0227] 活性成分的有效剂量至少取决于所治疗疾病的性质、毒性、是否需要预防性使用

该化合物(低剂量)、递送方法和药物制剂,并且将由临床医生使用常规剂量递增研究确定。

[0228] 给药途径

[0229] 一种或多种式I的化合物(在此称为活性成分)或其药学上可接受的盐,通过适合于待治疗病症的任何途径给药。合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可以随着例如接受者的状况而变化。本发明化合物的优点是它们是口服生物可利用的并且可以口服给药。因此,在一个实施方案中,本文所述的药物组合物是口服剂型。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物是口服固体剂型。最终,由受过训练的医师决定适合具有特定疾病或病症的特定患者的适当剂量和给药途径。

[0230] 制剂实施例1

[0231] 制备含有以下成分的硬明胶胶囊:

[0232]

成分	量 (mg/胶囊)
活性成分	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

[0233] 将上述成分混合并填充到硬明胶胶囊中

[0234] 制剂实施例2

[0235] 片剂配方使用以下成分制备:

[0236]

成分	量 (mg/片剂)
活性成分	25.0
微晶纤维素	200.0
胶体二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

[0237] 将这些成分混合并压制成片剂。

[0238] 制剂实施例3

[0239] 制备干粉吸入剂型包含以下成分:

[0240]

成分	重量%
活性成分	5
乳糖	95

[0241]

[0242]

[0243] 将所述活性成分与乳糖混合,然后将所述混合物加入干粉吸入器中。

[0244] 制剂实施例4

[0245] 每片含50mg活性成分的片剂的制备如下:

		量
[0246]	成分	(mg/片剂)
	活性成分	50.0 mg
	淀粉	45.0 mg
	微晶纤维素	35.0 mg
	聚乙烯吡咯烷酮 (在无菌水中为 10％的溶液)	4.0 mg
[0247]	羧甲基淀粉钠	4.5 mg
	硬脂酸镁	0.5 mg
	滑石粉	1.0 mg
	总计	140 mg

[0248] 使所述活性成分、淀粉和纤维素通过20目美国筛网(No.20目U.S.sieve)并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合,然后使其通过16目美国筛网。如此制得的颗粒在50℃至60℃下干燥并通过16目美国筛网。然后将事先通过30目美国筛网的聚甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉添加到这些颗粒中,混合后在制片机上压缩以制得每片片重120毫克的片剂。

[0249] 制剂实施例5

[0250] 每个包含25mg活性成分的栓剂制备如下:

[0251]	成分	量
[0252]	活性成分	25mg
[0253]	饱和脂肪酸甘油酯	2,000mg

[0254] 使所述活性成分通过美国60目筛网,并悬浮在预先用必需的最小热熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入标称容量为2.0g的栓剂模具中,使其冷却。

[0255] 制剂实施例6

[0256] 每5mL剂量含50mg活性成分的悬浮液的制备如下:

	成分	量
	活性成分	50.0 mg
[0257]	黄原胶	4.0 mg
	羧甲基纤维素钠(11%) 微晶纤维素 (89%)	50.0 mg

[0258]

蔗糖	1.75 g
苯甲酸钠	10.0 mg
香料和色素	q.v.
纯净水	5.0 mL

[0259] 混合所述活性成分、蔗糖和黄原胶，使其通过10目美国筛网，然后与先前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、香料和色素，并在搅拌下加入。然后添加足够的水以产生所需的体积。

[0260] 制剂实施例7

[0261] 皮下制剂可以如下制备：

[0262] 成分 量

[0263] 活性成分 5.0mg

[0264] 玉米油 1.0mL

[0265] 制剂实施例8

[0266] 制备具有以下组成的注射剂：

[0267]

成分	量
活性成分	2.0mg/mL
甘露醇，USP	50 mg/mL
葡萄糖酸，USP	q.s. (pH 5-6)
水(蒸馏水，无菌水)	q.s.至 1.0 mL
氮气，NF	q.s.

[0268] 制剂实施例9

[0269] 制备具有以下组成的局部制剂：

[0270]

成分	克
活性成分	0.2-10
司盘 60	2.0
吐温 60	2.0
矿物油	5.0
石油	0.10
对羟基苯甲酸甲酯	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基羟基茴香醚)	0.01
水	q.s. 至 100

[0271]

[0272] 合并所有上述除水以外的成分，并在搅拌下加热至60℃。然后在60℃剧烈搅拌下

加入足量的的水以乳化所述成分,然后加入q.s.至100克的水。

[0273] 制剂实施例10

[0274] 缓释成分

成分	重量范围%
活性成分	50-95
微晶纤维素 (填充剂)	1-35
甲基丙烯酸共聚物	1-35
氢氧化钠	0.1-1.0
羟丙基甲基纤维素	0.5-5.0
硬脂酸镁	0.5-5.0

[0275]

[0276] 本公开的缓释制剂可以如下制备:将化合物和pH-依赖性粘合剂以及任何任选的赋形剂紧密混合(干混)。然后将所述干混的混合物在强碱水溶液的存在下(该强碱水溶液喷雾到所述混合粉末中)制粒。将颗粒干燥,过筛,与任选的润滑剂(如滑石粉或硬脂酸镁)混合,然后压制成片剂。优选的强碱水溶液是碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠或氢氧化钾)的溶液,优选氢氧化钠在水中的溶液(任选地包含至多25%的与水混溶的溶剂,例如低级醇)。

[0277] 所得的片剂可以用任选的成膜剂包衣,以用于鉴定、掩味和提高吞咽的容易性。所述成膜剂的存在量通常为片剂重量的2%至4%。合适的成膜剂是本领域公知的,并且包括羟丙基甲基纤维素、阳离子甲基丙烯酸酯共聚物(甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯/甲基丙烯酸甲基丁酯共聚物Eudragit® E - Röhm.Pharma)等。这些成膜剂可任选地包含着色剂、增塑剂和其他补充组分。

[0278] 优选地,所述压缩的片剂具有足以承受8Kp压缩的硬度。所述片剂的大小将主要取决于片剂中化合物的量。所述片剂将包含300至1100mg的化合物游离碱。优选地,所述片剂将包括范围为400-600mg,650-850mg和900-1100mg的化合物游离酸。

[0279] 为了影响溶解速率,控制含粉末化合物的湿混合时间。优选地,粉末的总混合时间,即粉末暴露于氢氧化钠溶液的时间,优选为1至10分钟,优选为2至5分钟。制粒后,将颗粒从制粒机中取出,放入流化床干燥器中,在约60℃下干燥。

[0280] 制剂实施例11

[0281] 使用下面的成分制备的片剂:

[0282]

成分	量 (mg/片剂)
活性成分	300.0
微晶纤维素	100.0
胶体二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

[0283] 将这些成分混合并压制成片剂。

[0284] 方法

[0285] 本文提供了在有需要的受试者中治疗和/或预防高脂血症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物。例如,本文化合物可用于治疗原发性(遗传性)血脂异常,例如家族性高胆固醇血症、沃尔曼病和胆固醇酯贮积病,以及继发性(获得性)血脂异常,例如与糖尿病相关的高脂血症、胆固醇升高(尤其是LDL胆固醇升高)、合并高脂血症/IIb型、甘油三酯升高、嗜酒、慢性肾脏疾病、甲状腺功能减退和原发性胆汁性肝硬化。

[0286] 本文提供了在有需要的受试者中用于治疗和/或预防代谢异常的方法,所述代谢异常包括但不限于糖尿病,包括I型和II型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗、高血压、血清胆固醇升高和甘油三酯升高。所述方法包括向该受试者施用治疗有效量的式(I)化合物。

[0287] 本文还公开了一种在有需要的患者中治疗和/或预防肝病的方法,包括向该患者施用治疗有效量的式(I)的化合物。血液中酶水平升高可检测出活动性肝病的存在。具体而言,已知丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)的血液水平高于临床可接受的正常范围表明肝脏持续受损。对肝病患者的ALT和AST血液水平进行常规监测在临床上可用于衡量药物治疗期间肝病的进展。升高的ALT和AST降低到可接受的正常范围之内被作为反映患者持续肝损伤的严重程度降低的临床证据。

[0288] 在一些实施方案中,所述肝病是慢性肝病。慢性肝病涉及肝实质的逐渐破坏和再生,导致纤维化和肝硬化。通常,慢性肝病可能是由病毒(例如乙型肝炎、丙型肝炎、巨细胞病毒(CMV)或爱泼斯坦巴尔病毒(Epstein Barr Virus,EBV))、有毒试剂或药物(例如酒精、甲氨蝶呤或呋喃妥因)、代谢性疾病(例如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、血色素沉着病或威尔逊氏病(Wilson's Disease))、自身免疫性疾病(例如自身免疫性慢性肝炎、原发性胆管性胆管炎(以前称为原发性胆汁性肝硬化)或原发性硬化性胆管炎)或其他原因(例如右心衰竭)引起。

[0289] 在一个实施方案中,本文提供了一种降低肝硬化水平的方法。在一个实施方案中,肝硬化是通过正常微观小叶结构的丧失与纤维化和结节性再生来病理学表征的。测量肝硬化程度的方法是本领域众所周知的。在一个实施方案中,肝硬化的水平降低了约5%至约100%。在一个实施方案中,受试者中的肝硬化的水平降低了至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%。

[0290] 在一些实施方案中,所述肝病是代谢性肝病。在一个实施方案中,所述肝病是非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。NAFLD与胰岛素抵抗和代谢综合征(肥胖症、合并的高脂血症、糖尿病(II型)和高血压)相关。NAFLD被认为涵盖了一系列疾病活动,并始于肝脏中的脂肪堆积(肝脂肪变性)。

[0291] 已经显示,肥胖和胰岛素抵抗都可能在NAFLD的疾病过程中发挥重要作用。除了不良饮食外,NAFLD还有其他几种已知原因。例如,NAFLD可由某些药物引起,例如胺碘酮、抗病毒药(例如核苷类似物)、阿司匹林(在儿童中很少作为瑞氏综合征的一部分)、皮质类固醇、甲氨蝶呤、他莫昔芬或四环素。NAFLD还与通过高果糖玉米糖浆的存在的软饮料的消耗有

关,所述高果糖玉米糖浆可能导致腹部脂肪的沉积增加,尽管果糖的消耗显示出类似的效果(可能是由于其分解为果糖)。遗传学也起着重要作用,因为已经确定了两种易感性的遗传突变。

[0292] 如果不加以治疗,NAFLD会发展成非酒精性脂肪性肝炎(NASH),这是NAFLD的最极端形式,即脂肪变性与炎症和纤维化相结合的状态。NASH被认为是肝硬化的主要原因。因此,本文提供了在有需要的患者中治疗和/或预防非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)的化合物。

[0293] 本文还提供了一种在有需要的患者中治疗和/或预防肝纤维化的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的式(I)的化合物。肝纤维化是发生在大多数类型的慢性肝病中的细胞外基质蛋白(包括胶原蛋白)的过度积累。在一些实施方案中,晚期肝纤维化导致肝硬化和肝衰竭。测量肝脏组织学的方法,例如纤维化、小叶性肝炎和门静脉桥接坏死程度的变化,在本领域中是众所周知的。在一个实施方案中,本文所述的治疗可以改善患者从基线的纤维变性,例如,从F4改善至F3,从F3改善至F2或从F2改善至F1。在一个实施方案中,在每天治疗24周后,患者的纤维化得分提高了一个或多个。

[0294] 在一实施方案中,肝纤维化的水平降低了超过约90%,所述肝纤维化为纤维组织、肌瘤或纤维变性的形成。在一实施方案中,纤维化的水平降低了至少约90%、至少约80%、至少约70%、至少约60%、至少约50%、至少约40%、至少约30%、至少约20%、至少约10%、至少约5%或至少约2%,所述肝纤维化为纤维组织、肌瘤或纤维变性的形成。

[0295] 在一个实施方案中,本文提供的化合物降低了肝脏中纤维发生的水平。肝纤维发生是导致肝脏中过量的细胞外基质成分沉积的过程,称为纤维化而被周知。在许多情况下都可以观察到它,例如慢性乙型和丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、药物诱发的肝病、血色素沉着症、自身免疫性肝炎、威尔逊病、原发性胆汁性胆管炎(以前称为原发性胆汁性肝硬化)、硬化性胆管炎、肝血吸虫病等。在一个实施方案中,纤维发生的水平降低超过了约90%。在一个实施方案中,纤维发生的水平降低了至少约90%、至少约80%、至少约70%、至少约60%、至少约50%、至少约40%、至少约30%、至少约20%、至少约10%、至少约5%或至少2%。

[0296] 仍在其他实施方案中,本文提供了在有需要的患者中治疗和/或预防原发性硬化性胆管炎(PSC)的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)的化合物。

[0297] 本文还公开了一种治疗或预防需要这种治疗的患者的心血管疾病的方法,该方法包括施用治疗有效量的式(I)的化合物。心血管疾病是指以下任何一种或多种疾病,例如心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、射血分数保留的心力衰竭)、急性心力衰竭、局部缺血、复发性局部缺血、心肌梗塞、心律不齐、心绞痛(包括运动诱发的心绞痛、变异型心绞痛、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛)、急性冠脉综合征、糖尿病、间歇性跛行和特发性肺纤维化。

[0298] 本文还提供了一种在需要其的患者中改善病理结果或与氧化应激相关的结果的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的线粒体解偶联化合物。

[0299] 组合疗法

[0300] 预期本公开的化合物可以用于期望的组合产品中。尽管这种产品可以为化合物的单独形式,但是有时优选以单一剂型共配制两种或更多种化合物。

[0301] 通过施用本公开的线粒体解偶联化合物而被治疗的患者通常表现出可受益于其他治疗剂治疗的疾病或病症。这些疾病或病症可以具有神经变性性质,或者可以与癌症、代谢障碍、肝脏疾病、胃肠道障碍等有关。因此,本公开的一个方面是一种治疗代谢相关疾病或病症或神经退行性疾病、肝疾病或病症或癌症等的方法,其包括向需要此治疗的受试者,特别是人类受试者施用本公开的化合物与可用于治疗这些疾病的一种或多种化合物的组合。

[0302] 在一些实施方案中,将本公开的化合物与另外的一种或多种活性成分共同配制。在一些实施方案中,另外的活性成分以分开的剂型在大约相同的时间施用。在一些实施方案中,另外的活性成分是顺序施用的,并且相对于本公开的化合物可以在不同的时间施用。

[0303] 肝脏疾病和病症的组合

[0304] 在一些实施方案中,所述治疗剂或治疗剂组合是ACE抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶抑制剂、腺苷A3受体激动剂、脂联素受体激动剂、AKT蛋白激酶抑制剂、AMP-活化蛋白激酶(AMPK)、胰淀素受体激动剂、血管紧张素II AT-1受体拮抗剂、自分泌运动因子(Autotaxin)抑制剂、生物活性脂质、降钙素激动剂、半胱天冬酶(Caspase)抑制剂、半胱天冬酶-3刺激剂、组织蛋白酶抑制剂、小窝蛋白1抑制剂、CCR2趋化因子拮抗剂、CCR3趋化因子拮抗剂、CCR5趋化因子拮抗剂、氯离子通道刺激剂、CNR1抑制剂、细胞周期蛋白D1抑制剂、细胞色素P450 7A1抑制剂、DGAT1/2抑制剂、二肽基肽酶IV抑制剂、内皮唾酸蛋白调节剂、嗜酸细胞活化趋化因子(Eotaxin)配体抑制剂、细胞外基质蛋白调节剂、法尼醇X受体激动剂、脂肪酸合酶抑制剂、FGF1受体激动剂、成纤维细胞生长因子(FGF-15、FGF-19、FGF-21)配体、半乳凝素-3抑制剂、胰高血糖素受体激动剂、胰高血糖素样肽1激动剂、G蛋白偶联胆汁酸受体1激动剂、Hedgehog(Hh)调节剂、丙型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制剂、肝细胞核因子4α-调节剂(HNF4A)、肝细胞生长因子调节剂、HMG CoA还原酶抑制剂、IL-10激动剂、IL-17拮抗剂、回肠钠胆汁酸共转运蛋白抑制剂、胰岛素增敏剂、整联蛋白调节剂、白介素-1受体相关激酶4(IRAK4)抑制剂、Jak2酪氨酸激酶抑制剂、Klothoβ刺激剂、5-脂氧合酶抑制剂、脂蛋白脂肪酶抑制剂、肝X受体、LPL基因刺激剂、溶血磷脂酸1受体拮抗剂、赖氨酰氧化酶同源物2抑制剂、基质金属蛋白酶(MMPs)抑制剂、MEKK-5蛋白激酶抑制剂、膜铜胺氧化酶(VAP-1)抑制剂、蛋氨酸氨基肽酶2抑制剂、甲基CpG结合蛋白2调节剂、微小RNA-21(miR-21)抑制剂、髓鞘脂碱性蛋白刺激剂、NACHT LRR PYD域蛋白3(NLRP3)抑制剂、NAD依赖性脱乙酰酶沉默调节蛋白刺激剂、NADPH氧化酶抑制剂(NOX)、烟酸受体1激动剂、P2Y13嘌呤受体刺激剂、PDE 3抑制剂、PDE 4抑制剂、PDE 5抑制剂、PDGF受体β调节剂、磷脂酶C抑制剂、PPARα激动剂、PPARδ激动剂、PPAR γ 激动剂、PPAR γ 调节剂、蛋白酶激活的受体2拮抗剂、蛋白激酶调节剂、Rho相关蛋白激酶抑制剂、葡萄糖钠转运蛋白2抑制剂、SREBP转录因子抑制剂、STAT-1抑制剂、硬脂酰CoA去饱和酶1抑制剂、细胞因子信号转导1刺激剂的抑制剂、细胞因子信号转导3刺激剂的抑制剂、转化生长因子β(TGF-β)、转化生长因子β活化的激酶1(TAK1)、甲状腺激素受体β激动剂、TLR-4拮抗剂、转谷氨酰胺酶抑制剂、酪氨酸激酶受体调节剂、GPCR调节剂、核激素受体调节剂、WNT调节剂或YAP/TAZ调节剂。

[0305] 治疗剂和靶标的非限制性实例包括:

[0306] ACE抑制剂,例如依那普利(enalapril);

[0307] 乙酰辅酶A羧化酶抑制剂,例如NDI-010976(firsocostat)、DRM-01、gemcabene、

PF-05175157、QLT-091382、PF-05221304；

[0308] 腺苷受体激动剂,例如CF-102(namodenoson)、CF-101、CF-502、CGS21680；

[0309] 脂联素受体激动剂,例如ADP-355；

[0310] 胰淀素/降钙素受体激动剂,例如KBP-042；

[0311] AMP激活的蛋白激酶刺激剂,例如O-304；

[0312] 血管紧张素II AT-1受体拮抗剂,例如厄贝沙坦；

[0313] 自分泌运动因子抑制剂,例如PAT-505、PAT-048、GLPG-1690、X-165、PF-8380、AM-063；

[0314] 生物活性脂质,例如DS-102；

[0315] 大麻素1型受体(CNR1)抑制剂,例如namacizumab、GWP-42004；

[0316] 半胱天冬酶抑制剂,例如恩利卡生；

[0317] 泛组织蛋白酶B抑制剂,例如VBY-376；

[0318] 泛组织蛋白酶抑制剂,例如VBY-825；

[0319] CCR2/CCR5趋化因子拮抗剂,例如cenicriviroc；

[0320] CCR2趋化因子拮抗剂,例如丙帕锗；

[0321] CCR3趋化因子拮抗剂,例如柏替木单抗(bertilimumab)；

[0322] 氯离子通道刺激剂,例如cobiprostone；

[0323] 甘油二酸酯酰基转移酶2(DGAT2)抑制剂,例如IONIS-DGAT2Rx、PF-06865571；

[0324] 甘油二酸酯酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂,例如GSK-3008356；

[0325] 二肽基肽酶IV抑制剂,例如利拉利汀、evogliptin；

[0326] 趋化因子配体抑制剂,例如柏替木单抗(bertilimumab)；

[0327] 细胞外基质蛋白调节剂,例如CNX-024；

[0328] 法尼醇X受体(FXR)激动剂,例如AGN-242266、AKN-083、EDP-305、GNF-5120、GS-9674、LJN-452(托吡昔)、LMB-763、奥贝胆酸、Px-102、Px-103、M790、M780、M450、M480、PX20606、EYP-001、INT-2228；

[0329] 法尼醇X受体(FXR)/G蛋白偶联胆汁酸受体1(TGR5)激动剂,例如INT-767；

[0330] 脂肪酸合酶抑制剂,例如TVB-2640；

[0331] 成纤维细胞生长因子19(rhFGF19)/细胞色素P450(CYP)7A1抑制剂,例如NGM-282；

[0332] 成纤维细胞生长因子21(FGF-21)配体,例如BMS-986171、BMS-986036；

[0333] 成纤维细胞生长因子21(FGF-21)/胰高血糖素样肽1(GLP-1)激动剂,例如YH-25723；

[0334] 半乳凝素-3抑制剂,例如GR-MD-02；

[0335] 胰高血糖素样肽1(GLP1R)激动剂,例如AC-3174、利拉鲁肽,索马鲁肽；

[0336] G蛋白偶联胆汁酸受体1(TGR5)激动剂,例如RDX-009、INT-777；

[0337] 热休克蛋白47(HSP47)抑制剂,例如ND-L02-s0201；

[0338] HMG CoA还原酶抑制剂,例如阿托伐他汀,氟伐他汀,匹伐他汀,普伐他汀,瑞舒伐他汀,辛伐他汀；

[0339] IL-10激动剂,例如PEG-伊洛白介素；

[0340] 回肠钠胆汁酸共转运蛋白抑制剂,例如A-4250,volixibat乙醇钾水合物(SHP-

262),GSK2330672;

[0341] 胰岛素增敏剂,例如、KBP-042、MSDC-0602K、Px-102、RG-125(AZD4076)、VVP-100X;

[0342] βKlotho(KLB)-FGF1c激动剂,例如NGM-313;

[0343] 5-脂氧合酶抑制剂,例如tipelukast(MN-001);

[0344] 脂蛋白脂肪酶抑制剂,例如CAT-2003;

[0345] LPL基因刺激物,例如阿利泼金(alipogene tiparvovec);

[0346] 肝X受体(LXR)抑制剂,例如PX-L603、PX-L493、BMS-852927、T-0901317、GW-3965、SR-9238;

[0347] 溶血磷脂酸1受体拮抗剂,例如BMT-053011、UD-009.AR-479、ITMN-10534、BMS-986020、KI-16198;

[0348] 赖氨酰氧化酶同源物2抑制剂,例如simtuzumab;

[0349] MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制剂,例如selonsertib;

[0350] 氨基脲敏感的胺氧化酶/血管粘附蛋白-1(SSAO/VAP-1)抑制剂,例如PXS-4728A;

[0351] 蛋氨酸氨基肽酶2抑制剂,例如ZGN-839;

[0352] 甲基CpG结合蛋白2调节剂例如巯乙胺;

[0353] 盐皮质激素受体拮抗剂(MCRA),例如MT-3995;

[0354] 髓鞘脂碱性蛋白刺激剂,例如奥利索西;

[0355] 髓过氧化物酶抑制剂,例如PF-06667272;

[0356] NADPH氧化酶1/4抑制剂,例如GKT-831;

[0357] 烟酸受体1激动剂,例如ARI-3037MO;

[0358] NACHT LRR PYD域蛋白3(NLRP3)抑制剂,例如KDDF-201406-03、NBC-6;

[0359] 核受体调节剂,例如DUR-928;

[0360] P2Y13嘌呤受体刺激剂,例如CER-209;

[0361] PDE 3/4抑制剂,例如tipelukast(MN-001);

[0362] PDE 5抑制剂,例如西地那非;

[0363] PDGF受体β调节剂例如BOT-191、BOT-509;

[0364] PPAR激动剂,例如elafibranor(GFT-505)、MBX-8025、氘代吡格列酮R-对映体,吡格列酮,DRX-065,saroglitazar,IVA-337;

[0365] 蛋白酶激活的受体2拮抗剂,例如PZ-235;

[0366] 蛋白激酶调节剂,例如CNX-014;

[0367] Rho相关蛋白激酶(ROCK)抑制剂,例如KD-025;

[0368] 葡萄糖钠转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,例如依格列净、remogliflozin etabonate、埃格列净、达格列净、sotagliflozin;

[0369] SREBP转录因子抑制剂,例如CAT-2003、MDV-4463;

[0370] 硬脂酰CoA去饱和酶1抑制剂,例如aramchol;

[0371] 甲状腺激素受体β激动剂,例如MGL-3196、MGL-3745、VK-2809;

[0372] TLR-4拮抗剂例如JKB-121;

[0373] 酪氨酸激酶受体调节剂,例如CNX-025;

[0374] GPCR调节剂,例如CNX-023;

[0375] 核激素受体调节剂,例如Px-102;

[0376] 在一些实施方案中,治疗剂或治疗剂的组合为A-4250、AC-3174、乙酰水杨酸、AK-20、阿利泼金(alipogene tiparvovec)、aramchol、ARI-3037MO、ASP-8232、柏替木单抗(bertilimumab)、无水甜菜碱、BI-1467335、BMS-986036、BMS-986171、BMT-053011、BOT-191、BTT-1023、CAT-2003、cenicriviroc、CER-209、CF-102、CGS21680、CNX-014、CNX-023、CNX-024、CNX-025、cobiprostone、考来维纶(colesevelam)、达格列净、氘代吡格列酮R对映体、2,4-二硝基苯酚、DRX-065、DS-102、DUR-928、EDP-305、elafibranor(GFT-505)、恩利卡生、依那普利(enalapril)、埃格列净、evogliptin、F-351、GKT-831、GNF-5120、GRI-0621、GR-MD-02、selonsertib、GS-9674、氢氯噻嗪、二十碳五烯酸乙酯、IMM-124-E、INT-767、IONIS-DGAT2Rx、依格列净、厄贝沙坦、丙帕锗、IVA-337、JKB-121、KB-GE-001、KBP-042、KD-025、M790、M780、M450、二甲双胍、西地那非、LC-280126、利拉利汀、利拉鲁肽、LJN-452、LMB-763、MBX-8025、MDV-4463、巯乙胺、MGL-3196、MGL-3745、MSDC-0602K、namacizumab、NC-101、NDI-010976、ND-L02-s0201、NGM-282、NGM-313、NGM-386、NGM-395、去甲熊去氧胆酸(norursodeoxycholic acid)、O-304、奥贝胆酸、25HC3S、奥利索西、PAT-505、PAT-048、peg-伊洛白介素、吡格列酮、吡非尼酮、PRI-724、PX20606、Px-102、PX-L603、PX-L493、PXS-4728A、PZ-235、RDX-009、remogliflozin etabonate、RG-125(AZD4076)、saroglitazar、索马鲁肽、simtuzumab、索利霉素、sotagliflozin、他汀类(阿托伐他汀,氟伐他汀,匹伐他汀,普伐他汀,瑞舒伐他汀,辛伐他汀)、TCM-606F、TEV-45478、tipelukast(MN-001)、TLY-012、TRX-318、TVB-2640、UD-009、熊去氧胆酸、VBY-376、VBY-825、VK-2809、vismodegib、Volixibat乙醇钾水合物(SHP-626)、VVP-100X、WAV-301、WNT-974或ZGN-839。

[0377] 代谢性疾病或病症的组合

[0378] 代谢障碍的例子包括但不限于糖尿病,包括I型和II型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、肥胖症、胰岛素抵抗、高血压、血清胆固醇升高和甘油三酸酯升高。

[0379] 用于治疗代谢障碍的治疗剂的实例包括抗高血压药和降脂药。用于治疗代谢障碍的其他治疗剂包括胰岛素、磺酰脲类、双胍类、α-葡萄糖苷酶抑制剂和肠降血糖素模拟物。因此,本公开的一个方面是一种治疗代谢疾病的方法,其包括向需要的受试者,特别是人类受试者施用本公开的化合物与可用于治疗代谢疾病的一种或多种化合物的组合。

实施例

[0380] 包括以下实施例以说明本公开的特定实施方案。本领域技术人员应理解,以下实施例中公开的技术代表在本公开的实践中能很好地起作用的技术,因此可以认为构成其实践的特定模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应当理解,可以在所公开的特定实施例中进行许多改变,并且在不脱离本公开的精神和范围的情况下仍可获得相似或相似的结果。

[0381] 缩略语和缩写词列表

[0382]	缩写	含义
[0383]	℃	摄氏度
[0384]	Ac	乙酰基
[0385]	aq.	水溶液

[0386]	br	宽峰
[0387]	BSA	牛血清白蛋白
[0388]	d	双峰
[0389]	DCM	二氯甲烷
[0390]	dd	双二重峰
[0391]	ddd	双双二重峰
[0392]	DMA	二甲基乙酰胺
[0393]	DMF	二甲基甲酰胺
[0394]	DMSO	二甲基亚砜
[0395]	dt	双三重峰
[0396]	EC_{50}	最大有效浓度的一半
[0397]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
[0398]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0399]	Eq or equiv.	当量
[0400]	ESI	电喷雾接口
[0401]	Et	乙基
[0402]	EtOAc	乙酸乙酯
[0403]	EtOH	乙醇
[0404]	FBS	胎牛血清
[0405]	g	克
[0406]	HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0407]	HEPES	2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸
[0408]	HCl	盐酸
[0409]	HOBT	1-羟基苯并三唑
[0410]	HPLC	高压液相色谱
[0411]	Hrs	小时
[0412]	Hz	赫兹
[0413]	i-pr	异丙基
[0414]	J	耦合常数(MHz)
[0415]	LCMS	液相色谱-质谱
[0416]	M	摩尔
[0417]	m	多重峰
[0418]	M+	质谱峰
[0419]	M+H	质谱峰加氢
[0420]	M-H	质量峰减去氢
[0421]	Me	甲基
[0422]	MeCN	乙腈
[0423]	MeOH	甲醇

[0424]	Mg	毫克
[0425]	$MgSO_4$	硫酸镁
[0426]	MHz	兆赫
[0427]	Min	分钟
[0428]	ml/mL	毫升
[0429]	mM	毫摩尔浓度
[0430]	mmol	毫摩尔
[0431]	MS	质谱
[0432]	μwave	微波
[0433]	n-	正
[0434]	nBu/Bu	正丁基
[0435]	nL	纳升
[0436]	nm	纳米
[0437]	NMP	1-甲基吡咯烷-2-酮
[0438]	NMR	核磁共振
[0439]	NP-40	壬基苯氧基聚乙氧基乙醇
[0440]	Ph	苯基
[0441]	q	四重峰
[0442]	q.s.	足以实现所述功能的量
[0443]	RP	反相
[0444]	Rt	室温
[0445]	s	单峰
[0446]	t	三重峰
[0447]	T3P	1-丙烷膦酸酐
[0448]	TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐
[0449]	THF	四氢呋喃

[0450] 商品来源

[0451] 本文使用的一些中间体可商购获得。来源包括:

[0452] J&W Pharmalab,3930 Nebraska Ave.,Levittown,PA 19056,美国;

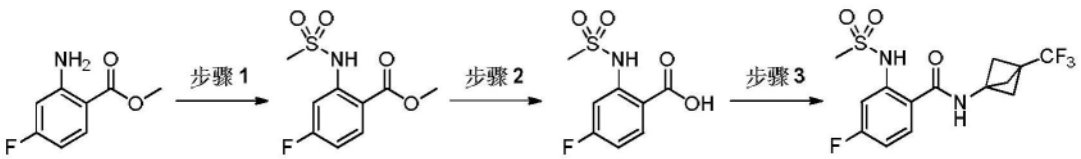
[0453] TCI America,9211 North Harborgate Street,Portland,OR 97203,美国;

[0454] SpiroChem AG,Rosental area,WRO-1047-3,Mattenstrasse 24,4058 BaseL,瑞士;

[0455] Synnovator,Inc.,104 TW Alexander Dr,Durham,NC 27709;以及

[0456] Ark Pharma,Inc.,3860N.Ventura Drive,Arlington Heights,IL 60004,美国。

[0457] 通用合成1

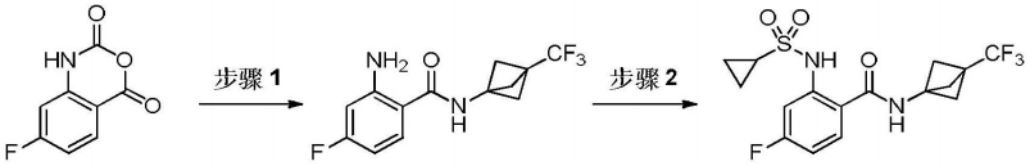
[0458] 

[0459] 实施例1:制备4-氟-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0460] 步骤1:向2-氨基-4-氟苯甲酸甲酯(1.64g,9.71mmol)和甲磺酰氯(5.28mL,115mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中添加吡啶(7.86mL,97.1mmol)。将该溶液在室温搅拌18小时。该反应用1N HCl淬灭并搅拌5分钟。所得混合物用DCM(3x)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。该粗产物通过硅胶色谱法纯化,以得到4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸甲酯。

[0461] 步骤2:向4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸甲酯(1.65g,6.67mmol)的THF/MeOH/水(1:1:1,66.0mL)溶液中添加一水合氢氧化锂(1.40g,33.4mmol)。该混合物在室温搅拌18小时。该反应用1N HCl淬灭并浓缩。该粗产物用水稀释并用EtOAc萃取(3x)。合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩以得到4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸,无需进一步纯化即可使用。

[0462] 步骤3:4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(650mg,2.79mmol)、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(706mg,3.76mmol)、EDCI(801mg,4.18mmol)和HOBT(565mg,4.18mmol)在DMF(30.0mL)中的混合物搅拌5分钟。加入N,N-二异丙基乙基胺(2.43mL,13.9mmol)并将该溶液在室温搅拌18小时。浓缩该溶液,用乙酸乙酯稀释,并通过添加1N HCl将pH调节至3。所得混合物用EtOAc(3x)萃取,合并的有机层用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。该粗产物通过硅胶色谱法纯化,然后结晶,以得到4-氟-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.47(s,1H),9.56(s,1H),7.93(dd,J=9.0,6.3Hz,1H),7.31(dd,J=11.2,2.6Hz,1H),7.05(td,J=8.5,2.6Hz,1H),3.23(s,3H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值367.07;实测值367.01.

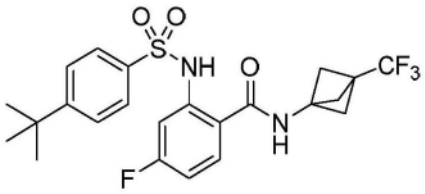
[0463] 

[0464] 实施例2:制备2-(环丙烷磺酰胺基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0465] 步骤1:7-氟-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(50.0mg,0.276mmol)、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(51.8mg,0.276mmol)和氢氧化钠(20.0mg,0.500mmol)在1,4-二噁烷(3.0mL)中的混合物105℃加热18小时。过滤该混合物并将滤液浓缩。该粗产物通过硅胶色谱法纯化,以得到2-氨基-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值289.10;实测值289.48.

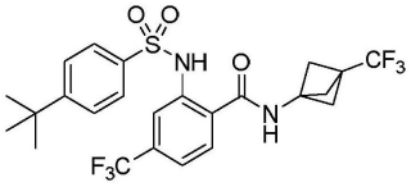
[0466] 步骤2:2-氨基-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(32.0mg,0.111mmol)、甲磺酰氯(0.113mL,1.11mmol)和吡啶(0.135mL,1.67mmol)的DCM(2.0mL)溶液室温下搅拌18小时。将该反应浓缩,并将粗产物通过反相色谱法纯化以得到2-(环丙烷磺酰胺基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.42(s,1H),9.59(s,1H),7.92(dd,J=8.9,6.3Hz,1H),7.35(dd,J=11.1,2.6Hz,1H),7.08(td,J=8.5,2.6Hz,1H),2.89(p,J=6.4Hz,1H),2.36(s,6H),1.03-

0.99(m,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值393.09;实测值393.75.

[0467] 

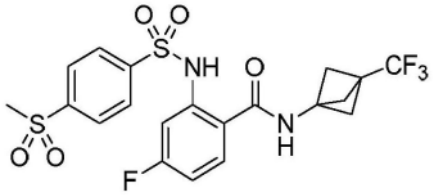
[0468] 实施例3:制备2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0469] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-叔丁基苯磺酰氯(1.5当量),该反应室温下搅拌48小时。在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐通过反相色谱纯化后得到2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.81(s,1H),9.49(s,1H),7.81(dd,J=8.9,6.2Hz,1H),7.76-7.66(m,2H),7.63-7.57(m,2H),7.25(dd,J=10.9,2.6Hz,1H),7.04(td,J=8.6,2.6Hz,1H),2.32(s,6H),1.26(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值485.15;实测值485.09.

[0470] 

[0471] 实施例4:制备2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0472] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-叔丁基苯磺酰氯(1.2当量),然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),9.62(s,1H),7.88(d,J=8.3Hz,1H),7.69-7.62(m,3H),7.62-7.53(m,3H),2.33(s,6H),1.25(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值535.15;实测值535.08.

[0473] 

[0474] 实施例5:制备4-氟-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0475] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.2当量)并在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-氟-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),9.48(s,1H),8.11(d,J=8.3Hz,2H),8.02(d,J=8.5Hz,2H),7.79(dd,J=8.9,6.2Hz,1H),7.27(d,J=10.5Hz,1H),7.16-7.06(m,1H),3.29(s,3H),2.31(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值507.07;实测值507.04.

[0476] 

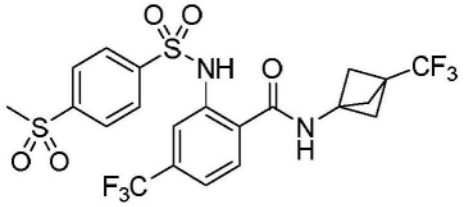
[0477] 实施例6:制备2-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0478] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯(2x1.5当量)室温下反应36小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),9.60(s,1H),7.89-7.81(m,3H),7.66-7.54(m,4H),2.31(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值563.07;实测值563.05.

[0479] 

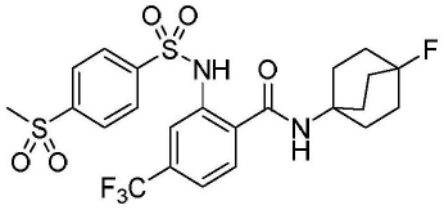
[0480] 实施例7:制备2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0481] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-叔丁基苯磺酰氯(1.2当量),然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),9.60(s,1H),7.84(d,J=8.2Hz,1H),7.68-7.62(m,3H),7.62-7.53(m,3H),2.58(s,6H),1.26(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值492.16;实测值492.10.

[0482] 

[0483] 实施例8:制备2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0484] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(2.5当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),9.60(s,1H),8.11(d,J=8.5Hz,2H),7.95(d,J=8.5Hz,2H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.71-7.60(m,2H),3.28(s,3H),2.30(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值577.06;实测值577.06.

[0485] 

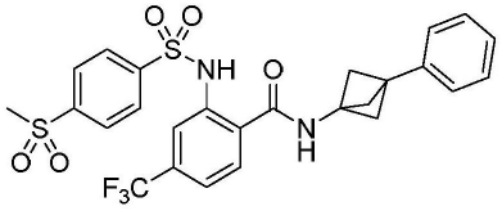
[0486] 实施例9:制备N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0487] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(2.5当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐合成N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.18(s,1H),8.11(d,J=8.5Hz,2H),7.93(d,J=8.5Hz,2H),7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.65-7.53(m,2H),3.28(s,3H),2.07-1.98(m,6H),1.89-1.79(m,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值549.11;实测值549.12.

[0488] 

[0489] 实施例10:制备N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

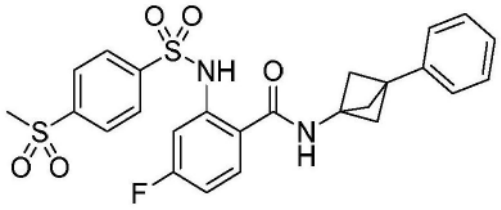
[0490] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(2.5当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用1-金刚烷基胺合成N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),8.19-8.05(m,3H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.65-7.53(m,2H),3.27(s,3H),2.04(bs,3H),1.95(d,J=2.8Hz,6H),1.64(bs,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值557.14;实测值557.11.

[0491] 

[0492] 实施例11:制备2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

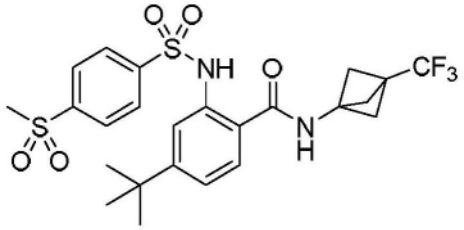
[0493] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(2.5当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.58(s,1H),9.52(s,1H),8.12(d,J=8.5Hz,2H),8.00-7.94(m,2H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.68-7.59(m,1H),7.37-7.30(m,2H),7.30-7.21(m,3H),3.28(s,3H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/

z):[M+H]$^+$计算值565.11;实测值565.02.

[0494] 

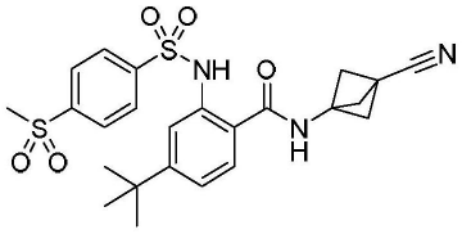
[0495] 实施例12:制备4-氟-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0496] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.2当量)并在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-氟-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),9.39(s,1H),8.12(d,J=8.5Hz,2H),8.04(d,J=8.6Hz,2H),7.84(dd,J=8.9,6.2Hz,1H),7.37-7.18(m,6H),7.15-7.04(m,1H),3.29(s,3H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值515.11;实测值515.01.

[0497] 

[0498] 实施例13:制备4-(叔丁基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

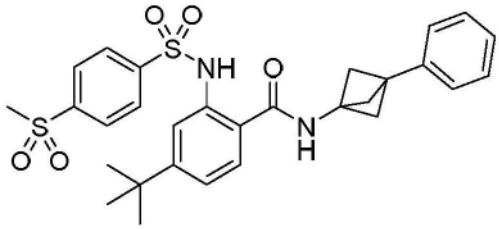
[0499] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(叔丁基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.5当量),然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-(叔丁基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.54(s,1H),9.37(s,1H),8.09(d,J=8.5Hz,2H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.42(d,J=1.9Hz,1H),7.22(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),3.27(s,3H),2.31(s,6H),1.22(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值545.14;实测值545.00.

[0500] 

[0501] 实施例14:制备4-(叔丁基)-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯甲酰胺

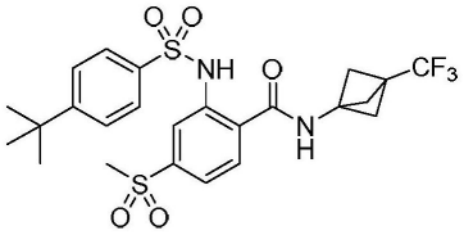
[0502] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(叔丁基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.5当量),然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成4-(叔丁基)-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.48(s,1H),9.35(s,1H),8.10(d,J=8.5Hz,

2H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.40(d,J=1.9Hz,1H),7.21(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),3.28(s,3H),2.55(s,6H),1.21(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值502.15;实测值501.99.

[0503] 

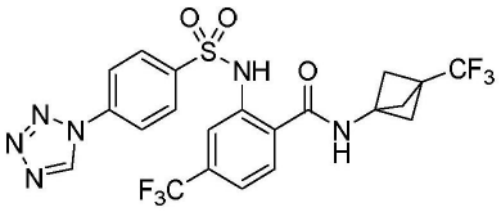
[0504] 实施例15:制备4-(叔丁基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0505] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(叔丁基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.5当量),然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-(叔丁基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),9.27(s,1H),8.10(d,J=8.5Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.45(d,J=1.9Hz,1H),7.38-7.16(m,6H),3.27(s,3H),2.33(s,6H),1.23(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值553.18;实测值553.11.

