



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113582889 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 20

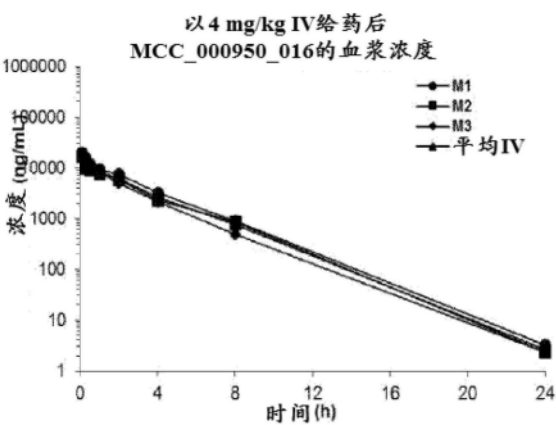
(21) 申请号 202110867103.8	C07D 215/36 (2006.01)
(22) 申请日 2016.02.16	C07D 217/24 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07D 221/04 (2006.01)
申请公布号 CN 113582889 A	C07D 231/18 (2006.01)
(43) 申请公布日 2021.11.02	C07D 241/24 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 241/42 (2006.01)
2015900507 2015.02.16 AU	C07D 249/04 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	C07D 249/06 (2006.01)
201680010446.X 2016.02.16	C07D 249/12 (2006.01)
(73) 专利权人 昆士兰大学	C07D 261/18 (2006.01)
地址 澳大利亚昆士兰州	C07D 271/12 (2006.01)
专利权人 近都柏林之伊丽莎白皇后神圣及	C07D 277/36 (2006.01)
不可分割的三位一体学院之教务	C07D 307/18 (2006.01)
长,研究员和学者	C07D 307/64 (2006.01)
(72) 发明人 卢克·奥尼尔 丽贝卡·科尔	C07D 307/77 (2006.01)
马修·库珀 埃夫里尔·罗伯逊	C07D 307/82 (2006.01)
凯特·施罗德	C07D 309/08 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限	C07D 311/18 (2006.01)
责任公司 11240	C07D 317/62 (2006.01)
专利代理师 李海霞	C07D 333/34 (2006.01)
(51) Int.Cl.	C07D 333/54 (2006.01)
C07C 311/56 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07C 311/60 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07D 207/38 (2006.01)	
C07D 213/71 (2006.01)	
	(续)
	(56) 对比文件
	CN 1245490 A, 2000.02.23
	(续)
	审查员 韩文
	权利要求书3页 说明书223页 附图3页

(54) 发明名称

磺酰脲和相关化合物及其用途

(57) 摘要

本申请涉及磺酰脲和相关化合物及其用途。本发明提供了某些磺酰脲和相关化合物,它们具有有利的特性并且在抑制NLRP3炎性体的活化中显示出有用的活性。这样的化合物可用于治疗其中炎症过程,或更具体地,NLRP3炎性体被认为是关键因素的各种病症。



[转续页]

CN 113582889 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

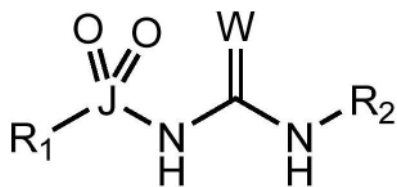
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 0119390 A1, 2001.03.22
无.无.《REG, STN ON THE WEB》.1992,

1. 一种式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐:

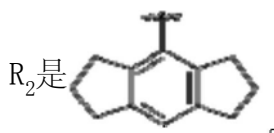


式(I)

其中, W是O;

J是S;

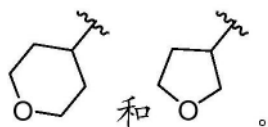
R₁选自四氢呋喃、四氢吡喃、吡咯烷和哌啶, 其全部被任选地取代, 其中任一任选的取代基独立地选自C₁-C₁₀烷基, C₃-C₆环烷基, C₁-C₁₀烷氧基, C₂-C₁₀炔基, 具有5-8个环原子且其中1-4个是杂原子的非芳族杂环基, 卤化C₁-C₆烷基, CONR₂₄R₂₅, CO₂R₂₄, 以及R₂₄SO₂; 其中R₂₄和R₂₅各自独立地选自H和C₁-C₁₀烷基; 并且其中R₁经由碳原子直接键合至J, 并且



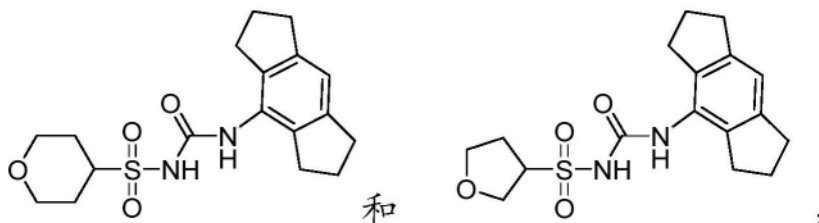
2. 如权利要求1所述的化合物, 其中R₁选自吡咯烷和哌啶, 其全部被任选地取代, 其中任一任选的取代基独立地选自C₁-C₁₀烷基, C₃-C₆环烷基, C₁-C₁₀烷氧基, C₂-C₁₀炔基, 具有5-8个环原子且其中1-4个是杂原子的非芳族杂环基, 卤化C₁-C₆烷基, CONR₂₄R₂₅, CO₂R₂₄以及R₂₄SO₂; 其中R₂₄和R₂₅各自独立地选自H和C₁-C₁₀烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物, 其中R₁是任选地取代的哌啶, 其中任一任选的取代基独立地选自C₁-C₁₀烷基, C₃-C₆环烷基, C₁-C₁₀烷氧基, C₂-C₁₀炔基, 具有5-8个环原子且其中1-4个是杂原子的非芳族杂环基, 卤化C₁-C₆烷基, CONR₂₄R₂₅, CO₂R₂₄以及R₂₄SO₂; 其中R₂₄和R₂₅各自独立地选自H和C₁-C₁₀烷基。

4. 如权利要求1所述的化合物, 其中R₁选自:



5. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物选自:



以及其药学上可接受的盐。

6. 一种药物组合物, 其包含权利要求1至权利要求5中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

7. 如权利要求1至权利要求5中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐或者如

权利要求6所述的药物组合物在制备用于治疗或预防疾病、病症或疾患的药物中的应用。

8. 如权利要求7所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是响应于所述NLRP3炎性体的活化的抑制的疾病、病症或疾患。

9. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患响应于IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和Th17细胞中的一种或更多种的调节。

10. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是免疫系统的疾病、病症或疾患。

11. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是炎性疾病、病症或疾患或自身免疫疾病、病症或疾患。

12. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是皮肤的疾病、病症或疾患。

13. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是心血管系统的疾病、病症或疾患。

14. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是癌症、肿瘤或其它恶性肿瘤。

15. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是肾系统的疾病、病症或疾患。

16. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是胃肠道的疾病、病症或疾患。

17. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是呼吸系统的疾病、病症或疾患。

18. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是内分泌系统的疾病、病症或疾患。

19. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患是中枢神经系统(CNS)的疾病、病症或疾患。

20. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患选自组成型炎症、自身炎性疾病、自身免疫疾病、呼吸系统疾病、中枢神经系统疾病、代谢疾病、眼部疾病、肾疾病、肝疾病、皮肤炎性反应、关节炎性反应、病毒感染、癌症和心包炎。

21. 如权利要求7或权利要求8所述的应用,其中所述疾病、病症或疾患选自隐热蛋白相关周期综合征(CAPS);穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎性综合征(FCAS)和新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID);家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺陷(MKD)、超免疫球蛋白血症D和周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体(DIRA)拮抗剂缺陷、马吉德综合征、脓毒性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA)、A20单倍不足(HA20)、儿童肉芽肿性关节炎(PGA)、PLCG2相关抗体缺陷和免疫失调(PLAID)、PLCG2相关自身炎症、抗体缺陷和免疫失调(APLAID)、铁粒幼红细胞贫血(SIFD)伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓、斯威特氏综合征、慢性非细菌性骨髓炎(CNO)、慢性复发性多病灶性骨髓炎(CRMO)、滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎综合征(SAPHO)、多发性硬化(MS)、1型糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、白塞氏病、舍格伦氏综合征、施尼茨综合征、慢性阻塞性肺病症(COPD)、耐类固醇哮喘、石棉沉滞症、矽肺、囊性纤维化、帕金森氏病、

阿尔茨海默氏病、运动神经元疾病、亨廷顿氏病、脑型疟疾、肺炎球菌性脑膜炎导致的脑损伤、2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖、痛风、假性痛风、眼上皮的眼部疾病、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、角膜感染、葡萄膜炎、干眼症、慢性肾疾病、草酸盐肾病、糖尿病性肾病、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、接触性超敏、晒伤、骨关节炎、全身性青少年特发性关节炎、成人发病史蒂氏病、复发性多软骨炎、包括基孔肯雅和罗斯河在内的 α 病毒的病毒感染、和包括登革热和寨卡病毒在内的黄病毒、流感和HIV的病毒感染；化脓性汗腺炎 (HS) 及其它引起囊肿的皮肤病；肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、白血病、多发性肌炎、中风、心肌梗死、移植物抗宿主病、高血压、结肠炎、蠕虫感染、细菌感染、腹主动脉瘤、伤口愈合、抑郁、心理压力、德雷斯勒氏综合征、局部缺血再灌注损伤、以及其中个体已被确定携带NLRP3中的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

22. 如权利要求1至权利要求5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于诊断疾病、病症或疾患的药物中的应用。

磺酰脲和相关化合物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2016年2月16日的题为“磺酰脲和相关化合物及其用途”的中国专利申请No.201680010446.X的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及疾病的医疗和诊断的领域。更具体地,本发明涉及新型磺酰脲和相关化合物及其在治疗或鉴定响应于NLRP3的调节或者NLRP3或炎性过程相关组分的活化的抑制的疾病或疾患中的用途。

发明背景

[0003] 本文中对背景技术的任何提及不应被解释为承认这样的现有技术在美国或其它地方构成公知常识。

[0004] NOD样受体 (NLR) 家族,含热蛋白结构域的蛋白3 (NLRP3) 炎性体是炎性过程的组分,且其异常活化在遗传性病症 (例如,隐热蛋白相关周期综合征 (CAPS)) 和复杂疾病 (例如多发性硬化、2型糖尿病、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease) 和动脉粥样硬化) 中是致病性的。

[0005] NLRP3是感知许多病原体来源、环境和宿主来源的因子的细胞内信号传导分子。NLRP3在活化后与含有胱天蛋白酶活化和募集结构域 (ASC) 的凋亡相关斑点样蛋白结合。然后,ASC聚合从而形成称为ASC斑点的大聚集体。聚合的ASC进而与半胱氨酸蛋白酶胱天蛋白酶-1相互作用以形成称为炎性体的复合物。这导致胱天蛋白酶-1的活化,其将促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18切割为其活性形式并介导称为细胞焦亡的一种炎性细胞死亡类型。ASC斑点还可以募集并活化胱天蛋白酶-8,其可以加工前-IL-1 β 和前-IL-18并引发凋亡性细胞死亡。

[0006] 胱天蛋白酶-1将前-IL-1 β 和前-IL-18切割成其活性形式,所述活性形式从细胞分泌。活性胱天蛋白酶-1还切割gasdermin-D,触发细胞焦亡。通过控制细胞焦亡性细胞死亡途径,胱天蛋白酶-1还介导诸如IL-33和高迁移率组蛋白1 (HMGB1) 的警报素分子的释放。胱天蛋白酶-1还切割细胞内IL-1R2,导致其降解并允许IL-1 α 释放。在人细胞中,胱天蛋白酶-1还可以控制IL-37的加工和分泌。许多其它胱天蛋白酶-1底物例如细胞骨架和糖酵解途径的组分可有助于胱天蛋白酶-1依赖性炎症。

[0007] NLRP3依赖性ASC斑点被释放到细胞外环境中,它们在那里可以活化胱天蛋白酶-1,诱导胱天蛋白酶-1底物的加工并传播炎症。

[0008] 衍生自NLRP3炎性体活化的活性细胞因子是炎症的重要驱动因子,并与其它细胞因子途径相互作用,以形成对感染和损伤的免疫应答。例如,IL-1 β 信号传导诱导促炎性细胞因子IL-6和TNF的分泌。IL-1 β 和IL-18与IL-23协同作用,以通过记忆CD4 Th17细胞和 $\gamma\delta$ T细胞在不涉及T细胞受体参与的情况下诱导IL-17产生。IL-18和IL-12也可协同作用以诱导由驱动Th1应答的记忆T细胞和NK细胞产生IFN- γ 。

[0009] 其它细胞内模式识别受体 (PRR) 也能够形成炎性体。这些包括其它NLR家族成员例

如NLRP1和NLRC4,以及非NLR PRR,例如黑素瘤2(AIM2)和干扰素- γ 可诱导蛋白16(IFI16)中不存在的双链DNA(dsDNA)感受器。NLRP3依赖性IL-1 β 加工也可通过胱天蛋白酶-11下游的间接的非规范途径活化。

[0010] 遗传性CAPS疾病穆克尔-韦尔斯综合征(Muckle-Wells syndrome)(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征和新生儿发病多系统炎症性疾病是由NLRP3中的功能获得性突变引起的,从而将NLRP3定义为炎症过程的关键组分。NLRP3也示出参与许多复杂疾病的发病机制,特别是包括代谢病症例如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖和痛风。

[0011] NLRP3在中枢神经系统疾病中的作用正在显现,并且肺部疾病也示出受NLRP3影响。此外,NLRP3在肝疾病、肾疾病和衰老发展中起作用。许多这些关联是使用Nlrp3^{-/-}小鼠进行定义的,但也有对NLRP3在这些疾病中的特异性活化的见解。在2型糖尿病中,胰腺中胰岛淀粉样蛋白多肽的沉积活化NLRP3和IL-1 β 信号传导,导致细胞死亡和炎症。

[0012] 几种小分子已示出抑制NLRP3炎性体。格列本脲响应于NLRP3而不是NLRC4或NLRP1的活化从而以微摩尔浓度抑制IL-1 β 产生。其它此前表征的NLRP3抑制剂包括小白菊内酯、3,4-亚甲二氧基- β -硝基苯乙烯和二甲亚砜(DMSO),尽管这些试剂的效力有限并且是非特异性的

[0013] NLRP3相关疾病的当前治疗包括靶向IL-1的生物剂。这些是重组IL-1受体拮抗剂、阿那金拉、中和IL-1 β 抗体卡那单抗和可溶性诱饵IL-1受体利隆西普(rilonacept)。这些方法在CAPS的治疗中已被证明是成功的,并且这些生物剂已用于其它IL-1 β 相关疾病的临床试验中。

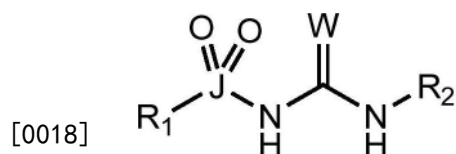
[0014] 几种小分子已示出抑制NLRP3炎性体。格列本脲响应于NLRP3而不是NLRC4或NLRP1的活化从而以微摩尔浓度抑制IL-1 β 产生。其它此前表征的NLRP3抑制剂包括小白菊内酯、3,4-亚甲二氧基- β -硝基苯乙烯和二甲亚砜(DMSO),尽管这些试剂的效力有限并且是非特异性的。

[0015] 已将某些含二芳基磺酰脲的化合物鉴定为细胞因子释放抑制药物(CRID)(Perregaux等;J.Pharmacol.Exp.Ther.299,187-197,2001)。CRID是一类抑制IL-1 β 翻译后加工的含二芳基磺酰脲化合物。IL-1 β 的翻译后加工伴随着胱天蛋白酶-1的活化和细胞死亡。CRID阻止活化的单核细胞,使得胱天蛋白酶-1保持失活,并且保留质膜潜伏期。

[0016] 需要提供具有改善的药理学和/或生理学和/或物理化学特性的化合物和/或为已知化合物提供有用替代物的那些。

发明概述

[0017] 根据本发明的第一方面,提供了式(I)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(I)

[0019] 其中,W选自O、S和Se;

[0020] J选自S和Se;

[0021] R_1 选自环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其全部可被任选地取代;

[0022] R_2 选自环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其全部可被任选地取代;以及

[0023] R_1 经由碳原子直接键合至J,并且 R_2 经由碳原子直接键合至相邻的氮。

[0024] 根据本发明的第二方面,提供了包含第一方面的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药以及药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物组合物。

[0025] 本发明的第三方面在于一种治疗或预防疾病、病症或疾患的方法,包括以下步骤:施用有效量的第一方面的化合物或者其药学上有效的盐、溶剂合物或前药,或第二方面的药物组合物,从而治疗或预防疾病、病症或疾患。

[0026] 本发明的第四方面提供了第一方面的化合物或者其药学上有效的盐、溶剂合物或前药或第二方面的药物组合物,其用于治疗或预防疾病、病症或疾患。

[0027] 本发明的第五方面提供了第一方面的化合物或者其药学上有效的盐、溶剂合物或前药在制备用于治疗或预防疾病、病症或疾患的药物中的用途。

[0028] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患响应于NLRP3炎性体的活化的抑制。

[0029] 在上述方面的一些特定非限制性实施方案中,所述疾病、病症或疾患是免疫系统、心血管系统、内分泌系统、胃肠道、肾系统、呼吸系统、中枢神经系统的疾病、病症或疾患,是癌症或其它恶性肿瘤和/或由病原体引起或与病原体相关。

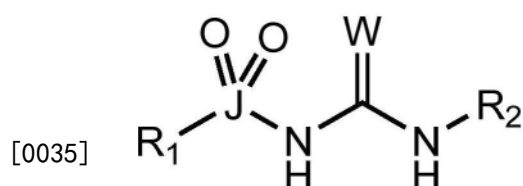
[0030] 在本发明的第六方面,提供了一种在哺乳动物中诊断疾病、病症或疾患的方法,包括向所述哺乳动物或获自所述哺乳动物的生物样品施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)的经标记的化合物或者其药学上有效的盐、溶剂合物或前药以便于在哺乳动物中诊断所述疾病、病症或疾患的步骤。

[0031] 本发明的第七方面在于一种调节生物靶标的活性的方法,包括将所述生物靶标暴露于第一方面的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0032] 所述生物靶标可选自NLRP3炎性体、IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和Th17细胞。

[0033] 本发明可包括如下特征:

[0034] 1.一种式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(I)

[0036] 其中,W选自O、S和Se;

[0037] J选自S和Se;

[0038] R_1 选自环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其全部可被任选地取代;

[0039] R_2 选自环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,其全部可被任选地取代;以及

[0040] R_1 经由碳原子直接键合至J,并且 R_2 经由碳原子直接键合至相邻的氮。

[0041] 2. 如特征1所述的化合物, 其中 R_1 选自 C_5 或 C_6 环烷基、5元或6元杂芳基、双环杂芳基, 其中至少一个环是杂芳基、苯基、联苯基、苯基杂环基、5元或6元杂环基和杂环基环烷基, 其全部可被任选地取代。

[0042] 3. 如特征1或特征2所述的化合物, 其中 R_1 选自吡唑、呋喃、四氢呋喃、四氢吡喃、吡喃、吡咯烷、吡咯、三唑、四唑、咪唑、吡啶、吗啉、哌嗪、哌啶、经取代的苯基、苯基杂芳基、苯基杂环基、联苯基、喹啉、异喹啉、萘基、吡嗪和嘧啶, 其全部可在适当时被任选地取代。

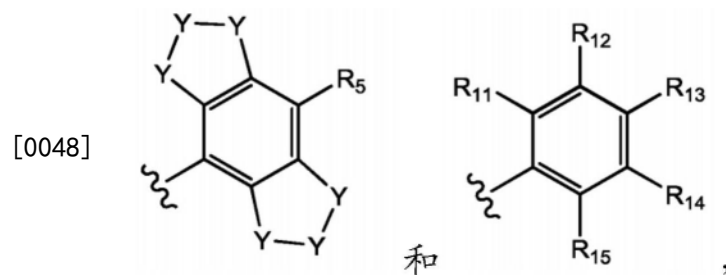
[0043] 4. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中 R_1 是5元杂环基或杂芳基, 其每一个可被任选地取代, 包含至少一个选自N、O和S的环杂原子。

[0044] 5. 如特征4所述的化合物, 其中 R_1 是5元氮杂环基或5元氮杂芳基, 其每一个可被任选地取代。

[0045] 6. 如特征4或特征5所述的化合物, 其中 R_1 是5元杂环基或5元杂芳基, 其每一个可被任选地取代, 包含至少两个环氮原子。

[0046] 7. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中 R_2 选自双环烃和三环烃、5元、6元和7元杂环或杂芳基, 其每一个可被任选地取代, 及经取代的苯基。

[0047] 8. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中 R_2 选自:



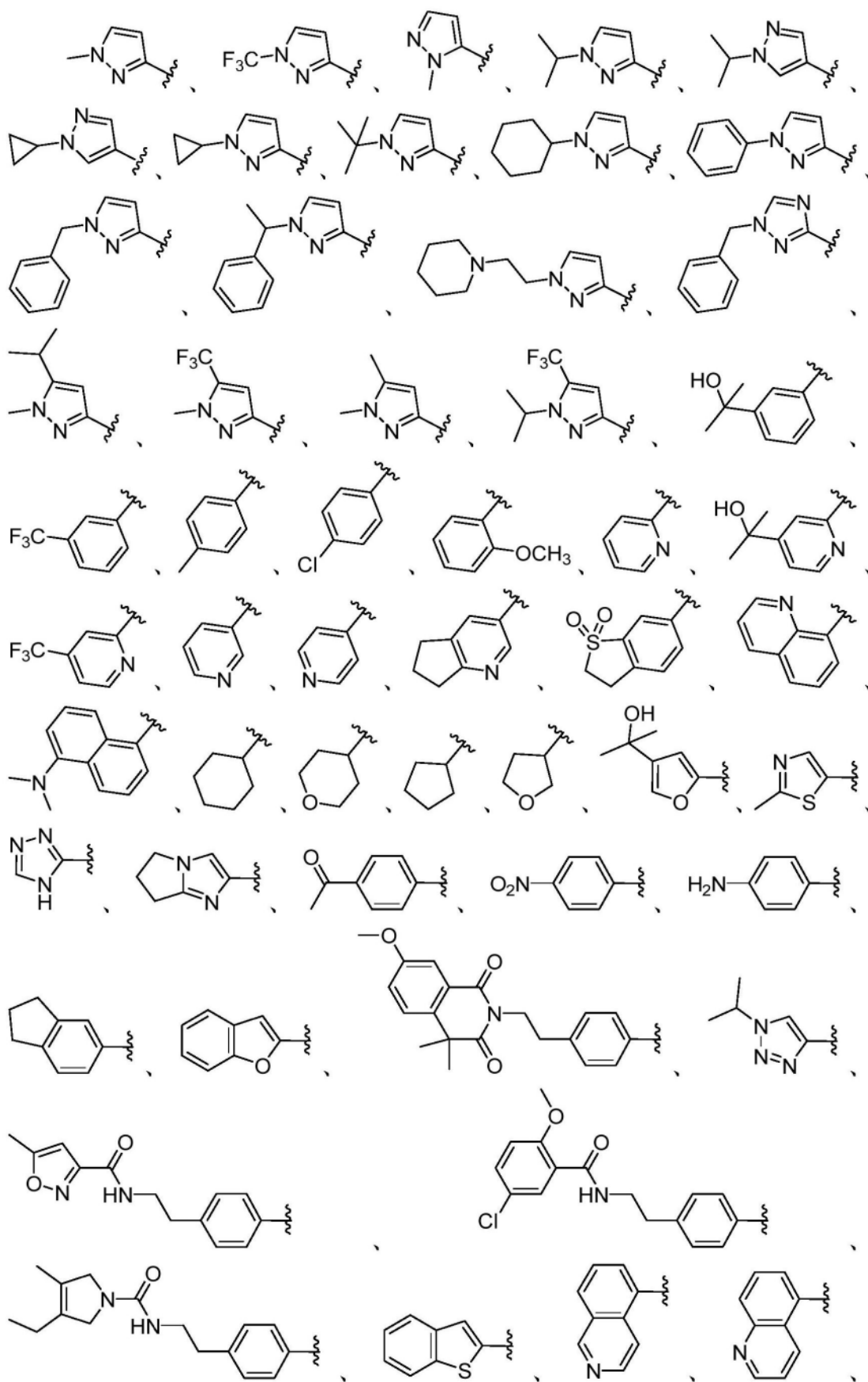
[0049] 其中, Y每次出现时独立地选自C、N、S和O, 其在适当时可被任选地取代;

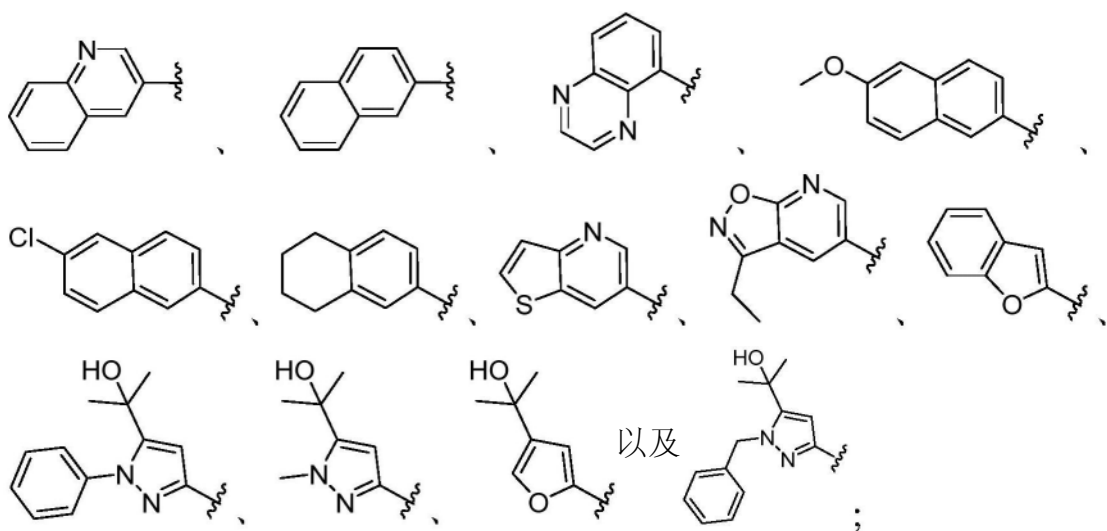
[0050] R_5 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地选自: 氢、卤基、氰基、酰胺、磺酰胺、酰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基, 所述基团全部可在适当时被卤基、氰基或 C_1 - C_6 烷氧基任选地取代; 并且

[0051] 其中 R_{11} 和 R_{12} 可组合以形成苯基、5元或6元氧杂环或者5元或6元氮杂环, 其每一个可被任选地取代;

[0052] R_{12} 和 R_{13} 可组合以形成5元或6元氮杂芳基, 其可被任选地取代; 以及

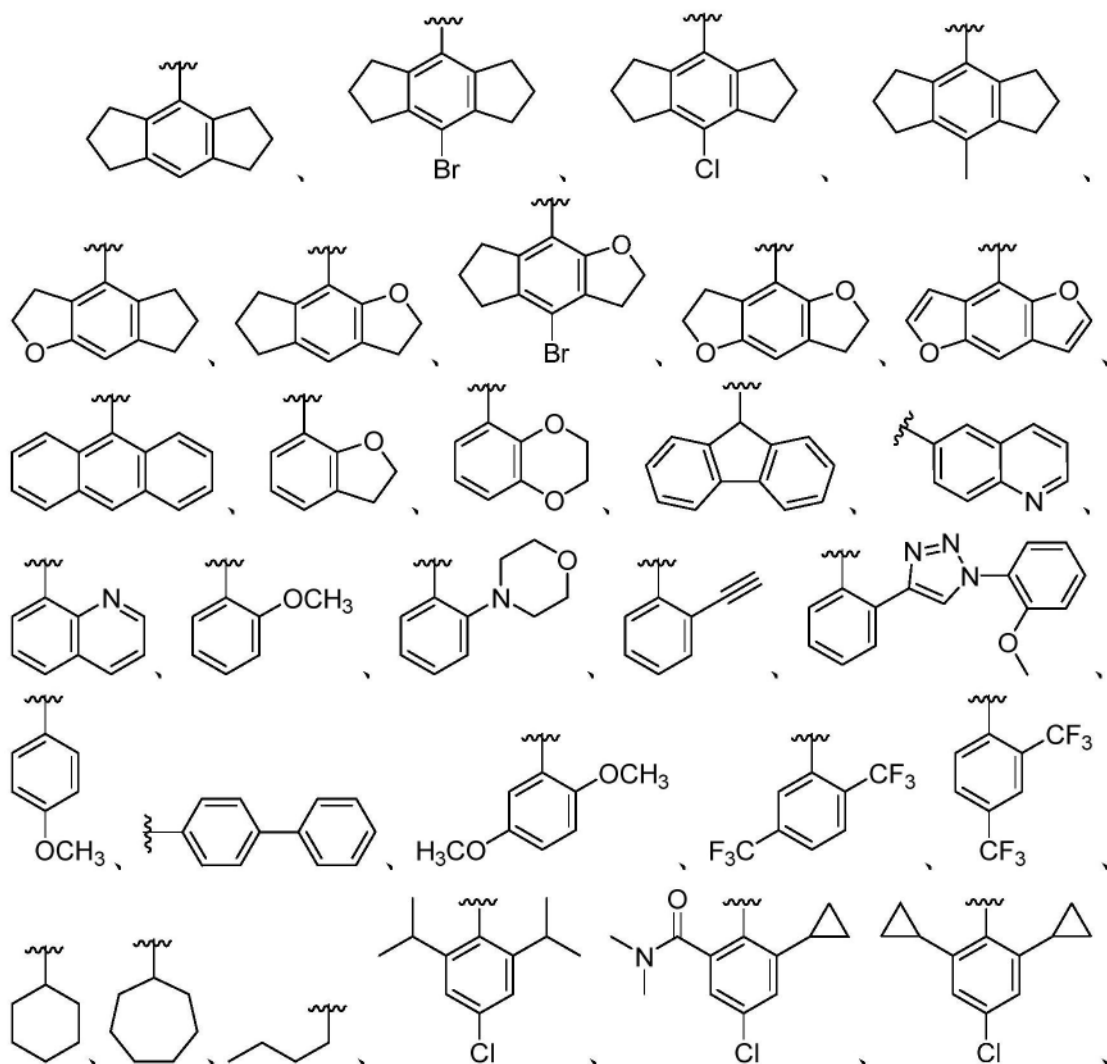
[0053] R_{14} 和 R_{15} 可组合以形成5元或6元环烷基环、苯基、5元或6元氧杂环或者5元或6元氮杂芳基, 其每一个可被任选地取代。9. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中 R_1 选自:

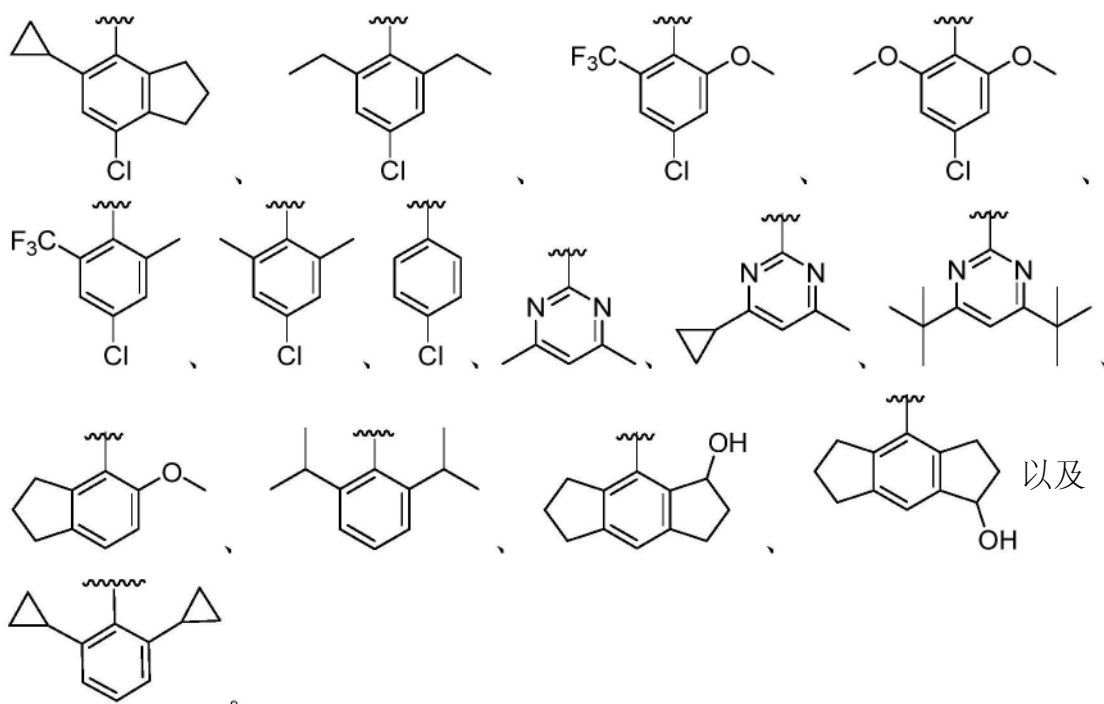




[0055] 并且与每个这样的 R_1 基团相组合, R_2 可独立地选自:

[0056]





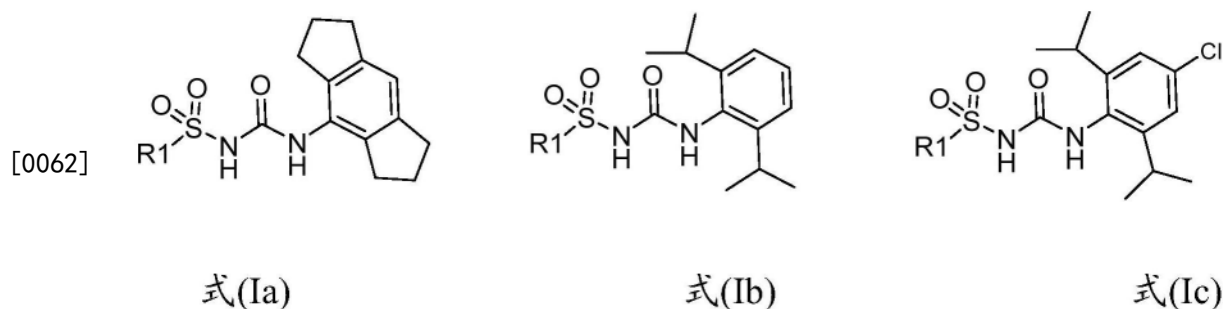
[0057] 10. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中 R_2 选自: 经取代或氢化的引达省、2,6-二烷基苯基、2,6-二烷基-4-卤代苯基、2,6-二烷基苯基和2,6-二烷基-4-卤代苯基。

[0058] 11. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中 R_2 选自: 六氢引达省、2,6-二异丙基苯基、2,6-二异丙基-4-氯苯基、2,6-二异丙基苯基和2,6-二异丙基-4-氯苯基。

[0059] 12. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中J是硫原子。

[0060] 13. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中W是氧原子。

[0061] 14. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中所述化合物是式(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物, 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

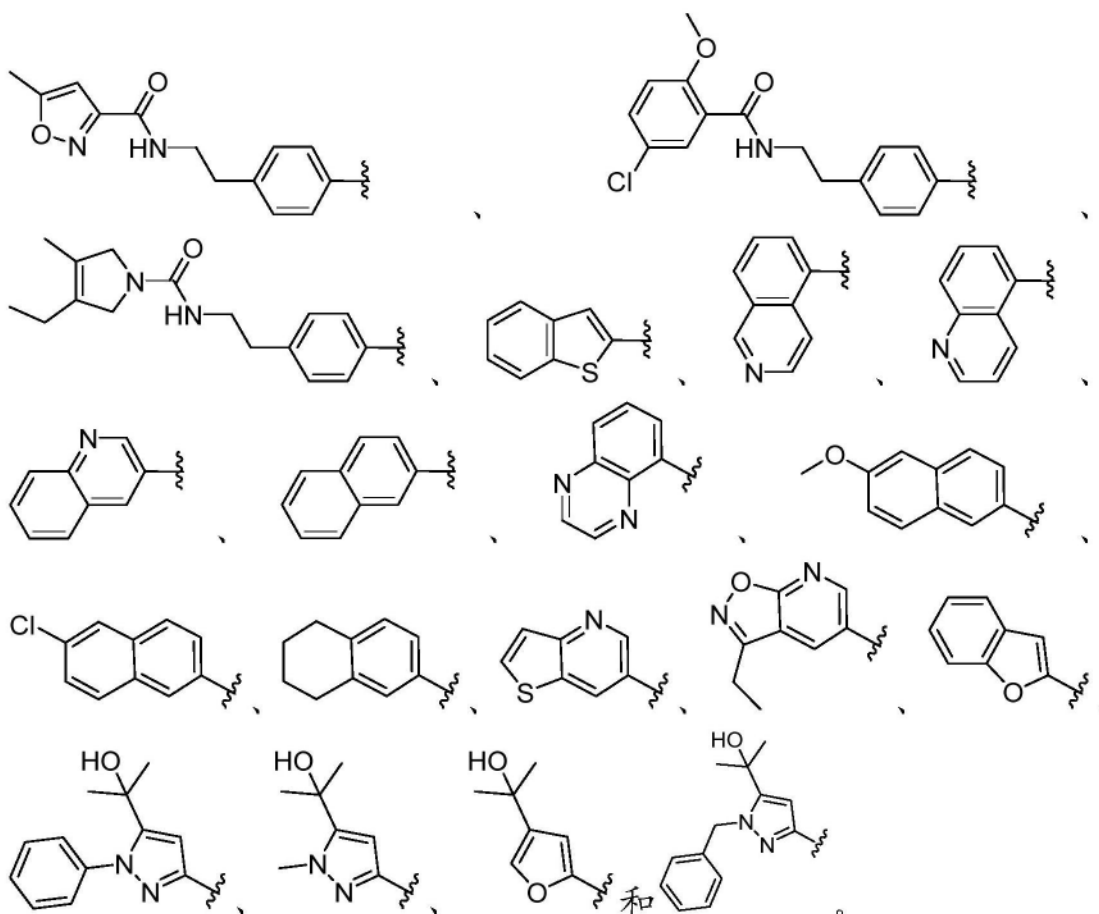


[0063] 其中, R_1 如前述特征中任一项所定义。

[0064] 15. 如特征14所述的化合物, 其中 R_1 选自吡唑、呋喃、四氢呋喃、四氢吡喃、吡喃、吡咯烷、吡咯、三唑、四唑、咪唑、吡啶、吗啉、哌嗪、哌啶、经取代的苯基、苯基杂芳基、苯基杂环基、联苯基、喹啉、异喹啉、萘基、吡啶和嘧啶, 其全部可在适当时被任选地取代。

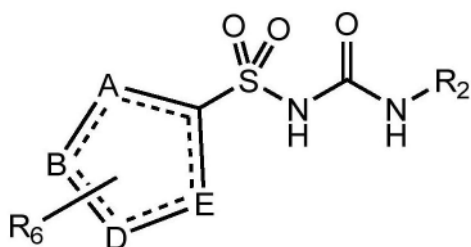
[0065] 16. 如特征14或特征15所述的化合物, 其中 R_1 选自:

[0067]



[0068] 17. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中所述化合物是式 (II) 化合物, 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

[0069]



式(II)

[0070] 其中, A、B、D和E独立地选自C、N、O、S和Se, 但其中至少一个是C;

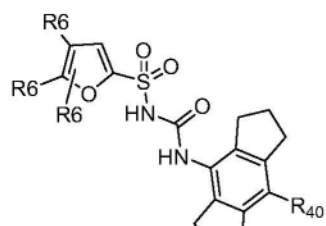
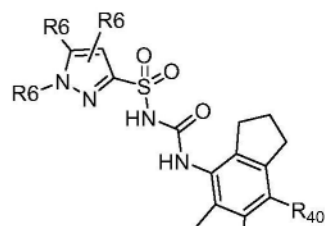
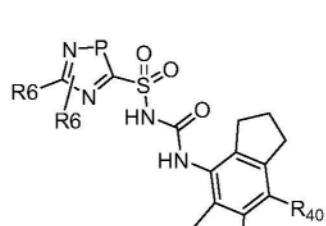
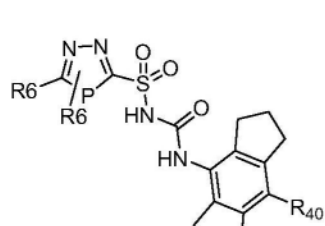
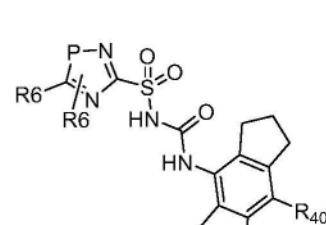
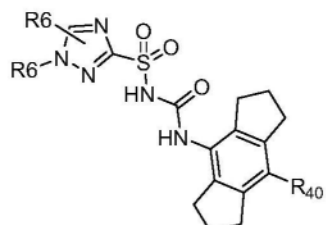
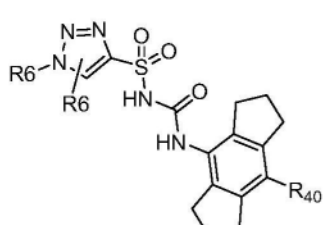
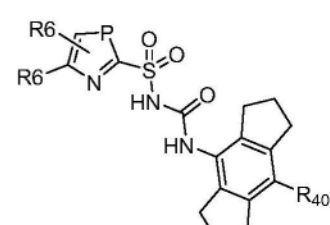
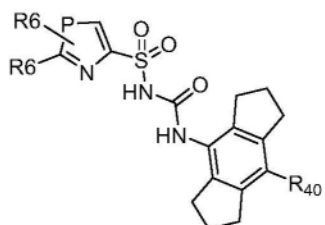
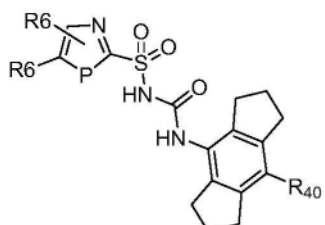
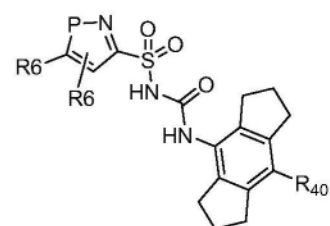
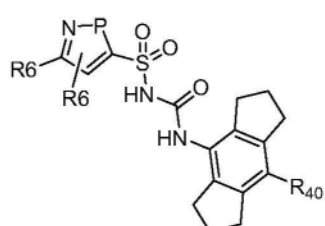
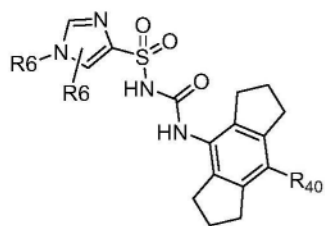
[0071] 每条虚线可表示键

[0072] R₂如前述特征中任一项所定义, 或者R₂可以是荧光基团;

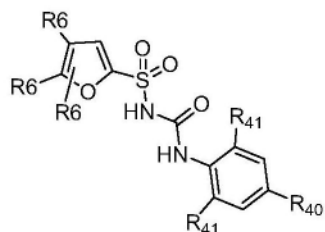
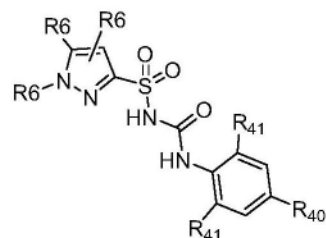
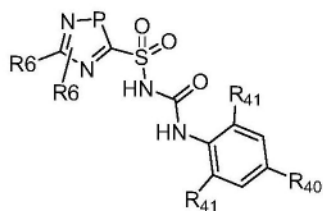
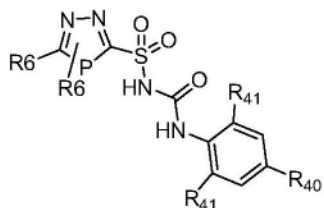
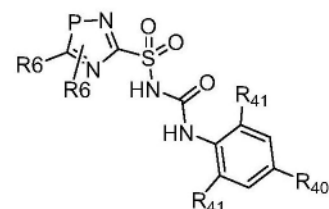
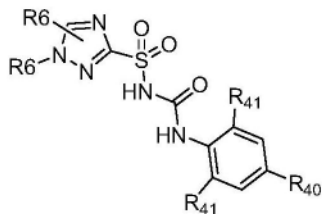
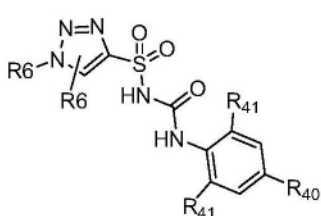
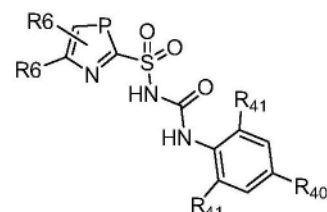
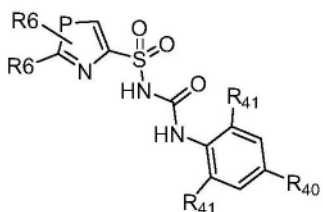
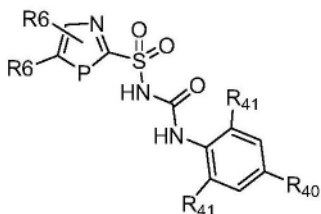
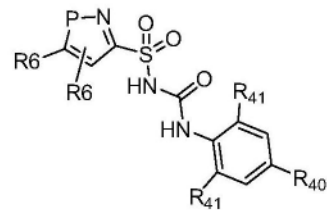
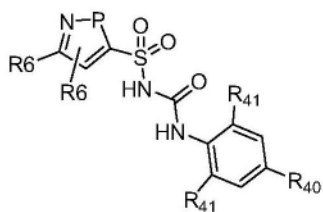
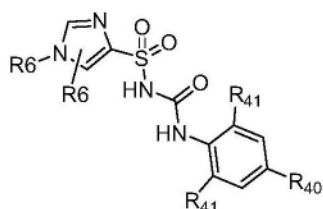
[0073] R₆每次出现时独立地选自: 氢、卤离子、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基羟基、C₃-C₆环烷基、烷基苯基、苯基、苄基、C₁-C₆酯、C₂-C₆烯基、C₁-C₆三氟烷基和C₁-C₆烷氧基, 其每一个可在适当时被任选地取代, 或者R₆可以是荧光基团。

[0074] 18. 如特征17所述的化合物, 其中所述式 (II) 化合物选自:

[0075]



[0076]

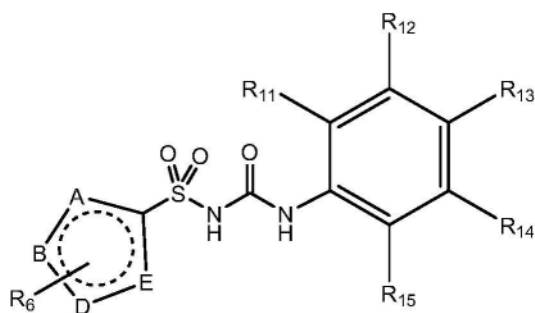
[0077] 其中, R_{40} 选自H、烷基和卤基;[0078] R_{41} 选自H、烷基和环烷基;

[0079] P每次出现时独立地选自C、O和S;以及

[0080] 其中 R_6 每次出现时,当存在时,独立地选自如特征17所定义的那些基团。

[0081] 19. 如前述特征中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自式(IIa)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

[0082]



式(IIa)

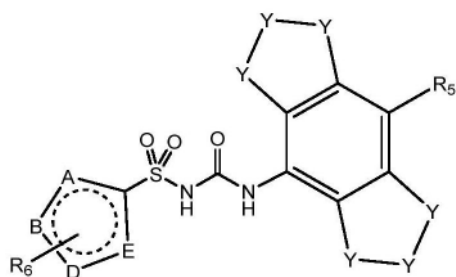
[0083] 其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 如特征8至特征11中任一项所定义；

[0084] A、B、D和E选自N和C,并且A、B、D和E中的至少两个是N；

[0085] R_6 每次出现时独立地选自:氢、卤离子、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羟基、 C_3 - C_6 环烷基、烷基苯基、苯基、苄基、 C_1 - C_6 酯、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 三氟烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,其每一个可被任选地取代。

[0086] 20.如前述特征中任一项所述的化合物,其中所述化合物是式(IIb)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

[0087]



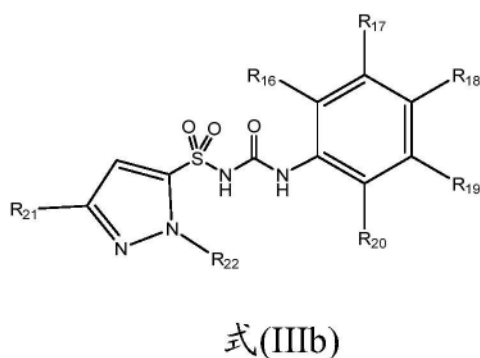
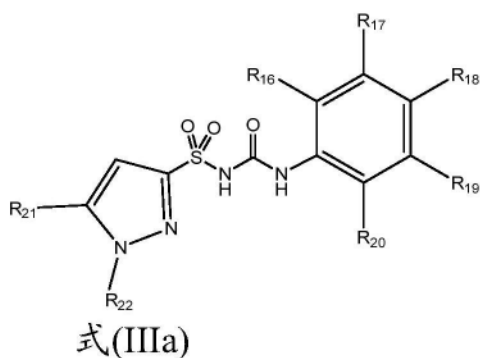
式(IIb)

[0088] 其中Y和 R_5 如特征8至特征11中任一项所定义；

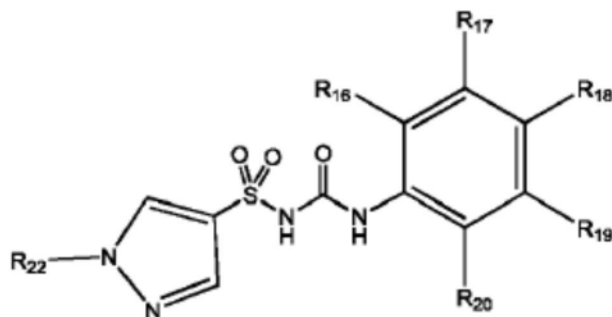
[0089] A、B、D和E选自N和C,并且A、B、D和E中的至少两个是N；

[0090] R_6 每次出现时独立地选自:氢、卤离子、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羟基、 C_3 - C_6 环烷基、烷基苯基、苯基、苄基、 C_1 - C_6 酯、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 三氟烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,其每一个可被任选地取代。

[0091] 21.如前述特征中任一项所述的化合物,其中所述化合物是式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



[0092]



式(IIIc)

[0093] 其中, R_{21} 选自H、烷基、全卤代烷基或羟基烷基;[0094] R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基或苄基;[0095] R_{18} 是H或卤素;[0096] R_{16} 和 R_{17} 是H、烷基或环烷基;或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元环或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;[0097] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基;或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元环或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;[0098] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H;以及[0099] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。

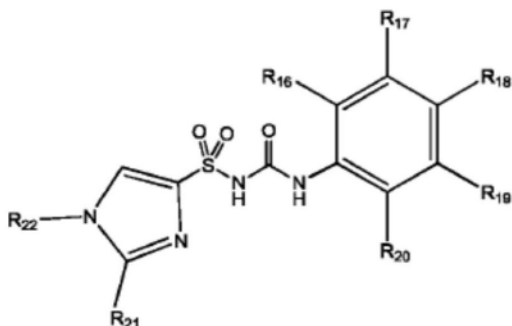
[0100] 22. 如特征21所述的化合物,其中:

[0101] R_{21} 选自H、烷基、全卤代烷基或羟基烷基;[0102] R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基或苄基;[0103] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;[0104] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;[0105] R_{18} 是H或卤素;并且[0106] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。

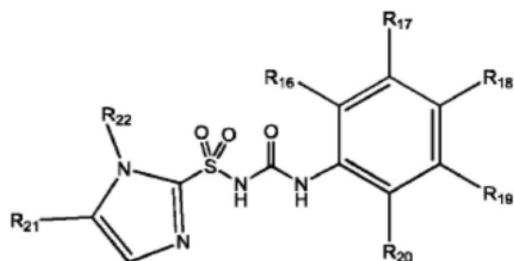
[0107] 23. 如特征21所述的化合物,其中:

[0108] R_{21} 选自H、烷基、全卤代烷基或羟基烷基;

- [0109] R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基；
 [0110] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 环烷基；
 [0111] R_{17} 和 R_{19} 是H，
 [0112] R_{18} 是H或卤素；并且
 [0113] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。
 [0114] 24. 如前述特征中任一项所述的化合物，其中所述化合物是式(IVa)、(IVb)或(IVc)化合物，或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：

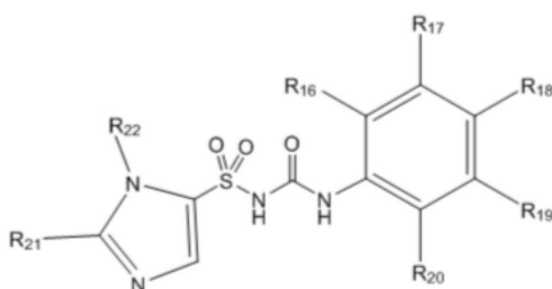


式(IVa)



式(IVb)

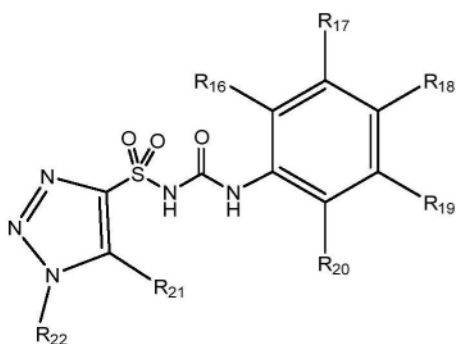
[0115]



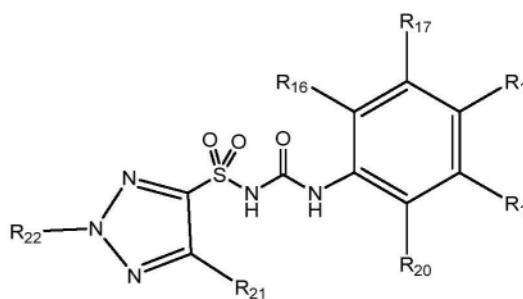
式(IVc)

- [0116] 其中， R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基，或者 R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的碳原子一起可形成环戊基环或环己基环；
 [0117] R_{18} 是H或卤素；
 [0118] R_{16} 和 R_{17} 是H、烷基或环烷基；或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环，所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的，所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子；
 [0119] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基；或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环，所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的，所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子；
 [0120] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H；以及
 [0121] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。
 [0122] 25. 如特征24所述的化合物，其中：

- [0123] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基；
- [0124] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环；
- [0125] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环；
- [0126] R_{18} 是H或卤素；并且
- [0127] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。
- [0128] 26. 如特征24所述的化合物，其中：
- [0129] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基；优选地，所述全卤代烷基和羟基烷基是 C_{1-6} 全卤代烷基和羟基烷基；
- [0130] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 环烷基；
- [0131] R_{17} 和 R_{19} 是H，
- [0132] R_{18} 是H或卤素；
- [0133] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。
- [0134] 27. 如前述特征中任一项所述的化合物，其中所述化合物是式(Va)、(Vb)或(Vc)化合物，或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：

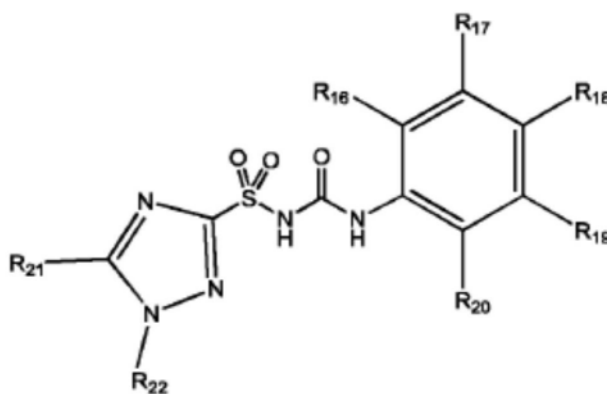


式(Va)



式(Vb)

[0135]



式(Vc)

- [0136] 其中， R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基；
- [0137] R_{18} 是H或卤素；
- [0138] R_{16} 和 R_{17} 是H、烷基或环烷基；或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6

元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0139] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基;或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0140] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H;并且

[0141] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。

[0142] 28. 如特征27所述的化合物,其中:

[0143] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;

[0144] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

[0145] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

[0146] R_{18} 是H或卤素;并且

[0147] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。

[0148] 29. 如特征27所述的化合物,其中:

[0149] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;

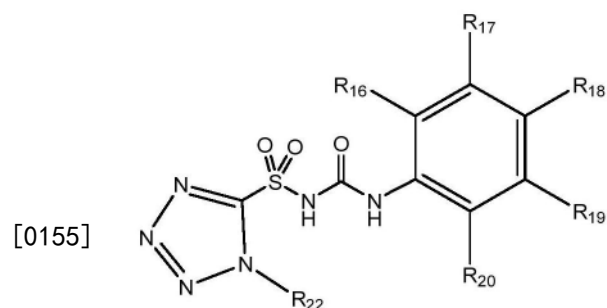
[0150] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 环烷基;

[0151] R_{17} 和 R_{19} 是H;

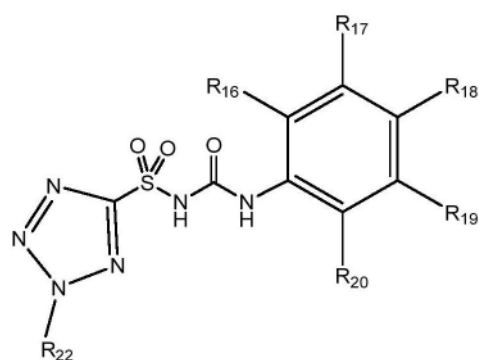
[0152] R_{18} 是H或卤素;并且

[0153] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。

[0154] 30. 如前述特征中任一项所述的化合物,其中所述化合物是式(VIa)或(VIb)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(VIa)



式(VIb)

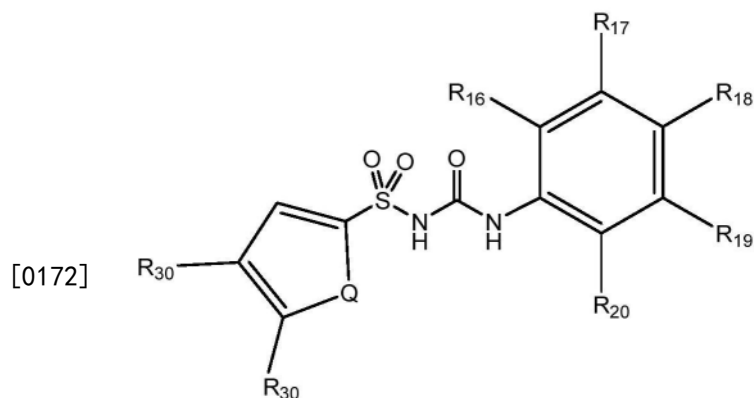
[0156] 其中, R_{22} 选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;

[0157] R_{18} 是H或卤素;

[0158] R_{16} 和 R_{17} 是H、烷基或环烷基;或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0159] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基;或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;并且

- [0160] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。
- [0161] 31. 如特征30所述的化合物, 其中:
- [0162] R_{22} 选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;
- [0163] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;
- [0164] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环; 并且
- [0165] R_{18} 是H或卤素。
- [0166] 32. 如特征30所述的化合物, 其中:
- [0167] R_{22} 选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;
- [0168] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 环烷基, 优选异丙基或环戊基;
- [0169] R_{17} 和 R_{19} 是H; 以及
- [0170] R_{18} 是H或卤素。
- [0171] 33. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中所述化合物是式(VII)化合物, 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

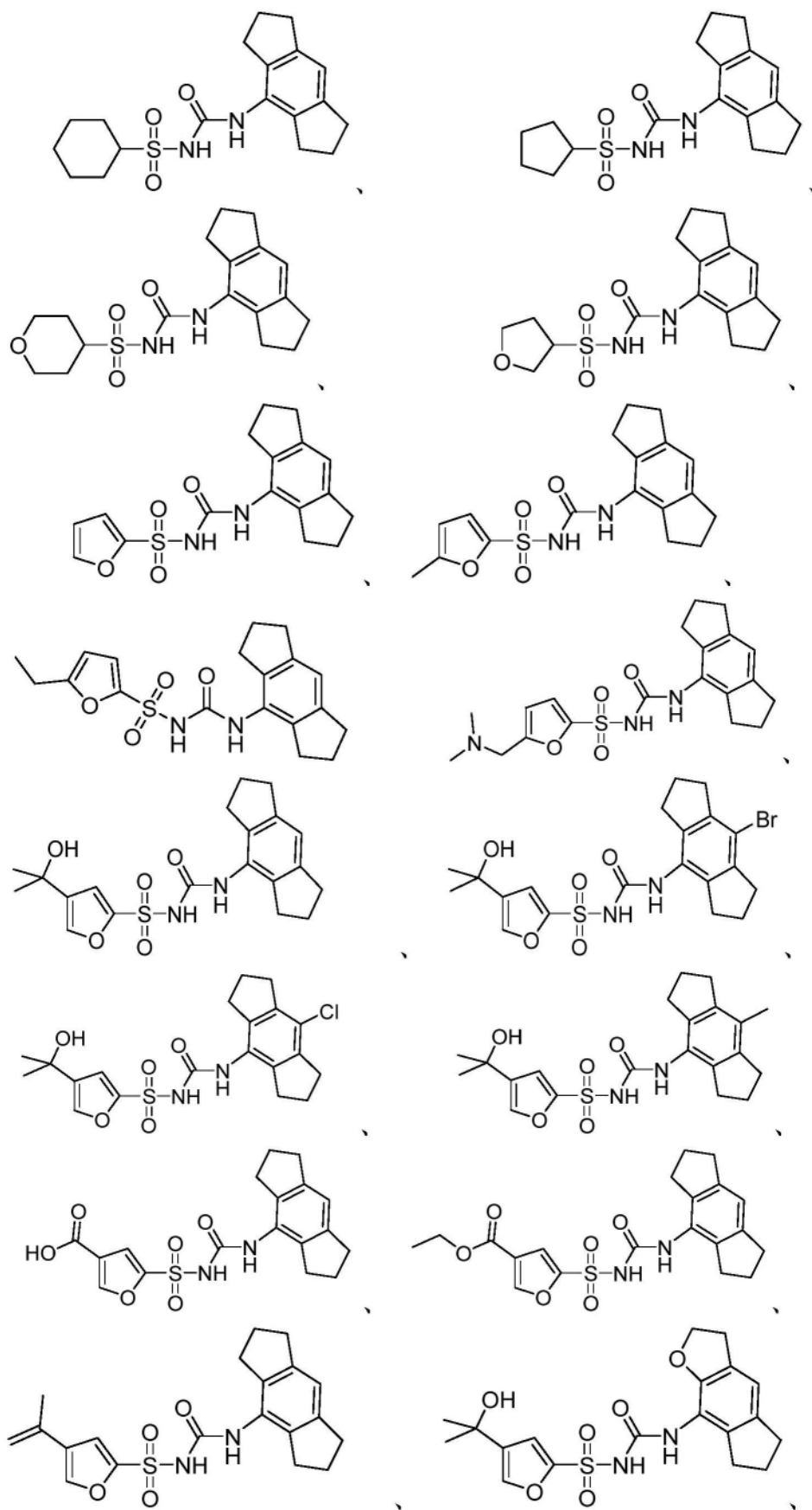


式(VII)

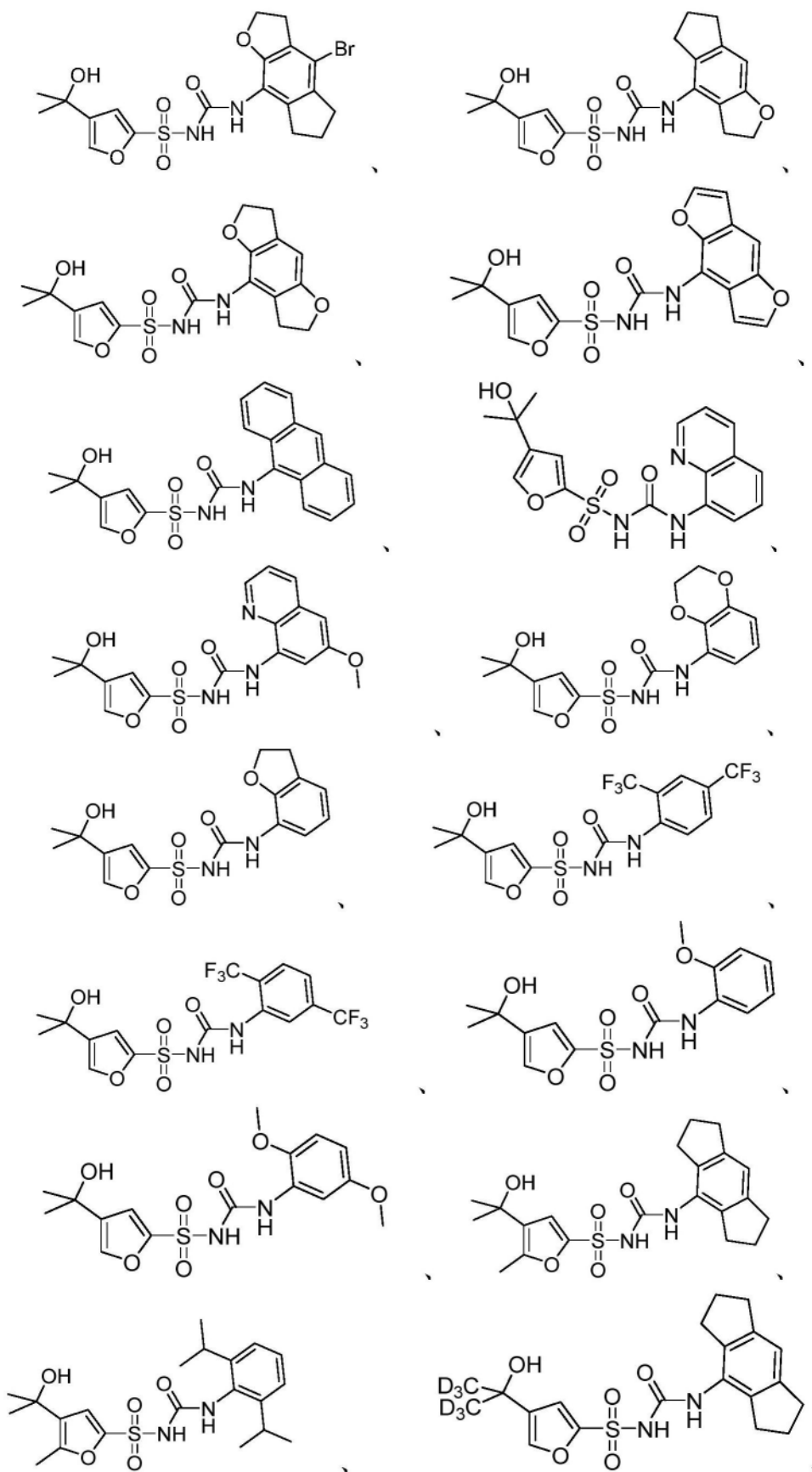
- [0173] 其中, Q是O或S;
- [0174] R_{30} 每次出现时独立地选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基和烷基氨基;
- [0175] R_{18} 是H或卤素;
- [0176] R_{16} 和 R_{17} 是H或烷基; 或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环, 所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的, 所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;
- [0177] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基; 或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环, 所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的, 所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;
- [0178] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不都是H; 并且
- [0179] 前提是当Q是O, 并且 R_{16} 和 R_{17} 及 R_{19} 和 R_{20} 单独与它们所连接各碳原子一起形成环戊基环时, 则 R_{30} 不是 C_3 -羟基烷基。
- [0180] 34. 如特征33所述的化合物, 其中:
- [0181] Q是O或S;

- [0182] R_{30} 每次出现时独立地选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基和烷基氨基。
- [0183] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环；
- [0184] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环；以及
- [0185] R_{18} 是H或卤素；并且
- [0186] 前提是当Q是0时，则 R_{30} 不是C-₃羟基烷基。
- [0187] 35. 如特征33或特征34所述的化合物，其中：
- [0188] Q是0或S；
- [0189] R_{30} 每次出现时独立地选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基和烷基氨基；
- [0190] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基，优选异丙基；
- [0191] R_{17} 和 R_{19} 是H；以及
- [0192] R_{18} 是H或卤素。
- [0193] 36. 如前述特征中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：

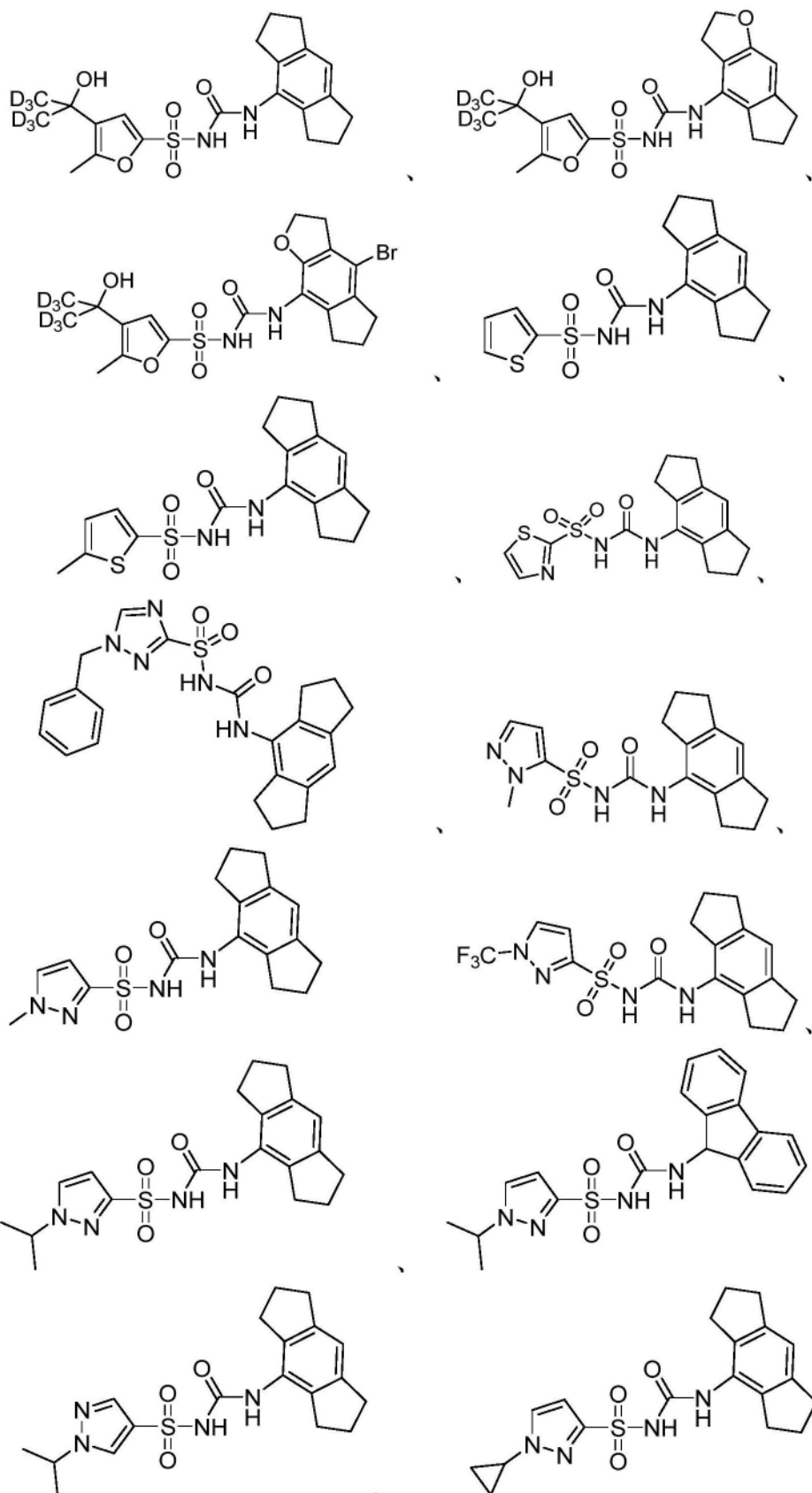
[0194]

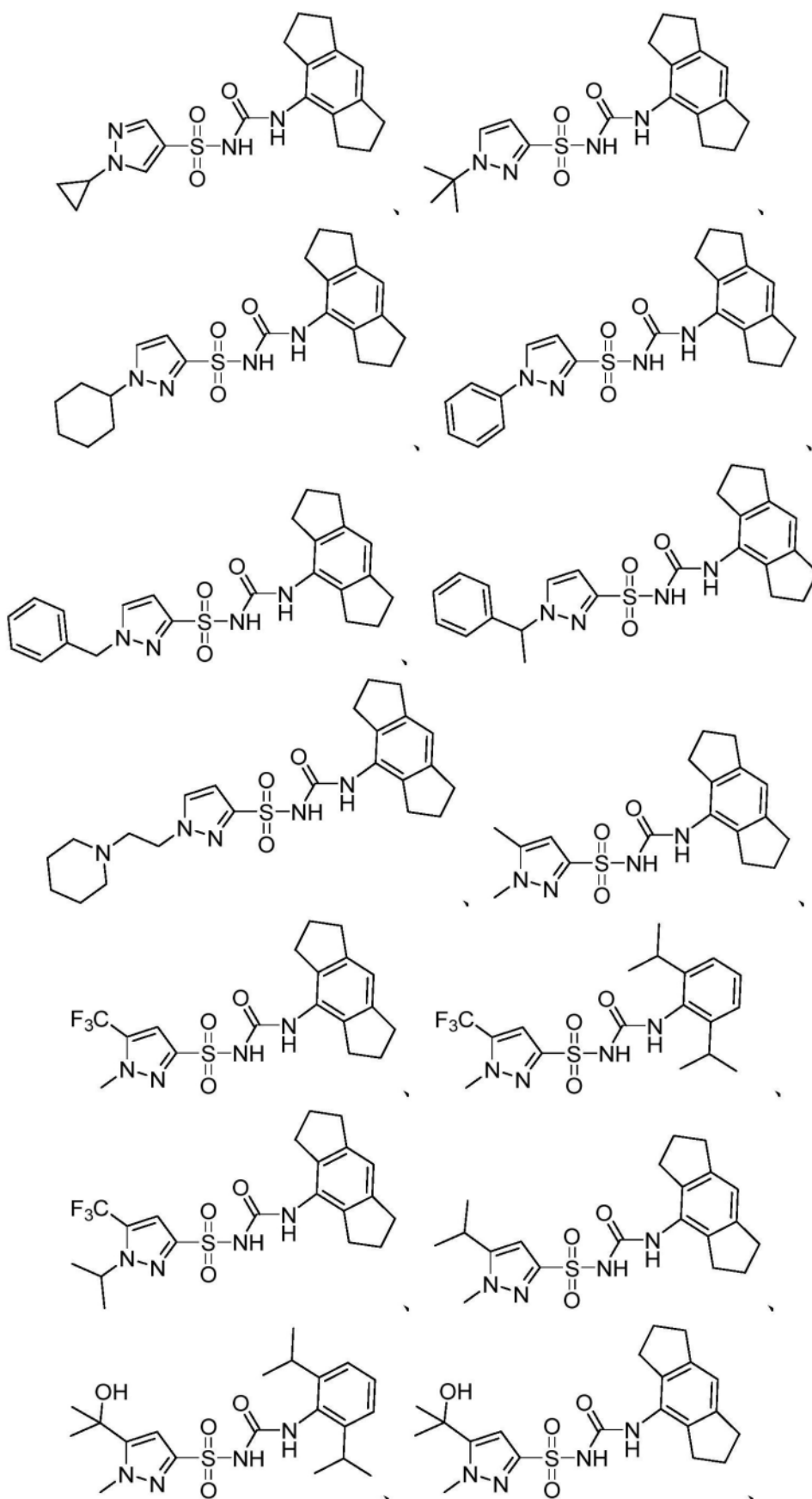


[0195]

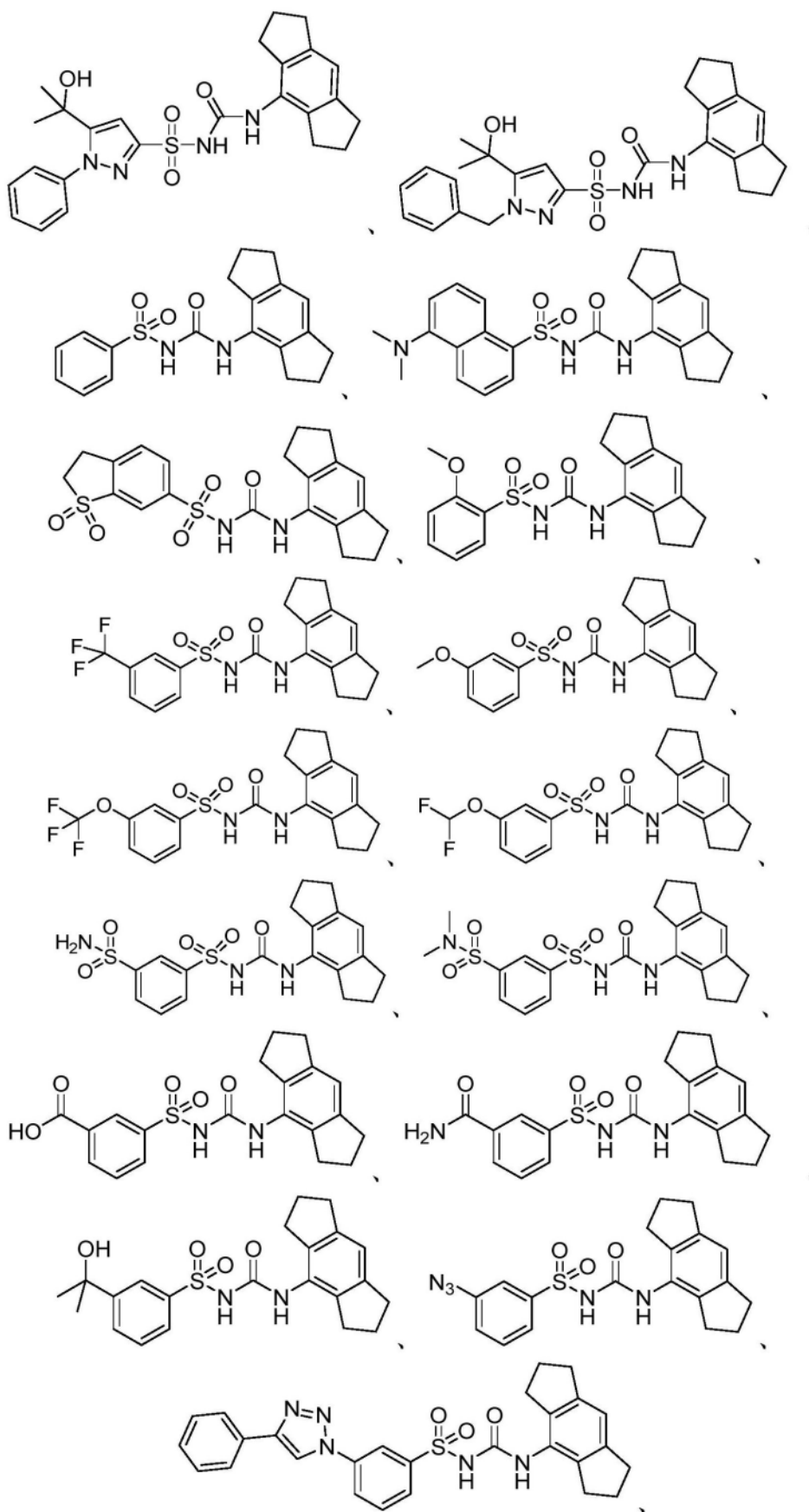


[0196]

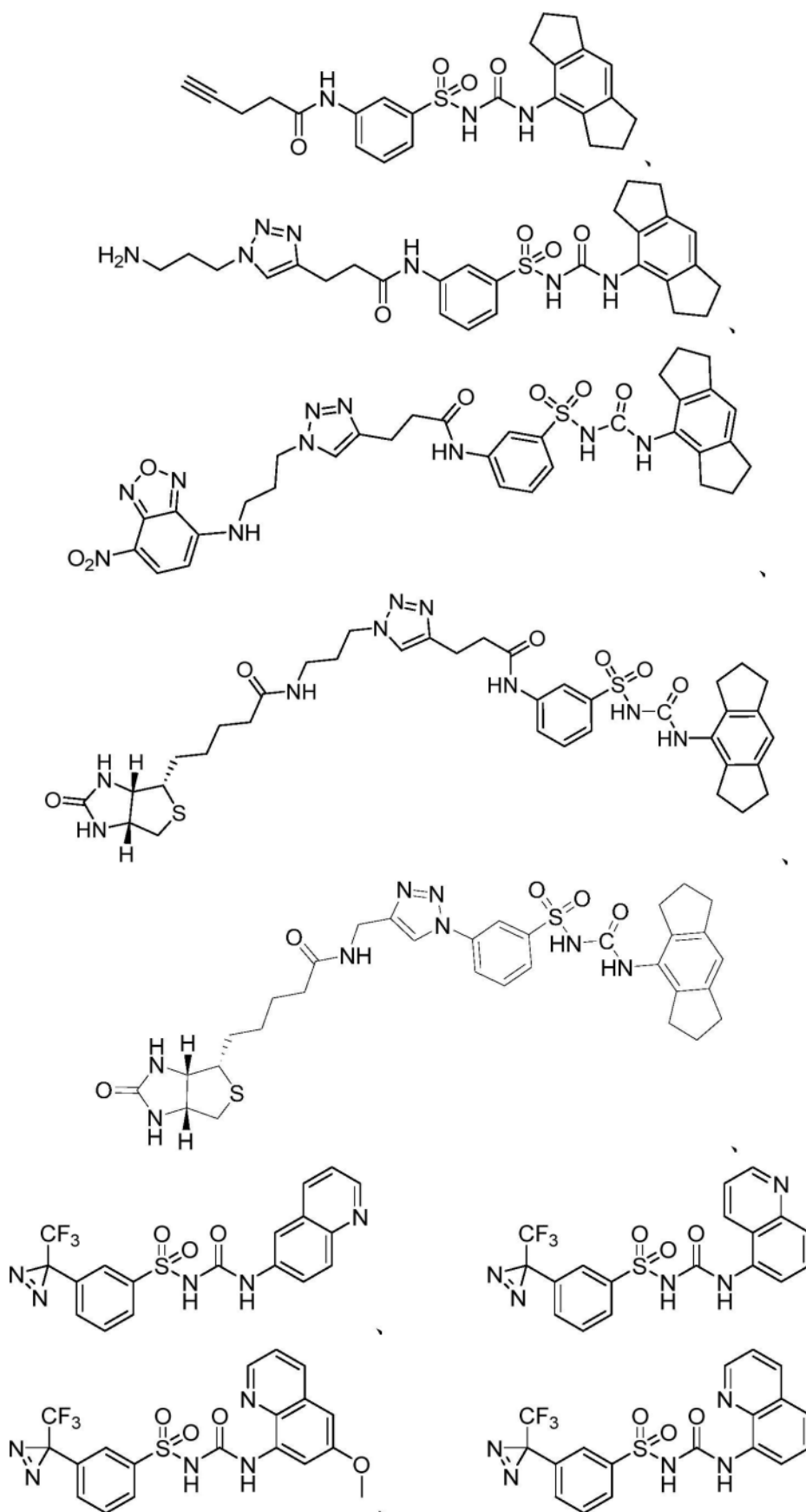


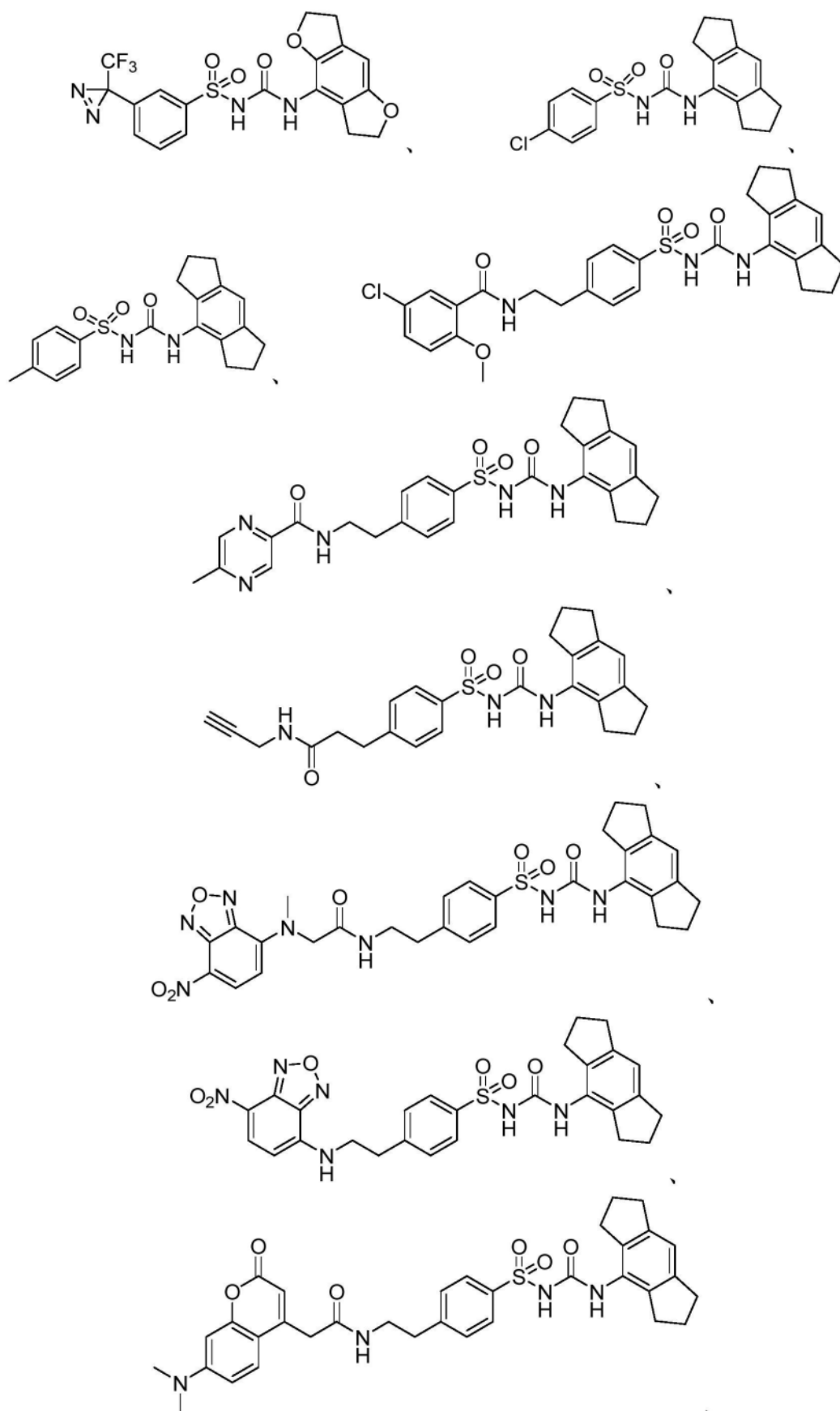


[0197]



