

用作电压-门控钠通道抑制剂的化合物

技术领域

5 本发明涉及一种用作电压-门控钠通道抑制剂的化合物及其制备方法、药物组合物和应用。所述化合物具有式(I)结构特征。

背景技术

10 人类 Nav 主要有 9 种亚型，分别为 Nav1.1-Nav1.9，根据能否被纳摩尔河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)有效抑制，Nav 被分为 TTX 敏感型(TTX-S)和 TTX 不敏感型(TTX-R)，且不同亚型的组织表达极其不同。

Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 为、Nav1.4、Nav1.6 和 Nav1.7 为 TTX-S 型，其中 Nav1.1、Nav1.2 和 Nav1.3 在中枢神经系统（CNS）中大量表达，Nav1.4 在骨骼肌中大量存在，Nav1.6 和 Nav1.7 主要在中枢神经系统中大量存在。

15 Nav1.5、Nav1.8 和 Nav1.9 为 TTX-R 型，其中 Nav1.5 主要存在于心肌细胞中，Nav1.8、Nav1.9 存在于外周神经系统背根神经节（PNS-DRG）。

表 1 Nav 各亚型信息

通路	编码基因	TTX IC ₅₀ (nm)	表达组织
Nav1.1	SCN1A	6	中枢神经系统
Nav1.2	SCN2A	13	中枢神经系统
Nav1.3	SCN3A	4	中枢神经系统
Nav1.4	SCN4A	5	骨骼肌
Nav1.5	SCN5A	2000	心肌细胞
Nav1.6	SCN8A	3	中枢神经系统、神经胶质、背根神经节
Nav1.7	SCN9A	4	中枢神经系统、背根神经节
Nav1.8	SCN10A	31000	背根神经节
Nav1.9	SCN11A	1500	背根神经节

研究表明，离子通道改变是炎症或神经病理损伤后外周敏化、中枢敏化及脱抑制作用的分子基础，也是疼痛发生的重要分子机制。目前 Nav 抑制剂已被证明有效，如局部麻醉药利多卡因通过抑制 Nav 来止痛，非选择性的 Nav 抑制剂例如拉莫三嗪、拉科酰胺、美西律已经成功地用于治疗慢性疼痛。但
20 现有临床中使用的 Nav 抑制剂由于缺乏亚型选择性，能够抑制表达在心脏和中枢神经系统中的钠离子通道，治疗窗口较窄，应用范围受到限制。

高选择性 Nav 抑制剂为电压门控钠离子通道研发重点方向之一，Nav1.8 因主要分布在外周神经系统、局限于感受疼痛的神经元，是疼痛治疗的高选择性作用靶点，所以选择性地抑制 Nav1.8 对降低潜在毒副作用上具有较好的前景。
25

Nav1.8 是电压门控钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, VGSC / Nav)的一种亚型。

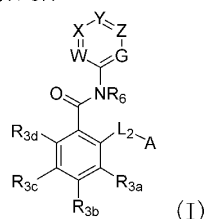
Nav1.8 参与伤害感受动作电位的传导和传递过程，Nav1.8 因其对去极化电压依赖性，是动作电位上升阶段的主要介质，同时 Nav1.8 因能迅速从失活中恢复，也有助于重复的高频发射。通过抑制 Nav1.8 的活性，能够阻断痛觉的传播，且因 Nav1.8 主要表达在外周神经系统背根神经节（DRG）中传递痛觉信号的神经元中，选择性地抑制 Nav1.8 也可以有效地减少潜在毒副作用。
30

目前需要活性更优的作为电压-门控钠通道抑制剂尤其是选择性地抑制 Nav1.8 的药物，从而在疾病的治疗中提供治疗益处。

发明内容

35 基于此，本发明提供了一种用作电压-门控钠通道抑制剂的化合物。其具有选择性抑制 Nav1.8 的活性，并因此用于治疗多种由其介导的疾病，尤其是各种疼痛。

本发明提供通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体:



其中,各取代基如本发明中所定义。

5 在一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,和药学上可接受的赋形剂;优选地,其还含有其它治疗剂。

在一个实施方案中,本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或
10 包含其的药物组合物在制备用作电压-门控钠通道抑制剂的药物中的用途。

在一个实施方案中,本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或
15 包含其的药物组合物在制备用作钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 抑制剂的药物中的用途。

在一个实施方案中,本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或
20 包含其的药物组合物,其用作电压-门控钠通道抑制剂。

在一个实施方案中,本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或
25 包含其的药物组合物,其用作钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 抑制剂。

在一个实施方案中,本发明提供一种在受试者中抑制电压-门控钠通道的方法,包括向所述受试者给药如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或包含其的药物组合物。

在一个实施方案中,本发明提供一种在受试者中抑制钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 的方法,包括向
30 所述受试者给药如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或包含其的药物组合物。

如本发明所述的电压-门控钠通道抑制剂用于治疗选自以下的疾病:急性、慢性、神经性、或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经变性疾病、精神障碍如焦虑和抑郁、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经
35 内分泌障碍、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、严重或顽固性疼痛、伤害性疼痛、贯穿性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、应激或运动诱发的心绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常的胃肠活动。

在一些实施方案中,本方法涉及的疾病选自神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、顽固性
40 疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背痛、耳鸣或癌症疼痛。

具体实施方式

定义

以下结合具体实施例对本发明的化合物及其制备方法、药物组合物和应用作进一步详细的说明。
40 本发明可以以许多不同的形式来实现,并不限于本文所描述的实施方式。相反地,提供这些实施方式的目的是使人们对本发明公开内容理解更加透彻全面。

除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有本领域技术人员通常理解的含义。本文在说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施方案的,并不旨在限制本发明。本文所使用的术语“和/或”意指一个或多个相关的所列项目中的任意一种和所有项目的组合。

45 除非有相反的陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的元素包括碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素情

况。进一步,本发明所述基团和化合物中所涉及的元素碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代,其中碳的同位素包括¹²C、¹³C和¹⁴C,氢的同位素包括氕(H)、氘(D,又叫重氢)、氚(T,又叫超重氢),氧的同位素包括¹⁶O、¹⁷O和¹⁸O,硫的同位素包括³²S、³³S、³⁴S和³⁶S,氮的同位素包括¹⁴N和¹⁵N,氟的同位素包括¹⁹F,氯的同位素包括³⁵Cl、³⁶Cl和³⁷Cl,溴的同位素包括⁷⁹Br和⁸¹Br。

术语“烷基”是指饱和的直链或支链脂肪族烃基团,具体为包含伯(正)碳原子、仲碳原子、叔碳原子、季碳原子或其组合的饱和烃。包含该术语的短语,例如,“C₁₋₆烷基”是指包含1至6个碳原子的烷基,每次出现时,可以互相独立地为C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基、C₆烷基。在其中一个实施方案中,可以包括含有1至20个碳原子的烷基,优选含有1至10个碳原子的烷基,更优选的是含有1至6个碳原子或1至4个碳原子的低级烷基。烷基的非限制性实例包括:甲基、乙基、1-丙基、2-丙基(i-Pr、i-丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu、n-丁基、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-丙-1-基(i-Bu、i-丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu、仲丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-丙-2-基(t-Bu、叔丁基、-C(CH₃)₃)、1-戊基(n-戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-丁-2-基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-丁-2-基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-丁-1-基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-丁-1-基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、己-2-基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、己-3-基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-戊-2-基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-戊-2-基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-戊-2-基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-戊-3-基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-戊-3-基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-丁-2-基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-丁-2-基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、辛基(-CH₂)₇CH₃和正壬基,及其各种支链异构体。所述烷基可以是取代的或未取代的,当烷基被取代时,除非另有定义,取代基优选为1至5个,并且取代基独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“烯基”是本发明定义的烷基中包含至少一个碳-碳双键。在其中一个实例中,所述烯基含有2至20个碳原子,优选2至12个碳原子,进一步优选2至8个碳原子,更进一步优选为2至6个碳原子。烯基的非限定实例包括取代或未取代的乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基或4-癸烯基等。当烯基被取代时,除非另有定义,取代基优选为1至5个,并且取代基独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“炔基”是本发明定义的烷基中包含至少一个碳-碳叁键。在其中一个实例中,所述炔基含有2至20个碳原子,优选2至12个碳原子,进一步优选2至8个碳原子,更进一步优选2-6个碳原子。炔基的非限定实例包括取代或未取代的乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、3-丁炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基或4-癸炔基等,当炔基被取代时,除非另有定义,取代基优选为1至5个,并且取代基独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“环烷基”是指饱和或者部分不饱和的单环或多环状含碳基团。在其中一个实施方案中,环烷基是3至6元(C₃₋₆)的单环、3至8元(C₃₋₈)的单环、3至10元(C₃₋₁₀)的单环、4至12元双环(C₄₋₁₂)或者10至15元(C₁₀₋₁₅)三环系统。碳环包括桥环或者螺环。环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环戊烯基、环己二烯基、环庚三烯基等。环烷基可以任选被取代。当环烷基被取代时,除非另有定义,取代基优选为1至5个,并且所述取代基独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或者部分不饱和的含杂原子的单环或多环状基团,所述杂原子选自N、O和S。在其中一个实施方案中,所述杂环基可以是3至8元的单环、4至12元双环或者10至15元三环系统。优选为3至10元的单环或双环杂环基,更优选为5至8元的单环或双环杂环基,且包含至少一个,优选1至4个、1至3个或1至2个选自N、O或S的杂原子。如果存在,杂环中的杂原子N或S可被氧化成各种氧化态形成例如N-氧化物。杂环可以通过杂原子或者碳原子与分子的其它部分相连。杂环包括桥环或者螺环。单环杂环的非限制性实例包括,环氧乙烷、氮杂环丙基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、1,3-二氧戊环基、二氢咪唑基、四氢咪唑基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、二硫杂戊环基、氧杂环己基、硫杂环己基、氮杂环己基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、吗啉基、硫吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基等。双环杂环基的非限制性实例包括苯并二氢咪唑、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、八氢环戊二烯并吡咯基、八氢吡咯并吡咯基、八氢并环戊二烯基等。当杂环基被取代时,除非另有定义,取代基优选为1至5个并且独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷

氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“芳基”是指取代的或未取代全碳单环或稠和多环不饱和基团，具有共轭的 π 电子体系。在其中一个实施方案中，芳基为 6 至 14 元芳香环，优选 6 至 10 元芳香环。其非限定性实例包括苯基或萘基；所述芳基可以与杂芳基、杂环基或环烷基稠和，且与分子其部分连接的部分在芳基上。芳基的非限定性实例包括苯。当芳基被取代时，除非另有定义，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“杂芳基”是指取代或未取代的且含有至少一个选自 N、O 和 S 杂原子的单环或稠和多环不饱和基团。在其中一个实施方案中，杂芳基为 5 至 15 元杂芳环、5 至 14 元杂芳基，或优选 5 至 10 元杂芳环，或更优选为 5 至 6 元杂芳基，其中杂原子的数量为 1 至 4 个，优选为 1 至 3 个，更优选为 1 至 2 个。杂芳基的非限制性实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并吡啶或吡咯并吡啶等。当杂芳基被取代时，除非另有定义，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。“卤代”是指用选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素替换分子或基团中的一个或多个氢原子。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。在一些具体的结构中，当烷基基团清楚地表示为连接基团时，则该烷基基团代表连接的亚烷基基团，例如，基团“-C₁-C₃ 卤代烷基”中的烷基应当理解为亚烷基。

“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括与无机酸或无机碱形成的盐或与有机酸和有机碱形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于与 Al、Ca、Li、Mg、K、Na 和 Zn 形成的金属盐；衍生自有机碱的盐包括但不限于与伯胺、仲胺或叔胺形成的盐。所述伯胺、仲胺或叔胺包括天然存在的取代或未取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如氨、异丙基胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、咖啡碱、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、苯明青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、嘧啶、嘧啶、N-乙基嘧啶或聚胺树脂；衍生自无机酸和有机酸的盐包括但不限于与以下酸形成的盐：硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸等。

术语“溶剂化合物”也可以称为“溶剂化合物”、“溶剂化物”，指的是含有溶剂分子的化合物，其中溶剂分子可以以包括配位键、共价键、范德华力、离子键、氢键等方式与化合物分子相结合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物且进一步包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在一些情况下，所述溶剂化物将能够分离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液状态的溶剂化物和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此，化合物的水合物可用例如通式 R·x H₂O 代表，其中 R 是该化合物，和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物 (x 为 1)、低级水合物 (x 是大于 0 且小于 1 的数，例如，半水合物 (R·0.5 H₂O)) 和多水合物 (x 为大于 1 的数，例如，二水合物 (R·2 H₂O) 和六水合物 (R·6 H₂O))。

术语“前药”是指当被施用至生物体时由于自发化学反应、酶催化的化学反应、光解和/或代谢化学反应而产生药物，即活性成分的任何化合物。前药因此是治疗活性化合物的共价改性的类似物或潜在形式。合适的实例包括但不限于：化合物的羧酸酯、碳酸酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、砷酯、亚砷酯、氨基化合物、氨基甲酸盐、偶氮化合物、磷酰胺、葡萄糖苷、醚、乙缩醛等形式。

本发明还包括同位素标记的化合物(同位素变体)，它们等同于本申请所述的那些通式或具体化合物，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可

以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³³S、¹⁸F 和 ³⁶Cl，优选为³H(即氚，D)。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如³H 和 ¹⁴C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即³H 和碳-14、即¹⁴C 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。另外，被较重的同位素例如氘(即²H)取代，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下是优选的。同位素标记的本发明化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

本发明化合物包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

“任选的”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“芳基任选被烷基取代”意味着烷基可以但不必须存在，该术语包括芳基被烷基取代的情形和芳基不被烷基取代的情形。

“药学上可接受的赋形剂”指药学上可接受的材料、组合物或媒剂，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。如本文所用，术语“药学上可接受的赋形剂”包括与药物施用相容的缓冲剂、注射用无菌水、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂及诸如此类。在与配制物中其他成分兼容且对患者无害的意义上，每种赋形剂必须为“药学上可接受的”。合适的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉及经取代或未经取代的 β -环糊精；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素；(4)粉状黄蓍胶；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯类，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)磷酸盐缓冲液；及(21)药物配制物中所采用的其他无毒兼容物质。

术语“多晶型”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂化物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

除非另有规定，本文使用的所有技术术语和科学术语具有要求保护主题所属领域的标准含义。倘若对于某术语存在多个定义，则以本文定义为准。应该理解，在本发明中使用的单数形式，如“一种”，包括复数指代，除非另有规定。

此外，术语“包括”、“包含”是开放性限定并非封闭式，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

除非另有说明，本发明采用质谱、核磁等传统方法鉴定化合物，各步骤和条件可参照本领域常规的操作步骤和条件。

除非另有指明，本发明采用分析化学、有机合成化学和光学的标准命名及标准实验室步骤和技术。在某些情况下，标准技术被用于化学合成、化学分析、发光器件性能检测。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“…分别独立地”应做广义理解，是指所描述的各个个体之间是相互独立的，可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地，描述方式“…分别独立地”既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互不影响；也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互不影响。

本发明的化合物或其组合物的剂型和施用方式没有特别限制。

代表性的施用方式包括但并不限于：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、腹膜内、肌内或皮下)注射和/或局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a)填

料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b)粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c)保湿剂,例如,甘油;(d)崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、复合硅酸盐和碳酸钠;(e)溶剂,例如石蜡;(f)吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h)吸附剂,例如,高岭土;和(i)润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。

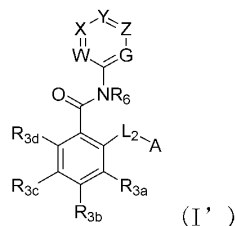
用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂或酏剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂(如水或其它溶剂)、增溶剂和乳化剂。具体实例为例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油类,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物。除了惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。例如,悬浮液可包含悬浮剂。具体实例为例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或它们的混合物。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散剂、悬浮液或乳液,以及用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散剂的无菌粉末。适宜的含水或非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂选自水、乙醇和多元醇,或者它们适宜的混合物。

用于局部给药的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。由活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体及防腐剂、缓冲剂和/或必要时可能需要的推进剂一起混合而成。

本发明涉及如下实施方案。

在一个实施方案中,本发明涉及通式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体:



其中:

X 为 N 或 CR_x;

Y 为 N 或 CR_y;

Z 为 N 或 CR_z;

W 为 N 或 CR_w;

G 为 N 或 CR_g;

条件是 X、Y 和 Z 中至多两者同时为 N;

R_x、R_y 和 R_z 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1} 和 -L₁-R₁, 其中 R_x、R_y 和 R_z 中至少一者为 -L₁-R₁, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_w 和 R_g 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基和 -OR_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

-L₁- 为 -(CR_aR_b)_m-, 在化合价允许的情况下, -(CR_aR_b)_m- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR'-、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

R₁ 为 -S(O)_nNR'R''、-S(O)(=NR')R₁ 或 -N=S(O)R₁R₁' ;

A 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其任选经 s 个 R₂ 取代基取代;

-L₂- 选自键、-O-、-NR'-、-S-、-C(O)- 和 -(CR_cR_d)_n-, 在化合价允许的情况下, -(CR_cR_d)_n- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR'-、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R_c 和 R_d 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R'' 为 -L₃-B;

B 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其任选经 t 个 R₅ 取代基取代;

$-L_3-$ 为 $-(CR_eR_f)_p-$ ，在化合价允许的情况下， $-(CR_eR_f)_p-$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-NR'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-C(O)-$ 替代和/或 R_e 和 R_f 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-10元杂环基；

R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{s1}$ 、 $-SR_{s1}$ 、 $NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-C(O)R_{s1}$ 、 $-C(O)OR_{s1}$ 、 $-C(O)NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-SOR_{s1}$ 和 $-SO_2R_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_4 和 R_4' 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_5 各自独立地选自H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{s1}$ 、 $-SR_{s1}$ 、 $NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-C(O)R_{s1}$ 、 $-C(O)OR_{s1}$ 、 $-C(O)NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-SOR_{s1}$ 和 $-SO_2R_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_6 选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_f 独立地选自H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

m 为0、1、2、3、4、5或6；

n 为0、1、2、3、4、5或6；

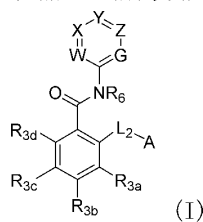
p 为0、1、2、3、4、5或6；

t 为1、2、3、4或5；

s 为1、2、3、4、5、6、7或8；

q 为1或2。

在一个实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体：



其中：

X 为N或 CR_x ；

Y 为N或 CR_y ；

Z 为N或 CR_z ；

W 为N或 CR_w ；

G 为N或 CR_g ；

条件是 X 、 Y 和 Z 中至多两者同时为N；

R_x 、 R_y 和 R_z 各自独立地选自H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{s1}$ 和 $-L_1-R_1$ ，其中 R_x 、 R_y 和 R_z 中至少一者为 $-L_1-R_1$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_a 和 R_g 各自独立地选自H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

$-L_1-$ 为 $-(CR_aR_b)_n-$ ，在化合价允许的情况下， $-(CR_aR_b)_n-$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-NR'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-C(O)-$ 替代和/或 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-10元杂环基；

R_1 为 $-S(O)_qNR'R''$ 或 $-S(O)(=NR')R_1$ ；

A 选自 C_{3-8} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，其任选经 s 个 R_2 取代基取代；

$-L_2-$ 选自键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-(CR_dR_e)_n-$ ，在化合价允许的情况下， $-(CR_dR_e)_n-$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-NR'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-C(O)-$ 替代和/或 R_d 和 R_e 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-10元杂环基；

R' 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R" 为-L₃-B;

B 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其任选经 t 个 R₅ 取代基取代;

-L₃-为-(CR₆R₇)_p-, 在化合价允许的情况下, -(CR₆R₇)_p-中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR'₁、-O-、-S-和-C(O)-替代和/或 R₆ 和 R₇ 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1} 和-SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₅ 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1} 和-SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₆ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e 和 R_f 独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

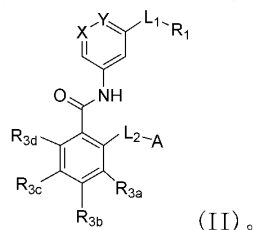
p 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

t 为 1、2、3、4 或 5;

s 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8;

q 为 1 或 2。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其为式(II),



在一个实施方案中, 本发明涉及上述式(I)或式(II)化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中-L₂-为-O-。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述式(I)或式(II)化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中-L₂-为键。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 A 选自苯基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 元杂芳基和 5-10 元杂环基。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 A 选自环戊基、环己基、氮杂环己基、氧杂环己基、硫杂环己基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、八氢环戊二烯并吡咯基、八氢吡咯并吡咯基、八氢并环戊二烯基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基和咪唑基。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 m 为 0。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

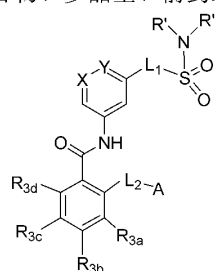
m 为 1、2、3、4 或 5,

-(CR₆R₇)_m-中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被-O-、-S-和-C(O)-替代; 和/或 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基和 3-5 元杂环基;

R_6 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

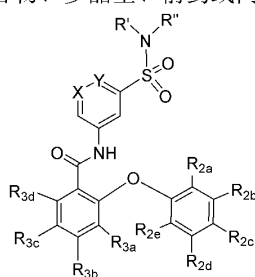
R_6 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

在一个实施方案中，本发明涉及上述式 (I) 化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其为式 (III)，



(III)。

在一个实施方案中，本发明涉及上述式 (I) 化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其为式 (IV)



(IV)

其中：

10 X 为 N 或 CR_6 ；

Y 为 N 或 CR_6 ；

R_6 和 R_7 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R' 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

15 R'' 为 $-L_3-B$ ；

B 为 5-7 元杂环基，其任选经 t 个 R_5 取代基取代；

$-L_3-$ 为 $-(CR_6R_7)_p-$ ，在化合价允许的情况下， $-(CR_6R_7)_p-$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-C(O)-$ 替代；

20 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、 R_{2d} 、 R_{2e} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{s1}$ 、 $-SR_{s1}$ 、 $NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-C(O)R_{s1}$ 、 $-C(O)OR_{s1}$ 、 $-C(O)NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-SOR_{s1}$ 和 $-SO_2R_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_5 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

25 R_6 和 R_7 独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

p 为 0、1、2 或 3；

t 为 1、2 或 3。

30 在一个实施方案中，本发明涉及上述式 (IV) 化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

X 为 CR_6 ；

Y 为 N；

R_6 选自 H、D、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

35 R' 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R'' 为 $-L_3-B$ ；

B 为 5-6 元杂环基, 其任选经 t 个 R_5 取代基取代;

$-L_3-$ 为 $-(CR_L R_I)_p-$;