[0506] 

[0507] 实施例16:制备2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-4-(甲磺酰基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

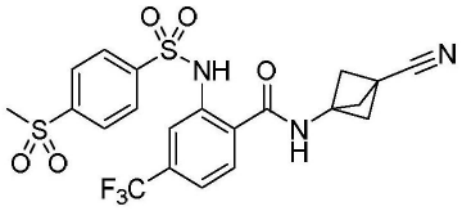
[0508] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(甲磺酰基)苯甲酸甲酯和4-叔丁基苯磺酰氯(1.5当量),然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(叔丁基)苯基)磺酰胺基)-4-(甲磺酰基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.25(s,1H),9.63(s,1H),7.95(d,J=1.7Hz,1H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.73(d,J=8.1Hz,1H),7.67(d,J=8.6Hz,2H),7.59(d,J=8.6Hz,2H),3.21(s,3H),2.33(s,6H),1.25(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值545.14;实测值545.08.

[0509] 

[0510] 实施例17:制备2-((4-(1H-四唑-1-基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

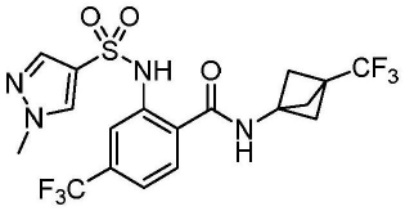
[0511] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(1H-四唑-

1-基)苯磺酰氯(1.5当量),然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(1H-四唑-1-基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.33(s,1H),10.20(s,1H),9.61(s,1H),8.15(d,J=8.8Hz,2H),7.99(d,J=8.8Hz,2H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.73(s,1H),7.65-7.58(m,1H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值547.10;实测值547.05.

[0512] 

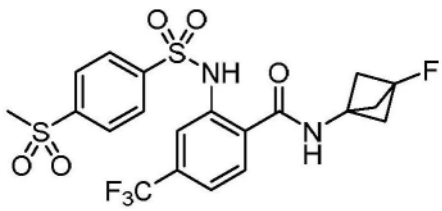
[0513] 实施例18:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0514] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.95当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),9.57(s,1H),8.11(d,J=8.5Hz,2H),7.95(d,J=8.5Hz,2H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.69-7.57(m,2H),3.29(s,3H),2.54(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值514.07;实测值514.09.

[0515] 

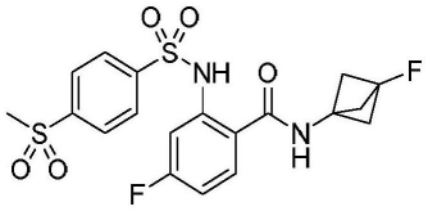
[0516] 实施例19:制备2-((1-甲基-1H-吡唑)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0517] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯(2.25当量)室温下反应72小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((1-甲基-1H-吡唑)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.16(s,1H),9.69(s,1H),8.33(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,2H),7.59(d,J=8.2Hz,1H),3.82(s,3H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值483.09;实测值483.1.

[0518] 

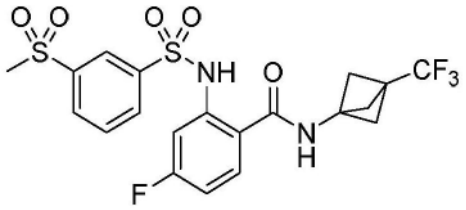
[0519] 实施例20:制备N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0520] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.95当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(s,1H),9.54(s,1H),8.10(d,J=8.5Hz,2H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.70-7.58(m,2H),3.28(s,3H),2.38(d,J=2.2Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值507.07;实测值507.07.

[0521] 

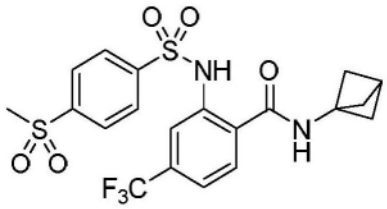
[0522] 实施例21:制备4-氟-N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[0523] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.2当量)并在步骤3中使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-氟-N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),9.42(s,1H),8.10(d,J=8.5Hz,2H),8.02(d,J=8.5Hz,2H),7.80(dd,J=8.9,6.2Hz,1H),7.26(d,J=9.9Hz,1H),7.15-7.05(m,1H),3.29(s,3H),2.39(d,J=2.2Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值457.07;实测值457.00.

[0524] 

[0525] 实施例22:制备4-氟-2-((3-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

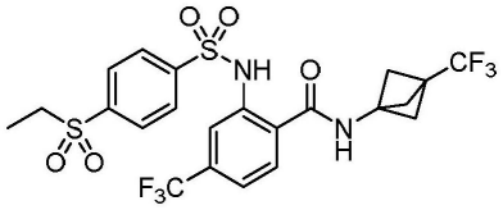
[0526] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.2当量)并在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-氟-2-((3-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),9.49(s,1H),8.26-8.17(m,2H),8.13(d,J=8.3Hz,1H),7.87(t,J=7.9Hz,1H),7.80(dd,J=8.9,6.2Hz,1H),7.32-7.20(m,1H),7.16-7.02(m,1H),3.27(s,3H),2.31(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值507.07;实测值507.02.

[0527] 

[0528] 实施例23:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

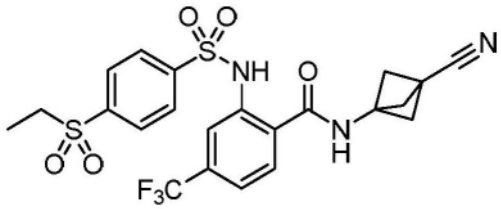
[0529] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰

基)苯磺酰氯(1.95当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.11-8.03(m,2H),7.95-7.88(m,3H),7.70(d,J=8.1Hz,1H),7.47(d,J=8.2Hz,1H),3.14(s,3H),2.48(s,1H),2.13(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值489.08;实测值489.06.

[0530] 

[0531] 实施例24:制备2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0532] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(乙磺酰基)苯磺酰氯(1.3当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.26(s,1H),9.59(s,1H),8.07(d,J=8.5Hz,2H),7.95(d,J=8.5Hz,2H),7.85(d,J=8.3Hz,1H),7.68-7.59(m,2H),3.36(q,J=7.3Hz,2H),2.30(s,6H),1.06(t,J=7.4Hz,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值571.08;实测值571.14.

[0533] 

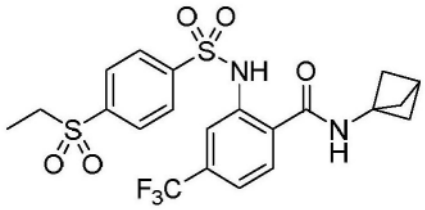
[0534] 实施例25:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0535] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(乙磺酰基)苯磺酰氯(1.3当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.21(s,1H),9.57(s,1H),8.07(d,J=8.6Hz,2H),7.95(d,J=8.5Hz,2H),7.81(d,J=8.1Hz,1H),7.67-7.59(m,2H),3.37(q,J=7.3Hz,2H),2.54(s,6H),1.06(t,J=7.4Hz,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值528.09;实测值528.13.

[0536] 

[0537] 实施例26:制备2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

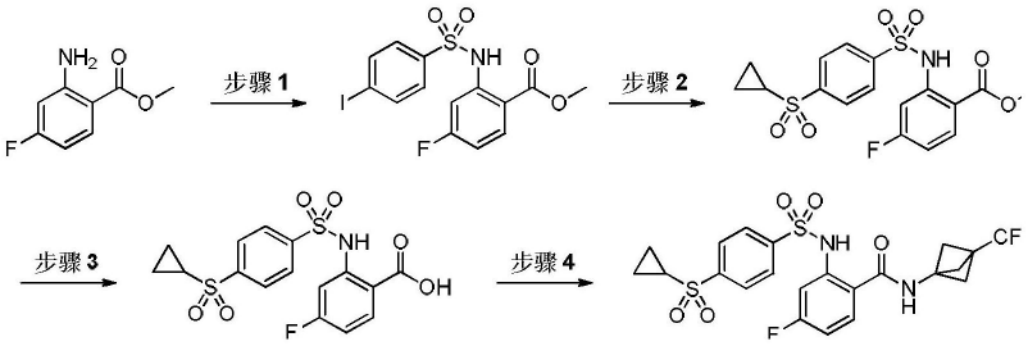
[0538] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(乙磺酰基)苯磺酰氯(1.3当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.25(s,1H),9.53(s,1H),8.06(d,J=8.3Hz,2H),7.95(d,J=8.5Hz,2H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.70-7.59(m,2H),3.36(q,J=7.3Hz,2H),2.38(d,J=2.2Hz,6H),1.06(t,J=7.4Hz,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值521.08;实测值521.11.

[0539] 

[0540] 实施例27:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0541] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(乙磺酰基)苯磺酰氯(1.3当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(乙磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.58(s,1H),9.40(s,1H),8.06(d,J=8.5Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.65(s,1H),7.64-7.57(m,1H),3.35(q,J=7.3Hz,2H),2.06(s,6H),1.06(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值503.09;实测值503.06.

[0542] 实施例28:制备2-((4-(环丙基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

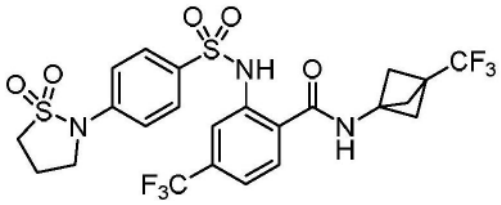
[0543] 

[0544] 步骤1:按照通用合成1的步骤1并使用4-碘苯磺酰氯(1.3当量)室温下反应48小时合成4-氟-2-((4-碘苯基)磺酰胺基)苯甲酸甲酯并通过硅胶色谱纯化。LCMS-ESI$^+$(m/z):[(M-CH_3OH)+H]$^+$计算值403.93;实测值404.04.

[0545] 步骤2:向10mL容器中装入4-氟-2-((4-碘苯基)磺酰胺基)苯甲酸甲酯(100mg,0.230mmol)、环丙烷亚磺酸钠(58.9mg,0.460mmol)、三氟甲磺酸铜甲苯络合物(119mg,0.230mmol)和DMSO(2.3mL)。该混合物用氮气脱气10分钟。加入反式-1,2-二氨基环己烷(55.2μL,0.460mmol),该溶液在120℃加热10小时,然后在室温下搅拌48小时。该混合物用水稀释并用EtOAc萃取(3x)。合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。粗混合物通过硅胶色谱法纯化以得到2-((4-(环丙基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸甲酯。

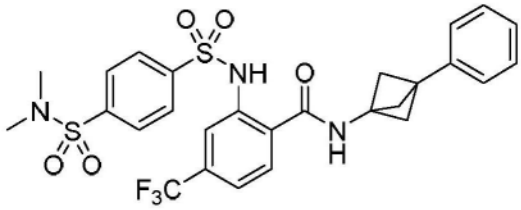
^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ11.04(s,1H),8.09-8.02(m,2H),8.02-7.94(m,3H),7.47(dd,J=10.7,2.5Hz,1H),6.78(ddd,J=8.9,7.5,2.5Hz,1H),3.89(s,3H),2.49-2.40(m,1H),1.40-1.33(m,2H),1.12-1.05(m,2H).

[0546] 步骤3-4:按照通用合成1并在步骤3使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(环丙基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),9.49(s,1H),8.08(d,J=8.5Hz,2H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.79(dd,J=8.9,6.2Hz,1H),7.27(dd,J=10.5,2.5Hz,1H),7.16-7.07(m,1H),3.00-2.88(m,1H),2.30(s,6H),1.18-1.02(m,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值533.08;实测值533.07.

[0547] 

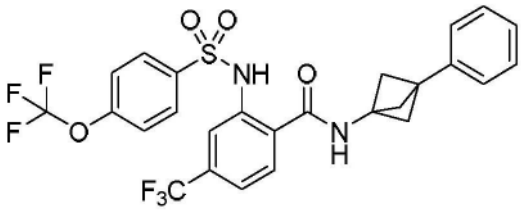
[0548] 实施例29:制备2-((4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0549] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯磺酰氯(1.3当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.25(s,1H),9.66(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.77-7.65(m,3H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.31-7.18(m,2H),3.77(t,J=6.5Hz,2H),3.58(t,J=7.3Hz,2H),2.45-2.37(m,2H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值598.09;实测值598.16.

[0550] 

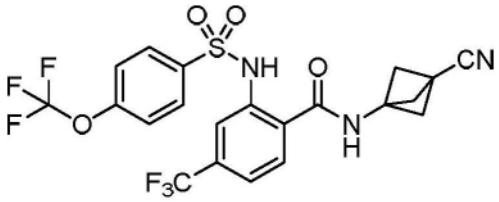
[0551] 实施例30:制备2-((4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0552] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯磺酰氯(1.3当量)回流反应48小时,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(s,1H),9.51(s,1H),7.99-7.85(m,5H),7.70-7.57(m,2H),7.38-7.30(m,2H),7.30-7.18(m,3H),2.60(s,6H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值594.13;实测值594.14.

[0553] 

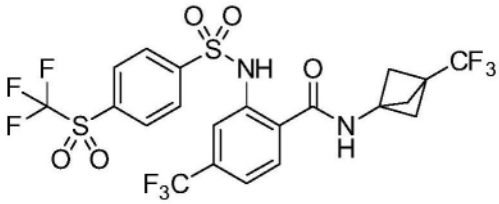
[0554] 实施例31:制备N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0555] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯(2.0当量)室温反应7天,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过硅胶色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),9.52(s,1H),7.93(bs,1H),7.85(d,J=8.6Hz,2H),7.71-7.43(m,J=34.0Hz,4H),7.39-7.18(m,5H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值571.11;实测值571.19.

[0556] 

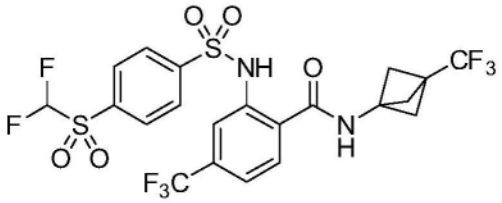
[0557] 实施例32:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0558] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯(2.0当量)室温反应7天,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(s,1H),9.57(s,1H),7.88-7.78(m,3H),7.65-7.53(m,4H),2.56(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值520.08;实测值520.12.

[0559] 

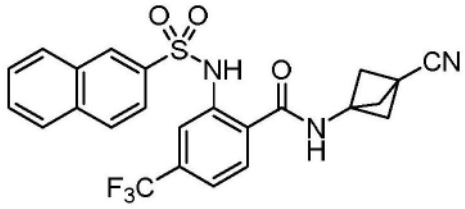
[0560] 实施例33:制备4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[0561] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰氯(2.0当量)室温下反应36小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),9.54(s,1H),8.34(d,J=8.5Hz,2H),8.15-8.02(m,2H),7.83(d,J=8.2Hz,1H),7.65(bs,1H),7.56(s,1H),2.27(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值611.04;实测值611.15.

[0562] 

[0563] 实施例34:制备2-((4-((二氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

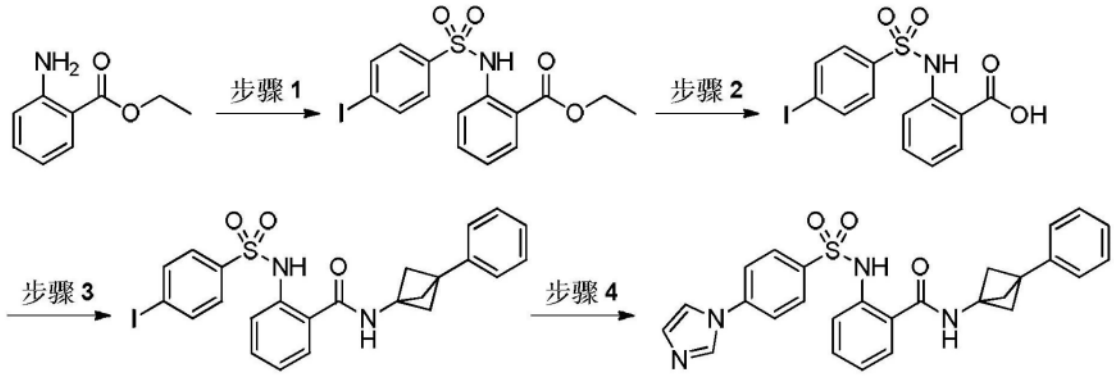
[0564] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-((二氟甲基)磺酰基)苯磺酰氯(2.0当量)室温下反应36小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-((二氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(s,1H),9.57(s,1H),8.17(d,J=8.5Hz,2H),8.05(d,J=8.5Hz,2H),7.84(d,J=8.2Hz,1H),7.70-7.62(m,1H),7.61(s,1H),7.39(t,J=51.8Hz,1H),2.28(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值593.05;实测值593.16.

[0565] 

[0566] 实施例35:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(萘-2-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0567] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和萘-2-磺酰氯(1.2当量)室温下反应36小时,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(萘-2-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.31(s,1H),9.56(s,1H),8.47(s,1H),8.13(dd,J=16.7,8.3Hz,2H),8.03(d,J=8.1Hz,1H),7.82-7.62(m,5H),7.53(d,J=8.2Hz,1H),2.51(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值486.11;实测值486.17.

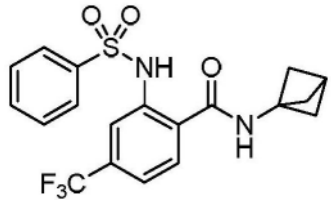
[0568] 实施例36:制备2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0569] 

[0570] 步骤1-3:按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基苯甲酸乙酯和4-碘苯磺酰氯(1.2当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-

((4-碘苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过硅胶色谱纯化。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值545.04;实测值545.07.

[0571] 步骤4:向10mL微波瓶中加入2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(100mg,0.184mmol)、咪唑(16.3mg,0.239mmol)、碳酸铯(150mg,0.459mmol)、氧化亚铜(I)(1.31mg,0.009mmol)、8-羟基喹啉(5.33mg,0.037mmol)、PEG3350(36.0mg)和氮气脱气的15:1DMA/水(2.0mL)。随后将混合物用氮气脱气10分钟,然后在110℃加热搅拌18小时。将该混合物冷却至室温,过滤,并将固体用EtOAc冲洗。将溶液浓缩并通过反相色谱法纯化以得到2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.74(s,1H),9.34(s,1H),9.13(bs,1H),8.12(s,1H),7.94(s,4H),7.73(d,J=7.7Hz,1H),7.61-7.46(m,3H),7.36-7.21(m,5H),7.21-7.13(m,1H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值485.16;实测值485.38.

[0572] 

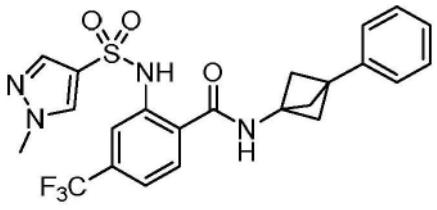
[0573] 实施例37:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(苯基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0574] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和苯磺酰氯(1.5当量)室温反应7天,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸,合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(苯基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.55(s,1H),9.44(s,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.77-7.61(m,4H),7.61-7.48(m,3H),2.50(s,1H,由于DMSO峰不可见),2.09(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值411.10;实测值411.17.

[0575] 

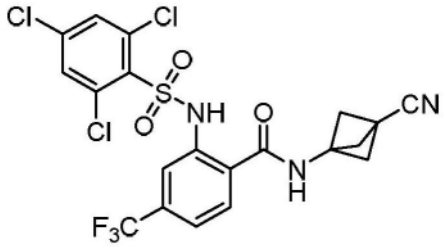
[0576] 实施例38:制备2-(苯基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0577] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和苯磺酰氯(1.5当量)室温反应7天,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-(苯基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(s,1H),9.64(s,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.75-7.63(m,4H),7.61-7.53(m,3H),2.33(s,6H).LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值479.09;实测值479.12.

[0578] 

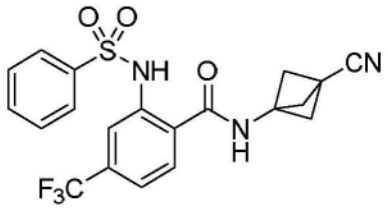
[0579] 实施例39:制备2-((1-甲基-1H-吡唑)-4-磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0580] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯(2.25当量)室温下反应72小时,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((1-甲基-1H-吡唑)-4-磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.44(s,1H),9.61(s,1H),8.35(s,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),7.75(s,1H),7.71(s,1H),7.58(d,J=8.9Hz,1H),7.37-7.20(m,5H),3.83(s,3H),2.37(s,6H).LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值491.14;实测值491.20.

[0581] 

[0582] 实施例40:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((2,4,6-三氯苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

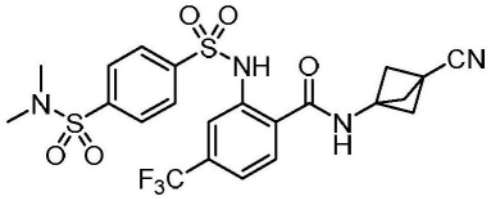
[0583] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和2,4,6-三氯苯磺酰氯(2当量)室温下反应72小时,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((2,4,6-三氯苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),9.84(s,1H),8.00-7.86(m,3H),7.73(s,1H),7.55(s,1H),2.60(s,6H).LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值537.98,实测值538.02.

[0584] 

[0585] 实施例41:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(苯基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

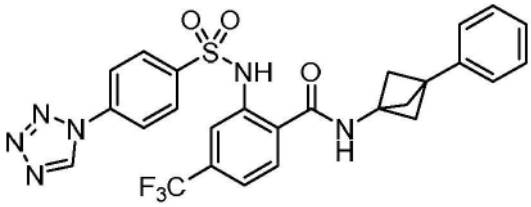
[0586] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和苯磺酰氯(1.5当量)室温反应7天,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(苯基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),9.61(s,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.76-7.62(m,4H),7.62-7.53(m,3H),2.57(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值436.09;实测值

436.13.

[0587] 

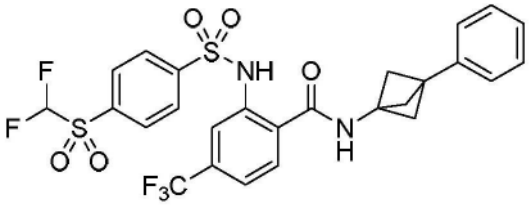
[0588] 实施例42:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0589] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯磺酰氯(1.3当量)回流反应3天,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(s,1H),9.56(s,1H),7.92(s,4H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.70-7.54(m,2H),2.60(s,6H),2.54(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值543.10;实测值543.17.

[0590] 

[0591] 实施例43:制备2-((4-(1H-四唑-1-基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

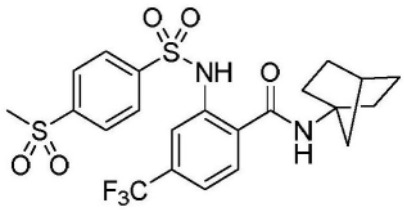
[0592] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(1H-四唑-1-基)苯磺酰氯(1.5当量),然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-(1H-四唑-1-基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.58(s,1H),10.21(s,1H),9.52(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),8.00(d,J=8.7Hz,2H),7.91(d,J=8.3Hz,1H),7.76(s,1H),7.66-7.57(m,1H),7.40-7.17(m,5H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值555.14;实测值555.08.

[0593] 

[0594] 实施例44:制备2-((4-((二氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

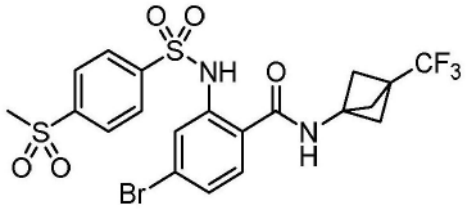
[0595] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-((二氟甲基)磺酰基)苯磺酰氯(2.0当量)室温下反应36小时,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-((二氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.57(s,1H),9.49(s,1H),8.18(d,J=8.5Hz,2H),8.07(d,J=8.5Hz,2H),7.91

(d,J＝8.3Hz,1H),7.65(s,2H),7.56-7.18(m,6H),2.30(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值601.09;实测值601.18.

[0596] 

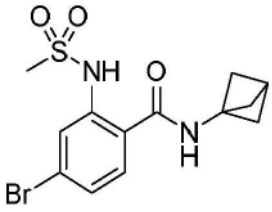
[0597] 实施例45:制备N-(双环[2.2.1]庚烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0598] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(2.5当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用(1r,4r)-双环[2.2.1]庚烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[2.2.1]庚烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.45(s,1H),8.91(s,1H),8.10(d,J＝8.5Hz,2H),8.00-7.85(m,3H),7.69(s,1H),7.61(s,1H),3.26(s,3H),2.13(s,1H),1.76-1.57(m,8H),1.41-1.29(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值517.11;实测值517.31.

[0599] 

[0600] 实施例46:4-溴-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

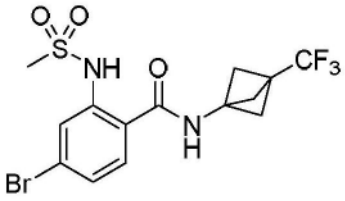
[0601] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(2.0当量)室温下反应24小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-溴-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过硅胶色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.52(s,1H),9.50(s,1H),8.24-7.84(m,4H),7.83-7.31(m,3H),3.31(s,3H),2.28(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值566.99;实测值566.99.

[0602] 

[0603] 实施例47:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-溴-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

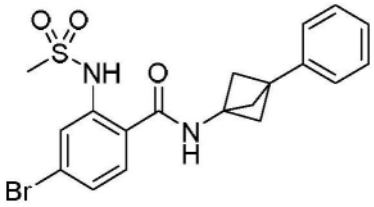
[0604] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯和甲磺酰氯(7.0当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-溴-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.47(s,1H),9.40(s,1H),7.78(d,J＝8.5Hz,1H),7.67(d,J＝2.0Hz,1H),7.38(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),3.20(s,3H),2.49(s,1H),2.10(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值

359.01;实测值359.01.

[0605] 

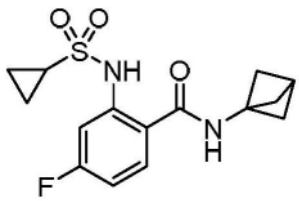
[0606] 实施例48:制备4-溴-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0607] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯和甲磺酰氯(7.0当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-溴-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),9.61(s,1H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.68(d,J=2.0Hz,1H),7.41(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),3.21(s,3H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值426.99;实测值426.97.

[0608] 

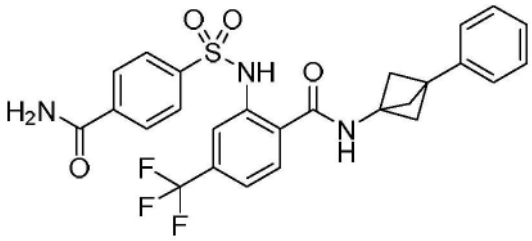
[0609] 实施例49:制备4-溴-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0610] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯和甲磺酰氯(7.0当量)室温下反应48小时,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成4-溴-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.49(s,1H),9.51(s,1H),7.83(d,J=8.6Hz,1H),7.69(d,J=1.9Hz,1H),7.40(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),7.36-7.20(m,5H),3.22(s,3H),2.37(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值435.04;实测值435.08.

[0611] 

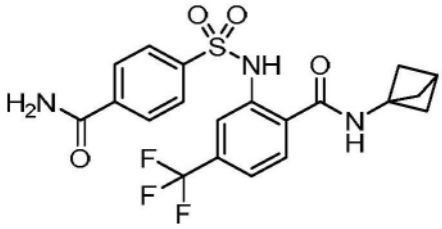
[0612] 实施例50:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(环丙烷磺酰胺基)-4-氟苯甲酰胺

[0613] 按照通用合成1,在步骤1中使用环丙烷磺酰氯(6.0当量)室温下反应72小时,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(环丙烷磺酰胺基)-4-氟苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.62(s,1H),9.36(s,1H),7.92(dd,J=8.9,6.3Hz,1H),7.34(dd,J=11.1,2.6Hz,1H),7.05(ddd,J=8.9,8.1,2.6Hz,1H),2.90-2.81(m,1H),2.49(s,1H),2.11(s,6H),1.04-0.96(m,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值325.10;实测值325.03.

[0614] 

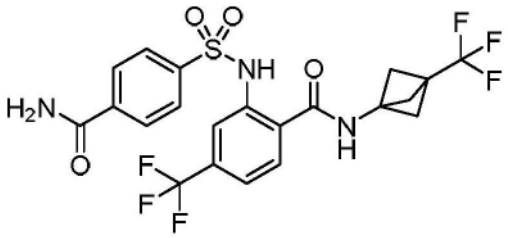
[0615] 实施例51:制备2-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0616] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-氨基甲酰基苯磺酰氯(2.5当量)50℃反应72小时,然后在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.52(s,1H),9.53(s,1H),8.15(s,1H),8.01(d,J=8.5Hz,2H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.79(d,J=8.5Hz,2H),7.73(s,1H),7.68-7.54(m,2H),7.39-7.19(m,5H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值530.14;实测值529.95.

[0617] 

[0618] 实施例52:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0619] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-氨基甲酰基苯磺酰氯(2.5当量)50℃反应72小时,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(s,1H),9.41(s,1H),8.14(s,1H),7.99(d,J=8.5Hz,2H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.77(d,J=8.5Hz,2H),7.71(d,J=1.7Hz,1H),7.66-7.51(m,2H),2.49(s,1H,在DMSO峰下部分可见),2.07(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值454.10;实测值454.04.

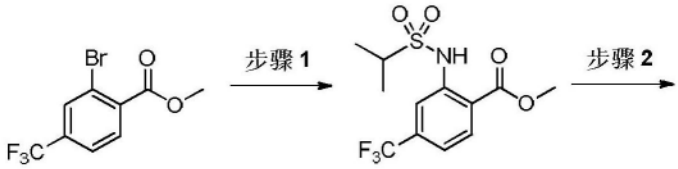
[0620] 

[0621] 实施例53:制备2-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

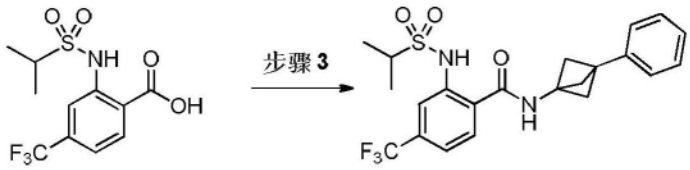
[0622] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-氨基甲酰基苯磺酰氯(2.5当量)50℃反应72小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.24(s,1H),9.61(s,1H),8.15(s,1H),7.99(d,J=

8.5Hz,2H),7.85(d,J＝8.3Hz,1H),7.77(d,J＝8.5Hz,2H),7.70(s,1H),7.66-7.56(m,2H),2.31(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值522.09;实测值521.95.

[0623] 通用合成2



[0624]



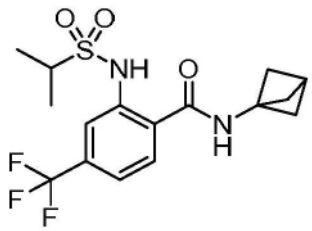
[0625] 实施例54:制备2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0626] 步骤1:向20mL微波瓶中装入2-溴-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(306mg,1.08mmol)、丙烷-2-磺酰胺(266mg,2.16mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加合物(112mg,0.108mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(188mg,0.324mmol)、磷酸三钾(1.15g,5.41mmol)和甲苯(10.0mL)。将该小瓶密封,用氮气吹扫5分钟,然后在100℃加热18小时。将反应冷却至室温,浓缩并用水稀释。所得混合物用EtOAc(3x)萃取,用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。该粗产物通过硅胶色谱法纯化,以得到2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值326.07;实测值326.00.

[0627] 步骤2:向2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(304mg,0.935mmol)的THF/MeOH/水(1:1:1,30.0mL)溶液中添加一水合氢氧化锂(196mg,4.67mmol)。该混合物在室温搅拌18小时。该反应用1N HCl淬灭并浓缩。该粗产物用水稀释并用EtOAc萃取(3x)。合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩以得到2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸,为固体,无需进一步纯化即可使用。

[0628] 步骤3:2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(45.0mg,0.145mmol)、3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(34.0mg,0.173mmol)、EDCI(33.7mg,0.217mmol)和HOBT(29.3mg,0.217mmol)在DMF(1.50mL)中的混合物搅拌5分钟。加入N,N-二异丙基乙基胺(126μL,0.723mmol)并将该溶液在室温搅拌1小时。浓缩溶液,所得粗产物通过结晶纯化以得到2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.21(s,1H),9.72(s,1H),8.05(d,J＝8.2Hz,1H),7.89(s,1H),7.57(d,J＝8.1Hz,1H),7.38-7.19(m,5H),3.51-3.38(m,1H),2.39(s,6H),1.26(d,J＝6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值453.15;实测值453.00.

[0629]



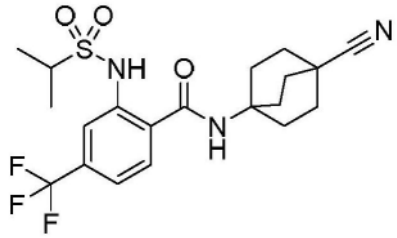
[0630] 实施例55:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0631] 按照通用合成2,在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(s,1H),9.60(s,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.54(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),3.48-3.36(m,1H),2.12(s,6H),2.50(s,1H,在DMSO峰下部分可见)1.24(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值377.11;实测值376.94.

[0632] 

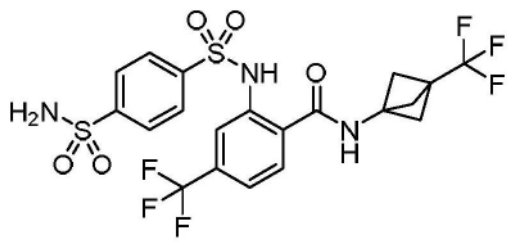
[0633] 实施例56:制备2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0634] 按照通用合成2,在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),9.81(s,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.88(s,1H),7.57(d,J=9.3Hz,1H),3.45(hept,J=6.8Hz,1H),2.37(s,6H),1.25(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值445.10;实测值444.90.

[0635] 

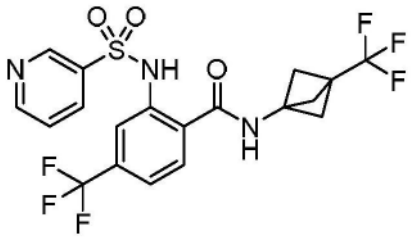
[0636] 实施例57:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0637] 按照通用合成2,在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.49(s,1H),8.40(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.55(d,J=8.2Hz,1H),3.46-3.34(m,1H),2.00(s,12H),1.24(d,J=6.7Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值444.16;实测值444.10.

[0638] 

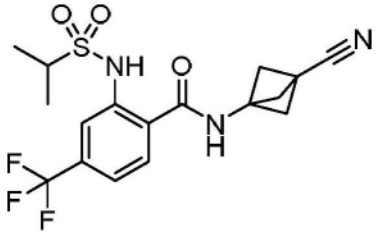
[0639] 实施例58:制备2-((4-氨磺酰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0640] 按照通用合成1,在步骤1中使用4-氨磺酰基苯磺酰氯(1.5当量)50℃反应24小时,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((4-氨磺酰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.37(s,1H),9.64(s,1H),8.02-7.83(m,5H),7.69(s,1H),7.66-7.57(m,3H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值558.06;实测值557.95.

[0641] 

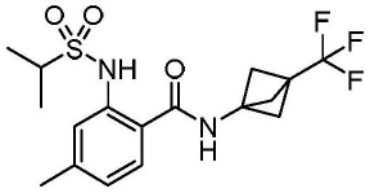
[0642] 实施例59:制备2-(吡啶-3-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0643] 按照通用合成2,在步骤1中使用吡啶-3-磺酰胺,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-(吡啶-3-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),9.59(s,1H),8.88-8.76(m,2H),8.11(ddd,J=8.1,2.5,1.6Hz,1H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),7.73-7.51(m,3H),2.31(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值480.08;实测值480.09.

[0644] 

[0645] 实施例60:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

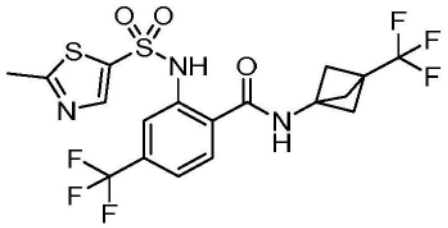
[0646] 按照通用合成2,在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.95(s,1H),9.78(s,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),3.46(hept,J=6.7Hz,1H),2.61(s,6H),1.24(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值402.11;实测值402.01.

[0647] 

[0648] 实施例61:制备4-甲基-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

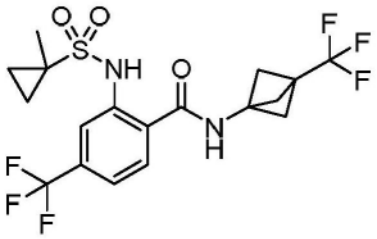
[0649] 按照通用合成1的步骤3,使用2-溴-4-甲基苯甲酸和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊

烷-1-胺盐酸盐,然后在通用合成8中使用丙烷-2-磺酰胺(1.5eq)合成4-甲基-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.19(s,1H),9.52(s,1H),7.73(d,J=8.2Hz,1H),7.42(s,1H),6.99(d,J=8.2Hz,1H),3.46-3.30(m,1H),2.37-2.32(m,J=4.2Hz,9H),1.23(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值391.13;实测值391.06.

[0650] 

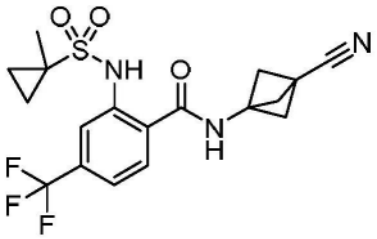
[0651] 实施例62:制备2-((2-甲基噻唑)-5-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0652] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-甲基噻唑-5-磺酰胺,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((2-甲基噻唑)-5-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.38(s,1H),9.70(s,1H),8.08(s,1H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.71-7.61(m,1H),2.68(s,3H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值500.05;实测值500.07.

[0653] 

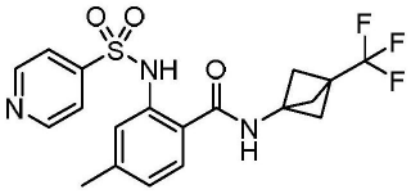
[0654] 实施例63:制备2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0655] 按照通用合成2,在步骤1中使用1-甲基环丙烷-1-磺酰胺,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),9.85(s,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.62(d,J=8.2Hz,1H),2.38(s,6H),1.35(s,3H),1.17-1.08(m,2H),0.87(t,J=3.2Hz,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值457.10;实测值457.07.

[0656] 

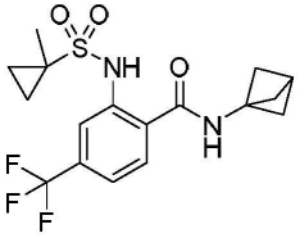
[0657] 实施例64:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0658] 按照通用合成2,在步骤1中使用1-甲基环丙烷-1-磺酰胺,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),9.82(s,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.84(s,1H),7.61(d,J=8.1Hz,1H),2.61(s,6H),1.34(s,3H),1.18-1.08(m,2H),0.92-0.81(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值414.11;实测值414.05.

[0659] 

[0660] 实施例65:制备4-甲基-2-(吡啶-4-磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0661] 按照通用合成1的步骤3,使用2-溴-4-甲基苯甲酸和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐,然后在通用合成8中使用吡啶-4-磺酰胺(1.5eq)合成4-甲基-2-(吡啶-4-磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.65(s,1H),9.39(s,1H),8.86-8.75(m,2H),7.69-7.62(m,2H),7.59(d,J=8.1Hz,1H),7.30(s,1H),7.05-7.00(m,1H),2.34-2.29(m,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值426.11;实测值426.11.

[0662] 

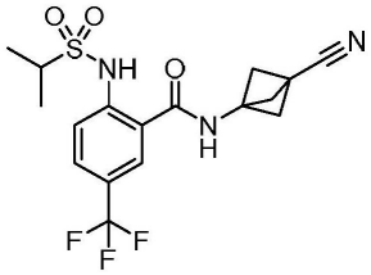
[0663] 实施例66:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0664] 按照通用合成2,在步骤1中使用1-甲基环丙烷-1-磺酰胺,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.13(s,1H),9.64(s,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.85(s,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),2.13(s,6H),1.34(s,3H),1.19-1.04(m,2H),0.92-0.77(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值389.11;实测值389.07.

[0665] 

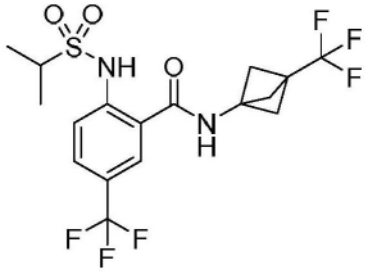
[0666] 实施例67:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0667] 按照通用合成2,在步骤1中使用1-甲基环丙烷-1-磺酰胺,然后在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),8.45(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.82(d,J=1.7Hz,1H),7.64-7.53(m,1H),2.01(s,12H),1.34(s,3H),1.16-1.06(m,2H),0.90-0.76(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值456.16;实测值456.18.

[0668] 

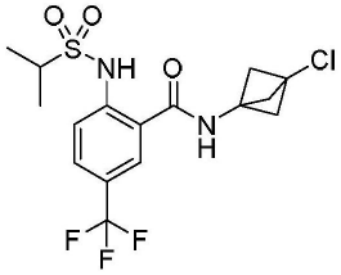
[0669] 实施例68:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0670] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,然后在步骤3中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈合成N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.39(s,1H),9.83(s,1H),8.18(s,1H),7.89(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),3.50(hept,J=7.0Hz,1H),2.62(s,6H),1.26(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值402.11;实测值401.99.

[0671] 

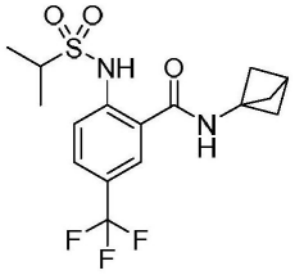
[0672] 实施例69:制备2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0673] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.45(s,1H),9.85(s,1H),8.22(s,1H),7.90(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),3.50(hept,J=6.6Hz,1H),2.38(s,6H),1.26(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值445.10;实测值445.00.

[0674] 

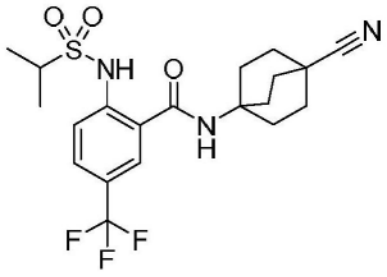
[0675] 实施例70:制备N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0676] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,然后在步骤3中使用3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 11.42(s,1H),9.81(s,1H),8.20(d,J=1.0Hz,1H),7.89(dd,J=8.8,1.4Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),3.50(hept,J=6.7Hz,1H),2.52(s,6H),1.26(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值411.08;实测值411.05.

[0677] 

[0678] 实施例71:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

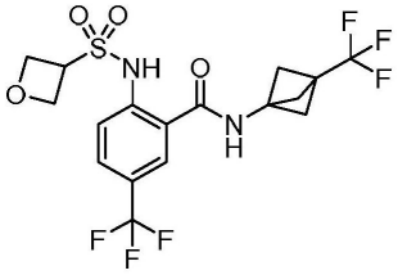
[0679] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,然后在步骤3中使用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.65(s,1H),9.65(s,1H),8.21(s,1H),7.87(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),3.48(hept,J=7.0Hz,1H),2.51(在DMSO峰下,1H),2.13(s,6H),1.25(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值377.11;实测值377.04.

[0680] 

[0681] 实施例72:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

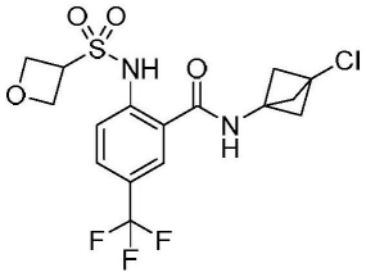
[0682] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,然后在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,

DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),8.47(s,1H),8.07(s,1H),7.85(d,J＝8.9Hz,1H),7.77(d,J＝8.7Hz,1H),3.50-3.39(m,1H),2.01(s,12H),1.24(d,J＝6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值444.16;实测值444.09.

