



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116745268 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 12

(21) 申请号 202180091472.0

(22) 申请日 2021.11.18

(30) 优先权数据

63/116,731 2020.11.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/000813 2021.11.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/106902 EN 2022.05.27

(71) 申请人 2692372安大略公司

地址 加拿大安大略省

申请人 杜纳德治疗有限公司

(72) 发明人 帕特里克·T·贡宁

杰夫·奥米拉

西亚瓦什·阿哈玛尔

格雷厄姆·L·辛普森

彼得·亨特

大卫·亚历山大·罗萨 朴智星

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51) Int.Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

权利要求书11页 说明书172页

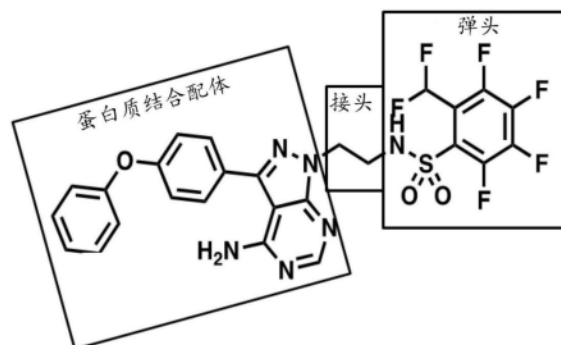
序列表2页 附图26页

(54) 发明名称

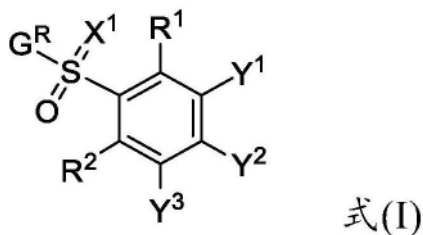
苯磺酰胺衍生物及其用途

(57) 摘要

本文提供了苯磺酰胺化合物、包含所述化合物的药物组合物以及使用所述化合物治疗疾病的方法。



1. 一种式(I)的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体:



其中,

G^R 是烷基、卤代烷基、杂烷基、 $-N(R^5)_2$ 或G;

G是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,是或包含(例如不饱和)杂环,或是 $-L^2-G^1$,其中 L^2 是接头(例如 $-O-$ 或 $-NR^5-$),并且 G^1 是氢或有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,或是或包含(例如不饱和)杂环);

X^1 是不存在的、 X^1 是O或 X^1 是NR;

每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是氢、卤基、烷基、卤代烷基(例如至少两个Y是卤基或卤代烷基诸如氟代烷基,例如至少一个Y(例如 Y^2)是卤基)(例如 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 均是F)或G;

R是氢或 R^7 ;

R^1 是 R^7 ;

R^2 是氢、卤素或 R^7 ;

每个 R^3 独立地是氢、 $-L^1R^4$ 、 $-C(=O)L^1R^4$ 、 $-C(=O)OL^1R^4$ 或 $-C(=O)NR^4L^1R^4$,其中每个 L^1 独立地是烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;并且每个 R^4 独立地是氢、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

每个 R^5 独立地是氢、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^3R^6$ 、烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;

每个 R^6 独立地是氢、烷基或杂烷基;

每个 R^7 独立地是G、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-S(=O)_xR^3$ 、 $-S(=O)(=NR^3)R^3$ 、 $-S(=O)_2N(R^3)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-OC(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-OC(=O)OR^3$ 、 $-OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;并且

x是0、1或2;

条件是当 X^1 是O, G^R 是G,G是 L^2G^1 ,并且 L^2 是氨基或 $-NR^5$ 时,那么 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 不都是F。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物仅包含一个G。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中当 $-S(=O)(=X^1)G^R$ 是 $-S(=O)(=X^1)G$, X^1 是O时,那么G不是:

(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1 λ^2 -哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

1-(2-(λ^2 -氮烷基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1 λ^2 -吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

4-(λ^2 -氮烷基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

N4-(3-(λ^2 -氮烷基)苯基)-5-氟-N2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺;

4-(λ^2 -氮烷基)-5-氟-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-胺;或

3-(4-苯氧基苯基)-1 λ^2 -吡唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中当-S(=O)(=X¹)G^R是-S(=O)(=X¹)N(R⁵)G, X¹是O时,那么G和R⁵中的一者或多者不是或不包含:

被取代的或未被取代的苯基;被取代的或未被取代的苯甲基;1-萘基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;2-氟吡啶-4-基;或2,6-二氟吡啶-3-基。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G是-L²-G¹,其中L²是接头,并且G¹是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,或是或包含(例如不饱和)杂环)。

6. 如权利要求5所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中L²是被取代的或未被取代的不饱和亚烷基(例如亚烯基或亚炔基)、被取代的或未被取代的亚芳基或被取代的或未被取代的亚杂芳基,并且G¹是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体)。

7. 如权利要求5所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中L²是键、-O-、-NR⁸-、-N(R⁸)₂⁺-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-CH=CH-、=CH-、-C≡C-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR⁸-、-NR⁸C(=O)-、-OC(=O)NR⁸-、-NR⁸C(=O)O-、-NR⁸C(=O)NR⁸-、-NR⁸S(=O)₂-、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)-、-S(=O)₂NR⁸-、-S(=O)(=NR⁸)NR⁸-、-C(=O)NR⁸S(=O)₂-、-S(=O)₂NR⁸C(=O)-、被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₈亚杂烷基、-(C₁-C₄亚烷基)-O-、-O-(C₁-C₄亚烷基)-、-(C₁-C₄亚烷基)-NR⁸-、-NR⁸-(C₁-C₄亚烷基)-、-(C₁-C₄亚烷基)-N(R⁸)₂⁺-或-N(R⁸)₂⁺-(C₁-C₄亚烷基)-;每个R⁸独立地是氢、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₄卤代烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₄杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆烯基、被取代的或未被取代的C₂-C₅炔基、被取代的或未被取代的C₃-C₈环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基;并且G¹是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体)。

8. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G是被取代的或未被取代的不饱和碳环或被取代的或未被取代的不饱和杂环,其中如果存在,那么单一N上的G和R⁵任选地一起形成被取代的或未被取代的含N杂环烷基。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G包含选自被取代的或未被取代的不饱和碳环和被取代的或未被取代的不饱和杂环的一个或多个环族环系统。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G包含选自被取代的或未被取代的不饱和碳环和被取代的或未被取代的不饱和杂环的两个或更多个环族环系统。

11. 如权利要求5-7中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G¹包含选自被取代的或未被取代的碳环和被取代的或未被取代的杂环的一个或多个环族环系统。

12. 如权利要求5-7或11中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G¹包含选自被取代的或未被取代的碳环和被取代的或未被取代的杂环的两个或更多个环族环系统。

13. 如权利要求10或12所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中所述两个或更多个环族环系统通过键连接。

14. 如权利要求10或12所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中所述两个或更多个环族环系统通过一个或多个接头和/或键连接。

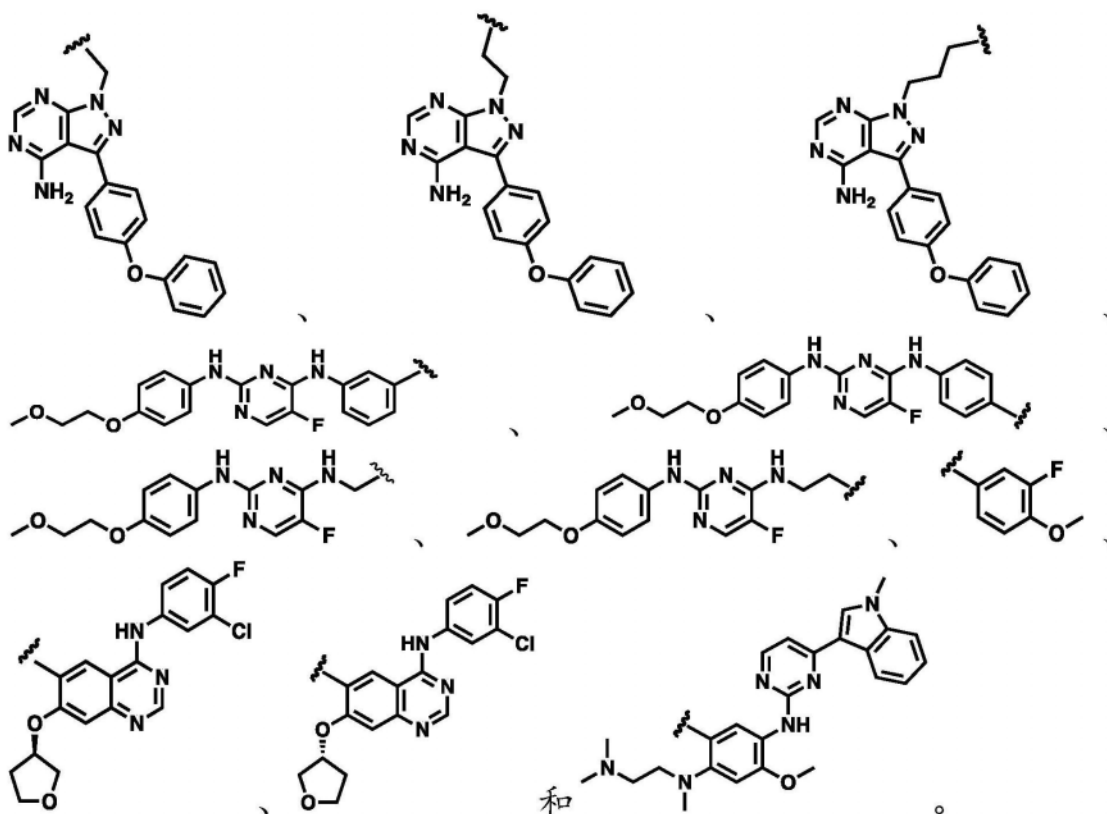
15. 如权利要求14所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中所述接头是 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-N(R^8)_2^+$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)O-$ 、 $-NR^8C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^8-$ 、 $-C(=O)NR^8S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^8C(=O)-$ 、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 亚烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 亚杂烷基、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-O-$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-NR^8-$ 、 $-NR^8-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-N(R^8)_2^+$ 或 $-N(R^8)_2^+-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$;并且每个 R^8 独立地是氢、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 杂烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_6 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_5 炔基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_7 杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基。

16. 如权利要求9-15中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中所述环族环系统包含被取代的或未被取代的单环芳基或被取代的或未被取代的单环杂芳基。

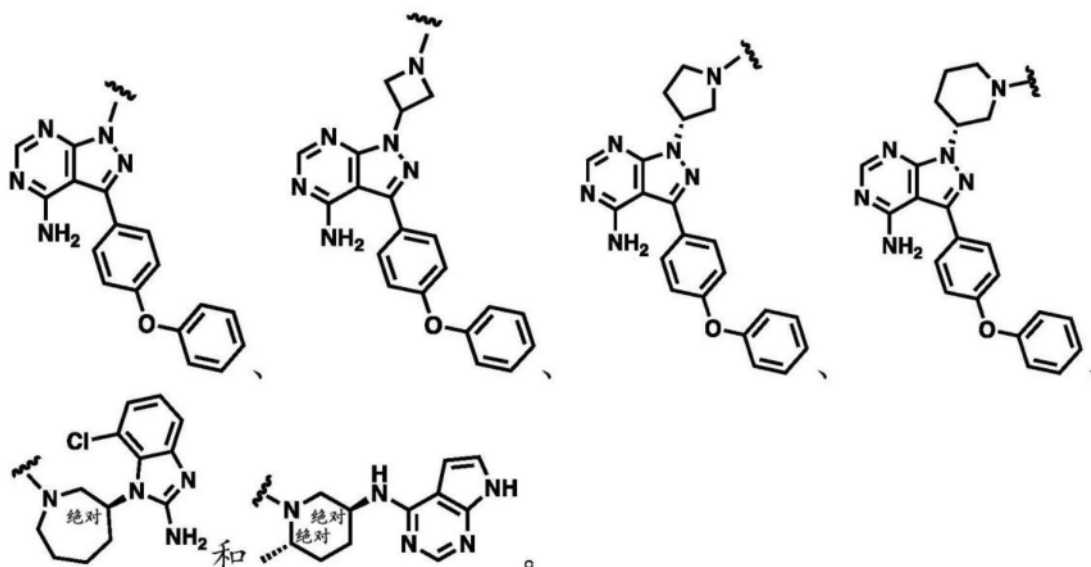
17. 如权利要求9-15中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中所述环族环系统包含被取代的或未被取代的双环芳基或被取代的或未被取代的双环杂芳基。

18. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G或 G^1 是或包含选自BTK、EGFR(例如EGFR T790M)、JAK3、RIPK2或微管蛋白结合配体的蛋白质结合配体。

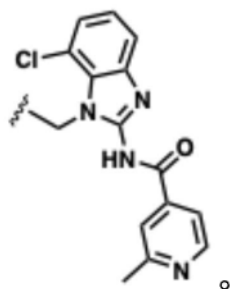
19. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G或 G^1 是或包含选自以下的蛋白质结合配体:



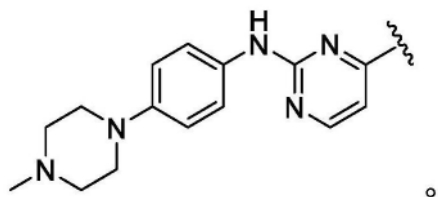
20. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G或G¹是或包含选自以下的蛋白质结合配体:



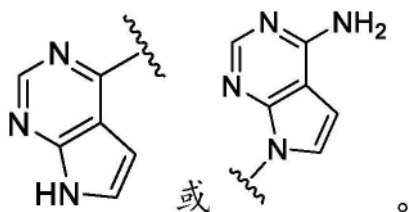
21. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G或G¹是或包含蛋白质结合配体,所述蛋白质结合配体是:



22. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G或G¹是或包含蛋白质结合配体,所述蛋白质结合配体是:



23. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中G或G¹是或包含蛋白质结合配体,所述蛋白质结合配体是:



24. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、环丙基、环丁基或环戊基。

25. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CF₃或环丙基。

26. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个R⁵是氢。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个R⁸独立地是氢、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基或被取代的或未被取代的C₁-C₄杂烷基。

28. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个R⁸独立地是氢、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-NHCF₃或-NHCH₂CF₃。

29. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个R⁸独立地是氢、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、环丙基氧基或环丁基氧基。

30. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个R⁸独立地是氢、-CH₃或-OCH₃。

31. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构

体,其中 X^1 是O、NH或N(被取代的或未被取代的烷基)。

32. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中 X^1 是O、NH或N(烷基)。

33. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中 X^1 是O、NH或N(CH_3)。

34. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中 X^1 是O。

35. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中 X^1 是NH或N(CH_3)。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是卤基或烷基。

37. 如权利要求36所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中 Y^2 是氟基。

38. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氟基。

39. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Y^1 和 Y^3 是氟基。

40. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基。

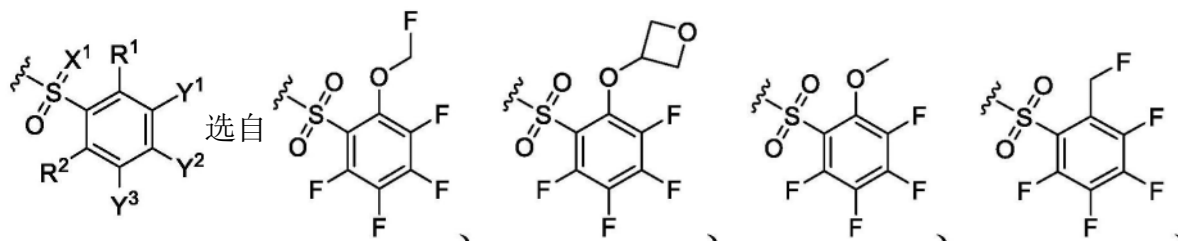
41. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基,并且 G^R 是G。

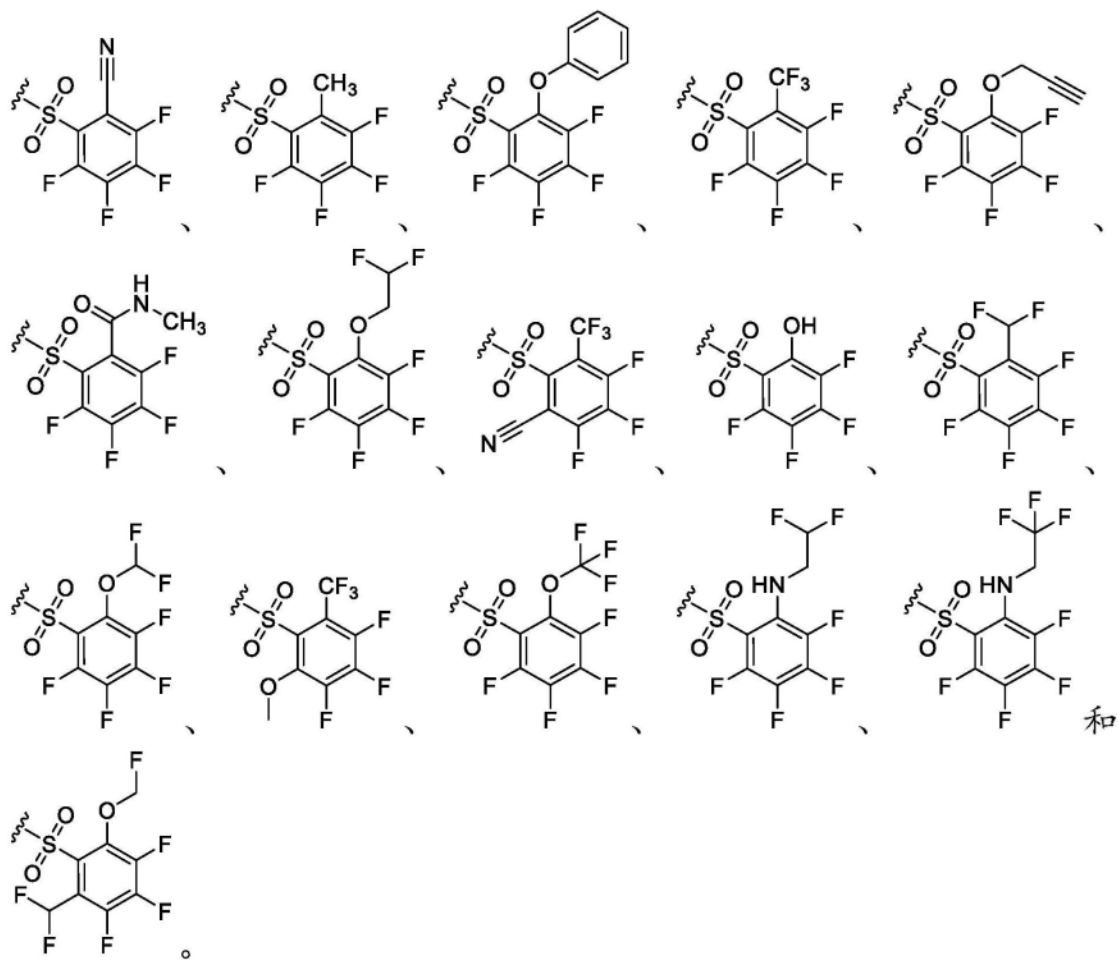
42. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基, R^1 是 R^7 (例如砷(例如 $-SO_2CH_3$)、亚砷(例如 $-S(=O)CH_3$)、磺酰胺(例如 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2N(CH_3)_2$)、 $-OR^3$ (例如 R^3 是氢、被取代的或未被取代的烷基(例如卤代烷基)或被取代的或未被取代的芳基(例如苯基))或被取代的或未被取代的烷基(例如卤代烷基)),并且 G^R 是G。

43. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是氟基,并且 R^1 是G。

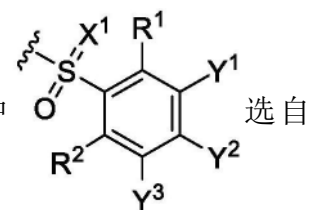
44. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中X是不存在的或X是O; R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是氟基; G^R 是 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或被取代的或未被取代的烷基;并且 R^1 是G。

45. 如权利要求1-34或36-40中任一项所述的化合物,其中

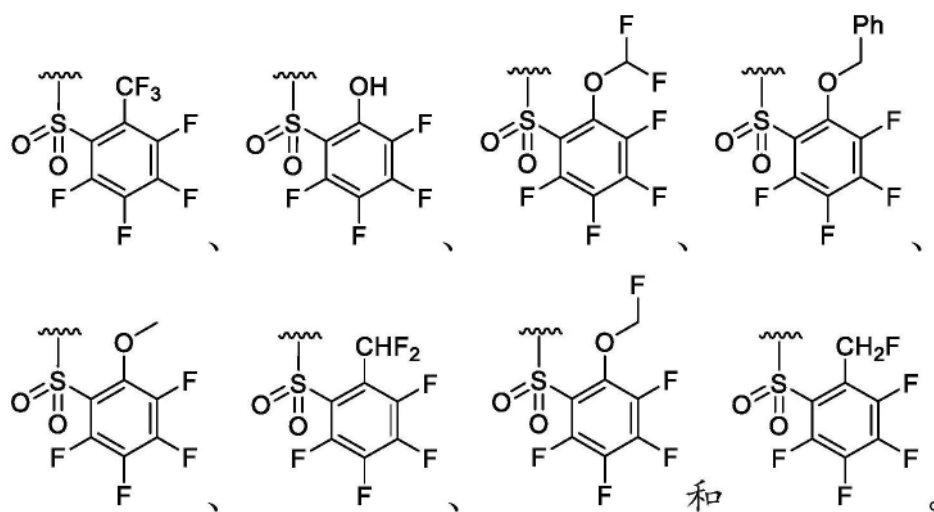




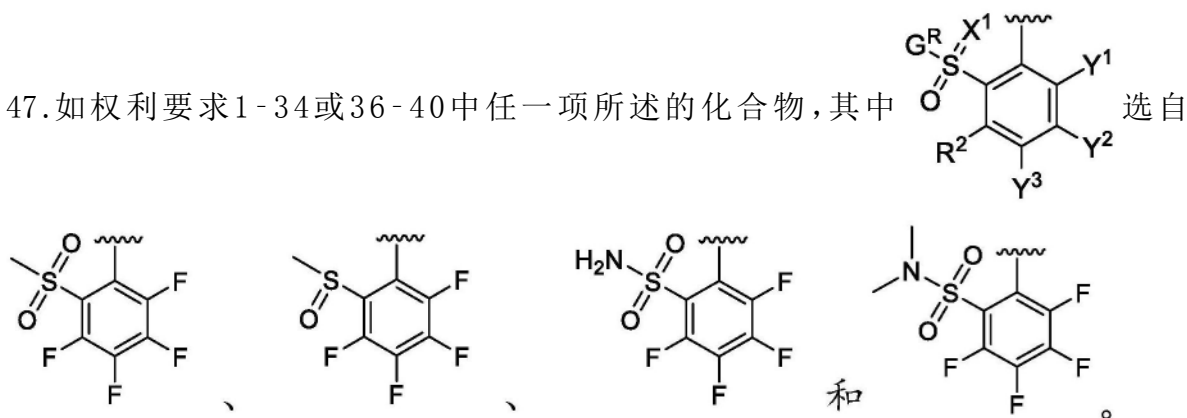
46. 如权利要求1-34或36-40中任一项所述的化合物, 其中



选自



47. 如权利要求1-34或36-40中任一项所述的化合物, 其中



48. 一种化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体, 其中所述化合物是来自表1、表2或表3的化合物。

49. 一种具有由式(I-A)表示的结构的化合物:

D1-L-D2

式(I-A)

其中:

D1是蛋白质结合配体的自由基;

D2是弹头自由基(例如芳族(例如被取代的苯基)弹头自由基); 并且

L是接头,

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

50. 如权利要求49所述的化合物, 其中D2共价修饰靶标蛋白质(例如微管蛋白(例如 β -微管蛋白)、杰纳斯激酶3(JAK3)、表皮生长因子受体(EGFR)、布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)、成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶2(RIPK2)或细胞质酪氨酸蛋白激酶(BMX))。

51. 根据权利要求49或50所述的化合物, 其中D2结合至、破坏和/或修饰靶标蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX)。

52. 如权利要求49-51中任一项所述的化合物, 其中D2包含一个或多个弹头基团, 每个弹头基团独立地选自被取代的或未被取代的磺酰胺(例如未被取代的磺酰胺或被烷基(例如甲基)取代的磺酰胺)、砜、亚砜、被取代的或未被取代的氨基(例如仲胺(例如-NH-或-NCH₃-)或叔胺(例如>N-))或被取代的芳基(例如被一个或多个取代基取代的芳基, 每个取代基独立地选自砜、亚砜、磺酰胺、卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃)))。

53. 如权利要求49-52中任一项所述的化合物, 其中D2包含被一个或多个取代基取代的芳基, 每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃))。

54. 如权利要求49-53中任一项所述的化合物, 其中D2包含砜、亚砜或磺酰胺。

55. 如权利要求49-54中任一项所述的化合物,其中D2包含砷和被一个或多个取代基取代的芳基,每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$))。

56. 如权利要求49-55中任一项所述的化合物,其中D2包含亚砷和被一个或多个取代基取代的芳基,每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$))。

57. 如权利要求49-56中任一项所述的化合物,其中D2包含磺酰胺和被一个或多个取代基取代的芳基,每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$))。

58. 如权利要求49-57中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)取代的芳基。

59. 如权利要求49-58中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和经卤素(例如氟基)取代的烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$)取代的芳基。

60. 如权利要求49-59中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和羟基取代的芳基。

61. 如权利要求49-60中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和未被取代的烷氧基(例如甲氧基)取代的芳基。

62. 如权利要求49-61中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和经被取代的或未被取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基取代的芳基。

63. 如权利要求49-62中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和经卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$)取代的芳基。

64. 如权利要求49-63中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和砷取代的芳基。

65. 如权利要求49-64中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和亚砷取代的芳基。

66. 如权利要求49-65中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和未被取代的磺酰胺取代的芳基。

67. 如权利要求49-66中任一项所述的化合物,其中D2是或包含被卤素(例如氟基)和经取代的磺酰胺(例如被烷基(例如甲基)取代的磺酰胺)取代的芳基。

68. 如权利要求49-63中任一项所述的化合物,其中D2包含砷。

69. 如权利要求49-63中任一项所述的化合物,其中D2包含磺酰胺。

70. 如权利要求49-63中任一项所述的化合物,其中D2包含亚砷。

71. 如权利要求49-70中任一项所述的化合物,其中所述接头是非可释放接头(例如所

述接头不分解(例如水解)或释放所述弹头自由基(或其游离形式)、所述蛋白质结合配体的所述自由基(或其游离形式)或所述化合物的任何其他部分(例如本文提供的任何式的自由基)(或其游离形式))。

72. 如权利要求49-71中任一项所述的化合物,其中所述接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自-O-、(被取代的或未被取代的)氨基、被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)烷基、被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)杂烷基和被取代的或未被取代的烷氧基。

73. 如权利要求49-72中任一项所述的化合物,其中所述接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自(被取代的或未被取代的)氨基和被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)杂烷基。

74. 如权利要求49-73中任一项所述的化合物,其中所述接头是-O-、(被取代的或未被取代的)氨基或被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)杂烷基。

75. 如权利要求49-74中任一项所述的化合物,其中L是键、被取代的或未被取代的亚烷基(例如C(=O)、亚甲基、亚乙基或被氧代基和/或杂环基(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基)取代的烷基)、被取代的或未被取代的亚杂烷基(例如-N=CH-、-CH₂NH-、-CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂CH₂NH-或被氧代基取代的杂烷基(例如-C(=O)NH-、-CH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-、-CH₂CH₂NHC(=O)-、-NHCH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-、-NHCH₂CH₂NHC(=O)-、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-或-CH₂CH₂CH₂NHC(=O)-))、被取代的或未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被取代的或未被取代的哌啶基、被取代的或未被取代的吡咯烷基、被取代的或未被取代的氮杂环丁烷基或被取代的或未被取代的氨基(例如-NH-、被经取代的或未经取代的芳基取代的氨基(例如-NH-苯基-、被氨基取代的芳基(例如-NH-苯基-NH-)或被烷氧基取代的芳基(例如-NH-苯基-OCH₂-)))。

76. 如权利要求49-75中任一项所述的化合物,其中L是键。

77. 如权利要求49-76中任一项所述的化合物,其中D1具有表2或表3中表示的结构(例如并且L是键)。

78. 一种选自表4、表5、表6、表7或表8的化合物。

79. 一种药学上可接受的组合物,所述药学上可接受的组合物包含前述权利要求中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

80. 一种用前述权利要求中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体修饰的蛋白质,其中所述化合物与所述蛋白质的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。

81. 一种用化合物修饰(例如附接至和/或降解)多肽的方法,所述方法包括使所述多肽与前述权利要求中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触以与所述多肽的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。

82. 一种使化合物结合至多肽的方法,所述方法包括使所述多肽与前述权利要求中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触。

83. 一种破坏多肽(例如其功能)的方法,所述方法包括使所述多肽与前述权利要求中

任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触。

苯磺酰胺衍生物及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2020年11月20日提交的美国临时申请号63/116,731的权益,所述美国临时申请在此通过引用以其整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已以ASCII格式电子提交,并且在此通过引用以其整体并入本文的序列表。2021年11月17日创建的所述ASCII副本名为59091-702_601_SL.txt,并且大小是2,904字节。

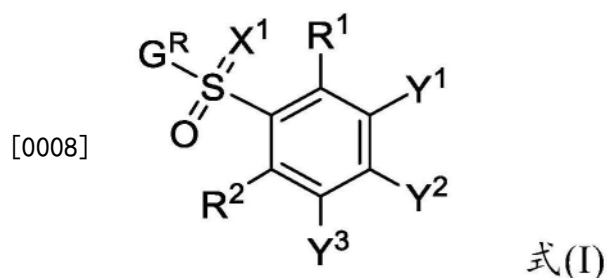
背景技术

[0005] 化学修饰是一种用以改变蛋白质的结构和功能的重要工具。一种用以实现蛋白质的化学修饰的方式是使用蛋白质结合剂,诸如共价小分子结合剂(例如抑制剂)。因此,蛋白质结合剂(例如共价小分子结合剂(例如蛋白质的抑制剂))被认为可用于包括治疗的多种应用中。

发明内容

[0006] 本文提供了蛋白质结合剂(例如共价小分子蛋白质结合剂(例如抑制剂))。本文还提供了微管蛋白(tubulin)聚合的蛋白质结合剂(例如共价小分子蛋白质结合剂(例如抑制剂))。本文还提供了包含所述化合物的药物组合物以及使用所述化合物治疗疾病的方法。

[0007] 一个实施方案提供了一种具有式(I)的结构的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体:



[0009] 其中,

[0010] G^R 是烷基、卤代烷基、杂烷基、 $-N(R^5)_2$ 或G;

[0011] G是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,是或包含(例如不饱和)杂环,或是 $-L^2-G^1$,其中 L^2 是接头(例如-O-或 $-NR^5-$),并且 G^1 是氢或有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,或是或包含(例如不饱和)杂环);

[0012] X^1 是不存在的、 X^1 是O或 X^1 是NR;

[0013] 每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是氢、卤基、烷基、卤代烷基(例如至少两个Y是卤基或卤代烷基诸如氟代烷基,例如至少一个Y(例如 Y^2)是卤基)(例如 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 均是F)或G;

[0014] R是氢或 R^7 ;

[0015] R^1 是 R^7 ;

[0016] R^2 是氢、卤素或 R^7 ;

[0017] 每个 R^3 独立地是氢、 $-L^1R^4$ 、 $-C(=O)L^1R^4$ 、 $-C(=O)OL^1R^4$ 或 $-C(=O)NR^4L^1R^4$,其中每个 L^1 独立地是烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;并且每个 R^4 独立地是氢、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0018] 每个 R^5 独立地是氢、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^3R^6$ 、烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;

[0019] 每个 R^6 独立地是氢、烷基或杂烷基;

[0020] 每个 R^7 独立地是 G 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-S(=O)_xR^3$ 、 $-S(=O)(=NR^3)R^3$ 、 $-S(=O)_2N(R^3)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-OC(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-OC(=O)OR^3$ 、 $-OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、烷基、

[0021] 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;并且

[0022] x 是0、1或2。

[0023] 在一些实施方案中,化合物(例如式(I)的化合物)仅包含一个 G 。

[0024] 在一些实施方案中,当 X^1 是0, G^R 是 G , G 是 L^2G^1 ,并且 L^2 是氨基或 $-NR^5$ 时,那么 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 不都是 F 。

[0025] 在一些实施方案中,当 $-S(=O)(=X^1)G^R$ 是 $-S(=O)(=X^1)G$, X^1 是0时,那么 G 不是:

[0026] (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-($1\lambda^2$ -哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;1-(2-(λ^2 -氮烷基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-($1\lambda^2$ -吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0027] 4-(λ^2 -氮烷基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

[0028] N4-(3-(λ^2 -氮烷基)苯基)-5-氟-N2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺;

[0029] 4-(λ^2 -氮烷基)-5-氟-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-胺;或

[0030] 3-(4-苯氧基苯基)- $1\lambda^2$ -吡唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

[0031] 在一些实施方案中,当 $-S(=O)(=X^1)G^R$ 是 $-S(=O)(=X^1)N(R^5)G$, X^1 是0时,那么 G 和 R^5 中的一者或多者不是或不包含:被取代的或未被取代的苯基;被取代的或未被取代的苯甲基;1-萘基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;2-氟吡啶-4-基;或2,6-二氟吡啶-3-基。

[0032] 在一些实施方案中, G 是 $-L^2-G^1$,其中 L^2 是接头,并且 G^1 是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,或是或包含(例如不饱和)杂环)。在一些实施方案中, L^2 是被取代的或未被取代的不饱和亚烷基(例如亚烯基或亚炔基)、被取代的或未被取代的亚芳基或被取代的或未被取代的亚杂芳基,并且 G^1 是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体)。在一些实施方案中, L^2 是键、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-N(R^8)_2^+$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)O-$ 、 $-NR^8C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8S(=O)_2-$ 、 $-NR^8S(=O)(=NR^8)-$ 、 $-S(=O)_2NR^8-$ 、 $-S(=O)(=NR^8)NR^8-$ 、 $-C(=O)NR^8S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^8C(=O)-$ 、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 亚烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 亚杂烷基、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-O-$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-NR^8-$ 、 $-NR^8-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-N(R^8)_2^+$ 或 $-N(R^8)_2^+-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$;每个 R^8 独立地是氢、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 杂烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_6 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_5 炔基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8

环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基；并且G¹是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体)。

[0033] 在一些实施方案中,G是被取代的或未被取代的不饱和碳环或被取代的或未被取代的不饱和杂环,其中如果存在,那么单一N上的G和R⁵任选地一起形成被取代的或未被取代的含N杂环烷基。在一些实施方案中,G包含选自被取代的或未被取代的不饱和碳环和被取代的或未被取代的不饱和杂环的一个或多个环族环系统。在一些实施方案中,G包含选自被取代的或未被取代的不饱和碳环和被取代的或未被取代的不饱和杂环的两个或更多个环族环系统。

[0034] 在一些实施方案中,G¹包含选自被取代的或未被取代的碳环和被取代的或未被取代的杂环的一个或多个环族环系统。在一些实施方案中,G¹包含选自被取代的或未被取代的碳环和被取代的或未被取代的杂环的两个或更多个环族环系统。

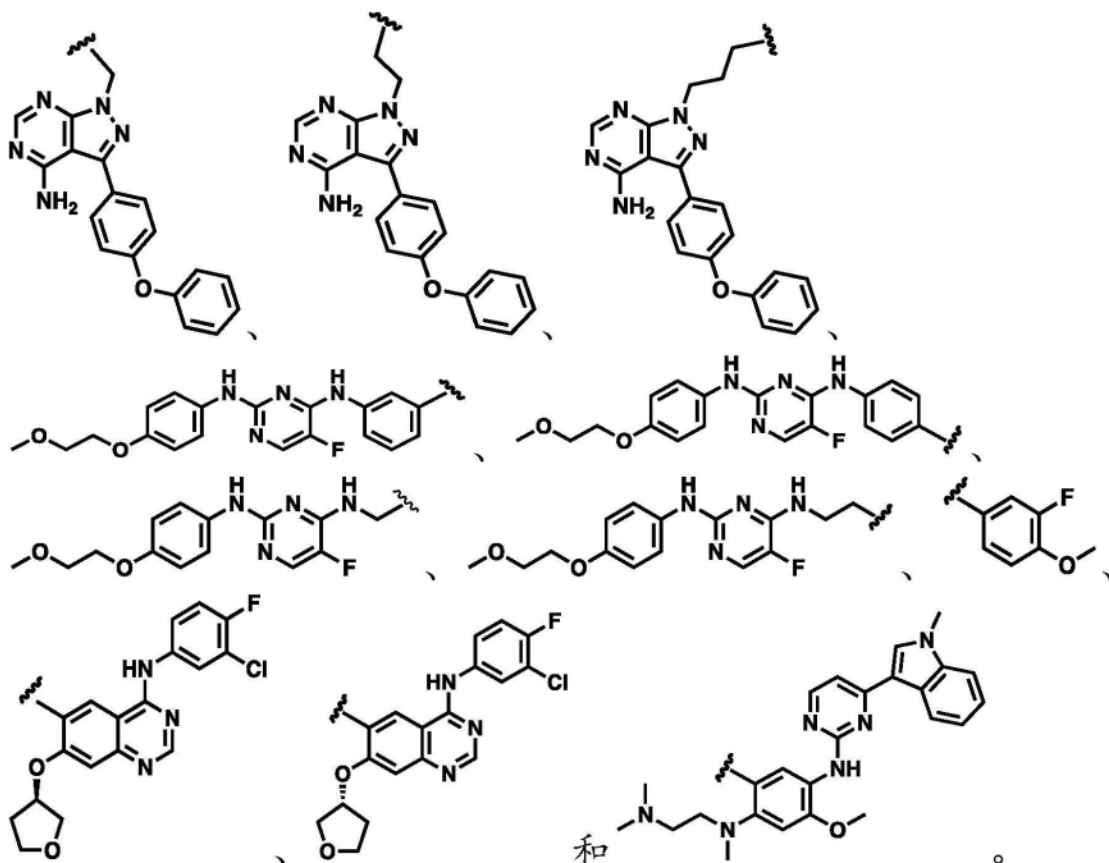
[0035] 在一些实施方案中,两个或更多个环族环系统通过键连接。在一些实施方案中,两个或更多个环族环系统通过一个或多个接头和/或键连接。在一些实施方案中,接头是-O-、-NR⁸-、-N(R⁸)₂⁺-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-CH=CH-、=CH-、-C≡C-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR⁸-、-NR⁸C(=O)-、-OC(=O)NR⁸-、-NR⁸C(=O)O-、-NR⁸C(=O)NR⁸-、-NR⁸S(=O)₂-、-S(=O)₂NR⁸-、-C(=O)NR⁸S(=O)₂-、-S(=O)₂NR⁸C(=O)-、被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₈亚杂烷基、-(C₁-C₄亚烷基)-O-、-O-(C₁-C₄亚烷基)-、-(C₁-C₄亚烷基)-NR⁸-、-NR⁸-(C₁-C₄亚烷基)-、-(C₁-C₄亚烷基)-N(R⁸)₂⁺-或-N(R⁸)₂⁺-(C₁-C₄亚烷基)-;并且每个R⁸独立地是氢、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₄卤代烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₄杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆烯基、被取代的或未被取代的C₂-C₅炔基、被取代的或未被取代的C₃-C₈环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基。

[0036] 在一些实施方案中,环族环系统包含被取代的或未被取代的单环芳基或被取代的或未被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,环族环系统包含被取代的或未被取代的双环芳基或被取代的或未被取代的双环杂芳基。

[0037] 在一些实施方案中,G或G¹是或包含选自BTK、EGFR、EGFR T790M、JAK3或微管蛋白结合配体的蛋白质结合配体。

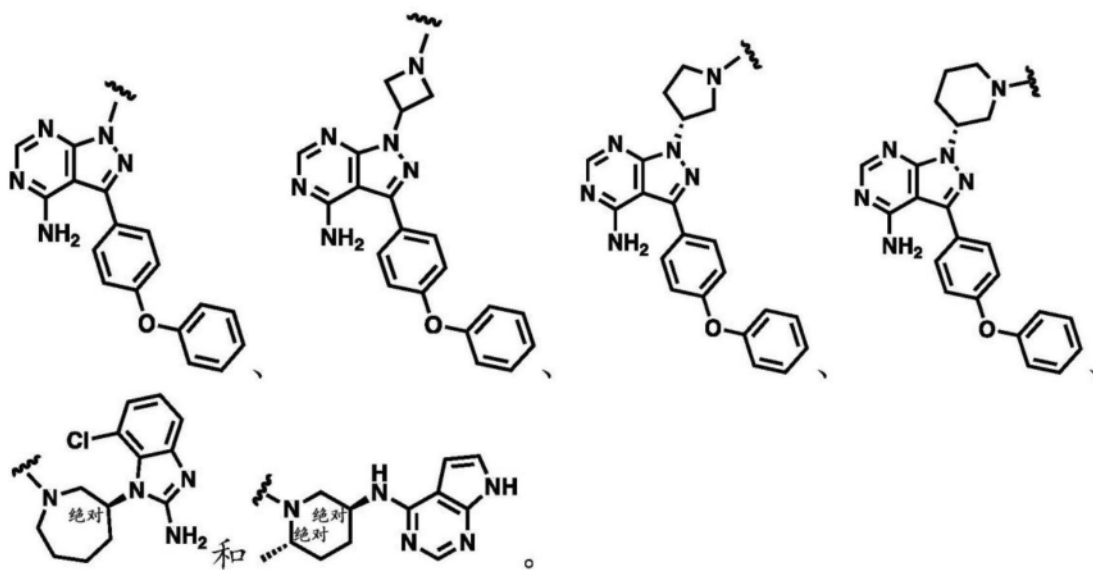
[0038] 在一些实施方案中,G或G¹是或包含选自以下的蛋白质结合配体:

[0039]



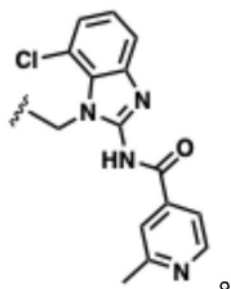
[0040] 在一些实施方案中, G或G¹是或包含选自以下的蛋白质结合配体:

[0041]

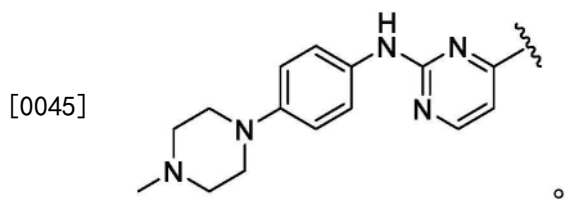


[0042] 在一些实施方案中, G或G¹是或包含蛋白质结合配体, 该蛋白质结合配体是:

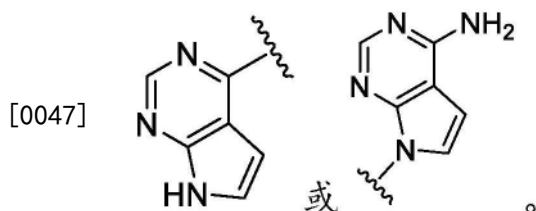
[0043]



[0044] 在一些实施方案中,G或G¹是或包含蛋白质结合配体,该蛋白质结合配体是:



[0046] 在一些实施方案中,G或G¹是或包含蛋白质结合配体,该蛋白质结合配体是:



[0048] 在一些实施方案中,每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、环丙基、环丁基或环戊基。在一些实施方案中,每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CF₃或环丙基。在一些实施方案中,每个R⁵是氢。

[0049] 在一些实施方案中,每个R⁸独立地是氢、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基或被取代的或未被取代的C₁-C₄杂烷基。在一些实施方案中,每个R⁸独立地是氢、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-NHCF₃或-NHCH₂CF₃。在一些实施方案中,每个R⁸独立地是氢、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、环丙基氧基或环丁基氧基。在一些实施方案中,每个R⁸独立地是氢、-CH₃或-OCH₃。

[0050] 在一些实施方案中,X¹是O、NH或N(被取代的或未被取代的烷基)。在一些实施方案中,X¹是O、NH或N(烷基)。在一些实施方案中,X¹是O、NH或N(CH₃)。在一些实施方案中,X¹是O。在一些实施方案中,X¹是NH或N(CH₃)。

[0051] 在一些实施方案中,每个Y¹、Y²和Y³独立地是卤基或烷基。在一些实施方案中,Y²是氟基。

[0052] 在一些实施方案中,R²是氟基。

[0053] 在一些实施方案中,Y¹和Y³是氟基。

[0054] 在一些实施方案中,R²、Y¹和Y³是氟基。

[0055] 在一些实施方案中,R²、Y¹和Y³是氟基,并且G^R是G。

[0056] 在一些实施方案中,R²、Y¹和Y³是氟基,R¹是R⁷(例如砷(例如-SO₂CH₃)、亚砷(例如-S(=O)CH₃)、磺酰胺(例如-SO₂NH₂或-SO₂N(CH₃)₂)、-OR³(例如R³是氢、被取代的或未被取代的烷基(例如卤代烷基)或被取代的或未被取代的芳基(例如苯基))或被取代的或未被取代的烷基(例如卤代烷基)),并且G^R是G。

[0057] 在一些实施方案中,R²、Y¹、Y²和Y³是氟基,并且R¹是G。

[0058] 在一些实施方案中,X是不存在的或X是O;R²、Y¹、Y²和Y³是氟基;G^R是-NH₂、-N(CH₃)₂或被取代的或未被取代的烷基;并且R¹是G。

[0059] 在本文中的一些实施方案中提供了一种具有由式(I-A)表示的结构的化合物:

[0060] D1-L-D2

[0061] 式(I-A)

[0062] 其中:

[0063] D1是蛋白质结合配体的自由基；

[0064] D2是弹头自由基(例如芳族(例如被取代的苯基)弹头自由基)；

[0065] 并且

[0066] L是接头，

[0067] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0068] 在一些实施方案中，D2共价修饰靶标蛋白质(例如微管蛋白(例如 β -微管蛋白)、杰纳斯激酶3(Janus kinase 3, JAK3)、表皮生长因子受体(EGFR)、布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)、成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶2(RIPK2)或细胞质酪氨酸蛋白激酶(BMX))。

[0069] 在一些实施方案中，D2结合至、破坏和/或修饰靶标蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX)。

[0070] 在一些实施方案中，D2包含一个或多个弹头基团，每个弹头基团独立地选自被取代的或未被取代的磺酰胺(例如未被取代的磺酰胺或被烷基(例如甲基)取代的磺酰胺)、砷、亚砷、被取代的或未被取代的氨基(例如仲胺(例如-NH-或-NCH₃-)或叔胺(例如>N-))或被取代的芳基(例如被一个或多个取代基取代的芳基，每个取代基独立地选自砷、亚砷、磺酰胺、卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃)))。

[0071] 在一些实施方案中，D2包含被一个或多个取代基取代的芳基，每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃)))。

[0072] 在一些实施方案中，D2包含砷、亚砷或磺酰胺。

[0073] 在一些实施方案中，D2包含砷和被一个或多个取代基取代的芳基，每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃)))。

[0074] 在一些实施方案中，D2包含亚砷和被一个或多个取代基取代的芳基，每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃)))。

[0075] 在一些实施方案中，D2包含磺酰胺和被一个或多个取代基取代的芳基，每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤

素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃))。

[0076] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)取代的芳基。

[0077] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和经卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃)取代的芳基。在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和羟基取代的芳基。

[0078] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和未被取代的烷氧基(例如甲氧基)取代的芳基。

[0079] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和经被取代的或未被取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基取代的芳基。

[0080] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和经卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)取代的芳基。

[0081] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和砷取代的芳基。

[0082] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和亚砷取代的芳基。

[0083] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和未被取代的磺酰胺取代的芳基。

[0084] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)和经取代的磺酰胺(例如被烷基(例如甲基)取代的磺酰胺)取代的芳基。

[0085] 在一些实施方案中,D2包含砷。

[0086] 在一些实施方案中,D2包含磺酰胺。

[0087] 在一些实施方案中,D2包含亚砷。

[0088] 在一些实施方案中,接头是非可释放接头(例如接头不分解(例如水解)或释放弹头自由基(或其游离形式)、蛋白质结合配体的自由基(或其游离形式)或化合物的任何其他部分(例如本文提供的任何式的自由基)(或其游离形式))。

[0089] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自-O-、(被取代的或未被取代的)氨基、被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)烷基、被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)杂烷基和被取代的或未被取代的烷氧基。

[0090] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自(被取代的或未被取代的)氨基和被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)杂烷基。

[0091] 在一些实施方案中,接头是-O-、(被取代的或未被取代的)氨基或被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)杂烷基。

[0092] 在一些实施方案中,L是键、被取代的或未被取代的亚烷基(例如C(=O)、亚甲基、亚乙基或被氧代基和/或杂环基(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基(piperidinyl))取代的烷基)、被取代的或未被取代的亚杂烷基(例如-N=CH-、-CH₂NH-、-CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂CH₂NH-或被氧代基取代的杂烷基(例如-C(=O)NH-、-CH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-、-CH₂CH₂NHC(=O)-、-NHCH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-、-NHCH₂CH₂NHC(=O)-、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-或-CH₂CH₂CH₂NHC(=O)-))、被取代的或未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被

取代的或未被取代的哌啶基、被取代的或未被取代的吡咯烷基、被取代的或未被取代的氮杂环丁烷基或被取代的或未被取代的氨基(例如-NH-、被经取代的或未经取代的芳基取代的氨基(例如-NH-苯基-、被氨基取代的芳基(例如-NH-苯基-NH-)或被烷氧基取代的芳基(例如-NH-苯基-OCH₂-)))。

[0093] 在一些实施方案中,L是键。

[0094] 在一些实施方案中,D1具有表2或表3中表示的结构(例如并且L是键)。

[0095] 在一些实施方案中,本文公开了一种化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体,其中该化合物是来自表1、表2或表3的化合物。

[0096] 在本文中的一些实施方案中提供了一种选自表4、表5、表6、表7或表8的化合物。

[0097] 一种药学上可接受的组合物,该药学上可接受的组合物包含本文公开的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0098] 在一些实施方案中,本文公开了一种用本文公开的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体修饰的蛋白质,其中该化合物与该蛋白质的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。

[0099] 在一些实施方案中,本文公开了一种用化合物修饰(例如附接至和/或降解)多肽的方法,该方法包括使该多肽与本文公开的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触以与该多肽的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。

[0100] 在一些实施方案中,本文公开了一种使化合物结合至多肽的方法,该方法包括使该多肽与本文公开的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触。

[0101] 在一些实施方案中,本文公开了一种破坏多肽(例如其功能)的方法,该方法包括使该多肽与本文公开的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触。

[0102] 援引并入

[0103] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都出于本文确定的具体目的通过引用并入本文。

附图说明

[0104] 本发明的新颖特征具体阐述于随附权利要求中。通过参考阐述其中利用本发明的原理的说明性实施方案的以下详细描述以及附图(在本文中也表示为“图”),将获得对本发明的特征和优势的更充分了解,在附图中:

[0105] 图1A显示依布替尼(ibrutinib)对BTK的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。

[0106] 图1B显示依布替尼对BTK的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。

[0107] 图2A显示化合物I-40对BTK的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。

[0108] 图2B显示化合物I-40对BTK的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。

[0109] 图3A显示化合物I-37对BTK的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。

- [0110] 图3B显示化合物I-37对BTK的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0111] 图4A显示化合物I-32对BTK的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0112] 图4B显示化合物I-32对BTK的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0113] 图5A显示化合物I-38对BTK的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0114] 图5B显示化合物I-38对BTK的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0115] 图6A显示化合物I-34对BTK的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0116] 图6B显示化合物I-34对BTK的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0117] 图7A显示化合物I-33对BTK的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0118] 图7B显示化合物I-33对BTK的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0119] 图8A显示依布替尼对EGFR的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0120] 图8B显示依布替尼对EGFR的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0121] 图9A显示化合物I-37对EGFR的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0122] 图9B显示化合物I-37对EGFR的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0123] 图10A显示化合物I-2对EGFR的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0124] 图10B显示化合物I-2对EGFR的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0125] 图11A显示化合物I-3对EGFR的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0126] 图11B显示化合物I-3对EGFR的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0127] 图12A显示化合物I-4对EGFR的时间依赖性抑制。产物形成相对于预温育时间数据与单指数衰减模型拟合,显示出酶活性的浓度依赖性一级损失。
- [0128] 图12B显示化合物I-4对EGFR的时间依赖性抑制。 IC_{50} 值被证明随着预温育时间增加而降低。
- [0129] 图13显示相对于DMSO对照,在与本文提供的各种化合物一起温育,随后跳跃稀释

之后,EGFR的时间依赖性产物形成(活性)。

[0130] 图14显示相对于DMSO对照,在与本文提供的各种化合物一起温育,随后跳跃稀释之后,BTK的时间依赖性产物形成(活性)。

[0131] 图15A显示对His标签化BTK蛋白(SEQ ID NO:1)的完整质量分析的质谱分析迹线,其显示质量(32,650Da)。

[0132] 图15B显示对与化合物I-56一起温育的His标签化BTK(SEQ ID NO:1)的完整质量分析的质谱分析迹线,其显示关于由一分子化合物I-56进行的修饰的共价加合物质量(33,209Da)。

[0133] 图16A显示对与化合物I-55一起温育的His标签化BTK蛋白(SEQ ID NO:1)的完整质量分析的质谱分析迹线,其显示关于由一分子化合物I-55进行的修饰的共价加合物质量(33,243Da)。

[0134] 图16B显示对与化合物I-24一起温育的His标签化BTK蛋白(SEQ ID NO:1)的完整质量分析的质谱分析迹线,其显示关于由一分子化合物I-24进行的修饰的共价加合物质量(33,263Da)。

[0135] 图17A显示在胰蛋白酶消化之后His-BTK KD(SEQ ID NO:1)的肽片段覆盖,其显示序列的92%覆盖率,并且确认由示例化合物I-24在C481处对肽467QRPIFIITEYMANGCLLNLYLR487的共价修饰。

[0136] 图17B显示来自化合物I-24处理的His-BTK KD(SEQ ID NO:1)消化物的肽467QRPIFIITEYMANGCLLNLYLR487的MSMS波谱,其中Cys由一个化合物I-24修饰(观察质量3140.4Da)。b离子和y离子的比对确认Cys-481是由化合物I-24修饰的氨基酸。

[0137] 图18A显示在胰蛋白酶消化之后His-BTK KD(SEQ ID NO:1)的肽片段覆盖,其显示序列的88%覆盖率,并且确认由示例化合物I-55对两种肽-467QRPIFIITEYMANGCLLNLYLR487(在C481处)和457LVQLYGVCTK466(在C464处)的共价修饰。

[0138] 图18B显示来自示例化合物I-55处理的His-BTK KD(SEQ ID NO:1)消化物的肽467QRPIFIITEYMANGCLLNLYLR487的MSMS波谱,其中C481由一个化合物I-55修饰(观察质量3121.4Da)。b离子和y离子的比对确认C481是由化合物I-55修饰的氨基酸。

[0139] 图18C显示来自示例化合物I-55处理的His-BTK KD(SEQ ID NO:1)消化物的肽457LVQLYGVCTK466的MSMS波谱,其中C464由一个化合物I-55修饰(观察质量1716.7Da)。b离子和y离子的比对确认C464是由化合物I-55修饰的氨基酸。

[0140] 图19A显示在胰蛋白酶消化之后His-BTK KD(SEQ ID NO:1)的肽片段覆盖,其显示序列的88%覆盖率,并且确认由化合物I-56在C481处对肽467QRPIFIITEYMANGCLLNLYLR487的共价修饰。

[0141] 图19B显示来自化合物I-56处理的His-BTK KD(SEQ ID NO:1)消化物的肽467QRPIFIITEYMANGCLLNLYLR487的MSMS波谱,其中Cys由一个化合物I-56修饰(观察质量3087.4Da)。b离子和y离子的比对确认Cys-481是由化合物I-56修饰的氨基酸。

[0142] 图20说明本文提供的化合物的弹头部分、接头部分和蛋白质结合配体部分的示例。

具体实施方式

[0143] 除非上下文另外明确规定,否则如本文中以及随附权利要求中所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代。因此,举例来说,提及“一种剂”包括复数种此类剂,并且提及“这个(种)细胞”包括提及一个或多个细胞(或复数个细胞)及其为本领域技术人员所知的等效物,以此类推。当在本文中范围用于物理性质诸如分子量或化学性质诸如化学式时,旨在包括范围及其中具体实施方案的所有组合和子组合。术语“约”在涉及数值或数值范围时意指提及的该数值或数值范围是在实验变异性内(或在统计实验误差内)的近似值,因此,在一些情况下,该数值或数值范围将在所陈述数值或数值范围的1%与15%之间变化。在一些实施方案中,约是指在所陈述数值或数值范围的10%内。在一些实施方案中,约是指在所陈述数值或数值范围的5%内。在一些实施方案中,约是指在所陈述数值或数值范围的1%内。术语“包含”(以及相关术语诸如“具有”或“包括”)不旨在排除在本文所述的其他某些实施方案例如任何物质组合物、组合物、方法或工艺等的实施方案中“由所描述特征组成”或“基本上由所描述特征组成”的情况。

[0144] 定义

[0145] 如说明书和随附权利要求中所用,除非相反指定,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0146] “氨基”是指-NH₂部分。

[0147] “羟基”是指-OH部分。

[0148] “烷基”通常是指仅由碳和氢原子组成、部分或完全饱和、环状或无环、具有一个至十五个碳原子的非芳族直链或支链烃链自由基(例如C₁-C₁₄烷基)。除非另外陈述,否则烷基是饱和的或不饱和的(例如烯基,其包含至少一个碳-碳双键)。除非另外陈述,否则本文提供的对“烷基”的公开旨在包括对饱和“烷基”的独立叙述。本文所述的烷基通常是单价的,但也可二价的(其在本文中也可描述为“亚烷基”)。在某些实施方案中,烷基包含一个至十三个碳原子(例如C₁-C₁₂烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一个至八个碳原子(例如C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个至五个碳原子(例如C₁-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个至四个碳原子(例如C₁-C₄烷基)。

[0149] 在其他实施方案中,烷基包含一个至三个碳原子(例如C₁-C₃烷基)。

[0150] 在其他实施方案中,烷基包含一个至两个碳原子(例如C₁-C₂烷基)。

[0151] 在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如C₁烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五个至十五个碳原子(例如C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五个至八个碳原子(例如C₅-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含两个至五个碳原子(例如C₂-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含三个至五个碳原子(例如C₃-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键连接于分子的其余部分。一般来说,烷基各自独立地是被取代的或未被取代的。除非另外陈述,否则对本文提供的“烷基”的每次叙述包括对不饱和“烷基”的具体和明确叙述。类似地,除非在说明书中另外具体陈述,否则烷基任选地被以下取代基中的一者或多者取代:卤基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、亚氨基、胍基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a

(其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2) 和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。在某些实施方案中, 烷基包括如本文定义的烯基、炔基、环烷基、碳环烷基、环烷基烷基、卤代烷基和氟代烷基。

[0152] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成, 含有至少一个碳-碳双键, 并且具有两个至十二个碳原子的直链或支链烃链自由基。在某些实施方案中, 烯基包含两个至八个碳原子。在其他实施方案中, 烯基包含两个至四个碳原子。烯基通过单键连接于分子的其余部分, 例如乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另外具体陈述, 否则烯基任选地被以下取代基中的一者或多者取代: 卤基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2) 和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。“炔基”是指仅由碳和氢原子组成, 含有至少一个碳-碳三键, 具有两个至十二个碳原子的直链或支链烃链自由基。在某些实施方案中, 炔基包含两个至八个碳原子。在其他实施方案中, 炔基包含两个至六个碳原子。在其他实施方案中, 炔基包含两个至四个碳原子。炔基通过单键连接于分子的其余部分, 例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另外具体陈述, 否则炔基任选地被以下取代基中的一者或多者取代: 卤基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2) 和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0153] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接于自由基, 仅由碳和氢组成,

不含有不饱和性,并且具有一个至十二个碳原子的直链或支链二价烃链,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链通过单键连接于分子的其余部分,并且通过单键连接于自由基。亚烷基链与分子的其余部分以及与自由基的连接点通过亚烷基链中的一个碳或通过链内的任何两个碳来达成。在某些实施方案中,亚烷基包含一个至八个碳原子(例如 C_1-C_8 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个至五个碳原子(例如 C_1-C_5 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个至四个碳原子(例如 C_1-C_4 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个至三个碳原子(例如 C_1-C_3 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个至两个碳原子(例如 C_1-C_2 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(例如 C_1 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含五个至八个碳原子(例如 C_5-C_8 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含两个至五个碳原子(例如 C_2-C_5 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含三个至五个碳原子(例如 C_3-C_5 亚烷基)。除非在说明书中另外具体陈述,否则亚烷基链任选地被以下取代基中的一者或多者取代:卤基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0154] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的其余部分连接于自由基,仅由碳和氢组成,含有至少一个碳-碳双键,并且具有两个至十二个碳原子的直链或支链二价烃链。亚烯基链通过单键连接于分子的其余部分,并且通过单键连接于自由基。在某些实施方案中,亚烯基包含两个至八个碳原子(例如 C_2-C_8 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含两个至五个碳原子(例如 C_2-C_5 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含两个至四个碳原子(例如 C_2-C_4 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含两个至三个碳原子(例如 C_2-C_3 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含两个碳原子(例如 C_2 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含五个至八个碳原子(例如 C_5-C_8 亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含三个至五个碳原子(例如 C_3-C_5 亚烯基)。除非在说明书中另外具体陈述,否则亚烯基链任选地被以下取代基中的一者或多者取代:卤基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被

卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0155] “亚炔基”或“亚炔基链”是指将分子的其余部分连接于自由基,仅由碳和氢组成,含有至少一个碳-碳三键,并且具有两个至十二个碳原子的直链或支链二价炔链。亚炔基链通过单键连接于分子的其余部分,并且通过单键连接于自由基。在某些实施方案中,亚炔基包含两个至八个碳原子(例如 C_2-C_8 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含两个至五个碳原子(例如 C_2-C_5 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含两个至四个碳原子(例如 C_2-C_4 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含两个至三个碳原子(例如 C_2-C_3 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含两个碳原子(例如 C_2 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含五个至八个碳原子(例如 C_5-C_8 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含三个至五个碳原子(例如 C_3-C_5 亚炔基)。除非在说明书中另外具体陈述,否则亚炔基链任选地被以下取代基中的一者或多者取代:卤基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、亚氨基、胍基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0156] “烷氧基”是指通过式 $-O-$ 烷基的氧原子来键合的自由基,其中烷基如上所定义。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷氧基任选地被取代,如以上对于烷基所定义。

[0157] “烷氧基烷基”是指包含至少一个烷氧基取代基的烷基部分,其中烷基如上所定义。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷氧基烷基任选地被取代,如以上对于烷基所定义。

[0158] “烷基氨基”是指具有式 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 的部分,其中 R_a 和 R_b 各自独立地是如上定义的烷基。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷基氨基任选地被取代,如以上对于烷基所定义。

[0159] “烷基氨基烷基”是指包含至少一个烷基氨基取代基的烷基部分。烷基氨基取代基可在叔碳、仲碳或伯碳上。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷基氨基烷基任选地被取代,如以上对于烷基所定义。“氨基烷基”是指包含至少一个氨基取代基的烷基部分。氨基取代基可在叔碳、仲碳或伯碳上。除非在说明书中另外具体陈述,否则氨基烷基任选地被取代,如以上对于烷基所定义。

[0160] “芳基”是指通过从环碳原子去除氢原子来由芳族单环或多环烃环系统衍生的自由基。芳族单环或多环烃环系统仅含有氢和五个至十八个碳原子的碳,其中环系统中的至少一个环是完全不饱和的,即它含有符合休克尔(Hückel)理论的环状离域 $(4n+2)\pi$ 电子系统。芳基由其衍生的环系统包括但不限于诸如苯、茚、茚满、茚、四氢萘和萘的基团。除非在说明书中另外具体陈述,否则术语“芳基”或前缀“芳”(诸如在“芳烷基”中)意指包括任选地被一个或多个取代基取代的芳基自由基,该一个或多个取代基独立地选自烷基、烯基、炔

基、卤基、氟代烷基、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂环烷基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代), 每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且其中除非另外指示, 否则以上取代基中的每一者是未被取代的。

[0161] “亚芳基”是指将分子的一个部分连接于分子的另一部分的二价芳基。除非另外具体陈述, 否则亚芳基任选地被取代, 如以上对于芳基所定义。

[0162] “芳烷基”是指具有式 $-R^c$ -芳基的自由基, 其中 R^c 是如上定义的亚烷基链, 例如亚甲基、亚乙基等。芳烷基自由基的亚烷基链部分如以上对于亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基自由基的芳基部分如以上对于芳基所述任选地被取代。

[0163] “芳烯基”是指具有式 $-R^d$ -芳基的自由基, 其中 R^d 是如上定义的亚烯基链。芳烯基自由基的芳基部分如以上对于芳基所述任选地被取代。芳烯基自由基的亚烯基链部分如以上对于亚烯基所定义任选地被取代。

[0164] “芳炔基”是指具有式 $-R^e$ -芳基的自由基, 其中 R^e 是如上定义的亚炔基链。芳炔基自由基的芳基部分如以上对于芳基所述任选地被取代。芳炔基自由基的亚炔基链部分如以上对于亚炔基链所定义任选地被取代。

[0165] 术语“碳环”或“碳环族”是指其中形成环的主链的原子均是碳原子的环或环系统。因此, 该术语将碳环基团与其中环主链含有至少一个不同于碳的原子的“杂环”或“杂环族”区分开来。在一些实施方案中, 碳环是单环、双环、多环、螺环或桥接化合物。碳环包括芳族和部分或完全饱和环系统。杂环包括芳族和部分或完全饱和环系统。在一些实施方案中, 碳环包括环烷基和芳基。在一些实施方案中, 本文提供的碳环任选地被取代(例如被一个或多个碳环取代基取代的碳环, 每个碳环取代基独立地选自烷基、氧代基、卤基、羟基、杂烷基、烷氧基、芳基和杂芳基)。在一些实施方案中, 本文提供的杂环任选地被取代(例如被一个或多个杂环取代基取代的杂环, 每个杂环取代基独立地选自烷基、氧代基、卤基、羟基、杂烷基、烷氧基、芳基和杂芳基)。

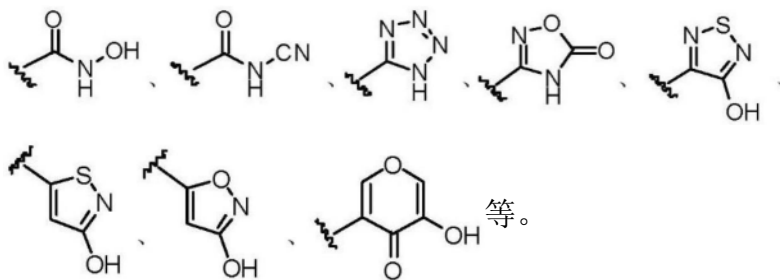
[0166] “环族环”是指碳环或杂环, 包括芳族、非饱和以及饱和碳环和杂环。“环族环”任选地是单环的或多环的(例如双环的)。

[0167] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成, 包括稠合或桥接环系统, 具有三个至十五个碳原子的稳定非芳族单环或多环烃自由基。在某些实施方案中, 环烷基包含三个至十个碳

原子。在其他实施方案中,环烷基包含五个至七个碳原子。环烷基通过单键连接于分子的其余部分。环烷基是饱和的(即仅含有C-C单键)或不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。单环环烷基的示例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和环烷基也被称为“环烯基”。单环环烯基的示例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环环烷基自由基包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中另外具体陈述,否则术语“环烷基”意指包括任选地被一个或多个取代基取代的环烷基自由基,该一个或多个取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤基、氟代烷基、氧代基、硫代基、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂环烷基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另外指示,否则以上取代基中的每一者是未被取代的。

[0168] “环烷基烷基”是指具有式 $-R^c$ -环烷基的自由基,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链。亚烷基链和环烷基自由基如以上所定义任选地被取代。

[0169] 如本文所用,“羧酸生物电子等排体”是指展现与羧酸部分类似的物理、生物和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体的示例包括但不限于



[0170] “卤基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。“卤代烷基”是指被一个或多个诸如以上所述的卤基自由基取代的如本文所述的烷基自由基。

[0171] “氟代烷基”是指被一个或多个如上定义的氟基自由基取代的如上定义的烷基自由基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中,氟代烷基自由基的烷基部分如以上对于烷基所定义任选地被取代。

[0172] 术语“杂烷基”是指其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子例如氧、

氮(例如-NH-、-N(烷基)-或-N(芳基)-)、硫(例如-S-、-S(=O)-或-S(=O)₂-)、磷(例如>P-、>P(=O)-或-P(=O)₂)或它们的组合的如上定义的烷基。在一些实施方案中,杂烷基在该杂烷基的碳原子处连接于分子的其余部分。在一些实施方案中,杂烷基在该杂烷基的杂原子处连接于分子的其余部分。在一些实施方案中,杂烷基是C₁-C₁₈杂烷基。在一些实施方案中,杂烷基是C₁-C₁₂杂烷基。在一些实施方案中,杂烷基是C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,杂烷基是C₁-C₄杂烷基。代表性杂烷基包括但不限于-OCH₂OMe、-OCH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OMe或-OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂。在一些实施方案中,杂烷基包括如本文定义的烷氧基、烷氧基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、氨基烷基、杂环烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂烷基任选地被取代,如以上对于烷基所定义。“亚杂烷基”是指将分子的一个部分连接于分子的另一部分的以上定义的二价杂烷基。除非另外具体陈述,否则亚杂烷基任选地被取代,如以上对于烷基所定义。