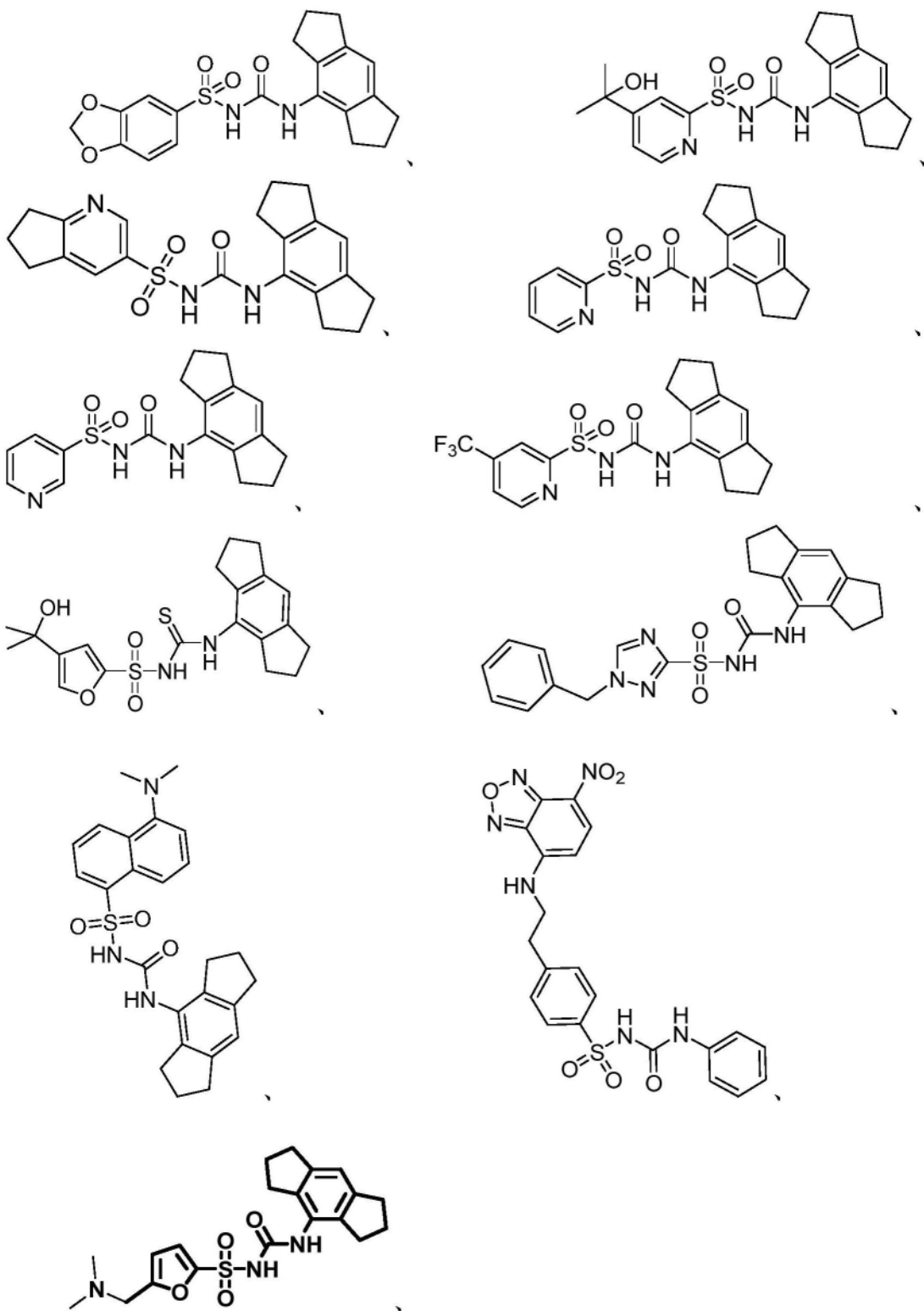
[0199]

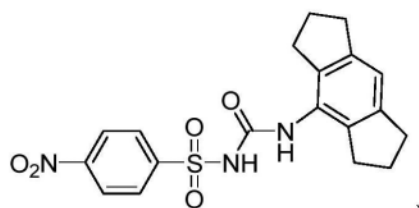
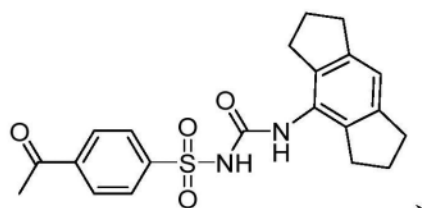
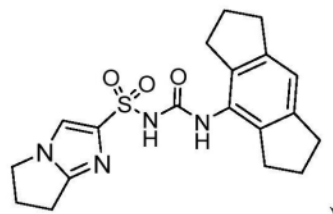
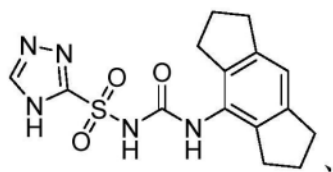
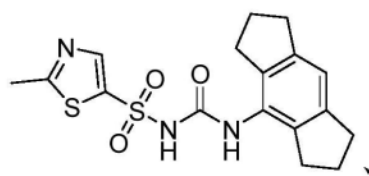
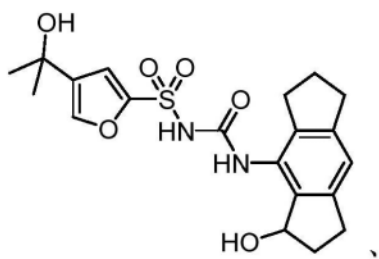




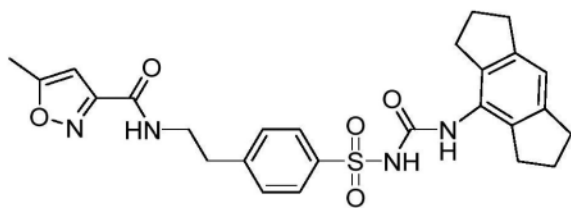
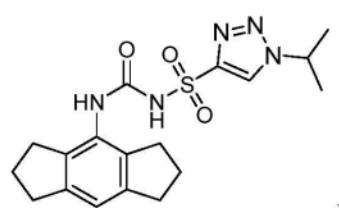
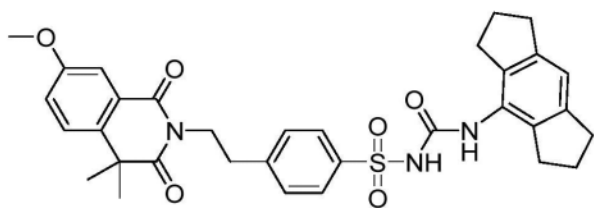
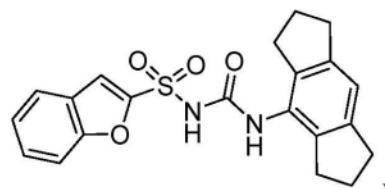
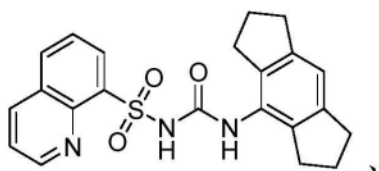
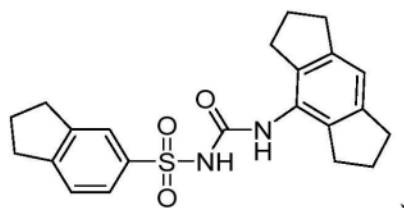
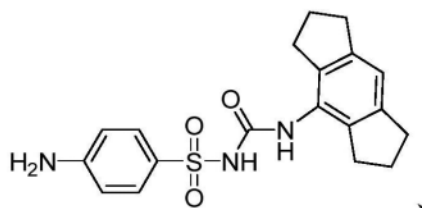
[0200]

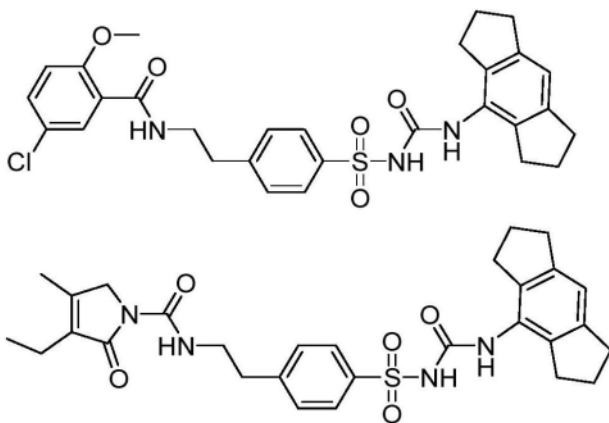
[0201]



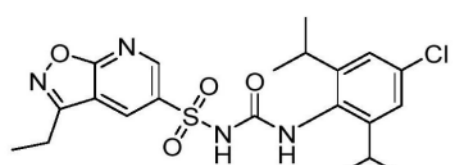
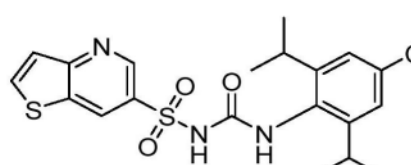
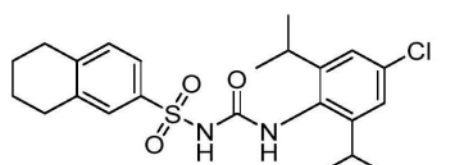
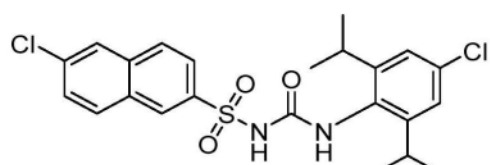
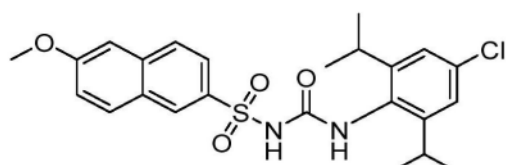
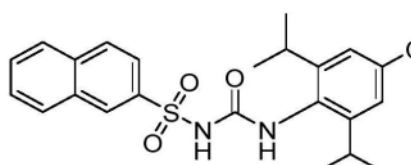
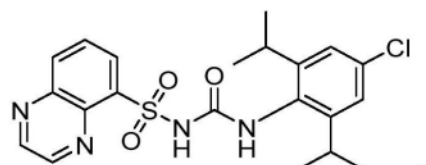
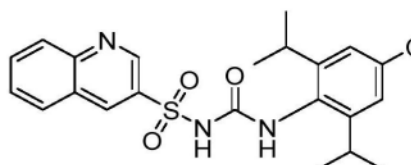
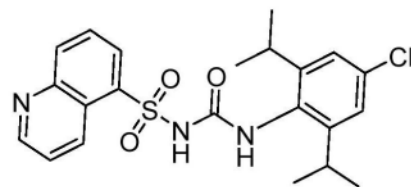
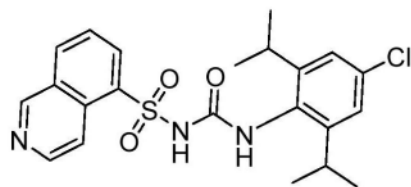
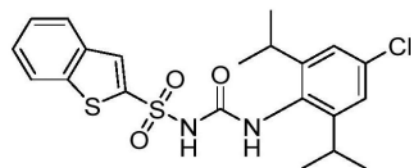
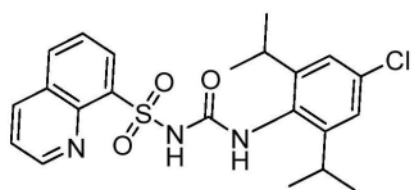


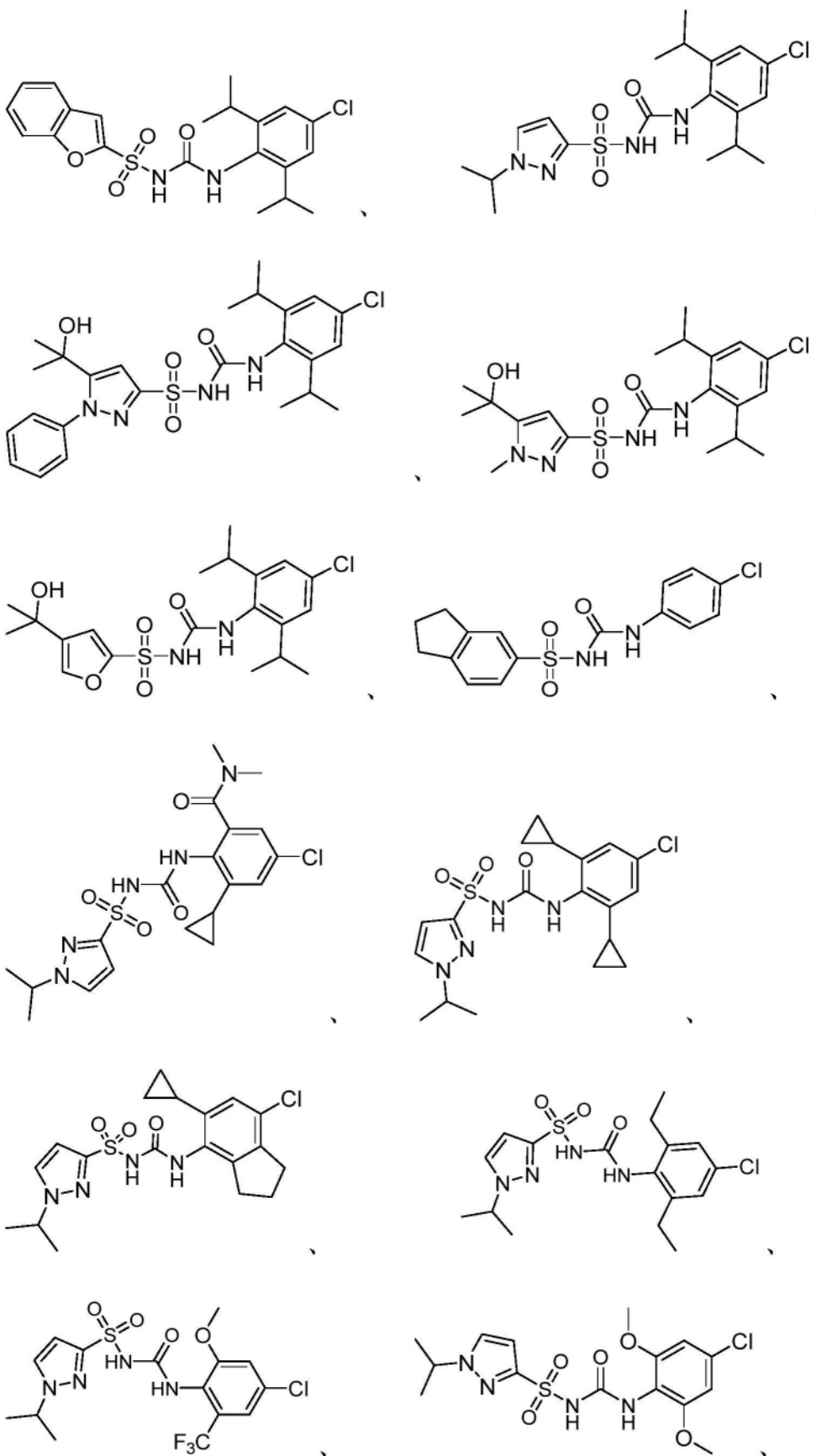
[0202]



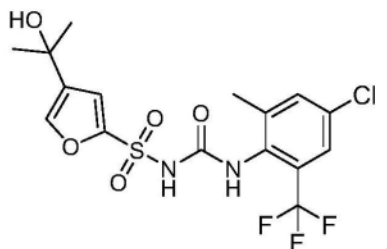
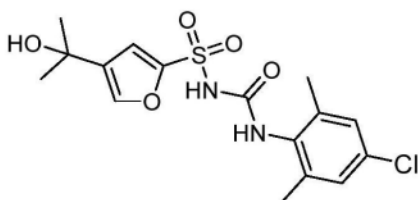
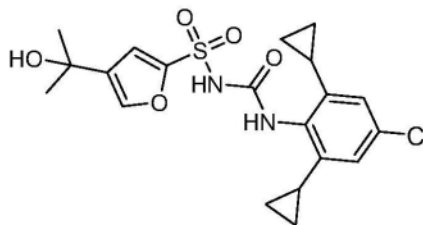
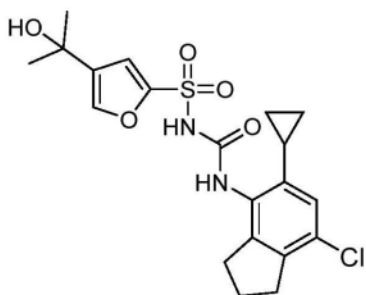
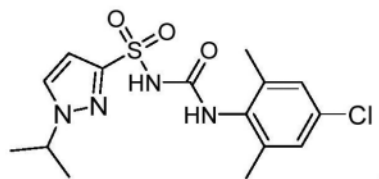
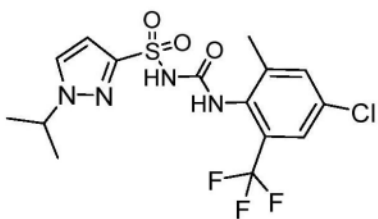


[0203]

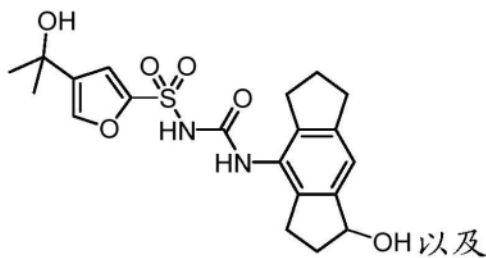
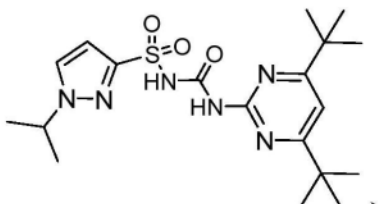
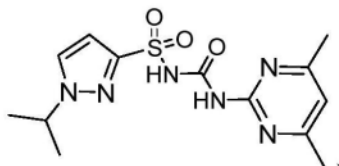
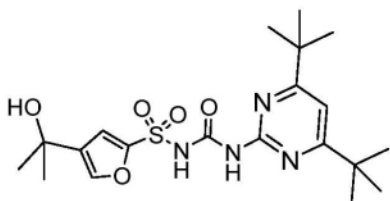
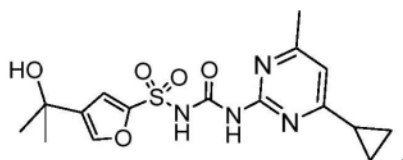
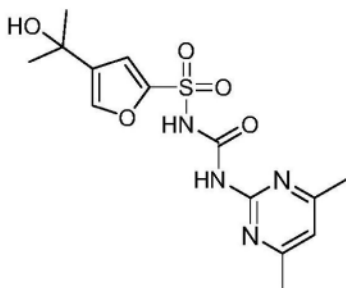




[0204]

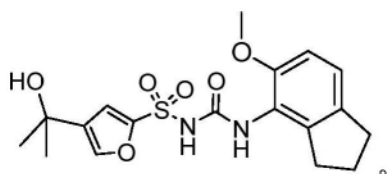


[0205]



OH以及

[0206]



[0207] 37. 如前述特征中任一项所述的化合物, 其中所述化合物或者其药学上有效的盐、溶剂合物或前药是所述NLRP3炎性体的抑制剂。

[0208] 38. 一种药物组合物, 其包含特征1至特征37中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 和药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

[0209] 39. 一种治疗或预防疾病、病症或疾患的方法, 其包括以下步骤: 施用有效量的如特征1至特征37中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 或者如特征38所述的药物组合物, 从而治疗或预防所述疾病、病症或疾患。

[0210] 40. 如特征39所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是响应于所述NLRP3炎性体的活化的抑制的疾病、病症或疾患。

[0211] 41. 如特征39或特征40所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患响应于IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和Th17细胞中的一种或更多种的调节。

[0212] 42. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是免疫系统的疾病、病症或疾患。

[0213] 43. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是炎性疾病、病症或疾患或自身免疫疾病、病症或疾患。

[0214] 44. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是皮肤的疾病、病症或疾患。

[0215] 45. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是心血管系统的疾病、病症或疾患。

[0216] 46. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是癌症、肿瘤或其它恶性肿瘤。

[0217] 47. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是肾系统的疾病、病症或疾患。

[0218] 48. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是胃肠道的疾病、病症或疾患。

[0219] 49. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是呼吸系统的疾病、病症或疾患。

[0220] 50. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是内分泌系统的疾病、病症或疾患。

[0221] 51. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患是中枢神经系统(CNS)的疾病、病症或疾患。

[0222] 52. 如特征39至特征41中任一项所述的方法, 其中所述疾病、病症或疾患选自组成型炎症, 包括隐热蛋白相关周期综合征(CAPS); 穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)和新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID); 包括自身炎症疾病: 家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺陷(MKD)、超免疫球蛋白

血症D和周期性发热综合征 (HIDS)、白细胞介素1受体 (DIRA) 拮抗剂缺陷、马吉德综合征、脓毒性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮 (PAPA)、A20单倍不足 (HA20)、儿童肉芽肿性关节炎 (PGA)、PLCG2相关抗体缺陷和免疫失调 (PLAID)、PLCG2相关自身炎症、抗体缺陷和免疫失调 (APLAID)、铁粒幼红细胞贫血 (SIFD) 伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓;斯威特氏综合征、慢性非细菌性骨髓炎 (CNO)、慢性复发性多病灶性骨髓炎 (CRMO) 和滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎综合征 (SAPHO);自身免疫疾病,包括多发性硬化 (MS)、1型糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、白塞氏病、舍格伦氏综合征和施尼茨综合征;呼吸系统疾病,包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、耐类固醇哮喘、石棉沉滞症、矽肺和囊性纤维化;中枢神经系统疾病,包括帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、运动神经元疾病、亨廷顿氏病、脑型疟疾和肺炎球菌性脑膜炎导致的脑损伤;代谢疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖、痛风、假性痛风;眼部疾病,包括眼上皮的那些疾病、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、角膜感染、葡萄膜炎和干眼症;肾疾病,包括慢性肾疾病、草酸盐肾病和糖尿病性肾病;肝疾病,包括非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病;皮肤炎症反应,包括接触性超敏和晒伤;关节炎性反应,包括骨关节炎、全身性青少年特发性关节炎、成人发病史蒂氏病、复发性多软骨炎;病毒感染,包括包括基孔肯雅和罗斯河在内的 α 病毒、和包括登革热和寨卡病毒在内的黄病毒、流感、HIV;化脓性汗腺炎 (HS) 及其它引起囊肿的皮肤病;癌症包括肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、白血病;多发性肌炎;中风;心肌梗死;移植物抗宿主病;高血压;结肠炎;蠕虫感染;细菌感染;腹主动脉瘤;伤口愈合;抑郁、心理压力;包括德雷斯勒氏综合征的心包炎、局部缺血再灌注损伤和其中个体已被确定携带NLRP3中的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[0223] 53. 如特征39至特征52中任一项所述的方法,其中对哺乳动物进行所述疾病、病症或疾患的治疗或预防。

[0224] 54. 如特征53所述的方法,其中所述哺乳动物是人受试者。

[0225] 55. 一种在哺乳动物中诊断疾病、病症或疾患的方法,其包括以下步骤:向所述哺乳动物或获自所述哺乳动物的生物样品施用如特征1至特征37中任一项所述的经标记的化合物或其药学上有效的盐、溶剂合物或前药,或者其金属离子螯合复合物,以便于在所述哺乳动物中诊断所述疾病、病症或疾患。

[0226] 56. 一种调节生物靶标的活性的方法,其包括将所述生物靶标暴露于如特征1至特征37中任一项所述的化合物或其药学上有效的盐、溶剂合物或前药的步骤。

[0227] 57. 如特征56所述的方法,其中所述生物靶标可选自NLRP3炎性体、IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和Th17细胞。

[0228] 在上述各个部分中提到的本发明的各种特征和实施方案适当地适用于其它部分,比照适用。因此,一个部分中指定的特征可以适当地与其它部分中指定的特征组合。

[0229] 从下文的详述中,本发明的其它特征和优点将变得显而易见。

附图说明

[0230] 为了使本发明可以容易地理解并付诸实践,现在将参照附图通过实例来描述优选实施方案,其中:

[0231] 图1A至1C是在对小鼠进行不同水平给药之后,已知磺酰脲 (MCC950) 的血浆浓度的一系列图示;和

[0232] 图2A至2C是在对小鼠进行不同水平给药之后,本发明的磷酰脲(MCC7840)的血浆浓度的一系列图示。

具体实施方式

[0233] 本发明至少部分地基于某些磷酰脲和相关化合物具有有利特性并且在抑制NLRP3炎性体的活化和/或抑制IL-1 β 和/或IL-17和/或IL-18、和/或IL-1 α 、和/或IL-37和/或IL-33,以及干扰或调节T辅助细胞例如Th17的活性的发现进行预测。特别地,本发明的化合物可用于治疗其中炎症过程或NLRP3炎性体和/或IL-1 β 和/或IL-17和/或IL-18和/或IL-1 α 、和/或IL-37、和/或IL-33和/或Th17细胞发挥作用的许多病症。

[0234] 来自人CAPS患者和CAPS小鼠模型的证据引导本发明人认为,NLRP3抑制将成为优于IL-1生物制剂的优越治疗,因为对所有NLRP3依赖性过程的抑制将比抑制单个NLRP3依赖性过程(例如,IL-1信号传导)更有效。

[0235] 患CAPS的个体显示IL-1 β 和IL-18两者的失调分泌,并且用抗IL-1生物制剂治疗的CAPS患者存在残留疾病。IL-1生物制剂未防止诸如骨质过度生长和关节畸形的症状。此外,涉及中枢神经系统(例如,听力损失)的症状难以用IL-1生物制剂进行控制,IL-1生物制剂似乎在穿透中枢神经系统方面差。CAPS小鼠模型的研究表明IL-1信号传导或单独的IL-18的缺陷不足以阻断全身炎症,特别是在老年动物中。在CAPS的严重模型中,只有完全丧失胱天蛋白酶-1信号传导才能彻底挽救疾病。

[0236] 通过含有磷基脲的化合物(例如,第一方面的那些)特异性抑制NLRP3可以阻断NLRP3下游的所有过程,包括ASC斑点形成和胱天蛋白酶-8和胱天蛋白酶-1活化。因此,NLRP3抑制将阻断所有胱天蛋白酶-1依赖性过程,例如IL-1 β 、IL-18和IL-37的加工和分泌;gasdermin D切割;细胞焦亡以及IL-1 α 、IL-33和HMGB的释放。此外,ASC斑点的NLRP3依赖性细胞外释放将被阻断,并且将防止胱天蛋白酶-8依赖性前-IL-1 β 和前-IL-18切割和凋亡细胞死亡。因此,通过第一方面的化合物特异性抑制NLRP3将防止多个下游炎性信号传导,并且应因此证明是比单独的IL-1阻断更有效的抗炎性疗法。

[0237] 抗IL-1生物制剂阻断衍生自NLRP3非依赖性来源的IL-1,其它炎性体产生的这样的IL-1(例如NLRC4、NLRP1、NLRP6、AIM2)和由后一种途径产生的IL-1可能对于宿主抵御病原体是重要的。例如,接受IL-1/IL-1R拮抗剂的患者表现出上呼吸道感染的发生率增加。与抗IL-1生物制剂相比,本发明化合物对NLRP3的特异性抑制因此可发挥不太普遍的免疫抑制作用(less generalised immunosuppression)。

[0238] 由Nlrp3/胱天蛋白酶-1轴产生的IL-1 β 和IL-18在驱动CD4 Th17细胞和 $\gamma\delta$ T细胞产生IL-17中起关键作用。IL-1 β 和IL-18与IL-23协同作用在不存在TCR参与的情况下诱导记忆CD4 Th17细胞和 $\gamma\delta$ T细胞产生IL-17。IL-1驱动的IL-17也示出参与牛皮癣、I型糖尿病、类风湿性关节炎、2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症、痛风和最近的哮喘。

[0239] 实质上,这些疾病中的每一种均已示出涉及组织巨噬细胞、树突状细胞或脑小神经胶质细胞的活化,其由可溶性突变蛋白酶或由细胞外积累的代谢物的令人遗憾的吞噬作用驱动。NLRP3感知这些事件,导致IL-1释放,引发炎症以清除攻击性物质。如果这个过程变得慢性或过度活化,则会导致疾病,这就解释了为什么这么多疾病已示出涉及NLRP3。发挥作用以防止NLRP3活化的抑制剂因此可以在IL-17驱动以及IL-1驱动的疾病中 useful。

[0240] 在本专利说明书中,术语“包括”、“包含”、“含有”、“含”或类似术语旨在表示非排他性包含,使得包括要素列表的方法或组合物不仅仅包括这些要素,而且还可包括未列出的其它要素。

[0241] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。

[0242] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指对于全身或局部施用毒理学安全的盐,例如由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐,所述无毒碱或酸包括无机碱或有机碱和无机酸或有机酸。所述药学上可接受的盐可以选自包括以下的组:碱金属和碱土金属、铵、铝、铁、胺、葡萄糖胺、氯化物、硫酸盐、磺酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苦苣酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、苹果酸盐、马来酸盐、萘磺酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、对苯二甲酸盐、棕榈酸盐、哌嗪、果胶酸盐和S-甲基甲硫氨酸盐等。

[0243] 术语“烷基”是指含有例如1至约12个碳原子、优选1至约9个碳原子、更优选1至约6个碳原子、甚至更优选1至约4个碳原子、还更优选1至2个碳原子的直链或支链烷基取代基。这样的取代基的实例可以选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、己基、庚基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。所提及碳数与碳骨架和碳分支有关,但不包括属于任何取代基的碳原子,例如从主碳链分支的烷氧基取代基的碳原子。经取代的烷基包括被选自以下的一个或多个部分取代的烷基:卤基(例如,C1、F、Br和I);卤化烷基(例如,CF₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃或CF₂CF₃);羟基;氨基;羧酸盐;甲酰胺基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳基氧基;硝基;叠氮基;氰基;硫代;磺酸;硫酸酯;膦酸;磷酸酯;和膦酸酯以及在“任选地取代的”的定义下描述的那些。

[0244] 术语“烯基”是指具有2至12个碳原子、优选2至9个碳原子、更优选2至6个碳原子并且具有至少一个碳-碳双键的任选地取代的不饱和直链或支链烯基。适当时,烯基可以具有指定数目的碳原子,例如C₂-C₆烯基,其包括以直链或支链排列的具有2、3、4、5或6个碳原子的烯基。所提及的碳数与碳骨架和碳分支有关,但不包括属于任何取代基的碳原子。这样的取代基的实例可以选自乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基和叔丁烯基、戊烯基、己烯基、庚-1,3-二烯、己-1,3-二烯、壬-1,3,5-三烯等。经取代的烯基包括被选自以下的一个或多个部分取代的烯基:卤基(例如,C1、F、Br和I);卤化烷基(例如,CF₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃或CF₂CF₃);羟基;氨基;羧酸酯;甲酰胺基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳基氧基;硝基;叠氮基;氰基;硫代;磺酸;硫酸酯;膦酸;磷酸酯;和膦酸酯以及在“任选地取代的”的定义下描述的那些。

[0245] 如本文所用的术语“烷氧基”意指通过氧原子连接的直链或支链烷基(即,-O-烷基),其中烷基如上所述。在特定实施方案中,烷氧基是指含有1至10个碳原子的氧连接基团(“C1-10烷氧基”)。在另一些实施方案中,烷氧基是指含有1至8个碳原子(“C1-8烷氧基”)、1至6个碳原子(“C1-6烷氧基”)、1至4个碳原子(“C1-4烷氧基”)或1至3个碳原子(“C1-3烷氧基”)的氧连接基团。

[0246] 术语“环烷基”和“环烯基”是指任选地取代的饱和和不饱和单环、双环或三环碳基团。适当时,环烷基或环烯基可以具有指定数目的碳原子,例如,C₃-C₆环烷基或环烯基在其范围内包括具有3、4、5或6个碳原子的碳环基团。这样的取代基的实例可以选自环丙基、环

丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等。经取代的环烷基或环烯基包括用选自以下的一个或更多个部分取代：卤基（例如，C1、F、Br和I）；卤化烷基（例如，CF₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃或CF₂CF₃）；羟基；氨基；羧酸酯；甲酰胺基；烷基氨基；芳基氨基；烷氧基；芳基氧基；硝基；叠氮基；氰基；硫代；磺酸；硫酸酯；膦酸；磷酸酯；和膦酸酯以及在“任选地取代的”的定义下描述的那些。

[0247] 如本文所用的术语“烷硫基”意指具有一个或更多个烷基取代基的硫基，其中烷基如上所定义。

[0248] 如本文所用的术语“氨基”意指由结构NR₂₃表示的部分，并且包括被烷基（即，烷基氨基）取代的伯胺和仲胺和叔胺。因此，R₂₃可以表示例如两个氢原子、两个烷基部分或一个氢原子和一个烷基部分。

[0249] 术语“芳基”是指在每个环中至多8个成员的稳定的单环、双环或三环碳环，其中至少一个环是由休克尔4n+2规则（Hückel 4n+2rule）所定义的芳族。该术语包括含饱和碳环或杂芳基或杂环基的多环体系，只要至少一个环是如所述的芳基即可。

[0250] 如本文所用的术语“芳烷基”和“芳基烷基”意指通过如上所定义的烷基与分子连接的如上定义的芳基。

[0251] 术语“杂芳基”是指含有一个或更多个（特别是一至四个）非碳原子（特别是N、O或S）或其组合的芳基，所述杂芳基在一个或更多个碳或氮原子上被任选地取代。杂芳基环也可以与一个或更多个环状烃、杂环、芳基或杂芳基环稠合。杂芳基包括但不限于具有一个杂原子的5元杂芳基（例如，噻吩、吡咯、呋喃）；在1,2或1,3位具有两个杂原子的5元杂芳基（例如，噁唑、吡唑、咪唑、噻唑、嘌呤）；具有三个杂原子的5元杂芳基（例如，三唑、噻二唑）；具有四个杂原子的五元杂芳基（例如，四唑）；具有一个杂原子的6元杂芳基（例如，吡啶、喹啉、异喹啉、菲啶、5,6-环庚烯并吡啶）；具有两个杂原子的6-元杂芳基（例如，哒嗪、噌啉、酞嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉）；具有三个杂原子的6-元杂芳基（例如，1,3,5-三嗪）以及具有四个杂原子的6-元杂芳基。“经取代的杂芳基”意指具有一个或更多个非干扰基团作为取代基并且包括在“任选地取代的”下定义的那些的杂芳基。

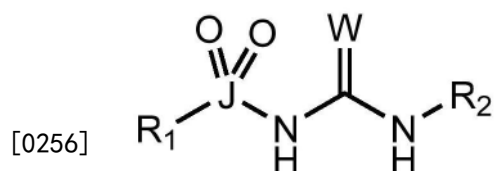
[0252] 如本文所用的“杂环基”是指环中具有5至8个原子的非芳族环，并且那些原子中有1至4个为杂原子。杂环也可以与一个或更多个环状烃、杂环、芳基或杂芳基环稠合。杂环包括部分和完全饱和的杂环基。杂环体系可以通过任何数目的基团的碳原子或杂原子连接到另一部分，并且可以是饱和的和不饱和的两者。杂环的非限制性实例包括C₄-C₆硒环、吡咯烷基、吡咯啉基、吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑啉基、二硫杂环戊二烯基、氧硫杂环戊二烯基、二噁烷基、二氧杂环己烯基、噁嗪基、氮杂~~草~~基、二氮杂~~草~~基、硫氮杂~~草~~基、氧杂~~草~~基和硫杂~~草~~基、咪唑啉基、硫代吗啉基等。

[0253] 提及取代基时“任选地取代的”是指任选地被一个或更多个部分取代的取代基，例如选自以下的那些：任选地取代的C1-10烷基（例如，任选地取代的C1-6烷基）；任选地取代的C3-6环烷基（例如，任选地取代的环丙基）；任选地取代的羟基烷基；任选地取代的C1-10烷氧基（例如，任选地取代的C1-6烷氧基）；任选地取代的C2-10烯基；任选地取代的C2-10炔基；任选地取代的C6-C12芳基；芳基氧基；任选地取代的杂芳基；任选地取代的杂环基；卤基（例如，C1、F、Br和I）；羟基；卤化烷基（例如，CF₃、2Br-乙基、CH₂F、CH₂CF₃和CF₂CF₃）；氨基（例如，NH₂、NR₁₂H和NR₁₂R₁₃）；烷基氨基；芳基氨基；酰基；酰胺基；CN；NO₂；N₃；CH₂OH；CONH₂；

CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCOR₂₄; C1-3烷硫基; 硫酸酯; 磺酸; 磺酸酯例如烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基; 膦酸; 磷酸酯; 膦酸酯; 单、二或三磷酸酯; 三苯甲基或单甲氧基三苯甲基; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; 和CF₃SO₂; 三烷基甲硅烷基例如二甲基-叔丁基甲硅烷基或二苯基甲基甲硅烷基; 并且R₂₄和R₂₅各自独立地选自H或任选地取代的C1-10烷基、C1-6烷基或C1-4烷基。

[0254] 每当指出结构中原子数的范围(例如, C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₉、C₁-C₆、C₁-C₄或C₂-C₂₀、C₂-C₁₂、C₂-C₁₀、C₂-C₉、C₂-C₈、C₂-C₆、C₂-C₄烷基, 烯基等), 特别考虑到也可以使用落入所述范围内的任何子范围或单个数目的碳原子。因此, 例如, 记载鉴于本文提及的任何化学基团(例如, 烷基等)使用的1至12个碳原子(例如C₁-C₁₂)、1至9个碳原子(例如C₁-C₉)、1至6个碳原子(例如C₁-C₆)、1至4个碳原子(例如C₁-C₄)、1至3个碳原子(例如C₁-C₃)或2至8个碳原子(例如C₂-C₈)涵盖并具体地描述了适当的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和/或12个碳原子及其任何子范围(例如, 适当地1至2个碳原子、1至3个碳原子、1至4个碳原子、1至5个碳原子、1至6个碳原子、1至7个碳原子、1至8个碳原子、1至9个碳原子、1至10个碳原子、1至11个碳原子、1至12个碳原子、2至3个碳原子、2至4个碳原子、2至5个碳原子、2至6个碳原子、2至7个碳原子、2至8个碳原子、2至9个碳原子、2至10个碳原子、2至11个碳原子、2至12个碳原子、3至4个碳原子、3至5个碳原子、3至6个碳原子、3至7个碳原子、3至8个碳原子、3至9个碳原子、3至10个碳原子、3至11个碳原子、3至12个碳原子、4至5个碳原子、4至6个碳原子、4至7个碳原子、4至8个碳原子、4至9个碳原子、4至10个碳原子、4至11个碳原子, 和/或4至12个碳原子等, 适当时)。

[0255] 根据本发明的第一方面, 提供了式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(I)

[0257] 其中, W选自O、S和Se;

[0258] J选自S和Se;

[0259] R₁选自环烷基、芳基、杂芳基和杂环基, 其全部可被任选地取代;

[0260] R₂选自环烷基、芳基、杂芳基和杂环基, 其全部可被任选地取代; 以及

[0261] R₁经由碳原子直接键合至J, 并且R₂经由碳原子直接键合至相邻的氮。

[0262] 在一个优选实施方案中, W是O。

[0263] 在一个优选实施方案中, J是S。

[0264] 在一个特别地优选的实施方案中, W是O, 且J是S。

[0265] 在一个实施方案中, R₁选自C₅或C₆环烷基、5元或6元杂芳基、双环杂芳基, 其中至少一个环是杂芳基、苯基、联苯基、苯基杂环基、5元或6元杂环基和杂环基环烷基, 其全部可被任选地取代。

[0266] 在某些实施方案中, W是O, J是S, 且R₁选自吡唑、呋喃、四氢呋喃、四氢吡喃、吡喃、

吡咯烷、吡咯、三唑、四唑、咪唑、吡啶、吗啉、哌嗪、哌啶、经取代的苯基、苯基杂芳基、苯基杂环基、联苯基、喹啉、异喹啉、萘基、吡嗪和嘧啶,其全部可在适当时被任选地取代。

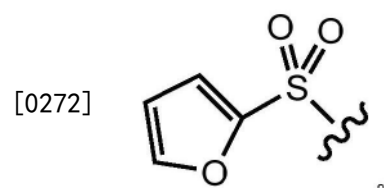
[0267] 在一个实施方案中,当W是O,J是S,且 R_1 是2-呋喃或2-噻吩时,其选自未经取代的2-呋喃或2,5-取代的呋喃和未经取代的2-噻吩或2,5-取代的噻吩。

[0268] 在一个实施方案中,当W是O,J是S,且 R_1 是2,5-取代的呋喃或2,5-取代的噻吩时,则2,5-取代的呋喃或2,5-取代的噻吩不被叔醇基团取代。

[0269] 在某些实施方案中,发现当 R_1 是未经取代的呋喃时,则它具有比现有技术的磺酰脲CRID3高约10倍的水平穿过血脑屏障的能力。

[0270] 在上述实施方案中,提及2,5-取代的不排除在环上存在其它取代,但仅表示经编号的替换必须存在。例如,认为2,4,5-取代在这样的术语的范围内。

[0271] 提及2-呋喃和2-噻吩意指如下所示,环与2-环位置处的磺酰硫连接,如下所示:



[0273] 在一个实施方案中, R_1 是5元杂环基或杂芳基,其每一个可被任选地取代,含有选自N、O和S的至少一个、优选至少两个环杂原子。

[0274] 在某些实施方案中, R_1 是氮杂环基或氮杂芳基,其每一个可被任选地取代。

[0275] 在一个实施方案中, R_1 是5元氮杂环基或5元氮杂芳基,其每一个可被任选地取代。

[0276] 在一个实施方案中, R_1 是5元杂环基或5元杂芳基,每一个包含至少两个环氮原子并且所述环的每一个可被任选地取代。

[0277] 在一个实施方案中,W是O,J是S,且 R_1 选自喹啉、异喹啉、萘基、吡嗪、四唑、咪唑、吡咯烷、吡咯、四氢吡喃、吡喃、哌啶、哌嗪、吡唑、吡啶、嘧啶和三唑,其每一个可被任选地取代。

[0278] 在一个实施方案中, R_1 和/或 R_2 可包含硒环。

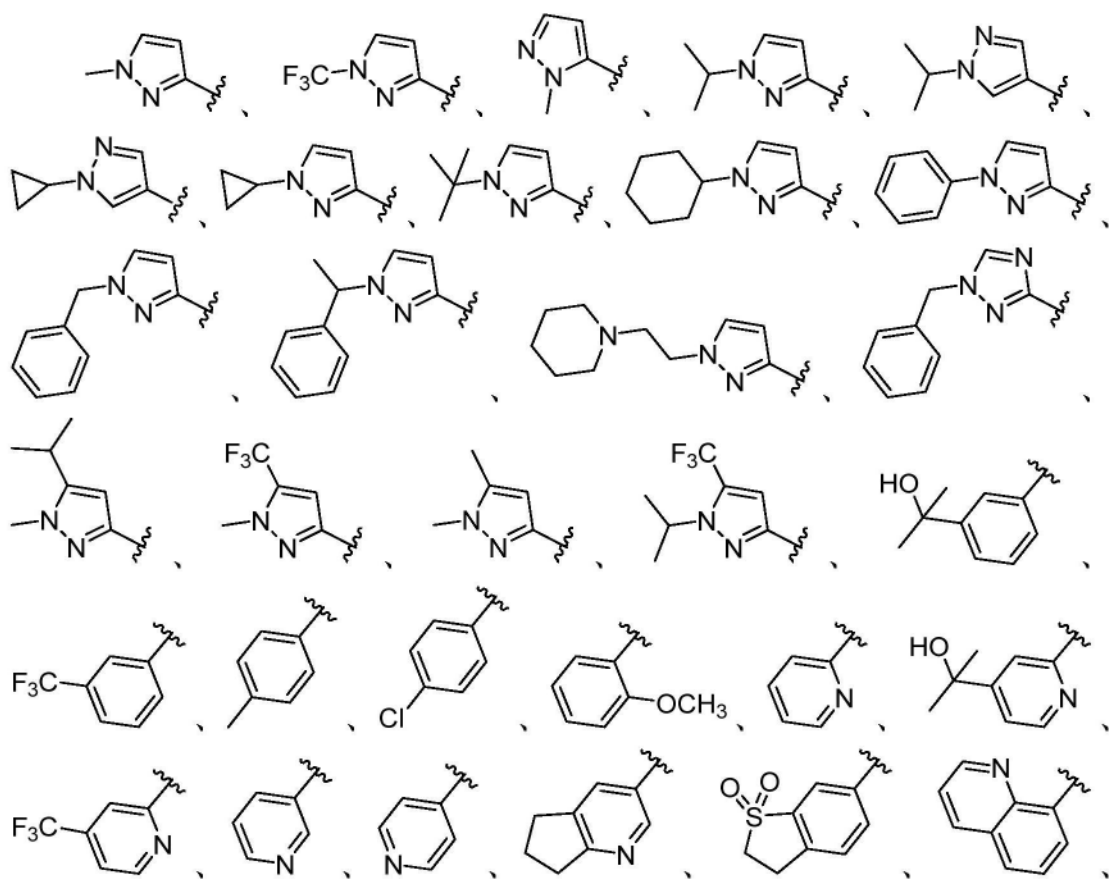
[0279] 在一个实施方案中, R_2 可选自双环烃和三环烃、5元、6元和7元杂环或杂芳基,所述环的每一个可被任选地取代,和经取代的苯基。

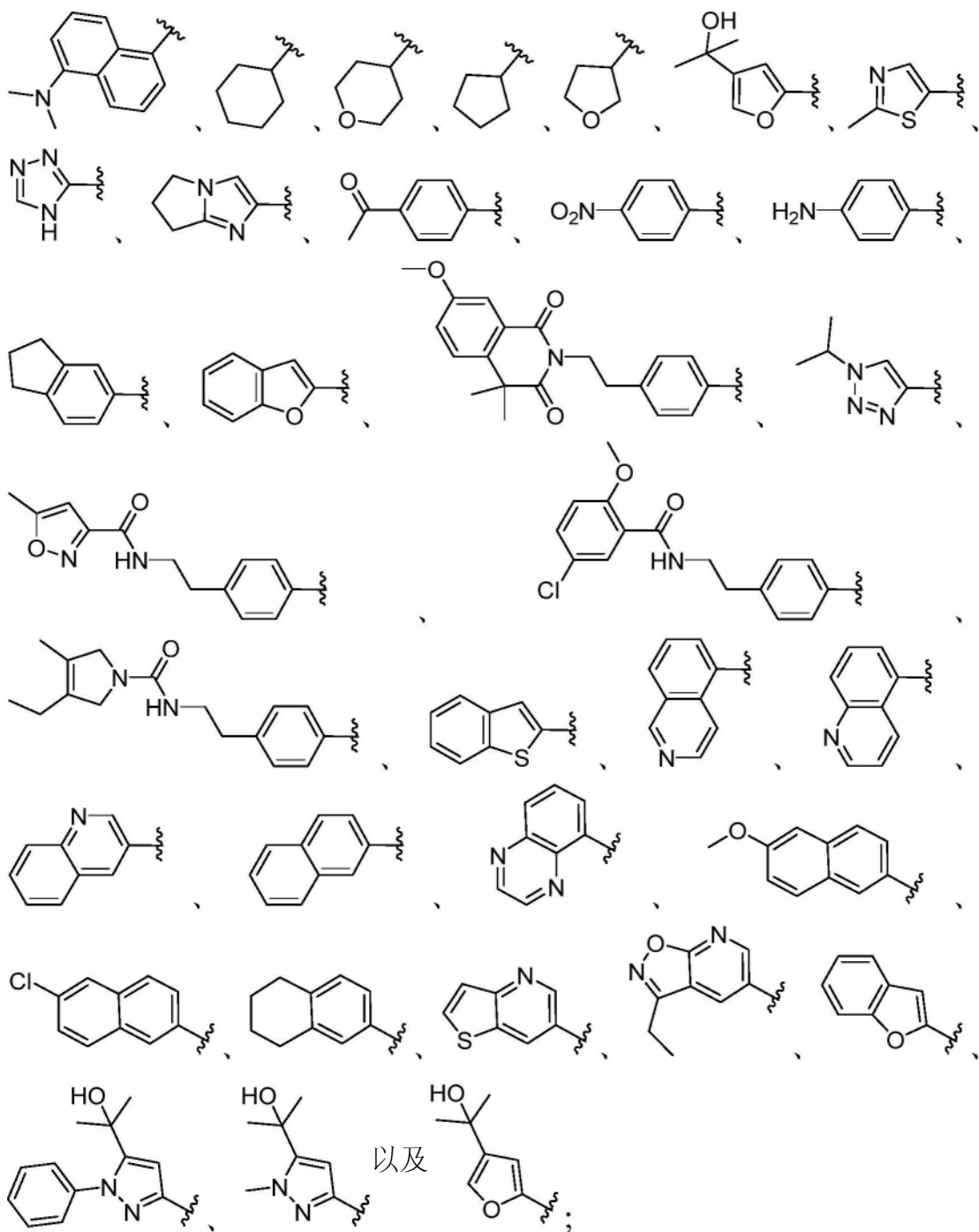
[0280] 适当地,三环烃可以是引达省。

[0281] 在一个实施方案中, R_2 可选自5元、6元或7元氮杂环、6-元氮杂芳基和与环烷基环稠合的芳基。

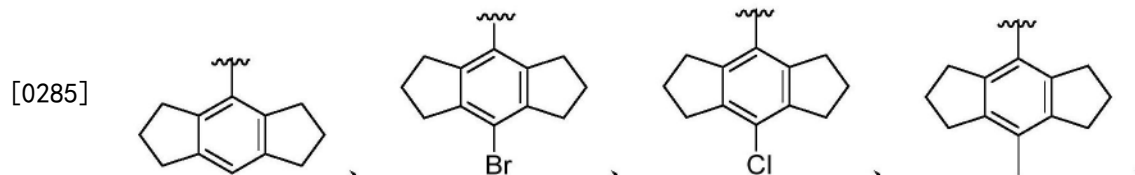
[0282] 在式(I)化合物的一个实施方案中,W是O,J是S,且 R_1 可选自:

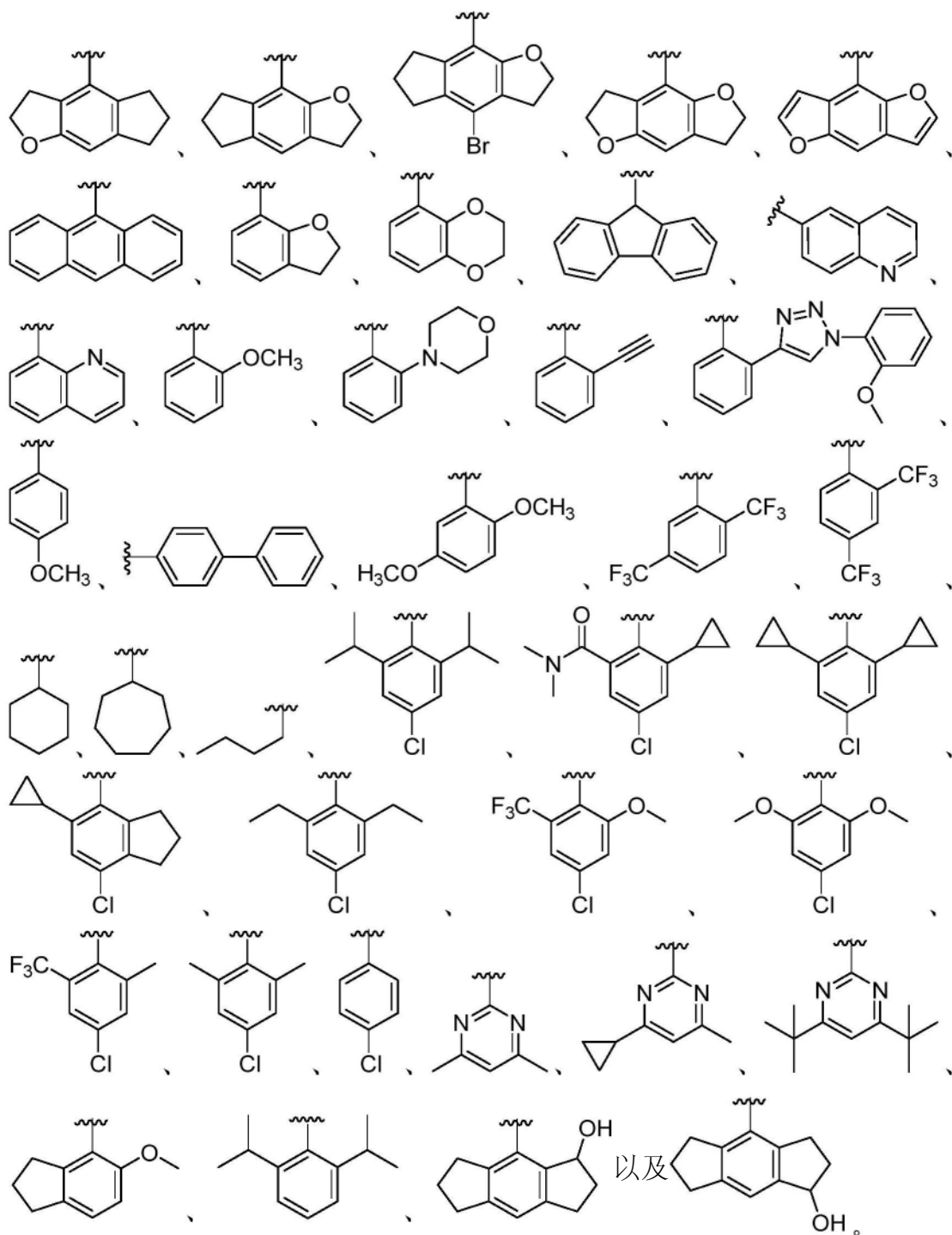
[0283]



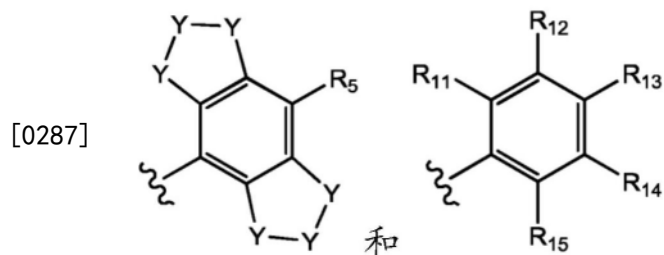


[0284] 并且对于这些R₁基团中的每一个,R₂可独立地选自:





[0286] 在第一方面的任何实施方案中,当J为S,W为0,并且与上述任何 R_1 基团组合时, R_2 可选自:



[0288] 其中,Y每次出现时独立地选自C、N、S和O,并且适当时其可被任选地取代;

[0289] R_5 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地选自：氢、卤基、氰基、酰胺、磺酰胺、酰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_5 环烷基以及 C_1 - C_6 烷氧基，所述基团全部可在适当时被卤基、氰基或 C_1 - C_6 烷氧基任选地取代；以及

[0290] 其中 R_{11} 和 R_{12} 可组合以形成苯基、5元或6元氧杂环或者5元或6元氮杂环，其均可被任选地取代；

[0291] R_{12} 和 R_{13} 可组合以形成5元或6元氮杂芳基，其可被任选地取代；以及

[0292] R_{14} 和 R_{15} 可组合以形成5元或6元环烷基环、苯基、5元或6元氧杂环或者5元或6元氮杂芳基，其均可被任选地取代。

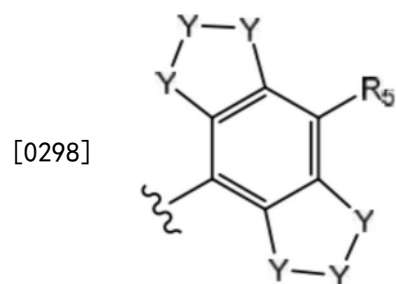
[0293] 适当地，Y每次出现时是碳， R_5 是H或卤基。

[0294] 在一个实施方案中， R_{12} 和 R_{14} 是氢， R_{11} 和 R_{15} 是 C_1 - C_6 烷基，并且 R_{13} 是H或卤基。

[0295] 优选地， R_2 选自：经取代或氢化的引达省、2,6-二烷基苯基、2,6-二烷基-4-卤代苯基、2,6-二环烷基苯基和2,6-二环烷基-4-卤代苯基。

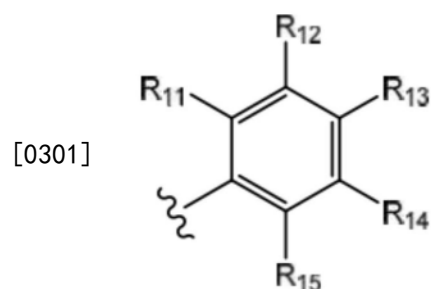
[0296] 在某些优选实施方案中，并且与针对第一方面的任何式所述的任何 R_1 基团组合， R_2 选自六氢引达省、2,6-二异丙基苯基、2,6-二异丙基-4-氯苯基、2,6-二环丙基苯基和2,6-二环丙基-4-氯苯基。

[0297] 在一个实施方案中，W是O且J是S， R_1 是杂芳基，并且 R_2 是



[0299] 其中每个Y是CH，且 R_5 是H或卤基，优选地 R_5 是H。

[0300] 在一个实施方案中，W是O且J是S， R_1 是杂芳基，且 R_2 是



[0302] 其中

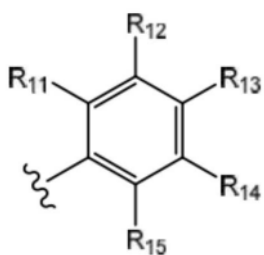
[0303] R_{11} 和 R_{15} 是 C_1 - C_6 烷基，优选异丙基；

[0304] R_{12} 和 R_{14} 是H，

[0305] R_{13} 是H或卤基，优选地H或Cl。

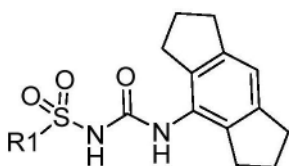
[0306] 在一个实施方案中，W是O且J是S， R_1 是杂芳基，且 R_2 是

[0307]

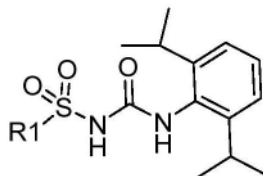
[0308] 其中 R_{11} 和 R_{15} 是异丙基, R_{12} 和 R_{14} 是H,且 R_{13} 是H或Cl。

[0309] 在特定实施方案中,式(I)化合物可选自式(Ia)、(Ib)和(Ic)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

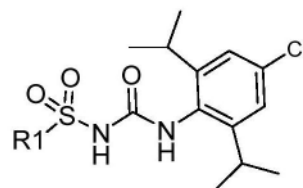
[0310]



式(Ia)



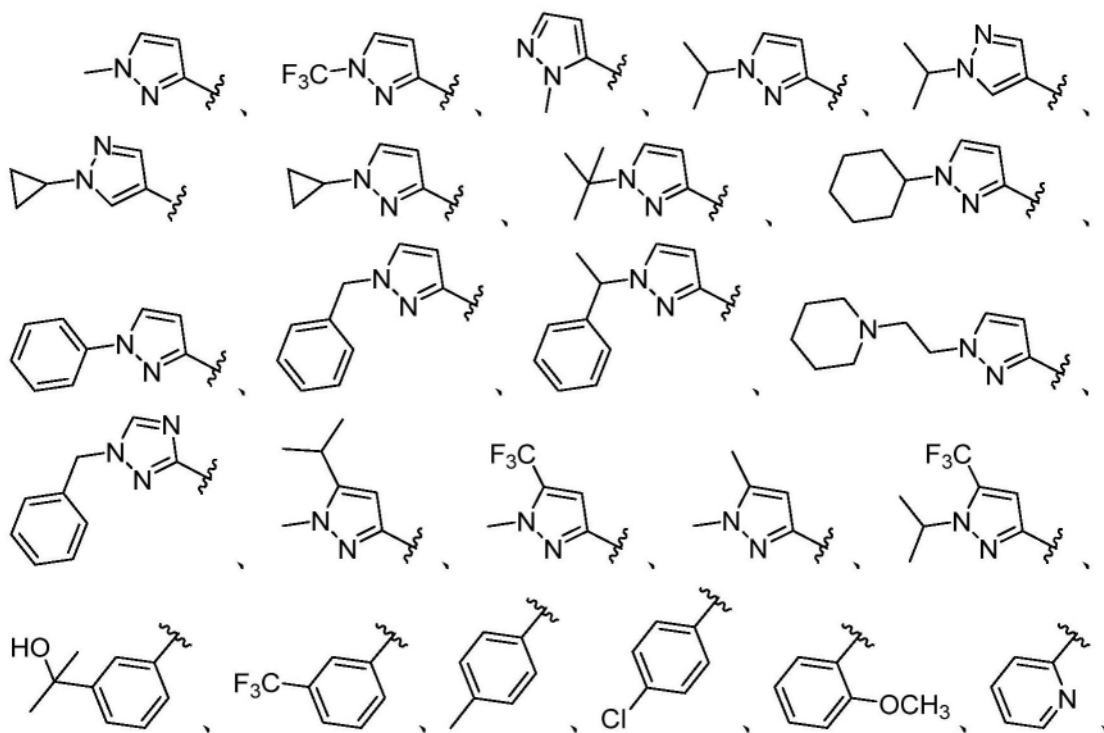
式(Ib)

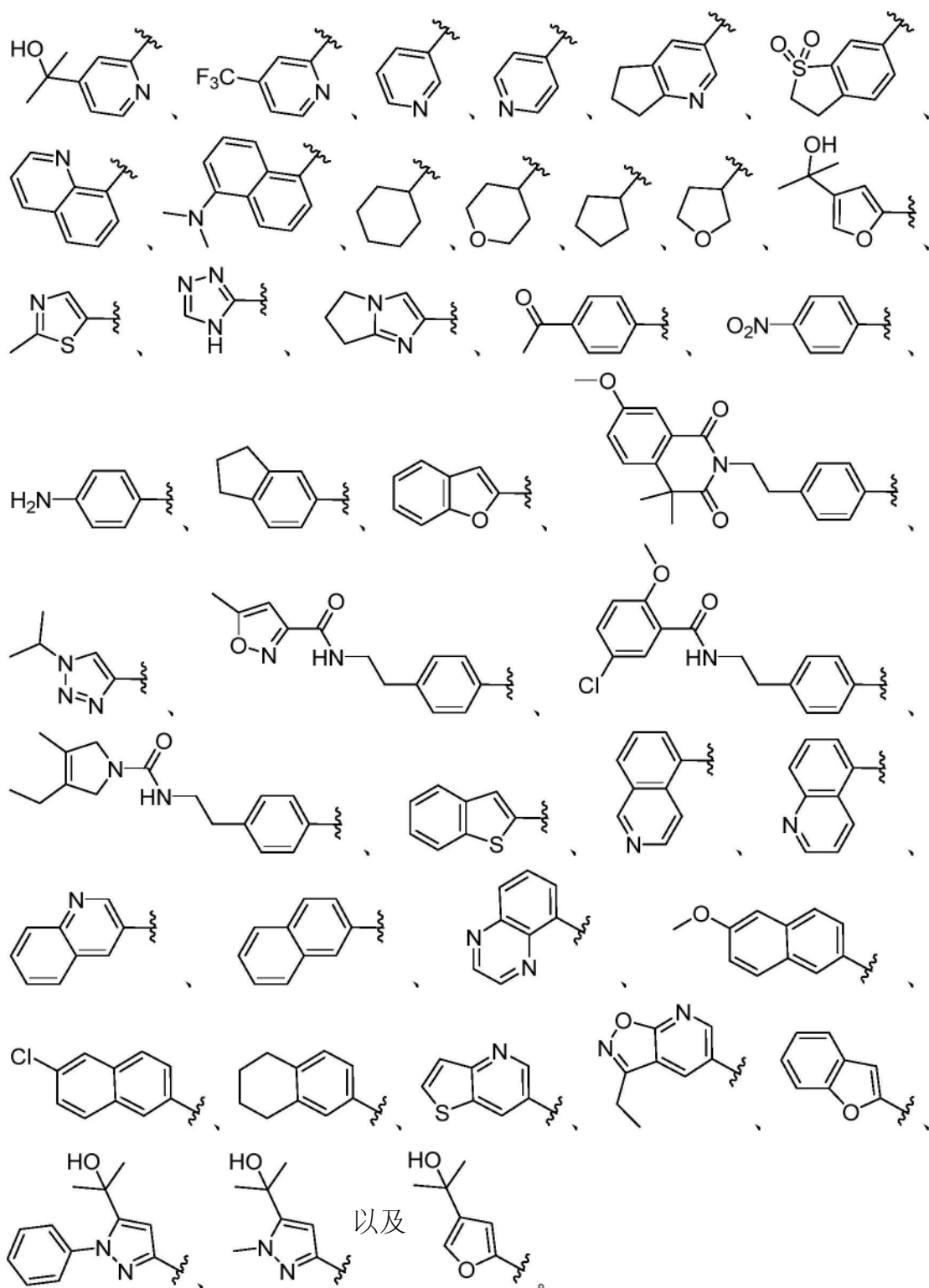


式(Ic)

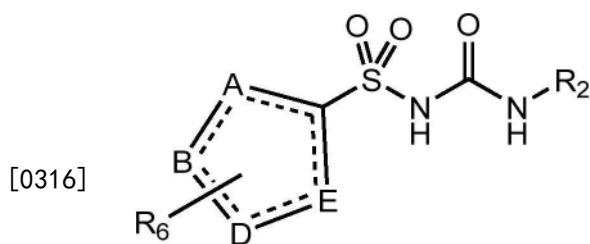
[0311] 其中, R_1 如针对式(I)的任何实施方案的前述。[0312] 在式(Ia)、(Ib)和(Ic)化合物的一个实施方案中, R_1 选自吡唑、呋喃、四氢呋喃、四氢吡喃、吡喃、吡咯烷、吡咯、三唑、四唑、咪唑、吡啶、吗啉、哌嗪、哌啶、经取代的苯基、苯基杂芳基、苯基杂环基、联苯基、喹啉、异喹啉、萘基、吡嗪和嘧啶,其全部可在适当时被任选地取代。[0313] 在式(Ia)、(Ib)和(Ic)化合物的一个实施方案中, R_1 选自:

[0314]





[0315] 在一个实施方案中,式(I)化合物可选自式(II)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(II)

[0317] 其中,A、B、D和E独立地选自C、N、O、S和Se,但其中至少一个是C;

[0318] 每条虚线可表示键;

[0319] R_2 如针对式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)的任何实施方案的前述定义,或者可以是荧光基团;

[0320] R_6 每次出现时独立地选自氢、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羟基、 C_3 - C_6 环烷基、烷基苯基、苯基、苄基、 C_1 - C_6 酯、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 三氟烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,其每一个可被任选地取代,或者 R_6 可以是荧光基团。

[0321] 在式(II)化合物的一个优选实施方案中,A、B、D和E中的至少一个是N(即,氮)。

[0322] 在式(II)化合物的另一个优选实施方案中,A、B、D和E中的至少两个是N。

[0323] 在式(II)化合物的一个实施方案中,A、B、D和E选自N和C。

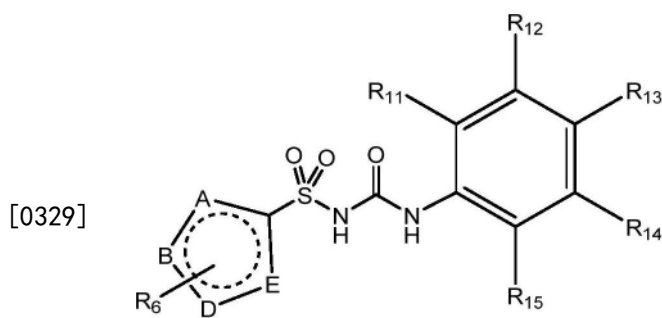
[0324] 在式(II)化合物的另一个实施方案中,A是C,B、D和E中的至少两个是N。

[0325] 在一个实施方案中,A、B、D和E形成选自吡唑、咪唑、三唑和四唑的环。

[0326] 优选地,A、B、D和E形成选自吡唑或咪唑环的环,最优选吡唑环。

[0327] 在一个实施方案中,A、B、D和E和/或 R_2 可含硒环。

[0328] 在一个实施方案中,式(I)化合物可选自式(IIa)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(IIa)

[0330] 其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 如前文所定义;

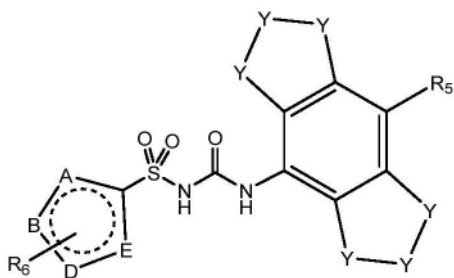
[0331] A、B、D和E选自N和C,并且A、B、D和E中的至少两个是N;

[0332] R_6 每次出现时独立地选自氢、卤离子、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羟基、 C_3 - C_6 环烷基、烷基苯基、苯基、苄基、 C_1 - C_6 酯、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 三氟烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,其每一个可被任选地取代。

[0333] 在一个实施方案中,式(I)化合物可选自式(IIb)化合物,或者其药学上可接受的

盐、溶剂合物或前药：

[0334]



[0335]

式(IIb)

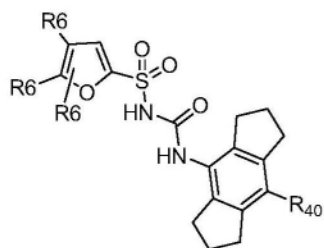
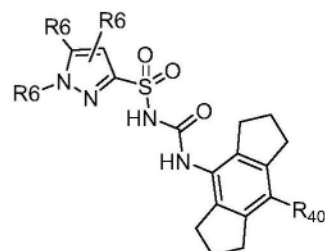
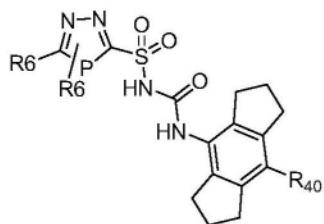
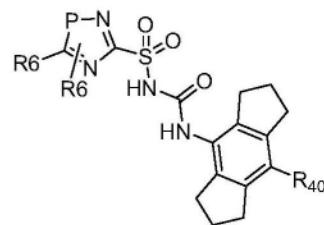
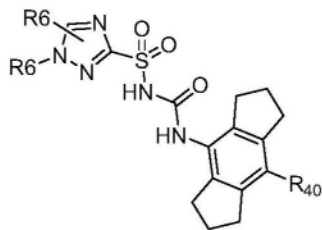
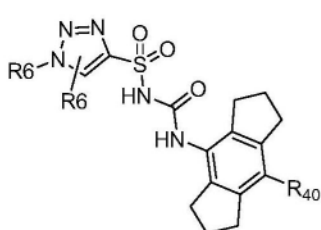
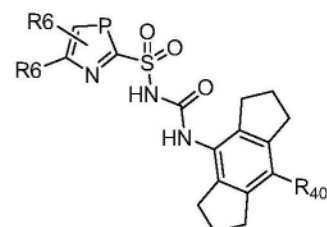
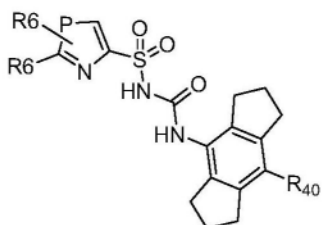
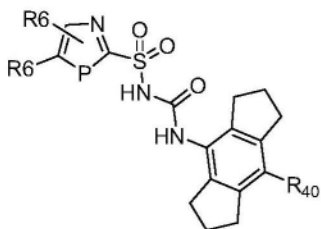
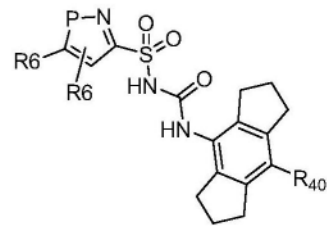
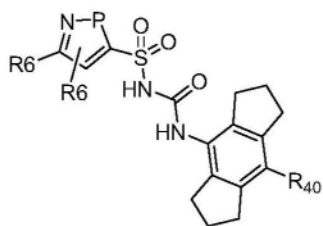
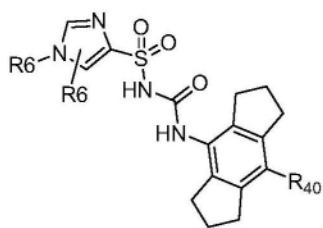
[0336] 其中Y和R₅如前文所定义；

[0337] A、B、D和E选自N和C,并且A、B、D和E中的至少两个是N；

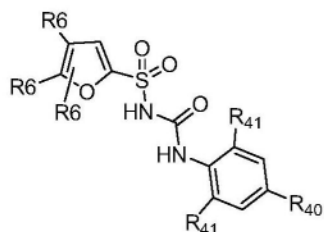
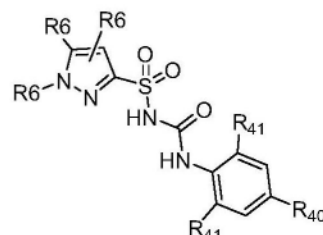
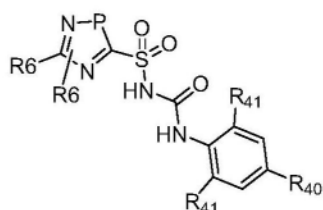
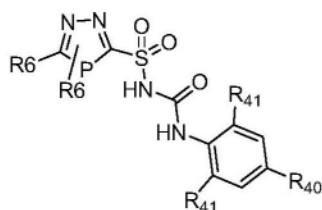
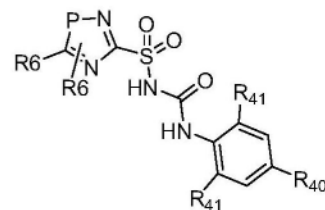
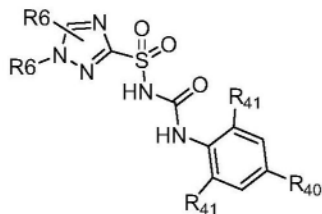
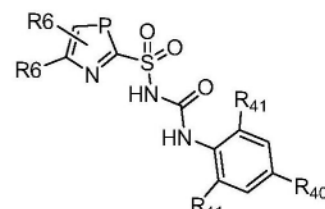
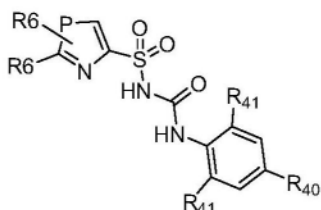
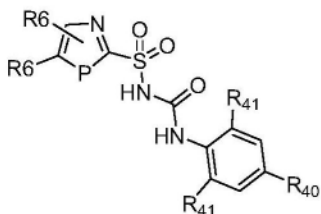
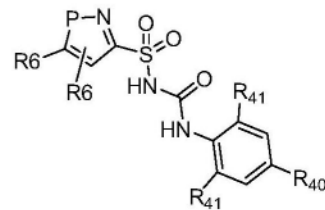
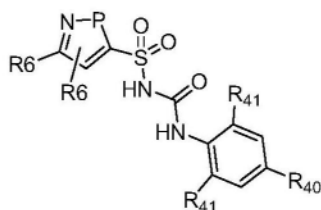
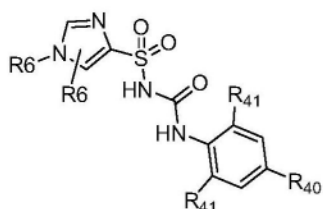
[0338] R₆每次出现时独立地选自氢、卤离子、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基羟基、C₃-C₆环烷基、烷基苯基、苯基、苄基、C₁-C₆酯、C₂-C₆烯基、C₁-C₆三氟烷基和C₁-C₆烷氧基,其每一个可被任选地取代。

[0339] 在一个实施方案中,式(II)化合物选自：

[0340]



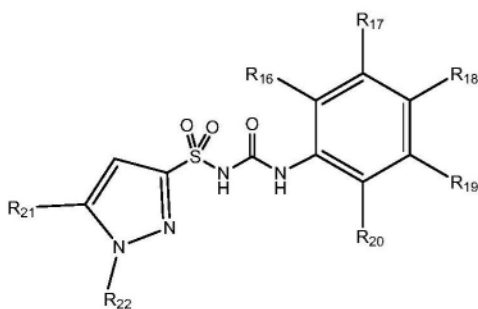
[0341]

[0342] 其中, R_{40} 选自H、烷基和卤基;[0343] R_{41} 选自H和烷基;

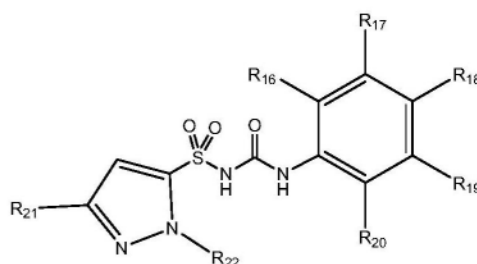
[0344] P每次出现时独立地选自C、O或S;以及

[0345] 其中 R_6 每次出现时,存在时,独立地选自针对式(II)所定义的那些基团。[0346] 应当理解,从每个环的中心延伸的 R_6 部分可以代表考虑到价态合适的与环碳原子或环杂原子键合的基团,或者可以不存在。[0347] 在式(II)的一个实施方案中, R_6 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷基羟基。[0348] 在式(II)化合物的某些实施方案中,例如,当 R_2 是六氢吲哚省且 R_1 是呋喃时, R_6 可以不是叔醇取代基。

[0349] 在一个实施方案中,第一方面的化合物可选自式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

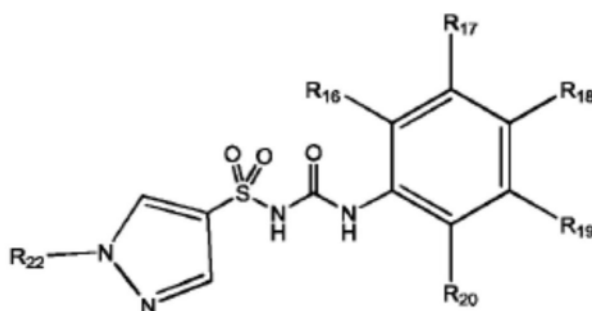


式(IIIa)



式(IIIb)

[0350]



式(IIIc)

[0351] 其中, R_{21} 选自H、烷基、全卤代烷基或羟基烷基;

[0352] R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基或苄基;

[0353] R_{18} 是H或卤素;

[0354] R_{16} 和 R_{17} 是氢或烷基;或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0355] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基;或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0356] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H;以及

[0357] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。

[0358] 在式(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)化合物的一个优选实施方案中:

[0359] R_{21} 选自H、烷基、全卤代烷基或羟基烷基;优选 C_{1-6} 全卤代烷基或羟基烷基;

[0360] R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基或苄基;

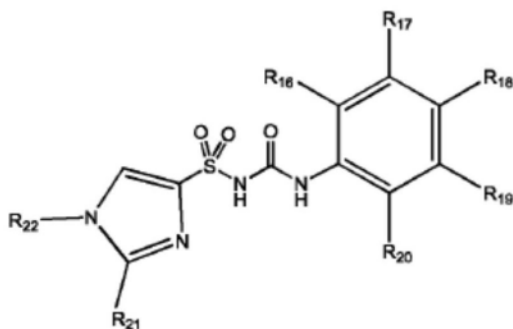
[0361] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

[0362] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

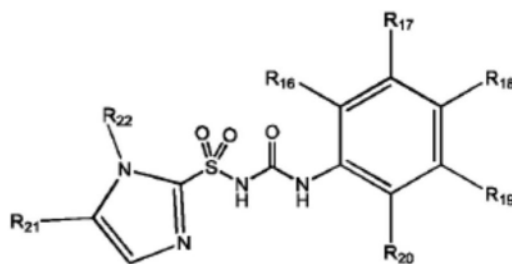
[0363] R_{18} 是H或卤素,优选地 R_{18} 是H;并且

[0364] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。

- [0365] 在式(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)化合物的另一个优选实施方案中：
- [0366] R_{21} 选自H、烷基、全卤代烷基或羟基烷基；优选 C_{1-6} 全卤代烷基或羟基烷基；
- [0367] R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基和苄基；
- [0368] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基，优选异丙基；
- [0369] R_{17} 和 R_{19} 是H，
- [0370] R_{18} 是H或卤素；优选地 R_{18} 是H或Cl；并且
- [0371] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。
- [0372] 在一个实施方案中，第一方面的化合物可选自式(IVa)、(IVb)或(IVc)的化合物，或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：

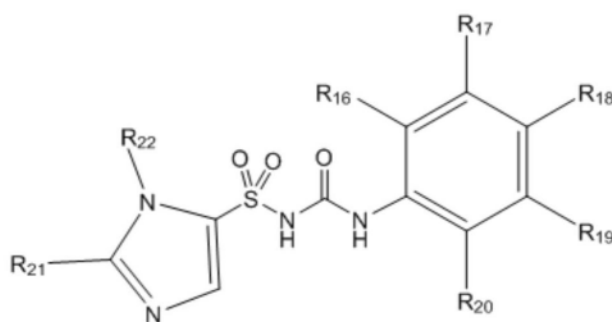


式(IVa)



式(IVb)

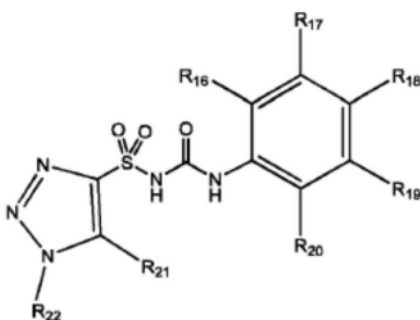
[0373]



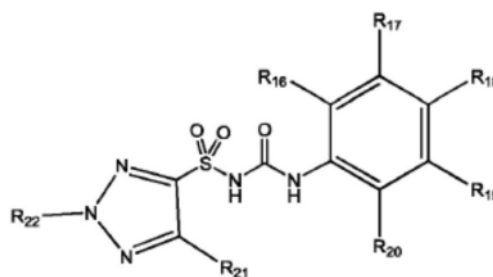
式(IVc)

- [0374] 其中， R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基和苄基，或者 R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的碳原子一起可形成环戊基环或环己基环；
- [0375] R_{18} 是H或卤素；
- [0376] R_{16} 和 R_{17} 是H或烷基；或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环，所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的，所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子；
- [0377] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基；或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环，所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的，所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子；
- [0378] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H；以及

- [0379] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。
- [0380] 在式(IVa)、(IVb)和(IVc)化合物的一个优选实施方案中：
- [0381] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基；优选地，所述全卤代烷基和羟基烷基是 C_{1-6} 全卤代烷基和羟基烷基；
- [0382] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环；
- [0383] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环；
- [0384] R_{18} 是H或卤素；优选地 R_{18} 是H；并且
- [0385] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。
- [0386] 在式(IVa)、(IVb)和(IVc)化合物的另一个优选实施方案中：
- [0387] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基；优选地，所述全卤代烷基和羟基烷基是 C_{1-6} 全卤代烷基和羟基烷基；
- [0388] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基，优选异丙基；
- [0389] R_{17} 和 R_{19} 是H，
- [0390] R_{18} 是H或卤素；优选地 R_{18} 是H或Cl；
- [0391] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。
- [0392] 在一个实施方案中，第一方面的化合物可选自式(Va)、(Vb)或(Vc)化合物，或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：

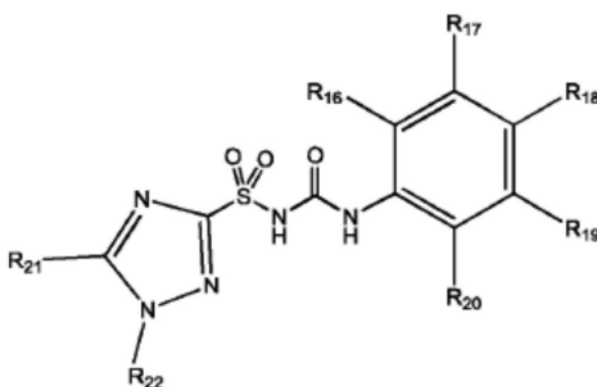


式(Va)



式(Vb)

[0393]



式(Vc)

[0394] 其中, R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;

[0395] R_{18} 是H或卤素;

[0396] R_{16} 和 R_{17} 是H或烷基;或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0397] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基;或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0398] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H;并且

[0399] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。

[0400] 在式(Va)、(Vb)和(Vc)化合物的一个优选实施方案中:

[0401] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;优选地,所述全卤代烷基和羟基烷基是 C_{1-6} 全卤代烷基和羟基烷基;

[0402] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

[0403] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

[0404] R_{18} 是H或卤素;优选地 R_{18} 是H;并且

[0405] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。

[0406] 在式(Va)、(Vb)和(Vc)化合物的另一个优选实施方案中:

[0407] R_{21} 和 R_{22} 选自H、烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;优选地,所述全卤代烷基和羟基烷基是 C_{1-6} 全卤代烷基和羟基烷基;

