



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109153649 A

(43)申请公布日 2019.01.04

(21)申请号 201780031228.9

(22)申请日 2017.03.20

(30)优先权数据

62/311888 2016.03.22 US

62/369778 2016.08.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/023127 2017.03.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/165256 EN 2017.09.28

(71)申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 B.M.克罗利 B.T.坎贝尔

J.L.杜菲 T.J.格雷肖克

D.G.圭亚迪恩 A.J.哈维

B.C.哈夫 K.J.利维特 V.L.拉达

J.M.桑德斯 W.D.希普 L.M.苏恩

I.M.贝尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 温宏艳 万雪松

(51)Int.Cl.

C07D 231/12(2006.01)

C07D 233/64(2006.01)

C07D 413/04(2006.01)

C07D 413/06(2006.01)

C07D 413/10(2006.01)

C07D 417/04(2006.01)

C07D 249/06(2006.01)

C07D 249/08(2006.01)

C07D 261/08(2006.01)

C07D 263/32(2006.01)

C07D 271/06(2006.01)

C07D 495/04(2006.01)

C07D 277/26(2006.01)

C07D 285/08(2006.01)

C07D 285/12(2006.01)

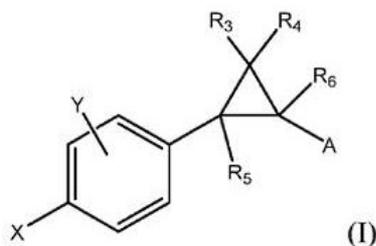
权利要求书14页 说明书120页

(54)发明名称

烟碱乙酰胆碱受体的变构调节剂

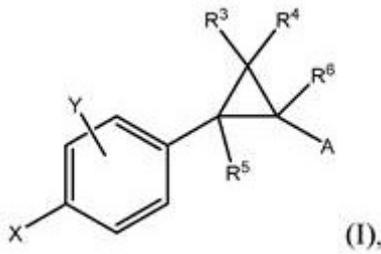
(57)摘要

本公开涉及可用作 α7 nAChR调节剂的式(I)的化合物,包含此类化合物的组合物,以及此类化合物用于预防、治疗或改善疾病,特别是中枢神经系统障碍如在阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症中的认知缺损以及用于L-DOPA诱导的运动障碍和炎症的用途。



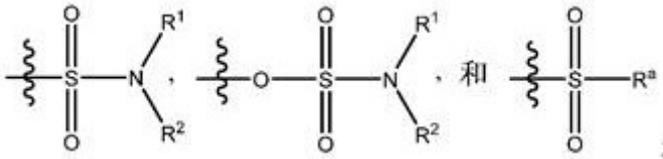
CN 109153649 A

1. 具有式I的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

X选自



Y选自1至4个取代基, 各自独立地选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、卤素和OH, 其中所述烷基任选被一个或多个卤素或OH取代;

A是5元杂芳基环, 其被1至3个各自独立地选自以下的R基团取代: OH、氧代、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CN、烷氧基、卤素、氨基烷基、羟基烷基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基, 其中所述烷氧基、氨基烷基、羟基烷基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(C=O)OR<sup>7</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基, 其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个卤素、CF<sub>3</sub>、OH和氧代独立地取代;

R<sup>1</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;

R<sup>2</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;

R<sup>3</sup>是H、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 其中所述烷基任选被一个或多个卤素取代;

R<sup>4</sup>是H、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 其中所述烷基任选被一个或多个卤素取代;

或者, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>任选地可以结合在一起以形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环, 其中所述环可以任选被独立地选自OH、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的一个或多个取代基取代;

R<sup>5</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;

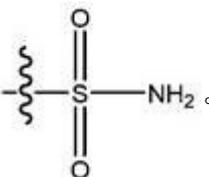
R<sup>6</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;

R<sup>7</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;

R<sup>8</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基; 和

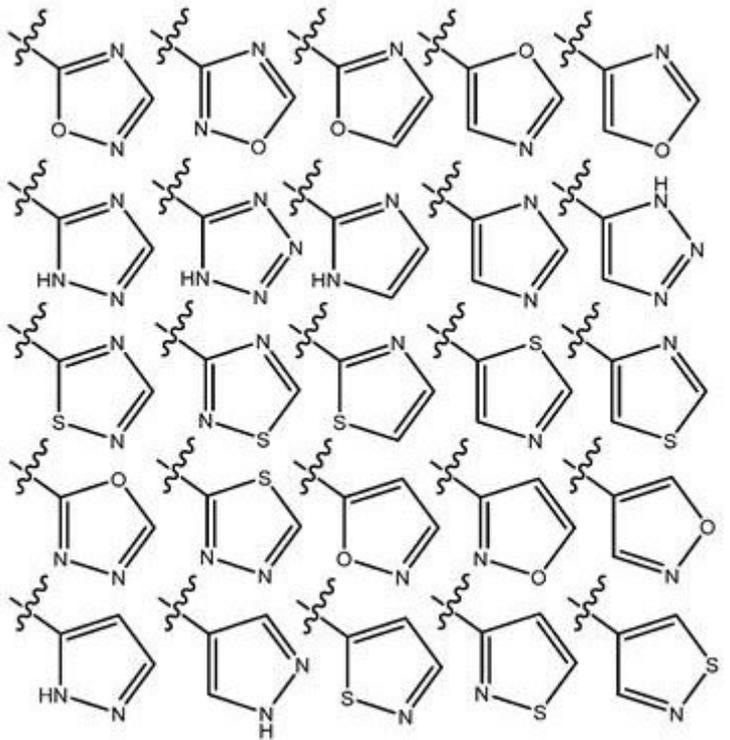
R<sup>a</sup>是H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X是



3. 权利要求1至2中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中Y是H。

4. 权利要求1至3中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中A选自

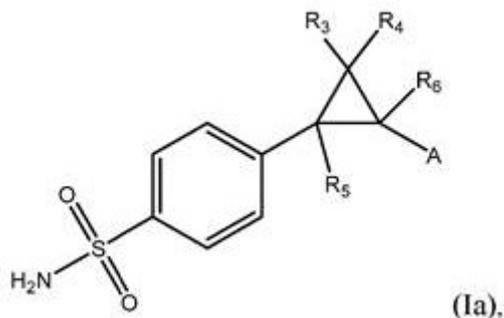


其各自被1至3个独立地选自以下的R基团取代： $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_6)$  环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $0(C_1-C_4)$  烷基、S  $(C_1-C_4)$  烷基、 $C=O(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  炔基、 $(C_3-C_6)$  环烷基、 $0(C_3-C_6)$  环烷基、 $C=O(C_3-C_6)$  环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、 $CF_3$ 、OH和氧代独立地取代。

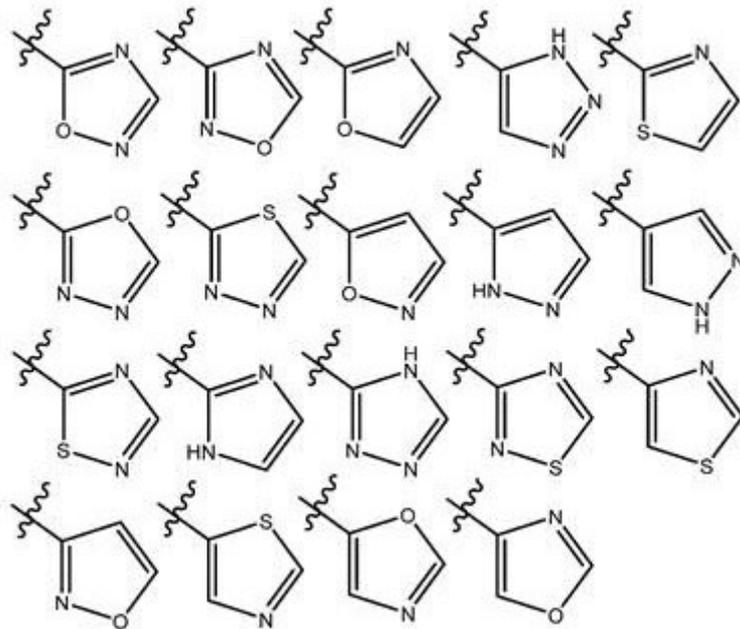
5. 权利要求1至4中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^a$  独立地是H或甲基。

6. 权利要求1至5中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地是H、F或甲基。

7. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，具有下式：



其中；  
A选自

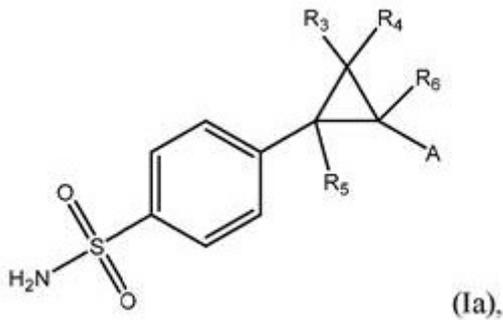


其各自被1至2个独立地选自以下的R基团取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>、OH和氧代独立地取代；

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地是H、F或甲基；和

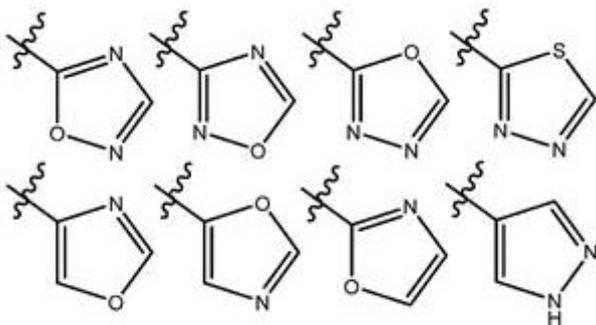
R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是H或甲基。

8. 权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐，具有下式：



其中；

A选自

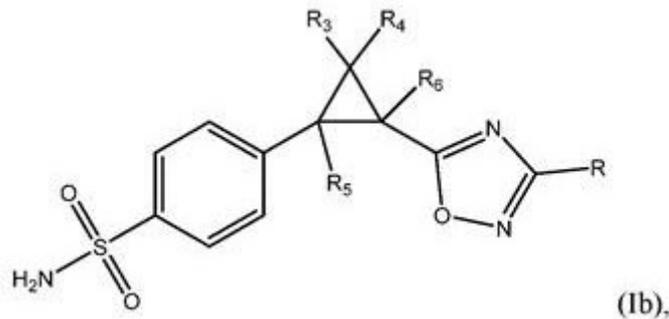


其各自被1至2个独立地选自以下的R基团取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁唑基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基，其中所述烷基、苯基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代；和

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地是H、F或甲基；和

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是H或甲基。

9. 具有下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R选自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁唑基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基，其中所述烷基、苯基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代；

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地是H、F或甲基；和

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是H或甲基。

10. 权利要求1的化合物，其选自下组：

4-((1S,3S)-3-(3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)-苯磺酰胺；

4-((1S,3S)-3-(5-(2-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺；

4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-(2,3,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)苯磺酰胺；

4-((1R,2R)-2-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基)苯磺酰胺；

4-((1R,3R)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺；

4-((1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(5-甲基-4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(4-甲基-5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙烷-2-基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-(2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基)苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(2-环己基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

氨基磺酸4-{反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基}苯酯；

4-[(1R,3R)-3-(4,5-二环丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基}-2-氟苯磺酰胺；

5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]环丙基}-3-苯基-1,2,4-噁二唑；

4-{反式-3-(5-环戊基异噁唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-{反式-2,2-二氯-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基}-3-甲基苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-{3-[5-氯-2-(丙烷-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1S,2S)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-{3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1S,2S)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(3-环丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-{(1S,2S)-2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1S,2S)-2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(3,3-二氟环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(环丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(四氢呋喃-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(四氢呋喃-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(1-苯基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;

4-{(1R,3R)-3-[3-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-叔丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-[5-氯-2-(丙烷-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二氟-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-叔丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(3,3-二氟环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(3,3-二氟环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-{3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(1-苯基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-环丙基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-{3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,4-二氟苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(环丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(环丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(2-羟基环己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]

苯磺酰胺；

4-{(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(1-甲基环己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰

胺；

4-{(1R,3R)-2,2-二氟-3-[3-(2-氟丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰

胺；

4-{反式-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺；

4-{反式-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二氟环丙基}苯磺酰

胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-{(1R,3R)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰

胺；

4-[(1R,3R)-3-{5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-{5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-{(1R,3R)-3-[5-(2-环丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-{(1S,3S)-3-[5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-{(1S,3S)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰

胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-{(1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰

胺；

4-{(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-{(1S,3S)-3-[5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰

胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-环丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(5-环戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[2-氟-5-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(3-环丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(2,3,5-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(4-乙炔基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(3-氯苯氧基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-[1-(2,5-二氟苯基)环丁基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-[5-氯-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(1,3-噁唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-环丙基-1H-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(1-环丙基哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-[1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-[1-(吡嗪-2-基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-[4-(三氟甲基)喹啉-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-[6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(四氢呋喃-2-基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-[2-[(2,2,2-三氟乙基)硫烷基]-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-环戊基-1-氧代八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(螺[2.5]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(4-羟基环己基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(3-羟基环丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-羟基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[5-(2-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-{5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[5-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(4-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(4-环丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(4-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

- 4-[(1R,2R)-2-(5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(5-环丙基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-(4-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[4-(丙烷-2-基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-(4-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(4-环戊基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3S)-3-(4-环己基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,2S)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-3-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-3-(5-乙氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(2-环戊基-1,3-噁唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1S,3S)-3-(2-环戊基-1,3-噁唑-4-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-3-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-{5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；  
4-[(1R,2R)-2-(2-环戊基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,2S)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[反式-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[2.4]庚-1-基]苯磺酰胺;  
4-{反式-2-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二氯-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-{反式-3-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-3-氟苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-2-甲基苯磺酰胺;和  
4-[反式-2,2-二氯-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
或其药学上可接受的盐。

11. 药物组合物,其包含(i)药学上可接受的载体和(ii)权利要求1-10中的任一一项的化合物或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求11的药物组合物,其进一步包含选自下组的第二治疗剂:乙酰胆碱酯酶抑制剂;NMDA受体拮抗剂;抗精神病药;MAO-B抑制剂;和左旋多巴。

13. 权利要求1至10中的任一一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

14. 权利要求1至10中的任一一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要其的患者中调节 $\alpha 7$  nAChR活性或治疗与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损的药物中的用途。

15. 根据权利要求1至10中的任一一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗具有与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损的患者。

16. 一种治疗具有与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损的患者的方法,所述方法包含给所述患者施用有效治疗所述患者的量的权利要求1至10中的任一一项的化合物或其药学上可接受的盐。

## 烟碱乙酰胆碱受体的变构调节剂

### 发明领域

[0001] 本公开涉及可用作 $\alpha 7$  nAChR调节剂的化合物,包含此类化合物的组合物,以及此类化合物用于预防、治疗或改善疾病,特别是中枢神经系统障碍如在阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症中的认知缺损的用途。

### [0002] 发明背景

$\alpha 7$  nAChR是快速脱敏配体门控离子通道,其对 $\text{Ca}^{2+}$ 具有高渗透性。在人脑中, $\alpha 7$  nAChRs在皮质和海马、与认知相关的区域中高度表达,参见例如Breese 等人 *J. Comp. Neurol.* (1997) 387:385-398。在神经元中, $\alpha 7$  nAChRs定位于突触前和突触后结构中,其中受体的激活可以调节神经递质释放、神经元兴奋性和细胞内信号传导,参见例如Frazier 等人 *J. Neurosci.* (1998) 18:1187-1195。

[0003] 认知缺损在许多神经和精神疾病,包括阿尔茨海默氏病(AD)、精神分裂症和帕金森病中普遍存在,并且胆碱能信号传导的功能障碍导致这些疾病的认知缺损,参见例如Francis 等人 *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1999) 66:137-147。例如,AD的发病机制的一个主要特征是基底前脑核中胆碱能神经元的损失,而通过抑制乙酰胆碱酯酶增加胆碱能传递是AD的认知症状的护理标准。对于 $\alpha 7$  nAChR更具特异性地,最近证明了encenicline ( $\alpha 7$  nAChR的部分激动剂)改善了在阿尔茨海默氏病中的认知,参见例如Moebius H 等人, 67<sup>th</sup> Annual Meeting. *Am. Acad. Neurol. (AAN)* 2015, Abst P7.100。 $\alpha 7$  nAChRs牵涉精神分裂症的病因学的证据来自于证明精神分裂症患者脑中神经元 $\alpha 7$  nAChRs的表达减少的研究以及精神分裂症患者经常吸烟的观察结果(这被认为是一种自我药疗的形式)。此外,编码 $\alpha 7$  nAChR的基因的启动子区域中的变体CHRNA7(其影响 $\alpha 7$  nAChR蛋白的表达)与精神分裂症的症状相关,参见例如Sinkus 等人 *Neuropharmacology* (2015) 96:274-288。此外,从临床试验中积累的证据表明,用激动剂激活 $\alpha 7$  nAChR可能对认知具有有益作用,参见例如Keefe 等人 *Neuropsychopharmacology* (2015) 40:3053-3060和Bertrand 等人 *Pharmacology Reviews* (2015) 67:1025-1073。因此,靶向 $\alpha 7$  nAChR代表了治疗与各种认知障碍相关的认知缺损的治疗策略。

[0004] 帕金森病(PD)是一种神经变性疾病,其特征在于运动功能的进行性缺陷,例如震颤、运动迟缓、僵硬和姿势反射受损。与该疾病相关的主要病理学发现是黑质中多巴胺能神经元的变性,导致纹状体中多巴胺能神经张力的损失。L-DOPA是目前PD中的运动症状的标准治疗方法。然而,在PD患者中用L-DOPA长期治疗也诱导运动障碍,这是L-DOPA治疗的副作用。新的证据线表明激活 $\alpha 7$  nAChRs在若干动物模型中急剧减轻运动障碍,参见例如Zhang 等人 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2014) 351:25-32。此外,积累的证据表明用 $\alpha 7$  nAChR激动剂预处理可以针对黑质纹状体神经元中的神经变性提供保护,表明 $\alpha 7$ 活化也可以具有疾病改变性质,参见例如Suzuki 等人 *J. Neurosci. Res.* (2013) 91:462-471。总体而言, $\alpha 7$  nAChR是改善疾病进展和控制运动障碍两者的有吸引力的目标。

[0005] 除了其在中枢神经系统中的表达外, $\alpha 7$  nAChR在外周免疫细胞,包括巨噬细胞、单核细胞、树突细胞和B和T细胞中广泛表达,参见例如Rosas-Ballina 等人 *Science* (2011)

334:98-101。外周 $\alpha 7$  nAChRs的激活对于通过胆碱能抗炎途径抑制促炎细胞因子的释放是至关重要的,参见例如Wang 等人 Nature (2003) 421:384-388。因此, $\alpha 7$  nAChR是若干炎症性疾病如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化的潜在靶标,参见例如WJ de Jonge 等人 British J. Pharmacol. (2007) 151:915-929。

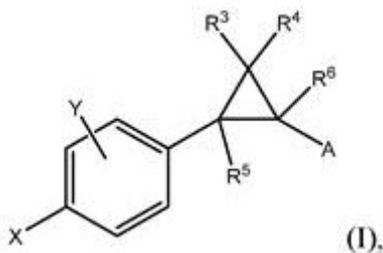
[0006] 近年来,已提出 $\alpha 7$ -选择性正变构调节剂(PAMs)作为治疗在AD、PD和精神分裂症的认知缺损以及L-DOPA诱导的运动障碍和炎症的治疗方法。与不依赖于内源性激动剂而激活通道的 $\alpha 7$ 激动剂相反,PAMs增加内源性激动剂的效力而不扰乱神经传递的时间和空间完整性。有两类 $\alpha 7$  PAMs,I型和II型,它们根据调节的功能特性而不同。I型PAMs (例如NS1738,参见例如, Timmermann 等人 J. Pharmacol. Exp. Ther. (2007) 323:294-307)主要影响峰值电流,对受体脱敏作用很小或没有作用,而II型PAMs(例如PNU120596,参见例如, Hurst 等人 J. Neurosci. (2005) 25:4396-4405)显著延迟受体的脱敏作用。另外, $\alpha 7$  nAChR PAMs可能具有相对于相关通道靶标的改善的选择性,这可能是通过与受体的非保守区域结合。

[0007] 本发明涉及一类新的化合物,它们表现出 $\alpha 7$  nAChR的正变构调节。

[0008] 发明概述

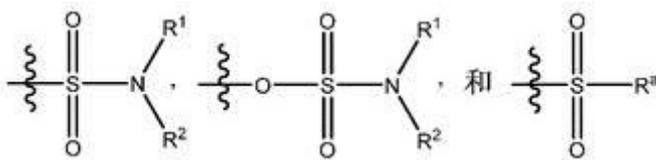
本公开涉及新的式I的化合物及其药学上可接受的盐。这些化合物(作为化合物或其药学上可接受的盐(适当时))可用于调节 $\alpha 7$  nAChR,预防、治疗或改善疾病,特别是中枢神经系统障碍,诸如如在阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症中的认知缺损和/或作为药物组合物成分。作为药物组合物成分,这些化合物及其盐可以是主要的活性治疗剂,并且在适当时,可以与其它治疗剂组合,包括但不限于乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂、 $\beta$ -分泌酶抑制剂、M4 mAChR激动剂或PAM、mGluR2拮抗剂或NAM或PAM、5-HT<sub>6</sub>拮抗剂、组胺H<sub>3</sub>受体拮抗剂、PDE4抑制剂、PDE9抑制剂、HDAC6抑制剂、抗精神病药、MAO-B抑制剂和左旋多巴。

[0009] 在一方面,本发明涉及式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

X选自



Y选自1至4个取代基,各自独立地选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、卤素和OH,其中所述烷基任选被一个或多个卤素或OH取代;

A是5元杂芳基环,其被1至3个各自独立地选自以下的R基团取代:OH、氧代、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CN、烷氧基、卤素、氨基烷基、羟基烷基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其中所述烷氧基、

氨基烷基、羟基烷基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C=O) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(C=O) OR<sup>7</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个卤素、CF<sub>3</sub>、OH和氧代独立地取代；

R<sup>1</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；

R<sup>2</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；

R<sup>3</sup>是H、卤素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基，其中所述烷基任选被一个或多个卤素取代；

R<sup>4</sup>是H、卤素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基，其中所述烷基任选被一个或多个卤素取代；

或者，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>任选地可以结合在一起以形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环，其中所述环可以任选被独立地选自OH、卤素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基的一个或多个取代基取代；

R<sup>5</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；

R<sup>6</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；

R<sup>7</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；

R<sup>8</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；和

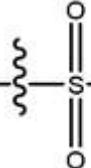
R<sup>a</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。

[0010] 本发明还包括含有本发明的化合物的药物组合物和制备这些药物组合物的方法。本发明还包括预防、治疗或改善与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损的方法。

[0011] 本发明的其它实施方案、方面和特征要么在随后的描述、实施例和所附权利要求书中进一步描述，要么从随后的描述、实施例和所附权利要求书中将是显而易见的。

[0012] 发明详述

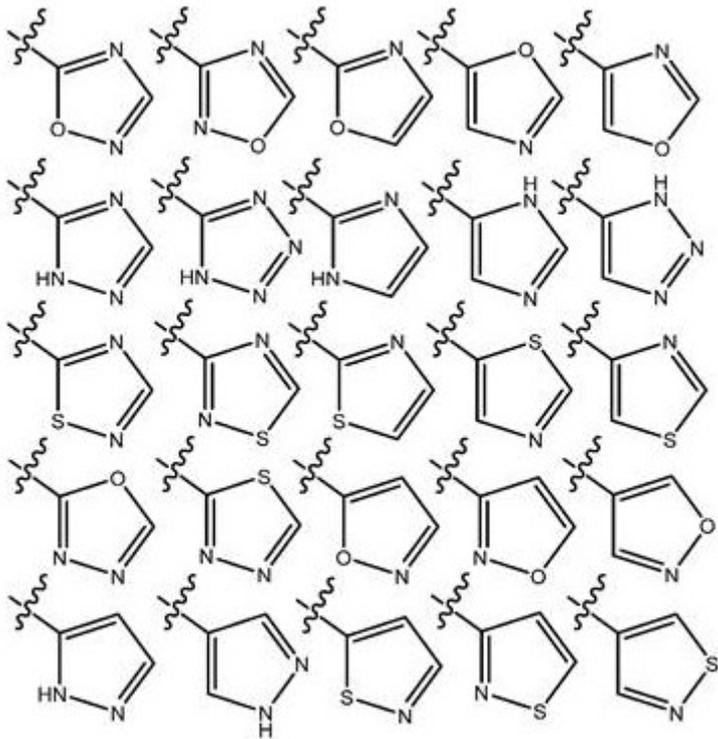
本发明包括上述式I的化合物及其药学上可接受的盐。式I的化合物是α7 nAChR的正变构调节剂。

[0013] 在本发明的第一个实施方案中，X是 ，并且其它基团如上述通式中所提供。

所提供。

[0014] 在本发明的第二实施方案中，Y是H并且其它基团如上述通式中所提供或如第一实施方案中所述。

[0015] 在本发明的第三个实施方案中，A选自

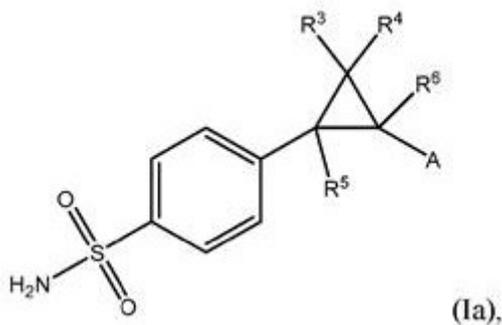


其各自被1至3个独立地选自以下的R基团取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>、OH和氧代独立地取代；和 其它基团如上述通式中所提供或如第一或第二实施方案中所述。

[0016] 在本发明的第四个实施方案中，R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>a</sup>独立地是H或甲基，并且其它基团如上述通式中所提供或如第一、第二或第三实施方案中所述。

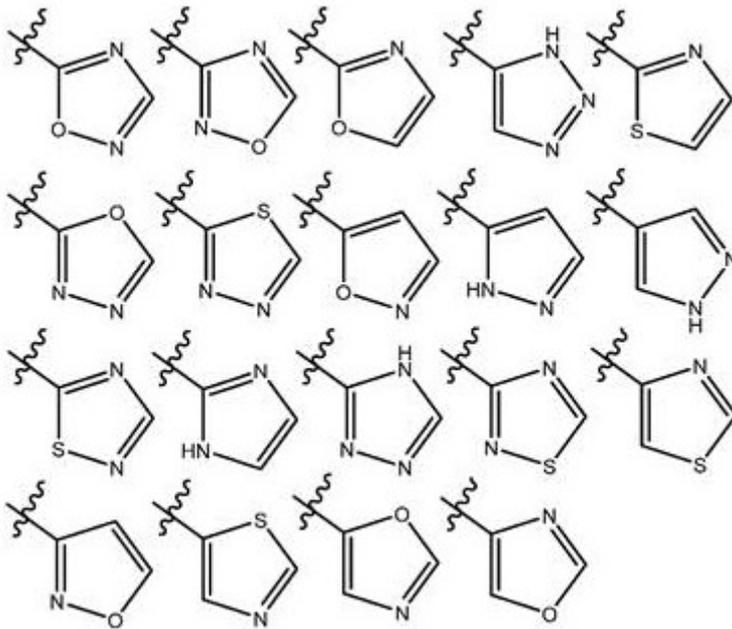
[0017] 在本发明的第五个实施方案中，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地是H、F或甲基，并且其它基团如上述通式中所提供或如第一至第四实施方案中所述。

[0018] 在本发明的第六个实施方案中，本发明的化合物具有下式：



或其药学上可接受的盐，其中：

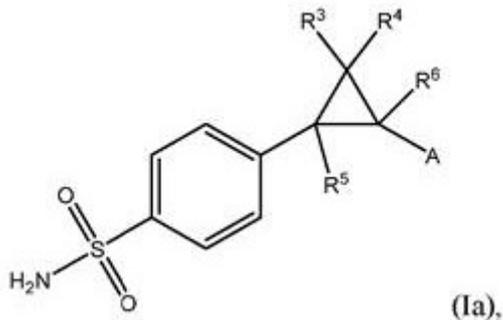
A选自



其各自被1至2个独立地选自以下的R基团取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>、OH和氧代独立地取代；和

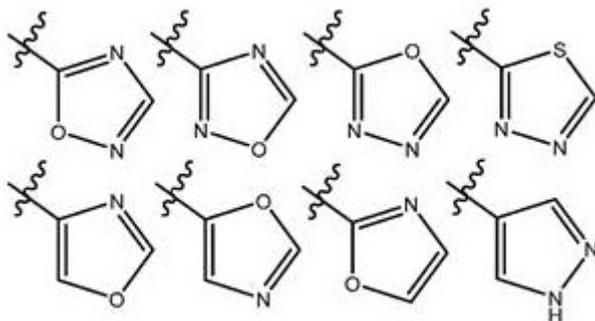
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如第一至第五实施方案中所提供。

[0019] 在本发明的第七个实施方案中，本发明的化合物具有下式：



或其药学上可接受的盐，其中：

A选自



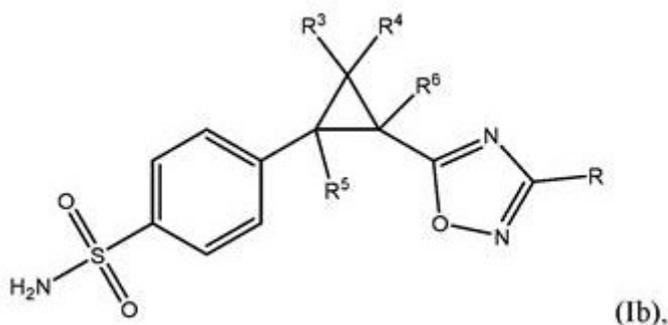
，其各自被1至2个独立地选自以下的R基团取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、苄

满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁唑基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基，其中所述烷基、苯基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代；

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是H或甲基；和

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如第一至第五实施方案中所提供。

[0020] 在本发明的第八个实施方案中，本发明的化合物具有下式：



或其药学上可接受的盐，其中：

R选自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁唑基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基，其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、O-苯基、咪唑基、吡嗪基、呋喃基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基，其中所述烷基、苯基、噁唑烷基、吡咯烷基和苯并噁唑基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代；

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地是H、F或甲基；和

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是H或甲基。

[0021] 本发明还涉及选自以下所举例说明的化合物的化合物或其药学上可接受的盐：

4-((1S,3S)-3-(3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)-苯磺酰胺；

4-((1S,3S)-3-(5-(2-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺；

4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-(2,3,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)苯磺酰胺；

4-((1R,2R)-2-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基)苯磺酰胺；

4-((1R,3R)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺；

4-((1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺；

胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(5-甲基-4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(4-甲基-5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙烷-2-基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-(2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基)苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(2-环己基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

氨基磺酸4-{反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基}苯酯；

4-[(1R,3R)-3-(4,5-二环丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基}-2-氟苯磺酰胺；

5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]环丙基}-3-苯基-1,2,4-噁二唑；

4-{反式-3-(5-环戊基异噁唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-{反式-2,2-二氯-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-{反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基}-3-甲基苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[3-[5-氯-2-(丙烷-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(3-环丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(3,3-二氟环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(环丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(四氢呋喃-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(四氢呋喃-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(1-苯基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[3-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-叔丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-{3-[5-氯-2-(丙烷-2-基氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-{3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-{3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-{3-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(3-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二氟-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-2,2-二氟-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(3-环丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(3-叔丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-[3-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[3-(3,3-二氟环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(3,3-二氟环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-[3-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(1-苯基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-[3-(2-环丙基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-[3-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(2,4-二氟苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-[3-(环丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(环丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[3-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-[3-(2-羟基环己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[3-(1-甲基环己基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二氟-3-[3-(2-氟丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-{反式-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺；

4-{反式-3-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,2-二氟环丙基}苯磺酰胺；

胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-{2-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基环丙基}苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-[(1R,3R)-3-[5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-[5-(2-环丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,3R)-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-环丙基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-(5-环戊基-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[2-氟-5-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(3-环丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(2,3,5-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(4-乙炔基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1R,2R)-2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苄基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(3-氯苯氧基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]

苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(2,5-二氟苯基)环丁基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[5-氯-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]甲基}-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(1,3-噁唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-环丙基-1H-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(1-环丙基哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[1-(吡嗪-2-基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲基)喹啉-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(四氢呋喃-2-基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-[5-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-3-{5-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-{2-[(2,2,2-三氟乙基)硫烷基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-{5-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}环丙基]苯磺酰胺；

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(4H-噁吩并[3,2-b]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-[1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-环戊基-1-氧代八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(螺[2.5]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(4-羟基环己基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(3-羟基环丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[5-(2-羟基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[5-(2-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-[5-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(4-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(4-环丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(4-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,3R)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[4-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[4-(2,5-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,3S)-3-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1R,2R)-2-(5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(5-环丙基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(4-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-[4-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-[4-(丙烷-2-基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(5-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(4-环戊基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(4-环戊基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3S)-3-(4-环己基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,2S)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-3-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-3-(5-乙氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(2-环戊基-1,3-噁唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1S,3S)-3-(2-环戊基-1,3-噁唑-4-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-3-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-3-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[5-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺;  
4-[(1R,2R)-2-(2-环戊基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二氟-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-[反式-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[2.4]庚-1-基]苯磺酰胺;  
4-{反式-2-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二氯-3-(3-环戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺;  
4-{反式-3-[5-(3-氟苯基)异噁唑-3-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-3-氟苯磺酰胺;  
4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-2-甲基苯磺酰胺;和  
4-[反式-2,2-二氯-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺。

[0022] 本发明的其它实施方案包括以下:

(a) 药物组合物,其包含式I的化合物和药学上可接受的载体。

[0023] (b) (a) 的药物组合物,还包含选自下组的第二治疗剂:乙酰胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏;NMDA受体拮抗剂如美金刚; $\beta$ -分泌酶抑制剂如verubecestat和AZD3293;M4 mAChR激动剂或PAMs;mGluR2拮抗剂或NAMs或PAMs;5-HT6拮抗剂如idalopirdine、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502和SYN-120;组胺H3受体拮抗剂如S38093;PDE4抑制剂如HT0712;PDE9抑制剂如BI40936;HDAC6抑制剂;抗精神病药;LRRK2抑制剂;MAO-B抑制剂;和左旋多巴。

[0024] (c) (b) 的药物组合物,其中第二治疗剂是选自下组的抗精神病药:氯氮平、奥氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平、氟哌啶醇、洛沙平、硫利达嗪、吗茛酮、替奥噻吨、氟奋乃静、美索达嗪、三氟拉嗪、氯丙嗪和奋乃静。

[0025] (d) 药物组合产品,其是(i)式I的化合物和(ii)选自下组的第二治疗剂:乙酰胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏;NMDA受体拮抗剂如美金刚; $\beta$ -分泌酶抑制剂如verubecestat和AZD3293;M4 mAChR激动剂或PAMs;mGluR2拮抗剂或NAMs或PAMs;5-HT6拮抗剂如idalopirdine、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502和SYN-120;组胺H3受体拮抗剂如S38093;PDE4抑制剂如HT0712;PDE9抑制剂如BI40936;HDAC6抑制剂;抗精神病药;LRRK2抑制剂;MAO-B抑制剂;和左旋多巴,其中式I的化合物和第二治疗剂各自以使得所述组合产品对于治疗与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损有效的量使用。

[0026] (e) (d) 的组合产品,其中第二治疗剂是选自下组的抗精神病药:氯氮平、奥氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平、氟哌啶醇、洛沙平、硫利达嗪、吗茛酮、替奥噻吨、氟奋乃静、美索达嗪、三氟拉嗪、氯丙嗪和奋乃静。