[0173] 术语“杂环”或“杂环族”是指包括选自氮、氧和硫的至少一个杂原子的杂芳族环(也被称为杂芳基)和杂环烷基环(也被称为杂脂环基团),其中每个杂环基团在其环系统中具有3至12个原子,并且条件是整个环都不含有两个相邻的O或S原子。在一些实施方案中,杂环是单环、双环、多环、螺环或桥接化合物。非芳族杂环基团(也被称为杂环烷基)包括在其环系统中具有3至12个原子的环,并且芳族杂环基团包括在其环系统中具有5至12个原子的环。杂环基团包括苯并稠环系统。非芳族杂环基团的示例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂茛菪基、二氮杂茛菪基、硫氮杂茛菪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二硫杂环己烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3h-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、异吲哚啉-1-酮基、异吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、异吲哚啉-1,3-二硫酮基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基和喹啉基。芳族杂环基团的示例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚啉基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。当可能时,前述基团是C-连接的(或C-键联的)或N-连接的。举例来说,由吡咯衍生的基团包括吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,由咪唑衍生的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(均是N-连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均是C-连接的)。杂环基团包括苯并稠环系统。非芳族杂环任选地被一个或两个氧代基(=O)部分取代,诸如吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,双环杂环的两个环中的至少一者是芳族。在一些实施方案中,双环杂环的两个环均是芳族。

[0174] “杂环烷基”是指包含两个至十二个碳原子和选自氮、氧和硫的一个至六个杂原子的稳定3至18元非芳族环自由基。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂环烷基自由基是单环、双环、三环或四环环系统,其任选地包括稠合或桥接环系统。杂环烷基自由基中的杂原

子任选地被氧化。如果存在,那么一个或多个氮原子任选地被季铵化。杂环烷基自由基是部分或完全饱和的。杂环烷基通过一个或多个环的任何原子连接于分子的其余部分。在一些实施方案中,杂环烷基包含2-12个C原子、0-6个N原子、0-4个O原子和0-4个S原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含2-10个C原子、0-4个N原子、0-2个O原子和0-2个S原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含2-8个C原子、0-3个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂环烷基是饱和或部分不饱和3-7元单环、6-10元双环或13-16元多环(例如三环或四环)环系统,具有1、2、3或4个各自独立地选自N、O和S的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂环烷基包含1或2个各自独立地选自N、O和S的杂原子环成员。杂环烷基自由基的示例包括但不限于二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二硫杂环己烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。除非在说明书中另外具体陈述,否则术语“杂环烷基”意指包括任选地被一个或多个取代基取代的如上定义的杂环烷基自由基,该一个或多个取代基选自烷基、烯基、炔基、卤基、氟代烷基、氧代基、硫代基、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂环烷基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另外指示,否则以上取代基中的每一者是未被取代的。

[0175] “N-杂环烷基”或“N-连接的杂环烷基”是指如上定义的杂环烷基自由基,其含有至少一个氮,并且其中所述杂环烷基自由基与分子的其余部分的连接点通过该杂环烷基自由基中的氮原子来达成。N-杂环烷基自由基如以上对于杂环烷基自由基所述任选地被取代。此类N-杂环烷基自由基的示例包括但不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0176] “C-杂环烷基”或“C-连接的杂环烷基”是指如上定义的杂环烷基自由基,其含有至少一个杂原子,并且其中该杂环烷基自由基与分子的其余部分的连接点通过该杂环烷基自由基中的碳原子来达成。C-杂环烷基如以上对于杂环烷基所述任选地被取代。此类C-杂环烷基自由基的示例包括但不限于2-吗啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-

代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另外指示,否则以上取代基中的每一者是未被取代的。

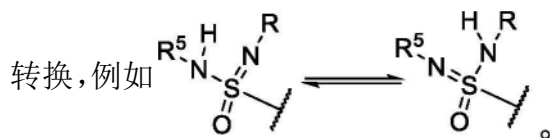
[0179] “亚杂芳基”是指将分子的一个部分连接于分子的另一部分的二价杂芳基。除非另外具体陈述,否则亚杂芳基任选地被取代,如以上对于杂芳基所定义。

[0180] “杂芳基烷基”是指具有式 $-R^c$ -杂芳基的自由基,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,那么杂芳基任选地在氮原子处连接于烷基自由基。杂芳基烷基自由基的亚烷基链如以上对于亚烷基链所定义任选地被取代。杂芳基烷基自由基的杂芳基部分如以上对于杂芳基所定义任选地被取代。

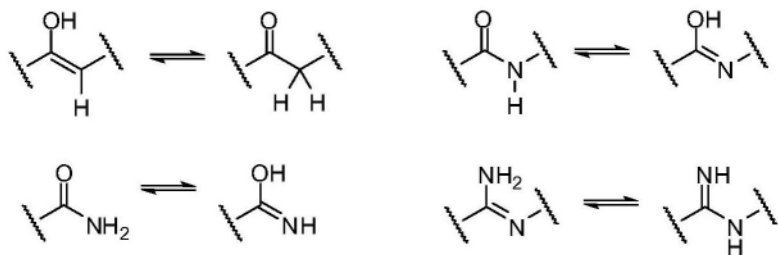
[0181] 一般来说,任选地被取代的基团各自独立地是被取代的或未被取代的。除非另外陈述,否则对本文提供的任选地被取代的基团的每次叙述包括对未被取代的基团与被取代的基团两者的独立和明确叙述(例如在某些实施方案中是被取代的,而在某些其他实施方案中是未被取代的)。除非另外陈述,否则本文提供的被取代的基团(例如被取代的烷基)被一个或多个取代基取代,每个取代基独立地选自卤基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2),其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、碳环基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(例如任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0182] 在一些实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心,因此产生对映体、非对映体和其他立体异构形式,它们就绝对立体化学而言被定义为(R)-或(S)-。除非另外陈述,否则本公开旨在考虑本文公开的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,并且除非另外指定,否则本公开旨在包括E几何异构体与Z几何异构体两者(例如顺式或反式)。同样,也旨在包括所有可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式以及所有互变异构形式。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,诸如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

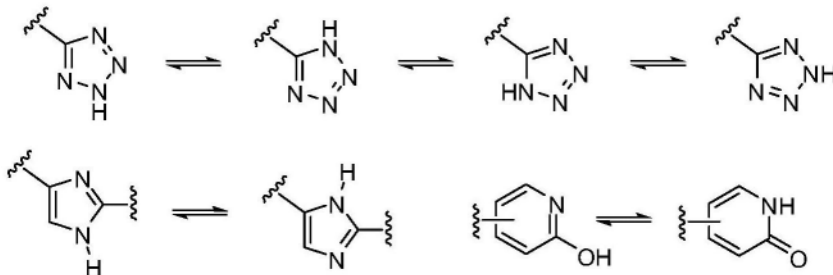
[0183] 对本文所述的结构叙述还包括对其互变异构体的叙述,例如单键和相邻双键的



[0184] 在一些实施方案中,本公开提供了本文所述的化合物或片段的互变异构体或互变异构体的平衡。“互变异构体”是指其中质子有可能从分子的一个原子向同一分子的另一原子移动的分子。在某些实施方案中,本文提供的化合物以互变异构体形式存在。在其中有可能发生互变异构的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些示例包括:



[0185]



[0186] 在一些实施方案中,本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用,例如在 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 的含量方面得到富集。在一个特定实施方案中,化合物在至少一个位置中被氘化。此类氘化形式可通过美国专利号5,846,514和6,334,997中所述的程序制备。如美国专利号5,846,514和6,334,997中所述,氘化可改善代谢稳定性和/或功效,由此增加药物的作用持续时间。

[0187] 除非另外陈述,否则本文描绘的结构旨在包括仅在存在一个或多个同位素富集原子方面不同的化合物。举例来说,具有本发明的结构,例外之处是氢被氘或氚替换,或碳被 ^{13}C 或 ^{14}C 富集碳替换的化合物在本公开的范围內。

[0188] 本公开的化合物任选地在一个或多个构成此类化合物的原子处含有非天然比例的原子同位素。举例来说,化合物可用同位素标记,该同位素诸如像氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。用 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I 进行的同位素取代全都加以考虑。在一些实施方案中,考虑用 ^{18}F 进行的同位素取代。本公开的化合物的所有同位素变化形式,无论是否具有放射性,都涵盖在本公开的范围內。

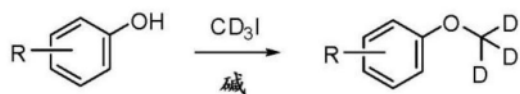
[0189] 在某些实施方案中,本文公开的化合物的一些或所有 ^1H 原子被 ^2H 原子替换。含氘化合物的合成方法在本领域中是已知的,并且仅列举非限制性示例来说,包括以下合成方法。

[0190] 氘取代的化合物使用诸如描述于以下中的各种方法合成:Dean, Dennis C. 编 Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds

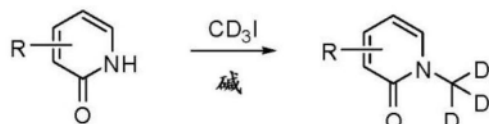
for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 第110页; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601-21; 以及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

[0191] 氘化起始物料可易于获得, 并且进行本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量含氘试剂和砌块(building block)可从化学品供应商诸如Aldrich Chemical Co. 商购获得。

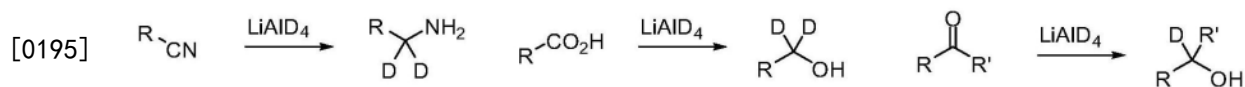
[0192] 适用于亲核取代反应中的氘转移试剂诸如碘代甲烷- d_3 (CD_3I) 可易于获得, 并且可用于在亲核取代反应条件下将氘取代的碳原子转移至反应底物。 CD_3I 的使用仅通过举例方式在以下反应方案中说明。



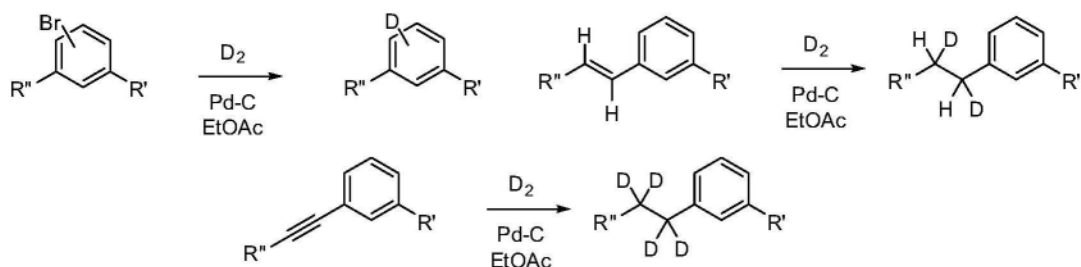
[0193]



[0194] 氘转移试剂诸如氘化铝锂 ($LiAlD_4$) 用于在还原性条件下将氘转移至反应底物。 $LiAlD_4$ 的使用仅通过举例方式在以下反应方案中说明。



[0196] 氘气和钯催化剂用于还原不饱和碳-碳键联, 并且进行芳基碳-卤素键的还原性取代, 如仅通过举例方式在以下反应方案中所说明。



[0198] 在一个实施方案中, 本文公开的化合物含有一个氘原子。在另一实施方案中, 本文公开的化合物含有两个氘原子。在另一实施方案中, 本文公开的化合物含有三个氘原子。在另一实施方案中, 本文公开的化合物含有四个氘原子。在另一实施方案中, 本文公开的化合物含有五个氘原子。在另一实施方案中, 本文公开的化合物含有六个氘原子。在另一实施方案中, 本文公开的化合物含有超过六个氘原子。在另一实施方案中, 本文公开的化合物完全被氘原子取代, 并且不含有不可交换的 ^1H 氢原子。在一个实施方案中, 氘掺入的水平由其中氘化合成砌块用作起始物料的合成方法决定。

[0199] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐与碱加成盐两者。本文所述的周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂化合物中的任一者的药学上可接受的盐都旨在涵盖任何和所有药学上适

合的盐形式。本文所述的化合物的示例性药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0200] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质,在生物学方面或在其他方面不是不合需要的,并且用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等所形成的那些盐。还包括用有机酸所形成的盐,该有机酸诸如是脂族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐等。还考虑氨基酸的盐诸如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997))。在一些实施方案中,碱性化合物的酸加成盐通过根据熟练技术人员熟悉的方法和技术,使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。“药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质,在生物学方面或在其他方面不是不合需要的那些盐。这些盐由将无机碱或有机碱添加至游离酸中来制备。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐用金属或胺诸如碱金属和碱土金属或有机胺形成。由无机碱衍生的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。由有机碱衍生的盐包括但不限于以下各物的盐:伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的经取代胺的经取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因(procaine)、N,N-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、海卓胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、二氨基联苄、N-甲基还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基还原葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见Berge等人(上文)。

[0201] “药学上可接受的溶剂化物”是指作为溶剂加成形式的物质组合物。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,并且在用药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等制备的过程期间形成。当溶剂是水时,形成水合物,或当溶剂是醇时,形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的过程期间方便地制备或形成。本文提供的化合物任选地以未溶剂化形式以及溶剂化形式存在。

[0202] 术语“对象”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人、非人灵长类动物诸如黑猩猩以及其他猿和猴物种;农场动物诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物诸如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一个方面,哺乳动物是人。

[0203] 如本文所用,“治疗”或“缓和”或“改善”可互换使用。这些术语是指用于获得包括但不限于治疗益处和/或预防益处的有益或所需结果的方法。就“治疗益处”来说,其意指根除或改善所治疗的基础病症。此外,以根除或改善一种或多种与基础病症相关的生理症状

以致在患者中观察到改善来实现治疗益处,纵使患者仍然受基础病症折磨。对于预防益处,在一些实施方案中,将组合物施用至处于显现特定疾病的风险下的患者,或报告疾病的一种或多种生理症状的患者,尽管尚未对这个疾病作出诊断。

[0204] 化学修饰是一种用以改变蛋白质的结构和功能的重要工具。一种用以实现蛋白质的化学修饰的方式是使用蛋白质结合剂(例如(例如共价)小分子抑制剂)。因此,结合剂(例如蛋白质的共价小分子结合剂(例如抑制剂))被认为可用于包括治疗的多种应用中。共价结合(例如抑制)靶标蛋白质可使所需的全身性药物暴露最小化。在一些实施方案中,蛋白质(例如功能性)活性仅可通过从头蛋白质合成恢复,从而导致在化合物从血液清除之后长久延长的治疗作用。在蛋白质结合剂(例如抑制剂)上策略性地放置亲电子部分将允许在结合至靶标蛋白质后该亲电子部分经受亲核氨基酸残基的攻击,从而形成比典型非共价相互作用强得多的可逆或不可逆键。然而,与靶标酶形成共价键的能力已引起对与脱靶蛋白质的无差别反应性的担忧,尽管一些最常开处方的药物是共价不可逆结合剂。这导致不赞成将共价修饰剂作为药物候选物,直至新近成功开发出不可逆共价激酶抑制剂依布替尼和阿法替尼(afatinib),其在丙烯酰胺弹头与ATP结合位点上的非保守半胱氨酸残基之间形成不可逆共价键,但也与非靶向细胞硫醇形成不可逆共价键。与脱靶蛋白质形成共价加合物的能力已和施用至患者的每日药物剂量一起与增加的不可预测的特应性毒性的风险相关联。因此,需要通过将反应性较小的亲电子部分并入结合剂中(例如以形成共价小分子结合剂(例如抑制剂))来降低非靶标共价相互作用的风险。在一些实施方案中,本文描述了一种蛋白质结合剂,诸如共价小分子结合剂(例如抑制剂)。在一些实施方案中,本文描述了一种在功能上充当蛋白质的共价小分子蛋白质结合剂。在一些实施方案中,本文描述了一种在功能上充当抑制剂的共价小分子结合剂。在一些实施方案中,本文描述了一种包含蛋白质结合剂(例如共价小分子结合剂(例如抑制剂))和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在其他实施方案中,蛋白质结合剂(例如共价小分子结合剂(例如抑制剂))用于治疗或预防有需要的对象的疾病或病况。

[0205] 在一些实施方案中,本文提供的蛋白质结合剂诸如共价小分子结合剂(例如抑制剂)是苯磺酰胺衍生物化合物。在一些实施方案中,如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物用于治疗或预防有需要的对象的疾病或病况。

[0206] 在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂,诸如本文提供的任何化合物,诸如表4-8中的任一者的化合物,结合至本文所述的蛋白质诸如像微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX,与本文所述的蛋白质诸如像微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX(例如共价)相互作用,调节(例如抑制)本文所述的蛋白质诸如像微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX,使本文所述的蛋白质诸如像微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX去稳定,对本文所述的蛋白质诸如像微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX赋予构象变化,(功能性)破坏本文所述的蛋白质诸如像微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂结合至微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂与微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX相互作用。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂与微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX共价相互作用。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂调节微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX。在一

些情况下,本文提供的蛋白质结合剂抑制微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂使微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX去稳定。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂对KRAS赋予构象变化(例如在结合后)。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂破坏微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX。在一些情况下,本文提供的蛋白质结合剂功能性破坏微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX。

[0207] 在一些情况下,抑制剂是降解和/或破坏本文所述的蛋白质诸如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX的功能性的蛋白质结合剂。

[0208] 在一些情况下,本文提供的化合物是不可逆结合剂(例如抑制剂)。在一些情况下,使用质谱测定法、酶动力学、不连续暴露(例如跳跃稀释)或它们的任何组合来测定化合物修饰靶标蛋白质的量。在一些情况下,使用(例如在本文提供的化合物存在下经修饰的蛋白质药物靶标(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX)的)质谱测定法来确定化合物是否是不可逆结合剂(例如抑制剂),诸如图1A-19B中所示。在一些情况下,对由本文提供的化合物调节(例如抑制)的蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX)进行质谱分析(例如以评估永久、不可逆共价加合物的形成)。在一些情况下,用以考查肽片段(例如在胰蛋白酶裂解蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX)后产生)的分析方法包括但不限于质谱分析法。在一些情况下,此类方法鉴定永久、不可逆共价蛋白质加合物(例如通过观察对应于对照样品的质量加上不可逆加合物的质量的质量峰)。

[0209] 在一些情况下,诸如当本文所述的蛋白质与本文提供的化合物相互作用(例如结合(例如共价和/或不可逆结合))时,结合本文所述的蛋白质导致对蛋白质靶标的功能性抑制(例如在细胞环境中)。在一些实施方案中,本文提供的化合物包含不可逆或共价结合至蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX)的基团(例如弹头)。在一些情况下,本文提供的弹头是共价结合至存在于靶标蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX)的结合口袋中或附近的氨基酸残基(诸如半胱氨酸、赖氨酸、组氨酸或能够被共价修饰的其他残基)的官能团。在一些情况下,本文提供的弹头不可逆抑制微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX。在一些情况下,本文提供的弹头单独或与L组合(例如弹头-L-)共价和不可逆抑制微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2或BMX。

[0210] His标签化BTK的序列:

[0211] MGSSHHHHHH SSGLVPRGSH MASGSWEIDP KDLTFLKELG TGQFGVVKYG KWRGQYDVAI
KMIKEGSMSEDEFIEEAKVM MNLSHEKLVQ LYGVCTKQRP IFIITEYMAN GCLLNLYREM RHRFQTQQLL
EMCKDVCEAMEYLESKQFLH RDLAARNCLV NDQGVVKVSD FGLSRYVLDD EYTSSVGSKF PVRWSPPEVL
MYSKFSSKSDIWAFGVLMWE IYSLGKMPYE RFTNSEAEHIAQGLRLYRP HLA SEK VYTI MYSCWHEKAD
ERPTFKILLSNILDVMDEES

[0212] (SEQ ID NO:1)

[0213] 在本文中的一些实施方案中提供了一种具有由式(I-A):D1-L-D2表示的结构的化合物。在一些实施方案中,D1是蛋白质结合配体的自由基。在一些实施方案中,D2是弹头自由基。在一些实施方案中,L是接头。在一些实施方案中,化合物是药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0214] 在一些实施方案中,D2是弹头自由基,诸如芳族弹头自由基,诸如被取代的苯基弹

头自由基,诸如被卤素(例如氟)取代的苯基弹头自由基。

[0215] 在一些实施方案中,D2共价修饰靶标蛋白质。在一些实施方案中,D2共价修饰微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK (SEQ ID NO:1)、FGFR4、RIPK2或BMX。在一些实施方案中,D2共价修饰微管蛋白。在一些实施方案中,D2共价修饰JAK3。在一些实施方案中,D2共价修饰EGFR。在一些实施方案中,D2共价修饰BTK (SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,D2共价修饰FGFR4。在一些实施方案中,D2共价修饰RIPK2。在一些实施方案中,D2共价修饰BMX。

[0216] 在一些实施方案中,D2结合至、破坏和/或修饰靶标蛋白质,诸如在体外,诸如使用差示扫描荧光测定法(DSF),诸如如实施例中所述。在一些实施方案中,D2结合至、破坏和/或修饰微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK (SEQ ID NO:1)、FGFR4、RIPK2或BMX,诸如在体外,诸如使用差示扫描荧光测定法(DSF),诸如如实施例中所述。

[0217] 在一些情况下,用本文提供的化合物(例如化合物I-40、化合物I-37、化合物I-32、化合物I-38、化合物I-34和化合物I-33)抑制酶(例如BTK (SEQ ID NO:1)) (例如时间依赖性抑制BTK)。在一些情况下,通过对它们的预温育时间依赖性的酶动力学分析证明抑制。在一些情况下,将BTK (SEQ ID NO:1) 与不同浓度的本文提供的化合物一起预温育不同时间,随后测量残余活性。在一些情况下,残余活性以浓度依赖性方式随预温育时间而降低(例如以单指数方式)(例如参见图1A-7A)。在一些情况下,本文提供的化合物的 IC_{50} 值随着预温育时间增加而降低(例如参见图1B-7B)。在一些情况下,此类趋势与对BTK (SEQ ID NO:1)的不可逆抑制一致。

[0218] 在一些情况下,用本文提供的化合物(例如化合物I-32、化合物I-33、化合物I-34、化合物I-37、化合物I-38和化合物I-40)共价修饰酶(例如BTK (SEQ ID NO:1))。在一些情况下,通过“跳跃稀释”证明共价修饰。举例来说,在(例如 $10 \times IC_{50}$ 浓度的)本文提供的化合物存在下温育(例如142nM) BTK(例如1.5h)之后,进行(例如100倍)稀释(例如以去除过量化合物)。在一些情况下,诸如图14中所示,BTK (SEQ ID NO:1)的残余活性实质上降低(例如降低至小于与单独DMSO一起温育的酶的残余活性的1%(图14))。在一些情况下,此类趋势与>99%的BTK被不可逆抑制(例如在温育时期期间)一致。

[0219] 在一些情况下,用本文提供的化合物(例如化合物I-55、化合物I-24和化合物I-56)共价修饰酶(例如BTK (SEQ ID NO:1))。在一些情况下,通过完整质量分析证明共价修饰。举例来说,在与BTK一起温育并通过LCMS/MS分析之后,鉴定BTK (SEQ ID NO:1) 与本文提供的化合物的单加合物(例如参见图15A-19B)。

[0220] 在一些情况下,用本文提供的化合物(例如化合物I-55、化合物I-24和化合物I-56)共价修饰酶(例如BTK (SEQ ID NO:1))。在一些情况下,通过完整质量分析证明共价修饰。在一些情况下,对由本文提供的化合物和/或药学上可接受的盐抑制的蛋白质(例如BTK (SEQ ID NO:1))进行质谱分析(例如以评估永久、不可逆共价加合物的形成)。可进行用以考查在胰蛋白酶裂解蛋白质后产生的肽片段的分析方法。使用此类方法可提供对永久、不可逆共价蛋白质加合物的鉴定(例如通过观察对应于对照样品的质量加上不可逆加合物的质量的质量峰)(例如参见图15A-19B)。

[0221] 在一些情况下,用本文提供的化合物(例如化合物I-37、化合物I-2、化合物I-3和化合物I-4)抑制酶(例如EGFR) (例如时间依赖性抑制EGFR)。在一些情况下,通过对它们的预温育时间依赖性的酶动力学分析证明抑制。在一些情况下,将EGFR与不同浓度的本文提

供的化合物一起预温育不同时间,随后测量残余活性。在一些情况下,残余活性以浓度依赖性方式随预温育时间而降低(例如以单指数方式)(例如参见图8A-12A)。在一些情况下,本文提供的化合物的 IC_{50} 值随着预温育时间增加而降低(例如参见图8B-12B)。在一些情况下,此类趋势与对EGFR的不可逆抑制一致。

[0222] 在一些情况下,用本文提供的化合物(例如化合物I-2、化合物I-4和化合物I-3)共价修饰酶(例如EGFR)。在一些情况下,通过“跳跃稀释”证明共价修饰。举例来说,在(例如 $10 \times IC_{50}$ 浓度的)本文提供的化合物存在下温育(例如46nM)EGFR(例如1.5h)之后,进行(例如100倍)稀释(例如以去除过量化合物)。在一些情况下,诸如图13中所示,EGFR的残余活性实质上降低(例如降低至小于与单独DMSO一起温育的酶的残余活性的20%(图13))。在一些情况下,此类趋势与>80%的EGFR被不可逆抑制(例如在温育时期期间)一致。

[0223] 在一些实施方案中,本文提供的化合物不可逆和共价修饰本文所述的蛋白质,诸如像BTK,诸如在全长蛋白质中的半胱氨酸-464、半胱氨酸481和/或半胱氨酸-527处(例如参见图15A-19B)。

[0224] 在一些实施方案中,D2包含一个或多个弹头基团。在一些实施方案中,D2包含一个或多个弹头基团,每个弹头基团独立地选自被取代的或未被取代的磺酰胺、砷、亚砷、被取代的或未被取代的氨基或被取代的芳基。在一些实施方案中,D2包含一个或多个弹头基团。在一些实施方案中,D2包含一个或多个弹头基团,每个弹头基团独立地选自被取代的或未被取代的磺酰胺、砷、亚砷或被取代的芳基。

[0225] 在一些实施方案中,D2包含砷、亚砷或磺酰胺。

[0226] 在一些实施方案中,D2包含被取代的或未被取代的磺酰胺。在一些实施方案中,D2包含未被取代的磺酰胺。在一些实施方案中,D2包含被烷基取代的磺酰胺。在一些实施方案中,D2包含被甲基取代的磺酰胺。

[0227] 在一些实施方案中,D2包含被取代的或未被取代的砷。

[0228] 在一些实施方案中,D2包含被取代的或未被取代的亚砷。

[0229] 在一些实施方案中,D2包含被取代的或未被取代的氨基。在一些实施方案中,D2包含仲胺(例如-NH-或-NCH₃-)或叔胺(例如>N-)。

[0230] 在一些实施方案中,D2包含被取代的芳基。

[0231] 在一些实施方案中,D2包含被一个或多个取代基取代的芳基,每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃))。

[0232] 在一些实施方案中,D2包含砷和被一个或多个取代基取代的芳基,每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如-OCH₂F、-OCHF₂或-OCF₃)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃))。

[0233] 在一些实施方案中,D2包含亚砷和被一个或多个取代基取代的芳基,每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基

(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$))。

[0234] 在一些实施方案中,D2包含磺酰胺和被一个或多个取代基取代的芳基,每个取代基独立地选自卤素(例如氟基)、羟基、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基)、被卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$)或被经取代的或未经取代的芳基(例如苯基)取代的烷氧基)、被取代的或未被取代的烷基(例如被卤素(例如氟基)取代的烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$))。

[0235] 在一些实施方案中,D2是或包含被卤素(例如氟基)取代的芳基。在一些实施方案中,D2是或包含被氟基取代的芳基。

[0236] 在一些实施方案中,D2包含被卤素(例如氟基)和经卤素(例如氟基)取代的烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$)取代的芳基。在一些实施方案中,D2包含被氟基和经卤素氟基取代的烷基取代的芳基。在一些实施方案中,D2包含被氟基和 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代的芳基。

[0237] 在一些实施方案中,D2包含被卤素(例如氟基)和羟基取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和羟基取代的芳基。

[0238] 在一些实施方案中,D2包含被卤素(例如氟基)和未被取代的烷氧基(例如甲氧基)取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和甲氧基取代的芳基。

[0239] 在一些实施方案中,D2包含被卤素和经被取代的或未被取代的芳基取代的烷氧基取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被卤素和经被取代的或未被取代的芳基取代的烷氧基取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和经被取代的或未被取代的苯基取代的烷氧基取代的芳基。

[0240] 在一些实施方案中,D2包含被卤素(例如氟基)和经卤素(例如氟基)取代的烷氧基(例如 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$)取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和经氟基取代的烷氧基取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ 取代的芳基。

[0241] 在一些实施方案中,D2包含被卤素(例如氟基)和砷取代的芳基。

[0242] 在一些实施方案中,D2是被氟基和砷取代的芳基。

[0243] 在一些实施方案中,D2包含被卤素(例如氟基)和亚砷取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和亚砷取代的芳基。

[0244] 在一些实施方案中,D2包含被卤素(例如氟基)和未被取代的磺酰胺取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和未被取代的磺酰胺取代的芳基。

[0245] 在一些实施方案中,D2包含被卤素和经取代的磺酰胺取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和经烷基取代的磺酰胺取代的芳基。在一些实施方案中,D2是被氟基和经甲基取代的磺酰胺取代的芳基。

[0246] 在一些实施方案中,本文提供了一种化合物(例如式(I-A)的化合物),其中该化合物(例如式(I-A)的化合物)具有表4、表5、表6、表7或表8的化合物中的任一者的弹头(例如D2),诸如其中该弹头(例如D2)是该化合物的在图20中用方框围绕它所标识的部分。

[0247] 在一些实施方案中,D2包含一个或多个活化基团,诸如单独或与L组合(例如当D2是氨基(例如叔胺(例如 $>\text{N}-$)),并且L是被取代的或未被取代的哌嗪基或被取代的或未被取代的氮杂环丁烷基时)结合至、破坏和/或修饰蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、

FGFR4、RIPK2或BMX)的活化基团。

[0248] 在一些实施方案中,D1是蛋白质结合配体的自由基,该蛋白质结合配体诸如是在本文中其他地方提供的蛋白质结合配体(例如G或G¹)。

[0249] 在一些实施方案中,D1是微管蛋白结合配体的自由基。在一些实施方案中,D1是JAK3结合配体的自由基。在一些实施方案中,D1是EGFR结合配体的自由基。在一些实施方案中,D1是BTK结合配体的自由基。在一些实施方案中,D1是FGFR4结合配体的自由基。在一些实施方案中,D1是RIPK2结合配体的自由基。在一些实施方案中,D1是BMX结合配体的自由基。

[0250] 在一些实施方案中,D1具有表2或表3中表示的结构。在一些实施方案中,D1具有表2或表3中表示的结构,并且L是键。除非在本文中另外具体陈述,否则自由基的每种情况指示氢(即氢自由基(H·))从本文提供的化合物(诸如本文所述的任何蛋白质结合配体(例如D1)或弹头(例如D2))的游离形式去除。在一些情况下,从本文提供的化合物(诸如本文所述的任何蛋白质结合配体(例如D1)或弹头(例如D2))去除氢自由基会提供蛋白质结合配体或弹头的自由基,其与本文提供的接头(例如L、L¹或L²)的任何点一起形成键(例如在该接头与该蛋白质结合配体或该弹头的该自由基之间)。在一些情况下,碳原子(例如本文所述的任何蛋白质结合配体(例如被取代的杂环或被取代的碳环)或弹头的碳原子)失去H·而变为与L的连接点。在一些情况下,>NH失去H·而变为>N-(连接点),诸如>N-L-D1、>N-L-D2、>N-D1或>N-D2。在一些情况下,-OH失去H·而变为-O-(连接点),诸如-O-L-D1、-O-L-D2、-O-D1或-O-D2。在一些情况下,-S(=O)_gH(其中g是1或2)失去H·而变为-S(=O)_g-(连接点),诸如-S(=O)_g-L-D1、-S(=O)_g-L-D2、-S(=O)_g-D1或-S(=O)_g-D2。在一些情况下,接头是键。在一些情况下,D1-L-是蛋白质结合配体。

[0251] 在一些实施方案中,本文提供了一种化合物(例如式(I-A)的化合物),其中该化合物(例如式(I-A)的化合物)包含表4、表5、表6、表7或表8的化合物中的任一者的蛋白质结合配体(例如D1),诸如其中该蛋白质结合配体(例如D1)是该化合物的在图20中用方框围绕它所标识的部分。

[0252] 在一些实施方案中,D1(本文提供的蛋白质结合配体)单独或与D2(本文提供的弹头自由基)和/或L(本文提供的接头)组合结合至、破坏和/或修饰蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX)。在一些情况下,D1具有活性,以致本文提供的化合物在约10mM或更低(例如500uM或更低、100uM或更低或10uM或更低)的浓度下结合至、破坏和/或修饰蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX)。在一些情况下,D1具有活性,以致本文提供的化合物对蛋白质(例如微管蛋白、JAK3、EGFR、BTK、FGFR4、RIPK2和/或BMX)具有约250uM或更低(例如约50uM或更低或约1uM或更低)的K_i。

[0253] 在一些实施方案中,L是接头。

[0254] 在一些实施方案中,接头是非可释放接头。

[0255] 在一些情况下,接头不分解(例如水解)或释放弹头自由基(或其游离形式)、蛋白质结合配体的自由基(或其游离形式)或化合物的任何其他部分(例如本文提供的任何式的自由基)(或其游离形式)。

[0256] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自键、-O-、(被取代的或未被取代的)氨基(例如-NH-、-NCH₃-、甲胺或二甲胺)、被取代的或未

被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)烷基(例如直链未被取代的烷基(例如亚甲基、亚乙基等)或被氧代基、氨基(例如-NH-、-NCH₃-或甲胺)、杂环基(例如(亚甲基)哌啶基或哌嗪基)和/或芳基(例如(亚甲基)苯基)取代的直链亚烷基)、被取代的或未被取代的(例如无环(例如直链或支链)或环状)(亚)杂烷基(例如被烷基(例如甲基)和/或氧代基取代的环状亚杂烷基(例如哌嗪基或1,4-二氮杂环庚烷基),或被氧代基、杂环基(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基)、芳基(例如苯基)和/或杂芳基(例如被取代的或未被取代的噁唑基、吡啶基、咪唑基或吡唑基)取代的直链亚杂烷基)、被取代的或未被取代的烷氧基(例如未被取代的烷氧基(例如甲氧基、乙氧基等)或被氧代基、氨基(例如-NH-、-NCH₃-、被取代的(例如甲胺)或-NH-氮杂环丁烷基)-、环烷基(例如被氨基(例如-NH-、-NCH₃-或甲胺)取代的环丁基)和/或杂环基(例如氮杂环丁烷基或吡咯烷基)取代的烷氧基)和被取代的或未被取代的芳基(例如被烷基(例如甲基)取代的芳基)。

[0257] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自-0-、被取代的或未被取代的氨基、被取代的或未被取代的亚烷基、被取代的或未被取代的亚杂烷基和被取代的或未被取代的烷氧基。

[0258] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自-0-、被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自-0-、被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的无环(例如直链或支链)亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自-0-、被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的环状亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自-0-、被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的杂环基。

[0259] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的无环(例如直链或支链)亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的环状亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自被取代的或未被取代的氨基和被取代的或未被取代的杂环基。

[0260] 在一些实施方案中,接头包含-0-。

[0261] 在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的氨基。

[0262] 在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的亚烷基。在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的无环(例如直链或支链)亚烷基。在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的环状亚烷基。

[0263] 在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的无环(例如直链或支链)亚杂烷基。在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的环状亚杂烷基(例如杂环基)。

[0264] 在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的杂环基。

[0265] 在一些实施方案中,接头包含被取代的或未被取代的烷氧基。

[0266] 在一些实施方案中,L是键、被取代的或未被取代的亚烷基、被取代的或未被取代

的亚杂烷基、被取代的或未被取代的烷氧基或被取代的或未被取代的氨基。

[0267] 在一些实施方案中,L是键、被取代的或未被取代的亚烷基、被取代的或未被取代的亚杂烷基或被取代的或未被取代的氨基。

[0268] 在一些实施方案中,L是键、被取代的或未被取代的亚烷基、被取代的或未被取代的哌嗪基、被取代的或未被取代的氮杂环丁烷基、被取代的或未被取代的吡咯烷基或被取代的或未被取代的氨基。

[0269] 在一些实施方案中,L是键。

[0270] 在一些实施方案中,L是被取代的或未被取代的亚烷基。在一些实施方案中,L是C(=O)、亚甲基、亚乙基或被氧代基和/或杂环基(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基)取代的烷基。在一些实施方案中,L是C(=O)、亚甲基、亚乙基或被氧代基和/或氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基取代的烷基。

[0271] 在一些实施方案中,L是被取代的或未被取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,L是-N=CH-、-CH₂NH-、-CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂CH₂NH-或被氧代基取代的杂烷基。在一些实施方案中,L是被取代的或未被取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,L是-N=CH-、-CH₂NH-、-CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂NCH₃-、-CH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂NHCH₂-、-NHCH₂CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂CH₂NH-、-C(=O)NH-、-CH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-、-CH₂CH₂NHC(=O)-、-NHCH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-、-NHCH₂CH₂NHC(=O)-、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)C(=O)-或-CH₂CH₂CH₂NHC(=O)-。

[0272] 在一些实施方案中,L是被取代的或未被取代的氨基。在一些实施方案中,L是-NH-或被经取代的或未经取代的芳基取代的氨基。在一些实施方案中,L是-NH-、-NH-苯基-、被氨基取代的芳基(例如-NH-苯基-NH-)或被烷氧基取代的芳基(例如-NH-苯基-OCH₂-)。

[0273] 在一些实施方案中,本文提供了一种化合物(例如式(I-A)的化合物),其中该化合物(例如式(I-A)的化合物)包含表4、表5、表6、表7或表8的化合物中的任一者的接头(例如L),诸如其中该接头(例如L)是该化合物的在图20中用方框围绕它所标识的部分。

[0274] 在一些情况下,诸如当L是被取代的或未被取代的杂环基时,L是D1和/或D2的一部分。

[0275] 微管由α/β-微管蛋白异二聚体组成,并且构成细胞骨架的重要组分。此外,微管在细胞分裂期间起关键作用,特别是当复制的染色体在有丝分裂期间分离时。干扰从α/β-微管蛋白异二聚亚单位形成微管的能力通常导致细胞周期阻滞。在某些情况下,这个事件可诱导程序性细胞死亡。

[0276] 微管是位于大多数真核细胞中的亚细胞器,并且涉及于包括有丝分裂、细胞内运动、细胞运动和细胞形状维持的多种细胞功能中。微管组装涉及微管蛋白的聚合和用微管的其他组分(被称为“微管相关蛋白”或MAP)进行的额外构建。

[0277] 微管蛋白自身由以异二聚体形式组合的两个50kDa亚单位(α-微管蛋白和β-微管蛋白)组成。异二聚体结合两分子三磷酸鸟苷(GTP)。一个GTP分子紧密结合,并且在不使异二聚体变性的情况下不能去除,而另一GTP分子可与其他GTP自由交换。这个可交换的GTP被认为涉及于微管蛋白功能中。特别地,微管蛋白异二聚体可在GTP存在下以头尾相接排列方式组合以形成长蛋白纤维,被称为原丝。这些原丝可接着聚集在一起以形成蛋白质片,其接

着卷曲成被称为微管的管样结构。干扰这个微管构建过程会影响下游有丝分裂过程和细胞形状维持。大多数天然存在的抗有丝分裂剂已被证明通过结合至微管蛋白而非MAP或有丝分裂中涉及的其他蛋白质来施加它们的作用。举例来说,微管蛋白是若干临床有用的抗癌药物的生物化学靶标,该抗癌药物包括长春新碱(vincristine)、长春花碱(vinblastine)和太平洋紫杉醇(paclitaxel)。另一天然产物秋水仙碱(colchicine)由于其强力结合而有助于纯化微管蛋白,其中 β -微管蛋白是秋水仙碱的靶标。秋水仙碱和其他秋水仙碱位点剂在 β -微管蛋白上的某一位点处结合,导致对通过诸如N,N'-亚乙基双-碘乙酰胺的非特异性二价氢硫基反应剂达成的cys-239与cys-354之间的交联的抑制(其中编号是指(2同种型))。然而,cys-239的简单烷基化似乎不抑制秋水仙碱与微管蛋白的结合。除秋水仙碱之外,还已知在秋水仙碱位点处结合并抑制微管组装的其他天然产物,例如鬼臼毒素(podophyllotoxin)、五加前胡素(steganacin)和考布他汀(combretastatin)。其他剂结合至微管蛋白上被称为长春花生物碱位点和根霉素(Rhizoxin)/美登素(Maytansine)位点的位点。然而,所指示的天然产物中没有一种被认为通过共价修饰微管蛋白来起作用。

[0278] 基于微管蛋白在细胞运输和细胞分裂的过程中的至关重要的作用,改变微管蛋白活性的化合物被认为可用于治疗或预防各种病症。因此,在一些实施方案中,本文还描述了一种微管蛋白的共价小分子结合剂(例如抑制剂)。在一些实施方案中,本文还描述了一种包含微管蛋白的共价小分子结合剂(例如抑制剂)和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在其他实施方案中,微管蛋白的共价小分子结合剂(例如抑制剂)用于治疗或预防有需要的对象的疾病或病况。

[0279] 在一些实施方案中,微管蛋白的共价小分子蛋白质结合剂(例如抑制剂)是苯磺酰胺衍生物化合物。在一些实施方案中,如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物用于治疗或预防有需要的对象的疾病或病况。

[0280] 在其他实施方案中,包含如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于治疗或预防有需要的对象的疾病或病况。

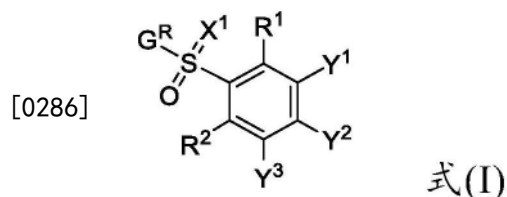
[0281] 在一些实施方案中,本文公开了一种治疗疾病的方法,该方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物。

[0282] 在其他实施方案中,本文公开了一种治疗疾病的方法,该方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的包含如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0283] 在一些实施方案中,本文公开了一种用如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物修饰的蛋白质,其中该化合物与该蛋白质的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。在一些实施方案中,本文公开了一种用如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物修饰(例如附接至和/或降解)多肽的方法,该方法包括使该多肽与该化合物接触以与该多肽的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。在一些实施方案中,本文公开了一种使化合物结合至多肽的方法,该方法包括使该多肽与如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物接触。在一些实施方案中,本文所述的蛋白质或多肽是微管蛋白。

[0284] 在一个方面,本文提供了一种苯磺酰胺衍生物化合物。在一些实施方案中,苯磺酰胺衍生物化合物是蛋白质结合化合物。在一些实施方案中,苯磺酰胺衍生物化合物是蛋白质结合配体抑制性化合物。

[0285] 一个实施方案提供了一种具有式(I)的结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体:



[0287] 其中,

[0288] G^R 是烷基、卤代烷基、杂烷基、 $-N(R^5)_2$ 或G;

[0289] G是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,是或包含(例如不饱和)杂环,或是 $-L^2-G^1$,其中 L^2 是接头(例如-O-或 $-NR^5-$),并且 G^1 是氢或有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,或是或包含(例如不饱和)杂环);

[0290] X^1 是不存在的、 X^1 是O或 X^1 是NR;

[0291] 每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是氢、卤基、烷基、卤代烷基(例如至少两个Y是卤基或卤代烷基诸如氟代烷基,例如至少一个Y(例如 Y^2)是卤基)(例如 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 均是F)或G;

[0292] R是氢或 R^7 ;

[0293] R^1 是 R^7 ;

[0294] R^2 是氢、卤素或 R^7 ;

[0295] 每个 R^3 独立地是氢、 $-L^1R^4$ 、 $-C(=O)L^1R^4$ 、 $-C(=O)OL^1R^4$ 或 $-C(=O)NR^4L^1R^4$,其中每个 L^1 独立地是烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;并且每个 R^4 独立地是氢、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;每个 R^5 独立地是氢、-CN、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^3R^6$ 、烷基、杂烷基、芳基或杂芳基;

[0296] 每个 R^6 独立地是氢、烷基或杂烷基;

[0297] 每个 R^7 独立地是G、-CN、 $-OR^3$ 、 $-S(=O)_xR^3$ 、 $-S(=O)(=NR^3)R^3$ 、 $-S(=O)_2N(R^3)_2$ 、 $-OS(=O)_2R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3C(=O)R^3$ 、 $-NR^3C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-OC(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-OC(=O)OR^3$ 、 $-OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-C(=O)N(R^3)_2$ 、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;并且

[0298] x是0、1或2。

[0299] 在一些实施方案中,化合物仅包含一个G。

[0300] 在一些实施方案中,当 X^1 是O, G^R 是G,G是 L^2G^1 ,并且 L^2 是氨基或 $-NR^5$ 时,那么 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 不都是F。

[0301] 在一些实施方案中,当 $-S(=O)(=X^1)G^R$ 是 $-S(=O)(=X^1)G$, X^1 是O时,那么G不是:

[0302] (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1 λ^2 -哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0303] 1-(2-(λ^2 -氮烷基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1 λ^2 -吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0304] 4-(λ^2 -氮烷基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

[0305] N4-(3-(λ^2 -氮烷基)苯基)-5-氟-N2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺;

[0306] 4-(λ^2 -氮烷基)-5-氟-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2-胺;或

[0307] 3-(4-苯氧基苯基)-1 λ^2 -吡唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

[0308] 在一些实施方案中,当 $-S(=O)(=X^1)G^R$ 是 $-S(=O)(=X^1)N(R^5)G$, X^1 是O时,那么G和 R^5 中的一者或多者不是或不包含:被取代的或未被取代的苯基;被取代的或未被取代的苯甲基;1-萘基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;2-氟吡啶-4-基;或2,6-二氟吡啶-3-基。

[0309] 在一些实施方案中,G是 $-L^2-G^1$,其中 L^2 是接头,并且 G^1 是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体,是或包含(例如不饱和)碳环,或是或包含(例如不饱和)杂环)。在一些实施方案中, L^2 是被取代的或未被取代的不饱和亚烷基(例如亚烯基或亚炔基)、被取代的或未被取代的亚芳基或被取代的或未被取代的亚杂芳基,并且 G^1 是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体)。在一些实施方案中, L^2 是键、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-N(R^8)_2^+-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)O-$ 、 $-NR^8C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8S(=O)_2-$ 、 $-NR^8S(=O)(=NR^8)-$ 、 $-S(=O)_2NR^8-$ 、 $-S(=O)(=NR^8)NR^8-$ 、 $-C(=O)NR^8S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^8C(=O)-$ 、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 亚烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 亚杂烷基、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-O-$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-NR^8-$ 、 $-NR^8-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-N(R^8)_2^+$ 或 $-N(R^8)_2^+-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$;每个 R^8 独立地是氢、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 杂烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_6 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_5 炔基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_7 杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基;并且 G^1 是有机残基(例如是或包含蛋白质结合配体)。

[0310] 在一些实施方案中,G是被取代的或未被取代的不饱和碳环或被取代的或未被取代的不饱和杂环,其中如果存在,那么单一N上的G和 R^5 任选地一起形成被取代的或未被取代的含N杂环烷基。在一些实施方案中,G包含选自被取代的或未被取代的不饱和碳环和被取代的或未被取代的不饱和杂环的一个或多个环族环系统。在一些实施方案中,G包含选自被取代的或未被取代的不饱和碳环和被取代的或未被取代的不饱和杂环的两个或更多个环族环系统。

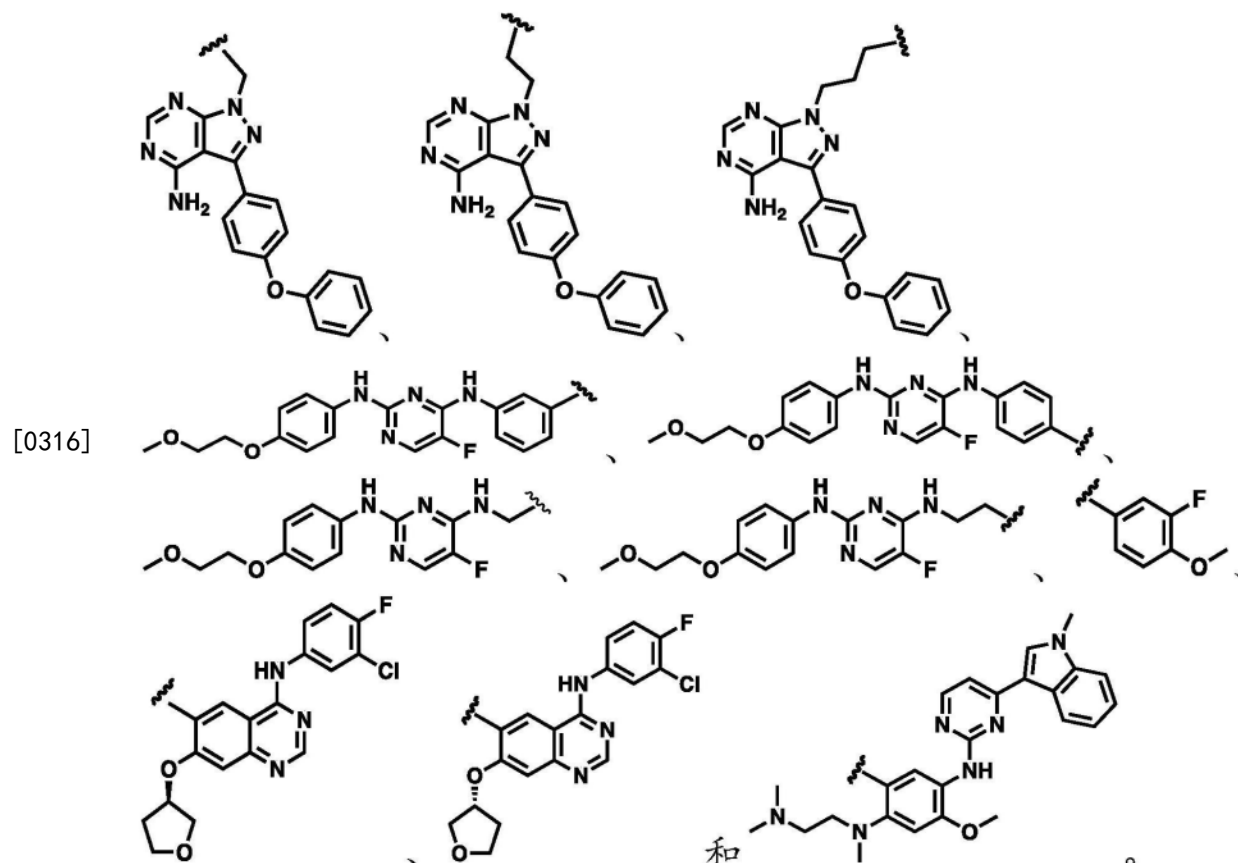
[0311] 在一些实施方案中, G^1 包含选自被取代的或未被取代的碳环和被取代的或未被取代的杂环的一个或多个环族环系统。在一些实施方案中, G^1 包含选自被取代的或未被取代的碳环和被取代的或未被取代的杂环的两个或更多个环族环系统。

[0312] 在一些实施方案中,两个或更多个环族环系统通过键连接。在一些实施方案中,两个或更多个环族环系统通过一个或多个接头和/或键连接。在一些实施方案中,接头是 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-N(R^8)_2^+-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)O-$ 、 $-NR^8C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^8-$ 、 $-C(=O)NR^8S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^8C(=O)-$ 、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 亚烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 亚杂烷基、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-O-$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-NR^8-$ 、 $-NR^8-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ 、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-N(R^8)_2^+$ 或 $-N(R^8)_2^+-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$;并且每个 R^8 独立地是氢、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_4 杂烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_6 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_5 炔基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_7 杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基。

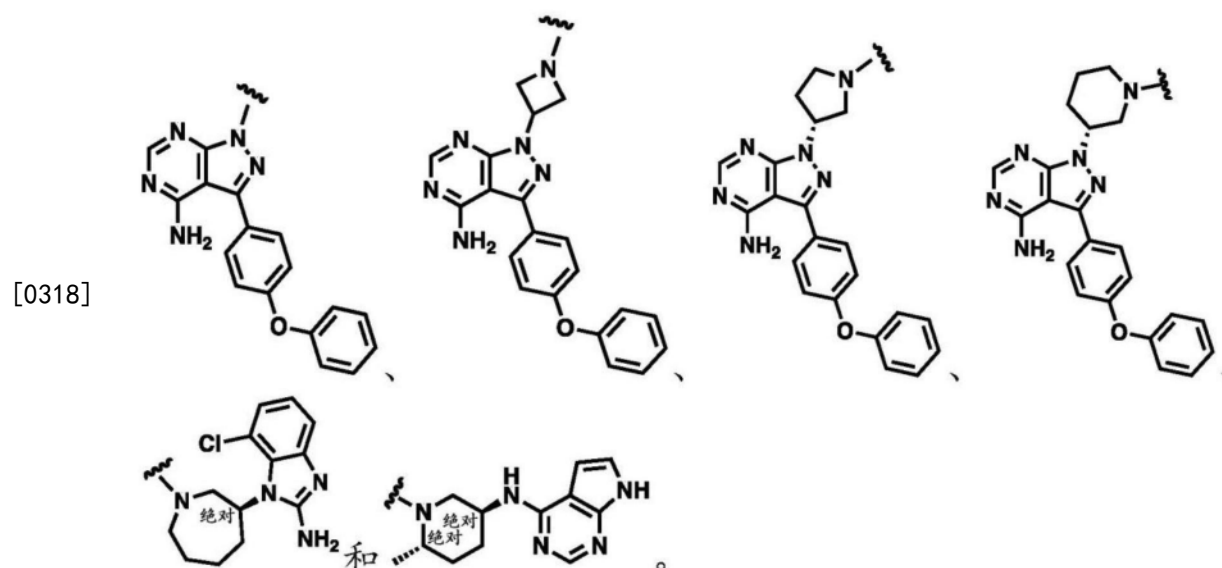
[0313] 在一些实施方案中,环族环系统包含被取代的或未被取代的单环芳基或被取代的或未被取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,环族环系统包含被取代的或未被取代的双环芳基或被取代的或未被取代的双环杂芳基。

[0314] 在一些实施方案中,G或G¹是或包含选自BTK、EGFR、EGFR T790M、JAK3、RIPK2或微管蛋白结合配体的蛋白质结合配体。在一些实施方案中,G或G¹是或包含选自BTK、EGFR、JAK3、RIPK2或微管蛋白结合配体的蛋白质结合配体。

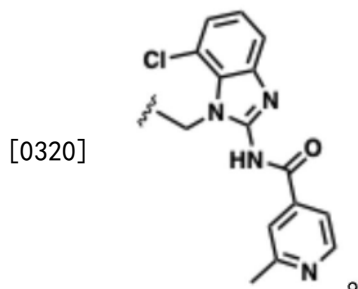
[0315] 在一些实施方案中,G或G¹是或包含选自以下的蛋白质结合配体:



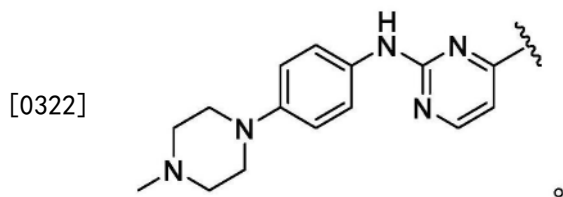
[0317] 在一些实施方案中,G或G¹是或包含选自以下的蛋白质结合配体:



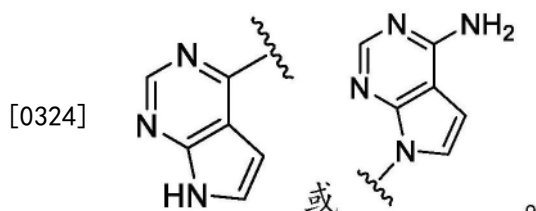
[0319] 在一些实施方案中, G或G¹是或包含蛋白质结合配体, 该蛋白质结合配体是:



[0321] 在一些实施方案中, G或G¹是或包含蛋白质结合配体, 该蛋白质结合配体是:



[0323] 在一些实施方案中, G或G¹是或包含蛋白质结合配体, 该蛋白质结合配体是:



[0325] 在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-CN、被取代的或未被取代的烷基或被取代的或未被取代的杂烷基。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、环丙基、环丁基或环戊基。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CF₃或环丙基。在一些实施方案中, 每个R⁵是氢。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或被取代的或未被取代的杂烷基。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-NHCF₃或-NHCH₂CF₃。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、环丙基氧基或环丁基氧基。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-CH₃或-OCH₃。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢或-CH₃。在一些实施方案中, 每个R⁵是-CH₃。

[0326] 在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、环丙基、环丁基或环戊基。在一些实施方案中, 每个R⁵独立地是氢、-CN、-CH₃、-CF₃或环丙基。在一些实施方案中, 每个R⁵是氢。

[0327] 在一些实施方案中, 每个R⁸独立地是氢、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基或被取代的或未被取代的C₁-C₄杂烷基。在一些实施方案中, 每个R⁸独立地是氢、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-NHCF₃或-NHCH₂CF₃。在一些实施方案中, 每个R⁸独立地是氢、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、环丙基氧基或环丁基氧基。在一些实施方案中, 每个R⁸独立地是氢、-CH₃或-OCH₃。

[0328] 在一些实施方案中, X¹是O、NH或N(被取代的或未被取代的烷基)。在一些实施方案中, X¹是O、NH或N(烷基)。在一些实施方案中, X¹是O、NH或N(CH₃)。在一些实施方案中, X¹是O。

在一些实施方案中, X^1 是 NH 或 $N(CH_3)$ 。

[0329] 在一些实施方案中, 每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是卤基或烷基。在一些实施方案中, Y^1 是氟基。在一些实施方案中, Y^2 是氟基。在一些实施方案中, Y^3 是氟基。在一些实施方案中, 每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是卤基或卤代烷基。在一些实施方案中, 每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是卤基。在一些实施方案中, 每个 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是 F 或 Cl 。

[0330] 在一些实施方案中, X^1 是 O 、 NH 或 N (被取代的或未被取代的烷基)。在一些实施方案中, X^1 是 O 、 NH 或 N (未被取代的烷基)。在一些实施方案中, X^1 是 O 、 NH 或 $N(CH_3)$ 。在一些实施方案中, X^1 是 O 。在一些实施方案中, X^1 是 NH 或 $N(CH_3)$ 。

[0331] 在一些实施方案中, X^1 和 $O=S<X^1$ 的 O 是不存在的。

[0332] 在一些实施方案中, R^2 是氟基。

[0333] 在一些实施方案中, Y^1 和 Y^3 是氟基。

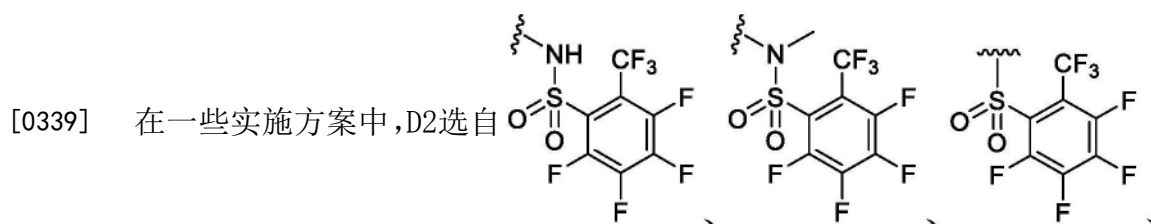
[0334] 在一些实施方案中, R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基。

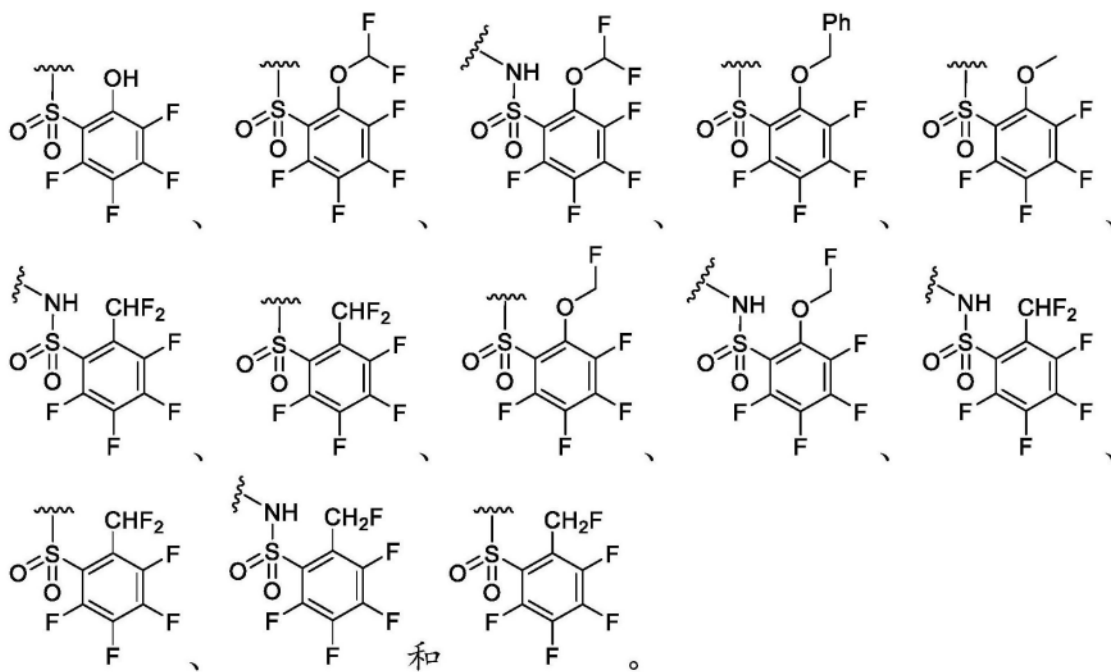
[0335] 在一些实施方案中, R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基, 并且 G^R 是 G 。

[0336] 在一些实施方案中, R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基, R^1 是 R^7 , 并且 G^R 是 G 。在一些实施方案中, R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基, R^1 是磺 (例如 $-SO_2CH_3$)、亚磺 (例如 $-S(=O)CH_3$)、磺酰胺 (例如 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2N(CH_3)_2$)、 $-OR^3$ (例如 R^3 是氢、被取代的或未被取代的烷基 (例如卤代烷基) 或被取代的或未被取代的芳基 (例如苯基)) 或被取代的或未被取代的烷基 (例如卤代烷基), 并且 G^R 是 G 。在一些实施方案中, R^2 、 Y^1 和 Y^3 是氟基, R^1 是 $-SO_2CH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-OR^3$ (例如 R^3 是氢、卤代烷基或经取代的或未经取代的苯基) 或卤代烷基, 并且 G^R 是 G 。

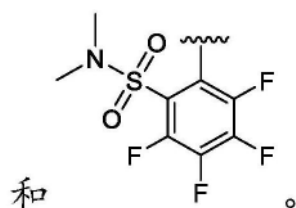
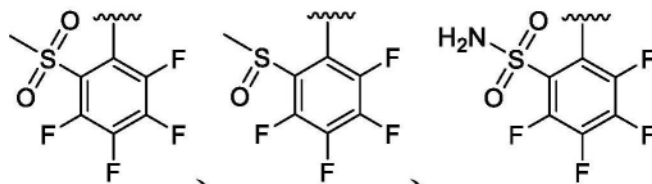
[0337] 在一些实施方案中, R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是氟基, 并且 R^1 是 G 。

[0338] 在一些实施方案中, X 是不存在的或 X 是 O ; R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是氟基; G^R 是 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或被取代的或未被取代的烷基; 并且 R^1 是 G 。在一些实施方案中, X 是不存在的; R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是氟基; G^R 是 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或被取代的或未被取代的烷基; 并且 R^1 是 G 。在一些实施方案中, X 是 O ; R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是氟基; G^R 是 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或被取代的或未被取代的烷基; 并且 R^1 是 G 。

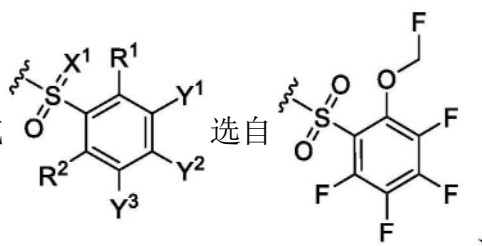


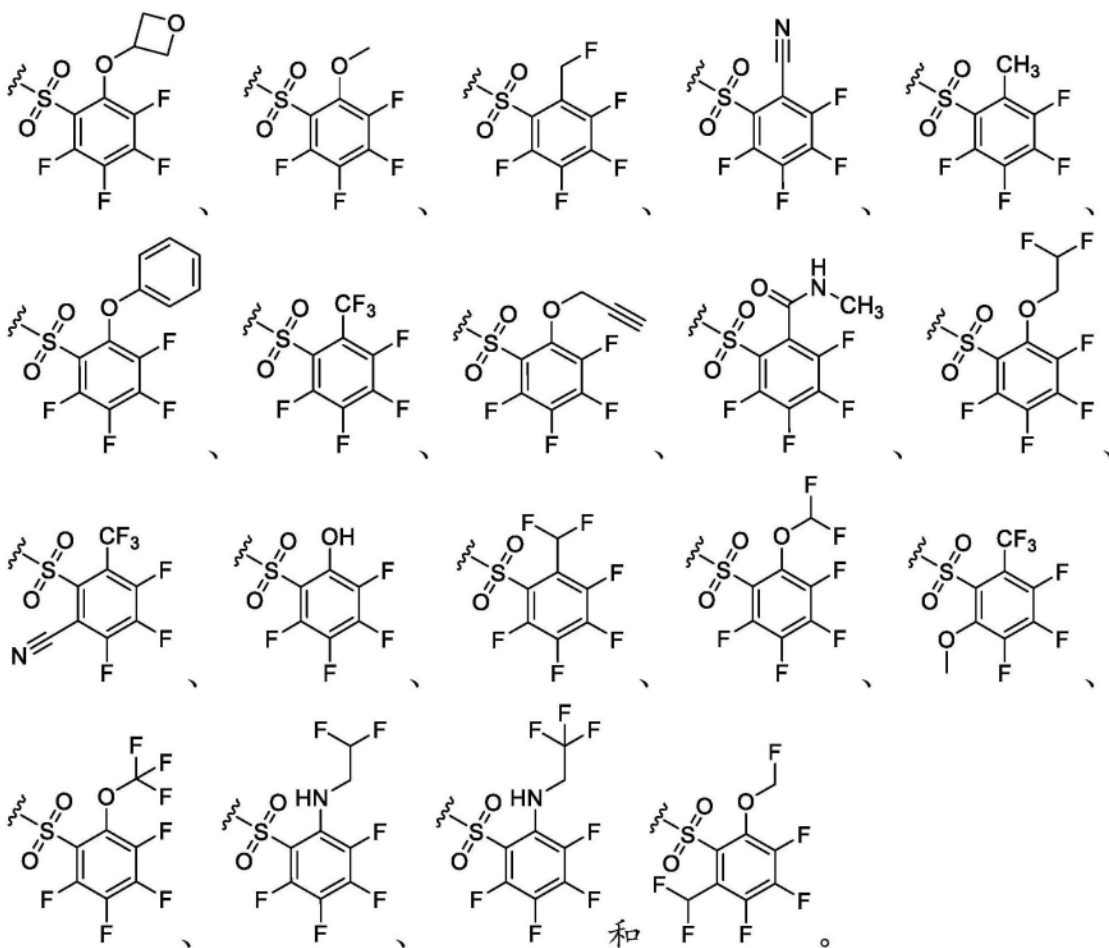


[0340] 在一些实施方案中，D2选自

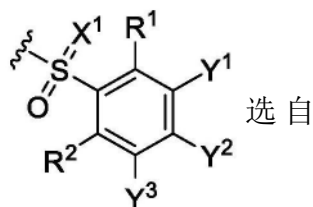


[0341] 在一些实施方案中，D2或

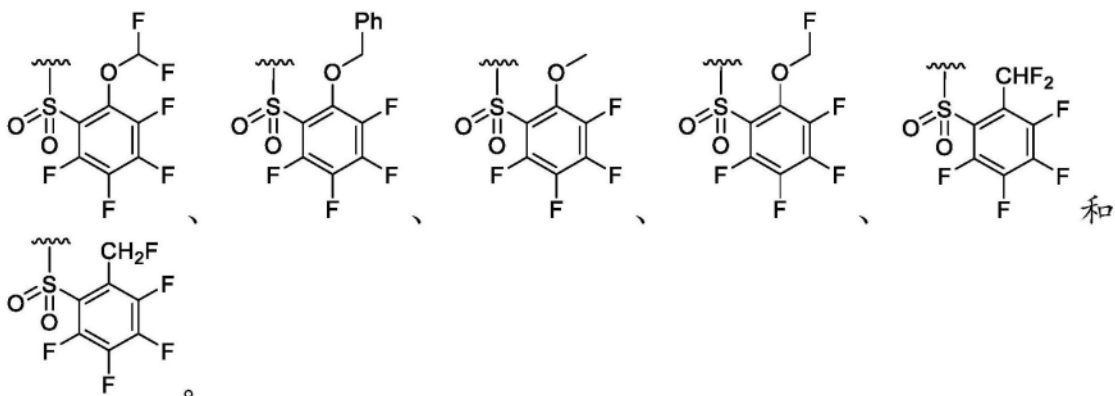
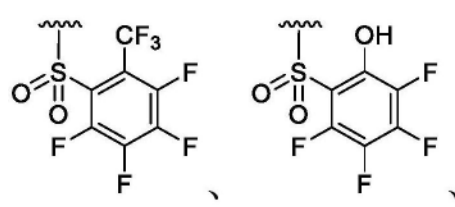