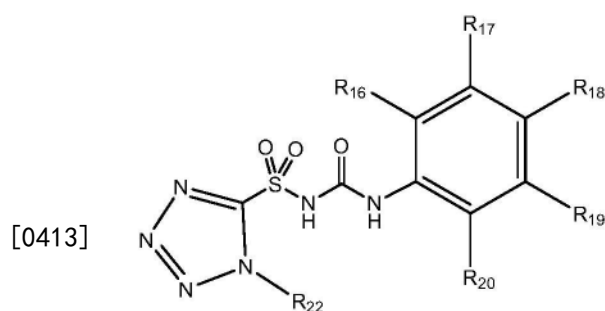
[0408] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基,优选异丙基;

[0409] R_{17} 和 R_{19} 是H;

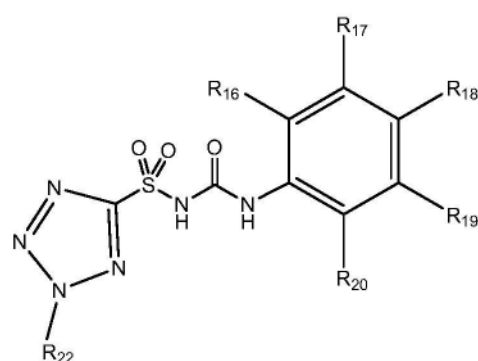
[0410] R_{18} 是H或卤素;优选地 R_{18} 是H或Cl;并且

[0411] 前提是 R_{21} 和 R_{22} 不都是H。

[0412] 在一个实施方案中,第一方面的化合物可选自式(VIa)或(VIb)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(VIa)



式(VIb)

[0414] 其中, R_{22} 选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;

[0415] R_{18} 是H或卤素;

[0416] R_{16} 和 R_{17} 是H或烷基;或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所

述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0417] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基;或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;并且

[0418] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不全是H。

[0419] 在式(VIa)和(VIb)化合物的一个优选实施方案中:

[0420] R_{22} 选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;优选地,所述全卤代烷基和羟基烷基是 C_{1-6} 全卤代烷基和羟基烷基;

[0421] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

[0422] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;以及

[0423] R_{18} 是H或卤素;优选地 R_{18} 是H。

[0424] 在式(VIa)和(VIb)化合物的另一个优选实施方案中:

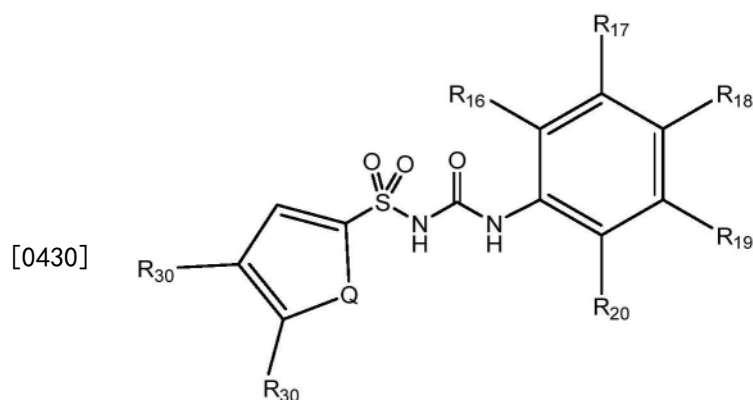
[0425] R_{22} 选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苄基;优选地,所述全卤代烷基和羟基烷基是 C_{1-6} 全卤代烷基和羟基烷基;

[0426] R_{16} 和 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基,优选异丙基;

[0427] R_{17} 和 R_{19} 是H;以及

[0428] R_{18} 是H或卤素;优选地 R_{18} 是H或Cl。

[0429] 在一个实施方案中,第一方面的化合物可选自式(VII)化合物,或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式(VII)

[0431] 其中,Q是O或S;

[0432] R_{30} 每次出现时独立地选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、 C_3 - C_6 环烷基和烷基氨基。

[0433] R_{18} 是H或卤素;

[0434] R_{16} 和 R_{17} 是H或烷基;或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子;

[0435] R_{19} 和 R_{20} 是H或烷基;或者 R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的碳原子一起形成5元或6元环,所述环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,所述环任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂

原子;

[0436] 前提是 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 不都是H;并且

[0437] 前提是当Q是O,并且 R_{16} 和 R_{17} 及 R_{19} 和 R_{20} 单独地与它们所连接的各碳原子一起形成环戊基环时,则 R_{30} 不是C-₃羟基烷基。

[0438] 在式(VII)化合物的一个优选实施方案中:

[0439] Q是O或S;

[0440] R_{30} 在每次出现时独立地选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、C₃-C₆环烷基和烷基氨基;优选地C₁₋₆烷基、全卤代烷基、羟基烷基和烷基氨基;

[0441] R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;

[0442] R_{19} 和 R_{20} 与它们所连接的原子一起形成环戊基环;以及

[0443] R_{18} 是H或卤素烷基;优选地 R_{18} 是H并且

[0444] 前提是当Q是O时,则 R_{30} 不是C-₃羟基烷基。

[0445] 在式(VII)化合物的另一个优选实施方案中:

[0446] Q是O或S;

[0447] R_{30} 在每次出现时独立地选自烷基、全卤代烷基、羟基烷基、C₃-C₆环烷基和烷基氨基;优选C₁₋₆烷基、全卤代烷基、羟基烷基和烷基氨基;

[0448] R_{16} 和 R_{20} 是C₁₋₆烷基,优选异丙基;

[0449] R_{17} 和 R_{19} 是H;以及

[0450] R_{18} 是H或卤素;优选地 R_{18} 是H或Cl。

[0451] 第一方面的化合物,特别是式(II)至(VI)化合物,相对于现有技术的那些磺酰脲提供了一系列意想不到的益处,所述益处可选自:改善的微粒体稳定性;改善的渗透性;降低的Pgp不利因素(liability);减少的血浆蛋白质结合;延长的半衰期;改善的口服生物利用度;改善的AUC;改善的C_{max};减少的Cyp抑制;改善的NLRP3炎性体活化的抑制;以及提高的溶解度。特别地,在水性环境中可以看到溶解度及某些其它改善。

[0452] 在一个实施方案中,第一方面的化合物提供了改善的药代动力学特征。已知的磺酰脲CRID3的半衰期为3.2小时(小鼠),当将t_{1/2}外推至人时,其可能导致相对于QD或BD给药显著的谷值水平。第一方面的化合物可以在例如其蛋白质结合、代谢和口服利用度方面不同。

[0453] 特别地,已经发现,第一方面的化合物,尤其是那些其中A、B、D和E形成5-元氮杂芳基(例如,吡唑环)的化合物,相对于现有技术中所见其它结构上类似的呋喃和噻吩代谢不那么稳定和/或具有改善的药代动力学特性。

[0454] 在一个实施方案中,第一方面的化合物具有小于90Å²的tPSA。

[0455] 与现有技术的磺酰脲(例如,CRID3)相比,第一方面的本发明化合物的一个优点是它们可以示出显著降低的极性表面积。

[0456] 在另一实施方案中,第一方面的化合物具有小于90 Å²的tPSA和小于405的分子量。

[0457] 在一些实施方案中,不存在叔醇基团提高血浆浓度,并且有助于降低MW和极性表面积两者,从而使血脑屏障渗透得到整体改善。

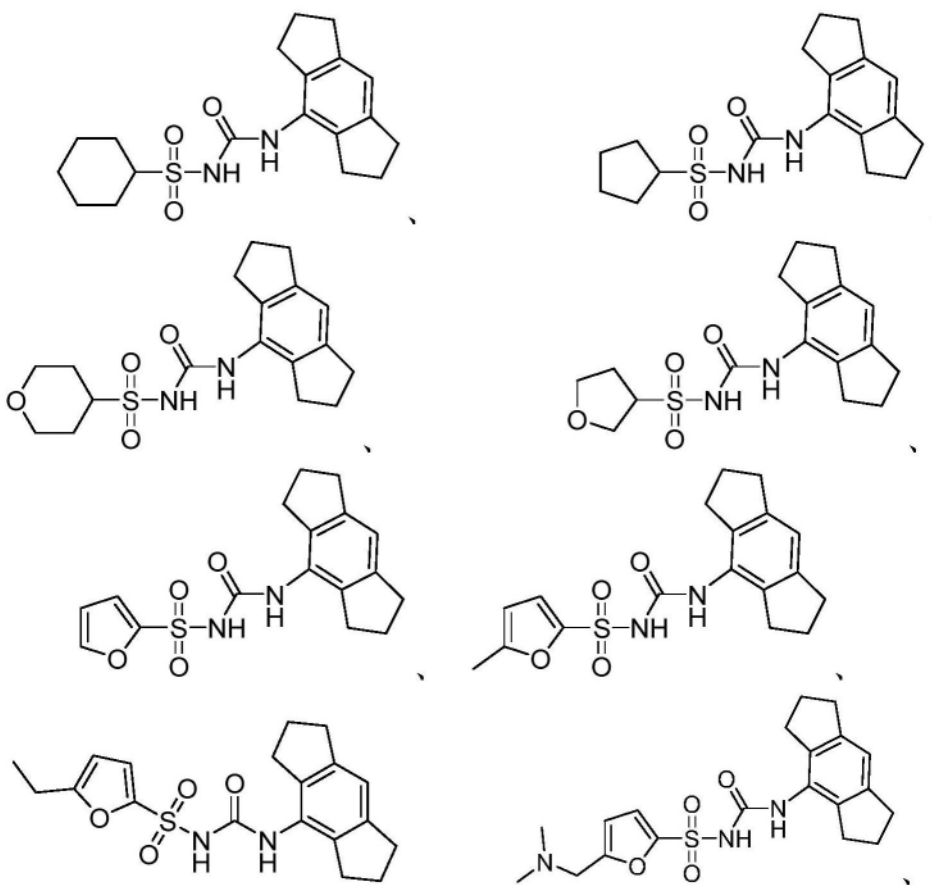
[0458] 在针对第一方面的化合物描述的任何实施方案中,包括式(I)至(VII)的化合物,

取代基的一个或多个氢或其上任选的取代可以被氘化。

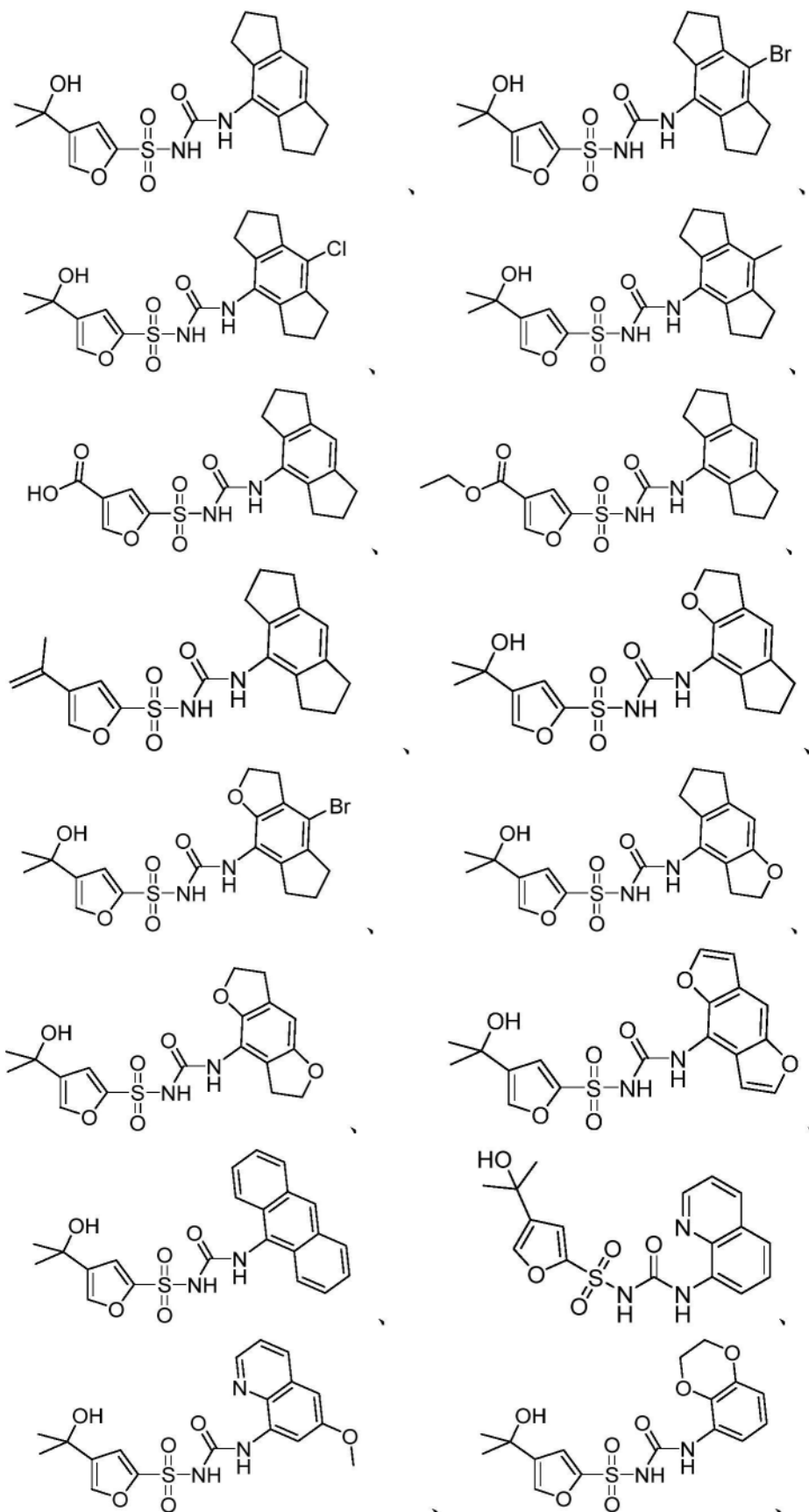
[0459] 由于动力学同位素作用,本发明化合物的氘化类似物可表现出提高的代谢稳定性。

[0460] 在一个实施方案中,第一方面的化合物选自:

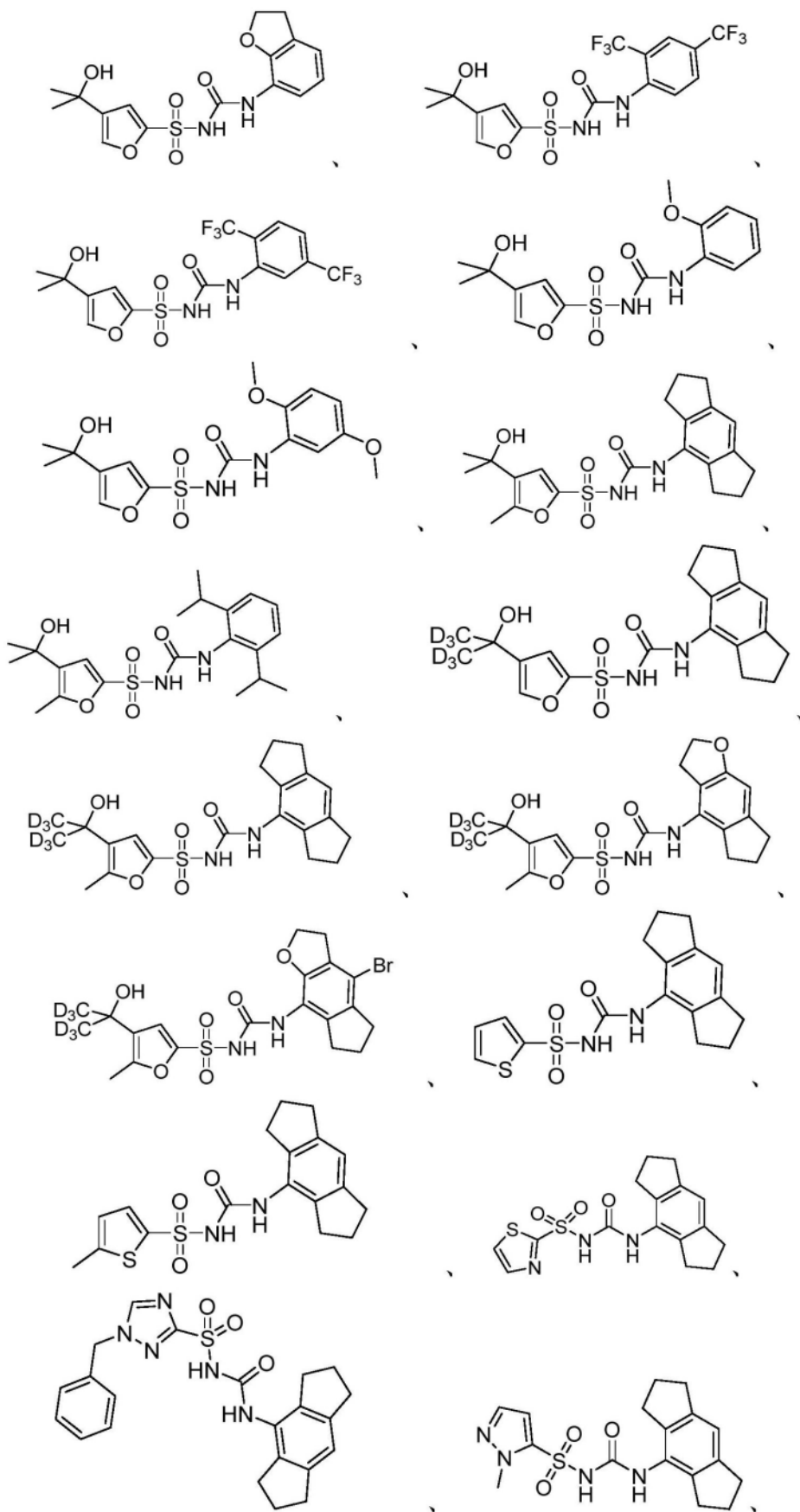
[0461]



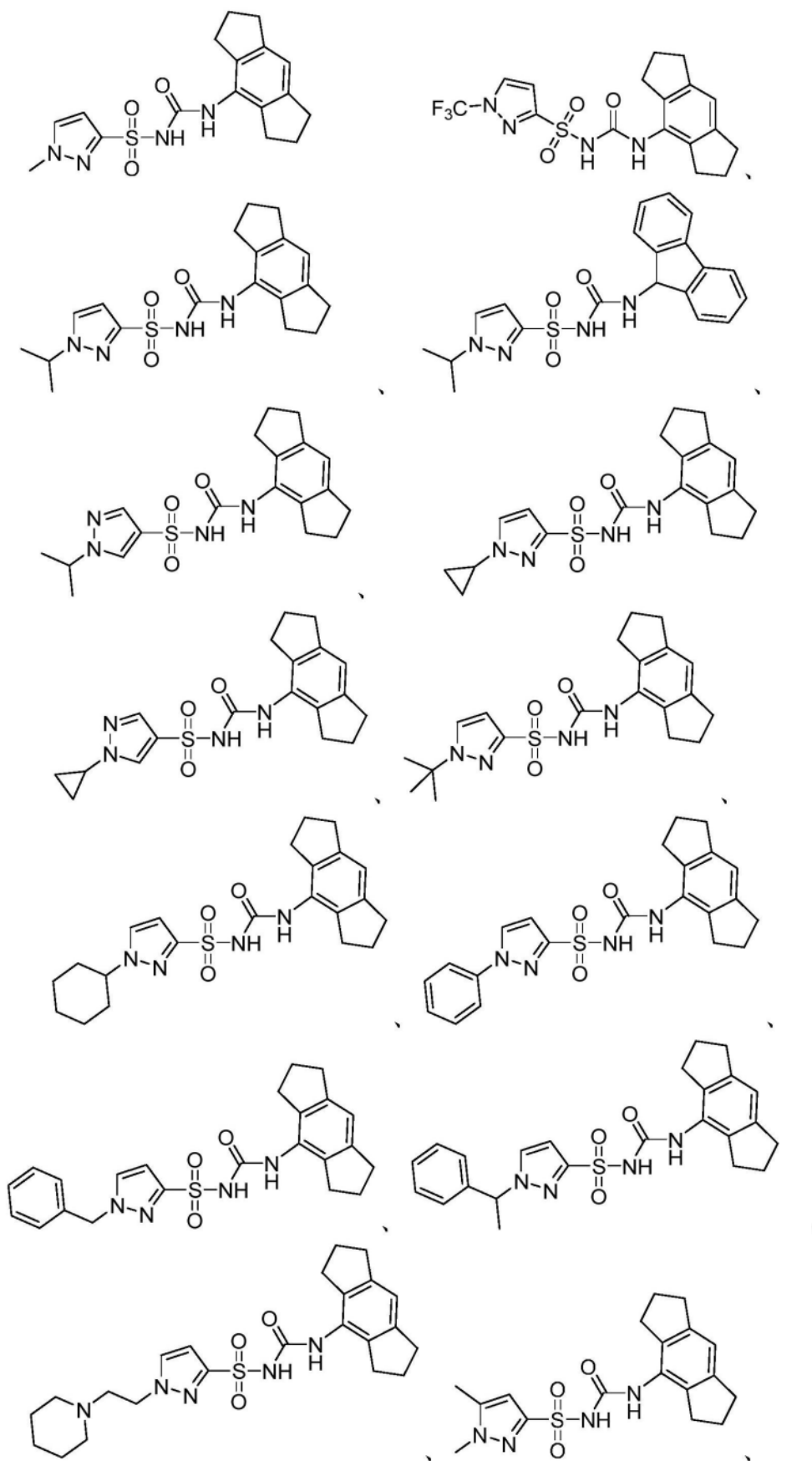
[0462]

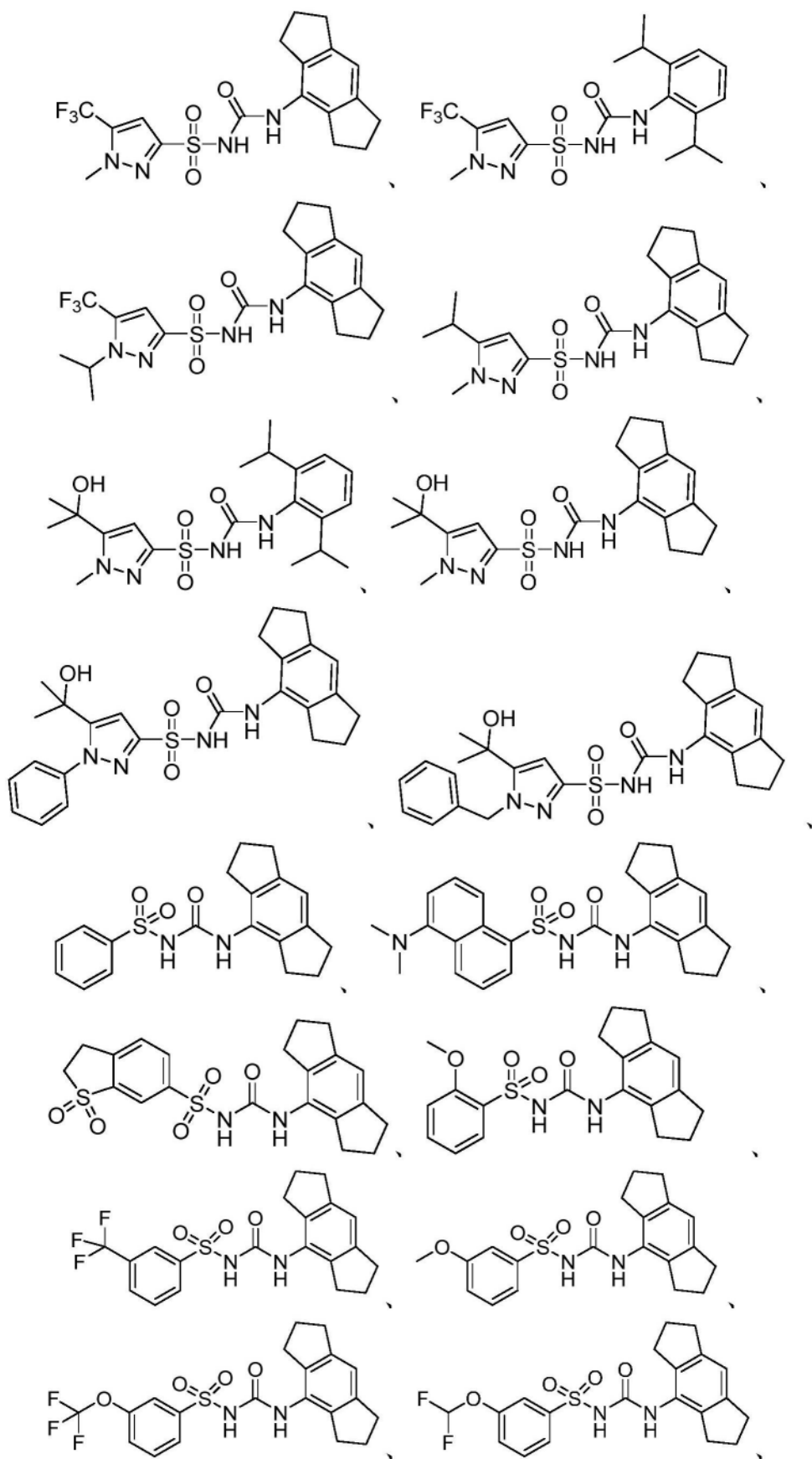


[0463]

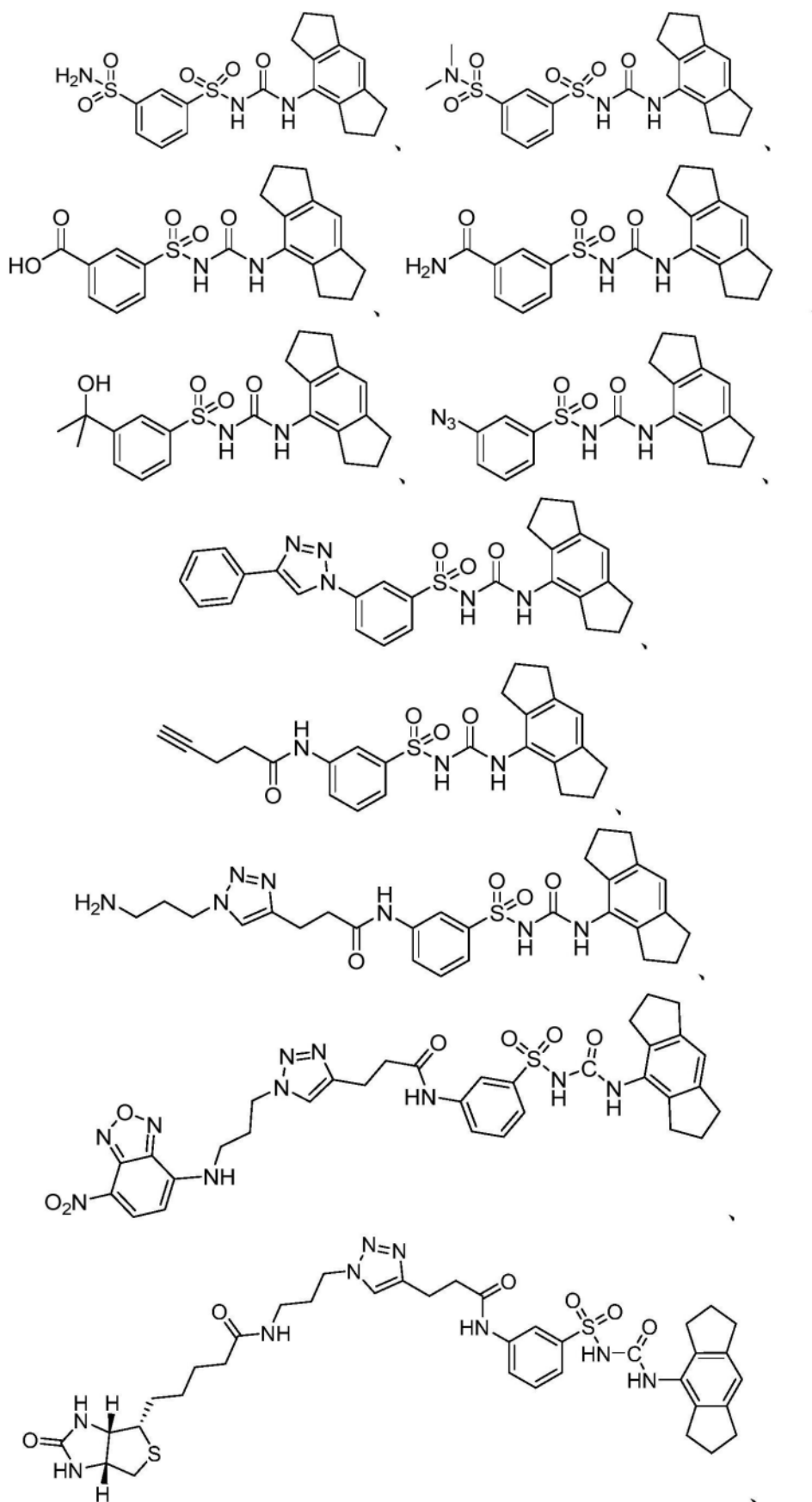


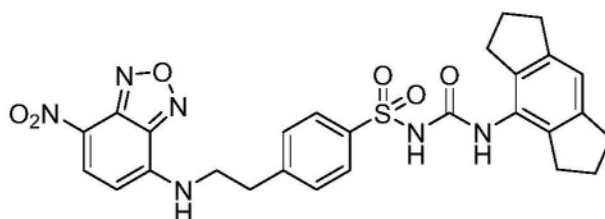
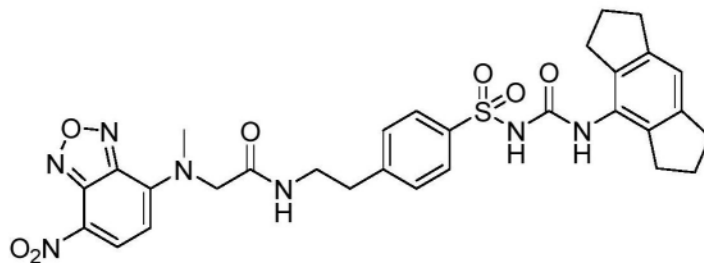
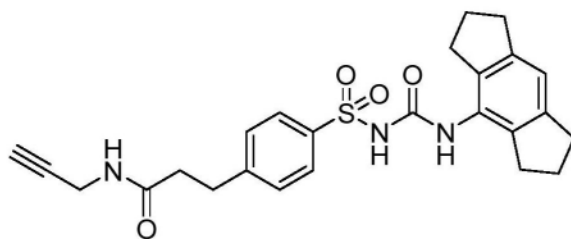
[0464]



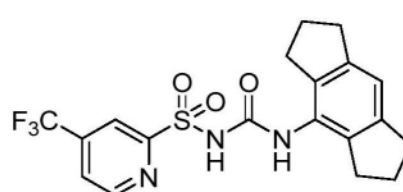
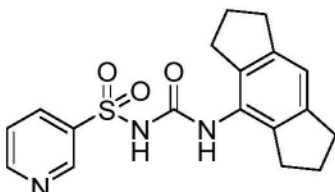
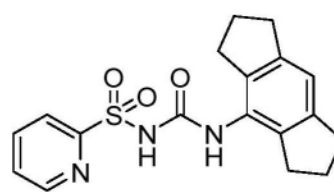
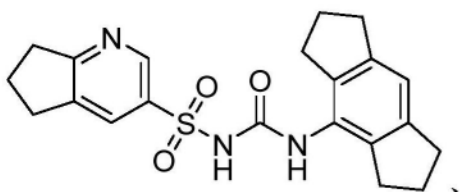
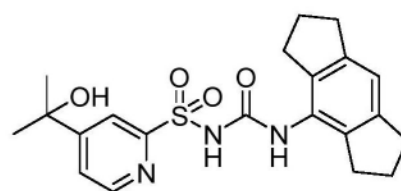
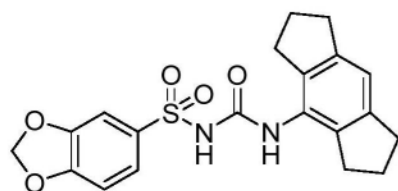
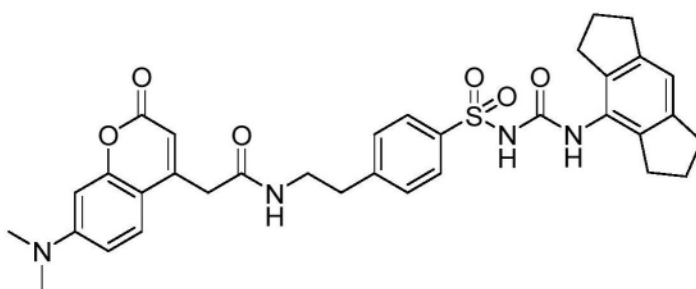


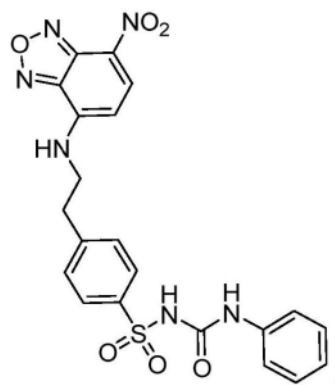
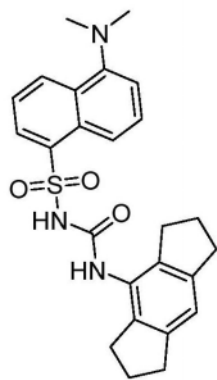
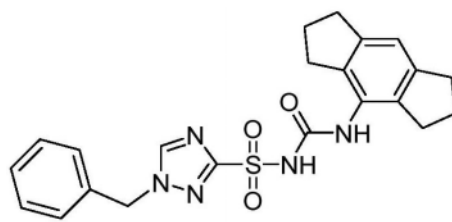
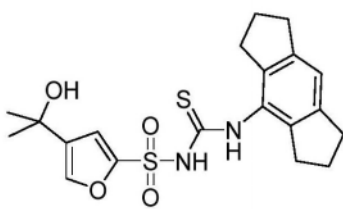
[0466]



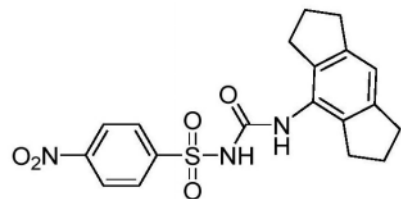
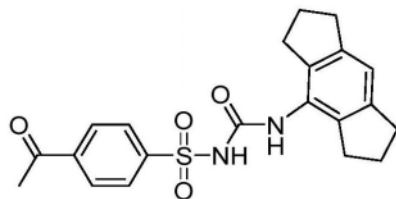
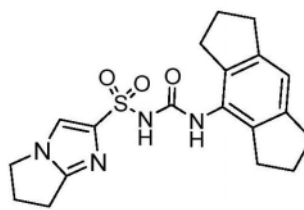
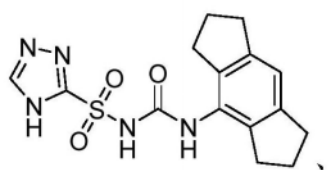
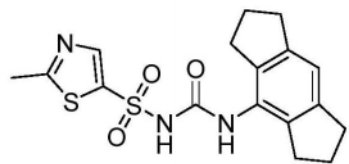
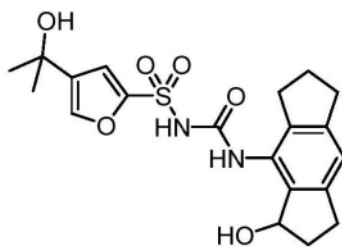
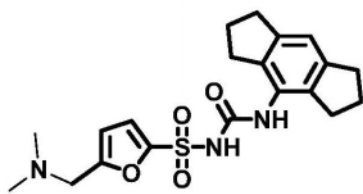


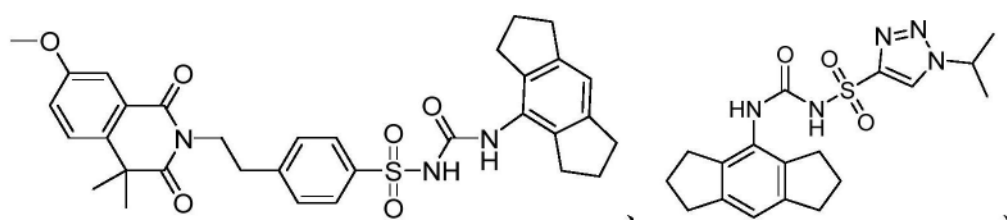
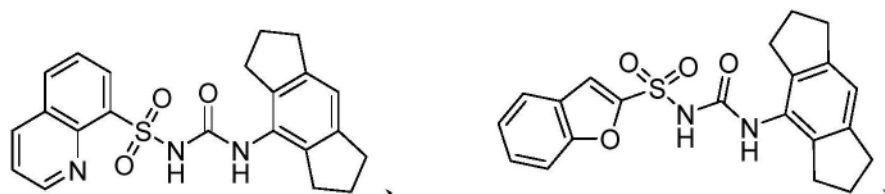
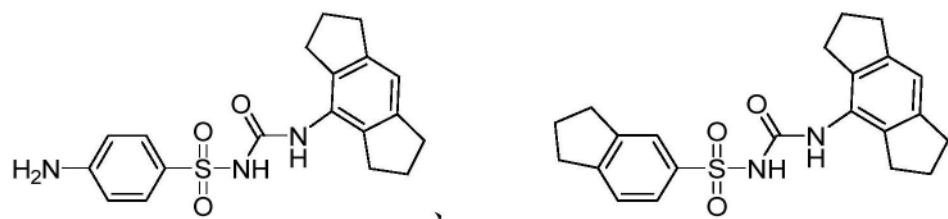
[0468]



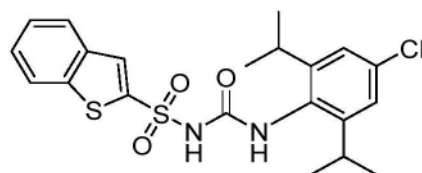
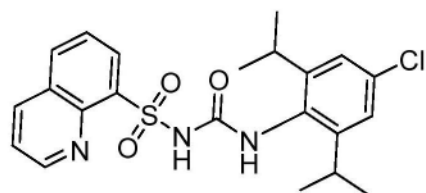
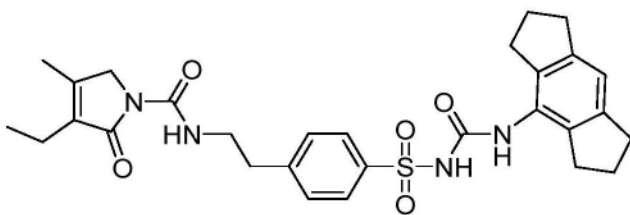
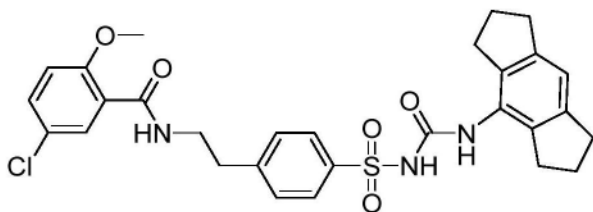
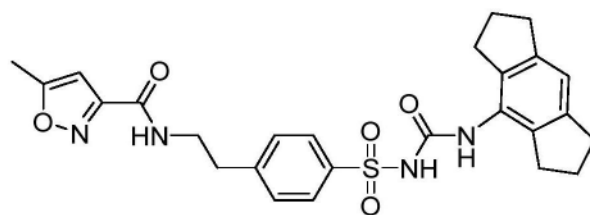


[0469]

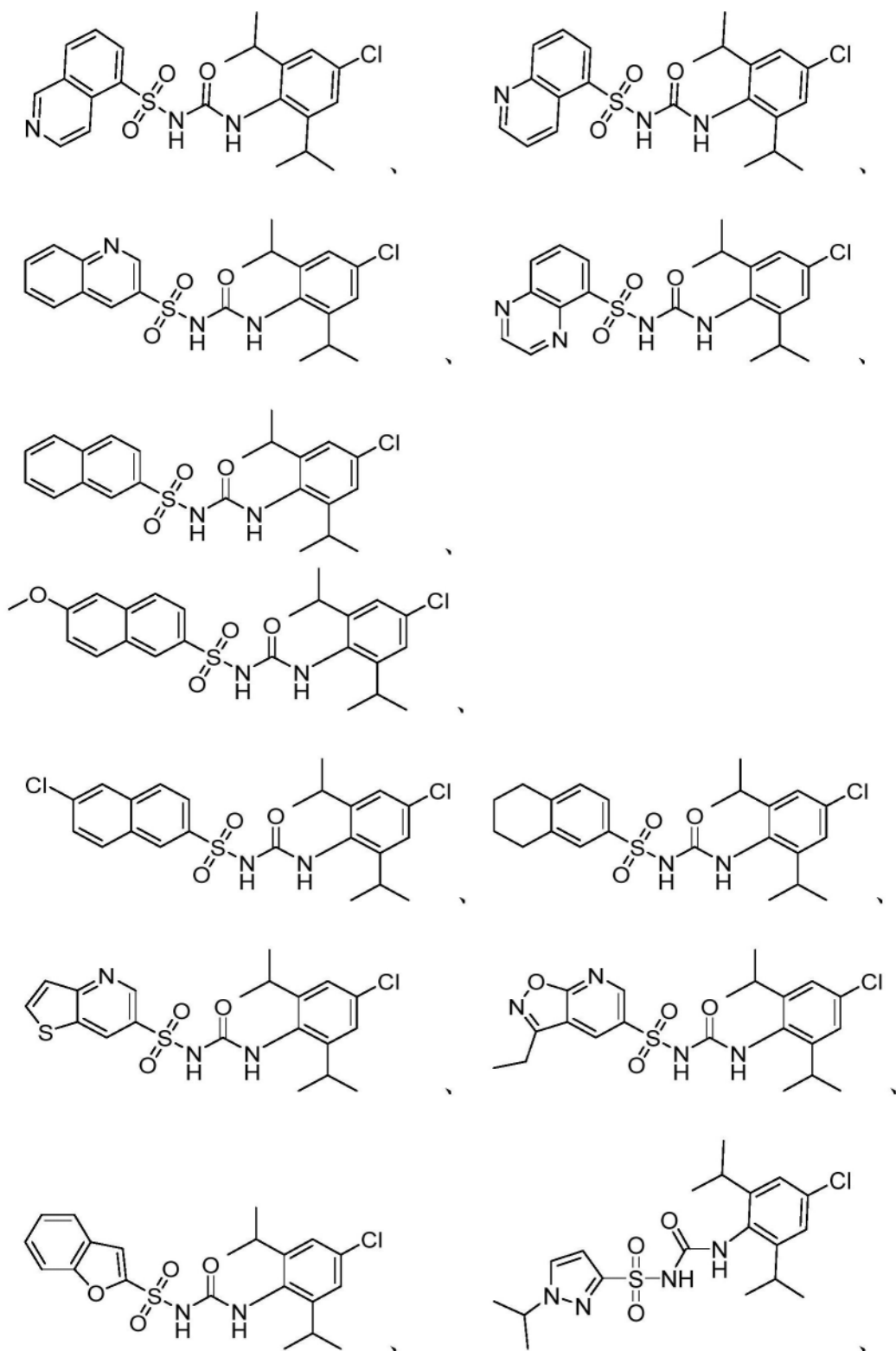


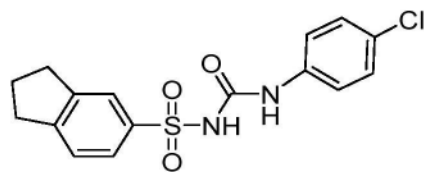
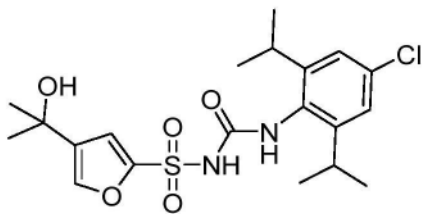
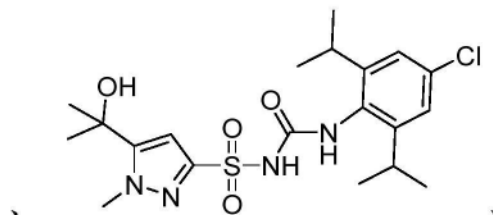
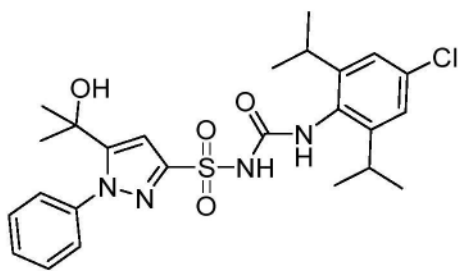


[0470]

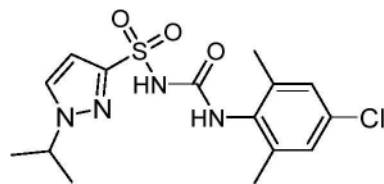
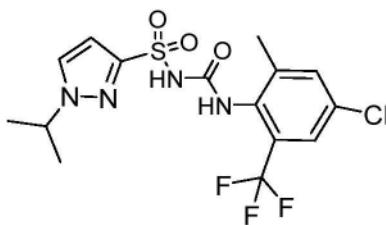
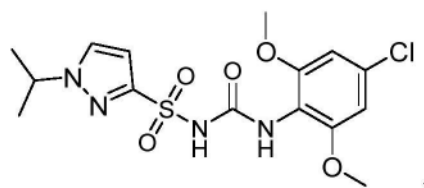
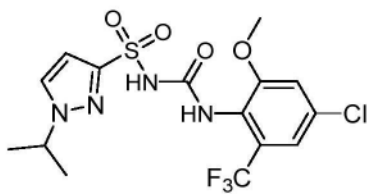
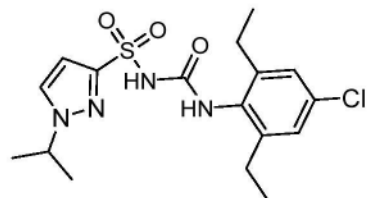
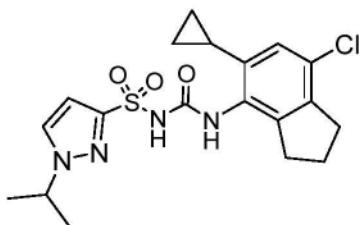
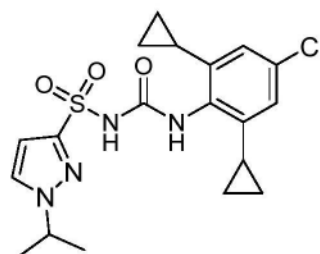
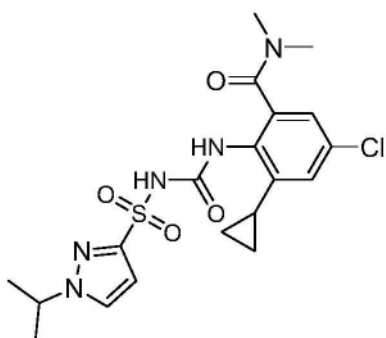


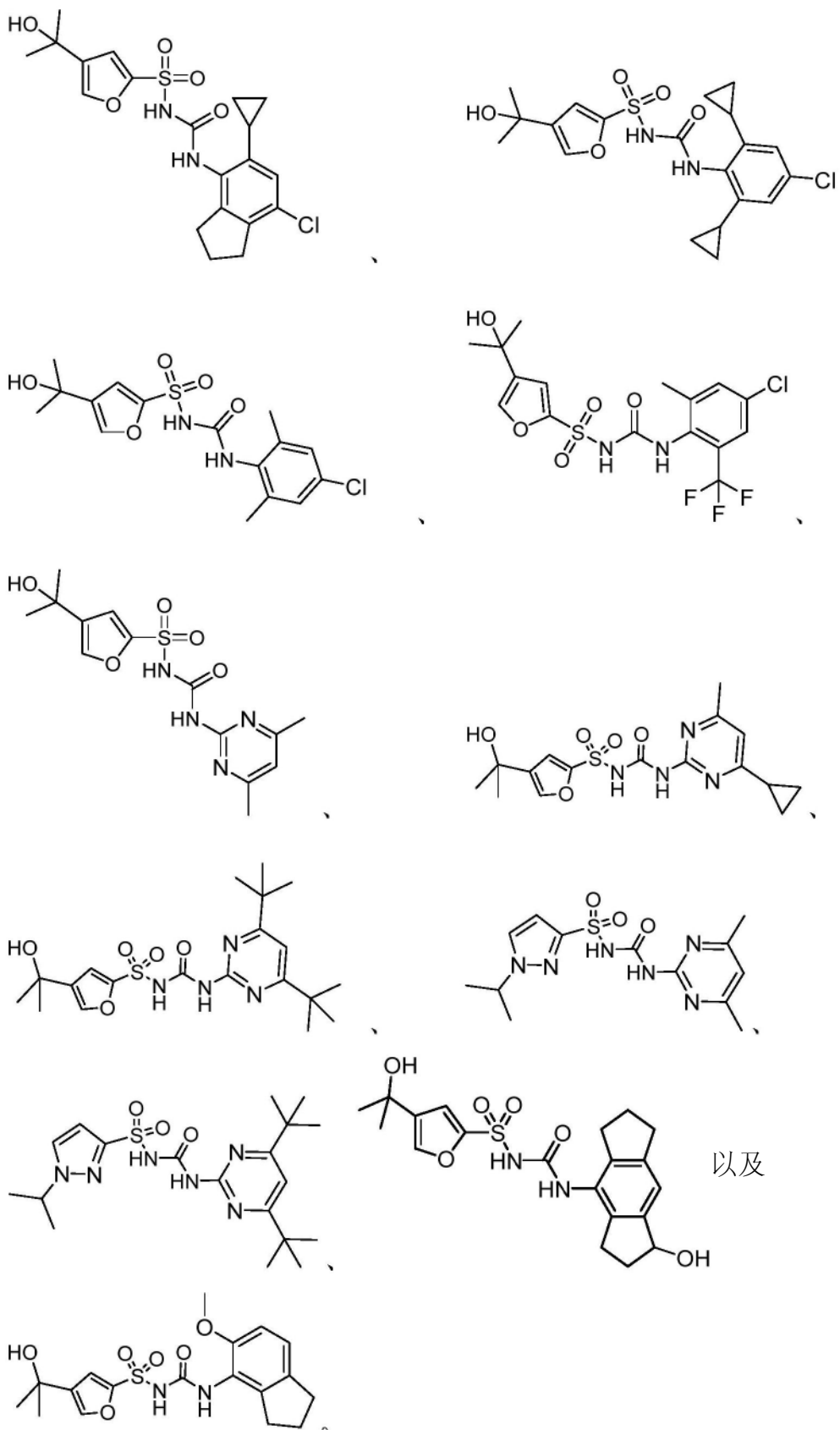
[0471]



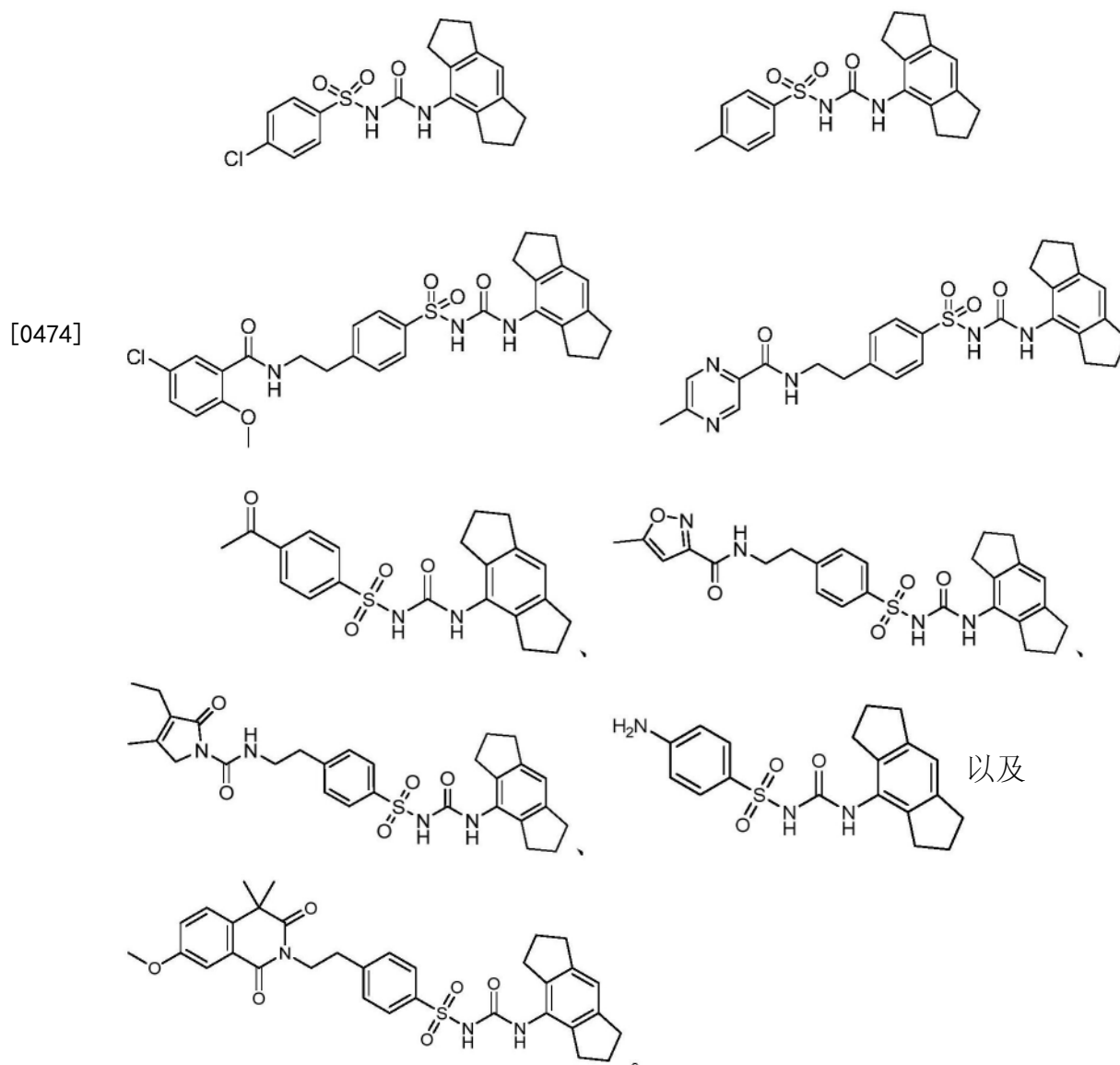


[0472]





[0473] 在某些实施方案中,与已知的抗糖尿病药物相比,第一方面的化合物可以表现出改善的特性。这样的化合物的实例可包括下列那些:



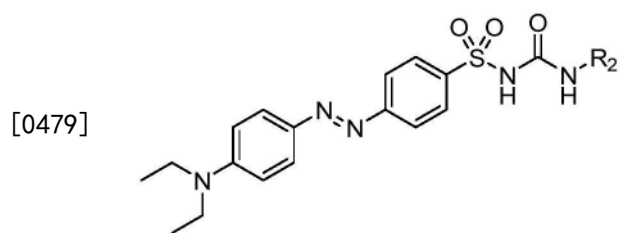
[0475] 可将这四种式(I)化合物视为当前磺酰脲抗糖尿病药物的非常有效的形式。实验部分中示出的IC₅₀数据反映了这一观点。认为已知的药物不在任何治疗上显著的程度靶向NLRP3,因此有必要使用非常高的剂量以对NLRP3炎性体具有任何显著影响。以上所示的四种化合物和第一方面的其它化合物在显著降低IC₅₀ vs NLRP3炎性体方面示出有利地改善的特性,并且另外具有与NLRP3抑制相关的现有糖尿病和其它药物没有实现的益处,例如,改善的伤口愈合和本文所述的其它优点。

[0476] 在第一方面的任一个或更多个实施方案中,并且与式(I)至(VII)的任一种或更多种化合物相关,所述化合物是NLRP3炎性体的活化的抑制剂。

[0477] 因此,应当理解,本发明提供了磺酰脲和相关药物,其在使用HMDM的基于细胞的测定(参见实验部分中的方案)中显示出比上述比较化合物显著更低的NLRP3 IC₅₀值。目前已知的糖尿病药物在治疗剂量下不是NLRP3炎性体的有效抑制剂,并且达到任何这样的抑制将需要在推荐水平之外进行给药。本发明化合物允许使用较低剂量,因此限制了毒性作用的风险。

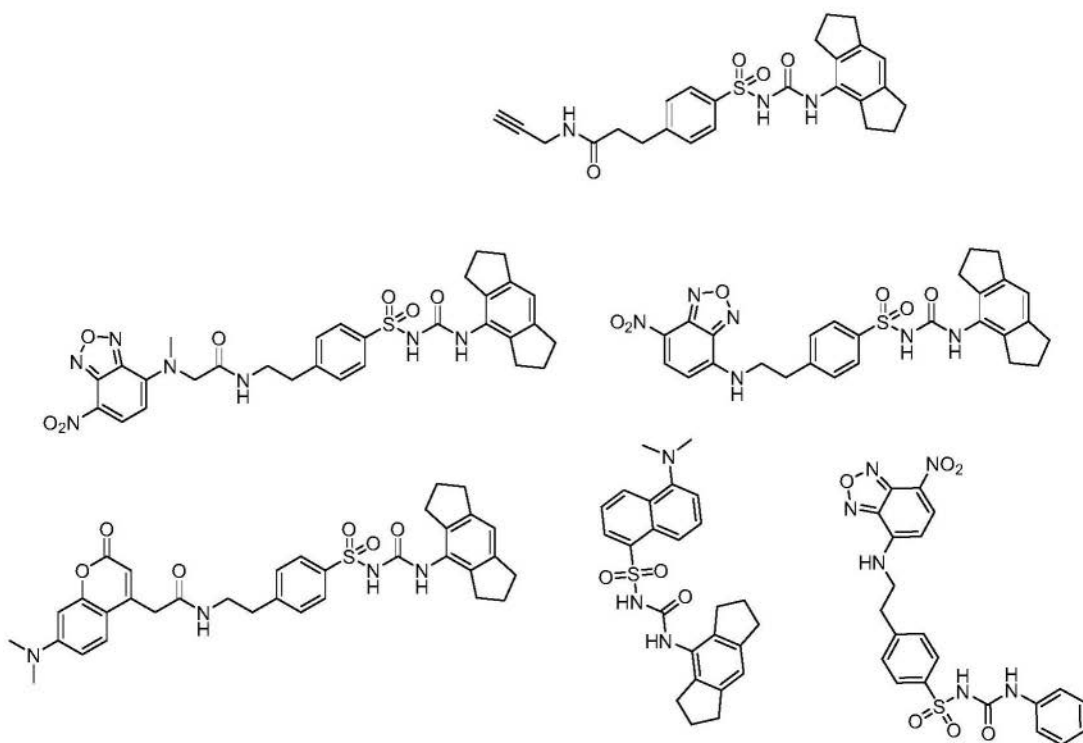
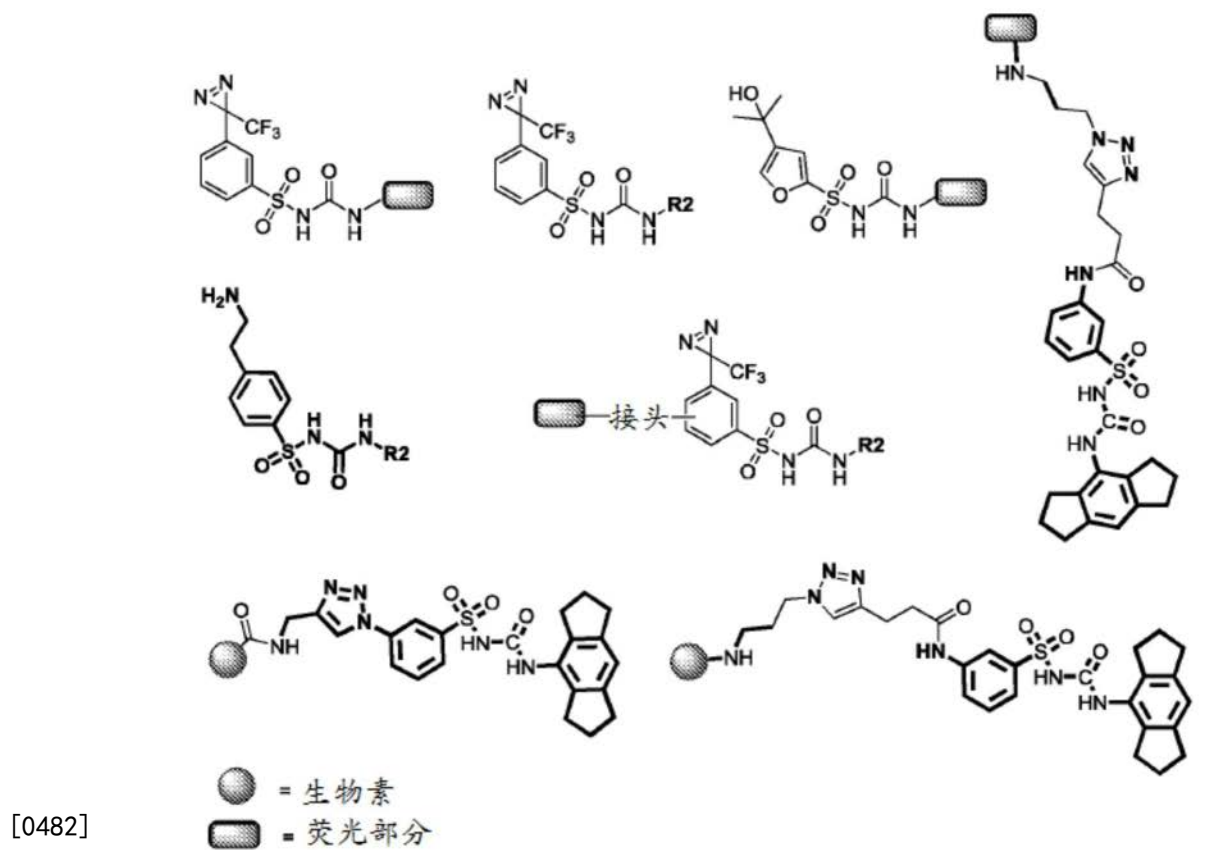
[0478] 在另一实施方案中,第一方面的一种或更多种化合物可用作可光转换

(photoswitchable) 化合物,其可在包括但不限于胰岛素释放的使用范围内应用。在一个实施方案中,这样的化合物可选自:



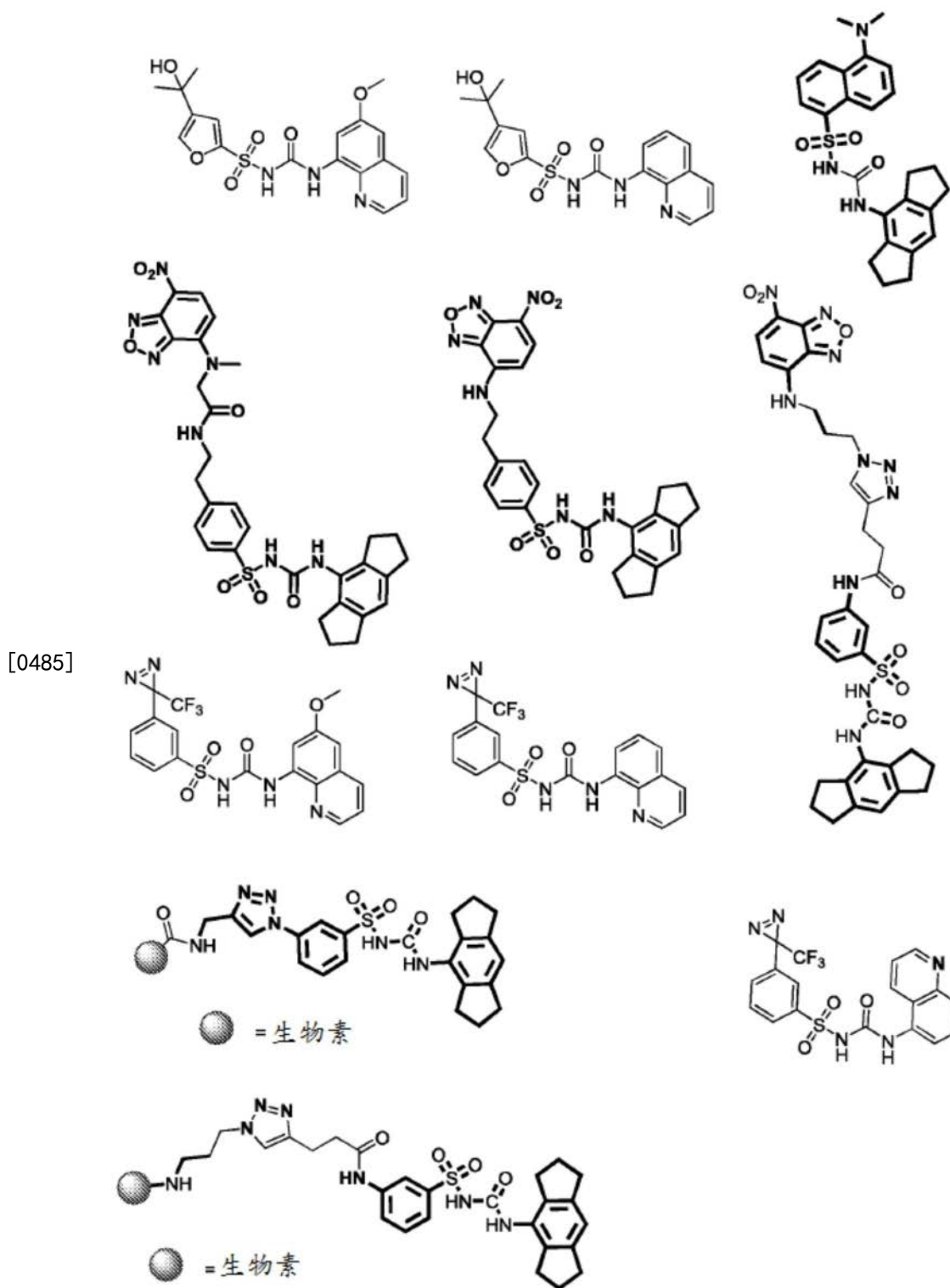
[0480] 其中, R_2 如前述式 (I) 至 (VII) 化合物的任一个或更多个实施方案中所定义。

[0481] 在本发明的某些实施方案中,第一方面的一种或更多种化合物可适合用作探针,例如光亲和探针,或作为可直接或通过连接部分修饰以产生生物素化的反应性中间体、荧光或光亲和探针,包括但不限于以下所示的那些:



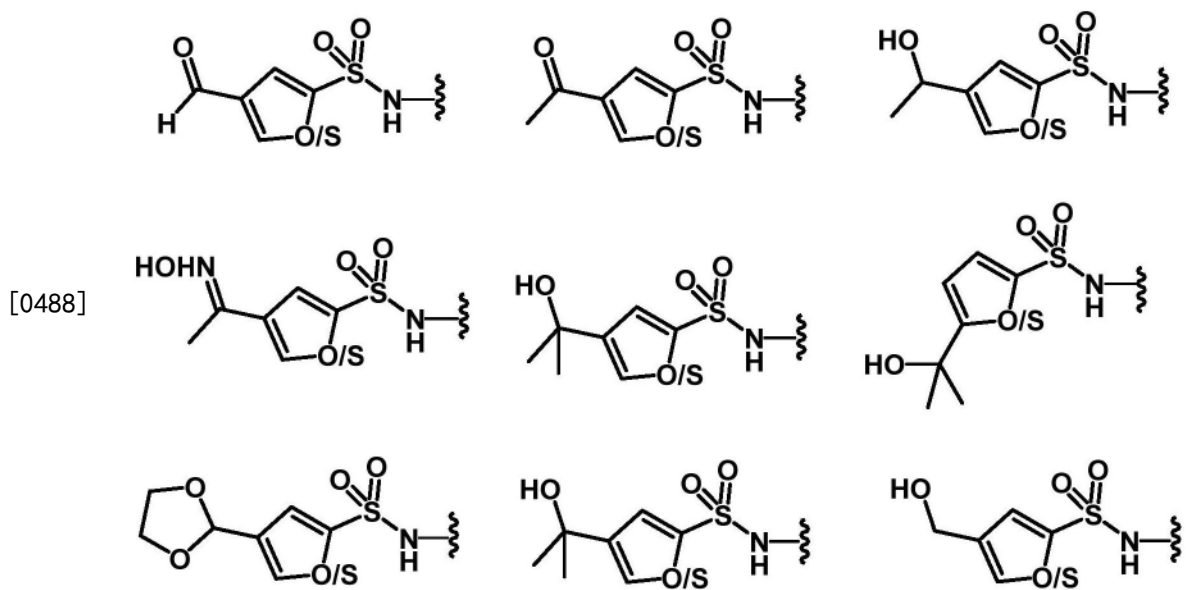
[0483] 其中, R_2 如针对式 (I) 至 (VII) 所述的任一个或更多个实施方案中所定义。

[0484] 特别地, 诸如探针或反应性中间体的化合物可选自如下的一些:



[0486] 应当理解,第一方面的化合物可以通过本领域公知的手段进行修饰或衍生化,以允许与诸如生物素或荧光基团或光亲和标记的分子连接,如上述某些化合物所示。

[0487] 在一个实施方案中,式(I)或(II)化合物不包含选自与磺酰基部分(即,作为R₁基团)相连的所示下述基团的结构:



[0489] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,W作为0,且R₂选自六氢吲哚基、2,6-二异丙基苯基和2,6-二异丙基-4-氯苯基,则R₁不是2,4-二取代的呋喃、2,4-二取代的噻吩、2,5-二取代的呋喃和2,5-二取代的噻吩之一。

[0490] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,且R₁选自经取代的三唑、噻二唑、4-取代的吡啶和1,2-二取代的咪唑,则R₂不是未经取代的苯基、2-或4-氯苯基或3,4-取代的苯基,被卤基、三氟甲基、硝基或硫代甲基中的一个或更多个取代。

[0491] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,且R₁选自经取代的三唑、噻二唑、苯并噻唑和经取代的嘧啶,则R₂不是噻吩、3-氯苯基、4-乙氧基苯基、经取代的苯并咪唑或经取代的苯并噻唑。

[0492] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,且R₁是经乙氧基取代的苯并噻唑,则R₂不是2,6-二异丙基苯基。

[0493] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,且R₁选自苯并呋喃、苯并噻吩和吲哚,则R₂不是3-或3,4-卤基、甲基、乙基或三氟甲基取代的苯基。

[0494] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,且R₂是经取代的嘧啶,则R₁不是被酯或羧基取代的吡唑。

[0495] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,则直接与脲氮键合的R₂的碳原子不是羰基碳。

[0496] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,则直接与脲氮键合的R₂的碳原子是芳基、杂芳基或杂环碳。

[0497] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,且R₂为经取代的苯基,R₁为吡唑,则R₁吡唑未被芳基或杂芳基取代。

[0498] 在一个实施方案中,其中第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物,具有J作为S,具有W作为0,且R₁为吡唑,且磺酰脲接头在其第4位支化,吡唑并不在第1和5位与

6元杂环稠合以形成吡唑并嘧啶衍生物。

[0499] 在一个实施方案中,第一方面的化合物,包括式(I)至(VII)的任何化合物不是选自以下的化合物:

[0500] 1. 1-(4-氯-2,6-二异丙基-苯基)-3-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯磺酰基]-脲;

[0501] 2. 1-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-磺酰基]-脲;

[0502] 3. 1-(1,2,3,5,6,7-六氢-4-氮杂-s-引达省-8-基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-磺酰基]-脲;

[0503] 4. 1-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-磺酰基]-脲;

[0504] 5. 1-(4-[1,3]二氧戊环-2-基-呋喃-2-磺酰基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-脲;

[0505] 6. 1-(2,6-二异丙基-苯基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-磺酰基]-脲;

[0506] 7. 1-(2,6-二异丙基-苯基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-磺酰基]-脲;

[0507] 8. 1-(4-乙酰基-噻吩-2-磺酰基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-脲;

[0508] 9. 1-(1H-苯并咪唑-5-磺酰基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-脲;

[0509] 10. 1-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-磺酰基]-脲;

[0510] 11. 1-(8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-磺酰基]-脲;

[0511] 12. 1-(4-乙酰基-呋喃-2-磺酰基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-脲;

[0512] 13. 1-(8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-3-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-磺酰基]-脲;

[0513] 14. 1-(4-氟-2,6-二异丙基-苯基)-3-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯磺酰基]-脲;和

[0514] 15. 1-(6-氟-1H-苯并咪唑-5-磺酰基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-脲;

[0515] 16. 1-(4-氯-2,6-二异丙基-苯基)-3-(1H-吡啶-6-磺酰基)-脲;

[0516] 17. 1-(4-氯-2,6-二异丙基-苯基)-3-(5-氟-1H-吡啶-6-磺酰基)-脲;

[0517] 18. 1-[1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-u-基)-3-(1H-吡啶-6-磺酰基)-脲;

[0518] 19. 1-(5-氟-1H-吡啶-6-磺酰基)-3-(1,2,3,5,6,7-六氢-5-引达省-4-基)-脲;

[0519] 20. 1-[4-氯-2,6-二异丙基-苯基]-3-[2-氟-5-(2-甲基-(1,3)二氧戊环-2-基)-苯磺酰基]-脲;

[0520] 21. 3-[3-[4-氯-2,6-二异丙基-苯基]-脲基磺酰基]-N-甲基-苯磺酰胺;

[0521] 22. 1-[2-氟-5-(2-甲基-(1,3)二氧戊环-2-基)苯磺酰基]-3-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)-脲;

[0522] 23. 3-[3-(1,2,3,5,6,7-六氢-S-引达省-4-基)-脲基磺酰基]-N-甲基-苯磺酰胺;

[0523] 24. 4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-磺酰胺。

[0524] 在本发明的一些实施方案中,提供了第一方面的化合物的治疗无活性的前药。前药是当施用于哺乳动物时全部或部分转成本发明化合物的化合物。在大多数实施方案中,前药是药理学惰性的化学衍生物,其可以在体内转化成活性药物分子以发挥治疗效果。本文所述的任何化合物均可作为前药施用,以提高化合物的活性、生物利用度或稳定性,或以其它方式改变化合物的特性。前药的典型实例包括在活性化合物的官能部分上具有生物不稳定保护基团的化合物。前药包括但不限于可以被氧化、还原、胺化、脱氨酸、羟基化、脱羟基化、水解、脱水解、烷基化、脱烷基化、酰化、脱酰化、磷酸化和/或去磷酸化以产生活性化合物的化合物。

[0525] 许多前药配体是已知的。通常,化合物的一个或更多个杂原子(例如,游离胺或羧酸残基)的烷基化、酰化或其它亲脂性修饰可以降低极性并允许化合物进入细胞。可以替代游离胺和/或羧酸部分上的一个或更多个氢原子的取代基的实例包括但不限于以下:芳基;类固醇;碳水化合物(包括糖类)、1,2-二酰基甘油;醇;酰基(包括低级酰基);烷基(包括低级烷基);磺酸酯(包括烷基或芳基烷基磺酰基,例如甲磺酰基和苄基,其中苯基被一个或更多个取代基任选地取代,如本文给出的芳基定义中所提供的);任选地取代的芳基磺酰基;脂质(包括磷脂);磷脂酰胆碱;磷酸胆碱;氨基酸残基或衍生物;氨基酸酰基残基或衍生物;肽;胆固醇;或其它药学上可接受的离去基团,其在体内施用时提供游离胺。这些部分中的任何一个均可以与所公开的活性剂组合使用以获得期望的效果。

[0526] 在一些实施方案中,提供了具有一个或更多个手性中心的化合物。虽然本发明化合物的外消旋混合物可以是活性的、选择性的和生物可利用的,但分离的异构体也是有意义的。

[0527] 第一方面的化合物可以含有手性中心,其可以是(R)或(S)构型,或者其可以包含其混合物。因此,本发明还包括本文所述化合物的立体异构体,适用时,可以单独地或以任何比例混合。立体异构体可以包括但不限于对映体、非对映体、外消旋混合物及其组合。可以采用常规技术通过使对映体原料反应,或通过分离本发明化合物和前药的异构体来制备和分离这样的立体异构体。异构体可以包括几何异构体。几何异构体的实例包括但不限于双键上的顺式异构体或反式异构体。本发明的化合物涵盖其它异构体。异构体可以以纯形式或以与本文所述化合物的其它异构体混合使用。

[0528] 本领域已知各种用于制备光学活性形式和测定活性的方法。这样的方法包括本文所述的标准试验及本领域公知的其它类似试验。可用于获得本发明化合物的光学异构体的方法的实例包括以下:

[0529] i) 晶体的物理分离,其中手动分离各个对映体的宏观晶体。当存在分离的对映体的晶体(即,该材料是砾岩)时,可以特别使用该技术,并且该晶体在视觉上是不同的;

[0530] ii) 同时结晶,其中各个对映体从外消旋体的溶液中分开结晶,只有后者是固态聚集体才可能;

[0531] iii) 酶促拆分,其中由于对映体与酶的反应速率不同,外消旋体部分或完全分离;

[0532] iv) 酶促不对称合成,一种合成技术,其中合成的至少一个步骤利用酶促反应来获得所需对映体的对映体纯的或富集的合成前体;

[0533] v) 化学不对称合成,其中在产物中产生不对称性(即,手性)的条件下由非手性前体合成所需的对映体,其可以使用手性催化剂或手性助剂来实现;

[0534] vi) 非对映体分离,其中外消旋化合物与将各个对映体转化为非对映体的对映体纯试剂(手性助剂)反应。然后通过色谱或结晶法分离得到的非对映体,凭借它们现在更明显的结构差异,随后除去手性助剂以获得所需的对映体;

[0535] vii) 一级和二级不对称转化,其中平衡来自外消旋体的非对映体以产生来自所需对映体的非对映体溶液中的优势,或者来自所需对映体的非对映体的优先结晶扰乱了平衡,使得最终原则上所有物质由所需的对映体转化为晶体非对映体。然后从非对映体中释放所需的对映体;

[0536] viii) 动力学拆分,包括借助在动力学条件下对映体与手性非外消旋试剂或催化剂的不等反应速率部分或完全拆分外消旋体(或部分拆分的化合物的进一步拆分);

[0537] ix) 来自非外消旋前体的对映体特异性合成,其中从非手性原料获得所需的对映体,其中立体化学完整性在合成过程中不受损或仅最小程度地受损;

[0538] x) 手性液相色谱,其中借助于它们与固定相的不同相互作用,外消旋体的对映体在液体流动相中分离。固定相可以由手性材料制成,或者流动相可含有另外的手性材料以引发不同的相互作用;

[0539] xi) 手性气相色谱,其中外消旋体挥发,并且对映体借助于气态流动相中与含有固定的非外消旋手性吸附剂相的柱的不同相互作用而分离;

[0540] xii) 用手性溶剂萃取,其中通过将一种对映体优先溶解到特定的手性溶剂中来分离对映体;以及

[0541] xiii) 通过手性膜转运,其中使外消旋体与薄膜屏障接触。屏障通常分离两种可混溶的流体,一种含有外消旋体,并且诸如浓度或压力差的驱动力导致穿过膜屏障的优先转运。作为膜的非外消旋手性性质的结果发生分离,其仅允许外消旋体的一种对映体通过。

[0542] 化合物任选地可以以富集对映体的组合物提供,例如其中一种对映体以如下程度过量存在的对映体的混合物,特别地,95%或更多、96%或更多、97%或更多、98%或更多、或者99%或更多,包括100%。

[0543] 如本文所用的术语(R)、(S)、(R,R)、(S,S)、(R,S)和(S,R)表示组合物相对于其它异构体含有更大比例的命名化合物异构体。在一个优选实施方案中,这些术语表示所述组合物含有按重量计至少90%的命名异构体和按重量计10%或更少的一种或更多种其它异构体;或者更优选按重量计约95%的命名异构体和按重量计5%或更少的一种或更多种其它异构体。在一些实施方案中,所述组合物可含有按重量计至少99%的命名异构体和按重量计1%或更少的一种或更多种其它异构体,或者可含有按重量计100%的命名异构体和按重量计0%的一种或更多种其它异构体。这些百分数是基于存在于组合物中的本发明化合物的总量。

[0544] 第一方面的化合物可以在适当时本身使用或者以药学上可接受的酯、酰胺、盐、溶剂合物、前药或异构体的形式使用。例如,所述化合物可以作为药学上可接受的盐提供。如果使用,则药物化合物的盐应当是药理学上和药学上可接受的,但非药学上可接受的盐可以方便地用于制备游离活性化合物或其药学上可接受的盐,并且不排除在本发明的范围之外。这样的药理学上和药学上可接受的盐可以使用文献中详述的标准方法通过药物与有机酸或无机酸的反应来制备。

[0545] 根据本发明有用的化合物的药学上可接受的盐的实例包括酸加成盐。然而,非药

学上可接受的酸的盐可用于例如化合物的制备和纯化。根据本发明合适的酸加成盐包括有机酸和无机酸。优选的盐包括由以下形成的那些：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和羟乙磺酸。其它有用的酸加成盐包括丙酸、乙醇酸、草酸、苹果酸、丙二酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸等。药学上可接受的盐的特定实例包括但不限于硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、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、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0546] 酸加成盐可以通过用合适的碱处理再转化为游离碱。可以存在于根据本发明有用的化合物或前药上的酸部分的碱盐的制备可以使用药学上可接受的碱以类似的方式制备，所述药学上可接受的碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、三乙胺等。

[0547] 本发明的活性剂化合物的酯可以通过官能化可能存在于化合物的分子结构内的羟基和/或羧基来制备。酰胺和前药也可以使用本领域技术人员已知的技术来制备。例如，可以使用合适的胺反应物由酯制备酰胺，或者它们可以通过与氨或低级烷基胺反应由酸酐或酰氯制备。此外，本发明化合物的酯和酰胺可以通过与羰基化剂（例如，甲酸乙酯、乙酸酐、甲氧基乙酰氯、苯甲酰氯、甲基异氰酸酯、氯甲酸乙酯、甲磺酰氯）和合适的碱（例如，4-二甲基氨基吡啶、吡啶、三乙胺、碳酸钾）在合适的有机溶剂（例如，四氢呋喃、丙酮、甲醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺）中于0℃至60℃的温度下制备。前药通常通过共价连接部分制备，其导致治疗无活性的化合物，直到被个体的代谢系统修饰。药学上可接受的溶剂化合物的实例包括但不限于本发明的化合物与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺的组合。

[0548] 在固体组合物情况下，应当理解，用于本发明方法的化合物可以以不同的形式存在。例如，这些化合物可以以稳定和亚稳定的晶体形式和各向同性和无定形形式存在，其全部旨在在本发明的范围内。

[0549] 如果可用作本发明的活性剂的化合物是碱，则可以通过本领域已知的任何合适的方法制备所需的盐，包括用无机酸或有机酸处理游离碱，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有机酸例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖基酸例如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸、 α -羟基酸例如柠檬酸和酒石酸、氨基酸例如天冬氨酸和谷氨酸、芳族酸例如苯甲酸和肉桂酸、磺酸例如对甲苯磺酸或乙磺酸等。

[0550] 如果本文中描述为活性剂的化合物是酸，则可以通过本领域已知的任何合适的方法制备所需的盐，包括用无机碱或有机碱处理游离酸，所述无机碱或有机碱例如胺（伯胺、仲胺或叔胺）、碱金属或碱土金属氢氧化物等。合适的盐的说明性实例包括衍生自氨基酸（例如，甘氨酸和精氨酸）的有机盐、氨、伯胺、仲胺和叔胺，以及诸如哌啶、吗啉和哌嗪的环胺，以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0551] 根据本发明的第二方面,提供了包含式(I)至(VII)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药以及药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物组合物。

[0552] 合适地,药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂可以是或包括以下中的一种或更多种:稀释剂、溶剂、pH缓冲剂、粘合剂、填料、乳化剂、崩解剂、聚合物、润滑剂、油、脂肪、蜡、涂料、粘度调节剂、助流剂等。

[0553] 由于其改进的溶解度,本发明化合物的盐形式可能尤其有用。

[0554] 在一个实施方案中,所述药物组合物包括环糊精。

[0555] 所述环糊精可选自 α 、 β 或 γ 环糊精。

[0556] 在一个实施方案中,所述环糊精选自甲基环糊精、羟丙基环糊精和磺丁基醚环糊精。

[0557] 已经发现,环糊精在本发明化合物的配制和递送中提供了显著的优点。

[0558] 环糊精制剂例如本发明的具有羟丙基 β 环糊精或甲基 β -环糊精的一种或更多种化合物可以在胆固醇螯合/降胆固醇或通过NLRP3抑制非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝疾病、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病(AD)中 useful。

[0559] 稀释剂可以包括微晶纤维素、乳糖、甘露醇、磷酸钙、硫酸钙、高岭土、干淀粉、糖粉等中的一种或更多种。粘合剂可以包括聚维酮、淀粉、硬脂酸、树胶、羟丙基甲基纤维素等中的一种或更多种。崩解剂可以包括淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、淀粉羟乙酸钠等中的一种或更多种。溶剂可以包括乙醇、甲醇、异丙醇、氯仿、丙酮、甲基乙基酮、二氯甲烷、水等中的一种或更多种。润滑剂可以包括硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂基富马酸钠、氢化植物油、山嵛酸甘油酯等中的一种或更多种。助流剂可以是胶体二氧化硅、滑石或玉米淀粉等中的一种或更多种。缓冲剂可以包括磷酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂和碳酸盐缓冲剂,但不限于此。填料可以包括一种或更多种凝胶,包括明胶、淀粉和合成聚合物凝胶,但不限于此。涂料可以包括成膜剂、溶剂、增塑剂等中的一种或更多种。合适的成膜剂可以是羟丙基甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、丙烯酸酯等中的一种或更多种。合适的溶剂可以是水、乙醇、甲醇、异丙醇、氯仿、丙酮、甲基乙基酮、二氯甲烷等中的一种或更多种。增塑剂可以是丙二醇、蓖麻油、甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯等中的一种或更多种。

[0560] 参考Handbook of Excipients第6版,Rowe,Sheskey&Quinn编辑(Pharmaceutical Press),其提供了可根据本发明有用的赋形剂的非限制性实例。

[0561] 应当理解,药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的选择至少部分地取决于制剂的施用方式。仅作为实例,组合物可以是片剂、胶囊剂、囊片剂、粉末剂、注射液剂、栓剂、缓释制剂、渗透泵制剂的形式或对于施用有效和安全的任何其它形式。