[0027] (f) 式I的化合物在制备用于在需要其的对象中调节 $\alpha 7$  nAChR活性的药物中的用途。

[0028] (g) 式I的化合物在制备用于在需要其的对象中治疗与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损的药物中的用途。

[0029] (h) 在需要其的对象中治疗与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损和/或减轻与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损的可能性或症状的严重程度的方法,其包含给对象施用有效量的式I的化合物。

[0030] (i) (h) 的方法,其中式I的化合物与有效量的至少一种选自下组的第二治疗剂组合施用:乙酰胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏;NMDA受体拮抗剂如美金刚; $\beta$ -分泌酶抑制剂如verubecestat和AZD3293;M4 mAChR激动剂或PAMs;mGluR2 拮抗剂或NAMs或PAMs;5-HT6 拮抗剂如idalopirdine、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502和SYN-120;组胺H3受体拮抗剂如S38093;PDE4抑制剂如HT0712;PDE9抑制剂如BI40936;HDAC6抑制剂;抗精神病药;LRRK2抑制剂;MAO-B抑制剂;和左旋多巴。

[0031] (j) (i) 的方法,其中第二治疗剂是选自下组的抗精神病药:氯氮平、奥氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平、氟哌啶醇、洛沙平、硫利达嗪、吗茛酮、替奥噻吨、氟奋乃静、美索达嗪、三氟拉嗪、氯丙嗪和奋乃静。

[0032] (k) 在需要其的对象中调节 $\alpha 7$  nAChR活性的方法,其包含给对象施用(a)、(b)或(c)的药物组合物或(d)或(e)的组合产品。

[0033] (l) 在需要其的对象中治疗与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损和/或减轻与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症相关的认知缺损的可能性或症状的严重程度的方法,其包含给对象施用(a)、(b)或(c)的药物组合物或(d)或(e)的组合产品。

[0034] 在上面提供的化合物和盐的实施方案中,应理解每个实施方案可以与一个或多个其它实施方案组合,只要这种组合提供稳定的化合物或盐并且与实施方案的描述一致即可。还应理解,作为上述(a)至(l)提供的组合物和方法的实施方案应理解为包括化合物和/或盐的所有实施方案,包括由实施方案的组合产生的这些实施方案。

[0035] 本发明另外的实施方案包括上文(a)至(l)中所述的药物组合物、组合产品、用途和方法,其中在其中所使用的本发明化合物是上述化合物的实施方案、方面、类别、子类或特征之一的化合物。在所有这些实施方案中,化合物可视情况任选地以药学上可接受的盐或水合物的形式使用。

[0036] 本发明还包括本发明的化合物,其(i)用于,(ii)作为用于以下方面的药物,或(iii)用于制备用于以下方面的药物:(a)预防或治疗与阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症相关的认知缺损和L-DOPA诱导的运动障碍或(b)治疗与阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症相关的认知缺损和L-DOPA诱导的运动障碍和/或降低与阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症相关的认知缺损和L-DOPA诱导的运动障碍的可能性或症状的严重程度或(c)用于药物。在这些用途中,本发明的化合物可以任选地与一种或多种选自以下的第二治疗剂组合使用:乙酰胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏;NMDA受体拮抗剂如美金刚; $\beta$ -分泌酶抑制剂如verubecestat和AZD3293;M4 mAChR激动剂或PAMs;mGluR2 拮抗剂或NAMs或PAMs;5-HT6 拮抗剂如idalopirdine、RVT-101、AVN-101、AVN322、SUVN-502和SYN-120;组胺H3受体拮抗剂如S38093;PDE4抑制剂如HT0712;PDE9抑制剂如BI40936;HDAC6抑制剂;抗精神病药;LRRK2抑制剂;MAO-B抑制剂;和左旋多巴。

[0037] 化学名称、通用名称和化学结构可以互换使用以描述相同的结构。如果同时使用化学结构和化学名称来提及化学化合物,并且在结构和名称之间存在歧义,则该结构被理解为占优势。

[0038] 如本文所用,关于本发明的化合物,术语“施用”及其变体(例如,“施用”化合物)是指将化合物提供给需要治疗的个体。当本发明化合物与一种或多种其它活性剂(例如,胆碱

酯酶抑制剂如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏)组合提供时,“施用”及其变体各自被理解为包括同时和顺序提供化合物或盐和其它药剂。

[0039] 如本文所用,术语“5-元杂芳基环”是指稳定的不饱和5-元环,其含有1至4个选自O、N和S的杂原子。该定义的范围内的5元杂芳基环包括但不限于:呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和三唑基。

[0040] 术语“烷氧基”是指“烷基-O-”基团。烷氧基可以如指示的那样被取代。

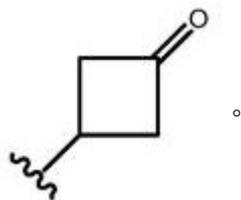
[0041] 术语“烷基”是指其一个氢原子被键代替的脂族烃基。烷基可以是直链或支链的并含有1至12个碳原子。在不同的实施方案中,烷基含有1至6个碳原子[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基]或1至4个碳原子[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基]或1至3个碳原子[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基]。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、异戊基、正己基、异己基和新己基。在一个实施方案中,烷基是直链的。在另一个实施方案中,烷基是支链的。

[0042] 术语“芳基”(或“芳基环系统”)是指任何单环-和多环-碳环系统,其中多环系统中的各个碳环通过单键彼此稠合或连接,并且其中至少一个环是芳族的。合适的芳基包括苯基、茛满基、萘基、四氢萘基和联苯。在适当的情况下,芳基环系统可包括特定环原子所连接的变量的指示。除非另有说明,否则芳环系统的取代基可以连接到任何环原子上,条件是这种连接导致形成稳定的环系统。

[0043] 术语“组合物”旨在涵盖包含特定成分的产品,以及由组合特定成分所产生的任何产品。

[0044] 术语“化合物”旨在涵盖所有形式的通式I所描述的化学试剂。这些化学试剂可以以不同的形式存在,例如水合物、溶剂合物和多晶型物。

[0045] 本文所用的术语“环烷基”是指包含3至10个环碳原子的非芳族单环-或多环系统。在一个实施方案中,环烷基含有5至10个环碳原子。在另一个实施方案中,环烷基含有3至7个环原子。在另一个实施方案中,环烷基含有3至6个环原子[(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基]。在另一个实施方案中,环烷基含有5至7个环原子。在另一个实施方案中,环烷基含有5至6个环原子。术语“环烷基”还包括如上定义中环烷基,其与芳基(例如苯)或杂芳基环稠合。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基的非限制性实例包括1-十氢萘基、降冰片基、双环[3.1.0]己基和金刚烷基。术语“3至7元环烷基”是指具有3至7个环碳原子的环烷基。环烷基的环碳原子可以官能化为羰基。这种环烷基(在本文中也称为“环烷酰基”)的说明性实例包括但不限于环丁酰基:



[0046] 如本文所用的术语“有效量”是指研究人员、兽医、医生或其它临床医生所寻求的在组织、系统、动物或人体中引发生物学或医学应答的活性化合物或药剂的量。在一个实施方案中,有效量是用于减轻所治疗的疾病或病症的一种或多种症状的“治疗有效量”。在另一个实施方案中,有效量是用于降低疾病或病症的一种或多种症状的严重性或可能性的

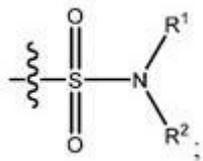


可能性。

[0054] 如本文所用,术语“对象”(在本文中可替代地称为“患者”)是指动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0055] 术语“取代的”是指在指定原子上的一個或多个氢被选自指定的基团所代替,条件是不超过现有条件下指定原子的正常化合价,并且该取代产生稳定的化合物。除非有相反的确切说明,否则允许在任何原子上被所命名的取代基取代,条件是这种取代是化学上允许的,并产生稳定的化合物。只有当这种组合产生稳定的化合物时,取代基和/或变量的组合才是允许的。“稳定的”化合物是可以制备和分离的化合物,并且其结构和性质保持或可以被引起在足以允许将化合物用于本文所述目的(例如,治疗性或预防性施用给对象)的一段时间内保持基本不变。

[0056] 在式I的另一个实施方案中,X是



其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>是H。

[0057] 在式I的另一个实施方案中,Y选自1至4个取代基,各自独立地选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、卤素和OH,其中所述烷基任选被一个或多个卤素或OH取代。

[0058] 在式I的另一个实施方案中,Y选自1至4个取代基,其中2个取代基是H并且其它取代基独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、卤素和OH,其中所述烷基任选被一个或多个卤素或OH取代。

[0059] 在式I的另一个实施方案中,Y选自1至4个取代基,其中3个取代基是H并且其它取代基是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或卤素。

[0060] 在式I的另一个实施方案中,Y选自1至4个取代基,其中3个取代基是H并且其它取代基选自甲基或氟。

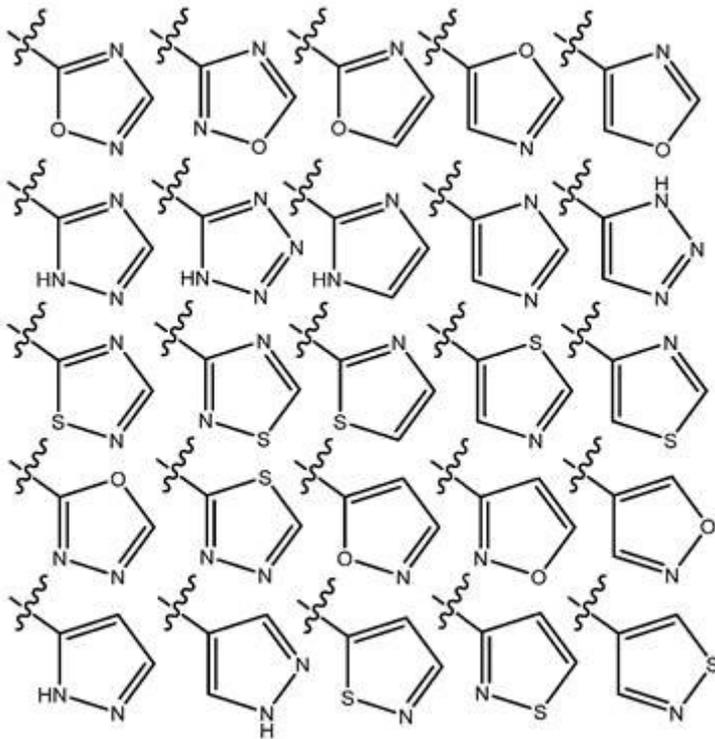
[0061] 在式I的另一个实施方案中,Y是H。

[0062] 在式I的另一个实施方案中,A是5元杂芳基环,其被1至3个各自独立地选自以下的R基团取代:烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基和苯基,其中所述烷基和苯基任选被一个或多个卤素、CF<sub>3</sub>、OH和氧代独立地取代。

[0063] 在式I的另一个实施方案中,A是选自以下的5元杂芳基环







其各自被1个选自以下的R基团取代:CN、烷氧基、卤素、氨基烷基、羟基烷基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代。

[0066] 在式I或Ia的另一个实施方案中,A是选自以下的5元杂芳基环:吡唑、噁二唑、三唑、异噁唑、噁唑、噁二唑和噻唑,其各自被1至3个独立地选自以下的R基团取代:CN、烷氧基、卤素、氨基烷基、羟基烷基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其中所述烷氧基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代。

[0067] 在式I或Ia的另一个实施方案中,A是选自以下的5元杂芳基环:吡唑、噁二唑、三唑、异噁唑、噁唑、噁二唑和噻唑,其各自被1至2个独立地选自以下的R基团取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁唑基、环戊二烯并吡咯基(cyclopentalpyrrolyl)、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基,其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基、苯基、O-苯基、杂芳基和杂环基,其中所述烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代。

[0068] 在式I或Ia的另一个实施方案中,A是选自以下的5元杂芳基环:吡唑、噁二唑、三

唑、异噁唑、噁唑、噁二唑和噻唑,其各自被1个选自以下的R基团取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基,其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、苯基、O-苯基、杂芳基和杂环基,其中所述烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代。

[0069] 在式I或Ia的另一个实施方案中,A是选自以下的5元杂芳基环:吡唑、噻二唑、三唑、异噁唑、噁唑、噁二唑和噻唑,其各自被1至2个独立地选自以下的R基团取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基,其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、苯基和O-苯基。

[0070] 在式I或Ia的另一个实施方案中,A是选自以下的5元杂芳基环:吡唑、噻二唑、三唑、异噁唑、噁唑、噁二唑和噻唑,其各自被1个选自以下的R基团取代:(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基,其中各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、苯基和O-苯基。

[0071] 在式I或Ia的另一个实施方案中,A是选自以下的5元杂芳基环:呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和三唑基。

[0072] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中,当R基团是芳基、杂芳基和杂环基时,所述芳基、杂芳基和杂环基独立地选自苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基,各自任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基取代,其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代。

[0073] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中,当R基团是芳基、杂芳基和杂环基时,所述芳基、杂芳基和杂环基独立地选自苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基,各自任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基和C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基取代。

[0074] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中,当R基团是芳基、杂芳基和杂环基时,所述芳基、杂芳基和杂环基独立地选自苯基、茛满基、哌啶基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、苯并噁嗪

基、环戊二烯并吡咯基、噻吩并吡咯基、噻唑基、咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基和苯并噻唑基，各自任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代。

[0075] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R基团独立地选自烷基、环烷基和苯基，所述烷基、环烷基或苯基任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基取代，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个或多个F、Cl、CF<sub>3</sub>和氧代独立地取代。

[0076] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R基团独立地选自烷基、环烷基和苯基，所述烷基、环烷基或苯基任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基和C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基取代。

[0077] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R基团独立地选自烷基、环烷基和苯基，所述烷基、环烷基或苯基任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代。

[0078] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R基团任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、C=O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基和C=O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基取代。

[0079] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R基团任选被一个或多个F、Cl、Br、OH、氧代、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代。

[0080] 在式I的另一个实施方案中，R<sup>1</sup>是H或甲基。

[0081] 在式I的另一个实施方案中，R<sup>2</sup>是H或甲基。

[0082] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>3</sup>是H、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，R<sup>4</sup>是H、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>任选地可以结合在一起以形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环。

[0083] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>3</sup>是H、F或甲基。

[0084] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>4</sup>是H、F或甲基。

[0085] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>任选地可以结合在一起以形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环，其中所述环可以任选被独立地选自OH、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的一个或多个取代基取代。

[0086] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>任选地可以结合在一起以形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环。

[0087] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>5</sup>是H或甲基。

[0088] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>5</sup>是H。

[0089] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>6</sup>是H或甲基。

[0090] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>6</sup>是H。

[0091] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>7</sup>是H或甲基。

[0092] 在式I、Ia或Ib的另一个实施方案中，R<sup>8</sup>是H或甲基。

[0093] 在式I的另一个实施方案中，R<sup>a</sup>是H或甲基。

[0094] 在式I的另一个实施方案中，R<sup>a</sup>是H。

[0095] 在式I的化合物中,原子可以表现出它们的天然同位素丰度,或者一个或多个原子可以人工富集特定同位素,其具有相同原子序数,但原子质量或质量数不同于主要存在于自然界中的原子质量或质量数。本发明旨在包括式I的化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(<sup>1</sup>H)和氘(<sup>2</sup>H或D)。氕是自然界中发现的主要氢同位素。富集氘可以提供某些治疗优势,例如增加体内半衰期或减少剂量需求,或者可以提供可用作生物样品表征标准的化合物。式I内的同位素富集的化合物可以在没有过量的实验情况下通过本领域技术人员熟知的常规技术或通过类似于本文方案和实施例中描述的那些的方法,使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体制备。

[0096] 除非有相反的明确说明,否则本文引用的所有范围都是包括在内的。例如,描述为含有“1至3个杂原子”的杂芳基环是指该环可含有1、2或3个杂原子。还应理解,本文引用的任何范围在其范围内包括该范围内的所有子范围。杂原子N和S的氧化形式也包括在本发明的范围内。

[0097] 本领域技术人员理解,有机分子中的碳原子通常可被硅原子代替,以得到类似的稳定化合物。例如,在烷氧基、烷基、环烷基、杂芳基、杂环基和羟基烷基中的碳原子通常可以被硅原子代替,以提供稳定的化合物。所有这些化合物都在本发明的范围内。

[0098] 当任何变量(例如,R)在任何组分或式I中或在描绘和描述本发明化合物的任何其它式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义与其在每次其它出现时的定义无关。此外,只有当这种组合产生稳定的化合物时,取代基和/或变量的组合才是允许的。

[0099] 某些本发明化合物可具有不对称中心,并且可以作为立体异构体的混合物,或作为单独的非对映异构体或对映异构体存在。这些化合物的所有异构形式,无论是分离的还是混合的,都在本发明的范围内。

[0100] 某些本发明化合物可以作为互变异构体存在。出于本发明的目的,对式I的化合物的提及是指对该化合物本身,或其任何一种互变异构体本身,或两种或更多种互变异构体的混合物的提及。

[0101] 本发明化合物可以具有用于预防、治疗或改善阿尔茨海默病的效用。该化合物还可用于预防、治疗或改善由 $\alpha 7$  nAChR介导的其它疾病,如精神分裂症、睡眠障碍、帕金森病、自闭症、微缺失综合征、炎症性疾病、疼痛障碍(包括急性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛)和认知障碍(包括轻度认知缺损)。本发明化合物可以预防、治疗或改善的其它病症包括肺动脉高压、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、尿失禁、青光眼、21-三体(唐氏综合症)、脑淀粉样血管病、退行性痴呆、伴有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血(HCHWA-D)、克雅二氏病、朊病毒毒性障碍、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、头部创伤、中风、胰腺炎、包涵体肌炎、其它外周淀粉样变性、糖尿病、肾病、癌症和动脉粥样硬化。

[0102] 在优选的实施方案中,本发明的化合物可用于预防、治疗或改善阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症、疼痛障碍和睡眠障碍。例如,该化合物可用于预防阿尔茨海默型痴呆,以及用于治疗阿尔茨海默型的早期、中期或晚期痴呆。

[0103] 本发明化合物可能对其有用的潜在精神分裂症病症或障碍包括一种或多种下列病症或疾病:精神分裂症或精神病,包括精神分裂症(偏执、紊乱、紧张性或未分化)、精神分裂样障碍、分裂情感障碍、妄想症、短暂精神障碍、感应性精神障碍、由于一般医学状况引起的精神障碍和物质诱导或药物诱导的(苯环利定、氯胺酮和其它解离麻醉剂、安非他明和其

它精神兴奋剂和可卡因)精神病性精神障碍、与情感障碍有关的精神病、短暂的反反应性精神病、分裂情感性精神病、“精神分裂症谱系”障碍如精神分裂症样或精神分裂型人格障碍或精神病相关的疾病(如重性抑郁症、躁狂抑郁症(双相)障碍、阿尔茨海默病和创伤后应激综合征),包括精神分裂症和其它精神病的阳性和阴性症状;认知障碍,包括痴呆(与阿尔茨海默病、缺血、多发梗塞性痴呆、创伤、血管问题或中风、HIV疾病、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克雅二氏病、围产期缺氧、其它一般医学病症或物质滥用有关);谵妄、遗忘症或年龄相关的认知能力下降。

[0104] 因此,在另一个具体实施方案中,本发明提供了用于预防、治疗或改善精神分裂症或精神病的方法,包含向需要其的患者施用有效量的本发明的化合物。目前,第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, 美国精神病学协会, 华盛顿特区)的文本修订提供了一种诊断工具,其包括偏执、紊乱、紧张性或未分化的精神分裂症和物质诱导的精神障碍。如本文所用,术语“精神分裂症或精神病”包括如DSM-IV-TR中所述的那些精神障碍的治疗。本领域技术人员将认识到存在用于精神障碍的替代命名法、疾病学和分类系统,并且这些系统随着医学和科学进步而发展。因此,术语“精神分裂症或精神病”旨在包括在其它诊断来源中描述的类似障碍。

[0105] 本发明的化合物可能对其有用的潜在睡眠病症或障碍包括增强睡眠质量;改善睡眠质量;增加睡眠维持;增加从对象睡觉的时间除以对象试图睡觉的时间计算的值;减少睡眠潜伏期或始发(入睡所需的时间);减少入睡困难;增加睡眠连续性;减少睡眠期间的觉醒次数;减少夜间觉醒;减少最初睡眠始发后醒来所花的时间;增加睡眠总量;减少睡眠的片段;改变REM睡眠发作的时间、频率或持续时间;改变慢波(即第3或第4阶段)睡眠发作的时间、频率或持续时间;增加第二阶段睡眠的数量和百分比;促进慢波睡眠;在睡眠期间增强 EEG- $\delta$ 活性;增加白天警觉性;减少白天嗜睡;治疗或减少过度白天嗜睡;失眠;睡眠过多;发作性睡病;中断的睡眠;睡眠呼吸暂停;觉醒;夜间肌阵挛;REM睡眠中断;时差;轮班工人的睡眠障碍;睡眠异常;夜惊症;与抑郁有关的失眠症;情感/情绪障碍;以及睡行症和遗尿症;和伴随衰老的睡眠障碍;阿尔茨海默氏日落综合症(Alzheimer's sundowning);与昼夜节律相关的病症以及与跨时区旅行和轮班工作时间表相关的精神和身体障碍;由导致作为副作用的REM睡眠减少的药物引起的病症;与睡眠期间的呼吸紊乱有关的表现为非恢复性睡眠和肌肉疼痛或睡眠呼吸暂停的综合征;和睡眠质量下降导致的病症。

[0106] 本发明的化合物可能对其有用的疼痛障碍包括神经性疼痛(例如带状疱疹后神经痛、神经损伤、“痛(dynias)”如外阴痛、幻肢痛、根性撕脱、疼痛性糖尿病性神经病、疼痛性创伤性单神经病、疼痛性多发性神经病);中枢性疼痛综合征(可能由神经系统的任何水平的实际上的任何病变引起);术后疼痛综合征(如乳房切除术后综合征、开胸术后综合征、残肢痛);骨与关节疼痛(骨关节炎);重复性运动疼痛;牙痛;癌痛;肌盘膜痛(肌肉损伤、纤维肌痛);围手术期疼痛(普通外科、妇产科);慢性疼痛;痛经(dysmenorrhea)和与心绞痛相关的疼痛,以及不同来源的炎性疼痛(例如骨关节炎、类风湿性关节炎、风湿性疾病、肌腱滑膜炎和痛风);头痛;偏头痛和丛集性头痛;原发性痛觉过敏;继发性痛觉过敏;原发性异常性疼痛;继发性异常性疼痛;或中枢致敏引起的其它疼痛。

[0107] 本发明的化合物可能对其有用的具有强炎性组分的潜在病症或障碍包括一种或多种下列病症或疾病:糖尿病(糖尿病中的全身性炎症,其特征在于血细胞因子如 IL-6和

TNF $\alpha$ 的增加,这可能导致胰岛素抵抗);哮喘;关节炎;囊性纤维化;败血症;溃疡性结肠炎;炎性肠病;动脉粥样硬化;与神经变性疾病相关的神经炎症(例如阿尔茨海默病、帕金森病、克雅二氏病、额颞叶痴呆、皮质基底节变性、皮克病、进行性核上性麻痹、创伤性脑损伤、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症)。

[0108] 本发明的化合物还可用于治疗或预防或改善运动障碍和预防(protect against)帕金森病中的黑质纹状体神经元中的神经变性。此外,本发明的化合物可用于降低对疼痛的阿片类药物治疗的耐受性和/或依赖性,以及用于治疗例如酒精、阿片类药物和可卡因的戒断综合征。

[0109] 本发明的化合物可以以药学上可接受的盐的形式施用。术语“药学上可接受的盐”是指具有母体化合物的有效性并且在生物学上或其它方面不是不合需要的盐(例如既不是毒性也不对其接受者有害)。合适的盐包括酸加成盐,其可以例如通过将本发明的化合物的溶液与药学上可接受的酸如盐酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或苯甲酸的溶液混合而形成。许多本发明的化合物带有酸性基团,在这种情况下,其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)和用合适的有机配位体形成的盐如季铵盐。此外,在存在酸(-COOH)或醇基的情况下,可以使用药学上可接受的酯来改变化合物的溶解度或水解特性。

[0110] 示例性的酸加成盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐(“甲磺酸盐”)、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯磺酸盐)等。另外,通常认为适合于由碱性药物化合物形成药学上有用的盐的酸例如由P. Stahl等人, Camille G. (编) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH;S. Berge等人, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1):1-19;P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33:201-217;Anderson等人, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York;和The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C.在其网站上)讨论。

[0111] 示例性的碱性盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐、锂盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐、与有机碱(如有机胺)如二环己胺、叔丁胺、胆碱形成的盐和与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等形成的盐等。碱性含氮基团可以用试剂诸如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲基酯、硫酸二乙基酯和硫酸二丁基酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基和硬脂酰基(stearyl)的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基的溴化物)等进行季铵化。

[0112] 为了预防、治疗或改善阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症中的认知缺损、L-DOPA诱导的运动障碍和炎症的目的,可以通过产生活性剂与药剂的作用部位的接触的任何方式施用本发明的化合物(任选地以盐的形式)。它们可以通过一种或多种可用于与药物联合使用的常规手段施用,无论是作为单独的治疗剂或以治疗剂的组合。它们可以单独施用,但通常与基于所选的施用途径和标准药学实践选择的药物载体一起施用。本发明的化合物可以,例如,通过以下一种或多种施用:口服、肠胃外(包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨

内注射或输注技术)、通过吸入(例如以喷雾形式)、或者直肠、以含有有效量的化合物和常规的无毒的药学上可接受的载体、辅剂和媒介物的单位剂量的药物组合物的形式。适于口服施用的液体制剂(例如悬浮液、糖浆、酏剂等)可根据本领域已知的技术制备,并可使用任何常用的介质如水、二醇、油、醇等。适于口服施用的固体制剂(例如粉末、丸剂、胶囊和片剂)可根据本领域已知的技术制备并可使用这些固体赋形剂如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。肠胃外组合物可根据本领域已知的技术制备并且通常使用无菌水(作为载体)和任选的其它成分如溶解助剂。可根据本领域已知的方法制备可注射溶液,其中载体包含盐溶液、葡萄糖溶液或含有盐水和葡萄糖的混合物的溶液。适用于制备本发明的药物组合物的方法和适用于所述组合物中的成分的进一步描述提供在Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990)中。

[0113] 本发明的化合物可以单剂量或以分份剂量以0.001至1000mg/kg哺乳动物(例如人)体重/天的剂量范围口服施用。一个剂量范围是以单剂量或分份剂量口服0.01至500mg/kg体重/天。另一剂量范围是以单剂量或分份剂量口服0.1至100mg/kg体重/天。对于口服施用,组合物可以以含有1.0至500mg活性成分,特别是1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400和500 mg活性成分(用于对待治疗患者的剂量进行根据症状的调整)的片剂或胶囊的形式提供。任何特定患者的具体剂量水平和剂量频率可以变化,并且将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性,该化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用方式和时间、排泄率、药物组合和特定病症的严重程度。

[0114] 如上所述,本发明还涉及用本发明的化合物与一种或多种治疗剂的组合和包含本发明的化合物和一种或多种治疗剂的药物组合物预防、治疗或改善阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症中的认知缺损、L-DOPA诱导的运动障碍和炎症的方法,所述一种或多种治疗剂选自抗阿尔茨海默病药剂,例如 $\beta$ -分泌酶抑制剂;M1 mAChR激动剂或PAMs;M4 mAChR激动剂或PAMs;mGluR2 拮抗剂或NAMs或PAMs;ADAM 10配体或活化剂; $\gamma$ -分泌酶抑制剂如LY450139和TAK 070; $\gamma$ -分泌酶调节剂; $\tau$ 磷酸化抑制剂;甘氨酸转运抑制剂;LXR  $\beta$ 激动剂;ApoE4构象调节剂;NR2B 拮抗剂;雄激素受体调节剂;AB寡聚体形成阻断剂;5-HT4激动剂如PRX-03140;5-HT6 拮抗剂,如GSK 742467、SGS-518、FK-962、SL-65.0155、SRA-333和扎利罗登;5-HT1a拮抗剂,如lecozotan;p25/CDK5抑制剂;NK1/NK3受体拮抗剂;COX-2抑制剂;LRRK2抑制剂;HMG-CoA还原酶抑制剂;NSAIDs,包括布洛芬;维生素E;抗淀粉样蛋白抗体(包括抗淀粉样蛋白人源化单克隆抗体),如巴匹珠单抗、ACC001、CAD106、AZD3102、H12A11V1;抗炎化合物如(R)-氟比洛芬、硝基氟比洛芬、ND-1251、VP-025、HT-0712和EHT-202;PPAR  $\gamma$ 激动剂,如吡格列酮和罗格列酮;CB-1受体拮抗剂或CB-1受体反相激动剂,如AVE1625;抗生素如多西环素和利福平;N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,如美金刚、奈拉美生和EVT101;胆碱酯酶抑制剂如加兰他敏、里斯的明、多奈哌齐、他克林、毒扁豆酚碱、拉多替吉和ABT-089;生长激素促分泌素如伊布莫仑、甲磺酸伊布莫仑和卡普瑞林;组胺H3受体拮抗剂如ABT-834、ABT 829、GSK 189254和CEP16795;AMPA激动剂或AMPA调节剂,如CX-717、LY 451395、LY404187和S-18986;PDE IV抑制剂,包括MEM1414、HT0712和AVE8112;GABAA反相激动剂;GSK3 $\beta$ 抑制剂,包括AZD1080、SAR502250和CEP16805;神经元烟碱激动剂;选择性M1激动剂;HDAC抑制剂;和微管亲和力调节激酶(MARK)配体;或影响受体或酶,增加本发明的化

合物的效力、安全性、方便性或减少不希望的副作用或毒性的其它药物。

[0115] 本发明的化合物的组合产品的实例包括与用于治疗精神分裂症的药剂的组合产品、例如与镇静剂、安眠药、抗焦虑剂、抗精神病药、抗焦虑药、环吡咯酮类、咪唑并吡啶类、吡唑并嘧啶类、弱安定剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪黑激素能药、苯二氮卓类、巴比妥酸盐类、5-HT<sub>2</sub>拮抗剂等的组合产品，例如：阿地唑仑、阿洛巴比妥、阿洛咪酮、阿普唑仑、氨磺必利、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、阿立哌唑、苯他西泮、苯佐他明、溴替唑仑、安非他酮、busprione、仲丁比妥、布他比妥、卡普脉、卡波氯醛、氯喹甜菜碱、水合氯醛、氯米帕明、氯硝西泮、氯哌喹酮、氯拉卓酸、氯氮卓、氯乙双酯、氯丙嗪、氯氮平、环丙西泮、地昔帕明、地克拉莫、地西泮、氯醛比林、双丙戊酸钠、苯海拉明、多塞平、艾司唑仑、乙氯维诺、依托咪酯、非诺班、氟硝西泮、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟西泮、氟伏沙明、氟西汀、膦西泮、格鲁米特、哈拉西泮、氟哌啶醇、羟嗪、丙咪嗪、锂、劳拉西泮、氯甲西泮、马普替林、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯比妥、甲丙氨酯、甲喹酮、咪达氟、咪达唑仑、奈法唑酮、尼索氨酯、硝西泮、去甲替林、奥氮平、奥沙西泮、三聚乙醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西泮、异丙嗪、丙泊酚、普罗替林、夸西泮、喹硫平、瑞氯西泮、利培酮、咯来米特、司可巴比妥、舍曲林、suproelone、替马西泮、硫利达嗪、替奥噻吨、曲卡唑酯、tranylcypramine、曲唑酮、三唑仑、曲匹泮、三甲氧苯醋酰胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美托嗪、曲米帕明、乌达西泮、文拉法辛、扎来普隆、齐拉西酮、唑拉西泮、唑吡坦及其盐，及其组合等，或者主题化合物可以与物理方法（例如光疗法或电刺激）的使用一起施用。

[0116] 在另一个实施方案中，本发明的化合物可以与左旋多巴（有或没有选择性脑外脱羧酶抑制剂，例如卡比多巴或苄丝肼）、抗胆碱能药如比哌立登（任选作为其盐酸盐或乳酸盐）和苯海索（benzhexol）盐酸盐；COMT抑制剂如恩他卡朋、MAO-B抑制剂、抗氧化剂、A<sub>2a</sub>腺苷受体拮抗剂、胆碱能激动剂、NMDA受体拮抗剂、5-羟色胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂如阿仑替莫、溴隐亭、非诺多泮、麦角乙脲、那高利特、培高利特和普拉克索组合使用。应当理解，多巴胺激动剂可以是药学上可接受的盐的形式，例如，氢溴酸阿仑替莫、甲磺酸溴隐亭、甲磺酸非诺多泮、盐酸那高利特和甲磺酸培高利特。

[0117] 在另一个实施方案中，本发明的化合物可以与来自吩噻嗪、噻吨、杂环的二苯并氮杂草、丁酰苯、二苯基丁基哌啶和吲哚酮类精神安定剂的化合物组合使用。吩噻嗪类的合适实例包括氯丙嗪、美索达嗪、硫利达嗪、醋奋乃静、氟奋乃静、奋乃静和三氟拉嗪。噻吨类的合适实例包括氯普噻吨和替奥噻吨。二苯并氮杂草的实例是氯氮平。丁酰苯的实例是氟哌啶醇。二苯基丁基哌啶的一个实例是匹莫齐特。吲哚酮的一个实例是molindolone。其它精神安定剂包括洛沙平、舒必利和利培酮。应当理解，当与本发明化合物组合使用时，精神安定剂可以是药学上可接受的盐的形式，例如，盐酸氯丙嗪、苯磺酸美索达嗪、盐酸硫利达嗪、马来酸醋奋乃静、盐酸氟奋乃静、flurphenazine enathate、癸酸氟奋乃静、盐酸三氟拉嗪、盐酸替奥噻吨、癸酸氟哌啶醇、琥珀酸洛沙平和盐酸吗茛酮。奋乃静、氯普噻吨、氯氮平、氟哌啶醇、匹莫齐特和利培酮通常以非盐形式使用。因此，本发明的化合物可与醋奋乃静、阿仑替莫、阿立哌唑、氨磺必利、苯海索、溴隐亭、比哌立登、氯丙嗪、氯普噻吨、氯氮平、地西泮、非诺多泮、氟奋乃静、氟哌啶醇、左旋多巴、左旋多巴与苄丝肼、左旋多巴与卡比多巴、利舒脉、洛沙平、美索达嗪、molindolone、那高利特、奥氮平、培高利特、奋乃静、匹莫齐特、普拉克索、喹硫平、利培酮、舒必利、丁苯那嗪、frihexyphenidyl、硫利达嗪、替奥噻吨、三氟拉

嗪或齐拉西酮组合使用。

[0118] 本发明的化合物的组合产品的实例包括与用于治疗疼痛的药剂的组合产品,所述药剂例如非甾体抗炎药如阿司匹林、双氯芬酸、duflunisal、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、萘普生、奥沙普秦、吡罗昔康、舒林酸和托美汀;COX-2抑制剂如塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、406381和644784;CB-2激动剂如842166和SAB378;VR-1拮抗剂如AMG517、705498、782443、PAC20030、V114380和A425619;缓激肽B1受体拮抗剂如SSR240612和NVPSAA164;钠通道阻滞剂和拮抗剂如VX409和SPI860;一氧化氮合酶(NOS)抑制剂(包括iNOS和nNOS抑制剂)如SD6010和274150;甘氨酸位点拮抗剂,包括拉考沙胺;神经元烟碱激动剂如ABT 894;NMDA拮抗剂如AZD4282;钾通道开放剂;AMPA/红藻氨酸受体拮抗剂;钙通道阻滞剂如齐考诺肽和NMED160;GABA-A受体IO调节剂(例如GABA-A受体激动剂);基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂;溶栓剂;阿片类镇痛药如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡烷、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、丙氧芬;中性粒细胞抑制因子(NIF);普拉克索、罗匹尼罗;抗胆碱能药物;金刚烷胺;单胺氧化酶B15(“MAO-B”)抑制剂;5-HT受体激动剂或拮抗剂;mGlu5拮抗剂如AZD9272; $\alpha$ 激动剂如AGN XX/YY;神经元烟碱激动剂如ABT894;NMDA受体激动剂或拮抗剂如AZD4282;NK1拮抗剂;选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(“SSRI”)和/或选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(“SSNRI”)如度洛西汀;三环类抗抑郁药、去甲肾上腺素调节剂;锂;丙戊酸盐;加巴喷丁;普瑞巴林;利扎曲普坦;佐米曲普坦;那拉曲坦和舒马普坦。