[0683] 

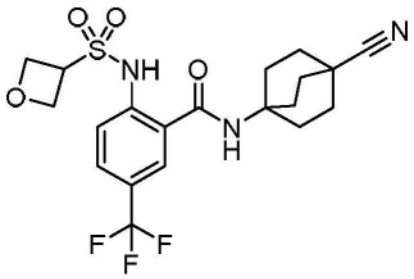
[0684] 实施例73:制备2-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0685] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和氧杂环丁烷-3-磺酰胺,然后在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成2-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(s,1H),9.79(s,1H),8.17(d,J＝0.9Hz,1H),7.90(d,J＝8.5Hz,1H),7.73(d,J＝8.7Hz,1H),4.99-4.85(m,1H),4.80(t,J＝7.5Hz,2H),4.66(dd,J＝7.3,5.8Hz,2H),2.37(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值459.08;实测值459.19.

[0686] 

[0687] 实施例74:制备N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

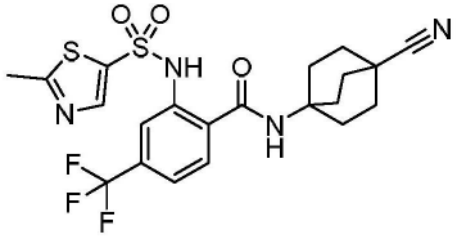
[0688] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和氧杂环丁烷-3-磺酰胺,然后在步骤3中使用3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),9.75(s,1H),8.16(d,J＝1Hz,1H),7.89(d,J＝8.4Hz,1H),7.72(d,J＝8.7Hz,1H),4.95-4.85(m,1H),4.80(t,J＝7.5Hz,2H),4.65(t,J＝6.5Hz,2H),2.51(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值425.05;实测值425.18.

[0689] 

[0690] 实施例75:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺

基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0691] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和氧杂环丁烷-3-磺酰胺,然后在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(氧杂环丁烷-3-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.39(s,1H),8.02(d,J=1.1Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.68(d,J=8.7Hz,1H),4.89-4.72(m,3H),4.68-4.57(m,2H),2.00(s,12H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值458.24;实测值458.14.

[0692] 

[0693] 实施例76:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-甲基噻唑)-5-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0694] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-甲基噻唑-5-磺酰胺,然后在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-甲基噻唑)-5-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.06(s,1H),8.27(s,1H),8.02(s,1H),7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.71-7.51(m,2H),2.68(s,3H),2.06-1.86(m,12H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值499.11;实测值499.09.

[0695] 

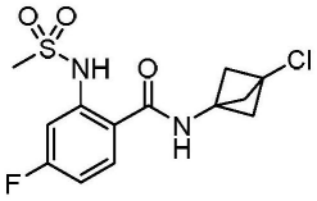
[0696] 实施例77:制备4-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[0697] 按照通用合成1的步骤3,使用2-溴-4-氰基苯甲酸和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐,然后在通用合成8中使用2-甲基丙烷-2-磺酰胺(2.0eq)合成4-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),8.48(s,1H),7.96(d,J=1.5Hz,1H),7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.65(d,J=8.2Hz,1H),1.99(s,12H),1.28(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值415.18;实测值414.93.

[0698] 

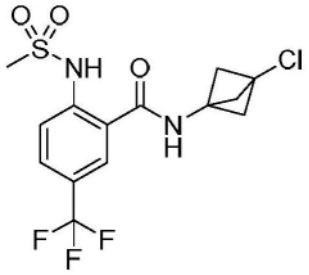
[0699] 实施例78:制备4-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[0700] 按照通用合成1的步骤3,使用2-溴-4-氰基苯甲酸和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐,然后在通用合成8中使用丙烷-2-磺酰胺(2.0eq)合成4-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.45(s,1H),8.40(s,1H),7.90-7.81(m,2H),7.66(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),3.51(m,1H),1.99(s,12H),1.24(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值401.16;实测值401.09.

[0701] 

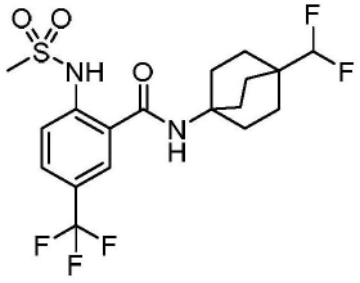
[0702] 实施例79:制备N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[0703] 按照通用合成1,在步骤3中使用3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.45(s,1H),9.51(s,1H),7.91(dd,J=9.0,6.3Hz,1H),7.31(dd,J=11.2,2.6Hz,1H),7.04(td,J=8.5,2.6Hz,1H),3.23(s,3H),2.49(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值333.05;实测值332.91.

[0704] 

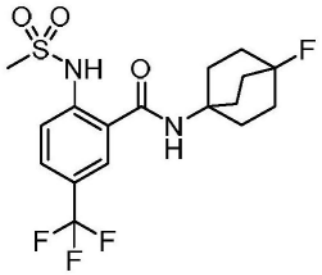
[0705] 实施例80:制备N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0706] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.0eq)和甲磺酰胺(2.0eq),然后在步骤3中使用3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐合成N-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.48(s,1H),9.76(s,1H),8.21(s,1H),7.90(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.73(d,J=8.8Hz,1H),3.26(s,3H),2.52(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值383.04;实测值383.06.

[0707] 

[0708] 实施例81:制备N-(4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

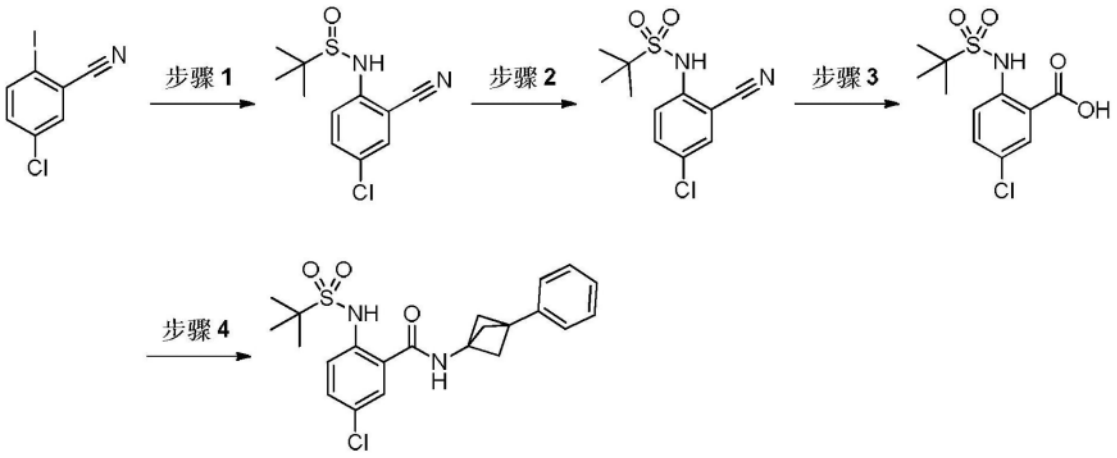
[0709] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.0eq)和甲磺酰胺(2.0eq),然后在步骤3中使用4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐合成N-(4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),8.39(s,1H),8.08(d,J=2.1Hz,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.68(d,J=8.7Hz,1H),5.72(t,J=56.8Hz,1H),3.22(s,3H),2.06-1.93(m,6H),1.67-1.53(m,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值441.13;实测值441.13.

[0710] 

[0711] 实施例82:制备N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0712] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.0eq)和甲磺酰胺(2.0eq),然后在步骤3中使用4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐合成N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),8.38(s,1H),8.07(s,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.67(d,J=8.6Hz,1H),3.22(s,3H),2.23-2.09(m,6H),1.94-1.81(m,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值409.12;实测值409.09.

[0713] 通用合成3

[0714] 

[0715] 实施例83:制备5-氯-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

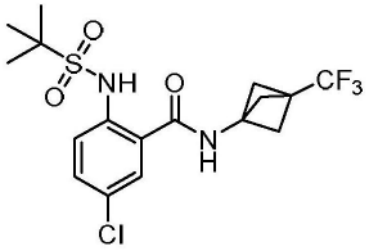
[0716] 步骤1:向5-氯-2-碘苄腈(0.989g,3.75mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.546g,4.51mmol),(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦基)(0.130g,0.225mmol)、碳酸铯(2.446g,7.508mmol)和乙酸钯(II)(0.025g,0.11mmol)的混合物中添加12mL 1,4-二噁烷。将该反应混合物在100℃下搅拌18小时,然后用水淬灭。将水相用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并浓缩成残余物。粗产物通过硅胶快速色谱纯化以得到N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为固体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算

值257.05;实测值256.78.

[0717] 步骤2:N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.609g,2.37mmol)用32%(重量)过乙酸在乙酸中的溶液(20.6g,271mmol)处理。该反应混合物在室温搅拌3小时,然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。然后将混合物用乙酸乙酯萃取3x。合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成残余物以得到N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺,为固体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值271.03;实测值271.09.

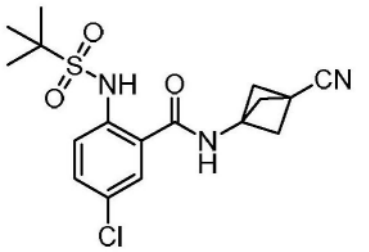
[0718] 步骤3:N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(0.575g,2.11mmol)溶于18mL乙醇。向该溶液中加入2mL水和氢氧化钠团粒(pellet)(1.257g,31.43mmol),在100℃搅拌18小时。然后将反应混合物用1M盐酸水溶液酸化。将水相用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成残余物以得到5-氯-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸,为固体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值290.03;实测值290.06.

[0719] 步骤4:5-氯-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸(0.041g,0.14mmol)、3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.069g,0.35mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.054g,0.35mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(0.054g,0.35mmol)的0.5mL二甲基甲酰胺溶液用二异丙基乙基胺(0.129g,0.998mmol)处理。该混合物60℃搅拌18小时。粗产物通过反相HPLC纯化,得到5-氯-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.37(s,1H),7.89(d,J=9.0Hz,1H),7.43-7.22(m,7H),6.60(s,1H),2.46(s,6H),1.41(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值431.12;实测值431.36.

[0720] 

[0721] 实施例84:制备5-氯-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0722] 按照通用合成3在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.5当量)合成5-氯-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.27(s,1H),7.89(d,J=9.5Hz,1H),7.40-7.37(m,2H),6.56(s,1H),2.41(s,6H),1.41(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值423.08;实测值423.24.

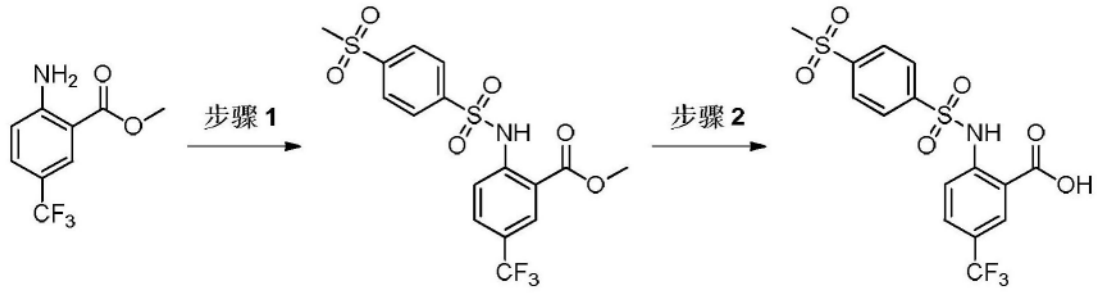
[0723] 

[0724] 实施例85:制备5-氯-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)

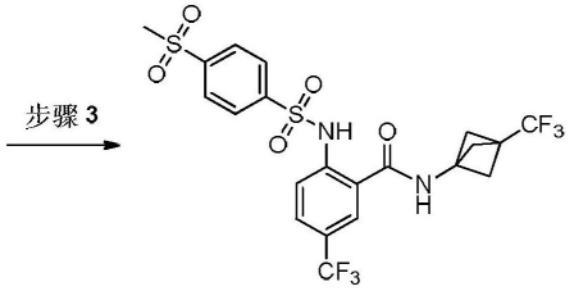
磺酰胺基)苯甲酰胺

[0725] 按照通用合成3在步骤4中使用3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(2.5当量)合成5-氯-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.23(s,1H),7.88(d,J=9.0Hz,1H),7.44-7.33(m,2H),6.59(s,1H),2.66(s,6H),1.41(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值380.08;实测值380.23.

[0726] 通用合成4



[0727]



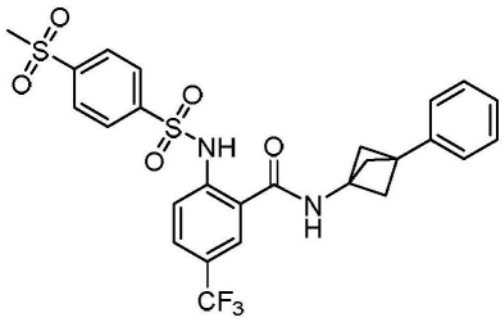
[0728] 实施例86:制备2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0729] 步骤1:向2-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.261g,1.19mmol)和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(0.300g,1.18mmol)的5mL乙腈溶液中添加铟粉(0.027g,0.24mmol)。该混合物在110℃搅拌18小时。然后将反应浓缩为残余物。粗产物通过硅胶快速色谱纯化以得到2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,为固体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值436.01;实测值436.18.

[0730] 步骤2:2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.083mg,0.19mmol)在3mL乙醇中用氢氧化钠团粒(0.120g,3.0mmol)和0.3mL水处理。该混合物在65℃搅拌18小时。然后加入水,该溶液用1M盐酸水溶液酸化。将水相用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成残余物以得到2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸,为固体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值422.00;实测值422.08.

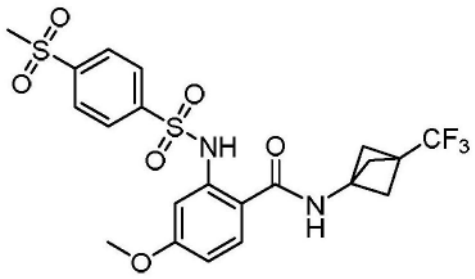
[0731] 步骤3:2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.040g,0.095mmol),3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.035g,0.19mmol),1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.036g,0.24mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(0.036g,0.24mmol)的0.5mL二甲基甲酰胺溶液用二异丙基乙基胺(0.085g,0.66mmol)处理。该混合物在60℃搅拌18小时。粗产物通过反相HPLC纯化,得到2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),9.75(s,1H),8.10(m,5H),7.87(s,1H),7.65(d,J=

8.6Hz,1H),3.29(s,3H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值557.06;实测值556.83.

[0732] 

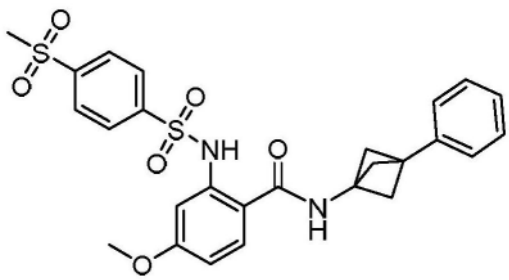
[0733] 实施例87:制备2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺)

[0734] 按照通用合成4在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.0当量)合成2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H),9.68(s,1H),8.20-8.07(m,5H),7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.39-7.21(m,5H),3.29(s,3H),2.37(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值563.09;实测值563.32.

[0735] 

[0736] 实施例88:制备4-甲氧基-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

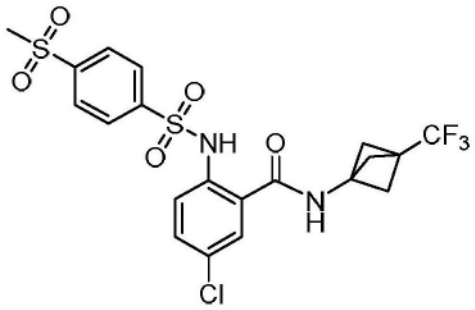
[0737] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(1.0当量)合成4-甲氧基-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(s,1H),9.32(s,1H),8.10(d,J=8.6Hz,2H),8.00(d,J=8.7Hz,2H),7.70(d,J=8.9Hz,1H),6.98(d,J=2.5Hz,1H),6.76(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),3.79(s,3H),3.28(s,3H),2.31(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值517.07;实测值517.23.

[0738] 

[0739] 实施例89:制备4-甲氧基-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

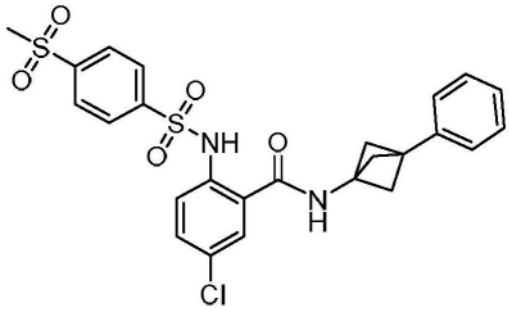
[0740] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(1.0当量)并在步骤3

中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.0当量)合成4-甲氧基-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),9.22(s,1H),8.11(d,J=8.6Hz,2H),8.02(d,J=8.6Hz,2H),7.75(d,J=9.0Hz,1H),7.37-7.19(m,5H),6.99(d,J=2.5Hz,1H),6.75(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),3.80(s,3H),3.28(s,3H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值525.12;实测值525.31.

[0741] 

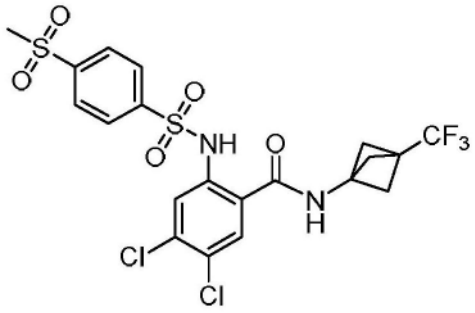
[0742] 实施例90:制备5-氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0743] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-5-氯苯甲酸甲酯(1.0当量)合成5-氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.72(s,1H),8.02-7.92(m,4H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.43(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.31(d,J=2.3Hz,1H),6.47(s,1H),3.08(s,3H),2.36(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值521.02;实测值521.28.

[0744] 

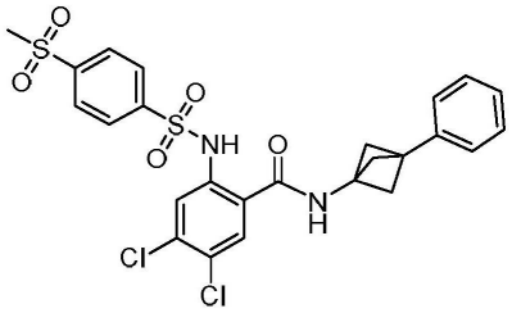
[0745] 实施例91:制备5-氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0746] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-5-氯苯甲酸甲酯(1.0当量)并在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.0当量)合成5-氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.88(s,1H),7.98(dd,J=8.4,6.1Hz,4H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),7.42(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.36-7.23(m,6H),6.42(s,1H),3.07(s,3H),2.41(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值529.07;实测值529.33.

[0747] 

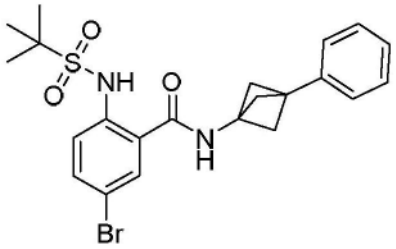
[0748] 实施例92:制备4,5-二氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0749] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-4,5-二氯苯甲酸甲酯(1.0当量)合成4,5-二氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.34(s,1H),9.56(s,1H),8.14-8.08(m,2H),8.01-7.93(m,3H),7.64(s,1H),3.29(s,3H),2.28(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值554.98;实测值555.28.

[0750] 

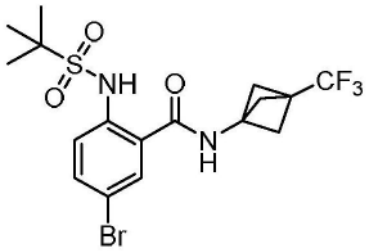
[0751] 实施例93:制备4,5-二氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0752] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-4,5-二氯苯甲酸甲酯(1.0当量)并在步骤3中使用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.0当量),合成4,5-二氯-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.68(s,1H),9.49(s,1H),8.20-7.95(m,5H),7.66(s,1H),7.29(m,5H),3.29(s,3H),2.30(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值563.03;实测值563.36.

[0753] 

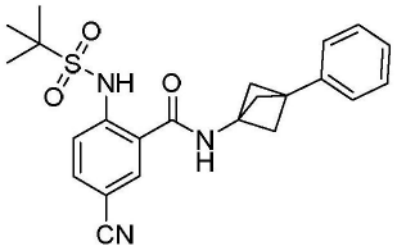
[0754] 实施例94:制备5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0755] 按照通用合成3在步骤1中使用5-溴-2-碘苄腈合成5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),9.64(s,1H),8.02(s,1H),7.68(s,2H),7.34-7.20(m,5H),2.37(s,6H),1.28(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值475.07;实测值475.46.

[0756] 

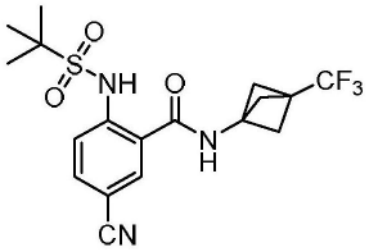
[0757] 实施例95:制备5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0758] 按照通用合成3在步骤1中使用5-溴-2-碘苄腈并在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.0当量)合成5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.86(s,1H),9.73(s,1H),7.98(d,J=1.6Hz,1H),7.72-7.66(m,2H),2.35(s,6H),1.27(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值467.03;实测值467.38.

[0759] 

[0760] 实施例96:制备5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0761] 按照通用合成3的步骤1到步骤3,在步骤1中使用5-溴-2-碘苄腈合成5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸。5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸(0.120g,0.357mmol)的DMF溶液用氰化亚铜(I)处理(0.064g,0.714mmol)。该混合物在150℃搅拌18小时。然后将反应用1M盐酸水溶液酸化。将水相用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相并浓缩成残余物。粗产物通过硅胶快速色谱纯化以得到5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸,根据通用合成3的步骤4反应以得到5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.69(s,1H),9.70(s,1H),8.34(s,1H),7.99-7.83(m,2H),7.39-7.20(m,5H),2.38(s,6H),1.32(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值422.15;实测值422.29.

[0762] 

[0763] 实施例97:制备5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

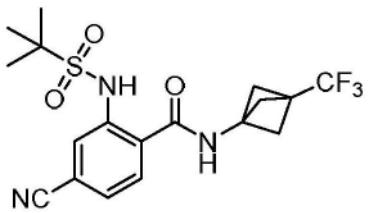
[0764] 按照通用合成3的步骤1到步骤3,在步骤1中使用5-溴-2-碘苄腈合成5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸。5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸(0.120g,

0.357mmol)的DMF溶液用氰化亚铜(I)(0.064g,0.714mmol)处理。该混合物在150℃搅拌18小时。然后将反应用1M盐酸水溶液酸化。将水相用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相并浓缩成残余物。粗产物通过硅胶快速色谱纯化以得到5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸,其根据通用合成3的步骤4反应,使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.0当量)以得到5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.48(s,1H),9.79(s,1H),8.30(s,1H),8.00-7.80(m,2H),2.37(s,6H),1.32(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值414.11;实测值414.21.

[0765] 

[0766] 实施例98:制备4-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

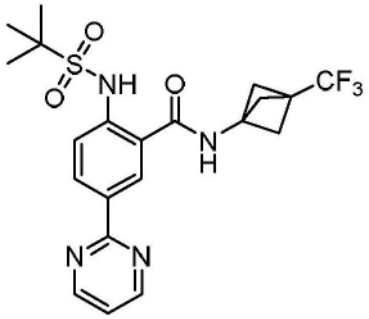
[0767] 4-溴苄腈(1.068g,5.867mmol)、N-碘琥珀酰亚胺(1.452g,6.464mmol)、乙酸钯(II)(0.066g,0.29mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.558g,2.94mmol)用23mL1,2-二氯乙烷处理。该混合物在70℃搅拌72小时。然后将反应浓缩为残余物,通过硅胶快速色谱纯化以得到4-溴-2-碘苄腈。该化合物按照通用合成3的步骤1到步骤3反应,以得到4-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸。4-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸(0.123g,0.366mmol)的DMF溶液用氰化亚铜(I)(0.098g,1.1mmol)处理。该混合物在150℃搅拌18小时。然后将反应用1M盐酸水溶液酸化。将水相用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相并浓缩成残余物。粗产物通过硅胶快速色谱纯化以得到4-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸,根据通用合成3的步骤4反应以得到4-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),9.77(s,1H),8.00(s,1H),7.96(d,J=8.2Hz,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.36-7.19(m,5H),2.38(s,6H),1.30(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值422.15;实测值422.29.

[0768] 

[0769] 实施例99:制备4-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

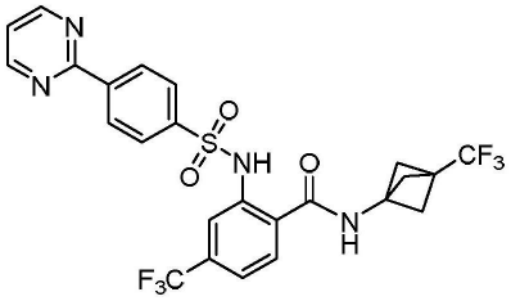
[0770] 4-溴苄腈(1.068g,5.867mmol)、N-碘琥珀酰亚胺(1.452g,6.464mmol)、乙酸钯(II)(0.066g,0.29mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.558g,2.94mmol)用23mL1,2-二氯乙烷处理。该混合物在70℃搅拌72小时。然后将反应浓缩为残余物,通过硅胶快速色谱纯化以得到4-溴-2-碘苄腈。该化合物按照通用合成3的步骤1到步骤3反应,以得到4-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸。4-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸(0.123g,

0.366mmol)的DMF溶液用氰化亚铜(I)(0.098g,1.1mmol)处理。该混合物在150℃搅拌18小时。然后将反应用1M盐酸水溶液酸化。将水相用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相并浓缩成残余物。粗产物通过硅胶快速色谱纯化以得到4-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸,其根据通用合成3的步骤4使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2.0当量)反应以得到4-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.84(s,1H),9.86(s,1H),8.00(s,1H),7.91(d,J=8.1Hz,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),2.36(s,6H),1.29(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值414.11;实测值414.21.

[0771] 

[0772] 实施例100:制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(嘧啶-2-基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

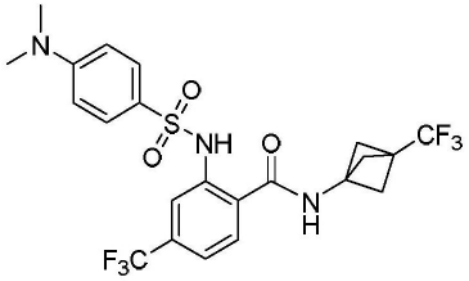
[0773] 按照实施例95合成5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。向5-溴-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.030g,0.064mmol)的0.5mL1,4-二噁烷溶液中添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.007g,0.009mmol)和2-三丁基锡烷基嘧啶(0.035g,0.096mmol)。该混合物在120℃搅拌3小时。然后将反应用乙酸乙酯稀释,并通过用2M氟化钾水溶液洗涤淬灭。将有机相浓缩为残余物,其通过反相HPLC纯化以得到2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(嘧啶-2-基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.06(s,1H),9.96(s,1H),8.93(d,J=4.9Hz,2H),8.78(d,J=1.8Hz,1H),8.49(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.90(d,J=8.9Hz,1H),7.47(t,J=4.9Hz,1H),2.39(s,6H),1.31(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值467.14;实测值467.29.

[0774] 

[0775] 实施例101:制备2-((4-(嘧啶-2-基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

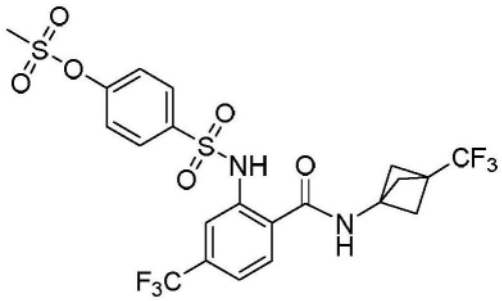
[0776] 按照通用合成4在步骤1中使用4-碘苯磺酰氯(1当量)合成2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。向2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.050g,

0.083mmol)的0.5mL 1,4-二噁烷溶液中添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.009g,0.01mmol)和2-三丁基锡烷基嘧啶(0.092g,0.25mmol)。该混合物在100℃搅拌18小时。然后将该反应用乙酸乙酯稀释,并通过用2M氟化钾水溶液洗涤淬灭。将有机相浓缩为残余物,其通过反相HPLC纯化以得到2-((4-(嘧啶-2-基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),9.58(s,1H),8.96(d,J=4.9Hz,2H),8.52(d,J=8.5Hz,2H),7.88-7.81(m,3H),7.73(s,1H),7.61(d,J=8.1Hz,1H),7.54(t,J=4.9Hz,1H),2.27(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值555.09;实测值555.29.

[0777] 

[0778] 实施例102:制备2-((4-(二甲氨基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0779] 按照通用合成4在步骤1中使用4-碘苯磺酰氯(1当量)合成2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。用氮气吹扫2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.062g,0.10mmol)、碘化亚铜(I)(0.004g,0.02mmol),6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮肟(0.004g,0.03mmol)和氢氧化钾(0.029g,0.51mmol)的0.2mL去离子水溶液。然后添加在四氢呋喃中的0.2mL 2M二甲基胺(0.023g,0.51mmol)。该混合物在50℃搅拌7天。然后将反应浓缩为残余物。该粗产物通过反相HPLC纯化以得到2-((4-(二甲氨基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),9.65(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.73(s,1H),7.51(d,J=7.9Hz,1H),7.47(d,J=9.1Hz,2H),6.71(d,J=9.1Hz,2H),2.96(s,6H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值520.11;实测值520.28.

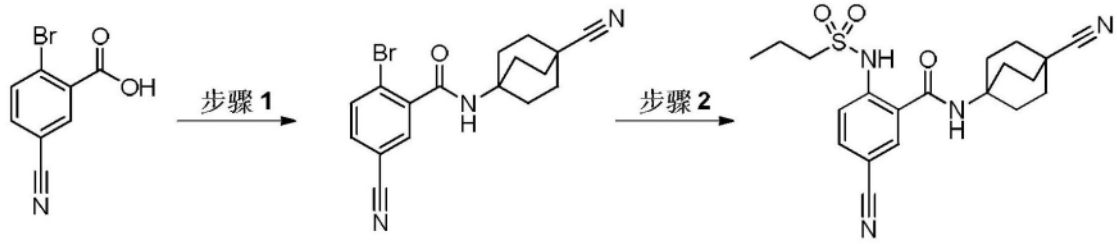
[0780] 

[0781] 实施例103:制备4-(N-(5-(三氟甲基)-2-((3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酰基)苯基)氨磺酰基)苯基甲磺酸酯

[0782] 按照实施例102合成2-((4-羟基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。将2-((4-羟基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.017g,0.034mmol)和三乙胺(0.010g,

0.10mmol)的0.15mL二氯甲烷溶液冷却至0℃。加入甲磺酰氯(0.005g,0.04mmol)。该混合物在0℃搅拌1小时,然后使其升温至室温持续18小时。将该粗反应混合物通过反相HPLC纯化以得到4-(N-(5-(三氟甲基)-2-((3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酰基)苯基)氨磺酰基)苯基甲磺酸酯,为固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(s,1H),9.62(s,1H),7.93-7.77(m,3H),7.72-7.48(m,4H),3.45(s,3H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值571.04;实测值571.15.

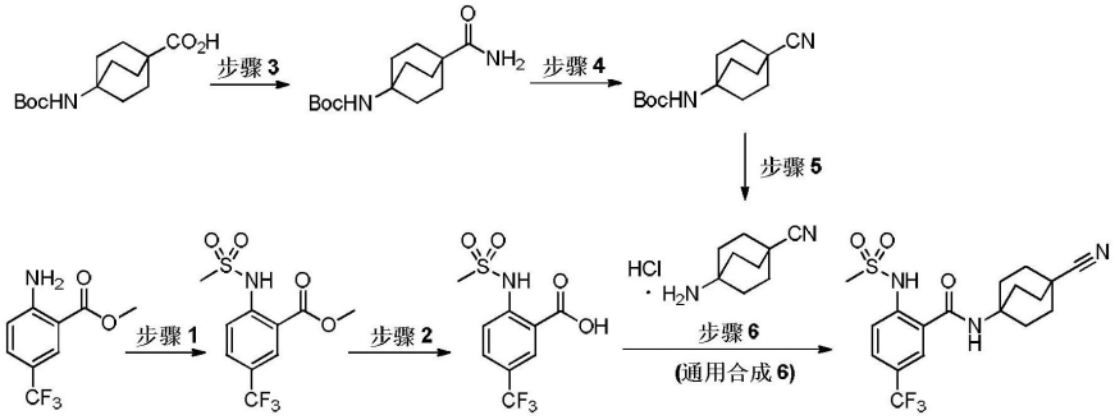
[0783] 通用合成5

[0784] 

[0785] 实施例104:制备5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0786] 步骤1:磁力搅拌的2-溴-5-氰基苯甲酸(1.2g,5.4mmol)、4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.1g,5.7mmol)和O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU,1.9g,5.9mmol)在二氯甲烷中的混合物用N,N-二异丙基乙基胺(2.8mL,16mmol)处理。在室温下搅拌过夜后,将混合物在乙酸乙酯和饱和氯化钠溶液之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相依次用10%盐酸水溶液,水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成残余物以得到2-溴-5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值358.06;实测值358.15.这个步骤也可以使用偶联剂1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺代替TBTU来完成;见通用合成3,步骤4。

[0787] 步骤2:2-溴-5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺(50mg,0.14mmol)和丙烷-1-磺酰胺(26mg,0.21mmol)的1mL甲苯溶液用三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(13mg,0.014mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)氧杂蒽(16mg,0.028mmol)和磷酸三钾(59mg,0.28mmol)处理。将该溶液加热至110℃并搅拌4小时。然后在减压下除去混合物中的挥发物,将该混合物溶于乙酸乙酯中,并用水洗涤。用乙酸乙酯萃取水相并合并有机相,用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成残余物。残余物经硅胶快速色谱纯化以得到5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),8.33(s,1H),8.27(d,J=1.9Hz,1H),7.95(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.65(d,J=8.7Hz,1H),3.35-3.29(m,2H),2.00(s,12H),1.65(h,J=7.4Hz,2H),0.93(t,J=7.4Hz,3H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值399.15;实测值399.24.

[0788] 

[0789] 实施例105:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0790] 步骤1:制备2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[0791] 2-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.5g,6.9mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液依次用吡啶(5.6mL,69mmol)和甲磺酰氯(5.4mL,69mmol)处理。将该混合物可选地磁力搅拌,并使其在室温下静置四周。该反应混合物用10%盐酸(约30mL)处理,搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯稀释。该全部混合物通过硅藻土的烧结垫(fritted pad)过滤。然后,将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液(掺入了10%盐酸)洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩得到所需中间体双-磺酰基化的产物(2-(N-(甲磺酰基)甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯)的混合物,其无需进一步纯化即可进行水解。

[0792] 步骤2:制备2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[0793] 包含2-(N-(甲磺酰基)甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(未知比例,假设合并为6.9mmol)的混合物作为混悬液置于四氢呋喃(30mL)中并用水和甲醇(每个10mL)处理然后加入氢氧化钠(1.7g,42mmol)。使混合物室温静置过夜,然后第二天在搅拌下将其在65℃加热。水解完成后,该混合物用10%盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取三次(3×30mL)。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。所需物质从甲醇/水中结晶并真空干燥以得到所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值282.01;实测值282.02.

[0794] 步骤3:制备(4-氨基甲酰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0795] 向冰水浴中冷却的4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛酸(6.7g,25mmol)在2-甲基四氢呋喃(200mL)中的混合物中依次加入1-羟基苯并三唑水合物(HOBT,5.4g,35mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC,5.4g,35mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(12mL,70mmol)..将该悬浮液在冰水浴中搅拌三十分钟,然后在室温下搅拌三小时。将混合物超声处理约2分钟,然后剧烈搅拌,同时将混合物在冰水浴中重新冷却。加入氢氧化铵(基于NH_3含量为28.0-30.0%,17mL,125mmol)溶液,移除冷浴,并将混合物在室温搅拌过夜。减压除去挥发物,并将残余物在水(约30mL)和乙酸乙酸酯(约200mL)之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相依次用10%盐酸水溶液,水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值269.18;实测值269.06.

[0796] 步骤4:制备(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

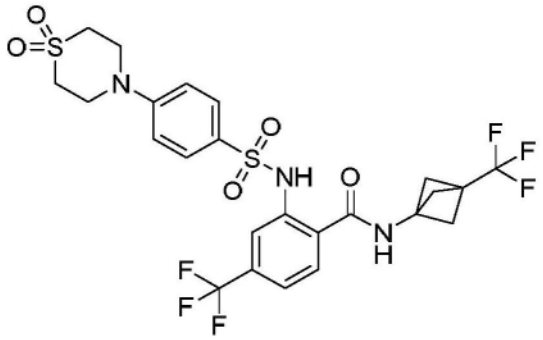
[0797] 在磁力搅拌下通过注射器将三氯氧磷(9.0mL,96mmol)缓慢加入到冷却(冰水浴)的(4-氨基甲酰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(5.2g,19mmol)的吡啶(80mL)溶液中。该混合物在浴中搅拌30分钟,然后在去除浴后放置30分钟。通过移液管将混合物添加至冰水(约400mL)中。过滤收集固体,用水洗涤,真空干燥以得到所需的中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值251.17;实测值251.01.

[0798] 步骤5:制备4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐

[0799] 在密封容器中,(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.60g,2.4mmol)作为混悬液置于水中,在160℃加热22小时,然后让其冷却。该混合物用浓盐酸(0.5mL)处理并浓缩提供所需中间体(LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值151.12;实测值150.95)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酰胺盐酸盐(LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值169.13;实测值169.01)的混合物,其无需进一步分离即可用于后面的步骤。

[0800] 步骤6(通用合成6):制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

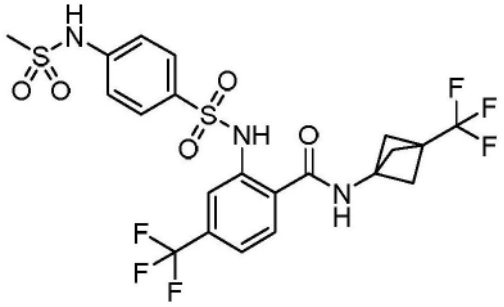
[0801] 在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,1mL)中的2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.12g,0.42mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(含杂质4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酰胺盐酸盐,87mg,约0.47mmol)混合物用N,N-二异丙基乙基胺(0.37mL,2.1mmol)处理,然后被超声波处理大约一分钟。然后加入1-丙烷膦酸酐溶液(T3P,50%于DMF中的重量,0.74mL,1.27mmol),并将该混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水(约30mL)中,并将所得的含水混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩至干。残余物先通过快速色谱法(硅胶)纯化,然后通过反相HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.39(s,1H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),3.21(s,3H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值416.12;实测值416.06.

[0802] 

[0803] 实施例106:合成2-((4-(1,1-二氧化硫吗啉代)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0804] 按照通用合成4在步骤1中使用4-碘苯磺酰氯(1当量)合成2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(39mg,0.065mmol)、磷酸三钾一水合物(82mg,0.39mmol)、rac-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(6.0mg,0.0097mmol)、硫吗啉-1,1-二氧化物(26mg,0.19mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯

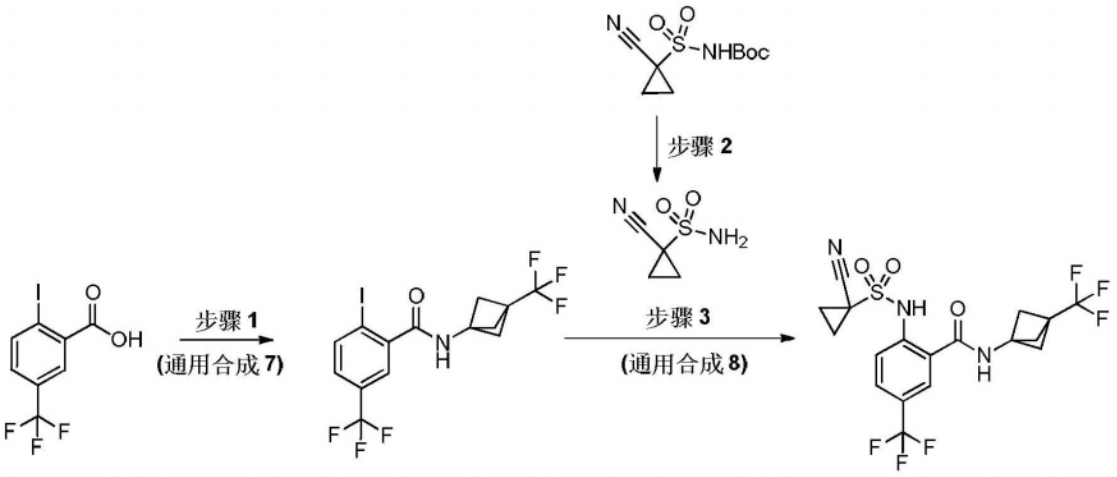
(0)(5.2mg,0.0065mmol)溶于1,4-二噁烷。将混合物在氮气下吹扫,并在搅拌下于100℃加热过夜,然后冷却,加入水,并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。使用RP-HPLC纯化该粗产物以得到2-((4-(1,1-二氧化硫吗啉代)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.19(s,1H),9.67(s,1H),7.88(d,J=8.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.53(d,J=9.1Hz,3H),7.10(d,J=9.1Hz,2H),3.93-3.84(m,4H),3.14-3.04(m,4H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值610.09;实测值610.30.

[0805] 

[0806] 实施例107:合成2-((4-(甲磺酰胺基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0807] 按照通用合成4,在步骤1中使用4-碘苯磺酰氯(1当量)合成2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(31mg,0.051mmol)、甲磺酰胺(24mg,0.26mmol)、氧化亚铜(I)(2.5mg,0.017mmol)和碳酸铯(50mg,0.15mmol)溶于水中,并在150℃下搅拌反应5小时。该混合物用乙酸酸化并通过RP-HPLC纯化以得到2-((4-(甲磺酰胺基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),10.47(s,1H),9.63(s,1H),7.85(d,J=7.8Hz,1H),7.69(s,1H),7.65(d,J=8.8Hz,2H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.27(d,J=9.0Hz,2H),3.10(s,3H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值570.06;实测值570.13.

[0808] 通用合成7和8

[0809] 

[0810] 实施例108:制备2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0811] 步骤1(通用合成7):制备2-碘-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

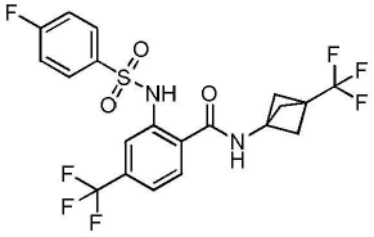
[0812] 2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.79g,2.5mmol)、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.52g,2.8mmol)和O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU,0.88g,2.75mmol)在二氯甲烷(15mL)中的混合物用N,N-二异丙基乙基胺(1.3mL,7.5mmol)处理。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。后者用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机萃取物依次用10%盐酸水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩至干以提供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值447.97;实测值448.03.

[0813] 步骤2:制备1-氰基环丙烷-1-磺酰胺

[0814] ((1-氰基环丙基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(Enamine,0.30g,1.2mmol)溶液在冰水浴中冷却,同时逐滴加入三氟乙酸(0.93mL,12mmol)。随着冰水浴融化,使混合物逐渐温热至室温。当LC/MS分析认为转化完成时,将混合物在减压下浓缩,残余物从二乙醚中共蒸发一次然后继续进行后面的步骤而无需进一步纯化。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值145.01;实测值144.92.