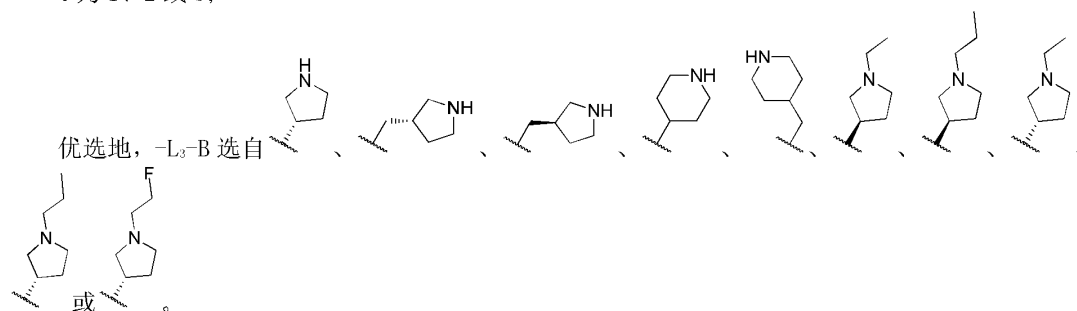
R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、 R_{2d} 、 R_{2e} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氙取代, 直至完全氙代;

5 R_5 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氙取代, 直至完全氙代;

R_e 和 R_f 独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氙取代, 直至完全氙代;

p 为 0、1、2 或 3;

10 t 为 1、2 或 3;



15 在一个实施方案中, 本发明涉及上述式 (IV) 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

X 为 CR_x ;

Y 为 N;

R_x 为 H 或 D;

R' 为 H;

20 R'' 为 $-L_3-B$;

B 为 5-6 元杂环基, 优选为氮杂环戊基或氮杂环己基;

$-L_3-$ 为 $-(CR_L R_I)_p-$, p 为 0 或 1;

R_{2a} 为 C_{1-6} 烷基优选为甲基;

R_{2b} 为 H 或 D;

25 R_{2c} 为卤素优选为 F;

R_{2d} 为 H 或 D;

R_{2e} 为 H 或 D;

R_{3a} 为 H 或 D;

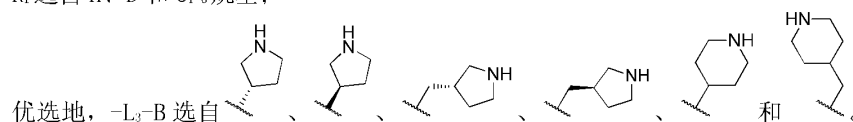
R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基优选为 $-CF_3$;

30 R_{3c} 为卤素优选为了 Cl;

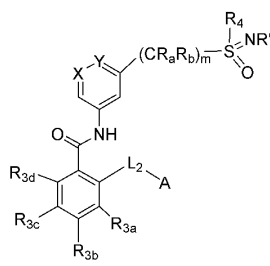
R_{3d} 为 H 或 D;

R_e 选自 H、D 和 C_{1-6} 烷基;

R_f 选自 H、D 和 C_{1-6} 烷基;



35 在一个实施方案中, 本发明涉及上述式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其为式 (V)



在一个实施方案中, 本发明涉及上述式(V)化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

X 为 N 或 CR_x ;

5 Y 为 N 或 CR_y ;

R_x 和 R_y 各自独立地选自 H 、 D 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR_{s1}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

$-L_2-$ 为键、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$;

A 选自苯基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 5-10 元杂环基, 其任选经 s 个 R_z 取代基取代;

10 在化合价允许的情况下, $-(CR_aR_b)_m$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-C(O)-$ 替代;

R' 选自 H 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_z 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H 、 D 、卤素、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{s1}$ 、 $-SR_{s1}$ 、 $NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-C(O)R_{s1}$ 、 $-C(O)OR_{s1}$ 、 $-C(O)NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-SOR_{s1}$ 和 $-SO_2R_{s1}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

15 R_1 选自 H 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_a 和 R_b 选自 H 、 D 、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

或者 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基和 3-5 元杂环基;

20 R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

m 为 0、1、2、3 或 4;

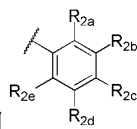
s 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述式(IV)化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

25 X 为 CR_x ;

Y 为 N 或 CR_y ;

R_x 和 R_y 各自独立地选自 H 、 D 、卤素和 C_{1-6} 烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;



30 A 选自 C_{3-8} 环烷基和 5-8 元杂环基, 其任选经 s 个 R_z 取代基取代;

在化合价允许的情况下, $-(CR_aR_b)_m$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-O-$ 替代;

$-L_2-$ 为键或 $-O-$;

R' 选自 H 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

35 R_z 各自独立地选自 H 、 D 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR_{s1}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2a} 选自 H 、 D 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{s1a}$ 和 $-SR_{s1a}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2b} 为 H 或 D ;

R_{2c} 为 H 、 D 、卤素、 $-OR_{s1c}$ 或 $-SR_{s1c}$;

40 R_{2d} 为 H 或 D ;

R_{2e} 为 H 或 D ;

R_{3a} 为 H 或 D;

R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{3c} 为卤素;

R_{3d} 为 H 或 D;

- 5 R_4 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 R_a 和 R_b 选自 H、D、卤素和 C_{1-6} 烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 或者 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基;
 R_{s1} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

- 10 R_{s1a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 R_{s1c} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 m 为 1、2 或 3;
 s 为 1 或 2。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述式 (IV) 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对

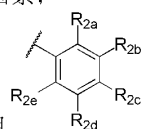
- 15 映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

X 为 CR_x ;

Y 为 N 或 CR_y ;

R_x 为 H;

R_y 为卤素;



- 20 A 选自 和氮杂环庚烷基, 其经 s 个 R_z 取代;

$-(CR_aR_b)_m$ 选自 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 和 .

$-L_2-$ 为键或 $-O-$;

R' 为 H;

R_z 各自独立地选自 H 和卤素优选为 F, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

- 25 R_{2a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基优选为甲基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2b} 为 H;

R_{2c} 为卤素或 $-OR_{s1c}$;

R_{2d} 为 H;

R_{2e} 为 H;

- 30 R_{3a} 为 H;

R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基优选为 $-CF_3$;

R_{3c} 为卤素优选为 Cl;

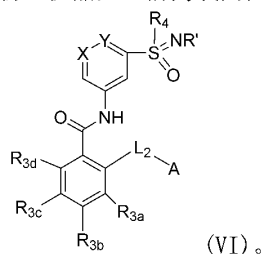
R_{3d} 为 H;

R_4 为 C_{1-6} 烷基优选为甲基;

- 35 R_{s1c} 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 优选为 $-CF_3$;

s 为 1 或 2。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其为式 (VI):



- 40 在一个实施方案中, 本发明涉及上述式 (VI) 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对

映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

X 为 N 或 CR_x :

Y 为 N 或 CR_v ;

R_x和R_y各自独立地选自H、D、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基和-OR_{s1}，所述基

5 团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

-L₂-为键、-O-、-S-或-NH-;

A 选自苯基、C₃₋₈环烷基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基，其任选经s个R₂取代基取代；

R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氟取代，直至完全氟代；

R_2^o 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、

10 OR_{s1}、SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1}和-SO₂R_{s1}，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氟取代，直至完全氟代；

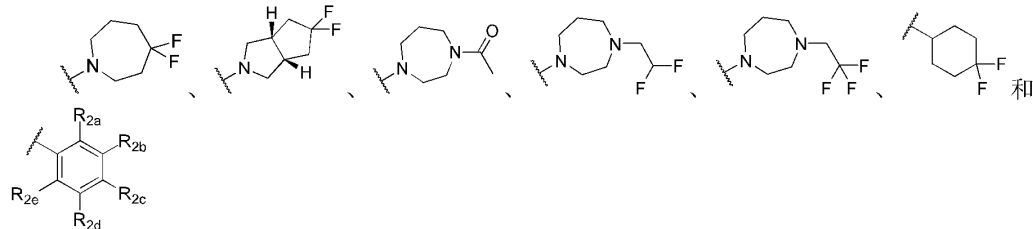
R_{S1} 和 R_{S2} 独立地选 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

15 s 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

在一个实施方案中,本发明涉及上述式(VI)化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,其中:

A 选自环戊基、环己基、氮杂环己基、氧杂环己基、硫杂环己基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、八氢环戊二烯并吡咯基、八氢吡咯并吡咯基、八氢并环戊二烯基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基和咪唑基，优选地，A 与其上的取代基选自以下：

20 吡啶基、嘧啶基和哒嗪基，优选地，A 与其上的取代基选自以下：



其中, R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 和 R_{2d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{s1}$ 、 $-SR_{s1}$ 、 $NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-C(O)R_{s1}$ 、 $-C(O)OR_{s1}$ 、 $-C(O)NR_{s1}R_{s2}$ 、 $-SOR_{s1}$ 和 $-SO_2R_{s1}$, 所述基团任选地被一个或多个氧取代, 直至完全氧代。

25 个或多个氟取代, 直至完全氟代。

在一个实施方案中,本发明涉及上述式(VI)化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,其中:

-L_o-为-0-:

A 选自环戊基和环己基，优选为环己基。

30 在一个实施方案中,本发明涉及上述式(VI)化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,其中:

-L₂-为键:

A 选自氮杂环庚基、二氮杂环庚基、八氢环戊二烯并吡咯基、八氢吡咯并吡咯基和八氢并环戊二烯基, 优选地, 在 A 为含氮杂环的情况下通过氮原子与苯基相连。

35 在一个实施方案中,本发明涉及上述式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,其为式(VII)

Y 为 N 或 CR₇;

R₈ 和 R₉ 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

5 R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}、R_{2e}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1} 和 -SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

10 R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代。

在一个实施方案中, 本发明涉及上述式 (VII) 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

X 为 N 或 CR₇;

Y 为 N 或 CR₇;

15 R₈ 和 R₉ 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2a} 选自 H、D、卤素、-OR_{s1a}、-SR_{s1a}、NR_{s1a}R_{s2a}、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

20 R_{2b} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2c} 选自 H、D、卤素、-OR_{s1c}、-SR_{s1c}、NR_{s1c}R_{s2c}、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

25 R_{2d} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2e} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{3a} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

30 R_{3b} 选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{3c} 选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

35 R_{3d} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{s1a}、R_{s2a}、R_{s1c} 和 R_{s2c} 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代。

40 在一个实施方案中, 本发明涉及上述式 (VII) 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

X 为 CR₇;

Y 为 N 或 CR₇;

R₈ 和 R₉ 独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

45 R' 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2a} 为 -OR_{s1a}、-SR_{s1a}、NR_{s1a}R_{s2a}、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2b} 为 H、D 或卤素;

50 R_{2c} 为 H、D、卤素、-OR_{s1c}、-SR_{s1c} 或 NR_{s1c}R_{s2c}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2d} 为 H、D 或卤素;

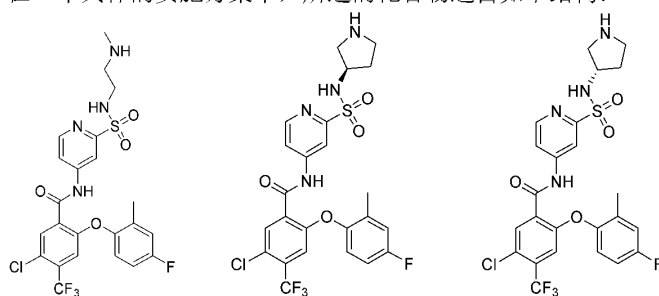
- R_{2e} 为 H、D 或卤素；
 R_{3a} 为 H、D 或卤素；
 R_{3b} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
- 5 R_{3c} 为 H、D 或卤素；
 R_{3d} 为 H、D 或卤素；
 R_4 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
 R_{s1a} 、 R_{s2a} 、 R_{s1c} 和 R_{s2c} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
- 10 条件是当 Y 为 N 时， R_{2a} 不为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。
在一个实施方案中，本发明涉及上述式 (VII) 化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：
X 为 CR_x ；
Y 为 N 或 CR_y ；
- 15 R_x 和 R_y 独立地选自 H、D 或卤素；
 R' 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
 R_{2a} 为 $-OR_{s1a}$ 、 $-SR_{s1a}$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
- 20 R_{2b} 为 H、D 或卤素；
 R_{2c} 为 H、D、卤素、 $-OR_{s1c}$ 或 $-SR_{s1c}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
 R_{2d} 为 H 或 D；
 R_{2e} 为 H 或 D；
 R_{3a} 为 H 或 D；
 R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基；
- 25 R_{3c} 为卤素；
 R_{3d} 为 H 或 D；
 R_4 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
 R_{s1a} 和 R_{s1c} 独立地选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
条件是当 Y 为 N 时， R_{2a} 不为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。
- 30 在一个实施方案中，本发明涉及上述式 (VII) 化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：
X 为 CR_x ；
Y 为 N 或 CR_y ；
 R_x 和 R_y 独立地选自 H、D 或卤素；
- 35 R' 为 H；
 R_{2a} 为 $-OR_{s1a}$ 、 $-SR_{s1a}$ 或 C_{1-6} 烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
 R_{2b} 为 H 或 D；
 R_{2c} 为卤素、 $-OR_{s1c}$ 或 $-SR_{s1c}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
 R_{2d} 为 H 或 D；
- 40 R_{2e} 为 H 或 D；
 R_{3a} 为 H 或 D；
 R_{3b} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
 R_{3c} 为卤素；
 R_{3d} 为 H 或 D；
- 45 R_4 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
 R_{s1a} 和 R_{s1c} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代。
在一个实施方案中，本发明涉及上述式 (VII) 化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：
- 50 X 为 CR_x ；
Y 为 N 或 CR_y ；

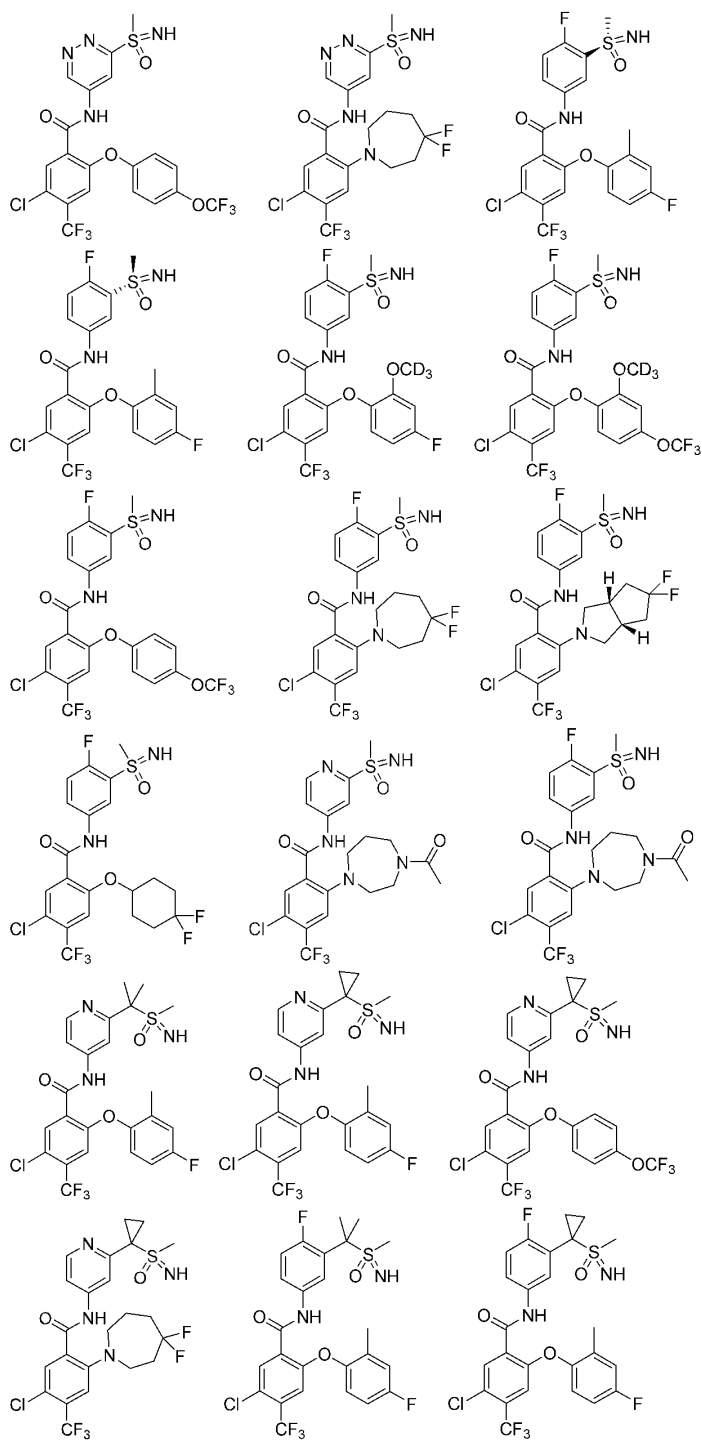
- R_x 为 H 或 D;
 R_y 为 H、D 或卤素;
 R' 为 H;
 R_{2a} 为 $-OR_{s1a}$ 或 $-SR_{s1a}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 R_{2b} 为 H 或 D;
 R_{2c} 为卤素、 $-OR_{s1c}$ 或 $-SR_{s1c}$;
 R_{2d} 为 H 或 D;
 R_{2e} 为 H 或 D;
 R_{3a} 为 H 或 D;
 R_{3b} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 R_{3c} 为卤素;
 R_{3d} 为 H 或 D;
 R_4 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 R_{s1a} 和 R_{s1c} 独立地选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代。

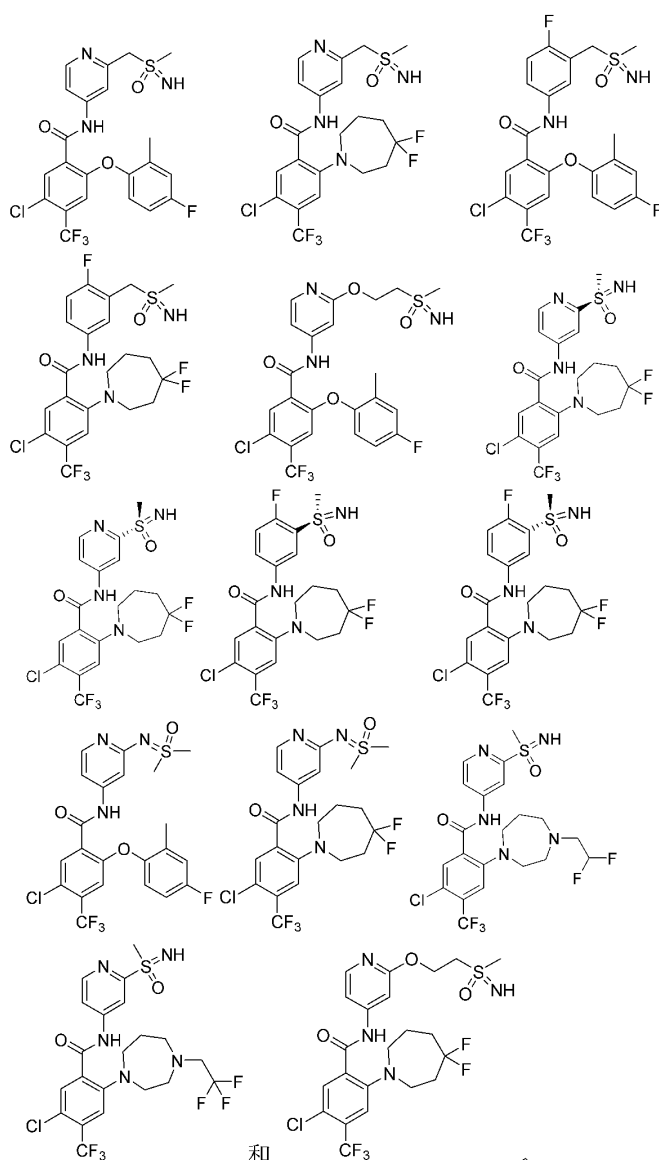
在一个实施方案中, 本发明涉及上述式(VII)化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

- X 为 CR_x ;
 Y 为 N 或 CR_y ;
 R_x 为 H;
 R_y 为卤素优选为 F;
 R' 为 H;
 R_{2a} 为 $-OR_{s1a}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代, 优选为 $-OCD_3$;
 R_{2b} 为 H;
 R_{2c} 为卤素或 $-OR_{s1c}$, 优选为 F 或 $-OCF_3$;
 R_{2d} 为 H;
 R_{2e} 为 H;
 R_{3a} 为 H;
 R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基优选为 $-CF_3$;
 R_{3c} 为卤素, 优选为 Cl;
 R_{3d} 为 H;
 R_4 为 C_{1-6} 烷基;
 R_{s1a} 为 C_{1-6} 烷基;
 R_{s1c} 为 C_{1-6} 卤代烷基。

- 在一个具体的实施方案中, 所述的化合物选自如下结构:







在一个具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含如本发明所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，和药学上可接受的赋形剂；优选地，其还含有其它治疗剂。

10 在一个实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，和药学上可接受的赋形剂；优选地，其还含有其它治疗剂。

在一个实施方案中，本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物在制备用作电压-门控钠通道抑制剂的药物中的用途。

15 在一个实施方案中，本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物在制备用作钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 抑制剂的药物中的用途。

20 在一个实施方案中，本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物，其用作电压-门控钠通道抑制剂。

在一个实施方案中,本发明提供如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或包含其的药物组合物,其用作钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 抑制剂。

在一个实施方案中,本发明提供一种在受试者中抑制电压-门控钠通道的方法,包括向所述受试者给药如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或包含其的药物组合物。

在一个实施方案中,本发明提供一种在受试者中抑制钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 的方法,包括向所述受试者给药如本发明中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,或包含其的药物组合物。

如本发明所述的电压-门控钠通道抑制剂用于治疗选自以下的疾病:急性、慢性、神经性、或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经变性疾病、精神障碍如焦虑和抑郁、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、严重或顽固性疼痛、伤害性疼痛、贯穿性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、应激或运动诱发的心绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常的胃肠活动。

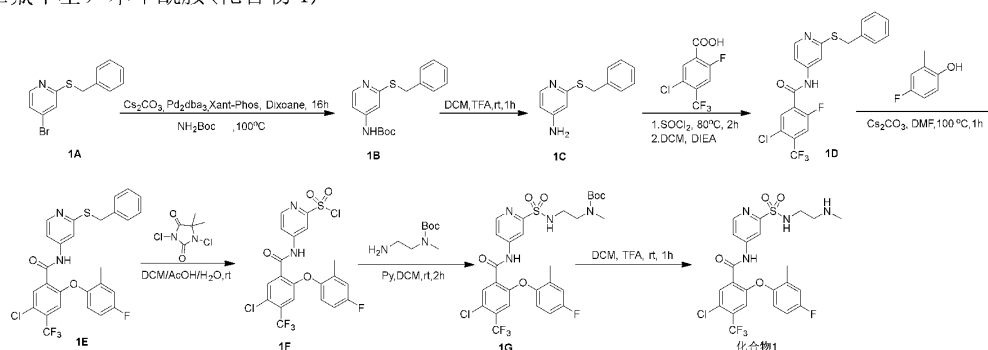
在一些实施方案中,本方法涉及的疾病选自神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、顽固性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背痛、耳鸣或癌症疼痛。

实施例

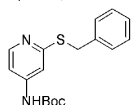
本文所用的材料或试剂为可购买到的或由本领域通常已知的合成方法制备。

实施例 1

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(2-(甲氨基)乙基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 1)