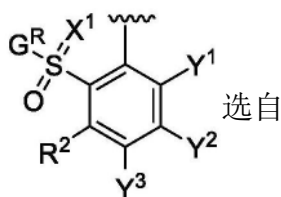
[0342] 在一些实施方案中，



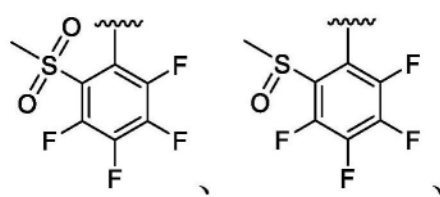
选自

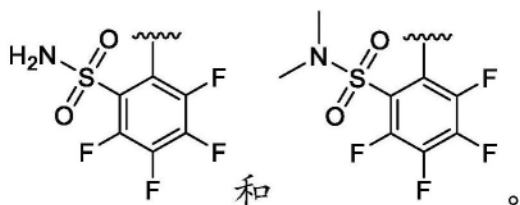


[0343] 在一些实施方案中，



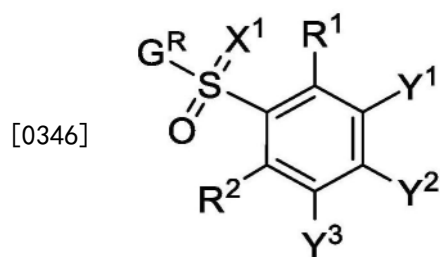
选自





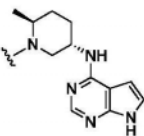
[0344] 在一些实施方案中,本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物具有表1中提供的结构。在表1中以及在本文中的其他表格中,当陈述 $R^1=R^2$ 时,应了解 R^1 和 R^2 与先前叙述中的 R^1 相同。举例来说,在化合物7aaa中, $R^1=R^2$ 意指 R^1 和 R^2 均是H,因为在先前叙述的化合物7aa中, R^1 是H。因此,在化合物7aaa中, $R^1/R^2/Y$ 是H/H/F。

[0345] 表1

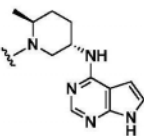


编号	G^R	R^5	X^1	$R^1/R^2/Y^*$
----	-------	-------	-------	---------------

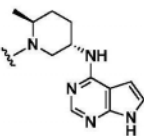
[0348]

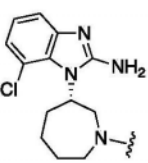
编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
7a		N/ A	O	H/F/F (7aa); R ¹ =R ² /F (7aaa) OH/F/F (7ab); R ¹ =R ² /F (7aba) OMe/F/F (7ac); R ¹ =R ² /F (7aca) OCFH ₂ /F/F (7ad); R ¹ =R ² /F (7ada) OCF ₂ H/F/F (7ae); R ¹ =R ² /F (7aea) OCF ₃ /F/F (7af); R ¹ =R ² /F (7afa) OCH ₂ CF ₃ /F/F (7ag); R ¹ =R ² /F (7aga) O-环丙基/F/F (7ah); R ¹ =R ² /F (7aha) OCH ₂ Ph/F/F (7ai); R ¹ =R ² /F (7aia) NH ₂ /F/F (7aj); R ¹ =R ² /F (7aja) NHMe/F/F (7ak); R ¹ =R ² /F (7aka) NH-环丙基/F/F (7al); R ¹ =R ² /F (7ala) NHCH ₂ Ph/F/F (7am); R ¹ =R ² /F (7ama) SH/F/F (7an); R ¹ =R ² /F (7ana) SMe/F/F (7ao); R ¹ =R ² /F (7aoa) SCH ₂ Ph/F/F (7ap); R ¹ =R ² /F (7apa) Me/F/F (7aq); R ¹ =R ² /F (7aqa) CF ₃ /F/F (7ar); R ¹ =R ² /F (7ara) Ph/F/F (7as); R ¹ =R ² /F (7asa) CO ₂ H/F/F (7at); R ¹ =R ² /F (7ata) CO ₂ Me/F/F (7au); R ¹ =R ² /F (7aua) CO ₂ NHMe/F/F (7av); R ¹ =R ² /F (7ava) CN/F/F (7aw); R ¹ =R ² /F (7awa)

[0349]

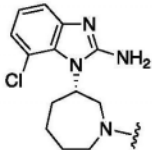
编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
7b		N/ A	NH	H/F/F (7ba); R ¹ =R ² /F (7baa) OH/F/F (7bb); R ¹ =R ² /F (7bba) OMe/F/F (7bc); R ¹ =R ² /F (7bca) OCFH ₂ /F/F (7bd); R ¹ =R ² /F (7bda) OCF ₂ H/F/F (7be); R ¹ =R ² /F (7bea) OCF ₃ /F/F (7bf); R ¹ =R ² /F (7bfa) OCH ₂ CF ₃ /F/F (7bg); R ¹ =R ² /F (7bga) O-环丙基/F/F (7bh); R ¹ =R ² /F (7bha) OCH ₂ Ph/F/F (7bi); R ¹ =R ² /F (7bia) NH ₂ /F/F (7bj); R ¹ =R ² /F (7bja) NHMe/F/F (7bk); R ¹ =R ² /F (7bka) NH-环丙基/F/F (7bl); R ¹ =R ² /F (7bla) NHCH ₂ Ph/F/F (7bm); R ¹ =R ² /F (7bma) SH/F/F (7bn); R ¹ =R ² /F (7bna) SMe/F/F (7bo); R ¹ =R ² /F (7boa) SCH ₂ Ph/F/F (7bp); R ¹ =R ² /F (7bpa) Me/F/F (7bq); R ¹ =R ² /F (7bqa) CF ₃ /F/F (7br); R ¹ =R ² /F (7bra) Ph/F/F (7bs); R ¹ =R ² /F (7bsa) CO ₂ H/F/F (7bt); R ¹ =R ² /F (7bta) CO ₂ Me/F/F (7bu); R ¹ =R ² /F (7bua) CO ₂ NHMe/F/F (7bv); R ¹ =R ² /F (7bva) CN/F/F (7bw); R ¹ =R ² /F (7bwa)

[0350]

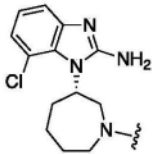
编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
7c		N/ A	NM e	H/F/F (7ca); R¹=R²/F (7caa) OH/F/F (7cb); R¹=R²/F (7cba) OMe/F/F (7cc); R¹=R²/F (7cca) OCFH₂/F/F (7cd); R¹=R²/F (7cda) OCF₂H/F/F (7ce); R¹=R²/F (7cea) OCF₃/F/F (7cf); R¹=R²/F (7cfa) OCH₂CF₃/F/F (7cg); R¹=R²/F (7cga) O-环丙基/F/F (7ch); R¹=R²/F (7cha) OCH₂Ph/F/F (7ci); R¹=R²/F (7cia) NH₂/F/F (7cj); R¹=R²/F (7cja) NHMe/F/F (7ck); R¹=R²/F (7cka) NH-环丙基/F/F (7cl); R¹=R²/F (7cla) NHCH₂Ph/F/F (7cm); R¹=R²/F (7cma) SH/F/F (7cn); R¹=R²/F (7cna) SMe/F/F (7co); R¹=R²/F (7coa) SCH₂Ph/F/F (7cp); R¹=R²/F (7cpa) Me/F/F (7cq); R¹=R²/F (7cqa) CF₃/F/F (7cr); R¹=R²/F (7cra) Ph/F/F (7cs); R¹=R²/F (7csa) CO₂H/F/F (7ct); R¹=R²/F (7cta) CO₂Me/F/F (7cu); R¹=R²/F (7cua) CO₂NHMe/F/F (7cv); R¹=R²/F (7cva) CN/F/F (7cw); R¹=R²/F (7cwa)

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
26 a		N/ A	O	H/F/F (26aa); R ¹ =R ² /F (26aaa) OH/F/F (26ab); R ¹ =R ² /F (26aba) OMe/F/F (26ac); R ¹ =R ² /F (26aca) OCFH ₂ /F/F (26ad); R ¹ =R ² /F (26ada) OCF ₂ H/F/F (26ae); R ¹ =R ² /F (26aea) OCF ₃ /F/F (26af); R ¹ =R ² /F (26afa) OCH ₂ CF ₃ /F/F (26ag); R ¹ =R ² /F (26aga) O-环丙基/F/F (26ah); R ¹ =R ² /F (26aha) OCH ₂ Ph/F/F (26ai); R ¹ =R ² /F (26aia) NH ₂ /F/F (26aj); R ¹ =R ² /F (26aja) NHMe/F/F (26ak); R ¹ =R ² /F (26aka) NH-环丙基/F/F (26al); R ¹ =R ² /F (26ala) NHCH ₂ Ph/F/F (26am); R ¹ =R ² /F (26ama) SH/F/F (26an); R ¹ =R ² /F (26ana) SMe/F/F (26ao); R ¹ =R ² /F (26aoa) SCH ₂ Ph/F/F (26ap); R ¹ =R ² /F (26apa) Me/F/F (26aq); R ¹ =R ² /F (26aqa) CF ₃ /F/F (26ar); R ¹ =R ² /F (26ara) Ph/F/F (26as); R ¹ =R ² /F (26asa) CO ₂ H/F/F (26at); R ¹ =R ² /F (26ata) CO ₂ Me/F/F (26au); R ¹ =R ² /F (26aua) CO ₂ NHMe/F/F (26av); R ¹ =R ² /F (26ava) CN/F/F (26aw); R ¹ =R ² /F (26awa)

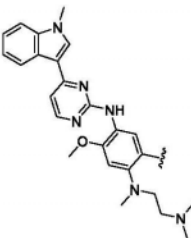
[0352]

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
26 b		N/ A	NH	H/F/F (26ba); R¹=R²/F (26baa) OH/F/F (26bb); R¹=R²/F (26bba) OMe/F/F (26bc); R¹=R²/F (26bca) OCFH₂/F/F (26bd); R¹=R²/F (26bda) OCF₂H/F/F (26be); R¹=R²/F (26bea) OCF₃/F/F (26bf); R¹=R²/F (26bfa) OCH₂CF₃/F/F (26bg); R¹=R²/F (26bga) O-环丙基/F/F (26bh); R¹=R²/F (26bha) OCH₂Ph/F/F (26bi); R¹=R²/F (26bia) NH₂/F/F (26bj); R¹=R²/F (26bja) NHMe/F/F (26bk); R¹=R²/F (26bka) NH-环丙基/F/F (26bl); R¹=R²/F (26bla) NHCH₂Ph/F/F (26bm); R¹=R²/F (26bma) SH/F/F (26bn); R¹=R²/F (26bna) SMe/F/F (26bo); R¹=R²/F (26boa) SCH₂Ph/F/F (26bp); R¹=R²/F (26bpa) Me/F/F (26bq); R¹=R²/F (26bqa) CF₃/F/F (26br); R¹=R²/F (26bra) Ph/F/F (26bs); R¹=R²/F (26bsa) CO₂H/F/F (26bt); R¹=R²/F (26bta) CO₂Me/F/F (26bu); R¹=R²/F (26bua) CO₂NHMe/F/F (26bv); R¹=R²/F (26bva) CN/F/F (26bw); R¹=R²/F (26bwa)

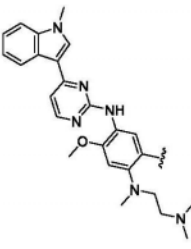
[0353]

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
26 c		N/ A	NM e	H/F/F (26ca); R ¹ =R ² /F (26caa) OH/F/F (26cb); R ¹ =R ² /F (26cba) OMe/F/F (26cc); R ¹ =R ² /F (26cca) OCFH ₂ /F/F (26cd); R ¹ =R ² /F (26cda) OCF ₂ H/F/F (26ce); R ¹ =R ² /F (26cea) OCF ₃ /F/F (26cf); R ¹ =R ² /F (26cfa) OCH ₂ CF ₃ /F/F (26cg); R ¹ =R ² /F (26cga) O-环丙基/F/F (26ch); R ¹ =R ² /F (26cha) OCH ₂ Ph/F/F (26ci); R ¹ =R ² /F (26cia) NH ₂ /F/F (26cj); R ¹ =R ² /F (26cja) NHMe/F/F (26ck); R ¹ =R ² /F (26cka) NH-环丙基/F/F (26cl); R ¹ =R ² /F (26cla) NHCH ₂ Ph/F/F (26cm); R ¹ =R ² /F (26cma) SH/F/F (26cn); R ¹ =R ² /F (26cna) SMe/F/F (26co); R ¹ =R ² /F (26coa) SCH ₂ Ph/F/F (26cp); R ¹ =R ² /F (26cpa) Me/F/F (26cq); R ¹ =R ² /F (26cqa) CF ₃ /F/F (26cr); R ¹ =R ² /F (26cra) Ph/F/F (26cs); R ¹ =R ² /F (26csa) CO ₂ H/F/F (26ct); R ¹ =R ² /F (26cta) CO ₂ Me/F/F (26cu); R ¹ =R ² /F (26cua) CO ₂ NHMe/F/F (26cv); R ¹ =R ² /F (26cva) CN/F/F (26cw); R ¹ =R ² /F (26cwa)

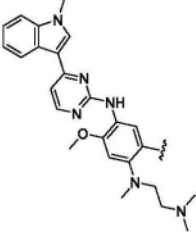
[0354]

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
85a		H	O	H/F/F (85aa); R¹=R²/F (85aaa) OH/F/F (85ab); R¹=R²/F (85aba) OMe/F/F (85ac); R¹=R²/F (85aca) OCFH₂/F/F (85ad); R¹=R²/F (85ada) OCF₂H/F/F (85ae); R¹=R²/F (85aea) OCF₃/F/F (85af); R¹=R²/F (85afa) OCH₂CF₃/F/F (85ag); R¹=R²/F (85aga) O-环丙基/F/F (85ah); R¹=R²/F (85aha) OCH₂Ph/F/F (85ai); R¹=R²/F (85aia) NH₂/F/F (85aj); R¹=R²/F (85aja) NHMe/F/F (85ak); R¹=R²/F (85aka) NH-环丙基/F/F (85al); R¹=R²/F (85ala) NHCH₂Ph/F/F (85am); R¹=R²/F (85ama) SH/F/F (85an); R¹=R²/F (85ana) SMe/F/F (85ao); R¹=R²/F (85aoa) SCH₂Ph/F/F (85ap); R¹=R²/F (85apa) Me/F/F (85aq); R¹=R²/F (85aqa) CF₃/F/F (85ar); R¹=R²/F (85ara) Ph/F/F (85as); R¹=R²/F (85asa) CO₂H/F/F (85at); R¹=R²/F (85ata) CO₂Me/F/F (85au); R¹=R²/F (85aua) CO₂NHMe/F/F (85av); R¹=R²/F (85ava) CN/F/F (85aw); R¹=R²/F (85awa)

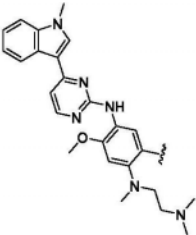
[0355]

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
85 b		Me	O	H/F/F (85ba); R¹=R²/F (85baa) OH/F/F (85bb); R¹=R²/F (85bba) OMe/F/F (85bc); R¹=R²/F (85bca) OCFH₂/F/F (85bd); R¹=R²/F (85bda) OCF₂H/F/F (85be); R¹=R²/F (85bea) OCF₃/F/F (85bf); R¹=R²/F (85bfa) OCH₂CF₃/F/F (85bg); R¹=R²/F (85bga) O-环丙基/F/F (85bh); R¹=R²/F (85bha) OCH₂Ph/F/F (85bi); R¹=R²/F (85bia) NH₂/F/F (85bj); R¹=R²/F (85bja) NHMe/F/F (85bk); R¹=R²/F (85bka) NH-环丙基/F/F (85bl); R¹=R²/F (85bla) NHCH₂Ph/F/F (85bm); R¹=R²/F (85bma) SH/F/F (85bn); R¹=R²/F (85bna) SMe/F/F (85bo); R¹=R²/F (85boa) SCH₂Ph/F/F (85bp); R¹=R²/F (85bpa) Me/F/F (85bq); R¹=R²/F (85bqa) CF₃/F/F (85br); R¹=R²/F (85bra) Ph/F/F (85bs); R¹=R²/F (85bsa) CO₂H/F/F (85bt); R¹=R²/F (85bta) CO₂Me/F/F (85bu); R¹=R²/F (85bua) CO₂NHMe/F/F (85bv); R¹=R²/F (85bva) CN/F/F (85bw); R¹=R²/F (85bwa)

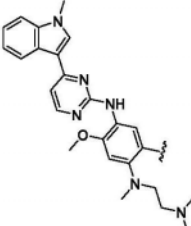
[0356]

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
85 c		H	NH	H/F/F (85ca); R¹=R²/F (85caa) OH/F/F (85cb); R¹=R²/F (85cba) OMe/F/F (85cc); R¹=R²/F (85cca) OCFH₂/F/F (85cd); R¹=R²/F (85cda) OCF₂H/F/F (85ce); R¹=R²/F (85cea) OCF₃/F/F (85cf); R¹=R²/F (85cfa) OCH₂CF₃/F/F (85cg); R¹=R²/F (85cga) O-环丙基/F/F (85ch); R¹=R²/F (85cha) OCH₂Ph/F/F (85ci); R¹=R²/F (85cia) NH₂/F/F (85cj); R¹=R²/F (85cja) NHMe/F/F (85ck); R¹=R²/F (85cka) NH-环丙基/F/F (85cl); R¹=R²/F (85cla) NHCH₂Ph/F/F (85cm); R¹=R²/F (85cma) SH/F/F (85cn); R¹=R²/F (85cna) SMe/F/F (85co); R¹=R²/F (85coa) SCH₂Ph/F/F (85cp); R¹=R²/F (85cpa) Me/F/F (85cq); R¹=R²/F (85cqa) CF₃/F/F (85cr); R¹=R²/F (85cra) Ph/F/F (85cs); R¹=R²/F (85csa) CO₂H/F/F (85ct); R¹=R²/F (85cta) CO₂Me/F/F (85cu); R¹=R²/F (85cua) CO₂NHMe/F/F (85cv); R¹=R²/F (85cva) CN/F/F (85cw); R¹=R²/F (85cwa)

[0357]

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
85 d		Me	NH	H/F/F (85da); R¹=R²/F (85daa) OH/F/F (85db); R¹=R²/F (85dba) OMe/F/F (85dc); R¹=R²/F (85dca) OCFH₂/F/F (85dd); R¹=R²/F (85dda) OCF₂H/F/F (85de); R¹=R²/F (85dea) OCF₃/F/F (85df); R¹=R²/F (85dfa) OCH₂CF₃/F/F (85dg); R¹=R²/F (85dga) O-环丙基/F/F (85dh); R¹=R²/F (85dha) OCH₂Ph/F/F (85di); R¹=R²/F (85dia) NH₂/F/F (85dj); R¹=R²/F (85dja) NHMe/F/F (85dk); R¹=R²/F (85dka) NH-环丙基/F/F (85dl); R¹=R²/F (85dla) NHCH₂Ph/F/F (85dm); R¹=R²/F (85dma) SH/F/F (85dn); R¹=R²/F (85dna) SMe/F/F (85do); R¹=R²/F (85doa) SCH₂Ph/F/F (85dp); R¹=R²/F (85dpa) Me/F/F (85dq); R¹=R²/F (85dqa) CF₃/F/F (85dr); R¹=R²/F (85dra) Ph/F/F (85ds); R¹=R²/F (85dsa) CO₂H/F/F (85dt); R¹=R²/F (85dta) CO₂Me/F/F (85du); R¹=R²/F (85dua) CO₂NHMe/F/F (85dv); R¹=R²/F (85dva) CN/F/F (85dw); R¹=R²/F (85dwa)

[0359]

编号	G ^R	R ⁵	X ¹	R ¹ /R ² /Y*
85f		Me	NMe	H/F/F (85fa); R ¹ =R ² /F (85faa) OH/F/F (85fb); R ¹ =R ² /F (85fba) OMe/F/F (85fc); R ¹ =R ² /F (85fca) OCFH ₂ /F/F (85fd); R ¹ =R ² /F (85fda) OCF ₂ H/F/F (85fe); R ¹ =R ² /F (85fea) OCF ₃ /F/F (85ff); R ¹ =R ² /F (85ffa) OCH ₂ CF ₃ /F/F (85fg); R ¹ =R ² /F (85fga) O-环丙基/F/F (85fh); R ¹ =R ² /F (85fha) OCH ₂ Ph/F/F (85fi); R ¹ =R ² /F (85fia) NH ₂ /F/F (85fj); R ¹ =R ² /F (85fja) NHMe/F/F (85fk); R ¹ =R ² /F (85fka) NH-环丙基/F/F (85fl); R ¹ =R ² /F (85fla) NHCH ₂ Ph/F/F (85fm); R ¹ =R ² /F (85fma) SH/F/F (85fn); R ¹ =R ² /F (85fna) SMe/F/F (85fo); R ¹ =R ² /F (85foa) SCH ₂ Ph/F/F (85fp); R ¹ =R ² /F (85fpa) Me/F/F (85fq); R ¹ =R ² /F (85fqa) CF ₃ /F/F (85fr); R ¹ =R ² /F (85fra) Ph/F/F (85fs); R ¹ =R ² /F (85fsa) CO ₂ H/F/F (85ft); R ¹ =R ² /F (85fta) CO ₂ Me/F/F (85fu); R ¹ =R ² /F (85fua) CO ₂ NHMe/F/F (85fv); R ¹ =R ² /F (85fva) CN/F/F (85fw); R ¹ =R ² /F (85fwa)

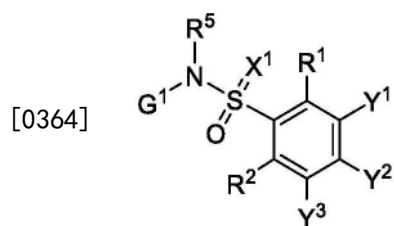
[0360] *Y¹、Y²和Y³中的每一者是Y

[0361] 在一些实施方案中,本文公开了表1的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、区域异构体或立体异构体。

[0362] 在一些实施方案中,本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物具有表2中提供的结构。对

于表2中的苯磺酰胺衍生物化合物, R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 如表1中所述。

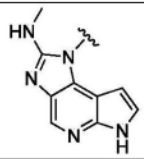
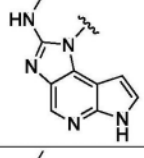
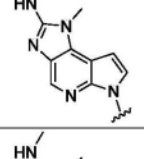
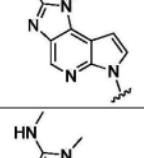
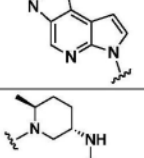
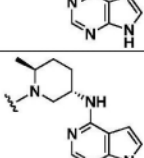
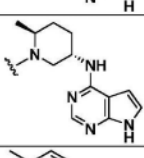
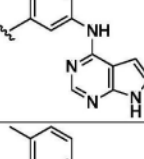
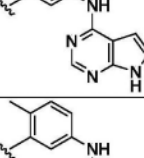
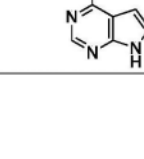
[0363] 表2



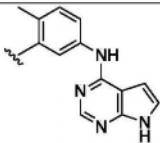
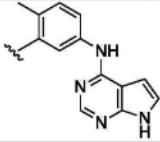
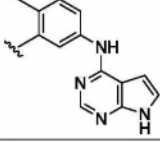
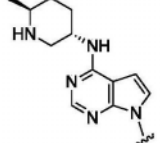
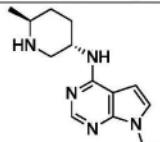
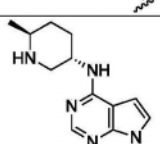
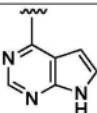
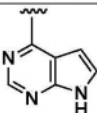
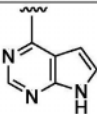
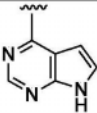
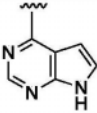
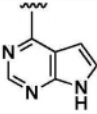
[0365]

编号	G^1 或 $G^1-N(R^5)$	R^5	X^1
4a		H	O
4b		Me	O
4c		H	NH
4d		Me	NH
4e		H	NMe
4f		Me	NMe
5a		N/A	O

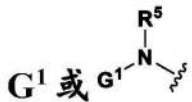
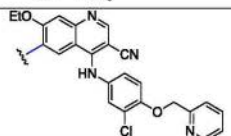
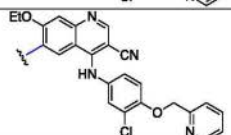
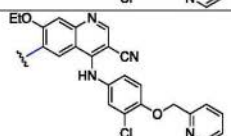
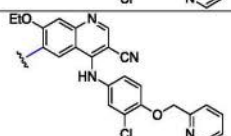
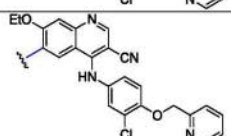
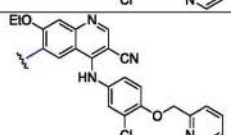
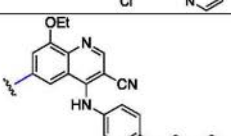
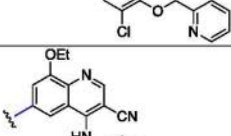
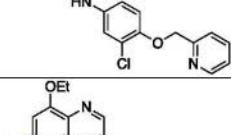
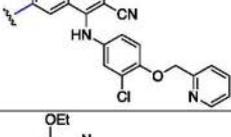
[0366]

编号	G^1 或 G^1-N-R^5	R^5	X^1
5b		N/A	NH
5c		N/A	NMe
6a		N/A	O
6b		N/A	NH
6c		N/A	NMe
7a		N/A	O
7b		N/A	NH
7c		N/A	NMe
8a		H	O
8b		Me	O
8c		H	NH

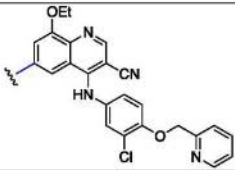
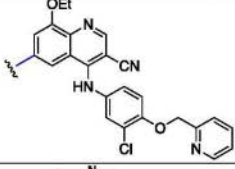
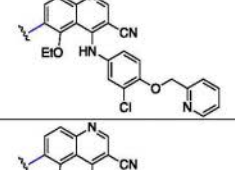
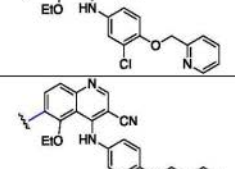
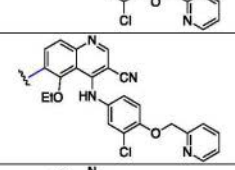
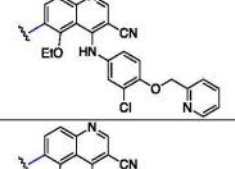
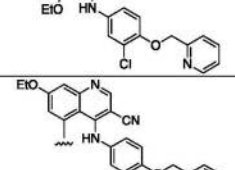
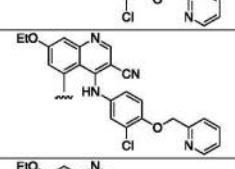
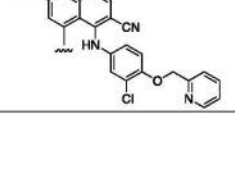
[0367]

编号	G^1 或 G^1-N-R^5	R^5	X^1
8d		Me	NH
8e		H	NMe
8f		Me	NMe
9a		N/A	O
9b		N/A	NH
9c		N/A	NMe
10a		H	O
10b		Me	O
10c		H	NH
10d		Me	NH
10e		H	NMe
10f		Me	NMe

[0368]

编号	 G¹ 或 G¹-N(R⁵)	R⁵	X¹
21a		H	O
21b		Me	O
21c		H	NH
21d		Me	NH
21e		H	NMe
21f		Me	NMe
22a		H	O
22b		Me	O
22c		H	NH
22d		Me	NH

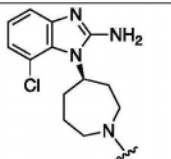
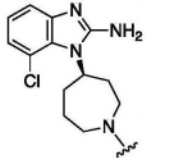
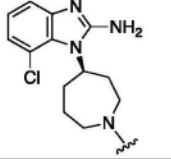
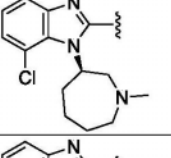
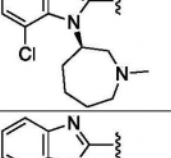
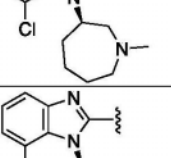
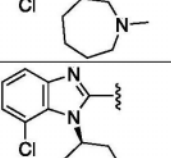
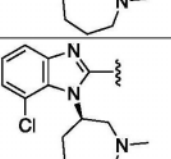
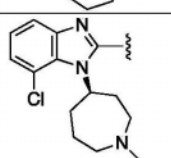
[0369]

编号		R ⁵	X ¹
22e		H	NMe
22f		Me	NMe
23a		H	O
23b		Me	O
23c		H	NH
23d		Me	NH
23e		H	NMe
23f		Me	NMe
24a		H	O
24b		Me	O
24c		H	NH

[0370]

编号	G^1 或 G^1-N^5	R^5	X^1
24d		Me	NH
24e		H	NMe
24f		Me	NMe
25a		H	O
25b		Me	O
25c		H	NH
25d		Me	NH
25e		H	NMe
25f		Me	NMe
26a		N/A	O
26b		N/A	NH
26c		N/A	NMe

[0371]

编号	G^1 或 $G^1-N^{R^5}$	R^5	X^1
27a		N/A	O
27b		N/A	NH
27c		N/A	NMe
28a		H	O
28b		Me	O
28c		H	NH
28d		Me	NH
28e		H	NMe
28f		Me	NMe
29a		H	O

[0372]

编号	G^1 或 $G^1-N^{R^5}$	R^5	X^1
29b		Me	O
29c		H	NH
29d		Me	NH
29e		H	NMe
29f		Me	NMe
45a		N/A	O
45b		N/A	NH
45c		N/A	NMe
46a		N/A	O
46b		N/A	NH
46c		N/A	NMe
47a		H	O
47b		Me	O
47c		H	NH

[0373]

编号	G^1 或 $G^1-N(R^5)$	R^5	X^1
47d		Me	NH
47e		H	NMe
47f		Me	NMe
48a		H	O
48b		Me	O
48c		H	NH
48d		Me	NH
48e		H	NMe
48f		Me	NMe
49a		H	O
49b		Me	O
49c		H	NH
49d		Me	NH
49e		H	NMe
49f		Me	NMe
50a		H	O
50b		Me	O

[0374]

编号	G^1 或 $G^1-N^{R^5}$	R^5	X^1
50c		H	NH
50d		Me	NH
50e		H	NMe
50f		Me	NMe
66a		H	O
66b		Me	O
66c		H	NH
66d		Me	NH
66e		H	NMe
66f		Me	NMe
67a		H	O
67b		Me	O
67c		H	NH
67d		Me	NH
67e		H	NMe
67f		Me	NMe
68a		H	O

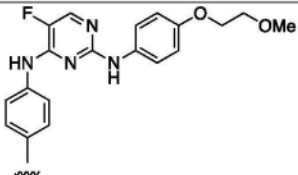
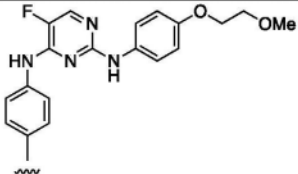
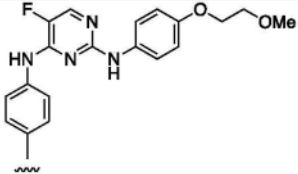
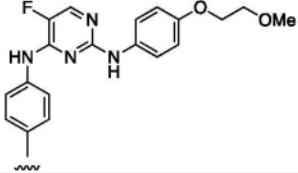
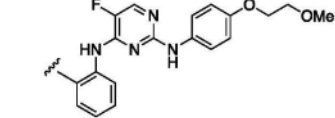
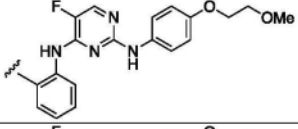
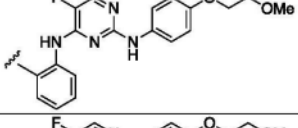
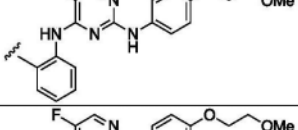
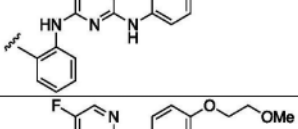
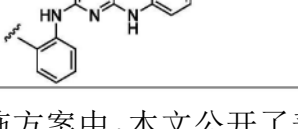
[0376]

编号	G^1 或 $G^1-N(R^5)$	R^5	X^1
71d		Me	NH
71e		H	NMe
71f		Me	NMe
72a		H	O
72b		Me	O
72c		H	NH
72d		Me	NH
72e		H	NMe
72f		Me	NMe
73a		H	O
73b		Me	O
73c		H	NH
73d		Me	NH
73e		H	NMe
73f		Me	NMe
74a		H	O
74b		Me	O
74c		H	NH
74d		Me	NH
74e		H	NMe
74f		Me	NMe
75a		H	O

[0377]

编号	G^1 或 G^1-N^5	R^5	X^1
75b		Me	O
75c		H	NH
75d		Me	NH
75e		H	NMe
75f		Me	NMe
76a		H	O
76b		Me	O
76c		H	NH
76d		Me	NH
76e		H	NMe
76f		Me	NMe
77a		H	O
77b		Me	O

[0378]

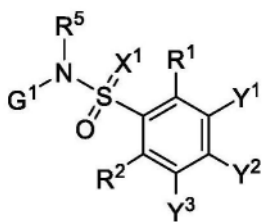
编号	G^1 或 G^1-N^5	R^5	X^1
77c		H	NH
77d		Me	NH
77e		H	NMe
77f		Me	NMe
78a		H	O
78b		Me	O
78c		H	NH
78d		Me	NH
78e		H	NMe
78f		Me	NMe

[0379] 在一些实施方案中,本文公开了表2的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、区域异构体或立体异构体。

[0380] 在一些实施方案中,本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物具有表3中提供的结构。对于表3中的苯磺酰胺衍生物化合物, R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 如表1中所述。

[0381] 表3

[0382]



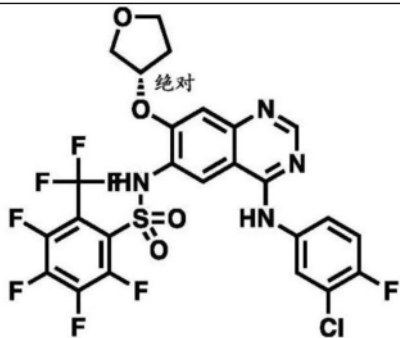
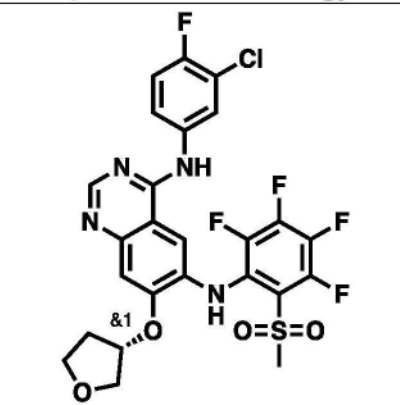
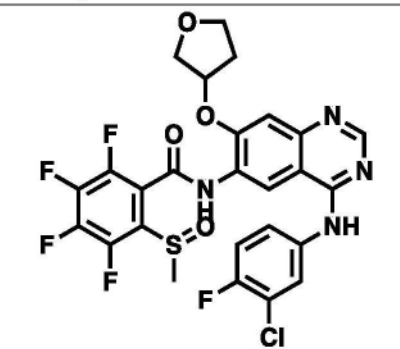
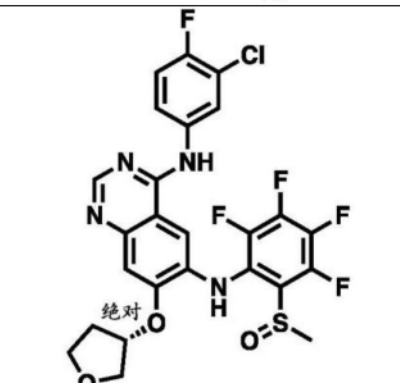
[0383]

编号	G^1 或 G^1-N-R^5	R^5	X^1
4a		H	O
5a		N/A	O
6a		N/A	O
7a		N/A	O
8a		H	O
21a		H	O
26a		N/A	O
49a		H	O

[0384] 在一些实施方案中,本文公开了表3的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、区域异构体或立体异构体。

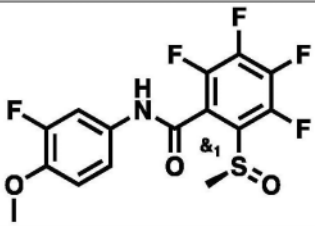
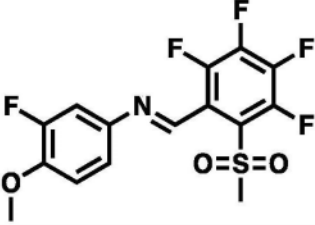
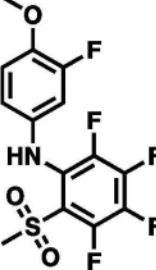
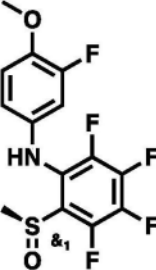
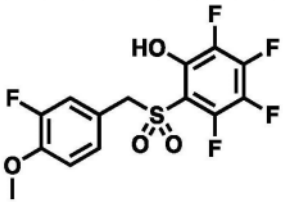
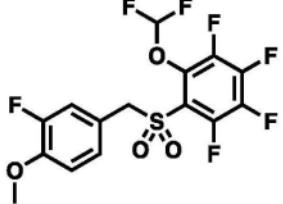
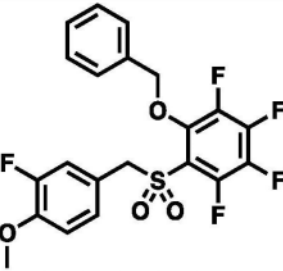
[0385] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有表4中提供的结构。

[0386] 表4

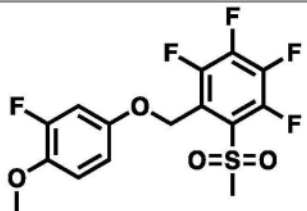
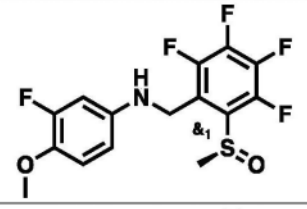
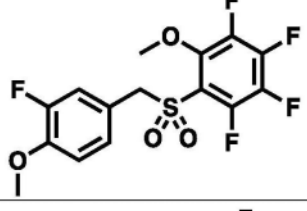
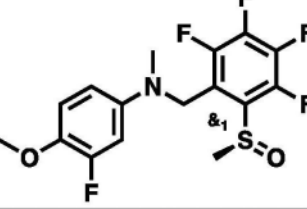
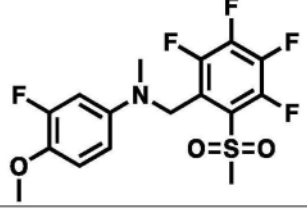
化合物 编号	结构
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

[0387]

[0392]

I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

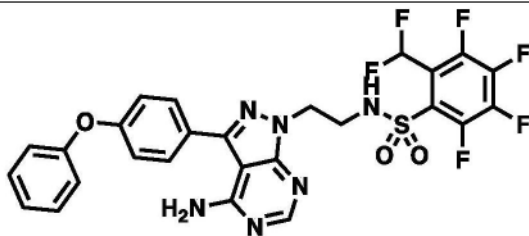
[0393]

I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	

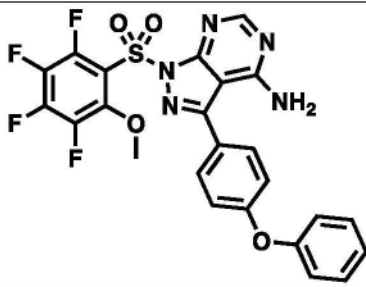
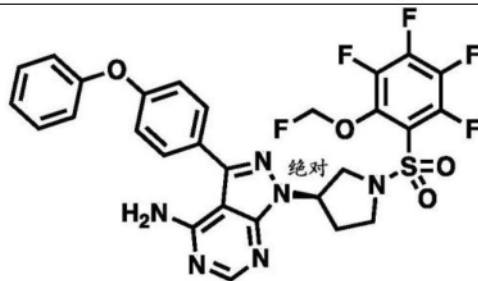
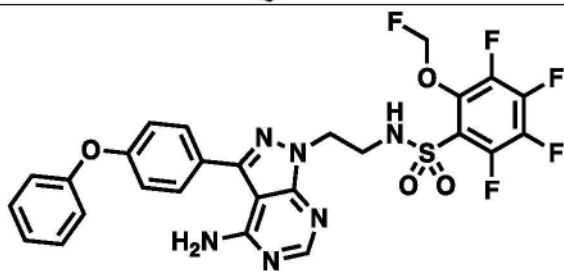
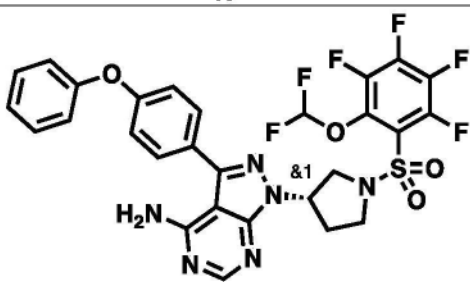
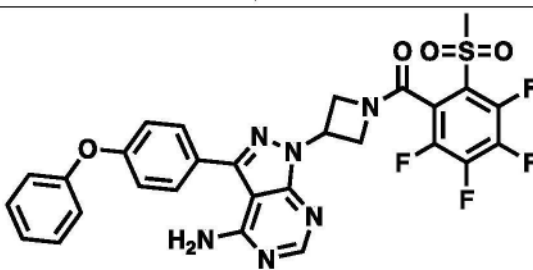
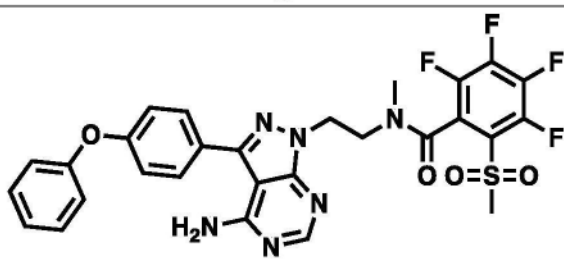
[0394] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有表6中提供的结构。

表 6

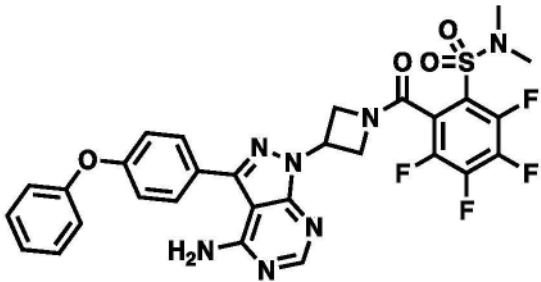
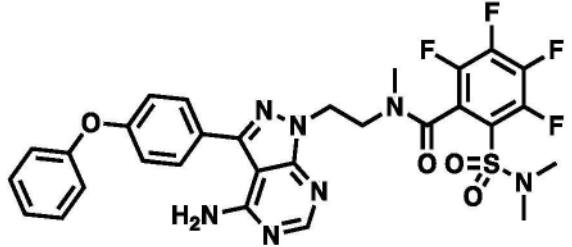
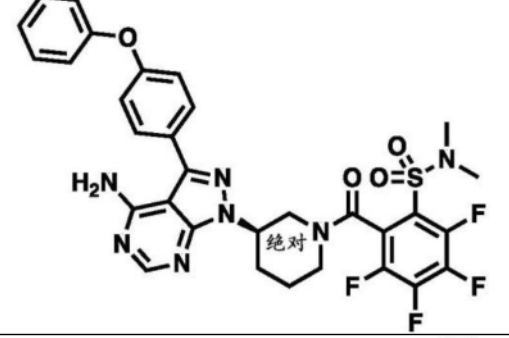
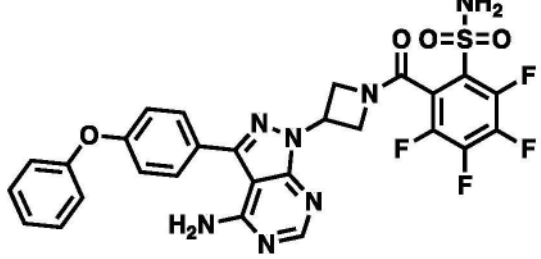
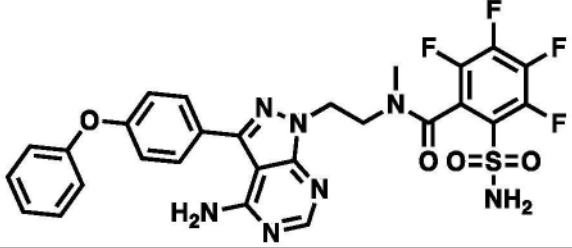
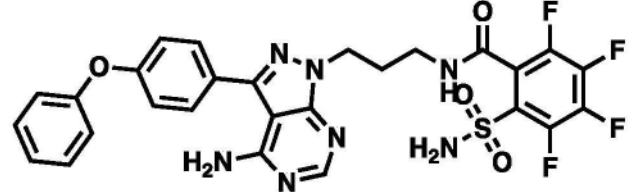
[0395]

化合物 编号	结构
I-22	

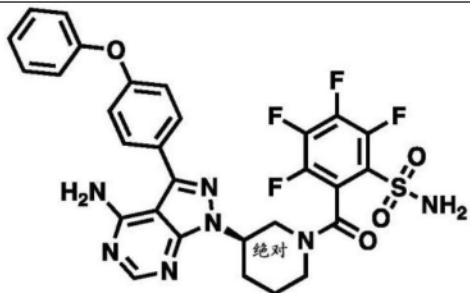
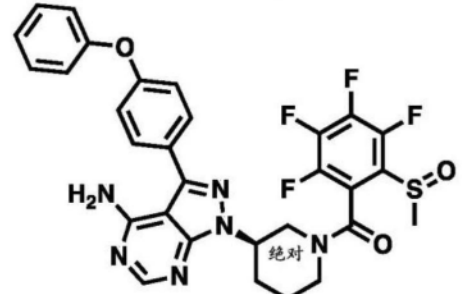
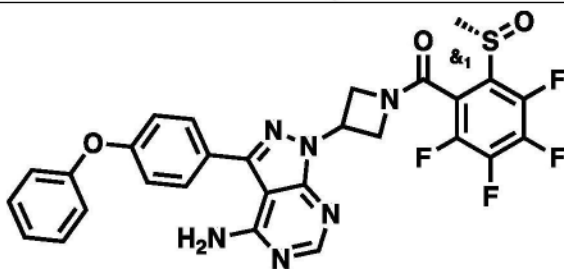
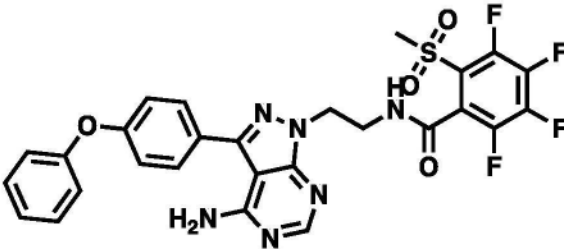
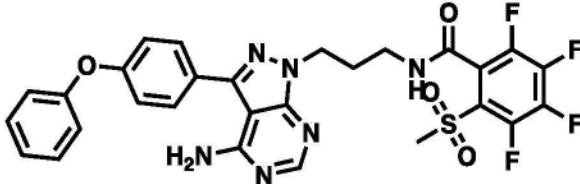
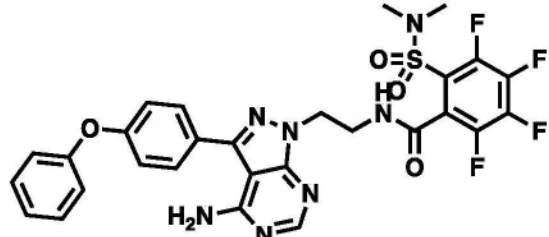
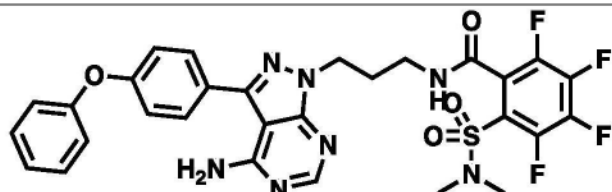
[0396]

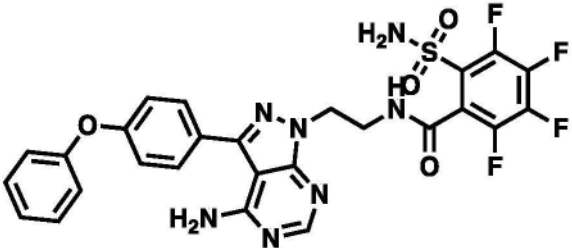
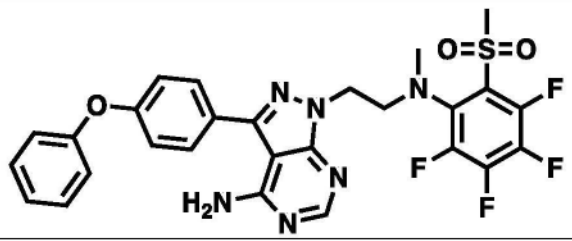
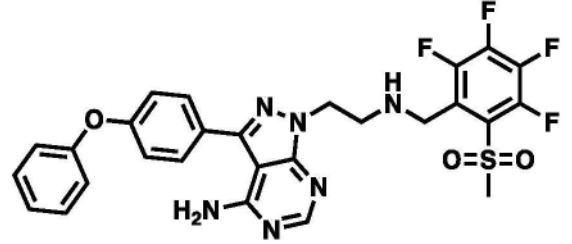
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

[0397]

I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

[0398]

I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

I-42	
[0399] I-43	
I-44	

[0400] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有表7中提供的结构。

[0401] 表7

[0402]

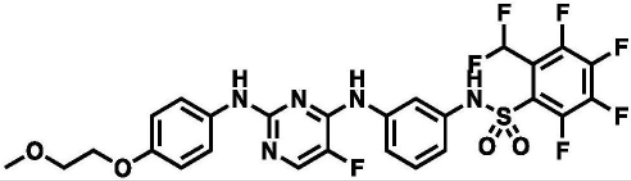
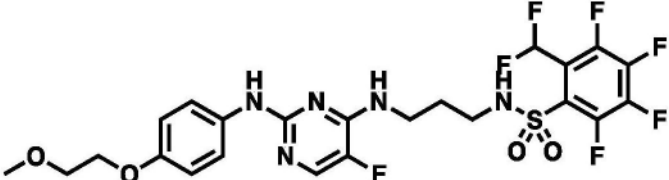
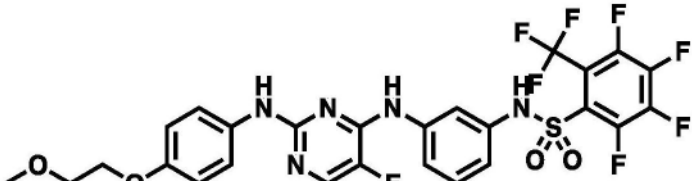
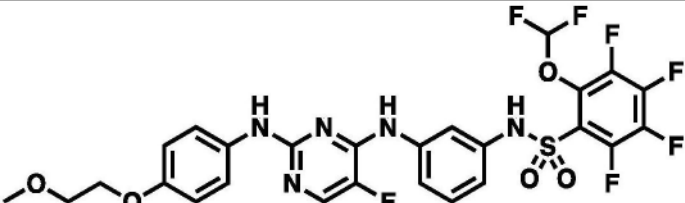
化合物 编号	结构
I-45	
I-46	
I-47	

[0403]

I-48	
I-49	
I-50	

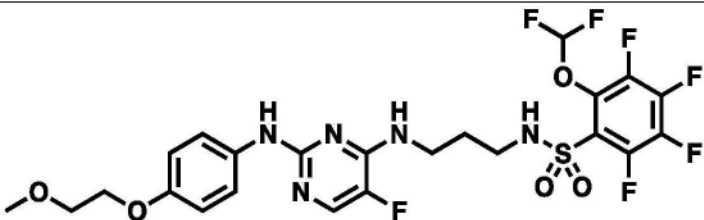
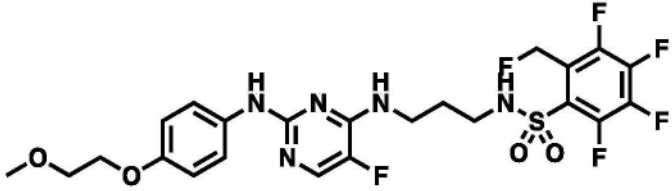
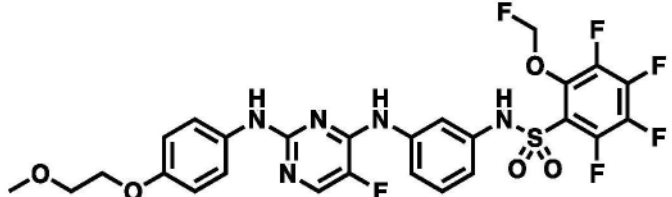
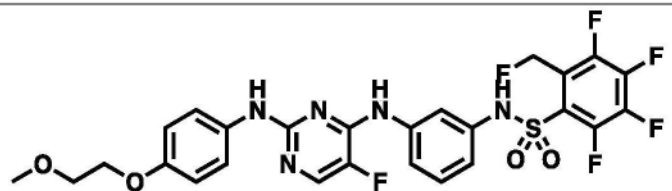
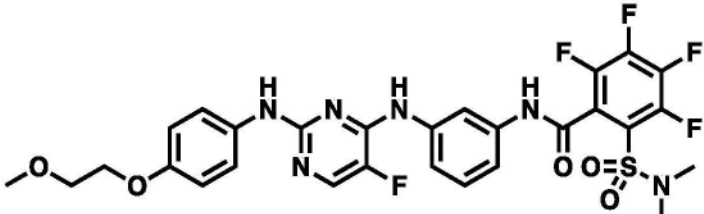
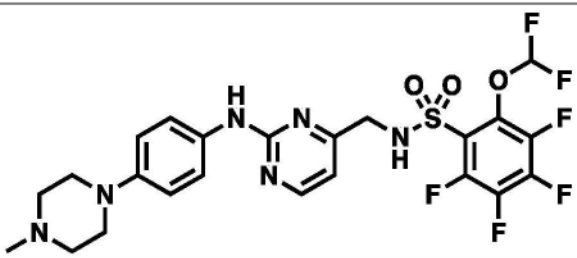
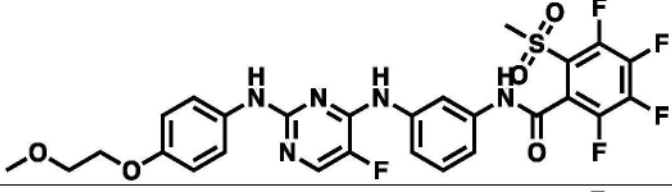
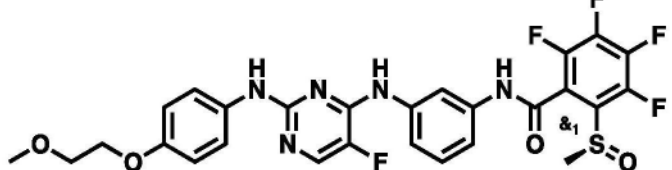
[0404] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有表8中提供的结构。

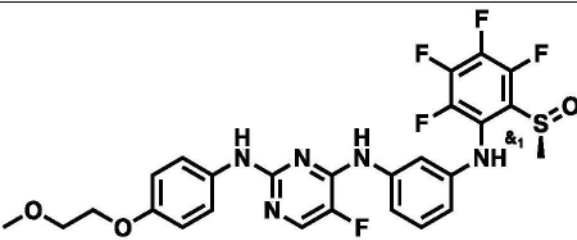
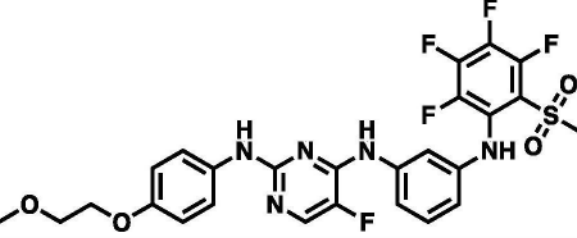
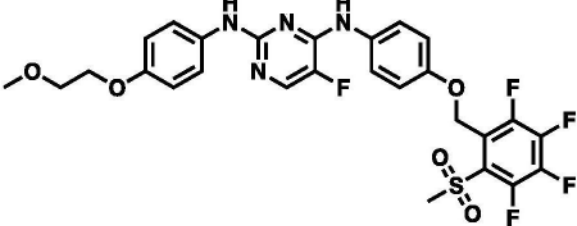
[0405] 表8

化合物编号	结构
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

[0406]

[0407]

I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	

I-63	
[0408] I-64	
I-65	

[0409] 化合物的制备

[0410] 本文所述的反应中使用的化合物根据为本领域技术人员所知的有机合成技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中所述的化合物起始来制备。“可商购获得的化学品”从标准商业来源获得,该来源包括Acros Organics (Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK)、Avocado Research (Lancashire,U.K.)、BDH Inc. (Toronto,Canada)、Bionet (Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester,PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals,Eastman Kodak Company (Rochester,NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、Riedel de Haen AG (Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc. (New Brunswick,NJ)、TCI America (Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc. (Rockville,MD) 和Wako Chemicals USA,Inc. (Richmond,VA)。

[0411] 详述可用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的适合参考书籍和专著包括例如“Synthetic Organic Chemistry”,John Wiley& Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,“Organic Functional Group Preparations”,第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,“Modern Synthetic Reactions”,第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,“Heterocyclic Chemistry”,第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure”,第4版,Wiley-Interscience,New

York, 1992。详述可用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的额外适合参考书籍和专著包括例如Fuhrhop, J.和Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", 第二修订增补版(1994) John Wiley&Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 第4版(1992) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编者) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. "Organic Chemistry" 第7版(2000) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley&Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 在8卷中; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley&Sons, 在超过55卷中; 以及 "Chemistry of Functional Groups" John Wiley&Sons, 在73卷中。

[0412] 具体的和类似的反应物任选地通过由美国化学学会 (American Chemical Society) 的化学文摘社 (Chemical Abstract Service) 编制的已知化学品索引来确定, 该索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆中获得, 以及可通过在线数据库获得 (对于更多细节, 可联系华盛顿哥伦比亚特区的美国化学学会。目录中的已知但不可商购获得的化学品任选地通过定制化学合成机构来制备, 其中许多标准化学品供应机构 (例如以上所列的那些) 提供定制合成服务。对于制备和选择本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物的药物盐有用的一个参考文献是 P.H. Stahl 和 C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

[0413] 药物组合物

[0414] 在某些实施方案中, 本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物以纯化学品形式施用。在其他实施方案中, 本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物与药学上适合的或可接受的载体 (在本文中也称为药学上适合的 (或可接受的) 赋形剂、生理上适合的 (或可接受的) 赋形剂、或生理上适合的 (或可接受的) 载体) 组合, 该药学上适合的或可接受的载体基于所选施用途径和标准药物实践来选择, 如例如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) 中所述。

[0415] 本文提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含至少一种如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体。如果一种或多种载体可与组合物的其他成分相容, 并且对组合物的接受者 (即对象或患者) 无害, 那么该一种或多种载体 (或一种或多种赋形剂) 是可接受的或适合的。

[0416] 一个实施方案提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和式 (I) 的化合物或表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变

异构体或区域异构体。一个实施方案提供了一种制备药物组合物的方法,该方法包括将式(I)的化合物或表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体和药学上可接受的载体混合。在某些实施方案中,如由式(I)所描述的苯磺酰胺衍生物化合物或表1、表2或表3中公开的化合物是基本上纯的,因为它含有少于约5%或少于约1%或少于约0.1%的其他有机小分子,诸如未反应的中间体或例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的合成副产物。

[0417] 适合口服剂型包括例如片剂、丸剂、小袋剂、或由硬质或软质明胶、甲基纤维素或在消化道中易于溶解的另一适合材料制得的胶囊。在一些实施方案中,使用适合无毒固体载体,其包括例如药品级甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。(参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版Mack Pub.Co., Easton, PA(2005)))。

[0418] 在一些实施方案中,如式(I)所描述的化合物或表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体被配制用于通过注射施用。在一些情况下,注射制剂是水性制剂。在一些情况下,注射制剂是非水性制剂。在一些情况下,注射制剂是基于油的制剂,诸如芝麻油等。

[0419] 包含至少一种如本文所述的化合物的组合物的剂量根据对象或患者(例如人)的状况而不同。在一些实施方案中,此类因素包括总体健康状态、年龄和其他因素。

[0420] 药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当剂量以及适合的施用持续期和频率将由诸如患者的状况、患者的疾病的类型和严重性、活性成分的特定形式和施用方法的因素决定。一般来说,适当剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如临床结局改善,诸如更频繁的完全或部分缓解、或更长久的无疾病和/或总体存活期、或症状严重性的减轻)的量提供一种或多种组合物。最优剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。最优剂量取决于患者的身体质量、重量或血容量。

[0421] 口服剂量通常在约1.0mg至约1000mg的范围内,每天一至四次或更多次。

[0422] 治疗方法

[0423] 一个实施方案提供了一种用于治疗人体或动物体的方法中的式(I)的化合物或表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体。

[0424] 一个实施方案提供了一种用于治疗癌症或增生性疾病的方法中的式(I)的化合物或表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体。

[0425] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体在制造用于治疗癌症或增生性疾病的药物中的用途。

[0426] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体。

[0427] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体。

[0428] 在一些实施方案中,本文还描述了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0429] 在一些实施方案中,本文还描述了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该患者施用包含表1、表2或表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,癌症选自慢性和急性髓样白血病。在一些实施方案中,癌症选自慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤。

[0430] 本文提供了其中口服施用药物组合物的方法。本文提供了其中通过注射施用药物组合物的方法。

[0431] 一个实施方案提供了一种用如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体修饰的蛋白质或其活性片段,其中该化合物与该蛋白质的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。在一些实施方案中,蛋白质是微管蛋白。在一些实施方案中,蛋白质是BTK。在一些实施方案中,蛋白质是EGFR。在一些实施方案中,蛋白质是JAK3。

[0432] 一个实施方案提供了一种用如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体修饰(例如附接至和/或降解)多肽的方法,该方法包括使该多肽与该化合物接触以与该多肽的半胱氨酸残基的硫原子形成共价键。

[0433] 一个实施方案提供了一种使化合物结合至多肽的方法,该方法包括使该多肽与如本文所述的苯磺酰胺衍生物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触。在一些实施方案中,多肽是微管蛋白。在一些实施方案中,多肽是BTK。在一些实施方案中,多肽是EGFR。在一些实施方案中,多肽是JAK3。

[0434] 一个实施方案提供了一种破坏蛋白质或其活性片段(例如其功能)的方法,该方法包括使该蛋白质或其活性片段(例如其多肽)与前述权利要求中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或区域异构体接触。

[0435] 根据本公开,其他实施方案和用途对本领域技术人员来说将是显而易见的。以下实施例仅作为对各种实施方案的说明而提供,并且不应被解释为以任何方式限制本公开。

[0436] 实施例

[0437] I. 化学合成

[0438] 在一些实施方案中,本文公开的苯磺酰胺衍生物化合物根据以下实施例合成。除非另外指示,否则如以下以及整篇说明书中所用,以下缩写应被理解为具有以下含义:

[0439] °C 摄氏度

[0440] δ 以相对于四甲基硅烷的低场百万分率表示的化学位移

[0441] ACN 乙腈

[0442] bs或brs 宽单峰

[0443] DCM 二氯甲烷(CH_2Cl_2)

[0444] dd 双二重峰

[0445] DMF 二甲基甲酰胺

[0446] DMSO 二甲亚砜

- [0447] EA或EtOAc 乙酸乙酯
[0448] ESI 电喷雾电离
[0449] Et 乙基
[0450] FA 甲酸
[0451] g 克
[0452] h/hr/hrs 小时
[0453] HPLC 高效液相色谱法
[0454] Hz 赫兹
[0455] J 偶合常数(NMR波谱法中)
[0456] LCMS 液相色谱法质谱测定法
[0457] μ 微
[0458] m 多重峰(波谱);米;毫
[0459] M 体积摩尔浓度
[0460] M^+ 母体分子离子
[0461] Me 甲基
[0462] MHz 兆赫兹
[0463] min 分钟
[0464] mol 摩尔;分子(如在分子量中)
[0465] mL 毫升
[0466] MS 质谱测定法
[0467] nm 纳米
[0468] NMR 核磁共振
[0469] pH 酸碱度;水溶液的酸性或碱性的量度
[0470] PE 石油醚
[0471] PMB 对甲氧基苯甲基
[0472] RT 室温
[0473] s 单峰(波谱)
[0474] t 三重峰(波谱)
[0475] T 温度
[0476] TFA 三氟乙酸
[0477] THF 四氢呋喃

[0478] 本申请的示例性化合物使用本文所述的方法或本领域中已知的其他方法合成。除非另外指示,否则试剂和溶剂从商业供应商获得。

[0479] 无水溶剂甲醇、乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃和二甲基甲酰胺从Sigma Aldrich购买,并且直接从Sure-Seal瓶使用。在烘干的玻璃器皿中在干燥氮气氛围下进行反应,并且通过使用硅胶的薄层色谱法(通过紫外光来显现,或通过用 $KMnO_4$ 染色剂和茚三酮染色剂处理来显色)或通过LC/MS监测其完成度。除非另外陈述,否则在23°C下在Bruker Avance III波谱仪中记录NMR波谱,该波谱仪在400MHz(对于 ^1H NMR波谱法)和376MHz(对于 ^{19}F NMR波谱法)下运行,使用 $CDCl_3$ 、 CD_3OD 、 CD_3CN 或 $DMSO-d_6$ 。化学位移(d)以相对于残余同位素溶剂校正之

后的百万分率 (ppm) 报告。偶合常数 (J) 以 Hz 报告。质谱测定法用与 Agilent 1100HPLC 系统联合的具有 ESI 源的 Agilent G6110A 单四极杆质谱仪进行。在生物测试之前, 通过反相 HPLC (rpHPLC) 评估抑制剂纯度。以下条件用于通过 rpHPLC 进行的分析:

[0480] 方法 I: 流动相是由在 7 分钟内从 10% ACN/0.1% TFA (v/v) 的 H₂O 溶液变化到 90% ACN/0.1% TFA (v/v) 的 H₂O 溶液的溶剂组成所组成的线性梯度, 随后是 5 分钟的 100% ACN。方法在 Waters Atlantis 5 μ m C18, 150mm $\times$ 4.6mm 柱上进行; 在 30 $^{\circ}$ C 的温度下维持; 流速是 1.0mL/min。

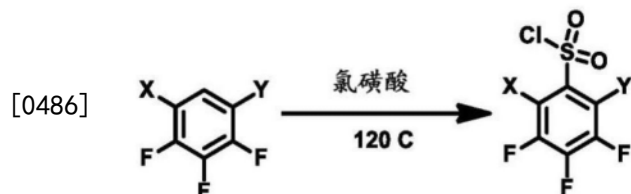
[0481] 方法 II: 流动相是由在 7 分钟内从 10% ACN/0.1% 氨 (v/v) 的 H₂O 溶液变化到 90% ACN/0.1% 氨 (v/v) 的 H₂O 溶液的溶剂组成所组成的线性梯度, 随后是 5 分钟的 100% ACN。方法在 Waters Atlantis 5 μ m C18, 150mm $\times$ 4.6mm 柱上进行; 在 30 $^{\circ}$ C 的温度下维持; 流速是 1.0mL/min。

[0482] 方法 III: 流动相是由在 15 分钟内从 15% ACN/0.1% TFA (v/v) 的 H₂O 溶液变化到 100% ACN 的溶剂组成所组成的线性梯度。方法在 Phenomenex Luna 5 μ m C18 150mm $\times$ 4.6mm 柱上进行; 将柱在 25 $^{\circ}$ C 的温度下维持; 流速是 1.0mL/min。

[0483] 对于报告 HPLC 数据, 在每种条件的保留时间之后给出纯度百分比。所有经生物学评估的化合物的化学纯度都 >95%, 如通过 HPLC 所测量。

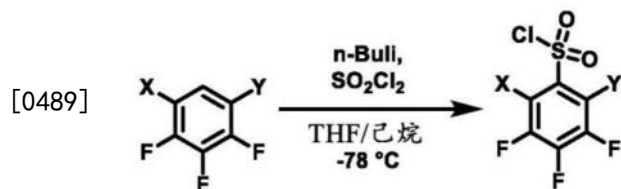
[0484] 在一些实施方案中, 本公开的化合物使用基于以下一般性程序 A-J 和实施例 1-10 的类似方案合成。

[0485] 一般性程序 A'



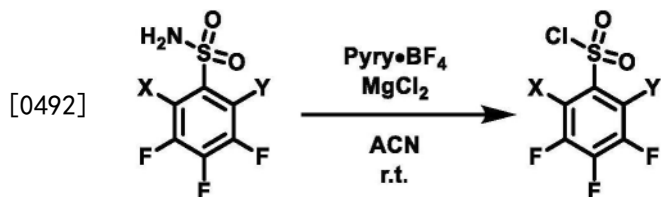
[0487] 将被取代的氟-芳烃 (1 当量) 添加至冷却至 0 $^{\circ}$ C 的冷的氯磺酸溶液中。将反应容器配备水套回流冷凝器, 并且随后使用沙浴加热至 120 $^{\circ}$ C, 持续 1-16h。一旦起始物料被消耗, 即将反应冷却至室温, 接着缓慢倾倒在碎冰上。将所得混合物在 DCM 与 1M HCl 之间分配并分离有机相。将剩余水相用 DCM 再萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且真空浓缩以提供所需芳基磺酰氯。

[0488] 一般性程序 B'



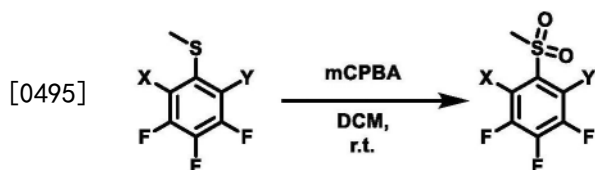
[0490] 在氩气正压下, 将被取代的氟-芳烃 (1 当量) 溶解在无水 THF 中。将所得溶液冷却至 -78 $^{\circ}$ C。一旦处于该温度下, 即逐滴添加正丁基锂 (2.5M, 在己烷中, 1.2 当量) 以限制过度放热。在 30 分钟之后, 通过注射器快速添加硫酰氯 (1.1 当量) 在己烷 (0.1M) 中的溶液。在 1 小时之后, 添加水以将反应淬灭并将所得混合物在乙酸乙酯与冷水之间分配。分离有机相, 用冷水洗涤两次, 经硫酸钠干燥并真空浓缩以提供预期的磺酰氯。