[0815] 步骤3(通用合成8):制备2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

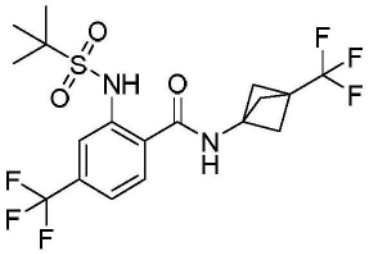
[0816] 1-氰基环丙烷-1-磺酰胺(0.18g,1.2mmol),2-碘-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.19g,0.41mmol)、碘化亚铜(I)(16mg,0.08mmol)、肌氨酸(9mg,0.1mmol)和碳酸钾(~325目,170mg,1.2mmol)或优选地磷酸三钾(0.25g,1.2mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在100℃加热块中加热约三天。冷却后,将混合物在乙酸乙酯和10%盐酸之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取物分别用水和饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过反相高效液相色谱纯化(RP-HPLC,乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.12(bs,1H),10.01(bs,1H),8.23(d,J=2.1Hz,1H),8.04-7.84(m,1H),7.78(d,J=8.7Hz,1H),2.38(s,6H),1.88(m,2H),1.67(m,2H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值466.07;实测值466.22.

[0817] 

[0818] 实施例109:合成2-((4-(甲磺酰胺基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

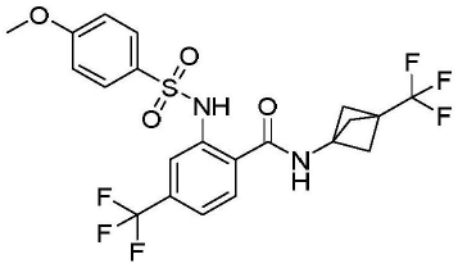
[0819] 使2-溴-4-(三氟甲基)苄腈经历通用合成3的步骤3和步骤4,在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.5当量)合成2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。根据通用合成8使用2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(1当量)和4-氟苯磺酰胺(3当量)合成2-((4-(甲磺酰胺基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲

酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.19(s,1H),9.62(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.77(dd,J=8.8,5.0Hz,2H),7.67(s,1H),7.60(d,J=6.8Hz,1H),7.42(t,J=8.7Hz,2H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值495.06;实测值495.19.

[0820] 

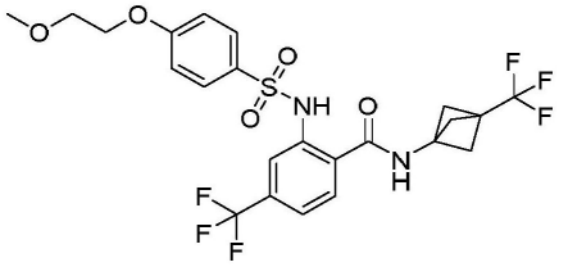
[0821] 实施例110:合成2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0822] 使2-溴-4-(三氟甲基)苄腈经历通用合成3的步骤3和步骤4,在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.5当量)合成2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。根据通用合成8使用2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(1当量)和2-甲基丙烷-2-磺酰胺(3当量)制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),9.86(s,1H),8.02(s,1H),7.97(d,J=8.2Hz,1H),7.56(d,J=8.2Hz,1H),2.37(s,6H),1.29(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值457.10;实测值457.24.

[0823] 

[0824] 实施例111:合成2-((4-甲氧基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0825] 使2-溴-4-(三氟甲基)苄腈经历通用合成3的步骤3和步骤4,在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.5当量)合成2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。根据通用合成8使用2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(1当量)和4-甲氧基苯磺酰胺(3当量)制备2-((4-甲氧基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.17(s,1H),9.64(s,1H),7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.70(s,1H),7.65(d,J=8.9Hz,2H),7.56(d,J=8.5Hz,1H),7.07(d,J=9.0Hz,2H),3.80(s,3H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值507.08;实测值507.24.

[0826] 

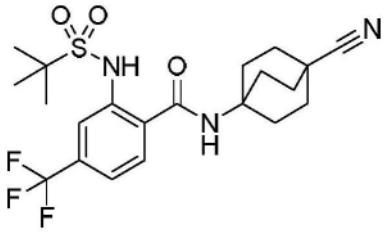
[0827] 实施例112:合成2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0828] 使2-溴-4-(三氟甲基)苄腈经历通用合成3的步骤3和步骤4,在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.5当量)合成2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。用0.33mL 2-甲氧基乙醇(7.4mmol)中的氢氧化钠(110mg,2.9mmol)处理4-氟苯磺酰胺(100mg,0.57mmol),110℃加热搅拌过夜,并通过硅胶快速色谱纯化产物,制备4-(2-甲氧基乙氧基)苯磺酰胺。根据通用合成8使用2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(1当量)和4-(2-甲氧基乙氧基)苯磺酰胺(3当量)制备2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.13(s,1H),9.64(s,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.70(s,1H),7.62(d,J=9.0Hz,2H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.08(d,J=9.0Hz,2H),4.20-4.05(m,2H),3.70-3.58(m,2H),3.28(s,3H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值551.11;实测值551.23.

[0829] 

[0830] 实施例113:合成2-((4-(2-(甲硫基)乙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0831] 使2-溴-4-(三氟甲基)苄腈经历通用合成3的步骤3和步骤4,在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.5当量)合成2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。用0.5mL2-(甲硫基)乙醇(6.0mmol)中的氢氧化钠(110mg,2.9mmol)处理4-氟苯磺酰胺(100mg,0.57mmol),110℃加热搅拌过夜,并通过硅胶快速色谱纯化产物,制备4-(2-(甲硫基)乙氧基)苯磺酰胺。根据通用合成8使用2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(1当量)和4-(2-(甲硫基)乙氧基)苯磺酰胺(3当量)制备2-((4-(2-(甲硫基)乙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.16(s,1H),9.66(s,1H),7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.70(s,1H),7.63(d,J=8.9Hz,2H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.09(d,J=9.0Hz,2H),4.19(t,J=6.5Hz,2H),2.83(t,J=6.5Hz,2H),2.33(s,6H),2.12(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值569.10;实测值568.87.

[0832] 

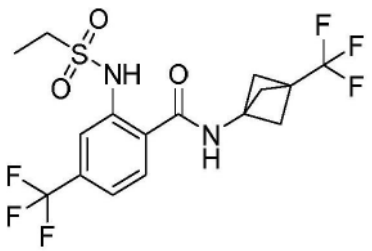
[0833] 实施例114:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0834] 按照通用合成3,在步骤1中使用2-溴-4-(三氟甲基)苄腈(1当量),在步骤4中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.8当量)合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.42(s,1H),8.49(s,1H),7.96(s,1H),7.87(d,J=8.1Hz,1H),7.53(d,J=8.2Hz,1H),2.00(s,12H),1.27(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值456.16;实测值456.32.

[0835] 

[0836] 实施例115:合成2-((4-(2-(甲磺酰基)乙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0837] 2-((4-(2-(甲硫基)乙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺按照实施例113中所述的方法制备,并将其用32%重量过乙酸的乙酸溶液处理。在室温下搅拌5小时后,用水稀释该反应。将水相用乙酸乙酯萃取三次并浓缩成残余物。RP-HPLC纯化粗产物以得到2-((4-(2-(甲磺酰基)乙氧基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),9.67(s,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.71(s,1H),7.66(d,J=8.9Hz,2H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.14(d,J=8.9Hz,2H),4.39(t,J=5.6Hz,2H),3.64(t,J=5.5Hz,2H),3.05(s,3H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值599.07;实测值599.29.

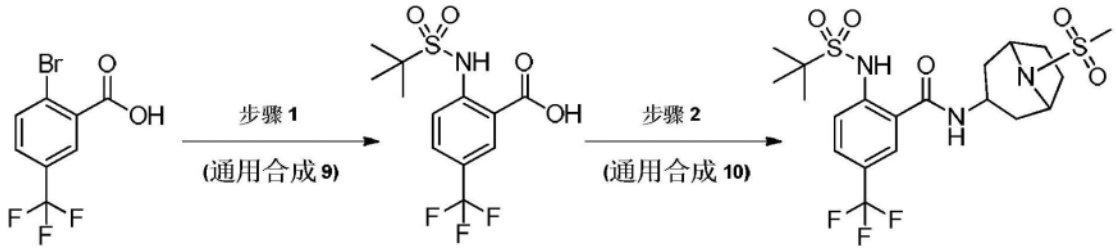
[0838] 

[0839] 实施例116:合成2-(乙基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0840] 使2-溴-4-(三氟甲基)苄腈经历通用合成3的步骤3和步骤4,在步骤4中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.5当量)合成2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲

基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。根据通用合成8的程序使用2-溴-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(1当量)和乙磺酰胺(3当量)制备2-(乙基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),9.80(s,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.82(s,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),3.30(q,J=7.3Hz,2H),2.37(s,6H),1.19(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值429.07;实测值429.15.

[0841] 通用合成9

[0842] 

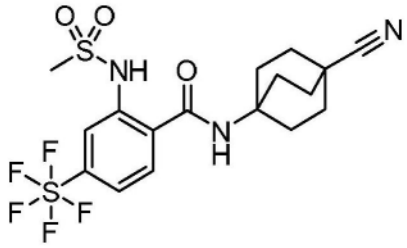
[0843] 步骤1(通用合成9,):制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[0844] 2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(6.5g,24mmol)、2-甲基丙烷-2-磺酰胺(4.6g,34mmol)、碘化亚铜(I)(0.92g,4.8mmol)和碳酸钾(8.4g,61mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,60mL)中的混合物100℃加热过夜。冷却后,将该混合物用水稀释并用盐酸酸化。该混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值324.06;实测值324.05.

[0845] 步骤2:制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

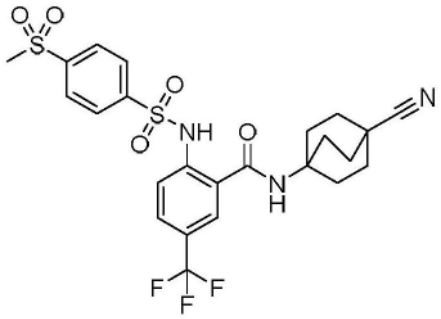
[0846] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(115mg,0.35mmol)和8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(79mg,0.39mmol)制备标题化合物,为非对映异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.56(s,1H,非对映异构体1),11.02(s,1H,非对映异构体2),9.01(d,J=7.9Hz,1H,非对映异构体1),8.75(m,1H,非对映异构体2),8.18(d,J=2.0Hz,1H,非对映异构体1),7.96(d,J=2.0Hz,1H,非对映异构体2),7.93(d,J=3.0Hz,1H,非对映异构体1),7.91(d,J=3.0Hz,1H,非对映异构体2),7.86(m,2H,非对映异构体1和2),4.34(tt,J=11.6,6.0Hz,1H,非对映异构体1),4.20(m,2H,非对映异构体1),4.15(s,2H,非对映异构体2),4.09-3.98(m,1H,非对映异构体2),2.96(s,3H,非对映异构体1),2.96(s,3H,非对映异构体2),2.13(m,2H),2.09-1.95(m,8H),1.92(dd,J=5.9,3.0Hz,1H,非对映异构体1),1.89(dd,J=6.2,2.8Hz,1H,非对映异构体2),1.84-1.71(m,4H),1.31(s,18H,非对映异构体1和2)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值510.14;实测值510.31.

[0847] 通用合成10

[0848] 

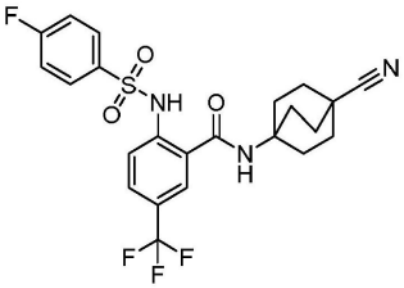
[0849] 实施例117:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

[0850] 在二氯甲烷中磁力搅拌的2-(甲磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(如实施例146中所述,0.15g,0.44mmol)、4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(86mg,0.46mmol)和O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU,0.15g,0.48mmol)的混合物用N,N-二异丙基乙基胺(0.23mL,1.3mmol)处理。在室温下搅拌过夜后,混合物通过RP-HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),8.29(s,1H),7.85(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=8.7Hz,1H),7.77(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),3.12(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值472.09;实测值472.22.

[0851] 

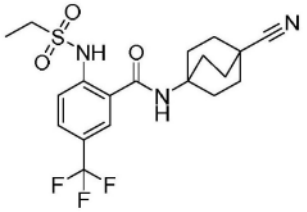
[0852] 实施例118:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0853] 在0℃用甲醇中的28%重量氢氧化铵水溶液(0.55mL,4.0mmol)处理4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(500mg,2.0mmol)制备4-(甲磺酰基)苯磺酰胺。在搅拌下加热至室温3小时后,固体4-(甲磺酰基)苯磺酰胺通过过滤收集,用水洗涤,并在减压下干燥。根据通用合成9,使用4-(甲磺酰基)苯磺酰胺(1.2当量)制备2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸经历通用合成10以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),8.38(s,1H),8.12(d,J=8.6Hz,2H),8.04(d,J=8.6Hz,2H),7.97(s,1H),7.83(d,J=8.7Hz,1H),7.61(d,J=8.6Hz,1H),3.30(s,3H),2.02-1.89(m,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值554.10;实测值554.34.

[0854] 

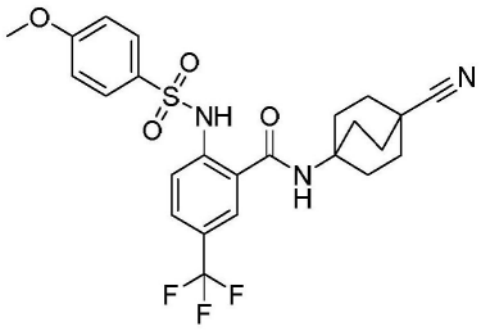
[0855] 实施例119:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-氟苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0856] 根据通用合成9,使用4-氟苯磺酰胺(1.2当量)制备2-((4-氟苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。2-((4-氟苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸经历通用合成10以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-氟苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.39(s,1H),8.38(s,1H),7.96(s,1H),7.89-7.83(m,2H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.61(d,J=8.6Hz,1H),7.43(t,J=8.8Hz,2H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值494.12;实测值494.33.

[0857] 

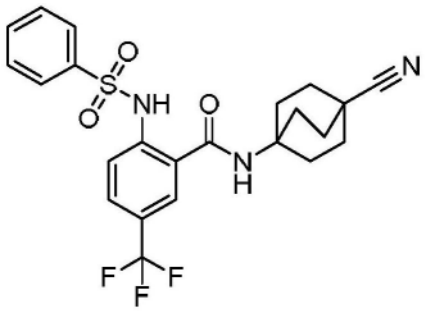
[0858] 实施例120:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(乙基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0859] 根据通用合成9,使用乙磺酰胺(1.5当量)制备2-(乙基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。2-(乙基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸经历通用合成10以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(乙基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),8.46(s,1H),8.07(s,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),3.32-3.26(m,2H),2.00(s,12H),1.17(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值428.13;实测值428.29.

[0860] 

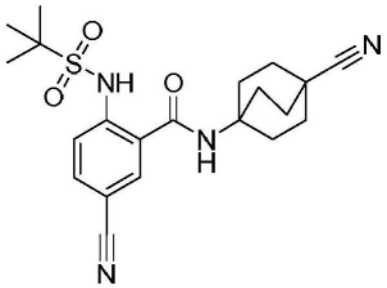
[0861] 实施例121:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-甲氧基苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0862] 根据通用合成9,使用4-甲氧基苯磺酰胺(1.3当量)制备2-((4-甲氧基苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。2-((4-甲氧基苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸经历通用合成10以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-甲氧基苯基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(s,1H),8.37(s,1H),7.95(s,1H),7.80(d,J=8.7Hz,1H),7.76-7.67(m,2H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),7.20-6.94(m,2H),3.80(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值506.14;实测值506.31.

[0863] 

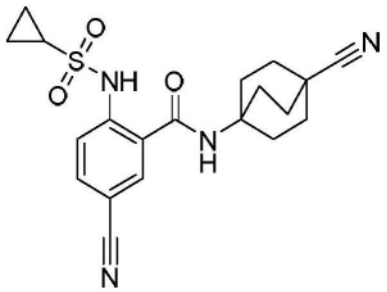
[0864] 实施例122:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(苯基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0865] 根据通用合成9,使用苯磺酰胺(1.3当量)制备2-(苯基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。2-(苯基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸经历通用合成10以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(苯基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.42(s,1H),8.36(s,1H),7.96(s,1H),7.85-7.75(m,3H),7.65(m,2H),7.58(m,2H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值476.13;实测值476.34.

[0866] 

[0867] 实施例123:合成5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

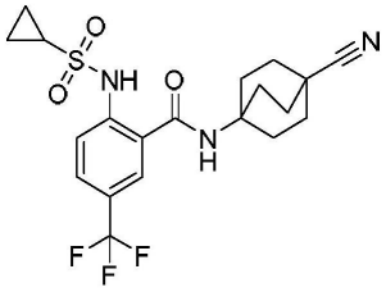
[0868] 根据通用合成9,使用2-甲基丙烷-2-磺酰胺(1.3当量)和2-溴-5-氰基苯甲酸(1.0当量)制备5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸。5-氰基-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酸经历通用合成10以得到5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.41(s,1H),8.24(d,J=1.8Hz,1H),7.92(dd,J=8.8,1.5Hz,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),2.00(s,12H),1.29(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值415.18;实测值414.81.

[0869] 

[0870] 实施例124:合成5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(环丙烷磺酰胺基)苯甲酰胺

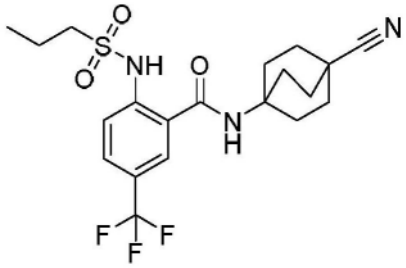
[0871] 按照通用合成5,在步骤2中使用环丙烷-1-磺酰胺(1.5当量)制备5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(环丙烷磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

11.15(s,1H),8.33(s,1H),8.31-8.22(m,1H),7.95(d,J＝8.6Hz,1H),7.69(d,J＝8.7Hz,1H),2.94-2.84(m,1H),2.00(s,12H),1.03(d,J＝6.3Hz,4H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值397.13;实测值397.29.

[0872] 

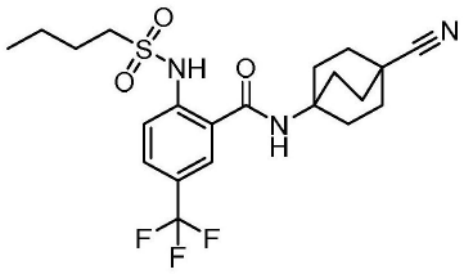
[0873] 实施例125:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(环丙烷磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0874] 按照通用合成5,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量),并在步骤2中使用环丙烷-1-磺酰胺(1.5当量)制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(环丙烷磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),8.44(s,1H),8.07(s,1H),7.87(d,J＝8.8Hz,1H),7.75(d,J＝8.7Hz,1H),2.82(p,J＝6.4Hz,1H),2.01(s,12H),1.00(d,J＝5.7Hz,4H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值440.13;实测值440.30.

[0875] 

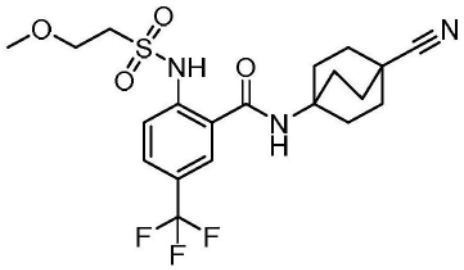
[0876] 实施例126:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(丙基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0877] 按照通用合成5,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量),并在步骤2中使用丙烷-1-磺酰胺(1.7当量)制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(丙基磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.93(s,1H),8.46(s,1H),8.06(s,1H),7.86(d,J＝8.7Hz,1H),7.71(d,J＝8.7Hz,1H),3.35-3.21(m,2H),2.01(s,12H),1.65(h,J＝7.4Hz,2H),0.93(t,J＝7.4Hz,3H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值442.14;实测值442.27.

[0878] 

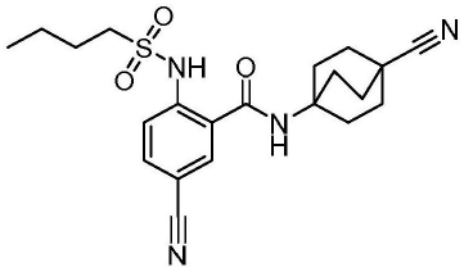
[0879] 实施例127:合成2-(丁基磺酰胺基)-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0880] 按照通用合成5,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量),并在步骤2中使用丁烷-1-磺酰胺(1.7当量)制备2-(丁基磺酰胺基)-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),8.46(s,1H),8.07(s,1H),7.87(d,J=8.7Hz,1H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),3.32-3.27(m,2H),2.01(s,12H),1.60(p,J=7.5Hz,2H),1.33(h,J=7.4Hz,2H),0.82(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值458.17;实测值458.00.

[0881] 

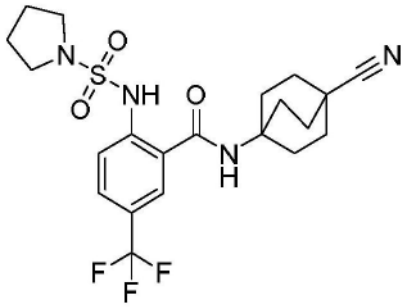
[0882] 实施例128:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0883] 按照通用合成5,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量),并在步骤2中使用2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺(1.5eq.)制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),8.41(s,1H),8.07(s,1H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),7.72(d,J=8.7Hz,1H),3.64(t,J=5.1Hz,2H),3.60-3.56(m,2H),3.10(s,3H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值460.15;实测值460.00.

[0884] 

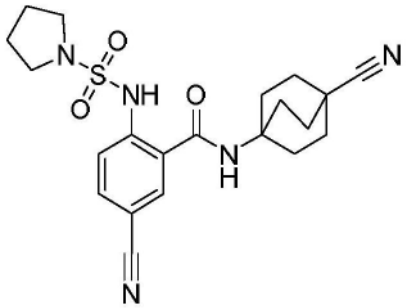
[0885] 实施例129:合成2-(丁基磺酰胺基)-5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[0886] 按照通用合成5,在步骤2中使用丁烷-1-磺酰胺(1.5eq.)制备2-(丁基磺酰胺基)-5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),8.34(s,1H),8.27(d,J=1.9Hz,1H),7.95(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.66(d,J=8.7Hz,1H),3.39-3.29(m,2H),2.00(s,12H),1.60(p,J=7.5Hz,2H),1.33(h,J=7.4Hz,2H),0.82(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值413.16;实测值413.26.

[0887] 

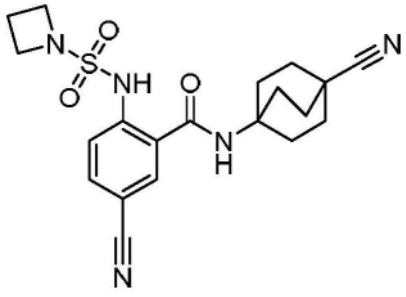
[0888] 实施例130:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(吡咯烷-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0889] 按照通用合成5,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量),并在步骤2中使用吡咯烷-1-磺酰胺(1.5eq.)制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(吡咯烷-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),8.47(s,1H),8.04(s,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.70(d,J=8.7Hz,1H),3.18(t,J=6.7Hz,4H),2.01(s,12H),1.79-1.71(m,4H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值469.15;实测值469.32.

[0890] 

[0891] 实施例131:合成5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(吡咯烷-1-磺酰胺基)苯甲酰胺

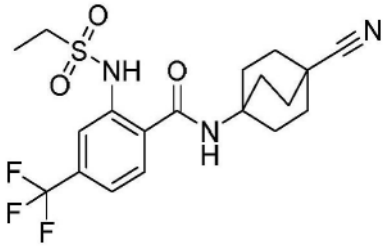
[0892] 按照通用合成5,在步骤2中使用吡咯烷-1-磺酰胺(1.5eq.)制备5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(吡咯烷-1-磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),8.35(s,1H),8.25(s,1H),7.94(d,J=8.7Hz,1H),7.63(d,J=8.7Hz,1H),3.19(t,J=6.6Hz,4H),2.00(s,12H),1.79-1.72(m,4H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值426.16;实测值426.30.

[0893] 

[0894] 实施例132:合成2-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

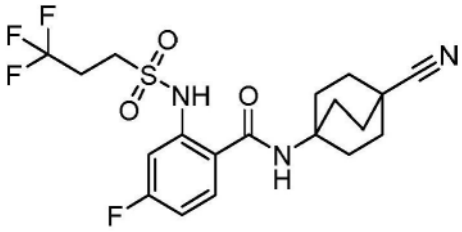
[0895] 按照通用合成5,在步骤2中使用氮杂环丁烷-1-磺酰胺(1.5eq.)制备2-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-5-氰基-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.25(s,1H),8.35(s,1H),8.28(s,1H),7.96(d,J=8.1Hz,1H),7.64(d,J=

8.6Hz,1H),3.82(t,J＝7.6Hz,4H),2.14(p,J＝7.4Hz,2H),2.00(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值412.14;实测值412.30.

[0896] 

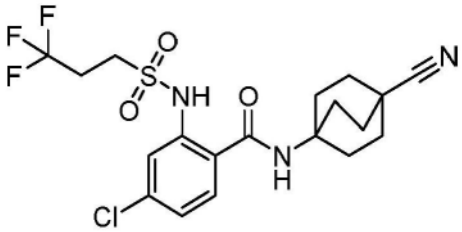
[0897] 实施例133:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(乙基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0898] 按照通用合成3步骤4使用2-溴-4-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.2当量)制备2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。按照通用合成8,使用2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(1.0当量)和乙磺酰胺(3.0当量)制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(乙基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.47(s,1H),8.37(s,1H),7.89(d,J＝8.1Hz,1H),7.77(s,1H),7.56(d,J＝7.9Hz,1H),3.24(q,J＝7.3Hz,2H),2.00(s,12H),1.18(t,J＝7.3Hz,3H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值428.13;实测值428.24.

[0899] 

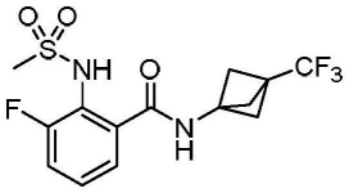
[0900] 实施例134:合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[0901] 按照通用合成9,使用2-溴-4-氟苯甲酸(1.0当量)和3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(1.2当量)制备4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸。4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸经历通用合成10以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(s,1H),8.18(s,1H),7.83(dd,J＝8.8,6.4Hz,1H),7.31(dd,J＝10.9,2.5Hz,1H),7.07(td,J＝8.5,2.3Hz,1H),3.63-3.53(m,2H),2.81-2.62(m,2H),1.98(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值446.12;实测值446.22.

[0902] 

[0903] 实施例135:合成4-氯-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[0904] 按照通用合成9,使用2-溴-4-氯苯甲酸(1.0当量)和3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(1.2当量)制备4-氯-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸。4-氯-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸经历通用合成10以得到4-氯-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),8.22(s,1H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.52(d,J=2.0Hz,1H),7.30(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),3.62-3.51(m,2H),2.80-2.64(m,2H),1.98(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值462.09;实测值462.27.

[0905] 

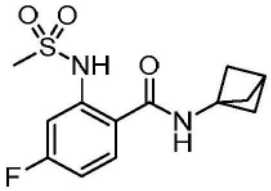
[0906] 实施例136:制备3-氟-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0907] 步骤1:制备3-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸

[0908] 通过2-氨基-3-氟苯甲酸以类似于通过2-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸提供2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸的方式制备标题中间体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.67(bs,1H),9.60(bs,1H),7.70(dt,J=7.8,1.2Hz,1H),7.55(ddd,J=10.8,8.3,1.5Hz,1H),7.35(td,J=8.1,5.1Hz,1H),3.15(s,3H).

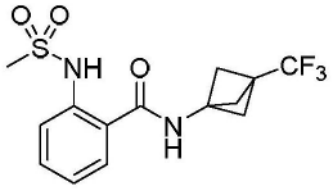
[0909] 步骤2:制备3-氟-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0910] 根据通用合成4的步骤3,通过3-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(0.13g,0.54mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.11g,0.57mmol)的偶联制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.57(s,1H),9.29(s,1H),7.45(ddd,J=10.1,7.2,2.6Hz,1H),7.38(m,2H),3.09(s,3H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值367.1;实测值367.0.

[0911] 

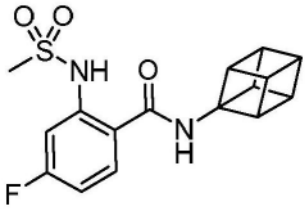
[0912] 实施例137:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[0913] 4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(0.12g,0.52mmol)和1-双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(65mg,0.54mmoL,1.05eq)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,2.5mL)中的混合物用N,N-二异丙基乙基胺(DIEA,0.27mL,1.5mmol)处理。经过短暂的超声处理,该混合物用1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(下文称为“HATU,”0.24g,0.64mmol)处理。认为偶联反应完成后,将混合物减压浓缩并通过反相HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.70(s,1H),9.34(s,1H),7.93(dd,J=8.9,6.3Hz,1H),7.30(dd,J=11.2,2.6Hz,1H),7.01(ddd,J=8.9,8.1,2.6Hz,1H),3.22(s,3H),2.49(s,1H),2.10(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值299.1;实测值299.0.

[0914] 

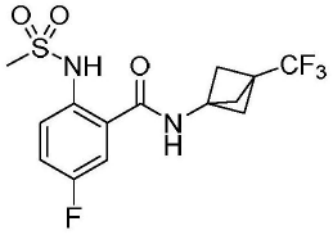
[0915] 实施例138:制备2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0916] 2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(76mg,0.35mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/吡啶(5:1,3mL)和THF(0.50mL)中的混合物经过超声,然后用1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,0.17g,0.44mmol)处理。90分钟后,该混合物依次用N,N-二异丙基乙基胺(DIEA,75μL,0.42mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(73mg,0.39mmol)处理。将反应混合物超声处理一分钟,然后在20分钟后浓缩,并通过反相高效液相色谱法纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供标题产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),9.55(s,1H),7.83(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),7.64-7.48(m,2H),7.18(ddd,J=8.3,6.3,2.2Hz,1H),3.15(s,3H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值349.08;实测值349.01.

[0917] 

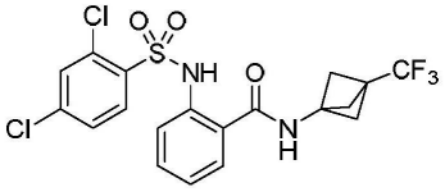
[0918] 实施例139:制备N-(立方烷-1-基)-4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[0919] 类似于通用合成4的步骤3,4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(80mg,0.34mmol)与立方烷-1-胺盐酸盐(PharmaBlock,1.05eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),9.51(s,1H),8.02(dd,J=9.0,6.3Hz,1H),7.31(dd,J=11.2,2.6Hz,1H),7.05(ddd,J=8.9,8.1,2.6Hz,1H),4.20(m,3H),3.94(m,4H),3.22(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+计算值335.1;实测值:335.0.

[0920] 

[0921] 实施例140:制备5-氟-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0922] 类似于通用合成4的步骤3,5-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(Enamine,0.10g,0.43mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.1eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.68(s,1H),9.55(s,1H),7.68(dd,J=9.7,3.0Hz,1H),7.55(dd,J=9.1,5.0Hz,1H),7.44(ddd,J=9.1,8.0,2.9Hz,1H),3.10(s,3H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值367.1;实测值367.0.

[0923] 

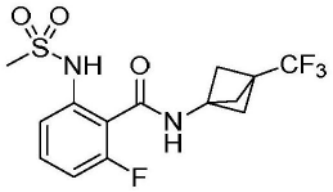
[0924] 实施例141:制备2-((2,4-二氯苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0925] 步骤1:制备2-((2,4-二氯苯基)磺酰胺基)苯甲酸

[0926] 邻氨基苯甲酸(1.4g,10mmol)在水(100mL)中的混合物用氢氧化钠(0.57g,14mmol)处理。将混合物超声处理两分钟后,一次性添加2,4-二氯苯磺酰氯(2.5g,10mmol)。将该混合物超声处理约20分钟,然后磁力搅拌过夜。第二天,将该混合物在75℃加热一个小时。冷却后,该混合物用二氯甲烷处理,然后将所得双相混合物用盐酸酸化至约pH 1。水相用二氯甲烷萃取三次。合并的有机萃取物用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的中间体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),8.19(d,J=8.6Hz,1H),7.95(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.88(d,J=2.1Hz,1H),7.68(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.50(ddd,J=8.4,7.3,1.7Hz,1H),7.38(dd,J=8.5,1.1Hz,1H),7.16-7.07(m,1H).

[0927] 步骤2:制备2-((2,4-二氯苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0928] 类似于通用合成4的步骤3,2-((2,4-二氯苯基)磺酰胺基)苯甲酸(0.13g,0.36mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.05eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.86(s,1H),9.57(s,1H),8.09(d,J=8.6Hz,1H),7.89(d,J=2.1Hz,1H),7.72(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.64(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.42(m,2H),7.13(td,J=7.5,1.5Hz,1H),2.36(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值479.0;实测值478.9.

[0929] 

[0930] 实施例142:制备2-氟-6-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

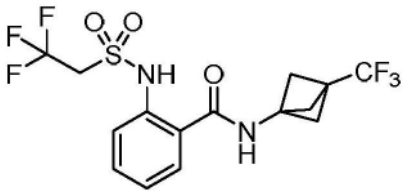
[0931] 步骤1:制备2-氟-6-(甲磺酰胺基)苯甲酸

[0932] 超声2-氨基-6-氟苯甲酸(2.1g,14mmol)和饱和碳酸氢钠水溶液(21mL)的混合物,然后向磁力搅拌的混合物中加入甲磺酰氯(1.3mL,16mmol)。加入1,4-二噁烷(12mL)并继续搅拌。用盐酸将该混合物酸化至约pH 1。没有观察到气体逸出。将该混合物分配于二氯甲烷。水相用二氯甲烷萃取三次。合并的有机萃取物用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的中间体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),10.50(s,1H),7.97(dd,J=8.8,6.3Hz,1H),7.80-7.68(m,2H),7.50-7.40(m,2H),7.35(dd,J=11.1,2.6Hz,1H),7.14(td,J=8.5,2.5Hz,1H),3.21(s,3H).

[0933] 步骤2:制备2-氟-6-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯

甲酰胺

[0934] 类似于通用合成4的步骤3,2-氟-6-(甲磺酰胺基)苯甲酸(88mg,0.38mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.05eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.51(s,1H),9.33(s,1H),7.48(td,J=8.3,6.4Hz,1H),7.33-7.23(m,1H),7.13(ddd,J=9.5,8.4,1.0Hz,1H),3.08(s,3H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值367.1;实测值367.0.

[0935] 

[0936] 实施例143:制备2-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0937] 步骤1:制备2-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯甲酸

[0938] 2-氨基苯甲酸(0.75g,5.5mmol)和吡啶(0.67mL,8.2mmol)在二氯甲烷(15mL)中的混合物在湿冰/丙酮浴中冷却,并用2,2,2-三氟乙基磺酰氯(1.0g,5.5mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液逐滴处理。随着湿冰/丙酮浴过夜融化,使搅拌的混合物逐渐升温至室温。加入盐酸水溶液(10%,约20mL)。产生的双相混悬液搅拌3天。过滤收集固体,用二氯甲烷洗涤,并干燥以提供所需的中间体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.26(s,1H),8.02(ddd,J=7.9,1.5,0.6Hz,1H),7.70-7.60(m,2H),7.24(ddd,J=7.9,6.7,1.8Hz,1H),4.83(q,J=9.8Hz,2H).

[0939] 步骤2:2-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

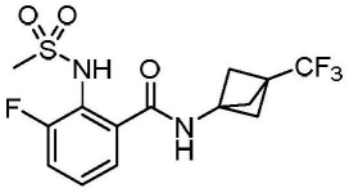
[0940] 类似于通用合成4的步骤3,2-((2,2,2-三氟乙基)磺酰胺基)苯甲酸(0.10g,0.35mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.05eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.62(s,1H),9.59(s,1H),7.86-7.78(m,1H),7.60-7.54(m,2H),7.23(ddd,J=8.3,5.1,3.4Hz,1H),4.77(q,J=9.8Hz,2H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值417.1;实测值417.0.

[0941] 

[0942] 实施例144:制备N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((三氟甲基)磺酰胺基)苯甲酰胺

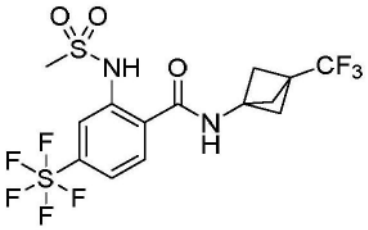
[0943] 2-((三氟甲基)磺酰胺基)苯甲酸(0.10g,0.37mmol)和亚硫酰氯(0.46mL,6.3mmol)的密封的混合物在85℃下加热过夜。减压浓缩该混合物并从甲苯中共蒸发一次。推定的酰氯被二氯甲烷(1mL)吸收并逐滴添加到3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(70mg,0.37mmol)和碳酸氢钠(0.16g,1.9mmol)在二氯甲烷(3mL)的混悬液中。该混合物室温下搅拌约10天。然后将该混合物在乙酸乙酯和1%盐酸水溶液之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过

滤,并减压浓缩至干。残余物通过反相HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.93(s,1H),7.75(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.48(td,J=7.7,7.2,1.6Hz,1H),7.41(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值403.1;实测值403.1.

[0944] 

[0945] 实施例145:制备3-氟-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0946] 类似于通用合成4的步骤3,3-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(Enamine,0.13g,0.54mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.05eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),9.29(s,1H),7.45(ddd,J=10.1,7.2,2.6Hz,1H),7.38(m,2H),3.09(s,3H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值367.1;实测值367.0.

[0947] 

[0948] 实施例146:制备2-(甲磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0949] 步骤1:制备2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸

[0950] 在压力容器中,4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸)(10g,41mmol))作为混悬液置于硝酸(发烟,98%,80mL)并进行超声处理,得到均匀的悬浮液。加入硫酸(发烟硫酸,5ml)。将容器密封,并将悬浮液在100℃下搅拌两天。冷却至室温后,将该悬浮液倒入冰(约800g)中并剧烈涡旋。通过过滤收集固体,以提供所需的物质。通过滤液的萃取后处理获得额外的物质。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值291.98;实测值291.77.

[0951] 步骤2:制备2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸

[0952] 雷尼镍(约2mL)的水性浆料加入2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(2.9,9.8mmol)在甲醇(100mL)中的溶液。产生的悬浮液在氢气氛下搅拌三小时然后通过硅藻土垫过滤。减压浓缩滤液,得到所需物质。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值264.00;实测值263.96.

[0953] 步骤3:制备2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸甲酯

[0954] 通过注射器5分钟内向冷却的(冰水浴)在2-甲基四氢呋喃(50mL)中的2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(2.45mmol)和甲醇(10mL)的混合物中加入2.0M三甲基甲硅烷基重氮甲烷的正己烷(1.8mL,3.7mmol)溶液。在室温下搅拌过夜后,该混合物在冰水浴中冷却并加入乙酸(3mL)淬灭。减压浓缩该混合物,所得残余物通过快速色谱法(硅胶)纯化以得到

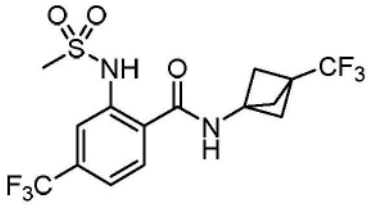
所需物质。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值278.02;实测值277.94.

[0955] 步骤4:制备2-(甲磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸

[0956] 以类似于通过2-氨基-4-氟苯甲酸甲酯提供4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(通用合成1,步骤1和2)的方法通过2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸甲酯制备标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值339.98;实测值340.16.

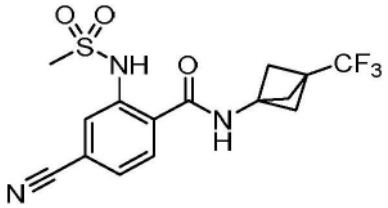
[0957] 步骤5:制备2-(甲磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0958] 类似于通用合成4的步骤3,2-(甲磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(98mg,0.29mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.2eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.88(s,1H),9.72(s,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.94(d,J=2.3Hz,1H),7.78(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),3.18(s,3H),2.37(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值473.0;实测值473.3.

[0959] 

[0960] 实施例147:制备2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0961] 类似于通用合成4的步骤3,2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(0.13g,0.45mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.05eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),9.73(s,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.79(d,J=1.7Hz,1H),7.58(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),3.21(s,3H),2.37(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值415.1;实测值415.4.

[0962] 

[0963] 实施例148:制备4-氰基-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0964] 步骤1:制备4-碘-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸

[0965] 以类似于提供2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸的方法通过2-氨基-4-碘苯甲酸甲酯制备标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值339.92;实测值340.04.

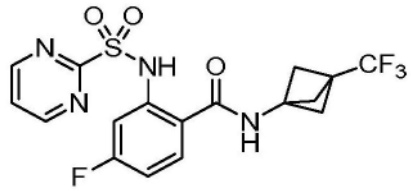
[0966] 步骤2:制备4-氰基-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸

[0967] 4-碘-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(0.95g,2.8mmol)和氰化亚铜(0.32g,3.6mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,5mL)的混合物在140℃下搅拌过夜。将该混合物通过硅藻土垫过滤,减压浓缩滤液。残余物吸收于水(约25mL)中,用N,N-乙二胺(约5mL)处理,然后用10%盐酸水溶液酸化。将水溶液混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取物用水、10%盐酸水溶液和饱和氯化钠水溶液分别洗涤一次。合并的有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以提

供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值239.02;实测值239.03.

[0968] 步骤3:制备4-氰基-2-(甲磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0969] 类似于通用合成4的步骤3,4-氰基-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(0.12g,0.50mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.05eq)偶联以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.95(s,1H),9.73(s,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.86(d,J=1.5Hz,1H),7.67(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),3.28(s,3H),2.36(s,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值372.1;实测值372.3.

[0970] 

[0971] 实施例149:制备4-氟-2-(嘧啶-2-磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0972] 步骤1:制备4-氟-2-(N-(嘧啶-2-基磺酰基)嘧啶-2-磺酰胺基)苯甲酸甲酯

[0973] 将2-巯基嘧啶(1.1g,10mmoL,1.0当量)在二氯甲烷(50mL)和含有25wt%的氯化钙的1M盐酸溶液(50mL)的混合物中的混悬液超声至均质,然后冷却至内部温度为-30至-25℃。氯化钙六水合物(38g)溶于次氯酸钠(8.25%溶液,1M,33mL,33mmoL,3.3当量),并将所得的澄清溶液逐滴添加至搅拌的2-巯基噻吩溶液中,同时将内部温度保持在-30至-25℃。将所得浆液在-30至-25℃(内部温度)搅拌15分钟,然后用冰/水(50mL)稀释,然后倒入分液漏斗(用冰水预冷却)中。快速分离有机相并收集于在干冰-丙酮浴中冷却的烧瓶中。在搅拌时加入2-氨基-4-氟苯甲酸甲酯(3.4g,20mmoL,2.0eq)。将烧瓶移至冰水浴中,并将混合物在0℃搅拌60分钟。向所得到的悬浮液中加入无水硫酸镁。将该浆料过滤并减压浓缩。残余物吸收于热甲苯,得到悬浮液,将其过滤后回收未反应的2-氨基-4-氟苯甲酸甲酯。通过快速色谱法(硅胶)纯化浓缩的滤液,以提供所需的中间体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),9.03(d,J=4.9Hz,2H),8.71(d,J=4.8Hz,2H),7.99(dd,J=8.9,6.5Hz,1H),7.81(t,J=4.9Hz,1H),7.47-7.31(m,2H),7.08(td,J=8.5,2.5Hz,1H),3.85(s,3H).