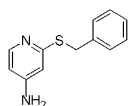
第一步: (2-(苄基硫基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



将 2-(苄基硫基)-4-溴吡啶 (3.7 g, 13.214 mmol) 溶解在超干二氧六环 (37 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (3.1 g, 26.429 mmol), 碳酸铯 (12.9 g, 39.643 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd2dba3) (1.2 g, 1.321 mmol) 和 (9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(XantPhos) (1.5 g, 2.643 mmol), 氮气置换, 油浴 100°C 搅拌 16 小时。停止反应, 将反应液真空旋干, 加二氯乙烷 (40 mL) 溶解, 用装有硅藻土的砂芯漏斗抽滤, 滤饼用二氯乙烷 (80 mL) 淋洗, 收集滤液旋干并拌样, 得到粗品, 粗品经硅胶柱层析(流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=10:1)分离纯化得到标题化合物 (3.7 g, 收率: 77.6%, 无色油状物)。

MS (ESI): m/z 317.2 [M+H]⁺;

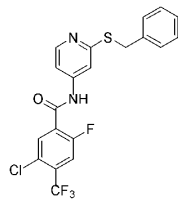
第二步: 2-(苄基硫基)吡啶-4-胺



- 5 将 2-(苄基硫基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (1 g, 3.16 mmol) 溶解在二氯甲烷溶液 (15 mL) 中, 冰浴 0° C 下滴加三氟乙酸 (5 mL), 室温下搅拌 1 小时。停止反应, 反应液加饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到标题化合物 (680 mg, 无色油状物), 直接投下一步反应。

MS (ESI): m/z 217.1 [M+H]⁺;

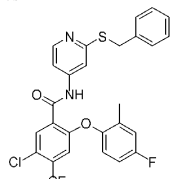
第三步: N-(2-(苄基硫基)吡啶-4-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 10 将 2-(苄基硫基)吡啶-4-胺 (680 mg, 3.148 mmol) 溶解在二氯亚砷 (1 mL) 中, 氮气置换三次后, 80° C 下搅拌 2 小时, 旋干备用。将 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 (763.6 mg, 3.148 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL), 冰浴 0° C 下滴加 N,N-二异丙基乙胺 (1.63 g, 12.592 mmol), 将开始时旋干备用的反应液溶于二氯甲烷 (1 mL), 冰浴 0° C 下滴加到上述反应液中, 室温搅拌 16 小时。停止反应, 将反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 分离纯化得到标题化合物 (370 mg, 收率: 26.7 %, 无色油状物)。

MS (ESI): m/z 441.1 [M+H]⁺;

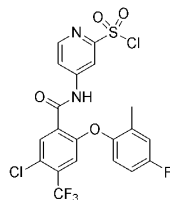
第四步: N-(2-(苄基硫基)吡啶-4-基)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 20 将 N-(2-(苄基硫基)吡啶-4-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (330 mg, 0.749 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (3.3 mL) 中, 加入 4-氟-2-甲基苯酚 (94.3 mg, 0.749 mmol), 碳酸铯 (487.8 mg, 1.497 mmol), 100° C 油浴中搅拌反应 1 小时。停止反应, 反应液加水 (5 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 分离纯化得到标题化合物 (343 mg, 收率: 83.9%, 无色油状物)。

MS (ESI): m/z 547.0 [M+H]⁺;

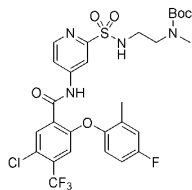
第五步: 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶-2-磺酰氯



- 30 将 N-(2-(苄基硫基)吡啶-4-基)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.183 mmol) 置于三口瓶, 氮气置换, 向瓶内加入 (冰乙酸: 水: 二氯甲烷=7:1:2) (2 mL), 加入 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (108 mg, 0.548 mmol), 室温下搅拌 3 小时。停止反应, 反应液加水 (3 mL) 淬灭, 水相用二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (3 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到标题化合物 (80 mg, 粗品, 淡黄色固体)。

MS (ESI): m/z 523.1 [M+H]⁺;

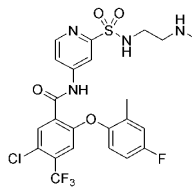
第六步：(2-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰胺基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯



- 将 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶-2-磺酰氯 (120 mg, 0.229 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 后, 在 0℃ 下滴加进 (2-氨基乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (39.9 mg, 0.229 mmol) 的吡啶 (1 mL) 溶液, 室温下搅拌 2 小时。停止反应, 反应液加饱和碳酸氢钠溶液 (3 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (2 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 分离纯化得到标题化合物 (45 mg, 收率: 29.8%, 淡黄色固体)。

MS (ESI): m/z 661.2 $[M+H]^+$;

第七步: 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(2-(甲氨基))乙基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 1)



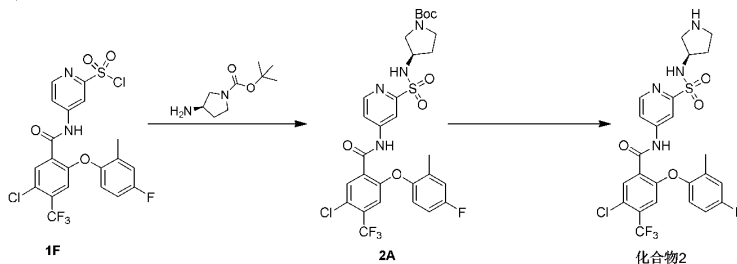
- 将 (2-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰胺基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (59 mg, 0.089 mmol) 溶解在二氯甲烷 (3 mL) 中, 冰浴 0℃ 下加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 1 小时。停止反应, 反应液真空旋除溶剂得到粗品; 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 氨水, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (18.7 mg, 收率: 37.5%, 棕黄色固体)。

MS (ESI): m/z 561.1 $[M+H]^+$;

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.41 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.1$, 4.6 Hz, 3H), 2.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

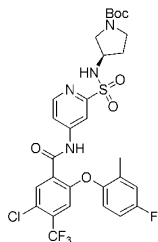
实施例 2

(R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 2)



25

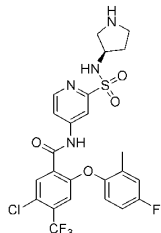
第一步: (R)-3-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰胺基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



将 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶-2-磺酰氯 (300 mg, 0.57 mmol) 和 (R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (107 mg, 0.57 mmol) 溶解在吡啶 (2 mL) 和二氯甲烷 (4 mL) 的混合溶液中, 在 0°C 下反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用 1N 的盐酸溶液调至中性, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (222 mg, 收率: 58%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 673.2 $[M+H]^+$;

第二步: (R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 2)



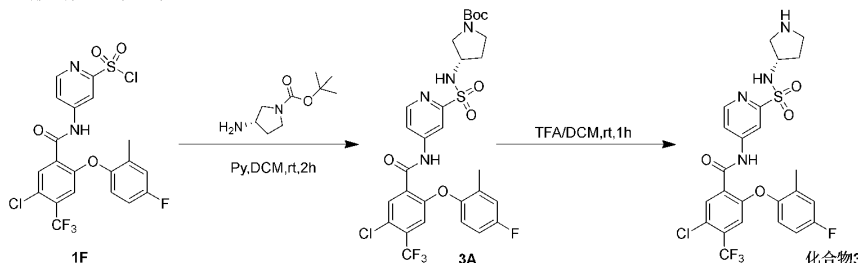
将 (R)-3-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (210 mg, 0.312 mmol) 用三氟乙酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (6 mL) 的混合溶剂溶解, 室温下反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤后滤液减压旋干, 经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (122.14 mg, 收率: 68%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 573.0 $[M+H]^+$;

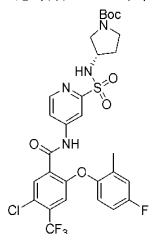
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.40 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 11.8, 6.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H)。

实施例 3

(S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 3)



第一步: (S)-3-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

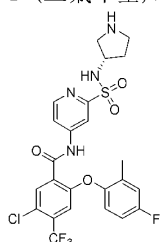


将 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶-2-磺酰氯 (300 mg, 0.57 mmol) 和 (S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (107 mg, 0.57 mmol) 溶解在吡啶 (2 mL) 和二氯甲烷 (4 mL) 的混合溶液中, 在 0°C 下反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用 1N 的盐酸溶液调至中性, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干, 经柱层析

(硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (210 mg, 收率: 56%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 673.3 $[M+H]^+$;

第二步: (S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 3)



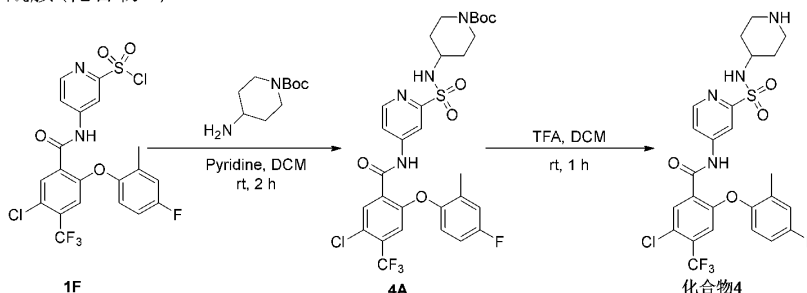
将(S)-3-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (210 mg, 0.312 mmol) 用三氟乙酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (6 mL) 的混合溶剂溶解, 室温反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (71.26 mg, 收率: 40.0%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 572.9 $[M+H]^+$;

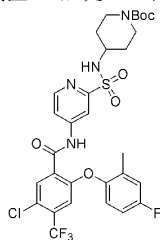
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 5.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H)。

实施例 4

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(哌啶-4-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 4)



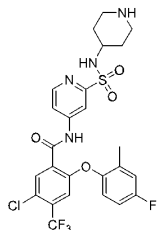
第一步: 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



室温搅拌条件下, 将 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (76.55 mg, 0.38 mmol) 溶解在吡啶 (2 mL) 中, 降温至 0°C , 将 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶-2-磺酰氯 (200 mg, 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 并滴加至反应液中, 反应维持在此温度下搅拌反应 2 小时。停止反应, 将反应液倒入水 (10 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并萃取液, 用 1N HCl (5 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品。粗品柱层析 (硅胶, 乙酸乙酯: 石油醚=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (120 mg, 收率: 45.7%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 687.2 $[M+H]^+$;

第二步：5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(哌啶-4-基) 氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺(化合物 4)



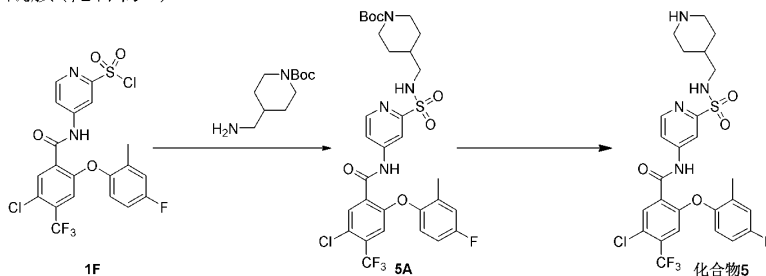
5 室温搅拌条件下，将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120 mg, 0.17 mmol)置入 25 ml 单口瓶中，并溶解在二氯甲烷(3 mL)中；加入三氟乙酸(1 mL)，恢复至室温，反应在室温下继续搅拌 1 小时。停止反应，将反应液减压浓缩，得到粗品，粗品经高效液相色谱制备(洗脱体系：甲酸，水，乙腈)分离纯化得到标题化合物(87.96 mg，收率：85.8%，白色固体)。

MS (ESI): m/z 587.2 $[M+H]^+$;

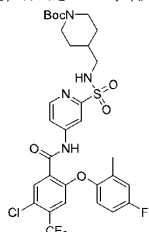
10

实施例 5

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(哌啶-4-基甲基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺(化合物 5)



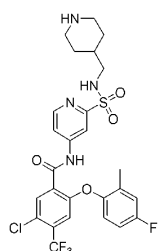
15 第一步：4-(((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



20 在 0℃下将 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)吡啶-2-磺酰氯(200 mg, 0.38 mmol)和 4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(82 mg, 0.38 mmol)依次加入到吡啶(2 mL)和二氯甲烷(4 mL)的混合溶液中，反应 2 小时。停止反应，真空旋除溶剂，加水(10 mL)稀释，用 1N 的盐酸溶液调至中性，乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压旋干，经柱层析(硅胶，石油醚：乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到标题化合物(110 mg，收率：41.2%，黄色固体)。

MS (ESI): m/z 701.1 $[M+H]^+$;

25 第二步：5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(哌啶-4-基甲基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺(化合物 5)



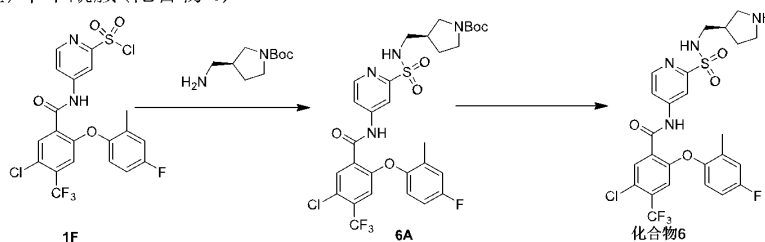
将 4-(((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.143 mmol) 用三氟乙酸 (1 mL) 和二氯甲烷 (3 mL) 的混合溶剂溶解, 室温反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤后滤液减压旋干, 经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (40.99 mg, 收率: 48%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 601.0 $[M+H]^+$;

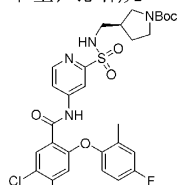
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 3H), 3.19 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.63 (brs, 1H), 1.21 (dd, J = 23.0, 10.9 Hz, 2H)。

实施例 6

(R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基甲基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 6)



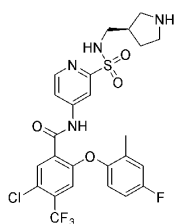
第一步: (R)-3-(((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



在 0°C 下将 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶-2-磺酰氯 (300 mg, 0.57 mmol) 和 (S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (115 mg, 0.57 mmol) 溶解在吡啶 (2 mL) 和二氯甲烷 (4 mL) 的混合溶液中, 反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用 1N 的盐酸溶液调至中性, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (256 mg, 收率: 65.4%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 687.3 $[M+H]^+$;

第二步: (R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基甲基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 6)



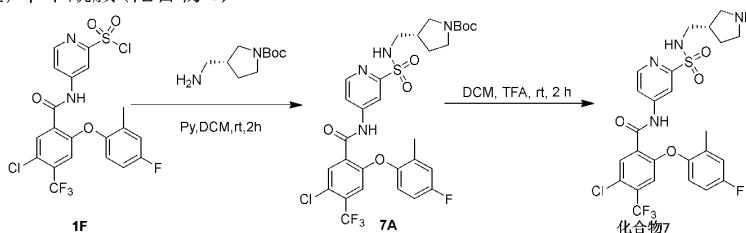
将 (R)-3-(((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基))-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (240 mg, 0.35 mmol) 用三氟乙酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (6 mL) 的混合溶剂溶解, 室温下搅拌反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤后滤液减压旋干, 经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (112.26 mg, 收率: 54.6%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 587.0 $[M+H]^+$;

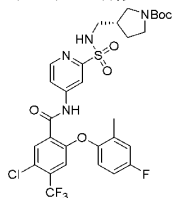
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.98 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 2.36 (dt, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H)。

实施例 7

(S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基甲基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 7)



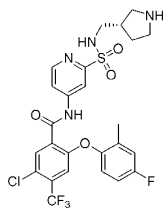
第一步: (S)-3-(((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基))-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



在 0℃ 下将 4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基))-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (300 mg, 0.57 mmol) 和 (R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (115 mg, 0.57 mmol) 溶解在吡啶 (2 mL) 和二氯甲烷 (4 mL) 的混合溶液中, 反应 2 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用 1N 的盐酸溶液调至中性, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (256 mg, 收率: 65.4%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 687.2 $[M+H]^+$;

第二步: (S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基甲基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 7)



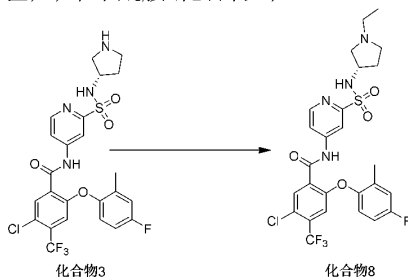
将(S)-3-(((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基))-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)吡啶)-2-磺酰氨基)甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(240 mg, 0.35 mmol)用三氟乙酸(2 mL)和二氯甲烷(6 mL)的混合溶剂溶解, 室温反应2小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤后滤液减压旋干, 经高效液相色谱制备(洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈)纯化得到标题化合物(63.06 mg, 收率: 30.7%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 586.9 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 3.12 (dd, J = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.53 (dq, J = 15.4, 7.8 Hz, 1H)。

实施例 8

(S)-5-氯-N-(2-(N-(1-乙基吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 8)



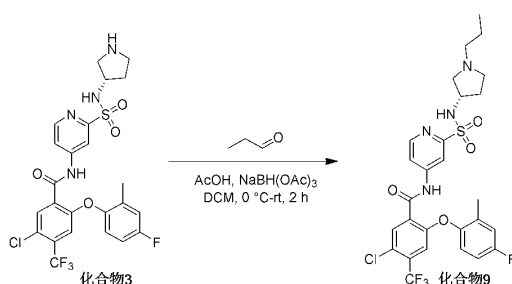
将(S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(102 mg, 0.178 mmol)用四氢呋喃(1.5 mL)溶解, 加入三乙胺(54 mg, 0.535 mmol)和碘乙烷(28 mg, 0.178 mmol), 密封后油浴70℃反应16小时。停止反应, 向反应液加1N的稀盐酸调至偏酸性, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相经饱和食盐水(20 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干, 经柱层析(硅胶, 二氯甲烷:甲醇=10:1)分离纯化, 而后由高效液相色谱制备(洗脱体系: 氨水, 水, 乙腈)纯化, 得到标题化合物(21.24 mg, 收率: 19.9%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 601.2 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 3.77 (brs, 1H), 2.59 (dd, J = 9.3, 7.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 4H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.52 (dq, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 9

(S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(1-丙基吡咯烷-3-基)磺酰氨基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 9)

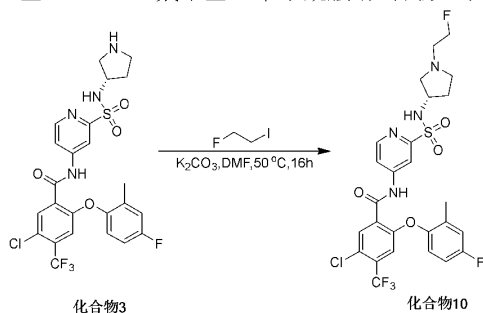


室温条件下，将(S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(80 mg, 0.14 mmol)和丙醛(24.33 mg, 0.42 mmol)溶解在二氯甲烷(2 mL)中，加入醋酸(25.13 mg, 0.42 mmol)，反应在室温下搅拌2小时；然后加入三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)(88.77 mg, 0.42 mmol)，反应继续在室温下搅拌2小时。反应完毕后，将反应液减压浓缩，得到粗品；粗品经高效液相色谱制备(洗脱体系：甲酸，水，乙腈)分离纯化得到标题化合物(27.16 mg, 收率：28.1%，白色固体)。

MS (ESI): m/z 615.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

10 实施例 10

(S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物10)



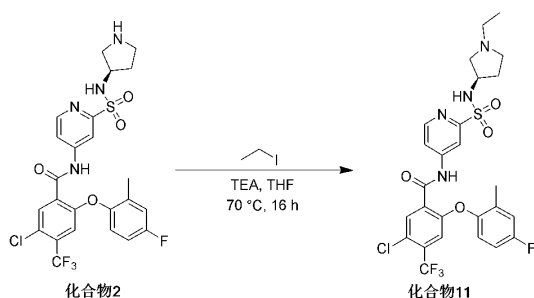
将(S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(70 mg, 0.12 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中，加入1-氟-2-碘乙烷(21.25 mg, 0.12 mmol)，碳酸钾(33.7 mg, 0.24 mmol)，油浴50°C反应16小时。停止反应，向反应液中加入水(10 mL)淬灭，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压旋干，经高效液相色谱制备(洗脱体系：氨水，水，乙腈)纯化得到标题化合物(28.51 mg, 收率：37.7%，白色固体)。

MS (ESI): m/z 618.9 $[\text{M}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 3H), 4.44 (dt, $J = 44.0, 4.9$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 5H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H).

25 实施例 11

(R)-5-氯-N-(2-(N-(1-乙基吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物11)

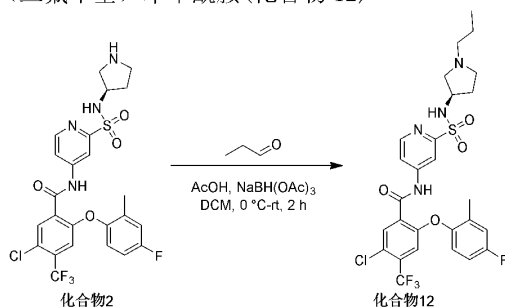


- 5 将(R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(80 mg, 0.14 mmol)用四氢呋喃(2.0 mL)溶解,加入三乙胺(42.38 mg, 0.42 mmol)和碘乙烷(21.78 mg, 0.14 mmol),密封后油浴70℃反应16小时。停止反应,向反应液加1N的稀盐酸调至偏酸性,用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,合并有机相经饱和食盐水(20 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥。经柱层析(硅胶,二氯甲烷:甲醇=10:1)分离纯化,而后由高效液相色谱制备(洗脱体系:甲酸,水,乙腈)纯化,得到标题化合物(44.72 mg,收率:42.6%,白色固体)

MS (ESI): m/z 601.1 $[M+H]^+$;

10 实施例 12

(R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(1-丙基吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 12)



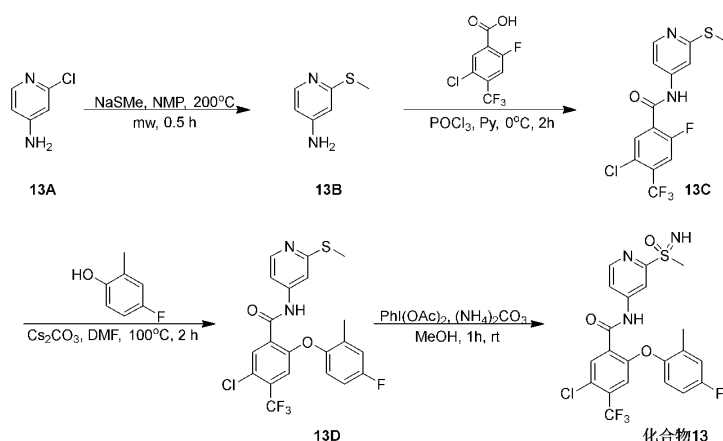
- 15 室温条件下,将(R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(N-(吡咯烷-3-基)氨磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(80 mg, 0.14 mmol)和丙醛(24.32 mg, 0.42 mmol)溶解在二氯甲烷(2 mL)中,加入醋酸(25.13 mg, 0.42 mmol),反应在室温下搅拌2小时;然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(88.77 mg, 0.42 mmol),反应继续在室温下搅拌2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,得到粗品,经高效液相色谱制备(洗脱体系:甲酸,水,乙腈)分离纯化得到标题化合物(27.36 mg,收率:25.5%,白色固体)。

- 20 MS (ESI): m/z 615.2 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.35 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 8.28 - 8.27 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.26 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 3H).