[0119] 本发明的化合物可以与用于增强睡眠质量和预防和治疗睡眠障碍和睡眠紊乱的化合物组合施用,所述化合物包括例如镇静剂、安眠药、抗焦虑剂、抗精神病药、抗焦虑药、抗组胺药、苯二氮卓类、巴比妥酸盐类、环吡咯酮类、食欲素拮抗剂、 $\alpha$ -1拮抗剂、GABA激动剂、5-HT2拮抗剂,包括5-HT2A拮抗剂和5-HT2A/2C拮抗剂、组胺拮抗剂,包括组胺H3拮抗剂、组胺H3反向激动剂、咪唑并吡啶类、弱安定剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪黑激素能药、其它食欲素拮抗剂、食欲素激动剂、前动力蛋白激动剂和拮抗剂、吡唑并嘧啶类、T-型钙通道拮抗剂、三唑并吡啶类等,例如:阿地唑仑、阿洛巴比妥、阿洛咪酮、阿普唑仑、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、阿莫非尼、APD-125、苯他西洋、苯佐他明、溴替唑仑、安非他酮、丁螺环酮、仲丁巴比妥、布他比妥、卡普瑞林、卡普脲、卡波氯醛、氯醛甜菜碱、水合氯醛、氯氮卓、氯米帕明、氯硝西洋、氯哌啶酮、氯拉卓酸、氯乙双酯、氯氮平、氯硝西洋、环丙西洋、地昔帕明、地克拉莫、地西洋、氯醛比林、双丙戊酸钠、苯海拉明、多塞平、EMD-281014、依利色林、艾司唑仑、右佐匹克隆、氯乙基戊烯炔醇、依托咪酯、非诺班、氟硝西洋、氟西洋、氟伏沙明、氟西汀、膦西洋、加波沙多、格鲁米特、哈拉西洋、羟嗪、伊布莫仑、丙米嗪、英地普隆、锂、劳拉西洋、氯甲西洋、LY-156735、马普替林、MDL-100907、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯比妥、甲丙氨酯、甲喹酮、甲乙哌酮、咪达氟、咪达唑仑、莫达非尼、奈法唑酮、NGD-2-73、奈法唑酮、硝西洋、去甲替林、奥沙西洋、三聚乙醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西洋、异丙嗪、丙泊酚、普罗替林、夸西洋、雷美替安、瑞氯西洋、咯来米特、司可巴比妥、舍曲林、舒普罗酮、TAK-375、替马西洋、疏利达嗪、噻加宾、曲卡唑酯、tranylcypromaine、曲唑酮、三唑仑、曲匹西洋、三甲氧苯醋酰胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美托嗪、曲米帕明、乌达西洋、文拉法辛、扎来普隆、唑拉西洋、佐匹克隆、唑吡坦及其盐,及其组合等,或者本发明的化合物可以与物理方法如光疗法或电刺激组合施用。

[0120] 本发明的化合物可用于单独或与NMDA受体拮抗剂如美金刚组合或与乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)如多奈哌齐组合治疗中度至重度阿尔茨海默型痴呆。

[0121] 本发明的化合物可单独或与加兰他敏、利斯的明或多奈哌齐组合用于治疗轻度至中度阿尔茨海默型痴呆。

[0122] 本发明的化合物可单独或与利斯的明组合用于治疗与帕金森病相关的痴呆。

[0123] 本发明的化合物可单独或与卡比多巴和左旋多巴组合用于治疗晚期帕金森病患者的运动波动。

[0124] 当向患者施用本发明的组合疗法时,组合产品中的治疗剂或包含治疗剂的一种或多种药物组合物可以以任何顺序施用,诸如例如相继、并行、一起、同时等。这种组合疗法中各种活性成分的量可以是不同的量(不同的剂量)或相同的量(相同的剂量)。本发明的化合物和另外的治疗剂可以以单一剂量单位(例如胶囊、片剂等)以固定量(剂量)存在。

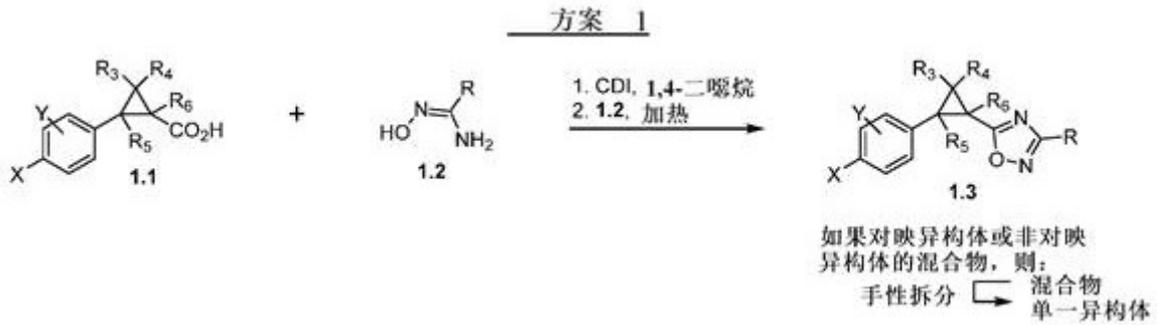
[0125] 可以使用本领域已知的测定法测试本发明的化合物的 $\alpha 7$  nAChR正变构调节剂(PAM)活性。本文所述的 $\alpha 7$  nAChR PAMs在如实施例中所所述的自动膜片钳电生理学功能测定中具有活性。使用IonFlux HT在全细胞群体膜片配置中进行测定。见Golden等人Assay Drug Dev. Technol. (2011) 9:608-619。评估化合物在存在和不存在天然 $\alpha 7$ 激动剂乙酰胆碱的情况下调节在HEK细胞系中稳定表达的人 $\alpha 7$  nAChR的功能的能力。通过在不同浓度下进行一系列这样的测量,确定了 $\alpha 7$  nAChR PAMs的有效浓度(EC<sub>50</sub>)。参见Spencer等人Assay Drug Dev. Technol. (2012) 10:313-324。

[0126] 本发明还包括制备式I的化合物的方法。使用容易获得的起始原料、试剂和常规合成方法,可以根据下列反应方案和实施例或其改进方法容易地制备本发明的化合物。在这些反应中,还可以使用本身为本领域普通技术人员已知,但没有更详细地提及的变体。此外,根据以下反应方案和实施例,制备本发明化合物的其它方法对于本领域普通技术人员而言将容易地是显而易见的。除非另有说明,否则所有变量如上所定义。以下反应方案和实施例仅用于说明本发明及其实践。

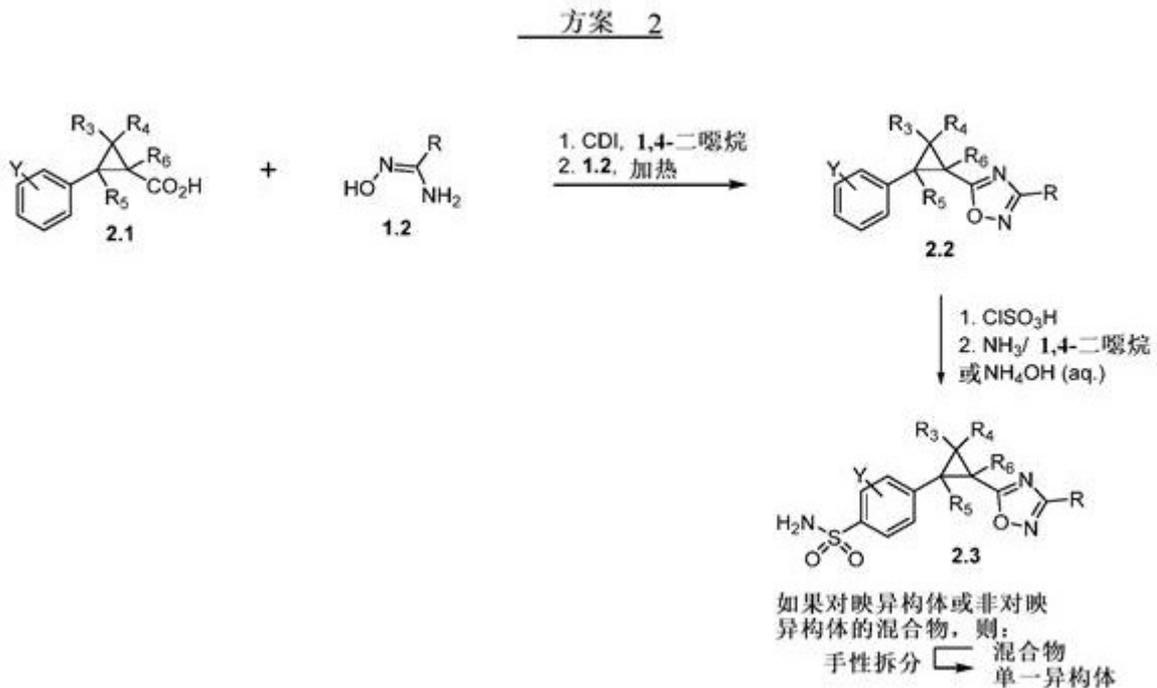
#### [0127] 通用方案

本发明的化合物可以使用容易获得的起始原料、试剂和常规合成方法,根据下列方案和具体实施例或其改进方法容易地制备。在这些反应中,还可以使用本身为本领域普通技术人员已知,但没有更详细地提及的变体。本领域技术人员从以下方案中可以容易地理解和认识制备本发明中要求保护的化合物的一般方法。

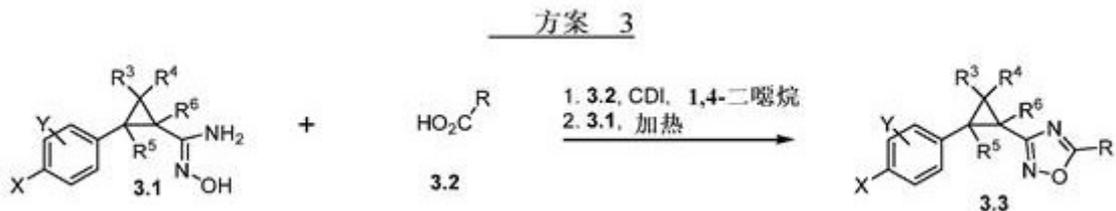
[0128] 本发明的许多化合物可根据方案1制备,其中酸1.1与CDI在1,4-二噁烷中反应,然后在升高的温度下在1,4-二噁烷中用酰胺1.2处理,得到产物1.3。在该转化中可以使用其它偶联剂,例如EDC和HOAt,以及溶剂,例如甲苯。如果1.3是对映异构体或非对映异构体的混合物,则可以通过手性色谱法分离混合物。或者,可以使用作为单一对映异构体或非对映异构体的1.1和1.2,以获得富含单一对映异构体或非对映异构体的1.3。也可以使用形成噁二唑的其它方法,例如使酸1.1的相应的酯与酰胺1.2在碳酸钾(或其它碱)存在下在乙醇(或其它溶剂)中在升高的温度下反应或通过使酸1.1与酰胺1.2在EDC和HOAt存在下反应,然后向反应混合物中加入T3P或用TBAF在四氢呋喃中处理分离的中间体。



[0129] 以类似的方式,可以根据方案2制备本发明的另外的化合物,其中酸2.1首先与CDI在1,4-二噁烷中反应,然后在升高的温度下用酰胺脒1.2在1,4-二噁烷中处理,得到产物2.2。如果2.2是对映异构体或非对映异构体的混合物,则可以通过手性色谱法分离混合物。或者,可以使用作为单一对映异构体或非对映异构体的2.1和1.2,以获得富含单一对映异构体或非对映异构体的2.2。然后通过用纯净的氯磺酸(或卤代溶剂和氯磺酸的混合物)处理将噁二唑2.2磺酰化,然后用氨在溶剂(例如水、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲醇)中的溶液处理所得的磺酰氯,得到磺酰胺产物2.3。

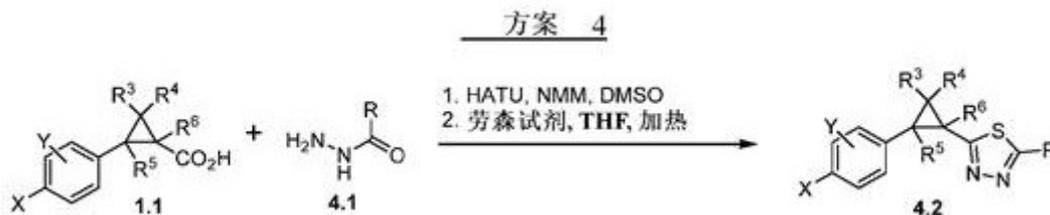


[0130] 可以根据方案3制备本发明的另外的化合物,其中环丙烷中间体3.1是酰胺脒。酸3.2与CDI在1,4-二噁烷中反应,然后用酰胺脒3.1处理并温热至升高的温度,得到产物3.3。

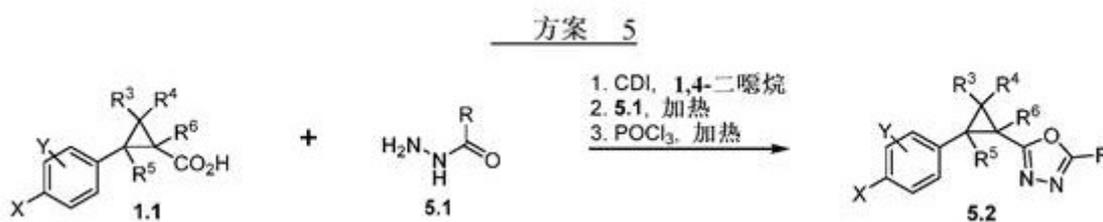


[0131] 此外,本发明的化合物可根据方案4制备,其中酸1.1在HATU和NMM存在下与酰基肼4.1反应。可以采用其它偶联剂和条件来实现这种转化。然后用劳森试剂处理所得的酰肼并

温热至升高的温度,得到噻二唑产物4.2。其它硫化试剂如P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>和六甲基二硅氧烷或六甲基二硅硫烷和溶剂如1,4-二噁烷可用于该转化。另外,脱水试剂如PTSA可用于促进硫化反应后杂环的形成。



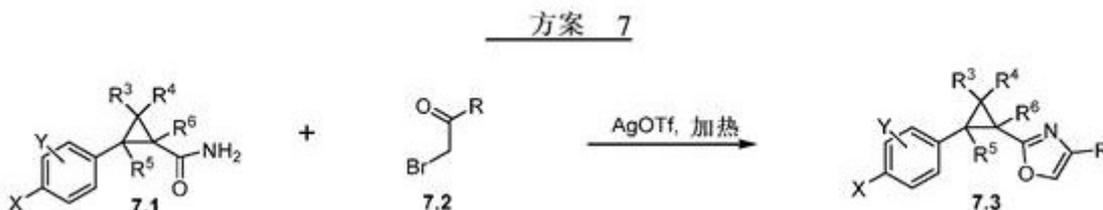
[0132] 本发明的其它化合物可根据方案5制备,其中酸1.1与CDI在1,4-二噁烷中反应,然后在升高的温度下用酰基肼5.1处理,然后通过升高的温度下用三氯氧磷(V)处理使得到的酰胺脱水,得到产物5.2。可以采用其它偶联剂和条件来实现这种转化。其它脱水试剂,例如Burgess试剂或三氟甲磺酸酐也可用于该转化。



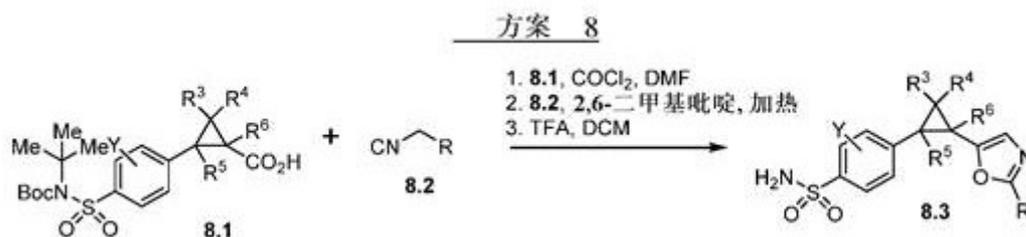
[0133] 本发明的某些含噻唑的化合物可根据方案6制备,其中酸1.1与CDI在1,4-二噁烷中反应,然后用氨基酮6.1处理,然后通过用硫酸处理使所得酰胺环化脱水,得到产品6.2。可以使用其它偶联和脱水试剂和条件来实现这种转化。



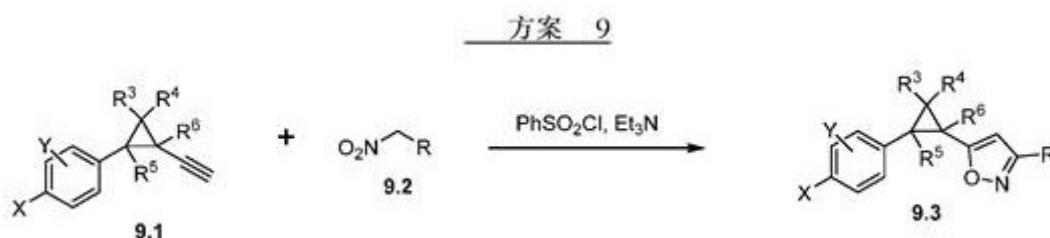
[0134] 此外,本发明的其它含噻唑的化合物可根据方案7制备,其中酰胺7.1与卤代酮7.2在三氟甲磺酸银的存在下在升高的温度下反应,得到产物7.3。其它软路易斯酸,如三氟化硼乙醚络合物和卤化物如氯化物或碘化物可用于实现这种转化。另外,脱水试剂可用于在7.1和7.2偶联后完成噻唑的形成。



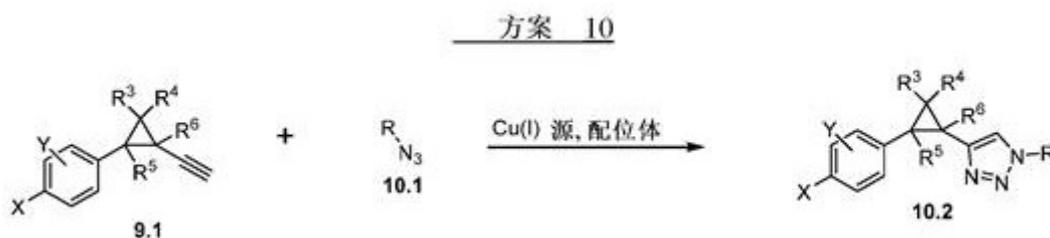
[0135] 本发明的另外的含有噻唑的化合物可根据方案8制备,其中酸8.1首先用草酰氯和DMF处理,然后在2,6-二甲基吡啶存在下在升高的温度下使所得酰氯与异氰化物8.2反应并用三氟乙酸处理所得的噻唑以除去叔丁基和氨基甲酸叔丁酯基团保护基团,得到产物8.3。其它碱、偶联条件和酸如HCl可用于实现这些转化。



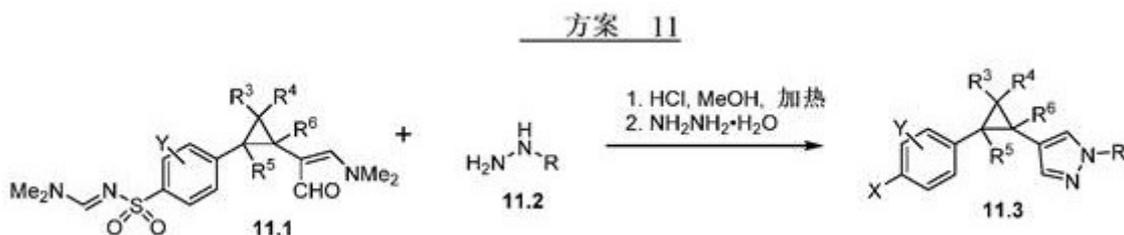
[0136] 此外,本发明的化合物可根据方案9制备,其中炔烃9.1参与与氧化脒的[3+2]环加成反应(通过在三乙胺存在下用苯磺酰氯处理硝基烷烃9.2以原位形成),提供异噻唑9.3。其它氧化脒前体如肟或氯肟类、用于硝基烷烃的活化试剂如POCl<sub>3</sub>和碱如吡啶可用于实现这种转化。



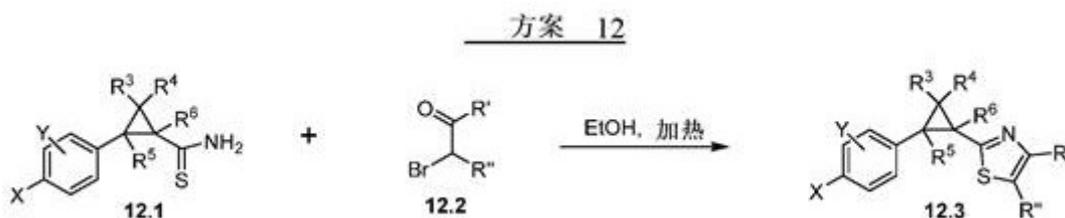
[0137] 本发明的某些含三唑的化合物可根据方案10制备,其中炔烃9.1在铜(I)源和适当的配位体存在下与叠氮化物10.1一起参与铜催化的[3+2]偶极环加成反应,得到三唑10.2。



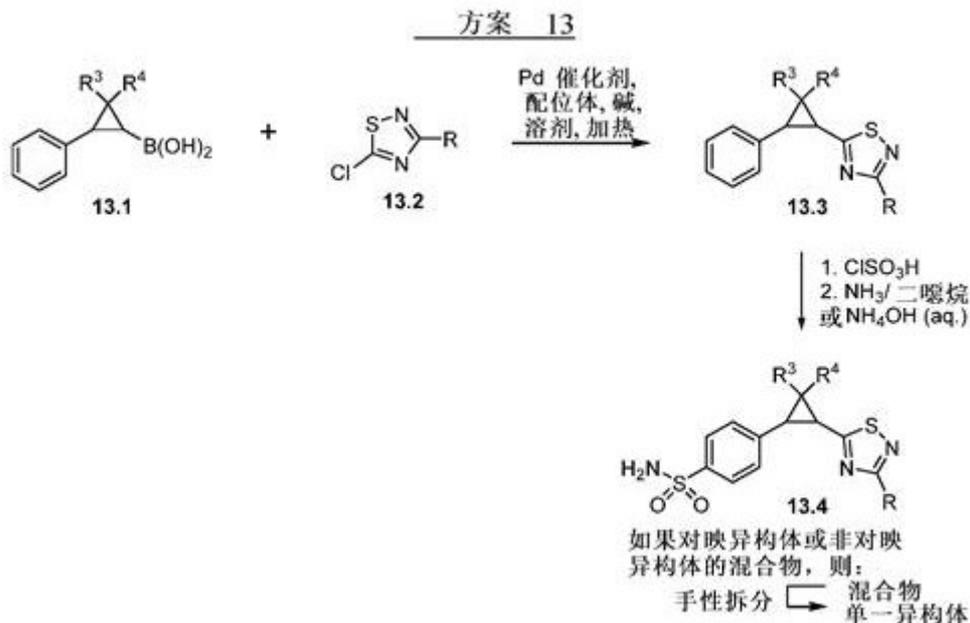
[0138] 此外,本发明的化合物可以根据方案11制备,其中醛11.1在升高的温度下在HCl的甲醇溶液的存在下与肼11.2反应,然后通过用水合肼处理除去甲脞保护基,得到吡唑11.3。



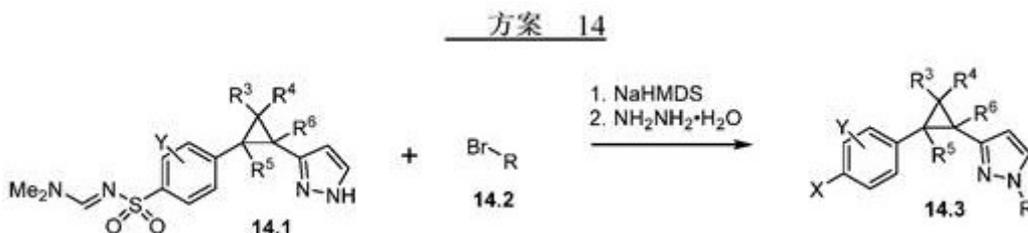
[0139] 本发明的其它化合物可根据方案12制备,其中硫代酰胺12.1与卤代酮12.2在乙醇中在升高的温度下反应,得到产物12.3。与方案7类似,也可以使用软路易斯酸和其它卤化物和溶剂来实现这种转化。另外,脱水试剂可用于在12.1和12.2偶联后促进杂环的形成。



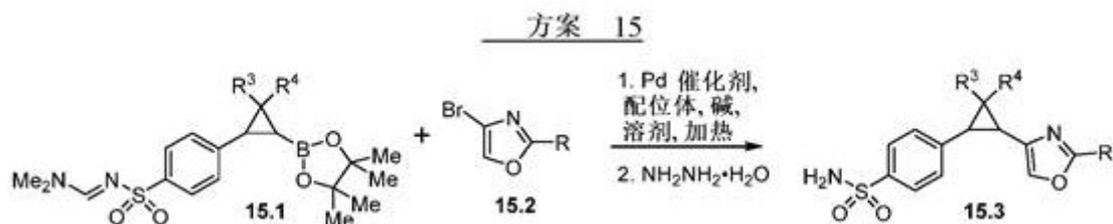
[0140] 许多本发明的化合物可根据方案13制备,其中硼酸13.1在钯催化的条件下与杂芳基氯13.2反应,得到产物13.3。在该反应中可以使用各种不同的催化剂(包括含有其它金属如镍的那些)、配位体、碱和溶剂。硼酸酯或其它硼酸衍生物也可用作硼酸13.1的替代物以及杂芳基氯13.2的各种替代物,包括溴化物、碘化物、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯。然后通过用纯净的氯磺酸(或卤代溶剂和氯磺酸的混合物)处理使噻二唑13.3磺酰化,然后用氨在溶剂(例如水、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲醇)中的溶液处理所得的磺酰氯,得到磺酰胺产物13.4。如果13.4是对映异构体或非对映异构体的混合物,则可以通过手性色谱法分离混合物。或者,可以使用作为单一对映异构体或非对映异构体的13.1、13.2和13.3,以获得富含单一对映异构体或非对映异构体的13.4。



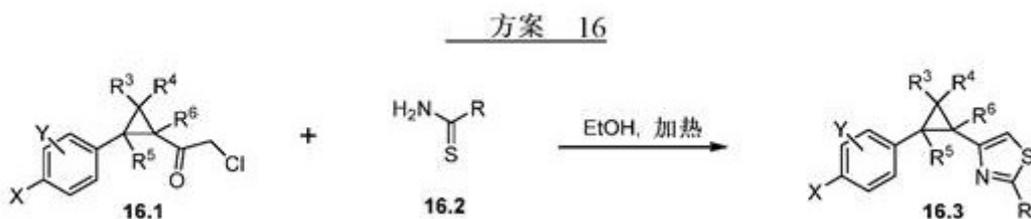
[0141] 本发明的其它化合物可根据方案14制备,其中吡唑14.1用NaHMDS处理,然后与烷基(或杂烷基或环烷基或杂环基)溴化物14.2反应,接着用水合肼处理,得到产物14.3。在该方法中可以使用溴化物14.2的替代物,包括相应的氯化物、碘化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,并且在该转化中也可以使用其它碱,例如LDA、NaH或叔丁醇钾。



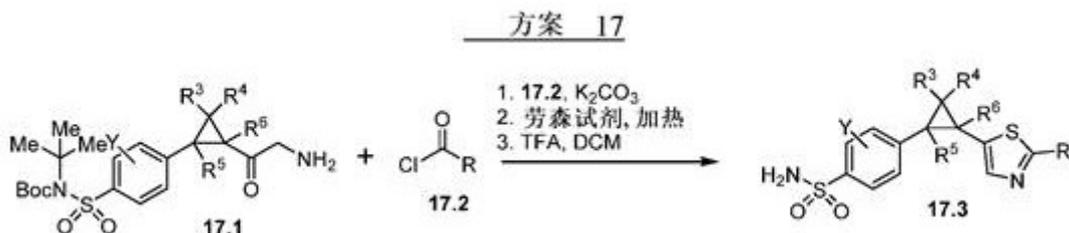
[0142] 此外,本发明的某些化合物可根据方案15制备,其中硼酸酯15.1在钯催化的条件下与杂芳基溴15.2反应,然后用水合肼处理,得到产物15.3。硼酸酯或其它硼酸衍生物也可用作硼酸15.1的替代物以及杂芳基氯15.2的各种替代物,包括溴化物、碘化物、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯。各种不同的催化剂(包括其它金属如镍)、配位体、碱和溶剂可用于该反应中。



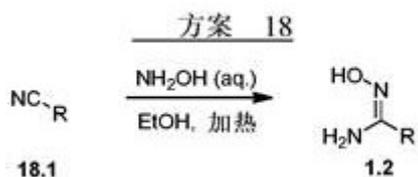
[0143] 本发明的某些含噻唑的化合物可根据方案16制备,其中卤代酮16.1在升高的温度下在乙醇中与硫代酰胺16.2反应,得到产物16.3。与方案7和12类似,也可以使用软路易斯酸和其它卤化物和溶剂来实现这种转化。另外,脱水试剂可用于在偶联16.1和16.2后完成杂环的形成,并且可包括胺碱以隔离反应过程中形成的酸。可以使用16.2的脒变体来提供相应的咪唑,然后可以通过在碱存在下用烷基卤化物处理使其被N-烷基化。



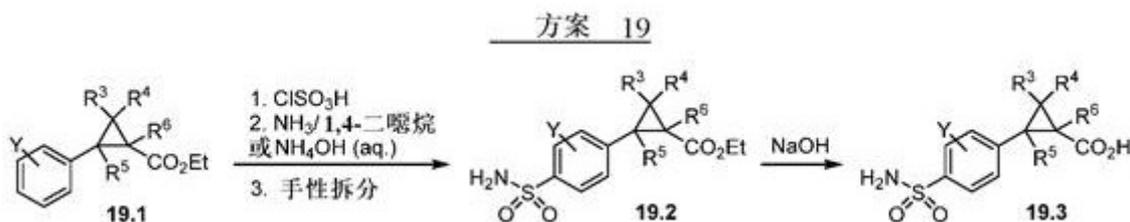
[0144] 此外,本发明的其它含噻唑化合物可根据方案17制备,其中胺17.1在碳酸钾存在下与酰氯17.2反应,并且所得酰胺在升高的温度下用劳森试剂处理,然后用三氟乙酸处理,得到噻唑17.3。在这些转化中可以使用其它碱、硫化试剂和酸。



[0145] 一些有用的合成中间体如酰胺脒1.2可根据方案18制备,其中腈18.1在升高的温度下用羟胺处理,得到酰胺脒1.2。其它溶剂和形式的羟胺(如盐酸盐;如果使用这种形式,则合适的碱,如碳酸钠,也可包括在反应混合物中)可用于该转化。



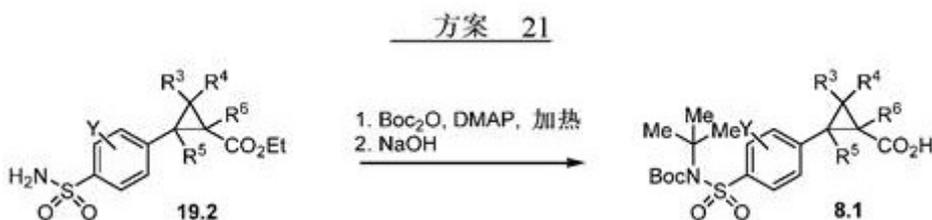
[0146] 可以根据方案19制备有用的合成中间体如19.3。该顺序以酯19.1的磺酰化开始,用纯净的氯磺酸(或卤代溶剂和氯磺酸的混合物)处理,然后用氨在溶剂(例如水、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲醇)中的溶液处理所得的磺酰氯并手性拆分异构体混合物,得到对映体纯的磺酰胺19.2。然后可以通过用氢氧化钠处理使酯19.2皂化,得到酸19.3。其它碱,例如氢氧化锂或三甲基硅醇钾,可用于该转化。



[0147] 方案20中说明了获得中间体如19.3的另一种方法。该顺序以酸20.1的异构体混合物的手性拆分开始,然后通过用亚硫酸氯在乙醇中处理将所得到的对映体纯的酸酯化,得到酯20.2。接下来,通过用纯净的氯磺酸(或卤代溶剂和氯磺酸的混合物)处理使酯20.2磺酰化,然后用氨在溶剂(例如水、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲醇)中的溶液处理所得的磺酰氯。然后皂化所得磺酰胺,得到酸19.3。其它酯化方法,例如通过使用烷基卤化物和碱,以及用于皂化的其它碱可以在该顺序中使用。



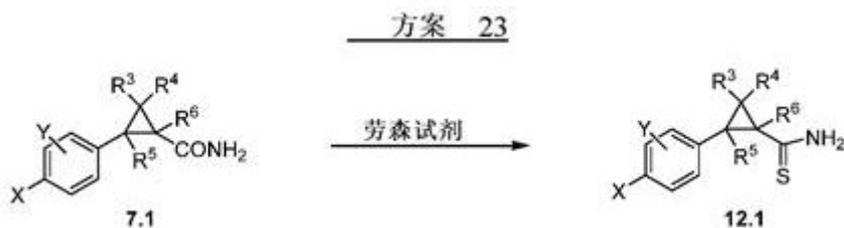
[0148] 中间体如 8.1可根据方案21制备。在DMAP存在下,在升高的温度下用二碳酸二叔丁酯处理磺酰胺19.2,然后皂化得到的双保护的磺酰胺,得到酸8.1。在该顺序中可以使用其它标准皂化条件。



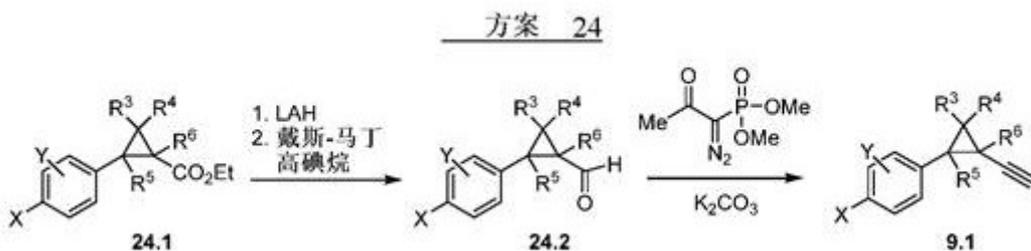
[0149] 可以根据方案22制备中间体如酰胺肟3.1。该序列以酸1.1开始,通过在HATU和NMM存在下与氯化铵偶联将其转化为酰胺7.1(其它偶联剂和碱也可用于该反应)。然后将酰胺7.1用 $\text{POCl}_3$ 脱水(也可以使用其它脱水试剂),然后用羟胺处理所得的脒,得到酰胺肟3.1。