[0491] 一般性程序C'



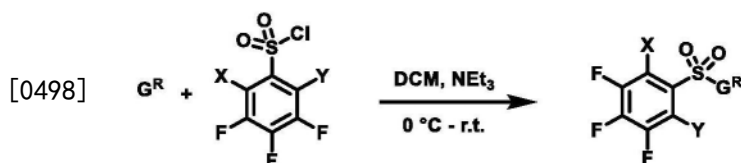
[0493] 在室温下,在搅拌下,在氩气惰性氛围下,将适当芳基磺酰胺添加至吡喃鎓四氟硼酸盐(2当量)和氯化镁(2.5当量)在乙腈(0.1M)中的悬浮液中。将反应加热至75℃,持续6小时,接着冷却至室温。一旦冷却,即将混合物经短二氧化硅塞过滤并将滤液减压浓缩。使用快速柱色谱技术分离浓缩物以提供所需磺酰氯。

[0494] 一般性程序D'



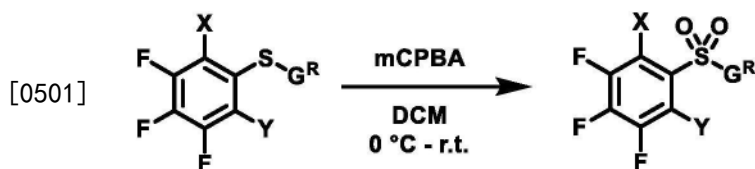
[0496] 在室温下,向硫醚(1当量)在DCM(0.1M-0.3M)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(4当量,77%纯度)。通过TLC监测反应进展。一旦起始物料被消耗,即将反应用1M氢氧化钠水溶液淬灭。分离有机相并将剩余水相用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。使用快速柱色谱技术分离粗物质以提供所需甲基磺。

[0497] 磺酰胺的合成:一般性程序E'



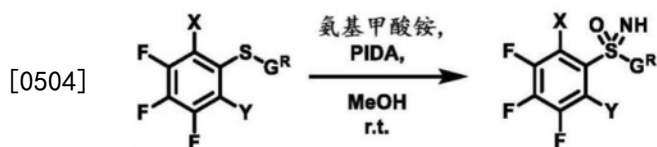
[0499] 在氩气氛围下,将适当磺酰氯(0.9-1.2当量)与其相应吡唑并嘧啶(1当量)一起在水无DCM(0.1M-0.25M)中温育。将所得混合物冷却至0℃并搅拌15分钟。将纯三乙胺(3-5当量)缓慢添加至混合物中,并且在0℃下将它再搅拌3-16h。将反应用0.1M HCl(水溶液)淬灭并剧烈搅拌10-15min,此后分离有机层。将水层用DCM再萃取一次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且蒸发。将粗物质通过正相快速硅胶柱色谱法或反相色谱法来纯化。

[0500] 直接连接的磺的合成:一般性程序F'



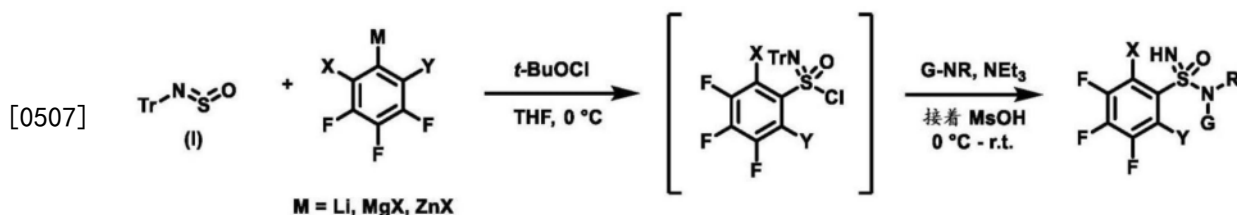
[0502] 用以将类似的硫醚氧化成相应磺的方法在本领域中是已知的(WO2019/141694)。G连接的磺可在惰性条件(氩气或氮气)下,在DCM中,在3-氯过氧苯甲酸(mCPBA,4当量)存在下,从相应硫醚制备。反应可用水、盐水和DCM进行后处理,并且使用正相快速硅胶柱色谱法或反相色谱法分离所需磺。

[0503] 直接连接的亚磺亚胺的合成:一般性程序G'



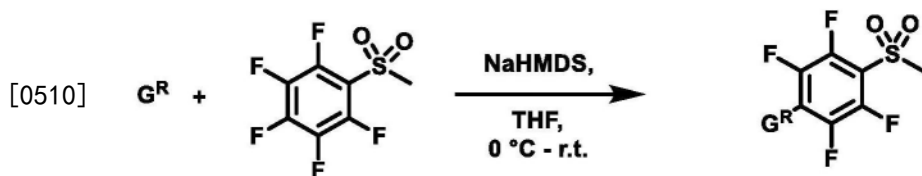
[0505] 用以将类似的硫醚氧化成相应亚砷亚胺的方法在本领域中是已知的 (Chem. Comm., 2017, 12, 第2064-2067页)。G连接的亚砷亚胺可在室温下, 在甲醇中, 在氨基甲酸铵 (1.5当量)、二乙酸碘苯 (PIDA, 2.1当量) 存在下, 从相应硫醚制备。反应可用水、盐水和DCM进行后处理, 并且使用正相快速硅胶柱色谱法或反相色谱法分离所需亚砷亚胺。

[0506] 磺亚氨基替酰胺的合成: 一般性程序H'



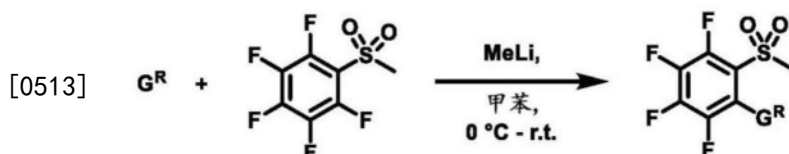
[0508] 起始物料化合物 (I) 可根据先前报道的程序 (Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 14937) 制备。将装有 (I) (1.0当量) 和 THF (0.1M) 的烘干的烧瓶冷却至 0°C。接着可逐滴添加相应有机金属试剂 (1.0当量) 并在 0°C 下搅拌 5min。接着, 在黑暗通风橱中, 添加次氯酸叔丁酯 (1.05当量) 并将反应混合物搅拌 15min, 随后添加三乙胺 (1.0当量) 和相应配体 (G或GNR) (1.0-1.2当量)。在室温下将反应混合物搅拌 16h。最后, 添加甲烷磺酸 (5.0当量), 并且在室温下将反应剧烈搅拌 15min。将反应通过用 DCM 对它进行稀释并添加饱和碳酸氢钠水溶液来淬灭。将两层分开并将水层用 DCM (×3) 萃取。将合并的有机层经硫酸镁 ($MgSO_4$) 干燥, 过滤并真空浓缩。粗样品可通过正相快速硅胶柱色谱法或反相色谱法来纯化。

[0509] 对位直接连接的砷的合成: 一般性程序I'



[0511] 详述亲核试剂添加至五氟苯甲基砷的4位的程序是已知的 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2000, 4265-4278)。在一个实施方案中, G-NHR 可使用六甲基二硅氮烷钠在 THF 中去质子以制备相应氨基钠。可接着将氨基钠添加至冷的 1,2,3,4,5-五氟-6-(甲基磺酰基) 苯在 THF 中的溶液 (0°C) 中以制备预期的对位取代的四氟苯砷。反应可用水、盐水和 EtOAc 进行后处理, 并且使用正相快速硅胶柱色谱法或反相色谱法分离所需产物。

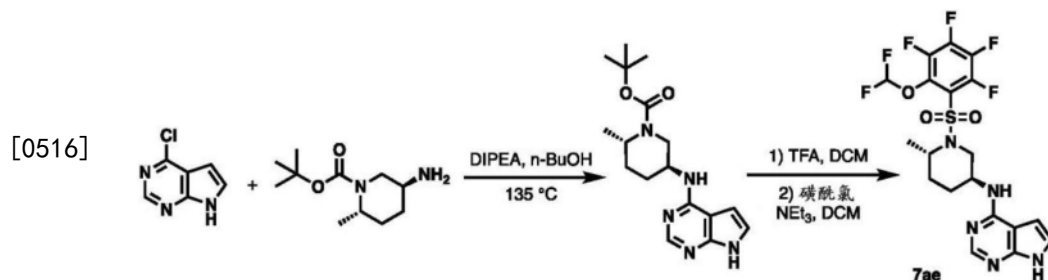
[0512] 邻位直接连接的砷的合成: 一般性程序J'



[0514] 详述亲核试剂添加至五氟苯甲基砷/亚砷的2位的程序是已知的 (Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1980, 5, 1029-1034)。在一个实施方案中, G-NHR 可使用强碱诸如甲基锂在 THF 中去质子以制备相应氨基锂。可接着将氨基锂添加至冷的 1,2,3,4,5-五氟-6-

(甲基磺酰基)苯在甲苯中的溶液(0℃)中以制备预期的邻位取代的四氟苯磺。反应可用水、盐水和EtOAc进行后处理,并且使用正相快速硅胶柱色谱法或反相色谱法分离所需产物。

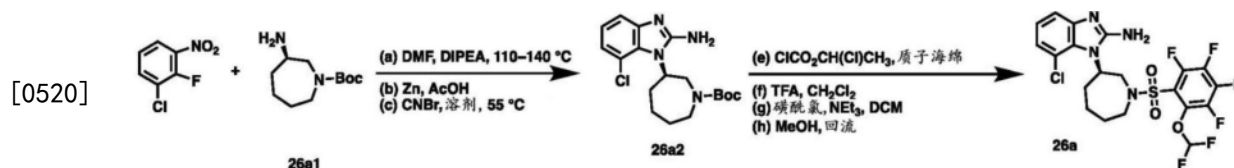
[0515] 实施例1:N-((3S,6S)-1-((2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯基)磺酰基)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(化合物7ae,表1)



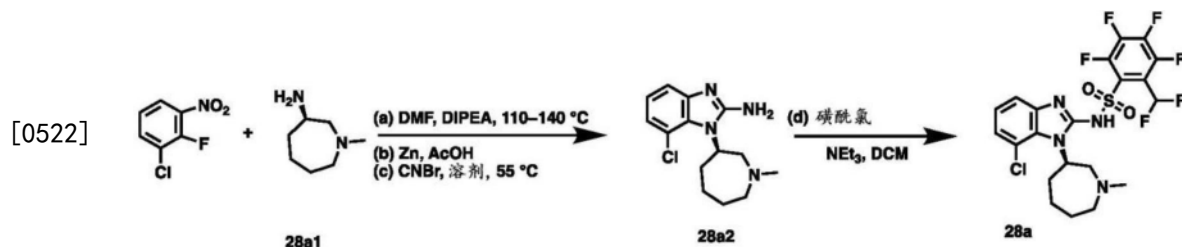
[0517] 通过SNAr置换可商购获得的氯化物,随后进行Boc脱保护并用先前描述的磺酰氯形成磺酰胺(详述于一般性程序E'中)以产生最终产物7ae来合成作为类似化合物的类似路线的示例的化合物7ae。

[0518] 实施例2:(R)-N-(7-氯-1-(1-甲基氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺和(R)-7-氯-1-(1-((2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯基)磺酰基)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物26a和28a,表2)

[0519] 方案1



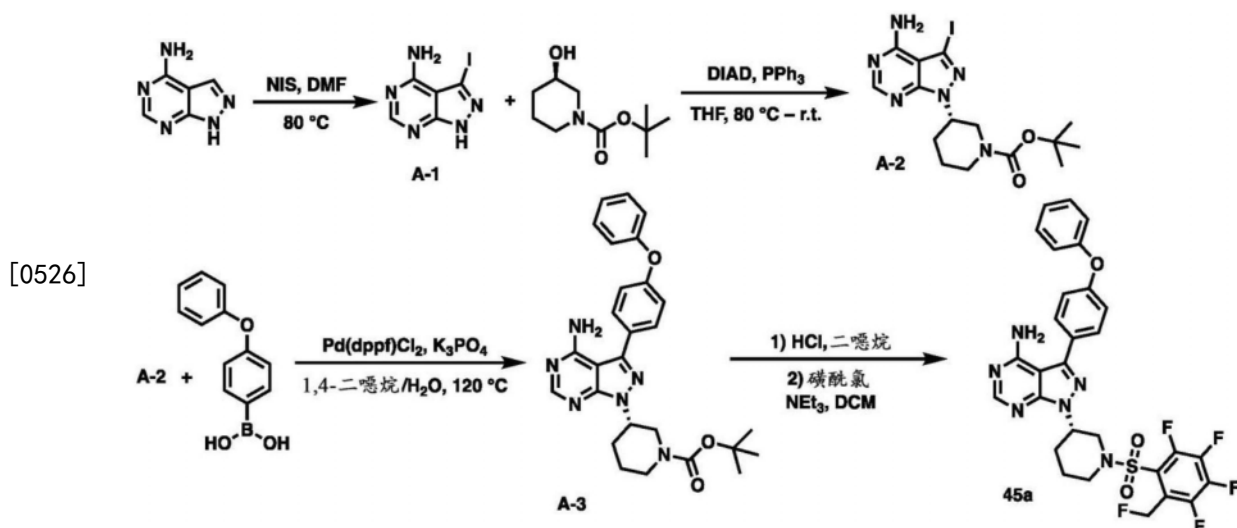
[0521] 方案2



[0523] 例如,可如Journal of Medicinal Chemistry 2016 59(14),6671-6689中所述制备化合物26a2(方案1)或28a2(方案2),通过用26a1或28a1或经适当保护的二胺处理1-氯-2-氟-3-硝基苯,随后进行硝基还原和用溴化氰进行的环化以提供2-氨基苯并咪唑中间体26a2和28a2。28a2与先前制备的磺酰氯的反应(一般性程序E)将制备最终化合物28a。类似地,将胺26a2保护为氨基甲酸1-氯-乙酯,随后进行Boc脱保护,使用一般性程序G'与适当磺酰氯偶联以及最终将氨基甲酸酯脱保护可提供化合物26a。

[0524] 实施例3:(S)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((2,3,4,5-四氟-6-(氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(化合物45a)

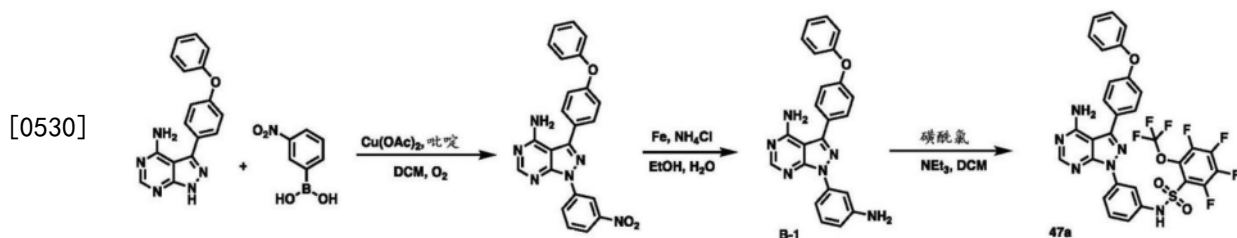
[0525] 方案3



[0527] 可根据方案3中的路线,从可商购获得的1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺起始来制备化合物45a和相关示例。使用NIS进行碘化,随后用环状醇和无环醇进行光延(Mitsunobu)官能化可提供适当中间体,即示例A-2。铃木(Suzuki)偶联,随后进行Boc脱保护以及根据一般性程序G' 形成磺酰胺可提供产物示例45a。

[0528] 实施例4:N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)苯基)-2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲氧基)苯磺酰胺(化合物47a)

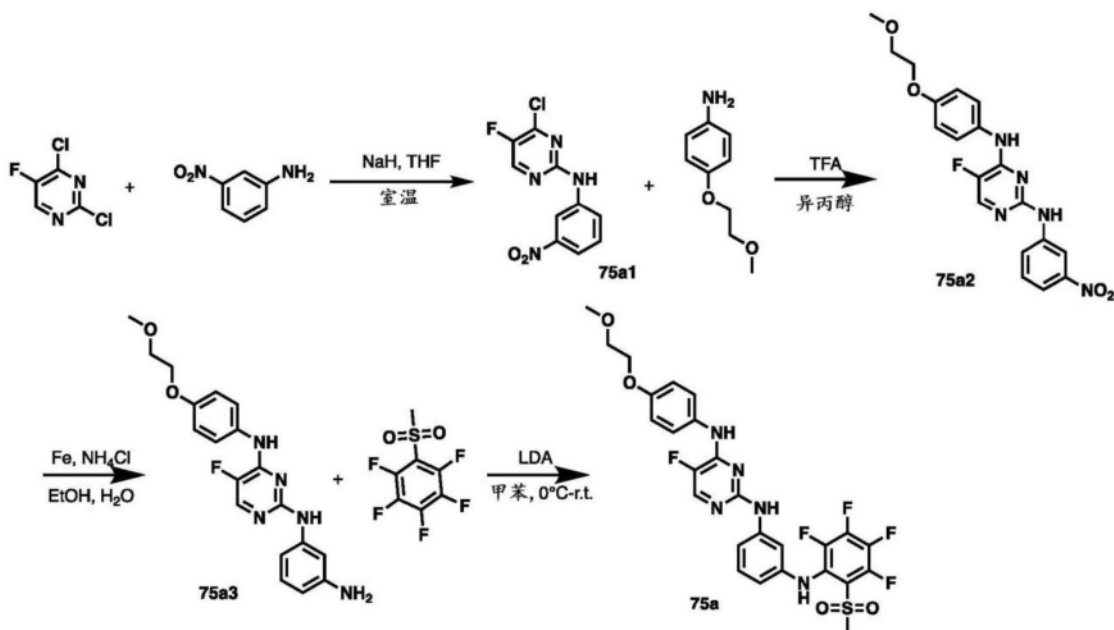
[0529] 方案4



[0531] 可通过方案4,从可商购获得的3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺起始来制备化合物47a和相关示例。铜介导的与(3-硝基苯基)硼酸的交叉偶联,随后还原安置的硝基可提供中间体B-1,其可进一步衍生。使用一般性程序G形成磺酰胺可提供最终产物47a。

[0532] 实施例5:5-氟-N⁴-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N²-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(化合物75a)

[0533] 方案5

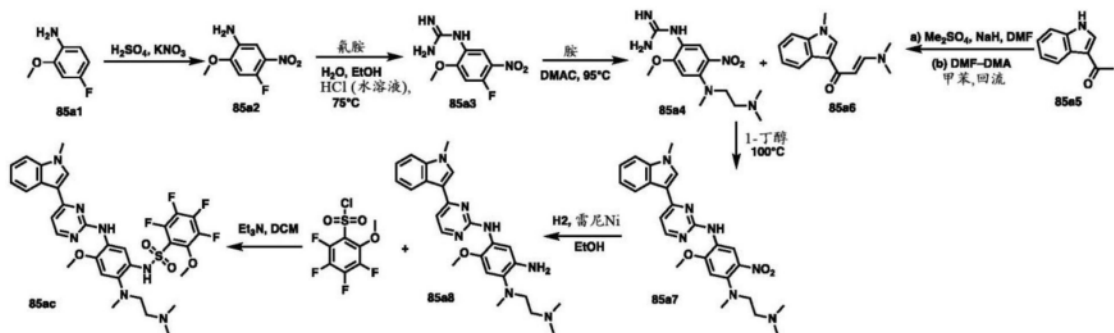


[0534]

[0535] 可使用方案5和为本领域中的人士所知的类似路线,从可商购获得的2,4-二氯-5-氟嘧啶合成化合物75a和相关示例。使用适当胺或苯胺进行S_NAr取代可提供中间体75a1。在较高温度下进行第二S_NAr取代,随后使用铁和氯化铵进行硝基还原可提供中间体75a3。可根据一般性程序I',使用LDA作为碱,通过直接取代甲基磺来形成直接连接的磺产物75a。

[0536] 实施例6:N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2,3,4,5-四氟-6-甲氧基苯磺酰胺(化合物85ac,表1)

[0537] 方案6



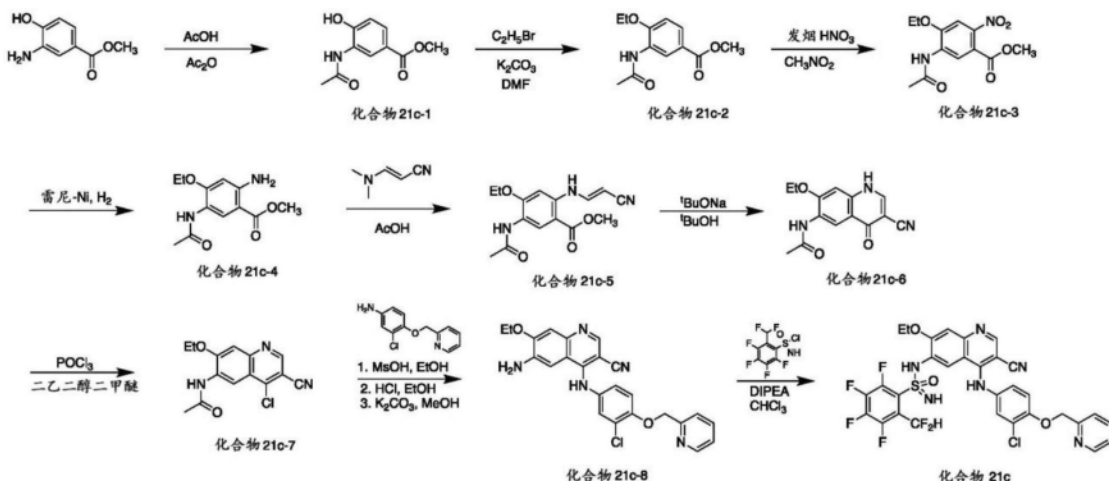
[0538]

[0539] 可使用与Journal of Heterocyclic Chemistry, 54(5), 2898-2901中的条件类似的条件下,从可商购获得的4-氟-2-甲氧基苯胺制备化合物85ac。使用H₂SO₄/KNO₃条件使85a1硝化,随后用氰胺进行胍基化以及通过N,N,N-三甲基乙烷-1,2-二胺进行取代以产生关键中间体85a4,其直接用于下一步骤中。通过使1-(1H-吡啶-3-基)乙-1-酮甲基化以及N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛缩合来制备另一中间体85a6。在100°C下在1-丁醇中加热化合物85a6和85a4,随后使用H₂/雷尼Ni(Raney Ni)进行催化氢化可提供85a8,其可根据一般性程序G'与先前制备的磺酰氯反应以提供85ac。

[0540] 实施例7:N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟苯磺亚氨基替酰胺(化合物21c)

[0541] 方案7

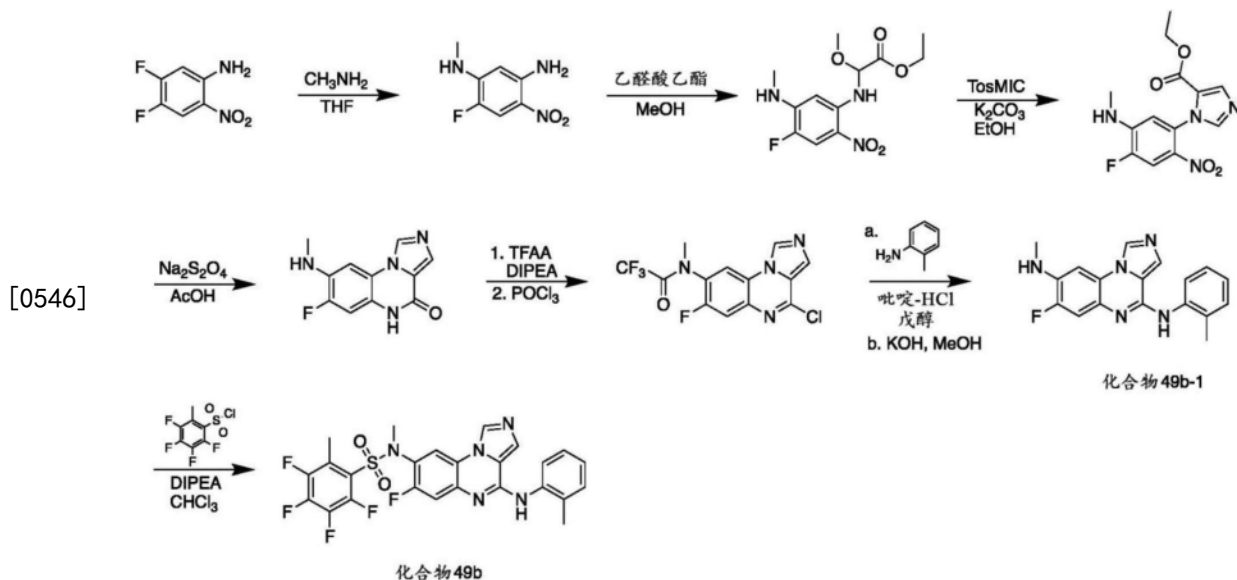
[0542]



[0543] 可如Org.Process Res.Dev.2012,16,12,1970-1973中所述,从可商购获得的3-氨基-4-羟基苯甲酸甲酯制备化合物21c-7。可如W02010/151710,2010中所述从化合物21c-7制备化合物21c-8,由此将化合物21c-7、可商购获得的3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺和甲烷磺酸在乙醇中的混合物回流6小时,向其中继续添加HCl,并且最后将分离的产物在MeOH中用K₂CO₃水溶液处理以产生所需化合物21c-8。可由通过使用一般性程序H',用2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟苯磺亚氨酰氯(如一般性程序H'中所述制备)使化合物21c-8磺酰化来制备化合物21c。

[0544] 实施例8:2,3,4,5-四氟-N-(7-氟-4-(邻甲苯基氨基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)-N,6-二甲基苯磺酰胺(化合物49b)

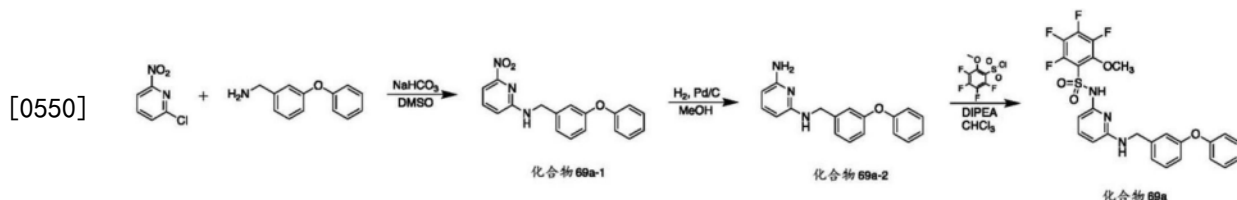
[0545] 方案8



[0547] 可如Bioorg.Med.Chem.Lett.21(2011)6258-6263中所述,从可商购获得的4,5-二氟-2-硝基苯胺制备化合物49b-1。可由通过使用一般性程序E',用2,3,4,5-四氟-6-甲基苯磺酰氯(如一般性程序B'中所述制备)使化合物49b-1磺酰化来制备化合物49b。

[0548] 实施例9:2,3,4,5-四氟-6-甲氧基-N-(6-((3-苯氧基苯基)氨基)吡啶-2-基)苯磺酰胺(化合物69a)

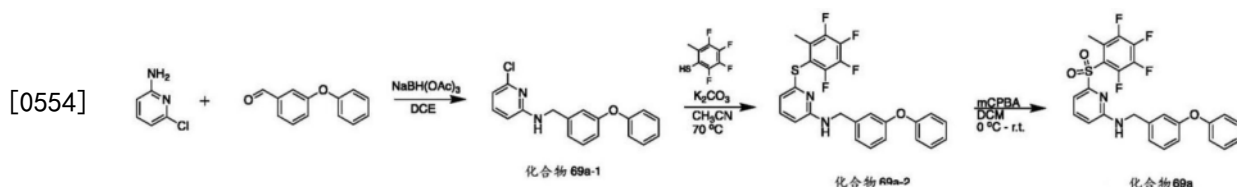
[0549] 方案9



[0551] 可根据改编自W02018/71794, 2018的程序, 从可商购获得的2-氯-6-硝基吡啶和(3-苯氧基苯基)甲胺制备化合物69a-1, 将2-氯-6-硝基吡啶和(3-苯氧基苯基)甲胺与碳酸氢钠一起添加在DMSO中并在80℃下搅拌4小时以产生化合物69a-1。可通过使用与本领域中已知的程序类似的程序, 在氢气氛围中在甲醇中用钯/木炭进行还原性氢化来从化合物69a-1制备化合物69a-2。最后, 可由通过使用一般性程序E', 用2,3,4,5-四氟-6-甲氧基苯磺酰氯(如一般性程序B'中所述制备)使化合物69a-2磺酰化来制备化合物69a。

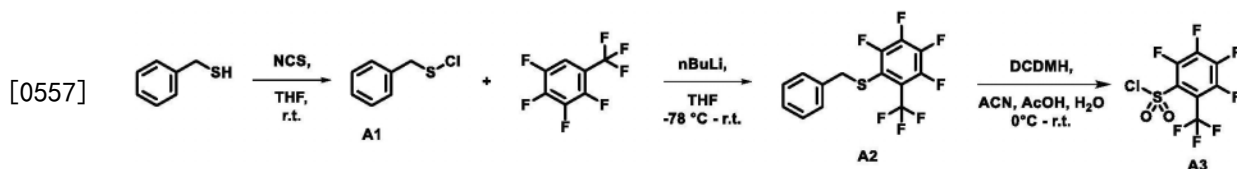
[0552] 实施例10: N-(3-苯氧基苯甲基)-6-((2,3,4,5-四氟-6-甲基苯基)磺酰基)吡啶-2-胺(化合物69a)

[0553] 方案10



[0555] 可由根据改编自J. Med. Chem. 2010, 53, 24, 8556-8568的程序, 使用三乙酰氧基硼氢化钠, 在DCE中用6-氯吡啶-2-胺对可商购获得的3-苯氧基苯甲醛进行还原性胺化来制备化合物69a-1。可通过使用与W02012/101239, 2012类似的程序, 在K₂CO₃存在下, 在乙腈中用2,3,4,5-四氟-6-甲基苯硫醇进行亲核芳香取代来从化合物69a-1制备化合物69a-2。最后, 可由使用一般性程序F', 通过mCPBA使化合物69a-2氧化来制备化合物69a。

[0556] 方案11: 2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰氯的合成



[0558] A1的合成

[0559] 将干燥的25mL圆底烧瓶配备搅拌棒, 用橡胶隔垫密封, 并且用氮气冲洗5min。在冲洗之后, 将苯基甲烷硫醇(300mg, 2.42mmol, 283.55μL)在THF(5.64mL)中的溶液引入烧瓶中。在室温下搅拌下, 一次性添加纯1-氯吡咯烷-2,5-二酮(354.79mg, 2.66mmol, 215.02μL)以制备淡黄色混合物。在1小时之后, 反应变为深黄色溶液。该溶液不经任何进一步操作/纯化即用于下一反应中。

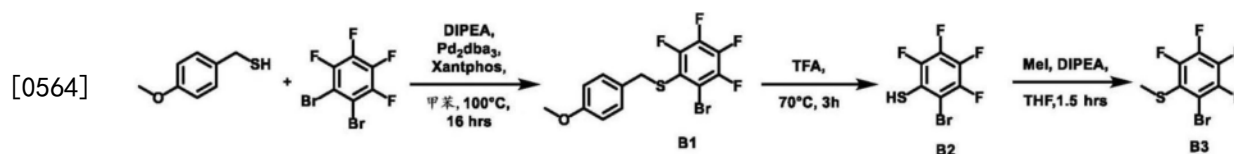
[0560] A2的合成

[0561] 将烘干的25mL圆底烧瓶配备搅拌棒, 用橡胶隔垫加盖, 并且在室温下用干燥氩气冲洗10min。向烧瓶中添加1,2,3,4-四氟-5-(三氟甲基)苯(479.76mg, 2.2mmol)和THF(10mL)以制备无色溶液。将反应冷却至-78℃, 随后添加nBuLi(2.5M, 在己烷中, 968.00μL)以制备相应芳基-锂物质。在20min之后, 通过导管将芳基锂物质(淡紫色)添加至冷(0℃)的

苯甲基亚磺酰氯 (383.93mg, 2.42mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液中。特别小心以确保有机锂直接添加至苯甲基硫基氯溶液中。在添加完成之后, 将反应在 1 小时内缓慢升温至室温。在 2 小时之后, 将反应用 1M HCl 淬灭并分离有机层。将水相用 EtOAc 萃取 2 次并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且真空浓缩以提供呈淡黄色油状物的产物 (650mg, 1.9mmol, 87% 产率)。粗物质不经任何进一步纯化即用于下一反应中。

[0562] A3: 2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰氯的合成

[0563] 将纯 1,3-二氯-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (752.74mg, 3.82mmol, 501.82 μ L) 添加至冰冷的 1-苯甲基硫烷基-2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯 (650mg, 1.91mmol) 在 CH₃CN/AcOH/H₂O (2mL/0.075mL/0.05mL) 中的溶液中。在 0℃ 下将所得淡黄色混合物搅拌 4 小时, 接着升温至室温, 过夜。在过夜时期之后, 将反应在 DCM 与饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。去除有机层并将剩余水相用 DCM 萃取 2 次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且真空浓缩以提供呈米色半固体的 2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰氯。粗物质不经任何进一步纯化即使用。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -50.67 (d, J=37.7Hz), -122.70 (ddd, J=23.5, 14.6, 8.8Hz), -129.90 (ddt, J=37.7, 20.4, 9.6Hz), -138.15 (td, J=20.6, 13.9Hz), -142.22 (ddd, J=22.9, 19.8, 10.7Hz)。方案 12: (2-溴-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷的合成



[0565] B1的合成

[0566] 将 (4-甲氧基苯基) 甲烷硫醇 (16g, 51.94mmol)、1,2-二溴-3,4,5,6-四氟苯 (8g, 51.94mmol) 和 DIPEA (13.40mL, 103.00mmol) 在甲苯 (150mL) 中的溶液用 N₂ 吹扫 15 分钟。一旦经吹扫, 即在室温下添加 Pd₂dba₃ (1.28g, 1.40mmol) 和 Xantphos (1.23g, 2.00mmol)。将所得混合物加热至 100℃, 过夜。在 16 小时之后, 将混合物用水 (100mL) 稀释并用 EtOAc (2 × 200mL) 萃取。将合并的有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法 (0.2% EtOAc/己烷) 来纯化以提供呈白色固体的标题化合物 (8.0g, 20.99mmol, 40% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.12 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0567] B2的合成

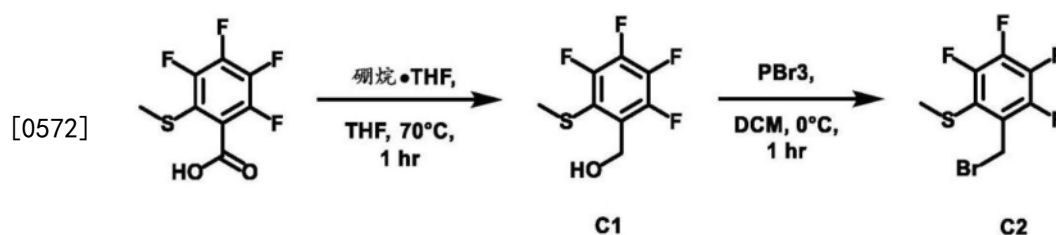
[0568] 将 (2-溴-3,4,5,6-四氟苯基)(4-甲氧基苯基)硫烷 (8.7g, 22.83mmol) 添加至冰冷 (0℃) 的 TFA (87mL) 中。将反应逐渐升温至室温, 接着加热至 70℃。在 3 小时之后, 将反应混合物减压浓缩并与 DCM (5 × 100mL) 共蒸馏以提供呈棕色粘性油状物的标题化合物 (8g, 30.79mmol)。获得的物质不经纯化即用于下一步骤中。

[0569] B3: (2-溴-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷的合成

[0570] 在 0℃ 下, 向 2-溴-3,4,5,6-四氟苯硫醇 (8.0g, 30.78mmol) 在 THF (1.5mL) 中的搅拌溶液中添加 DIPEA (16mL, 92.37mmol), 随后添加 MeI (2.8mL, 46.17mmol)。使反应升温至室温。在 1.5 小时之后, 通过分馏将混合物浓缩以去除 THF。将粗物质通过快速柱色谱法 (100% 己烷) 来纯化以提供呈无色液体的标题化合物 (4.5g, 16.36mmol, 53% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.51 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -125.99 - -126.08 (m, 1F), -

127.66--127.75 (m, 1F), -152.66--152.78 (m, 1F), -154.53--154.65 (m, 1F)。

[0571] 方案13: (2-(溴甲基)-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷的合成



[0573] C1的合成

[0574] 在0℃下,向2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酸(1.0g,4.16mmol)在THF(8mL)中的搅拌溶液中添加 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (8.3ml,8.32mmol)。将反应加热至70℃,持续1h。一旦完成,即将反应冷却至0℃。一旦冷却,即将反应通过逐滴添加甲醇来淬灭。将混合物减压浓缩并将获得的残余物用水(35mL)稀释,接着用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以提供呈黄色液体的标题化合物(0.33g,1.45mmol,35%产率)。

[0575] 获得的物质不经纯化即使用。

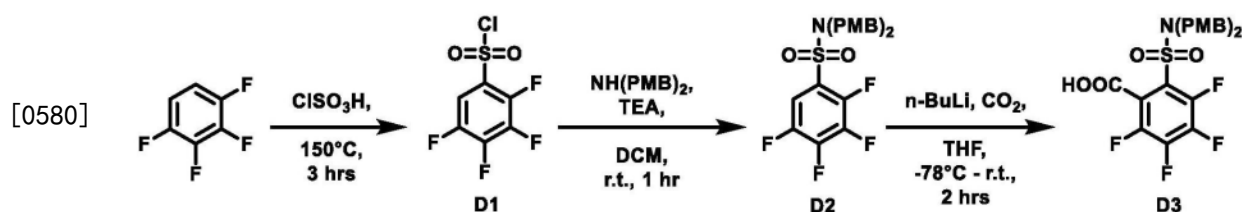
[0576] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 5.39(t,J=5.2,1H),4.71-4.69(m,2H),2.42(s,3H)。

^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -131.05--131.14(m,1F),-142.17--142.25(m,1F),-156.17--156.39(m,2F)。

[0577] C2: (2-(溴甲基)-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷的合成

[0578] 在0℃下,向(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)甲醇(0.3g,1.32mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加 PBr_3 (0.43g,1.59mmol)。将反应升温至室温。在1h之后,将反应用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩以提供呈黄色液体的标题化合物(0.25g,0.86mmol,65%产率)。获得的物质不经纯化即使用。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 4.78(d,J=2.4,2H),2.51(s,3H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -129.51--129.62(m,1F),-139.04--139.13(m,1F),-153.35--153.48(m,1F),-153.95--153.07(m,1F)。

[0579] 2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸的合成



[0581] D1的合成

[0582] 在0℃下,以逐滴方式向冷的氯磺酸(100mL,1499mmol)的溶液中添加1,2,3,4-四氟苯(45.0g,299.8mmol)。将所得溶液加热至回流(150℃),持续3h。在反应完成之后,将反应混合物在冰上缓慢淬灭,用1M HCl(100mL)稀释,接着用水(500mL)稀释,并且用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩以提供呈浅棕色油状物的标题化合物(70.0g,281.5mmol,94%产率)。

[0583] D2:2,3,4,5-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺的合成

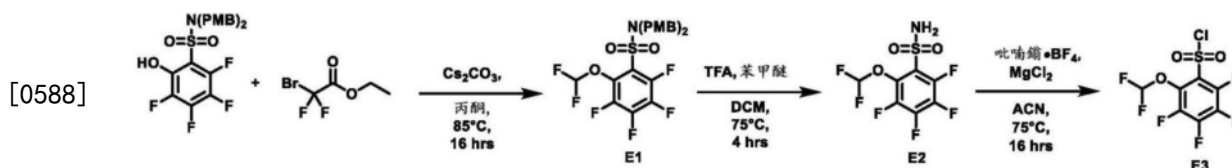
[0584] 在0℃温度下,向2,3,4,5-四氟苯磺酰氯(49.0g,197.11mmol)在DCM(500mL)中的

搅拌溶液中添加TEA (41mL, 295.60mmol), 随后添加双(4-甲氧基苯甲基)胺 (50.72g, 197.11mmol)。将反应升温至室温。在1h之后, 将反应用水 (400mL) 稀释并用EtOAc (100mL × 2) 萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且减压浓缩。将获得的粗品通过柱色谱法 (10% EtOAc/己烷) 来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物 (37.0g, 78.81mmol, 40% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.58 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 4H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 4H), 4.35 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

[0585] D3: 2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨基磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸的合成

[0586] 在N₂氛围下, 将2,3,4,5-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺 (20.0g, 42.60mmol) 在THF (200mL) 中的搅拌溶液冷却至-78℃温度。向这个溶液中逐滴添加n-BuLi (25.6mL, 63.90mmol, 2.5M, 在己烷中), 随后添加TMEDA (9.6mL, 63.90mmol)。在-78℃温度下搅拌所得反应混合物。在1h之后, 将粉状干冰添加至反应混合物中并在-78℃下再维持搅拌2h。将反应逐渐升温至室温。一旦温热, 即将反应用1M HCl (100mL) 淬灭, 接着用水 (100mL) 淬灭并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且减压浓缩。将粗物质通过柱色谱法 (3% MeOH/DCM) 来纯化以提供呈白色固体的标题化合物 (5.0g, 9.73mmol, 23% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.75 (brs, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 4H), 4.35 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

[0587] 方案14: 2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰氯的制备



[0589] E1: 2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺的合成

[0590] 向2,3,4,5-四氟-6-羟基-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺 (7.0g, 14.43mmol) 在丙酮 (70mL) 中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃ (13.68g, 43.29mmol) 和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (8.78g, 43.29mmol)。将所得混合物加热至85℃。在4h之后, 将反应冷却至室温并减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法 (15% EtOAc/己烷) 来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物 (6.0g, 11.20mmol, 77% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, J=8.4Hz, 4H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 4H), 6.69 (t, J=72Hz, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.8 (s, 6H)。

[0591] E2: 2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺的合成

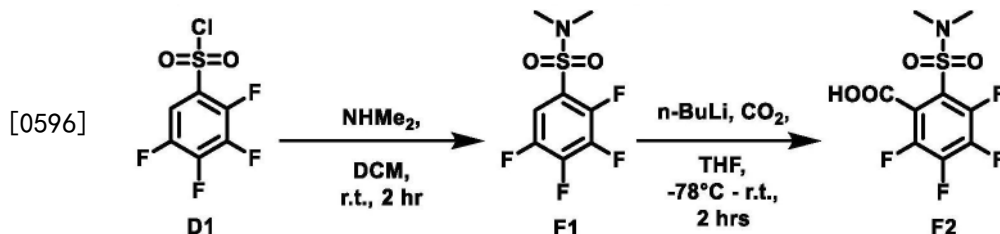
[0592] 向2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺 (6.5g, 12.13mmol) 在DCM (65mL) 中的搅拌溶液中添加苯甲醚 (5.25g, 48.55mmol) 并将烧瓶用N₂吹扫10min。一旦经冲洗, 即引入TFA (60.5mL) 并将反应加热至75℃。在16h之后, 将反应冷却至室温并减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法 (20% EtOAc/己烷) 来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物 (2.7g, 9.14mmol, 75% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 2H), 7.07 (t, J=72Hz, 1H), ¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ -81.82--82.03 (m, 2F), -136.75--136.85 (m, 1F), -149.04--149.18 (m, 1F), -150.03--150.17 (m, 1F), -152.17--152.25 (m, 1F)。

[0593] E3: 2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰氯的合成

[0594] 在氮气氛围下, 将2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟-苯磺酰胺 (700mg, 2.37mmol)、吡喃鎓四氟硼酸盐 (995.46mg, 5.93mmol) 和氯化镁 (677.41mg, 7.11mmol) 在乙腈 (23.7mL)

中的悬浮液搅拌10分钟。为确保反应物溶解,对混合物进行声波处理5分钟,随后加热至75℃。在16小时之后,将反应混合物冷却至室温并经小的二氧化硅塞过滤,使用EtOAc作为洗脱剂。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法(0-20%EtOAc/己烷)分离粗物质。分离出所需化合物,呈油状固体(384mg,1.2mmol,51%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.70(t,J=72Hz,1H)。¹⁹F NMR(400MHz,CDCl₃) δ-82.39--82.62(m,2F),-131.17--131.28(m,1F),-140.23--140.36(m,1F),-145.88--145.97(m,1F),-152.67--152.80(m,1F)。

[0595] 方案15:2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸的制备



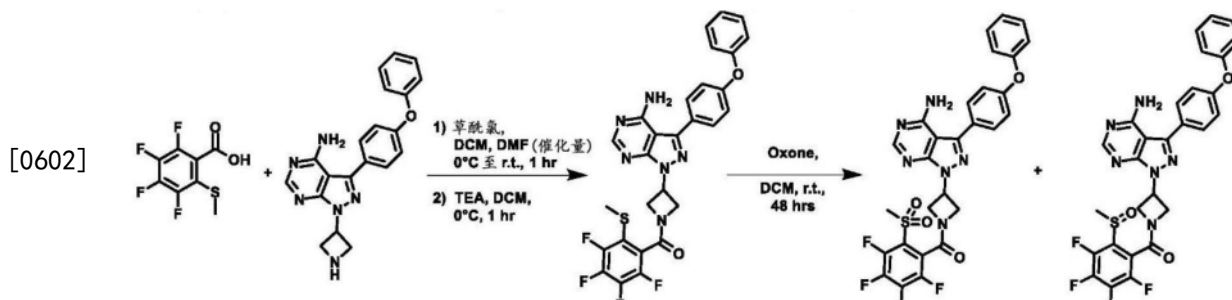
[0597] F1:2,3,4,5-四氟-N,N-二甲基苯磺酰胺的合成

[0598] 在0℃下,向2,3,4,5-四氟苯磺酰氯(15g,60.31mmol)在DCM(150mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二甲基胺(2M,在THF中,39mL,78.44mmol)。将反应升温至室温。在2h之后,将反应减压浓缩。将粗物质通过柱色谱法(20%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(9.0g,34.99mmol,67%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.76-7.83(m,1H),2.78(s,6H)。

[0599] F2:2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸的合成

[0600] 在N₂正压下,将2,3,4,5-四氟-N,N-二甲基苯磺酰胺(9.0g,35mmol)在THF(90mL)中的溶液冷却至-78℃。向这个溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,在己烷中,21mL,52.52mmol),随后添加TMEDA(6.10mL,52.52mmol)。在1h之后,将粉状干冰添加至反应混合物中并再维持搅拌1h。将反应逐渐升温至室温。一旦温热,即将反应用1M HCl(50mL)淬灭,接着用水(100mL)淬灭,并且用EtOAc(50mL×4)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过柱色谱法(2%MeOH/DCM)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(5.0g,16.59mmol,47%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ14.50(brs,1H),2.84(s,6H)。

[0601] (3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲酮化合物I-27和(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)甲酮化合物I-37的制备



[0603] (3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)甲酮

[0604] 向搅拌的、冰冷(0℃)的2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酸(0.4g,1.66mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加草酰氯(0.42g,3.33mmol)和DMF(0.1mL)。将反应混合物搅拌,升温至室温并在室温下维持1h。在1h过去之后,将反应混合物减压浓缩并在氮气氛围下储存。将获得的残余物溶解在THF(5mL)中并逐滴添加至冷却至0℃的1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.89g,2.42mmol)在THF(5mL)和TEA(1.1mL,8.33mmol)中的搅拌溶液中。使反应在2h内升温至室温。一旦反应完成,即将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将所得粗品通过快速柱色谱法(50-100%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.42g,0.72mmol,43%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.26(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.45(t,J=8.0Hz,2H),7.22-7.13(m,5H),5.84-5.79(m,1H),4.68-4.63(m,1H),4.57-4.53(m,1H),4.43(d,J=6.4Hz,2H),2.45(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-130.57--130.67(m,1F),-141.42--141.51(m,1F),-153.26--153.61(m,2F)。ESI-MS:测量的m/z 581.29[M+1]⁺。HPLC(方法I):RT=7.21,99.6%

[0605] (3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲酮化合物I-27

[0606] 向(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯基)甲酮(0.13g,0.22mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.68g,2.2mmol)。在室温下将所得混合物搅拌48h。在48h之后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)稀释并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将获得的粗品通过快速柱色谱法(0-15%MeOH/DCM)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.03g,0.049mmol,22%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.27(s,1H,旋转异构峰),7.72(d,J=8.8Hz,2H),7.45(t,J=8.4Hz,2H),7.22-7.13(m,5H),5.75-5.74(m,1H),4.63-4.40(m,4H),3.50(s,2H,合并的旋转异构峰),3.42(s,1H,合并的旋转异构峰)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-132.10--132.36(m,1F),-139.68--139.96(m,1F),-143.95--144.29(m,1F),-150.94--151.10(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 613.24[M+1]⁺。HPLC(方法I)RT=6.53min,95.7%。

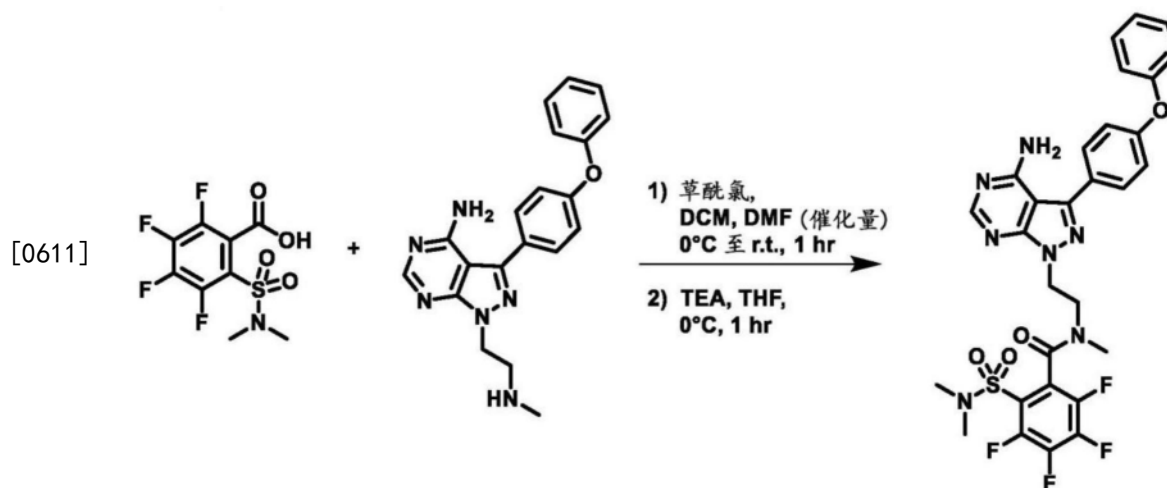
[0607] (3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)甲酮化合物I-37

[0608] 从对于(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲酮的合成所述的反应分离(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)甲酮。分离出标题化合物,呈黄色固体(0.015g,0.025mmol,10%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.27(s,1H),7.72(t,J=8.8Hz,2H),7.47-7.43(m,2H),7.22-7.13(m,5H),5.81-5.69(m,1H),4.63-4.57(m,1H),4.55-4.45(m,3H),3.12(s,2H,合并的旋转异构峰)3.07(s,1H,合并的旋转异构峰)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-132.10--132.36(m,1F),-139.69--139.96(m,1F),-143.99--144.32(m,1F),-150.96--151.11(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 597.24[M+1]⁺。HPLC RT=6.48min,95.3%。

[0609] 一般性程序A:

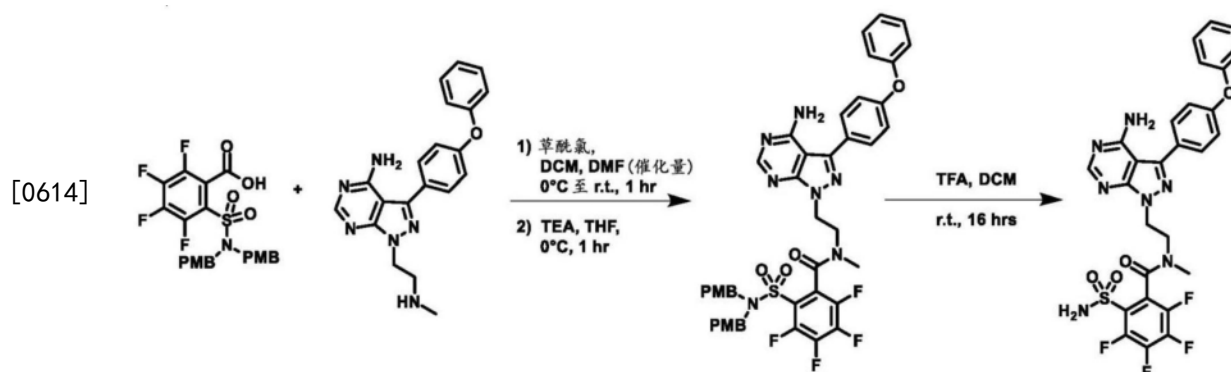
[0610] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-

二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-甲基苯甲酰胺化合物I-30



[0612] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.4g,1.32mmol)和1-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)(0.62g,1.72mmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-甲基苯甲酰胺,并且以白色固体形式分离(0.4g,0.62mmol,51%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.29-8.17(s,0.5H,0.34H,分别积分的旋转异构峰),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.45(t,J=7.6Hz,2H),7.23-7.13(m,5H),6.67(s,1H),6.62(s,1H),4.68-4.57(m,2H),4.15-4.44(m,1H),3.81-3.87(m,1H),2.88-2.85(m,9H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-130.79--130.94(m,1F),-139.78--130.86(m,0.33F),-140.79--140.88(m,0.67F),-145.98--146.06(m,0.33F),-146.18--146.32(m,0.67F),-152.05--152.33(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z644.2[M+1]⁺,HPLC(方法I):RT=6.59min,98.2%。

[0613] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-N-甲基-6-氨磺酰基苯甲酰胺化合物I-33



[0615] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-甲基苯甲酰胺

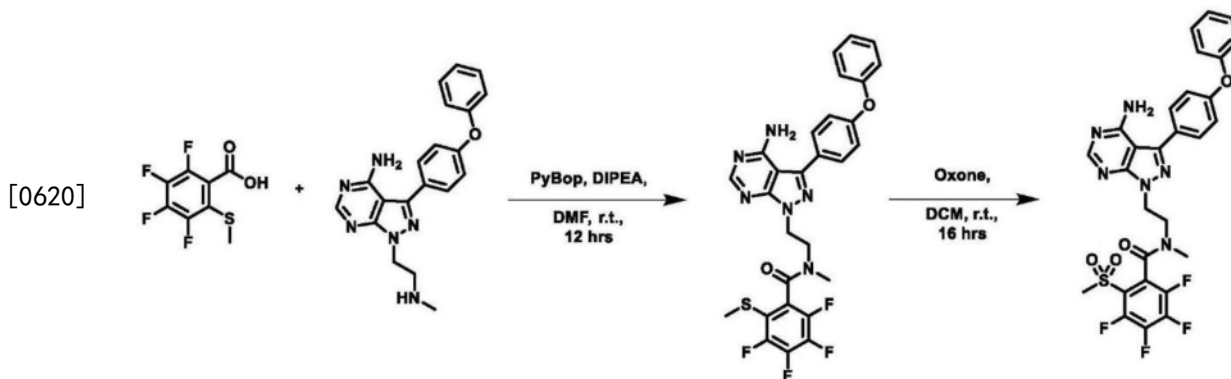
[0616] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.25g,0.48mmol)和1-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)(0.263g,0.73mmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-甲

基苯甲酰胺,并且以黄色固体形式分离(0.21g,0.24mmol,50%产率)。ESI-MS:测量的 m/z 856.3 $[M+1]^+$ 。

[0617] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-N-甲基-6-氨基磺酰基苯甲酰胺化合物I-33

[0618] 向N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯基)氨基磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-甲基苯甲酰胺(0.21g,0.24mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。在室温下将反应搅拌16h。一旦完成,即将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(30mL)稀释并用EtOAc($3 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(56%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.085g,0.13mmol,56%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27-8.20(d,2H),8.12(s,1H),7.68-7.60(m,2H),7.44(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),7.21-7.12(m,5H),4.61-4.31(m,2H),4.10-3.60(m,2H),2.81-2.67(s,3H,一起积分的旋转异构峰)。 ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -134.64--134.78(m,1F),-140.72--141.61(m,1F),-147.71--147.96(m,1F),-153.22--153.49(m,1F)。ESI-MS: m/z 616.4 $[M+1]^+$,HPLC(方法I):RT=6.10min,96%。

[0619] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-N-甲基-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-28的制备



[0621] 一般性程序D:

[0622] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-N-甲基-6-(甲基磺基)苯甲酰胺

[0623] 向2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酸(0.3g,1.25mmol)和1-(2-(甲基氨基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.54g,1.5mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加PyBop(0.975g,1.87mmol)并在室温下将反应混合物搅拌5min。通过注射器引入DIPEA(0.48g,3.75mmol)并将反应再搅拌12h。在反应完成之后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc($3 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将所得粗品通过快速柱色谱法(5%MeOH/DCM)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.450g,0.430mmol,62%产率)。ESI-MS:测量的 m/z 582.20 $[M+1]^+$ 。

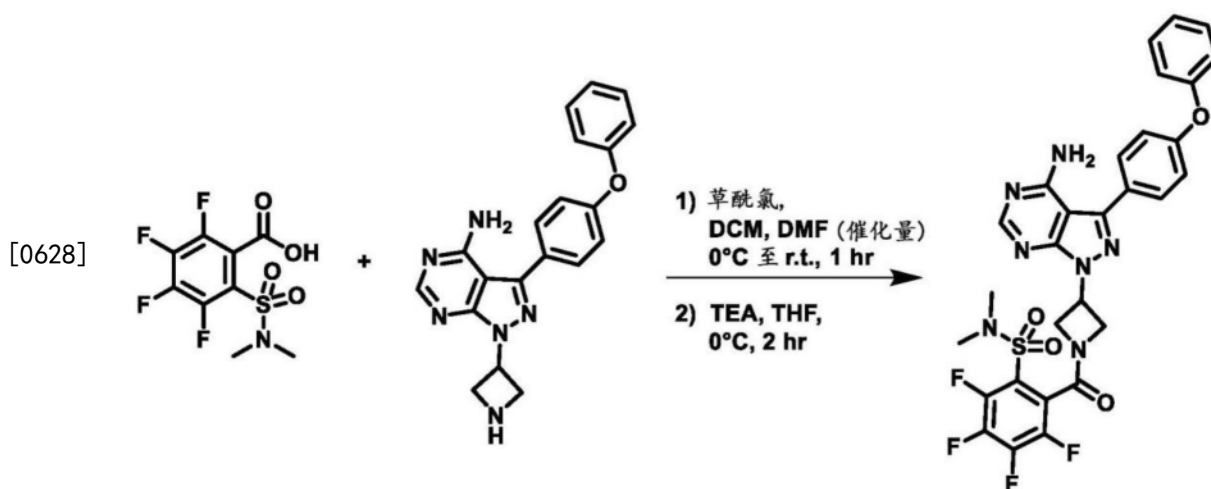
[0624] 一般性程序C:

[0625] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-N-甲基-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-28

[0626] 向冰冷(0°C)的N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)

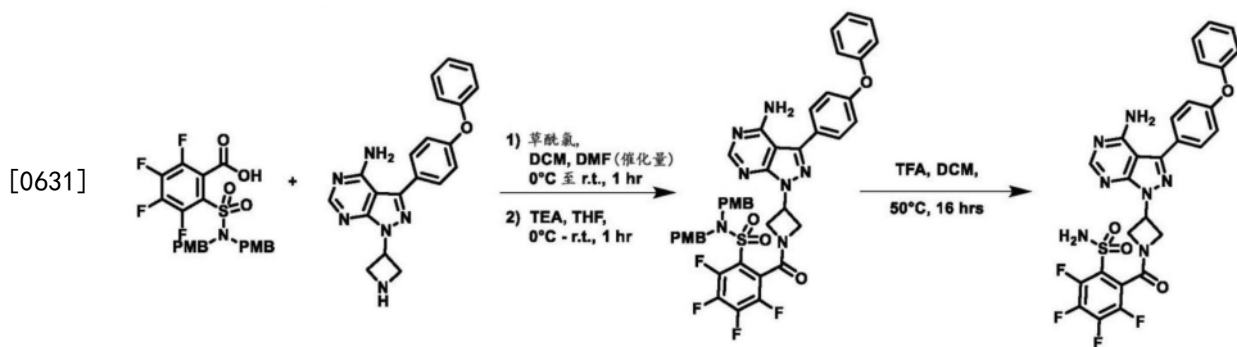
乙基)-2,3,4,5-四氟-N-甲基-6-(甲基磺基)苯甲酰胺(0.25g,0.42mmol)在DCM(2.5mL)中的溶液中添加oxone(0.326g,2.14mmol)。将反应升温至室温并搅拌16h。一旦认为反应完成,即将混合物用饱和 Na_2CO_3 水溶液(50mL)稀释并用EtOAc($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将所得粗品通过使用反相二氧化硅的快速柱色谱法(55%乙腈/水)来纯化以提供呈棕色固体的标题化合物(0.057g,0.092mmol,22%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.27(s,1H),7.67(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.44(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),7.21-7.12(m,5H),4.60(t, $J=6.4\text{Hz}$,2H),4.22-4.15(m,1H),3.77-3.72(m,1H),3.39(s,3H),2.88(s,3H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -132.57--132.69(m,1F),140.79--140.87(m,1F),-144.61--144.76(m,1F),-152.26--152.39(m,1F)。ESI-MS:测量的 m/z 615.4 $[\text{M}+1]^+$ 。HPLC(方法I):分别地,RT=7.50min和7.61,10.3%和82.2%(预期的旋转异构体混合物)。

[0627] 2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-二甲基苯磺酰胺化合物I-29



[0629] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.3g,1.00mmol)和1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.42g,1.2mmol)制备2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-二甲基苯磺酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.083g,0.12mmol,13%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.27(s,1H),7.73-7.69(m,2H),7.45(t, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.22-7.13(m,5H),5.75-5.73(m,1H),4.60-4.52(m,2H),4.44-4.34(m,2H),2.88-2.84(m,6H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -130.29--130.74(m,1F),-139.67--139.82(m,1F),-145.53--145.93(m,1F),-150.89--151.08(m,1F)。ESI+MS:测量的 m/z 642.24 $[\text{M}+1]^+$ 。HPLC(方法I):RT=4.28min,97.5%。

[0630] 2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺化合物I-32的制备



[0632] 2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺

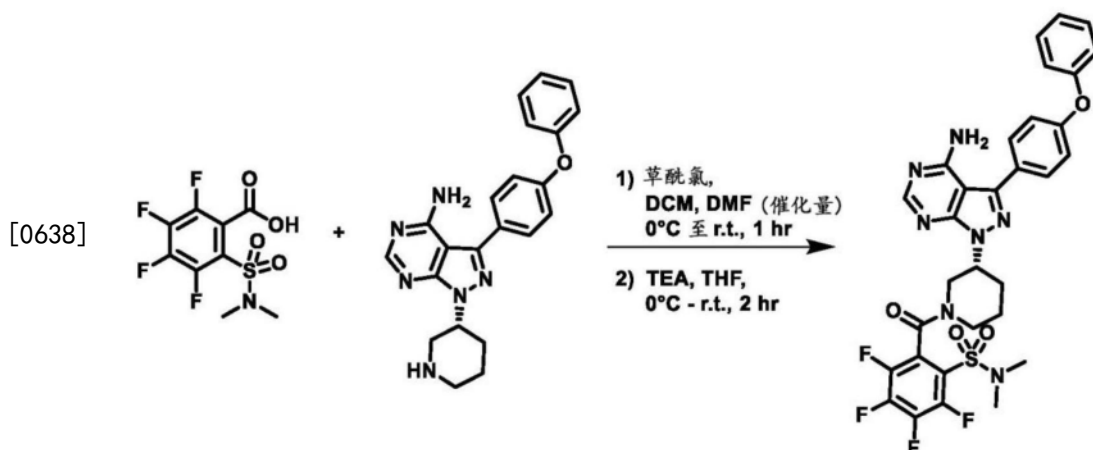
[0633] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.25g,0.48mmol)和1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.20g,0.58mmol)制备2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.21g,0.25mmol,72%产率)。ESI-MS:测量的m/z 854.2[M+1]⁺。

[0634] 一般性程序B:

[0635] 2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺化合物I-32

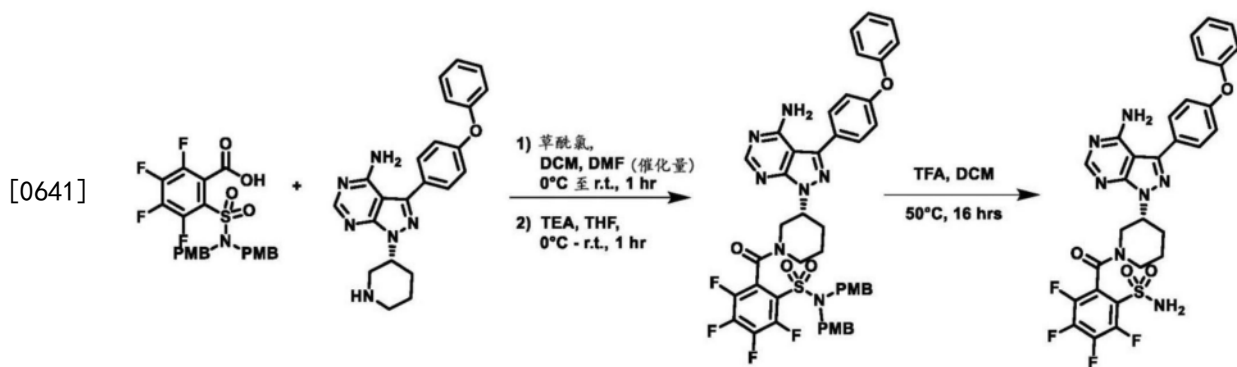
[0636] 在室温下,向2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺(0.2g,0.23mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(4mL)。在50°C(油浴)下将所得溶液混合物搅拌16h。一旦认为反应完成,即将溶液用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将获得的粗品通过反相柱色谱法(70-80%ACN/水)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.05g,0.08mmol,35%产率)。¹H NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ8.27(s,1H),7.75-7.71(m,2H),7.45(t,J=7.6Hz,2H),7.20-7.13(m,5H),5.75-5.72(m,1H),4.61-4.51(m,2H),4.43-4.41(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-134.39--134.49(m,1F),-140.40--140.72(m,1F),-147.55--147.65(m,1F),-152.10--152.20(m,1F)。ESI-MS:m/z 614.2[M+1]⁺。HPLC(方法I)RT=6.32min,96.6%。

[0637] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-二甲基苯磺酰胺化合物I-31



[0639] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.3g,1.0mmol)和(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.46g,1.2mmol)制备(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-二甲基苯磺酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.009g,0.013mmol,1%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.82-8.13(m,1H),7.71-7.68(m,1H),7.63-7.59(m,1H),7.47-7.41(m,2H),7.21-7.11(m,5H),4.90-4.50(m,2H),4.65-4.60(m,0.5H),3.90-4.00(m,0.5H),4.00-3.80(m,0.5H),4.80-3.70(m,0.5H),3.50-3.40(m,1H),2.90-2.70(m,6H),2.30-2.30-2.20(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.0-1.90(m,1H),1.80-1.60(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) -130.66--131.74(m,1F),-140.60--140.83(m,1F),146.04--146.24(m,1F),-152.36--152.51(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 670.7[M+1]⁺。HPLC(方法I):分别地,RT=6.94min和7.00min,68.4%和17.0%(预期的旋转异构体混合物)。

[0640] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺化合物I-35的制备



[0642] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺

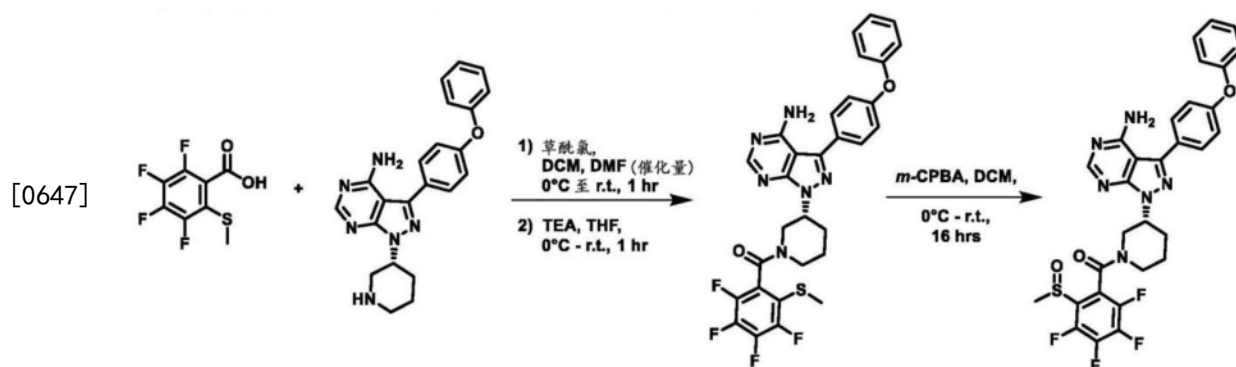
[0643] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.3g,0.58mmol)和(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.22g,0.70mmol)制备(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.45g,0.51mmol,80%产率)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-132.06--132.77(m,1F),-139.73--140.19(m,1F),-145.37--145.93(m,1F),-152.71--

153.00 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 882.6 $[M+1]^+$ 。

[0644] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺化合物I-35

[0645] 根据一般性程序B中所述的方案,从(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)苯磺酰胺(0.35g, 0.39mmol)制备(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺,并且以白色固体形式分离(0.1g, 0.15mmol, 46%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27-8.07 (m, 3H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.97-61 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.59--135.02 (m, 1F), -141.38--141.75 (m, 1F), -148.29--149.00 (m, 1F), -153.56--153.78 (m, 1F)。ESI-MS: m/z 642.4 $[M+1]^+$, HPLC (方法I): 分别地, RT=6.38min、6.60min和6.89min, 28%、32%和38.9% (预期的旋转异构体混合物)。