25 实施例 13

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 13)



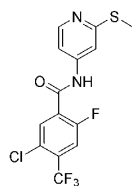
第一步：2-（甲硫基）吡啶-4-胺



- 5 将 2-氯吡啶-4-胺（1 g，7.8 mmol）溶解在 NMP（10 mL）中，加入甲硫醇钠（1.12 g，15.6 mmol），微波 200 摄氏度反应 0.5 小时。停止反应，将反应液加水（30 mL）淬灭，水相用氯仿/异丙醇（v:v=3:1）（40 mL×3）萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，旋干拌样，经硅胶柱层析（流动相：石油醚：乙酸乙酯 = 1 : 1）分离纯化得到标题化合物（900 mg，粗品），直接投下一步反应。

MS (ESI): m/z 141.2 [M+H]⁺;

第二步：5-氯-2-氟-N-（2-（甲硫基）吡啶-4-基）-4-（三氟甲基）苯甲酰胺



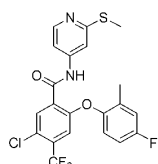
10

- 将 2-（甲硫基）吡啶-4-胺（400 mg，2.85 mmol）溶解在吡啶（6 mL）中，加入 5-氯-2-氟-4-（三氟甲基）苯甲酸（691 mg，2.85 mmol），0°C 下滴加三氯氧磷（1.31 g，8.55 mmol），继续搅拌反应 2 小时。停止反应，将反应液缓慢滴加到冰水（30 mL）中，用 1 N 盐酸调 pH 至 5~6，水相用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（5 mL×2）洗涤、无水硫酸钠干燥，过滤后滤液真空旋干得到粗品，粗品经硅胶柱层析（流动相：石油醚：乙酸乙酯=4: 1）分离纯化得到标题化合物（720 mg，收率：69.2%，无色油状物）。

15

MS (ESI): m/z 364.9 [M+H]⁺;

第三步：5-氯-2-（4-氟-2-甲基苯氧基）-N-（2-（甲硫基）吡啶-4-基）-4-（三氟甲基）苯甲酰胺



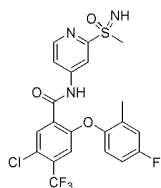
20

- 将 5-氯-2-氟-N-（2-（甲硫基）吡啶-4-基）-4-（三氟甲基）苯甲酰胺（200 mg，0.55 mmol）溶解在 DMF（2 mL）中，加入 4-氟-2-甲基苯酚（138 mg，1.097 mmol），加入碳酸铯（357 mg，1.097 mmol），油浴 100°C 下搅拌反应 2 小时。反应液加水（10 mL）淬灭，水相用乙酸乙酯（15 mL×3）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（5 mL×2）洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品，粗品经硅胶柱层析（流动相：石油醚：乙酸乙酯=4: 1）分离纯化得到标题化合物（273 mg，收率：92.5%，白色固体）。

25

MS (ESI): m/z 471.1 [M+H]⁺;

第四步：5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 13)



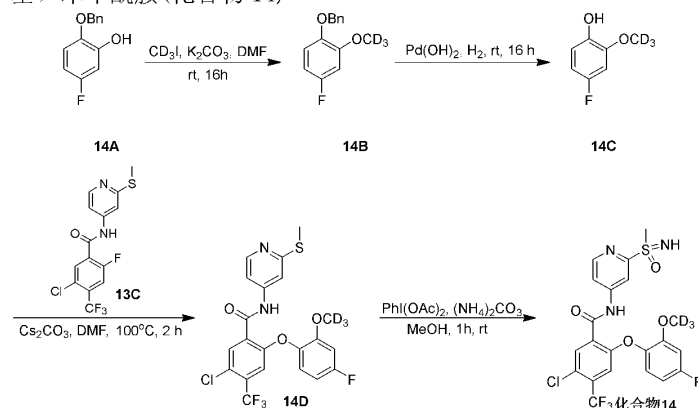
将 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (250 mg, 0.53 mmol) 溶解在甲醇 (3 mL) 中, 加入碳酸铵 (153 mg, 1.59 mmol) 和二乙酸碘苯 (683 mg, 2.12 mmol), 室温搅拌 1 小时。停止反应, 反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离得产物粗品, 粗品用 DMF 溶解送反相制备色谱 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (75.41 mg, 收率: 28.2%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 502.1 $[M+H]^+$;

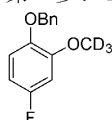
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

实施例 14

5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 14)



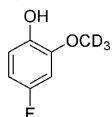
第一步: 1-(苄氧基)-4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯



将 2-(苄氧基)-5-氟苯酚 (400 mg, 1.83 mmol) 溶解在 DMF (4 mL) 中, 加入碳酸钾 (506 mg, 3.66 mmol), 0°C 下加入氘代碘甲烷 (319 mg, 2.20 mmol), 封管室温搅拌反应 16 小时。停止反应, 将反应液加水 (10 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯 = 30 : 1) 分离纯化得标题化合物 (340 mg, 白色固体, 收率: 79.1%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.29 (m, 5H), 6.80 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

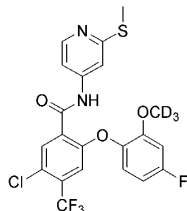
第二步: 4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯酚



将 1-(苄氧基)-4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯 (300 mg, 1.275 mmol) 溶解在甲醇 (9 mL) 中, 加入

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (60 mg), 室温搅拌 16 h。停止反应, 将反应液过滤, 滤饼用甲醇 (9 mL $\times$ 3) 淋洗, 滤液旋干得到标题化合物 (136 mg, 收率: 73.5%, 褐色油状物)。

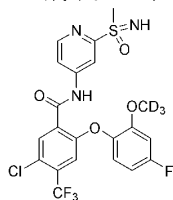
第三步: 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯酚 (50 mg, 0.34 mmol) 溶解在 DMF (1 mL) 中, 加入 5-氯-2-氟-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (62.8 mg, 0.17 mmol), 加入碳酸钾 (47.5 mg, 0.34 mmol), 封管 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。停止反应, 反应液加水 (10 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (100 mg, 收率: 97.7%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 490.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第四步: 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 14)



将 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (85 mg, 0.17 mmol) 溶解在甲醇 (1 mL) 中, 加入碳酸铵 (50 mg, 0.52 mmol), 加入二乙酸碘苯 (224 mg, 0.70 mmol), 室温搅拌 0.5 小时。反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离得产物粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (FZ008-114) (47.93 mg, 收率: 52.9%, 白色固体)。

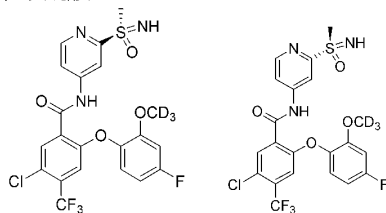
MS (ESI): m/z 521.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.14 (s, 3H).

化合物 14 手性异构体拆分:

(S)-5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

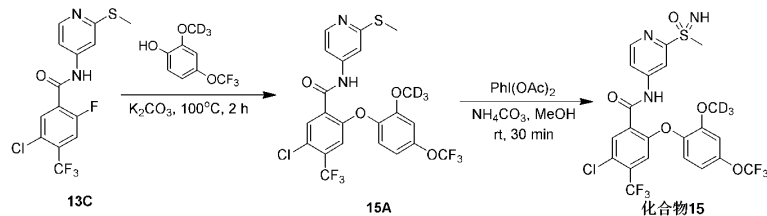
(R)-5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



化合物 14 经手性制备分离柱 (色谱柱: DAICELCHIRALPAK $^{\text{®}}$ IC, 250 $\times$ 25 mm, 10 μm ; 流动相: A- Supercritical CO_2 ; B- MeOH (+0.1% 7.0mol/L Ammonia in MeOH), 50% B 比例洗脱, 流速: 100 mL/min, 柱温: 室温) 分离得到单一构型化合物 14E1 (较短保留时间) 和化合物 14E2 (较长保留时间)。

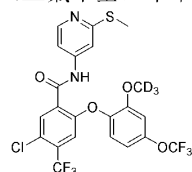
实施例 15

5-氯-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 15)



5

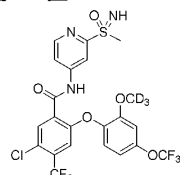
第一步: 5-氯-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (78 mg, 0.21 mmol) 溶解在 DMF (1 mL) 中, 加入 2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯酚 (90 mg, 0.43 mmol), 加入碳酸钾 (59 mg, 0.43 mmol), 油浴 100°C 下搅拌反应 2 小时。停止反应, 反应液加水 (10 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 分离纯化得到标题化合物 (100 mg, 收率: 84.7%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 556.1 [M+H]⁺;

第二步: 5-氯-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 15)



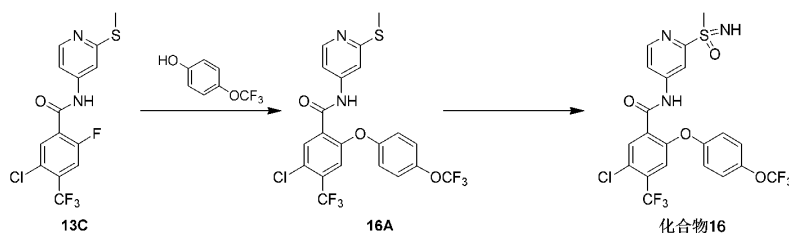
将 5-氯-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (88 mg, 0.16 mmol) 溶解在甲醇 (1 mL) 中, 加入碳酸铵 (45.6 mg, 0.48 mmol), 加入二乙酸碘苯 (204 mg, 0.63 mmol), 室温搅拌反应 0.5 小时。停止反应, 反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 分离得产物粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (57.30 mg, 收率: 61.3%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 587.1 [M+H]⁺;

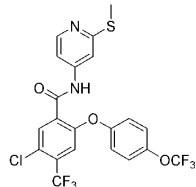
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H)。

实施例 16

5-氯-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 16)



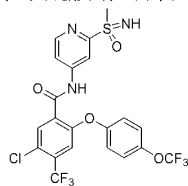
第一步: 5-氯-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 5 将 5-氯-2-氟-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (70 mg, 0.192 mmol) 和 4-(三氟甲氧基)苯酚 (68.5 mg, 0.385 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (54 mg, 0.385 mmol), 油浴 70°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (120 mg, 收率: 93.02%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 523.2 [M+H]⁺;

- 10 第二步: 5-氯-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 16)



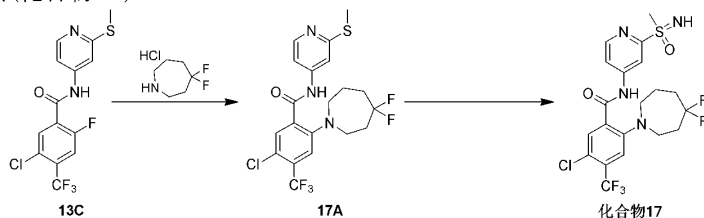
- 15 将 5-氯-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.192 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (55.3 mg, 0.575 mmol)、二乙酸碘苯 (247 mg, 0.767 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:9) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (68.69 mg, 收率: 64.8%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 554.0 [M+H]⁺;

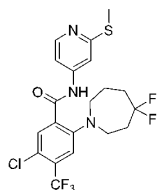
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.13 (s, 3H).

实施例 17

- 25 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 17)



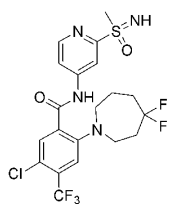
第一步: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.274 mmol) 和 4,4-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (234 mg, 1.371 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (625.3 mg, 1.92 mmol), 油浴 100°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (125 mg, 收率: 92.6%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 480.1 [M+H]⁺;

第二步: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 17)



将 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (65 mg, 0.136 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (40 mg, 0.41 mmol)、二乙酸碘苯 (175 mg, 0.543 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:10) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (35.02 mg, 收率: 50.49%, 白色固体)。

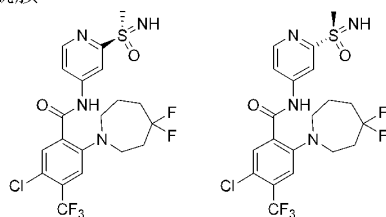
MS (ESI): m/z 511.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.24 (brs, 2H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.79 (brs, 2H).

化合物 17 手性异构体拆分:

(S)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

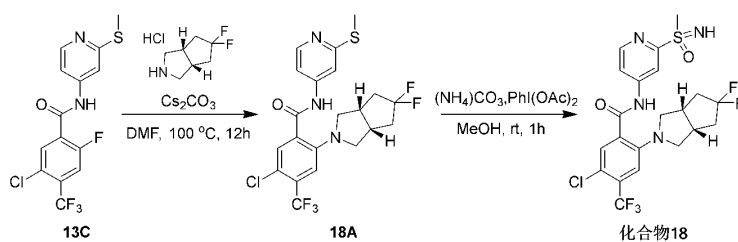
(R)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



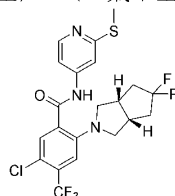
化合物 17 经手性制备分离柱 (色谱柱: DAICELCHIRALCEL®OJ, 250*25 mm, 10 μm; 流动相: A-Supercritical CO₂; B-MEOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia in MEOH), 25% B 比例洗脱, 流速: 70 mL/min, 柱温: 室温) 分离得到单一构型化合物 17E1 (较短保留时间) 和化合物 17E2 (较长保留时间)。

实施例 18

5-氯-2-((3aR, 6aS)-5,5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 18)



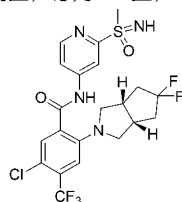
第一步：5-氯-2-((3aR, 6aS)-5,5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 5 将 5-氯-2-氟-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.27 mmol) 溶解在 DMF (3 mL) 中, 加入 (3aR, 6aS)-5,5-二氟八氢环戊二烯并[c]吡咯盐酸盐 (98.8 mg, 0.54 mmol) 和碳酸铯 (536 mg, 1.64 mmol), 氮气置换, 100 °C 反应 12 小时。停止反应, 反应液加水 (15 mL), 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=9: 1) 分离纯化得到标题化合物 (100 mg, 收率: 74.6%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 492.1 [M+H]⁺;

第二步：5-氯-2-((3aR, 6aS)-5,5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 18)



- 15 将 5-氯-2-((3aR, 6aS)-5,5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.20 mmol) 溶于甲醇 (1.5 mL) 中, 加入碳酸铵 (58.6 mg, 0.60 mmol) 和乙二酸碘苯 (261.9 mg, 0.81 mmol), 室温搅拌 1 小时。停止反应, 将反应液旋干, 加饱和碳酸氢钠溶液水 (2 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (3 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 氨水, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (10 mg, 收率: 9.4%, 白色固体)。

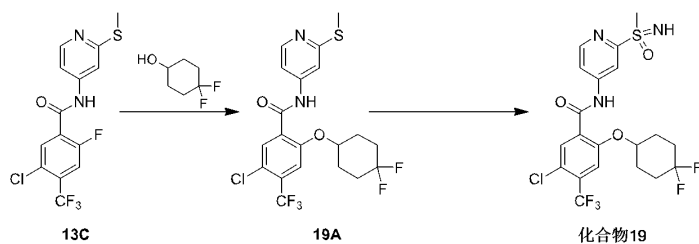
MS (ESI): m/z 539.8 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.39 (brs, 2H), 3.19 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (brs, 2H), 2.32 (brs, 2H), 1.98 (brs, 2H)。

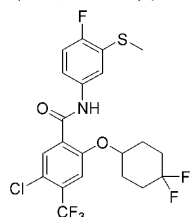
25

实施例 19

5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 19)



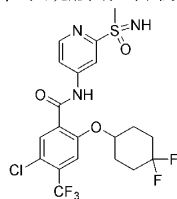
第一步：5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氧基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 5 将 5-氯-2-氟-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.274 mmol) 和 4,4-二氟环己-1-醇 (150 mg, 1.097 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (268 mg, 0.823 mmol), 油浴 100°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (200 mg, 收率: 98.1%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 481.0 [M+H]⁺;

- 10 第二步：5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氧基)-N-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 19)



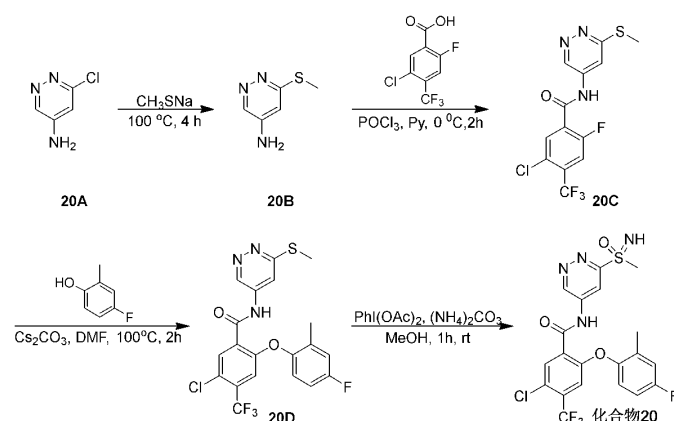
- 15 将 5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氧基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (190 mg, 0.4 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (114 mg, 1.19 mmol)、二乙酸碘苯 (510 mg, 1.58 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:10) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (81.2 mg, 收率: 39.8%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 512.1 [M+H]⁺;

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.01 - 1.83 (m, 8H).

实施例 20

- 25 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(6-(S-甲基亚胺代磺酰基)哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 20)



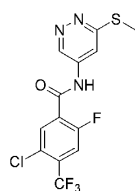
第一步：6-(甲硫基)哒嗪-4-胺



- 5 将 6-氯哒嗪-4-胺 (1 g, 7.7 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入甲硫醇钠 (2.8 g, 38.6 mmol), 封管 100°C 搅拌反应 16 小时。停止反应, 反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 10) 分离纯化得到标题化合物 (800 mg, 白色固体, 收率: 73.4%)。

MS (ESI): m/z 142.0 $[M+H]^+$;

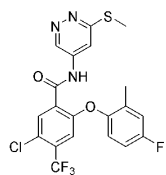
第二步: 5-氯-2-氟-N-(6-(甲硫基)哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 10 将 6-(甲硫基)哒嗪-4-胺 (75 mg, 0.53 mmol) 溶解在吡啶 (2 mL) 中, 加入 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 (129 mg, 0.53 mmol), 0°C 下滴加三氯氧磷 (244 mg, 1.59 mmol), 继续搅拌反应 2 小时。停止反应, 将反应液缓慢滴加到冰水 (10 mL) 中, 用 1 N 盐酸调 pH 至 5~6, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 分离纯化得到
- 15 标题化合物 (90 mg, 收率: 46.6%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 365.0 $[M+H]^+$;

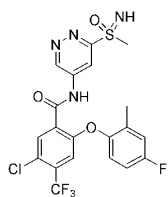
第三步: 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(6-(甲硫基)哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 20 将 5-氯-2-氟-N-(6-(甲硫基)哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (80 mg, 0.22 mmol) 溶解在 DMF (1 mL) 中, 加入 4-氟-2-甲基苯酚 (41.4 mg, 0.33 mmol), 加入碳酸铯 (142.7 mg, 0.44 mmol), 油浴 100°C 搅拌反应 2 小时。停止反应, 反应液加水 (10 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 分离纯化得到标题化合物
- 25 (69 mg, 收率: 67.0%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 472.0 $[M+H]^+$;

第四步: 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(6-(S-甲基亚胺代磺酰基)哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 20)



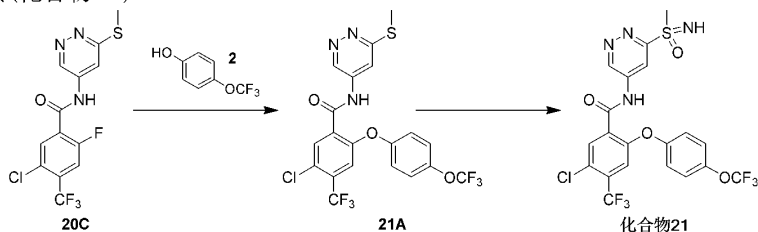
将 5-氯-2-(4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-N-(6-(甲硫基)吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (60 mg, 0.13 mmol) 溶解在甲醇 (1 mL) 中, 加入碳酸铵 (36.6 mg, 0.39 mmol) 和二乙酸碘苯 (164 mg, 0.51 mmol), 室温搅拌 1 小时。停止反应, 反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离得产物粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (17.45 mg, 收率: 27.3%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 503.0 $[M+H]^+$;

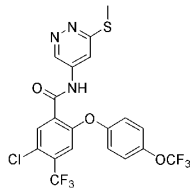
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 4.86 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

实施例 21

5-氯-N-(6-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡嗪-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 21)



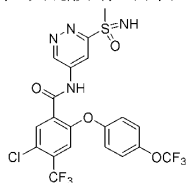
第一步: 5-氯-N-(6-(甲硫基)吡嗪-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-N-(6-(甲硫基)吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (70 mg, 0.192 mmol) 和 4-(三氟甲氧基)苯酚 (68.3 mg, 0.384 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (53 mg, 0.384 mmol), 油浴 70°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (70 mg, 收率: 69.72%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 524.0 $[M+H]^+$;

第二步: 5-氯-N-(6-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡嗪-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 21)



将 5-氯-N-(6-(甲硫基)吡嗪-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (60 mg, 0.125 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (36.04 mg, 0.375 mmol)、二乙酸碘苯 (161 mg, 0.5 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:9) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (25.42

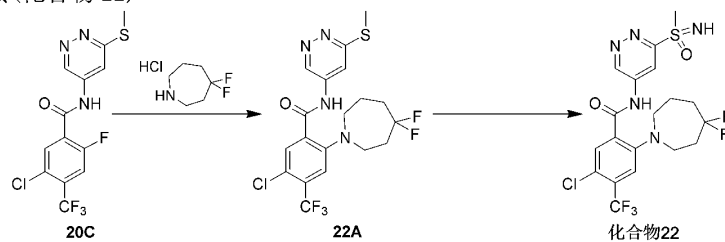
mg, 收率: 36.7%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 555.0 $[M+H]^+$;

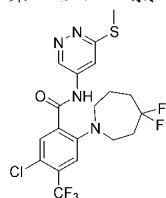
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.65 (s, 1H), 9.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.29 (s, 3H)。

实施例 22

5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(6-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 22)



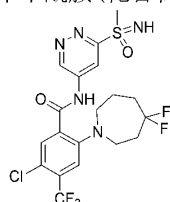
第一步: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(6-(甲硫基)吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-N-(6-(甲硫基)吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (70 mg, 0.192 mmol) 和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐 (164 mg, 0.959 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (437 mg, 1.342 mmol), 油浴 100°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (70 mg, 收率: 75.95%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 481.1 $[M+H]^+$;

第二步: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(6-(S-甲基亚胺代磺酰基)吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 22)