[0562] 合适地,药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的疾病、病症或疾患。

[0563] 本发明的第三方面在于一种治疗或预防疾病、病症或疾患的方法,包括以下步骤:施用有效量的式(I)至(VII)化合物或其药学上有效的盐、溶剂合物或前药,或者第二方面的药物组合物,从而治疗或预防疾病、病症或疾患。

[0564] 本发明的第四方面提供了式(I)至(VII)化合物或其药学上有效的盐、溶剂合物或前药,或者第二方面的药物组合物,其用于治疗或预防疾病、病症或疾患。

[0565] 本发明的第五方面提供了式(I)至(VII)化合物或其药学上有效的盐、溶剂合物或

前药在制备用于治疗或预防疾病、病症或疾患的药物中的用途。

[0566] 如本文通常使用的,术语“施用(administering,administration)”等描述了将化合物或组合物引入哺乳动物,例如通过特定途径或载剂。施用途可以包括局部、肠胃外和肠内,其包括口服、口腔、舌下、鼻、肛门、胃肠、皮下、肌内和皮内施用途、但不限于此。

[0567] “治疗(treat,treatment,treating)”意指将化合物或组合物施用于受试者以至少改善、减轻或抑制受试者经历的疾病、病症或疾患的现有体征或症状。

[0568] “预防(prevent,preventing)”或“预防性”意指将制剂预防性施用于未显示疾病、病症或疾患的体征或症状但预期或预测可能出现这样的体征或症状的无预防受试者。预防性治疗可以至少减轻或部分改善预期的症状或体征。

[0569] 如本文所用的“有效量”是指相关化合物或组合物足以防止所治疗病症的症状发生、或使得症状恶化停止或者治疗和缓解或至少减轻症状的严重程度的施用量。有效量将以本领域技术人员将理解的患者年龄、性别、体重等的方式而变化。通过常规试验可以确定适当的剂量或剂量方案。

[0570] 如本文所用的术语“受试者”或“个体”或“患者”可以指任何受试者,特别是脊椎动物受试者,甚至更特别是需要治疗的哺乳动物受试者。合适的脊椎动物包括但不限于灵长类动物、鸟类、家畜(例如羊、牛、马、驴、猪)、实验室试验动物(例如兔、小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠)、伴侣动物(例如,猫、狗)和野生动物(例如,狐狸、鹿、野狗)。优选的受试者是需要治疗本文所述的疾病、病症或疾患的人。然而,应当理解,前述术语并不意味着症状必然存在。

[0571] 在一个特定实施方案中,所述疾病、病症或疾患是响应于NLRP3炎性体活化的抑制的疾病、病症或疾患。

[0572] 根据该实施方案,第一方面的化合物或其药学上有效的盐、溶剂合物或前药是NLRP3的特异性抑制剂。

[0573] 在另一个实施方案中,疾病、病症或疾患响应于IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和Th17细胞中的一种或更多种的调节。

[0574] 在一个实施方案中,所述调节是IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37和IL-33中的一种或更多种的抑制。

[0575] 在一个实施方案中,Th17细胞的调节是通过抑制IL-17的产生和/或分泌。

[0576] 在一般实施方案中,所述疾病、病症或疾患是免疫系统、心血管系统、内分泌系统、胃肠道、肾系统、呼吸系统、中枢神经系统的疾病、病症或疾患、是癌症或其它恶性肿瘤和/或由病原体引起或与病原体相关。

[0577] 应当理解,根据广泛类别的疾病、病症和疾患限定的这些一般实施方案不相互排斥。在这方面,可以根据多于一个上述一般实施方案对任何特定的疾病、病症或疾患进行分类。非限制性实例是I型糖尿病,其是自身免疫疾病和内分泌系统的疾病。

[0578] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是免疫系统的疾病、病症或疾患。在特定实施方案中,所述疾病病症或疾患是炎性疾病病症或疾患或自身免疫疾病病症或疾患。

[0579] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是皮肤的疾病、病症或疾患。

[0580] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是心血管系统的疾病、病症或疾患。

[0581] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是癌症、肿瘤或其它恶性肿瘤。如本文所用的癌症肿瘤和恶性肿瘤是指疾病、病症或疾患,或者与疾病、病症或疾患相关的细胞或

组织,其特征在于异常或不正常的细胞增殖、分化和/或迁移,通常伴有异常或不正常分子表型,所述表型包括一个或多个遗传突变或与肿瘤形成相关的其它遗传变化、肿瘤标志物的表达、肿瘤抑制基因表达或活性丧失和/或异常或不正常的细胞表面标志物表达。在一般实施方案中,癌症、肿瘤和恶性肿瘤可包括肉瘤、淋巴瘤、白血病、实体瘤、胚细胞瘤、神经胶质瘤、癌、黑素瘤和转移性癌症,但不限于此。癌症肿瘤和恶性肿瘤的更全面的列表可以见于国家癌症研究院(National Cancer Institutes)网站<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>。

[0582] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是肾系统的疾病、病症或疾患。

[0583] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是胃肠道的疾病、病症或疾患。

[0584] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是呼吸系统的疾病、病症或疾患。

[0585] 在另一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是内分泌系统的疾病、病症或疾患。

[0586] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患是中枢神经系统(CNS)的疾病、病症或疾患。

[0587] 在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患由病原体引起或与病原体相关。所述病原体可以是病毒、细菌、原生生物、蠕虫或真菌或者能够感染哺乳动物的任何其它生物体,但不限于此。

[0588] 病毒的非限制性实例包括流感病毒、巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein Barr Virus)、人免疫缺陷病毒(HIV)、 α 病毒例如基孔肯雅病毒(Chikungunya virus)和罗斯河病毒(Ross River virus)、黄病毒例如登革病毒、寨卡病毒(Zika virus)和乳头瘤病毒,但不限于此。

[0589] 病原菌的非限制性实例包括金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)、百日咳杆菌(*Bordetella pertussis*)、黑曲霉杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)、肉毒杆菌(*Clostridium botulinum*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、单核细胞增生利斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)、流感嗜血杆菌(*Hemophilus influenzae*)、多杀巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、人支原体(*Mycoplasma hominis*)、脑膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*)、淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、立克次体症状立克次体(*Rickettsia rickettsii*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、肺炎克雷伯病(*Klebsiella pneumoniae*)、绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*)、梅毒密螺旋体(*Treponema pallidum*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、包氏疏螺旋(*Borrelia burgdorferi*)和耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*),但不限于此。

[0590] 原生生物的非限制性实例包括疟原虫、巴贝虫、贾第虫、阿米巴、利什曼原虫和锥虫,但不限于此。

[0591] 蠕虫的非限制性实例包括肠蠕虫,包括血吸虫(schistisimes)、蛔虫、绦虫和吸

虫,但不限于此。

[0592] 真菌的非限制性实例包括假丝酵母属 (*Candida*) 和曲霉属 (*Aspergillus*) 各种,但不限于此。

[0593] 其它相关疾病、病症或疾患可以选自见于下列杂志中所列的那些: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x/asset/j.1365-2249.2011.04440.x.pdf?v=1&t=i60c1phf&s=d26f50a2622926cc6b4bc855bd911ae9dc9750cf>。

[0594] 在特定实施方案中,所述疾病、病症或疾患选自组成型炎症,包括隐热蛋白相关周期综合征 (CAPS): 穆克尔-韦尔斯综合征 (MWS)、家族性寒冷性自身炎性综合征 (FCAS) 和新生儿发病多系统炎性疾病 (NOMID); 包括自身炎性疾病: 家族性地中海热 (FMF)、TNF受体相关周期综合征 (TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺陷 (MKD)、超免疫球蛋白血症D和周期性发热综合征 (HIDS)、白细胞介素1受体 (DIRA) 拮抗剂缺陷、马吉德综合征 (Majeed syndrome)、脓毒性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮 (PAPA)、A20单倍不足 (HA20)、儿童肉芽肿性关节炎 (PGA)、PLCG2相关抗体缺陷和免疫失调 (PLAID)、PLCG2相关自身炎症、抗体缺陷和免疫失调 (APLAID)、铁粒幼红细胞贫血 (SIFD) 伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓; 斯威特氏综合征 (Sweet's syndrome)、慢性非细菌性骨髓炎 (CNO)、慢性复发性多病灶性骨髓炎 (CRMO) 和滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎综合征 (SAPHO); 自身免疫疾病,包括多发性硬化 (MS)、1型糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、白塞氏病 (Behcet's disease)、舍格伦氏综合征 (Sjogren's syndrome) 和施尼茨综合征 (Schnitzler syndrome); 呼吸系统疾病,包括慢性阻塞性肺病症 (COPD)、耐类固醇哮喘、石棉沉滞症、矽肺和囊性纤维化; 中枢神经系统疾病,包括帕金森氏病 (Parkinson's disease)、阿尔茨海默氏病、运动神经元疾病、亨廷顿氏病 (Huntington's disease)、脑型疟疾和肺炎球菌性脑膜炎导致的脑损伤; 代谢疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖、痛风、假性痛风; 眼部疾病,包括眼上皮的那些疾病、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、角膜感染、葡萄膜炎和干眼症; 肾疾病,包括慢性肾疾病、草酸盐肾病和糖尿病性肾病; 肝疾病,包括非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病; 皮肤炎性反应,包括接触性超敏和晒伤; 关节炎性反应,包括骨关节炎、全身性青少年特发性关节炎、成人发病史蒂氏病 (Still's disease)、复发性多软骨炎; 病毒感染,包括 α 病毒 (基孔肯雅, 罗斯河) 和黄病毒 (登革热和寨卡病毒)、流感、HIV; 化脓性汗腺炎 (HS) 及其它引起囊肿的皮肤病; 癌症包括肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、白血病; 多发性肌炎; 中风; 心肌梗死; 移植物抗宿主病; 高血压; 结肠炎; 蠕虫感染; 细菌感染; 腹主动脉瘤; 伤口愈合; 抑郁、心理压力; 包括德雷斯勒氏综合征 (Dressler's syndrome) 的心包炎、局部缺血再灌注损伤和其中个体已被确定携带NLRP3中的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[0595] 在所描述的那些的一个非限制性实例中,所治疗的疾病、病症或疾患是NASH。NLRP3炎性体活化是NASH炎性募集的核心,NLRP3的抑制可能既预防又逆转肝纤维化。本发明的化合物可通过干扰肝组织中NLRP3炎性体的功能导致肝炎症的组织学减少、巨噬细胞和嗜中性粒细胞的募集减少以及NF- κ B活化的抑制。NLRP3的抑制可以减少前-IL-1 β 的肝表达和正常肝脏和循环IL-1 β 、IL-6和MCP-1水平,从而有助于治疗疾病。

[0596] 在所描述的那些的另一非限制性实例中,所治疗的疾病、病症或疾患是严重的类固醇耐性 (SSR) 哮喘。呼吸道感染在促进SSR哮喘的肺中诱导NLRP3炎性体/胱天蛋白酶-1/

IL-1 β 信号传导轴。NLRP3炎性体募集并活化前-胱天蛋白酶-1以诱导IL-1 β 应答。因此, NLRP3炎性体诱导的IL-1 β 应答在控制感染中是重要的,然而,过度活化导致异常炎症,并且与SSR哮喘和COPD的发病机制有关。靶向特定疾病过程的第一方面的化合物的施用比非特异性抑制类固醇或IL-1 β 的炎性应答更具治疗吸引力。因此,用第一方面的化合物靶向NLRP3炎性体/胱天蛋白酶-1/IL-1 β 信号传导轴可用于治疗SSR哮喘和其它类固醇耐性炎症疾患。

[0597] 在所述的那些的另一个非限制性实例中,所治疗的疾病、病症或疾患是帕金森氏病。帕金森氏病是最常见的神经变性运动障碍,其特征在于多巴胺能神经元的选择性丧失,伴随着错误折叠的 α -突触核蛋白(Syn)积累到作为该病的病理特征的路易体中。慢性小胶质细胞神经炎症在疾病早期是明显的,并且已经被提出来驱动病理学。

[0598] 假定小神经胶质细胞NLRP3在帕金森病的进展中起关键作用。NLRP3炎性体通过Syk激酶依赖性机制被纤维状Syn活化,并且也在多巴胺能变性的早期阶段不存在Syn病理学的情况下发生,并且驱动神经元丧失。第一方面的化合物可以通过纤维状Syn或线粒体功能障碍阻断NLRP3炎性体活化,从而赋予黑质纹状体多巴胺能系统有效的神经保护作用,并有助于治疗帕金森氏病。

[0599] 在本发明的第六方面,提供了一种在哺乳动物中诊断疾病、病症或疾患的方法,包括以下步骤:向哺乳动物或获自哺乳动物的生物样品施用式(I)至(VII)的经标记的化合物或其药学上有效的盐、溶剂合物或前药以便于在哺乳动物中诊断疾病、病症或疾患。

[0600] 已知炎性体活化,特别是NLRP3炎性体活化,可以驱动大量炎症疾病的起始、进展和慢性发展。第一方面的磺酰脲和相关化合物是NLRP3的有效和特异性的直接抑制剂。因此,在炎症期间存在于免疫细胞中的对NLRP3具有特异性的化学探针在诊断炎症疾病和其它相关疾病中有潜在用途。包含第一方面的化合物的NLRP3活化探针可以作为炎症疾病离体(血液)或体内(MRI、PET等)诊断的有效替代生物标志物。

[0601] 第一方面的化合物在诊断炎症疾病和其它相关疾病(例如,上面列举的那些)中的用途可以用免疫细胞的近红外荧光成像和离体表征通过IL-1 β 的抑制程度、前-胱天蛋白酶1切割和IL-18水平来实现。特别地,外周血单核细胞(PMBC)、巨噬细胞、树突状细胞、CD4⁺T细胞、Th17细胞、Th1细胞和Th2细胞是相关的。在体内诊断中使用磁共振成像(MRI)。通过IV、IM、SC、PO、局部、IT等,将[化合物类别]的H2(氘)、¹³C、¹⁹F、¹⁵N标记的变体给予患者。

[0602] 使用正电子发射断层摄影(PET)的体内诊断也是合适的。PET是一种分子成像技术,需要用短寿命正电子发射放射性核素放射性标记的特异性探针。典型的同位素包括¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁶⁴Cu、⁶²Cu、¹²⁴I、⁷⁶Br、⁸²Rb和⁶⁸Ga,其中¹⁸F是临床上最广泛使用的。特别地,通过与所述化合物的钠(或其它一价阳离子)盐的简单离子交换,可以简单地生成一种或更多种式(I)化合物的稳定的⁶⁴Cu或⁶²Cu盐。这使得能够快速制备用于放射成像、PET等的诊断探针,由此诊断探针的强度、位置和时间吸积能够鉴定具有活化的NLRP3作为患者的炎症状态的替代生物标志物的免疫细胞的程度和/或位置和体内炎症的部位。它们也可用于从体内取出的生物样品,即,体外诊断。

[0603] 本发明的第七方面在于一种调节生物靶标的活性的方法,包括将所述生物靶标暴露于式(I)至(VII)化合物或药学上有效的盐、溶剂合物或其前药的步骤。

[0604] 所述生物靶标可以选自NLRP3炎性体、IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和

Th17细胞。

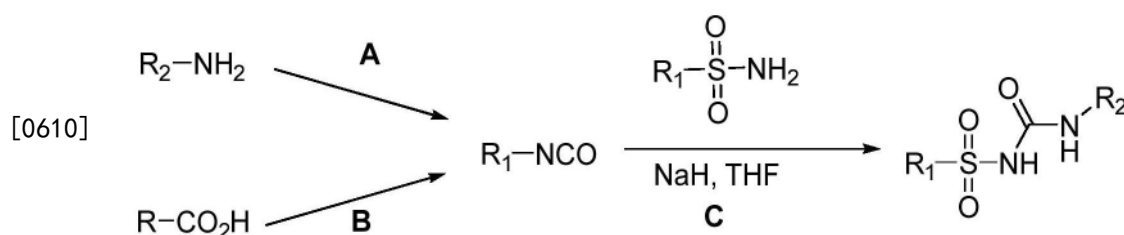
[0605] 调节可以如之前针对第三至第五方面所述。

[0606] 如本文通常使用的,生物样品可以包括从哺乳动物获得或可获得的细胞、组织、流体、分子或其它生物材料。非限制性实例包括尿液、血液和其级分例如血清、血浆、淋巴细胞和红细胞、脑脊液、PAP涂片、鼻和眼分泌物、羊水、粪便、精液、组织和/或器官活检组织和核酸(例如,DNA、RNA)或蛋白质样品,但不限于此。

[0607] 以下实验部分更详细地描述了本发明某些化合物的特征及其效力。其意图是说明本发明化合物的某些具体实施方案及其效力,而不以任何方式限制本发明。

[0608] 实验

[0609] 通用合成方法



[0611] 方法A:

[0612] A1:向具有或不具有碱(例如但不限于三乙胺(1.2当量)的R2胺中间体(1当量)于无水非质子溶剂(例如但不限于四氢呋喃或二氯甲烷)中的溶液中加入三光气(0.4至1.1当量)。将反应物在环境温度下搅拌,或在必要时在回流下加热直到完成,通常为2至18小时。

[0613] A2:向无水乙腈或THF中的二碳酸二叔丁酯(1.2至1.4当量)中加入DMAP(15-100mol%),5分钟后,加入R2胺中间体(1.0当量)于乙腈中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30-60分钟。

[0614] 方法B:

[0615] B1:将R2羧酸中间体(1当量)溶于非质子溶剂(例如,含或不含2滴DMF的甲苯),并加入氯化剂例如亚硫酸氯(2当量)。将反应混合物在回流下加热直至完成,然后真空浓缩。得到相应的R2酰氯中间体。

[0616] 替代方法或形成酰氯在这里也同样有用,例如上述程序可以在没有甲苯和DMF的情况下实施,从而使用亚硫酸氯作为溶剂和氯化剂两者。

[0617] 将R2酰氯中间体溶解于丙酮中,并逐滴加入0℃的叠氮化钠(1.5当量)在水:丙酮(50:50)溶液中的溶液中。加入冰水以沉淀所得的R2酰叠氮中间体,将其溶解在甲苯中并干燥(MgSO4),然后以逐滴方式将溶液加入到无水甲苯中同时保持恒定的惰性气体流。加热反应物直到完成,通常为2小时,以得到R2异氰酸酯。

[0618] B2:在0℃下,在无水CH₂Cl₂中的R2酰氯(按照方法B1所示形成)中加入NaN₃(2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并萃取到EtOAc中。将有机层用H₂O(15mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并小心蒸发,以得到酰叠氮。将酰叠氮溶于无水甲苯中并加热至100℃,保持2小时。除去溶剂,以得到粗制R2异氰酸酯。

[0619] 方法C:

[0620] C1:将R1磺酰胺中间体(1当量)溶于无水THF中,并在减压下用NaH(1当量)处理。将混合物在回流下加热2小时,然后冷却至室温,并在氮气氛下加入在THF中的R2异氰酸酯中

间体。将反应混合物在回流下搅拌直到完成。

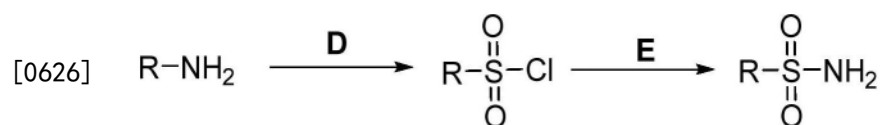
[0621] C2: 将R1磺酰胺中间体 (1当量) 溶于无水THF或无水甲醇中, 并在减压下用NaH (1当量) 处理。一旦泡腾停止, 则加入R2异氰酸酯中间体, 并将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。

[0622] C3: 在0℃, 向于无水THF (5mL/mmol) 中的R1磺酰胺中间体 (1当量) 中加入NaH (1当量), 并在环境温度于氮气氛下搅拌30分钟至2小时, 或直到完成。再次冷却至0℃, 加入在THF中的R2异氰酸酯 (1.0当量), 并在环境温度下搅拌直至完成, 通常为2至16小时。

[0623] C4: 向粗制R2异氰酸酯 (1.0当量) 在无水THF或DCM (5-11mL/mmol) 中加入R1磺酰胺 (1.0当量), 然后加入碱例如三乙胺、DIPEA或DBU (1-2当量), 并在环境温度下搅拌反应混合物过夜。

[0624] C5: 向R1磺酰胺中间体 (1当量) 在无水MeOH (5mL/mmol) 中加入NaOMe (1当量) [或者, 将1.0mM新制备的甲醇钠溶液 (1当量) 加入1.0mM R1磺酰胺 (1当量) 于无水甲醇中的溶液中]。然后真空除去溶剂。将盐混悬于无水非质子溶剂例如乙腈或THF中, 加入无水非质子溶剂 (例如乙腈或THF) 中的R2异氰酸酯 (1.0当量), 并将混合物在环境温度下搅拌过夜。然后将溶液在回流下加热直至完成, 通常为90分钟。

[0625] C6: 在氮气氛下将R1磺酰胺 (1.0当量) 溶于无水THF中。一次性加入固体甲醇钠 (1.0当量mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌3小时。逐滴加入R2异氰酸酯 (1.17当量) 在THF中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。



[0627] 方法D:

[0628] 在0℃下用浓HCl (1.25-2.25mL/mmol) 在H₂O (0.5-1.2mL/mmol) 中处理胺 (1.0当量) 在乙腈 (7-12mL/mmol) 中的溶液, 然后用NaNO₂ (1.2当量) 溶于H₂O (0.3-0.5mL/mmol NaNO₂) 的溶液处理。将所得溶液在0℃下搅拌45分钟。将AcOH (0.5-1.2mL/mmol)、CuCl₂·2H₂O (0.5当量) 和CuCl (0.05当量) 依次加入到上述混合物中, 并在0℃下用SO₂气体吹扫20分钟。将所得反应混合物在0℃-10℃下搅拌直到完成。

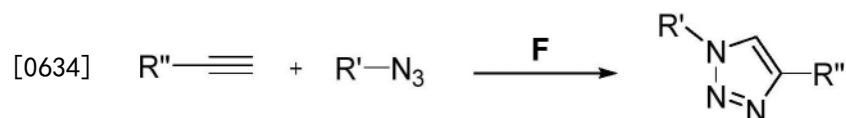
[0629] 方法E:

[0630] E1: 将磺酰氯 (1当量) 在THF (10-20mL/mmol) 中的溶液冷却至-78℃, 并将氨气鼓泡通过溶液15分钟, 继续再搅拌30分钟, 然后使之升热至环境温度并搅拌2小时或直到完成。

[0631] E2: 在环境温度下, 用溶于水中的NH₄HCO₃ (4当量) (1.5mL/mmol NH₄HCO₃) 溶液处理磺酰氯 (1当量) 在丙酮 (20mL/mmol) 中的溶液, 并搅拌4小时或直到完成。

[0632] E3: 在0℃下, 用NH₃ (3.5mL/mmol, NH₄OH在H₂O中, 28%NH₃基础) 处理磺酰氯 (1当量) 在丙酮 (2.5mL/mmol) 中的溶液, 并搅拌2小时或直到完成。

[0633] 方法F

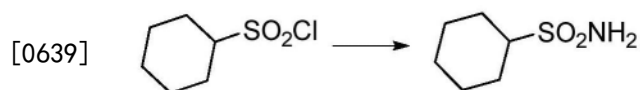


[0635] 用于合成三唑的一般程序

[0636] 将炔(1当量)和叠氮化物(1.2当量)、5mol % CuSO₄、10mol % NaAsc在DMSO中的溶液(500μL)在室温下搅拌直到完成,通常为12小时。

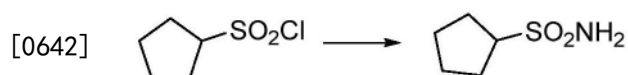
[0637] R1磺酰胺中间体的合成:

[0638] 环己烷磺酰胺



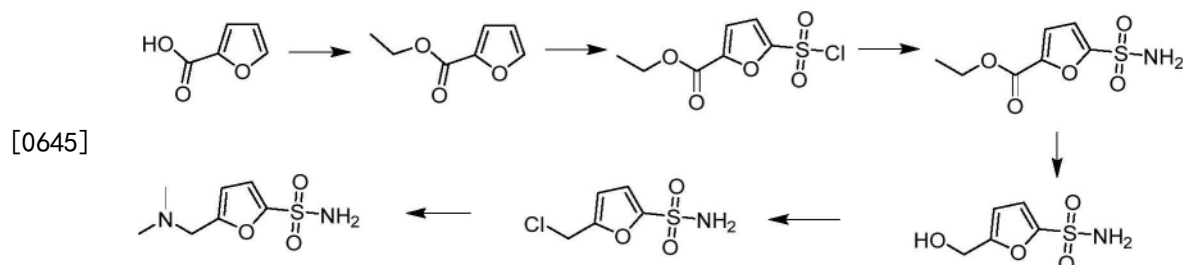
[0640] 在0℃下,向环己烷磺酰氯(0.1g,0.54mmol)在丙酮(1mL)中的溶液中加入NH₃水溶液(2mL,28%NH₄OH在H₂O中),并将反应混合物在室温下搅拌约2小时。真空除去溶剂,并加入MeOH/二氯甲烷(1:9)(5mL),通过过滤除去NH₄Cl副产物,并将剩余溶液真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用0.2% MeOH-CH₂Cl₂洗脱剂纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的环己烷磺酰胺(30mg,34%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=6.61(br s,2H),2.76-2.70(m,1H),2.09-2.04(m,2H),1.80-1.76(m,2H),1.65-1.60(m,1H),1.31-1.19(m,4H),1.16-1.06(m,1H)。

[0641] 环戊烷磺酰胺



[0643] 在0℃下,向环戊烷磺酰氯(0.1g,0.59mmol)在丙酮(1mL)中的溶液中加入NH₃水溶液(1mL,28%NH₄OH在H₂O中),并将反应混合物在室温下搅拌约2小时。真空除去溶剂,并加入MeOH/二氯甲烷(1:9)(5mL),通过过滤除去NH₄Cl副产物,并将剩余的溶液真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用35% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的环戊烷磺酰胺(72mg,81%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=6.69(br s,2H),3.42-3.32(m,1H),1.89-1.84(m,4H),1.68-1.64(m,2H),1.61-1.52(m,2H)。

[0644] 5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-磺酰胺



[0646] 将呋喃-2-羧酸(5g,44.6mmol)溶于乙醇(100mL)中,加入浓硫酸(1.0mL),并将溶液加热至回流过夜。将反应混合物真空浓缩,然后在乙酸乙酯(100mL)与饱和NaHCO₃(100mL)之间分配。将有机相用水然后用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),真空浓缩以得到呋喃-2-羧酸乙酯(4.5g,80%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ=7.57(d,J=1.2Hz,1H),7.18(d,J=3.5Hz,1H),6.51(dd,J=3.5,1.2Hz,1H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),1.38(t,J=7.1Hz,3H)。

[0647] 将呋喃-2-羧酸乙酯(9.0g,64.3mmol)溶于二氯甲烷(200mL)中,并加入氯磺酸(7.5g,64.3mmol)。将反应物在环境温度下搅拌6小时,或直至完成,然后分批加入吡啶(5.6g,70.7mmol)和PCl₅(14.7g,70.7mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,然后用冰水猝灭并搅拌30分钟。用DCM萃取混合物,并将合并的有机物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。粗产物5-(氯磺酰基)呋喃-2-羧酸乙酯(7g,46%)直接使用而无需进一步纯化。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ=7.33(d,J=3.9Hz,1H),7.27(d,J=3.9Hz,1H),4.44

(q, J=7.1Hz, 1H), 1.42 (t, J=7.1Hz, 2H)。

[0648] 用通用方法E1转化粗制的5-(氯磺酰基)呋喃-2-羧酸乙酯(7g),以得到5-氨基磺酰呋喃-2-羧酸乙酯(5g, 78%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=8.05 (s, 2H), 7.38 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0649] 将5-氨基磺酰呋喃-2-羧酸乙酯(2g, 9.13mmol)在无水THF(40mL)中冷却至0℃,并经30分钟的时间分批加入氢化铝锂(1.05g, 27.3mmol)。将反应物加热至70℃,保持4小时。将反应物冷却至0℃,并经30分钟时间非常小心地滴加饱和NH₄Cl(20mL)。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并通过硅藻土垫过滤。将有机相用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩,以得到呈淡棕色液体的5-(羟基甲基)呋喃-2-磺酰胺(1.25g, 78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.71 (s, 2H), 6.88 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.44 (d, J=3.4Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.44 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.36 (s, 7H), 2.51 (q, J=1.8Hz, 5H), 1.36 (s, 1H)。

[0650] 将在THF(5mL)中的5-(羟基甲基)呋喃-2-磺酰胺(0.3g, 1.7mmol)冷却至0℃,并缓慢加入POCl₃(0.4g, 2.54mmol)。将反应混合物在75℃下搅拌2小时,然后冷却至环境温度。将粗混合物在乙酸乙酯(50mL)和饱和NaHCO₃水溶液(50mL)之间分配,并将有机相用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用30% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈淡棕色半固体的5-(氯甲基)呋喃-2-磺酰胺(0.25g, 76%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=7.85 (s, 2H), 6.93 (dd, J=3.5, 1.3Hz, 1H), 6.69 (dd, J=3.5, 1.3Hz, 1H), 4.89 (d, J=1.3Hz, 2H)。

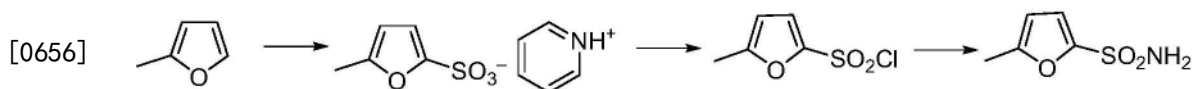
[0651] 将在THF(20mL)中的5-(氯甲基)呋喃-2-磺酰胺(0.4g, 2.05mmol)冷却至0℃,加入浓HCl(7.5mg, 2.05mmol),并在该相同温度下将溶液搅拌20分钟。在0℃下加入在乙醇中(0.28g, 6.15mmol, 3当量)的5.6M N,N-二甲胺,并密封反应管,然后在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂,并使用甲苯共沸(×2),以得到呈胶状物的5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-磺酰胺(0.25g, 60%)。粗产物直接使用而无需进一步纯化。

[0652] 呋喃-2-磺酰胺



[0654] 在0℃下,将呋喃-2-磺酰氯(0.30g, 1.8mmol)加入到氨水(1.0mL)中,并将混合物在环境温度下搅拌1小时。反应完成后,真空除去过量的氨水。将残余物与异丙醇共沸并用戊烷研磨,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(0.21g, 79%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.91 (s, 1H), 7.45 (br. s., 2H), 6.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.63 (dd, J=2.8, 1.6Hz, 1H)。LC-MS 97.4% (ELSD); m/z 146.11 [M-H]⁺。

[0655] 5-甲基呋喃-2-磺酰胺



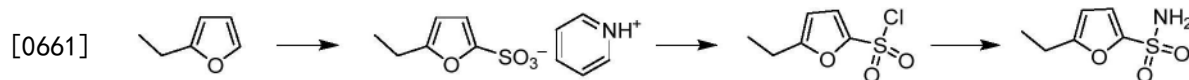
[0657] 向2-甲基呋喃(2.0g, 24.3mmol)在无水乙腈(4mL)中的溶液中加入SO₃·Py络合物(5.0g, 31.6mmol),将反应混合物在40℃于氮气下加热过夜。将反应混合物用EtOAc(5mL)稀释并在0℃下搅拌2小时,将所得沉淀物通过过滤除去,并干燥,以得到呈灰白色固体的5-甲基呋喃-2-磺酸吡啶鎓(2.93g, 50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ=8.90 (dd, J₁=4Hz, J₂=

8Hz, 2H), 8.57 (tt, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J_1=4\text{Hz}$, $J_2=8\text{Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

[0658] 在0℃于氩气下,用草酰氯(0.53mL, 6.21mmol)、然后DMF(0.32mL, 4.41mmol)处理5-甲基呋喃-2-磺酸吡啶鎓(1.0g, 4.41mmol)在无水DME中的浆料,在室温下搅拌反应物直到完成。将反应物用冰水猝灭并用甲苯(2×50mL)萃取,将合并的有机物用饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4),真空浓缩,以得到呈淡黄色油状物的5-甲基呋喃-2-磺酰氯(350mg, 47%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta=7.23-7.21$ (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)。

[0659] 在0℃下,向5-甲基呋喃-2-磺酰氯(0.2g, 1.10mmol)在丙酮(1mL)中的溶液中加入 NH_3 水溶液(1mL, 28% NH_4OH 在 H_2O)中。将反应混合物在环境温度下搅拌约2小时,然后真空浓缩。将残余物混悬于二氯甲烷(5mL)中,通过过滤除去 NH_4Cl 副产物,并将剩余溶液真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的5-甲基呋喃-2-磺酰胺(130mg, 73%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=7.60$ (s, 2H), 6.83-6.82 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.26-6.25 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H)。

[0660] 5-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺

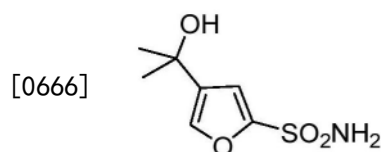


[0662] 向2-乙基呋喃(2.0g, 20.8mmol)在无水乙腈(3mL)中的溶液中加入 $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ 络合物(4.30g, 27.0mmol)。将所得反应混合物在40℃于氮气氛下加热23小时或直至完成。加入EtOAc(5mL),并将溶液在0℃下搅拌2小时。将所得沉淀物通过过滤除去并干燥,以得到呈褐色吸湿性固体的5-乙基呋喃-2-磺酸吡啶-1-鎓(3.2g, 60%),其直接用于下一步骤而无需纯化。

[0663] 向5-乙基呋喃-2-磺酸吡啶鎓(3.2g, 12.5mmol)在DME(15mL)中的浆料中加入草酰氯(1.62mL, 27.0mmol),然后在0℃于氩气氛下加入DMF(0.97mL, 12.5mmol),将所得反应混合物在室温下搅拌直到完成。将反应混合物用冰水猝灭,然后用甲苯(2×50mL)萃取,将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并真空浓缩,以得到呈浅棕色油状物的5-乙基呋喃-2-磺酰氯(510mg, 21%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta=7.23$ (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.80 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.33 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H)。

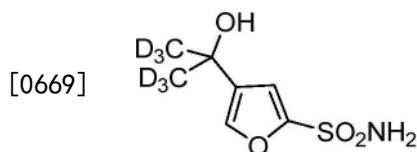
[0664] 在0℃下向5-乙基呋喃-2-磺酰氯在丙酮(1mL)中的溶液中加入 NH_3 水溶液(1.5mL, NH_4OH 在 H_2O 中, 28% NH_3 基础),将得到的反应混合物在室温下搅拌2小时或直到完成。将溶剂真空除去并与甲苯共沸(×2)。通过硅胶柱色谱使用1%MeOH/DCM洗脱剂纯化残余物,以得到呈棕色胶状物的5-乙基呋喃-2-磺酰胺(0.36g, 78%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=7.63$ (bs, 2H), 6.85 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 2.70 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.21 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H)。

[0665] 4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺



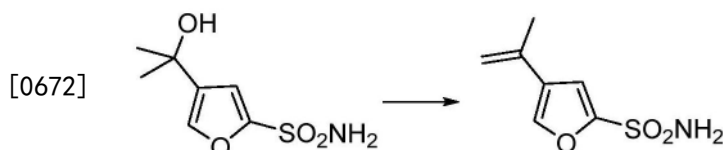
[0667] 使用Urban等Synth.Comm.2003,33(12),2029-2043详细描述的程序,由呋喃-3-羧酸乙酯实施4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺的合成,以得到呈白色固体的标题化合物,所有光谱数据均与指定的文献参考相一致。

[0668] d_6 -4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺



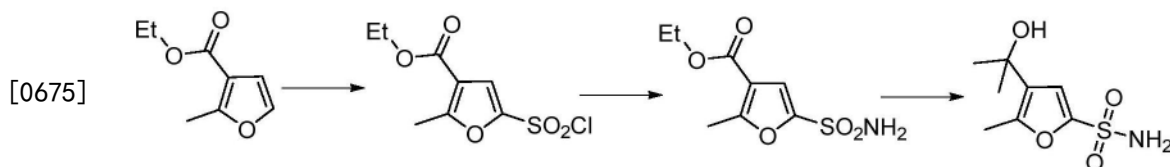
[0670] 将Urban等,Synth.Comm.2003,33(12),2029-2043中包含的程序修改为使用甲基- d_3 -碘化镁代替甲基氯化镁,以得到相应的 d_6 -4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺。

[0671] 4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[0673] 向三苯基膦(0.3g,1.16mmol)在无水THF(5.0mL)中的溶液中加入碘(1.0当量),并将混合物在室温下搅拌10分钟。缓慢加入4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺于THF(3.0mL)中的溶液,并继续搅拌2小时或直到完成。将溶液用EtOAc(20mL)稀释,用10%亚硫酸氢钠(20mL)水溶液、水(20mL)洗涤。将有机层分离,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用20%EtOAc:己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物(0.1g,58%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ =7.51(s,1H),7.16(s,1H),5.27(s,2H),2.02(s,3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$) δ 149.3,140.7,140.7,132.3,127.8,112.1,111.9,76.0,7.7,28.7,19.8。

[0674] 4-(2-羟基-2-基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺



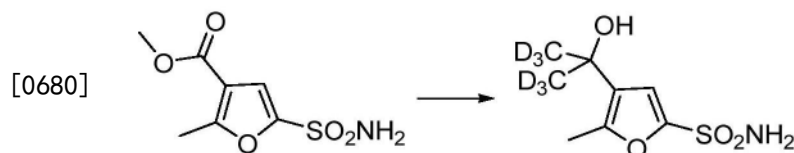
[0676] 在-10℃下,经15分钟向2-甲基-3-糠酸乙酯(30g,0.195M)在DCM(300mL)中的溶液中滴加氯磺酸(23.8g,0.204M)。使反应物升温至环境温度并搅拌72小时。将溶液冷却至-10℃,并滴加无水吡啶(16.9g,0.214M),然后经10分钟以约10g份加入五氯化磷(44.6g,0.214M)。在<0℃下搅拌30分钟,然后在环境温度下搅拌过夜。边搅拌边将反应混合物逐滴加入水(550mL)中,并继续搅拌2小时。分离有机相,并用DCM(150mL)萃取水相。将合并的有机物用水(300mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩,以得到44g深红色油状物。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc:己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈橙色油状物的5-(氯磺酰基)-2-甲基呋喃-3-羧酸乙酯(36g,73%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ =7.55(s,1H),4.63(q, J =7.2Hz,2H),2.75(s,3H),1.38(t, J =7.2Hz,3H)。

[0677] 经15分钟向碳酸氢铵(37.6g,0.475M)于水中的溶液(630mL)中逐滴加入在丙酮(200mL)中的5-(氯磺酰基)-2-甲基呋喃-3-羧酸乙酯(30g,0.12M)。将反应混合物在环境温度下搅拌直至完成(约3小时)。加入EtOAc(250mL),并利用逐滴加入浓HCl将pH调节至pH为

约2。分离有机物,并且将剩余的水相用氯化钠饱和并用EtOAc (250mL) 重新萃取。将合并的有机物用盐水 (300mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩,以得到棕色油状固体,将其使用EtOAc-己烷重结晶,以得到呈米色固体的2-甲基-5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸乙酯 (11.4g, 41%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=7.8$ (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.26 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.3 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0678] 在 -10°C 下,经5分钟在剧烈搅拌下用甲基氯化镁溶液 (3.0M在THF中, 64.3mL) 逐滴处理无水THF (400mL) 中的2-甲基-5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸乙酯 (10g, 0.043M)。然后将溶液在环境温度下搅拌6小时,然后冷却至 -5°C ,并用氯化铵溶液 (51.8g在265mL水中) 逐滴处理。使用EtOAc ($2 \times 250\text{mL}$) 萃取水溶液,将合并的有机物用盐水 (250mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩成橙色油状物 (10g)。通过硅胶柱色谱使用40% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物 (6.1g, 42%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=7.54$ (br. s., 2H), 6.78 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)。

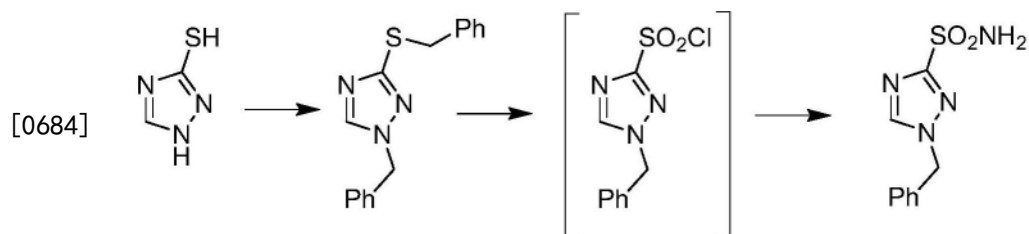
[0679] d_6 -4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺



[0681] 可以通过修改用于合成2-甲基-5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸乙酯的程序制备2-甲基-5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸甲酯,但使用2-甲基呋喃-3-羧酸甲酯代替2-甲基呋喃-3-羧酸乙酯作为原料。得到呈白色固体的2-甲基-5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸甲酯 (3g, 29%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=7.89$ (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[0682] 在 -10°C 下,经10分钟在剧烈搅拌下用 d_3 -甲基碘化镁溶液 (1.0M于 Et_2O 中, 26mL) 逐滴处理无水THF (20mL) 中的2-甲基-5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸甲酯 (0.7g, 3.2mmol)。然后将溶液在环境温度下搅拌12小时,然后冷却至 0°C ,并用饱和氯化铵溶液逐滴处理。使用EtOAc ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取水溶液,将合并的有机物用盐水 (25mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用40-70%梯度的EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物 (0.37g, 51%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=7.57$ (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.4 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) $\delta=150.3, 147.3, 128.4, 113.4, 67.3, 28.5$ (多重峰), 12.2。

[0683] 1-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺

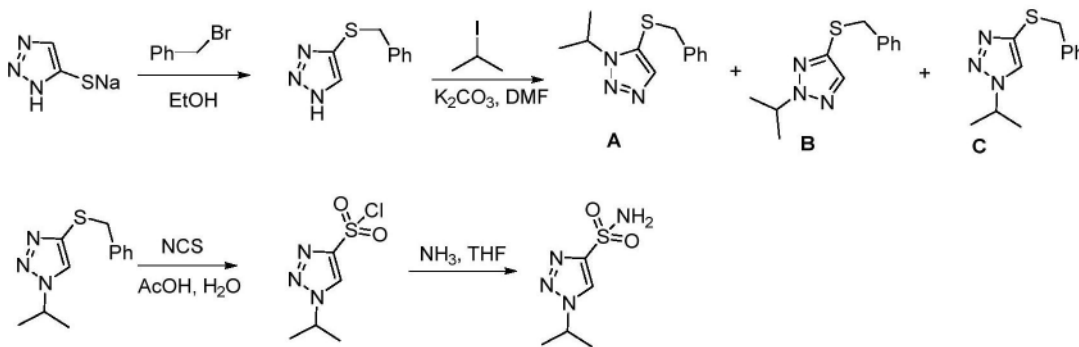


[0685] 将1H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (1g, 9.90mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液用 K_2CO_3 (4.8g, 34.7mmol) 处理,冷却至 0°C ,然后经5分钟逐滴加入苄基溴 (4.2g, 24.8mmol)。将所得反应混合物升热至环境温度并搅拌12小时。将反应混合物用水 (25mL) 稀释,并用乙酸乙酯 ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用20% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的1-苄基-3-(苄硫

基)-1H-1,2,4-三唑(1.5g,54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =8.67(s,1H),7.39-7.32(m,5H),7.27-7.21(m,5H),5.36(s,2H),4.29(s,2H)。

[0686] 在0℃下,向1-苄基-3-(苄硫基)-1H-1,2,4-三唑,2(0.5g,1.77mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入AcOH(3mL)和H₂O(2mL),然后将Cl₂气体鼓泡通过溶液45分钟。在0℃下继续搅拌30分钟,然后在20℃下搅拌1.5小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩,以得到无色液体。将残余物用THF稀释并冷却至-78℃。将氨气鼓泡通过溶液20分钟,并继续再搅拌30分钟,然后升温至环境温度并搅拌1小时。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并的有机物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。用二乙醚研磨残余物,以得到呈灰白色固体的1-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺(0.25g,60%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =8.88(s,1H),7.77(s,2H),7.39-7.33(m,5H),5.45(s,2H)。

[0687] 1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺



[0688]

[0689] 将1H-1,2,3-三唑-5-磺醇钠(500mg,4.06mmol)溶于EtOH(5mL)中并冷却至0℃。经5分钟的时间滴加苄基溴(0.69g,4.06mmol)。将所得反应混合物升热至室温并搅拌1小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,并且将所得残余物用饱和NaHCO₃溶液稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将所得残余物与正戊烷(30mL)一起搅拌,过滤并真空干燥,以得到呈白色固体的4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑(0.7g,90%),其无需进一步纯化就使用。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ =7.40-7.38(m,1H),7.35-7.21(m,5H),4.12(s,2H)。LCMS(m/z):192.0[M+H]⁺

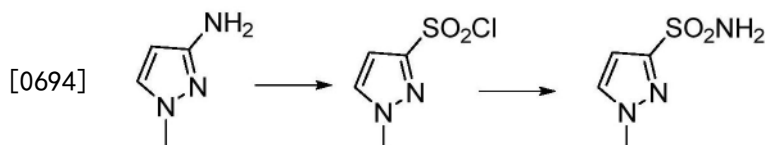
[0690] 将4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑(5g,26.1mmol)在DMF(50mL)中的溶液冷却至0℃,并用K₂CO₃(9.03g,65.4mmol)处理。将反应混合物在相同温度下搅拌5分钟。经5分钟将异丙基碘(8.89g,52.3mmol)滴加到上述混合物中。将所得反应混合物升热至室温并搅拌2小时。完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。通过硅胶柱色谱用8%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到5-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑A(0.9g)、4-(苄硫基)-2-异丙基-2H-1,2,3-三唑B(1g)和所需产物4-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑C(1.4g,23%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =7.29-7.18(m,5H),4.78-4.71(m,1H),4.09(s,2H),1.4(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS(m/z):234.30[M+H]⁺

[0691] 将4-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑(75mg,0.32mmol)在乙酸(2.25mL)和H₂O(1.12mL)中的溶液冷却至0℃。在0℃下加入N-氯琥珀酰胺(170mg,1.28mmol)。将所得反应

混合物升热至室温并搅拌1小时。完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯($2 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用8%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈淡棕色液体的1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(0.1g,100%),其无需进一步纯化就使用。LCMS(m/z):210.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

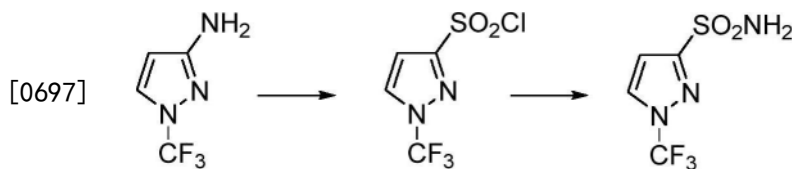
[0692] 将1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(100mg)在THF(5mL)中的溶液冷却至 -40°C 。将氨气吹扫通过上述溶液,保持15分钟。将反应混合物升热至室温并搅拌2小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,并用乙酸乙酯(25mL)和水(10mL)稀释所得残余物。将有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩,以得到呈棕色固体的1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺(0.07g,78%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): $\delta=8.71(\text{s},1\text{H}), 7.66(\text{s},2\text{H}), 4.91-4.87(\text{m},1\text{H}), 1.5(\text{d},J=6.8\text{Hz},6\text{H})$ 。LCMS(m/z):191.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0693] 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0695] 采用通用方法D,使1-甲基-1H-吡唑-3-胺盐酸盐(0.7g,38%)与1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯(淡黄色液体)反应。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta=7.51-7.50(\text{d},J=2.1\text{Hz},1\text{H}), 6.89-6.88(\text{d},J=2.4\text{Hz},1\text{H}), 4.06(\text{s},3\text{H})$ 。LCMS(m/z):160.9 $(\text{M}-1)^-$ 。采用通用方法E1转化磺酰氯,以得到呈灰白色固体的标题化合物(0.4g,69%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): $\delta=7.80(\text{d},J=2.1\text{Hz},1\text{H}), 7.36(\text{s},2\text{H}), 6.53(\text{d},J=2.1\text{Hz},1\text{H}), 3.88(\text{s},3\text{H})$ 。LCMS(m/z):162.05 $(\text{M}+1)^+$ 。

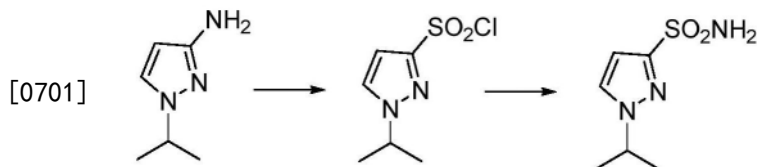
[0696] 1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0698] 采用通用方法D(0.4g,43%)使1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺与1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰氯(棕色液体)反应。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta=8.02(\text{d},J=2.8\text{Hz},1\text{H}), 7.06(\text{d},J=2.8\text{Hz},1\text{H})$ 。 ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3): $\delta=-60.46$ 。

[0699] 采用通用方法E1转化磺酰氯,以得到标题化合物(0.22g,46%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta=7.92(\text{dd},J=2.8,0.3\text{Hz},1\text{H}), 6.91(\text{dd},J=2.8,0.7\text{Hz},1\text{H}), 5.28(\text{s},2\text{H})$ 。 ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3): $\delta=-60.41$ 。

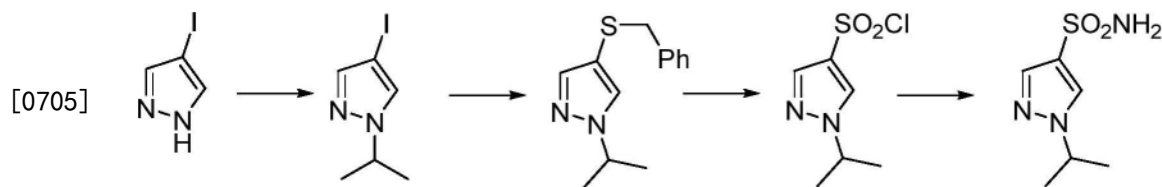
[0700] 1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0702] 采用通用方法D(0.5g,43%)使1-异丙基-1H-吡唑-3-胺与1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰氯(棕色液体)反应。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta=7.55(\text{s},1\text{H}), 6.88(\text{s},1\text{H}), 4.66-4.63(\text{m},1\text{H}), 3.6(\text{br.s.},2\text{H}), 1.59(\text{d},J=$

[0703] 6.8Hz, 6H)。LCMS (m/z): 209.0 (M+1)⁺。采用通用方法E1转化磺酰氯, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (0.45g, 82%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=7.9 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.55 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.9Hz, 6H)。LCMS (m/z): 190.0 (M+1)⁺。

[0704] 1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺

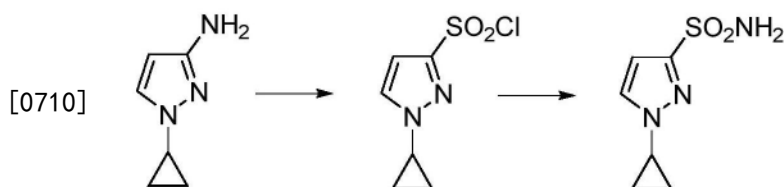


[0706] 在环境温度在氮气氛下, 用K₂CO₃ (1.42g, 10.30mmol) 和异丙基碘 (1.05g, 6.19mmol) 处理4-碘-1H-吡唑 (1g, 5.15mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液。将所得反应混合物加热至90℃并搅拌12小时。将混合物冷却, 用水 (50mL) 稀释, 并用二乙醚 (2×50mL) 萃取。将合并的有机物用水 (2×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈无色液体的4-碘-1-异丙基-1H-吡唑 (1.1g, 92%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=7.50-7.46 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (m/z): 237.2 (M+1)⁺。

[0707] 在氮气氛下依次用苄基硫醇 (0.8g, 6.35mmol) 和DIPEA (1.1g, 8.47mmol) 处理4-碘-1-异丙基-1H-吡唑 (1g, 4.24mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的溶液。通过用氩气吹扫对溶液脱气, 保持15分钟。在氩气氛下加入Pd₂(dba)₃ (40mg, 0.0423mmol) 和Xantphos (50mg, 0.0847mmol), 然后将所得混合物密封在反应容器中并在75℃下加热6小时。将反应混合物冷却, 真空浓缩, 用水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机物用水 (2×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈黄色液体的4-(苄硫基)-1-异丙基-1H-吡唑 (650mg, 66%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=7.36 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (m/z): 233.3 (M+1)⁺。

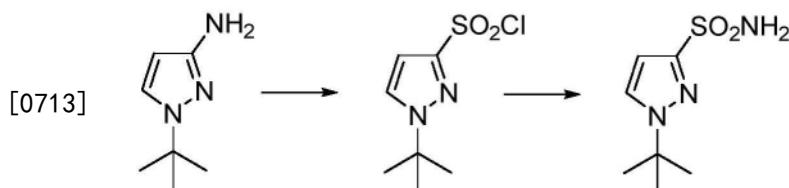
[0708] 在0℃下向4-(苄硫基)-1-异丙基-1H-吡唑, 3 (0.35g, 1.508mmol) 在乙腈 (10mL) 中的溶液中加入AcOH (0.7mL) 和H₂O (0.35mL), 然后经5分钟分批加入DCDMH (0.6g, 3.017mmol)。将溶液搅拌30分钟, 然后升热至环境温度并再搅拌2小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 以得到呈无色液体的1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰氯。将磺酰氯用THF稀释并冷却至-78℃, 然后将NH₃气鼓泡通过溶液保持15分钟。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时, 并在环境温度下搅拌2小时。用水稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取化合物。将合并的有机萃取物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。将所得残余物用二乙醚研磨, 并减压干燥, 以得到呈浅棕色固体的1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺 (0.2g, 71%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 1.4 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (m/z): 190.2 (M+1)⁺。

[0709] 1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



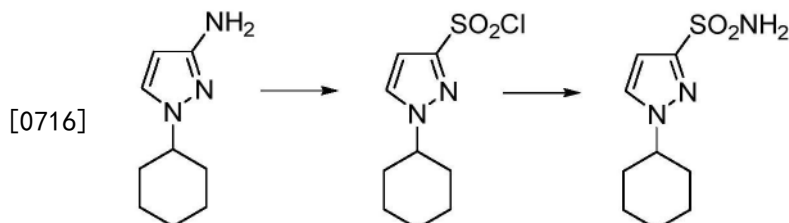
[0711] 采用通用方法D使1-环丙基-1H-吡唑-3-胺与1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰氯反应,然后采用通用方法E1转化,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(0.2g,33%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ=7.51 (d,J=2.4Hz,1H),6.69 (d,J=2.4Hz,1H),5.04 (s,2H),3.67 (m,1H),1.28-1.05 (m,4H)。

[0712] 1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



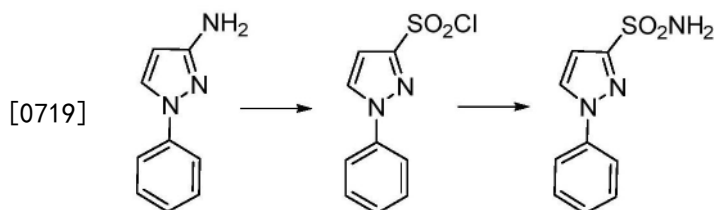
[0714] 采用通用方法D使1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-胺与1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-磺酰氯反应,然后采用通用方法E1转化,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(150mg,26%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ=7.56 (d,J=3.6Hz,1H),6.7 (d,J=3.2Hz,1H),4.75 (br.s.,1H),1.60 (s,9H)。LCMS (m/z):204.15 (M+1)⁺。

[0715] 1-环己基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0717] 采用通用方法D使1-环己基-1H-吡唑-3-胺与1-环己基-1H-吡唑-3-磺酰氯反应,然后采用通用方法E1转化,以得到呈白色固体的标题化合物(0.35mg,50%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ=7.89 (d,J=2.3Hz,1H),7.36 (s,2H),6.55 (d,J=2.3Hz,1H),4.28-4.08 (m,1H),2.0-1.1 (m,6H)。

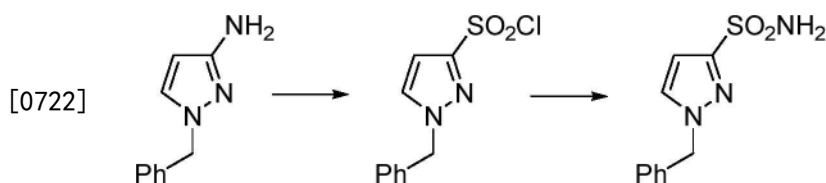
[0718] 1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0720] 采用通用方法D(0.5g,47%),使1-苯基-1H-吡唑-3-胺与1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰氯(黄色液体)反应。¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ=8.04 (d,J=2.4Hz,1H),7.73 (d,J=9.2Hz,2H),7.58 (t,J=7.6Hz,2H),7.47 (t,J=7.2Hz,1H),7.08 (d,J=2.8Hz,1H)。采用通用方法E1转化磺酰氯,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.4g,87%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ=8.62 (d,J=2.7Hz,1H),7.86 (d,J=8.7Hz,2H),7.61 (br.s.,2H),7.57 (t,J=7.8Hz,2H),

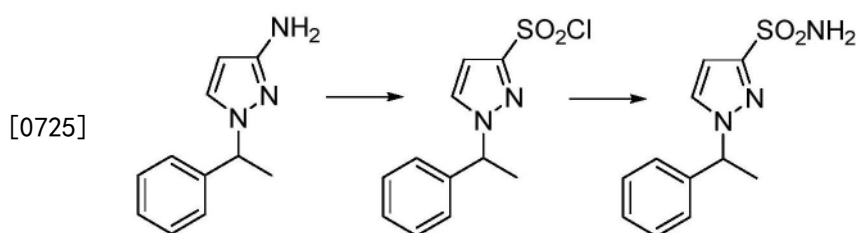
7.41 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.4Hz, 1H)。LCMS (m/z): 224.1 (M+1)⁺。

[0721] 1-苄基-1H-吡唑-3-磺酰氯



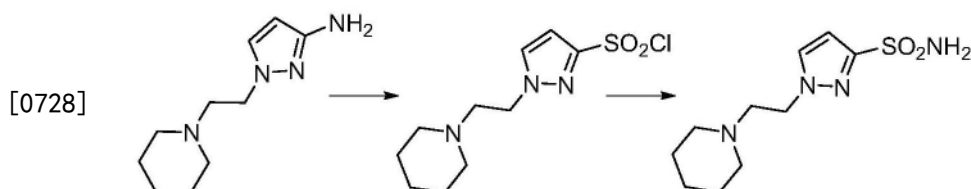
[0723] 采用通用方法D (0.2g, 45%), 使1-苄基-1H-吡唑-3-胺与1-苄基-1H-吡唑-3-磺酰氯 (浅棕色液体) 反应。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=7.42-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.8 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.42 (s, 2H)。采用通用方法E1转化磺酰氯, 以得到呈浅棕色液体的标题化合物 (0.15g, 81%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=7.42-7.36 (m, 4H), 7.24 (d, J=1.6Hz, 2H), 6.7 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.10 (s, 2H)。LCMS (m/z): 238.10 (M+1)⁺

[0724] 1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



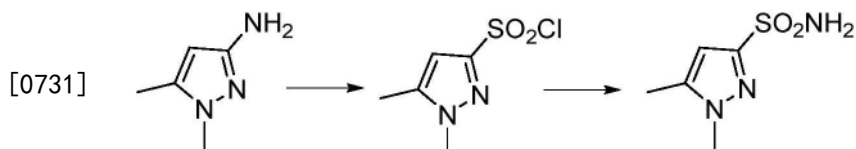
[0726] 采用通用方法D使1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-胺与1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰氯反应, 然后采用通用方法E1转化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (0.25mg, 68%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=7.43-7.18 (m, 6H), 6.72 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.57 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.92 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0727] 1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0729] 采用通用方法D使1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺与1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰氯 (淡棕色液体) 反应, 然后采用通用方法E1转化, 以得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.3g, 46%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=7.84 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.54 (s, J=2.4Hz, 1H), 4.26 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.46-1.34 (m, 6H)。LCMS (m/z): 259.10 (M+1)⁺。

[0730] 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

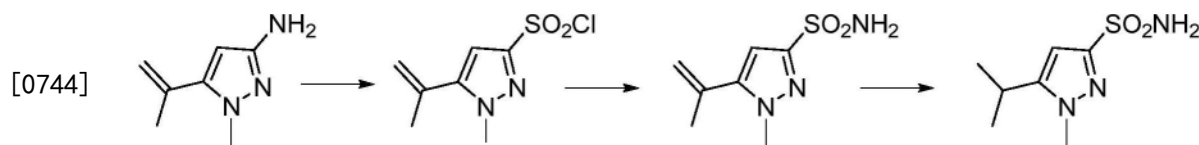


[0732] 采用通用方法D (0.45g, 26%) 使1,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺与1,5-二甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯 (黄色液体) 反应。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=5.92 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。LCMS (m/z): 217 (M)

缩。将所得残余物用MeOH (5mL) - THF (5mL) - H₂O (5mL) 稀释,冷却至0℃,用Na₂CO₃ (0.7g, 6.7mmol) 处理并搅拌3小时。将溶液用水 (30mL) 稀释并用CHCl₃ (2×50mL) 萃取。将合并的有机物用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。将含有1-异丙基-3-((1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基)二硫烷基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑的粗制残余物 (0.2g) 用于接下来的步骤而无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=6.85 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 1.53 (m, 6H)。LCMS (m/z): 416.75 (M-1)⁻。

[0742] 将粗制1-异丙基-3-((1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基)二硫烷基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (0.2g粗制, 0.478mmol) 在乙腈 (10mL) 中的溶液冷却至0℃,并用AcOH (1mL) 和H₂O (1.5mL) 处理。经5分钟分批加入DCDMH (0.19g, 0.956mmol) 并搅拌2小时。将混合物用水 (20mL) 稀释,并用DCM (2×20mL) 萃取。将合并的有机物用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩,以得到呈无色液体的1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰氯。将(1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰氯)用THF稀释,冷却至-78℃,并将NH₃气体鼓泡通过溶液10分钟,接着搅拌1小时,然后升温至环境温度并再搅拌1小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将合并的有机物用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。用二乙醚和正戊烷研磨得到的残余物,以得到呈白色固体的1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺 (75mg, 61%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=7.01 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.73-4.70 (m, 1H), 1.5 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (m/z): 256.0 (M-1)⁻。

[0743] 5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺



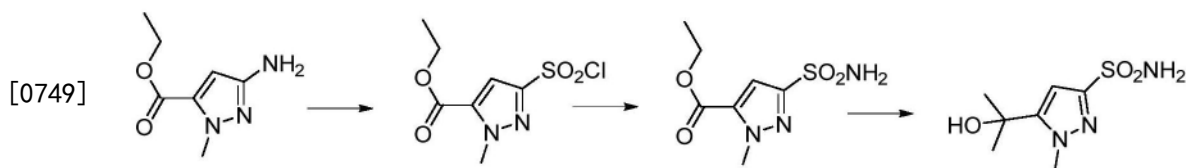
[0745] 在0℃下将1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-3-胺 (0.25g, 1.824mmol) 在乙腈 (10mL) 中的溶液用于H₂O (0.5mL) 中的浓HCl (1.2mL) 处理,然后用溶解于H₂O (2mL) 中的NaNO₂ 水溶液 (0.15g, 2.19mmol) 处理。将所得溶液在0℃下搅拌45分钟。将AcOH (0.25mL)、CuCl₂·2H₂O (0.15g, 0.91mmol) 和CuCl (10mg, 0.091mmol) 依次加入到上述混合物中,并在0℃下用SO₂气体吹扫20分钟。将所得反应混合物在0℃-10℃下搅拌60分钟。完成后,将反应混合物用水 (20mL) 稀释,并用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用20% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈无色液体的1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰氯 (0.15g, 38%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=6.77 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[0746] 将1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰氯 (0.075g, 0.34mmol) 在THF (7mL) 中的溶液冷却至-78℃,并将氨气体鼓泡通过溶液15分钟,再继续搅拌30分钟,然后升温至环境温度并搅拌2小时或直到完成。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释并通过硅藻土垫过滤。将滤液干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩,以得到呈灰白色固体的1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺0.04g (粗制),其无需纯化就使用。

[0747] 在氮气氛下用10%钯碳 (30mg) 处理粗制的1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺 (0.12g, 0.6mmol) 在MeOH (10mL) - EtOAc (4mL) 中的溶液。将反应烧瓶抽真空,充满氢气 (气球) 并搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释,通过硅藻土垫过滤,干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。用二乙醚进一步洗涤得到的固体,以得到呈灰白色固体的5-异丙基-

1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺 (0.11g, 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=6.50 (s, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 1H), 1.28 (d, J=7.2Hz, 6H)。

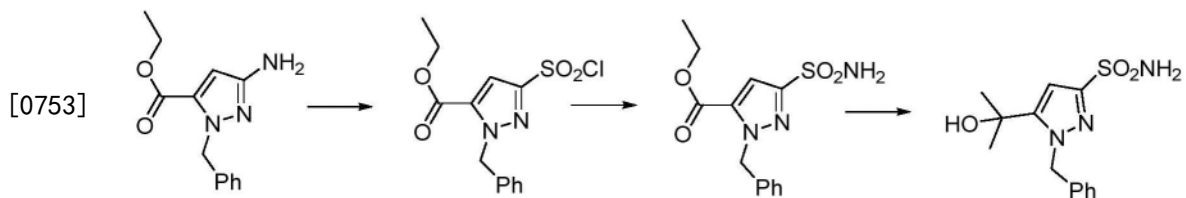
[0748] 5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0750] 采用通用方法D (0.35g, 47%) 使3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯与3-(氯磺酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (浅黄色液体) 反应。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.39 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.32 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.1Hz, 3H)。采用通用方法E2转化磺酰氯, 以得到呈灰白色固体的1-甲基-3-氨磺酰-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (0.3g, 94%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=7.59 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.33 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0751] 在0℃下向1-甲基-3-氨磺酰-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (0.25g, 1.07mmol) 在无水THF (10mL) 中的溶液中逐滴加入甲基氯化镁 (3M在THF中, 5当量)。将所得反应混合物逐渐升温至环境温度并搅拌6小时或直至完成。将溶液冷却至0℃, 用饱和的NH₄Cl水溶液 (2.0mL) 猝灭, 然后用冷水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (2×25mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用50%梯度的EtOAc在己烷中的洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈白色固体的标题化合物 (0.2g, 87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.34 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

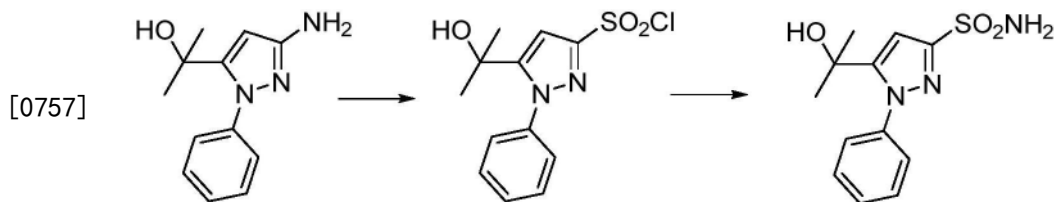
[0752] 1-苄基-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0754] 采用方法D (0.35g, 47%) 使3-氨基-1-苄基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯与1-苄基-3-(氯磺酰基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (浅棕色液体) 反应。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=7.41 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 5.87 (s, 2H), 4.37 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.2Hz, 3H)。采用通用方法E2转化磺酰氯, 以得到呈白色固体的1-苄基-3-氨磺酰-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (0.7g, 88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.66 (s, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.2-7.18 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 4.33 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (m/z): 310.05 (M+1)⁺。

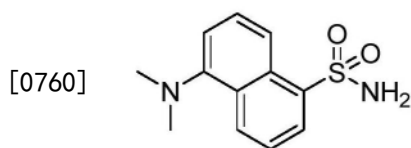
[0755] 在0℃下向1-苄基-3-氨磺酰-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (0.5g, 1.62mmol) 的无水THF (10mL) 中的溶液中逐滴加入甲基氯化镁 (3M在THF中, 2.77mL, 8.1mmol)。将所得反应混合物逐渐升温至环境温度并搅拌4小时或直至完成。将溶液冷却至0℃, 用饱和的水性NH₄Cl (2.0mL) 猝灭, 然后用冷水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (2×25mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用70-100%梯度的EtOAc在己烷中的洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈白色固体的标题化合物 (0.27g, 57%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=7.37 (s, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.2-7.18 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 1.44 (s, 6H)。LCMS (m/z): 296.1 (M+1)⁺。

[0756] 5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0758] 采用方法D(0.4g, 36%)使2-(3-氨基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)丙-2-醇与5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰氯(黄色液体)反应。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=7.55-7.45(m, 5H), 6.91(s, 1H), 1.51(s, 6H)。采用通用方法E2转化磺酰氯, 以得到呈黄色固体的标题化合物(0.32g, 87%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ=7.5(s, 5H), 7.47(s, 2H), 6.65(s, 1H), 5.41(s, 1H), 1.30(s, 6H)。

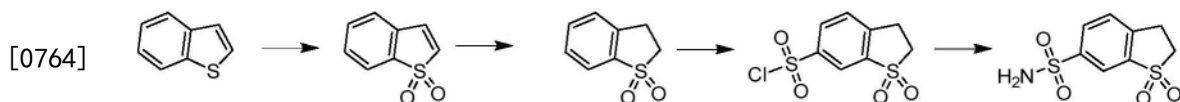
[0759] 5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺



[0761] 根据 S a t i s h K . N a i r , D a n i e l E l b a u m 和 D a v i d W.Christianson.J.Biol.Chem.1996,271:1003-100及Lixuan Mu,Wensheng Shi,Guangwei She,Jack C.Chang和Shuit-Tong Lee.Angew.Chem.Int.Ed.2009,48,3469-3472中所含的程序合成5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺3-叠氮基苯磺酰胺。

[0762] 将5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯(0.12g, 0.44mmol)在丙酮(5mL)中的溶液逐滴加入碳酸氢铵(0.17g, 1.76mmol)在水(1.0mL)中的溶液, 并将反应无在环境温度下搅拌2小时, 或直到完成。使用浓HCl将pH调节至pH 2.0。分离有机相, 并且将水相用NaCl使饱和并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用brinem干燥的(MgSO₄)洗涤, 并真空浓缩, 以得到呈白色固体的标题化合物(0.075g, 67%产率)。¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ=8.54(d, J=8.5Hz, 0H), 8.36(d, J=8.7Hz, 1H), 8.23(d, J=7.3Hz, 1H), 7.58(ddd, J=17.0, 8.6, 7.4Hz, 2H), 7.28(d, J=7.6Hz, 1H), 2.89(s, 6H)。¹³C NMR(151MHz, CD₃OD) δ=151.6, 138.9, 129.7, 129.4, 129.2, 127.4, 126.6, 122.9, 119.5, 114.8, 44.4。

[0763] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-6-磺酰胺1,1-二氧化物



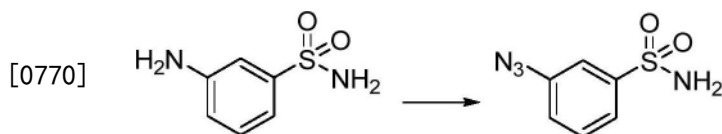
[0765] 在室温刷下在烈搅拌下, 将间氯过苯甲酸(77%, 6.35g, 27.9mmol)分批加入苯并[b]噻吩(1.50g, 11.1mmol)在无水二氯甲烷(100mL)中的溶液中, 将所得反应混合物在相同温度下搅拌16小时。加入饱和NaHCO₃水溶液(250mL), 并用二氯甲烷(2×100mL)萃取水层, 分离有机层, 干燥(MgSO₄)合并的有机层并真空浓缩。从乙醇中结晶得到呈为灰白色固体的苯并[b]噻吩1,1-二氧化物(1.56g, 84%)。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ=7.73(d, J=6Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.38(d, J=12Hz, 1H), 7.23(d, J=6Hz, 1H), 6.73(d, J=6Hz, 1H)。LCMS(m/z): 167[M+H]⁺

[0766] 将苯并[b]噻吩1,1-二氧化物(0.75g, 4.51mmol)在乙醇(55mL)中的溶液用氮气脱气10分钟,然后加入10%Pd/C(10mg),并将混合物在氢气氛(1atm)下搅拌24小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液,以得到呈灰白色固体的2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物(0.74g, 97%)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ =7.75 (d, J=6Hz, 1H), 7.59 (t, J=9Hz, 1H), 7.49 (t, J=6Hz, 1H), 7.40 (d, J=6Hz, 1H), 3.51 (t, J=6Hz, 2H), 3.41 (t, J=6Hz, 2H)。LCMS (m/z): 169[M+H]⁺

[0767] 在80℃下,将2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物(0.75g, 4.45mmol)在氯磺酸(1.5mL, 22.2mmol)中加热4小时。将反应混合物倒入碎冰上并搅拌5分钟。用二氯甲烷(2×50mL)萃取水溶液,并且将合并的有机物干燥(MgSO₄)并真空浓缩,以得到呈浅棕色油状物的2,3-二氢苯并[b]噻吩-6-磺酰氯1,1-二氧化物(0.45g, 38%)。粗产物直接用于下一步骤而无需纯化。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ =8.42 (s, 1H), 8.25 (d, J=12Hz, 1H), 7.69 (d, J=6Hz, 1H), 3.64 (t, J=9Hz, 2H), 3.55 (t, J=6Hz, 2H)。

[0768] 在0℃下,向2,3-二氢苯并[b]噻吩-6-磺酰氯1,1-二氧化物(0.45g, 1.68mmol)在丙酮(1mL)中的溶液中加入水性NH₃(2mL, 28%NH₄OH在H₂O中),将所得反应混合物在室温下搅拌2小时或直到完成。将溶剂真空除去并与甲苯共沸(×2)。通过硅胶柱色谱使用4% MeOH/CH₂Cl₂洗脱剂纯化粗制残余物,以得到呈灰白色固体的2,3-二氢苯并[b]噻吩-6-磺酰胺1,1-二氧化物(0.16mg, 39%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ =8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=12Hz, 1H), 7.75 (d, J=6Hz, 1H), 7.60 (bs, 2h), 3.70 (t, J=6Hz, 2H), 3.44 (t, J=9Hz, 2H)。

[0769] 3-叠氮基苯磺酰胺



[0771] 根据Pawan Kumar, Navneet Chandak, Poul Nielsen, Pawan K. Sharma. Bioorg. Med. Chem. 2012, 20, 3843-3849中所含的程序合成。将3-氨基苯磺酰胺(0.3g, 1.7mmol)在CH₃CN(8mL)中的溶液冷却至0℃。向该搅拌的混合物中加入t-BuONO(250μL, 2.1mmol),然后加入TMSN₃(276μL, 2.1mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩,并通过硅胶柱色谱使用100%己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.31g, 91%)。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 7.68-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H)。¹³C NMR (151MHz, DMSO-d₆) δ 146.2, 140.8, 131.2, 122.9, 122.4, 116.5。

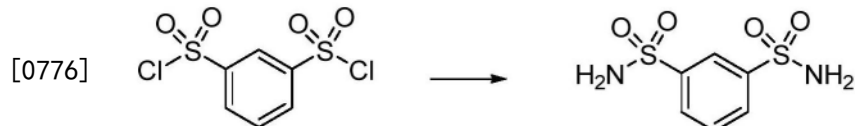
[0772] N-(3-氨磺酰苯基)戊-4-炔酰胺



[0774] 向戊-4-炔酸(0.1g, 1.02mmol)和3-氨基苯磺酰胺(0.21g, 1.22mmol)在无水DMF(5.0mL)中的溶液中加入HBTU(0.46g, 1.22mmol),然后加入DIPEA(212μL, 1.22mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时,或直到完成。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,用H₂O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)有机物并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用100%

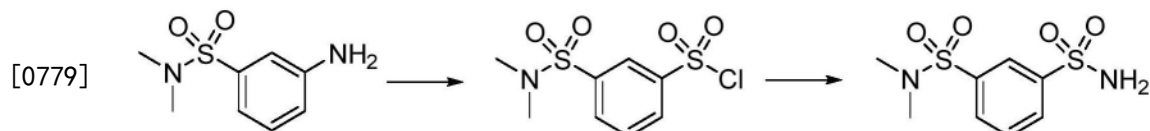
己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.2g,79%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ =8.22 (dd, J=2.2, 1.7Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H)。¹³C NMR (101MHz, CD₃OD) δ =171.3, 143.8, 138.9, 129.2, 122.9, 121.0, 117.1, 82.1, 69.1, 35.4, 14.0。

[0775] 苯-1,3-二磺酰胺



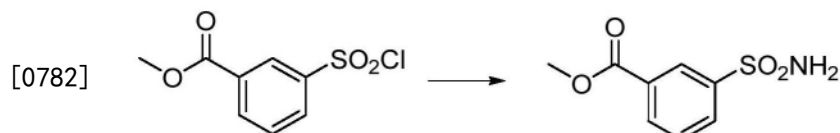
[0777] 将苯-1,3-二磺酰氯(0.50g,0.726mmol)溶于四氢呋喃(4mL)中,并将溶液冷却至0℃。在0℃下加入氨水(0.4mL),并在环境温度下搅拌混合物1小时。反应完成后,将混合物倒入冷却水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将所得固体用戊烷研磨,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(0.16g,87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ =8.27 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.06 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 2H), 7.81 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (s, 4H)。

[0778] N¹,N¹-二甲基苯-1,3-二磺酰胺



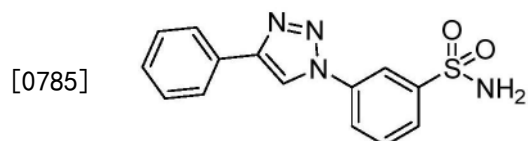
[0780] 采用方法D将3-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺转化成3-(N,N-二甲基氨磺酰)苯磺酰氯(0.45g,80%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ =8.42 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.27 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.9Hz, 1H), 2.79 (s, 6H)。采用通用方法E1转化磺酰氯,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.45g,93%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 2.65 (s, 6H)。

[0781] 3-氨磺酰苯甲酸甲酯



[0783] 将3-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(1.00g,4.26mmol)溶于无水四氢呋喃(15mL)中,并将溶液冷却至0℃。滴加氨水(5.0mL),并在环境温度下搅拌混合物2小时。完成后,将反应混合物倒入冷却水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。用戊烷研磨所得固体,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(0.75g,82%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ =8.40 (s, 1H), 8.19 (d, J=8Hz, 1H), 8.1 (d, J=8Hz, 1H), 7.77 (t, J=8Hz, 1H), 7.6 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); m/z 214.0 [M-H]⁺。

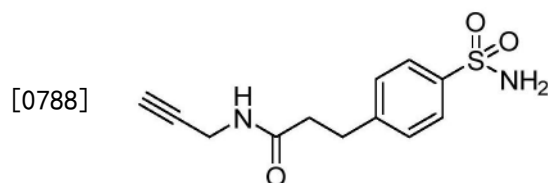
[0784] 3-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯磺酰胺



[0786] 在室温下,将乙炔基苯(1当量)和3-叠氮基苯磺酰胺(1.2当量)、5mol % CuSO₄、

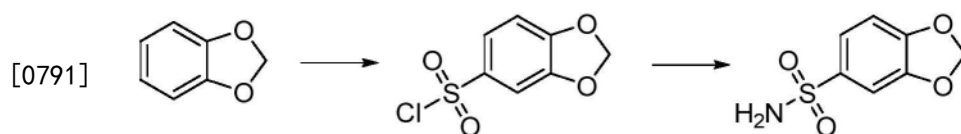
10mol % 在DMSO (500 μ L) 中的NaAsc溶液搅拌12小时。将粗产物采用反相柱色谱 (Reveleris 快速柱色谱, 4g, 18mL/min) 从反应混合物中直接纯化, 并冷冻干燥, 以得到呈白色固体的产物 (32mg, 70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =9.57-9.36 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.1Hz, 3H), 7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.53 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0787] N-(丙-2-炔-1-基)-3-(4-氨磺酰苯基)丙酰胺



[0789] 向3-(4-氨磺酰苯基)丙酸 (0.3g, 1.5mmol) 和炔丙基胺 (0.11g, 1.5mmol) 在无水DMF (5.0ml) 中的溶液中加入HBTU (0.74g, 1.5mmol), 然后加入DIPEA (342 μ L, 1.22mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过LCMS监测反应, 且反应完成后, 将其用EtOAc (30mL) 稀释, 用H₂O (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤。分离有机层; 干燥 (MgSO₄) 并蒸发, 以得到粗产物。通过硅胶柱色谱 (1:1, EtOAc:己烷) 纯化粗产物以分离呈白色固体的标题化合物 (0.22g, 63%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ =7.85 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.9Hz, 2H), 3.97 (t, J=2.4Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.33 (d, J=2.8Hz, 1H)。

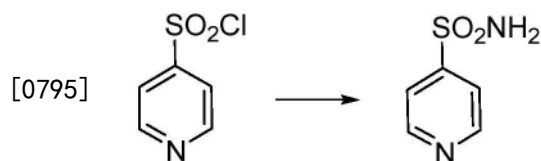
[0790] 苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-磺酰胺



[0792] 在氮气氛下于0℃, 将硫酰氯 (2.18mL, 26.7mmol) 加入无水DMF (2.10mL, 26.7mmol) 中, 然后除去冰浴, 并将溶液搅拌15分钟。将溶液再次冷却至0℃, 并加入苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯。使反应混合物达到室温, 然后在100℃下加热2小时。将反应混合物倒入碎冰上, 搅拌5分钟, 然后用二氯甲烷 (100mL, 然后2 $\times$ 50mL) 萃取。将合并的有机物干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用15% DCM-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-磺酰氯 (1.78g, 33%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ =7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.16 (s, 2H)。

[0793] 在0℃下, 向苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-磺酰氯 (0.30g, 1.35mmol) 在丙酮 (1mL) 中的溶液中加入氨水 (1.5mL, 28% NH₄OH 在H₂O中), 在室温下搅拌反应混合物直到完成, 通常为2小时, 然后真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用2% MeOH-DCM洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体的标题化合物 (210mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ =7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (bs, 2H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.11 (s, 2H)。

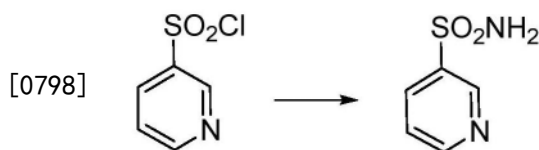
[0794] 吡啶-4-磺酰胺



[0796] 采用通用方法E3转化吡啶-4-磺酰氯, 以得到呈淡黄色固体的标题化合物 (50mg,

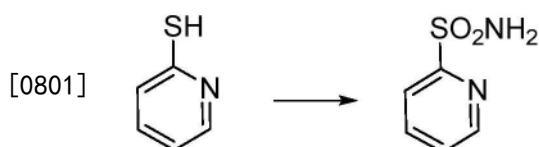
56%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ=8.56 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.49 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.24 (br.s., 2H)。

[0797] 吡啶-3-磺酰胺



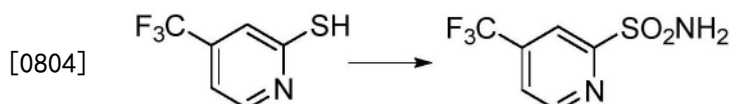
[0799] 采用通用方法E3转化吡啶-3-磺酰氯,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.7g, 79%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=8.96 (dd, J=2.5, 0.9Hz, 1H), 8.77 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.17 (ddd, J=8.0, 2.4, 1.6Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 3H)。

[0800] 吡啶-2-磺酰胺



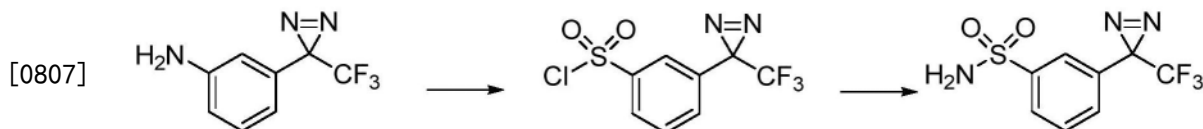
[0802] 将1.0M HCl (45mL) 和DCM (45mL) 溶液冷却至-10℃, 并加入吡啶-2-硫醇(1.0g, 9.0mmol)。10分钟后, 经5分钟逐滴加入NaOCl (6%溶液, 47mL, 3.3当量), 并在-10℃下继续搅拌10分钟。将有机相分离, 用Na₂SO₄干燥并过滤。在0℃下, 将所得溶液逐滴加入到预先冷却的饱和甲醇氨和DCM (1:1, 40mL) 的溶液中, 然后使其升热至环境温度并搅拌至完成, 通常为2小时。真空除去溶剂, 以得到白色固体, 将其溶于热EtOAc中并过滤除去固体杂质。真空除去溶剂, 并用EtOAc-己烷重结晶, 以得到呈黄色固体的标题化合物(0.5g, 35%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=8.70 (ddd, J=4.7, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.05 (td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.91 (dt, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 7.62 (ddd, J=7.6, 4.7, 1.2Hz, 1H), 7.45 (s, 2H)。

[0803] 4-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺



[0805] 根据用于合成吡啶-2-磺酰胺的程序但使用4-(三氟甲基)吡啶-2-硫醇代替吡啶-2-硫醇来合成4-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺。得到呈固体的产物4-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺(0.7g, 56%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=9.02 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.68 (s, 2H)。

[0806] 3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺

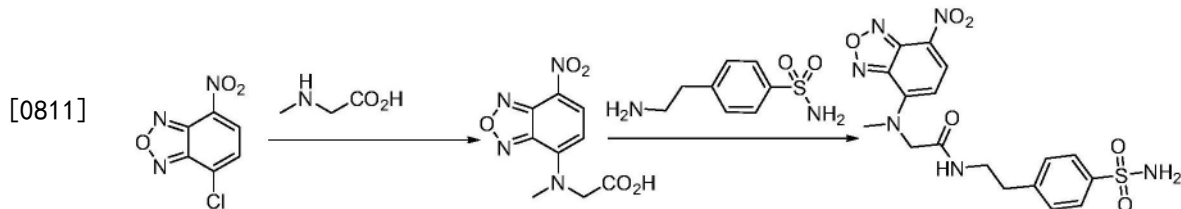


[0808] 采用通用方法D将3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯胺转化成黄色液体的3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰氯(1.1g, 52%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=8.15-8.08 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H)。¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ-65.06。