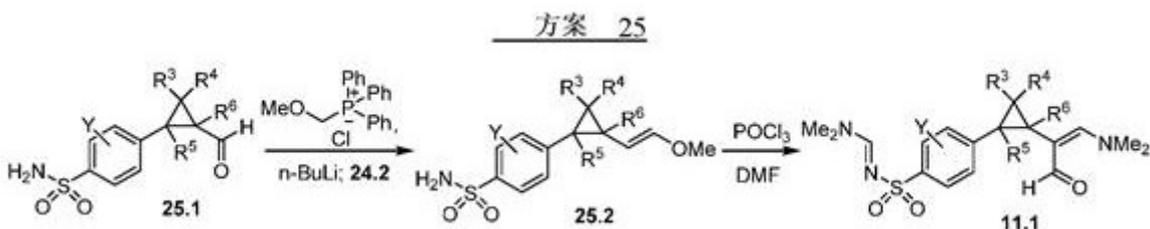
[0150] 本发明中的中间体如12.1可根据方案23制备,其中酰胺7.1用劳森试剂处理,得到硫代酰胺12.1。其它硫化试剂可用于该转化。硫代酰胺12.1可用作本发明中的方案中的中间体,其涉及与12.1类似的化合物。



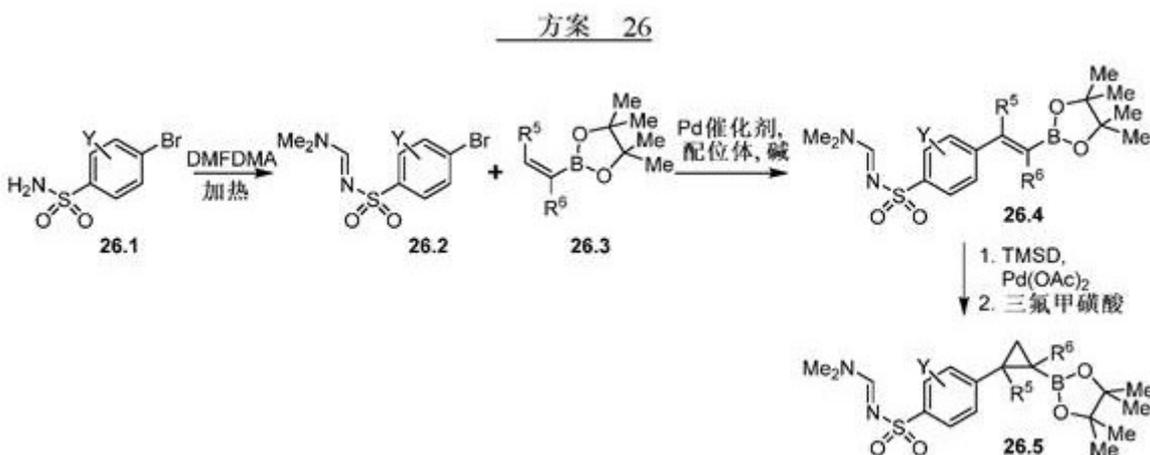
[0151] 可以根据方案24制备中间体如炔烃9.1。通过用LAH处理还原酯24.1,并通过用戴斯-马丁高碘烷处理来氧化所得到的醇,得到醛24.2。其它还原剂(如DIBAL)和氧化试剂(如柯林斯试剂、PCC或PDC)可用于这些转化中。然后可以在碳酸钾存在下使醛24.2与(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯反应,得到炔烃9.1。在该转化中可以使用其它碱。



[0152] 可以根据方案25制备中间体如11.1。该顺序开始于在低温下用正丁基锂处理(甲氧基甲基)三苯基磷氯化物,然后使得到的内鎓盐与醛25.1反应,得到烯醇醚25.2。然后可以用DMF中的 $\text{POCl}_3$ 处理烯醇醚25.2,得到醛11.1。



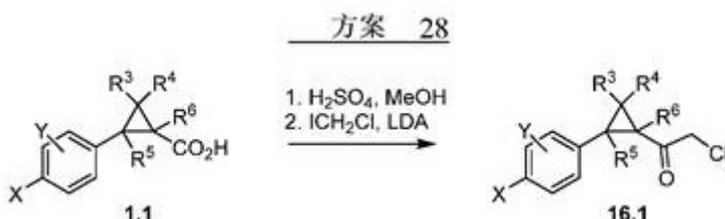
[0153] 其它有用的中间体如26.5可根据方案26制备。该顺序开始于在升高的温度下用DMF-DMA处理磺酰胺26.1,得到芳基溴26.2。然后在钯催化的条件下使芳基溴26.2与烯基硼酸酯26.3反应,得到苯乙烯基硼酸酯26.4。在该反应中可以使用各种不同的催化剂(包括其它金属如镍)、配体、碱和溶剂。然后可以在乙酸钯存在下用TMSD处理苯乙烯基硼酸酯26.4,然后用三氟甲磺酸处理所得到的环丙烷,得到环丙基硼酸酯26.5。其它钯(以及铜和铈)催化剂可用于环丙烷化反应中。



[0154] 可以根据方案27制备中间体如吡唑14.1。该顺序开始于用N,O-二甲基羟基胺盐酸盐处理酸19.3,然后使得到的Weinreb酰胺与甲基氯化镁反应,然后用DMF-DMA处理得到的酮,得到甲脒27.1。然后可以用肼处理甲脒27.1,然后用DMF-DMA处理,得到吡唑14.1。



[0155] 可根据方案28制备目标卤代酮中间体如16.1,其中在甲醇存在下用硫酸处理酸1.1,然后在LDA存在下使所得酯与氯碘甲烷反应,得到卤代酮16.1。在该转化中可以使用其它碱。



[0156] 其它有用的中间体如17.1可根据方案29制备。该顺序开始于在LDA存在下使酯29.1与氯碘甲烷反应,然后用叠氮化钠处理所得的卤代酮,得到叠氮化物29.2。然后可以通过在PTSA存在下在水和四氢呋喃的混合物中用三苯基膦处理来还原叠氮化物29.2,得到胺17.1。在该转化中可以使用其它还原剂、酸和溶剂。

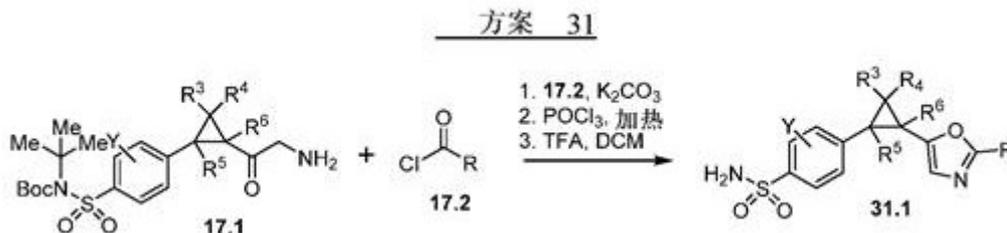


[0157] 本发明中的其它化合物可根据方案30制备,其中酰胺脒3.1首先与1,1'-硫代羰基二咪唑反应,然后用三氟化硼乙醚络合物处理,形成相应的噻二唑酮,然后用三氯氧磷处理,得到氯噻二唑30.1。其它路易斯酸和卤化试剂(例如 $\text{PCl}_5$ 、亚硫酰氯和N-氯代琥珀酰亚胺)可用于这些转化。氯噻二唑30.1可在环境温度或升高的温度下与伯胺或仲胺30.2反应,得到氨基噻二唑30.3。或者,氯噻二唑30.1可与醇反应形成相应的烷氧基噻二唑。

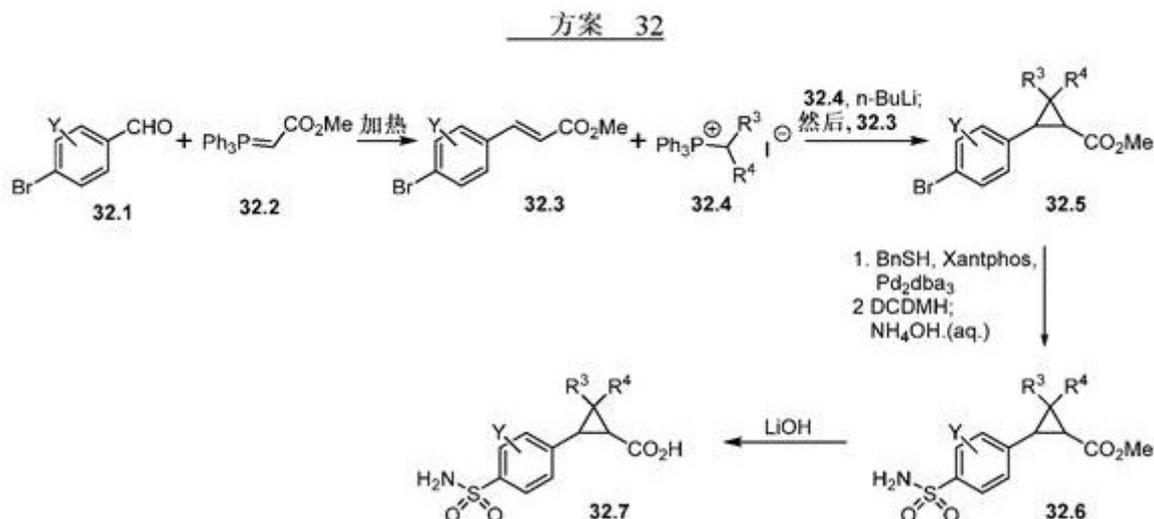


[0158] 此外,本发明中的化合物可根据方案31制备,其中胺17.1在碳酸钾存在下与酰氯17.2反应,所得酰胺在升高的温度下用三氯氧磷处理,然后用三氟乙酸处理,得到噻唑

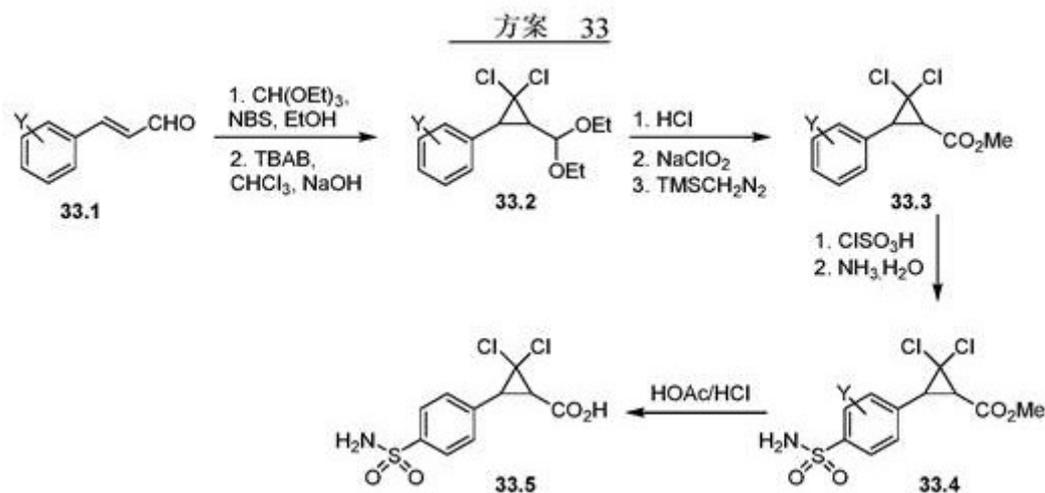
31.1。在这些转化中可以使用其它碱、脱水试剂和酸。



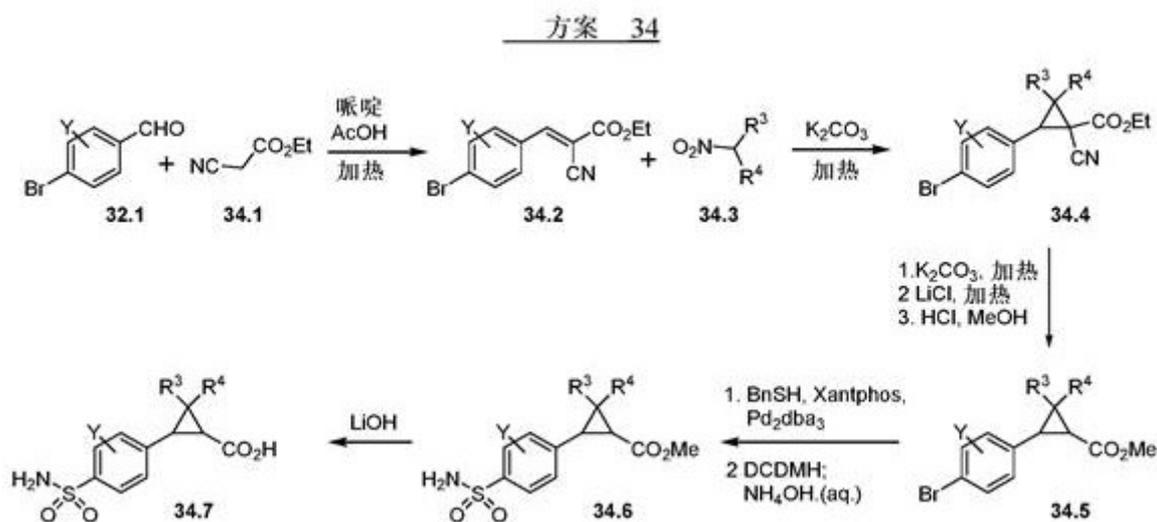
[0159] 本发明中的其它化合物可根据方案32制备,其通过在升高的温度下与磷烷(phosphorane) 32.2反应得到肉桂酸酯32.3的醛32.1的Wittig烯化开始。然后在正丁基锂存在下使肉桂酸酯32.3与内鎊盐前体32.4反应,得到环丙烷32.5。然后在钯催化剂(例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、配位体(例如Xantphos)和碱(例如N,N-二异丙基乙胺)的存在下使环丙烷32.5与苯基甲硫醇反应以将芳基溴转化成相应的硫醚,其然后用DCDMH处理,接着用氢氧化铵处理,得到磺酰胺32.6。其它钯催化剂或预催化剂、配位体、碱和卤化试剂(如硫酰氯)可用于这些转化中。然后通过用氢氧化锂处理来皂化磺酰胺32.6的甲酯,得到酸32.7。



[0160] 本发明中的其它化合物可以按照方案33制备,其开始于将醛33.1保护为缩醛,然后用相转移催化剂(如TBAB)在氯仿和浓缩的强碱水溶液(如氢氧化钠)的混合物中处理,得到二氯环丙烷33.2。然后用酸(例如HCl)处理二氯环丙烷33.2以除去缩醛,所得的醛用亚氯酸钠(或其它合适的氧化剂,例如TPAP)氧化成相应的羧酸,并且该酸通过用三甲基甲硅烷基重氮甲烷处理转化为甲酯33.4。然后用乙酸中的HCl处理酯33.4,得到酸33.5。



[0161] 本发明中的其它化合物可根据方案34制备,其中醛32.1首先在哌啶和乙酸存在下与氰基乙酸酯34.1反应,得到苯乙炔基酯34.2。然后在升高的温度下在碱存在下使酯34.2与硝基烷烃34.3反应,得到环丙烷34.4。然后将环丙烷34.4皂化,脱羧,并将嵌入的胍水解,得到甲酯 34.5。然后在钯催化剂(如三(二亚苄基丙酮)二钯(0))、配位体(如Xantphos)和碱(如二异丙基乙胺)存在下,使甲基酯34.5与苯基甲硫醇反应,将芳基溴转化为相应的硫醚,其然后用DCDMH处理,接着用氢氧化铵处理,得到磺酰胺34.6。其它钯催化剂或预催化剂、配位体、碱和卤化试剂(如硫酰氯)可用于这些转化中。通过用氢氧化锂处理来皂化磺酰胺34.6的甲酯,然后得到酸34.7。



[0162] 应当理解,前述反应方案中的化合物和中间体可以用作涉及类似中间体的其它方案中的合成中间体,以产生本发明的替代化合物。

[0163] 在某些情况下,可以改变进行上述反应方案的顺序以促进反应或避免不需要的反应产物。另外,可以使用有机合成领域技术人员熟悉的各种保护基团策略来促进反应或避免不需要的反应产物。

[0164] 在一些情况下,最终产物可以进一步修饰,例如,通过操作取代基。这些操作可包括但不限于本领域技术人员通常已知的还原、氧化、烷基化、酰化和水解反应。

[0165] 提供以下实施例以便可以更全面地理解本发明。这些实施例仅是说明性的,并且

不应被解释为以任何方式限制本发明。在产生外消旋混合物的情况下,可以在分离最终产物之后或在合适的中间体上使用SFC反相或正相手性拆分条件分离对映异构体,然后单独处理单一异构体。应理解,在这些关键中间体和实施例的合成中也可采用替代方法。在可能和适当的情况下,可以使用不对称方法(例如手性催化、助剂)。试剂、溶剂、温度和其它反应条件的确切选择取决于目标产物的性质。

[0166] 整个文本中使用以下缩写:

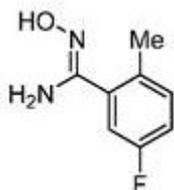
Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮二异丁腈
app	表观
aq	含水的
Ar	芳基
B <sub>2</sub> (Pin) <sub>2</sub>	双(频哪醇合)二硼
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
Bn	苄基
Boc	叔丁氧羰基
BOP	(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
br	宽峰
BSA	牛血清白蛋白
Bu	丁基
ca	约(大约)
CAN	硝酸铈(IV)铵
Cbz	羧基苄基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
d	双峰
DABCO	二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
dba	二亚苄基丙酮
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCDMH	1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲
dd	两个双峰
DIBAL	二异丁基氢化铝
DIEA	N,N-二异丙基乙基胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DMEM	达尔伯克改良伊格尔培养基(高葡萄糖)
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
DMPU	N,N'-二甲基丙撑脲

DMSO	二甲基亚砷
DPBF	1,3-二苯基异苯并呋喃
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸
eq	当量
ESI	电喷雾电离
Et	乙基
FBS	胎牛血清
h	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
HEK	人胚肾
HEPES	N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)
HMDS	六甲基二硅氮烷
HMTA	六亚甲基四胺
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
Hz	赫兹
imid	咪唑
i-Pr	异丙基
J	偶合常数
LAH	氢化铝锂
LCMS	液相色谱-质谱法
LDA	二异丙基氨基锂
m/z	质荷比
m	多重峰
mCPBA	3-氯过氧苯甲酸
Me	甲基
min	分钟
MP	大孔聚苯乙烯
Ms	甲磺酰基
MTBE	甲基叔丁基醚
MW	分子量
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NHS	N-羟基琥珀酰亚胺
n-BuLi	n-丁基锂
n-HexLi	n-己基锂

NMM	N-甲基吗啉
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
OAc	乙酸酯
p	五重峰
PBPB	三溴化吡啶鎓
PBS	磷酸盐缓冲盐水
PCC	氯铬酸吡啶鎓
PDC	重铬酸吡啶鎓
Pd/C	炭载钯
Ph	苯基
PMBCl	4-甲氧基苄基氯
psi	磅/平方英寸
p-Ts	对-甲苯磺酰基
PTSA	对-甲苯磺酸
Py	吡啶基
q	四重峰
RIC-3	对胆碱酯酶3抑制剂的抗性
rt	室温
s	单峰
SEM	2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基
SEMC1	2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基氯
SFC	超临界流体色谱法
SM	起始原料
t	三重峰
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物
TBAB	四正丁基溴化铵
TBAF	四正丁基氟化铵
TBDPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
TBDPSCl	叔丁基二苯基甲硅烷基氯
t-Bu	叔丁基
TCCA	三氯异氰尿酸
TEA	三乙基胺
TFA	三氟乙酸
Tf	三氟甲磺酰基
TCFH	四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸盐
THF	四氢呋喃
TMG	四甲基胍
TMSD	三甲基甲硅烷基重氮甲烷

TPAP	四丙基过钨酸铵
Trisyl	2,4,6-三异丙基苯磺酰基
V/V	体积/体积
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
Xantphos	(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基) 双(二苯基磷烷)

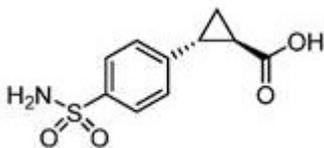
## [0167] 中间体1



## 5-氟-N'-羟基-2-甲基苯甲脒

在环境温度下将5-氟-2-甲基苄脒(1.01 g, 7.47 mmol)溶解于乙醇(15 mL)中。加入羟基胺(0.550 mL, 8.97 mmol)并将反应混合物温热至90°C。将反应混合物在90°C搅拌12 h。将反应混合物冷却并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类-0:100至35:65的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 169.1$  [M+H]。

## [0168] 中间体2



## (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

## 步骤A: (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯

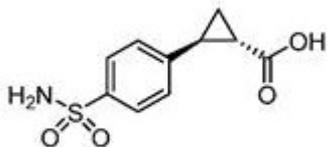
在0°C向反式-2-苯基环丙烷甲酸乙酯(700 g, 3.68 mol)于氯仿(6 L)中的搅拌的溶液中逐滴加入氯磺酸(2.45 L, 36.8 mol)。使所得混合物温热至环境温度并将搅拌持续2 h,然后将反应混合物冷却至0°C并通过加入水(3 L)淬灭。将所得混合物用二氯甲烷(2 × 3 L)萃取并将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶解于1,4-二噁烷(15 L)并逐滴加入氢氧化铵溶液(30%, 2.1 L, 18.0 mol)。使所得混合物在环境温度搅拌30 min并且然后用水(10 L)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3 × 5 L)萃取并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(10 L)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩,得到外消旋的标题化合物。将对映异构体通过SFC拆分,使用Chiralcel OD-H柱并用乙醇:二氧化碳:二乙基胺-20:80:0.2洗脱。洗脱的第一个主要峰是(1S,2S)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,并且洗脱的第二个主要峰是(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,即标题化合物。MS:  $m/z = 270.1$  [M+H]。

## [0169] 步骤B: (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

在环境温度在0°C向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(190 g, 0.705 mol)于四氢呋喃(3 L)和甲醇(600 mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入氢氧化钠水溶液(2.12 M, 1.00 L, 2.12 mol)。使所得混合物在环境温度搅拌2 h并且然后在减压下浓缩以除去有机溶剂。通过加入盐酸水溶液(2.0 M)将所得混合物调节至pH = 4并用乙酸乙酯(2 × 2 L)萃取并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(1 L)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在

减压下浓缩。将残余物通过从乙醚中重结晶纯化,得到标题化合物。MS:  $m/z = 242.1$  [M+H]。

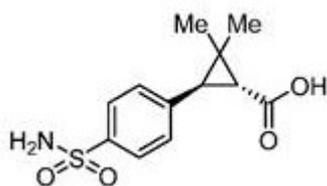
[0170] 中间体3



(1S,2S)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

基本上遵循中间体2中所述的程序,但是使用(1S,2S)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(中间体2中所述)代替(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,得到标题化合物。MS:  $m/z = 242.1$  [M+H]。

[0171] 中间体4



(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

步骤A: (1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸

反式-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸(957 g, 5.03 mol)的对映异构体通过SFC拆分,使用Lux-5u 柱并用甲醇:二氧化碳 - 30:70洗脱。洗脱的第一个主要峰是(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸,即标题化合物,并且洗脱的第二个主要峰是(1S,3S)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸。MS:  $m/z = 191.1$  [M+H]。

[0172] 步骤B: (1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸乙酯

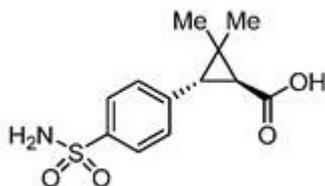
在0℃向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸(267 g, 1.40 mol)于乙醇(2.7 L)中的搅拌的溶液中逐滴加入亚硫酸氯(497 g, 4.21 mol)。使所得溶液在环境温度搅拌1 h并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(2 L),用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 1.5 L)和饱和氯化钠水溶液(3 L)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 219.1$  [M+H]。

[0173] 步骤C: (1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯

在0℃向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸乙酯(245 g, 1.12 mol)于氯仿(2.5 L)中的搅拌的溶液中逐滴加入氯磺酸(1564 g, 13.48 mol)。在0℃使所得溶液搅拌30 min,温热至环境温度,并搅拌2 h。将反应混合物冷却至0℃,加入水(2 L),并将所得溶液用乙酸乙酯(2 × 3 L)萃取。合并有机萃取物,用饱和氯化钠水溶液(3 L)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将残余物溶解于1,4-二噁烷(9 L),冷却至5℃,并加入氢氧化铵溶液(30%, 1.75 L, 13.5 mol)。使所得溶液在环境温度搅拌30 min,用水(5 L)稀释,并将所得溶液用乙酸乙酯(3 × 3 L)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(5 L)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 17:83-33:67的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 298.0$  [M+H]。

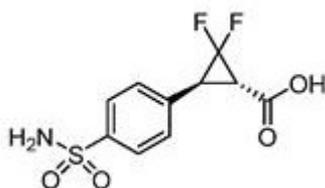
[0174] 步骤D: (1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

在环境温度向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(15 g, 50.4 mmol)于四氢呋喃(400 mL)和甲醇(100 mL)中的溶液中加入氢氧化钠(1.0 M, 150 mL, 150 mmol)。将反应混合物温热至60°C并搅拌2.5 h。将反应混合物冷却至0°C,缓慢地加入盐酸(1.00 M, 12.5 mL, 151 mmol),并将所得混合物在减压下浓缩以除去甲醇、四氢呋喃和少量的水。将混合物用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(150 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 270.1 [M+H]$ 。

[0175] 中间体5

## (1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

基本上遵循中间体4中所述的程序,但是使用(1S,3S)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸(中间体4中所述)代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS:  $m/z = 270.2 [M+H]$ 。

[0176] 中间体6

## (1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

步骤A: (1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯

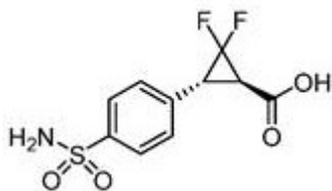
在0°C向氯磺酸(35.5 mL, 530 mmol)中逐滴加入反式-2,2-二氟-3-苯基环丙烷甲酸乙酯(10.0 g, 44.2 mmol) (Dolbier 等人 J. Fluorine Chem. (2004) 125:459-469)。使反应混合物在0°C搅拌 30 min,温热至环境温度,并搅拌2 h。经5 min的过程将反应混合物缓慢地加入至缓慢地搅拌的冰/水(500 mL)中。然后将所得混悬液用乙酸乙酯(400 mL)稀释并搅拌5 min。分离各层并将水层用乙酸乙酯(2 × 400 mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(400 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将残余物溶解于1,4-二噁烷(400 mL)并加入氢氧化铵(30%, 92 mL, 1.36 mol)。将反应混合物在环境温度搅拌2.5 h并且然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至40:60的梯度洗脱,得到外消旋的标题化合物。将外消旋体通过SFC拆分,使用ChiralPak AD-H 柱,用异丙醇:二氧化碳:二乙基胺 - 20:80:0.1洗脱。洗脱的第一个主要峰是(1R,3R)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯并且洗脱的第二个主要峰是(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,即标题化合物。MS:  $m/z = 306.2 [M+H]$ 。

[0177] 步骤B: (1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

向(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(500 mg, 1.64 mmol)于

乙腈(8.2 mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(1.0 M, 4.9 mL, 4.9 mmol)并使反应混合物在环境温度搅拌18 h。将反应混合物在减压下浓缩并将水层用HCl水溶液(1 M)酸化。然后将混合物用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(20 mL)洗涤,干燥(硫酸镁)并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 278.1 [M+H]$ 。

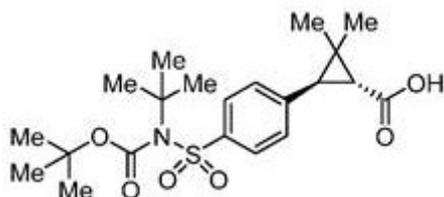
[0178] 中间体7



(1R,3R)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

基本上遵循中间体6中所述的程序,但是使用(1R,3R)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(中间体6中所述)代替(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,得到标题化合物。MS:  $m/z = 278.1 [M+H]$ 。

[0179] 中间体8



(1R,3R)-3-{4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨磺酰基]苯基}-2,2-二甲基环丙烷甲酸

步骤A: (1R,3R)-3-{4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨磺酰基]苯基}-2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯

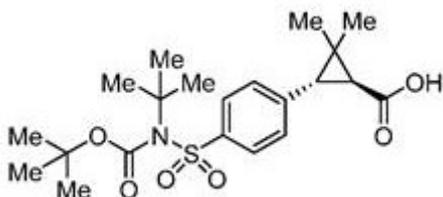
在环境温度向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(中间体4中所述)(2.00 g, 6.73 mmol)于四氢呋喃(24 mL)中的搅拌的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(7.34 g, 33.6 mmol)和DMAP(82 mg, 0.67 mmol)。使所得混合物在环境温度搅拌18 h,然后在50°C搅拌7 h,然后冷却至环境温度。加入二碳酸二叔丁酯(1.50 g, 6.87 mmol)并使反应混合物在50°C搅拌3 h,然后冷却至环境温度。加入二碳酸二叔丁酯(3.00 g, 13.7 mmol)和DMAP(82 mg, 0.67 mmol)并使反应混合物在50°C搅拌3 h,然后冷却至环境温度。将所得混合物在减压下浓缩并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至30:70的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 517.3 [M + CH_3CN + Na]$ 。

步骤B: (1R,3R)-3-{4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨磺酰基]苯基}-2,2-二甲基环丙烷甲酸

在环境温度向(1R,3R)-3-{4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨磺酰基]苯基}-2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯(2.36 g, 5.19 mmol)于四氢呋喃(15 mL)和甲醇(15 mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入氢氧化钠水溶液(2.0 M, 9.47 mL, 18.9 mmol)。使所得混合物在环境温度搅拌18 h并且然后倒入水(50 mL)中。通过加入盐酸水溶液(1.0 M)将所得混合物调节至pH = 4并用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(40 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物,其未经进一步纯化地使用。MS:

$m/z = 489.2$   $[M + CH_3CN + Na]$ 。

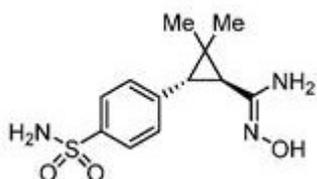
[0181] 中间体9



(1S,3S)-3-{4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨基磺酰基]苯基}-2,2-二甲基环丙烷甲酸

基本上遵循中间体8中所述的程序,但是使用(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(中间体5中所述)代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,得到标题化合物。MS:  $m/z = 489.4$   $[M + CH_3CN + Na]$ 。

[0182] 中间体10



(1S,3S)-N'-羟基-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲脒

步骤A: (1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺

在环境温度将(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体5) (4.0 g, 14.85 mmol) 溶解于二氯甲烷(34 mL)和二甲基亚砜(3.8 mL)。相继加入N-甲基吗啉(3.3 mL, 30.0 mmol)、HATU (5.85 g, 15.39 mmol)和氯化铵(1.59 g, 29.7 mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌14 h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 5:95:0.1至55:45:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 269.1$   $[M+H]$ 。

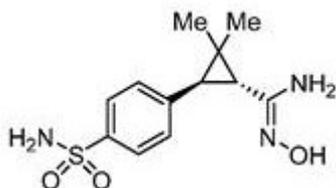
[0183] 步骤B: 4-[(1S,3S)-3-氰基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

在环境温度将(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺(3.23 g, 12.04 mmol)溶解于乙腈(60 mL)。加入三氯氧磷(2.24 mL, 24.07 mmol)并将反应混合物温热至80°C并搅拌45 min。使反应混合物冷却并缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)。通过加入饱和碳酸钠水溶液(10 mL)将所得混合物调节至pH 8并用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)和饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙醇:己烷类 - 3:1:96至21:7:72的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 251.1$   $[M+H]$ 。

[0184] 步骤C: (1S,3S)-N'-羟基-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲脒

向4-[(1S,3S)-3-氰基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺(2.63 g, 10.51 mmol)于乙醇(52 mL)中的搅拌的溶液中加入羟基胺(6.44 mL, 105 mmol)。将反应混合物温热至60°C并搅拌13 h。使反应混合物冷却并在减压下浓缩。将残余物与共甲醇(2×)和乙腈(4×)共同蒸发,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 284.1$   $[M+H]$ 。

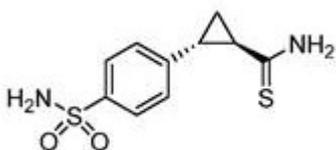
[0185] 中间体11



(1R,3R)-N'-羟基-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲脒

基本上遵循中间体10中所述的程序,但是使用(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体4中所述)代替(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS:  $m/z = 284.1 [M + H]$ 。

[0186] 中间体12



(1R,2R)-2-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷硫代甲酰胺

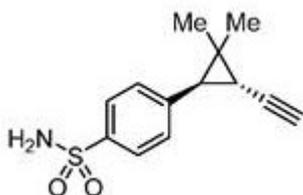
步骤A: (1R,2R)-2-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺

在环境温度向(1R,2R)-2-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体2) (3.00 g, 12.4 mmol)于二氯甲烷(37 mL)和二甲基亚砷(4.1 mL)中的溶液中相继加入HATU (5.20 g, 13.7 mmol)、N-甲基吗啉(5.5 mL, 49.7 mmol)和氯化铵(2.00 g, 37.3 mmol)并使反应混合物搅拌15 h。将反应混合物在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯:乙醇:己烷类 - 0:0:100至67:33:0的梯度洗脱。合并含有产物的级分并在减压下浓缩。通过用二氯甲烷洗涤固体残余物实现进一步纯化,得到标题化合物。MS:  $m/z = 241.1 [M + H]$ 。

[0187] 步骤B: (1R,2R)-2-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷硫代甲酰胺

在环境温度向(1R,2R)-2-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺(1.15 g, 4.79 mmol)于四氢呋喃(19 mL)中的混悬液中加入劳森试剂(1.94 g, 4.79 mmol)并使反应混合物搅拌5 h。将反应混合物在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙醇:己烷类 - 0:0:100至67:33:0的梯度洗脱。合并含有产物的级分并在减压下浓缩。通过用二氯甲烷洗涤固体残余物实现进一步纯化,得到标题化合物。MS:  $m/z = 257.2 [M + H]$ 。

[0188] 中间体13



4-[(1R,3S)-3-乙炔基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

步骤A: 4-[(1R,3R)-3-(羟基甲基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

在0°C向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(中间体4中所述)(3.0 g, 10.1 mmol)于四氢呋喃(30 mL)中的溶液中加入二异丁基氢化铝的1.0 M溶液

(1.0 M于己烷中, 60.5 mL, 60.5 mmol)。使反应混合物搅拌1 h并且然后加入水(3 mL)。将所得混合物通过硅藻土垫过滤,用甲醇(3 × 50 mL)洗涤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 278.1$  [M+Na]。

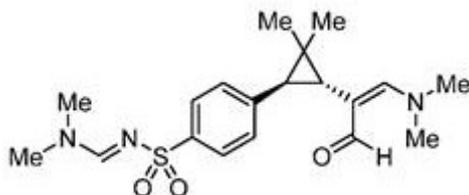
[0189] 步骤B: 4-[(1R,3R)-3-甲酰基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

在0°C向4-[(1R,3R)-3-(羟基甲基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺(100 mg, 0.39 mmol)于二氯甲烷(3.9 mL)中的溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(199 mg, 0.47 mmol)并使反应混合物搅拌30 min。使反应混合物温热至环境温度并搅拌6 h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(2 mL)和饱和硫代硫酸钠水溶液(2 mL)淬灭。分离各相并将水相用二氯甲烷(2 × 5 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸镁),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至50:50的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 254.1$  [M+H]。

[0190] 步骤C: 4-[(1R,3S)-3-乙炔基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(53.7 mg, 0.279 mmol)加入至4-[(1R,3R)-3-甲酰基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺和碳酸钾(64.4 mg, 0.466 mmol)于甲醇(0.35 mL)中的溶液中并使溶液在环境温度搅拌18 h。然后将反应混合物用乙醚(4 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(4 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至50:50的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 250.1$  [M+H]。

