



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104718188 B

(45)授权公告日 2018.08.21

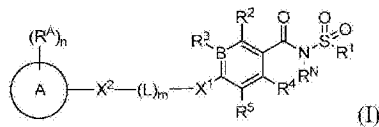
(21)申请号 201380038612.3
 (22)申请日 2013.05.21
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 104718188 A
 (43)申请公布日 2015.06.17
 (30)优先权数据
 PCT/IB2012/001324 2012.05.22 IB
 61/650,934 2012.05.23 US
 61/785,601 2013.03.14 US
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2015.01.20
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2013/042111 2013.05.21
 (87)PCT国际申请的公布数据
 WO2013/177224 EN 2013.11.28
 (73)专利权人 基因泰克公司
 地址 美国加利福尼亚州
 专利权人 泽农医药公司
 (72)发明人 J-C·安德雷兹 S·乔杜里
 S·德克尔 C·M·德恩哈特
 T·福肯 M·E·格里姆伍德
 I·W·赫米恩 Q·贾 J·李
 D·F·奥特维恩 B·萨菲纳
 T·盛 S·孙 D·P·萨瑟琳
 M·S·威尔逊 A·Y·泽诺瓦
 (74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
 代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
 C07C 311/51(2006.01)
 A61K 31/44(2006.01)
 A61K 31/445(2006.01)
 A61K 31/18(2006.01)
 A61P 25/04(2006.01)
 C07D 207/08(2006.01)
 C07D 213/82(2006.01)
 C07D 307/12(2006.01)
 (56)对比文件
 WO 2012007868 A2,2012.01.19,
 US 2012010183 A1,2012.01.12,
 WO 2012007869 A2,2012.01.19,
 WO 2012007868 A2,2012.01.19,
 US 2012010183 A1,2012.01.12,
 US 4636500 A,1987.01.13,
 CN 101287702 A,2008.10.15,
 CN 101184761 A,2008.05.21,
 Bryan Roberts et al.Novel Aryl and
 Heteroaryl Acyl Sulfamide Synthesis via
 Microwave-Assisted Palladium-Catalyzed
 Carbonylation.《organic letters》.2010,第12
 卷(第6期),
 Youhoon Chong et al.Identification of
 Novel HCV RNA-dependent RNA polymerase
 Inhibitors Using Pharmacophore-Guided
 Virtual Screening.《Chem Biol Drug Des》
 .2008,第72卷
 审查员 陆悠玲

权利要求书13页 说明书412页

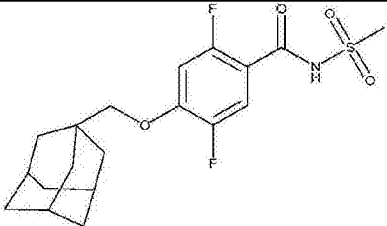
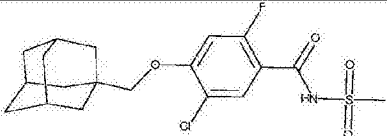
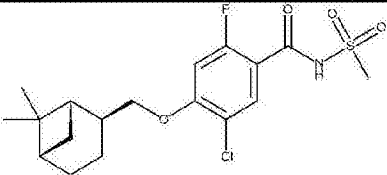
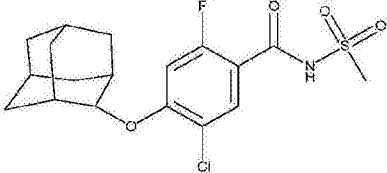
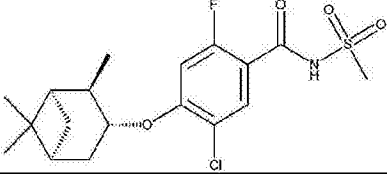
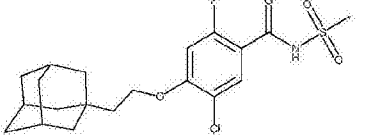
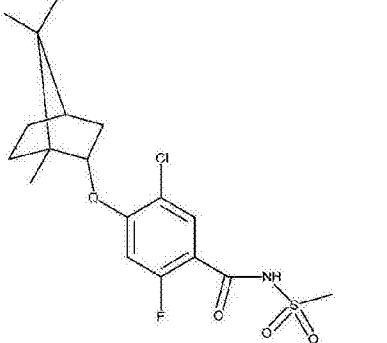
(54)发明名称
 N-取代的苯甲酰胺类及其在治疗疼痛中的
 用途
 (57)摘要
 本发明提供了具有以下通式(I)的新化合物
 及其可药用盐、含有该化合物的组合物和使用该
 化合物和组合物的方法,其中变量R^A、下标n、环

A、X²、L、下标m、X¹、B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R^N具有如
 本文所描述的含义。



CN 104718188 B

1. 选自以下的化合物及其可药用盐:

编号	结构	名称
5		4-((金刚烷-1-基甲氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
6		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
8		5-氯-4-(((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
9		4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
10		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氧基)苯甲酰胺
11		4-(2-(金刚烷-1-基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
12		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺

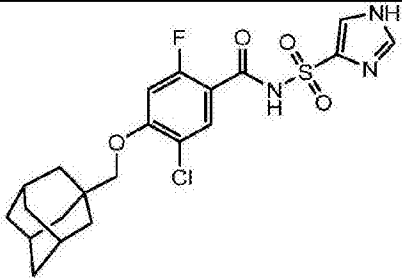
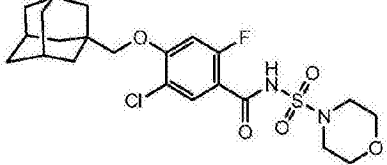
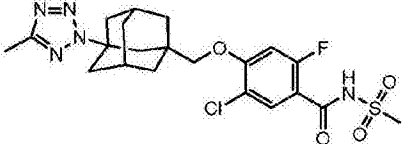
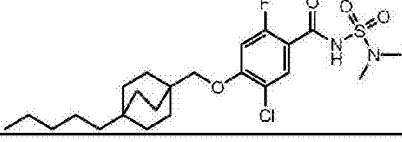
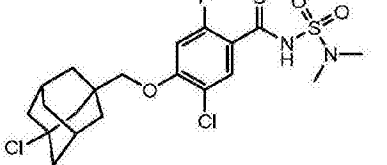
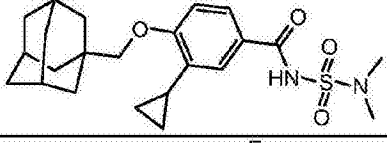
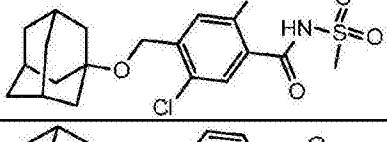
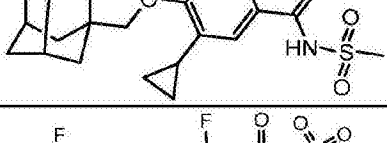
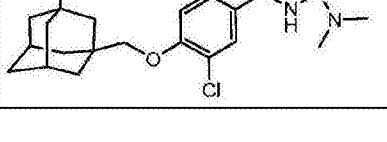
编号	结构	名称
13		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((外-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺
14		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氧基)苯甲酰胺
16		5-氯-2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
17		4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基氨基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
18		4-((金刚烷-1-基甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
19		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
20		4-(2-(金刚烷-1-基)乙氧基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
21		6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-甲基磺酰基吡啶-3-甲酰胺
23		5-氯-4-((3,5-二甲基金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
24		3-氯-4-(((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
25		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺
26		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
27		N1-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-2-氯-5-氟-N4-(甲基磺酰基)对苯二甲酰胺
28		5-氯-2-氟-4-((3-羟基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
31		4-(1-(金刚烷-1-基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
33		4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
34		5-氯-4-(((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
35		4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基(甲基)氨基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
37		N1-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-2-氯-5-氟-N1-甲基-N4-(甲基磺酰基)对苯二甲酰胺

编号	结构	名称
38		5-氯-2-氟-4-((3-甲氧基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
39		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-戊基双环[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酰胺
40		5-氯-4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
41		5-氯-4-(((1R,2r,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
43		6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-甲基磺酰基-吡啶-3-甲酰胺
44		4-(2-金刚烷基氧基甲基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
45		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-乙基-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
46		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺
47		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基苯甲酰胺

编号	结构	名称
48		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺
49		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
51		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-环丁基-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
52		4-(2-金刚烷基氧基甲基)-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
53		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
54		5-氯-4-[[[(1R,2R,5R)-6,6-二甲基降蒎烷-2-基]甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
55		4-(2-金刚烷基甲氧基)-3-环丙基-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
56		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-甲氧基-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
60		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
61		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-溴-N-甲基磺酰基苯甲酰胺

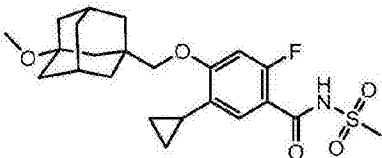
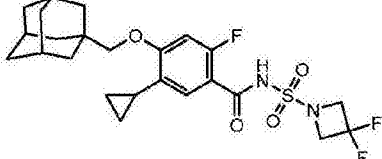
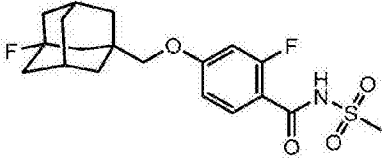
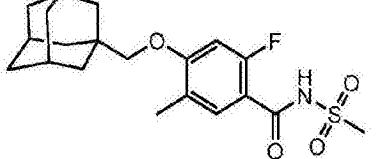
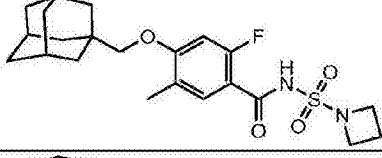
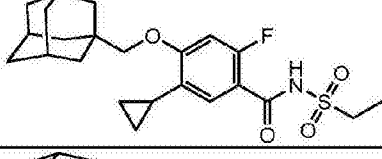
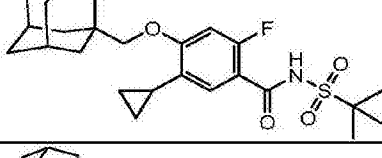
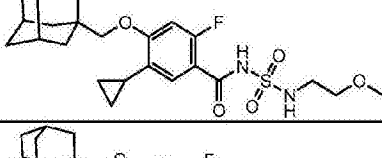
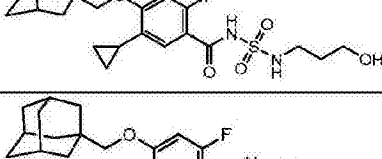
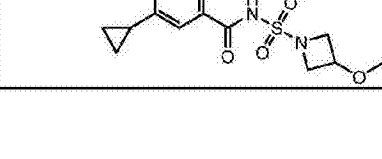
编号	结构	名称
62		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
63		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺
64		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺
67		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺
68		4-(1-金刚烷基甲氧基)-2,5-二氯-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
69		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺
70		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺
71		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(1-甲基咪唑-4-基)磺酰基苯甲酰胺
72		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺

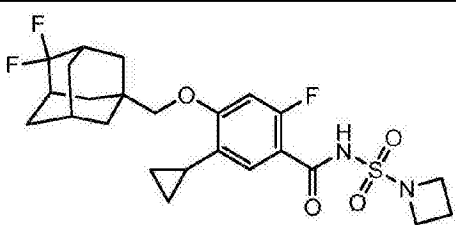
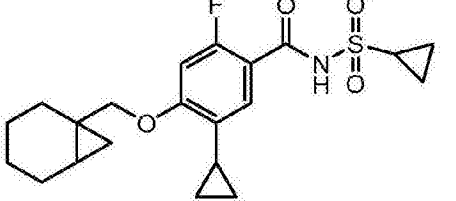
编号	结构	名称
73		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(1H-咪唑-4-基磺酰基)苯甲酰胺
74		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-吗啉代磺酰基苯甲酰胺
75		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[3-(5-甲基四唑-2-基)-1-金刚烷基]甲氧基]苯甲酰胺
78		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[(1-戊基-4-双环[2.2.2]辛基)甲氧基]苯甲酰胺
79		5-氯-4-[(3-氯-1-金刚烷基)甲氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
84		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-环丙基-N-(二甲基氨基磺酰基)苯甲酰胺
85		4-(1-金刚烷基氧基甲基)-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
86		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-环丙基-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
89		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[(3-氟-1-金刚烷基)甲氧基]苯甲酰胺

编号	结构	名称
92		5-氯-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
94		5-氯-4-[[1S,2S,5S]-6,6-二甲基降蒎烷-2-基]甲氧基]-2-氟-N-氨基磺酰基苯甲酰胺
96		5-氯-4-[[1S,2R,5S]-6,6-二甲基降蒎烷-2-基]甲氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
97		4-(2-金刚烷基甲氧基)-5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
104		5-氯-4-[(3-氯-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
107		5-氯-4-[[1S,2R,5S]-6,6-二甲基降蒎烷-2-基]甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
108		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-(2-甲氧基-3-吡啶基)-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
109		4-(2-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
115		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1-戊基-4-双环[2.2.2]辛基)甲氧基]苯甲酰胺

编号	结构	名称
117		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1R,2R,4S)-1,3,3-三甲基降冰片烷-2-基]氧基苯甲酰胺
125		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[(1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基降冰片烷-2-基]氧基苯甲酰胺
129		5-氯-4-[(5-氯-2-金刚烷基)氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
132		5-氯-4-[(5-氯-2-金刚烷基)氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
144		4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]-5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
146		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-N-环丙基磺酰基-2-氟苯甲酰胺

编号	结构	名称
147		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]磺酰基苯甲酰胺
148		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟苯甲酰胺
149		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]磺酰基-3-氯苯甲酰胺
150		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基苯甲酰胺
151		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-3-氯苯甲酰胺
152		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
153		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-3-氯苯甲酰胺
154		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酰胺
155		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-吗啉代磺酰基苯甲酰胺
156		5-环丙基-2-氟-4-[(3-氟-1-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基苯甲酰胺

编号	结构	名称
157		5-环丙基-2-氟-4-[(3-甲氧基-1-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
159		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-2-氟苯甲酰胺
160		2-氟-4-[(3-氟-1-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
161		4-(1-金刚烷基甲氧基)-2-氟-5-甲基-N-甲基磺酰基苯甲酰胺
162		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺
163		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-乙基磺酰基-2-氟苯甲酰胺
164		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-叔丁基磺酰基-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺
167		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基氨基)磺酰基苯甲酰胺
168		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-羟基丙基氨基)磺酰基苯甲酰胺
169		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基苯甲酰胺

编号	结构	名称
170		氮杂环丁烷-1-磺酸 5-环丙基-4-(4,4-二氟-金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酰胺
171		环丙烷磺酸 4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺。

2. 药物组合物,其含有如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐以及可药用赋形剂。

3. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗哺乳动物中的疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症选自疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病,以及它们的组合,包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐。

4. 权利要求3的用途,其中所述疾病或病症选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、生产疼痛、神经源性膀胱、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、周围神经损伤,或者它们的组合。

5. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于在哺乳动物中通过抑制穿过哺乳动物中电压依赖性钠通道的离子流治疗疼痛的药物中的用途,包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐。

6. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于减少穿过哺乳动物的细胞中电压依赖性钠通道的离子流的药物中的用途,包括使细胞接触如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐。

7. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于在哺乳动物中治疗瘙痒症的药物中的用途,包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐。

8. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于在哺乳动物中治疗癌症的药物中的用途,包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐。

9. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于在哺乳动物中治疗而不是预防疼痛的药物中的用途,包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐。

10. 权利要求9的用途,其中所述疼痛选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、生产疼痛、分娩疼痛、神经源性膀胱、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、周围神经损伤,或者它们的组合。

11. 权利要求9的用途,其中所述疼痛与选自以下的疾病或病症相关:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏性、肉状瘤病、过敏性肠综合征、克罗恩病、与多发性硬化(MS)相关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、躁郁症、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒性相关的疾病、家族性肢端红痛症、原发性肢端红痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、局部及全身强直发作、腿不宁综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的缺血状态下的神经保护、急速心率不齐、房颤和室颤。

12. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病以及它们的组合的药物中的用途,包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐。

13. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐,其用作治疗选自以下的疾病或病症的药物:疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病,以及它们的组合。

14. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗选自以下的疾病或病症的药物中的用途:疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病,以及它们的组合。

15. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐,其用于预防性或治疗性治疗疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病或精神病。

16. 如权利要求1所描述的化合物或其可药用盐,其用于医药治疗。

17. 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺或其可药用盐。

18. 4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-环丙基-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺或其可药用盐。

19. 4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺或其可药用盐。

20. 4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺或其可药用盐。

21. 4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺或其可药用盐。

22. 4-(2-金刚烷基氧基甲基)-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺或其可药用盐。

23. 4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-吗啉代磺酰基-苯甲酰胺或其可药用盐。

24. 4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-乙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺或其可药用盐。

25. 环丙烷磺酸4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺或其可药用盐。

N-取代的苯甲酰胺类及其在治疗疼痛中的用途

[0001] 本申请要求2012年5月22日申请的国际专利申请号PCT/IB2012/001324和2012年5月23日申请的美国临时专利申请号61/650,934以及2013年3月14日申请的美国临时专利申请号61/785,601的优先权。上述参考的申请的全部内容在此引入本文作为参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及在哺乳动物中用于治疗 and/或预防的有机化合物,并且具体涉及钠通道(例如,NAV1.7)抑制剂,其可用于治疗钠通道介导的疾病和病状例如疼痛,以及与钠通道介导有关的其它疾病和病状病状。

[0003] 发明背景

[0004] 电压门控钠通道,即在神经、肌肉和其它电兴奋细胞中产生动作电位的跨膜蛋白,是正常感觉、情感、思考和动作所必需的组分(Catterall, W.A., Nature (2001), Vol. 409, pp. 988-990)。这些通道由与辅助的 β 亚基有关的经高度加工的 α 亚基组成。形成孔的 α 亚基对于通道功能已经足够,但通道门控的动力学与电压依赖性部分地通过 β 亚基修饰(Goldin et al., Neuron (2000), Vol. 28, pp. 365-368)。电生理记录、生化纯化和分子克隆已鉴别了十种不同的钠通道 α 亚基和四种 β 亚基(Yu, F.H., et al., Sci. STKE (2004), 253; 和 Yu, F.H., et al., Neurosci. (2003), 20:7577-85)。

[0005] 钠通道的特征包括当跨可兴奋细胞质膜的电压去极化时的快速活化与失活(电压依赖性门控),以及钠离子通过蛋白质结构内部的传导孔的有效和选择性传导(Sato, C., et al., Nature (2001), 409:1047-1051)。在负的或超极化膜电位下,钠通道关闭。膜去极化后,钠通道快速开启,然后失活。通道仅在开启状态传导电流,且一旦失活,则在其能够再度开启之前必须返回为膜超极化所偏爱的静息态。不同的钠通道亚型在其活化和失活的电压范围以及其活化和失活动力学方面不同。

[0006] 蛋白的钠通道家族已被广泛研究并且显示涉及许多重要的身体机能。该领域中的研究已鉴别了导致通道功能和活性的主要变化的 α 亚基变体,所述主要变化能够最终造成主要的病理生理学病状。该蛋白家族的成员以NAV1.x表示,其中x=1至9。NAV1.1和NAV1.2在脑中高度表达(Raymond, C.K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41)并且对正常脑功能是至关重要的。人类NAV1.1中一些功能突变的丧失导致癫痫,这显然是因为这些通道中的很多在抑制性神经元中表达(Yu, F.H., et al., Nat Neurosci (2006), 9(9), 1142-9)。因此,在CNS中阻断NAV1.1可能适得其反,因为其可产生兴奋过度(hyperexcitability)。然而,NAV1.1还在周围神经系统中表达并且阻断可提供镇痛活性。

[0007] NAV1.3主要在胎儿中枢神经系统中表达。它在周围神经系统中以非常低的水平表达或者根本不表达,但在大鼠神经系统损伤后在背角感觉神经元中的表达是上调的(Hains, B.D., et al., J. Neurosci. (2003), 23(26):8881-92)。因此,它是用于治疗神经损伤后疼痛的可诱导靶标。

[0008] NAV1.4主要在骨骼肌中表达(Raymond, C.K., et al., op.cit.)。已经显示该基因中的突变对包括麻痹(paralysis)在内的肌肉功能具有深刻的影响(Tamaoka A.,

Intern.Med. (2003) , (9) :769-70) 。

[0009] NaV1.5主要在心肌细胞中表达(Raymond,C.K.,et al.,op.cit.) ,所述心肌细胞包括心房、心室、窦房结、房室结和心脏浦肯野(Purkinje)纤维。心脏动作电位的快速上升与经过心脏组织的快速脉冲传导是由于NaV1.5的开启。NaV1.5功能的异常可导致多种心律失常(cardiac arrhythmias)的发生。人类NaV1.5的突变导致多发性心律失常综合征(multiple arrhythmic syndromes) ,其包括例如长QT3(LQT3)、Brugada综合征(BS)、遗传性心脏传导缺陷(inherited cardiac conduction defect)、突发性原因不明夜间猝死综合征(suddenunexpected nocturnal death syndrome)(SUNDS)和突发性婴儿猝死综合征(sudden infant death syndrome)(SIDS)(Liu,H.,et al.,Am.J.Pharmacogenomics (2003) ,3(3):173-9)。钠通道阻断剂疗法已被广泛地用于治疗心律失常。

[0010] NaV1.6是遍及中枢和周围神经系统广泛分布的电压门控钠通道。它在有髓鞘神经元的郎飞(Ranvier)结中高密度地表达(Caldwell,J.H.,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2000) ,97(10):5616-20)。

[0011] NaV1.7是基因SCN9A编码的河豚毒素敏感性电压门控钠通道。人类NaV1.7最初克隆自神经内分泌细胞(Klugbauer,N.,et al.,1995EMBO J.,14(6):1084-90)而大鼠NaV1.7则克隆自嗜铬细胞瘤PC12细胞系(Toledo-Aral,J.J.,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1997) ,94:1527-1532)和大鼠背根神经节(Sangameswaran,L.,et al.,(1997),J.Biol.Chem.,272(23):14805-9)。NaV1.7主要在外周神经系统中表达,尤其是在伤害性感受器以及嗅觉神经元和交感神经元中。已经显示NaV1.7的抑制或阻断导致镇痛活性。在主要感受伤害的感觉神经元亚组中敲除NaV1.7表达导致对炎性疼痛的抵抗(Nassar,et al.,op.cit.)。同样,人类中功能突变的丧失导致先天性痛觉丧失(congenitalindifference to pain)(CIP),其中所述个体对炎性和神经性疼痛两者都有抗性(Cox,J.J.,et al.,Nature(2006) ;444:894-898;Goldberg,Y.P.,et al.,Clin.Genet.(2007) ;71:311-319)。相反,已经在两种人类遗传性疼痛疾病中建立了NaV1.7功能突变的获得:原发性红斑性肢疼痛(primary erythromelalgia)和家族性直肠疼痛(familial rectal pain)(Yang,Y.,et al.,J.Med.Genet.(2004) ,41(3):171-4)。此外,对通道门控的时间和电压依赖性具有极细微影响的单核苷酸多态性(R1150W)对疼痛感觉具有极大影响(Estacion,M.,et al.,2009.Ann Neurol 66:862-6;Reimann,F.,et al.,Proc Natl Acad Sci U S A(2010) ,107:5148-53)。约10%的患有各种疼痛疾病的患者具有赋予疼痛更大敏感性的等位基因且因此更有可能对NaV1.7的阻断作出响应。因为NaV1.7在感觉和交感神经元两者中都表达,所以可预期增强的疼痛感觉将伴随着心血管异常例如高血压,但尚未报道相关性。因此,CIP突变和SNP分析两者都表明人类疼痛响应对NaV1.7电流的变化比对自主功能的扰动(perturbation)更敏感。

[0012] NaV1.8主要在周围神经系统的感觉神经节例如背根神经节中表达(Raymond,C.K.,et al.,op.cit.)。对于NaV1.8未鉴别出产生改变的疼痛响应的人类突变。NaV1.8与大部分神经元NaV的不同在于其对河豚毒素的阻断不敏感。因此,可用河豚毒素隔离通过该通道负载的电流。这些研究已显示,在一些背根节神经元中,总钠电流的相当一部分是NaV1.8(Blair,N.T.,et al.,J Neurosci(2002) ,22:10277-90)。已经通过使用反义DNA或小干扰RNA实现大鼠中NaV1.8的敲低(knock-down),并且在脊神经结扎和慢性压迫性损伤

(chronic constriction injury) 模型中实现神经病理性疼痛的几乎完全逆转 (Dong, X.W., et al., *Neuroscience* (2007), 146:812-21; Lai J., et al. *Pain* (2002), 95:143-52)。因此, 基于该NaV同工型的有限组织分布和由通道表达的敲低产生的镇痛活性, NaV1.8被视为用于镇痛剂的有前景靶标。

[0013] NaV1.9也是主要在背根节神经元中表达的对河豚毒素不敏感的钠通道 (Dib-Hajj, S.D., et al. (参见Dib-Hajj, S.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95 (15):8963-8)。它还在肠道神经元, 尤其是肠肌丛 (myenteric plexus) 中表达 (Rugiero, F., et al., *J Neurosci* (2003), 23:2715-25)。该NaV同工型的有限组织分布表明其可为镇痛剂的可用靶标 (Lai, J., et al., *op.cit.*; Wood, J.N., et al., *op.cit.*; Chung, J.M., et al., *op.cit.*)。NaV1.9的敲除导致对一些形式的炎性疼痛的抵抗 (Amaya, F., et al., *J Neurosci* (2006), 26:12852-60; Priest, B.T., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* (2005), 102:9382-7)。

[0014] 长期以来, 该密切相关的蛋白家族已被公认为治疗性干预的靶标。钠通道被各种药理学药剂靶向。这些药剂包括神经毒素 (neurotoxin)、抗心律失常药 (antiarrhythmic)、抗惊厥药 (anticonvulsant) 和局部麻醉剂 (local anesthetic) (England, S., et al., *Future Med Chem* (2010), 2:775-90; Termin, A., et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2008), 43:43-60)。当前作用于钠通道的药理学药剂都在 α 亚基上具有受体位点。已鉴别出神经毒素的至少六个不同的受体位点和局部麻醉剂及相关药物的一个受体位点 (Cestèle, S., et al., *Biochimie* (2000), Vol.82, pp.883-892)。

[0015] 小分子钠通道阻断剂或局部麻醉剂及相关抗癫痫药和抗心律失常药与位于钠通道孔隙的内部空腔中的重叠受体位点相互作用 (Catterall, W.A., *Neuron* (2000), 26:13-25)。来自四个结构域中至少三个的S6节段中的氨基酸残基有助于该复杂药物受体位点, 其中IVS6节段起主导作用。这些区域高度保守, 并因此迄今已知的大部分钠通道阻断剂以类似效力与所有通道亚型相互作用。然而, 可制备具有用于治疗癫痫症 (例如, 拉莫三嗪 (lamotrigine)、苯妥英 (phenytoin) 和卡马西平 (carbamazepine)) 和某些心律失常 (例如, 利多卡因 (lignocaine)、妥卡尼 (tocainide) 和美西律 (mexiletine)) 的治疗选择性和足够治疗窗的钠通道阻断剂。然而, 这些阻断剂的效力和治疗指数并非最佳并且限制了这些化合物在钠通道阻断剂在理论上应当适合的多种治疗领域中的适用性。

[0016] 已显示钠通道阻断剂适用于治疗疼痛, 包括急性疼痛、慢性疼痛、炎性疼痛和/或神经病理性疼痛 (参见例如, Wood, J.N., et al., *J. Neurobiol.* (2004), 61 (1), 55-71)。临床前证据证明钠通道阻断剂可抑制周围和中枢感觉神经元中的神经元放电 (neuronal firing), 并且经此机制将其视为用于缓解疼痛。在一些情况下, 异常或异位放电可来源于受损或另外敏化的神经元。例如, 已显示钠通道可在周围神经轴突损伤位点处积聚并可起异位放电产生器的作用 (Devor et al., *J. Neurosci.* (1993), 132:1976)。在用促炎性物质 (CFA, 卡拉胶 (Carrageenan)) 治疗促进疼痛相关行为的炎性疼痛的动物模型中也已显示钠通道表达和兴奋性的变化, 且其与钠通道亚基的表达增加有关 (Gould et al., *Brain Res.*, (1999), 824 (2):296-99; Black et al., *Pain* (2004), 108 (3):237-47)。因此, 钠通道表达水平或分布的改变对神经元兴奋性和疼痛相关行为可具有主要影响。

[0017] 控制输注利多卡因 (一种已知的钠通道阻断剂) 表明该药物针对神经病理性疼痛

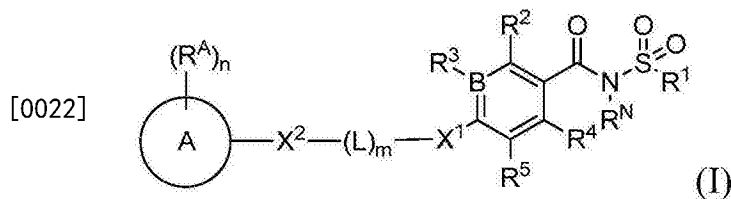
是有效的,但具有窄的治疗指数。同样,可口服的局部麻醉剂美西律具有剂量限制性副作用(Wallace, M.S., et al., Reg. Anesth. Pain Med. (2000), 25: 459-67)。靶向电压门控钠通道的药物发现主要聚焦在用于改善治疗指数的策略。主导策略之一为鉴别设计成优先阻断NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9和/或NaV1.3的选择性钠通道阻断剂。这些钠通道为优先在感觉神经元中表达的钠通道同工型且不可能与产生任何剂量限制性副作用有关。例如,有这样的担心:阻断NaV1.5将会产生心律失常,因此钠通道阻断剂针对NaV1.5的选择性被视为非常令人满意的。此外,已在患有婴幼儿严重肌阵挛型癫痫症(Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy) (SMEI)的患者中鉴别出编码NaV1.1的SCN1A基因的近700个突变,从而使得该基因成为人类癫痫症中最常见的突变基因。这些突变中半数导致蛋白截短(Meisler, M.H., et al., The Journal of Physiology (2010), 588: 1841-8)。因此,钠通道阻断剂针对NaV1.1的选择性也是令人满意的。

[0018] 除了鉴别选择性钠通道阻断剂的策略外,存在鉴别用于治疗神经病理性疼痛的治疗剂的持续策略。通过使用最初批准作为抗惊厥剂的药物例如加巴喷丁(gabapentin)和最近的普瑞巴林(pregabalin),在治疗神经病理性疼痛中已取得了一定程度的成功。然而,针对神经病理性疼痛的药物疗法通常由于多种原因而取得有限的成功:镇静作用(sedation),尤其是最初开发作为抗惊厥剂或抗抑郁剂的药物;成瘾(addiction)或快速减敏(tachyphylaxis),尤其是阿片制剂;或者缺乏效力,尤其是NSAID和抗炎剂。因而,仍有相当大的需要探索用于神经病理性疼痛的新型治疗形式,所述神经病理性疼痛包括但不限于:疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia)、三叉神经痛(trigeminal neuralgia)、糖尿病性神经病变(diabetic neuropathy)、慢性下背痛(chronic lower back pain)、幻肢痛(phantom limb pain)、由癌症和化学疗法引起的疼痛、慢性骨盆痛(chronic pelvic pain)、复杂区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome)及相关神经痛。

[0019] 当前用于临床治疗疼痛且不良副作用极少的有效钠通道阻断剂数量有限。对有效治疗神经病理性疼痛和其它钠通道相关性病理学状态且没有因阻断与伤痛感受无关的钠通道而引起不良副作用的医学需要还未得到满足。本发明提供满足这些关键需要的方法。

[0020] 发明概述

[0021] 在一个方面中,本发明提供了新的化合物。在这些化合物的第一实施方案(实施方案1;缩写为“E1”)中,本发明提供了选自式I化合物的化合物及其可药用盐:



[0023] 其中在式I中:

[0024] R¹为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₁₂环烷基、C-连接的C₂₋₁₁杂环烷基、杂芳基或-NR^{1A}R^{1B},其中R^{1A}和R^{1B}各自独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、(6-10元芳基)-(X^{R1})₀₋₁₋、(5-10元杂芳基)-(X^{R1})₀₋₁₋,其中R^{1A}和R^{1B}任选一起形成任选包含1个选自N、O和S的额外的杂原子且任选与苯或吡啶环稠合的3-9元杂环环;X^{R1}选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基;并且其中R¹的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的R^{R1}取代基

取代： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、 $(X^{1R})_{0-1}NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}OR^{R1a}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}SR^{R1a}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)OR^{R1c}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{R1a}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{R1a}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和 $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ ，其中 X^{1R} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基；其中 R^{R1a} 和 R^{R1b} 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、苄基、杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基； R^{R1c} 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、苄基、杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基；

[0025] R^N 为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0026] B为C或N；

[0027] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷氧基，且当B为氮时 R^3 不存在；

[0028] R^5 选自H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-7} 杂环烷基、苯基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基，其中所述5-6元杂芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{2-7} 杂环烷基任选进一步被1至3个选自以下的 R^{5a} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、=O、 C_{3-6} 环烷基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

[0029] L为选自以下的连接基： C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基和 C_{1-4} 杂亚烷基，其中L任选被1至3个选自以下的 R^L 取代基取代：=O、-OH、-OCH₂-苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 酰基；

[0030] 下标m代表整数0或1；

[0031] X^1 和 X^2 各自独立地选自不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)₂-和-N(R^X)-，其中R^X为H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 酰基或-S(O)₂(C_{1-8} 烷基)，且其中如果下标m为0，那么至少一个 X^1 或 X^2 不存在；

[0032] 下标n为0至5的整数；

[0033] A选自氢、 C_{3-12} 环烷基、 C_{2-11} 杂环烷基、与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的苯基，或与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的5-6元杂芳基，且其中如果A为氢，那么下标n为0；和

[0034] R^A 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、杂芳基、 $(X^{RA})_{0-1}NR^{A1}R^{A2}$ 、 $(X^{RA})_{0-1}OR^{A1}$ 、 $(X^{RA})_{0-1}SR^{A1}$ 、 $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}$ 、 $(X^{RA})_{0-1}OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $(X^{RA})_{0-1}C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)R^{A2}$ 、 $(X^{RA})_{0-1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $(X^{RA})_{0-1}OC(=O)R^{A1}$ 、-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})、 $(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{A3}$ 、 $(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 和 $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}(R^{A3})$ ，其中 X^{RA} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基；其中 R^{A1} 和 R^{A2} 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基； R^{A3} 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基；其中如果A为单环 C_{3-12} 碳环烷基或单环 C_{2-11} 杂环烷基，那么连接至A环上相邻原子的任意两个 R^A 取代基任选一起形成苯或5至6元杂芳基环；并且其中 R^A 取代基的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的 R^{RA} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (卤代)烷基-C(=O)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、 C_{1-4} (卤代)烷

基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₄二烷基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₂₋₅杂环烷氧基、四氢萘和苯基,其中苯基任选被1-3个氟、氯、溴、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆或二烷基氨基;

[0035] 条件是式I化合物不是4-(环己基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺;4-(环戊基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺或4-(环丁基甲氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[0036] 本发明化合物的第一实施方案的进一步实施方案(E)描述如下。

[0037] E2E1的化合物,其中:

[0038] R¹为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₁₂环烷基、C-连接的C₂₋₁₁杂环烷基、杂芳基或-NR^{1A}R^{1B},其中R^{1A}和R^{1B}各自独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、(6-10元芳基)-(X^{R1})₀₋₁-、(5-10元杂芳基)-(X^{R1})₀₋₁-、且其中R^{1A}和R^{1B}任选一起形成任选包含1个选自N、O和S的额外的杂原子作为环顶点并任选与苯或吡啶环稠合的3至8元杂环环;X^{R1}选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基;并且其中R¹的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的R^{R1}取代基取代:C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、-(X^{IR})₀₋₁NR^{R1a}R^{R1b}、-(X^{IR})₀₋₁OR^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁SR^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})C(=O)OR^{R1c}、-(X^{IR})₀₋₁OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}、-(X^{IR})₀₋₁C(=O)OR^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁OC(=O)R^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁S(O)₁₋₂R^{R1c}、-(X^{IR})₀₋₁S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b})和-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})S(O)₁₋₂(R^{R1c}),其中X^{IR}选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基和C₂₋₄亚炔基;其中R^{R1a}和R^{R1b}独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基;R^{R1c}选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基;

[0039] R^N为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

[0040] B为C或N;

[0041] R²、R³和R⁴各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基,且当B为氮时R³不存在;

[0042] R⁵选自H、F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₇杂环烷基、苯基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基,其中所述5-6元杂芳基任选进一步被1至3个选自以下的R⁵取代基取代:F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基;

[0043] L为选自以下的连接基:C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基和C₁₋₄杂亚烷基,其中L任选被1至3个选自以下的R^L取代基取代:=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄酰基;

[0044] 下标m代表整数0或1;

[0045] X¹和X²各自独立地选自不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)₂-和-N(R^X)-,其中R^X为H、C₁₋₈烷基、C₁₋₈酰基或-S(O)₂(C₁₋₈烷基),且其中如果下标m为0,那么X¹或X²中的一个不存在;

[0046] 下标n为0至5的整数;

[0047] A选自氢、C₃₋₁₂环烷基、C₂₋₁₁杂环烷基、与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的

杂原子的杂环稠合的苯基,或与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环稠合的5-6元杂芳基,且其中如果A为氢,那么下标n为0;和

[0048] R^A 选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、杂芳基、 $-(X^{RA})_{0-1}NR^{A1}R^{A2}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}SR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)R^{A2}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OC(=O)R^{A1}$ 、 $-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{A3}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 和 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}(R^{A3})$,其中 X^{RA} 选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基和C₂₋₄亚炔基;其中 R^{A1} 和 R^{A2} 独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基; R^{A3} 选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基;其中如果A为单环C₃₋₁₂碳环烷基或单环C₂₋₁₁杂环烷基,那么连接至A环上相邻原子的任意两个 R^A 取代基任选一起形成苯或5至6元杂芳基环;并且其中 R^A 取代基的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的 R^{RA} 取代基取代:F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₄二烷基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₂₋₅杂环烷氧基和四氢萘;

[0049] 条件是式I化合物不是4-(环己基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺;4-(环戊基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺或4-(环丁基甲氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[0050] E3E1的化合物,其中:

[0051] R^1 为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₁₂环烷基、C-连接的C₂₋₁₁杂环烷基或-NR^{1A}R^{1B},其中 R^{1A} 和 R^{1B} 各自独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、(6-10元芳基)- $(X^{R1})_{0-1}$ -、(5-10元杂芳基)- $(X^{R1})_{0-1}$ -、且其中 R^{1A} 和 R^{1B} 任选一起形成任选包含1个选自N、O和S的额外的杂原子作为环顶点并任选与苯或吡啶环稠合的3至8元杂环环; X^{R1} 选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基;并且其中 R^1 的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的 R^{R1} 取代基取代:C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、 $-(X^{1R})_{0-1}NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OR^{R1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}SR^{R1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)OR^{R1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{R1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{R1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$,其中 X^{1R} 选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基和C₂₋₄亚炔基;其中 R^{R1a} 和 R^{R1b} 独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、苯基、苄基、C₅₋₆杂芳基和C₂₋₇杂环烷基; R^{R1c} 选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、苯基、苄基、C₅₋₆杂芳基和C₂₋₇杂环烷基;

[0052] R^N 为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

[0053] B为C或N;

[0054] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基,且当B为氮时 R^3 不存在;

[0055] R^5 选自H、F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₇杂环

烷基、苯基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基,其中所述5-6元杂芳基任选进一步被1至3个选自以下的 R^5 取代基取代:F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

[0056] L为选自以下的连接基: C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基和 C_{1-4} 杂亚烷基,其中L任选被1至3个选自以下的 R^L 取代基取代: =O、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 酰基;

[0057] 下标m代表整数0或1;

[0058] X^1 和 X^2 各自独立地选自不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)₂-和-N(R^X)-,其中 R^X 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 酰基或-S(O)₂(C_{1-8} 烷基),且其中如果下标m为0,那么 X^1 或 X^2 中的一个不存在;

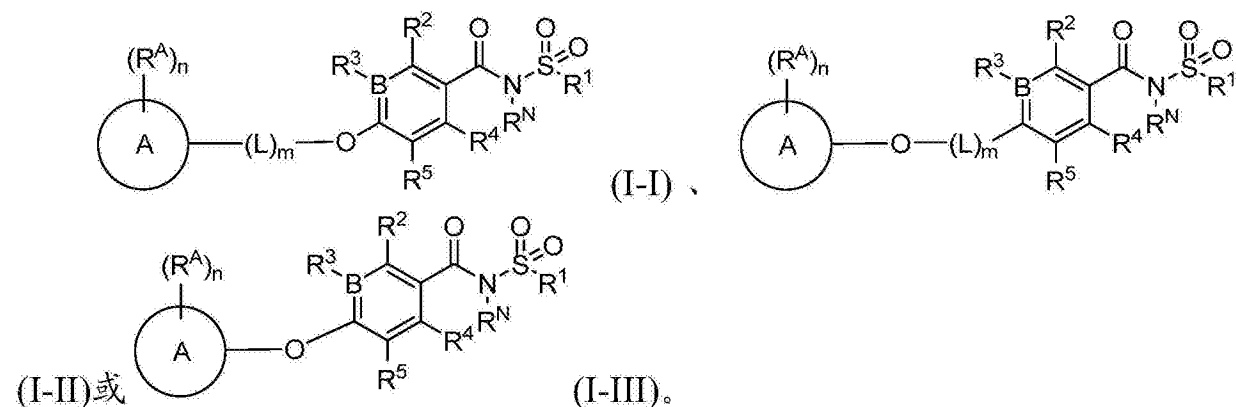
[0059] 下标n为0至5的整数;

[0060] A选自氢、 C_{3-12} 环烷基、 C_{2-11} 杂环烷基、与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的苯基,或与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的5-6元杂芳基,且其中如果A为氢,那么下标n为0;和

[0061] R^A 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-(X^{RA})₀₋₁NR^{A1}R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁SR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)R^{A1}、-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂R^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})和-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂(R^{A3}),其中 X^{RA} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基;其中 R^{A1} 和 R^{A2} 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、四氢萘、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基; R^{A3} 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、四氢萘、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基;其中如果A为单环 C_{3-12} 碳环烷基或单环 C_{2-11} 杂环烷基,那么连接至A环上相邻原子的任意两个 R^A 取代基任选一起形成苯或5至6元杂芳基环;并且其中 R^A 取代基的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的 R^{RA} 取代基取代:F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (卤代)烷基-C(=O)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、 C_{1-4} (卤代)烷基-C(=O)N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-5} 杂环烷氧基和四氢萘。

[0062] E4E1-E3中任一项的化合物,其中所述化合物具有式I-I、I-II或I-III:

[0063]



[0064] E5E1、E2、E3或E4的化合物,其中B为N且 R^3 不存在。

[0065] E6E1、E2、E3或E4的化合物，其中B为C。

[0066] E7E1、E2、E3、E4、E5或E6的化合物，其中R²、R³和R⁴各自独立地选自H、F或Cl。

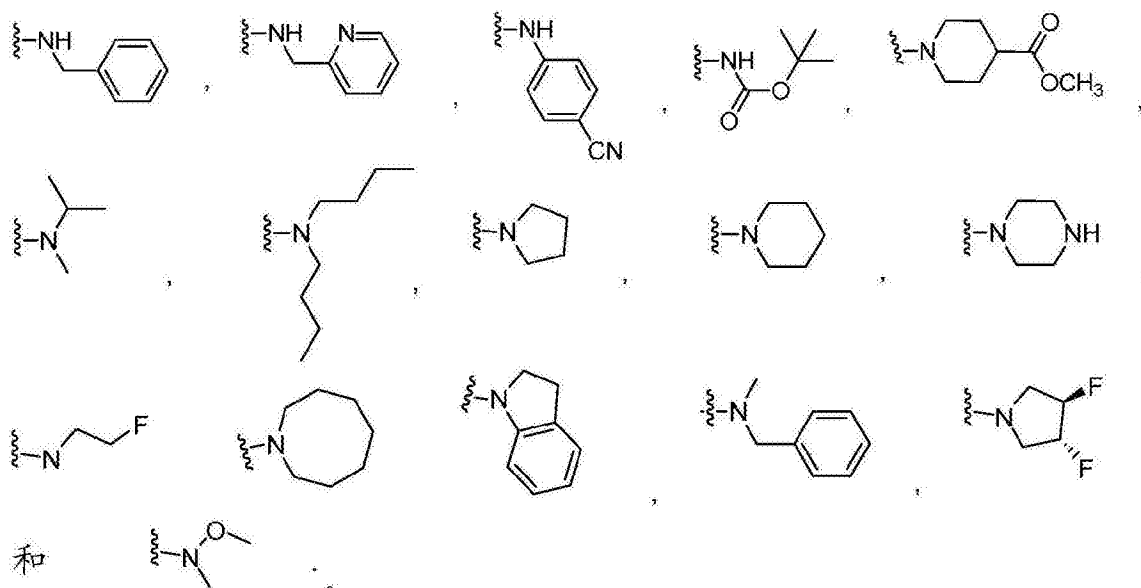
[0067] E8E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7或E8的化合物，其中R²为H、F或Cl；R³和R⁴各自为H；且R⁵为任选取代的选自以下的基团：H、F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基和C₁₋₈烷氧基。

[0068] E9E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7或E8的化合物，其中R¹为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或-NR^{1A}R^{1B}。

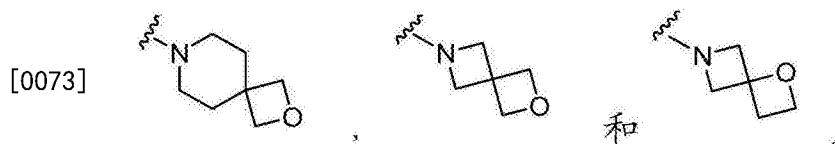
[0069] E10E9的化合物，其中R¹选自甲基、乙基、丙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、异丙基和环丙基。

[0070] E11E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7或E8的化合物，其中R¹选自：-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、

[0071]



[0072] E12E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7或E8的化合物，其中R¹选自甲基、乙基、叔丁基、二甲基氨基、甲基氨基、氨基、吗啉代、氮杂环丁烷基、咪唑基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-氟氮杂环丁烷基、环丙基、吡咯烷基、3,3-二氟氮杂环丁烷基、叔丁基、乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、2-羟基乙基、3-羟基吡咯烷基、N-甲基咪唑基、四氢呋喃基、2-异丙氧基乙基、3-氟氮杂环丁烷基、2-乙氧基乙基、2-甲氧基丙基、2-羟基丙基、4-羟基哌啶基和3-甲氧基吡咯烷基以及下式：



[0074] E13E1、E2、E3E4、E5、E6、E7或E8的化合物，其中R¹选自：甲基、乙基、叔丁基、二甲基氨基、甲基氨基、氨基、吗啉代、氮杂环丁烷基、咪唑基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-氟氮杂环丁烷基、环丙基、吡咯烷基、3,3-二氟氮杂环丁烷基、叔丁基、乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、2-羟基乙基、3-羟基吡咯烷基和N-甲基咪唑基。

[0075] E14E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物，其中X¹为-O-或-N(H)-；X²不存在；下标m为1；且-(L)-为任选取代的选自以下的基团：C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基

或C₂₋₄亚炔基。

[0076] E15E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物，其中X¹为-O-或-N(H)-；X²不存在；下标m为1；且-(L)-选自-CH₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0077] E16E15的化合物，其中X¹为-O-；下标m为1且-(L)-为-CH₂-或-CH₂-CH₂-。

[0078] E17E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物，其中X¹不存在；X²为-O-或-N(H)-；下标m为1；且-(L)-选自-C(H)₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0079] E18E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物，其中X¹和X²不存在；下标m为1；且-(L)-选自-C(H)₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0080] E19E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物，其中X¹和X²不存在；下标m为1；且-(L)-为任选取代的C₁₋₄杂亚烷基。

[0081] E20E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12或E13的化合物，其中m为0；X¹选自-O-和-N(H)-；且X²不存在。

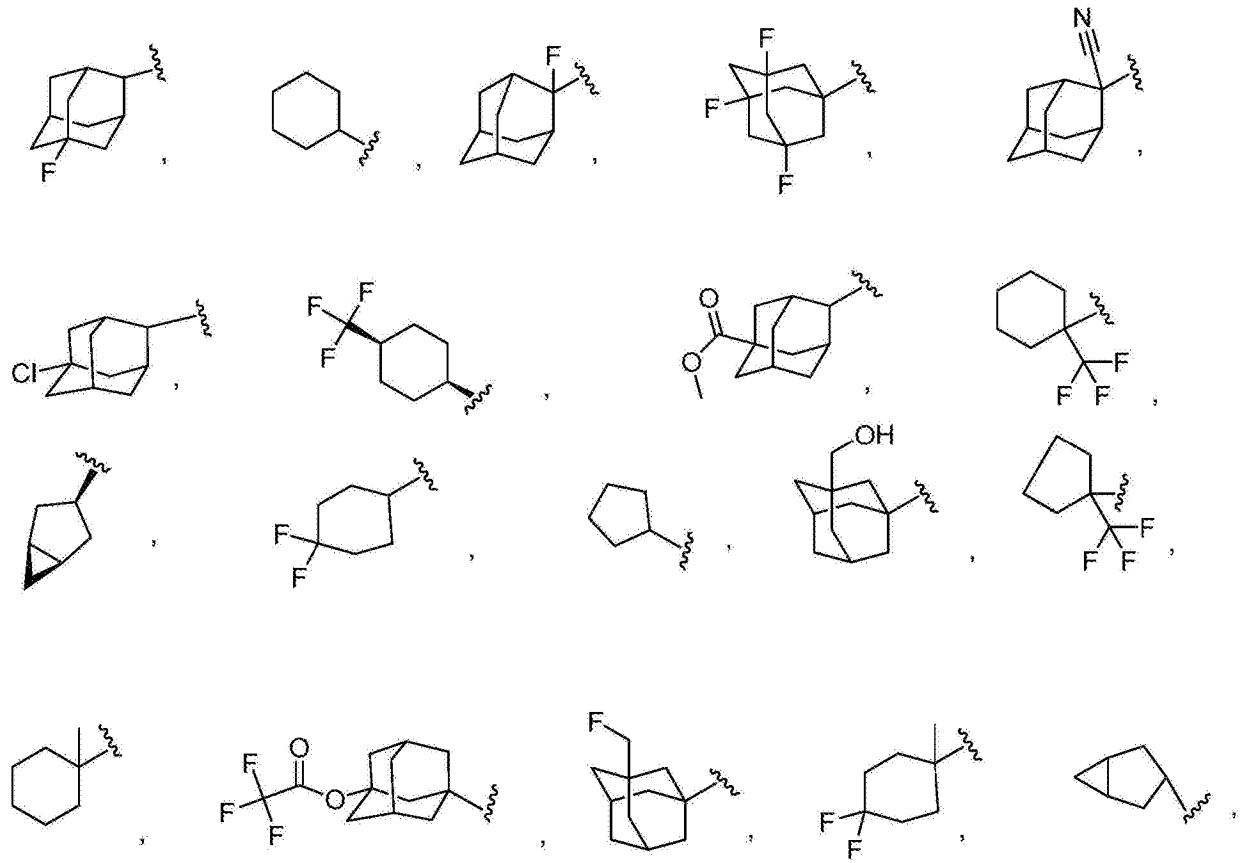
[0082] E21E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19或E20的化合物，其中A为任选取代的选自以下的环：环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、金刚烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[4.1.1]辛烷、双环[3.3.1]壬烷和1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘(methanonaphthalene)、1,2,3,4-四氢异喹啉和苯并二氢吡喃(chroman)。

[0083] E22E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19或E20的化合物，其中环A为任选取代的选自以下的环：环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、金刚烷、立方烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、哌啶基、四氢呋喃基、四氢萘基、螺[2,5]辛基、降蒎烷基、螺[3,5]壬基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、降冰片烷基、螺[4,5]癸基、双环[4.1.0]庚烷和螺[5,5]十一烷基。

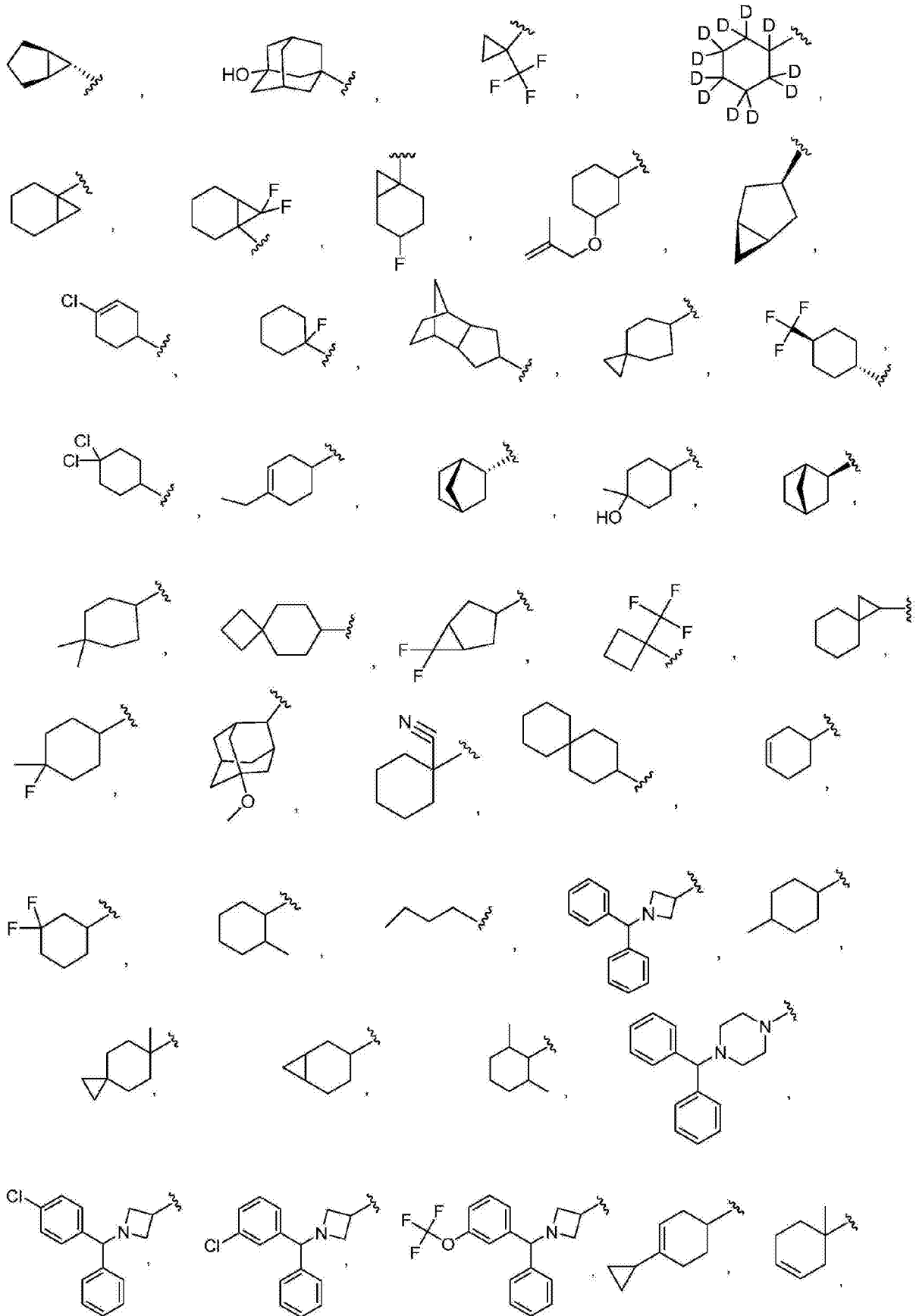
[0084] E23E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19或E20的化合物，其中环A为任选取代的选自以下的环：氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、高哌啶、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、(1s,4s)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷、(1R,4S)-5-氮杂双环[2.1.1]己烷、7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]吡嗪和奎宁环。

[0085] E24E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19或E20的化合物，其中其中环A-(R^A)_n选自

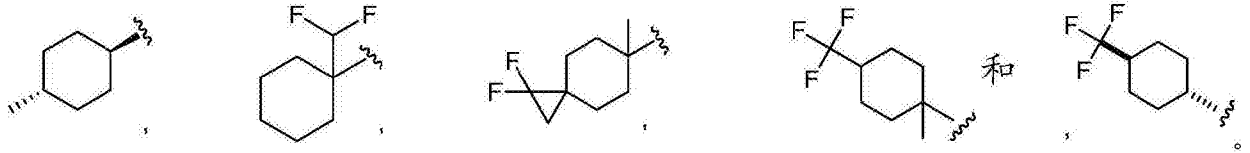
[0086]



[0087]

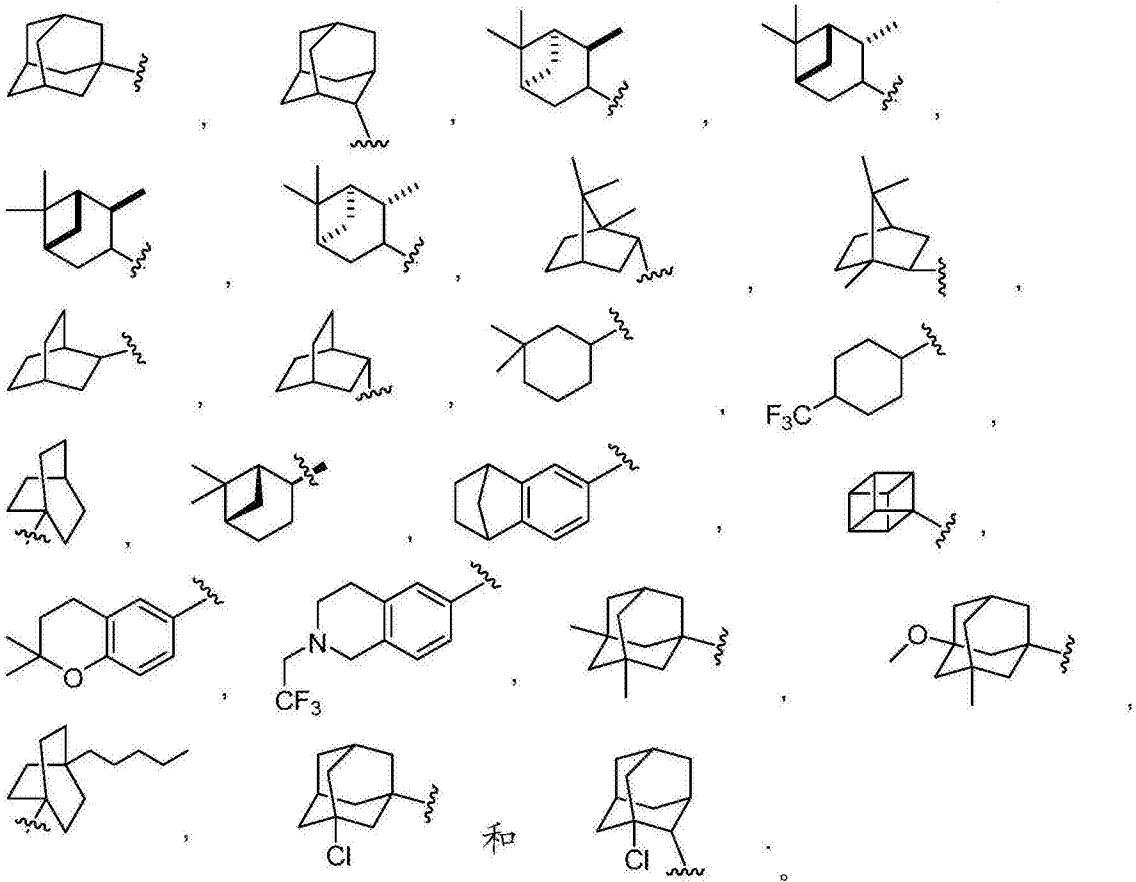


[0088]

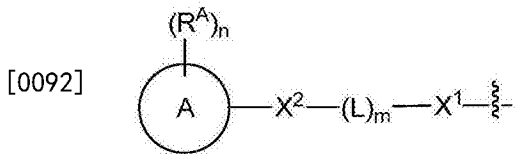


[0089] E25E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19 或 E20 的化合物，其中 $A-(R^A)_n$ 选自

[0090]

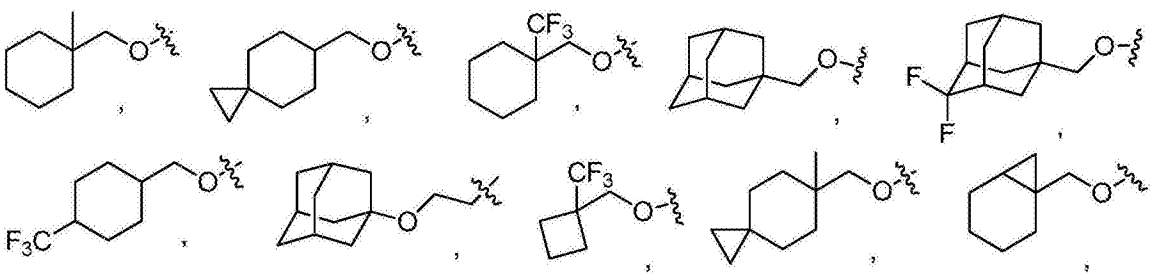


[0091] E26E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12 或 E13 的化合物，其中基团：

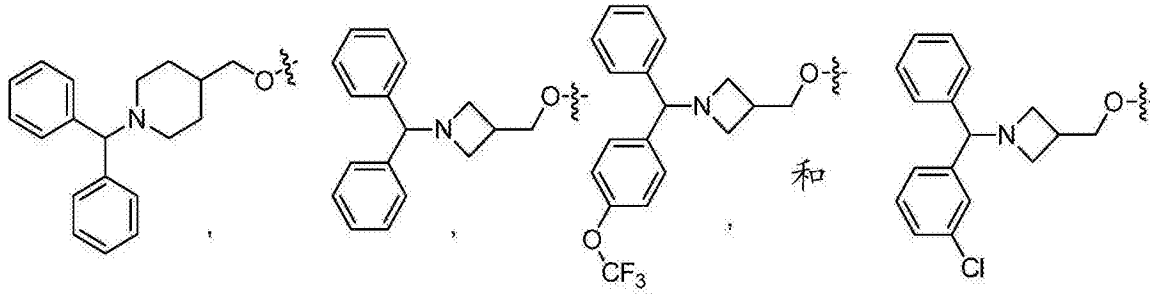


[0093] 选自

[0094]

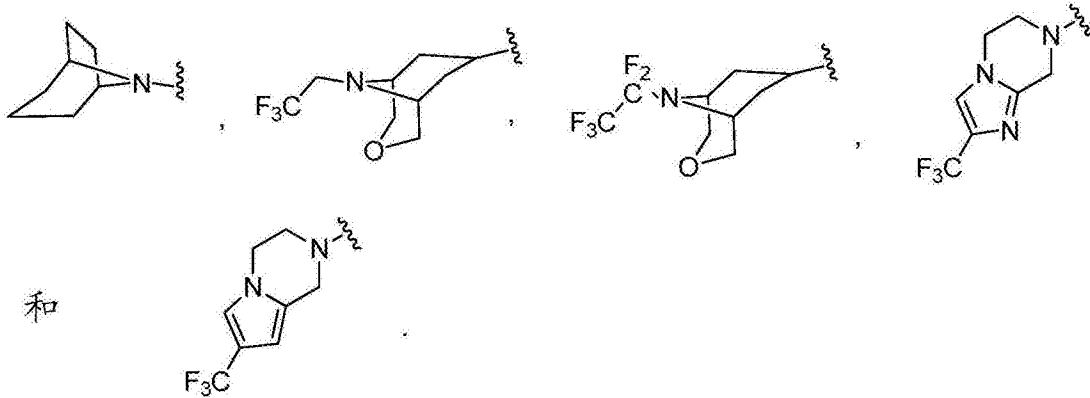


[0095]



[0096] E27E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19或E20的化合物，其中A选自

[0097]



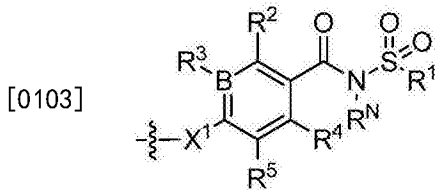
[0098] E28E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E20、E21、E22或E23的化合物，其中R^A选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₅环烷基、C₂₋₄杂环烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-N(R^{A1})(R^{A2})和-N(R^{A1})(R^{A2})。

[0099] E29E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E20、E21、E22或E23的化合物，其中R^A为甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、乙基、五氟乙基、环丙基、-F、Cl、-OH、-NH₂或-CN。

[0100] E30E1、E2、E3、E4、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28或E29的化合物，其中B为C；R³为H，R²为F、Cl、Br或I；R⁴为H；且R⁵为C₃₋₈环烷基，其中所述C₃₋₈环烷基任选进一步被1至3个选自以下的R^{5a}取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、=O、C₃₋₆环烷基、-CN、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

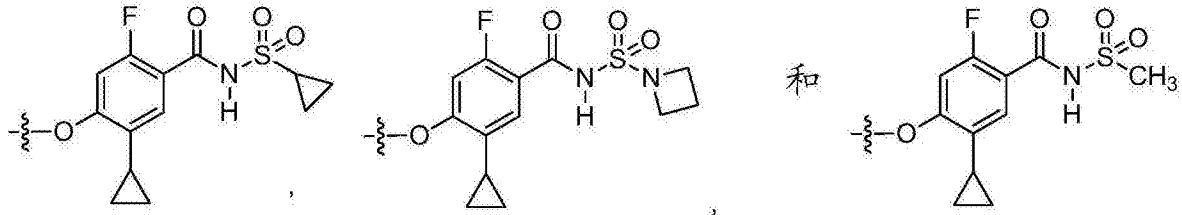
[0101] E31E30的化合物，其中R⁵为C₃₋₈环烷基。

[0102] E32E1、E2、E3、E4、E21、E22、E23、E24、E25、E27、E28或E29的化合物，其中基团：

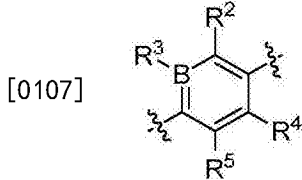


[0104] 选自

[0105]

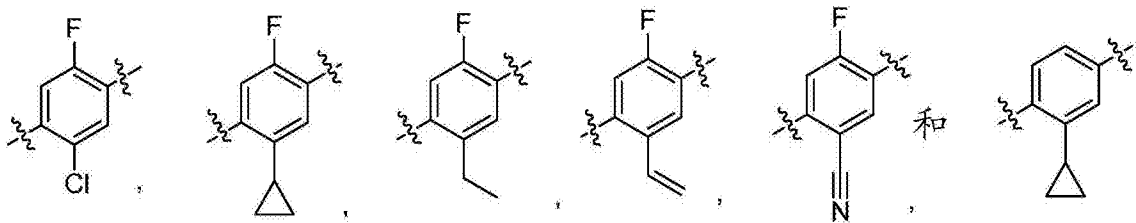


[0106] E33E1、E2、E3、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E20、E21、E22或E23的化合物,其中基团:



[0108] 选自

[0109]



[0110] E34E1的化合物,其选自本表1中所给出的化合物。

[0111] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其含有式I化合物或其可药用盐以及可药用赋形剂。

[0112] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种治疗哺乳动物中的疾病或病症的方法,所述疾病或病症选自疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病,以及它们的组合。这样的疾病或病症可以包括神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、生产疼痛、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、周边介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、周边神经损伤,或者它们的组合。这样的疾病或病症可以包括与以下相关联的疼痛:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛(eudynia)、热敏性、肉状瘤病(tosarcoidosis)、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化(MS)相关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒性相关的疾病、家族性肢端红痛症、原发性肢端红痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、局部及全身强直发作、腿不宁综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的缺血状态下的神经保护、急速心率不齐、房颤和室颤。

[0113] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中通过抑制穿过哺乳动物中电压依赖性钠通道的离子流治疗疼痛的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给

药治疗有效量的式I化合物或其可药用盐。

[0114] 在本发明的另一方面,本发明提供了减少穿过哺乳动物的细胞中电压依赖性钠通道的离子流的方法,其中所述方法包括使细胞接触式I化合物或其可药用盐。

[0115] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种治疗哺乳动物中瘙痒症的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或其可药用盐。

[0116] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗癌症的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或其可药用盐。

[0117] 在本发明的另一方面,本发明提供了在哺乳动物中治疗而不是预防疼痛的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或其可药用盐。在这样的方法中,疼痛可以包括神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、生产疼痛、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、周边介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、周边神经损伤,或者它们的组合。在这些方法中,疼痛可以包括与选自以下的疾病或病症相关联的疼痛:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏性、肉状瘤病、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化(MS)相关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒性相关的疾病、家族性肢端红痛症、原发性肢端红痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、局部及全身强直发作、腿不宁综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的缺血状态下的神经保护、急速心率不齐、房颤和室颤。

[0118] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种治疗或预防疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病以及它们的组合的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式I化合物或其可药用盐。

[0119] 在本发明的另一方面,本发明提供了式I化合物或其可药用盐,其用作治疗选自以下的疾病或病症的药物:疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病,以及它们的组合。

[0120] 在本发明的另一方面,本发明提供了任何式I化合物或其可药用盐用于制备药物的用途,该药物用来治疗选自以下的疾病或病症:疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病,以及它们的组合。

[0121] 在本发明的另一方面,本发明提供了式I化合物或其可药用盐,其用于预防性或治疗性治疗疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病或精神病。

[0122] 在本发明的另一方面,本发明提供了式I化合物或其可药用盐,其用于医药治疗。

[0123] 在一个方面中,本发明提供了具有增强的Nav1.7效力的式(I)化合物或其可药用盐。在另一方面,本发明提供了具有降低的血浆蛋白相互作用的式(I)化合物或其可药用盐。在另一方面,本发明提供了具有增强的Nav1.7效力而不显著降低血浆蛋白相互作用的式(I)化合物或其可药用盐。例如,代表性的式(I)化合物,其中B为C;R³为H,R²为F、Cl、Br或I;且R⁵为C₃₋₈环烷基,经发现其相比于类似化合物(其中R⁵不是C₃₋₈环烷基)具有增强的Nav1.7效力。

[0124] 发明详述

[0125] 定义

[0126] 除非另有规定,术语“烷基”自身或者作为另一取代基的一部分,表示具有指定碳原子数(即 C_{1-8} 表示一个至八个碳)的直链或支链烃基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异-丙基、正丁基、叔丁基、异-丁基、仲-丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基,等。术语“烯基”表示具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地,术语“炔基”表示具有一个或多个三键的不饱和烷基。不饱和烷基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高级的同系物和异构体。术语“环烷基”、“碳环的”或“碳环”是指具有3至10个总数的环原子的烃环体系(例如,3-10元环烷基为具有3至10个环原子的环烷基,或 C_{3-10} 环烷基为具有3-10个碳环原子的环烷基),以及对于3-5元环烷基而言为完全饱和的或在环顶点之间具有不超过一个双键,而对于6元环烷基或更大的环烷基而言为完全饱和的或在环顶点之间具有不超过两个双键。如本文所使用的,“环烷基”、“碳环的”或“碳环”还意在表示双环、多环或螺环环体系,例如双环[2.2.1]庚烷、蒎烷、双环[2.2.2]辛烷、金刚烷、降冰片烯、螺环 C_{5-12} 烷烃,等。如本文所使用的,术语“烯基”、“炔基”、“环烷基”、“碳环”和“碳环基”意在包括其单卤代或多卤代的变体。

[0127] 除非另有规定,术语“杂烷基”本身或与另一术语组合时表示稳定的直链或支链烃基,包括所述数目的碳原子以及一至三个选自O、N、Si和S的杂原子,且其中氮和硫原子可以任选被氧化以及氮原子可以任选被季铵化。杂原子O、N和S可以位于杂环基的内部位置上。杂原子Si可位于杂环基的任何位置,包括烷基连接至该分子其余部分的位置。“杂烷基”可含有最多三个不饱和单元以及还包括单卤代和多卤代的变体或其组合。实例包括: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH=N(CH_3)-CH_3$ 。最多两个杂原子可以为连续的,例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。

[0128] 术语“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”是指具有总共3-10环原子且含有一至五个选自N、O和S的杂原子作为环原子的饱和或部分饱和的环体系基团(例如,3-10元杂环烷基为具有3-10个环原子的杂环烷基, C_{2-9} 杂环烷基为具有3-10个环原子、其中2-9个环原子为碳的杂环烷基),其中氮和硫原子任选被氧化,氮原子任选被季铵化。除非另有规定,“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”环可以为单环的、双环的、螺环的或多环环体系。“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”环的非限制性实例包括吡咯烷、哌啶、N-甲基哌啶、咪唑烷吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰胺、二氧杂环戊烷、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、硫代吡喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环、托烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷,等。“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”基团可以通过一个或多个环碳原子或杂原子连接至分子的其他部分。

[0129] 术语“亚烷基”本身或者作为另一取代基的一部分表示由烷烃(包括支链烷烃)衍生的二价基团,例如 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-CH(CH_2)CH_2CH_2-$ 。典型地,烷基(或亚烷基)会具有1至24个碳原子,具有10个或更少碳原子的此类基团在本发明中是优选的。“亚烯基”和“亚炔

基”是指“亚烷基”分别具有双键或三键的不饱和形式。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”还意在包括单卤代或多卤代变体。

[0130] 术语“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分表示衍生自杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和的二价基团,例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。对于杂亚烷基基团,杂原子还可以占据一个或两个链端(例如,亚烷基氧基,亚烷基二氧基,亚烷基氨基,亚烷基二氨基,等)。术语“杂亚烷基”还意在包括单卤代或多卤代变体。

[0131] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫基”以其常规含义使用,并且是指那些经由氧原子(“氧基”)、氨基(“氨基”)或硫基连接至分子其余部分的烷基,并进一步包括其单卤代或多卤代变体。此外,对于二烷基氨基基团,烷基部分可以相同或不同。

[0132] 除非另有规定,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分,表示氟、氯、溴或碘原子。术语“(卤代)烷基”意在包括“烷基”和“卤代烷基”取代基。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“ C_{1-4} 卤代烷基”意在包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、二氟甲基,等。

[0133] 除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的、一般为芳香族的烃环基团,其可以为单环或稠合在一起并具有所述数目芳基环原子的多个环(最多到三个环)。术语“杂芳基”是指含有一至五个选自N、O和S的杂原子的芳基环,其中氮和硫原子任选被氧化,且氮原子仍选被季铵化。杂芳基可以通过杂原子连接至分子的其余部分。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、吡嗪基(indoliziny)、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。上述各芳基和杂芳基环体系的任选取代基可以选自下文进一步描述的可接受的取代基。

[0134] 上文术语(例如,“烷基”、“芳基”和“杂芳基”),在一些实施方案中,将包括所指定的基团的取代和未取代形式。每种类型基团的优选取代基在下文中提供。

[0135] 烷基基团(包括那些经常称为亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基和杂环烷基的基团)的取代基可以为多种基团,包括但不限于: $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{N}-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NOR}'$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CONR}'\text{R}''$,数量从零到 $(2m'+1)$,其中 m' 为在该基团中的碳原子的总数。 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地指包括例如氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的杂烷基、未取代的芳基、经1-3个卤素取代的芳基、未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 硫代烷氧基基团或未取代的芳基- C_{1-4} 烷基基团、未取代的杂芳基、取代的杂芳基,等等。当 R' 和 R'' 连接至相同的氮原子时,它们可以与氮原子一起形成3-、4-、5-、6-或7-元环。例如, $-\text{NR}'\text{R}''$ 为意在包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。烷基(包括杂烷基、亚烷基)的其它


取代基包括例如=O、=NR'、=N-OR'、=N-CN、=NH,其中R'包括上文所述的取代基。

[0136] 类似地,芳基或杂芳基的取代基是多种多样的,并一般选自以下基团,包括但不限于:-卤素、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)₂R'、-NR'C(O)NR''R''、-NHC(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NHC(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-N₃、全氟-C₁₋₄烷氧基和全氟-C₁₋₄烷基、-(CH₂)₁₋₄-OR'、-(CH₂)₁₋₄-NR'R''、-(CH₂)₁₋₄-SR'、-(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R''、-(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'、-(CH₂)₁₋₄-C(O)R'、-(CH₂)₁₋₄-CO₂R'、-(CH₂)₁₋₄CONR'R'';数目从零到芳香环体系上开放价键的总数;并且其中R'、R''和R'''独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、未取代的芳基和杂芳基、(未取代的芳基)-C₁₋₄烷基和未取代的芳基氧基-C₁₋₄烷基。其他合适的取代基包括上述通过1-4个碳原子的亚烷基系链连接至环原子的芳基取代基。当芳基或杂芳基的取代基含有亚烷基连接基(例如, -(CH₂)₁₋₄-NR'R'')时,该亚烷基连接基还包括卤素变体。例如连接基"- (CH₂)₁₋₄- "当作为取代基的一部分使用时,意在包括二氟亚甲基、1,2-二氟亚乙基,等。

[0137] 如本文所使用的,术语"杂原子"意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0138] 如本文所使用的,术语"手性"是指具有与镜像配偶体不可重合性的分子,而术语"非手性"是指与其镜像配偶体可重合的分子。

[0139] 如本文所使用的,术语"立体异构体"是指具有相同化学组成,但是在原子或基团的空间排列上不同的化合物。

[0140] 如本文所使用的,在化学结构中,与键相交的波浪线""表示该波浪键相交的键与化学结构中的其余部分的连接点。

[0141] 如本文所使用的,术语"C-连接"表示该术语所描述的基团经由环碳原子连接分子的其余部分。

[0142] 如本文所使用的,术语"N-连接"表示该术语所描述的基团经由环氮原子连接分子的其余部分。

[0143] "非对映异构体"是指具有两个或更多个手性中心的立体异构体,并且其分子不互为镜像。非对映异构体具有不同的物理性质,例如,熔点、沸点、光谱性质以及反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨分析方法如电泳和色谱法下分离。

[0144] "对映异构体"是指化合物的互为不可重合镜像的两种立体异构体。

[0145] 本文所使用的立体化学定义和惯例一般遵循S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及 Eliel, E. 和 Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明化合物可以含有不对称或手性中心,并因此以不同立体异构体形式存在。希望本发明化合物的所有立体异构体形式,包括但不限于,非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物,例如外消旋混合物,形成了本发明的一部分。许多有机化合物以旋光形式存在,即,它们具有旋转平面偏振光的能力。在描述旋光化合物时,前缀D和L、或R和S用来表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用来表示化合物使平面偏振光旋转的方向,其中(-)或l表示该化合物左旋。前缀为(+)或d的化合物为右旋的。对于所给定的化学结构,除了彼此互为镜像外,这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体还可以称为对映异构体,以及这样的异构体的混合物常常称为对映异构

体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,其可存在于化学反应或过程中不存在立体选择性或立体特异性的情况中。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构体物质的等摩尔混合物,其无旋光性。

[0146] 如本文所使用的,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的结构异构体,其可经由低能量屏障互相转化。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括由质子迁移相互转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价数互变异构体包括通过一些成键电子的重组而相互转化。

[0147] 如本文所使用的,术语“溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合或复合。形成溶剂合物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

[0148] 如本文所使用的,术语“保护基”是指通常用来隔断或保护化合物上的特定官能团的取代基。例如,“氨基-保护基”为隔断或保护化合物中的氨基官能性的连接至氨基上的取代基。合适的氨基-保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBZ)和9-苄基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。类似地,“羟基-保护基”是指隔断或保护羟基官能性的羟基的取代基。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基-保护基”是指隔断或保护羧基官能性的羧基的取代基。常见的羧基-保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基等。关于保护基及其使用的一般描述,参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006。

[0149] 如本文所使用的,术语“哺乳动物”包括但不限于人、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、狗、猫、马、牛、猪和羊。

[0150] 如本文所使用的,术语“可药用盐”意在包括使用相对无毒性的酸或碱制备的活性化合物,取决于本文所描述的化合物上存在的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足量的所需碱(为纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来得到碱加成盐。衍生自可药用无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等的盐。衍生自可药用有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,上述胺包括经取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙基胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、氨基葡糖胺(glucosamine)、组氨酸、海卓胺(hydrabamine)、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因(procaine)、嘌呤、可可碱、三乙基胺、三甲基胺、三丙基胺、氨丁三醇等。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足量的所需酸(为纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得酸加成盐。可药用酸加成的实例包括衍生自无机酸的那些,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等,以及衍生自相对无毒的有机酸的那些,所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸如精氨酸等的盐,以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如Berge, S.M.等人,“Pharmaceutical Salts”, *Journal of*

Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本发明的一些特定的化合物同时含有碱性和酸性官能团,从而使化合物转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0151] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式与多种盐形式在一些物理性质如在极性溶剂中的溶解性方面存在不同,但是出于本发明的目的,这些盐与化合物的母体形式等效。

[0152] 除了盐形式,本发明还提供前药形式的化合物。如本文所使用的,术语“前药”是指在生理条件下易于经历化学变化而提供本发明化合物的那些化合物。此外,前药可以通过在离体环境中的化学或生化方法转化成本发明化合物。例如,前药可以在置于具有合适的酶或化学试剂的经皮贴剂中时缓慢地转化为本发明化合物。

[0153] 本发明的前药包括其中氨基酸残基,或两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价连接至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸,还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、 γ -羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吡啶-2-甲酸、斯塔提尼(statine)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸、青霉素、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰基苯基丙氨酸、苯基甘氨酸、丙炔甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砒和叔丁基甘氨酸。

[0154] 还包括另外类型的前药。例如,本发明化合物的游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯。作为另一个实例,包含游离羟基的本发明化合物可以通过将羟基转化成例如但不限于磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酰基氧基甲基氧基羰基基团而衍生为前药,如 Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115 所概述的。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,还有羟基的碳酸酯前药、磺酸酯前药和硫酸酯前药。还包括羟基的衍生如(酰基氧基)甲基和(酰基氧基)乙基醚,其中酰基可为任选被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代的烷基酯或者其中酰基为如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药记载于 *J. Med. Chem.*, (1996), 39:10 中。更具体的实例包括以如下基团置换醇基团中的氢原子:(C_{1-6}) 烷酰基氧基甲基、1-((C_{1-6}) 烷酰基氧基) 乙基、1-甲基-1-((C_{1-6}) 烷酰基氧基) 乙基、(C_{1-6}) 烷氧基羰基氧基甲基、N-(C_{1-6}) 烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C_{1-6}) 烷酰基、 α -氨基(C_{1-4}) 烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中各 α -氨基酰基基团独立地选自天然存在的L-氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_{1-6})\text{烷基})_2$ 或葡糖基(glycosyl)(从碳水化合物半缩醛形式除去羟基获得的基团)。

[0155] 对于前药衍生物的另外的实例,参见,例如a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985) 和 *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder 等人编辑 (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," H. Bundgaard 编辑 p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); 和 e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), 它们均具体地引入本文作为参考。

[0156] 此外,本发明提供了本发明化合物的代谢物。如本文所使用的,“代谢物”是指所规定的化合物或其盐在体内通过代谢产生的产物。这样的产物可由给药化合物的例如氧化、还原、水解、酰胺化、去酰胺化、酯化、脱脂化、酶促裂解等而得到。

[0157] 代谢物产物通常通过以下来鉴定:制备本发明化合物的放射性标记(例如 ^{14}C 或 ^3H)同位素,将其以可检测剂量(例如,大于约0.5mg/kg)肠胃外给药至动物如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或至人,允许足够的时间发生代谢(通常约30秒至30小时)并将其转化产物分从尿液、血液或其他生物样品中分离。这些产物是容易分离的,因为它们被标记了(其他通过使用能够结合代谢物中残存的表位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式例如MS、LC/MS或NMR分析来确定。一般而言,代谢物的分析以本领域技术人员中公知的常规药物代谢研究相同的方式来完成。代谢产物,只要它们不以其他方式存在于体内,可用于诊断测定用于本发明化合物的治疗给药。

[0158] 本发明的一些化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化的形式(包括水合形式)存在。一般而言,溶剂化形式与未溶剂化形式等效并且意在包括于本发明范围之内。本发明的一些化合物可以多种晶体或无定形形式存在。一般而言,所有的物理形式对于本发明的用途都是等效的,并意在包括在本发明的范围内。

[0159] 本发明的一些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单个异构体(例如,分离的对映异构体)均意在包括在本发明的范围内。

[0160] 本发明的化合物还可以在构成该化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,本发明还可以包括本发明的同位素标记的变体,其与本文所述的变体等同,但事实上,一个或多个原子被原子质量或原子数不同于自然界中常见的主要原子质量或质量数的原子置换。如所指出的任何特定原子或元素的所有同位素均包括在本发明化合物以及它们的用途的范围内。可以结合进入本发明化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如 ^2H (“D”)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明的一些同位素标记的化合物(例如,以 ^3H 或 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氘(^2H)和碳-14(^{14}C)同位素可用于方便它们的制备和可检测性。以较重同位素如氘(即 ^2H)的进一步取代可以提供由较大代谢稳定性(例如,体内半衰期的增加或剂量要求的减少)带来的优势并因此在一些环境中可以是优选的。正电子发射同位素如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层摄影法(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的本发明的化合物一般可以通过与下文方案中和/或实施例中记载的那些类似的方法制备,通过以同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂制备。

[0161] 术语“治疗”是指治疗性治疗和/或预防性治疗或预防措施,其中目的在于预防或延缓(减轻)不合需要的生理学变化或病症,例如癌症的形成或扩散。出于本发明目的,有利的或期望的临床结果包括但不限于:减轻症状、减轻疾病或病症的程度、稳定(即不恶化)疾病或病症的状况、延迟或减慢疾病进展、改善或缓和疾病状况或病症以及可检测或不可检测的缓解(部分或完全)。“治疗”还可以表示与不接受治疗的预期存活时间相比延长的存活时间。需要治疗者包括已患有疾病或病症的那些以及易于患有疾病或病症的那些或需要预防疾病或病症的那些。

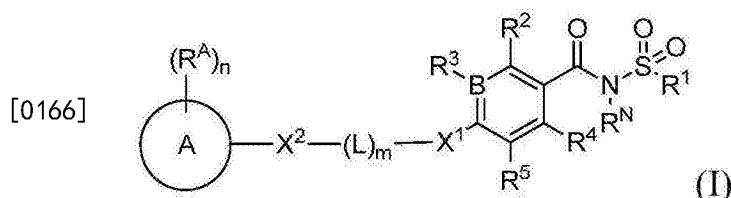
[0162] 术语“治疗有效量”或“有效量”表示本发明化合物的如下量:(i)治疗或预防特定

疾病、病状或病症；(ii) 削弱、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状；或 (iii) 预防或延迟本文所述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作。对于癌症疗法，可以例如通过评估疾病发展时间 (TTP) 和/或测定反应率 (RR) 来测量效力。

[0163] 术语“生物利用度”是指向患者给药的给定量的药物的全身利用度 (即，血液/血浆含量)。生物利用度为指示药物从所给药的剂型到达全身循环的时间 (速率) 和总量 (程度) 这两个度量的绝对项。

[0164] A. 化合物

[0165] 在一个方面中，本发明提供了式 I 化合物及其可药用盐：



[0167] 其中在式 I 中：

[0168] R^1 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、C 连接的 C_{2-11} 杂环烷基、杂芳基或 $-NR^{1A}R^{1B}$ ，其中 R^{1A} 和 R^{1B} 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(6-10 元芳基) - $(X^{R1})_{0-1}$ -、(5-10 元杂芳基) - $(X^{R1})_{0-1}$ -，且其中 R^{1A} 和 R^{1B} 任选一起形成包含 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子且任选与苯或吡啶环稠合的 3-9 元杂环环； X^{R1} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基；并且其中 R^1 的脂族和芳族部分任选被 1 至 5 个选自以下的 R^{R1} 取代基取代： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、- $(X^{1R})_{0-1}NR^{R1a}R^{R1b}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}OR^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}SR^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)OR^{R1c}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和 - $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ ，其中 X^{1R} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基；其中 R^{R1a} 和 R^{R1b} 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、苄基、杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基； R^{R1c} 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、苄基、杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基；

[0169] R^N 为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0170] B 为 C 或 N；

[0171] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷氧基，且当 B 为氮时 R^3 不存在；

[0172] R^5 选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-7} 杂环烷基、苯基和包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，其中所述 5-6 元杂芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{2-7} 杂环烷基任选进一步被 1 至 3 个选自以下的 R^{5a} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、=O、 C_{3-6} 环烷基、-CN、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

[0173] L 为选自以下的连接基： C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基和 C_{1-4} 杂亚烷基，其中 L 任选被 1 至 3 个选自以下的 R^L 取代基取代：=O、-OH、-OCH₂- 苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 酰基；

[0174] 下标m代表整数0或1；

[0175] X^1 和 X^2 各自独立地选自不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)₂-和-N(R^X)-,其中R^X为H、C₁₋₈烷基、C₁₋₈酰基或-S(O)₂(C₁₋₈烷基),且其中如果下标m为0,那么 X^1 或 X^2 中的至少一个不存在；

[0176] 下标n为0至5的整数；

[0177] A选自氢、C₃₋₁₂环烷基、C₂₋₁₁杂环烷基、与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环稠合的苯基,或与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环稠合的5-6元杂芳基,且其中如果A为氢,那么下标n为0;和

[0178] R^A选自C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、杂芳基、-(X^{RA})₀₋₁NR^{A1}R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁SR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)R^{A1}、-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂R^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})和-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂(R^{A3}),其中X^{RA}选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基和C₂₋₄亚炔基;其中R^{A1}和R^{A2}独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基;R^{A3}选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基;其中如果A为单环C₃₋₁₂碳环烷基或单环C₂₋₁₁杂环烷基,那么连接至A环上相邻原子的任意两个R^A取代基任选一起形成苯或5至6元杂芳基环;并且其中R^A取代基的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的R^{RA}取代基取代:F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₄二烷基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₂₋₅杂环烷氧基、四氢萘和苯基,其中苯基任选被1-3个氟、氯、溴、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆或二烷基氨基;

[0179] 条件是式I化合物不是4-(环己基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺;4-(环戊基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺或4-(环丁基甲氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[0180] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物及其可药用盐,其中在式I中:

[0181] R¹为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₁₂环烷基、C连接的C₂₋₁₁杂环烷基、杂芳基或-NR^{1A}R^{1B},其中R^{1A}和R^{1B}各自独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、(6-10元芳基)-(X^{R1})₀₋₁-、(5-10元杂芳基)-(X^{R1})₀₋₁-,且其中R^{1A}和R^{1B}任选一起形成任选包含1个选自N、O和S的额外的杂原子作为环顶点并任选与苯或吡啶环稠合的3至8元杂环;X^{R1}选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基;并且其中R¹的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的R^{R1}取代基取代:C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、-(X^{IR})₀₋₁NR^{R1a}R^{R1b}、-(X^{IR})₀₋₁OR^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁SR^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})C(=O)OR^{R1c}、-(X^{IR})₀₋₁OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}、-(X^{IR})₀₋₁C(=O)OR^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁OC(=O)R^{R1a}、-(X^{IR})₀₋₁-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁S(O)₁₋₂R^{R1c}、-(X^{IR})₀₋₁S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b})、-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b})和-(X^{IR})₀₋₁N(R^{R1a})S(O)₁₋₂(R^{R1c}),其中X^{IR}选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基和

C₂₋₄亚炔基；其中R^{R1a}和R^{R1b}独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基；R^{R1c}选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基；

[0182] R^N为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基；

[0183] B为C或N；

[0184] R²、R³和R⁴各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基，且当B为氮时R³不存在；

[0185] R⁵选自H、F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₇杂环烷基、苯基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基，其中所述5-6元杂芳基任选进一步被1至3个选自以下的R⁵取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基；

[0186] L为选自以下的连接基：C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基和C₁₋₄杂亚烷基，其中L任选被1至3个选自以下的R^L取代基取代：=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄酰基；

[0187] 下标m代表整数0或1；

[0188] X¹和X²各自独立地选自不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)₂-和-N(R^X)-，其中R^X为H、C₁₋₈烷基、C₁₋₈酰基或-S(O)₂(C₁₋₈烷基)，且其中如果下标m为0，那么X¹或X²中的一个不存在；

[0189] 下标n为0至5的整数；

[0190] A选自氢、C₃₋₁₂环烷基、C₂₋₁₁杂环烷基、与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的苯基，或与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的5-6元杂芳基，且其中如果A为氢，那么下标n为0；和

[0191] R^A选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、=O、杂芳基、-(X^{RA})₀₋₁NR^{A1}R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁SR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)R^{A1}、-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂R^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})和-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂(R^{A3})，其中X^{RA}选自C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基和C₂₋₄亚炔基；其中R^{A1}和R^{A2}独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基；R^{A3}选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、四氢萘、苯基、苄基、杂芳基和C₂₋₇杂环烷基；其中如果A为单环C₃₋₁₂碳环烷基或单环C₂₋₁₁杂环烷基，那么连接至A环上相邻原子的任意两个R^A取代基任选一起形成苯或5至6元杂芳基环；并且其中R^A取代基的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的R^{RA}取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₄二烷基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₂₋₅杂环烷氧基和四氢萘；

[0192] 条件是式I化合物不是4-(环己基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺；4-(环戊基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺或4-(环丁基甲氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[0193] 在另一方面，本发明提供了式(I)化合物及其可药用盐，其中在式I中：

[0194] R^1 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C 连接的 C_{2-11} 杂环烷基或- $NR^{1A}R^{1B}$,其中 R^{1A} 和 R^{1B} 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(6-10元芳基)- $(X^{R1})_{0-1}-$ 、(5-10元杂芳基)- $(X^{R1})_{0-1}-$,且其中 R^{1A} 和 R^{1B} 任选一起形成任选包含1个选自N、O和S的额外的杂原子作为环顶点并任选与苯或吡啶环稠合的3至8元杂环环; X^{R1} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基;并且其中 R^1 的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的 R^{R1} 取代基取代: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、- $(X^{IR})_{0-1}NR^{R1a}R^{R1b}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}OR^{R1a}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}SR^{R1a}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)OR^{R1c}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{IR})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{IR})_{0-1}C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{IR})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}C(=O)OR^{R1a}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}OC(=O)R^{R1a}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、- $(X^{IR})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、- $(X^{IR})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{IR})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和- $(X^{IR})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$,其中 X^{IR} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基;其中 R^{R1a} 和 R^{R1b} 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基; R^{R1c} 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基;

[0195] R^N 为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0196] B为C或N;

[0197] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷氧基,且当B为氮时 R^3 不存在;

[0198] R^5 选自H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-7} 杂环烷基、苯基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基,其中所述5-6元杂芳基任选进一步被1至3个选自以下的 R^5 取代基取代:F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

[0199] L为选自以下的连接基: C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基和 C_{1-4} 杂亚烷基,其中L任选被1至3个选自以下的 R^L 取代基取代: $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 酰基;

[0200] 下标m代表整数0或1;

[0201] X^1 和 X^2 各自独立地选自不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)₂-和-N(R^X)-,其中 R^X 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 酰基或-S(O)₂(C_{1-8} 烷基),且其中如果下标m为0,那么 X^1 或 X^2 中的一个不存在;

[0202] 下标n为0至5的整数;

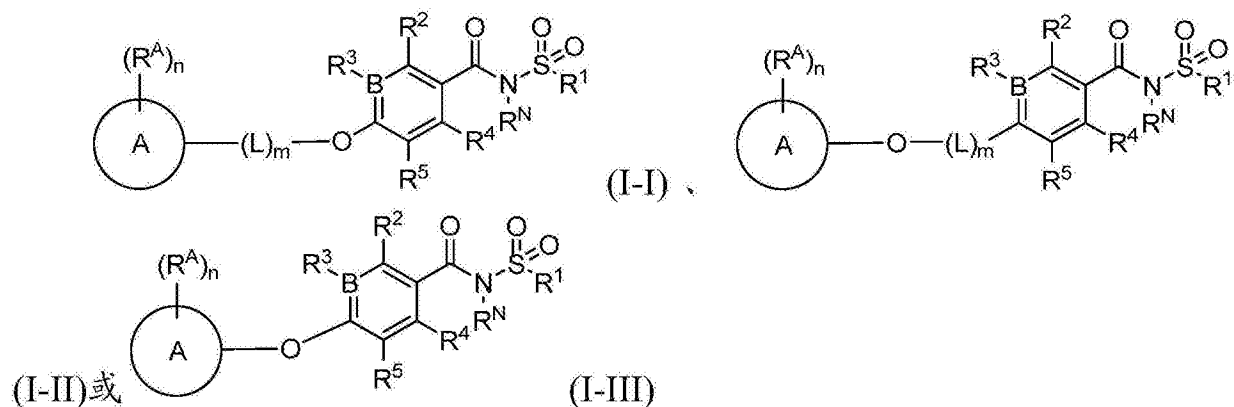
[0203] A选自氢、 C_{3-12} 环烷基、 C_{2-11} 杂环烷基、与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的苯基,或与3-8元碳环环或包含1至3个选自N、O和S的杂原子的杂环环稠合的5-6元杂芳基,且其中如果A为氢,那么下标n为0;和

[0204] R^A 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、- $(X^{RA})_{0-1}NR^{A1}R^{A2}$ 、- $(X^{RA})_{0-1}OR^{A1}$ 、- $(X^{RA})_{0-1}SR^{A1}$ 、- $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}$ 、- $(X^{RA})_{0-1}OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、- $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、- $(X^{RA})_{0-1}C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、- $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)R^{A2}$ 、- $(X^{RA})_{0-1}C(=O)OR^{A1}$ 、- $(X^{RA})_{0-1}OC(=O)R^{A1}$ 、-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})、- $(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{A3}$ 、- $(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 、- $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 和- $(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}(R^{A3})$,其中 X^{RA} 选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基;其中 R^{A1} 和 R^{A2} 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、四氢萘、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基; R^{A3} 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、四氢萘、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环烷基;其中如果A为单环 C_{3-12} 碳环烷基或单环 C_{2-11} 杂环烷基,那么连接至A环上相邻原子的任意两个 R^A 取代基

任选一起形成苯或5至6元杂芳基环；并且其中 R^A 取代基的脂族和芳族部分任选被1至5个选自以下的 R^A 取代基取代：F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} （卤代）烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基-S(O)₀₋₂-、 C_{1-4} （卤代）烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基-N(H)- $C(=O)-$ 、（（卤代）烷基）₂N- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、（卤代）烷基-N(H)- $C(=O)O-$ 、（（卤代）烷基）₂N- $C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-5} 杂环烷氧基和四氢萘。

[0205] 在另一个实施方案中，式I化合物具有下式：

[0206]



[0207] 在另一个实施方案中，在式I化合物中，B为N且 R^3 不存在。

[0208] 在另一个实施方案中，在式I化合物中，B为碳。

[0209] 在另一个实施方案中，在式I化合物中， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自H、F或Cl。

[0210] 在另一个实施方案中，在式I化合物中， R^2 为H、F或Cl； R^3 和 R^4 各自为H；且 R^5 为任选取代的选自以下的基团：H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-8} 烷氧基。

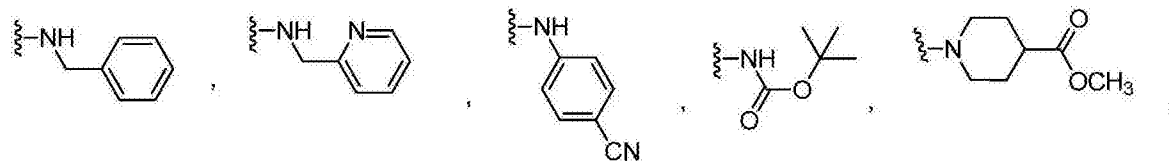
[0211] 在另一个实施方案中，在式I化合物中， R^2 为H、F或Cl； R^3 和 R^4 各自为H；且 R^5 为任选取代的选自以下的基团：H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷氧基。

[0212] 在另一个实施方案中，在式I化合物中， R^1 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或 $-NR^{1A}R^{1B}$ 。

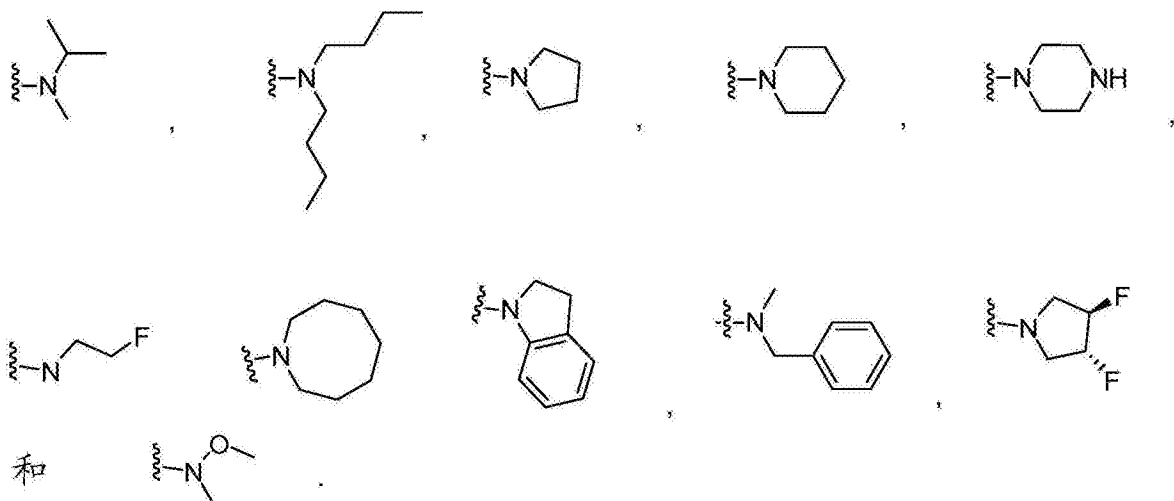
[0213] 在另一个实施方案中，在式I化合物中， R^1 选自甲基、乙基、丙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、异丙基和环丙基。

[0214] 在另一个实施方案中，在式I化合物中， R^1 选自甲基、乙基、丙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、异丙基、环丙基、吡咯烷基、3,3-二氟氮杂环丁烷基、叔丁基、乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、2-羟基乙基、3-羟基吡咯烷基和N-甲基咪唑基。

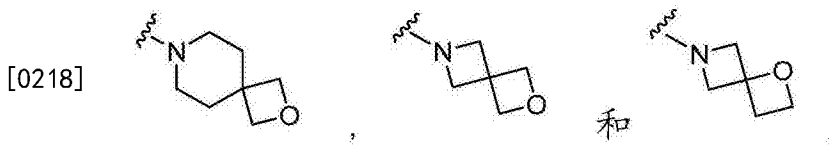
[0215] 在另一个实施方案中，在式I化合物中， R^1 选自： $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ ，



[0216]



[0217] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, R^1 选自:甲基、乙基、叔丁基、二甲基氨基、甲基氨基、氨基、吗啉代、氮杂环丁烷基、咪唑基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-氟氮杂环丁烷基、环丙基、吡咯烷基、3,3-二氟氮杂环丁烷基、叔丁基、乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、2-羟基乙基、3-羟基吡咯烷基、N-甲基咪唑基、四氢呋喃基、2-异丙氧基乙基、3-氰基氮杂环丁烷基、2-乙氧基乙基、2-甲氧基丙基、2-羟基丙基、4-羟基哌啶基和3-甲氧基吡咯烷基以及下式:



[0219] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, X^1 为-O-或-N(H)-; X^2 不存在;下标m为1;以及-(L)-为任选取代的选自以下的基团: C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基或 C_{2-4} 亚炔基。

[0220] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, X^1 为-O-或-N(H)-; X^2 不存在;下标m为1;以及-(L)-选自- CH_2 -、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、- CH_2-CH_2 -、- $CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、- $CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2$ -或- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -。

[0221] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, X^1 为-O-;下标m为1且-(L)-为- CH_2 -或- CH_2-CH_2 -。

[0222] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, X^1 不存在; X^2 为-O-或-N(H)-;下标m为1;且-(L)-选自-C(H)₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、- CH_2-CH_2 -、- $CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、- $CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2$ -或- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -。

[0223] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, X^1 和 X^2 不存在;下标m为1;且-(L)-选自-C(H)₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、- CH_2-CH_2 -、- $CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、- $CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2$ -或- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -。

[0224] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, X^1 和 X^2 不存在;下标m为1;且-(L)-为任选取代的 C_{1-4} 杂亚烷基。

[0225] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,m为0; X^1 选自-O-和-N(H)-;且 X^2 不存在。

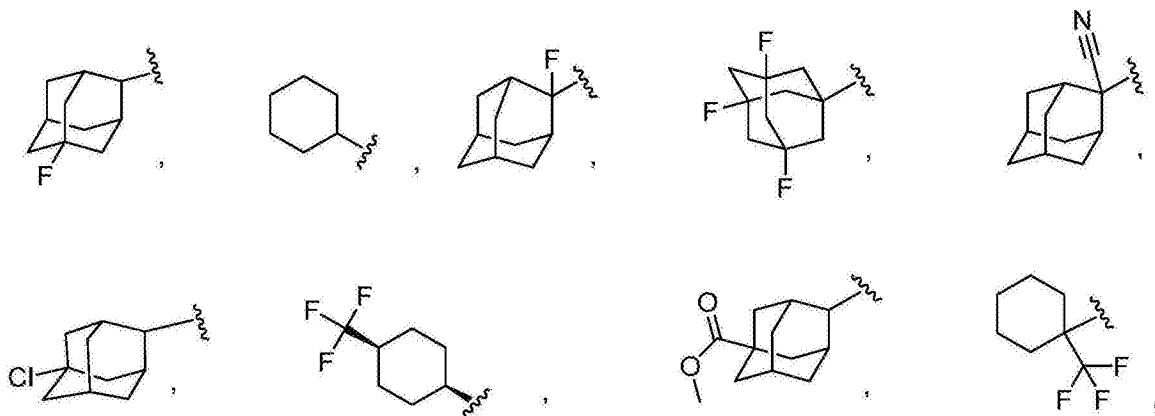
[0226] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,A为任选取代的选自以下的环:环丙烷、环

丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、金刚烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[4.1.1]辛烷、双环[3.3.1]壬烷、1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘、1,2,3,4-四氢异喹啉和苯并二氢吡喃。

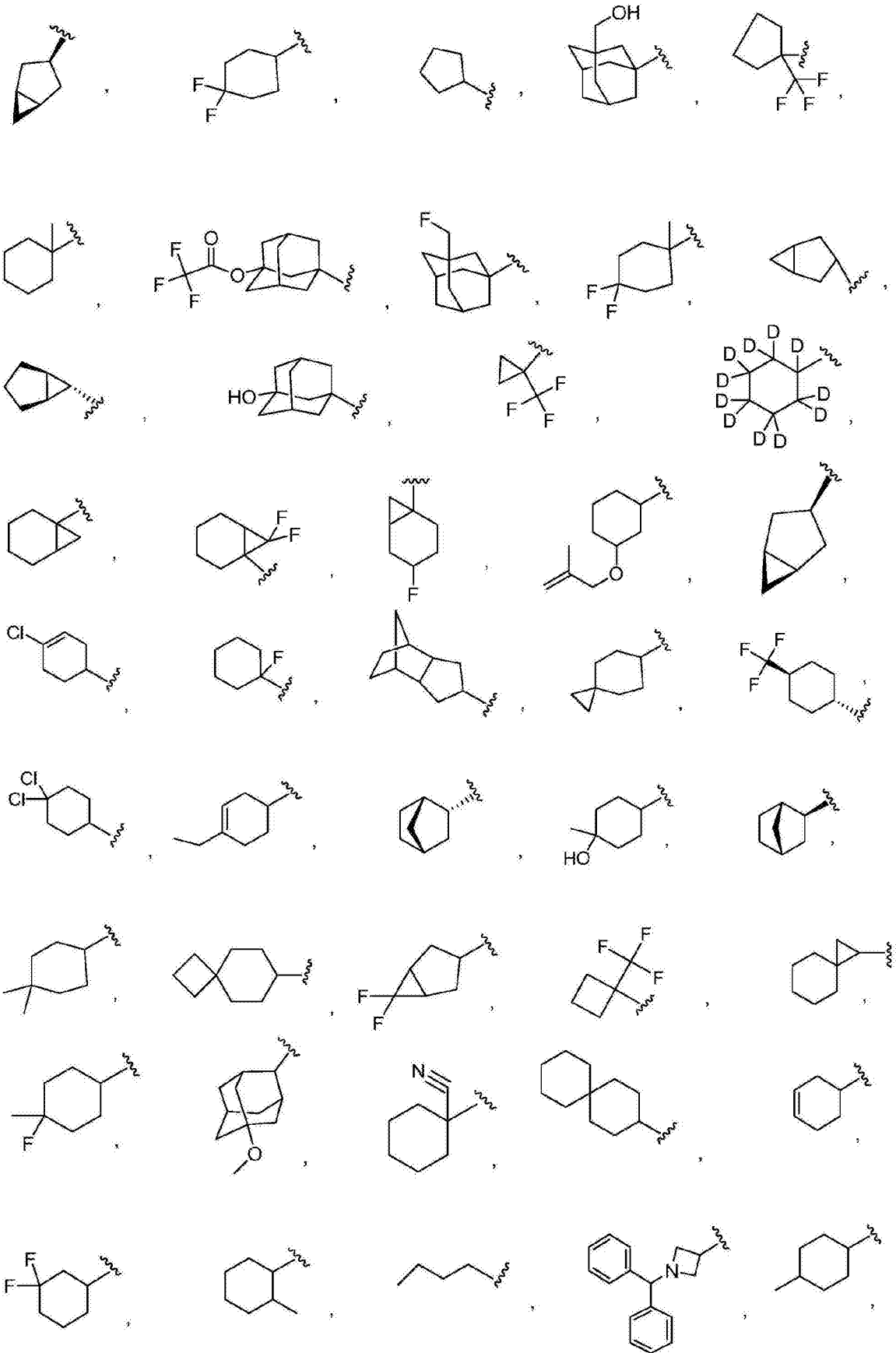
[0227] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,环A为任选取代的选自以下的环:环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、金刚烷、立方烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷哌啶基、四氢呋喃基、四氢萘基、螺[2,5]辛基、降蒎烷基、螺[3.5]壬基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、降冰片烷基、螺[4.5]癸基、双环[4.1.0]庚烷和螺[5.5]十一烷基。

[0228] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,环A-(R^A)_n选自

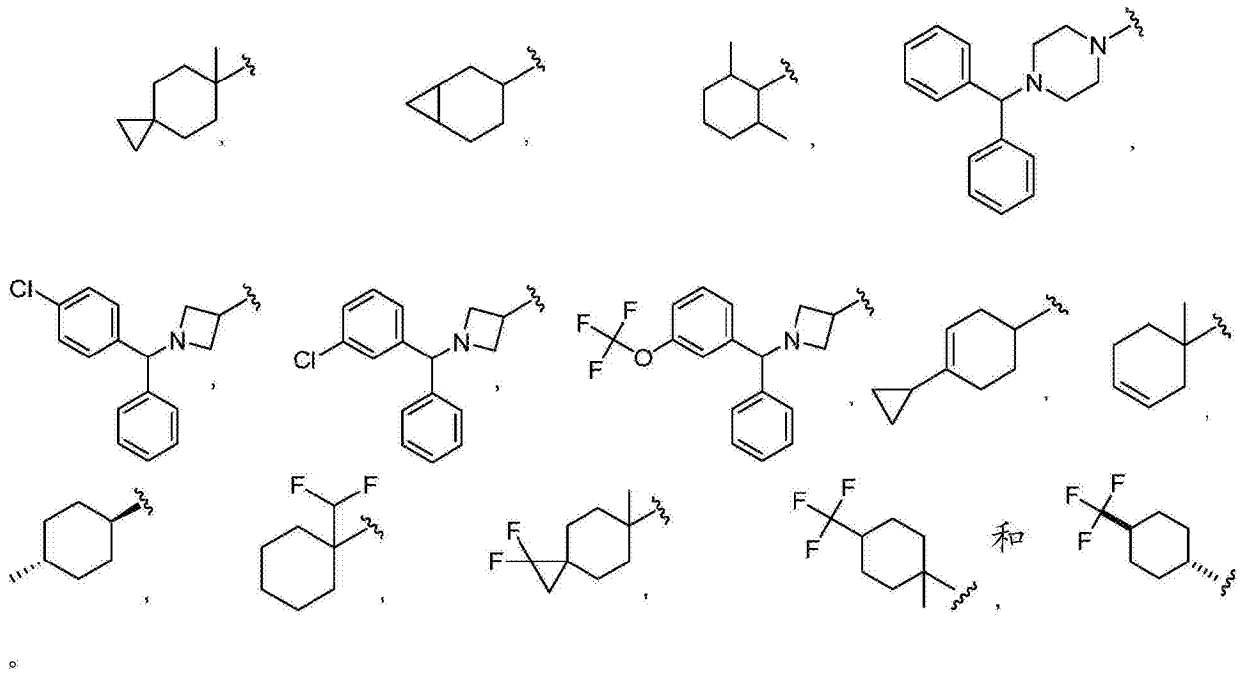
[0229]



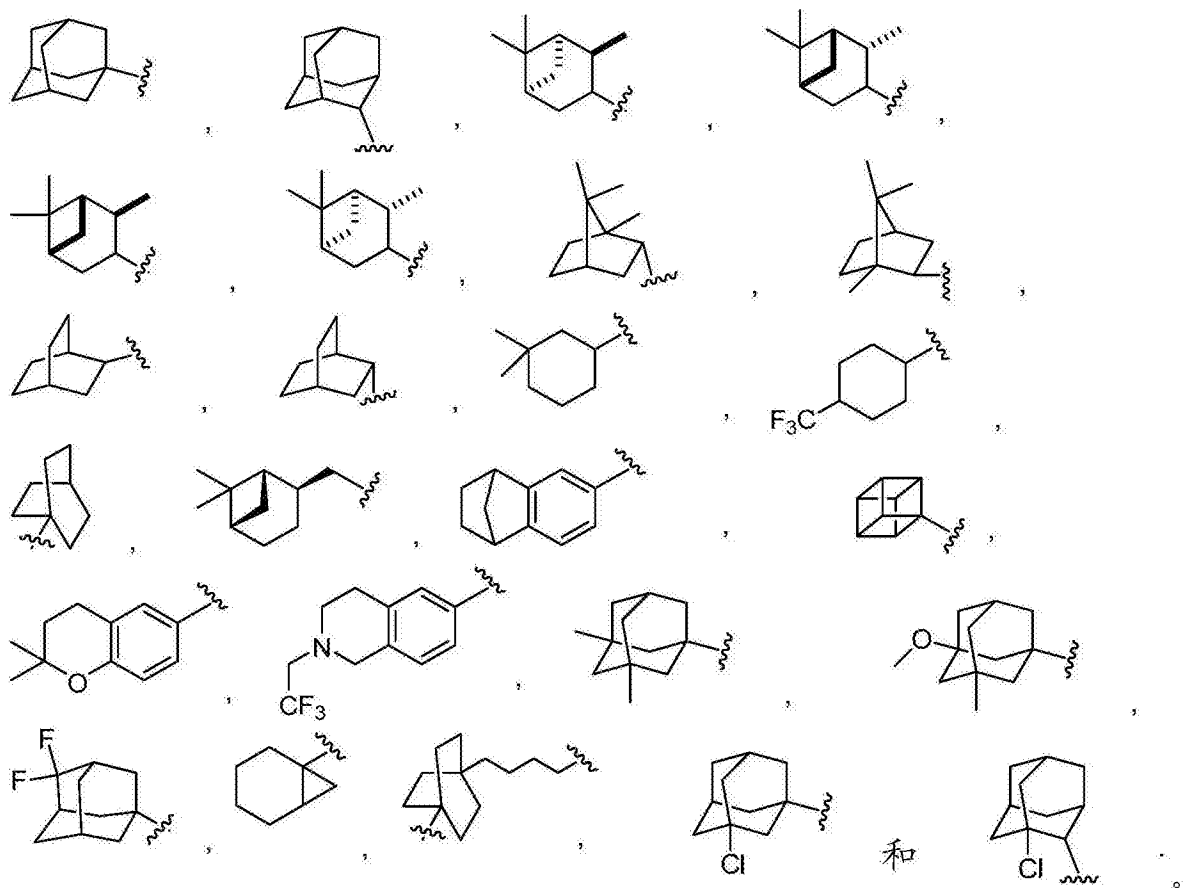
[0230]



[0231]

[0232] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,环A-(R^A)_n选自

[0233]

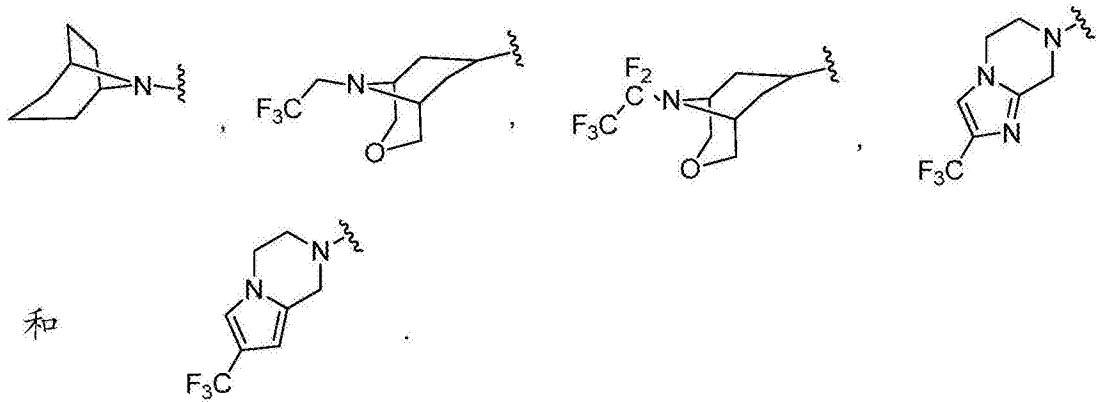


[0234] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,环A为任选取代的选自以下的环:氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、高哌啶、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]

壬烷、(1s, 4s)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷、(1R, 4S)-5-氮杂双环[2.1.1]己烷、7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]吡嗪和奎宁环。

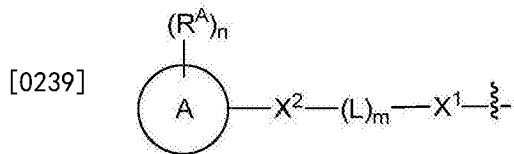
[0235] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,A选自

[0236]



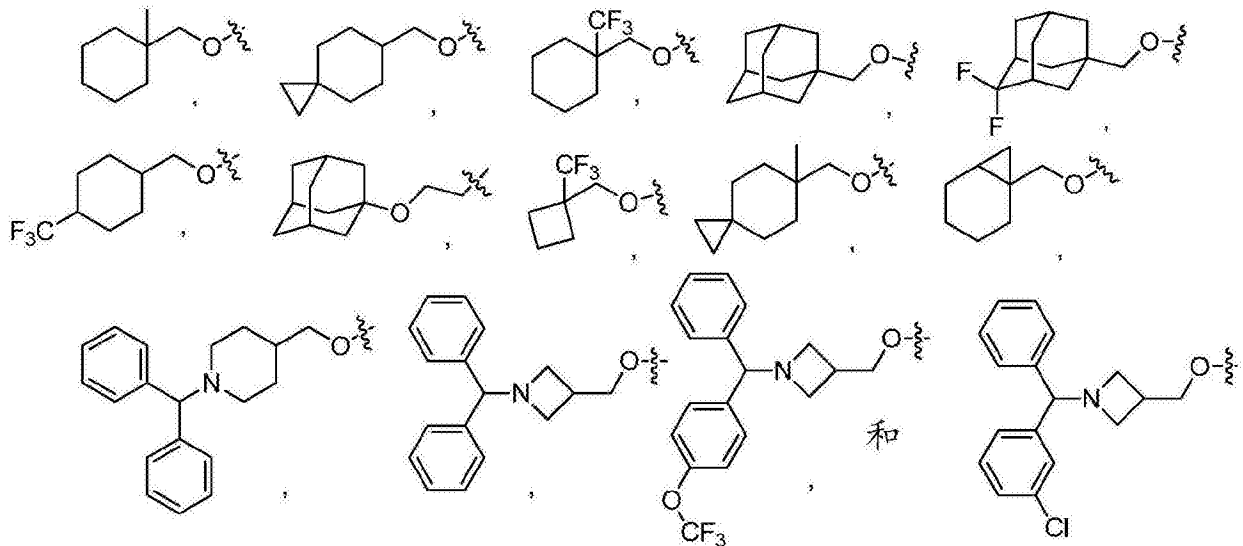
[0237] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, R^A 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{2-4} 杂环烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、 C_{1-4} 烷氧基、-C(=O)-N(R^{A1})(R^{A2})和-N(R^{A1})(R^{A2})。

[0238] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,其中基团:



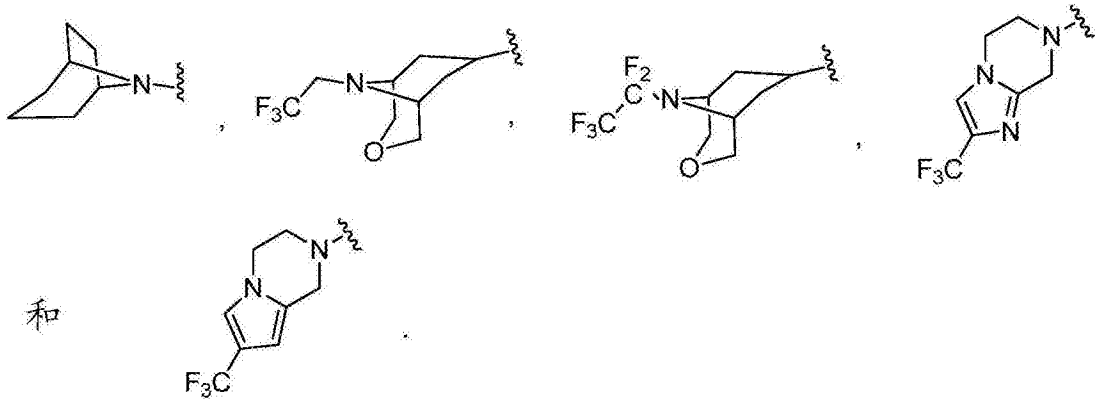
[0240] 选自

[0241]



[0242] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,环A选自

[0243]

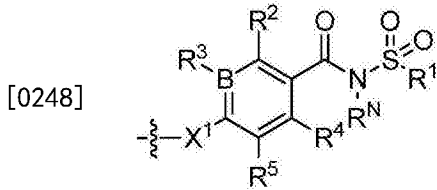


[0244] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, R^A 为甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、乙基、五氟乙基、环丙基、-F、Cl、-OH、-NH₂或-CN。

[0245] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,B为C; R^3 为H, R^2 为F、Cl、Br或I;且 R^5 为C₃₋₈环烷基,其中所述C₃₋₈环烷基任选进一步被1至3个选自以下的 R^{5a} 取代基取代:F、Cl、Br、I、-OH、=O、C₃₋₆环烷基、-CN、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

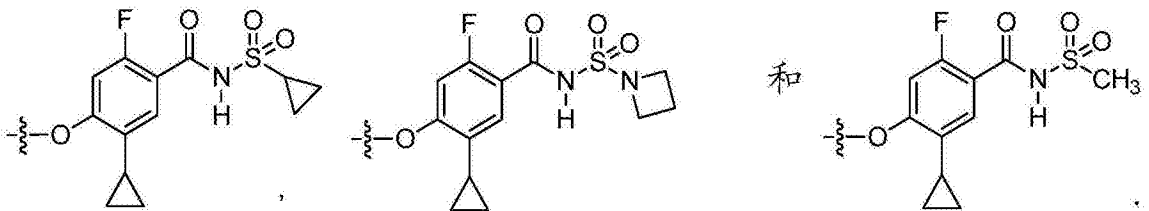
[0246] 在另一个实施方案中,在式I化合物中, R^5 为C₃₋₈环烷基。

[0247] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,基团:

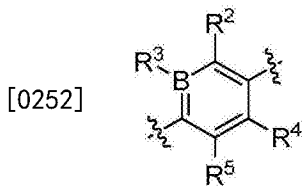


[0249] 选自

[0250]

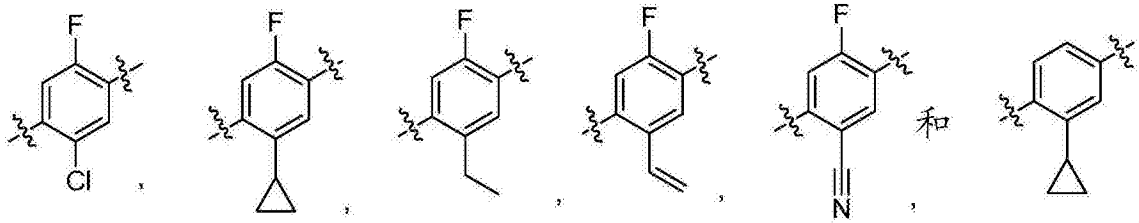


[0251] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,基团:



[0253] 选自

[0254]



[0255] 在另一个实施方案中,在式I化合物中,所述化合物选自表1中给出的化合物。

[0256] 表1

[0257]

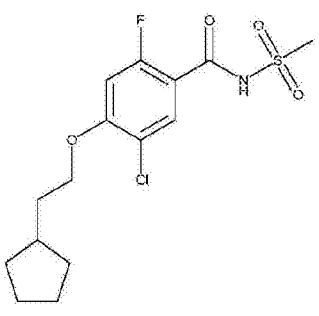
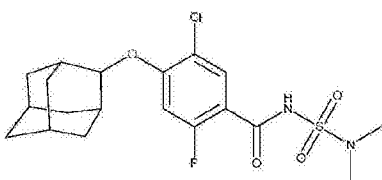
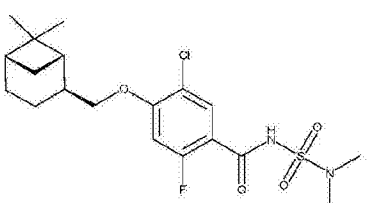
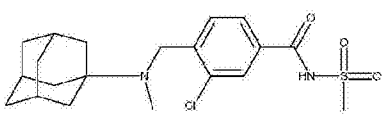
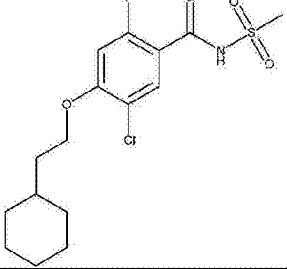
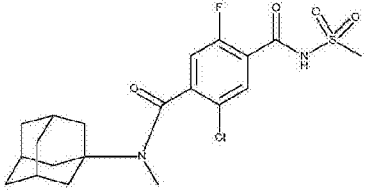
编号	结构	名称
1		3-((2,5-二氟-4-((甲基磺酰基)氨基甲酰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯
2		4-(2-环丙基乙氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
3		2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-3-基甲氧基)苯甲酰胺
4		2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)-4-((四氢呋喃基-2-基)甲氧基)苯甲酰胺
5		4-((金刚烷-1-基甲氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
6		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
7		4-(2-(2,5-二氟-4-((甲基磺酰基)氨基甲酰基)苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯
[0258] 8		5-氯-4-(((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
9		4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
10		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氧基)苯甲酰胺
11		4-(2-(金刚烷-1-基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
12		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺
13		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((外-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺
[0259] 14		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氧基)苯甲酰胺
15		5-氯-4-(2-环丙基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
16		5-氯-2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
17		4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-金刚烷-1-基氨基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
18		4-((-金刚烷-1-基甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
19		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
20		4-(2-(金刚烷-1-基)乙氧基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0260] 21		6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-甲磺酰基吡啶-3-甲酰胺
22		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺
23		5-氯-4-((-3,5-二甲基金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
24		3-氯-4-(((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
25		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺
26		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
27		N1-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-2-氯-5-氟-N4-(甲基磺酰基)对苯二甲酰胺
[0261] 28		5-氯-2-氟-4-((3-羟基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
29		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基)苯甲酰胺
30		5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
31		4-(1-(金刚烷-1-基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
32		5-氯-4-(2-环戊基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
33		4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-N,N-二甲基氮磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
[0262] 34		5-氯-4-(((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲氧基)-N,N-二甲基氮磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
35		4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基(甲基)氨基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
36		5-氯-4-(2-环己基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
37		N1-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-2-氯-5-氟-N1-甲基-N4-(甲基磺酰基)对苯二甲酰胺

编号	结构	名称
38		5-氯-2-氟-4-((3-甲氧基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
39		5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-戊基双环[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酰胺
40		5-氯-4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0263] 41		5-氯-4-(((1R,2r,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
42		5-氯-4-(2-环庚基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
43		6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-甲基磺酰基-吡啶-3-甲酰胺
44		4-(2-金刚烷基氧基甲基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
45		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-乙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
46		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-乙基-2-氟-苯甲酰胺
47		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
[0264] 48		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺
49		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
50		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
51		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-环丁基-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