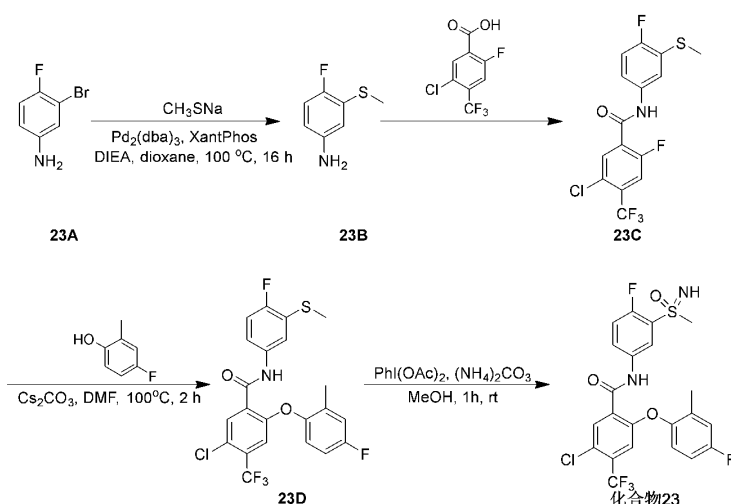
将 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(6-(甲硫基)吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (70 mg, 0.134 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (39 mg, 0.402 mmol)、二乙酸碘苯 (172 mg, 0.535 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:10) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (15.88 mg, 收率: 23.2%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 512.0 $[M+H]^+$;

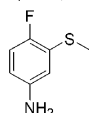
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.51 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.27 (brs, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.80 (brs, 2H)。

实施例 23

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 23)



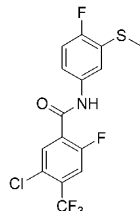
第一步：4-氟-3-（甲硫基）苯胺



将 3-溴-4-氟苯胺（1 g, 5.26 mmol）溶解在超干 1,4-二氧六环（20 mL）中，加入甲硫醇钠（569 mg, 7.89 mmol）， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （485 mg, 0.53 mmol），XantPhos（609 mg, 1.05 mmol），DIEA（2.04 g, 15.78 mmol），氮气置换，油浴 110°C 搅拌反应 16 小时。停止反应，反应液过滤，滤饼用 DCM（30 mL $\times$ 3）淋洗，滤液旋干拌样，经硅胶柱层析（流动相：石油醚：乙酸乙酯 = 1 : 2）分离纯化得到标题化合物（600 mg，无色油状物，收率：72.6%）。

MS (ESI): m/z 158.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

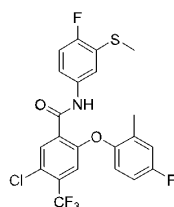
第二步：5-氯-2-氟-N-（4-氟-3-（甲硫基）苯基）-4-（三氟甲基）苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-4-（三氟甲基）苯甲酸（980 mg, 4.04 mmol）溶解在二氯亚砷（1.5 mL）中，氮气置换，80°C 下搅拌反应 2 小时，旋干备用。将 4-氟-3-（甲硫基）苯胺（635 mg, 4.04 mmol）溶于超干 DCM（10 mL），0°C 下加入吡啶（1.28 g, 16.16 mmol），然后加入旋干备用物的二氯甲烷溶液（2 mL），室温搅拌反应 2 小时。停止反应，反应液旋干拌样，经硅胶柱层析（流动相：石油醚：乙酸乙酯=10 : 1）分离纯化得到标题化合物（870 mg，收率：56.4%，白色固体）。

MS (ESI): m/z 382.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第三步：5-氯-2-（4-氟-2-甲基苯氧基）-N-（4-氟-3-（甲硫基）苯基）-4-（三氟甲基）苯甲酰胺

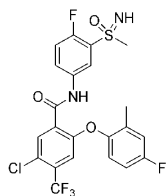


将 5-氯-2-氟-N-（4-氟-3-（甲硫基）苯基）-4-（三氟甲基）苯甲酰胺（300 mg, 0.785 mmol）溶解在 DMF（4 mL）中，加入 4-氟-2-甲基苯酚（198 mg, 1.571 mmol），加入碳酸铯（512 mg, 1.571 mmol），油浴 100°C 下搅拌反应 2 小时。停止反应，反应液加水（20 mL）淬灭，水相用乙酸乙酯（20

ml×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 ml×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 分离纯化得到标题化合物 (290 mg, 收率: 75.7%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 488.1 $[M+H]^+$;

- 5 第四步: 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 23)



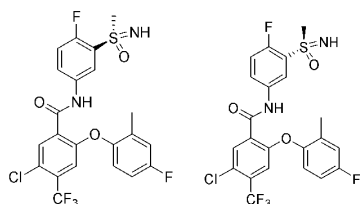
- 10 将 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (290 mg, 0.59 mmol) 溶解在甲醇 (3 mL) 中, 加入碳酸铵 (171.3 mg, 1.78 mmol) 和二乙酸碘苯 (766 mg, 2.36 mmol), 室温搅拌反应 1 小时。停止反应, 反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 10) 分离得产物粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (197 mg, 收率: 64.3%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 519.1 $[M+H]^+$;

- 15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.43 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 4.68 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

化合物 23 手性异构体拆分:

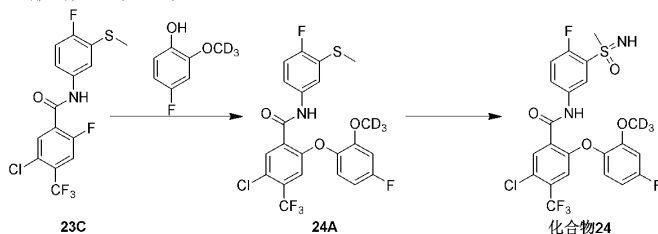
- 20 (S)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
(R)-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



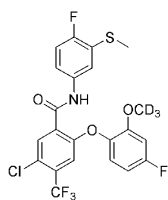
- 25 化合物 23 经手性制备分离柱 (色谱柱: DAICELCHIRALCEL®AS, 250*25 mm, 10 μ m; 流动相: A- Supercritical CO₂; B- MEOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia in MEOH), 30% B 比例洗脱, 流速: 70 mL/min, 柱温: 室温) 分离得到单一构型化合物 23E1 (较短保留时间) 和化合物 23E2 (较长保留时间)。

实施例 24

- 30 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 24)



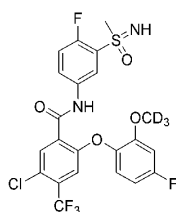
第一步: 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 4-氟-2-(甲基基-d₃)苯酚(95 mg, 0.654 mmol)和 5-氯-2-氟-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(50 mg, 0.131 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中,加入碳酸钾(36.2 mg, 0.262 mmol),密封后油浴 100℃反应 2 小时。停止反应,向反应液中加饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭,用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,经柱层析(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1)分离纯化得到标题化合物(80 mg,收率:98.2%,白色固体)。

MS (ESI): m/z 507.1 $[M+H]^+$;

第二步：5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-d₃苯氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物24)



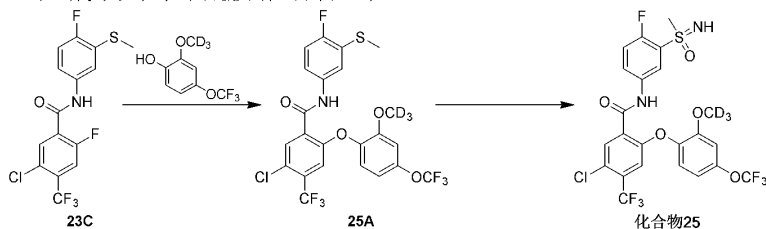
将 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-d₃)苯氧基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (70 mg, 0.138 mmol) 溶于甲醇 (2 mL), 加入碳酸铵 (40 mg, 0.415 mmol)、二乙酸碘苯 (178 mg, 0.553 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (39.21 mg, 收率: 52.7%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 538.0 $[M+H]^+$:

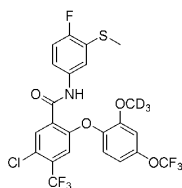
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

实施例 25

5-氯-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 25)



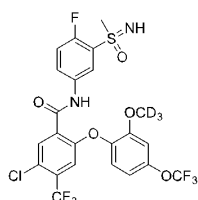
第一步：5-氯-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (60 mg, 0.157 mmol) 和 2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯酚 (66.4 mg, 0.314 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中, 加入碳酸钾 (43.4 mg, 0.314 mmol), 油浴 100°C 反应 2 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 分离纯化得到标题化合物 (80 mg, 收率: 89.79%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 572.8 [M+H]⁺;

第二步: 5-氯-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 25)



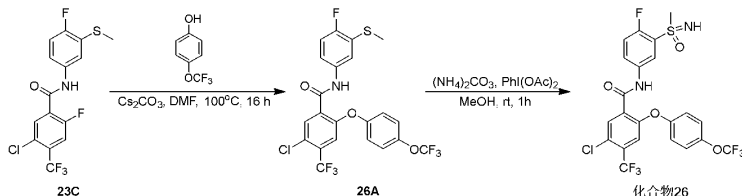
将 5-氯-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-2-(2-(甲氧基-d₃)-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (60 mg, 0.105 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (30.3 mg, 0.315 mmol)、二乙酸碘苯 (135.15 mg, 0.42 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (16.02 mg, 收率: 25.4%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 604.1 [M+H]⁺;

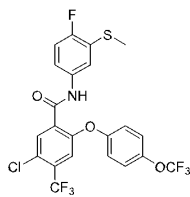
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

实施例 26

5-氯-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 26)



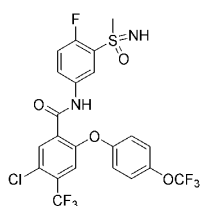
第一步: 5-氯-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.26 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中, 加入 4-(三氟甲氧基)苯酚 (93.3 mg, 0.52 mmol), 加入碳酸铯 (170 mg, 0.52 mmol), 油浴 100°C 下搅拌 2 小时。停止反应, 反应液加水 (10 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 分离纯化得到标题化合物 (100 mg, 收率: 71.4%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 540.0 [M+H]⁺;

第二步: 5-氯-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 26)



- 5 将 5-氯-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (87 mg, 0.16 mmol) 溶解在甲醇 (1 mL) 中, 加入碳酸铵 (46.4 mg, 0.48 mmol) 和二乙酸碘苯 (206 mg, 0.64 mmol), 室温搅拌 0.5 小时。停止反应, 反应液旋干拌样, 经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 分离得产物粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (28.96 mg, 收率: 31.5%, 白色固体)。

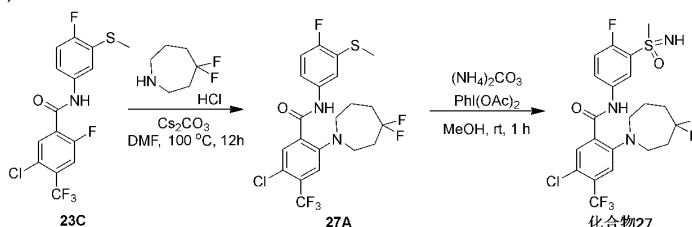
MS (ESI): m/z 571.0 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.86 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 23.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.34 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.13 (s, 3H).

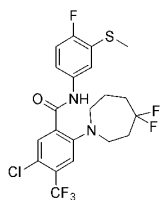
10

实施例 27

5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 27)



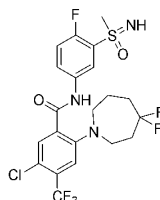
- 15 第一步: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 20 将 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐 (80 mg, 0.58 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中, 加入 5-氯-2-氟-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (80 mg, 0.20 mmol) 和碳酸铯 (210 mg, 0.64 mmol), 100 °C 油浴中搅拌 12 小时。停止反应, 反应液加水 (5 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 分离纯化得到标题化合物 (45 mg, 收率: 43.2%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 497.1 $[M+H]^+$;

- 25 第二步: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(S-甲亚胺代磺酰基)苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(化合物 27)



将 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (45 mg, 0.09 mmol) 溶于甲醇 (1.5 mL) 中, 加入碳酸氢铵 (27 mg, 0.28 mmol)、二乙酸碘苯 (118 mg,

0.36 mmol), 室温搅拌反应 1 小时。停止反应, 将反应液旋干, 加水 (2 ml) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (5 ml×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (3 ml×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (2.85 mg, 收率: 0.59%, 白色固体)。

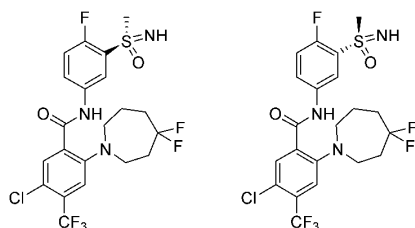
5 MS (ESI): m/z 539.0 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40 (brs, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.25 (brs, 2H), 2.07 (brs, 2H), 1.81 (brs, 2H)。

化合物 27 手性异构体拆分:

10 (S)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(S-甲亚胺代磺酰基)苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺

(R)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(S-甲亚胺代磺酰基)苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺

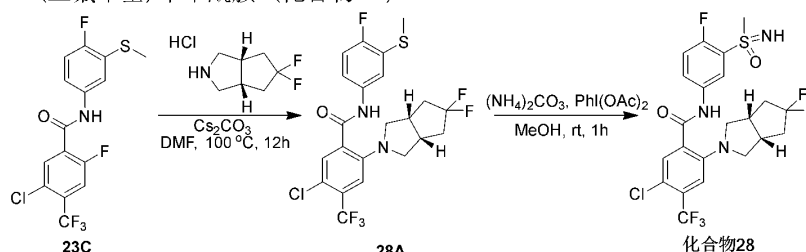


15 化合物 27 经手性制备分离柱 (色谱柱: DAICELCHIRALCEL®AS, 250*25 mm, 10 μ m; 流动相: A- Supercritical CO₂; B- MEOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia in MEOH), 45% B 比例洗脱, 流速: 70 mL/min, 柱温: 室温) 分离得到单一构型化合物 27E1 (较短保留时间) 和化合物 27E2 (较长保留时间)。

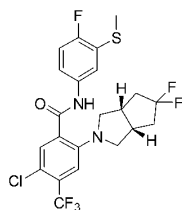
20

实施例 28

5-氯-2-((3aR, 6aS)-5,5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 28)



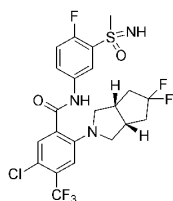
25 第一步: 5-氯-2-((3aR, 6aS)-5,5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



30 将 (3aR, 6aS)-5,5-二氟八氢环戊二烯并[c]吡咯盐酸盐 (100 mg, 0.681 mmol) 溶解在 DMF (1 mL) 中, 加入 5-氯-2-氟-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (130 mg, 0.340 mmol) 和碳酸铯 (322 mg, 1.021 mmol), 氮气置换, 100°C 油浴中搅拌反应 16 小时。停止反应, 反应液加水 (5 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后真空旋干得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 分离纯化得到标题化合物 (100 mg, 收率: 57.8%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 510.1 $[M+H]^+$;

第二步: 5-氯-2-((3aR, 6aS)-5, 5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 28)



- 5 将 5-氯-2-((3aR, 6aS)-5, 5-二氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.196 mmol) 溶于甲醇 (1.5 mL) 中, 加入碳酸铵 (56.6 mg, 0.589 mmol) 和乙二酸碘苯 (253.1 mg, 0.785 mmol), 室温搅拌反应 1 小时。停止反应, 将反应液旋干, 加饱和碳酸氢钠溶液水 (2 mL) 淬灭, 水相用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (3 mL $\times$ 2) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋干得到粗品, 粗品经反相制备色谱
- 10 (洗脱体系: 氨水, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (10 mg, 收率: 9.4%, 白色固体)。

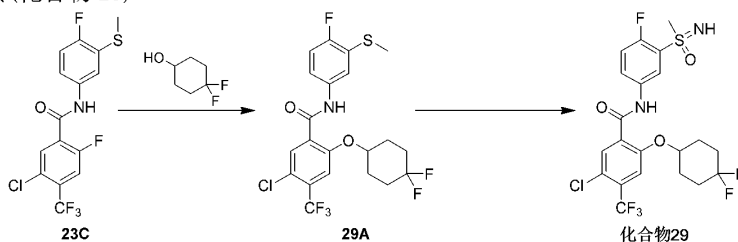
MS (ESI): m/z 539.8 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.19 (m, 5H), 2.84 (brs, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 1.96 (brs, 2H).

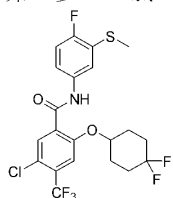
15

实施例 29

5-氯-2-((4, 4-二氟环己基)氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 29)



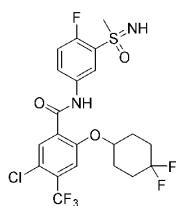
- 20 第一步: 5-氯-2-((4, 4-二氟环己基)氧基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 25 将 5-氯-2-氟-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (80 mg, 0.21 mmol) 和 4, 4-二氟环己-1-醇 (114 mg, 0.84 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (205 mg, 0.63 mmol), 油浴 100 $^{\circ}C$ 反应 1 小时。停止反应, 向反应液中加饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压旋干, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 分离纯化得到标题化合物 (120 mg, 收率: 92.3%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 498.1 $[M+H]^+$;

- 30 第二步: 5-氯-2-((4, 4-二氟环己基)氧基)-N-(4-氟-3-(S-甲基亚胺代磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 29)



将 5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氧基)-N-(4-氟-3-(甲硫基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (105 mg, 0.211 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (61 mg, 0.634 mmol)、二乙酸碘苯 (272.2 mg, 0.845 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (71.14 mg, 收率: 64.1%, 白色固体)。

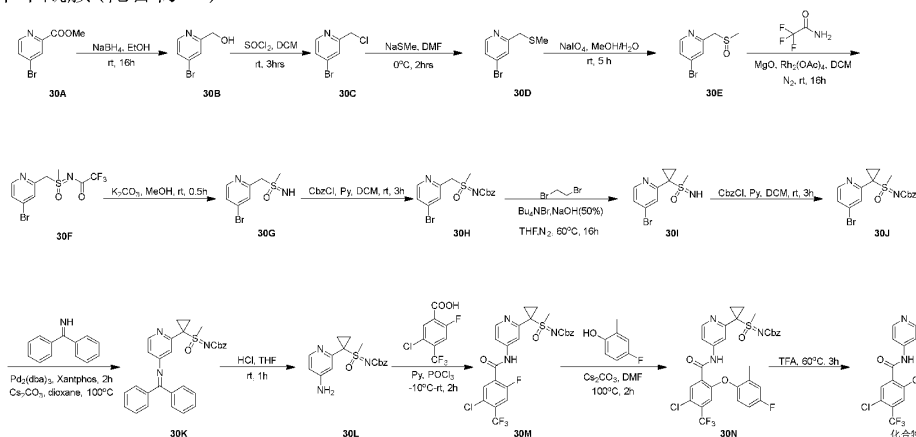
MS (ESI): m/z 529.1 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.88 (brs, 8H)。

10

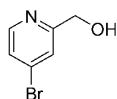
实施例 30

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(1-(S-甲基亚胺代磺酰基)环丙基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 30)



15

第一步: (4-溴吡啶-2-基) 甲醇

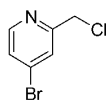


将 4-溴吡啶-2-甲酸甲酯 (2 g, 9.258 mmol) 溶解在乙醇 (50 mL) 中, 加入硼氢化钠 (771 mg, 20.381 mmol), 氮气置换后室温反应 16 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1) 分离纯化得到标题化合物 (1.23 g, 收率: 70.7%, 白色固体)。

20

MS (ESI): m/z 188.0 $[M+H]^+$;

第二步: 4-溴-2-(氯甲基)吡啶

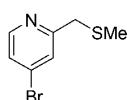


将 (4-溴吡啶-2-基) 甲醇 (9.7 g, 51.59 mmol) 溶解在二氯甲烷 (60 mL) 中, $0^\circ C$ 下缓慢滴加二氯亚砷 (9.21 mg, 77.414 mmol), 室温反应 3 小时。停止反应, 向反应液加饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=9:1) 分离纯化得到标题化合物 (10 g, 收率: 85.1%, 黄色油状物)。

25

MS (ESI): m/z 206.0 $[M+H]^+$;

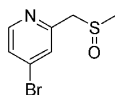
第三步: 4-溴-2-((甲硫基)甲基)吡啶



- 5 将 4-溴-2-(氯甲基)吡啶 (10 g, 48.433 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中, 0℃下缓慢加入甲硫醇钠 (4.07 mg, 58.076 mmol), 0℃下反应 2 小时。停止反应, 将反应液倒入水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相经饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1) 分离纯化得到标题化合物 (9.3 g, 收率: 88.1%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 218.1 [M+H]⁺;

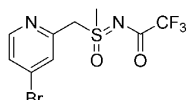
第四步: 4-溴-2-((甲基亚磺酰基)甲基)吡啶



- 10 将 4-溴-2-((甲硫基)甲基)吡啶 (4 g, 18.34 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, 0℃下缓慢加入高碘酸钠 (3.93 g, 18.34 mmol), 室温反应 5 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 二氯甲烷:甲醇=9:1) 分离纯化得到标题化合物 (4.1 g, 收率: 96.47%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 234.0 [M+H]⁺;

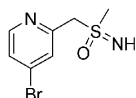
- 15 第五步: N-(((4-溴吡啶-2-基)甲基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)-2,2,2-三氟乙酰胺



- 20 将 4-溴-2-((甲基亚磺酰基)甲基)吡啶 (2 g, 8.584 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入 2,2,2-三氟乙酰胺 (1.94 g, 17.17 mmol)、氧化镁 (1.34 g, 34.33 mmol)、乙酸铈 (190 g, 0.43 mmol) 和醋酸碘苯 (5.53 g, 17.17 mmol), 氮气置换后室温反应 16 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (1.18 g, 收率: 40.2%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 345.0 [M+H]⁺;

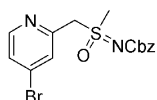
第六步: ((4-溴吡啶-2-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-亚砷



- 25 将 N-(((4-溴吡啶-2-基)甲基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (1.13 g, 3.285 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (2.27 g, 16.424 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 二氯甲烷:甲醇=8:1) 分离纯化得到标题化合物 (660 mg, 收率: 81.08%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 249.0 [M+H]⁺;

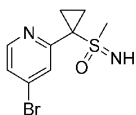
- 30 第七步: (((4-溴吡啶-2-基)甲基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯



- 35 将 ((4-溴吡啶-2-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-亚砷 (660 mg, 2.66 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入吡啶 (632 mg, 8 mmol), 降温至 0℃后缓慢滴加氯甲酸苄酯 (1.09 g, 6.4 mmol), 而后室温反应 3 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用 1N 的稀盐酸调至偏酸性, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (900 mg, 收率: 88.58%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 383.1 [M+H]⁺;

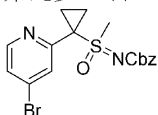
第八步: (1-(4-溴吡啶-2-基)环丙基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-亚砷