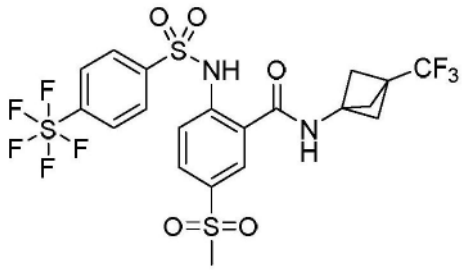
[0974] 步骤2:制备4-氟-2-(嘧啶-2-磺酰胺基)苯甲酸

[0975] 4-氟-2-(N-(嘧啶-2-基磺酰基)嘧啶-2-磺酰胺基)苯甲酸甲酯(0.92g,2.0mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液用氢氧化钠水溶液(4M,2.0mL,8.1mmol)处理。将水加到所得的悬浮液中,得到均匀的混合物,在室温下搅拌4小时,然后冷藏过夜。加入另外体积的氢氧化钠溶液(0.5mL)。反应完成后,通过添加10%盐酸水溶液将该混合物酸化至约pH 1。将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩至干。将残余物与热异丙醇一起研磨。冷却后,过滤收集固体,用冷异丙醇洗涤,并干燥以提供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值296.02;实测值296.17.

[0976] 步骤3:制备4-氟-2-(嘧啶-2-磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0977] 按照通用合成4,4-氟-2-(嘧啶-2-磺酰胺基)苯甲酸(86mg,0.29mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.32mmoL,1.1eq)在步骤3偶联以提供所需的产物。^{1}H

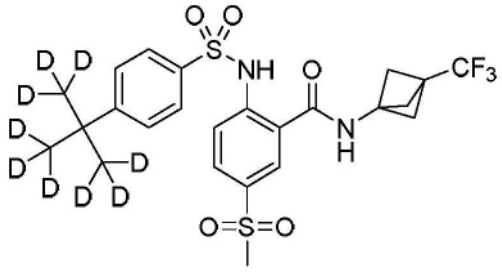
NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),9.62(s,1H),9.02(d,J=4.9Hz,2H),7.87(dd,J=8.9,6.2Hz,1H),7.81(t,J=4.9Hz,1H),7.33(dd,J=11.0,2.6Hz,1H),7.15-6.94(m,1H),2.36(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值431.07;实测值431.06.

[0978] 

[0979] 实施例150:制备5-(甲磺酰基)-2-((4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0980] 制备5-(甲磺酰基)-2-((4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0981] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-5-(甲磺酰基)苯甲酸甲酯(在本文件的其他地方描述过,0.40g,1.7mmol)和4-(五氟硫烷基)苯磺酰氯(1.0eq)和在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.27mmoL,1.1eq)合成所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.01(bs,1H),9.88(s,1H),8.27(d,J=2.1Hz,1H),8.16(m,2H),8.09(m,2H),8.00(m,1H),7.65(d,J=8.7Hz,1H),3.19(s,3H),2.34(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值615.0;实测值614.9.

[0982] 

[0983] 实施例151:制备2-((4-(2-(甲基-d3)丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)苯基)磺酰胺基)-5-(甲磺酰基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

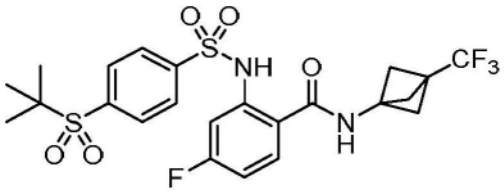
[0984] 步骤1:制备2-氨基-5-(甲磺酰基)苯甲酸甲酯

[0985] 通过注射器向冷却的(冰水浴)2-氨基-5-(甲磺酰基)苯甲酸(1.7g,7.8mmol)在四氢呋喃(30mL)和甲醇(5mL)中的混合物中添加2.0M三甲基甲硅烷基重氮甲烷的正己烷(5.8mL,12mmol)溶液。将该混合物在冷却浴中搅拌10分钟后移开。在室温下搅拌20分钟后,该混合物通过加入乙酸(约1mL)淬灭。减压浓缩该混合物,并将生成的残余物从甲苯中共蒸发一次提供所需的物质。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值230.04;实测值229.92.

[0986] 步骤2:制备2-((4-(2-(甲基-d_3)丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)苯基)磺酰胺基)-5-(甲磺酰基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

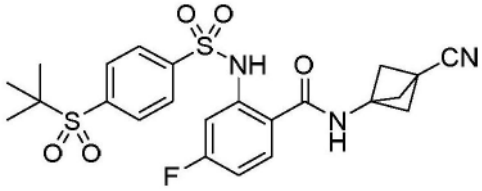
[0987] 按照通用合成4,在步骤1中使用4-(2-(甲基-d3)丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)苯磺酰氯(2.1mmol)和2-氨基-5-(甲磺酰基)苯甲酸甲酯(1.7mmol)并在步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.32mmoL,1.2当量)合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),9.85(s,1H),8.28(d,J=2.1Hz,1H),8.00(d,J=8.8Hz,

1H),7.82(d,J＝8.6Hz,2H),7.69(d,J＝8.8Hz,1H),7.62(d,J＝8.5Hz,2H),3.18(s,3H),2.37(s,6H).LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值554.2;实测值554.1.

[0988] 

[0989] 实施例152:制备2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[0990] 按照通用合成4,在步骤3中偶联2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸(0.15g,0.31mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.1eq)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),9.46(s,1H),7.99(s,4H),7.77(dd,J＝8.9,6.2Hz,1H),7.25(dd,J＝10.5,2.6Hz,1H),7.12(m,1H),2.29(s,6H),1.21(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值549.11;实测值548.95.

[0991] 

[0992] 实施例153:制备2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-氟苯甲酰胺

[0993] 步骤1:制备4-氟-2-((4-碘苯基)磺酰胺基)苯甲酸甲酯

[0994] 根据通用合成4,通过2-氨基-4-氟苯甲酸甲酯(1.0g,5.9mmol)和4-碘苯磺酰氯制备标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值435.94;实测值435.80.

[0995] 步骤2:制备三丁基(叔丁基硫基)锡烷

[0996] 在剧烈的磁力搅拌下,在氩气下向2-甲基-2-丙硫醇(1.3g,15mmol)和三乙胺(2.5mL,18mmol)的干四氯化碳(100mL)溶液中在20分钟内逐滴添加三丁基氯化锡(4.1mL,15mmol)。将悬浮液在室温下搅拌2天,并使其静置过夜,再持续一天。将该悬浮液通过硅藻土垫过滤。依次用5%乙酸水溶液(100mL)和水(100mL)洗涤滤液。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩以得到推定的所需中间体,将其直接使用而无需进一步纯化。

[0997] 步骤3:制备2-((4-(叔丁基硫基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸甲酯

[0998] 将4-氟-2-((4-碘苯基)磺酰胺基)苯甲酸甲酯(0.90g,2.1mmol),三丁基(叔丁基硫基)锡烷(1.6g,4.2mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.18g,0.16mmoL,7.5mol%)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,10mL)中的混合物在微波反应器中于130℃加热30分钟。冷却后,将混合物在减压下浓缩,将残余物用二乙醚稀释,并用10%氟化钾水溶液洗涤3次。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩得到所需的粗品中间体,其直接使用而无需进一步纯化。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值398.08;实测值397.89.

[0999] 步骤4:制备2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸甲酯

[1000] 粗品2-((4-(叔丁基硫基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(假定2.1mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液在冰水浴中冷却同时搅拌下一次性加入3-氯过氧苯甲酸(mCPBA,≤

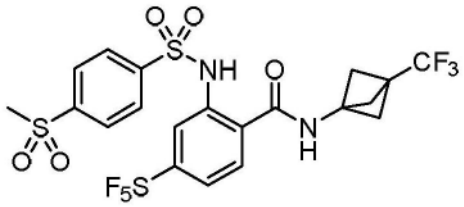
77%,1.4g,6.2mmol)。10分钟后将混合物从冷却浴中移出。搅拌约2.5小时后,加入另一部分3-氯过氧苯甲酸(mCPBA,≤77%,0.60g,2.7mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值428.07;实测值428.18.

[1001] 步骤5:制备2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸

[1002] 色谱分离的2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(0.66g,1.5mmol)在四氢呋喃/甲醇/水(2:2:1,15mL)的混合物用氢氧化钠(0.37g,9.2mmol)处理,然后超声处理10分钟,轻轻加热以促进均匀性。在室温下放置90分钟后,该混合物用10%盐酸水溶液酸化。将酸性混合物水溶液用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值414.06;实测值414.13.

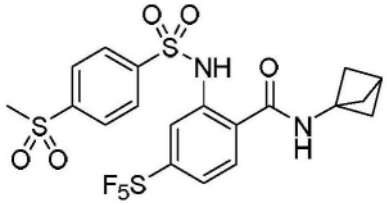
[1003] 步骤6:制备2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-氟苯甲酰胺

[1004] 按照通用合成4,在步骤3中偶联2-((4-(叔丁基磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-氟苯甲酸(0.15g,0.31mmol)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(1.1eq)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.72(s,1H),9.45(s,1H),7.99(s,4H),7.74(dd,J=9.0,6.2Hz,1H),7.24(dd,J=10.5,2.6Hz,1H),7.11(td,J=8.5,2.6Hz,1H),2.53(s,6H),1.22(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值506.11;实测值505.95.

[1005] 

[1006] 实施例154:制备2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

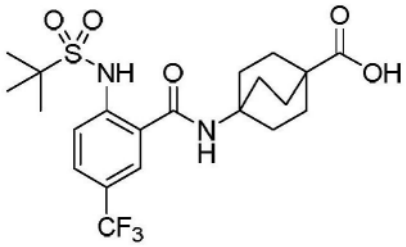
[1007] 按照通用合成4,在步骤3中偶联2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(0.15g,0.31mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.1eq)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(bs,1H),9.62(bs,1H),8.13(m,2H),7.95(m,2H),7.83(m,2H),7.76(m,1H),3.28(s,3H),2.30(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值615.03;实测值614.92.

[1008] 

[1009] 实施例155:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((4-(甲磺酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

[1010] 按照通用合成4在步骤1中使用2-氨基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸甲酯(在本文件的其他地方描述过,1.0g,3.6mmol)和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(1.0eq)并在步骤3中使用

双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.31mmoL,1.1eq)合成所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 11.51(s,1H),9.42(s,1H),8.12(d,J=8.5Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.81-7.73(m,2H),3.27(s,3H),2.48(s,1H),2.06(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值547.04;实测值546.95.

[1011] 

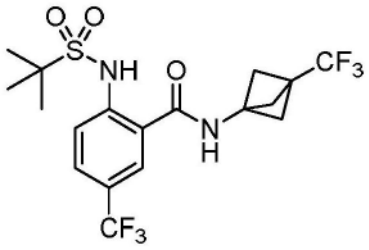
[1012] 实施例156:制备4-(2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺)双环[2.2.2]辛酸

[1013] 步骤1:制备4-(2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯

[1014] 按照通用合成4,在步骤3中2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.22g,0.67mmol)与4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯盐酸盐(1.1eq)偶联,经过快速色谱后提供所需产物。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值491.17;实测值490.91.

[1015] 步骤2:制备4-(2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺)双环[2.2.2]辛酸

[1016] 4-(2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(0.12g,0.25mmol)在四氢呋喃/甲醇/水(2:2:1,15mL)中的混合物用氢氧化钠(60mg,1.5mmol)处理并在65℃下加热一小时。该混合物用10%盐酸酸化并减压浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.50(s,1H),8.02(d,J=2.1Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.83(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),2.04-1.94(m,6H),1.85-1.74(m,6H),1.29(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值475.16;实测值475.32.

[1017] 

[1018] 实施例157:制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1019] 步骤1:制备2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1020] 通过注射器向冷却的(冰水浴)2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.5g,7.9mmol)在四氢呋喃(50mL)和甲醇(10mL)中的混合物中逐滴添加0.6M的三甲基甲硅烷基重氮甲烷在正己烷(TCI America,16mL,9.9mmol)中的溶液。LC/MS分析确认起始酸已消耗后,加入乙酸(约3mL)。减压浓缩该混合物,并在不进一步纯化的情况下将推定的所需中间体继续进行后面的步骤。

[1021] 步骤2:制备2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1022] 按照通用合成3的步骤3,2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.6g,7.9mmol)与2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.2eq)偶联。经过水后处理后,粗品残余物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值324.08;实测值323.79.

[1023] 步骤3:制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

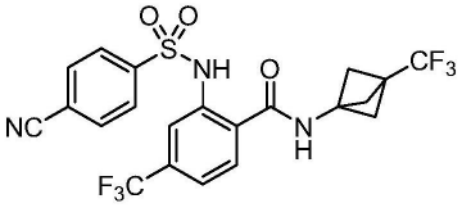
[1024] 向2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.4g,4.4mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(mCPBA,≤77%,1.5g,6.6mmol)。将该均匀混合物室温下搅拌过夜然后用乙酸乙酯(约100mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(3×50mL)洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以得到所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值338.08;实测值338.14.

[1025] 步骤4:制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[1026] 2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.5g,4.4mmol)在四氢呋喃/甲醇/水(2:2:1,30mL)中的混合物用氢氧化钠(1.1g,26mmol)处理。轻轻加热促进均匀性后,该混合物在室温下搅拌过夜。完成后,该混合物用10%盐酸水溶液酸洗。将水溶液混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值324.06;实测值324.08.

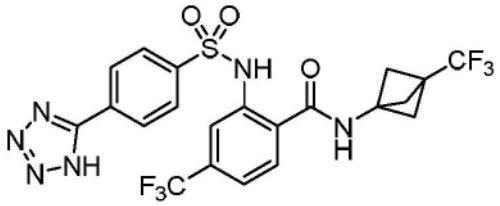
[1027] 步骤5:制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1028] 按照通用合成4,在步骤3中,2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.13g,0.40mmol)与3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.1eq)偶联提供所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(s,1H),9.89(s,1H),8.18(d,J=2.1Hz,1H),7.94(d,J=8.9Hz,1H),7.88(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),2.38(s,6H),1.31(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值459.11;实测值458.75.

[1029] 

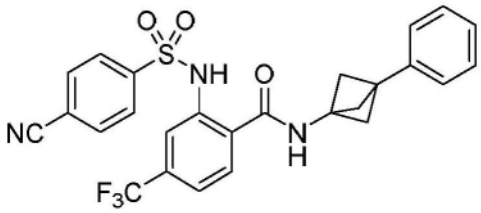
[1030] 实施例158:制备2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1031] 将2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.15g,0.39mmol)吸收于2-甲基四氢呋喃(3mL)并逐滴添加至3-三氟甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(80mg,0.42mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.40mL,2.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物中。将该反应混合物在55℃搅拌过夜,浓缩,并通过快速色谱法纯化(硅胶)。将残余物从乙腈/水中重结晶。过滤,用水洗涤,并真空干燥以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),9.59(s,1H),8.06(d,J=8.5Hz,2H),7.89-7.80(m,3H),7.65(s,1H),7.63(s,1H),2.32(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值504.07;实测值504.03.

[1032] 

[1033] 实施例159:制备2-((4-(1H-四唑-5-基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1034] 在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.27g,0.53mmol)、叠氮化钠(0.10g,1.6mmol)和三乙胺盐酸盐(0.22g,1.6mmol)的混合物在微波反应器中于130℃加热2小时。反应混合物用乙酸乙酯,10%盐酸和冰稀释。将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.19(d,J=8.6Hz,2H),7.90(d,J=8.5Hz,2H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.69(d,J=1.8Hz,1H),7.59(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),2.28(s,6H)。LCMS-ESI^{+}(m/z):[M+H]$^{+}$计算值547.09;实测值547.06.

[1035] 

[1036] 实施例160:制备2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1037] 步骤1:制备2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1038] 按照通用合成4,在步骤1中使用4-氰基苯磺酰氯(2.0g,10mmoL,1.1eq)和2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.0g,9.1mmoL,1.0eq)合成粗品标题中间体。LCMS-ESI^{-}(m/z):[M-H]$^{-}$计算值383.04;实测值383.21.

[1039] 步骤2:制备2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸

[1040] 粗品2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的2-甲基四氢呋喃(50mL)溶液依次用水(10mL)和一水合氢氧化锂(0.90g,22mmoL,3.0eq)处理。该混合物室温下搅拌过夜然后用10%盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以得到所需的中间体。LCMS-ESI^{-}(m/z):[M-H]$^{-}$计算值369.02;实测值369.07.

[1041] 步骤3:制备2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氯

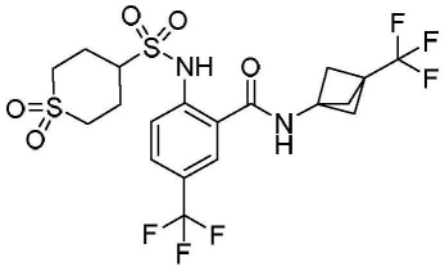
[1042] 2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(0.57g,1.5mmol)在氯苯(8mL)中的混合物用亚硫酰氯(2.2mL,31mmol)处理然后150℃加热约30分钟。然后将混合物减压浓缩,与甲苯共蒸发一次,并无需进一步纯化用于后面的步骤。

[1043] 步骤4:制备2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1044] 2-((4-氰基苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.15g,0.39mmol)吸收于2-甲基四氢呋喃(3mL)中并逐滴添加至3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(83mg,0.42mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.40mL,2.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物中。将反应混合物在55℃搅拌过夜,浓缩,并通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),9.49(s,1H),8.07(d,J=8.5Hz,2H),7.89(d,J=8.2Hz,1H),7.86(d,J=8.5Hz,2H),7.69(d,J=1.7Hz,1H),7.63(d,J=8.2Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.31-7.20(m,3H),2.33(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值512.12;实测值512.02.

[1045] 

[1046] 实施例161:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺按照通用合成6,2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(0.15g,0.39mmol)与4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(含有杂质4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酰胺盐酸盐,85mg,约0.46mmol)偶联,经过快速色谱法(硅胶)以提供所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.37(s,1H),8.48(s,1H),8.14(s,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),1.99(s,12H),1.28(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值516.13;实测值515.80.

[1047] 

[1048] 实施例162:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

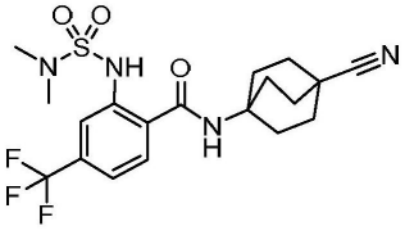
[1049] 步骤1:制备四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物

[1050] 1,1-二氧-1λ^6-硫烷-4-磺酰氯(0.21g,0.90mmol)在2-甲基四氢呋喃(1mL)中的混合物加入冰浴冷却的氢氧化铵(1.2mL,9.0mmol)溶液。该装有磺酰氯的小瓶用1:1的氢氧化铵溶液/对二噁烷(2mL)的混合物冲洗。将该混合物搅拌过夜并逐渐温热至室温。减压浓缩该混合物,去除大部分挥发物。过滤收集固体,用水洗涤,并干燥以得到所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值212.01;实测值212.01

[1051] 步骤2:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1052] 根据通用合成8,四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.12g,0.55mmol)与2-碘-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.22g,0.48mmol)偶联以提供所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.73(s,1H),9.89(s,1H),8.24(m,1H),

7.94(d,J＝8.6Hz,1H),7.78(d,J＝8.8Hz,1H),3.78(m,1H),3.29-3.09(m,4H),2.45-2.35(m,2H),2.38(s,6H),2.18-1.95(m,2H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值533.07;实测值533.24.

[1053] 

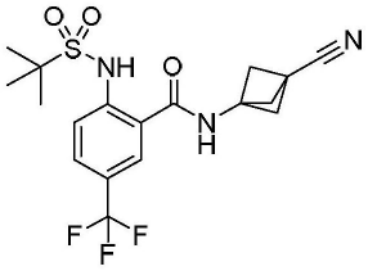
[1054] 实施例163:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1055] 步骤1:制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯甲酸

[1056] 2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸(5.2g,25mmol)添加至氢氧化钠水溶液(1M,51mL,51mmol)。将该悬浮液超声处理约10分钟,然后转移到搅拌的板(stirring plate)上。通过移液管向快速搅拌的混合物中添加N,N-二甲基氨磺酰氯(8.2mL,76mmol)在甲苯(125mL)中的溶液。该反应容器装有回流冷凝器,并在100℃加热过夜。使反应混合物冷却至室温。有机相用1M氢氧化钠溶液洗涤一次,然后用水洗涤。合并的萃取物用盐酸酸化,得到沉淀物,将其通过过滤收集,用水洗涤,并干燥。通过RP-HPLC纯化滤饼中的内容物(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值311.04;实测值311.02.

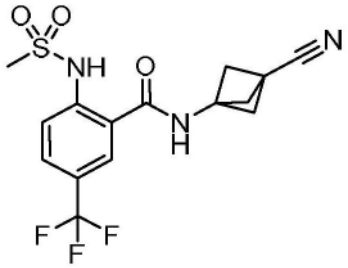
[1057] 步骤2:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1058] 根据通用合成10,通过2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(0.18g,0.57mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(0.11g,0.60mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.55(s,1H),8.40(s,1H),7.90(d,J＝8.2Hz,1H),7.74(d,J＝1.7Hz,1H),7.54(d,J＝8.0Hz,1H),2.71(s,6H),2.00(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值443.14;实测值443.28.

[1059] 

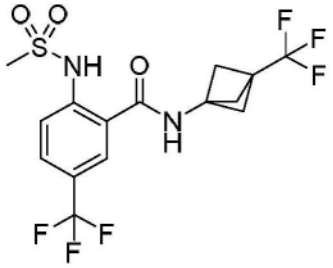
[1060] 实施例164:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1061] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.12g,0.38mmol)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈盐酸盐(60mg,0.41mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.37(s,1H),9.86(s,1H),8.15(m,1H),7.92(d,J＝8.9Hz,1H),7.87(dd,J＝9.0,2.0Hz,1H),2.62(s,6H),1.31(s,9H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值414.12;实测值414.21.

[1062] 

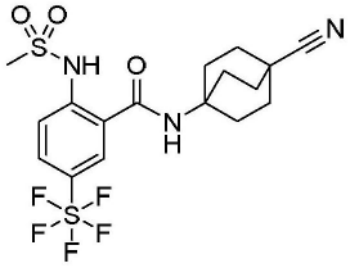
[1063] 实施例165:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5(三氟甲基)苯甲酰胺

[1064] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(98mg,0.35mmol)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈盐酸盐(55mg,0.38mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),9.79(s,1H),8.18(m,1H),7.91(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.73(d,J=8.7Hz,1H),3.26(s,3H),2.62(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值372.07;实测值372.12.

[1065] 

[1066] 实施例166:制备2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

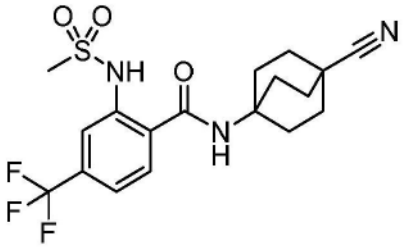
[1067] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(87mg,0.31mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(63mg,0.34mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),9.82(s,1H),8.23(d,J=2.6Hz,1H),7.91(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.73(d,J=8.7Hz,1H),3.27(s,3H),2.38(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值415.06;实测值415.15.

[1068] 

[1069] 实施例167:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

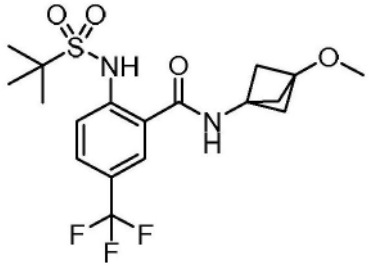
[1070] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(0.17g,0.49mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(0.10g,0.54mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H),8.47(s,1H),8.14(d,J=2.6Hz,1H),8.03(dd,J=9.2,2.7Hz,1H),7.65(d,J=9.1Hz,1H),3.23(s,3H),2.00(s,12H).

[1071] LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值472.09;实测值472.23.

[1072] 

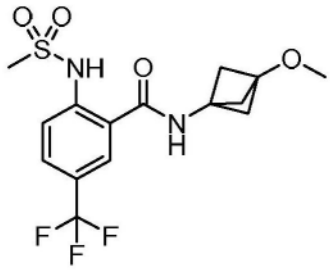
[1073] 实施例168:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1074] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(0.15g,0.52mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(0.10g,0.55mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.35(s,1H),8.30(s,1H),7.87(d,J=8.1Hz,1H),7.71(d,J=1.7Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),3.14(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值414.12;实测值414.22.

[1075] 

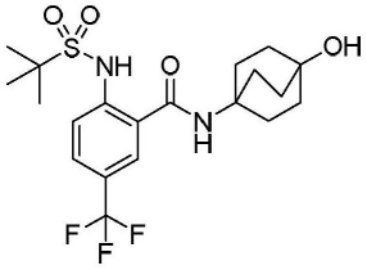
[1076] 实施例169:制备2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1077] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.12g,0.38mmol)和3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(62mg,0.41mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.50(s,1H),9.76(s,1H),8.19(m,1H),7.92(d,J=8.9Hz,1H),7.86(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),3.24(s,3H),2.21(s,6H),1.30(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值419.13;实测值419.22.

[1078] 

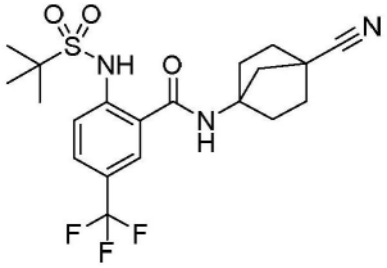
[1079] 实施例170:制备N-(3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1080] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(98mg,0.35mmol)和3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(57mg,0.38mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.66(s,1H),9.69(s,1H),8.25(d,J=2.1Hz,1H),7.90(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.72(d,J=8.6Hz,1H),3.26(s,3H),3.24(s,3H),2.21(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值377.09;实测值377.13.

[1081] 

[1082] 实施例171:2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1083] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.14g,0.43mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-醇盐酸盐(83mg,0.47mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.91(s,1H),8.45(s,1H),8.00(d,J=2.0Hz,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.82(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),2.05(m,6H),1.62(m,6H),1.28(s,9H).LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值447.16;实测值447.29.

[1084] 

[1085] 实施例172:N-(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1086] 步骤1:制备4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸

[1087] 向搅拌的4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸盐酸盐(1.1g,5.6mmol)的1N NaOH溶液(17mL,17mmol)溶液中添加二碳酸叔丁酯(1.5g,6.7mmol)的二噁烷(8mL)溶液.该反应混合物室温下搅拌2天。将水加入到该反应混合物,然后用正己烷萃取一次。将水相用10%柠檬酸水溶液酸化,得到白色沉淀,将其通过过滤收集,用水洗涤,并干燥以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M-异丁烯(isobutylene)+H]$^+$计算值200.21;实测值200.03.

[1088] 步骤2:制备(4-氨基甲酰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1089] 向4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸(1.1g,4.4mmol)在2-甲基四氢呋喃(10mL)中的混悬液中一次性添加1,1'-羰基二咪唑(0.86g,5.3mmol)。经过一个小时的搅拌,加入氢氧化铵溶液(28-30%,基于NH_3,6mL)。加入额外体积的2-甲基四氢呋喃(5mL),并将该反应混合物搅拌过夜。过滤固体提供所需的中间体。通过添加10%柠檬酸溶液和10%盐酸水溶液酸化滤液。将该酸性混合物水溶液用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩提供额外的产物(crop)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值255.16;实测值255.09.

[1090] 步骤3:制备(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1091] 在磁力搅拌下将三氯氧磷(2.0mL,22mmol)加入到冷却的(冰-水浴)(4-氨基甲酰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g,4.3mmol)的吡啶(17mL)溶液。将反应混合物在浴中搅拌5分钟,然后在除去浴后保持60分钟。将该混合物加入约200mL冰水。所得的

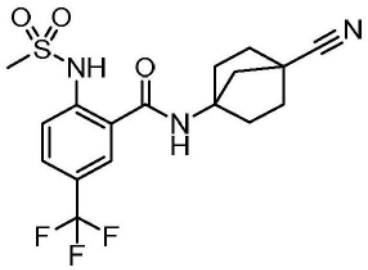
混合物水溶液用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取物分别用10％盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤一次，用无水硫酸镁干燥，过滤，并减压浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z)：[M+H]$^+$计算值237.15；实测值236.85.

[1092] 步骤4：制备4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲腈盐酸盐

[1093] (4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g，4.7mmol)吸收于二噁烷(10mL)中。加入氯化氢的二噁烷(4N，50mL，200mmol)溶液。在室温下搅拌过夜后，将该反应混合物减压浓缩。固体残余物被吸收于乙酸乙酯中，过滤收集，并干燥以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z)：[M+H]$^+$计算值137.10；实测值136.96.

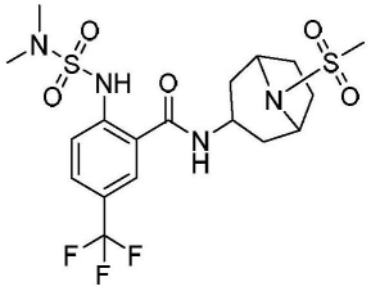
[1094] 步骤5：制备N-(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1095] 根据通用合成10，通过2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.10g，0.31mmol)和4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲腈盐酸盐(56mg，0.32mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ11.16(s，1H)，9.32(s，1H)，8.16(d，J＝2.0Hz，1H)，7.92(d，J＝8.8Hz，1H)，7.86(dd，J＝8.9，2.0Hz，1H)，2.20(s，2H)，2.06(m，2H)，1.94(m，6H)，1.29(s，9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z)：[M-H]$^-$计算值442.15；实测值442.27.

[1096] 

[1097] 实施例173：N-(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1098] 根据通用合成10，通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(100mg，0.35mmol)和4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲腈盐酸盐(64mg，0.37mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ11.30(s，1H)，9.21(s，1H)，8.21(d，J＝2.0Hz，1H)，7.89(dd，J＝8.7，2.1Hz，1H)，7.71(d，J＝8.7Hz，1H)，3.25(s，3H)，2.21(s，2H)，2.11-1.84(m，8H)。LCMS-ESI$^-$(m/z)：[M-H]$^-$计算值400.10；实测值400.17.

[1099] 

[1100] 实施例174：2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-N-(8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

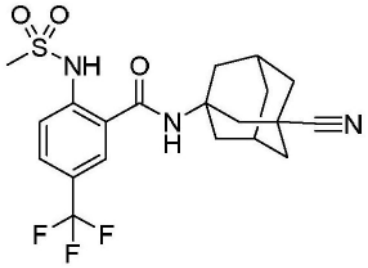
[1101] 步骤1：制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[1102] 通过2-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.0g，9.7mmol)以与通过2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯甲酸类似的方法制备标

题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值311.04;实测值311.04.

[1103] 步骤2:制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-N-(8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1104] 根据通用合成10,通过2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(91mg,0.29mmol)和8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(63mg,0.31mmol)制备标题化合物,为非对映异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.69(s,1H,非对映异构体1),11.11(s,1H,非对映异构体2),8.97(d,J=7.9Hz,1H,非对映异构体1),8.71(d,J=4.3Hz,1H,非对映异构体2),8.22(m,1H,非对映异构体1),7.98(m,1H,非对映异构体2),7.89(m,2H,非对映异构体1和2),7.70(d,J=4.6Hz,1H,非对映异构体1),7.67(d,J=4.6Hz,1H,非对映异构体2),4.34(tt,J=11.8,5.8Hz,1H,非对映异构体1),4.20(m,2H,非对映异构体1),4.15(s,2H,非对映异构体2),4.06(dtd,J=7.3,4.8,2.3Hz,1H,非对映异构体2),2.96(s,3H,非对映异构体1),2.96(s,3H,非对映异构体2),2.76(s,6H,非对映异构体1),2.75(s,6H,非对映异构体2),2.18-2.08(m,2H),2.08-1.96(m,8H),1.93(dd,J=5.9,3.0Hz,1H,非对映异构体1),1.90(dd,J=6.1,2.8Hz,1H,非对映异构体2),1.85-1.68(m,4H)。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺计算值499.12;实测值498.91.

[1105] 

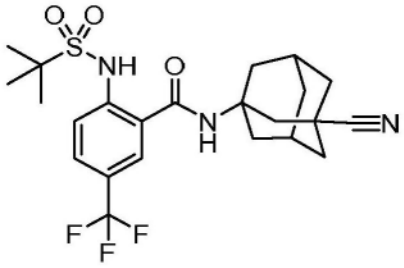
[1106] 实施例175:N-((1R,5R)-3-氰基金刚烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1107] 步骤1-3:制备3-氨基金刚烷-1-甲腈盐酸盐

[1108] 根据通过4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸提供4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲腈盐酸盐的顺序,通过3-((叔丁氧羰基)氨基)金刚烷-1-甲酸(2.0g,6.7mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺计算值177.13;实测值176.96.

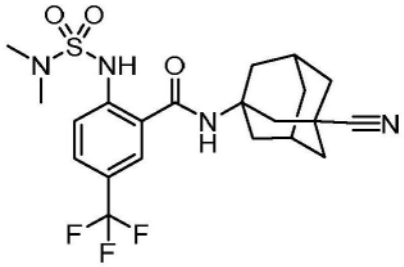
[1109] 步骤4:制备N-((1R,5R)-3-氰基金刚烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1110] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(104mg,0.37mmol)和3-氨基金刚烷-1-甲腈盐酸盐(78mg,0.37mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.46(s,1H),8.10(d,J=2.1Hz,1H),7.87(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.69(d,J=8.6Hz,1H),3.23(s,3H),2.40(s,2H),2.20-2.07(m,4H),2.02(m,2H),1.96(m,4H),1.64(m,2H)。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺计算值442.13;实测值442.02.

[1111] 

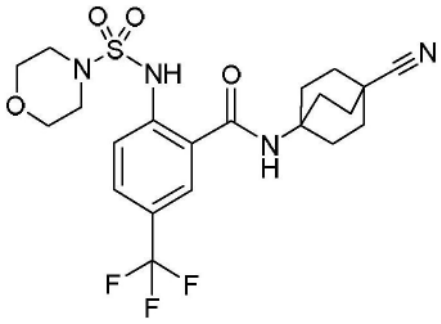
[1112] 实施例176:N-((1R,5R)-3-氰基金刚烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1113] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(121mg,0.37mmol)和3-氨基金刚烷-1-甲腈盐酸盐(83mg,0.39mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.78(s,1H),8.59(s,1H),8.06(m,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.84(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),2.39(s,2H),2.21-2.08(m,4H),2.06-1.99(m,2H),1.96(m,4H),1.64(m,2H),1.30(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值484.18;实测值483.79.

[1114] 

[1115] 实施例177:N-((1R,5R)-3-氰基金刚烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

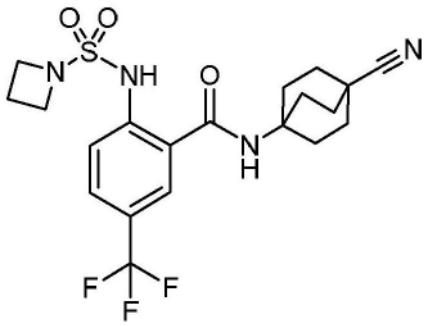
[1116] 根据通用合成10,通过2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(91mg,0.29mmol)和3-氨基金刚烷-1-甲腈盐酸盐(65mg,0.31mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.52(s,1H),8.10(d,J=2.1Hz,1H),7.87(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.68(d,J=8.7Hz,1H),2.75(s,6H),2.40(s,2H),2.22-2.08(m,4H),2.08-1.98(m,2H),1.98-1.91(m,4H),1.65(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值471.16;实测值470.91.

[1117] 

[1118] 实施例178:N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(吗啉-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

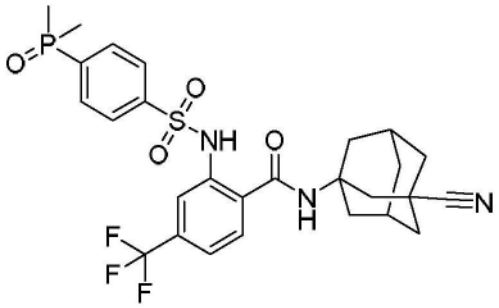
[1119] 根据通用合成8,通过N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.20g,0.45mmol)和吗啉-4-磺酰胺(0.22g,1.3mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.51(s,

1H),8.07(d,J＝2.1Hz,1H),7.87(dd,J＝8.8,2.2Hz,1H),7.71(d,J＝8.7Hz,1H),3.55(m,4H),3.08(m,4H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值485.15;实测值485.30.

[1120] 

[1121] 实施例179:2-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1122] 根据通用合成8,通过N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.20g,0.45mmol)和氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.18g,1.3mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),8.47(s,1H),8.07(d,J＝2.1Hz,1H),7.88(dd,J＝8.9,2.1Hz,1H),7.71(d,J＝8.7Hz,1H),3.80(t,J＝7.7Hz,4H),2.13(p,J＝7.7Hz,2H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值455.14;实测值455.29.

[1123] 

[1124] 实施例180:3-(氰基金刚烷-1-基)-2-((4-(二甲基磷酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1125] 步骤1:制备2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸

[1126] 2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(如前所述,0.58g,1.2mmol)在2-甲基四氢呋喃/甲醇/水(2:2:1,15mL)中的混合物用氢氧化钠(0.29g,7.2mmol)处理并在60℃下加热两个小时。冷却后,该碱性混合物用盐酸酸化然后用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值469.92;实测值470.01.

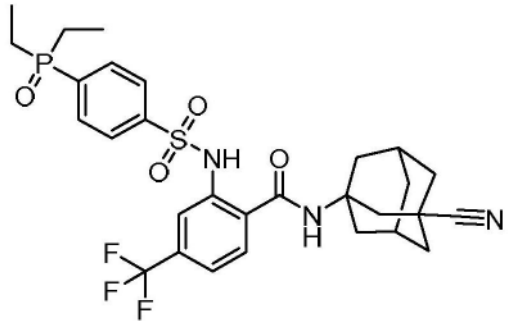
[1127] 步骤2:制备3-氰基金刚烷-1-基-2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1128] 根据通用合成7,通过2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(0.45g,0.96mmol)和3-氨基金刚烷-1-甲腈盐酸盐(0.20g,0.96mmol)制备标题中间体。进行水溶液处理后,将粗产物通过快速色谱法(硅胶)纯化。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值628.05;实测值628.29.

[1129] 步骤3:制备3-(氰基金刚烷-1-基)-2-((4-(二甲基磷酰基)苯基)磺酰胺基)-4-

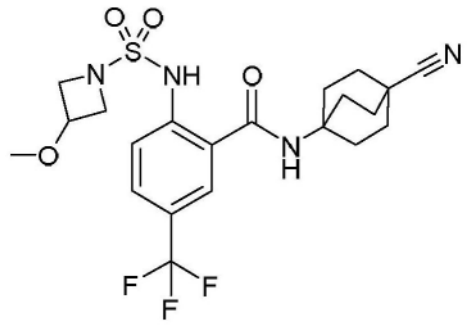
(三氟甲基)苯甲酰胺

[1130] 3-氰基金刚烷-1-基-2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(50mg,79μmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(XantPhos,2.8mg,4.8μmol)乙酸钯(II)(0.89mg,4.0μmol)、磷酸三钾(19mg,87μmol)和二甲基氧化膦(6.8mg,87μmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,0.5mL)中的混合物在微波反应器中在150℃加热20分钟。该反应混合物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.87(s,1H),8.26(s,1H),7.96(m,2H),7.83(m,3H),7.60(s,1H),7.57(s,1H),2.30(s,2H),2.17(m,2H),2.03(d,J=12.1Hz,2H),1.95(m,4H),1.91-1.81(m,2H),1.69(s,3H),1.65(s,3H),1.66-1.60(m,2H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值578.16;实测值578.36.

[1131] 

[1132] 实施例181:制备3-(氰基金刚烷-1-基)-2-((4-(二乙基磷酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

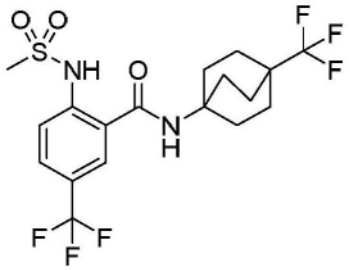
[1133] 3-氰基金刚烷-1-基-2-((4-碘苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(55mg,87μmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(XantPhos,3.0mg,5.2μmol)乙酸钯(II)(0.98mg,4.4μmol)、磷酸三钾(20mg,96μmol)和二乙基氧化膦(10mg,96μmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,0.5mL)中的混合物在微波反应器中在150℃加热40分钟。该反应混合物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),8.22(s,1H),7.91(m,2H),7.87-7.78(m,3H),7.59(bs,1H),7.44(d,J=1.8Hz,1H),2.31(s,2H),2.17(m,2H),2.09-2.01(m,2H),1.99-1.93(m,5H),1.93-1.83(m,3H),1.63(m,2H),1.27-0.98(m,2H),0.91(t,J=7.8Hz,3H),0.87(t,J=8.1Hz,3H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值606.19;实测值606.40.

[1134] 

[1135] 实施例182:N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-甲氧基氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

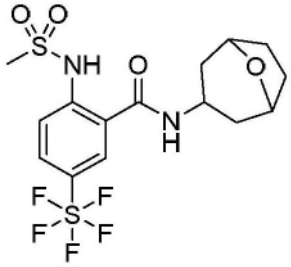
[1136] 根据通用合成8,通过N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.20g,0.45mmol)和3-甲氧基氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.15g,0.89mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.21

(s,1H),8.46(s,1H),8.09(d,J＝2.1Hz,1H),7.88(d,J＝8.6Hz,1H),7.71(d,J＝8.7Hz,1H),4.12(m,1H),3.98(m,2H),3.66(dd,J＝8.8,4.7Hz,2H),3.15(s,3H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值485.15;实测值485.31.

[1137] 

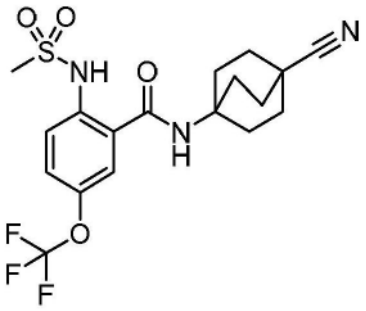
[1138] 实施例183:2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1139] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(100mg,0.35mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(85mg,0.37mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.45(s,1H),8.09(d,J＝2.1Hz,1H),7.86(dd,J＝8.8,2.1Hz,1H),7.68(d,J＝8.7Hz,1H),3.23(s,3H),2.03(m,6H),1.75(m,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值457.11;实测值457.22.

[1140] 

[1141] 实施例184:N-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

[1142] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(180mg,0.53mmol)和8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(74mg,0.58mmol)制备标题化合物,为非对映异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),8.76(d,J＝4.4Hz,1H),8.08(d,J＝2.7Hz,0.5H),8.05(m,1.5H),7.70(d,J＝8.9Hz,1H),4.29(dt,J＝6.0,3.5Hz,2H),4.01(dp,J＝9.3,3.2,2.5Hz,1H),3.25(s,3H),2.11-1.98(m,4H),1.85(m,2H),1.82-1.71(m,2H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值449.07;实测值449.23

[1143] 

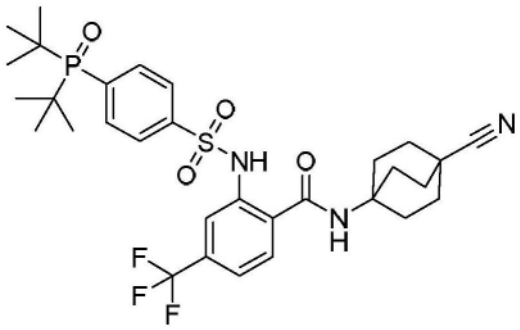
[1144] 实施例185:N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[1145] 步骤1:制备2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酸

[1146] 根据通用合成9,通过2-溴-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(1.0g,3.5mmol)和甲磺酰胺(1.0g,11mmol),制备标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值298.01;实测值297.96

[1147] 步骤2:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[1148] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(119mg,0.40mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(82mg,0.44mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.41(s,1H),8.21(s,1H),7.72(d,J=2.2Hz,1H),7.55(m,2H),3.12(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值430.11;实测值430.20.