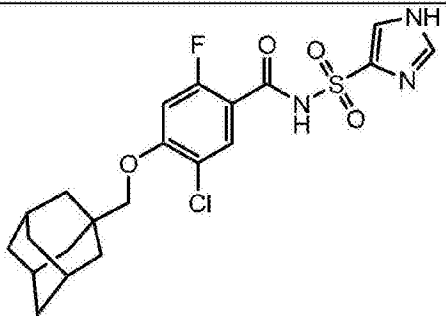
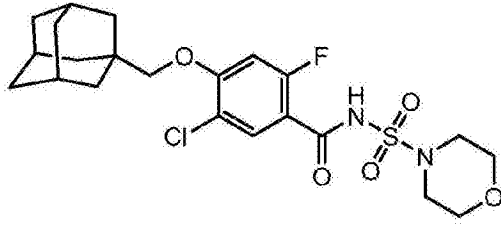
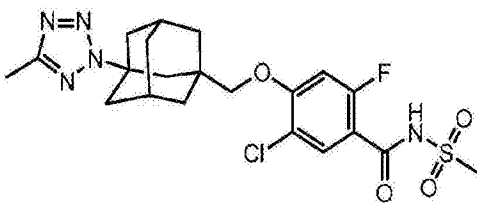
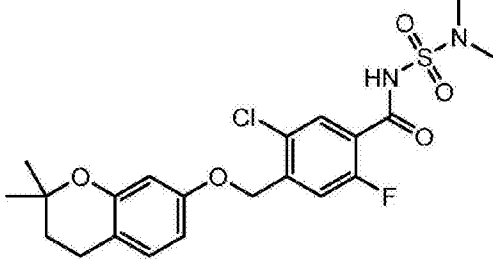
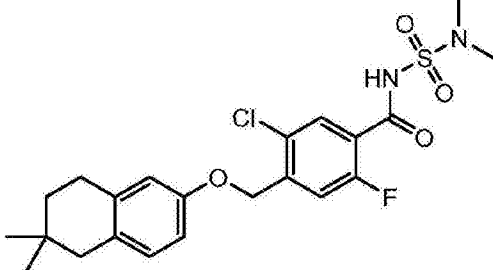
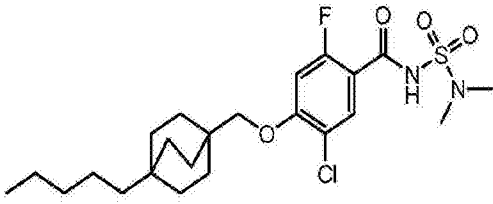
[0265]

编号	结构	名称
52		4-(2-金刚烷基氧基甲基)-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
53		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
54		5-氯-4-[[[(1R,2R,5R)-6,6-二甲基降蒎烷-2-基]甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
55		4-(2-金刚烷基甲氧基)-3-环丙基-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
56		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-甲氧基-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
57		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-[(2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基)氧基甲基]-2-氟-苯甲酰胺
58		5-氯-4-[(3,3-二甲基四氢化萘-6-基)氧基甲基]-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
59		5-氯-4-[(2,2-二甲基四氢化萘-6-基)氧基甲基]-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
60		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
61		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-溴-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0266] 62		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-甲基磺酰基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
63		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
64		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
65		5-氯-4-[(2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基)氧基甲基]-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
66		5-氯-4-[(2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基)氧基甲基]-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
67		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺
68		4-(1-金刚烷基甲氧基)-2,5-二氯-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
69		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
70		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-苯甲酰胺
71		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(1-甲基咪唑-4-基)磺酰基-苯甲酰胺
72		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺

[0267]

编号	结构	名称
73		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(1H-咪唑-4-基磺酰基)苯甲酰胺
74		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-吗啉代磺酰基-苯甲酰胺
75		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[3-(5-甲基四唑-2-基)-1-金刚烷基]甲氧基]苯甲酰胺
76		5-氯-4-[(2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基)氧基甲基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
77		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-4-[(2,2-二甲基四氢化萘-6-基)氧基甲基]-2-氟-苯甲酰胺
78		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[(1-戊基-4-双环[2.2.2]辛基)甲氧基]苯甲酰胺

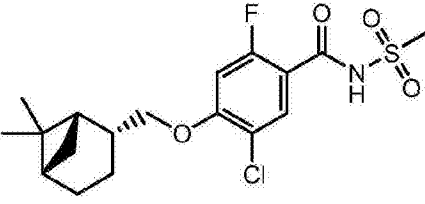
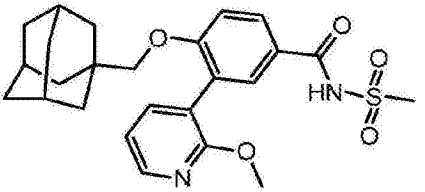
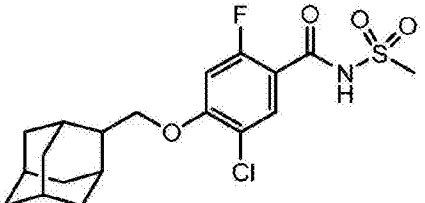
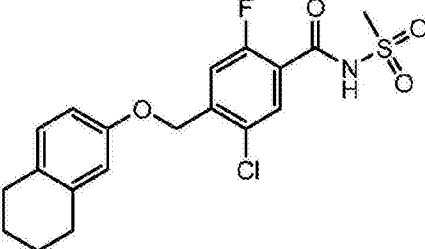
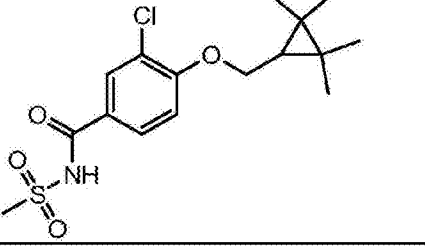
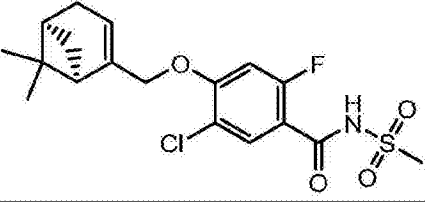
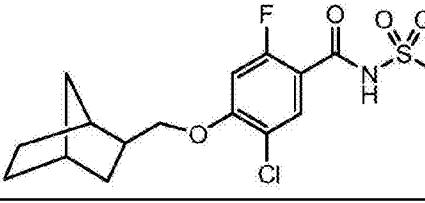
[0268]

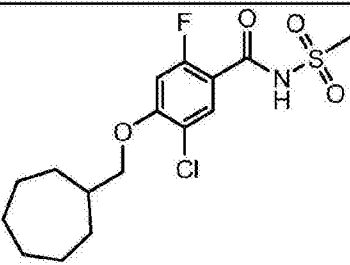
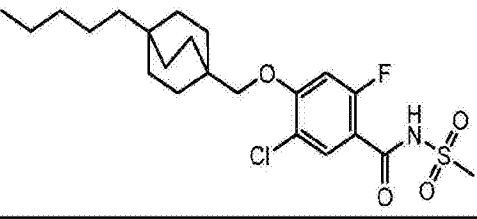
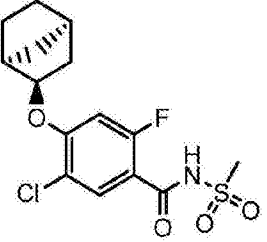
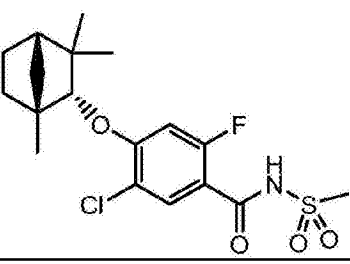
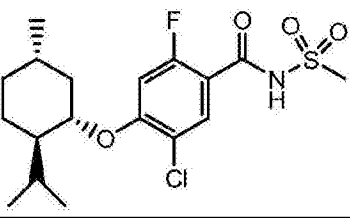
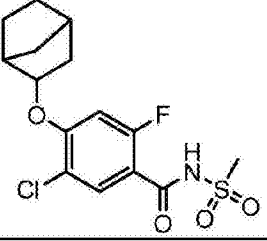
编号	结构	名称
79		5-氯-4-[(3-氯-1-金刚烷基)甲氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
80		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[(1-氟环己基)甲氧基]苯甲酰胺
81		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-(三氟甲基)环丁基]甲氧基]苯甲酰胺
[0269] 82		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环丁基]甲氧基]苯甲酰胺
83		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-4-[(3,3-二甲基四氢化萘-6-基)氧基甲基]-2-氟-苯甲酰胺
84		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-环丙基-N-(二甲基氨基磺酰基)苯甲酰胺
85		4-(1-金刚烷基氧基甲基)-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
86		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-环丙基-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
87		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺
88		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
[0270] 89		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[(3-氟-1-金刚烷基)甲氧基]苯甲酰胺
90		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]苯甲酰胺
91		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[[(1S,5R)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]甲氧基]苯甲酰胺
92		5-氯-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺

编号	结构	名称
93		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
94		5-氯-4-[[[(1S,2S,5S)-6,6-二甲基降莨烷-2-基]甲氧基]-2-氟-N-氨磺酰基-苯甲酰胺
95		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺
[0271] 96		5-氯-4-[[[(1S,2R,5S)-6,6-二甲基降莨烷-2-基]甲氧基]-N-(二甲基氨磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
97		4-(2-金刚烷基甲氧基)-5-氯-N-(二甲基氨磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
98		5-氯-N-(二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-(降冰片烷-2-基甲氧基)苯甲酰胺
99		5-氯-4-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

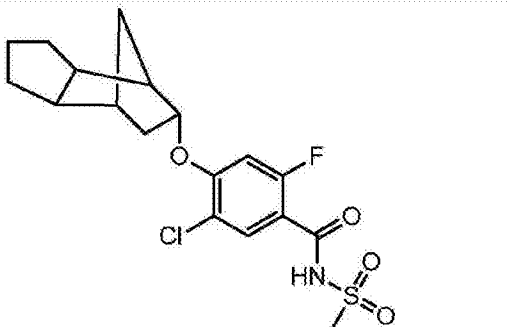
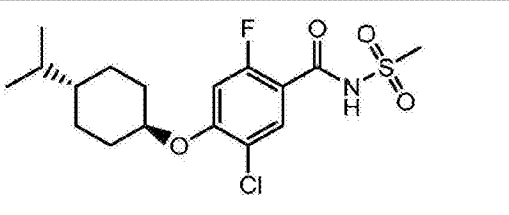
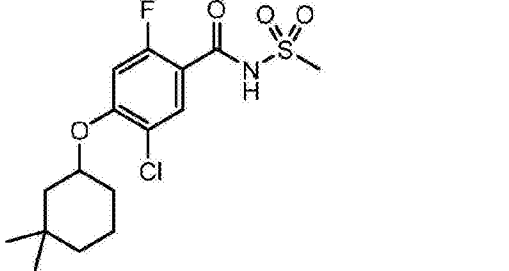
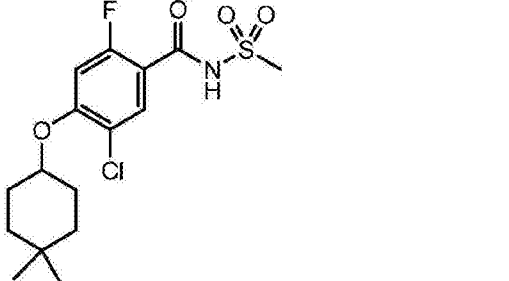
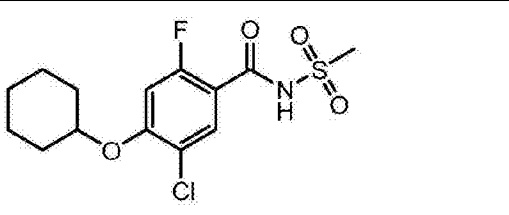
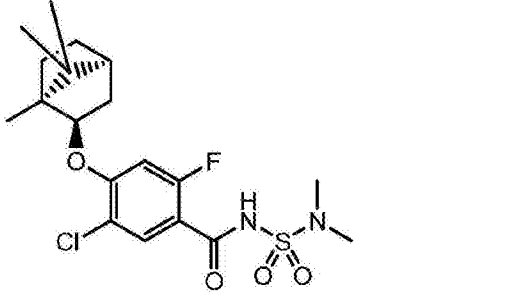
编号	结构	名称
100		5-氯-4-(环庚基甲氧基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
101		5-氯-4-(环己基甲氧基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
102		5-氯-4-(环戊基甲氧基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
[0272] 103		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酰胺
104		5-氯-4-[(3-氯-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
105		5-氯-4-(环戊基甲氧基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
106		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺

编号	结构	名称
107		5-氯-4-[[[(1S,2R,5S)-6,6-二甲基降莨烷-2-基]甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
108		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-(2-甲氧基-3-吡啶基)-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
109		4-(2-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0273] 110		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(四氢萘-6-基氧基甲基)苯甲酰胺
111		3-氯-N-甲基磺酰基-4-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]苯甲酰胺
112		5-氯-4-[[[(1S,5R)-6,6-二甲基-4-双环[3.1.1]庚-3-烯基]甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
113		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(降冰片烷-2-基甲氧基)苯甲酰胺

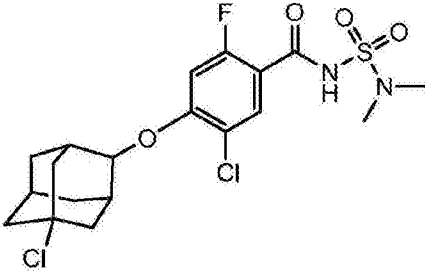
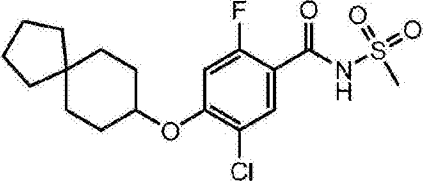
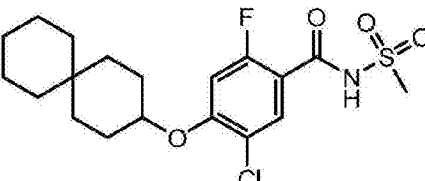
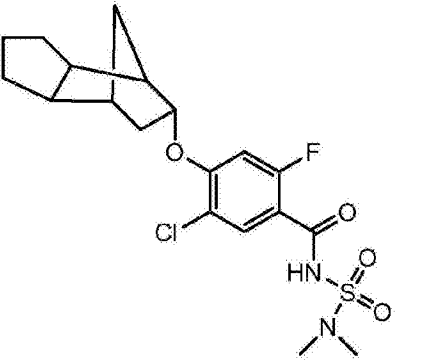
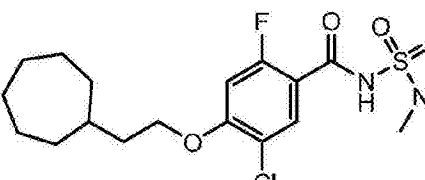
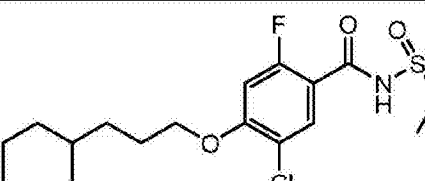
编号	结构	名称
114		5-氯-4-(环庚基甲氧基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
115		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1-戊基-4-双环[2.2.2]辛基)甲氧基]苯甲酰胺
116		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1S,2R,4R)-降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺
117		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1R,2R,4S)-1,3,3-三甲基降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺
118		5-氯-2-氟-4-[(1S,2R,5S)-2-异丙基-5-甲基-环己氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
119		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-降冰片烷-2-基氧基-苯甲酰胺

[0274]

[0275]

编号	结构	名称
120		
121		5-氯-2-氟-4-(4-异丙基环己氧基)-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
122		5-氯-4-(3,3-二甲基环己氧基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
123		5-氯-4-(4,4-二甲基环己氧基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
124		5-氯-4-(环己氧基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
125		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[(1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺

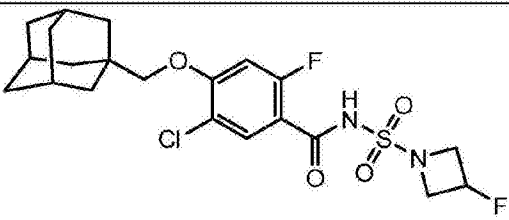
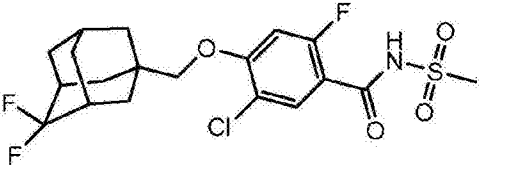
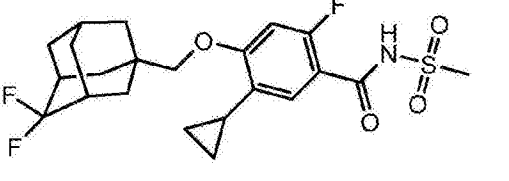
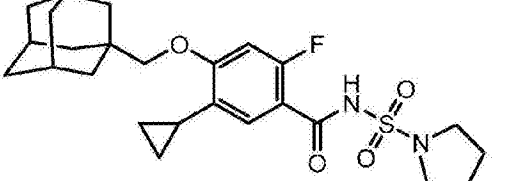
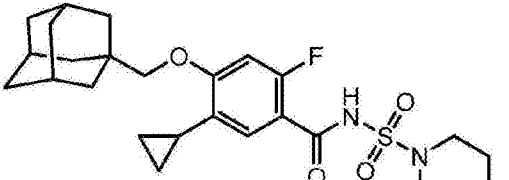
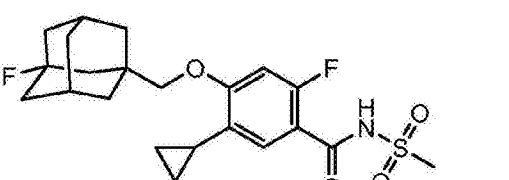
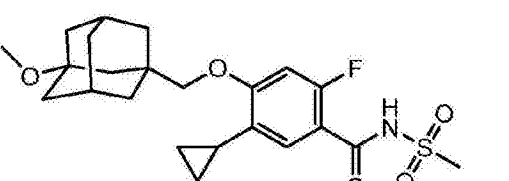
编号	结构	名称
126		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[4-(三氟甲基)环己氧基]苯甲酰胺
127		5-氯-4-(2-环己基乙氧基)-N-(二甲基氨磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
128		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[4-(三氟甲基)环己氧基]苯甲酰胺
[0276] 129		5-氯-4-[(5-氯-2-金刚烷基)氧基]-N-(二甲基氨磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
130		5-氯-4-(2-环戊基乙氧基)-N-(二甲基氨磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
131		5-氯-N-(二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-(4-异丙基环己氧基)苯甲酰胺

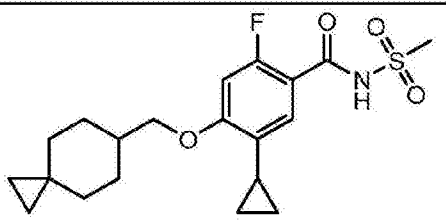
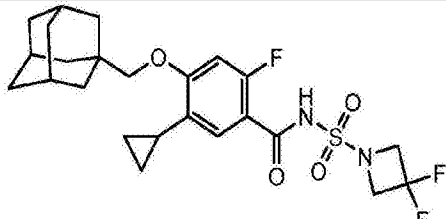
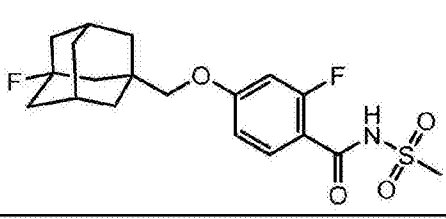
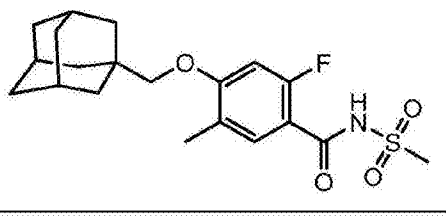
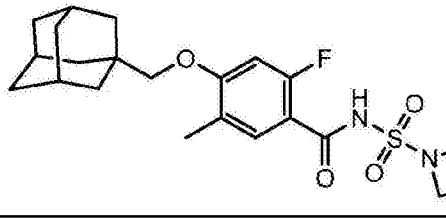
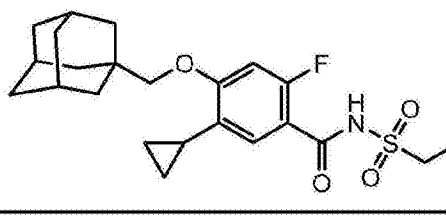
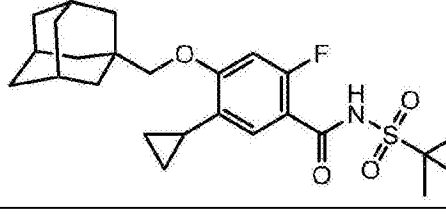
编号	结构	名称
132		5-氯-4-[(5-氯-2-金刚烷基)氧基]-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
133		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-螺[4.5]癸-8-基氧基-苯甲酰胺
134		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-螺[5.5]十一烷-3-基氧基-苯甲酰胺
[0277]		
135		
136		5-氯-4-(2-环庚基乙氧基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
137		5-氯-4-(3-环己基丙氧基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺

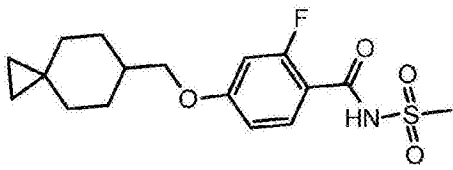
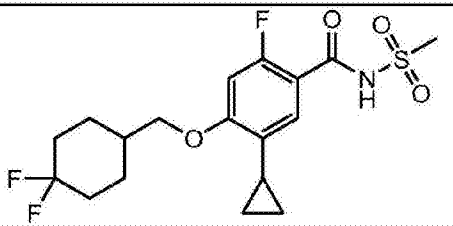
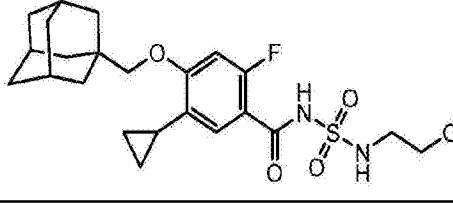
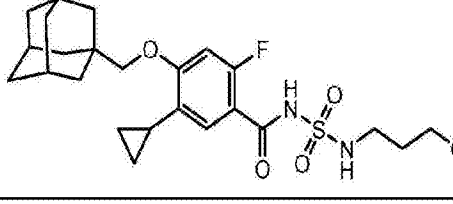
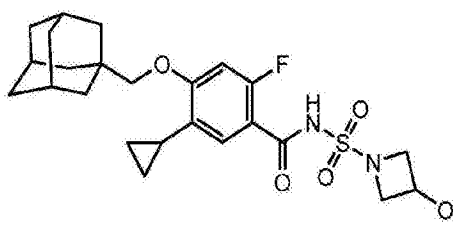
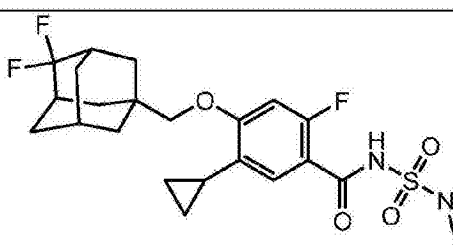
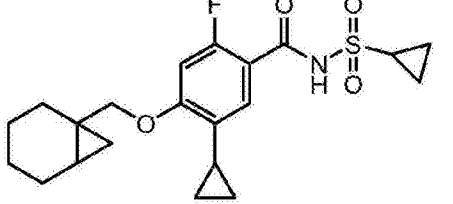
编号	结构	名称
138		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[4-(三氟甲基)环己氧基]苯甲酰胺
139		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-螺[5.5]十一烷-3-基氧基-苯甲酰胺
140		5-氯-4-(2-环丁基乙氧基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
[0278] 141		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-螺[4.5]癸-8-基氧基-苯甲酰胺
142		5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-[4-(三氟甲基)环己氧基]苯甲酰胺
143		5-氯-4-(3-环戊基丙氧基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
144		4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]-5-氯-N-(二甲基氨基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺

编号	结构	名称
145		
146		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
147		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]磺酰基-苯甲酰胺
148		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
149		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]磺酰基-苯甲酰胺
150		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺

[0279]

编号	结构	名称
151		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氟-2-氯-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
152		5-氟-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氯-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
153		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0280] 154		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-吡咯烷-1-基磺酰基-苯甲酰胺
155		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-吗啉代磺酰基-苯甲酰胺
156		5-环丙基-2-氟-4-[(3-氟-1-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
157		5-环丙基-2-氟-4-[(3-甲氧基-1-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
158		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
159		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
160		2-氟-4-[(3-氟-1-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0281] 161		4-(1-金刚烷基甲氧基)-2-氟-5-甲基-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
162		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-甲基-苯甲酰胺
163		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-乙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
164		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-叔丁基磺酰基-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺

编号	结构	名称
165		2-氟-N-甲基磺酰基-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
166		5-环丙基-4-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
167		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基氨基磺酰基)苯甲酰胺
168		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-羟基丙基氨基磺酰基)苯甲酰胺
169		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
170		氮杂环丁烷-1-磺酰基-5-环丙基-4-(4,4-二氟-金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-苯甲酰胺
171		环丙烷磺酰基-4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺

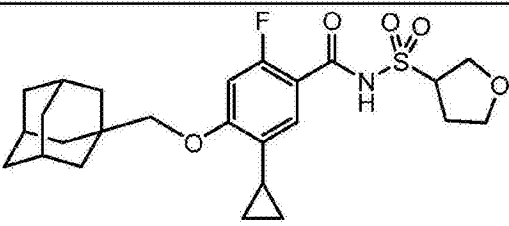
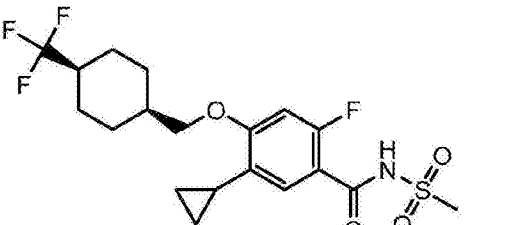
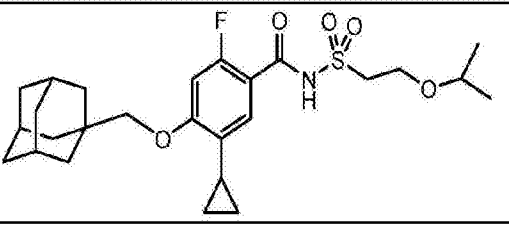
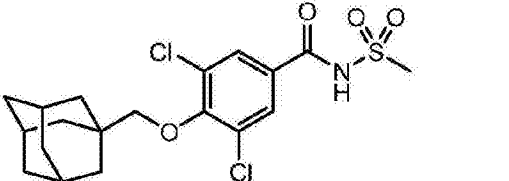
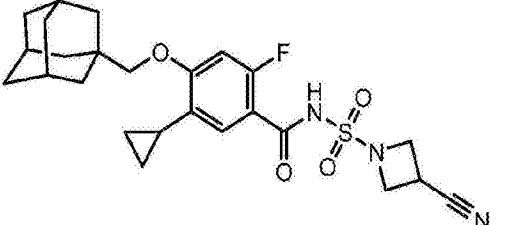
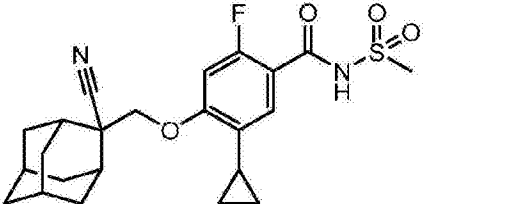
[0282]

编号	结构	名称
172		反式-2-氟-4-[(5-氟-2-金刚烷基)氧基]-5-甲基-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
173		顺式-5-氟-2-氟-4-[(5-氟-2-金刚烷基)氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
174		6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-(2-羟基乙基磺酰基)吡啶-3-甲酰胺
[0283] 175		4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
176		5-氟-2-氟-4-[(2-氟-2-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
177		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺
178		6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-(甲基氨磺酰基)吡啶-3-甲酰胺

编号	结构	名称
179		4-(2-金刚烷基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
180		4-(2-金刚烷基)-3-氯-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
181		5-环丙基-2-氟-4-[(2-氟-2-金刚烷基)甲氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0284] 182		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(3,5,7-三氟-1-金刚烷基)甲氧基]苯甲酰胺
183		5-氯-N-甲基磺酰基-6-[(3,5,7-三氟-1-金刚烷基)甲氧基]吡啶-3-甲酰胺
184		4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
185		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺

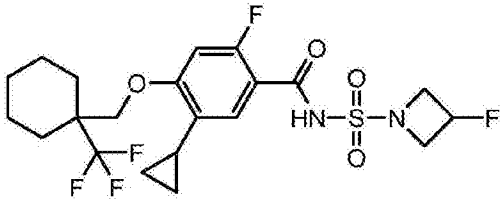
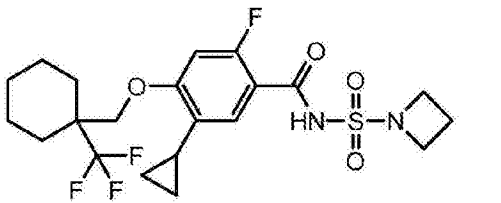
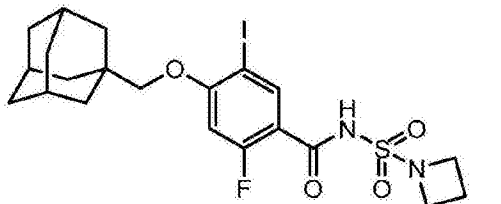
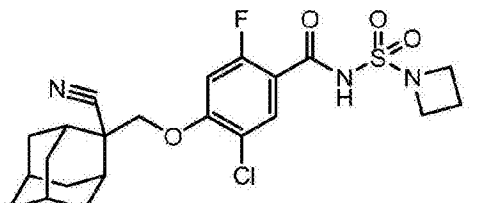
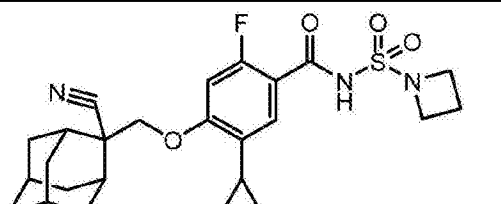
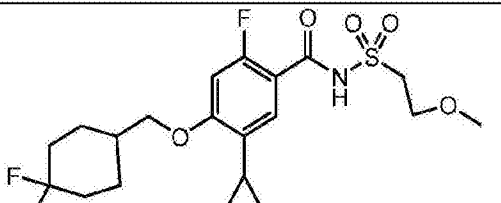
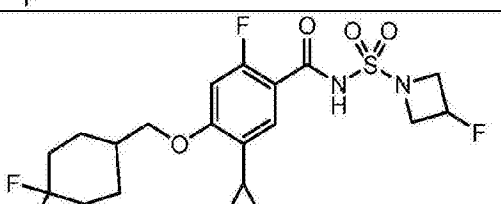
编号	结构	名称
186		4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
187		5-氟-4-[(2-氰基-2-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
188		5-氟-4-[(2-氰基-2-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0285] 189		5-氟-4-[(2-氰基-2-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
190		4-(2-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
191		4-(2-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
192		4-(2-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
193		4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺
194		4-[2-金刚烷基(羟基)甲基]-3-氯-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
195		4-(1-金刚烷基甲氧基)-2-氟-5-碘-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0286] 196		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-(2-乙氧基乙基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
197		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-甲氧基丙基磺酰基)苯甲酰胺
198		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(3,5,7-三氟-1-金刚烷基)甲氧基]苯甲酰胺
199		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-四氢吡喃-4-基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
200		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-四氢呋喃基-3-基磺酰基-苯甲酰胺
201	 (相对-顺式)	顺式-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
[0287] 202		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-异丙氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
203		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3,5-二氯-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
204		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
205		4-[(2-氰基-2-金刚烷基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
206		4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]磺酰基-苯甲酰胺
207		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(1-羟基乙基)苯甲酰胺
208		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
[0288] 209		反式-4-[(5-氯-2-金刚烷基)氧基]-5-环丙基-2-氟-N-吗啉代磺酰基-苯甲酰胺
210		4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
211		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-环丁基磺酰基-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
212		4-[[1-(1R,5S)-3-双环[3.1.0]己基]氧基]-5-氯-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
213		4-[[[(1R,5S)-3-双环[3.1.0]己基]氧基]-5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
214		4-[[[(1R,5S)-3-双环[3.1.0]己基]氧基]-5-氯-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
215		4-(1-金刚烷基甲氧基)-2-氟-N-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺
[0289] 216		4-[(2-氟基-2-金刚烷基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-(甲基氨基磺酰基)苯甲酰胺
217		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
218		4-(1-金刚烷基氧基甲基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-苯甲酰胺
219		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(3,5,7-三氟-1-金刚烷基)甲氧基]苯甲酰胺

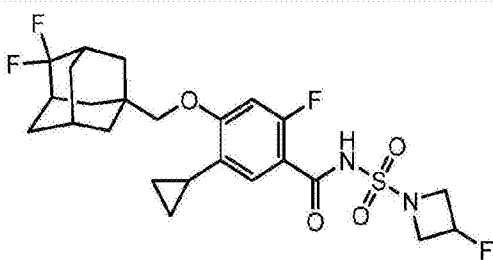
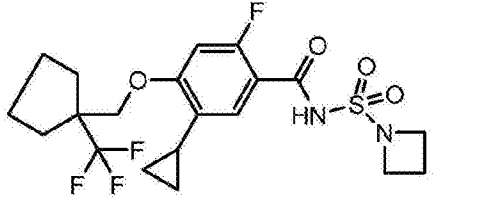
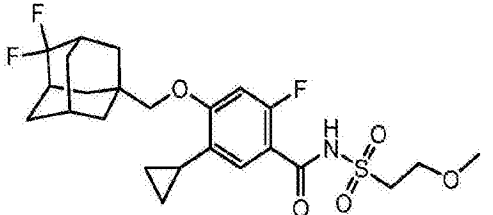
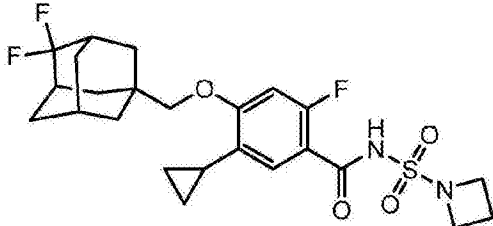
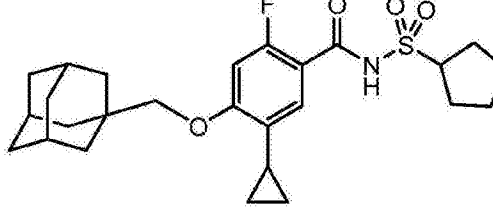
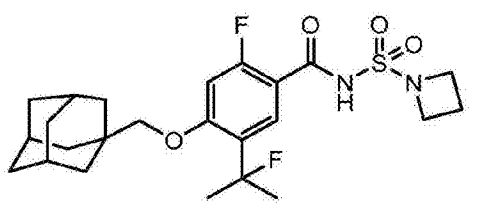
编号	结构	名称
220		5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-4-[[1-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
221		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
222		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-碘-苯甲酰胺
[0290] 223		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-[(2-氰基-2-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
224		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-[(2-氰基-2-金刚烷基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
225		5-环丙基-4-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
226		5-环丙基-4-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
227		5-乙酰基-4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-苯甲酰胺
228		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酰胺
229		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基磺酰基)苯甲酰胺
[0291] 230		5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)-4-[[1-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
231		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
232		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[[3-(羟基甲基)-1-金刚烷基]甲氧基]苯甲酰胺
233		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[[3,5,7-三氟-1-金刚烷基]甲氧基]苯甲酰胺

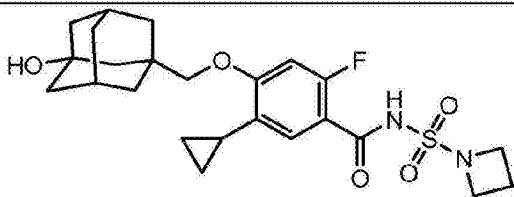
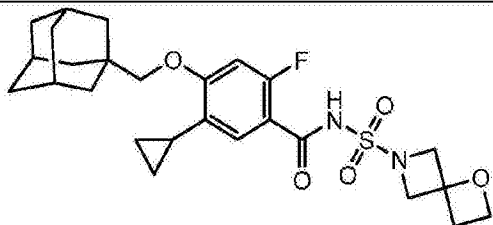
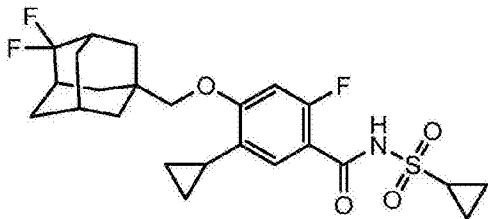
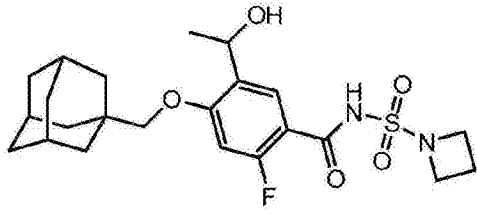
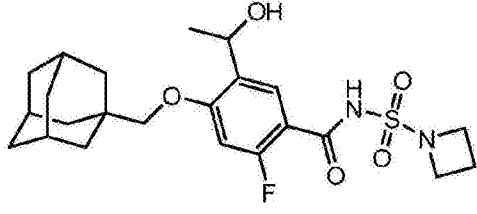
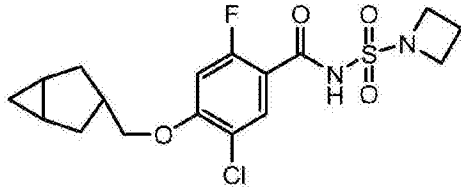
编号	结构	名称
234		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环戊基]甲氧基]苯甲酰胺
235		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(1-甲基环己基)甲氧基]苯甲酰胺
236		[3-[[4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基氨基甲酰基)-2-环丙基-5-氟-苯氧基]甲基]-1-金刚烷基] 2,2,2-三氟乙酸酯
[0292] 237		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基磺酰基)苯甲酰胺
238		5-环丙基-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)-4-[[1-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
239		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(3,3-二甲基环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
240		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[[3-(氟甲基)-1-金刚烷基]甲氧基]苯甲酰胺

编号	结构	名称
241		5-环丙基-4-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
242		4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
243		4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
[0293] 244		4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
245		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-[(4,4-二氟-1-甲基-环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
246		N-(氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-甲基-环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
247		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-甲基-环己基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

[0294]

编号	结构	名称
248		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
249		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环戊基]甲氧基]苯甲酰胺
250		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
251		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
252		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-四氢呋喃-3-基磺酰基-苯甲酰胺
253		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(1-氟-1-甲基-乙基)苯甲酰胺

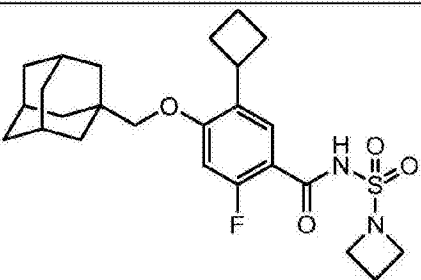
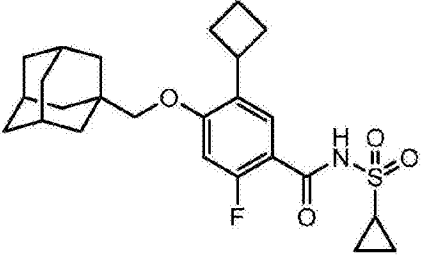
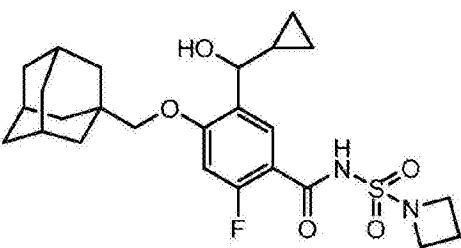
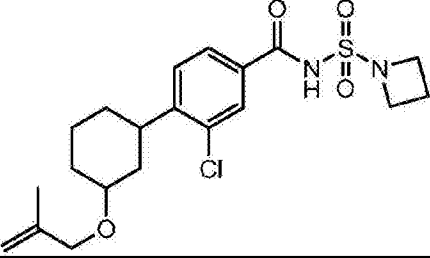
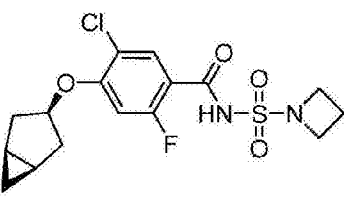
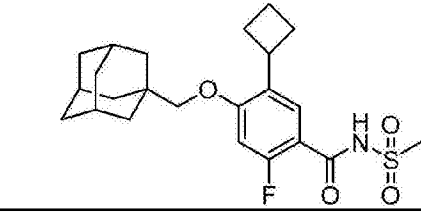
编号	结构	名称
254		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-四氢呋喃-3-基磺酰基-苯甲酰胺
	单一异构体	
255		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-甲基-环己基)甲氧基]-2-氟-N-(甲基氨基磺酰基)苯甲酰胺
[0295] 256		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-甲基-环己基)甲氧基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
257		4-(3-双环[3.1.0]己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
258		4-(3-双环[3.1.0]己基甲氧基)-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
259		4-[[1R,5S]-6-双环[3.1.0]己基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
260		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(3-羟基-1-金刚烷基)甲氧基]苯甲酰胺
261		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基磺酰基)苯甲酰胺
262		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-[(4,4-二氟-1-金刚烷基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
263		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(1-羟基乙基)苯甲酰胺 单一异构体
264		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(1-羟基乙基)苯甲酰胺 单一异构体
265		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(3-双环[3.1.0]己基甲氧基)-5-氯-2-氟-苯甲酰胺

[0296]

编号	结构	名称
266		4-(3-双环[3.1.0]己基甲氧基)-5-氯-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
267		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酰胺
268		5-氯-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-十一氘环己基)甲氧基]苯甲酰胺
269		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(降萘烷-1-基甲氧基)苯甲酰胺
270		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-(降萘烷-1-基甲氧基)苯甲酰胺
271		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(4-氟降萘烷-1-基)甲氧基]苯甲酰胺

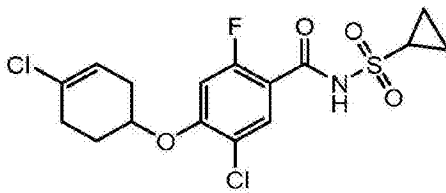
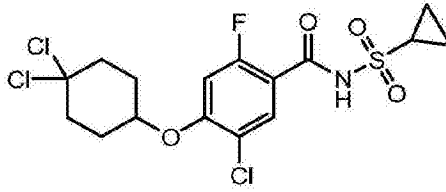
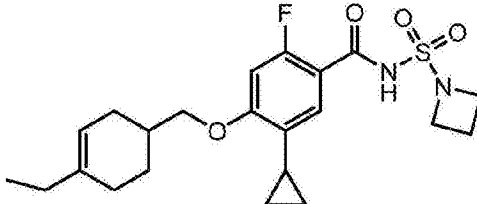
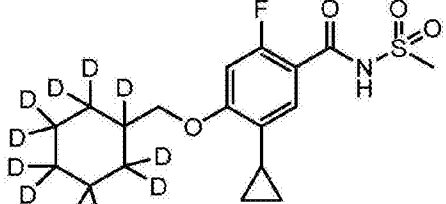
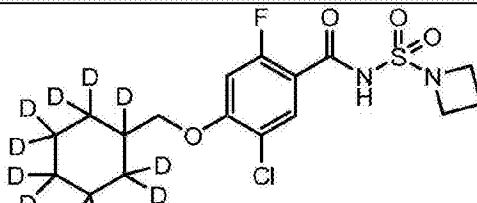
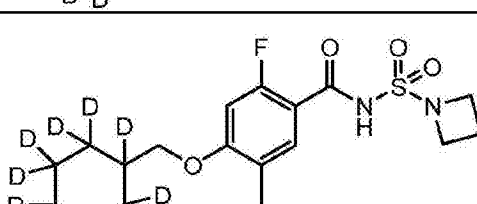
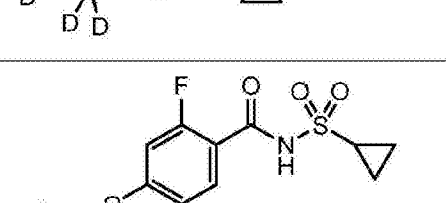
[0297]

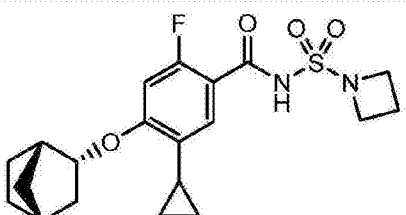
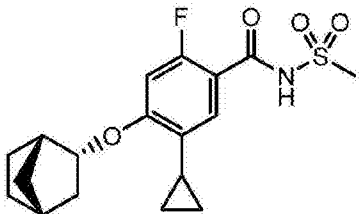
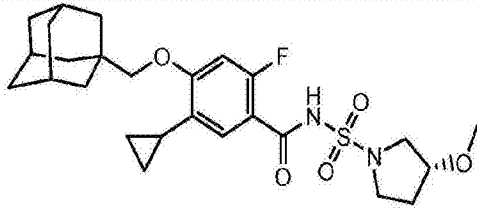
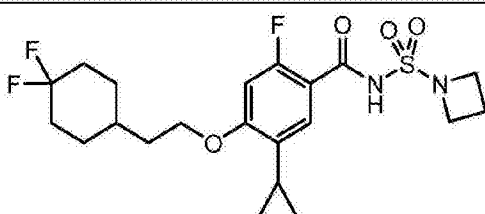
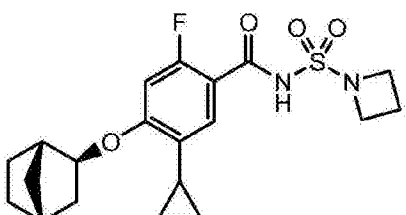
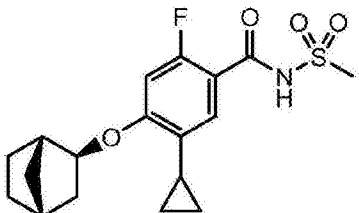
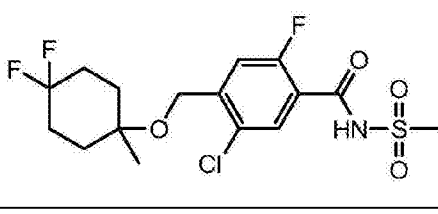
编号	结构	名称
272		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丁基-2-氟-苯甲酰胺
273		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丁基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
274		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-[环丙基(羟基)甲基]-2-氟-苯甲酰胺
275		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-氯-4-[3-(2-甲基烯丙基氧基)环己基]苯甲酰胺
276		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺
277		

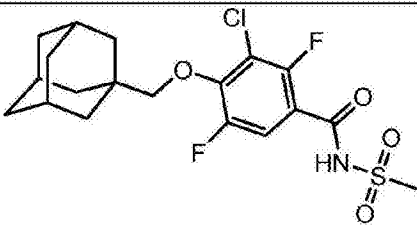
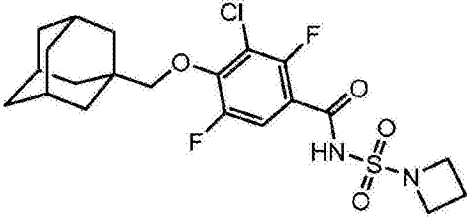
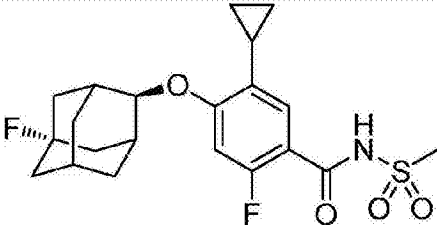
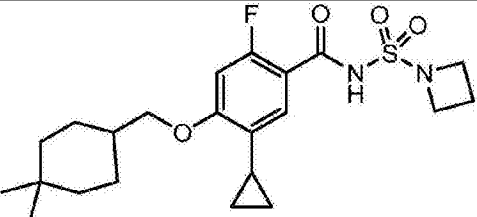
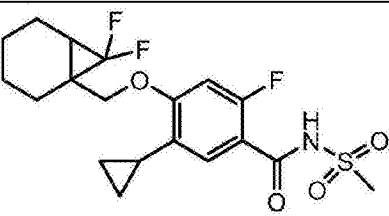
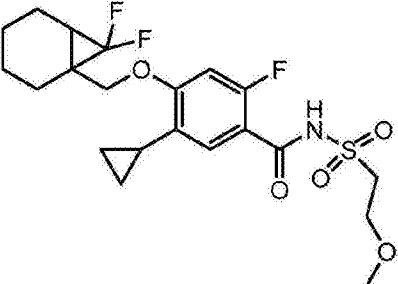
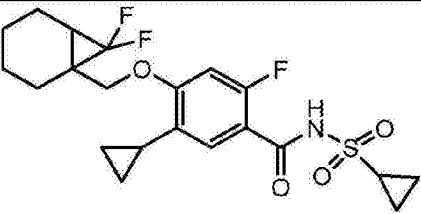
[0298]

编号	结构	名称
278		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(4-氯环己-3-烯基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺
279		
280		6-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-吡啶-3-甲酰胺
[0299] 281		6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)吡啶-3-甲酰胺
282		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(1-氟环己基)甲氧基]苯甲酰胺
283		反式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-[(5-氯-2-金刚烷基)氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
284		5-环丙基-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)-4-(降萘烷-1-基甲氧基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
285		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-[(4-羟基-1-哌啶基)磺酰基]苯甲酰胺
286		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
287		2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
[0300] 288		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
289		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
290		5-环丙基-4-[(4,4-二氟-1-甲基-环己基)甲氧基]-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-苯甲酰胺
291		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[4-(三氟甲基)环己氧基]苯甲酰胺 单一异构体

编号	结构	名称
292		5-氯-4-(4-氯环己-3-烯-1-基)氧基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
293		5-氯-N-环丙基磺酰基-4-(4,4-二氯环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
294		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(4-乙基环己-3-烯-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
[0301] 295		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-十一氘环己基)甲氧基]苯甲酰胺
296		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-[(1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-十一氘环己基)甲氧基]苯甲酰胺
297		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-十一氘环己基)甲氧基]苯甲酰胺
298		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[(1S,2R,4R)-降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
299		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(1S,2R,4R)-降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺
300		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1S,2R,4R)-降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺
301		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]磺酰基-苯甲酰胺
[0302] 302		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[2-(4,4-二氟环己基)乙氧基]-2-氟-苯甲酰胺
303		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(1S,2S,4R)-降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺
304		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[(1S,2S,4R)-降冰片烷-2-基]氧基-苯甲酰胺
305		5-氟-4-[(4,4-二氟-1-甲基-环己氧基)甲基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
306		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-氯-2,5-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
307		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-氯-2,5-二氟-苯甲酰胺
308		5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0303] 309		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(4,4-二甲基环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
310		5-环丙基-4-[(7,7-二氟降萘烷-1-基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
311		5-环丙基-4-[(7,7-二氟降萘烷-1-基)甲氧基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺
312		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-[(7,7-二氟降萘烷-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺

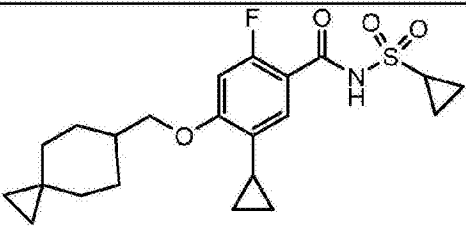
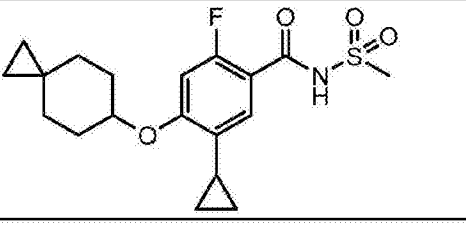
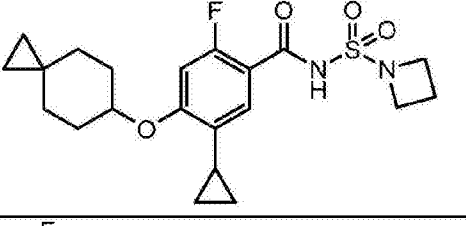
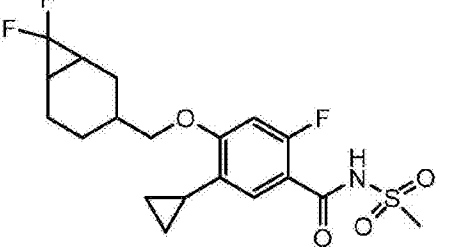
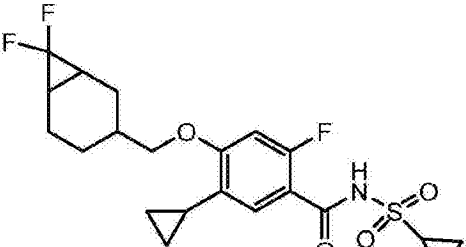
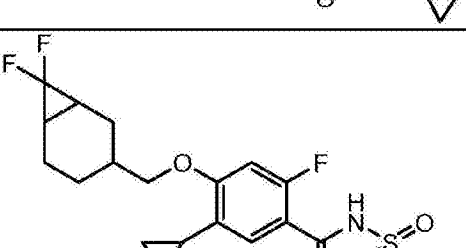
编号	结构	名称
313		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(7,7-二氟降萆烷-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
314		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺
315		5-氯-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
[0304] 316		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
317		5-氯-N-环丙基磺酰基-4-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
318		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-乙烯基-苯甲酰胺
319		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]磺酰基-苯甲酰胺

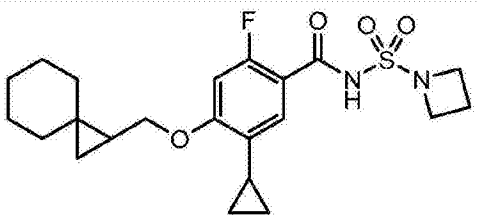
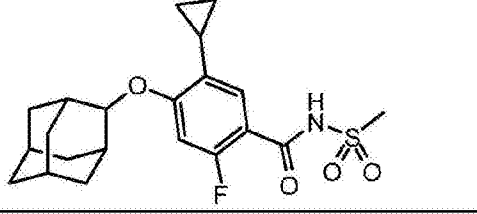
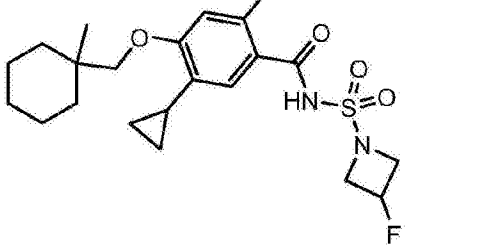
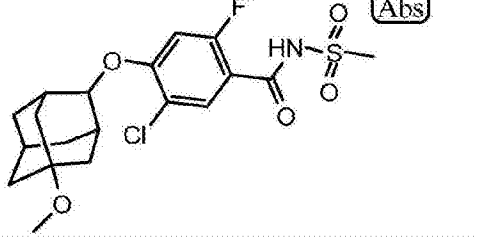
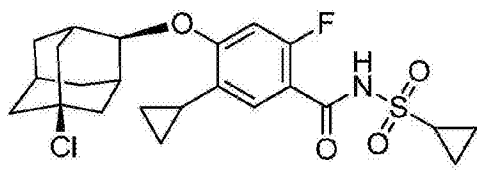
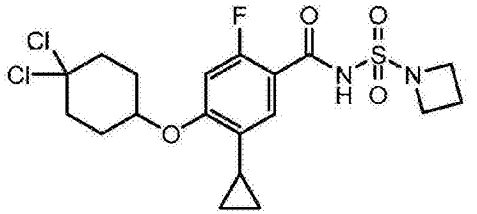
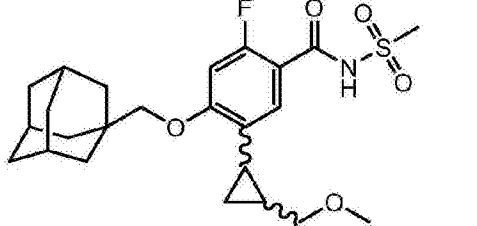
编号	结构	名称
320		4-(1-金刚烷基氧基甲基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
321		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
322		5-氯-N-环丙基磺酰基-4-[(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
[0305] 323		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2,3-二氟-苯甲酰胺
324		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-氯-5-氟-苯甲酰胺
325		4-(1-金刚烷基甲氧基)-3-氯-5-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
326		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-2,3-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
327		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酰胺
328		5-氯-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酰胺
329		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酰胺
[0306] 330		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酰胺
331		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-[(4-氟-4-甲基-环己基)甲氧基]苯甲酰胺
332		4-(2-金刚烷基氧基)-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
333		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
334		5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺
335		4-(2-金刚烷基氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
336		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(4,4-二氟环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
337		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-(4,4-二氟环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
338		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-(4,4-二氟环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
339		5-氯-N-环丙基磺酰基-4-(4,4-二氟环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
340		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-[(4-氟-4-甲基-环己基)甲氧基]苯甲酰胺

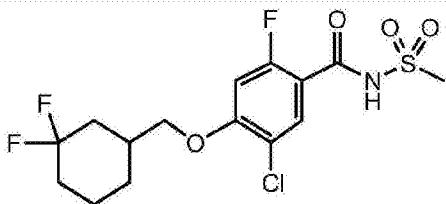
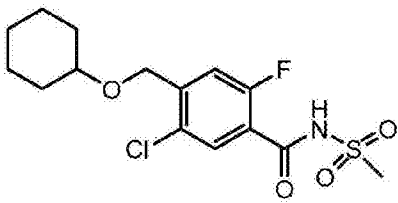
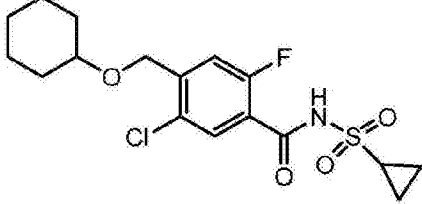
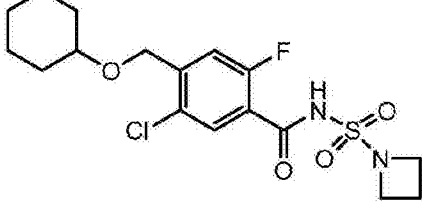
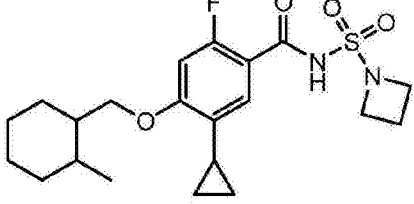
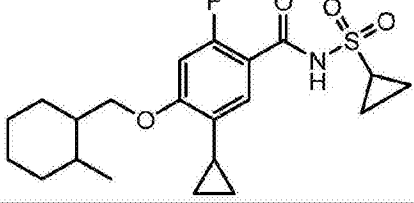
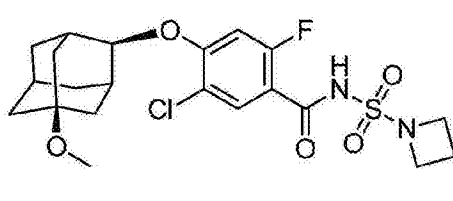
[0307]

编号	结构	名称
341		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
342		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-螺[2.5]辛-6-基氧基-苯甲酰胺
343		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-螺[2.5]辛-6-基氧基-苯甲酰胺
[0308]		
344		5-环丙基-4-[(7,7-二氟降萘烷-3-基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
345		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-[(7,7-二氟降萘烷-3-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
346		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(7,7-二氟降萘烷-3-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺

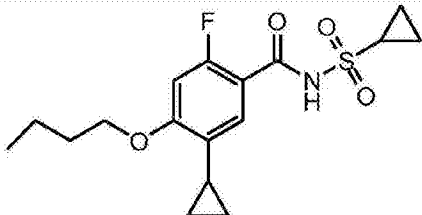
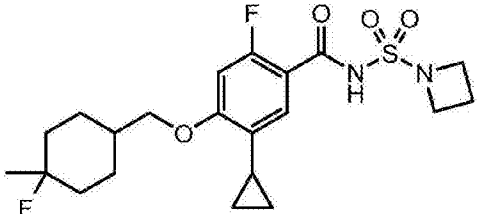
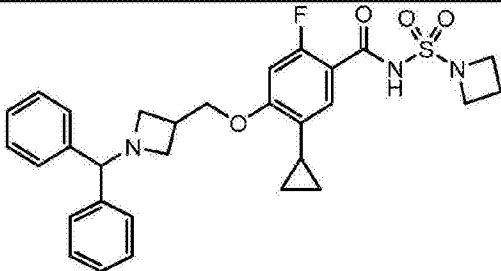
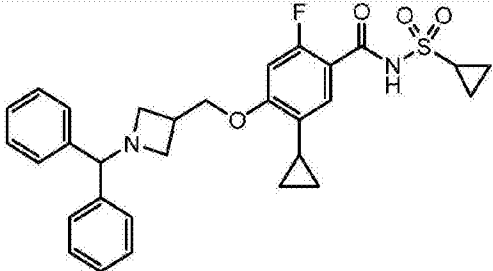
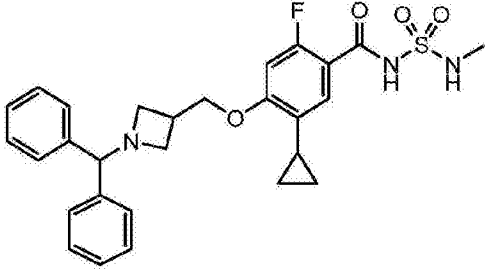
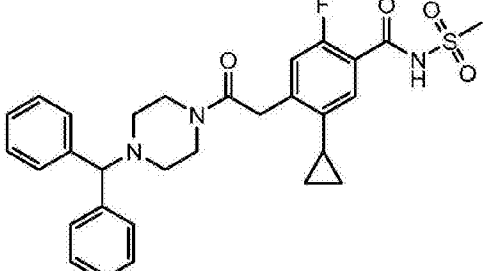
编号	结构	名称
347		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-2-基甲氧基)苯甲酰胺
348		4-(2-金刚烷基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
349		5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-4-[(1-甲基环己基)甲氧基]苯甲酰胺
[0309] 350		5-氟-2-氟-4-[(5-甲氧基-2-金刚烷基)氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
351		顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
352		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(4,4-二氯环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
353		反式-4-(1-金刚烷基甲氧基)-2-氟-5-[2-(甲氧基甲基)环丙基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
354		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-[(1-氰基环己基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
355		4-[(1-氰基环己基)甲氧基]-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
356		4-[(1-氰基环己基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0310] 357		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(3,3-二甲基环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
358		5-环丙基-4-(3,3-二甲基环己氧基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
359		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-螺[5.5]十一烷-3-基氧基-苯甲酰胺
360		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-螺[5.5]十一烷-3-基氧基-苯甲酰胺

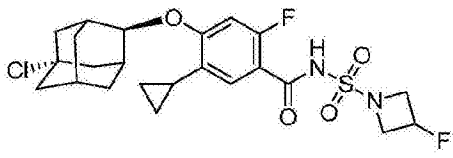
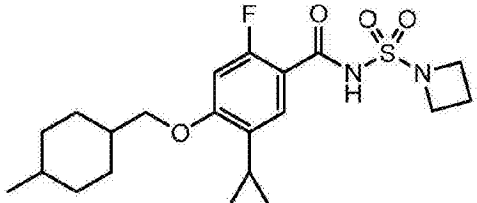
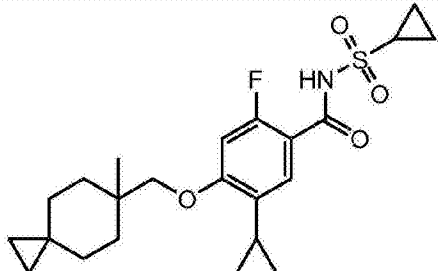
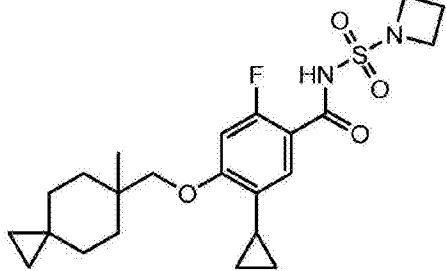
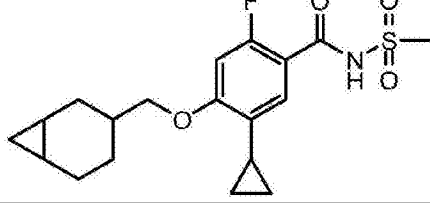
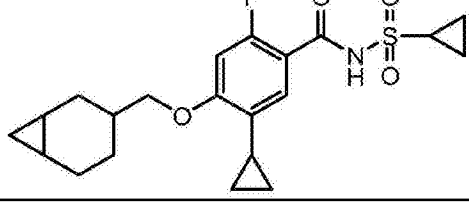
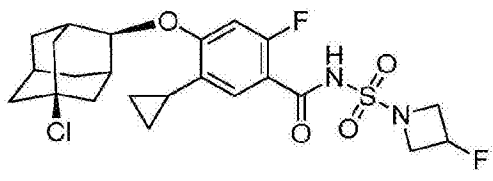
编号	结构	名称
361		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-(3,3-二甲基环己氧基)-2-氟-苯甲酰胺
362		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-螺[5.5]十一烷-3-基氧基-苯甲酰胺
363		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(4-氟-4-甲基-环己基)甲氧基]苯甲酰胺
[0311] 364		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺
365		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺
366		顺式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺
367		5-氯-4-(环己-3-烯-1-基甲氧基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

编号	结构	名称
368		5-氯-4-[(3,3-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
369		5-氯-4-(环己氧基甲基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
370		5-氯-4-(环己氧基甲基)-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
[0312] 371		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-(环己氧基甲基)-2-氟-苯甲酰胺
372		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(2-甲基环己基)甲氧基]苯甲酰胺
373		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[(2-甲基环己基)甲氧基]苯甲酰胺
374		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((顺式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺

编号	结构	名称
375		顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
376		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-[(4-氯环己-3-烯-1-基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
377		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(4,4-二氯环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
[0313] 378		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟-苯甲酰胺
379		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-环丙基磺酰基-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟-苯甲酰胺
380		4-(1-金刚烷基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

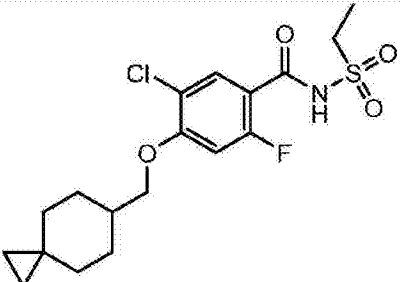
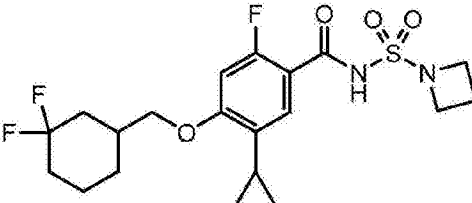
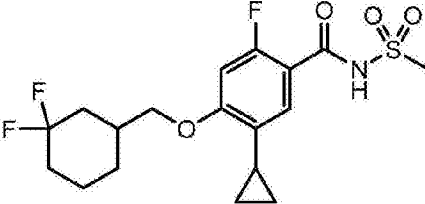
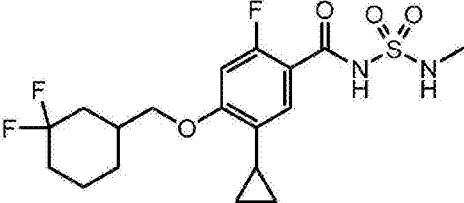
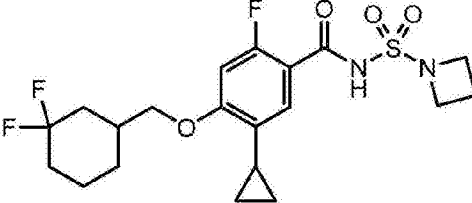
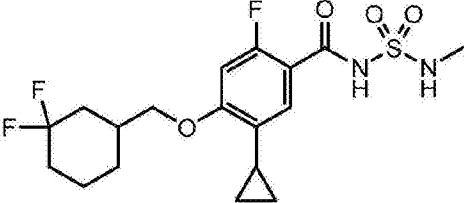
编号	结构	名称
381		4-丁氧基-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
382		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(4-氟-4-甲基-环己基)甲氧基]苯甲酰胺
383		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-[(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-苯甲酰胺
384		4-[(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-苯甲酰胺
385		4-[(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺
386		4-[2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

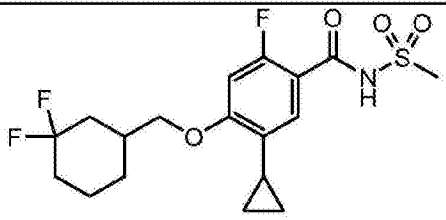
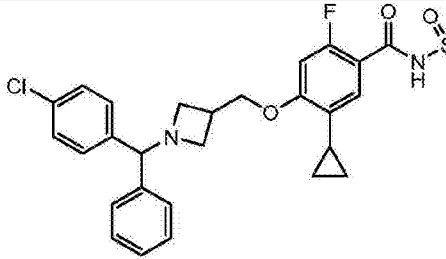
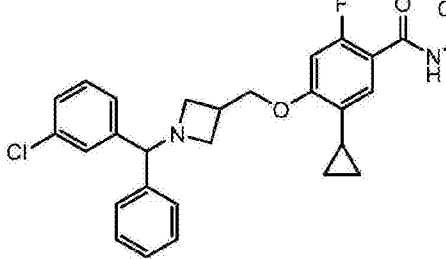
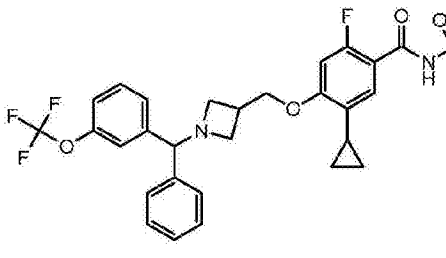
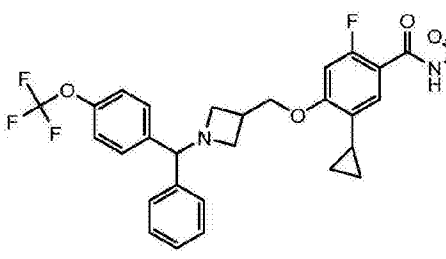
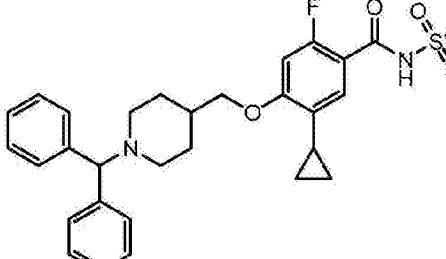
[0314]

编号	结构	名称
387		反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺
388		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(4-甲基环己基)甲氧基]苯甲酰胺
389		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[(6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基]苯甲酰胺
[0315] 390		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基]苯甲酰胺
391		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-(降萘烷-3-基甲氧基)苯甲酰胺
392		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-(降萘烷-3-基甲氧基)苯甲酰胺
393		顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺

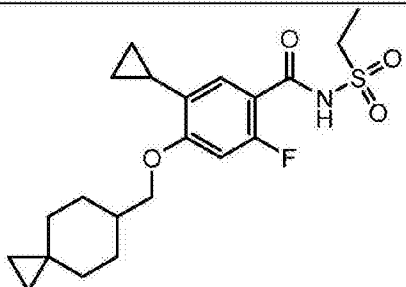
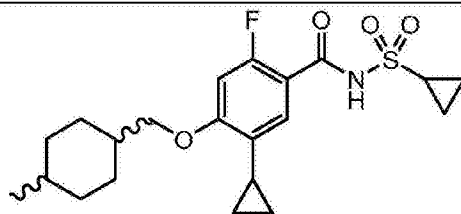
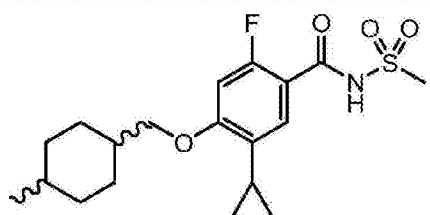
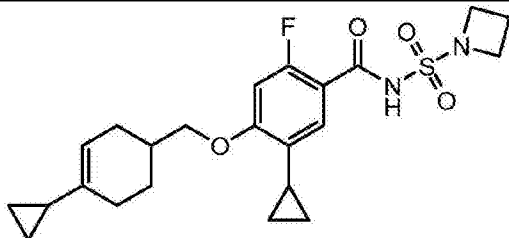
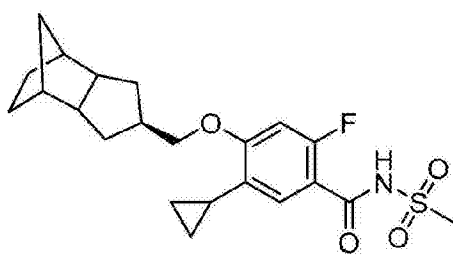
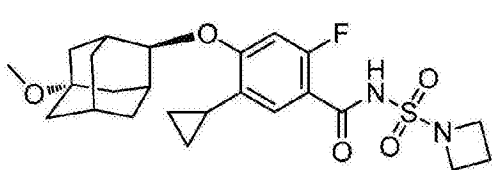
编号	结构	名称
394		5-环丙基-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基-4-(降萸烷-3-基甲氧基)苯甲酰胺
395		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(2,6-二甲基环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
396		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-[(2,6-二甲基环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
397		5-氯-N-环丙基磺酰基-4-[(2,6-二甲基环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
398		反式-4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(2-甲基环丙基)苯甲酰胺 (相对-反式)
399		4-(1-金刚烷基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-[(E)-丙-1-烯基]苯甲酰胺

[0316]

编号	结构	名称
400		5-氯-N-乙基磺酰基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
401		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(3,3-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
402		5-环丙基-4-[(3,3-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
[0317]	单一异构体	
403		5-环丙基-4-[(3,3-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺
	单一异构体	
404		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(3,3-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
	单一异构体	
405		5-环丙基-4-[(3,3-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-(甲基氨磺酰基)苯甲酰胺
	单一异构体	

编号	结构	名称
406		5-环丙基-4-[(3,3-二氟环己基)甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
	单一异构体	
407		4-[[1-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
408		4-[[1-[(3-氯苯基)-苯基-甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
409		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-[(苯基)-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]苯甲酰胺
410		5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-[(苯基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]甲氧基]苯甲酰胺
411		4-[(1-二苯甲基-4-哌啶基)甲氧基]-5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺

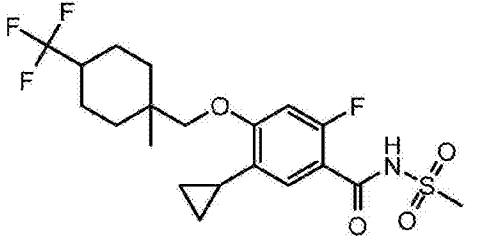
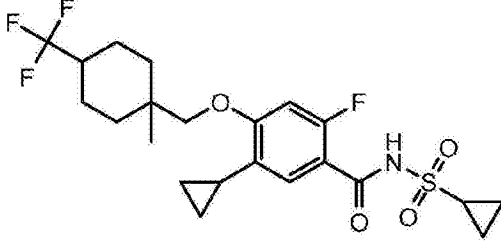
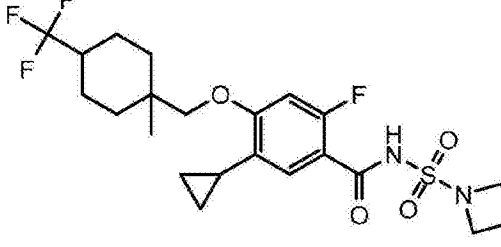
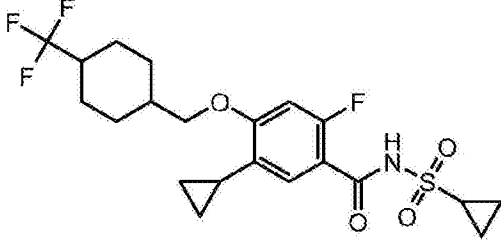
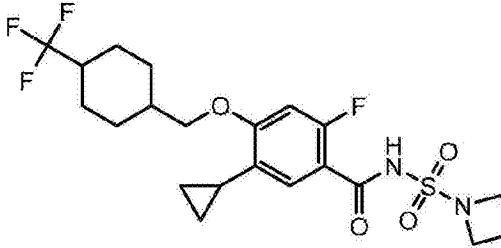
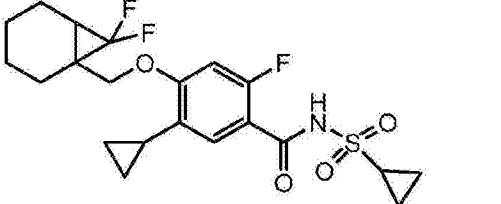
[0318]

编号	结构	名称
412		5-环丙基-N-乙基磺酰基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺
413	 (相对反式)	5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[(4-甲基环己基)甲氧基]苯甲酰胺
414	 (反式)	5-环丙基-2-氟-4-[(4-甲基环己基)甲氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
415		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(4-环丙基环己-3-烯-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
416		5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((2s,3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-亚甲基茛-2-基)甲氧基)苯甲酰胺
417		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺

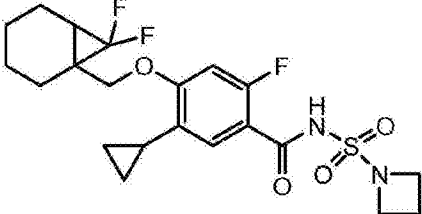
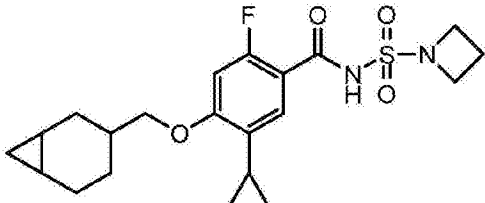
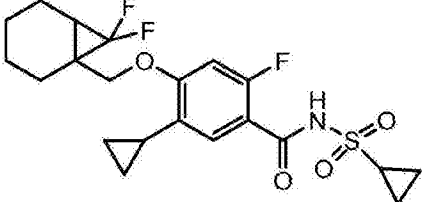
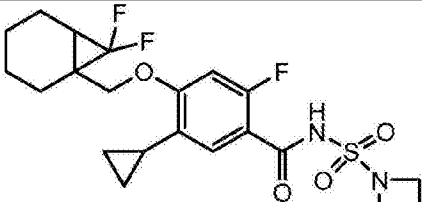
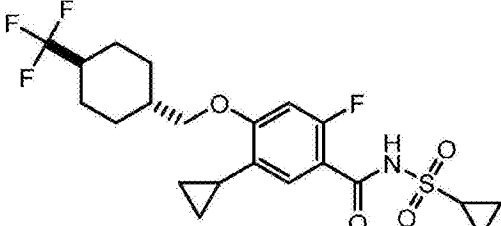
[0319]

编号	结构	名称
418		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[(1-甲基环己-3-烯-1-基)甲氧基]苯甲酰胺
419		5-环丙基-2-氟-4-[(6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基]-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
420		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[(4-甲基环己基)甲氧基]苯甲酰胺 (相对-反式)
[0320] 421		5-环丙基-4-[[1-(二氟甲基)环己基]甲氧基]-2-氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺
422		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[[1-(二氟甲基)环己基]甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
423		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氟-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺
424		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(2,2-二氟-6-甲基-螺[2.5]辛-6-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺

[0321]

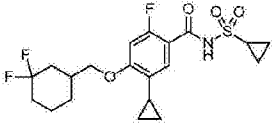
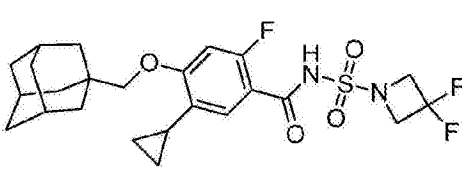
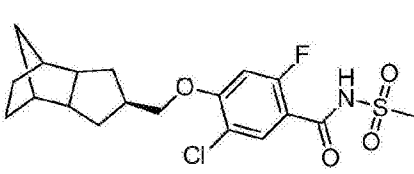
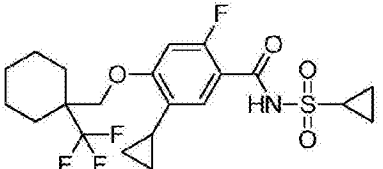
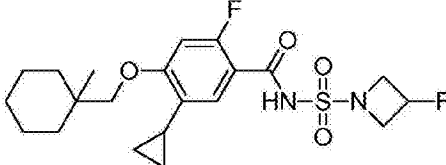
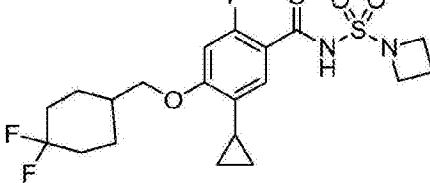
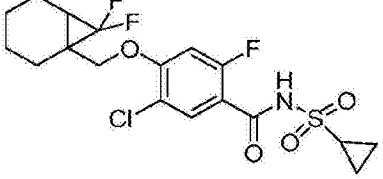
425	 <p>(相对-顺式)</p>	5-环丙基-2-氟-N-甲基磺酰基-4-[[1-甲基-4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
426	 <p>(相对-顺式)</p>	5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[[1-甲基-4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
427	 <p>(相对-顺式)</p>	N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[[1-甲基-4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
428	 <p>(相对-顺式)</p>	5-环丙基-N-环丙基磺酰基-2-氟-4-[[4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
429	 <p>(相对-顺式)</p>	N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-[[4-(三氟甲基)环己基]甲氧基]苯甲酰胺
430		5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-[(7,7-二氟降萘烷-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺

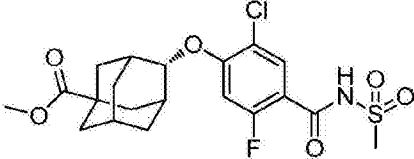
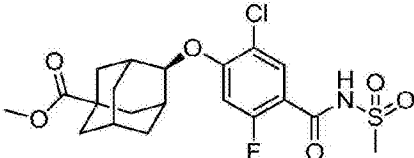
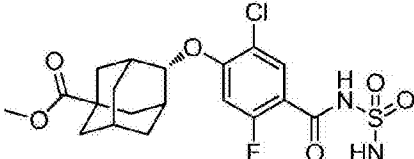
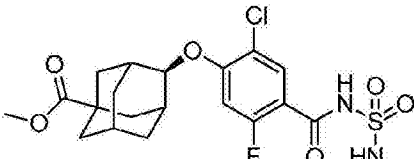
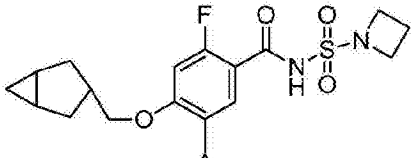
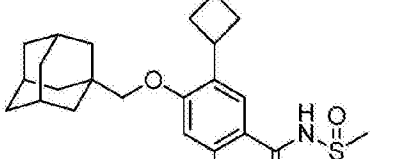
[0322]

	单一异构体	
431	 <p>单一异构体</p>	N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(7,7-二氟降萘烷-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
432		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(降萘烷-3-基甲氧基)苯甲酰胺
433	 <p>单一异构体</p>	5-环丙基-N-环丙基磺酰基-4-[(7,7-二氟降萘烷-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
434	 <p>单一异构体</p>	N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-[(7,7-二氟降萘烷-1-基)甲氧基]-2-氟-苯甲酰胺
435		5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-(((1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺

436		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(((1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺	
437		4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺	
438		5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺	
[0323]	439		4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
440		4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺	
441		4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺	
442	<p>单一对映异构体</p>	5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺	

[0324]

443	 <p>单一对映异构体</p>	5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺
444		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-2-氟苯甲酰胺
445		5-氟-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((2 <i>s</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-八氢-1 <i>H</i> -4,7-亚甲基茛-2-基)甲氧基)苯甲酰胺
446		5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺
447		5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-4-((1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺
448		N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺
449		5-氟-N-(环丙基磺酰基)-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

450		(1 <i>s</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i>)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨基甲酰基)-苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯
451		(1 <i>s</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>s</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i>)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨基甲酰基)-苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯
452		(1 <i>s</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i>)-4-(2-氯-5-氟-4-((<i>N</i> -甲基氨基磺酰基)氨基甲酰基)苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯
453		(1 <i>s</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>s</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i>)-4-(2-氯-5-氟-4-((<i>N</i> -甲基氨基磺酰基)氨基甲酰基)-苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯
454		<i>N</i> -(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺
455		4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟- <i>N</i> -(甲基磺酰基)苯甲酰胺

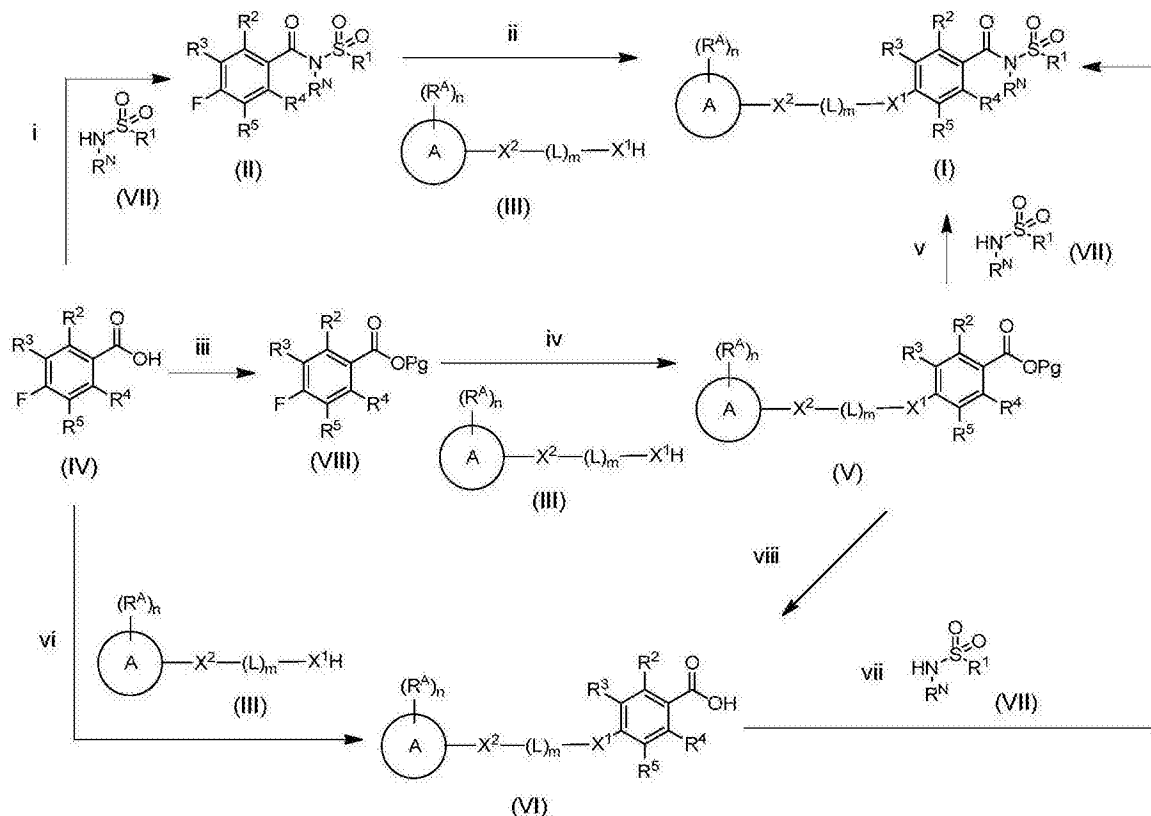
[0325]

[0326] 化合物的合成

[0327] 式(I)化合物,其中X¹为O、S或NH,可以通过方案1中示出的方法来制备。

[0328] 方案1

[0329]



[0330] 式(I)化合物可以从式(II)化合物通过以式(III)置换和碱(方案1中的反应步骤ii)来制备。合适条件包括在DMSO中的叔丁醇钾、在DMF中的NaH或在DMF中的K₂CO₃。式(II)可以根据步骤(i)如下制备:通过以试剂如草酰氯、羰基二咪唑(CDI)、丙基磷酸酐、基于镉的酰胺偶合剂或碳二亚胺试剂活化式(IV)的酸基,接着在亲核性碱如4-二甲基氨基吡啶的存在下以式(VII)的磺酰胺置换。示例性条件包括N,N-二甲基氨基丙基-N'-乙基碳二亚胺和4-二甲基氨基吡啶与N,N-二异丙基乙胺。

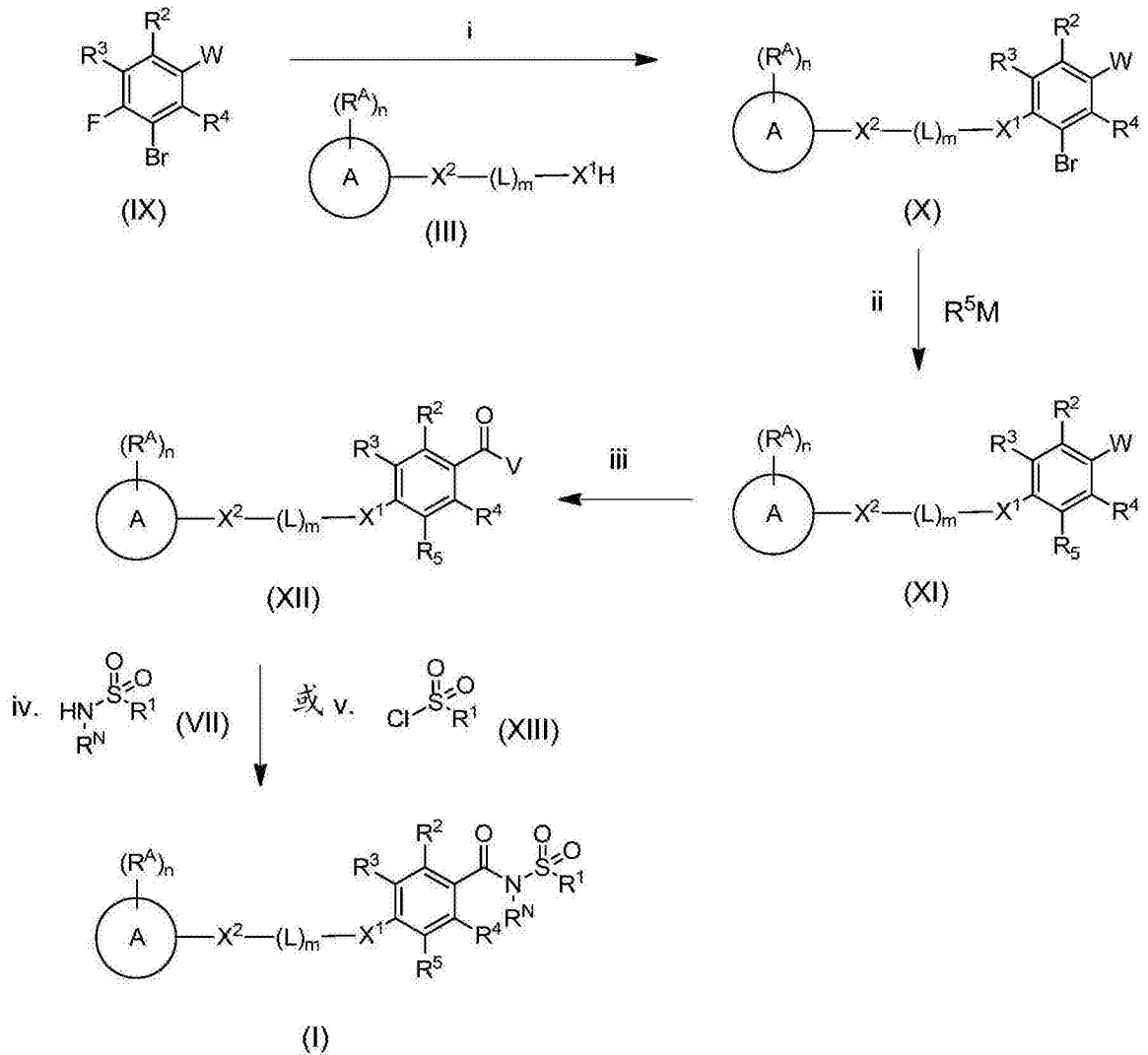
[0331] 或者,式(I)化合物可以从式(IV)化合物通过颠倒如方案1所述的步骤(i)和(ii)来制备。步骤vi和vii的示例性条件分别如之前在步骤(ii)和(i)所述的。

[0332] 式(I)化合物还可以从式(V)化合物根据步骤(v)通过以式(VII)化合物置换酯和合适的碱如叔丁醇钾、NaH或DBU来制备。式(I)化合物还可以从式(V)化合物通过两步顺序来制备(参见方案1中的步骤viii和vii)。式(V)化合物可以从式(VIII)化合物根据步骤(iv)经由亲核取代反应使用式(III)化合物和如步骤ii中所述的碱来制备。式(VIII)化合物可以从式(IV)化合物根据步骤(iii)使用参考文献如'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis'中所述的保护基方法来制备。当保护基Pg为甲基,示例性的条件包括含对甲苯酚的亚硫酰氯或羰基二咪唑。当保护基Pg为叔丁基时,示例性条件包括在叔丁醇中的二碳酸二叔丁基酯和4-二甲基氨基吡啶。

[0333] 式(I)化合物,其中R⁵为Ar、杂芳基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₁₀环烷基或C₂₋₉杂环烷基,可以通过方案2中示出的方法来制备。在某些实施方案中,式(IX,X和XI)化合物中的W基团为酯基或氰基。

[0334] 方案2

[0335]



[0336] 式(I)化合物可以从式(XII)化合物($-V=OH$)根据反应步骤(iv)如下制备:通过以试剂如草酰氯、羰基二-咪唑(CDI)、基于铍的酰胺偶合剂、丙基磷酸酐或碳二亚胺试剂活化羧基,接着在亲核碱4-二甲基氨基吡啶的存在下以合适的式(VII)的磺酰胺置换。

[0337] 或者,式(I)化合物可以从式(XII)化合物($-V=NH_2$)根据反应步骤(v)在碱性反应条件下置换式(XIII)的磺酰基氯来制备。

[0338] 式(XII)化合物可以通过水解式(XI, $W=CN$)化合物中的腈官能团或水解式(XI, $W=CO_2Pg$)化合物中的酯官能团经由步骤(iii)所需要的酸性或碱性方法来制备。

[0339] 根据步骤(ii),式(XI)化合物可以从式(X)化合物通过式(R_5M)化合物钯催化偶合来制备。

[0340] 便利地,利用式(R_5M)的硼酸或酯使得偶合生效。偶合反应可利用多种钯催化剂例如乙酸钯或四三苯基膦钯(0)在多种溶剂中且在碱如碳酸钠和碳酸钾、氟化铯或磷酸钾的存在下进行。式(X)化合物可以在如方案1中制备式(V)、(VI)和(I)化合物的类似条件下制备。

[0341] B. 药物组合物和给药

[0342] 除了上述提供的一种或多种化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、

溶剂合物、代谢物、同位素、可药用盐或前药),本发明还提供包含式I化合物或其实施方案和至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂的组合物和药物。本发明的组合物可以用来选择性抑制患者(例如人)中的NaV1.7。

[0343] 术语“组合物”,如本文所使用,意在包括含指定量的指定成分,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接得到的任何产物。通过“可药用”表示的是载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0344] 在一个实施方案中,本发明提供包含式I化合物或其实施方案(及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物、同位素、可药用盐或前药)以及可药用载体、稀释剂和赋形剂的药物组合物(或药物)。在另一个实施方案中,本发明提供制备包含本发明化合物的组合物(或药物)。在另一个实施方案中,本发明提供向有此需要的患者(例如人患者)给药式I化合物或其实施方案以及包含式I化合物或其实施方案的组合物。

[0345] 以与良好医疗实践一致的方式配制、给予和给药组合物。在本文中考虑的因素包括:所治疗的特定病症、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床状况、病症的起因、药剂递送的位点、给药方法、给药日程,以及执业医师所知道的其他因素。待给药化合物的有效量可以通过这样的考虑来管理,并且是预防或治疗不希望的疾病或病症如疼痛所需的抑制NaV1.7活性的最小必要量。例如,这样的量可以低于对正常细胞或整个哺乳动物有毒的量。

[0346] 在一个实例中,肠胃外给药的本发明化合物的每剂治疗有效量的范围为每公斤患者体重每天约0.01-100mg/kg,或者约例如0.1至20mg/kg,其中所用化合物的典型初始范围为0.3至15mg/kg/day。在某些实施方案中,日剂量以单次日剂量或分一天两至六次或以持续释放形式给予。在70kg成人的情况下,总日剂量通常为约7mg至约1,400mg。该给药方案可以经调节以提供最佳治疗反应。该化合物可以每天1至4次给药,优选每天一次或两次给药。

[0347] 本发明的化合物可以便利的给药形式给药,例如片剂、粉末、胶囊、溶液、分散液、悬浮液、糖浆、喷雾、栓剂、凝胶、乳液、贴剂等。这样的组合物可以含有在药物制剂中常规的组分,例如稀释剂、载体、pH值调节剂、甜味剂、膨化剂以及其他活性剂。

[0348] 本发明化合物可以通过任何合适的方式给药,包括经口、局部(包括颊内以及舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内及硬膜外和鼻内,且必要时用于局部处理、病灶内投药。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内、脑内、眼内、病灶内或皮下给药。

[0349] 包含式I化合物或其实施方案的组合物通常根据标准制药规范配制为药物组合物。典型的制剂通过将本发明化合物与稀释剂、载体或赋形剂混合而制备。合适的稀释剂、载体和赋形剂对于本领域技术人员而言是公知的,并且详细地记载于例如:Ansel,Howard C.,et al.,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.,et al.Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005。配制物也可包括一种或多种缓冲液、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂以及其它已知的提供药物(即,本发明化合物或其组合物)的美观表现或帮助制备药物产物(即药品)的添加剂。

[0350] 合适的载体、稀释剂和赋形剂对于本领域技术人员而言是公知的,并且包括例如以下物质:碳水化合物、蜡、水溶性和/或可膨胀聚合物、亲水性或疏水性物质、明胶、油、溶剂、水等。所使用的特定载体、稀释剂和赋形剂取决于所施用本发明化合物的方式和目的。溶剂一般基于本领域技术人员认为对于待给药的哺乳动物而言是安全 (GRAS) 的溶剂进行选择。一般而言,安全的溶剂为非毒性的水性溶剂,例如水,和其他可溶于水或混溶于水的非毒性溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG 400、PEG 300)等,及其混合物。制剂还可以包含一种或多种缓冲液、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其它已知的提供药物(即,本发明化合物或其组合物)的美观表现或帮助制备药物产物(即药品)的添加剂。

[0351] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在所应用的剂量和浓度下对接受者无毒,并包括缓冲液,例如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂包括抗坏血酸以及甲硫氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化己烷双胺;苯扎氯胺;苄索氯铵;苯酚、丁基醇或苄基醇;烷基对羟基苯甲酸酯(parabens)如对羟基苯甲酸甲基酯或丙基酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物如聚乙烯基吡咯烷酮;氨基酸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖或其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂如EDTA;糖类,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐反离子,如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子性表面活性剂如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本发明的活性药物成分(例如式I化合物或其实施方案)还可以包裹于例如由凝聚技术或由界面聚合所制备的微胶囊中,例如分别在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中或在粗乳状液中的羟基甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。这些技术记载于Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA中。

[0352] 可以制备本发明化合物(例如式I化合物或其实施方案)的持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有式I化合物或其实施方案的固体疏水聚合物的半渗透性基质,该基质呈成型物体例如膜或微胶囊的形式。持续释放的基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(甲基丙烯酸2-羟基乙基酯)或聚(乙烯基醇))、聚丙交酯(美国专利3,773,919)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸酯的共聚物(Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983)、非降解性乙烯-乙酸乙烯酯(Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981)、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)构成的可注射微球体)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988A)。持续释放的组合物还包括经脂质体截留的化合物,其可以通过本身已知的方法来制备(Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; 美国专利4,485,045和4,544,545;和EP 102,324A)。通常,脂质体为小(约200-800埃)的单层类型,其中脂质含量大于约30mol%胆固醇,所选比例经调节用于最佳疗法。

[0353] 该制剂包括适于本文详述给药途径的那些。制剂可以方便地以单位剂型呈现并通

过药剂学领域公知的任何方法制备。技术和制剂一般可在以下找到:Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition,Lippincott Williams&Wilkins,Philidelphia,PA。这些方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合。

[0354] 一般而言,制剂通过均匀地和紧密地使活性成分与液体载体、稀释剂或赋形剂或细分散固体载体、稀释剂或赋形剂或两者缔合并且然后如果有必要的话使产物成型来制备。典型的制剂通过将本发明化合物与载体、稀释剂或赋形剂混合来制备。制剂可以通过使用常规的溶解和混合方法来制备。例如,在一种或多种上述赋形剂的存在下,将块状药物物质(即,本发明化合物或化合物的稳定形式(即,具有环糊精衍生物或其他已知复合试剂的复合物)溶解在合适的溶剂中。本发明化合物典型地配制成药物剂型以提供易于控制剂量的药物并使患者依从所开具的治疗方案。

[0355] 在一个实例中,式I化合物或其实施方案可以通过在环境温度在合适的pH以所需程度的纯度与生理学上可接受的载体(即,在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合来配制成盖伦给药形式。制剂的pH值主要取决于特定的用途和化合物的浓度,但是任何情况下优选范围总是为约3至约8。在一个实例中,式I化合物(或其实施方案)在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施方案中,式I化合物或其实施方案为无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水性溶液来储存。

[0356] 适于口服给药的本发明化合物的制剂(例如,式I化合物或其实施方案)可以制备成分离的单位例如丸剂、胶囊、扁囊剂或片剂,各自含有预定量的本发明化合物。

[0357] 压缩片剂可以通过在合适的机器中压制呈自由流动形式的活性成份例如粉末或颗粒来制备,该活性成份任选混合以粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制以惰性液体稀释剂潮湿的粉末状活性成份来制备。片剂可以任选包衣或具有刻痕并任选经配制以提供活性成份的缓释或控释。

[0358] 片剂、糖衣片、口含片、水性或油性悬浮液、分散性粉末或颗粒、乳液剂、硬胶囊或软胶囊,例如明胶胶囊、糖浆或酞剂可以制备用于口服用途。意欲经口服的本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的制剂可以根据本领域已知用于制备药物组合物的所有方法制备,并且这样的组合物可以含有一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以提供适口制剂。含有与适合制备片剂的非毒性可药用赋形剂混合的活性成份的片剂是可接受的。这些赋形剂可以例如为惰性稀释剂,例如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或钠;颗粒剂以及崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以为未经包衣的或者可以通过已知技术(包括微胶囊化)包衣以延迟崩解和在胃肠道中的吸收并由此提供更长时间的持续作用。例如,可单独地使用时间延迟物质如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或者它们与蜡一起使用。

[0359] 合适的经口给药形式的实例为含有约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg和500mg本发明化合物与约90-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲基纤维素钠、约5-30mg聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)K30和约1-10mg硬脂酸镁的片剂。首先将粉末状成分混合在一起,接着与PVP的溶液混合。可将所得组合物干燥、粒化,与硬脂酸镁混合并且使用常规设备压制成片剂。气溶胶制剂的实例可以通过将本发明化合物(例如5-400mg)溶解在合适的缓冲液中(例如磷酸盐缓冲液)中,如有需要添加盐如氯化钠来制备。

可以使用例如0.2微米过滤器来过滤溶液以除去杂质和污染物。

[0360] 为了治疗眼睛或其他外部组织(例如嘴或皮肤),制剂优选以含有例如0.075至20%w/w的量的活性成分的表面软膏或乳膏来施用。当配制成软膏时,活性成分可与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。或者,活性成分可在含有水包油乳膏基质的乳膏中配制。如有需要,乳膏基质的水相可以包括多元醇,即,具有两个或更多个羟基的醇,如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部制剂可以有利地包括增强活性成分经由皮肤或其他受影响区域吸收或渗透的化合物。这样的皮肤渗透增强剂的实例包括二甲基亚砷等。

[0361] 本发明的乳液的油相可以已知方式从已知成分来构成。尽管该相可以仅含有乳化剂,有利的是其包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者脂肪与油两者的混合物。优选地,亲水性乳化剂与用作稳定剂的亲脂性乳化剂在一起包含在内。还优选的是包含油和脂肪。同时,存在或不存在稳定剂的乳化剂构成了所谓的乳化蜡,并且该蜡与油和脂肪一起构成了所谓的乳化软膏基质,其形成了乳膏制剂的油性分散相。适合用于本发明制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括 Tween® 60、Span® 80、鲸蜡硬脂醇、苜醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

[0362] 在局部应用的一个方面中,期望将本发明的有效量的药物组合物给药至目标区域(临近待治疗的周围神经元)例如皮肤表面、粘膜等。取决于待治疗的区域,无论该用途是诊断性、预防性还是治疗性、疾病严重程度以及所应用的局部媒介的性质,该量一般为约0.0001mg至约1g的本发明化合物/每次施用。优选的局部制剂为软膏,其中每cc的软膏基质使用约0.001至约50mg的活性成分。药物组合物可以配制成经皮组合物或经皮递送装置(“贴片”)。这样的组合物包括,例如,背衬层(backing)、活性化合物储藏层、控制膜、衬里(liner)和接触胶粘剂。这样的经皮贴片可以用来提供连续脉冲或者根据需要立即递送本发明化合物。

[0363] 本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的水性悬浮液含有活性物质混合以适于制造水性悬浮液的赋形剂。这样的赋形剂包括悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶;和分散剂或湿润剂,如天然存在的磷脂(如卵磷脂)、环氧化物与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七亚乙基氧基十六醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或正丙基酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(如蔗糖或糖精)。

[0364] 本发明化合物的制剂(例如,式I化合物或其实施方案)可以为无菌可注射制剂的形式,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可以根据已知工艺使用那些上文已经提及的适合的分散剂或润湿剂来配制。该无菌可注射制剂还可以为无毒性的、在肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(如)中的无菌可注射溶液或悬浮液(如在1,3-丁二醇中的溶液)或制备成冻干粉末。可以采用的可接受媒介物或溶剂为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油类通常可用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单酸甘油酯或二酸甘油酯。另外,脂肪酸如油酸同样可用于制备可注射

剂。

[0365] 可与载体物质结合以制备单剂型的活性成分的量根据所治疗的宿主以及特定的给药方式而变化。例如,经口给药至人类的时间释放制剂可以含有约1至1000mg的活性物质,其与适合且便利量的载体物质混合,该载体物质可为全部组合物的约5至约95% (重量:重量)。可以制备药物组合物以提供容易测量的给药量。例如,意欲静脉内输注的水溶液可以含有约3至500 μ g的活性成分/每毫升溶液,从而可以约30mL/小时的速率输注合适体积。

[0366] 适于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和溶质,使得制剂与预期接受者的血液等渗;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包含悬浮剂和增稠剂。

[0367] 适于局部给药至眼睛的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于活性成分的载体(尤其是水性溶剂)中。活性成分优选以约0.5至20%w/w,例如约0.5至10%w/w,例如约1.5%w/w的浓度存在于该制剂中。

[0368] 适于口中局部给药的制剂包括口含片剂,其包含在调味基质中的活性成分,该调味基质通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶;片剂(pastilles),其包含在惰性基质中的活性成分,该惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶;和漱口水,其包含在合适的液体载体中的活性成分。

[0369] 适于直肠给药的制剂可以具有适合基质(包含例如可可脂或水杨酸酯)的栓剂形式呈现。

[0370] 适于肺内或经鼻给药的制剂的粒径例如在0.1至500微米的范围内,包括在0.1至500微米的范围内,以微米例如0.5、1、30微米、35微米等增量的粒径,其通过经鼻腔快速吸入或通过经由嘴吸入来给药以达到肺泡囊。适合的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适于气溶胶或干粉给药的制剂可根据常规方法制备并且可与其他治疗剂(例如迄今为止用于治疗如下文所述的病症的化合物)一起递送。

[0371] 制剂可包装于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿和小瓶)中,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,其仅需要在即将使用前添加注射用无菌液体载体(如水)。临时注射溶液和悬浮液由先前所述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选单位剂量制剂为含有如上文所述的活性成分的日剂量或单位日亚剂量或其适当部分的制剂。

[0372] 当结合靶标位于脑中时,本发明的某些实施方案提供一种穿过血脑屏障的式I化合物(或其实施方案)。某些神经退化性疾病与血脑屏障的渗透性增加相关,使得式I化合物(或其实施方案)容易引入脑中。当血脑屏障保持完整时,存在若干种本领域已知的方法用于输送分子穿过血脑屏障,包括但不限于物理方法、基于脂质的方法和基于受体和通道的方法。

[0373] 输送式I化合物(或其实施方案)穿过血脑屏障的物理方法包括但不限于完全绕过血脑屏障,或在血脑屏障中制造开口。

[0374] 绕过方法包括但不限于直接注入脑中(参见,例如Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002)、间质性输注/对流增强递送(参见,例如Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2076-2080, 1994)和将递送装置植入脑中(参见,例如Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003;和Gliadel WafersTM, Guildford Pharmaceutical)。

[0375] 在屏障中制造开口的方法包括但不限于超声(参见,例如美国专利公开U.S. 2002/

0038086)、渗透压(例如通过给药高渗甘露糖醇(Neuwelt, E.A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N.Y., 1989))并通过例如缓激肽或渗透剂A-7的渗透作用(参见,例如美国专利5,112,596、5,268,164、5,506,206和5,686,416)。

[0376] 输送式I化合物(或其实施方案)穿过血脑屏障的基于脂质的方法包括但不限于将式I化合物(或其实施方案)囊封于与血脑屏障的血管内皮上的受体结合的抗体结合片段偶合的脂质体中(参见,例如美国专利申请公开2002/0025313),和以低密度脂蛋白颗粒涂布式I化合物(或其实施方案)(参见,例如美国专利申请公开2004/0204354)或脂蛋白元E(参见,例如美国专利申请公开2004/0131692)。

[0377] 输送式I化合物(或其实施方案)穿过血脑屏障的基于受体和通道的方法包括但不限于使用糖皮质激素阻断剂增加血脑屏障的渗透性(参见,例如美国专利申请公开2002/0065259、2003/0162695和2005/0124533);活化钾通道(参见,例如美国专利申请公开2005/0089473)、抑制ABC药物转运蛋白(参见,例如美国专利申请公开2003/0073713);用转铁蛋白涂布式I化合物(或其实施方案)和调节一种或多种转铁蛋白受体的活性(参见,例如美国专利申请公开2003/0129186)和阳离子化抗体(参见,例如美国专利5,004,697)。

[0378] 对于脑内使用,在某些实施方案中,尽管可接受快速输注,但化合物可经由输注至CNS的流体贮器(reservoir)中来连续给药,。抑制剂可给药至脑室中或另外引入CNS或脊髓液中。可通过使用留置导管或连续给药的方法(诸如泵)进行给药,或其可通过植入给药,例如脑内植入持续释放媒介。具体而言,抑制剂可经由长期植入的套管注射或通过渗透微型真空泵长期输注。可利用经由小管将蛋白质递送到脑室的皮下泵。高度完善的泵可穿透皮肤再填充并且其递送速率可在不进行外科介入的情况下设定。涉及皮下泵装置或通过完全植入药物递送系统连续侧脑室输注的适合给药方案和递送系统的实例为用于向阿尔兹海默病患者和帕金森病的动物模型给药多巴胺、多巴胺激动剂和胆碱能激动剂的那些方案和系统,如Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987;和DeYebenes et al., Mov. Disord. 2:143, 1987所述。

[0379] 在本发明中使用的式I化合物(或其实施方案)以与良好医学实践一致的方式配制、给与或给药。在本文中考虑的因素包括所治疗的特定病症、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床症状、病症的起因、药剂递送的位点、给药方法、给药时程和执业医师已知的其他因素。式I化合物(或其实施方案)不需要,但是任选地,与一种或多种目前用于预防或治疗所述病症的药剂一起配制。这些其他药剂的有效量取决于在制剂中的本发明化合物的量、病症或治疗类型以及上述其他因素。

[0380] 这些一般以如本文所述的相同剂量和给药途径,或以本文所述剂量的约1至99%,或以凭经验/临床上判定为适当的任何剂量和通过凭经验/临床上判定为适当的任何途径使用。

[0381] 对于预防或治疗疾病,式I化合物(或其实施方案)(当单独使用或与其他试剂组合使用时)的合适剂量将取决于待治疗疾病的类型、化合物的性质、疾病的严重程度和进程,给药化合物用于预防性还是治疗性目的、先前疗法、患者的临床历史和对化合物的反应以及医师的判断。化合物适当地一次性给药或经一系列处理给药至患者。根据疾病的类型和严重程度,约1 μ g/kg至15mg/kg(例如,0.1mg/kg-10mg/kg)的化合物可以为向患者给药的最

初候选剂量,无论例如经一次或多次分开给药或通过连续输注。一种典型的日剂量可以在约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 或更多的范围,取决于上文提到的因素。对于经数天或更长时间的重复给药,根据病状,治疗一般可以持续到出现所需疾病病状的抑制。式I化合物(或其实施方案)的一个示例性剂量会在约 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的范围。因此,可向患者给药约 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 、 $4.0\text{mg}/\text{kg}$ 或 $10\text{mg}/\text{kg}$ (或其任何组合)中一个或多个剂量。这些剂量可以间歇地给药,例如每周或每三周(例如使得患者接受约两至约二十个或例如六个剂量的抗体)。可顺序给药最初较高的负荷剂量,接着给药一个或多个较低的剂量。示例性给药方案包括给药约 $4\text{mg}/\text{kg}$ 的初始负荷剂量的化合物,接着给药约 $2\text{mg}/\text{kg}$ 每周维持剂量的化合物。然而,也可使用其他给药方案。该疗法的进程容易通过常规技术和测定进行监控。

[0382] 其他典型日剂量可在例如约 $1\text{g}/\text{kg}$ 至最大为 $100\text{mg}/\text{kg}$ 或更大(例如,约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、约 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $200\text{mg}/\text{kg}$ 、约 $50\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $150\text{mg}/\text{mg}$ 、约 $100\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $500\text{mg}/\text{kg}$ 、约 $100\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $400\text{mg}/\text{kg}$ 和约 $200\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $400\text{mg}/\text{kg}$)的范围内,取决于上文所述的因素。通常,临床医师将给药化合物直达到导致所治疗疾病或病状的一或多种症状改善或最佳消除的剂量。该疗法的进程容易通过常规测定来监测。本文所提供的一种或多种药剂可同时或在不同时间给药(例如一种药剂在给药第二药剂之前给药)。一种或多种药剂可使用不同技术给与个体(例如一种药剂可经口给药,而第二种药剂经由肌内注射或鼻内给药)。一种或多种药剂可经给药使得一种或多种药剂在个体中同时具有药理学作用。或者,一种或多种药剂可经给药,使得第一种给药药剂的药理学活性在给药一种或多种后续给药药剂(例如第1、2、3或4种后续给药药剂)之前终止。

[0383] C. 适应症和治疗方法

[0384] 本发明化合物调节、优选抑制哺乳动物(例如人)中穿过电压依赖性钠通道的离子流。任何这样的调节,无论其部分或完全抑制或阻碍离子流,有时在此被称为“阻断”,相应的化合物被称为“阻断剂”或“抑制剂”。一般而言,本发明化合物通过抑制钠通道的电压依赖性活性下调钠通道的活性,和/或通过阻碍钠通道活性如离子流减少或预防钠离子流经过细胞膜。

[0385] 本发明化合物抑制穿过电压依赖性钠通道的离子流。在一个方面中,化合物是钠通道的状态或频率依赖性调节剂,对于静止/关闭状态具有低亲和力且对于失活状态具有高亲和力。不受任何特定理论的限制,认为这些化合物很有可能与位于通道的钠传导孔隙的内部空腔中的重叠位点相互作用,类似于其他状态依赖性钠通道阻断剂所述(Cestèle, S., et al., 在上文引述的文献中)。这些化合物还可以与内部空腔外的位点相互作用并且对经由通道孔隙的钠离子传导具有变构作用。

[0386] 这些结果中任何一个均可能最终对这些化合物提供的总体治疗性益处负责。

[0387] 因此,本发明化合物为钠通道阻断剂并因此适用于治疗哺乳动物(例如人类和其他生物体)的疾病和病状,包括异常电压依赖性钠通道生物活性引起或可通过调节电压依赖性钠通道生物活性来改善的所有疾病和病状。具体地,本发明化合物,即式(I)化合物和其实施方案(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物、同位素、可药用盐、或前药)可用于治疗哺乳动物例如人中的疾病和病状,这些疾病和病状由异常电压依赖性 $\text{NaV}1.7$ 生物活性引起或可通过调节、优选抑制 $\text{NaV}1.7$ 生物活性来改善。在一些方面中,本发明化合物相对 $\text{NaV}1.5$ 选择性地抑制 $\text{NaV}1.7$ 。

[0388] 如本文所定义的,钠通道介导的疾病或病症是指哺乳动物优选人中的疾病或病症,其在调节钠通道后得到改善,并且包括但不限于:疼痛、中枢神经病状如癫痫症、焦虑症、抑郁症和双相抑郁症;心血管病状如心律不齐、房颤和室颤;神经肌肉病状,如腿不宁综合征和肌麻痹或破伤风;针对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护;以及通道病,如肢端红痛症和家族性直肠疼痛综合征。

[0389] 在一个方面中,本发明涉及化合物、药物组合物以及使用该化合物和药物组合物在哺乳动物、优选人中治疗钠通道介导的疾病的方法,并且优选涉及以下的疾病和病状:疼痛、中枢神经病状如癫痫症、焦虑症、抑郁症和双相抑郁症;心血管病状如心律不齐、房颤和室颤;神经肌肉病状,如腿不宁综合征和肌麻痹或破伤风;针对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护;以及通道病,如肢端红痛症和家族性直肠疼痛综合征,其通过向需要该治疗的哺乳动物例如人给药有效量的钠通道阻断剂、特别是抑制剂进行。

[0390] 钠通道介导的疾病或病症还包括与以下相关的疼痛:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、舌咽神经痛、转移性浸润继发性神经病、德尔肯氏病(adipositas dolorosa)、丘脑病变、高血压、自体免疫疾病、哮喘、药物成瘾(例如,阿片剂、苯并二氮杂卓、安非他命、可卡因、酒精、丁烷吸入)、阿尔兹海默病、痴呆、年龄相关的记忆损伤、科尔萨科夫综合征(Korsakoff syndrome)、再狭窄、泌尿功能障碍、失禁、帕金森病(Parkinson's disease)、脑血管缺血、神经症、胃肠疾病、镰状细胞贫血症、移植排斥、心脏衰竭、心肌梗死、再灌注损伤、间歇性跛行、绞痛、惊厥、呼吸障碍、大脑或心肌缺血、长QT综合征、儿茶酚胺能多形性室性心动过速(Catecholeminergic polymorphic ventricular tachycardia)、眼科疾病、痉挛、痉挛性截瘫、肌病、重症肌无力、先天性肌强直、高钾周期性麻痹、低钾性周期性麻痹、脱发、焦虑症、精神病性精神障碍、躁狂症、偏执、季节性情感障碍、恐慌症、强迫症(OCD)、恐惧症、自闭症、阿斯伯格综合征(Aspergers Syndrome)、雷特氏综合征(Retts syndrome)、崩解症、注意力缺陷障碍、攻击性、冲动控制障碍、血栓形成、子痫前期(pre eclampsia)、充血性心脏衰竭、心脏骤停、弗里德赖希共济失调(Freidrich's ataxia)、脊髓小脑共价失调、脊髓病、神经根病变、系统性红斑狼疮、肉芽肿病、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊髓小脑性共济失调、偶发性共济失调、肌颤搐、进行性苍白球萎缩、进行性核上性麻痹和痉挛、创伤性脑损伤、脑水肿、脑积水损伤、脊髓损伤、神经性厌食症、贪食症、普-威综合征(Prader-Willi syndrome)、肥胖、视神经炎、白内障、视网膜出血、缺血性视网膜病、色素性视网膜炎、急性和慢性青光眼、黄斑变性、视网膜动脉阻塞、舞蹈病(Chorea)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's chorea)、脑水肿、直肠炎、疱疹后神经痛、急性疼痛(eudynia)、热敏性、结节病、肠易激综合征、抽动秽语综合征(Tourette syndrome)、莱-尼综合征(Lesch-Nyhan Syndrome)、布普格达综合征(Brugado syndrome)、利德尔综合征(Liddle syndrome)、克罗恩病、多发性硬化以及与多发性硬化(MS)相关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、播散性硬化、糖尿病性神经病变、周围神经病变、腓骨肌综合征(charcot marie tooth syndrome)、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、软骨钙质沉着(chondrocalcinosis)、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、肌强直性营养不良、肌肉萎缩、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、精神障碍、甲状腺功能减退症、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒性相关的疾病、家族性肢端红痛症、原发性肢端红痛症、直肠疼痛、癌症、癫痫、局部及全身强直发作、发热性癫痫发作、失

神性癫痫发作(小发作)、肌阵挛性癫痫发作、无张力癫痫发作、阵挛性癫痫发作、伦诺克-斯加斯托病(Lennox Gastaut)、西方综合征(West Syndrome)(婴儿痉挛症)、多抗药性癫痫发作、癫痫发作预防(抗癫痫)、家族性地中海热综合征、痛风、腿不宁综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的缺血性状况下的神经保护、急速心率不齐、房颤和室颤以及作为全身性或局部麻醉剂。

[0391] 如本文所使用的,术语“疼痛”是指所有类型的疼痛并且公认为包括但不限于:神经性疼痛、炎性疼痛、伤痛感受性疼痛、特发性疼痛、神经痛疼痛、口颌面疼痛、灼烧疼痛、口腔灼热综合征、体细胞疼痛、内脏疼痛、肌筋膜疼痛、牙痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、生产疼痛、慢性区域性疼痛综合征(CRPS)、反射交感神经营养不良、臂丛神经撕脱伤、神经性膀胱功能障碍、急性疼痛(例如,肌肉骨骼疼痛及术后疼痛)、慢性疼痛、持续性疼痛、周边介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、家族性偏瘫型头痛、与头部疼痛相关的病状、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周边神经损伤、中风后疼痛、丘脑病变、神经根病变、HIV疼痛、疱疹后疼痛、非心脏性胸痛、肠易激综合征和与肠道疾病和消化不良相关的疼痛,以及它们的组合。

[0392] 此外,钠通道阻断剂具有除治疗疼痛之外的临床用途。因此本发明还涉及化合物、药物组合物及使用该化合物和药物组合物治疗疾病和病状如癌症和瘙痒症(发痒)的方法。

[0393] 瘙痒症,通常已知为发痒,是一种常见的皮肤学病状。虽然瘙痒的准确起因复杂且未完全了解,但是早有证据表明发痒涉及感觉神经元,尤其是C纤维,其类似于介导疼痛的纤维(Schmelz, M., et al., J. Neurosci. (1997), 17:8003-8)。具体地,据信经由电压门控钠通道的钠流入为从皮肤传播发痒感觉所必需的。发痒脉冲的传播导致不愉快的感觉,从而引起对抓挠的需要或反射。

[0394] 已知引起发痒的多种原因和电路径。在人中,瘙痒可通过活化不同C纤维群的组胺或PAR-2激动剂(如藜豆蛋白酶(mucinain))引起(Namer, B., et al., J. Neurophysiol. (2008), 100:2062-9)。已知多种神经营养肽在动物模型中介导发痒(Wang, H., and Yosipovitch, G., International Journal of Dermatology (2010), 49:1-11)。发痒还可通过阿片类引起,为药理学不同于疼痛反应的证据。

[0395] 部分由皮肤输入的重叠感觉引起的发痒和疼痛反应(Ikoma, A., et al., Arch. Dermatol. (2003), 139:1475-8)与由疼痛和瘙痒两者的不同起因引起的发痒和疼痛反应之间存在复杂的相互作用。疼痛反应可通过增强中枢敏化而加重发痒或导致抑制疼痛抓挠。当疼痛反应不存在时,如在疱疹后发痒的情况下,会出现特别严重形式的慢性发痒(Oaklander, A.L., et al., Pain (2002), 96:9-12)。

[0396] 本发明化合物还可以用于治疗瘙痒。用电压门控钠通道特别是NaV1.7的抑制剂治疗发痒的基本原理如下:

[0397] 1) 感觉瘙痒刺激的C纤维电活性的传播需要钠通过电压门控钠通道进入。

[0398] 2) NaV1.7在人皮肤的C纤维和角质化细胞中表达(Zhao, P., et al., Pain (2008), 139:90-105)。

[0399] 3) 引起肢端红痛症的NaV1.7功能突变的获得(L858F)还引起慢性发痒(Li, Y., et al., Clinical and Experimental Dermatology (2009), 34:e313-e4)。

[0400] 4) 慢性发痒可用钠通道阻断剂(例如局部麻醉剂利多卡因)治疗来减轻

(Oaklander, A.L., et al., Pain (2002), 96:9-12; Villamil, A.G., et al., The American Journal of Medicine (2005), 118:1160-3)。在这些报道中,当静脉内或表面(利多卡因贴片)给药时,利多卡因有效。利多卡因可以在全身给药时所实现的血浆浓度下具有多种活性,但是在局部给药时,血浆浓度仅为约 $1\mu\text{M}$ (Center for Drug Evaluation and Research NDA 20-612)。在这些浓度下,在动物模型中利多卡因对于钠通道阻断具有选择性且抑制C纤维的自发性电活性以及疼痛反应(Xiao, W.H.和Bennett, G.J., Pain (2008), 137:218-28)。发痒或皮肤刺激的类型包括但不限于:

[0401] a) 牛皮癣瘙痒症、由血液透析引起的发痒、水因性瘙痒症 (aquagenic pruritus) 和由皮肤病(如接触性皮炎)、全身性疾病、神经病、精神性因素或它们的混合引起的发痒;

[0402] b) 由变态反应、昆虫咬伤、过敏(例如皮肤干燥、粉刺、湿疹、牛皮癣)、炎性病状或损伤引起的发痒;

[0403] c) 与外阴前庭炎相关的发痒;和

[0404] d) 由给药另一治疗剂(例如抗生素、抗病毒药与抗组胺药)引起的皮肤刺激或炎性作用。

[0405] 本发明化合物还可用于在哺乳动物、优选人中治疗一些癌症,如激素敏感性癌症,诸如前列腺癌(腺癌)、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌和甲状腺瘤。已经证实电压门控钠通道在前列腺癌和乳腺癌细胞中表达。新生儿 $\text{NaV}1.5$ 的上调作为人类乳腺癌转移过程中的组成部分出现且可用作转移性表型的新标志物与治疗性靶标(Clin. Cancer Res. (2005), Aug. 1; 11(15): 5381-9)。电压门控钠通道 α -亚基(尤其是 $\text{NaV}1.7$)的功能性表达与前列腺癌(CaP)的体外强转移能力相关。使用对于钠通道 α -亚基具有特异性的抗体进行的电压门控钠通道 α -亚基免疫染色在前列腺的组织中显而易见且在CaP相对于非CaP患者中明显更强。(Prostate Cancer Prostatic Dis., 2005; 8(3): 266-73)。也可参见Diss, J.K.J., et al., Mol. Cell. Neurosci. (2008), 37: 537-547和Kis-Toth, K., et al., The Journal of Immunology (2011), 187: 1273-1280。

[0406] 考虑到以上,在一个实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物或保护哺乳动物以免形成钠通道介导的疾病、特别是疼痛的方法,其包括向有此需要的哺乳动物、特别是人给药治疗有效量的本发明化合物或包含有效量本发明化合物的药物组合物,其中该化合物调节一种或多种电压依赖钠通道的活性。

[0407] 本发明的另一实施方案为在哺乳动物、优选是人中治疗疾病或病状的方法,其中所述疾病或病症选自疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神病,以及它们的组合,且其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物的一个实施方案(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药),或者含有有效量的本发明化合物(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药)以及可药用赋形剂的药物组合物。

[0408] 在本发明的一个实施方案中,所述疾病或病症选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、生产疼痛、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、周边介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周边神经损伤,以及它们的组合。

[0409] 在本发明的一个实施方案中,所述疾病或病症选自与以下相关的疼痛:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏性、肉状瘤病、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化(MS)相关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒性相关的疾病、家族性肢端红痛症、原发性肢端红痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、局部及全身强直发作、腿不宁综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的缺血状态下的神经保护、急速心率不齐、房颤和室颤。

[0410] 本发明的另一实施方案为在哺乳动物中治疗而不是预防疼痛的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药),或者含有有效量的本发明化合物(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药)以及可药用赋形剂的药物组合物。

[0411] 本发明的一个实施方案为如下方法,其中所述疼痛选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、生产疼痛、牙痛、慢性疼痛、持续性疼痛、周边介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周边神经损伤、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、家族性肢端红痛症、原发性肢端红痛症、家族性直肠疼痛或纤维肌痛,以及它们的组合。

[0412] 本发明的另一实施方案为如下的方法,其中所述疼痛与选自以下的疾病或病症相关:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、热敏性、肉状瘤病、肠易激综合征、克罗恩病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化症、糖尿病性神经病变、周围神经病变、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒性相关的疾病、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、癌症、癫痫、局部及全身强直发作、腿不宁综合征、心律失常、由中风或神经创伤引起的缺血状态、急速心率不齐、房颤和室颤。

[0413] 本发明的另一实施方案为在哺乳动物、优选是人中通过抑制穿过哺乳动物电压依赖性钠通道的离子流治疗疼痛的方法,其中所述方法包括所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物的实施方案(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药),或者含有有效量的本发明化合物(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药)以及可药用赋形剂的药物组合物。

[0414] 本发明的另一实施方案为在哺乳动物、优选是人中治疗瘙痒症的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物的实施方案(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药),或者含有有效量的本发明化合物(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药)以及可药用赋形剂的药物组合物。

[0415] 本发明的另一实施方案为在哺乳动物、优选是人中治疗癌症的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物的实施方案(如前文所述,