[0646] ((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)甲酮化合物的制备



[0648] (R)-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)甲酮

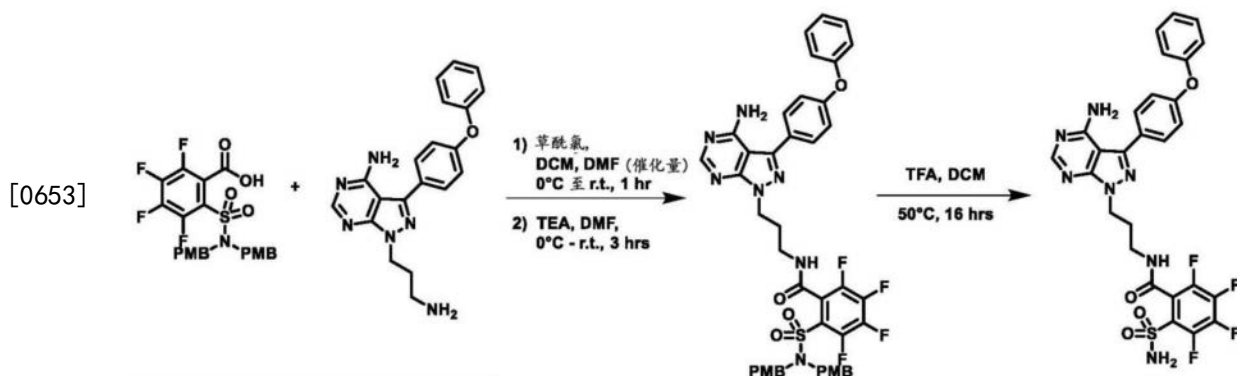
[0649] 根据一般性程序A中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酸(0.2g, 0.83mmol)和(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.32g, 0.83mmol)制备(R)-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)甲酮,并且以无色油状物形式分离(0.4g, 0.65mmol, 70%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 5H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.35-3.18 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -130.69--131.58 (m, 1F), -141.41--142.50 (m, 1F), -153.86--154.01 (m, 1F), -154.36--154.47 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 609.2 $[M+1]^+$ 。

[0650] ((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)甲酮化合物I-36

[0651] 向搅拌的、冰冷(0°C)的(R)-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)甲酮(0.4g, 0.65mmol)在DCM

(5mL)中的溶液中添加m-CPBA (0.56g, 3.28mmol)。将反应逐渐升温至室温并持续16h。一旦认为完成,即将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 稀释并用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过反相柱色谱法 (60-70%ACN/水) 来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物 (0.05g, 0.08mmol, 12% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.29-8.17 (m, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.99-4.85 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 625.25 [M+1]⁺, HPLC (方法II): 分别地, RT=9.12min 和 9.50min, 90.2%, 9% (预期的旋转异构体混合物)。

[0652] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-氨磺酰基苯甲酰胺化合物I-34的制备



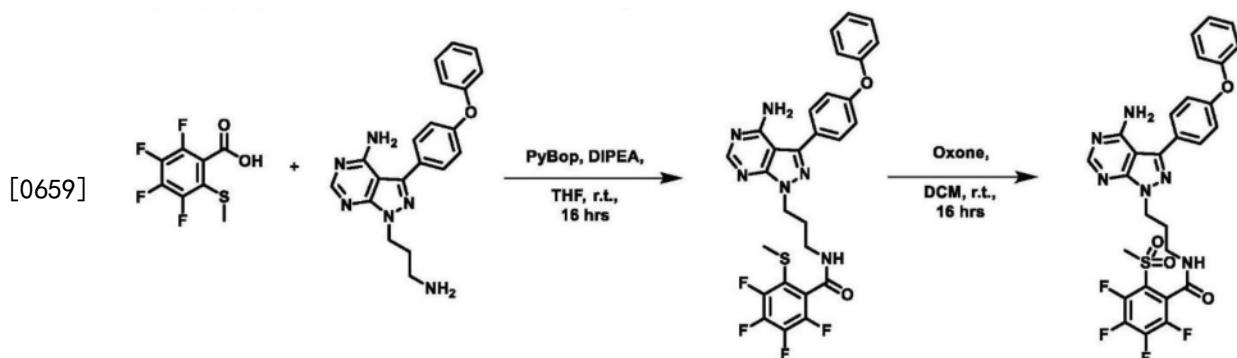
[0654] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺

[0655] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸 (0.4g, 0.77mmol) 和1-(3-氨基丙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (0.3g, 0.78mmol) 制备N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺,并且以白色固体形式分离 (0.33g, 0.39mmol, 50% 产率)。ESI-MS: 测量的m/z 856.19 [M+1]⁺。

[0656] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-氨磺酰基苯甲酰胺化合物I-34

[0657] 根据一般性程序B中所述的方案,从N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺 (0.31g, 0.36mmol) 制备N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-氨磺酰基苯甲酰胺,并且以灰白色固体形式分离 (0.080g, 0.13mmol, 36% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (s, 1H), 8.260 (s, 1H), 7.95 (br s, 2H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.443 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.21-7.12 (m, 5H), 4.42 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.09 (t, J=6.8Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-134.70--134.81 (m, 1F), 141.12--141.21 (m, 1F), -149.20-149.30 (m, 1F), -153.35--153.46 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的m/z 616.20 [M+1]⁺。HPLC (方法I): RT=6.06min, 98.6%。

[0658] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲磺酰基)苯甲酰胺化合物I-39的制备

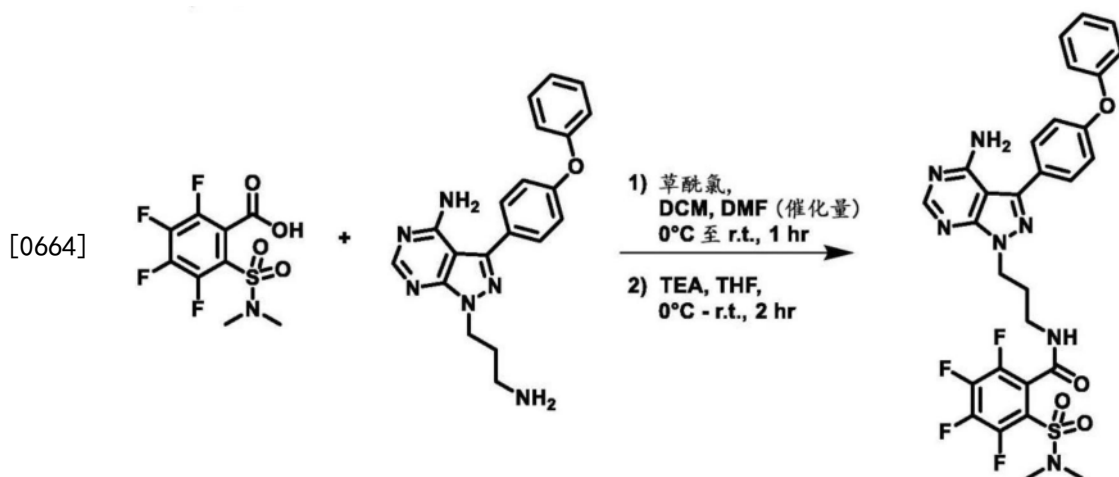


[0660] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酰胺

[0661] 向2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酸(0.3g,1.24mmol)在THF(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.32g,2.49mmol)和PyBOP(0.97g,1.87mmol),并且将所得溶液冷却至0℃。在5min之后,引入1-(3-氨基丙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.59g,1.49mmol)的溶液,并且将反应升温至室温。在16h之后,将反应用水(100mL)稀释并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(60%EtOAc/己烷)来纯化以提供标题化合物(0.5g,0.85mmol,69%产率)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-131.26--131.35(m,1F),-142.21--142.30(m,1F),-154.42--154.65(m,2F)。ESI-MS:测量的m/z 583.2[M+1]⁺。N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酰胺化合物I-39

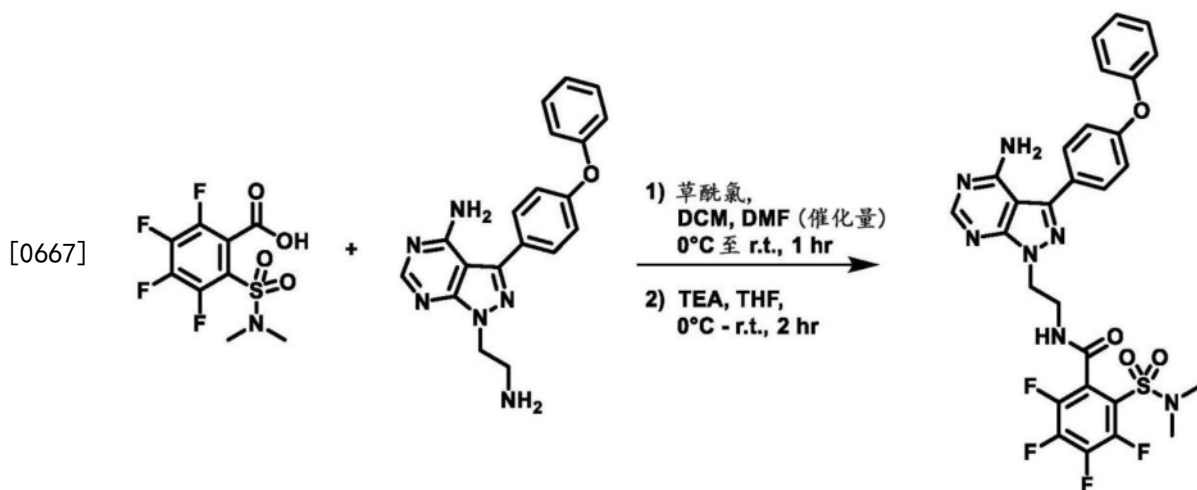
[0662] 根据一般性程序C中所述的方案,从N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酰胺(0.5g,0.85mmol)制备N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.26g,0.42mmol,49%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.92(t,J=5.6Hz,1H),8.26(s,1H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.44(t,J=7.6Hz,2H),7.21-7.12(m,5H),4.42(t,J=6.8Hz,2H),3.41(s,3H),3.30-3.29(m,2H),2.10(t,J=7.2Hz,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-132.73--132.85(m,1F),-140.20--140.31(m,1F),-145.47--145.62(m,1F),-151.82--151.94(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 615.3[M+1]⁺。HPLC(方法I):RT=6.25min,99.4%。

[0663] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2-(N,N-二甲基氨磺基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺化合物I-41



[0665] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.3g,0.99mmol)和1-(3-氨基丙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.43g,1.2mmol)制备N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.11g,0.17mmol,17%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.78(t,J=5.6Hz,1H),8.23(s,1H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.44(t,J=8.0Hz,2H),7.21-7.12(m,5H),4.42-4.40(m,2H),3.33-3.28(m,2H),2.82(d,J=1.6Hz,6H),2.08(m,2H),¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-131.09--131.21(m,1F),-140.46--140.55(m,1F),-147.32--147.46(m,1F),-152.17--152.28(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 644.3[M+1]⁺。HPLC(方法I)RT=6.47min,99.4%。

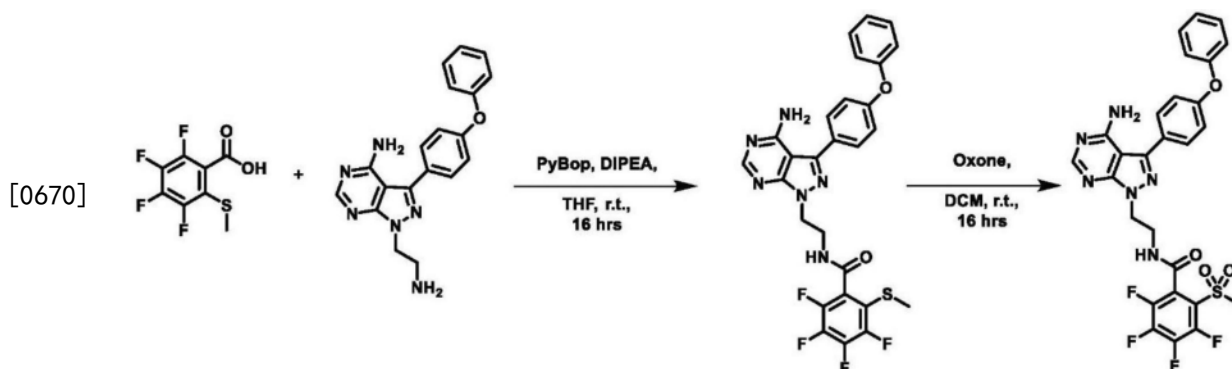
[0666] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺化合物I-40



[0668] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.4g,1.32mmol)和1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.59g,1.72mmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.35g,0.55mmol,51%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.89(t,J=5.6Hz,1H),8.26(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,2H),7.44(t,J=8.4Hz,2H),7.12-7.21(m,5H),4.54-4.42(m,2H),3.76(brs,2H),2.83-2.80(m,6H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-131.07--131.19(m,1F),-

140.16--140.25(m,1F), -147.31--147.45(m,1F), -151.94--152.05(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 630.3[M+1]⁺。HPLC(方法I)RT=6.38min,98.4%。

[0669] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-38的制备



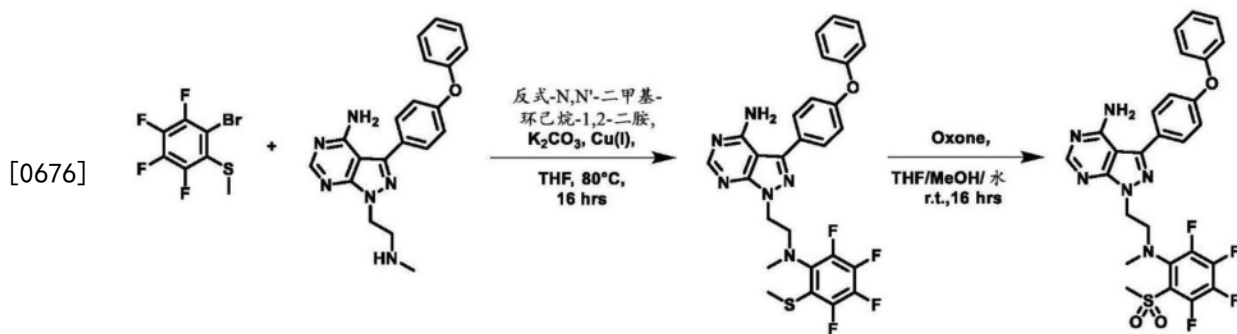
[0671] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酰胺

[0672] 根据一般性程序D中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酸(0.3g, 1.24mmol)和1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.47g, 1.37mmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.5g,0.88mmol,43%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.87(t,J=5.6Hz,1H),8.25(s,1H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.44(t,J=7.6Hz,2H),7.21-7.12(m,5H),4.52(t,J=6.0Hz,2H)3.86-3.81(m,2H),2.28(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-131.33--131.43(m,1F),-141.87--141.96(m,1F),-154.36--154.79(m,2F)。ESI-MS:m/z 569.2[M+1]⁺HPLC(方法I)RT=6.53min,95.6%。

[0673] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-38

[0674] 根据一般性程序C中所述的方案,从N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酰胺(0.40g,0.70mmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,并且以黄色固体形式分离(0.07g,0.116mmol,17%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.00(s,1H),8.26(d,J=2.4Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,2H),7.43(t,J=7.6Hz,2H),7.20-7.12(m,5H),4.49(br s,2H),3.76(br s,2H),3.39(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-132.68--132.80(m,1F),-140.02--140.11(m,1F),-145.48--145.62(m,1F),-151.62--151.73(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 601.2[M+1]⁺。HPLC(方法I)RT=6.11min,98.3%。

[0675] 1-(2-(甲基(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)氨基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物I-43的制备



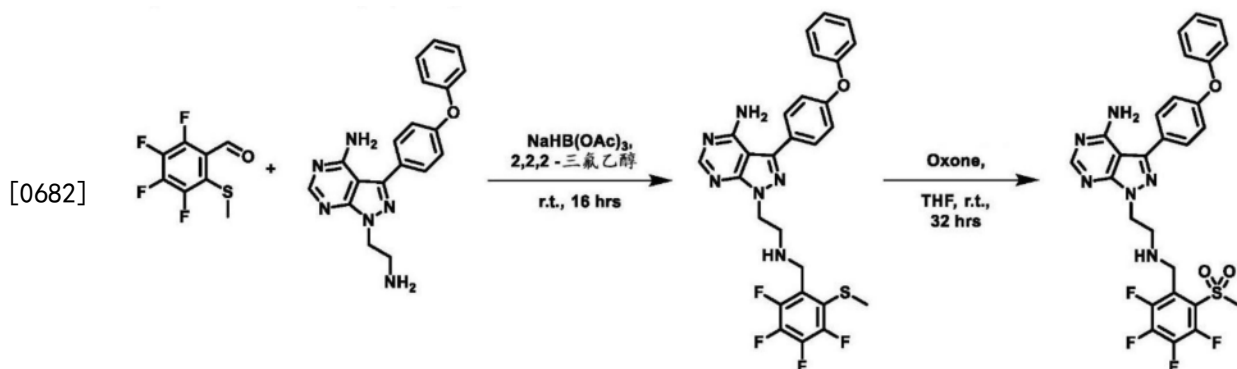
[0677] 1-(2-(甲基(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)氨基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0678] 在室温下,向1-(2-(甲基氨基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.2g,0.55mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.54g,1.66mmol)。将这个所得反应混合物用N₂吹扫10分钟,随后添加(2-溴-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷(0.15g,0.55mmol)、CuI(0.021g,0.11mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.031g,0.22mmol)。将反应加热至80℃。在16h之后,将反应冷却至环境温度并用水(20mL)稀释。将所得悬浮液用EtOAc(2×20mL)萃取并将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过反相柱色谱法(70-80%ACN/水)来纯化以提供呈树脂状物的标题化合物(0.16g,0.25mmol,29%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.25-8.20(brs,2H),7.99(brs,1H),7.44-7.40(m,2H),7.19-7.14(m,1H),7.08-6.98(m,3H),4.42(t,J=6.0Hz,2H),3.04(m,2H),2.34(s,3H),2.31(s,3H)。ESI-MS:测量的m/z 555.2[M+1]⁺。

[0679] 1-(2-(甲基(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)氨基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物I-43

[0680] 在0℃下,向1-(2-(甲基(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)氨基)乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.04g,0.072mmol)在THF:MeOH:水(8:1:1,1.6mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.12g,0.39mmol)。使反应混合物升温至室温。在16h之后,添加饱和NaHCO₃水溶液(20mL)并将混合物用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过反相柱色谱法(30%水/MeCN)来纯化以分离富集的粗品,将其使用制备型HPLC来进一步纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.006g,0.011mmol,5%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.42(d,J=8.4Hz,1H),7.83(d,J=7.6Hz,2H),7.40(t,J=7.2Hz,2H),7.14(t,J=7.2Hz,1H),7.02(d,J=7.6Hz,2H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),4.36(t,J=6.0Hz,2H),3.24(s,3H),3.04(t,J=6.0Hz,2H),2.45(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-142.55--142.64(m,1F),-144.60--144.69(m,1F),-152.87--152.95(m,1F),-170.75--170.85(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 587.4[M+1]⁺。HPLC(方法I):RT=6.35min,95.1%。

[0681] 3-(4-苯氧基苯基)-1-(2-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)氨基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物I-44的制备



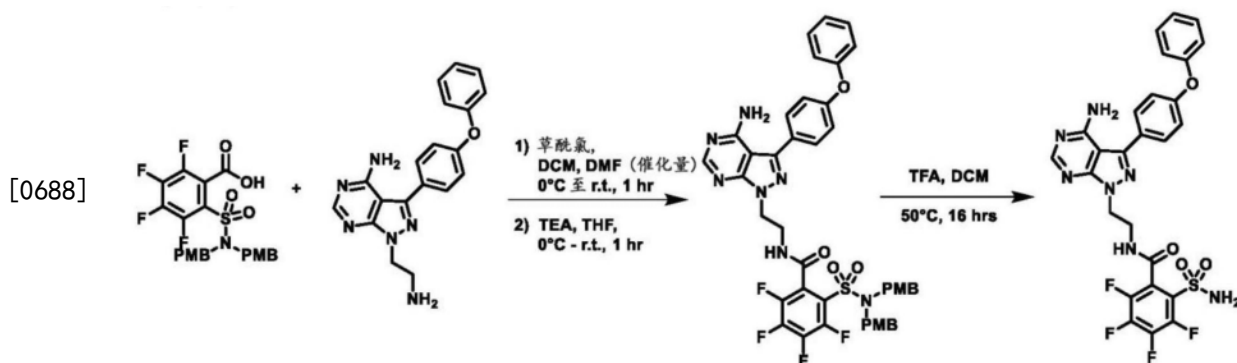
[0683] 3-(4-苯氧基苯基)-1-(2-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲基)氨基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0684] 向2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲醛(1.0g,4.46mmol)在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.54g,4.46mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1h并冷却至0℃。一旦在该温度下,即添加纯氰基硼氢化钠(2.79g,13.38mmol),并且使反应升温至室温。在16小时之后,将混合物减压浓缩并将粗物质通过快速柱色谱法(60%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.27g,0.48mmol,99%产率)。ESI-MS:测量的m/z 555.25, [M+1]⁺。

[0685] 3-(4-苯氧基苯基)-1-(2-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)氨基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物I-44

[0686] 向3-(4-苯氧基苯基)-1-(2-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲基)氨基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.05g,0.09mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.138g,0.45mmol)。在室温下将所得反应搅拌32h。一旦认为反应完成,即将它用饱和NaHCO₃水溶液(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过反相色谱法(27%乙腈/水)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.015g,0.025mmol,6%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.21(s,1H), 7.64(d,J=8.8Hz,2H), 7.44(t,J=8.4Hz,2H), 7.21-7.12(m,6H), 4.39(t,J=6Hz,2H), 4.14(br s,2H), 3.20(s,3H), 3.05-3.10(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-132.00--132.07(m,1F), -138.35--138.43(m,1F), -146.17--146.25(m,1F), -153.65--153.77(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 587.25[M+1]⁺。HPLC(方法I):RT=5.59min,96.3%。

[0687] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-氨磺酰基苯甲酰胺化合物I-42的制备



[0689] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-

双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺

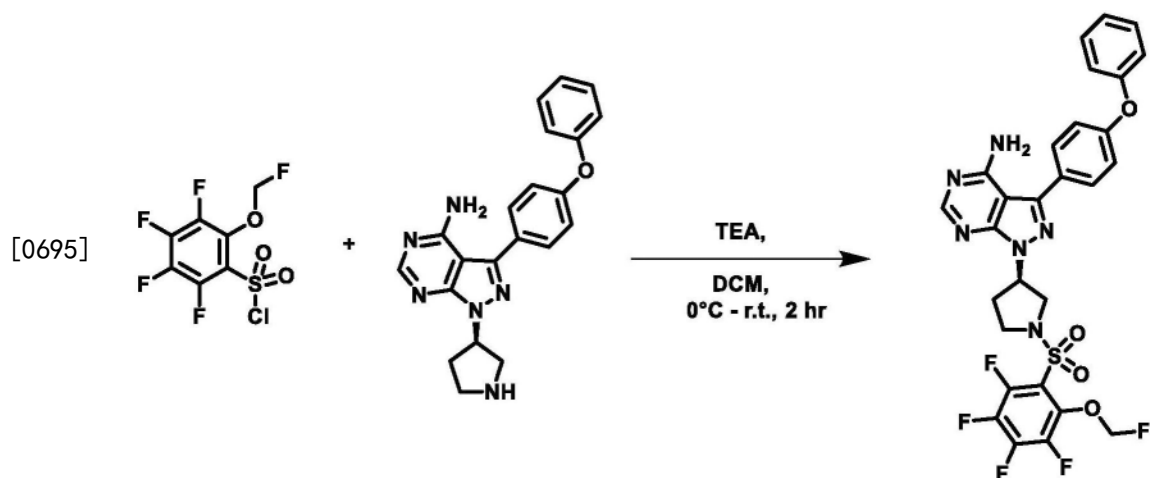
[0690] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.4g,0.77mmol)和1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.35g,1.01mmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.35g,0.41mmol,53%产率)。ESI-MS:测量的m/z 843.0[M+1]⁺。

[0691] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-氨磺酰基苯甲酰胺化合物I-42

[0692] 根据一般性程序B中所述的方案,从N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺(0.35g,0.41mmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-氨磺酰基苯甲酰胺,并且以白色固体形式分离(0.04g,0.06mmol,35%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.27(s,1H),8.26(s,1H),8.08(brs,2H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.44(t,J=8.0Hz,3H),7.21-7.12(m,5H),5.73(m,1H),4.48(m,2H),3.73-3.72(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-134.62--134.68(m,1F),-140.90--140.99(m,1F),-149.08--149.17(m,1F),-153.02--153.14(m,1F)。ESI-MS:m/z 602.3[M+1]⁺。HPLC(方法I):RT=5.94min,98.2%。

[0693] 一般性程序E:

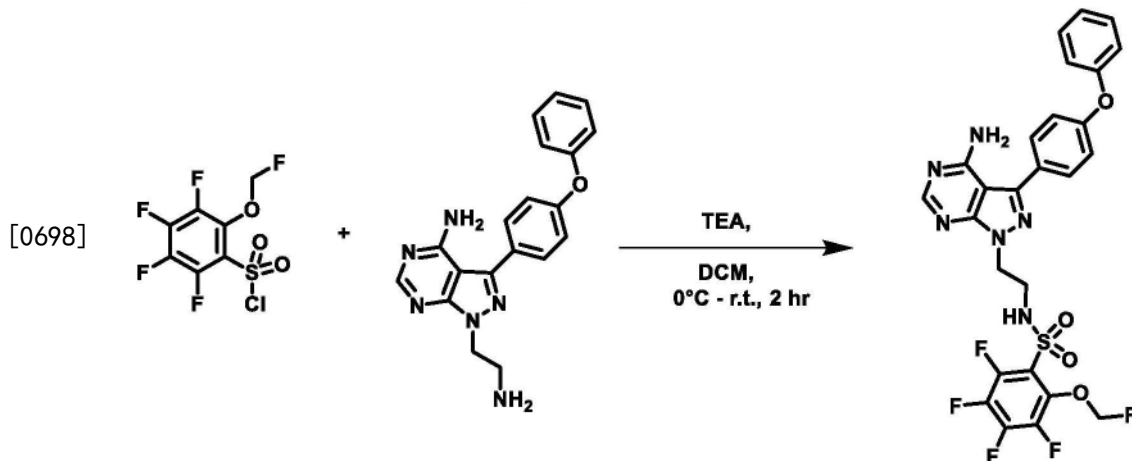
[0694] (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((2,3,4,5-四氟-6-(氟甲氧基)苯基)磺酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物I-24



[0696] 在0°C下,在氩气下,将2,3,4,5-四氟-6-(氟甲氧基)苯磺酰氯(382mg,1.29mmol)逐滴添加至3-(4-苯氧基苯基)-1-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(400mg,1.07mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的溶液中,并且搅拌15分钟。将三乙胺(217mg,2.15mmol,299uL)缓慢添加至混合物中并使反应升温至室温。在2h之后,将反应用0.1M HCl稀释并分离有机层。将水层用DCM再次萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并蒸发至干燥,从而提供呈米色泡沫状物的粗产物。将粗物质通过快速柱色谱法(30-50%乙酸乙酯/DCM)来纯化以提供呈白色泡沫状物的标题化合物(54mg,0.085mmol,8%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.34(s,1H),7.53-7.33(m,4H),7.21(s,1H),7.17-7.05(m,4H),5.74-5.46(m,5H),4.01(d,J=5.2Hz,2H),3.89(t,J=8.4Hz,1H),3.75(ddd,J=9.4,7.9,4.2Hz,1H),2.62-

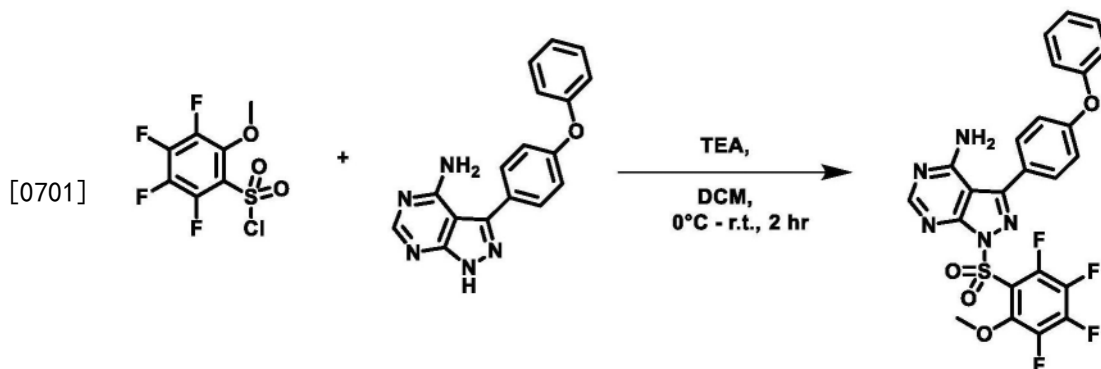
2.44(m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-132.92(dt, J=24.2, 8.1Hz), -145.98(td, J=21.7, 6.9Hz), -148.65(td, J=22.0, 9.1Hz), -149.19--150.02(m), -156.36(dd, J=24.6, 21.2Hz)。ESI-MS:m/z 633.2[M+1]⁺。HPLC(方法III):RT=5.70min, 95.2%。

[0697] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(氟甲氧基)苯磺酰胺化合物I-25



[0699] 根据一般性程序E中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-(氟甲氧基)苯磺酰氯(216.92mg, 731.36μmol)和1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.28g, 731.36μmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(氟甲氧基)苯磺酰胺,并且以白色固体形式分离(0.062g, 102μmol, 14%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.35(s, 1H), 7.72-7.57(m, 2H), 7.54-7.36(m, 2H), 7.29-7.11(m, 5H), 7.08(s, 1H), 5.79(bs, 2H), 5.61(d, J=53.4Hz, 2H), 4.70-4.56(m, 2H), 3.81(s, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-135.21--136.26(m), -146.54--146.90(m), -149.04--149.65(m), -156.26(dd, J=23.8, 20.8Hz)。ESI-MS:m/z 607.2[M+1]⁺。HPLC(方法III):RT=4.62min, 98%。

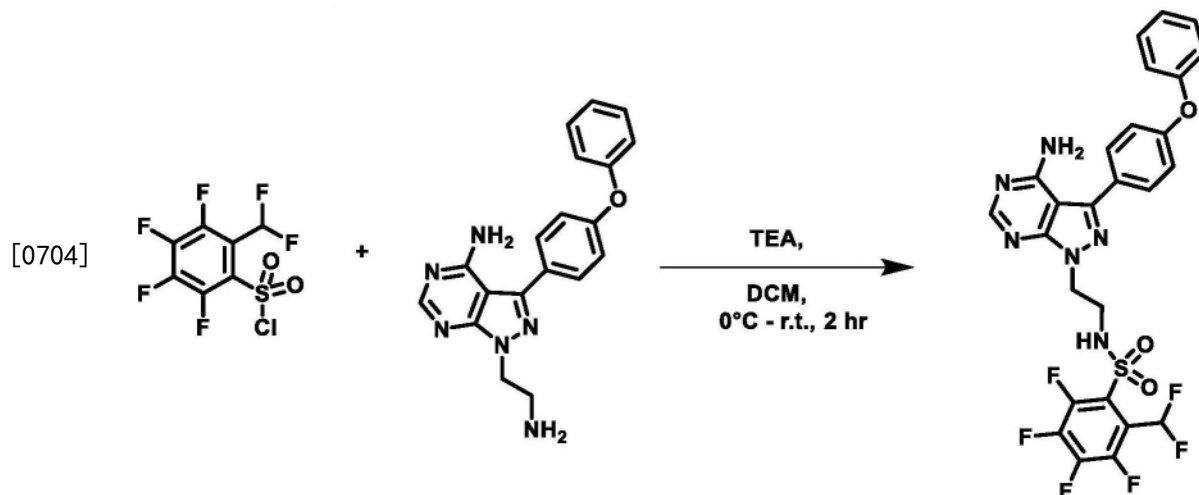
[0700] 3-(4-苯氧基苯基)-1-((2,3,4,5-四氟-6-甲氧基苯基)磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物I-23



[0702] 根据一般性程序E中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-甲氧基苯磺酰氯(130mg, 0.47mmol)和3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.156g, 0.51mmol)制备3-(4-苯氧基苯基)-1-((2,3,4,5-四氟-6-甲氧基苯基)磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺,并且以白色固体形式分离(0.004g, 8μmol, 2%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.55(s, 1H), 7.70(d, J=7.8Hz, 2H), 7.41(t, J=8.1Hz, 2H), 7.23(t, J=8.1Hz, 1H), 7.12(d, J=

7.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.80 (bs, 2H), 4.05 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-134.04--134.15 (m, 1F), -143.52--143.65 (m, 1F), -152.75--152.83 (m, 1F), -159.47--159.59 (m, 1F)。ESI-MS: m/z 546.17 [M+1]⁺。HPLC (方法III): RT=5.61min, 95%。

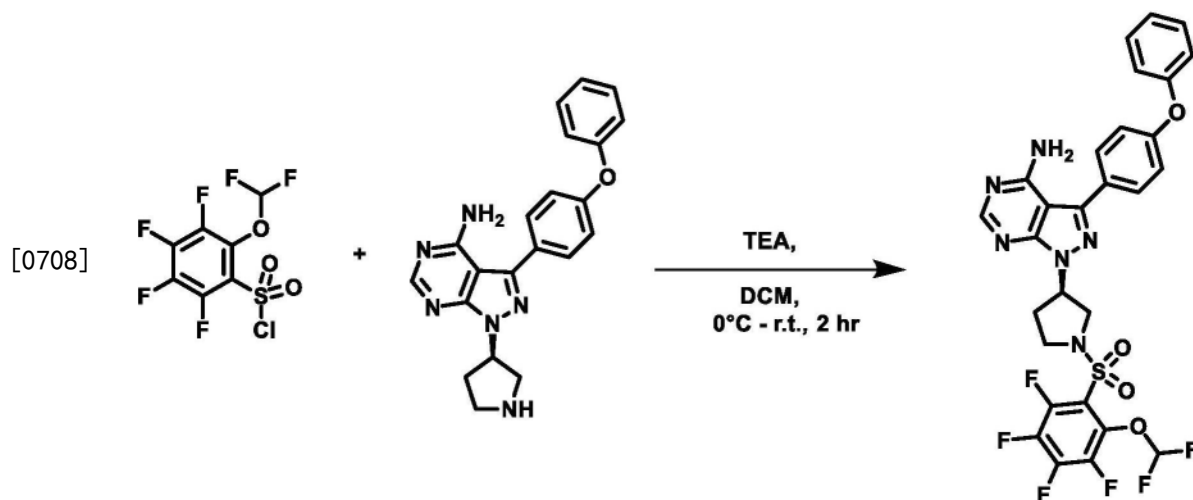
[0703] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺化合物I-22



[0705] 根据一般性程序E中所述的方案,从2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰氯(60mg, 167μmol)和1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.71g, 186μmol)制备N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰胺,并且以白色固体形式分离(0.041g, 67μmol, 36%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.81 (t, J=52.2Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.24-7.07 (m, 4H), 5.90 (s, 2H), 4.61 (td, J=4.9, 1.9Hz, 2H), 3.81 (t, J=5.2Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -112.75 (dd, J=52.3, 27.8Hz, 2F), -133.47 (dt, J=21.2, 9.9Hz, 1F), -133.94 (tdt, J=28.7, 19.1, 9.2Hz, 1F), -145.51 (td, J=20.5, 9.3Hz, 1F), -147.45 (td, J=21.7, 7.8Hz, 1F)。LC-MS (ESI-) m/z: [C₂₆H₁₈F₆N₆O₃S]⁻的计算值: 607.1。实测值: 607.1。HPLC纯度: 96%

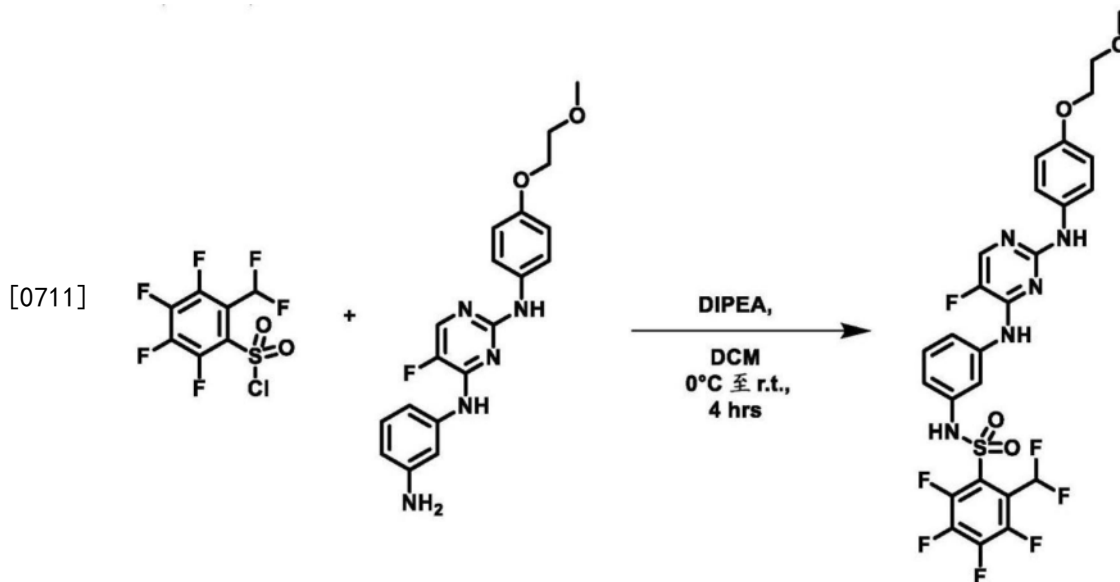
[0706] (R)-1-(1-((2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯基)磺酰基)吡咯烷-3-

[0707] 基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物I-26



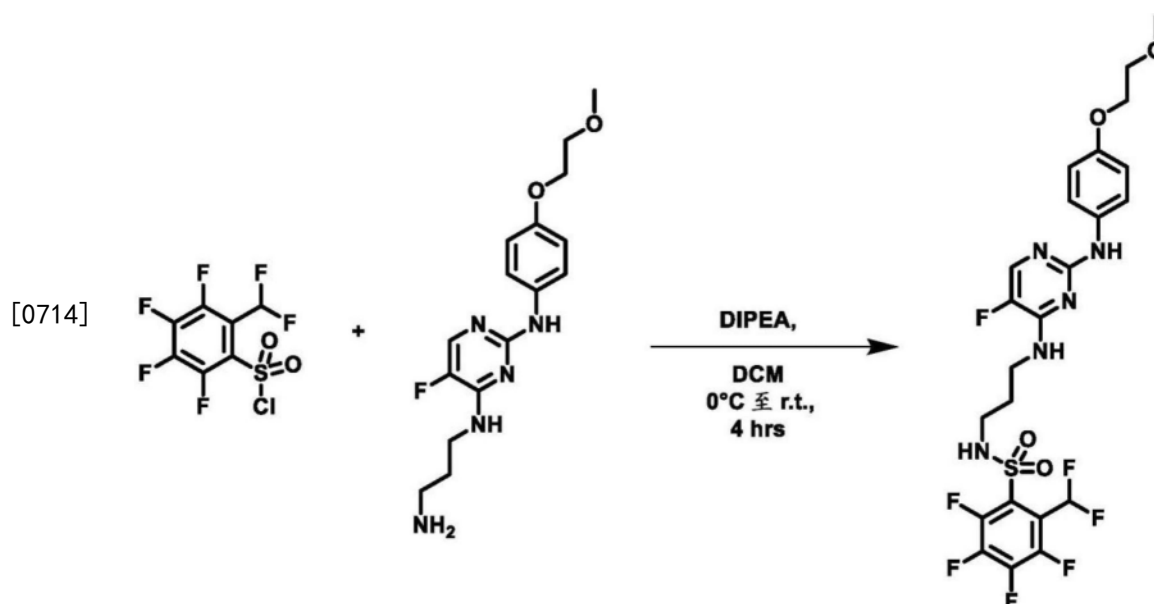
[0709] 根据一般性程序E中所述的方案,从2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰氯(25mg,79 μ mol)和3-(4-苯氧基苯基)-1-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(27mg,72 μ mol)制备(R)-1-(1-((2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯基)磺酰基)吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺,并且以白色固体形式分离(0.028g,43 μ mol,60%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.35(s,1H),7.55-7.39(m,4H),7.31-7.23(m,1H),7.23-7.11(m,4H),6.64(td,J=74.7,1.0Hz,1H),5.75-5.53(m,3H),4.05(d,J=5.0Hz,2H),3.94(q,J=8.5Hz,1H),3.80(ddd,J=9.4,7.4,4.5Hz,1H),2.62-2.46(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ -83.13(dd,J=74.8,13.7Hz),-132.27(dt,J=24.4,8.0Hz),-145.47(td,J=21.4,7.0Hz),-146.97(td,J=23.3,22.8,13.5Hz),-154.19(ddd,J=23.7,21.0,2.2Hz)。LC-MS(ESI-)m/z:[C₂₈H₂₀F₆N₆O₄S]⁺的计算值:651.1。实测值:651.2。LC-MS纯度:97.2%

[0710] 2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)苯磺酰胺化合物I-51



[0712] 根据一般性程序E中所述的方案,从2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟-苯磺酰氯(50mg,0.167mmol)和N⁴-(3-氨基苯基)-5-氟-N²-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(123mg,0.334mmol)制备2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)苯磺酰胺,并且以白色固体形式分离(0.005g,8.71 μ mol,5.2%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.98-7.63(m,3H),7.44(s,1H),7.38(d,J=8.6Hz,2H),7.28-7.20(m,2H),7.00-6.85(m,4H),4.20-4.08(m,2H),3.83-3.75(m,2H),3.49(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ -112.90(dd,J=52.2,27.4Hz,2F),-132.29--132.51(m,1F),-132.90--133.26(m,1F),-143.48(td,J=20.6,10.2Hz,1F),-146.89(td,J=22.4,8.1Hz,1F),-166.90(m,1F)。分析型HPLC纯度:96.0%

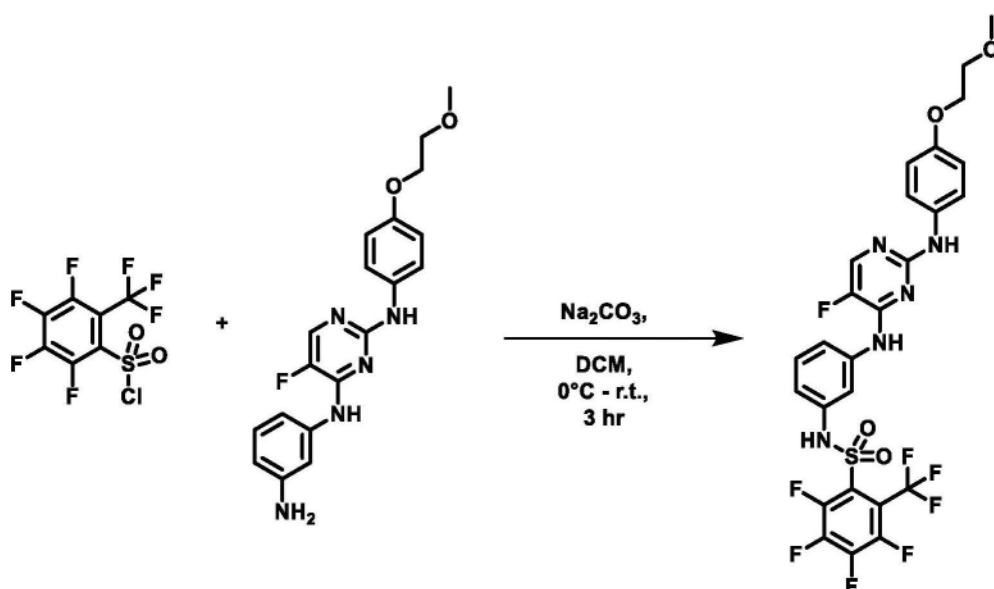
[0713] 2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)苯磺酰胺化合物I-52



[0715] 在0℃下搅拌N¹-(3-氨基丙基)-5-氟-N²-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(60mg, 178.90μmol)和DIPEA(46.24mg, 357.81μmol, 62.32uL)在DCM(1.8mL)中的混合物,同时逐滴添加2-(二氟甲基)-3,4,5,6-四氟-苯磺酰氯(48.08mg, 161.01μmol, 23.84uL)在DCM(1.8mL)中的溶液。将所得混合物在4小时内升温至室温。将反应用水淬灭并用EtOAc(10mL×3)萃取,用盐水洗涤,并且经Na₂SO₄干燥。减压去除溶剂,并且在二氧化硅垫上分离残余物,用EtOAc/己烷(30-40%)的梯度洗脱,以获得呈米色固体的标题化合物(0.010g, 16.4μmol, 9%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.59(m, 2H), 7.47-7.41(m, 2H), 7.24(s, 1H), 6.94-6.86(m, 2H), 4.21-4.05(m, 3H), 3.80-3.73(m, 2H), 3.66(q, J=6.3Hz, 2H), 3.47(s, 3H), 3.20(t, J=6.0Hz, 2H)。¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ -112.76(dd, J=52.4, 27.5Hz, 2F), -133.73(tdt, J=28.7, 20.2, 9.6Hz, 1F), -134.45(dt, J=21.2, 10.2Hz, 1F), -145.33(td, J=20.4, 9.2Hz, 1F), -147.24(td, J=21.8, 20.6, 7.8Hz, 1F), -169.11(1F)。分析型HPLC纯度:97.3%

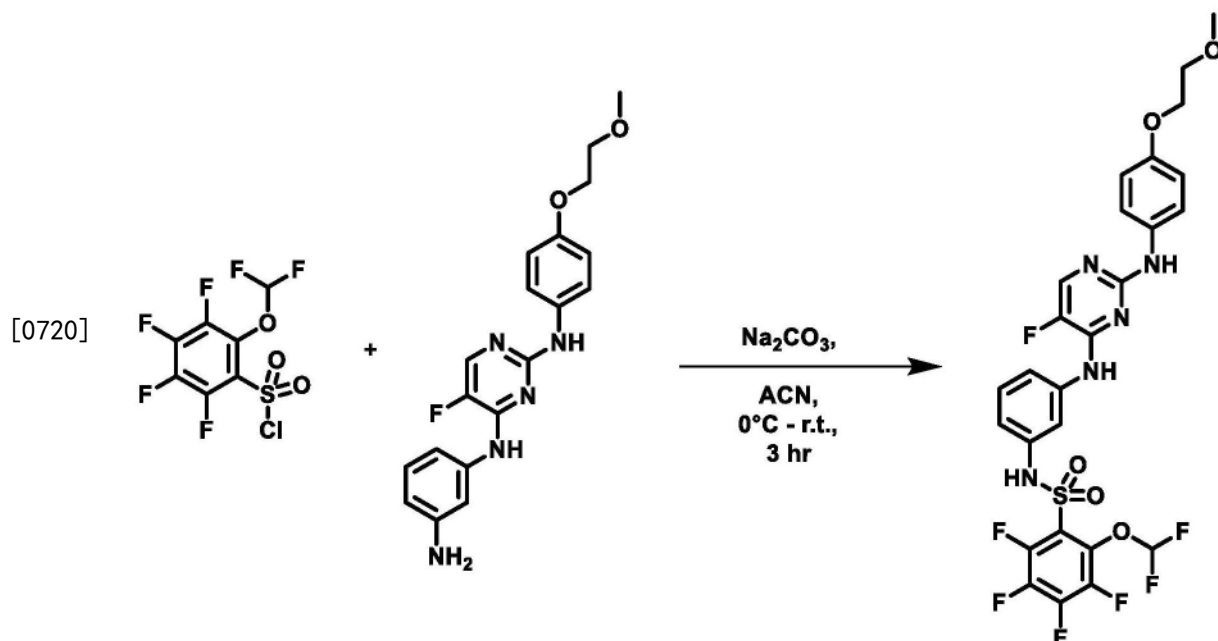
[0716] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(三氟甲基)苯磺酰胺化合物I-53

[0717]



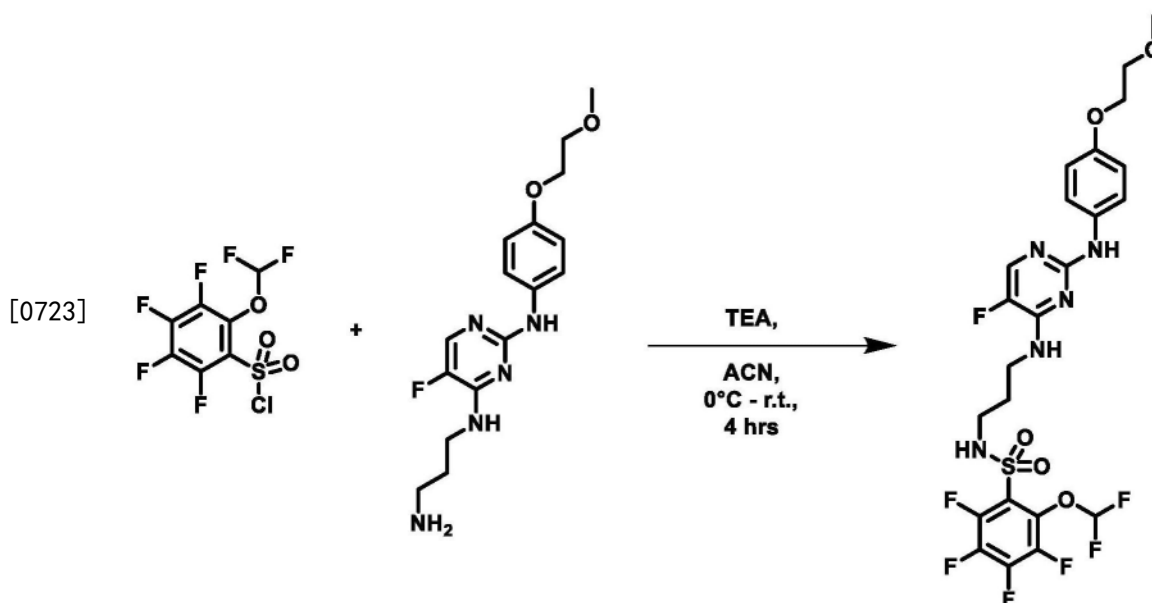
[0718] 在0℃下搅拌 N^1 -(3-氨基苯基)-5-氟- N^2 -[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(175.02mg, 473.81 μ mol)、DCM(0.1M)(3.16mL)和碳酸钠(33.48mg, 315.87 μ mol, 13.23uL)的混合物,同时逐滴添加2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰氯(0.1g, 315.87 μ mol, 21.05uL)在DCM(0.1M)(3.16mL)中的溶液,并且使所得混合物升温至室温。在3h之后,将反应用水淬灭并用DCM($\times 3$)萃取,用盐水洗涤,并且经 Na_2SO_4 干燥。减压去除溶剂,并且在配备有反相柱体的Biotage Isolera(90%至50% MilliQ水/HPLC级乙腈)上分离残余物以提供呈浅黄色固体的所需产物(0.014g, 21.5 μ mol, 7%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78(s, 3H), 7.33(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24(d, $J=7.9$ Hz, 0H), 7.05(s, 1H), 6.91(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.16(s, 2H), 3.79(d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.48(s, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$) δ -51.47(3F), -129.21(1F), -130.42(1F), -143.10(1F), -144.14(1F)。LC-MS(ESI+) m/z : [C₂₆H₁₉F₈N₅O₄S]⁺的计算值:648.1。实测值:648.1。分析型HPLC纯度:97.2%

[0719] 2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟- N -(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)苯磺酰胺化合物I-54



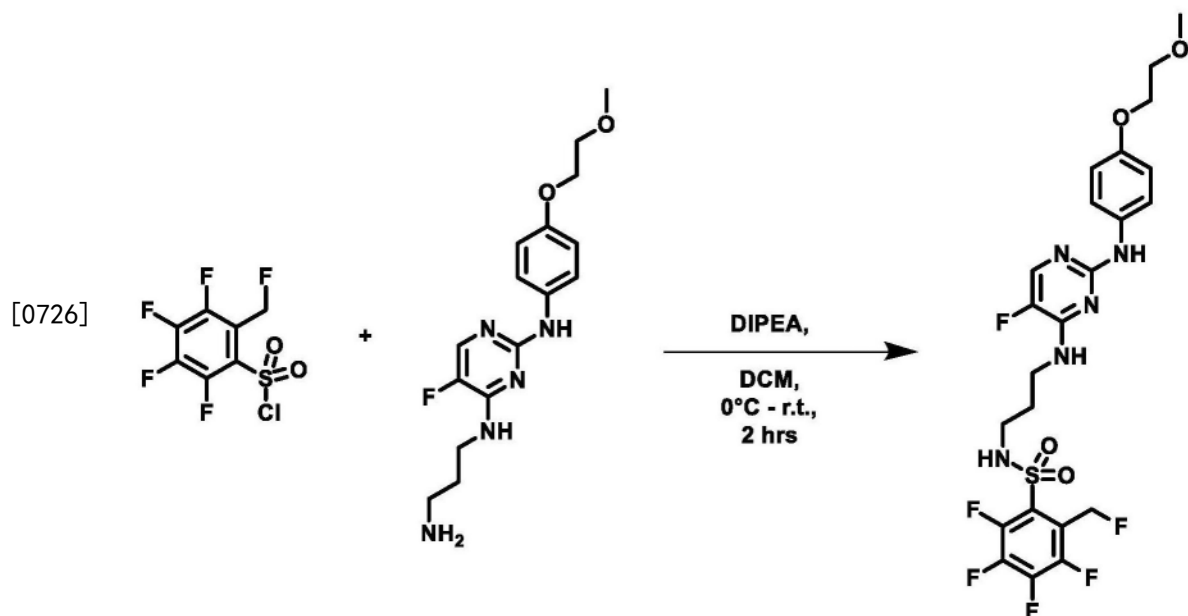
[0721] 在 0°C 下搅拌 N^1 -(3-氨基苯基)-5-氟- N^2 -[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(27.96mg, 75.68 μmol)、ACN(0.8mL)和碳酸钠(8.02mg, 75.68 μmol)的混合物,同时逐滴添加2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟-苯磺酰氯(0.025g, 79.47 μmol , 21.05 μL) 在CAN(0.8mL)中的溶液,并且使所得混合物升温至室温。在3h之后,将反应用水淬灭并用DCM($\times 3$)萃取,用盐水洗涤,并且经 Na_2SO_4 干燥。减压去除溶剂,并且在配备有正相柱体的Biotage Isolera (30-40%EtOAc/己烷)上分离残余物以提供呈油状物的所需产物(0.015g, 23.2 μmol , 30%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.98(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.87(s, 1H), 7.45-7.38(m, 2H), 7.28-7.22(m, 2H), 6.97-6.84(m, 5H), 6.79(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.58(d, $J=73.5\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.13(m, 2H), 3.82-3.76(m, 2H), 3.49(s, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -81.85(dd, $J=73.5, 12.8\text{Hz}$, 2F), -134.21(dt, $J=24.0, 8.5\text{Hz}$, 1F), -144.20(td, $J=21.0, 7.8\text{Hz}$, 1F), -146.83--147.02(m, 1F), -153.21(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1F), -167.76(t, $J=3.2\text{Hz}$, 1F)。LC-MS (ESI-) m/z : [C₂₆H₂₀F₇N₅O₅S]-的计算值:646.1。实测值:646.1。

[0722] 2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)苯磺酰胺化合物I-55



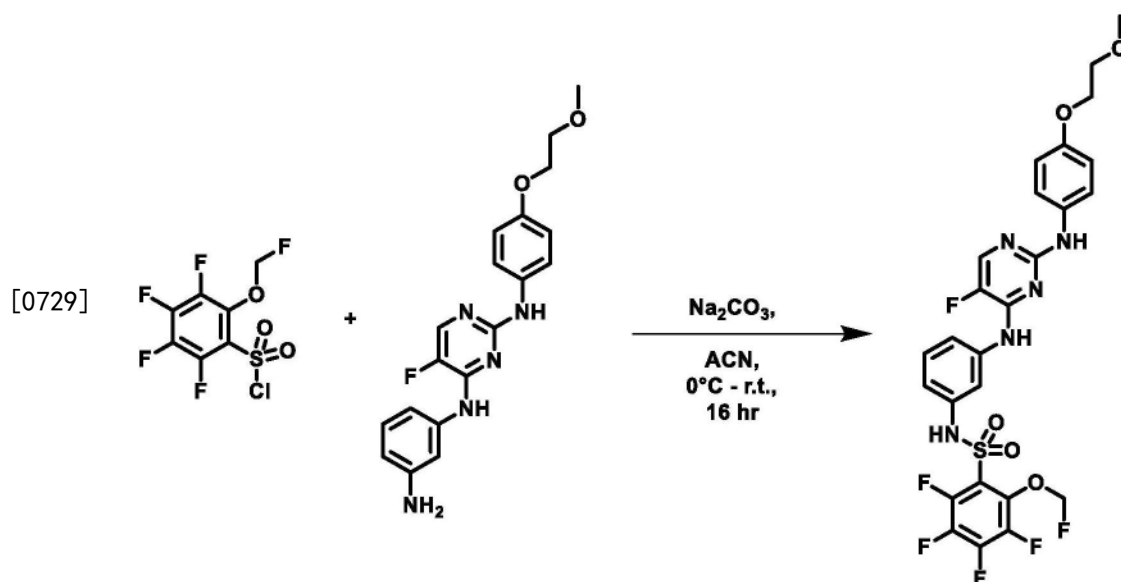
[0724] 在0℃下搅拌N⁴-(3-氨基丙基)-5-氟-N²-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(31.98mg, 95.36μmol)、ACN(1mL)和TEA(29mg, 286μmol)的混合物,同时逐滴添加2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟-苯磺酰氯(0.025g, 79.47μmol, 21.05uL)在ACN(1mL)中的溶液,并且使所得混合物升温至室温。在4h之后,将反应用水淬灭并用DCM(×3)萃取,用盐水洗涤,并且经Na₂SO₄干燥。减压去除溶剂,并且在配备有正相柱体的Biotage Isolera(30-40% EtOAc/己烷)上分离残余物以提供所需产物(0.02g, 32.6μmol, 34%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.80(d, J=3.0Hz, 1H), 7.49-7.41(m, 2H), 7.19(s, 1H), 6.98-6.87(m, 3H), 6.82-6.47(m, 1H), 5.22-5.14(m, 1H), 4.15-4.08(m, 3H), 3.80-3.75(m, 2H), 3.64(t, J=6.3Hz, 2H), 3.47(s, 3H), 3.23(t, J=6.1Hz, 2H), 1.84(p, J=6.1Hz, 2H)。¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ-82.37(dd, J=73.8, 12.7Hz, 2F), -135.31(ddd, J=23.8, 9.2, 7.1Hz, 1F), -146.15(d, J=7.0Hz, 1F), -147.07--147.25(m, 1F), -153.84(t, J=2.8Hz, 1F), -169.74(t, J=2.8Hz, 1F)。LC-MS(ESI+)m/z: [C₂₃H₂₂F₇N₅O₅S]⁺的计算值:614.1。实测值:614.2。

[0725] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6-(氟甲基)苯磺酰胺化合物I-56



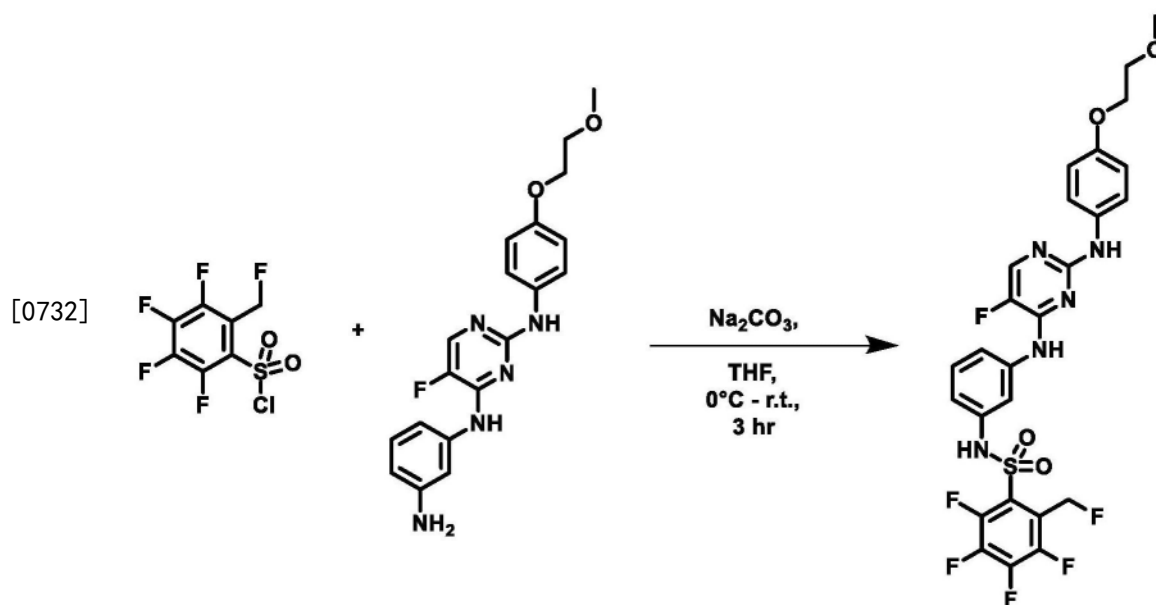
[0727] 在0℃下搅拌N⁴-(3-氨基丙基)-5-氟-N²-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(60mg, 179μmol)、DCM(1mL)和DIPEA(46mg, 358μmol, 62uL)的混合物,同时逐滴添加(氟甲基)苯磺酰氯(45.18mg, 161.01μmol, 23.85uL)在DCM(1mL)中的溶液,并且使所得混合物升温至室温。在2h之后,将反应用水淬灭并用DCM(×3)萃取,用盐水洗涤,并且经Na₂SO₄干燥。减压去除溶剂,并且在配备有反相柱的制备型HPLC(90-0%水/ACN)上分离残余物以提供所需产物(0.016g, 27.6μmol, 15%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.77(d, J=3.2Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.97-6.85(m, 2H), 5.90(dd, J=46.2, 3.0Hz, 2H), 5.36(s, 1H), 4.16-4.09(m, 2H), 3.76(dd, J=5.5, 3.9Hz, 2H), 3.64(q, J=6.3Hz, 2H), 3.47(s, 3H), 3.22(s, 2H), 2.67(s, 1H), 1.84(p, J=6.2Hz, 2H)。¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ-132.30--132.51(m, 1F), -137.37(dddt, J=20.9, 11.6, 5.9, 3.3Hz, 1F), -146.46(td, J=20.8, 9.0Hz, 1F), -149.07(ddt, J=22.8, 20.0, 6.2Hz, 1F), -169.18(1F), -205.51--205.63(m, 1F)。

[0728] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6-(氟甲氧基)苯磺酰胺化合物I-57



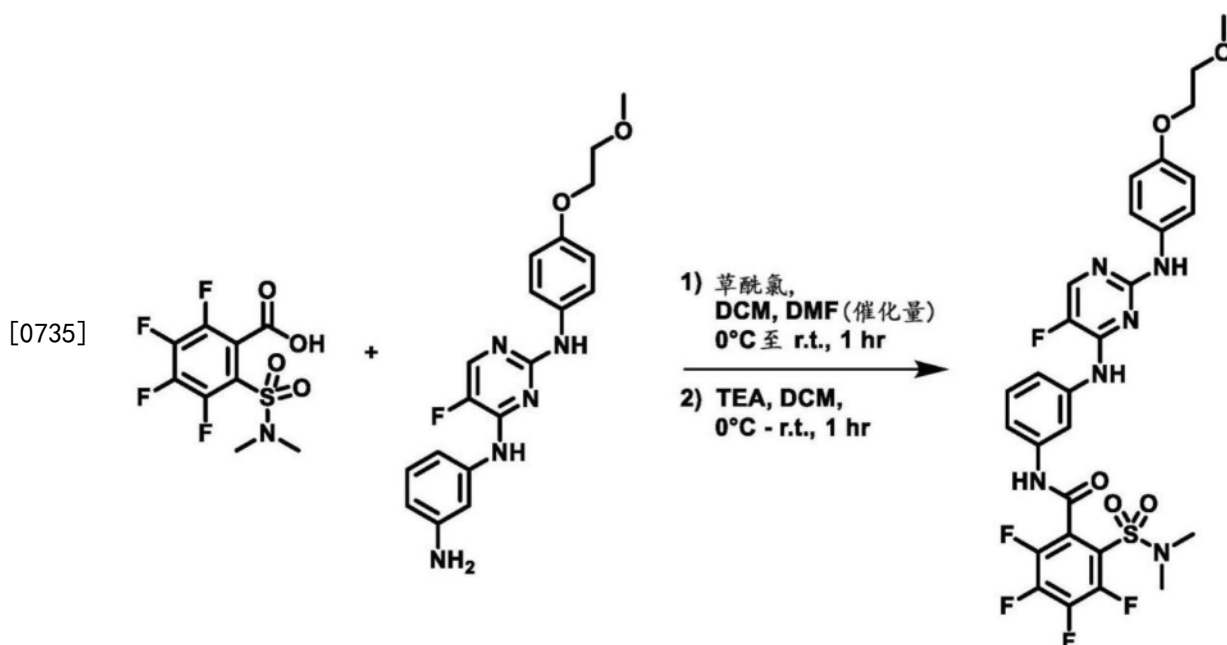
[0730] 在 0°C 下搅拌 N^1 -(3-氨基苯基)-5-氟- N^2 -[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(56mg, $150\mu\text{mol}$)、ACN(1.5mL)和碳酸钠(16mg, $150\mu\text{mol}$)的混合物,同时逐滴添加2,3,4,5-四氟-6-(氟甲氧基)苯磺酰氯(46.84mg, $157.94\mu\text{mol}$, $21.05\mu\text{L}$) 在ACN(1.5mL)中的溶液,并且使所得混合物升温至室温。在16h之后,将反应用水淬灭并用DCM($\times 3$)萃取,用盐水洗涤,并且经 Na_2SO_4 干燥。减压去除溶剂,并且在配备有反相柱的制备型HPLC(90-0%水/ACN)上分离残余物以提供所需产物(0.018g, $28.6\mu\text{mol}$, 19%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.94(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.43(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.21(m, 2H), 6.94(dd, $J=7.4, 4.9\text{Hz}$, 4H), 6.87(s, 1H), 5.75(s, 1H), 5.62(s, 1H), 4.17(dd, $J=5.7, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.83-3.76(m, 2H), 3.49(s, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -134.90(dt, $J=24.2, 8.6\text{Hz}$), -144.74(td, $J=21.1, 7.7\text{Hz}$), -148.76(td, $J=52.4, 19.7\text{Hz}$), -149.39(td, $J=20.3, 9.3\text{Hz}$), -155.65--155.85(m), -167.39。

[0731] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(氟甲氧基)苯磺酰胺化合物I-58



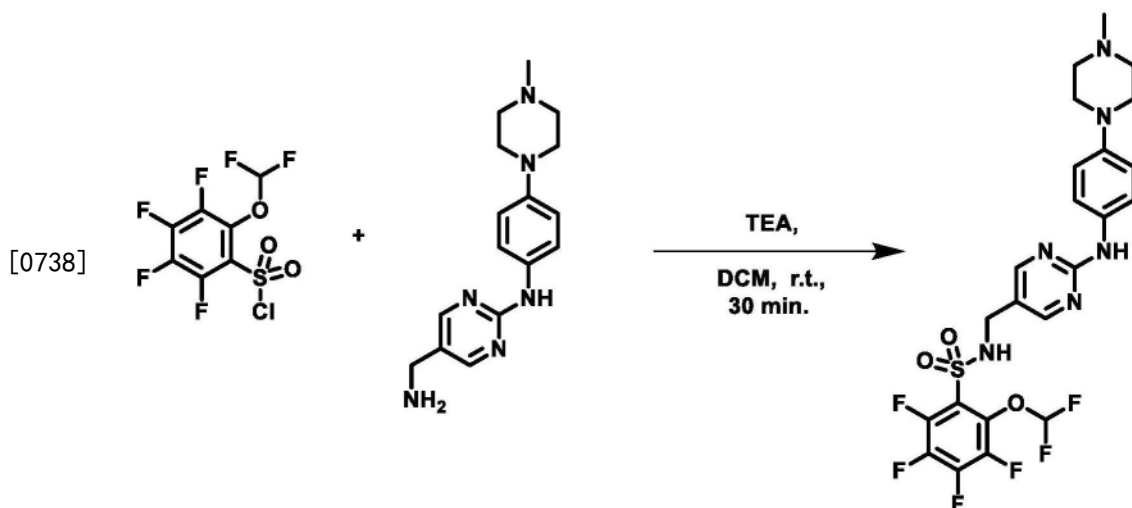
[0733] 在0℃下搅拌N⁴-(3-氨基苯基)-5-氟-N²-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(60mg, 164μmol)、THF(1.5mL)和碳酸钠(22mg, 211μmol)的混合物,同时逐滴添加2,3,4,5-四氟-6-(氟甲基)苯磺酰氯(59mg, 211μmol)在THF(1.5mL)中的溶液,并且使所得混合物升温至室温。在3h之后,将反应用水淬灭并用DCM(×3)萃取,用盐水洗涤,并且经Na₂SO₄干燥。减压去除溶剂,并且在配备有反相柱的制备型HPLC(50-0%水/ACN+0.1%FA)上分离残余物以提供所需产物(0.005g, 9μmol, 5%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.98(d, J=3.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.42(d, J=8.8Hz, 2H), 7.23(t, J=8.2Hz, 1H), 6.96(d, J=8.9Hz, 1H), 6.94-6.73(m, 4H), 5.91(d, J=46.1Hz, 2H), 4.17(t, J=4.8Hz, 2H), 3.83-3.76(m, 1H), 3.48(d, J=5.1Hz, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ-131.18(1F), -136.56(1F) -144.56(1F), -148.46(1F), -167.89(1F), -206.62(1F)。