[0809] 采用通用方法E2将3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰氯转化为呈白色

固体的标题化合物 (0.6g, 60%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =7.99 (dt, J =7.9, 1.5Hz, 1H), 7.71 (t, J =2.0Hz, 1H), 7.60 (t, J =7.9Hz, 1H), 7.49 (d, J =7.9Hz, 1H), 4.87 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -65.13。

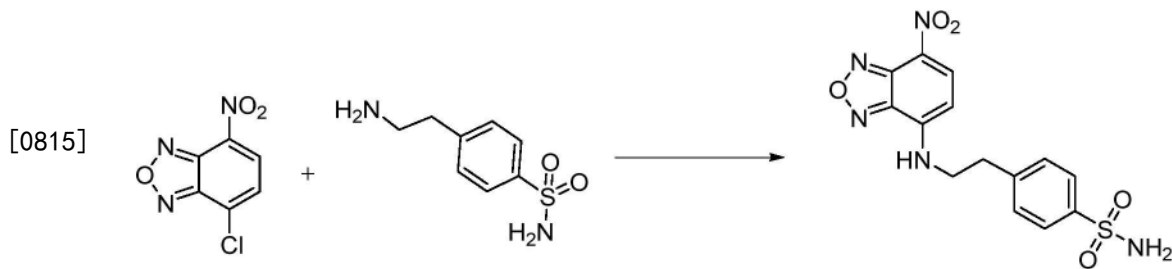
[0810] 2-(甲基(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰胺



[0812] 将2-(甲基氨基)乙酸 (0.24g, 2.75mmol) 和碳酸氢钠 (0.694g, 8.26mmol) 溶于水 (10mL) 和MeOH (20mL) 的混合物中。然后加入4-氯-7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑 (0.50g, 2.50mmol), 并将混合物在60℃下搅拌2小时。反应完成后, 在减压下除去挥发物, 并通过硅胶柱色谱使用0-5%梯度的甲醇在二氯甲烷中洗脱纯化所得粗残余物, 以得到呈砖红色固体的2-(甲基(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)乙酸 (1.10g, 87%)。

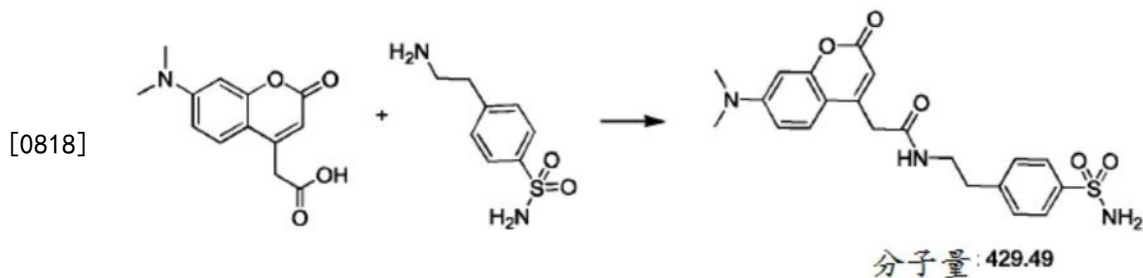
[0813] 在氮气氛下, 将2-(甲基(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)乙酸 (1.00g, 3.96mmol) 溶于无水四氢呋喃 (25mL) 中, 并将该溶液冷却至0℃。加入二异丙基乙胺 (0.76g, 5.55mmol) 和1,1'-羰基二咪唑 (0.90g, 4.75mmol), 并将混合物在50℃下搅拌直到所有2-(甲基(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)乙酸反应。然后将反应混合物冷却至0℃, 加入4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺 (0.95g, 4.75mmol), 并在环境温度下搅拌直到完成, 通常为6小时。真空除去溶剂, 并通过反相制备型HPLC纯化残余物, 以得到呈砖红色固体的标题化合物 (1.20g, 70%)。LCMS (m/z): 435.4 ($M+1$)⁺。

[0814] 4-(2-(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基氨基)乙基)苯磺酰胺



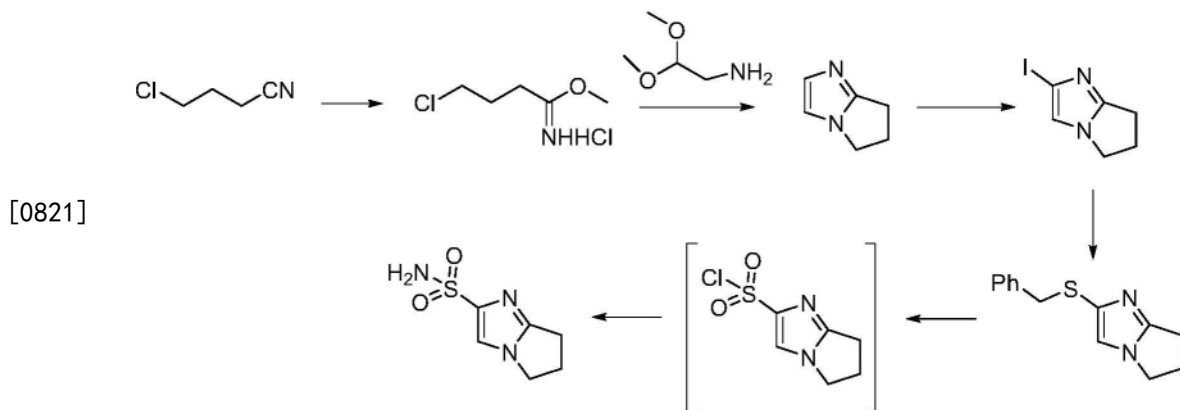
[0816] 将4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺 (0.55g, 2.75mmol) 和二异丙基乙胺 (0.64g, 2.75mmol) 溶于乙醇 (20mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。在0℃下加入4-氯-7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑 (0.50g, 2.50mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌16小时。反应完成后, 将反应物倒入盐水中, 并用乙酸乙酯萃取。在减压下从合并的有机萃取物中蒸发溶剂, 并通过反相制备型HPLC纯化所得粗产物, 以得到呈深黄色固体的标题产物 (0.250g, 7%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ =8.5 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.82 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J =8.4Hz, 2H), 6.35 (d, J =8.8Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.15 (t, J =7.6Hz, 2H)。

[0817] 2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-苯并二氢吡喃-4-基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰胺 (171):



[0819] 在0℃下,将2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-苯并二氢吡喃-4-基)乙酸(0.50g, 2.02mmol)、EDC·HCl(0.47g, 3.03mmol)、HOBt(0.464g, 3.03mmol)和N-甲基吗啉(0.409g, 4.04mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中混合,并搅拌30分钟。加入4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺(0.445g, 2.224mmol),并在环境温度下继续搅拌18小时。完成后,将反应物倒入冷却水中,并用乙酸乙酯萃取。真空除去溶剂,并通过硅胶柱色谱使用0-5%梯度的在二氯甲烷中的甲醇纯化残余物,以得到呈绿黄色固体的2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-苯并二氢吡喃-4-基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰胺(0.25g, 29%)。LCMS(m/z): 430.2(M+1)⁺。

[0820] 6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰胺



[0822] 将3-氯丁腈(20g, 193.1mmol)在二乙醚(100mL)中的溶液用MeOH(7.41g, 231.7mmol)处理并冷却至0℃。在0℃下将HCl气体鼓泡入反应混合物4小时。将反应混合物在-20℃下搅拌24小时,并真空浓缩反应混合物。将得到的固体残余物用二乙醚(3×100mL)、正戊烷(2×100mL)洗涤,并在45℃下真空干燥,以得到呈白色固体的4-氯丁酰亚胺酸酯盐酸盐。

[0823] 将4-氯丁酰亚胺酸甲酯盐酸盐(25g, 146.1mmol)溶于用Et₃N(44.3g, 4.38mmol)处理的DCM(250mL)中,并将所得溶液冷却至0℃。经5分钟时间向上述混合物中滴加2,2-二甲氧基乙-1-胺(12.2g, 116.9mmol)。将所得反应混合物升热至60℃并搅拌3小时。真空浓缩反应混合物,并且将得到的残留物用甲酸(150mL)处理并在80℃下加热24小时。完成后,真空浓缩反应混合物,并将获得的残余物与甲苯(2×100mL)共沸。将粗混合物用饱和NaHCO₃溶液碱化,并用DCM(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并真空浓缩,以得到呈低熔点黑色固体的6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑(8g, 经3个步骤39%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=7.0(s, 1H), 6.83(s, 1H), 3.95(t, J=7.2Hz, 2H), 2.84(t, J=7.2Hz, 2H), 2.61-2.51(m, 2H)。

[0824] 将6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑(4g, 37.0mmol)在乙腈(120mL)中的溶液冷却至0℃。在0℃下分批加入N-碘代琥珀酰亚胺(9.16g, 40.7mmol)。将所得反应混合物升热至

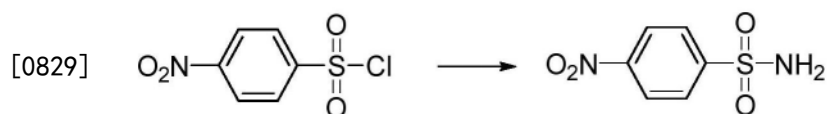
室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液稀释并用乙酸乙酯($2 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用4-40% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的2-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑($1.0\text{g}, 19\%$)。 ^1H NMR($300\text{MHz}, \text{CDCl}_3$): $\delta = 7.03(\text{s}, 1\text{H}), 3.89(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}), 3.02(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}), 2.65-2.55(\text{m}, 2\text{H})$ 。LCMS(m/z): $235[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0825] 在50mL可重复密封的反应管中,在氮气氛下于室温下,用DIPEA($0.41\text{g}, 3.20\text{mmol}$)处理2-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑($0.3\text{g}, 1.28\text{mmol}$)和苯基甲烷硫醇($0.24\text{g}, 1.92\text{mmol}$)的溶液。吹扫氮气通过溶液5分钟。将Xantphos($74\text{mg}, 0.128\text{mmol}$)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ($60\text{mg}, 0.064\text{mmol}$)依次加入上述溶液中,并用氮气吹扫所述管5分钟。将所得混合物在 110°C 下搅拌12小时。完成后,将混合物冷却至室温,用 EtOAc (25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用50-70% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈棕色液体的2-(苄硫基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑($0.15\text{g}, 51\%$)。 ^1H NMR($300\text{MHz}, \text{CDCl}_3$): $\delta = 7.26-7.22(\text{m}, 3\text{H}), 7.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.05-7.02(\text{m}, 2\text{H}), 3.73(\text{s}, 2\text{H}), 3.14(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 2\text{H}), 2.81(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}), 2.32-2.27(\text{m}, 2\text{H})$ 。LCMS(m/z): $231.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0826] 将2-(苄硫基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑($250\text{mg}, 1.08\text{mmol}$)在乙腈(2.5mL)、乙酸(0.5mL)和 H_2O (1.2mL)中的溶液冷却至 0°C 。在 0°C 下加入DCDMH($170\text{mg}, 0.869\text{mmol}$),并将所得反应混合物在 0°C 下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯($2 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩,以得到呈浅棕色液体的6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰氯,其直接用于下一步骤。

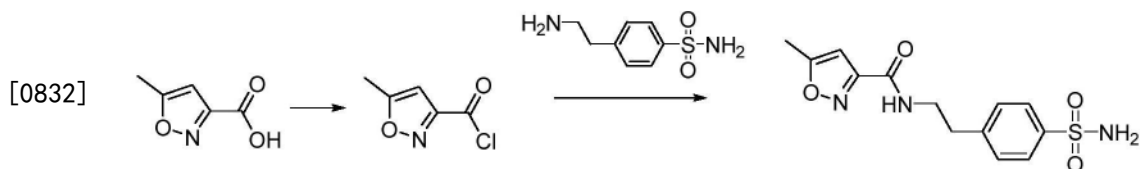
[0827] 将6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰氯(300mg)在THF(15mL)中的溶液冷却至 -40°C 。将氨气吹扫通过上述溶液15分钟,并将该溶液在 -40°C 下搅拌1小时。将反应混合物升温至室温,搅拌1小时,然后完成后真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用10% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ 洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰胺($117\text{mg}, 88\%$)。 ^1H NMR($300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.54(\text{bs}, 2\text{H}), 7.26(\text{s}, 1\text{H}), 4.06(\text{s}, 2\text{H}), 2.80(\text{s}, 2\text{H}), 2.32(\text{s}, 2\text{H})$ 。LCMS(m/z): $187.95[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0828] 4-硝基苯磺酰胺



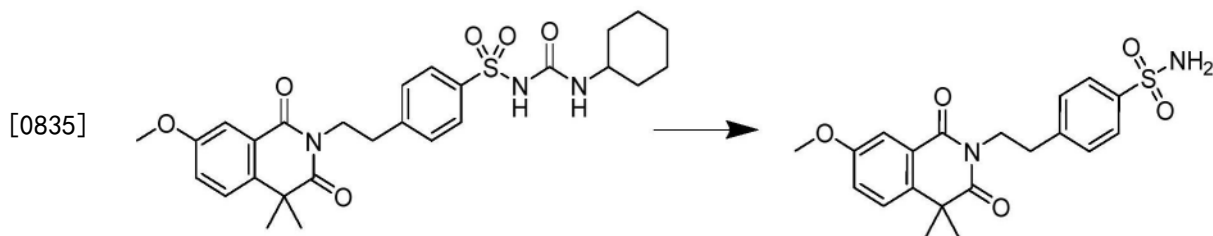
[0830] 将溶于丙酮($0.8\text{mL}/\text{mmol}$)中的4-硝基苯磺酰氯(1.0当量)逐滴加入溶于水($0.8\text{mL}/\text{mmol}$)中的碳酸氢铵(4.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用1M HCl($\text{pH} \sim 2$)酸化。将混合物用乙酸乙酯萃取($3 \times 10\text{mL}$),干燥(MgSO_4)并真空浓缩,以得到呈浅橙色固体的标题化合物($157\text{mg}, 57\%$)。 ^1H NMR($600\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8.42(\text{d}, J=8.8\text{Hz}, 2\text{H}), 8.06(\text{d}, J=8.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.74(\text{s}, 2\text{H})$ 。 $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1[\text{M}-\text{H}]^-$ 的HRMS计算值:200.9976,实测值:200.9984。

[0831] 5-甲基-N-(4-氨磺酰苯乙基)异噁唑-3-甲酰胺



[0833] 将5-甲基异噁唑-3-碳酰氯(1.0当量)(采用通用方法B1制备)溶于无水THF(4mL/mmol)中,并用三乙胺(1.0当量)处理。搅拌5分钟后,向酰氯溶液中加入4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺(1.0当量)。将反应物在室温、在氩气氛下搅拌过夜。真空除去溶剂,并通过反相柱色谱用乙腈/10mM碳酸氢铵(水溶液)作为流动相纯化残余物,以得到呈白色固体的标题化合物(205mg,48%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ=8.79(t,J=5.8Hz,1H),7.74(d,J=8.3Hz,2H),7.41(d,J=8.3Hz,2H),7.30(s,2H),6.50(q,J=0.6Hz,1H),3.52-3.46(m,2H),2.91(t,J=7.2Hz,2H),2.45(d,J=0.6Hz,3H)。C₁₃H₁₄N₃O₄S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:308.0711,实测值:308.0708。

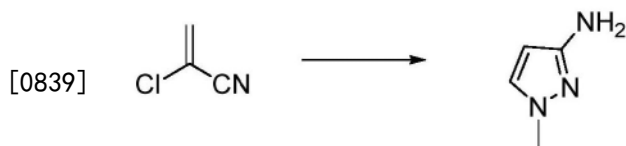
[0834] 4-(2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苯磺酰胺



[0836] 将溶于无水吡啶(8mL/mmol)中的N-(环己基氨基甲酰基)-4-(2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苯磺酰胺(1.0当量)用邻苯二甲酸酐(1当量)和DMAP(0.1当量)处理,并在惰性气氛下加热至回流4小时。真空除去溶剂,并通过反相柱色谱用乙腈/10mM碳酸氢铵(水溶液)作为流动相纯化残余物,以得到呈白色固体的标题化合物(291mg,75%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ=7.72(d,J=8.4Hz,2H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),7.53(d,J=2.8Hz,1H),7.40(d,J=8.2Hz,2H),7.33-7.25(m,3H),4.13(d,J=7.5Hz,2H),3.83(s,3H),2.93(t,J=7.3Hz,2H),1.45(s,6H)。C₂₀H₂₁N₂O₅S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:401.1177,实测值:401.1174。

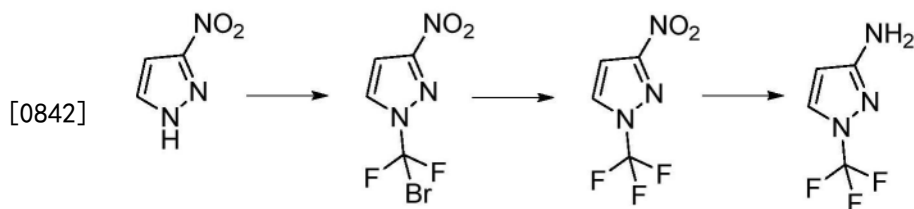
[0837] R1和R2胺中间体的合成:

[0838] 1-甲基-1H-吡唑-3-胺HCl



[0840] 在20mL微波小瓶中,用甲基胍(1.93g,41.13mmol)处理2-氯丙烯腈(2g,22.85mmol)在EtOH(10mL)中的溶液。将所得反应混合物在Biotage微波合成仪中于100℃加热10分钟。将反应混合物在<5℃下放置12小时,固体在此期间沉淀。将沉淀物通过过滤除去,并真空干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(0.12g,55%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ7.76(s,1H),6.13(s,1H),3.80(s,3H),2.58(s,2H)。LCMS(m/z):98.3(M+1)⁺。

[0841] 1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺

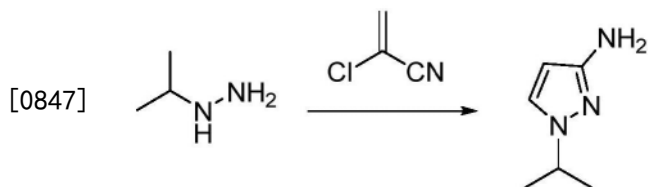


[0843] 将3-硝基-1H-吡唑 (5g, 44mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中, 冷却至 -5°C , 并分批加入NaH (3.8g, 93.6mmol)。将反应混合物搅拌15分钟, 然后加入二溴二氟甲烷 (8.6g, 44mmol), 并使其升热至环境温度过夜。将反应混合物使用冰水猝灭, 并使用乙酸乙酯萃取。将有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并真空浓缩, 以得到3-硝基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑 (2.1g, 22%), 其无需进一步纯化就使用。 ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) $\delta = -34.20$ 。

[0844] 将1-(溴二氟甲基)-3-硝基-1H-吡唑 (2.1g, 9.76mmol) 溶于DCM (50mL) 中并冷却至 -78°C , 然后加入 AgBF_4 (5.7g, 28.3, 3当量)。使反应混合物升热至环境温度过夜, 然后冷却至 0°C , 并通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 猝灭。用DCM萃取水相, 并将合并的有机物用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 以得到3-硝基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑 (0.9g, 51%)。 ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) $\delta = -60.96$ 。

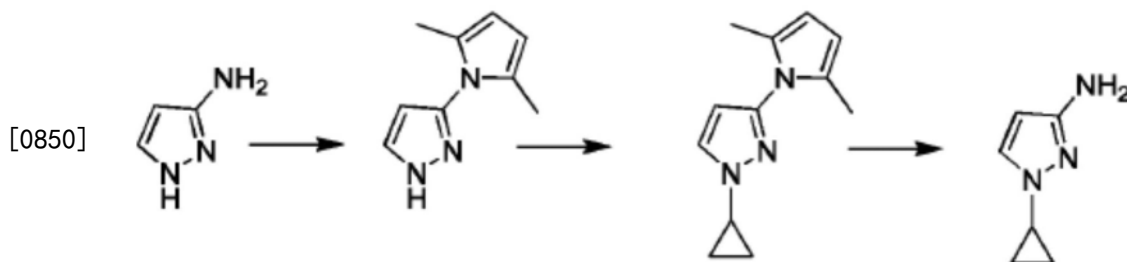
[0845] 将3-硝基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑 (1.0g) 溶于THF:EtOAc (1:1, 50mL) 中, 加入Pd/C (200mg), 并将混合物在氢气氛 (气球) 下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并通过使用乙酸乙酯洗涤。真空除去溶剂, 并通过硅胶柱色谱使用40%EtOAc在己烷中的洗脱剂纯化残余物, 以得到标题产物 (0.75g, 87%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) $\delta = 7.54$ (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.84 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H)。 ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) $\delta = -61.13$ 。

[0846] 1-异丙基-1H-吡唑-3-胺



[0848] 依次用 K_2CO_3 (12.5g, 91mmol) 和2-氯丙烯腈 (4g, 45.45mmol) 处理在水 (40mL) 中的异丙基肼盐酸盐 (5g, 45.45mmol)。将所得反应混合物在 50°C 下搅拌1小时, 冷却至室温, 并用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。将有机萃取物用水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并真空浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (3.5g, 62%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.15$ (s, 1H), 5.56 (s, 1H), $4.27-4.23$ (m, 1H), 3.6 (br. s., 2H), 1.43 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H)。LCMS (m/z) : $126.0 (\text{M}+1)^+$ 。

[0849] 1-环丙基-1H-吡唑-3-胺



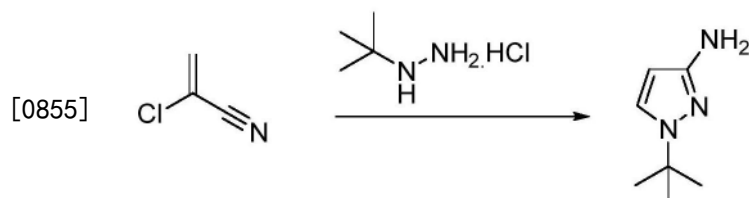
[0851] 在环境温度于氮气氛下, 用2,5-己二酮 (5.7g, 50.6mmol) 处理1H-吡唑-3-胺 (2g,

24.1mmol) 在AcOH (20mL) 中的溶液。将所得反应混合物加热至100℃,保持6小时。将反应混合物减压浓缩并与甲苯共沸。通过硅胶柱色谱使用50-100%梯度的EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈红色固体的3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑 (2.25g, 59%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (s, 1H), 7.85 (t, J=1.8Hz, 1H), 6.28 (t, J=2.1Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.00 (s, 6H)。

[0852] 将乙酸铜(II) (0.56g, 3.1mmol)、2,2'-联吡啶 (0.48g, 3.1mmol) 和二氯乙烷 (10mL) 加热至75℃,保持20分钟。将5mL该预制溶液加入3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑 (0.5g, 3.1mmol)、环丙基三氟硼酸钾 (2当量) 和碳酸钠 (2当量) 在二氯乙烷 (5mL) 中的混合物,然后将反应物在75℃下搅拌6小时。将反应混合物用DCM稀释,用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈黄色液体的1-环丙基-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑 (0.2g, 32%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.48 (dd, J=2.3, 0.5Hz, 1H), 6.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.61 (tt, J=7.3, 3.6Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.22-0.95 (m, 4H)。

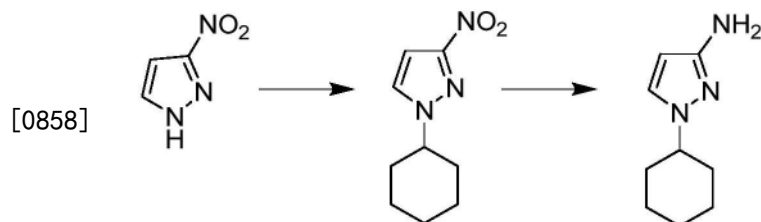
[0853] 在0℃下向氢氧化铵盐酸盐 (1.64g, 11.8mmol) 在乙醇 ((10mL) 中的溶液中加入氢氧化钾 (0.66g) 在水 (10mL) 中的溶液。搅拌10分钟后,加入1-环丙基-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑 (0.95g) 在乙醇 (10mL) 中的溶液,并将反应物在100℃下加热20小时。真空除去溶剂,并将残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机相用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用70-100%梯度的EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈棕色固体的标题产物 (0.4g, 69%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。

[0854] 1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-胺



[0856] 在0℃下,将在水 (25mL) 中的异丙基肼盐酸盐 (1.42g, 11.4mmol) 依次用K₂CO₃ (1.57g, 11.4mmol)、NaHCO₃ (1.91g, 22.9mmol) 和2-氯丙烯腈 (1g, 11.4mmol) 处理,然后升温至环境温度并搅拌12小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将合并的有机物用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩,以得到呈棕色液体的标题化合物 (0.9g, 60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=7.34 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 1.40 (s, 9H)。LCMS (m/z): 140.10 (M+1)⁺。

[0857] 1-环己基-1H-吡唑-3-胺

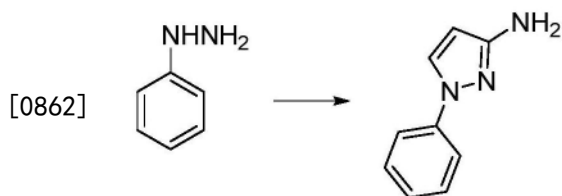


[0859] 将3-硝基-1H-吡唑 (1g, 8.85mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中,并用碳酸钾

(1.47g, 10.62mmol) 和溴环己烷 (1.8g, 10.62mmol) 处理。将混合物加热至 100℃, 保持 16 小时 (或直到完成), 然后冷却至环境温度, 用水 (100mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2×75mL) 萃取。将合并的有机物用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用 10% 梯度的 EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈无色液体的 1-环己基-3-硝基-1H-吡唑 (1.3g, 76%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=7.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.82-1.20 (m, 6H)。

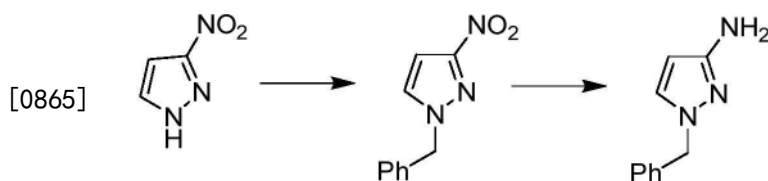
[0860] 在 100mL 帕尔振荡器反应容器中, 在氮气氛下, 用 10% 钨碳 (200mg) 处理 1,5-二甲基-3-硝基-1H-吡唑 (0.65g, 3.3mmol) 在 MeOH (4mL) 和 EtOAc (20mL) 中的溶液。将烧瓶抽真空, 然后填充氢气 (60psi), 并在环境温度下搅拌 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并通过硅藻土床过滤。将滤液干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 以得到呈浅棕色固体的 1-环己基-1H-吡唑-3-胺 (0.3g, 55%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=7.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.56 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.77-1.10 (m, 6H)。

[0861] 1-苯基-1H-吡唑-3-胺



[0863] 将叔丁醇钾 (11.9g, 106.3mmol) 溶于 tBuOH (100mL) 中, 并将溶液加热至 100℃。依次加入苯肼 (5g, 46.2mmol) 和 3-乙氧基丙烯腈 (4.5g, 46.2mmol), 并继续加热 16 小时。将混合物真空浓缩。在水 (500mL) 和乙酸乙酯 (500mL) 之间分配所得残余物。将有机萃取物用水 (250mL)、盐水 (250mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用 25% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈浅棕色固体的 1-苯基-1H-吡唑-3-胺 (3.5g, 48%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.2 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.83 (br. s., 2H)。LCMS (m/z): 160.3 (M+1)⁺。

[0864] 1-苄基-1H-吡唑-3-胺

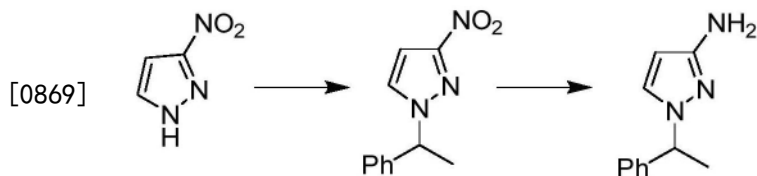


[0866] 将 3-硝基-1H-吡唑 (1g, 8.85mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并加入 NaH (0.53g, 13.27mmol)。将混悬液搅拌 20 分钟, 然后滴加苄基溴 (1.5g, 8.85mmol)。将反应物搅拌直到完成, 约 6 小时, 用饱和 NaHCO₃ 溶液 (20mL) 稀释, 并用 EtOAc (2×50mL) 萃取。将有机物用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 以得到呈白色固体的 1-苄基-3-硝基-1H-吡唑 (1.5g, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=7.40-7.36 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.90 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.37 (s, 2H)。LCMS (m/z): 204.20 (M+1)⁺。

[0867] 将 1-苄基-3-硝基-1H-吡唑 (1.5g, 7.39mmol) 在 THF (20mL) 和 MeOH (5mL) 中的溶液冷却至 0℃。加入锌粉 (2.4g, 36.9mmol) 和 NH₄Cl 溶液 (1.97g, 36.94mmol; 在 5mL 水中)。将所得反应混合物在 70℃ 下加热 12 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用 EtOAc (50mL) 稀释,

并通过硅藻土床过滤。将滤液干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用50%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈浅棕色液体的1-苄基-1H-吡唑-3-胺(0.85g,67%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta=7.34-7.26(\text{m}, 3\text{H}), 7.14-7.11(\text{m}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.59(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H})$ 。LCMS(m/z): 174.10($\text{M}+1$)⁺

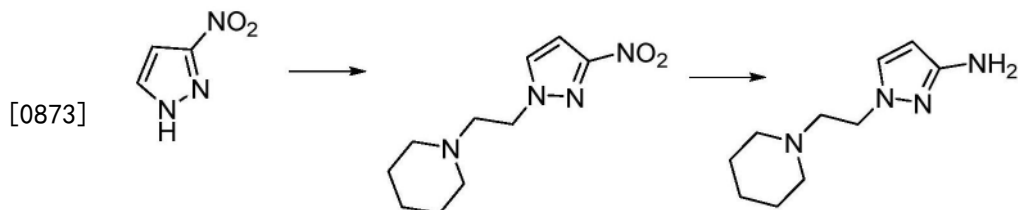
[0868] 1-(1-苄基乙基)-1H-吡唑-3-胺



[0870] 将3-硝基-1H-吡唑(1g,8.85mmol)在THF(20mL)中的溶液冷却至0℃,并加入NaH(0.7g,17.7mmol)。将混悬液搅拌30分钟,然后滴加(1-溴乙基)苯(1.96g,10.6mmol)。将反应物加热至80℃过夜或直至完成,冷却至环境温度,用水(40mL)稀释,并用EtOAc(2×50mL)萃取。将有机物用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用20%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈黄色液体的3-硝基-1-(1-苄基乙基)-1H-吡唑(1.2g,63%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) $\delta=7.46-7.18(\text{m}, 6\text{H}), 6.88(\text{d}, J=2.5\text{Hz}, 1\text{H}), 5.59(\text{q}, J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 1.96(\text{d}, J=7.1\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

[0871] 将3-硝基-1-(1-苄基乙基)-1H-吡唑(1g,4.6mmol)在THF(20mL)和MeOH(5mL)中的溶液冷却至0℃。加入锌粉(1.49g,23.04mmol)和 NH_4Cl 溶液(1.23g,23.04mmol;在5mL水中)。将所得反应混合物搅拌30分钟,然后在80℃下加热6小时。将反应混合物冷却至环境温度,用EtOAc(50mL)稀释,并通过硅藻土床过滤。将有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用50%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈黄色液体的1-(1-苄基乙基)-1H-吡唑-3-胺(0.85g,67%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) $\delta=7.39-7.04(\text{m}, 6\text{H}), 5.59(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.35(\text{q}, J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.83(\text{s}, 2\text{H}), 1.78(\text{d}, J=7.1\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

[0872] 1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺

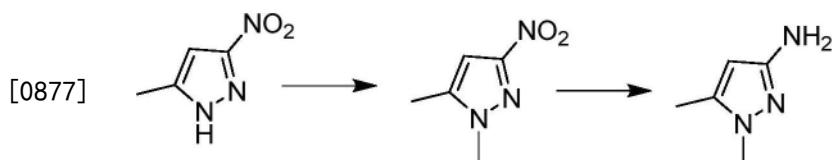


[0874] 在环境温度下用1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐(4.8g,26.5mmol)处理3-硝基-1H-吡唑(2g,17.7mmol)在DMF(20mL)中的溶液。将溶液冷却至0℃,并经5分钟时间用 K_2CO_3 (6.1g,44.27mmol)分批处理。将所得反应混合物在环境温度下搅拌4小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。将合并的有机物用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用25%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈浅黄色固体的1-(2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶(2.5g,64%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta=7.60(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.81(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.29(\text{t}, J=6.4\text{Hz}, 2\text{H}), 2.78(\text{t}, J=6.4\text{Hz}, 2\text{H}), 2.41(\text{s}, 4\text{H}), 1.57-1.53(\text{m}, 4\text{H}), 1.45(\text{t}, J=6\text{Hz}, 2\text{H})$ 。LCMS(m/z): 225.10($\text{M}+1$)⁺。

[0875] 将1-(2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶3(2.5g,11.16mmol)在THF(20mL)和

MeOH (5mL) 中的溶液冷却至 0℃。将该溶液依次用锌粉 (3.6g, 55.8mmol) 和 NH_4Cl (3g, 55.8mmol) 水溶液处理, 然后升热至环境温度并搅拌 5 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 通过硅藻土床过滤并真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (60mL) 稀释, 并用水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 以得到呈浅黄色液体的 1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-胺 (1.75g, 81%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=7.28$ (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.5-2.53 (m, 4H), 2.39-2.33 (m, 6H), 1.2 (s, 2H)。LCMS (m/z): 195.10 ($\text{M}+1$)⁺。

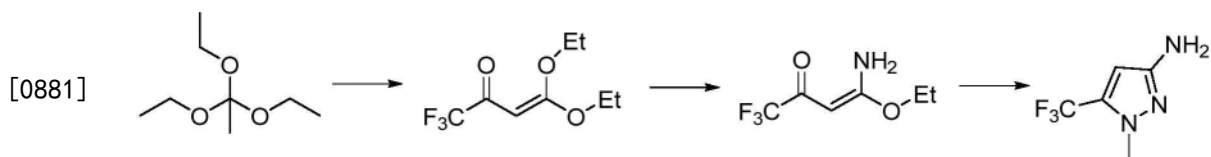
[0876] 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺



[0878] 将 5-甲基-3-硝基-1H-吡唑 (2g, 15.7mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 0℃。在氮气氛围下经 10 分钟分批加入 NaH (0.7g, 17.32mmol)。将所得混悬液搅拌 10 分钟, 然后用 MeI (2.2g, 15.7mmol) 处理, 升热至环境温度并搅拌 4 小时。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液 (20mL) 稀释并用 EtOAc (2×30mL) 萃取。将有机物用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 以得到呈白色固体的 1,5-二甲基-3-硝基-1H-吡唑 (2g, 91%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=6.71$ (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[0879] 在氮气氛围下, 在 100mL 帕尔振荡器反应容器中, 用 10% 钯碳 (400mg) 处理 1,5-二甲基-3-硝基-1H-吡唑 (2g, 14.18mmol) 在 MeOH (4mL) 和 EtOAc (20mL) 中的溶液。将烧瓶抽真空, 然后填充氢气 (60psi), 并在环境温度下搅拌 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并通过硅藻土床过滤。将滤液干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 以得到呈浅棕色固体的 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺 (1.36g, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=5.19$ (s, 1H), 4.33 (br. s., 2H), 3.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。LCMS (m/z): 112.3 ($\text{M}+1$)⁺。

[0880] 1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺



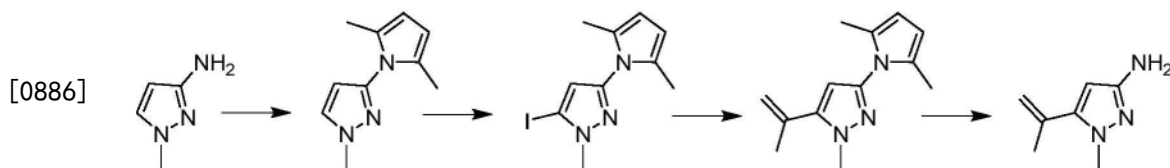
[0882] 将 1,1,1-三乙氧基乙烷 (20g, 123mmol) 在 DCM (250mL) 和吡啶 (20.5g, 259mmol) 中的溶液冷却至 0℃。经 30 分钟的时间逐滴加入三氟乙酸酐 (52g, 246mmol) 在 DCM (50mL) 中的溶液。将反应混合物升热至环境温度, 搅拌 12 小时, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释, 并用 DCM (2×250mL) 萃取。将合并的有机物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 以得到呈淡棕色液体的 4,4-二乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮 (20g, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=4.93$ (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.18 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.46-1.40 (m, 6H)。

[0883] 在 0℃ 下用 NH_3 水溶液 (15mL) 处理 4,4-二乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮 (10g, 47.16mmol) 在乙腈 (100mL) 中的溶液, 然后在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物真空浓缩, 然后将残余物用水 (250mL) 处理并用 DCM (2×250mL) 萃取。将合并的有机物用水 (250mL)、盐

水 (250mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并真空浓缩, 以得到呈灰白色固体的 (E)-4-氨基-4-乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮 (7.5g, 87%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=5.6$ (br. s., 1H), 4.17 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0884] 在环境温度下, 用甲基硫酸肼 (4.72g, 32.8mmol) 和 Et_3N (4.1g, 41.0mmol) 处理 (E)-4-氨基-4-乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮 (5g, 27.3mmol) 在 EtOH (30mL) 中的溶液。将所得反应混合物在 85°C 下加热 12 小时, 然后冷却至环境温度并真空浓缩。将所得残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (250mL) 稀释, 并用 EtOAc ($2 \times 250\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用水 (250mL)、盐水 (250mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用 20% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈浅棕色液体的 1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺 (0.17g, 38%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=5.93$ (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (br. s., 2H)。

[0885] 1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-3-胺



[0887] 在环境温度于氮气氛下, 用 2,5-己二酮 (4.9g, 43.29mmol) 处理 1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (2g, 20.6mmol) 在 AcOH (50mL) 中的溶液。将所得反应混合物加热至 100°C , 保持 1 小时, 然后在环境温度下搅拌 5 小时。将反应混合物减压浓缩并与甲苯共沸。通过硅胶柱色谱使用 10% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈液体的 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.5g, 69%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=7.39$ (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.10 (s, 6H)。

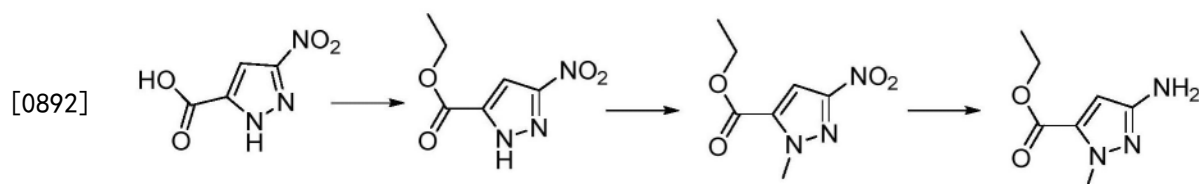
[0888] 在氮气氛下, 将 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-甲基-1H-吡唑 (1g, 5.71mmol) 在无水 THF (10mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 经 10 分钟的时间将正 BuLi (1.6M 在己烷中, 4.4mL, 6.86mmol) 滴加至述溶液中, 然后在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后在 -78°C 下用 I_2 (1.54g, 5.71mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液处理, 在此温度下继续搅拌直至完成 (2 小时)。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭, 并用乙酸乙酯 ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用 50% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体的 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-碘-1-甲基-1H-吡唑 (0.75g, 43.6%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=6.33$ (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.09 (s, 6H)。

[0889] 在环境温度于氮气氛下, 用 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-环戊硼烷二氧杂环戊硼烷 (0.67g, 3.98mmol) 和 Na_2CO_3 (0.52g, 4.98mmol) 处理 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-碘-1-甲基-1H-吡唑 (1g, 3.32mmol) 在 DME :水 (8:2, 10mL) 中的溶液。将所得溶液通过用氩气吹扫脱气 15 分钟, 然后在氩气氛下用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (190mg, 0.166mmol) 处理。将所得混合物在 90°C 下加热 24 小时, 然后冷却至环境温度并真空浓缩。将所得残余物用冷水 (20mL) 稀释, 并用 EtOAc ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用 5% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈淡黄色液体的 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑 (0.765g, 92%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=6.08$ (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.23 (s,

1H), 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 9H)。

[0890] 用 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.26g, 32.55mmol) 和 KOH (1.8g, 32.55mmol) 处理3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑 (0.7g, 3.25mmol) 在 $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (8:2, 12mL) 中的溶液。将所得反应混合物在 100°C 下加热48小时。将反应混合物冷却并真空浓缩。用饱和 NaHCO_3 处理残余物, 以得到 $\text{pH} \sim 8$ 的溶液, 然后用 EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用100% EtOAc 洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈浅棕色液体的1-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-3-胺 (0.4g, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 5.54$ (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.92 (s, 3H)。

[0891] 1-苄基-3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

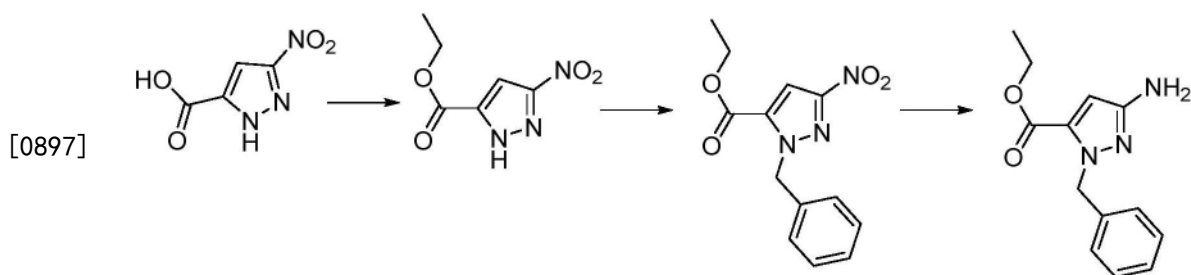


[0893] 在氮气氛下于 0°C 经10分钟的时间用亚硫酸氯 (4.5g, 38.2mmol) 逐滴处理3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸 (5g, 31.8mmol) 在乙醇 (50mL) 中的溶液。将所得混合物在 80°C 下搅拌6小时, 然后冷却至环境温度并真空浓缩。将所得残余物用饱和 NaHCO_3 溶液碱化至 $\text{pH} \sim 8$, 然后用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。将粗产物用二乙醚研磨, 过滤并在减压下干燥, 以得到呈白色固体的3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (5g, 85%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.44$ (s, 1H), 4.36 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。LCMS (m/z): 184 ($\text{M}-1$)⁻。

[0894] 在环境温度下, 将3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (1g, 5.4mmol) 溶于DMF (10mL) 中, 并用 K_2CO_3 (1.34g, 9.7mmol) 处理。将所得混合物冷却至 0°C , 并逐滴加入甲基碘 (1.15g, 8.1mmol), 将反应混合物密封, 使其升热至环境温度并搅拌12小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释, 并用 EtOAc ($2 \times 30\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用5% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈白色固体1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (0.65g, 61%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 7.54$ (s, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.19 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0895] 在 0°C 下将1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (0.65g, 3.3mmol) 溶于THF (20mL) 和 MeOH (5mL) 中。依次加入锌粉 (1.0g, 16.3mmol) 和 NH_4Cl 水溶液 (0.87g, 16.3mmol)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌4小时, 然后加热至 70°C , 保持1小时。真空除去溶剂。将所得残余物溶于 EtOAc (30mL) 中, 并通过硅藻土床过滤。将滤液用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并真空浓缩, 以得到呈白色固体的3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (0.5g, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 5.95$ (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 4H)。

[0896] 1-苄基-3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

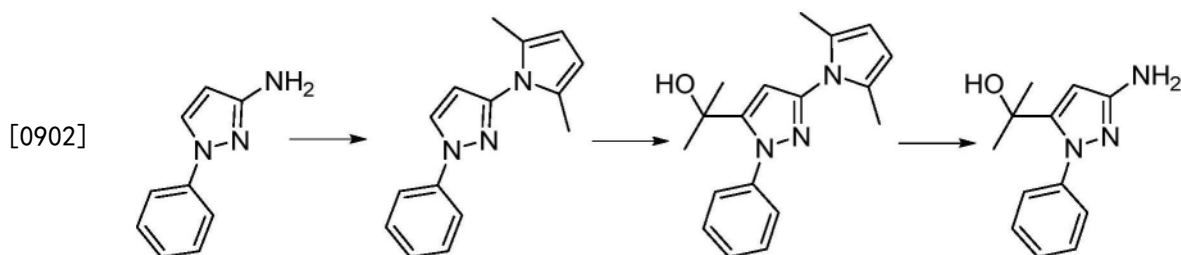


[0898] 在氮气氛下于0℃下经10分钟时间用亚硫酸氯(4.5g,38.2mmol)逐滴处理3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸(5g,31.8mmol)在乙醇(50mL)中的溶液。将所得混合物在80℃下搅拌6小时,然后冷却至环境温度并真空浓缩。将所得残余物用饱和NaHCO₃溶液碱化至pH 8,然后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将粗产物用二乙醚研磨,过滤并在减压下干燥,以得到呈白色固体的3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(5g,85%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=7.44(s,1H),4.36(q,J=6.8Hz,2H),1.33(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(m/z):184(M-1)⁻。

[0899] 在环境温度下,将3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(2g,10.8mmol)溶于DMF(10mL)中,并用K₂CO₃(3g,21.6mmol)处理。将所得混合物冷却至0℃,并逐滴加入苄基溴(2.7g,16.2mmol),使反应混合物升温至环境温度并搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机物用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用5%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的1-苄基-3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.2g,40%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ=7.44(s,1H),7.34-7.31(m,5H),5.83(s,2H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(m/z):276.15(M+1)⁺。

[0900] 在0℃下将1-苄基-3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.2g,4.36mmol)溶于THF(20mL)和MeOH(5mL)中。依次加入锌粉(1.4g,21.8mmol)和NH₄Cl水溶液(1.16g,21.8mmol)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌4小时,然后真空浓缩。将所得残余物溶于EtOAc(30mL)中,并通过硅藻土床过滤。将滤液用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤滤液,干燥(Na₂SO₄),并真空浓缩,以得到呈白色固体的3-氨基-1-苄基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1g,94%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ=7.30-7.19(m,3H),7.11-7.08(m,2H),6.00(s,1H),5.43(s,2H),4.91(s,2H),4.23(q,J=7.2Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(m/z):245.9(M+1)⁺。

[0901] 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-苯基-1H-吡唑



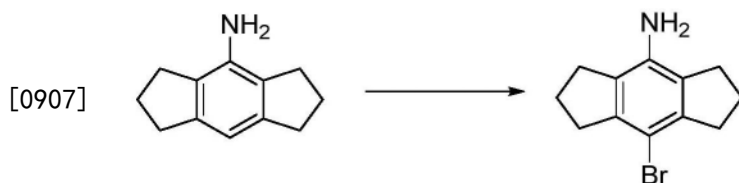
[0903] 将1-苯基-1H-吡唑-3-胺(3.5g,21.9mmol)在乙酸(20mL)中的溶液用2,5-己二酮(5.2g,45.9mmol)处理,并加热至100℃,保持4小时。使该混合物冷却并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用5%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈无色液体的3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-苯基-1H-吡唑(2.8g,54%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ=7.98(s,1H),7.74(d,J

$=8.4\text{Hz}, 2\text{H}$), $7.49(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $7.32(\text{t}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.39(\text{s}, 1\text{H})$, $5.9(\text{s}, 2\text{H})$, $2.19(\text{s}, 6\text{H})$ 。

[0904] 在 -78°C 下经10分钟用正BuLi (1.6M在THF中, 10mL, 23.91mmol) 逐滴处理3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-苯基-1H-吡唑 (2.7g, 11.4mmol) 在THF (70mL) 中的溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌1.5小时, 然后用新鲜干燥的丙酮 (1g, 17.0mmol) 处理, 并在 -78°C 下继续搅拌1.5小时。将反应混合物用饱和氯化铵 (2mL) 猝灭, 真空浓缩, 然后在水 (100mL) 与乙酸乙酯 (100mL) 之间分配。将有机萃取物用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用20% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体的2-(3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基) 丙-2-醇 (1.4g, 42%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=7.57-7.56(\text{m}, 2\text{H})$, $7.47-7.46(\text{m}, 3\text{H})$, $6.23(\text{s}, 1\text{H})$, $5.85(\text{s}, 2\text{H})$, $2.19(\text{s}, 6\text{H})$, $1.52(\text{s}, 6\text{H})$ 。LCMS (m/z): 296.1 ($\text{M}+1$)⁺。

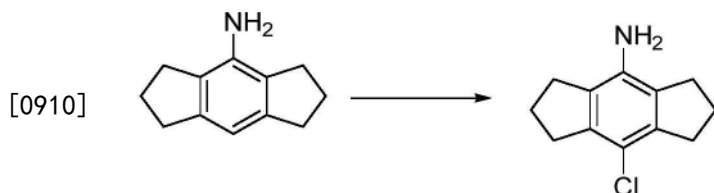
[0905] 在环境温度下, 在100mL可重复密封的反应管中, 将2-(3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基) 丙-2-醇 (1.4g, 4.74mmol) 溶解在EtOH- H_2O (1:1, 50mL) 中。依次加入羟胺盐酸盐 (3.3g, 47.45mmol) 和KOH (2.6g, 47.45mmol), 并将所得反应混合物在 120°C 下加热16小时。将反应混合物真空浓缩, 用水 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。将有机萃取物用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用50% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈无色液体的2-(3-氨基-1-苯基-1H-吡唑-5-基) 丙-2-醇 (0.8g, 78%)。LCMS (m/z): 218.1 ($\text{M}+1$)⁺。

[0906] 8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺



[0908] 在 0°C 下, 将N-溴代琥珀酰亚胺 (1.02g, 5.78mmol) 分批加入到1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺 (1g, 5.78mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中。将该溶液逐渐升热至环境温度并搅拌12小时。将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (50mL) 稀释, 并用DCM ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用5% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈棕色固体的8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺 (1.2g, 83%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=3.45(\text{br. s.}, 2\text{H})$, $2.92-2.88(\text{m}, 4\text{H})$, $2.81-2.77(\text{m}, 4\text{H})$, $2.16-2.09(\text{m}, 4\text{H})$; LC-MS 94% (210nM); m/z 252.15 [$\text{M}+1$]⁺。

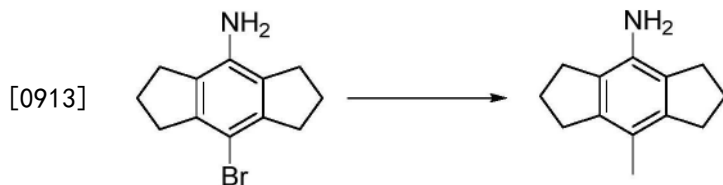
[0909] 8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺



[0911] 在 0°C 下, 将N-氯代琥珀酰亚胺 (0.46g, 3.46mmol) 分批加入1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺, 1 (0.6g, 3.46mmol) 在 CHCl_3 (10mL) 中的溶液。将该溶液逐渐升热至环境温度并搅拌10小时。将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50mL) 稀释, 并用DCM ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取。将

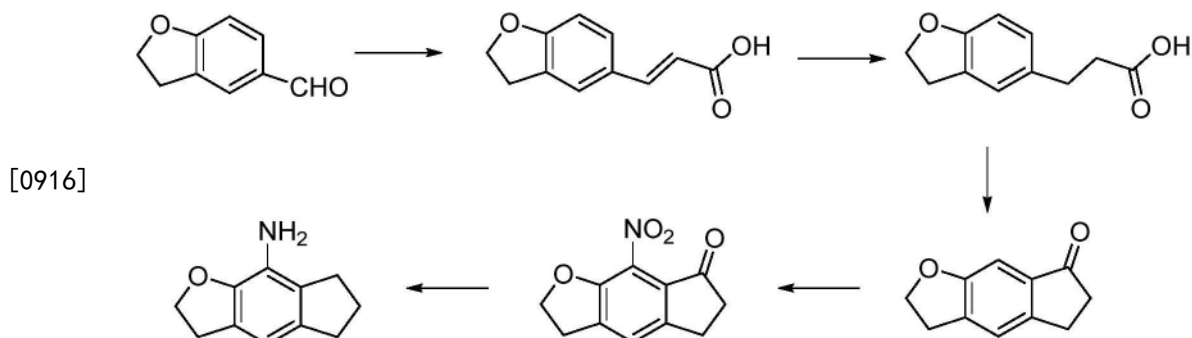
合并的有机萃取物用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用 10% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈棕色固体的 8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺 (0.45g, 63%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.94 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.77 (t, J = 8.1Hz, 4H), 2.18 (m, 4H); m/z 207.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0912] 8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺



[0914] 将 8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-4-胺 (400mg, 1.59mmol) 溶于 1,4-二噁烷-水 (8:2, 10mL) 中,并用氩气吹扫反应烧瓶 15 分钟。在氩气氛下依次加入 K_2CO_3 (650mg, 4.78mmol)、甲基硼酸 (100mg, 1.75mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100mg, 0.079mmol)。将所得混合物密封并在 100°C 下加热 2 小时。将反应混合物冷却,用水稀释并用 EtOAc ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用 5% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈无色液体的 8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺 (0.220g, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 3.41 (br. s., 2H), 2.88-2.8 (m, J = 7.5Hz, 4H), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 7H); m/z 188.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0915] 3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-胺



[0917] 将 2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛 (10g, 67.6mmol)、丙二酸 (10.5g, 101.35mmol) 和哌啶 (0.47mL, 4.73mmol, 0.07 当量) 的溶液在吡啶 (60mL) 中于 100°C 下加热 5 小时。用 1N HCl 将反应混合物酸化至 $\sim \text{pH} 3$,并用 10% IPA/氯仿 ($2 \times 250\text{mL}$) 萃取产物。将合并的有机萃取物用水 (250mL)、盐水 (250mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。用二乙醚研磨粗产物,以得到呈黄色固体的 (E)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙烯酸 (10g, 78%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.73 (d, J = 15.9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.29 (d, J = 15.9Hz, 1H), 4.64 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.7Hz, 2H)。

[0918] 将 (E)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙烯酸 (8.0g, 42.1mmol) 在乙酸 (80mL) 和水 (1.0mL) 中的溶液用 10% 钯碳 (1.0g) 分两批处理。将反应混合物在气氛或氢气 (气球) 下搅拌直到完成,通常为 4 小时。将混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,并通过硅藻土床过滤,再通过使用乙酸乙酯洗涤。真空除去溶剂,并用甲苯 ($2 \times 50\text{mL}$) 共沸粗残余物,以得到灰白色固体,将其用二乙醚 (50mL) 研磨,以得到呈白色固体的 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸 (6.5g, 80%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4, 1H), 6.7 (d, J =

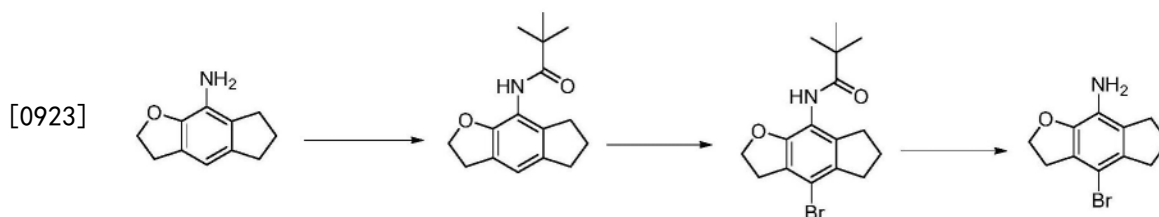
8.4Hz, 1H), 4.55 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.18 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H)。

[0919] 将3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(6.0g, 31mmol)在亚硫酰氯(8mL)中的溶液在80℃下加热1小时。反应完成后,真空除去亚硫酰氯,并将粗制的3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酰氯溶于无水1,2-二氯乙烷(30mL)中。在单独的烧瓶中,在0℃下将三氯化铝(2g, 15mmol)加入无水1,2-二氯乙烷(40mL)中,然后经5分钟逐滴加入酰氯溶液(10mL),并在0℃下搅拌所得溶液30分钟。加入另一份三氯化铝(3g, 22.5mmol),然后在0℃下逐滴加入剩余的酰氯溶液(20mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时或直到完成,用水稀释并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用1N HCl(50mL)、1N NaOH(50mL)、水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的2,3,5,6-四氢-7H-茚并[5,6-b]呋喃-7-酮(3.8g, 70%)。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ =7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.61 (t, J=8.6Hz, 3H), 3.26 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.05 (t, J=5.5Hz, 3H), 2.68 (t, J=5.5Hz, 2H)。

[0920] 在0℃下,将2,3,5,6-四氢-7H-茚并[5,6-b]呋喃-7-酮(1.5g, 8.61mmol)溶于浓 H_2SO_4 (6.0mL)中,然后在0℃下滴加f. HNO_3 :浓 H_2SO_4 , 1:1 (1.2mL),继续搅拌1小时。将反应混合物加入冰冷水(60mL)中并搅拌10分钟,将所得的浅棕色ppt通过过滤除去,用冰冷水(20mL)洗涤并真空干燥,以得到8-硝基-2,3,5,6-四氢-7H-茚并[5,6-b]呋喃-7-酮(1.2g, 64%)。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ =7.54 (s, 1H), 4.80 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.42 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.09 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.6Hz, 2H)。

[0921] 在0℃下用甲烷磺酸(0.2mL)接着用20%氢氧化钡(0.5g)处理8-硝基-2,3,5,6-四氢-7H-茚并[5,6-b]呋喃-7-酮(1.0g, 4.57mmol)于甲醇(20mL)中的溶液。将反应混合物在气氛下或在氢气下(60psi)搅拌直至完成。将反应混合物通过硅藻土床过滤,通过用甲醇(50mL)洗涤并真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液(50mL)、水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-胺(0.5g, 63%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =6.54 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.61 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.7Hz, 2H), 2.95 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.5Hz, 2H)。

[0922] 4-溴-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-胺



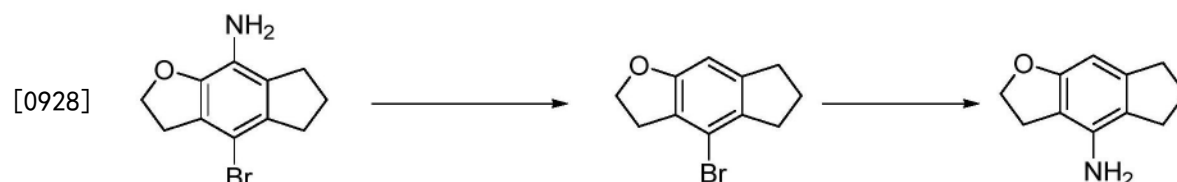
[0924] 在0℃下,用新戊酰氯(0.41g, 3.43mmol)在DCM(4.0mL)中的溶液逐滴处理在二氯甲烷(6.0mL)中的3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-胺(0.5g, 2.86mmol)和三乙胺(0.51mL, 3.71mmol)。将反应物在环境温度下搅拌6小时。将反应混合物加入到饱和 NaHCO_3 水溶液(30mL)中,并用DCM(2×25mL)萃取。将合并的有机物用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,以得到呈白色固体的N-(3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)新戊酰胺(0.55g, 74%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ =6.91 (s, 1H), 4.56 (t, J=8.6Hz,

2H), 3.17 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.83 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.04 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.32 (s, 9H)。

[0925] 用溴 (0.4g, 2.55mmol) 在乙酸 (2.0mL) 中的溶液逐滴处理在乙酸 (10mL) 中的N-(3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃-8-基) 新戊酰胺 (0.55g, 2.12mmol), 并将反应物在环境温度下搅拌3小时。将冰冷水加入到反应混合物中并搅拌10分钟。将所得沉淀物通过过滤除去, 用水 (20mL) 洗涤, 并真空干燥, 以得到呈淡棕色固体的N-(4-溴-3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃-8-基) 新戊酰胺 (0.65g, 91%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ =6.94 (s, 1H), 4.61 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.18 (t, J=8.7Hz, 2H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.06 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.31 (s, 9H)。

[0926] 在90℃下加热在EtOH (10mL) 和浓HCl (15mL) 中的N-(4-溴-3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃-8-基) 新戊酰胺 (0.6g, 1.78mmol) 持续36小时。将溶液真空浓缩, 然后用NH₄OH水溶液碱化。用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水相, 并且将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 以得到呈棕色固体的4-溴-3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃-8-胺 (0.3g, 67%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =4.61 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.17 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.12 (p, J=7.4Hz, 2H)。

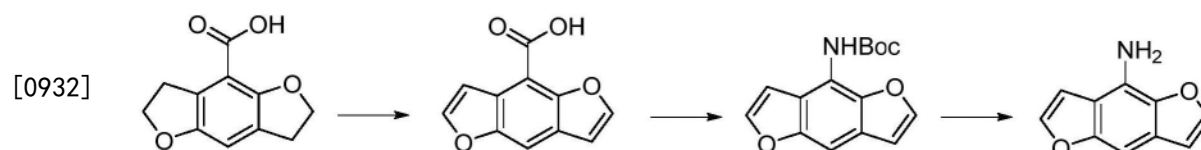
[0927] 3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃-4-胺



[0929] 用硝酸钠 (1.3g, 19.8mmol) 在水 (3.0mL) 中的溶液处理在乙醇 (10mL) 和乙酸 (1.5mL) 中的3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃-8-胺 (0.5g, 1.98mmol), 并将反应物在环境温度下搅拌4小时。真空除去乙醇, 然后用水 (30mL) 稀释残余物, 用10% IPA/氯仿 (2×25mL) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用5% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈黄色固体的4-溴-3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃 (0.28g, 60%)。

[0930] 用碘化铜 (0.22g, 1.18mmol)、L-脯氨酸 (0.21g, 1.88mmol) 和叠氮化钠 (0.19g, 2.94mmol) 处理在DMSO (10mL) 中的4-溴-3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃 (0.28g, 1.18mmol)。在135℃下将反应混合物在密封管中加热36小时。将反应混合物冷却, 用水稀释并用EtOAc (2×25mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈灰色固体的3, 5, 6, 7-四氢-2H-茚并[5, 6-b]呋喃-4-胺 (0.17g, 85%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ =6.21 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.98 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.83 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.10 (p, J=7.5Hz, 2H)。

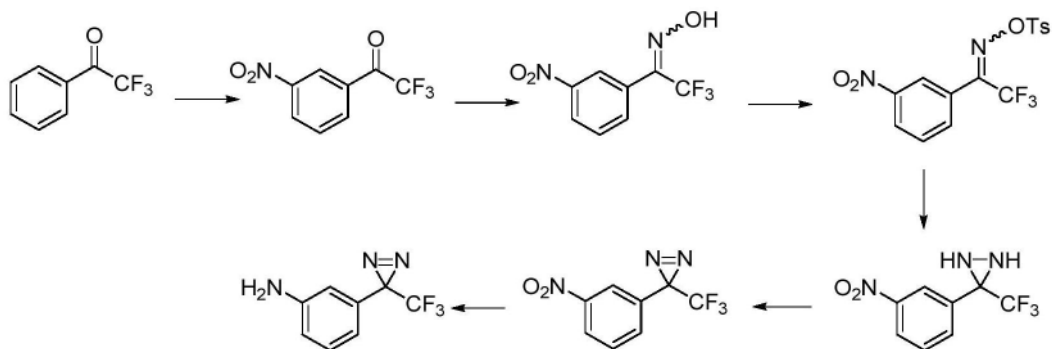
[0931] 苯并[1, 2-b:4, 5-b']二呋喃-4-胺



[0933] 将在无水二噁烷 (20mL) 中的2, 3, 6, 7-四氢苯并[1, 2-b:4, 5-b']二呋喃-4-羧酸

(0.8g, 3.88mmol)、2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(2.64g, 11.65mmol)在120℃下在密封管中加热18小时。将反应混合物冷却至室温并加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(30mL),然后用乙酸乙酯($2 \times 25\text{mL}$)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,以得到粗制苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-羧酸(1.5g)。将在叔丁醇(20mL)中的粗制酸(1.5g)、三乙胺(2.05mL)和二苯基磷酰叠氮化物(4.08g, 14.85mmol)在密封管中于90℃下加热12小时。将该溶液冷却至室温,用水(50mL)稀释,并用EtOAc($2 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.75g),其中含有少量来自磷试剂的杂质,将产物溶于DCM(10mL)中,并在0℃下经5分钟滴加TFA(3.0mL)。将反应物在环境温度下搅拌2小时,然后小心地加入饱和 NaHCO_3 水溶液(50mL)。用DCM($2 \times 30\text{mL}$)萃取水相,并将合并的有机萃取物用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-胺(0.2g, 30%, 经三个步骤)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7.6$ (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.17 (br. s., 1H)。

[0934] 3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯胺



[0935]

[0936] 在-5℃下向2,2,2-三氟-1-苯基乙-1-酮(5g, 28.7mmol)在浓 H_2SO_4 (10mL)中的溶液中加入浓 H_2SO_4 和f. HNO_3 (1:1, 16mL)的溶液,并将反应混合物搅拌3小时。将所得溶液倒入冰/水(100mL)上,并用乙酸乙酯($2 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用20%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈黄色液体的2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)乙-1-酮(4.2g, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 8.92$ (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 8.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H)。 ^{19}F NMR (233.33MHz, CDCl_3): -71.82 (s, 3F)。

[0937] 将2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)乙-1-酮(4.2g, 19.2mmol)、盐酸羟胺(4.0g, 57.5mmol)和吡啶(25mL)在乙醇(25mL)中的溶液在回流下加热3小时,或直到完成。真空除去溶剂,并通过硅胶柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈无色液体的2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)乙-1-酮肟(4.0g, 89%)。 ^{19}F NMR (233.33MHz, CDCl_3): -66.42和62.28(E肟和Z肟)。

[0938] 将2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)乙-1-酮肟(4.0g, 17.1mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液冷却至0℃,用三乙胺(1.5当量)、N,N-二甲胺吡啶(0.5当量)、甲苯磺酰氯(1.1当量)处理,并在环境温度下搅拌直到完成,通常为16小时。将反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,用饱和 NH_4Cl 水溶液(100mL)、水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。

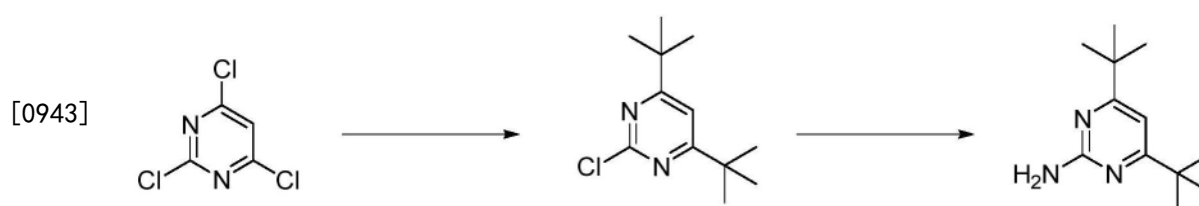
通过硅胶柱色谱使用5%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)乙-1-酮邻甲苯磺酰肼(4.0g,60%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ =8.41(ddd,J=5.6,3.5,2.2Hz,1H),8.21(t,J=1.5Hz,1H),7.89(d,J=8.3Hz,2H),7.81-7.65(m,2H),7.42(d,J=7.8Hz,2H),2.50(s,3H)。¹⁹F NMR(282MHz,ccl₃) δ =-61.55,-66.90。

[0939] 将2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)乙-1-酮邻甲苯磺酰肼(4.0g,10.3mmol)在二乙醚中的溶液冷却至-78℃,并将氨气溶液鼓泡通过溶液30分钟。将反应混合物密封,使其升热至环境温度,然后搅拌16小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用7%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈无色液体的3-(3-硝基苯基)-3-(三氟甲基)双吡丙啶(2.4g,100%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ =8.52(t,J=2.0Hz,1H),8.33(ddd,J=8.3,2.3,1.1Hz,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.65(tt,J=7.8,0.4Hz,1H),2.95(d,J=8.8Hz,1H),2.31(d,J=8.9Hz,1H)。¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃) δ =-75.10。

[0940] 用三乙胺(2当量)和碘(1当量)处理3-(3-硝基苯基)-3-(三氟甲基)双吡丙啶(2.4g,10.3mmol)在甲醇(30mL)中的溶液,并将反应混合物搅拌至完成,通常为2小时。将溶液用二乙醚稀释,用10%柠檬酸水溶液、水、硫代硫酸钠水溶液、盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈无色液体的3-(3-硝基苯基)-3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶(2.1g,88%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ =8.30(ddd,J=7.9,2.2,1.4Hz,1H),8.09-8.01(m,1H),7.70-7.54(m,2H)。¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃) δ =-65.14。

[0941] 用连二硫酸钠(10当量)在水(30mL)中的溶液处理在THF(70mL)中的3-(3-硝基苯基)-3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶(3.0g,13mmol),并将该混合物在环境温度下搅拌直到完成,通常过夜。将溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取($\times$ 2),用水、盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈黄色固体的标题化合物3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯胺(1.5g,58%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ =7.16(t,J=7.9Hz,1H),6.70(ddd,J=8.1,2.3,0.9Hz,1H),6.52(ddt,J=7.9,1.9,0.9Hz,1H),6.45br.(s,1H),3.77(s,2H)。¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃) δ =-65.07。

[0942] 4,6-二叔丁基嘧啶-2-胺

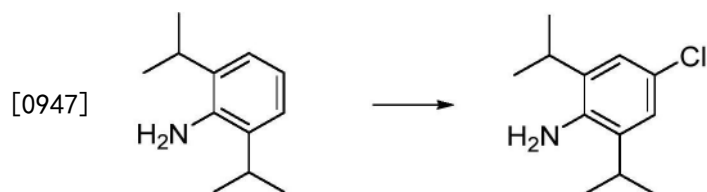


[0944] 在0℃下于氮气氛下,将2,4,6-三氯嘧啶(2.7g,14.7mmol)溶于无水THF(30mL)中。将CuI(280mg,1.47mmol)加入上述溶液中,然后在0℃下于氮气氛下,用2M叔丁基氯化镁在THF(3.78g,16.15mL,32.3mmol)中处理。将所得混合物在室温下搅拌3小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释并用EtOAc(2 $\times$ 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用100%己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈淡棕色液体的4,6-二叔丁基-2-氯嘧啶(1.3g,39%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =7.20(s,1H),1.33(s,18H)。LCMS(m/z):227.3[M+H]⁺

[0945] 在100mL可重复密封的反应管中,将4,6-二叔丁基-2-氯嘧啶(1.3g)在EtOH(15mL)

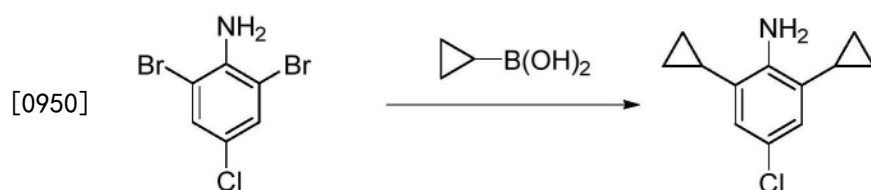
中的溶液冷却至 -50°C 。将氨气吹扫通过上述溶液,保持15分钟。将反应混合物升热至 70°C 并搅拌12小时。完成后,真空浓缩反应混合物,并且将所得残余物用水稀释,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩,以得到呈白色固体的4,6-二叔丁基嘧啶-2-胺(0.7g, 59%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta=6.64(\text{s}, 1\text{H}), 4.83(\text{s}, 2\text{H}), 1.26(\text{s}, 18\text{H})$ 。LCMS(m/z): 208.4[M+H] $^{+}$

[0946] 4-氯-2,6-二异丙基苯胺



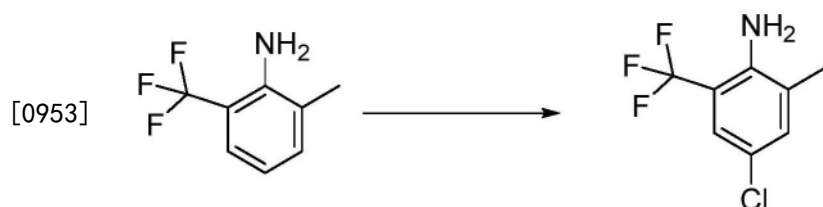
[0948] 用N-氯代琥珀酰亚胺(3.97g, 29.7mmol)处理在DMF(100mL)中的2,6-二异丙基苯胺(5.0g, 28.2mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水(500mL)中,用二乙醚($2 \times 150\text{mL}$)萃取。将合并的有机物用水($2 \times 200\text{mL}$)、盐水(200mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并真空浓缩。通过短程蒸馏纯化产物,以得到呈红色油状物的标题化合物(3.0g, 50%)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.84(\text{s}, 2\text{H}), 4.75(\text{s}, 2\text{H}), 3.01(\text{hept}, J=6.8\text{Hz}, 2\text{H}), 1.13(\text{d}, J=6.8\text{Hz}, 12\text{H})$ 。 ^{13}C NMR (151MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=141.1, 133.8, 122.5, 120.5, 27.2, 22.8$ 。

[0949] 4-氯-2,6-二环丙基苯胺



[0951] 在50mL可重复密封反应管中,将2,6-二溴-4-氯苯胺(0.25g, 0.88mmol)和环丙基硼酸(0.22g, 2.62mmol)以及 K_3PO_4 (0.74g, 3.50mmol)的溶液溶于甲苯:水(10mL:1mL)中。通过用氮气吹扫将所得溶液脱气5分钟。加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20mg, 0.087mmol)和三环己基膦(25mg, 0.087mmol),并用氮气再吹扫溶液5分钟。将所得混合物在 100°C 下搅拌12小时。反应完成后,将该混合物用水(25mL)稀释,用EtOAc($2 \times 25\text{mL}$)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用5%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈棕色液体的4-氯-2,6-二环丙基苯胺(150mg, 83%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.69(\text{s}, 2\text{H}), 4.98(\text{s}, 2\text{H}), 1.74-1.64(\text{m}, 2\text{H}), 0.90-0.84(\text{m}, 4\text{H}), 0.52-0.47(\text{m}, 4\text{H})$ 。LCMS(m/z): 208.30[M+H] $^{+}$ 。

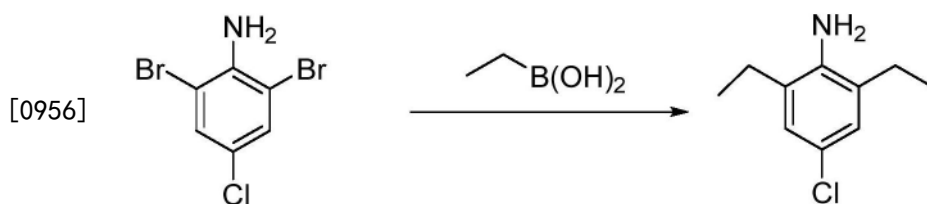
[0952] 4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺的合成



[0954] 将2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺(0.4g, 2.20mmol)在乙腈(4mL)和AcOH(0.3mL)中的溶液冷却至 0°C 。在 0°C 下加入N-氯代琥珀酰亚胺(0.36g, 2.70mmol),然后使溶液升热至室温并搅拌12小时。反应完成后,用冰冷水稀释反应混合物,并且将所得沉淀物通过过滤除去

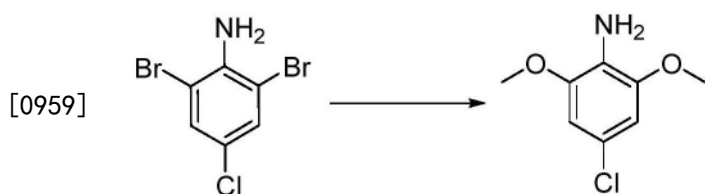
并依次用饱和 NaHCO_3 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、正戊烷洗涤并真空干燥,以得到呈白色固体的4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺(0.25g, 52%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ =7.30(d, J =2.4Hz, 1H), 7.18(d, J =2.0Hz, 1H), 2.17(s, 3H)。 ^{19}F NMR(400MHz, CDCl_3): δ =-63.03

[0955] 4-氯-2,6-二乙基苯胺



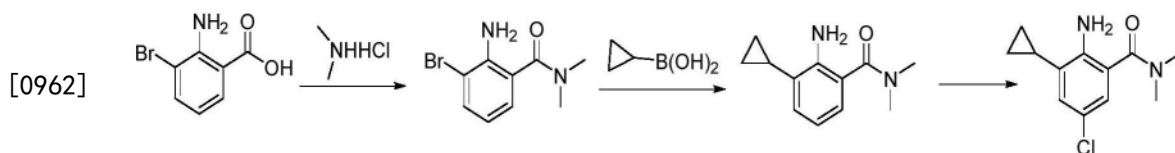
[0957] 在室温下于氩气氛下用 K_3PO_4 (1.5g, 7.0mmol) 处理2,6-二溴-4-氯苯胺(0.5g, 1.75mmol)和乙基硼酸(0.4g, 5.25mmol)在甲苯(15mL)和水(4mL)中的溶液。使用氩气吹扫溶液5分钟,然后用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40mg, 0.175mmol)和三环己基膦(50mg, 0.175mmol)处理。再次用氩气吹扫反应混合物5分钟。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物用水稀释,用 EtOAc (2×25mL)萃取,并将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用8% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈黄色液体的4-氯-2,6-二乙基苯胺(100mg, 31%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ =6.94(s, 2H), 3.61(s, 2H), 2.53(q, J =7.5Hz, 4H), 1.27(t, J =7.5Hz, 6H)。LCMS(m/z): 184.00 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0958] 4-氯-2,6-二甲氧基苯胺



[0960] 将2,6-二溴-4-氯苯胺(4g, 14.0mmol)溶于25%在 MeOH (48mL)中的 NaOMe 溶液并在室温下于氮气气氛下用 CuI (2.9g, 15.4mmol)处理。将所得混合物在氮气气氛下于70℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,并真空浓缩。将所得残余物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,用 EtOAc (2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用1% EtOAc -己烷纯化粗产物,以得到呈淡黄色液体的4-氯-2,6-二甲氧基苯胺(1.0g, 38%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ =6.52(s, 2H), 3.83(s, 6H)。LCMS(m/z): 187.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0961] 2-氨基-5-氯-3-环丙基-N,N-二甲基苯甲酰胺



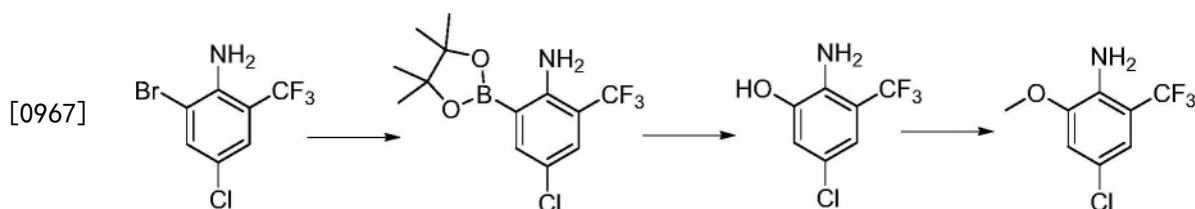
[0963] 在50mL可重复密封的反应管中,将2-氨基-3-溴苯甲酸(2.0g, 9.25mmol)溶于DMF(20mL)中并冷却至0℃。在0℃依次加入EDC-HCl(2.1g, 11.0mmol)、 HOBT (1.49g, 11.0mmol)、 DIPEA (2.8mL, 27.7mmol)和二甲胺盐酸盐(1.13g, 13.8mmol)。将反应混合物升温至70℃并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用水稀释,用 EtOAc (2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩,以得到呈白色固体的2-氨基-3-溴-N,N-

二甲基苯甲酰胺 (2.0g, 89%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 6.61 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H)。LCMS (m/z): 243.10, 245.10 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0964] 在50mL可重复密封的反应管中,加入2-氨基-3-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺 (2g, 8.23mmol)、环丙基硼酸 (850mg, 9.87mmol) 和 K_3PO_4 (5.23g, 24.06mmol) 的溶液溶于甲苯 (30mL) 和水 (3mL) 中。通过用氮气吹扫对溶液脱气5分钟,然后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (184mg, 0.823mmol) 和三环己基膦 (230mg, 0.823mmol), 并再次用氮气吹扫溶液5分钟。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,用 EtOAc (2×50mL) 萃取,并将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶 (60-120目) 柱色谱使用20% EtOAc -己烷纯化粗产物,以得到呈浅棕色固体的2-氨基-3-环丙基-N,N-二甲基苯甲酰胺 (1.0g, 60%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 7.06 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.70 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.68-1.61 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H)。LCMS (m/z): 205.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0965] 将2-氨基-3-环丙基-N,N-二甲基苯甲酰胺 (0.5g, 2.44mmol) 在乙腈 (10mL) 和 AcOH (0.3mL) 中的溶液冷却至0℃。在0℃下加入N-氯琥珀酰亚胺 (0.5g, 3.67mmol), 并将所得反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液稀释并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用 NaHCO_3 溶液、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶 (60-120目) 柱色谱使用25% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈棕色固体的2-氨基-5-氯-3-环丙基-N,N-二甲基苯甲酰胺 (0.2g, 34%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 7.02 (d, J = 1.5Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.7Hz, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.68-1.61 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H)。LCMS (m/z): 239.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0966] 4-氯-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺



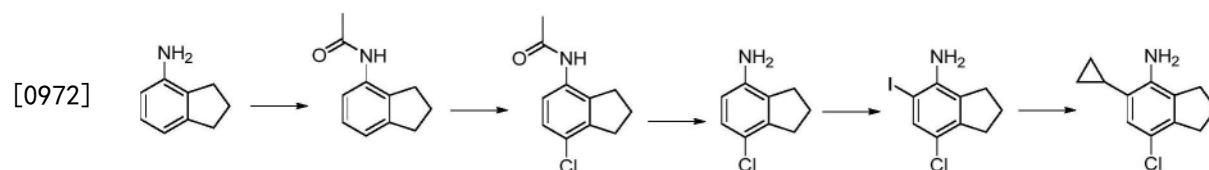
[0968] 在50mL可重复密封的反应管中,通过用氮气吹扫对2-溴-4-氯-6-(三氟甲基)苯胺 (0.5g, 1.82mmol)、双(频哪醇合二硼烷) (0.92g, 3.64mmol) 和 KOAc (0.44g, 4.55mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液脱气5分钟。加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.15g, 0.182mmol), 并再次用氮气吹扫该溶液5分钟。将所得混合物在110℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物用水稀释,用 EtOAc (2×50mL) 萃取,并将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶 (60-120目) 柱色谱使用2% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯胺 (0.5g, 85%)。LCMS (m/z): 324.10 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0969] 在室温下,将4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯胺 (500mg, 1.55mmol) 溶于THF (5mL) 和 H_2O (2mL) 中。分批加入 $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.62g, 6.23mmol), 并将反应物在室温下搅拌4小时。完成后,将反应混合物用水稀释,用 EtOAc (2×50mL) 萃取,并将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶

(60-120目)柱色谱使用15%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈黄色液体的2-氨基-5-氯-3-(三氟甲基)苯酚(0.5g,100%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ =10.50(s,1H),6.85(s,2H),5.12(bs,2H)。¹⁹F NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ =-61.46.LCMS(m/z):211.6[M+H]⁺。

[0970] 将2-氨基-5-氯-3-(三氟甲基)苯酚(250mg,1.18mmol)溶于无水DMF(5mL)中,并用K₂CO₃(240mg,1.77mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。滴加甲基碘(185mg,1.303mmol),并将反应物在室温下搅拌2小时。完成后,将反应混合物用水稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈淡色棕色固体的4-氯-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺(0.2g,75%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ =7.10(d,J=2.0Hz,1H),6.98(d,J=2.0Hz,1H),5.34(bs,2H)3.85(s,3H)。¹⁹F NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ =-61.45。

[0971] 7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺



[0973] 将2,3-二氢-1H-茛-4-胺,1(500mg,3.75mmol)在EtOH(5mL)中的溶液冷却至0℃,并在氮气氛下用乙酸酐(0.95g,9.37mmol)逐滴处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌3小时。反应完成后,(TLC,30%乙酸乙酯-己烷,R_f,0.2),真空浓缩反应混合物。将所得残余物用二乙醚稀释,过滤并真空干燥,以得到呈白色固体的N-(2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺(0.3g,45%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ =9.29(s,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.08(t,J=7.6Hz,1H),6.99(d,J=6.8Hz,1H),2.87(t,J=7.2Hz,2H),2.80(t,J=7.2Hz,2H),2.04(s,3H),1.99-1.95(m,2H)。LCMS(m/z):176.40[M+H]⁺。

[0974] 将N-(2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺(200mg,1.11mmol)溶于AcOH(5mL)中并冷却至0℃。加入N-氯代琥珀酰亚胺(220mg,1.69mmol),然后将反应混合物升热至室温并搅拌过夜。完成后,用冰冷水稀释反应混合物,并将所形成的固体通过过滤除去,用饱和NaHCO₃、Na₂S₂O₃溶液洗涤并真空干燥,以得到呈白色固体的N-(7-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺(0.12g,50%)。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.86(s,1H),3.02-2.85(m,4H),2.19(s,3H),1.99(m,2H)。LCMS(m/z):209.80[M+H]⁺。

[0975] 将N-(7-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺(120mg,0.57mmol)溶于3M HCl(5mL)中,升热至90℃,保持4小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,并用饱和NaHCO₃溶液碱化(pH~8),然后用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩,以得到呈白色固体的7-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(70mg,74%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ =6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.40(d,J=8.4Hz,1H),4.97(s,2H),2.82(t,J=8.1Hz,2H),2.71(t,J=7.5Hz,2H),2.01-1.96(m,2H)。LCMS(m/z):168.20[M+H]⁺。