作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药),或者含有有效量的本发明化合物(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药)以及可药用赋形剂的药物组合物。

[0416] 本发明的另一实施方案为减少穿过哺乳动物的细胞中电压依赖性钠通道的离子流的方法,其中所述方法包括使细胞接触本发明化合物的实施方案(如前文所述,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或者可药用盐、溶剂合物或前药)。

[0417] 本发明的另一实施方案为在哺乳动物中相对于第二电压门控钠通道选择性抑制第一电压门控钠通道的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药抑制量的式(I)化合物或式(I)化合物的实施方案。

[0418] 本发明的另一实施方案为在哺乳动物或哺乳动物细胞中相对于NaV1.5选择性抑制NaV1.7的方法,其中所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药抑制量的式(I)化合物或其实施方案。

[0419] 对于上述所描述的与在哺乳动物中治疗疾病和病症相关的每个实施方案,本发明还相关地包括式I化合物或其实施方案用作治疗这些疾病或病状的药物。

[0420] 对于上文所描述的与在哺乳动物中治疗疾病和病症相关的每个实施方案,本发明还相关地包括式I化合物或其实施方案在制备治疗这些疾病或病状的药物中的用途。

[0421] 本发明的另一实施方案为使用式(I)化合物作为体外或体内测定的标准或对照来确定测试化合物在调节电压依赖性钠通道中的效力的方法。

[0422] 在本发明的另一实施方案中,式(I)化合物通过其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子置换而经同位素标记。这样的同位素标记(即,放射性标记)的式(I)化合物被认为在本发明的范围内。可以结合进入式(I)化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,分别例如,但不限于, ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。这些同位素标记的化合物可以用于帮助确定或测量化合物的有效性,通过表征,例如,在钠通道上的作用位点或作用方式,或者结合至钠通道上的药理学上重要的作用点、特别是NaV1.7的亲合性。一些同位素标记的式(I)化合物,例如,结合放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氘,即, ^3H 和碳-14,即 ^{14}C ,由于它们的易于结合和现成的检测手段而特别有用于此目的。

[0423] 以较重同位素例如氘即 ^2H 进行取代会由于更大的代谢稳定性(例如,体内半衰期的增加或剂量要求的减少)而获得一些治疗优势并因此在一些环境中可以是优选的。

[0424] 以正电子发射同位素如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 进行取代可用于正电子发射断层摄影法(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的式(I)化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与下文给出的实施例中记载的那些技术所类似的方法使用合适的同位素标记的试剂替换之前采用的非标记的试剂来制备。

[0425] 测试化合物

[0426] 本发明化合物在介导、尤其是抑制钠通道离子流中的评估可以使用下文所描述的测定来确定。或者,化合物在治疗人类病状或疾病中的评估可以在用于说明化合物治疗疼痛效果的工业标准动物模型中建立。已经开发出了人神经性疼痛病状的动物模型,其在一段持续时间内产生可经由感觉测试评估的可再现感觉缺陷(异常疼痛、痛觉过敏和自发性疼痛)。通过建立机械、化学和温度诱导的异常疼痛和痛觉过敏的程度,可以模拟在人类中

观察到的若干种生理病理病状,从而允许评估药物治疗。

[0427] 在周边神经损伤的大鼠模型中,受损神经的异位活性对应于疼痛的行为征兆。在这些模型中,静脉内使用钠通道阻断剂和局部麻醉剂利多卡因可在不影响全身行为以及运动机能的浓度下抑制异位活性并逆转触觉异常疼痛(Mao, J. and Chen, L.L, Pain (2000), 87:7-17)。将在这些大鼠模型中有效剂量的异速生长尺度(Allometric scaling)转化为类似于在人类中显示有效的剂量(Tanelian, D.L. and Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74 (5) :949-951)。此外,以皮肤贴剂形式使用的Lidoderm®利多卡因目前被FDA批准为用于疱疹后神经痛的治疗(Devers, A. and Glaler, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16 (3) :205-8)。

[0428] 本发明现成地提供了用于鉴别适合用作治疗剂的钠通道调节剂的多种不同方法。钠通道调节剂的鉴别可使用各种体外和体内分析来评估,例如测量电流、测量膜电位、测量离子流(例如钠或钾)、测量钠浓度、测量第二信使和转录水平,以及使用例如电压敏感染料、放射性示踪剂和膜片钳电生理学。

[0429] 一种这样的方案设计针对调节钠通道活性的能力筛选化合物药剂,由此鉴别其为调节剂。

[0430] 在Bean et al., J. General Physiology (1983), 83:613-642和Leuwer, M., et al., Br. J. Pharmacol (2004), 141 (1) :47-54中描述的典型测定使用膜片钳技术研究通道行为。这些技术是本领域技术人员已知的,并且可使用目前的技术发展成为用于评估化合物调节钠通道行为的能力的低或中等通量分析。

[0431] 测试化合物的通量为选择要使用的筛选测定的重要考虑因素。在要测试成千上万种化合物的一些策略中,不期望使用低通量的手段。但是在其他情况中,低通量对于在有限数量的化合物之间鉴定重要的差异是令人满意的。通常,有必要组合测定类型以鉴定具体的钠通道调节化合物。

[0432] 使用膜片钳技术的电生理学分析被公认为用于详细表征钠通道化合物相互作用的金标准,并且如Bean等人,在上文所引用著作中以及如Leuwer, M.等人,在上文所引用的著作中所述。存在手动低通量筛选(LTS)方法,其可每天比较2-10种化合物;近年来开发的用于自动中等通量筛选(MTS)的系统,每天比较20-50个贴片(即化合物);和来自Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA)的技术,其允许每天比较1000-3000个贴片(即化合物)的自动高通量筛选(HTS)。

[0433] 一种自动膜片钳系统利用平面电极技术来加速药物发现速率。平面电极能够实现高电阻、细胞附着密封,随后实现与常规记录相当的稳定、低噪音全细胞记录。适合的仪器为PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA)。针对密封成功率和稳定性将各种细胞系和培养技术(包括附着细胞以及在悬浮液中自发生长的细胞)分级。稳定表达高含量的相关钠离子通道的永生细胞(例如HEK和CHO)可适应于高密度悬浮液培养。

[0434] 可选择允许研究者鉴别阻断通道特定状态(例如打开状态、关闭状态或静止状态)或阻断从打开至关闭、关闭至静止或静止至打开的转变的化合物的其他测定。本领域技术人员一般熟悉这些测定。

[0435] 还可以利用结合测定。设计包括传统的基于放射性过滤器的结合测定或购自Evotec OAI集团(德国,汉堡)的基于共聚焦的荧光系统,两者皆为HTS。

[0436] 还可以利用放射性通量测定。在此测定中,用藜芦碱或乌头碱刺激通道打开并且

用毒素保持稳定打开状态,并且通过防止离子流入的能力鉴别通道阻断剂。该测定使用放射性 $^{22}\text{[Na]}$ 和 $^{14}\text{[C]}$ 胍离子作为示踪剂。在活细胞中FlashPlate&Cytostar-T形板避免了分离步骤并且适合于HTS。闪烁培养盘技术也促使该方法适于HTS。由于测定的功能性方面,信息内容相当好。

[0437] 另一格式使用购自Molecular Dynamics (Amersham Biosciences的分公司, Piscataway, NJ)的FLIPR系统膜电位试剂盒 (HTS) 测量膜电位的再分布。该方法受限于缓慢膜电位变化。由于化合物的荧光背景可能会产生一些问题。测试化合物也会直接影响细胞膜的流动性并导致细胞内染料浓度的增加。然而,由于该测定的功能性方面,信息内容相当好。

[0438] 可以使用钠染料以测量钠离子流入通过通道的速率和量。这种类型的测定提供了关于潜在通道阻断剂的非常高的信息量。该测定是功能性的并且将直接测量 Na^+ 流入。CoroNa Red、SBFI和/或钠绿 (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) 可以用来测量 Na 流入;全部为 Na 响应染料。它们可以与FLIPR仪器组合使用。这些染料在筛选中的使用之前尚未在文献中描述。在该格式中钙染料也具有可能性。

[0439] 在另一测定中,使用基于FRET的电压传感器来测量测试化合物直接阻断 Na 流入的能力。市售HTS系统包括VIPRTMII FRET系统 (Life Technologies或Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, a division of Vertex Pharmaceuticals, Inc的分公司。), 其可与FRET染料 (也可从Aurora Biosciences获得) 结合使用。该测定测量对电压变化的次秒级反应。对通道功能的调节剂无要求。该测定测量去极化和超极化,并提供比率输出用于定量。该测定的略微低廉的MTS版本采用FLEXstationTM (Molecular Devices Corporation) 结合来自Aurora Biosciences的FRET染料。本文记载的化合物的其他测试方法对于本领域技术人员而言是易于获知和利用的。

[0440] 然后在各种体内模型中测试如此鉴定的调节剂以确定它们是否减轻疼痛,特别是慢性疼痛或其他病状如癌症和瘙痒症 (发痒) 同时具有最少的不良事件。下文在生物测定部分中记载的测定可用于评估本发明化合物的生物活性。

[0441] 通常,本发明化合物的效力通过 IC_{50} 值 (“抑制浓度-50%”) 来表达,该 IC_{50} 值为在一段特定时间内达成对靶标钠通道活性的50%抑制所需的化合物量的量。例如,本发明代表性化合物在本文所描述的贴片电压钳 $\text{NaV}1.7$ 电生理学测定中显示的 IC_{50} 在小于100纳摩尔至小于10毫摩尔的范围内。

[0442] 在本发明的另一方面中,本发明化合物可以在体外和体内研究中用作示例性试剂以用于比较目的来发现适于治疗或预防本文所记载的多种疾病的其他化合物。

[0443] 本发明的另一方面涉及在生物样品或哺乳动物、优选是人中抑制 $\text{NaV}1.1$ 、 $\text{NaV}1.2$ 、 $\text{NaV}1.3$ 、 $\text{NaV}1.4$ 、 $\text{NaV}1.5$ 、 $\text{NaV}1.6$ 、 $\text{NaV}1.7$ 、 $\text{NaV}1.8$ 或 $\text{NaV}1.9$ 活性,优选 $\text{NaV}1.7$ 活性的方法,该方法包括向哺乳动物、优选是人给药或者使所述生物样品接触式 (I) 化合物或包含式 (I) 化合物的药物组合物。术语“生物样品”,如本文所使用的,包括但不限于:细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活检材料或其提取物;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其他体液或其提取物。

[0444] 在生物样品中抑制 $\text{NaV}1.1$ 、 $\text{NaV}1.2$ 、 $\text{NaV}1.3$ 、 $\text{NaV}1.4$ 、 $\text{NaV}1.5$ 、 $\text{NaV}1.6$ 、 $\text{NaV}1.7$ 、 $\text{NaV}1.8$ 或 $\text{NaV}1.9$ 活性可用于本领域技术人员已知的各种目的。这些目的的实例包括但不限

于研究生物学以及病理学现象中的钠离子通道;和新的钠离子通道抑制剂的对比评估。

[0445] 本发明化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物、同位素、可药用盐或前药)和/或本文所描述的含有可药用赋形剂和一种或多种本发明化合物的药物组合物可以用于在哺乳动物中治疗钠通道介导的疾病或病症的药物的制备。

[0446] D. 组合疗法

[0447] 在治疗钠通道介导的疾病和病症中,本发明化合物可有效地与本发明的一种或多种其他化合物或者一种或多种其他治疗剂组合或者其任意组合。例如,本发明化合物可同时、依次或分开地与其他治疗剂组合给药,所述治疗剂包括但不限于:

[0448] 阿片类止痛剂,例如吗啡(morphine)、海洛因(heroin)、可卡因(cocaine)、脱氢吗啡(oxymorphone)、左啡诺(levorphanol)、左啡诺烷(levallorphan)、羟考酮(oxycodone)、可待因(codeine)、二氢可待因(dihydrocodeine)、右丙氧芬(propoxyphene)、纳美芬(nalmefene)、芬太尼(fentanyl)、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、meripidine、美沙酮(methadone)、纳洛芬(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、纳布啡(nalbuphine)和戊唑星(pentazocine);

[0449] 非阿片类止痛剂(non-opiate analgesics),例如对乙酰氨基酚(acetomeniphen)、水杨酸酯(例如,阿司匹林(aspirin));

[0450] 非甾体抗炎药(NSAIDs),例如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、塞来昔布(celecoxib)、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflusal)、依托度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奥沙拉嗪(olsalazine)、奥沙普嗪(oxaprozin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡罗昔康(piroxicam)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)和佐美酸(zomepirac);

[0451] 抗惊厥剂,例如卡马西平(carbamazepine)、奥卡西平(oxcarbazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸(valproate)、托吡酯(topiramate)、加巴喷丁(gabapentin)和普瑞巴林(pregabalin);

[0452] 抗抑郁剂,如三环抗抑郁剂,例如阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(despramine)、丙咪嗪(imipramine)和去甲替林(nortriptyline);

[0453] COX-2选择性抑制剂,例如塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依托昔布(etoricoxib)和罗美昔布(lumiracoxib);

[0454] α -肾上腺素能药剂,例如,多沙唑嗪(doxazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、可乐定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、噻托咪定(dexmetatomidine)、莫达非尼(modafinil)和4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲氧基亚磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶

基) 喹唑啉;

[0455] 巴比妥类镇静剂, 例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁比妥(butabarbital)、布他比妥(butabital)、甲苯比妥(mephobarbital)、美莎比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、塞米勒(theamylal)和硫喷妥(thiopental);

[0456] 速激肽(NK)拮抗剂, 特别是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂, 例如(α R, 9R)-7-[3,5-二(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]-二氮杂萘-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S]-2-[(1R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、拉奈匹坦(ianepitant)、达匹坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S);

[0457] 煤-焦油止痛剂, 特别是扑热息痛(paracetamol);

[0458] 5-羟色胺再摄取抑制剂, 例如帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、去甲氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀(flouxetine)去甲基代谢物)、代谢物去甲舍曲林(demethylsertraline)、'3氟伏沙明('3fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、西酞普兰(citalopram)、西酞普兰代谢物去甲西酞普兰(desmethylcitalopram)、依地普兰(escitalopram)、d,1-氟苯丙胺(d,1-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊氟西汀(ifoxetine)、氰基多沙必(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、塞瑞拉明(sericlamine)、曲唑酮(trazodone)和氟西汀(flouxetine);

[0459] 去甲肾上腺素(noradrenaline/norepinephrine)再摄取抑制剂, 例如麦普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非左拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、丁胺苯丙酮(bupropion)、丁胺苯丙酮代谢物羟丁胺苯丙酮(Hydroxybupropion)、诺米芬辛(nomifensine)和维洛沙嗪(viloxazine)(Vivalan®)), 特别是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 例如瑞波西汀(reboxetine), 特别是(S,S)-瑞波西汀和文拉法辛度洛西汀(venlafaxine duloxetine)精神安定镇静剂/抗焦虑药;

[0460] 双重5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 例如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代谢物O-去甲文拉法辛(desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢物去甲氯米帕明(desmethylclomipramine)、度洛西汀(duloxetine)、米那普仑(milnacipran)和丙咪嗪(imipramine);

[0461] 乙酰胆碱酯酶抑制剂, 例如多奈哌齐(donepezil);

[0462] 5-HT₃拮抗剂, 例如昂丹司琼(ondansetron);

[0463] 代谢型谷氨酸受体(mGluR)拮抗剂;

[0464] 局部麻醉剂, 例如美西律以及利多卡因;

[0465] 皮质类固醇, 例如地塞米松(dexamethasone);

[0466] 抗心律不齐药, 例如美西律和苯妥英(phenytoin);

[0467] 毒蕈碱拮抗剂, 例如托特罗定(tolterodine)、丙哌维林(propiverine)、曲司氯铵

(tropium chloride)、达非那新(darifenacin)、索利那新(solifenacin)、替米维林(temiverine)和异丙托铵(ipratropium);

[0468] 大麻素;

[0469] 辣椒素受体激动剂(例如树脂氟瑞辛(resiniferatoxin))或拮抗剂(例如,辣椒平(capsazepine));

[0470] 镇静剂,例如格鲁米特(glutethimide)、甲丙氨酯(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)和氯醛比林(dichloralphenazone);

[0471] 抗焦虑药,例如苯并二氮杂卓(benzodiazepines);

[0472] 抗抑郁剂,例如米氮平(mirtazapine);

[0473] 局部药剂(例如,利多卡因、辣椒素(capsacin)和树脂氟瑞辛(resiniferatoxin));

[0474] 肌肉松弛剂,例如苯并二氮杂卓、巴氯芬(baclofen)、肌安宁(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎平(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)和邻甲苯海拉明(orphenadine);

[0475] 抗组胺或H1拮抗剂;

[0476] NMDA受体拮抗剂;

[0477] 5-HT受体激动剂/拮抗剂;

[0478] PDEV抑制剂;

[0479] **Tramadol®**;

[0480] 胆碱能(烟碱)止痛药;

[0481] α -2- δ 配体;

[0482] 前列腺素E2亚型拮抗剂;

[0483] 白三烯B4拮抗剂;

[0484] 5-脂氧合酶抑制剂;和

[0485] 5-HT₃拮抗剂。

[0486] 可以使用这样的组合治疗和/或预防的钠通道介导的疾病和病状包括但不限于:疼痛、中枢和周围介导性、急性、慢性、神经性疾病以及与疼痛和其他中枢神经病症,例如癫痫症、焦虑症、抑郁症和双相抑郁症相关的其他疾病;或心血管病症如心律不齐、房颤和室颤;神经肌肉病症如不宁腿综合征和肌麻痹或破伤风;针对中风、神经创伤和多发性硬化症的神经保护;和通道病,例如肢端红痛症和家族性直肠疼痛综合征。

[0487] 如本文所使用的,“组合”是指本发明的一种或多种化合物与本发明的一种或多种其他化合物或一种或多种其他治疗剂的任何混合物或排列。除非上下文另外讲明,否则“组合”可包括同时或依次递送本发明的化合物以及一种或多种治疗剂。除非上下文另外讲明,否则“组合”可包括本发明化合物与另一治疗剂的剂型。除非上下文另外讲明,否则“组合”可包括本发明化合物与另一治疗剂的给药途径。除非上下文另外讲明,否则“组合”可包括本发明化合物与另一治疗剂的制剂。剂型、给药途径和药物组合物包括但不限于在本文所描述的那些。

[0488] 本发明通过参考以下实施例将得到更充分地理解。但是它们不应当被认为限制本发明的范围。

实施例

[0489] 这些实施例用来向本领域技术人员提供指导以制备和使用本发明的化合物、组合物和方法。尽管描述了本发明的特定实施方案,但是本领域技术人员应当了解,可在不脱离本发明精神及范围的情况下做出多种改变以及修改。

[0490] 在所描述实施例中,化学反应很容易调节以制备大量本发明的其他化合物,并且制备本发明化合物的替代方法均认为属于本发明的范围内。例如,本发明的适当地非示例性的合成可以经由对本领域技术人员而言显然的调节进行,例如,通过利用本领域中已知的其它合适试剂,例如,利用本领域中已知的除所描述之外的合适试剂适当地保护干扰基团,和/或通过对反应条件进行常规修改进行。

[0491] 在以下实施例中,除非另有指示,否则所有温度均以摄氏度表示。市售试剂购自供应商例如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge,并且,除非另有指示,否则其使用无需进一步纯化。下文所述的反应一般在氮气或氩气的正压下或者使用干燥管(除非另有说明)在无水溶剂中进行,并且反应烧瓶通常装配有橡胶垫,用于经由注射器引入底物及试剂。玻璃器皿经过烘干和/或加热干燥。在氘化 CDCl_3 、 d_6 -DMSO、 CH_3OD 或 d_6 -丙酮溶剂溶液中使用三甲基硅烷(TMS)或残余非氘化溶剂峰作为参考标准,获得 ^1H NMR光谱(以ppm报道)。当报道峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。偶合常数,当提出时,以Hz(赫兹)报道。

[0492] 用来描述试剂、反应条件或装置的所有缩写均意在与“标准缩写和首字母缩略语清单(List of standard abbreviates and acronyms)”中所列定义一致。使用ChemDraw命名程序的结构式命名特征获得本发明各化合物的化学名称。

[0493] 一些最终化合物通过下文描述的LC/MS方法、在214nm和254nm监测的UV检测器和以ESI+电离模式110-800amu扫描的质谱法来分析。

[0494] LC/MS方法A:柱:XBridge C18,4.6X 50mm,3.5um;流动相:A水(10mM碳酸氢铵),B CH_3CN ;梯度:5%-95%B(8.0min);流速:1.2mL/min;烘箱温度40°C。

[0495] LC/MS方法B:柱:XBridge C18,4.6X 50mm,3.5um;流动相:A水(0.1%氨水),B CH_3CN ;梯度:5%-95%B(8.0min);流速:1.2mL/min;烘箱温度40°C。

[0496] LC/MS方法C:柱:XBridge C18,4.6X 50mm,3.5um;流动相:A水(0.1%TFA),B CH_3CN ;梯度:5%-95%B(8.0min);流速:1.2mL/min;烘箱温度40°C。

[0497] LC/MS方法D:柱:Agilent SB C18,2.1X 30mm,1.8 μm ;流动相:A水(0.05%TFA),B CH_3CN (0.05%TFA);梯度:3%B(0.3min),接着3-95%B(6.5min)、95%B(1.5min);流速:0.4mL/min;烘箱温度25°C。

[0498] 在本文中使用的缩写如下:

[0499] EtOAc 乙酸乙酯

[0500] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

[0501] DCE 二氯乙烷

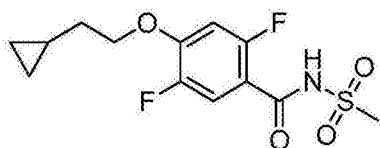
[0502] DCM DCM

[0503] DIPEA 二异丙基乙胺

[0504] DMAP 4-二甲基氨基吡啶

- [0505] DME 乙二醇二甲醚
- [0506] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0507] DMSO 二甲基亚砷
- [0508] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0509] HBTU N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)六氟磷酸铯
- [0510] HCl 盐酸
- [0511] HPLC 高压液相色谱
- [0512] IMS 工业甲基化酒精
- [0513] LCMS 液相色谱质谱
- [0514] MeCN 乙腈
- [0515] MeOH 甲醇
- [0516] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮
- [0517] RPHPLC 反相高压液相色谱
- [0518] RT 保留时间
- [0519] SCX-2 具有以化学方式键合的丙基磺酸官能团的 Isolute[®] 基于硅胶的吸附剂
- [0520] NH₂筒 具有以化学方式键合的氨基丙基官能团的 Isolute[®] 基于硅胶的吸附剂
- [0521] THF 四氢呋喃
- [0522] 实施例1
- [0523] 4-(2-环丙基乙氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0524]

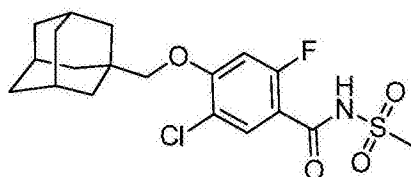


[0525] 于室温向2-环丙基乙醇(0.172g, 2.0mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物中添加氢氧化钠(60%在矿物油中, 0.20g, 5.0mmol)。所得反应混合物于45℃搅拌30分钟, 然后冷却至室温。添加2,4,5-三氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(WO 2012007883A1)(0.51g, 2.2mmol)并且反应混合物在室温搅拌16h。将混合物冷却至0℃并以盐酸(1N, 30mL)淬灭接着以乙酸乙酯(100mL)萃取。有机层以水(30mL)洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 使用在己烷中的10-60%乙酸乙酯(含有2%乙酸)作为洗脱液得到标题化合物, 为白色固体(0.12g, 19%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.06(brs, 1H), 7.58(dd, J=6.9Hz&11.4Hz, 1H), 7.30(dd, J=6.9Hz&12.1Hz, 1H), 4.19(t, J=6.6Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 1.69-1.62(m, 2H), 0.88-0.74(m, 1H), 0.47-0.41(m, 2H), 0.16-0.11(m, 2H); MS(ES⁻)m/z 318.1(M-1)。

[0526] 实施例2

[0527] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

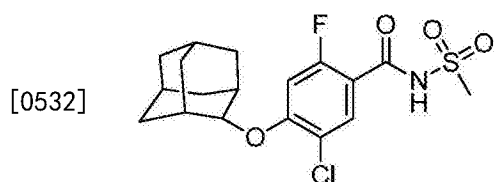
[0528]



[0529] 根据实施例1中描述的方法并且采取所需的变化将2-环丙基乙醇替换为金刚烷-1-基甲醇,将2,4,5-三氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(WO 2012007883A1),得到标题化合物,为无色固体(0.20g、8%):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.10 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H);¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ162.3 (d, J=2.0Hz), 159.8 (d, J_{C-F}=255Hz), 158.3 (d, J_{C-F}=11Hz), 130.6 (d, J_{C-F}=4Hz), 116.8 (d, J_{C-F}=3Hz), 113.6 (d, J_{C-F}=14Hz), 102.7 (d, J_{C-F}=28Hz), 79.1, 41.2, 38.5, 36.4, 33.4, 27.3; MS (ES+) m/z 415.6, 417.6 (M+1)。

[0530] 实施例3

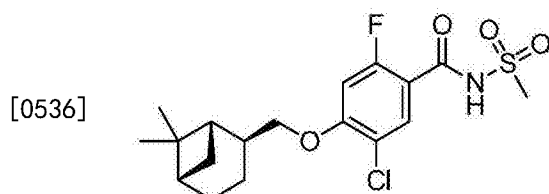
[0531] 4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0533] 根据实施例1中描述的方法并且采取所需的变化将2-环丙基乙醇替换为金刚烷-2-醇以及将2,4,5-三氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.055g, 4%):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.07 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 4H), 1.84 (br s, 6H), 1.71 (br s, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H); MS (ES-) m/z 400.1, 402.1 (M-1)。

[0534] 实施例4

[0535] 5-氯-4-(((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成。

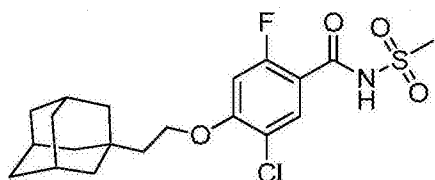


[0537] 根据实施例1中描述的方法并且采取所需的变化将2-环丙基乙醇替换为((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲醇以及将2,4,5-三氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.03g, 2%):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.10 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.96 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.94-1.65 (m, 5H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (s, 3H);¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ162.3 (d, J=2Hz), 159.8 (d, J_{C-F}=255Hz), 158.1 (d, J_{C-F}=11Hz), 130.7 (d, J_{C-F}=3Hz), 116.6 (d, J_{C-F}=3Hz), 113.7 (d, J_{C-F}=14Hz), 102.5 (d, J_{C-F}=28Hz), 73.1, 41.9, 41.2, 40.1, 38.8, 34.1, 26.5, 23.5, 23.1, 20.0, 17.4; MS (ES-) m/z 402.1, 404.1 (M-1)。

[0538] 实施例5

[0539] 4-(2-(金刚烷-1-基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0540]

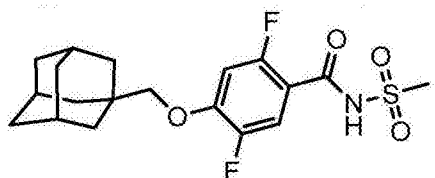


[0541] 根据实施例1中描述的方法并且采取所需的变化将2-环丙基乙醇替换为2-(金刚烷-1-基)乙醇以及将2,4,5-三氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.04g,5%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.06(s,1H),7.73(d,J=7.5Hz,1H),7.26(d,J=12.6Hz,1H),4.15(t,J=6.9Hz,2H),3.31(s,3H),1.89(br s,3H),1.66-1.51(m,14H);¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆) δ162.3(d,J_{C-F}=2Hz),159.9(d,J_{C-F}=254Hz),158.1(d,J_{C-F}=12Hz),130.7(d,J_{C-F}=4Hz),116.5(d,J_{C-F}=3Hz),113.6(d,J_{C-F}=14Hz),102.5(d,J_{C-F}=28Hz),66.1,42.1,41.8,41.2,36.4,31.3,27.9;MS(ES⁻)m/z 428.1,430.1(M-1)。

[0542] 实施例6

[0543] 4-((金刚烷-1-基甲氧基)-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0544]

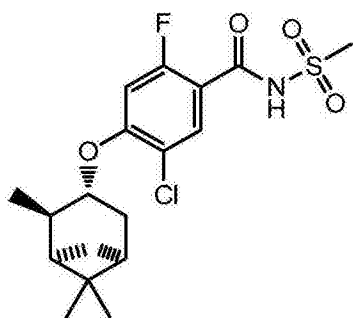


[0545] 根据实施例1中描述的方法并且采取所需的变化将2-环丙基乙醇替换为金刚烷-1-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.145g,36%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.01(s,1H),7.53(dd,J=6.8,11.3Hz,1H),7.23(dd,J=6.8,12.3Hz,1H),3.68(s,2H),3.31(s,3H),1.95(s,3H),1.71-1.58(m,12H);MS(ES⁻)m/z 398.1(M-1)。

[0546] 实施例7

[0547] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氧基)苯甲酰胺的合成

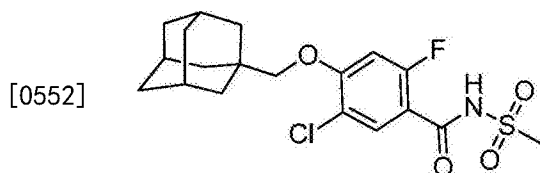
[0548]



[0549] 根据实施例1中描述的方法并且采取所需的变化将2-环丙基乙醇替换为(1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基双环-[3.1.1]庚-3-醇以及将2,4,5-三氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.06g,5%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.05(s,1H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.33(d,J_{C-F}=12.6Hz,1H),4.79-4.74(m,1H),3.31(s,3H),2.71-2.64(m,1H),2.37-2.26(m,2H),1.91-1.80(m,2H),1.59-1.52(m,1H),1.19(s,3H),1.10-1.06(m,4H),0.95(s,3H);MS(ES⁻)m/z 402.1,404.1(M-1)。

[0550] 实施例8

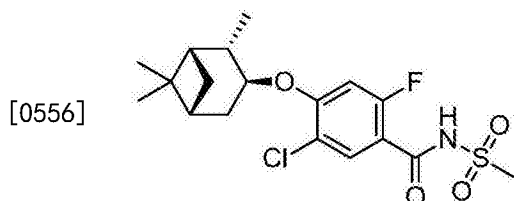
[0551] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0553] 于室温向金刚烷-1-基甲醇(1.00g, 6.0mmol)在无水二甲基亚砜(40mL)中的混合物中添加叔丁醇钾(1.68g, 15.0mmol)。所得反应混合物于室温搅拌30分钟,接着添加5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(1.62g, 6.0mmol)。反应混合物在室温搅拌16h。将混合物冷却至0℃并以盐酸(1N, 30mL)淬灭,接着以乙酸乙酯(200mL)萃取。有机层以水(2x 40mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩,粗产物通过硅胶柱色谱纯化,使用在己烷中的10-60%乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)作为洗脱液得到标题化合物,为白色固体(1.17g, 46%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.10 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H); ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆) δ162.3 (d, J=2.2Hz), 159.8 (d, J_{C-F}=255Hz), 158.3 (d, J_{C-F}=11Hz), 130.6 (d, J_{C-F}=4Hz), 116.8 (d, J_{C-F}=3Hz), 113.6 (d, J_{C-F}=14Hz), 102.7 (d, J_{C-F}=28Hz), 79.1, 41.2, 38.5, 36.4, 33.4, 27.3; MS (ES⁻) m/z 414.1, 416.1 (M-1)。

[0554] 实施例9

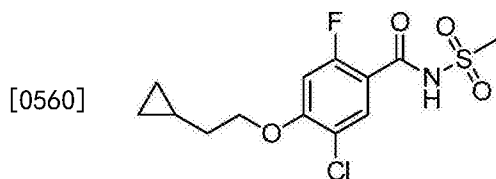
[0555] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[0557] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.27g, 45%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.07 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.14-1.09 (m, 4H), 0.98 (s, 3H); ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆) δ162.3 (d, J=2Hz), 159.8 (d, J_{C-F}=254Hz), 157.3 (d, J_{C-F}=11Hz), 130.8 (d, J_{C-F}=3Hz), 117.5 (d, J_{C-F}=3Hz), 113.7 (d, J_{C-F}=14Hz), 104.0 (d, J_{C-F}=27Hz), 78.6, 46.5, 43.7, 41.2, 40.5, 37.7, 34.6, 32.1, 27.1, 23.5, 20.5; MS (ES⁻) m/z 402.1, 404.1 (M-1)。

[0558] 实施例10

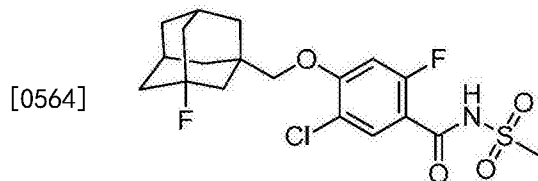
[0559] 5-氯-4-(2-环丙基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0561] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为2-环丙基乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.26g,52%): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.13(s,1H),7.78(d, $J=7.5\text{Hz}$,1H),7.26(d, $J=12.5\text{Hz}$,1H),4.20(t, $J=6.3\text{Hz}$,2H),3.35(s,3H),1.70-1.63(m,2H),0.87-0.79(m,1H),0.47-0.41(m,2H),0.17-0.12(m,2H); ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) δ 162.3(d, $J=2\text{Hz}$),159.9(d, $J_{\text{C-F}}=254\text{Hz}$),158.1(d, $J_{\text{C-F}}=11\text{Hz}$),130.8(d, $J_{\text{C-F}}=3\text{Hz}$),116.6(d, $J_{\text{C-F}}=3\text{Hz}$),113.7(d, $J_{\text{C-F}}=14\text{Hz}$),102.5(d, $J_{\text{C-F}}=27\text{Hz}$),70.3,41.7,33.5,8.0,4.5;MS(ES $^-$) m/z 334.1,336.1(M-1)。

[0562] 实施例11

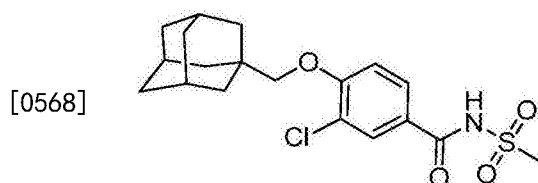
[0563] 5-氯-2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0565] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为3-氟金刚烷-1-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.37g,58%): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.12(s,1H),7.78(d, $J=7.5\text{Hz}$,1H),7.24(d, $J=12.4\text{Hz}$,1H),3.85(s,2H),3.35(s,3H),2.30(s,2H),1.82-1.76(m,6H),1.61-1.52(m,6H); ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) δ 162.3(d, $J=2\text{Hz}$),159.8(d, $J_{\text{C-F}}=254\text{Hz}$),158.1(d, $J_{\text{C-F}}=11\text{Hz}$),130.7(d, $J_{\text{C-F}}=3\text{Hz}$),116.8(d, $J_{\text{C-F}}=3\text{Hz}$),113.8(d, $J_{\text{C-F}}=14\text{Hz}$),102.6(d, $J_{\text{C-F}}=28\text{Hz}$),92.5(d, $J_{\text{C-F}}=183\text{Hz}$),77.6(d, $J_{\text{C-F}}=1\text{Hz}$),43.7(d, $J_{\text{C-F}}=18\text{Hz}$),41.8(d, $J_{\text{C-F}}=17\text{Hz}$),41.2,38.3(d, $J_{\text{C-F}}=10\text{Hz}$),37.0(d, $J_{\text{C-F}}=2\text{Hz}$),34.6(d, $J_{\text{C-F}}=2\text{Hz}$),30.3(d, $J_{\text{C-F}}=10\text{Hz}$);MS(ES $^-$) m/z 432.1,434.1(M-1)。

[0566] 实施例12

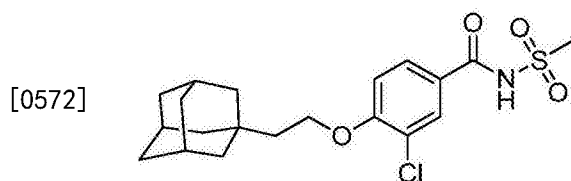
[0567] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0569] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为3-氯-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.34g,52%): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.07(s,1H),8.04-7.94(m,2H),7.25(d, $J=8.5\text{Hz}$,1H),3.72(s,2H),3.36(s,3H),1.99(br,3H),1.71-1.66(m,12H);MS(ES $^-$) m/z 396.1,398.1(M-1)。

[0570] 实施例13

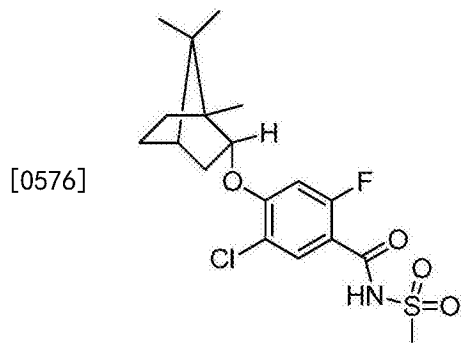
[0571] 4-(2-(金刚烷-1-基)乙氧基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0573] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为2-(金刚烷-1-基)乙醇以及将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为3-氯-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.43g,71%): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.06(s,1H),8.04(d,J=2.2Hz,1H),7.93(dd,J=8.7Hz,2.2Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),4.20(t,J=6.9Hz,2H),3.36(s,3H),1.93(br s,3H),1.70-1.55(m,14H);MS(ES+)m/z 411.8,413.8(M+1)。

[0574] 实施例14

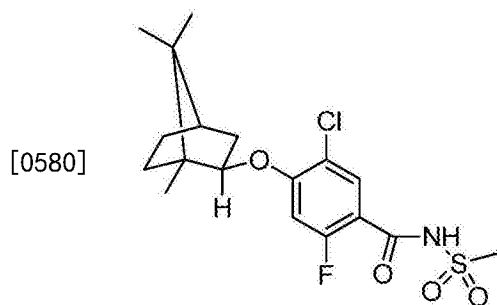
[0575] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[0577] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为[(1S)-内]-(-)-冰片,得到标题化合物,为无色固体(0.18g,24%): ^1H NMR(300MHz,CDCl $_3$) δ 8.68(s,1H),8.15-8.04(m,1H),6.63-6.50(m,1H),4.44-4.32(m,1H),3.43(s,3H),2.50-2.23(m,2H),1.88-1.74(m,2H),1.49-1.36(m,1H),1.35-1.21(m,1H),1.15-1.05(m,1H),1.01-0.89(m,9H);MS(ES-)m/z 402.1(M-1),404.1(M-1)。

[0578] 实施例15

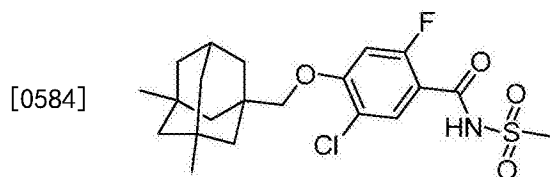
[0579] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((外-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[0581] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为异冰片,得到标题化合物,为无色固体(0.18g,24%): ^1H NMR(300MHz,CDCl $_3$) δ 10.04(s,1H),8.33-8.20(m,1H),6.87-6.74(m,1H),4.28-4.06(m,1H),3.38(s,3H),2.06-1.62(m,5H),1.29-1.06(m,8H),0.94(s,3H); ^{13}C NMR(75MHz,CDCl $_3$) δ 160.4(d, $J_{\text{C-F}}$ =248.69Hz),160.3(d, $J_{\text{C-F}}$ =3.43Hz),159.0(d, $J_{\text{C-F}}$ =12.21Hz),132.7(d, $J_{\text{C-F}}$ =3.20Hz),120.8(d, $J_{\text{C-F}}$ =2.62Hz),109.9(d, $J_{\text{C-F}}$ =11.91Hz),101.3(d, $J_{\text{C-F}}$ =30.39Hz),87.1,49.7,47.2,45.3,42.0,39.0,33.8,27.2,20.2,20.1,11.7;MS(ES-)m/z 402.1(M-1),404.1(M-1)。

[0582] 实施例16

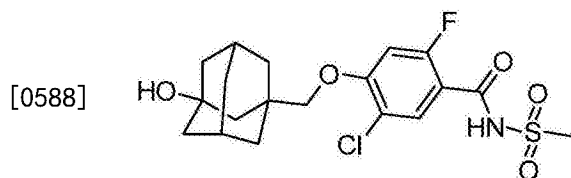
[0583] 5-氯-4-((-3,5-二甲基金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0585] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为3,5-二甲基-1-金刚烷甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.37g,41%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.10(s,1H),7.76(d,J=7.2Hz,1H),7.21(d,J=12.0Hz,1H),3.75(s,2H),3.35(s,3H),1.47(s,1H),1.33-1.07(m,12H),0.81(s,6H);¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆) δ162.2(d,J=1.8Hz),160.3(d,¹J_{C-F}=255.7Hz),158.8(d,J_{C-F}=11.1Hz),131.1(d,J_{C-F}=3.1Hz),117.3(d,J_{C-F}=2.9Hz),114.0(d,J_{C-F}=13.7Hz),102.9(d,²J_{C-F}=27.5Hz),79.1,51.1,45.4,43.2,41.7,37.7,35.7,31.0,30.9,29.1;MS(ES⁻)m/z442.1,444.1(M-1)。

[0586] 实施例17

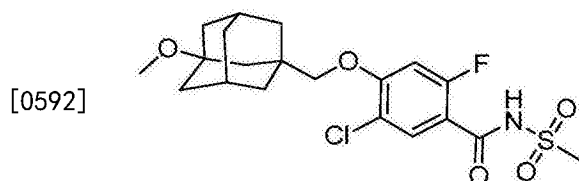
[0587] 5-氯-2-氟-4-((3-羟基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0589] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为3-(羟基甲基)-1-金刚烷醇(adamantol),得到标题化合物,为无色固体(0.25g,29%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.11(s,1H),7.76(d,J=6.6Hz,1H),7.23(d,J=12.3Hz,1H),4.36(br s,1H),3.78(s,2H),3.35(s,3H),2.14(br s,2H),1.68-1.39(m,12H);MS(ES⁻)m/z:430.1,432.1(M-1)。

[0590] 实施例18

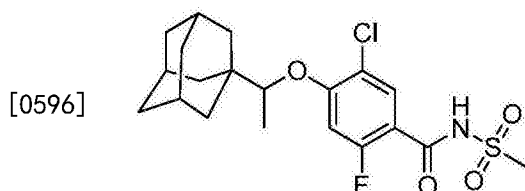
[0591] 5-氯-2-氟-4-((3-甲氧基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0593] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为3-甲氧基金刚烷-1-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.28g,49%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.10(s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=12.4Hz,1H),3.81(s,2H),3.35(s,3H),3.12(s,3H),2.21(s,2H),1.70-1.55(m,12H);MS(ES⁺)m/z 414.0,416.0(M-OCH₃)。

[0594] 实施例19

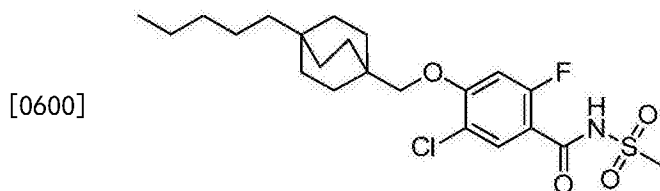
[0595] 4-(1-(金刚烷-1-基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0597] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为1-(金刚烷-1-基)乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.22g,44%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.04(s,1H),7.77-7.74(m,1H),7.30(d,J=12.7Hz,1H),4.24(q,J=6.2Hz,1H),3.34(s,3H),1.97(brs,3H),1.72-1.56(m,12H),1.16(d,6.2Hz,3H);MS(ES⁻)m/z 428.1,430.1(M-1)。

[0598] 实施例20

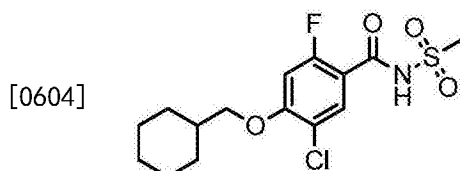
[0599] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-戊基双环-[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[0601] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(4-戊基双环[2.2.2]-辛-1-基)甲醇(Jpn.Kokai Tokkyo Koho,2010083938,15Apr 2010),得到标题化合物,为无色固体(0.17g,49%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.10(s,1H),7.76(d,J=7.5Hz,1H),7.21(d,J=12.4Hz,1H),3.76(s,2H),3.35(s,3H),1.51-1.06(m,20H),0.85(t,J=6.9Hz,3H);MS(ES⁻)m/z 458.2,460.1(M-1)。

[0602] 实施例21

[0603] 5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

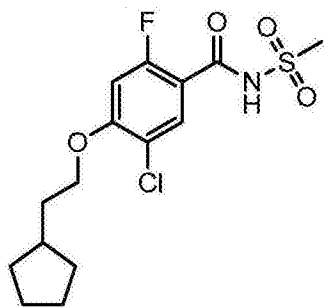


[0605] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为环己基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.091g,25%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.04(s,1H),7.73(d,J=7.5Hz,1H),7.21(d,J=12.6Hz,1H),3.93(d,J=5.9Hz,2H),3.31(s,3H),1.79-1.60(m,6H),1.29-0.97(m,5H);MS(ES⁻)m/z 362.1,364.1(M-1)。

[0606] 实施例22

[0607] 5-氯-4-(2-环戊基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0608]

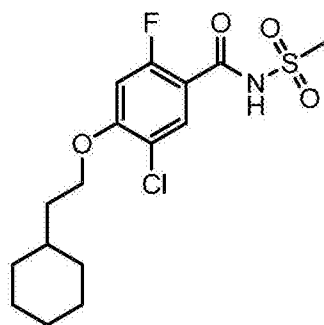


[0609] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为2-环戊基乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.107g,29%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.18-1.07 (m, 2H); MS (ES $^-$) m/z 362.1, 364.1 (M-1)。

[0610] 实施例23

[0611] 5-氯-4-(2-环己基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0612]

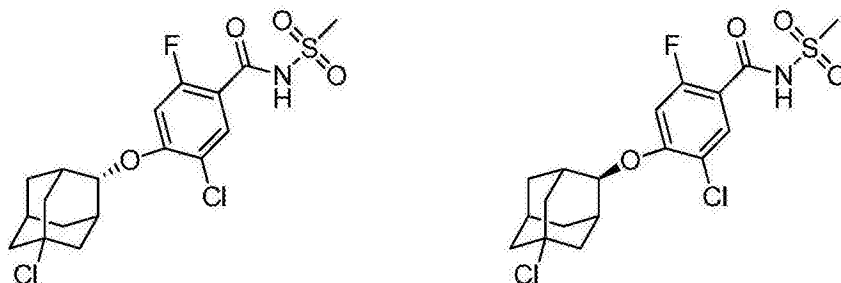


[0613] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为2-环己基乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.05g,14%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.17 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.76-1.41 (m, 8H), 1.27-0.90 (m, 5H); MS (ES $^-$) m/z 376.1, 378.1 (M-1)。

[0614] 实施例24/25

[0615] 5-氯-4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺和5-氯-4-(((1R,2r,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0616]

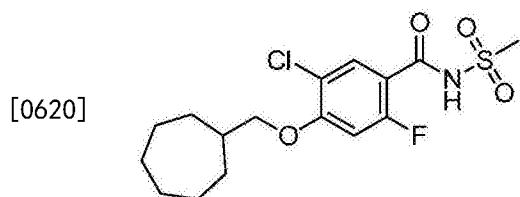


[0617] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为5-氯金刚烷-2-醇(J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 1598),粗产物通过硅胶柱色谱纯化,使用在己烷中的10-60%乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)作为洗脱液提供纯化分离的非对映异构体5-氯-4-

((1R,2s,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺和5-氯-4-((1R,2r,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。第一次洗脱的非对映异构体的数据:无色固体(0.22g,19%),(实施例24):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.05(s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.36(d,J=12.6Hz,1H),4.17(m,1H),3.31(s,3H),2.29-2.10(m,9H),1.93(d,J=12.5Hz,2H),1.47(d,J=12.5Hz,2H);MS(ES⁻)m/z 434.0,436.0,(M-1)。还得到了第二次洗脱的非对映异构体的数据,为无色固体(0.15g,12%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.07(s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.36(d,J=12.6Hz,1H),4.71(m,1H),3.31(s,3H),2.37-2.28(m,4H),2.06(brs,3H),1.97-1.93(m,2H),1.74(brs,4H);MS(ES⁻)m/z 434.1,436.1,(M-1)。

[0618] 实施例26

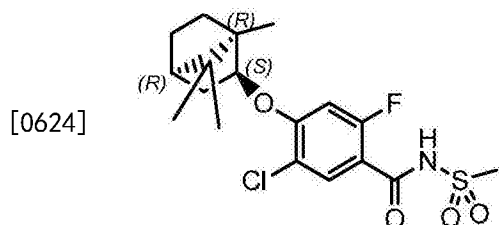
[0619] 5-氯-4-(2-环庚基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0621] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为环庚基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.12g,32%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.06(s,1H),7.73(d,J=7.5Hz,1H),7.21(d,J=12.5Hz,1H),3.91(d,J=6.5Hz,2H),3.31(s,3H),1.98-1.21(m,13H);MS(ES⁻)m/z 376.1,378.1(M-1)。

[0622] 实施例27

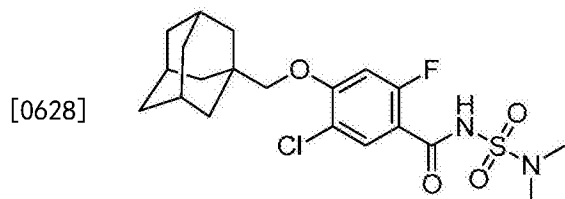
[0623] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[0625] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(+)-冰片,得到标题化合物,为无色固体(0.25g,33%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.68(s,1H),8.13-8.06(m,1H),6.64-6.47(m,1H),4.46-4.30(m,1H),3.43(s,3H),2.52-2.21(m,2H),1.89-1.70(m,2H),1.49-1.19(m,2H),1.16-1.05(m,1H),1.03-0.79(m,9H);MS(ES⁻)m/z 402.1(M-1),404.1(M-1)。

[0626] 实施例28

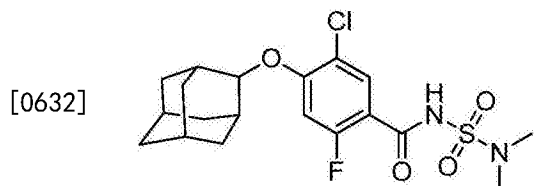
[0627] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0629] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺(如在实施例31中制备的),得到标题化合物,为无色固体(0.25g,38%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.77(s,1H),7.72(d,J=7.45Hz,1H),7.22(d,J=12.3Hz,1H),3.72(s,2H),2.87(s,6H),1.99(br,3H),1.75-1.64(m,12H);MS(ES⁻)m/z 443.1,445.1(M-1)。

[0630] 实施例29

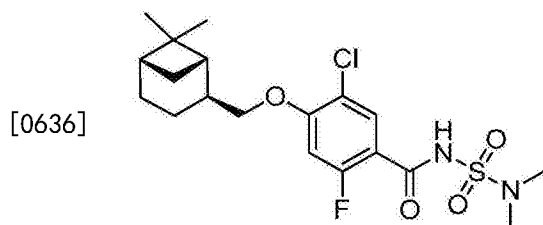
[0631] 4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0633] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为金刚烷-2-醇以及将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺(如在实施例31中制备的),得到标题化合物,为无色固体(0.21g,38%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.73(s,1H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.33(d,J=12.5Hz,1H),4.81(s,1H),2.87(s,6H),2.08-2.03(m,4H),1.84-1.71(m,8H),1.54-1.50(m,2H);MS(ES⁻)m/z 429.2,431.2(M-1)。

[0634] 实施例30

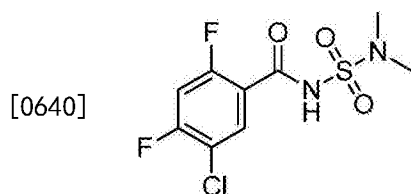
[0635] 5-氯-4-(((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)-甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0637] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲醇以及将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺(如在实施例31中制备的),得到标题化合物,为无色固体(0.25g,45%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.76(s,1H),7.72(d,J=7.5Hz,1H),7.24(d,J=12.3Hz,1H),3.95(d,J=6.8Hz,2H),2.87(s,6H),2.50-2.40(m,1H),2.10-1.65(m,6H),1.48-1.37(m,2H),1.21(s,3H),0.85(s,3H);MS(ES⁻)m/z 431.2,433.2(M-1)。

[0638] 实施例31

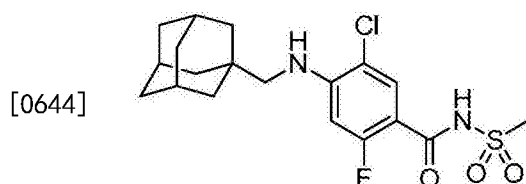
[0639] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺的合成。



[0641] 于室温向5-氯-2,4-二氟苯甲酸(3.48g,18.1mmol)在无水二氯甲烷(100mL)中的混合物添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(5.20g,27.1mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(5.04g,41.3mmol)和N,N-二甲基磺酰胺(3.37g,27.1mmol)。所得反应混合物于室温搅拌24h。然后将混合物冷却至0℃并以盐酸(1N,100mL)淬灭,接着二氯甲烷(2x 200mL)淬灭。有机层以氯化铵溶液(3x 30mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液真空浓缩,并且粗产物从乙酸乙酯和己烷结晶,得到标题化合物,为白色固体(1.20g,22%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.05(s,1H),7.98-7.93(m,1H),7.74-7.68(m,1H),2.89(s,6H); MS(ES-)m/z 297.1,299.1(M-1)。

[0642] 实施例32

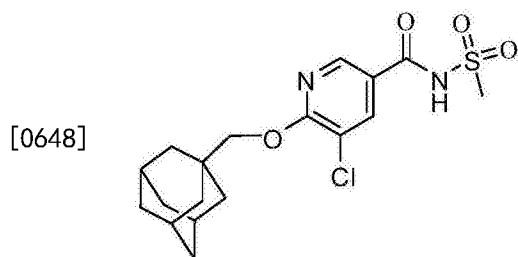
[0643] 4-((-金刚烷-1-基甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



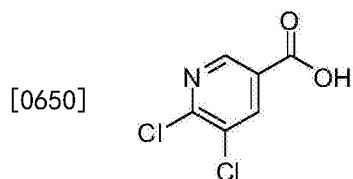
[0645] 1-(氨基甲基)金刚烷(0.31g,1.85mmol)、5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.5g,1.85mmol)和碳酸钾(0.64g,4.63mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(18mL)和四氢呋喃(10mL)中的搅拌混合物于65℃加热48h。将反应混合物冷却至室温并过滤。滤液以饱和氯化铵水溶液(50mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释。分离各层并且水层以乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。合并的有机层以水(100mL),盐水(100mL)洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化,以0至10%梯度的甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物,为浅黄色固体(0.064g,8%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.55-8.08(m,2H),7.51-7.40(m,1H),6.58-6.43(m,1H),3.44(s,3H),2.84-2.75(m,2H),2.02(br s,3H),1.81-1.46(m,12H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ166.5,162.5(d,¹J_{C-F}=255.0Hz),153.1(d,¹J_{C-F}=11.8Hz),130.9(d,¹J_{C-F}=3.2Hz),106.8,106.2(d,¹J_{C-F}=19.5Hz),99.6(d,²J_{C-F}=25.3Hz),55.7,42.1,40.6,36.9,33.8,28.2;MS(ES+)m/z 414.8,416.8(M+1)。

[0646] 实施例33

[0647] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-甲磺酰基吡啶-3-甲酰胺的合成



[0649] 步骤15,6-二氯烟酸的制备

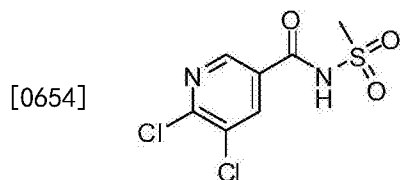


[0651] 于室温搅拌5,6-二氯烟酸乙基酯(1.0g,4.5mmol)和NaOH水溶液(2N,6.75mL,

13.5mmol) 在 THF/MeOH/水混合溶剂 (50mL, 4/1/1) 中的混合物 0.5h。浓缩后, 混合物以 2N HCl 酸化得到 pH 约为 2。所得反应混合物以乙醚 (30mL x 3) 萃取。有机层以水 (50mL x 3) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到 5,6-二氯烟酸 (800mg, 91% 产率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 192.0 [M+H]⁺。

[0652] 步骤2

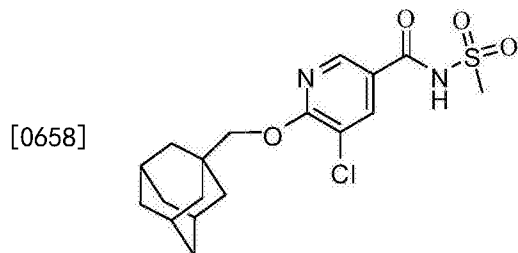
[0653] 5,6-二氯-N-(甲基磺酰基)烟酰胺的制备



[0655] 于室温搅拌 5,6-二氯烟酸 (800mg, 4.16mmol)、甲磺酰胺 (779mg, 8.40mmol)、EDCI (1.56g, 8.20mmol) 和 DMAP (1.00g, 8.20mmol) 在 DCM (10mL) 中的混合物 16h。反应以水 (5mL) 淬灭且浓缩所得反应混合物。剩余物通过 1M HCl 调节至 pH 为约 5, 以 DCM (30mL x 3) 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩有机层得到 5,6-二氯-N-(甲基磺酰基)烟酰胺 (700mg, 62% 产率)。LCMS (ESI) m/z: 269.0 [M+H]⁺。

[0656] 步骤3

[0657] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-甲磺酰基吡啶-3-甲酰胺

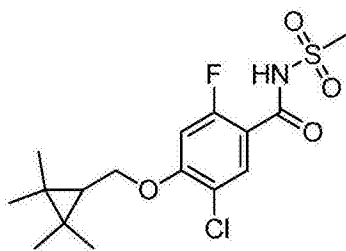


[0659] 于 0℃ 向 5,6-二氯-N-(甲基磺酰基)烟酰胺 (60mg, 0.22mmol) 和 1-(羟基甲基)金刚烷 (adamantine) (182mg, 1.10mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液添加 NaH (60%, 52mg, 1.3mmol)。然后混合物于 45℃ 搅拌 72h。添加 NH₄Cl (5mL) 以淬灭反应并且所得反应混合物以乙酸乙酯 (5mL x 3) 萃取。合并的有机层经干燥并真空浓缩。剩余物通过制备型 HPLC (Gilson GX 281, Shim-pack PRC-ODS 250mm x 20mm x 2, 梯度: CH₃CN/10mm/L NH₄HCO₃, 17min) 纯化得到 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-甲磺酰基吡啶-3-甲酰胺 (20mg, 22% 产率)。LCMS (ESI) 方法 B: RT = 4.45 分钟, m/z: 423.0 [M+Na]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 12H)。

[0660] 实施例34

[0661] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((2,2,3,3-四甲基环丙基)-甲氧基)苯甲酰胺的合成

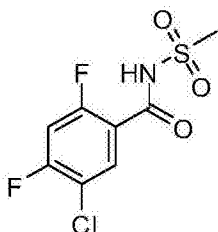
[0662]



[0663] 步骤1

[0664] 5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[0665]

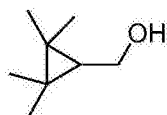


[0666] 向5-氯-2,4-二氟苯甲酸(0.291g,1.51mmol)、EDCI(0.438g,2.29mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.420g,3.44mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加甲磺酰胺(0.222g,2.33mmol)。室温搅拌18h后,混合物以DCM(10mL)稀释并以2N HCl(15mL x 2)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩得到5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.388g,95%产率),为白色固体。LCMS(ESI) m/z:268[M-H]⁺。化合物还可以如国际专利申请公开号W0/2012/007883描述的制备。

[0667] 步骤2

[0668] (2,2,3,3-四甲基环丙基)甲醇的制备:

[0669]

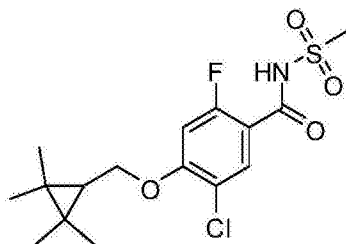


[0670] 于0℃向2,2,3,3-四甲基环戊烷甲酸(500mg,3.50mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中添加在THF(1.8mL,3.5mmol)中的2.0M硼烷二甲基硫醚复合物。然后将混合物加热至50℃并搅拌3h。在冷却至室温后,小心地添加甲醇(10mL)。所得反应混合物然后经浓缩并过滤。滤液经浓缩得到(2,2,3,3-四甲基-环丙基)甲醇(250mg,56%产率),为油状物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ3.67(d,J=8.0Hz,2H),1.10(s,6H),1.02(s,6H),0.54(t,J=8.0Hz,1H)。

[0671] 步骤3

[0672] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((2,2,3,3-四甲基环丙基)-甲氧基)苯甲酰胺的制备

[0673]



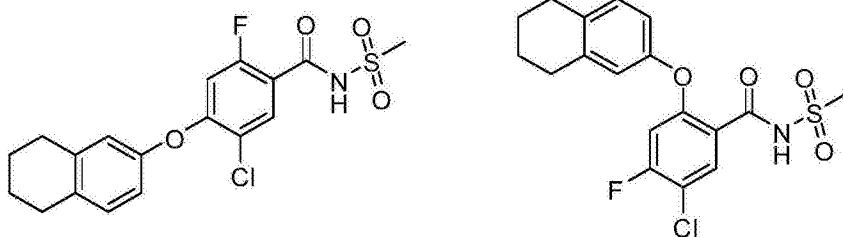
[0674] 于0℃向(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲醇(80mg,0.62mmol)在无水DMF(10mL)中的搅

拌溶液中添加NaH(25mg,0.62mmol)。搅拌30分钟后,添加5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(54mg,0.21mmol)。室温搅拌18h后,混合物以水(10mL)和EtOAc(20mL)稀释。分离有机层并且水层以EtOAc(20ml x 2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。剩余物通过HPLC(Gilson GX 281,Shim-pack PRC-ODS 250mm x 20mm x 2,梯度:CH₃CN/10mm/L NH₄HCO₃,17min)纯化得到5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((2,2,3,3-四甲基环丙基)-甲氧基)苯甲酰胺(20mg,25%产率),为白色固体。LCMS(ESI)方法A:RT=5.11分钟,m/z:268[M-109]⁺.¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 7.35(d,J=9.0Hz,1H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.04(brs,1H),3.99(d,J=7.5Hz,2H),2.80(s,3H),1.06(s,6H),0.99(s,6H),0.65(t,J=7.5Hz,1H);¹³C NMR(125MHz,MeOH-d₄): δ 159.4(d,J=3.5Hz),133.9(d,J=2.1Hz),114.1,104.2,103.9,71.4,41.7,32.5,24.2,23.7,17.4.

[0675] 实施例35

[0676] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺和5-氯-4-氟-N-(甲基磺酰基)-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺的合成

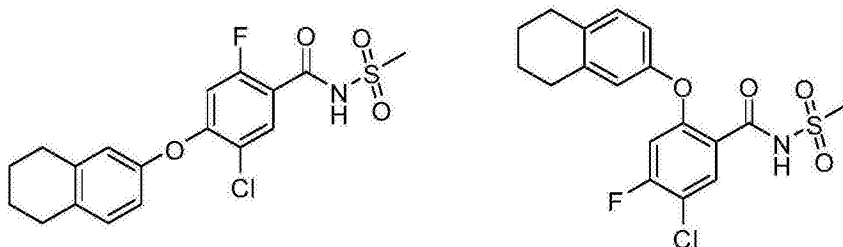
[0677]



[0678] 步骤1

[0679] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺和5-氯-4-氟-N-(甲基磺酰基)-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺的制备

[0680]



[0681] 向5,6,7,8-四氢萘-2-醇(66mg,0.44mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加NaH(19mg,0.48mmol)。室温搅拌0.5h后,添加5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(100mg,0.37mmol),并且混合物于室温搅拌16h。添加饱和NH₄Cl(10mL)以淬灭反应并且所得反应混合物以乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。剩余物通过制备型HPLC(Gilson GX 281,Shim-pack PRC-ODS 250mm x 20mm x 2,梯度:CH₃CN/10mm/L NH₄HCO₃,17min)纯化得到5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺(44mg,30%产率)和5-氯-4-氟-N-(甲基磺酰基)-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)-苯甲酰胺(21mg,14%产率)。

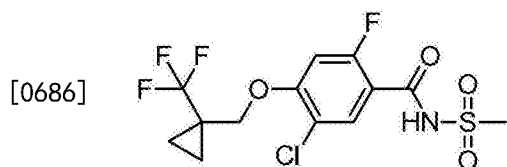
[0682] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺。LCMS(ESI)方法B:RT=3.92分钟,m/z:398.1[M+H]⁺.¹H NMR(500MHz,MeOH-d₄): δ 7.57(d,J=8.5Hz,1H),6.92(d,J=8.0Hz,1H),6.66-6.57(m,3H),2.73(s,3H),2.63(br s,4H),1.68(br s,4H).¹³C NMR(125MHz,DMSO-d₆): δ 164.5(d,J=2.1Hz),160.2,158.2,155.1(d,J=

8.9Hz), 152.5, 138.9, 133.3, 132.0 (d, J=3.6Hz), 130.6, 118.8, 118.1 (d, J=3.4Hz), 116.2, 107.0 (d, J=2.8Hz), 40.7, 28.8, 28.1, 22.6, 22.4。

[0683] 5-氯-4-氟-N-(甲基磺酰基)-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)苯甲酰胺。LCMS (ESI) 方法B: RT=4.06分钟, m/z: 398.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄): δ 7.90 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 6.55 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.79 (br s, 4H), 1.84 (br s, 4H)。 ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 165.4, 159.1, 157.1 (d, J=3.1Hz), 154.6 (d, J=9.1Hz), 153.5, 138.4, 132.5, 131.3, 130.2, 118.8, 116.3, 113.1 (d, J=18.3Hz), 107.6 (d, J=22.1Hz), 40.4, 28.8, 28.1, 22.7, 22.4。

[0684] 实施例36

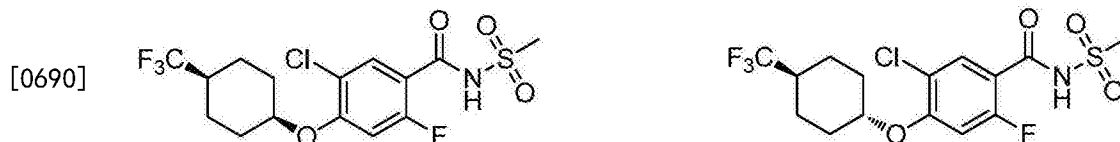
[0685] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)环丙基)-甲氧基)苯甲酰胺的合成



[0687] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(1-(三氟甲基)-环丙基)-环丙基)甲醇, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.28g, 36%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (br s, 1H), 7.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 1.18-0.98 (m, 4H); MS (ES⁻) m/z: 388.0, 390.0 (M-1)。

[0688] 实施例37

[0689] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)环己基)-氧基)苯甲酰胺和5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基)-氧基)苯甲酰胺的合成

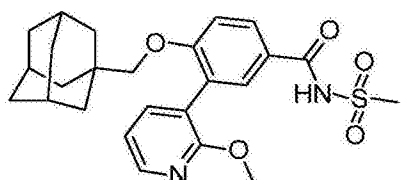


[0691] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为4-(三氟甲基)-环己醇, 通过柱色谱以15-30%梯度的乙酸乙酯 (含有0.2%乙酸) / 己烷洗脱得到两个立体异构体。第一级分, 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)环己基)氧基)-苯甲酰胺, 无色固体 (0.07g, 5%): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.68 (br s, 1H), 8.11 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.31-2.03 (m, 4H), 1.69-1.42 (m, 5H); MS (ES⁻) m/z: 416.1, 418.1 (M-1)。第二级分, 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1r,4r)-4-(三氟甲基)-环己基)-氧基)苯甲酰胺, 无色固体 (0.59g, 47%): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.69 (br s, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.70 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.71 (dd, J=2.4, 2.7Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.87-1.56 (m, 6H); MS (ES⁻) m/z: 416.1, 418.1 (M-1)。

[0692] 实施例38

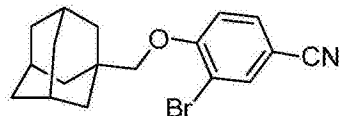
[0693] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0694]



[0695] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲腈的制备

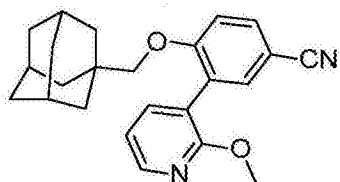
[0696]



[0697] 于0℃向金刚烷-1-基甲醇(12.47g,75.00mmol)在无水四氢呋喃(100mL)中的混合物添加氢氧化钠(60%w/w在矿物油中,3.30g,82.50mmol)。所得反应混合物在环境温度搅拌2h,接着添加4-氟-3-溴苯甲腈(15.00g,75.00mmol)。在环境温度继续搅拌17h,冷却至0℃并以饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭。通过真空蒸发除去挥发物。剩余物以水和乙醚洗涤得到标题化合物,为浅黄色固体(21.00g,80%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.80-7.78(m,1H),7.56-7.51(m,1H),6.88-6.84(m,1H),3.57(s,3H),2.02(br s,3H),1.73-1.55(m,12H)。

[0698] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲腈的制备

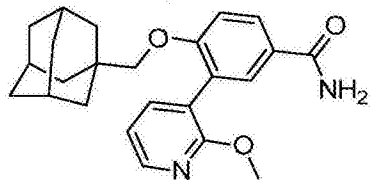
[0699]



[0700] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲腈(1.04g,3.00mmol)、碳酸钾(1.00g,7.20mmol)和(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(0.92g,6.00mmol)在二噁烷(30mL)中的反应混合物以氮气脱气三次,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(0.18g,0.15mmol)并且反应混合物以氮气再脱气三次。所得反应混合物在90℃加热19h,然后将反应冷却至环境温度,添加(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(0.46g,3.00mmol)和四(三苯基膦)-钯(0)(0.09g,0.08mmol)并且反应用氮气脱气三次并在90℃再加热7小时。在冷却至环境温度后,反应混合物以乙酸乙酯(200mL)稀释并以水和盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物通过柱色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化得到标题化合物,为无色固体(1.11g,98%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.20-8.16(m,1H),7.62-7.48(m,3H),6.96-6.91(m,2H),3.87(s,3H),3.48(s,2H),1.89(br s,3H),1.68-1.35(m,12H);MS(ES+)m/z:375.2,(M+1)。

[0701] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

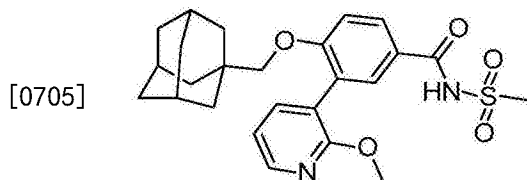
[0702]



[0703] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲腈(1.15g,3.07mmol)在二甲基亚砜(25mL)和二氯甲烷(25mL)中的溶液添加碳酸钾(0.85g,6.15mmol),接着滴加35%过氧化氢水溶液(5.30mL,61.60mmol)。混合物在环境温度搅拌4h,挥发物通过真空蒸发除去。剩余物以水(100mL)稀释。沉淀物通过过滤收集并以水洗涤以得到标题化合物,为

无色固体 (0.97g, 80%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.15 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.85 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.89 (br s, 3H), 1.68-1.37 (m, 12H); MS (ES+) m/z : 393.2 (M+1)。

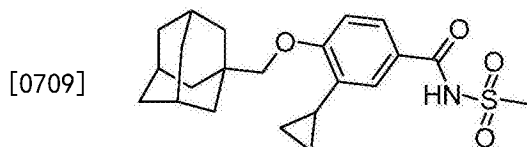
[0704] 步骤4.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



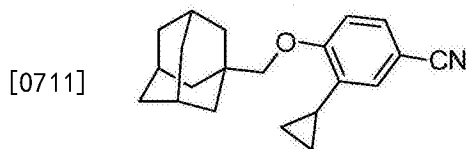
[0706] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺 (0.39g, 1.00mmol) 在四氢呋喃 (30mL) 中的溶液添加氢化钠 (0.09g, 2.25mmol)。反应混合物在环境温度搅拌 2h, 添加甲磺酰氯 (0.12mL, 1.54mmol); 在环境温度持续搅拌 46h 并通过添加 5% 盐酸 (1.0mL) 淬灭。以乙酸乙酯 (100mL) 稀释并以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱使用 10% 至 50% 梯度乙酸乙酯/己烷纯化剩余物得到标题化合物, 为无色固体 (0.13g, 27%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.73 (br s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.90 (br s, 3H), 1.69-1.31 (m, 12H); MS (ES-) m/z : 469.1 (M-1)。

[0707] 实施例39

[0708] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

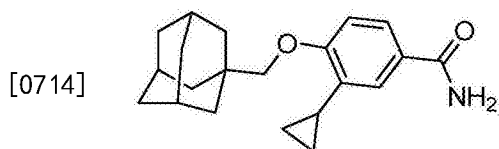


[0710] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基苯甲腈的制备



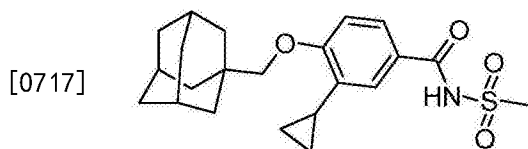
[0712] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲腈 (6.93g, 20.00mmol)、环丙基硼酸 (2.58g, 30.00mmol) 和磷酸钾 (19.10g, 90.00mmol) 在甲苯 (100mL) 和水 (5mL) 中的溶液以氮气氛围鼓泡 10 分钟, 将三环己基膦四氟硼酸盐 (0.74g, 2.00mmol) 和乙酸钡 (0.23g, 1.00mmol) 添加至反应混合物中。将反应混合物加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 保持 18h 且然后冷却至环境温度。添加水 (50mL) 并且混合物以乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取, 合并的有机物以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物在甲醇 (50mL) 中研磨, 将固体过滤并干燥以得到化合物, 为无色固体 (5.70g, 92%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.00-1.64 (m, 12H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H); MS (ES+) m/z : 308.2 (M+1)。

[0713] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基苯甲酰胺的制备



[0715] 根据实施例38步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲腈替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基苯甲腈,得到标题化合物,为无色固体(0.48g,97%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.57-7.53(m,1H),7.37-7.35(m,1H),6.81-6.76(m,1H),5.69(br s,2H),3.55(s,2H),2.19-2.09(m,1H),2.04(br s,3H),1.90-1.67(m,12H),0.98-0.91(m,2H),0.73-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z:326.2(M+1)。

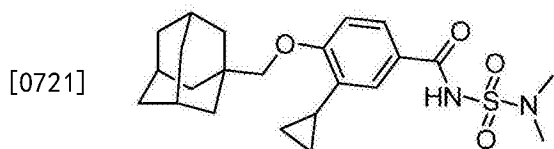
[0716] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[0718] 根据实施例38步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基-苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.36g,18%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.45(br s,1H),7.62-7.57(m,1H),7.36-7.34(m,1H),6.85-6.80(m,1H),2.58(s,2H),3.41(s,3H),2.19-2.09(m,1H),2.02(br s,3H),1.79-1.52(m,12H),0.99-0.91(m,2H),0.71-0.64(m,2H);MS(ES-)m/z:402.3(M-1)。

[0719] 实施例40

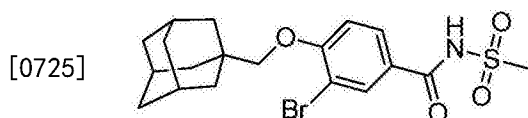
[0720] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



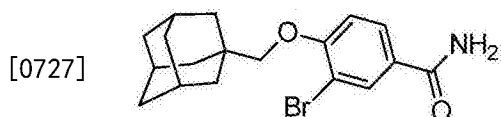
[0722] 根据实施例38步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丙基苯甲酰胺以及将甲磺酰氯替换为二甲基氨磺酰氯,得到标题化合物,为无色固体(0.19g,34%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.65(br s,1H),7.64-7.56(m,1H),7.41-7.35(m,1H),6.85-6.77(m,1H),3.57(s,2H),3.01(s,6H),2.19-2.08(m,1H),2.02(br s,3H),1.79-1.58(m,12H),0.99-0.91(m,2H),0.71-0.64(m,2H);MS(ES-)m/z:431.2(M-1)。

[0723] 实施例41

[0724] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

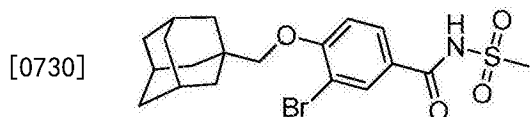


[0726] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲酰胺的制备



[0728] 根据实施例38步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲腈替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲腈,得到标题化合物,为无色固体(1.80g,98%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.99-7.97(m,1H),7.74-7.69(m,1H),6.87-6.83(m,1H),5.86(br s,2H),3.57(s,2H),2.02(br s,3H),1.79-1.58(m,12H);MS(ES+)m/z:364.1,366.1(M+1)。

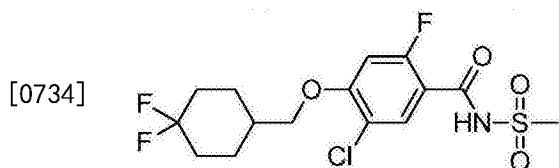
[0729] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[0731] 根据实施例38步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,38%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.88(br s,1H),8.09-8.06(m,1H),7.80-7.72(m,1H),6.93-6.87(m,1H),3.61(s,2H),3.43(s,3H),2.04(br s,3H),1.81-1.53(m,12H);MS(ES-)m/z:442.2,440.2(M-1)。

[0732] 实施例42

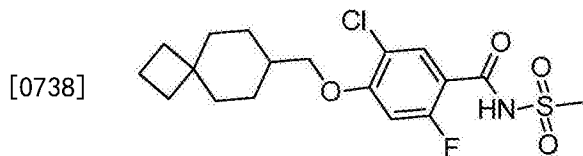
[0733] 5-氯-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0735] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(4,4-二氟环己基)-甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.31g,15%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.70(br s,1H),8.09(d,J=8.1Hz,1H),6.69(d,J=13.5Hz,1H),3.92(d,J=6.3Hz,2H),3.42(s,3H),2.25-2.11(m,2H),2.04-1.93(m,3H),1.91-1.69(m,2H),1.54-1.40(m,2H);MS(ES-)m/z:398.1,400.1(M-1)。

[0736] 实施例43

[0737] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

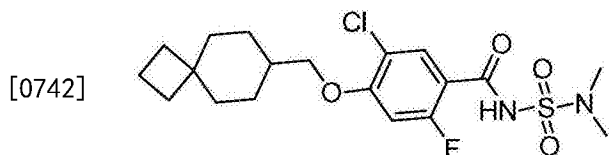


[0739] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[3.5]壬-7-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,37%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.69(br s,1H),8.08(d,J=8.1Hz,1H),6.67(d,J=13.8Hz,1H),3.84(d,J=6.0Hz,2H),3.42(s,3H),1.85-1.65(m,11H),1.36-1.11(m,4H);MS(ES-)m/z:402.1,404.1(M-1)。

[0740] 实施例44

[0741] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)-苯甲酰胺的

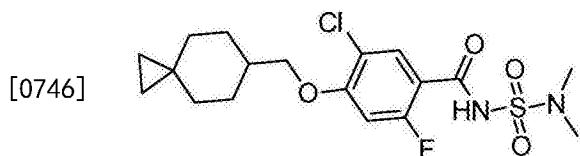
合成



[0743] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[3.5]壬-7-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.26g,47%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.61(br s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),6.65(d,J=13.5Hz,1H),3.82(d,J=6.3Hz,2H),3.01(s,6H),1.89-1.65(m,11H),1.35-1.04(m,4H);MS(ES⁻)m/z:431.2,433.2(M-1)。

[0744] 实施例45

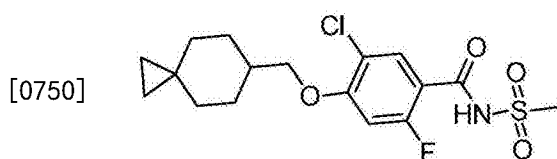
[0745] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成



[0747] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[2.5]辛-6-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,40%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.65-8.59(m,1H),8.06(d,J=8.1Hz,1H),6.67(d,J=13.8Hz,1H),3.88(d,J=6.3Hz,2H),3.01(s,6H),1.95-1.72(m,5H),1.34-1.21(m,2H),0.96-0.90(m,2H),0.33-0.26(m,2H),0.22-0.16(m,2H);MS(ES⁻)m/z:417.2,419.2(M-1)。

[0748] 实施例46

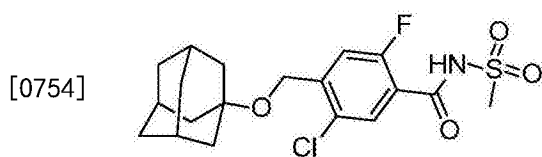
[0749] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成



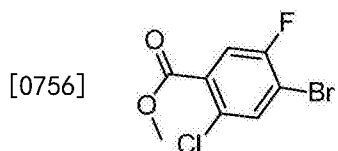
[0751] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[2.5]辛-6-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.21g,53%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.68(br s,1H),8.07(d,J=8.1Hz,1H),6.68(d,J=13.8Hz,1H),3.89(d,J=6.3Hz,2H),3.40(s,3H),1.96-1.71(m,5H),1.33-1.19(m,2H),0.99-0.86(m,2H),0.33-0.26(m,2H),0.23-0.15(m,2H);MS(ES⁻)m/z:388.2,390.2(M-1)。

[0752] 实施例47

[0753] 4-((金刚烷-1-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

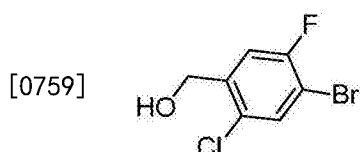


[0755] 步骤1.4-溴-2-氯-5-氟苯甲酸甲基酯的制备



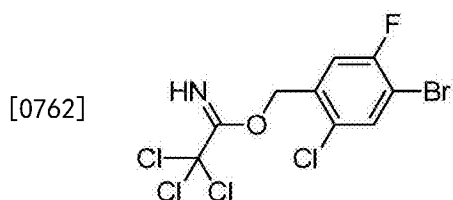
[0757] 于0℃经5分钟向4-溴-2-氯-5-氟苯甲酸(25.40g,100.00mmol)在甲醇(300mL)中的溶液添加亚硫酸氯(0.8mL,11.00mmol)。将反应混合物加热至回流保持8h并且然后通过于0℃缓慢滴加碳酸氢钠(5.0g)来中和。将固体滤出并以乙酸乙酯(50mL)洗涤,合并的滤液经真空浓缩得到标题化合物,为浅黄色固体(24.7g,92%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.68-7.60(m,2H),3.91(s,3H)。

[0758] 步骤2.(4-溴-2-氯-5-氟苄基)甲醇的制备



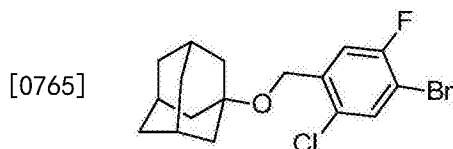
[0760] 于0℃经30分钟向4-溴-2-氯-5-氟苯甲酸甲基酯(18.00g,67.28mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中添加甲醇(3.0mL,74.15mmol),接着添加硼氢化锂溶液(4.0M在四氢呋喃中,33.7mL,134.80mmol)。于0℃再搅拌该反应混合物10分钟,并且然后在环境温度搅拌20h;于0℃将5%氢氧化钠溶液(100mL)缓慢添加至反应混合物。在搅拌30分钟后,反应混合物以乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。有机层以盐水洗涤,并真空浓缩得到标题化合物,为浅黄色固体(16.00g,99%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.51(d,J=6.0Hz,1H),7.30(d,J=9.0Hz,1H),4.69(s,2H),2.08(s,1H)。

[0761] 步骤3.2,2,2-三氯乙酰亚胺酸4-溴-2-氯-5-氟苄基酯的制备



[0763] 于0℃经5分钟向(4-溴-2-氯-5-氟苄基)甲醇(3.95g,16.49mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)(0.5mL,3.34mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加三氯乙腈(2.50mL,24.93mmol),于0℃持续搅拌4h。在真空浓缩后,剩余物通过柱色谱纯化以5%乙酸乙酯/己烷洗脱得到2,2,2-三氯乙酰亚胺酸4-溴-2-氯-5-氟苄基酯,为无色固体(5.80g,91%):δ8.49(s,1H),7.59(d,J=6.3Hz,1H),7.32(d,J=9.0Hz,1H),5.37(s,2H)。

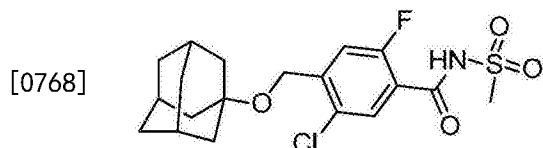
[0764] 步骤4.1-((4-溴-2-氯-5-氟苄基)氧基)金刚烷的制备



[0766] 于0℃向2,2,2-三氯乙酰亚胺酸4-溴-2-氯-5-氟苄基酯(3.95g,16.49mmol)和1-金刚烷醇(0.65g,4.26mmol)在二氯甲烷(15mL)和环己烷(30mL)中的溶液添加三氟甲磺酸(0.04mL,0.45mmol)。在环境温度搅拌该反应混合物56h并通过添加饱和碳酸氢钠溶液

(10mL) 淬灭, 然后以二氯甲烷(100mL) 稀释。分离有机层并且以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化(5% 乙酸乙酯在己烷中) 并从甲醇重结晶得到1-((4-溴-2-氯-5-氟苄基)-氧基) 金刚烷, 为无色固体(0.70g, 43%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.16 (br s, 3H), 1.82-1.80 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 6H)。

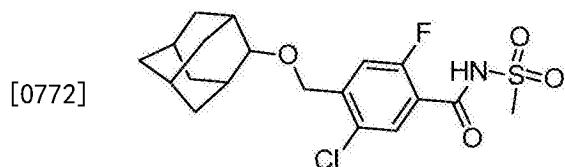
[0767] 步骤5.4-((金刚烷-1-基氧基) 甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺的制备



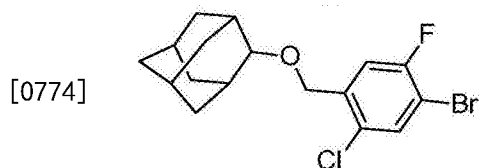
[0769] 1-((4-溴-2-氯-5-氟苄基) 氧基) 金刚烷(0.37g, 1.00mmol)、甲磺酰胺(0.29g, 3.00mmol)、六氟基钼(0.27g, 1.00mmol) 和三乙基胺(0.6mL, 4.30mmol) 在二噁烷中的混合物以氮气冲洗5分钟, 将xantphos(0.10g, 0.18mmol) 和乙酸钼(0.02g, 2.00mmol) 添加至反应混合物。反应混合物在微波辐射(300psi) 下于100°C 加热1h 并且然后冷却至环境温度, 以二氯甲烷(100mL) 和饱和氯化铵(20mL) 稀释。有机层以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(10% 至30% 梯度的乙酸乙酯/己烷) 纯化剩余物得到标题化合物, 为无色固体(0.12g, 28%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br s, 1H), 8.01 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.18 (br s, 3H), 1.84-1.81 (m, 6H), 1.70-1.54 (m, 6H); MS (ES-) m/z : 414.1, 416.1 (M-1)。

[0770] 实施例48

[0771] 4-((金刚烷-2-基氧基) 甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺的合成



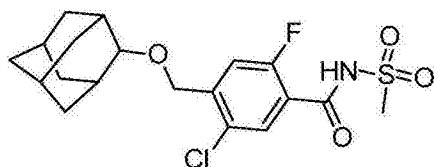
[0773] 步骤1.2-((4-溴-2-氯-5-氟苄基) 氧基) 金刚烷的制备



[0775] 根据在实施例47步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将1-金刚烷醇替换为2-金刚烷醇, 得到标题化合物, 为无色固体(1.07g, 39%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.55-1.49 (m, 14H); MS (ES+) m/z : 373.0, 375.0 (M+1)。

[0776] 步骤2.4-((金刚烷-2-基氧基) 甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的制备

[0777]

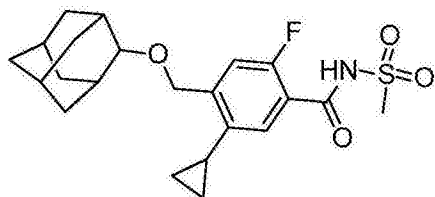


[0778] 根据在实施例47步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将1-((4-溴-2-氯-5-氟苄基)氧基)金刚烷替换为2-((4-溴-2-氯-5-氟苄基)氧基)金刚烷,得到标题化合物,为无色固体(0.68g,81%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.80(br s,1H),8.02(d,J=6.9Hz,1H),7.52(d,J=12.9Hz,1H),4.58(s,2H),3.60(br s,1H),3.41(s,3H),2.11-1.50(m,14H);MS(ES-) m/z:414.2,416.2(M-1)。

[0779] 实施例49

[0780] 4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0781]

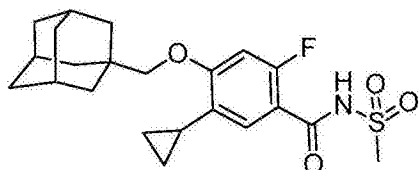


[0782] 4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺(0.30g,0.72mmol)、环丙基硼酸(0.40g,4.65mmol)和磷酸钾(2.55g,12.00mmol)在甲苯(10mL)和水(0.5mL)中的溶液以氮气气氛鼓泡10分钟,将三环己基膦四氟硼酸盐(0.17g,0.48mmol)和乙酸钪(0.05g,0.22mmol)添加至该反应混合物中。在氮气气氛下将反应混合物加热至100℃保持18h且然后冷却至环境温度。添加5%盐酸水溶液(20mL)并且混合物以乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(10%至30%梯度的乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物,为无色固体(0.19g,62%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.81(br s,1H),7.69(d,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=13.5Hz,1H),4.71(s,2H),3.60(br s,1H),3.41(s,3H),2.16-2.03(m,4H),1.90-1.51(m,11H),0.97-0.90(m,2H),0.68-0.62(m,2H);MS(ES-)m/z:420.35(M-1)。

[0783] 实施例50

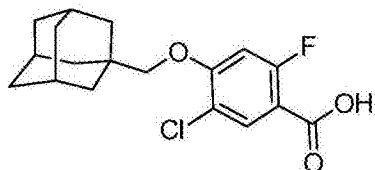
[0784] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[0785]



[0786] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备

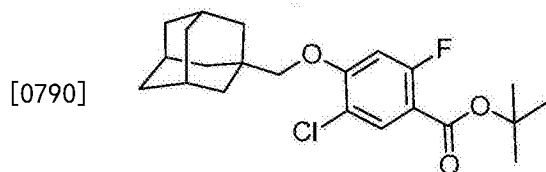
[0787]



[0788] 向于2L双颈烧瓶(配有机机械搅拌子)中的1-金刚烷甲醇(28.50g,171.40mmol)在无水二甲基亚砜(300ml)中的溶液添加叔丁醇钾(48.10g,428.50mmol)并且该悬浮液在环境

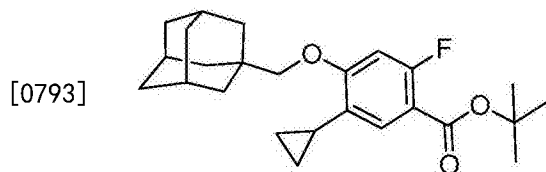
温度搅拌30分钟。在5分钟内将5-氯-2,4-二氟苯甲酸(33.00g, 171.40mmol)添加至反应混合物。在该期间,混合物变热(不使用冰浴)并形成黄色粘性固体。继续搅拌2h。以冷的盐酸水溶液(1N)将反应混合物酸化至pH=1,接着添加25%氯化铵水溶液(400mL)。该固体经过滤并以水和己烷/乙醚(3/1, v/v)洗涤;干燥得到粗产物(通过¹H NMR发现~75%对位取代的和~25%邻位取代;通过在254nm的HPLC发现95%对位取代),为灰白色固体(32g, 55%),其不经进一步纯化用于后续步骤。从滤液得到额外的15g的浅黄色固体(87%, 通过HPLC)。从2-丙醇的重结晶得到纯产物:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ13.11(s, 1H), 7.84(d, J=7.7Hz, 1H), 7.17(d, J=12.7Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 1.99(s, 3H), 1.74-1.63(m, 12H);

[0789] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



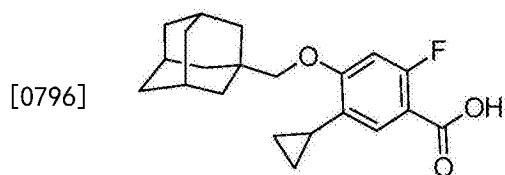
[0791] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸(30.00g, 88.54mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.50g, 4.16mmol)在叔丁醇(200mL)中的悬浮液添加二碳酸二叔丁基酯(40.60g, 186.02mmol)。反应混合物在50℃加热6h。添加额外的二碳酸二叔丁基酯(20.30g, 93.01mmol);在50℃继续搅拌17h并真空浓缩。剩余物在甲醇(100mL)中研磨,固体通过过滤收集并干燥得到标题化合物,为无色固体(25.00g, 71%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.84(d, J=7.8Hz, 1H), 6.59(d, J=12.3Hz, 1H), 3.53(s, 2H), 2.01(s, 3H), 1.78-1.61(m, 12H), 1.55(s, 9H)。

[0792] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



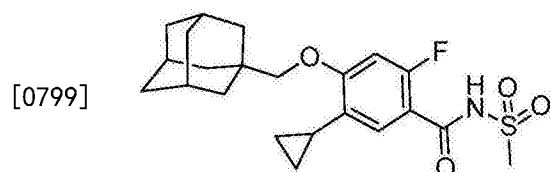
[0794] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯(15.80g, 40.00mmol)、环丙基硼酸(5.16g, 60.00mmol)和磷酸钾(38.20g, 180.00mmol)在甲苯(160mL)和水(8mL)中的溶液以氮气气氛鼓泡10分钟,将三环己基膦四氟硼酸盐(1.47g, 3.99mmol)和乙酸钡(0.45g, 2.00mmol)添加至该反应混合物中。反应混合物加热至100℃保持18h且然后冷却至环境温度。添加水(100mL)且混合物以乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(5%乙酸乙酯在己烷中)纯化剩余物得到标题化合物,为无色固体(13.8g, 86%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 6.47(d, J=12.9Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 2.05-1.95(m, 4H), 1.78-1.61(m, 12H), 1.55(s, 9H), 0.91-0.84(m, 2H), 0.64-0.58(m, 2H)。

[0795] 步骤4.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[0797] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(13.80g, 34.45mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液添加三氟乙酸(25mL)。反应混合物在环境温度搅拌2小时且然后真空浓缩。剩余物以甲醇(50mL)研磨, 固体通过过滤收集并干燥得到标题化合物, 为无色固体(10.10g, 85%) : ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (br s, 1H), 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 12H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)。

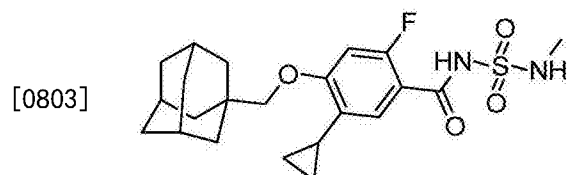
[0798] 步骤5.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的制备



[0800] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(0.52g, 1.50mmol)在二氯甲烷(40mL)和四氢呋喃(40mL)中的搅拌溶液中添加N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.43g, 2.24mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(0.42g, 3.43mmol)。反应混合物在环境温度搅拌10分钟, 添加甲磺酰胺(0.22g, 2.28mmol)并在环境温度继续搅拌36h。添加5%盐酸水溶液(10mL)并且然后以乙酸乙酯(200mL)稀释, 以水和盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(10%至30%梯度的乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物, 为无色固体(0.45g, 70%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.81-1.58 (m, 12H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H); MS (ES $^-$) m/z : 420.2 (M-1)。

[0801] 实施例51

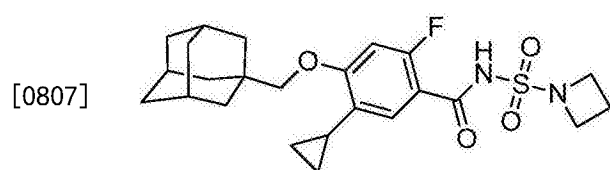
[0802] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0804] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为(甲基氨磺酰基)胺, 得到标题化合物, 为无色固体(0.17g, 38%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.76 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 3H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.81-1.59 (m, 12H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H); MS (ES $^-$) m/z : 435.3 (M-1)。

[0805] 实施例52

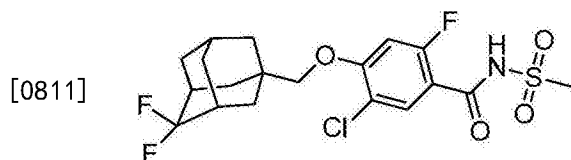
[0806] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[0808] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,37%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.63(br s,1H),7.58(d,J=9.0Hz,1H),6.54(d,J=14.4Hz,1H),4.22(t,J=7.8Hz,4H),3.54(s,2H),3.00-2.19(m,2H),2.08-1.97(m,4H),1.79-1.57(m,12H),0.96-0.89(m,2H),0.68-0.62(m,2H);MS(ES⁻)m/z:461.3(M-1)。

[0809] 实施例53

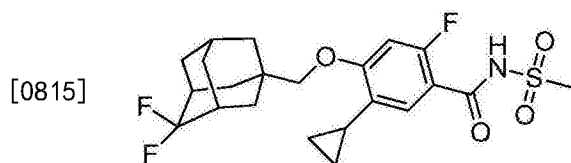
[0810] 5-氯-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0812] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为4,4-二氟-1-(羟基甲基)金刚烷,得到标题化合物,为无色固体(0.47g,42%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.69(br s,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),6.65(d,J=13.8Hz,1H),3.61(s,2H),3.39(s,3H),2.28(br s,2H),2.05-1.87(m,5H),1.78-1.66(m,6H);MS(ES⁻)m/z:450.2,452.2(M-1)。

[0813] 实施例54

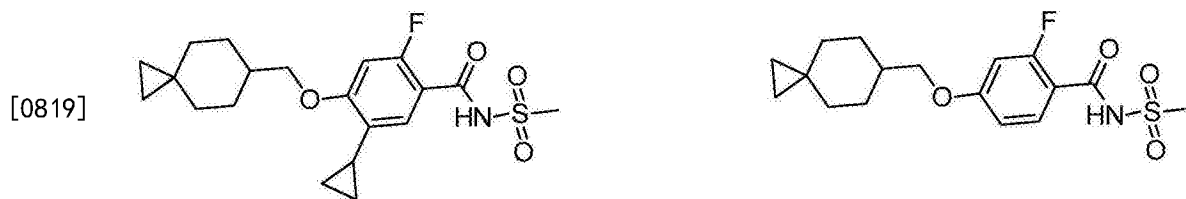
[0814] 5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0816] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.32g,86%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.69(br s,1H),7.59(d,J=9.0Hz,1H),6.53(d,J=14.1Hz,1H),3.59(s,2H),3.39(s,3H),2.28(br s,2H),2.08-1.92(m,6H),1.53-1.51(m,6H),0.97-0.89(m,2H),0.66-0.60(m,2H);MS(ES⁻)m/z:456.2(M-1)。

[0817] 实施例55

[0818] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺和2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

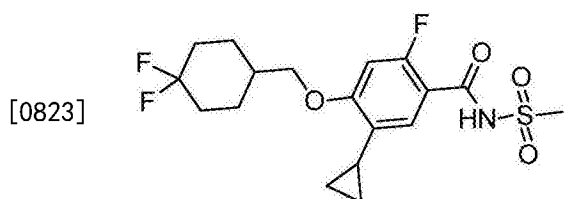


[0820] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺

[2.5]-辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺,通过柱色谱以10-30%梯度的乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)/己烷洗脱得到两种化合物。第一级分,5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺,无色固体(0.25g,28%): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.79(br s, 1H), 7.54(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.56(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 3.85(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.39(s, 3H), 2.08-1.72(m, 6H), 1.36-1.22(m, 2H), 0.96-0.88(m, 4H), 0.67-0.62(m, 2H), 0.33-0.15(m, 4H); MS(ES $^-$) m/z : 394.3 (M-1)。第二级分,2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺,无色固体(0.1g,12%): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.71(br s, 1H), 8.05-7.98(m, 1H), 6.84-6.79(m, 1H), 6.68-6.61(m, 1H), 3.84(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.40(s, 3H), 1.91-1.69(m, 5H), 1.30-1.16(m, 2H), 0.97-0.89(m, 2H), 0.33-0.15(m, 4H); MS(ES $^-$) m/z : 354.3 (M-1)。

[0821] 实施例56

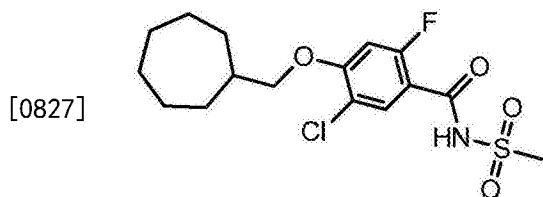
[0822] 5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0824] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.04g,13%): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.69(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.55(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 3.88(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.39(s, 3H), 2.25-2.11(m, 2H), 2.04-1.66(m, 6H), 1.54-1.41(m, 2H), 0.97-0.89(m, 2H), 0.67-0.61(m, 2H); MS(ES $^-$) m/z : 404.1 (M-1)。

[0825] 实施例57

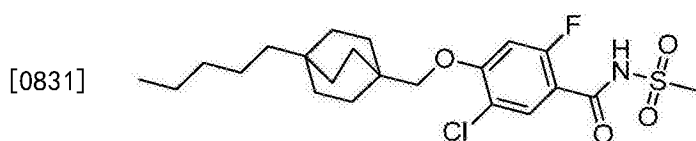
[0826] 5-氯-4-(2-环庚基乙氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0828] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为环庚基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.12g,32%): ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 12.06(s, 1H), 7.73(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.91(d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.31(s, 3H), 1.98-1.21(m, 13H); MS(ES $^-$) m/z 376.1, 378.1 (M-1)。

[0829] 实施例58

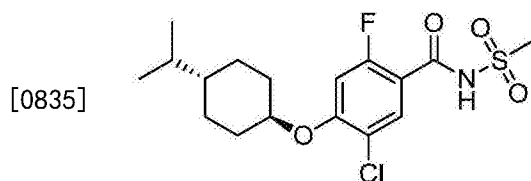
[0830] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-戊基双环[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[0832] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(4-戊基双环[2.2.2]辛-1-基)-甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,49%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.10(s,1H),7.76(d,J=7.5Hz,1H),7.21(d,J=12.4Hz,1H),3.76(s,2H),3.35(s,3H),1.51-1.06(m,20H),0.85(t,J=6.9Hz,3H);MS(ES⁻)m/z 458.2,460.1(M-1)。

[0833] 实施例59

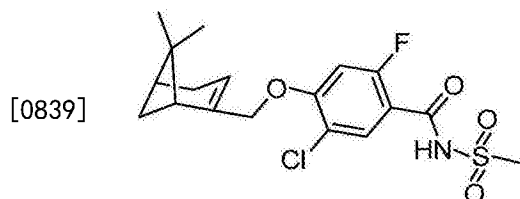
[0834] 反式-5-氯-2-氟-4-((4-异丙基环己基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0836] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为反式-4-异丙基环己醇,得到标题化合物,为无色固体(0.14g,36%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.08(s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.35(d,J=12.8Hz,1H),4.49(m,1H),3.35(s,3H),2.11-2.08(m,2H),1.75-1.71(m,2H),1.48-1.13(m,6H),0.86(d,J=6.8Hz,6H);MS(ES⁻)m/z 390.1,392.1(M-1)。

[0837] 实施例60

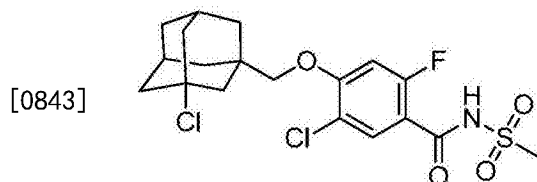
[0838] 5-氯-4-(((1R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-烯-2-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0840] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为((1R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-烯-2-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,37%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.12(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=12.5Hz,1H),5.71-5.70(m,1H),4.64(s,2H),3.35(s,3H),2.43-2.33(m,5H),1.27(s,3H),1.10-1.08(m,1H),0.76(m,3H);MS(ES⁻)m/z 400.1,402.3(M-1)。

[0841] 实施例61

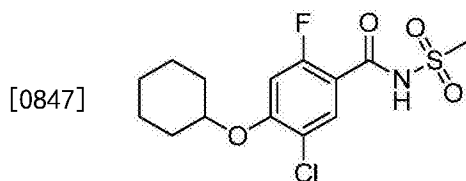
[0842] 5-氯-4-((3-氯金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0844] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为3-氯金刚烷-1-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.26g,29%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.12(s,1H),7.78(d,J=7.5Hz,1H),7.24(d,J=12.4Hz,1H),3.82(s,2H),3.35(s,3H),2.22-2.04(m,8H),1.65-1.54(m,6H);MS(ES⁻)m/z 448.0,450.0(M-1)。

[0845] 实施例62

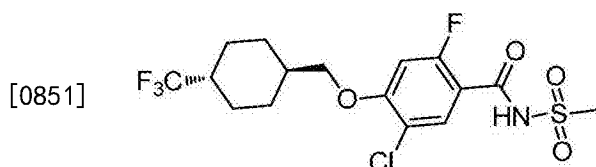
[0846] 5-氯-4-(环己基氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0848] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为环己醇,得到标题化合物,为无色固体(0.03g,9%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.03(s,1H), 7.73(d,J=7.6Hz,1H), 7.29(d,J=12.7Hz,1H), 4.64-4.57(m,1H), 3.95-3.88(m,2H), 3.31(s,3H), 1.88-1.82(m,2H), 1.69-1.64(m,2H), 1.54-1.27(m,6H);MS(ES⁻)m/z 348.1,350.1(M-1)。

[0849] 实施例63

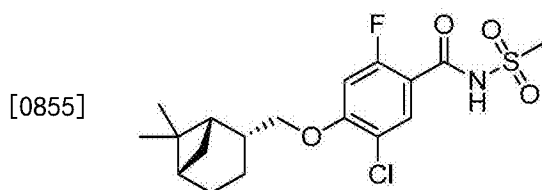
[0850] 反式-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[0852] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为反式-4-(三氟甲基)环己基-甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.178g,41%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.12(s,1H), 7.77(d,J=7.5Hz,1H), 7.26(d,J=12.4Hz,1H), 3.99(d,J=6.1Hz,2H), 3.35(s,3H), 2.29-2.18(m,1H), 1.94-1.81(m,5H), 1.36-1.09(m,4H);MS(ES⁻)m/z 430.1,432.1(M-1)。

[0853] 实施例64

[0854] 5-氯-4-(((1S,2R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

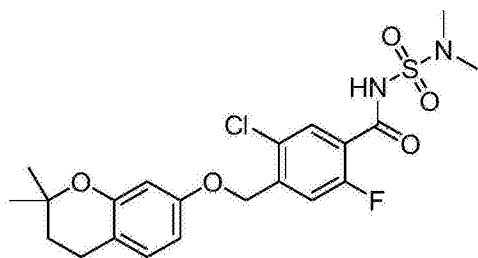


[0856] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为((1S,2R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.08g,20%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.09(s,1H), 7.76(d,J=7.5Hz,1H), 7.27(d,J=12.5Hz,1H), 4.12-4.00(m,2H), 3.35(s,3H), 2.57-2.04(m,1H), 2.10-1.85(m,5H), 1.61-1.48(m,1H), 1.18(s,3H), 1.00(m,3H), 0.99-0.95(m,1H);MS(ES⁻)m/z 402.1,404.1(M-1)。

[0857] 实施例65

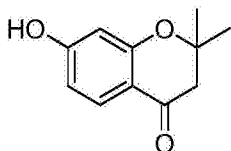
[0858] 5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[0859]



[0860] 步骤1.7-羟基-2,2-二甲基苯并二氢吡喃-4-酮的制备

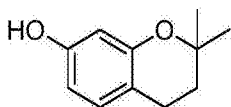
[0861]



[0862] 2,4-二羟基苯乙酮 (6.00g, 39.4mmol) 和吡咯烷 (15.0mL, 181mmol) 在甲苯 (200mL) 中的溶液添加丙酮 (22.9g, 394mmol)。在加热至回流保持16小时后,除去溶剂并向剩余物添加HCl (2.0N, 100mL) 和盐水 (200mL), 然后混合物以EtOAc (150×5mL) 萃取。合并的有机层以盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过SGC纯化 (以石油醚/乙酸乙酯=6/1洗脱) 得到目标化合物 (2.56g, 33%), 为棕黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 191.1 [M-H]⁺; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.45 (s, 6H)。

[0863] 步骤2.2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-醇的制备

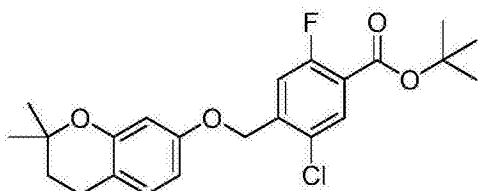
[0864]



[0865] 7-羟基-2,2-二甲基苯并二氢吡喃-4-酮 (500mg, 2.60mmol) 和HCl (浓, 10mL) 在MeOH (30mL) 中的混合物于0℃搅拌10分钟, 然后缓慢地添加锌粉 (300mg)。在室温搅拌16小时后, 减压除去溶剂并且混合物以EtOAc (150×3mL) 萃取。合并的有机层以盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。剩余物通过反相快速柱纯化 (28%-35% MeCN/0.5% NH₄HCO₃) 得到目标产物: 2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-醇 (290mg, 62%), 为棕黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 177.1 [M-H]⁺; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ6.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.34 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.27 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.69 (t, J=13.5, 7.0Hz, 2H), 1.77 (t, J=13.5, 7.0Hz, 2H), 1.32 (s, 6H)。

[0866] 步骤3.5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

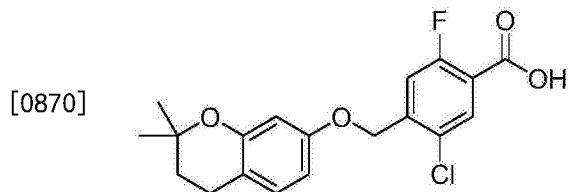
[0867]



[0868] 2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-醇 (100mg, 0.561mmol)、4-(溴甲基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯 (191mg, 0.590mmol) 和碳酸钾 (194mg, 1.40mmol) 在丙酮 (30mL) 中的混合物于50℃搅拌16小时。在冷却至室温后, 混合物以EtOAc (150×5mL) 萃取。合并的有机层以盐水洗

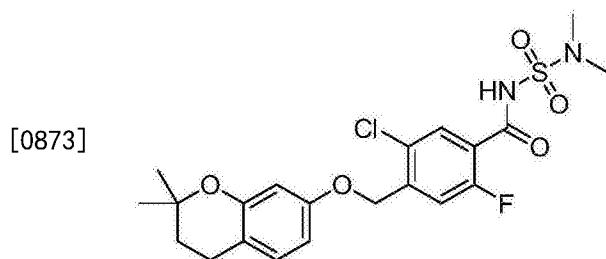
涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到粗产物,其不经纯化用于后续步骤中(290mg,粗产物)。LCMS (ESI) m/z: 420.8 [M+H]⁺。

[0869] 步骤4.5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸的制备



[0871] 5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(290mg,0.689mmol)和三氟乙酸(10mL)在DCM(10mL)中的混合物于室温搅拌16小时。除去溶剂且剩余物以EtOAc(150×3mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。剩余物通过反相combiflash纯化(15%-19%MeCN在0.5%NH₄HCO₃中)得到目标产物5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸(100mg,49%),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 364.9 [M+H]⁺。

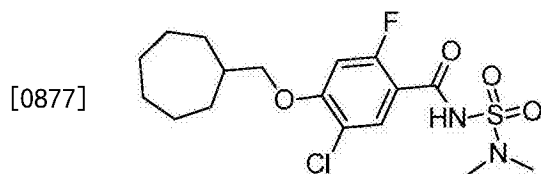
[0872] 步骤5.5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的制备



[0874] 5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸(50mg,0.14mmol)、二甲基(氨磺酰基)胺(26mg,0.21mmol)、N,N-二异丙基乙胺(54mg,0.42mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸镓(106mg,0.28mmol)在DMF(2.5mL)中的混合物于室温搅拌16小时。混合物以HCl(2.0N,20mL)稀释并以EtOAc(50×3mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。剩余物通过反相combiflash(15%-25%MeCN在0.5%NH₄HCO₃中)纯化得到目标产物(11.8mg,18%),为白色固体。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.57分钟, m/z: 471.2 [M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOH-d₄): δ7.62(d, J=6.0Hz, 1H), 7.31(d, J=10.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8.5Hz, 1H), 6.40(dd, J=8.0, 2.5Hz, 1H), 6.24(d, J=2.5Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 2.86(s, 6H), 2.61(t, J=7.0Hz, 2H), 1.68(t, J=7.0Hz, 2H), 1.20(s, 6H)。

[0875] 实施例66

[0876] 5-氯-4-(环庚基甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

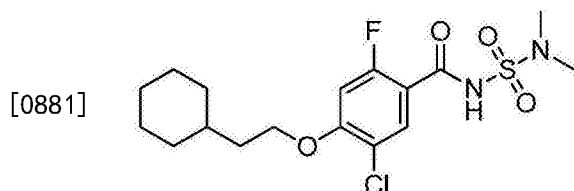


[0878] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)

基) 苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为环庚基甲醇, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.08g, 20%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.00-1.25 (m, 13H); MS (ES $^-$) m/z 405.1, 407.1 (M-1)。

[0879] 实施例67

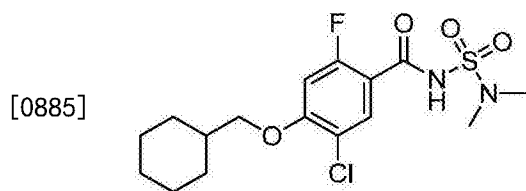
[0880] 5-氯-4-(2-环己基乙氧基)-N-(N,N-二甲基-氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0882] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为2-环己基乙醇, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.09g, 22%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.17 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.76-1.60 (m, 7H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H); MS (ES $^-$) m/z 405.1, 407.1 (M-1)。

[0883] 实施例68

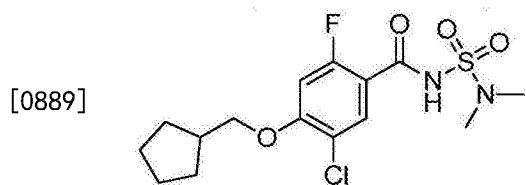
[0884] 5-氯-4-(2-环己基甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0886] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为环己基甲醇, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.11g, 28%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.84-1.62 (m, 6H), 1.30-1.04 (m, 5H); MS (ES $^-$) m/z 391.1, 393.1 (M-1)。

[0887] 实施例69

[0888] 5-氯-4-(环戊基甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

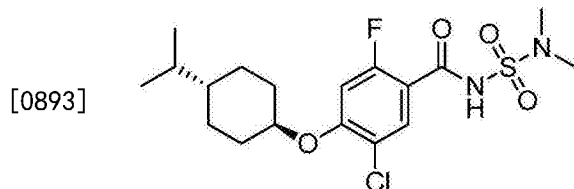


[0890] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为环戊基甲醇, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.12g, 32%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (d, $J=$

6.8Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 377.1, 379.1 (M-1)。

[0891] 实施例70

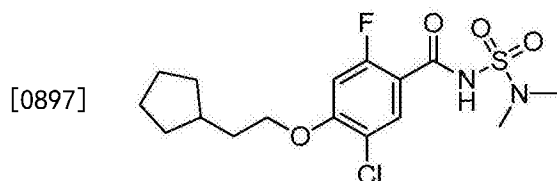
[0892] 反式-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-((4-异丙基环己基)氧基)苯甲酰胺的合成



[0894] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为反式-4-异丙基环己醇,得到标题化合物,为无色固体(0.10g, 24%); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.34 (d, J=12.5Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 3H), 1.24-1.07 (m, 3H), 0.86 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ES⁻) m/z 419.1, 421.1 (M-1)。

[0895] 实施例71

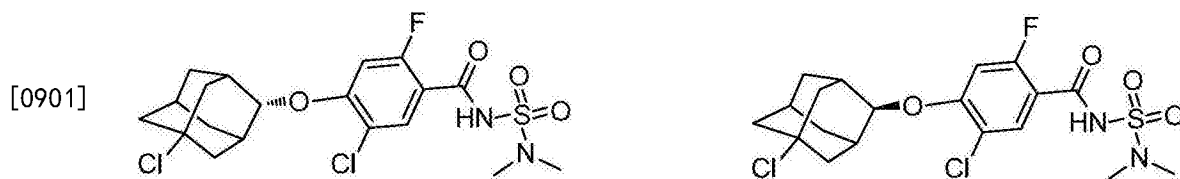
[0896] 反式-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-((4-异丙基环己基)-氧基)苯甲酰胺的合成



[0898] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为2-环戊基乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.11g, 29%); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.16 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.65-1.43 (m, 4H), 1.24-1.09 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 391.1, 393.1 (M-1)。

[0899] 实施例72

[0900] 5-氯-4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺和5-氯-4-(((1R,2r,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

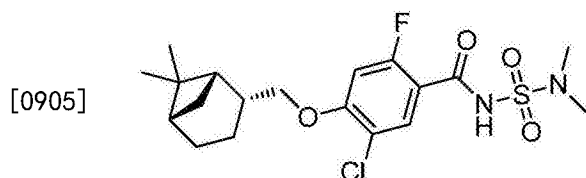


[0902] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-

基甲醇替换为5-氯金刚烷-2-醇,通过硅胶柱色谱使用乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)/己烷的10-50%梯度得到两种非对映异构体:5-氯-4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺和5-氯-4-(((1R,2r,3S,5s,7s)-5-氯金刚烷-2-基)氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺。第一洗脱非对映异构体的数据:无色固体(0.02g,14%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.76 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=12.5Hz, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.10 (brs, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.77 (br s, 4H); MS (ES⁻) m/z 463.1, 465.1 (M-1)。第二洗脱非对映异构体的数据:无色固体(0.003g, 2%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.76 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.35-2.11 (m, 9H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 463.1, 465.1 (M-1)。

[0903] 实施例73

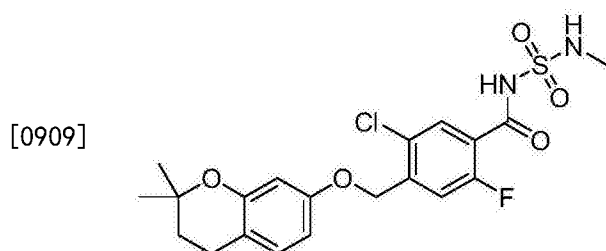
[0904] 5-氯-4-(((1S,2R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0906] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为((1S,2R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.12g, 29%):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.76 (s, 1H), 7.72 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.26 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 6H), 1.56 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.00-0.92 (m, 4H); MS (ES⁻) m/z 431.1, 433.1 (M-1)。

[0907] 实施例74

[0908] 5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成

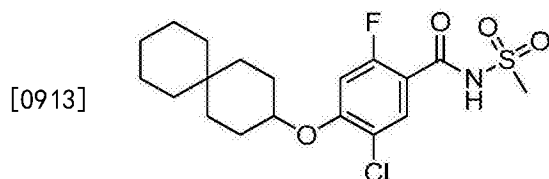


[0910] 5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-7-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸(50mg, 0.14mmol)、甲基(氨磺酰基)胺(23mg, 0.21mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺盐酸盐(40mg, 0.21mmol)和4-二甲基氨基吡啶(26mg, 0.21mmol)在DCM(20mL)中的混合物于室温搅拌16小时。混合物以HCl(2.0N, 20mL)稀释并以EtOAc(50×3mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过反相Combiflash(18%-25%MeCN/0.5%NH₄HCO₃)纯化得到目标产物(35.4mg, 56%),为浅黄色固体。LCMS(ESI)方法A:RT=5.78分钟, m/z: 456.7 [M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOH-d₄): δ7.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.42 (d, J

= 10.5Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.52 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.74 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.80 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.32 (s, 6H)。

[0911] 实施例75

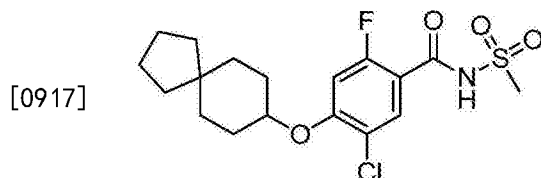
[0912] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酰胺的合成



[0914] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[5.5]十一烷-3-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.08g, 20%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.31 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.38-1.23 (m, 12H); MS (ES $^-$) m/z 416.2, 418.2 (M-1)。

[0915] 实施例76

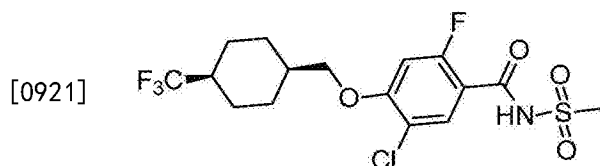
[0916] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[4.5]癸-8-基氧基)苯甲酰胺的合成



[0918] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[4.5]癸-8-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.06g, 15%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.33 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 8H), 1.45-1.31 (m, 6H); MS (ES $^-$) m/z 402.1, 403.1 (M-1)。

[0919] 实施例77

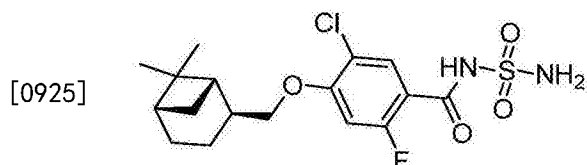
[0920] 顺式-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[0922] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(顺式-4-(三氟甲基)环己基)-甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.09g, 14%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.14 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 8H); MS (ES $^-$) m/z 430.1, 432.1 (M-1)。

[0923] 实施例78

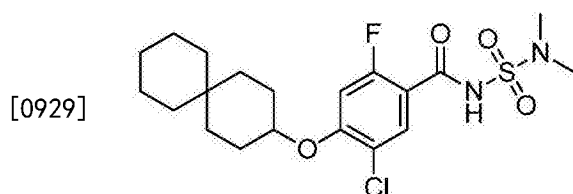
[0924] 5-氯-4-(((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)-甲氧基)-2-氟-N-氨磺酰基苯甲酰胺的合成



[0926] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2,4-二氟-N-氨磺酰基苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为((1S,2S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.09g,15%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.73(s,1H),7.66(d,J=7.5Hz,1H),7.58(s,2H),7.22(d,J=12.4Hz,1H),3.95(d,J=6.8Hz,2H),2.49-2.38(m,1H),2.10-2.03(m,1H),2.19-1.65(m,5H),1.48-1.34(m,2H),1.22(s,3H),0.86(s,3H);MS(ES⁻)m/z 403.2,405.2(M-1)。

[0927] 实施例79

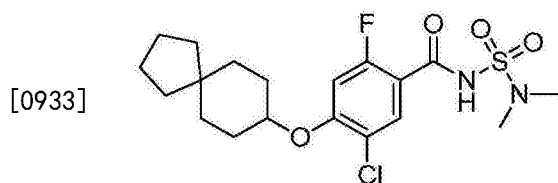
[0928] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酰胺的合成



[0930] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[5.5]十一烷-3-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.03g,7%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.73(s,1H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.29(d,J=12.6Hz,1H),4.68-4.60(m,1H),2.86(s,6H),1.84-1.74(m,2H),1.66-1.51(m,4H),1.39-1.21(m,12H);MS(ES⁻)m/z445.2,447.2(M-1)。

[0931] 实施例80

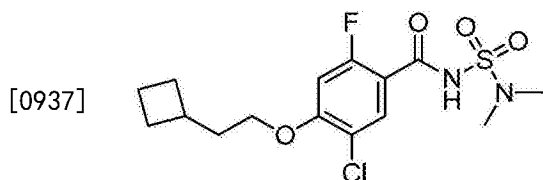
[0932] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-(螺[4.5]癸-8-基氧基)苯甲酰胺的合成



[0934] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[4.5]癸-8-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.06g,14%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.73(s,1H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.31(d,J=12.6Hz,1H),4.68-4.61(m,1H),2.87(s,6H),1.88-1.77(m,2H),1.65-1.51(m,8H),1.44-1.32(m,6H);MS(ES⁻)m/z 431.2,433.2(M-1)。

[0935] 实施例81

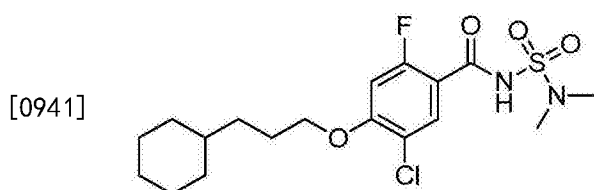
[0936] 5-氯-4-(2-环丁基乙氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0938] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为2-环丁基乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.12g,32%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.08 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.89-1.63 (m, 6H); MS (ES-) m/z 377.2, 379.2 (M-1)。

[0939] 实施例82

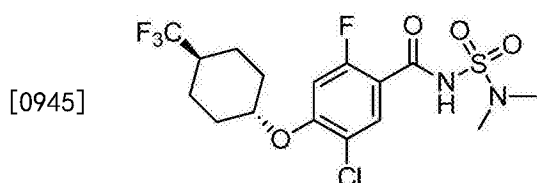
[0940] 5-氯-4-(3-环己基丙氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0942] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为3-环己基丙-1-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.03g,7%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.80-1.58 (m, 7H), 1.35-1.11 (m, 6H), 0.94-0.88 (m, 2H); MS (ES-) m/z 419.2, 421.2 (M-1)。

[0943] 实施例83

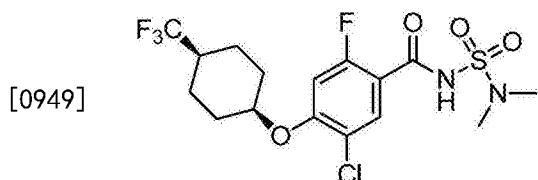
[0944] 反式-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-((4-(三氟甲基)环己基)氧基)苯甲酰胺的合成



[0946] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为4-(三氟甲基)环己醇,得到标题化合物,为无色固体(0.02g,19%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.40 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 4H); MS (ES-) m/z 445.1, 447.1 (M-1)。

[0947] 实施例84

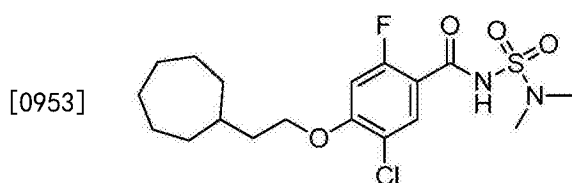
[0948] 顺式-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-((4-(三氟甲基)-环己基)氧基)苯甲酰胺的合成



[0950] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为4-(三氟甲基)环己醇,得到标题化合物,为无色固体(0.02g,19%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.75 (s,1H),7.75 (d,J=7.5Hz,1H),7.35 (d,J=12.5Hz,1H),4.94 (s,1H),2.87 (s,6H),2.46-2.35 (m,1H),2.03-1.93 (m,2H),1.72-1.53 (m,6H);MS (ES⁻) m/z 445.2,447.2 (M-1)。

[0951] 实施例85

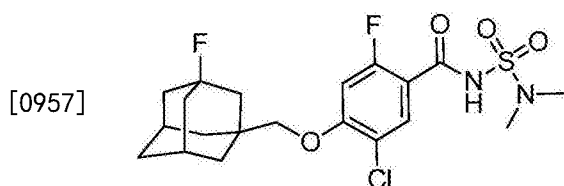
[0952] 5-氯-4-(2-环庚基乙氧基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0954] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为2-环庚基乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.11g,26%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.75 (s,1H),7.72 (d,J=7.5Hz,1H),7.26 (d,J=12.4Hz,1H),4.16 (t,J=6.2Hz,2H),2.87 (s,6H),1.76-1.35 (m,13H),1.29-1.17 (m,2H);MS (ES⁻) m/z 419.1,421.1 (M-1)。

[0955] 实施例86

[0956] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

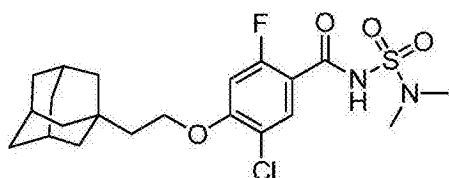


[0958] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为3-氟金刚烷-1-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.16g,35%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.77 (s,1H),7.73 (d,J=7.4Hz,1H),7.23 (d,J=12.3Hz,1H),3.84 (s,2H),2.87 (s,6H),2.30 (br s,2H),1.87-1.76 (m,6H),1.61-1.52 (m,6H);MS (ES⁻) m/z 461.1,463.1 (M-1)。

[0959] 实施例87

[0960] 4-(2-(金刚烷-1-基)乙氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[0961]