[0191] 中间体14

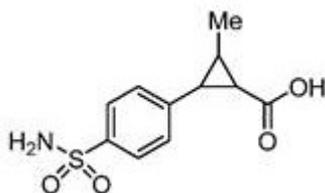


N-[(二甲基氨基)甲基]-4-[(1R,3R)-3-[(1-二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

在-78°C向(甲氧基甲基)三苯基磷氯化物(5.68 g, 16.6 mmol)于四氢呋喃(25 mL)中的溶液中加入正丁基锂(2.5 M于四氢呋喃中, 6.63 mL, 16.6 mmol)。将反应混合物温热至0°C并搅拌30 min并且然后冷却至-78°C。向该溶液中加入4-[(1R,3R)-3-甲酰基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺(中间体13中所述)(1.40 g, 5.53 mmol)并将反应混合物温热至环境温度并搅拌30 min。将反应混合物用水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)稀释。分离各相并将水相用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(25 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 25:75洗脱。合并含有产物的级分并在减压下浓缩。在0°C将所得固体加入至含有溶液[通过在0°C将N,N-二甲基甲酰胺(0.550 mL, 7.11 mmol)于氯仿(5 mL)中的溶液用三氯氧磷(0.663 mL, 7.11 mmol)处理,随后将所得混合物温热至40°C,然后将其冷却回0°C制备]的烧瓶中,并将反应混合物温热至55°C并搅拌30 min。将反应混合物冷却至0°C并加入碳酸钾(1.97 g, 14.2 mmol)于水(10 mL)中的溶液。将反应混合物用水(20 mL)和二氯甲烷(30 mL)稀释。分离各相并将水相用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用

饱和氯化钠水溶液 (25 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤, 并在减压下浓缩, 得到标题化合物。  
MS:  $m/z = 378.2$  [M+H]。

[0192] 中间体15



2-甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸, 非对映异构体4

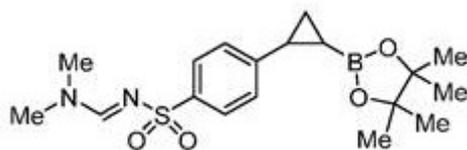
步骤A: 2-甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯, 非对映异构体4

向2-甲基-3-苯基环丙烷甲酸 (2.64 g, 15.0 mmol) 于二氯甲烷 (30 mL) 和甲醇 (7.5 mL) 中的溶液中缓慢地加入TMS-重氮甲烷于乙醚 (2 M, 9.00 mL, 18.0 mmol) 中的溶液。在气体释放停止后, 使反应混合物搅拌10分钟, 在减压下浓缩, 并将所得残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0:100至20:80的梯度洗脱。在0°C将残余物逐滴加入至氯磺酸 (12.0 mL, 179 mmol) 并使反应混合物搅拌30 min。使反应混合物温热至环境温度并搅拌30 min。然后将反应混合物倾倒在冰上, 用水 (15 mL) 稀释, 剧烈搅拌, 并将水相倾析。将所得残余物溶解于1,4-二噁烷 (12 mL), 加入氢氧化铵 (6.00 mL, 43.1 mmol), 并使反应混合物搅拌30 min。将反应混合物过滤 (用乙酸乙酯洗涤) 并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 5:95至50:50的梯度洗脱并且然后通过SFC手性拆分, 首先使用AS-H 柱, 用异丙醇: 二氧化碳: 二乙基胺 - 12:88:0.1洗脱并且然后使用OD-H 柱, 用甲醇: 二氧化碳: 二乙基胺 - 30:70:0.1洗脱。第四个洗脱的主要峰, 非对映异构体4, (如通过分析型SFC所确定的, 使用AS-H 柱, 用异丙醇: 二氧化碳: 二乙基胺 - 20:80:0.1洗脱) 为标题化合物。MS:  $m/z = 270.2$  [M+H]。

[0193] 步骤B: 2-甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸, 非对映异构体4

向2-甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯, 非对映异构体4, (121 mg, 0.449 mmol) 于四氢呋喃 (2.80 mL) 中的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (1 M, 1.40 mL, 1.40 mmol) 并使反应混合物在环境温度搅拌4 h。然后用HCl水溶液 (1 N, 3.0 mL, 3.0 mmol) 将反应混合物酸化至pH 1, 用乙酸乙酯 (2 × 10 mL) 萃取并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤并在减压下浓缩, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 256.1$  [M+H]。

[0194] 中间体16



N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙基]苯磺酰胺

步骤A: 4-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉基]苯磺酰胺

将4-溴苯磺酰胺 (5.00 g, 21.2 mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (113 mL) 中的搅拌的溶液在110°C加热18 h, 然后冷却至环境温度。将所得混合物在减压下浓缩, 得到纯

度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 291.0$  [M+H]。

[0195] 步骤B: N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[(E)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)乙烯基]苯磺酰胺

在环境温度向4-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉基]苯磺酰胺 (6.10 g, 21.0 mmol) 于甲苯 (70 mL) 中的搅拌的溶液中加入乙烯基硼酸频哪醇酯 (7.11 mL, 41.9 mmol)、双(三叔丁基膦)钯(0) (535 mg, 1.05 mmol) 和三乙基胺 (6.42 mL, 46.1 mmol)。将所得混合物在80°C 加热18 h, 然后倒入水 (100 mL) 中并用乙酸乙酯 (2 × 200 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液 (100 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0:100至30:70的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 365.3$  [M+H]。

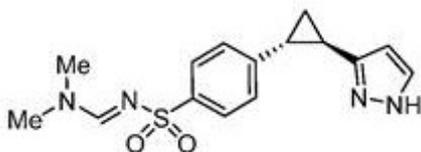
[0196] 步骤C: N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三甲基甲硅烷基)环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[(E)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)乙烯基]苯磺酰胺 (6.00 g, 16.5 mmol) 于四氢呋喃 (82 mL) 中的搅拌的溶液中相继加入乙酸钯(II) (924 mg, 4.12 mmol) 和(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷 (2.0 M 于乙醚中, 24.7 mL, 49.4 mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌18 h, 然后加入乙酸 (12 mL) 并将所得混合物倒入水 (200 mL) 中并用二氯甲烷 (3 × 200 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 10:90至60:40的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 451.3$  [M+H]。

[0197] 步骤D: N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙基]苯磺酰胺

在0°C向N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三甲基甲硅烷基)环丙基]苯磺酰胺 (1.25 g, 2.77 mmol) 于二氯甲烷 (22 mL) 中的搅拌的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.801 mL, 9.02 mmol)。使反应混合物温热至环境温度并搅拌2 h, 然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中, 并用二氯甲烷 (2 × 100 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇: 二氯甲烷 - 0:100至4:96的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 379.3$  [M+H]。

[0198] 中间体17



N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[(1R,2R)-2-(1H-吡唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺

步骤A: (1R,2R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺

向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体2) (1.9 g, 7.9 mmol) 于二氯甲烷 (16 mL) 中的混悬液中相继加入三乙基胺 (3.29 mL, 23.6 mmol) 和 HATU (3.59 g, 9.45 mmol)。将反应混合物搅拌5 min并且然后加入N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (0.922 g, 9.45 mmol)。将反应混合物搅拌18 h并且然后用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液 (2

× 20 mL) 洗涤。将有机相在减压下浓缩并将残余物悬浮于二氯甲烷中并过滤。将所得固体用水洗涤, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 285.1$  [M+H]。

**[0199] 步骤B: 4-[ (1R,2R)-2-乙酰基环丙基] 苯磺酰胺**

在-15°C向 (1R,2R)-N-甲氧基-N-甲基-2-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酰胺于四氢呋喃 (28 mL) 中的溶液中加入甲基氯化镁 (3.0 M, 22.7 mL, 67.9 mmol) 于四氢呋喃中的溶液。将反应混合物温热至环境温度并搅拌 18 h。将反应混合物冷却至 0°C 并缓慢地加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL)。将所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 40 mL) 萃取并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液 (2 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 乙醇: 己烷类 - 0:0:100 至 60:20:20 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 240.1$  [M+H]。

**[0200] 步骤C: N-[ (二甲基氨基) 甲叉基]-4-{ (1R,2R)-2-[3-(二甲基氨基) 丙-2-烯酰基] 环丙基} 苯磺酰胺**

于可密封的小瓶中将 4-[ (1R,2R)-2-乙酰基环丙基] 苯磺酰胺 (0.825 g, 3.45 mmol) 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (9.23 mL, 69.0 mmol) 中。将小瓶密封并将反应混合物温热至 110°C 并搅拌 18 h。将反应混合物冷却至环境温度并用二氯甲烷稀释。将有机相用水 (3 × 10 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并在减压下浓缩, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 350.2$  [M+H]。

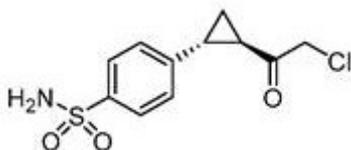
**[0201] 步骤D: 4-[ (1R,2R)-2-(1H-吡唑-3-基) 环丙基] 苯磺酰胺**

在环境温度向 N-[ (二甲基氨基) 甲叉基]-4-{ (1R,2R)-2-[3-(二甲基氨基) 丙-2-烯酰基] 环丙基} 苯磺酰胺 (1.21 g, 3.45 mmol) 于甲醇 (17 mL) 中的溶液中加入肼 (2.17 mL, 69.0 mmol) 并使反应混合物搅拌 18 h。将反应混合物在减压下浓缩。将所得残余物溶解于乙酸乙酯 (30 mL) 中并将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (2 × 20 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并在减压下浓缩, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 264.1$  [M+H]。

**[0202] 步骤E: N-[ (二甲基氨基) 甲叉基]-4-[ (1R,2R)-2-(1H-吡唑-3-基) 环丙基] 苯磺酰胺**

于可密封的小瓶中将 4-[ (1R,2R)-2-(1H-吡唑-3-基) 环丙基] 苯磺酰胺 (749 mg, 2.84 mmol) 悬浮于 DMF-DMA (7.62 mL, 56.9 mmol) 中。将小瓶密封并将反应混合物温热至 110°C 并搅拌 18 h。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯稀释。将有机相用水 (3 × 50 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 乙醇: 己烷类 - 0:0:100 至 67:33:0 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 319.2$  [M+H]。

**[0203] 中间体18**



**4-[ (1R,2R)-2-(2-氯乙酰基) 环丙基] 苯磺酰胺**

**步骤A: (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酸甲酯**

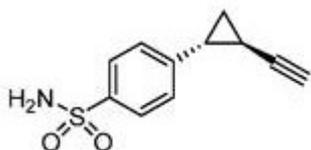
向 (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酸 (中间体2) (2.0 g, 8.29 mmol) 于甲醇 (20 mL) 中的溶液中加入浓硫酸 (0.044 mL, 0.83 mmol) 并将反应混合物温热至 60°C 并搅

拌14 h。将反应混合物在减压下浓缩并加入二氯甲烷(20 mL)。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 255.8$  [M+H]。

[0204] 步骤B: 4-[(1R,2R)-2-(2-氯乙酰基)环丙基]苯磺酰胺

在 $-70^{\circ}\text{C}$ 向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯(600 mg, 2.35 mmol)于四氢呋喃(8 mL)中的溶液里相继加入氯碘甲烷(2.07 g, 11.8 mmol)和二异丙基氨基锂的溶液(2.0 M于四氢呋喃/庚烷/乙基苯中, 8.23 mL, 16.5 mmol),并使反应混合物搅拌1 h。加入乙酸(1.5 mL)并使反应混合物温热至环境温度并搅拌1 h。将反应混合物倒入水(5 mL)中并将水相用乙酸乙酯( $2 \times 5$  mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩。将残余物通过制备型硅胶薄层色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 33:67洗脱,得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H); 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H); 4.83 (s, 1 H); 4.82 (s, 1 H); 3.74 (s, 2 H); 2.59 (m, 1 H); 1.98 (m, 1 H); 1.71 (m, 1 H); 1.38 (m, 1 H)。

[0205] 中间体19



4-[(1R,2R)-2-乙炔基环丙基]苯磺酰胺

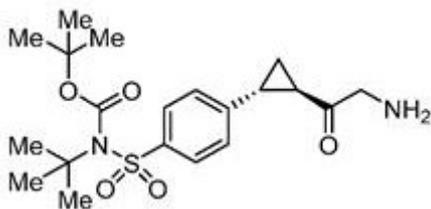
步骤A: 4-[(1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基]苯磺酰胺

在 $0^{\circ}\text{C}$ 向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体2) (3.0 g, 12 mmol)于四氢呋喃(50 mL)中的溶液中加入甲硼烷的溶液(1.0 M于四氢呋喃中, 24.9 mL, 24.9 mmol)。使反应混合物温热至环境温度并搅拌3 h。将反应混合物倒入水(50 mL)中并将混合物用乙酸乙酯( $3 \times 50$  mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩,得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 3.62 (dd,  $J = 11.2, 6.0$  Hz, 1 H); 3.49 (dd,  $J = 11.2, 6.8$  Hz, 1 H); 1.92 (m, 1 H); 1.45 (m, 1 H); 1.02 (m, 2 H)。

[0206] 步骤B: 4-[(1R,2R)-2-乙炔基环丙基]苯磺酰胺

在 $0^{\circ}\text{C}$ 向4-[(1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基]苯磺酰胺(1.00 g, 4.40 mmol)于四氢呋喃(20 mL)中的溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(1.90 g, 8.80 mmol)。将反应混合物温热至环境温度并搅拌5 h。将反应混合物用水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)稀释。将有机层分离,干燥(硫酸钠),并在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(30 mL)中并相继用碳酸钾(2.76 g, 20.0 mmol)和(1-重氨基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(921 mg, 4.79 mmol)处理。将反应混合物搅拌1 h,然后温热至 $60^{\circ}\text{C}$ 并搅拌2 h。将反应混合物在减压下浓缩,加入水(30 mL),并将混合物用乙酸乙酯( $3 \times 30$  mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50洗脱,得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 2.30 (m, 1 H); 2.25 (s, 1 H); 1.61 (m, 1 H); 1.34 (m, 2 H)。

[0207] 中间体20



叔丁基[4-{(1R,2R)-2-[(R)-甘氨酸基]环丙基}苯基]磺酰基氨基甲酸叔丁酯

步骤A: (1R,2R)-2-[4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨磺酰基]苯基]环丙烷甲酸甲酯

在环境温度向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯(中间体18中所述)(1.1 g, 4.3 mmol)于四氢呋喃(10 mL)中的溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(0.158 g, 1.29 mmol)和二碳酸二叔丁酯(10.0 mL, 43.1 mmol)。将反应混合物温热至70℃并搅拌10 h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 25:75洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 3.71 (s, 3 H); 2.55 (m, 1 H); 1.94 (m, 1 H); 1.55 (s, 1 H); 1.49 (s, 9 H); 1.43 (s, 9 H); 1.35 (m, 1 H)。

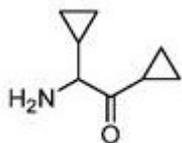
[0208] 步骤B: 叔丁基({4-[(1R,2R)-2-(氯乙酰基)环丙基]苯基}磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

在-78℃向(1R,2R)-2-[4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨磺酰基]苯基]环丙烷甲酸甲酯(200 mg, 0.49 mmol)于四氢呋喃(5 mL)中的溶液中相继加入氯碘甲烷(300 mg, 1.70 mmol)和二异丙基氨基锂(2.0 M于四氢呋喃/庚烷/乙基苯中, 0.97 mL, 1.9 mmol)。将反应混合物搅拌20 min并且然后温热至-40℃并搅拌10 min。向反应混合物中加入HCl水溶液(1 M, 10 mL, 10 mmol)。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 25:75洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 4.19 (s, 2 H); 2.59 (m, 1 H); 2.44 (m, 1 H); 1.76 (m, 1 H); 1.45 (s, 9 H); 1.39 (s, 9 H); 1.20 (m, 1 H)。

[0209] 步骤C: 叔丁基[4-{(1R,2R)-2-[(R)-甘氨酸基]环丙基}苯基]磺酰基氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向叔丁基({4-[(1R,2R)-2-(氯乙酰基)环丙基]苯基}磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(1.2 g, 2.8 mmol)于四氢呋喃(10 mL)和水(0.5 mL)中的溶液中加入叠氮化钠(0.36 g, 5.6 mmol)。使反应混合物搅拌10 h并且然后用水(50 mL)稀释并用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(25 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 20:80洗脱。合并含有产物的级分并在减压下浓缩。在环境温度将残余物相继溶解于四氢呋喃(5 mL)和水(0.5 mL)中并用三苯基膦(264 mg, 1.01 mmol)和对-甲苯磺酸(192 mg, 1.01 mmol)处理。将反应混合物搅拌1 h。将反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物。MS: m/z = 821.4 [2M+H]。

[0210] 中间体21



### 2-氨基-1,2-二环丙基乙酮

#### 步骤A: 2-溴-1,2-二环丙基乙酮

在0℃向1,2-二环丙基乙酮(400 mg, 3.22 mmol)于甲醇(3 mL)中的溶液中逐滴加入溴(0.199 mL, 3.87 mmol)。将混合物温热至环境温度并搅拌1 h。加入饱和的亚硫酸钠水溶液(10 mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(30 mL)萃取。将有机层分离,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.13 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H), 0.48 (m, 2 H)。

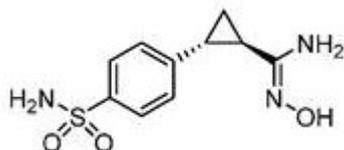
#### [0211] 步骤B: N-(1,2-二环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺

在环境温度向2-溴-1,2-二环丙基乙-1-酮(50 mg, 0.25 mmol)于乙腈(2 mL)中的搅拌的溶液中加入N-甲酰基甲酰氨基钠(47 mg, 0.49 mmol)和碳酸钾(68 mg, 0.49 mmol)。将反应混合物温热至80℃并搅拌2 h。将反应混合物用水(5 mL)和二氯甲烷(10 mL)稀释。将有机层分离,干燥(硫酸镁)并在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS: m/z = 168.0 [M+H]。

#### [0212] 步骤C: 2-氨基-1,2-二环丙基乙酮

在环境温度向N-(1,2-二环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺(48 mg, 0.29 mmol)于甲醇(3 mL)中的搅拌的溶液中加入HCl的水溶液(12 N, 0.3 mL, 3.60 mmol)。将反应混合物温热至30℃并搅拌12 h。将反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物。MS: m/z = 140.0 [M+H]。

#### [0213] 中间体22



### (1R,2R)-N'-羟基-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲脒

#### 步骤A: 4-[(1R,2R)-2-氨基环丙基]苯磺酰胺

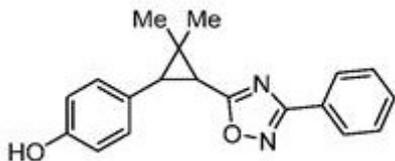
将(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺(中间体12中所述)(1.72 g, 7.16 mmol)在环境温度溶解于乙腈(36 mL)中。加入三氯氧磷(1.33 mL, 14.3 mmol),将反应混合物温热至80℃并搅拌30 min。将反应混合物缓慢地加入至冷的、饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)中并将水相用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至60:40的梯度洗脱,得到标题化合物。MS: m/z = 223.1 [M+H]。

#### [0214] 步骤B: (1R,2R)-N'-羟基-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲脒

向4-[(1R,2R)-2-氨基环丙基]苯磺酰胺(960 mg, 4.32 mmol)于乙醇(22 mL)中的搅拌的溶液中加入羟基胺(2.65 mL, 43.2 mmol)。将反应混合物温热至60℃并搅拌1 h。使反

应混合物冷却并在减压下浓缩。将残余物与甲醇 (2×) 和乙腈 (4×) 共蒸发, 得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 256.1$  [M+H]。

[0215] 中间体23



4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯酚

步骤A: 5-[反式-3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基环丙基]-3-苯基-1,2,4-噁二唑

在-50℃向异丙基三苯基磷碘化物 (15.3 g, 35.3 mmol) 于四氢呋喃 (30 mL) 中的溶液中加入正丁基锂于己烷中的溶液 (2.5 M, 12.9 mL, 32.3 mmol)。使反应混合物搅拌30 min并且然后温热至环境温度并搅拌2 h。将反应混合物冷却至-50℃并加入 (2E)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯酸乙酯 (3.00 g, 11.8 mmol)。将反应混合物温热至环境温度并搅拌12 h。加入水 (50 mL) 并将水层用乙酸乙酯 (2 × 20 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙醇 (20 mL) 和水 (4 mL) 中并加入氢氧化锂 (1.21 g, 50.5 mmol)。将反应混合物温热至50℃并搅拌4 h。然后将反应混合物用乙酸乙酯 (2 × 5 mL) 萃取。通过加入HCl水溶液 (3 M, ca 20 mL) 将水层调节至pH 1并用乙酸乙酯 (2 × 5 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中并加入HATU (2.68 g, 7.06 mmol)、二异丙基乙基胺 (3.70 mL, 21.2 mmol) 和N-羟基苯甲脒 (1.92 g, 14.1 mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌30 min并且然后温热至100℃并搅拌5 h。将反应混合物用水 (50 mL) 稀释并将水层用乙酸乙酯 (2 × 10 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 - 9:91洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 371.5$  [M+H]。

[0216] 步骤B: 5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]环丙基}-3-苯基-1,2,4-噁二唑

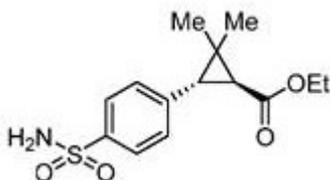
在环境温度向5-[反式-3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基环丙基]-3-苯基-1,2,4-噁二唑 (50 mg, 0.14 mmol) 于1,4-二噁烷 (2 mL) 中的溶液中加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (51.6 mg, 0.203 mmol)、乙酸钾 (39.9 mg, 0.406 mmol) 和PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9.9 mg, 0.014 mmol)。将反应混合物温热至90℃并搅拌12 h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 - 9:91洗脱, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (dd, J = 3.0, 4.6 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.45-7.48 (m, 3 H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.05 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.60 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 12 H), 1.03 (s, 3 H)。

[0217] 步骤C: 4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯酚

在0℃向5-{反式-2,2-二甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]环丙基}-3-苯基-1,2,4-噁二唑 (45 mg, 0.11 mmol) 于四氢呋喃 (5 mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (25.9 mg, 0.649 mmol), 随后逐滴加入过氧化氢水溶液 (30%, 0.066 mL,

0.65 mmol)。使反应混合物搅拌1 h。加入饱和亚硫酸钠水溶液(10 mL)并将混合物用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 307.1$  [M+H]。

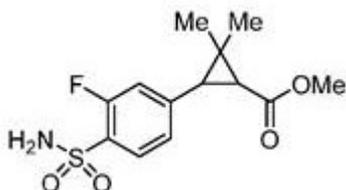
[0218] 中间体24



(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯

基本上遵循中间体4中所述的程序,但是使用(1S,3S)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS:  $m/z = 298.0$  [M+H]。

[0219] 中间体25



反式-3-(2-氟-4-氨磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯

步骤A: (2E)-3-(4-溴-3-氟苯基)丙-2-烯酸甲酯

向4-溴-3-氟苯甲醛(1.00 g, 4.93 mmol)于甲苯(20 mL)中的搅拌的溶液中加入(2E)-(三苯甲基亚磷烷基)乙酸甲酯(2.47 g, 7.39 mmol)。将反应混合物温热至80°C并搅拌16 h。将反应混合物在减压下浓缩并加入水(50 mL)。将水层用乙酸乙酯(3 × 80 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(150 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 0:100至10:90的梯度洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.53-7.59 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H)。

[0220] 步骤B: N-([反式-3-(3-氟-4-氨磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙基]羰基)氧基)苯甲脒

在-50°C向异丙基三苯基磷碘化物(3.50 g, 8.11 mmol)于四氢呋喃(20 mL)中的搅拌的混悬液中逐滴加入正丁基锂于己烷中的溶液(2.5 M, 2.97 mL, 7.43 mmol)。使反应混合物搅拌30 min然后温热至15°C并搅拌4 h。然后将反应混合物冷却至-50°C并加入(2E)-3-(4-溴-3-氟苯基)丙-2-烯酸甲酯(700 mg, 2.70 mmol)。将反应混合物温热至15°C并搅拌2 h。将反应混合物用乙醚(50 mL)稀释,加入过氧化氢水溶液(10%, 30 mL),并分离各层。将有机层用水(50 mL)、饱和亚硫酸钠水溶液(50 mL)和饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 0:100至5:95的梯度洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42-7.48 (m, 1 H), 6.94 (dd, J = 9.54, 1.76 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.28 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.64 (d, J = 5.77 Hz, 1 H), 1.93 (d, J = 5.77 Hz, 1 H), 1.37

(s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

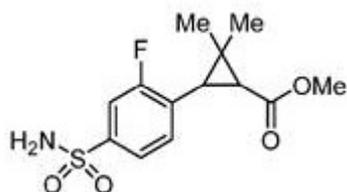
[0221] 步骤C:反式-3-[4-(苄基硫烷基)-3-氟苯基]-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯

向N-([反式-3-(3-氟-4-氨磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙基]羰基)氧基)苯甲脒(150 mg, 0.498 mmol)于1,4-二噁烷(3 mL)中的搅拌的溶液中加入苯基甲硫醇(0.088 mL, 0.75 mmol)、二异丙基乙基胺(0.174 mL, 0.996 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(45.6 mg, 0.0498 mmol)和 Xantphos (86 mg, 0.15 mmol)。将反应混合物用氮气脱氧,温热至100°C,并搅拌16 h。将反应混合物冷却,用水(30 mL)稀释,并用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 5:95洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.11-7.28 (m, 6 H), 6.77-6.90 (m, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.63 (d, J = 5.95 Hz, 1 H), 1.92 (d, J = 5.95 Hz, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H)。

[0222] 步骤D:反式-3-(2-氟-4-氨磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯

在0°C向反式-3-[4-(苄基硫烷基)-3-氟苯基]-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯(190 mg, 0.552 mmol)于乙腈(2 mL)中的搅拌的溶液中加入乙酸(0.05 mL)、水(0.04 mL)和1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(326 mg, 1.66 mmol)。使反应混合物搅拌90 min并且然后加入氢氧化铵水溶液(14.8 M, 0.373 mL, 5.52 mmol)。将反应混合物温热至环境温度并将搅拌持续1 h。将反应混合物在减压下浓缩,用水(20 mL)稀释,并将水层用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50洗脱,得到标题化合物。MS: m/z = 301.7 [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.75-7.81 (m, 1 H);7.15-7.18 (m, 2 H);3.72 (s, 3 H);2.69 (d, J = 5.87 Hz, 1 H);2.20 (d, J = 5.87 Hz, 1 H);1.35 (s, 3 H);0.93 (s, 3 H)。

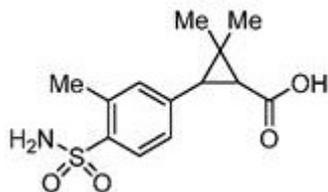
[0223] 中间体26



反式-3-(2-氟-4-氨磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯

基本上遵循中间体25中所述的程序,但是使用4-溴-2-氟苯甲醛代替4-溴-3-氟苯甲醛,得到标题化合物。MS: m/z = 343.1 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]。

[0224] 中间体27

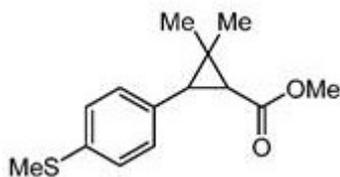


反式-2,2-二甲基-3-(3-甲基-4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

基本上遵循中间体25中所述的程序,但是使用4-溴-3-甲基苯甲醛代替4-溴-3-氟苯甲

醛,得到标题化合物。MS:  $m/z = 325.1$   $[M+H+CH_3CN]$ 。

[0225] 中间体28



反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)环丙烷甲酸甲酯

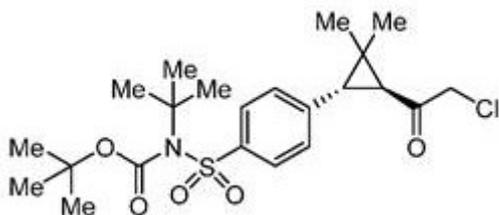
步骤A: 3-(4-(甲硫基)苯基)丙烯酸甲酯

在环境温度向4-(甲硫基)苯甲醛(3.00 g, 19.7 mmol)于四氢呋喃(30 mL)中的搅拌的溶液中加入2-(三苯基亚磷烷基)乙酸甲酯(9.88 g, 29.6 mmol)。将反应混合物温热至70°C并搅拌12 h。将反应混合物冷却至环境温度,加入水(50 mL),并将水层用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 20:80洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 209.0$   $[M+H]$ 。

[0226] 步骤B:反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)环丙烷甲酸甲酯

在-50°C向异丙基三苯基磷碘化物(9.34 g, 21.6 mmol)于四氢呋喃(50 mL)中的搅拌的混悬液中逐滴加入正丁基锂于己烷中的溶液(2.5 M, 7.92 mL, 19.8 mmol)。使反应混合物搅拌30 min,然后温热至环境温度并搅拌4 h。将反应混合物冷却至-50°C,加入3-(4-(甲硫基)苯基)丙烯酸甲酯(1.5 g, 7.2 mmol),并使反应混合物温热至环境温度并搅拌2 h。加入水(20 mL)并将反应混合物用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 60:40:0.1至90:10:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H); 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H); 3.72 (s, 3 H); 2.64 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H); 2.46 (s, 3 H); 1.91 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H); 1.36 (s, 3 H); 0.91 (s, 3 H)。

[0227] 中间体29



叔丁基((4-((1S,3S)-3-(2-氯乙酰基)-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

步骤A: (1S,3S)-3-(4-(N-(叔丁氧基羰基)-N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯

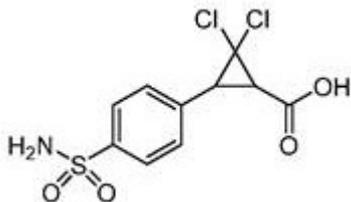
在环境温度向(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯(中间体24)(2.00 g, 6.73 mmol)于四氢呋喃(20 mL)中的搅拌的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(14.68 g, 67.3 mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(0.25 g, 2.0 mmol)。将反应混合物温热至70°C并

搅拌12 h。将反应混合物冷却至环境温度，在减压下浓缩，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯:石油醚 - 17:83洗脱，得到标题化合物。MS:  $m/z = 476.3 [M+Na]$ 。

[0228] 步骤B: 叔丁基((4-((1S,3S)-3-(2-氯乙酰基)-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

在-78℃向(1S,3S)-3-(4-(N-(叔丁氧基羰基)-N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯(2.5 g, 5.5 mmol)于四氢呋喃(10 mL)中的搅拌的溶液中加入氯碘甲烷(2.92 g, 16.5 mmol)和LDA于四氢呋喃/庚烷/乙基苯中的溶液(2.0 M, 11L, 22 mmol)。使反应混合物搅拌30 min并且然后温热至-40℃并搅拌20 min。加入HCl水溶液(1 M, 22 mL, 22 mmol)并将混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 5:95至9:91的梯度洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1旋转异构体比, 星号指示旋转异构体峰):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2 H); 7.26-7.29 (m, 2 H); 4.20 (d,  $J = 3.60$  Hz, 1 H); 3.88-3.99 (m, 1 H); 2.97\* (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.5 H); 2.93\* (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.5 H); 2.59\* (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.5 H); 2.46\* (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.5 H); 1.51 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H); 1.30\* (s, 1.5 H); 1.26\* (s, 1.5 H); 1.01\* (s, 1.5 H); 0.98\* (s, 1.5 H)。

[0229] 中间体30



反式-2,2-二氯-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

步骤A: (3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯

在环境温度向肉桂醛(1.00 g, 7.57 mmol)和原甲酸三乙酯(1.68 g, 11.4 mmol)于乙醇(12 mL)中的搅拌的溶液中加入 NBS (0.013 g, 0.076 mmol)并使反应混合物搅拌30 min。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 1:50洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.39-7.43 (m, 2 H); 7.29-7.31 (m, 2 H); 7.22-7.27 (m, 1 H); 6.68 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H); 6.16 (dd,  $J = 16.0, 5.2$  Hz, 1 H); 5.03 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H); 3.67 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H); 3.53 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H); 1.14-1.22 (m, 6 H)。

[0230] 步骤B: (反式-2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)苯

在环境温度向(3,3-二乙氧基丙-1-烯-1-基)苯(17 g, 82 mmol)于氯仿(120 mL)中的搅拌的溶液中加入氢氧化钠水溶液(50%, 100 mL, 1.9 mol)和N-苄基-N,N-二乙基乙铵氯化物(2.44 g, 10.7 mmol)并使反应混合物搅拌16 h。将反应混合物过滤并将滤液用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 1:10洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.25-7.33 (m, 5 H); 4.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H); 3.67-3.79 (m, 4 H); 2.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H); 2.35 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1 H); 1.26

(t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.15 (J = 7.2 Hz, 3 H)。

[0231] 步骤C: 反式-2,2-二氯-3-苯基环丙烷甲醛

在环境温度向(反式-2,2-二氯-3-(二乙氧基甲基)环丙基)苯(9.00 g, 31.1 mmol)于丙酮(100 mL)中的搅拌的溶液中加入氯化氢水溶液(3 M, 10 mL, 30 mmol)并使反应混合物搅拌16 h。将水层用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取并将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 10:90至20:80的梯度洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.48 (d, J = 4.4 Hz, 1 H); 7.24-7.47 (m, 5 H); 3.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 2.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

[0232] 步骤D: 反式-2,2-二氯-3-苯基环丙烷甲酸甲酯

在0°C向反式-2,2-二氯-3-苯基环丙烷甲醛(4.50 g, 20.9 mmol)于正丁醇(5.00 mL)中的搅拌的溶液中加入2-甲基戊-2-烯(8.80 g, 105 mmol)以及亚氯酸钠(5.68 g, 62.8 mmol)和磷酸二氢钠(10.04 g, 84 mmol)于水(5 mL)中的溶液。使反应混合物温热至环境温度并搅拌1 h。将反应混合物调节至pH 4并将水层用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。在环境温度将残余物溶解于甲醇(3 mL)中,加入亚硫酸氯(1.61 mL, 22.1 mmol),并使反应混合物搅拌30 min。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 10:90洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.23-7.37 (m, 5 H); 3.83 (s, 3 H); 3.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 2.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

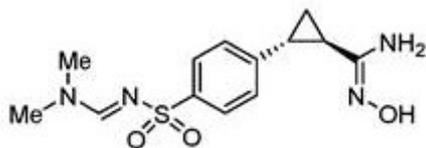
[0233] 步骤E: 反式-2,2-二氯-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯

在0°C向反式-2,2-二氯-3-苯基环丙烷甲酸甲酯(1.0 g, 4.1 mmol)于氯仿(15 mL)中的搅拌的溶液中加入氯磺酸(5.37 mL, 82 mmol)并使反应混合物搅拌2 h。将反应混合物倒入水(30 mL)中并将水相用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物(1.2 g, 3.5 mmol)溶解于1,4-二噁烷(20 mL)中并加入氨(0.24 g, 14.0 mmol)。将反应混合物温热至环境温度并搅拌30 min。将反应混合物倒入水(15 mL)中并将水相用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 10:90至50:50的梯度洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 4.90 (s, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 2.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

[0234] 步骤F: 反式-2,2-二氯-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

向反式-2,2-二氯-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯(200 mg, 0.62 mmol)于乙酸(2 mL)中的搅拌的溶液中加入HCl的水溶液(3M, 1 mL, 3 mmol)并将反应混合物温热至100°C并搅拌2 h。将反应混合物冷却,倒入水(5 mL)中,并将水相用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 3.40 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 2.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