[1149] 

[1150] 实施例186:N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-(二叔丁基磷酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1151] 步骤1:制备4-(二叔丁基磷酰基)苯磺酰胺

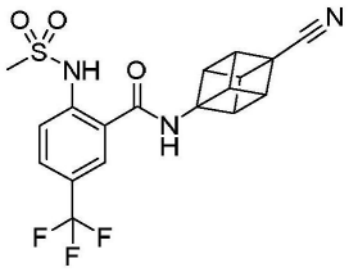
[1152] 在N,N-二甲基甲酰胺(DMF,13mL)中的二-叔丁基氧化膦(0.61g,3.8mmol)、4-碘苯磺酰胺(0.97g,3.4mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(XantPhos,0.12g,0.21mmol)、乙酸钯(II)(38mg,0.17mol)和磷酸三钾(0.80g,3.8mmol)混合物在微波反应器中于150℃加热4小时。冷却后,将混合物通过硅藻土的烧结垫过滤。减压浓缩滤液,并将所得残余物通过反相高效液相色谱法纯化(RP-HPLC,乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值318.12;实测值318.10.

[1153] 步骤2:制备2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1154] 根据通用合成7,通过2-溴-4-(三氟甲基)苯甲酸(1.6g,5.9mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.2g,6.2mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值399.04;实测值399.27.

[1155] 步骤3:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-(二叔丁基磷酰基)苯基)磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1156] 根据通用合成8,通过2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.11g,0.27mmol)和4-(二-叔丁基磷酰基)苯磺酰胺(0.17g,0.54mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.87(s,1H),8.14(s,1H),8.00(m,2H),7.87-7.74(m,3H),7.57(d,J=8.1Hz,1H),7.29(d,J=1.7Hz,1H),1.96(tt,J=10.2,5.7Hz,12H),1.15(s,9H),1.12(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值636.24;实测值636.42.

[1157] 

[1158] 实施例187:N-((2r,3R,4r,5S)-4-氰基立方烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1159] 步骤1:制备4-((叔丁氧羰基)氨基)立方烷-1-甲酸甲酯

[1160] 向搅拌的4-(甲氧基羰基)立方烷-1-甲酸(1.0g,4.8mmol)的叔丁醇(20mL)溶液中添加三乙胺(2.7mL,19mmol),然后添加二苯基磷酰基叠氮化物(1.6mL,7.3mmol)。将该反应混合物在回流下加热过夜。冷却后,通过快速色谱法(硅胶)纯化以提供所需的中间体。

[1161] LCMS-ESI$^+$(m/z):[M-Boc+H]$^+$计算值178.08;实测值178.00.

[1162] 步骤2:制备4-((叔丁氧羰基)氨基)立方烷-1-甲酸

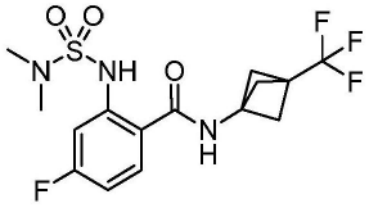
[1163] 氢氧化钠(0.29g,7.2mmol)加入到4-((叔丁氧羰基)氨基)立方烷-1-甲酸甲酯(1.0g,3.6mmol)的2-甲基四氢呋喃/甲醇/水(2:2:1,16mL)溶液。将该反应混合物超声处理10分钟,然后在室温下搅拌过夜。将该混合物用10%柠檬酸水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取物分别用水和饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值262.12;实测值262.25.

[1164] 步骤3-5:制备4-氨基立方烷-1-甲腈盐酸盐

[1165] 根据通过4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸提供4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲腈盐酸盐的顺序通过4-((叔丁氧羰基)氨基)立方烷-1-甲酸(0.96g,3.6mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值145.07;实测值144.93.

[1166] 步骤6:制备N-((2r,3R,4r,5S)-4-氰基立方烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1167] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(80mg,0.28mmol)和双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(48mg,0.30mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.62(s,1H),9.88(s,1H),8.28(d,J=2.1Hz,1H),7.91(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),4.30(m,6H),3.26(s,3H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值408.07;实测值408.06.

[1168] 

[1169] 实施例188:2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

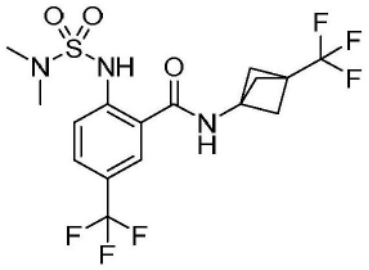
[1170] 步骤1:制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-氟苯甲酸

[1171] 通过2-氨基-4-氟苯甲酸(3.1g,9.7mmol)以与通过2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸

制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯甲酸类似的方法制备标题中间体LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值263.04;实测值262.86.

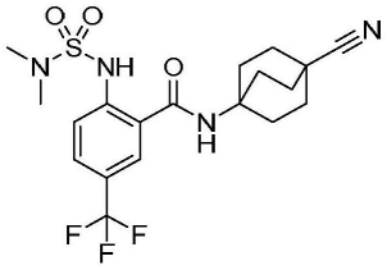
[1172] 步骤2:制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1173] 根据通用合成4,步骤3,通过2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-氟苯甲酸(119mg,0.40mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(80mg,0.43mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.48(s,1H),9.60(s,1H),7.91(dd,J=9.0,6.3Hz,1H),7.23(dd,J=11.2,2.6Hz,1H),7.03(td,J=8.6,2.6Hz,1H),2.73(s,6H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值394.09;实测值394.28.

[1174] 

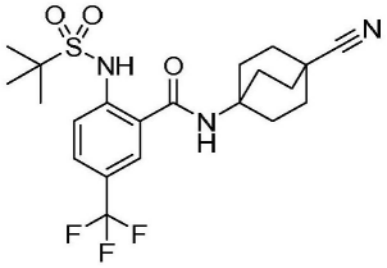
[1175] 实施例189:2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1176] 根据通用合成10,通过2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(82mg,0.26mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(54mg,0.29mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.57(s,1H),9.85(s,1H),8.22(d,J=1.0Hz,1H),7.91(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.68(d,J=8.7Hz,1H),2.76(s,6H),2.38(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值444.09;实测值444.14.

[1177] 

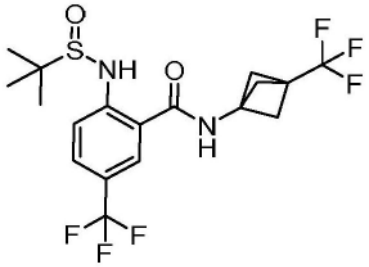
[1178] 实施例190:N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1179] 根据通用合成10,通过2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(82mg,0.26mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(54mg,0.29mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),8.47(s,1H),8.06(d,J=1.4Hz,1H),7.86(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),2.73(s,6H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值443.14;实测值443.27.

[1180] 

[1181] 实施例191:N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1182] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二甲基乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.15g,0.47mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(96mg,0.51mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.82(s,1H),8.54(s,1H),8.02(d,J=2.1Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.83(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),2.01(s,12H),1.29(s,9H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值456.16;实测值456.27.

[1183] 

[1184] 实施例192:2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

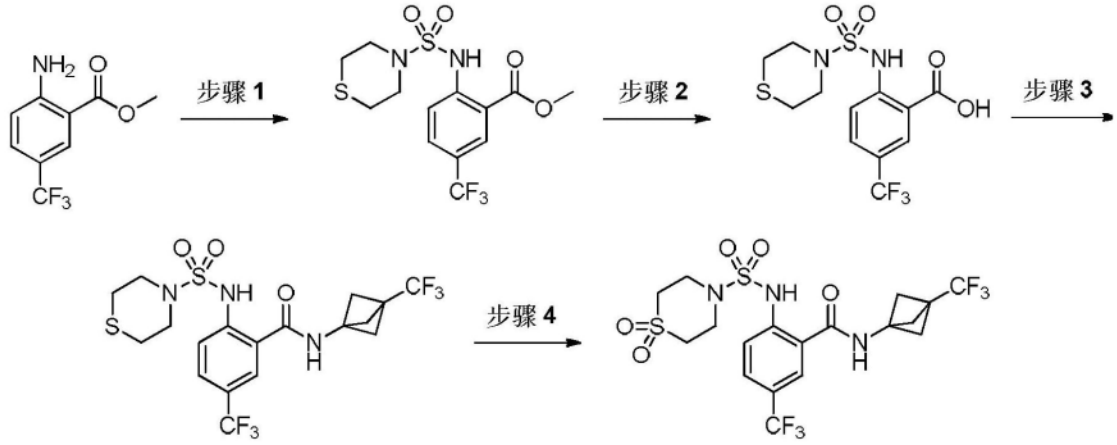
[1185] 步骤1:制备2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[1186] 根据通用合成9通过2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.63g,2.3mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.29g,2.3mmol)制备标题中间体.

[1187] LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值308.06;实测值307.94.

[1188] 步骤2:制备2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[1189] 根据通用合成4,步骤3,通过2-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.17g,0.54mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.11g,0.60mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.69(s,1H),9.72(s,1H),8.16(m,1H),7.81(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.53(d,J=8.7Hz,1H),2.37(s,6H),1.26(s,9H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值443.11;实测值442.83.

[1190] 

[1191] 实施例193:2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1192] 步骤1:制备2-(硫吗啉-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1193] 向2-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(512mg,2.3mmol)在二氯甲烷(11mL)中的混合物中加入氯磺酸(170μL,2.6mmol),然后加入五氧化二磷(535mg,2.6mmol)。将该混合物在75℃加热过夜。冷却后,将反应混合物加入在冰水浴中冷却的三乙胺(0.81mL,5.8mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将N,N-二异丙基乙基胺(0.81mL,4.7mmol)和硫吗啉(244μL,2.6mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物加入到该混合物,然后在0℃下搅拌45分钟。除去冷却浴,并使该混合物温热至室温。加入乙酸乙酯和饱和氯化钠水溶液,并且分离各层。有机相分别用水和饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩成残余物,然后通过快速色谱纯化(硅胶)以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值383.04;实测值383.18.

[1194] 步骤2:制备2-(硫吗啉-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[1195] 2-(硫吗啉-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.15g,0.40mmol)的四氢呋喃(4.5mL)溶液用一水合氢氧化锂(50mg,1.2mmol)处理并加入水直到该混合物变得均匀(约1mL)。将该反应混合物在室温搅拌过夜。用10%柠檬酸水溶液酸化该混合物后,用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤两次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值369.03;实测值369.05.

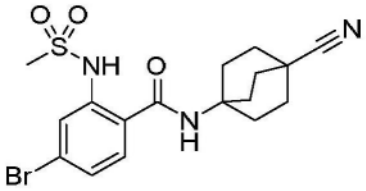
[1196] 步骤3:制备2-(硫吗啉-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1197] 根据通用合成4,步骤3,通过2-(硫吗啉-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.12g,0.32mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(62mg,0.33mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值502.08;实测值502.16.

[1198] 步骤4:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

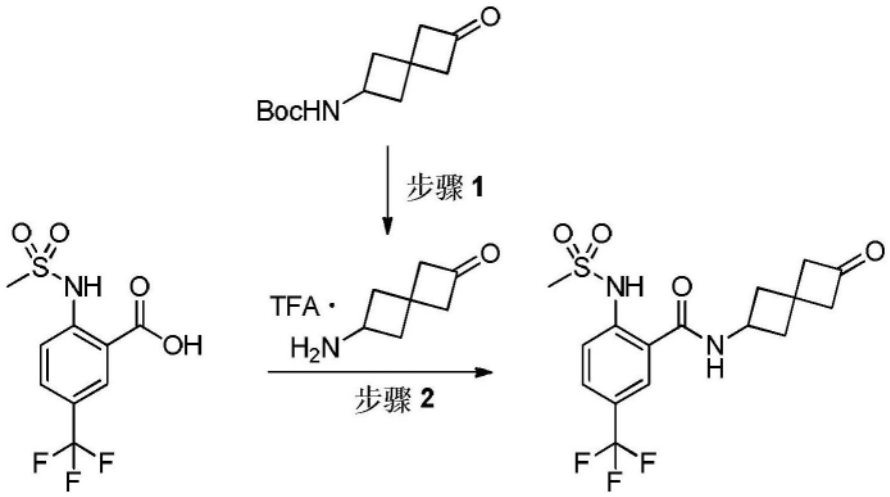
[1199] 2-(硫吗啉-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(0.16g,0.32mmol)在2-甲基四氢呋喃(5mL)中的混合物用3-氯过氧苯甲酸(70-75%,0.23g,0.95mmol)一次性处理。在室温下搅拌30分钟后,将该反应混合物减压浓缩并通过反相高效液相色谱法纯化(乙腈/水/0.1%三氟乙酸)以提供标题产物。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d6)δ11.70(s,1H),9.88(s,1H),8.22(d,J＝2.1Hz,1H),7.91(m,1H),7.65(d,J＝8.7Hz,1H),3.67(m,4H),3.22(m,4H),2.38(s,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值534.07;实测值534.17.

[1200] 

[1201] 实施例194:制备4-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[1202] 按照通用合成1,在步骤1中使用2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯和4-(甲磺酰基)苯磺酰氯(2.0当量)室温下反应24小时,然后在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成4-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.66(s,1H),8.16(s,1H),7.68(d,J＝8.5Hz,1H),7.62(d,J＝2.0Hz,1H),7.40(dd,J＝8.4,2.0Hz,1H),3.15(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺计算值426.05;实测值426.10.

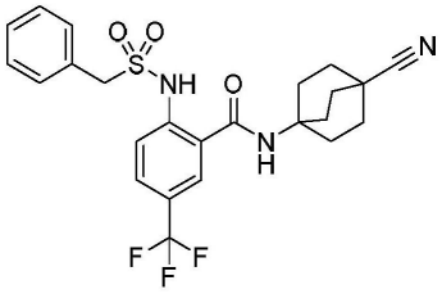
[1203] 

[1204] 实施例195:制备2-(甲磺酰胺基)-N-(6-氧代螺[3.3]庚烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1205] 步骤1:向(6-氧代螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.444mmol)的DCM(4.0mL)溶液中添加三氟乙酸(340μL,4.44mmol)。将该溶液在室温搅拌过夜,并浓缩至干以得到6-氨基螺[3.3]庚烷-2-酮,为三氟乙酸盐。所需产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

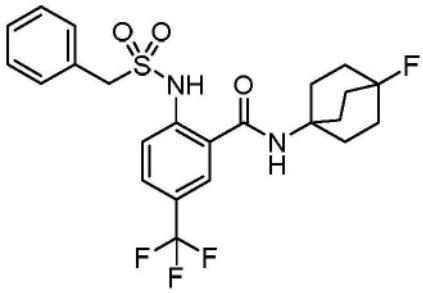
[1206] 步骤2:2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(50.0mg,0.177mmol)、6-氨基螺[3.3]庚烷-2-酮2,2,2-三氟乙酸盐(106mg,0.443mmol)、EDCI(41.1mg,0.265mmol)和HOBT(35.8mg,0.265mmol)在DMF(1.5mL)的混合物搅拌5分钟。加入N,N-二异丙基乙基胺(154μL,0.883mmol)并将该溶液在室温搅拌18小时。浓缩该溶液,所得残余物通过反相色谱法纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.58(s,1H),9.27(d,J＝6.9Hz,1H),8.24(s,1H),7.89(d,J＝8.4Hz,1H),7.72(d,J＝8.8Hz,1H),4.52-4.30(m,1H),3.24(s,3H),3.22-3.17(m,2H),3.13-3.08(m,2H),2.60-2.50(m,2H),2.45-2.37(m,2H)。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺计算值

391.09;实测值391.03.

[1207] 

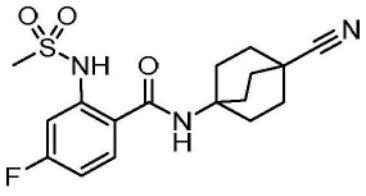
[1208] 实施例196:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((苯基甲基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1209] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和苯基甲磺酰胺,然后在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((苯基甲基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过结晶纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.39(s,1H),8.07(s,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),7.35-7.28(m,3H),7.26-7.20(m,2H),4.72(s,2H),1.98(s,12H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值492.16;实测值492.01.

[1210] 

[1211] 实施例197:制备N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((苯基甲基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1212] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和苯基甲磺酰胺,然后在步骤3中使用4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐合成N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((苯基甲基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),8.37(s,1H),8.07(s,1H),7.78(d,J=9.1Hz,1H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),7.35-7.28(m,3H),7.25-7.20(m,2H),4.72(s,2H),2.16-2.08(m,6H),1.90-1.81(m,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值485.15;实测值484.98.

[1213] 

[1214] 实施例198:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

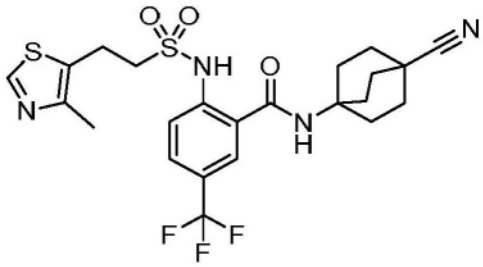
[1215] 按照通用合成1,在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4-氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.11(s,1H),7.84(dd,J=8.9,6.4Hz,1H),7.26(dd,J

=11.1,2.6Hz,1H),7.02(td,J=8.5,2.5Hz,1H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值366.13;实测值366.14.

[1216] 

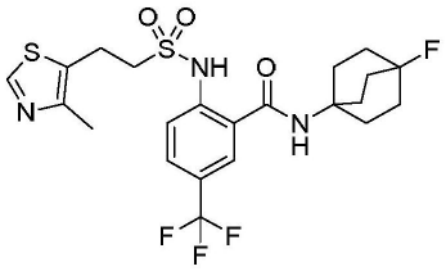
[1217] 实施例199:制备4-氟-N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[1218] 按照通用合成1,在步骤3中使用4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐合成4-氟-N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.09(s,1H),7.84(dd,J=8.9,6.4Hz,1H),7.26(dd,J=11.1,2.6Hz,1H),7.02(td,J=8.5,2.6Hz,1H),3.18(s,3H),2.19-2.09(m,6H),1.92-1.81(m,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值359.12;实测值359.06.

[1219] 

[1220] 实施例200:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

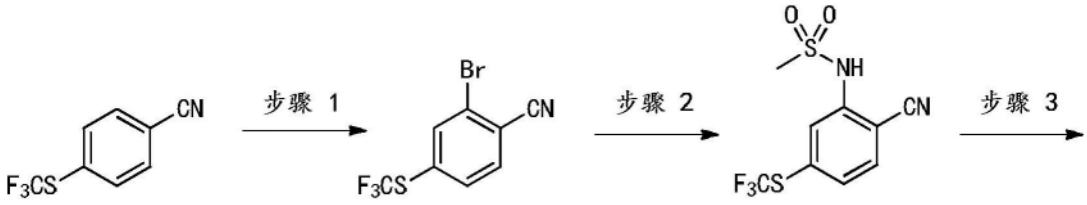
[1221] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烷-1-磺酰胺,然后在步骤3中使用4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.07(s,1H),8.81(s,1H),8.41(s,1H),8.07(s,1H),7.84(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),3.65-3.56(m,2H),3.21-3.13(m,2H),2.21(s,3H),2.00(s,12H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值527.14;实测值527.25.

[1222] 

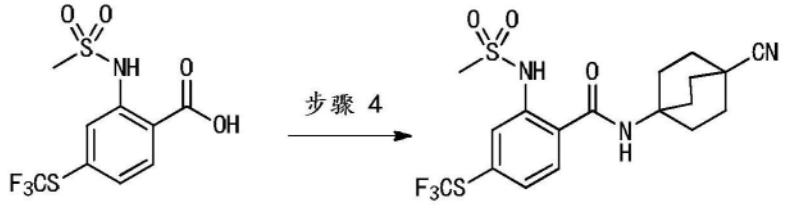
[1223] 实施例201:制备N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1224] 按照通用合成2,在步骤1中使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯和2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烷-1-磺酰胺,然后在步骤3中使用4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐合成N-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)磺酰胺基)-5-(三氟甲基)

苯甲酰胺并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),8.81(s,1H),8.40(s,1H),8.07(s,1H),7.84(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),3.64-3.56(m,2H),3.22-3.12(m,2H),2.22(s,3H),2.18-2.14(m,6H),1.92(m,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值520.14;实测值520.23.



[1225]



[1226] 实施例202:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺

[1227] 步骤1:制备2-溴-4-((三氟甲基)硫基)苄腈

[1228] 4-(三氟甲硫基)苄腈(5.0g,25mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(4.8g,27mmol)、乙酸钯(II)(0.28g,1.2mmol)和对甲苯磺酸一水合物(2.3g,12mmol)在1,2-二氯乙烷(100mL)中的混合物在80℃加热过夜。该反应混合物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的中间体。

[1229] 步骤2:制备N-(2-氰基-5-((三氟甲基)硫基)苯基)甲磺酰胺

[1230] 按照通用合成2的步骤1,2-溴-4-((三氟甲基)硫基)苄腈(0.64g,2.3mmol)与甲磺酰胺(0.43g,4.5mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值294.99;实测值295.01.

[1231] 步骤3:制备2-(甲磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酸

[1232] N-(2-氰基-5-((三氟甲基)硫基)苯基)甲磺酰胺(0.21g,0.71mmol)吸收于乙醇/水(5:2,7mL)并用氢氧化钠(0.28g,7.1mmol)处理。将该混合物在110℃加热4小时,然后冷却至室温。将该反应混合物分配到乙酸乙酯和10%盐酸中。将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩至干以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值313.98;实测值313.95.

[1233] 步骤4:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺

[1234] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(0.12g,0.37mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(73mg,0.39mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),8.28(s,1H),7.78(d,J=8.2Hz,1H),7.74(d,J=1.7Hz,1H),7.53(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),3.13(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值446.09;实测值446.21.

[1235] 

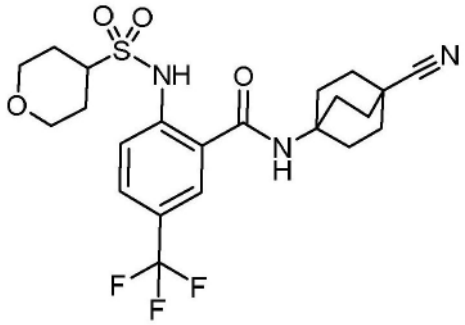
[1236] 实施例203:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[1237] 步骤1:制备2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸

[1238] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(1.0g,3.5mmol)与甲磺酰胺(1.0g,11mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值298.01;实测值297.98.

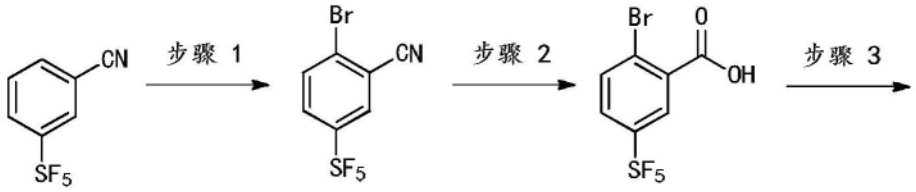
[1239] 步骤2:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[1240] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(0.12g,0.41mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(81mg,0.44mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.69(s,1H),8.21(s,1H),7.84(d,J=8.7Hz,1H),7.39(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),7.19(m,1H),3.16(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值430.11;实测值430.20.

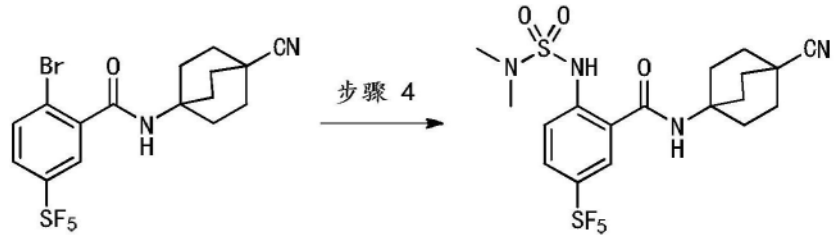
[1241] 

[1242] 实施例204:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1243] 根据通用合成8,通过N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.20g,0.45mmol)和四氢-2H-吡喃-4-磺酰胺(0.22g,1.3mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.49(s,1H),8.07(d,J=2.1Hz,1H),7.86(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),3.89(dd,J=11.5,3.1Hz,1H),3.59(m,1H),3.29(td,J=12.0,2.2Hz,2H),2.00(s,12H),1.84(ddd,J=12.3,4.1,1.8Hz,2H),1.62(qd,J=12.2,4.7Hz,2H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值484.16;实测值484.30.



[1244]



[1245] 实施例205:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

[1246] 步骤1:制备2-溴-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苄腈

[1247] 3-(五氟硫烷基)苄腈(5.0g,22mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(4.3g,24mmol)、乙酸钯(II)(0.25g,1.1mmol)和对甲苯磺酸一水合物(2.1g,11mmol)在1,2-二氯乙烷(90mL)中的混合物在80℃加热过夜。该反应混合物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供所需的中间体。

[1248] 步骤2:制备2-溴-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸

[1249] 将水(12mL)加入2-溴-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苄腈(2.22g,7.2mmol)在冰醋酸(12mL)中的混合物中。向悬浮液中加入硫酸(12mL),并将混合物在150℃加热24小时。冷却后,反应混合物用水稀释,并过滤收集固体,用水洗涤,并在真空烘箱中干燥过夜以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值324.90;实测值324.88.

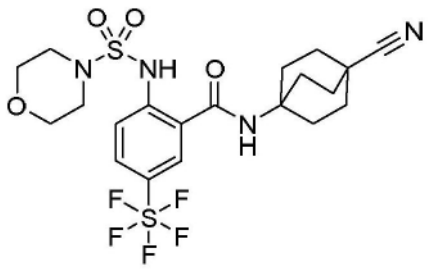
[1250] 步骤3:制备2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

[1251] 根据通用合成7的条件,通过2-溴-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸(1.0g,3.1mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(0.60g,3.2mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值457.01;实测值457.19.

[1252] 步骤4:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

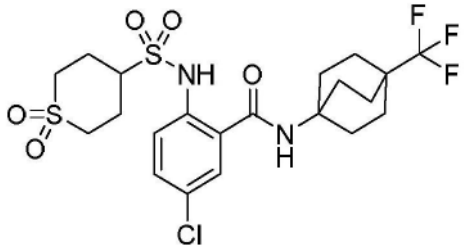
[1253] 根据通用合成8,通过2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺(0.29g,0.63mmol)和N,N-二甲基磺酰胺(0.23g,1.9mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.54(s,1H),8.15(d,J=2.7Hz,1H),8.04(dd,J=9.2,2.6Hz,1H),7.65(d,J=9.2Hz,1H),2.74(s,6H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值501.11;实测值501.24.

[1254]



[1255] 实施例206:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(吗啉-4-磺酰胺基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺

[1256] 根据通用合成8,通过2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酰胺(0.20g,0.44mmol)和吗啉-4-磺酰胺(220mg,1.3mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),8.57(s,1H),8.15(d,J=2.7Hz,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.69(d,J=9.2Hz,1H),3.56(m,4H),3.09(t,J=4.7Hz,4H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值543.12;实测值543.29.

[1257] 

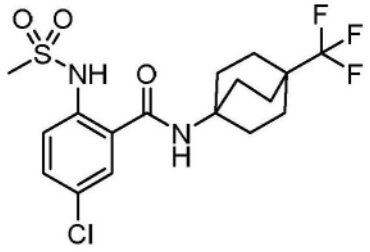
[1258] 实施例207:制备5-氯-2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1259] 步骤1:制备2-溴-5-氯-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1260] 根据通用合成7的条件,通过2-溴-5-氯苯甲酸(0.35g,1.5mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.36g,1.6mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值408.01;实测值408.04.

[1261] 步骤2:制备5-氯-2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

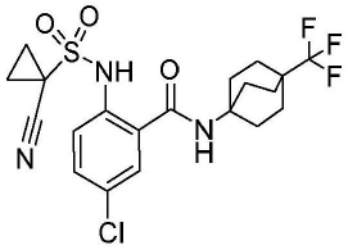
[1262] 根据通用合成8,通过2-溴-5-氯-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺(0.12g,0.29mmol)和四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(69mg,0.32mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.78(s,1H),8.31(s,1H),7.83(d,J=2.2Hz,1H),7.59(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),3.63(m,1H),3.19(ddd,J=16.7,12.4,5.8Hz,4H),2.39(m,2H),2.07(m,2H),2.01(m,6H),1.75(m,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值541.09;实测值541.32.

[1263] 

[1264] 实施例208:制备5-氯-2-(甲磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1265] 根据通用合成8,通过2-溴-5-氯-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺(0.16g,0.40mmol)和甲磺酰胺(0.11g,1.2mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.41(s,1H),8.27(s,1H),7.80(d,J=2.5Hz,1H),7.64(d,J=9.3Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),3.10(s,3H),1.98(m,6H),1.74(m,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计

算值423.08;实测值423.22.

[1266] 

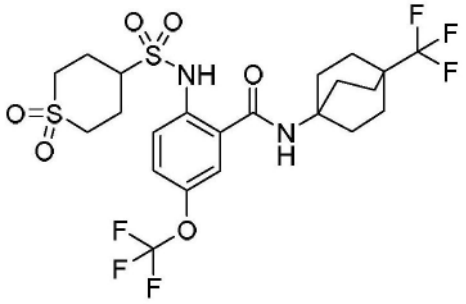
[1267] 实施例209:制备5-氯-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1268] 步骤1:制备5-氯-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)苯甲酸

[1269] 通用合成9的步骤1根据的条件,通过2-溴-5-氯苯甲酸(0.28g,1.2mmol)和1-氰基环丙烷-1-磺酰胺(0.17g,1.2mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值299.00;实测值299.22.

[1270] 步骤2:制备5-氯-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1271] 根据通用合成10,通过5-氯-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)苯甲酸(64mg,0.21mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(51mg,0.22mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(s,1H),8.35(s,1H),7.83(d,J=2.4Hz,1H),7.60(d,J=8.5Hz,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),2.02(m,6H),1.84(q,J=5.5,5.0Hz,2H),1.74(m,6H),1.64(q,J=5.4Hz,2H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值474.09;实测值474.31.

[1272] 

[1273] 实施例210:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

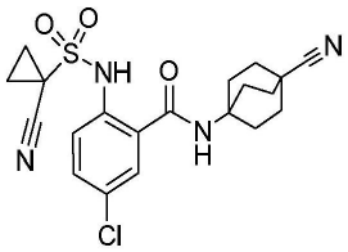
[1274] 步骤1:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酸

[1275] 根据通用合成9的步骤1的条件,通过四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(67mg,0.31mmol)和2-溴-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(90mg,0.31mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值416.02;实测值416.09.

[1276] 步骤2:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

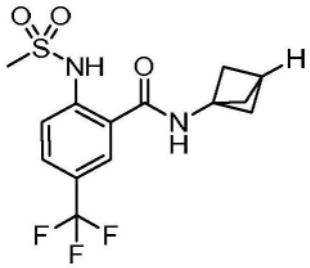
[1277] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(0.13g,0.31mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(76mg,0.33mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),8.31(s,1H),7.77(d,J=2.7Hz,1H),7.63(d,J=9.1Hz,1H),7.56(ddd,J=9.1,2.7,1.3Hz,1H),3.65(tt,J=

11.9,3.2Hz,1H),3.22(m,4H),2.40(m,2H),2.14-1.92(m,8H),1.75(m,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值591.11;实测值591.24.

[1278] 

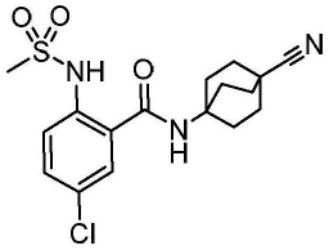
[1279] 实施例211:制备5-氯-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)苯甲酰胺

[1280] 根据通用合成10,通过5-氯-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)苯甲酸(74mg,0.25mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(48mg,0.26mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.24(s,1H),8.31(s,1H),7.80(d,J=2.4Hz,1H),7.59(m,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),1.99(s,12H),1.83(q,J=5.4Hz,2H),1.63(q,J=5.4Hz,2H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值431.10;实测值431.27.

[1281] 

[1282] 实施例212:制备N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1283] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(100mg,0.35mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(44mg,0.37mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),9.62(s,1H),8.23(m,1H),7.89(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.72(d,J=8.7Hz,1H),3.26(s,3H),2.49(s,1H,被DMSO部分遮盖),2.13(s,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值347.08;实测值347.06.

[1284] 

[1285] 实施例213:制备5-氯-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

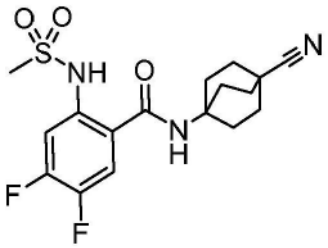
[1286] 根据通用合成10,通过5-氯-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(85mg,0.34mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(67mg,0.36mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36(s,1H),8.23(s,1H),7.78(d,J=2.5Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),3.09(s,3H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值380.09;实测值

380.20.

[1287] 

[1288] 实施例214:制备4-氯-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[1289] 根据通用合成10,通过5-氯-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(85mg,0.34mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(67mg,0.36mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.74(s,1H),8.18(s,1H),7.76(d,J=8.5Hz,1H),7.48(d,J=2.1Hz,1H),7.26(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),3.16(s,3H),1.98(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值380.09;实测值380.22.

[1290] 

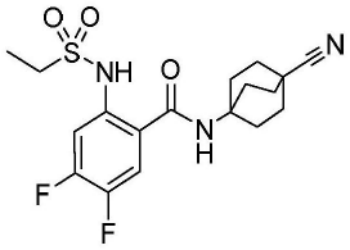
[1291] 实施例215:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4,5-二氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[1292] 步骤1:制备4,5-二氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸

[1293] 根据通用合成9的步骤1的条件,通过甲磺酰胺(0.92g,9.7mmol)和2-溴-4,5-二氟苯甲酸(1.2g,4.9mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值250.01;实测值249.95.

[1294] 步骤2:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4,5-二氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[1295] 根据通用合成10,通过4,5-二氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酸(120mg,0.47mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(91mg,0.49mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.60(s,1H),8.12(s,1H),7.90(dd,J=11.5,8.8Hz,1H),7.46(dd,J=12.3,7.3Hz,1H),3.14(s,3H),1.98(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值382.11;实测值382.18.

[1296] 

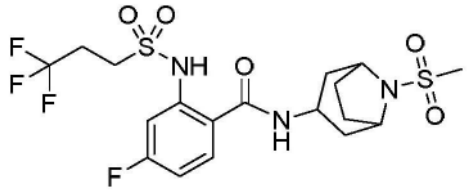
[1297] 实施例216:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4,5-二氟-2-(乙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1298] 步骤1:制备2-(乙基磺酰胺基)-4,5-二氟苯甲酸

[1299] 根据通用合成9的步骤1的条件,通过乙磺酰胺(0.78g,7.1mmol)和2-溴-4,5-二氟苯甲酸(1.1g,4.8mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值264.02;实测值263.96.

[1300] 步骤2:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-4,5-二氟-2-(甲磺酰胺基)苯甲酰胺

[1301] 根据通用合成10,通过2-(乙基磺酰胺基)-4,5-二氟苯甲酸(130mg,0.50mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(99mg,0.53mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.73(s,1H),8.17(s,1H),7.93(dd,J=11.5,8.7Hz,1H),7.48(dd,J=12.4,7.3Hz,1H),3.25(q,J=7.3Hz,2H),1.98(s,12H),1.15(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值396.13;实测值396.22.

[1302] 

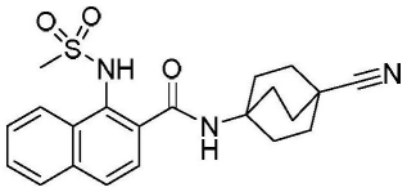
[1303] 实施例217:制备4-氟-N-(8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[1304] 根据通用合成9,加入肌氨酸配体(0.20当量)并从2-溴-4-氟苯甲酸和3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(1.2当量)开始合成4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸。然后使4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸和8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(1.4当量)经历通用合成10以得到4-氟-N-(8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺,为非对映异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.67(s,1H,非对映异构体1),11.11(s,1H,非对映异构体2),8.72(d,J=7.9Hz,1H,非对映异构体1),8.54-8.44(m,1H,非对映异构体2),7.97-7.85(m,1H,非对映异构体1),7.81-7.70(m,1H,非对映异构体2),7.40-7.27(m,2H,非对映异构体1和2),7.21-7.01(m,2H,非对映异构体1和2),4.38-4.23(m,1H,非对映异构体1),4.18(s,2H,非对映异构体1),4.13(s,2H,非对映异构体2),4.06-3.98(m,1H,非对映异构体2),3.67-3.55(m,4H,非对映异构体1和2),2.96(s,3H,非对映异构体1),2.95(s,3H,非对映异构体2),2.82-2.64(m,4H,非对映异构体1和2),2.15-1.94(m,10H,非对映异构体1和2),1.94-1.83(m,2H,非对映异构体1和2),1.82-1.68(m,4H,非对映异构体1和2)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值500.09;实测值500.22.

[1305] 实施例218:制备4-氯-N-(8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

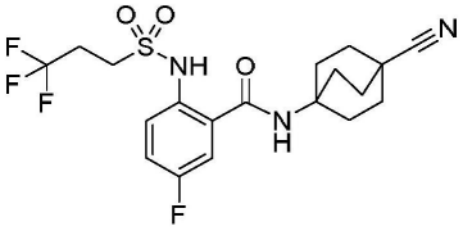
[1306] 根据通用合成9,加入肌氨酸配体(0.20当量)并从2-溴-4-氯苯甲酸和3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(1.2当量)开始合成4-氯-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸。然后使4-氯-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酸和8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺(1.4当量)经历通用合成10以得到4-氯-N-(8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺,为非对映异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(s,1H,非对映异构体1),10.85(s,1H,非对映异构体2),8.77(d,J

＝7.8Hz,1H,非对映异构体1),8.52(d,J＝3.3Hz,1H,非对映异构体2),7.86-7.78(m,1H,非对映异构体1),7.66(d,J＝8.5Hz,1H,非对映异构体2),7.56(d,J＝2.1Hz,1H,非对映异构体1),7.55(d,J＝2.1Hz,1H,非对映异构体2),7.36(dd,J＝8.4,2.0Hz,1H,非对映异构体1),7.32(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H,非对映异构体2),4.36-4.22(m,1H,非对映异构体1),4.18(s,2H,非对映异构体1),4.13(s,2H,非对映异构体2),4.01(d,J＝4.5Hz,1H,非对映异构体2),3.62-3.54(m,4H,非对映异构体1和2),2.96(s,3H,非对映异构体1),2.95(s,3H,非对映异构体2),2.84-2.65(m,4H,非对映异构体1和2),2.17-1.94(m,10H,非对映异构体1和2),1.92-1.84(m,2H,非对映异构体1和2),1.82-1.67(m,4H,非对映异构体1和2)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值516.06;实测值516.25.

[1307] 

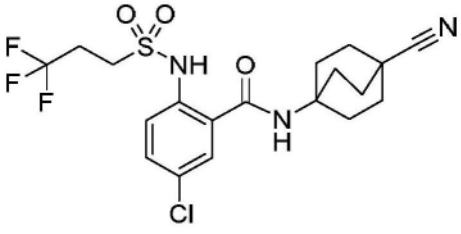
[1308] 实施例219:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-1-(甲磺酰胺基)-2-萘甲酰胺

[1309] 根据通用合成9,并添加N,N-二甲基甘氨酸配体(0.20当量),从1-溴-2-萘甲酸和甲磺酰胺(1.2当量)开始合成1-(甲磺酰胺基)-2-萘甲酸。然后使1-(甲磺酰胺基)-2-萘甲酸和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.2当量)经历通用合成10以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-1-(甲磺酰胺基)-2-萘甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),8.32(d,J＝8.0Hz,1H),8.04-7.89(m,3H),7.68-7.52(m,3H),3.01(s,3H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值396.14;实测值396.23.

[1310] 

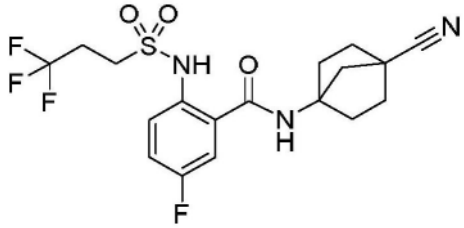
[1311] 实施例220:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[1312] 按照与实施例134相同的步骤,从2-溴-5-氟苯甲酸开始合成N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(s,1H),8.15(s,1H),7.53(dd,J＝9.3,3.0Hz,1H),7.49(dd,J＝9.0,5.0Hz,1H),7.38(td,J＝8.5,3.0Hz,1H),3.46-3.38(m,2H),2.77-2.62(m,2H),1.98(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值446.12;实测值446.18.

[1313] 

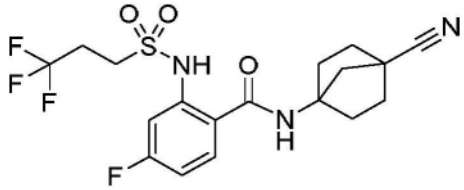
[1314] 实施例221:制备5-氯-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[1315] 按照与实施例134相同的步骤,从2-溴-5-氯苯甲酸开始合成5-氯-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.55(s,1H),8.25(s,1H),7.75(d,J=2.4Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.50(d,J=8.8Hz,1H),3.53-3.43(m,2H),2.78-2.64(m,2H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值462.09;实测值462.23.

[1316] 

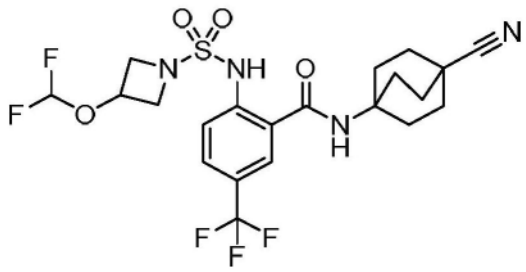
[1317] 实施例222:制备N-(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)-5-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[1318] 按照与实施例134相同的步骤,从2-溴-5-氟苯甲酸开始,并在通用合成10中使用4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)-5-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.56(s,1H),8.93(s,1H),7.64(dd,J=9.5,3.1Hz,1H),7.53(dd,J=9.1,4.9Hz,1H),7.41(td,J=8.4,2.8Hz,1H),3.50-3.40(m,2H),2.80-2.62(m,2H),2.17(s,2H),2.12-1.78(m,8H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值432.10;实测值432.20.

[1319] 

[1320] 实施例223:制备N-(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)-4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺

[1321] 按照与实施例134相同的步骤,在通用合成10中使用4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲腈盐酸盐合成N-(4-氰基双环[2.2.1]庚烷-1-基)-4-氟-2-((3,3,3-三氟丙基)磺酰胺基)苯甲酰胺.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.43(s,1H),8.96(s,1H),7.93(dd,J=8.9,6.4Hz,1H),7.39-7.27(m,1H),7.09(td,J=8.5,2.5Hz,1H),3.66-3.51(m,2H),2.81-2.64(m,2H),2.18(s,2H),2.11-1.78(m,8H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值432.10;实测值432.19.

[1322] 

[1323] 实施例224:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺:

[1324] 步骤1:制备3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯:

[1325] 氮杂环丁烷-3-醇(0.40g,5.5mmol)、碳酸钾(2.1g,15mmol)和N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(1.4g,5.6mmol)用二噁烷(8.0mL)和水(8.0mL)处理。将该混合物在室温搅拌过夜,然后在乙酸乙酯和0.5M盐酸水溶液之间分配。用乙酸乙酯萃取水相。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩成残余物。该残余物通过二氧化硅快速色谱纯化以得到3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值208.10;实测值207.76.