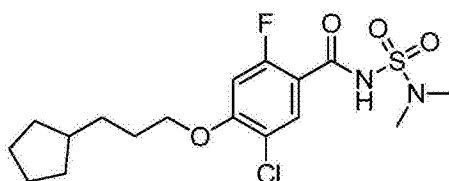


[0962] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为金刚烷-1-基乙醇,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,33%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.75 (s,1H),7.72 (d,J=7.5Hz,1H),7.28 (d,J=12.5Hz,1H),4.18 (t,J=7.0Hz,2H),2.87 (s,6H),1.93-1.88 (br s,3H),1.70-1.54 (m,14H);MS (ES⁻) m/z 457.2,459.2 (M-1)。

[0963] 实施例90

[0964] 5-氯-4-(3-环戊基丙氧基)-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[0965]

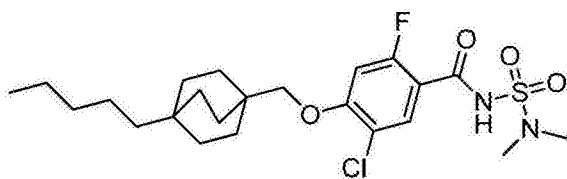


[0966] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为3-环戊基丙-1-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.22g,54%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.75 (s,1H),7.73 (d,J=7.5Hz,1H),7.23 (d,J=12.4Hz,1H),4.14 (t,J=6.4Hz,2H),2.87 (s,6H),1.86-1.70 (m,5H),1.64-1.40 (m,6H),1.14-1.02 (m,2H);MS (ES⁻) m/z 405.2,407.2 (M-1)。

[0967] 实施例91

[0968] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-((4-戊基双环[2.2.2]辛-1-基)-甲氧基)苯甲酰胺的合成

[0969]

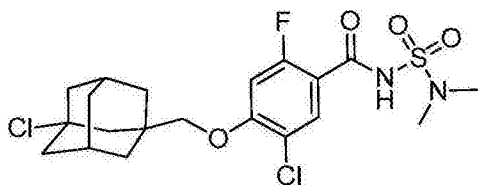


[0970] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为(4-戊基双环[2.2.2]辛-1-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.25g,51%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.75 (s,1H),7.71 (d,J=7.5Hz,1H),7.19 (d,J=12.4Hz,1H),3.76 (s,2H),2.87 (s,6H),1.53-1.48 (m,6H),1.38-1.06 (m,14H),0.85 (t,J=7.0Hz,3H);MS (ES⁻) m/z 487.2,489.2 (M-1)。

[0971] 实施例92

[0972] 5-氯-4-((3-氯金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[0973]

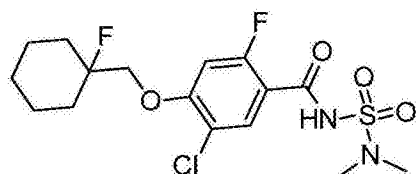


[0974] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为3-氯金刚烷-1-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,31%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.77 (s,1H),7.74 (d,J=7.4Hz,1H),7.23 (d,J=12.3Hz,1H),3.82 (s,2H),2.87 (s,6H),2.22 (br s,2H),2.14-2.02 (m,6H),1.70-1.55 (s,6H);MS (ES⁻) m/z 477.1,479.1 (M-1)。

[0975] 实施例93

[0976] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-((1-氟环己基)-甲氧基)苯甲酰胺的合成

[0977]

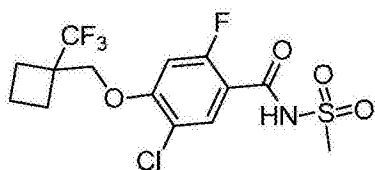


[0978] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为(1-氟环己基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.08g,19%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.79 (s,1H),7.75 (d,J=7.4Hz,1H),7.30 (d,J=12.3Hz,1H),4.24 (d,J=21.2Hz,2H),2.88 (s,6H),1.96-1.87 (m,2H),1.72-1.50 (m,7H),1.37-1.24 (m,1H);MS (ES⁻) m/z 409.1,411.1 (M-1)。

[0979] 实施例94

[0980] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)环丁基)-甲氧基)苯甲酰胺的合成

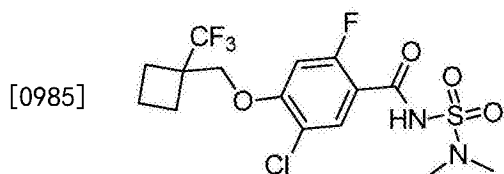
[0981]



[0982] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(1-(三氟甲基)环丁基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.05g,12%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.11 (s,1H),7.80 (d,J=7.5Hz,1H),7.39 (d,J=12.4Hz,1H),4.41 (s,2H),3.35 (s,3H),2.39-2.26 (m,2H),2.19-2.09 (m,3H),2.01-1.90 (m,1H);MS (ES⁻) m/z 402.1,404.1 (M-1)。

[0983] 实施例95

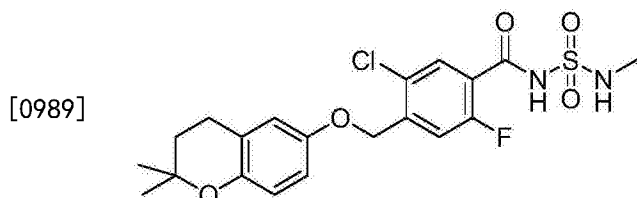
[0984] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[0986] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为(1-(三氟甲基)环丁基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.05g,12%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.82(s,1H),7.76(d,J=7.4Hz,1H),7.38(d,J=12.2Hz,1H),4.41(s,2H),2.88(s,6H),2.38-2.26(m,2H),2.19-2.08(m,3H),2.02-1.91(m,1H);MS(ES⁻)m/z431.1,433.1(M-1)。

[0987] 实施例96

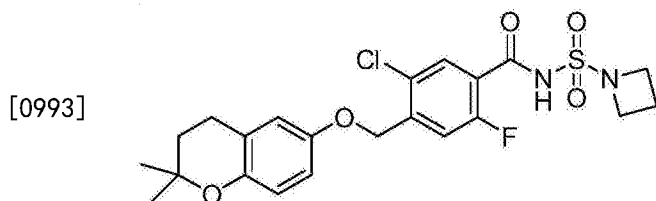
[0988] 5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基氧基)甲基)-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



[0990] 该合成方法与实施例74相同。LCMS(ESI)方法A:RT=5.20分钟,m/z:468.7[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.95(s,1H),7.76(d,J=6.0Hz,1H),7.51(s,1H),6.80-6.75(m,2H),6.63(d,J=9.0Hz,1H),5.08(s,2H),2.71(t,J=6.5Hz,2H),2.54(s,3H),1.96-1.98(m,1H),1.72(t,J=6.5Hz,2H),1.24(s,6H)。

[0991] 实施例97

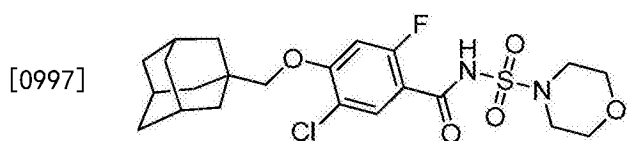
[0992] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((2,2-二甲基苯并二氢吡喃-6-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[0994] 该合成方法与实施例74相同。LCMS(ESI)方法A:RT=5.48分钟,m/z:483.2[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz,MeOD-d₄) δ7.66(d,J=6.0Hz,1H),7.38(d,J=10.5Hz,1H),6.66-6.64(m,2H),6.54(d,J=9.0Hz,1H),5.02(s,2H),4.08-4.05(m,4H),2.67(t,J=6.5Hz,2H),2.19-2.16(m,2H),1.68(t,J=6.5Hz,2H),1.19(s,6H)。

[0995] 实施例98

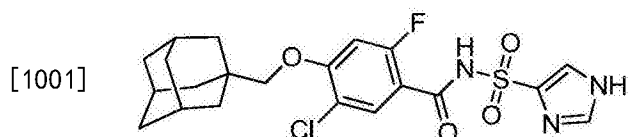
[0996] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(吗啉代磺酰基)-苯甲酰胺的合成



[0998] 于环境温度向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸(0.17g,0.50mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(0.22g,1.15mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.14g,1.15mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的混合物添加吗啉-4-磺酰胺(0.17g,1.0mmol)。所得反应混合物在环境温度搅拌16h。混合物以盐酸(1N,30mL)淬灭并接着以乙酸乙酯(100mL)萃取。有机层以水洗涤(30mL),在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩,剩余物通过硅胶柱色谱纯化,使用10-60%梯度的乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)/己烷得到标题化合物,为灰白色固体(0.05g,20%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.88(s,1H),6.88(s,1H),4.06(d,J=6.8Hz,2H),3.39(s,3H),2.50-2.42(m,1H),2.12-2.05(m,1H),1.98-1.94(m,1H),1.90-1.68(m,4H),1.50-1.41(m,2H),1.22(s,3H),0.87(s,3H);MS(ES⁻)m/z 397.2,399.2(M-1);MS(ES⁺)m/z 399.1,401.1(M+1);

[0999] 实施例99

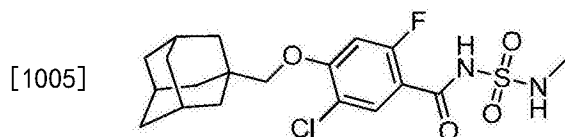
[1000] N-((1H-咪唑-4-基)磺酰基)-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺的合成



[1002] 根据实施例98中描述的方法并且采取所需的变化将吗啉-4-磺酰胺替换为1H-咪唑-4-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.07g,15%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.72(s,2H),7.94-7.88(m,2H),7.64(d,J=7.5Hz,1H),7.15(d,J=12.4Hz,1H),3.70(s,2H),1.99(br s,3H),1.74-1.63(m,12H);MS(ES⁻)m/z 466.2,468.2(M-1)。

[1003] 实施例100

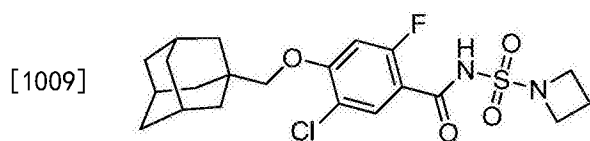
[1004] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1006] 根据实施例98中描述的方法并且采取所需的变化将吗啉-4-磺酰胺替换为N-甲基磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.07g,34%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.68(s,1H),7.72-7.66(m,2H),7.22(d,J=12.4Hz,1H),3.72(s,2H),2.55(d,J=4.8Hz,3H),1.99(br s,3H),1.75-1.64(m,12H);MS(ES⁻)m/z 429.3,431.3(M-1);MS(ES⁺)m/z 431.2,433.2(M+1);

[1007] 实施例101

[1008] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺的合成

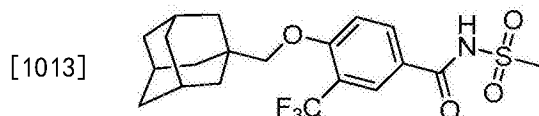


[1010] 根据实施例98中描述的方法并且采取所需的变化将吗啉-4-磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.08g,36%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ

11.81 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.05 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H); MS (ES⁻) m/z 455.3, 457.3 (M-1); MS (ES⁺) m/z 457.2, 459.2 (M+1)。

[1011] 实施例102

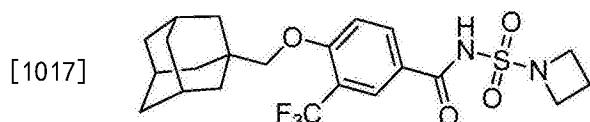
[1012] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(甲基磺酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成



[1014] 根据实施例98中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸以及将吗啉-4-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.11g, 51%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.63 (m, 12H); MS (ES⁻) m/z 430.3 (M-1); MS (ES⁺) m/z 432.2 (M+1)。

[1015] 实施例103

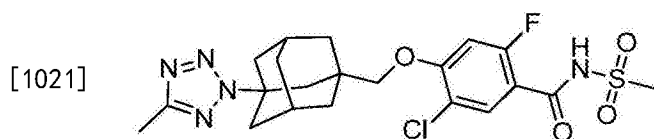
[1016] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成



[1018] 根据实施例98中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸以及将吗啉-4-磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.05g, 22%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 4.05 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.63 (m, 12H); MS (ES⁻) m/z 471.3 (M-1); MS (ES⁺) m/z 473.2 (M+1)。

[1019] 实施例104

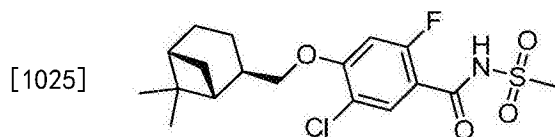
[1020] 5-氯-2-氟-4-((3-(5-甲基-2H-四唑-2-基)金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1022] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(3-(5-甲基-2H-四唑-2-基)-金刚烷-1-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.07g, 33%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 8H), 1.80-1.66 (m, 6H); MS (ES⁻) m/z 496.3, 498.3 (M-1); MS (ES⁺) m/z 498.2, 500.2 (M+1)。

[1023] 实施例105

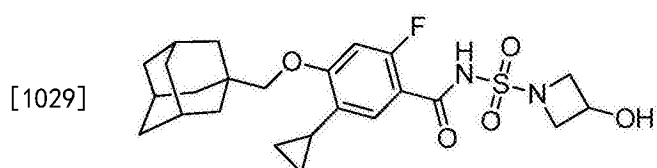
[1024] 5-氯-4-(((1R,2R,5R)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基)-甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



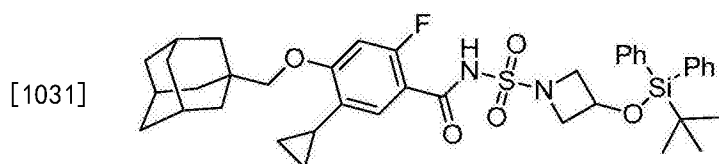
[1026] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为((1R, 2R, 5R)-6,6-二甲基双环-[3.1.1]庚-2-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.16g, 32%);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.09(s, 1H), 7.76(d, J=7.5Hz, 1H), 7.25(d, J=12.5Hz, 1H), 3.96(d, J=6.8Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 2.45-2.38(m, 1H), 2.10-2.03(m, 1H), 1.94-1.65(m, 5H), 1.48-1.37(m, 2H), 1.21(s, 3H), 0.85(s, 3H); MS(ES⁻) m/z 402.3, 404.3(M-1); MS(ES⁺) m/z 404.2, 406.2(M+1)。

[1027] 实施例106

[1028] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

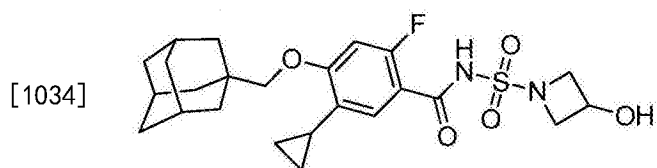


[1030] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-((3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)-氧基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的制备



[1032] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为3-((叔丁基-二苯基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.29g, 40%); MS(ES⁺) m/z 717.3(M+1); MS(ES⁻) m/z 715.4(M-1)。

[1033] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

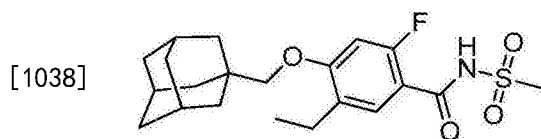


[1035] 于环境温度向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-((3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)-氧基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺(0.28g, 0.39mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的溶液添加四丁基氟化铵溶液(1.0M在四氢呋喃中, 1.6mL, 1.56mmol)。反应混合物在环境温度搅拌2h。混合物以盐酸水溶液(1N, 30mL)淬灭并接着以乙酸乙酯(100mL)萃取。有机层以水洗涤(30mL),在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩,剩余物通过硅胶柱色谱纯化,使用10%-100%梯度的乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)/己烷得到标题化合物,为灰白色固体(0.07g, 36%);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.62(s, 1H), 7.15(d, J=8.3Hz, 1H), 6.93(d, J=13.0Hz, 1H), 5.83(d, J=6.0Hz, 1H), 4.45-4.35(m, 1H), 4.14-4.09(m, 2H),

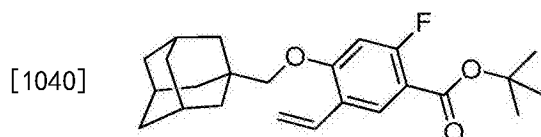
3.89-3.84 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 12H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.66 (m, 2H); MS (ES+) m/z 479.3 (M+1); MS (ES-) m/z 477.4 (M-1)。

[1036] 实施例107

[1037] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-乙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

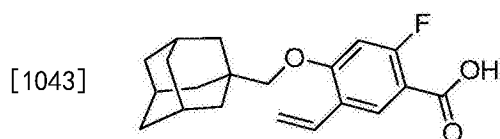


[1039] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-乙烯基苯甲酸叔丁基酯的制备



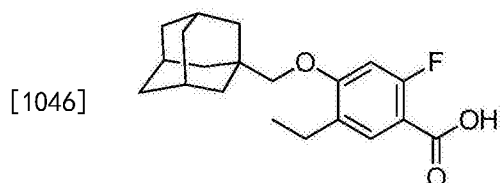
[1041] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯(2.00g, 5.06mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯(1.56g, 10.1mmol)和碳酸钠(1.61g, 15.2mmol)在二噁烷(20mL)和水(5mL)中的混合物以氮气气氛鼓泡10分钟,将三丁基膦四氟硼酸盐(0.15g, 0.51mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.023g, 0.025mmol)添加至该反应混合物中。将反应混合物加热至100℃保持24h且然后冷却至环境温度。添加水(50mL)且混合物以乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物经柱色谱纯化,以30%二氯甲烷/己烷洗脱得到粗产物,其不经进一步纯化用于后续步骤:MS (ES+) m/z 398.3 (M+1)。

[1042] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-乙烯基苯甲酸的制备



[1044] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-乙烯基苯甲酸叔丁基酯(2.4g, 6.2mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液添加三氟乙酸(10mL)。反应混合物在环境温度搅拌16h且然后真空浓缩。剩余物在己烷(50mL)中研磨,过滤固体并干燥得到标题化合物,为浅黄色固体(1.5g, 73%, 2步):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.94 (br s, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.96-6.81 (m, 2H), 5.84-5.78 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 12H); MS (ES+) m/z 331.2 (M+1); MS (ES-) m/z 329.4 (M-1)。

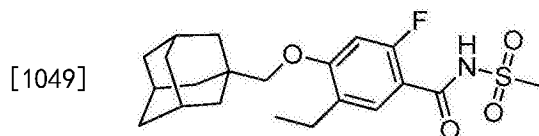
[1045] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-乙基-2-氟苯甲酸的制备



[1047] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-乙烯基苯甲酸(1.00g, 3.03mmol)和10%钯/活性炭(0.10g)在乙酸乙酯(150mL)中的混合物配以氢气球。反应混合物在环境温度搅拌42h。混合物经硅藻土垫过滤,并以乙酸乙酯(50mL)洗涤。滤液经真空浓缩,剩余物从乙酸乙酯和己烷重结晶得到标题化合物,为灰白色固体(0.75g, 74%):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.80 (br s, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 5.57 (d, J=

7.5Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 12H), 1.14 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ES+) m/z 333.2 (M+1)。

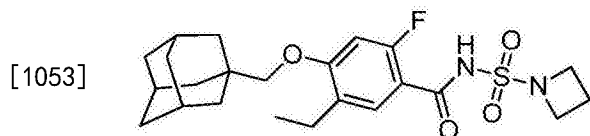
[1048] 步骤4.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-乙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的制备



[1050] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-乙基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.17g, 69%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.94 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.58 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H), 1.15 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ES+) m/z 410.2 (M+1); MS (ES-) m/z 408.3 (M-1)。

[1051] 实施例108

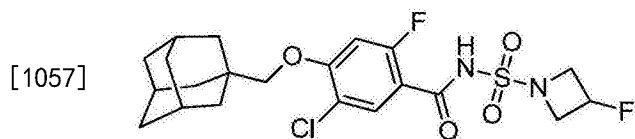
[1052] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1054] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-乙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.16g, 59%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.94 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.59 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H), 1.15 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ES+) m/z 451.2 (M+1); MS (ES-) m/z 449.3 (M-1)。

[1055] 实施例109

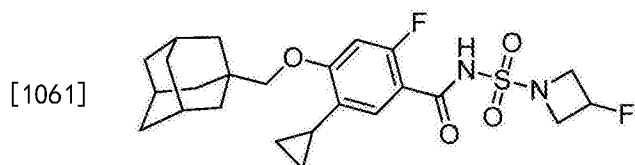
[1056] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1058] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.15g, 52%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.49-5.43 (m, 0.5H), 5.30-5.24 (m, 0.5H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H); MS (ES+) m/z 475.1, 477.1 (M+1); MS (ES-) m/z 473.2, 475.2 (M-1)。

[1059] 实施例110

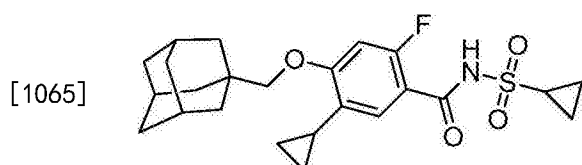
[1060] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1062] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.23g,80%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.80(s,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.95(d,J=13.0Hz,1H),5.48-5.42(m,0.5H),5.29-5.23(m,0.5H),4.43-4.30(m,2H),4.25-4.12(m,2H),3.65(s,2H),2.08-1.99(m,4H),1.75-1.67(m,12H),0.94-0.88(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 481.2(M+1);MS(ES-)m/z 479.3(M-1)。

[1063] 实施例111

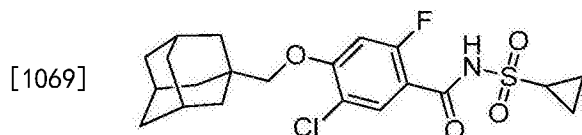
[1064] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1066] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.19g,71%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.80(s,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.1Hz,1H),3.65(s,2H),3.12-3.03(m,1H),2.07-1.99(m,4H),1.75-1.66(m,12H),1.13-1.10(m,4H),0.94-0.88(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 448.2(M+1);MS(ES-)m/z 446.3(M-1)。

[1067] 实施例112

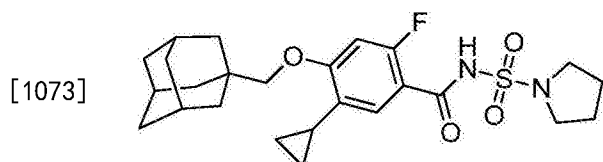
[1068] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1070] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.13g,49%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.03(s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.24(d,J=12.5Hz,1H),3.73(s,2H),3.12-3.03(m,1H),1.99(s,3H),1.75-1.64(m,12H),1.15-1.11(m,4H);MS(ES+)m/z 442.1,444.1(M+1);MS(ES-)m/z 440.2,442.2(M-1)。

[1071] 实施例113

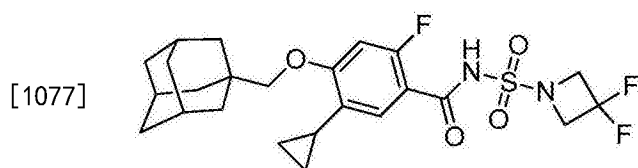
[1072] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1074] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为吡咯烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,85%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.53(s,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=13.0Hz,1H),3.63(s,2H),3.42-3.37(m,4H),2.05-1.99(m,4H),1.84-1.67(m,16H),0.93-0.87(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 477.3(M+1);MS(ES-)m/z 475.3(M-1)。

[1075] 实施例114

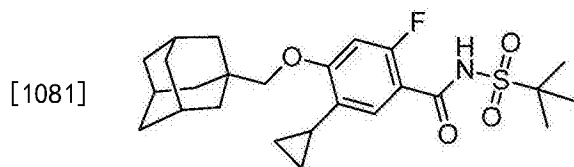
[1076] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1078] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.20g,80%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.01(s,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),6.96(d,J=13.0Hz,1H),4.58(t,J=12.8Hz,4H),3.65(s,2H),2.08-1.99(m,4H),1.75-1.67(m,12H),0.95-0.88(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 499.2(M+1);MS(ES-)m/z 497.3(M-1)。

[1079] 实施例115

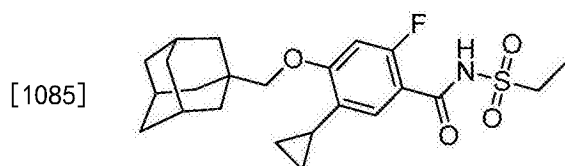
[1080] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(叔丁基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1082] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为叔丁基磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,73%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.41(s,1H),7.06(d,J=8.2Hz,1H),6.91(d,J=12.8Hz,1H),3.63(s,2H),2.06-1.99(m,4H),1.75-1.66(m,12H),1.38(s,9H),0.93-0.87(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 464.2(M+1);MS(ES-)m/z 462.2(M-1)。

[1083] 实施例116

[1084] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

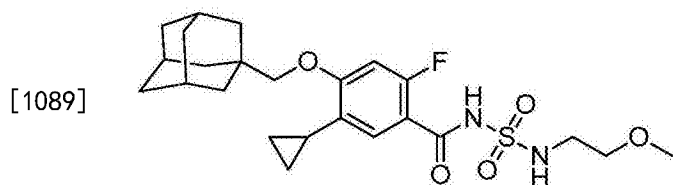


[1086] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为乙烷磺

酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,79%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.78(s,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.1Hz,1H),3.64(s,2H),3.47(q,J=7.3Hz,2H),2.06-1.99(m,4H),1.75-1.66(m,12H),1.24(t,J=7.3Hz,3H),1.38(s,9H),0.94-0.87(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 436.2(M+1);MS(ES-)m/z 434.3(M-1)。

[1087] 实施例117

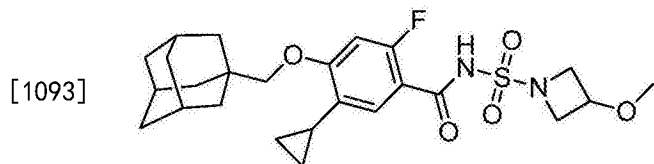
[1088] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1090] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙基-氨磺酰基胺,得到标题化合物,为无色固体(0.24g,53%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.53(s,1H),7.76(t,J=5.8Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=13.0Hz,1H),4.45(t,J=5.0Hz,1H),3.63(s,2H),3.39(t,J=6.0Hz,2H),3.19(s,3H),3.12-3.06(m,2H),2.08-1.99(m,4H),1.75-1.66(m,12H),0.94-0.87(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 481.2(M+1);MS(ES-)m/z 479.3(M-1)。

[1091] 实施例118

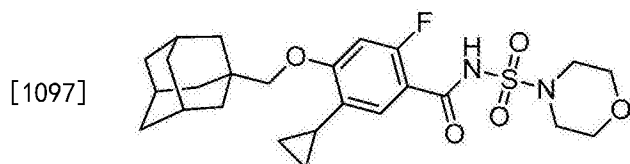
[1092] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1094] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为3-甲氧基氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.22g,76%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.69(s,1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),4.21-4.13(m,3H),3.95-3.93(m,2H),3.65(s,2H),3.17(s,3H),2.08-1.99(m,4H),1.75-1.67(m,12H),0.94-0.87(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 493.3(M+1);MS(ES-)m/z 491.4(M-1)。

[1095] 实施例119

[1096] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(吗啉代磺酰基)苯甲酰胺的合成

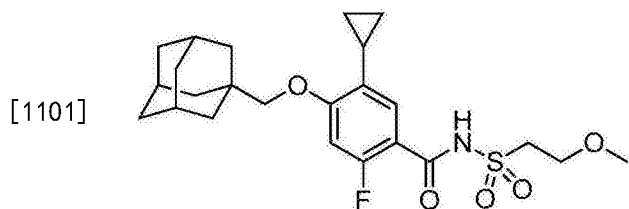


[1098] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为吗啉-4-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,59%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.71(s,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.92(d,J=13.0Hz,1H),3.65-3.62(m,4H),3.27-3.24(m,4H),2.06-1.99(m,4H),1.75-1.66(m,12H),0.93-0.87(m,2H),0.70-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z

493.2 (M+1); MS (ES-) m/z 491.3 (M-1)。

[1099] 实施例120

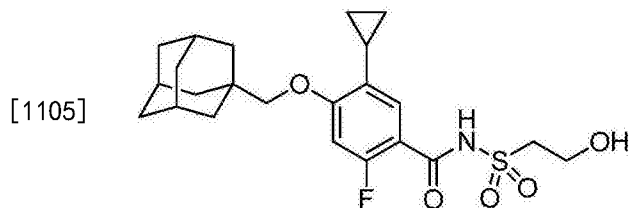
[1100] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1102] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.46g,68%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.71-8.60 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 12H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 466.3 (M+1)。

[1103] 实施例121

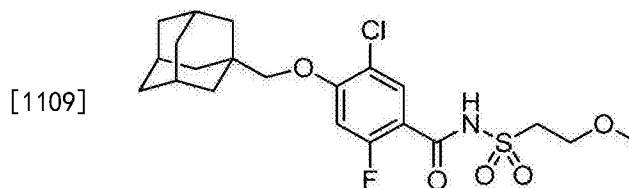
[1104] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-羟基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1106] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺(0.30g, 0.64mmol)在二氯甲烷(6mL)中的冷却(0°C)的搅拌溶液滴加三溴化硼(0.12mL, 1.29mmol)和2,6-二甲基吡啶(0.15mL, 1.29mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液。反应混合物于0°C搅拌2h并在环境温度搅拌1h,然后冷却至0°C并以饱和碳酸氢钠溶液(15mL)淬灭。混合物以二氯甲烷(15mL)稀释,分离各层,且水层以二氯甲烷(2x 15mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(20mL),在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化以10%至75%梯度的乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物,为无色固体(0.07g, 25%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.71 (br. s, 1H), 7.64-7.52 (m, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.84-1.63 (m, 12H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.69-0.59 (m, 2H); MS (ES+) m/z 452.3 (M+1)。

[1107] 实施例122

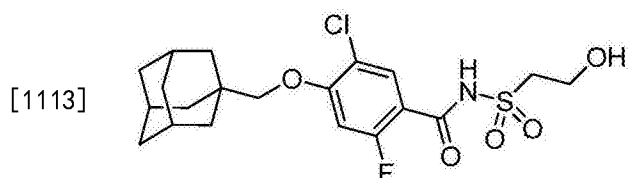
[1108] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1110] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.05g,9%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.68-8.54 (m,1H),8.13-8.03 (m,1H),6.74-6.62 (m,1H),3.91-3.74 (m,4H),3.59 (s,2H),3.31 (s,3H),2.05 (s,3H),1.85-1.64 (m,12H);MS (ES⁻) m/z 458.3 (M-1),460.3 (M-1)。

[1111] 实施例123

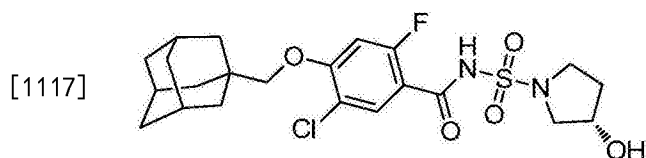
[1112] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-((2-羟基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



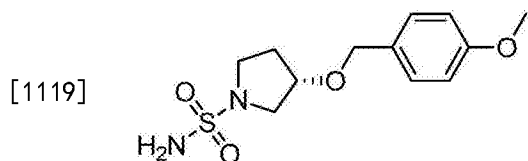
[1114] 根据实施例121中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.04g,15%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.74-8.61 (m,1H),8.11-8.03 (m,1H),6.75-6.64 (m,1H),4.23-4.08 (m,2H),3.86-3.76 (m,2H),3.59 (s,2H),2.50-2.40 (m,1H),2.12-1.96 (m,3H),1.86-1.62 (m,12H);MS (ES⁻) m/z 444.3 (M-1),446.3 (M-1);

[1115] 实施例124

[1116] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

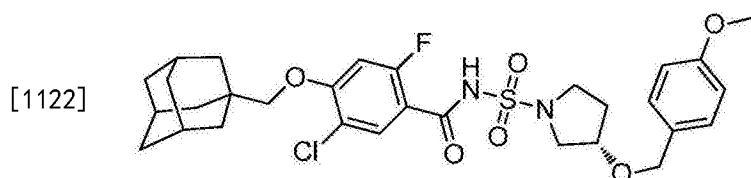


[1118] 步骤1.(S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-磺酰胺的制备



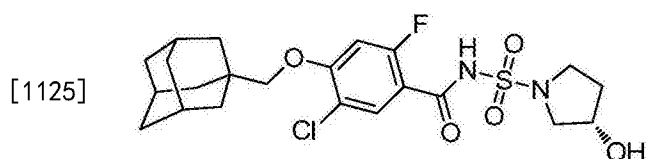
[1120] (S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷(4.50g,21.7mmol)和磺酰胺(2.50g,26.0mmol)在二甲氧基乙烷(100mL)中的混合物回流72h.反应经真空浓缩.剩余物通过柱色谱纯化(30%至100%梯度乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物,为无色固体(3.80g,61%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ7.27-7.24 (m,2H),6.91-6.88 (m,2H),6.74 (s,2H),4.39 (s,2H),4.16-4.11 (m,1H),3.74 (s,3H),3.30-3.25 (m,1H),3.18-3.10 (m,3H),2.00-1.88 (m,2H);MS (ES⁺) m/z 287.2 (M+1);MS (ES⁻) m/z 285.3 (M-1)。

[1121] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(((S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1123] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为(S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,47%):MS(ES+)m/z 607.1,609.1(M+1);MS(ES-)m/z 605.3,607.3(M-1)。

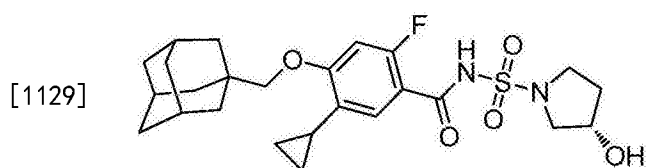
[1124] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备



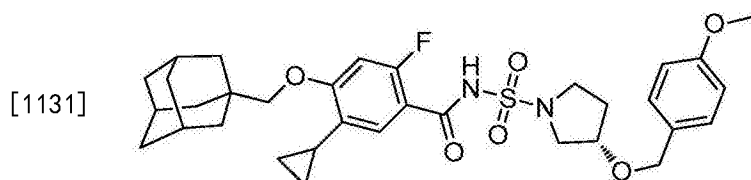
[1126] 于环境温度向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(((S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺(0.17g,0.28mmol)在二氯甲烷(18mL)和水(2mL)中的混合物添加2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(0.08g,0.36mmol)并搅拌16h。添加水(20mL)并且混合物以乙酸乙酯(80mL x 2)萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物通过短硅胶柱过滤,以5%-60%梯度乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物,为无色固体(0.08g,55%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.73(s,1H),7.70(d,J=7.5Hz,1H),7.21(d,J=12.4Hz,1H),5.07(brs,1H),4.32-4.27(m,1H),3.71(s,2H),3.56-3.48(m,3H),3.23-3.19(m,1H),1.99(s,3H),1.93-1.63(m,14H);MS(ES+)m/z 487.2,489.1(M+1);MS(ES-)m/z 485.3,487.3(M-1)。

[1127] 实施例125

[1128] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

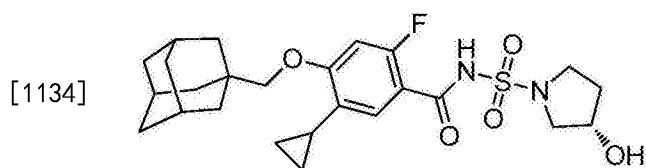


[1130] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(((S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1132] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为(S)-3-((4-甲氧基苄基)-氧基)吡咯烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.31g,84%):MS(ES+)m/z 613.2(M+1);MS(ES-)m/z 611.3(M-1)。

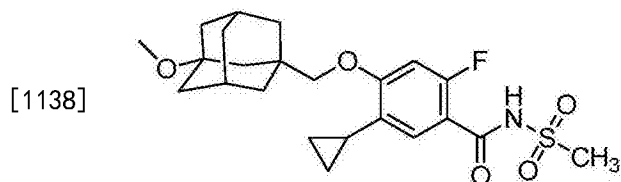
[1133] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1135] 根据实施例124步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为灰白色固体(0.04g,17%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.51(s,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.90(d,J=12.9Hz,1H),5.07(br s,1H),4.32-4.27(m,1H),3.63(s,2H),3.55-3.48(m,3H),3.20-3.16(m,1H),2.07-1.99(m,4H),1.93-1.63(m,14H),0.93-0.87(m,2H),0.69-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 493.2(M+1);MS(ES-)m/z 491.3(M-1)。

[1136] 实施例126

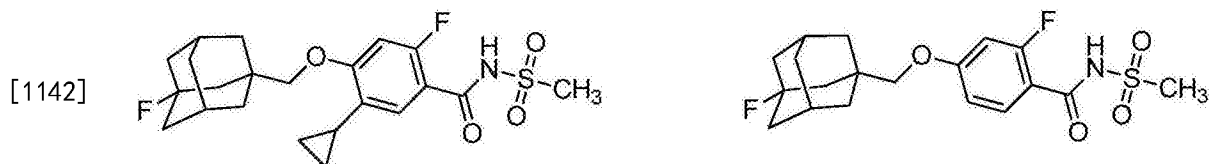
[1137] 5-环丙基-2-氟-4-((3-甲氧基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1139] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-4-((3-甲氧基金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.06g,42%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.89(s,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.1Hz,1H),3.73(s,2H),3.34(s,3H),3.12(s,3H),2.21(s,2H),2.07-1.98(m,1H),1.70-1.56(m,12H),0.94-0.88(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 452.2(M+1);MS(ES-)m/z 450.3(M-1)。

[1140] 实施例127

[1141] 5-环丙基-2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺和2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

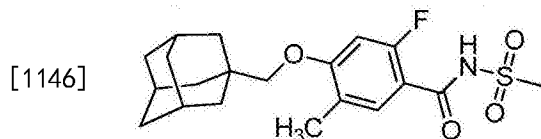


[1143] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到5-环丙基-2-氟-4-((3-氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,为无色固体(0.09g,35%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.90(s,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),6.94(d,J=13.0Hz,1H),3.77(s,2H),3.34(s,3H),2.30(s,2H),2.07-1.98(m,1H),1.83-1.78(m,6H),1.62-1.58(m,6H),0.94-0.88(m,2H),0.70-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 440.2(M+1);MS(ES-)m/z 438.3(M-1)。还得到2-氟-4-((3-氟金刚烷-

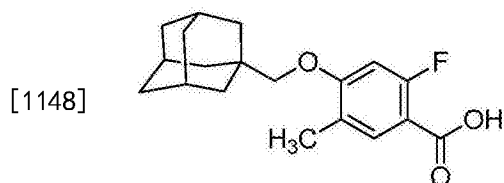
1-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,为无色固体(0.02g,8%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.95(s,1H),7.63(t,J=8.7Hz,1H),6.98-6.86(m,2H),3.75(s,2H),3.33(s,3H),2.28(s,2H),1.82-1.73(m,6H),1.61-1.54(m,6H);MS(ES+)m/z 400.2(M+1);MS(ES-)m/z 398.2(M-1)。

[1144] 实施例128

[1145] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-甲基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

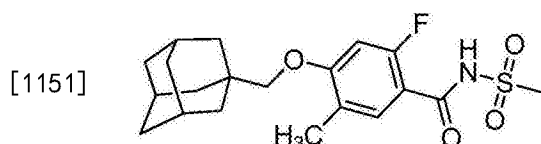


[1147] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸的制备



[1149] 向1-金刚烷甲醇(2.40g,14.40mmol)在无水二甲基亚砜(20ml)中的溶液添加叔丁醇钾(4.86g,43.30mmol)并且悬浮液在环境温度搅拌30min。将5-氯-2,4-二氟苯甲酸(2.50g,14.40mmol)添加至反应混合物并于50℃搅拌72h。以冷的盐酸水溶液(1N)将反应混合物酸化至pH=1,接着添加25%的氯化铵水溶液(200mL)。固体通过过滤收集并以水和己烷/乙醚(3/1,v/v)的混合物洗涤。从乙酸乙酯和己烷重结晶粗产物得到标题化合物,为米色固体(0.77g,17%):MS(ES+)m/z 437.2(M+1)。

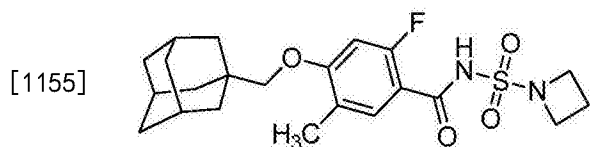
[1150] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-甲基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1152] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.06g,27%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.85(s,1H),7.48(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),3.62(s,2H),3.33(s,3H),2.15(s,3H),1.99(s,3H),1.75-1.66(m,12H);MS(ES+)m/z 396.2(M+1);MS(ES-)m/z 394.2(M-1)。

[1153] 实施例129

[1154] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺的合成

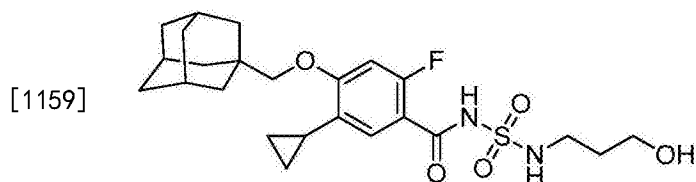


[1156] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-甲基苯甲酸以及将甲

磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.06g,27%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.59 (s,1H),7.48 (d,J=8.3Hz,1H),6.93 (d,J=12.9Hz,1H),4.04 (t,J=7.7Hz,4H),3.62 (s,2H),2.19-2.14 (m,5H),1.99 (s,3H),1.75-1.66 (m,12H);MS (ES+) m/z 437.2 (M+1);MS (ES-) m/z 435.2 (M-1)。

[1157] 实施例130

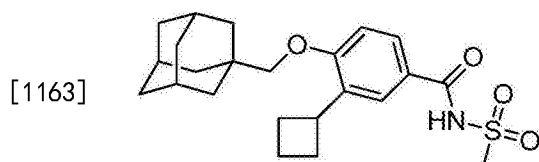
[1158] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(N-(3-羟基丙基)氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



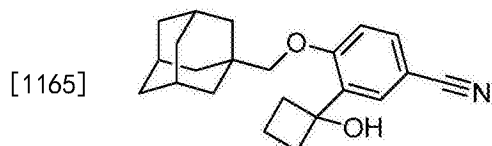
[1160] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(0.30g,0.87mmol)在二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中添加N-(3-二甲基-氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.38g,2.00mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(0.25g,2.00mmol)。该反应在环境温度搅拌10分钟,添加2,2,2-三氟乙酸3-(氨磺酰基氨基)丙基酯(0.50g,2.00mmol)并且在环境温度继续搅拌72h。添加碳酸钠溶液(3M,10mL)并于环境温度搅拌4h,添加盐酸水溶液(3N)至pH=1并以乙酸乙酯(200mL)稀释,以水和盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过反相色谱纯化剩余物得到标题化合物,为无色固体(0.11g,27%):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.50 (s,1H),7.66 (br s,1H),7.10 (d,J=8.3Hz,1H),6.90 (d,J=12.9Hz,1H),4.45 (t,J=5.0Hz,1H),3.63 (s,2H),3.43-3.37 (m,2H),3.00-2.93 (m,2H),2.07-1.99 (m,4H),1.75-1.56 (m,14H),0.93-0.87 (m,2H),0.69-0.64 (m,2H);MS (ES+) m/z 481.2 (M+1);MS (ES-) m/z 479.3 (M-1)。

[1161] 实施例131

[1162] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丁基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



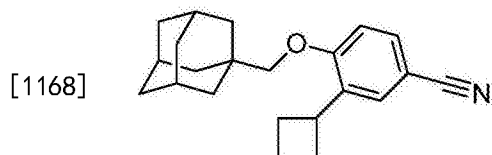
[1164] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(1-羟基环丁基)苯甲腈的制备



[1166] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲腈(3.20g,9.24mmol)在四氢呋喃(40mL)中的冷却(0℃)的搅拌溶液滴加异丙基氯化镁氯化锂复合物在四氢呋喃(1.3M,15.0mL,19.5mmol)中的溶液。反应混合物于0℃搅拌2h并添加环丁酮(1.52mL,20.33mmol)。于0℃继续搅拌2h并以饱和氯化铵溶液(30mL)淬灭。混合物以乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(50mL),在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化以10%至25%梯度的乙酸乙酯/己烷洗脱,得到4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(1-羟基环丁基)

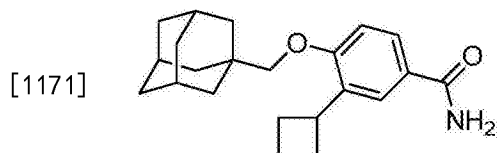
苯甲腈,为无色固体(2.34g,69%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.62-7.53(m,2H),7.00-6.93(m,1H),3.64(s,2H),3.43(s,1H),2.59-2.36(m,4H),2.17-2.00(m,4H),1.84-1.61(m,13H)。

[1167] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丁基苯甲腈的制备



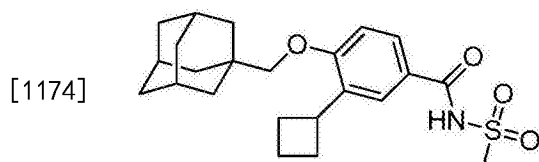
[1169] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(1-羟基环丁基)-苯甲腈(1.00g,2.96mmol)在二氯甲烷(30mL)中的冷却(0℃)的搅拌溶液添加三乙基硅烷(2.4mL,14.80mmol),接着添加三氟乙酸(2.3mL,29.60mmol)。反应混合物于0℃搅拌1.5h并以1M氢氧化钠水溶液(30mL)稀释。混合物以二氯甲烷(3x 50mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(50mL),在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化以5%至10%梯度的乙酸乙酯/己烷洗脱得到4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丁基苯甲腈,为定量产率无色固体(0.95g):MS(ES+)m/z 322.2(M+1);

[1170] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丁基苯甲酰胺的制备



[1172] 根据实施例38步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲腈替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丁基苯甲腈,得到标题化合物,为无色固体(0.88g,88%):MS(ES+)m/z 340.3(M+1);

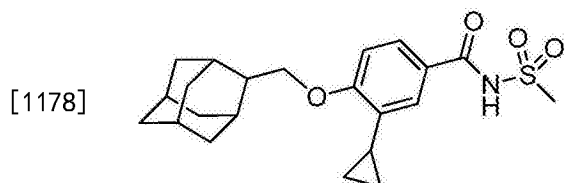
[1173] 步骤4.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丁基-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的制备



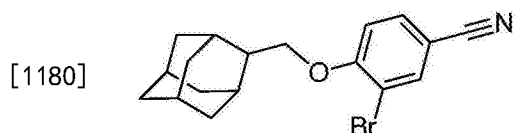
[1175] 根据实施例38步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-环丁基苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.05g,12%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.48(s,1H),7.70-7.61(m,2H),6.87-6.80(m,1H),3.80-3.65(m,1H),3.54(s,2H),3.44(s,3H),2.45-2.32(m,2H),2.24-2.00(m,6H),1.94-1.61(m,13H);MS(ES+)m/z 418.2(M+1);

[1176] 实施例132

[1177] 4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-环丙基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

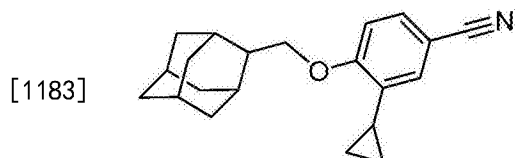


[1179] 步骤1.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-溴苯甲腈的制备



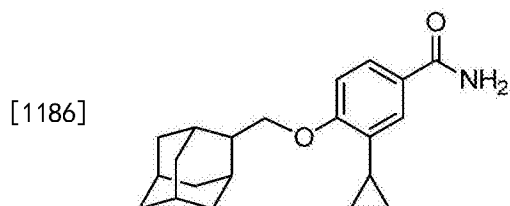
[1181] 根据实施例38步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为金刚烷-2-基甲醇(J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (2), 675), 得到标题化合物, 为无色固体(1.32g, 44%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.79 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.06-1.74 (m, 12H), 1.68-1.58 (m, 2H);

[1182] 步骤2.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-环丙基苯甲腈的制备



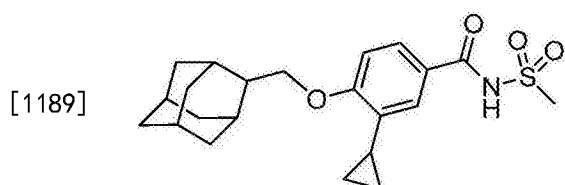
[1184] 根据实施例39步骤1中描述的方法以及并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-溴苯甲腈替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-溴苯甲腈得到标题化合物, 为无色固体(0.68g, 84%): MS (ES+) m/z 308.3 (M+1)。

[1185] 步骤3.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-环丙基苯甲酰胺的制备



[1187] 根据实施例38步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲腈替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-环丙基苯甲腈, 得到标题化合物, 为无色固体(0.62g, 95%): MS (ES+) m/z 326.3 (M+1);

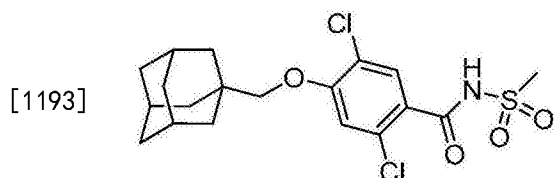
[1188] 步骤4.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-环丙基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



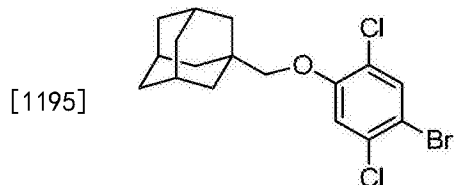
[1190] 根据实施例38步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-3-环丙基苯甲酰胺, 得到标题化合物, 为无色固体(0.09g, 26%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 12H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.74-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 404.3 (M+1);

[1191] 实施例133

[1192] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2,5-二氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

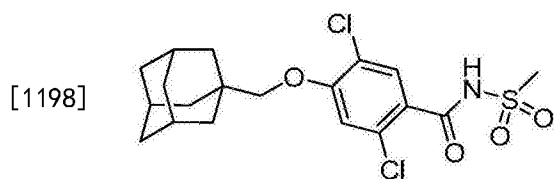


[1194] 步骤1.1-((4-溴-2,5-二氯苯氧基)甲基)金刚烷的制备



[1196] 4-溴-2,5-二氯苯酚 (1.35g, 5.58mmol), 甲磺酸金刚烷-1-基甲基酯 (Fr. Demande, 2909090, May 30, 2008) (1.5g, 6.14mmol) 和碳酸钾 (0.85g, 6.14mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的混合物于65℃搅拌16小时并于125℃搅拌48小时。反应混合物冷却至环境温度, 以水 (40mL) 稀释并以乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。合并的有机层以盐水洗涤 (50mL), 在无水硫酸镁上干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化以5%至10%梯度的乙酸乙酯/己烷洗脱得到1-((4-溴-2,5-二氯苯氧基)甲基)金刚烷, 为无色固体 (1.7g, 71%); MS (ES+) m/z 391.3 (M+1);

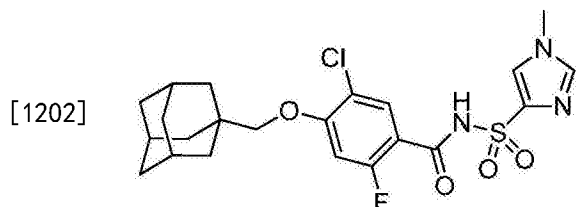
[1197] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2,5-二氯-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的制备



[1199] 根据实施例47步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将1-((4-溴-2-氯-5-氟苄基)氧基)-金刚烷替换为1-((4-溴-2,5-二氯苯氧基)甲基)金刚烷, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.09g, 10%); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 3H), 1.83-1.64 (m, 12H); MS (ES-) m/z 430.2 (M-1), 432.2 (M-1)。

[1200] 实施例134

[1201] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

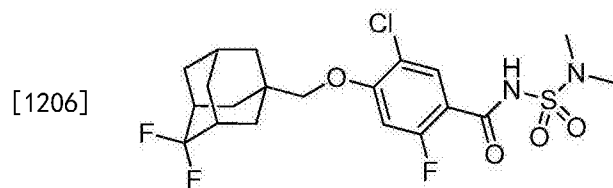


[1203] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.16g, 33%); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.03-8.01 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 12H); MS (ES+) m/z 482.2 (M+

1), 484.2 (M+1)。

[1204] 实施例135

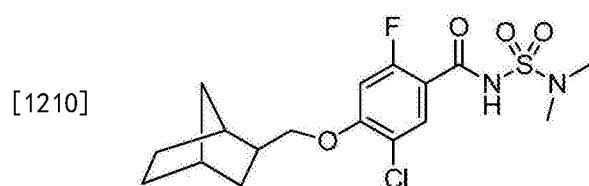
[1205] 5-氯-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1207] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为4,4-二氟-1-(羟基甲基)金刚烷,得到标题化合物,为无色固体(0.21g, 44%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.64 (br s, 1H), 8.16-8.03 (m, 1H), 6.73-6.60 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.11-1.84 (m, 5H), 1.81-1.66 (m, 6H); MS (ES-) m/z 479.2 (M-1), 481.1 (M-1)。

[1208] 实施例136

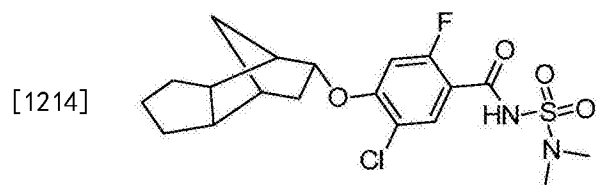
[1209] 4-(双环[2.2.1]庚-2-基甲氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1211] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为2-降冰片烷甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.17g, 39%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.72-8.54 (m, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 6.77-6.61 (m, 1H), 4.15-3.67 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.49-2.21 (m, 3H), 2.10-1.74 (m, 1H), 1.64-1.05 (m, 6H), 0.83-0.71 (m, 1H); MS (ES-) m/z 403.2 (M-1), 405.2 (M-1)。

[1212] 实施例137

[1213] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-氟-4-((八氢-1H-4,7-亚甲基茚-5-基)氧基)苯甲酰胺的合成

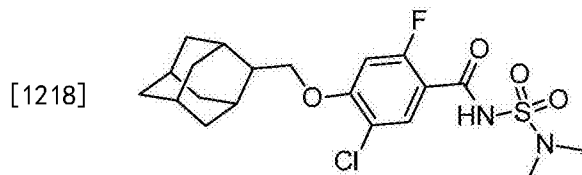


[1215] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为2-三环[5.2.1.0{2,6}]癸-8-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.03g, 7%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.58 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 1H), 4.27-

4.09 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.28 (s, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.02-1.65 (m, 6H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.36-1.17 (m, 1H), 1.13-0.90 (m, 2H); MS (ES+) m/z 431.1 (M+1), 433.1 (M+1);

[1216] 实施例138

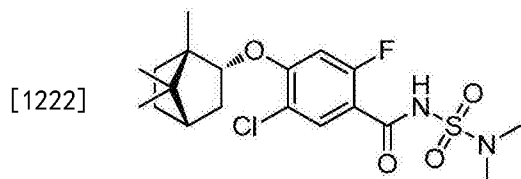
[1217] 4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1219] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为金刚烷-2-基甲醇 (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (2), 675), 得到标题化合物, 为无色固体 (0.14g, 27%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.75-8.57 (m, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 6.82-6.67 (m, 1H), 4.23-4.03 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.04-1.73 (m, 11H), 1.69-1.54 (m, 3H); MS (ES-) m/z 443.2 (M-1), 445.2 (M-1);

[1220] 实施例139

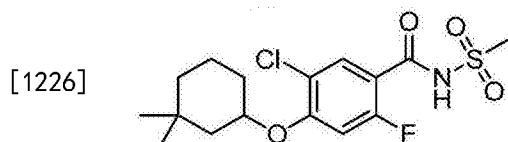
[1221] 5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟-4-(((1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[1223] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为[(1S)-内]-(-)-冰片, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.17g, 34%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 1H), 6.67-6.43 (m, 1H), 4.47-4.25 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.55-2.20 (m, 2H), 1.92-1.69 (m, 2H), 1.51-1.19 (m, 2H), 1.19-0.74 (m, 10H); MS (ES-) m/z 431.2 (M-1), 433.2 (M-1)。

[1224] 实施例140

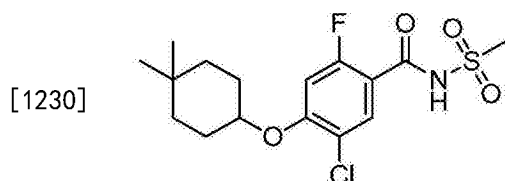
[1225] 5-氯-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的合成



[1227] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为3,3-二甲基环己醇 (Can. J. Chem. 1980, 58 (18), 1993), 得到标题化合物, 为无色固体 (0.14g, 26%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.17-8.00 (m, 1H), 6.78-6.55 (m, 1H), 4.55-4.33 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.65-1.35 (m, 4H), 1.32-1.19 (m, 1H), 1.06-0.94 (m, 6H); MS (ES-) m/z 376.1 (M-1), 378.1 (M-1)。

[1228] 实施例141

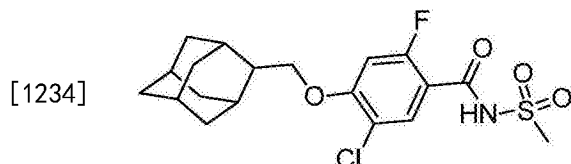
[1229] 5-氯-4-((4,4-二甲基环己基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1231] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为4,4-二甲基环己醇 (J. Am. Chem. Soc. 2009, 131 (1), 251), 得到标题化合物, 为无色固体 (0.24g, 45%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 1H), 6.78-6.61 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.97-1.70 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.38-1.17 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 6H); MS (ES⁻) m/z 376.1 (M-1), 378.1 (M-1)。

[1232] 实施例142

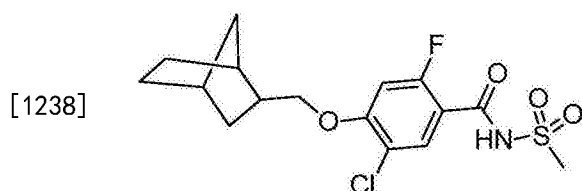
[1233] 4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1235] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为金刚烷-2-基甲醇 (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134 (2), 675), 得到标题化合物, 为无色固体 (0.22g, 36%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.22-7.99 (m, 1H), 6.88-6.62 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.07-1.71 (m, 11H), 1.69-1.51 (m, 3H); MS (ES⁺) m/z 416.1 (M+1), 418.1 (M+1);

[1236] 实施例143

[1237] 4-(双环[2.2.1]庚-2-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

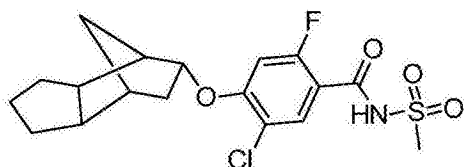


[1239] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为2-降冰片烷甲醇, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.32g, 46%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 6.82-6.61 (m, 1H), 4.16-3.70 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.58-2.15 (m, 3H), 2.12-1.74 (m, 1H), 1.69-1.05 (m, 6H), 0.95-0.62 (m, 1H) MS (ES⁻) m/z 374.1 (M-1), 376.1 (M-1);

[1240] 实施例144

[1241] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((八氢-1H-4,7-亚甲基茚-5-基)氧基)苯甲酰胺的合成

[1242]

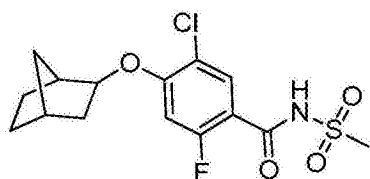


[1243] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为三环[5.2.1.0{2,6}]癸-8-醇,得到标题化合物,为无色固体(0.21g,28%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.76-8.57(m,1H),8.18-7.95(m,1H),6.78-6.51(m,1H),4.29-4.10(m,1H),3.42(s,3H),2.28(br s,1H),2.19-2.09(m,1H),2.02-1.65(m,6H),1.65-1.38(m,3H),1.36-1.16(m,1H),1.13-0.87(m,2H);MS(ES⁻)m/z 400.1(M-1),402.1(M-1)。

[1244] 实施例145

[1245] 4-(双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的合成

[1246]

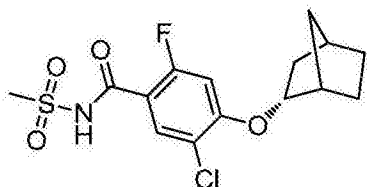


[1247] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为外-降冰片,得到标题化合物,为无色固体(0.33g,49%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.68(s,1H),8.14-8.04(m,1H),6.73-6.59(m,1H),4.32-4.17(m,1H),3.42(s,3H),2.56-2.49(m,1H),2.44-2.34(m,1H),1.89-1.79(m,1H),1.76-1.49(m,4H),1.32-1.11(m,3H);MS(ES⁻)m/z 360.1(M-1),362.1(M-1);

[1248] 实施例146

[1249] 4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的合成

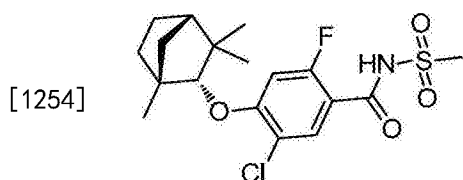
[1250]



[1251] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(+)-内-2-降冰片,得到标题化合物,为无色固体(0.35g,52%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.68(s,1H),8.15-8.06(m,1H),6.69-6.57(m,1H),4.76-4.61(m,1H),3.42(s,3H),2.72-2.63(m,1H),2.40-2.29(m,1H),2.20-1.93(m,2H),1.75-1.30(m,5H),1.23-1.11(m,1H);MS(ES⁻)m/z 360.1(M-1),362.1(M-1);

[1252] 实施例147

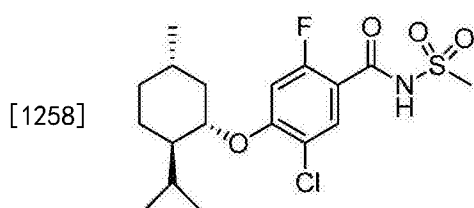
[1253] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((1R,2R,4S)-1,3,3-三甲基双环-[2.2.1]庚-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[1255] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(1R)-内-(+)-莧醇,得到标题化合物,为无色固体(0.28g,37%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.66(s,1H),8.15-8.04(m,1H),6.75-6.63(m,1H),4.02-3.92(m,1H),3.42(s,3H),2.18-2.03(m,1H),1.85-1.71(m,1H),1.68-1.45(m,3H),1.34-1.03(m,8H),0.83(s,3H);MS(ES+)m/z 404.1(M+1),406.1(M+1);

[1256] 实施例148

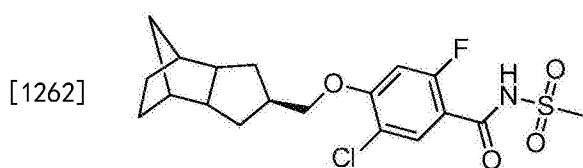
[1257] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2R,5S)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1259] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为D-薄荷醇,得到标题化合物,为无色固体(0.24g,32%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.68(s,1H),8.25-7.97(m,1H),6.81-6.60(m,1H),4.23-3.98(m,1H),3.42(s,3H),2.20-2.03(m,2H),1.83-1.44(m,5H),1.27-1.02(m,2H),1.01-0.84(m,6H),0.79-0.69(m,3H);MS(ES+)m/z 406.1(M+1),408.1(M+1);

[1260] 实施例149

[1261] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((2s,3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-亚甲基茛-2-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

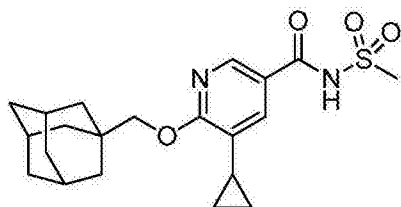


[1263] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为((2s,3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-亚甲基茛-2-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,35%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.10(s,1H),7.76(d,J=7.5Hz,1H),7.24(d,J=12.5Hz,1H),3.92(d,J=6.8Hz,2H),3.34(s,3H),2.49-2.36(m,2H),2.22-2.10(m,3H),1.75-1.30(m,9H),1.04-1.00(m,1H);MS(ES-)m/z 414.1,416.1(M-1)。

[1264] 实施例150

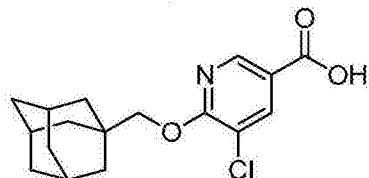
[1265] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-(甲基磺酰基)烟酰胺的合成

[1266]



[1267] 步骤1.6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯烟酸的制备

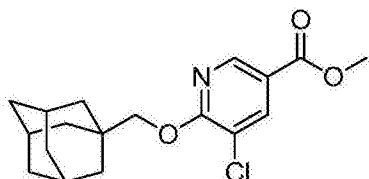
[1268]



[1269] 在氮气下1-金刚烷基甲醇(5.32g,32.00mmol)、5,6-二氯烟酸(6.14g,32.00mmol)和叔丁醇钾(8.3g,73.60mmol)在无水二甲基亚砜(100mL)中的混合物加热至80℃保持1h。将反应混合物冷却至环境温度并以乙酸乙酯(500mL)和1.0M盐酸水溶液(300mL)稀释。分离各层并且有机层以1.0M盐酸水溶液(100mL)、盐水(2x 100mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物以乙醚研磨得到标题化合物,为白色固体(4.32g,42%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ13.23(br s,1H),8.56(d,J=2.0Hz,1H),8.14(d,J=2.0Hz,1H),3.95(s,1H),2.00-1.88(m,3H),1.71-1.50(m,12H);MS(ES⁻)m/z:320.3,322.3(M-1)。

[1270] 步骤2.6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯烟酸甲基酯的制备

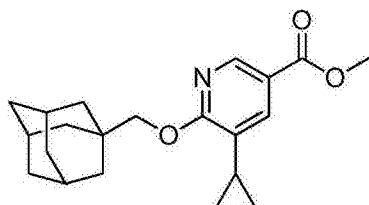
[1271]



[1272] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯烟酸(4.20g,13.10mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(5.00g,26.10mmol)、三乙基胺(3.6mL,26.10mmol)和甲醇(1.05mL,26.10mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液在氮气下搅拌18h。反应混合物真空浓缩且剩余物溶解在乙酸乙酯(300mL)中。混合物以1M盐酸/盐水水溶液(2x 100mL)、盐水(2x 100mL)的1:1(v/v)混合物洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过快速色谱纯化以10%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物,为白色固体(1.90g,43%);¹H NMR(300MHz,CDC1₃)δ8.66-8.62(m,1H),8.19-8.16(m,1H),3.99(s,2H),3.89(s,3H),2.04-1.96(m,3H),1.78-1.62(m,12H)。

[1273] 步骤3.6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸甲基酯的制备

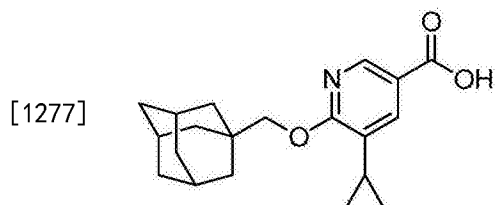
[1274]



[1275] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯烟酸甲基酯(1.29g,3.84mmol)、环丙基硼酸(0.43g,4.99mmol)、磷酸钾(3.26g,15.40mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.14g,0.38mmol)和乙酸钡(0.04g,0.19mmol)在脱气甲苯(50mL)和脱气水(5mL)中的混合物在氮气下回流

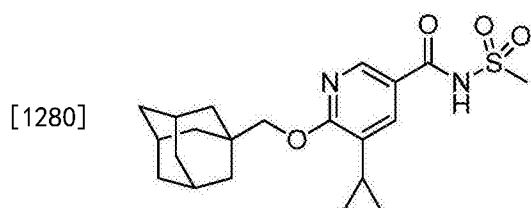
7h。将反应混合物冷却至环境温度并以乙酸乙酯(100mL)稀释,以水(50mL)、饱和氯化铵(50mL)和盐水(50mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥,通过硅藻土过滤并真空浓缩。剩余物通过快速色谱纯化以5%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物,为白色固体(1.17g,89%);¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.57(d,J=2.2Hz,1H),7.67(d,J=2.2Hz,1H),3.95(s,2H),3.85(s,3H),2.09-1.96(m,4H),1.78-1.63(m,12H),0.99-0.91(m,2H),0.72-0.65(m,2H);MS(ES+) m/z:342.22(M+1)。

[1276] 步骤4.6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸的制备



[1278] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸甲基酯(1.17g,3.43mmol)和氢氧化锂一水合物(0.58g,13.70mmol)在四氢呋喃(60mL)和水(10mL)中的混合物回流2h。将反应混合物冷却至环境温度并以乙酸乙酯(100mL)稀释;以1M盐酸水溶液(80mL)和盐水(80mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩得到标题化合物,其不经进一步表征而使用。MS(ES+) m/z:328.2(M+H)。

[1279] 步骤5.6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-(甲基磺酰基)-烟酰胺的制备

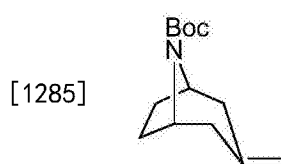


[1281] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸(0.43g,1.31mmol)和羰基二咪唑(0.42g,2.62mmol)在无水四氢呋喃(22mL)中的溶液在氮气下回流30min。将反应混合物冷却至环境温度并以1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.59mL,3.93mmol)和甲基磺酰胺(0.54g,3.93mmol)处理。所得反应混合物在环境温度搅拌2h。反应混合物以乙酸乙酯(60mL)稀释,以1M盐酸水溶液(2x 30mL)和盐水(50mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过快速色谱纯化以30%乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)/己烷洗脱得到标题化合物,为白色固体(0.31g,58%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.01(br s,1H),8.47(d,J=2.5Hz,1H),7.72(d,J=2.5Hz,1H),3.93(s,2H),3.33(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.97-1.90(m,3H),1.72-1.56(m,12H),0.98-0.90(m,2H),0.76-0.70(m,2H);MS(ES+) m/z:405.2(M+H)。

[1282] 实施例151

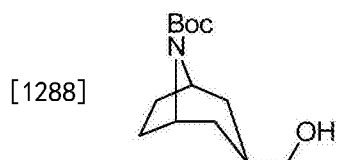
[1283] 5-氯-2-氟-N-甲磺酰基-4-[(1R,3S,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]甲氧基}苯甲酰胺的合成

[1284] 步骤1.3-亚甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯的制备



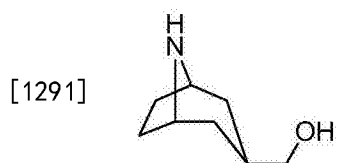
[1286] 于0℃向甲基三苯基溴化磷(2.38g,6.6mmol)在无水THF中的溶液滴加n-BuLi(2.7mL,2.5M)。于0℃搅拌30分钟后,添加(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(500mg,2.2mmol)且混合物于0℃再搅拌16小时。反应通过饱和NH₄Cl淬灭并以EtOAc(50mL×3)萃取并通过SGC纯化(以石油醚/乙酸乙酯=20/1洗脱)得到目标化合物(130mg,27%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ4.77(t,J=4.0Hz,2H),4.21(br s,1H),4.11(br s,1H),2.43-2.33(m,2H),2.01(s,1H),1.98(s,1H),1.79(d,J=3.0Hz,2H),1.53-1.49(m,2H),1.43(s,9H)。

[1287] 步骤2.3-(羟基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]-辛烷-8-甲酸叔丁基酯的制备



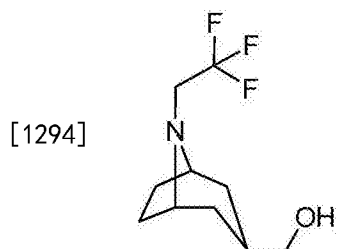
[1289] 于0℃向3-亚甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(0.8g,3.6mmol)在无水THF(30mL)中的溶液添加硼烷-THF复合物的溶液(4.7mL,1M)且所得反应在室温搅拌48小时。将反应冷却至0℃,然后以NaOH(5.4mL,2M)和过氧化氢溶液(1.8mL,35%)处理。在室温搅拌3小时后,所得反应混合物以乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(50mL×3),经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过SGC纯化(以石油醚/乙酸乙酯=20/1洗脱)得到所需产物(0.9g,90%)。LCMS(ESI)m/z:239.9[M-H]⁻。

[1290] 步骤3.8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基甲醇的制备



[1292] (1R,5S)-3-(羟基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(0.9g,3.7mmol)和HCl在二噁烷(2N,5.0mL)中的混合物于室温搅拌2h。混合物经真空浓缩得到所需的产物(300mg粗产物),其不经进一步纯化用于后续步骤。LCMS(ESI)m/z:139.7[M-H]⁻。

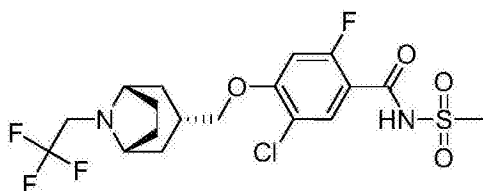
[1293] 步骤4.8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲醇的制备



[1295] 8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基甲醇(300mg,2.4mmol)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(660mg,2.8mmol)和NaHCO₃(400mg,4.8mmol)在乙醇(10mL)中的混合物于80℃搅拌4小时。混合物以乙酸乙酯(100mL)稀释,以盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。剩余物通过SGC纯化(以石油醚/乙酸乙酯=10/1洗脱)得到所需产物(180mg,38%产率)。LCMS(ESI)m/z:222.0[M-H]⁻。

[1296] 步骤5.5-氯-2-氟-N-甲磺酰基-4-[(1R,3S,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]甲氧基}苯甲酰胺的制备

[1297]

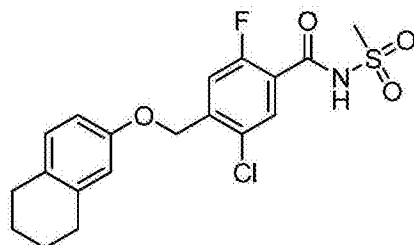


[1298] (8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基) 甲醇 (60mg, 0.27mmol)、5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺 (78mg, 0.27mmol) 和叔丁醇钾 (60mg, 0.54mmol) 在 DMSO (2mL) 中的混合物于室温搅拌 16 小时。反应以水淬灭, 以 EtOAc 萃取。合并的有机层经真空浓缩且剩余物通过反相 Combiflash 纯化 (20%–50% MeCN, 在 0.1% NH₄HCO₃ 中) 得到所需产物 (22.5mg, 23%)。LCMS (ESI) 方法 A: RT=5.12 分钟, m/z: 472.7 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄) δ 7.81 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.01 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.09 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.33–3.29 (m, 5H), 3.06–3.00 (m, 2H), 2.31–2.18 (m, 3H), 2.04–2.01 (m, 2H), 1.70–1.62 (m, 4H)。

[1299] 实施例 152

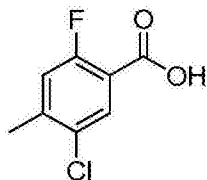
[1300] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基) 甲基) 苯甲酰胺的合成

[1301]



[1302] 步骤 1. 5-氯-2-氟-4-甲基苯甲酸的制备

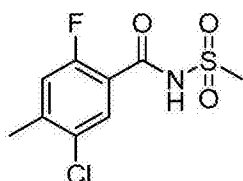
[1303]



[1304] 向 1-溴-5-氯-2-氟-4-甲基苯 (11.3g, 50mmol) 在无水 THF (100mL) 中的溶液滴加异丙基氯化镁 (30mL, 2M)。在室温搅拌 30 分钟后, 添加干燥 CO₂ 并且混合物再于室温搅拌 30min。反应通过饱和 NH₄Cl 淬灭并以 EtOAc (100mL × 3) 萃取。合并的有机层以水洗涤 (50mL × 3), 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得到所需产物 (4.7g, 49%)。LCMS (ESI) m/z: 187.0 [M-H]⁻。

[1305] 步骤 2. 5-氯-2-氟-4-甲基-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺的制备

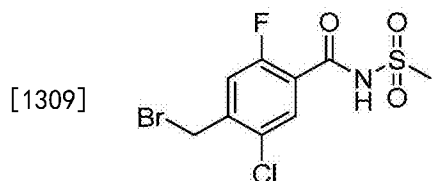
[1306]



[1307] 5-氯-2-氟-4-甲基苯甲酸 (1g, 5.2mmol)、甲磺酰胺 (760mg, 8.0mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (1.5g, 8.0mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (1.5g, 8.0mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液于室温搅拌 16 小时。反应通过水 (5mL) 淬灭, 以 HCl (1M) 调节至 pH 至 1 且

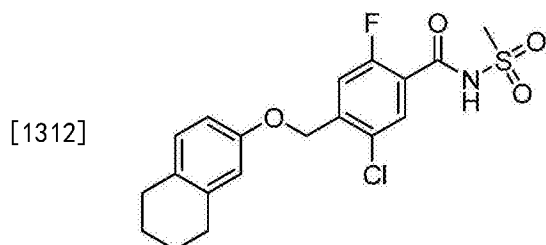
所得反应混合物以DCM (100mL×3) 萃取。合并的有机层经真空浓缩且剩余物以石油醚和乙酸乙酯重结晶得到所需产物 (1.6g粗产物)。LCMS (ESI) m/z: 263.9 [M+H]⁺。

[1308] 步骤3.4-(溴甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1310] 5-氯-2-氟-4-甲基-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺 (0.8g, 3.0mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (1.6g, 9.0mmol) 和偶氮二异丁腈 (16mg, 0.09mmol) 在1,2-二氯乙烷 (20mL) 中的混合物于90℃搅拌16小时。反应以Na₂S₂O₃ (10mL, 10%) 淬灭, 以1,2-二氯乙烷 (20mL×3) 萃取, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩且剩余物不经进一步纯化而用于后续步骤中 (1.1g, 粗产物)。LCMS (ESI) m/z: 342.0 [M+H]⁺。

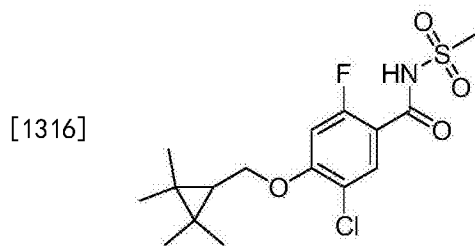
[1311] 步骤4.5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)苯甲酰胺的制备



[1313] 4-(溴甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺 (40mg, 0.12mmol)、5,6,7,8-四氢萘-2-醇 (40mg, 0.24mmol) 和K₂CO₃ (60mg, 0.24mmol) 在丙酮 (10mL) 中的混合物于50℃搅拌4h。反应经过滤并且通过反相Combiflash纯化 (20%-50% MeCN, 在0.1% 甲酸中) 得到目标化合物 (7.7mg, 16%), 为白色固体。LCMS (ESI) 方法A: RT=4.12分钟, m/z: 412.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 7.80 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.74-6.68 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 4H), 1.80-1.77 (m, 4H)。

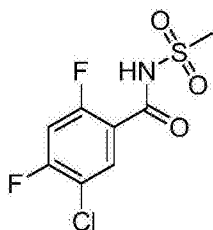
[1314] 实施例153

[1315] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((2,2,3,3-四甲基-环丙基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1317] 步骤1.5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

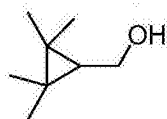
[1318]



[1319] 向5-氯-2,4-二氟苯甲酸(0.291g,1.51mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.438g,2.29mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.420g,3.44mmol)在THF(5mL)中的混合物添加甲磺酰胺(0.222g,2.33mmol)。室温搅拌18小时后,混合物以DCM(10mL)稀释并以2N HCl(15mL×2)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩得到5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.388g,95%),为白色固体。LCMS(ESI)m/z:268.1[M-H]⁺。

[1320] 步骤2.(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲醇的制备

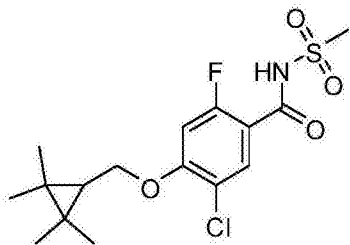
[1321]



[1322] 于0℃向2,2,3,3-四甲基环戊烷甲酸(500mg,3.50mmol)在THF(25mL)中的溶液中添加硼烷二甲基硫醚复合物(在THF中)(2.0M,1.8mL,3.5mmol)。然后将混合物加热至50℃并搅拌3h。在冷却至室温后,小心地添加甲醇(10mL)。所得反应混合物经过滤并且滤液经浓缩得到(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲醇(250mg,56%),为油状物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ 3.67(d,J=8.0Hz,2H),1.10(s,6H),1.02(s,6H),0.54(t,J=8.0Hz,1H)。

[1323] 步骤3.5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((2,2,3,3-四甲基-环丙基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

[1324]

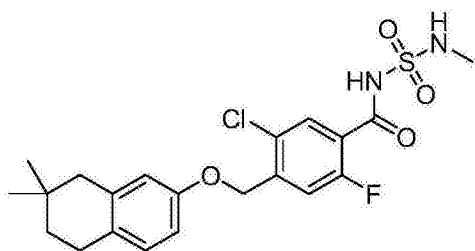


[1325] 于室温向(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲醇(48mg,0.37mmol)在无水DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(124mg,1.11mmol)。搅拌30分钟后,添加5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(50mg,0.20mmol)且反应混合物在室温搅拌16小时。将混合物冷却至0℃,通过盐酸(1N,30mL)淬灭并以乙酸乙酯(50mL)萃取。有机层以水洗涤(40mL×2),在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(20%-50%MeCN,在0.1%甲酸中)得到标题化合物,为白色固体(7mg,10%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.28分钟,m/z:268.1[M-109]⁺; ¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ8.13(brs,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.21-7.10(m,1H),4.18(d,J=7.0Hz,2H),3.02(s,3H),1.10(s,6H),1.03(s,6H),0.74(t,J=7.5Hz,1H)。

[1326] 实施例154

[1327] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((2,2,3,3-四甲基-环丙基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[1328]

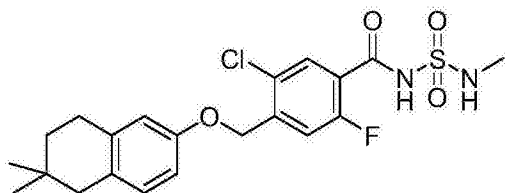


[1329] 合成方法与实施例152相同。LCMS (ESI) 方法B: RT=6.09分钟, m/z : 455.1 $[M+H]^+$; 1H -NMR (500MHz, MeOD- d_4): δ 7.76 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.67 (t, $J=13$ Hz, 2H), 2.51-2.47 (m, 5H), 1.50 (t, $J=13.5$ Hz, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[1330] 实施例155

[1331] 5-氯-4-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成

[1332]

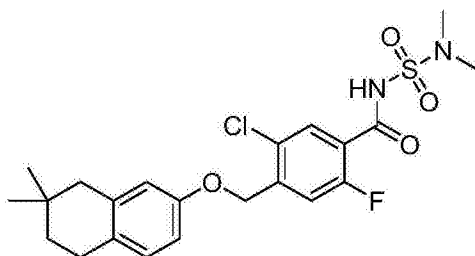


[1333] 合成方法与实施例152相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.34分钟, m/z : 455.1 $[M+H]^+$; 1H -NMR (500MHz, MeOD- d_4): δ 7.75 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.72 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 5H), 1.49 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[1334] 实施例156

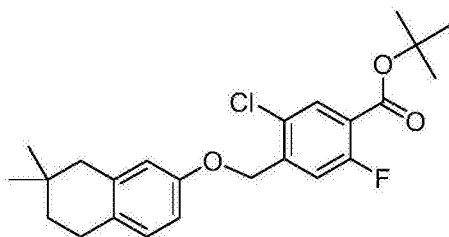
[1335] 5-氯-4-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[1336]



[1337] 步骤1.5-氯-4-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

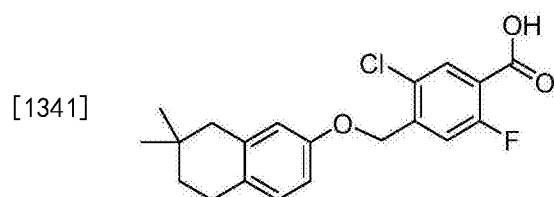
[1338]



[1339] 4-(溴甲基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯 (200mg, 0.62mmol)、7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇 (109mg, 0.62mmol) 和碳酸钾 (257mg, 1.86mmol) 在丙酮 (20mL) 中的溶液于50

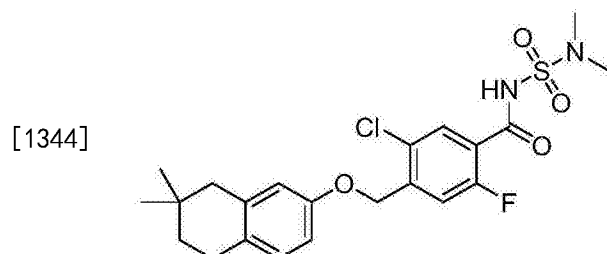
℃搅拌4小时。过滤反应混合物,滤液经浓缩并通过SGC纯化(以石油醚/乙酸乙酯从100/1至25/1洗脱)得到所需的化合物(220mg,85%)。

[1340] 步骤2.5-氯-4-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸的制备



[1342] 向5-氯-4-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(220mg,0.53mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加三氟乙酸(5mL)。室温搅拌3h后,反应混合物减压浓缩并且剩余物不经进一步纯化用于后续步骤中(0.22g,粗产物)。LCMS(ESI)m/z: 361.0[M-H]⁺。

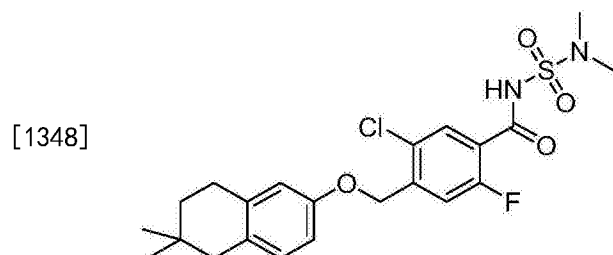
[1343] 步骤3.5-氯-4-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的制备



[1345] 5-氯-4-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-2-氟苯甲酸(50mg,0.14mmol)、二甲基(氨磺酰基)胺(326mg,0.20mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(38mg,0.20mmol)和4-二甲基氨基吡啶(38mg,0.20mmol)在DCM(3mL)中的溶液于室温搅拌16小时。反应以水(5mL)淬灭,以HCl(1M)调节pH至5且以DCM(30mL×3)萃取。合并的有机层经浓缩并通过反相combiflash纯化(20%-50%MeCN,在0.1%甲酸中)得到所需产物(14.6mg,19%),为白色固体。LCMS(ESI)方法A:RT=6.47分钟,m/z 466.9[M-H]⁺; ¹H-NMR(500MHz,MeOD-d₄) δ7.63(d,J=5.5Hz,1H),7.32(d,J=11.0Hz,1H),6.91(d,J=8.5Hz,1H),6.66-6.63(m,1H),6.56(d,J=2.0Hz,1H),5.03(s,2H),2.83(s,6H),2.64(t,J=13.0Hz,2H),2.40(s,2H),1.46(t,J=13.5Hz,2H),0.88(s,6H)。

[1346] 实施例157

[1347] 5-氯-4-((6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

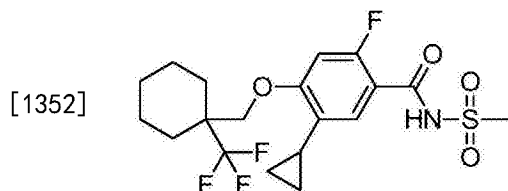


[1349] 合成方法与实施例156相同。LCMS(ESI)方法A:RT=6.61分钟,m/z:468.7[M+H]⁺;

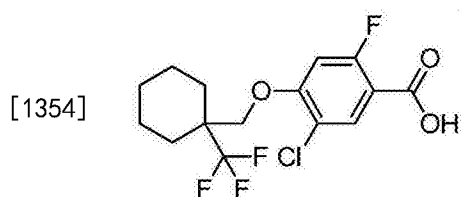
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.80 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.57 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 0.99 (s, 6H)。

[1350] 实施例158

[1351] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

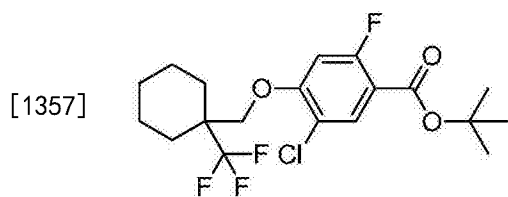


[1353] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸的制备



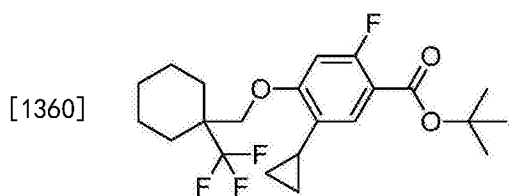
[1355] 向(1-(三氟甲基)环己基)甲醇(3.20g, 17.57mmol)在无水二甲基亚砜(50ml)中的溶液添加叔丁醇钾(4.90g, 43.66mmol)且反应混合物在环境温度搅拌30分钟。将5-氯-2,4-二氟苯甲酸(3.38g, 17.55mmol)添加至反应混合物,继续搅拌2小时。反应混合物以5%盐酸水溶液酸化至pH=1并以乙酸乙酯萃取,合并的有机萃取物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化剩余物(30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(5.20g, 83%)含有邻位取代的区域异构体,其不经进一步纯化用于后续步骤:MS (ES $^-$) m/z 355.2, 353.2 (M-1)。

[1356] 步骤2.5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



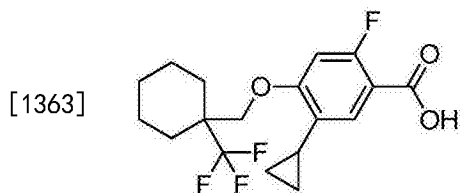
[1358] 向5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸(5.20g, 14.65mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.5g, 4.16mmol)在叔丁醇(50mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁基酯(9.60g, 43.98mmol)。反应混合物于50℃加热6小时。再添加额外的二碳酸二叔丁基酯(4.80g, 21.99mmol);于50℃继续搅拌17小时并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(5%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(4.37g, 72%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.97-1.88 (m, 3H), 1.76-1.62 (m, 5H), 1.56 (s, 9H), 1.48-1.23 (m, 2H)。

[1359] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



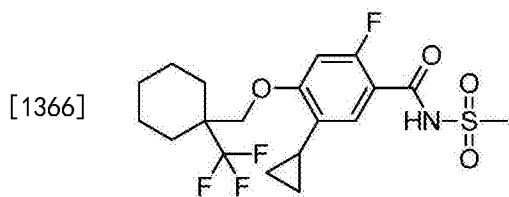
[1361] 向5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(4.37g, 10.63mmol)、环丙基硼酸(1.37g, 15.93mmol)、磷酸钾(10.15g, 47.81mmol)和三环己基膦四氟硼酸盐(0.39g, 1.06mmol)在甲苯(60mL)和水(3mL)中的混合物于氮气气氛下添加乙酸钨(0.12g, 0.53mmol)。反应混合物于100°C加热18小时且然后冷却至环境温度。添加水(20mL)且该混合物以乙酸乙酯萃取,合并的有机萃取物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化剩余物(5%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(3.70g, 83%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 6.51(d, J=12.3Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 1.99-1.88(m, 4H), 1.76-1.62(m, 5H), 1.55(s, 9H), 1.48-1.24(m, 2H), 0.91-0.82(m, 2H), 0.62-0.55(m, 2H)。

[1362] 步骤4.5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸的制备



[1364] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(3.70g, 8.88mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加三氟乙酸(10mL)。反应混合物在环境温度搅拌2小时且然后真空浓缩。剩余物在己烷(10mL)中研磨,固体经过滤并干燥得到标题化合物(2.20g, 69%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.54(d, J=8.1Hz, 1H), 6.59(d, J=12.3Hz, 1H), 4.11(s, 2H), 2.03-1.88(m, 3H), 1.76-1.60(m, 5H), 1.50-1.21(m, 3H), 0.94-0.83(m, 2H), 0.64-0.55(m, 2H); MS(ES⁺) m/z 361.1 (M+1)。

[1365] 步骤5.5-环丙基-2-氟-N-(甲磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

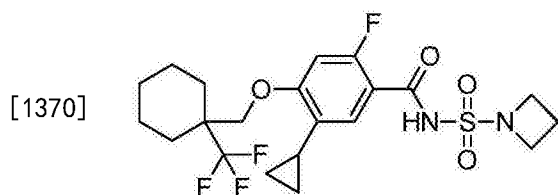


[1367] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸(0.36g, 1.00mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.29g, 1.50mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.28g, 2.30mmol)。反应在环境温度搅拌10分钟,添加甲磺酰胺(0.15g, 1.56mmol)并且在环境温度继续搅拌17小时。添加5%盐酸水溶液(10mL)并以乙酸乙酯(100mL)稀释,以水和盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化(30%乙酸乙酯/己烷)剩余物得到标题化合物(0.27g, 62%),为无色固体:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.70(br s, 1H), 7.59(d, J=9.0Hz, 1H), 6.59(d, J=14.1Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.39(s, 3H), 2.03-1.88(m, 3H), 1.76-1.63(m, 5H), 1.48-1.23(m, 3H), 0.94-0.87

(m, 2H), 0.64-0.58 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 436.2 (M-1)。

[1368] 实施例159

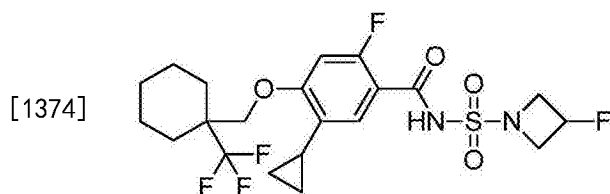
[1369] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1371] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.30g,63%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.63(br s,1H),7.62(d,J=9.0Hz,1H),6.59(d,J=14.1Hz,1H),4.23(t,J=7.5Hz,4H),4.12(s,2H),2.31-2.20(m,2H),2.05-1.89(m,3H),1.78-1.62(m,5H),1.48-1.23(m,3H),0.93-0.87(m,2H),0.66-0.59(m,2H);MS(ES⁻)m/z 477.2(M-1)。

[1372] 实施例160

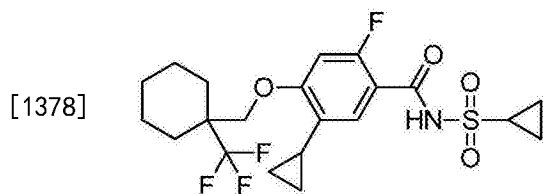
[1373] 5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)-磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1375] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.27g,54%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.70(br s,1H),7.60(d,J=9.0Hz,1H),6.60(d,J=14.1Hz,1H),5.39-5.13(m,1H),4.52-4.32(m,4H),4.12(s,2H),2.31-2.20(m,2H),2.05-1.87(m,2H),1.78-1.62(m,4H),1.48-1.23(m,3H),0.94-0.87(m,2H),0.65-0.59(m,2H);MS(ES⁻)m/z 495.1(M-1)。

[1376] 实施例161

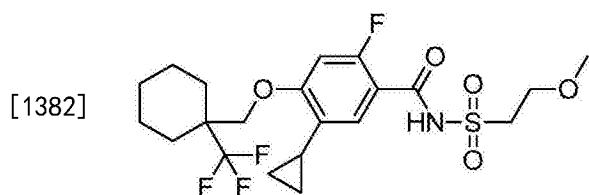
[1377] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1379] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.24g,51%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.67(d,J=15.9Hz,1H),7.61(d,J=9.3Hz,1H),6.59(d,J=14.1Hz,1H),4.12(s,2H),3.13-3.03(m,1H),2.04-1.88(m,3H),1.76-1.63(m,5H),1.48-1.23(m,5H),1.69-1.08(m,2H),0.94-0.86(m,2H),0.65-0.58(m,2H);MS(ES⁻)m/z 462.2(M-1);MS(ES⁺)m/z 464.1(M+1)。

[1380] 实施例162

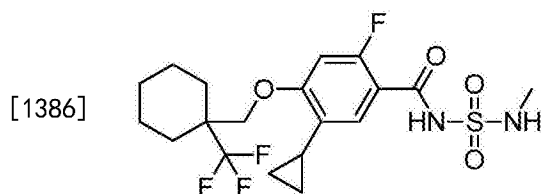
[1381] 5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1383] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.03g,6%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.62(d,J=15.6Hz,1H),7.59(d,J=9.0Hz,1H),6.59(d,J=14.1Hz,1H),4.12(s,2H),3.87-3.75(m,4H),3.29(s,3H),2.03-1.88(m,3H),1.78-1.63(m,5H),1.48-1.28(m,3H),0.94-0.86(m,2H),0.65-0.58(m,2H);MS(ES⁻)m/z 480.1(M-1);MS(ES⁺)m/z 482.0(M+1)。

[1384] 实施例163

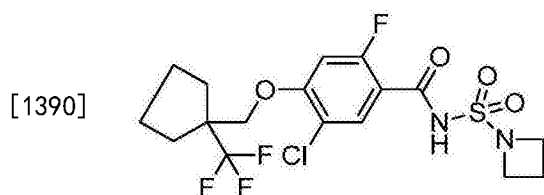
[1385] 5-环丙基-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



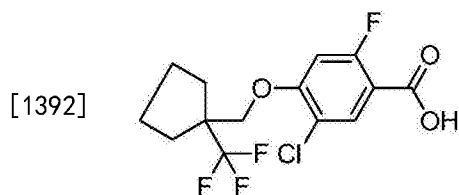
[1387] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为(甲基氨磺酰基)胺,得到标题化合物(0.22g,65%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.69(d,J=15.3Hz,1H),7.58(d,J=9.0Hz,1H),6.59(d,J=14.1Hz,1H),5.26-5.22(m,1H),4.12(s,2H),2.75(d,J=4.5Hz,3H),2.04-1.88(m,3H),1.74-1.63(m,5H),1.50-1.27(m,3H),0.94-0.86(m,2H),0.64-0.58(m,2H);MS(ES⁻)m/z 451.1(M-1)。MS(ES⁺)m/z 453.0(M+1)。

[1388] 实施例164

[1389] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



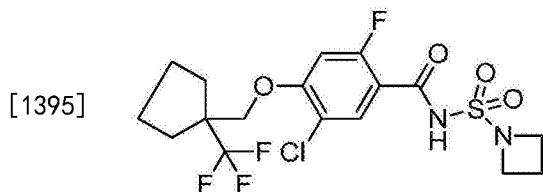
[1391] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酸的制备



[1393] 向(1-(三氟甲基)环戊基)甲醇(2.80g,16.65mmol)在无水二甲基亚砜(50ml)中的溶液添加叔丁醇钾(4.50g,40.106mmol)且反应混合物在环境温度搅拌30分钟。将5-氯-2,

4-二氟苯甲酸 (3.20g, 16.62mmol) 添加至反应混合物并继续搅拌2小时。反应混合物以5% 盐酸水溶液酸化至pH=1并以乙酸乙酯萃取, 合并的有机萃取物以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化 (30% 乙酸乙酯/己烷) 剩余物得到标题化合物 (5.00g, 88%), 含有邻位取代的区域异构体, 其不经进一步纯化用于后续步骤: MS (ES⁻) m/z 339.2, 341.2 (M-1)。

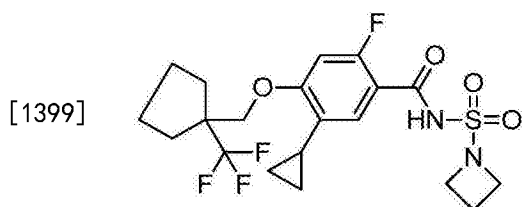
[1394] 步骤2. N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酰胺的制备



[1396] 向5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环戊基)-甲氧基)苯甲酸 (0.34g, 1.00mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的搅拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (0.29g, 1.50mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (0.28g, 2.30mmol)。反应混合物在环境温度搅拌10分钟, 添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (0.20g, 1.50mmol) 且在环境温度继续搅拌17小时。添加5% 盐酸水溶液 (10mL) 并以乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 以水和盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化 (30% 乙酸乙酯/己烷) 剩余物得到标题化合物 (0.22g, 46%), 为无色固体: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.61 (br s, 1H), 8.11 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.69 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.22 (br s, 4H), 4.03 (s, 2H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 6H); MS (ES⁺) m/z 459.0, 461.0 (M+1); MS (ES⁻) m/z 457.1, 459.1 (M-1)。

[1397] 实施例165

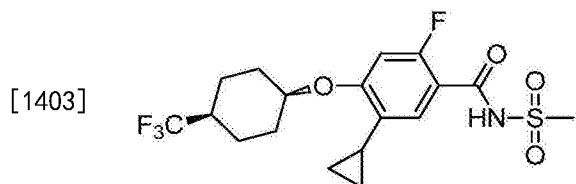
[1398] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1400] 向N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酰胺 (0.18g, 0.39mmol)、环丙基硼酸 (0.40g, 4.65mmol) 和磷酸钾 (2.55g, 12.00mmol) 在甲苯 (20mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物喷射氮气气氛10分钟, 将三环己基膦四氟硼酸盐 (0.17g, 0.48mmol) 和乙酸钡 (0.05g, 0.22mmol) 添加至该反应混合物中。在氮气气氛下将反应混合物加热至100℃保持96小时且然后冷却至环境温度。添加5% 盐酸水溶液 (20mL) 且混合物以乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取, 合并的有机物以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化 (10%至30%梯度的乙酸乙酯/己烷) 剩余物得到标题化合物 (0.11g, 61%), 为无色固体: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J=16.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.57 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.23 (t, J=7.5Hz, 4H), 3.99 (s, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.89-1.70 (m, 6H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 465.1 (M+1), MS (ES⁻) m/z 463.1 (M-1)。

[1401] 实施例166

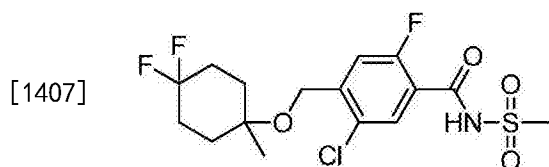
[1402] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((反式-4-(三氟甲基)-环己基)氧基)苯甲酰胺的合成



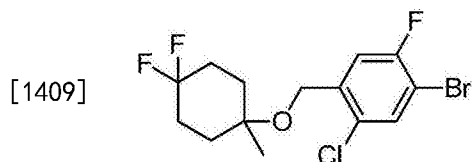
[1404] 根据实施例165中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((反式-4-(三氟甲基)环己基)氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物(0.24g,57%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.68(d,J=16.2Hz,1H),7.61(d,J=9.0Hz,1H),6.55(d,J=14.7Hz,1H),4.69-4.65(m,1H),3.39(s,3H),2.24-1.95(m,4H),1.83-1.55(m,6H),0.97-0.89(m,2H),0.66-0.60(m,2H);MS(ES⁻)m/z 422.2(M-1);MS(ES⁺)m/z 424.1(M+1)。

[1405] 实施例167

[1406] 5-氯-4-(((4,4-二氟-1-甲基环己基)氧基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

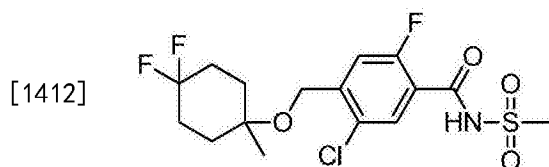


[1408] 步骤1.1-溴-5-氯-4-(((4,4-二氟-1-甲基环己基)氧基)-甲基)-2-氟苯的制备



[1410] 于0℃向2,2,2-三氯乙酰亚胺酸4-溴-2-氯-5-氟苄基酯(4.00g,10.40mmol)和4,4-二氟-1-甲基环己醇(1.21g,8.05mmol)在二氯甲烷(50mL)和环己烷(25mL)中的溶液添加三氟甲磺酸(0.1mL,0.14mmol)。于环境温度搅拌该反应混合物56小时并通过添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭,然后以二氯甲烷(100mL)稀释。分离有机层并且以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化(5%乙酸乙酯/己烷)剩余物并从甲醇重结晶得到标题化合物(0.54g,17%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.51(d,J=6.0Hz,1H),7.30(d,J=9.3Hz,1H),4.37(s,2H),2.11-1.86(m,6H),1.72-1.59(m,2H),1.26(s,3H)。

[1411] 步骤2.5-氯-4-(((4,4-二氟-1-甲基环己基)-氧基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

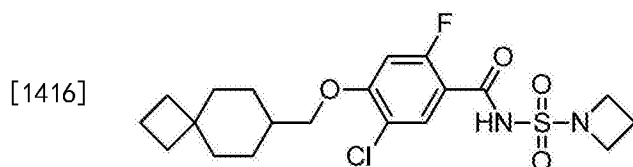


[1413] 1-溴-5-氯-4-(((4,4-二氟-1-甲基环己基)-氧基)甲基)-2-氟苯(0.20g,

0.50mmol)、甲磺酰胺(0.14g,1.50mmol)、六羰基钼(0.13g,0.50mmol)和三乙基胺(0.3mL,2.15mmol)在二噁烷中的混合物喷射氮气5分钟,将xantphos(0.05g,0.09mmol)和乙酸钯(0.01g,0.045mmol)添加到反应混合物。反应混合物在微波辐射(300psi)下于100℃加热1小时且然后冷却至环境温度,以二氯甲烷(100mL)和饱和氯化铵(20mL)稀释。有机层以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化(10%至30%的梯度乙酸乙酯/己烷)剩余物得到标题化合物(0.06g,28%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.78(d,J=15.0Hz,1H),8.05(d,J=6.9Hz,1H),7.42(d,J=12.9Hz,1H),4.47(s,2H),3.42(s,3H),2.11-1.89(m,6H),1.74-1.62(m,2H),1.27(s,3H);MS(ES⁻)m/z 412.1,414.1(M-1)。

[1414] 实施例168

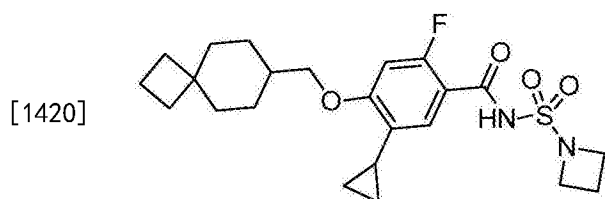
[1415] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1417] 于环境温度向螺[3.5]壬-7-基甲醇(0.58g,3.76mmol)在无水二甲基亚砜(20mL)中的溶液添加叔丁醇钾(1.05g,9.35mmol)。于环境温度搅拌30分钟,将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2,4-二氟苯甲酰胺(1.17g,3.76mmol)添加至反应混合物;于环境温度继续搅拌2小时。将混合物冷却至0℃并以5%盐酸水溶液(10mL)淬灭接着以乙酸乙酯(100mL)萃取。有机层以水(2x 40mL)和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩,粗产物通过硅胶柱色谱纯化,使用10-40%乙酸乙酯(含有0.2%乙酸)/己烷得到标题化合物,为无色固体(0.60g,36%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.60(d,J=15.6Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),6.66(d,J=13.8Hz,1H),4.23(t,J=7.8Hz,4H),3.82(d,J=6.3Hz,2H),2.32-2.20(m,2H),1.88-1.66(m,11H),1.35-1.24(m,2H),1.18-1.05(m,2H);MS(ES⁺)m/z 445.1,447.1(M+1),MS(ES⁻)m/z 443.2,445.2(M-1)。

[1418] 实施例169

[1419] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

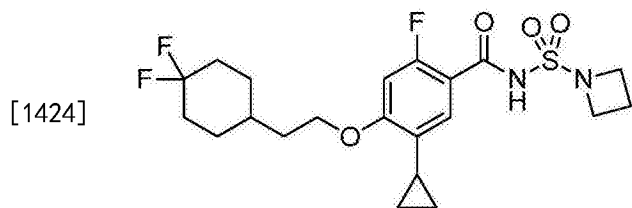


[1421] 根据实施例165中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酰胺替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物(0.06g,19%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.66(d,J=16.2Hz,1H),7.59(d,J=9.1Hz,1H),6.56(d,J=14.5Hz,1H),4.24(t,J=7.7Hz,4H),3.81(d,J=6.1Hz,2H),2.26(q,J=7.7Hz,2H),2.09-2.00(m,1H),1.90-1.63(m,10H),1.36-1.10(m,5H),0.96-0.89(m,2H),

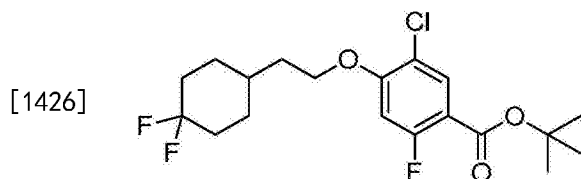
0.69-0.63 (m, 2H); MS (ES-) m/z 449.3 (M-1)。

[1422] 实施例170

[1423] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(2-(4,4-二氟环己基)-乙氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

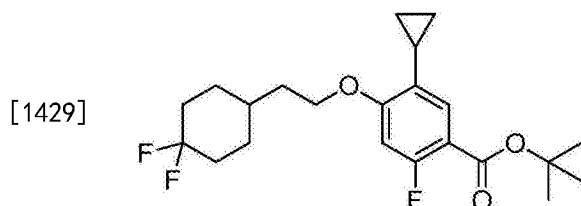


[1425] 步骤1.5-氯-4-(2-(4,4-二氟环己基)-乙氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[1427] 于0℃向2-(4,4-二氟环己基)乙酸乙基酯(1.44g,7.00mmol)在无水四氢呋喃(23mL)和无水甲醇(0.6mL)中的溶液添加硼氢化锂(4M在四氢呋喃中,3.5mL,16.00mmol)并将混合物加热至回流保持2小时。然后将混合物冷却至0℃并以甲醇淬灭直到停止产生气体。将溶液温热至环境温度然后倒入水(50mL)中。水层经分离并以乙醚(3x 20mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩得到粗醇产物(0.98g),其溶解于无水二甲基亚砜(6mL)中,并添加5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(1.64g,6.60mmol)和碳酸铯(4.11g,12.6mmol)。反应混合物于70℃加热2小时且然后冷却至环境温度并以水(60mL)稀释且以乙酸乙酯(4x 20mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至10%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.681g,29%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.88(d,J=7.7Hz,1H),6.63(d,J=12.1Hz,1H),4.08(t,J=6.6Hz,2H),2.17-2.07(m,2H),1.77-1.62(m,5H),1.57(s,9H),1.42-1.29(m,4H)。

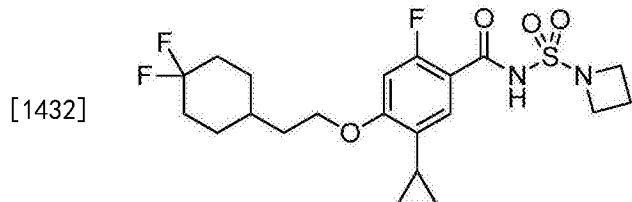
[1428] 步骤2.5-环丙基-4-(2-(4,4-二氟环己基)乙氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[1430] 向5-氯-4-(2-(4,4-二氟环己基)乙氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.681g,1.70mmol)在甲苯-水(v/v 20:1,10.5mL)中的溶液添加环丙基硼酸(0.227g,2.60mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.064g,0.17mmol)和磷酸三钾(1.658g,7.80mmol)。混合物以氮气冲洗10分钟并另外超声5分钟。添加乙酸钡(II)(0.019g,0.082mmol)并且反应混合物在氮气下于100℃加热16小时。然后将混合物冷却至环境温度,并装填额外的环丙基硼酸(0.227g,2.60mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.070g,0.19mmol)和乙酸钡(II)(0.021g,0.094mmol)。将混合物加热至100℃并且再搅拌24小时。然后将溶液冷却至环境温度且通过

硅藻土和乙酸乙酯过滤。溶液经真空浓缩并通过柱色谱纯化(0%至20%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.173g, 25%)：¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.51 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.04 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.88-1.61 (m, 7H), 1.57 (s, 9H), 1.43-1.31 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H)。

[1431] 步骤3. N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(2-(4,4-二氟环己基)-乙氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

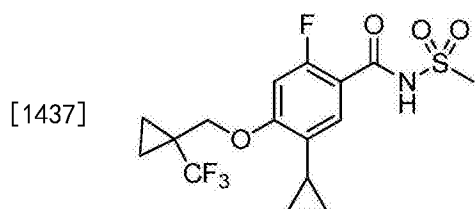


[1433] 向5-氯-4-(2-(4,4-二氟环己基)乙氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.167g, 0.42mmol)在无水二氯甲烷(1mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.50mL)且混合物在环境温度搅拌1小时。然后溶液真空浓缩。粗固体不经进一步纯化直接用于后续步骤:MS (ES⁻) m/z 341.3 (M-1)。

[1434] 将粗酸溶解于无水二氯甲烷(11mL)中。向该溶液中滴加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.124g, 0.64mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.119g, 0.98mmol), 且溶液在环境温度搅拌5分钟。将氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.09g, 0.69mmol)添加至反应混合物并搅拌16小时。反应混合物以乙酸乙酯(25mL)稀释并以5%盐酸水溶液(2x 50mL)和水(50mL)洗涤;合并的有机层以乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。合并的有机层然后以盐水洗涤(50mL), 以无水硫酸钠干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.05g, 25%, 在两步中):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.65 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.59 (d, J=14.3Hz, 1H), 4.25 (t, J=7.5Hz, 4H), 4.09 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.92-1.28 (m, 8H), 1.45-1.28 (m, 2H), 0.97-0.85 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 459.2 (M-1)。

[1435] 实施例171

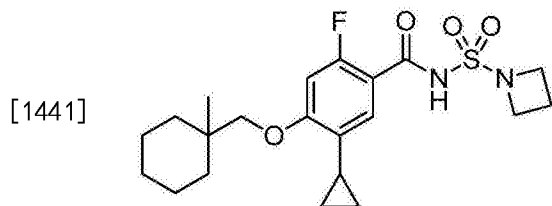
[1436] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)-环丙基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



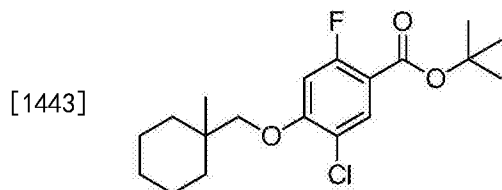
[1438] 根据实施例165中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环戊基)-甲氧基)苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(三氟甲基)-环丙基)-甲氧基)苯甲酰胺。通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物(0.047g, 19%)：¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.94 (br s, 1H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 394.1 (M-1)。

[1439] 实施例172

[1440] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

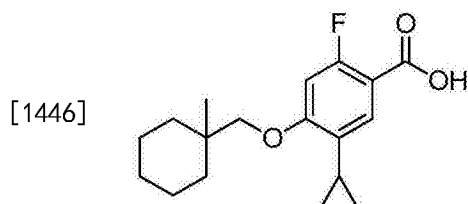


[1442] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((1-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



[1444] 向(1-甲基环己基)甲醇(4.98g, 38.80mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(20.67g, 83.10mmol)在无水二甲基亚砜(80mL)中的溶液添加碳酸铯(25.14g, 77.20mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌16小时。然后将混合物冷却至环境温度,通过硅藻土垫过滤且固体以乙酸乙酯洗涤。合并的有机层以水和盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至10%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(6.26g, 44%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.52-1.31 (m, 10H), 1.08 (s, 3H)。

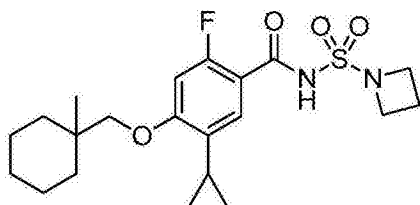
[1445] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酸的制备



[1447] 向5-氯-2-氟-4-((1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(1.63g, 4.6mmol)在甲苯-水(v/v 20:1, 21mL)中的溶液添加磷酸三钾(4.37g, 20.60mmol)、环丙基硼酸(0.581g, 6.80mmol)和三环己基磷四氟硼酸盐(0.168g, 0.46mmol)。混合物超声5分钟,然后以氮气冲洗10分钟;添加乙酸钡(0.053g, 0.23mmol)并将反应混合物加热至100℃并在氮气气氛下搅拌16小时。将反应混合物冷却至环境温度并倒入水中。分离水层并以乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。将剩余物溶解在无水二氯甲烷(8mL)中并添加三氟乙酸(4mL)。混合物在环境温度搅拌3小时且然后真空浓缩。得到的粗固体以己烷研磨得到标题化合物(0.62g, 44%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (br s, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.48-1.17 (m, 10H), 1.04 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.61-0.56 (m, 2H)。

[1448] 步骤3.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

[1449]

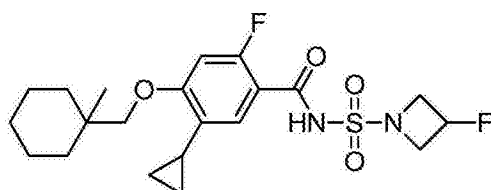


[1450] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酸(0.152g,0.50mmol)在无水二氯甲烷(12mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.150g,0.78mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.140g,1.10mmol)。反应混合物在环境温度搅拌10分钟,然后将氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.106g,0.78mmol)添加至反应混合物中并搅拌16小时。将反应混合物倒入5%盐酸水溶液中,分离各层且水层以二氯甲烷(3x 20mL)萃取。合并的有机层以水(20mL)和盐水(20mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(10%至25%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.15g,71%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.60(br s,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.98(d,J=13.0Hz,1H),4.04(t,J=7.7Hz,4H),3.80(s,2H),2.14-1.98(m,3H),1.49-1.23(m,10H),1.04(s,3H),0.93-0.86(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES-)m/z 423.2(M-1)。

[1451] 实施例173

[1452] 5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-4-((1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[1453]

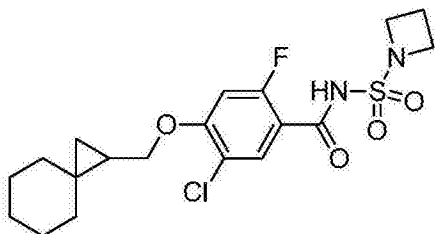


[1454] 根据在实施例172步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.14g,58%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.71(d,J=17.0Hz,1H),7.61(d,J=9.1Hz,1H),6.59(d,J=14.5Hz,1H),5.37-5.18(m,1H),4.53-4.34(m,4H),3.72(s,2H),2.09-1.99(m,1H),1.55-1.25(m,10H),1.09(s,3H),0.97-0.90(m,2H),0.69-0.63(m,2H);MS(ES-)m/z 441.2(M-1)。

[1455] 实施例173

[1456] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[2.5]辛-1-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

[1457]

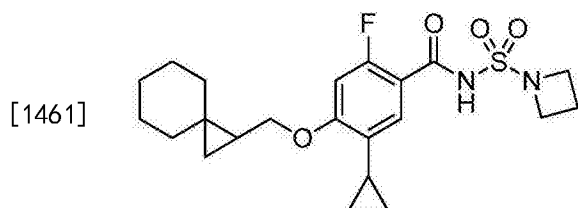


[1458] 于环境温度向螺[2.5]辛-1-基甲醇(根据Huang and Forsyth,Tetrahedron1997,53,16341制备)(0.40g,2.87mmol)在无水二甲基亚砜(5mL)中的溶液添加叔丁醇钾(0.81g,7.24mmol)并搅拌该反应混合物30分钟。向该反应混合物中添加N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)

基)-5-氯-2,4-二氟苯甲酰胺 (0.90g, 2.89mmol) 并搅拌2小时。将混合物倒入1M盐酸水溶液中,分离各层并且水层以乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。合并的有机层以水和盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化 (0%至30%乙酸乙酯/己烷) 得到标题化合物 (0.49g, 39%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.31 (dd, $J=10.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 5H), 2.17 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.77-0.94 (m, 1H), 0.57-0.55 (dd, $J=8.5, 4.3\text{Hz}$, 1H), 0.30 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H); MS (ES-) m/z 429.20 (M-1)。

[1459] 实施例174

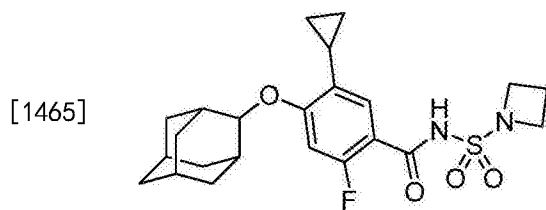
[1460] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-1-基甲氧基)苯甲酰胺的合成



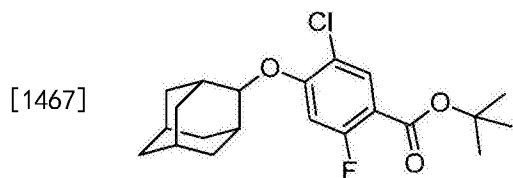
[1462] 根据实施例165中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环戊基)甲氧基)苯甲酰胺替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[2.5]辛-1-基甲氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物 (0.03g, 7%), 为无色固体: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.67 (br s, 1H), 7.58 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 4.24 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 5H), 3.86 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 2.26 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.79-1.18 (m, 10H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.77-0.58 (m, 3H), 0.28 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H); MS (ES-) m/z 435.2 (M-1)。

[1463] 实施例175

[1464] 4-(金刚烷-2-基氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



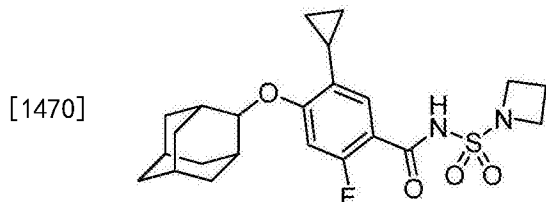
[1466] 步骤1.4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[1468] 向2-金刚烷醇 (3.09g, 20.26mmol) 在无水二甲基亚砜 (40mL) 中的溶液添加5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯 (6.56g, 26.38mmol) 和碳酸铯 (13.20g, 40.51mmol), 并于70°C加热反应混合物16小时。然后将溶液冷却至环境温度并装填额外份的2-金刚烷醇 (0.51g, 3.34mmol) 并于70°C再加热反应混合物24小时。经额外的48小时分别添加2-金刚烷醇

(0.49g, 3.21mmol) 和 (0.51g, 3.31mmol), 重复该过程两次。将混合物冷却至环境温度并以水 (300mL) 稀释且以乙酸乙酯 (4x 100mL) 萃取。合并的有机层以水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤; 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物从己烷重结晶, 然后以甲醇研磨得到标题化合物 (1.63g, 16%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 4.49 (br s, 1H), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.99-1.68 (m, 10H), 1.57 (s, 9H)。

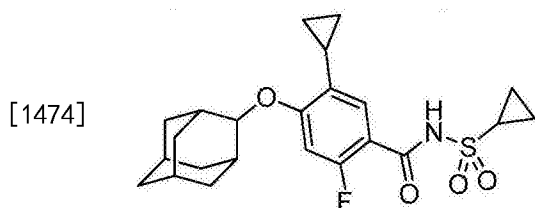
[1469] 步骤2.4-(金刚烷-2-基氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的制备



[1471] 向4-(金刚烷-2-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯在甲苯-水 (v/v 20:1, 20mL) 中的溶液添加环丙基硼酸 (0.57g, 6.65mmol) 和磷酸三钾 (4.10g, 19.31mmol)。然后混合物以氩气冲洗5分钟并且然后装填三环己基膦四氟硼酸盐 (0.33g, 0.90mmol) 和乙酸钡 (0.11g, 0.47mmol) 并于110°C加热反应混合物16小时。将反应混合物冷却至环境温度, 通过硅藻土垫过滤并以乙酸乙酯洗涤, 真空浓缩得到粗产物: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.45 (br s, 1H), 2.18-2.04 (m, 6H), 1.94-1.81 (m, 9H), 1.56 (s, 9H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。粗产物溶解于无水二氯甲烷 (6mL) 中, 并添加三氟乙酸 (3mL)。于环境温度搅拌该反应混合物2小时; 真空浓缩得到粗羧酸 (1.02g, 72%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.49 (br s, 1H), 2.20-1.70 (m, 12H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。将该羧酸 (0.34g, 1.03mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (27mL) 中并添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐 (0.30g, 1.56mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (0.30g, 2.42mmol), 搅拌5分钟后, 添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (0.23g, 1.69mmol) 并于环境温度继续搅拌16小时。然后将混合物倒入5%盐酸的水溶液中, 分离各层并且水层以二氯甲烷 (3x 20mL) 萃取。合并的有机层然后以蒸馏水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化 (0%至30%乙酸乙酯/己烷) 得到标题化合物 (0.11g, 24%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.25 (t, $J=7.74\text{Hz}$, 4H), 2.32-2.07 (m, 7H), 2.01-1.79 (m, 8H), 1.62-1.58 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 447.2 (M-1)。

[1472] 实施例176

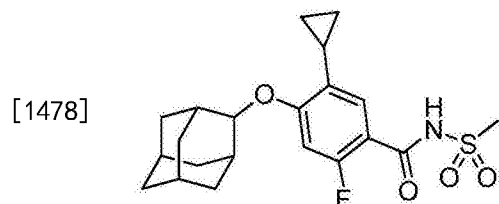
[1473] 4-(金刚烷-2-基氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1475] 根据实施例175步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.15g,37%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.69(d,J=16.1Hz,1H),7.60(d,J=9.2Hz,1H),6.55(d,J=14.8Hz,1H),4.53-4.48(m,1H),3.14-3.05(m,1H),2.20-2.05(m,5H),2.00(s,1H),1.97-1.78(m,7H),1.61-1.57(m,2H),1.47-1.41(m,2H),1.17-1.10(m,2H),0.96-0.90(m,2H),0.69-0.63(m,2H);MS(ES⁻)m/z 432.2(M-1)。

[1476] 实施例177

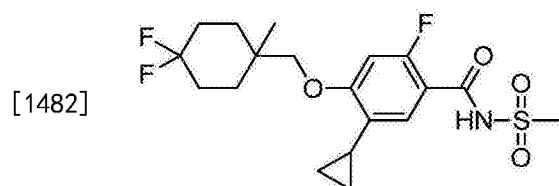
[1477] 4-(金刚烷-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



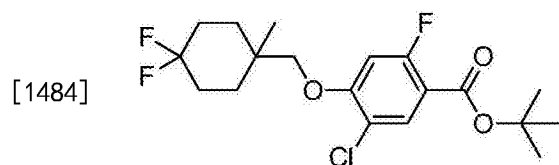
[1479] 根据实施例175步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将环丙烷磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物(0.20g,43%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.70(d,J=16.3Hz,1H),7.61(d,J=9.2Hz,1H),6.55(d,J=14.8Hz,1H),4.53-4.47(m,1H),3.41(s,3H),2.20-1.79(m,12H),1.09(s,3H),0.98-0.91(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES⁻)m/z 406.2(M-1)。

[1480] 实施例178

[1481] 5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

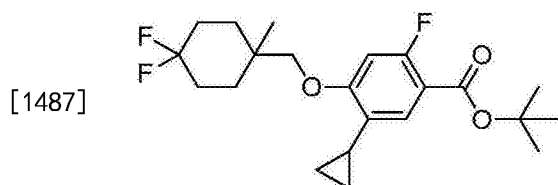


[1483] 步骤1.5-氯-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



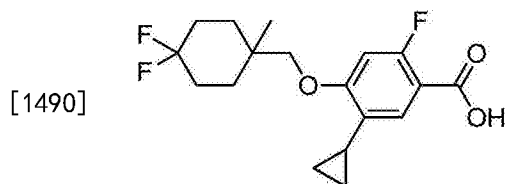
[1485] (4,4-二氟-1-甲基环己基)甲醇(3.05g,18.56mmol)(PCT国际申请,W02012025857,2012),碳酸铯(12.09g,37.12mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(6.0g,24.13mmol)在二甲基亚砜(70mL)中的混合物于70℃搅拌16小时,冷却至环境温度并以乙酸乙酯(150mL)稀释;以水(2x 300mL),盐水(150mL)洗涤;在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化以乙酸乙酯/己烷(0-5%)的梯度洗脱得到标题化合物(3.69g,51%),为无色油状物:MS(ES⁺)m/z 393.1(M+1)。

[1486] 步骤2.5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



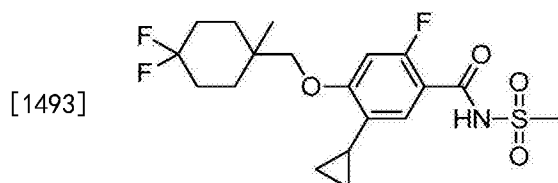
[1488] 根据实施例158步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色油状物(3.69g,99%):MS(ES+)m/z 399.2(M+23)。

[1489] 步骤3.5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[1491] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(2.74g,86%):MS(ES+)m/z 343.2(M+1)。

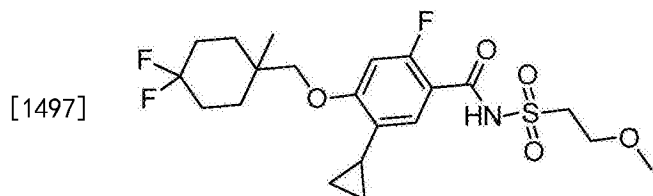
[1492] 步骤4.5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1494] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.144g,53%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.79-8.65(m,1H),7.68-7.56(m,1H),6.64-6.53(m,1H),3.76(s,2H),3.42(s,3H),2.08-1.73(m,7H),1.69-1.58(m,2H),1.17(s,3H),1.00-0.89(m,2H),0.69-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z420.1(M+1)。

[1495] 实施例179

[1496] 5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

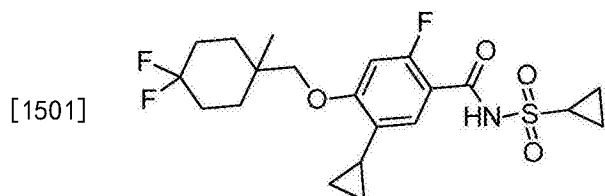


[1498] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-

((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.162g,55%),为无色固体: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.72-8.57(m,1H),7.68-7.55(m,1H),6.63-6.51(m,1H),3.94-3.70(m,6H),3.31(s,3H),2.08-1.75(m,7H),1.68-1.58(m,2H),1.17(s,3H),0.99-0.89(m,2H),0.70-0.60(m,2H);MS(ES $^+$)m/z 464.1(M+1)。