[0235] 中间体31



(1R,2R)-2-(4-[[ (二甲基氨基) 甲叉基] 氨磺酰基] 苯基)-N'-羟基环丙烷甲脒

步骤A: (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酰胺

在环境温度向 (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酸 (中间体2) (1.00 g, 4.14 mmol) 于四氢呋喃 (20 mL) 中的搅拌的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (0.806 g, 4.97 mmol)。将反应混合物温热至 35°C 并搅拌 1 h。使反应混合物冷却至环境温度, 然后加入氢氧化铵水溶液 (14.8 M, 5.6 mL, 83 mmol) 并使混合物搅拌 12 h。将反应混合物在减压下浓缩并通过加入 HCl 水溶液 (1 M) 将所得混合物调节至 pH 3。通过过滤分离所得沉淀物, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 241.2$  [M+H]。

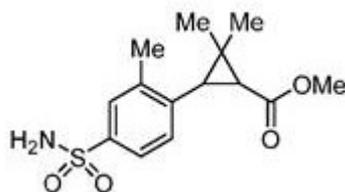
[0236] 步骤B: 4-[(1R,2R)-2-氧基环丙基]-N-[(二甲基氨基) 甲叉基] 苯磺酰胺

在 0°C 向 (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酰胺 (1.0 g, 4.2 mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入亚硫酸氯 (3.3 g, 27 mmol)。使所得溶液在 15°C 搅拌 1 h 并且然后用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液 (25 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并在减压下浓缩, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 278.1$  [M+H]。

[0237] 步骤C: (1R,2R)-2-(4-[[ (二甲基氨基) 甲叉基] 氨磺酰基] 苯基)-N'-羟基环丙烷甲脒

向 4-[(1R,2R)-2-氧基环丙基]-N-[(二甲基氨基) 甲叉基] 苯磺酰胺 (950 mg, 3.43 mmol) 于乙醇 (7 mL) 中的搅拌的溶液中加入羟基胺盐酸盐 (476 mg, 6.85 mmol) 和三乙胺 (1.39 g, 13.7 mmol)。将反应混合物在回流下加热 15 h。使反应混合物冷却并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 - 0:100 至 25:75 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 310.9$  [M+H]。

[0238] 中间体32



反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酸甲酯

步骤A: 3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-氧基丙-2-烯酸乙酯

向 4-溴-2-甲基苯甲醛 (500 mg, 2.51 mmol) 和 2-氧基乙酸乙酯 (284 mg, 2.51 mmol) 于甲苯 (20 mL) 中的搅拌的溶液中加入吡啶 (42.8 mg, 0.502 mmol) 和乙酸 (151 mg, 2.51 mmol)。将反应混合物温热至 130°C 并在连续除去水的条件下搅拌 18 h。将反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 - 0:100 至 10:90 的梯度洗脱, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.47 (s, 1 H), 7.97-8.07 (m, 1 H), 7.48 (br, 2 H), 4.40 (q, J = 7.04 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3

H), 1.41 (t, J = 7.04 Hz, 3 H)。

[0239] 步骤B:反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯

向反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-氰基丙-2-烯酸乙酯(100 mg, 0.340 mmol)于乙醇(5 mL)中的搅拌的溶液中加入2-硝基丙烷(36.3 mg, 0.408 mmol)和碳酸钾(56.4 mg, 0.408 mmol)。将反应混合物温热至90°C并搅拌6 h。将反应混合物在减压下浓缩并通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 17:83洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.38 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 4.34 (q, J = 7.20 Hz, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.39 (t, J = 7.06 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H)。

[0240] 步骤C:反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基环丙烷甲酸

向碳酸钾(147 mg, 1.06 mmol)于水(1 mL)中的搅拌的溶液中加入反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯(235 mg, 0.699 mmol)于甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)中的溶液。将反应混合物温热至回流并搅拌1 h并且然后温热至85°C并搅拌14 h。将反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩,并将残余物用水(50 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 30 mL)洗涤。分离各层并通过加入HCl水溶液(3 M)将水层调节至pH ≈ 3并且然后用乙醚(3 × 50 mL)萃取。将有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 7.94 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 3.10 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H)。

[0241] 步骤D:反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲腈

在环境温度向反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-1-氰基-2,2-二甲基环丙烷甲酸(210 mg, 0.68 mmol)于DMSO (3 mL)中的搅拌的溶液中加入氯化锂(165 mg, 3.90 mmol)、碳酸氢钠(82 mg, 0.98 mmol)和水(0.070 mL, 3.9 mmol)。使反应混合物搅拌30 min并且然后温热至175°C并搅拌5 h。将反应混合物冷却,用水(30 mL)稀释,并用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(3 × 50 mL)和饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并将溶剂在减压下浓缩,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 2.41 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H)。

[0242] 步骤E:反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯

向含有反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲腈(300 mg, 1.14 mmol)的烧瓶中加入HCl于甲醇中的溶液(4 M, 10 mL, 40.0 mmol)并将反应混合物温热至80°C并搅拌24 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用水(10 mL)稀释。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液将水层调节至pH ≈ 8并且然后用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(30 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 9:91洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.51 (d, J = 5.48 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.94 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H)。

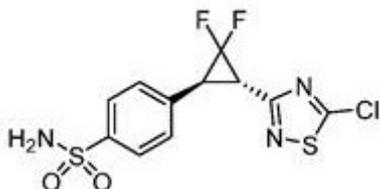
[0243] 步骤F:反式-3-[4-(苄基硫烷基)-2-甲基苯基]-反式-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯

向反式-3-(4-溴-2-甲基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯(130 mg, 0.437 mmol)于1,4-二噁烷(3 mL)中的搅拌的溶液中加入苄基甲硫醇(0.077 mL, 0.66 mmol)、DIEA(0.153 mL, 0.875 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(80 mg, 0.087 mmol)和Xantphos(152 mg, 0.262 mmol)。将反应混合物温热至110℃并搅拌16 h。将反应混合物冷却,用水(30 mL)稀释,并用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 5:95洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.09-7.21 (m, 7 H); 6.90-7.04 (m, 1 H); 4.06 (s, 2 H); 3.70 (s, 3 H); 2.46 (d, J = 5.2 Hz, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.98 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 1.37 (s, 3 H); 0.80 (s, 3 H)。

[0244] 步骤G:反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯

在0℃向反式-3-(4-(苄基硫烷基)-2-甲基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯(122 mg, 0.358 mmol)于乙腈(4 mL)中的搅拌的溶液中加入乙酸(0.1 mL)、水(0.08 mL)和1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(212 mg, 1.08 mmol)并使反应混合物搅拌90 min。加入氢氧化铵(14.8 M, 0.243 mL, 3.60 mmol)并使反应混合物温热至环境温度并搅拌1 h。将反应混合物在减压下浓缩,用水(20 mL)稀释,并用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50洗脱,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (s, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.16, 1.88 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.61 (d, J = 6.02 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.05 (s, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H)。

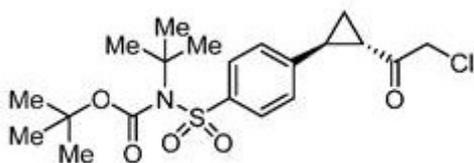
[0245] 中间体33



4-[(1S,3S)-3-(5-氯-1,2,4-噻二唑-3-基)-2,2-二氟环丙基]苯磺酰胺

基本上遵循实施例29中所述的程序,但是使用(1S,3S)-2,2-二氟-N'-羟基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲脒(中间体36)代替(1R,2R)-N'-羟基-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲脒,得到标题化合物。MS: m/z = 352.0 [M+H]。

[0246] 中间体34

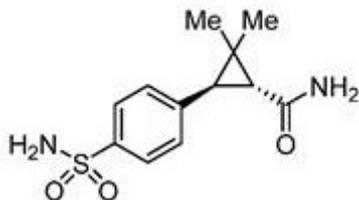


4-[(1S,2S)-2-(氯乙酰基)环丙基]苯磺酰胺

基本上遵循中间体29中所述的程序,但是使用(1S,2S)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲

酸乙酯(中间体2中所述)代替(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 4.24 (s, 2 H); 2.59-2.73 (m, 1 H); 2.47-2.55 (m, 1 H); 1.78-1.88 (m, 1 H); 1.50-1.53 (m, 9 H); 1.45-1.48 (m, 10 H)。

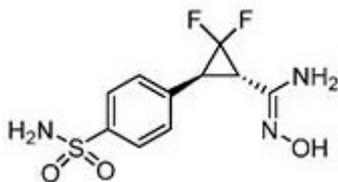
[0247] 中间体35



(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺

基本上遵循中间体10中所述的程序,但是使用(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体4)代替(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS: m/z = 269.1 [M+H]。

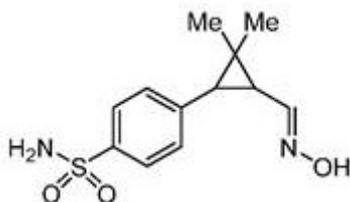
[0248] 中间体36



(1S,3S)-2,2-二氟-N'-羟基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲脒

基本上遵循中间体10中所述的程序,但是使用(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体4)代替(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS: m/z = 292.0 [M+H]。

[0249] 中间体37



4-(反式-3-((羟基亚氨基)甲基)-反式-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

步骤A: 反式-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯

基本上遵循中间体4中所述的程序,但是使用反式-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-苯基环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS: m/z = 298.0 [M+H]。

[0250] 步骤B: 4-(反式-3-(羟基甲基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

基本上遵循中间体13中所述的程序,但是使用反式-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯代替(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸乙酯,得到标题化合物。MS: m/z = 278.1 [M+Na]。

[0251] 步骤C: 4-(反式-3-甲酰基-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

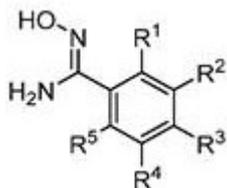
基本上遵循中间体13中所述的程序,但是使用4-(反式-3-(羟基甲基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺代替4-[(1R,3R)-3-(羟基甲基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺,得到标题化合物。MS:  $m/z = 254.1$  [M+H]。

[0252] 步骤D: 4-(反式-3-((羟基亚氨基)甲基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向4-(反式-3-甲酰基-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺(300 mg, 1.18 mmol)于乙醇(10 mL)中的搅拌的溶液中加入碳酸钠(377 mg, 3.55 mmol)和羟基胺盐酸盐(254 mg, 3.55 mmol)并使反应混合物搅拌16 h。将反应混合物在减压下浓缩,加入水(30 mL),并将混合物用乙酸乙酯( $3 \times 50$  mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(60 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 269$  [M+H]。

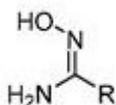
[0253] 出现在下表中的中间体是通过类似于上述中间体,如所述的那样制备的或通过采用本领域技术人员已知的改进的类似转化而制备的。所需的起始原料在本文中进行了描述,可商购获得,在文献中已知,或由本领域技术人员容易地合成。在一些途径中应用了直接的保护基策略。

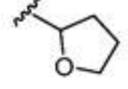
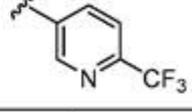
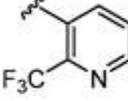
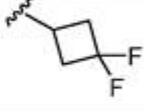
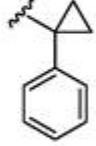
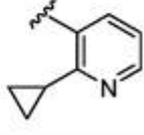
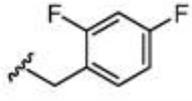
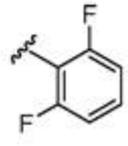
[0254] 表INT-A



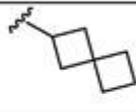
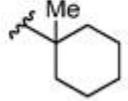
中间体	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	MS [M + H]
A1	OMe	H	H	Cl	H	201.3
A2	CF <sub>3</sub>	H	F	H	H	223.1
A3	CF <sub>3</sub>	H	H	F	H	223.1

[0255] 表INT-B

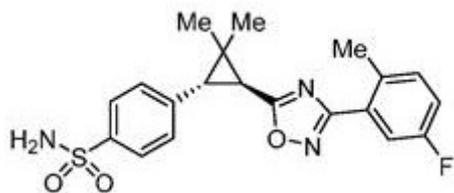


中间体	R	MS (M + H)
B1		131.4
B2		206.1
B3		206.1
B4		192.1 (M + CH <sub>3</sub> CN + H)
B5		177.2
B6		178.2
B7		187.1
B8		173.1

中间体	R	MS (M + H)
B9		155.1
B10		156.2

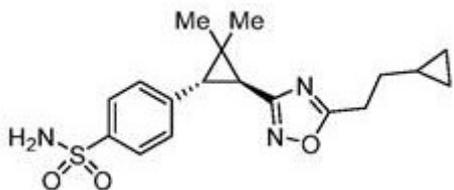
## [0256] 实施例1



4-((1S,3S)-3-(3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)-苯磺酰胺

向 (1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体5) (150 mg, 0.558 mmol) 于1,4-二噁烷 (2.8 mL) 中的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (101 mg, 0.624 mmol)。将反应混合物温热至45℃并搅拌2 h。将反应混合物冷却至环境温度并加入5-氟-N'-羟基-2-甲基苯甲脒(中间体1) (104 mg, 0.617 mmol) 于1,4-二噁烷 (1.5 mL) 中的溶液。将反应混合物温热至110℃, 搅拌5 h, 然后冷却, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至40:60的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 402.2 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H); 7.73 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H); 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.07-7.10 (m, 1 H); 4.94 (s, 2 H); 3.07 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H); 2.64 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H); 2.60 (s, 3 H); 1.06 (s, 3 H)。

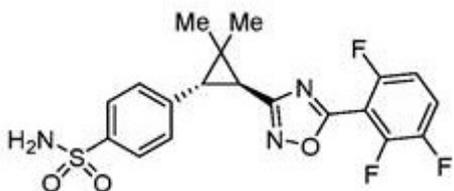
#### [0257] 实施例2



#### 4-((1S,3S)-3-(5-(2-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

向3-环丙基丙酸 (59.8 mg, 0.524 mmol) 于1,4-二噁烷 (2.40 mL) 中的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (85 mg, 0.52 mmol)。将反应混合物温热至85℃并搅拌20 min。将反应混合物冷却至环境温度并加入 (1S,3S)-N'-羟基-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷-甲脒(中间体10) (135 mg, 0.476 mmol)。将反应混合物温热至130℃, 搅拌1 h, 并且然后冷却并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 用乙腈:水:三氟乙酸 - 10:90:0.1至95:5:0.1的梯度洗脱。将含有产物的级分在减压下浓缩以除去乙腈。将所得溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 变成碱性并用乙酸乙酯 (2 × 15 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液 (10 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 并在减压下浓缩, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 362.2 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.31 (s, 2 H); 2.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H); 2.71 (m, 2 H); 1.64 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H); 1.21 (s, 3 H); 0.93 (s, 3 H); 0.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H); 0.35-0.38 (m, 2 H); 0.04 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2 H)。

#### [0258] 实施例3

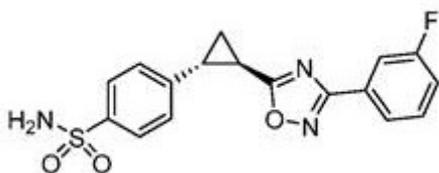


#### 4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-(2,3,6-三氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向2,3,6-三氟苯甲酸 (73.2 mg, 0.416 mmol) 于1,4-二噁烷 (1.80 mL) 中的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (75 mg, 0.46 mmol)。将反应混合物温热至85℃并搅拌20 min。将反应混合物冷却至环境温度并加入 (1S,3S)-N'-羟基-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基

苯基)环丙烷甲脒(中间体10) (105.1 mg, 0.371 mmol)于1,4-二噁烷(1.5 mL)中的溶液。将反应混合物温热至130℃,搅拌1.5 h,并且然后冷却并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 15:85:0.1至90:10:0.1的梯度洗脱。将含有产物的级分在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(5 mL)中并用MP-碳酸盐处理。使混合物搅拌20 min。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 424.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.92 (qd,  $J = 9.4, 4.8$  Hz, 1 H); 7.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H); 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H); 7.48 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1 H); 7.32 (s, 2 H); 2.84-2.89 (m, 2 H); 1.28 (s, 3 H); 0.99 (s, 3 H)。

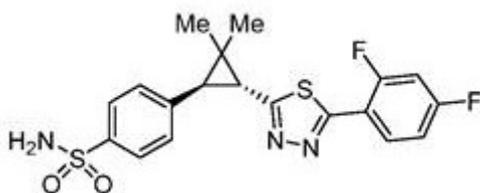
[0259] 实施例4



4-((1R,2R)-2-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向(1R,2R)-2-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体2) (1.40 g, 5.80 mmol)于1,4-二噁烷(29 mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(1.04 g, 6.41 mmol)。将反应混合物温热至85℃并搅拌20 min。将反应混合物冷却至环境温度并加入3-氟-N'-羟基苯甲脒(1.08 g, 7.01 mmol)。将反应混合物温热至135℃并搅拌1.5 h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 10:90:0.1至90:10:0.1的梯度洗脱。将含有产物的级分用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)调成碱性并用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 360.2$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H); 7.75 (m, 3 H); 7.63 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1 H); 7.48 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H); 7.44-7.46 (m, 1 H); 7.33 (s, 2 H); 2.85-2.92 (m, 2 H); 1.86-1.94 (m, 2 H)。

[0260] 实施例5

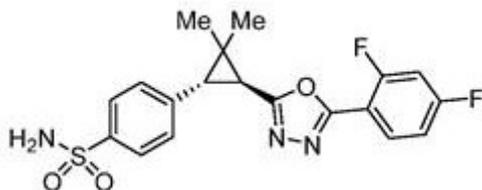


4-((1R,3R)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体4) (103 mg, 0.383 mmol)于二甲基亚砷(1.90 mL)中的溶液中相继加入N-甲基吗啉(0.084 mL, 0.77 mmol)、HATU (165 mg, 0.433 mmol)和2,4-二氟苯甲酰肼(82.4 mg, 0.479 mmol)。将反应混合物搅拌10 min,然后倒入饱和氯化铵水溶液(10 mL)中,并将混合物用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化铵水溶液(2 × 15 mL)和饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并在减压下浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(1.9 mL)

中并且然后用劳森试剂(557 mg, 1.38 mmol)处理。将反应混合物温热至65℃,搅拌1 h,并且然后在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 15:85:0.1至95:5:0.1的梯度洗脱。将含有产物的级分用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)调成碱性并用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 422.3$ 。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.37-8.42 (m, 1 H); 7.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3 H); 7.05-7.08 (m, 1 H); 6.97-7.01 (m, 1 H); 4.83 (s, 2 H); 3.13 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H); 2.76 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H); 1.57 (s, 3 H); 1.30 (s, 3 H); 1.05 (s, 3 H)。

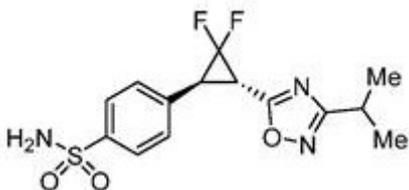
#### [0261] 实施例6



4-{(1S,3S)-3-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺

在环境温度向(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体5)(152 mg, 0.342 mmol)于1,4-二噁烷(1.70 mL)中的溶液中加入1,1-羰基二咪唑(63.7 mg, 0.393 mmol)。将反应混合物温热至75℃并搅拌20 min。然后将反应混合物冷却至环境温度,加入2,4-二氟苯甲酰肼(71.8 mg, 0.417 mmol),并将反应混合物温热至130℃。将反应混合物搅拌3 h。将反应混合物冷却至环境温度,加入三氯氧磷(0.318 mL, 3.42 mmol),并将反应混合物温热至70℃并搅拌18 h。将反应混合物冷却至环境温度,缓慢地倒入冷却的、饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)中,并将混合物用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至45:55的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 406.3$ 。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.06-8.11 (m, 1 H); 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H); 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 6.99-7.07 (m, 2 H); 4.80 (s, 2 H); 3.01 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H); 2.58 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H); 1.39 (s, 3 H); 1.05 (s, 3 H)。

#### [0262] 实施例7

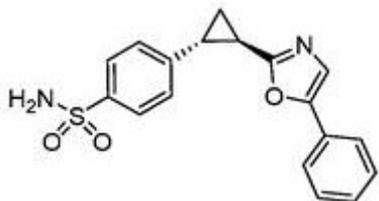


4-{(1S,3S)-2,2-二氟-3-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺

向(1S,3S)-2,2-二氟-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体6)(50 mg, 0.18 mmol)于1,4-二噁烷(0.90 mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(35.1 mg, 0.216 mmol)并使混合物在环境温度搅拌2 h。一次性加入N'-羟基异丁脒(23.3 mg, 0.216 mmol)并使混合物搅拌30 min,然后温热至90℃,并搅拌2 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用乙酸乙酯(15 mL)稀释,用饱和氯化钠水溶液(2 × 10 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减

压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙醇:己烷类 - 3:1:96至30:10:60的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 344.2$   $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H); 7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H); 7.40 (s, 2 H); 4.34 (dd,  $J = 12.1, 8.25$  Hz, 1 H); 4.05 (dd,  $J = 13.4, 8.06$  Hz, 1 H); 3.10 (m, 1 H); 1.28 (d,  $J = 6.98$  Hz, 6 H)。

[0263] 实施例8



4-[(1R,2R)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺

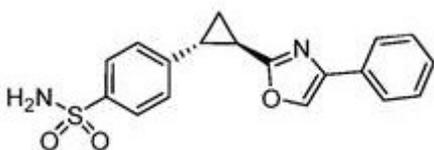
步骤A: (1R,2R)-N-(2-氧代-2-苯基乙基)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺

向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体2) (233 mg, 0.967 mmol)于四氢呋喃(4.0 mL)中的混悬液中加入 1,1'-羰基二咪唑(188 mg, 1.16 mmol)并使反应混合物在环境温度搅拌2 h。然后将所得混悬液加入至2-氨基-1-苯基乙酮氢溴酸盐(230 mg, 1.06 mmol)和三乙基胺(0.148 mL, 1.06 mmol)于四氢呋喃(0.8 mL)中的搅拌的溶液中并使反应混合物在环境温度搅拌18 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用二氯甲烷和水洗涤并将所得固体在减压下干燥,得到标题化合物。MS:  $m/z = 359.2$   $[M+H]^+$ 。

[0264] 步骤B: 4-[(1R,2R)-2-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺

向含有(1R,2R)-N-(2-氧代-2-苯基乙基)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺(100 mg, 0.279 mmol)的烧瓶中加入硫酸(浓的, 0.297 mL, 5.58 mmol)并使所得混合物在环境温度搅拌4 h。将反应混合物用水(15 mL)稀释并用乙酸乙酯( $3 \times 20$  mL)萃取。将合并的有机萃取物用碳酸氢钠水溶液(10%, 15 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将所得固体从丙酮重结晶。MS:  $m/z = 341.2$   $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H); 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.58 (s, 1 H), 7.43-7.47 (m, 4 H), 7.36 (t,  $J = 7.25$  Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H)。

[0265] 实施例9

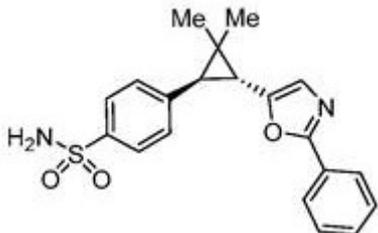


4-[(1R,2R)-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺

向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺(中间体12中所述) (100 mg, 0.416 mmol)于乙酸乙酯(4.2 mL)中的混悬液中加入2-溴-1-苯基乙酮(83 mg, 0.42 mmol)和三氟甲磺酸银(107 mg, 0.416 mmol)并将反应混合物温热至50°C并搅拌16 h。将反应混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀释并过滤。向滤液中加入饱和氯化钠水溶液(15 mL)并使混合物搅拌2 h。将混合物过滤并分离各相。将有机相干燥(硫酸镁)并在减压下浓缩。将残余物通过

硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙醇:己烷类 -3:1:96至45:15:40的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 341.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.49 (s, 1 H), 7.73-7.76 (m, 4 H); 7.41-7.45 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 3 H), 2.66-2.70 (m, 1 H), 2.58-2.62 (m, 1 H), 1.75-1.79 (m, 1 H), 1.64-1.68 (m, 1 H)。

[0266] 实施例10



4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

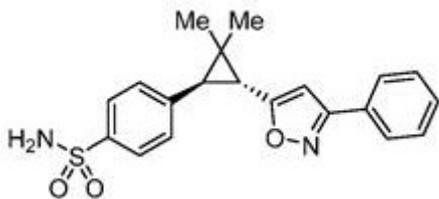
步骤A: 叔丁基({4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯基}磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

在0℃向(1R,3R)-3-{4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨磺酰基]苯基}-2,2-二甲基环丙烷甲酸(中间体8)(150 mg, 0.352 mmol)于二氯甲烷(1.76 mL)中的混悬液中加入N,N-二甲基甲酰胺(0.0328 mL, 0.423 mmol),随后加入草酰氯(0.705 mL, 1.41 mmol)。使反应混合物在0℃搅拌5 min并且然后温热至环境温度并搅拌4 h。将反应混合物在减压下浓缩并与甲苯(2×)共蒸发。将所得残余物用甲苯(3.2 mL)稀释并向混合物中加入(异氰基甲基)苯(0.0383 mL, 0.352 mmol)和2,6-二甲基吡啶(0.0411 mL, 0.352 mmol)。将反应混合物温热至80℃并搅拌2.5 h。将反应混合物冷却至环境温度并用水(10 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化铵水溶液(3 × 10 mL)洗涤,干燥(硫酸镁)并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至20:80的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 525.5$  [M+H]。

[0267] 步骤B: 4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

向叔丁基({4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯基}磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(125 mg, 0.238 mmol)于二氯甲烷(1.65 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.551 mL, 7.15 mmol)并使混合物在环境温度搅拌4 h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至40:60的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 369.3$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.44-7.48 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 7.72 Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 2.52 (d, J = 5.9 Hz, 1 H) 2.37 (d, J = 6.02 Hz, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

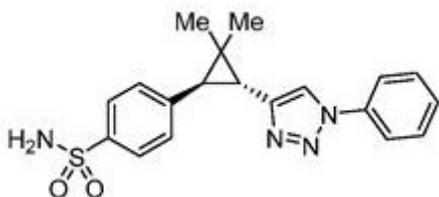
[0268] 实施例11



4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

在-10℃向4-[(1R,3S)-3-乙炔基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺(中间体13) (9.8 mg, 0.039 mmol)、(硝基甲基)苯(5.4 mg, 0.039 mmol)和苯磺酰氯(13.9 mg, 0.079 mmol)的搅拌的溶液中加入三乙基胺(11.0 μL, 0.079 mmol)。将反应混合物温热至环境温度并搅拌16 h。将反应混合物在氮气流下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类-0:100至25:75的梯度洗脱。合并含有产物的级分并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷-0:100至10:90的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 369.3 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 2 H); 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.52 (m, 5 H); 7.32 (s, 2 H); 6.95 (s, 1 H); 2.78 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 2.76 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 1.20 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H)。

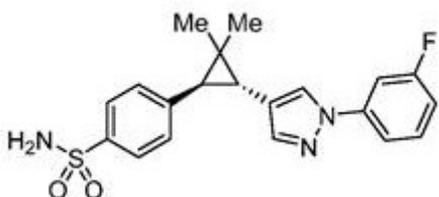
[0269] 实施例12



4-[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向4-[(1R,3S)-3-乙炔基-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺(中间体13) (30 mg, 0.120 mmol)、硫酸铜(3.84 mg, 0.024 mmol)和2-(1,2-二羟基乙基)-4-羟基-5-氧代-2,5-二氢-咪唑-3-olate钠(4.8 mg, 0.024 mmol)于甲醇(1.0 mL)中的溶液中加入叠氮苯的溶液(0.5 M于叔丁基甲基醚中, 0.722 mL, 0.361 mmol)。使反应混合物在环境温度搅拌1 h并温热至50℃并搅拌1 h。将反应混合物用水(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)稀释。分离各相并将水相用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸镁)并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸-35:65:0.1至65:35:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 369.1 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.45 (s, 1 H); 7.86 (m, 4 H); 7.58 (m, 2 H); 7.48 (m, 3 H); 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 2.57 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 1.17 (s, 3 H); 1.00 (s, 3 H)。

[0270] 实施例13



4-[(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

步骤A: N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

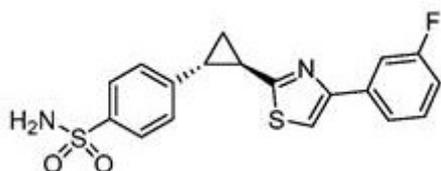
在环境温度向N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[(1R,3R)-3-[1-(二甲基氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基]-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺(中间体14) (200 mg, 0.530 mmol)和(3-氟苯

基)肼(100 mg, 0.795 mmol)于甲醇(3 mL)中的溶液中加入HCl水溶液(3 M, 0.530 mL, 1.59 mmol)。将反应混合物温热至60°C并搅拌30 min。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH 8并用水(20 mL)和二氯甲烷(20 mL)稀释。分离各相并将水相用二氯甲烷(2 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸镁)并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 441.2$  [M+H]。

[0271] 步骤B: 4-{(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺

在环境温度向N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-{(1R,3R)-3-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基}苯磺酰胺(200 mg, 0.454 mmol)于甲醇(1 mL)中的溶液中加入肼水合物(114 mg, 2.27 mmol)并使反应混合物搅拌1 h。将反应混合物通过制备型HPLC直接纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 40:60:0.1至60:40:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 386.1$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.18 (s, 1 H); 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.66 (s, 1 H); 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.46 (m, 3 H); 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1 H); 2.41 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 2.34 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 1.13 (s, 3 H); 0.94 (s, 3 H)。

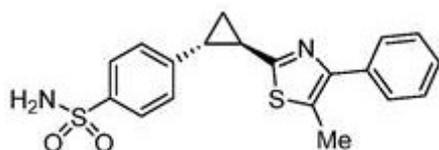
[0272] 实施例14



4-[(1R,2R)-2-[4-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]环丙基]苯磺酰胺

向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷硫代甲酰胺(中间体12)(100 mg, 0.39 mmol)于乙醇(3.9 mL)中的溶液中加入 2-溴-1-(3-氟苯基)乙酮(85 mg, 0.39 mmol)并将反应混合物温热至75°C并搅拌2 h。将反应混合物冷却至环境温度,加入饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 15:85:0.1至95:5:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 375.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.04 (s, 1 H); 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.73-7.76 (m, 4 H); 7.46-7.50 (m, 1 H); 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.30 (s, 2 H); 7.15-7.19 (m, 1 H); 2.88-2.92 (m, 1 H); 2.70-2.73 (m, 1 H); 1.84-1.88 (m, 1 H); 1.73-1.76 (m, 1 H)。

[0273] 实施例15

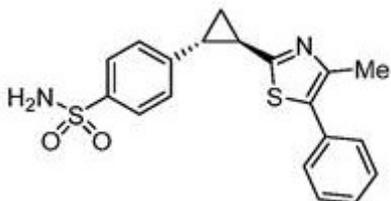


4-[(1R,2R)-2-(5-甲基-4-苯基-1,3-噻唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺

向(1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷硫代甲酰胺(中间体12)(50 mg, 0.20 mmol)于乙醇(2.0 mL)中的溶液中加入 2-溴-1-苯基丙烷-1-酮(30  $\mu$ L, 0.20 mmol)并将反应混合物温热至75°C并搅拌15 h。将反应混合物冷却至环境温度,加入饱和碳酸氢钠水溶液(5

mL) 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 5 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠) 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 用乙腈: 水: 三氟乙酸- 15: 85: 0.1 至 95: 5: 0.1 的梯度洗脱。合并含有产物的级分并在减压下浓缩。通过用二氯甲烷洗涤固体残余物实现进一步纯化, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 371.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2 H); 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2 H); 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.34-7.37 (m, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 2.75-2.78 (m, 1 H); 2.60-2.64 (m, 1 H); 1.75-1.79 (m, 1 H); 1.67-1.70 (m, 1 H)。

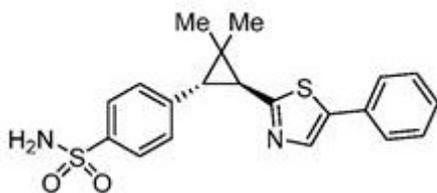
#### [0274] 实施例16



#### 4-[(1R,2R)-2-(4-甲基-5-苯基-1,3-噻唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺

向 (1R,2R)-2-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷硫代甲酰胺 (中间体12) (50 mg, 0.20 mmol) 于乙醇 (2.0 mL) 中的溶液中加入 1-溴-1-苯基丙烷-2-酮 (37.4 mg, 0.176 mmol) 并将反应混合物温热至 75°C 并搅拌 22 h。将反应混合物冷却至环境温度, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 5 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠) 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 用乙腈: 水: 三氟乙酸- 15: 85: 0.1 至 95: 5: 0.1 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 371.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.45-7.46 (m, 4 H); 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 3 H); 7.38 (s, 1 H); 7.29 (s, 2 H); 2.76-2.80 (m, 1 H); 2.61-2.64 (m, 1 H); 2.38 (s, 3 H); 1.76-1.80 (m, 1 H); 1.68-1.72 (m, 1 H)。

#### [0275] 实施例17



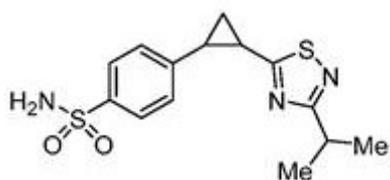
#### 4-[(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺

步骤A: (1S,2S)-2,2-二甲基- N-(2-氧代-2-苯基乙基)-3-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酰胺

在环境温度向 (1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基) 环丙烷甲酸 (中间体5) (100 mg, 0.371 mmol) 于二氯甲烷 (1.1 mL) 和二甲基亚砜 (0.12 mL) 中的溶液中相继加入 HATU (155 mg, 0.408 mmol)、2-氨基-1-苯基乙酮盐酸盐 (67 mg, 0.39 mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.12 mL, 1.1 mmol) 并使反应混合物搅拌 2 h。加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 5 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0: 100 至 75: 25 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 387.3$  [M+H]。

[0276] 步骤B: 4-[ (1S,3S)-2,2-二甲基-3-(5-苯基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]苯磺酰胺  
向 (1S,3S)-2,2-二甲基-N-(2-氧代-2-苯基乙基)-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺 (90 mg, 0.23 mmol) 于甲苯 (1.9 mL) 和四氢呋喃 (0.47 mL) 中的溶液中加入劳森试剂 (99 mg, 0.25 mmol) 并将反应混合物温热至 100°C 并搅拌 3.5 h。加入水 (2 mL) 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 5 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠) 并在减压下浓缩。将残余物首先通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0:100 至 75:25 的梯度洗脱并且然后通过制备型 HPLC 纯化, 用乙腈: 水: 三氟乙酸 - 15:85:0.1 至 95:5:0.1 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 385.3$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.10 (s, 1 H); 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2 H); 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2 H); 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1 H); 7.32 (s, 2 H); 3.06 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 2.92 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 1.22 (s, 3 H); 0.97 (s, 3 H)。

[0277] 实施例18



4-{反式-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺, 对映异构体 B  
步骤A: 5-(2-苯基环丙基)-3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑

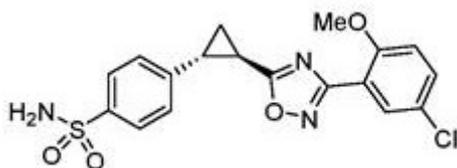
向 5-氯-3-异丙基-1,2,4-噁二唑 (1.00 g, 6.15 mmol) 于 1,4-二噁烷 (22 mL) 中的溶液中加入 (2-苯基环丙基) 硼酸 (1.49 g, 9.22 mmol) 和碳酸铯 (4.01 g, 12.3 mmol)。将混合物用氮气脱氧并加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 加合物 (753 mg, 0.922 mmol)。将反应混合物温热至 100°C 并搅拌 3.5 h。将反应混合物冷却至环境温度并通过硅藻土塞子过滤, 用乙酸乙酯漂洗。将滤液在减压下浓缩并将所得残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0:100 至 90:10 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 245.1$  [M+H]。