[1326] 步骤2:制备3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯:

[1327] 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(250mg,1.2mmol)吸收于乙腈(2.2mL)并用碘化亚铜(47mg,0.24mmol)处理。在搅拌下将该混合物加热至50℃。然后在50℃于45分钟内滴加在乙腈(0.6mL)中的2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(330mg,1.8mmol)。该混合物在50℃搅拌额外30分钟,此时该反应混合物冷却至室温并浓缩成残余物。残余物吸收于乙酸乙酯并通过过滤除去固体。将滤液浓缩为残余物,通过硅胶快速色谱纯化以得到3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值258.09;实测值257.79.

[1328] 步骤3:制备3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐:

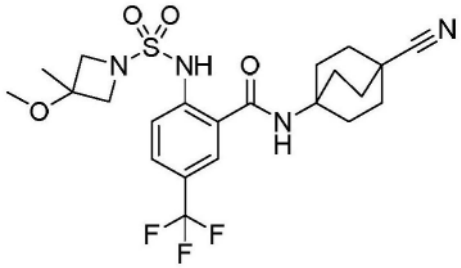
[1329] 3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(220mg,0.84mmol)吸收于乙醇(5.0mL),然后用浓盐酸(59mg,1.6mmol)和10%钯/碳(43mg,0.041mmol)处理。将反应容器抽真空并用40psi的氢气回填。将混合物在压力下振摇2小时,然后通过硅藻土过滤,并浓缩成残余物。产物无需进一步纯化即可使用。

[1330] 步骤4:制备3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺:

[1331] 根据通用合成12,使用3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(130mg,1.0当量)、(叔丁氧羰基)((4-(二甲基亚胺基)吡啶-1(4H)-基)磺酰基)酰胺(1.2当量)、三乙胺(1.2当量)和二氯甲烷(3.0mL)合成标题化合物。

[1332] 步骤5:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺:

[1333] 根据通用合成7,使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.3当量)制备2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(42mg,0.10mmol)和3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(20mg,0.10mmol)用三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(9.1mg,0.010mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(8.6mg,0.015mmol)、磷酸三钾(42mg,0.20mmol)和甲苯(0.5mL)处理,然后在100℃加热2小时。然后将该混合物在乙酸乙酯和0.5M盐酸水溶液之间分配。用乙酸乙酯萃取水相。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩成残余物。残余物通过反相制备型HPLC纯化以得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.26(s,1H),8.45(s,1H),8.09(s,1H),7.88(d,J=8.6Hz,1H),7.70(d,J=8.6Hz,1H),6.70(t,J=74.3Hz,1H),4.99-4.85(m,1H),4.15-4.11(m,2H),3.83-3.80(m,2H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值521.13;实测值521.24.

[1334] 

[1335] 实施例225:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺:

[1336] 步骤1:制备3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯:

[1337] 如实施例224,步骤1所述,使用3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(1.0当量)制备标题化合物。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值222.11;实测值221.79.

[1338] 步骤2:制备3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯:

[1339] 3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(0.584g,2.64mmol)溶于四氢呋喃(1.0mL),然后在0℃下滴加到60%氢化钠(423mg,10.6mmol)的矿物油混悬液的四氢呋喃(3.0mL)溶液中。然后在搅拌下将该反应混合物升温至室温保持30分钟。然后将该混合物冷却至0℃并用在四氢呋喃(2.0mL)中的碘甲烷(2.25g,15.8mmol)处理。温热至室温并搅拌过夜后,该反应用饱和氯化铵水溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取水相。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩成残余物。该残余物经硅胶快速色谱纯化以得到3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值236.13;实测值235.77.

[1340] 步骤3:制备3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐:

[1341] 如实施例224,步骤3所述,从3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯开始并在大气压下用氢气进行制备标题化合物。

[1342] 步骤4:制备((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)氨基甲酸苄酯:

[1343] 苯甲醇(522mg,4.83mmol)的乙腈(13mL)溶液搅拌下冷却至0℃。然后滴加氯磺酰异氰酸酯(683mg,4.83mmol)并将该混合物在0℃搅拌2小时。然后加入吡啶(954mg,12.1mmol)并将该混合物在0℃搅拌2小时。然后逐滴添加在乙腈(2.0mL)中的3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐。该混合物在0℃搅拌30分钟,然后加热至室温并搅拌过夜。将该混合物浓缩并在乙酸乙酯和0.5M柠檬酸水溶液之间分配。用乙酸乙酯萃取水相。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩成残余物。残余物经硅胶快速色谱纯化以得到((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)氨基甲酸苄酯。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值315.10;实测值314.77.

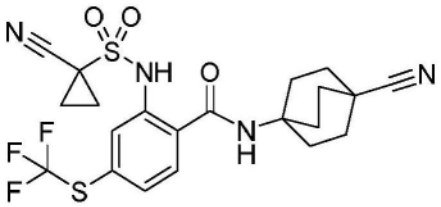
[1344] 步骤4:制备3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-磺酰胺:

[1345] 如实施例224,步骤3所述,从((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)氨基甲酸苄酯开始,省略盐酸,并在大气压下用氢气进行制备标题化合物。

[1346] 步骤5:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1347] 根据通用合成7,使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.3当量)制备2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲

基)苯甲酰胺。使2-溴-N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(1当量)和3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-磺酰胺(1当量)经历通用合成8中所述的条件以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.26(s,1H),8.47(s,1H),8.10(s,1H),7.88(d,J=8.9Hz,1H),7.74(d,J=8.7Hz,1H),3.78(d,J=8.4Hz,2H),3.61(d,J=8.5Hz,2H),3.08(s,3H),2.01(s,12H),1.34(s,3H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值521.13;实测值521.24.

[1348] 

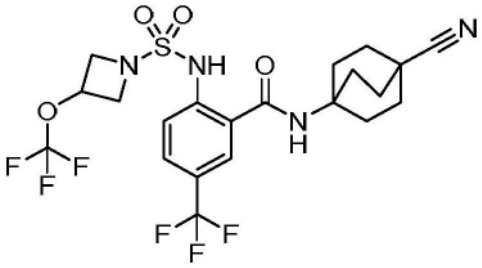
[1349] 实施例226:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺:

[1350] 步骤1:制备2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酸

[1351] 如通用合成9所述,从2-溴-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(1当量)和1-氰基环丙烷-1-磺酰胺(1.1当量)开始并添加肌氨酸(0.2当量)制备标题化合物。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值364.99;实测值365.02.

[1352] 步骤2:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺:

[1353] 如通用合成10所述,从2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-4-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(1当量)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.2当量)开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),8.37(s,1H),7.87-7.77(m,2H),7.62(s,1H),1.99(s,12H),1.80(s,2H),1.59(m,2H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值497.09;实测值497.24.

[1354] 

[1355] 实施例227:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺:

[1356] 步骤1:制备3-(((甲硫基)硫羰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯:

[1357] 如实施例224,步骤1所述制备的3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(200mg,0.96mmol)溶于四氢呋喃(1.0mL)。将该溶液在0℃下滴加到在四氢呋喃(3.0mL)中的60%氢化钠的矿物油(153mg,3.90mmol)混悬液。然后将混合物温热至室温,并搅拌30分钟。然后加入二硫化碳(220mg,2.88mmol)并搅拌90分钟。然后将混合物冷却至0℃并逐滴添加碘甲烷(818mg,5.76mmol)。在室温下搅拌2小时后,该反应用饱和氯化铵水溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取水相。合并的有机提取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减

压下浓缩成残余物。残余物经硅胶快速色谱纯化以得到3-(((甲硫基)硫羰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值298.06;实测值297.73.

[1358] 步骤2:制备3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯:

[1359] -78℃将吡啶(1.98g,69.2mmol)中的70%氢氟酸逐滴添加至1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(779mg,2.72mmol)的二氯甲烷(5.0mL)溶液中并搅拌。然后在-78℃下逐滴加入二氯甲烷(2.0mL)中的3-(((甲硫基)硫羰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(270mg,0.91mmol)。将混合物在搅拌下温热至室温过夜。用饱和碳酸钠水溶液淬灭反应。用二氯甲烷萃取水相。合并的有机提取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩成残余物。残余物经硅胶快速色谱纯化以得到3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值276.08;实测值275.77.

[1360] 步骤3:制备3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐:

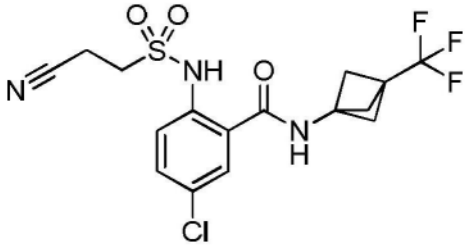
[1361] 如实施例224,步骤3所述,从3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯开始,并在大气压下用氢气进行制备标题化合物。

[1362] 步骤4:制备3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺:

[1363] 根据通用合成12,使用3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(86mg,1.0当量)、(叔丁氧羰基)((4-(二甲基亚胺基)吡啶-1(4H)-基)磺酰基)酰胺(1.1当量)、三乙胺(3.0当量)和二氯甲烷(1.6mL)合成标题化合物。

[1364] 步骤5:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺:

[1365] 根据通用合成7,使用2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.0当量)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(1.3当量)制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(50mg,0.11mmol)和3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(37mg,0.17mmol)用碘化亚铜(I)(2.1mg,0.011mmol)、2-氧代环己烷-1-甲酸乙酯(5.63mg,0.033mmol)、碳酸铯(73mg,0.22mmol)和二甲基甲酰胺(0.30mL)处理。将该混合物在80℃搅拌过夜,然后在乙酸乙酯和0.5M盐酸水溶液之间分配。用乙酸乙酯萃取水相。合并的有机提取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩成残余物。通过反相制备型HPLC纯化残余物以得到N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.31(s,1H),8.44(s,1H),8.10(s,1H),7.88(d,J=8.5Hz,1H),7.70(d,J=8.6Hz,1H),5.17(p,J=6.3Hz,1H),4.31-4.15(m,2H),3.95-3.92(m,2H),2.01(s,12H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值539.12;实测值539.26.

[1366] 

[1367] 实施例228:制备5-氯-2-((2-氰基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环

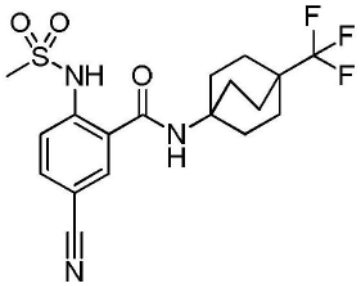
[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1368] 步骤1:制备5-氯-2-((2-氰基乙基)磺酰胺基)苯甲酸

[1369] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-5-氯苯甲酸(0.27g,1.2mmol)与2-氰基乙磺酰胺(0.16g,1.2mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值287.00;实测值287.03.

[1370] 步骤2:制备5-氯-2-((2-氰基乙基)磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1371] 根据通用合成10,通过5-氯-2-((2-氰基乙基)磺酰胺基)苯甲酸(0.11g,0.37mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(77mg,0.41mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),9.62(s,1H),7.88(d,J=2.5Hz,1H),7.61(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.52(d,J=8.9Hz,1H),3.66(t,J=6.8Hz,2H),2.95(t,J=6.8Hz,2H),2.35(s,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值420.05;实测值420.10.

[1372] 

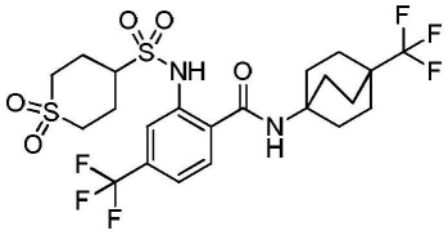
[1373] 实施例229:制备5-氰基-2-(甲磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1374] 步骤1:制备2-溴-5-氰基-N-[4-(三氟甲基)-1-双环[2.2.2]辛基]苯甲酰胺

[1375] 根据通用合成7的条件,通过2-溴-5-氰基苯甲酸(0.40g,1.8mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.41g,1.8mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺计算值401.04;实测值401.17.

[1376] 步骤2:制备5-氰基-2-(甲磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1377] 根据通用合成8,2-溴-5-氰基-N-[4-(三氟甲基)-1-双环[2.2.2]辛基]苯甲酰胺(0.26g,0.65mmol)和甲磺酰胺(0.19g,1.9mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.19(s,1H),8.32(s,1H),8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.95(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.63(d,J=8.7Hz,1H),3.27(s,3H),2.02(m,6H),1.76(m,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值414.12;实测值414.23.

[1378] 

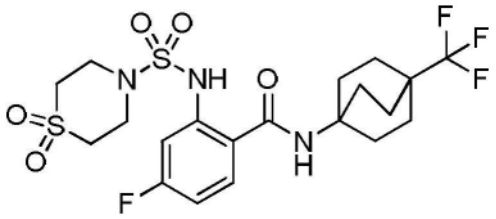
[1379] 实施例230:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1380] 步骤1:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸

[1381] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4-(三氟甲基)苯甲酸(0.13g,0.47mmol)与四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.11g,0.52mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值400.02;实测值400.11.

[1382] 步骤2:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1383] 根据通用合成10,通过粗品2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(假定0.47mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.11g,0.47mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.79(s,1H),8.41(s,1H),7.90(d,J=8.1Hz,1H),7.79(d,J=1.7Hz,1H),7.60(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),3.66(tt,J=11.9,3.2Hz,1H),3.23(m,4H),2.05(m,2H),2.01(m,6H),1.76(m,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值575.12;实测值575.32.

[1384] 

[1385] 实施例231:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-氟-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1386] 步骤1(通用合成11):制备(硫吗啉磺酰基)氨基甲酸苄酯

[1387] 向冷却的(冰-水浴)搅拌着的苯甲醇(2.9mL,28mmol)的乙腈(200mL)溶液中添加氯磺酰异氰酸酯(2.9mL,33mmol)。30分钟后加入吡啶(6.7mL,83mmol)。再搅拌30分钟后,将该反应混合物转移至4℃冰箱中过夜储存。从冰箱中取出后,将该反应混合物在冰水浴中搅拌,同时加入硫吗啉(11mL,110mmol)。在浴中搅拌10分钟后,移开浴,在室温下继续搅拌5小时。将水加入该反应混合物中,并将该混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以提供包含标题中间体的粗品残余物,其直接使用而无需进一步纯化。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值315.06;实测值315.10.

[1388] 步骤2:制备((1,1-二氧化硫吗啉代)磺酰基)氨基甲酸苄酯

[1389] 向粗品(硫吗啉磺酰基)氨基甲酸苄酯(7.5g,23mmol)的乙腈(100mL)溶液中添加32%(重量)的过乙酸溶液(12mL,60mmol)。在室温下搅拌所得混合物,然后过滤收集沉淀的固体,得到第一批标题中间体。将滤液在减压下小心地浓缩(不至干)以得到浆液,将其用冷水稀释。另一批标题中间体被过滤收集,用水洗涤,并在真空烘箱中干燥。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值347.04;实测值347.11.

[1390] 步骤3:制备硫吗啉-4-磺酰胺1,1-二氧化物

[1391] 将在乙醇/2-甲基四氢呋喃(1:1,100mL)中的((1,1-二氧化硫吗啉代)磺酰基)氨基甲酸苄酯(1.4g,4.0mmol)的混悬液脱气,然后用10%钯/碳(约55%水,260mg)处理。将该搅拌的悬浮液抽真空并充满氢气(气球),在该气氛下,混合物搅拌3.5小时,然后通过硅藻土垫过滤并浓缩滤液以得到标题中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值213.01;实测值

212.98.

[1392] 步骤4:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-氟苯甲酸

[1393] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4-氟苯甲酸(0.20g,0.91mmol)与硫吗啉-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.22g,1.0mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值351.02;实测值351.03.

[1394] 步骤5:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-氟-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1395] 根据通用合成10,2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-氟苯甲酸(0.15g,0.41mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.10g,0.43mmol),制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.36(s,1H),8.29(s,1H),7.88(dd,J=8.9,6.3Hz,1H),7.22(dd,J=10.8,2.6Hz,1H),7.08(td,J=8.5,2.6Hz,1H),3.62(m,4H),3.19(m,4H),2.01(m,6H),1.75(m,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值526.12;实测值526.30.

[1396] 

[1397] 实施例232:制备2-((6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷)-2-磺酰胺基)-4,5-二氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1398] 步骤1:制备6-(甲苯磺酰基氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1399] 磁力搅拌的6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(5.0g,23mmol)的二氯甲烷(46mL)溶液依次用三乙胺(6.5mL,47mmol),4-甲苯磺酰氯(4.9g,26mmol)和4-二甲氨基吡啶(0.58g,4.7mmol)处理。将该反应混合物在室温搅拌过夜,然后通过硅藻土的烧结垫过滤。减压浓缩滤液后,残余物吸收于乙酸乙酯并依次用饱和氯化铵和氯化钠水溶液洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物用二乙醚研磨,并通过过滤收集以提供标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M-iso丁基ene+H]$^+$计算值312.08;实测值311.81.

[1400] 步骤2:制备6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1401] 6-(对甲苯磺酰基氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(4.5g,12mmol)和氰化钾(1.6g,24mmol)在DMSO(60mL)中的混合物在100℃下加热过夜。待混合物冷却并在水和乙酸乙酯之间分配后,将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。通过LCMS-ESI$^+$对残余物的分析证实了起始原料的消耗,因此粗物质无需进一步表征就可以继续进行后面的步骤。

[1402] 步骤3:制备2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐

[1403] 6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.0g,4.5mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液用三氟乙酸(TFA,3.4mL,45mmol)逐滴处理并在室温下搅拌一个小时。加入第二部分的TFA(3.4mL,45mmol)。在室温下再搅拌一小时后减压浓缩该混合物。将该残余物与二乙醚共蒸发两次,并无需进一步纯化用于后面的步骤。

[1404] 步骤4:制备(叔丁氧羰基)((4-(二甲基亚胺基)吡啶-1(4H)-基)磺酰基)酰胺

[1405] 向0℃(冰-水浴)的叔丁醇(11mL,115mol)的二氯甲烷(55mL)溶液中逐滴添加氯磺

酰异氰酸酯(6.5mL,75mmol)。搅拌15分钟后,加入4-二甲氨基吡啶(19g,150mmol)。然后除去浴,并将该反应混合物在室温下搅拌一小时。将该混合物用二氯甲烷(130mL)稀释并用水洗涤四次,用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。用无水硫酸钠干燥并倾析后,减压浓缩有机层以得到标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值302.11;实测值301.79.

[1406] 步骤5(通用合成12,步骤1):制备((6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

[1407] (叔丁氧羰基)((4-(二甲基亚胺基)吡啶-1(4H)-基)磺酰基)酰胺(0.51g,1.7mmol)加入到2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(0.40g,1.7mmol)的乙腈(15mL)溶液中。该混悬液用三乙胺(0.94mL,6.7mmol)处理并超声20分钟,然后将混合物在减压下浓缩,残余物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值300.11;实测值300.15.

[1408] 步骤6(通用合成12,步骤2):制备6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-磺酰胺

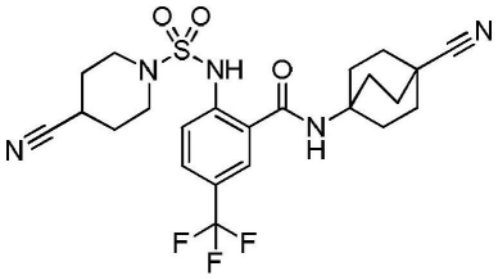
[1409] ((6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.41mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液用三氟乙酸(0.38mL,4.9mmol)处理并室温下搅拌过夜。浓缩该反应混合物得到标题中间体,其直接使用而无需进一步纯化。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值202.06;实测值201.97.

[1410] 步骤7:制备2-溴-4,5-二氟-N-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]苯甲酰胺

[1411] 根据通用合成7的条件,通过2-溴-4,5-二氟苯甲酸(1.5g,6.3mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.2g,6.6mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值369.98;实测值370.06.

[1412] 步骤8:制备2-((6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷)-2-磺酰胺基)-4,5-二氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1413] 根据通用合成8,通过2-溴-4,5-二氟-N-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]苯甲酰胺(0.13g,0.34mmol)和6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-磺酰胺(0.08g,0.38mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替RP-HPLC进行纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 11.28(s,1H),9.62(s,1H),7.98(dd,J=11.7,8.6Hz,1H),7.47(dd,J=12.5,7.3Hz,1H),3.82(d,J=14.9Hz,4H),3.22(p,J=8.6Hz,1H),2.48-2.44(被DMSO部分遮盖,m,4H),2.37(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值489.11;实测值489.26.

[1414] 

[1415] 实施例233:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-氰基哌啶)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1416] 步骤1:制备((4-氰基哌啶-1-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

[1417] 根据通用合成11的条件,用叔丁醇(2.2mL,23mmol)代替苯甲醇,通过哌啶-4-甲腈(10g,92mmol)制备标题中间体。经过水后处理后,粗品残余物通过快速色谱法纯化(硅胶)。

LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值288.11;实测值288.11.

[1418] 步骤2:制备4-氰基哌啶-1-磺酰胺

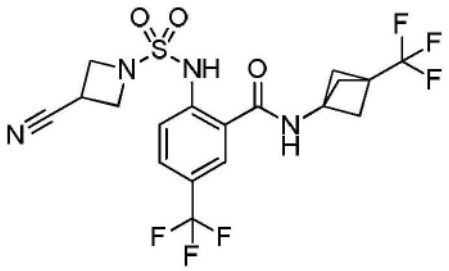
[1419] 根据通用合成12,步骤2的方法,通过((4-氰基哌啶-1-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯制备标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值188.06;实测值188.02.

[1420] 步骤3:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1421] 根据通用合成7的条件,通过2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸(9.0g,28mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(6.4g,34mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值447.03;实测值447.15.

[1422] 步骤4:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((4-氰基哌啶)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1423] 根据通用合成8,通过N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.20g,0.45mmol)和4-氰基哌啶-1-磺酰胺(0.23g,1.2mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.47(s,1H),8.09(s,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.66(d,J=8.7Hz,1H),3.20(m,1H),3.02(dddd,J=24.2,19.6,11.9,6.7Hz,4H),2.01(s,12H),1.89(m,2H),1.70(m,2H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值508.17;实测值508.32.

[1424] 

[1425] 实施例234:制备2-((3-氰基氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1426] 步骤1:制备2-碘-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1427] 根据通用合成7的条件,通过2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.79g,2.5mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.52g,2.8mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺计算值447.97;实测值448.03.

[1428] 步骤2:制备((3-氰基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

[1429] 根据通用合成11的方法,用叔丁醇(2.0mL,21mmol)代替苯甲醇,通过氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(10g,85mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值260.08;实测值260.07.

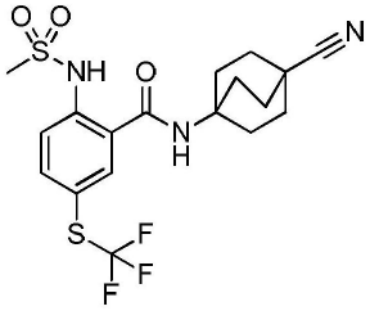
[1430] 步骤3:制备3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺

[1431] 根据通用合成12,步骤2的方法,通过((3-氰基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯制备标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值160.03;实测值159.96.

[1432] 步骤4:制备2-((3-氰基氮杂环丁烷)-1-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1433] 根据通用合成8,通过2-碘-5-(三氟甲基)-N-[3-(三氟甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]苯甲酰胺(0.20g,0.45mmol)和3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.43g,2.7mmol)制备标题

化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.78(s,1H),9.86(s,1H),8.23(d,J=2.1Hz,1H),7.94(d,J=8.9Hz,1H),7.70(d,J=8.7Hz,1H),4.14(t,J=8.5Hz,2H),4.02(t,J=7.1Hz,2H),3.79(m,1H),2.38(s,6H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值481.08;实测值481.17.

[1434] 

[1435] 实施例235:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺

[1436] 步骤1:制备2-碘-4-((三氟甲基)硫基)苯胺

[1437] 通过移液管将4-氨基苯基三氟甲基硫化物(7.7g,40mmol)添加到磁力搅拌的碘(10g,40mmol)和硫酸银(12g,40mmol)在乙醇(400mL)的混合物中。将反应烧瓶用铝箔覆盖,并在室温下搅拌过夜。在第二天,过滤该混合物,并用乙酸乙酯洗涤滤饼。减压浓缩滤液。残余物吸收于乙酸异丙酯并依次用5%氢氧化钠水溶液(100mL)、水(100mL)和饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩至干以提供标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值319.91;实测值319.95.

[1438] 步骤2:制备N-(2-碘-4-((三氟甲基)硫基)苯基)甲磺酰胺

[1439] 2-碘-4-((三氟甲基)硫基)苯胺(3.1g,9.7mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液依次用吡啶(7.8mL,97mmol)和甲磺酰氯(7.6mL,97mmol)处理,将该混合物在50℃下搅拌经过三夜。冷却后,该反应混合物用10%盐酸水溶液(约30mL)处理并搅拌15分钟。用乙酸乙酯稀释后,将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶)以提供标题中间体和N-(2-碘-4-((三氟甲基)硫基)苯基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺的混合物。该色谱分离的残余物吸收于1:1 2-甲基四氢呋喃/水(50mL)并用1N氢氧化钾水溶液(10mL)处理。短暂搅拌后,将该混合物用10%盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩至干以提供标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值395.89;实测值395.99.

[1440] 步骤3:制备N-(2-氰基-4-((三氟甲基)硫基)苯基)甲磺酰胺

[1441] N-(2-碘-4-((三氟甲基)硫基)苯基)甲磺酰胺(3.1g,7.8mmol)和氰化亚铜(1.4g,16mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)的混合物在100℃加热过夜,然后减压下浓缩。残余物吸收于乙酸乙酯(~150mL),用10%盐酸水溶液处理,并通过硅藻土垫过滤。将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值294.99;实测值295.01.

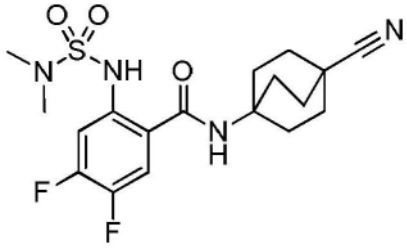
[1442] 步骤4:制备2-(甲磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸

[1443] N-(2-氰基-4-((三氟甲基)硫基)苯基)甲磺酰胺(假定7.8mmol)在EtOH(70mL)和水(12mL)中的混合物用氢氧化钠团粒(4.7g,120mmol)处理。烧瓶装有回流冷凝器,并将该

混合物加热至回流过夜。冷却后,该混合物用浓盐酸酸化。然后将该酸性混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以提供所需的中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值313.98;实测值313.98.

[1444] 步骤5:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺

[1445] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(0.13g,0.42mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(83mg,0.44mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.95(s,1H),8.31(s,1H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.84(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),3.22(s,3H),2.00(s,12H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值446.09;实测值446.20.

[1446] 

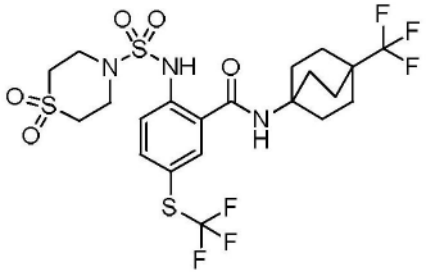
[1447] 实施例236:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4,5-二氟苯甲酰胺

[1448] 步骤1:制备2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4,5-二氟苯甲酸

[1449] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4,5-二氟苯甲酸(1.0g,4.2mmol)与N,N-二甲基磺酰胺(0.79g,6.3mmol)偶联,经过快速色谱法(硅胶)以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值279.03;实测值279.02.

[1450] 步骤2:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4,5-二氟苯甲酰胺

[1451] 根据通用合成10,通过2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4,5-二氟苯甲酸(0.15g,0.54mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈盐酸盐(0.11g,0.56mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.77(s,1H),8.20(s,1H),7.92(dd,J=11.5,8.7Hz,1H),7.42(dd,J=12.4,7.3Hz,1H),2.70(s,6H),1.99(s,12H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值411.14;实测值411.25.

[1452] 

[1453] 实施例237:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺

[1454] 步骤1:制备2-溴-5-((三氟甲基)硫基)苄腈

[1455] 3-(三氟甲硫基)苄腈(5.0g,25mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(4.8g,27mmol)、乙酸钯

(II)(0.28g,1.2mmoL,5mol%)和对甲苯磺酸一水合物(2.3g,12mmol)在1,2-二氯乙烷(100mL)中的混合物在70℃下加热两天。LC/MS分析表明原料消耗了。减压下浓缩反应混合物后,将其通过快速色谱法(硅胶)纯化以提供所需的中间体,将其进行下一步。

[1456] 步骤2:制备2-溴-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸

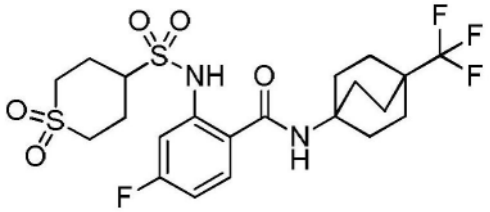
[1457] 水(15mL)加入到2-溴-5-((三氟甲基)硫基)苄腈(2.7g,9.6mmol)在冰醋酸(15mL)中的混合物。然后加入硫酸(15mL),并将该混合物在140℃加热过夜。冷却后,该反应混合物用水稀释。沉淀的固体被过滤收集,用水洗涤,并在真空烘箱中干燥过夜以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值298.91;实测值298.86.

[1458] 步骤3:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸

[1459] 根据通用合成9的步骤的条件1,2-溴-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(0.33g,1.1mmol)与硫吗啉-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.23g,1.1mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值432.99;实测值433.01.

[1460] 步骤4:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺

[1461] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(0.15g,0.35mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(79mg,0.35mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.31(s,1H),8.43(s,1H),8.16(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),7.59(d,J=8.6Hz,1H),3.65(m,4H),3.21(t,J=5.2Hz,4H),2.03(m,6H),1.76(m,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值608.08;实测值608.23.

[1462] 

[1463] 实施例238:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-氟-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1464] 步骤1:制备四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物

[1465] 在冰-水浴中搅拌的1,1-二氧-1λ^6-硫烷-4-磺酰氯(0.24g,1.9mmol)的二噁烷(4mL)溶液用氢氧化铵(2.5mL,19mmol)处理。除去冷浴并将混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩为混悬液,过滤,并将滤饼在真空烘箱中干燥过夜,得到标题中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值212.01;实测值212.01.

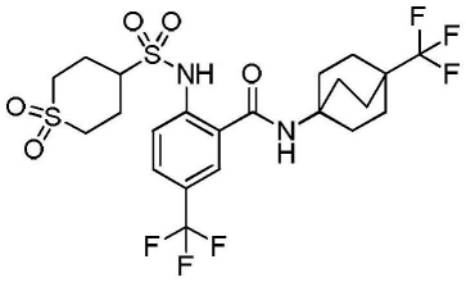
[1466] 步骤2:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-氟苯甲酸

[1467] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4-氟苯甲酸(0.12g,0.56mmol)与四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.13g,0.59mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值350.02;实测值350.11.

[1468] 步骤3:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-氟-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1469] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-氟苯甲酸

(0.20g,0.56mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.13g,0.56mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.39(s,1H),8.25(s,1H),7.89(dd,J=8.9,6.4Hz,1H),7.31(dd,J=11.0,2.6Hz,1H),7.06(td,J=8.5,2.6Hz,1H),3.74(tt,J=11.9,3.2Hz,1H),3.20(m,4H),2.39(m,2H),2.14-1.92(m,8H),1.75(m,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值525.12;实测值525.30.

[1470] 

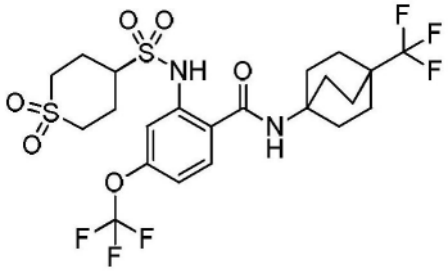
[1471] 实施例239:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1472] 步骤1:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[1473] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.16g,0.60mmol)与四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.14g,0.64mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值400.02;实测值400.11.

[1474] 步骤2:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1475] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.24g,0.60mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.14g,0.60mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.29(s,1H),8.53(s,1H),8.12(d,J=2.1Hz,1H),7.89(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.75(d,J=8.7Hz,1H),3.73(tt,J=11.8,3.2Hz,1H),3.33-3.12(m,4H),2.40(m,2H),2.16-1.95(m,8H),1.76(m,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值575.12;实测值575.32.

[1476] 

[1477] 实施例240:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

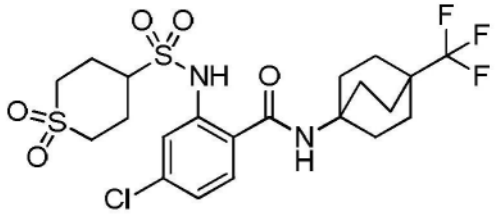
[1478] 步骤1:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸

[1479] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(0.13g,0.44mmol)与四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(98mg,0.46mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值416.02;实测值416.12.

[1480] 步骤2:制备2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)-N-

(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1481] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(0.18g,0.44mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.10g,0.44mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.32(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.46(d,J=2.3Hz,1H),7.29-7.14(m,1H),3.70(m,1H),3.21(m,J=12.4,5.9Hz,4H),2.41(d,J=13.7Hz,2H),2.12-1.94(m,8H),1.75(m,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值591.11;实测值591.32.

[1482] 

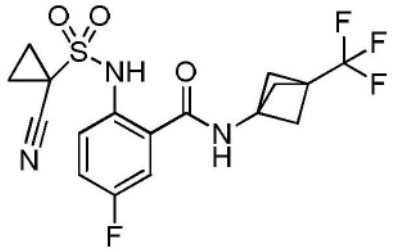
[1483] 实施例241:制备4-氯-2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1484] 步骤1:制备4-氯-2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)苯甲酸

[1485] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4-氯苯甲酸(0.13g,0.53mmol)与四氢-2H-噻喃-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.12g,0.56mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值366.02;实测值366.12.

[1486] 步骤2:制备4-氯-2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1487] 根据通用合成10,通过4-氯-2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃)-4-磺酰胺基)苯甲酸(0.20g,0.53mmol)和4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(0.13g,0.56mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.16(s,1H),8.28(s,1H),7.81(d,J=8.6Hz,1H),7.54(d,J=2.1Hz,1H),7.29(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),3.71(tt,J=11.8,3.2Hz,1H),3.21(m,4H),2.40(m,2H),2.13-2.04(与m@δ2.00部分重叠,m,2H),2.00(m,6H),1.75(m,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值541.09;实测值541.33.

[1488] 

[1489] 实施例242:制备2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-5-氟-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

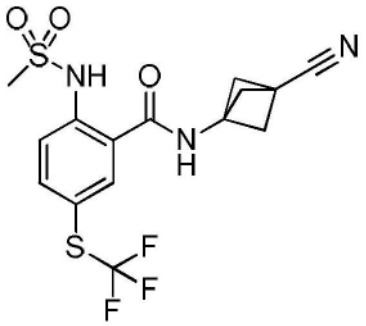
[1490] 步骤1:制备2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-5-氟苯甲酸

[1491] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-5-氟苯甲酸(0.27g,1.2mmol)与1-氰基环丙烷-1-磺酰胺(0.19g,1.3mmol),经过快速色谱法(硅胶)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值283.03;实测值283.05.

[1492] 步骤2:制备2-((1-氰基环丙烷)-1-磺酰胺基)-5-氟-N-(3-(三氟甲基)双环

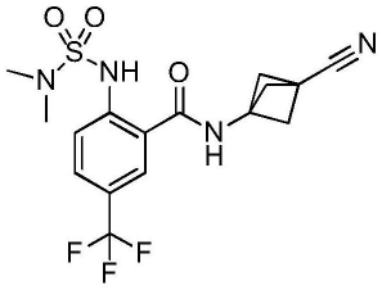
[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1493] 根据通用合成10,通过2-[(1-氰基环丙基)磺酰基氨基]-5-氟苯甲酸(98mg,0.35mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(71mg,0.38mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.17(s,1H),9.63(s,1H),7.65(dd,J=9.4,3.0Hz,1H),7.57(dd,J=9.0,5.0Hz,1H),7.46(m,1H),2.36(s,6H),1.80(q,J=5.4Hz,2H),1.60(q,J=5.3Hz,2H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值416.08;实测值416.24.

[1494] 

[1495] 实施例243:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(甲磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酰胺

[1496] 根据通用合成10,通过2-(甲磺酰胺基)-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(0.15g,0.48mmol)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈盐酸盐(72mg,0.50mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.48(s,1H),9.73(s,1H),8.21(d,J=2.1Hz,1H),7.88(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),3.27(s,3H),2.61(s,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]$^-$计算值404.04;实测值404.13.

[1497] 

[1498] 实施例244:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

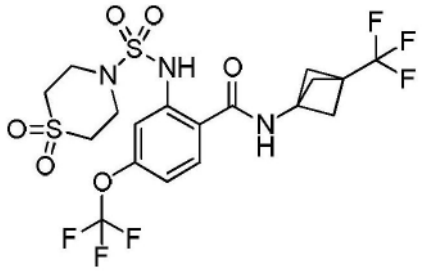
[1499] 步骤1:制备2-溴-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1500] 根据通用合成7的条件,通过2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.5g,5.6mmol)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈盐酸盐(0.83g,5.7mmol)制备标题中间体。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值358.99;实测值359.03.

[1501] 步骤2:制备N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1502] 根据通用合成8,通过2-溴-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.26g,0.71mmol)和N,N-二甲基磺酰胺(0.27g,2.1mmol)制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替RP-HPLC进行纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.50(s,1H),9.81(s,1H),8.17(d,J=2.1Hz,1H),7.90(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),2.76(s,

6H),2.62(s,6H)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值401.10;实测值401.16.

[1503] 

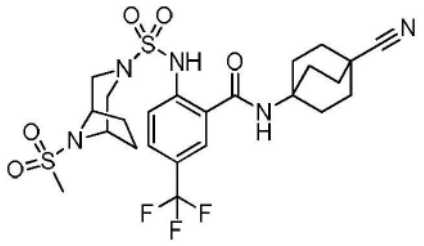
[1504] 实施例245:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1505] 步骤1:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸

[1506] 根据通用合成9的步骤1的条件,2-溴-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(0.52g,1.8mmol)与硫吗啉-4-磺酰胺1,1-二氧化物(0.43g,2.0mmol)偶联以提供所需的中间体。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值417.01;实测值417.07.

[1507] 步骤2:制备2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1508] 根据通用合成10,通过2-((1,1-二氧化硫吗啉)-4-磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(0.15g,0.36mmol)和3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(74mg,0.39mmol)制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.42(s,1H),9.73(s,1H),7.95(d,J=8.8Hz,1H),7.35(d,J=1.3Hz,1H),7.26(d,J=8.7Hz,1H),3.62(m,4H),3.19(t,J=5.3Hz,4H),2.37(s,6H)。LCMS-ESI-(m/z):[M-H]⁻计算值550.06;实测值550.22.

[1509] 

[1510] 实施例246:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(((1R,5S)-8-(甲磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷)-3-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1511] 步骤1:制备3-(N-((苄基氧基)羰基)氨磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[1512] 根据通用合成11的条件,通过3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(7.1g,34mmol)和苯甲醇(1.6mL,15mmol)制备标题中间体。经过水后处理后,粗品残余物通过快速色谱法纯化(硅胶)。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值424.16;实测值424.25.

[1513] 步骤2:制备(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)氨基甲酸苄酯盐酸盐

[1514] 向搅拌的3-(N-((苄基氧基)羰基)氨磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.4g,3.3mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中添加氯化氢溶液(4N于二噁烷中,20mL,80mmol),该反应混合物室温下搅拌过夜,然后减压浓缩。残余物从二乙醚中共蒸发一次以提供标题中间体。LCMS-ESI⁻(m/z):[M-H]⁻计算值324.11;实测值324.15.

[1515] 步骤3:制备(8-(甲磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)氨基甲

酸苄酯

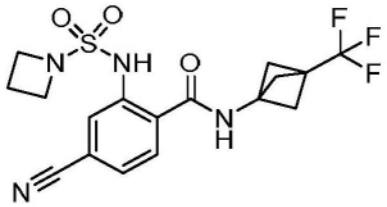
[1516] 搅拌的3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(1.2g,3.3mmol)和吡啶(2.1mL,26mmol)在乙腈(15mL)中的混合物室温下用甲磺酰氯(0.38mL,4.9mmol)处理。超声处理10分钟后,将该混合物在45℃加热3小时,然后减压浓缩。将残余物在乙酸乙酯和10％盐酸水溶液之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取物用10％氢氧化铵溶液洗涤三次。合并的氨提取物用盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩以提供标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值402.09;实测值402.14.

[1517] 步骤4:制备8-(甲磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺

[1518] (8-(甲磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)氨基甲酸苄酯(1.69g,4.2mmol)的乙醇溶液脱气后引入10％钯/炭(350毫克)。搅拌的悬浮液在真空/用氢气(1atm)吹扫下经历三个抽真空循环,然后在氢气气氛下搅拌过夜。将该悬浮液通过硅藻土垫过滤,依次用乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃和乙腈洗涤滤饼。将滤液浓缩为固体,然后将其与二乙醚一起研磨并通过真空过滤收集以提供标题中间体。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值268.05;实测值268.08.

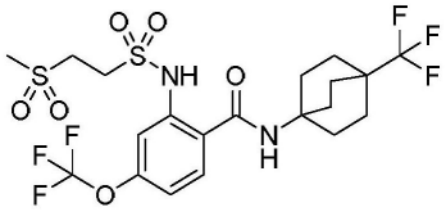
[1519] 步骤5:制备N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(((1R,5S)-8-(甲磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷)-3-磺酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1520] 根据通用合成8,N-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.20g,0.45mmol)和8-(甲磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺(0.36g,1.3mmol),制备标题化合物。通过快速色谱法(硅胶)代替反相HPLC来完成纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.16(s,1H),8.50(s,1H),8.09(d,J＝2.1Hz,1H),7.89(dd,J＝8.6,2.0Hz,1H),7.67(d,J＝8.7Hz,1H),4.21(dd,J＝4.7,2.4Hz,2H),3.40(dd,J＝11.5,2.6Hz,2H),2.98(s,3H),2.91(d,J＝11.0Hz,2H),2.01(m,12H),1.82(m,2H),1.45(t,J＝7.0Hz,2H)。LCMS-ESI$^-$(m/z):[M-H]$^-$计算值588.16;实测值588.36.

[1521] 

[1522] 实施例247:制备2-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-4-氰基-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺

[1523] 按照通用合成9的步骤1,使用2-溴-4-氰基苯甲酸(1.0eq)、氮杂环丁烷-1-磺酰胺(2.0eq)和肌氨酸(0.2eq),然后在通用合成1的步骤3中使用3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.2eq)合成2-(氮杂环丁烷-1-磺酰胺基)-4-氰基-N-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺,并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.06(s,1H),9.80(s,1H),7.95(d,J＝8.2Hz,1H),7.81(d,J＝1.6Hz,1H),7.68(d,J＝8.2Hz,1H),3.83(t,J＝7.7Hz,4H),2.37(s,6H),2.15(p,J＝7.7Hz,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值415.11;实测值415.07.

[1524] 

[1525] 实施例248:制备2-((2-(甲磺酰基)乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺

[1526] 按照通用合成9的步骤1,使用2-溴-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(1.0eq)、2-(甲磺酰基)乙烷-1-磺酰胺(2.0eq)和肌氨酸(0.2eq),然后在通用合成1的步骤3中使用4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(1.2eq)合成2-((2-(甲磺酰基)乙基)磺酰胺基)-4-(三氟甲氧基)-N-(4-(三氟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯甲酰胺,并通过反相色谱纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.93(s,1H),8.27(s,1H),7.84(d,J=8.7Hz,1H),7.42(d,J=2.3Hz,1H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),3.72-3.61(m,2H),3.57-3.49(m,2H),3.08(s,3H),2.07-1.94(m,6H),1.82-1.65(m,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值567.11;实测值567.15.