将(((4-溴吡啶-2-基)甲基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯 (680 mg, 1.78 mmol) 溶解在四氢呋喃 (12.8 mL) 中, 加入四丁基溴化铵 (57.4 mg, 0.178 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 9 (1.34 g, 7.12 mmol), 缓慢滴入氢氧化钠溶液 (50%, 3.2 mL), 而后升温至 60℃ 反应 16 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 加水 (10 mL) 稀释, 用 1N 的稀盐酸调至偏酸性, 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇=20:1) 分离纯化得到标题化合物 (400 mg, 收率: 81.96%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 275.0 $[M+H]^+$;

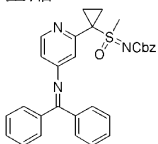
第九步：(1-(4-溴吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯



将(1-(4-溴吡啶-2-基)环丙基)(亚氨基)(甲基)- λ^6 -亚砷(400 mg, 1.46 mmol)溶解在二氯甲烷(6 mL)中,加入吡啶(346 mg, 4.38 mmol),降温至0℃后缓慢滴加氯甲酸苄酯(623 g, 3.65 mmol),而后室温反应3小时。停止反应,真空旋除溶剂,加水(10 mL)稀释,用1N的稀盐酸调至偏酸性,乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20 mL $\times$ 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,经柱层析(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到标题化合物(400 mg, 收率: 67.11%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 409.0 $[M+H]^+$:

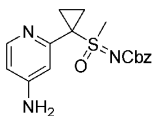
第十步：((1-(4-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯



将 ((1-(4-溴吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯 (330 mg, 0.81 mmol) 和二苯甲亚胺 (220 mg, 1.21 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入三(二苄基丙酮)二钨 (18.2 mg, 0.08 mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦) (94 mg, 0.162 mmol) 和碳酸铯 (790 mg, 2.43 mmol), 氮气置换后, 100℃油浴下反应 2 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:2) 分离纯化得到标题化合物 (400 mg, 收率: 97.08%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 510.5 $[M+H]^+$;

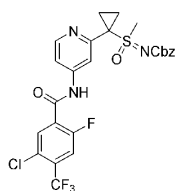
第十一步：（（1-（4-氨基吡啶-2-基）环丙基）（甲基）（氧代）- λ^6 -硫亚基）氨基甲酸苄基酯



将((1-(4-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯(420 mg, 0.825 mmol)溶解在四氢呋喃(4 mL)中, 缓慢滴入1N的稀盐酸(4 mL), 室温反应1小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 用1N的氢氧化钠溶液调至偏碱性, 乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物(270 mg, 收率: 68.4%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 346.1 $[M+H]^+$;

第十二步：（（1-（4-（5-氯-2-氟-4-（（三氟甲基）苯甲酰氨基）吡啶-2-基）环丙基）（甲基）（氧代）-λ⁶-硫亚基）氨基甲酸苄基酯



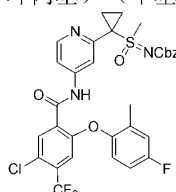
将 (1-(4-氨基吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基氨基甲酸苄基酯 (205 mg, 0.594 mmol) 和 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 (144.1 mg, 0.594 mmol) 溶解在吡啶 (4 mL) 中, 氮气置换后用冰盐浴降温至 -10°C , 缓慢滴加三氯氧磷 (274 mg, 1.783 mmol), 室温反应 2 小时。

5 将反应液倒入冰水 (30 mL) 中, 用 1N 的稀盐酸调至偏酸性, 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:4) 分离纯化得到标题化合物 (300 mg, 收率: 88.76%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 570.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第十三步: (1-(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基氨基甲酸苄基酯

10 基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基氨基甲酸苄基酯



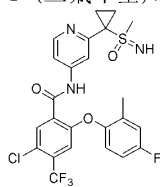
将 (1-(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基氨基甲酸苄基酯 (75 mg, 0.132 mmol) 和 4-氟-2-甲基苯酚 (20 mg, 0.158 mmol) 用 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铯 (86 mg, 0.264 mmol), 升温至 100°C 反应 2 小时。

15 停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 收集有机相无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:3) 分离纯化得到标题化合物 (110 mg, 收率: 93.2%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 676.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第十四步: 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(1-(S-甲基亚胺代磺酰基)环丙基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 30)

20 基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 30)



将 (1-(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基氨基甲酸苄基酯 (70 mg, 0.103 mmol) 用三氟乙酸 (1.5 mL) 溶解, 升温至 60°C 反应 3 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 用 1N 的氢氧化钠溶液调至偏碱性, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空旋除溶剂。经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (32 mg, 收率: 57.14%, 白色固体)。

25 经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (32 mg, 收率: 57.14%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 542.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

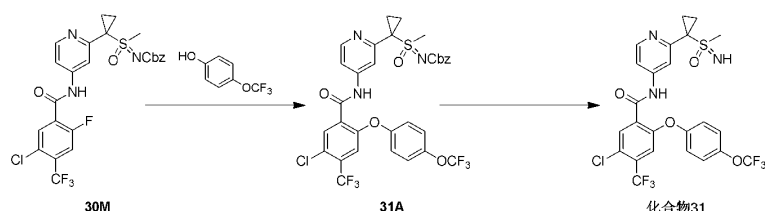
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 5.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 2H).

30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 5.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 2H).

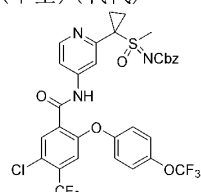
实施例 31

5-氯-N-(2-(1-(S-甲基亚胺代磺酰基)环丙基)吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 31)

35 5-氯-N-(2-(1-(S-甲基亚胺代磺酰基)环丙基)吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 31)



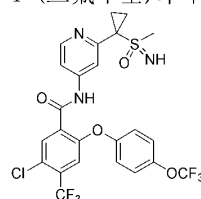
第一步: ((1-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯



- 5 将 ((1-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯 (75 mg, 0.132 mmol) 和 4-(三氟甲氧基)苯酚 2 (47 mg, 0.264 mmol) 用 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶解, 加入碳酸钾 (37 mg, 0.264 mmol), 升温至 70°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:3) 分离纯化得到标题化合物 (80 mg, 收率: 83%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 728.0 [M+H]⁺;

第二步: 5-氯-N-(2-(1-(S-甲基亚胺代磺酰基)环丙基)吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 31)



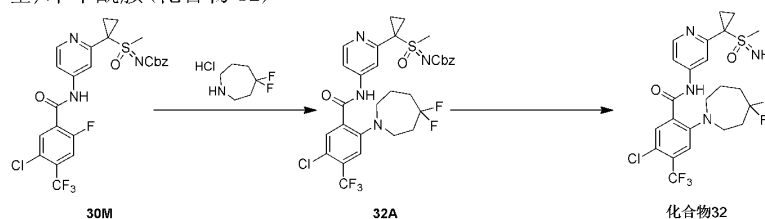
- 15 将 ((1-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯 (70 mg, 0.102 mmol) 用三氟乙酸 (1.5 mL) 溶解, 升温至 60°C 反应 3 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 用 1N 的氢氧化钠溶液调至偏碱性, 乙酸乙酯 (2 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空旋除溶剂。经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (39.27 mg, 收率: 68.42%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 594.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.76 (brs, 1H), 1.44 (brs, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)。

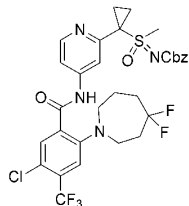
实施例 32

5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(1-(S-甲基亚胺代磺酰基)环丙基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 32)



30

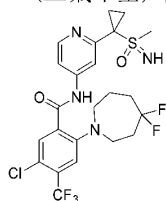
第一步: ((1-(4-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯



将 ((1-(4-(5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯 (75 mg, 0.132 mmol) 和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐 (113 mg, 0.66 mmol) 用 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铯 (300 mg, 0.923 mmol), 升温至 100°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:3) 分离纯化得到标题化合物 (80 mg, 收率: 88%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 685.1 [M+H]⁺;

第二步: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-(1-(S-甲基亚胺代磺酰基)环丙基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 32)



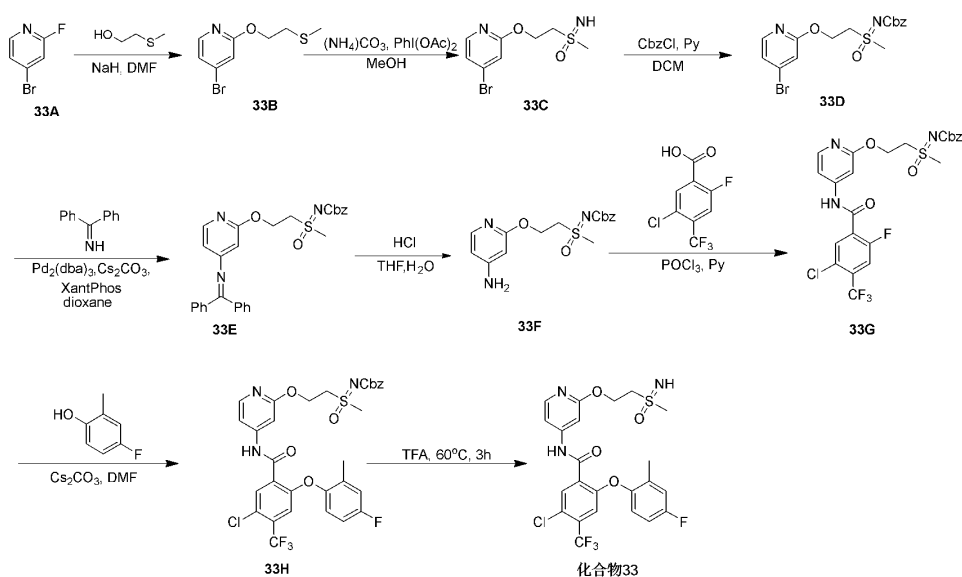
将 ((1-(4-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-2-基)环丙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯 (70 mg, 0.102 mmol) 用三氟乙酸 (1.5 mL) 溶解, 升温至 60°C 反应 3 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 用 1N 的氢氧化钠溶液调至偏碱性, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空旋除溶剂; 经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (19.21 mg, 收率: 34.12%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 551.1 [M+H]⁺;

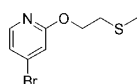
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.24 (brs, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.79 (brs, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H).

25 实施例 33

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)乙氧基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 33)



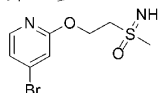
第一步：4-溴-2-（2-（甲硫基）乙氧基）吡啶



将 2-（甲硫基）乙烷-1-醇（3.14 g, 34.10 mmol）溶解在 N,N-二甲基甲酰胺（60 mL）中， 0°C 下加入钠氢（1.70 g, 42.60 mmol），反应 0.5 小时，氮气下加入 4-溴-2-氟吡啶（5.00 g, 28.40 mmol）， 0°C 下继续反应 2 小时。停止反应，缓慢加水（250 mL）淬灭反应，水相用乙酸乙酯（250 mL $\times$ 3）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（250 mL $\times$ 2）洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品，粗品经硅胶柱层析（流动相：石油醚：乙酸乙酯=97：3）分离纯化得到标题化合物（5.00 g，收率：71.0%，无色油状物）。

MS (ESI): m/z 247.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

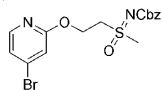
第二步：（2-（（4-溴吡啶-2-基）氧基）乙基）（亚氨基）（甲基）- λ^6 -亚砜



将 4-溴-2-（2-（甲硫基）乙氧基）吡啶（4.5 g, 18.13 mmol）溶解在甲醇（50 mL）中，加入碳酸铵（5.2 g, 54.40 mmol），然后冰浴下加入二乙酸碘苯（23.3 g, 72.53 mmol），氮气置换，室温搅拌反应 2 小时。停止反应，反应液加水（200 mL）淬灭，水相用乙酸乙酯（200 mL $\times$ 3）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（200 mL $\times$ 2）洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品，粗品经反向柱分离（流动相：水：甲醇=85：15）分离纯化得到标题化合物（900 mg，收率：17.7%，黄色油状物）。

MS (ESI): m/z 279.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第三步：（（2-（（4-溴吡啶-2-基）氧基）乙基）（甲基）（氧代）- λ^6 -硫亚基）氨基甲酸苄基酯

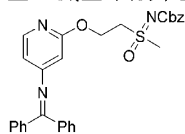


将（2-（（4-溴吡啶-2-基）氧基）乙基）（亚氨基）（甲基）- λ^6 -亚砜（700 mg, 2.50 mmol）溶解在 DCM（10 mL）中，加入吡啶（297 mg, 3.76 mmol），氮气置换，冰浴下加 CbzCl（513 mg, 3.00 mmol），室温搅拌反应 2 小时。停止反应，反应液加水（50 mL）淬灭，水相用乙酸乙酯（50 mL $\times$ 3）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（5 mL $\times$ 2）洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品，粗品经硅胶柱层析（流动相：石油醚：乙酸乙酯=1：1）分离纯化得到标题化合物（800 mg，收率：77.2%，无色油状物）。

MS (ESI): m/z 415.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第四步：（（2-（（4-（（二苯基亚甲基）氨基）吡啶-2-基）氧基）乙基）（甲基）（氧代）- λ^6 -

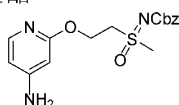
硫亚基)氨基甲酸苄基酯



将((2-((4-溴吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯(700 mg, 1.69 mmol)溶于二氧六环(10 mL)中,加入二苯基亚胺(458 mg, 2.54 mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(154 mg, 0.16 mmol), (9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(195 mg, 0.33 mmol)和碳酸铯(1654 mg, 5.08 mmol),氮气置换,100 °C搅拌反应1.5小时。停止反应,将反应液冷却加水(100 mL),水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取,合并有机相,经饱和食盐水(3 mL×2)洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品,粗品经薄层层析板分离(展开剂体系:乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(550 mg,收率:63.2%,黄色固体)。

MS (ESI): m/z 514.2 [M+H]⁺;

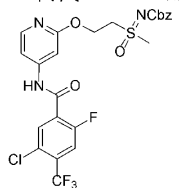
第五步:((2-((4-氨基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯



将((2-((4-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯(500 mg, 0.97 mmol),溶解在四氢呋喃(2 mL)中,加水(1 mL)和盐酸(1 mL),氮气置换,室温下反应1.5小时,真空旋干得到粗品标题化合物(400 mg,白色固体),直接投下一步反应。

MS (ESI): m/z 350.1 [M+H]⁺;

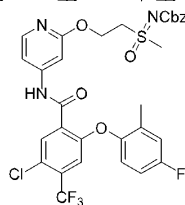
第六步:((2-((4-(5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯



将((2-((4-氨基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯(450 mg, 1.16 mmol),溶解在吡啶(15 mL)中,加5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(283 mg, 1.16 mmol),氮气置换,冰浴下加三氯氧磷(536 mg, 3.50 mmol),室温反应2小时。停止反应,冰浴下反应液加水(100 mL),水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取,合并有机相,经饱和食盐水(10 mL×2)洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品,粗品经硅胶柱层析(流动相:石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到标题化合物(450 mg,收率:67.0%,黄色固体)。

MS (ESI): m/z 574.1 [M+H]⁺;

第七步:((2-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯

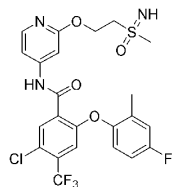


将((2-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)-λ⁶-硫亚基)氨基甲酸苄基酯(80 mg, 0.13 mmol)溶解在DMF(2 mL)中,加碳酸钾(90 mg, 2.70 mmol),加4-氟-2-甲基苯酚(35 mg, 0.27 mmol),氮气置换,70°C反应12小时。停止反应,反应液加水(15 mL),水相用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取,合并有机相,经饱和食盐水(10 mL×2)洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品,粗品经硅胶柱层析(流动相:石油醚:乙酸乙酯=2:1)

分离纯化得到标题化合物 (100 mg, 收率: 86.4%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 680.1 $[M+H]^+$;

第八步: 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-(2-(S-甲基亚胺代磺酰基)乙氧基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 33)



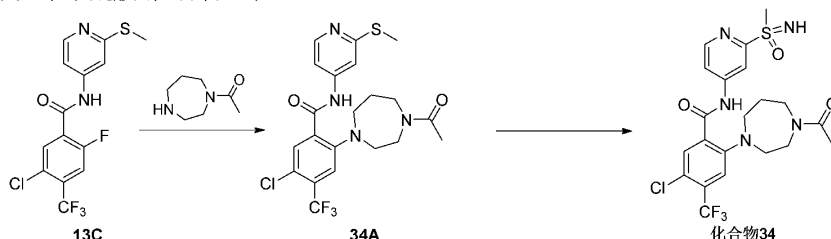
5 将 (2-(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)(氧代)- λ^6 -硫亚基)氨基甲酸苄基酯 (80 mg, 0.118 mmol) 用三氟乙酸 (1.5 mL) 溶解, 升温至 60°C 反应 3 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 用 1N 的氢氧化钠溶液调至偏碱性, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真
10 空旋除溶剂, 经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (34.87 mg, 收率: 54.22%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 546.0 $[M+H]^+$;

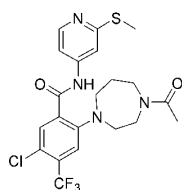
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 6.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.43 (td, J = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。
15

实施例 34

20 2-(4-乙酰基-1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-N-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)吡啶-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(化合物 34)



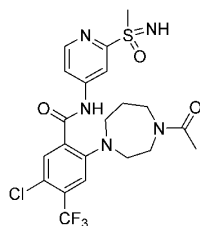
第一步: 2-(4-乙酰基-1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-N-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)吡啶-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺



25 将 5-氯-2-氟-N-(2-甲硫基)吡啶-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (120 mg, 0.33 mmol) 用 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶解, 加入 1-(1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)乙烷-1-酮 (140.8 mg, 0.99 mmol) 和碳酸铯 (322.7 mg, 0.99 mmol), 氮气置换, 100 °C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液加水, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=1: 3) 分离纯化得到标题化合物 (90 mg, 收率: 56.3%, 白色固体)。
30

MS (ESI): m/z 487.0 $[M+H]^+$;

第二步: 2-(4-乙酰基-1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-N-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)吡啶-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(化合物 34)



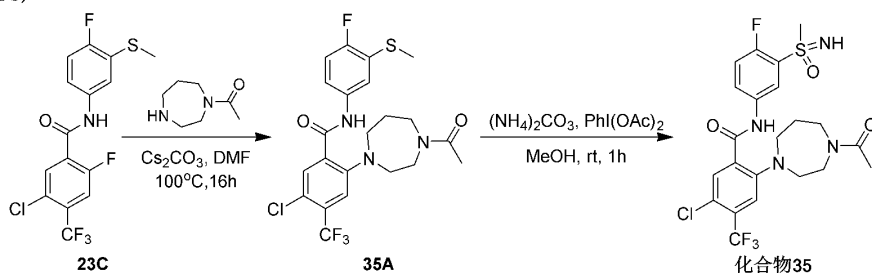
将 2-(4-乙酰基-1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-N-(2-甲硫基)吡啶-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (90 mg, 0.18 mmol) 用甲醇 (1 mL) 溶解, 再加入碳酸铵 (18 mg, 0.54 mmol) 和 醋酸碘苯 (60.3 mg, 0.72 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 将反应液用真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (2 mg, 收率: 2.1%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 518.1 $[M+H]^+$;

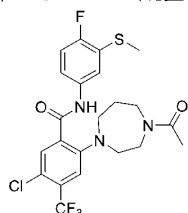
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 6H), 3.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.74 (brs, 2H)。

实施例 35

4-乙酰基-1, 4-二氮杂环戊-5-氯-N-(4-氟-3-S-甲磺酰亚胺基苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (化合物 35)



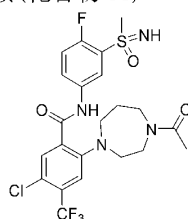
第一步: 4-乙酰基-1, 4-二氮杂环戊-5-氯-4-氟-3-甲磺基苯甲酰胺



将 5-氯-2-氟-N-4-氟-3-甲磺基苯甲酰胺 (100 mg, 0.262 mmol) 和 1-(1, 4-二氮杂环戊烯基) 乙酮 (75 mg, 0.525 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (171 mg, 0.525 mmol), 油浴 100°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液经柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (116 mg, 收率: 88 %, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 504.1 $[M+H]^+$;

第二步: 4-乙酰基-1, 4-二氮杂环戊-5-氯-N-(4-氟-3-S-甲磺酰亚胺基苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (化合物 35)



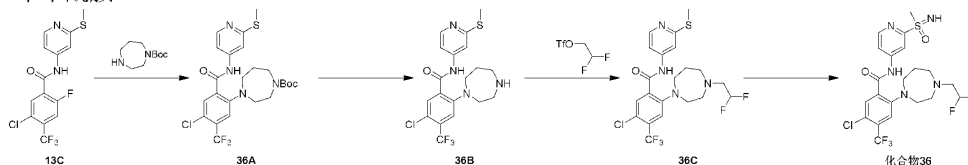
将 4-乙酰基-1, 4-二氮杂环戊-5-氯-4-氟-3-甲硫基苯甲酰胺 (96 mg, 0.19 mmol) 用甲醇 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铵 (54.78 mg, 0.57 mmol)、二乙酸碘苯 (244.8 mg, 0.76 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 由柱层析 (硅胶, 乙酸乙酯) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (15.76 mg, 收率: 14.85 %, 白色固体)。

5 MS (ESI): m/z 535.1 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.92 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.62 - 3.35 (m, 8H), 3.20 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.76 (brs, 2H)。

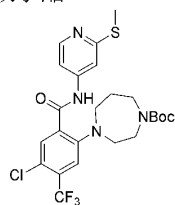
10 实施例 36

5-氯-2-(4-(2, 2-二氟乙基)-1, 4-二氮杂-1-基)-N-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



第一步: 4-(4-氯-2-((2-(甲硫基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1, 4-二氮杂-1-

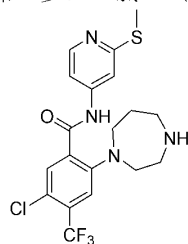
15 羧酸叔丁酯



将 5-氯-2-氟-N-2-甲硫基吡啶-4-基-4-三氟甲基苯甲酰胺 (200 mg, 0.55 mmol) 和 1, 4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯 (220.2 mg, 1.1 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入碳酸铯 (358.4 mg, 1.1 mmol), 油浴 100°C 反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液经柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=7:3) 分离纯化得到标题化合物 (215 mg, 收率: 72%, 黄色油)。

20 MS (ESI): m/z 545.1 $[M+H]^+$;

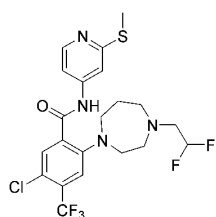
第二步: 5-氯-2-(1, 4-二氮杂-1-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



25 将 4-(4-氯-2-((2-(甲硫基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1, 4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯 (205 mg, 0.377 mmol) 用二氯甲烷 (6 mL) 溶解, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 得到标题化合物 (337 mg, 收率: 98%, 黄色油状物)。

30 MS (ESI): m/z 445.1 $[M+H]^+$;

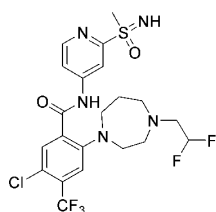
第三步: 5-氯-2-(4-(2, 2-二氟乙基)-1, 4-二氮杂-1-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