[1499] 实施例180

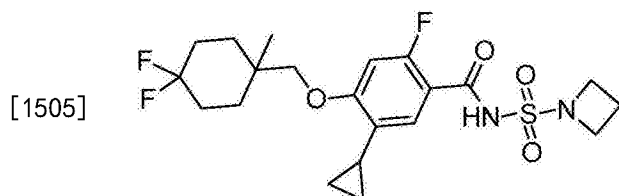
[1500] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1502] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.17g,61%),为无色固体: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.75-8.62(m,1H),7.68-7.58(m,1H),6.63-6.50(m,1H),3.76(s,2H),3.15-3.05(m,1H),2.09-1.74(m,7H),1.69-1.57(m,2H),1.50-1.41(m,2H),1.22-1.09(m,5H),1.00-0.89(m,2H),0.70-0.60(m,2H);MS(ES $^+$)m/z 446.1(M+1)。

[1503] 实施例181

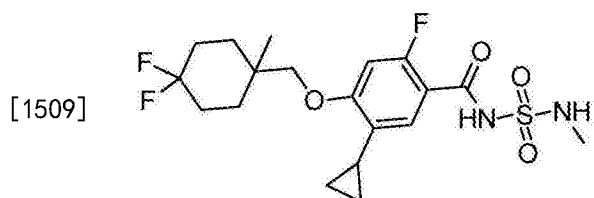
[1504] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1506] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.17g,56%),为无色固体: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.72-8.59(m,1H),7.69-7.61(m,1H),6.64-6.52(m,1H),4.31-4.19(m,4H),3.76(s,2H),2.35-2.20(m,2H),2.08-1.73(m,7H),1.69-1.58(m,2H),1.17(s,3H),0.99-0.89(m,2H),0.71-0.61(m,2H);MS(ES $^+$)m/z 461.1(M+1)。

[1507] 实施例182

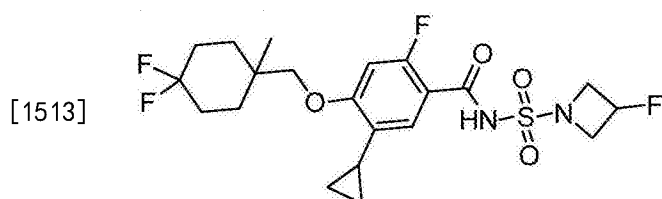
[1508] 5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1510] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为(甲基氨磺酰基)胺,得到标题化合物(0.13g, 47%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.77-8.62 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 6.65-6.51 (m, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.82-2.71 (m, 3H), 2.09-1.73 (m, 7H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 435.1 (M+1)。

[1511] 实施例183

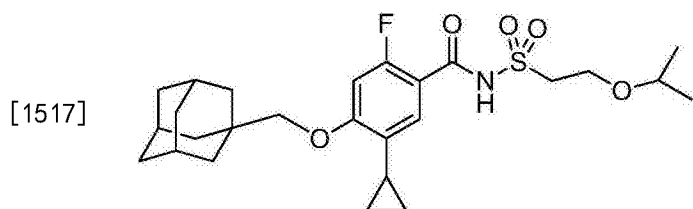
[1512] 5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1514] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟-1-甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.06g, 20%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.81-8.63 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 1H), 6.66-6.50 (m, 1H), 5.45-5.13 (m, 1H), 4.59-4.29 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.09-1.74 (m, 7H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.71-0.60 (m, 2H); MS (ES+) m/z 479.1 (M+1)。

[1515] 实施例184

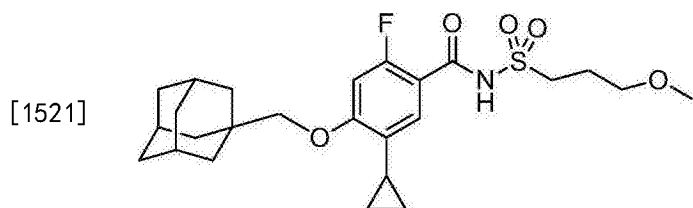
[1516] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-异丙氧基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1518] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.155g, 36%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.71-8.55 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 6.62-6.50 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.86-1.64 (m, 12H), 1.09-0.99 (m, 6H), 0.99-0.88 (m, 2H), 0.70-0.59 (m, 2H); MS (ES+) m/z 494.2 (M+1)。

[1519] 实施例185

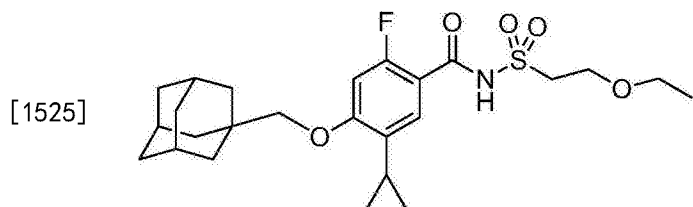
[1520] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-甲氧基丙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1522] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为3-甲氧基丙烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,36%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.67-8.54(m,1H),7.62-7.54(m,1H),6.61-6.51(m,1H),3.72-3.63(m,2H),3.56(s,2H),3.53-3.46(m,2H),3.31(s,3H),2.19-2.00(m,6H),1.84-1.65(m,12H),0.99-0.89(m,2H),0.70-0.61(m,2H);MS(ES⁻)m/z 478.3(M-1)。

[1523] 实施例186

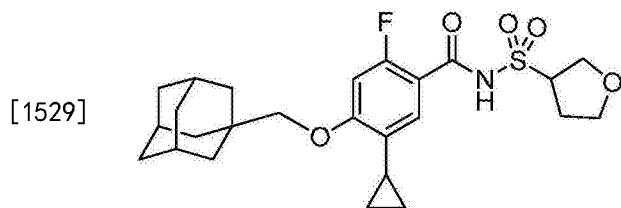
[1524] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-((2-乙氧基乙基)磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1526] 根据实施例50步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为2-乙氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.114g,24%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.67-8.54(m,1H),7.62-7.54(m,1H),6.61-6.51(m,1H),3.72-3.63(m,2H),3.56(s,2H),3.53-3.46(m,2H),3.31(s,3H),2.19-2.00(m,6H),1.84-1.65(m,12H),0.99-0.89(m,2H),0.70-0.61(m,2H);MS(ES⁻)m/z 478.3(M-1)。

[1527] 实施例187

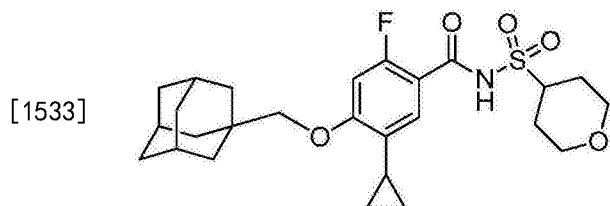
[1528] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((四氢呋喃基-3-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1530] 根据实施例38步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺以及将甲磺酰氯替换为四氢呋喃基-3-磺酰基氯,得到标题化合物,为无色固体(0.14g,28%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.72-8.60(m,1H),7.60-7.53(m,1H),6.63-6.53(m,1H),4.62-4.48(m,1H),4.33-4.23(m,1H),4.16-3.82(m,3H),3.56(s,2H),2.58-2.44(m,1H),2.42-2.26(m,1H),2.10-1.99(m,4H),1.84-1.66(m,12H),1.00-0.89(m,2H),0.70-0.61(m,2H);MS(ES⁺)m/z 478.1(M+1)。

[1531] 实施例188

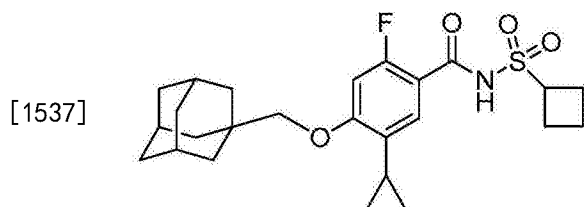
[1532] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1534] 根据实施例38步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺以及将甲磺酰氯替换为四氢-2H-吡喃-4-磺酰基氯,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,30%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.55-8.44(m,1H),7.60-7.52(m,1H),6.62-6.52(m,1H),4.17-3.90(m,3H),3.56(s,2H),3.47-3.36(m,2H),2.12-1.95(m,8H),1.84-1.65(m,12H),1.00-0.90(m,2H),0.71-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 492.21(M+1)。

[1535] 实施例189

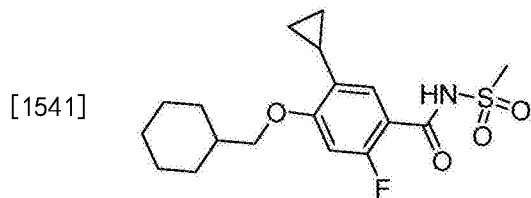
[1536] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(环丁基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



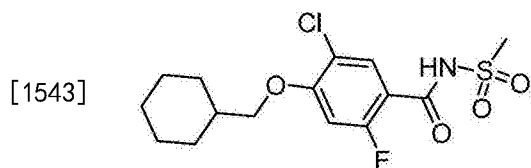
[1538] 根据实施例38步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰胺替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺以及将甲磺酰氯替换为环丁烷磺酰基氯,得到标题化合物,为无色固体(0.05g,10%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.57-8.44(m,1H),7.60-7.52(m,1H),6.61-6.48(m,1H),4.61-4.46(m,1H),3.55(s,2H),2.74-2.56(m,2H),2.45-2.29(m,2H),2.12-1.97(m,6H),1.84-1.64(m,12H),0.99-0.88(m,2H),0.71-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 462.2(M+1)。

[1539] 实施例190

[1540] 4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



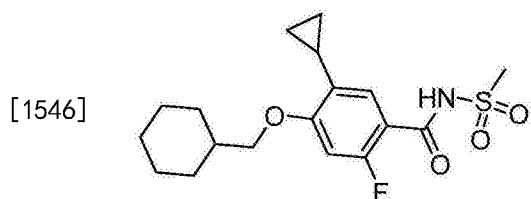
[1542] 步骤1.5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺



[1544] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为环己

基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.53g,39%):MS(ES-)m/z362.2,364.2(M-1)。

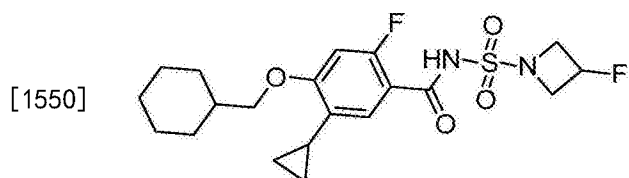
[1545] 步骤2.4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



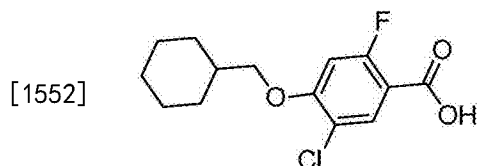
[1547] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.19g,14%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ 8.77-8.66(m,1H),7.61-7.52(m,1H),6.62-6.52(m,1H),3.86-3.78(m,2H),3.41(s,3H),2.12-1.99(m,1H),1.95-1.66(m,6H),1.40-1.03(m,5H),0.99-0.89(m,2H),0.69-0.61(m,2H);MS(ES-)m/z 368.3(M-1)。

[1548] 实施例191

[1549] 4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

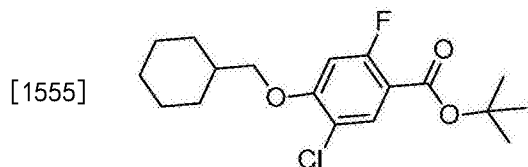


[1551] 步骤1.5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[1553] 根据实施例158步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(1-(三氟甲基)环己基)-甲醇替换为环己基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(41.16g,92%),含有邻位取代的区域异构体,其不经进一步纯化用于后续步骤:MS(ES-)m/z 285.2,287.2(M-1)。

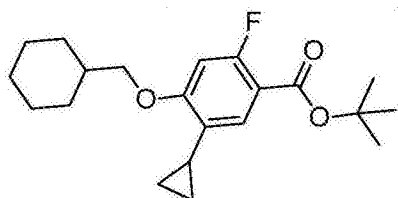
[1554] 步骤2.5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[1556] 根据实施例158步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸替换为5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色油状物(15.37g,43%):MS(ES+)m/z 381.2(M+39)。

[1557] 步骤3.4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

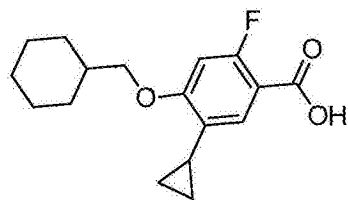
[1558]



[1559] 根据实施例158步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色油状物(13.73g,88%):MS(ES+)m/z 387.2(M+39)。

[1560] 步骤4.4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

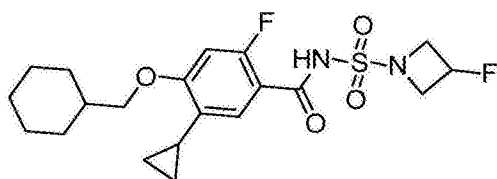
[1561]



[1562] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(6.64g,58%):MS(ES-)m/z 291.3(M-1)。

[1563] 步骤5.4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备

[1564]

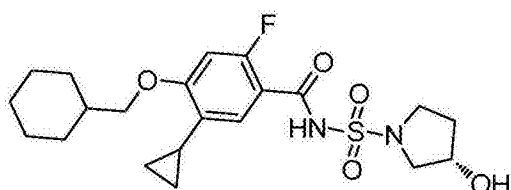


[1565] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.09g,35%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.80-8.64(m,1H),7.62-7.52(m,1H),6.64-6.52(m,1H),5.45-5.12(m,1H),4.59-4.31(m,4H),3.89-3.76(m,2H),2.13-1.99(m,1H),1.96-1.68(m,6H),1.42-1.03(m,5H),1.00-0.89(m,2H),0.72-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 429.2(M+1)。

[1566] 实施例192

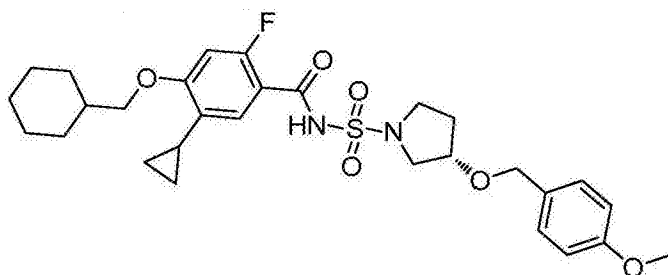
[1567] (S)-4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

[1568]



[1569] 步骤1.(S)-4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备

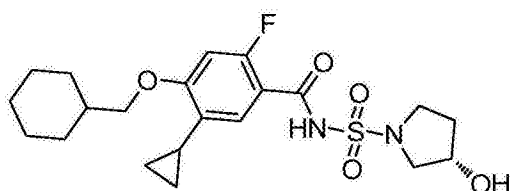
[1570]



[1571] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为(3S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-环戊烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.22g,56%),为无色固体:MS(ES+)m/z 561.2(M+1);

[1572] 步骤2.(S)-4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备

[1573]

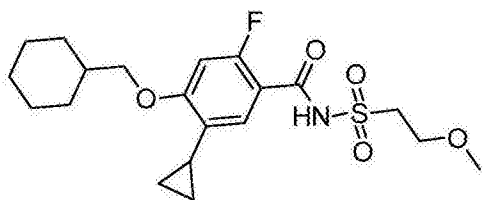


[1574] 根据实施例124步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(((S)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺替换为(S)-4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.14g,78%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.86-8.76(m,1H),7.58-7.46(m,1H),6.63-6.48(m,1H),4.55-4.35(m,1H),3.92-3.77(m,3H),3.71-3.59(m,3H),2.48(br s,1H),2.13-1.96(m,3H),1.95-1.67(m,6H),1.42-1.02(m,5H),0.98-0.85(m,2H),0.69-0.57(m,2H);MS(ES+)m/z 441.1(M+1)。

[1575] 实施例193

[1576] 4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成

[1577]

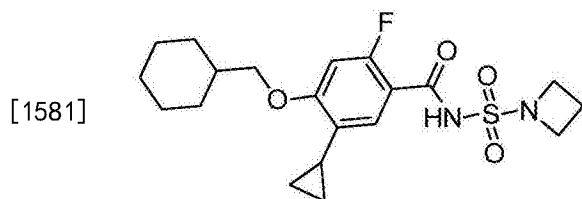


[1578] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.16g,40%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.70-8.59(m,1H),7.58-7.51(m,1H),6.61-6.51(m,1H),3.90-3.74(m,6H),3.31(s,3H),2.11-1.99(m,1H),1.95-1.67(m,6H),1.41-1.04(m,5H),0.98-0.89(m,2H),0.69-0.61(m,2H);MS(ES-)m/z 412.3(M-1);

[1579] 实施例194

[1580] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合

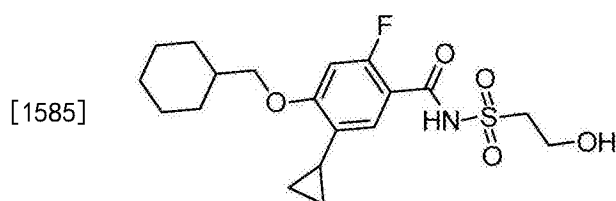
成



[1582] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.13g,47%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.71-8.61(m,1H),7.62-7.55(m,1H),6.62-6.51(m,1H),4.30-4.18(m,4H),3.86-3.76(m,2H),2.34-2.20(m,2H),2.13-2.00(m,1H),1.96-1.67(m,6H),1.41-1.02(m,5H),0.99-0.87(m,2H),0.72-0.61(m,2H);MS(ES⁻)m/z 409.3(M-1)。

[1583] 实施例195

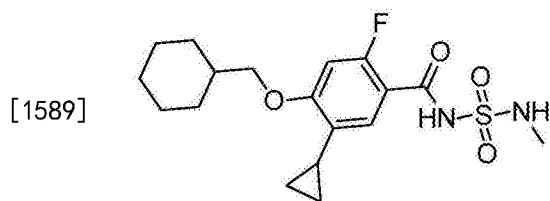
[1584] 4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-羟基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1586] 根据实施例121中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺替换为4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.03g,14%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.77-8.65(m,1H),7.60-7.49(m,1H),6.63-6.51(m,1H),4.19-4.09(m,2H),3.86-3.74(m,4H),2.59-2.49(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.94-1.68(m,6H),1.39-1.04(m,5H),0.99-0.90(m,2H),0.70-0.61(m,2H);MS(ES⁻)m/z 398.3(M-1)。

[1587] 实施例196

[1588] 4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



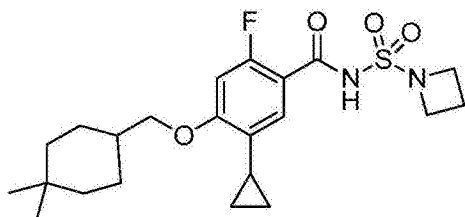
[1590] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为(甲基氨磺酰基)胺,得到标题化合物(0.13g,25%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.76-8.65(m,1H),7.57-7.50(m,1H),6.62-6.52(m,1H),5.31-5.22(m,1H),3.86-3.78(m,2H),2.79-2.74(m,3H),2.11-1.99(m,1H),1.95-1.65(m,6H),1.41-1.03(m,5H),0.98-0.89(m,2H),0.69-0.61(m,2H);MS(ES⁻)m/z 383.3(M-1)。

[1591] 实施例197

[1592] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟

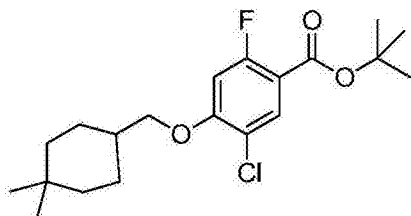
苯甲酰胺的合成

[1593]



[1594] 步骤1.5-氯-4-((4,4-二甲基-环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

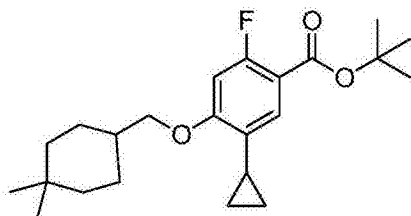
[1595]



[1596] 向冷却至0℃的4,4-二甲基环己烷甲醛(1.42g, 10.13mmol) (PCT国际申请W0 2012087519, 2012) 在无水甲醇(22mL)中的溶液添加硼氢化钠(0.766g, 20.25mmol)。于0℃搅拌反应混合物1小时,然后真空浓缩。剩余物以饱和氯化铵水溶液(25mL)稀释并以乙酸乙酯(3x 85mL)萃取。合并的有机层以盐水(100mL)洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩得到产物(1.23g)为无色油状物。将油状物溶解在二甲基亚砜(30mL)中并添加碳酸铯(5.64g, 17.3mmol),接着添加5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(3.23g, 12.97mmol)。混合物于70℃搅拌16小时,然后冷却至环境温度并用乙酸乙酯(150mL)稀释。混合物以水(2x 200mL)和盐水(150mL)洗涤;在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0-10%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(2.87g, 89%),为无色油状物:MS (ES+) m/z 371.1 (M+1)。

[1597] 步骤2.5-环丙基-4-((4,4-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

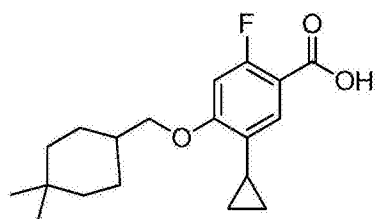
[1598]



[1599] 根据实施例158步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-((4,4-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为浅黄色油状物(2.13g, 73%):MS (ES+) m/z 399.2 (M+23)。

[1600] 步骤3.5-环丙基-4-((4,4-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

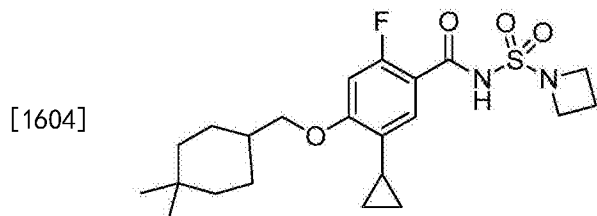
[1601]



[1602] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-

((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((4,4-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.356g,20%);MS(ES+) m/z 321.2(M+1)。

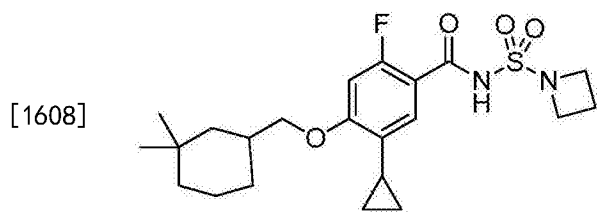
[1603] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备



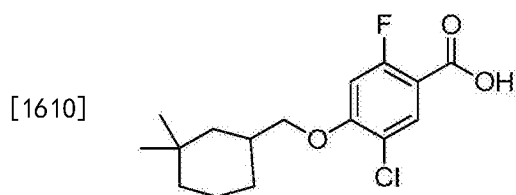
[1605] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.16g,51%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.71-8.58(m,1H),7.64-7.56(m,1H),6.64-6.52(m,1H),4.34-4.18(m,4H),3.92-3.80(m,2H),2.36-2.18(m,2H),2.12-1.97(m,1H),1.87-1.66(m,3H),1.51-1.19(m,6H),1.01-0.84(m,8H),0.74-0.62(m,2H);MS(ES+) m/z 439.2(M+1)。

[1606] 实施例198

[1607] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



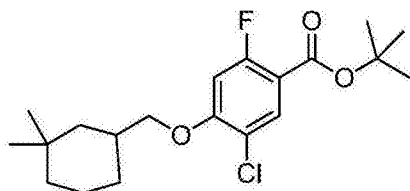
[1609] 步骤1.5-氯-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[1611] 根据实施例158步骤1中描述的方法制备并且采取所需的变化将(1-(三氟甲基)环己基)甲醇替换为(3,3-二甲基环己基)甲醇(Jpn.Kokai Tokyo Koho,61158943,1986),得到标题化合物,为浅黄色油状物(2.74g,100%)含有邻位取代的区域异构体,其不经进一步纯化用于后续步骤:MS(ES-)m/z313.2(M-1)。

[1612] 步骤2.5-氯-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯

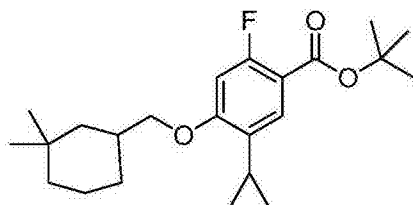
[1613]



[1614] 根据实施例158步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸替换为5-氯-4-((3,3-二甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为浅黄色油状物(3.20g,99%):MS(ES⁻)m/z 316.9(M-54)。

[1615] 步骤3.5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

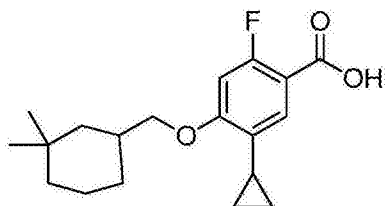
[1616]



[1617] 根据实施例158步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色油状物(2.45g,75%):MS(ES⁺)m/z 399.2(M+23)。

[1618] 步骤4.5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

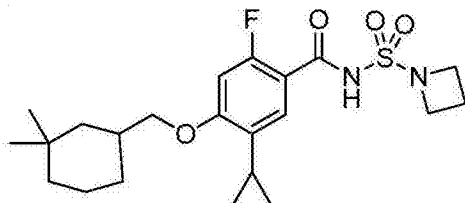
[1619]



[1620] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.46g,22%):MS(ES⁻)m/z 319.3(M-1)。

[1621] 步骤5.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

[1622]

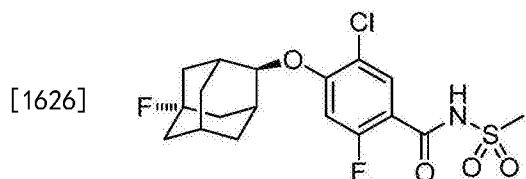


[1623] 根据实施例158步骤5中描述的方法制备并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.12g,41%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.72-8.59(m,1H),7.63-7.55(m,1H),6.61-6.51(m,1H),4.34-4.16(m,4H),3.86-3.70(m,2H),2.34-2.20(m,2H),2.13-2.00(m,2H),

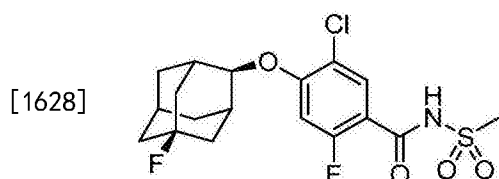
1.97-1.86 (m, 1H), 1.70-1.38 (m, 4H), 1.20-0.90 (m, 11H), 0.72-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 439.2 (M+1)。

[1624] 实施例199/200

[1625] 反式-5-氯-2-氟-4-((-5-氟金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺



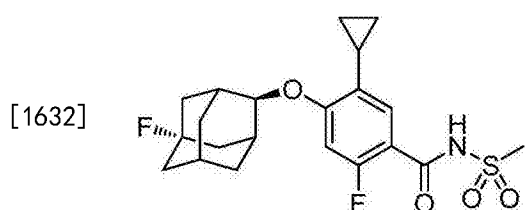
[1627] 和顺式-5-氯-2-氟-4-((-5-氟金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1629] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为5-氟金刚烷-2-醇(J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 1598;), 通过硅胶色谱得到两个非对映异构体: 第一非对映异构体的数据: 反式-5-氯-2-氟-4-((-5-氟金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺: 无色固体(0.041g, 2%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.74-8.61 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.57-1.41 (m, 2H); MS (ES-) m/z 418.2 (M-1), 420.2 (M-1)。第二非对映异构体的数据: 顺式-5-氯-2-氟-4-((-5-氟金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺: 无色固体(0.0044g, 0.2%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.73-8.60 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 6.74-6.63 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.98-1.65 (m, 8H); MS (ES-) m/z 418.2 (M-1), 420.2 (M-1)。

[1630] 实施例201

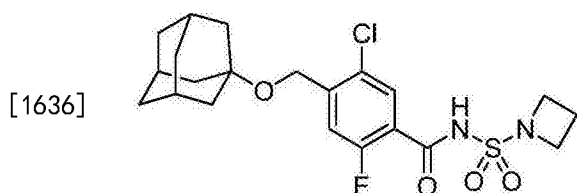
[1631] 5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1633] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-4-((-5-氟金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺, 得到标题化合物, 为无色固体(0.008g, 5%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.77-8.63 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.17-1.92 (m, 9H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.02-0.88 (m, 2H), 0.72-0.59 (m, 2H); MS (ES+) m/z 426.1 (M+1)。

[1634] 实施例202

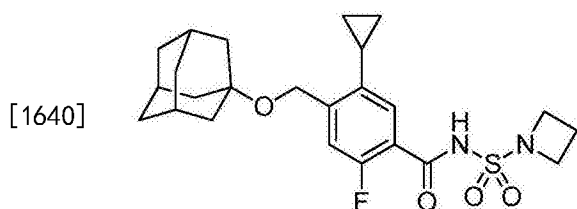
[1635] 4-((金刚烷-1-基氧基)甲基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺的合成:



[1637] 根据实施例47步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.04g,8%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.78-8.66(m,1H),8.09-8.03(m,1H),7.56-7.47(m,1H),4.60(s,2H),4.32-4.20(m,4H),2.36-2.15(m,5H),1.87-1.82(m,6H),1.75-1.59(m,6H);MS(ES+)m/z 457.1(M+1)。

[1638] 实施例203

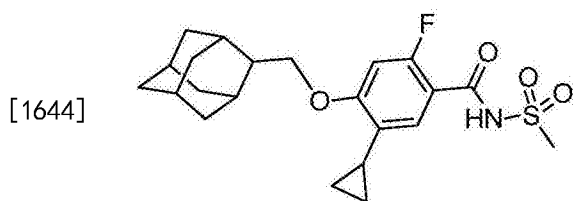
[1639] 4-((金刚烷-1-基氧基)甲基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



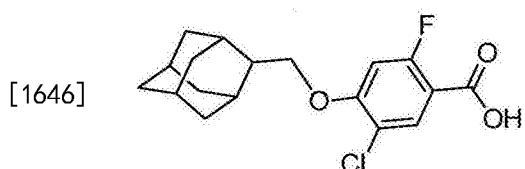
[1641] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为4-((金刚烷-1-基氧基)甲基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.135g,83%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.82-8.68(m,1H),7.76-7.68(m,1H),7.44-7.34(m,1H),4.72(s,2H),4.33-4.18(m,4H),2.35-2.15(m,5H),1.90-1.60(m,13H),1.02-0.89(m,2H),0.73-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 463.2(M+1)。

[1642] 实施例204

[1643] 4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

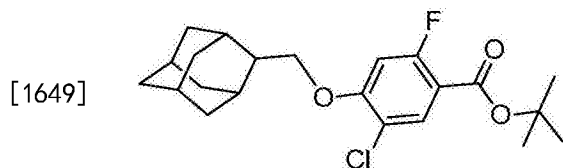


[1645] 步骤1.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备



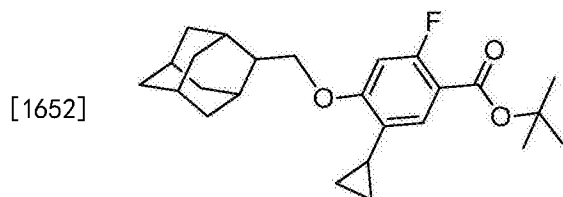
[1647] 根据实施例158步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(1-(三氟甲基)环己基)甲醇替换为金刚烷-2-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(3.79g,41%),含有邻位取代的区域异构体,其不经进一步纯化用于后续步骤:MS(ES+1)m/z 339.1,341.1(M+1)。

[1648] 步骤2.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



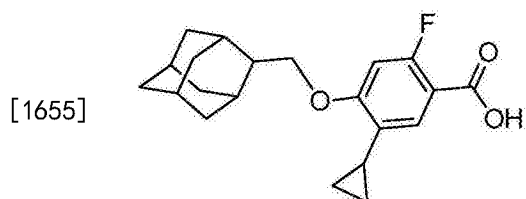
[1650] 根据实施例158步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色油状物(2.13g,48%):MS(ES-)m/z393.2(M-1)。

[1651] 步骤3.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



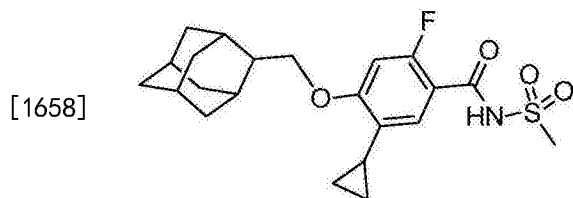
[1653] 根据实施例158步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色油状物(1.99g,92%):MS(E+)m/z401.3(M+1)。

[1654] 步骤4.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[1656] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将叔丁基5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.79g,46%):MS(ES-)m/z343.3(M-1)。

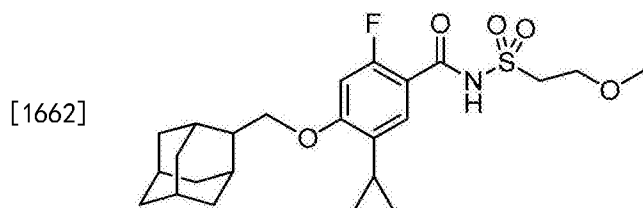
[1657] 步骤5.4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1659] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.16g,49%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.78-8.66(m,1H),7.60-7.51(m,1H),6.70-6.57(m,1H),4.16-4.06(m,2H),3.42(s,3H),2.36-2.25(m,1H),2.12-1.73(m,13H),1.69-1.60(m,2H),0.98-0.89(m,2H),0.70-0.60(m,2H);MS(ES-)m/z420.3(M-1)。

[1660] 实施例205

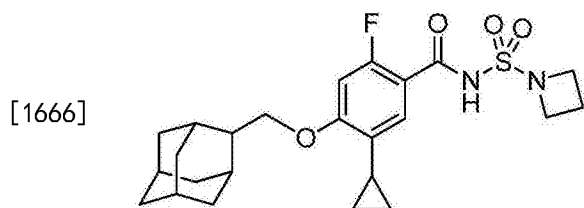
[1661] 4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1663] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.16g,40%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.73-8.59(m,1H),7.60-7.48(m,1H),6.69-6.56(m,1H),4.15-4.06(m,2H),3.90-3.75(m,4H),3.31(s,3H),2.35-2.24(m,1H),2.10-1.73(m,13H),1.69-1.59(m,2H),0.98-0.87(m,2H),0.68-0.60(m,2H);MS(ES⁻)m/z 464.3(M-1)。

[1664] 实施例206

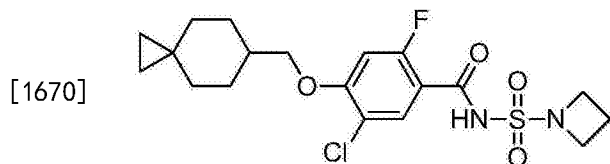
[1665] 4-(金刚烷-2-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1667] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为4-(金刚烷-2-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.07g,26%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.72-8.62(m,1H),7.60-7.54(m,1H),6.67-6.59(m,1H),4.31-4.20(m,4H),4.14-4.07(m,2H),2.36-2.20(m,3H),2.08-1.75(m,13H),1.70-1.60(m,2H),0.97-0.89(m,2H),0.71-0.63(m,2H);MS(ES⁻)m/z 461.3(M-1)。

[1668] 实施例207

[1669] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

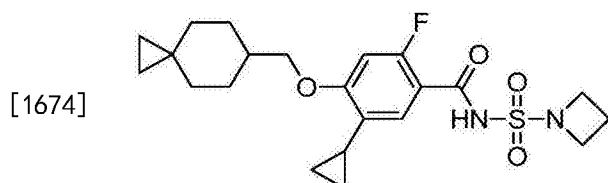


[1671] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[2.5]辛-6-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.61g,53%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.70-8.57(m,1H),8.17-8.09(m,1H),6.76-6.66(m,1H),4.32-4.19(m,4H),3.96-3.87(m,2H),2.35-2.20(m,2H),2.03-1.70(m,5H),1.39-1.20(m,2H),1.02-0.86

(m, 2H), 0.38-0.16 (m, 4H); MS (ES+) m/z 431.1 (M+1), 433.1 (M+1)。

[1672] 实施例208

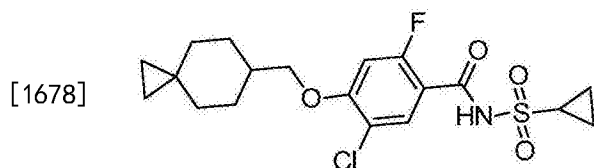
[1673] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成



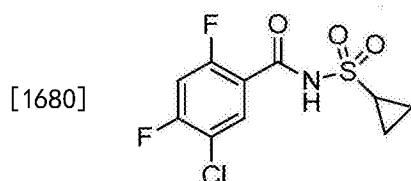
[1675] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.39g,66%);¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.74-8.59 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 6.64-6.52 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 4H), 3.93-3.81 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.99-1.72 (m, 5H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.02-0.85 (m, 4H), 0.73-0.61 (m, 2H), 0.37-0.14 (m, 4H); MS (ES+) m/z 437.2 (M+1)。

[1676] 实施例209

[1677] 5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

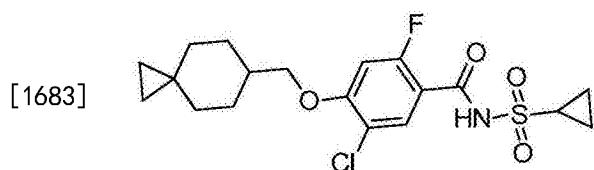


[1679] 步骤1.5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺的制备



[1681] 5-氯-2,4-二氟苯甲酸(10.0g, 51.93mmol)和1,1'-羰基二咪唑(10.11g, 62.32mmol)的混合物于回流下搅拌2小时,冷却至环境温度,并添加环丙烷磺酰胺(7.55g, 62.32mmol)。反应混合物在环境温度搅拌16小时,以乙酸乙酯(300mL)稀释,以1M盐酸水溶液、盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物从乙酸乙酯/己烷混合物(1:2)重结晶得到标题化合物,为无色固体(7.7g,56%);MS (ES-) m/z 294.1 (M-1)。

[1682] 步骤2.5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的制备

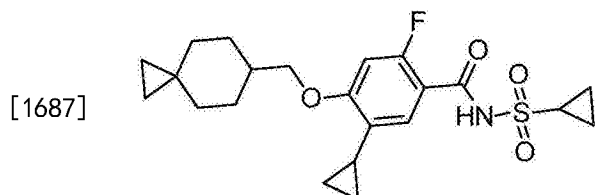


[1684] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇

替换为螺[2.5]辛-6-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.165g,28%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.72-8.59 (m,1H),8.16-8.07 (m,1H),6.76-6.65 (m,1H),3.97-3.86 (m,2H),3.17-3.05 (m,1H),2.03-1.72 (m,5H),1.51-1.42 (m,2H),1.36-1.11 (m,4H),1.00-0.90 (m,2H),0.38-0.14 (m,4H);MS (ES+)m/z 416.2,418.2 (M+1)。

[1685] 实施例210

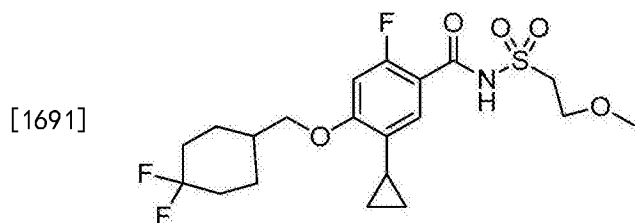
[1686] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成



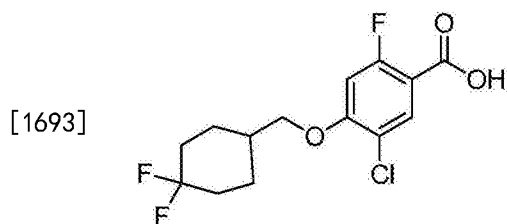
[1688] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.024g,18%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.76-8.62 (m,1H),7.63-7.54 (m,1H),6.63-6.53 (m,1H),3.96-3.78 (m,2H),3.20-3.02 (m,1H),2.12-1.72 (m,6H),1.50-1.41 (m,2H),1.40-1.22 (m,2H),1.20-1.10 (m,2H),1.02-0.88 (m,4H),0.72-0.61 (m,2H),0.38-0.15 (m,4H);MS (ES+)m/z 422.2 (M+1)。

[1689] 实施例211

[1690] 5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



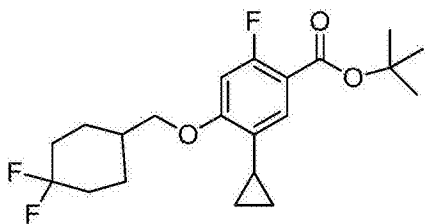
[1692] 步骤1.5-氯-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[1694] 根据实施例158步骤1中描述的方法制备并且采取所需的变化将(1-(三氟甲基)环己基)甲醇替换为(4,4-二氟环己基)甲醇,得到标题化合物,为浅黄色油状物(5.28g,99%),含有邻位取代的区域异构体,其不经进一步纯化用于后续步骤:MS (ES-)m/z 321.1,323.1 (M-1)。

[1695] 步骤2.5-环丙基-4-((4,4-二氟-环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

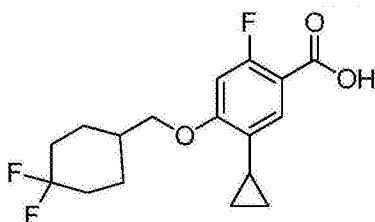
[1696]



[1697] 向5-氯-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(5.28g,16.36mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.092g,0.82mmol)在叔丁醇(35mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁基酯(7.50g,34.36mmol)。于50℃加热反应混合物16小时。添加额外的二碳酸二叔丁基酯(3.57g,16.36mmol)。反应混合物于50℃搅拌6小时并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化,以乙酸乙酯/己烷(0-10%)的梯度洗脱得到淡黄色油状物(5.9g),其溶解于甲苯(62mL)和水(3mL)的混合物中。在氮气气氛下添加环丙基硼酸(2.01g,23.36mmol)、磷酸钾(14.88g,70.11mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.574g,1.56mmol)和乙酸钡(0.175g,0.78mmol)且反应混合物于100℃搅拌16小时。将混合物冷却至环境温度,添加水(60mL)且混合物以乙酸乙酯萃取。合并的有机物以盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化以乙酸乙酯/己烷(0-10%)的梯度洗脱得到标题化合物(5.37g,86%),为浅黄色油状物:MS(ES-)m/z 383.0(M-1)。

[1698] 步骤3.5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

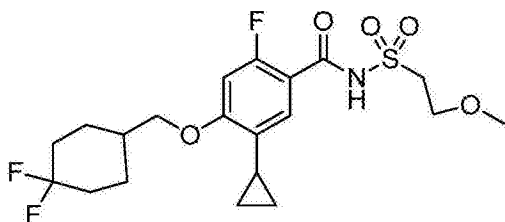
[1699]



[1700] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(2.29g,50%):MS(ES+)m/z 329.1(M+1)。

[1701] 步骤4.5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的制备

[1702]

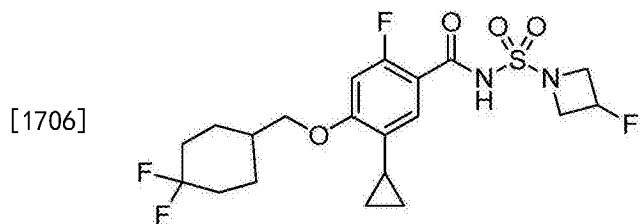


[1703] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.072g,26%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.70-8.58(m,1H),7.63-7.53(m,1H),6.63-6.51(m,1H),3.93-3.83(m,4H),3.83-3.75(m,2H),3.31(s,3H),2.27-2.09(m,2H),2.08-1.66(m,6H),1.61-1.42(m,2H),0.99-0.88(m,2H),0.71-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 450.0(M

+1)。

[1704] 实施例212

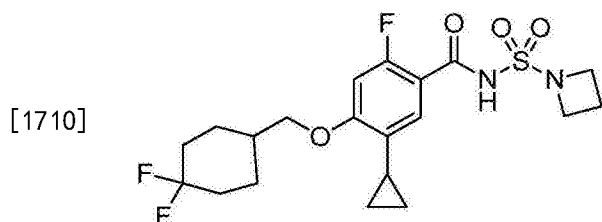
[1705] 5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1707] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.12g, 43%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.77-8.64 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 5.43-5.13 (m, 1H), 4.57-4.31 (m, 4H), 3.94-3.86 (m, 2H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.09-1.68 (m, 6H), 1.61-1.43 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.71-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 465.0 (M+1)。

[1708] 实施例213

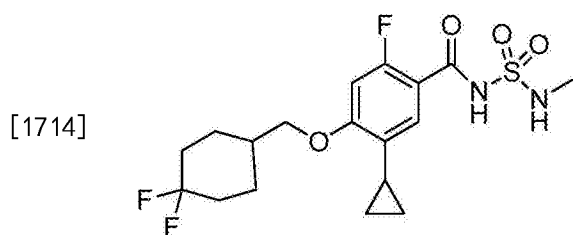
[1709] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1711] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.14g, 47%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.72-8.57 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.35-2.09 (m, 4H), 2.09-1.68 (m, 6H), 1.62-1.41 (m, 2H), 1.04-0.87 (m, 2H), 0.76-0.62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 447.0 (M+1)。

[1712] 实施例214

[1713] 5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成

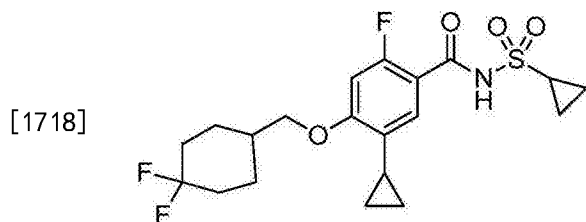


[1715] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-

((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为(甲基磺酰基)胺,得到标题化合物(0.08g, 29%),为无色固体:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.77-8.64(m, 1H), 7.62-7.51(m, 1H), 6.65-6.52(m, 1H), 5.30-5.18(m, 1H), 3.95-3.85(m, 2H), 2.83-2.72(m, 3H), 2.28-1.66(m, 8H), 1.57-1.42(m, 2H), 1.01-0.90(m, 2H), 0.71-0.60(m, 2H); MS(ES+) m/z 421.1 (M+1)。

[1716] 实施例215

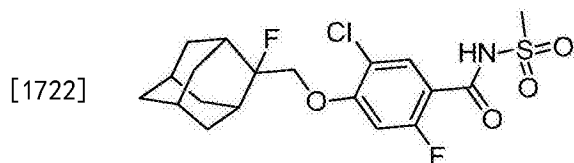
[1717] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



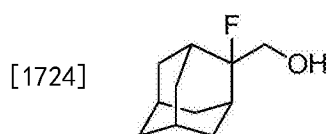
[1719] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.144g, 46%),为无色固体:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.74-8.63(m, 1H), 7.64-7.56(m, 1H), 6.61-6.52(m, 1H), 3.93-3.84(m, 2H), 3.16-3.04(m, 1H), 2.26-2.08(m, 2H), 2.08-1.66(m, 6H), 1.60-1.42(m, 4H), 1.20-1.10(m, 2H), 0.99-0.89(m, 2H), 0.70-0.61(m, 2H); MS(ES+) m/z 432.0 (M+1)。

[1720] 实施例216

[1721] 5-氯-2-氟-4-((2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

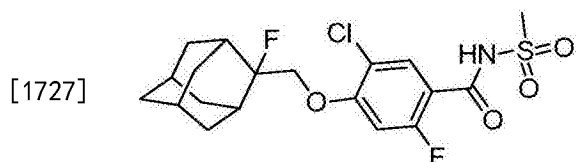


[1723] 步骤1. (2-氟金刚烷-2-基)甲醇的制备



[1725] 于0℃向2-氟金刚烷-2-甲酸甲基酯(0.90g, 4.20mmol) (Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1981, 17, 1642) 在四氢呋喃(40mL)中的搅拌溶液添加甲醇(0.24mL, 5.90mmol),接着添加硼氢化锂溶液(2.0M, 在四氢呋喃中, 5.3mL, 10.60mmol)。反应混合物于0℃搅拌15分钟,于环境温度搅拌30分钟并且然后于回流下搅拌1小时。将反应混合物冷却至环境温度并分小份伴随搅拌倒入冷却至0℃的饱和氯化铵溶液(25mL)中。混合物在环境温度搅拌1小时并以乙酸乙酯(3x 70mL)萃取。合并的有机层以盐水(100mL)洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩得到(2-氟金刚烷-2-基)甲醇(0.69g, 88%),为无色固体:MS(ES+) m/z 223.2 (M+39)。

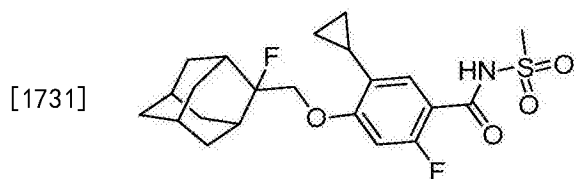
[1726] 步骤2. 5-氯-2-氟-4-((2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[1728] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将金刚烷-1-基甲醇替换为(2-氟金刚烷-2-基)甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.23g,10%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ 8.74-8.63(m,1H),8.16-8.07(m,1H),6.83-6.73(m,1H),4.36(d,J=24.60Hz,2H),3.43(s,3H),2.36-2.15(m,4H),1.98-1.84(m,4H),1.82-1.62(m,6H);MS(ES⁻)m/z 432.1(M-1)。

[1729] 实施例217

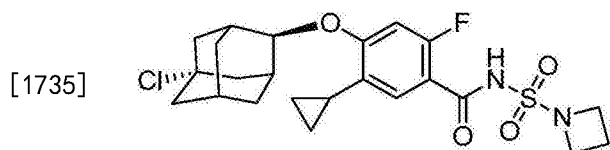
[1730] 5-环丙基-2-氟-4-((2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



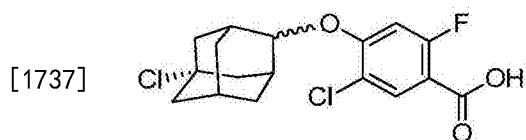
[1732] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-4-((2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.24g,74%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ 8.77-8.65(m,1H),7.63-7.56(m,1H),6.68-6.58(m,1H),4.30(d,J=24.85Hz,2H),3.42(s,3H),2.34-2.16(m,4H),2.14-2.01(m,1H),1.97-1.85(m,4H),1.84-1.72(m,4H),1.72-1.62(m,2H),1.00-0.90(m,2H),0.70-0.61(m,2H);MS(ES⁻)m/z 438.1(M-1)。

[1733] 实施例218

[1734] 反式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成

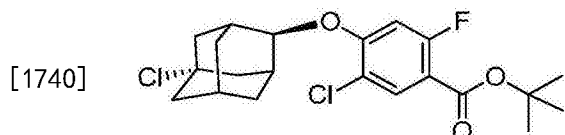


[1736] 步骤1.5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸的制备

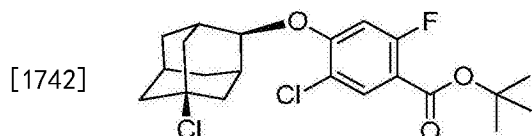


[1738] 向5-氯金刚烷-2-醇(2.00g,10.70mmol)在无水二甲基亚砜(50ml)中的溶液添加叔丁醇钾(3.01g,26.80mmol)且反应混合物在环境温度搅拌30分钟。将5-氯-2,4-二氟苯甲酸(2.06g,10.70mmol)添加至反应混合物中,继续搅拌2小时。反应混合物以5%盐酸水溶液酸化至pH=1并且以水(100mL)稀释,滤出白色沉淀,以水洗涤并干燥得到标题化合物,为无色固体(3.30g,86%),含有邻位取代的区域异构体,其不经进一步纯化用于后续步骤:MS(ES⁺)m/z359.2,361.2(M+1),MS(ES⁻)m/z 357.1,359.1(M-1)。

[1739] 步骤2.反式-5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯

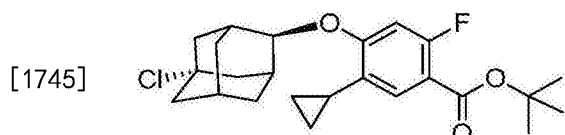


[1741] 和顺式-5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



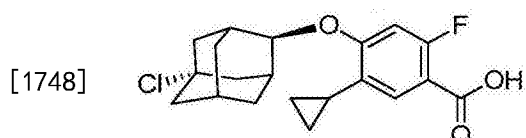
[1743] 向5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸(3.0g,8.35mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.10g,0.82mmol)在叔丁醇(25mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁基酯(3.65g,16.70mmol)。于50℃加热反应混合物16小时,并真空浓缩。粗产物通过柱色谱纯化(0-15%乙酸乙酯/己烷)得到两个非对映异构体。第一级分为反式-5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.48g,43%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.81(d,J=7.7Hz,1H),7.34(d,J=13.0Hz,1H),4.89(t,J=3.3Hz,1H),2.33-2.13(m,9H),1.99-1.94(m,2H),1.52-1.48(m,11H);MS(ES⁺)m/z 359.1,361.1(M-55)。第二级分为顺式-5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.50g,14%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.83(d,J=7.7Hz,1H),7.33(d,J=13.0Hz,1H),4.75(t,J=3.0Hz,1H),2.40-2.32(m,4H),2.09(br s,3H),1.96-1.92(m,2H),1.79-1.73(m,4H),1.92(s,9H);

[1744] 步骤3.反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[1746] 向反式-5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.94g,2.19mmol)、环丙基硼酸(0.28g,3.29mmol)、磷酸钾(2.09g,9.85mmol)和三环己基磷四氟硼酸盐(0.08g,0.22mmol)在甲苯(20mL)和水(1mL)中的溶液于氮气气氛下添加乙酸钪(0.03g,0.11mmol)。于100℃加热反应混合物18小时且然后冷却至环境温度。添加水(20mL)并且混合物以乙酸乙酯萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(5%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物(0.70g,76%):MS(ES⁺)m/z 421.2,423.2(M+1)。

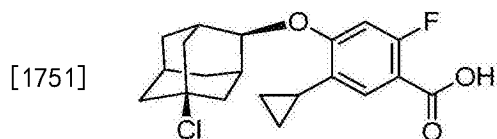
[1747] 步骤4.反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[1749] 向反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.70g,1.67mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液添加三氟乙酸(5mL)。反应混合物在环境温度搅拌2小时并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(含0.2%乙酸的5%至60%乙酸乙酯(在己烷中))得到标题化合物,为无色固体(0.17g,29%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.83(s,1H),7.33

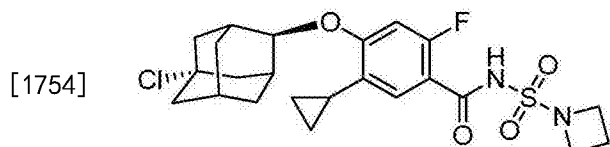
(d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.79 (t, J=2.8Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 4H), 2.17-1.97 (m, 8H), 1.53-1.49 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H); MS (ES+) m/z 365.1, 367.1 (M+1); MS (ES-) m/z 363.2, 365.2 (M-1)。

[1750] 顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[1752] 向顺式-5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(3.94g, 9.49mmol)、环丙基硼酸(1.22g, 14.2mmol)、磷酸钾(3.02g, 14.2mmol)和三环己基磷四氟硼酸盐(0.50g, 0.95mmol)在甲苯(100mL)和水(5mL)中的溶液于氮气气氛下添加乙酸钨(0.21g, 0.95mmol)。将反应混合物加热至100℃并保持18小时且然后冷却至环境温度。添加水(20mL)并且混合物以乙酸乙酯萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩,粗产物顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯在二氯甲烷(30mL)中并添加三氟乙酸(10mL)。反应混合物在环境温度搅拌2小时并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(5%至60%梯度的乙酸乙酯(含0.2%乙酸)/己烷)得到标题化合物,为灰白色固体(2.48g, 72%); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.65 (t, J=2.8Hz, 1H), 2.43-2.27 (m, 4H), 2.17-1.93 (m, 7H), 1.78 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H); MS (ES+) m/z 365.1, 367.1 (M+1);

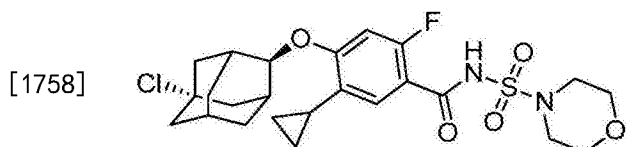
[1753] 步骤5. 反式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1755] 于环境温度向反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(0.17g, 0.47mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(0.21g, 1.07mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.13g, 1.07mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的混合物添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.15g, 1.07mmol)。所得反应混合物在环境温度搅拌16h。混合物以盐酸(1N, 30mL)淬灭接着以乙酸乙酯(100mL)萃取。有机层以水(30mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩,粗产物通过硅胶柱色谱纯化,使用10-60%乙酸乙酯(含有2%乙酸)/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无色固体(0.10g, 42%); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.04 (t, J=7.7Hz, 4H), 2.36-2.28 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 10H), 1.52 (d, J=12.5Hz, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H); MS (ES+) m/z 483.1, 485.1 (M+1); MS (ES-) m/z 481.2, 483.2 (M-1)。

[1756] 实施例219

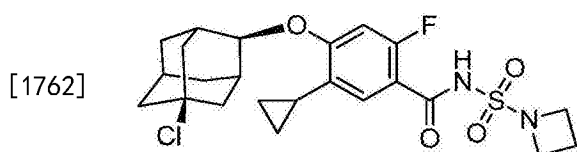
[1757] 反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(吗啉代磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1759] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为吗啉-4-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.04g,18%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.70(s,1H),7.14-7.06(m,2H),4.82-4.80(m,1H),3.65-3.62(m,4H),3.27-3.24(m,4H),2.36-2.27(m,4H),2.18-1.85(m,8H),1.53-1.49(m,2H),0.93-0.87(m,2H),0.71-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 513.0,515.0(M+1);MS(ES-)m/z 511.1,513.1(M-1)。

[1760] 实施例220

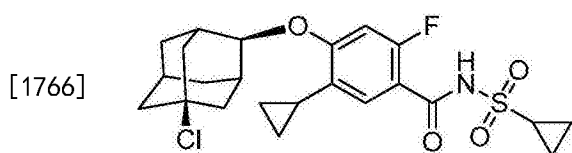
[1761] 顺式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1763] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.16g,48%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.60(s,1H),7.19(d,J=8.3Hz,1H),7.09(d,J=13.1Hz,1H),4.68(t,J=2.6Hz,1H),4.04(t,J=7.70Hz,4H),2.43-2.35(m,4H),2.21-2.04(m,6H),1.98-1.94(m,2H),1.79(br,s,4H),0.95-0.89(m,2H),0.73-0.68(m,2H);MS(ES+)m/z 483.1,485.1(M+1);MS(ES-)m/z 481.2,483.2(M-1)。

[1764] 实施例221

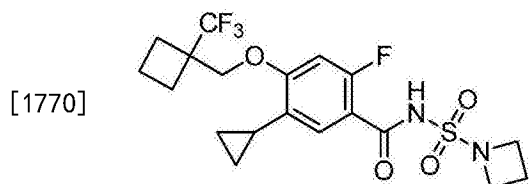
[1765] 顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



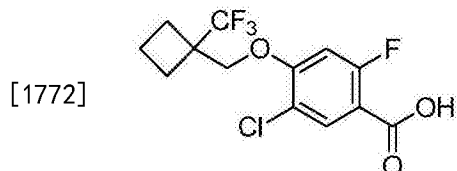
[1767] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,53%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.81(s,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=13.2Hz,1H),4.67(t,J=2.6Hz,1H),3.12-3.03(m,1H),2.43-2.35(m,4H),2.10-2.02(m,4H),1.95(d,J=11.7Hz,2H),1.79(br,s,4H),1.13-1.09(m,4H),0.95-0.89(m,2H),0.72-0.67(m,2H);MS(ES+)m/z 468.1,470.1(M+1);MS(ES-)m/z 466.2,468.2(M-1)。

[1768] 实施例222

[1769] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

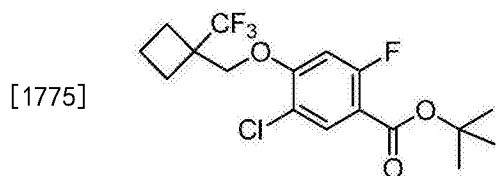


[1771] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)苯甲酸的制备



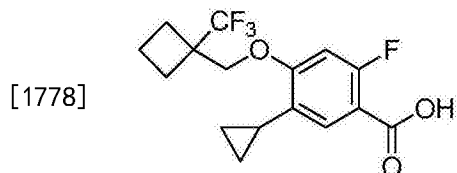
[1773] 根据实施例218步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯金刚烷-2-醇替换为(1-(三氟甲基)环丁基)甲醇,得到标题化合物,为米色固体(2.10g,99%):MS(ES⁻)m/z 325.1,327.1(M-1);

[1774] 步骤2.5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



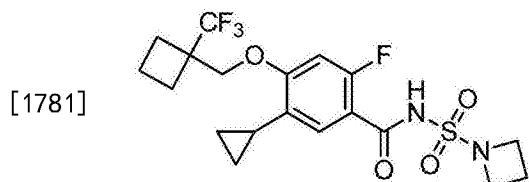
[1776] 根据实施例218步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸替换为5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)苯甲酸,得到标题化合物,为澄清液体(2.41g,99%):MS(ES⁺)m/z 327.1,329.1(M-55)。

[1777] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酸的制备



[1779] 在氮气气氛下向5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(2.11g,5.5mmol)、环丙基硼酸(0.94g,11.0mmol)、磷酸钾(5.25g,24.8mmol)和三环己基膦四氟硼酸盐(0.4g,1.10mmol)在甲苯(60mL)和水(3mL)中的溶液添加乙酸钡(0.25g,1.10mmol)。将反应混合物加热至110℃保持18小时且然后冷却至环境温度。添加水(20mL)且混合物以乙酸乙酯萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩,粗产物5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯溶解于二氯甲烷(30mL)中并添加三氟乙酸(10mL)。反应混合物在环境温度搅拌2小时并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(5%至60%乙酸乙酯(含0.2%乙酸)/己烷)得到标题化合物,为无色固体(0.50,27%):MS(ES⁺)m/z 333.1(M+1);MS(ES⁻)m/z 331.2(M-1)。

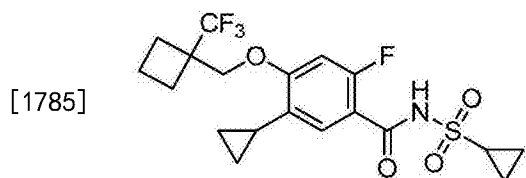
[1780] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1782] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.11g,55%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.67(s,1H),7.17(d,J=8.2Hz,1H),7.11(d,J=12.8Hz,1H),4.34(s,2H),4.05(t,J=7.7Hz,4H),2.38-2.27(m,2H),2.22-2.11(m,5H),2.01-1.93(m,2H),0.91-0.84(m,2H),0.71-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 451.1(M+1);MS(ES-)m/z 449.2(M-1)。

[1783] 实施例223

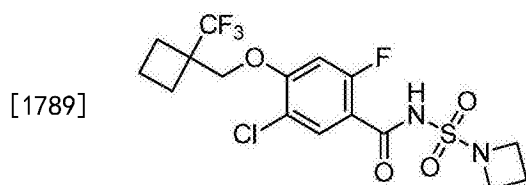
[1784] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1786] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.09g,47%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.88(s,1H),7.17-7.09(m,2H),4.34(s,2H),3.12-3.04(m,1H),2.38-2.27(m,2H),2.19-2.09(m,3H),2.03-1.94(m,2H),1.14-1.10(m,4H),0.90-0.84(m,2H),0.70-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 436.1(M+1);MS(ES-)m/z 434.2(M-1)。

[1787] 实施例224

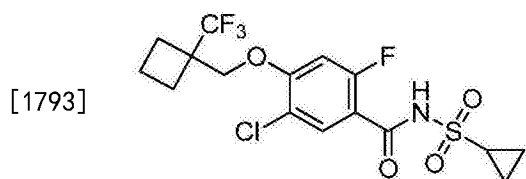
[1788] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1790] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.08g,55%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.88(s,1H),7.81(d,J=7.4Hz,1H),7.40(d,J=12.2Hz,1H),4.42(s,2H),4.06(t,J=7.7Hz,4H),2.37-2.27(m,2H),2.23-2.09(m,5H),2.02-1.92(m,1H);MS(ES+)m/z 445.0,447.0(M+1);MS(ES-)m/z 443.1,445.1(M-1)。

[1791] 实施例225

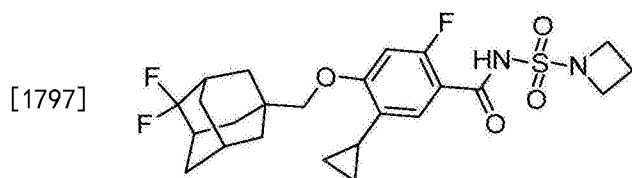
[1792] 5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环丁基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



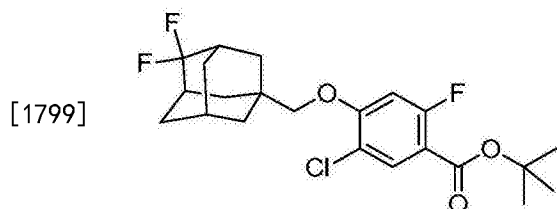
[1794] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环丁基)甲氧基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.04g,47%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.10(s,1H),7.78(d,J=7.5Hz,1H),7.39(d,J=12.4Hz,1H),4.41(s,2H),3.12-3.03(m,1H),2.37-2.27(m,2H),2.18-2.09(m,3H),2.01-1.92(m,1H),1.15-1.11(m,4H);MS(ES+)m/z 430.0,432.0(M+1);MS(ES-)m/z 428.1,430.1(M-1)。

[1795] 实施例226

[1796] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

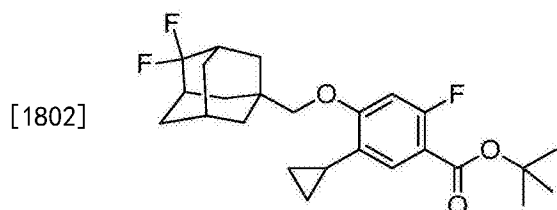


[1798] 步骤1.5-氯-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[1800] 向(4,4-二氟金刚烷-1-基)甲醇(1.00g,4.90mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(1.84g,7.40mmol)在无水二甲基亚砜(20mL)中的溶液添加碳酸铯(3.22g,9.90mmol)。混合物于70℃搅拌16小时。然后将混合物冷却至环境温度,并与水(50mL)混合。白色固体经过滤并以己烷洗涤并干燥得到标题化合物,为无色固体(1.70g,80%):MS(ES+)m/z 431.1,433.1(M+1);375.0,377.0(M-55)。

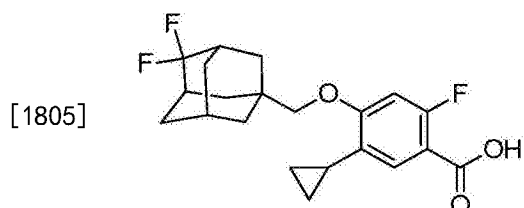
[1801] 步骤2.5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[1803] 在氮气氛围下向5-氯-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯

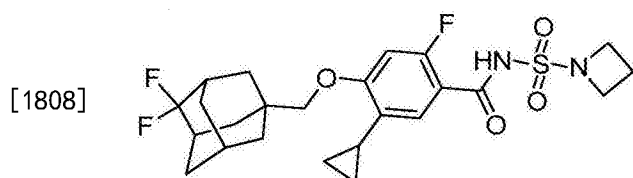
(1.50g, 3.48mmol)、环丙基硼酸(0.45g, 5.22mmol)、磷酸钾(3.33g, 15.7mmol)和三环己基膦四氟硼酸盐(0.13g, 0.35mmol)在甲苯(60mL)和水(3mL)中的溶液添加乙酸钡(0.08g, 0.35mmol)。将反应混合物加热至100℃保持18小时且然后冷却至环境温度。添加水(20mL)且混合物经硅藻土垫过滤且固体以乙酸乙酯(150mL)洗涤。有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过结晶纯化剩余物(乙酸乙酯和己烷)得到标题化合物,为无色固体(1.00g, 66%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.42(d, J=8.4Hz, 1H), 6.47(d, J=12.6Hz, 1H), 3.57(s, 2H), 2.29(br s, 2H), 2.02-1.95(m, 6H), 1.75-1.68(m, 6H), 1.57(s, 9H), 0.93-0.87(m, 2H), 0.65-0.60(m, 2H); MS(ES+) m/z 459.2 (M+23)。

[1804] 步骤3.5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[1806] 向5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.0g, 2.29mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加三氟乙酸(15ml)。反应混合物在环境温度搅拌2小时且然后真空浓缩。剩余物在二氯甲烷和己烷的混合物中研磨得到标题化合物,为无色固体(0.82g, 94%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.83(s, 1H), 7.34(d, J=8.5Hz, 1H), 6.88(d, J=13.1Hz, 1H), 3.57(s, 2H), 2.24(br s, 2H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.87-1.68(m, 10H), 0.93-0.87(m, 2H), 0.65-0.56(m, 2H); MS(ES+) m/z 381.1 (M+1); MS(ES-) m/z 379.2 (M-1)。

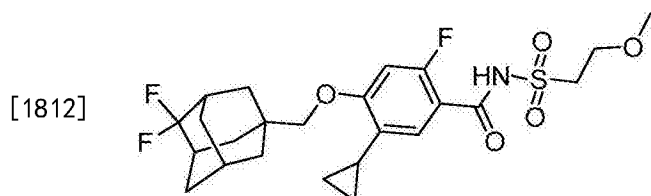
[1807] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1809] 于环境温度向5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸(0.25g, 0.66mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(0.29g, 1.51mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.19g, 1.51mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的混合物添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.13g, 0.99mmol)。所得反应混合物在环境温度搅拌16小时。混合物以1N盐酸(30mL)淬灭,接着以乙酸乙酯(100mL)萃取。有机层以水(30mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩,粗产物从乙酸乙酯和己烷结晶并从乙腈和水重结晶得到标题化合物,为无色固体(0.24g, 73%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.61(s, 1H), 7.17(d, J=8.3Hz, 1H), 6.94(d, J=12.9Hz, 1H), 4.05(t, J=7.7Hz, 4H), 3.72(s, 2H), 2.25-1.98(m, 6H), 1.88-1.69(m, 10H), 0.94-0.87(m, 2H), 0.70-0.65(m, 2H); MS(ES+) m/z 499.1 (M+1); MS(ES-) m/z 497.2 (M-1)。

[1810] 实施例227

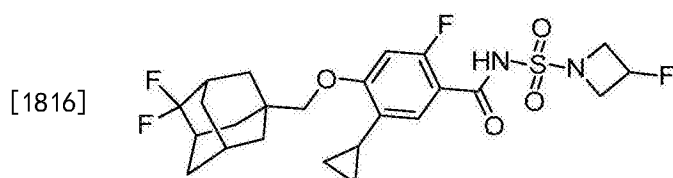
[1811] 5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1813] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.17g,70%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.89(s,1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=12.9Hz,1H),3.72-3.71(m,6H),3.21(s,3H),2.25(br s,2H),2.05-1.96(m,2H),1.87-1.68(m,10H),0.94-0.87(m,2H),0.69-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 502.1(M+1);MS(ES-)m/z 500.2(M-1)。

[1814] 实施例228

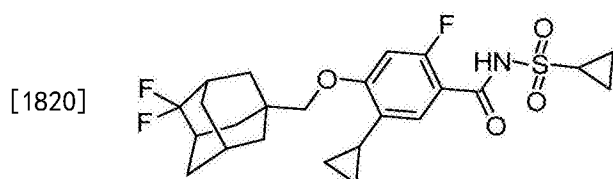
[1815] 5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1817] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.24g,70%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.81(s,1H),7.17(d,J=8.3Hz,1H),6.95(d,J=12.9Hz,1H),5.48-5.42(m,0.5H),5.29-5.23(m,0.5H),4.43-4.30(m,2H),4.25-4.12(m,2H),3.72(s,2H),2.25(bs,2H),2.05-1.96(m,2H),1.87-1.68(m,10H),0.94-0.87(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 517.1(M+1);MS(ES-)m/z 515.2(M-1)。

[1818] 实施例229

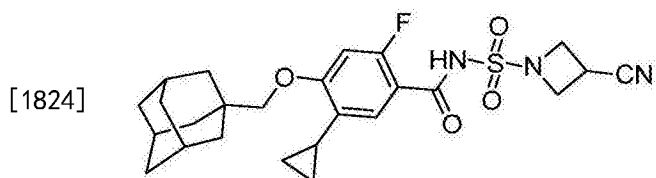
[1819] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[1821] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.27g,85%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.83(s,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.94(d,J=12.9Hz,1H),3.72(s,2H),3.49(br s,1H),2.25(br s,2H),2.05-1.96(m,2H),1.87-1.68(m,10H),1.13-1.09(m,4H),0.94-0.87(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 484.1(M+1);MS(ES-)m/z 482.2(M-1)。

[1822] 实施例230

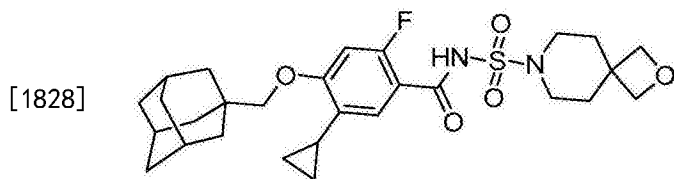
[1823] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-((3-氰基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1825] 于环境温度向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(0.20g, 0.60mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(0.26g, 1.38mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.17g, 1.38mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的混合物添加3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.22g, 1.38mmol)。所得反应混合物在环境温度搅拌16小时。混合物以1M盐酸水溶液(30mL)淬灭接着以乙酸乙酯(100mL)萃取。有机层以水(30mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液经真空浓缩,剩余物通过硅胶柱色谱纯化,使用10-60%乙酸乙酯(含有2%乙酸)/己烷作为洗脱液得到标题化合物,为无色固体(0.23g, 79%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.22 (m, 4H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 12H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 488.2 (M+1); MS (ES-) m/z 486.3 (M-1)。

[1826] 实施例231

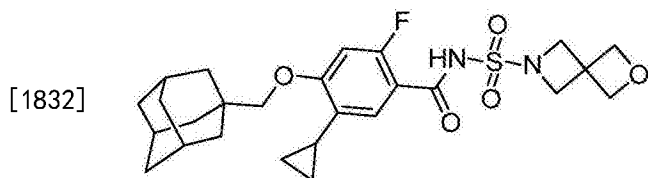
[1827] N-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基磺酰基)-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1829] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.01g, 14%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 12H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 533.1 (M+1); MS (ES-) m/z 531.2 (M-1)。

[1830] 实施例232

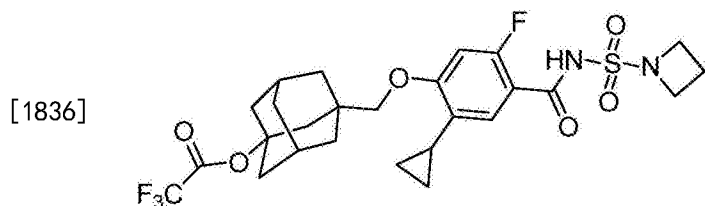
[1831] N-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基磺酰基)-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1833] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.11g, 17%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.63 (s, 4H), 4.24 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 12H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 505.1 (M+1); MS (ES-) m/z 503.2 (M-1)。

[1834] 实施例233

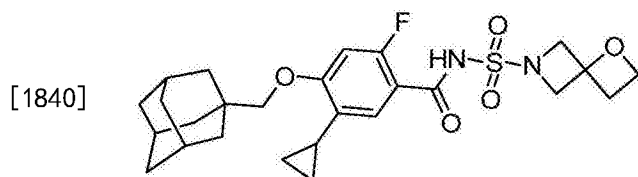
[1835] 2,2,2-三氟乙酸3-((4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)氨基甲酰基)-2-环丙基-5-氟苯氧基)-甲基)金刚烷-1-基酯的合成



[1837] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((3-(2,2,2-三氟乙酰氧基)金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸以及将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.22g,47%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.62(s,1H),7.17(d,J=8.3Hz,1H),6.95(d,J=12.9Hz,1H),4.05(t,J=7.7Hz,4H),3.79(s,2H),2.32(br s,2H),2.19-2.14(m,8H),2.06-2.00(m,1H),1.70-1.59(m,6H),0.95-0.88(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 575.1(M+1);MS(ES-)m/z 573.1(M-1)。

[1838] 实施例234

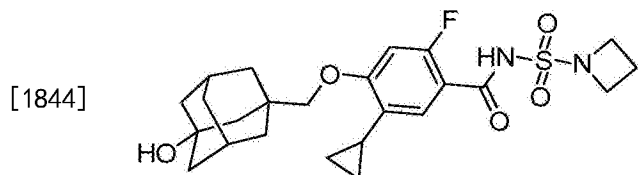
[1839] N-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基磺酰基)-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[1841] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.20g,61%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.69(s,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),4.37(t,J=7.5Hz,2H),4.23(dd,J=10.2Hz,22.3Hz,4H),3.64(s,2H),2.80(t,J=7.5Hz,2H),2.08-1.99(m,4H),1.85-1.82(m,4H),1.75-1.66(m,12H),0.94-0.88(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 505.1(M+1);MS(ES-)m/z 503.2(M-1)。

[1842] 实施例235

[1843] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((3-羟基金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

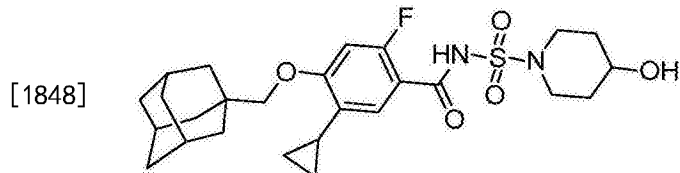


[1845] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((3-羟基金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸以及将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.08g,65%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.60(s,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.94(d,J

=12.9Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.04 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 12H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H); MS (ES+) m/z 479.1 (M+1); MS (ES-) m/z 477.2 (M-1)。

[1846] 实施例236

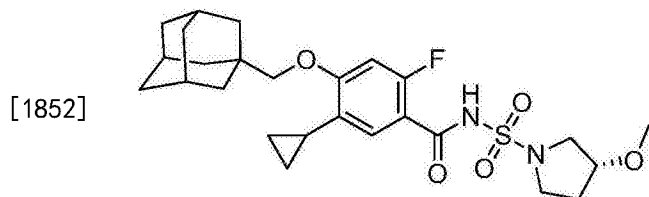
[1847] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((4-羟基哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1849] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为4-羟基哌啶-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.01g, 14%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.91 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.76 (d, J=3.9Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 5H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 14H), 1.48-1.37 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 507.2 (M+1); MS (ES-) m/z 505.3 (M-1)。

[1850] 实施例237

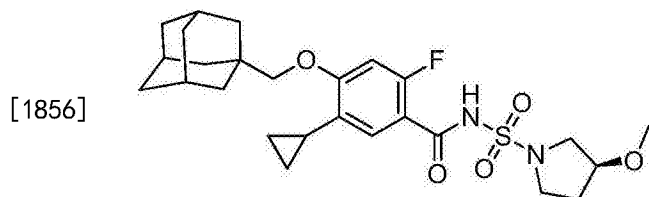
[1851] (R)-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-甲氧基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1853] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为(R)-3-甲氧基吡咯烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.34g, 87%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.91 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 6H), 1.75-1.66 (m, 12H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 507.2 (M+1); MS (ES-) m/z 505.3 (M-1)。

[1854] 实施例238

[1855] (S)-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-甲氧基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

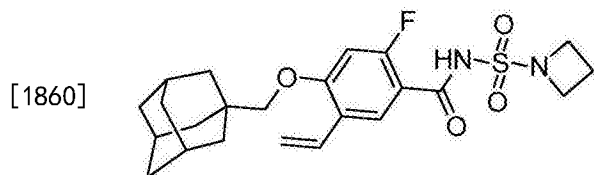


[1857] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为(S)-3-甲氧基吡咯烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.20g, 98%): ^1H

NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.91 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.07-1.87 (m, 6H), 1.75-1.66 (m, 12H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 507.2 (M+1); MS (ES-) m/z 505.3 (M-1)。

[1858] 实施例239

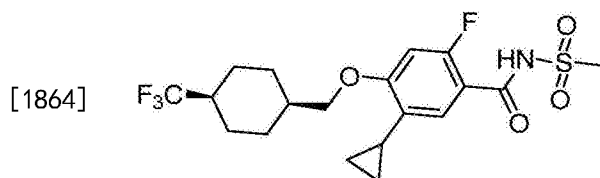
[1859] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-乙烯基苯甲酰胺的合成



[1861] 根据实施例230中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-乙烯基苯甲酸以及将3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.13g, 36%); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=12.9Hz, 1H), 6.91 (dd, J=11.3Hz, 17.8Hz, 1H), 5.93 (dd, J=1.0Hz, 17.8Hz, 1H), 5.37 (dd, J=1.0Hz, 11.3Hz, 1H), 4.06 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.00-1.99 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H); MS (ES+) m/z 449.1 (M+1); MS (ES-) m/z 447.3 (M-1)。

[1862] 实施例240

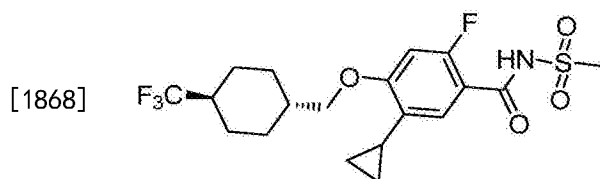
[1863] 顺式-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1865] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为顺式-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.12g, 24%); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.06 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 8H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 438.1 (M+1); MS (ES-) m/z 436.2 (M-1)。

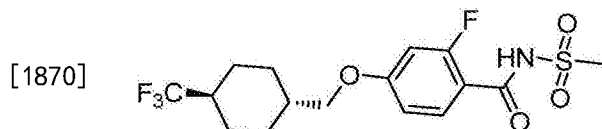
[1866] 实施例241/242

[1867] 反式-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1869] 和反式-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的

合成

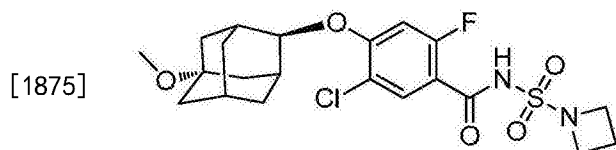


[1871] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为反式-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.06g,47%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.89(s,1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),6.95(d,J=13.0Hz,1H),3.92(d,J=6.1Hz,2H),3.33(s,3H),2.30-2.20(m,1H),2.08-1.81(m,6H),1.38-1.12(m,4H),0.93-0.87(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES⁺)m/z 438.1(M+1);MS(ES⁻)m/z 436.2(M-1)。

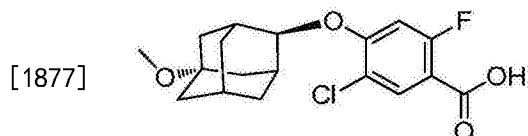
[1872] 还得到反式-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺,为无色固体(0.03g,22%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.95(s,1H),7.63(t,J=8.7Hz,1H),6.97-6.85(m,2H),3.89(d,J=6.4Hz,2H),3.32(s,3H),2.30-2.20(m,1H),1.93-1.89(m,4H),1.80-1.73(m,1H),1.35-1.06(m,4H);MS(ES⁺)m/z 398.1(M+1);MS(ES⁻)m/z 396.2(M-1)。

[1873] 实施例243

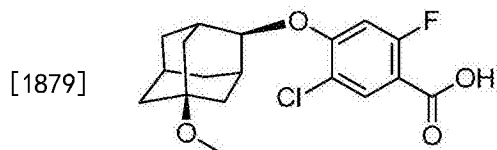
[1874] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[1876] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸

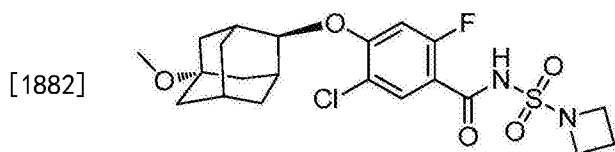


[1878] 和5-氯-2-氟-4-((顺式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸的制备



[1880] 向5-甲氧基金刚烷-2-醇(6.50g,35.67mmol)在无水二甲基亚砜(60ml)中的溶液添加叔丁醇钾(10.00g,89.11mmol)且反应混合物在环境温度搅拌30分钟。将5-氯-2,4-二氟苯甲酸(6.86g,35.62mmol)添加至反应混合物,继续搅拌2小时。反应混合物以5%盐酸水溶液酸化至pH=1并以水(100mL)稀释;以乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。合并的有机萃取物以水洗涤,干燥并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(10-50%乙酸乙酯/己烷)得到两个非对映异构体。第一级分为5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸(1.20g,9%);MS(ES⁻)m/z 353.2,351.2(M-1)。第二级分为5-氯-2-氟-4-((顺式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸(0.8g,6%);MS(ES⁻)m/z 353.2,351.2(M-1)。

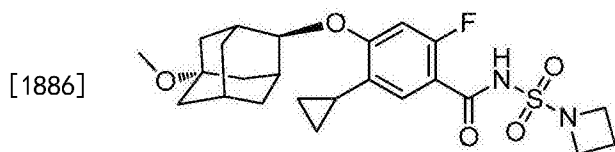
[1881] 步骤2.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的制备



[1883] 向5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)-氧基)苯甲酸(1.20g,3.38mmol)在二氯甲烷(100mL)中的搅拌溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.97g,5.05mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.94g,7.69mmol)。该反应在环境温度搅拌10分钟,添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.69g,5.07mmol)并在环境温度继续搅拌17小时。添加5%盐酸水溶液(10mL)并以乙酸乙酯(300mL)稀释,以水和盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物(1.08g,67%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.59(d,J=15.3Hz,1H),8.13(d,J=8.4Hz,1H),6.68(d,J=13.8Hz,1H),4.42-4.34(m,1H),4.23(t,J=7.5Hz,4H),3.24(s,3H),2.43(br s,2H),2.32-2.17(m,5H),1.85-1.62(m,6H),1.57-1.50(m,2H);MS(ES⁺)m/z 473.1,475.1(M+1);MS(ES⁻)m/z 471.2,473.2(M-1)。

[1884] 实施例244

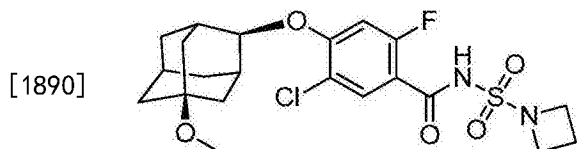
[1885] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成



[1887] 根据实施例165中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((1-(三氟-甲基)环戊基)-甲氧基)苯甲酰胺替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物(0.31g,64%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.63(d,J=16.2Hz,1H),7.60(d,J=9.0Hz,1H),6.54(d,J=14.7Hz,1H),4.37-4.32(m,1H),4.22(t,J=7.8Hz,4H),3.22(s,3H),2.44(br s,2H),2.29-2.03(m,6H),1.85-1.64(m,6H),1.59-1.52(m,2H),0.96-0.88(m,2H),0.68-0.62(m,2H);MS(ES⁺)m/z 479.2(M+1)。MS(ES⁻)m/z 477.2(M-1)。

[1888] 实施例245

[1889] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((顺式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成

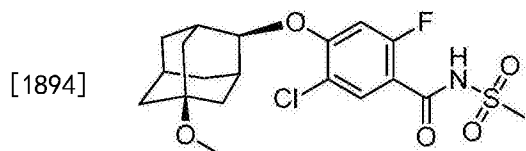


[1891] 根据实施例243步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸替换为5-氯-2-氟-4-((顺式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸,得到标题化合物(0.27g,50%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.61(d,

$J=15.3\text{Hz}, 1\text{H}$), $8.12(\text{d}, J=8.1\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.67(\text{d}, J=13.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.53-4.46(\text{m}, 1\text{H})$, $4.23(\text{t}, J=7.8\text{Hz}, 4\text{H})$, $3.24(\text{s}, 3\text{H})$, $2.38-2.07(\text{m}, 7\text{H})$, $1.88-1.74(\text{m}, 6\text{H})$, $1.49-1.40(\text{m}, 2\text{H})$; MS (ES⁺) m/z 475.1, 473.1 (M+1); MS (ES⁻) m/z 473.2, 471.2 (M-1)。

[1892] 实施例246

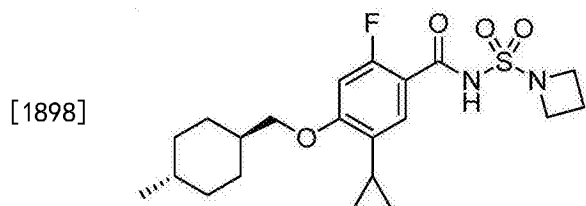
[1893] 5-氯-2-氟-4-((顺式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



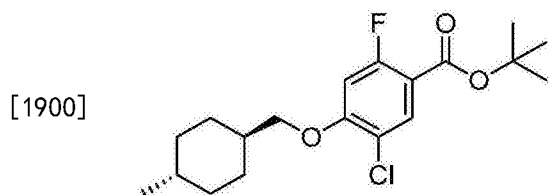
[1895] 根据实施例243步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((反式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸替换为5-氯-2-氟-4-((顺式-5-甲氧基金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物(0.14g, 38%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, $J=15.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.10 (d, $J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.66 (d, $J=14.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 3H), 1.92-1.78 (m, 6H), 1.49-1.40 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 434.0, 432.0 (M+1); MS (ES⁻) m/z 432.1, 430.1 (M-1)。

[1896] 实施例247

[1897] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酰胺的合成



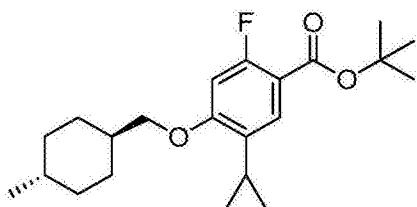
[1899] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



[1901] 向反式-(4-甲基环己基)甲醇(3.00g, 23.4mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(6.43g, 25.90mmol)在无水二甲基亚砜(40mL)中的溶液添加碳酸铯(16.11g, 49.44mmol)。混合物于70℃加热96小时,且然后冷却至环境温度;并以水(300mL)稀释且以乙酸乙酯(4x 100mL)萃取。合并的有机层以水(100mL)和盐水(100mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱(0%至10%乙酸乙酯/己烷的梯度)纯化得到标题化合物(6.48g 78%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, $J=7.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.61 (d, $J=12.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.82 (d, $J=6.2\text{Hz}, 2\text{H}$), 1.91-1.73 (m, 8H), 1.56 (s, 9H), 1.17-0.96 (m, 5H)。

[1902] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-((反式-4-甲基-环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

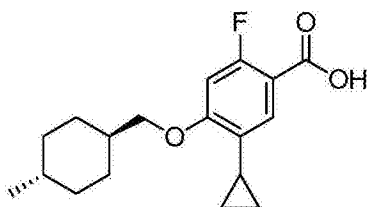
[1903]



[1904] 向5-氯-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)-甲氧基)-苯甲酸叔丁基酯(6.48g, 18.16mmol)在甲苯-水(40mL, v/v 20:1)中的溶液添加环丙基硼酸(2.34g, 27.26mmol)和磷酸三钾(17.37, 81.84mmol)。反应混合物以氩气冲洗10分钟并然后装填三环己基膦四氟硼酸盐(1.35g, 3.67mmol)和乙酸钡(0.41g, 1.82mmol)。混合物于110℃加热72小时,然后冷却至环境温度;通过硅藻土垫过滤并以乙酸乙酯洗涤。滤液经真空浓缩,且剩余物通过柱色谱纯化(0%至10%乙酸乙酯)得到标题化合物(5.95g, 90%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 6.50(d, J=12.8Hz, 1H), 3.78(d, J=6.1Hz, 2H), 1.91-1.70(m, 8H), 1.56(s, 9H), 1.41-1.29(m, 2H), 1.14-0.95(m, 6H), 0.65-0.60(m, 2H)。

[1905] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酸的制备

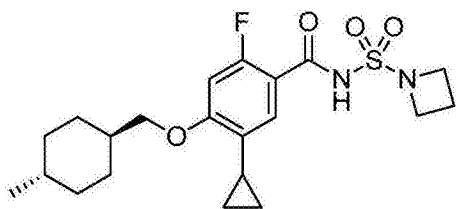
[1906]



[1907] 向5-环丙基-2-氟-4-((反式-4-甲基-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(5.95g, 16.41mmol)在无水二氯甲烷(28mL)中的溶液添加三氟乙酸(14mL)。于环境温度搅拌混合物1小时,然后真空浓缩。固体以甲醇研磨得到标题化合物(2.42g, 48%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ12.8(br s, 1H), 7.30(d, J=8.5Hz, 1H), 6.88(d, J=13.1Hz, 1H), 3.89(d, J=6.1Hz, 2H), 2.05-1.96(m, 1H), 1.85-1.68(m, 5H), 1.39-1.25(m, 1H), 1.17-0.86(m, 9H), 0.61-0.56(m, 2H)。

[1908] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

[1909]



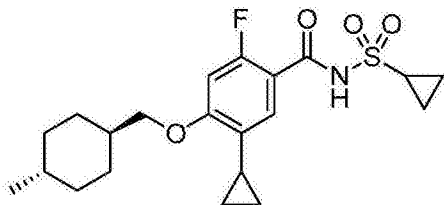
[1910] 向5-环丙基-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酸(0.255g, 0.83mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.242g, 1.26mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.242g, 1.98mmol)在无水二氯甲烷(22mL)的混合物中添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.173g, 1.27mmol)。反应混合物在环境温度搅拌16小时。将混合物倒入5%盐酸水溶液(50mL)中并分离各层。水层以乙酸乙酯(4x 50mL)萃取。合并的有机层以水(50mL)和盐水(50mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至40%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.114g, 33%),为无色固体:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.66(d, J=16.7Hz, 1H), 7.59(d, J=9.1Hz, 1H), 6.57(d, J=14.5Hz, 1H), 4.25(t, J=7.7Hz,

4H), 3.83 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.27 (q, J=7.7Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.25-0.90 (m, 10H), 0.70-0.64 (m, 2H); MS (ES-) m/z 423.26 (M-1)。

[1911] 实施例248

[1912] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[1913]

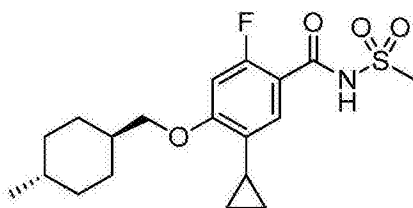


[1914] 根据实施例247步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.254g,83%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.67 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.55 (d, J=14.5Hz, 1H), 3.81 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 5H), 1.46-0.83 (m, 14H), 0.67-0.61 (m, 2H); MS (ES-) m/z 408.2 (M-1)。

[1915] 实施例249

[1916] 5-环丙基-2-氟-4-((反式-4-甲基环己基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[1917]

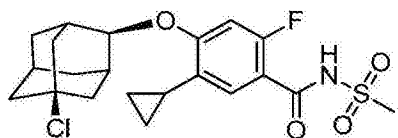


[1918] 根据实施例247步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物(0.188g,69%),为无色固体:¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ 8.71 (d, J=16.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.57 (d, J=14.6Hz, 1H), 3.81 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 5H), 1.44-1.28 (m, 1H), 1.20-0.90 (m, 9H), 0.68-0.63 (m, 2H); MS (ES-) m/z 382.2 (M-1)。

[1919] 实施例250

[1920] 顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[1921]

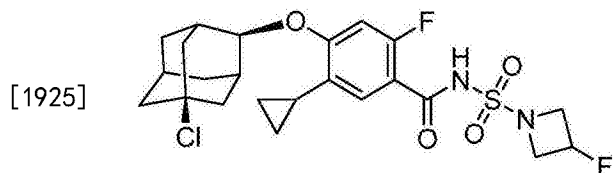


[1922] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物(0.18g, 57%),为无色固体:¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.88 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.67 (t, J=3.0Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 4H), 2.10-2.02 (m,

4H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.79 (s, 4H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H); MS (ES+) m/z 444.1, 442.1, (M+1); MS (ES-) m/z 442.2, 440.2 (M-1)。

[1923] 实施例251

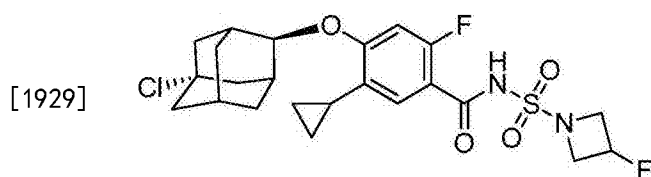
[1924] 顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1926] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为顺式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.23g, 65%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=13.1Hz, 1H), 5.48-5.23 (m, 1H), 4.68 (t, J=2.8Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 4H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.95 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.79 (br s, 4H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H); MS (ES+) m/z 503.1, 501.1 (M+1); MS (ES-) m/z 501.1, 499.1 (M-1)。

[1927] 实施例252

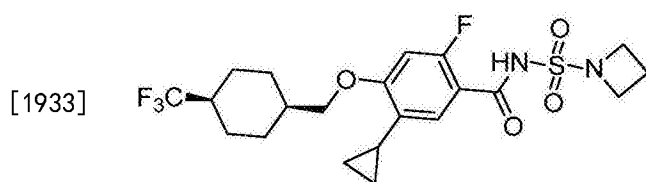
[1928] 反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1930] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.03g, 69%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=13.1Hz, 1H), 5.48-5.42 (m, 0.5H), 5.29-5.23 (m, 0.5H), 4.82 (t, J=2.7Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.24-4.11 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 8H), 1.52 (d, J=12.5Hz, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 503.1, 501.1, (M+1); MS (ES-) m/z 501.1, 499.1 (M-1)。

[1931] 实施例253

[1932] 顺式-N-((氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

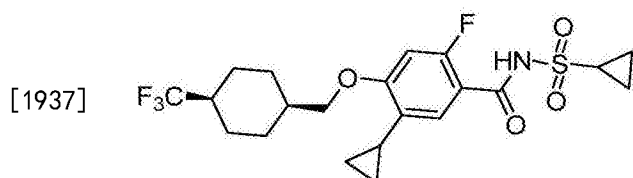


[1934] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为顺式-5-环丙基-2-氟-4-((4-(三氟甲基)-环

己基) 甲氧基) 苯甲酸, 得到标题化合物 (0.10g, 66%), 为无色固体: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.02 (m, 6H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 8H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 479.1 (M+1); MS (ES-) m/z 477.2 (M-1)。

[1935] 实施例254

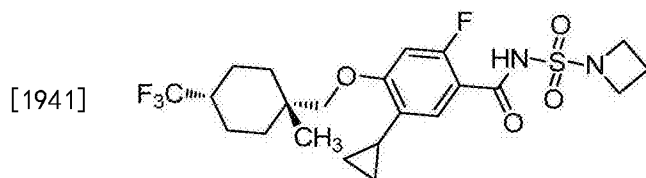
[1936] 顺式-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



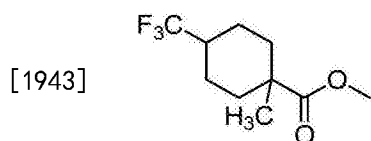
[1938] 根据实施例218步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将反式-4-((5-氯金刚烷-2-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为顺式-5-环丙基-2-氟-4-((4-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.11g, 79%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.14 (brs, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 8H), 1.13-1.09 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H); MS (ES+) m/z 464.1 (M+1); MS (ES-) m/z 462.2 (M-1)。

[1939] 实施例255

[1940] 顺式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

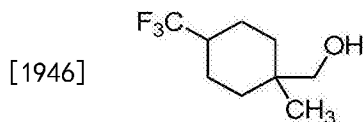


[1942] 步骤1.1-甲基-4-(三氟甲基)环己烷甲酸甲基酯的制备



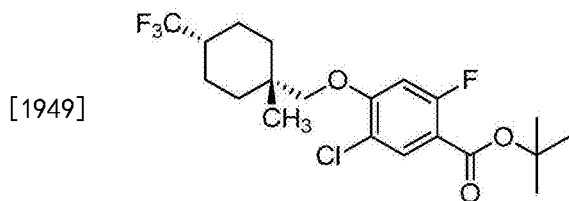
[1944] 于 0°C 向二异丙基胺 (22.0mL, 124.0mmol) 在四氢呋喃 (60mL) 中的溶液添加n-BuLi (2.0M溶液, 在己烷中, 59.0mL, 95.0mmol) 且反应混合物在相同温度下搅拌20分钟然后冷却至 -78°C 。于 -78°C 滴加4-(三氟甲基)环己烷甲酸甲基酯 (10.0g, 48.0mmol) (在四氢呋喃 (60mL) 中)。反应混合物在相同温度搅拌2小时且然后滴加纯的甲基碘 (4.5mL, 72.0mmol)。于 -78°C 搅拌1小时后, 反应混合物温热至环境温度并搅拌16小时, 然后于 0°C 以25%氯化铵水溶液 (100mL) 淬灭并以乙酸乙酯萃取。有机层以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩得到标题化合物 (11.2g, 99%), 为棕色油状物: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.70 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.42-1.08 (m, 7H)。

[1945] 步骤2. (1-甲基-4-(三氟甲基)环己基) 甲醇的制备



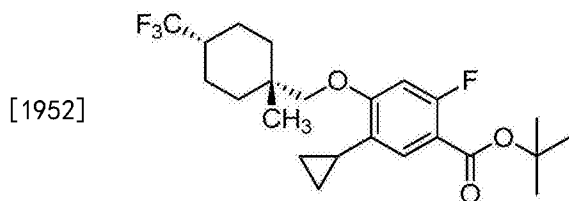
[1947] 于0℃向1-甲基-4-(三氟甲基)环己烷甲酸酯(11.0g,49.00mmol)在四氢呋喃(600mL)中的溶液缓慢添加硼氢化锂溶液(4.0M在四氢呋喃中,37.0mL,147.00mmol)和甲醇(6.0mL,147.00mmol)。在于0℃搅拌15分钟,反应混合物在环境温度搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃并以25%氯化铵水溶液(100mL)淬灭,并以乙酸乙酯萃取。合并的有机层以盐水洗涤;经无水硫酸镁干燥;过滤并真空浓缩。通过柱色谱纯化(0至5%梯度的乙酸乙酯/己烷)剩余物得到标题化合物(6.80g,72%)为无色油状物:¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ3.51(s,2H),2.02-1.91(m,1H),1.75-1.72(m,4H),1.49-1.35(m,3H),1.19-1.09(m,2H),0.94(s,3H)。

[1948] 步骤3.顺式-5-氯-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



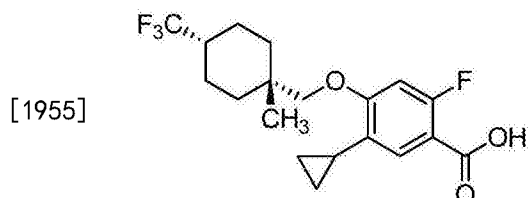
[1950] 根据实施例226步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(4,4-二氟金刚烷-1-基)甲醇替换为(1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)-甲醇,得到标题化合物(6.20g,95%),为无色油状物:¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.88(d,J=7.7Hz,1H),6.65(d,J=12.0Hz,1H),3.85(s,2H),1.96-1.93(m,2H),1.85-1.79(m,2H),1.58(s,9H),1.53-1.39(m,3H),1.34-1.23(m,2H),1.11(s,3H)。

[1951] 步骤4.顺式-5-氯-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



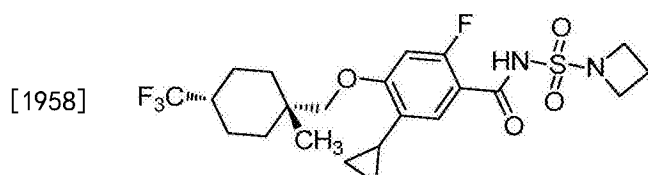
[1953] 根据实施例226步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为顺式-5-氯-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物(1.66g,96%),为浅黄色油状物:¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.42(d,J=8.4Hz,1H),6.53(d,J=12.6Hz,1H),3.81(s,2H),2.00-1.95(m,3H),1.84-1.79(m,2H),1.57(s,9H),1.55-1.41(m,2H),1.33-1.22(m,2H),1.11(s,3H),0.91-0.85(m,2H),0.64-0.59(m,2H)。

[1954] 步骤5.顺式-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸的制备



[1956] 根据实施例226步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为顺式-5-氯-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为浅黄色粘性固体(1.30g,81%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 12.84(s,1H),7.33(d,J=8.5Hz,1H),7.02(d,J=13.2Hz,1H),3.92(s,2H),2.26-2.20(m,1H),2.04-1.95(m,1H),1.87-1.83(m,2H),1.72-1.67(m,2H),1.54-1.41(m,2H),1.34-1.23(m,2H),1.05(s,3H),0.91-0.85(m,2H),0.60-0.55(m,2H);MS(ES⁻)m/z 373.2(M-1)。

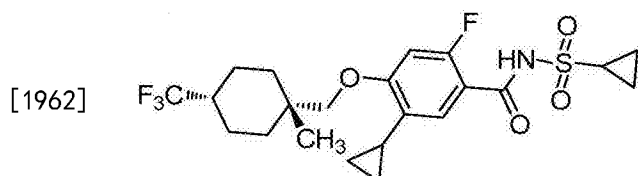
[1957] 步骤6.顺式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺的制备



[1959] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸替换为顺式-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸,得到标题化合物(0.13g,64%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.60(s,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.09(d,J=13.0Hz,1H),4.04(t,J=7.7Hz,4H),3.93(s,2H),2.31-2.11(m,3H),2.06-1.97(m,1H),1.88-1.83(m,2H),1.73-1.68(m,2H),1.54-1.41(m,2H),1.35-1.25(m,2H),1.06(s,3H),0.92-0.86(m,2H),0.70-0.64(m,2H);MS(ES⁺)m/z 493.2(M+1);MS(ES⁻)m/z 491.3(M-1)。

[1960] 实施例256

[1961] 顺式-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

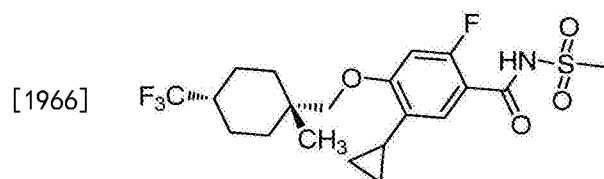


[1963] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸替换为顺式-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.11g,61%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.82(s,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.09(d,J=13.1Hz,1H),3.93(s,2H),3.12-3.03(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.05-1.96(m,1H),1.87-1.83(m,2H),1.73-1.68(m,2H),1.54-1.41(m,2H),1.34-1.24(m,2H),1.13-1.08(m,4H),1.05(s,3H),0.92-0.85(m,2H),0.69-0.63(m,2H);MS(ES⁺)m/z

478.1 (M+1); MS (ES-) m/z 476.2 (M-1)。

[1964] 实施例257

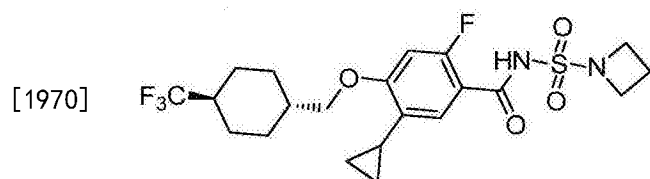
[1965] 顺式-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[1967] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸替换为顺式-5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物(0.11g,58%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.89 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H); MS (ES+) m/z 452.1 (M+1); MS (ES-) m/z 450.2 (M-1)。

[1968] 实施例258

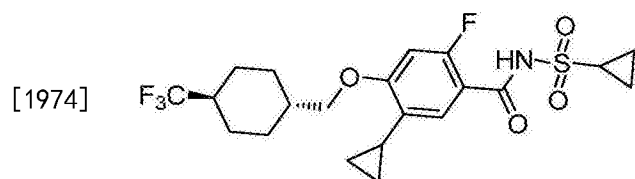
[1969] 反式-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[1971] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸替换为反式-5-环丙基-2-氟-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸,得到标题化合物(0.15g,78%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.61 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.04 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.92 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.30-1.78 (m, 8H), 1.38-1.12 (m, 5H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 479.1 (M+1); MS (ES-) m/z 477.2 (M-1)。

[1972] 实施例259

[1973] 反式-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((4-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

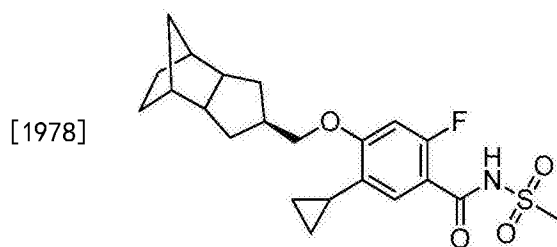


[1975] 根据实施例226步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-4-((4,4-二氟金刚烷-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸替换为反式-5-环丙基-2-氟-4-((4-(三氟甲基)环己

基)-甲氧基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.15g,81%),为无色固体: $^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6) δ 11.82(s,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.96(d,J=13.0Hz,1H),3.92(d,J=6.0Hz,2H),3.12-3.03(m,1H),2.08-1.78(m,6H),1.38-1.10(m,9H),0.93-0.87(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 464.1(M+1);MS(ES-)m/z 462.2(M-1)。

[1976] 实施例260

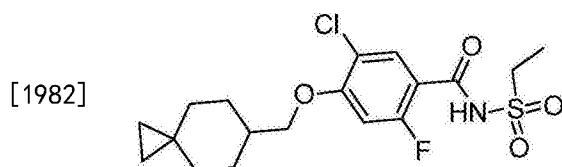
[1977] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((2s,3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-亚甲基茛-2-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



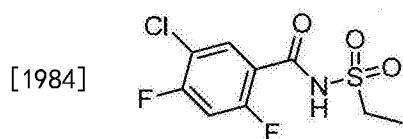
[1979] 根据实施例49中描述的方法并且采取所需的变化将4-((金刚烷-2-基氧基)甲基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺替换为5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(((2s,3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-亚甲基茛-2-基)甲氧基)苯甲酰胺,得到标题化合物(0.06g,59%),为无色固体: $^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6) δ 11.88(s,1H),7.15-7.12(m,1H),6.96-6.90(m,1H),3.95-3.79(m,2H),3.32(s,3H),2.43-2.36(m,2H),2.18-1.96(m,4H),1.70-1.23(m,9H),1.06-0.99(m,1H),0.90-0.87(m,2H),0.70-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z 422.2(M+1);MS(ES-)m/z 420.3(M-1)。

[1980] 实施例261

[1981] 5-氯-N-(乙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

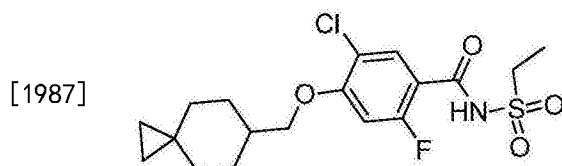


[1983] 步骤1.5-氯-N-(乙基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺的制备



[1985] 根据实施例209步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将环丙烷磺酰胺替换为乙烷磺酰胺,得到标题化合物(3.8g,70%),为无色固体:MS(ES+)m/z 284.0,286.0(M+1)。

[1986] 步骤2.5-氯-N-(乙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成



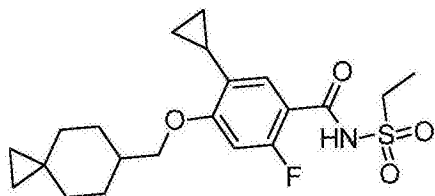
[1988] 根据实施例8中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟-N-(甲基磺酰基)

基) 苯甲酰胺替换为5-氯-N-(乙基磺酰基)-2,4-二氟苯甲酰胺以及将金刚烷-1-基甲醇替换为螺[2.5]辛-6-基甲醇,得到标题化合物,为无色固体(0.378g,46%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.59-8.47(m,1H),8.13-8.05(m,1H),6.75-6.66(m,1H),3.97-3.86(m,2H),3.66-3.55(m,2H),2.02-1.72(m,5H),1.48-1.40(m,3H),1.35-1.22(m,2H),1.01-0.89(m,2H),0.37-0.15(m,4H);MS(ES+)m/z 404.1,406.1(M+1)。

[1989] 实施例262

[1990] 5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺的合成

[1991]

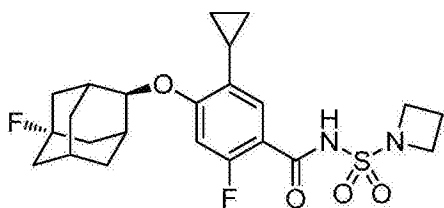


[1992] 5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)苯甲酰胺(0.055g, 0.14mmol)、环丙基硼酸(0.036g,0.41mmol)和磷酸钾(0.297g,1.40mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的混合物以氮气冲洗10分钟。添加三环己基膦四氟硼酸盐(0.031g,0.084mmol)和乙酸钡(0.0095g,0.042mmol)且反应混合物在微波辐射于150℃加热1小时。将混合物冷却至环境温度,以乙酸乙酯(100mL)和1M盐酸水溶液(20mL)稀释。分离各层且水层以乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(100mL),在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(0-70%)的梯度纯化剩余物得到标题化合物(0.036g,63%),为无色固体:(0.036g,63%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.61-8.50(m,1H),7.60-7.51(m,1H),6.63-6.54(m,1H),3.93-3.83(m,2H),3.67-3.51(m,2H),2.14-1.98(m,1H),1.99-1.72(m,5H),1.50-1.40(m,3H),1.37-1.22(m,2H),1.02-0.88(m,4H),0.72-0.60(m,2H),0.38-0.15(m,4H);MS(ES+)m/z 410.2(M+1)。

[1993] 实施例263

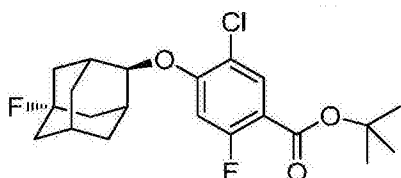
[1994] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成

[1995]



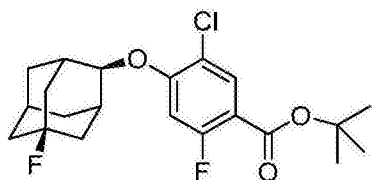
[1996] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯

[1997]



[1998] 和5-氯-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

[1999]

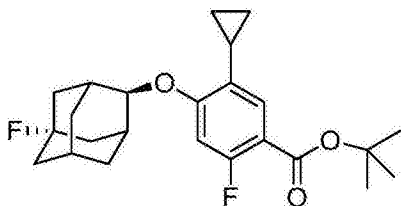


[2000] 根据实施例178步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(4,4-二氟-1-甲基环己基)甲醇替换为5-氟金刚烷-2-醇(J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 1598),粗产物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(0-5%)的梯度纯化得到两个非对映异构体。第一级分,5-氯-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯(1.44g, 19%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.92-7.86 (m, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.20-1.92 (m, 8H), 1.60-1.56 (m, 9H), 1.52-1.39 (m, 2H); MS (ES+) m/z 399.1, 401.2 (M+1);

[2001] 第二级分,5-氯-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.81g, 11%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.93-7.86 (m, 1H), 6.67-6.59 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.44-2.21 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.87-1.62 (m, 6H), 1.60-1.56 (m, 9H); MS (ES+) m/z 399.2 (M+1)。

[2002] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

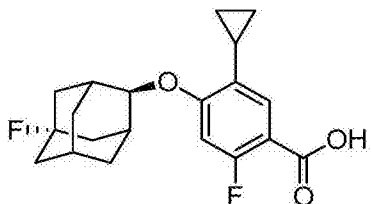
[2003]



[2004] 根据实施例158步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(1.43g, 100%); MS (ES+) m/z 427.1 (M+23)。

[2005] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸的制备

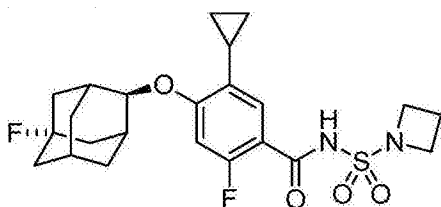
[2006]



[2007] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(1.01g, 89%); MS (ES+) m/z 349.1 (M+1)。

[2008] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的制备

[2009]

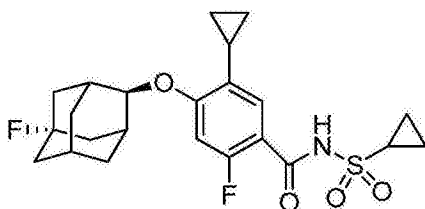


[2010] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.149g, 51%),为无色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.72-8.58 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 4H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.17-1.93 (m, 9H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.75-0.61 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 467.1 (M+1)。

[2011] 实施例264

[2012] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成

[2013]

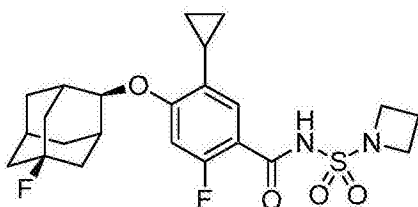


[2014] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.149g, 52%),为无色油状物:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.75-8.60 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 6.60-6.47 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.17-1.91 (m, 9H), 1.63-1.41 (m, 4H), 1.21-1.07 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H), 0.73-0.60 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 452.1 (M+1)。

[2015] 实施例265

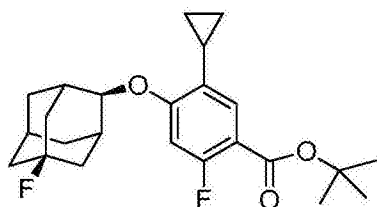
[2016] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的合成

[2017]



[2018] 步骤1.5-环丙基-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

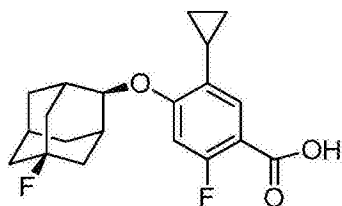
[2019]



[2020] 根据实施例158步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2-氟-4-((1-(三氟甲基)环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.28g,34%);MS(ES+)m/z 405.2(M+1)。

[2021] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸的制备

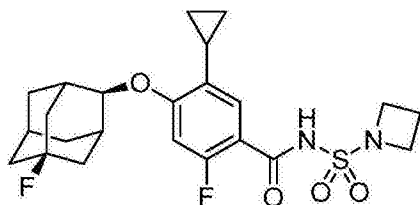
[2022]



[2023] 根据实施例158步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.200g,83%);MS(ES+)m/z 349.1(M+1)。

[2024] 步骤3.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((顺式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺的制备

[2025]

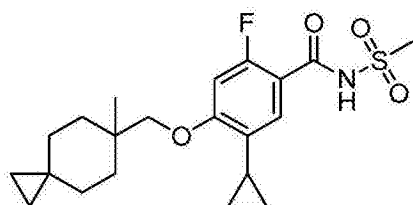


[2026] 根据实施例158步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((1-(三氟甲基)-环己基)甲氧基)-苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((反式-5-氟金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.137g,52%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.71-8.55(m,1H),7.69-7.59(m,1H),6.63-6.49(m,1H),4.40-4.31(m,1H),4.32-4.18(m,4H),2.62-2.48(m,2H),2.39-2.19(m,5H),2.15-2.01(m,1H),1.98-1.89(m,2H),1.89-1.66(m,6H),1.04-0.90(m,2H),0.72-0.61(m,2H);MS(ES+)m/z 467.1(M+1)。

[2027] 实施例266

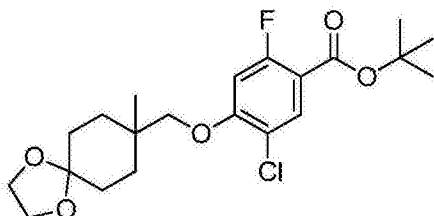
[2028] 5-环丙基-2-氟-4-((6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2029]



[2030] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

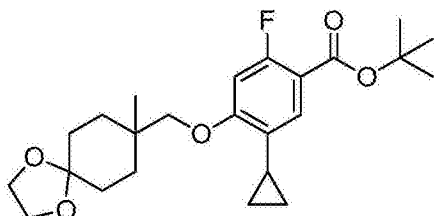
[2031]



[2032] 向(8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲醇(4.30g,23mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(10.66g,30mmol)在无水二甲基亚砜(37mL)中的溶液添加碳酸铯(14.99g,46mmol)。将反应混合物加热至70℃并搅拌4天。在此时,HPLC和TLC分析表明有剩余的原料,但是反应不再继续进行。将反应混合物冷却至环境温度,通过硅藻土垫过滤并以乙酸乙酯(100mL)淋洗。滤液以1N盐酸水溶液(100mL)洗涤。分离有机层,以盐水洗涤(40mL),在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(0%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物(5.13g,54%)为无色油状物:MS(ES+)m/z 359.1(M-55)。

[2033] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

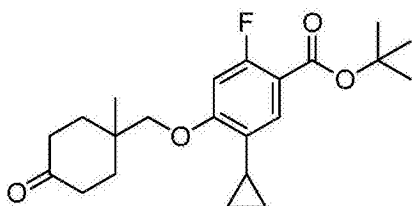
[2034]



[2035] 向5-氯-2-氟-4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(3.09g,7.45mmol)、环丙基硼酸(0.96g,11.17mmol)、磷酸钾(7.12g,33.53mmol)和三环己基磷四氟硼酸盐(0.28g,0.75mmol)在甲苯(50mL)和水(2.5mL)中的溶液。所得悬浮液以氩气冲洗15分钟,然后添加乙酸钯(0.083g,0.37mmol)。反应混合物于100℃加热18小时且然后冷却至环境温度;通过硅藻土垫过滤并以乙酸乙酯淋洗。滤液以额外的水(20mL)稀释。分离有机层,以盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物通过硅胶塞(100%乙酸乙酯)过滤得到标题化合物(2.59g,83%),为无色油状物:MS(ES+)m/z365.2(M-55)。

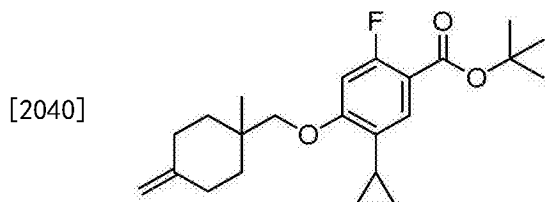
[2036] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-氧代环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

[2037]



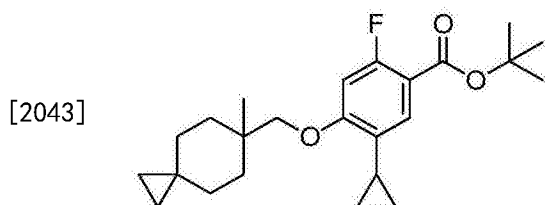
[2038] 向5-环丙基-2-氟-4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(2.59g,6.16mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(4.3mL)中的溶液添加三氟乙酸(2.2mL,27.72mmol)。反应混合物在环境温度搅拌18小时。反应以2M氢氧化钠水溶液(5mL)淬灭,然后以饱和碳酸氢钠(20mL)和乙酸乙酯(50mL)稀释。分离水层并以乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机物在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至15%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(2.09g,90%),为无色油状物:MS (ES+) m/z 321.2 (M-55)。

[2039] 步骤4.5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-亚甲基环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



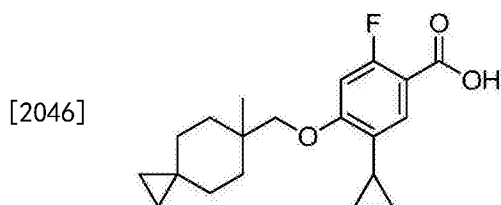
[2041] 向甲基三苯基溴化磷(1.44g,4.02mmol)在四氢呋喃(12mL)中的冷却(-20℃)的悬浮液中添加六甲基二硅基氨基锂(1M在四氢呋喃中的溶液,4.0mL,4.00mmol)。90分钟后,添加5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-氧代环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(1.00g,2.68mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液。反应混合物缓慢地温热至环境温度并搅拌12小时。反应以饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭并以乙酸乙酯(100mL)稀释。分离水层并以乙酸乙酯(3x 30mL)萃取。合并的有机物以盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至5%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.83g,82%),为无色油状物:MS (ES+) m/z 319.1 (M-55)。

[2042] 步骤5.5-环丙基-2-氟-4-((6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



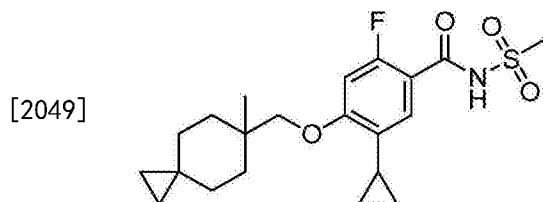
[2044] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-亚甲基环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.30g,0.804mmol)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的冷却的(0℃)溶液添加氯碘甲烷(0.21mL,2.65mmol),接着添加二乙基锌(1M溶液在己烷中,1.33mL,1.33mmol)。反应混合物于0℃搅拌2小时并然后以1N盐酸水溶液淬灭。分离水层并以二氯甲烷(3x 30mL)萃取。合并的有机物在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至5%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.29g,93%),为无色油状物:MS (ES+) m/z 333.2 (M-55)。

[2045] 步骤6.5-环丙基-2-氟-4-((6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)苯甲酸的制备



[2047] 向5-环丙基-2-氟-4-((6-叔丁基甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.277g, 0.713mmol)和苯甲醚(0.11mL, 1.07mmol)在二氯甲烷(3mL)中的冷却(0℃)的溶液添加三氟乙酸(0.75mL, 9.61mmol)。反应混合物于0℃搅拌4小时,然后以水(5mL)淬灭。反应以二氯甲烷(20mL)稀释并以水(4x10mL)洗涤直到最后的洗液呈中性,通过pH试纸监控。有机层在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩得到标题化合物(0.213g, 90%),为白色固体:MS (ES-)m/z 331.3 (M-1)。

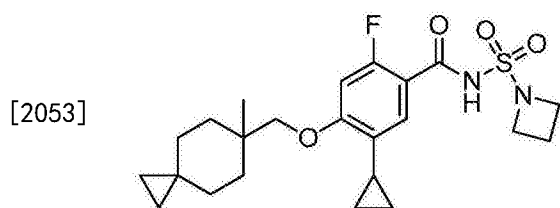
[2048] 步骤7.5-环丙基-2-氟-4-((6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[2050] 向5-环丙基-2-氟-4-((6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)苯甲酸(0.085g, 0.256mmol)在二氯甲烷(7mL)中的搅拌溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.076g, 0.384mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.072g, 0.589mmol)。反应混合物在环境温度搅拌10分钟;添加甲磺酰胺(0.039g, 0.41mmol)并在环境温度继续搅拌17小时。反应混合物经浓缩,并以乙酸乙酯(20mL)稀释并以5%盐酸水溶液(10mL)洗涤。分离有机层并且并以水和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化(0%至30%乙酸乙酯/己烷)剩余物得到标题化合物(0.058g, 55%),为白色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=14.6Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.69-1.42 (m, 6H), 1.29-1.02 (m, 5H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.31-0.16 (m, 4H); MS (ES-)m/z 408.3 (M-1)。

[2051] 实施例267

[2052] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

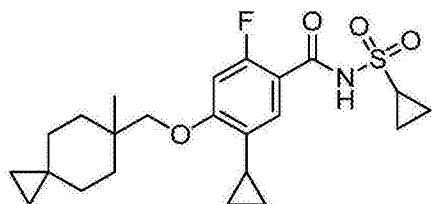


[2054] 根据实施例266步骤7中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.074g, 39%),为白色固体:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.58 (d, J=14.5Hz, 1H), 4.23 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.67-1.40 (m, 6H), 1.26-1.03 (m, 5H), 0.98-0.79 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.30-0.16 (m, 4H); MS (ES-)m/z 449.3 (M-1)。

[2055] 实施例268

[2056] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[2057]

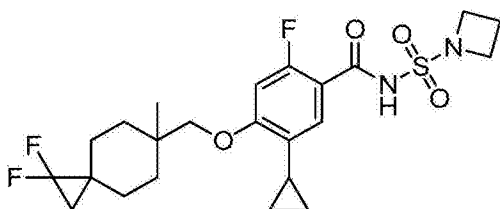


[2058] 根据实施例266步骤7中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.046g,41%),为白色固体:¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.68(d,J=16.3Hz,1H),7.60(d,J=9.1Hz,1H),6.57(d,J=14.5Hz,1H),3.74(s,2H),3.14-3.04(m,1H),2.07-1.93(m,1H),1.67-1.38(m,7H),1.26-1.00(m,7H),0.96-0.77(m,3H),0.67-0.60(m,2H),0.30-0.16(m,4H);MS(ES⁻)m/z 434.3(M-1)。

[2059] 实施例269

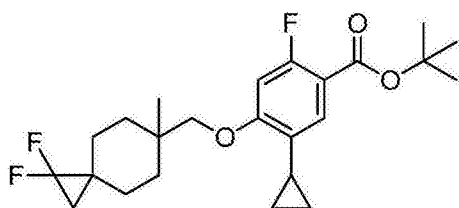
[2060] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1,1-二氟-6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2061]



[2062] 步骤1.5-环丙基-4-((1,1-二氟-6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

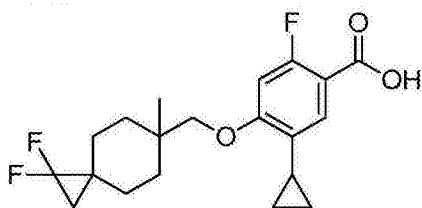
[2063]