[0734] 2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)苯甲酰胺化合物I-59



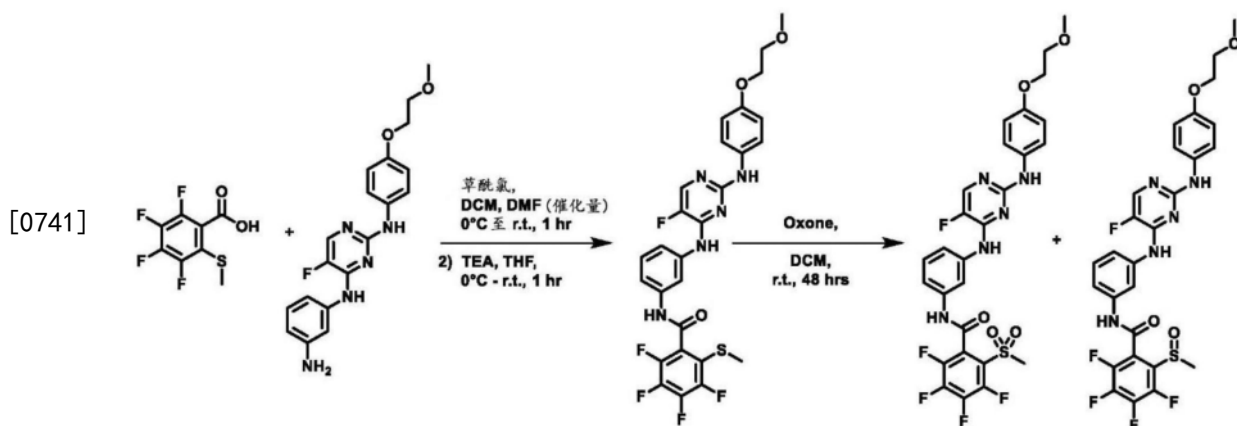
[0736] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.1g, 0.33mmol)和N⁴-(3-氨基苯基)-5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(0.18g, 0.49mmol)制备2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)苯甲酰胺,并且以灰白色固体形式分离(0.06g, 0.092mmol, 28%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.75(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.06(d, J=4Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.53(d, J=9.2Hz, 2H), 7.35-7.27(m, 2H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 4.04-4.01(m, 2H), 3.65-3.63(m, 2H), 3.31(s, 3H), 2.86(s, 6H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ-130.83--130.95(m, 1F), -140.38--140.47(m, 1F), -146.96--147.11(m, 1F), -151.49--151.60(m, 1F), -164.76(1F)。ESI-MS:测量的m/z 653.2[M+1]⁺。HPLC(方法I)RT=5.96min, 98.6%。

[0737] 2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟-N-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯磺酰胺化合物I-60



[0739] 在 N_2 氛围下,向2-(二氟甲氧基)-3,4,5,6-四氟苯磺酰氯(0.3g,0.95mmol)在THF(1.5mL)中的搅拌溶液中添加在THF(1.5mL)和TEA(1.9mmol,0.265mL)中的4-(氨基甲基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(0.28g,0.95mmol)。在30min之后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,并且减压浓缩。将粗物质通过制备型HPLC来纯化以提供呈棕色固体的标题化合物(0.009g,0.015mmol,2%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.27(s,1H),8.34(d,J=4.8Hz,1H),8.24(s,1H),7.52(d,J=9.2Hz,2H),7.25-6.89(t,J=73.6Hz,1H),6.84(d,J=9.2Hz,2H),6.71(d,J=5.2Hz,1H),4.18(s,2H),3.05(t,J=4.4Hz,4H),2.46(t,J=5.2Hz,4H),2.22(s,3H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -81.01--83.15(m,2F),-135.63--135.72(m,1F),-149.68--150.20(m,1F),-156.20--156.33(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 577.2,[M+1]。HPLC(方法I):RT=5.52min,92.5%

[0740] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-61和2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺化合物I-62的制备



[0742] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基磺基)苯甲酰胺

[0743] 根据一般性程序A中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酸(0.30g,1.10mmol)和 N^4 -(3-氨基苯基)-5-氟- N^2 -(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺

(0.48g, 1.32mmol) 制备 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基磺基)苯甲酰胺, 并且以白色固体形式分离 (0.42g, 0.71mmol, 61% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.07 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -131.04--131.14 (m, 1F), -141.87--141.96 (m, 1F), -153.76--154.34 (m, 2F), -164.84 (1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 592.2[M+1]⁺。HPLC(方法 I): RT=6.14min, 95.1%。

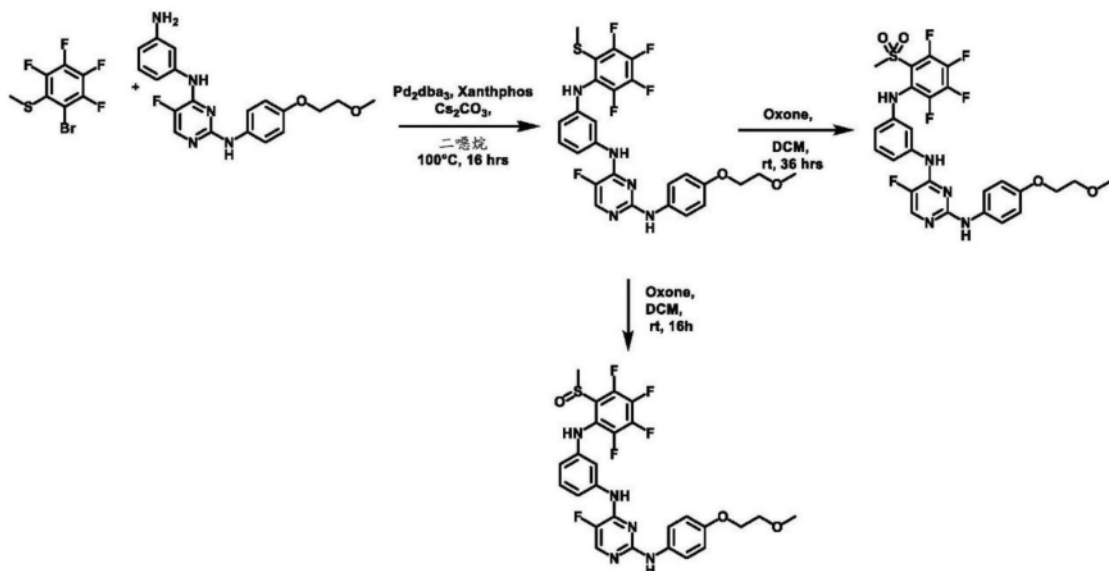
[0744] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物 I-61

[0745] 在 0℃ 下, 向 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基磺基)苯甲酰胺 (0.19g, 0.32mmol) 在 DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加 oxone (1.01g, 3.28mmol)。将反应逐渐升温至室温。在 48h 之后, 将反应用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50mL) 稀释并用 EtOAc (3×40mL) 萃取。将合并的有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且减压浓缩。将粗物质通过制备型 TLC (60% EtOAc/己烷) 来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物 (0.035g, 0.056mmol, 11% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.07 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.34-7.33 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -132.44--132.53 (m, 1F), -140.09--140.18 (m, 1F), -145.19--145.28 (m, 1F), -151.15--151.27 (m, 1F), -164.77 (s, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 624.2[M+1]⁺。HPLC(方法 I): RT=5.74min, 100%。

[0746] 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺化合物 I-62

[0747] 在 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺的纯化期间, 将标题化合物作为单独实体分离。分离出呈粉红色固体的 2,3,4,5-四氟-N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺 (0.045g, 0.074mmol, 15% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.34 (d, J=4.4Hz, 2H), 6.80 (d, J=14Hz, 2H), 4.03-4.01 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -139.19--139.30 (m, 1F), -140.28--140.37 (m, 1F), -149.81--149.94 (m, 1F), -151.58--151.70 (m, 1F), 164.80 (s, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 608.3[M+1]⁺。HPLC(方法 I): RT=5.61min, 100%。

[0748] 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺化合物 I-63 和 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺化合物 I-64 的制备



[0749]

[0750] 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺

[0751] 将含有N⁴-(3-氨基苯基)-5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(0.33g, 0.90mmol)、2-溴-3,4,5,6-四氟苯基(甲基)硫烷(0.25g, 0.90mmol)、Cs₂CO₃(0.59g, 1.81mmol)和1,4-二噁烷(2.5mL)的反应容器用N₂吹扫15分钟。在惰性氛围正压下,添加Pd₂dba₃(0.08g, 0.09mmol)和Xanthphos(0.05g, 0.09mmol)。将所得混合物加热至100°C并搅拌过夜。在16h之后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(38%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.28g, 0.49mmol, 55%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.05(d, J=3.6Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.54(d, J=8.8Hz, 2H), 7.47(d, d, J=8.4Hz, 1H), 7.13(t, J=8.0Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.82(d, J=9.2Hz, 2H), 6.50(d, J=7.6Hz, 1H), 4.01-3.99(m, 2H), 3.63-3.61(m, 2H), 3.30(s, 3H), 2.34(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -132.12--132.21(m, 1F), -144.02--144.11(m, 1F), -156.25--156.37(m, 1F), -162.88--163.01(m, 1F), -164.93(s, 1F)。ESI-MS:测量的m/z 564.2[M+1]⁺。

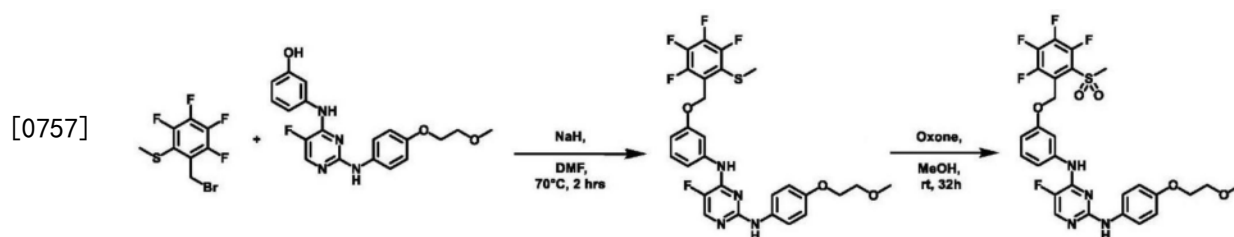
[0752] 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺化合物I-63

[0753] 根据一般性程序C中所述的方案,从5-氟-N²-(4-(3-甲氧基丙基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(0.10g, 0.17mmol)制备5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺,并且以粉红色固体形式分离(0.025g, 0.043mmol, 24%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.06(d, J=3.6Hz, 1H), 7.55-7.52(m, 3H), 7.18(t, J=8.4Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 6.54(d, J=8.4Hz, 1H), 4.00(t, J=4.8Hz, 2H), 3.62(t, J=4.8Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 3.05(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -141.46--141.52(m, 1F), -143.15--143.24(m, 1F), -150.76--150.87(m, 1F), -161.78--161.90(m, 1F), -164.93(s, 1F)。ESI-MS:测量的m/z 580.19[M+1]⁺。HPLC(方法I):RT=5.94min, 97.3%。

[0754] 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺化合物I-64

[0755] 在0℃下,向5-氟-N²-(4-(3-甲氧基丙基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯基)氨基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(0.09g,0.15mmol)在THF:MeOH:水(8:1:1v/v)(1.0mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.24g,0.79mmol)。将所得混合物升温至室温。在16h之后,添加另一份oxone(0.24g,0.79mmol)并将反应搅拌过夜。一旦认为完成,即将反应用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(39%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈浅粉红色固体的标题化合物(0.025g,0.042mmol,26%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.16(s,1H),8.96(s,1H),8.06(d,J=3.6Hz,1H),7.94(s,1H),7.58-7.52(m,3H),7.20-7.16(m,2H),6.82(d,J=8.8Hz,2H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),4.01-3.99(m,2H),3.63-3.61(m,2H),3.44(s,3H),3.28(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-135.06--135.17(m,1F),-140.44--140.52(m,1F),-147.53--147.67(m,1F),-162.65--162.78(m,1F),-164.96(s,1F)。ESI-MS:测量的m/z 596.26[M+1]⁺。HPLC(方法I):RT=6.21min,96.6%。

[0756] 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺化合物I-65的制备



[0758] 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲基)氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺

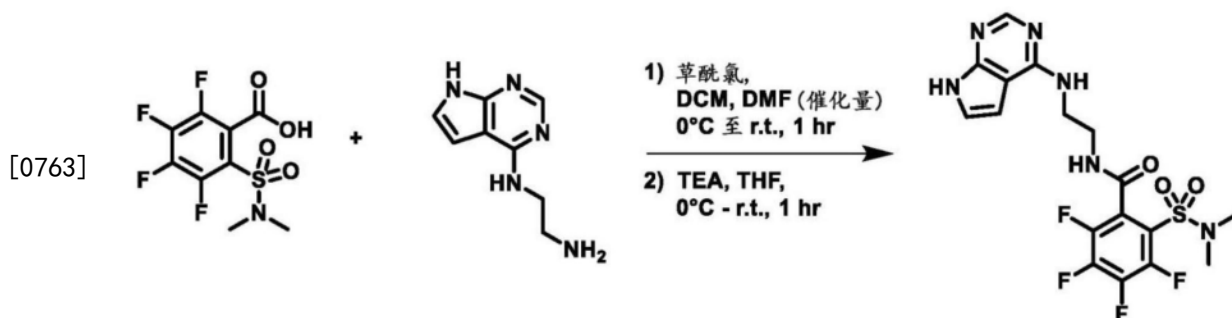
[0759] 在0℃下,向3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯酚(0.32g,0.86mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加NaH(0.080g,3.29mmol)。将所得混合物加热至70℃,持续1小时,此后一次性添加纯(2-(溴甲基)-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷(0.25g,0.86mmol)。在添加之后,使反应再继续1小时。一旦认为完成,即将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(25mL)稀释。将所得悬浮液用EtOAc(2×15mL)萃取并将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(43%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈黄色树脂状物的标题化合物(0.11g,0.19mmol,35%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.28(s,1H),9.02(s,1H),8.08(d,J=4.0Hz,1H),7.52-7.48(m,4H),7.26(t,1H),6.79-6.75(m,3H),5.19(s,2H),3.98-3.96(m,2H),3.62-3.60(m,2H),3.30(s,3H),2.41(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-130.43--130.53(m,1F),-140.77--140.87(m,1F),-153.89--154.02(m,1F),-155.31--155.44(m,1F),-164.91(s,1F)。ESI-MS:测量的m/z 579.2[M+1]⁺。

[0760] 5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(3-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺化合物I-65

[0761] 向5-氟-N²-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-N⁴-(4-((2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲基)氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(0.1g,0.17mmol)在MeOH(1mL)中的搅拌溶液中添加oxone

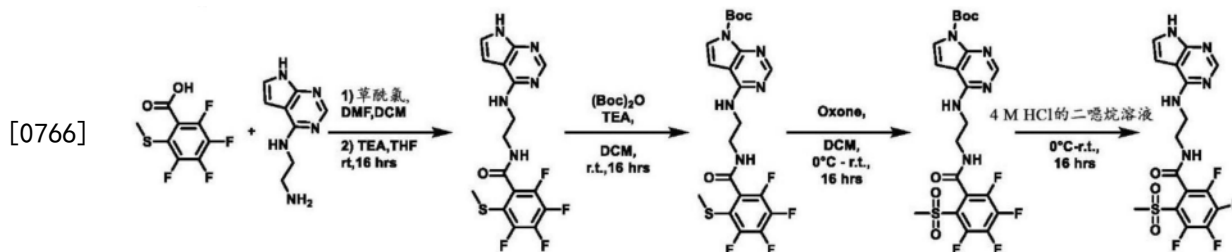
(0.26g, 0.86mmol)。在16h之后, 添加第二份oxone(0.26g, 0.86mmol)并将反应搅拌过夜。在又16h之后, 将混合物用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且减压浓缩。将所得粗物质通过快速柱色谱法(45%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈浅粉红色固体的标题化合物(0.027g, 0.044mmol, 25%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J=8.4, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.62 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -131.21--131.33 (m, 1F), -138.98--139.05 (m, 1F), -146.24--146.38 (m, 1F), -151.26--151.37 (m, 1F), -164.91 (s, 1F)。ESI-MS: 测量的m/z 611.2[M+1]⁺。HPLC(方法I): RT=6.17min, 95.1%。

[0762] N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺化合物I-47



[0764] 根据一般性程序A中所述的方案, 从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.30g, 0.99mmol)和N¹-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺(0.26g, 1.49mmol)制备N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺, 并且以灰白色固体形式分离(0.25g, 0.54mmol, 55%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.89 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09-7.085 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 2.84 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -130.96--130.08 (m, 1F), -140.33--140.43 (m, 1F), -147.19--147.33 (m, 1F), -151.99--152.10 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的m/z 461.3[M+1]⁺。HPLC(方法I): RT=4.81min, 99%。

[0765] N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-45的制备



[0767] N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2,4,5-三氟-3-甲基-6-(甲基磺基)苯甲酰胺的合成

[0768] 根据一般性程序A中所述的方案, 从2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯甲酸(0.40g, 1.66mmol)和N¹-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺(0.44g, 2.40mmol)制备N-

(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2,4,5-三氟-3-甲基-6-(甲基硫基)苯甲酰胺,并且以棕色固体形式分离(0.30g,0.75mmol,46%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.51(s,1H),8.90-8.89(m,1H),8.11(s,1H),7.45(s,1H),7.08(m,1H),6.50(s,1H),3.67-3.62(m,2H),3.54-3.51(m,2H),2.39(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -131.25--131.35(m,1F),-142.02--142.12(m,1F),-154.40--154.69(m,2F)。ESI-MS:测量的m/z 400.29[M+1]⁺。

[0769] 4-((2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

[0770] 在0℃下,向N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2,4,5-三氟-3-甲基-6-(甲基硫基)苯甲酰胺(0.12g,0.30mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.090g,0.9mmol)。将混合物搅拌10min,随后添加(Boc)₂O(0.065g,0.30mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。在16h之后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过正相色谱法(0-70%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈棕色粘性固体的标题化合物(0.12g,0.24mmol,80%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.89(t,J=6.0Hz,1H),8.28(s,1H),7.79(t,1H),7.73(d,J=4.0Hz,1H),6.53(d,J=4.0Hz,1H),3.66-3.62(m,2H),3.55-3.50(m,2H),2.39(s,3H),1.59(s,9H)。ESI-MS:测量的m/z 500.27[M+1]⁺。

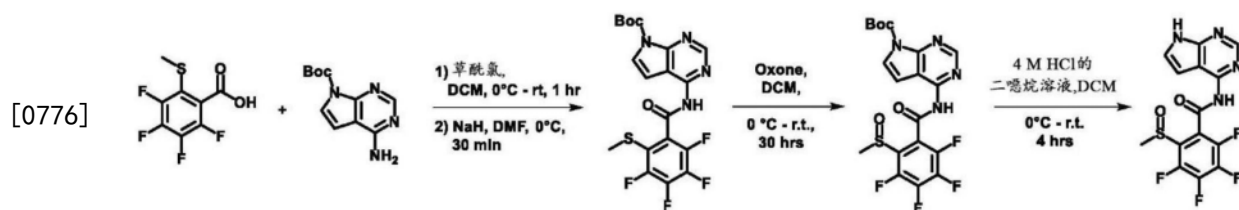
[0771] 4-((2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

[0772] 根据一般性程序C中所述的方案,从4-((2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(0.20g,0.40mmol)制备4-((2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯,并且以棕色树脂状物形式分离(0.13g,0.32mmol,61%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.02(t,J=5.2Hz,1H),8.29(s,1H),7.69(t,J=6.0Hz,1H),7.47(d,J=4.0Hz,1H),6.74(d,J=4.0Hz,1H),3.64-3.63(m,2H),3.49-3.46(m,2H),3.43(s,3H),1.59(s,9H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -132.64--132.73(m,1F),-140.08--140.17(m,1F),-145.39--145.51(m,1F),-151.65--151.77(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 532.28[M+1]⁺。

[0773] N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-45

[0774] 在室温下搅拌4-((2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(0.12g,0.22mmol)在4N HCl的二噁烷溶液(2mL)中的溶液。在16h之后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(30mL)稀释并用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过反相色谱法(0-40%ACN/水)来纯化以提供呈粘性棕色固体的标题化合物(0.010g,0.023mmol,10%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.52(s,1H),9.03(t,J=5.6Hz,1H),8.11(s,1H),7.35(s,1H),7.08(t,J=3.2Hz,1H),6.50-6.49(m,1H),3.65-3.61(m,2H),3.47-3.44(m,2H),3.42(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -132.62--132.72(m,1F),-140.07--140.17(m,1F),-145.43--145.51(m,1F),-151.69--151.81(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 432.25[M+1]⁺,HPLC(方法I):RT=4.28min,90.7%。

[0775] 2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯甲酰胺化合物I-46的制备



[0777] 4-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

[0778] 在0℃下,向2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酸(0.4g,1.70mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加草酰氯(0.433g,3.41mmol)和DMF(2滴)。在室温下将混合物搅拌1h。在反应完成之后,将反应混合物减压浓缩并在氮气氛围下储存。将获得的残余物溶解在DCM(3mL)中并在0℃下逐滴添加至4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(0.61g,2.56mmol)在DMF(5mL)和NaH(60%,在矿物油中)(0.13g,3.41mmol)中的预搅拌溶液中。在0℃下搅拌所得混合物。在30min之后,将混合物用冰冷的水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(30%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(0.29g,0.63mmol,37%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.55(s,1H),8.39(s,1H),8.046(s,1H),7.17(d,J=4Hz,1H),2.27(s,3H),1.51(s,9H)。ESI-MS:测量的m/z 401.2[M-tBu]⁻。

[0779] 4-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

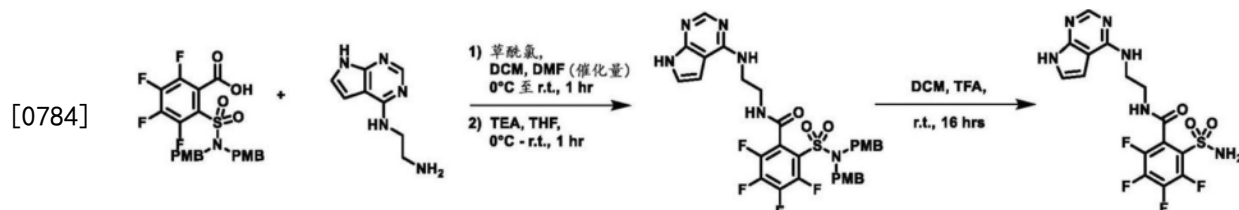
[0780] 在0℃下,向4-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(0.25g,0.54mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.84g,2.74mmol)。在室温下将所得反应混合物搅拌30h。在反应完成之后,将混合物用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)稀释并用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(40%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(0.13g,0.27mmol,50%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.50(s,1H),8.37(s,1H),8.00(s,1H),7.10(d,J=4Hz,1H),2.61(s,3H),1.51(s,9H)。ESI-MS:测量的m/z 473.2[M+1]⁺。

[0781] 2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯甲酰胺化合物I-46

[0782] 在0℃下,向4-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(0.11g,0.23mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl的二噁烷溶液(0.5mL)。在室温下搅拌所得溶液。在4h之后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过反相色谱法(33%ACN/水)来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(0.040g,0.107mmol,46%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.92(s,1H),7.75(s,1H),7.42(s,2H),6.95(d,J=4Hz,1H),3.05(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-137.80--137.92(m,1F),-142.08--142.20(m,1F),-151.05--151.12(1F),-151.90--151.99(m,1F)。ESI-MS:测量的

m/z 373.20[M+1]⁺.HPLC(方法I)RT=4.93min,97.3%。

[0783] N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺化合物I-48的制备



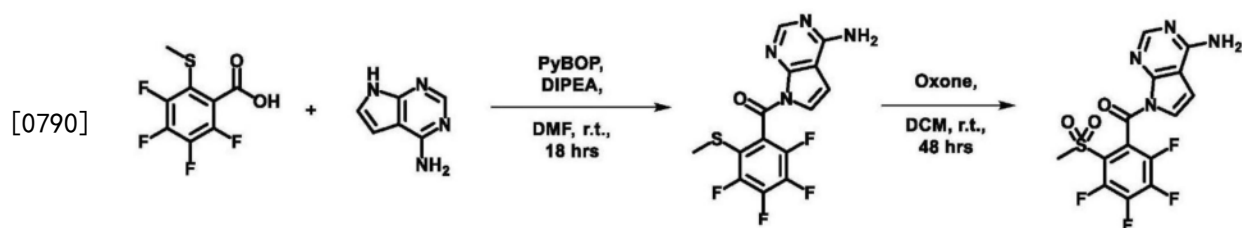
[0785] N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺

[0786] 根据一般性程序A中所述的方案,从2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸(0.6g,1.17mmol)和N¹-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺(0.31g,1.75mmol)制备N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺,并且以黄色固体形式分离(0.55g,0.82mmol,70%产率)。ESI-MS:测量的m/z 673.2[M+1]⁺。

[0787] N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺化合物I-48

[0788] 向N-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-(N,N-双(4-甲氧基苯甲基)氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酰胺(0.15g,0.22mmol)在DCM(1.5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.5mL)。在16h之后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(96%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.016g,0.037mmol,16%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.51(s,1H),8.80(s,1H),8.11(s,2H),7.30(s,1H),7.08(s,1H),6.50(s,1H),3.64(d,J=6.4Hz,2H),3.45(t,J=6.4,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆)δ-134.69--134.60(m,1F),-141.97--141.06(m,1F),-148.96--149.02(m,1F),-153.11--153.23(m,1F)。ESI-MS:m/z433.3[M+1]⁺,HPLC(方法I):RT=4.05min,95.5%。

[0789] (4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲酮化合物I-49的制备



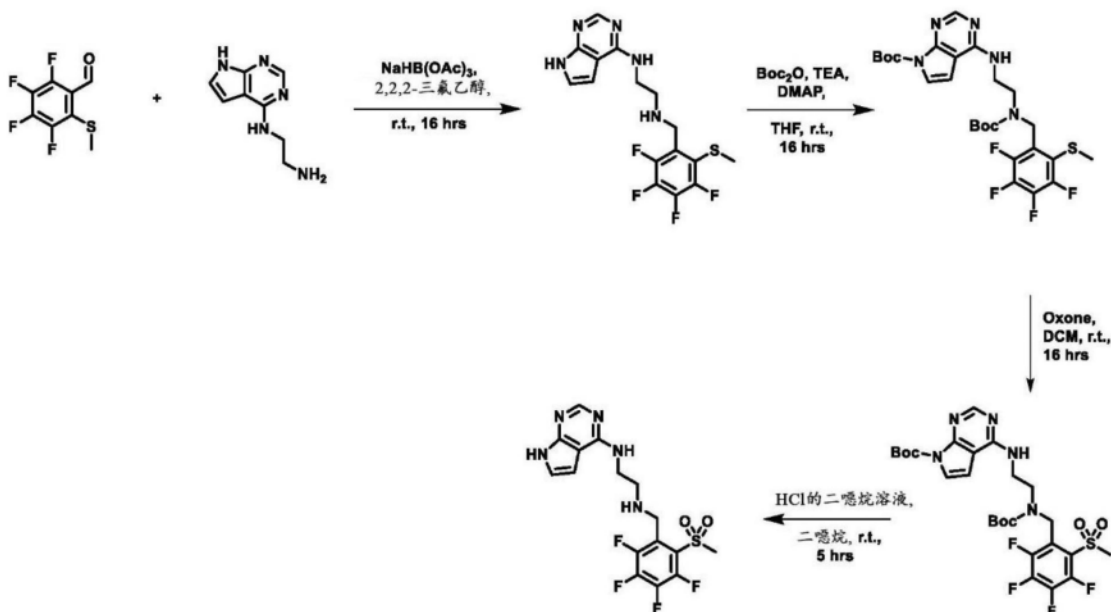
[0791] (4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)甲酮

[0792] 根据一般性程序D中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酸(0.4g,1.66mmol)和7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.335g,2.49mmol)制备(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)甲酮,并且以绿色油状物形式分离(0.30g,0.84mmol,50%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.21(s,1H),7.08(s,1H),6.76(s,2H),6.29(s,1H),2.61(s,3H)。ESI-MS:测量的m/z 357.42[M+1]⁺。(4-氨基-7H-吡咯并[2,

3-d]嘧啶-7-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲酮化合物I-49

[0793] 根据一般性程序C中所述的方案,从(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲酮(0.30g,0.84mmol)制备(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲酮,并且以黄色固体形式分离(0.15g,0.38mmol,46%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J=4Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.00 (d, J=4Hz, 1H), 3.29 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -133.08--133.16 (m, 1F), -141.65--141.73 (m, 1F), -145.02--145.17 (m, 1F), -149.67--149.79 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的m/z 389.28[M+1]⁺。HPLC(方法I): RT=5.19min, 100%。

[0794] N¹-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)乙烷-1,2-二胺化合物I-50的制备



[0795]

[0796] N¹-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)乙烷-1,2-二胺

[0797] 向2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲醛(1.0g,4.46mmol)在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加N¹-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺(0.791g,4.46mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1h,随后在0℃下添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.79g,13.39mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌过夜。在16h之后,将反应减压浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法(10%甲醇/DCM)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.32g,0.83mmol,定量)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.053 (s, 1H), 7.28 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.04 (t, J=3.2Hz, 1H), 6.49-6.48 (m, 1H), 3.96 (d, J=2.4Hz, 2H), 3.53-3.52 (m, 2H), 2.74 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -131.14--131.24 (m, 1F), -141.88--141.91 (m, 1F), -156.31--156.44 (m, 1F), -157.08--157.20 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的m/z 386.33[M+1]⁺。4-((2-((叔丁氧基羰基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)氨基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

[0798] 向N¹-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N2-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)乙烷-1,2-二胺(0.32g,0.83mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.633g,2.90mmol)、DMAP(0.01g,0.083mmol)和Boc酸酐(0.633g,2.90mmol)。在16h之后,将反应混

合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯($2 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(25%乙酸乙酯/己烷)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.15g, 0.25mmol, 31%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.54-5.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。ESI-MS: 测量的 m/z 586.29 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0799] 4-((2-((叔丁氧基羰基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)氨基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

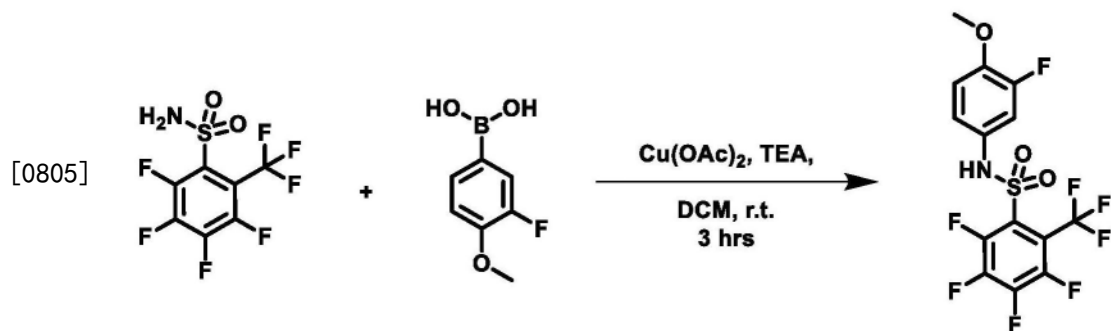
[0800] 根据一般性程序C中所述的方案,从4-((2-((叔丁氧基羰基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)氨基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(0.15g, 0.25mmol)制备4-((2-((叔丁氧基羰基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)氨基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯,并且以黄色树脂状物形式分离(0.07g, 0.113mmol, 44%产率)。ESI-MS: 测量的 m/z 618.03 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0801] N^1 -(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)- N^2 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)乙烷-1,2-二胺化合物I-50

[0802] 在 0°C 下,向4-((2-((叔丁氧基羰基)(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲基)氨基)乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(0.07g, 1.97mmol)在1,4-二噁烷(0.7mL)中的搅拌溶液中添加HCl的二噁烷溶液(4M, 0.7mL)。将反应升温至室温。在5h之后,将反应混合物减压浓缩。将所得粗品使用正戊烷湿磨以提供呈棕色固体的标题化合物(0.021g, 1.97mmol, 21%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.52 (br s, 1H), 9.61 (br s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.95 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.43-3.42 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -130.79--130.88 (m, 1F), -133.87--133.98 (m, 1F), -145.73--145.85 (m, 1F), -149.43--149.55 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 418.2 $[\text{M}+1]^+$ 。HPLC(方法I): $\text{RT}=3.07\text{min}$, 96.7%

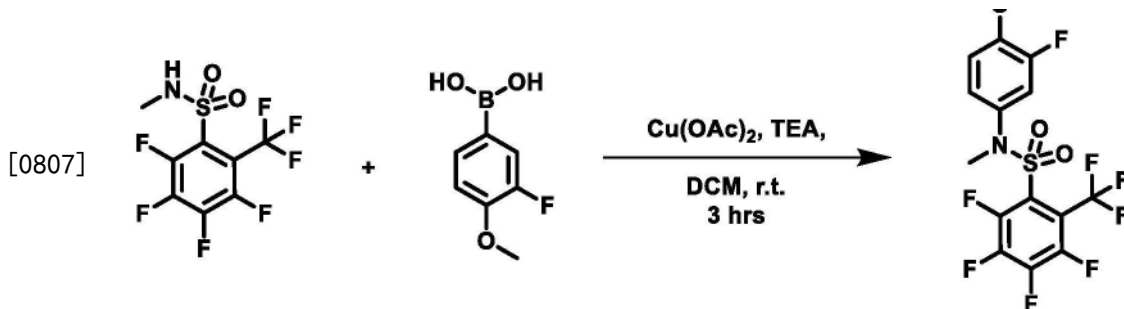
[0803] 一般性程序F:

[0804] 2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(三氟甲基)苯磺酰胺化合物I-6

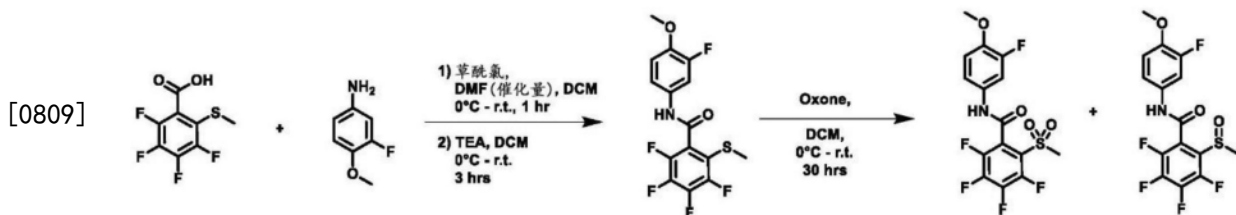


[0806] 在室温下,在空气下,在20mL闪烁小瓶中,将2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰胺(0.1g, 336.53 μmol)溶解在DCM(0.1M) (3.36mL)中。接着向所得溶液中添加(3-氟-4-甲氧基-苯基)硼酸(114.38mg, 673.06 μmol)和烘干的分子筛,随后依序添加乙酸铜(61.12mg, 336.53 μmol)和N,N-二乙基乙胺(68.11mg, 673.06 μmol , 93.81 μL)。在添加TEA后,溶液从混浊非均质蓝色溶液变为澄清均质蓝色溶液。将所得溶液搅拌直至完成。在3小时之后,TLC指示SM完全消耗。将混合物经硅藻土垫过滤并将收集的滤液通过在减压下旋转蒸发来浓缩。将混合物干法上样至Biotage Isolera 25g柱体上的用10%EtOAc/己烷平衡的二氧化硅垫

上。通过以从10%EtOAc/己烷到25%EtOAc/己烷的梯度洗脱来分离混合物以提供呈米色粉末的所需产物(0.064g,0.152mmol,45%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.03(dd,J=11.6,2.4Hz,1H),7.00-6.85(m,3H),3.89(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ-51.59(d,J=36.4Hz,3F),-129.02(dt,J=23.9,10.3Hz,1F),-130.39(qdt,J=36.4,20.2,9.8Hz,1F),-131.24(dd,J=11.6,8.0Hz,1F),-142.98(td,J=20.6,11.1Hz,1F),-144.44(ddd,J=23.9,20.1,10.2Hz,1F)。ESI+MS:m/z 421.1[M+1]⁺。HPLC(方法III):RT=8.20min,96.5%2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N-甲基-6-(三氟甲基)苯磺酰胺化合物I-7



[0808] 根据一般性程序F中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-N-甲基-6-(三氟甲基)苯磺酰胺(0.051g,0.164mmol)和(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(0.056g,0.328mmol)制备2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N-甲基-6-(三氟甲基)苯磺酰胺,并且以米色树脂状物形式分离(0.016g,0.036mmol,22%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.09-7.01(m,2H),6.93(t,J=9.1Hz,1H),3.91(s,3H),3.47(d,J=2.6Hz,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ-51.59(d,J=37.8Hz,3F),-127.98(dt,J=22.3,10.1Hz,1F),-130.44--130.90(m,1F),-131.58--131.69(m,1F),-144.01(td,J=20.6,10.6Hz,1F),-145.08(ddd,J=24.1,20.1,9.8Hz,1F)。ESI+MS:m/z 434.1[M-1]⁻。HPLC(方法III):RT=8.66min,97.2%2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-8和2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺化合物I-10的制备



[0810] 2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基硫基)苯甲酰胺

[0811] 根据一般性程序A中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酸(0.20g,0.83mmol)和3-氟-4-甲氧基苯胺(0.11g,0.83mmol)制备2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基硫基)苯甲酰胺,并且以黄色固体形式分离(0.24g,0.66mmol,80%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.82(s,1H),7.62(dd,J₁=2.4Hz,J₂=13.2Hz,1H),7.36-7.32(m,1H),7.19(t,J=9.2Hz,1H),3.83(s,3H),2.50(s,3H)。ESI-MS:测量的m/z 364.3[M+1]⁺。

[0812] 2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺化合物I-8

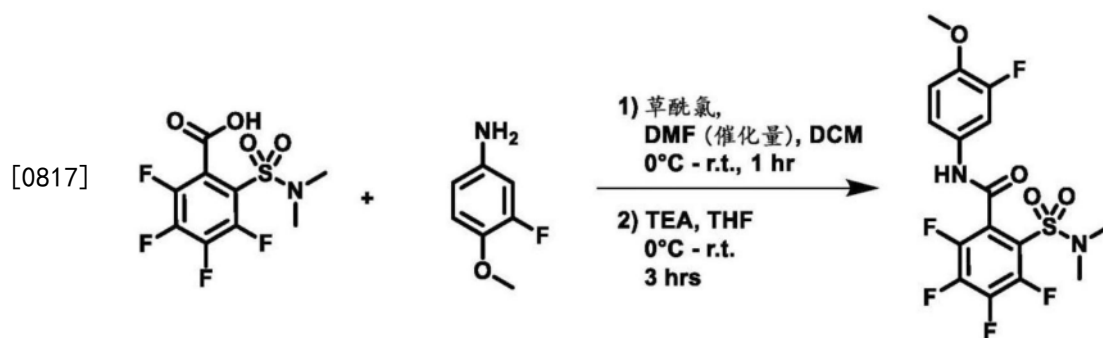
[0813] 根据一般性程序C中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基硫基)苯甲酰胺(0.026g,0.07mmol)制备2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,并且以白色固体形式分离(0.040g,0.101mmol,28%产率)。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.56 (dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=13.2\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.18 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -132.51--132.63 (m, 1F), -133.76 (s, 1F), -140.26--140.35 (m, 1F), -145.15--145.29 (m, 1F), -151.08--151.20 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 394.30 $[\text{M}-1]^-$, HPLC (方法I) $\text{RT}=6.37\text{min}$, 97.9%。

[0814] 2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺化合物I-10

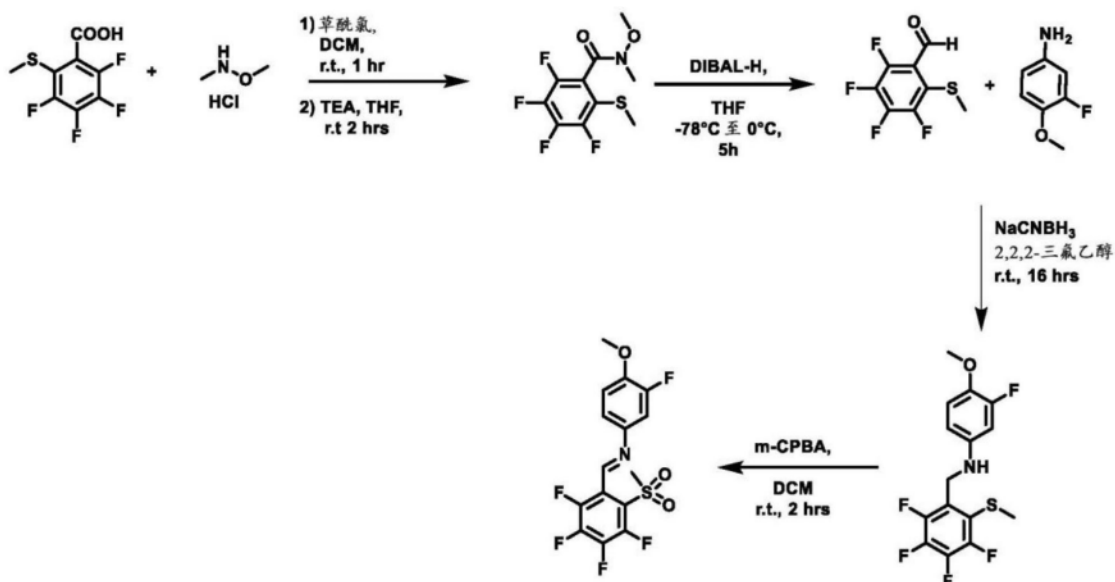
[0815] 分离出2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺, 呈白色固体 (0.085g, 0.224mmol, 59% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.60 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=13.2\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.19 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.143 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -133.57 (s, 1F), -139.03--139.14 (m, 1F), -140.46--140.55 (m, 1F), -149.79--149.93 (m, 1F), -151.50--151.61 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 378.30 $[\text{M}-1]^-$ 。HPLC $\text{RT}=6.21\text{min}$, 97.7%。

[0816] 2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯甲酰胺化合物I-9



[0818] 根据一般性程序A中所述的方案, 从2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟苯甲酸 (0.30g, 1.0mmol) 和3-氟-4-甲氧基苯胺 (0.210g, 1.5mmol) 制备2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-3,4,5,6-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯甲酰胺, 并且以黄色固体形式分离 (0.07g, 0.17mmol, 18% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.54 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=13.2\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -130.66--130.78 (m, 1F), 133.65--133.72 (m, 1F), -140.47--140.58 (m, 1F), -146.81--146.96 (m, 1F), -151.13--151.26 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 425.3 $[\text{M}+1]^+$ 。HPLC (方法I): $\text{RT}=6.78\text{min}$, 100%。

[0819] (E)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲亚胺化合物I-11的制备



[0820]

[0821] 2,3,4,5-四氟-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基硫基)苯甲酰胺

[0822] 根据一般性程序A中所述的方案,从2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酸(1.0g, 4.16mmol)和N,0-二甲基羟胺氯化氢(0.81g,8.33mmol)制备2,3,4,5-四氟-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基硫基)苯甲酰胺,并且以黄色胶状物形式分离(0.9g,3.17mmol,76%产率)。ESI-MS:测量的 m/z 284.2 $[M+1]^+$ 。

[0823] 2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲醛

[0824] 在-78°C下,在 N_2 氛围下,向2,3,4,5-四氟-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基硫基)苯甲酰胺(0.8g,2.82mmol)在无水THF(8.0mL)中的搅拌溶液中添加DIBAL-H(1M,在甲苯中,11.3mL,11.3mmol)。使混合物升温至0°C。在2h之后,将反应用1N HCl水溶液(100mL)稀释并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩以提供呈黄色油状物的标题化合物(0.46g,2.05mmol)。获得的物质不经纯化即使用。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.49(s,1H),2.55(s,3H), ^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$) δ -130.96--131.03(m,1F),-142.71--142.81(m,1F),-145.34--145.47(m,1F),-154.03--154.12(m,1F)。

[0825] 3-氟-4-甲氧基-N-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲基)苯胺

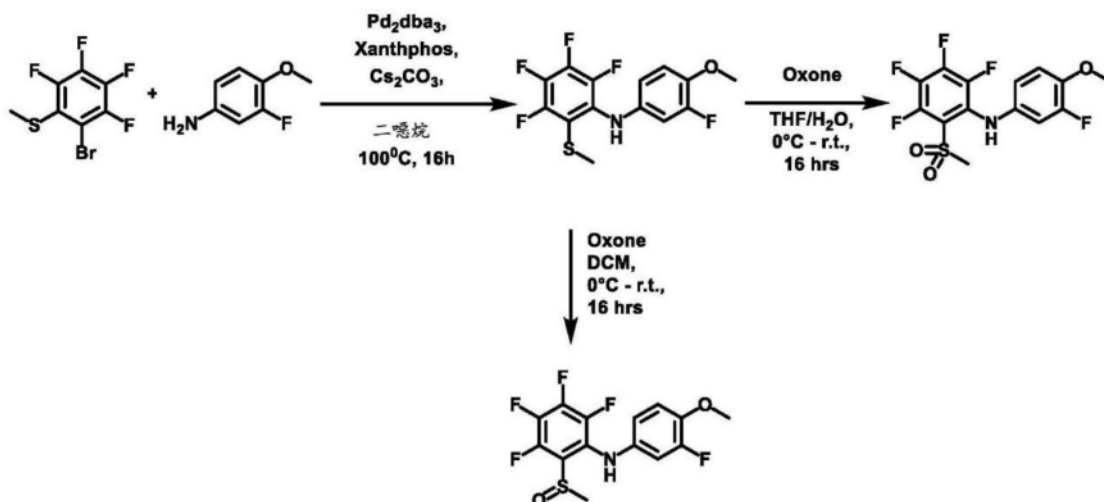
[0826] 向2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲醛(0.2g,0.89mmol)在2,2,2-三氟乙醇(2mL)中的搅拌溶液中添加3-氟-4-甲氧基苯胺(0.12g,0.89mmol)。在16h之后,添加 $NaCNBH_3$ (0.16g,2.67mmol)并再继续搅拌16h。将反应减压浓缩并将粗物质通过快速柱色谱法(11% EtOAc/己烷)来纯化以提供呈黄色油状物的标题化合物(0.18g,0.51mmol,58%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.94(t, $J=9.6$ Hz,1H),6.58-6.54(dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=14.0$ Hz,1H),6.44-6.41(dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=8.8$ Hz,1H),5.74(t, $J=5.6$,1H),4.38-4.36(m,2H),3.70(s,3H),2.43(s,3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, $DMSO-d_6$) δ -130.85--130.94(m,1F),-134.02(s,1F),-141.04--141.13(m,1F),-156.12--156.42(m,2F)。ESI-MS:测量的 m/z 350.3, $[M+1]^+$ 。

[0827] (E)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲亚胺化合物I-11

[0828] 向3-氟-4-甲氧基-N-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲基)苯胺(0.05g,0.14mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(0.12g,0.71mmol)。在2h之后,将反应混

合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(50mL)稀释并用DCM($2 \times 25\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(20%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(0.018g,0.051mmol,33%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.79(s,1H),7.92-7.88(dd, $J_1=2.8\text{Hz}$, $J_2=12.0\text{Hz}$,1H),7.82-7.79(m,1H),7.36(t, $J=8.8\text{Hz}$,1H),3.94(s,3H),3.20(s,3H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -132.74(s,1F),-134.83--134.90(m,1F),-139.40--139.51(m,1F),-150.07--150.62(m,2F)。ESI-MS:测量的 m/z 380.3, $[\text{M}+1]^+$ 。HPLC RT=6.04min,95.8%。

[0829] 方案--:2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基磺酰基)苯胺化合物I-12和2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯胺化合物I-13的制备



[0831] 2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基硫基)苯胺

[0832] 将3-氟-4-甲氧基苯胺(0.25g,0.90mmol)、(2-溴-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷(0.13g,0.90mmol)和 Cs_2CO_3 (0.59g,1.81mmol)在1,4-二噁烷(2.5mL)中的溶液用 N_2 吹扫15分钟。向这个反应混合物中添加 Pd_2dba_3 (0.08g,0.09mmol)和Xanthphos(0.05g,0.09mmol)。将所得混合物加热至 100°C ,并且搅拌过夜。在16h之后,将混合物冷却至室温并用水(50mL)稀释,接着用EtOAc($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(16%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈浅黄色固体的标题化合物(0.19g,0.56mmol,62%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.84(s,1H),6.99(t, $J=9.6\text{Hz}$,1H),6.71-6.68(dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=13.6\text{Hz}$,1H),6.56-6.53(dd, $J_1=1.2\text{Hz}$, $J_2=8.8\text{Hz}$,1H),3.76(s,3H),2.32(s,3H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -132.08--132.17(m,1F),-134.29(s,1F),-145.26--145.35(m,1F),-156.13--156.25(m,1F),-163.86--163.99(m,1F)。ESI-MS:测量的 m/z 336.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0833] 2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基磺酰基)苯胺化合物I-12

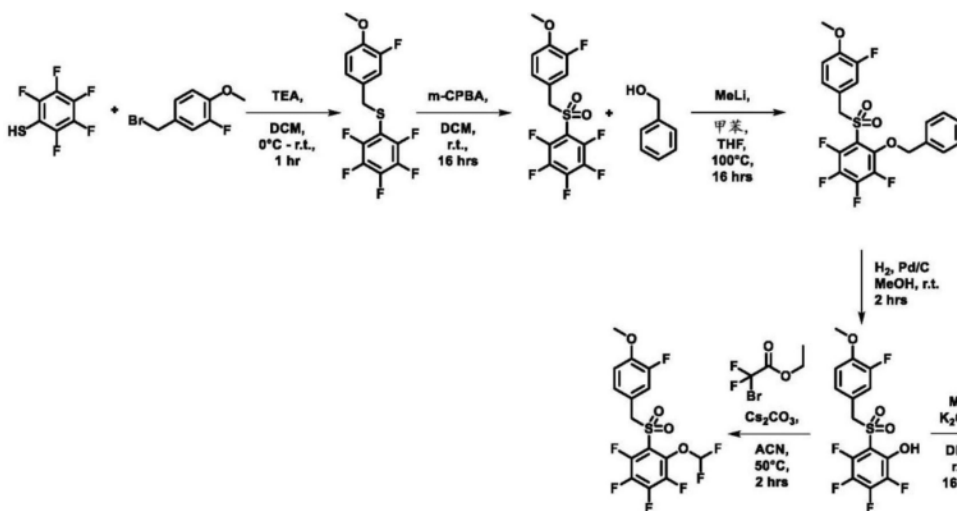
[0834] 在 0°C 下,向2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基硫基)苯胺(0.10g,0.29mmol)在THF:水(0.8mL:0.2mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.45g,1.49mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌过夜。在16h之后,添加第二份oxone(0.45g,1.49mmol)并将反应搅拌16h。一旦完成,即将反应用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释并用EtOAc($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(20%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.02g,0.054mmol,18%产率)。 ^1H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.04 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.09 (s, 1F), -135.41--135.52 (m, 1F), -142.01--142.09 (m, 1F), -147.24--147.38 (m, 1F), -163.41--163.53 (m, 1F). ESI-MS: 测量的 m/z 366.4 $[\text{M}-1]^-$. HPLC RT=7.10min, 97.5%。

[0835] 2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯胺化合物I-13

[0836] 根据一般性程序C中所述的方案, 从2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基硫基)苯胺(0.08g, 0.23mmol) 制备2,3,4,5-四氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)苯胺, 并且以浅粉红色固体形式分离(0.05g, 0.14mmol, 59%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.05 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.04 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -133.79 (s, 1F), -141.42--141.53 (m, 1F), -144.13--144.21 (m, 1F), -150.88--151.00 (m, 1F), -163.14--163.26 (m, 1F). ESI-MS: 测量的 m/z 352.3 $[\text{M}+1]^+$. HPLC RT=8.29min, 99%。

[0837] 1-(苯甲基氧基)-2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯化合物I-16、2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯酚化合物I-14、1-(二氟甲氧基)-2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯化合物I-15和1,2,3,4-四氟-5-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)-6-甲氧基苯化合物I-19的制备



[0838]

[0839] (3-氟-4-甲氧基苯甲基)(全氟苯基)硫烷

[0840] 在0°C下, 向2,3,4,5,6-五氟苯硫醇(5g, 25.0mmol) 在DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加TEA(4.37mL, 32.0mmol) 和4-(溴甲基)-2-氟-1-甲氧基苯(5.5g, 25.0mmol)。将反应升温至室温并搅拌1h。一旦完成, 即将反应混合物用水(200mL) 稀释并用DCM(2×50mL) 萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且减压浓缩以提供呈棕色固体的标题化合物(8.0g, 23.66mmol, 95%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 (dd, $J=2.0, 12.4$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -132.59--132.67 (m, 2F), -135.34 (s, 1F), -152.50--150.62 (m, 1F), -161.49--161.60 (m, 1F)。

[0841] 1,2,3,4,5-五氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯

[0842] 向搅拌的、冰冷(0°C)的(3-氟-4-甲氧基苯甲基)(全氟苯基)硫烷(3.0g, 8.8mmol) 在DCM(30mL)中的溶液中添加m-CPBA(7.69g, 4.4mmol)。将反应升温至室温, 过夜。在16h之

后,将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(250mL)稀释并用DCM($2 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩以提供呈灰白色固体的标题化合物(3.5g, 9.45mmol, 定量)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=12\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0843] 1-(苯甲基氧基)-2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯化合物I-16

[0844] 将1.6M MeLi的乙醚溶液(3.37mL, 5.4mmol)逐滴添加至冰冷(0°C)的苯甲醇(0.35g, 3.24mmol)在甲苯:THF(9:1, 30mL)中的溶液中。在室温下将所得反应混合物搅拌1h,此后将它缓慢添加至在 0°C 下维持的1,2,3,4,5-五氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯(1.0g, 2.70mmol)在甲苯:THF(9:1, 30mL)中的搅拌溶液中。将反应加热至 100°C ,过夜。在16h之后,将反应冷却至室温并用1N HCl溶液(50mL)淬灭。将所得双相混合物用EtOAc($2 \times 50\text{mL}$)萃取并将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc/己烷)来纯化,随后使用MeOH湿磨,以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.45g, 0.98mmol, 36%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.54 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.11 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=12\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -135.31--135.33 (m, 1F), -138.02--138.11 (m, 1F), -146.10--146.24 (m, 1F), -151.31--151.39 (m, 1F), -160.49--160.62 (m, 1F)。HPLC(方法I):RT=7.81min, 95.4%。

[0845] 2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯酚化合物I-14

[0846] 在氮气惰性氛围下,将10%湿Pd/C(0.75g)添加至1-(苯甲基氧基)-2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯(0.75g, 1.63mmol)在MeOH:THF(1:1, 20mL)中的溶液中。将反应容器用 H_2 冲洗并在氢气正压下将反应搅拌2h。一旦完成,即将反应混合物经硅藻土塞过滤并将滤液减压浓缩。将粗物质通过反相色谱法(0-30%乙腈/水)来纯化以提供呈粉红色固体的标题化合物(0.2g, 0.28mmol, 33%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.14-7.10 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -132.85 (s, 1F), -136.93--137.03 (m, 1F), -143.35--143.48 (m, 1F), -157.71--157.79 (m, 1F), -166.24--166.37 (m, 1F)。ESI-MS:测量的m/z 367.23[M-1]⁻。HPLC(方法I):RT=6.70min, 93%。

[0847] 1-(二氟甲氧基)-2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯化合物I-15

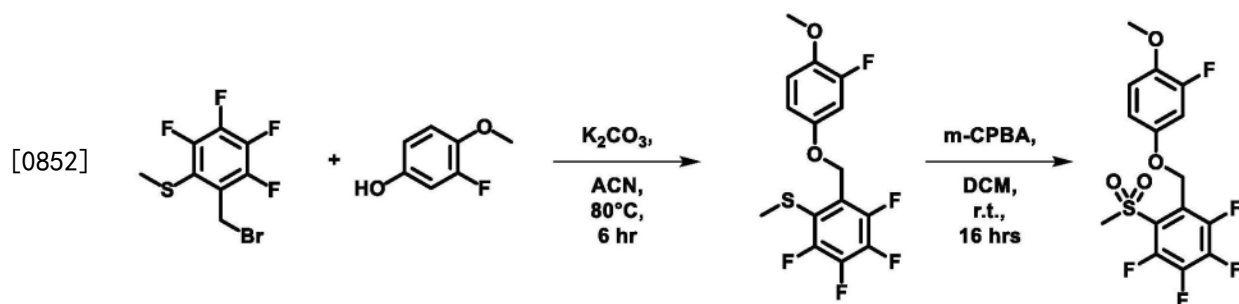
[0848] 在室温下,向2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯酚(0.06g, 0.16mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加溴二氟乙酸乙酯(0.099g, 0.48mmol)和 Cs_2CO_3 (0.15g, 0.48mmol)。将反应加热至 80°C ,持续1h,此后将它冷却并用水(20mL)稀释。将所得双相混合物用EtOAc($2 \times 10\text{mL}$)萃取并将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(0-7%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.035g, 0.10mmol, 36%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20-7.13 (m, 2H), 7.06-6.84 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -81.89--81.92 (m, 2F), -134.55--134.66 (m, 1F), -135.31 (s, 1F), -144.60--144.74 (m, 1F), -148.99--149.07 (m, 1F), -155.16--155.29 (m, 1F)。ESI-MS:测量的m/z 415.1[M-3]⁻。HPLC(方法I):RT=

7.15min, 98.3%。

[0849] 1,2,3,4-四氟-5-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)-6-甲氧基苯化合物I-19

[0850] 向2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯甲基)磺酰基)苯酚(0.08g, 0.21mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加MeI(0.06g, 0.43mmol)和K₂CO₃(0.059g, 0.43mmol)。在16h之后,将反应混合物用冷水(20mL)稀释并用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将获得的粗品通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.038g, 0.10mmol, 36%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.17(dd, J₁=2.4Hz, J₂=12Hz, 1H), 7.15-7.11(d, J=8.8Hz, 1H), 7.23(dd, J₁=0.8Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 4.01(s, 3H), 3.83(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ-135.36(s, 1F), -138.74--138.85(m, 1F), -146.15--146.29(m, 1F), -152.88--152.96(m, 1F), -161.08--161.21(m, 1F)。ESI-MS:测量的m/z 381.54[M-1]⁻。HPLC(方法I):RT=7.05min, 99.3%。

[0851] 1,2,3,4-四氟-5-((3-氟-4-甲氧基苯氧基)甲基)-6-(甲基磺酰基)苯化合物I-17的制备



[0853] 甲基(2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯氧基)甲基)苯基)硫烷

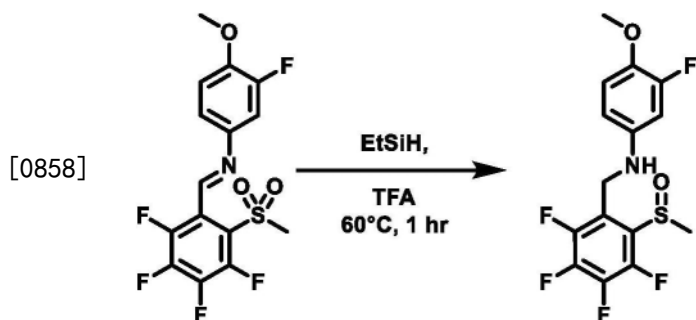
[0854] 向(2-(溴甲基)-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷(0.16g, 1.12mmol)在乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加3-氟-4-甲氧基苯酚(0.39g, 1.35mmol)和K₂CO₃(0.46g, 3.38mmol)。将所得混合物加热至80℃,持续6h。一旦完成,即将反应冷却至室温并用水(20mL)稀释。将所得双相混合物用EtOAc(2×20mL)萃取并将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(0.19g, 0.54mmol, 40%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.11(t, J=9.2Hz, 1H), 7.05-7.01(m, 1H), 6.85-6.82(m, 1H), 5.20(d, J=2.8Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 2.42(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ-130.37--130.46(m, 1F), -132.44(s, 1F), -140.86--140.96(m, 1F), -153.66--153.78(m, 1F), -155.23--155.35(m, 1F)。

[0855] 1,2,3,4-四氟-5-((3-氟-4-甲氧基苯氧基)甲基)-6-(甲基磺酰基)苯化合物I-17

[0856] 向搅拌的、冰冷(0℃)的甲基(2,3,4,5-四氟-6-((3-氟-4-甲氧基苯氧基)甲基)苯基)硫烷(0.18g, 0.51mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加m-CPBA(0.088g, 0.51mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1h,随后在0℃下添加另一份m-CPBA(0.088g, 0.51mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。在16h之后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈棕色粘性固体的标题化合物(0.020g, 0.052mmol, 10%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.12(t, J=9.6Hz, 1H), 7.00(dd, J₁=

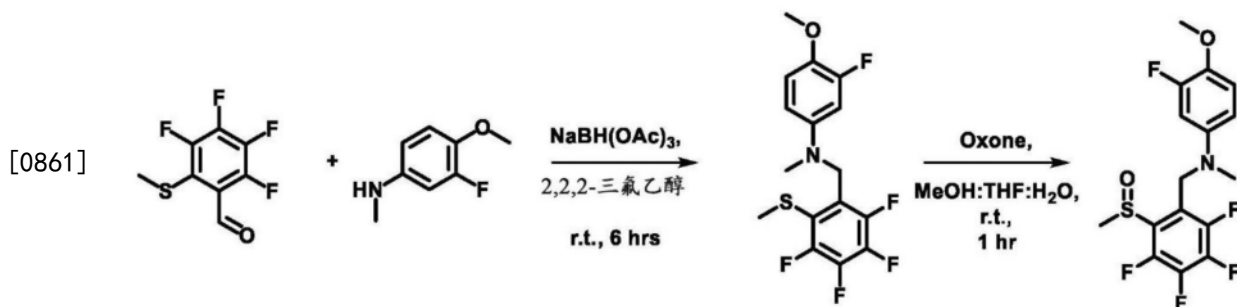
3.2Hz, $J_2=13.2\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.38 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -131.14--131.26 (m, 1F), -132.53 (s, 1F), -139.13--139.23 (m, 1F), -146.20--146.32 (m, 1F), -151.06--151.19 (m, 1F)。

[0857] 3-氟-4-甲氧基-N-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)苯胺化合物I-18



[0859] 向(E)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)甲亚胺(0.13g, 0.342mmol)在TFA(6.5mL)中的搅拌溶液中添加 Et_3SiH (0.039g, 0.342mmol)。将所得溶液加热至 60°C ,持续1h,此后将它冷却至室温并减压真空浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(37%EtOAc/己烷)来纯化并使用10%乙醚/正戊烷湿磨以提供呈棕色固体的标题化合物(0.025g, 0.068mmol, 20%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 6.96 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.53 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=13.6\text{Hz}$, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 5.93 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -133.82 (s, 1F), -140.31--140.15 (m, 1F), -141.83--141.92 (m, 1F), -151.16--151.23 (m, 1F), -154.37--154.43 (m, 1F)。ESI-MS:测量的 m/z 366.3 $[\text{M}+1]^+$ 。HPLC (HP07_TFRA1):RT=6.49min, 96.5%

[0860] 3-氟-4-甲氧基-N-甲基-N-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)苯胺化合物I-20的制备

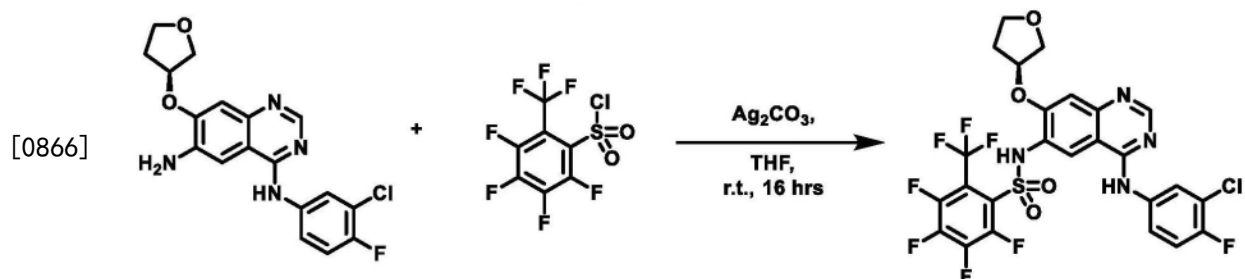


[0862] 3-氟-4-甲氧基-N-甲基-N-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)苯胺向3-氟-4-甲氧基-N-甲基苯胺(0.75g, 4.83mmol)在2,2,2-三氟乙醇(15mL)中的搅拌溶液中添加2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲醛(2.15g, 9.6mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(3.06g, 14.51mmol)。在6h之后,将反应用水(50mL)稀释并用EtOAc(2 $\times$ 45mL)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(5%EtOAc/己烷)来纯化以提供呈黄色油状物的标题化合物(0.35g, 0.96mmol, 20%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.02 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.85 (dd, $J_1=2.8\text{Hz}$, $J_2=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) -130.56--130.65 (m, 1F), -133.68 (s, 1F), 140.26--140.35 (m, 1F), -155.91--156.09 (m, 2F)。

[0863] 3-氟-4-甲氧基-N-甲基-N-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)苯胺化合物I-20

[0864] 向3-氟-4-甲氧基-N-甲基-N-(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)苯胺(0.1g, 0.27mmol)在THF:水:甲醇(8:1:1,1mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.42g,1.3mmol)。在1h之后,将反应用 Na_2CO_3 水溶液(30mL)稀释并用EtOAc($2 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗物质通过柱色谱法(24%EtOAc/己烷)来纯化并将富集的产物通过制备型TLC(50%EtOAc/己烷)来纯化。分离出标题化合物,呈灰白色固体(0.008g,0.02mmol,8%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.05(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.56(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.31(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.59(s, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) -133.49(s, 1F), -140.30--140.36(m, 1F), -141.76--144.85(1F), -151.15--152.27(m, 1F), -151.24--152.35(m, 1F)。ESI-MS:测量的 m/z 380.4 $[M+1]^+$ 。HPLC(方法I):RT=6.77min,95.8%。

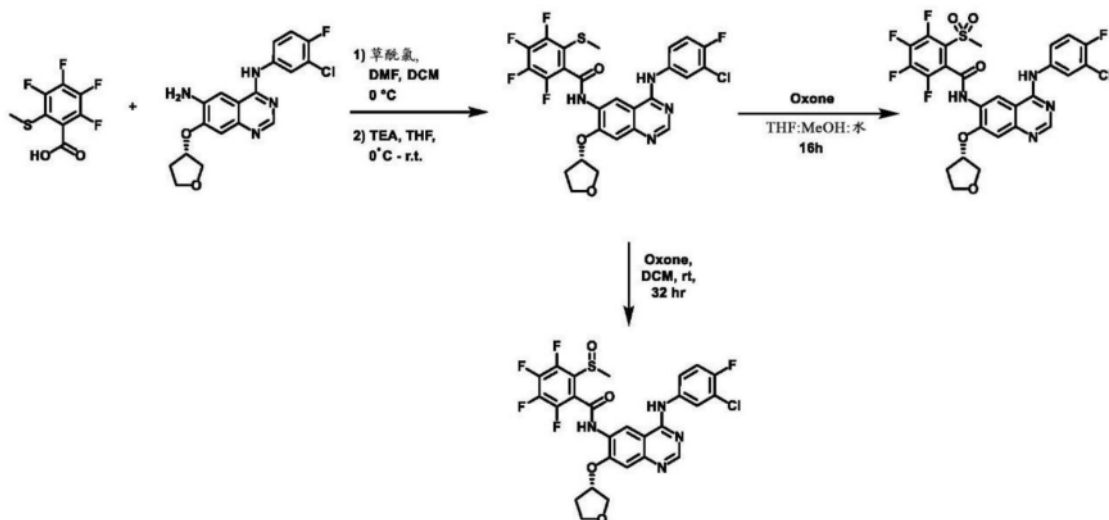
[0865] (S)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰胺(I-)化合物I-1



[0867] 在室温下,向 N^4 -(3-氯-4-氟-苯基)-7-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-喹唑啉-4,6-二胺(200mg,533.62 μmol)和碳酸银(294.29mg,1.07mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰氯(168.93mg,533.62 μmol)。在THF(1mL)中的溶液。通过TLC监测反应进展。在16h之后,将反应在EtOAc与饱和氯化铵水溶液之间分配。去除有机相并将剩余水相用EtOAc萃取4次。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且真空浓缩。将残余物在配备有60g C18柱的biotage isolera上纯化,运行30%至100%ACN(0.1%FA)/水(0.1%FA)的溶剂梯度。将含有产物的级分合并,并且浓缩。从ACN和水冻干产物以提供呈褐色粉末的N-[4-(3-氯-4-氟-苯胺基)-7-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-喹唑啉-6-基]-2,3,4,5-四氟-6-(三氟甲基)苯磺酰胺(10mg,14.51 μmol ,2.72%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.70(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.01(dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.51(dt, $J=8.9, 3.4\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.19(m, 3H), 5.13(s, 1H), 4.04(q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 3.98(d, $J=2.9\text{Hz}$, 2H), 3.96-3.86(m, 1H), 2.42(dt, $J=14.5, 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.22-2.11(m, 1H)。 ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -50.94(m, 3F), -119.55(s, 1F), -127.01--127.13(m, 1F), -130.15--130.48(m, 1F), -141.83--141.89(m, 1F), -143.65--143.80(m, 1F)。ESI-MS:测量的 m/z 653.1 $[M-H]^-$,根据HPLC(程序方法III)的纯度:RT=3.27min(95.7%)。

[0868] (S)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺(I-) (S)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(I-)化合物I-5和N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)-2,3,4,5-四

氟-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺(I--)-化合物I-32的制备



[0869]

[0870] (S)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺(I--)