- 5 将 5-氯-2-(1,4-二氟苯-1-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (337 mg) 和 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (96.34 mg, 0.45 mmol) 用四氢呋喃 (1.5 mL) 溶解, 加入三乙胺 (91.5 μ l) 油浴 50 $^{\circ}$ C 反应 16 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=6.5:3.5) 分离纯化得到标题化合物 (148 mg, 收率: 44.85%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 509.1 $[M+H]^+$;

第四步: 5-氯-2-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮杂-1-基)-N-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

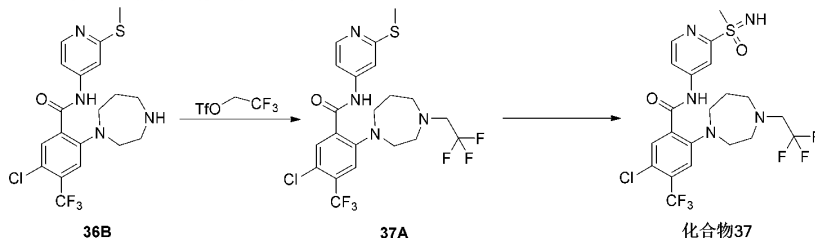


- 10 5-氯-2-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮杂-1-基)-N-(2-(甲硫基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (114 mg, 0.212 mmol) 用甲醇 (1 mL) 溶解, 然后加入碳酸铵 (11.31 mg, 0.118 mmol) 和醋酸碘苯 (50.25 mg, 0.156 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=6.5:3.5) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (91 mg, 收率: 67.4%, 黄色油状物)。

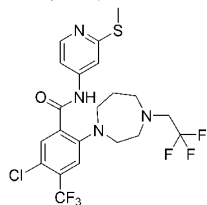
- 15 MS (ESI): m/z 540.1 $[M+H]^+$;

实施例 37

5-氯-N-(2-甲磺酰亚胺基)吡啶-4-基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环戊烷-1-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (化合物 37)



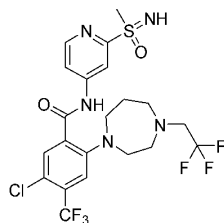
- 20 第一步: 5-氯-N-2-甲硫基吡啶-4-基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环戊烷-1-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺



- 25 将 5-氯-2-(1,4-二氮杂环戊烷-1-基)-N-(2-甲硫基)吡啶-4-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (100 mg, 0.23 mmol) 和 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (208.89 mg, 0.9 mmol) 用四氢呋喃 (2.5 mL) 溶解, 加入三乙胺 (186.19 mg, 1.84 mmol), 油浴 50 $^{\circ}$ C 反应 16 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=7:3) 分离纯化得到标题化合物 (68 mg, 收率: 56.7%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 527.1 $[M+H]^+$;

第二步: 5-氯-N-(2-甲磺酰氨基)吡啶-4-基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环戊烷-1-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(化合物 37)

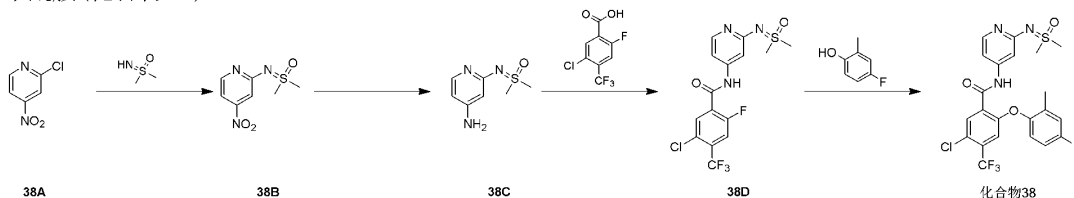


- 5 将 5-氯-N-2-甲磺基吡啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环戊烷-1-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (45 mg, 0.086 mmol) 用甲醇 (1 mL) 溶解, 然后加入碳酸铵 (24.7 mg, 0.257 mmol) 和醋酸碘苯 (110.8 mg, 0.344 mmol), 室温反应 1 小时。停止反应, 真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 纯乙酸乙酯) 分离纯化, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (57 mg, 收率: 92.3%, 黄色油状物)。

10 MS (ESI): m/z 558.1 $[M+H]^+$;

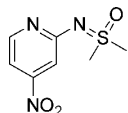
实施例 38

5-氯-N-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺基)氨基)吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 38)



15

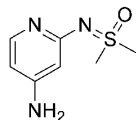
第一步: (4-氨基吡啶-2-基)亚胺基)二甲基-6-磺



- 20 将 2-氯-4-硝基吡啶 (1000 mg, 6.31 mmol) 用无水 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶解, 加入二甲基亚磺酰亚胺 (881 mg, 9.46 mmol), 碳酸铯 (6.2 g, 18.93 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (730 mg, 1.26 mmol) 和三[二亚苄基丙酮]二钯(0) (577 mg, 0.63 mmol) 在氮气保护下加热到 100°C 搅拌反应过夜。停止反应, 将反应液旋干, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 纯化得到标题化合物 (1.2 g, 收率: 88%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 216.1 $[M+H]^+$;

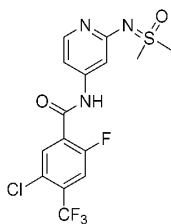
- 25 第二步: (4-氨基吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮



- 30 将二甲基(4-硝基吡啶-2-基)亚氨基)- λ^6 -磺胺酮 (600 mg, 2.79 mmol) 用无水甲醇 (10 mL) 溶解, 加入钯碳 (180 mg), 氢气置换后室温反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤, 滤液真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 分离纯化得到标题化合物 (460 mg, 收率: 89%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 186.2 $[M+H]^+$;

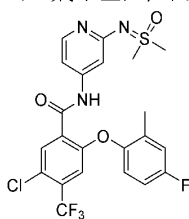
第三步: 5-氯-N-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -磺胺亚基)氨基)吡啶-4-基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



将 4-氨基吡啶-2-基) 亚氨基) 二甲基- λ^6 -磺胺酮 (120 mg, 0.648 mmol) 和 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基) 苯甲酸 (157.17 mg, 0.648 mmol) 用吡啶 (2 mL) 溶解, 氮气置换后降温至 -10°C 加入三氯氧磷 (248.64 mg, 1.62 mmol), 室温反应 2 小时。停止反应, 向反应液中加入冰水 (5 mL) 淬灭, 用 1N 的盐酸将溶液调至酸性, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂, 经柱层析 (硅胶, 二氯甲烷: 无水甲醇=9:1) 分离纯化得到标题化合物 (263.7 mg, 收率: 98%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 410.0 $[M+H]^+$;

第四步: 5-氯-N-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 38)



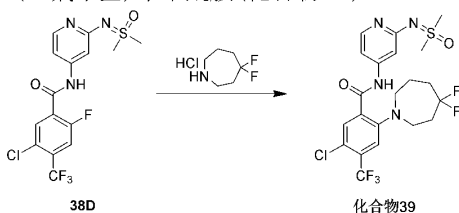
将 5-氯-N-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -磺胺亚基)氨基)吡啶-4-基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (132 mg, 0.324 mmol) 和 4-氟-2-甲基苯酚 (81.64 mg, 0.65 mmol) 用 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铯 (316.7 mg, 0.972 mmol), 油浴 100°C 反应 2 小时。停止反应, 将反应液过滤, 而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (38.25 mg, 收率: 22.9 %, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 516.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.71 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

实施例 39

5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚-1-基)-N-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -磺胺亚基)氨基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物 39)



将 5-氯-N-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -磺胺亚基)氨基)吡啶-4-基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (132 mg, 0.324 mmol) 和 4,4-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (322.4 mg, 1.944 mmol) 用 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶解, 加入碳酸铯 (1.056 g, 3.24 mmol), 油浴 100°C 下反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤, 滤液而后经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化得到标题化合物 (39.52 mg, 收率: 23.3 %, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 525.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 10H), 2.23 (brs, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.78 (m, 2H)。

生物学测试评价

测试例 A、本发明化合物对钠离子通道 1.8 (Nav1.8) 的阻滞活性

实验目的：化合物对 CHO 细胞稳定表达的人源 Nav1.8 离子通道抑制率测定

- 5实验方法：
DMSO 溶解化合物配制为储备液，用细胞外液（140 mM NaCl，3.5 mM KCl，1 mM MgCl₂，2 mM CaCl₂，10 mM D-glucose，10 mM HEPES，1.25 mM NaH₂PO₄ 2H₂O，pH=7.4 (NaOH)）稀释至特定浓度用于手动膜片钳测试。
- 10用微电极控制仪将毛细玻璃管控制成记录电极。在倒置显微镜下操纵微电极操纵仪将记录电极接触到细胞上，给予负压抽吸，形成 GΩ 封接。形成 GΩ 封接后进行快速电容补偿，然后继续给予负压，吸破细胞膜，形成全细胞记录模式。然后进行慢速电容的补偿并记录膜电容及串联电阻。不给予漏电补偿。当全细胞记录的 Nav1.8 电流稳定后开始给药，每个药物浓度作用至 5 min（或者电流至稳定）后检测下一个浓度，每一个测试化合物检测两个浓度。
- 15全细胞膜片钳记录 Nav1.8 钠电流的电压刺激方案如下：当形成全细胞封接后细胞电压钳制于 -120 mV 维持 30 ms。钳制电压除极至 0 mV 维持 50 ms，然后电压恢复至 -50 mV（具体电压参考 IV 测试的半失活电压），维持 8 s。接着细胞膜电位恢复至 -120 mV，维持 20 ms，然后再除极至 0 mV，维持 50 ms，最后恢复至钳制电压 -120 mV，维持 30 ms。每隔 20 s 重复采集数据。观察药物对钠电流峰值的作用。试验数据由 EPC-10 放大器（HEKA）进行采集并储存于 PatchMaster（HEKA）软件中。

实验结果：

化合物编号	抑制率(%)@10nM	抑制率(%)@100nM
化合物 1	59.80%	91.30%
化合物 2	84.51%	100%
化合物 3	92.00%	98.41%
化合物 4	84.93%	96.11%
化合物 5	78.46%	96.77%
化合物 6	71.27%	98.07%
化合物 7	91.54%	97.11%
化合物 8	68.58%	93.04%
化合物 9	60.11%	95.23%
化合物 10	46.21%	83.42%
化合物 11	80.53%	97.78%
化合物 12	71.54%	97.91%
化合物 13	52.36%	97.24%
化合物 14E1	62.25%	88.27%
化合物 14E2	77.64%	97.96%
化合物 15	86.33%	99.28%
化合物 17	71.90%	96.51%
化合物 17E1	75.68%	97.45%
化合物 17E2	69.40%	97.09%
化合物 20	46.84%	86.49%

化合物 23E1	65.27%	95.52%
化合物 23E2	79.81%	97.38%
化合物 24	83.91%	99.00%
化合物 25	82.04%	95.49%
化合物 27	75.14%	95.95%
化合物 27E1	62.99%	96.01%
化合物 27E2	79.57%	97.20%

测试例 B、大鼠静注或灌胃定量本发明化合物的药代动力学评价
实验目的：该测试例的目的是评价本发明化合物的药代动力学性质
发明人在大鼠体内对本发明的化合物进行了药代动力学评估。其中，动物信息详见表 2。

5

表 2：本发明受试动物信息表

种系	等级	性别	体重	年龄	来源
SD 大鼠	SPF	雄性	180-220g	6-8 周	上海西普尔-必凯实验动物有限公司

实验方法：

将本发明化合物以 5%DMSO+5%tween80+90%生理盐水溶液形式，对受试动物进行给药，给药前动物禁食 12 h，自由饮水。对于静脉注射给药组，给药剂量为 1 mg/kg；灌胃给药，给药剂量为 10 mg/kg。
10 动物给药后在以下时间点静脉取血（取血量约 0.3 mL）：0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 和 24 h，采血管内预先加入 EDTA-K2 作为抗凝剂，血样在 6800 g 下低温离心 6 分钟，收集血浆，并于 -80 °C 下保存。

LC-MS/MS 测定的样品制备：将 20μL 血浆样品用 400 μL 含有 100 ng/mL IS (IS 为甲苯磺丁脲) 的甲醇进行蛋白质沉淀。将混合物涡旋 1 分钟，然后以 18000g 离心 7 分钟。将 400 μL 上清液转移到 96 孔板。2 μL 上清液进行 LC-MS/MS 分析。分析结果表明，本发明化合物在大鼠内均具有良好的药代动力学性质。
15

分组	受试物	剂量 (mg/kg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUClast (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)	Cl (mL/min/kg)	Vz (L/kg)	F (%)
静脉 给药 组	化 合 物 13	1	0.08	496	2239	3.88	7.52	2.48	\
	化 合 物 17E1	1	0.08	653	3832	3.95	4.33	1.47	\
	化 合 物 17E2	1	0.08	659	2784	4.29	6.14	2.19	\
	化 合 物 27E1	1	0.08	727	1003	1.92	16.28	2.61	\
	化 合 物 27E2	1	0.08	577	1904	4.13	8.63	3.07	\
灌胃 给药 组	化 合 物 13	10	2.67	1837	18624	3.85	\	\	83.19
	化 合 物 17E1	10	1.33	2789	28224	3.92	\	\	73.64
	化 合 物 17E2	10	1.00	2590	18445	2.93	\	\	66.25
	化 合 物 27E1	10	1.00	1837	6908	1.91	\	\	68.85
	化 合 物 27E2	10	1.00	1561	11584	2.74	\	\	60.83

测试例 C、小鼠静注或灌胃定量本发明化合物的药代动力学评价
实验目的：该测试例的目的是评价本发明化合物的药代动力学性质
发明人在小鼠体内对本发明的化合物进行了药代动力学评估。其中，动物信息详见表 3。

5

表 3：本发明受试动物信息表

种系	等级	性别	体重	年龄	来源
ICR 小鼠	SPF	雄性	26-32g	6-8 周	上海西普尔-必凯实验动物有限公司

实验方法：

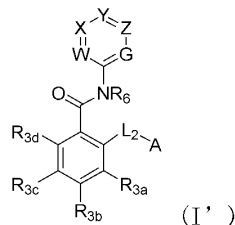
10 将本发明化合物以 5%DMSO+5%tween80+90%生理盐水溶媒形式，对受试动物进行给药，给药前动物禁食 12 h，自由饮水。对于静脉注射给药组，给药剂量为 1 mg/kg；灌胃给药，给药剂量为 10 mg/kg。动物给药后在以下时间点静脉取血（取血量约 0.3 mL）：0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 和 24 h，采血管内预先加入 EDTA-K2 作为抗凝剂，血样在 6800 g 下低温离心 6 分钟，收集血浆，并于-80 °C 下保存。

15 LC-MS/MS 测定的样品制备：将 15μL 血浆样品用 300 μL 含有 100 ng/mL IS（IS 为甲苯磺丁脲）的甲醇进行蛋白质沉淀。将混合物涡旋 1 分钟，然后以 18000g 离心 10 分钟。将 300 μL 上清液转移到 96 孔板。2 μL 上清液进行 LC-MS/MS 分析。分析结果表明，本发明化合物在小鼠内均具有良好的药代动力学性质。

分组	受试物	剂量 (mg/kg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUClast (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)	Cl (mL/min/kg)	Vz (L/kg)	F (%)
静脉 给药 组	化 合 物 23E2	1	0.08	624	1874	2.62	8.94	2.01	\
灌胃 给药 组	化 合 物 23E2	10	1.33	2123	23559	2.14	\	\	125.68

权 利 要 求 书

1. 通式(I')的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体:



5

其中:

X 为 N 或 CR_x;

Y 为 N 或 CR_y;

Z 为 N 或 CR_z;

10 W 为 N 或 CR_w;

G 为 N 或 CR_g;

条件是 X、Y 和 Z 中至多两者同时为 N;

R_x、R_y 和 R_z 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1} 和 -L₁-R₁, 其中 R_x、R_y 和 R_z 中至少一者为 -L₁-R₁, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

15 R_w 和 R_g 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基和 -OR_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

-L₁- 为 -(CR_aR_b)_m-, 在化合价允许的情况下, -(CR_aR_b)_m- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR'-、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

20 R₁ 为 -S(O)_nNR' R''、-S(O)(=NR') R₁ 或 -N=S(O) R₁ R₁' ;

A 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其任选经 s 个 R₂ 取代基取代;

-L₂- 选自键、-O-、-NR'-、-S-、-C(O)- 和 -(CR_cR_d)_n-, 在化合价允许的情况下, -(CR_cR_d)_n- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR'-、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R_c 和 R_d 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

25 R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R'' 为 -L₃-B;

B 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其任选经 t 个 R₅ 取代基取代;

30 -L₃- 为 -(CR_eR_f)_p-, 在化合价允许的情况下, -(CR_eR_f)_p- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR'-、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R_e 和 R_f 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1} 和 -SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

35 R₄ 和 R₄' 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₅ 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1} 和 -SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

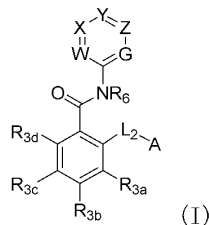
40 R₆ 选自选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e 和 R_f 独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；
 n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；
 p 为 0、1、2、3、4、5 或 6；
 t 为 1、2、3、4 或 5；
 s 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8；
 q 为 1 或 2。

2. 通式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体:



10 其中:

X 为 N 或 CR_x;

Y 为 N 或 CR_y;

Z 为 N 或 CR_z;

W 为 N 或 CR_w;

15 G 为 N 或 CR_g;

条件是 X、Y 和 Z 中至多两者同时为 N;

R_x、R_y 和 R_z 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1} 和 -L₁-R₁, 其中 R_x、R_y 和 R_z 中至少一者为 -L₁-R₁, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_w 和 R_g 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基和 -OR_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

20 -L₁- 为 -(CR₃R₆)_m-, 在化合价允许的情况下, -(CR₃R₆)_m- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR' -、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R₃ 和 R₆ 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

R₁ 为 -S(O)_qNR' R'' 或 -S(O) (=NR') R₁;

25 A 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其任选经 s 个 R₂ 取代基取代;

-L₂- 选自键、-O-、-NR' -、-S-、-C(O)- 和 -(CR₃R_d)_n-, 在化合价允许的情况下, -(CR₃R_d)_n- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR' -、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R₃ 和 R_d 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

30 R'' 为 -L₃-B;

B 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其任选经 t 个 R₅ 取代基取代;

-L₃- 为 -(CR₃R₇)_p-, 在化合价允许的情况下, -(CR₃R₇)_p- 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -NR' -、-O-、-S- 和 -C(O)- 替代和/或 R₃ 和 R₇ 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基或 3-10 元杂环基;

35 R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1} 和 -SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

40 R₅ 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1} 和 -SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₆ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

45 R_a、R_b、R_c、R_d、R_e 和 R_f 独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 卤代烷

基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{51} 和 R_{52} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

5 n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

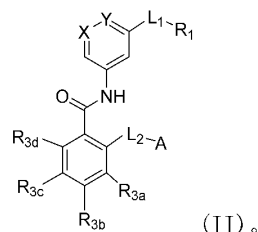
p 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

t 为 1、2、3、4 或 5;

s 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8;

q 为 1 或 2。

10 3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其为式 (II),



4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 $-L_2-$ 为 $-O-$ 。

15 5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 $-L_2-$ 为键。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 A 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6 元杂芳基和 5-10 元杂环基。

20 7. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 A 选自环戊基、环己基、氮杂环己基、氧杂环己基、硫杂环己基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、八氢环戊二烯并吡咯基、八氢吡咯并吡咯基、八氢并环戊二烯基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基和哒嗪基。

25 8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中 m 为 0。

9. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

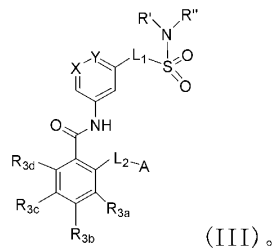
m 为 1、2、3、4 或 5,

30 $-(CR_aR_b)_m-$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-C(O)-$ 替代; 和/或 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基和 3-5 元杂环基;

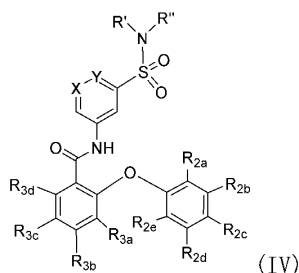
R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

R_b 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

10. 权利要求 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其为式 (III),



35 11. 权利要求 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其为式 (IV)



其中:

X 为 N 或 CR₇;

Y 为 N 或 CR₇;

- 5 R₇和 R₇各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R' 选自 H、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R'' 为 -L₃-B;

B 为 5-7 元杂环基, 其任选经 t 个 R₅取代基取代;

- 10 -L₃-为 -(CR₆R₇)_p-, 在化合价允许的情况下, -(CR₆R₇)_p-中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 -O-、-S-和 -C(=O)- 替代;

R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}、R_{2e}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和 R_{3d}独立地选自 H、D、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(=O)R_{s1}、-C(=O)OR_{s1}、-C(=O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1}和 -SO₂R_{s1}, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

- 15 R₅各自独立地选自 H、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R₆和 R₇独立地选自 H、D、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{s1}和 R_{s2}独立地选自 H、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

- 20 p 为 0、1、2 或 3;

t 为 1、2 或 3。

12. 权利要求 11 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

- 25 X 为 CR₈;

Y 为 N;

R₇选自 H、D、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R' 选自 H、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R'' 为 -L₃-B;

- 30 B 为 5-6 元杂环基, 其任选经 t 个 R₅取代基取代;

-L₃-为 -(CR₆R₇)_p;

R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}、R_{2e}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和 R_{3d}独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

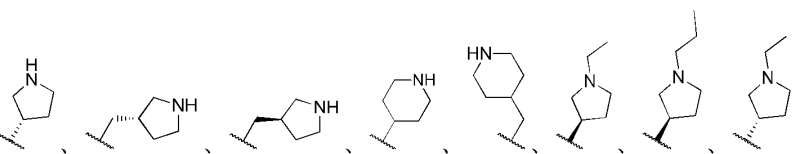
R₅各自独立地选自 H、D、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

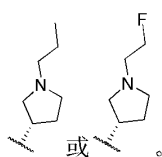
- 35 R₆和 R₇独立地选自 H、D、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

p 为 0、1、2 或 3;

t 为 1、2 或 3;