[0278] 步骤B: 4-{反式-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺, 对映异构体 B

在 0°C 向 5-(2-苯基环丙基)-3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑 (1.01 g, 4.13 mmol) 于二氯甲烷 (8.0 mL) 中的溶液中加入氯磺酸 (4.0 mL, 60 mmol) 并使混合物缓慢地温热至环境温度并搅拌 1.5 h。将反应混合物逐滴加入冰水中并分离有机层并在减压下浓缩。将残余物溶解于 1,4-二噁烷 (8.0 mL) 中并冷却至 0°C。缓慢地加入氢氧化铵 (2.9 mL, 20.7 mmol) 并使反应混合物在环境温度搅拌 30 min。加入水 (10 mL) 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠) 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0:100 至 100:10 的梯度洗脱, 得到标题化合物。将外消旋体通过 SFC 拆分, 使用 ChiralPak AD-H 柱, 用乙醇: 二氧化碳: 异丙基胺 - 55:45:0.3 洗脱。洗脱的第一个主要峰是 4-{反式-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺, 对映异构体 A, 并且洗脱的第二种化合物是 4-{反式-2-[3-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基}苯磺酰胺, 对映异构体 B, 即标题化合物。MS:  $m/z = 324.1$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.31 (s, 2 H); 3.16-3.22 (m, 1 H); 3.09-3.14 (m, 1 H); 2.71-2.75 (m, 1 H); 1.80-

1.85 (m, 2 H); 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)。

[0279] 实施例19



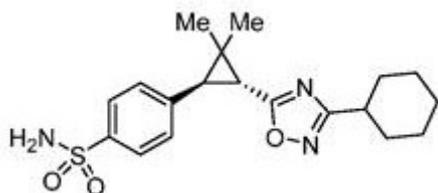
4-((1R,2R)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基)苯磺酰胺  
步骤A: 3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-(反式-2-苯基环丙基)-1,2,4-噁二唑

向反式-2-苯基环丙烷甲酸(487 mg, 3.00 mmol)于1,4-二噁烷(10 mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(535 mg, 3.30 mmol)。将反应混合物温热至45℃并搅拌2 h。然后加入5-氯-N'-羟基-2-甲氧基苯甲脒(中间体A1)(602 mg, 3.00 mmol)并将反应混合物温热至100℃并搅拌18 h。使反应混合物冷却并且然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 0:100至50:50的梯度洗脱,得到标题化合物。MS: m/z = 327.4 [M+H]。

[0280] 步骤B: 4-((1R,2R)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基)苯磺酰胺

在0℃向含有3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-(反式-2-苯基环丙基)-1,2,4-噁二唑(732 mg, 2.24 mmol)的烧瓶中加入冷的氯磺酸(3.00 mL, 44.8 mmol)。使反应混合物温热至环境温度并搅拌1 h。将反应混合物倒在冰水(20 mL)上并用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物在减压下浓缩,将残余物溶解于1,4-二噁烷(20 mL)中并加入氢氧化铵(30%, 7.00 mL, 50.3 mmol)。将反应混合物搅拌2 h并且然后在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(30 mL)中,用水(20 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 5:95至100:0的梯度洗脱,得到标题化合物。MS: m/z = 406.2 [M+H]。将外消旋体通过SFC拆分,使用ChiralPak AD-H 柱,用甲醇:二氧化碳 - 50:50洗脱。洗脱的第一个主要峰是4-((1S,2S)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基)苯磺酰胺并且洗脱的第二个主要峰是4-((1R,2R)-2-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基)苯磺酰胺,即标题化合物。MS: m/z = 406.2 [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1 H); 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 7.61 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H); 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 7.33 (s, 2 H); 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 3.89 (s, 3 H), 2.91 - 2.83 (m, 2 H); 1.91 - 1.84 (m, 2 H)。

[0281] 实施例20

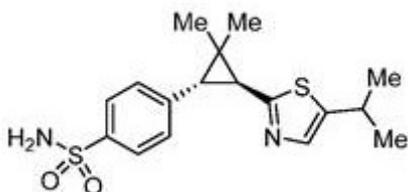


4-((1R,3R)-3-(3-环己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

向(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体4)(162 mg, 0.602

mmol) 于1,4-二噁烷 (3 mL) 中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑 (107 mg, 0.660 mmol)。将反应混合物温热至45°C并搅拌2 h。然后加入N'-羟基环己烷甲脒 (85 mg, 0.600 mmol) 并将反应混合物温热至105°C并搅拌4 h。将反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶色谱法直接纯化,用乙酸乙酯:乙醇:己烷类 - 3:1:96至36:13:51的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 376.3$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.34 (s, 2 H); 2.95 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 2.90 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 2.80 - 2.74 (m, 1 H); 1.93 (br d, J = 12 Hz, 2 H); 1.73 (br d, J = 13 Hz, 2 H); 1.65 (br d, J = 9.0 Hz, 1 H); 1.49 (br q, J = 12 Hz, 2 H); 1.37 (br q, J = 12 Hz, 2 H); 1.28 - 1.22 (m, 1 H); 1.26 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H)。

#### [0282] 实施例21



#### 4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙烷-2-基)-1,3-噻唑-2-基]环丙基)苯磺酰胺

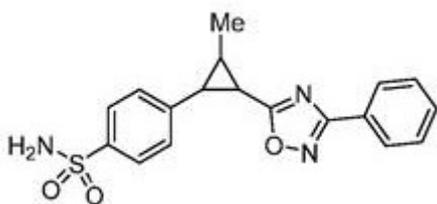
步骤A: (1S,3S)-2,2-二甲基-N-(3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺

向(1S,3S)-2,2-二甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体5) (100 mg, 0.371 mmol) 于二氯甲烷(1.14 mL)和二甲基亚砷(124  $\mu$ L)中的溶液中加入HATU (155 mg, 0.408 mmol)、1-氨基-3-甲基丁-2-酮盐酸盐(53.6 mg, 0.390 mmol)和N-甲基吗啉(122  $\mu$ L, 1.11 mmol)。使反应混合物在环境温度搅拌2 h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 15:85:0.1至95:5:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 353.3$  [M+H]。

[0283] 步骤B: 4-((1S,3S)-2,2-二甲基-3-[5-(丙烷-2-基)-1,3-噻唑-2-基]环丙基)苯磺酰胺

向(1S,3S)-2,2-二甲基-N-(3-甲基-2-氧代丁基)-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酰胺(95 mg, 0.27 mmol) 于甲苯(2.2 mL)和四氢呋喃(0.54 mL)中的溶液中加入劳森试剂(114 mg, 0.283 mmol)。将反应混合物温热至100°C并搅拌2 h。将反应混合物冷却,加入水(10 mL),并将所得混合物用乙酸乙酯(3  $\times$  15 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 15:85:0.1至95:5:0.1的梯度洗脱并将含有产物的级分在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(5 mL)中并用MP-carbonate处理。使混合物搅拌20 min。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.41 (s, 1 H); 7.30 (s, 2 H); 3.18 (m, 1 H); 2.93 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 2.81 (d, J = 6.1 Hz, 1 H); 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); 1.16 (s, 3 H); 0.92 (s, 3 H)。

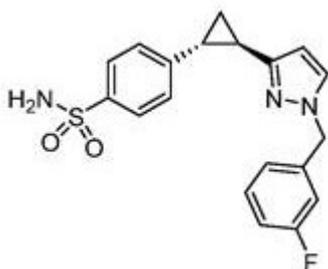
#### [0284] 实施例22



4-(2-甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基)苯磺酰胺,非对映异构体4

向2-甲基-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸,非对映异构体4 (中间体15) (25 mg, 0.098 mmol)于1,4-二噁烷(0.5 mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(19.1 mg, 0.118 mmol)并将反应混合物温热至50℃并搅拌2 h。然后加入N'-羟基苯甲脒(14.7 mg, 0.108 mmol)并将反应混合物温热至120℃并搅拌4 h。然后将反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩,并将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷类 - 5:95至50:50的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 356.2 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  7.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H); 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H); 7.63 - 7.55 (m, 5 H); 7.35 (s, 2 H); 3.11 (dd,  $J = 9.8, 5.2$  Hz, 1 H); 3.01 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1 H); 2.12 - 2.07 (m, 1 H); 1.00 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H)。

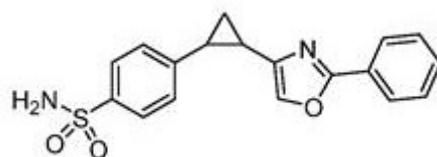
[0285] 实施例23



4-((1R,2R)-2-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[(1R,2R)-2-(1H-吡唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺(中间体17) (25 mg, 0.079 mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.785 mL)中的溶液中相继加入NaHMDS (1.0 M于四氢呋喃中, 0.079 mL, 0.079 mmol)于甲苯和3-氟苄基氯(14 mg, 0.094 mmol)中的溶液。将反应混合物搅拌18 h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物用脲水合物的溶液(28%于乙醇/水中, 1.0 mL, 8.8 mmol)处理并搅拌1.5 h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 5:95:0.1至55:45:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 372.5 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.74 (s, 1 H); 7.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H); 7.38 (m, 1 H); 7.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H); 7.26 (s, 2 H); 7.11 (m, 1 H); 7.03 (m, 2 H); 6.12 (s, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 2.25 (m, 2 H); 1.45 (m, 2 H)。

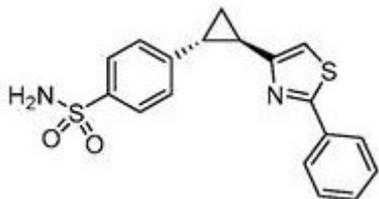
[0286] 实施例24



4-[(反式)-2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)环丙基]苯磺酰胺

向N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-[反式-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环丙基]苯磺酰胺(中间体16) (30 mg, 0.079 mmol)于甲苯(0.79 mL)中的溶液中相继加入4-溴-2-苯基噁唑(31 mg, 0.12 mmol)、氯[(二(1-金刚烷基)-N-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钼(II) (5.3 mg, 0.0079 mmol)和磷酸钾水溶液(1 M, 0.238 mL, 0.238 mmol)。将反应混合物温热至100℃并搅拌18 h。将反应混合物用乙酸乙酯(3 mL)稀释,通过含有硅藻土的SPE柱过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物用胂水合物的溶液(37%于水/乙醇中, 1.5 mL, 17.6 mmol)处理并搅拌1.5 h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 20:80:0.1至60:40:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 341.1$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.07 (s, 1 H); 7.95 (s, 2 H); 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.53 (m, 3 H); 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.28 (s, 2 H); 6.12 (s, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 2.54 (m, 2 H); 1.45 (m, 2 H); 2.42 (m, 1 H); 2.32 (m, 1 H); 1.60 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H)。

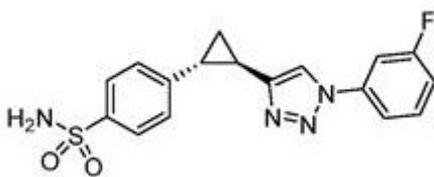
#### [0287] 实施例25



#### 4-[(1R,2R)-2-(2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)环丙基)苯磺酰胺

向4-[(1R,2R)-2-(2-氯乙酰基)环丙基]苯磺酰胺(中间体18) (100 mg, 0.37 mmol)于乙醇(5 mL)中的溶液中加入苯硫代甲酰胺(60 mg, 0.44 mmol)并将反应混合物温热至60℃并搅拌30 min。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵- 10:90:0.05至90:10:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 357.1$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.90-7.92 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 7.60 Hz, 2 H), 7.43-7.45 (m, 3 H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 2.40-2.51 (m, 2 H), 1.66-1.72 (m, 1 H), 1.56-1.62 (m, 1 H)。

#### [0288] 实施例26

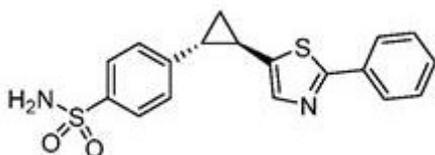


#### 4-[(1R,2R)-2-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向4-[(1R,2R)-2-乙炔基环丙基]苯磺酰胺(中间体19) (50 mg, 0.226 mmol)于甲醇(2 mL)中的溶液中相继加入硫酸铜(II) (7.2 mg, 0.045 mmol)、2-(1,2-二羟基-乙基)-4-羟基-5-氧代-2,5-二氢-咪喃-3-olate钠(9.0 mg, 0.045 mmol)和1-叠氨基-3-氟苯(31 mg, 0.23 mmol)。将反应混合物搅拌1 h。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵- 26:74:0.05至56:44:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 359.1$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.34 (s, 1 H); 7.83 (m, 4 H); 7.32 (m, 4 H); 2.47 (m, 1 H); 2.42 (m, 1 H); 1.69

(m, 1 H); 1.59 (m, 1 H)。

[0289] 实施例27



4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

步骤A: 叔丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(2-氧代-2-苯基乙基)氨基甲酰基]环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向叔丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(R)-甘氨酸基]环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(中间体20) (125 mg, 0.304 mmol)和碳酸钾(842 mg, 6.09 mmol)于乙酸乙酯(5 mL)和水(5 mL)中的搅拌的混合物中逐滴加入苯甲酰氯(856 mg, 6.09 mmol)。使反应混合物搅拌10 min并且然后通过水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)稀释。将有机层分离并在减压下浓缩。将残余物通过制备型硅胶薄层色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50洗脱,得到标题化合物,得到标题化合物。MS:  $m/z = 537.1$  [M+Na]。

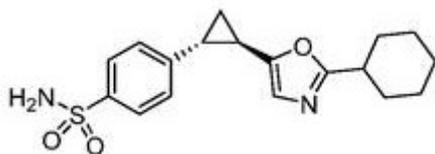
[0290] 步骤B: 叔丁基[(4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向叔丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(R)-N-(苯基羰基)甘氨酸基]环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(92 mg, 0.18 mmol)于甲苯(3 mL)中的搅拌的溶液中加入劳森试剂(72.3 mg, 0.179 mmol)。将反应混合物温热至70°C并搅拌1 h。在减压下除去溶剂,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 513.2$  [M+H]。

[0291] 步骤C: 4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向叔丁基[(4-[(1R,2R)-2-(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(92 mg, 0.18 mmol)于二氯甲烷(1 mL)中的溶液中逐滴加入三氟乙酸(2.00 mL, 26.0 mmol)。使反应混合物搅拌1 h。将反应混合物在减压下浓缩并加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)和二氯甲烷(5 mL)。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵 - 10:90:0.05至90:10:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 357.1$  [M+H]。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  7.83 (m, 4 H); 7.61 (s, 1 H); 7.44 (m, 3 H); 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H); 2.52 (m, 1 H); 2.39 (m, 1 H); 1.67 (m, 1 H); 1.61 (m, 1 H)。

[0292] 实施例28



4-[(1R,2R)-2-(2-环己基-1,3-噻唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

步骤A: 叔丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(R)-N-(环己基羰基)甘氨酸基]环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向叔丁基[(4-[(1R,2R)-2-[(R)-甘氨酸基]环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲

酸叔丁酯(中间体20) (300 mg, 0.73 mmol)和碳酸钾(2.02 g, 14.6 mmol)于乙酸乙酯(5 mL)和水(5 mL)中的搅拌的混合物中逐滴加入环己烷羰基氯(2.14 g, 14.6 mmol)。使混合物搅拌10 min,然后用水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)稀释。将有机层分离,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 50:50洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 543.0$  [M+Na]。

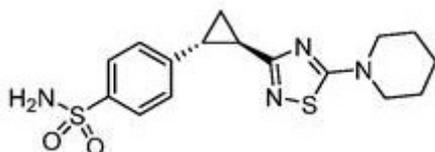
[0293] 步骤B: N-叔丁基-4-[(1R,2R)-2-(2-环己基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向叔丁基[4-{(1R,2R)-2-[(R)-N-(环己基羰基)甘氨酸基]环丙基}苯基]磺酰基氨基甲酸叔丁酯(120 mg, 0.23 mmol)于四氢呋喃(1 mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入磷酰氯(0.64 mL, 6.9 mmol)。将混合物温热至70°C并搅拌1 h。加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(5 mL)萃取。将有机层分离,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 543.0$  [M+H]。

[0294] 步骤C: 4-[(1R,2R)-2-(2-环己基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向N-叔丁基-4-[(1R,2R)-2-(2-环己基-1,3-噁唑-5-基)环丙基]苯磺酰胺(90 mg, 0.22 mmol)于二氯甲烷(1 mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入三氟乙酸(2.0 mL, 26.0 mmol)。将混合物温热至30°C并搅拌1 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)和二氯甲烷(5 mL)稀释。将有机层分离,干燥(硫酸镁),并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵 - 10:90:0.05至90:10:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物 MS:  $m/z = 347.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 2.76-2.78 (m, 1 H), 2.33-2.39 (m, 2 H), 2.01-2.03 (m, 2 H), 1.80-1.83 (m, 2 H), 1.71-1.74 (m, 1 H), 1.49-1.58 (m, 4 H), 1.26-1.47 (m, 3 H)。

[0295] 实施例29



4-[(1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噻二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺

步骤A: 4-[(1R,2R)-2-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向(1R,2R)-N'-羟基-2-(4-氨基磺酰基苯基)环丙烷甲脒(中间体22) (0.83 g, 3.25 mmol)于四氢呋喃(33 mL)中的搅拌的混合物中加入二-1H-咪唑-1-基甲烷硫酮(0.869 g, 4.88 mmol)。使反应混合物搅拌30 min。加入水(25 mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(33 mL)中并逐滴加入三氟化硼乙醚络合物(3.29 mL, 25.9 mmol)。使反应混合物搅拌6 h。加入水(25 mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(15 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸 - 5:95:0.1至95:5:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 298.0$  [M+H]。

[0296] 步骤B: 4-[(1R,2R)-2-(5-氯-1,2,4-噻二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺

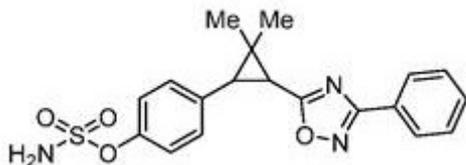
在环境温度向4-[(1R,2R)-2-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-3-基)环丙基]苯磺酰

胺 (157 mg, 0.528 mmol) 于乙腈 (4.64 mL) 中的搅拌的混合物中加入三氯氧磷 (2.00 mL, 21.5 mmol)。将反应混合物温热至 100°C 并搅拌 2 h。将反应混合物冷却并逐滴加入至碳酸氢钠的冷却的饱和水溶液 (30 mL) 中。将所得混合物用乙酸乙酯 (5 × 20 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0:100 至 100:0 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 316.0$  [M+H]。

[0297] 步骤C: 4-[(1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向 4-[(1R,2R)-2-(5-氯-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]苯磺酰胺 (20 mg, 0.063 mmol) 于四氢呋喃 (0.2 mL) 中的溶液中加入哌啶 (31  $\mu$ l, 0.32 mmol)。使反应混合物搅拌 1 h。将反应混合物通过硅胶色谱法直接纯化, 用乙酸乙酯: 己烷类 - 0:100 至 70:30 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 365.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.50 (d, J = 5.5 Hz, 4 H), 3.32 (br s, 1 H), 2.56-2.59 (m, 1 H), 2.31-2.34 (m, 1 H), 1.74-1.78 (m, 1 H), 1.68-1.70 (m, 5 H), 1.48-1.51 (m, 1 H)。

[0298] 实施例30



氨基磺酸4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯酯

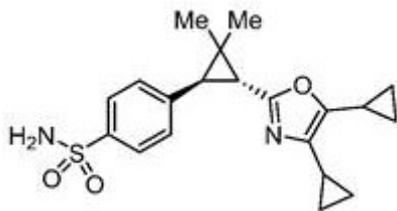
步骤A: (4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯氧基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向 4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯酚 (中间体 23) (30 mg, 0.098 mmol) 于二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液中加入三乙基胺 (0.14 mL, 0.98 mmol) 和 (磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (106 mg, 0.492 mmol)。使反应混合物搅拌 30 min。加入水 (10 mL), 并将混合物用乙酸乙酯 (2 × 5 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 386.1$  [M+H-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]。

[0299] 步骤B: 氨基磺酸4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯酯

在环境温度向 (4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]苯氧基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯 (30 mg, 0.062 mmol) 于二氯甲烷 (2 mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (2.00 mL, 26.0 mmol)。使反应混合物搅拌 3 h。加入碳酸氢钠的饱和水溶液 (10 mL) 并将水层用二氯甲烷 (3 × 10 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 用乙腈: 水: 氢氧化铵 - 50:50:0.05 至 80:20:0.05 的梯度洗脱, 得到标题化合物。MS:  $m/z = 386.0$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.06-8.08 (m, 2 H), 7.47-7.50 (m, 3 H), 7.28-7.29 (m, 4 H), 5.03 (br s, 2 H), 3.01 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.53 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H)。

[0300] 实施例31



4-[(1R,3R)-3-(4,5-二环丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

步骤A: 叔丁基[(4-[(1R,3R)-3-[(1,2-二环丙基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]-2,2-二甲基环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向(1R,3R)-3-{4-[(叔丁氧基羰基)(叔丁基)氨基磺酰基]苯基}-2,2-二甲基环丙烷甲酸(中间体8)(50 mg, 0.117 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的搅拌的溶液中加入HATU(89 mg, 0.24 mmol)和三乙基胺(0.049 mL, 0.35 mmol)。加入2-氨基-1,2-二环丙基乙酮(49 mg, 0.14 mmol)并将反应混合物温热至30°C并搅拌30 min。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚-33:67洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 547.1$  [M+H]。

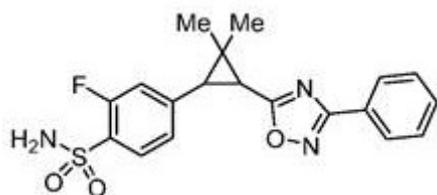
[0301] 步骤B: 叔丁基[(4-[(1R,3R)-3-(4,5-二环丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向叔丁基[(4-[(1R,3R)-3-[(1,2-二环丙基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]-2,2-二甲基环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(40 mg, 0.073 mmol)于四氢呋喃(2 mL)中的溶液中加入三氯氧磷(0.068 mL, 0.73 mmol)。将反应混合物温热至70°C并搅拌2 h。将反应混合物在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 529.3$  [M+H]。

[0302] 步骤C: 4-[(1R,3R)-3-(4,5-二环丙基-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯磺酰胺

在环境温度向叔丁基[(4-[(1R,3R)-3-(4,5-二环丙基噁唑-2-基)-2,2-二甲基环丙基]苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(40 mg, 0.076 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2 mL, 26.0 mmol)。将反应混合物温热至30°C并搅拌3 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵-10:90:0.05至90:10:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 373.2$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 2.76 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 2.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 1.95-1.97 (m, 1 H), 1.81-1.83 (m, 1 H), 1.17 (s, 3 H), 0.94-0.96 (m, 2 H), 0.92 (s, 3 H), 0.81-0.86 (m, 4 H), 0.74-0.76 (m, 2 H)。

[0303] 实施例32



4-[(反式)-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-2-氟苯磺酰胺, 对映

## 异构体 A

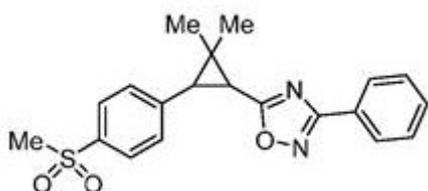
步骤A: N-([反式-3-(3-氟-4-氨基磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙基]羰基)氧基)苯甲脒

向反式-3-(2-氟-4-氨基磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸甲酯(中间体25) (130 mg, 0.431 mmol)于甲醇(2 mL)、四氢呋喃(2 mL)和水(1 mL)中的搅拌的溶液中加入氢氧化锂(181 mg, 4.31 mmol)并使反应混合物搅拌16 h。将反应混合物在减压下浓缩并加入水(30 mL)。通过加入HCl水溶液(1 M)将所得混合物调节至pH 5并用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中,加入HATU (160 mg, 0.421 mmol)和二异丙基乙基胺(0.201 mL, 1.15 mmol),并将使反应混合物搅拌10 min。加入N-羟基苯甲脒(104 mg, 0.766 mmol)并将使反应混合物搅拌2 h。将反应混合物在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS: m/z = 406.2 [M+H]。

[0304] 步骤B: 4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-2-氟苯磺酰胺, 对映异构体 A

将N-([反式-3-(3-氟-4-氨基磺酰基苯基)-2,2-二甲基环丙基]羰基)氧基)苯甲脒(125 mg, 0.308 mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中的溶液温热至100°C并搅拌5 h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵- 40:60:0.05至70:30:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。将外消旋体通过SFC拆分,使用ChiralPak AD-H柱,用乙醇:CO<sub>2</sub>:氢氧化铵- 40:60:0.1至100:0:0.1的梯度洗脱。洗脱的第一个主要峰是4-[2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-2-氟苯磺酰胺,对映异构体 A,标题化合物。MS: m/z = 388.0 [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.04-8.06 (m, 2 H), 7.86 (app t, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.51-7.54 (m, 3 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 3.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.89 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H)。

[0305] 实施例33



5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)环丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑

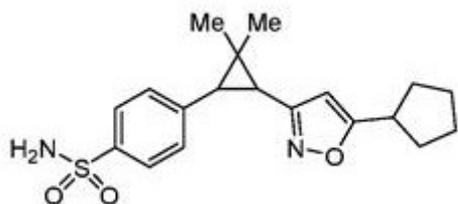
步骤A: 5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲磺基)苯基)环丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑  
在环境温度向反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲磺基)苯基)环丙烷甲酸甲酯(中间体28) (750 mg, 3.00 mmol)于甲醇(9 mL)和水(3 mL)中的搅拌的溶液中加入氢氧化钠(240 mg, 5.99 mmol)。将反应混合物温热至50°C并搅拌5 h。将反应混合物冷却,在减压下浓缩,并通过加入HCl水溶液(3 M)将混合物调节至pH ≈ 3。将水层用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取并将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。在环境温度将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中并加入三乙基胺(0.35 mL, 2.54 mmol)、HATU (354 mg, 0.93 mmol)和 N-羟基苯甲脒(173 mg, 1.27 mmol)。将反应混合物搅拌20 min,温热至100

℃,并搅拌3 h。将反应混合物冷却至环境温度,加入水(10 mL),并将水层用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚 - 10:90洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 337.1 [M+H]$ 。

[0306] 步骤B: 5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)环丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑

在环境温度向5-(反式-2,2-二甲基-3-(4-(甲硫基)苯基)环丙基)-3-苯基-1,2,4-噁二唑(50 mg, 0.15 mmol)于二氯甲烷(1 mL)中的搅拌的溶液中加入 m-CPBA (80%, 51.3 mg, 0.30 mmol)并使反应混合物搅拌1 h。加入亚硫酸钠饱和水溶液(1 mL)和碳酸钾饱和水溶液(1 mL)并将水层用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵- 45:55:0.05至75:25:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 369.0 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.03-8.08 (m, 2 H); 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H); 7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H); 7.48-7.56 (m, 3 H); 3.11-3.15 (m, 4 H); 2.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H); 1.42 (s, 3 H); 1.06 (s, 3 H)。

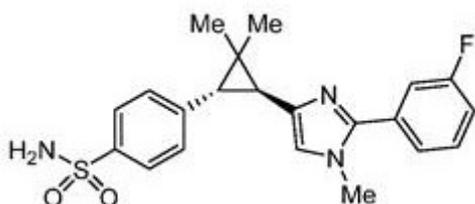
[0307] 实施例34



4-(反式-3-(5-环戊基异噁唑-3-基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向4-(反式-3-((羟基亚氨基)甲基)-反式-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺(中间体37) (75 mg, 0.28 mmol)和乙炔基环戊烷(52.6 mg, 0.559 mmol)于甲醇(2.4 mL)和水(0.6 mL)中的搅拌的溶液中加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(240 mg, 0.56 mmol)并使反应混合物搅拌16 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 47:53:0.1至67:33:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 361.1 [M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 6.16 (s, 1 H); 3.19-3.28 (m, 1 H); 2.66 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H); 2.42 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H); 2.10 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H); 1.67-1.84 (m, 6 H); 1.17 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H)。

[0308] 实施例35



4-((1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

步骤A: 叔丁基((4-((1S,3S)-3-(2-(3-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)

苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯

向叔丁基((4-((1S,3S)-3-(2-氯乙酰基)-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(中间体29)(100 mg, 0.22 mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中的搅拌的溶液中加入3-氟苯甲脒(39.2 mg, 0.28 mmol)和 DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol)。将反应混合物温热至80℃并搅拌20 min。将反应混合物冷却至环境温度,用水(20 mL)稀释,并用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 542.7$  [M+H]。

[0309] 步骤B: 4-((1S,3S)-3-(2-(3-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向叔丁基((4-((1S,3S)-3-(2-(3-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(30 mg, 0.055 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的搅拌的溶液中加入三氟乙酸(2 mL, 0.055 mmol)并使反应混合物搅拌2 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵-40:60:0.05至70:30:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 386.0$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.67-7.69 (m, 1 H); 7.60-7.63 (m, 1 H); 7.42-7.49 (m, 3 H); 7.07-7.12 (m, 1 H); 6.96 (s, 1 H); 2.50 (d, J = 6.3 Hz, 1 H); 2.41 (d, J = 6.3 Hz, 1 H); 1.13 (s, 3 H); 0.97 (s, 3 H)。

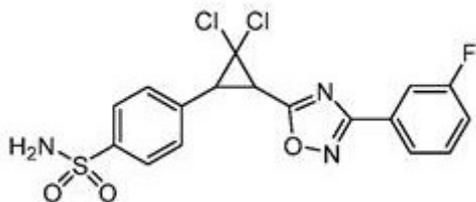
[0310] 步骤C: 叔丁基[4-((1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯和叔丁基[4-((1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯

在环境温度向叔丁基((4-((1S,3S)-3-(2-(3-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(30 mg, 0.055 mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中的搅拌的溶液中加入碳酸钾(15.3 mg, 0.11 mmol)和碘甲烷(11.8 mg, 0.083 mmol)并使反应混合物搅拌1 h。将反应混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。MS:  $m/z = 556.7$  [M+H]。

[0311] 步骤D: 4-((1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向叔丁基[4-((1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯和叔丁基[4-((1S,3S)-3-[2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-2,2-二甲基环丙基)苯基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(30 mg, 0.054 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的搅拌的溶液中加入三氟乙酸(2 mL, 0.055 mmol)并使反应混合物搅拌2 h。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷-9:91洗脱,并且然后通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵-30:70:0.05至60:40:0.05的梯度洗脱,得到标题化合物。MS:  $m/z = 400.0$  [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.50-7.58 (m, 1 H); 7.43-7.49 (m, 3 H); 7.39-7.42 (m, 1 H); 7.18-7.26 (m, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 3.75 (s, 3 H); 2.47 (d, J = 6.3 Hz, 1 H); 2.38 (d, J = 6.7 Hz, 1 H); 1.15 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H)。

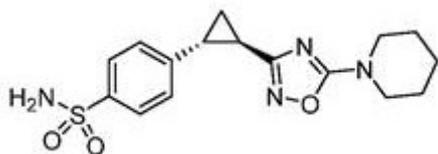
## [0312] 实施例36



## 4-((反式-2,2-二氯-3-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向反式-2,2-二氯-3-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(中间体30) (20 mg, 0.064 mmol)于二氯甲烷(1 mL)中的搅拌的溶液中加入草酰二氯(16.37 mg, 0.13 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(0.00050 mL, 0.00645 mmol)并使反应混合物搅拌30 min。将反应混合物在减压下浓缩。在环境温度将残余物溶解于二氯甲烷(2 mL)中,加入三乙胺(0.018 mL, 0.13 mmol)和3-氟-N'-羟基苯甲脒(19.89 mg, 0.13 mmol),并使反应混合物搅拌10 min。加入水(5 mL)并将水层用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中,温热至100°C,并搅拌10 h。将反应混合物冷却至环境温度并通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸=43:57:0.1至73:27:0.1的梯度洗脱,得到标题化合物。MS: m/z = 427.8 [M+H]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95-7.97 (m, 2 H); 7.81-7.83 (m, 1 H); 7.79-7.80 (m, 1 H); 7.42-7.51 (m, 3 H); 7.15-7.20 (m, 1 H); 4.90 (s, 2 H); 3.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

## [0313] 实施例37



## 4-((1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基)苯磺酰胺

步骤A: N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-((1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基)苯磺酰胺

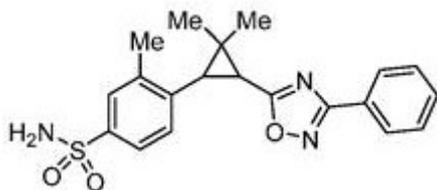
将(1R,2R)-2-(4-[(二甲基氨基)甲叉基]氨磺酰基)苯基)-N'-羟基环丙烷甲脒(中间体31) (50 mg, 0.161 mmol)、1-哌啶甲脒(11.9 mg, 0.108 mmol)和氯化锌(II) (22.0 mg, 0.161 mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中的混合物温热至80°C并搅拌2 h。向所得混合物中加入4-甲苯磺酸一水合物(30.6 mg, 0.161 mmol)并将反应混合物温热至85°C并搅拌1 h。将反应混合物冷却并且然后用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(20 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并在减压下浓缩,得到标题化合物。MS: m/z = 404.1 [M+H]。

## [0314] 步骤B: 4-((1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基)苯磺酰胺

在环境温度向N-[(二甲基氨基)甲叉基]-4-((1R,2R)-2-[5-(哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]环丙基)苯磺酰胺(20 mg, 0.050 mmol)于四氢呋喃(2 mL)中的搅拌的溶液中加入脒水合物(2.5 mg, 0.050 mmol)。使反应混合物搅拌30 min,然后加入水(5 mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠)并在减压下浓

缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈:水:三氟乙酸- 15:85:0.1至95:5:0.1的梯度洗脱,并将含有产物的级分在减压下浓缩,得到标题化合物。MS:  $m/z = 349.1$   $[M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H); 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H); 3.55-3.58 (m, 4 H); 2.53 (m, 1 H); 2.19 (m, 1 H); 1.63-1.68 (m, 7 H); 1.54 (m, 1 H)。

[0315] 实施例38



4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-3-甲基苯磺酰胺, 对映异构体 A

步骤A: 反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸

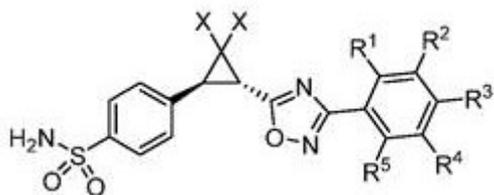
在环境温度向反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸甲酯(中间体32) (110 mg, 0.370 mmol)于甲醇(2 mL)、四氢呋喃(2 mL)和水(1 mL)中的搅拌的溶液中加入氢氧化锂(155 mg, 4.31 mmol)并使反应混合物搅拌16 h。将反应混合物在减压下浓缩,加入水(30 mL)并通过加入HCl水溶液(1 M)将水层调节至 $pH \approx 5$ 。将混合物用乙酸乙酯( $3 \times 30$  mL)萃取,将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到纯度足够用于下一步的标题化合物。

[0316] 步骤B: 4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-3-甲基苯磺酰胺, 对映异构体 A