[0871] 在0℃下,向2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酸(0.52g,2.16mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加草酰氯(0.55g,2.91mmol)和DMF(1-2滴)。在室温下将所得反应混合物搅拌30min。在反应完成之后,将反应混合物在N₂氛围下减压浓缩。将获得的残余物溶解在THF(3mL)中并在0℃下逐滴添加至(S)-N-4-(3-氯-4-氟苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4,6-二胺(0.40g,1.08mmol)在THF(2mL)和TEA(1.09g,10.83mmol)中的搅拌溶液中。在室温下将所得反应混合物搅拌1h。在反应完成之后,将混合物用水(30mL)稀释,用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将所得粗品通过反相柱色谱法来纯化,用60-70%ACN/水洗脱,以提供呈棕色固体的标题化合物(0.33g,0.55mmol,51%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.30(s,1H),10.02(s,1H),8.89(s,1H),8.56(s,1H),8.10(d,J=6.4Hz,1H),7.80-7.78(m,1H),7.44(t,J=9.2Hz,1H),7.30(s,1H),5.33(brs,1H),4.03-3.75(m,4H),2.50(s,3H),2.36-2.30(m,1H),2.15-2.08(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-122.90(s,1F),-131.24--131.33(m,1F),-141.52--141.61(M,1F),-153.98--154.10(m,1F),-154.60--154.72(m,1F)。ESI-MS:测量的m/z 597.2,[M+H]⁺,根据HPLC的纯度:RT=6.425min(96.38%)。

[0872] (S)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(I--)-化合物I-5

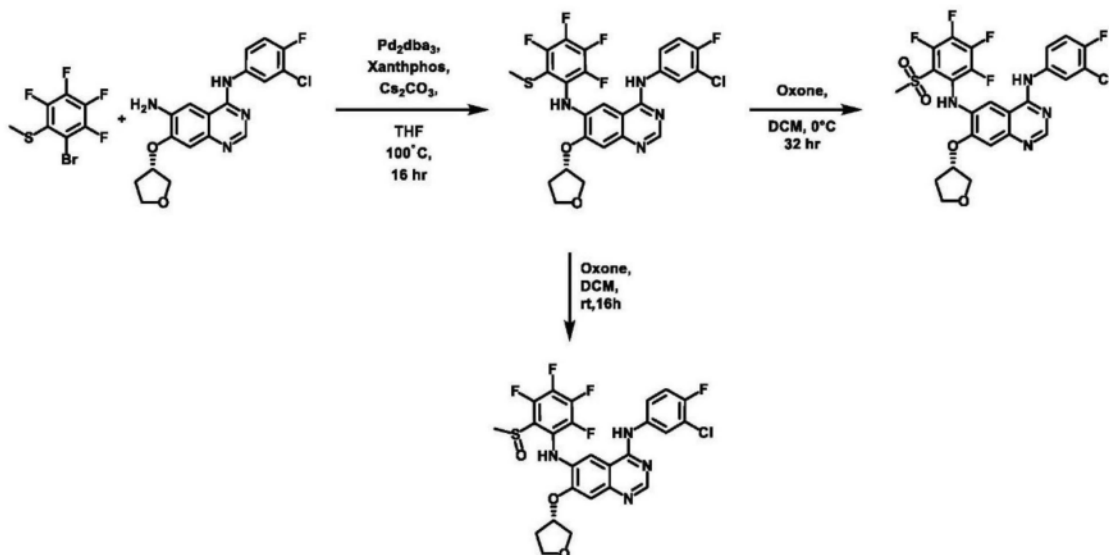
[0873] 在0℃下,向(S)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺(0.04g,0.067mmol)在THF:MeOH:水(8:1:1,4mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.10g,0.34mmol)。在室温下将所得反应混合物搅拌16h。在这个规模上进行四个单独反应,并且随后合并以有助于后处理程序。在反应完成后,将反应混合物合并,并且用饱和NaHCO₃溶液(20mL)稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。将获得的粗品通过反相柱色谱法来纯化,用60-70%ACN/水洗脱,以提供呈白色固体的标题化合物(0.035g,0.05mmol,13%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.31(s,1H),10.01(s,1H),8.93(s,1H),8.54(s,1H),8.07-8.05(dd,J₁=2.8Hz,J₂=6.8Hz,1H),7.78-7.74(m,1H),7.44(t,J=9.2Hz,1H),7.30(s,1H),

5.33 (brs, 1H), 3.99 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -122.95 (s, 1F), -132.93--133.05 (m, 1F), -139.90--139.99 (m, 1F), -145.76--145.90 (m, 1F), -151.58--151.69 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 629.2, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 根据HPLC的纯度: $\text{RT}=6.053\text{min}$ (97.29%)。

[0874] N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺(I--)化合物I-32

[0875] 在 0°C 下,向(S)-N-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯甲酰胺(0.21g, 0.35mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.16g, 0.53mmol)。将所得反应混合物升温至室温并将其搅拌32h。一旦完成,即将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)稀释并用EtOAc($2\times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将获得的粗品通过反相柱色谱法来纯化,用50-60%ACN/水洗脱,以提供呈白色固体的标题化合物(0.06g, 0.09mmol, 30%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.52 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.81 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11-8.09 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.45 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.34 (brs, 1H), 4.01-3.88 (m, 3H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.14 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -122.83 (s, 1F), -139.93--140.09 (m, 2F), -149.96--150.02 (m, 1F), -151.43--151.54 (m, 1F)。ESI-MS: 测量的 m/z 613.2, 615.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 根据HPLC的纯度: $\text{RT}=5.853\text{min}$ (95.04%)

[0876] (S)- N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4,6-二胺、(S)- N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4,6-二胺(I--)—化合物I-2和 N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4,6-二胺(I--)化合物I-4的制备



[0877]

[0878] (S)- N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基硫基)苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4,6-二胺

[0879] 将(S)- N^4 -(3-氯-4-氟苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-4,6-二胺(0.4g,

1.09mmol)、(2-溴-3,4,5,6-四氟苯基)(甲基)硫烷(0.3g,1.09mmol)和 Cs_2CO_3 (0.71g,2.18mmol)在THF(3mL)中的搅拌溶液用 N_2 吹扫15分钟。在室温下,向这个反应混合物中添加 Pd_2dba_3 (0.099g,0.11mmol)和xanthphos(0.063g,0.11mmol)。使用常规加热方法(油浴)将所得反应混合物加热至 100°C ,持续16h。在反应完成之后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc($2\times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将所得粗品通过快速柱色谱法来纯化,采用包含78%EtOAc/己烷的流动相。分离出标题化合物,呈白色固体(0.3g,0.52mmol,48%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.29(s,1H),8.43(s,1H),8.05-8.03(dd, $J_1=2.8\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$,1H),7.67-7.63(m,1H),7.59(s,1H),7.41(t, $J=9.2\text{Hz}$,1H),7.28(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),7.22(s,1H),5.36(s,1H),4.03-3.99(m,4H),2.36(s,3H),2.34-2.26(m,1H),2.16-2.09(m,1H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -122.95(s,1F),-132.29--132.39(m,1F),-144.26--144.35(m,1F),-156.06--156.18(m,1F),-161.87--162.0(m,1F),ESI-MS:测量的 m/z 569.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0880] (S)- N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺酰基)苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4,6-二胺(I-)化合物I-2

[0881] 在 0°C 下,向(S)- N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4,6-二胺(0.15g,0.26mmol)在DCM(1.5mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.40g,1.32mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16h。添加另一份oxone(0.40g,1.32mmol)并再继续搅拌16h。在反应完成之后,将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释并用EtOAc($2\times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将所得粗品通过快速柱色谱法来纯化,采用包含81%EtOAc/己烷的流动相,以提供呈白色固体的标题化合物(0.025g,0.041mmol,16%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.41(s,1H),8.49(s,1H),8.18(s,1H),8.08-8.06(dd, $J_1=2.8\text{Hz}$, $J_2=7.2\text{Hz}$,1H),7.70-7.66(m,1H),7.59(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),7.43(t, $J=9.2\text{Hz}$,1H),7.28(s,1H),5.38(s,1H),4.02-3.98(m,1H),3.90-3.78(m,3H),3.53(s,3H),2.36-2.31(m,1H),2.09-2.06(m,1H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -122.69(s,1F),-135.09--135.18(m,1F),-139.83--139.91(m,1F),-146.75--146.89(m,1F),-163.08--163.21(m,1F)。ESI-MS:测量的 m/z 601.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC RT=6.02min,(95.38%)。

[0882] N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基亚磺酰基)苯基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4,6-二胺(I-)化合物I-4

[0883] 在 0°C 下,向(S)- N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(2,3,4,5-四氟-6-(甲基磺基)苯基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4,6-二胺(0.10g,0.17mmol)在DCM(1.0mL)中的搅拌溶液中添加oxone(0.27g,0.88mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌16h。在反应完成之后,将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释并用EtOAc($2\times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且减压浓缩。将获得的粗品通过快速柱色谱法来纯化并用91%EtOAc/己烷洗脱,以提供呈白色固体的标题化合物(0.025g,0.064mmol,24%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.41(s,1H),8.69(d, $J=4\text{Hz}$,1H),8.47(s,1H),8.07-8.05(dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$,1H),7.70-7.66(m,1H),7.59(t, $J=4.0\text{Hz}$,1H),7.43(t, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.26(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),5.36(s,1H),4.02-3.98(m,1H),3.91-3.78(m,3H),3.09(s,3H),2.34-2.31(m,1H),2.09-2.05(m,1H)。 ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -122.77(s,1F),-140.30--140.36(m,

2F), -150.27--150.46(m, 1F), -163.49--163.68(m, 1F), ESI-MS: 测量的m/z 585.1 [M+H]⁺。HPLC RT=5.900min(95.29%)。

[0884] II.生物学评估

[0885] 实施例B1:体外细胞活力研究

[0886] 在体外在不同癌细胞系中评估本申请的示例性化合物的抗癌功效。在以各种抑制剂浓度(0.097656-50μM)处理之后,使用cell Titer-Blue细胞活力测定考查细胞活力。将1×10⁴个细胞(NHF细胞)/孔于培养基中铺于96孔测定板中。使所有细胞都在补充有10%FBS的DMEM、IMDM和RPMI-1640中生长。在24h之后,将测试化合物和媒介物对照添加至适当孔中,从而每个孔中的最终体积是100μL。在37℃和5%CO₂下,持续所需测试暴露时期(72h)培养细胞。从37℃温育器取出测定板,并且添加20μL/孔的CellTiter-Blue®试剂。使用标准细胞培养条件将板温育1-4小时,并且将板振荡10秒并在560/590nm下记录荧光。

[0887] 实施例B2用谷胱甘肽进行的反应性剖析

[0888] 实验以将1μL 1mM测试化合物的DMSO储备溶液置于199μL具有5mM GSH的pH 7.4PBS缓冲液中以达到5μM的最终浓度来起始。最终DMSO浓度是0.5%。接着在25℃下在600rpm下温育溶液,并且在0、30、60和120分钟时用600μL乙腈溶液淬灭。将淬灭的溶液涡旋10分钟并在3,220g下离心40分钟。将100μL上清液的等分试样用100μL超纯水稀释,并且将混合物用于LC/MS/MS分析。使用Microsoft Excel处理和分析数据。

[0889] 实施例B3平行人工膜渗透性测定(PAMPA)

[0890] 在DMSO中以10mM的浓度制备阳性对照的储备溶液。睾酮(Testosterone)和甲氨蝶呤(methotrexate)用作这个测定中的对照化合物。在DMSO中以10mM的浓度制备化合物的储备溶液,并且进一步用PBS(pH 7.4)稀释。测试化合物的最终浓度是10μM。

[0891] 测定程序。1)制备1.8%卵磷脂(lecithin)的十二烷溶液(w/v),并且对混合物进行声波处理以确保完全溶解。2)小心地将5μL的卵磷脂/十二烷混合物吸移至每个受体板孔(上隔室)中,避免移液管吸头与膜接触。3)紧接在施加人工膜之后(在10分钟内),将300μL PBS(pH 7.4)溶液添加至受体板的每个孔中。一式三份地将300μL的含有药物的溶液添加至供体板的每个孔(下隔室)中。4)缓慢地和小心地将受体板放置至供体板中,确保在所有孔中,膜的下侧与含有药物的溶液接触。5)将板盖放回并在25℃、60rpm下温育16小时。6)在温育之后,将来自受体板和供体板的每个孔的50μL等分试样转移至96孔板中。将200μL的甲醇(含有IS:100nM阿普唑仑(Alprazolam)、200nM拉贝洛尔(Labetalol)和2μM酮洛芬(Ketoprofen))添加至每个孔中。7)盖上板盖。在750rpm下涡旋100秒。将样品在3,220g下离心20分钟。通过LC/MS/MS测定化合物浓度。

[0892] 实施例B4激酶测定

[0893] 在每次测定开始之前,在板读取器(Cytation 3, BioTek)中,在37℃下,将96孔半区透明平底微孔板(Corning® #3697)预加热15分钟。从储备溶液制备激酶缓冲液(80mM PIPES(pH 6.9)、2mM MgCl₂、0.5mM EGTA、15%甘油、1mM GTP),并且放置在冰上。从DMSO储备溶液在缓冲液(80mM PIPES(pH 6.9)、2mM MgCl₂、0.5mM EGTA、5%DMSO)中将本申请的抑制剂制备成10μM浓度。在将测定板预热之后,将10μL抑制剂或缓冲液对照添加至所选孔中。每个测定含有用于数据归一化的仅激酶阴性对照以及已知化合物阳性对照。在37℃下将测

定板温育3分钟。在这个时间期间,通过放置在室温水浴中来将激酶(10mg/mL)在缓冲液(80mM PIPES (pH 6.9)、2mM MgCl_2 、0.5mM EGTA)中的冷冻等分试样解冻。一旦解冻,即将200 μL 激酶与420 μL 冰冷的激酶缓冲液混合(3mg/mL激酶,在80mM PIPES (pH6.9)、2mM MgCl_2 、0.5mM EGTA、1mM GTP、10.2%甘油中)。向在冰上的96孔板中,将100 μL 激酶的等分试样添加至每个孔中。从这个板中,使用多通道移液管将90 μL 激酶立刻吸移至温热的测定板的所有样品孔中。将测定板立刻放置在37℃下的读取器中并在中速下在轨道振荡下振荡5s。读取器在340nm下每15s持续30min记录吸光度。

[0894] 通过将每个数据点减去在时间0时的吸光度来将所得吸光度曲线归一化。初始线性部分的斜率(“ $V_{\text{最大}}$ ”)以mOD/min来确定,并且使用以下方程以仅激酶对照的 $V_{\text{最大}}$ 值作归一化,从而产生可比较的抑制%值:

$$[0895] \quad \text{抑制}\% = \left(1 - \frac{V_{\text{最大(激酶+抑制剂)}}}{V_{\text{最大(激酶)}}} \right) \times 100$$

[0896] 完整质量分析

[0897] 通过液相色谱-质谱测定仪器(LC-MS/MS),使用完整质量分析评估用化合物对蛋白质的共价修饰。

[0898] 在96孔板中制备反应溶液(20 μL),并且其含有蛋白质(2 μM)、化合物(100 μM)、HEPES缓冲剂(20mM, pH 8)、2%DMSO、2%甘油和150mM NaCl。在25℃下使反应进行24h。在不进行任何进一步样品制备下将反应溶液(1 μL)进样至LC/MS/MS中。

[0899] LC-MS/MS仪器包括Waters G2-XS四极杆-飞行时间(QToF)质谱仪和Waters Acuity I类超高效液相色谱(UPLC)系统。I类UPLC系统包括二元溶剂管理器(BSM)和Acquity样品管理器(SM)。流动相由以下组成:A)0.1%(v/v)甲酸的MilliQ水溶液;B)0.1%(v/v)甲酸的乙腈溶液。梯度在5min内运行并如下进行:A:B,85:15,0.0-0.7min,85:15→15:85,0.7-1.5min,10:90,1.5-4min,10:90→85:15,4-4.5min,85:15,4.5-5min。分析柱是Waters BEH C4柱1.7 μm (50 $\times$ 1mm)柱,孔径是300 Å。使用MassLynx软件(Waters),以正离子模式(400-2000Da的m/z)收集TOF MS数据。

[0900] 使用UNIFI软件(Waters)进行波谱去卷积。指定在对半胱氨酸残基共价修饰后蛋白质的增加质量。允许对至多8个半胱氨酸的多个修饰。忽略信号强度<2%基峰的所有加合物。将修饰%计算为加合物信号强度与蛋白质峰和加合物的总强度的比值。

[0901] 肽图分析

[0902] 通过液相色谱-质谱测定仪器(LC-MS/MS),使用肽图分析鉴定蛋白质上一个或多个化合物共价修饰位点。

[0903] 在1.5mL Eppendorf管中制备反应溶液(100 μL),并且其含有蛋白质(2-10 μM)、化合物(10-100 μM)、HEPES缓冲剂(20mM, pH 8)、2%DMSO、2%甘油和150mM NaCl。在25℃或37℃下使反应进行5-24h。此后,将反应通过添加500 μL 冷丙酮来淬灭并在-20℃下温育2h。接着,将管在10,000 $\times g$ 下离心10min,并且丢弃上清液。将沉淀物通过添加200 μL 冷丙酮并在10,000 $\times g$ 下离心10min来洗涤。将沉淀物再溶解在50 μL 的含有8M脲的碳酸氢铵溶液(ABC, 100mM, pH 7.9)中。将管在10,000 $\times g$ 下离心10min,并且将上清液转移至新管中。首先通过添加1.25 μL 200mM DTT并在37℃下温育30min来使蛋白质还原,接着通过添加1.5 μL 400mM

碘乙酰胺,在室温下再温育20min来进行烷基化。接着将溶液在碳酸氢铵中稀释8倍。以1:50的酶与蛋白质比率添加测序级胰蛋白酶(Promega),并且在37℃下将管温育过夜。在消化之后,将溶液用0.1%的三氟乙酸酸化,并且将管在10,000×g下离心10min。将上清液转移至自动进样器小瓶中,并且将2μL进样至LC-MS/MS中以进行肽图分析。

[0904] LC-MS/MS仪器包括Waters G2-XS四极杆-飞行时间(QToF)质谱仪和Waters Acuity M类超高效液相色谱(UPLC)系统。M类UPLC系统包括微量二元溶剂管理器(μBSM)、微量样品管理器(μSM)和IonKey(iKey)分离系统。流动相由以下组成:A)0.1%(v/v)甲酸的MilliQ水溶液;B)0.1%(v/v)甲酸的乙腈溶液。梯度在20min内运行并如下进行:A:B,97:3,0.0-1min,97:3→60:40,1-12min,60:40→15:85,12-12.5min,15:85,12.5-17min,15:85→97:3,17.5-20min。分析柱是Waters BEH C18 iKey 1.7μm(50×0.15mm)柱,孔径是150 Å。使用MassLynx软件(Waters),以正离子模式(350-2000Da的m/z)收集TOF MSE数据。

[0905] 使用UNIFI软件(Waters)进行肽图分析。将氨基甲酰甲基(+57Da)和在共价修饰后的化合物质量增加指定为对半胱氨酸残基的可变修饰。

[0906] 用于酪氨酸激酶(BTK、BMX、EGFR、FGFR4、JAK3)的HTRF测定

[0907] BTK

[0908] 使用来自Cisbio的**HTRF®**KinEASE-TK试剂盒(62TK0PEC)监测激酶活性。对于BTK,1×激酶缓冲液补充有10mM MnCl₂、5mM MgCl₂、1μM ATP γ S、1mM TCEP和100倍稀释的补充酶缓冲液。BTK从Promega购买。在室温下,在不存在或存在抑制剂的情况下,将0.111ng/μL BTK(1.42nM)预温育3小时。接着通过添加生物素化底物和ATP来引发与底物的反应,并且使反应进行45min。反应混合物中底物的最终浓度是1μM,并且ATP是28μM(报道的K_m值)。通过添加在含有EDTA的1×检测缓冲液中稀释的62.5nM SA-XL665和100倍稀释的销标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。

[0909] BMX

[0910] 使用来自Cisbio的**HTRF®**KinEASE-TK试剂盒(62TK0PEC)监测激酶活性。使用的缓冲液是补充有2mM MnCl₂、5mM MgCl₂、1mM TCEP和100倍稀释的补充酶缓冲液的1×激酶缓冲液。BMX从Promega购买。在室温下,在不存在或存在抑制剂的情况下,将0.333ng/μL BMX(3.03nM)预温育3小时。接着通过添加生物素化底物和ATP来引发与底物的反应。反应混合物中底物的浓度是0.5μM,并且ATP是26μM(报道的K_m值)。通过添加在含有EDTA的1×检测缓冲液中稀释的31.25nM SA-XL665和100倍稀释的销标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。

[0911] EGFR

[0912] 使用来自Cisbio的**HTRF®**KinEASE-TK试剂盒(62TK0PEC)监测激酶活性。使用的缓冲液是补充有2mM MnCl₂、5mM MgCl₂、1mM TCEP和100倍稀释的补充酶缓冲液的1×激酶缓冲液。EGFR从Promega购买。在室温下,在不存在或存在抑制剂的情况下,将0.041ng/μL EGFR(0.46nM)预温育3小时。接着通过添加生物素化底物和ATP来引发与底物的反应。反应

混合物中底物的浓度是0.5uM,并且ATP是1.57uM(报道的Km值)。通过添加在含有EDTA的1×检测缓冲液中稀释的31.25nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。

[0913] FGFR4

[0914] 使用来自Cisbio的**HTRF®**KinEASE-TK试剂盒(62TK0PEC)监测激酶活性。使用的缓冲液是补充有2mM MnCl₂、5mM MgCl₂、1mM TCEP和100倍稀释的补充酶缓冲液的1×激酶缓冲液。FGFR-4从Promega购买。在室温下,在不存在或存在抑制剂的情况下,将0.333ng/uL FGFR4(5.12nM)预温育3小时。接着通过添加生物素化底物和ATP来引发与底物的反应。反应混合物中底物的浓度是0.5uM,并且ATP是113uM(报道的Km值)。通过添加在含有EDTA的1×检测缓冲液中稀释的31.25nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。

[0915] JAK3

[0916] 使用来自Cisbio的**HTRF®**KinEASE-TK试剂盒(62TK0PEC)监测激酶活性。使用的缓冲液是补充有2mM MnCl₂、5mM MgCl₂、1mM TCEP和100倍稀释的补充酶缓冲液的1×激酶缓冲液。JAK-3从Promega购买。在室温下,在不存在或存在抑制剂的情况下,将0.0133ng/uL JAK3(0.21nM)预温育3小时。接着通过添加生物素化底物和ATP来引发与底物的反应。反应混合物中底物的浓度是0.5uM,并且ATP是1.434uM(报道的Km值)。通过添加在含有EDTA的1×检测缓冲液中稀释的31.25nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。

[0917] 抑制剂处理

[0918] 对于初始筛选,将酶与2种不同浓度(最终1和10uM)的化合物和0.5%DMSO一起预温育。进一步选择最佳的13种化合物以及已知抑制剂依布替尼用于剂量响应分析,其中以在24pM至25uM的范围内的最终浓度测试化合物。

[0919] 时间依赖性抑制

[0920] BTK

[0921] 对于时间依赖性抑制实验,如上所述使用来自Cisbio的**HTRF®**KinEASE-TK试剂盒(62TK0PEC)监测BTK激酶的活性。进一步评估在剂量响应分析期间显示较高效能的六种化合物的抑制效能随时间的变化。依布替尼用作阳性对照。以在24pM至25uM最终化合物浓度的范围内的11种不同浓度将所选化合物与激酶一起预温育。预温育时间是0、1、3、5、10、15、30和45min。在预温育之后,通过添加生物素化底物和ATP来引发反应,并且使反应进行45min。反应混合物中底物的浓度是1uM,并且ATP是28uM(报道的Km值)。通过添加在含有EDTA的1×检测缓冲液中稀释的62.5nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。使用GraphPad Prism,将产物形成相对于预温育时间数据与单相指数衰减方程拟合。还在GraphPad Prism中将相同产物形成相对于抑制剂浓度

数据与log(拮抗剂)相对于响应--可变斜率方程拟合以提供在不同预温育时间下的IC₅₀值。

[0922] EGFR

[0923] 对于时间依赖性抑制实验,如上所述使用来自Cisbio的**HTRF®** KinEASE-TK试剂盒(62TKOPEC)监测EGFR激酶的活性。进一步评估在针对EGFR的剂量响应分析期间显示较高效能的六种化合物的抑制效能随时间的变化。依布替尼用作阳性对照。以在24pM至25uM最终化合物浓度的范围内的11种不同浓度将所选化合物与激酶一起预温育。预温育时间是0、2、5、10、15、30、45和60min。在预温育之后,通过添加生物素化底物和ATP来引发反应,并且使反应进行45min。反应混合物中底物的浓度是0.5uM,并且ATP是1.57uM(报道的Km值)。通过添加在含有EDTA的1×检测缓冲液中稀释的31.25nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。使用GraphPad Prism,将产物形成相对于预温育时间数据与单相指数衰减方程拟合。还在GraphPad Prism中将相同产物形成相对于抑制剂浓度数据与log(拮抗剂)相对于响应--可变斜率方程拟合以提供在不同预温育时间下的IC₅₀值。

[0924] 细胞活力测定(Ramos RA1、A549、K562、MIA PaCa-2)

[0925] Ramos RA1

[0926] 在补充有10%热失活FBS和1%青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基(Wisent)中培养Ramos RA 1细胞(ATCC)。将细胞以57,000个细胞/孔接种在96孔板中,并且在37℃、5%CO₂下温育16小时。将连续稀释的化合物或单独DMSO添加至细胞中,并且在37℃、5%CO₂下温育24小时。根据制造商方案,使用**CellTiter-Glo®**发光细胞活力测定(Promega)测量细胞活力。将每个经处理孔的发光信号以DMSO对照孔作归一化并减去仅有培养基的背景。使用Prism(GraphPad)来显现细胞活力曲线和IC₅₀值。

[0927] A549

[0928] 在补充有10%FBS和1%青霉素/链霉素的杜贝卡氏改良依格氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium,Wisent)中培养A549细胞(ATCC)。将细胞以17,500个细胞/孔接种在96孔板中,并且在37℃、5%CO₂下温育16小时。将连续稀释的化合物或单独DMSO添加至细胞中,并且在37℃、5%CO₂下温育24小时。根据制造商方案,使用**CellTiter-Glo®**发光细胞活力测定(Promega)测量细胞活力。将每个经处理孔的发光信号以DMSO对照孔作归一化并减去仅有培养基的背景。使用Prism(GraphPad)来显现细胞活力曲线和IC₅₀值。

[0929] K562

[0930] 在补充有10%FBS和1%青霉素/链霉素的伊斯科夫氏改良杜贝卡氏培养基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium,IMDM)(Wisent)中培养K562细胞(ATCC)。将细胞以57,000个细胞/孔接种在96孔板中,并且在37℃、5%CO₂下温育16小时。将连续稀释的化合物或单独DMSO添加至细胞中,并且在37℃、5%CO₂下温育24小时。根据制造商方案,使用**CellTiter-Glo®**发光细胞活力测定(Promega)测量细胞活力。将每个经处理孔的发光信号以DMSO对照孔作归一化并减去仅有培养基的背景。使用Prism(GraphPad)来显现细胞活力曲线和IC₅₀值。

[0931] 细胞溶解和免疫测定

[0932] 用以检测BTK和磷酸化BTK的Ramos RA1细胞溶解和免疫测定在补充有10%热失活FBS和1%青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基(Wisent)中培养Ramos RA 1细胞(ATCC)。将细胞以 1.71×10^6 个细胞/孔接种在6孔板中,并且在37℃、5%CO₂下温育16小时。将细胞用所指示浓度的化合物或单独DMSO处理,并且在37℃、5%CO₂下温育24小时。将细胞悬液在室温下在1,400-1,600RPM下离心5分钟并丢弃上清液。将细胞沉淀物用1×RIPA缓冲液(Millipore)再悬浮并在冰上温育15分钟。通过在4℃下在20,000RPM下离心20分钟来提取蛋白质溶解产物。分离蛋白质,并且根据制造商方案,使用12-230kDa Jess分离模块,使用0.25μg/μl的蛋白质浓度和分别稀释至1:400和1:10的靶向BTK的抗体(克隆号D3H5,Cell Signalling)和靶向β-肌动蛋白(β-Actin)的抗体(克隆号AC-15,Santa Cruz),通过简易Western免疫测定(Simple Western Immunoassay,ProteinSimple)定量总BTK蛋白质水平,其中靶向β-肌动蛋白的抗体用作上样对照。使用等比的兔HRP缀合二级抗体和小鼠HRP缀合二级抗体进行检测。相对于β-肌动蛋白上样水平定量BTK蛋白质水平并随后以DMSO对照作归一化。根据制造商方案,使用用于Jess的蛋白质归一化测定模块(ProteinSimple),使用1.5μg/μl的蛋白质浓度和稀释至1:50的靶向pBTK(Y223)的抗体(Cell Signalling)来定量磷酸化BTK水平。相对于蛋白质归一化试剂定量磷酸化BTK水平,并且随后以DMSO对照作归一化。

[0933] 用以检测总EGFR和磷酸化EGFR的A549细胞溶解和免疫测定

[0934] 在补充有10%FBS和1%青霉素/链霉素的杜贝卡氏改良依格氏培养基(DMEM)(Wisent)中培养A549细胞(ATCC)。将细胞以530,000个细胞/孔接种在6孔板中,并且在37℃、5%CO₂下温育16小时。使细胞在含有1%FBS的DMEM中饥饿4小时,随后将它们用所指示浓度的化合物或单独DMSO处理,并且在37℃、5%CO₂下温育24小时。在细胞收集和溶解之前,将50ng/ml人表皮生长因子(hEGF)(Sigma)添加至细胞中,并且在37℃、5%CO₂下温育10分钟。丢弃条件培养基,并且用PBS洗涤贴壁细胞,随后在冰上将它们刮落。将细胞悬液在4℃下在2,000RPM下离心5分钟并丢弃上清液。将细胞沉淀物用1×RIPA缓冲液(Millipore)再悬浮并在冰上温育15分钟。通过在4℃下在20,000RPM下离心20分钟来提取蛋白质溶解产物。分离蛋白质,并且根据制造商方案,使用用于Jess的蛋白质归一化测定模块,使用0.125μg/μl的蛋白质浓度和稀释至1:400的靶向EGFR的抗体(克隆号EP38Y,Abcam),通过简易Western免疫测定(ProteinSimple)定量总EGFR蛋白质水平。使用1μg/μl的蛋白质浓度和稀释至1:25的靶向pEGFR(Y1068)的抗体(Cell Signalling),用相同测定定量磷酸化EGFR蛋白质水平。将EGFR和磷酸化EGFR水平以Jess蛋白质归一化试剂上样对照作归一化并随后以DMSO对照作归一化。

[0935] 用以检测β-微管蛋白的K562细胞溶解和免疫测定

[0936] 在补充有10%FBS和1%青霉素/链霉素的伊斯科夫氏改良杜贝卡氏培养基(IMDM)(Wisent)中培养K562细胞(ATCC)。将细胞以 1.71×10^6 个细胞/孔接种在6孔板中,并且在37℃、5%CO₂下温育16小时。将细胞用所指示浓度的化合物或单独DMSO处理,并且在37℃、5%CO₂下温育24小时。将细胞悬液在室温下在1,400RPM下离心5分钟并丢弃上清液。将细胞沉淀物用1×RIPA缓冲液(Millipore)再悬浮并在冰上温育15分钟。通过在4℃下在20,000RPM下离心20分钟来提取蛋白质溶解产物。分离蛋白质,并且根据制造商方案,使用用于Jess的蛋白质归一化测定模块(ProteinSimple),使用0.05μg/μl的蛋白质浓度和稀释至1:800的

靶向 β -微管蛋白的抗体(Abcam),通过简易Western免疫测定(ProteinSimple)定量总 β -微管蛋白水平。相对于蛋白质归一化试剂定量 β -微管蛋白水平,并且随后以DMSO对照作归一化。

[0937] 时间依赖性抑制

[0938] BTK

[0939] 对于时间依赖性抑制实验,如上所述使用来自Cisbio的HTRF®KinEASE-TK试剂盒(62TKOPEC)监测BTK激酶的活性。进一步评估在剂量响应分析期间显示较高效能的六种化合物的抑制效能随时间的变化。依布替尼用作阳性对照。以在24pM至25uM最终化合物浓度的范围内的11种不同浓度将所选化合物与激酶一起预温育。预温育时间是0、1、3、5、10、15、30和45min。在预温育之后,通过添加生物素化底物和ATP来引发反应,并且使反应进行45min。反应混合物中底物的浓度是1uM,并且ATP是28uM(报道的 K_m 值)。通过添加在含有EDTA的1 $\times$ 检测缓冲液中稀释的62.5nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。 Em 665nm与 Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。使用GraphPad Prism,将产物形成相对于预温育时间数据与单相指数衰减方程拟合。还在GraphPad Prism中将相同产物形成相对于抑制剂浓度数据与log(拮抗剂)相对于响应--可变斜率方程拟合以提供在不同预温育时间下的 IC_{50} 值。

[0940] EGFR

[0941] 对于时间依赖性抑制实验,如上所述使用来自Cisbio的HTRF®KinEASE-TK试剂盒(62TKOPEC)监测EGFR激酶的活性。进一步评估在针对EGFR的剂量响应分析期间显示较高效能的六种化合物的抑制效能随时间的变化。依布替尼用作阳性对照。以在24pM至25uM最终化合物浓度的范围内的11种不同浓度将所选化合物与激酶一起预温育。预温育时间是0、2、5、10、15、30、45和60min。在预温育之后,通过添加生物素化底物和ATP来引发反应,并且使反应进行45min。反应混合物中底物的浓度是0.5uM,并且ATP是1.57uM(报道的 K_m 值)。通过添加在含有EDTA的1 $\times$ 检测缓冲液中稀释的31.25nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)来终止反应。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。 Em 665nm与 Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。使用GraphPad Prism,将产物形成相对于预温育时间数据与单相指数衰减方程拟合。还在GraphPad Prism中将相同产物形成相对于抑制剂浓度数据与log(拮抗剂)相对于响应--可变斜率方程拟合以提供在不同预温育时间下的 IC_{50} 值。

[0942] 跳跃稀释实验

[0943] BTK

[0944] 在室温下,将六种化合物以及作为对照化合物的依布替尼(以10倍于它们的 IC_{50} 浓度使用)与BTK(在142nM或100倍正常测定浓度下)一起预温育1.5h。仅含有DMSO媒介物的样品用作阳性(完全活性)对照,而不具有酶的样品用作阴性(零活性)对照。在预温育之后,将混合物100倍稀释至含有1uM生物素化底物和28uM ATP的反应混合物中,并且使反应进行各种时间点(2、5、10、15、20、30、45和60min),此时通过添加1uL 0.5M EDTA来终止反应。以检测混合物形式添加在1 $\times$ 检测缓冲液中稀释的62.5nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。 Em 665nm与 Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。

[0945] EGFR

[0946] 在室温下,将六种化合物(以10倍于它们的 IC_{50} 浓度使用)与EGFR(在46nM或100倍正常测定浓度下)一起预温育1.5h。仅含有DMSO媒介物的样品用作阳性(完全活性)对照,而不具有酶的样品用作阴性(零活性)对照。在预温育之后,将混合物100倍稀释至含有0.5uM生物素化底物和1.57uM ATP的反应混合物中,并且使反应进行各种时间点(2、5、10、15、30、40、45和60min),此时通过添加1u10.5M EDTA来终止反应。以检测混合物形式添加在1×检测缓冲液中稀释的31.25nM SA-XL665和100倍稀释的铕标记抗体(Eu-Ab)。在温育60min之后,在620nm和665nm下测量荧光发射。Em 665nm与Em 620nm的比率与由激酶磷酸化的底物的量成比例。

[0947] 在一些情况下,表9-表24显示本文提供的化合物的(例如结合)活性。

[0948] 在一些情况下,表9显示化合物结合至EGFR的程度。在一些情况下,与EGFR的体外结合显示化合物结合至EGFR的程度。在一些情况下,表9显示化合物结合至EGFR,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,当剩余EGFR活性较低时,化合物显示与EGFR的强烈结合。在一些情况下,体外EGFR抑制显示于表9中。

[0949] 表9

[0950]

化合物 编号	相对于 DMSO 的 EGFR 剩 余活性% (1 μ M, 3 h)	相对于 DMSO 的
-----------	--	------------------

[0951]

		EGFR 剩余活 性% (10 μM, 3 h)
I-51	A	A
I-52	A	B
I-53	B	C
I-54	A	B
I-55	A	A
I-56	A	A
I-57	A	A
I-58	A	A
I-22	A	C
I-23	B	C
I-24	A	A
I-25	A	A
I-26	A	B
I-1	C	C
I-27	C	C
I-28	C	C
I-45	A	C
I-29	C	C
I-30	A	B
I-31	A	A
I-39	C	C

[0952]

I-34	C	C
I-41	C	C
I-38	C	C
I-40	C	C
I-42	B	C
I-35	A	A
I-36	A	A
I-60	A	A
I-32	C	C
I-33	A	C
I-37	C	C
I-46	A	A
I-48	A	A
I-47	A	A
I-59	A	A
I-49	A	A
I-61	A	C
I-2	C	C
I-62	A	B
I-3	C	C
I-63	A	A
I-4	C	C
I-64	A	A
I-65	A	A
I-5	C	C
I-50	A	B

[0953]

I-43	A	B
I-44	A	C

[0954] A:>90%;B:50-90%;C:<50%

[0955] 在一些情况下,表10显示化合物结合至EGFR的程度。在一些情况下,体外EGFR抑制显示化合物结合至EGFR的程度。在一些情况下,表10显示化合物在剂量响应中结合至EGFR,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,体外EGFR抑制显示于表10中。

[0956] 表10

[0957]

化合物编号	EGFR 抑制 IC50 (nM)
I-1	a
I-27	a
I-39	a
I-38	b
I-37	a
I-2	a
I-3	a
I-4	a
I-5	a

[0958] a:<1000nM;b:>1000nM

[0959] 在一些情况下,表11显示本文提供的化合物的细胞内EGFR抑制。在一些情况下,细胞内EGFR抑制显示化合物结合至细胞中的EGFR(例如并且抑制EGFR的自身磷酸化)的程度。在一些情况下,表11显示A549细胞中的细胞内pEGFR抑制。

[0960] 表11

[0961]

化合物 编号	pEGFR 抑制 (A549, 1 μM, 24 h)	pEGFR 抑 制(A549, 化合物浓 度, 24 h)	化合物浓 度(μM)
I-39	X	X	5
I-34	X	n.d.	10
I-41	X	n.d.	10
I-38	X	n.d.	10
I-40	X	X	5
I-42	X	X	10
I-35	n.d.	n.d.	10
I-36	X	X	10
I-32	X	X	10
I-33	X	X	10
I-37	X	X	10
I-46	X	X	10
I-48	X	X	10
I-47	X	n.d.	10
I-59	X	X	10
I-61	X	n.d.	10
I-2	X	X	10
I-62	X	n.d.	10
I-3	X	X	10
I-63	X	X	10
I-4	X	X	10

[0962]

I-64	X	n.d.	10
I-65	X	X	10
I-5	X	X	10
I-50	X	X	10

[0963] n.d.:未测出

[0964] X:细胞中EGFR被结合,并且EGFR的自身磷酸化被抑制

[0965] 在一些情况下,表12显示使用本文提供的化合物进行的细胞内EGFR降解。在一些情况下,细胞内EGFR降解显示化合物结合至细胞中的EGFR(例如并且导致EGFR的去稳定和降解)的程度。在一些情况下,表12显示A549细胞中的细胞内EGFR降解。

[0966] 表12

[0967]

化合物 编号	EGFR 降解 (A549, 1 μM, 24 h)	EGFR 降 解(A549, 化合物浓 度, 24 h)	化合物浓 度(1 uM)
I-39	Y	Y	5
I-34	Y	Y	10
I-41	Y	Y	5
I-38	Y	Y	10
I-40	n.d.	Y	5
I-42	Y	Y	10
I-35	n.d.	n.d.	10
I-36	Y	Y	10
I-32	Y	Y	10
I-33	Y	Y	10
I-37	Y	Y	10

[0968]

I-46	Y	Y	10
I-48	Y	Y	10
I-47	Y	Y	10
I-59	Y	Y	5
I-61	Y	Y	10
I-2	Y	Y	10
I-62	Y	Y	10
I-3	n.d.	Y	10
I-63	Y	Y	10
I-4	Y	Y	10
I-64	Y	Y	10
I-65	Y	Y	10
I-5	Y	Y	10
I-50	Y	n.d.	10

[0969] n.d.: 未测出

[0970] Y: 细胞中EGFR被结合, 并且发生EGFR降解

[0971] 在一些情况下, 表13显示化合物结合至BTK的程度。在一些情况下, 与BTK的体外结合显示化合物结合至BTK的程度。在一些情况下, 表13显示化合物结合至BTK, 并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下, 当剩余BTK活性较低时, 化合物显示与BTK的强烈结合。在一些情况下, 体外BTK抑制显示于表13中。

[0972] 表13

[0973]

化合物编号	相对于 DMSO 的 BTK 剩余活性% (1 μ M, 3 h)	相对于 DMSO 的 BTK 剩余活性% (10 μ M, 3 h)
-------	---------------------------------------	--

[0974]

		h)
I-51	B	C
I-52	C	C
I-53	C	C
I-54	C	C
I-55	C	C
I-56	C	C
I-57	C	C
I-58	C	C
I-22	C	C
I-23	C	C
I-24	C	C
I-25	C	C
I-26	C	C
I-1	B	C
I-27	C	C
I-28	C	C
I-45	C	C
I-29	C	C
I-30	C	C
I-31	C	C
I-39	C	C
I-34	C	C
I-41	C	C
I-38	C	C
I-40	C	C
I-42	C	B
I-35	C	C
I-36	C	C

[0975]

I-60	C	C
I-32	C	C
I-33	C	C
I-37	C	C
I-46	B	C
I-48	C	C
I-47	C	C
I-59	C	C
I-49	B	C
I-61	C	C
I-2	A	B
I-62	C	C
I-3	B	B
I-63	C	B
I-4	A	C
I-64	C	C
I-65	C	C
I-5	C	C
I-50	C	C
I-43	A	A
I-44	C	C

[0976] A:>90%;B:50-90%;C:<50%

[0977] 在一些情况下,表14显示化合物结合至BTK的程度。在一些情况下,体外BTK抑制显示化合物结合至BTK的程度。在一些情况下,表14显示化合物在剂量响应中结合至BTK,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,体外BTK抑制显示于表14中。

[0978] 表14

[0979]

化合物 编号	BTK 抑 制 IC50
-----------	-----------------

[0980]

	(nM)
I-38	a
I-33	a
I-32	a
I-42	a
I-36	a
I-37	a
I-34	a
I-40	a
I-62	a
I-50	a
I-53	a

[0981] a:<1000nM;b:>1000nM

[0982] 在一些情况下,表15显示本文提供的化合物的细胞内BTK抑制。在一些情况下,细胞内BTK抑制显示化合物结合至细胞中的BTK(例如并且抑制BTK的自身磷酸化)的程度。在一些情况下,表15显示RAMOS细胞中的细胞内磷酸化EGFR抑制。

[0983] 表15

[0984]

化合物 编号	pBTK 抑制 (RAMOS, 24 h)	化合物浓 度(μ M)
I-37	X	1
I-26	X	1
I-35	X	1
I-22	X	1
I-32	X	1
I-33	X	1
I-34	X	1
I-42	X	1

[0985]

I-24	X	1
I-39	X	1
I-54	X	5
I-41	X	1
I-36	X	1
I-63	X	1
I-3	X	1
I-23	X	1
I-60	X	1
I-53	X	2.5
I-38	X	1
I-46	X	1
I-25	X	1
I-62	X	1
I-40	X	1
I-65	X	1
I-61	X	1
I-52	X	1
I-64	X	1
I-50	X	1
I-5	X	1
I-59	X	1
I-47	n.d.	1
I-55	n.d.	2.5
I-48	n.d.	1
I-2	n.d.	1
I-49	n.d.	1
I-4	n.d.	1
I-51	X	10

[0986] n.d.: 未测出

[0987] X: 细胞中BTK被结合, 并且BTK的自身磷酸化被抑制

[0988] 在一些情况下,表16显示使用本文提供的化合物进行的细胞内BTK降解。在一些情况下,细胞内BTK降解显示化合物结合至细胞中的BTK(例如并且导致BTK的去稳定和降解)的程度。在一些情况下,表16显示RAMOS细胞中的细胞内BTK降解。

[0989] 表16

[0990]

化合物 编号	BTK 降解 % (RAMOS, 1 mM, 24 h)	BTK 降解% (RAMOS, 10 uM, 24 h)
I-38	Y	n.d.
I-33	Y	n.d.
I-32	Y	n.d.
I-42	Y	n.d.
I-36	Y	n.d.
I-35	Y	n.d.
I-59	Y	n.d.
I-49	Y	n.d.
I-60	Y	n.d.
I-39	Y	n.d.
I-37	Y	n.d.
I-48	Y	n.d.
I-34	Y	n.d.
I-5	Y	n.d.
I-46	Y	n.d.
I-64	Y	n.d.
I-65	Y	n.d.
I-47	Y	n.d.

[0991]	I-3	Y	n.d.
	I-4	Y	Y
	I-40	Y	n.d.
	I-63	Y	Y
	I-2	Y	n.d.
	I-62	Y	n.d.
	I-50	Y	n.d.
	I-41	Y	n.d.
	I-61	n.d.	n.d.

[0992] n.d.:未测出

[0993] Y:细胞中EGFR被结合,并且发生EGFR降解

[0994] 在一些情况下,表17显示化合物结合至BMX的程度。在一些情况下,与BMX的体外结合显示化合物结合至BMX的程度。在一些情况下,表17显示化合物结合至BMX,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,当剩余BMX活性较低时,化合物显示与BMX的强烈结合。在一些情况下,体外BMX抑制显示于表17中。

[0995] 表17

[0996]	化合物 编号	BMX-1 uM 剩 余%	BMX-10 uM 剩 余%
	I-26	C	C
	I-56	C	C
	I-25	C	C
	I-41	C	C
	I-65	C	C
	I-47	C	C
	I-48	C	C
	I-50	C	C
	I-42	C	C

[0997]

I-28	C	C
I-34	C	C
I-51	C	C
I-52	C	C
I-53	C	C
I-54	C	C
I-55	C	C
I-57	C	C
I-58	C	C
I-22	C	C
I-23	C	C
I-24	C	C
I-1	B	B
I-27	C	C
I-45	C	C
I-29	C	C
I-30	B	C
I-31	C	C
I-39	C	C
I-40	C	C
I-35	C	C
I-36	C	C
I-60	C	C
I-32	C	C
I-33	C	C
I-46	B	B
I-59	C	C
I-49	B	C
I-61	C	C

[0998]

I-2	B	A
I-62	C	C
I-3	B	A
I-63	C	C
I-4	A	A
I-64	C	C
I-5	B	C
I-43	B	A
I-44	C	C
I-38	C	C
I-37	C	C

[0999] A: >90%; B: 50-90%; C: <50%

[1000] 在一些情况下,表18显示化合物结合至BMX的程度。在一些情况下,体外BMX抑制显示化合物结合至BMX的程度。在一些情况下,表18显示化合物在剂量响应中结合至BMX,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,体外BMX抑制显示于表18中。

表 18

[1001]

化合物 编号	BMX IC50 (nM)
I-26	a
I-56	a
I-25	a
I-41	a
I-65	a
I-47	a
I-48	a
I-50	a
I-42	a

[1002]

I-28	a
I-34	a
I-38	a
I-37	a

[1003] a:<1000nM;b:>1000nM

[1004] 在一些情况下,表19显示化合物结合至JAK3的程度。在一些情况下,与JAK3的体外结合显示化合物结合至JAK3的程度。在一些情况下,表19显示化合物结合至JAK3,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,当剩余JAK3活性较低时,化合物显示与JAK3的强烈结合。在一些情况下,体外JAK3抑制显示于表19中。

[1005] 表19

[1006]

化合物编号	相对于 DMSO 的 JAK3 剩余活 性% (1 μM, 3 h)	相对于 DMSO 的 JAK3 剩余活 性% (10 μM, 3 h)
I-51	A	B
I-52	C	C
I-53	C	C
I-54	C	C
I-55	C	C
I-56	C	C
I-57	A	C
I-58	A	C
I-22	A	B
I-23	A	B

[1007]

I-24	A	B
I-25	A	B
I-26	B	B
I-1	B	C
I-27	C	C
I-28	A	C
I-45	C	C
I-29	C	C
I-30	A	B
I-31	A	A
I-39	B	C
I-34	B	C
I-41	A	A
I-38	A	C
I-40	A	B
I-42	A	B
I-35	A	A
I-36	A	B
I-60	B	B
I-32	C	C
I-33	A	B
I-37	C	C
I-46	A	A
I-48	B	C
I-47	C	C
I-59	B	B

[1008]

I-49	A	A
I-61	C	C
I-2	B	C
I-62	A	C
I-3	A	A
I-63	A	B
I-4	A	A
I-64	B	C
I-65	B	C
I-5	B	C
I-50	C	C
I-43	A	A
I-44	A	C

[1009] A:>90%;B:50-90%;C:<50%

[1010] 在一些情况下,表20显示化合物结合至JAK3的程度。在一些情况下,体外JAK3抑制显示化合物结合至JAK3的程度。在一些情况下,表20显示化合物在剂量响应中结合至JAK3,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,体外JAK3抑制显示于表20中。

[1011] 表20

[1012]

化合物编号	JAK3 IC50
I-53	a
I-47	a
I-52	a
I-55	a
I-61	a
I-32	a

[1013]

I-27	a
I-54	b
I-50	b
I-37	b

[1014] a:<1000nM;b:>1000nM

[1015] 在一些情况下,表21显示化合物结合至FGFR4的程度。在一些情况下,与FGFR4的体外结合显示化合物结合至FGFR4的程度。在一些情况下,表21显示化合物结合至FGFR4,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,当剩余FGFR4活性较低时,化合物显示与FGFR4的强烈结合。在一些情况下,体外FGFR4抑制显示于表21中。

[1016] 表21

[1017]

化合物 编号	相对于 DMSO 的 FGFR4 剩余 活性% (1 μM, 3 h)	相对于 DMSO 的 FGFR4 剩余 活性% (10 μM, 3 h)
I-51	A	C
I-52	A	C
I-53	C	C
I-54	C	C
I-55	B	C
I-56	B	C
I-57	C	C
I-58	C	C
I-22	A	C
I-23	A	A
I-24	C	C

[1018]

I-25	B	C
I-26	C	C
I-1	A	A
I-27	B	C
I-28	C	C
I-45	A	C
I-29	B	A
I-30	C	C
I-31	B	A
I-39	C	C
I-34	C	C
I-41	B	C
I-38	C	C
I-40	B	C
I-42	B	B
I-35	B	C
I-36	A	C
I-60	A	A
I-32	B	C
I-33	B	C
I-37	A	A
I-46	B	A
I-48	A	B
I-47	B	B
I-59	C	C
I-49	B	C

[1019]

I-61	C	C
I-2	A	B
I-62	C	C
I-3	A	A
I-63	A	A
I-4	A	A
I-64	C	C
I-65	B	B
I-5	A	A
I-50	A	B
I-43	A	A
I-44	A	C

[1020] A:>90%;B:50-90%;C:<50%

[1021] 在一些情况下,表22显示化合物结合至FGFR4的程度。在一些情况下,体外FGFR4抑制显示化合物结合至FGFR4的程度。在一些情况下,表22显示化合物在剂量响应中结合至FGFR4,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,体外FGFR4抑制显示于表22中。

[1022] 表22

[1023]

化合物 编号	FGFR4 IC50 (nM)
I-61	a
I-54	a
I-57	a
I-28	a
I-58	a

[1024]

I-62	a
I-34	a
I-59	a
I-53	a
I-30	a
I-26	a
I-24	b
I-39	a

[1025] a:<1000nM;b:>1000nM

[1026] 在一些情况下,表23显示化合物结合至RIPK2的程度。在一些情况下,与RIPK2的体外结合显示化合物结合至RIPK2的程度。在一些情况下,表23显示化合物结合至RIPK2,并且抑制肽底物的磷酸化的程度。在一些情况下,当剩余RIPK2活性较高时,化合物显示与RIPK2的强烈结合。在一些情况下,体外RIPK2抑制显示于表23中。

[1027] 表23

[1028]

化合物编号	相对于 DMSO 的 RIPK2 剩余活 性% (1 μM, 3 h)	相对于 DMSO 的 RIPK2 剩余活 性% (10 μM, 3 h)
I-27	B	C
I-28	B	C
I-45	A	B
I-29	B	B

[1029]

I-30	B	C
I-31	B	C
I-39	C	C
I-34	C	C
I-41	C	C
I-38	C	C
I-40	C	C
I-42	C	C
I-35	C	C
I-36	C	C
I-60	A	A
I-32	C	C
I-33	B	C
I-37	B	C
I-46	A	B
I-48	A	A
I-47	A	A
I-59	A	A
I-49	A	A

[1030] C:>90%;B:50-90%;A:<50%

[1031] 在一些情况下,表24显示使用本文提供的化合物进行的细胞内微管蛋白降解。在一些情况下,细胞内微管蛋白降解显示化合物结合至细胞中的微管蛋白(例如 β -微管蛋白)(例如并且导致微管蛋白的去稳定和降解)的程度。在一些情况下,表24显示K562细胞中的细胞内微管蛋白降解。

[1032] 表24

[1033]

化合物 编号	β -微管 蛋白 -K562 24	β -微管蛋白 K562, 化合物浓 度, 24 h	化合物浓 度
-----------	-------------------------------	--	-----------

[1034]

	h (1 μ M)		
I-6	Y	Y	10
I-7	Y	Y	0.5
I-8	n.d.	n.d.	10
I-9	n.d.	Y	10
I-10	n.d.	n.d.	10
I-11	n.d.	Y	0.5
I-12	n.d.	n.d.	10
I-13	n.d.	n.d.	10
I-14	n.d.	n.d.	10
I-15	n.d.	Y	10
I-16	n.d.	Y	10
I-17	n.d.	Y	5
I-19	n.d.	Y	5

[1035] n.d.:未测出

[1036] Y:细胞中 β -微管蛋白被结合,并且发生微管蛋白降解

[1037] III. 药物剂型的制备

[1038] 实施例P1:用于注射的溶液

[1039] 活性成分是表1、表2或表3的化合物或其药学上可接受的盐。通过将1-1000mg的活性成分与10-50mL的由25%二甲基乙酰胺、50%丙二醇和25%吐温80 (Tween 80) 组成的溶剂混合物混合来制备用于腹膜内施用的溶液。经millipore除菌过滤器过滤,接着分配在1mL琥珀色玻璃安瓿中,其中在无菌条件下以及在氮气氛围下进行所有操作。在腹膜内使用之前将1mL的这种溶液与100或200mL的无菌5%葡萄糖溶液混合。

[1040] 本文所述的实施例和实施方案仅出于说明目的,并且本领域技术人员想到的各种修改或变化将包括在本申请的精神和界限以及随附权利要求的范围内。

序列表

<110> 2692372 安大略公司
杜纳德治疗有限公司
<120> 苯磺酰胺衍生物及其用途
<130> 59091-702.601
<140>
<141>
<150> 63/116,731
<151> 2020-11-20
<160> 1
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 290
<212> PRT
<213> 未知项
<220>
<223> 未知项的描述：
酪氨酸蛋白激酶序列

<400> 1

Met	Gly	Ser	Ser	His	His	His	His	His	His	Ser	Ser	Gly	Leu	Val	Pro
1				5						10				15	
Arg	Gly	Ser	His	Met	Ala	Ser	Gly	Ser	Trp	Glu	Ile	Asp	Pro	Lys	Asp
				20						25				30	
Leu	Thr	Phe	Leu	Lys	Glu	Leu	Gly	Thr	Gly	Gln	Phe	Gly	Val	Val	Lys
				35						40				45	
Tyr	Gly	Lys	Trp	Arg	Gly	Gln	Tyr	Asp	Val	Ala	Ile	Lys	Met	Ile	Lys
				50						55				60	
Glu	Gly	Ser	Met	Ser	Glu	Asp	Glu	Phe	Ile	Glu	Glu	Ala	Lys	Val	Met
65										70				75	
Met	Asn	Leu	Ser	His	Glu	Lys	Leu	Val	Gln	Leu	Tyr	Gly	Val	Cys	Thr
										85				90	
Lys	Gln	Arg	Pro	Ile	Phe	Ile	Ile	Thr	Glu	Tyr	Met	Ala	Asn	Gly	Cys
										100				105	
Leu	Leu	Asn	Tyr	Leu	Arg	Glu	Met	Arg	His	Arg	Phe	Gln	Thr	Gln	Gln
										110				115	
Leu	Leu	Glu	Met	Cys	Lys	Asp	Val	Cys	Glu	Ala	Met	Glu	Tyr	Leu	Glu
										120				125	
Ser	Lys	Gln	Phe	Leu	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Leu	Val
										130				135	
														140	

145	150	155	160
Asn Asp Gln Gly Val Val Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Tyr			
	165	170	175
Val Leu Asp Asp Glu Tyr Thr Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Pro Val			
	180	185	190
Arg Trp Ser Pro Pro Glu Val Leu Met Tyr Ser Lys Phe Ser Ser Lys			
	195	200	205
Ser Asp Ile Trp Ala Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Tyr Ser Leu			
210	215	220	
Gly Lys Met Pro Tyr Glu Arg Phe Thr Asn Ser Glu Thr Ala Glu His			
225	230	235	240
Ile Ala Gln Gly Leu Arg Leu Tyr Arg Pro His Leu Ala Ser Glu Lys			
	245	250	255
Val Tyr Thr Ile Met Tyr Ser Cys Trp His Glu Lys Ala Asp Glu Arg			
	260	265	270
Pro Thr Phe Lys Ile Leu Leu Ser Asn Ile Leu Asp Val Met Asp Glu			
275	280	285	
Glu Ser			
290			