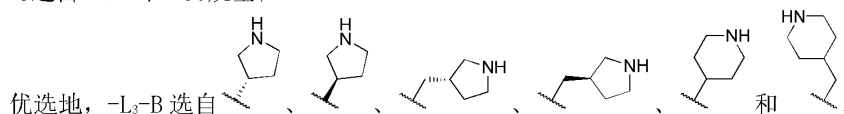
- 40 优选地, -L₃-B 选自



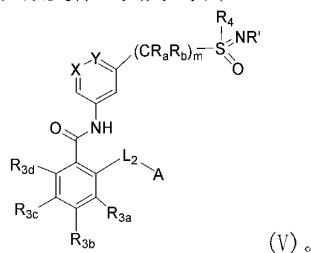


13. 权利要求 11 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

- 5 X 为 CR_x ;
Y 为 N;
 R_x 为 H 或 D;
 R' 为 H;
 R'' 为 $-L_3-B$;
10 B 为 5-6 元杂环基, 优选为氮杂环戊基或氮杂环己基;
 $-L_3-$ 为 $-(CR_3R_4)_p-$, p 为 0 或 1;
 R_{2a} 为 C_{1-6} 烷基优选为甲基;
 R_{2b} 为 H 或 D;
 R_{2c} 为卤素优选为 F;
15 R_{2d} 为 H 或 D;
 R_{2e} 为 H 或 D;
 R_{3a} 为 H 或 D;
 R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基优选为 $-CF_3$;
 R_{3c} 为卤素优选为 Cl;
20 R_{3d} 为 H 或 D;
 R_e 选自 H、D 和 C_{1-6} 烷基;
 R_f 选自 H、D 和 C_{1-6} 烷基;



14. 权利要求 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其为式 (V)



(V)。

15. 权利要求 14 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

- 30 X 为 N 或 CR_x ;
Y 为 N 或 CR_y ;
 R_x 和 R_y 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-OR_{31}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 $-L_2-$ 为键、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$;
A 选自苯基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 5-10 元杂环基, 其任选经 s 个 R_2 取代基取代;
35 在化合价允许的情况下, $-(CR_aR_b)_m-$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-C(O)-$ 替代;
 R' 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;
 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、

$-\text{OR}_{s1}$ 、 $-\text{SR}_{s1}$ 、 $\text{NR}_{s1}\text{R}_{s2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{s1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{s1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{s1}\text{R}_{s2}$ 、 $-\text{SOR}_{s1}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_i 选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_a 和 R_b 选自H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

或者 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基和3-5元杂环基；

R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

m 为0、1、2、3或4；

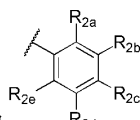
s 为1、2、3、4、5、6、7或8。

16. 权利要求14的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

X 为 CR_x ；

Y 为N或 CR_y ；

R_x 和 R_y 各自独立地选自H、D、卤素和 C_{1-6} 烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；



A 选自和5-8元杂环基，其任选经 s 个 R_2 取代基取代；

在化合价允许的情况下， $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_m-$ 中的任意一个亚甲基单元任选且独立地被-O-替代；

$-\text{L}_2-$ 为键或-O-；

R' 选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_2 各自独立地选自H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-\text{OR}_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{2a} 选自H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{OR}_{s1a}$ 和 $-\text{SR}_{s1a}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{2b} 为H或D；

R_{2c} 为H、D、卤素、 $-\text{OR}_{s1c}$ 或 $-\text{SR}_{s1c}$ ；

R_{2d} 为H或D；

R_{2e} 为H或D；

R_{2f} 为H或D；

R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{3c} 为卤素；

R_{3d} 为H或D；

R_4 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_a 和 R_b 选自H、D、卤素和 C_{1-6} 烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

或者 R_a 和 R_b 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基；

R_{s1} 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{s1a} 选自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{s1c} 选自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

m 为1、2或3；

s 为1或2。

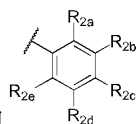
17. 权利要求14的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

X 为 CR_x ；

Y 为N或 CR_y ；

R_x 为H；

R_y 为卤素；



A 选自 和氮杂环庚烷基，其经 s 个 R_2 取代；

$-(CR_aR_b)_m$ 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 和 。

$-\text{L}_2-$ 为键或 $-\text{O}-$ ；

R' 为 H；

5 R_2 各自独立地选自 H 和卤素优选为 F，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{2n} 为 H 或 C_{1-6} 烷基优选为甲基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{2b} 为 H；

R_{2c} 为卤素或 $-\text{OR}_{s1c}$ ；

R_{2d} 为 H；

10 R_{2e} 为 H；

R_{3a} 为 H；

R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基优选为 $-\text{CF}_3$ ；

R_{3c} 为卤素优选为 Cl；

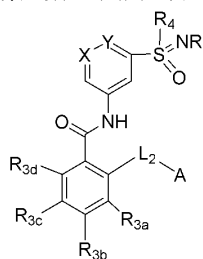
R_{3d} 为 H；

15 R_4 为 C_{1-6} 烷基优选为甲基；

R_{s1c} 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，优选为 $-\text{CF}_3$ ；

s 为 1 或 2。

18. 权利要求 2 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其为式 (VI)：



(VI)。

20

19. 权利要求 18 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

X 为 N 或 CR_x ；

Y 为 N 或 CR_y ；

25 R_x 和 R_y 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-\text{OR}_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

$-\text{L}_2-$ 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NH}-$ ；

A 选自苯基、 C_{3-8} 环烷基、5-10 元杂芳基和 5-10 元杂环基，其任选经 s 个 R_2 取代基取代；

R' 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

30 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 和 R_{3d} 独立地选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 OR_{s1} 、 SR_{s1} 、 $\text{NR}_{s1}\text{R}_{s2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{s1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{s1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{s1}\text{R}_{s2}$ 、 $-\text{SOR}_{s1}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}_{s1}$ ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_4 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

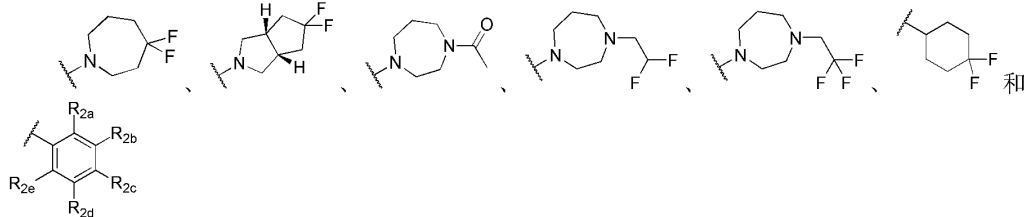
35 R_{s1} 和 R_{s2} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

s 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

20. 权利要求 18 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

40 A 选自环戊基、环己基、氮杂环己基、氧杂环己基、硫杂环己基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、八氢环戊二烯并吡咯基、八氢吡咯并吡咯基、八氢并环戊二烯基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、

吡啶基、嘧啶基和哒嗪基，优选地，A 与其上的取代基选自以下：



其中，R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和R_{2d}独立地选自H、D、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1}和-SO₂R_{s1}，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代。

21. 权利要求18的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

-L₂-为-O-；

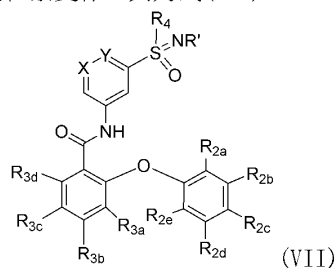
10 A选自环戊基和环己基，优选为环己基。

22. 权利要求18的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

-L₂-为键；

15 A选自氮杂环庚基、二氮杂环庚基、八氢环戊二烯并吡咯基、八氢吡咯并吡咯基和八氢并环戊二烯基，优选地，在A为含氮杂环的情况下通过氮原子与苯基相连。

23. 权利要求2的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其为式(VII)



其中：

20 X为N或CR_x；

Y为N或CR_y；

R_x和R_y各自独立地选自H、D、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R'选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

25 R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}、R_{2e}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和R_{3d}独立地选自H、D、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-OR_{s1}、-SR_{s1}、NR_{s1}R_{s2}、-C(O)R_{s1}、-C(O)OR_{s1}、-C(O)NR_{s1}R_{s2}、-SOR_{s1}和-SO₂R_{s1}，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₄选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

30 R_{s1}和R_{s2}独立地选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代。

24. 权利要求23的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：

X为N或CR_x；

Y为N或CR_y；

35 R_x和R_y各自独立地选自H、D、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R'选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{2a}选自H、D、卤素、-OR_{s1a}、-SR_{s1a}、NR_{s1a}R_{s2a}、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_{2b} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2c} 选自 H、D、卤素、 $-OR_{s1c}$ 、 $-SR_{s1c}$ 、 $NR_{s1c}R_{s2c}$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

5 R_{2d} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2e} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

10 R_{3a} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{3b} 选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{3c} 选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

15 R_{3d} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_4 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{s1a} 、 R_{s2a} 、 R_{s1c} 和 R_{s2c} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代。

20 25. 权利要求 23 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

X 为 CR_x ;

Y 为 N 或 CR_y ;

25 R_x 和 R_y 独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R' 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2a} 为 $-OR_{s1a}$ 、 $-SR_{s1a}$ 、 $NR_{s1a}R_{s2a}$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2b} 为 H、D 或卤素;

30 R_{2c} 为 H、D、卤素、 $-OR_{s1c}$ 、 $-SR_{s1c}$ 或 $NR_{s1c}R_{s2c}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{2d} 为 H、D 或卤素;

R_{2e} 为 H、D 或卤素;

R_{3a} 为 H、D 或卤素;

35 R_{3b} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_{3c} 为 H、D 或卤素;

R_{3d} 为 H、D 或卤素;

R_4 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

40 R_{s1a} 、 R_{s2a} 、 R_{s1c} 和 R_{s2c} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

条件是当 Y 为 N 时, R_{2a} 不为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

26. 权利要求 23 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 其中:

45 X 为 CR_x ;

Y 为 N 或 CR_y ;

R_x 和 R_y 独立地选自 H、D 或卤素;

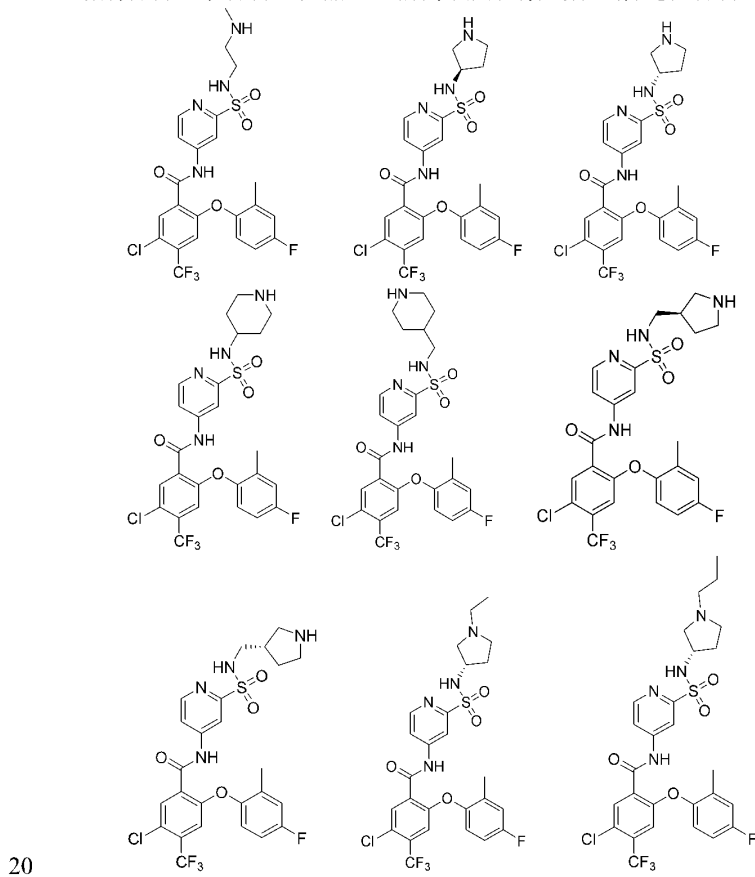
R' 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

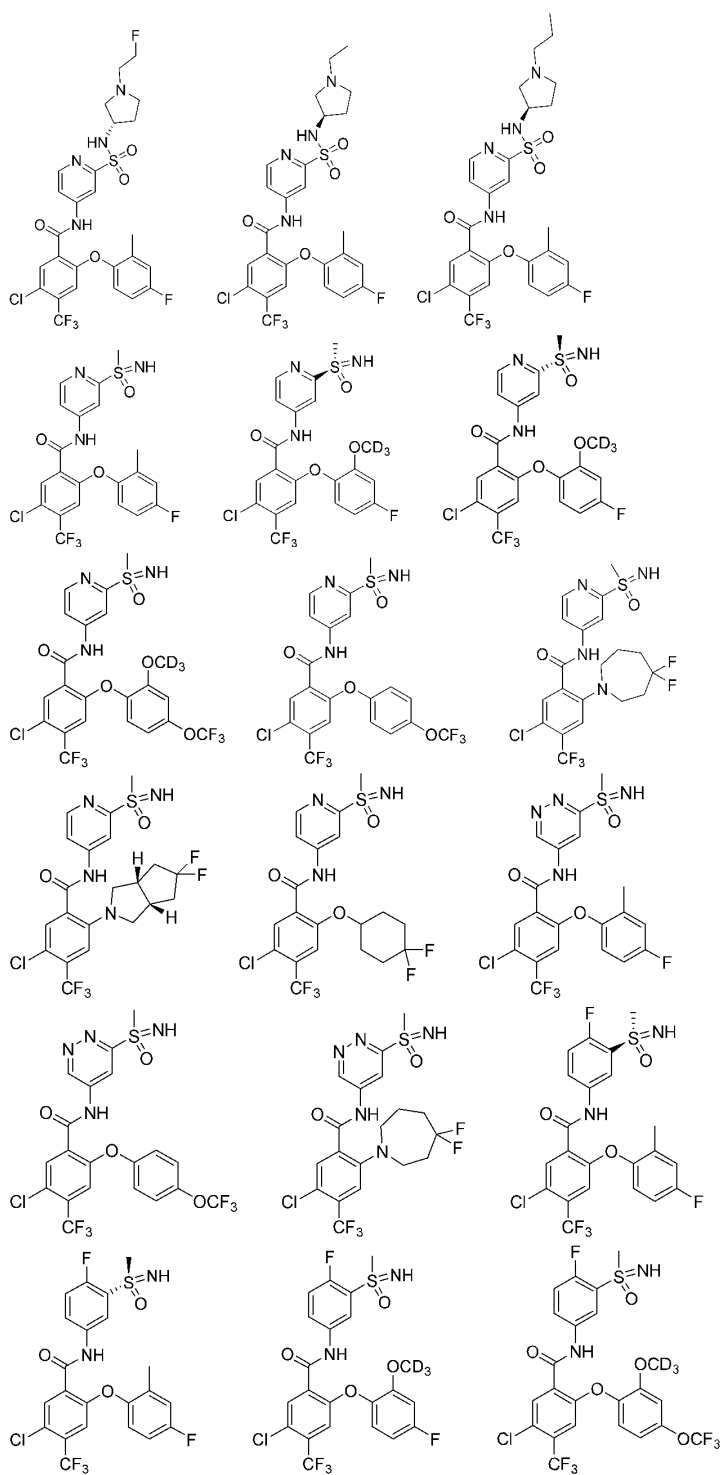
50 R_{2a} 为 $-OR_{s1a}$ 、 $-SR_{s1a}$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

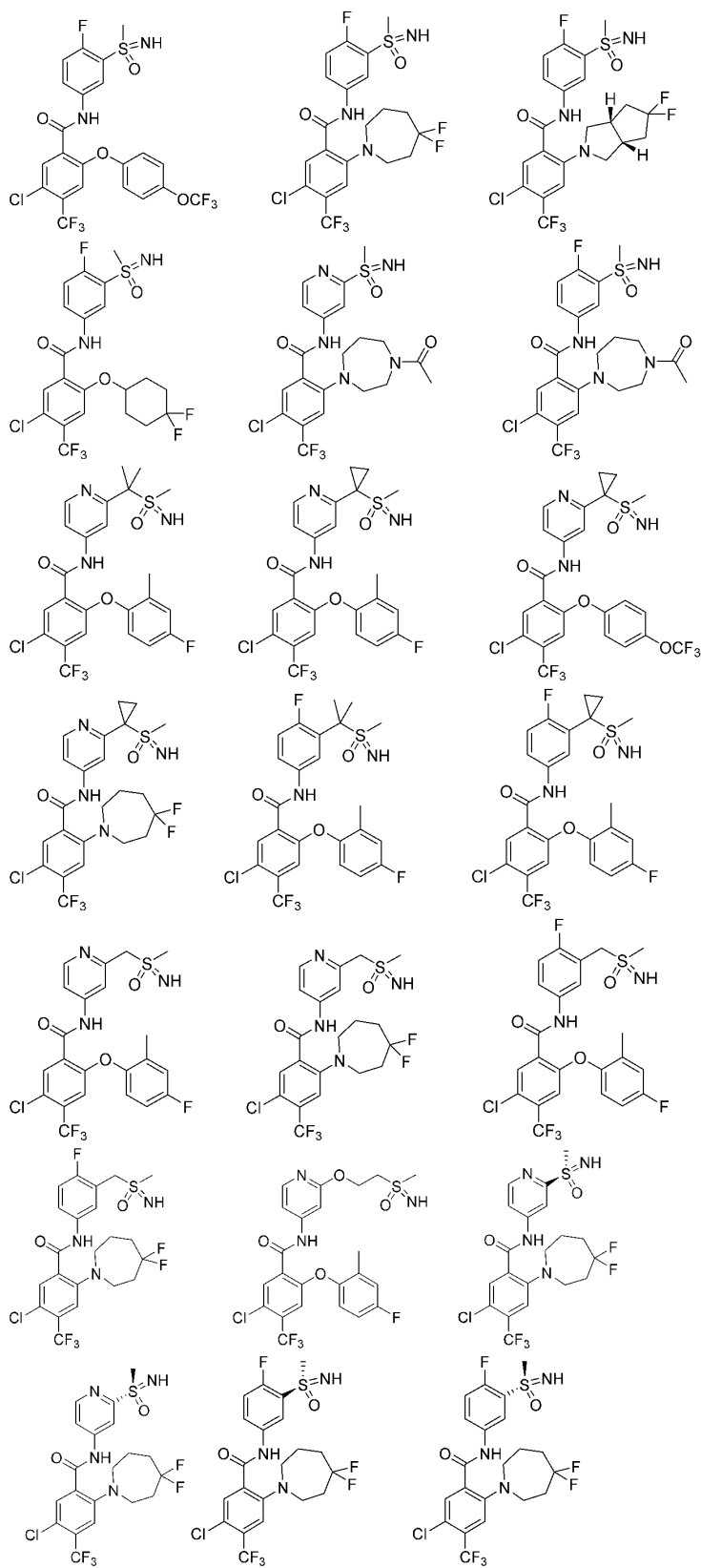
R_{2b} 为 H、D 或卤素;

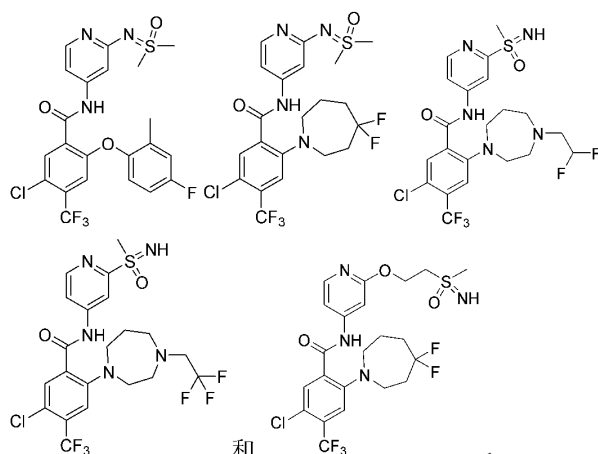
- R_{2c} 为 H、D、卤素、-OR_{s1c} 或 -SR_{s1c}，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
R_{2d} 为 H 或 D；
R_{2e} 为 H 或 D；
R_{3a} 为 H 或 D；
5 R_{3b} 为 C₁₋₆ 卤代烷基；
R_{3c} 为卤素；
R_{3d} 为 H 或 D；
R₄ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；
R_{s1a} 和 R_{s1c} 独立地选自 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；
10 条件是当 Y 为 N 时，R_{3a} 不为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。
27. 权利要求 23 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：
X 为 CR_x；
Y 为 N 或 CR_y；
15 R_x 和 R_y 独立地选自 H、D 或卤素；
R' 为 H；
R_{2a} 为 -OR_{s1a}、-SR_{s1a} 或 C₁₋₆ 烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
R_{2b} 为 H 或 D；
R_{2c} 为卤素、-OR_{s1c} 或 -SR_{s1c}，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
20 R_{2d} 为 H 或 D；
R_{2e} 为 H 或 D；
R_{3a} 为 H 或 D；
R_{3b} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
R_{3c} 为卤素；
25 R_{3d} 为 H 或 D；
R₄ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
R_{s1a} 和 R_{s1c} 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代。
28. 权利要求 23 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：
30 X 为 CR_x；
Y 为 N 或 CR_y；
R_x 为 H 或 D；
R_y 为 H、D 或卤素；
35 R' 为 H；
R_{2a} 为 -OR_{s1a} 或 -SR_{s1a}，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
R_{2b} 为 H 或 D；
R_{2c} 为卤素、-OR_{s1c} 或 -SR_{s1c}；
R_{2d} 为 H 或 D；
40 R_{2e} 为 H 或 D；
R_{3a} 为 H 或 D；
R_{3b} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
R_{3c} 为卤素；
R_{3d} 为 H 或 D；
45 R₄ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；
R_{s1a} 和 R_{s1c} 独立地选自 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代。
29. 权利要求 23 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，其中：
50 X 为 CR_x；
Y 为 N 或 CR_y；

- R_x 为 H;
 R_y 为卤素优选为 F;
 R' 为 H;
 R_{2a} 为 $-OR_{s1a}$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代, 优选为 $-OCD_3$;
 R_{2b} 为 H;
 R_{2c} 为卤素或 $-OR_{s1c}$, 优选为 F 或 $-OCF_3$;
 R_{2d} 为 H;
 R_{2e} 为 H;
 R_{3a} 为 H;
 R_{3b} 为 C_{1-6} 卤代烷基优选为 $-CF_3$;
 R_{3c} 为卤素, 优选为 Cl;
 R_{3d} 为 H;
 R_4 为 C_{1-6} 烷基;
 R_{s1a} 为 C_{1-6} 烷基;
 R_{s1c} 为 C_{1-6} 卤代烷基。
30. 权利要求 1 或 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 所述化合物选自:









31. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，和药学上可接受的赋形剂；优选地，其还含有其它治疗剂。

32. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物在制备用作电压-门控钠通道抑制剂的药物中的用途。

33. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物在制备用作钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 抑制剂的药物中的用途。

34. 权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物，其用作电压-门控钠通道抑制剂。

35. 权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物，其用作钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 抑制剂。

36. 一种在受试者中抑制电压-门控钠通道的方法，包括向所述受试者给药根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物。

37. 一种在受试者中抑制钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 的方法，包括向所述受试者给药根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物。

38. 根据权利要求 32 或 33 的用途或根据权利要求 34 或 35 的化合物或药物组合物的用途或根据权利要求 36 或 37 的方法，其中所述电压-门控钠通道抑制剂用于治疗选自以下的疾病：急性、慢性、神经性、或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经变性疾病、精神障碍如焦虑和抑郁、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、严重或顽固性疼痛、伤害性疼痛、贯穿性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、应激或运动诱发的心绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常的胃肠活动。

39. 根据权利要求 32-38 中任一项的用途、化合物或药物组合物的用途或方法，其中所述疾病选自神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、顽固性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背痛、耳鸣或癌症疼痛。