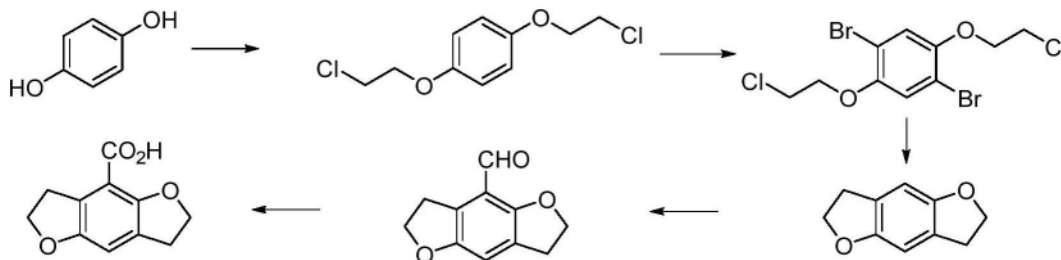
[0976] 将7-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(0.8g,4.79mmol)在乙腈(10mL)中的溶液冷却至0℃,并在0℃下用N-碘代琥珀酰亚胺(1.61g,7.18mmol)处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用饱和Na₂S₂O₃溶液稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱

色谱使用4-5%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈淡棕色固体的7-氯-5-碘-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(0.45g,32%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ =7.36(s,1H),5.04(s,2H),2.82-2.72(m,4H),2.03-1.98(m,2H)。LCMS(m/z):293.7[M+H]⁺。

[0977] 在50mL可重复密封的反应管中,在室温下于氮气氛下,用Cs₂CO₃(1.16g,3.57mmol)处理7-氯-5-碘-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(0.35g,1.19mmol)和环丙基硼酸(0.41g,4.77mmol)在1,4-二噁烷(14mL)和水(4mL)中的溶液。将氮气吹扫通过溶液5分钟,并在氮气氛下用Pd(OAc)₂(26mg,0.119mmol)和Catacxiu-A(42mg,0.119mmol)处理。再将所得混合物用氮气脱气5分钟。将所得混合物在100℃下搅拌24小时。完成后,将反应混合物用水稀释并用EtOAc(2×25mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用5%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈浅棕色固体的7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(70mg,28%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =6.86(s,1H),2.94(t,J=7.5Hz,2H),2.80(t,J=7.5Hz,2H),2.15-2.10(m,2H),1.44-1.43(m,1H),0.91-0.88(m,2H),0.58-0.55(m,2H)。LCMS(m/z):208.3[M+H]⁺。

[0978] R2酸中间体的合成:

[0979] 2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-羧酸

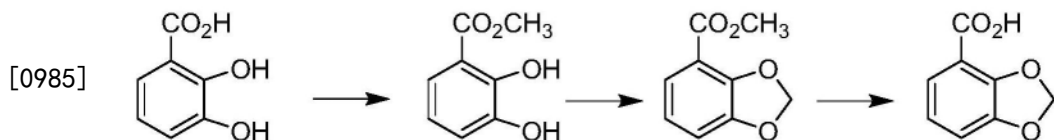


[0981] 采用Monte等,J.Med.Chem.1996,39,2953-2961详细描述的程序,由氢醌进行2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-羧酸的合成,以得到呈亮黄色固体的2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-甲醛;¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ =10.27(s,1H),6.87(s,1H),4.67(t,J=8.8Hz,2H),4.59(t,J=8.8Hz,2H),4.59(t,J=8.8Hz,2H),3.46(t,J=8.8Hz,2H),3.18(t,J=8.8Hz,2H)。

[0982] 在室温下使用氧化银(I)(1.5当量)在5%氢氧化钠水溶液中将醛(0.68g,3.58mmol)氧化20天。将粗反应混合物通过硅藻土过滤,用二乙醚(2×50mL)萃取以除去未反应的醛,然后在0℃下使用3.0M HCl水溶液逐滴将水相酸化至pH 1。用二氯甲烷(2×50mL)萃取产物,并将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩,以得到呈白色固体的2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-羧酸(0.44g;60%)。

[0983] 或者,在0℃下,分两批用氨基磺酸(0.4g,4.17mmol)处理在丙酮(5.0mL)中的醛(0.5g,2.77mmol)。2分钟后,逐滴加入亚氯酸钠(0.32g,3.6mmol)在水(1.0mL)中的溶液,并在0℃下继续搅拌4小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用10%IPA/氯仿(2×20mL)萃取。将合并的有机物用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。用二乙醚研磨粗固体,以得到2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-羧酸(0.4g;70%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =6.86(s,1H),4.52(t,J=8.8Hz,2H),4.47(t,J=8.8Hz,2H),3.30(t,J=8.8Hz,2H),3.10(t,J=8.8Hz,2H)。¹³C(100MHz,DMSO-d₆): δ =166.4,154.2,153.9,128.9,127.2,111.4,110.43,71.9,71.6,31.5,29.5。

[0984] 苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-羧酸



[0986] 如下使用从P16等.J.Med.Chem.2004,47,871-887修改的程序合成:

[0987] 将在无水甲醇(50mL)中的2,3-二羟基苯甲酸(5.0g,32.4mmol)用浓硫酸(10滴)处理,并在回流下加热过夜。将反应混合物真空浓缩,用EtOAc(100mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(2×50mL)、盐水(50mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),并真空浓缩,以得到2,3-二羟基苯甲酸甲酯(2.92g;54%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ =10.9(s,1H),7.32(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.09(m,1H),6.78(t,J=8.0Hz,1H),5.65(s,3H)。¹³C NMR(100Hz,CDCl₃)170.7,148.8,145.0,120.5,119.8,119.2,112.4,52.4。

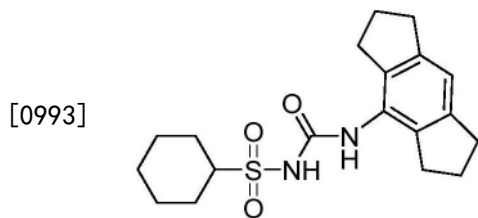
[0988] 将在DMF(16mL)中的2,3-二羟基苯甲酸甲酯(1.0g,5.95mmol)用KF(1.79g,30.9mmol)处理并在环境温度下搅拌30分钟。加入二碘甲烷(1.79g,6.7mmol),并将反应物在100℃下加热5小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水(100mL)上,并用二乙醚(2×50mL)萃取。将合并的有机物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-石油醚洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色晶体固体的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-羧酸甲酯(0.56g;52%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ =7.41(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),6.97(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),6.86(t,J=8.0Hz,1H),6.1(s,2H),3.93(s,3H)。

[0989] 用2.0M KOH水溶液(2.2mL)处理苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-羧酸甲酯(0.4g,2.22mmol)在甲醇(8.0mL)中的溶液,并将溶液在室温下搅拌3小时。将混合物浓缩至~3mL体积,用水(5mL)稀释并用2.0M HCl酸化至pH~3。将所得沉淀通过过滤除去,用水然后用二乙醚洗涤,并真空干燥,以得到呈米色固体的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-羧酸(0.38g,97%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =7.28(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),6.97(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),6.89(t,J=8.0Hz,1H),6.12(s,2H);¹³C NMR(100Hz,DMSO-d₆)165.5,148.9,148.5,122.9,121.6,113.8,112.5,102.1。

[0990] 通过取代基类合成的化合物

[0991] 脂肪族化合物

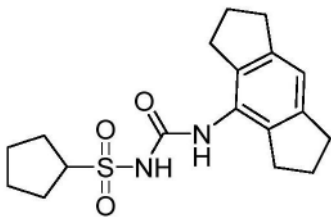
[0992] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)环己烷磺酰胺



[0994] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和环己烷磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(12mg,41%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ =6.97(s,1H),3.50-3.43(m,1H),2.87(t,4H,J=8.0Hz),2.78(t,4H,J=8.0Hz),2.22-2.18(m,2H),2.10-2.02(m,4H),1.94-1.71(m,2H),1.63-1.59(m,1H),1.64-1.53(m,2H);1.41-1.21(m,3H);¹³C NMR(100MHz,CD₃OD): δ =143.7,137.8,126.4,118.4,110.2,59.9,35.5,30.0,28.5,25.8,25.1,24.8;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):363[M+H]⁺;

$C_{19}H_{26}N_2O_3S[M+H]^+$ 的 HRMS 计算值: 363.1737, 实测值: 363.1729。N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)环戊烷磺酰胺

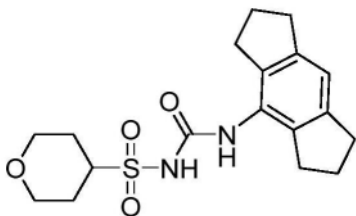
[0995]



[0996] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和环戊烷磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(26mg, 42%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 6.97 (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.83 (t, J = 8.0Hz, 4H), 2.80 (t, J = 8.0Hz, 4H), 2.13-2.01 (m, 8H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ = 145.1, 139.2, 127.8, 119.8, 111.7, 62.2, 33.9, 31.4, 29.9, 28.6, 26.9; LCMS 纯度: >95%; LCMS (m/z): 349 $[M+H]^+$; $C_{18}H_{24}N_2O_3S$ 的 HRMS 计算值: 349.1580, 实测值: 349.1588。

[0997] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-磺酰胺。

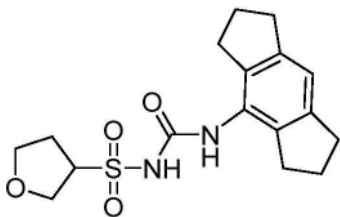
[0998]



[0999] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和四氢-2H-吡喃-4-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(12mg, 57%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.00 (s, 1H), 4.09 (dd, J_1 = 4Hz, J_2 = 12Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.89 (t, J = 8Hz, 4H), 2.81 (t, J = 8Hz, 4H), 2.12-2.05 (m, 6H), 1.98-1.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ = 154.0, 143.1, 137.7, 126.5, 110.4, 66.0, 57.0, 32.5, 28.5, 25.9, 25.1; LCMS 纯度: >95%; LCMS (m/z): 365 $[M+H]^+$; $C_{18}H_{24}N_2O_4S$ 的 HRMS 计算值: 365.1530, 实测值: 365.1541。

[1000] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-磺酰胺

[1001]

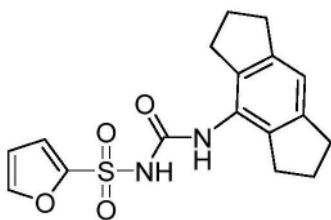


[1002] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和四氢呋喃-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(12mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.80 (t, J = 16.0Hz, 4H), 2.70 (t, J = 16.0Hz, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, $DMSO-d_6$): δ = 142.4, 139.6, 136.6, 124.7, 108.2, 68.7, 61.7, 32.5, 30.3, 28.8, 28.1, 24.9; LCMS 纯度: >95%; LCMS (m/z): 351 $[M+H]^+$; $C_{17}H_{22}N_2O_4S$ 的 HRMS 计算值: 351.1373, 实测值: 351.1389。

[1003] 呋喃

[1004] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺

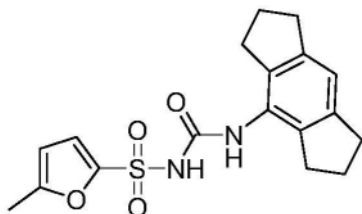
[1005]



[1006] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(75mg,16%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=11.08(br.s,1H), 8.08(s,1H), 8.02(s,1H), 7.22(q, J=2.0Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.71(q, J=2.0Hz, 1H), 2.78(t, J=7.2Hz, 4H), 2.59(t, J=7.2Hz, 4H), 1.94(quin, J=7.2Hz, 4H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ=148.9, 147.9, 147.3, 143.1, 137.3, 128.7, 118.0, 117.5, 111.7, 54.9, 32.5, 30.1, 25.1. LCMS, 纯度:96.26%; m/z 345.1 (M-H⁺)。C₁₇H₁₈N₂O₄S[M-H]⁻的HRMS (FAB⁻) 计算值:345.0987, 实测值:345.0866。

[1007] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺

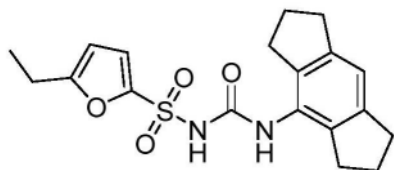
[1008]



[1009] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和5-甲基呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(28mg,53%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.96(s,1H), 7.00-6.99(d, J=4.0Hz, 1H), 6.91(s,1H), 6.29-6.28(d, J=4.0Hz, 1H), 1H, 2.78(t, J=8.0Hz, 4H), 2.61(t, J=8.0Hz, 4H), 2.34(s,3H), 2(t, J=8.0Hz, 4H), 1.98-1.90(m, 4H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ=143.3, 137.6, 129.9, 125.2, 118.0, 114.6, 108.7, 108.2, 107.8, 32.9, 30.6, 25.4, 13.8; LCMS 纯度:>95%; LCMS (m/z): 361 [M+H]⁺; C₁₈H₂₀N₂O₄S[M+H]⁺的HRMS 计算值:361.1216, 实测值:361.1217。

[1010] 5-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺

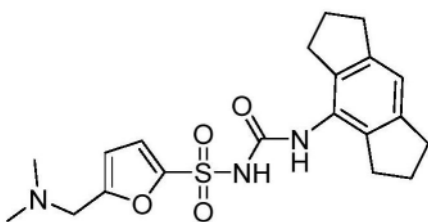
[1011]



[1012] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和5-乙基呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(51mg,47%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.97(bs,1H), 7.02(s,1H), 6.91(d, J=4.0Hz, 1H), 6.31(d, J=4.0Hz, 1H), 2.78(t, J=8.0Hz, 4H), 2.68(q, J=8.0Hz, 2H), 2.59(t, J=6.0Hz, 4H), 1.97-1.90(m, 4H), 1.19(t, J=8.0Hz, 3H)。¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆): δ=143.5, 143.3, 142.9, 137.6, 129.8, 118.0, 108.7, 106.8, 106.3, 32.9, 30.5, 25.4, 21.3, 12.1; LCMS 纯度:>95%; LCMS (m/z): 375 [M+H]⁺; C₁₉H₂₂N₂O₄S[M+H]⁺的HRMS 计算值:375.13730, 实测值:375.13910。

[1013] 5-((二甲基氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺

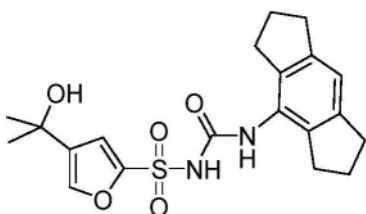
[1014]



[1015] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(25mg, 6%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ=7.17 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.86 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.73 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.04 (p, J=7.4Hz, 4H)。

[1016] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

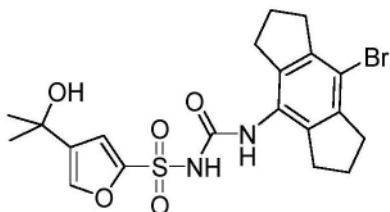
[1017]



[1018] 在通用方法C5中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(2.5g, 63%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ=7.61 (br. s., 1H), 7.37 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d, J=0.9Hz, 1H), 2.74 (t, J=7.3Hz, 4H), 2.65 (t, J=7.3Hz, 4H), 1.89 (tt, J=7.3, 7.3Hz, 4H), 1.34 (s, 6H)。¹³C NMR (101Hz, DMSO-d₆) : δ=157.4, 155.7, 142.2, 137.3, 136.7, 135.7, 132.4, 115.7, 109.3, 66.6, 32.6, 31.1, 30.6, 25.1。

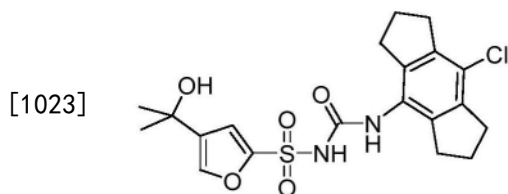
[1019] N-((8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

[1020]



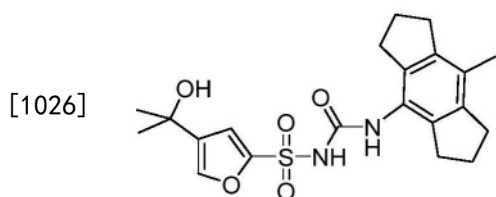
[1021] 在通用方法C1中使用4-溴-8-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(40mg, 7%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ=7.68 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.91 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.85 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.11 (m, 4H), 1.51 (s, 6H)。LCMS (m/z) : 482.9 [M-H]⁻; 97.64% (210nm), 99% (254nm)。HPLC: 96.70% (210nm), 97.22% (254nm)。

[1022] N-((8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



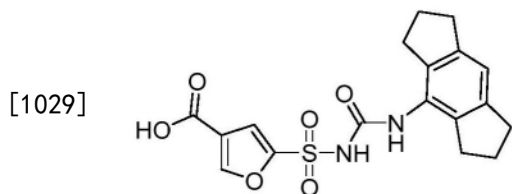
[1024] 在通用方法C1中使用4-氯-8-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(50mg, 16%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ =7.55(s, 1H), 7.02(s, 1H), 2.91(t, J =7.2Hz, 4H), 2.85(t, J =7.2Hz, 4H), 2.09(m, 4H), 1.5(s, 6H)。LCMS (m/z): 460.9 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 95.16% (210nm), 95.07% (254nm)。HPLC: 97.91% (210nm), 98.04% (254nm)。

[1025] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



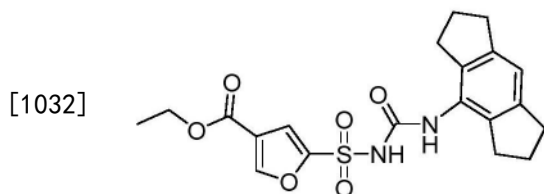
[1027] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(15mg, 3%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ =7.58(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.46(s, 1H), 2.82-2.73(m, J =7.5Hz, 8H), 2.12(s, 3H), 2.05-2.02(m, 4H), 1.508(s, 6H)。LCMS (m/z): 417.10 ($\text{M}-1$) $^-$; 99.59% (210nm), 99.33% (254nm)。HPLC: 97.92% (210nm), 97.53% (254nm)。

[1028] 5-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)呋喃-3-羧酸



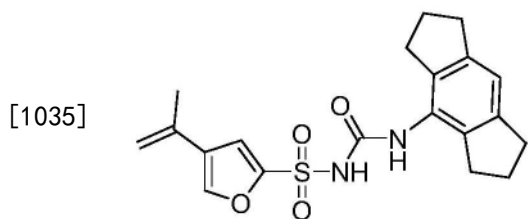
[1030] 在0℃下,用LiOH(0.1g, 2.4mmol)在水(2mL)中的溶液处理在THF(8mL)中的5-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)呋喃-3-羧酸乙酯(0.1g, 0.24mmol)。除去冷却浴,并将反应混合物搅拌3小时。将该溶液用10%柠檬酸酸化,并立即用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物(5.0mg, 5%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ =8.14(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.93(s, 1H), 2.85(t, J =7.6Hz, 4H), 2.74(t, J =7.6Hz, 4H), 2.04(quin, J =7.6Hz, 4H)。

[1031] 5-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)呋喃-3-羧酸乙酯



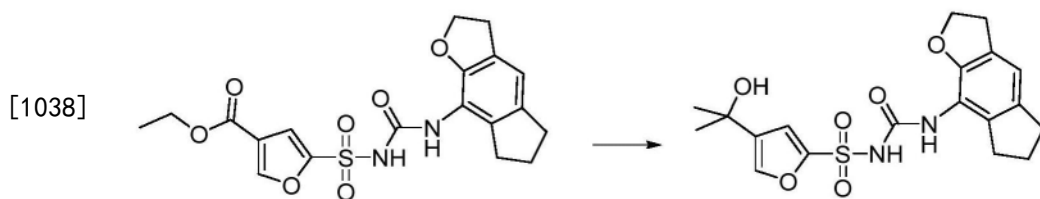
[1033] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸乙酯。将反应混合物使用水(50mL)猝灭,用乙酸乙酯(2×25mL)萃取,并且将有机物用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱用50%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物(0.45g,63%)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ =8.31(s,1H),7.59(s,1H),6.77(s,1H),4.22(q,J=7.2Hz,2H),2.75(t,J=7.3Hz,4H),2.65(t,J=7.3Hz,4H)1.90(pent,J=7.6Hz,4H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

[1034] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1036] 在通用方法C6中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(85mg,51%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.54(s,1H),7.28(s,1H),7.00(s,1H),5.26(s,1H),5.05(s,1H),2.86(t,J=7.4Hz,4H),2.69(t,J=7.5Hz,4H),2.09-1.98(m,7H)。 ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 144.4,142.8,137.8,132.8,129.2,127.2,119.4,115.4,113.6,32.9,30.5,25.5,20.9。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M+H] $^+$ 的HRMS(ESI)计算值:387.1373,实测值:387.1379。

[1037] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺

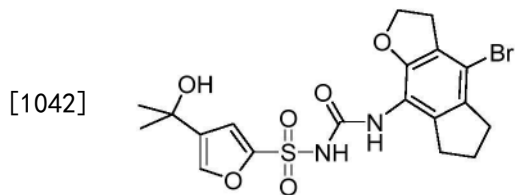


[1039] 在通用方法C3中使用8-异氰氧基-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃(采用通用方法A1制备)和5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸乙酯,以得到呈淡棕色固体的5-(N-((3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)呋喃-3-羧酸乙酯(0.25g,50%)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 8.32(s,1H),7.17(s,1H),6.77(d,J=5.2Hz,1H),4.43(t,J=8.6Hz,2H),4.23(q,J=7.1Hz,2H),3.07(t,J=8.6Hz,2H),2.71(t,J=7.3Hz,2H),2.63(t,J=7.3Hz,2H),1.89(p,J=7.4Hz,2H),1.26(t,J=7.1Hz,3H)。

[1040] 在0℃下,在剧烈搅拌下经5分钟用甲基氯化镁溶液(3.0M在 Et_2O 中,6当量)逐滴处理在无水THF(10mL)中的5-(N-((3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)氨基甲酰基)

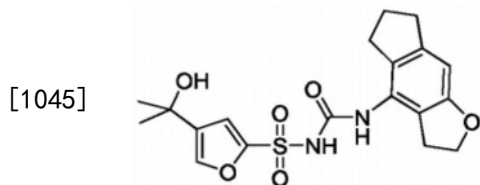
氨磺酰)呋喃-3-羧酸乙酯(0.25g,0.6mmol)。然后将溶液在0℃下搅拌30分钟,然后在环境温度下搅拌4小时,随后用饱和氯化铵溶液逐滴猝灭。使用EtOAc (2×25mL) 萃取水溶液,并且将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将粗产物用二乙醚研磨,然后通过反相制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(32mg,13%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.58(s,1H),7.08(s,1H),6.84(s,1H),5.02(s,1H),4.47(t,J=8.6Hz,2H),3.10(t,J=8.6Hz,2H),2.73(t,J=7.3Hz,2H),2.59(t,J=7.5Hz,2H),1.90(d,J=7.4Hz,2H),1.36(s,6H)。

[1041] N-((4-溴-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



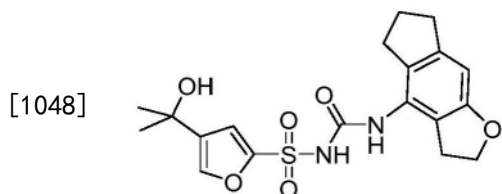
[1043] 在通用方法C1中使用4-溴-8-异氰氧基-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃(采用通用方法A1制备)和4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg,9%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ=7.48(d,J=1.2Hz,1H),6.93(d,J=1.2Hz,1H),4.60(t,J=8.7Hz,2H),3.16(t,J=8.6Hz,2H),2.85(m,4H),2.03(p,J=7.5Hz,2H),1.50(s,6H)。

[1044] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



[1046] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃(采用通用方法A1制备)和4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg,9%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ=7.58(s,1H),7.07(s,1H),6.46(s,1H),4.49(d,J=8.9Hz,2H),3.05(t,J=8.7Hz,2H),2.82(t,J=7.4Hz,2H),2.70(t,J=7.4Hz,2H),2.04(p,J=7.4Hz,2H),1.51(d,J=1.9Hz,6H)。

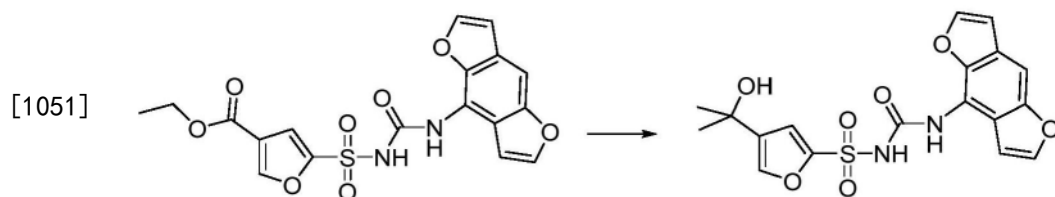
[1047] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



[1049] 在通用方法C6中使用4-异氰氧基-2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(285mg,96%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ7.76(s,1H),7.66(s,1H),7.01(s,1H),6.45

(s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.46 (t, J=8.6Hz, 2H), 4.39 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.08 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.6Hz, 2H), 1.37 (s, 6H)。

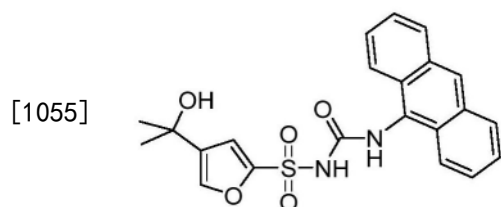
[1050] N-(苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1052] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃(采用通用方法A1制备)和5-氨基磺酰呋喃-3-羧酸乙酯,以得到呈白色固体的5-(N-(苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基氨基甲酰基)氨基磺酰)呋喃-3-羧酸乙酯(0.05g, 53%)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ=8.25 (s, 1H), 7.72 (d, J 2.1Hz, 1H), 7.63 (d, J 2.1Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (d, J 2.1Hz, 1H), 6.86 (d, J 2.1Hz, 1H), 4.30 (q, J 6.9Hz, 2H), 1.4 (t, J 6.9Hz, 3H)。

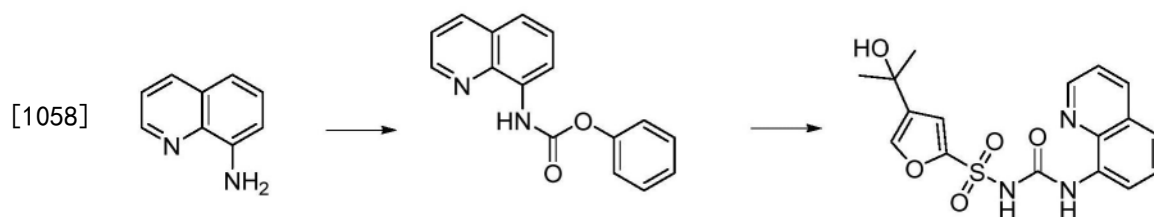
[1053] 在剧烈搅拌下经10分钟用甲基氯化镁溶液(3.0M在Et₂O中, 10当量)逐滴处理在无水THF(10mL)中的5-(N-(苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基氨基甲酰基)氨基磺酰)呋喃-3-羧酸乙酯(0.25g, 0.6mmol)。然后将该溶液在0-10℃下搅拌3小时,然后用饱和氯化铵溶液逐滴猝灭。用EtOAc(2×20mL)萃取水溶液,将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将粗产物用二乙醚研磨,然后通过反相制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(15mg, 6%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ=7.76 (d, J 2.0Hz, 1H), 7.65 (d, J 2.4Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (d, J 2.0Hz, 1H), 6.89 (d, J 2.4Hz, 1H), 1.5 (s, 6H)。

[1054] N-(蒽-9-基氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1056] 在通用方法C6中使用9-异氰氧基蒽(采用通用方法B2制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(24mg, 23%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ=8.49 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 1.49 (s, 6H)。¹³C NMR (101MHz, CD₃OD) δ=153.8, 149.4, 141.4, 136.6, 131.7, 128.8, 128.2, 127.4, 126.4, 125.9, 124.9, 122.8, 115.2, 111.1, 67.2, 29.6.8, 115.2, 111.1, 67.2, 29.6。

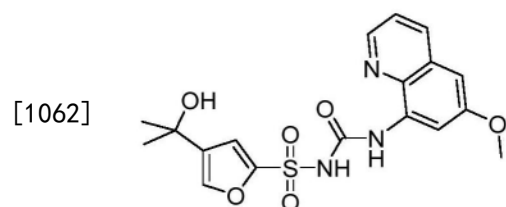
[1057] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-(喹啉-8-基氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



[1059] 将氯甲酸苯酯(1.5当量)缓慢加入喹啉-8-胺(1g, 6.9mmol)在THF(10mL)和三乙胺(2当量)中的溶液中至0℃。将溶液在室温下搅拌2小时或直到完成。将该溶液用饱和NaHCO₃水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取(2×50mL),用水、盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用10%EtOAc-己烷纯化粗产物,以得到呈白色固体的喹啉-8-基氨基甲酸苯酯(1.5g, 83%),其直接用于下一反应步骤。

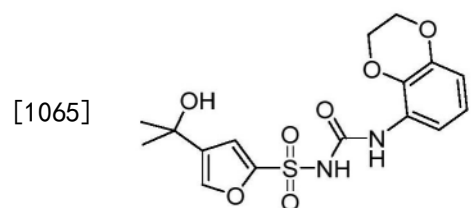
[1060] 在0℃下用氢化钠(3当量)分批处理在THF(5mL)中的4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(0.2g, 0.98mmol),并将混悬液在环境温度下搅拌45分钟(直到泡腾停止)。将粗制喹啉-8-基氨基甲酸苯酯溶于THF(5mL)中,然后缓慢加入到反应物中,并在环境温度下搅拌该溶液直到完成,通常为4小时。将反应物用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取(×2),用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。采用反相HPLC纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-(喹啉-8-基氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺(40mg, 11%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.63(s, 1H), 8.89(d, J=4.3Hz, 1H), 8.37(m, 2H), 7.80-6.76(m, 5H), 5.09(s, 1H), 1.38(s, 6H)。

[1061] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((6-甲氧基-8-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



[1063] 使用用于制备4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-(喹啉-8-基氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺的程序的修改但使用6-甲氧基喹啉-8-胺代替喹啉-8-胺,合成4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((6-甲氧基喹啉-8-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺。得到呈灰白色固体的标题化合物(75mg, 38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.79(s, 1H), 8.63(m, 1H), 8.17(m, 1H), 8.09(d, J=2.7Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.3, 4.2Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 6.79(d, J=2.8Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 4.96(s, 1H), 3.84(s, 3H), 1.36(s, 6H)。

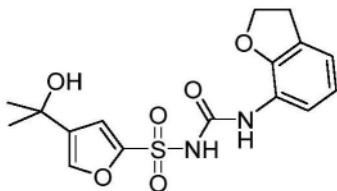
[1064] N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1066] 在通用方法C6中使用5-异氰氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(49mg, 39%)。¹H NMR(600MHz, 乙腈-d₃) δ=7.56(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.45(d, J=1.0Hz, 1H), 6.98(d, J=1.0Hz, 1H), 6.7(t, J=8.4Hz, 1H), 6.48(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 4.22(m, 4H), 1.43(s, 6H)。

[1067] N-((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

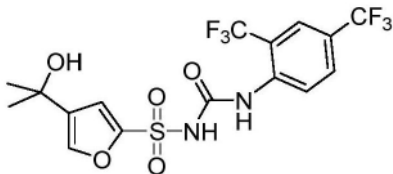
[1068]



[1069] 在通用方法C6中使用7-异氰氧基-2,3-二氢苯并呋喃(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(32mg,39%)。¹H NMR (600MHz,乙腈-d₃) δ7.64(d,J=7.7Hz,1H),7.48(d,J=1.1Hz,1H),7.00(d,J=1.1Hz,1H),6.89(m,1H),6.74(t,J=7.7Hz,1H),4.56(t,J=8.7Hz,1H),3.2(t,J=8.7Hz,1H),1.43(s,6H)。

[1070] N-((2,4-双(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

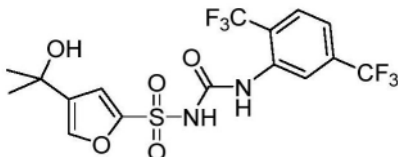
[1071]



[1072] 在通用方法C4中使用1-异氰氧基-2,4-双(三氟甲基)苯(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(0.12g,33%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ=8.59(d,J=8.8Hz,1H),7.87(d,J=9.2Hz,1H),7.81(s,1H),7.67(s,1H),7.43(s,1H),6.68(s,1H),4.94(s,1H),1.36(s,6H)。¹³C NMR (100MHz,DMSO-d₆): δ=156.0,154.4,142.5,138.1,135.8,129.9,125.2,124.9,123.0,122.5,121.3,120.7,120.4,115.5,115.2,110.2,66.5,31.0.LCMS,纯度:90.47%,tr=3.84分钟,m/z 459.25(M-H⁺)。C₁₆H₁₄F₆N₂O₅S[M-H]⁻的HRMS(FAB⁻)计算值:459.0528,实测值:459.0512。

[1073] N-((2,5-双(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

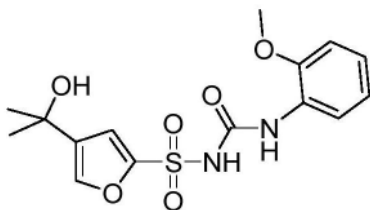
[1074]



[1075] 在通用方法C4中使用2-异氰氧基-1,4-双(三氟甲基)苯(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(55mg,12%)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD): δ=8.61(s,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.48(s,1H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),6.95(s,1H),1.41(s,6H)。¹³C NMR (100MHz,DMSO-d₆): δ156.4,154.5,139.7,138.1,132.9,127.2,124.9,122.3,118.9,117.6,117.0,110.0,66.5,31.0.LCMS,纯度:95.02%,tr=2.09min,m/z 558.94(M-H⁺)。C₁₆H₁₄F₆N₂O₅S[M-H]⁻的HRMS(FAB⁻)计算值:459.0528,实测值:459.0224。

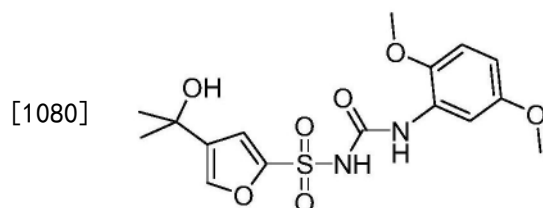
[1076] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((2-甲氧基苯基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺

[1077]



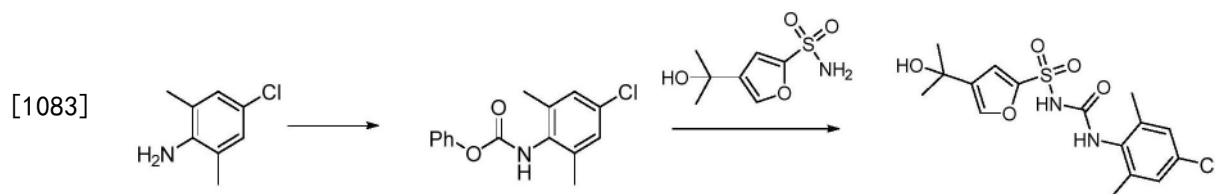
[1078] 在通用方法C2中使用1-异氰氧基-2-甲氧基苯(采用通用方法A2制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(30mg,38%)。

[1079] N-((2,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1081] 在通用方法C2中使用2-异氰氧基-1,4-二甲氧基苯和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(52mg,55%)。

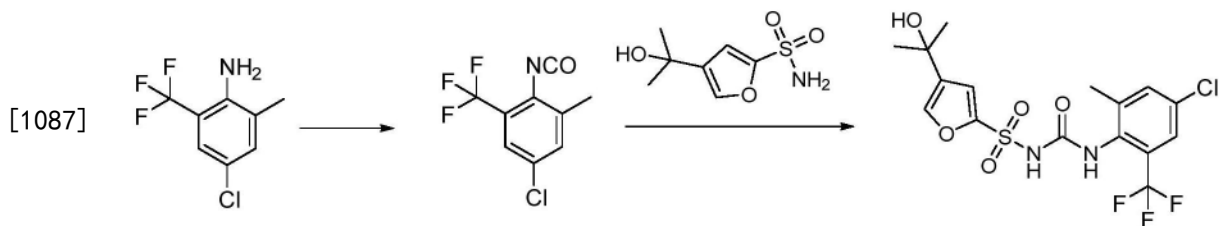
[1082] N-((4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1084] 将4-氯-2,6-二甲基苯胺,1(300mg,1.92mmol)溶于THF(50mL)中并冷却至0℃。在氮气氛下,将NaH(100mg,2.49mmol)分批加入上述溶液中并搅拌该混合物15分钟。在0℃下将氯甲酸苯酯(0.33mL,0.72mmol)滴加到上述溶液中。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用30%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸苯酯(0.2g,85%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ=7.41-7.36(m,2H),7.21-7.19(m,2H),7.11-7.10(m,3H),6.30(bs,1H),2.33(s,6H)。

[1085] 将4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(133mg,0.64mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在氮气氛下于0℃,小心地用NaH(65mg,1.63mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌45分钟,然后在氮气氛下于0℃用(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸苯酯(200mg,0.73mmol)在THF(3mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌2小时。完成后,将反应混合物,用饱和NH₄Cl溶液稀释用EtOAc(2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的N-((4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(20mg,31%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ=7.83(s,1H),7.56(s,1H),7.19(s,1H),7.10-7.05(m,2H),2.16(s,6H),1.55(s,6H)。LCMS(m/z):385.05[M-H]⁻,94.12%(210nm)。HPLC:92.60%(210nm)。C₁₆H₁₈ClN₂O₅S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:385.0630,实测值:365.0621。

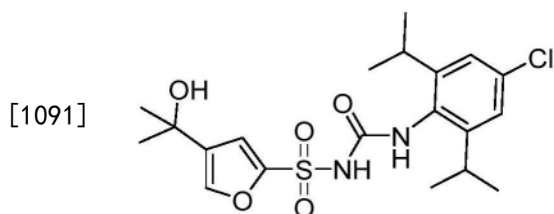
[1086] N-((2,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1088] 将4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺(230mg, 1.1mmol)溶于无水THF(20mL)中,并在室温下用Et₃N(0.17mL, 1.32mmol)处理。用三光气(130mg, 0.44mmol)处理溶液,并在60℃下搅拌所得混合物4小时,然后真空浓缩。将所得残余物与正戊烷(20mL)一起搅拌10分钟,通过硅藻土垫过滤并真空浓缩,以得到呈白色固体的5-氯-2-异氰氧基-1-甲基-3-(三氟甲基)苯(0.2g)。该产物用于下一步骤而无需进一步纯化。

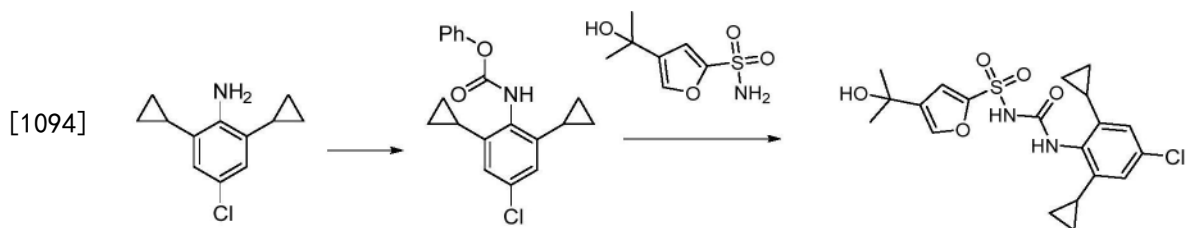
[1089] 将4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,3(150mg, 0.731mmol)溶解于无水THF(50mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(44mg, 1.096mmol)小心处理。将所得反应混合物在室温下搅拌30分钟,并在氮气氛下用5-氯-2-异氰氧基-1-甲基-3-(三氟甲基)苯(0.2g)在THF(30mL)中的溶液处理。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物。然后用二乙醚和正戊烷研磨产物,以得到呈白色固体的N-((2,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(15mg, 5%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ=7.52-7.48(m, 3H), 6.99(s, 1H), 2.19(s, 3H), 1.47(s, 6H)。¹⁹F NMR(400MHz, CD₃OD): δ=-63.09。LCMS(m/z): 439.05[M-H]⁻; 94.86%(210nm), 96.92%(254nm)。HPLC: 98.90%(210nm)。C₁₆H₁₅ClF₃N₂O₅S₁[M-H]⁻的HRMS计算值: 439.0348, 实测值: 439.0339。

[1090] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1092] 在通用方法C2中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(161mg, 34%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ=7.82(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.09(s, 2H), 6.93(s, 1H), 5.04(s, 1H), 3.05-2.99(m, 2H), 1.35(s, 6H), 1.05(d, J=6.9Hz, 12H)。C₂₀H₂₆ClN₂O₅S₁[M-H]⁻的HRMS计算值: 441.1256, 实测值: 441.1264。

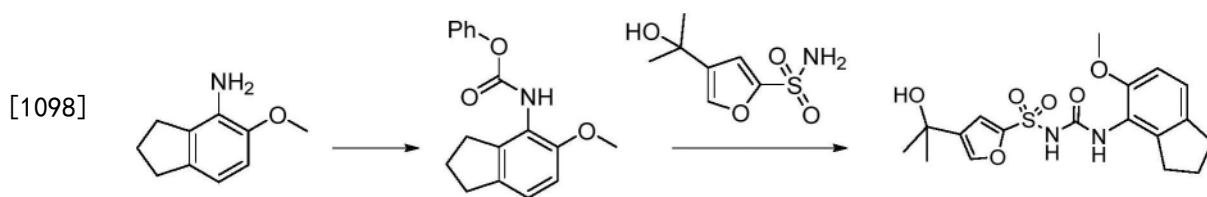
[1093] N-((4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1095] 将4-氯-2,6-二环丙基苯胺,1 (250mg,1.20mmol)溶于THF (50mL)中并冷却至0℃。分批加入NaH(72mg,1.80mmol),并将所得混合物在氮气氛下搅拌20分钟。在0℃下滴加氯甲酸苯酯(370mg,2.40mmol),然后将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用8% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酸苯酯(0.2g,51%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ=7.38-7.35(m,2H),7.21-7.19(m,3H),6.84-6.83(m,2H),2.06-2.04(m,2H),1.04-1.02(m,4H),0.69-0.68(m,4H)。

[1096] 将4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(75mg,0.365mmol)溶于无水THF (50mL)中,并在0℃于氮气氛下用NaH(36mg,0.914mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后在0℃于氮气氛下用(4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酸苯酯(135mg,0.402mmol)在THF(3mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌4小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用50-100% EtOAc-己烷纯化粗产物,以得到呈白色固体的N-((4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(10mg,6%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ=7.59(s,1H),7.13(s,1H),6.76(s,2H),1.88-1.86(m,2H),1.47(s,6H),0.89-0.84(m,4H),0.55-0.54(m,4H)。LCMS(m/z):436.95[M-H]⁻;96.29%(210nm)。HPLC:98.29%(210nm)。C₂₀H₂₂Cl₁N₂O₅S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:437.0943,实测值:437.0945。C₂₀H₂₂Cl₁N₂O₅S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:437.0943,实测值:437.0945。

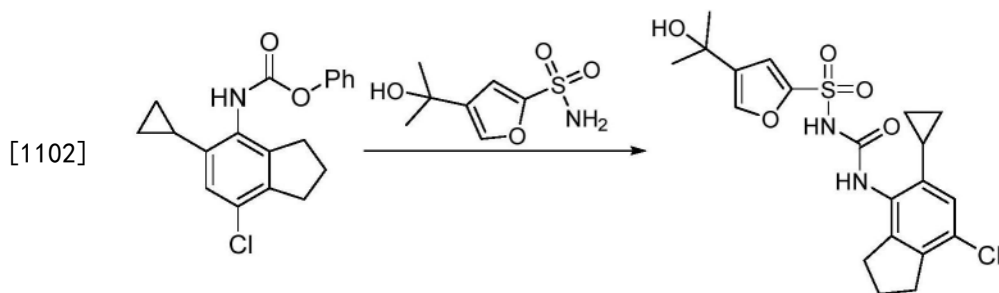
[1097] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



[1099] 将5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(150mg,0.59mmol)溶于THF(15mL)中并冷却至0℃。将NaH(35mg,0.89mmol)加入到上述溶液中并搅拌20分钟。在0℃下滴加氯甲酸苯酯(150mg,0.932mmol),然后使溶液升热至室温过夜。完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃稀释并用EtOAc(30mL)萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并真空浓缩,以得到呈白色固体的(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酸苯酯(100mg,59%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ=7.40-7.35(m,2H),7.22-7.18(m,3H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),3.86(s,3H),2.98-2.84(m,4H),2.08(t,J=7.5Hz,2H)。LCMS(m/z):284.3[M+H]⁺

[1100] 将4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(87mg, 0.424mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(44mg, 1.097mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后在0℃于氮气氛下用(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酸苯酯(120mg, 0.424mmol)在THF(5mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌6小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC[柱:X桥(150mm×19mm粒度5μm)];流速:15mL/min;洗脱剂:10mM碳酸氢铵在水(A)&MeCN(B)中;梯度:T/%B=0/10,2/10,9/70]纯化粗产物。将级分冻干以得到呈白色固体的4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺(45mg, 17%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD):δ=7.67(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.04(d, J=8Hz, 1H), 6.77(d, J=8Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 2.84(t, J=7.2Hz, 2H), 2.69(t, J=7.2Hz, 2H), 2.01-1.97(m, 2H), 1.49(s, 6H)。LCMS(m/z):393.10[M-H]⁻;98.97%(210nm), 99.47%(254nm)。HPLC:92.07%(210nm), 93.87%(254nm)。C₁₈H₂₁N₂O₆S₁[M-H]⁺的HRMS计算值:393.1126, 实测值:392.1113。

[1101] N-((7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

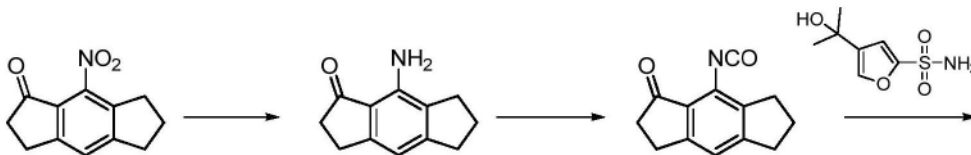


[1103] 将7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-胺,6(70mg, 0.33mmol)溶于THF(5mL)中并冷却至0℃。在氮气氛下将NaH(20mg, 0.505mmol)加入到上述溶液中并搅拌15分钟,然后在0℃下滴加氯甲酸苯酯(100mg, 0.674mmol)。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈棕色固体的(7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酸苯酯(80mg, 73%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃):δ=7.39-7.37(m, 3H), 7.25-7.24(m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.0-2.94(m, 4H), 2.12-2.10(m, 2H), 1.34(m, 1H), 0.96-0.95(m, 2H), 0.59-0.57(m, 2H)。LCMS(m/z):328.30[M+H]⁺。

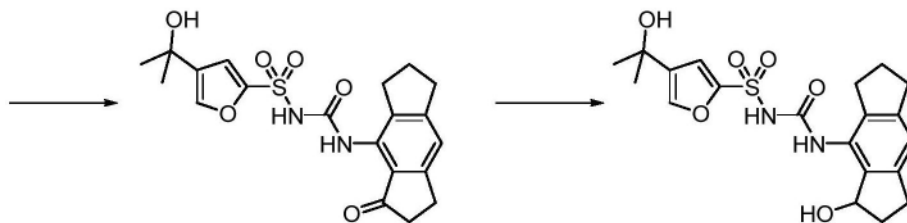
[1104] 将4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(56mg, 0.274mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(27mg, 0.685mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌15分钟,并在0℃于氮气氛下用(7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酸苯酯(100mg, 0.244mmol)在THF(2mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌3小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC[柱:Gemini NX C18(21.2mm×150mm粒度5μm)];流速:18mL/min;洗脱剂:10mM碳酸氢铵在水(A)&MeCN(B)中;梯度:T/%B=0/20,2/30,10/50]纯化粗产物。将级分冻干,以得到呈白色固体的N-((7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(45mg,

38%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.95 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.84 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4Hz, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。LCMS (m/z): 437.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 97.99% (210nm)。HPLC: 98.26% (210nm)。C₂₀H₂₂Cl₁N₂O₅S₁ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 的HRMS计算值: 437.0943, 实测值: 437.0927。

[1105] 4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((3-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



[1106]



[1107] 将8-硝基-3,5,6,7-四氢-s-引达省-1(2H)-酮(200mg, 0.92mmol)在MeOH(5mL)中的溶液用氮气脱气5分钟,加入10%Pd/C(20mg, 10%wt/wt),并将混合物在室温于氢气氛下搅拌2小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并真空浓缩滤液,以得到呈灰白色固体的8-氨基-3,5,6,7-四氢-s-引达省-1(2H)-酮(160mg, 93%)。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 6.49 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6): 206.6, 155.4, 153.7, 144.1, 125.3, 118.6, 109.4, 36.8, 33.7, 28.6, 25.0, 24.9。LCMS (m/z): 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。C₂H₁₄N₁O₁ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS计算值: 188.1070, 实测值: 188.1077。

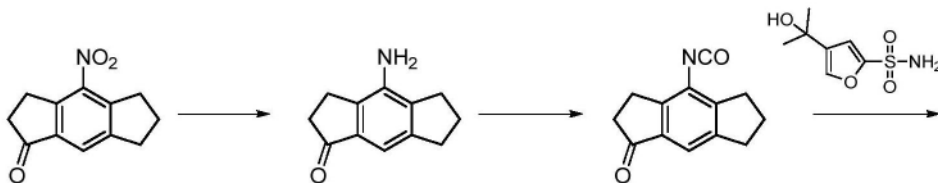
[1108] 在室温下向在无水乙腈(1mL)中的二碳酸二叔丁酯(163mg, 0.74mmol)中加入DMAP(26.1mg, 0.21mmol),搅拌5分钟,加入8-氨基-3,5,6,7-四氢-s-引达省-1(2H)-酮(100mg, 0.53mmol)在乙腈中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物直接用于下一步骤,而无需后处理。

[1109] 在0℃下向在无水THF(1mL)中的4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺中间体(100mg, 0.48mmol)加入NaH(18.3mg, 0.48mmol),并在环境温度于氮气氛下搅拌30分钟。再次冷却至0℃,加入8-异氰氧基-3,5,6,7-四氢-s-引达省-1(2H)-酮(前一步反应混合物),并在环境温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入0.5mL H₂O,直接上样在C18柱上,以用10mM(NH₄)HCO₃水溶液和乙腈作为流动相进行纯化,以得到呈白色固体的4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((3-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺(150mg, 67%)。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.92 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); LCMS (m/z): 417 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。C₂₀H₂₃N₂O₆S₁ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS计

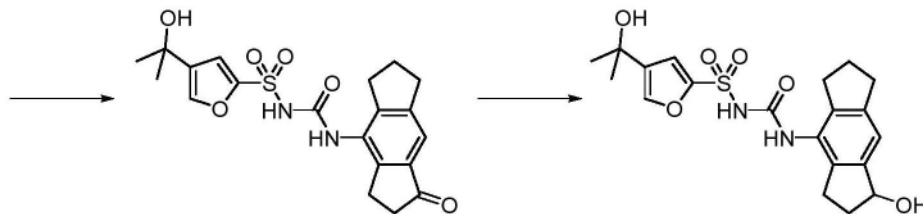
算值:419.1271,实测值:419.1291

[1110] 在0℃于氮气氛下,向4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((3-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺(70mg,0.16mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入NaBH₄(63mg,1.67mmol),将得到的反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用H₂O(2mL)猝灭,蒸馏出MeOH,将水层直接上样在C18柱上,以使用10mM(NH₄)HCO₃水溶液和乙腈作为流动相进行纯化,从而得到呈灰白色固体的N-((3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(60mg,86%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ7.73(bs,1H),7.38(s,1H),6.81(s,1H),6.60(s,1H),5.63(bs,1H),4.92(bs,1H),4.87(d,J=6.0Hz,1H),3.00-2.84(m,2H),2.77(t,J=7.4Hz,2H),2.64-2.53(m,2H),2.07-2.00(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.91-1.81(m,2H),1.35(s,6H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆):159.5,156.0,144.9,143.3,138.3,137.7,136.8,136.0,133.0,72.6,67.0,35.4,33.1,31.5,31.4,31.0,30.4,25.5;LCMS(m/z):419[M-H]⁻;C₂₀H₂₃N₂O₆S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:419.1282,实测值:419.1263。

[1111] N-((1-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1112]



[1113] 将4-硝基-3,5,6,7-四氢-s-引达省-1(2H)-酮(110mg,0.50mmol)在MeOH(5mL)中的溶液用氮气脱气5分钟,加入10%Pd/C(11mg,10%wt/wt),在室温于氢气氛下搅拌约2小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,浓缩滤液,以得到呈灰白色固体的4-氨基-3,5,6,7-四氢-s-引达省-1(2H)-酮(75mg,80%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ6.72(s,1H),5.11(s,2H),2.87-2.74(m,4H),2.70(t,J=7.4Hz,2H),2.62-2.54(m,2H),2.06-1.99(m,2H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ206.7,144.6,141.7,139.9,136.9,136.8,104.2,39.9,36.7,30.6,30.5,24.5,23.7.LCMS(m/z):188[M+H]⁺;C₁₂H₁₄N₁O₁[M+H]⁺的HRMS计算值:188.1070,实测值:188.1074。

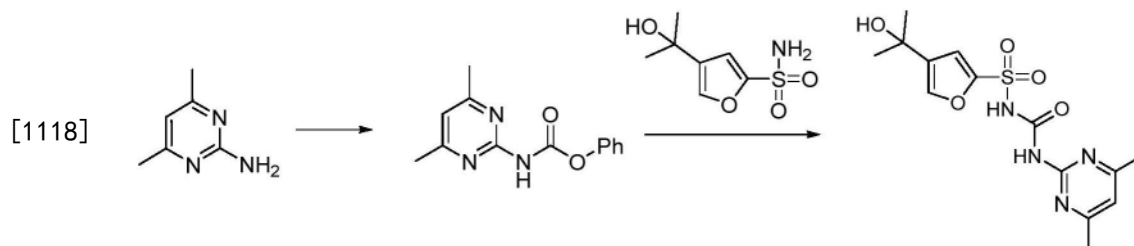
[1114] 在室温下向在无水乙腈(1mL)中的二碳酸二叔丁酯(81.6mg,0.37mmol)加入DMAP(13.0mg,0.04mmol),搅拌5分钟,加入4-氨基-3,5,6,7-四氢-s-引达省-1(2H)-酮(50mg,0.26mmol)在乙腈(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。反应混合物直接用于下一步骤而无需后处理。

[1115] 在0℃向在无水THF(1mL)中的4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺中间体(50mg,0.24mmol)加入NaH(9.3mg,0.24mmol),并在环境温度于氮气氛下搅拌30分钟。再次冷却至0

℃,加入4-异氰氧基-3,5,6,7-四氢-s-茚并-1(2H)-酮(前一步反应混合物),并在环境温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入0.5mL H₂O,直接上样在C18柱上,以用10mM(NH₄)HCO₃水溶液和乙腈作为流动相进行纯化,以得到4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((1-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺(70mg,63%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ7.94(s,1H),7.38(s,1H),7.17(s,1H),6.60(s,1H),4.92(s,1H),2.94-2.89(m,2H),2.85(t,J=7.4Hz,2H),2.80(t,J=7.4Hz,2H),2.56-2.52(m,2H),2.00-1.94(m,2H),1.35(s,6H);LCMS(m/z):417[M-H]⁻;C₂₀H₂₁N₂O₆S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:417.1126,实测值:417.1113。

[1116] 在0℃于氮气氛下,向4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((1-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺(50mg,0.11mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入NaBH₄(45mg,1.19mmol),将得到的反应混合物在室温下搅拌3小时。用H₂O(1mL)猝灭反应混合物,蒸出MeOH,将水层直接上样在C18柱上,以使用10mM(NH₄)HCO₃水溶液和乙腈作为流动相进行纯化,以得到N-((1-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(20mg,40%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ7.77(s,1H),7.51(s,1H),6.93(s,1H),6.79(s,1H),6.55(s,1H),5.05(d,J=5.8Hz,1H),4.99(s,1H),4.94(q,J=6.4Hz,1H),2.79(t,J=7.5Hz,2H),2.70-2.61(m,3H),2.52-2.49(m,1H),2.2-2.21(m,1H),1.95-1.90(m,2H),1.74-1.59(m,1H),1.36(s,6H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆):163.5,146.0,143.1,140.6,138.5,136.5,136.2,122.0,116.5,112.5,108.5,74.9,67.0,36.0,33.0,31.5,30.9,27.8,25.6;LCMS(m/z):419[M-H]⁻.C₂₀H₂₃N₂O₆S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:419.1282,实测值:419.1265。

[1117] N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

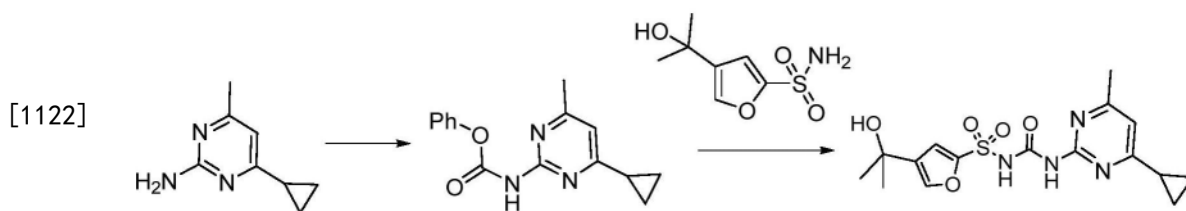


[1119] 将4,6-二甲基嘧啶-2-胺(200mg,1.62mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至0℃,并在氮气氛下用NaH(130mg,3.24mmol)处理。将反应混合物搅拌15分钟,并在0℃于氮气氛下用氯甲酸苯酯(380mg,2.43mmol)处理。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用40% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(200mg,51%)。¹H NMR(300MHz,CDC1₃):δ=7.91(s,1H),7.40-7.35(m,2H),7.24-7.19(m,3H),6.78(s,1H),2.41(s,6H)。LCMS(m/z):244.20[M+H]⁺。

[1120] 将4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(150mg,0.731mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下用NaH(75mg,1.83mmol)小心处理。将所得混合物升热至60℃并搅拌2小时。将溶液冷却至0℃,并在0℃于氮气氛下用(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(195mg,0.804mmol)在THF(5mL)中的溶液处理。将反应混合物升热至50℃,保持4小时,然后在室温下搅拌4小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×30mL)萃

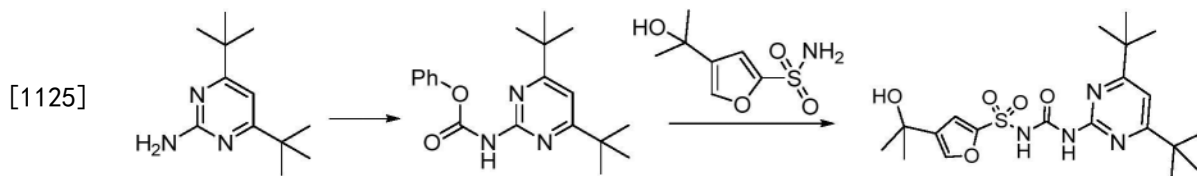
取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC[柱:X-桥(150mm $\times$ 19mm粒度5 μm);流速:15mL/min;洗脱剂:10mM于0.1%AcOH中的乙酸铵在水(A)&MeCN(B)中;梯度:T/%B=0/15,2/25,8/40]纯化粗产物。将级分冻干,以得到呈白色固体的N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(25mg,7%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ =8.18(s,1H),7.51(d,J=0.8Hz,1H),7.40(d,J=1.2Hz,1H),6.78(s,1H),2.48(s,6H),1.57(s,6H)。LCMS(m/z):355.0[M+H] $^+$,100%(210nm),100%(254nm)。HPLC:96.49%(210nm),98.76%(254nm)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ [M-H] $^-$ 的HRMS计算值:353.0925,实测值:353.0921。

[1121] N-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺



[1123] 将4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-胺(50mg,0.33mmol)溶于THF(2mL)中并冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。将NaH(16mg,0.40mmol)小心地加入到上述溶液中并搅拌20分钟。在0 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加氯甲酸苯酯(80mg,0.503mmol)。将反应混合物升热至室温,并在室温下搅拌12小时。反应完成(TLC,50%乙酸乙酯-己烷, R_f ,0.4)后,将反应混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液,并通过硅胶(60-120目)柱色谱使用30%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的(4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(40mg,44%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ =8.06(s,1H),7.40-7.37(m,2H),7.24-7.15(m,3H),6.73(s,1H),2.4(s,3H),1.94-1.86(m,1H),1.15-1.1(m,2H),1.0-0.99(m,2H)。LCMS(m/z):270.3[M+H] $^+$ 将4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(150mg,0.731mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0 $^{\circ}\text{C}$ 于氮气氛下用NaH(73mg,1.829mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌1小时,并在0 $^{\circ}\text{C}$ 于氮气氛下用(4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(190mg,0.731mmol)在THF(5mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温,并在室温下搅拌6小时。完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,并用EtOAc(2 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC[柱:X-桥(150mm $\times$ 19mm粒度5 μm);流速:15mL/min;洗脱剂:10mM碳酸氢铵在水(A)&MeCN(B)中;梯度:T/%B=0/15,2/25,8/40]纯化粗产物。将级分冻干,以得到呈白色固体的N-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(30mg,11%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ =7.53(s,1H),7.07(s,1H),6.80(s,1H),2.35(s,3H),1.97-1.93(m,1H),1.42(s,6H),1.08-1.02(m,4H)。LCMS(m/z):381.00[M+H] $^+$;98.60%(210nm),99.49%(254nm)。HPLC:98.05%(210nm),99.01%(254nm)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ [M-H] $^+$ 的HRMS计算值:379.1082,实测值:379.1082。

[1124] N-((4,6-二-叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

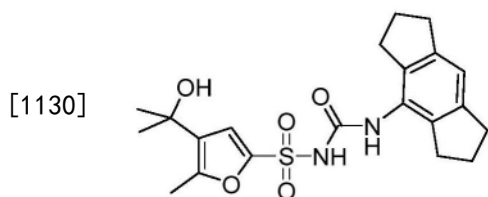


[1126] 将4,6-二叔丁基嘧啶-2-胺(0.15g,0.72mmol)溶于THF(5mL)中并冷却至0℃。向上述溶液中加入NaH(37mg,0.93mmol),并将所得混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在0℃下将氯甲酸苯酯(0.16g,1.08mmol)滴加到上述溶液中。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。反应完成(TLC,10%乙酸乙酯-己烷, R_f ,0.5)后,真空浓缩反应混合物。将所得残余物用10%IPA/ CHCl_3 稀释,通过硅藻土垫过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用4%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(0.1g,43%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ =7.65(s,1H),7.38(m,2H),7.22(m,3H),7.01(s,1H),1.32(s,18H)。LCMS(m/z):327.80[M+H] $^+$

[1127] 将4-(2-羟基丙烷-2-基)咪喃-2-磺酰胺(65mg,0.305mmol)溶于无水THF(8mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(30mg,0.764mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌45分钟,并在0℃于氮气氛下用(4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(100mg,0.305mmol)在THF(5mL)中的溶液逐滴处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌3小时。反应完成后,(TLC,50%乙酸乙酯-己烷, R_f ,0.5),将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的N-((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)咪喃-2-磺酰胺(0.07g,52%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =13.75(s,1H),10.71(s,1H),7.83(s,1H),7.37(s,1H),7.20(s,1H),5.17(s,1H),1.39(s,6H),1.31(s,18H)。LCMS(m/z):439.55[M+H] $^+$;94.58%(210nm),97.94%(254nm)。HPLC:98.51%(210nm),99.27%(254nm)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ [M-H] $^+$ 的HRMS计算值:437.1864,实测值:437.1846。

[1128] 甲基咪喃

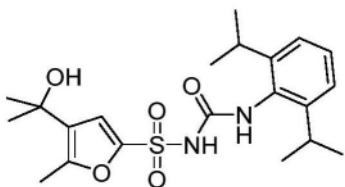
[1129] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基咪喃-2-磺酰胺



[1131] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基咪喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(52mg,51%)。

[1132] N-((2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基咪喃-2-磺酰胺

[1133]

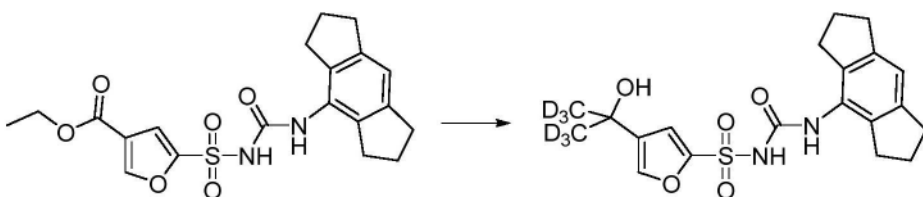


[1134] 在通用方法C1中使用2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A1制备)和4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(14mg, 4%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ =7.24(t, J=7.6Hz, 1H), 7.15(d, J=7.6Hz, 2H), 7.04(s, 1H), 3.10(sept., J=6.8Hz, 2H), 2.50(s, 3H), 1.50(s, 6H), 1.17(d, J=6.8Hz, 12H)。

[1135] 氘代呋喃

[1136] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)呋喃-2-磺酰胺

[1137]

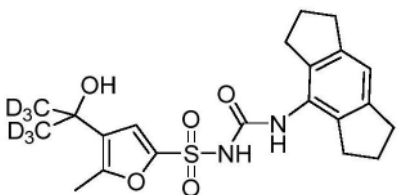


[1138] 可以在通用方法C1中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和d₆-4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺合成N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺。

[1139] 或者,在-10℃于剧烈搅拌下经10分钟用d₃-甲基碘化镁溶液(1.0M在Et₂O中,10当量)逐滴处理在无水THF(30mL)中的2-甲基-5-氨磺酰呋喃-3-羧酸乙酯(0.4g, 0.96mmol)。然后将溶液在环境温度下搅拌12小时,然后冷却至0℃,并用饱和氯化铵溶液逐滴猝灭。用EtOAc(2×20mL)萃取水溶液,将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物(5mg, 1%)。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ =7.50(d, J=1.2Hz, 1H), 6.95(d, J=1.2Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 2.83(t, J=7.2Hz, 4H), 2.75(t, J=7.2Hz, 4H), 2.02(quin, J=7.2Hz, 4H)。

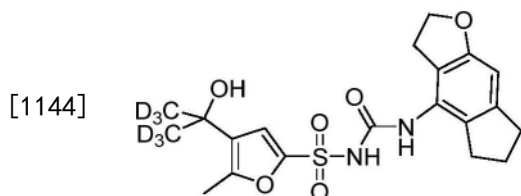
[1140] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺

[1141]



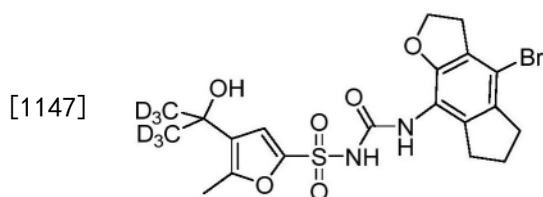
[1142] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和d₆-4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg, 3%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ =7.03(s, 1H), 6.95(s, 1H), 2.86(t, J=7.4Hz, 4H), 2.73(t, J=7.4Hz, 4H), 2.48(s, 3H), 2.04(p, J=7.4Hz, 4H)。

[1143] 4-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)-5-甲基-N-((3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺



[1145] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃(采用通用方法A1制备)和 d_6 -4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg, 5%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ =7.13 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.51 (t, J =8.6Hz, 2H), 3.03 (t, J =8.6Hz, 2H), 2.84 (t, J =7.4Hz, 2H), 2.68 (t, J =7.4Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (p, J =7.4Hz, 2H)。

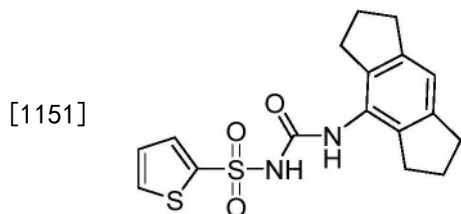
[1146] N-((4-溴-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1,1,1,3,3,3- d_6 -5-甲基呋喃-2-磺酰胺



[1148] 在通用方法C1中使用4-溴-8-异氰氧基-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃(采用通用方法A1制备)和 d_6 -4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(32mg, 39%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.01 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.59 (t, J =8.7Hz, 2H), 3.14 (t, J =8.7Hz, 2H), 2.77 (t, J =7.4Hz, 2H), 2.69 (t, J =7.4Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (q, J =7.4Hz, 2H)。

[1149] 噻吩

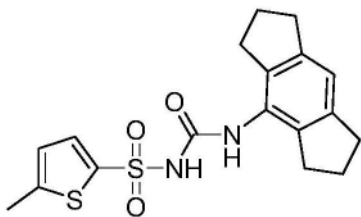
[1150] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



[1152] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和噻吩-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(11mg, 11%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ =7.79 (d, J =4.0Hz, 1H), 7.76 (d, J =4.0Hz, 1H), 7.73 (t, J =4.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.83 (t, J =12Hz, 4H), 2.66 (t, J =12Hz, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 143.5, 143.2, 137.8, 132.7, 132.2, 126.6, 126.4, 118.2, 110.3, 32.5, 29.9, 25.1; LCMS纯度:>95%; LCMS (m/z): 363 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 的HRMS计算值: 363.0832, 实测值: 363.0819。

[1153] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-甲基噻吩-2-磺酰胺

[1154]

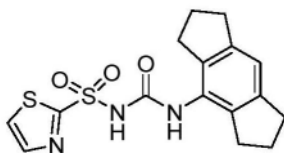


[1155] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备) 5-甲基噻吩-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(12mg,18%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ =7.88(s,1H),7.43(d,J=4.0Hz,1H),6.89(s,1H),6.82(d,J=4.0Hz,1H),2.78(t,J=12Hz,4H),2.61(t,J=12Hz,4H),2.47(s,3H),1.97-1.89(m,4H)。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆): δ =143.2,142.9,137.3,130.6,126.0,125.6,125.2,117.5,108.7,32.69,30.7,25.5,15.4;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):377[M+H]⁺;C₁₈H₂₀N₂O₃S₂, (M+H)⁺的HRMS计算值:377.0988,实测值:377.0994。

[1156] 噻唑

[1157] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰胺

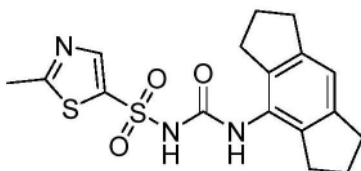
[1158]



[1159] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和噻唑-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(8mg,20%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ =7.02(d,1H,J=4.0Hz),6.99(s,1H),6.60(d,1H,J=4.0Hz),2.88(t,4H,J=8.0Hz),2.76(t,4H,J=8.0Hz),2.08-2.02(m,4H);¹³C NMR(100MHz,CD₃OD): δ =169.6,144.2,144.1,137.7,137.5,132.4,118.1,106.9,32.4,29.9,25.2。

[1160] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基噻唑-5-磺酰胺

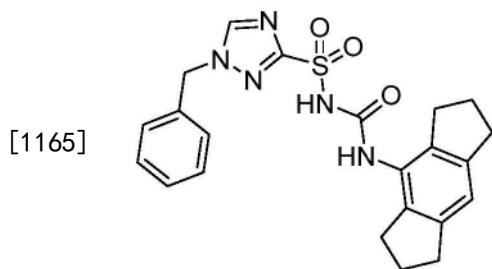
[1161]



[1162] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和2-甲基噻唑-5-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(35mg,65%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ =7.73(s,1H),7.53(s,1H),6.78(s,1H),2.75(t,J=7.4Hz,4H),2.66(t,J=7.4Hz,4H),2.59(s,3H),1.93-1.88(m,4H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆):166.8,158.3,143.9,142.0,141.4,136.6,132.3,115.5,32.5,30.4,25.0,18.6;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):378[M+H]⁺;C₁₇H₁₈N₃O₃S₂[M-H]⁺的HRMS计算值:376.0795,实测值:376.0791。

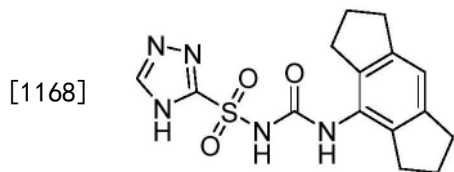
[1163] 三唑

[1164] 1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺



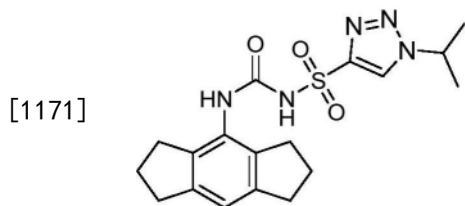
[1166] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺以得到呈白色固体的标题化合物(40mg, 15%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.9(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.35-7.28(m, 5H), 6.90(s, 1H), 5.48(s, 2H), 2.77(t, J=7.2Hz, 4H), 2.59(t, J=7.2Hz, 4H), 1.95-1.90(m, 4H)。LCMS (m/z): 438.10 (M+1) $^+$ 95.84% (210nm), 97.84% (254nm)。HPLC: 95.99% (210nm), 95.31% (254nm)。

[1167] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺



[1169] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(31mg, 62%); ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =9.83(bs, 1H), 7.99(s, 1H), 7.62(s, 1H), 6.77(s, 1H), 2.73(t, J=7.4Hz, 4H), 2.64(t, J=7.4Hz, 4H), 1.91-1.86(m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6): 159.2, 149.8, 148.7, 142.5, 137.2, 132.8, 116.1, 33.0, 30.9, 25.6; LCMS纯度: >95%; LCMS (m/z): 348 [M+H] $^+$; $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_1$ [M-H] $^-$ 的HRMS计算值: 346.0979, 实测值: 346.0983。

[1170] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺

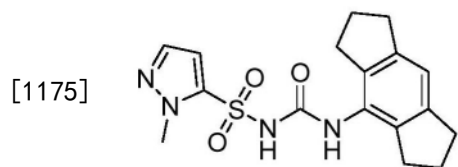


[1172] 将1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺, 7 (100mg, 0.578mmol) 溶于无水THF (5mL) 中,并在室温下用 Et_3N (70mg, 0.693mmol) 处理。用三光气 (70mg, 0.231mmol) 处理该溶液,并将所得混合物在70℃下搅拌3小时。真空浓缩反应混合物。将所得残余物与正戊烷 (20mL) 一起搅拌10分钟,并通过硅藻土过滤。真空浓缩滤液,以得到呈白色固体的异氰酸酯。在另一个50mL圆底烧瓶中,将1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺 (95mg, 0.50mmol) 溶于无水THF (5mL) 中,并在0℃下在氮气下用NaH (42mg, 1.05mmol) 小心处理。将其在室温下搅拌45分钟,并在氮气下用上述异氰酸酯在THF中的溶液处理。将所得反应混合物在室温下搅拌5小时。完成后 (TLC, 70% 乙酸乙酯-己烷, R_f , 0.3), 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释并用EtOAc (2×25mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过反相

制备型HPLC[柱:Gemini NX C18(21.5mm×150mm粒度5 μ m)];流速:15mL/min;洗脱剂:10mM碳酸氢铵在水(A)&MeCN(B)中;梯度:T/%B=0/10,2/20,8/65]纯化粗产物。将级分冻干,以得到呈白色固体的N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺(25mg,12%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =8.75(s,1H),7.91(s,1H),6.89(s,1H),4.9(m,1H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.60(t,J=7.2Hz,4H),1.96-1.89(m,4H),1.5(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS(m/z):390.10[M+H]⁺;100%(210nm),100%(254nm)。HPLC:96.05%(210nm),96.13%(254nm)。C₁₈H₂₂N₅O₃S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:388.1449,实测值:388.1457。

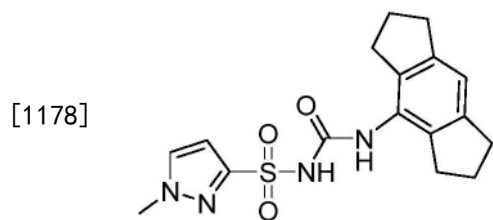
[1173] 吡唑

[1174] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-磺酰胺



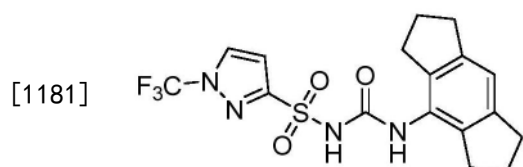
[1176] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和1-甲基-1H-吡唑-5-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(8mg)20%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =7.95(bs,1H),7.45(s,1H),6.88(s,1H),6.66(s,1H),4.02(s,3H),2.77(t,J=16Hz,4H),2.60(t,J=16Hz,4H),1.96-1.88(m,4H)。¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆): δ =143.1,142.9,137.2,125.2,117.4,110.0,109.0,108.7,38.6,33.0,30.7,25.5;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):361[M+H]⁺;C₁₇H₂₀N₄O₃S(M+H)⁺的HRMS计算值:361.13289,实测值:361.13213。

[1177] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺



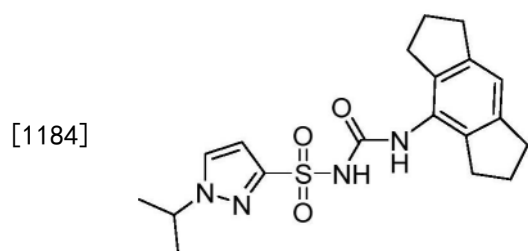
[1179] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(40mg,8%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =10.8(brs,1H),8.02(s,1H),7.86(s,1H),6.92(s,1H),6.69(s,1H),3.91(s,3H),2.80(t,J=7.2Hz,4H),2.62(t,J=7.2Hz,4H),1.96(t,J=7.2Hz,4H)。LCMS(m/z):383.10(M+Na)⁺;96.00%(210nm),93.44%(254nm)。HPLC:97.86%(210nm),97.44%(254nm)。

[1180] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



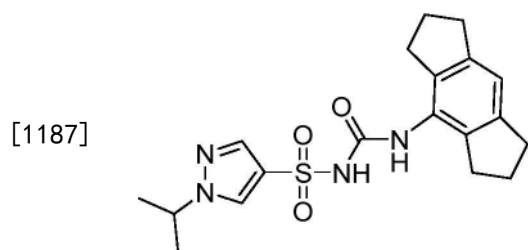
[1182] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(5mg,1%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ =8.28(d,J=2.8Hz,1H),6.96(d,J=2.8,1H),6.91(s,1H),2.84(t,J=7.4Hz,4H),2.75(t,J=7.4Hz,4H),2.03(m,J=7.4Hz,4H)。

[1183] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1185] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(40mg,9%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =10.92(s,1H),8.02(s,1H),8.0(s,1H),6.94(s,1H),6.74(s,1H),4.67-4.59(m,1H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.58(t,J=7.2Hz,4H),1.95-1.91(m,4H),1.44(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS(m/z):387.1(M-1)⁻;97.14%(210nm),95.11%(254nm)。HPLC:95.57%(210nm),93.53%(254nm)。

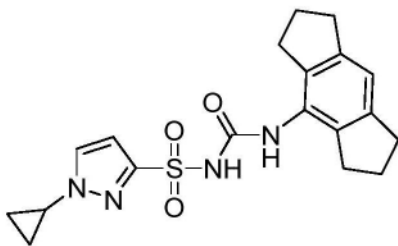
[1186] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺



[1188] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(40mg,10%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =10.6(s,1H),8.44(s,1H),8.05(s,1H),7.86(s,1H),6.94(s,1H),4.63-4.57(m,1H),2.80(t,J=7.2Hz,4H),2.57(t,J=7.6Hz,4H),1.94-1.89(m,4H),1.42(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS(m/z):389.20(M+1)⁺;97.25%(210nm),94.22%(254nm)。HPLC:97.13%(210nm),95.06%(254nm)。

[1189] 1-环丙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

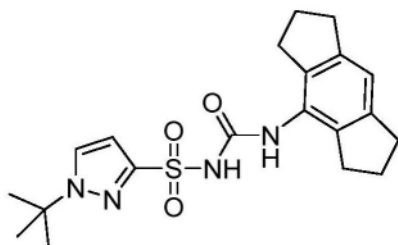
[1190]



[1191] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg, 6%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=7.83(s, 1H), 7.8(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.48(s, 1H), 3.81-3.71(m, 1H), 2.77(t, J=7.4Hz, 4H), 2.64(t, J=7.4Hz, 4H), 2.02-1.86(m, 4H), 1.09-0.93(m, 4H)。

[1192] 1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

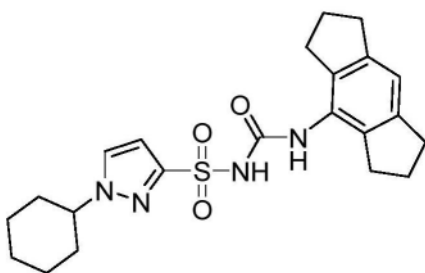
[1193]



[1194] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(120mg, 51%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ=10.85(br. s., 1H), 7.95(s, 1H), 7.88(br. s., 1H), 6.88(s, 1H), 6.63(s, 1H), 2.79(t, J=7.2Hz, 4H), 2.61(t, J=7.2Hz, 4H), 1.96(m, 4H), 1.55(s, 9H)。LCMS(m/z): 403.15(M+1)⁺; 97.86% (210nm), 96.50% (254nm)。HPLC: 96.45% (210nm), 95.89% (254nm)。

[1195] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

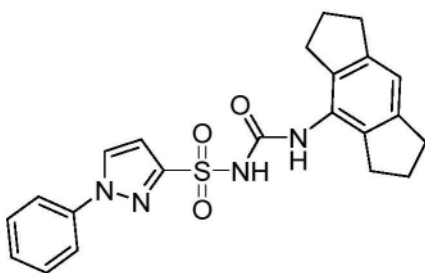
[1196]



[1197] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-环己基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg, 6%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=10.8(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.99(d, J=2.4, 1H), 6.95(s, 1H), 6.75(d, J=2.4Hz, 1H), 4.33-4.20(m, 1H), 2.79(t, J=7.4Hz, 4H), 2.58(t, J=7.4Hz, 4H), 2.05-1.88(m, 6H), 1.86-1.63(m, 6H), 1.48-1.33(m, 2H)。

[1198] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺

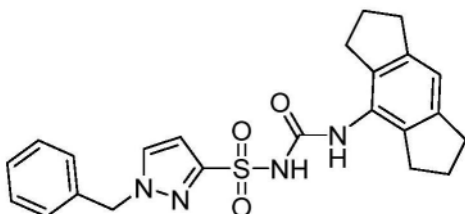
[1199]



[1200] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(110mg, 27%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=10.92 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.56 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.9 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.77 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.62 (t, J=7.2Hz, 4H), 1.91-1.83 (m, 4H)。LCMS (m/z): 421.05 (M-1)⁻; 96.62% (210nm), 95.12% (254nm)。HPLC: 95.2% (210nm), 95.77% (254nm)。

[1201] 1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

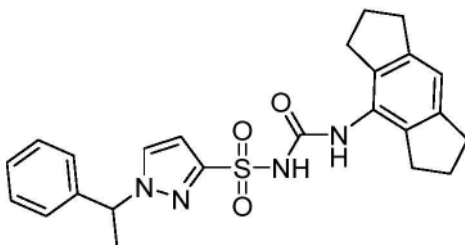
[1202]



[1203] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-苄基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(85mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=10.85 (s, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.80 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.57 (t, J=7.2Hz, 4H), 1.96 (m, 4H)。LCMS (m/z): 437.15 (M+1)⁺; 97.70% (210nm), 96.86% (254nm)。HPLC: 98.05% (210nm), 97.56% (254nm)。

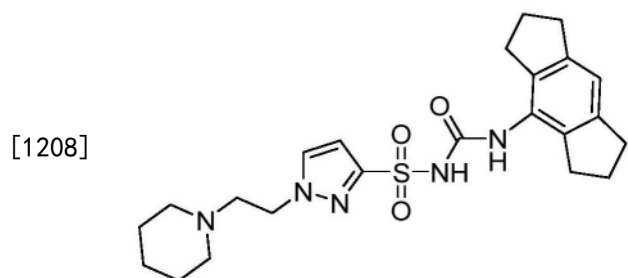
[1204] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[1205]



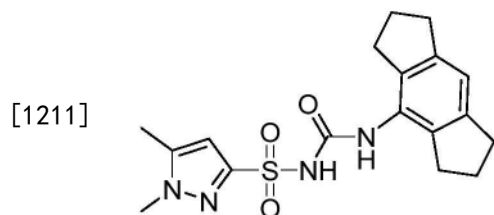
[1206] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(0.13g, 38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34-7.18 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.68 (q, J=7.0Hz, 1H), 2.76 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.58 (t, J=7.4Hz, 4H), 1.90 (p, J=7.4Hz, 4H), 1.8 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[1207] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



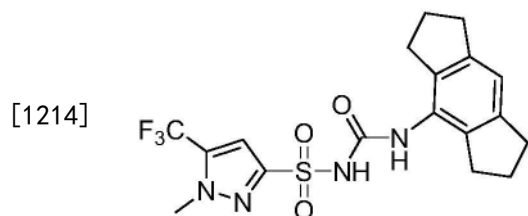
[1209] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(110mg, 25%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ =7.76(d, J=2.4Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.73(d, J=2.4Hz, 1H), 4.55(t, J=6.4Hz, 2H), 3.41(t, J=6.0Hz, 2H), 3.02(s, 4H), 2.86(t, J=7.2Hz, 4H), 2.78(t, J=7.2Hz, 4H), 2.06-1.99(m, 4H), 1.74-1.70(m, 4H), 1.51(d, J=5.2Hz, 2H)。LCMS(m/z): 458.20 (M+1)⁺; 100% (210nm), 100% (254nm)。HPLC: 98.70% (210nm), 98.31% (254nm)。

[1210] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1212] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1,5-二甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(15mg, 4%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ =10.7(br. s., 1H), 7.98(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.52(s, 1H), 3.79(s, 3H), 2.80(t, J=7.2Hz, 4H), 2.62(t, J=7.6Hz, 4H), 2.28(s, 3H), 1.98-1.93(m, 4H)。LCMS(m/z): 397.10 (M+Na)⁺; 97.75% (210nm), 88.23% (254nm)。HPLC: 94.42% (210nm), 95.19% (254nm)。

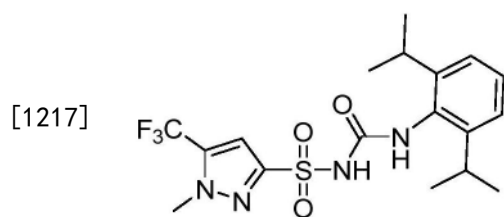
[1213] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1215] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(200mg, 48%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ =7.10(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.03(s, 3H), 2.83(t, J=7.2Hz, 4H), 2.74-(t, J=7.2Hz, 4H), 2.03-1.99(m, 4H)。LCMS(m/z): 429.10 (M+1)⁺;