[2064] 向装填有5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-亚甲基环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.475g,1.27mmol)和四氢呋喃(4mL)的10mL微波试管添加三甲基(三氟甲基)硅烷(0.375mL,2.54mmol)和碘化钠(0.42g,2.79mmol)。于115℃加热反应混合物1小时。在冷却至环境后,添加额外的三甲基(三氟甲基)硅烷(0.375mL,2.54mmol)和碘化钠(0.42mg,2.79mmol)。于115℃再加热反应1小时。在冷却至环境后,反应混合物以乙酸乙酯(30mL)稀释并以水洗涤。分离水层并以乙酸乙酯(3x 30mL)萃取。合并的有机物在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。剩余物通过柱色谱纯化(0%至5%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.426g,79%)为无色油状物:MS(ES⁺)m/z 369.1(M-55)。

[2065] 步骤2.5-环丙基-4-((1,1-二氟-6-甲基螺[2.5]-辛-6-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

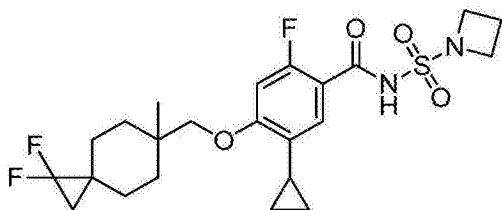
[2066]



[2067] 在5-环丙基-4-((1,1-二氟-6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.426g,1.00mmol)和苯甲醚(0.155mL,1.50mmol)在二氯甲烷(4.5mL)中的冷却(0℃)的溶液中添加三氟乙酸(1.06mL,13.5mmol)。反应混合物于0℃搅拌3小时,然后以水(5mL)淬灭。反应以二氯甲烷(20mL)稀释并以水(4x 10mL)洗涤直到最后的洗液为中性(通过pH试纸监控)。有机层在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩得到标题化合物(0.353g,95%),为白色固体:MS(ES-)m/z 367.3(M-1)。

[2068] 步骤3.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1,1-二氟-6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

[2069]

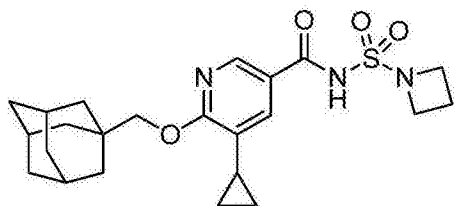


[2070] 向5-环丙基-4-((1,1-二氟-6-甲基螺[2.5]辛-6-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(0.039g,0.106mmol)在二氯甲烷(3mL)中的搅拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(0.031g,0.159mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.030g,0.244mmol)。反应在环境温度搅拌10分钟,添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.023g,0.17mmol)并且环境温度继续搅拌17小时。反应经浓缩,以乙酸乙酯(10mL)稀释并以5%盐酸水溶液(5mL)洗涤。有机层经分离,以水和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化(0%至30%乙酸乙酯/己烷)剩余物得到标题化合物(0.043g,83%),为白色固体[顺式/反式非对映异构体的混合物]:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) [第二非对映异构体的峰为斜体] δ8.64(d,J=16.5Hz,1H),7.63(d,J=9.1Hz,1H),6.58[6.56](d,J=14.0Hz,1H),4.24(t,J=7.7Hz,4H),3.77[3.72](s,2H),2.32-2.19(m,2H),2.06-1.94(m,1H),1.82-1.37(m,6H),1.29-1.10(m,5H),1.08-0.83(m,4H),0.70-0.60(m,2H);MS(ES-)m/z 485.3(M-1)。

[2071] 实施例270

[2072] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基烟酰胺的合成

[2073]

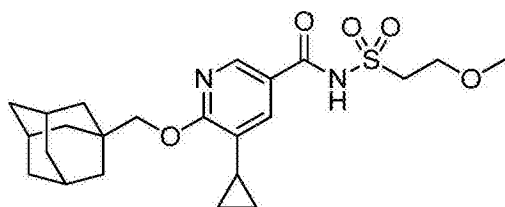


[2074] 根据实施例150步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将甲基磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.03g,6%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.79(br s,1H),8.49(d,J=2.4Hz,1H),7.74(d,J=2.4Hz,1H),4.02(t,J=7.6Hz,4H),3.94(s,2H),2.17-2.07(m,2H),2.06-1.99(m,1H),1.98-1.91(m,3H),1.73-1.58(m,12H),0.99-0.90(m,2H),0.78-0.72(m,2H);MS(ES+)m/z 446.2(M+1)。

[2075] 实施例271

[2076] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-((2-甲氧基乙基)-磺酰基)烟酰胺的合成

[2077]

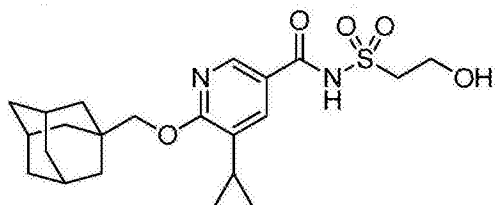


[2078] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸(0.24g,0.73mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(0.35g,1.83mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.22g,1.83mmol)和2-甲氧基乙烷磺酰胺(0.13g,0.95mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在环境温度搅拌3天。反应混合物以乙酸乙酯(50mL)稀释,以1M盐酸水溶液(2x 30mL)、盐水(30mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(3:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))纯化得到标题化合物(0.25g,76%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.97(br s,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),7.70(d,J=2.3Hz,1H),3.93(s,2H),3.75-3.65(m,4H),3.14(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.98-1.91(m,3H),1.73-1.58(m,12H)0.99-0.91(m,2H),0.76-0.70(m,2H);MS(ES+)m/z 449.2(M+1)。

[2079] 实施例272

[2080] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-((2-羟基乙基)磺酰基)烟酰胺的合成

[2081]

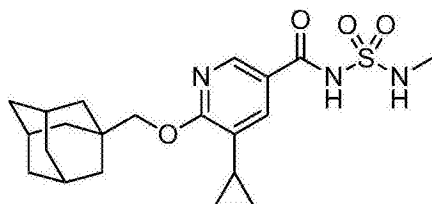


[2082] 在氮气下6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)烟酰胺(0.19g,0.42mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的溶液于0℃以三溴化硼(0.079mL,0.84mmol)处理。搅拌该反应混合物25分钟并且然后以乙酸乙酯(50mL)稀释。混合物以1M盐酸水溶液(2x 30mL)、盐水(30mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩得到标题化合物(0.18g,定量):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.91(br s,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),7.70(d,J=2.3Hz,1H),4.95(br s,1H),3.93(s,2H),3.80-3.73(m,2H),3.65-3.58(m,2H),2.07-1.98(m,1H),1.98-1.90(m,3H),1.73-1.57(m,12H),0.98-0.90(m,2H),0.76-0.70(m,2H);MS(ES+)m/z 435.2(M+1)。

[2083] 实施例273

[2084] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-(N-甲基氨磺酰基)烟酰胺的合成

[2085]

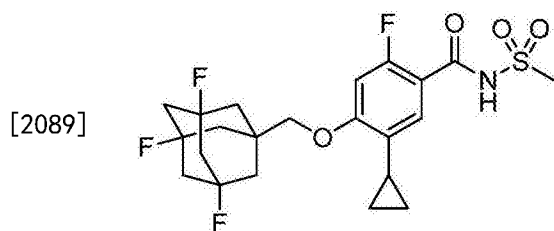


[2086] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸叔丁基酯(0.50g,1.30mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液以三氟乙酸(5.0mL)处理。搅拌所得反应混合物30分钟且然后真空浓缩。剩余物以甲醇(20mL)处理并真空浓缩。剩余物溶解在无水四氢呋喃(20mL)中,以羰基二咪唑(0.42g,2.60mmol)处理并在氮气下回流30分钟。将反应混合物冷却至环境温度并添加(甲

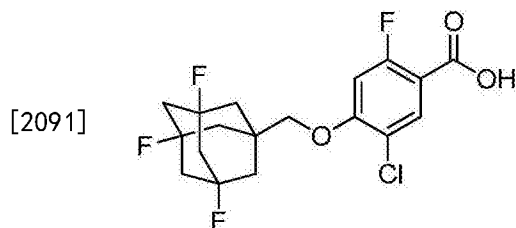
基氨磺酰基)胺(0.43g,3.90mmol)和1,8-二氮杂双环十一-7-烯(0.58mL,3.90mmol)。反应混合物在氮气下回流30分钟。将反应混合物冷却至环境温度,以乙酸乙酯(50mL)稀释,以1M盐酸水溶液(2x 30mL)和盐水(30mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物(0.12g,22%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.65(br s,1H),8.46(d,J=2.3Hz,1H),7.73(d,J=2.3Hz,1H),7.58-7.51(m,1H),3.92(s,2H),2.52-2.48(m,3H),2.07-1.98(m,1H),1.97-1.90(m,3H),1.72-1.55(m,12H),0.98-0.90(m,2H),0.77-0.70(m,2H);MS(ES+)m/z 420.2(M+1)。

[2087] 实施例274

[2088] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

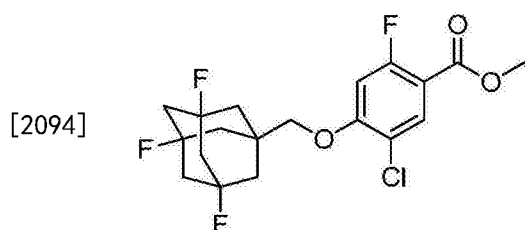


[2090] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸的制备



[2092] (3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲醇(1.37g,6.22mmol)和叔丁醇钾(0.91g,8.09mmol)在无水二甲基亚砜(20mL)中的混合物在氮气下搅拌20分钟。反应混合物以5-氯-2,4-二氟苯甲酸(1.20g,6.22mmol)和叔丁醇钾(0.70g,6.22mmol)在无水二甲基亚砜(10mL)中的混合物(其已搅拌10分钟)处理。所得反应混合物在氮气下在环境温度搅拌20小时,以乙酸乙酯(120mL)、水(20mL)和1M盐酸水溶液(50mL)稀释。分离的有机层以1M盐酸水溶液(50mL)和盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))纯化得到标题化合物(0.98g,40%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ13.13(br s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.18(d,J=12.6Hz,1H),4.00(s,2H),2.25-2.14(m,3H),2.06-1.96(m,3H),1.81-1.73(m,6H);MS(ES-)m/z 391.2,393.2(M-1)。

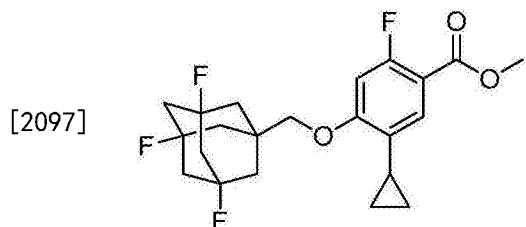
[2093] 步骤2.5-氯-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)-甲氧基)苯甲酸甲基酯的制备



[2095] 根据实施例150步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧

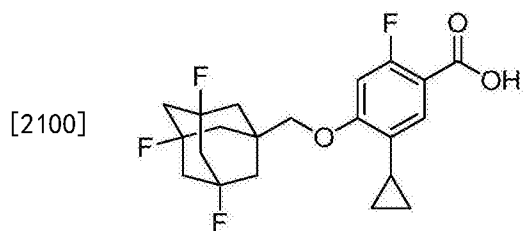
基)-5-氯烟酸替换为5-氯-2-氟-4-((-3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.90g,定量):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.96(d,J=7.5Hz,1H),6.62(d,J=12.0Hz,1H),3.88(s,3H),3.83(s,2H),2.24-2.05(m,6H),1.87-1.78(m,6H);MS(ES+)m/z 407.3,409.1(M+1)。

[2096] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸甲基酯的制备



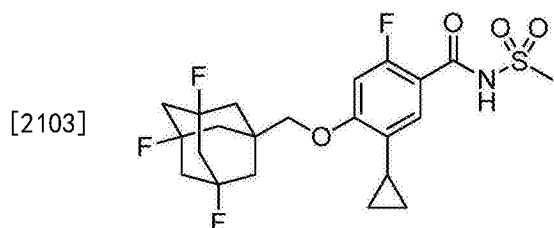
[2098] 根据实施例150步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯烟酸甲基酯替换为5-氯-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸甲基酯。通过硅胶柱色谱纯化(10:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物,为无色固体(0.57g,62%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.49(d,J=8.2Hz,1H),6.51(d,J=12.6Hz,1H),3.87(s,3H),3.81(s,2H),2.24-2.14(m,3H),2.14-2.04(m,3H),1.99-1.88(m,1H),1.86-1.79(m,6H),0.96-0.88(m,2H),0.66-0.58(m,2H);MS(ES+)m/z 413.2(M+1)。

[2099] 步骤4.5-环丙基-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸的制备



[2101] 根据实施例150步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸甲基酯替换为5-环丙基-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.48g,定量):MS(ES-)m/z 397.2(M-1)。

[2102] 步骤5.5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

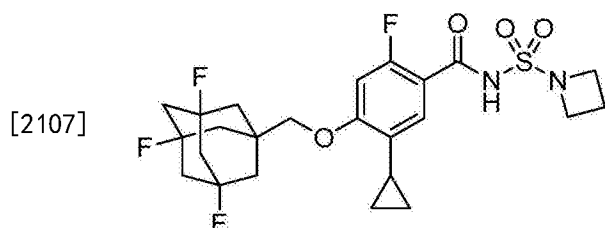


[2104] 根据实施例150步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸。通过硅胶柱色谱纯化(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v)),得到标题化合物,为无色固体(0.14g,61%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.90(br s,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),6.94(d,J=12.9Hz,1H),3.93(s,2H),3.31(s,3H),2.25-2.14(m,3H),2.10-1.98(m,4H),1.83-1.75

(m, 6H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 474.2 (M-1)。

[2105] 实施例275

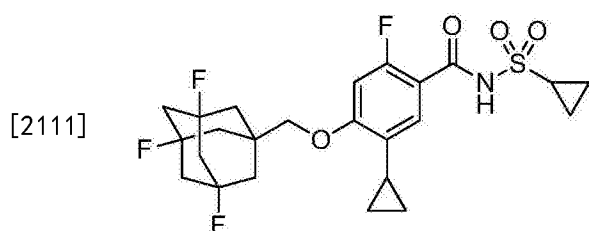
[2106] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



[2108] 根据实施例150步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸以及将甲基磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.10g, 47%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (br s, 1H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.94 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.01 (t, J=7.6Hz, 4H), 3.93 (s, 2H), 2.25-1.99 (m, 9H), 1.80 (s, 6H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 515.1 (M-1)。

[2109] 实施例276

[2110] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

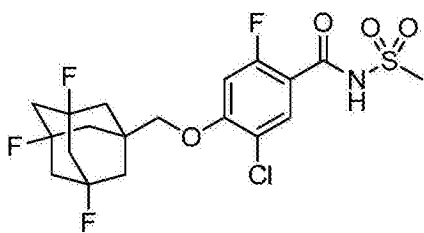


[2112] 根据实施例150步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸并将甲基磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.10g, 79%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (br s, 1H), 7.12 (d, J=8.33Hz, 1H), 6.94 (d, J=12.86Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 6H), 1.12-1.01 (m, 4H), 0.93-0.84 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 502.1 (M+1)。

[2113] 实施例277

[2114] 5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[2115]

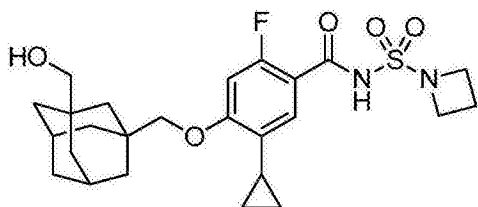


[2116] 根据实施例150步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-氯-2-氟-4-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸并将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为甲基磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.035g,28%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.10(br s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.20(d,J=12.28Hz,1H),4.00(s,2H),3.22(s,3H),2.26-2.15(m,3H),2.07-1.97(m,3H),1.82-1.74(m,6H);MS(ES-) m/z468.21,470.20(M-1)。

[2117] 实施例278

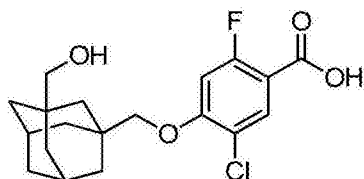
[2118] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[2119]



[2120] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸的制备

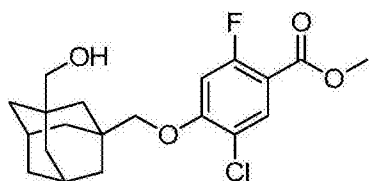
[2121]



[2122] 根据实施例274步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲醇替换为金刚烷-1,3-二基二甲醇。通过硅胶柱色谱纯化(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(3.53g,42%);MS(ES-) m/z 367.2,369.2(M-1)。

[2123] 步骤2.5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸甲基酯的制备

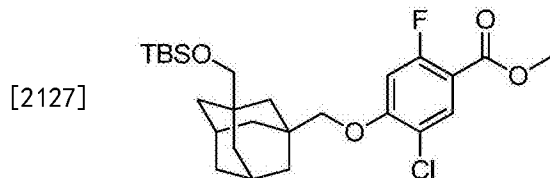
[2124]



[2125] 5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸(3.53g,9.57mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.23g,1.90mmol)和甲醇(3.87mL,95.70mmol)在无水二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液在氮气下以1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(3.67g,19.10mmol)处理。在环境温度搅拌该反应混合物24小时;以乙酸乙酯(200mL)稀释并以水(100mL)、饱和氯化铵(100mL)和盐水(100mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过硅

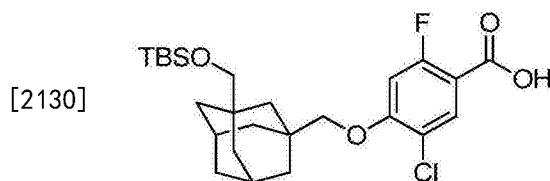
胶柱色谱(3:1己烷:乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(0.65g,18%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.90(d,J=7.9Hz,1H),6.59(d,J=12.6Hz,1H),3.85(s,3H),3.56(s,2H),3.23(s,2H),2.11(br s,1H),1.74-1.40(m,14H);MS(ES+)m/z 383.1,385.1(M+1)。

[2126] 步骤3.4-((3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-金刚烷-1-基)-甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸甲基酯的制备



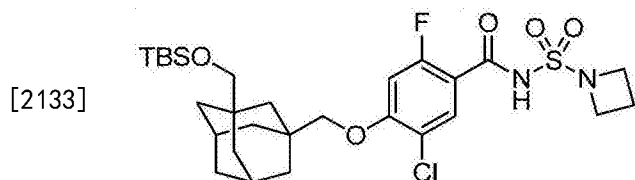
[2128] 5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酸甲基酯(0.83g,2.17mmol)、叔丁基氯二甲基硅烷(0.36g,2.39mmol)和咪唑(0.74g,10.90mmol)在无水二甲基甲酰胺(12mL)中的溶液于环境温度在氮气下搅拌16小时。反应混合物以乙酸乙酯(100mL)稀释,以水(50mL)、饱和氯化铵(2x 50mL)和盐水(2x 50mL)洗涤;以无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(8:1己烷:乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(1.10g,定量):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.93(d,J=7.6Hz,1H),6.62(d,J=12.1Hz,1H),3.87(s,3H),3.58(s,2H),3.17(s,2H),2.13-2.05(m,2H),1.69-1.58(m,6H),1.49-1.36(m,6H),0.87(s,9H),-0.01(s,6H);MS(ES+)m/z 497.1,499.1(M+1)。

[2129] 步骤4.4-((3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备



[2131] 根据实施例150步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸甲基酯替换为4-((3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色固体(1.02g,94%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.03(br s,1H),7.79(d,J=7.7Hz,1H),7.12(d,J=12.7Hz,1H),3.70(s,2H),3.12(s,2H),2.05-1.96(m,2H),1.63-1.42(m,6H),1.41-1.27(m,6H),0.81(s,9H),-0.05(s,6H);MS(ES+)m/z 483.1,485.1(M+1)。

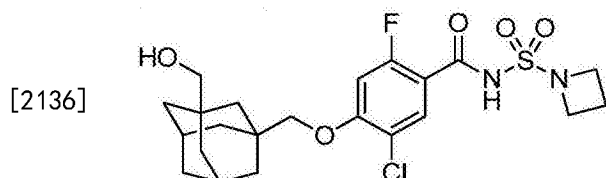
[2132] 步骤5.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基)甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺的制备



[2134] 根据实施例150步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-((3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将甲基磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺。通过硅胶柱色谱

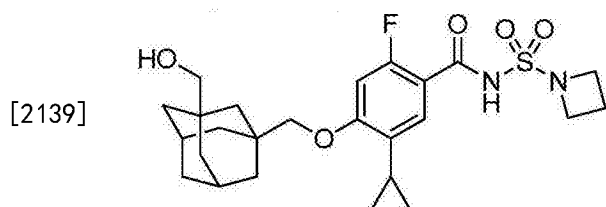
纯化(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.82g,65%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.78(br s,1H),7.73(d,J=7.5Hz,1H),7.20(d,J=12.4Hz,1H),4.02(t,J=7.7Hz,4H),3.72(s,2H),3.15(s,2H),2.14(p,J=7.7Hz,2H),2.06-1.98(m,2H),1.62-1.46(m,6H),1.43-1.33(m,6H),0.83(s,9H),-0.03(s,6H);MS(ES+)m/z 601.1,603.1(M+1)。

[2135] 步骤6.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的制备



[2137] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺(0.82g,1.36mmol)在无水四氢呋喃(24mL)中的溶液以四丁基氟化铵(1.0M在四氢呋喃中的溶液,4.1mL,4.1mmol)在氮气下处理。搅拌所得反应混合物18小时;以乙酸乙酯(80mL)稀释,以1M盐酸水溶液和盐水(80mL,v/v 1:1)和盐水(2x 50mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱纯化(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物(0.51g,77%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.78(br s,1H),7.74(d,J=7.6Hz,1H),7.20(d,J=12.5Hz,1H),4.36(br s,1H),4.02(t,J=7.7Hz,4H),3.72(s,2H),2.99(s,2H),2.14(p,J=7.7Hz,2H),2.06-1.99(m,2H),1.62-1.46(m,6H),1.44-1.30(m,6H);MS(ES+)m/z 486.9,488.9(M+1)。

[2138] 步骤7.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

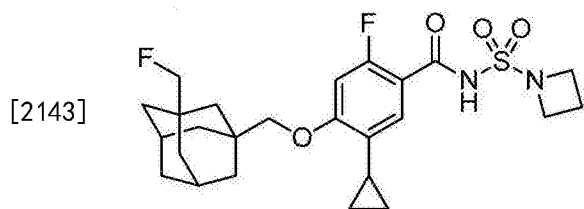


[2140] 向N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺(0.51g,1.04mmol)、环丙基硼酸(0.89g,10.4mmol)、三环己基膦四氟硼酸盐(0.23g,0.62mmol)、磷酸钾(三碱式,1.10g,5.20mmol)、水(3.0mL)和四氢呋喃(3.0mL)在甲苯(15mL)中的脱气混合物添加乙酸钡(II)(0.070g,0.31mmol)。所得反应混合物在氮气下回流18小时。将反应混合物冷却至环境温度并添加额外的环丙基硼酸(0.89g,10.40mmol)、三环己基膦四氟硼酸盐(0.23g,0.62mmol)和磷酸钾(三碱式,1.10g,5.20mmol)并且然后在氮气下回流10小时。将反应混合物冷却至环境温度并以乙酸乙酯(80mL)和水(50mL)稀释,以1M盐酸水溶液酸化。有机层以1M盐酸水溶液(20mL)和盐水(2x 50mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))纯化得到标题化合物(0.27g,53%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.56(br s,1H),7.11(d,J=8.5Hz,1H),6.90(d,J=13.0Hz,1H),4.38-4.31(m,1H),4.01(t,J=7.5Hz,4H),3.64(s,2H),3.02-2.96(m,2H),2.19-2.06(m,2H),2.06-1.94M,3H),1.64-1.47(m,6H),1.45-1.32

(m, 6H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.96-0.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 493.2 (M+1)。

[2141] 实施例279

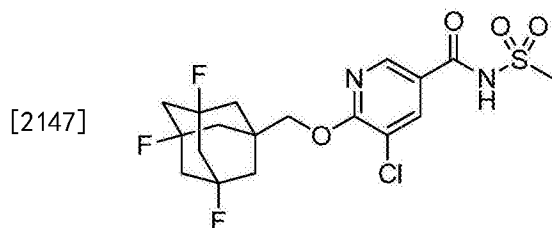
[2142] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((3-(氟甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



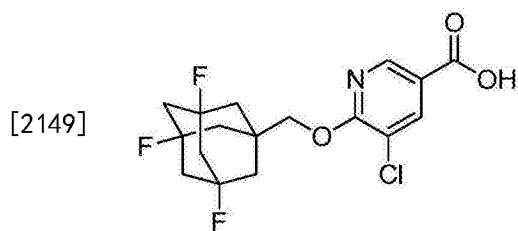
[2144] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((3-(羟基甲基)金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺 (0.27g, 0.55mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液于 $^{\circ}\text{C}$ 以二乙基氨基三氟化硫 (0.15mL, 1.10mmol) 在氮气下处理。搅拌所得反应混合物50分钟并以水 (1.0mL) 淬灭。混合物以乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 以1M盐酸水溶液 (30mL) 和盐水 (2x 30mL) 洗涤; 在无水硫酸钠上干燥; 过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱 (1:1己烷:乙酸乙酯 (+0.2% 乙酸v/v)) 纯化得到标题化合物 (0.019g, 7%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (br s, 1H), 7.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.01 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 4H), 3.85-3.45 (m, 4H), 2.19-2.05 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.56-1.33 (m, 4H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H); MS (ES-) m/z 493.2 (M-1)。

[2145] 实施例280

[2146] 5-氯-N-(甲基磺酰基)-6-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)烟酰胺的合成



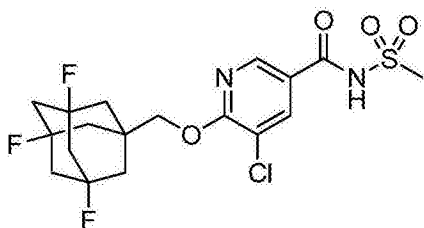
[2148] 步骤1.5-氯-6-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)烟酸的制备



[2150] 根据实施例274步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将5-氯-2,4-二氟苯甲酸替换为5,6-二氯烟酸。通过硅胶柱色谱纯化 (1:1己烷:乙酸乙酯 (+0.2% 乙酸v/v)) 得到标题化合物, 为无色固体 (0.93g, 87%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (br s, 1H), 8.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.25-2.14 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 6H); MS (ES+) m/z 376.1, 378.1 (M+1)。

[2151] 步骤2.5-氯-N-(甲基磺酰基)-6-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)烟酰胺的制备

[2152]

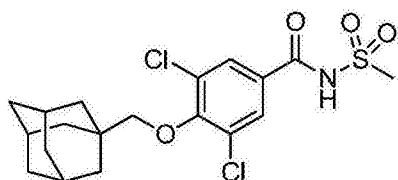


[2153] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-氯-6-((3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲氧基)烟酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为甲基磺酰胺。通过反相HPLC纯化,得到标题化合物,为无色固体(0.13g, 18%);¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.24 (br s, 1H), 8.63 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.81-1.74 (m, 6H); MS (ES⁻) m/z 451.2, 453.2 (M-1)。

[2154] 实施例281

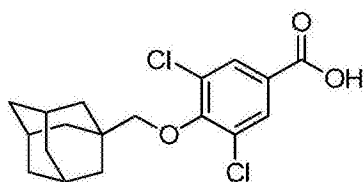
[2155] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3,5-二氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2156]



[2157] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3,5-二氯苯甲酸的制备

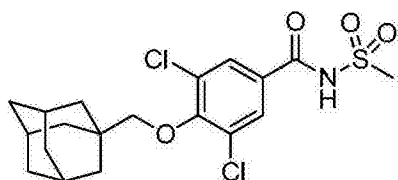
[2158]



[2159] 根据实施例274步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲醇替换为金刚烷-1-基甲醇以及将5-氯-2,4-二氟苯甲酸替换为3,5-二氯-4-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(1.73g, 定量);¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ13.44 (br s, 1H), 7.86 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.73-1.57 (m, 12H); MS (ES⁻) m/z 353.2, 355.2 (M-1)。

[2160] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3,5-二氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

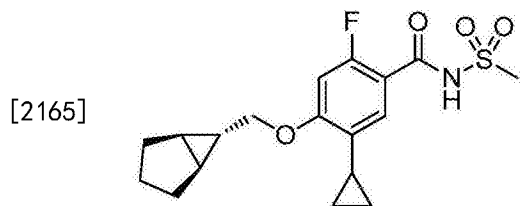
[2161]



[2162] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3,5-二氯苯甲酸以将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为甲基磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.72g, 74%);¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.20 (br s, 1H), 8.01 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 12H); MS (ES⁻) m/z 430.1, 432.1 (M-1)。

[2163] 实施例282

[2164] 4-((1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2166] 步骤1. (1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己烷-6-甲酸甲基酯的制备



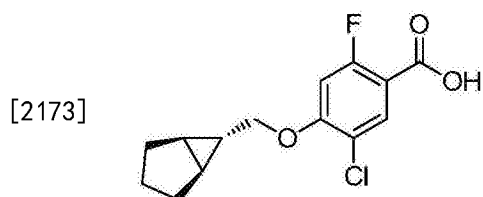
[2168] 根据实施例150步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯烟酸替换为(1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己烷-6-甲酸,得到标题化合物,为无色油状物(0.84g,76%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.59(s,3H),1.83-1.64(m,6H),1.61-1.49(m,1H),1.35(t,J=3.1Hz,1H),1.12-0.94(m,1H)。

[2169] 步骤2. (1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲醇的制备



[2171] (1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己烷-6-甲酸甲基酯(0.84g,6.00mmol)和无水甲醇(0.49mL,12.0mmol)在无水四氢呋喃(35mL)中的溶液以硼氢化钠(4.0M在四氢呋喃中的溶液,3.0mL,12.0mmol)处理。所得反应混合物在氮气下回流6小时。将反应混合物冷却至环境温度并以水(20mL)淬灭,以3M盐酸水溶液酸化,并以二氯甲烷(100mL)稀释。有机层以水(20mL)和盐水(30mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩得到标题化合物(0.58g,86%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.61(br s,1H),3.37(d,J=7.2Hz,1H),1.85-1.45(m,6H),1.14-0.98(m,2H),0.90-0.81(m,1H)。

[2172] 步骤3.4-((1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备

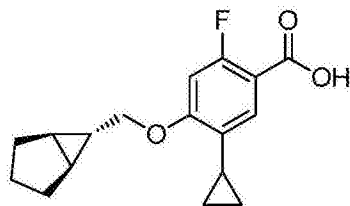


[2174] 根据实施例274步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲醇替换为(1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲醇。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.53g,36%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ13.14(br s,1H),7.80(d,J=7.7Hz,1H),7.09(d,J=12.9Hz,1H),3.94(d,J=7.3Hz,1H),1.74-1.57(m,4H),1.55-1.42(m,1H),1.32-1.23(m,2H),117-0.99(m,2H);MS(ES⁺)m/z285.1,287.1(M+1)。

[2175] 步骤4.4-((1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制

备

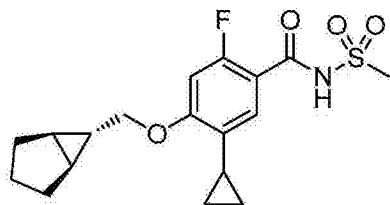
[2176]



[2177] 根据实施例278步骤7中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺替换为4-((1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.076g,14%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.70 (br s, 1H), 7.24 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.88 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.31-0.98 (m, 4H), 0.92-0.93 (m, 2H), 0.62-0.52 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 289.2 (M-1)。

[2178] 步骤5.4-((1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[2179]

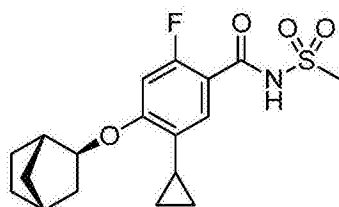


[2180] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-((1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己-6-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为甲基磺酰胺。通过反相HPLC纯化得到标题化合物,为无色固体(0.025g,26%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.84 (br s, 1H), 7.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.88 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.75-1.44 (m, 5H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.21-0.99 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 366.2 (M-1)。

[2181] 实施例283

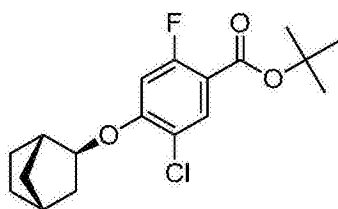
[2182] 4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2183]



[2184] 步骤1.4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

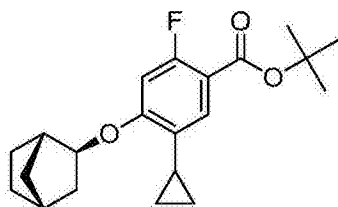
[2185]



[2186] (1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-醇(1.0g,8.92mmol)、5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(2.88g,11.60mmol)和碳酸铯(5.81g,17.84mmol)在无水二甲基亚砜(12mL)中的混合物在密封试管中于80℃的加热18小时,然后于115℃加热1小时。将反应混合物冷却至环境温度并以乙酸乙酯(80mL)稀释,以水(30mL)、饱和氯化铵(40mL)和盐水(40mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物以甲醇研磨得到标题化合物(0.76g,25%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.84(d,J=7.5Hz,1H),6.57(d,J=12.4Hz,1H),4.22-4.17(m,1H),2.51-2.46(m,1H),2.38-2.31(m,1H),1.83-1.67(m,2H),1.66-1.58(m,1H),1.56(s,9H),1.52-1.42(m,2H),1.26-1.09(m,3H);MS(ES+)m/z285.0,287.0(M-55)。

[2187] 步骤2.4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

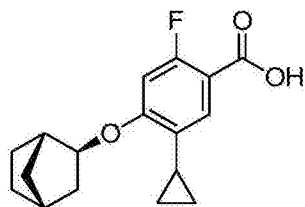
[2188]



[2189] 根据实施例278步骤7中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺替换为4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯。通过硅胶柱色谱纯化(10:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物,为无色油状物(0.77g,定量):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.33(d,J=8.3Hz,1H),6.45(d,J=13.0Hz,1H),4.20-4.13(m,1H),2.49-2.44(m,1H),2.35-2.29(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.82-1.73(m,1H),1.70-1.63(m,1H),1.61-1.56(m,1H),1.55(s,9H),1.50-1.44(m,1H),1.27-1.09(m,4H),0.88-0.81(m,2H),0.63-0.56(m,2H);MS(ES+)m/z291.2(M-55)。

[2190] 步骤3.4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

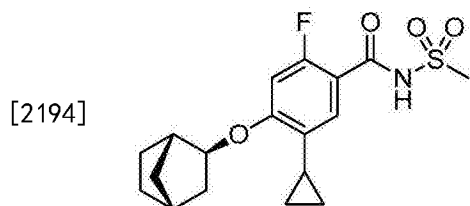
[2191]



[2192] 向4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.88g,2.54mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.9mL,25.4mmol)。搅拌所得反应混合物1小时且然后真空浓缩。剩余物以甲醇研磨得到标题化合物(0.24g,32%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.77(br s,1H),7.26(d,J=8.5Hz,1H),6.78(d,J=13.2Hz,1H),4.40-4.34(m,1H),2.39-2.34(m,1H),2.29-2.23(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.85-1.76(m,1H),1.60-1.33(m,4H),1.25-1.03(m,3H),0.88-0.79(m,2H),0.57-0.49(m,2H);MS(ES+)m/

z 291.1 (M+1)。

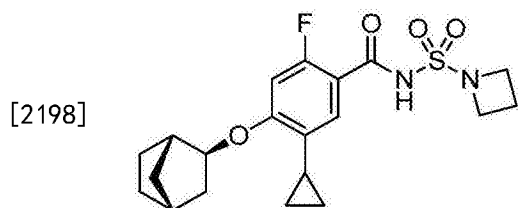
[2193] 步骤4.4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[2195] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为甲基磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.090g,72%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.82(br s,1H),7.09(d,J=8.5Hz,1H),6.84(d,J=13.2Hz,1H),4.42-4.35(m,1H),3.30(s,3H),2.38-2.34(m,1H),2.30-2.24(m,1H),2.00-1.94(m,1H),1.86-1.77(m,1H),1.59-1.32(m,4H),1.25-1.04(m,3H),0.88-0.79(m,2H),0.66-0.59(m,2H);MS(ES⁻)m/z 368.1(M+1)。

[2196] 实施例284

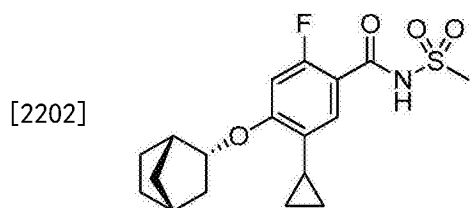
[2197] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



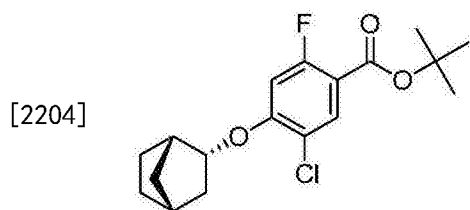
[2199] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.080g,56%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.54(br s,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.85(d,J=13.1Hz,1H),4.42-4.36(m,1H),4.01(t,J=7.6Hz,4H),2.39-2.34(m,1H),2.30-2.45(m,1H),2.19-2.06(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.60-1.32(m,4H),1.26-1.04(m,3H),0.88-0.80(m,2H),0.68-0.59(m,2H);MS(ES⁻)m/z 409.2(M+1)。

[2200] 实施例285

[2201] 4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

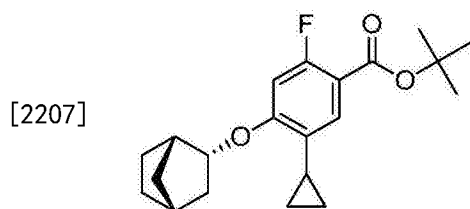


[2203] 步骤1.4-((1S,2R,4)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



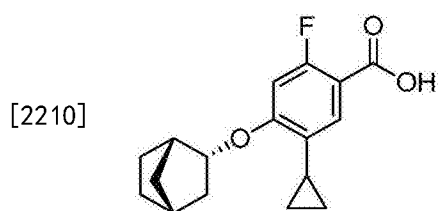
[2205] 根据实施例283步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-醇替换为(1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-醇。通过硅胶柱色谱纯化($R_f=0.5$ 于10:1己烷:乙酸乙酯中)得到标题化合物,为无色油状物(0.98g,32%): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.84(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.65-4.57(m, 1H), 2.65-2.59(m, 1H), 2.33-2.27(m, 1H), 2.12-1.93(m, 1H), 1.66-1.59(m, 1H), 1.55(s, 9H), 1.47-1.29(m, 4H), 1.18-1.07(m, 1H); MS(ES+) m/z 285.1, 287.1(M-55)。

[2206] 步骤2.4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



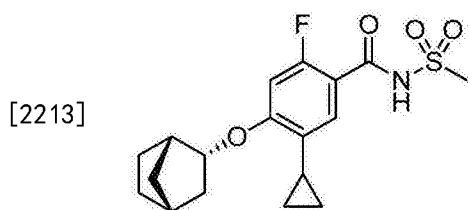
[2208] 根据实施例278步骤7中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺替换为4-((1S,2R,4)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯。通过硅胶柱色谱纯化(10:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物,为无色油状物(1.00g,定量): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.35(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.43(d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.55(m, 1H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.32-2.25(m, 1H), 2.11-1.91(m, 3H), 1.66-1.58(m, 1H), 1.55(s, 9H), 1.48-1.29(m, 4H), 1.15-1.05(m, 1H), 0.92-0.84(m, 2H), 0.65-0.58(m, 2H); MS(ES+) m/z 291.2(M-55)。

[2209] 步骤3.4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[2211] 根据实施例283步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.50g,57%): ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 12.76(br s, 1H), 7.27(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.76(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.70(m, 1H), 2.59-2.52(m, 1H), 2.25-2.18(m, 1H), 2.15-2.03(m, 1H), 2.02-1.79(m, 2H), 1.61-1.48(m, 1H), 1.45-1.17(m, 4H), 0.97-0.82(m, 3H), 0.60-0.50(m, 2H); MS(ES+) m/z 291.1(M+1)。

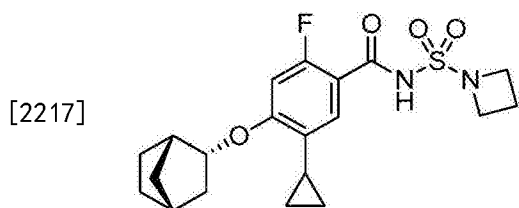
[2212] 步骤4.4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[2214] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为甲基磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.080g,64%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.82(br s,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.83(d,J=13.1Hz,1H),4.81-4.72(m,1H),3.29(s,3H),2.59-2.54(m,1H),2.25-2.19(m,1H),2.17-2.05(m,1H),2.04-1.92(m,1H),1.91-1.78(m,1H),1.61-1.48(m,1H),1.46-1.17(m,4H),0.97-0.80(m,3H),0.67-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 368.09(M+1)。

[2215] 实施例286

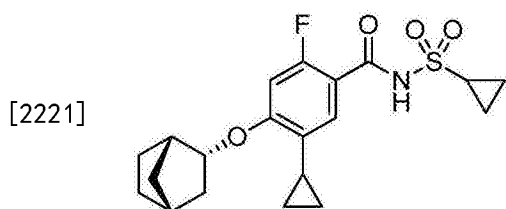
[2216] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[2218] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.11g,79%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.54(br s,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.84(d,J=13.1Hz,1H),4.82-4.73(m,1H),4.00(t,J=7.6Hz,4H),2.60-2.54(m,1H),2.25-2.19(m,1H),2.18-2.05(m,3H),2.04-1.93(m,1H),1.91-1.80(m,1H),1.61-1.49(m,1H),1.46-1.17(m,4H),0.98-0.81(m,3H),0.68-0.60(m,2H);MS(ES+)m/z 409.1(M+1)。

[2219] 实施例287

[2220] 4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

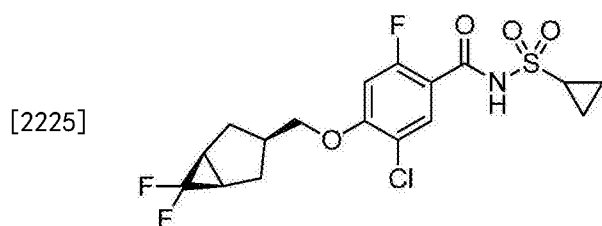


[2222] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-

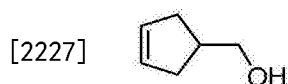
环丙基烟酸替换为4-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.090g,67%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.54(br s,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.84(d,J=13.1Hz,1H),4.82-4.73(m,1H),3.08-2.98(m,1H),2.60-2.53(m,1H),2.26-1.18(m,1H),2.18-2.05(m,1H),2.03-1.93(m,1H),1.91-1.79(m,1H),1.62-1.48(m,1H),1.47-1.18(m,4H),1.12-1.03(m,4H),0.97-0.79(m,3H),0.68-0.59(m,2H);MS(ES+)m/z 394.1(M+1)。

[2223] 实施例288

[2224] 5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

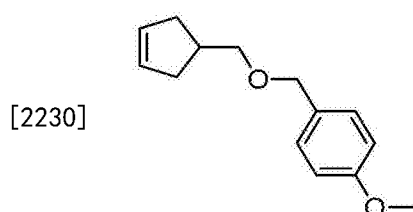


[2226] 步骤1.环戊-3-烯-1-基甲醇的制备



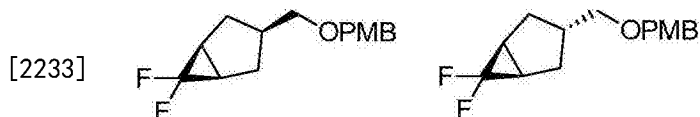
[2228] 根据实施例282步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将(1R,5S,6r)-双环[3.1.0]己烷-6-甲酸甲基酯替换为环戊-3-烯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色油状物(4.50g,94%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 5.62(s,2H),3.50(d,J=5.7Hz,2H),2.52-2.37(m,3H),2.19(br s,1H),2.14-1.99(m,2H)。

[2229] 步骤2.1-((环戊-3-烯-1-基甲氧基)甲基)-4-甲氧基苯的制备



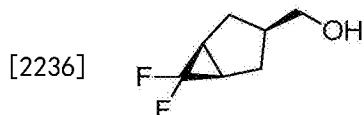
[2231] 于0℃向环戊-3-烯-1-基甲醇(3.50g,35.66mmol)在无水二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液在氮气下分份添加氢化钠(60%在矿物油中的分散液,1.71g,42.79mmol)。混合物于0℃搅拌1小时并且然后在环境温度搅拌1小时。将对甲氧基苄基氯(5.80mL,42.79mmol)添加至反应混合物并搅拌所得反应混合物2小时。反应混合物以甲醇(10mL)淬灭并且然后以水(200mL)淬灭。混合物以乙酸乙酯萃取并且有机层以饱和氯化铵(2x 200mL)和盐水(200mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱纯化(3:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物(6.15g,79%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.26(d,J=8.8Hz,2H),6.87(d,J=8.8Hz,2H),5.67-5.60(m,2H),4.44(s,2H),3.79(s,3H),3.34(d,J=7.2Hz,2H),2.66-2.40(m,3H),2.16-2.03(m,2H);MS(ES+)m/z 241.2(M+23)。

[2232] 步骤3.(1R,3r,5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)-氧基)甲基)双环[3.1.0]己烷和(1R,3s,5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)双环[3.1.0]己烷的制备



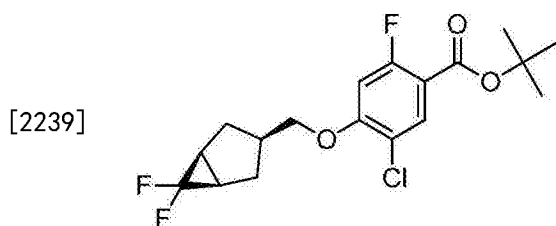
[2234] 向1-(1-(环戊-3-烯-1-基甲氧基)甲基)-4-甲氧基苯(3.18g, 14.57mmol)和碘化钠(4.80g, 32.05mmol)在无水四氢呋喃(24mL)中的混合物添加三甲基(三氟甲基)硅烷(4.3mL, 29.14mmol)。所得反应混合物于115℃在微波辐射下于密封试管中加热1小时。反应混合物排出气态副产物,添加额外的三甲基(三氟甲基)硅烷(4.3mL, 29.14mmol),并且反应混合物于115℃在微波辐射下再加热1小时。反应混合物以乙酸乙酯(100mL)稀释,以水(30mL)和盐水(30mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱纯化得到两个异构体:(1R, 3r, 5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)双环[3.1.0]己烷(10:1己烷:乙酸乙酯)(2.64g, 68%) and (1R, 3s, 5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-双环[3.1.0]己烷(0.66g, 17%)。(任意指定立体化学)。(1R, 3r, 5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)双环[3.1.0]己烷的分析数据:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.36-2.18 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ -124.2 (d, J=158.8Hz, 1F), -148.0 (d, J=158.8Hz, 1F)。(1R, 3s, 5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-双环[3.1.0]己烷的分析数据:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ -124.2 (d, J=150.5Hz, 1F), -151.7 (d, J=150.5Hz, 1F)。

[2235] 步骤4. ((1R, 3r, 5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲醇的制备



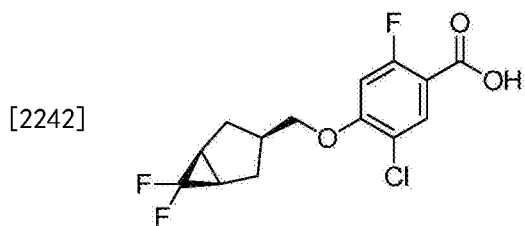
[2237] (1R, 3r, 5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)-甲基)双环[3.1.0]己烷(2.64g, 9.84mmol)和水(1.0mL)在二氯甲烷(40mL)中的混合物于0℃以2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(3.35g, 14.76mmol)处理。搅拌所得反应混合物5小时并且然后通过无水硫酸钠过滤。滤液以饱和碳酸氢钠(40mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(2:1己烷:乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(1.24g, 85%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.50 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 3H); ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ -124.3 (d, J=158.8Hz, 1F), -148.1 (d, J=158.8Hz, 1F)。

[2238] 步骤5.5-氯-4-(((1R, 3r, 5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



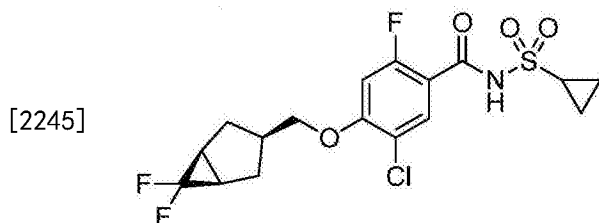
[2240] 根据实施例283步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-醇替换为((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]-己-3-基)甲醇。通过硅胶柱色谱纯化(10:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物,为无色固体(2.12g,67%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.85(d, J=7.7Hz, 1H), 6.58(d, J=12.3Hz, 1H), 3.90(d, J=6.1Hz, 2H), 2.60-2.42(m, 1H), 2.26-2.14(m, 2H), 2.04-1.84(m, 4H), 1.55(s, 9H); MS(ES+) m/z 320.9, 322.9(M-55)。

[2241] 步骤6.5-氯-4-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]-己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[2243] 根据实施例283步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯。通过甲醇研磨纯化得到标题化合物,为无色固体(0.19g,73%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ13.15(br s, 1H), 7.81(d, J=7.7Hz, 1H), 7.15(d, J=12.7Hz, 1H), 4.04(d, J=6.2Hz, 2H), 2.37-2.21(m, 1H), 2.18-2.02(m, 4H), 1.91-1.76(m, 2H); MS(ES+) m/z 321.0, 323.0(M+1)。

[2244] 步骤7.5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]-己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

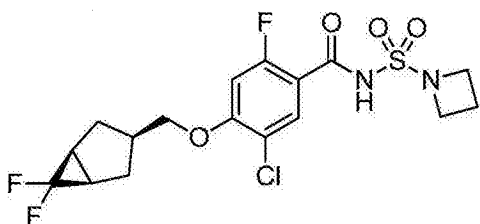


[2246] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-氯-4-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.090g,68%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.01(br s, 1H), 7.73(d, J=7.5Hz, 1H), 7.20(d, J=12.4Hz, 1H), 4.04(d, J=6.3Hz, 2H), 3.08-2.98(m, 1H), 2.37-2.22(m, 1H), 2.17-2.01(m, 4H), 1.90-1.70(m, 2H), 1.14-1.02(m, 4H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ-109.6(s, 1F), -122.5(d, J=155.7Hz, 1F), -145.7(d, J=155.7Hz, 1F); MS(ES+) m/z 424.0, 426.0(M+1)。

[2247] 实施例289

[2248] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2249]

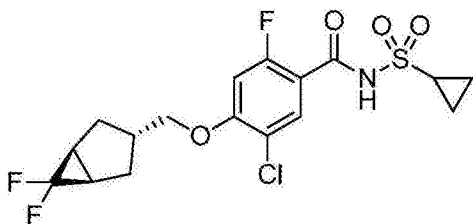


[2250] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-氯-4-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.10g,79%):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.80 (br s, 1H), 7.75 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 6H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.89-1.76 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ-109.8 (s, 1F), -122.5 (d, J=155.7Hz, 1F), -145.8 (d, J=155.7Hz, 1F); MS (ES+) m/z 439.0, 441.0 (M+1)。

[2251] 实施例290

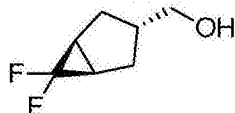
[2252] 5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2253]



[2254] 步骤1. ((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲醇的制备

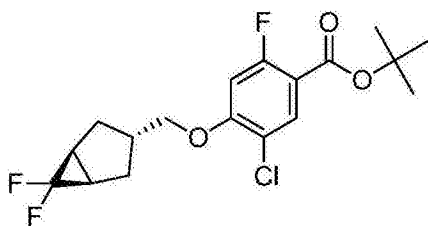
[2255]



[2256] 根据实施例288步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将(1R,3r,5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)-氧基)甲基)双环[3.1.0]己烷替换为(1R,3s,5S)-6,6-二氟-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)-甲基)双环[3.1.0]己烷。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物,为无色油状物(0.37g,67%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ3.47 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.72-2.53 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.71 (br s, 1H), 1.55-1.44 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ-124.4 (d, J=151.6Hz, 1F), -152.2 (d, J=151.6Hz, 1F)。

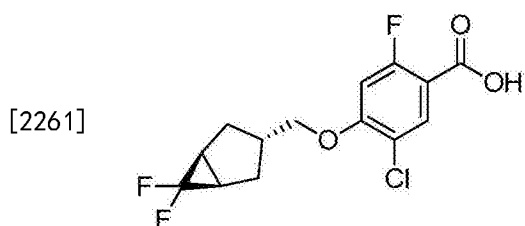
[2257] 步骤2.5-氯-4-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

[2258]



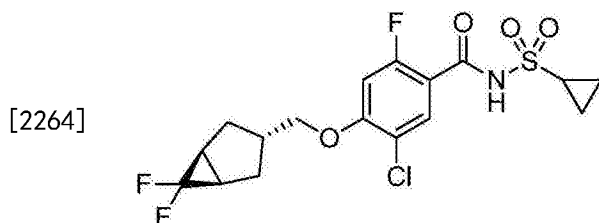
[2259] 根据实施例283步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-醇替换为((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲醇。通过硅胶柱色谱纯化(10:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物,为无色固体(0.37g,39%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.84, (d, J=7.6Hz, 1H), 6.57 (d, J=12.1Hz, 1H), 3.86 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.06-2.86 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); MS (ES+) m/z 320.94, 322.92 (M-55)。

[2260] 步骤3.5-氯-4-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[2262] 根据实施例283步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯。通过甲醇研磨纯化得到标题化合物,为无色固体(0.23g,74%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ13.17 (br s, 1H), 7.80 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.96 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 2H); MS (ES+) m/z 321.0, 323.0 (M+1)。

[2263] 步骤4.5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

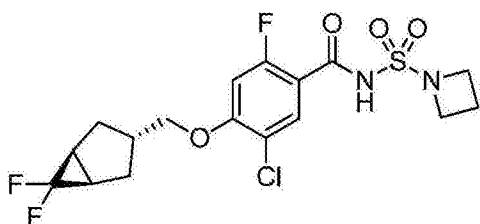


[2265] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-氯-4-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.070g,53%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.01 (br s, 1H), 7.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.97 (d, J=6.9Hz, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 4H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ-109.6 (s, 1F), -122.6 (d, J=147.4Hz, 1F), -149.5 (d, J=147.4Hz, 1F); MS (ES+) m/z 424.0, 426.0 (M+1)。

[2266] 实施例291

[2267] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2268]

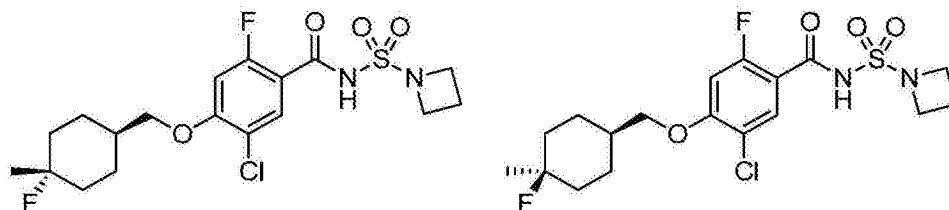


[2269] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为5-氯-4-(((1R,3S,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.10g,73%):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (br s, 1H), 7.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 6H), 2.94-2.77 (m, 1H), 2.32-2.07 (m, 6H), 1.57-1.45 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -109.8 (s, 1F), -122.6 (d, J=147.4Hz, 1F), -149.5 (d, J=147.4Hz, 1F); MS (ES+) m/z 439.0, 441.0 (M+1)。

[2270] 实施例292/293

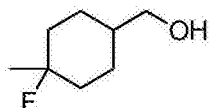
[2271] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1r,4r)-4-氟-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1s,4s)-4-氟-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[2272]



[2273] 步骤1.(4-氟-4-甲基环己基)甲醇的制备

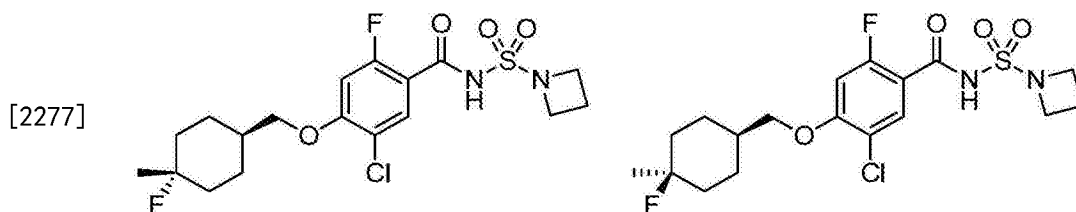
[2274]



[2275] 于0℃向4-羟基-4-甲基环己烷甲酸乙基酯(2.50g, 13.42mmol)在二氯甲烷(35mL)中的溶液在氮气下缓慢添加二乙基氨基三氟化硫(14.2mL, 107.40mmol)。搅拌所得反应混合物24小时。反应混合物以乙酸乙酯(100mL)稀释并倒至冰(200g)上。有机层以饱和碳酸氢钠(3x 100mL)和盐水(100mL)洗涤;以无水硫酸钠干燥;过滤并真空浓缩得到粗产物,为油状物;其溶解在无水四氢呋喃(60mL)和无水甲醇(1.10mL, 26.8mmol)中。向混合物滴加硼氢化锂(4M在四氢呋喃中的溶液, 6.70mL, 26.8mmol)并且所得反应混合物在氮气下回流4小时。将反应混合物冷却至环境温度并以水淬灭且然后以3M盐酸水溶液淬灭。混合物以乙酸乙酯(150mL)稀释并且有机层以饱和碳酸氢钠(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤;以无水硫酸钠干燥;过滤并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(2:1己烷:乙酸乙酯)纯化得到标题化合物,为无色油状物(0.66g, 34%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.50-3.43 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.49-1.24 (m, 5H), 1.20-1.03 (m, 1H)。

[2276] 步骤2.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1r,4r)-4-氟-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1s,4s)-4-氟-4-甲

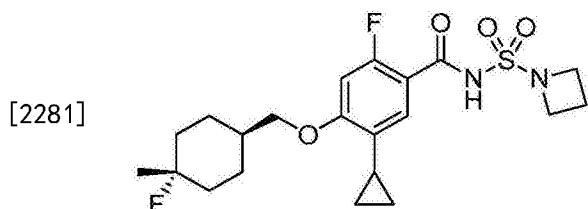
基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的制备



[2278] 根据实施例274步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将(3,5,7-三氟金刚烷-1-基)甲醇替换为(4-氟-4-甲基环己基)甲醇以及将5-氯-2,4-二氟苯甲酸替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2,4-二氟苯甲酰胺。通过反相HPLC纯化得到两种异构体:N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1s,4s)-4-氟-4-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酰胺(第一级分,0.10g,5%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.79(br s,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.23(d,J=12.4Hz,1H),4.08-3.96(m,6H),2.20-2.07(m,2H),1.96-1.68(m,5H),1.66-1.52(m,2H),1.38-1.21(m,5H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-109.8(1F),-130.4(1F);MS(ES+)m/z 437.0,439.0(M+1)。和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1r,4r)-4-氟-4-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酰胺(第二级分,0.20g,10%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.79(br s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=12.4Hz,1H),4.07-3.95(m,6H),2.21-2.07(m,2H),1.87-1.60(m,5H),1.60-1.43(m,2H),1.42-1.31(m,2H),1.67(d,J=21.2Hz,3H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-109.8(1F),-150.0(1F);MS(ES+)m/z 437.08,439.08(M+1)。

[2279] 实施例294

[2280] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(((1r,4r)-4-氟-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

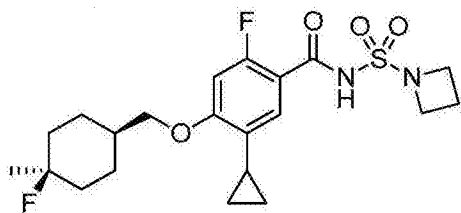


[2282] 根据实施例278步骤7中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((-3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1r,4r)-4-氟-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(1:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.035g,17%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.57(br s,1H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),4.01(t,J=7.7Hz,4H),3.90(d,J=6.2Hz,2H),2.19-2.06(m,2H),2.04-1.94(m,1H),1.88-1.63(m,4H),1.60-1.48(m,1H),1.45-1.28(m,4H),1.22(d,J=11.0Hz,3H),0.90-0.80(m,2H),0.68-0.61(m,2H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-112.5(1F),-150.1(1F);MS(ES+)m/z 443.1(M+1)。

[2283] 实施例295

[2284] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(((1s,4s)-4-氟-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[2285]

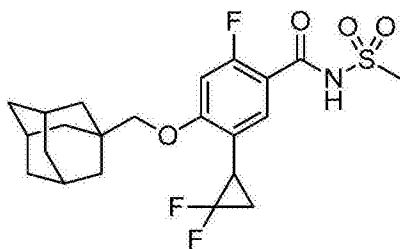


[2286] 根据实施例278步骤7中描述的方法并且采取所需的变化将N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-((3-(羟基甲基)-金刚烷-1-基)甲氧基)苯甲酰胺替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2-氟-4-(((1s,4s)-4-氟-4-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.018g,18%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.57(br s,1H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),6.93(d,J=13.1Hz,1H),4.05-3.92(m,6H),2.19-2.06(m,2H),2.03-1.95(m,1H),1.92-1.70(m,5H),1.68-1.53(m,2H),1.38-1.18(m,5H),0.90-0.81(m,2H),0.68-0.61(m,2H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-112.5(1F),-129.7(1F);MS(ES+)m/z 443.1(M+1)。

[2287] 实施例296

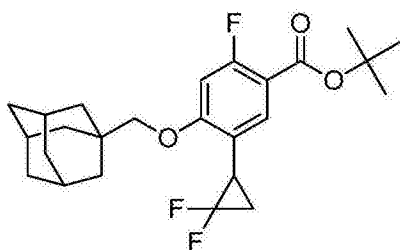
[2288] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2289]



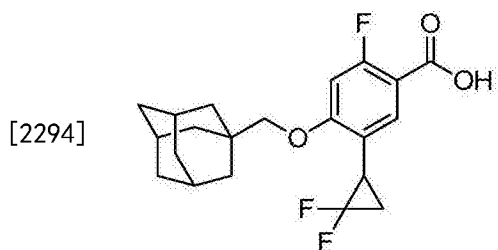
[2290] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

[2291]



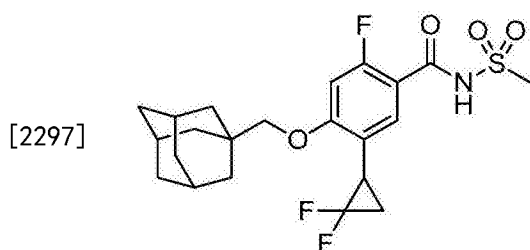
[2292] 根据实施例288步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将1-(环戊-3-烯-1-基甲氧基)甲基)-4-甲氧基苯替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-乙烯基苯甲酸叔丁基酯。通过硅胶柱色谱纯化(10:1己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物,为无色固体(0.95g,71%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.61(d,J=8.2Hz,1H),6.53(d,J=12.7Hz,1H),3.57-3.46(m,2H),2.74-2.60(m,1H),2.06-1.97(m,5H),1.82-1.60(m,12H),1.55(s,9H);MS(ES+)m/z 381.1(M-55)。

[2293] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯甲酸的制备



[2295] 根据实施例283步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将4-((1S,2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯。通过以甲醇研磨纯化得到标题化合物,为无色固体(0.45g,54%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.91(br s,1H),7.58(d,J=8.6Hz,1H),6.94(d,J=12.7Hz,1H),3.68-3.56(m,2H),2.84-2.70(m,1H),1.99-1.90(m,4H),1.89-1.78(m,1H),1.71-1.56(m,12H);MS(ES+)m/z 381.2(M+1)。

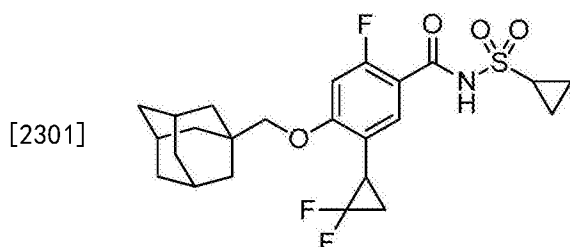
[2296] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[2298] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为甲基磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.070g,58%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.93(br s,1H),7.45(d,J=8.2Hz,1H),7.00(d,J=13.0Hz,1H),3.71-3.54(m,2H),3.31(s,3H),2.85-2.71(m,1H),2.03-1.87(m,5H),1.75-.155(m,12H);MS(ES+)m/z 458.1(M+1)。

[2299] 实施例297

[2300] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(环丙基磺酰基)-5-(2,2-二氟-环丙基)-2-氟苯甲酰胺的合成

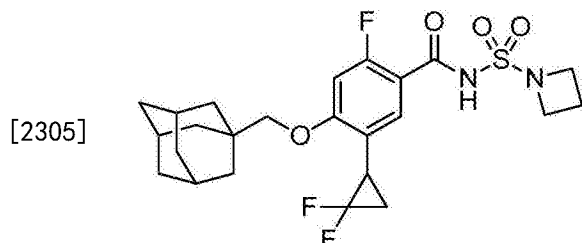


[2302] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为环丙基磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.055g,43%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.86(br s,1H),7.44(d,J=8.2Hz,1H),7.00(d,J=13.0Hz,1H),3.70-3.56(m,2H),3.10-2.99(m,

1H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 5H), 1.76-1.55 (m, 12H), 1.14-1.02 (m, 4H); MS (ES+) m/z 484.1 (M+1)。

[2303] 实施例298

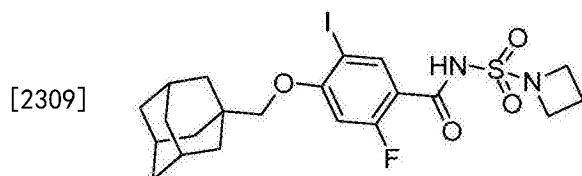
[2304] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯甲酰胺的合成



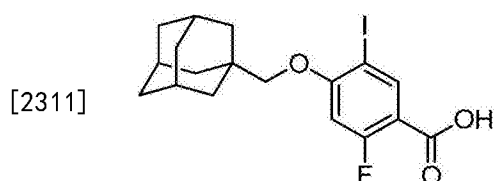
[2306] 根据实施例271中描述的方法并且采取所需的变化将6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基烟酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯甲酸以及将2-甲氧基乙烷磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺。通过硅胶柱色谱纯化(2:1己烷:乙酸乙酯(+0.2%乙酸v/v))得到标题化合物,为无色固体(0.040g, 31%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.01 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.68-3.57 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 5H), 1.75-1.54 (m, 12H); MS (ES+) m/z 499.2 (M+1)。

[2307] 实施例299

[2308] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-碘代苯甲酰胺的合成



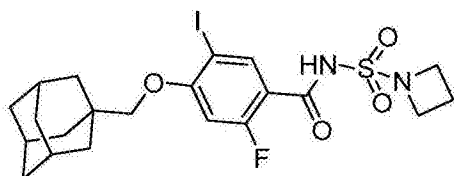
[2310] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸的制备



[2312] 于0℃向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸甲基酯(1.80g, 4.05mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(0.85g, 20.30mmol)在水(4mL)中的溶液。让反应混合物温热至室温并搅拌16小时。在添加1N盐酸(10mL)和乙酸乙酯(150mL)后,分离有机相,以1N盐酸(10mL)和盐水(10mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到标题化合物(1.75g, 定量),为灰白色固体,其不经进一步纯化而使用:MS (ES-) m/z 429.1 (M-1)。

[2313] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-碘代苯甲酰胺的制备

[2314]

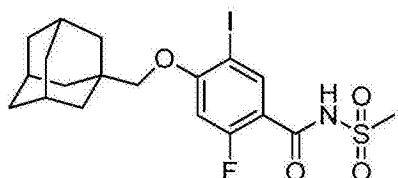


[2315] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸(1.75g,4.07mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的混合物添加1,1'-羰基二咪唑(1.31g,8.10mmol)。所得反应混合物于70℃加热30分钟且然后冷却至环境温度。添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(1.10g,8.10mmol),接着添加1,8-二氮杂双环-[5.4.0]十一-7-烯(1.72mL,12.20mmol)且反应混合物在环境温度搅拌16小时。在添加1N盐酸(5mL)并以乙酸乙酯(150mL)稀释混合物后,有机相以1N盐酸(5mL)和盐水(10mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥。过滤并真空浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-100%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为灰白色固体(0.48g,22%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.51(d,J=8.7Hz,1H),6.56(d,J=13.7Hz,1H),3.90(t,J=7.6Hz,4H),3.59(s,2H),2.35-2.15(m,2H),2.12-1.99(m,3H),1.83-1.63(m,12H);MS(ES-) m/z 547.1(M-1)。

[2316] 实施例300

[2317] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2318]

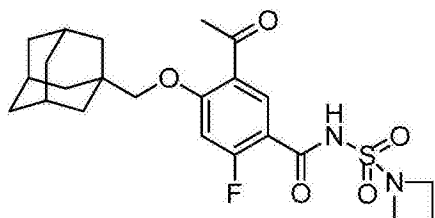


[2319] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺并通过反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为无色固体(0.037g,5%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ12.08(br s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.01(d,J=12.9Hz,1H),3.68(s,2H),3.28(s,3H),2.04-1.95(m,3H),1.78-1.60(m,12H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-108.9(s,1F);MS(ES-)m/z 506.0(M-1)。

[2320] 实施例301

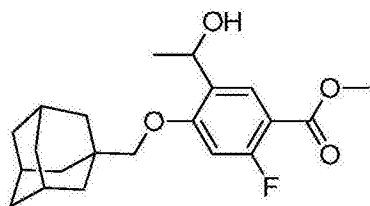
[2321] 5-乙酰基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2322]



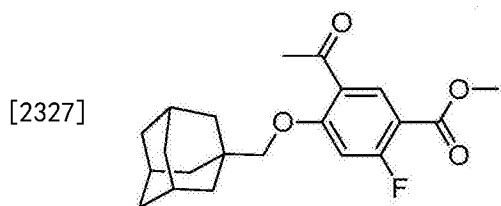
[2323] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(1-羟基乙基)苯甲酸甲基酯的制备

[2324]



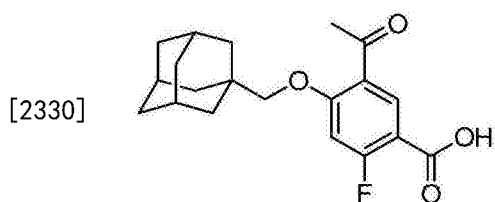
[2325] 于-40℃向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸甲基酯(1.25g, 2.80mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的混合物添加异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.3M在四氢呋喃中的溶液, 3.2mL, 4.20mmol)。于-40℃搅拌该反应混合物1小时,然后添加乙醛(0.79mL, 14.10mmol)。反应混合物温热至环境温度,搅拌16小时,然后通过添加饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭。混合物以乙酸乙酯(2×50mL)萃取并且合并的有机相以盐水(10mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-35%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无定形固体(0.76g, 75%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.96 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.58 (d, J=12.7Hz, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.52 (d, J=9.3Hz, 1H), 2.27 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.83-1.61 (m, 12H), 1.49 (d, J=6.5Hz, 3H); MS (ES+) m/z 345.2 (M-17)。

[2326] 步骤2.5-乙酰基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯的合成



[2328] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(1-羟基乙基)苯甲酸甲基酯(0.76g, 2.10mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物添加戴斯-马丁试剂(Dess-Martin periodinane)(1.34g, 3.20mmol)。于环境温度搅拌该反应混合物1小时,然后通过添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL)和饱和硫代硫酸钠溶液(5mL)淬灭。添加二氯甲烷(30mL)并于环境温度搅拌混合物16小时。分离有机相,以盐水(10mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到剩余物,其再溶解于乙醚和二氯甲烷(30mL, 1:1)的混合物中。滤掉不溶物质,并将滤液真空浓缩得到标题化合物,为无色油状物(0.75g, 99%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.62 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 3H), 1.72-1.53 (m, 12H)。

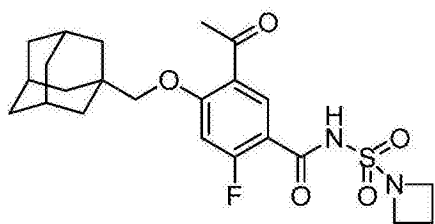
[2329] 步骤3.5-乙酰基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[2331] 于0℃向5-乙酰基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯(0.75g, 2.10mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加氢氧化锂一水合物(0.441g, 10.50mmol)在水(4mL)中的溶液。反应混合物温热至环境温度并搅拌16小时。以1N盐酸将反应混合物调节至pH 2之后,混合物以乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相以盐水洗涤(5mL),在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到标题化合物,为无色油状物(0.727g, 定量),其不经进一步纯化而使用:MS (ES-) m/z 345.3 (M-1)。

[2332] 步骤4.5-乙酰基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的制备

[2333]

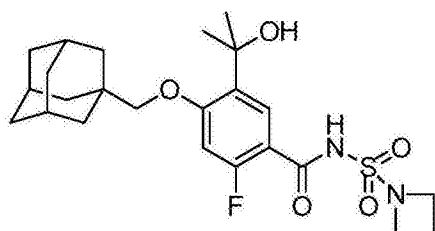


[2334] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为5-乙酰基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸并通过在甲醇中研磨而纯化,得到标题化合物,为米色固体(0.571g,59%); ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.91(br s,1H),7.97(d, J =8.6Hz,1H),7.24(d, J =13.0Hz,1H),4.05(t, J =7.7Hz,4H),3.78(s,2H),2.61(s,3H),2.23-2.13(m,2H),2.00(s,3H),1.78-1.61(m,12H);MS(ES $^-$) m/z 465.0(M-1)。

[2335] 实施例302

[2336] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺的合成

[2337]

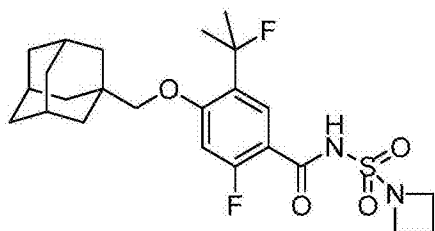


[2338] 于-78 $^\circ\text{C}$ 向5-乙酰基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺(0.200g,0.43mmol)在无水四氢呋喃(4mL)中的溶液添加甲基溴化镁(3.0M在乙醚中的溶液,0.29mL,0.86mmol)。于-78 $^\circ\text{C}$ 1小时后,添加额外的甲基溴化镁(3.0M在乙醚中的溶液,0.29mL,0.86mmol);让反应混合物温热至环境温度,并搅拌1小时。在添加1N盐酸(5mL)且以乙酸乙酯(100mL)稀释混合物后,有机相以盐水(5mL)洗涤并在无水硫酸钠上干燥。过滤并真空浓缩滤液得到剩余物,其通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物,为无色固体(0.101g,49%); ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.63(br s,1H),7.93(d, J =9.0Hz,1H),6.96(d, J =13.0Hz,1H),5.25(s,1H),4.04(t, J =7.6Hz,4H),3.65(s,2H),2.22-2.10(m,2H),2.01(br s,3H),1.79-1.61(m,12H),1.51(s,6H); ^{19}F NMR(282MHz,DMSO- d_6) δ -111.6(s,1F);MS(ES $^-$) m/z 479.2(M-1)。

[2339] 实施例303

[2340] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(2-氟丙-2-基)苯甲酰胺的合成

[2341]

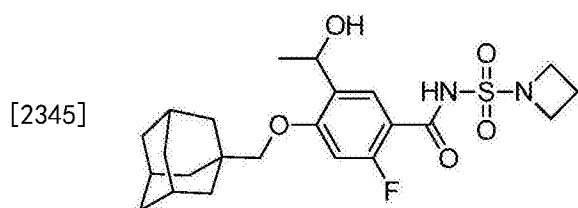


[2342] 于-78 $^\circ\text{C}$ 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(2-羟

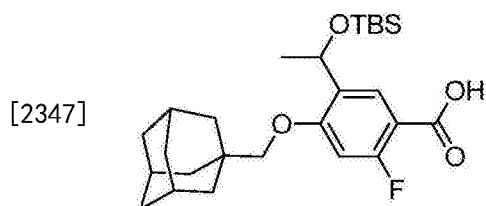
基丙-2-基) 苯甲酰胺 (0.067g, 0.14mmol) 在无水二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中添加二乙基氨基三氟化硫 (22 μ L, 0.17mmol)。于-78 $^{\circ}$ C 搅拌该反应混合物2小时, 然后通过添加饱和碳酸氢钠溶液 (5mL) 淬灭。让混合物温热至环境温度并以二氯甲烷 (50mL) 稀释。有机相以盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液后得到的剩余物通过硅胶柱色谱纯化, 使用0-20% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱液, 得到米色固体。从乙腈和水 (2mL, 1:1) 冷冻干燥得到标题化合物, 为无色固体 (0.012g, 18%) : ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.05 (t, J=7.6Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.79-1.61 (m, 18H); ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -109.8 (s, 1F), -130.0 (s, 1F); MS (ES-) m/z 481.2 (M-1)。

[2343] 实施例304

[2344] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(1-羟基乙基) 苯甲酰胺的合成



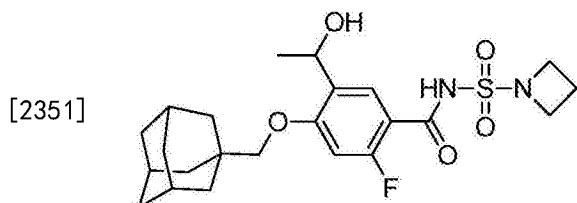
[2346] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氟苯甲酸的制备



[2348] 于0 $^{\circ}$ C 向甲基-4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(1-羟基乙基) 苯甲酸酯 (0.26g, 0.72mmol) 和2,6-二甲基吡啶 (0.17mL, 1.44mmol) 在无水二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中添加二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸叔丁基酯 (0.285g, 1.08mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌1小时。在以二氯甲烷 (100mL) 稀释后, 有机相以1N盐酸 (2 \times 5mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 并在无水硫酸钠上干燥。过滤并真空浓缩滤液得到4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)乙基)-2-氟苯甲酸甲基酯, 为微黄色油状物 (0.35g, 定量), 其不经进一步纯化而使用。

[2349] 于0 $^{\circ}$ C 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-乙基)-2-氟苯甲酸甲基酯在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (0.151g, 3.6mmol) 在水 (5mL) 中的溶液。反应混合物温热至环境温度并搅拌2天。在以1N盐酸将反应混合物调节至pH 5后, 混合物以二氯甲烷 (3 \times 20mL) 萃取。合并的有机相以盐水洗涤 (5mL), 在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到标题化合物, 为微黄色油状物 (0.33g, 定量), 其不经进一步纯化而使用: MS (ES+) m/z 461.4 (M-1)。

[2350] 步骤4.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(1-羟基乙基) 苯甲酰胺的制备

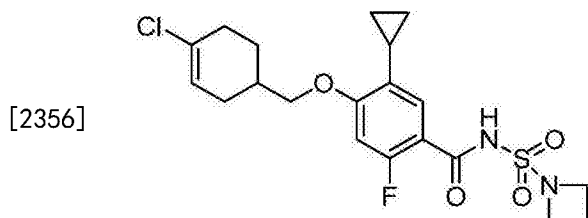


[2352] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氟-苯甲酸,得到4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)乙基)-2-氟苯甲酰胺,为油状残余物(0.42g,定量),其不经进一步纯化而使用。

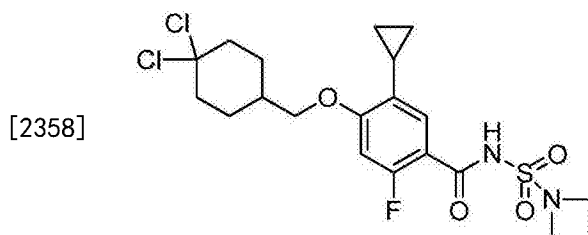
[2353] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氟苯甲酰胺在四氢呋喃(5mL)中的混合物添加1N盐酸(10mL)并在环境温度搅拌该反应混合物16小时。在以二氯甲烷(50mL)稀释混合物后,分离有机相,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。剩余物通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物,为无色固体(0.073g,22%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.66(br s,1H),7.80-7.70(m,1H),6.97-6.85(m,1H),5.29-5.16(m,1H),5.01-4.90(m,1H),4.15-3.90(m,4H),3.71-3.51(m,2H),3.38-3.29(m,2H),2.23-1.90(m,3H),1.80-1.53(m,12H),1.35-1.23(m,3H);MS(ES⁻)m/z 465.2(M-1)。

[2354] 实施例305/306

[2355] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

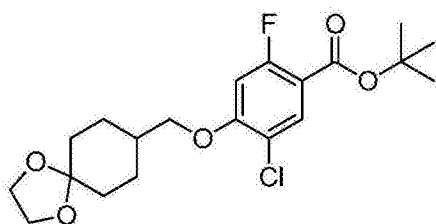


[2357] 和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2359] 步骤1.4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

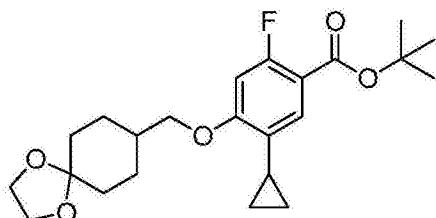
[2360]



[2361] 向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲醇(5.00g, 29.0mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(7.22g, 29.00mmol)在无水二甲基亚砜(30mL)中的混合物添加碳酸铯(18.90g, 58.00mmol)并且反应混合物在70-80℃加热4小时。在冷却至环境后,添加乙酸乙酯(200mL),并且混合物以水(4×15mL)和盐水(2×15mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥并过滤。在真空浓缩滤液后,剩余物通过硅胶柱色谱纯化,使用0-30%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无色油状物(5.06g, 44%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.85(d, J=7.7Hz, 1H), 6.60(d, J=12.2Hz, 1H), 3.95-3.93(m, 4H), 3.83(d, J=6.3Hz, 2H), 1.98-1.87(m, 4H), 1.84-1.71(m, 4H), 1.64-1.56(m, 1H), 1.56(s, 9H)。

[2362] 步骤2.4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

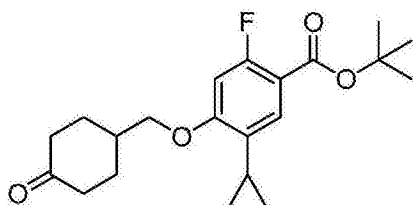
[2363]



[2364] 向4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.20g, 3.00mmol)在甲苯(18mL)中的混合物添加环丙基硼酸(1.55g, 18.00mmol)、磷酸三钾(1.91g, 9.00mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.884g, 2.40mmol)、乙酸钡(0.269g, 1.20mmol)和水(2mL)。反应混合物通过传送氮气穿过其而充分脱气,且然后在微波中于150℃加热30分钟。反应如所述进行4次。在冷却至环境后,合并反应混合物,以乙酸乙酯(200mL)稀释并经无水硫酸钠过滤。在减压除去所有的挥发物后,剩余物通过硅胶柱色谱纯化,使用0-30%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为微黄色油状物(3.16g, 16%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.35(d, J=8.4Hz, 1H), 6.48(d, J=12.7Hz, 1H), 3.95-3.92(m, 4H), 3.80(d, J=6.1Hz, 2H), 2.04-1.70(m, 10H), 1.54(s, 9H), 0.91-0.82(m, 2H), 0.64-0.57(m, 2H)。

[2365] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((4-氧代环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

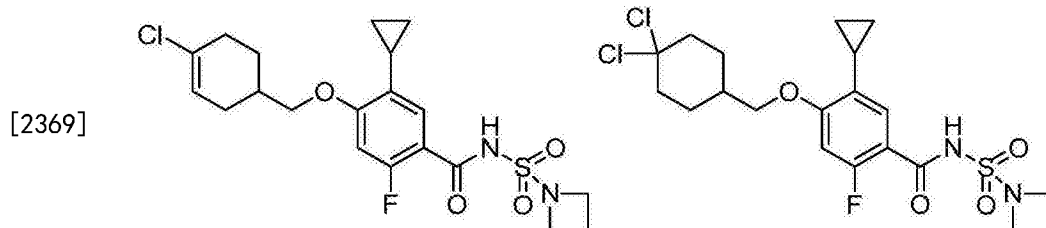
[2366]



[2367] 向4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(3.16g, 7.77mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(10mL)的混合物中添加三氟乙酸(2.7mL)并在环境温度搅拌该反应混合物16小时。在以乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物之后,有机相以1N

氢氧化钠溶液 (2×15mL), 盐水 (15mL) 洗涤并在无水硫酸钠上干燥。过滤并减压浓缩滤液得到剩余物, 其通过硅胶柱色谱纯化, 使用0-40% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱液, 得到标题化合物, 为无色油状物 (2.70g, 96%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.53-2.15 (m, 8H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.65-0.58 (m, 2H)。

[2368] 步骤4. N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备



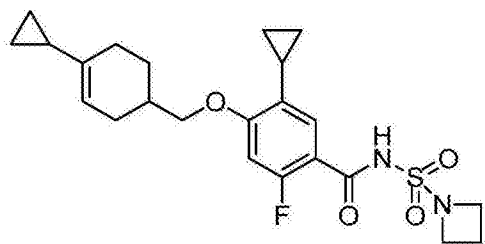
[2370] 于0℃向5-环丙基-2-氟-4-((4-氧代环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯 (0.300g, 0.83mmol) 在无水二氯甲烷 (5mL) 中的混合物中添加五氯化磷 (0.518g, 2.49mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌3小时。在冷却至0℃后, 将水 (10mL) 添加至反应混合物中接着添加二氯甲烷 (100mL)。有机相以水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤; 在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液真空浓缩得到4-((4-氯环己-3-烯-1-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的混合物, 为无色油状物 (0.38g, 定量), 其不经进一步纯化而使用。

[2371] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-((4-氯环己-3-烯-1-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的混合物, 在通过反相制备型HPLC纯化后得到标题化合物, 为纯的且分离的物质。第一级分的数据: N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺, 无色固体 (0.041g, 11%): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.61 (br s, 1H), 7.14 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 6H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.23-1.89 (m, 6H), 1.66-1.51 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.72-0.64 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -112.5 (s, 1F); MS (ES-) m/z 441.2, 443.2 (M-1)。第二级分的数据: N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺, 无色固体 (0.027g, 7%): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (br s, 1H), 7.61 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 4.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 3.89 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 4H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.70-0.63 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.1 (s, 1F); MS (ES-) m/z 477.2, 479.2 (M-1)。

[2372] 实施例307

[2373] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4-环丙基环己-3-烯-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2374]

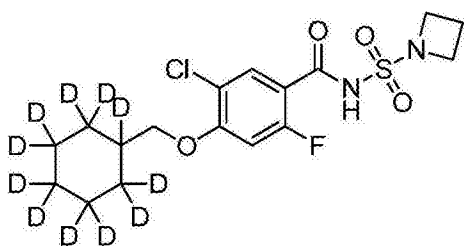


[2375] 根据在实施例305/306步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺并通过反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为无色固体(0.031g,10%): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.60(br s,1H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),6.95(d,J=12.9Hz,1H),5.42(d,J=3.2Hz,1H),4.02(t,J=7.7Hz,4H),3.97(d,J=6.2Hz,2H),2.24-2.08(m,3H),2.08-1.93(m,2H),1.93-1.78(m,4H),1.45-1.27(m,2H),0.93-0.84(m,2H),0.71-0.63(m,2H),0.54-0.46(m,2H),0.45-0.36(m,2H);MS(ES $^-$) m/z 447.2(M-1)。

[2376] 实施例308/309

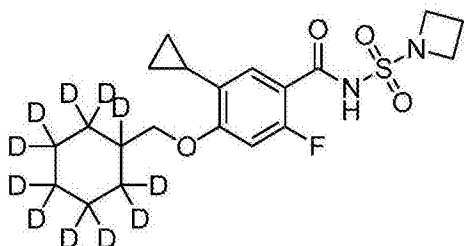
[2377] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-2-氟苯甲酰胺

[2378]



[2379] 和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成

[2380]



[2381] 根据在实施例305/306步骤1中描述的方法并且采取所需的变化将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲醇替换为环己基- d_{11} -甲基醇,得到5-氯-4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,为无色油状物(2.43g,86%产率)。

[2382] 根据在实施例305/306步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯和5-氯-4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,为微黄色固体(0.482g)。混合物不经进一步纯化而使用。

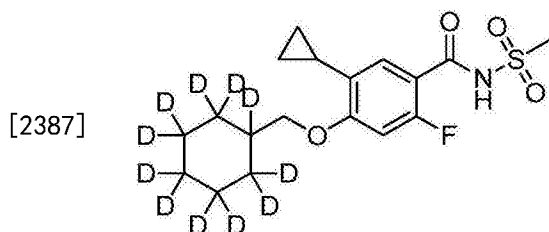
[2383] 向4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯和5-氯-4-(环己基- d_{11} -甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.57g)在二氯甲烷(20mL)中的混合物添加三氟乙酸

(5mL)。反应混合物在环境温度搅拌2小时。在减压蒸发所有的挥发物之后,得到4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和5-氯-4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-2-氟苯甲酸的混合物,为微棕色固体(1.30g)。

[2384] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和5-氯-4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-2-氟苯甲酸的混合物,在通过反相制备型HPLC纯化后得到标题化合物,为纯的且分离的物质。第一级分的数据:N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺,为无色固体(0.039g):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.83(br s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=12.7Hz,1H),4.02(t,J=7.0Hz,4H),3.96(s,2H),2.21-2.09(m,2H);MS(ES⁻)m/z 414.3(M-1)。第二级分的数据:N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺,无色固体(0.050g):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.60(br s,1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),6.94(d,J=12.9Hz,1H),4.02(t,J=7.7Hz,4H),3.88(s,2H),2.21-2.09(m,2H),2.07-1.96(m,1H),0.93-0.86(m,2H),0.70-0.64(m,2H);MS(ES⁻)m/z 422.2(M-1)。

[2385] 实施例310

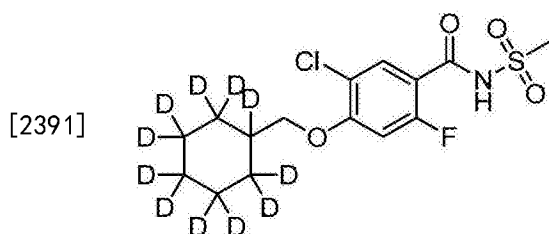
[2386] 4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2388] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,在反相制备型HPLC纯化后得到标题化合物,为无色固体(0.038g,6%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.88(br s,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=13.1Hz,1H),3.88(s,2H),3.32(s,3H),2.08-1.95(m,1H),0.93-0.85(m,2H),0.70-0.63(m,2H);MS(ES⁻)m/z 379.3(M-1)。

[2389] 实施例311

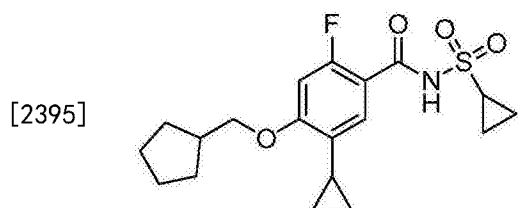
[2390] 5-氯-4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2392] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为5-氯-4-(环己基-d₁₁-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,在反相制备型HPLC纯化后得到标题化合物,为无色固体(0.108g,26%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.13(s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=12.5Hz,1H),3.95(s,2H),3.33(s,3H);MS(ES⁻)m/z 373.3,375.3(M-1)。

[2393] 实施例312

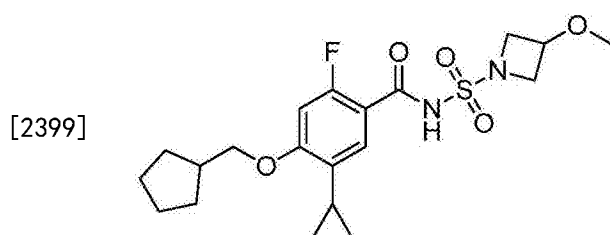
[2394] 4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2396] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷-磺酰胺,在乙醚中研磨接着在甲醇中研磨后得到标题化合物,为无色固体(0.039g,12%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.81(br s,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.96(d,J=13.1Hz,1H),3.97(d,J=6.8Hz,2H),3.13-3.02(m,1H),2.41-2.26(m,1H),2.08-1.95(m,1H),1.85-1.72(m,2H),1.68-1.49(m,4H),1.44-1.31(m,2H),1.15-1.07(m,4H),0.93-0.85(m,2H),0.71-0.64(m,2H);MS(ES⁻)m/z380.2(M-1)。

[2397] 实施例313

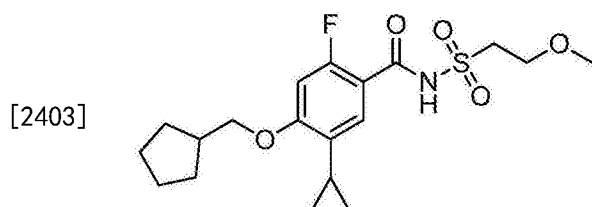
[2398] 4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2400] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为3-甲氧基氮杂环丁烷-1-磺酰胺,在甲醇中研磨后得到标题化合物,为无色固体(0.04g,11%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.70(br s,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.96(d,J=13.0Hz,1H),4.24-4.11(m,3H),3.99-3.91(m,4H),3.17(s,3H),2.43-2.26(m,1H),2.08-1.95(m,1H),1.86-1.73(m,2H),1.69-1.50(m,4H),1.45-1.31(m,2H),0.93-0.85(m,2H),0.71-0.64(m,2H);MS(ES⁻)m/z 425.2(M-1)。

[2401] 实施例314

[2402] 4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

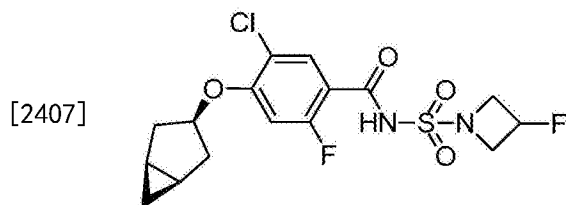


[2404] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸并将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.039g,12%):¹H

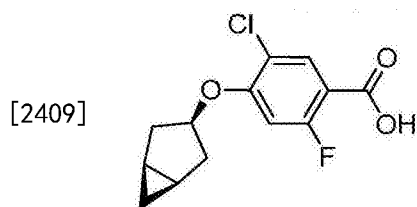
NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (br s, 1H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.96 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.68-1.47 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -113.0 (s, 1F); MS (ES⁻) m/z 398.2 (M-1)。

[2405] 实施例315

[2406] 4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

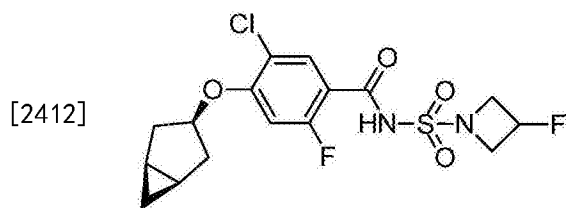


[2408] 步骤1.4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备



[2410] 向4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯 (3.50g, 10.70mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的混合物中添加三氟乙酸 (10mL) 并在环境温度搅拌该反应混合物2小时。在减压除去所有的挥发物之后, 剩余物通过硅胶柱色谱纯化, 使用0-50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (2.40g, 83%); MS (ES⁻) m/z 269.2, 271.3 (M-1)。

[2411] 步骤2.4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟-N-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰胺的制备

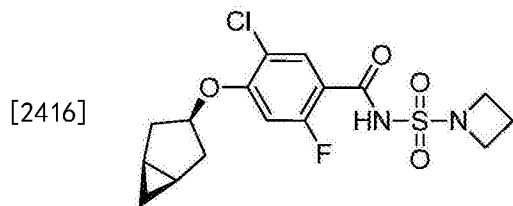


[2413] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸并将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为3-氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺, 在反相制备型HPLC纯化并接着在甲醇中研磨后得到标题化合物, 为无色固体 (0.105g, 26%); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (br s, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.50-5.22 (m, 1H), 5.10 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.42 (dd, J=10.9, 5.9Hz, 1H), 4.34 (dd, J=10.8, 5.9Hz, 1H), 4.23 (dd, J=10.9, 3.3Hz, 1H), 4.15 (dd, J=10.7, 3.2Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 0.59-0.44 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 405.2, 407.2 (M-1)。

[2414] 实施例316

[2415] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-

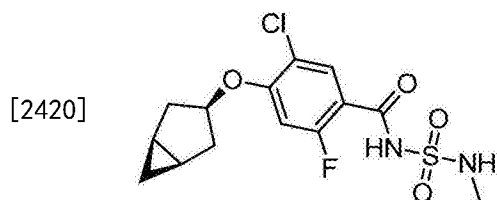
氯-2-氟苯甲酰胺的合成



[2417] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸,在反相制备型HPLC纯化并接着在甲醇中研磨后得到标题化合物,为无色固体(0.09mg,23%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.80(br s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.17(d,J=12.5Hz,1H),5.09(t,J=6.3Hz,1H),4.05(t,J=7.7Hz,4H),2.33-2.08(m,4H),1.88(d,J=14.8Hz,2H),1.41-1.32(m,2H),0.60-0.44(m,2H);MS(ES⁻)m/z 387.2,389.2(M-1)。

[2418] 实施例317

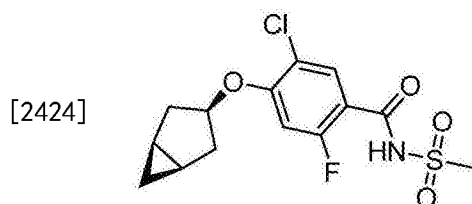
[2419] 4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2421] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为N-甲基磺酰胺,在反相制备型HPLC纯化并接着从甲醇重结晶后得到标题化合物,为无色固体(0.034g,9%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.67(br s,1H),7.71(d,J=7.5Hz,1H),7.69-7.60(m,1H),7.15(d,J=12.5Hz,1H),5.08(t,J=6.3Hz,1H),2.55(d,J=4.7Hz,3H),2.32-2.18(m,2H),1.87(d,J=14.8Hz,2H),1.41-1.33(m,2H),0.59-0.43(m,2H);MS(ES⁻)m/z 361.2,363.2(M-1)。

[2422] 实施例318

[2423] 4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

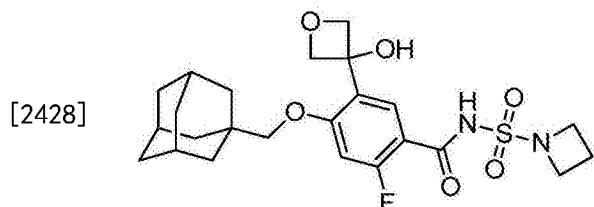


[2425] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸并将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,在反相制备型HPLC纯化并接着从甲醇重结晶后得到标题化合物,为无色固体(0.093g,27%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.08(br s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=12.7Hz,1H),5.09(t,J=6.4Hz,1H),3.34(s,

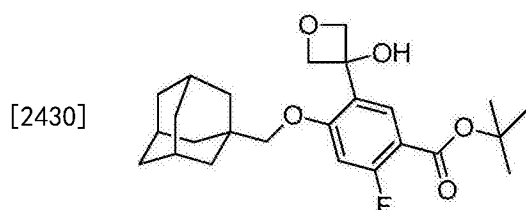
3H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.87 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.58-0.44 (m, 2H); MS (ES⁻) m/z 346.2, 348.2 (M-1)。

[2426] 实施例319

[2427] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺的合成

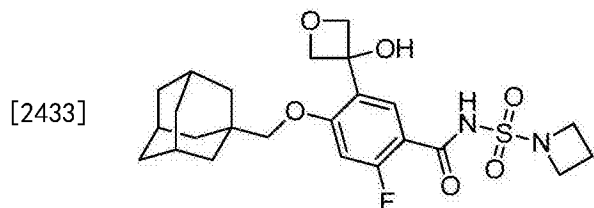


[2429] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酸叔丁基酯的制备



[2431] 于 -40°C 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸叔丁基酯(0.973g, 2.00mmol)在无水四氢呋喃(10mL)的溶液中添加异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.30M在四氢呋喃中的溶液, 1.76mL, 2.20mmol)。于 -40°C 搅拌该反应混合物1小时,之后添加氧杂环丁烷-3-酮(0.432g, 6.00mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌1小时。在以饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭后,混合物以乙酸乙酯($2\times 20\text{mL}$)萃取。合并的有机相以盐水洗涤(5mL);经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无定形固体(0.336g, 39%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 5.01 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.84 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.78-1.55 (m, 12H), 1.54 (s, 9H)。

[2432] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺的制备



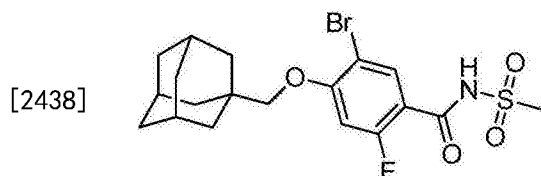
[2434] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酸叔丁基酯((330mg, 0.76mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1mL)并在环境温度搅拌该反应混合物2小时。真空除去所有挥发物得到4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酸,为油状残余物(0.29g, 定量)。

[2435] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧

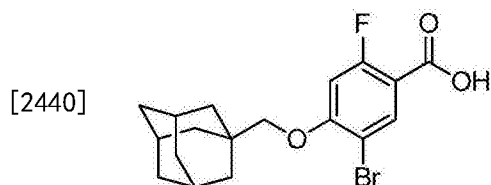
基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯甲酸并通过反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为无色固体(0.036g,10%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.73(br s,1H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=13.0Hz,1H),6.14(s,1H),5.02(d,J=6.6Hz,2H),4.65(d,J=6.6Hz,2H),4.03(t,J=7.6Hz,4H),3.63(s,2H),2.23-2.09(m,2H),2.02-1.94(m,3H),1.79-1.59(m,12H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-108.9(s,1F);MS(ES-)m/z 493.3(M-1)。

[2436] 实施例320

[2437] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

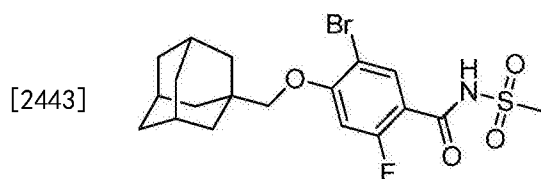


[2439] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苯甲酸的制备



[2441] 金刚烷-1-基甲醇(3.51g,21.10mmol)和叔丁醇钾(5.45g,48.5mmol)在无水二甲基亚砜(125mL)中的混合物搅拌20分钟。然后向该反应混合物添加5-溴-2,4-二氟苯甲酸(5.00g,21.10mmol)接着添加无水二甲基亚砜(25mL)。在环境温度搅拌所得反应混合物18小时。反应混合物以水(300mL)稀释,并以3M盐酸调节至pH 3。所得固体经过滤并以水(200mL)淋洗以得到标题化合物和2-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-4-氟苯甲酸的2:1混合物(6.97g,86%)。主异构体:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.94(d,J=7.9Hz,1H),7.05(d,J=12.9Hz,1H),3.65(s,2H),1.98-1.83(m,3H),1.72-1.48(m,12H);MS(ES-)m/z 381.13,383.12(M-1)。

[2442] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

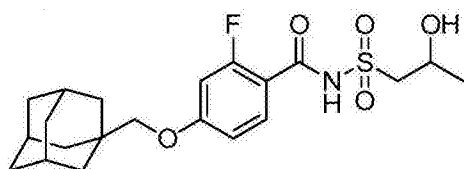


[2444] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(1.00g,49%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.10(br s,1H),7.90(d,J=7.3Hz,1H),7.17(d,J=12.4Hz,1H),3.71(s,2H),3.35(s,3H),1.98(br s,3H),1.78-1.56(m,12H);MS(ES-)m/z 458.2,460.1(M-1)。

[2445] 实施例321

[2446] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-N-((2-羟基丙基)磺酰基)-苯甲酰胺的合成

[2447]

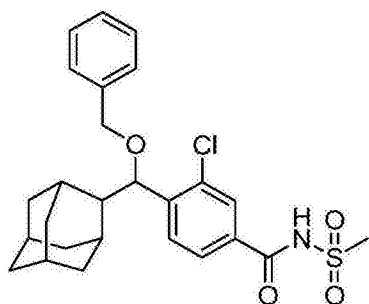


[2448] 于 -78°C 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.340g, 0.74mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加叔丁基锂(1.7M在戊烷中的溶液, 1.31mL, 2.22mmol)。于 -78°C 搅拌该反应混合物30分钟接着添加乙醛(0.21mL, 3.70mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌16小时。在以1N盐酸(5mL)萃取后,混合物以乙酸乙酯(100mL)稀释。有机相以盐水洗涤(5mL),在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液得到剩余物,其通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物,为灰白色固体(0.075g, 24%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79(s, 1H), 7.60(t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.93(dd, $J=13.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.86(dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.04(br s, 1H), 4.17-4.07(m, 1H), 3.65-3.56(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.45(dd, $J=14.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.94(m, 3H), 1.76-1.57(m, 12H), 1.20(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H); MS(ES $^-$) m/z 424.2(M-1)。

[2449] 实施例322

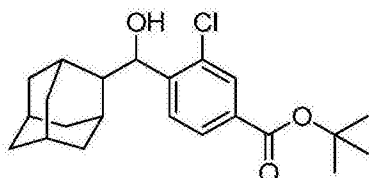
[2450] 4-(金刚烷-2-基(苄基氧基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的合成

[2451]



[2452] 步骤1.4-(金刚烷-2-基(羟基)甲基)-3-氯苯甲酸叔丁基酯的制备

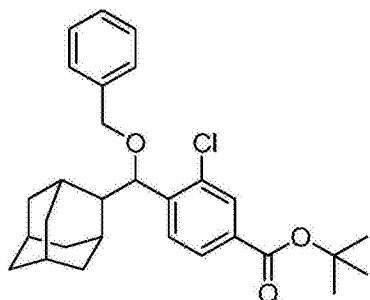
[2453]



[2454] 于 -40°C 向4-溴-3-氯苯甲酸叔丁基酯(0.875g, 3.00mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.3M在无水四氢呋喃中的溶液, 2.78mL, 3.61mmol)。将反应温热至环境温度并搅拌1小时(溶液A)。在分开的烧瓶中,螺(金刚烷-2,2'-环氧乙烷)(0.492g, 3.00mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液于 0°C 以乙醚合三氟化硼(0.38mL, 3.0mmol)处理30分钟(溶液B)。然后在 0°C 经由套管将溶液A转移至溶液B。反应混合物温热至环境温度并搅拌16小时。在以饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭后,混合物以乙酸乙酯($3 \times 10\text{mL}$)萃取。合并的有机相在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-100%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无色固体(0.32g, 33%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84(dd, $J=8.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.44(br s, 1H), 5.18(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.36-2.29(m, 1H), 2.06-1.34(m, 22H), 1.08-1.01(m, 1H); MS(ES $^+$) m/z 359.2, 361.2(M-17)。

[2455] 步骤2.4-(金刚烷-2-基(苄基氧基)甲基)-3-氯苯甲酸叔丁基酯的制备

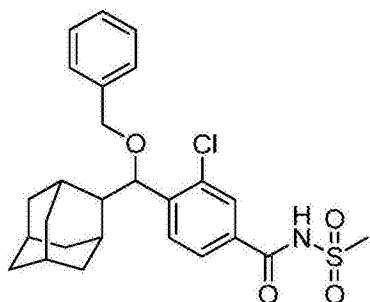
[2456]



[2457] 于0℃向4-(金刚烷-2-基(羟基)甲基)-3-氯苯甲酸叔丁基酯(0.32mg,1.00mmol)在无水二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液添加氢氧化钠(60%在矿物油中的分散液,0.048g,1.2mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌1小时。添加苄基溴(0.24mL,2.00mmol)和四丁基碘化铵(0.037g,0.10mmol)并于环境温度搅拌该反应混合物16小时。在以饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭后,混合物以乙酸乙酯(150mL)稀释。有机相以水(3×10mL)、盐水(10mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-20%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无色油状物(0.437g,定量):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.97-7.95(m,1H),7.90(d,J=8.18Hz,1H),7.60(d,J=7.39Hz,1H),7.46-7.18(m,5H),5.18-5.11(m,1H),4.30(d,J=11.54Hz,1H),4.18(d,J=11.60Hz,1H),2.41(s,1H),2.12-1.30(m,22H),1.13(s,1H)。

[2458] 步骤3.4-(金刚烷-2-基(苄基氧基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺的制备

[2459]

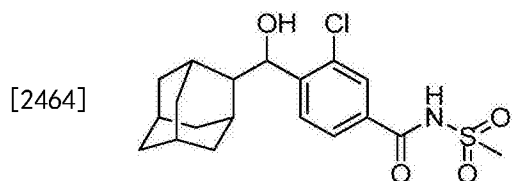


[2460] 于环境温度向4-(金刚烷-2-基(苄基氧基)甲基)-3-氯苯甲酸叔丁基酯(0.43g,1.05mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物添加三氟乙酸(1mL)并搅拌该反应混合物2小时。减压除去所有的挥发物得到4-(金刚烷-2-基(苄基氧基)甲基)-3-氯苯甲酸,为油状残余物(0.43g,定量),其不经进一步纯化而使用。

[2461] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(金刚烷-2-基(苄基氧基)甲基)-3-氯苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.312g,61%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.24(br s,1H),8.04(d,J=1.7Hz,1H),7.97(d,J=7.9Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.37-7.22(m,5H),5.08(d,J=9.9Hz,1H),4.27(d,J=11.8Hz,1H),4.16(d,J=11.8Hz,1H),3.37(s,3H),2.38-2.31(m,1H),2.09-1.34(m,13H),1.08-1.02(m,1H); MS(ES⁻)m/z 486.2,488.2(M-1)。

[2462] 实施例323

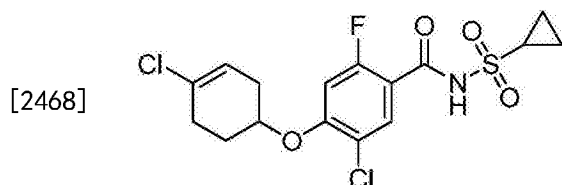
[2463] 4-(金刚烷-2-基(羟基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



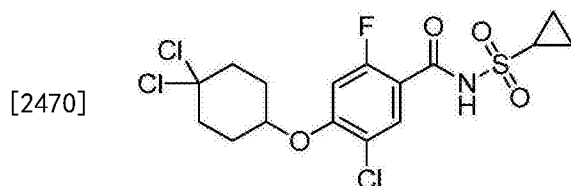
[2465] 向4-(金刚烷-2-基(苄基氧基)甲基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(0.290g, 0.59mmol)在甲醇(10mL)和乙酸乙酯(10mL)中的混合物添加钨/碳(10%, 50mg)并在氢气气氛下搅拌该反应混合物2小时。反应混合物经硅藻土过滤,并且滤液经真空浓缩。所得剩余物通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物,为无色固体(0.065g, 28%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.11-1.35 (m, 13H), 1.11-1.01 (m, 1H); MS (ES $^-$) m/z 396.2, 398.2 (M-1)。

[2466] 实施例324

[2467] 5-氯-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺



[2469] 和5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2471] 于0℃向4,4-二氯环己酮(W02011/006794A1)(5.20g, 31.10mmol)在无水甲醇(100mL)中的混合物添加硼氢化钠(2.35g, 62.20mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌1小时。真空浓缩得到剩余物,其再溶解于甲醇(50mL)中并再次真空浓缩。剩余物然后通过硅胶柱色谱纯化使用10-100%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到4,4-二氯环己醇,为橙色固体(1.90g, 36%)。

[2472] 向4,4-二氯环己醇(1.60g, 9.50mmol)在无水二甲基亚砜(15mL)中的混合物添加碳酸铯(6.20g, 19.00mmol)并反应混合物于70℃加热16小时。在冷却至环境后,反应混合物以乙酸乙酯(200mL)稀释;以水(2×20mL)和盐水(10mL)洗涤;在无水硫酸钠上干燥。过滤并减压浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-100%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到2-氯-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-5-氟苯甲酸叔丁基酯和2-氯-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-氟苯甲酸叔丁基酯的混合物,为无色油状物。

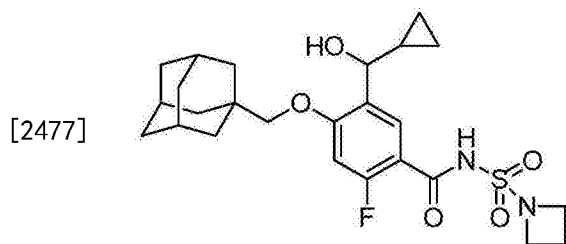
[2473] 向2-氯-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-5-氟苯甲酸叔丁基酯和2-氯-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-氟苯甲酸叔丁基酯(0.58g)在二氯甲烷(5mL)中的混合物添加三氟乙酸(1mL)且反应混合物在环境温度搅拌2小时。真空浓缩得到2-氯-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-5-氟苯甲酸和2-氯-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-氟苯甲酸的混合物,为固体

剩余物,其不经进一步纯化而使用。

[2474] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺以及将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为2-氯-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-5-氟苯甲酸和2-氯-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-氟苯甲酸的混合物,在反相制备型HPLC纯化后得到标题化合物,为纯的且分离的物质。第一级分的数据,5-氯-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺,无色固体(0.01g,2%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.04(s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.42(d,J=12.7Hz,1H),5.79-5.74(m,1H),4.97-4.89(m,1H),3.12-3.01(m,1H),2.50-2.23(m,4H),2.04-1.94(m,2H),1.17-1.08(m,4H);MS(ES⁻)m/z 406.1,408.1(M-1)。第二级分的数据:5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺,无色固体(0.062g,10%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.05(br s,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=12.6Hz,1H),4.91-4.82(m,1H),3.12-3.02(m,1H),2.53-2.39(m,4H),2.07-1.85(m,4H),1.16-1.09(m,4H);MS(ES⁺)m/z 444.0,446.0,448.0(M+1)。

[2475] 实施例325

[2476] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-(环丙基(羟基)-甲基)-2-氟苯甲酰胺的合成

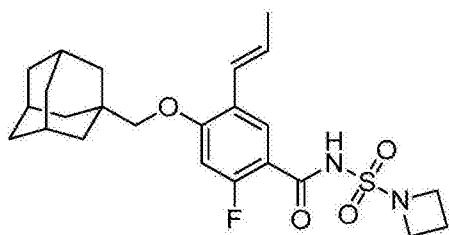


[2478] 于-40℃向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-碘代苯甲酰胺(0.20g,0.36mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的混合物添加异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.3M在四氢呋喃中的溶液,0.69mL,0.90mmol)。于-40℃保持1小时后,添加额外的异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.3M在四氢呋喃中的溶液,0.28mL,0.36mmol),反应混合物温热至0℃,并搅拌1小时。然后添加环丙烷甲醛(过量),让反应混合物温热至环境温度,并搅拌16小时。在以1N盐酸(3mL)淬灭后,混合物以乙酸乙酯(50mL)稀释。合并的有机相以盐水洗涤(5mL),在无水硫酸钠上干燥并过滤。真空浓缩滤液得到剩余物,其通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物,为无色固体(0.015g,8%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.69(br s,1H),7.73(d,J=8.7Hz,1H),6.91(d,J=12.7Hz,1H),5.14(d,J=4.5Hz,1H),4.61(dd,J=5.7,4.9Hz,1H),4.02-3.90(m,4H),3.66(d,J=9.3Hz,1H),3.56(d,J=9.3Hz,1H),2.19-2.06(m,2H),2.03-1.95(m,3H),1.76-1.57(m,12H),1.18-1.05(m,1H),0.40-0.25(m,4H);MS(ES⁻)m/z 491.2(M-1)。

[2479] 实施例326

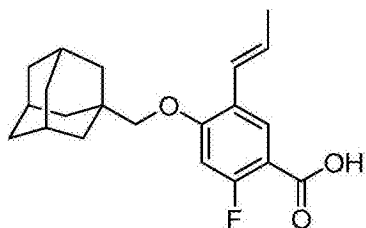
[2480] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-((E)-丙-1-烯-1-基)苯甲酰胺的合成

[2481]



[2482] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(E)-丙-1-烯-1-基)苯甲酸的制备

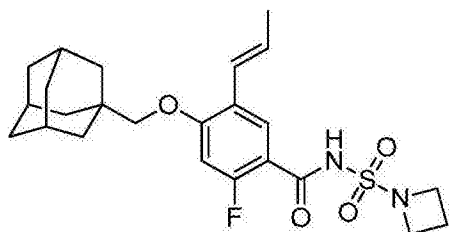
[2483]



[2484] 根据在实施例305/306步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯并将环丙基硼酸替换为反式-丙烯基硼酸频哪醇酯,得到4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(E)-丙-1-烯-1-基)苯甲酸叔丁基酯,为微黄色油状物(1.20g,定量)。向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(E)-丙-1-烯-1-基)苯甲酸叔丁基酯(0.30g,0.75mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物添加三氟乙酸(1mL)并且反应混合物在环境温度搅拌2小时。真空浓缩得到标题化合物,为淡黄色残余物(0.260g,定量),其不经进一步纯化而使用:MS(ES⁺)m/z 345.2(M+1)。

[2485] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(E)-丙-1-烯-1-基)苯甲酰胺的制备

[2486]

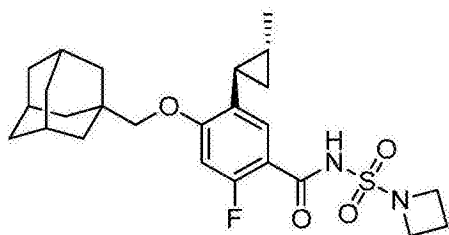


[2487] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(E)-丙-1-烯-1-基)苯甲酸并通过反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为无色固体(0.078g,22%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.69(br s,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=12.9Hz,1H),6.57(dd,J=16.0,1.5Hz,1H),6.38(qd,J=15.8,6.4Hz,1H),4.05(t,J=7.7Hz,4H),3.65(s,2H),2.23-2.11(m,2H),2.05-1.95(m,3H),1.87(dd,J=6.4,1.2Hz,3H),1.78-1.60(m,12H);MS(ES⁻)m/z 461.2(M-1)。

[2488] 实施例327

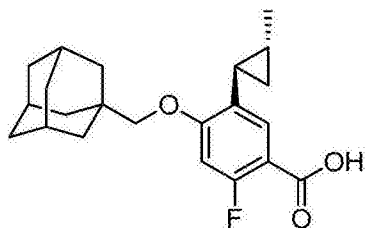
[2489] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(反式-2-甲基环丙基)苯甲酰胺的合成

[2490]



[2491] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(反式-2-甲基环丙基)苯甲酸的制备

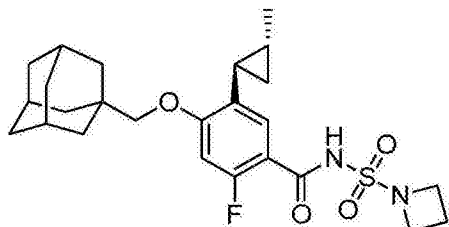
[2492]



[2493] 于0℃二乙基锌(1.0M溶液在庚烷中,6.75mL,6.75mmol)在无水二氯甲烷(2mL)中的混合物添加三氟乙酸(0.52mL,6.80mmol)在无水二氯甲烷(3mL)中的溶液且于0℃搅拌该反应混合物10分钟。于0℃将二碘甲烷(0.54mL,6.75mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加至反应混合物并于0℃继续搅拌10分钟。然后于0℃向反应混合物添加4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(E)-丙-1-烯-1-基)苯甲酸叔丁基酯(0.90g,2.25mmol)在无水二氯甲烷(3mL)中的溶液。反应混合物温热至环境温度并搅拌4小时。在添加1N盐酸(10mL)后,混合物以二氯甲烷(100mL)稀释。有机相在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液得到剩余物,其通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物,为灰白色固体(0.086g,11%);MS(ES⁻)m/z 357.3(M-1)。

[2494] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-2-氟-5-(反式-2-甲基环丙基)苯甲酰胺的制备

[2495]

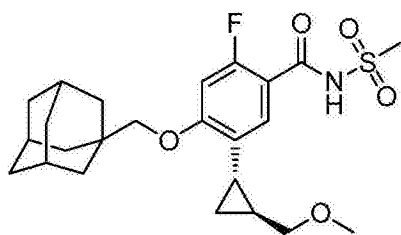


[2496] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(反式-2-甲基环丙基)苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.055g,48%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.59(br s, 1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.92(d,J=13.0Hz,1H),4.04(t,J=7.7Hz,4H),3.67(d,J=9.4Hz,1H),3.61(d,J=9.4Hz,1H),2.22-2.09(m,2H),2.04-1.95(m,3H),1.78-1.59(m,12H),1.22(d,J=7.8Hz,3H),1.16-1.14(m,1H),1.05-0.96(m,1H),0.97-0.82(m,1H),0.70-0.62(m,1H);MS(ES⁻)m/z 475.3(M-1)。

[2497] 实施例328

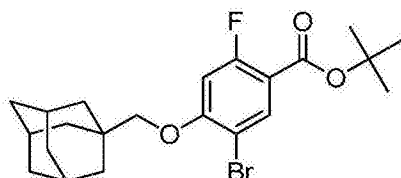
[2498] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(反式-2-(甲氧基甲基)-环丙基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2499]



[2500] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

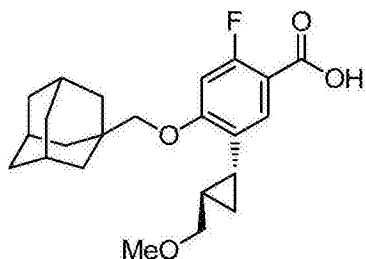
[2501]



[2502] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苯甲酸(6.97g,18.19mmol)、二碳酸二-叔丁基酯(7.94g,36.38mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.44g,3.64mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的混合物于环境温度搅拌18小时。反应混合物以乙酸乙酯(200mL)稀释,以1M盐酸(2x 100mL)、盐水(2x 100mL)洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。过滤并减压浓缩得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,接着在甲醇中研磨得到标题化合物,为无色固体(1.50g,19%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.02(d,J=8.0Hz,1H),6.55(d,J=12.3Hz,1H),3.53(s,2H),2.05-1.97(m,3H),1.79-1.63(m,12H),1.55(s,9H);MS(ES⁺)m/z 439.02,441.04(M+1)。

[2503] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(反式-2-(甲氧基甲基)-环丙基)苯甲酸的制备

[2504]

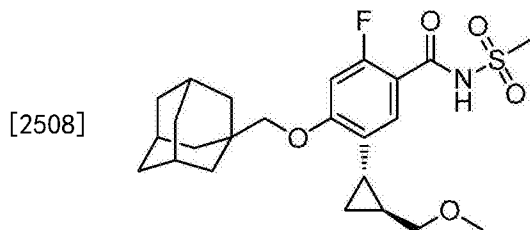


[2505] 向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.00g,2.28mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0.263g,0.23mmol)、(E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基硼酸频哪醇酯(1.36g,6.80mmol)和2M碳酸氢钠溶液(4.5mL,9.00mmol)。反应混合物通过氩气经过其中而彻底脱气并且然后在微波中于150℃加热30分钟。在冷却至环境后,混合物以乙酸乙酯(100mL)稀释并经无水硫酸钠过滤。减压除去所有的挥发物后得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸叔丁基酯(1.17g,定量)为无色油状物。

[2506] 于0℃向二乙基锌(1.0M溶液在庚烷中,6.8mL,6.8mmol)在无水二氯甲烷(3mL)中的混合物添加三氟乙酸(0.52mL,6.80mmol)在无水二氯甲烷(2mL)的溶液并于0℃搅拌该反应混合物15分钟。于0℃将二碘甲烷(0.55mL,6.82mmol)在无水二氯甲烷(2mL)中的溶液添加至反应混合物并于0℃继续搅拌15分钟。然后于0℃向反应混合物添加4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸叔丁基酯(1.17g)在二氯甲烷(3mL)中的溶液。反应混合物温热至环境温度并搅拌2小时。在添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL)后,混

合物以二氯甲烷 (100mL) 稀释。有机相以盐水洗涤 (10mL), 经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到剩余物, 其经三氟乙酸 (2mL) 在二氯甲烷 (20mL) 中处理 1 小时。在减压蒸发所有的挥发物之后, 剩余物以乙醚 (5mL) 研磨得到标题化合物, 为无色固体 (0.554g, 63%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.57 (dd, $J=10.3, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36-3.29 (dd, $J=10.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.93 (td, $J=8.9, 5.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 1.82-1.62 (m, 12H), 1.38-1.25 (m, 1H), 1.00 (td, $J=8.4, 5.3, 5.3\text{Hz}$, 1H), 0.89 (td, $J=8.8, 5.2, 5.2\text{Hz}$, 1H)。

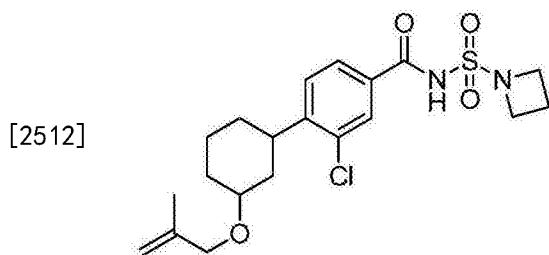
[2507] 步骤 3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(反式-2-(甲氧基甲基)-环丙基)-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



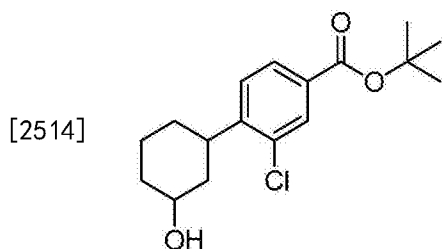
[2509] 根据实施例 299 步骤 2 中描述的方法并且采取所需的变化将 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-(反式-2-(甲氧基甲基)-环丙基)苯甲酸以及将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.0678g, 定量): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (br s, 1H), 7.18 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.66 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 12H), 1.34-1.22 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H); MS (ES⁻) m/z 464.2 (M-1)。

[2510] 实施例 329

[2511] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-氯-4-(3-((2-甲基烯丙基)氧基)-环己基)-苯甲酰胺的合成



[2513] 步骤 1.3-氯-4-(3-羟基环己基)苯甲酸叔丁基酯的制备

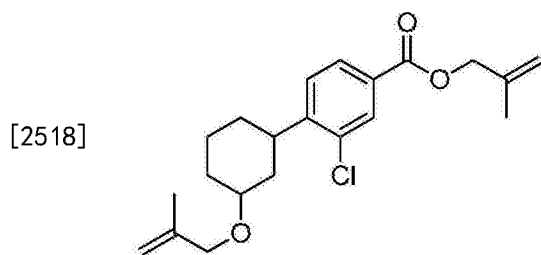


[2515] 于 -40°C 向 4-溴-3-氯苯甲酸叔丁基酯 (4.00g, 13.70mmol) 在无水四氢呋喃 (40mL) 中的混合物添加异丙基氯化镁 (1.3M 在四氢呋喃中的溶液, 13.8mL, 17.9mmol)。反应混合物

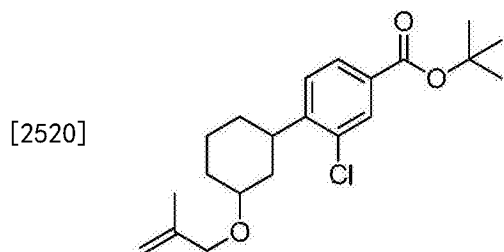
温热至环境温度并搅拌1小时。然后于0℃向该混合物添加氰化亚铜(I) (1.35g, 15.10mmol) 和氯化锂 (1.28g, 30.20mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。于0℃搅拌该反应混合物10分钟, 然后添加2-环己烯-1-酮 (1.32mL, 13.70mmol) 和三甲基甲硅烷基氯 (1.74mL, 13.80mmol) 添加至反应混合物。于环境温度搅拌该反应混合物16小时。在添加1N盐酸 (10mL) 之后, 搅拌该反应混合物1小时并且然后以乙酸乙酯 (150mL) 稀释。有机相以1N盐酸 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 并在无水硫酸钠上干燥。过滤并浓缩滤液得到3-氯-4-(3-氧代环己基) 苯甲酸叔丁基酯, 为油状物 (4.20g, 定量), 其不经进一步纯化而使用。

[2516] 于0℃向3-氯-4-(3-氧代环己基) 苯甲酸叔丁基酯在无水甲醇 (50mL) 中的混合物添加硼氢化钠 (1.04g, 27.40mmol)。于0℃搅拌该反应混合物1小时, 之后添加饱和氯化铵溶液 (10mL)。所有的挥发物减压挥发, 并且剩余物在乙酸乙酯 (200mL) 和水 (20mL) 之间分配。有机相以盐水洗涤 (10mL), 经硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩得到剩余物, 其通过硅胶柱色谱纯化, 使用0-40% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱液, 得到标题化合物, 为无色油状物 (2.24g, 53%) : $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.92 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.63-1.18 (m, 14H); MS (ES+) m/z 255.2, 257.1 (M-55)。