在环境温度向反式-2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-氨磺酰基苯基)环丙烷甲酸(103 mg, 0.364 mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中的搅拌的溶液中加入HATU (138 mg, 0.364 mmol)和 DIEA (0.190 mL, 1.091 mmol)并使反应混合物搅拌10 min。加入N-羟基苯甲脒(99 mg, 0.73 mmol)并使反应混合物搅拌2 h。然后将反应混合物温热至100°C并搅拌5 h。将反应混合物冷却至环境温度并通过制备型 HPLC纯化,用乙腈:水:氢氧化铵 - 30:70:0.05至60:40:0.05的梯度洗脱,得到外消旋的标题化合物。将外消旋体通过SFC拆分,使用IC柱,用乙醇:CO<sub>2</sub>:氢氧化铵 - 45:55:0.1至100:0:0.1洗脱。洗脱的第一个主要峰是4-[反式-2,2-二甲基-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙基]-3-甲基苯磺酰胺, 对映异构体 A, 标题化合物。MS:  $m/z = 384.0$   $[M+H]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.04-8.09 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.02$  Hz, 1 H), 7.50-7.56 (m, 3 H), 7.39 (d,  $J = 8.22$  Hz, 1 H), 3.00 (d,  $J = 6.06$  Hz, 1 H), 2.85 (d,  $J = 6.26$  Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

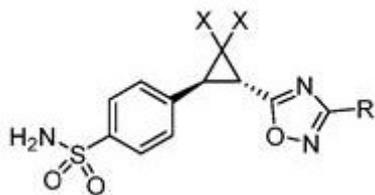
[0317] 在下表中出现的实施例是通过类似于上述实施例,如所述的那样制备的或通过采用本领域技术人员已知的改进的类似转化制备的。所需的起始原料在本文中进行了描述,可商购获得,在文献中已知,或由本领域技术人员容易地合成。在一些途径中应用了直接的保护基策略。

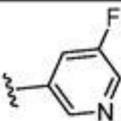
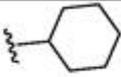
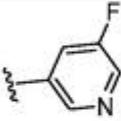
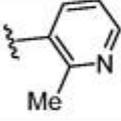
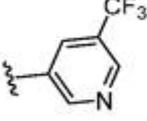
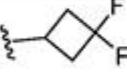
[0318] 表EX-A

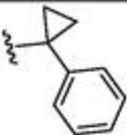
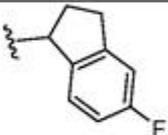
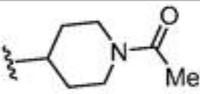


实施例	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	MS [M + H]
A1	Me	OMe	H	H	Cl	H	434.2
A2	Me	CF <sub>3</sub>	H	F	H	H	456.2
A3	Me	H	H	H	H	H	370.2
A4	Me	OiPr	H	H	Cl	H	462.1
A5	H	H	H	H	H	H	342.2
A6	Me	Me	H	H	F	H	402.2
A7	Me	F	H	F	H	H	406.2
A8	H	F	H	F	H	H	378.1
A9	F	H	H	H	H	H	378.2
A10	Me	H	F	H	H	H	388.3
A11	Me	F	H	H	H	F	406.3
A12	Me	F	H	H	H	H	388.2
A13	Me	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	438.3
A14	Me	H	Br	H	H	H	448.2
A15	H	OMe	H	H	Cl	H	406.2

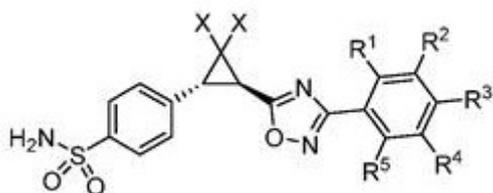
[0319] 表EX-B



实施例	X	R	MS [M + H]
B1	Me		336.2
B2	Me		389.1
B3	Me		348.2
B4	H		348.2
B5	H		361.2
B6	H		357.3
B7	Me		439.3
B8	Me		384.3
B9	Me		362.3
B10	Me		348.2
B11	Me		364.3
B12	Me		364.3

实施例	X	R	MS [M + H]
B13	Me		410.3
B14	Me		428.1
B15	Me		388.2
B16	Me		419.2
B17	F		358.2
B18	F		356.2
B19	F		370.2

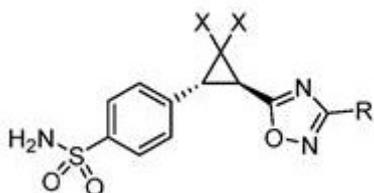
[0320] 表EX-C



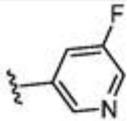
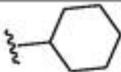
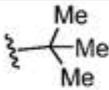
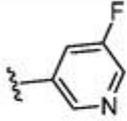
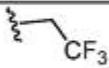
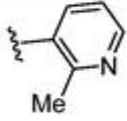
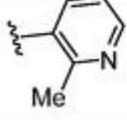
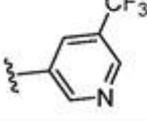
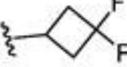
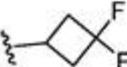
实施例	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	MS [M + H]
C1	Me	OMe	H	H	Cl	H	434.2
C2	Me	CF <sub>3</sub>	H	F	H	H	456.2
C3	Me	OiPr	H	H	Cl	H	462.1
C4	Me	H	H	H	H	H	370.1
C5	H	H	H	H	H	H	342.2
C6	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	410.3
C7	H	CF <sub>3</sub>	H	F	H	H	428.2
C8	H	CF <sub>3</sub>	H	H	F	H	428.2

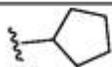
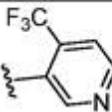
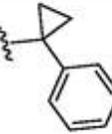
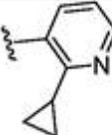
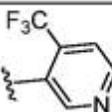
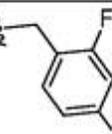
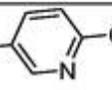
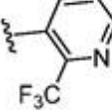
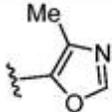
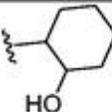
实施例	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	MS [M + H]
C9	H	F	H	H	H	F	378.2
C10	H	H	Br	H	H	H	421.2
C11	H	Me	H	H	H	F	374.2
C12	Me	F	H	F	H	H	406.2
C13	H	F	H	F	H	H	378.2
C14	H	H	H	F	H	H	360.2
C15	H	F	F	H	H	H	378.1
C16	H	F	H	H	F	H	378.1
C17	H	Me	H	H	H	H	356.2
C18	H	H	Me	H	H	H	356.2
C19	H	H	H	Me	H	H	356.2
C20	H	F	H	H	H	H	360.2
C21	F	H	H	H	H	H	378.2

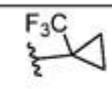
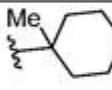
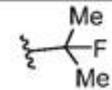
[0321] 表EX-D



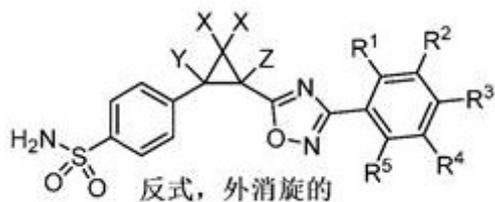
实施例	X	R	MS [M + H]
D1	F		344.2
D2	Me		439.3
D3	Me		376.1
D4	Me		371.0
D5	Me		336.1

实施例	X	R	MS [M + H]
D6	Me		389.1
D7	Me		348.2
D8	H		348.2
D9	Me		334.2
D10	Me		350.2
D11	H		308.2
D12	H		361.2
D13	Me	Me	308.2
D14	Me		376.2
D15	Me		385.3
D16	H		357.3
D17	Me		439.3
D18	Me		384.3
D19	H		356.2
D20	Me		362.4

实施例	X	R	MS [M + H]
D21	H		334.2
D22	H		411.2
D23	H		382.3
D24	H		383.3
D25	H		411.2
D26	H		392.2
D27	Me		348.3
D28	H		320.2
D29	Me		439.3
D30	Me		439.3
D31	H		347.2
D32	Me		392.0

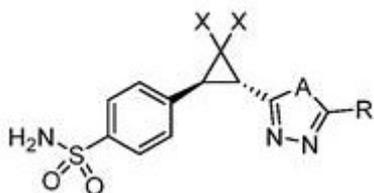
实施例	X	R	MS [M + H]
D33	Me		402.0
D34	Me		389.5
D35	F		362.1

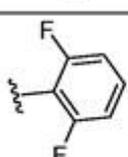
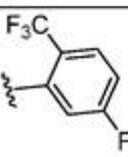
[0322] 表EX-E



实施例	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	MS [M + H]
E1	H	H	H	OMe	H	H	Cl	H	406.2
E2	F	H	H	OMe	H	H	Cl	H	442.2
E3	H	H	Me	F	H	F	H	H	392.3
E4	H	Me	H	F	H	F	H	H	392.2

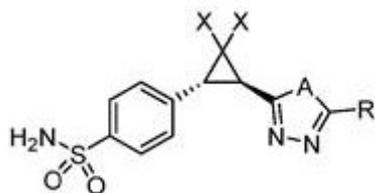
[0323] 表EX-F



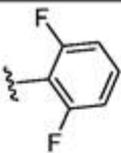
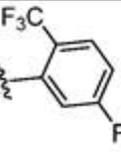
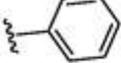
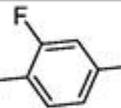
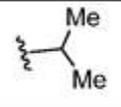
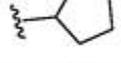
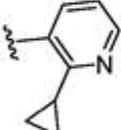
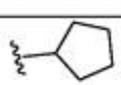
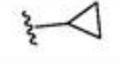
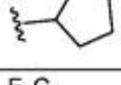
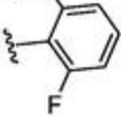
实施例	X	A	R	MS [M + H]
F1	Me	O		406.1
F2	Me	O		456.1

实施例	X	A	R	MS [M + H]
F3	Me	O		456.1
F4	Me	S		386.2
F5	Me	NH		369.2
F6	Me	O		411.1
F7	Me	S		392.3

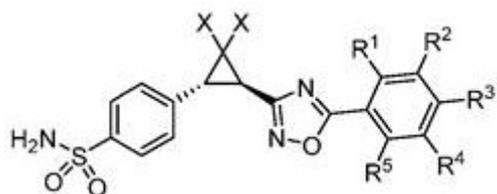
[0324] 表EX-G



实施例	X	A	R	MS [M + H]
G1	Me	O		370.3
G2	Me	O		438.1
G3	Me	O		388.1
G4	Me	O		438.1

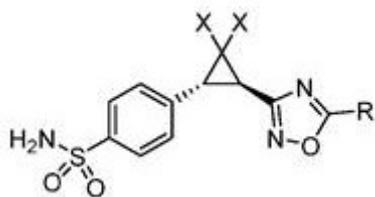
实施例	X	A	R	MS [M + H]
G5	Me	O		406.0
G6	Me	O		456.0
G7	Me	S		386.2
G8	Me	S		422.3
G9	Me	O		336.3
G10	Me	O		362.1
G11	Me	O		348.1
G12	Me	O		411.1
G13	Me	S		392.3
G14	Me	S		378.25
G15	Me	S		350.22
G16	H	S		350.21
G17	Me	O		456.0

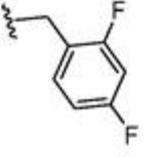
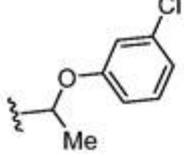
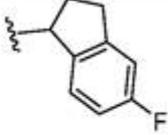
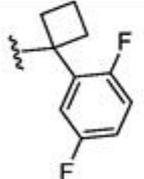
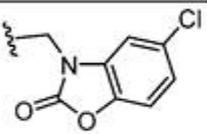
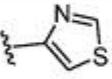
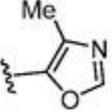
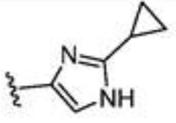
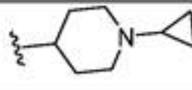
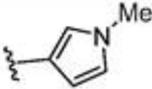
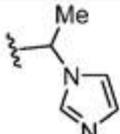
[0325] 表EX-H

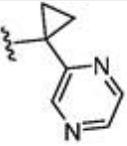
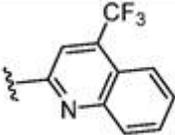
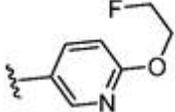
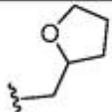
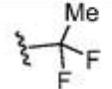
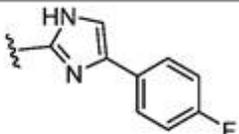
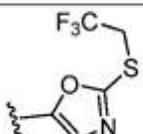
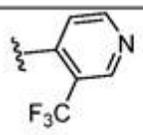
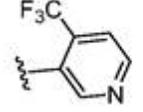
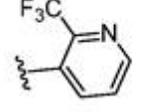
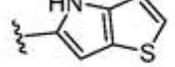


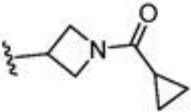
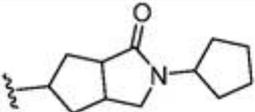
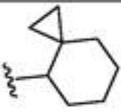
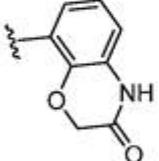
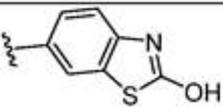
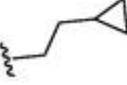
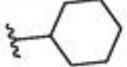
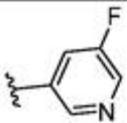
实施例	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	MS [M + H]
H1	Me	H	H	H	H	H	370.3
H2	Me	Cl	H	F	H	H	422.0
H3	Me	F	H	F	H	F	424.2
H4	Me	H	OCF <sub>3</sub>	F	H	H	472.0
H5	Me	H	F	H	H	H	388.0
H6	Me	Me	H	H	H	F	402.2
H7	Me	H		H	H	F	473.3
H8	Me	F	H	H	H	F	406.3
H9	Me	H	cPr	H	H	H	410.2
H10	Me	F	F	H	F	H	424.1
H11	Me	H	H	C≡CH	H	H	394.1
H12	Me	H	H	CN	H	H	395.1
H13	Me	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	454.3
H14	Me	H	OCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	H	507.8 (M+Na)
H15	H	H	F	H	H	H	359.9

[0326] 表EX-I

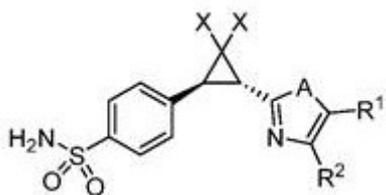


实施例	X	R	MS [M + H]
I1	Me		420.0
I2	Me		470.3
I3	Me		428.0
I4	Me		460.3
I5	Me		475.0
I6	Me		377.1
I7	Me		375.0
I8	Me		400.2
I9	Me		417.3
I10	Me		373.2
I11	Me		388.2

实施例	X	R	MS [M + H]
I12	Me		412.2
I13	Me		489.2
I14	Me		433.2
I15	Me		378.2
I16	Me		358.3
I17	Me		454.2
I18	Me		475.1
I19	Me		439.1
I20	Me		439.1
I21	Me		439.1
I22	Me		415.2

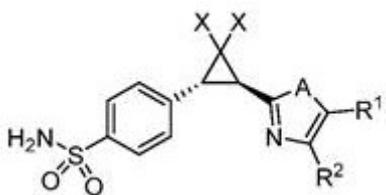
实施例	X	R	MS [M + H]
I23	Me		417.2
I24	Me		507.3 (M+Na)
I25	Me		334.2
I26	Me		384.2 (M+Na)
I27	Me		402.3
I28	Me		392.1
I29	Me		392.2
I30	Me		364.2
I31	Me		441.2
I32	Me		443.1
I33	Me		362.2
I34	H		348.1
I35	H		374.1
I36	H		360.9

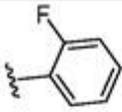
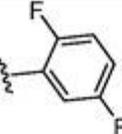
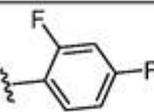
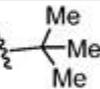
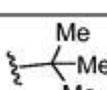
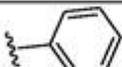
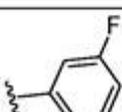
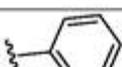
[0327] 表EX-J

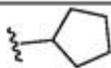
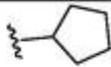
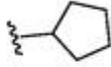
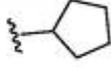
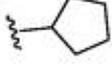
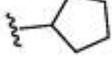
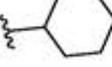
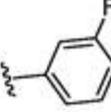


实施例	X	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS [M + H]
J1	Me	O	H		387.1
J2	Me	O	H		405.1
J3	Me	O	H		405.1
J4	Me	O	H		349.1
J5	Me	O	H		333.1
J6	H	O	H		341.2
J7	H	S	H		375.2
J8	Me	O	H		361.0
J9	Me	S		H	377.0
J10	H	S		H	375.0
J11	F	O		H	369.1

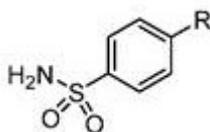
[0328] 表EX-K

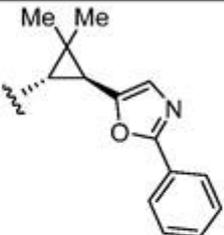
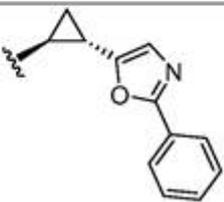


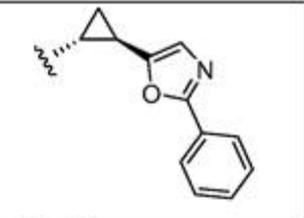
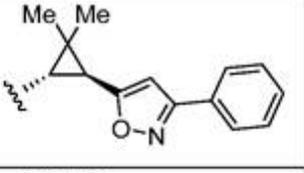
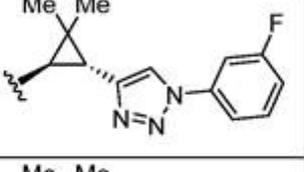
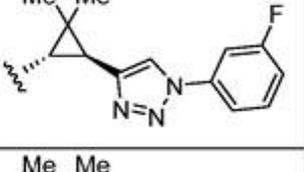
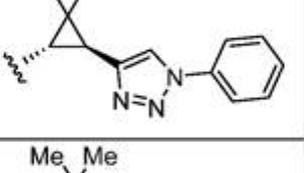
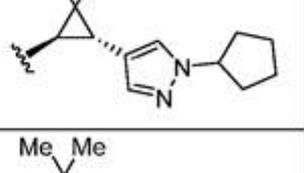
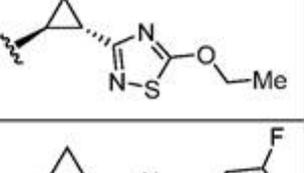
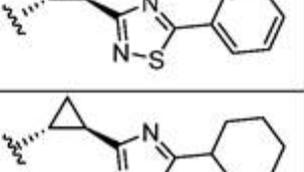
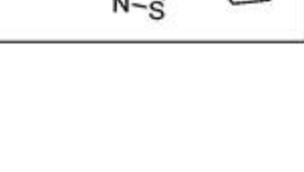
实施例	X	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS [M + H]
K1	Me	O	H		387.1
K2	Me	O	H		405.1
K3	Me	O	H		405.1
K4	H	O		H	321.2
K5	H	O		H	305.2
K6	H	O	H		293.2
K7	Me	O	H		349.1
K8	Me	O	H		321.1
K9	H	S	H		357.25
K10	Me	S	H		403.27
K11	Me	S	H		351.26
K12	H	NH	H		340.2

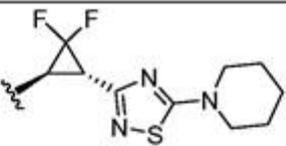
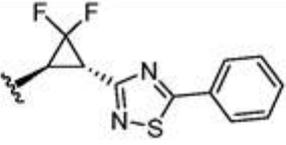
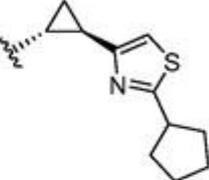
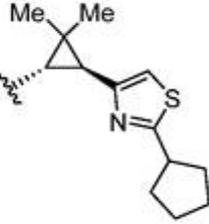
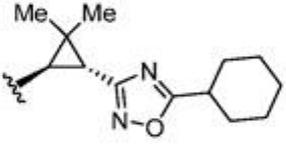
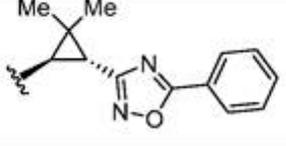
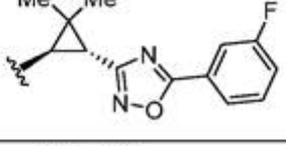
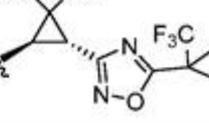
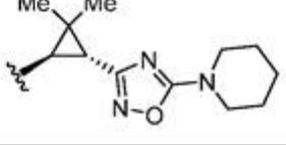
实施例	X	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS [M + H]
K13	F	O		H	369.1
K14	Me	O		H	361.0
K15	H	S		H	349.1
K16	Me	S		H	377.0
K17	Me	O	H		361.0
K18	H	O	H		333.0
K19	F	S	H		399.1
K20	H	S		H	374.9

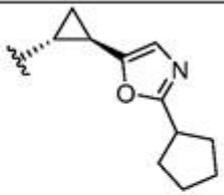
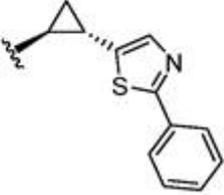
[0329] 表EX-L



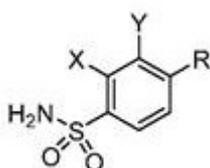
实施例	R	MS [M + H]
L1		369.3
L2		341.2

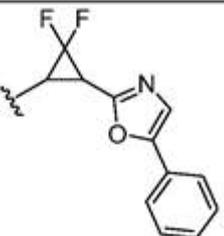
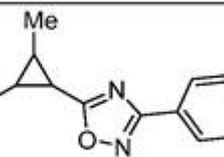
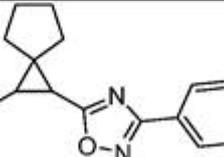
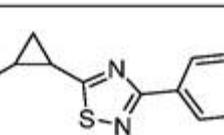
实施例	R	MS [M + H]
L3		341.2
L4		369.3
L5		387.1
L6		387.0
L7		369.1
L8		360.1
L9		354.1
L10		376.1
L11		364.1

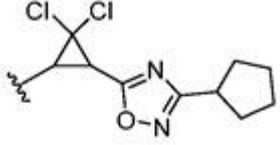
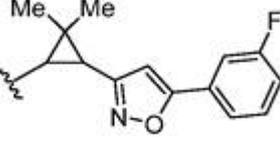
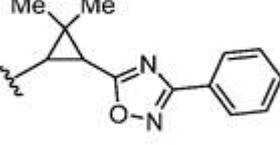
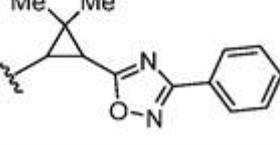
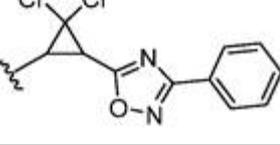
实施例	R	MS [M + H]
L12		401.1
L13		394.1
L14		349.0
L15		377.5
L16		376.0
L17		370.0
L18		388.0
L19		402.0
L20		377.0

实施例	R	MS [M + H]
L21		333.0
L22		356.9

[0330] 表EX-M



实施例	R	X	Y	立体化学 注释	MS [M + H]
M1		H	H	反式, 外消旋的	377.2
M2		H	H	单一异构体	356.2
M3		H	H	单一反式对映异构体	396.0
M4		H	H	单一反式对映异构体	376.1

实施例	R	X	Y	立体化学 注释	MS [M + H]
M5		H	H	反式, 外消旋的	402.0
M6		H	H	反式, 外消旋的	387.1
M7		H	F	单一反式对映异构体	388.0
M8		Me	H	单一反式对映异构体	384.0
M9		H	H	反式, 外消旋的	410.0

[0331] 根据本发明的化合物作为 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体活性的正变构调节剂的用途可以通过本领域已知的方法证明。 $\alpha 7$  (激动) 的直接激活和乙酰胆碱诱发的 $\alpha 7$ 电流的增强如下确定:

自动膜片钳电生理学  
功能测定 (测定A)

使用IonFlux HT (Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA) 在全细胞群体膜片配置中进行自动膜片钳电生理学。在存在和不存在天然 $\alpha 7$ 激动剂乙酰胆碱的情况下, 评估测试化合物调节 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体功能的能力。将稳定表达人RIC-3和人 $\alpha 7$  (PrecisION hnAChR  $\alpha 7$ /RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO) 的HEK细胞系在175  $\text{cm}^2$ 三层组织培养瓶中在补充了10%热灭活的胎牛血清、1%非必需氨基酸、0.625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤霉素和400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 遗传霉素的DMEM/F-12生长培养基中培养至不超过90%融合。在即将测定之前, 通过首先吸出生长培养基, 用Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水冲洗, 然后向烧瓶中加入10mL Accutase (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA), 然后在37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育5分钟来分离细胞。然后通过加入40mL补充有25mM HEPES的无CHO血清培养基回收分离的细胞, 并在50mL锥形管中轻轻摇动20分钟, 然后进行膜片钳测定。回收后, 通过在紧凑型台式离心机中以1,000 RPM离心1分钟来沉淀细胞; 吸出回收培养基, 并将细胞重悬于外部记录溶液 (150 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 mM HEPES, 12 mM右旋糖) 中至密度为 $5.0 \times 10^6$ 个细胞/mL。将细胞悬浮液加入到在IonFlux HT群体膜片板上的细胞入口孔中, 所述膜片板先前已经用去离子 $\text{H}_2\text{O}$ 冲洗并预处理。将测试化合物在DMSO中连续

稀释,然后在外部记录溶液中重悬浮至最终测试浓度,在外部记录溶液中加入或不加入40 $\mu$ M乙酰胆碱;然后将测试化合物转移到IonFlux HT群体膜片板上。将内部记录溶液(110 mM TrisPO<sub>4</sub>, 28 mM TrisBase, 0.1 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 11 mM EGTA, 4 mM MgATP)加入到预先装有细胞和测试化合物的在IonFlux HT膜片板上的内部记录溶液入口孔中,并将板装入IonFlux HT仪器中。在IonFlux HT上执行方案以捕获细胞,破碎细胞,并建立全细胞记录配置;在实验期间,将细胞电压钳在-60mV的保持电位,所有实验均在室温下进行,并且对于溶液应用,IonFlux HT注射压力为8psi。在建立全细胞配置后,将外部记录溶液灌注到记录室中保持120秒,然后施加40 $\mu$ M乙酰胆碱1秒并立即用外部记录溶液洗60秒。40 $\mu$ M乙酰胆碱诱发的 $\alpha$ 7电流用作对后续测试化合物作用的电流响应,在存在或不存在40 $\mu$ M乙酰胆碱的情况下,相对于其的作用将被定量。接下来,在多个浓度下评估测试化合物诱导或调节 $\alpha$ 7电流响应的能力;每次记录以递增剂量方式评估三种浓度的测试化合物。为了评估测试化合物激动剂活性,从浓度系列中测试的最低浓度的测试化合物开始,施加在外部记录溶液中稀释的测试化合物,持续58秒;58秒复合施加期的前20秒与数据收集扫描(持续时间为20秒)一致,并以5,000个样本/秒的速率收集。为了评估测试化合物正变构调节剂活性,在58秒仅测试化合物施用期后立即施用相同浓度的在含有40 $\mu$ M乙酰胆碱的外部记录溶液中稀释的测试化合物1秒;以这种方式,共同施用测试化合物和天然受体激动剂乙酰胆碱,并观察测试化合物的增强作用。在含有40 $\mu$ M乙酰胆碱的外部溶液中稀释的测试化合物的1秒应用与持续20秒的数据收集扫描一致,并且以5,000个样品/秒的速率收集,之后仅施加外部记录溶液42秒。在仅用外部记录溶液洗涤该42秒后,在不存在并且然后在存在如前所述的乙酰胆碱的情况下,施加浓度系列中的第二最高浓度的测试化合物,并如前所述收集数据。在三个递增浓度下评估测试化合物激动剂和正变构调节剂活性后,终止实验并使用IonFlux HT数据分析软件进行泄漏减法。使用版权软件,对每次电流扫描量化峰值电流幅度和曲线下面积(AUC),且测试化合物效应量化如下。

测试化合物激动剂活性如下计算:

$$\% \text{ 激动} = (Y/X) \times 100$$

测试化合物增强剂活性如下计算:

$$\% \text{ 增强} = [(Z/X) \times 100] - 100$$

X = 由40  $\mu$ M乙酰胆碱诱发的峰值电流幅度(或AUC)

Y = 由在外部记录溶液中稀释的测试化合物诱发的峰值电流幅度(或AUC)

Z = 由在含有40  $\mu$ M乙酰胆碱的外部记录溶液中稀释的测试化合物诱发的峰值电流幅度(或AUC)。

[0332] 因此,诱发与单独的40 $\mu$ M乙酰胆碱相同的电流幅度的测试化合物将显示100%的计算的%激动。与40 $\mu$ M乙酰胆碱共同施用的诱发的电流幅度是仅从40 $\mu$ M乙酰胆碱诱发的电流的2倍的测试化合物将显示100%的计算的%增强,而与40 $\mu$ M乙酰胆碱共同施用的诱发与单独的40 $\mu$ M乙酰胆碱相同的电流幅度的测试化合物将被表征为不显示增强。

[0333] 绘制由峰值电流幅度或曲线下面积(AUC)导出的激动剂和增强数据并使用基于Levenberg-Marquardt算法的4参数逻辑拟合进行拟合,在所述算法中 $y = A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$ ,其中:

A = 最小值

B = 最大值

C = EC<sub>50</sub>

D = 斜率

x = 测试化合物浓度

y = %激动或%增强。

[0334] 在自动膜片钳电生理学功能测定(测定A)中所选择的本发明化合物的效力数据如下表所示:

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
1	C
2	B
3	A
4	B
5	B
6	C
7	C
8	B
9	B
10	C
11	B
12	C
13	B
14	B
15	A
16	A
17	C
18	B
19	C
20	C
21	B
22	B
23	B
24	C
25	C
26	C
27	C
28	B
29	B
30	C
31	C
32	C
33	C
34	B
35	C
36	B
37	B
38	C
A1	C

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
A2	C
A3	C
A4	C
A5	D
A6	C
A7	C
A8	D
A9	C
A10	C
A11	C
A12	C
A13	C
A14	C
A15	D
B1	C
B2	C
B3	D
B4	C
B5	D
B6	D
B7	C
B8	C
B9	C
B10	C
B11	D
B12	D
B13	C
B14	C
B15	C
B16	C
B17	C
B18	C
B19	B
C1	D
C2	C
C3	D
C4	B
C5	B
C6	C

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
C7	C
C8	B
C9	C
C10	C
C11	B
C12	C
C13	B
C14	A
C15	B
C16	B
C17	B
C18	B
C19	C
C20	B
C21	A
D1	B
D2	C
D3	B
D4	D
D5	B
D6	C
D7	B
D8	B
D9	B
D10	B
D11	B
D12	C
D13	D
D14	C
D15	C
D16	C
D17	C
D18	A
D19	C
D20	A
D21	B
D22	C
D23	C
D24	B

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
D25	C
D26	C
D27	B
D28	C
D29	C
D30	C
D31	C
D32	C
D33	B
D34	B
D35	B
E1	C
E2	C
E3	D
E4	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	B
F5	C
F6	C
F7	C
G1	C
G2	C
G3	C
G4	C
G5	C
G6	C
G7	C
G8	C
G9	C
G10	C
G11	C
G12	C
G13	C
G14	C
G15	C
G16	C
G17	C

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
H1	B
H2	C
H3	B
H4	C
H5	C
H6	B
H7	C
H8	B
H9	C
H10	B
H11	C
H12	C
H13	C
H14	B
H15	B
I1	B
I2	A
I3	A
I4	B
I5	C
I6	C
I7	C
I8	C
I9	C
I10	C
I11	D
I12	C
I13	C
I14	C
I15	C
I16	B
I17	C
I18	C
I19	B
I20	B
I21	C
I22	D
I23	C
I24	C

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
I25	C
I26	A
I27	B
I28	C
I29	D
I30	C
I31	C
I32	B
I33	C
I34	B
I35	C
I36	C
J1	C
J2	C
J3	C
J4	C
J5	C
J6	C
J7	C
J8	C
J9	C
J10	C
J11	C
K1	B
K2	C
K3	B
K4	C
K5	B
K6	C
K7	C
K8	C
K9	C
K10	C
K11	C
K12	D
K13	B
K14	C
K15	B
K16	C

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
K17	B
K18	B
K19	B
K20	B
L1	C
L2	C
L3	C
L4	C
L5	C
L6	C
L7	C
L8	C
L9	C
L10	A
L11	B
L12	B
L13	C
L14	C
L15	B

实施例	$\alpha 7$ nAChR 效力
L16	C
L17	B
L18	B
L19	C
L20	C
L21	C
L22	C
M1	C
M2	C
M3	A
M4	B
M5	B
M6	C
M7	C
M8	D
M9	B

\*效力被定义为A ( $EC_{50} \leq 0.1 \mu M$ ); B ( $0.1 \mu M < EC_{50} \leq 0.5 \mu M$ ); C ( $0.5 \mu M < EC_{50} \leq 5 \mu M$ ); D ( $5 \mu M < EC_{50} \leq 50 \mu M$ )。

[0335] 在自动膜片钳电生理学功能测定(测定A)中所选择的本发明化合物的电生理学  $EC_{50}$ 值提供在下表中:

实施例	$\alpha 7$ nAChR $EC_{50}$ (nM)
1	4100
2	380
3	83
4	230
5	180
6	1100
7	910
8	500
9	430

实施例	$\alpha 7$ nAChR $EC_{50}$ (nM)
10	1200
11	460
12	910
13	340
14	200
15	71
16	98
17	2000
18	380

实施例	$\alpha 7$ nAChR EC <sub>50</sub> (nM)
19	780
20	660
21	390
22	120
23	460
24	2400
25	980
26	1600
27	620
28	460
29	140
30	1400
31	2400
32	860
33	1100
34	160
35	4400
36	470
37	240
38	4300
A1	2900
A2	1700
A4	4800
A5	7300
A7	1300
A10	1100
A11	960
B1	1500
B3	8700
B6	7700
B7	2800
B9	1000
B10	3000
B11	5800
B13	4100
B14	1200
B16	2200
B17	850
B18	1200

实施例	$\alpha 7$ nAChR EC <sub>50</sub> (nM)
B19	370
C3	6100
C4	370
C5	120
C7	960
C8	500
C13	160
C14	93
C15	340
C16	160
C19	510
C21	83
D1	120
D3	150
D4	6800
D5	420
D6	820
D8	190
D10	410
D11	430
D12	800
D13	6000
D16	1300
D17	2300
D18	95
D20	69
D21	130
D23	2100
D24	230
D26	810
D27	200
D30	1200
D33	210
D35	410
E3	6900
E4	1700
F3	4700
F4	420
F5	1000

实施例	$\alpha 7$ nAChR EC <sub>50</sub> (nM)
G1	1800
G3	740
G5	1300
G6	1100
G7	1800
G8	820
G10	630
G11	4500
G13	2200
G14	920
G17	950
H1	260
H2	510
H3	130
H5	1500
H7	2400
H8	110
H9	1400
H10	240
H11	1900
H12	1200
H15	190
I2	93
I3	96
I4	170
I7	710
I8	4400
I9	1800
I13	3100
I16	350
I18	1300
I20	450
I22	5400
I24	4400
I25	710
I26	64
I29	6800

实施例	$\alpha 7$ nAChR EC <sub>50</sub> (nM)
I30	3800
I33	2100
I35	690
I36	1400
J1	1200
J2	730
J4	3200
J7	4900
J10	1600
J11	730
K2	1600
K3	380
K5	350
K7	620
K8	540
K9	670
K10	3900
K11	1100
K13	390
K17	130
K19	160
L2	4800
L4	640
L5	770
L6	950
L10	88
L13	740
L15	370
L18	220
L20	1300
M2	1700
M3	83
M4	210
M6	2900
M9	140

[0336] 应当理解,可以期望地将各种上述讨论的和其它特征和功能或其替代方案组合到许多其它不同的系统或应用中。此外,本领域技术人员随后可以做出各种目前无法预料或未预料到的替代方案、修改、变化或改进,这些也意图被后续权利要求书所涵盖。