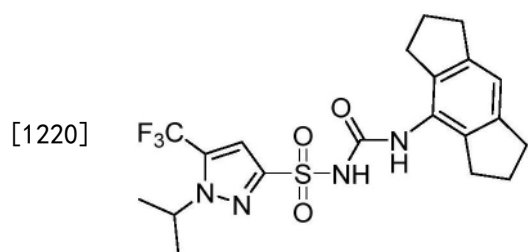
97.73% (210nm), 95.71% (254nm)。HPLC: 94.95% (210nm), 93.52% (254nm)。

[1216] N-((2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



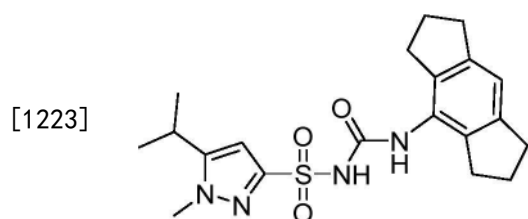
[1218] 在通用方法C3中使用2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A1制备)和1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(70mg, 39%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.18-7.16 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.0Hz, 12H)。LCMS (m/z): 433.15 (M+1)⁺; 99.73% (210nm), 98.16% (254nm)。HPLC: 97.51% (210nm), 95.47% (254nm)。

[1219] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1221] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(15mg, 12%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.54 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.6Hz, 4H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.4Hz, 6H)。LCMS (m/z): 455.05 (M-1)⁻; 96.13% (210nm), 95.41% (254nm)。HPLC: 95.71% (210nm), 95.12% (254nm)。

[1222] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

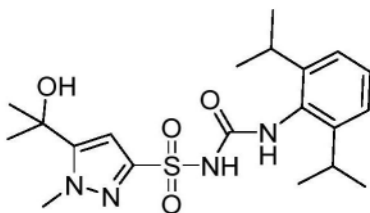


[1224] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 6.88 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.8Hz, 6H)。LCMS (m/z): 403.20 (M+1)⁺; 98.39% (210nm), 94.19% (254nm)。HPLC: 95.62% (210nm), 93.00% (254nm)。

[1225] N-((2,6-二异丙基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺

酰胺

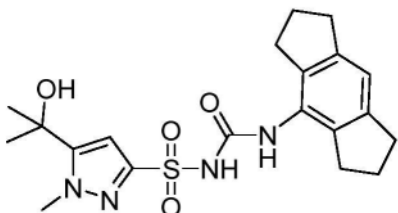
[1226]



[1227] 在通用方法C1中使用2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A1制备)和5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(90mg, 26%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): $\delta=7.25-7.24(\text{m}, 1\text{H}), 7.16-7.14(\text{m}, 2\text{H}), 6.67(\text{s}, 1\text{H}), 4.13(\text{s}, 3\text{H}), 3.11-3.08(\text{m}, 2\text{H}), 1.61(\text{s}, 6\text{H}), 1.16(\text{d}, J=6.8\text{Hz}, 12\text{H})$ 。LCMS(m/z): 423.20($\text{M}+1$) $^+$; 99.16%(210nm), 97.19%(254nm)。HPLC: 98.16%(210nm), 97.09%(254nm)。

[1228] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺。

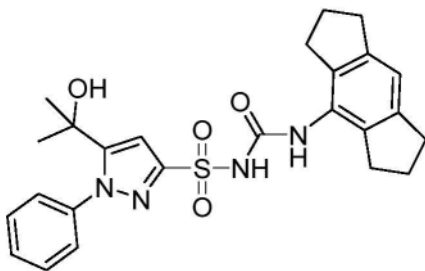
[1229]



[1230] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(70mg, 15%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 6.92(\text{s}, 1\text{H}), 6.53(\text{s}, 1\text{H}), 5.51(\text{s}, 1\text{H}), 4.02(\text{s}, 3\text{H}), 2.79(\text{t}, J=7.4\text{Hz}, 4\text{H}), 2.62(\text{t}, J=7.4\text{Hz}, 4\text{H}), 1.95(\text{p}, J=7.4\text{Hz}, 4\text{H}), 1.50(\text{s}, 6\text{H})$ 。

[1231] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺

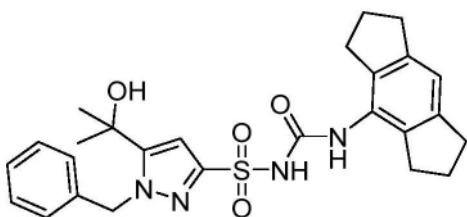
[1232]



[1233] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg, 2%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): $\delta=7.54(\text{s}, 5\text{H}), 6.59(\text{s}, 1\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 2.86(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H}), 2.69(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H}), 2.05-1.96(\text{m}, 4\text{H}), 1.44(\text{s}, 6\text{H})$ 。LCMS(m/z): 481.20($\text{M}-1$) $^-$; 93.76%(210nm), 93.24%(254nm)。HPLC: 95.86%(210nm), 93.93%(254nm)。

[1234] 1-苯基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

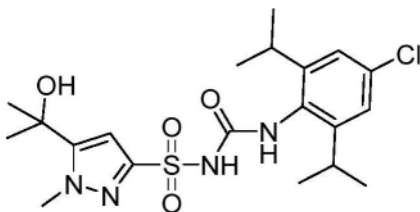
[1235]



[1236] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和1-苄基-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(40mg,7%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ =7.20-7.14 (m, 5H), 6.95 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.86 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.68 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.51 (s, 6H)。LCMS (m/z): 494.7 (M+1)⁺; 98.74% (210nm), 96.05% (254nm)。HPLC: 95.11% (210nm), 95.08% (254nm)。

[1237] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

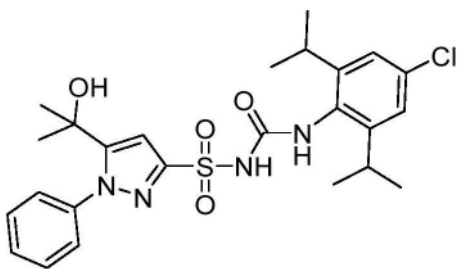
[1238]



[1239] 在通用方法C2中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(83mg,17%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ =7.81 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.03 (hept, J=7.0Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.05 (d, J=1.8Hz, 12H)。C₂₀H₂₈Cl₁N₄O₄S₁ [M-H]⁻的HRMS计算值:455.1525, 实测值:455.1515。

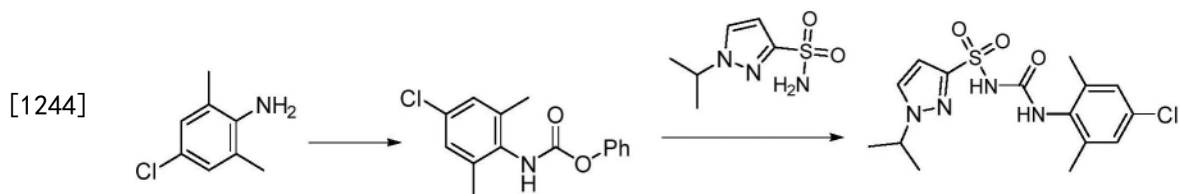
[1240] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[1241]



[1242] 在通用方法C2中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(168mg,31%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ =7.87 (s, 1H), 7.52 (s, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.02 (d, J=7.0Hz, 12H)。C₂₅H₃₀Cl₁N₄O₄S₁ [M-H]⁻的HRMS计算值:517.1682, 实测值:517.1671。

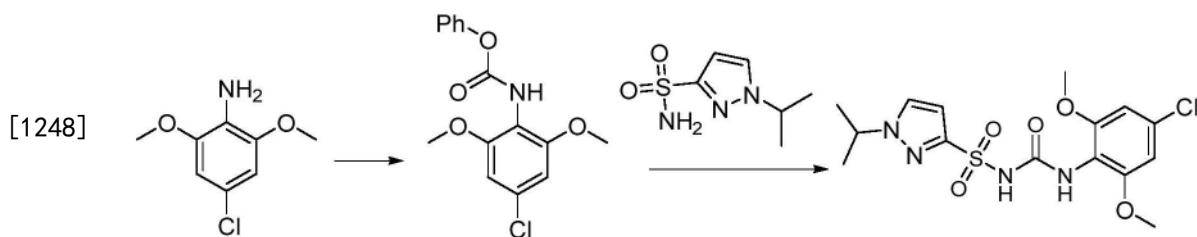
[1243] N-((4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1245] 将4-氯-2,6-二甲基苯胺(50mg, 0.321mmol)在DCM(5mL)中的溶液用Et₃N(50mg, 0.48mmol)处理,并冷却至0℃,在0℃滴加氯甲酸苯酯(60mg, 0.39mmol)。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液稀释,用DCM(2×20mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将所得残余物用正戊烷洗涤并真空干燥,以得到呈棕色固体的(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸苯酯(75mg, 85%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=7.46-7.37(m, 4H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.12-7.11(m, 2H), 2.33(s, 6H)。LCMS(m/z): 275.9[M+H]⁺。

[1246] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(150mg, 0.79mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(80mg, 1.98mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后在0℃于氮气氛下,用(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸苯酯(240mg, 0.87mmol)在THF(3mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌3小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的N-((4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(90mg, 31%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ=11.05(s, 1H), 7.99(d, J=2.8Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.13(s, 2H), 6.73(d, J=2.4Hz, 1H), 4.64-4.57(m, 1H), 2.03(s, 6H), 1.43(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(m/z): 370.95[M+H]⁺; 97.62%(210nm), 97.48%(254nm)。HPLC: 97.20%(210nm)。C₁₅H₁₈ClN₄O₃S₁[M-H]⁻的HRMS计算值: 369.0794, 实测值: 369.0785。

[1247] N-((4-氯-2,6-二甲氧基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

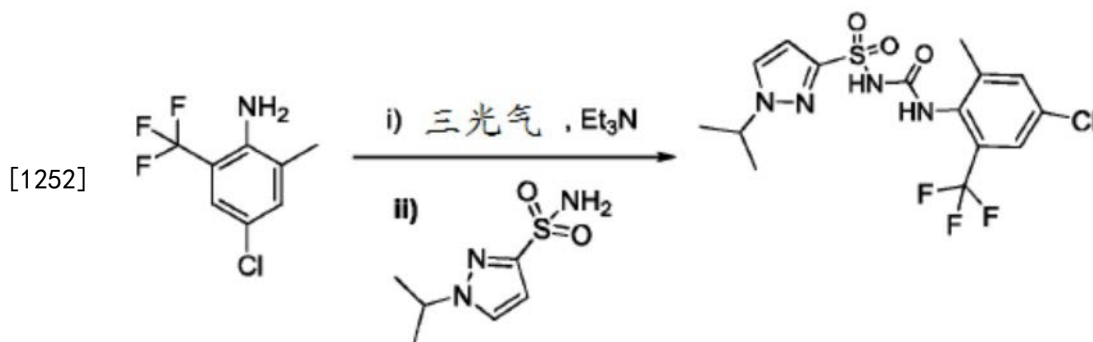


[1249] 将4-氯-2,6-二甲氧基苯胺(200mg, 1.06mmol)在THF(8mL)中的溶液冷却至0℃,并在氮气氛下用NaH(62mg, 1.59mmol)处理。将所得混合物搅拌15分钟,之后在0℃下滴加氯甲酸苯酯(330mg, 2.13mmol)。然后将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土垫过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(0.2g, 61%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=7.35-7.33(m, 2H), 7.20-7.19(m, 3H), 6.61(s, 2H), 3.83(s, 6H)。

[1250] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(100mg, 0.53mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下用NaH(52mg, 1.32mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌40分钟,然后在0℃于氮气氛下,用(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(180mg, 0.58mmol)在THF(3mL)

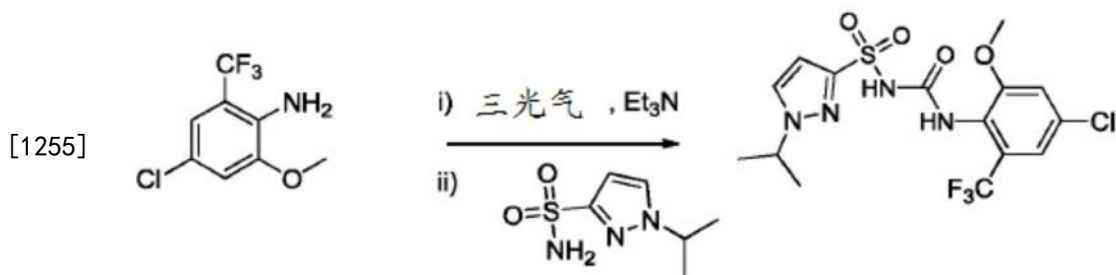
中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,用 EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过反相制备型HPLC[柱:Gemini NX C18 ($21.2\text{mm} \times 150\text{mm}$ 粒度 $5\mu\text{m}$);流速: $20\text{mL}/\text{min}$;洗脱剂: 10mM 碳酸氢铵在水(A)& MeCN (B)中;梯度: $T/\%B=0/20,2/20,8/70$]纯化粗产物。将级分冻干,以得到呈白色固体的N-((4-氯-2,6-二甲氧基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺($20\text{mg}, 9\%$)。 ^1H NMR ($400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$): $\delta=7.90(\text{d}, J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.28(\text{s}, 1\text{H}), 6.72(\text{s}, 2\text{H}), 6.63(\text{d}, J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 4.60-4.54(\text{m}, 1\text{H}), 3.70(\text{s}, 6\text{H}), 1.43(\text{d}, J=6.8\text{Hz}, 6\text{H})$ 。LCMS (m/z): $403.0[\text{M}+\text{H}]^+$; 90.61% (210nm)。HPLC: 91.63% (210nm)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1[\text{M}-\text{H}]^-$ 的HRMS计算值: 401.0692 ,实测值: 401.0684 。

[1251] N-((4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



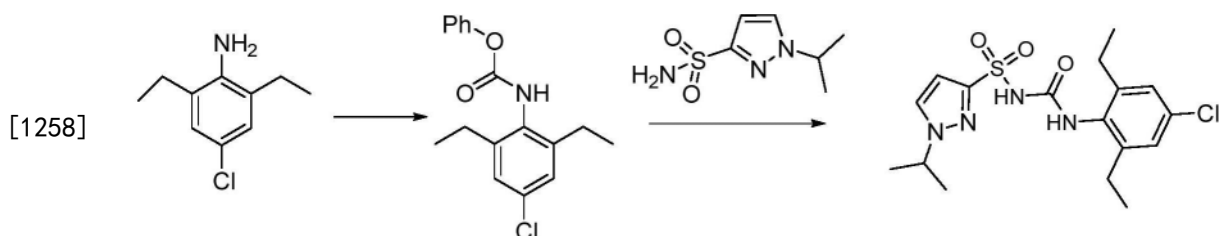
[1253] 将4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺($50\text{mg}, 0.24\text{mmol}$)溶于无水THF(5mL)中,并在室温下用 Et_3N ($30\text{mg}, 0.29\text{mmol}$)处理。用三光气($30\text{mg}, 0.095\text{mmol}$)处理该溶液,并将所得混合物在 60°C 下搅拌4小时。真空浓缩反应混合物。将所得残余物与正戊烷(20mL)一起搅拌10分钟,通过硅藻土垫过滤并真空浓缩,以得到相应的呈白色固体的异氰酸酯。在另一个 50mL 圆底烧瓶中,将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺($40\text{mg}, 0.212\text{mmol}$)溶于无水THF(5mL)中,并在 0°C 于氮气氛下用 NaH ($22\text{mg}, 0.529\text{mmol}$)小心处理。在室温下将其搅拌30分钟。将上述异氰酸酯溶液在氮气氛下加入到THF中。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,用 EtOAc ($2 \times 25\text{mL}$) 萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用40% EtOAc -己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到N-((4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺。将其用二乙醚和正戊烷研磨,以得到呈白色固体的N-((4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺($35\text{mg}, 35\%$)。 ^1H NMR ($400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$): $\delta=11.05(\text{s}, 1\text{H}), 8.09(\text{s}, 1\text{H}), 7.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.61(\text{s}, 1\text{H}), 6.67(\text{d}, J=0.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.62(\text{m}, 1\text{H}), 2.05(\text{s}, 3\text{H}), 1.43(\text{d}, J=6.8\text{Hz}, 6\text{H})$ 。 ^{19}F NMR ($400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$): $\delta=-60.82$ 。LCMS (m/z): $425.00[\text{M}+\text{H}]^+$; 94.05% (210nm)。HPLC: 98.03% (210nm)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1[\text{M}-\text{H}]^-$ 的HRMS计算值: 423.0511 ,实测值: 423.0513 。

[1254] N-((4-氯-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1256] 将4-氯-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺(50mg, 0.22mmol)溶于无水THF(2mL)中,并在室温下用 Et_3N (27mg, 0.27mmol)处理。用三光气(32mg, 0.11mmol)处理该溶液,并将所得混合物在70℃下搅拌3小时。真空浓缩反应混合物,并将所得残余物用5% EtOAc-己烷(20mL)搅拌10分钟,通过硅藻土过滤并真空浓缩,以呈白色固体的所需异氰酸酯。在另一个50mL圆底烧瓶中,将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(42mg, 0.22mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下用NaH(18mg, 0.44mmol)小心处理。将混合物在0℃下搅拌20分钟,并在氮气氛下用上述异氰酸酯在THF中的溶液处理。将所得反应混合物在0-10℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用50% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的N-((4-氯-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(10mg, 10%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ = 7.81(s, 1H), 7.53(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.22(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.82(d, J = 2.0Hz, 1H), 4.64-4.57(m, 1H), 3.84(s, 3H), 1.54(d, J = 6.8Hz, 6H)。 ^{19}F NMR(400MHz, CDCl_3): δ = -61.55。LCMS(m/z): 441.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 94.58% (210nm)。HPLC: 92.16% (210nm)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的HRMS计算值: 439.0460, 实测值: 439.0478。

[1257] N-((4-氯-2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

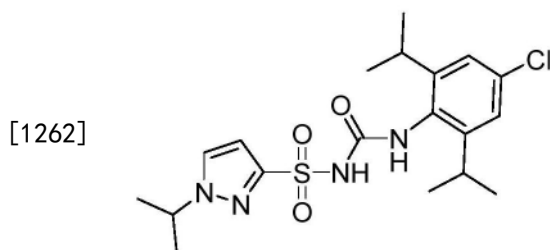


[1259] 将4-氯-2,6-二环丙基苯胺(100mg, 0.546mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至0℃,并在氮气氛下用NaH(30mg, 0.66mmol)处理并搅拌15分钟。在0℃下将氯甲酸苯酯(130mg, 0.819mmol)滴加到上述溶液中。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。完成后,将混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用10% EtOAc-己烷纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4-氯-2,6-二乙基苯基)氨基甲酸苯酯(0.15g, 91%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.33(m, 2H), 7.23-7.18(m, 3H), 7.13(m, 2H), 6.27(s, 1H), 2.75-2.64(m, 4H), 1.28-1.22(m, 6H)。

[1260] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(75mg, 0.40mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(40mg, 0.99mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后在0℃于氮气氛下,用得到的(4-氯-2,6-二乙基苯基)氨基甲酸苯酯(130mg, 0.44mmol)在THF(3mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升温至室温并搅拌4小时。完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干

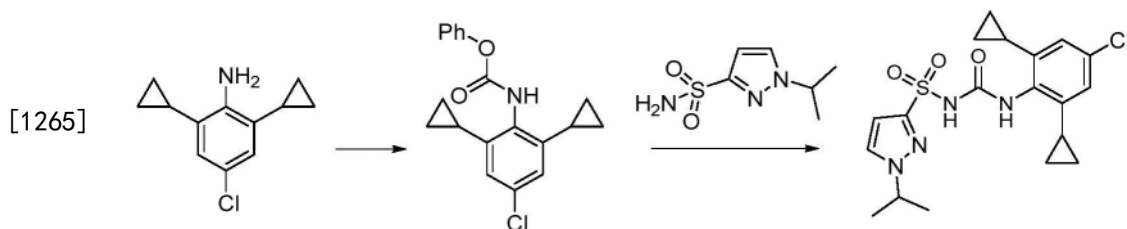
燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用30-40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,随后用二乙醚和正戊烷研磨,以得到呈白色固体的N-((4-氯-2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(40mg,24%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ =11.05(s,1H),7.99(d,J=2.4Hz,1H),7.89(s,1H),7.12(s,2H),6.72(d,J=2.4Hz,1H),4.62-4.59(m,1H),2.42(q,J=7.6Hz,4H),1.43(d,J=6.8Hz,6H),1.02(t,J=7.6Hz,6H)。LCMS(m/z):399.0[M+H] $^+$,96.72%(210nm)。HPLC:97.13%(210nm)。C₁₇H₂₂ClN₄O₃S₁[M-H] $^-$ 的HRMS计算值:397.1107,实测值:397.1090。

[1261] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1263] 在通用方法C2中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(221mg,49%)。 ^1H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ =7.70(d,J=2.3Hz,1H),7.49(s,1H),7.00(s,2H),6.36(s,1H),4.62-4.29(m,1H),3.11(d,J=6.4Hz,2H),1.38(d,J=6.8Hz,6H),1.01(d,J=6.8Hz,12H)。 ^{13}C NMR(151MHz,DMSO) δ =160.96,156.43,150.19,135.25,131.49,128.53,123.27,105.21,54.23,28.80,24.15,23.55。C₁₉H₂₆ClN₄O₃S₁[M-H] $^-$ 的HRMS计算值:425.1420,实测值:425.1409。

[1264] N-((4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

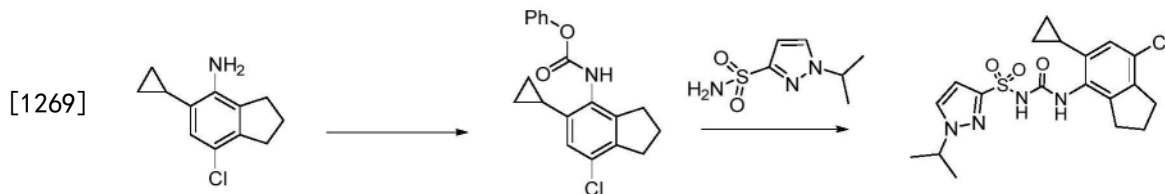


[1266] 将4-氯-2,6-二环丙基苯胺(150mg,0.724mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至0℃。将NaH(35mg,0.87mmol)分批加入上述溶液中并搅拌20分钟。在0℃下将氯甲酸苯酯(170mg,1.08mmol)滴加到上述溶液中。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将该混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用15%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酸苯酯(195mg,83%)。 ^1H NMR(300MHz,CDC₃) δ =7.37-7.35(m,2H),7.21-7.19(m,3H),6.84-6.83(m,2H),2.08-2.04(m,2H),1.04-1.02(m,4H),0.69-0.68(m,4H)。LCMS(m/z):328.2[M+H] $^+$ 。

[1267] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(100mg,0.53mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(53mg,1.32mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后在0℃于氮气氛下用(4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酸苯酯(190mg,0.582mmol)在THF(3mL)中的溶液处理。将反应混合物升热至室温并搅拌4小时。反应完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥

(Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶 (60-120目) 柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到N-((4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺。将该物质用二乙醚和正戊烷研磨, 以得到白色固体 (25mg, 11%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.05 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 6.74 (s, 3H), 4.59-4.56 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8Hz, 6H), 0.77-0.75 (m, 4H), 0.56-0.55 (m, 4H)。LCMS (m/z): 423.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 93.58% (210nm)。HPLC: 92.87% (210nm)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的HRMS计算值: 421.1107, 实测值: 421.1107。

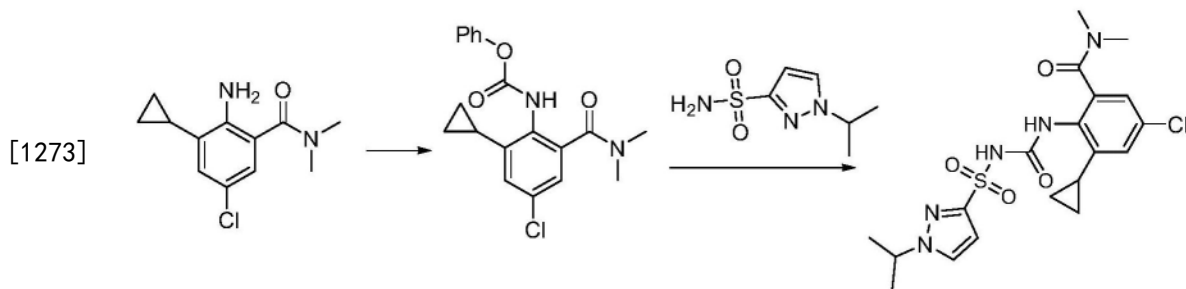
[1268] N-((7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[1270] 将7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-胺, 6 (70mg, 0.33mmol) 溶于THF (5mL) 中并冷却至0℃。在氮气氛下将NaH (20mg, 0.505mmol) 加入到上述溶液中并搅拌15分钟, 然后在0℃下滴加氯甲酸苯酯 (100mg, 0.674mmol)。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶 (60-120目) 柱色谱使用10%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以得到呈棕色固体的(7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酸苯酯 (80mg, 73%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.37 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.0-2.94 (m, 4H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 2H)。LCMS (m/z): 328.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1271] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺 (41mg, 0.219mmol) 溶于无水THF (3mL) 中, 并在0℃于氮气氛下, 用NaH (21mg, 0.549mmol) 小心处理。将所得混合物在室温下搅拌30分钟, 并在0℃于氮气氛下用(7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酸苯酯 (80mg, 0.244mmol) 在THF (2mL) 中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌4小时。完成后, 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液稀释, 用EtOAc (2×30mL) 萃取, 并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过反相制备型HPLC [柱: Gemini NX C18 (21.2mm×150mm 粒度5 μm); 流速: 20mL/min; 洗脱剂: 10mM碳酸氢铵在水(A)&MeCN(B) 中; 梯度: $T/\%B = 0/20, 2/30, 8/70$] 纯化粗产物。将级分冻干, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺 (20mg, 20%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.95 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 2.84 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4Hz, 6H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)。LCMS (m/z): 421.15 $[\text{M}-\text{H}]^-$; 94.19% (210nm)。HPLC: 95.46% (210nm)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的HRMS计算值: 421.1107, 实测值: 421.1110。

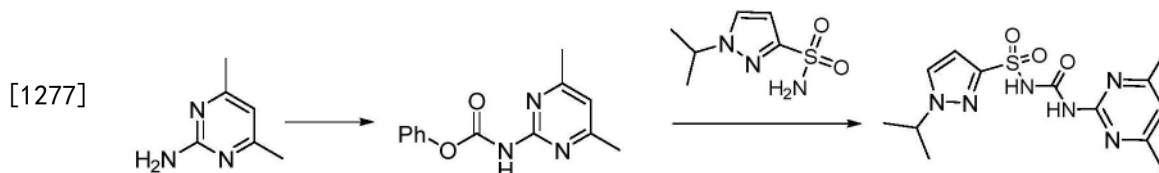
[1272] 5-氯-3-环丙基-2-(3-((1-异丙基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)脲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[1274] 将2-氨基-5-氯-3-环丙基-N,N-二甲基苯甲酰胺(200mg,0.84mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下用NaH(50mg,1.26mmol)小心处理。将所得反应混合物搅拌15分钟。然后在0℃下滴加氯甲酸苯酯(262mg,1.68mmol)。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用15%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈深棕色液体的(4-氯-2-环丙基-6-(二甲基氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(0.14,47%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =7.39-7.34(m,2H),7.23-7.15(m,3H),7.08-7.02(m,2H),3.09(s,3H),2.96(s,3H),2.05-2.0(m,1H),1.05-1.02(m,2H),0.71-0.69(m,2H)。LCMS(m/z):358.60[M+H]⁺。

[1275] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(57mg,0.30mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(18mg,0.451mmol)小心处理。将所得混合物在室温下搅拌45分钟,然后在0℃于氮气氛下用(4-氯-2-环丙基-6-(二甲基氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(120mg,0.335mmol)在THF(3mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌2小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC[柱:Gemini NX C18 110A AXIA(21.2mm×150mm粒度5 μ m)];流速:18mL/min;洗脱剂:10mM碳酸氢铵在水(A)&MeCN(B)中;梯度:T/%B=0/20,2/20,10/60]纯化粗产物。将级分冻干,以得到呈白色固体的5-氯-3-环丙基-2-(3-((1-异丙基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)脲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(10mg,7%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ =7.77(s,1H),7.11(d,J=2.4Hz,1H),7.05(d,J=2.0Hz,1H),6.76(s,1H),4.62-4.53(m,1H),2.96(s,3H),2.84(s,3H),1.88-1.87(m,1H),1.50(d,J=6.8Hz,6H),0.90-0.88(m,2H),0.63-0.61(m,2H)。LCMS(m/z):454.0[M+H]⁺.;97.52%(210nm)。HPLC:92.05%(210nm)。C₁₉H₂₃ClN₅O₄S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:452.1165,实测值:452.1180。

[1276] N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

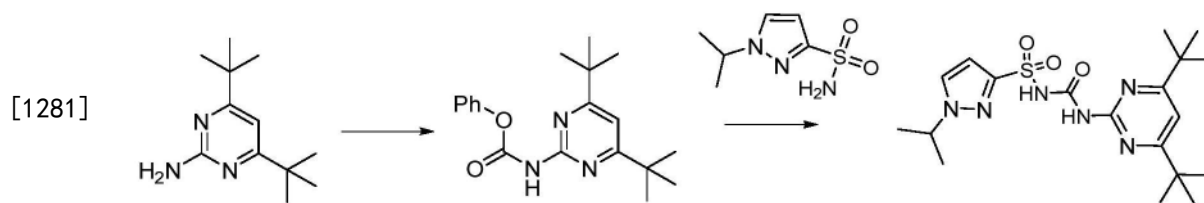


[1278] 将4,6-二甲基嘧啶-2-胺(300mg,2.43mmol)在THF(10mL)中的溶液冷却至0℃,并在氮气氛下用NaH(140mg,3.64mmol)处理。将所得混合物搅拌15分钟,然后在0℃用氯甲酸苯酯(0.6mL,4.87mmol)处理。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用30%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯

酯(250mg, 42%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.14(s, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.25-7.18(m, 3H), 6.78(s, 1H), 2.46(s, 6H)。LCMS(m/z): 244.30[M+H]⁺。

[1279] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(75mg, 0.396mmol)溶于无水THF(50mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(40mg, 0.99mmol)小心处理。将所得混合物升热至室温并搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃,然后在0℃于氮气氛下用(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(100mg, 0.436mmol)在THF(5mL)中的溶液处理。将反应混合物升热至室温并搅拌3小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC[柱:Gemini NX-桥(150mm×21.2mm粒度5μm)];流速:15mL/min;洗脱剂:10mM碳酸氢铵在水(A)&MeCN(B)中;梯度:T/%B=0/10, 2/20, 10/60]纯化粗产物。将级分冻干,以得到呈白色固体的N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(10mg, 13%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ=13.0(s, 1H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.02(d, J=2.4Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 4.62-4.57(m, 1H), 2.45(s, 6H), 1.53(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(m/z): 339.10[M+H]⁺. 99.70% (210nm), 100% (254nm)。HPLC: 97.22% (210nm)。C₁₃H₁₇N₆O₃S₁[M-H]⁻的HRMS计算值: 337.1088, 实测值: 337.1099。

[1280] N-((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

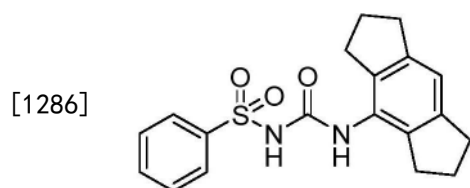


[1282] 将4,6-二叔丁基嘧啶-2-胺(0.15g, 0.72mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至0℃,并在氮气氛下用NaH(35mg, 0.86mmol)处理。将所得混合物搅拌15分钟,并在0℃下将氯甲酸苯酯(0.17g, 1.08mmol)滴加到上述溶液中。将反应混合物升热至室温并搅拌12小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,并将得到的残余物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用15%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的(4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(140mg, 59%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ=7.95(s, 1H), 7.65-7.61(m, 2H), 7.50-7.45(m, 4H), 1.32(s, 18H)。LCMS(m/z): 328.40[M+H]⁺;

[1283] 将1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(50mg, 0.264mmol)溶于无水THF(40mL)中,并在0℃于氮气氛下,用NaH(27mg, 0.661mmol)小心处理。将所得混合物搅拌30分钟,然后在0℃于氮气氛下用(4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯(95mg, 0.29mmol)在THF(5mL)中的溶液处理。将所得反应混合物升热至室温并搅拌4小时。完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶(60-120目)柱色谱使用40%EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈白色固体的N-((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(38mg, 25%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ=13.75(s, 1H), 10.71(s, 1H), 8.01(d, J=2.4Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 6.81(d, J=2.4Hz, 1H), 4.61-4.54(m, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 6H), 1.31(s, 18H)。LCMS(m/z): 423.50[M+H]⁺; 99.88% (210nm)。HPLC: 98.49% (210nm)。C₁₉H₂₉N₆O₃S₁[M-H]⁻的HRMS计算值: 421.2027, 实测值: 421.2008。

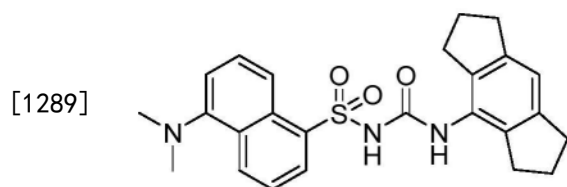
[1284] 苯基/双环

[1285] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



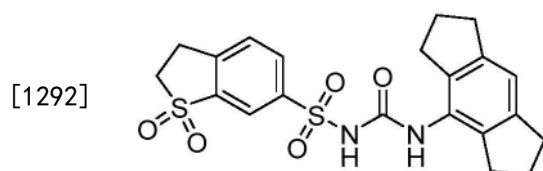
[1287] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和苯基磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(50mg,13%)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD): δ =8.05(d,J=7.6Hz,2H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.63(t,J=7.6Hz,2H),6.96(s,1H),2.84(t,J=7.2Hz,4H),2.59(t,J=7.2Hz,4H),2.00(quin,J=7.2Hz,4H)。

[1288] 5-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)萘-1-磺酰胺



[1290] 将5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺(20mg,0.08mmol)在THF(5.0mL)中的溶液用DIPEA(17 μ L,0.09mmol)处理,在环境温度下搅拌15分钟,然后滴加4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)(19mg,0.09mmol)在THF(1.0mL)中的溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,然后真空浓缩。通过HPLC纯化粗产物,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(24mg,66%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ =8.62(d,J=8.4Hz,1H),8.36(dd,J=9.5,8.1Hz,2H),7.67-7.56(m,2H),7.26(d,J=7.8Hz,1H),6.91(s,1H),2.91(s,6H),2.79(t,J=7.4Hz,4H),2.40(t,J=7.4Hz,4H),1.92(quin,J=7.4Hz,4H)。¹³C NMR(101MHz,CD₃OD) δ =152.5,150.3,144.4,138.3,131.9,131.7,131.1,130.3,130.1,129.9,128.9,127.2,123.6,119.4,119.1,118.9,115.7,78.4,78.0,77.7,49.6,48.3,45.6,33.4,33.2,30.5,29.3,25.9,25.8;C₂₅H₂₇N₃O₃S[M+H]⁺的HRMS(ESI)计算值:450.1846,实测值:450.1859。

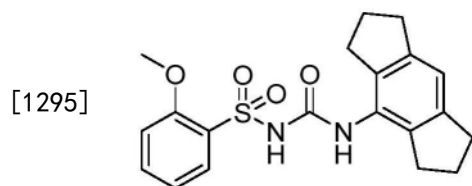
[1291] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-6-磺酰胺1,1-二氧化物



[1293] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和2,3-二氢苯并[b]噻吩-6-磺酰胺1,1-二氧化物,以得到呈白色固体的标题化合物(33mg,28%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆): δ =8.17(bs,1H),8.15(s,1H),8.13(d,J=9Hz,1H),7.73(d,J=12Hz,1H),6.89(s,1H),3.68(t,J=9Hz,2H),3.43(t,J=6Hz,2H),2.75(t,J=6Hz,4H),2.55(t,J=6Hz,4H),1.93-1.88(m,4H)。¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆): δ =151.6,

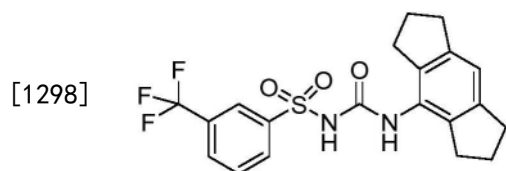
143.3, 143.0, 142.7, 139.6, 137.6, 137.5, 132.2, 128.9, 120.1, 117.9, 50.9, 32.9, 30.6, 25.6, 25.4 LCMS (m/z): 447 [M+H]⁺

[1294] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰胺



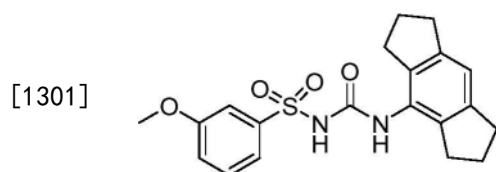
[1296] 在通用方法C6中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和2-甲氧基苯磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(30mg, 48%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.96 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.83 (t, J=7.3Hz, 4H), 2.56 (t, J=7.3Hz, 4H), 2.09-1.90 (m, 4H)。¹³C NMR (101MHz, CD₃OD) δ 155.9, 143.2, 136.6, 134.7, 129.5, 127.2, 126.6, 125.9, 119.5, 118.0, 111.6, 111.2, 55.3, 31.9, 29.3, 24.5。C₂₀H₂₃N₂O₄S [M+H]⁺的HRMS (ESI) 计算值: 387.1373, 实测值: 387.1378。

[1297] N-(1,2,3,5,6,7-六氢-引达省-4-基氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺



[1299] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和3-(三氟甲基)苯磺酰胺,以得到呈白色固体的灰白色粘稠标题化合物(0.015g, 12%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=11.01 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 8.11 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.90 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.90 (quin, J=7.6Hz, 4H)。LCMS, 纯度: 96.69%, m/z 425.1 (M+H)⁺。C₂₀H₁₉F₃N₂O₃S [M+H]⁺的HRMS (FAB⁺) 计算值: 425.1068, 实测值: 425.1009。

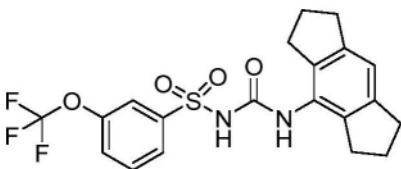
[1300] N-(1,2,3,5,6,7-六氢-引达省-4-基氨基甲酰基)-3-甲氧基苯磺酰胺



[1302] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和3-甲氧基苯磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(0.025g, 23%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=10.77 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.53 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.92 (quin, J=7.2Hz, 4H)。LCMS, 纯度: 95.02%, tr=3.77min, m/z 387.28 (M+H)⁺。C₂₀H₂₂N₂O₄S [M+H]⁺的HRMS (FAB⁺) 计算值: 387.1300, 实测值: 387.1301。

[1303] N-(1,2,3,5,6,7-六氢-引达省-4-基氨基甲酰基)-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

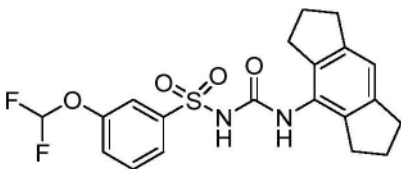
[1304]



[1305] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(0.045g,43%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.82 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.59 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.99 (quin, J=7.6Hz, 4H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ=149.2, 147.9, 143.1, 142.2, 137.3, 131.5, 128.5, 126.4, 125.9, 121.2, 119.7, 118.6, 118.1, 32.5, 29.4, 25.0。¹⁹F NMR (233.33MHz, DMSO-d₆): -57.10 (s, 3F)。LCMS, 纯度:95.56%, m/z 441.20 (M+H⁺)。C₂₀H₁₉F₃N₂O₄S[M+H]⁺的HRMS (FAB⁺) 计算值:441.1018, 实测值:441.1015。

[1306] 3-(二氟甲氧基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

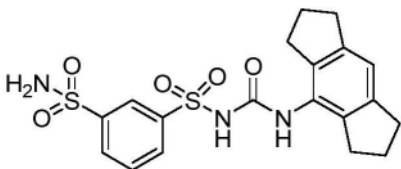
[1307]



[1308] 在通用方法C5中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和3-(二氟甲氧基)苯磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(0.056g,50%)。¹H NMR (600MHz, 乙腈-d₃) δ=7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 2.1Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.81 (t, J=7.5Hz, 4H), 2.55 (t, J=7.5Hz, 4H), 1.95 (quin, J=7.5Hz, 4H)。

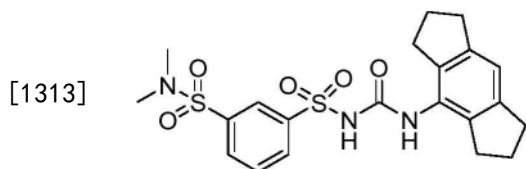
[1309] N¹-(1,2,3,5,6,7-六氢-引达省-4-基氨基甲酰基)苯-1,3-二磺酰胺

[1310]



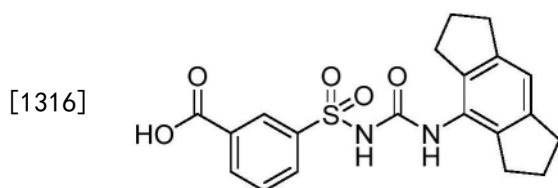
[1311] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和苯-1,3-二磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(0.080g,12%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=11.02 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.92 (quin, J=7.2Hz, 4H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ=149.0, 144.9, 143.1, 140.9, 137.3, 130.4, 130.2, 128.5, 124.4, 118.1, 32.4, 30.0, 25.0。LCMS, 纯度:98.63%, m/z 436.03 (M+H⁺)。C₁₉H₂₁N₃O₅S₂[M+H]⁺的HRMS (FAB⁺) 计算值:436.0923, 实测值:436.0919。

[1312] N¹-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N³,N³-二甲基苯-1,3-二磺酰胺



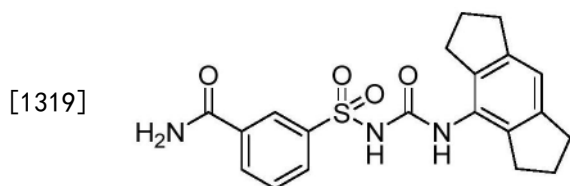
[1314] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和 N^1,N^1 -二甲基-1,3-二磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(0.019g,5%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.41 (t, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dt, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dt, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.84 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 2.73 (s, 6H), 2.61 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 2.00 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 4H)。

[1315] 3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯甲酸



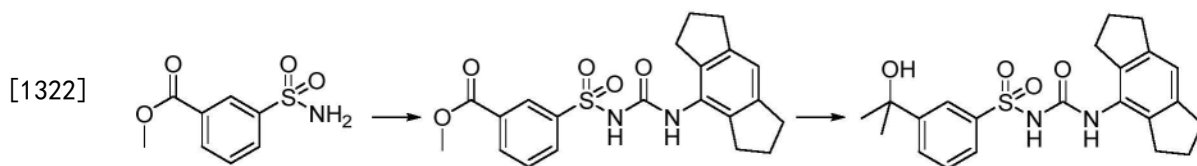
[1317] 将3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯甲酸甲酯(0.25g, 0.603mmol)溶于四氢呋喃:甲醇:水(9mL, 1:1:1)的混合物中,并将混合物冷却至0℃。加入氢氧化锂一水合物(0.75g, 1.81mmol, 3当量),并将混合物在环境温度下搅拌3小时。完成后,将反应混合物倒入冷却水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化产物,以得到呈白色固体的标题化合物(0.017g, 3%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=13.26$ (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.67 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.75 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.89 (quin, $J=7.6\text{Hz}$, 4H)。LCMS, 纯度:96%, m/z 400.98 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (FAB $^+$) 计算值:401.1093, 实测值:401.4514。

[1318] 3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯甲酰胺



[1320] 将3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯甲酸(0.06g, 0.074mmol)溶于无水 N,N -二甲基甲酰胺(4mL)中,并将该溶液冷却至0℃。加入二异丙基乙胺(3.0当量)和HATU(2.0当量),并将混合物在0℃下搅拌15分钟。加入氯化铵(3.0当量),并将混合物在环境温度下搅拌5小时。完成后,将反应混合物倒入盐水(20mL)中,并用乙酸乙酯($2 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗残余物,以得到呈白色固体的标题化合物(0.011g, 37%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=8.23$ (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.73 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 2.62 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 1.87 (quin, $J=7.6\text{Hz}$, 4H)。LCMS, 纯度:93%, m/z 400.05 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (FAB $^+$) 计算值:400.1253, 实测值:400.1378。

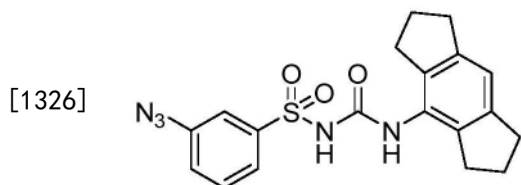
[1321] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯磺酰胺



[1323] 在环境温度下将4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)直接加入3-氨基磺酰苯甲酸甲酯(0.447g, 2.07mmol, 1.20当量)并将混合物搅拌过夜。将反应混合物倒入冷却水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化使用0-10%梯度的在二氯甲烷中的甲醇纯化所得残余物,以得到呈浅棕色固体的3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)苯甲酸甲酯(0.36g, 50%)。

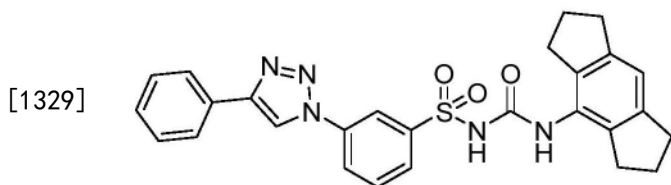
[1324] 将3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)苯甲酸甲酯(0.06g, 0.144mmol)溶于无水THF中,并将该溶液冷却至0℃。加入甲基溴化镁(3M于二乙醚中的溶液, 0.14mL, 0.42mmol, 3.0当量),并将混合物在环境温度下搅拌4小时。完成后,向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗残余物,以得到呈灰白色固体的标题化合物(0.015g, 25%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =8.16(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.62(d, J =7.2Hz, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.32(t, J =7.6Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 5.10(s, 1H), 2.74(t, J =7.2Hz, 4H), 2.60(t, J =6.8Hz, 4H), 1.88(quin, J =7.6Hz, 4H), 1.42(s, 6H)。LCMS, 纯度: 91%, m/z 415.05($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1325] 3-叠氮基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



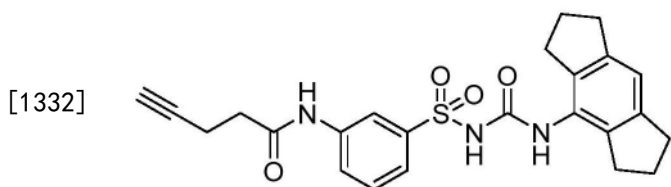
[1327] 在通用方法C6中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和3-叠氮基苯磺酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(70mg, 50%)。 ^1H NMR(600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.22(s, 1H), 7.72(m, J =5.2Hz, 1H), 7.65(t, J =8.0Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 6.93(s, 1H), 2.77(t, J =7.4Hz, 4H), 2.53(t, J =7.4Hz, 4H), 1.92(m, 4H)。 ^{13}C NMR(101MHz, CD_3OD) δ 151.2, 144.9, 144.6, 142.9, 142.5, 138.9, 131.5, 131.4, 128.6, 124.9, 124.6, 124.6, 119.8, 119.2, 118.9, 111.9, 33.7, 33.6, 31.1, 29.7, 26.3。 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]的HRMS(ESI)计算值: 398.1281, 实测值: 398.1272。

[1328] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯磺酰胺



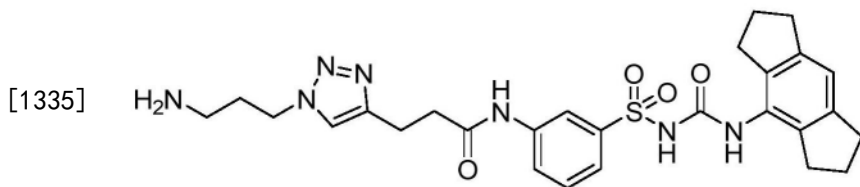
[1330] 在通用方法C6中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和3-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯磺酰胺,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(10mg,49%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ=8.89(s,1H),8.55(s,1H),8.21(d,J=8.2Hz,1H),8.13(d,J=7.8Hz,1H),7.92(d,J=7.6Hz,2H),7.79(t,J=8.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.48(t,J=7.6Hz,2H),7.39(t,J=7.4Hz,1H),6.92(s,1H),2.82(t,J=7.4Hz,4H),2.70-2.63(m,4H),1.98(m,4H)。¹³C NMR(151MHz,CD₃OD) δ=148.8,143.9,143.6,137.7,137.2,137.0,130.6,130.3,129.7,129.6,128.8,128.5,127.6,127.4,126.7,125.6,124.5,124.0,119.3,118.7,110.8,32.7,32.6,30.2,28.7,25.3。C₂₇H₂₆N₅O₃S[M+H]⁺的HRMS(ESI)计算值:500.1751,实测值:500.1735。

[1331] N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯基)戊-4-炔酰胺



[1333] 在通用方法C6中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和N-(3-氨磺酰苯基)戊-4-炔酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(116mg,61%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ=8.18(s,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.68(d,J=8.3Hz,1H),7.43(dd,J=8.3,7.8Hz,1H),6.87(s,1H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.67-2.60(m,4H),2.60-2.48(m,4H),2.28-2.22(m,1H),2.04-1.89(m,4H)。¹³C NMR(101MHz,CD₃OD) δ=170.9,143.3,143.0,138.8,137.7,128.7,128.3,126.4,122.8,122.0,117.9,117.7,82.0,68.9,35.4,32.4,29.9,25.1,13.9。C₂₄H₂₆N₃O₄S[M+H]⁺的HRMS(ESI)计算值:452.1639,实测值:452.1658。

[1334] 3-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯基)丙酰胺

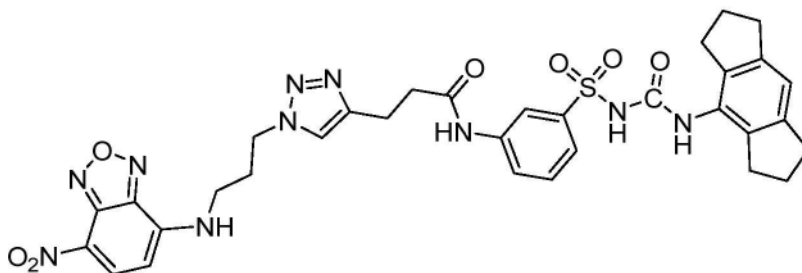


[1336] 在通用方法F中使用N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯基)戊-4-炔酰胺和3-叠氮基丙-1-胺,以得到呈白色固体的标题化合物(6mg,43%)。¹H NMR(600MHz,CD₃OD) δ=7.85(s,1H),7.55(t,J=3.8Hz,2H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.29(t,J=7.9Hz,1H),6.78(s,1H),4.26(t,J=6.4Hz,2H),3.00(t,J=6.6Hz,2H),2.71(t,J=7.3Hz,4H),2.64-2.50(m,8H),1.94-2.02(m,2H),1.92-1.83(m,4H)。¹³C NMR(151MHz,CD₃OD) δ=173.0,147.4,146.8,144.7,144.6,139.5,139.2,131.6,130.0,129.8,

124.2, 123.9, 123.2, 119.5, 118.6, 48.3, 37.7, 34.0, 31.6, 26.7, 26.6, 22.9. $C_{27}H_{34}N_7O_4S$ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 计算值: 552.2387, 实测值: 552.2368。

[1337] N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯基)-3-(1-(3-((7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酰胺

[1338]

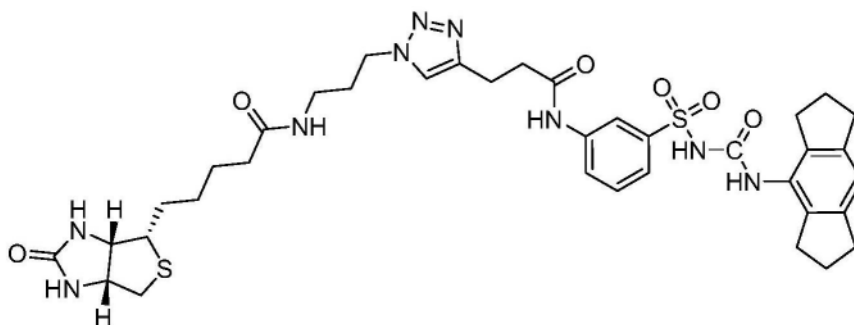


[1339] 通过Chun Li, Etienne Henry, Naresh Kumar Mani, Jie Tang, Jean-Claude Brochon, Eric Deprez和Juan Xie Eur. J. Org. Chem. 2010, 2395-2405中所含的方法合成N-(2-叠氮基丙基)-7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-胺。向4-氯-7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑 (300mg, 1.5mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中加入3-叠氮基丙胺 (160mg, 1.65mmol) 和 Cs_2CO_3 (480mg, 1.5mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌4小时。将反应混合物在EtOAc (50mL) 之间分配, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用30% EtOAc-石油醚洗脱剂纯化残余物, 以得到N-(2-叠氮基丙基)-7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-胺 (240mg, 76%)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.50 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.57 (s, 1H, NH), 6.23 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.66 (q, J = 6.8Hz, 2H), 3.59 (J = 6.0Hz, 2H), 2.00-2.16 (m, 2H)。¹³C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 144.2, 144.0, 143.8, 136.7, 123.7, 98.8, 49.1, 41.6, 27.6. $C_9H_{10}N_7O_3$ 的HRMS (ESI) 计算值: 264.0840; 实测值: 264.0711。

[1340] 将N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯基)戊-4-炔酰胺 (10mg, 0.022mmol) 和N-(2-叠氮基丙基)-7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-胺 (7.0mg, 0.026mmol)、10mol% THPTA、5mol% $CuSO_4$ 、在DMSO (500uL) 中的10mol% 抗坏血酸钠在室温下搅拌12小时。使反应混合物经受采用反相 (Reveleris快速柱色谱, 4g, 18mL/min, 流动相: 10mmol NH_4CO_3 水溶液, MeCN) 的纯化, 并冷冻干燥, 以得到呈白色固体的产物 (7.0mg, 44%)。¹H NMR (600MHz, CD_3OD) δ = 8.46 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4Hz, 4H), 2.77 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.70-2.56 (m, 6H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.99 (q, J = 7.3Hz, 4H)。¹³C NMR (151MHz, CD_3OD) δ = 172.9, 147.9, 145.4, 140.5, 139.0, 138.4, 130.6, 129.1, 128.0, 125.6, 124.2, 123.6, 120.3, 119.6, 112.4, 70.6, 48.9, 37.2, 34.3, 34.2, 31.7, 30.2, 26.8, 22.3; $C_{33}H_{34}N_{10}O_7S$ [M-H]⁻的HRMS (ESI) 计算值: 713.2260, 实测值: 713.2290。

[1341] N-(3-(4-(3-((3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)-5-((3aS, 4S, 6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺

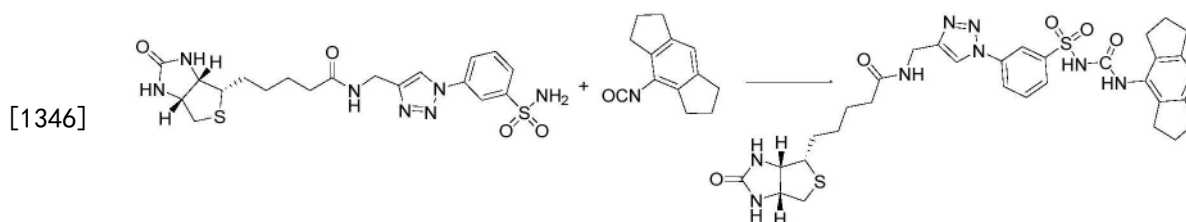
[1342]



[1343] 向生物素 (0.4g, 1.63mmol) 和 3-叠氮基丙胺 (0.2g, 1.96mmol) 在无水 DMF (10.0ml) 中的溶液中加入 HBTU (0.93g, 2.45mmol), 然后加入 DIPEA (428μL, 2.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应, 并且反应完成后, 将其用 EtOAc (50mL) 稀释, 用 H₂O (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤。将有机层分离; 干燥 (MgSO₄) 并蒸发, 以得到粗产物。通过硅胶柱色谱使用 50% EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物, 以分离呈白色固体的 N-(3-叠氮基丙基)-5-((3aS, 4S, 6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基) 戊酰胺 (0.13g, 24%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ=4.52 (dd, J=7.9, 5.0Hz, 1H), 4.32 (dd, J=7.9, 4.5Hz, 1H), 3.36 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.28 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.93 (dd, J=12.8, 5.0Hz, 1H), 2.75 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.20 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.78 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.45 (q, J=7.5Hz, 2H)。¹³C NMR (101MHz, CD₃OD) δ=173.5, 163.4, 61.0, 59.3, 54.7, 48.2, 39.4, 35.8, 34.8, 27.7, 27.5, 27.2, 24.6。

[1344] 将 N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基) 氨基甲酰基) 氨磺酰) 苯基) 戊-4-炔酰胺 (1.0mmol) 和 N-(3-叠氮基丙基)-5-((3aS, 4S, 6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基) 戊酰胺 (2.0mmol)、10mol% THPTA、5mol% CuSO₄、在 DMSO 中的 10mol% 抗坏血酸钠在室温下搅拌 12 小时。用反相柱色谱纯化反应混合物, 以得到呈白色固体的标题化合物 (8.0mg, 31%)。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ=8.26 (s, 1H), 7.83-7.68 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.48 (dd, J=8.0, 4.8Hz, 1H), 4.41-4.22 (m, 3H), 3.18 (dd, J=6.9, 3.5Hz, 1H), 3.14 (td, J=6.7, 1.7Hz, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, J=12.8, 4.9Hz, 1H), 2.81 (t, J=7.7Hz, 4H), 2.77 (d, J=7.1Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.62 (t, J=7.3Hz, 4H), 2.19 (td, J=7.4, 1.7Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.43 (q, J=7.6, 7.1Hz, 2H)。¹³C NMR (151MHz, CD₃OD) δ=174.8, 174.8, 171.6, 171.5, 164.5, 146.2, 143.6, 139.1, 137.7, 129.1, 129.1, 128.7, 128.1, 126.5, 123.7, 122.9, 122.4, 122.2, 120.9, 118.4, 118.4, 118.3, 118.2, 118.2, 117.2, 110.5, 69.0, 61.9, 60.2, 55.6, 39.8, 36.1, 36.0, 35.8, 35.4, 35.4, 32.6, 32.6, 30.0, 29.7, 29.7, 28.6, 28.3, 28.0, 25.3, 25.2, 25.2, 20.9。C₃₇H₄₈N₉O₆S₂ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 计算值: 778.3163, 实测值: 778.3145。

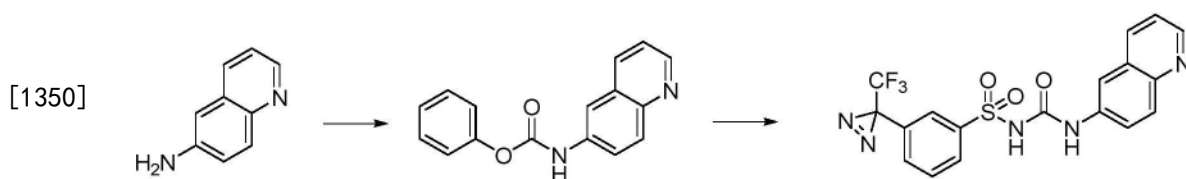
[1345] N-((1-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基) 氨基甲酰基) 氨磺酰) 苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基)-5-((3aS, 4S, 6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基) 戊酰胺



[1347] 使用5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-N-(丙-2-炔-1-基)戊酰胺(1.0mmol)和3-叠氮基苯磺酰胺(2.0mmol) 10mol % THPTA、5mol % CuSO₄、在DMSO中的10mol % NaAsc在室温下搅拌12小时,来合成5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-N-((1-(3-氮磺酰苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊酰胺。在LCMS中观察到产物的形成。反应完成后,使反应混合物经HPLC纯化(Reveleris快速柱色谱,4g,18mL/min,流动相;10mmol NH₄CO₃水溶液,MeCN),以分离呈白色固体的5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-N-((1-(3-氮磺酰苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊酰胺(24mg,47%),其直接使用。

[1348] 在氮气氛下,向5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-N-((1-(3-氮磺酰苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊酰胺(15mg,0.031mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中加入DIPEA(605μL,0.037mmol)。将该混合物在室温下搅拌15分钟。逐滴加入4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)(705mg,0.037mmol)在THF中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后真空除去溶剂,以得到粗化合物,将其通过反相柱色谱使用10mM(NH₄)₂CO₃水溶液和MeCN流动相将其纯化,以分离出呈白色固体的标题化合物(5.2mg,24%)。¹H NMR(600MHz,CD₃OD) δ=8.53(d,J=2.4Hz,1H),8.50(d,J=7.5Hz,1H),8.22-8.11(m,2H),7.86-7.78(m,1H),6.99(s,1H),4.62(s,2H),4.57-4.49(m,1H),4.38-4.31(m,1H),3.27-3.20(m,1H),3.00-2.84(m,4H),2.78-2.70(m,4H),2.36(t,J=7.2Hz,2H),2.06(q,J=7.4Hz,4H),1.83-1.73(m,3H),1.71-1.63(m,1H),1.54-1.43(m,3H)。¹³C NMR(151MHz,CD₃OD) δ=174.6,164.5,146.1,145.4,143.6,137.7,137.2,130.5,125.9,123.4,121.1,117.8,110.6,61.8,60.2,55.5,47.7,47.6,39.8,3.2,34.3,32.6,30.14,28.2,27.9,25.3,25.2。C₃₂H₃₉N₈O₅S₂[M+H]⁺的HRMS(ESI)计算值:679.2479,实测值:679.2456。

[1349] N-(喹啉-6-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺

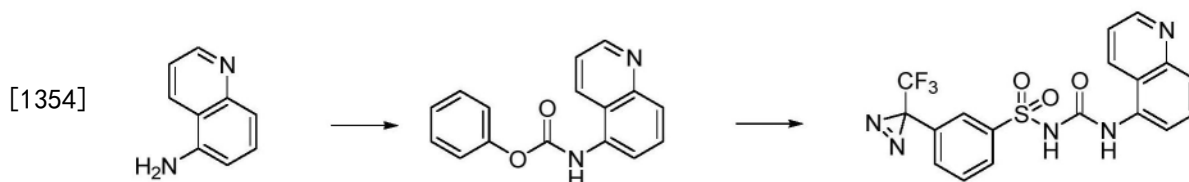


[1351] 将氯甲酸苯酯(1当量)加入喹啉-6-胺(0.1g,0.69mmol)在THF(50mL)和三乙胺(1.5当量)中的溶液中至0℃。将溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取(×2),用水、盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。用戊烷研磨粗产物,以得到呈灰白色固体的喹啉-6-基氨基甲酸苯酯,其直接用于下一反应步骤。

[1352] 在0℃下,用氢化钠(3当量)分批处理在THF(30mL)中的3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺(0.185g,0.69mmol),并搅拌该混悬液30分钟(直到泡腾停止)。将粗制喹啉-6-基氨基甲酸苯酯溶于THF(20mL)中,然后缓慢加入到反应物中,并在环境温度下继

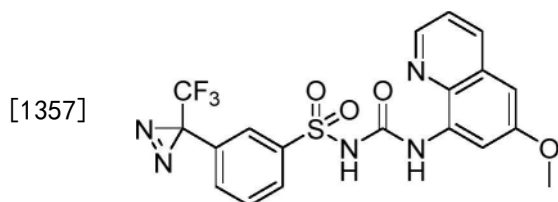
续搅拌直至完成,通常为2小时。将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取($\times 2$),用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将粗产物用二乙醚然后用戊烷研磨,以得到呈白色固体的标题化合物N-(喹啉-6-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺(10mg,3%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.88(s, 1H), 8.59(d, J =3.5Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.04(d, J =8.3Hz, 1H), 7.96(d, J =7.9Hz, 1H), 7.74(d, J =9.1Hz, 1H), 7.70-7.60(m, 2H), 7.56(t, J =7.8Hz, 1H), 7.34(dd, J =8.3, 4.2Hz, 1H), 7.30(d, J =8.0Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -64.49。

[1353] N-(喹啉-5-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺



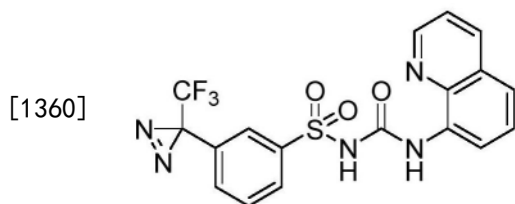
[1355] 采用用于制备N-(喹啉-6-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺的程序的修改但使用喹啉-5-胺代替喹啉-6-胺,合成N-(喹啉-5-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺。得到呈灰白色固体的标题化合物(10mg,3%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.79(d, J =4.1Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.57(d, J =8.7Hz, 1H), 7.95(d, J =7.8Hz, 1H), 7.88(d, J =7.2Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.40(dd, J =8.7, 4.1Hz, 1H), 7.29(d, J =7.9Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -64.51。

[1356] N-((6-甲氧基喹啉-8-基)氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺



[1358] 使用用于制备N-(喹啉-6-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺的程序的修改但使用6-甲氧基喹啉-8-胺代替喹啉-6-胺,合成N-((6-甲氧基喹啉-8-基)氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺。得到呈灰白色固体的标题化合物(35mg,20%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.64(dd, J =4.2, 1.6Hz, 1H), 8.18-8.02(m, 3H), 7.88(s, 1H), 7.60(t, J =7.9Hz, 1H), 7.50-7.36(m, 2H), 6.79(d, J =2.6Hz, 1H), 3.88(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -67.04。

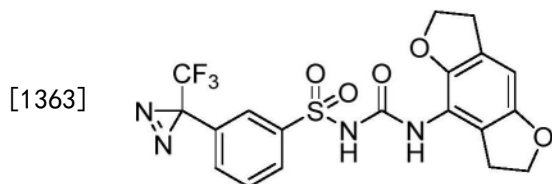
[1359] N-(喹啉-8-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺



[1361] 采用用于制备N-(喹啉-6-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺的程序的修改,但使用喹啉-8-胺代替喹啉-6-胺,合成N-(喹啉-8-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺。

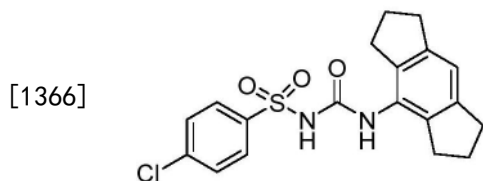
基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺。得到呈白色固体的标题化合物(20mg, 16%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ =8.82 (dd, J=4.3, 1.6Hz, 1H), 8.35 (dd, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 4H)。

[1362] N-((2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基)氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺

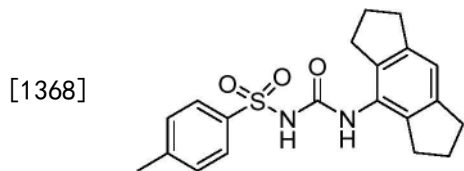


[1364] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃(采用通用方法A1制备)和3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(0.01g, 2%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ =8.06 (dt, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.49 (t, J=8.6Hz, 2H), 4.42 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.09 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.02 (t, J=8.6Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ =-67.06。

[1365] 4-氯-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

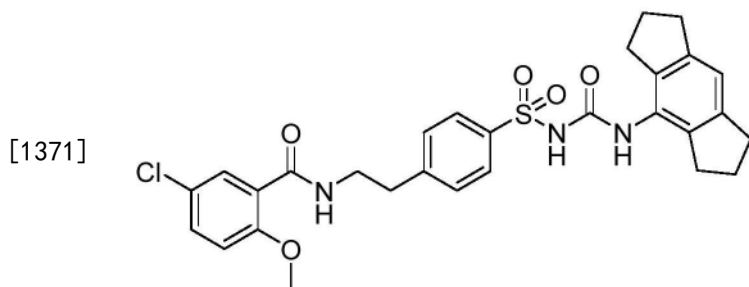


[1367] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4-氯苯磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(48mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ =8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.68 (d, J=12Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.77 (t, J=8.0Hz, 4H), 2.54 (t, J=8.0Hz, 4H), 1.95-1.88 (m, 4H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) : δ =150.1, 143.4, 139.9, 138.1, 137.6, 129.6, 129.4, 129.2, 32.8, 30.5, 25.9; LCMS纯度:>95%; LCMS (m/z) : 391 [M+H]⁺; C₁₉H₁₉ClN₂O₃S [M+H]⁺的HRMS计算值: 391.0878, 实测值: 391.0895。N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基)-4-甲基苯磺酰胺



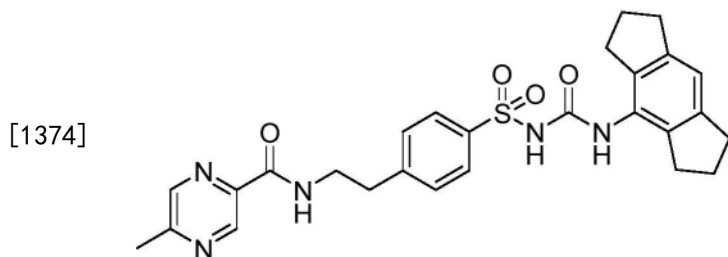
[1369] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和4-甲基苯磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(0.045g, 27%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ =10.70 (br. s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J=8Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 4H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) : δ =149.0, 143.6, 143.0, 137.1, 129.4, 128.6, 127.3, 117.9, 32.4, 30.0, 25.0, 21.0。LCMS, 纯度: 95.08%, m/z 371.07 (M+H)⁺。C₂₀H₂₂N₂O₃S [M+H]⁺的HRMS (FAB⁺) 计算值: 371.1351, 实测值: 371.1419。

[1370] 5-氯-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基)氨磺酰)苯乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺



[1372] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和5-氯-2-甲氧基-N-(4-氨磺酰苯乙基)苯甲酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(45mg,10%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =10.73(s,1H),8.27(t,J=5.2Hz,1H),8.09(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.65(d,J=2.4Hz,1H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),7.49(d,J=2.4Hz,1H),7.13(d,J=9.2Hz,1H),6.92(s,1H),3.78(s,3H),3.54(q,J=6.4Hz,2H),2.94(t,J=6.8Hz,2H),2.75(t,J=7.2Hz,4H),2.50(m,4H),1.89(quin,J=7.6Hz,4H)。¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆): δ =163.6,155.7,145.3,143.6,143.0,142.4,142.1,139.6,137.1,131.5,129.5,129.2,127.4,125.7,124.8,124.3,117.9,114.1,108.3,56.2,34.7,32.6,32.4,30.0,28.9,24.9。LCMS,纯度:90.06%,tr=3.38min,m/z 566.37(M-H⁺)。C₂₉H₃₀ClN₃O₅S[M+H]⁺的HRMS(FAB⁺)计算值:568.1595,实测值:568.1589。

[1373] N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基)氨磺酰)苯乙基)-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺

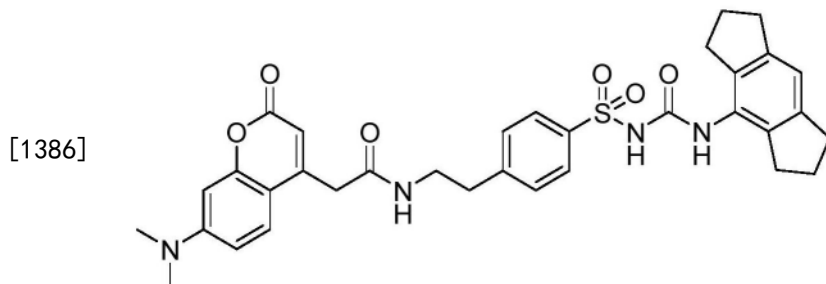


[1375] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和5-甲基-N-(4-氨磺酰苯乙基)吡嗪-2-甲酰胺,以得到呈灰白色固体的标题化合物(0.02g,4%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ =10.71(s,1H),9.02(s,1H),8.96(t,J=6Hz,1H),8.59(s,1H),8.07(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),6.92(s,1H),3.57(q,J=6.8Hz,2H),2.97(t,J=7.4Hz,2H),2.82-2.73(m,4H),2.53(s,3H),2.57-2.50(m,4H),1.97-1.84(m,4H)。LCMS,纯度:88.15%,m/z 520.28(M+H⁺)。C₂₇H₂₉N₅O₄S[M+H]⁺的HRMS(FAB⁺)计算值:520.1940,实测值:520.1977。

[1376] 3-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯基)-N-(丙-2-炔-1-基)丙酰胺

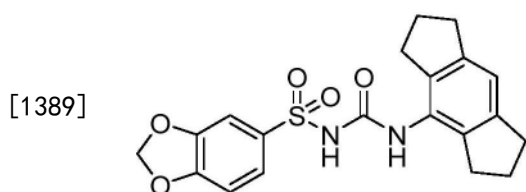
6.92 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.76 (bs, 2H), 3.11 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.53 (t, J=6.8Hz, 4H), 1.90 (quin, J=7.6Hz, 4H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ=149.1, 144.8, 144.3, 142.4, 138.3, 137.8, 137.1, 129.3, 128.6, 127.3, 125.7, 121.0, 117.9, 108.3, 99.5, 44.1, 33.2, 32.5, 30.1, 28.9, 25.0。LCMS, 纯度: 96.50%, tr=2.29min, m/z 563.20 (M+H⁺)。C₂₇H₂₆N₆O₆S [M+H]⁺的HRMS (FAB⁺) 计算值: 563.1635和563.1641。

[1385] 2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-苯并二氢吡喃-4-基)-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基)氨磺酰)苯乙基)乙酰胺



[1387] 在通用方法C4中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-苯并二氢吡喃-4-基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰胺,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.008g, 0.44%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=9.53 (s, 1H), 8.29 (t, J=4.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 6.54 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.48 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.63 (t, J=7.2Hz, 4H), 1.88 (quin, J=7.6Hz, 4H)。LCMS, 纯度: 92.26%, m/z 629.40 (MH⁺)。

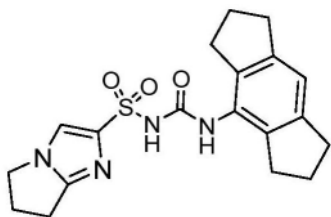
[1388] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-磺酰胺



[1390] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(28mg, 27%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=8.04 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 2.77 (t, J=8.0Hz, 4H), 2.56 (t, J=8.0Hz, 4H), 1.96-1.89 (m, 4H); LCMS 纯度: >95%; LCMS (m/z): 401 [M+H]⁺; C₂₀H₂₀N₂O₅S [M+H]⁺的HRMS 计算值: 401.1166, 实测值: 401.1182。

[1391] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰胺

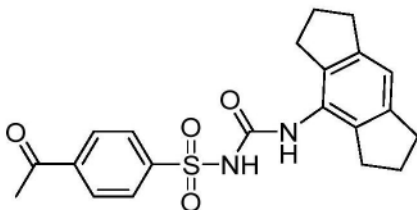
[1392]



[1393] 将1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(70mg,0.40mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在室温下用Et₃N(49mg,0.49mmol)处理。用三光气(48mg,0.161mmol)处理该溶液,并将所得混合物在70℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物。将所得残余物与5%EtOAc-己烷(20mL)一起搅拌10分钟,通过硅藻土垫过滤并真空浓缩,以得到相应的呈白色固体的异氰酸酯。在单独的烧瓶中,将6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰胺(115mg,0.61mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在0℃于氮气氛下用NaH(25mg,0.61mmol)小心地处理并搅拌20分钟。将在THF中的上述异氰酸酯在氮气氛下加入到反应混合物中。将反应混合物升热至室温,搅拌4小时,然后真空浓缩。将得到的残留物用10mM碳酸氢铵在水(20mL)、乙腈(20mL)、乙酸乙酯(10mL)中稀释,并且将形成的固体通过过滤除去并用二乙醚洗涤,以得到呈白色固体的N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰胺(50mg,32%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ =7.29(s,1H),6.85(s,1H),4.23(t,J=7.2Hz,1H),2.86-2.79(m,6H),2.72(t,J=7.2Hz,4H),2.65-2.60(m,2H),2.02-1.95(m,4H)。LCMS(m/z):387.10[M+H]⁺;95.53%(210nm)。HPLC:94.43%(210nm)。C₁₉H₂₁N₄O₃S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:385.1340,实测值:385.1331。

[1394] 4-乙酰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

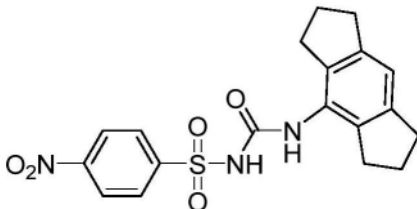
[1395]



[1396] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4-乙酰基苯磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(31mg,16%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ =11.03(bs,1H),8.08(d,J=8.5Hz,2H),7.99(d,J=8.5Hz,2H),7.03(bs,1H),6.87(s,1H),2.75(t,J=7.4Hz,4H),2.62(s,3H),2.56(t,J=7.4Hz,4H),1.90(p,J=7.4Hz,4H)。C₂₁H₂₁N₂O₄S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:397.1128,实测值:397.1225。

[1397] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯磺酰胺

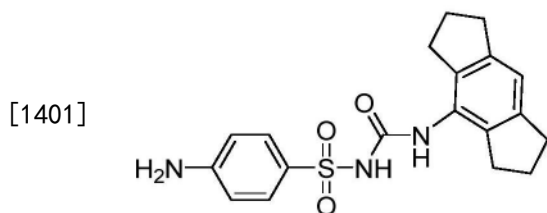
[1398]



[1399] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4-硝基苯磺酰胺,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(148mg,60%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ =10.00(bs,1H),8.21(d,J=9.0Hz,2H),7.97(d,J=9.0Hz,2H),7.45

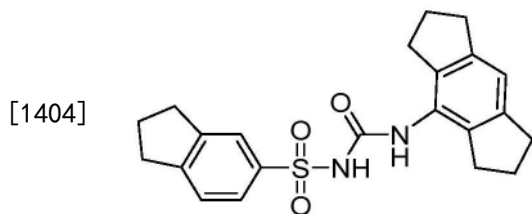
(s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.73 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.61 (t, J=7.4Hz, 4H), 1.87 (p, J=7.4Hz, 4H)。C₁₉H₁₈N₃O₅S₁ [M-H]⁻的HRMS计算值:400.0973, 实测值:400.0979。

[1400] 4-氨基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



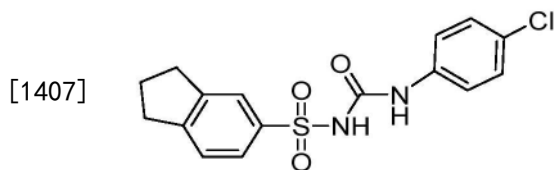
[1402] 在室温于氢气氛下,将溶解于乙酸乙酯/DMF (4:1, 25mL/mmol) 的溶液中的N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯磺酰胺)与催化量的Pd/C (0.1mol%) 搅拌1小时,以得到呈白色固体的标题化合物(16mg, 43%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 2.77 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.55 (t, J=7.4Hz, 4H), 1.93 (q, J=7.4Hz, 4H)。C₁₉H₂₀N₃O₃S₁ [M-H]⁻的HRMS计算值:370.1231, 实测值:370.1225。

[1403] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺



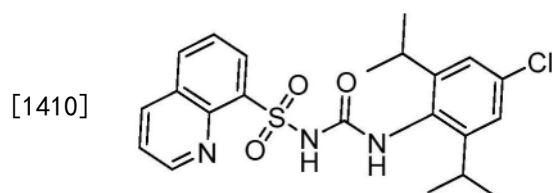
[1405] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(48mg, 12%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=10.68 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.91 (t, J=7.5Hz, 4H), 2.76 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.53 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.05 (p, J=7.5Hz, 2H), 1.91 (p, J=7.4Hz, 4H)。C₂₂H₂₃N₂O₃S₁ [M-H]⁻的HRMS计算值:395.1435, 实测值:395.1430。

[1406] N-((4-氯苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺



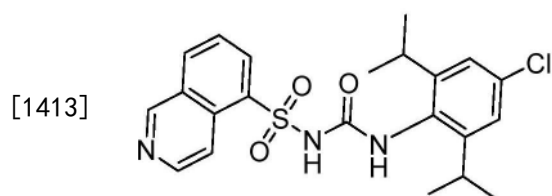
[1408] 在通用方法C2中使用1-氯-4-异氰氧基苯(采用通用方法B1制备)和2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(60mg, 32%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (bs, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.26 (dt, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.05 (p, J=7.5Hz, 2H)。C₁₆H₁₄Cl₁N₂O₃S₁ [M-H]⁻的HRMS计算值:349.0419, 实测值:HRMS349.0418。

[1409] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-8-磺酰胺



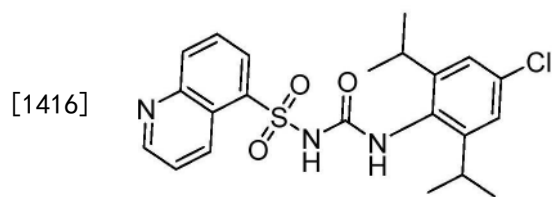
[1411] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和喹啉-8-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(75mg,71%)。¹H NMR(600MHz,CD₃OD): δ =9.13(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.57-8.49(m,2H),8.26(d,J=8.2Hz,1H),7.77-7.67(m,2H),6.99(s,2H),2.65-2.60(m,2H),0.85(d,12H);¹³C NMR(150MHz,CD₃OD) δ =151.2,149.0,143.3,136.8,136.7,133.8,133.5,132.3,129.4,129.1,125.3,123.0,122.1,109.1,28.3,22.5;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):446[M+H]⁺;C₂₂H₂₅ClN₃O₃S₁[M+H]⁺的HRMS的计算值:446.1300,实测值:446.1314。

[1412] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)异喹啉-5-磺酰胺



[1414] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和异喹啉-5-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(70mg,67%)。¹H NMR(600MHz,CD₃OD): δ =9.41(s,1H),8.82(s,1H),8.59(d,J=7.3Hz,2H),8.35(d,J=8.2Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),6.96(s,2H),2.74-2.70(m,2H),0.96(s,6H),0.85(d,12H);¹³C NMR(150MHz,CD₃OD) δ =156.3,152.5,149.1,143.8,137.2,133.9,133.1,132.6,131.5,130.4,126.3,124.8,122.8,122.1,28.3,22.4;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):446[M+H]⁺;C₂₂H₂₅ClN₃O₃S₁[M+H]⁺的HRMS计算值:446.1300,实测值:446.1319。

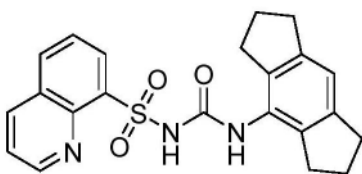
[1415] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-5-磺酰胺



[1417] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和喹啉-5-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(31mg,60%)。¹H NMR(600MHz,CD₃OD): δ =9.53(d,J=8.9Hz,1H),8.94(d,J=3.8Hz,1H),8.35(dd,J=7.3,1.2Hz,1H),8.15(d,J=8.5Hz,1H),7.79(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.69(dd,J=8.7,4.3Hz,1H),2.81-2.76(m,2H),0.85(d,12H);¹³C NMR(150MHz,CD₃OD) δ =161.4,151.3,150.7,149.1,142.2,137.4,134.0,133.0,132.8,129.9,129.4,126.0,124.1,122.9,29.6,24.0;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):446[M+H]⁺;C₂₂H₂₅ClN₃O₃S₁[M+H]⁺的HRMS计算值:446.1300,实测值:446.1317。

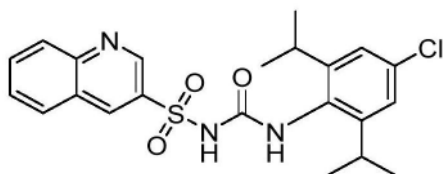
[1418] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)喹啉-8-磺酰胺

[1419]



[1420] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4H-喹啉-8-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(60mg, 51%); ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =9.11 (d, J =2.7Hz, 1H), 8.56 (d, J =8.3Hz, 1H), 8.40 (d, J =7.4Hz, 1H), 8.32 (d, J =8.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (t, J =7.7Hz, 1H), 7.73 (dd, J =8.4, 4.2Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.67 (t, J =7.4Hz, 4H), 2.26 (t, J =7.4Hz, 4H), 1.79 (p, J =7.5Hz, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =151.8, 151.7, 143.3, 143.2, 137.5, 137.1, 134.5, 133.4, 132.8, 129.9, 126.0, 122.8, 118.0, 108.7, 32.7, 30.2, 25.3. LCMS (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS计算值: 408.1376, 实测值: 408.1371. N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-3-磺酰胺

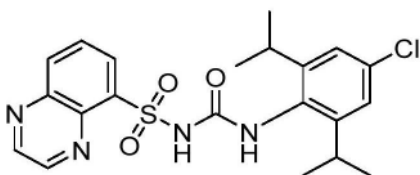
[1421]



[1422] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和喹啉-3-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(30mg, 57%)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =9.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.20 (d, J =8.3Hz, 1H), 8.12 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (t, J =7.7Hz, 1H), 7.74 (t, J =7.6Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 0.84 (d, 12H); ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =153.7, 149.3, 148.7, 147.6, 141.5, 136.8, 132.6, 132.4, 131.5, 129.9, 129.2, 128.4, 126.4, 123.3, 28.5, 23.5; LCMS纯度: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS计算值: 446.1300, 实测值: 446.1315。

[1423] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-5-磺酰胺

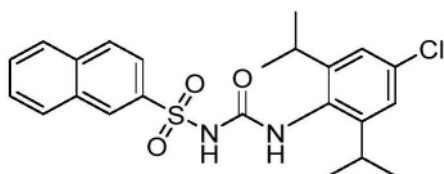
[1424]