[2517] 步骤2.3-氯-4-(3-((2-甲基烯丙基)-氧基)环己基) 苯甲酸2-甲基烯丙基酯



[2519] 和3-氯-4-(3-羟基环己基) 苯甲酸叔丁基酯的制备

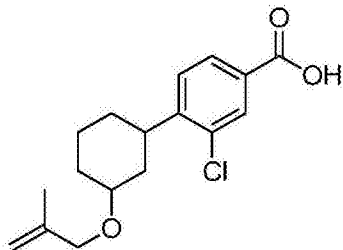


[2521] 于0℃向3-氯-4-(3-羟基环己基) 苯甲酸叔丁基酯 (1.10g, 3.54mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (15mL) 中的混合物添加氢化钠 (60%在矿物油中的分散液, 0.17g, 4.25mmol)。于0℃搅拌该反应混合物1小时, 然后添加3-溴-2-甲基丙烯 (0.71mL, 7.08mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌16小时。在添加饱和氯化铵溶液 (10mL) 和乙酸乙酯 (150mL) 后, 有机相以水 (3×10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 并经硫酸钠干燥。过滤并真空浓缩滤液得到剩余物, 其通过硅胶柱色谱纯化, 使用0-15% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱液, 得到标题化合物, 为纯的且分离的物质。第一级分的数据, 3-氯-4-(3-羟基环己基) 苯甲酸叔丁基酯, 无色油状物 (0.278g, 21%) : $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.88 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.47-1.14 (m, 4H)。第二级分的数据: 3-氯-4-(3-((2-甲基烯丙基)氧基)环己基) 苯甲酸2-甲基烯丙基酯, 无色油状物

(0.153g, 12%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.02-8.00 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.48-1.17 (m, 4H)。

[2522] 步骤3.3-氯-4-(3-((2-甲基烯丙基)氧基)环己基)苯甲酸的制备

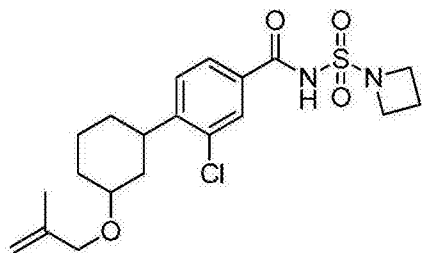
[2523]



[2524] 向3-氯-4-(3-((2-甲基烯丙基)氧基)环己基)-苯甲酸2-甲基烯丙基酯(0.153g, 0.42mmol)在四氢呋喃(2mL)和甲醇(1mL)中的混合物添加氢氧化锂一水合物(0.088g, 2.10mmol)在水(2mL)中的溶液。于环境温度搅拌该反应混合物16小时。在以二氯甲烷(50mL)稀释后,添加1N盐酸(5mL)。有机相在无水硫酸钠上干燥,过滤,并减压浓缩。得到标题化合物,为无色固体(0.130g, 定量)并不经进一步纯化而使用:MS (ES-) m/z 307.2, 309.2 (M-1)。

[2525] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-氯-4-(3-((2-甲基烯丙基)氧基)环己基)苯甲酰胺的制备

[2526]

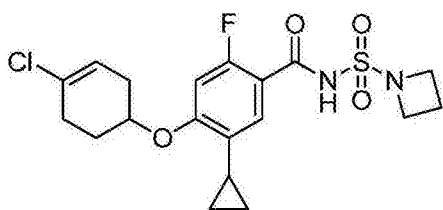


[2527] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为3-氯-4-(3-((2-甲基烯丙基)氧基)环己基)苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.114g, 64%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.90 (br s, 1H), 8.02 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.06 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.46-3.29 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.49-1.12 (m, 4H); MS (ES+) m/z 427.1 (M+1)。

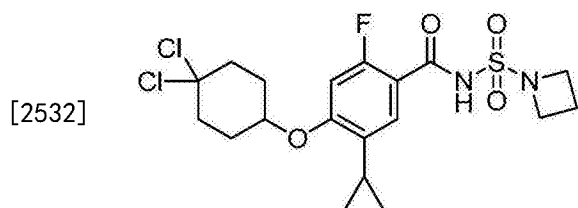
[2528] 实施例330/331

[2529] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺

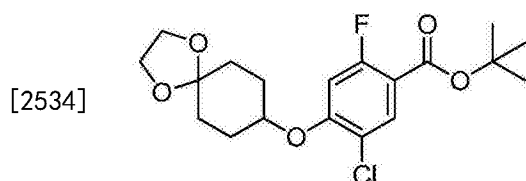
[2530]



[2531] 和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)-氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

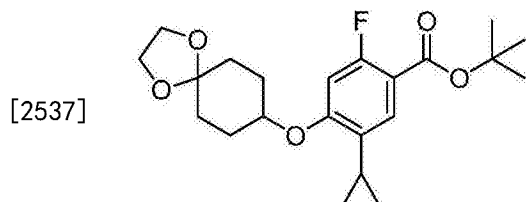


[2533] 步骤1.4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



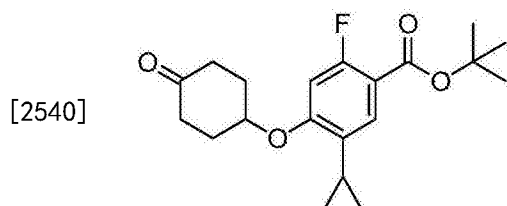
[2535] 向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(2.40g, 15.20mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(3.78g, 15.20mmol)在无水二甲基亚砷中的混合物添加叔丁醇钾(2.56g, 22.80mmol)并于环境温度搅拌该反应混合物16小时。在以乙酸乙酯(200mL)稀释后,有机相以水(3×10mL)、盐水(10mL)洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。过滤并减压浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-30%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无色油状物(0.709g, 12%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.85 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.64 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 2.04-1.58 (m, 8H), 1.55 (d, J=1.0Hz, 9H)。

[2536] 步骤2.4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[2538] 根据在实施例305/306步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为微黄色油状物(0.557g, 79%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 4H), 2.07-1.58 (m, 9H), 1.55 (s, 9H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H)。

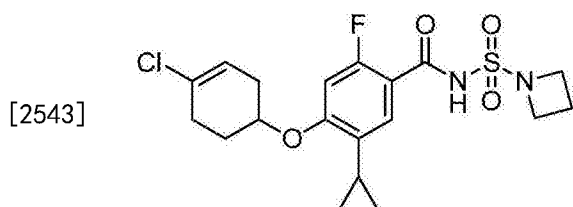
[2539] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



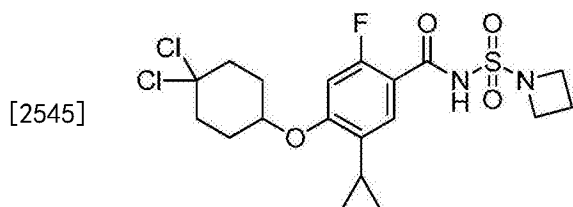
[2541] 向4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.557g, 1.44mmol)在四氢呋喃(1.5mL)和水(1.5mL)中的混合物添加三氟乙酸(0.5mL)并

于环境温度搅拌该反应混合物16小时。在添加二氯甲烷(100mL)后,混合物以饱和碳酸氢钠溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。过滤并真空浓缩滤液得到剩余物,其通过硅胶柱色谱纯化,使用0-30%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,得到标题化合物,为无色油状物(0.300g,60%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.42(d,J=8.4Hz,1H),6.59(d,J=12.6Hz,1H),4.80-4.71(m,1H),2.77-2.62(m,2H),2.42-2.27(m,4H),2.14-1.93(m,3H),1.56(s,9H),0.94-0.84(m,2H),0.65-0.60(m,2H)。

[2542] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[2544] 和N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备



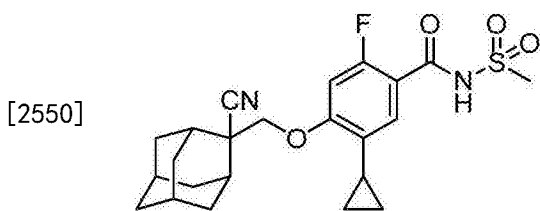
[2546] 于0℃向5-环丙基-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)-苯甲酸叔丁基酯(0.30g,0.86mmol)在无水甲苯(10mL)中的混合物添加五氯化磷(0.537g,2.58mmol)。反应混合物温热至环境温度并搅拌2小时。在冷却至0℃后,将水(10mL)添加至反应混合物,接着添加无水二氯甲烷(100mL)。有机相以水(5mL)、盐水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将滤液真空浓缩得到4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-2-氟苯甲酸的混合物,为无色油状物(0.40g,定量),其不经进一步纯化而使用。

[2547] 根据实施例299步骤2中描述的方法并且采取所需的变化将4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟-5-碘代苯甲酸替换为4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-2-氟苯甲酸的混合物,在反相制备型HPLC纯化后得到标题化合物为纯的且分离的物质。第一级分的数据,N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((4-氯环己-3-烯-1-基)氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺,无色固体(0.011g,3%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.62(br s,1H),7.15(d,J=7.0Hz,1H),7.11(d,J=11.8Hz,1H),5.79-5.75(m,1H),4.91-4.83(m,1H),4.03(t,J=7.7Hz,4H),2.48-2.39(m,4H),2.36-2.24(m,1H),2.21-2.09(m,2H),2.05-1.92(m,2H),0.91-0.82(m,2H),0.70-0.64(m,2H);MS(ES-)m/z 427.2,429.3(M-1)。第二级分的数据:N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氯环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺,无色固体(0.058g,15%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.62(brs,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=12.9Hz,1H),4.78(br s,1H),4.12-3.87(m,4H),2.60-2.38(m,4H),2.22-1.85(m,7H),0.96-0.84(m,2H),0.69-0.62

(m, 2H); MS (ES-) m/z 463.2, 465.2 (M-1)。

[2548] 实施例332

[2549] 4-((-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

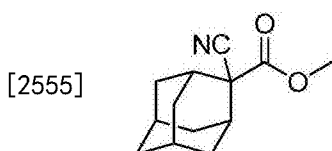


[2551] 步骤1. 金刚烷-2-甲腈的制备



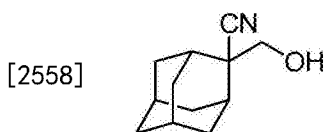
[2553] 于0℃向2-金刚烷酮(6.24g, 41.50mmol)在无水1,2-二甲氧基乙烷(150mL)中的溶液添加无水乙醇(3.6mL, 61.00mmol)和对甲苯磺酰基甲基异氰化物(10.0g, 51.50mmol)。在氮气气氛下经35分钟分份添加叔丁醇钾(7.03g, 62.70mmol)。于环境温度搅拌该反应混合物3.5小时。混合物经硅藻土垫过滤,该硅藻土垫以乙酸乙酯(200mL)洗涤。滤液以盐水(2×200mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-10%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化得到标题化合物(5.16g, 77%产率),为无色固体:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ2.88(s, 1H), 2.15-2.11(m, 4H), 1.92-1.85(m, 4H), 1.75-1.70(m, 6H); MS(ES-) m/z 162.2(M+1)。

[2554] 步骤2. 2-氰基金刚烷-2-甲酸甲基酯的制备



[2556] 于-78℃向金刚烷-2-甲腈(1.17g, 7.23mmol)在无水四氢呋喃(75mL)中的溶液添加二异丙基氨基锂(2.0M在四氢呋喃中的溶液,乙基苯和庚烷,5.4mL, 11.00mmol)。反应混合物在氮气气氛下搅拌30分钟,然后添加氯甲酸甲基酯(0.83mL, 11.00mmol)。1.5小时后,将反应温热至环境温度并通过添加1M盐酸(150mL)淬灭。混合物以乙酸乙酯(200mL)稀释,以1M盐酸(150mL)、盐水(150mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-10%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化得到标题化合物,为无色油状物(0.95g, 60%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ3.80(s, 3H), 2.51(br s, 2H), 2.23-2.18(m, 2H), 1.93-1.91(m, 1H), 1.85-1.71(m, 9H); MS(ES-) m/z 220.2(M+1)。

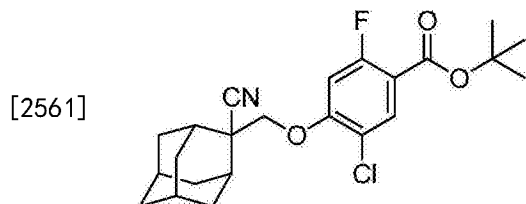
[2557] 步骤3. 2-(羟基甲基)金刚烷-2-甲腈的制备



[2559] 向2-氰基金刚烷-2-甲酸甲基酯(1.33g, 6.07mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液添加无水甲醇(0.49mL, 12mmol)和硼氢化锂(4.0M在四氢呋喃中的溶液, 3.0mL, 12mmol)。

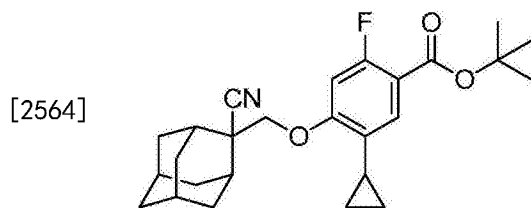
在氮气气氛下将混合物加热至回流保持7小时,冷却至环境温度并小心添加饱和氯化铵水溶液(10mL)进行淬灭。混合物以乙酸乙酯(200mL)稀释,以饱和氯化铵水溶液和水(2×200mL)的3:1混合物洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩得到标题化合物(1.06g, 91%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.92(s,2H),2.24-2.20(m,2H),2.10-1.97(m,4H),1.86-1.84(m,5H),1.73-1.64(m,4H);MS(ES⁻)m/z192.2(M+1)。

[2560] 步骤4.5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[2562] 向2-(羟基甲基)金刚烷-2-甲腈(0.369g,1.93mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(0.96g,3.86mmol)在二甲基亚砜(30mL)中的溶液添加叔丁醇钾(0.42g,3.76mmol)。混合物在环境温度搅拌0.5小时然后以乙酸乙酯(200mL)稀释。有机层以1M盐酸(200mL)、盐水(2×150mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-30%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化得到标题化合物(0.64g,79%产率),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.88(d,J=7.6Hz,1H),6.65(d,J=11.7Hz,1H),4.29(s,2H),2.36-2.30(m,4H),2.02(br s,1H),1.91-1.74(m,9H),1.56(s,9H);MS(ES⁻)m/z420.1(M+1)。

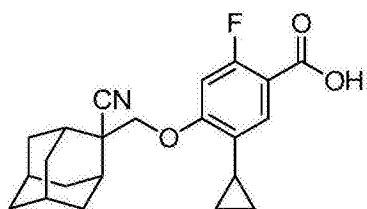
[2563] 步骤5.4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[2565] 向5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.12g,2.66mmol)在甲苯(40mL)中的溶液添加水(5mL)、环丙基硼酸(1.32g,15.40mmol)、磷酸三钾(1.69g,7.94mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.658g,2.13mmol)和乙酸铯(II)三聚体(0.25g,1.09mmol),同时以氩气脱气。在氩气气氛下将反应混合物加热至回流保持16小时,冷却至环境温度。混合物经硅藻土垫过滤,其以乙酸乙酯(100mL)洗涤。滤液以乙酸乙酯(100mL)稀释,以饱和氯化铵水溶液和水的3:1混合物(150mL)、盐水(200mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-10%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化得到标题化合物,为黄色泡沫状固体(1.01g,89%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.41(d,J=8.3Hz,1H),6.51(d,J=12.2Hz,1H),4.26(s,2H),2.36-2.27(m,4H),2.08-2.00(m,2H),1.91-1.87(m,5H),1.78-1.73(m,4H),1.56(s,9H),0.94-0.87(m,2H),0.64-0.59(m,2H);MS(ES⁻)m/z426.1(M+1)。

[2566] 步骤6.4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

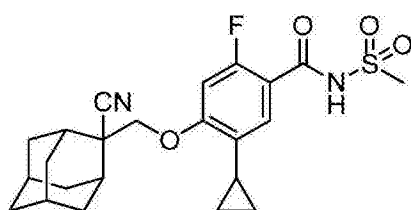
[2567]



[2568] 向4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.38g, 0.88mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加三氟乙酸(10mL)。溶液在环境温度搅拌16小时并真空浓缩得到标题化合物,为浅黄色固体(0.33g,定量):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.86(br s, 1H), 7.31(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=13.0Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 2.16-1.78(m, 11H), 1.70-1.60(m, 4H), 0.90-0.84(m, 2H), 0.60-0.55(m, 2H); MS(ES-) m/z 468.2(M-1)。

[2569] 步骤7.4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[2570]

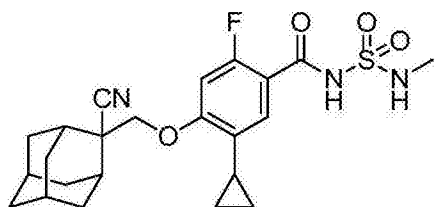


[2571] 向4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(0.17g, 0.45mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液添加1,1'-羰基二咪唑(0.15g, 0.89mmol)。在氮气气氛下将反应溶液加热至回流并保持15分钟并冷却至环境温度。向该反应中添加甲磺酰胺溶液(0.10g, 1.05mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.22mL, 1.40mmol)的溶液。混合物在环境温度搅拌2.5小时,然后以乙酸乙酯(10mL)稀释,以1M盐酸(2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。有机相在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩得到标题化合物,为无色粉末(0.019g, 10%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.94(br s, 1H), 7.16-7.12(m, 2H), 4.46(s, 2H), 3.31(s, 3H), 2.16-1.79(m, 11H), 1.70-1.61(m, 4H), 0.90-0.84(m, 2H), 0.69-0.64(m, 2H); MS(ES-) m/z 445.2(M-1)。

[2572] 实施例333

[2573] 4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成

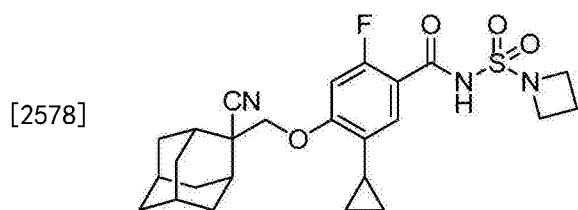
[2574]



[2575] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为甲基磺酰胺,在以乙醚(10mL)研磨后得到标题化合物,为无色粉末(0.11g, 51%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.54(br s, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.14-7.07(m, 2H), 4.45(s, 2H), 2.51(d, J=4.7Hz, 3H), 2.16-1.79(m, 11H), 1.70-1.61(m, 4H), 0.89-0.83(m, 2H), 0.68-0.63(m, 2H); MS(ES-) m/z 460.2(M-1)。

[2576] 实施例334

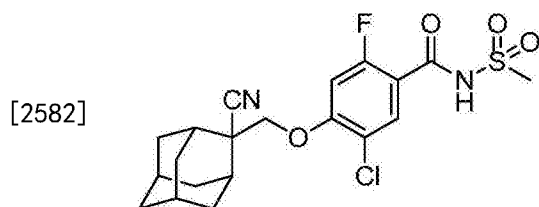
[2577] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[2579] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,在以乙醚(10mL)研磨后得到标题化合物,为无色粉末(0.052g,22%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.65(br,s,1H),7.17-7.12(m,2H),4.46(s,2H),4.02(t,J=7.7Hz,4H),2.16-1.93(m,10H),1.87-1.79(m,3H),1.70-1.61(m,4H),0.90-0.84(m,2H),0.70-0.64(m,2H);MS(ES⁻)m/z 486.2(M-1)。

[2580] 实施例335

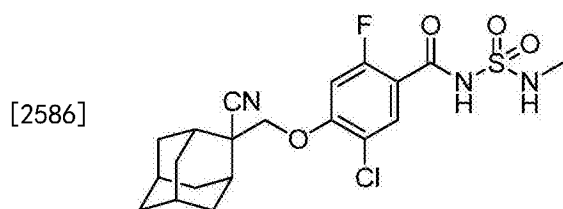
[2581] 5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2583] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在以乙醚(10mL)研磨后得到标题化合物,为无色粉末(0.19g,77%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.14(br s,1H),7.77(d,J=7.4Hz,1H),7.40(d,J=12.3Hz,1H),4.54(s,2H),3.32(s,3H),2.15-2.07(m,4H),1.97-1.78(m,6H),1.70-1.60(m,4H);MS(ES⁻)m/z 439.1,441.1(M-1)。

[2584] 实施例336

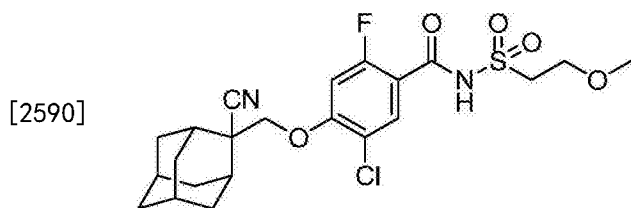
[2585] 5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2587] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为甲基磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在以乙醚(10mL)研磨后得到标题化合物,为无色粉末(0.073g,52%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.72(s,1H),7.73-7.66(m,2H),7.34(d,J=12.2Hz,1H),4.54(s,2H),2.53(d,J=4.6Hz,3H),2.15-2.07(m,4H),1.97-1.78(m,6H),1.70-1.60(m,4H);MS(ES⁻)m/z 454.1,456.1(M-1)。

[2588] 实施例337

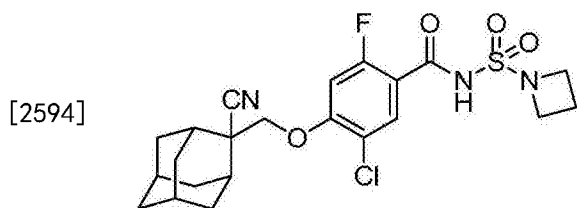
[2589] 5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2591] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在己烷/乙醚的5:1混合物(10mL)研磨后得到标题化合物,为无色粉末(0.094g,63%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.13(br s, 1H), 7.70(d, J=7.4Hz, 1H), 7.40(d, J=12.2Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.70(s, 4H), 3.18(s, 3H), 2.15-2.07(m, 4H), 1.97-1.78(m, 6H), 1.70-1.60(m, 4H); MS(ES⁻) m/z 483.2, 485.2(M-1)。

[2592] 实施例338

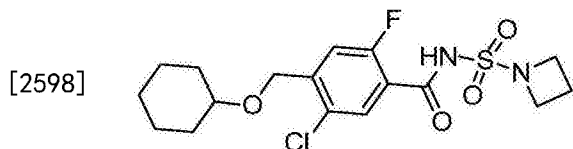
[2593] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



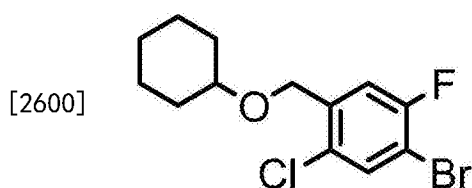
[2595] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-((2-氰基-金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.037g,18%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.86(br s, 1H), 7.78(d, J=7.4Hz, 1H), 7.41(d, J=12.2Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 4.02(t, J=7.7, 7.7Hz, 4H), 2.17-2.07(m, 6H), 1.98-1.78(m, 6H), 1.70-1.61(m, 4H); MS(ES⁻) m/z 480.1, 482.1(M-1)。

[2596] 实施例339

[2597] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((环己基氧基)甲基)-2-氟苯甲酰胺的合成

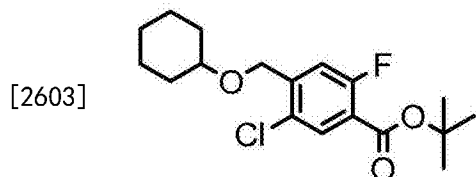


[2599] 步骤1.1-溴-5-氯-4-(环己基氧基甲基)-2-氟苯的制备



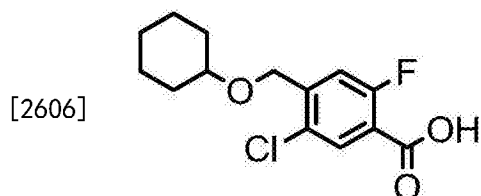
[2601] 于0℃向(4-溴-2-氯-5-氟苯基)甲醇(5.00g, 21.00mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液添加三溴化磷(8.53g, 31.50mmol)。澄清的反应溶液于相同温度搅拌1小时,然后在环境温度搅拌2小时。反应混合物真空浓缩至干燥得到粘稠的黄色液体,于0℃将其加入环己醇(1.68g, 16.80mmol)和氢化钠(60%在矿物油中的分散液, 1.93g, 21.00mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的搅拌混合物。反应混合物在环境温度搅拌16小时并以添加饱和氯化铵(100mL)淬灭。有机层以乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤该固体。将滤液真空浓缩至干燥。剩余物通过快速柱色谱以乙酸乙酯/己烷(10%)纯化得到标题化合物(2.60g, 38%),为粘性液体:MS (ES+) m/z 320.9, 318.9 (M+1)。

[2602] 步骤2.5-氯-4-(环己基氧基甲基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



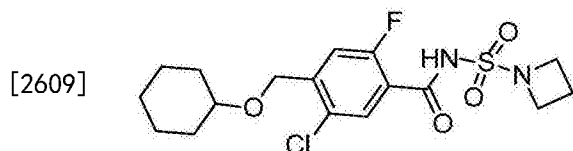
[2604] 于0℃向1-溴-5-氯-4-(环己基氧基甲基)-2-氟苯(2.60g, 8.13mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液添加异丙基氯化镁溶液(8.1mL, 16.3mmol, 2.0M溶液, 在四氢呋喃中)。反应混合物于相同温度搅拌0.5h,然后添加二碳酸二叔丁基酯(3.54g, 16.3mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。混合物在环境温度搅拌16h,然后以乙酸乙酯(100mL)稀释并以饱和氯化铵(3x 50mL)、盐水(3x 50mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤该固体。将滤液真空浓缩至干燥得到标题化合物(1.86g, 65%),为浅黄色胶状物,其不经进一步纯化直接经历后续步骤:MS (ES+) m/z 342.1, 344.1 (M+23)。

[2605] 步骤3.5-氯-4-(环己基氧基甲基)-2-氟苯甲酸



[2607] 向5-氯-4-(环己基氧基甲基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.86g, 5.43mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液添加三氟乙酸(20mL)。反应溶液在环境温度搅拌3小时,然后减压浓缩。剩余物以乙酸乙酯(50mL)稀释,以盐水(3x 25mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤该固体。将滤液真空浓缩至干燥,得到标题化合物(0.50g, 32%粗产物),其不经任何进一步纯化经历后续步骤:MS (ES+) m/z 287.0, 285.0 (M+1)。

[2608] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-(环己基氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

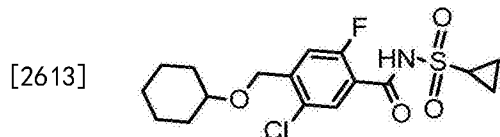


[2610] 向5-氯-4-(环己基氧基甲基)-2-氟苯甲酸(0.12g, 0.42mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液添加1,1'-羰基二咪唑(0.088g, 0.55mmol)。在氮气气氛下将反应溶液加热至回流保持15分钟并冷却至环境温度。向该溶液中滴加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.086g,

63mmol) 和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.16g,1.05mmol)。混合物在环境温度搅拌16小时,然后以乙酸乙酯(15mL)稀释并以1M盐酸(2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。有机相在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过反相制备型HPLC纯化得到标题化合物(0.005g,3%),为无色粉末:MS (ES+) m/z 405.1,407.1 (M+H)

[2611] 实施例340

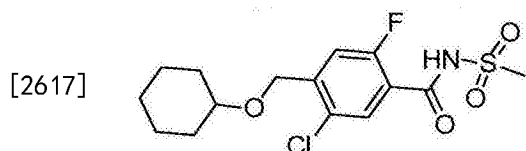
[2612] 5-氯-4-((环己基氧基)甲基)-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2614] 根据实施例339步骤4中描述的方法并且采取非关键性改变将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物(0.005g,3%),为无色固体:MS (ES+) m/z 390.1,392.1 (M+H)。

[2615] 实施例341

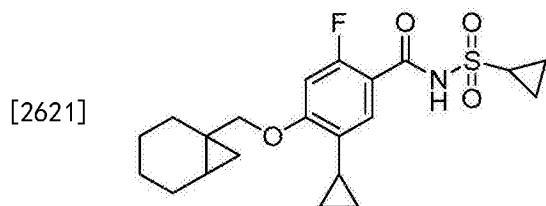
[2616] 5-氯-4-((环己基氧基)甲基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



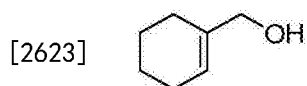
[2618] 根据实施例339步骤4中描述的方法并且采取非关键性改变将氮杂环丁烷-1-磺酰胺替换为甲磺酰胺,得到标题化合物(0.005g,3%产率),为无色固体:MS (ES+) m/z 364.1,366.1 (M+H)。

[2619] 实施例342

[2620] 4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

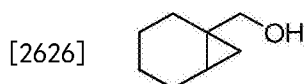


[2622] 步骤1.环己烯基甲醇的制备



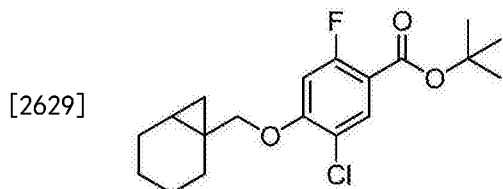
[2624] 于0℃经20分钟向氢化铝锂(9.19g,248mmol)在无水乙醚中的混合物添加环己-1-烯甲酸甲基酯的溶液(11.60g,82.80mmol)。反应混合物于相同温度再搅拌25分钟,然后倒至在乙醚中的冰上(500mL)。混合物在环境温度搅拌16小时并过滤该固体。将滤液真空浓缩至干燥且剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(30%)纯化得到标题化合物,为无色液体(8.76g,94%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ5.64-5.58(m,1H),3.90(s,2H),3.35(d,J=6.4Hz,1H),2.00-1.90(m,4H),1.72-1.50(m,4H)。

[2625] 步骤2.双环[4.1.0]庚-1-基甲醇的制备



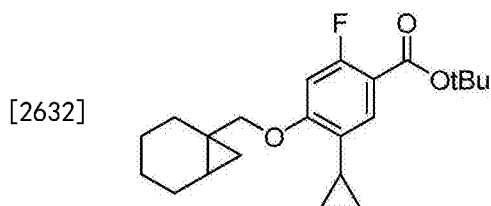
[2627] 于0℃经20分钟向二乙基锌(1.0M在己烷中,15.70mL,15.70mmol)在无水二氯甲烷(15.7mL)中的溶液滴加三氟乙酸(1.79g在15.7mL无水二氯甲烷中,15.7mmol)。反应混合物于相同温度搅拌20分钟,且然后于0℃经10分钟滴加二碘甲烷(4.20g,15.70mmol)在无水二氯甲烷(15.7mL)中的溶液。反应混合物在相同温度再搅拌20分钟。于0℃向该反应混合物添加环己烯基甲醇(1.07g,6.30mmol)在无水二氯甲烷(17mL)中的溶液。所得反应混合物温热至环境温度并再搅拌1小时。混合物以饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭并分离有机层。水层以二氯甲烷(15mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙醚/己烷(30%)纯化得到标题化合物,为无色油状物(1.00g,86%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.32(dd,J=10.9,10.9Hz,2H),1.90-1.80(m,2H),1.75-1.55(m,2H),1.34(br,s,1H),1.26-1.14(m,2H),0.45(dd,J=9.3,4.5Hz,1H),0.24(t,J=4.9Hz,1H)。

[2628] 步骤3.4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[2630] 在氮气下于100℃加热双环[4.1.0]庚-1-基甲醇(0.86g,6.80mmol)、5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(1.69g,6.80mmol)和碳酸铯(4.40g,13.7mmol)在无水二甲基亚砜(15mL)中的混合物16小时。反应混合物经过硅藻土垫过滤并以乙酸乙酯(100mL)淋洗。有机层以1.0M盐酸(20mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以己烷/乙酸乙酯(9:1)的混合物纯化得到标题化合物,为白色固体(1.30g,54%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.85(d,J=18.4Hz,1H),6.54(d,J=12.20Hz,1H),3.81(d,J=9.1Hz,1H),3.68(d,J=9.1Hz,1H),1.98-1.79(m,4H),1.39-1.29(m,3H),1.56(s,9H),1.02-0.94(m,1H),0.89-0.83(m,1H),0.67-0.62(m,1H),0.40-0.37(m,1H);MS(ES⁺)m/z 377.2,379.2(M+23)。

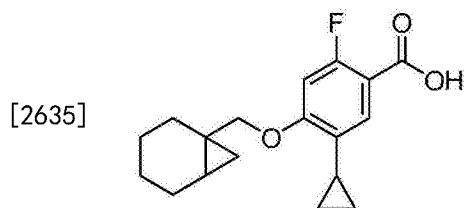
[2631] 步骤4.4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[2633] 在含有4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.30g,3.70mmol)、环丙基硼酸(0.47g,5.50mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.27g,0.74mmol)和乙酸钡(0.08g,0.37mmol)和磷酸钾(3.13g,14.8mmol)(在甲苯(20mL)和水(2.0mL)中的)密封试管中以氮气气氛鼓泡10分钟。将反应混合物加热至140℃保持6小时并冷却至环境温度。将溶剂真空浓缩至干燥。粗剩余物通过柱色谱纯化(10%梯度的乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物,为无色固体(1.00g,75%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.37(d,J=8.5Hz,1H),6.42(d,

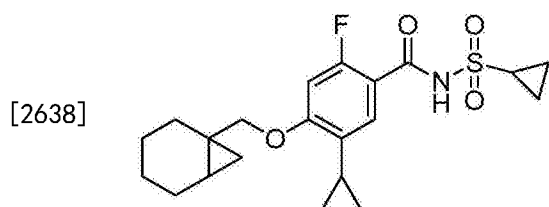
$J=12.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.61 (d, $J=9.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.78 (d, $J=9.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.96-1.52 (m, 7H), 1.55 (s, 9H), 0.92-0.82 (m, 4H), 0.67-0.61 (m, 4H), 0.38-0.33 (m, 1H)。

[2634] 步骤5.4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[2636] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.30g, 37%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J=8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.42 (d, $J=12.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.61 (d, $J=9.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.78 (d, $J=9.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.96-1.52 (m, 7H), 0.92-0.82 (m, 4H), 0.67-0.61 (m, 4H), 0.38-0.33 (m, 1H)。

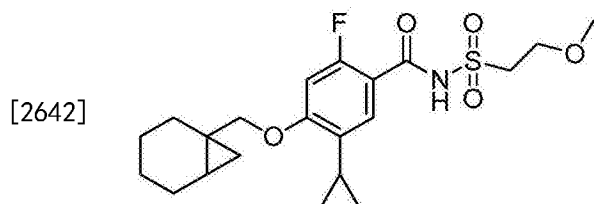
[2637] 步骤6.4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺(XPC127406)的制备



[2639] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.037g, 37%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (br s, 1H), 7.13 (d, $J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.87 (d, $J=13.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.95-1.49 (m, 4H), 1.40-1.03 (m, 8H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.77-0.59 (m, 3H), 0.41-0.32 (m, 1H); MS (ES+) m/z 408.1 (M+1)

[2640] 实施例343

[2641] 4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

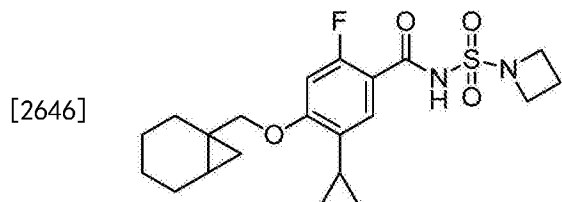


[2643] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.035g, 39%): ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 7.11 (d,

$J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}$), $6.86\text{ (d, } J=13.1\text{Hz, } 1\text{H)}$, $3.72\text{ (s, } 3\text{H)}$, $3.36\text{--}3.31\text{ (m, } 4\text{H)}$, $3.22\text{--}3.19\text{ (m, } 2\text{H)}$, $2.12\text{--}1.96\text{ (m, } 1\text{H)}$, $1.95\text{--}1.67\text{ (m, } 3\text{H)}$, $1.66\text{--}1.50\text{ (m, } 1\text{H)}$, $1.44\text{--}1.04\text{ (m, } 4\text{H)}$, $1.02\text{--}0.82\text{ (m, } 3\text{H)}$, $0.76\text{--}0.55\text{ (m, } 3\text{H)}$, $0.43\text{--}0.30\text{ (m, } 1\text{H)}$; MS (ES+) m/z 426.1 (M+1)

[2644] 实施例344

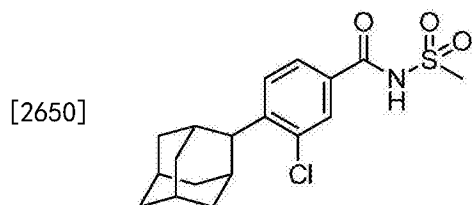
[2645] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(二环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



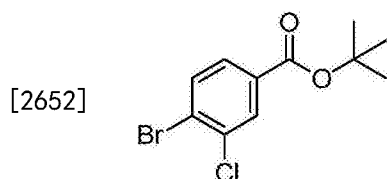
[2647] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(二环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.037g,37%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (br, s, 1H), 7.15 (d, $J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.87 (d, $J=13.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.09-3.98 (m, 4H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.23-1.98 (m, 3H), 1.96-1.68 (m, 3H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.34-1.13 (m, 4H), 1.04-0.83 (m, 3H), 0.75-0.60 (m, 3H), 0.41-0.33 (m, 1H); MS (ES+) m/z 423.1 (M+1)

[2648] 实施例345

[2649] 4-(金刚烷-2-基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



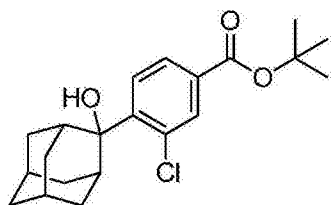
[2651] 步骤1.4-溴-3-氯苯甲酸叔丁基酯的制备



[2653] 向4-溴-3-氯苯甲酸(30.0g, 127.00mmol)在无水四氢呋喃(500mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁基酯(62.60g, 277.00mmol)和N,N-二甲基氨基吡啶(3.11g, 25.50mmol)。混合物在环境温度搅拌18小时并真空浓缩至一半体积。混合物以乙酸乙酯(500mL)稀释,以1M盐酸($2\times 500\text{mL}$)、饱和碳酸氢钠水溶液($2\times 500\text{mL}$)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到标题化合物,为无色油状物,其不经进一步纯化而使用(31.20g, 84%)。

[2654] 步骤2.3-氯-4-(2-羟基金刚烷-2-基)苯甲酸叔丁基酯的制备

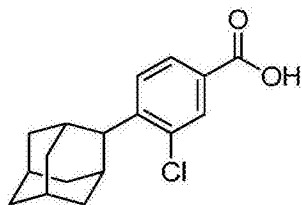
[2655]



[2656] 向冷却的(-40℃)的2-金刚烷酮(1.50g,10.00mmol)和4-溴-3-氯苯甲酸叔丁基酯(2.45g,10.00mmol)在无水四氢呋喃(120mL)中的溶液添加异丙基氯化镁氯化锂复合物(1.3M在四氢呋喃中的溶液,10mL,13mmol)。经2小时将反应混合物温热至环境温度并加热至回流保持1小时。在冷却至环境温度后,混合物以饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭,以乙酸乙酯(200mL)稀释,以饱和氯化铵水溶液(2×100mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-30%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化得到标题化合物,为无色胶状物(0.58g,16%)：¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.95(d,J=1.4Hz,1H),7.84(dd,J=1.3,8.3Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),2.90(br s,3H),2.51-2.47(m,2H),1.87-1.65(m,10H),1.59(s,9H);MS(ES-)m/z 363.2,365.1(M+1)。

[2657] 步骤3.4-(金刚烷-2-基)-3-氯苯甲酸的制备

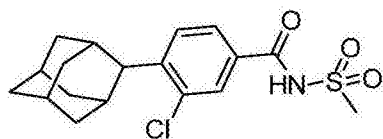
[2658]



[2659] 向3-氯-4-(2-羟基金刚烷-2-基)苯甲酸叔丁基酯(0.581g,1.60mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液添加三乙基硅烷(5mL)和三氟乙酸(5mL)。反应混合物在环境温度搅拌20小时并且反应溶液真空浓缩至干燥。剩余物以己烷(15mL)研磨得到标题化合物(0.27g,57%),为无色固体：¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.06(d,J=1.6Hz,1H),7.94(dd,J=1.6,8.2Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),3.33(s,1H),2.33(br s,2H),1.98-1.92(m,8H),1.78(s,2H),1.70-1.66(m,2H)(OH not observed);MS(ES-)m/z 289.3,291.3(M-1)。

[2660] 步骤4.4-((金刚烷-2-基)-3-氯-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

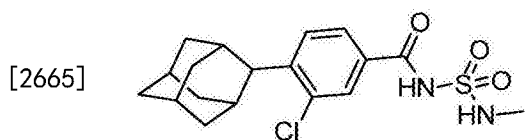
[2661]



[2662] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-2-基)-3-氯苯甲酸,剩余物以己烷(10mL)研磨后得到标题化合物,为无色固体(0.11g,65%)：¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.81(s,1H),7.86-7.85(m,1H),7.73-7.66(m,2H),3.43(s,3H),3.31(s,1H),2.31(s,2H),2.03-1.90(m,8H),1.78(s,2H),1.70-1.65(m,2H);MS(ES-)m/z 368.2,366.2(M-1)。

[2663] 实施例346

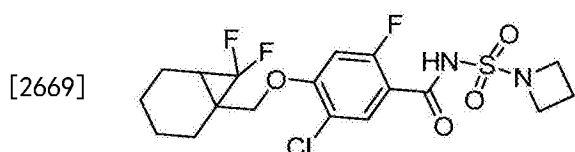
[2664] 4-(金刚烷-2-基)-3-氯-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



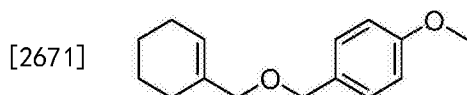
[2666] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为甲基磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-2-基)-3-氯苯甲酸,在以己烷研磨后得到标题化合物,为无色固体(0.11g,66%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.81(s,1H)7.98-7.97(m,1H),7.88-7.85(m,1H),7.72(d,J=8.2Hz,1H),7.64-7.60(m,1H),3.22(s,1H),2.50(d,J=4.4Hz,3H),2.23(s,2H),1.95-1.85(m,8H),1.72(s,2H),1.63-1.59(m,2H);MS(ES⁻)m/z 381.2,383.2(M-1)。

[2667] 实施例347

[2668] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

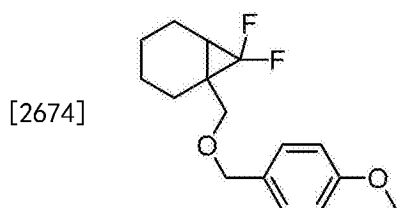


[2670] 步骤1.1-(环己烯基甲氧基)甲基)-4-甲氧基苯的制备



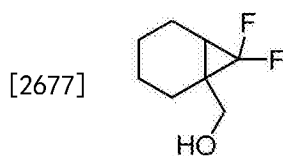
[2672] 于0℃向环己烯基甲醇(2.50g,22.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的混合物分份添加氢化钠(60%在矿物油中的分散液,0.89g,22.3mmol)。搅拌该反应混合物0.5小时,然后添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(3.49g,22.3mmol)。再搅拌该反应混合物0.5小时并以缓慢添加水(50mL)淬灭。有机层以乙酸乙酯(80mL)萃取并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(10%)纯化得到标题化合物,为无色液体(3.50g,68%)。

[2673] 步骤2.7,7-二氟-1-((4-甲氧基苄基氧基)-甲基)双环[4.1.0]庚烷的制备



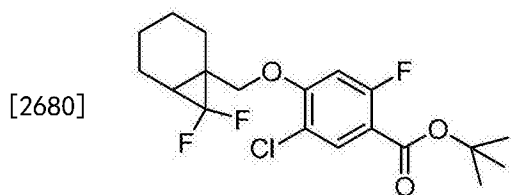
[2675] 向5mL微波小瓶中添加在无水四氢呋喃(1.0mL)中的1-((环己烯基甲氧基)-甲基)-4-甲氧基苯(0.46g,2.00mmol)、三甲基(2,2,2-三氟乙基)硅烷(0.57g,4.00mmol)和碘化钠(0.66g,4.40mmol)。小瓶使用氮气脱气并密封。反应混合物在微波反应器中于115℃加热1小时。将反应小瓶冷却并且TLC显示存在原料。向该反应小瓶中添加三甲基(2,2,2-三氟乙基)硅烷(0.5mL)并且在微波中于相同温度再继续加热1小时。反应经过滤,以乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(20%)纯化得到标题化合物,为无色液体(0.45g,80%)。

[2676] 步骤3.(7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲醇的制备



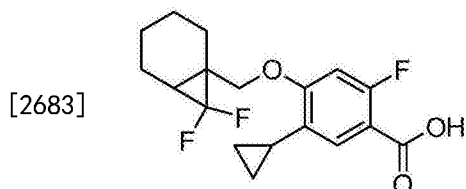
[2678] 于0℃向7,7-二氟-1-((4-甲氧基苄基氧基)甲基)-双环[4.1.0]庚烷(2.50g, 8.90mmol)在二氯甲烷(20mL)和水(3.0mL)中的溶液添加DDQ(3.00g, 13.3mmol)。反应混合物于相同温度搅拌3小时。添加水(1.5mL),接着添加硫酸钠(10g)。所得悬浮液通过硅胶柱短垫以乙酸乙酯/己烷(30%)过滤得到标题化合物,为无色液体(0.90g, 62%)。

[2679] 步骤4.5-氯-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



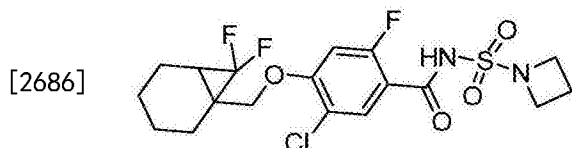
[2681] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为(7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲醇,得到标题化合物,为无色胶状物(1.90g, 53%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.88 (m, 2H), 2.00-1.67 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.44-1.29 (m, 5H); MS (ES⁺) m/z 341.1, 343.1 ($M+1$)。

[2682] 步骤5.5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[2684] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物(0.48g, 80%),为无色固体; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 1.97-1.71 (m, 5H), 1.47-1.22 (m, 5H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H)。

[2685] 步骤6.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

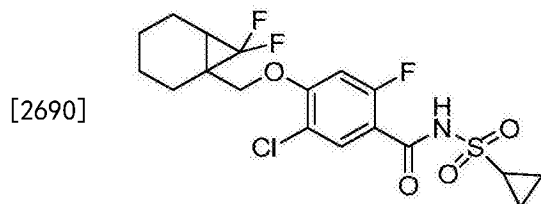


[2687] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯

化后得到标题化合物,为无色粉末(0.037g,37%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.86(br s, 1H),7.80(d,J=7.5Hz,1H),7.25(d,J=12.2Hz,1H),4.28-4.20(m,1H),4.14-3.97(m,4H), 2.25-2.08(m,2H),1.98-1.52(m,6H),1.39-1.16(m,4H);MS(ES+)m/z 459.1(M+1)。

[2688] 实施例348

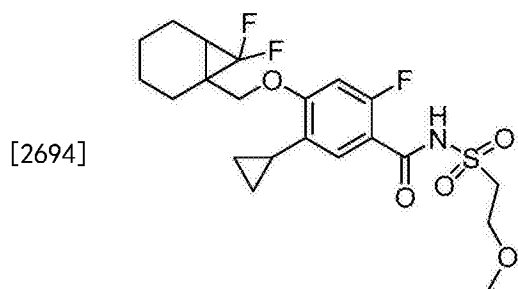
[2689] 5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2691] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.045g,74%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ12.08(br,s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.25(d,J=12.4Hz,1H),4.31-4.03(m,2H),3.14-2.97(m,1H),1.99-1.57(m,5H),1.38-1.18(m,4H),1.18-1.06(m,4H);MS(ES+)m/z 444.1(M+1)。

[2692] 实施例349

[2693] 5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟-N-((2-甲氧基乙基)磺酰基)苯甲酰胺的合成

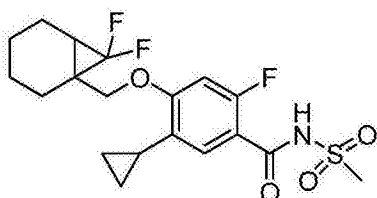


[2695] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为2-甲氧基乙烷磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.045g,74%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.92(br s, 1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),6.94(d,J=12.8Hz,1H),4.23-3.92(m,2H),3.72(s,3H),3.39-3.28(m,2H),3.23-3.18(m,2H),2.08-1.58(m,6H),1.38-1.16(m,4H),0.96-0.84(m,2H), 0.74-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 463.0(M+1)

[2696] 实施例350

[2697] 5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2698]

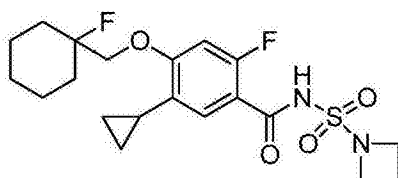


[2699] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.045g, 48%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (br s, 1H), 7.17 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.21-3.96 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.09-1.57 (m, 6H), 1.37-1.18 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 2H); MS (ES+) m/z 418.1 (M+1)。

[2700] 实施例351

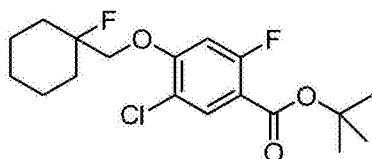
[2701] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-氟环己基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[2702]



[2703] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((1-氟环己基)-甲氧基)-苯甲酸叔丁基酯的制备

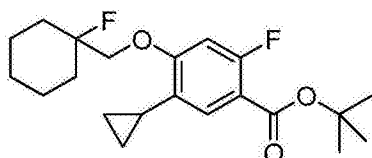
[2704]



[2705] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为(1-氟环己基)甲醇,得到标题化合物,为无色胶状物(1.7g, 83%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.98 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.55 (s, 9H), 1.37-1.21 (m, 2H)。

[2706] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-((1-氟环己基)-甲氧基)-苯甲酸叔丁基酯的制备

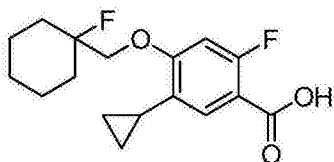
[2707]



[2708] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-2-氟-4-((1-氟环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色胶状物(1.60g, 90%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.93 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 2H), 2.04-1.87 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 6H), 1.54 (s, 9H), 1.36-1.20 (m, 3H), 0.91-0.80 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H)。

[2709] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((1-氟环己基)-甲氧基)苯甲酸的制备

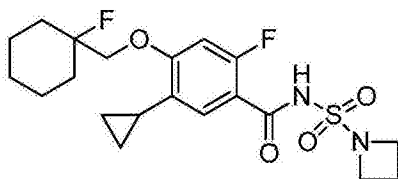
[2710]



[2711] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-2-氟-4-((1-氟环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.48g,80%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 6.57(d, J=12.5Hz, 1H), 3.98(d, J=17.9Hz, 2H), 2.10-1.89(m, 2H), 1.76-1.51(m, 6H), 1.39-1.21(m, 1H), 0.95-0.86(m, 2H), 0.69-0.59(m, 2H)。

[2712] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((1-氟环己基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

[2713]

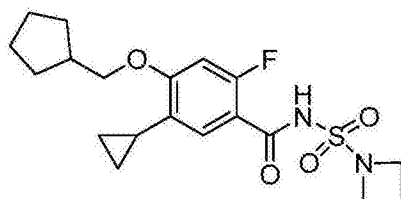


[2714] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((1-氟环己基)甲氧基)苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.037g,37%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.64(br s, 1H), 7.15(d, J=8.3Hz, 1H), 7.02(d, J=8.3Hz, 1H), 4.16(d, J=8.3Hz, 2H), 4.05(dd, J=8.3, 4H), 2.25-1.82(m, 5H), 1.78-1.45(m, 7H), 1.41-1.21(m, 1H), 0.96-0.86(m, 2H), 0.75-0.63(m, 2H); MS (ES⁺) m/z 429.1 (M+1)

[2715] 实施例352

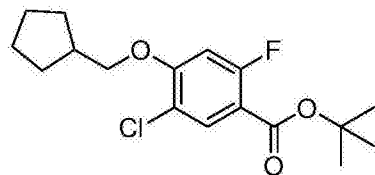
[2716] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成

[2717]



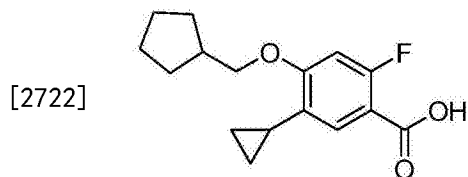
[2718] 步骤1.5-氯-4-(环戊基甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

[2719]



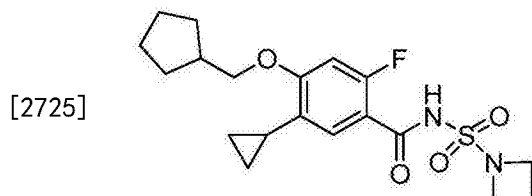
[2720] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为环戊基甲醇,得到标题化合物,为无色胶状物(3.0g,46%):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.85(d, J=7.7Hz, 1H), 6.61(d, J=7.7Hz, 1H), 3.91-3.87(m, 2H), 1.93-1.76(m, 2H), 1.71-1.58(m, 5H), 1.56(s, 9H), 1.43-1.25(m, 2H)。

[2721] 步骤2.4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[2723] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(3.0g,46%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.27(d,J=7.72Hz,1H),6.85(d,J=7.72Hz,1H),3.92(d,J=6.78Hz,2H),2.38-2.22(m,1H),2.05-1.89(m,1H),1.83-1.67(m,2H),1.64-1.44(m,4H),1.41-1.26(m,2H),0.89-0.79(m,2H),0.60-0.52(m,2H)。

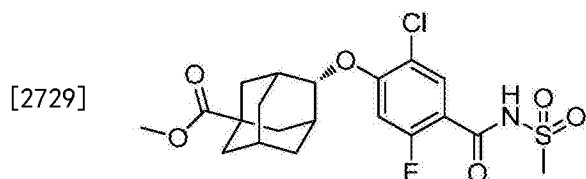
[2724] 步骤3.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的制备



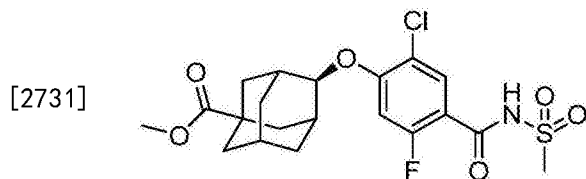
[2726] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(环戊基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.037g,37%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.60(br s,1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),6.96(d,J=13.0Hz,1H),4.15-3.89(m,6H),2.42-2.28(m,1H),2.23-2.10(m,2H),2.08-1.96(m,1H),1.87-1.71(m,2H),1.70-1.46(m,4H),1.45-1.28(m,2H),0.95-0.82(m,2H),0.73-0.64(m,2H);MS(ES⁺)m/z 397.2(M+1)

[2727] 实施例353/354

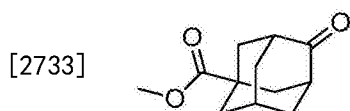
[2728] (1s,3R,4r,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)氨基甲酰基)-苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯



[2730] 和(1s,3R,4s,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)-氨基甲酰基)-苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯的合成

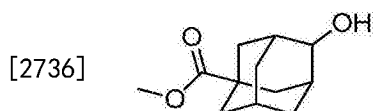


[2732] 步骤1.(1s,3R,5S,7s)-4-氧代金刚烷-1-甲酸甲基酯的制备



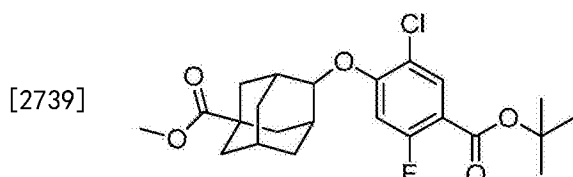
[2734] 向 (1s,3R,5S,7s)-4-氧代金刚烷-1-甲酸 (10.00g, 51.50mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液添加亚硫酸氯 (5.0mL, 69.00mmol)。将混合物加热至回流保持4小时, 冷却至环境温度并真空浓缩至干燥。剩余物溶解在乙酸乙酯 (200mL) 中, 以饱和碳酸氢钠水溶液 (2×150mL)、盐水 (150mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩得到标题化合物, 为无色油状物 (8.60g, 80%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 2.57 (br s, 2H), 2.18-2.17 (m, 5H), 2.10-1.99 (m, 6H)。

[2735] 步骤2. (1s,3R,5S,7s)-4-羟基金刚烷-1-甲酸甲基酯的制备



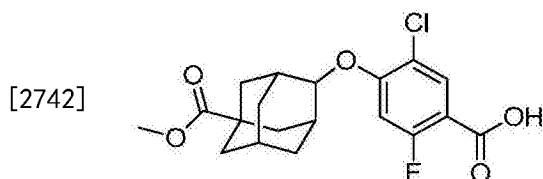
[2737] 向 (1s,3R,5S,7s)-4-氧代金刚烷-1-甲酸甲基酯 (4.50g, 22.00mmol) 在甲醇 (50mL) 中的冷 (0℃) 溶液添加硼氢化钠 (0.99g, 26.00mmol)。搅拌混合物2小时并以饱和氯化铵水溶液 (10mL) 淬灭。混合物以乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 以饱和氯化铵水溶液 (2×150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到标题化合物, 为无色油状物 (2.51g, 55%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.88 (br s, 0.5H), 3.82 (br s, 0.5H), 3.65 (s, 1.5H), 3.64 (s, 1.5H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.10-1.77 (m, 10.5H), 1.68-1.63 (m, 1.5H), 1.48-1.44 (m, 1H); MS (ES⁻) m/z 211.2 (M+1)。

[2738] 步骤3. (1s,3R,5S,7s)-4-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯的制备



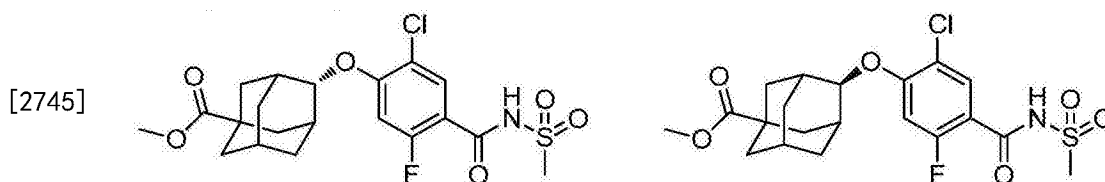
[2740] 根据实施例332步骤4中描述的方法并且采取非关键性改变将 (1r,3r,5r,7r)-2-(羟基甲基)金刚烷-2-甲腈替换为 (1s,3R,5S,7s)-4-羟基金刚烷-1-甲酸甲基酯, 在通过柱色谱以0-30%梯度的乙酸乙酯/己烷纯化后得到标题化合物, 为无色油状物, 和非对映异构体的~1:1混合物 (0.55g, 48%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J=7.8Hz, 0.5H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 0.5H), 6.61 (d, J=12.3Hz, 0.5H), 6.60 (d, J=12.3Hz, 0.5H), 4.47 (br s, 0.5H), 4.41 (br s, 0.5H), 3.66 (s, 1.5H), 3.65 (s, 1.5H), 2.32-2.15 (m, 4H), 2.07-1.86 (m, 7H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); MS (ES⁻) m/z 439.2, 441.2 (M+1)。

[2741] 步骤4.5-氯-2-氟-4-(((1R,3S,5s,7s)-5-(甲氧基羰基)-金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸的制备



[2743] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取非关键性改变将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为(1s,3R,5S,7s)-4-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色固体,为非对映异构体的~1:1混合物(0.52g,定量):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.04-8.01(m,1H),7.52(br s,1H),6.68-6.63(m,1H),4.51(br s,0.5H),4.45(br s,0.5H),3.68(s,1.5H),3.66(s,1.5H),2.32-2.16(m,4H),2.08-1.74(m,8H),1.55-1.51(m,1H);MS(ES-)m/z 383.0,384.9(M+1)。

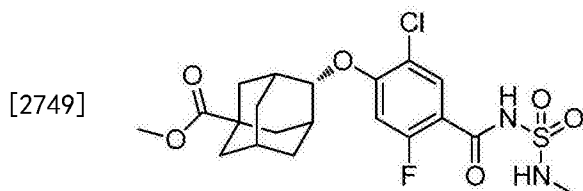
[2744] 步骤5.(1s,3R,4r,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)-氨基甲酰基)苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯和(1s,3R,4s,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)-氨基甲酰基)苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯的制备



[2746] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-2-氟-4-(((1R,3S,5s,7s)-5-(甲氧基羰基)金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为纯的且分离的物质。第一级分的数据,(1s,3R,4r,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)-氨基甲酰基)苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯:无色固体(未称重):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.04(br s,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=12.7Hz,1H),4.74(br s,1H),3.55(s,3H),3.31(s,3H),2.16-2.08(m,4H),1.93(br s,1H),1.81-1.72(m,6H),1.64(br s,1H),1.60(br s,1H);MS(ES-)m/z 458.12,460.10(M-1)。第二级分的数据:(1s,3R,4s,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((甲基磺酰基)-氨基甲酰基)苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯:无色固体(未称重):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.04(br s,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.35(d,J=12.7Hz,1H),4.81(br s,1H),3.58(s,3H),3.31(s,3H),2.13(br s,3H),2.01-1.74(m,8H),1.45-1.43(m,2H);MS(ES-)m/z 458.1,460.1(M-1)。

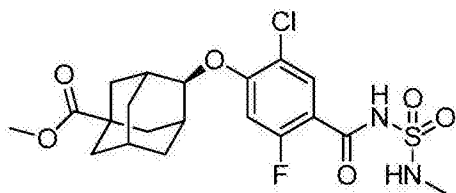
[2747] 实施例355/356

[2748] (1s,3R,4r,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((N-甲基氨磺酰基)-氨基甲酰基)苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯



[2750] 和(1s,3R,4s,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((N-甲基氨磺酰基)-氨基甲酰基)-苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯的合成

[2751]

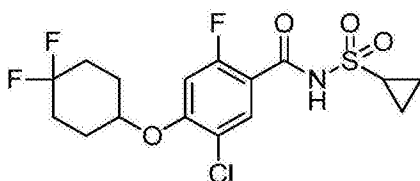


[2752] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为甲基磺酰胺以及将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-2-氟-4-(((1R,3S,5s,7s)-5-(甲氧基羰基)金刚烷-2-基)氧基)苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为纯的且分离的物质。第一级分的数据,(1s,3R,4r,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((N-甲基氨磺酰基)氨基甲酰基)-苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯:无色固体(未称重):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.64(s,1H),7.70(d,J=7.5Hz,1H),7.66-7.61(m,1H),7.32(d,J=12.6Hz,1H),4.73(br s,1H),3.55(s,3H),2.52(d,J=4.7Hz,3H),2.16-2.08(m,4H),1.93(br s,1H),1.81-1.72(m,6H),1.64(br s,1H),1.60(br s,1H);MS(ES⁻)m/z 474.99,476.98(M-1)。第二级分的数据:(1s,3R,4s,5S,7s)-4-(2-氯-5-氟-4-((N-甲基氨磺酰基)-氨基甲酰基)苯氧基)金刚烷-1-甲酸甲基酯:无色固体(未称重):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.63(s,1H),7.71-7.63(m,2H),7.34(d,J=12.5Hz,1H),4.80(br s,1H),3.58(s,3H),2.52(d,J=4.7Hz,3H),2.13(br s,2H),2.01-1.74(m,9H),1.47(br s,1H),1.43(br s,1H);MS(ES⁻)m/z 474.9,576.9(M-1)。

[2753] 实施例357

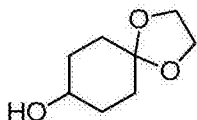
[2754] 5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2755]



[2756] 步骤1.1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇的制备

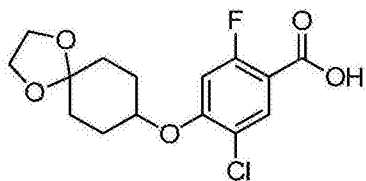
[2757]



[2758] 于0℃在氮气下,1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(20.40g,130.60mmol)在无水甲醇(200mL)中的溶液以硼氢化钠(2.50g,65.30mmol)分份处理。搅拌所得反应混合物24小时并真空浓缩至干燥。剩余物以乙酸乙酯(300mL)稀释,以1M盐酸(3x 100mL)、盐水(3x 100mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩得到标题化合物,为无色油状物(11.2g,51%):¹H NMR(300MHz,CDC13) δ3.91-3.87(m,4H),3.79-3.70(m,1H),1.92(br s,1H),1.89-1.71(m,4H),1.67-1.47(m,4H);MS(ES⁺)m/z 140.9(M-OH)。

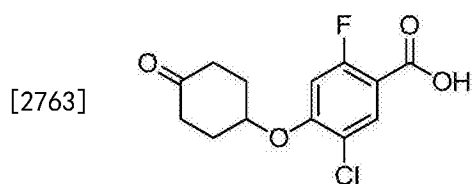
[2759] 步骤2.4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备

[2760]



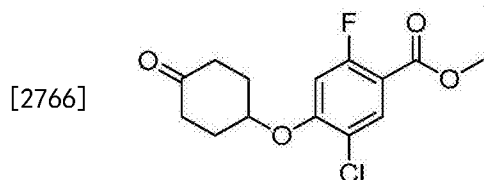
[2761] 向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(12.90g,81.50mmol)在二甲基亚砜(800mL)中的溶液添加叔丁醇钾(21.00g,187.00mmol)。反应混合物在环境温度在氮气下搅拌15分钟。向该混合物中添加5-氯-2,4-二氟苯甲酸(15.70g,81.70mmol)。混合物在环境温度搅拌3天,之后将其分成两个等份。每一份以乙酸乙酯(700mL)稀释,以1M盐酸(700mL)、1M盐酸和盐水的1:1混合物(700mL)和盐水(700mL)洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-50%梯度的0.2%乙酸在乙酸乙酯中的溶液/己烷纯化得到标题化合物,为浅黄色固体(5.66g,21%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ9.24(br s,1H),8.01(d,J=7.7Hz,1H),6.69(d,J=12.4Hz,1H),4.54-4.51(m,1H),3.97-3.95(m,4H),2.06-1.93(m,4H),1.81-1.74(m,1H),1.70-1.51(m,3H);MS(ES⁻)m/z 329.1,331.1(M-1)。

[2762] 步骤3.5-氯-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸的制备



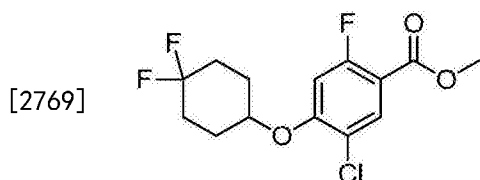
[2764] 向4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸(2.95g,8.92mmol)在丙酮(100mL)中的溶液添加3M盐酸(80mL)。将溶液加热至回流保持17小时并冷却至环境温度。混合物以盐水(200mL)稀释并以乙酸乙酯(3×150mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤,并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-50%梯度的0.2%乙酸在乙酸乙酯中的溶液/己烷纯化得到标题化合物,为无色固体(1.14g,45%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.07(d,J=7.6Hz,1H),6.77(d,J=11.9Hz,1H),4.82(br s,1H),2.81-2.70(m,2H),2.41-2.35(m,4H),2.15-2.03(m,2H)(OH not observed);MS(ES⁻)m/z 285.1,287.1(M-1)。

[2765] 步骤4.5-氯-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸甲基酯的制备



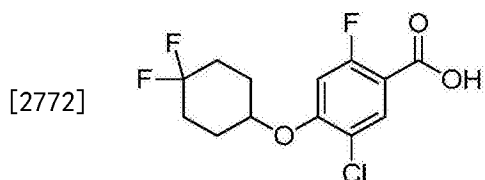
[2767] 向5-氯-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸(1.14g,3.98mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液添加1,1'-羰基二咪唑(1.71g,10.50mmol)。在氮气气氛下将溶液加热至回流保持1小时并冷却至环境温度。向该溶液添加无水甲醇(0.49mL,12.00mmol)和1,8-二氮杂双环十一-7-烯(1.8mL,12.00mmol)。溶液在环境温度搅拌4h,然后以乙酸乙酯(150mL)稀释并以1M盐酸(2×150mL)、盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩得到标题化合物,为灰白色固体(1.05g,87%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.99(d,J=7.6Hz,1H),6.74(d,J=12.0Hz,1H),4.79(br s,1H),3.89(s,3H),2.79-2.68(m,2H),2.39-2.31(m,4H),2.13-2.02(m,2H);MS(ES⁺)m/z 300.9(M+1)。

[2768] 步骤5.5-氯-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯的制备



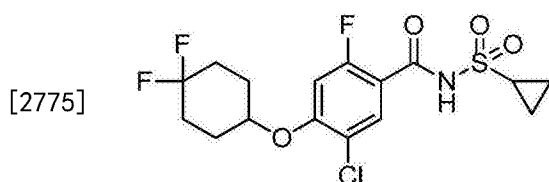
[2770] 向冷(0°C)的二乙氨基三氟化硫(1.2mL,9.30mmol)在无水1,2-二氯乙烷(15mL)中的溶液经5分钟滴加5-氯-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸甲基酯(1.02g,3.40mmol)在1,2-二氯乙烷(5mL)中的溶液。混合物温热至环境温度并在氮气气氛下搅拌4小时。混合物以饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭,以饱和氯化铵水溶液(75mL)和水(25mL)稀释。混合物以二氯甲烷(2×150mL)萃取并且合并的有机层在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-35%梯度的乙酸乙酯/己烷纯化得到标题化合物,为无色固体(0.70g,64%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.97(d,J=7.6Hz,1H),6.67(d,J=12.0Hz,1H),4.60(br s,1H),3.88(s,3H),2.50-1.88(m,8H);¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃) δ-92.3(d,J=234Hz,1F),-102.6(d,J=237Hz,1F),-107.0(s,1F);MS(ES⁺)m/z 322.9,324.9(M+1)。

[2771] 步骤6.5-氯-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[2773] 向5-氯-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯(0.314g,0.973mmol)在四氢呋喃(15mL)和水(10mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.148g,6.18mmol)。将混合物加热至回流保持1.5小时,冷却至环境温度。反应以1M盐酸(150mL)稀释并以乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-50%梯度的0.2%乙酸在乙酸乙酯中的溶液/己烷纯化得到标题化合物,为无色固体(0.25g,83%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.05(d,J=7.6Hz,1H),6.70(d,J=12.1Hz,1H),4.63(br s,1H),2.52-1.90(m,8H);¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃) δ-92.3(d,J=238Hz,1F),-102.6(d,J=238Hz,1F),-105.3(s,1F);MS(ES⁻)m/z 307.2,309.2(M-1)。

[2774] 步骤7.5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氟环己基)-氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

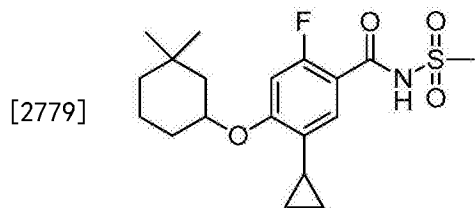


[2776] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺以及将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲醇替换为环丙基磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.047g,31%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.02(br s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.37(d,J=12.6Hz,1H),4.85(br s,1H),3.07-2.98(m,1H),2.07-1.87(m,8H),1.09-1.05(m,4H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-92.3(d,J=231Hz,1F),-98.5

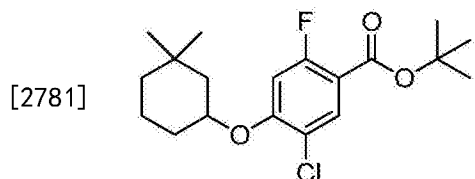
(d, J=231Hz, 1F), -109.9 (s, 1F); MS (ES-) m/z 410.0, 412.0 (M-1)。

[2777] 实施例358

[2778] 5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

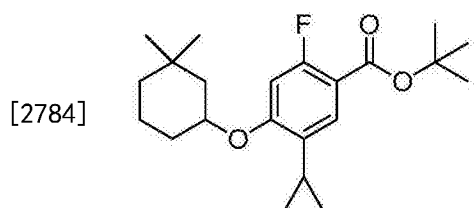


[2780] 步骤1.5-氯-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



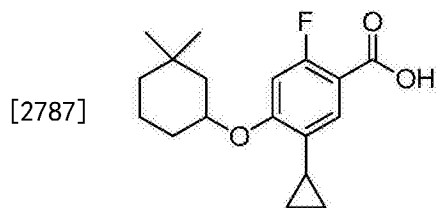
[2782] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为3,3-二甲基环己醇,得到标题化合物,为无色胶状物(1.33g, 48%): MS (ES+) m/z 357.04 (M+1)。

[2783] 步骤2.5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



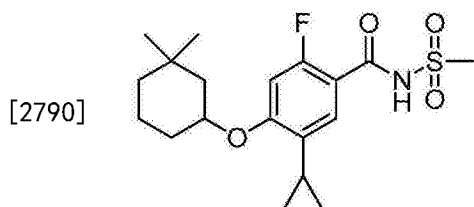
[2785] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为橙色油状物(1.29g, 82%): MS (ES+) m/z 385.1 (M+23)。

[2786] 步骤3.5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[2788] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为米色固体(0.87g, 80%): MS (ES+) m/z 307.10 (M+1)。

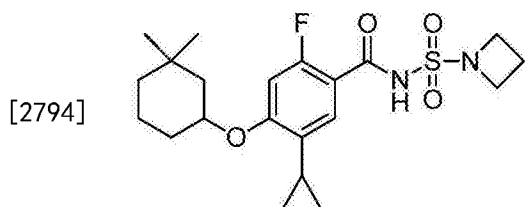
[2789] 步骤4.5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[2791] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为白色固体(0.027g,13%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.86(s,1H),7.11(d,J=8.5Hz,1H),7.02(d,J=13.3Hz,1H),4.67-4.57(m,1H),2.74-2.54(m,2H),2.45-2.25(m,1H),2.05-1.97(m,2H),1.77-1.70(m,1H),1.65-1.55(m,2H),1.38-1.23(m,4H),0.98(s,3H),0.97(s,3H),0.90-0.84(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES⁺)m/z 384.1(M+1)。

[2792] 实施例359

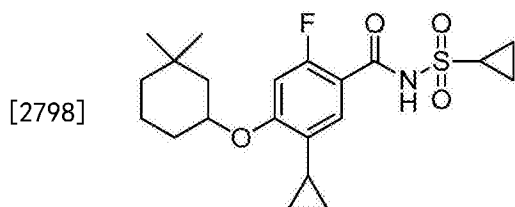
[2793] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2795] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为白色固体(0.035g,15%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.58(s,1H),7.11(d,J=8.5Hz,1H),7.03(d,J=13.3Hz,1H),4.67-4.58(m,1H),4.04(t,J=7.7Hz,4H),2.21-2.11(m,2H),2.06-1.96(m,2H),1.76-1.70(m,1H),1.65-1.53(m,2H),1.38-1.14(m,4H),0.98(s,3H),0.97(s,3H),0.90-0.84(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES⁺)m/z 425.1(M+1)。

[2796] 实施例360

[2797] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

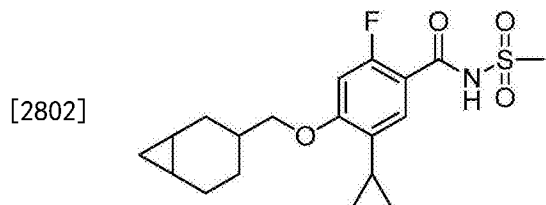


[2799] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((3,3-二甲基环己基)氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为白色固体(0.07g,31%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.79(s,1H),7.10(d,J=8.5Hz,1H),7.03(d,J=13.3Hz,1H),4.67-4.58(m,1H),3.11-3.03(m,1H),2.06-1.95(m,2H),1.76-1.70(m,1H),1.65-1.54

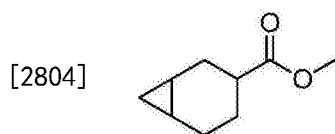
(m, 2H), 1.37-1.17 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 410.0 (M+1)。

[2800] 实施例361

[2801] 4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2803] 步骤1. 双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸甲基酯的制备



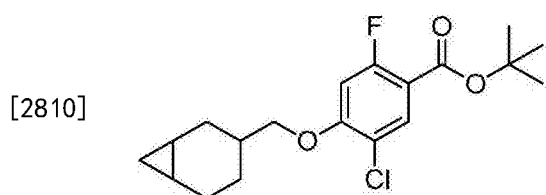
[2805] 于0℃向二乙基锌(1.0M在己烷中, 35mL, 35.00mmol)在无水二氯甲烷(34mL)中的溶液添加三氟乙酸(3.99g, 35.0mmol)(在17.2mL无水二氯甲烷中)。反应混合物于相同温度搅拌1小时, 然后于0℃添加二碘甲烷(9.37g, 35.00mmol)在无水二氯甲烷(17mL)中的溶液。反应混合物在相同温度再搅拌1小时。于0℃向该混合物中添加环己-3-烯甲酸甲基酯(2.45g, 17.50mmol)在无水二氯甲烷(17mL)中的溶液。将所得反应混合物温热至环境温度并再搅拌4小时。混合物以饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭并分离各有机层。水层以二氯甲烷(15mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(30%)纯化得到标题化合物, 为黄色油状物(2.56g, 95%); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.64 (s, 3H), 2.31-1.92 (m, 3H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.54 (t, J=12.9Hz, 1H), 1.19-1.04 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 1H), 0.05-0.00 (m, 1H)。

[2806] 步骤2. 双环[4.1.0]庚-3-基甲醇的制备



[2808] 于0℃向氢化铝锂(0.74g, 19.50mmol)在无水乙醚(11mL)中的混合物添加双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸甲基酯(1.00g, 6.50mmol)在无水乙醚(4.6mL)中的溶液。所得反应混合物于0℃搅拌0.5小时。混合物以水(1mL)于0℃缓慢地淬灭并温热至环境温度。混合物通过硅藻土过滤并以乙醚洗涤。将滤液真空浓缩得到标题化合物, 为无色油状物(0.70g, 85%); MS (ES+) m/z 127.0 (M+1)。

[2809] 步骤3. 4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

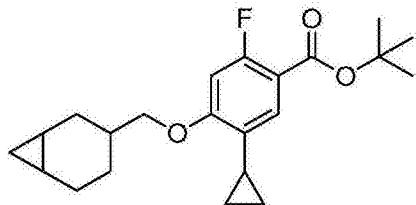


[2811] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基

甲醇替换为双环[4.1.0]庚-3-基甲醇,得到标题化合物,为胶状物(1.15g,58%):MS(ES+) m/z 355.0,357.0(M+1)。

[2812] 步骤4.4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

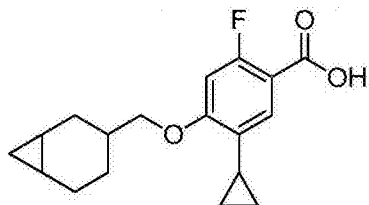
[2813]



[2814] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为棕色油状物(1.29g,99%,粗产率):MS(ES+) m/z 361.1(M+1)。

[2815] 步骤5.4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

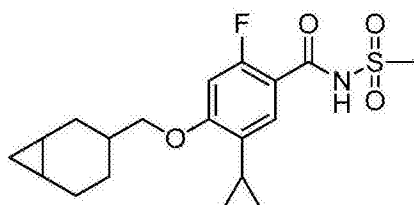
[2816]



[2817] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为黄色固体(1.06g,99%):MS(ES+) m/z 305.1(M+1)。

[2818] 步骤6.4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[2819]

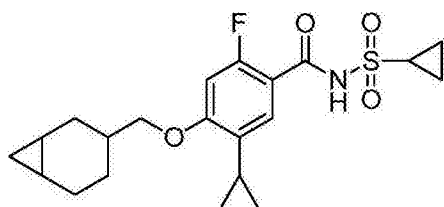


[2820] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为黄色固体(0.031g,17%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.71(d, J=16.4Hz,1H),7.58(d, J=9.1Hz,1H),6.59(d, J=14.5Hz,1H),5.79-5.54(m,2H),3.96-3.87(m,2H),3.42(s,2H),2.37-1.68(m,7H),1.42-1.19(m,2H),1.06-0.99(m,2H),0.96-0.91(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES-)m/z 380.1(M-1)。

[2821] 实施例362

[2822] 4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[2823]

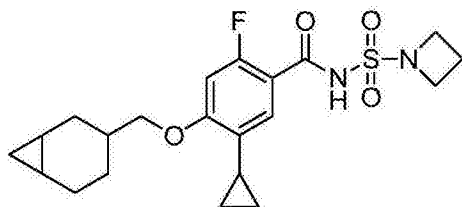


[2824] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为固体(0.043g,21%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.69(d,J=16.4Hz,1H),7.58(d,J=9.1Hz,1H),6.59(d,J=14.5Hz,1H),5.78-5.54(m,2H),3.94-3.84(m,2H),3.15-3.06(m,1H),1.96-1.68(m,7H),1.48-1.40(m,2H),1.26-1.11(m,2H),1.06-0.99(m,2H),0.96-0.90(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES⁺)m/z 408.0(M+1)。

[2825] 实施例363

[2826] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成

[2827]

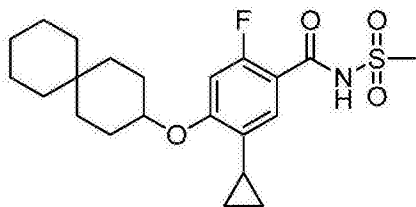


[2828] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[4.1.0]庚-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为固体(0.026g,5%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.66(d,J=16.5Hz,1H),7.60(d,J=9.1Hz,1H),6.59(d,J=14.5Hz,1H),5.78-5.54(m,2H),4.25(t,J=7.7Hz,4H),3.96-3.85(m,2H),2.35-2.17(m,4H),2.11-1.64(m,5H),1.28-1.23(m,1H),1.06-1.00(m,2H),0.96-0.91(m,2H),0.70-0.66(m,2H);MS(ES⁺)m/z 423.1(M+1)。

[2829] 实施例364

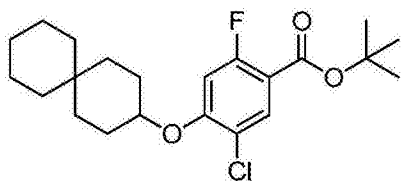
[2830] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酰胺的合成

[2831]



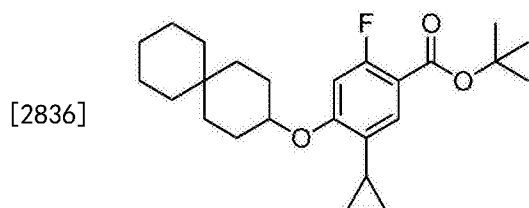
[2832] 步骤1.5-氯-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

[2833]



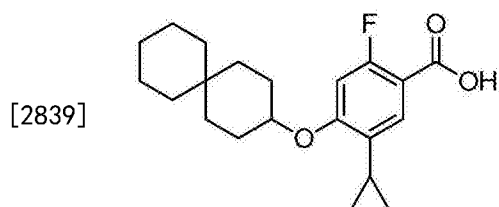
[2834] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为螺[5.5]十一烷-3-醇,得到标题化合物,为无色胶状物(0.41g,35%):MS(ES+) m/z 397.1,399.1(M+1)。

[2835] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



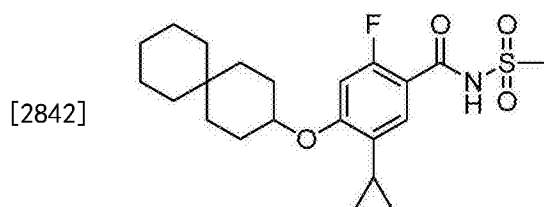
[2837] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为橙色油状物(0.33g,79%):MS(ES+) m/z 403.1(M+1)。

[2838] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸的制备



[2840] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为米色固体(0.23g,82%):MS(ES+) m/z 347.1(M+1)。

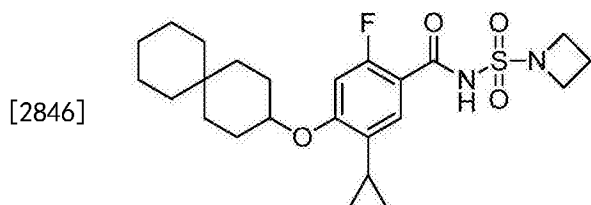
[2841] 步骤4.5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酰胺的制备



[2843] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸,得到标题化合物,为白色固体(0.022g,23%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.85(s,1H),7.13(d,J=8.5Hz,1H),7.00(d,J=13.3Hz,1H),4.62-4.53(m,1H),2.74-2.55(m,2H),2.45-2.25(m,1H),2.07-1.98(m,2H),1.83-1.72(m,2H),1.68-1.49(m,4H),1.39-1.23(m,11H),0.91-0.83(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+) m/z 424.1(M+1)。

[2844] 实施例365

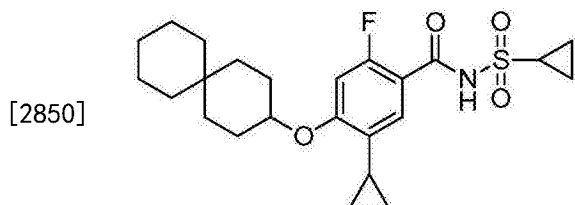
[2845] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酰胺的合成



[2847] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为白色固体(0.045g,44%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.57(s,1H),7.13(d,J=8.5Hz,1H),7.00(d,J=13.3Hz,1H),4.62-4.54(m,1H),4.04(t,J=7.8Hz,4H),2.74-2.55(m,2H),2.29-1.97(m,2H),1.84-1.73(m,2H),1.69-1.51(m,4H),1.38-1.23(m,11H),0.90-0.86(m,2H),0.70-0.65(m,2H);MS(ES+)m/z 465.1(M+1)。

[2848] 实施例366

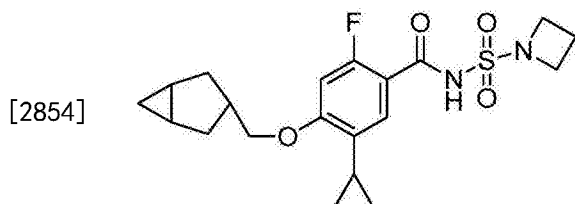
[2849] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酰胺的合成



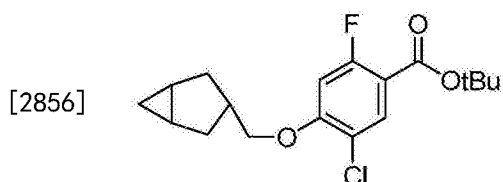
[2851] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)苯甲酸并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为白色固体(0.034g,34%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.78(s,1H),7.12(d,J=8.5Hz,1H),7.00(d,J=13.3Hz,1H),4.61-4.55(m,1H),3.11-3.03(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.84-1.73(m,2H),1.68-1.50(m,4H),1.38-1.23(m,11H),1.12-1.07(m,5H),0.92-0.85(m,2H),0.69-0.64(m,2H);MS(ES+)m/z 450.1(M+1)。

[2852] 实施例367

[2853] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成

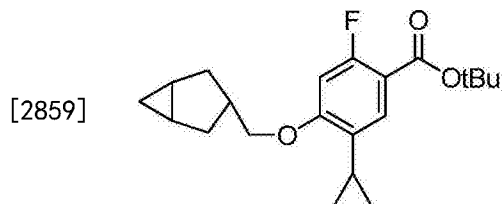


[2855] 步骤1.4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



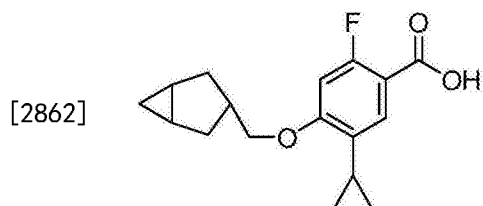
[2857] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为双环[3.1.0]己-3-基甲醇,得到标题化合物,为无色胶状物(1.70g,62%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.84(d,J=6.8Hz,1H),6.55(d,J=12.2Hz,1H),3.75(d,J=7.3Hz,2H),2.29-2.12(m,2H),1.55(s,9H),1.37-1.26(m,4H),0.70-0.58(m,1H),0.04-0.03(m,1H);MS(ES+)m/z 341.0,343.0(M+1)。

[2858] 步骤2.4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



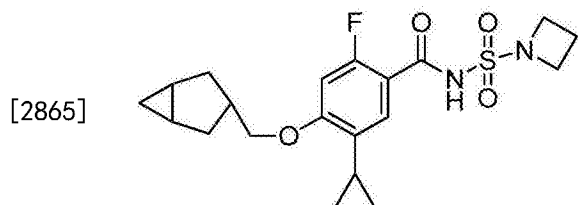
[2860] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(1.20g,70%产率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.35(d,J=8.4Hz,1H),6.43(d,J=12.7Hz,1H),3.78(d,J=7.4Hz,2H),2.88-2.74(m,2H),2.16-2.07(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.55(s,9H),1.50(d,J=4.5Hz,1H),1.46(d,J=4.5Hz,1H),1.30-1.25(m,2H),0.88-0.82(m,2H),0.58-0.53(m,2H),0.09-0.05(m,1H);MS(ES+)m/z 369.1(M+23)。

[2861] 步骤3.4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[2863] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为固体(0.32g,22%产率):MS(ES+)m/z 291.1(M+1)。

[2864] 步骤4.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的制备

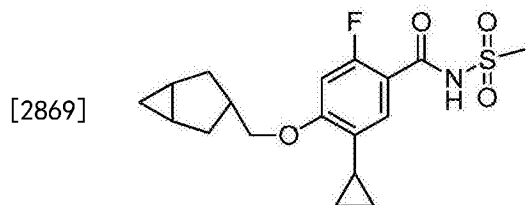


[2866] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为白色固体(0.037g,27%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ11.60(br,s,1H),7.13(d,J=8.31Hz,1H),6.94(d,J=12.98Hz,1H),4.11-3.96(m,4H),3.83(d,J=7.42Hz,2H),2.83-

2.67 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 4H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.72-0.54 (m, 3H), 0.14-0.06 (m, 1H); MS (ES+) m/z 409.1 (M+1)。

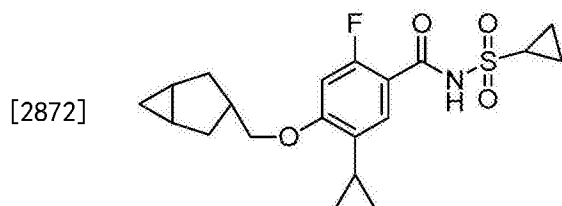
[2867] 实施例368

[2868] 4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[2870] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为白色固体(0.040g,32%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.85 (br, s, 1H), 7.09 (d, $J=8.37\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=13.11\text{Hz}$, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.79 (d, $J=7.43\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.63 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.68-0.49 (m, 3H), 0.11-0.02 (m, 1H); MS (ES+) m/z 368.1 (M+1)。

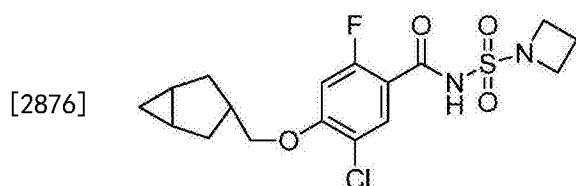
[2871] 实施例3694-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



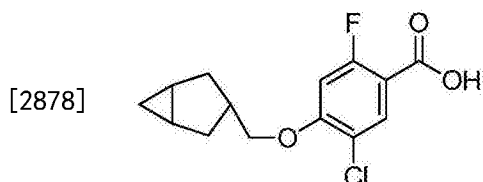
[2873] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为白色固体(0.046g,34%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.80 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.35\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=13.11\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 4H), 0.90-0.79 (m, 2H), 0.67-0.51 (m, 3H), 0.10-0.03 (m, 1H); MS (ES+) m/z 394.1 (M+1)。

[2874] 实施例370

[2875] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺的合成

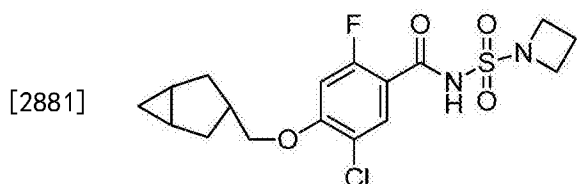


[2877] 步骤1.4-((1R,3r,5S)-双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备



[2879] 根据实施例342步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-2-氧基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-((1*R*,3*r*,5*S*)-双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为固体(0.048g,4%);MS(ES⁻)*m/z* 283.2(M-1)。

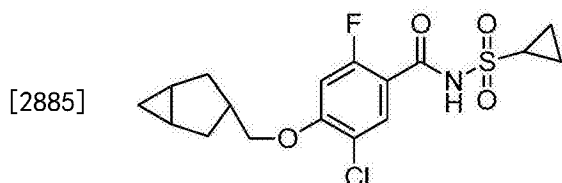
[2880] 步骤2.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1*R*,3*r*,5*S*)-双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酰胺的制备



[2882] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氧基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-((双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为白色固体(0.044g,22%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 11.83(br s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=12.4Hz,1H),4.12-3.97(m,3H),3.90(d,J=7.37Hz,1H),3.3(m,2H),2.81-2.66(m,1H),2.25-2.07(m,3H),1.55-1.44(m,2H),1.37-1.26(m,2H),1.05-1.15(m,1H),0.65-0.52(m,1H),0.18-0.10(m,1H);MS(ES⁺)*m/z* 403.1,405.1(M+1)。

[2883] 实施例371

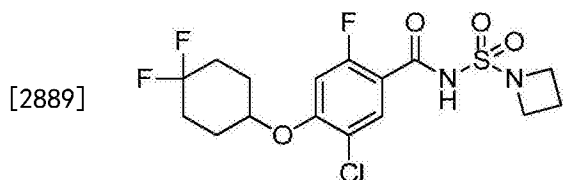
[2884] 4-((1*R*,3*r*,5*S*)-双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2886] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氧基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-((双环[3.1.0]己-3-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为白色固体(0.0035g,18%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 12.04(br s,1H),7.75(d,J=7.53Hz,1H),7.23(d,J=12.55Hz,1H),3.96-3.84(m,2H),3.13-2.99(m,1H),2.82-2.65(m,1H),2.23-2.05(m,2H),1.56-1.44(m,2H),1.38-1.20(m,2H),1.18-1.05(m,3H),0.94-0.77(m,1H),0.67-0.52(m,1H),0.18-0.09(m,1H);MS(ES⁺)*m/z* 388.0(M+1)。

[2887] 实施例372

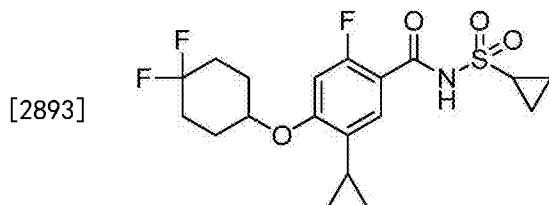
[2888] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



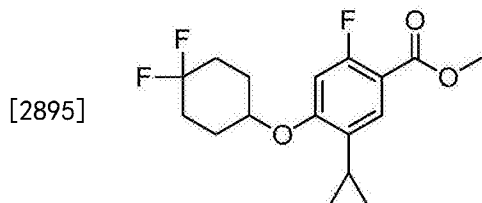
[2890] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.028g, 19%); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (brs, 1H), 7.78 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.00 (t, $J=7.7, 7.7\text{Hz}$, 4H), 2.18-1.86 (m, 10H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -92.2 (d, $J=231\text{Hz}$, 1F), -98.5 (d, $J=231\text{Hz}$, 1F), -110.1 (s, 1F); MS (ES-) m/z 425.1, 427.1 (M-1)。

[2891] 实施例373

[2892] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

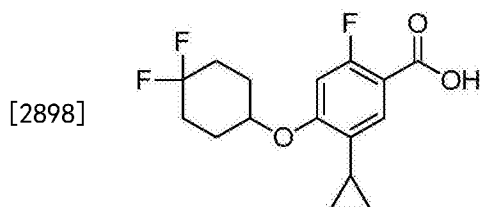


[2894] 步骤1.5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯的制备



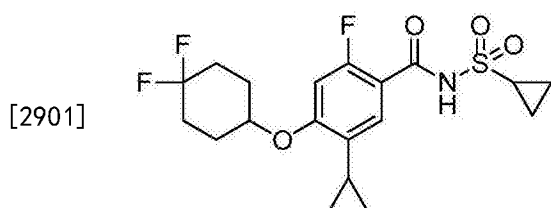
[2896] 向5-氯-4-((4,4-二氟-环己基)氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯(0.394g, 1.22mmol)在甲苯(15mL)和水(3mL)中的氩气脱气的溶液添加环丙基硼酸(0.639g, 7.44mmol)、磷酸三钾(0.826g, 3.89mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐(0.30g, 0.97mmol)和乙酸钯三聚体(0.108g, 0.481mmol Pd)。在氮气气氛下将混合物加热至回流保持21小时,冷却至环境温度。混合物经硅藻土垫过滤,其用乙酸乙酯(100mL)淋洗。滤液以饱和氯化铵水溶液和水的2:1混合物(150mL)、盐水(150mL)洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤,并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(0-10%)的梯度纯化得到标题化合物,为浅黄色浆状物(0.30g, 76%); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.44-1.88 (m, 9H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -92.3 (d, $J=238\text{Hz}$, 1F), -102.3 (d, $J=237\text{Hz}$, 1F), -109.4 (s, 1F); MS (ES+) m/z 329.1 (M+1)。

[2897] 步骤2.5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[2899] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色固体(0.32g,定量产率):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 6.58(d, J=12.7Hz, 1H), 4.60(br s, 1H), 2.20-1.92(m, 9H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.65-0.60(m, 2H); MS(ES⁻)m/z 313.2(M-1)。

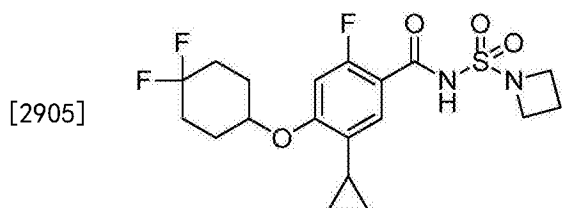
[2900] 步骤3.5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备



[2902] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.093g, 48%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.79(br s, 1H), 7.13-7.06(m, 2H), 4.78(br s, 1H), 3.08-2.99(m, 1H), 2.08-1.86(m, 9H), 1.09-1.06(m, 4H), 0.88-0.82(m, 2H), 0.66-0.60(m, 2H);¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ-92.1(d, J=231Hz, 1F), -98.5(d, J=231Hz, 1F), -112.5(s, 1F); MS(ES⁻)m/z 416.10(M-1)。

[2903] 实施例373a

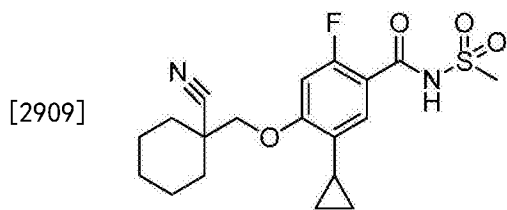
[2904] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



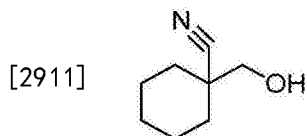
[2906] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺以及将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.092g, 46%):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.58(br s, 1H), 7.14-7.06(m, 2H), 4.80(br s, 1H), 4.00(t, J=7.7, 7.7Hz, 4H), 2.18-1.87(m, 11H), 0.89-0.82(m, 2H), 0.67-0.61(m, 2H);¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ-92.0(d, J=232Hz, 1F), -98.5(d, J=231Hz, 1F), -112.7(s, 1F); MS(ES⁻)m/z 431.1(M-1)。

[2907] 实施例374

[2908] 4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

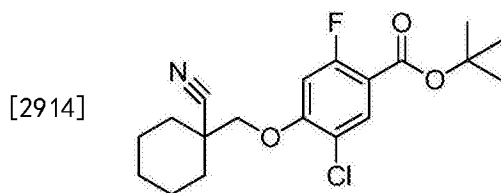


[2910] 步骤1.1-(羟基甲基)环己烷甲腈的制备



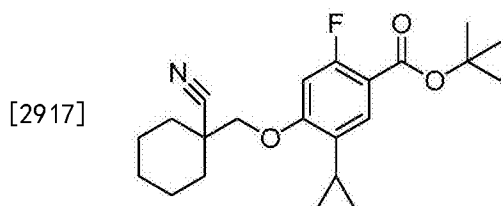
[2912] 向1-氰基环己烷甲酸甲基酯(根据Fleming et.al, J.Org.Chem.2005,70,2200制备)(8.54g, 51.10mmol)在无水四氢呋喃(300mL)中的溶液添加无水甲醇(3.1mL, 78.00mmol)和硼氢化锂(4.0M溶液在四氢呋喃中的溶液(19mL, 76mmol)。在氮气气氛下将反应溶液加热至回流保持4小时,冷却至环境温度。混合物通过缓慢添加饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭。混合物以乙酸乙酯(400mL)稀释,以饱和氯化铵水溶液和水的2:1混合物(2×300mL)洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩得到标题化合物,为无色油状物(6.30g, 89%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.55 (s, 2H), 2.78 (br s, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 4H)。

[2913] 步骤2.5-氯-4-((1-氰基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[2915] 向1-(羟基甲基)环己烷甲腈(3.04g, 21.80mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(6.30g, 25.30mmol)在二甲基亚砜(40mL)中的溶液添加碳酸铯(14.35g, 44.00mmol)。混合物于80°C在氮气气氛下加热3.5小时,冷却至环境温度。混合物以1M盐酸(70mL)萃取,然后以乙酸乙酯(350mL)稀释,以1M盐酸(2×350mL)、盐水(2×350mL)洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱以0-10%梯度的乙酸乙酯/己烷纯化得到标题化合物,为无色固体(3.87g, 48%); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.59-1.42 (m, 11H), 1.29-1.21 (m, 1H); MS (ES+) m/z 368.0, 370.0 (M+1)。

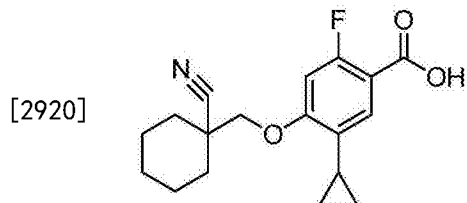
[2916] 步骤3.4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



[2918] 向5-氯-4-((1-氰基-环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.571g, 1.55mmol)在甲苯(8mL)和水(1mL)中的氩气脱气的溶液添加环丙基硼酸(0.66g, 7.71mmol)、磷酸三钾

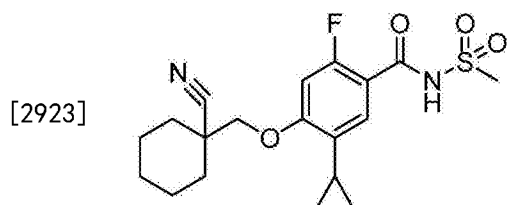
(1.02g, 4.80mmol)、三环己基膦四氟硼酸盐(0.28g, 0.92mmol)和乙酸钯三聚体(0.11g, 0.47mmol Pd)。混合物在微波反应器中于150℃加热0.5小时,然后以乙酸乙酯(150mL)稀释,以饱和氯化铵水溶液和水的3:1混合物(2×150mL)稀释,在无水硫酸镁上干燥,过滤,并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以0-10%梯度的乙酸乙酯/己烷纯化得到标题化合物,为黄色浆状物(0.50g, 86%);¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.41(d, J=8.3Hz, 1H), 6.46(d, J=12.2Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 2.18-2.13(m, 2H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.82-1.63(m, 5H), 1.55(s, 9H), 1.48-1.39(m, 2H), 1.29-1.21(m, 1H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.65-0.60(m, 2H); MS(ES+) m/z 374.0(M+1)。

[2919] 步骤4.4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[2921] 向4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.498g, 1.33mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液滴加三氟乙酸(5mL)。溶液在环境温度搅拌1小时并将溶剂真空浓缩至干燥。剩余物以乙醚(10mL)研磨得到标题化合物,为无色固体(0.32g, 75%);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.88(br s, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93(d, J=12.8Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 2.02-1.95(m, 3H), 1.72-1.65(m, 3H), 1.51-1.43(m, 4H), 1.24-1.18(m, 1H), 0.91-0.85(m, 2H), 0.61-0.56(m, 2H); MS(ES-) m/z 316.2(M-1)。

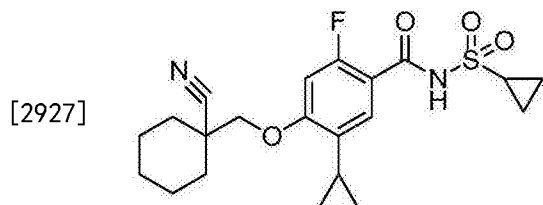
[2922] 步骤5.4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



[2924] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.087g, 67%);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.93(br s, 1H), 7.14(d, J=8.2Hz, 1H), 6.99(d, J=12.8Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 3.31(s, 3H), 2.04-1.96(m, 3H), 1.73-1.66(m, 3H), 1.51-1.38(m, 4H), 1.24-1.16(m, 1H), 0.91-0.85(m, 2H), 0.69-0.64(m, 2H);¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ-112.6(s, 1F); MS(ES-) m/z 393.2(M-1)。

[2925] 实施例375

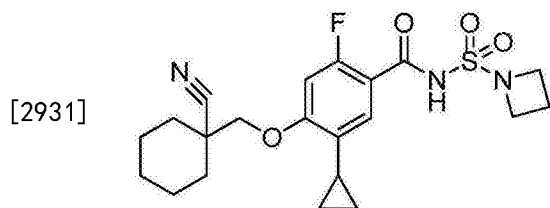
[2926] 4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2928] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.092g,66%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.86(br s,1H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),6.99(d,J=12.8Hz,1H),4.15(s,2H),3.08-3.00(m,1H),2.03-1.95(m,3H),1.73-1.66(m,3H),1.51-1.38(m,4H),1.23-1.15(m,1H),1.09-1.05(m,4H),0.91-0.85(m,2H),0.69-0.64(m,2H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-112.3(s,1F);MS(ES-)m/z 419.2(M-1)。

[2929] 实施例376

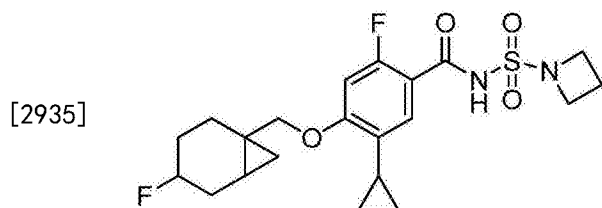
[2930] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[2932] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.061g,42%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.65(br s,1H),7.14(d,J=8.1Hz,1H),6.99(d,J=12.6Hz,1H),4.15(s,2H),4.02(t,J=7.6,7.6Hz,4H),2.18-2.08(m,2H),2.03-1.97(m,3H),1.73-1.66(m,3H),1.51-1.39(m,4H),1.20(br s,1H),0.91-0.85(m,2H),0.69-0.64(m,2H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-112.6(s,1F);MS(ES-)m/z 434.1(M-1)。

[2933] 实施例377

[2934] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((4-氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



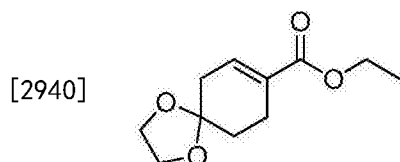
[2936] 步骤1.8-(苯基硒烷基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙基酯的制备



[2938] 于0℃向二异丙基乙基胺(5.59g,55.30mmol)在无水四氢呋喃(150mL)中的溶液添加丁基锂溶液(1.6M在己烷中,34.5mL,55.30mmol)。反应溶液于相同温度搅拌1小时,然后于-78℃添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙基酯(10.80g,50.00mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液。反应混合物于相同温度搅拌1h,然后添加苯基溴化硒(11.90g,

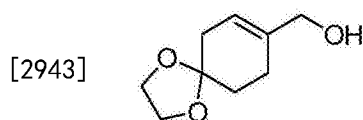
50.70mmol)。于-78℃继续搅拌混合物5小时,然后于环境温度搅拌16小时。反应以饱和碳酸氢钠(200mL)淬灭,以乙酸乙酯(200mL)、饱和氯化铵(3x 150mL)、盐水(3x 100mL)稀释,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(10%)纯化得到标题化合物,为粘稠液体(14.10g,76%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.37-7.32(m,1H),7.26(dd,J=7.0,7.0Hz,2H),4.05(dd,J=7.1Hz,2H),3.90(d,J=3.4Hz,4H),2.20-2.12(m,2H),2.00-1.88(m,2H),1.82-1.70(m,2H),1.57-1.46(m,2H),1.14(t,J=7.1Hz,3H)。

[2939] 步骤2.1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-甲酸乙基酯的制备



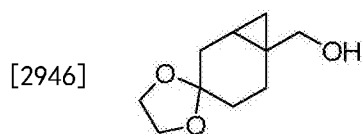
[2941] 向8-(苯基硒烷基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙基酯(14.00g,38.00mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液添加30%过氧化氢溶液(11.6mL,380.0mmol)。反应混合物在环境温度搅拌16h,然后以二氯甲烷(100mL)稀释,以饱和碳酸氢钠(100mL)、饱和氯化铵(3x 75mL)和盐水(3x 75mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(10%)纯化得到标题化合物,为无色液体(6.10g,76%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.82(m,1H),4.11(dd,J=7.1Hz,2H),3.92(s,4H),2.49-2.43(m,2H),2.34-2.29(m,2H),1.76-1.65(m,4H),1.21(t,J=7.1Hz,3H)。

[2942] 步骤3.1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基甲醇的制备



[2944] 根据实施例361步骤2中描述的方法采取非关键性改变将双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸甲基酯替换为1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-甲酸乙基酯,得到标题化合物,为无色液体(5.0g,94%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ5.62-5.57(m,1H),4.04-3.91(m,6H),3.47(d,J=6.4Hz,1H),2.31-2.20(m,4H),1.82-1.71(m,4H)。

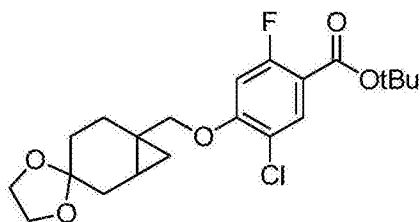
[2945] 步骤4.螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧杂环戊烷]-6-基甲醇的制备



[2947] 根据实施例342步骤2中描述的方法并且采取非关键性改变将环己烯基甲醇替换为1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基甲醇,得到标题化合物,为无色液体(4.0g,96%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.92-3.84(m,4H),3.48(d,J=10.8Hz,1H),3.26(d,J=10.9Hz,1H),2.21-2.0(m,2H),1.94-1.86(m,1H),1.77-1.65(m,1H),1.60-1.51(m,1H),1.40-1.30(m,1H),0.58(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),0.40(t,J=5.0Hz,1H)。

[2948] 步骤5.5-氯-2-氟-4-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧杂环戊烷]-6-基甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

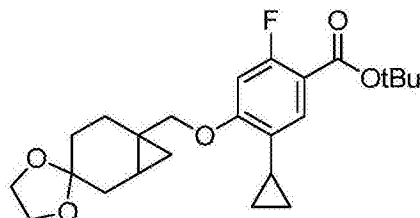
[2949]



[2950] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧杂环戊烷]-6-基甲醇,得到标题化合物,为无色胶状物(1.40g,56%); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.85(d, $J=7.7\text{Hz}$,1H),6.54(d, $J=12.2\text{Hz}$,1H),3.99-3.82(m,6H),3.73(d, $J=9.2\text{Hz}$,1H),2.14-2.04(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.64-1.57(m,2H),1.55(s,9H),1.46-1.34(m,2H),1.12-1.03(m,1H),0.81-0.76(m,1H),0.59(t, $J=5.3\text{Hz}$,1H);MS(ES $^+$) m/z 435.0,437.0(M+23)。

[2951] 步骤6.5-环丙基-2-氟-4-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧杂环戊烷]-6-基甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

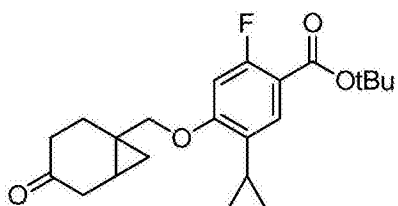
[2952]



[2953] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-2-氟-4-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧杂环戊烷]-6-基甲氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为无色固体(1.30g,93%); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.35(d, $J=8.3\text{Hz}$,1H),6.42(d, $J=12.7\text{Hz}$,1H),3.95-3.86(m,4H),3.84-3.70(m,2H),2.22-1.98(m,4H),1.82-1.72(m,2H),1.64-1.57(m,2H),1.56(s,9H),1.49-1.35(m,2H),1.11-1.04(m,1H),0.80-0.75(m,1H),0.65-0.60(m,1H),0.56(t, $J=5.3\text{Hz}$,1H);MS(ES $^+$) m/z 419.2(M+1)。

[2954] 步骤7.5-环丙基-2-氟-4-((4-氧代双环[4.1.0]-庚-1-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

[2955]

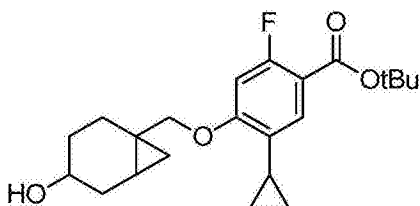


[2956] 向5-环丙基-2-氟-4-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧杂环戊烷]-6-基甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.61g,1.86mmol)在四氢呋喃(2.0mL)中的溶液添加水(2.0mL)接着添加三氟乙酸(0.75g,6.56mmol)。反应溶液在环境温度搅拌16小时。反应混合物以乙酸乙酯(20mL)稀释,以氢氧化钠水溶液(2.0mL,3M)洗涤。分离有机层并且真空浓缩得到标题化合物,为无色胶状物(0.63g,定量); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.36(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.43(d, $J=12.6\text{Hz}$,1H),3.91(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),3.71(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),2.72(dd, $J=18.4,5.4\text{Hz}$,1H),2.56-2.32(m,4H),2.20-2.07(m,2H),1.99-1.92(m,1H),1.53(s,9H),1.21-0.79(m,

5H), 0.70 (t, J=5.3Hz, 1H), 0.63-0.58 (m, 2H); MS (ES+) m/z 397.2 (M+23)。

[2957] 步骤8.5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基双环-[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

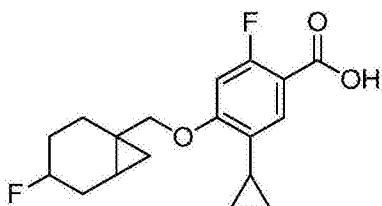
[2958]



[2959] 向5-环丙基-2-氟-4-((4-氧代双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.63g, 1.70mmol)溶解在1,2-二甲氧基乙烷(5mL)中的溶液添加硼氢化钠(0.13g, 3.40mmol)。搅拌该反应混合物0.5小时并通过缓慢添加水(5mL)并接着乙酸乙酯(10mL)而淬灭。向该反应混合物添加浓盐酸(37%, 1.0mL)并搅拌10分钟。分离有机层并且溶剂真空浓缩得到标题化合物,为固体(0.13g, 19%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.40 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.78 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.62 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 4H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.76-0.71 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.47 (t, J=5.3Hz, 1H); MS (ES+) m/z 377.2 (M+1)。

[2960] 步骤9.5-环丙基-2-氟-4-((4-氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)苯甲酸的制备

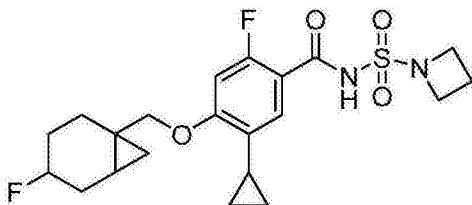
[2961]



[2962] 向5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基双环-[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.13g, 0.41mmol)在氯仿(2mL)中的溶液添加二乙氨基三氟化硫(0.11mL, 0.89mmol)。反应溶液在环境温度搅拌16h并以缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。反应混合物以二氯甲烷萃取。溶剂以真空浓缩至干燥。剩余物(0.10g)溶解在二氯甲烷(1mL)中并添加三氟乙酸(0.15g, 1.30mmol)。搅拌该反应混合物2h并且真空浓缩溶剂得到标题化合物,为胶状物(0.080g, 95%)。剩余物不经进一步纯化直接用于后续反应中:MS (ES-) m/z 321.1 (M-1)。

[2963] 步骤10.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((4-氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

[2964]

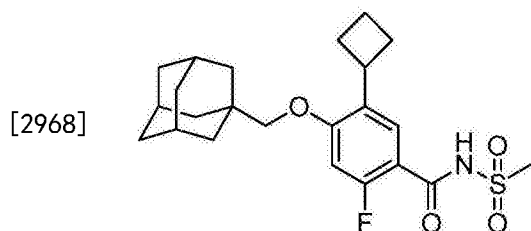


[2965] 根据实施例339步骤4中描述的方法并且采取非关键性改变将5-氯-4-(环己基氧基甲基)-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-((4-氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)苯甲酸,在通过反相HPLC纯化后得到标题化合物,为无色粉末(0.007g, 6%):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.65 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.51 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.80-

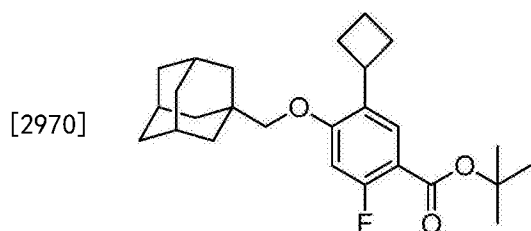
4.42 (m, 2H), 4.35-4.09 (m, 3H), 4.31-4.14 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.40-1.61 (m, 7H), 1.61-1.13 (m, 1H), 1.14-0.58 (m, 7H), 0.44-0.31 (m, 1H); MS (ES⁻) m/z 441.1 (M+1)。

[2966] 实施例378

[2967] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

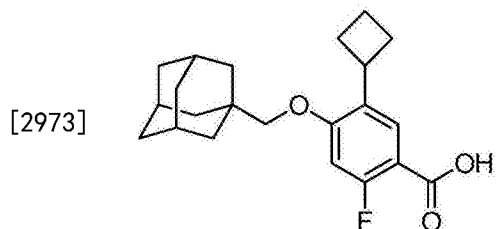


[2969] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的合成



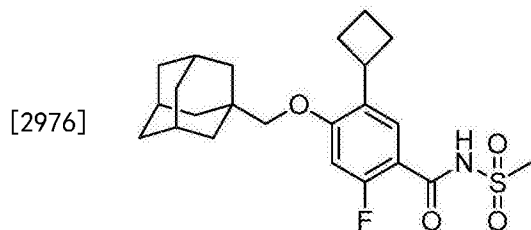
[2971] 根据实施例373步骤1中描述的方法采取非关键性改变将5-氯-4-((1-氰基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯,将环丙基硼酸替换为环丁基硼酸以及将三环己基膦四氟硼酸盐替换为2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(RuPhos),得到标题化合物,为无色浆状物,含有~25%4-(金刚烷-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.01g,97%);MS(ES⁺)m/z 359.1(M-55)。

[2972] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟苯甲酸的合成



[2974] 根据实施例373步骤2中描述的方法采取非关键性改变将4-((1-氰基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为黄色固体(0.65g,76%)。该固体不经进一步纯化和分析表征而直接使用。

[2975] 步骤3.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

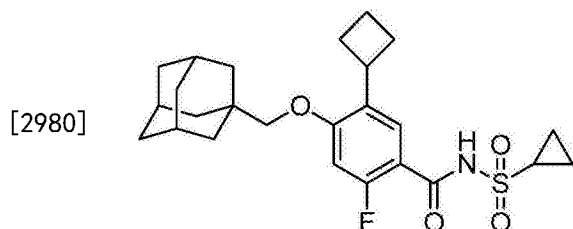


[2977] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-(((1r,3r,5r,

7r)-2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色固体(0.017g,4%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.89(br s,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=13.2Hz,1H),3.56(s,3H),3.31(s,3H),2.33-2.21(m,2H),2.15-1.96(m,6H),1.81-1.60(m,13H);MS(ES⁻)m/z 434.2(M-1)。

[2978] 实施例379

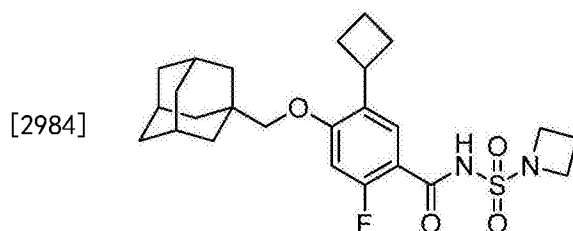
[2979] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[2981] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.090g,35%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.69(d,J=16.3Hz,1H),7.87(d,J=9.3Hz,1H),6.53(d,J=14.71H),3.69-3.56(m,1H),3.49(s,2H),3.15-3.06(m,1H),2.39-2.29(m,2H),2.18-1.98(m,6H),1.87-1.65(m,13H),1.48-1.42(m,2H),1.17-1.10(m,2H);MS(ES⁻)m/z 460.2(M-1)。

[2982] 实施例380

[2983] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丁基-2-氟苯甲酰胺的合成

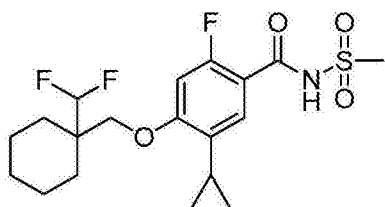


[2985] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丁基-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.043g,13%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.66(d,J=16.5Hz,1H),7.88(d,J=9.3Hz,1H),6.54(d,J=14.6Hz,1H),4.24(t,J=7.7Hz,4H),3.69-3.58(m,1H),3.49(s,2H),2.39-1.99(m,10H),1.87-1.64(m,13H);MS(ES⁻)m/z 475.2(M-1)。

[2986] 实施例381

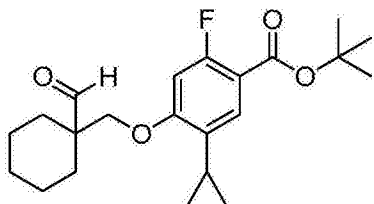
[2987] 5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[2988]



[2989] 步骤1.5-环丙基-2-氟-4-((1-甲酰基环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

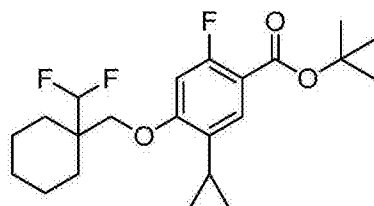
[2990]



[2991] 于-78℃向4-((1-氧基环己基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(1.00g, 2.70mmol)在无水甲苯(11mL)中的混合物添加二异丁基氢化铝(1.0M在甲苯中, 2.9mL, 2.90mmol)。所得反应混合物于-78℃搅拌2.5小时。混合物以水(20mL)于-78℃缓慢地淬灭并温热至环境温度。分离有机层并且水层以乙酸乙酯(50mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩至干燥。剩余物通过柱色谱以乙酸乙酯/己烷(0-20%)纯化得到标题化合物,为黄色油状物(0.315g, 31%):MS (ES+) m/z 321.0 (M-55)。

[2992] 步骤2.5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

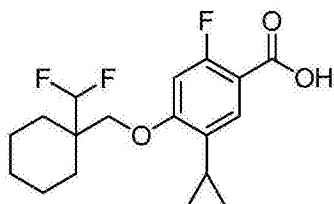
[2993]



[2994] 根据实施例357步骤5中描述的方法并且采取所需的变化将5-环丙基-2-氟-4-((4-氧代环己基)-甲氧基)苯甲酸甲基酯替换为5-环丙基-2-氟-4-((1-甲酰基-环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为黄色油状物(0.21g, 98%):MS (ES+) m/z 421.1 (M+23)。

[2995] 步骤3.5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)-环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

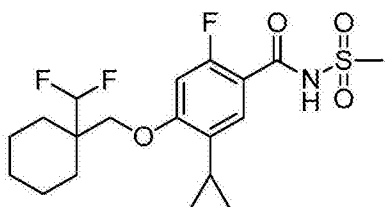
[2996]



[2997] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)-环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为米色固体(0.16g, 96%):MS (ES+) m/z 343.1 (M+1)。

[2998] 步骤4.5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[2999]

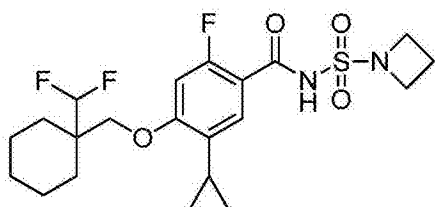


[3000] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为白色固体(0.074g,75%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.92(s,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=13.0Hz,1H),6.04(t,J=56.4Hz,1H),4.14(s,2H),2.07-2.00(m,1H),1.73-1.23(m,13H),0.91-0.85(m,2H),0.67-0.62(m,2H);MS(ES+)m/z 420.0(M+1)。

[3001] 实施例382

[3002] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3003]

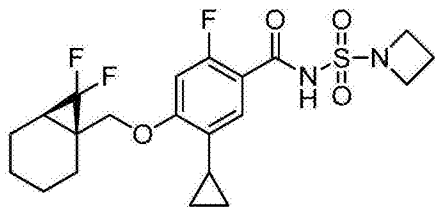


[3004] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((1-(二氟甲基)环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为黄色油状物(0.085g,79%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.64(s,1H),7.17-7.10(m,2H),6.04(t,J=56.4Hz,1H),4.14(s,2H),4.05(t,J=7.7Hz,4H),2.22-2.08(m,2H),2.06-1.98(m,1H),1.74-1.65(m,2H),1.59-1.44(m,7H),1.32-1.21(m,1H),0.92-0.85(m,2H),0.68-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 461.1(M+1)。

[3005] 实施例383

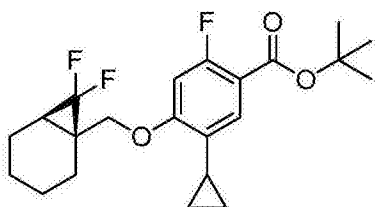
[3006] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3007]



[3008] 步骤1.5-环丙基-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟双环[4.1.0]-庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

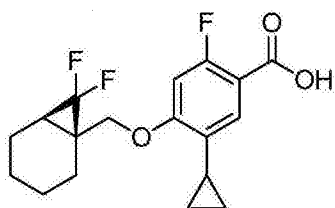
[3009]



[3010] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(立体化学任意指定),得到标题化合物,为黄色油状物(0.18g,58%):MS(ES+)m/z 341.0(M-55)。

[3011] 步骤2.5-环丙基-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟-双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(立体化学任意指定)的制备

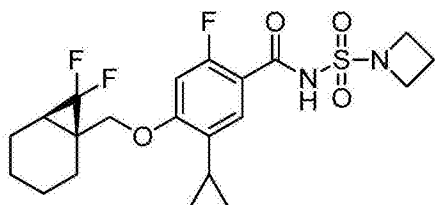
[3012]



[3013] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(立体化学任意指定)得到标题化合物,为米色固体(0.12g,79%):MS(ES+)m/z341.0(M+1)。

[3014] 步骤3.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

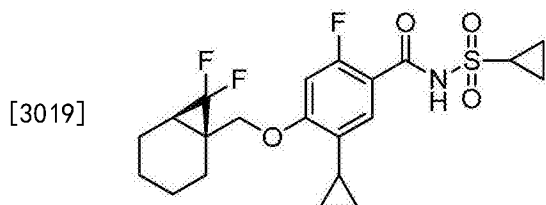
[3015]



[3016] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为白色胶状物(0.051g,81%):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ8.65(s,1H),7.64(d,J=9.1Hz,1H),6.54(d,J=14.1Hz,1H),4.25(t,J=7.9Hz,4H),3.98(s,2H),2.32-2.22(m,2H),2.09-2.00(m,1H),1.96-1.57(m,4H),1.49-1.25(m,5H),0.98-0.92(m,2H),0.72-0.67(m,2H);MS(ES+)m/z 459.1(M+1)。

[3017] 实施例384

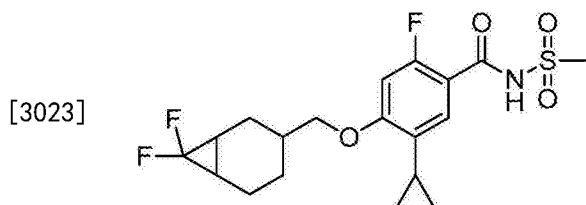
[3018] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1SR,6RS)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺(立体化学任意指定)的合成



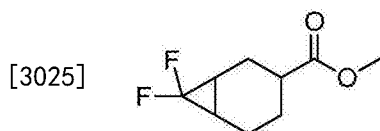
[3020] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-(((1S,6R)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为白色胶状物(0.053g,87%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.68(d,J=14.5Hz,1H),7.63(d,J=9.1Hz,1H),6.53(d,J=14.1Hz,1H),3.98(s,2H),3.14-3.06(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.95-1.92(m,2H),1.87-1.71(m,2H),1.49-1.43(m,2H),1.40-1.25(m,5H),1.17-1.13(m,2H),0.98-0.91(m,2H),0.71-0.66(m,2H);MS(ES+)m/z 444.0(M+1)。

[3021] 实施例385

[3022] 5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)-甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

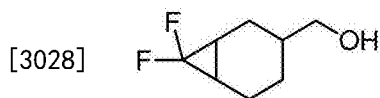


[3024] 步骤1.7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸甲基酯的制备



[3026] 根据实施例347步骤2中描述的方法并且采取非关键性改变将1-((环己烯基甲氧基)甲基)-4-甲氧基苯替换为环己-3-烯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色液体(0.50g,52%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ3.65(s,3H),2.36-1.85(m,3H),1.87-1.41(m,5H),1.40-1.15(m,1H);