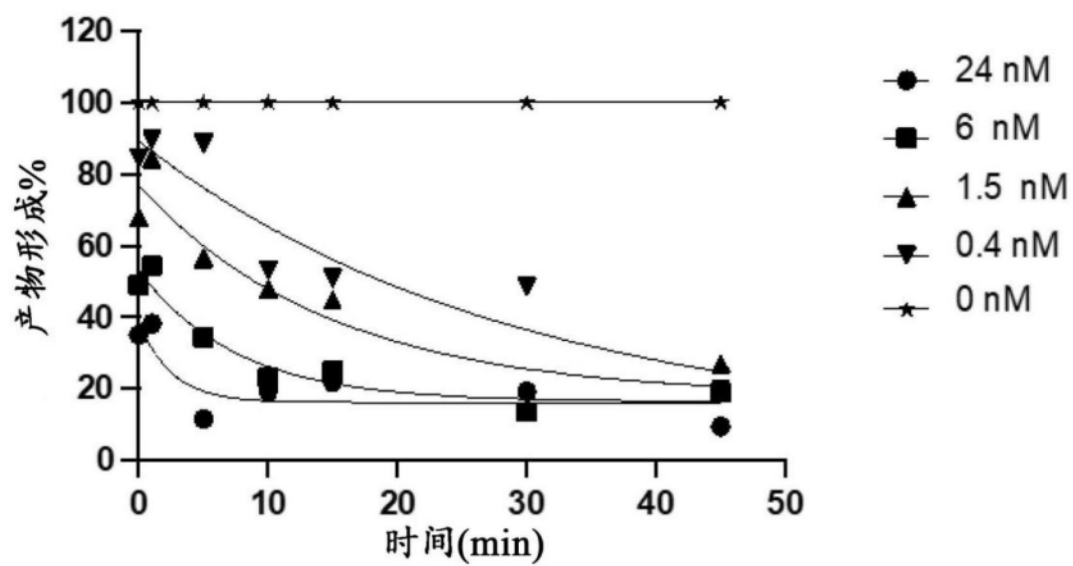


图1A

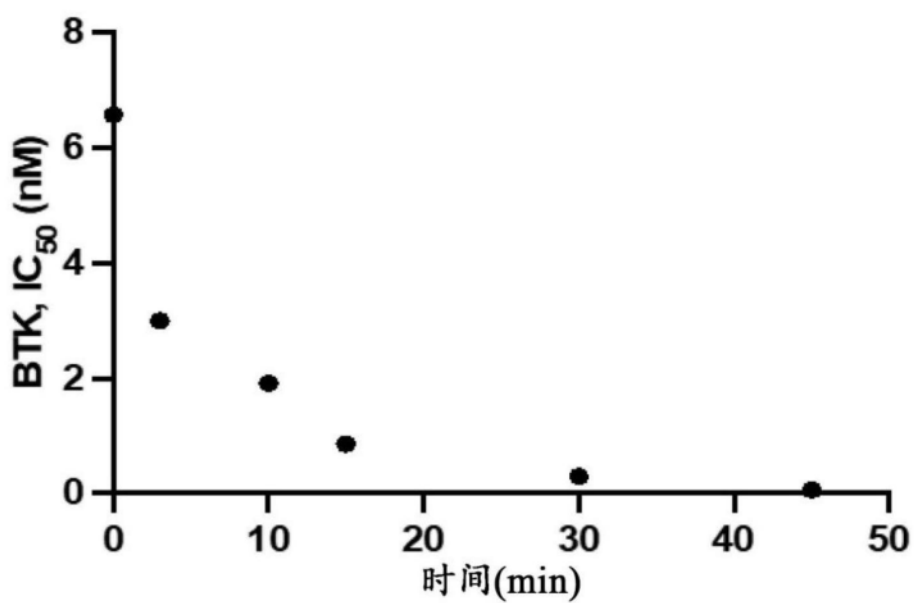


图1B

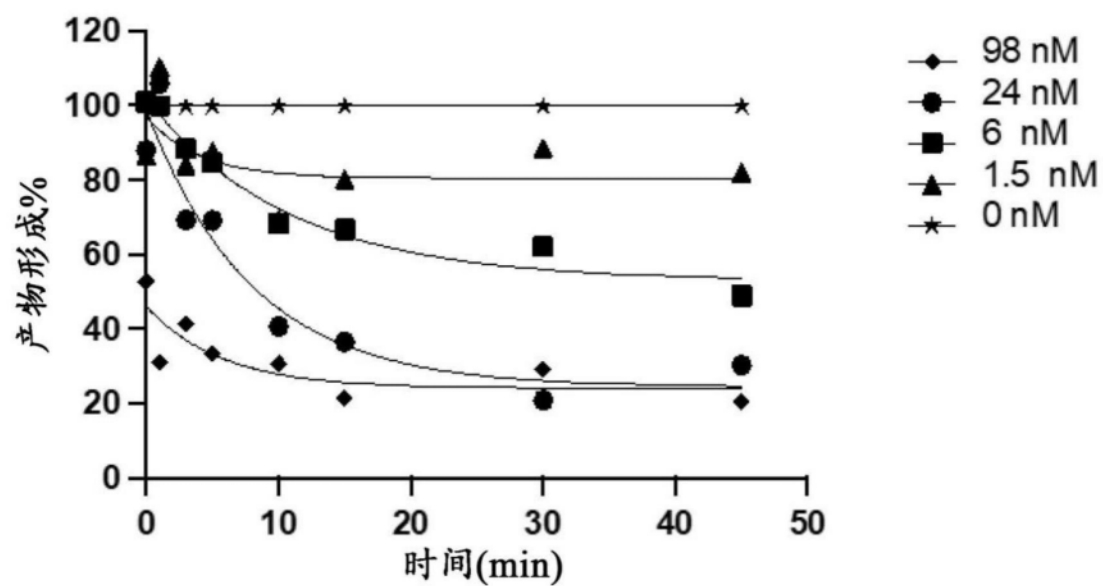


图2A

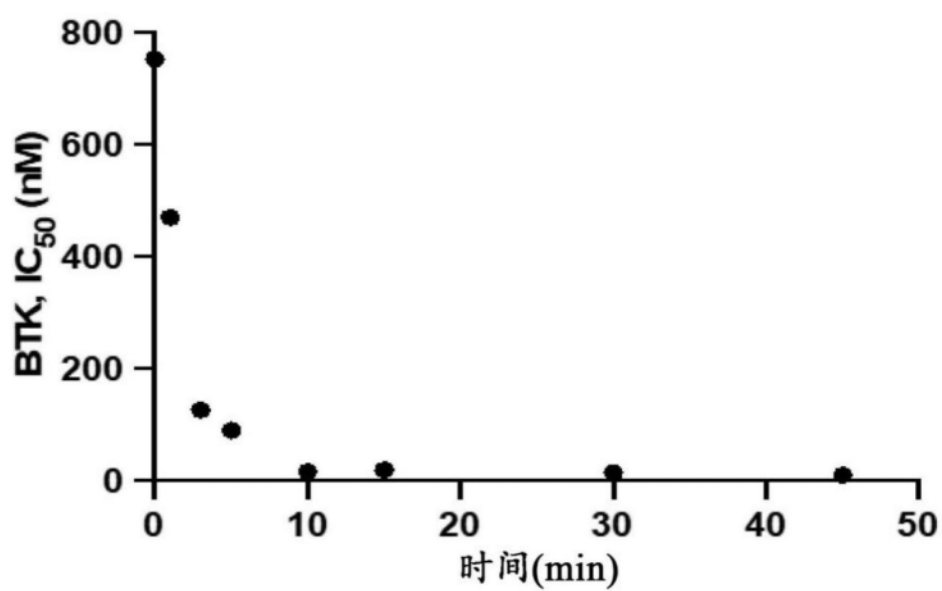


图2B

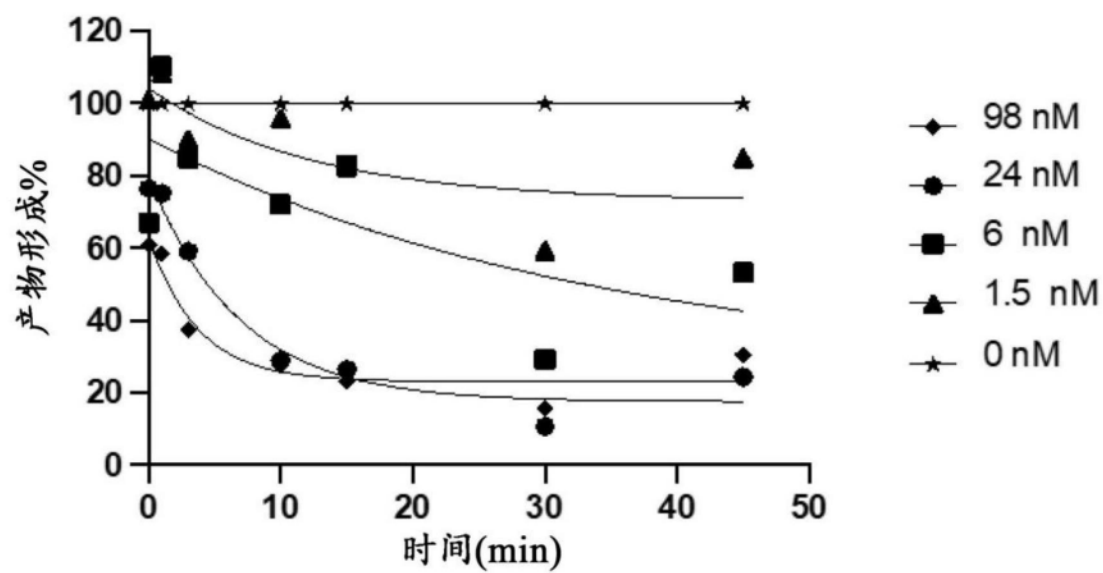


图3A

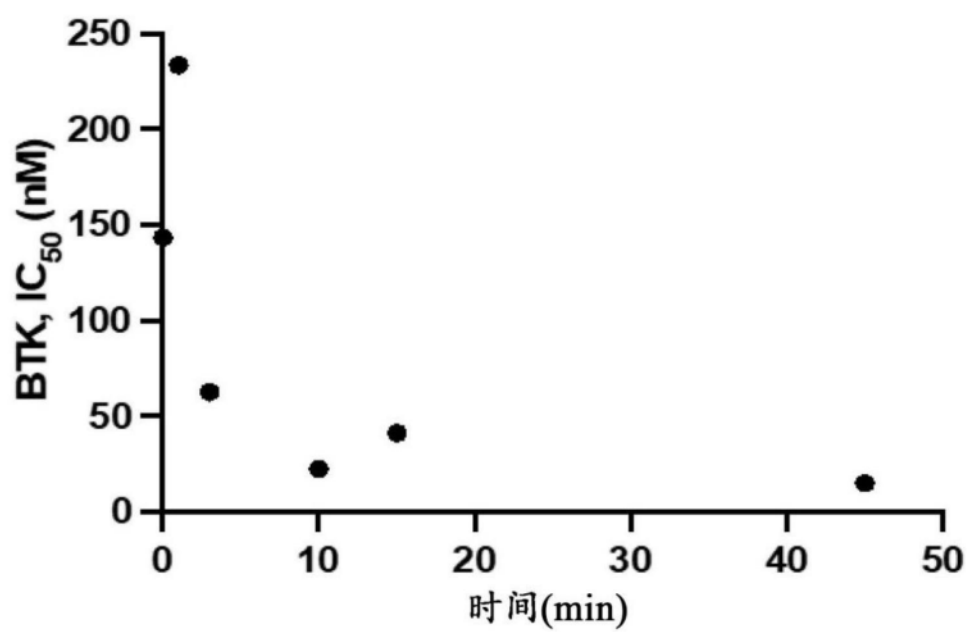


图3B

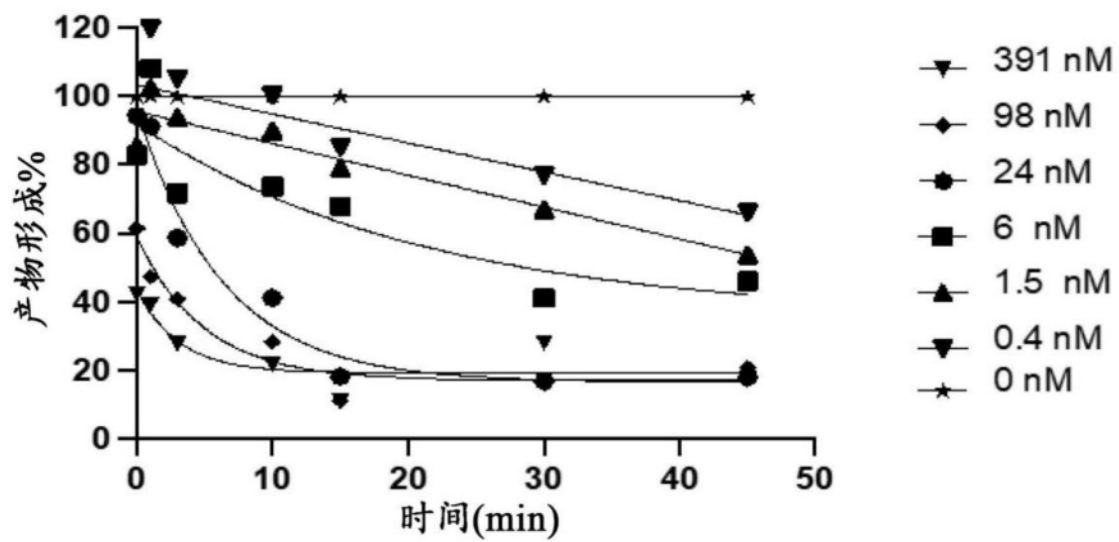


图4A

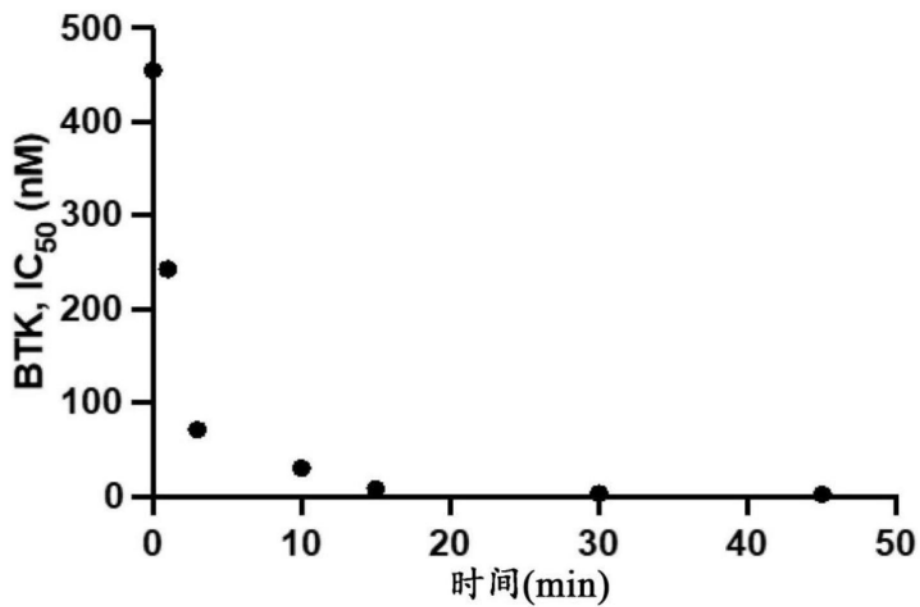


图4B

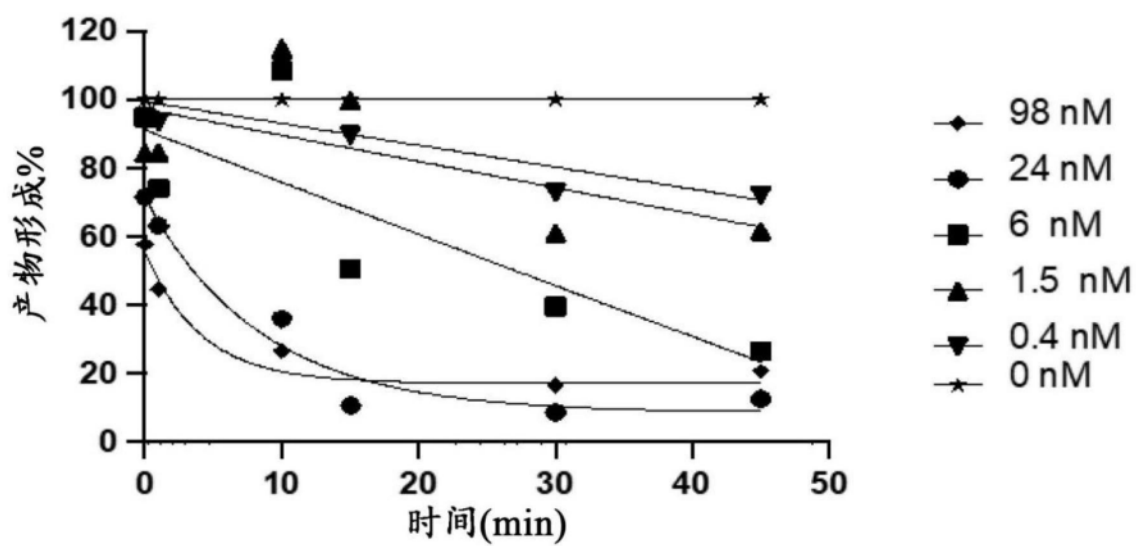


图5A

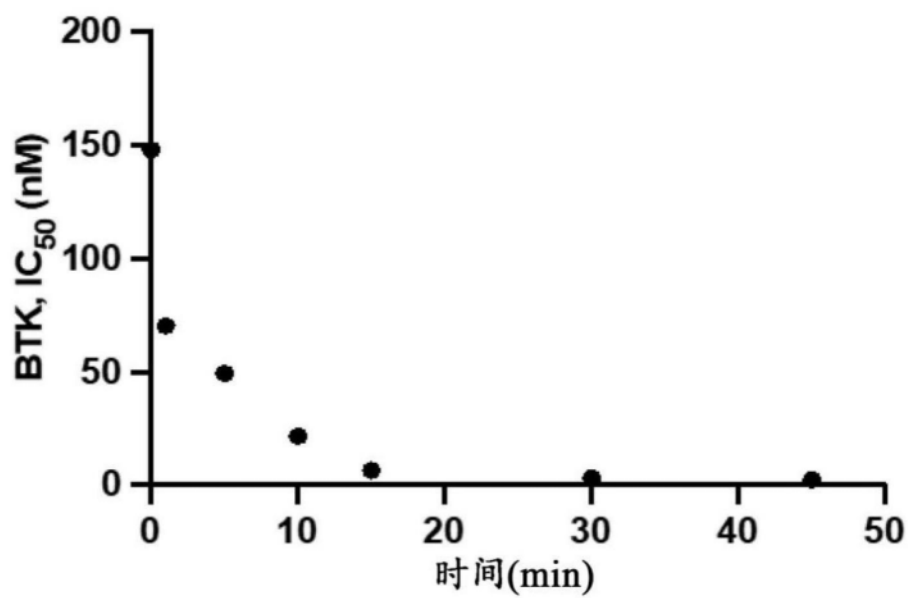


图5B

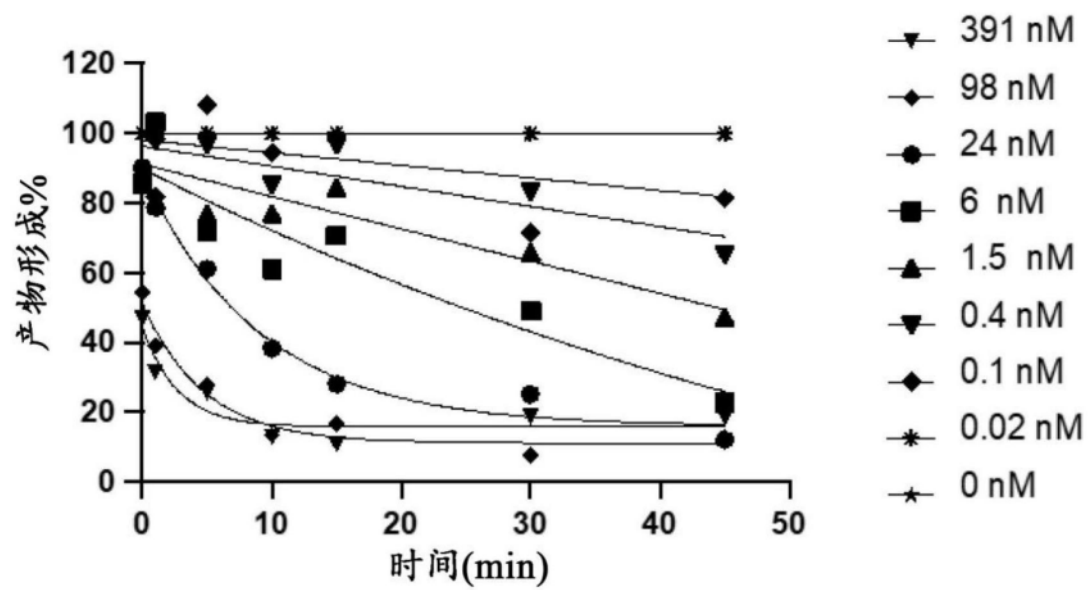


图6A

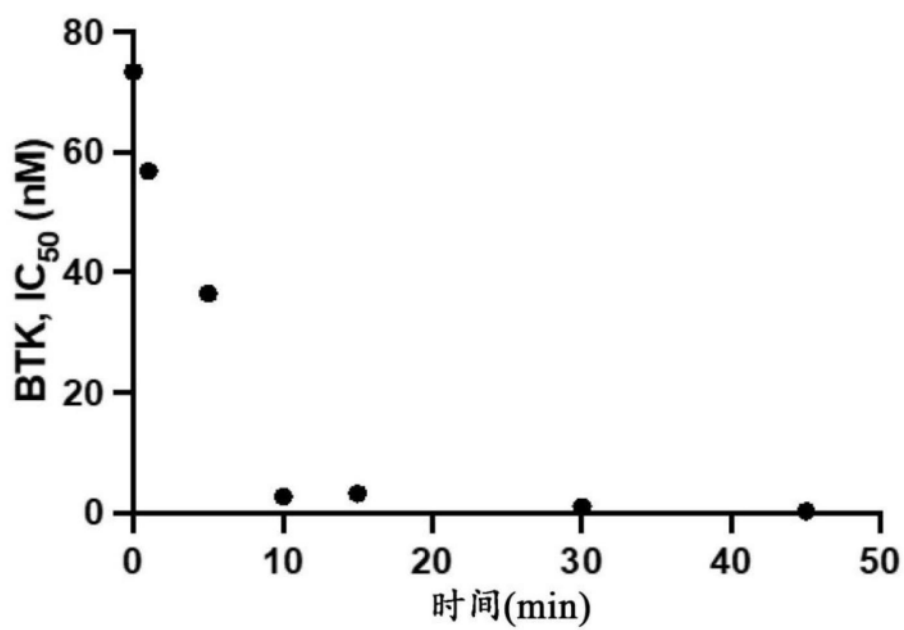


图6B

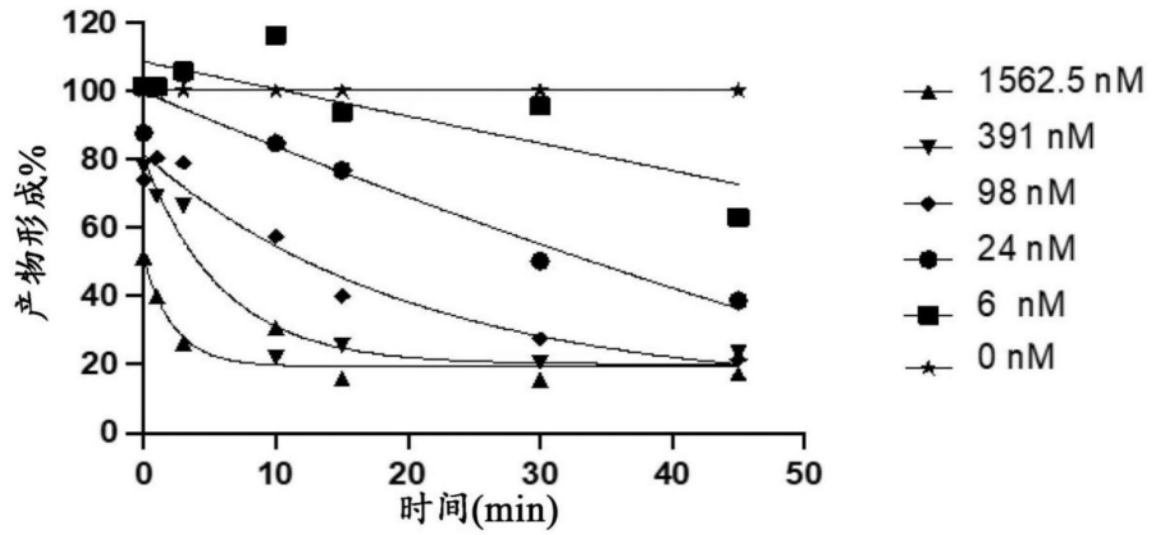


图7A

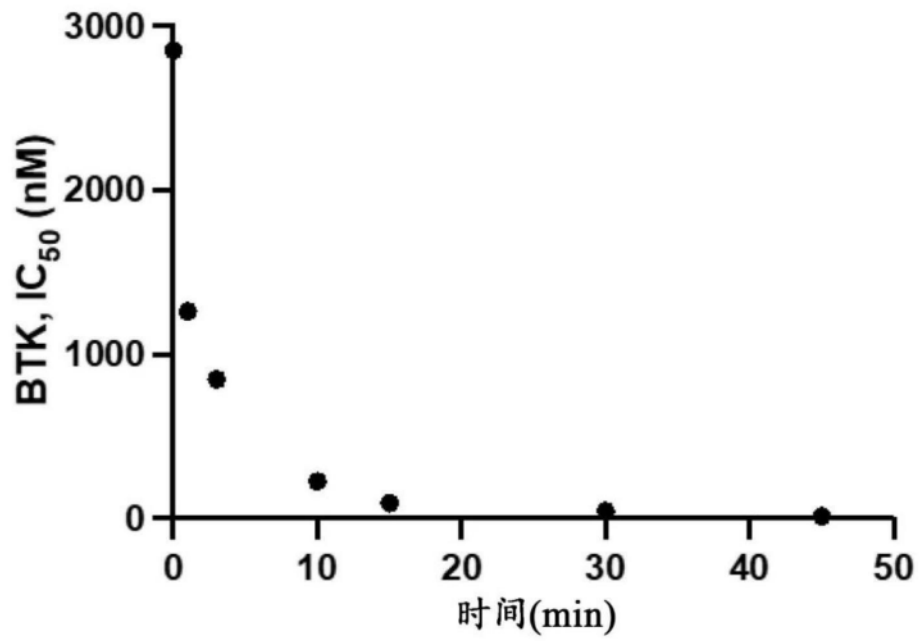


图7B

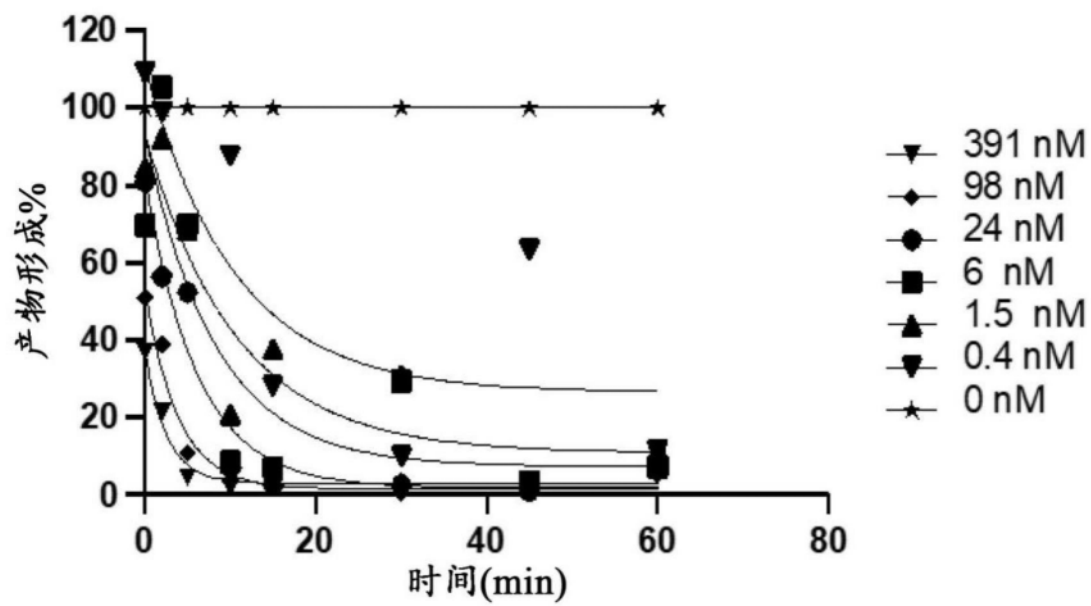


图8A

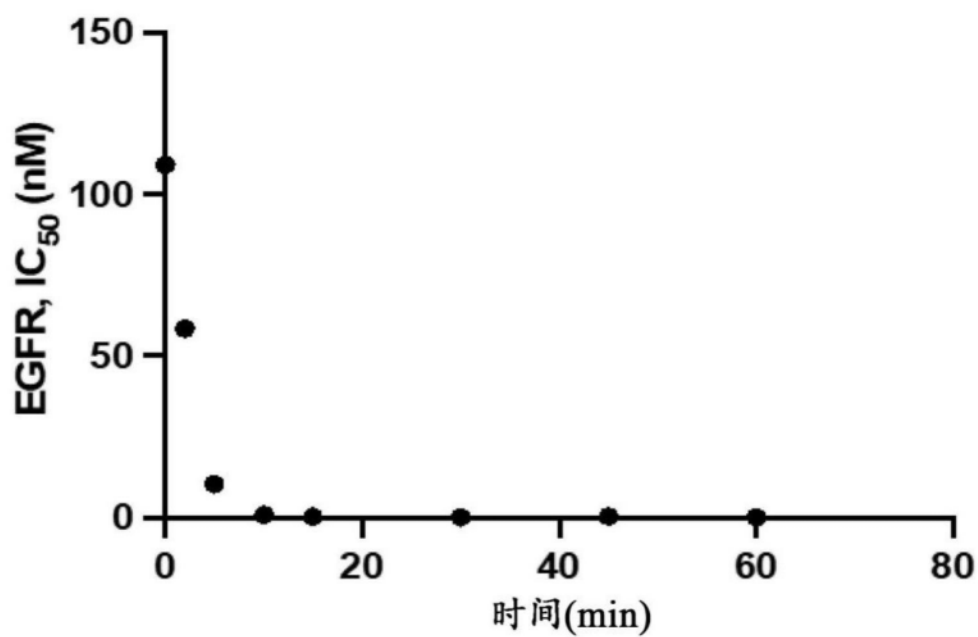


图8B

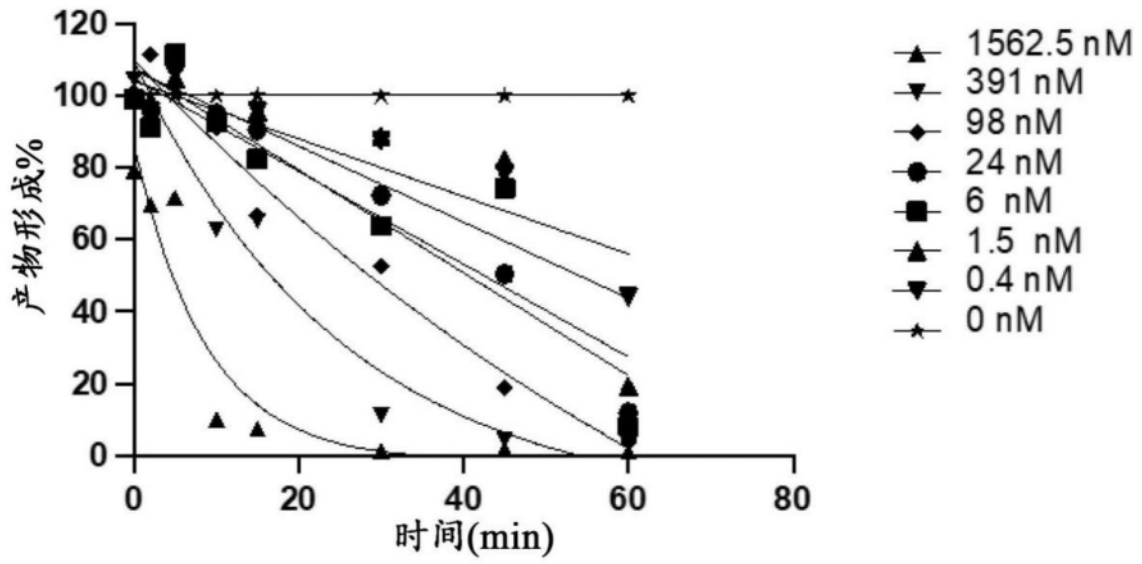


图9A

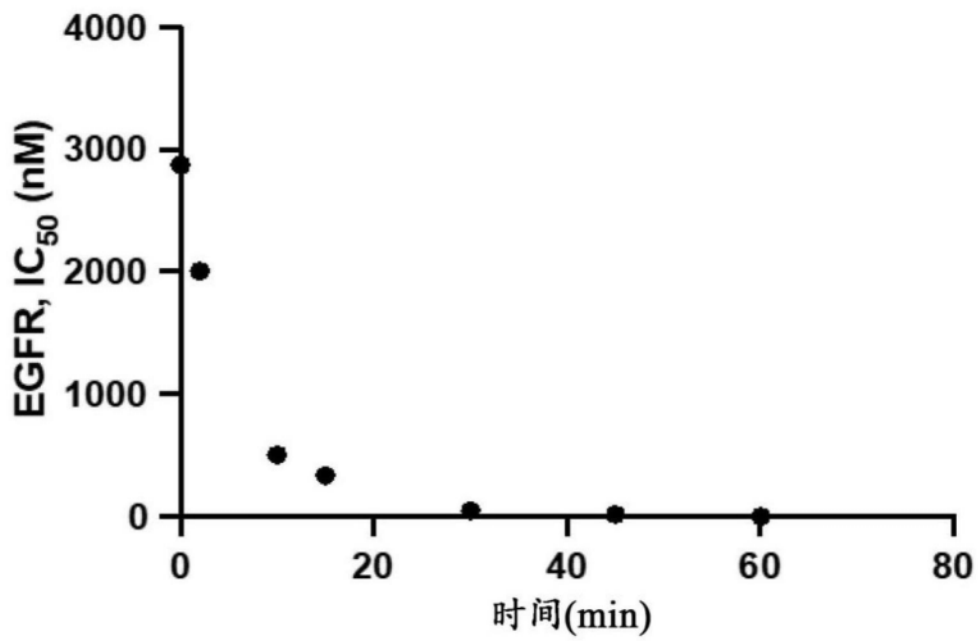


图9B

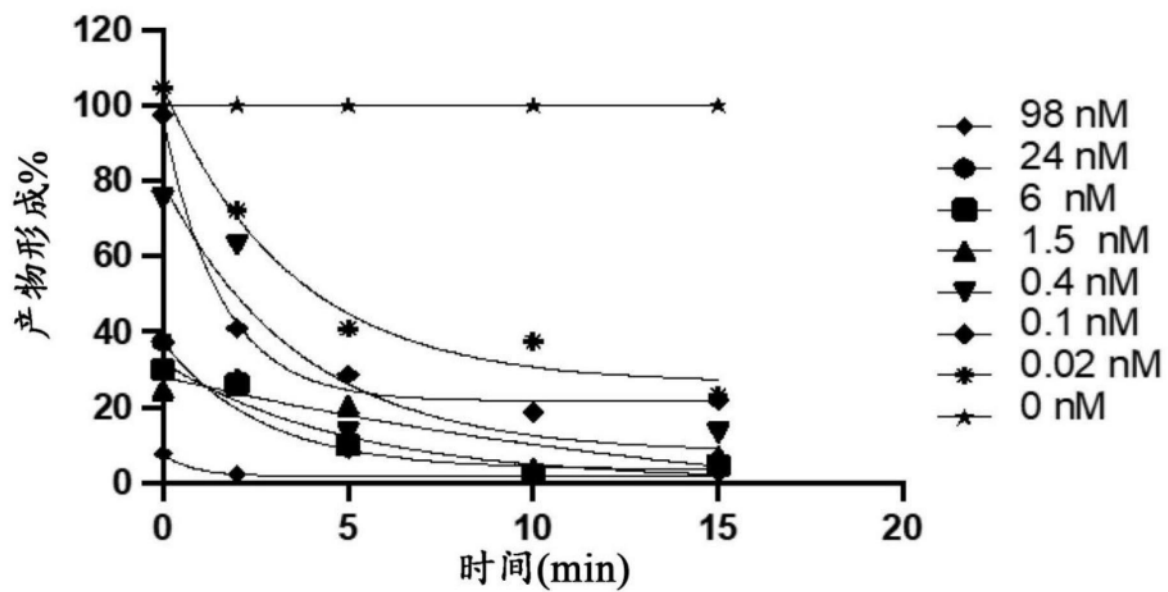


图10A

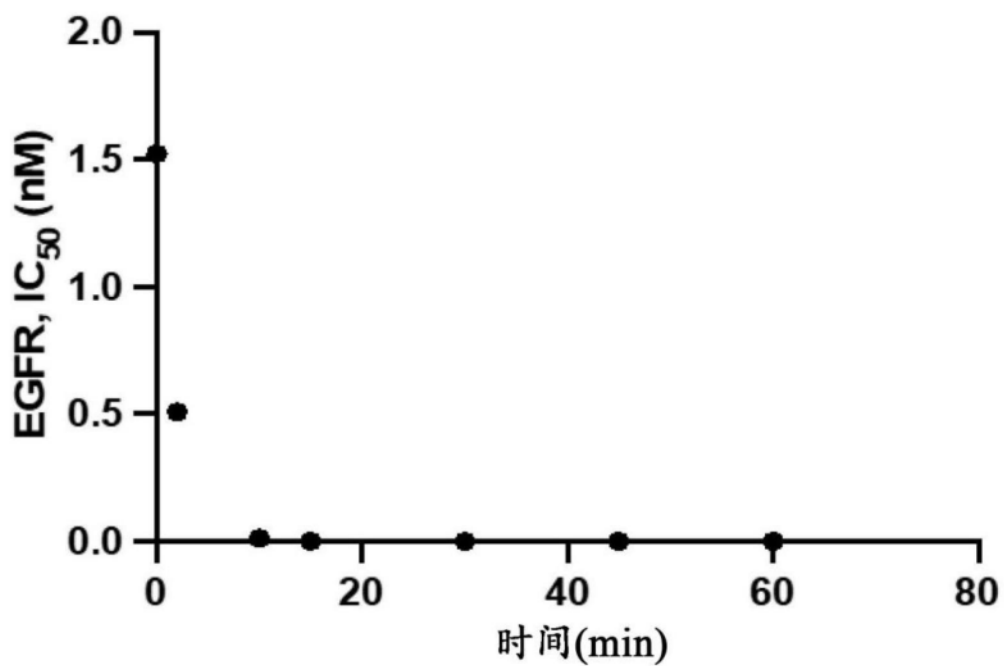


图10B

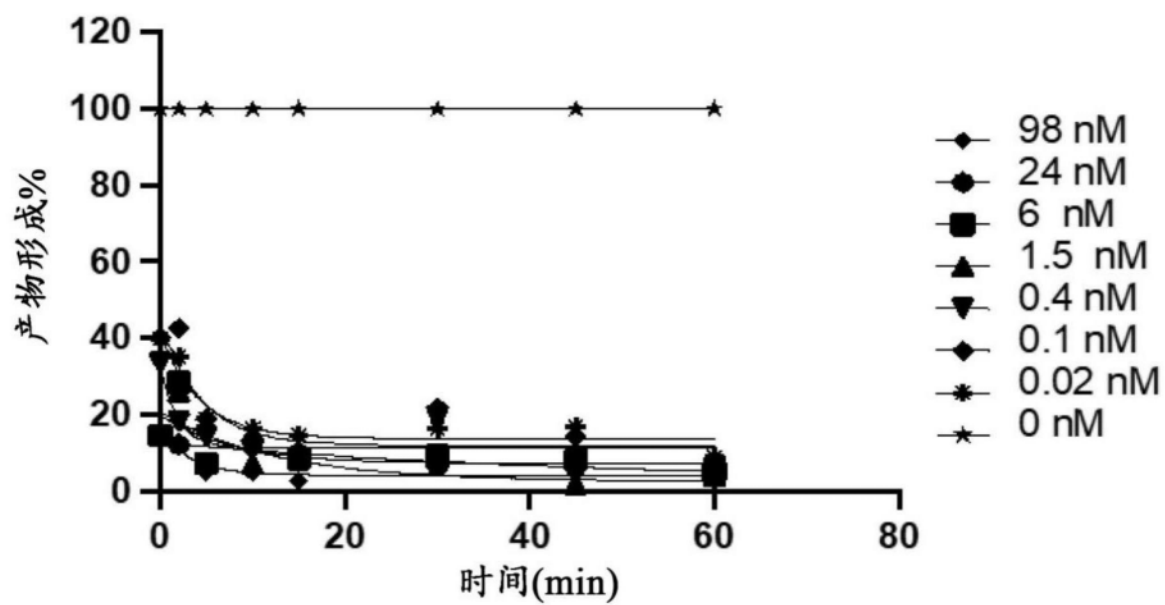


图11A

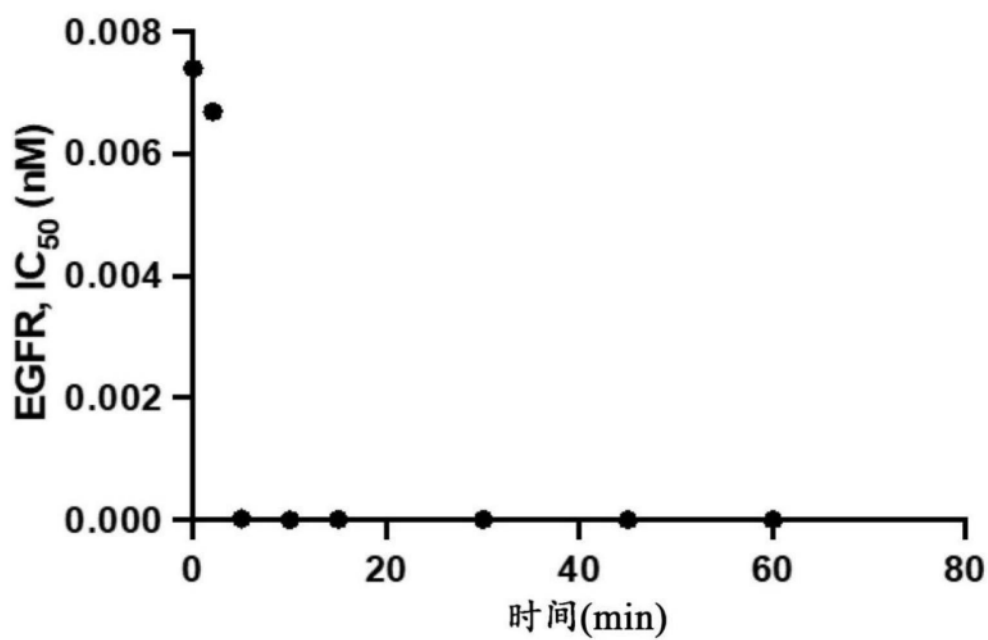


图11B

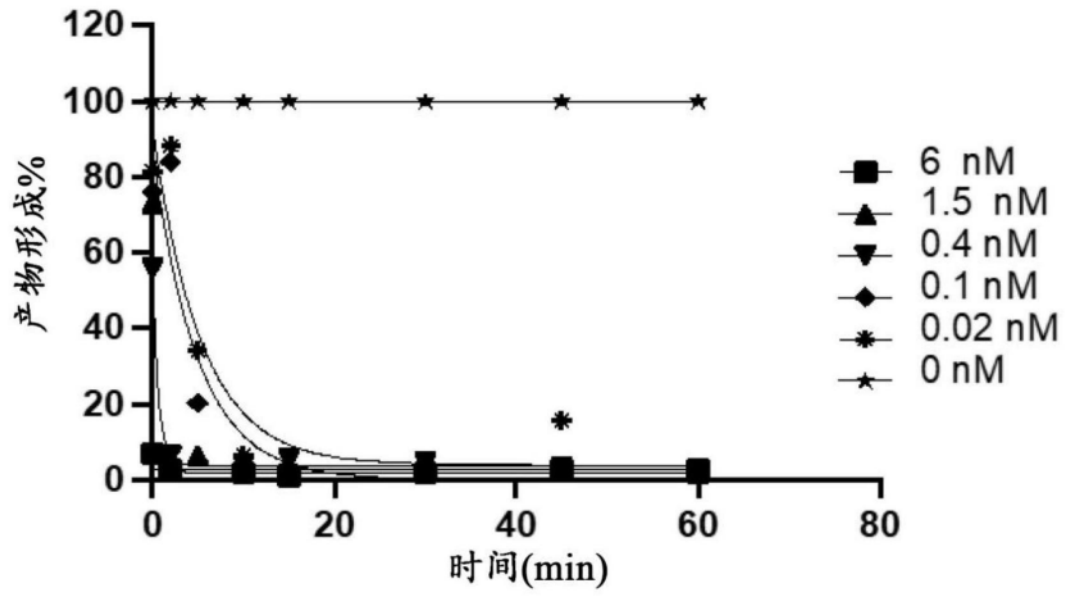


图12A

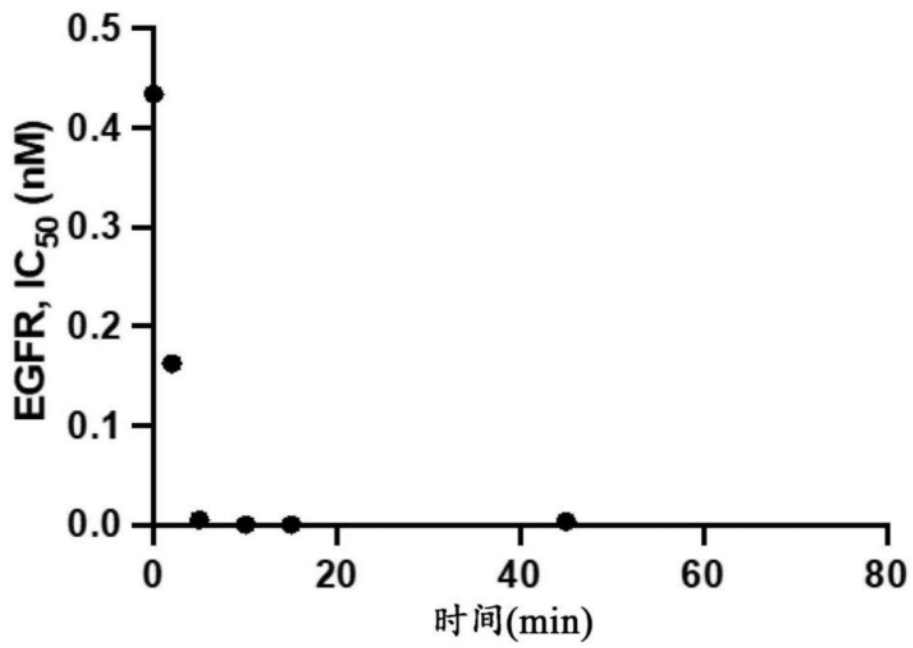


图12B

EGFR 跳跃稀释

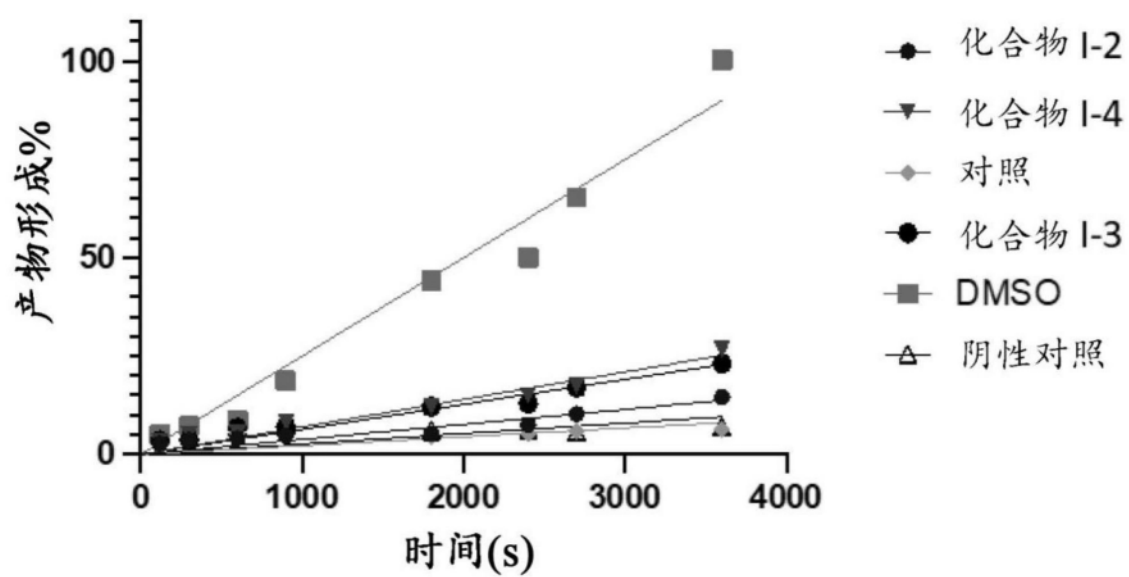


图13

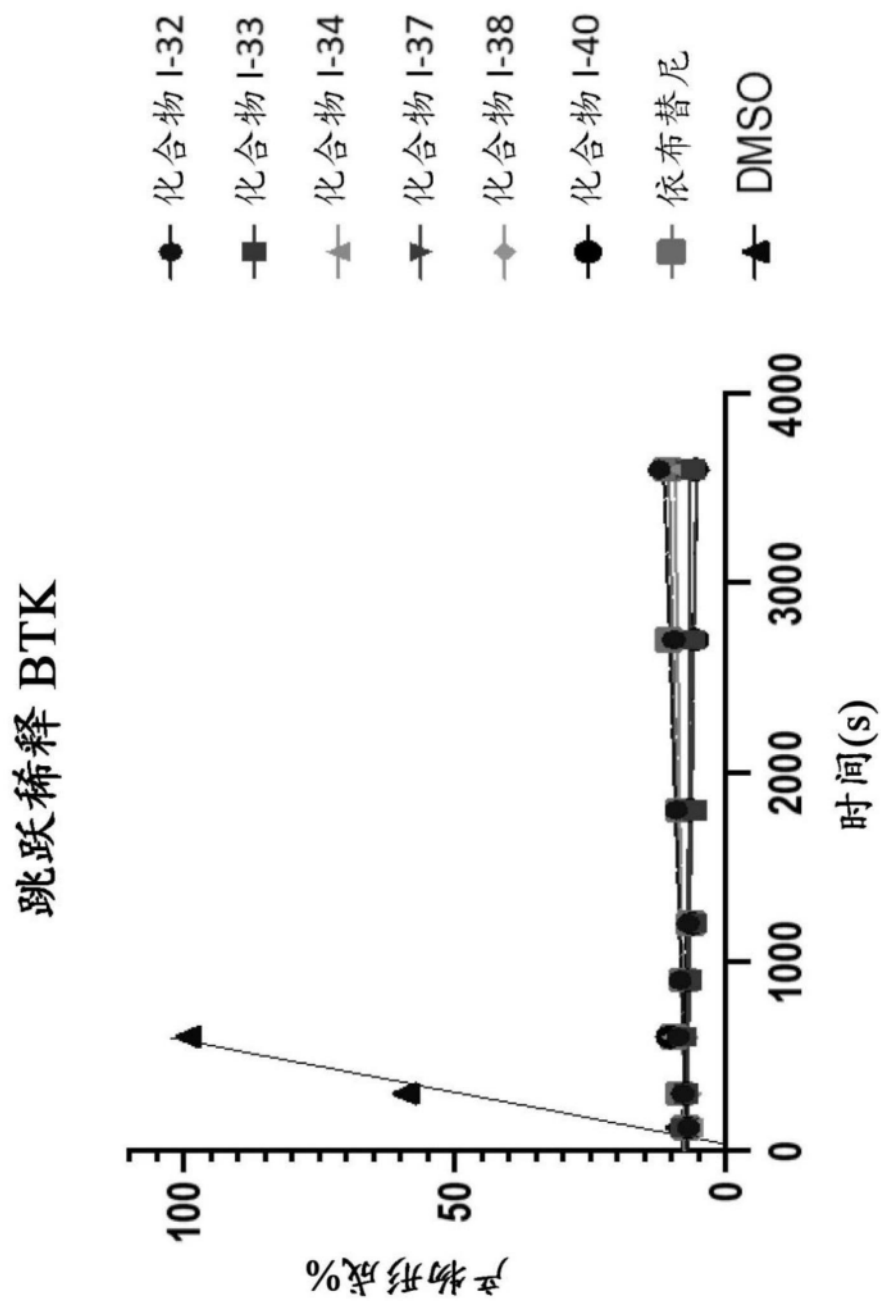


图14

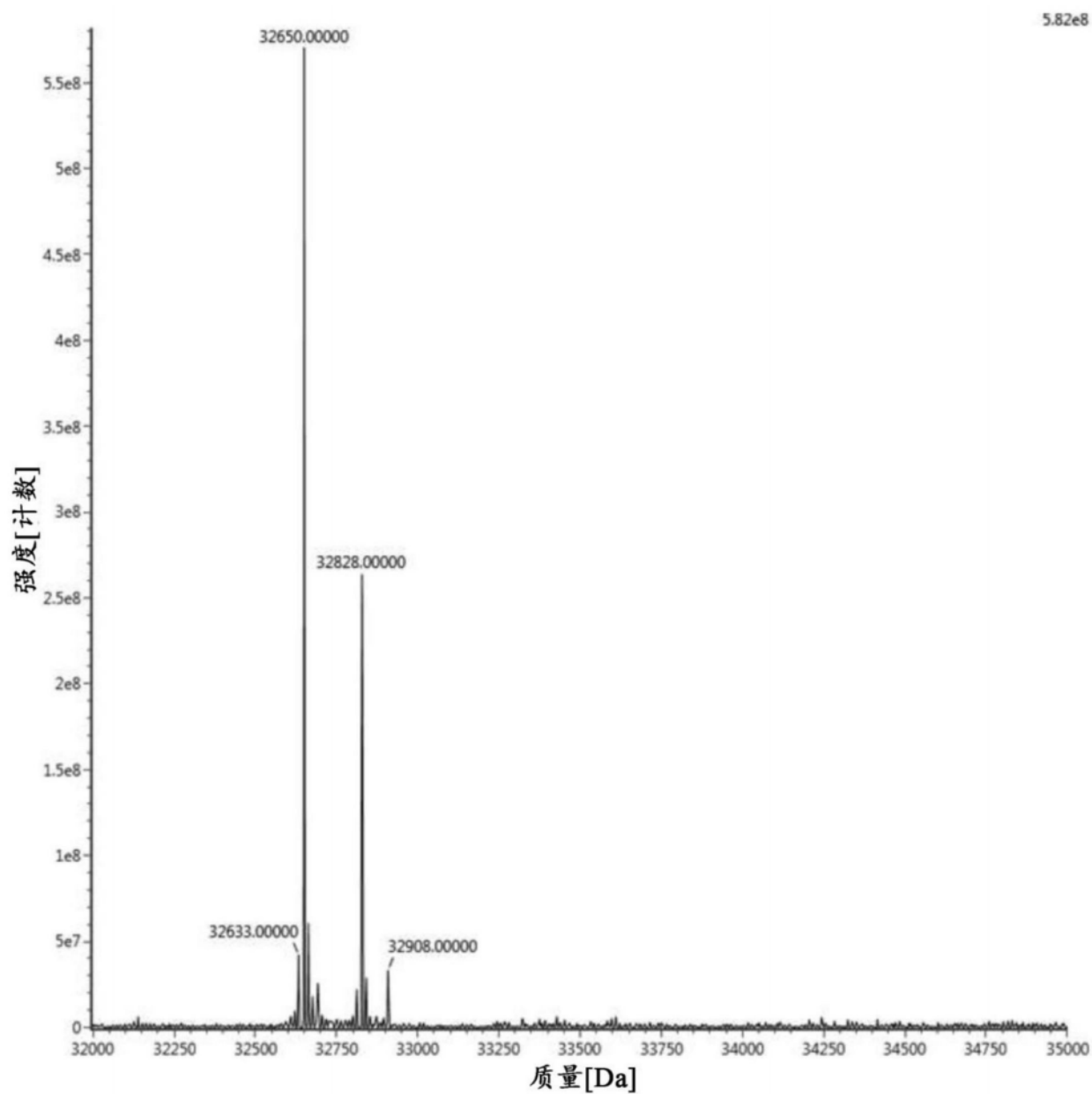


图15A

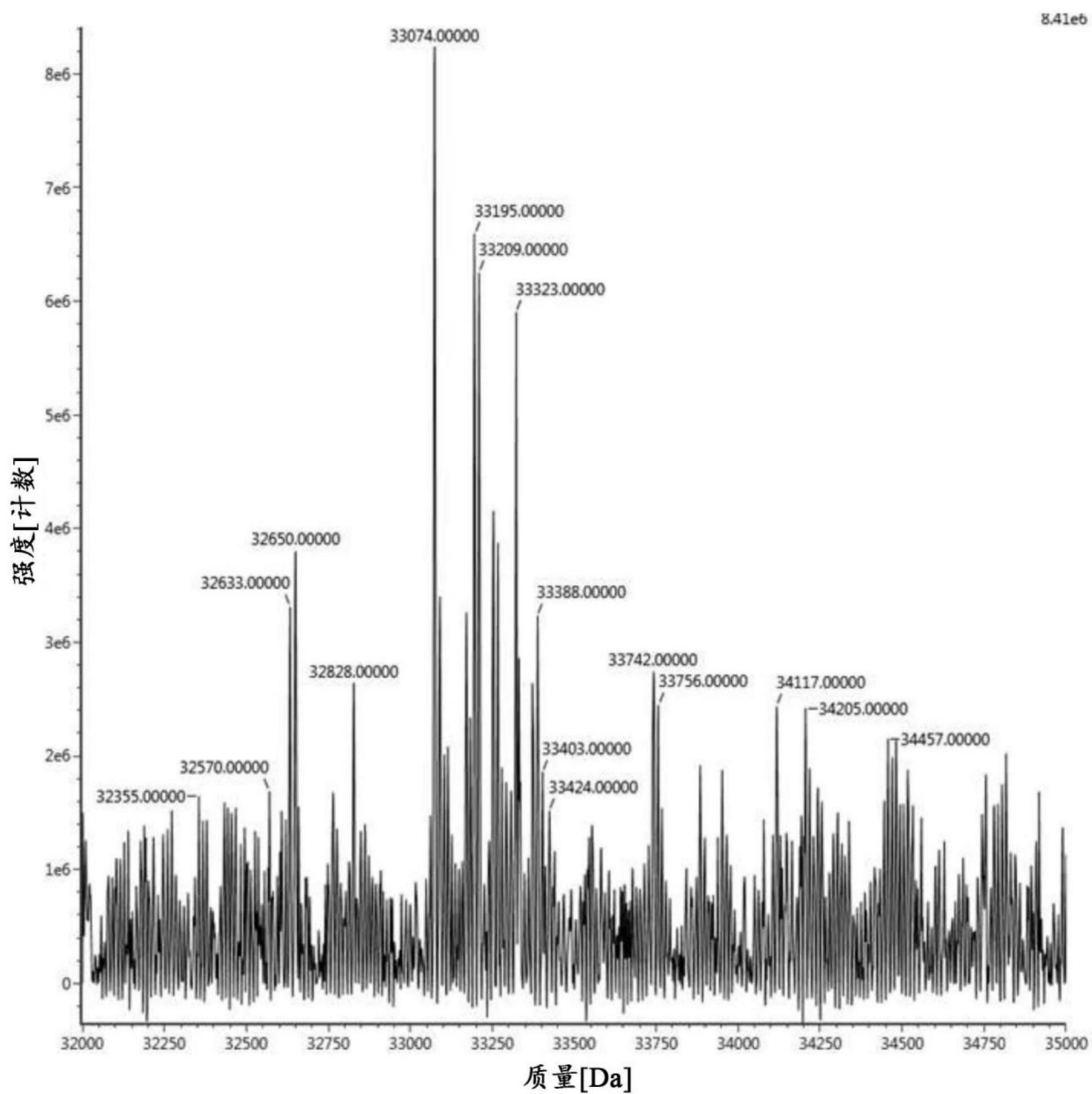


图15B

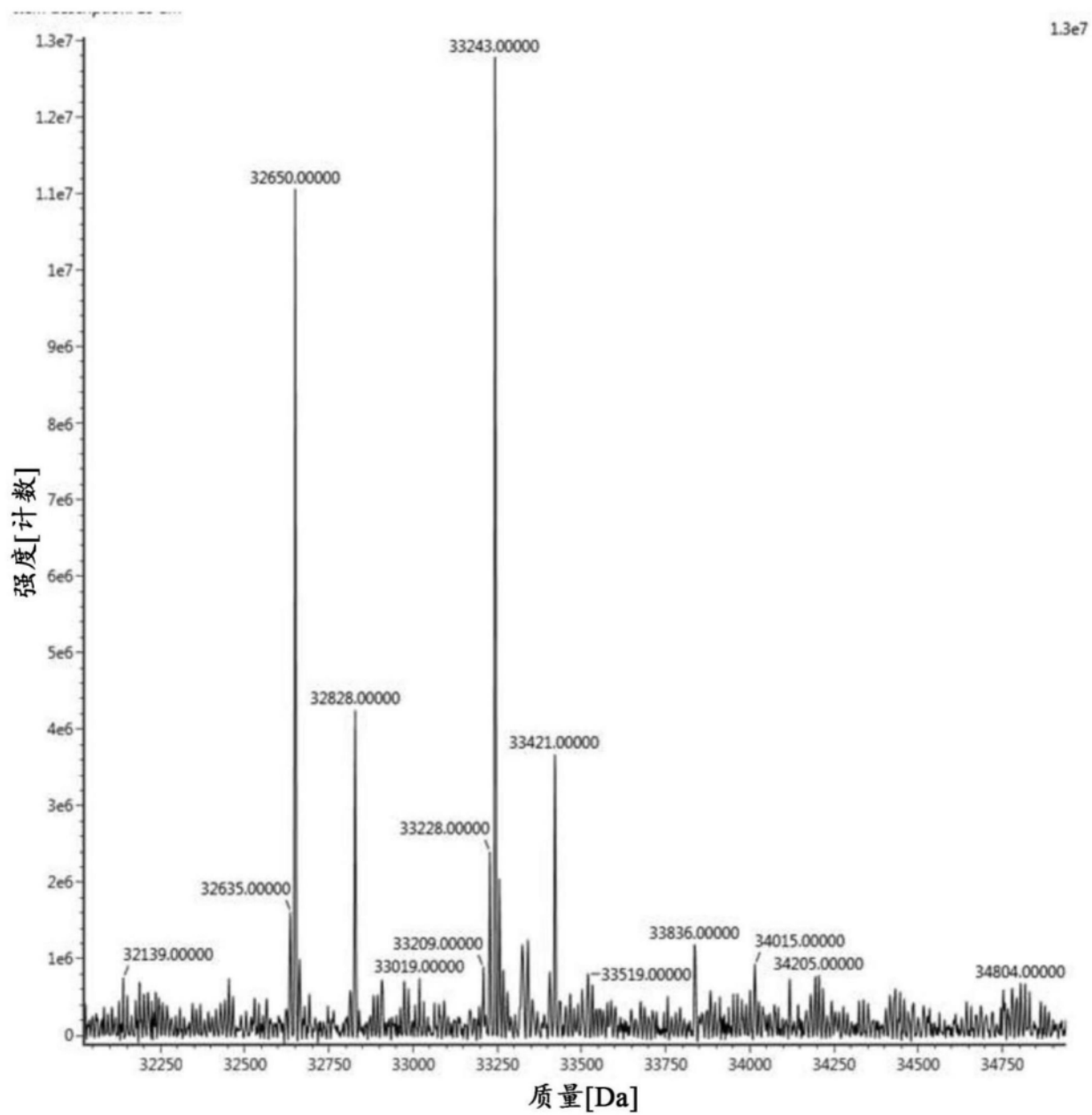


图16A

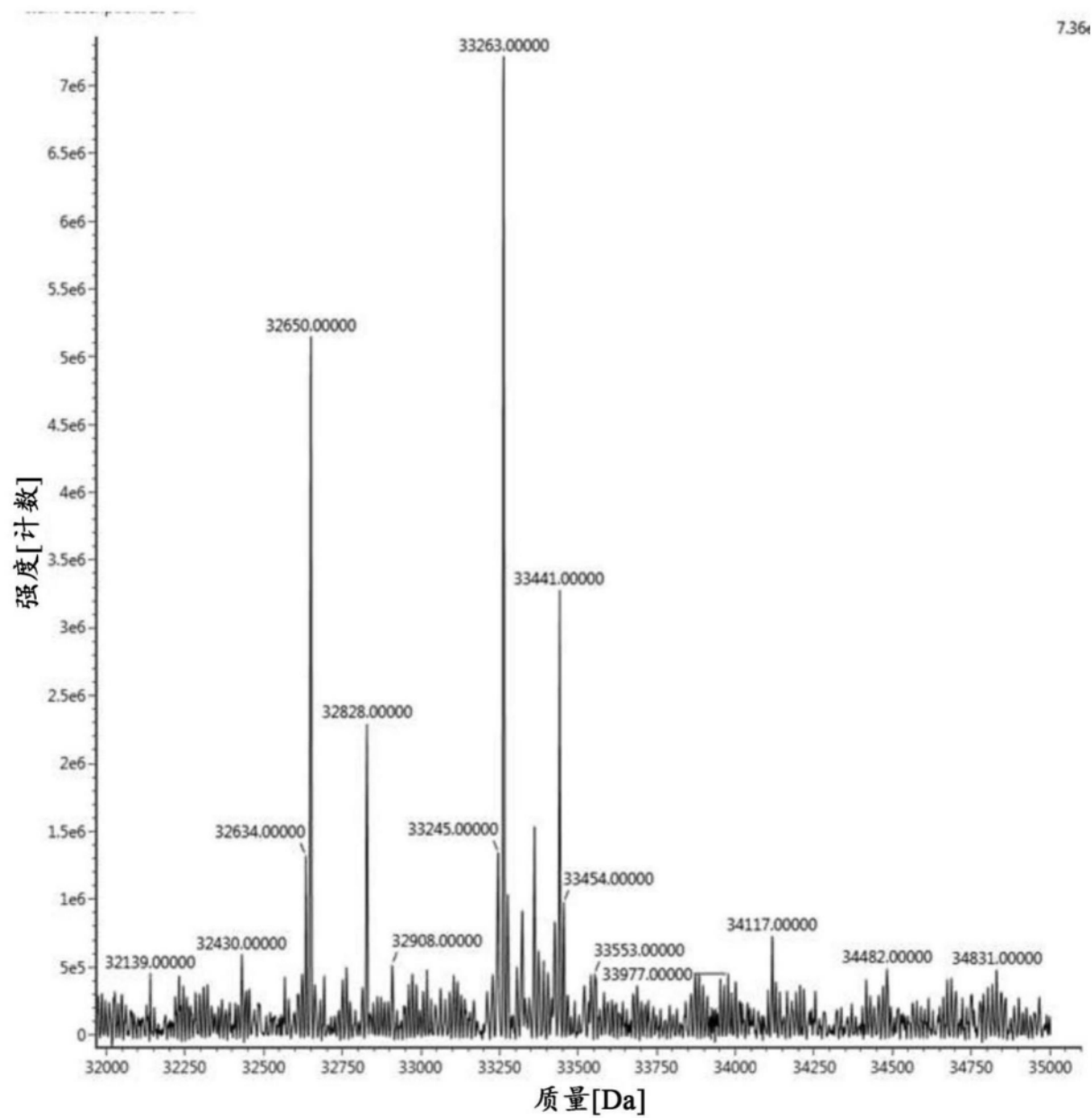


图16B

面板A

BTK-3

1: 1至60	MGSSHHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNVLREM
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRVVLDD
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLWME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVWDEES	

面板B

BTK-3

1: 1至60	MGSSHHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNVLREM
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRVVLDD
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLWME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVWDEES	

面板C

BTK-3

1: 1至60	MGSSHHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNVLREM
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRVVLDD
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLWME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVWDEES	

图17A

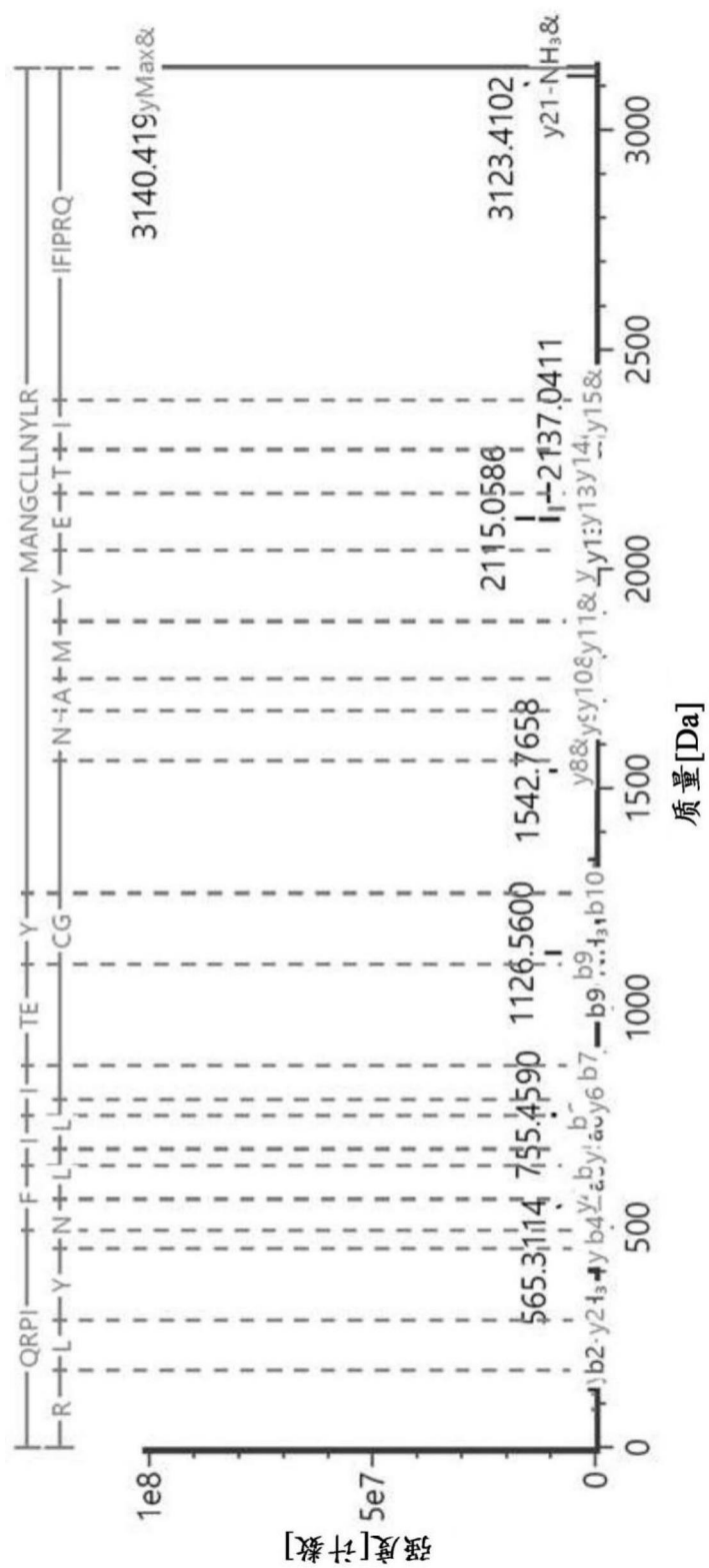


图17B

BTK-3

面板A

1: 1至60	MGSSHHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNLYLREM
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRYVLDD
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVMDEES	

面板B

1: 1至60	MGSSHHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNLYLREM
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRYVLDD
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVMDEES	

BTK-3

面板C

1: 1至60	MGSSHHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNLYLREM
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRYVLDD
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVMDEES	

图18A

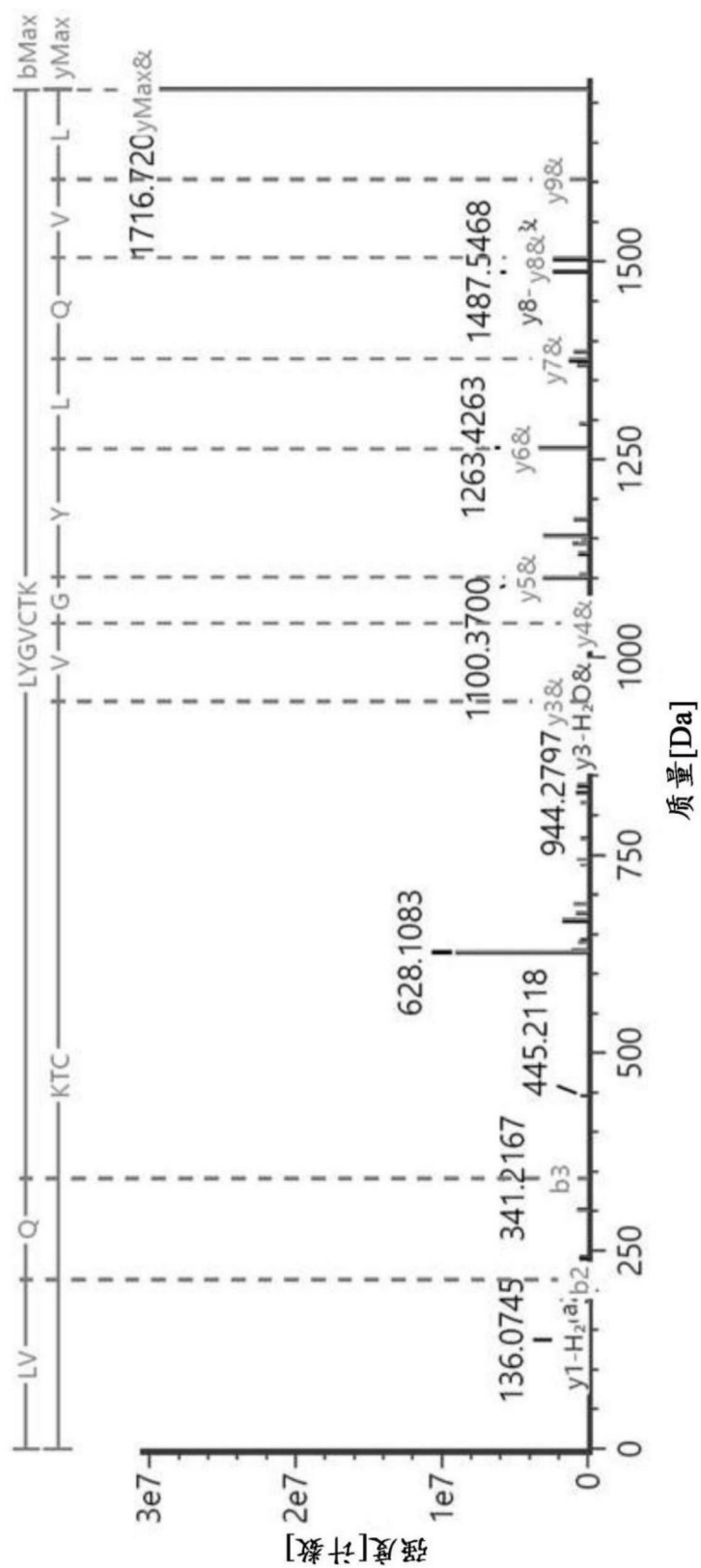


图18C

BTK-3		面板A									
1: 1至60	MGSSHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI					
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNLYLREM					
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRVVLDD					
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLWME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH					
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVMDEES						
BTK-3		面板B									
1: 1至60	MGSSHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI					
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNLYLREM					
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRVVLDD					
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLWME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH					
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVMDEES						
BTK-3		面板C									
1: 1至60	MGSSHHHHH	SSGLVPRGSH	MASGSWEIDP	KDLTFLKELG	TGQFGVVKYG	KWRGQYDVAI					
1: 61至120	KMIKEGSMSE	DEFIEEAKVM	MNLSHEKLVQ	LYGVCTKQRP	IFIITEYMAN	GCLLNLYLREM					
1: 121至180	RHRFQTQQLL	EMCKDVCEAM	EYLESKQFLH	RDLAARNCLV	NDQGVVKVSD	FGLSRVVLDD					
1: 181至240	EYTSSVGSKF	PVRWSPPEVL	MYSKFSSKSD	IWAFGVLWME	IYSLGKMPYE	RFTNSETAEH					
1: 241至290	IAQGLRLYRP	HLASEKVYTI	MYSCWHEKAD	ERPTFKILLS	NILDVMDEES						

图19A

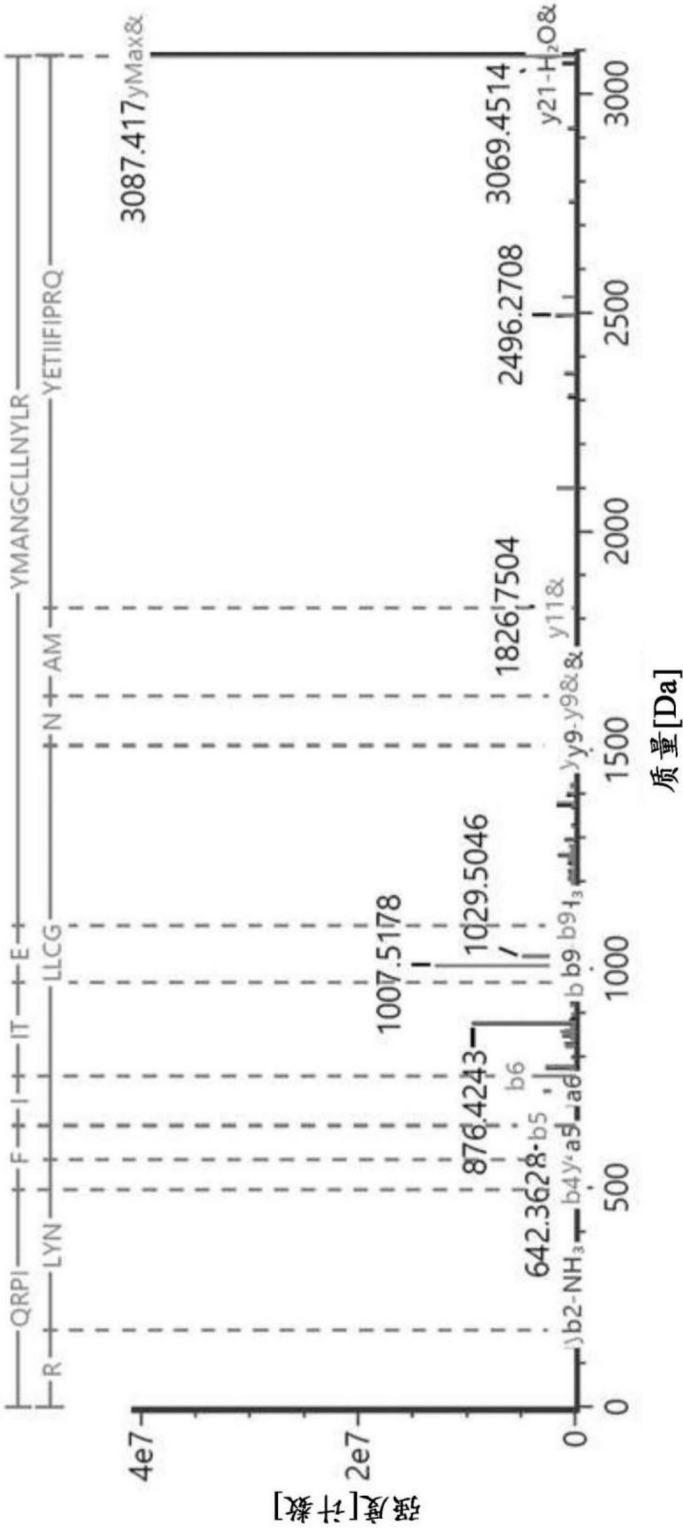


图19B

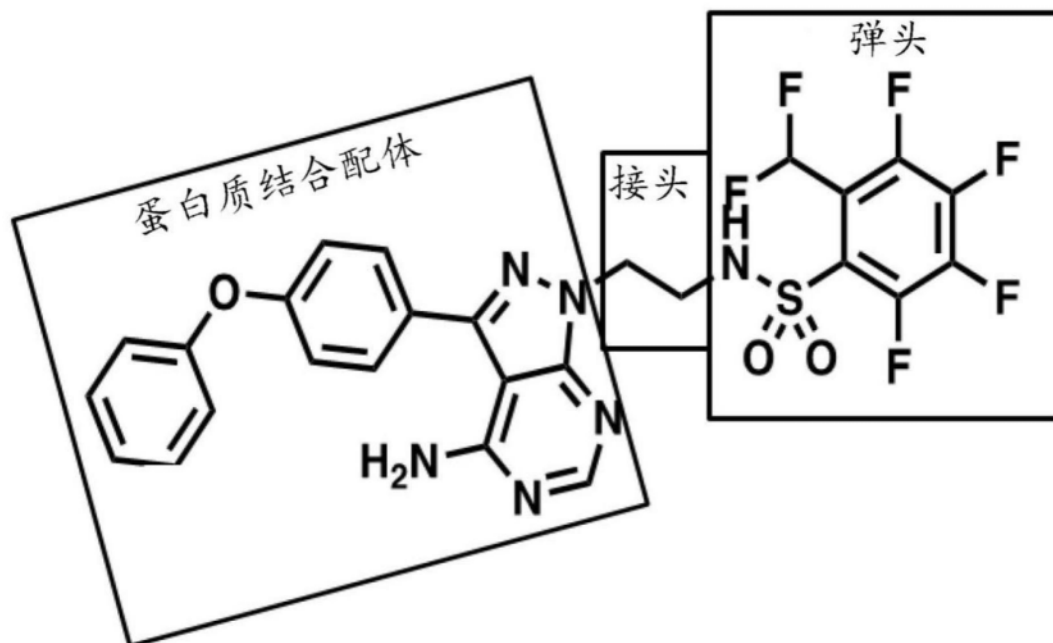


图20