[1527] 生物测定

[1528] PC-3耗氧速率(OCR)测定程序:

[1529] 测定前一天,将PC-3细胞以2.5x10^{4}细胞/160μL/孔的密度接种在96孔XFe96细胞板中,该板是装有细胞板和筒的FlexPak(Agilent,Sunnyvale,CA)的部分。将细胞在于5%CO_2和90%湿度的培养箱中含有10%FBS和1%青霉素/链霉素的F12K培养基(ThermoFisher Scientific/Invitrogen,Grand Island,NY)中于37℃孵育过夜。在测定当天,将细胞用300μL/孔的培养基A[XF测定培养基(Agilent),补充有10mM葡萄糖、1mM丙酮酸和2%胎牛血清(FBS)]洗涤两次,并在测量细胞呼吸之前,与175μL/孔的培养基A(Media A)在37℃的非CO_2培养箱中培养1小时。用100%DMSO以1:2的系列稀释液制备目标化合物,然后在将其加载到XFe96分析仪(Agilent)上的进样口A之前,用培养基A进一步稀释成8×工作储备液。每次处理使用六次重复。在测量细胞呼吸之前30分钟,在XFe96分析仪中对筒进行校准。OCR的基本水平被测量三次,每次使用“3分钟混合/3分钟测量”程序。从进样口A注入化合物后立即测量化合物效果,并连续10次,每次使用“1分钟混合/2分钟测量”程序(化合物注入后总共30分钟)监测OCR。将注射后3分钟的OCR水平标准化为相对于DMSO-处理的细胞的百分比增长。达到OCR增加最大的一半所需的化合物浓度定义为EC_{50}。表1包含所公开化合物的PC3 OCR EC_{50}值。

[1530] 表1

[1531]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
1	13053.8
2	3646.27
3	784.552
4	618.973
5	5801.08
6	267.133
7	812.953
8	4098.27
9	5562.77
10	1217.4
11	1920.41
12	6877.06
13	5718.13
14	≥20000
15	10918
16	5548.27
17	5831.37
18	113624
19	6412.18
20	14315.3

[1532]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
21	38947.2
22	9974.49
23	12019.5
24	3320.49
25	≥50000
26	6939.13
27	4501.9
28	2760.15
29	8797.05
30	1110.58
31	594.988
32	1521.47
33	1926.32
34	2714.22
35	1213.91
36	≥20000
37	2099.85
38	478.401
39	7336.2
40	6580.36
41	2163.55
42	27514.4
43	2992.25
44	1158.27
45	5453.84
46	3483.61
47	17329.6
48	5807.16

[1533]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
49	4991.91
50	≥100000
51	28813.6
52	200000
53	46141.2
54	1224.02
55	6321.08
56	824.53
57	8086.05
58	63358.5
59	1840.99
60	6222.54
61	≥100000
62	1525.01
63	936.711
64	5217.6
65	21791.6
66	8346.4
67	5915.57
68	5127.24
69	518.498
70	590.595
71	6669.86
72	4009.96
73	2623.94
74	6172.35
75	25934.3
76	9194.32

[1534]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
77	8645.11
78	39844
79	21192.8
80	2536.98
81	2391.89
82	6324.04
83	5427.08
84	1038.36
85	12506.8
86	8274.84
87	3280.77
88	26269.6
89	26673.1
90	2668.43
91	2969.36
92	8093.9
93	2635.16
94	6160.88
95	1123.48
96	1282.17
97	1431.89
98	1982.69
99	1184.65
100	14205.9
101	1182.98
102	2417.98
103	1883.46
104	37495.5

[1535]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 = nM)
105	22857.1
106	18750.1
107	30643.1
108	8441.19
109	379.68
110	445.483
111	811.278
112	1291.93
113	696.528
114	3479.61
115	12596.7
116	1576.96
117	4023.81
118	49238.8
119	1257.64
120	8014.7
121	2262.67
122	1523.5
123	4836.49
124	79387.4
125	12352.9
126	5117.46
127	2408.15
128	15352.7
129	24288.9
130	4681.79
131	19520.6
132	50866.4

[1536]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
133	14721.3
134	2678.21
135	1618.45
136	≥100000
137	≥100000
138	≥100000
139	23735
140	36109
141	1180.15
142	≥100000
143	10208.8
144	18551.7
145	≥100000
146	676.891
147	1575.52
148	17695.6
149	≥20000
150	≥20000
151	9393.93
152	1126.07
153	10699.6
154	8016.66
155	5867.13
156	≥200000
157	352.217
158	1425.45
159	≥200000
160	631.681

[1537]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
161	1089.45
162	34086.2
163	3774.9
164	1737.99
165	20784.3
166	1068.12
167	5879.72
168	15021.2
169	11419.7
170	44769.8
171	112301
172	1664.47
173	26391.60
174	107530
175	5983.63
176	1699.79
177	1860.59
178	5928.69
179	8836.25
180	≥200000
181	113903
182	13016.9
183	823.864
184	48125
185	31961.2
186	12553.3
187	11484.7
188	3291.98

[1538]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
189	511.355
190	4146.84
191	1764.95
192	14662.7
193	9952.73
194	≥50000
195	67517.2
196	1376.36
197	892.588
198	≥200000
199	≥100000
200	5092.99
201	1289.76
202	9318.56
203	22989
204	15677.2
205	1212.33
206	2709.42
207	8124.56
208	10603.3
209	647.862
210	4354.14
211	15421.1
212	8624.97
213	81897.3
214	26328.3
215	21372.6
216	16926.3

[1539]

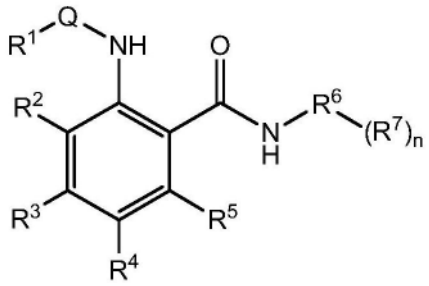
实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
217	111857.0
218	53350.4
219	≥200000
220	5091
221	1085.41
222	5697.24
223	4426.25
224	2423.22
225	6737.18
226	7097.46
227	1447.39
228	3371.84
229	4417.17
230	5587.82
231	4689.50
232	5583.69
233	4792.42
234	3861.76
235	4525.11
236	25198.20
237	7729.28
238	29682.10
239	7729.28
240	3013.63
241	6383.30
242	4344.62
243	6143.15
244	7646.28

[1540]

实施例编号	EC50-PC3-OCR-FBS-3min (单位 =nM)
245	3838.62
246	14474.4
247	4793.87
248	5702.28

[1541] 本申请具体涉及以下实施方案:

[1542] 1.式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[1543] 

I

[1544] 其中:

[1545] Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR^8)-;

[1546] R^{1}选自:C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、-NR^{13}R^{13}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{11}基团取代;

[1547] R^{11}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-P(O)R^{14}R^{14}、-S(O)(NH)R^{14}、-S(O)(NR^8)R^{14}、-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}、-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}、-SH、-S(O)$_{0-2}$R^{14}、-S(O)$_{1-2}$NR^{13}R^{13}、-SF$_5$、-NO$_2$、-NR^{13}R^{13}、-NR^{13}SO$_2$R^{14}、-OS(O)$_2$R^{14}、-C(O)OR^{14}、-C(O)R^{14}、-NR^{13}C(O)OR^{14}、-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}、-NR^{13}S(O)$_2$NR^{13}R^{13}和-C(O)NR^{13}R^{13},其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{9}基团取代;

[1548] 每个R^{9}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-NR^{13}R^{13}、-NR^{13}C(O)OR^{14}、-OS(O)$_2$R^{14}、-C(O)OR^{14}、-S(O)(NH)R^{14}、-S(O)(NR^8)R^{14}、-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}、-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}、-S(O)$_{0-2}$R^{14}、-S(O)$_{1-2}$NR^{13}R^{13}、-C(O)NR^{13}R^{13}、-NR^{13}SO$_2$R^{14}、-C(O)R^{14}、-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}、-NR^{13}S(O)$_2$NR^{13}R^{13}、SF$_5$和-NO$_2$,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{16}基团取代;

[1549] 每个R^{13}独立地选自-H、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{15}基团取代;

[1550] 每个R^{14}独立地选自:C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{15}基团取代;

[1551] 每个R^{15}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、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_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)(NH)R^{16}$、$-S(O)(NR^8)R^{16}$、$-S(O)(NH)NR^{16}R^{16}$、$-S(O)(NR^8)NR^{16}R^{16}$、$-S(O)_{0-2}R^{16}$、$-S(O)_2NH_2$、$-NH_2$、$-S(O)_2NR^{16}R^{16}$、$C(O)R^{16}$、$-C(O)NR^{16}R^{16}$和$C(O)OR^{16}$,其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{16}基团取代;

[1552] 每个R^{16}独立地选自卤素、-CN、-OH、$-NH_2$、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、$-C(O)NH_2$和$-S(O)_2NH_2$;

[1553] R^2选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1554] 每个R^3和R^4独立地选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、-SH、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$和$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^9基团取代;

[1555] R^5选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1556] 其中R^2和R^3或R^3和R^4或R^4和R^5可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合,并且每个任选地被一个或多个R^9基团取代;

[1557] R^6选自:5-10元碳双环、8-10元三环、6-12元杂双环和8-12元多环,其中所述5-10元碳双环、8-10元三环、8-12元多环或6-12元杂双环可以为稠合、桥接或螺环,其中所述5-10元碳双环、8-10元三环、6-12元杂双环和8-12元多环被一个或多个R^7取代;

[1558] R^7选自:-H、卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、-SH、$-NR^{13}R^{13}$、$-P(O)R^{14}R^{14}$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-C(O)R^{14}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{15}取代;且n为1、2或3;

[1559] R^8为C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{14}$、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$和$-SO_2R^{14}$,其中每个C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{14}$、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、

氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-S(O)_{1-2}R^{14}$、$-S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、$-NR^{13}R^{13}$、$-C(O)OR^{14}$、C_{1-6}杂烷基、任选地被一个或多个R^{16}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{16}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{16}取代的6-10元芳基、任选地被一个或多个R^{16}取代的5-10元杂芳基;

[1560] 条件是:

[1561] (i)当R^6为C_{8-12}碳双环,且R^3和R^7均为H时,

[1562] 则R^4选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、$-SF_5$、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、-SH和$-NO_2$,其中$C_{7-12}$环烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^9取代;5-6元杂环基任选地被R^{17}取代;8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{18}取代;

[1563] (ii)当R^6为8-10元杂双环,R^3为H且R^7为-H、卤素、氰基、氧代、-OH、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基时,

[1564] 则R^4选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、$-SF_5$、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、-SH和$-NO_2$,其中$C_{7-12}$环烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^9取代;5-6元杂环基任选地被R^{17}取代,且8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{18}取代;

[1565] (iii)当R^6为C_6-C_7碳双环,且R^7为H或甲基时,

[1566] 则R^3选自:卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、-SH、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$和$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^9基团取代;

[1567] 其中R^{17}选自-OH、氧代、-CN、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$和$-C(O)NR^{13}R^{13}$;

[1568] 其中R^{18}选自C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$和$-C(O)NR^{13}R^{13}$。

[1569] 2.实施方案1的化合物,其中R^6选自:5-10元碳双环、6-12元杂双环和8-10元三环,其中所述5-10元碳双环、8-10元三环或6-12元杂双环可以为稠合、桥接或螺环,其中所述5-

10元碳双环、所述6-12元杂双环和所述8-10元三环被一个或多个R^7取代。

[1570] 3.实施方案2的化合物,其中R^6选自:5-10元碳双环、8-10元三环和6-12元杂双环,其中所述5-10元碳双环、所述8-10元三环或所述6-12元杂双环为桥接,其中所述5-10元碳双环、所述8-10元三环和所述6-12元杂双环被一个或多个R^7取代。

[1571] 4.实施方案3的化合物,其中R^6选自:5-10元碳双环和6-12元杂双环,其中所述5-10元碳双环或所述6-12元杂双环为桥接,且其中所述5-10元碳双环和所述6-12元杂双环被一个R^7取代。

[1572] 5.实施方案1-4中任一项的化合物,其中Q选自$-S(O)_2-$、-S(O)-和$-S(O)(NR^8)-$。

[1573] 6.实施方案1-5中任一项的化合物,其中R^1选自:C_{1-6}烷基、$-NR^{13}R^{13}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基进一步被一个或多个R^{11}基团取代。

[1574] 7.实施方案1-6中任一项的化合物,其中R^2选自:-H、-CN、-F、甲基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[1575] 8.实施方案7的化合物,其中R^2选自:-H和-F。

[1576] 9.实施方案1-8中任一项的化合物,其中R^4选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-S(O)(NH)R^{14}$、$-S(O)(NR^8)R^{14}$、$-S(O)(NH)NR^{13}R^{13}$、$-S(O)(NR^8)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}SO_2R^{14}$、$-NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NR^{13}C(O)OR^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)NR^{13}R^{13}$、$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基和$C_{1-6}$杂烷基进一步被一个或多个$R^9$基团取代。

[1577] 10.实施方案9的化合物,其中R^4选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-C(O)R^{14}$、$-SF_5$、$-NO_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{14}选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{16}基团取代,且R^{16}独立地选自卤素、-CN、-OH。

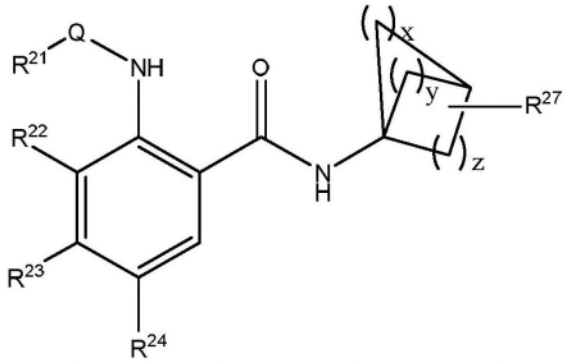
[1578] 11.实施方案10的化合物,其中R^4选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、$-SR^{14}$、$-SF_5$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{14}选自C_{1-3}卤代烷基。

[1579] 12.实施方案1-11中任一项的化合物,其中R^3选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-S(O)_{0-2}R^{14}$、$-NO_2$和$-SF_5$,其中所述C_{1-6}烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地进一步被一个或多个R^9基团取代。

[1580] 13.实施方案12的化合物,其中R^3选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、4-12元杂环基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-SR^{14}$和$-SF_5$,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{16}取代,且R^{14}为C_{1-3}卤代烷基。

[1581] 14.实施方案1-13中任一项的化合物,其中R^5选自:-H、-F和甲基。

[1582] 15.式II的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[1583] 

II

[1584] 其中:

[1585] 其中x,y和z独立地为1、2、3或4,

[1586] Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR^{28})-;

[1587] R^{21}选自:C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、-NR^{33}R^{33}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基,且4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{31}基团取代;

[1588] R^{31}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-P(O)R^{34}R^{34}、-S(O)(NH)R^{34}、-S(O)(NR^{28})R^{34}、-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}、-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}、-SH、-S(O)$_{0-2}$R^{34}、-S(O)$_{1-2}$NR^{33}R^{33}、-SF$_5$、-NO$_2$、-NR^{33}R^{33}、-NR^{33}SO$_2$R^{34}、-OS(O)$_2$R^{34}、-C(O)OR^{34}、-C(O)R^{34}、-NR^{33}C(O)OR^{34}、-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}、-NR^{33}S(O)$_2$NR^{33}R^{33}和-C(O)NR^{33}R^{33},其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{29}基团取代;

[1589] 每个R^{29}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-NR^{33}R^{33}、-NR^{33}C(O)OR^{34}、-OS(O)$_2$R^{34}、-C(O)OR^{34}、-S(O)(NH)R^{34}、-S(O)(NR^{8})R^{34}、-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}、-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}、-S(O)$_{0-2}$R^{34}、-S(O)$_{1-2}$NR^{33}R^{33}、-C(O)NR^{33}R^{33}、-NR^{33}SO$_2$R^{34}、-C(O)R^{34}、-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}、-NR^{33}S(O)$_2$NR^{33}R^{33}、-SF$_5$、-NO$_2$,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{36}取代;

[1590] 每个R^{33}独立地选自-H、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{35}基团取代;

[1591] 每个R^{34}独立地选自:C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{35}基团取代;

[1592] 每个R^{35}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、-NO$_2$、-SF$_5$、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$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)(NH)R^{36}、-S(O)(NR^{28})R^{36}、-S(O)(NH)NR^{36}R^{36}、-S(O)(NR^{28})NR^{36}R^{36}、-S(O)$_{0-2}$R^{36}、-S(O)$_2$NH$_2$、-NH$_2$、-S(O)$_2$NR^{36}R^{36}、C(O)R^{36}、-C(O)NR^{36}R^{36}和C(O)OR^{36},其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{36}基团取代;

[1593] 每个R^{36}独立地选自卤素、-CN、-OH、$-NH_2$、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、$-C(O)NH_2$和$-S(O)_2NH_2$;

[1594] R^{22}选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1595] 每个R^{23}和R^{24}独立地选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、-SH、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{29}基团取代;

[1596] 其中R^{22}和R^{23}或R^{23}和R^{24}可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合,并且每个任选地被一个或多个R^{29}基团取代;

[1597] R^{27}选自:-H、卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}R^{33}$、$-P(O)R^{34}R^{34}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-C(O)R^{34}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{35}取代;

[1598] R^{28}为C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{34}$、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-SO_2R^{34}$,其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-S(O)_{1-2}R^{34}$、$-S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、$-NR^{33}R^{33}$、$-C(O)OR^{34}$、C_{1-6}杂烷基、任选地被一个或多个R^{36}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{36}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{36}取代的6-10元芳基或任选地被一个或多个R^{36}取代的5-10元杂芳基;

[1599] 条件是:

[1600] (i)当x+y+z为6至10,且R^{23}和R^{27}均为H时,则R^{24}选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、$-SF_5$、$-NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)OR^{34}$、$-NR^{33}SO_2R^{34}$、$-NR^{33}S(O)_2NR^{33}R^{33}$、$-NR^{33}C(O)NR^{33}R^{33}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{34}$、$-C(O)OR^{34}$、$-C(O)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)_{0-2}R^{34}$、$-S(O)(NH)R^{34}$、$-S(O)(NR^{28})R^{34}$、$-S(O)(NH)NR^{33}R^{33}$、$-S(O)(NR^{28})NR^{33}R^{33}$、-SH和$-NO_2$,其中$C_{7-12}$环烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^{29}取代;5-6元杂环基任选地被R^{37}取代;8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{38}取代;

[1601] (ii)当x+y+z为4或5,且R^{27}为-H或甲基时,R^{23}选自:卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、

5-10元杂芳基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{34}$、-S(O)(NH)R^{34}、-S(O)(NR^{28})R^{34}、-S(O)(NH)$NR^{33}R^{33}$、-S(O)(NR^{28})$NR^{33}R^{33}$、-SH、-$NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}SO_2R^{34}$、-NR^{33}S(O)$_2NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)$NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)OR^{34}、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{34}、-C(O)OR^{34}、-C(O)$NR^{33}R^{33}$、-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{29}基团取代;

[1602] 其中R^{37}选自-OH、氧代、-CN、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}R^{34}$、-$NR^{33}SO_2R^{34}$、-NR^{33}S(O)$_2NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)$NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)OR^{34}、-C(O)R^{34}、-C(O)OR^{34}和-C(O)$NR^{33}R^{33}$;

[1603] 且其中R^{38}选自C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}R^{34}$、-$NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}SO_2R^{34}$、-NR^{33}S(O)$_2NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)$NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)OR^{34}、-C(O)R^{34}、-C(O)OR^{34}和-C(O)$NR^{33}R^{33}$。

[1604] 16.实施方案15的化合物,其中Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-和-S(O)(NR^{28})-。

[1605] 17.实施方案15或16的化合物,其中R^{21}选自:C_{1-6}烷基、-$NR^{33}R^{33}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基进一步被一个或多个R^{31}基团取代。

[1606] 18.实施方案15-17中任一项的化合物,其中R^{22}选自:-H、-CN、-F、甲基、C_1卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[1607] 19.实施方案18的化合物,其中R^{22}选自:-H、-CN、-F和甲基。

[1608] 20.实施方案16-19中任一项的化合物,其中R^{24}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{34}$、-S(O)(NH)R^{34}、-S(O)(NR^{28})R^{34}、-S(O)(NH)$NR^{33}R^{33}$、-S(O)(NR^{28})$NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}R^{33}$、-$NR^{33}SO_2R^{34}$、-NR^{33}S(O)$_2NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)$NR^{33}R^{33}$、-NR^{33}C(O)OR^{34}、-C(O)R^{34}、-C(O)OR^{34}、-C(O)$NR^{33}R^{33}$、-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基进一步被一个或多个R^{29}基团取代。

[1609] 21.实施方案20的化合物,其中R^{24}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、S(O)$_{0-2}R^{34}$、-C(O)R^{34}、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{34}选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{36}基团取代,且R^{36}独立地选自卤素、-CN和-OH。

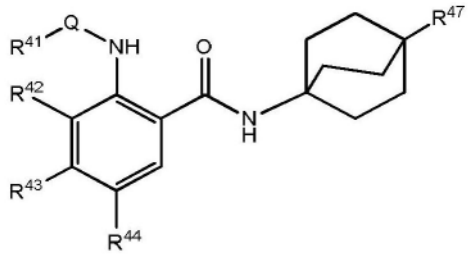
[1610] 22.实施方案21的化合物,其中R^{24}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-SR^{34}、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{34}选自C_{1-3}卤代烷基。

[1611] 23.实施方案16-22中任一项的化合物,其中R^{23}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、3-12元环烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-S(O)$_{0-2}R^{34}$、-NO_2和-SF_5,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基和3-12元环烷基任选地进一步被一个或多个R^{36}基团取代。

[1612] 24.实施方案23的化合物,其中R^{23}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-SR^{34}和-SF_5,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂

烷基进一步被一个或多个R^{36}基团取代,且R^{34}为C_{1-3}卤代烷基。

[1613] 25.式III的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[1614] 

[1615] III

[1616] 其中:

[1617] Q选自$-S(O)_2-$、-S(O)-、-S(O)(NH)-、$-S(O)(NR^{48})-$;

[1618] R^{41}选自:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-NR^{53}R^{53}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{51}基团取代;

[1619] R^{51}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-P(O)R^{54}R^{54}$、$-S(O)(NH)R^{54}$、$-S(O)(NR^{48})R^{54}$、$-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、$-SF_5$、$-NO_2$、$-NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-OS(O)_2R^{54}$、$-C(O)OR^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-NR^{53}C(O)OR^{54}$、$-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$和$-C(O)NR^{53}R^{53}$,其中每个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{49}基团取代;

[1620] 每个R^{49}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}C(O)OR^{54}$、$-OS(O)_2R^{54}$、$-C(O)OR^{54}$、$-S(O)(NH)R^{54}$、$-S(O)(NR^{48})R^{54}$、$-S(O)(NH)NR^{53}R^{53}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{53}R^{53}$、$-S(O)_{0-2}R^{54}$、$-S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、$-C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}SO_2R^{54}$、$-C(O)R^{54}$、$-NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、$-NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$、$-SF_5$、$-NO_2$,其中每个$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被R^{56}取代;

[1621] 每个R^{53}独立地选自-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{55}基团取代;

[1622] 每个R^{54}独立地选自:C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{55}基团取代;

[1623] 每个R^{55}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、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_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)(NH)R^{56}$、$-S(O)(NR^{48})R^{56}$、$-S(O)(NH)NR^{56}R^{56}$、$-S(O)(NR^{48})NR^{56}R^{56}$、$-S(O)_{0-2}R^{56}$、$-S(O)_2NH_2$、$-NH_2$、$-S(O)_2NR^{56}R^{56}$、$C(O)R^{56}$、$-C(O)NR^{56}R^{56}$和$C(O)OR^{56}$,其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{56}基团取代;

[1624] 每个R^{56}独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH_2、氧代、-NO_2、-SF_5、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、-C(O)NH_2和-S(O)$_2NH_2$;

[1625] R^{42}选自:-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[1626] 每个R^{43}和R^{44}独立地选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-SF_5、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-SH、-S(O)$_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{353}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NO_2,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{49}基团取代;

[1627] 其中R^{42}和R^{43}或R^{43}和R^{44}可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合,并且每个任选地被一个或多个R^{49}基团取代;

[1628] R^{47}选自:-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-SH、-$NR^{53}R^{53}$、-P(O)$R^{54}R^{54}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{55}取代;

[1629] R^{48}为C_{1-6}烷基、-C(O)R^{54}、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、C(O)OR^{54}、C(O)$NR^{53}R^{53}$和SO_2R^{54},其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基任选地被卤素、-CN、氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-S(O)$_{1-2}R^{54}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、-$NR^{53}R^{53}$、-C(O)OR^{54}、C_{1-6}杂烷基、任选地被R^{56}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{56}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{56}取代的6-10元芳基或任选地被一个或多个R^{56}取代的5-10元杂芳基取代;

[1630] 条件是:

[1631] 当R^{43}和R^{47}均为H时,则R^{44}选自:C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基、7-12元单环杂环基、-SF_5、-$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{8})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{8})$NR^{53}R^{53}$、-SH和-NO_2,其中C_{7-12}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、4-元杂环基、7-元杂环基和7-12元单环杂环基任选地被一个或多个R^{49}取代;5-6元杂环基任选地被R^{57}取代;8-10元双环杂环基任选地被一个或多个R^{58}取代;

[1632] 其中R^{57}选自-OH、氧代、-CN、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}和-C(O)$NR^{53}R^{53}$;

[1633] 且其中R^{58}选自C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-NR^{53}S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)$NR^{53}R^{53}$、-NR^{53}C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-C(O)OR^{54}和-C(O)$NR^{53}R^{53}$。

[1634] 26.实施方案25的化合物,其中R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}R^{53}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{55}取代。

[1635] 27.实施方案25或26的化合物,其中R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-C(O)OH、-C(O)OR^{54}、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_2NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基;其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被一个或多个R^{56}取代。

[1636] 28.实施方案25-27中任一项的化合物,其中R^{47}选自-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和6-10元芳基,其中每个所述6-10元芳基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{56}取代,其中R^{56}选自卤素、-CN、-NO_2、-SF_5、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤代烷基硫基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基。

[1637] 29.实施方案25-28中任一项的化合物,其中Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-和-S(O)(NR^{48})-。

[1638] 30.实施方案25-29中任一项的化合物,其中R^{41}选自:C_{1-6}烷基、-$NR^{53}R^{53}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{51}基团取代。

[1639] 31.实施方案25-30中任一项的化合物,其中R^{51}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)$_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-SF_5、-NO_2、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-C(O)OR^{54}、-C(O)R^{54}、-NR^{53}C(O)OR^{54}和-C(O)$NR^{53}R^{53}$,其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{49}基团取代。

[1640] 32.实施方案25-31中任一项的化合物,其中每个R^{49}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-$NR^{53}R^{53}$、-C(O)OR^{54}、-S(O)$_{0-2}R^{54}$、-S(O)$_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-C(O)R^{54}、-SF_5和-NO_2,其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、3-6元环烷基任选地被-CN、一个或多个卤素或C_{1-6}杂烷基取代。

[1641] 33.实施方案25-32中任一项的化合物,其中R^{42}选自:-H、-CN、-F、甲基、C_1卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[1642] 34.实施方案25-33中任一项的化合物,其中R^{42}选自:-H和-F。

[1643] 35.实施方案25-34中任一项的化合物,其中R^{44}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、

C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-$NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}C(O)OR^{54}$、-C(O)$R^{54}$、-C(O)$OR^{54}$、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-$NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基进一步被一个或多个$R^{49}$基团取代。

[1644] 36.实施方案25-35中任一项的化合物,其中R^{44}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-NO_2、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多-F取代,且R^{54}选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{55}基团取代,且R^{55}独立地选自卤素、-CN、-OH、氧代。

[1645] 37.实施方案25-36中任一项的化合物,其中R^{44}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-SR^{54}、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{54}为C_{1-3}卤代烷基。

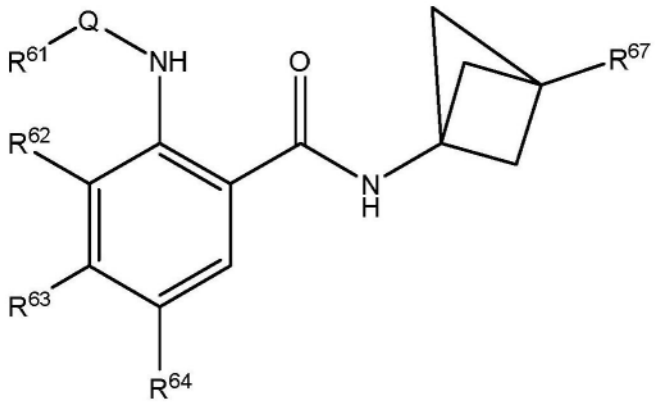
[1646] 38.实施方案25-37中任一项的化合物,其中R^{43}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-S(O)(NH)R^{54}、-S(O)(NR^{48})R^{54}、-S(O)(NH)$NR^{53}R^{53}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}SO_2R^{54}$、-$NR^{53}S(O)_2NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}C(O)NR^{53}R^{53}$、-$NR^{53}C(O)OR^{54}$、-C(O)$R^{54}$、-C(O)$OR^{54}$、-C(O)$NR^{53}R^{53}$和-$NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、$C_{3-12}$环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{49}基团取代。

[1647] 39.实施方案25-38中任一项的化合物,其中R^{49}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-$NR^{53}R^{53}$、-C(O)OR^{54}、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-$S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-C(O)$NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

[1648] 40.实施方案25-39中任一项的化合物,其中R^{43}选自:-H、卤素、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{54}$和-NO_2,其中C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{49}基团取代。

[1649] 41.实施方案40的化合物,其中R^{49}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-C(O)OR^{54}、-$S(O)_{0-2}R^{54}$、-$S(O)_{1-2}NR^{53}R^{53}$、-C(O)R^{54},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

[1650] 42.式IV的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物:

[1651] 

IV

[1652] 其中:

[1653] Q选自-S(O)$_2$-、-S(O)-、-S(O)(NH)-、-S(O)(NR^{68})-;

[1654] R^{61}选自:C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、-NR^{73}R^{73}、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C$_{3-12}$环烷基和4-12元杂环基任选地进一步被一个或多个R^{71}基团取代;

[1655] R^{71}选自:羟基、氧代、卤素、-CN、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-P(O)R^{74}R^{74}、-S(O)(NH)R^{74}、-S(O)(NR^{68})R^{74}、-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}、-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}、-SH、-S(O)$_{0-2}$R^{74}、-S(O)$_{1-2}$NR^{73}R^{73}、-SF$_5$、-NO$_2$、-NR^{73}R^{73}、-NR^{73}SO$_2$R^{74}、-OS(O)$_2$R^{74}、-C(O)OR^{74}、-C(O)R^{74}、-NR^{73}C(O)OR^{74}、-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}、-NR^{73}S(O)$_2$NR^{73}R^{73}和-C(O)NR^{73}R^{73},其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{69}基团取代;

[1656] 每个R^{69}独立地选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-NR^{73}R^{73}、-NR^{73}C(O)OR^{74}、-OS(O)$_2$R^{74}、-C(O)OR^{74}、-S(O)(NH)R^{74}、-S(O)(NR^{68})R^{74}、-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}、-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}、-SH、-S(O)$_{0-2}$R^{74}、-S(O)$_{1-2}$NR^{73}R^{73}、-C(O)NR^{73}R^{73}、-NR^{73}SO$_2$R^{74}、-C(O)R^{74}、-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}、-NR^{73}S(O)$_2$NR^{73}R^{73}、-SF$_5$、-NO$_2$,其中每个C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{76}基团取代;

[1657] 每个R^{73}独立地选自-H、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{75}基团取代;

[1658] 每个R^{74}独立地选自:C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、C$_{3-6}$环烷基、6-10元芳基、4-12元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{75}基团取代;

[1659] 每个R^{75}独立地选自-H、卤素、-CN、-OH、氧代、-NO$_2$、-SF$_5$、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$_{1-6}$羟基烷基、C$_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-S(O)(NH)R^{66}、-S(O)(NR^{68})R^{66}、-S(O)(NH)NR^{66}R^{66}、-S(O)(NR^{68})NR^{66}R^{66}、-SH、-S(O)$_{0-2}$R^{66}、-S(O)$_2$NH$_2$、-NH$_2$、-S(O)$_2$NR^{66}R^{66}、C(O)R^{66}、-C(O)NR^{66}R^{66}和C(O)OR^{66},

其中3-6元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地被一个或多个R^{76}基团取代；

[1660] 每个R^{76}独立地选自卤素、-CN、-OH、$-NH_2$、氧代、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、烷硫基、卤代烷基硫基、硫代环烷基、磺酰基烷基、磺酰基卤代烷基、磺酰基环烷基、3-6元环烷基、$-C(O)NH_2$和$-S(O)_2NH_2$；

[1661] R^{62}选自：-H、-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基；

[1662] 每个R^{63}和R^{64}独立地选自：-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{74}$、$-S(O)(NH)R^{74}$、$-S(O)(NR^{68})R^{74}$、$-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$、$-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$、-SH、$-NR^{73}R^{73}$、$-NR^{73}SO_2R^{74}$、$-NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$、$-NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$、$-NR^{73}C(O)OR^{74}$、三-$C_{1-4}$烷基甲硅烷基、$-C(O)R^{74}$、$-C(O)OR^{74}$、$-C(O)NR^{73}R^{73}$和$-NO_2$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个R^{69}基团取代；

[1663] 其中R^{62}和R^{63}或R^{63}和R^{64}可以任选地与它们所连接的原子一起形成5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基，每个所述环状基团分别与它们所连接的苯基稠合，并且每个任选地被一个或多个R^{69}基团取代；

[1664] R^{67}选自：-H、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-12元环烷基、$-S(O)_{0-2}R^{74}$、$-S(O)(NH)R^{74}$、$-S(O)(NR^{68})R^{74}$、$-S(O)(NH)NR^{73}R^{73}$、$-S(O)(NR^{68})NR^{73}R^{73}$、$-SH$、$-NR^{73}R^{73}$、$-P(O)R^{74}R^{74}$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^{74}$、$-C(O)NR^{73}R^{73}$、$-S(O)_2NR^{73}R^{73}$、$-C(O)R^{74}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基；其中每个所述4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、三-C_{1-4}烷基甲硅烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-12元环烷基任选地被一个或多个R^{75}取代；

[1665] R^{68}为C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{74}$、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-12元杂环基、$-C(O)OR^{74}$、$-C(O)NR^{73}R^{73}$、$-SO_2R^{74}$，其中每个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、3-12元环烷基、C_{1-6}杂烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-12元杂环基任选地被卤素、-CN、氧代、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-S(O)_{1-2}R^{74}$、$-S(O)_2NR^{73}R^{73}$、$-NO_2$、$-SF_5$、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、$NR^{73}R^{73}$、$-C(O)OR^{74}$、C_{1-6}杂烷基、任选地被R^{76}取代的3-6元环烷基、任选地被一个或多个R^{76}取代的4-12元杂环基、任选地被一个或多个R^{76}取代的6-10元芳基或任选地被一个或多个R^{76}取代的5-10元杂芳基取代。

[1666] 43.实施方案42的化合物，其中Q选自$-S(O)_2-$、$-S(O)-$和$-S(O)(NR^{68})-$。

[1667] 44.实施方案42或43的化合物，其中R^{61}选自：C_{1-6}烷基、$-NR^{73}R^{73}$、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基和4-12元杂环基进一步被一个或多个R^{71}基团取代。

[1668] 45.实施方案42-44中任一项的化合物，其中R^{62}选自：-H、-CN、-F、甲基、C_1卤代烷基、C_{1-3}杂烷基、甲氧基和C_1卤代烷氧基。

[1669] 46.实施方案45的化合物，其中R^{62}选自：-H和-F。

[1670] 47.实施方案42-46中任一项的化合物，其中R^{64}选自：-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、$-SF_5$、$-S(O)_{0-2}R^{74}$、$-S(O)(NH)R^{74}$、$-S(O)(NR^{68})R^{74}$、-S

(O)(NH)$NR^{73}R^{73}$、-S(O)(NR^{68})$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}SO_2R^{74}$、-$NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}C(O)OR^{74}$、-C(O)$R^{74}$、-C(O)$OR^{74}$、-C(O)$NR^{73}R^{73}$、-$NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基进一步被一个或多个$R^{69}$基团取代。

[1671] 48.实施方案47的化合物,其中R^{64}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、-$S(O)_{0-2}R^{74}$、-SF_5、-NO_2、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{74}选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基和C_{1-6}杂烷基任选地被一个或多个R^{75}基团取代,且R^{75}独立地选自卤素、-CN、-OH、氧代。

[1672] 49.实施方案48的化合物,其中R^{64}选自:-H、-F、-Cl、-OH、-CN、SR^{74}、-SF_5、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基,且其中所述C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个-F取代,且R^{74}为C_{1-3}卤代烷基。

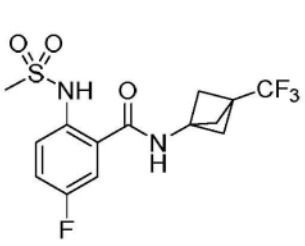
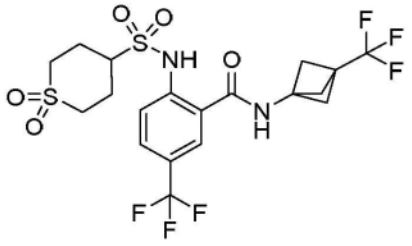
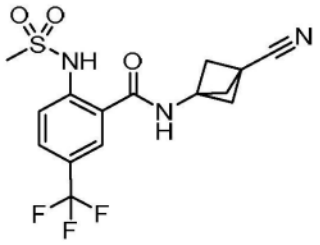
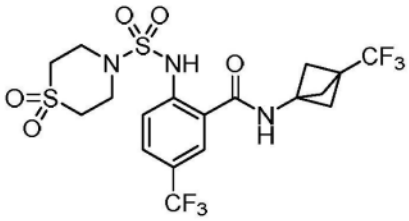
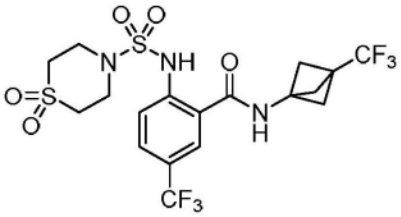
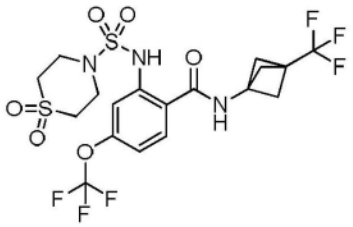
[1673] 50.实施方案42-49中任一项的化合物,其中R^{63}选自:-H、卤素、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-12}环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{74}$、-S(O)(NH)R^{74}、-S(O)(NR^{68})R^{74}、-S(O)(NH)$NR^{73}R^{73}$、-S(O)(NR^{48})$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}SO_2R^{74}$、-$NR^{73}S(O)_2NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}C(O)NR^{73}R^{73}$、-$NR^{73}C(O)OR^{74}$、-C(O)$R^{74}$、-C(O)$OR^{74}$、-C(O)$NR^{73}R^{73}$和-$NO_2$,其中$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$杂烷基、$C_{3-12}$环烷基、4-12元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{69}基团取代。

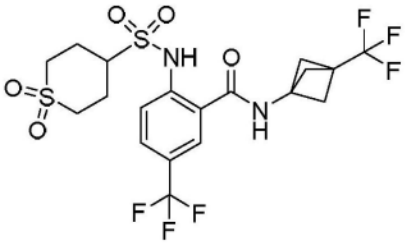
[1674] 51.实施方案42-50中任一项的化合物,其中R^{69}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-$NR^{73}R^{73}$、-C(O)OR^{74}、-$S(O)_{0-2}R^{74}$、-$S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$、-C(O)$NR^{73}R^{73}$、-C(O)R^{74},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

[1675] 52.实施方案50或51的化合物,其中R^{63}选自:-H、卤素、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基、-SF_5、-$S(O)_{0-2}R^{74}$和-NO_2,其中C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基和5-10元杂芳基进一步被一个或多个R^{69}基团取代。

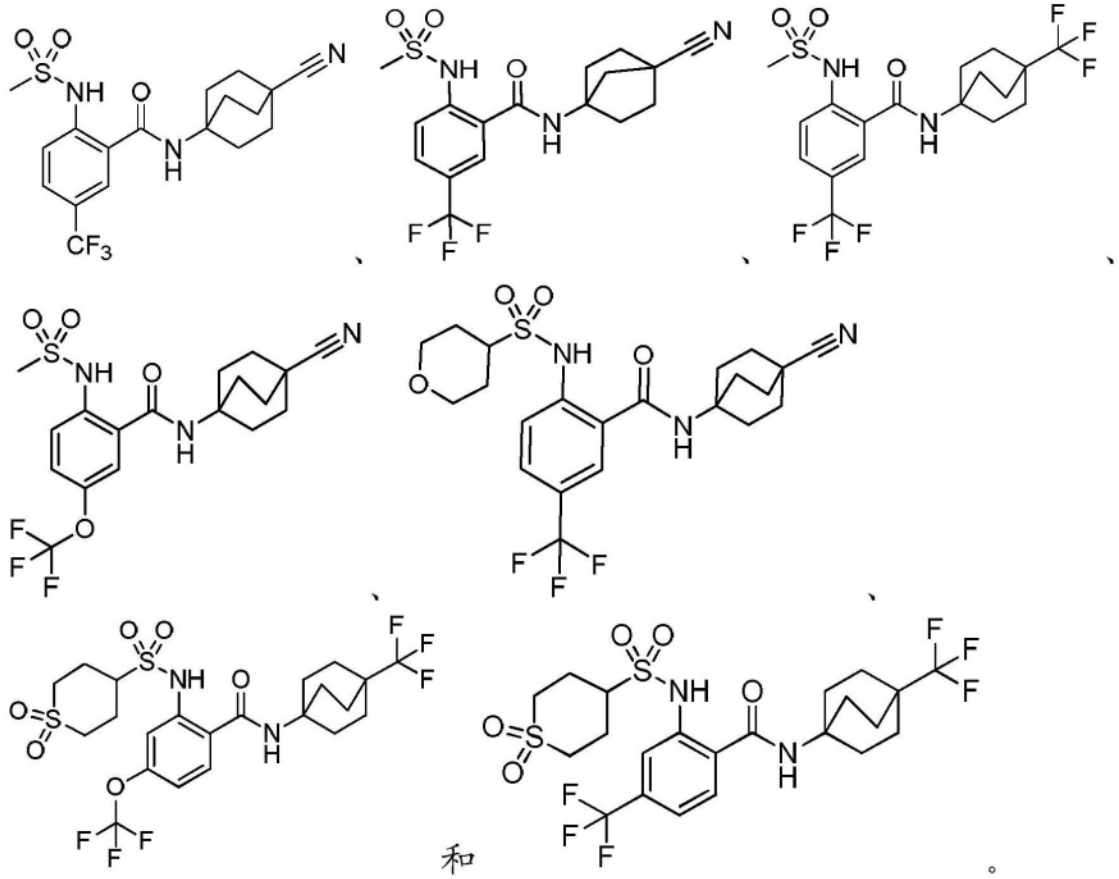
[1676] 53.实施方案51或52的化合物,其中R^{69}选自:-H、氧代、-OH、-CN、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基、3-6元环烷基、-C(O)OR^{74}、-$S(O)_{0-2}R^{74}$、-$S(O)_{1-2}NR^{73}R^{73}$、-C(O)R^{74},其中每个C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-6}杂烷基和3-6元环烷基任选地被-CN或一个或多个卤素取代。

[1677] 54.一种化合物,选自:

[1678]  、 、 、 、 、 、

[1679]  。

[1680] 55.一种化合物,选自:

[1681] 

[1682] 56.一种药物组合物,其包含实施方案1-55中任一项的化合物或药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体或氘代类似物以及药学上可接受的赋形剂。

[1683] 57.一种治疗NAFLD、NASH、ASH或脂肪营养不良的方法,包括向有需要的患者施用有效量的实施方案54或55的组合物。