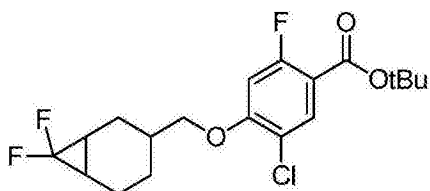
[3027] 步骤2.(7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲醇的制备



[3029] 根据实施例342步骤1中描述的方法以及采取非关键性改变将环己-1-烯甲酸甲基酯替换为7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸酯,得到标题化合物,为无色液体(0.30g,70%):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ3.50-3.23(m,2H),2.50-2.25(m,1H),2.15-1.76(m,2H),1.74-0.96(m,5H),0.96-0.54(m,1H)。

[3030] 步骤3.5-氯-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

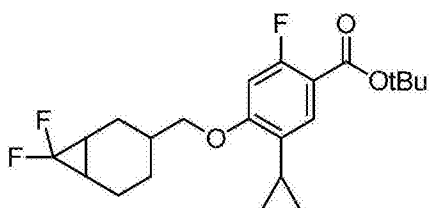
[3031]



[3032] 根据实施例342步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将双环[4.1.0]庚-1-基甲醇替换为(7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲醇,得到标题化合物,为无色胶状物(0.48g, 61%):MS(ES+)m/z 391.22(M+1)。

[3033] 步骤4.5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

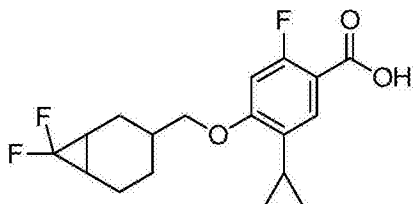
[3034]



[3035] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为油状物(0.35g, 48%):MS(ES+)m/z 341.07(M-55)。

[3036] 步骤5.5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

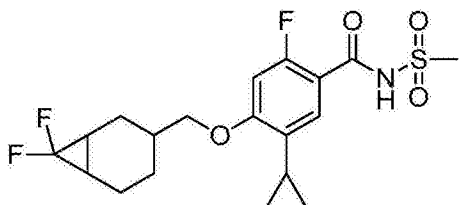
[3037]



[3038] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-(((1r,3r,5r,7r)-2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环-[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为固体(0.24g, 78%):MS(ES+)m/z 341.10(M+1)。

[3039] 步骤6.5-环丙基-4-((7,7-二氟双环-[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[3040]



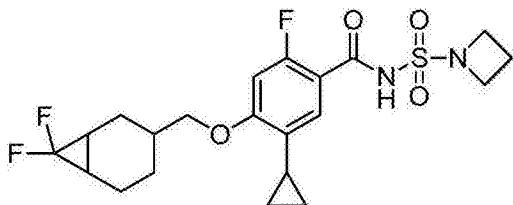
[3041] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]-庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸,得到标题化合物,为白色固体(0.035g, 35%):¹H NMR(300MHz,

DMSO-d₆) δ11.88 (br s, 1H), 7.11 (d, J=8.33Hz, 1H), 7.03-6.85 (m, 1H), 4.21-3.68 (m, 2H), 2.97-2.51 (m, 3H), 2.36-1.05 (m, 10H), 0.93-0.77 (m, 2H), 0.69-0.56 (m, 2H); MS (ES+) m/z 418.1 (M+1)。

[3042] 实施例386

[3043] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]-庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3044]

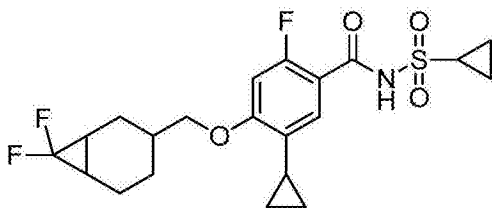


[3045] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.025g, 22%); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ11.59 (br s, 1H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03-6.87 (m, 1H), 4.14-3.77 (m, 6H), 2.94-2.50 (m, 1H), 2.43-1.49 (m, 8H), 1.48-1.06 (m, 2H), 1.06-0.75 (m, 3H), 0.75-0.56 (m, 2H); MS (ES+) m/z 459.07 (M+1)。

[3046] 实施例387

[3047] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]-庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3048]

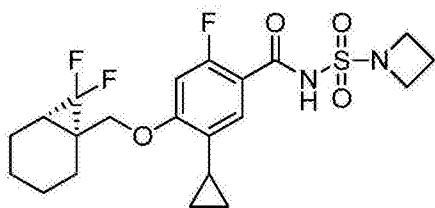


[3049] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氟金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-((7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为环丙烷磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.012g, 11%); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ11.80 (br s, 1H), 7.10 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 1H), 4.14-3.78 (m, 2H), 3.12-2.50 (m, 2H), 2.42-2.05 (m, 2H), 2.05-1.27 (m, 5H), 1.28-1.14 (m, 2H), 1.15-0.95 (m, 4H), 0.95-0.74 (m, 2H), 0.70-0.54 (m, 2H); MS (ES+) m/z 444.1 (M+1)。

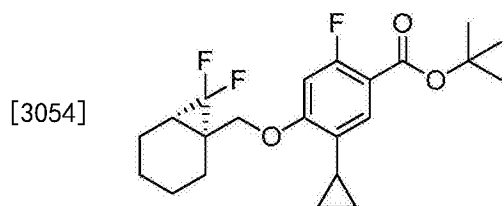
[3050] 实施例388

[3051] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(((1R,6S)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3052]

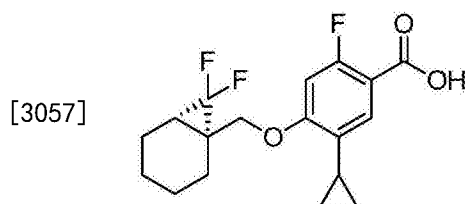


[3053] 步骤1.5-环丙基-4-(((1RS,6SR)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



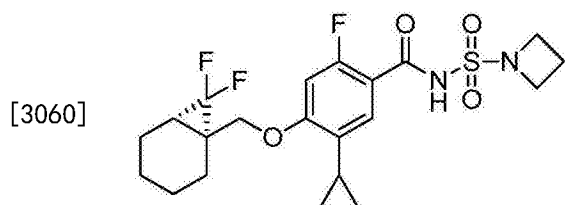
[3055] 根据实施例342步骤4中描述的方法并且采取所需的变化将4-(双环[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-4-(((1RS,6SR)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(立体化学任意指定),得到标题化合物,为黄色油状物(0.23g,81%):MS(ES+)m/z 341.0(M-55)。

[3056] 步骤2.5-环丙基-4-(((1RS,6SR)-7,7-二氟双环[4.1.0]-庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备



[3058] 根据实施例332步骤6中描述的方法并且采取所需的变化将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-环丙基-4-(((1RS,6SR)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯,得到标题化合物,为米色固体(0.12g,79%):MS(ES+)m/z 341.0(M+1)。

[3059] 步骤3.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-(((1RS,6SR)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备



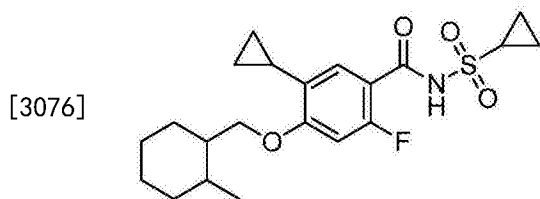
[3061] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-环丙基-4-(((1RS,6SR)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸以及将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为白色胶状物(0.040g,30%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.61(br s,1H),7.14(d,J=8.25Hz,1H),6.92(d,J=12.76Hz,1H),4.17-3.92(m,6H),2.21-2.05(m,2H),2.04-1.54(m,6H),1.36-1.14(m,4H),0.92-0.80(m,2H),0.72-0.63(m,2H);MS(ES+)m/z 459.1(M+1)。

[3062] 实施例389

[3063] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-(((1RS,6SR)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

0.43mmol)。反应混合物在微波中于130℃加热30分钟,并然后冷却至环境温度。添加水(20mL)且混合物以乙酸乙酯萃取,合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(5%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到5-环丙基-2-氟-4-((2-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(1.5g,4.3mmol),其直接用于后续步骤。向该化合物(1.50g,4.30mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加三氟乙酸(20mL)。反应混合物于0℃搅拌1小时且然后真空浓缩。剩余物在乙醚(10mL)中研磨,固体经过滤,以乙醚(2x 10mL)淋洗并干燥得到标题化合物(0.63g,48%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.48(d,J=8.4Hz,1H),6.58(d,J=12.9Hz,1H),3.87(dd,J=6.7,2.3Hz,2H),2.17-1.91(m,3H),1.76-1.31(m,8H),0.98-0.84(m,5H),0.67-0.58(m,2H)。

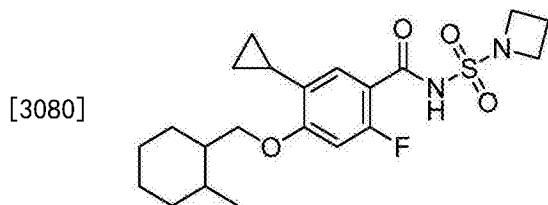
[3075] 步骤3.5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((2-甲基环己基)甲氧基)苯甲酰胺的制备



[3077] 向5-环丙基-2-氟-4-((2-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酸(0.093g,0.305mmol)在四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液在氮气气氛下添加羰基二咪唑(0.074g,0.457mmol)且反应混合物于70℃搅拌1小时。将混合物冷却至室温并添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.07mL,0.45mmol),接着添加环丙烷磺酰胺(0.06mg,0.52mmol)。在环境温度继续搅拌18小时。添加5%盐酸水溶液(0.15mL)并且混合物经浓缩并通过柱色谱(0至30%乙酸乙酯/己烷)直接纯化得到标题化合物(0.05g,43%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.79-8.58(m,1H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),6.57(d,J=14.5Hz,1H),3.87(dd,J=7.0,2.7Hz,2H),3.08(tt,J=8.1,8.1,4.8,4.8Hz,1H),2.21-1.93(m,3H),1.76-1.35(m,9H),1.13(dq,J=6.20,6.08,1.31Hz,2H),0.98-0.86(m,5H),0.68-0.59(m,2H);MS(ES⁺)m/z 410.1(M+1);MS(ES⁻)m/z 408.2(M-1)。

[3078] 实施例391

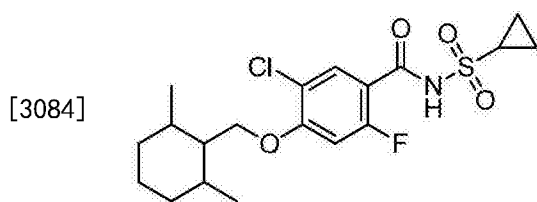
[3079] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-((2-甲基环己基)-甲氧基)苯甲酰胺的合成



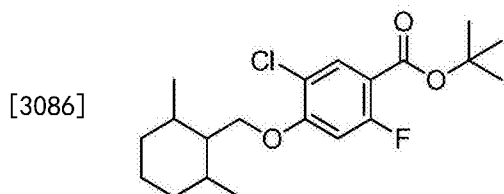
[3081] 根据实施例390步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物(0.034g,26%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.65(m,1H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),6.58(d,J=14.4Hz,1H),4.23(t,J=7.7Hz,4H),3.87(dd,J=6.9,2.5Hz,2H),2.25(p,J=7.7Hz,2H),2.17-1.96(m,3H),1.77-1.21(m,8H),0.98-0.84(m,5H),0.68-0.60(m,2H);MS(ES⁺)m/z 425.1(M+1);MS(ES⁻)m/z 423.2(M-1)。

[3082] 实施例392

[3083] 5-氯-N-(环丙基磺酰基)-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

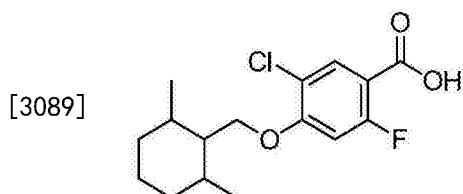


[3085] 步骤1.5-氯-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备



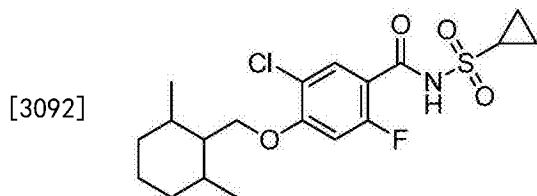
[3087] 向(2,6-二甲基环己基)甲醇(0.34g,2.40mmol)在无水二甲基亚砜(5mL)中的溶液添加碳酸铯(1.56g,4.80mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(0.53g,2.16mmol)且反应混合物于70℃搅拌16小时。反应混合物冷却并以5%盐酸水溶液酸化至pH=1并以乙酸乙酯(2x 15mL)萃取,合并的有机物以盐水洗涤(15mL);在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(0至10%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物(0.43g,54%):MS(ES+)m/z 317.2,315.2(M-54);MS(ES-)m/z 315.1,313.1,(M-56)。

[3088] 步骤2.5-氯-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备。



[3090] 向5-氯-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.21g,0.58mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加三氟乙酸(2mL)。反应混合物于0℃搅拌1小时并真空浓缩。剩余物通过柱色谱(0至30%梯度的乙酸乙酯/己烷)纯化得到标题化合物(0.071g,38%):MS(ES-)m/z 315.2,313.2(M-1)。

[3091] 步骤3.5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备

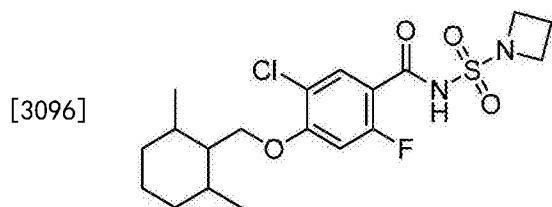


[3093] 向5-氯-4-((2,6-二甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(0.07g,0.22mmol)在四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液在氮气气氛下添加羰基二咪唑(0.053g,0.33mmol)。反应混合物于70℃搅拌1小时。将混合物冷却至室温并添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.07mL,0.45mmol)接着添加环丙烷磺酰胺(0.045mg,0.374mmol)。在室温继续搅拌18小时。添加5%盐酸水溶液(0.15mL)并且混合物经浓缩并通过柱色谱(0至30%乙酸乙酯/己烷)直接纯化

得到标题化合物 (0.026g, 28%), 为无色固体: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.09-11.90 (m, 1H), 7.71 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=12.32\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 1H), 1.98-0.80 (m, 19H); MS (ES-) m/z 416.2, 418.2 (M-1)。

[3094] 实施例393

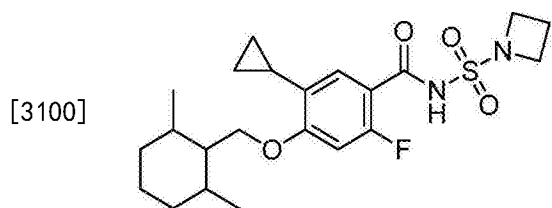
[3095] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成



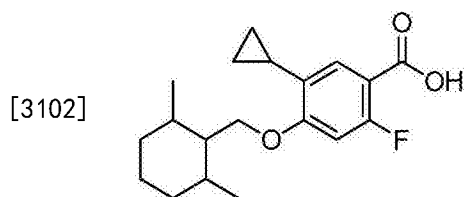
[3097] 根据实施例392步骤3中描述的方法并且采取所需的变化将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺, 得到标题化合物 (0.009g, 10%), 为无色固体: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.73-8.55 (m, 1H), 7.57 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 4H), 4.01 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 2.34-2.17 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.85-0.58 (m, 13H); MS (ES+) m/z 433.1, 435.1 (M+1); MS (ES-) m/z 433.2, 431.2 (M-1)。

[3098] 实施例394

[3099] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

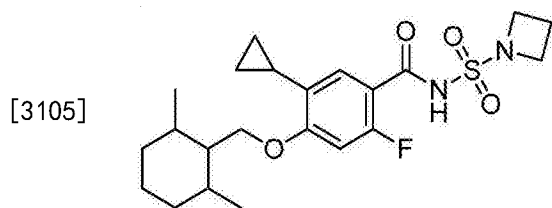


[3101] 步骤1.5-环丙基-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备。



[3103] 向5-氯-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯 (0.43g, 1.16mmol)、环丙基硼酸 (0.14g, 1.74mmol)、磷酸钾 (1.48g, 7.00mmol) 和三环己基磷四氟硼酸盐 (0.085g, 0.230mmol) 在甲苯 (5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液在氮气气氛下添加乙酸钨 (0.04g, 0.12mmol)。反应混合物在微波中于130℃加热30分钟, 然后冷却至环境温度。添加水 (20mL) 并且混合物以乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取, 合并的有机物以盐水洗涤; 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱 (5% 乙酸乙酯/己烷) 纯化剩余物得到5-环丙基-4-((2,6-二甲基环己基) 甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯 (0.43g, 1.16mmol), 其直接用于后续步骤中。向该化合物 (0.43g, 1.16mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液添加三氟乙酸 (2mL)。反应混合物于0℃搅拌1小时并真空浓缩。剩余物通过柱色谱 (0至30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到标题化合物 (0.142g, 38%)。MS (ES-) m/z 319.2 (M-1)。

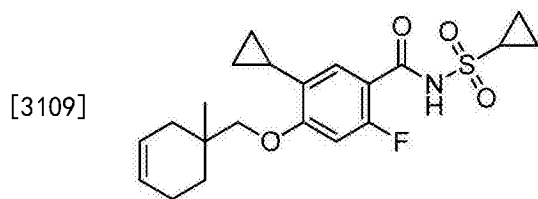
[3104] 步骤2.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((2,6-二甲基环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的制备



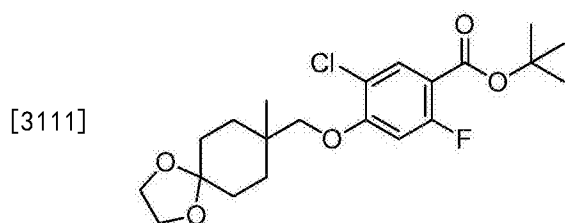
[3106] 向5-环丙基-4-((2,6-二甲基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(0.07g,0.22mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液于氮气气氛下添加羰基二咪唑(0.053g,0.33mmol)且反应混合物于70℃搅拌1小时。将混合物冷却至环境温度并添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.07mL,0.45mmol),接着添加氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.051g,0.37mmol)并于环境温度继续搅拌18小时。添加5%盐酸水溶液(0.15mL)并且混合物经浓缩并通过柱色谱(0至30%乙酸乙酯/己烷)直接纯化得到标题化合物(0.022g,22%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.75-8.55(m,1H),7.57(d,J=9.1Hz,1H),6.62(d,J=14.5Hz,1H),4.23(t,J=7.7Hz,4H),4.01(d,J=4.5Hz,2H),2.35-2.17(m,2H),2.07-1.95(m,2H),1.86-0.56(m,20H);MS(ES+)m/z 439.1(M+1);MS(ES-)m/z 437.2(M-1)。

[3107] 实施例395

[3108] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-甲基环己-3-烯-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



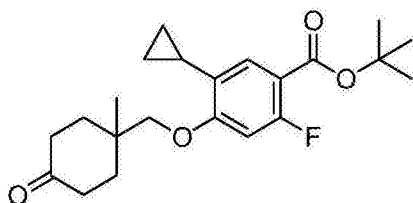
[3110] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备



[3112] 向(8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲醇(0.301g,1.65mmol)在无水二甲基亚砜(3mL)中的溶液添加碳酸铯(1.07g,3.30mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(0.37g,1.49mmol)并且反应混合物于70℃搅拌16小时。反应混合物冷却至室温并以5%盐酸水溶液酸化至pH=1且以乙醚(2x 15mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(15mL);在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(0至10%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物(0.28g,45%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.85(d,J=7.67Hz,1H),6.60(d,J=12.13Hz,1H),3.96-3.89(m,4H),3.72(s,1H),1.98-1.37(m,17H),1.12(s,1H)。

[3113] 步骤2.5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-氧代环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备。

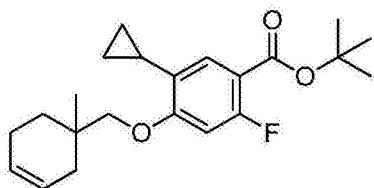
[3114]



[3115] 向5-氯-2-氟-4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.28g,0.67mmol)、环丙基硼酸(0.08g,1.00mmol)、磷酸钾(0.57g,2.68mmol)和三环己基磷四氟硼酸盐(0.05g,0.14mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的溶液在氮气气氛下添加乙酸钡(0.016g,0.07mmol)。反应混合物在微波中于130℃加热30分钟且然后冷却至环境温度。添加水(20mL)且混合物以乙酸乙酯(2x 15mL)萃取,合并的有机物以盐水洗涤(10mL);在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(5%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到5-环丙基-2-氟-4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]-癸-8-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.28g,0.67mmol),其直接用于后续步骤中。向该化合物(0.28g,0.67mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.5mL)。反应混合物在环境温度搅拌20分钟并且然后通过柱色谱(0至30%乙酸乙酯/己烷)直接纯化得到标题化合物(0.071g,28%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.40(d,J=8.3Hz,1H),6.51(d,J=12.5Hz,1H),3.85-3.76(m,2H),2.58-2.29(m,4H),2.06-1.73(m,5H),1.55(s,9H),1.28(s,3H),0.91-0.82(m,2H),0.64-0.57(m,2H)。

[3116] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基环己-3-烯-1-基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备。

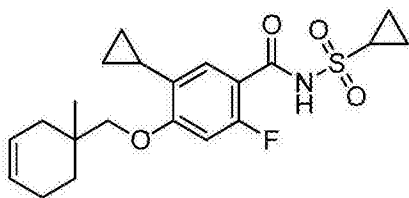
[3117]



[3118] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基-4-氧代环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.071g,0.190mmol)在(3mL)和甲醇(1mL)中的溶液添加硼氢化钠(0.014g,0.38mmol)并且反应混合物于环境温度搅拌20分钟。混合物然后通过添加1N盐酸直到达到pH=1而淬灭。混合物以二氯甲烷(3x 10mL)萃取,合并有机层并以盐水洗涤(15mL),在无水硫酸镁上干燥,过滤并浓缩得到5-环丙基-2-氟-4-((4-羟基-1-甲基环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.071g,99%),其直接用于后续步骤中。向该先前的化合物在二氯甲烷(3mL)中的溶液于-78℃滴加溶解在二氯甲烷(1mL)中的二乙基氨基三氟化硫(0.15g,0.94mmol)并且于-78℃搅拌反应混合物1小时,然后在2小时期间缓慢地温热至环境温度。混合物然后在环境温度再搅拌1小时并且然后冷却至-78℃并通过添加甲醇(1mL)淬灭,接着通过碳酸氢钠的饱和水溶液(2mL)淬灭。混合物温热至环境温度并以二氯甲烷(3x 10mL)萃取。合并有机层并以盐水洗涤(15mL),在无水硫酸镁上干燥,过滤并浓缩。剩余物通过柱色谱(0至30%乙酸乙酯/己烷)纯化得到标题化合物(0.048g,70%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.38(d,J=8.43Hz,1H),6.49(d,J=12.75Hz,1H),5.73-5.56(m,2H),3.76-3.61(m,2H),2.14-1.43(m,16H),1.08(s,3H),0.92-0.78(m,2H),0.66-0.57(m,2H)。

[3119] 步骤4.5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟-4-((1-甲基环己-3-烯-1-基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

[3120]

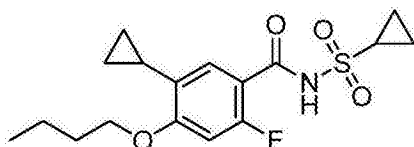


[3121] 向5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基环己-3-烯-1-基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(0.041g,0.11mmol)在二氯甲烷(2mL)中溶液添加三氟乙酸(2mL)。反应混合物在室温搅拌1小时并且然后真空浓缩得到5-环丙基-2-氟-4-((1-甲基环己-3-烯-1-基)甲氧基)苯甲酸(0.033g,0.11mmol),其直接用于后续步骤中。将该化合物在氮气气氛下溶解于四氢呋喃(2mL)中并将羰基二咪唑(0.024g,0.15mmol)添加溶液中且反应混合物于70℃搅拌1小时。将混合物冷却至环境温度并添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.04mg,0.17mmol),接着添加环丙烷磺酰胺(0.021mg,0.170mmol)并在环境温度继续搅拌18小时。添加5%盐酸水溶液(0.15mL)且混合物经浓缩并通过柱色谱(0至30%乙酸乙酯/己烷)纯化得到标题化合物(0.012g,24%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ9.18-8.28(br,1H),7.60(s,1H),6.56(d,J=14.4Hz,1H),5.75-5.57(m,2H),3.76(d,J=8.5Hz,1H),3.69(d,J=8.6Hz,1H),3.17-3.00(m,1H),2.18-1.95(m,4H),1.95-1.81(m,1H),1.78-1.63(m,1H),1.57-1.36(m,3H),1.23(s,3H),1.18-1.05(m,2H),0.96-0.85(m,2H),0.68-0.59(m,2H);MS(ES⁺)m/z 408.2(M+1);MS(ES⁻)m/z 406.2(M-1)。

[3122] 实施例396

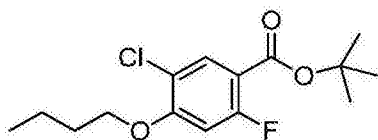
[3123] 4-丁氧基-5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3124]



[3125] 步骤1.4-丁氧基-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

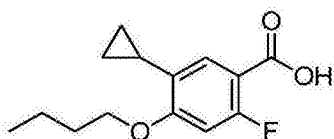
[3126]



[3127] 向丁醇(0.07g,0.99mmol)在无水二甲基亚砜(2mL)中的溶液添加碳酸铯(0.59g,1.81mmol)和5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯(0.22g,0.90mmol)且反应混合物于70℃搅拌16小时。反应混合物冷却至室温并以5%盐酸水溶液酸化至pH=1且以乙酸乙酯(2x 15mL)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(15mL);在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(0至10%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到标题化合物(0.23g,72%);MS(ES⁺)m/z 303.2,305.2(M+1)。

[3128] 步骤2.4-丁氧基-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备。

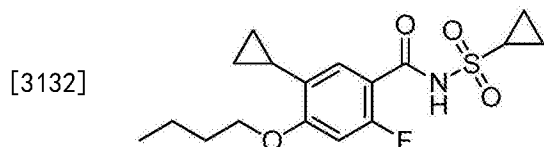
[3129]



[3130] 向4-丁氧基-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.23g,0.76mmol)、环丙基硼酸(0.10g,

1.14mmol)、磷酸钾(0.64g,3.10mmol)和三环己基膦四氟硼酸盐(0.05g,0.15mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的溶液在氮气气氛下添加乙酸钡(0.005g,0.076mmol)。反应混合物在微波中于130℃加热30分钟,然后冷却至环境温度。添加水(20mL)且混合物以乙酸乙酯(2x15mL)萃取。合并的有机物以盐水洗涤;在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩。通过柱色谱(5%乙酸乙酯/己烷)纯化剩余物得到4-丁氧基-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(0.15g,67%),其直接用于后续步骤中。向该化合物(0.15g,0.48mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加三氟乙酸(2mL)。反应混合物在室温搅拌1小时且然后真空浓缩。剩余物以乙醚(10mL)研磨并过滤固体,以乙醚(2x10mL)淋洗并干燥得到标题化合物(0.048g,40%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.48(d,J=8.3Hz,1H),6.56(d,J=12.7Hz,1H),4.08-3.95(m,2H),2.18-0.39(m,14H)。

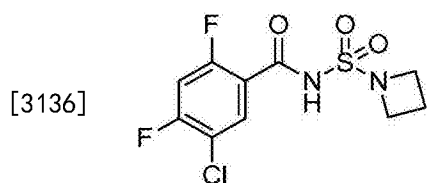
[3131] 步骤3.4-丁氧基-5-环丙基-N-(环丙基-磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的制备



[3133] 向4-丁氧基-5-环丙基-2-氟苯甲酸(0.039g,0.15mmol)在四氢呋喃(1mL)中的搅拌溶液于氮气气氛下添加羰基二咪唑(0.030g,0.18mmol)并且反应混合物于70℃搅拌1小时。将混合物冷却至室温并且添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.02mL,0.02mmol)并接着添加环丙烷磺酰胺(0.024g,0.20mmol)并于环境温度继续搅拌18小时。添加5%盐酸水溶液(0.15mL)且混合物经浓缩并通过柱色谱(0至30%梯度乙酸乙酯/己烷)直接纯化得到标题化合物(0.011g,20%),为无色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.82-8.57(m,1H),7.57(d,J=9.24Hz,1H),6.58(d,J=14.42Hz,1H),4.04(t,J=6.30,6.30Hz,2H),3.16-3.05(m,1H),2.18-1.74(m,3H),0.72-0.61(m,2H),1.71-0.84(m,13H),0.74-0.60(m,2H);MS(ES+) m/z 356.1(M+1);MS(ES-)m/z 354.2(M-1)。

[3134] 实施例397

[3135] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2,4-二氟苯甲酰胺的合成

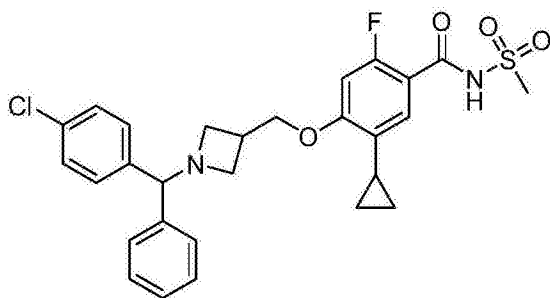


[3137] 根据实施例332步骤7中描述的方法并且采取非关键性改变将甲磺酰胺替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺以及将4-((2-氰基金刚烷-2-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸替换为5-氯-2,4-二氟苯甲酸,得到标题化合物,为无色粉末(7.0g,70%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.07(br s,1H),7.99(t,J=7.6Hz,1H),7.71(t,J=9.8Hz,1H),4.03(t,J=7.7Hz,4H),2.20-2.10(m,2H);MS(ES-)m/z 309.1,311.1(M-1)。

[3138] 实施例398

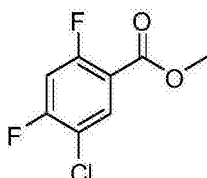
[3139] 4-((1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3140]



[3141] 步骤1.5-氯-2,4-二氟苯甲酸甲基酯的制备

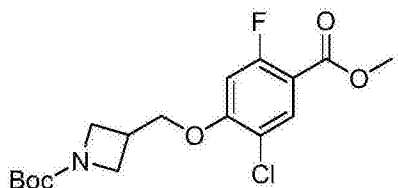
[3142]



[3143] 向5-氯-2,4-二氟苯甲酸(10.0g,52mmol)在MeOH(150mL)中的溶液添加硫酸(1mL)。于90℃搅拌16h后,真空除去溶剂并且粗产物通过饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并以DCM(100mL×3)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到目标化合物(10.0g,94%),为白色固体。

[3144] 步骤2.3-((2-氯-5-氟-4-(甲氧基羰基)-苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯的制备

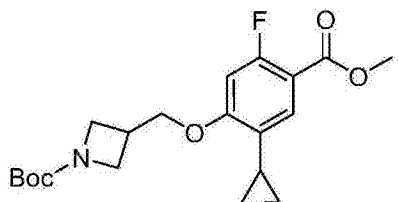
[3145]



[3146] 5-氯-2,4-二氟苯甲酸甲基酯(2.2g,10.7mmol)、3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(2.0g,10.7mmol)和碳酸钾(4.43g,32.1mmol)在DMF(30mL)中的混合物于30℃搅拌16h。混合物通过水淬灭并以EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层以盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶柱纯化(以石油醚/乙酸乙酯从20/1至3/1洗脱)得到3-((2-氯-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(1.2g,30%),为浅黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:318.0[M-56+H]⁺。

[3147] 步骤3.3-((2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)-苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯的制备

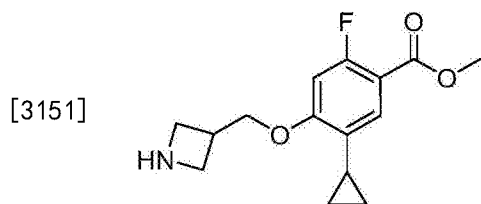
[3148]



[3149] 向3-((2-氯-5-氟-4-(甲氧基羰基)-苯氧基)甲基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(1.2g,3.2mmol)、环丙基硼酸(415mg,4.8mmol)、磷酸钾(2.04g,9.6mmol)和三环己基磷四氟硼酸盐(118mg,0.32mmol)在甲苯(20mL)和水(1mL)中的混合物于氮气气氛下添加乙酸钨(36mg,0.16mmol)。反应混合物加热至100℃保持16h且然后冷却至环境温度。混合物通过水

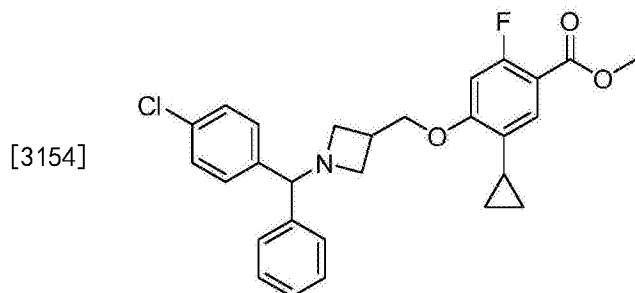
(50mL) 淬灭并以乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并的有机层以盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶柱纯化 (以石油醚/乙酸乙酯从10/1至2/1洗脱) 得到目标化合物 (1.0g, 83%), 为浅黄色固体。LCMS (ESI) m/z : 324.3 $[M-56+H]^+$ 。

[3150] 步骤4.4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯的制备



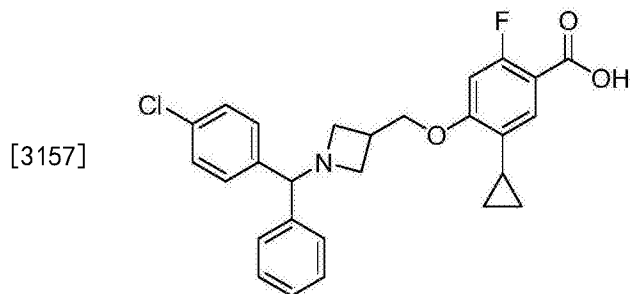
[3152] 3-((2-环丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯 (1.0g, 2.6mmol) 在DCM (5mL) 和三氟乙酸 (5mL) 中的溶液于室温搅拌1h。反应以饱和NaHCO₃水溶液淬灭并以DCM (30mL×2) 萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯 (700mg, 粗产物), 为固体, 其不经纯化用于后续步骤中。LCMS (ESI) m/z : 280.1 $[M+H]^+$ 。

[3153] 步骤5.4-((1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯的制备



[3155] 4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸酯 (58mg, 0.21mmol)、1-氯-4-(氯(苯基)甲基)苯 (74mg, 0.31mmol)、碳酸钾 (86mg, 0.62mmol) 和碘化钠 (32mg, 0.21mmol) 在MeCN (10mL) 中的混合物于80℃搅拌16h。反应混合物以EtOAc (100mL) 和盐水 (50mL) 稀释。分离有机层并且以盐水洗涤 (50×2mL), 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化 (以石油醚/EtOAc=4/1洗脱) 得到目标化合物 (50mg, 50%), 为浅黄色油状物。LCMS (ESI) m/z : 480.1 $[M+H]^+$ 。

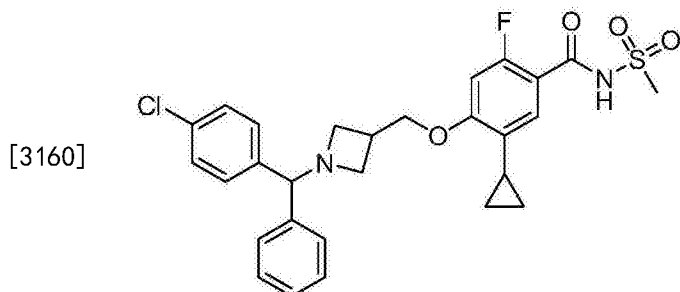
[3156] 步骤6.4-((1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[3158] 4-((1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯 (50mg, 0.10mmol) 和氢氧化锂 (13mg, 0.31mmol) 在THF (10mL) 和H₂O (10mL) 中的

混合物于50℃搅拌3h。混合物以EtOAc稀释(100mL),以HCl(2.0M,20mL)、盐水(50×2mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到目标产物(50mg),为油状物,其不经进一步纯化而用于后续步骤中。LCMS(ESI)m/z:466.1[M+H]⁺。

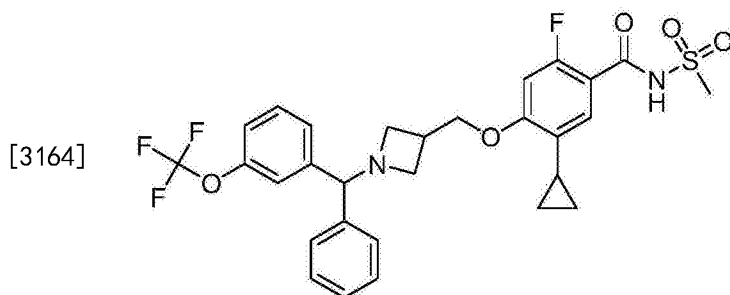
[3159] 步骤7.4-((1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备



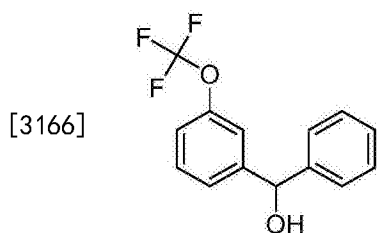
[3161] 4-((1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(50mg,0.11mmol)、甲磺酰胺(15mg,0.16mmol)、EDCI(31mg,0.16mmol)和DMAP(20mg,0.16mmol)在DCM(20mL)中的混合物于25℃搅拌16h。反应混合物以EtOAc(100mL)稀释,以HCl(2.0M,20mL)和盐水(50×2mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。剩余物通过反相Combiflash(35%-38%MeCN/0.5%NH₄HCO₃)纯化得到目标产物(11.0mg,19%),为灰白色固体。LCMS(ESI)方法A:RT=5.83分钟,m/z:543.5[M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz,MeOH-d₄):δ7.31-7.29(m,4H),7.23-7.19(m,5H),7.14-7.11(m,1H),6.69-6.66(m,1H),4.51(s,1H),4.08(d,J=6.5Hz,2H),3.39-3.34(m,2H),3.32-3.13(m,5H),2.94-2.90(m,1H),1.99-1.96(m,1H),0.84-0.80(m,2H),0.58-0.54(m,2H)。

[3162] 实施例399

[3163] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(3-(三氟甲氧基)苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



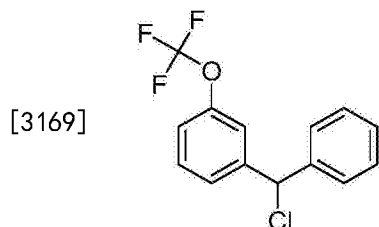
[3165] 步骤1.苯基(3-(三氟甲氧基)苯基)甲醇的制备



[3167] 于0℃向3-(三氟甲氧基)苯甲醛(1.30g,6.84mmol)在无水THF(50mL)中的溶液滴加苯基溴化镁(1.0M,17mL,17mmol)。所得反应混合物于80℃搅拌3h。将混合物冷却至室温

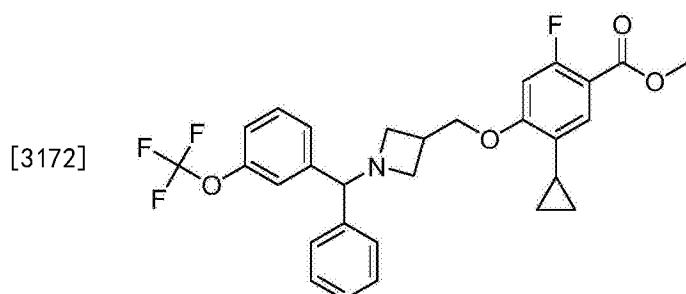
并以EtOAc稀释(100mL)。有机层以饱和NH₄Cl(50mL)和盐水(50×2mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。剩余物通过反相Combiflash(50%-55%MeCN/0.5%NH₄HCO₃)纯化得到目标产物(1.36g,74%),为浅黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:267.1[M-H]⁻。¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 7.44-7.40(m,5H),7.33-7.30(m,2H),7.23-7.18(m,2H),6.13(d,J=4.0Hz,1H),5.79(d,J=4.0Hz,1H)。

[3168] 步骤2.1-(氯(苯基)甲基)-3-(三氟甲氧基)苯的制备



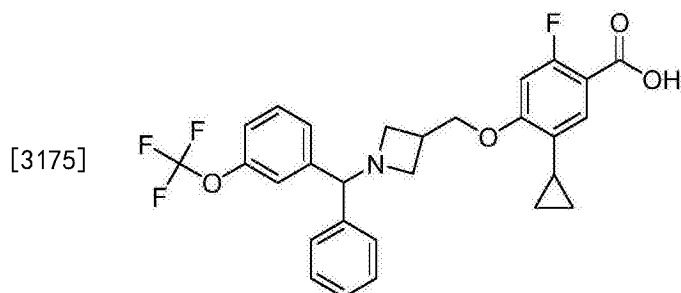
[3170] 苯基(3-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(300mg,1.12mmol)在亚硫酸氯(50mL)中的溶液回流5h。除去溶剂且剩余物通过硅胶色谱纯化(以石油醚/EtOAc=100/1洗脱)得到目标化合物(140mg,44%),为浅黄色油状物。¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 7.56-7.49(m,5H),7.42-7.40(m,2H),7.35-7.32(m,2H),6.62(m,1H)。

[3171] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-((1-(苯基(3-(三氟甲氧基)-苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸甲基酯的制备



[3173] 合成方法与实施例398的步骤5相类似。LCMS(ESI)m/z:530.1[M+H]⁺。

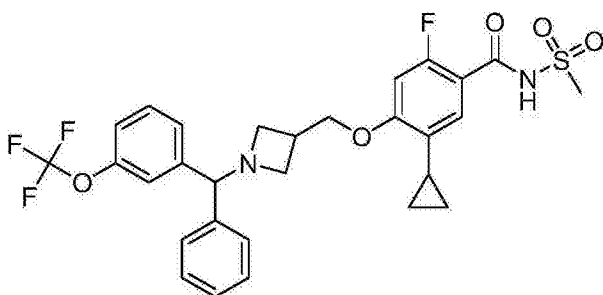
[3174] 步骤4.5-环丙基-2-氟-4-((1-(苯基(3-(三氟甲氧基)-苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酸的制备



[3176] 合成方法与实施例398的步骤6相类似。LCMS(ESI)m/z:516.0[M+H]⁺。

[3177] 步骤5.5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(3-(三氟甲氧基)苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺的制备

[3178]

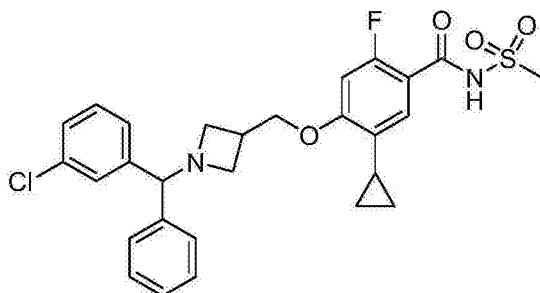


[3179] 合成方法与实施例398的步骤7相类似。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.04分钟, m/z: 590.8 [M-H]⁻. ¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄): δ7.33-7.29 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.10 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 0.85-0.81 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)。

[3180] 实施例400

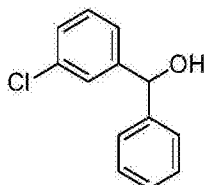
[3181] 4-((1-((3-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3182]



[3183] 步骤1. (3-氯苯基)(苯基)甲醇的制备

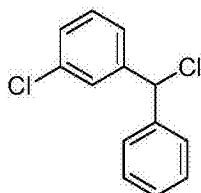
[3184]



[3185] 甲基(3-氯苯基)(苯基)甲酮(1g, 4.63mmol)和硼氢化钠(352mg, 9.26mmol)在EtOH(6mL)中的混合物于25℃搅拌2h。除去溶剂后,混合物以水(20mL)稀释并以EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(20mL),在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到所需产物(950mg, 94%),为黄色油状物,其不经进一步纯化而用于后续步骤中。

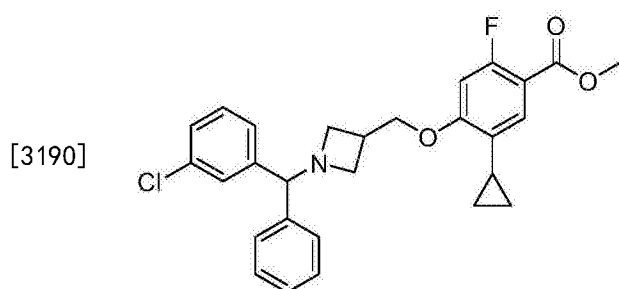
[3186] 步骤2. 1-氯-3-(氯(苯基)甲基)苯的制备

[3187]



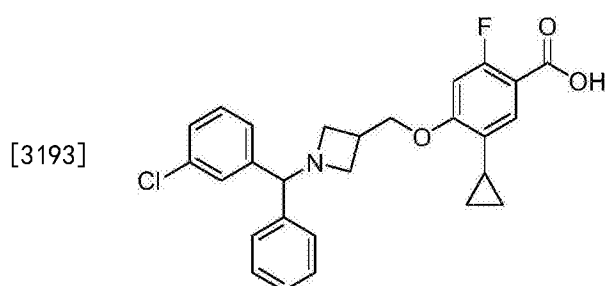
[3188] (3-氯苯基)(苯基)甲醇(500mg, 2.3mmol)在亚硫酸氯(3mL)中的溶液于80℃搅拌16h。在冷却至室温后,反应混合物经浓缩并通过硅胶柱纯化(以石油醚/乙酸乙酯=100/1洗脱)得到所需产物(200mg, 37%),为黄色油状物。

[3189] 步骤3.4-((1-((3-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯的制备



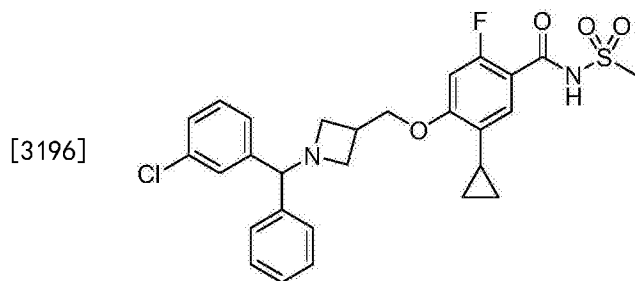
[3191] 合成方法与实施例398的那些相类似。LCMS (ESI) m/z : 480.1 $[M+H]^+$ 。

[3192] 步骤4.4-((1-((3-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备



[3194] 合成方法与实施例398的那些相类似。LCMS (ESI) m/z : 466.1 $[M+H]^+$ 。

[3195] 步骤5.4-((1-((3-氯苯基)(苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

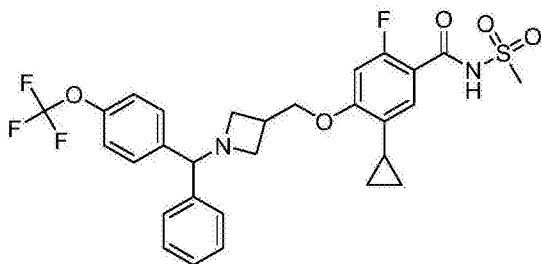


[3197] 合成方法与实施例398的那些相类似。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.77分钟, m/z : 543.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 7.47-7.40 (m, 4H), 7.32-7.18 (m, 7H), 6.86 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.18 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.62-0.61 (m, 2H)。

[3198] 实施例401

[3199] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-((1-(苯基(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[3200]

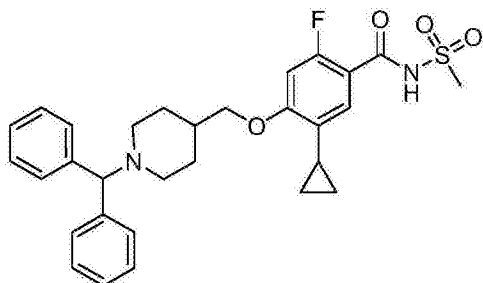


[3201] 合成方法与实施例399的那些相类似。LCMS (ESI) 方法A: RT=4.69分钟, m/z: 593.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.16 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 2H), 0.67-0.66 (m, 2H)。

[3202] 实施例402

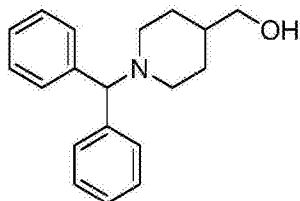
[3203] 4-((1-(二苯甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3204]



[3205] 步骤1. (1-(二苯甲基哌啶-4-基)甲醇的制备

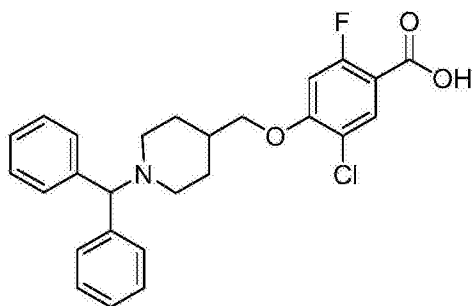
[3206]



[3207] 向(溴亚甲基)二苯(115mg, 1.0mmol)和哌啶-4-基甲醇(247mg, 1.0mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加碳酸钾(276mg, 2.0mmol), 且反应混合物于100°C搅拌16h。在冷却至室温后, 混合物以水(50mL)淬灭并以乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(20mL), 在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱纯化(以石油醚/乙酸乙酯=3/1洗脱)得到(1-(二苯甲基哌啶-4-基)甲醇(280mg, 99%产率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 281.9 [M+H]⁺。

[3208] 步骤2. 4-((1-(二苯甲基哌啶-4-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸的制备

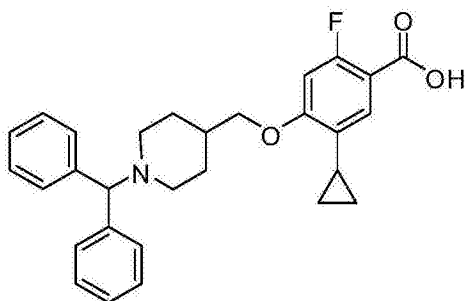
[3209]



[3210] (1-(2-苯基哌啶-4-基) 甲醇 (370mg, 1.3mmol)、5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯 (328mg, 1.3mmol) 和叔丁醇钾 (295mg, 2.6mmol) 在DMSO (4mL) 中的混合物于室温搅拌16h。反应混合物通过水 (50mL) 淬灭并以乙酸乙酯 (10mL × 4) 萃取。合并的有机层以盐水洗涤 (20mL), 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。剩余物以乙酸乙酯 (5mL) 洗涤并过滤得到4-((1-(2-苯基哌啶-4-基) 甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸 (480mg, 82%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 454.2 [M+H]⁺。

[3211] 步骤3.4-((1-(2-苯基哌啶-4-基) 甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

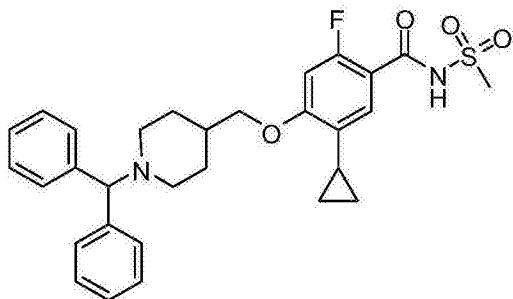
[3212]



[3213] 4-((1-(2-苯基哌啶-4-基) 甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸 (480mg, 0.94mmol)、环丙基硼酸 (162mg, 1.88mmol)、磷酸钾 (797mg, 3.67mmol)、乙酸钨 (21mg, 0.047mmol) 和三环己基磷四氟硼酸盐 (36mg, 0.094mmol) 在甲苯 (10mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在氮气气氛下于 100℃ 搅拌 18h。反应混合物冷却, 以水 (50mL) 淬灭并以乙酸乙酯 (20mL × 3) 萃取。合并的有机层以盐水洗涤 (20mL), 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到产物 (320mg, 46%, 粗产物), 为油状物, 其不经进一步纯化用于后续步骤中。LCMS (ESI) m/z: 458.1 [M+H]⁺。

[3214] 步骤4.4-((1-(2-苯基哌啶-4-基) 甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺的制备

[3215]

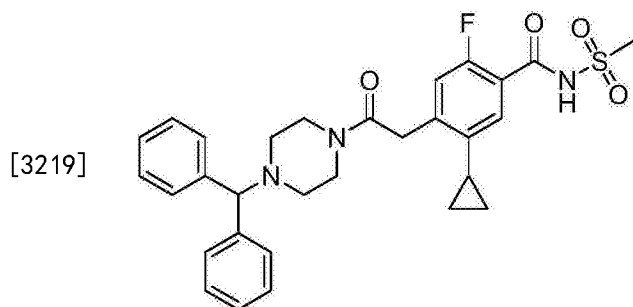


[3216] 4-((1-(2-苯基哌啶-4-基) 甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸 (270mg, 0.59mmol)、甲磺酰胺 (84mg, 0.88mmol)、EDCI (169mg, 0.88mmol) 和DMAP (107mg, 0.88mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液于室温搅拌16h。反应以水 (5mL) 淬灭, 然后以HCl (1M) 调节至pH到1。所得反应混合物以DCM (5mL × 3) 萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过反相

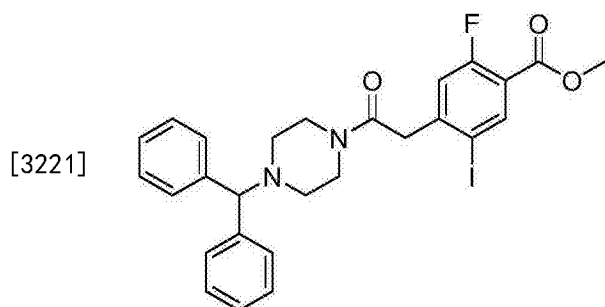
Combiflash (20%–50%CH₃CN/H₂O在0.1%NH₄HCO₃中)纯化得到目标化合物(15mg,5%),为白色固体。LCMS (ESI) 方法A:RT=6.10分钟,m/z:537.2[M+H]⁺.¹H-NMR (500MHz,MeOD-d₄):δ 7.40–7.42 (m,4H),7.15–7.30 (m,7H),6.67 (d,J=13Hz,1H),4.30 (s,1H),3.87 (d,J=6Hz,2H),2.82 (s,3H),1.73–1.98 (m,7H),1.37–1.40 (m,3H),0.83–0.86 (m,2H),0.50–0.53 (m,2H)。

[3217] 实施例403

[3218] 4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



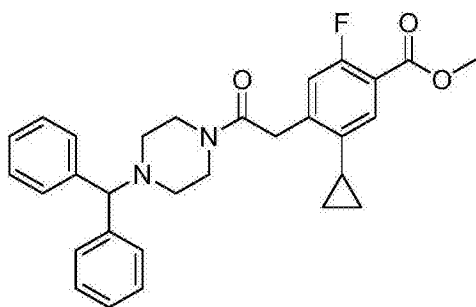
[3220] 步骤1.4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-碘代苯甲酸甲基酯的制备



[3222] 2-(5-氟-2-碘-4-(甲氧基羰基)苯基)乙酸(100mg,0.30mmol)、1-二苯甲基哌嗪(82mg,0.33mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(86mg,0.45mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-醇(61mg,0.45mmol)和三乙基胺(91mg,0.90mmol)在DCM(5.0mL)中的混合物于室温搅拌16h。混合物以DCM(20mL)稀释,以HCl(2M,10mL)和盐水(20mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。剩余物通过Combiflash(60%–70%CH₃CN/0.1%HCOOH)纯化得到4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-碘代苯甲酸甲基酯(70mg,41%),为白色固体。LCMS (ESI):m/z:572.8[M+H]⁺。

[3223] 步骤2.4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯的制备

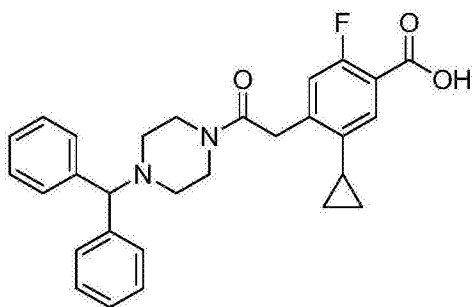
[3224]



[3225] 向4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-碘代苯甲酸甲基酯(70mg, 0.12mmol)、环丙基硼酸(16mg, 0.18mmol)、磷酸钾(102mg, 0.48mmol)和三环己基膦四氟硼酸盐(9mg, 0.024mmol)在甲苯(2mL)和水(0.1mL)中的溶液在氮气气氛下添加乙酸钯(8mg, 0.037mmol)。反应混合物加热至100℃保持18小时,然后冷却至环境温度。反应混合物以水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(10mL),在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到目标化合物(70mg, 粗产物),其不经纯化用于后续步骤。LCMS (ESI): m/z : 486.9 $[M+H]^+$ 。

[3226] 步骤3.4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

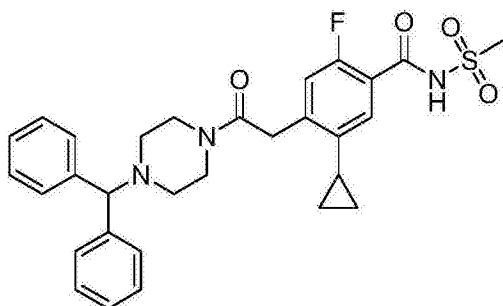
[3227]



[3228] 向4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯(70mg, 0.14mmol)在THF(2mL)和甲醇(2mL)中的溶液添加氢氧化锂(2M, 2mL)。于室温搅拌16h后,以HCl(2M)将混合物pH调节至2-3并以乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并的有机层以盐水洗涤(10mL),在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。剩余物通过CombiFlash(30%-40% $CH_3CN/0.1\%HCOOH$)纯化得到目标化合物(35mg, 53%),为白色固体。LCMS (ESI): m/z : 473.2 $[M+H]^+$ 。

[3229] 步骤4.4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[3230]

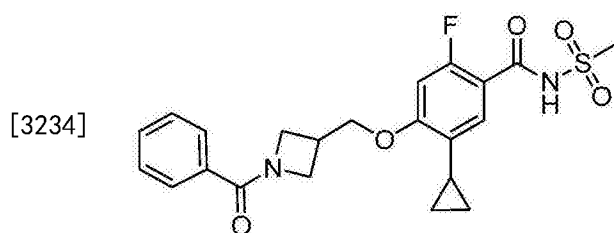


[3231] 4-(2-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(35mg, 0.074mmol)、甲磺酰胺(11mg, 0.11mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

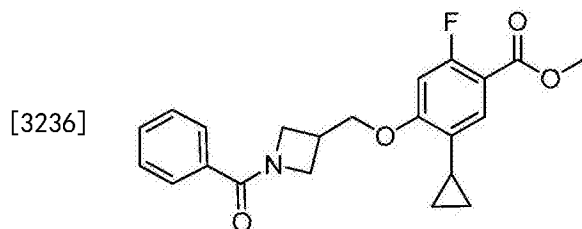
(28mg, 0.15mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (18mg, 0.15mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的混合物于室温搅拌 16h。混合物以 DCM (10mL) 稀释, 以 HCl (2M, 8mL) 和盐水 (8mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。剩余物通过 Combiflash (30%-40% CH₃CN/0.1% NH₄HCO₃) 纯化得到目标化合物 (5mg, 12.3%), 为白色固体。LCMS (ESI) 方法 A: RT=5.17 分钟, m/z: 550.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 7.44-7.43 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.82 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.53 (brs, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (brs, 4H), 1.76-1.75 (m, 1H), 0.83-0.81 (m, 2H), 0.51-0.49 (m, 2H)。

[3232] 实施例 404

[3233] 4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

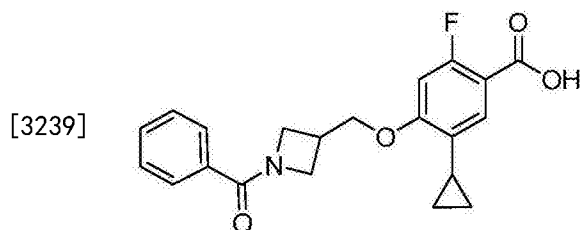


[3235] 步骤 1.4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯的制备



[3237] 4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯 (50mg, 0.18mmol)、苯甲酰基氯 (28mg, 0.20mmol) 和三乙基胺 (36mg, 0.36mmol) 在 DCM (10mL) 中的混合物于 20°C 搅拌 1 小时。混合物以盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到粗产物 (70mg, 99%), 其不经进一步纯化用于后续步骤。LCMS (ESI) m/z: 384.1 [M+H]⁺。

[3238] 步骤 2.4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

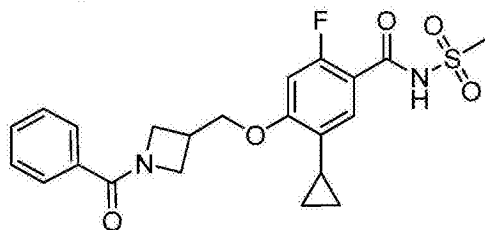


[3240] 4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸甲基酯 (70mg, 0.18mmol) 和氢氧化锂 (22mg, 0.91mmol) 在 THF (5mL) 和 H₂O (10mL) 中的混合物于室温搅拌 18h。混合物以 HCl (1N, 2mL) 淬灭并以乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取。合并的有机层以盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到目标化合物 (50mg, 74%), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 370.1 [M+H]⁺。

[3241] 步骤 3.4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)

基) 苯甲酰胺的制备

[3242]

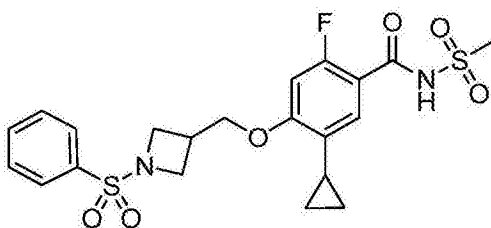


[3243] 4-((1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸 (20mg, 0.05mmol)、EDCI (21mg, 0.10mmol)、DMAP (12mg, 0.10mmol) 和甲磺酰胺 (9mg, 0.10mmol) 在 DCM (5mL) 中的混合物于室温搅拌 18h。混合物以 DCM (10mL) 稀释并以 HCl (2N, 15mL×2) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。剩余物通过 HPLC (20%–30% CH₃CN/0.1% NH₄HCO₃) 纯化得到目标化合物 (4mg, 17%), 为浅黄色固体。LCMS (ESI) 方法 A: RT=3.86 分钟, m/z: 446.5 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄): δ 7.67–7.31 (m, 5H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.65–3.62 (m, 1H), 4.61–4.22 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.25–3.23 (m, 1H), 1.99–1.95 (m, 1H), 0.94–0.61 (m, 4H)。

[3244] 实施例 405

[3245] 5-环丙基-2-氟-N-(甲磺酰基)-4-((1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成

[3246]

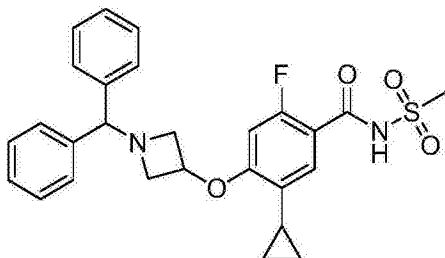


[3247] 合成方法与实施例 404 相同。LCMS (ESI) 方法 A: RT=4.26 分钟, m/z: 483.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄): δ 7.90–7.66 (m, 5H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=12.5Hz, 1H), 4.02 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.98–3.80 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 2.99–2.96 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 1H), 0.91–0.88 (m, 2H), 0.63–0.60 (m, 2H)。

[3248] 实施例 406

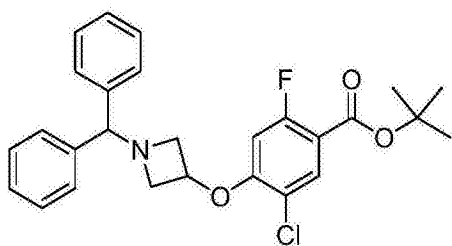
[3249] 4-(1-(二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3250]



[3251] 步骤 1.4-(1-(二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

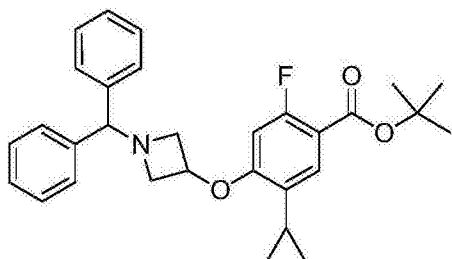
[3252]



[3253] 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.08mmol)、5-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯 (568mg, 2.29mmol) 和叔丁醇钾 (349mg, 3.12mmol) 在DMSO (30mL) 中的混合物于20℃搅拌1h。混合物以水淬灭并以EtOAc (30mL×3) 萃取。合并的有机层以盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到目标化合物 (700mg, 72%), 其不经进一步纯化用于后续步骤。LCMS (ESI) m/z: 468.2 [M+H]⁺。

[3254] 步骤2.4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

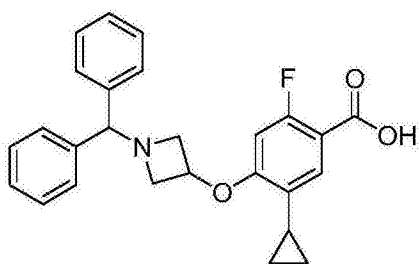
[3255]



[3256] 4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯 (700mg, 1.50mmol)、环丙基硼酸 (258mg, 3.00mmol)、三环己基磷四氟硼酸盐 (57mg, 0.15mmol)、磷酸钾 (954mg, 4.5mmol) 和乙酸钡 (224mg, 0.15mmol) 在甲苯 (20mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物于100℃搅拌18h。混合物经过滤并以乙酸乙酯稀释, 以盐水洗涤并浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化 (以0/10至1/10的乙酸乙酯/石油醚洗脱) 得到目标产物 (650mg, 92%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 474.2 [M+H]⁺。

[3257] 步骤3.4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

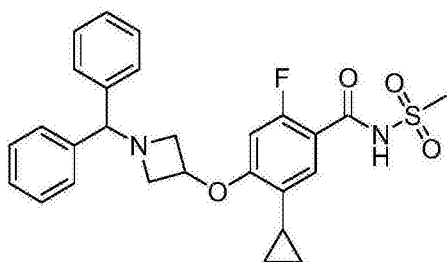
[3258]



[3259] 4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯 (650mg, 1.37mmol) 在DCM (10mL) 和三氟乙酸 (5mL) 中的溶液于室温搅拌2h。除去溶剂且剩余物不经进一步纯化用于后续步骤中。

[3260] 步骤4.4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[3261]

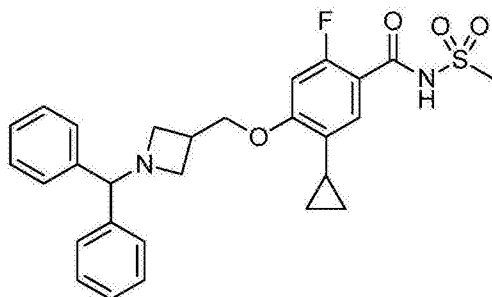


[3262] 4-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(100mg, 0.24mmol)、EDCI(69mg, 0.36mmol)、DMAP(44mg, 0.36mmol)和甲磺酰胺(34mg, 0.36mmol)在DCM(15mL)中的混合物于室温搅拌18h。混合物以DCM(10mL)稀释并以HCl(2N, 15mL×2)洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。剩余物通过CombiFlash(20%-50%CH₃CN/H₂O/0.1%NH₄HCO₃)得到目标化合物(40mg, 34%),为浅黄色固体。LCMS(ESI)方法A:RT=5.29分钟,m/z:495.1[M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz, MeOH-d₄):δ7.54-7.46(m, 10H), 7.29(d, J=8.0Hz, 1H), 6.64(d, J=12.0Hz, 1H), 5.83(s, 1H), 5.29-5.26(m, 1H), 4.75-4.71(m, 2H), 4.41-4.38(m, 2H), 3.37(s, 3H), 2.22-2.18(m, 1H), 1.03-0.99(m, 2H), 0.75-0.42(m, 2H)。

[3263] 实施例407

[3264] 4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3265]



[3266] 步骤1.4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氯-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备。

[3267] 于室温向(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(40.4mg, 0.159mmol)和5-氯-2,4-二氟-N-甲基磺酰基-苯甲酰胺(43.0mg, 0.159mmol)在DMSO(0.80mL)中的溶液添加叔丁醇钾(在1:10THF-DMSO中)(0.38mL, 0.93M)。混合物于室温搅拌1hr。LCMS显示主产物。以EtOAc稀释,内含物以1M HCl和1M NaH₂PO₄的1:4混合物(2x)和盐水(1x)洗涤,干燥(Na₂SO₄)。过滤和浓缩后,粗产物以HPLC纯化(55.7mg)。

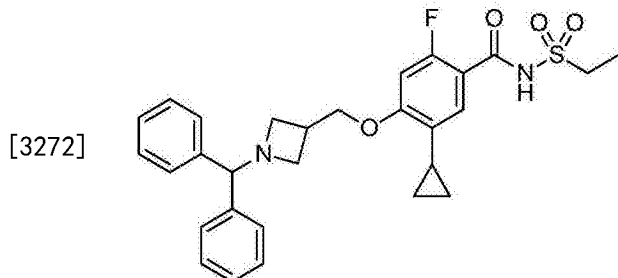
[3268] 步骤2.4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[3269] 来自步骤1的产物(29.1mg)、环丙基硼酸(31.4mg)、磷酸钾(188mg)、乙酸钡(2.8mg)和三环己基磷四氟硼酸盐(8.8mg)在甲苯(1.2mL)和水(0.06mL)中的混合物于95°C加热16小时。浓缩内含物。剩余物以EtOAc稀释并以1M NaH₂PO₄和盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。过滤和浓缩后,粗产物以HPLC(10.3mg)纯化。LCMS(方法D):RT=5.44分钟,m/z:509.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.78(s, 1H), 7.46-7.38(m, 4H), 7.29(t, J=7.5Hz, 4H), 7.18(dd, J=18.0, 7.9Hz, 3H), 6.96(d, J=12.9Hz, 1H), 4.54(s, 1H), 4.22(d, J

=6.2Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H)。

[3270] 实施例408

[3271] 4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[3273] 步骤1.4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

[3274] 向(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(368mg)和5-氯-2,4-二氟-苯甲酸叔丁基酯(397mg)在DMSO(7.3mL)中的溶液于14℃(浴)添加叔丁醇钾(196mg)。混合物于室温搅拌1hr。以EtOAc稀释,内含物以1M HCl和1M NaH₂PO₄的1:4混合物(2x)以及盐水(1x)洗涤,干燥(Na₂SO₄)。过滤和浓缩后,粗产物以快速色谱纯化(0-40%EtOAc/庚烷)得到产物(511mg)。

[3275] 步骤2.4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

[3276] 4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸叔丁基酯(500mg)、环丙基硼酸(188mg)、磷酸钾(1.12g)在甲苯(6.2mL)和水(0.31mL)中的混合物以氮气冲洗。添加三环己基磷四氟硼酸盐(79mg)和乙酸钡(24mg)。混合物于90℃加热16小时。混合物以EtOAc稀释并过滤。滤液经浓缩。剩余物以快速色谱(0-30%EtOAc/庚烷)纯化得到产物(276mg)。

[3277] 步骤3.4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸的制备

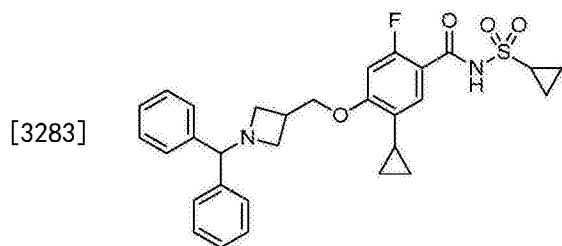
[3278] 4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸叔丁基酯(203mg)和氢氧化钾(187mg)在DMSO(1.7mL)中的混合物于室温搅拌16hr。内含物以1M NaH₂PO₄酸化。过滤收集固体,以水洗涤并真空干燥(171mg)。

[3279] 步骤4.4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-N-(乙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的制备

[3280] 4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸(35.6mg)、乙烷磺酰胺(22.5mg)、HBTU(41.9mg)和DIPEA(0.073mL)在DCE(0.83mL)中的混合物于35℃加热16hr,然后于55℃加热1hr。添加更多的乙磺酰(9mg)。继续加热1hr。添加1M NaH₂PO₄,内含物以DCM(2x)萃取。合并的萃取物经干燥(Na₂SO₄)。粗产物经HPLC(23mg)纯化。LCMS(方法D): RT=5.08分钟, m/z: 523.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.78 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.28 (dd, J=8.3, 6.8Hz, 4H), 7.22-7.09 (m, 3H), 6.95 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.21 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.95-0.82 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 2H)。

[3281] 实施例409

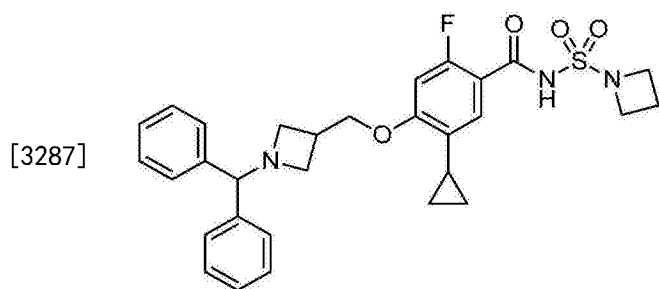
[3282] 4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(环丙基磺酰基)-2-氟苯甲酰胺的合成



[3284] 以实施例408的类似方式从4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和环丙烷磺酰胺制备化合物。LCMS(方法D):RT=4.69分钟,m/z:535.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.75(s,1H),7.48-7.36(m,4H),7.28(t,J=7.4Hz,4H),7.23-7.09(m,3H),6.96(d,J=12.8Hz,1H),4.50(s,1H),4.22(d,J=6.1Hz,2H),3.12-2.96(m,3H),2.94-2.80(m,1H),2.12-1.99(m,1H),1.18-0.97(m,4H),0.95-0.82(m,2H),0.73-0.60(m,2H)。

[3285] 实施例410

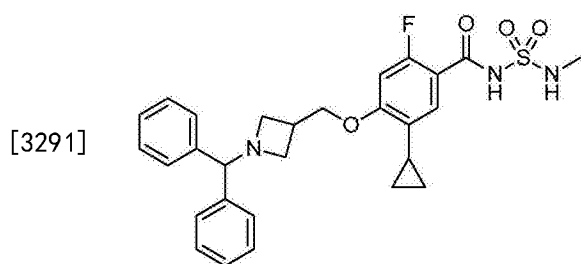
[3286] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[3288] 以实施例408的类似方式从4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟苯甲酸和氮杂环丁烷-1-磺酰胺制备化合物。LCMS(方法D):RT=4.74分钟,m/z:550.3[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.57(s,1H),7.46-7.38(m,4H),7.28(dd,J=8.3,6.8Hz,4H),7.22-7.13(m,3H),6.99-6.87(m,1H),4.46(s,1H),4.21(d,J=6.1Hz,2H),3.97(s,3H),3.28-3.21(m,2H),3.07-2.94(m,2H),2.91-2.81(m,1H),2.20-1.99(m,3H),1.25(d,J=6.9Hz,1H),0.93-0.85(m,2H),0.70-0.62(m,2H)。

[3289] 实施例411

[3290] 4-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成



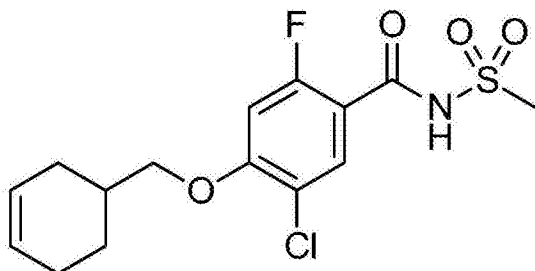
[3292] 以实施例408的类似方式从4-((1-二苯甲基-氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-环丙

基-2-氟苯甲酸和N-甲基磺酰胺制备化合物。LCMS (方法D) :RT=4.48分钟, m/z:524.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.46 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.27 (t, J=7.7Hz, 4H), 7.22-7.08 (m, 3H), 6.95 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.21 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.24 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.00 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.53 (d, J=4.9Hz, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.1Hz, 1H), 0.93-0.83 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

[3293] 实施例412

[3294] 5-氯-4-(环己-3-烯-1-基甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3295]



[3296] 步骤1.5-氯-4-(环己-3-烯-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

[3297] 于14℃(浴)向环己-3-烯-1-基甲醇(1.00g)和5-氯-2,4-二氟-苯甲酸(1.72g)在DMSO(36mL)中的溶液逐渐添加叔丁醇钾(2.20g)。混合物在该温度搅拌5分钟然后在室温搅拌30分钟。以EtOAc稀释,内含物以1M HCl和1M NaH₂PO₄的1:4混合物(3x)和盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。过滤和浓缩后,得到产物,为白色固体(2.48g)。

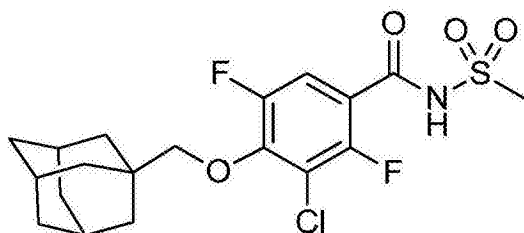
[3298] 步骤2.5-氯-4-(环己-3-烯-1-基甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[3299] 5-氯-4-(环己-3-烯-1-基甲氧基)-2-氟苯甲酸(53mg)、甲磺酰胺(35mg)、HBTU(95mg)和DIPEA(0.13mL)在二氯甲烷(0.83mL)中的混合物于室温搅拌4hr。以EtOAc稀释,内含物以1M HCl和1M NaH₂PO₄的1:4混合物(2x)和盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。粗产物以HPLC纯化。LCMS (方法D) :RT=5.62分钟, m/z:362.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.07 (s, 1H)、7.77 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.26 (d, J=12.4Hz, 1H)、5.69 (d, J=2.1Hz, 2H)、4.06 (dd, J=6.5、1.3Hz, 2H)、2.28-1.97 (m, 4H)、1.98-1.76 (m, 2H)、1.50-1.29 (m, 1H)。

[3300] 实施例413

[3301] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3302]



[3303] 步骤1.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-2,5-二氟苯甲酸的制备

[3304] 于14℃(浴)向1-金刚烷基甲醇(309mg)和3-氯-2,4,5-三氟-苯甲酸(391mg)在DMSO(5.6mL)中的溶液逐渐添加叔丁醇钾(458mg)。混合物在该温度搅拌30分钟。以EtOAc稀释,内含物以1M HCl和1M NaH₂PO₄(3x)的1:4混合物和盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。过滤和浓缩后,得到产物,为白色固体(1.00g)。

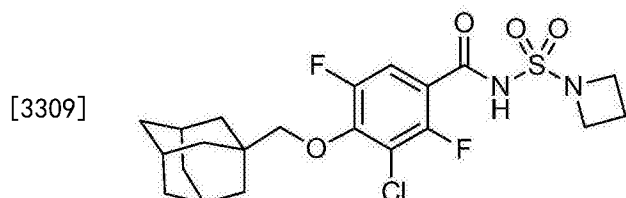
[3305] 步骤2.4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-2,5-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[3306] 以实施例412步骤2的类似方式从4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-2,5-二氟苯甲酸

和甲磺酰胺制备化合物。LCMS(方法D):RT=6.97分钟,m/z:434.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.66(dd,J=11.6,6.6Hz,1H),3.82(d,J=2.0Hz,2H),1.99(s,3H),1.82-1.56(m,12H)。

[3307] 实施例414

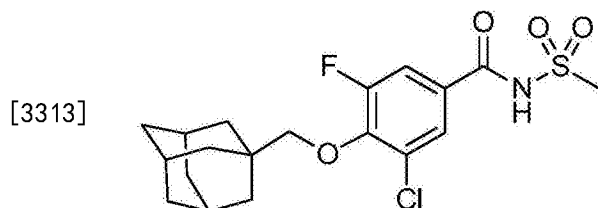
[3308] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-氯-2,5-二氟苯甲酰胺的合成



[3310] 以实施例412的步骤2的类似方式从4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-2,5-二氟苯甲酸和氮杂环丁烷-1-磺酰胺制备化合物。LCMS(方法D):RT=7.35分钟,m/z:475.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.60(dd,J=11.7,6.6Hz,1H),3.86(t,J=7.6Hz,4H),3.77(d,J=1.7Hz,2H),2.08(p,J=7.6Hz,2H),2.02-1.93(m,3H),1.77-1.59(m,12H)。

[3311] 实施例415

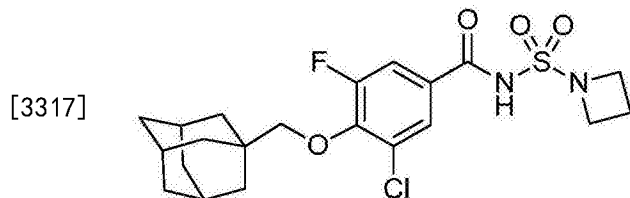
[3312] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-3-氯-5-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[3314] 以实施例413的类似方式从3-氯-4,5-二氟苯甲酸制备化合物。LCMS(方法D):RT=7.24分钟,m/z:416.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.84-7.77(m,1H),7.68(dd,J=12.1,2.0Hz,1H),3.70(d,J=1.5Hz,2H),2.96(s,3H),1.99(t,J=3.3Hz,3H),1.79-1.59(m,12H)。

[3315] 实施例416

[3316] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-氯-5-氟苯甲酰胺的合成

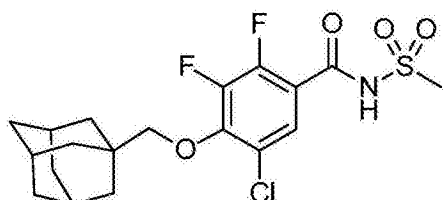


[3318] 以实施例414的类似方式从3-氯-4,5-二氟苯甲酸制备化合物。LCMS(方法D):RT=7.87分钟,m/z:457.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.85(t,J=1.7Hz,1H),7.74(dd,J=12.1,2.1Hz,1H),3.83(t,J=7.6Hz,4H),3.71(d,J=1.5Hz,2H),2.13-1.94(m,5H),1.79-1.59(m,12H)。

[3319] 实施例417

[3320] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2,3-二氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3321]

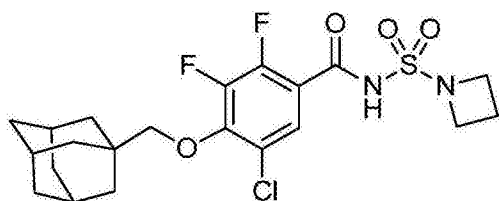


[3322] 以实施例413的类似方式从5-氯-2,3,4-三氟苯甲酸制备化合物。LCMS(方法D):RT=7.00分钟,m/z:434.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.58(dd,J=7.2,2.4Hz,1H),3.74(d,J=1.5Hz,2H),2.86(s,3H),1.98(q,J=3.1Hz,3H),1.77-1.58(m,12H)。

[3323] 实施例418

[3324] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-氯-2,3-二氟苯甲酰胺的合成

[3325]

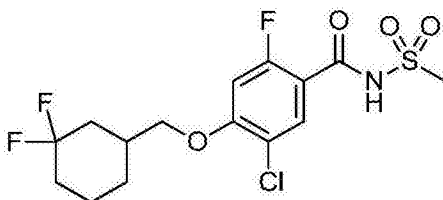


[3326] 以实施例414的类似方式从5-氯-2,3,4-三氟苯甲酸制备化合物。LCMS(方法D):RT=7.89分钟,m/z:475.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.61(dd,J=7.0,2.4Hz,1H),3.89-3.69(m,6H),2.10-1.93(m,5H),1.76-1.59(m,12H)。

[3327] 实施例419

[3328] 5-氯-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3329]



[3330] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((3-氧代环己基)-甲氧基)苯甲酸叔丁基酯的制备

[3331] 于14℃(浴)向3-(羟基甲基)环己酮(575mg)和5-氯-2,4-二氟-苯甲酸叔丁基酯(1.23g)在DMSO(13.5mL)中的溶液逐渐添加叔丁醇钾(604mg)。5分钟后,混合物于室温搅拌30min。以EtOAc稀释,内含物以稀NaHCO₃(3x)和盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。过滤和浓缩后,粗产物以快速色谱纯化(0→40%EtOAc/庚烷)得到产物(445mg)。

[3332] 步骤2.5-氯-4-((3,3-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

[3333] 于0℃(浴)向5-氯-2-氟-4-((3-氧代环己基)甲氧基)苯甲酸叔丁基酯(384mg)在二氯甲烷(6.5mL)中的溶液添加二(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(0.63mL)。混合物于室温搅拌18hr。以EtOAc稀释,内含物以稀NaHCO₃和盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。粗产物以快速色谱纯化(0→20%EtOAc/庚烷)得到产物(212mg)。

[3334] 步骤3.5-氯-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

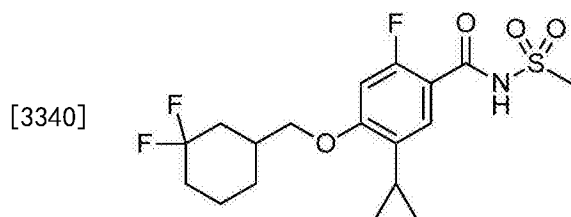
[3335] 5-氯-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(64.4mg)在二氯甲烷(0.34mL)和三氟乙酸(0.17mL)中的溶液于0℃搅拌10分钟,然后于室温搅拌2h。浓缩内含物。剩余物以二氯甲烷再溶解并浓缩。粗产物经真空干燥并直接使用。

[3336] 步骤4.5-氯-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[3337] 来自步骤3的产物、甲磺酰胺 (32mg)、HBTU (86mg) 和DIPEA (0.18mL) 在二氯甲烷 (1.7mL) 中的混合物于室温搅拌16hr。以EtOAc稀释,内含物以1M HCl和1M NaH₂PO₄的1:4混合物(2x)和盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。粗产物以HPLC纯化。LCMS(方法D):RT=5.35分钟,m/z:400.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.08(s,1H),7.78(d,J=7.7Hz,1H),7.14(d,J=12.3Hz,1H),4.13-3.98(m,2H),3.13(s,3H),2.18(s,1H),2.04(s,2H),1.90-1.56(m,4H),1.55-1.39(m,1H),1.19(m,1H)。

[3338] 实施例420

[3339] 5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的合成



[3341] 步骤1.5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯的制备

[3342] 以实施例419步骤2的类似方式从5-氯-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯制备化合物。

[3343] 步骤2.5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸的制备

[3344] 5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯(191mg)在二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(0.5mL)中的溶液于0℃搅拌30分钟,然后于室温搅拌3h。浓缩内含物。剩余物悬浮在甲苯中并浓缩。米色固体真空干燥(162mg)。

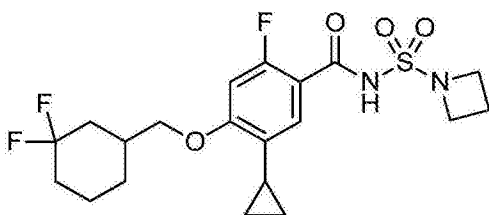
[3345] 步骤3.5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备

[3346] 以实施例419步骤4的类似方式从5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸制备化合物。以手性色谱分离两种对映异构体。对映异构体1:LCMS(方法D):RT=5.81分钟,m/z:406.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.85(s,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=13.0Hz,1H),4.08-3.92(m,2H),3.25(s,3H),2.20(s,1H),2.14-1.95(m,3H),1.89-1.60(m,4H),1.56-1.40(m,1H),1.30-1.14(m,1H),0.95-0.84(m,2H),0.70-0.58(m,2H)。对映异构体2:LCMS(方法D):RT=5.81分钟,m/z:406.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.84(s,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=12.9Hz,1H),4.07-3.92(m,2H),3.24(s,3H),2.20(s,1H),2.02(m,3H),1.89-1.59(m,4H),1.56-1.38(m,1H),1.30-1.14(m,1H),0.94-0.84(m,2H),0.70-0.59(m,2H)。

[3347] 实施例421

[3348] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3349]

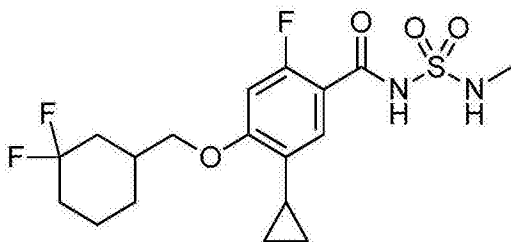


[3350] 以实施例420的类似方式从5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸制备化合物。以手性色谱分离两种对映异构体。对映异构体1:LCMS(方法D):RT=6.19分钟, m/z :447.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.57(s, 1H), 7.16(d, J=8.3Hz, 1H), 6.95(d, J=12.8Hz, 1H), 4.10-3.94(m, 6H), 2.29-1.95(m, 6H), 1.92-1.58(m, 4H), 1.57-1.40(m, 1H), 1.30-1.14(m, 1H), 0.96-0.84(m, 2H), 0.73-0.60(m, 2H)。对映异构体2:LCMS(方法D):RT=6.23分钟, m/z :447.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.57(s, 1H), 7.16(d, J=8.3Hz, 1H), 6.95(d, J=12.8Hz, 1H), 4.10-3.94(m, 6H), 2.29-1.95(m, 6H), 1.92-1.58(m, 4H), 1.57-1.40(m, 1H), 1.30-1.14(m, 1H), 0.96-0.84(m, 2H), 0.73-0.60(m, 2H)。

[3351] 实施例422

[3352] 5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟-N-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酰胺的合成

[3353]

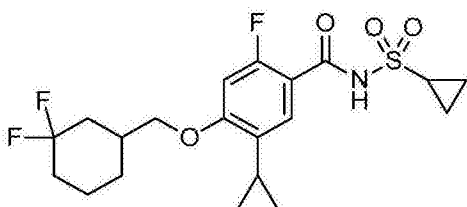


[3354] 以实施例420的类似方式从5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸制备化合物。以手性色谱分离两种对映异构体。对映异构体1:LCMS(方法D):RT=5.79分钟, m/z :421.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.46(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.12(d, J=8.2Hz, 1H), 6.92(d, J=12.8Hz, 1H), 4.07-3.91(m, 2H), 2.53(d, J=4.9Hz, 2H), 2.20(s, 1H), 2.14-1.96(m, 3H), 1.89-1.40(m, 5H), 1.35-1.09(m, 2H), 0.95-0.86(m, 2H), 0.70-0.61(m, 2H)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.46(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.12(d, J=8.2Hz, 1H), 6.92(d, J=12.8Hz, 1H), 4.07-3.91(m, 2H), 2.53(d, J=4.9Hz, 2H), 2.20(s, 1H), 2.14-1.96(m, 3H), 1.89-1.40(m, 5H), 1.35-1.09(m, 2H), 0.95-0.86(m, 2H), 0.70-0.61(m, 2H)。对映异构体2:LCMS(方法D):RT=5.78分钟, m/z :421.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.46(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.12(d, J=8.2Hz, 1H), 6.93(d, J=12.8Hz, 1H), 4.08-3.92(m, 2H), 2.54(d, J=4.8Hz, 2H), 2.20(s, 1H), 2.02(tt, J=8.6, 5.3Hz, 3H), 1.90-1.58(m, 4H), 1.58-1.37(m, 1H), 1.31-1.12(m, 1H), 0.96-0.83(m, 2H), 0.73-0.61(m, 2H)。

[3355] 实施例423

[3356] 5-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-4-((3,3-二氟环己基)-甲氧基)-2-氟苯甲酰胺的合成

[3357]

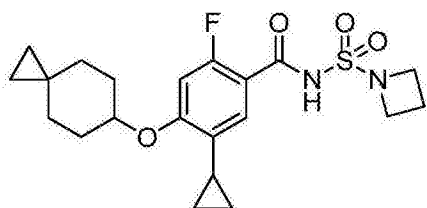


[3358] 该化合物以类似于实施例420方式从5-环丙基-4-((3,3-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸开始制备。两个对映异构体以手性色谱分离。对映异构体1:LCMS(方法D):RT=6.13分钟,m/z:432.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.66(s,1H),7.22-7.10(m,1H),6.93(d,J=13.0Hz,1H),4.01(t,J=6.3Hz,2H),3.11-2.97(m,1H),2.28-1.92(m,4H),1.91-1.59(m,4H),1.49(d,J=13.1Hz,1H),1.34-1.00(m,5H),0.97-0.81(m,2H),0.66(td,J=5.0,2.4Hz,2H)。对映异构体2:LCMS(方法D):RT=6.14分钟,m/z:432.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.78(s,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.94(d,J=12.9Hz,1H),4.09-3.93(m,2H),3.11-2.99(m,1H),2.29-1.95(m,4H),1.90-1.59(m,4H),1.49(dd,J=14.5,11.2Hz,1H),1.30-0.99(m,5H),0.95-0.83(m,2H),0.71-0.60(m,2H)。

[3359] 实施例424

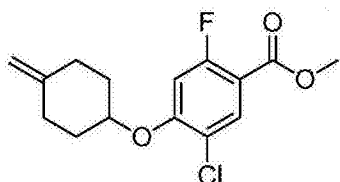
[3360] N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酰胺的合成

[3361]



[3362] 步骤1.5-氯-2-氟-4-((4-亚甲基环己基)氧基)苯甲酸甲基酯的制备

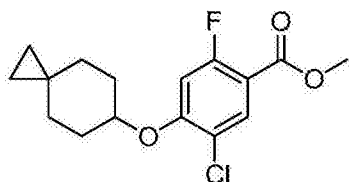
[3363]



[3364] 经3分钟于0℃向甲基三苯基溴化磷(1.61g,4.51mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的悬浮液中滴加叔丁醇钾(0.541g,4.82mmol)在无水四氢呋喃(15mL)中的溶液。混合物于0℃在氮气氛围中搅拌1h。经3分钟向该溶液中滴加5-氯-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸甲基酯(1.05g,3.48mmol)在无水四氢呋喃(15mL)中的溶液。混合物在环境温度搅拌21h,然后以水(200mL)稀释。混合物以乙酸乙酯(200mL)萃取并且有机相以水(50mL)和盐水(150mL)洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱0-10%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化得到标题化合物,为无色浆状物(0.866g,83%产率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.94(d,J=7.7Hz,1H),6.67(d,J=12.2Hz,1H),4.68(s,2H),4.56-4.50(m,1H),3.87(s,3H),2.48-2.40(m,2H),2.17-2.09(m,2H),1.92-1.86(m,4H);MS(ES+)m/z 299.00(M+1)。

[3365] 步骤2.5-氯-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酸甲基酯的制备

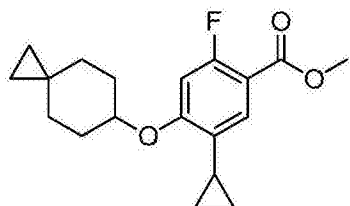
[3366]



[3367] 根据实施例342步骤2中描述的方法并且采取非关键性改变将环己基甲醇替换为5-氯-2-氟-4-((4-亚甲基环己基)氧基)苯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色浆状物(0.769g,85%产率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ7.95 (d,J=7.7Hz,1H),6.68 (d,J=12.4Hz,1H),4.49-4.41 (m,1H),3.88 (s,3H),1.99-1.78 (m,4H),1.53-1.32 (m,4H),0.33-0.27 (m,4H)。

[3368] 步骤3.5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酸甲基酯的制备

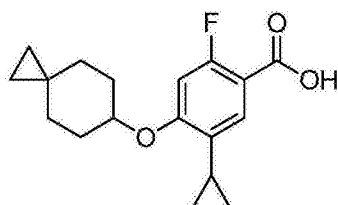
[3369]



[3370] 根据实施例374步骤3中描述的方法并且采取非关键性改变将5-氯-4-((1-氰基环己基)甲氧基)-2-氟苯甲酸叔丁基酯替换为5-氯-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色浆状物(0.389g,72%产率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ7.42 (d,J=8.5Hz,1H),6.56 (d,J=13.0Hz,1H),4.46-4.39 (m,1H),3.86 (s,3H),2.10-2.01 (m,1H),1.99-1.90 (m,2H),1.86-1.76 (m,2H),1.54-1.24 (m,4H),0.96-0.84 (m,3H),0.66-0.60 (m,2H),0.32-0.26 (m,4H);MS (ES+)m/z 287.05 (M-31)。

[3371] 步骤4.5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酸的制备

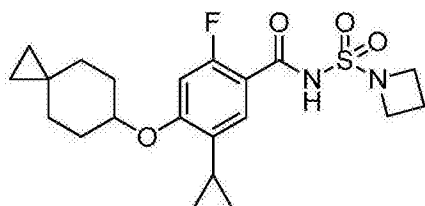
[3372]



[3373] 根据实施例357步骤6中描述的方法并且采取非关键性改变将5-氯-4-((4,4-二氟环己基)氧基)-2-氟苯甲酸甲基酯替换为5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酸甲基酯,得到标题化合物,为无色浆状物,其不经进一步纯化而直接施用(0.393g,定量产率)。

[3374] 步骤5.N-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酰胺的制备

[3375]

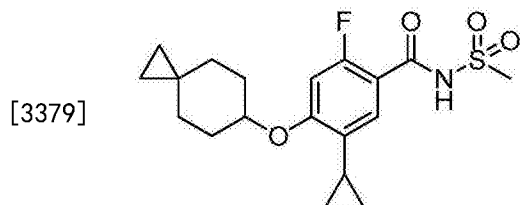


[3376] 根据实施例357步骤4中描述的方法并且采取非关键性改变将5-氯-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酸以及将

甲醇替换为氮杂环丁烷-1-磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.029g,12%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.57(br s,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=13.2Hz,1H),4.67-4.61(m,1H),4.00(t,J=7.7Hz,4H),2.17-1.98(m,3H),1.90-1.83(m,2H),1.72-1.61(m,2H),1.49-1.29(m,4H),0.90-0.84(m,2H),0.68-0.63(m,2H),0.30-0.19(m,4H);MS(ES-)m/z 421.15(M-1)。

[3377] 实施例425

[3378] 5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酰胺的合成



[3380] 根据实施例357步骤4中描述的方法并且采取非关键性改变将5-氯-2-氟-4-((4-氧代环己基)氧基)苯甲酸替换为5-环丙基-2-氟-4-(螺[2.5]辛-6-基氧基)苯甲酸以及将甲醇替换为甲磺酰胺,得到标题化合物,为无色固体(0.121g,53%产率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.69(d,J=16.2Hz,1H),7.55(d,J=9.2Hz,1H),6.58(d,J=14.8Hz,1H),4.49-4.42(m,1H),3.39(s,3H),2.11-1.77(m,5H),1.54-1.21(m,4H),0.96-0.89(m,2H),0.67-0.61(m,2H),0.34-0.27(m,4H);MS(ES-)m/z 380.20(M-1)。

[3381] 实施例426

[3382] 利用那些与本文所述相似的步骤和中间体,制备额外的式(I)代表性化合物。这些化合物的生物学数据示于下表2中。

[3383] 实施例427

[3384] 电生理实验(体外实验)

[3385] 膜片电压钳电生理能够直接测量并量化电压门控钠离子通道(NaV^s)的阻断,并且能够判定时间依赖性阻断和电压依赖性阻断,其已被诠释为对静息、开启和失活状态的钠离子通道的差异结合(Hille,B.,Journal of General Physiology(1977),69:497-515)。

[3386] 对本发明的代表性化合物利用人胚胎肾细胞(HEK)进行下列膜片电压钳电生理研究,利用包含编码所需要的人类钠离子通道α-亚基的全长cDNA的表达载体对其进行稳定转染,并在37℃具有5%CO₂的条件下生长于包含10%FBS、1%PSG以及0.5mg/mL G418的培养基中。所有研究中用于电生理(EP)记录的HEK细胞具有少于40的传代数且在铺板时间的三天内使用。NaV1.7和NaV1.5cDNA(分别为NM_002977和AC137587;SCN5A)被稳定表达于HEK293细胞中。β1亚基被共表达于NaV1.7和NaV1.5两种细胞系中。

[3387] 钠电流采用膜片钳技术利用PatchXpress自动化电压钳或人工利用Axopatch 200B(Axon Instruments)或2400型(A-M systems)放大器在全细胞组态中进行测量。人工电压钳方案如下:将硼硅酸盐玻璃微量移液管火抛光至尖头直径,在工作溶液中产生2-4毫欧姆的电阻。采用以下溶液填充移液管:5mM NaCl、10mM CsCl、120mM CsF、0.1mM CaCl₂、2mM MgCl₂、10mM HEPES、10mM EGTA;并利用NaOH调节pH至7.4。在一些研究中,通过胆碱等摩尔置换来减少外部钠。利用葡萄糖将CsF内部及NaCl外部溶液中的摩尔渗透压浓度分别

调整至300mOsm/kg和310mOsm/kg。所有记录均在环境温度于具有150 μ L体积的浴腔室中进行。在0.5%DMSO中测量对照钠电流。通过ALA Scientific Instruments制造的4-夹或8-夹阀浴灌注系统将对照组与本发明的代表性化合物施用于记录腔室。

[3388] 在40kHz取样频率下记录电流,在5Hz下过滤,且使用Digidata-1322A类似物/数位界面利用pClamp软件(Axon Instruments)储存。应用串联电阻补偿(60%-80%)。如果电流显示电压控制不足(如通过分步活化期间的IV关系判断),则排斥细胞。本研究中所有的统计资料均以平均值 \pm SD给出。

[3389] 将膜电位维持在完成通道失活的电压(其对于NaV1.7和NaV1.5均为-60mV)。电压进而退回至很负(V_{hold} =-150mV)电压并继续20ms,之后实施测试脉冲以定量化合物的阻断。20ms短暂复极化对于无化合物通道由快速失活下完全恢复来说足够长,但结合化合物的通道恢复较慢使得在该间隔期间内能够发生可忽略的恢复。洗涤化合物后钠电流降低的百分比以钠通道阻断的百分比表示。

[3390] 在本模型中测试本发明化合物证明对于失活状态的NaV1.7和NaV1.5的亲合性如下表2所示。

[3391] 表2:

[3392]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
1	9.99		
2	6.86		
3	10.0		
4	10.0		
5	0.15		0.0201
6	0.029	1.9	0.0055
7	10.0		
8	0.012	1.07	0.0038
9	0.040		0.0052
10	0.26		0.0082
11	0.029		0.0087
12	0.074		0.0069
13	0.41		0.123
14	0.32		0.0377
15	0.77		0.171
16	0.12		0.0312
17	10.0		
18	1.2		0.356
19	0.092		0.0386
20	0.09		0.0563
21	1.06		0.107
22	0.19		0.0134
23	0.013		0.0229
24	10.0		
25	0.22		0.027
26	0.12	0.772	0.0281

[3393]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
27	10.0		10.0
28	10.0		2.25
29	10.0		
30	0.14		0.0099
31	1.4		0.146
32	0.14		
33	0.19		0.0937
34	0.038		0.0658
35	10.0		
36	0.12		0.0077
37	10.0		
38	0.603		
39	0.009		
40	0.14 或 0.04		0.013 或 0.0423
41	0.14 或 0.04		0.013 或 0.0423
42	0.044		
43	0.072	2.58	0.0179
44	0.005		
45	0.005		
46	0.005		0.0033
47	0.007	0.0606	0.0107
48	0.007		0.0046
49	0.003	0.101	0.0022
50	0.029		
51	0.009		
52	0.006		
53	0.10		
54	0.058		
55	0.009		0.0031
56	0.48		
57	0.077	0.653	0.0154
58	0.026		
59	0.065		
60	0.001	0.159	0.00030
61	0.051	1.95	0.0076
62	0.058		
63	0.0021		0.0030

[3394]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
64	0.002	0.0515	0.00040
65	0.17		
66	0.18		
67	0.13		
68	0.73		
69	0.097		0.0343
70	0.021		0.0368
71	0.37		
72	0.076		0.0154
73	0.19		
74	0.055		
75	0.77		
76	0.19		
77	0.086		
78	0.033		
79	0.16		0.0854
80	1.68		
81	0.122		
82	0.294		0.0416
83	0.106		
84	0.0162		
85	0.016		
86	0.003	0.70	0.00131
87	0.081		
88	0.121		
89	0.234		
90	0.094		
91	1.21		
92	0.221	3.76	0.0531
93	0.086		
94	0.224		
95	0.017		
96	0.164		
97	0.051		0.0073
98	0.382		
99	0.558		
100	0.299		
101	0.322		
102	0.672		

[3395]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
103	0.603		
104	0.053		
105	0.264		
106	0.158		0.0847
107	0.044		
108	0.803		
109	0.017		
110	0.086		
111	0.181		
112	0.117		
113	0.080		
114	0.044		
115	0.009		
116	0.167		
117	7.12		
118	1.32		
119	0.491		
120	0.205		
121	0.057		
122	0.093		
123	0.166		
124	0.738		
125	0.23		
126	0.392		
127	0.339		
128	0.291		0.0303
129	0.283		
130	0.542		
131	0.138		
132	0.419		
133	0.125		
134	0.067		
135	0.535	7.82	0.0304
136	0.21		
137	0.295		
138	1.12		
139	0.281		
140	0.885		
141	0.273		

[3396]

	Nav1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
142	3.52		
143	0.30		
144	0.166		
145	0.009	0.743	0.0036
146	0.00432	0.427	0.0153
147	0.010	0.11	0.0067
148	0.001	0.026	0.0014
149	0.353		
150	0.001	0.422	0.0043
151	0.021		
152	0.027		0.0106
153	0.001	0.714	
154	0.004		
155	0.005	0.014	
156	0.003		
157	0.012		
158	0.002		
159	0.010	0.326	
160	1.64		
161	0.014		
162	0.010		
163	0.001		
164	0.003		
165	0.152		
166	0.027	5.23	0.0040
167	0.012		
168	0.023	0.022	0.0092
169	0.003	0.144	0.0249
170	0.004		0.006
171	0.002		0.002
172	0.12		
173	0.29		
174	1.1		
175	0.006	0.67	0.001
176	0.05		
177	0.07		
178	0.25		
179	1.7		
180	1.2		

[3397]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
181	0.004		
182	0.89		
183	21.5		
184	0.012		
185	0.006	0.04	0.001
186	0.018	0.14	0.004
187	0.99		
188	0.88		
189	0.31		
190	0.0031		
191	0.001	0.13	0.009
192	0.005		
193	0.066		
194	1.2		
195	0.008		
196	0.012		
197	0.022		
198	0.014	3.5	0.02
199	0.015		
200	0.005		
201	0.007		
202	0.04		
203	0.54		
204	0.012		
205	0.022		
206	0.16		
207	0.012		
208	0.007		
209	0.016		
210	0.008		
211	0.002		
212	2.3		
213	1.1		
214	0.9		
215	0.99		
216	0.043		
217	0.006	0.63	0.008
218	0.01		
219	0.007	0.95	0.005

[3398]

	Nav1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
220	0.005		
221	0.003	0.35	0.003
222	0.009		
223	0.18		
224	0.009		0.005
225	0.1		
226	0.03		
227	0.06		
228	0.046		
229	0.63		
230	0.03		
231	0.036		
232	0.08		
233	0.005	0.43	0.02
234	0.03		
235	0.003		
236	0.035		
237	0.067		
238	0.02		
239	0.004		0.008
240	0.004		0.008
241	0.13		
242	0.02		
243	0.1		
244	0.077		
245	0.004		0.01
246	0.01		0.004
247	0.018		
248	0.005		
249	0.004	0.09	0.002
250	0.010		
251	0.004		0.006
252			
253	0.036		
254			
255	0.047		
256	0.038		
257	0.09		
258	0.011		

[3399]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
259	0.02		
260	0.61		
261	0.04		
262	0.003	0.13	0.008
263			
264			
265	0.13		
266	0.049		
267	0.06		
268	0.21		
269	0.006	0.16	0.002
270	0.002		0.002
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280	0.29	7.5	0.063
281	0.72	15.3	0.37
282	0.009		0.02
283	0.009	21.6	0.03
284	0.019		0.01
285	0.026		0.023
286	0.004		0.006
287	1.5		1
288	0.007		0.013
289	0.14		0.062
290	0.016		0.02
291	0.043		0.035
292	0.12		0.088
293	0.18		0.14
294	0.005		0.046
295	0.01		0.021
296	0.16		0.31
297	0.011		0.10

[3400]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
298	0.014		0.041
299	0.031		0.08
300	0.045		0.23
301	0.014		0.36
302	0.23		0.08
303	0.07		0.032
304	0.074		0.024
305	0.31		1.4
306	1.3		4.6
307	1.3		5.2
308	0.02		0.18
309	0.006		0.079
310	0.084		0.01
311	0.03		0.053
312	0.004		0.003
313	0.007		0.012
314	0.025		0.077
315	0.019		0.019
316	0.26		0.3
317	0.08		0.18
318	0.004		0.062
319	0.029		0.30
320	0.017		0.14
321	0.2		0.26
322	0.081		0.20
323	0.37		2.3
324	0.46		4.3
325	0.27		2.5
326	0.19		1.5
327	0.003		0.012
328	0.024		0.07
329	0.004		0.02
330	0.025		0.091
331	0.45		0.71
332	0.004		0.027
333	0.02		0.1
334	0.011		0.043
335	0.010		0.056
336	0.11		0.27

[3401]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
337	0.043		0.14
338	0.98		4.4
339	0.31		3.3
340	0.27		0.28
341			
342	0.021		0.018
343	0.023		0.029
344	0.021		0.019
345	0.008		0.009
346	0.015		0.034
347	0.014		0.067
348	0.009		0.026
349	0.004		0.065
350	0.73		0.61
351	0.004		0.024
352	0.044		0.12
353	0.13		0.24
354	0.024		0.17
355	0.022		0.11
356	0.074		0.52
357	0.016		0.12
358	0.012		0.062
359	0.007		0.12
360	0.004		0.061
361	0.006		0.053
362	0.0063		0.22
363	0.023		0.067
364	0.004		0.30
365	0.021		0.024
366	0.01		0.094
367	0.13		1.3
368	0.36		0.7
369	0.192		0.075
370	0.05		0.09
371	0.22		0.48
372	0.007		0.011
373	0.004		0.002
374	0.39		0.3
375	0.009		0.007

[3402]

	Nav1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
376	0.02		0.03
377	0.008		0.084
378	0.005		0.34
379	0.004		0.14
380	0.004		0.08
381	0.036		0.021
382	0.022		0.035
383	0.012		0.35
384	0.005		0.082
385	0.034		0.6
386			
387	0.02		1.2
388	0.007		0.28
389	0.003		0.004
390	0.003		0.019
391	0.009		0.002
392	0.005		0.003
393	0.028		0.89
394	0.011		0.52
395	0.06		0.39
396	0.025		0.074
397	0.032		0.20
398	0.006		1.3
399	0.006		0.
400	0.020		0.097
401	0.022		0.043
402	0.022		0.30
403	0.09		0.91
404	0.023		0.057
405	0.066		0.93
406	0.027		0.42
407			
408			
409			
410			
411			
412	0.003		0.023
413	0.004		0.003
414	0.008		0.028

[3403]

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
415	0.006		0.01
416	0.005		0.009
417	0.10		0.19
418	0.005		0.012
419	0.004		0.058
420	0.006		0.087
421	0.004		0.032
422	0.004		0.033
423	1.4		3.6
424	0.011		0.047
425	0.004		0.059
426	0.002		0.051
427	0.003		0.13
428	0.004		0.012
429	0.008		0.10
430	0.003		0.01
431	0.013		0.01
432	0.022		0.032
433	0.004		
434	0.011		
435	0.003		
436	0.009		
437			
438			
439	0.028		
440	0.011	2.54	0.014
441	0.01		
442	0.006 或 0.004		
443	0.006 或 0.004		
444	0.010	0.326	
445	0.0093	0.743	0.0036
446	0.0016	0.16	0.0031
447	0.0042		
448	0.018	0.94	0.0078
449	0.004		
450	1.2		
451	0.27		
452	7.1		
453	0.95		

	NaV1.7 395 膜结合 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.5 (IC50) (微摩尔)	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50) (微摩尔)
[3404]	454	0.018	
	455		

[3405] 实施例428

[3406] 通过钠离子通道阻断剂诱导的镇痛

[3407] 热诱导的甩尾潜伏期测试

[3408] 在本测试中,可通过观察热诱导的小鼠甩尾得到通过施用本发明的化合物所产生的镇痛效果。该测试包括由具有光束聚焦且指向测试小鼠尾上一点的投射灯组成的热源。在药物施用前评估甩尾潜伏期,并测量和记录40、80、120、160分钟时对于有害热刺激的反应,例如,在尾背面从施加辐射热至甩尾发生的反应时间。

[3409] 对于本研究的第一部分,对65只动物进行基线甩尾潜伏期评估,每天一次,历时连续两天。随后将这些动物随机分配至11个不同处理组之一,包括媒介对照组、吗啡对照组,且以30mg/Kg肌肉施用9种化合物。剂量施用后,对动物的毒性体征进行密切监视,包括颤抖或癫痫、机能亢进、浅、快或受抑制的呼吸以及无法梳理(groom)。对于每种化合物的最佳培育时间通过回归分析进行判定。测试化合物的镇痛效果以最大可能作用的百分比(%MPE)表示且利用下式进行计算:

$$[3410] \quad \% \text{ MPE} = \frac{\text{给药后潜伏期} - \text{给药前潜伏期}}{\text{截止时间 (10 s)} - \text{给药前潜伏期}} \times 100\%$$

[3411] 其中:

[3412] 给药后潜伏期=每个个体动物在接受药物后将尾由热源移开(甩开)前所用的潜伏时间

[3413] 给药前潜伏期=每个个体动物在接受药物前将尾由热源移开前所用的潜伏时间。

[3414] 截止时间(10s)=曝露于热源的最大值。

[3415] 急性疼痛(福尔马林测试)

[3416] 使用福尔马林测试作为急性疼痛的动物模型。在福尔马林测试中,在实验日前一天使动物短暂习惯于树脂玻璃测试室20分钟。在测试当天,对动物随机注射测试物。施用药物后30分钟,将50 μ L 10%福尔马林皮下注射于大鼠左后爪的足底表面中。在施用福尔马林后立即开始采集视频资料,继续90分钟。

[3417] 使用Actimetric Limelight软件捕捉影像,以*.llii为扩展名存储档,接下来将其转化为MPEG-4编码。接下来采用行为分析软件“The Observer 5.1”(5.0版,Noldus Information Technology,Wageningen,The Netherlands)分析视频。通过观察动物行为且根据类型计分,并限定行为时间长度来进行视频分析(Dubuisson and Dennis,1977)。计行为包括:(1)正常行为,(2)不将重量置于爪上,(3)抬高脚爪,(4)舔/咬或抓脚爪。脚爪的抬高、庇护或过度舔、咬及抓表明疼痛反应。如果两个脚爪皆停留在地面上而经注射脚爪无明显庇护、过度舔、咬或抓表明来自化合物的镇痛反应或保护。

[3418] 根据双因素分析福尔马林的测试数据：(1) 最大可能抑制作用百分比(%MPIE)及(2) 疼痛计分。通过一系列步骤计算%MPIE,其中首先计算每个动物的异常行为(行为1、2、3)的时间长度总和。通过对媒介处理组的所有计分取平均值来获得媒介组的单一值。通过下式计算得到每个动物的MPIE值：

[3419]
$$\text{MPIE}(\%) = 100 - [(\text{处理总和}/\text{平均媒介值}) \times 100\%]$$

[3420] 疼痛计分由如上文所述的加权测量进行计算。行为的继续时间乘以加权数(反应严重程度等级),并除以总的观察时间长度来确定每个动物的疼痛等级。该计算由下式表示：

[3421]
$$\text{疼痛等级} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

[3422] CFA诱导的慢性炎性疼痛

[3423] 在本测试中,用经过校准的von Frey细丝(von Frey filaments)评估触觉异常疼痛。在适应饲养场所一整周后,在轻度异氟烷麻醉下将150L“完全弗氏佐剂”(CFA)乳液(CFA以0.5mg/ml的浓度悬浮于油/生理盐水(1:1)乳液中)皮下注射于大鼠左后爪的足底表面中。使动物从麻醉恢复且在施用CFA后一周评定所有动物的基线热及机械性伤痛感受阈值。在实验开始前一天使所有动物习惯实验设备20分钟。向动物施用测试物和对照物,并在施用药物后在指定时间点测量伤痛感受阈值以测定对六种可用处理的每一种的镇痛反应。预先确定所用时间点来显示每一种测试化合物的最高镇痛作用。

[3424] 采用足底(Hargreaves test)评估动物的热伤痛感受阈值。将动物置于安置在具有加热单元的升高玻璃平台上的树脂玻璃罩中。对于所有测试性实验,均将玻璃平台恒温控制在约30℃下。置于罩中后使动物适应20分钟直至所有探查行为停止。使用型号226的足底/尾刺激器镇痛计量器(IITC,Woodland Hills,CA)从玻璃平台下方对后爪的足底表面施加辐射热束。在所有测试性实验期间,热源的空闲强度及作用中强度分别设定为1和45,且使用20s的截止时间来防止组织损伤。

[3425] 在足底测试后,使用型号2290触觉测定仪(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激反应的阈值。将动物置于安置在金属丝网表面上的升高树脂玻璃罩中。适应10分钟后,垂直于动物两爪的足底表面,始于0.1g细丝并以递升次序用足以引起纤维丝相对脚爪略微弯曲的力施用预校准的von Frey细丝。测试继续至确定具有诱发脚爪快速甩开的最低力的纤维丝或当截止力达到约20g的时。使用此截止力是因为其占动物体重的约10%且其用以防止由使用较硬纤维丝引起的整个肢体抬高,其将改变刺激的性质。

[3426] 伤害感受的术后模型

[3427] 在此模型中,通过对脚爪施加增加的触觉刺激直至动物由于所施加的刺激缩回其脚爪来测量由脚爪平面内切口引起的痛觉过敏。当通过由鼻锥递送的3.5%异氟醚麻醉动物时,使用10号手术刀刀片在左后爪的足底方向穿过皮肤和筋膜做出1cm纵向切口,在距离脚后跟的近边0.5cm开始且向脚趾延伸。切开后,采用2,3-0无菌丝线缝合皮肤。用多链丝霉素和必妥碘覆盖受伤部位。动物返回其饲养笼并进行过夜恢复。

[3428] 采用型号2290触觉测定仪(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对手术(同侧)和未经手术(对侧)脚爪的触觉刺激的缩回阈值。将动物置于安置在金属丝网表面上的升高树脂玻璃罩中。适应至少10分钟,垂直于动物两爪的足底表面,始于10g细丝并以递升次序用足以引起纤维丝相对脚爪略微弯曲的力施用预校准的von Frey细丝。测试继

续至确定具有诱发脚爪快速甩开的最低力的纤维丝或当截止力达到约20g时。使用此截止力是因为其占动物体重的约10%且其用以防止由使用较硬纤维丝引起的整个肢体抬高,其将改变刺激的性质。

[3429] 神经性疼痛的模型;慢性压迫性损伤

[3430] 简要的,在动物左后腿的大腿中部水平上使用10号手术刀片穿过皮肤和筋膜做出约3cm的切口。小心地通过钝器解剖穿过股二头肌暴露左坐骨神经以将出血减至最少。沿坐骨神经使用4-0不可降解的无菌丝线每隔1至2mm系四个松结扎。当在解剖显微镜下以4倍放大倍数观察时,松结扎的张力足够紧从而诱发坐骨神经的略微收缩。在假手术动物中,在无进一步操作的情况下暴露左坐骨神经。将抗菌软膏直接应用于伤口上,且使用无菌线闭合肌肉。应用必妥碘于肌肉及其周围,随后采用手术夹闭合皮肤。

[3431] 采用型号2290触觉测定仪(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激的反应阈值。将动物置于安置在金属丝网表面上的升高树脂玻璃罩中。适应至少10分钟,垂直于动物两爪的足底表面,始于0.1g细丝并以递升次序用足以引起纤维丝相对脚爪略微弯曲的力施用预校准的vonFrey细丝。测试继续至确定具有诱发脚爪快速甩开的最低力的纤维丝或当截止力达到约20g时。使用此截止力是因为其占动物体重的约10%且其用以防止由使用较硬纤维丝引起的整个肢体抬高,其将改变刺激的性质。

[3432] 采用足底测试评估动物的热伤痛感受阈值。将动物置于安置在具有加热单元的升高玻璃平台上的树脂玻璃罩中。对于所用测试性实验,均将玻璃平台恒温控制在约24至26℃下。置于罩中后使动物适应10分钟直至所有探查行为停止。使用型号226的足底/尾刺激器镇痛计量器(IITC,Woodland Hills,CA)从玻璃平台下方对后爪的足底表面施加辐射热束。在所有测试性实验期间,热源的空闲强度及作用强度分别设定为1和55,且使用20秒的截止时间来防止组织损伤。

[3433] 神经性疼痛模型:脊神经结扎

[3434] 使用脊神经结扎(SNL)神经痛模型作为神经痛的动物(例如,大鼠)模型。在SNL测试中,紧紧结扎脊神经L5和L6的腰椎根部以引起神经损伤,其导致产生机械性痛觉过敏、机械性异常疼痛及热过敏。在测试日前两周进行手术以使得动物充分产生疼痛状态。使用若干脊神经结扎变化以表征本发明化合物的镇痛性质。

[3435] (1) 结扎L5脊神经;

[3436] (2) 结扎L5及L6脊神经;

[3437] (3) 结扎及横切L5脊神经;

[3438] (4) 结扎及横切L5及L6脊神经;或

[3439] (5) 过度刺激L4脊神经结合以上(1)-(4)中的任一项。

[3440] 通过由鼻锥递送的3.5%异氟醚麻醉动物,使用10号手术刀刀片在背部中线外侧皮肤做出约2.5cm纵向切口,使用背面髂嵴水平作为切口 midpoint。切开后,将异氟醚再次调整至维持水平(1.5%-2.5%)。在骶骨的中部区域采用手术刀片做出切口,沿脊柱侧(在矢状平面内)滑动刀片直至刀片碰到骶骨。经切口引入剪刀尖端并从脊柱移除肌肉及韧带以暴露2-3cm脊柱。自脊柱骨清除肌肉和筋膜以定位神经自椎骨引出的点。将小玻璃钩置于脊神经内侧且由周围组织逐渐升高脊神经。一旦脊神经已被分离,将较小长度的不可降解的6-0无菌丝线缠绕于玻璃钩尖端的球状物上两次并穿回神经下方。之后通过打结将脊神经牢固

结扎,确保神经在结扎线两侧上凸起。按需要可重复该程序。在一些动物中,可用该小玻璃钩轻轻摩擦L4脊神经(至多20次)以使神经痛的产生达到最大。将抗菌软膏直接应用在肌肉及其周围,随后用手术钉或不可吸收的无菌单线5-0尼龙缝合闭合皮肤。

[3441] 接下来可通过测量动物对机械性触觉刺激的缩爪阈值来观察通过向动物表面施用本发明的化合物所产生的镇痛作用。可使用如下文所述的机械性异常疼痛程序或机械性痛觉过敏程序来测量这些作用。通过任一方法建立适当的基线测量后,将本发明化合物的配制物应用于同侧踝和足上。再将动物置于塑料穴中15分钟来防止其舔处理的区域及除去化合物。将动物置于丙烯酸物罩中15分钟,随后通过任一下述方法测试同侧脚爪,且在处理后0.5、1.0及2.0小时记录反应。

[3442] A机械性异常疼痛的方法

[3443] 对于经手术动物与对照动物,可在手术后约14天使用如下手动校准的von Frey细丝量测动物对机械性异常疼痛的疼痛阈值。将动物置于安置在金属丝网表面上的升高树脂玻璃罩中。使动物适应20-30分钟。垂直于动物同侧脚爪的足底表面,以2.0g von Frey细丝开始,用足以引起纤维丝相对于脚爪略微弯曲的力施用预校准的von Frey纤维丝以建立基线测量。以连续的方式,按递升或递降次序提供刺激直至注意到反应的首次变化,随后记录另外四次反应,总共六次反应。将以克测量的六次反应代入如Chaplan, S.R. et al., J. Neurosci. Methods, 1994 Jul; 53 (1) :55-63所述的式中,并计算50%缩回阈值。这构成了机械性异常疼痛值。

[3444] B. 机械性痛觉过敏方法

[3445] 使用型号2290触觉测定仪(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)测量动物对触觉刺激的反应阈值。将动物置于安置在金属丝网表面上的升高树脂玻璃罩中。于此罩中适应15分钟后,在动物同侧后爪足底的表面上,垂直施用足以引起脚爪蜷缩反应的力(以克计)施加von Frey细丝。该反应表明由疼痛刺激缩回并构成效力终点。数据以按克测量的基线阈值的变化百分比表示。

[3446] 实施例427

[3447] 治疗搔痒的活体内分析

[3448] 可通过使用啮齿类动物模型的体内测试来评估本发明化合物作为止痒剂的活性。一种已建立的用于周边引起搔痒的模型是通过将5-羟色胺注入无毛大鼠的嘴侧背区(颈部)达成。在注射5-羟色胺(例如2mg/mL, 50 μ L)之前,可通过口、静脉内或腹腔内途径全身施用一定剂量的本发明化合物或局部施用至固定直径(例如18mm)的圆形区域。给药后,在局部给药的区域注射5-羟色胺。注射5-羟色胺后,通过视频记录监测动物行为20分钟至1.5小时,且将此时间内的抓痒次数与用媒介处理的动物比较。因此,施用本发明化合物可抑制大鼠的5-羟色胺诱发的抓痒。

[3449] 实施例428

[3450] 氟化芳基磺酰胺与从异源表达hNav1.7及 β 1亚基的细胞分离的膜的结合

[3451] 制备含有重组表达的钠离子通道的膜:在冰上融解冷冻的重组细胞颗粒,并用冰冷的50mM Tris HCl (pH 7.4)缓冲液稀释至细胞颗粒重量的4倍。在冰上使用马达玻璃匀浆器使细胞悬浮液均质化。进一步用冰冷的50mM Tris HCl (pH 7.4)缓冲液将匀浆物稀释8.4倍,进而在4 $^{\circ}$ C下以200 \times g离心15分钟。收集上清液并在4 $^{\circ}$ C下以10000 \times g离心50分钟。接下

来将颗粒再悬浮于含有1%v/v蛋白酶抑制剂(Calbiochem)的100mM NaCl、20mM Tris HCl (pH 7.4)缓冲液中且在冰上再次均质化。接下来通过配备有26号针头的注射器处理均质化的膜。利用Bradford法分析(Bradford Assay)测定蛋白质浓度并将膜贮存在-80℃下。

[3452] 放射性配体结合研究:饱和实验。将式(I)代表性化合物氘化。并入三个氘以替代甲基氢,产生 $[^3\text{H}]$ 化合物。室温下,在5mL硼硅酸盐玻璃试管中进行该放射性配体的结合。通过将膜添加至含递增浓度的 $[^3\text{H}]$ 化合物的含有0.01%w/v牛血清白蛋白(BSA)的100mM NaCl、20mM Tris HCl (pH 7.4)缓冲液中18小时,启动结合反应。在1 μM 未经标记的化合物存在下测定非特异性结合。18小时后,通过预先浸泡于0.5%w/v聚乙烯亚胺中的GF/C玻璃纤维过滤器过滤反应物。用15mL含有0.25%BSA的冰冷的100mM NaCl、20mM Tris HCl (pH 7.4)缓冲液洗涤过滤器从而将结合的配体与游离配体分离。通过液体闪烁计数定量结合于过滤器的 $[^3\text{H}]$ 化合物。

[3453] 竞争性结合实验。室温下,在96孔聚丙烯培养板中进行结合反应继续18小时。在360 μL 中,将膜与100pM $[^3\text{H}]$ 化合物及递增浓度的测试化合物一起培育。在1 μM 未经标记的化合物存在下确定非特异性结合。转移反应物并通过用0.5%聚乙烯亚胺预先浸泡的96孔玻璃纤维/C过滤板过滤。用200 μL 含有0.25%BSA的冰冷缓冲液洗涤经过滤的反应物5次。通过液体闪烁计数测定结合放射性。

[3454] 数据分析:对于饱和实验,从总结合中减去非特异性结合来提供特异性结合并根据每毫克蛋白质所结合的配体pmol数重新计算这些值。构建饱和曲线并采用单一位点配体结合模型计算解离常数: $Beq = (B_{max} * X) / (X + Kd)$,其中 Beq 为在平衡状态下结合的配体的量, B_{max} 为最大受体密度, Kd 为配体的解离常数,且 X 为游离配体浓度。对于竞争研究,测定抑制百分比并使用4参数逻辑模型(抑制% = $A + ((B - A) / (1 + ((x/C)^D)))$)利用XLfit计算 IC_{50} 值,其中 A 及 B 分别为最大及最小抑制, C 为 IC_{50} 浓度且 D 为(希尔(Hill))斜率。

[3455] 当测试于本模型时,本发明化合物表明与失活状态的NAV1.7膜结合的亲和性(如表2所列)。

[3456] 本说明书中所提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请及非专利公开均以全文引用的方式并入本文中。

[3457] 虽然之前的发明已对一些细节进行了描述以加速理解,显而易见的是某些改变和改进可在附加的权利要求范围中实行。相应地,描述的实施方案应该被认为是阐述性而非限制性,且本发明并不局限于本文的描述,其可在保护范围内进行改进并与附加的权利要求等同。