[1425] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和喹啉-5-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(39mg, 75%); ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =9.18 (d, J =3.7Hz, 2H), 8.46 (d, J =7.3Hz, 1H), 8.38 (dd, J =8.1, 2.7Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 0.74 (d, 12H); ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =149.2, 147.1, 146.8, 146.2, 142.7, 140.5, 138.5, 138.2, 134.2, 133.4, 132.6, 129.6, 123.4, 28.4, 22.7; LCMS纯度: >95%; LCMS (m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS计算值: 447.1252, 实测值: 447.1266。

[1426] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)萘-2-磺酰胺

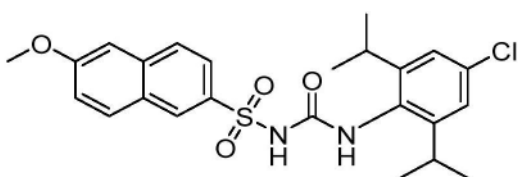
[1427]



[1428] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和萘-2-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(35mg,67%)。¹H NMR (600MHz,CD₃OD): δ =8.55(s,1H),8.05-7.92(m,4H),7.64-7.58(m,2H),6.99(s,2H),2.94-2.89(m,2H),0.94(bs,12H);¹³C NMR (150MHz,CD₃OD) δ 159.9,150.6,142.2,135.9,134.0,133.7,132.6,130.2,129.5,129.1,128.8,128.6,128.1,124.3,124.2,29.7,24.0;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):445[M+H]⁺;C₂₃H₂₆Cl₁N₂O₃S₁[M+H]⁺的HRMS计算值:445.1347,实测值:445.1349。

[1429] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基萘-2-磺酰胺

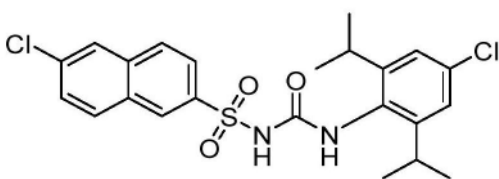
[1430]



[1431] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和6-甲氧基萘-2-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(39mg,70%)。¹H NMR (600MHz,DMSO-d₆) δ =8.23(s,1H),7.86(d,J=9.0Hz,1H),7.78(dd,J=9.1,6.4Hz,2H),7.49(s,1H),7.35(d,J=2.6Hz,1H),7.20(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),6.96(s,2H),3.08-2.98(m,2H),0.93(bs,12H);¹³C NMR (150MHz,DMSO-d₆) δ =158.0,149.6,135.2,134.4,131.0,130.5,128.1,127.5,127.3,126.5,124.7,124.6,122.7,119.4,106.2,55.7,28.3,23.4;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):475[M+H]⁺;C₂₄H₂₈Cl₁N₂O₄S₁[M+H]⁺的HRMS计算值:475.1453,实测值:475.1474。

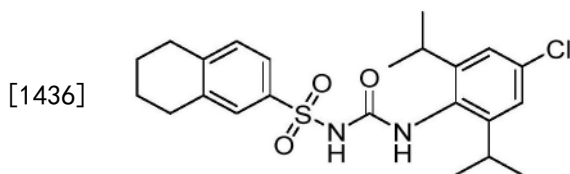
[1432] 6-氯-N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)萘-2-磺酰胺

[1433]



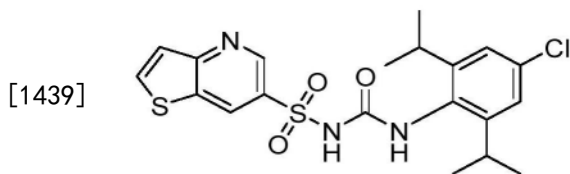
[1434] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和6-氯萘-2-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(34mg,61%)。¹H NMR (600MHz,DMSO-d₆) δ =8.30(s,1H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.93-7.85(m,2H),7.55(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),7.40(s,1H),6.95(s,2H),3.09-2.97(m,2H),0.92(bs,12H);¹³C NMR (150MHz,DMSO-d₆) δ =160.2,149.6,145.8,134.8,134.2,131.7,131.1,130.8,130.7,127.2,126.8,126.6,125.8,125.7,122.7,28.3,23.6;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):479[M+H]⁺;C₂₃H₂₅Cl₂N₂O₃S₁[M+H]⁺的HRMS计算值:479.0957,实测值:479.0937。

[1435] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢萘-2-磺酰胺



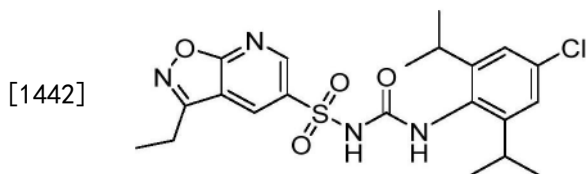
[1437] 在通用方法C1中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和5,6,7,8-四氢萘-2-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(8mg,38%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ=7.85(s,1H),7.58(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),7.08(s,2H),2.85-2.81(m,2H),2.78-2.74(m,4H),1.74(t,J=3.3Hz,4H),0.98(bs,12H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆):δ=149.3,137.7,137.5,132.4,129.8,129.5,129.7,126.3,124.3,123.4,122.9,29.3,29.2,28.5,23.4,22.8,22.7;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):449[M+H]⁺;C₂₃H₃₀ClN₂O₃S₁[M+H]⁺的HRMS计算值:449.1660,实测值:449.1664。

[1438] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-磺酰胺



[1440] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和噻吩并[3,2-b]吡啶-6-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(35mg,66%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ=9.07(d,J=2.0Hz,1H),9.05(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.01(s,1H),7.70(d,J=5.5Hz,1H),7.05(s,2H),2.79-2.75(m,2H),0.87(d,12H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆):δ=158.2,152.7,149.3,145.8,138.2,132.7,132.3,132.2,131.6,131.1,124.7,123.4,28.5,22.9;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):452[M+H]⁺;C₂₀H₂₃ClN₃O₃S₂[M+H]⁺的HRMS计算值:452.0864,实测值:452.0884。

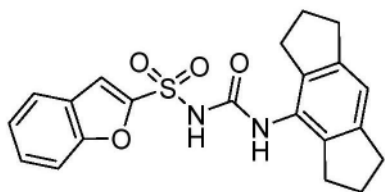
[1441] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-3-乙基异噁唑并[5,4-b]吡啶-5-磺酰胺



[1443] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和噻吩并[3,2-b]吡啶-6-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(38mg,64%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ=9.11(s,1H),8.98(s,1H),8.14(s,1H),7.08(s,2H),3.09(q,J=7.5Hz,2H),2.82-2.77(m,2H),1.34(t,J=7.5Hz,3H),1.02-0.90(d,12H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆):δ=170.2,161.9,150.5,149.3,134.3,134.2,132.8,131.0,123.5,112.7,109.9,28.5,23.0,19.2,11.9;LCMS纯度:>95%;LCMS(m/z):465[M+H]⁺;C₂₁H₂₆ClN₄O₄S₁[M+H]⁺的HRMS计算值:465.1358,实测值:465.1354。

[1444] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯并呋喃-2-磺酰胺

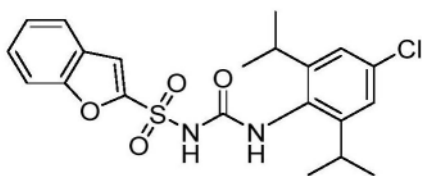
[1445]



[1446] 在通用方法C3中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和苯并呋喃-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(60mg,52%); ^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6): δ =8.00(bs,1H),7.77(d,J=8Hz,1H),7.69(d,J=8Hz,1H),7.51(s,1H),7.49(d,J=8Hz,1H),7.36(t,J=8Hz,1H),7.08(bs,1H),6.87(s,1H),2.75(t,J=8Hz,4H),2.59(t,J=8Hz,4H),1.92-1.85(m,4H)。 ^{13}C NMR (150MHz,DMSO- d_6): δ =154.9,143.2,137.6,130.3,127.5,126.7,124.4,123.3,117.7,112.3,110.0,109.4,107.4,32.9,30.6,25.5。LCMS (m/z):397[M+H] $^+$ 。C₂₁H₂₁N₂O₄S₁[M+H] $^+$ 的HRMS计算值:397.1217,实测值:397.1215。

[1447] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)苯并呋喃-2-磺酰胺

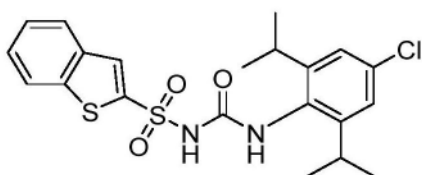
[1448]



[1449] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和苯并呋喃-2-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(25mg,49%)。 ^1H NMR (600MHz,DMSO- d_6): δ =7.85(s,1H),7.73(d,J=7.8Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.47(s,1H),7.34(t,J=7.5Hz,1H),7.17(s,1H),7.04(s,2H),2.99-2.95(m,2H),0.94(bs,12H); ^{13}C NMR (150MHz,DMSO- d_6): δ =154.9,149.5,132.6,132.3,132.0,127.2,126.9,126.8,123.3,123.2,112.1,112.0,109.8,28.5,23.3;LCMS纯度:>95%;LCMS (m/z):435[M+H] $^+$;C₂₁H₂₄ClN₂O₄S₁[M+H] $^+$ 的HRMS计算值:435.1140,实测值:435.1140。

[1450] N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺

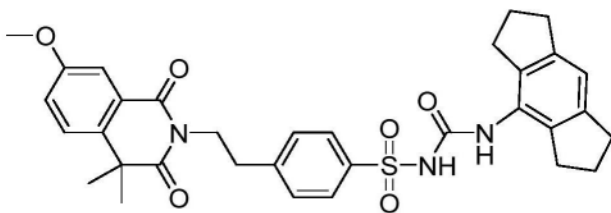
[1451]



[1452] 在通用方法C3中使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(采用通用方法A2制备)和苯并[b]噻吩-2-磺酰胺(采用通用方法E3制备),以得到呈白色固体的标题化合物(38mg,72%); ^1H NMR (600MHz,DMSO- d_6): δ 8.03(d,J=7.9Hz,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.80(s,1H),7.46(dt,J=15.4,7.0Hz,2H),7.04(s,2H),3.05-2.83(m,2H),0.94(bs,12H); ^{13}C NMR (150MHz,DMSO- d_6): δ 155.3,149.5,141.1,138.0,132.4,132.0,126.8,125.7,125.4,123.1,123.0,122.9,109.7,28.5,23.3;LCMS纯度:>95%;LCMS (m/z):451[M+H] $^+$;C₂₁H₂₄ClN₂O₃S₂[M+H] $^+$ 的HRMS计算值:451.0911,实测值:451.0900。

[1453] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧化-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苯磺酰胺

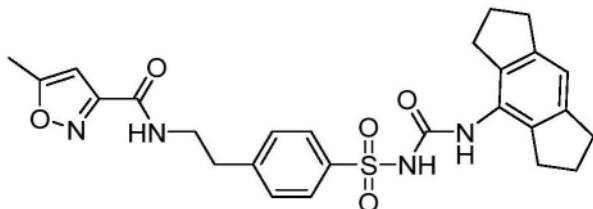
[1454]



[1455] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和4-(2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧化代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苯磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(85mg,52%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ=10.72(bs,1H),7.91(s,1H),7.80(d,J=8.1Hz,2H),7.58(d,J=8.7Hz,1H),7.53(d,J=2.9Hz,1H),7.39(d,J=7.9Hz,2H),7.29(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),6.88(s,1H),4.13(t,J=7.5Hz,2H),3.83(s,3H),2.93(t,J=7.5Hz,2H),2.76(t,J=7.4Hz,4H),2.55(t,J=7.4Hz,4H),1.90(p,J=7.4Hz,4H),1.42(s,6H)。C₃₃H₃₄N₃O₆S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:600.2174,实测值:600.2183。

[1456] N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯乙基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺

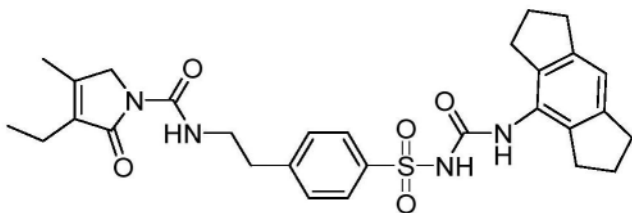
[1457]



[1458] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和5-甲基-N-(4-氨磺酰苯乙基)异噁唑-3-甲酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(14mg,62%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ8.78(t,J=5.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.74(d,J=8.3Hz,2H),7.41(d,J=8.3Hz,2H),6.85(s,1H),6.50(q,J=1.0Hz,1H),3.49(m,2H),2.91(t,J=7.0Hz,2H),2.75(t,J=7.4Hz,4H),2.56(t,J=7.4Hz,4H),2.45(d,J=0.9Hz,3H),1.89(p,J=7.4Hz,4H)。C₂₆H₂₇N₄O₅S₁[M-H]⁻的HRMS计算值:507.1708,实测值:507.1709。

[1459] 3-乙基-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰)苯乙基)-4-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺

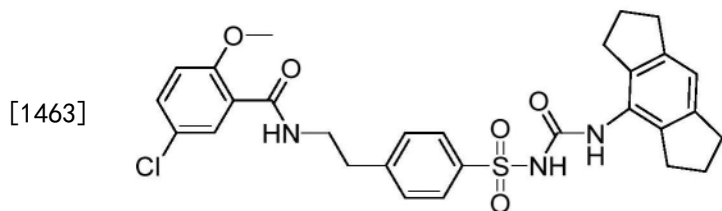
[1460]



[1461] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和3-乙基-4-甲基-2-氧代-N-(4-氨磺酰苯乙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(78mg,50%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ=10.78(bs,1H),8.38(t,J=7.6Hz,1H),7.97(s,1H),7.82(d,J=8.2Hz,2H),7.42(d,J=8.2Hz,2H),6.88(s,1H),4.16(s,2H),3.48(q,J=6.7Hz,2H),2.88(t,J=7.2Hz,2H),2.75(t,J=7.4Hz,4H),2.53(t,J=7.4Hz,4H),2.18(q,J=7.5Hz,2H),2.01(s,3H),1.90(p,J=7.4Hz,4H),0.97

(t, J=7.5Hz, 3H)。 $C_{29}H_{33}N_4O_5S_1$ [M-H]⁻的HRMS计算值:549.2177, 实测值:549.2169。

[1462] 5-氯-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)苯乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺

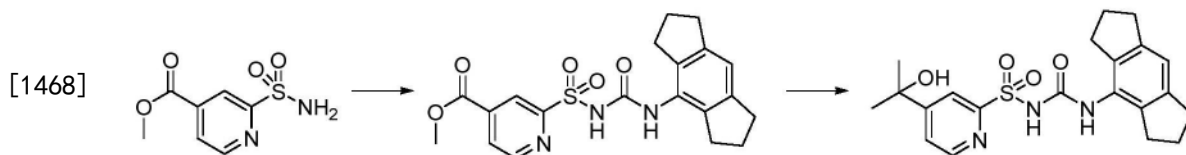


[1464] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和5-氯-2-甲氧基-N-(4-氨基磺酰苯乙基)苯甲酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(325mg, 70%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=10.83(bs, 1H), 8.27(t, J=6.0Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 2H), 7.66(d, J=2.8Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.9Hz, 2.8Hz, 1H), 7.44(t, J=8.0Hz, 2H), 7.13(d, J=8.9Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.53(q, J=6.6Hz, 2H), 2.91(t, J=7.2Hz, 2H), 2.74(t, J=7.4Hz, 4H), 2.53(t, J=7.4Hz, 4H), 1.88(p, J=7.3Hz, 4H)。 $C_{29}H_{29}ClN_3O_5S_1$ [M-H]⁻的HRMS计算值:566.1522, 实测值:566.1543。

[1465] ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ=163.6, 155.7, 145.3, 143.6, 143.0, 142.4, 142.1, 139.6, 137.1, 131.5, 129.5, 129.2, 127.4, 125.7, 124.8, 124.3, 117.9, 114.1, 108.3, 56.2, 34.7, 32.6, 32.4, 30.0, 28.9, 24.9。LCMS, 纯度:90.06%, tr=3.38min, m/z 566.37 (M-H⁺)。 $C_{29}H_{30}ClN_3O_5S_1$ [M+H]⁺的HRMS (FAB⁺) 计算值:568.1595, 实测值:568.1589。

[1466] 吡啶

[1467] N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-磺酰胺

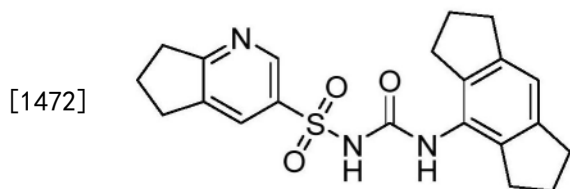


[1469] 在0℃下,向1,2,3,5,6,7-六氢-引达省-4-胺(0.20g, 1.15mmol)在无水THF (5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.35g, 3.47mmol, 3.0当量),然后加入三光气(0.265g, 0.86mmol, 0.5当量),并将混合物在环境温度下搅拌3小时。将混合物冷却至0℃,加入2-氨基磺酰异烟酸甲酯(0.27g, 1.27mmol, 1.1当量),并在环境温度下继续搅拌过夜。完成后,将反应混合物倒入盐水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱使用20-50%梯度的EtOAc-己烷洗脱剂纯化粗产物,以得到呈浅棕色固体的2-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基)氨基磺酰)异烟酸甲酯(0.31g, 65%)。

[1470] 将2-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基)氨基磺酰)异烟酸甲酯(0.30g, 0.72mmol)溶于无水THF (8mL)中,并将该溶液冷却至0℃。在0℃于氮气氛下,加入甲基溴化镁(3M于二乙醚中的溶液, 0.96mL, 2.88mmol, 4.0当量),并在环境温度下继续搅拌3小时。完成后,将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗残余物,以得到

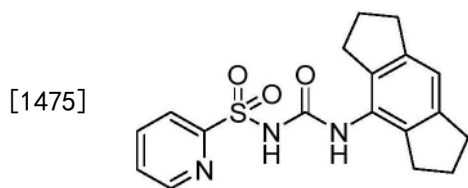
呈白色固体的标题化合物(0.016g, 5%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): $\delta=8.45(\text{br.s}, 1\text{H}), 8.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.55(\text{br.s}, 1\text{H}), 6.87(\text{s}, 1\text{H}), 2.80(\text{t}, J=7, 2\text{Hz}, 4\text{H}), 2.66(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H}), 1.96(\text{quin}, J=7.6\text{Hz}, 4\text{H}), 1.53(\text{s}, 6\text{H})$ 。LCMS, 纯度: 98%, m/z 416.09 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (FAB $^+$) 计算值: 416.1566, 实测值: 416.1556。

[1471] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-磺酰胺



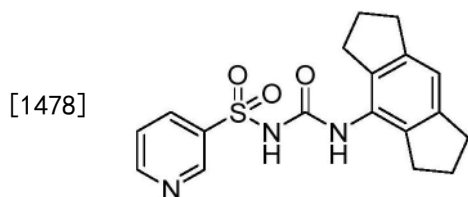
[1473] 在通用方法C2中使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A2制备)和6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(12mg, 27%)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=8.71(\text{s}, 1\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 7.96(\text{bs}, 1\text{H}), 6.87(\text{s}, 1\text{H}), 2.97-2.93(\text{m}, 4\text{H}), 2.75(\text{t}, J=6\text{Hz}, 4\text{H}), 2.55(\text{t}, J=6\text{Hz}, 4\text{H}), 2.11-2.07(\text{m}, 2\text{H}), 1.93-1.88(\text{m}, 4\text{H})$ 。 ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta 169.6, 146.4, 144.9, 143.2, 137.4, 137.2, 131.0, 129.6, 117.7, 108.7, 34.0, 32.9, 30.6, 30.3, 25.4, 23.2$ 。LCMS (m/z): 398 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1474] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)吡啶-2-磺酰胺



[1476] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和吡啶-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(40mg, 10%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=8.5(\text{d}, J=4.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.88(\text{t}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.81(\text{t}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.59(\text{s}, 1\text{H}), 7.4(\text{t}, J=5.8\text{Hz}, 1\text{H}), 6.76(\text{s}, 1\text{H}), 2.73(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H}), 2.61(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H}), 1.88(\text{quin}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H})$ 。

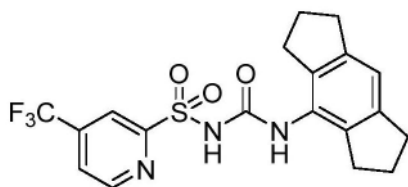
[1477] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



[1479] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和吡啶-3-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(12mg, 3%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): $\delta=9.08(\text{s}, 1\text{H}), 8.65(\text{d}, J=4.4\text{Hz}, 1\text{H}), 8.36(\text{d}, J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.56(\text{dd}, J=8.0, 4.8\text{Hz}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 2.82(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H}), 2.69(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H}), 2.0(\text{quin}, J=7.2\text{Hz}, 4\text{H})$ 。

[1480] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺

[1481]

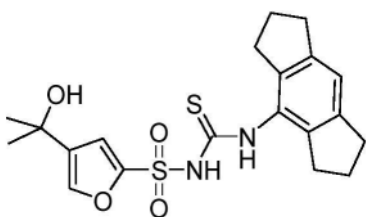


[1482] 在通用方法C1中使用4-异氰氧基-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(采用通用方法A1制备)和4-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺,以得到呈白色固体的标题化合物(16mg, 3%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ =8.47(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.98(s, 1H), 2.82(t, J=7.2Hz, 4H), 2.66(t, J=7.2Hz, 4H), 1.95(quin, J=7.2Hz, 4H); ¹⁹F NMR (233.33MHz, DMSO-d₆): -63.48(s, 3F)。

[1483] 接头

[1484] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基硫代甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺

[1485]



[1486] 向1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(0.10g, 0.58mmol)在无水DCM(2.0mL)中的溶液中加入1,1'-硫代羰基二咪唑(1.1当量),并将反应物在环境温度下搅拌4小时。真空除去溶剂,然后将溶于丙酮(2.0mL)和碳酸钾(2.5当量)中的残余物,然后加入4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(1.2当量)。将反应混合物在回流下加热过夜,真空浓缩,然后用10%柠檬酸(10mL)中和,并立即用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。采用硅胶柱色谱使用MeOH/DCM洗脱剂接着HPLC纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的标题化合物(13mg, 4%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ =12.0(bs, 1H), 9.72(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.01(s, 1H), 5.15(br. s., 1H), 2.81(t, J=6.8Hz, 4H), 2.59(t, J=6.8Hz, 4H), 1.95(quin, J=7.6Hz, 4H), 1.39(s, 6H)。 ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ =176.9, 143.1, 142.7, 138.7, 137.1, 130.4, 119.3, 117.7, 66.6, 32.4, 30.9, 29.9, 24.9。LCMS: 纯度=95.08%, tr=3.45min, m/z 421.30(M+H⁺)。

[1487] 生物测试方法

[1488] NLRP3抑制测定

[1489] 可使用以下测定(利用诸如三磷酸腺苷、尼日利亚菌素、LeuLeu-OMe或尿酸单钠晶体(MSU)的常见刺激物)来测定测试化合物对NLRP3炎性体的抑制活性。

[1490] 细胞培养

[1491] 为了产生HMDM,使用Ficoll-Plaque Plus(GE Healthcare)和密度离心将人单核细胞从血沉棕黄层血液中分离。使用MACS磁珠(Miltenyl Biotec)进行CD14⁺细胞选择。分离的CD14⁺单核细胞在补充有10%FBS和1%青霉素/链霉素(Life Technologies)的含L-谷氨酰胺的伊斯科夫氏改良杜尔贝科氏培养基(Iscove's modified Dulbecco's medium)(IMDM)中与10ng/ml人CSF-1(Miltenyl Biotec)的培养物中分化7天,如Croker等, 2013Immunol Cell Biol 91:625所述。

[1492] 小鼠骨髓衍生的巨噬细胞(BMDM)衍生自从C57BL/6小鼠的股骨和胫骨分离的骨髓祖细胞。用培养基冲洗骨骼,并将骨髓细胞在补充有10%热灭活FCS、2mM GlutaMAX (Life Technologies)、50U/ml青霉素-链霉素(Life Technologies)和150ng/ml重组人M-CSF(不含内毒素,由昆士兰大学蛋白表达设备表达和纯化)的RPMI 1640培养基中培养7天。

[1493] NLRP3炎性体活化测定

[1494] 将HMDM以 1×10^5 /ml接种。次日更换过夜培养基,并用大肠杆菌(*Escherichia coli*)血清型0111:B4(Sigma Aldrich)刺激细胞3小时。在NLRP3刺激前30分钟取出培养基并用含测试化合物的无血清培养基(SFM)更换。然后用腺苷5'-三磷酸二钠盐合物(5mM 1小时)、尼日利亚菌素(10 μ M 1小时)、LeuLeu-OMe(1mM 2小时)或MSU(200 μ g/ml 15小时)刺激细胞。ATP可来源于Sigma Aldrich,尼日利亚菌素和MSU可来源于Invivogen,以及LeuLeu-Ome可来源于Chem-Impex International。

[1495] 将BMDM以 1×10^5 /ml接种。次日更换过夜培养基,并用来自大肠杆菌K12菌株(InvivoGen)的Ultrapure脂多糖刺激细胞3小时。在NLRP3刺激前30分钟除去培养基并用含有测试化合物的无血清培养基(SFM)更换。然后用腺苷5'-三磷酸二钠盐合物(1.25-5mM 1小时)、尼日利亚菌素(5 μ M 1小时)、LeuLeu-OMe(1mM 2小时)或MSU(200 μ g/ml 15小时)刺激细胞。ATP可来源于Sigma Aldrich,尼日利亚菌素和MSU可来源于Invivogen,以及LeuLeu-Ome可来源于Chem-Impex International。

[1496] 测量IL-1 β 、IL-18、TNF α 和细胞死亡

[1497] 对于ELISA和细胞死亡测定,将细胞接种在96孔板中。根据制造商的说明书(DuoSet[®] R&D Systems, ReadySetGo! [®] eBioscience, BD OptEIA[™]或Perkin Elmer AlphaLISA[®]),除去上清液并使用ELISA试剂盒分析。通过使用CytoTox96[®]非放射性细胞毒性测定(Promega),相对于100%细胞裂解对照的LDH释放的测量来评估细胞死亡。

[1498] 关于血浆和脑中化合物水平的鼠研究

[1499] 一般实验:Carbutamide购自Sigma Aldrich(目录号381578)。乙腈为Chromasolv[®] HPLC级(Sigma Aldrich, Sydney, Australia),甲酸为AR级99%-100% Normapur(VWR International Pty Ltd, Brisbane, Australia),DMSO为ReagentPlus[®]级(D5879, Sigma Aldrich, Sydney, Australia),以及H₂O Milli-Q经过滤。HPLC小瓶和聚丙烯插入物来Agilent Technologies(Melbourne, Australia),而1.5mL Eppendorf管Protein LoBind Tubes来自VWR International Pty Ltd(Brisbane, Australia)。

[1500] 沉淀溶液的制备:100mL ACN和5 μ L 10mM磺胺丁脲在DMSO中(ACN, 135ng/mL磺胺丁脲MS内标)。

[1501] 制备血浆标准曲线:制备10mM NH₄HCO₃中的1mg/mL测试化合物,并将其稀释10倍,以得到100,000ng/mL储液。用10mM NH₄HCO₃进行100,000ng/mL储液的一系列10倍稀释,以得到10,000、1,000、100和10ng/mL的浓度。用10mM NH₄HCO₃将100,000ng/mL储液稀释至3:7,以得到30,000ng/mL的浓度,和一系列10倍稀释给出浓度为3,000、300、30和3ng/mL。

[1502] 将20 μ L含测试化合物的溶液和160 μ L沉淀溶液加入低结合Eppendorf管中的20 μ L小鼠血浆中。将样品涡旋,使其在4 $^{\circ}$ C静置10分钟,并以14,000 $\times$ g离心8分钟。将150 μ L上清液转移到HPLC小瓶插入物中。将样品储存在4 $^{\circ}$ C直到分析。

[1503] 制备脑匀浆标准曲线:将制备用于血浆标准曲线的样品溶液用于脑匀浆标准曲线。

[1504] 将来自盐水对照的小鼠脑匀浆解冻并涡旋3分钟或直到均匀,超声处理1分钟。当泡沫沉降时,将50 μ L小鼠脑匀浆转移到Eppendorf管中,然后转移10mM NH_4HCO_3 中的50 μ L测试化合物,150 μ L H_2O 和500 μ L冰冷沉淀溶液,在每次添加后涡旋。将标准品在4 $^\circ\text{C}$ 下静置10分钟,然后以14,000 $\times g$ 离心8分钟。将200 μ L上清液转移到HPLC小瓶插入物中,确保不存在气泡,并将样品储存在4 $^\circ\text{C}$ 直到分析。

[1505] 小鼠给药和经心灌注

[1506] 给药:以20mg/kg口服管饲

[1507] 时间点:2小时

[1508] 在无菌PBS中制备以4mg/ml给药的储备化合物。对每只小鼠称重,并针对每种化合物以20mg/kg口服管饲给药。2小时后,使用舒泰(50mg/kg)和赛拉嗪(10mg/kg)的组合将小鼠麻醉,并通过心脏穿刺将血液收集到含有20 μ L 100 mM EDTA的管中。在4 $^\circ\text{C}$ 下将血液以2000 $\times g$ 离心15分钟以收集血浆。

[1509] 制备用于分析的血浆样品:将20 μ L NH_4HCO_3 和160 μ L沉淀溶液加入到低结合Eppendorf管中的20 μ L小鼠血浆中。将样品涡旋,使其在4 $^\circ\text{C}$ 静置10分钟,并以14,000 $\times g$ 离心8分钟。将150 μ L上清液转移到HPLC小瓶插入物中,确保不存在气泡。将样品储存在4 $^\circ\text{C}$ 直到分析。

[1510] 脑匀浆制备:将小鼠的脑灌注PBS,保持5分钟,然后解剖并称重。通过用4体积(2ml)的去离子水将总脑(0.5g)匀浆来制备脑匀浆,并在分析前储存在-20 $^\circ\text{C}$ 。将匀浆解冻,涡旋3分钟或直到均匀,并超声处理1分钟。当泡沫沉降时,将50 μ L小鼠脑匀浆转移到Eppendorf管中,随后加入50 μ L 10mM NH_4HCO_3 ,150 μ L H_2O 和500 μ L冰冷沉淀溶液,每次添加后涡旋。将200 μ L上清液转移到HPLC小瓶插入物中,确保不存在气泡,并将样品储存在4 $^\circ\text{C}$ 直到分析。

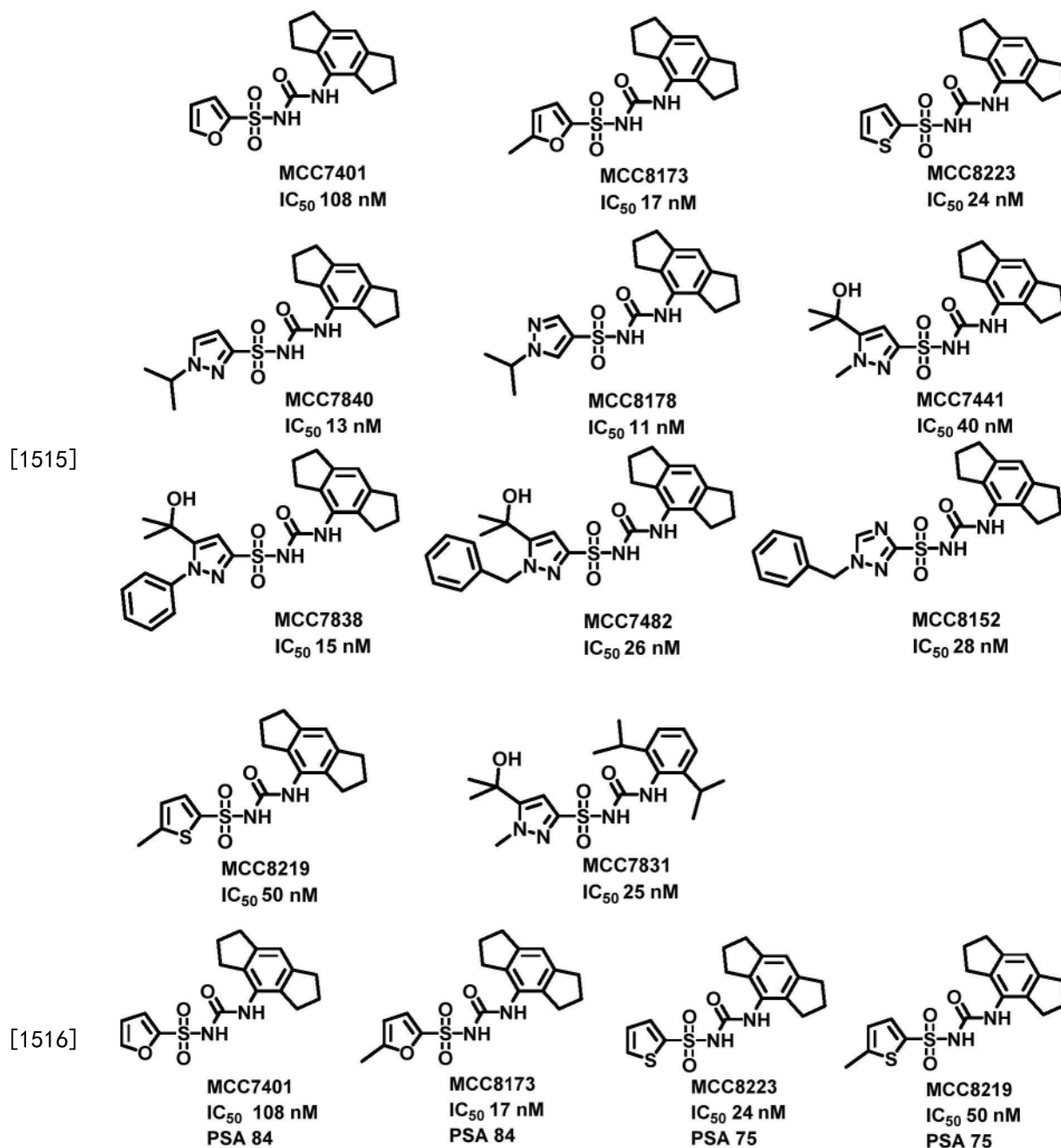
[1511] 制备用于分析的脑样品:将50 μ L小鼠脑转移到Eppendorf管中,然后加入50 μ L 10mM NH_4HCO_3 ,150 μ L H_2O 和500 μ L冰冷沉淀溶液,每次添加后涡旋。将溶液在4 $^\circ\text{C}$ 下静置10分钟,然后以14,000 $\times g$ 离心8分钟。将200 μ L上清液转移到HPLC小瓶插入物中,确保不存在气泡,并将样品储存在4 $^\circ\text{C}$ 直到分析。

[1512] LC-MS/MS:使用具有2台Shimadzu Nexera LC-30AD溶剂输送单元(Solvent Delivery Units)、Shimadzu Nexera SIL-30AC自动进样器(Auto-Sampler)、Shimadzu Prominence DGU-20A₅脱气机(Degasser)、Shimadzu Prominence CBM-20A系统控制器(System Controller)和Shimadzu Prominence CT0-20A柱温箱(Column Oven)的AB Sciex4000QTrap MS上分析样品。柱温箱设定为40 $^\circ\text{C}$,而自动进样器设定为15 $^\circ\text{C}$ 。制备2 μ L注射液并使用具有低分辨率Q1和低分辨率Q3的Turbo Spray(-)-ESI以选择反应监测(Selected Reaction Monitoring,SRM)模式进行MS分析。MS参数:CUR:30.00,IS:-4300.00,TEM:500.00,GS1:50.00,GS2:50.00,ihe:ON,CAD:高,DP-60.00,EP-10.00,CXP-15.00.MCC950 SRM:Q1 403.2至Q3 204.3Da,保持150毫秒,CE-27和碳酰胺(IS)SRM:Q1 270.0至Q3 171.0Da,保持100毫秒,CE-25。HPLC柱:WatersAtlantis[®]T3 5 μ m 2.1 $\times$ 50mm,具

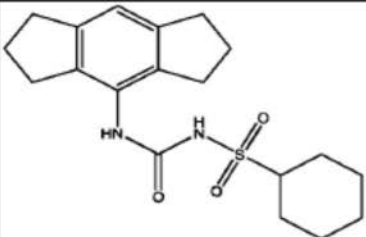
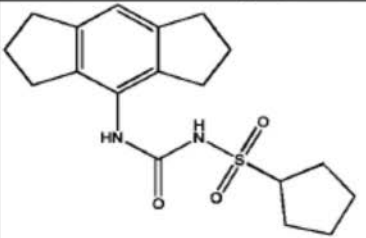
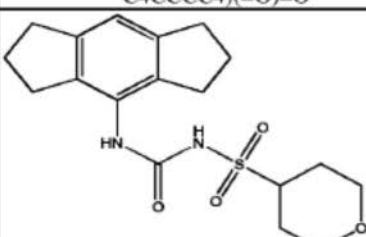
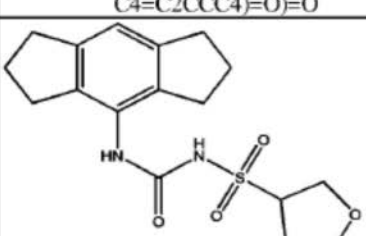
有Atlantis® T3 5 μ m 2.1 $\times$ 10mm保护柱。流速和溶剂:0.35ml/min,溶剂A:0.1%甲酸在H₂O溶剂中,溶剂B:0.1%甲酸在ACN中;等梯度2%B从0 $\rightarrow$ 2分钟,梯度2% $\rightarrow$ 100%B从2 $\rightarrow$ 5分钟,等梯度100%从5 $\rightarrow$ 9分钟,梯度100% $\rightarrow$ 2%B从9 $\rightarrow$ 9.1分钟和等梯度2%B从9.1 $\rightarrow$ 13分钟。使用AB Sciex's Analyst软件采用定量向导 (Quantitation Wizard) 分析磺胺丁脒和测试化合物的SRM数据的峰面积。将峰面积相对于20 μ L 3至30,000ng/mL测试化合物溶液中的ng/mL浓度作图,并测定线性响应的下限和上限。然后将这些数据在Microsoft Excel中作图,并使用线性响应方程来确定20 μ L血浆溶液中测试化合物浓度。类似地,对于脑匀浆样品,使用50 μ L 3至3,000ng/mL测试化合物溶液的峰面积来确定50 μ L脑匀浆溶液中测试化合物浓度。

[1513] 结果

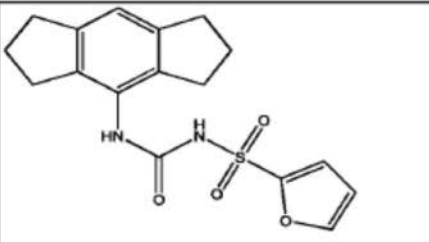
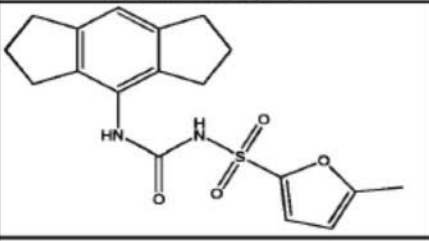
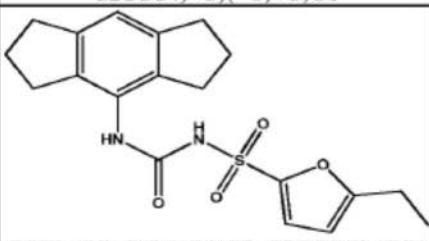
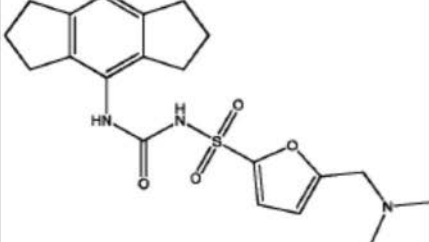
[1514] 在下表中提供了全系列的tPSA和生物学结果,但是下面给出本发明某些化合物所选的数据。



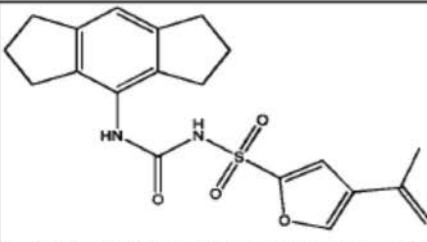
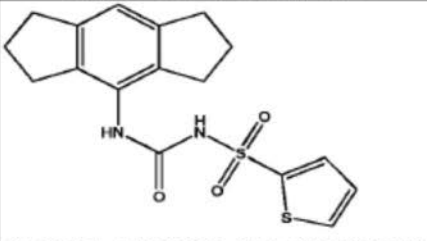
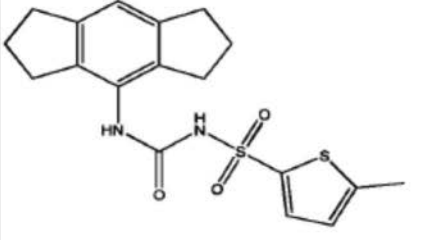
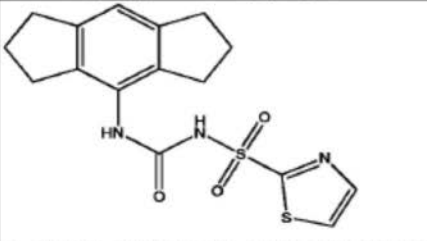
[1517]

SMILES	名称	tPSA	MV
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4CCCCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)环己烷磺酰胺	75	362
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4CCCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)环戊烷磺酰胺	75	348
 <chem>O=S(C1CCOCC1)(NC(NC2=C3CCCC3=C4C2CCC4)=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-磺酰胺	85	364
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4COCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)四氢咪喃-3-磺酰胺	85	350

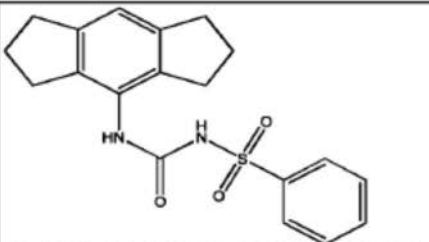
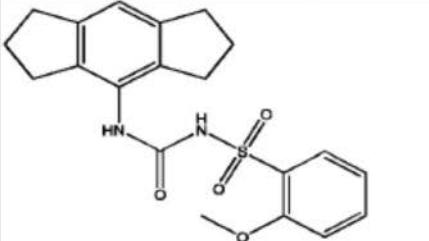
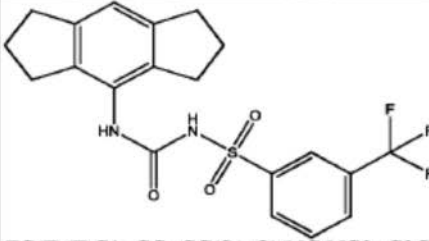
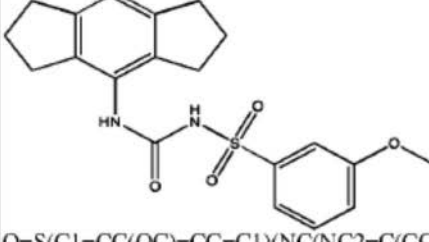
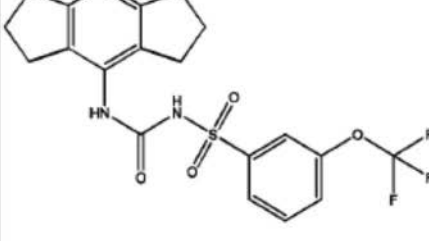
[1518]

 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(=O)(=O)c4ccoc4</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	85	346
 <chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3C(CCC3)=CC4=C2CCC4)C=C1</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺	85	360
<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3C(CCC3)=CC4=C2CCC4)C=C1</chem>			
 <chem>CCC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3C(CCC3)=CC4=C2CCC4)C=C1</chem>	5-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	85	374
 <chem>O=S(=O)(NC(=O)NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)C=Cc4cc(CN(C)C)oc4</chem>	5-((二甲基氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	88	403

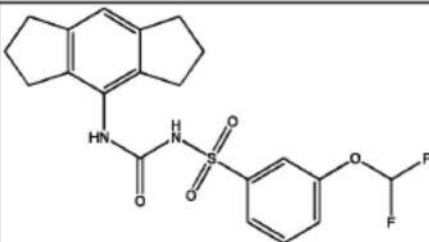
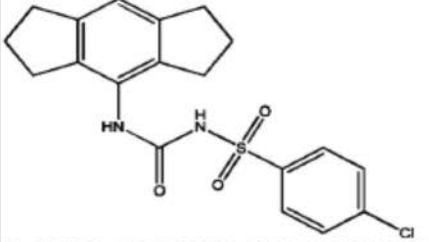
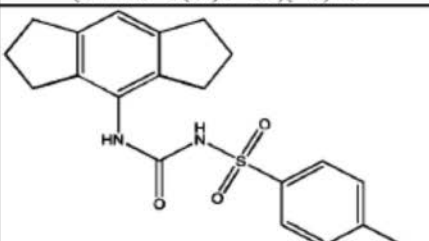
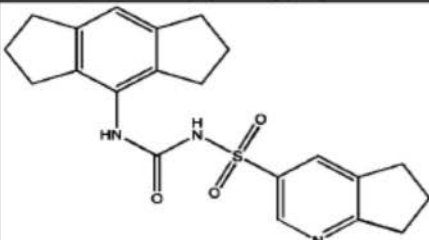
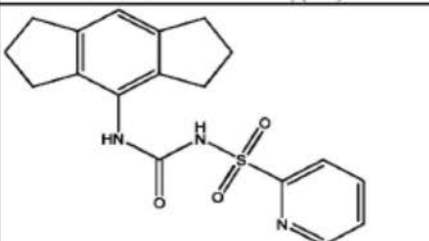
[1519]

 <chem>O=S(C1=CC(C(C)=C)=C1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-磺酰胺	85	386
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=CS4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺	75	362
 <chem>O=S(NC(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)=O)(C4=CC=C(C)S4)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-甲基噻吩-2-磺酰胺	75	376
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=NC=CS4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰胺	88	363

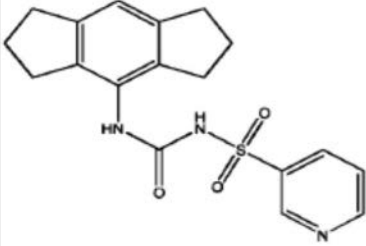
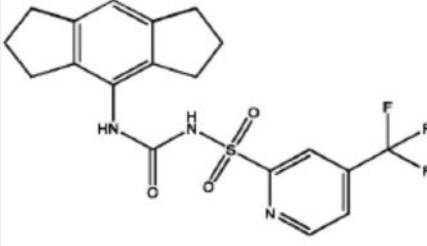
[1520]

 <chem>O=S(C1=CC=CC=C1)(NC(=O)Nc2c3c(c4ccccc43)C5CCCC52)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	75	356
 <chem>O=C(NC1=CC2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC(OC)=CC=C4)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰胺	85	386
 <chem>FC(F)(F)C1=CC=CC(S(=O)(=O)NC(=O)Nc2c3c(c4ccccc43)C5CCCC52)=C1</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	75	424
 <chem>O=S(C1=CC(OC)=CC=C1)(NC(=O)Nc2c3c(c4ccccc43)C5CCCC52)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-甲氧基苯磺酰胺	85	386
 <chem>O=S(C1=CC(OC(F)(F)F)=CC=C1)(NC(=O)Nc2c3c(c4ccccc43)C5CCCC52)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺	85	440

[1521]

 <chem>O=S(C1=CC(OC(F)F)=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	3-(二氟甲氧基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	85	422
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=C(Cl)C=C4)(=O)=O</chem>	4-氯-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	75	391
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=C(C)C=C4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯磺酰胺	75	370
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4=CN=C5CCCC5=C4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-磺酰胺	88	397
 <chem>O=S(C1=CC=CC=N1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)吡啶-2-磺酰胺	88	357

[1522]

 <chem>O=S(C1=CC=CN=C1)(NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C3=CC4=C2CCCC4=O=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺	88	357
 <chem>O=S(C1=CC(C(F)(F)F)=CC=N1)(NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C3=CC4=C2CCCC4=O=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺	88	425

[1523] 表1:所选化合物的拓扑极性表面积 (tPSA) 和分子量。

[1524]

名称	化学式	HRMS 式	ESI+/-	HRMS 计算值	HRMS 实测值	平均 IL-1 β IC50 BMDM (nM)	平均 IL-1 β IC50 HMDM (nM)	平均 IL-18 IC50 HMDM (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)环己烷磺酰胺	C19H26N2O3S	C19H27N2O3S	ESI+	363.1737	363.1729	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)环戊烷磺酰胺	C18H24N2O3S	C18H25N2O3S	ESI+	349.158	349.1588	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-4-磺酰胺	C18H24N2O4S	C18H25N2O4S	ESI+	365.153	365.1541	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)四氢呋喃-3-磺酰胺	C17H22N2O4S	C17H23N2O4S	ESI+	351.1373	351.1389	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)吗啉-4-磺酰胺	C17H23N3O4S	C17H24N3O4S1	ESI+	366.1482	366.14956	ND	++	ND
N-[1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基]-N'-(二甲基氨基)磺酰基]脲	C15H21N3O3S	C15H22N3O3S1	ESI+	324.13764	324.13891	ND	++	ND

[1525]

N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)咪喃-2-磺酰胺	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	C ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₄ S I	ESI-	345.0915	345.0906	++	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₄ S	ESI+	361.1216	361.1217	ND	+++	+++
5-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)咪喃-2-磺酰胺	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	ESI+	375.1373	375.1391	ND	++	ND
5-((二甲基氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)咪喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ O ₄ S I	ESI+	404.1639	404.1653	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)咪喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ S I	ESI-	403.1333	403.1351	+++	+++	+++
N-((8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)咪喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₅ S	C ₂₀ H ₂₂ BrN ₂ O ₅ S I	ESI-	481.0438	481.043 and 483.0392	+++	+++	ND
N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)咪喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₅ S	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₂ O ₅ S I	ESI-	437.0943	437.0941	+++	+++	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)咪喃-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₅ S I	ESI-	417.149	417.1499	+++	+++	ND

[1526]

5-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)呋喃-3-羧酸	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₆ S	ESI-	389.0813	389.0796	++	ND	ND
5-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)呋喃-3-羧酸乙酯	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ S	ESI-	417.1126	417.1117	+++	ND	ND
N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(丙-1-烯-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ S	ESI+	387.1373	387.1379	+++	+++	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-(3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₆ S	ESI-	405.1126	405.1113	+++	ND	ND
N-((4-溴-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₆ S	C ₁₉ H ₂₀ BrN ₂ O ₆ S	ESI-	483.0231	483.0232	+++	ND	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-(3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]呋喃-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₆ S	ESI-	405.1126	405.1116	+++	ND	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-(2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₇ S	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₇ S	ESI-	407.0918	407.0915	+++	ND	ND

[1527]

N-(苯并[1,2-b:4,5-b']二呋喃-4-基)氨基 甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2- 磺酰胺	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₇ S	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₇ S	ESI-	403.0605	403.0604	+++	ND	ND
N-(苊-9-基氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙 烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	C ₂₂ H ₁₉ N ₂ O ₅ S	ESI-	423.102	423.1038	++	ND	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-(喹啉-8-基氨 基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	C ₁₇ H ₁₆ N ₃ O ₅ S	ESI-	374.0816	374.0805	ND	++	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((6-甲氧基喹 啉-8-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₆ S	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₆ S	ESI-	404.0922	404.0913	ND	++	ND
N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己 烯-5-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷 -2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₇ S	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₇ S	ESI-	381.0762	381.078	++	ND	ND
N-((2,3-二氧苯并呋喃-7-基)氨基甲酰 基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰 胺	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₆ S	ESI-	365.0813	365.0823	+	ND	ND
N-((2,4-双(三氟甲基)苯基)氨基甲酰 基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰 胺	C ₁₆ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₃ F ₆ N ₂ O ₅ S	ESI-	459.0455	459.0476	+++	++	ND
N-((2,5-双(三氟甲基)苯基)氨基甲酰 基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰 胺	C ₁₆ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₃ F ₆ N ₂ O ₅ S	ESI-	459.0455	459.0453	+++	++	ND

[1528]

4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((2-甲氧基苯基)氨基甲酰基)咪喃-2-磺酰胺	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₆ S ₁	ESI-	353.0813	353.0828	++	ND	ND
N-(2,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)咪喃-2-磺酰胺	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₇ S	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₇ S ₁	ESI-	383.0918	383.0935	++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	417.149	417.1509	+++	ND	ND
N-(2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅ S	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	421.1803	421.18	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟咪喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₈ D ₆ N ₂ O ₅ S	C ₂₀ H ₁₇ D ₆ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	409.171	409.1701	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₀ D ₆ N ₂ O ₅ S	C ₂₁ H ₁₉ D ₆ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	423.1866	423.1878	ND	+++	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-5-甲基-N-((3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]咪喃-4-基)氨基甲酰基)咪喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₈ D ₆ N ₂ O ₆ S	C ₂₀ H ₁₇ D ₆ N ₂ O ₆ S ₁	ESI-	425.1659	425.1665	ND	+++	ND
N-((4-溴-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-b]咪喃-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₇ D ₆ BrN ₂ O ₆ S	C ₂₀ H ₁₆ Br ₁ D ₆ N ₂ O ₆ S ₁	ESI-	503.0764	503.0748	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₃ S ₂	ESI+	363.0832	363.0819	ND	+++	+++

[1529]

N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-甲基噻吩-2-磺酰胺	C18H20N2O3S2	C18H21N2O3S2	ESI+	377.0988	377.0994	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰胺	C16H17N3O3S2					ND	+	ND
1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺	C22H23N5O3S	C22H22N5O3S1	ESI-	436.1449	436.1436	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-磺酰胺	C17H20N4O3S	C17H21N4O3S1	ESI+	361.1329	361.1321	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C17H20N4O3S	C17H19N4O3S1	ESI-	359.1183	359.1176	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺	C17H17F3N4O3S	C17H18F3N4O3S1	ESI+	415.1046	415.1063	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C19H24N4O3S	C19H23N4O3S1	ESI-	387.1496	387.1514	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺	C19H24N4O3S					ND	+++	+++

[1530]

1-环丙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-磺酰胺	C19H22N4O3S	C 19 H 23 N 4 O 3 S 1	ESI+	387.1485	387.1501	ND	+++	ND
1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-磺酰胺	C20H26N4O3S	C20H27N4O3S1	ESI+	403.1798	403.1802	ND	+++	+++
1-环己基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-磺酰胺	C22H28N4O3S	C 22 H 29 N 4 O 3 S 1	ESI+	429.1955	429.1968	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡啶-3-磺酰胺	C22H22N4O3S	C 22 H 23 N 4 O 3 S 1	ESI+	423.1485	423.1474	ND	++	ND
1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-3-磺酰胺	C23H24N4O3S	C 23 H 25 N 4 O 3 S 1	ESI+	437.1642	437.163	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-3-磺酰胺	C24H26N4O3S	C 24 H 27 N 4 O 3 S 1	ESI+	451.1798	451.1811	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(吡啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-3-磺酰胺	C23H31N5O3S	C 23 H 30 N 5 O 3 S 1	ESI-	456.2075	456.2076	ND	++	ND

[1531]

N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₃ S	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₃ S	ESI-	373.134	373.134	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₄ O ₃ S	ESI-	427.1057	427.1057	ND	+++	ND
N-(2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₈ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ S	C ₁₈ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₃ S	ESI-	431.137	431.138	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ S	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₃ S	ESI+	457.1516	457.1528	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₃ S	ESI-	401.1653	401.1637	ND	+++	ND
N-(2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₄ S	C ₂₀ H ₂₉ N ₄ O ₄ S	ESI-	421.1915	421.1904	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₄ S	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₄ S	ESI-	417.1602	417.1603	+++	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄ S	C ₂₅ H ₂₇ N ₄ O ₄ S	ESI-	479.1758	479.1758	+++	+++	+++

[1532]

1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄ S	C ₂₆ H ₂₉ N ₄ O ₄ S 1	ESI-	493.1915	493.1912	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ S 1	ESI-	355.1122	355.1139	ND	+++	ND
5-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯-1-磺酰胺	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	C ₂₅ H ₂₈ N ₃ O ₃ S 1	ESI+	450.1846	450.1859	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氧苯并[b]噻吩-6-磺酰胺-1,1-二氧化物	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₅ S ₂	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₅ S 2	ESI+	447.1043	447.1034	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰胺	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ S 1	ESI+	387.1373	387.1378	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ S	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₂ O ₃ S 1	ESI-	423.0996	423.1009	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-甲氧基苯磺酰胺	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₄ S 1	ESI-	385.1228	385.1211	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(三氟甲氧基)苯磺酰胺	C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₂ O ₄ S 1	ESI-	439.0945	439.0955	+++	+++	ND
3-(二氟甲氧基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₄ S	C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₂ O ₄ S 1	ESI-	421.1039	421.1054	ND	+++	ND

[1533]

N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯-1,3-二磺酰胺	C19H21N3O5S2	C 19 H 20 N 3 O 5 S 2	ESI-	434.085	434.0862	+++	+++	ND
N1-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N3,N3-二甲基苯-1,3-二磺酰胺	C21H25N3O5S2	C 21 H 24 N 3 O 5 S 2	ESI-	462.1163	462.1149	ND	+++	ND
3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)苯甲酸	C20H20N2O5S1	C 20 H 19 N 2 O 5 S 1	ESI-	399.102	399.1034	ND	+++	ND
3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)苯甲酰胺	C20H21N3O4S	C 20 H 20 N 3 O 4 S 1	ESI-	398.118	398.1167	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯磺酰胺	C22H26N2O4S	C 22 H 25 N 2 O 4 S 1	ESI-	413.1541	413.154	ND	+++	ND
3-叠氨基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	C19H19N5O3S	C 19 H 20 N 5 O 3 S 1	ESI+	398.1281	398.1272	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯磺酰胺	C27H25N5O3S	C 27 H 26 N 5 O 3 S 1	ESI+	500.1751	500.1735	ND	++	ND
N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰)苯基)戊-4-炔酰胺	C24H25N3O4S	C 24 H 26 N 3 O 4 S 1	ESI+	452.1639	452.1658	ND	+++	ND

[1534]

3-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰)苯基)-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰)苯基)丙酰胺	C27H33N7O4S	C ₂₇ H ₃₄ N ₇ O ₄ S 1	ESI+	552.2387	552.2368	ND	++	ND
N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰)苯基)-3-(1-(3-(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酰胺	C33H34N10O7S	C ₃₃ H ₃₃ N ₁₀ O ₇ S 1	ESI-	713.226	713.229	ND	++	ND
N-(3-(4-(3-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰)苯基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺	C37H47N9O6S2	C ₃₇ H ₄₈ N ₉ O ₆ S2	ESI+	778.3163	778.3145	++	++	ND
N-((1-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺	C32H38N8O5S2	C ₃₂ H ₃₉ N ₈ O ₅ S2	ESI+	679.2479	679.2456	+	++	ND
N-(噻啉-6-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双吡丙啶-3-基)苯磺酰胺	C18H12F3N5O3S	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₅ O ₃ S 1	ESI-	434.054	434.0558	>50 uM	>50 uM	ND

[1535]

N-(喹啉-5-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双[丙啶-3-基]苯磺酰胺	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₅ O ₃ S ₁	ESI-	434.054	434.0547	ND	+	ND
N-(6-甲氧基喹啉-8-基)氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双[丙啶-3-基]苯磺酰胺	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₅ O ₄ S ₁	ESI-	464.0646	464.0664	ND	+	ND
N-(喹啉-8-基氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双[丙啶-3-基]苯磺酰胺	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₅ O ₃ S ₁	ESI-	434.054	434.0551	ND	++	ND
N-(2,3,6,7-四氢苯并[1,2-b:4,5-b']二咪唑-4-基)氨基甲酰基)-3-(3-(三氟甲基)-3H-双[丙啶-3-基]苯磺酰胺	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₄ O ₅ S ₁	ESI-	467.0642	467.0627	ND	++	ND
4-氮-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	C ₁₉ H ₁₉ CIN ₂ O ₃ S	ESI+	391.0878	391.0895	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯磺酰胺	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₃ S ₁	ESI-	369.1278	369.1296	+++	+++	ND
3-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基甲酰基)苯基)-N-(丙-2-炔-1-基)丙酰胺	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄ S ₁	ESI+	466.1795	466.1794	ND	+++	ND
N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基甲酰基)苯乙基)-2-(甲基(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)乙酰胺	C ₃₀ H ₃₄ N ₇ O ₇ S				ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-(7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)氨基)乙基)苯磺酰胺	C ₂₇ H ₂₅ N ₆ O ₆ S ₁	ESI-	561.1562	561.1579	++	+++	ND

[1536]

2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-苯并二氢吡喃-4-基)-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基甲酰基)苯乙基)乙酰胺	C ₃₄ H ₃₆ N ₄ O ₆ S					ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	ESI+	401.1166	401.1182		ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₄ S	ESI-	414.1493	414.1497		ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₃ S	ESI+	398.1533	398.1538		ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)吡啶-2-磺酰胺	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₃ S	ESI-	356.1074	356.1079		ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₃ S	ESI-	356.1074	356.1087		ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₃ O ₃ S	ESI-	424.0948	424.0955		ND	+++	ND

[1537]

N-((1,2,3,5,6,7-六氯-s-引达省-4-基)氨基硫代甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ S ₂	ESI-	419.1105	419.1123	ND	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₁ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	385.0630	385.0621	++	ND	ND
N-((4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₆ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₁ F ₃ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	439.0348	439.0339	>10,000	ND	ND
((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)/((4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-基)磺基)酰胺钠	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₂ O ₅ S	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₁ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	441.1256	441.1264	ND	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₅ S	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₁ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	437.0943	437.0945	+++	ND	ND
4-(2-羟基丙烷-2-基)-N-((5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₆ S ₁	ESI-	393.1126	392.1113	++	+++	ND
N-((7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₅ S	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₁ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	437.0943	437.0927	+++	ND	ND

[1538]

N-(3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₆ S 1	ESI-	419.1282	419.1263	ND	+++	ND
N-((1-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₆ S 1	ESI-	419.1282	419.1265	ND	++	ND
N-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	C ₁₄ H ₁₇ N ₄ O ₅ S 1	ESI-	353.0925	353.0921	>10,000	>50000	ND
N-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	C ₁₄ H ₁₇ N ₄ O ₅ S 1	ESI-	353.0925	353.0923	>10,000	>50000	ND
N-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₉ N ₄ O ₅ S 1	ESI-	379.1082	379.1082	ND	+++	ND
N-((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₅ S	C ₂₀ H ₂₉ N ₄ O ₅ S 1	ESI-	437.1864	437.1846	ND	+	ND
N-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基噻唑-5-磺酰胺	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ O ₃ S ₂	ESI-	376.0795	376.0791	+++	ND	ND

[1539]

N-((1,2,3,5,6,7-六氯-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	C ₁₅ H ₁₆ N ₅ O ₃ S	ESI-	346.0979	346.0983	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氯-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	C ₁₈ H ₂₂ N ₅ O ₃ S	ESI-	388.1449	388.1457	+++	+++	ND
((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)((5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺酰胺)酰胺钠	C ₂₀ H ₂₈ Cl ₁ N ₄ O ₄ S	C ₂₀ H ₂₈ Cl ₁ N ₄ O ₄ S	ESI-	455.1525	455.1515	ND	+++	ND
((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)((5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)磺酰胺)酰胺钠	C ₂₅ H ₃₀ Cl ₁ N ₄ O ₄ S	C ₂₅ H ₃₀ Cl ₁ N ₄ O ₄ S	ESI-	517.1682	517.1671	ND	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二甲苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₁ N ₄ O ₃ S	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₁ N ₄ O ₃ S	ESI-	369.0794	369.0785	>10,000	++	ND
N-((4-氯-2,6-二甲氧基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₁ N ₄ O ₅ S	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₁ N ₄ O ₅ S	ESI-	401.0692	401.0684	>10,000	+	ND
N-((4-氯-2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₁ F ₃ N ₄ O ₃ S	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₁ F ₃ N ₄ O ₃ S	ESI-	423.0511	423.0513	>10,000	++	ND
N-((4-氯-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₁ F ₃ N ₄ O ₄ S	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₁ F ₃ N ₄ O ₄ S	ESI-	439.0460	439.0478	ND	ND	ND

[1540]

N-((4-氯-2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₅ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₄ S	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₁ F ₃ N ₄ O ₄ S ₁	ESI-	439.0460	439.0478	>10,000	ND	ND
N-((4-氯-2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ S	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₁ N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	397.1107	397.109	++	++	ND
((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)((1-异丙基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)酰胺钠	C ₁₉ H ₂₆ ClN ₄ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₆ Cl ₁ N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	425.1420	425.1409	ND	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二环丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₁ N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	421.1107	421.1107	+++	+++	ND
N-(7-氯-5-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₁ N ₄ O ₃ S ₁	ESI-	421.1107	421.111	+++	+++	ND
5-氯-3-环丙基-2-(3-((1-异丙基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)脲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₄ S	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₁ N ₅ O ₄ S ₁	ESI-	452.1165	452.118	>10,000	ND	ND
N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	C ₁₃ H ₁₇ N ₆ O ₃ S ₁	ESI-	337.1088	337.1099	>10,000	ND	ND
N-((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₉ N ₆ O ₃ S ₁	ESI-	421.2027	421.2008	>10,000	ND	ND

[1541]

N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-磺酰胺	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ O ₃ S 1	ESI-	385.1340	385.1331	+++	ND	ND
4-乙酰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₄ S 1	ESI-	397.1228	397.1225	++++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯磺酰胺	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₅ S 1	ESI-	400.0973	400.0979	++++	ND	ND
4-氨基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₃ S 1	ESI-	370.1231	370.1225	++++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₃ S 1	ESI-	395.1435	395.143	++++	++	ND
N-((4-氯苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₁ N ₂ O ₃ S 1	ESI-	349.0419	349.0418	>10,000	>100,000	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-8-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	C ₂₂ H ₂₅ Cl ₁ N ₃ O ₃ S 1	ESI+	446.1300	446.1314	ND	++	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)异喹啉-5-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	C ₂₂ H ₂₅ Cl ₁ N ₃ O ₃ S 1	ESI+	446.1300	446.1319	ND	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-3-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	C ₂₂ H ₂₅ Cl ₁ N ₃ O ₃ S 1	ESI+	446.1300	446.1315	ND	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-5-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	C ₂₂ H ₂₅ Cl ₁ N ₃ O ₃ S 1	ESI+	446.1300	446.1317	ND	+++	ND

[1542]

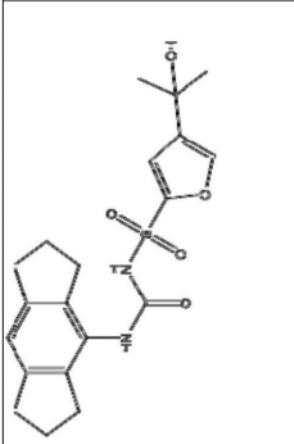
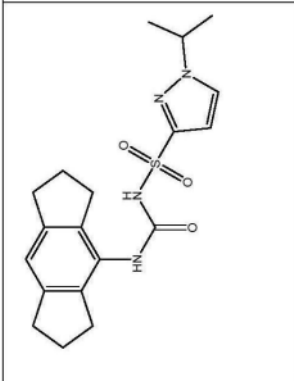
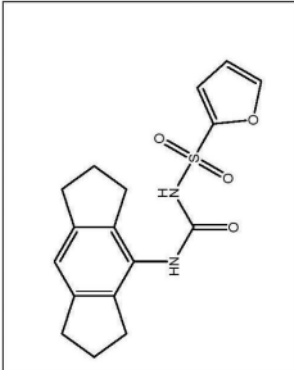
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)喹啉-8-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₃ S ₁	ESI+	408.1376	408.1371	ND	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉-5-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₁ N ₄ O ₃ S ₁	ESI+	447.1252	447.1266	+++	ND	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)萘-2-磺酰胺	C ₂₃ H ₂₆ Cl ₁ N ₂ O ₃ S ₁	ESI+	445.1347	445.1349	ND	++	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基萘-2-磺酰胺	C ₂₄ H ₂₈ Cl ₁ N ₂ O ₄ S ₁	ESI+	475.1453	475.1474	+++	ND	ND
6-氯-N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)萘-2-磺酰胺	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O ₃ S ₁	ESI+	479.0957	479.0937	+++	ND	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢萘-2-磺酰胺	C ₂₃ H ₃₀ Cl ₁ N ₂ O ₃ S ₁	ESI+	449.1660	449.1664	+++	ND	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-3-乙基异噻唑并[5,4-b]吡啶-5-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₁ N ₄ O ₄ S ₁	ESI+	465.1358	465.1354	++	ND	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)喹啉并[3,2-b]吡啶-6-磺酰胺	C ₂₀ H ₂₃ Cl ₁ N ₃ O ₃ S ₂	ESI+	452.0864	452.0884	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯并呋喃-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₄ S ₁	ESI+	397.1217	397.1215	ND	+++	ND

[1543]

N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基)甲酰基)苯并咪唑-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₄ S ₁	ESI+	435.1140	435.114	+++	+++	ND
N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基)甲酰基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ S ₂	ESI+	451.0911	451.09	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基)甲酰基)-4-(2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苯磺酰胺	C ₃₃ H ₃₄ N ₃ O ₆ S ₁	ESI-	600.2174	600.2183	++	++	ND
N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基)甲酰基)氨基)苯乙基)-5-甲基异噻唑-3-甲酰胺	C ₂₆ H ₂₇ N ₄ O ₅ S ₁	ESI-	507.1708	507.1709	+++	+++	ND
3-乙基-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基)甲酰基)氨基)苯乙基)-4-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺	C ₂₉ H ₃₃ N ₄ O ₅ S ₁	ESI-	549.2177	549.2169	+++	+++	ND
5-氯-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基)甲酰基)氨基)苯乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₅ S ₁	ESI-	566.1522	566.1543	+++	+++	ND
4-(2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苯磺酰胺	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₅ S ₁	ESI-	401.1177	401.1174	>10,000	>200,000	ND
5-甲基-N-(4-(氨基)苯乙基)异噻唑-3-甲酰胺	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₄ S ₁	ESI-	308.0711	308.0708	>10,000	ND	ND
N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基)甲酰基)氨基)苯乙基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺	C ₂₇ H ₂₈ N ₅ O ₄ S ₁	ESI-	518.1867	518.1858	ND	+++	ND

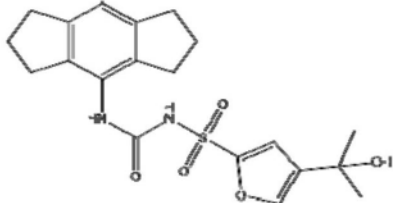
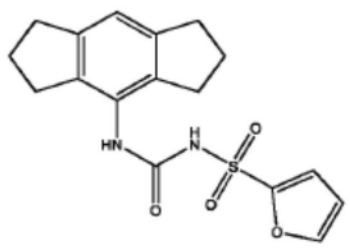
[1544]

表 2: 化合物 HRMS 表征数据; 使用 HMDM 或 BMDM 的细胞基测定中以 nM 计的抑制 IL-1 β 释放 IC50 (<100 nM ='+++++' / <1 μ M ='+++++' / <10 μ M ='+++' / <50 μ M ='++'); 使用 HMDM 的细胞基测定中以 nM 计的抑制 IL-18 释放 IC50 (<100 nM ='+++++' / <1 μ M ='+++++' / <10 μ M ='+++' / <50 μ M ='++')。 “ND”=未测定。

		17490	
		28231	
		66260	
血浆浓度(ng/mL)			

[1545] 表3:以20mg/Kg口服管饲后2小时时间点的选定测试化合物的血浆水平

[1546]

		
脑浓度 (ng/g)*	184	1339
血浆浓度 (ng/mL)	17490	66260
脑/血浆 比 ^a	0.0117	0.0203
tPSA	104.7	84.5

[1547] 表4:磺酰脲的特性,包括增加的BBB渗透、在呋喃环上有和没有羟基烷基基团。

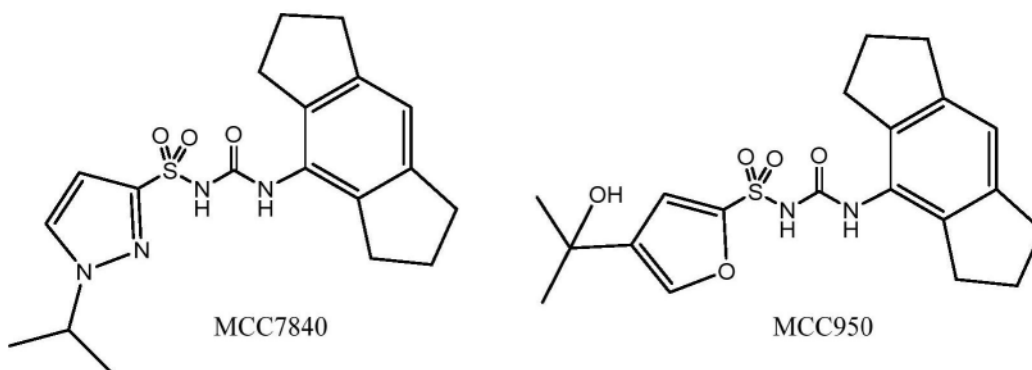
[1548] 给药后血浆浓度

[1549] 使用4mg/Kg的静脉内剂量和20mg/Kg的po剂量,与(N)-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(MCC950)相比,N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(MCC7840,且为第一方面的化合物)的单剂量药代动力学研究清楚地表明与呋喃相比,吡唑衍生物延长的半衰期、提高的最大浓度(C_{max})和曲线下方面积(AUC)。这是有利的,导致相对较低的剂量或更不频繁的给药。

[1550] 按照以下程序:使用7-9周龄雄性C57BL/6小鼠,每组3只动物。使用单次静脉推注或口服饲喂给予小鼠测试化合物。经由下颌下或隐静脉采集血样,以通过LC-MS/MS在以下时间点分析化合物的血浆浓度:IV(3只小鼠):给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24小时,P0(3只小鼠):给药后0.25、0.5、1、2、4、8和24小时。开发了用于定量测定相应生物基质中的测试化合物的LC-MS/MS方法。使用Phoenix WinNonlin 6.3计算PK参数。结果在图1A至1C(MCC950)和图2A至2C(MCC7840)中示意性示出。

[1551] 相关化合物结构如下所示,且表5-8包含相关数据:

[1552]



小鼠中 MCC_000950_016 的生物利用度(ng/mL)							
MCC_000950_016							
IV							
IV 时间(h)	M1	M2	M3	平均 IV	SD	CV (%)	
0.0833	20200	17200	17700	18367	± 1607	8.75	
0.250	16000	10200	12700	12967	± 2909	22.4	
0.500	11700	9420	10500	10540	± 1141	10.8	
1.00	9340	7730	8230	8433	± 824	9.77	
2.00	7410	6000	5010	6140	± 1206	19.6	
4.00	3280	2390	2130	2600	± 603	23.2	
8.00	905	843	480	743	± 230	30.9	
24.0	3.29	2.33	2.33	2.65	± 0.554	20.9	
PK 参数	M1	M2	M3	平均 IV	SD	CV (%)	
[1553] Rsq_adj	1.000	0.998	0.999	--	± --	--	
用于 T _{1/2} 的点号	6.00	7.00	3.00	ND	± --	--	
C ₀ (ng/mL)	22695	22332	20894	21974	± 953	4.34	
T _{1/2} (h)	2.00	1.97	2.05	2.00	± 0.0394	1.97	
Vd _{ss} (L/kg)	0.265	0.339	0.313	0.306	± 0.0376	12.3	
Cl (mL/min/kg)	1.59	1.99	2.17	1.92	± 0.295	15.4	
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	± --	--	
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	41880	33489	30751	35373	± 5799	16.4	
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	41889	33496	30758	35381	± 5800	16.4	
MRT _{0-last} (h)	2.77	2.83	2.40	2.67	± 0.234	8.76	
MRT _{0-inf} (h)	2.78	2.84	2.41	2.67	± 0.233	8.73	
AUC _{Extra} (%)	0.0226	0.0198	0.0224	0.0216	± 0.00158	7.30	
[1554] AUMC _{Extra} (%)	0.219	0.187	0.251	0.219	± 0.0318	14.6	

[1555]

小鼠中 MCC_000950_016 的生物利用度(ng/mL)							
MCC_000950_016							
PO							
PO 时间 (h)	M4	M5	M6	平均 PO	SD	CV (%)	
0.250	21900	29000	48900	33267	± 13997	42.1	
0.500	20400	34100	35800	30100	± 8443	28.1	
1.00	19300	33700	37000	30000	± 9412	31.4	
2.00	18500	22500	26200	22400	± 3851	17.2	
4.00	10200	13000	10500	11233	± 1537	13.7	
8.00	4330	2360	4670	3787	± 1247	32.9	
24.0	60.7	17.4	39.3	39.1	± 21.7	55.3	
PK 参数	M4	M5	M6	平均 PO	SD	CV (%)	
Rs _q _adj	0.999	0.996	0.996	--	± --	--	
用于 T _{1/2} 的点号	4.00	5.00	6.00	ND	± --	--	
C _{max} (ng/mL)	21900	34100	48900	34967	± 13521	38.7	
T _{max} (h)	0.250	0.500	0.250	0.333	± 0.144	43.3	
T _{1/2} (h)	2.67	2.11	2.37	2.39	± 0.282	11.8	
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	± --	--	
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	108135	123399	144734	125422	± 18383	14.7	
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	108369	123452	144868	125563	± 18341	14.6	
MRT _{0-last} (h)	4.26	3.07	3.47	3.60	± 0.603	16.8	
MRT _{0-inf} (h)	4.31	3.08	3.49	3.63	± 0.624	17.2	
AUC _{Extra} (%)	0.216	0.0429	0.0929	0.117	± 0.0892	76.0	
AUMC _{Extra} (%)	1.40	0.376	0.730	0.835	± 0.519	62.1	
生物利用度 (%) ^a	--	--	--	71.0	± --	--	

[1556] 表5和6:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)呋喃-2-磺酰胺(MCC950)的PK和生物利用度数据

[1557]

小鼠中 MCC_007840_002 的生物利用度(ng/mL)							
MCC_007840_002							
IV							
IV 时间(h)	M1	M2	M3	平均 IV	SD	CV (%)	
0.0833	47800	41900	38600	42767	± 4661	10.9	
0.250	28100	29300	29300	28900	± 693	2.40	
0.500	25200	25200	24500	24967	± 404	1.62	
1.00	19900	18900	17200	18667	± 1365	7.31	

[1558]

2.00	13300	14700	19900	15967	±	3478	21.8
4.00	6520	8550	8590	7887	±	1184	15.0
8.00	3490	3360	4440	3763	±	590	15.7
24.0	149	122	130	134	±	13.9	10.4
PK 参数	M1	M2	M3	平均 IV		SD	CV (%)
Rs _q _adj	0.998	0.999	0.996	--	±	--	--
用于 T _{1/2} 的点号	3.00	3.00	3.00	3.00	±	--	--
C ₀ (ng/mL)	62333	50100	44301	52245	±	9205	17.6
T _{1/2} (h)	3.62	3.29	3.26	3.39	±	0.204	6.01
Vd _{ss} (L/kg)	0.170	0.158	0.151	0.160	±	0.00989	6.20
Cl (mL/min/kg)	0.659	0.633	0.571	0.621	±	0.0455	7.33
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	±	--	--
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	100364	104705	116222	107097	±	8195	7.65
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	101143	105283	116833	107753	±	8132	7.55
MRT _{0-last} (h)	4.11	4.01	4.28	4.13	±	0.133	3.23
MRT _{0-inf} (h)	4.30	4.15	4.40	4.29	±	0.129	3.02
AUC _{Extra} (%)	0.770	0.549	0.523	0.614	±	0.136	22.1
AUMC _{Extra} (%)	5.23	3.81	3.41	4.15	±	0.957	23.1

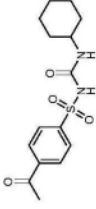
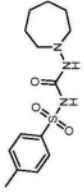
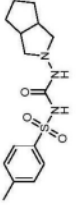
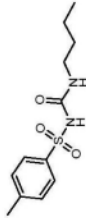
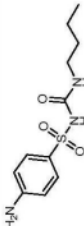
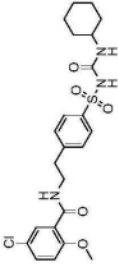
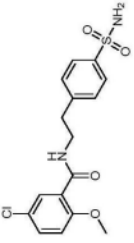
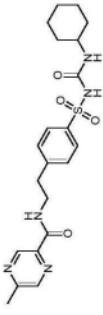
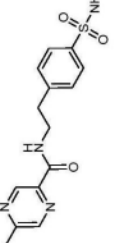
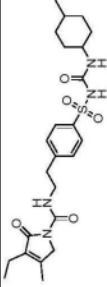
[1559]

小鼠中 MCC_007840_002 的生物利用度(ng/mL)							
MCC_007840_002							
PO							
PO 时间 (h)	M4	M5	M6	平均 PO		SD	CV (%)
0.250	84300	27400	69700	60467	±	29552	48.9
0.500	70300	24000	56600	50300	±	23784	47.3
1.00	60400	20900	45700	42333	±	19964	47.2
2.00	54900	19100	53800	42600	±	20359	47.8
4.00	32900	14100	32800	26600	±	10825	40.7
8.00	14100	12800	29900	18933	±	9520	50.3
24.0	660	2370	1370	1467	±	859	58.6
PK 参数	M4	M5	M6	平均 PO		SD	CV (%)
Rs _q _adj	0.999	0.984	0.968	--	±	--	--
用于 T _{1/2} 的点号	3.00	6.00	4.00	ND	±	--	--
C _{max} (ng/mL)	84300	27400	69700	60467	±	29552	48.9
T _{max} (h)	0.250	0.250	0.250	0.250	±	0.000	0.0
T _{1/2} (h)	3.57	7.31	4.18	5.02	±	2.01	40.1
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	±	--	--
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	364947	226687	457808	349814	±	116301	33.2
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	368345	251697	466063	362035	±	107323	29.6
MRT _{0-last} (h)	4.80	8.07	6.41	6.43	±	1.64	25.4
MRT _{0-inf} (h)	5.03	10.7	6.83	7.52	±	2.90	38.6

[1560]	AUC _{Extra} (%)	0.922	9.94	1.77	4.21	±	4.98	118
	AUMC _{Extra} (%)	5.35	32.1	7.78	15.1	±	14.8	98.1
	生物利用度 (%) ^a	--	--	--	67.2	±	--	--

[1561] 表7和8:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺 (MCC7840) 的PK和生物利用度数据

[1562]

	结构	常用名	BMDM IC50 vs NLRP3	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3	HMDM IC50 vs NLRP3
		醋磺乙脲	>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
		妥拉磺脲	>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
		格列齐特	>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
		甲苯磺丁脲	>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
		磺胺丁脲	>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
	常用名	结构	BMDM IC50 vs NLRP3	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3	HMDM IC50 vs NLRP3
	格列本脲		22 μM	6 μM	22 μM	6 μM
	格列本脲前体		>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
	格列吡嗪		>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
	格列吡嗪前体		>200 μM	>200 μM	>200 μM	>200 μM
	格列美脲		92 μM	92 μM	92 μM	92 μM

[1563]

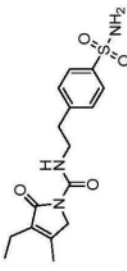
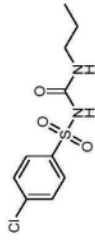
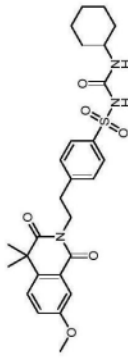
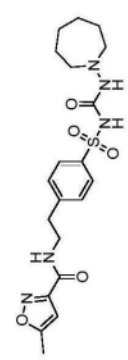
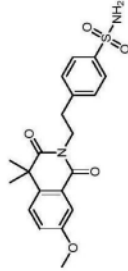
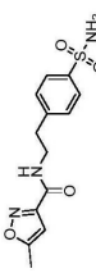
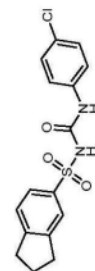
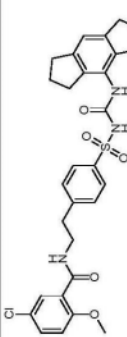
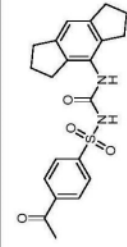
格列美脲前体		>200 μM		氯磺丙脲		>200 μM	>200 μM
格列喹酮		32 μM		格列派特			
格列喹酮前体		>200 μM	>10 μM	格列派特前体			>10,000
				磺氯苯脲		>100 μM	>10 μM

表 9: 商业化合物的比较性 IC₅₀ 数据。

结构	HMDM IC ₅₀ vs NLRP3	BMDM IC ₅₀ vs NLRP3	结构	HMDM IC ₅₀ vs NLRP3	BMDM IC ₅₀ vs NLRP3
	0.14 μM	0.24 μM		0.31 μM	0.036 μM

[1564]

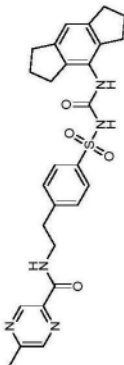
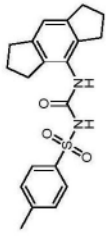
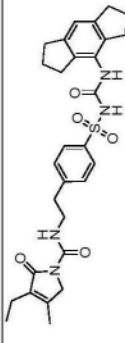
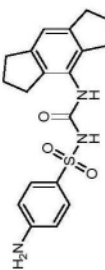
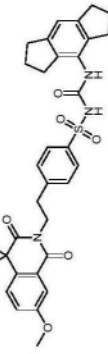
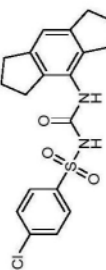
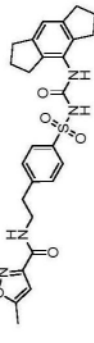
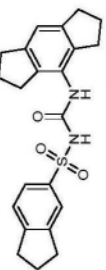
			0.32 μ M		0.54 μ M	0.7 μ M
	0.65 μ M	0.22 μ M		0.31 μ M	0.014 μ M	
	2.3 μ M	0.26 μ M		0.3 μ M	0.03 μ M	
	0.19 μ M	0.28 μ M		1.46 μ M	0.05 μ M	
					0.043 μ M	

表 10-第一方面的选定化合物的生物活性数据(按混合 BMDM 分类)。

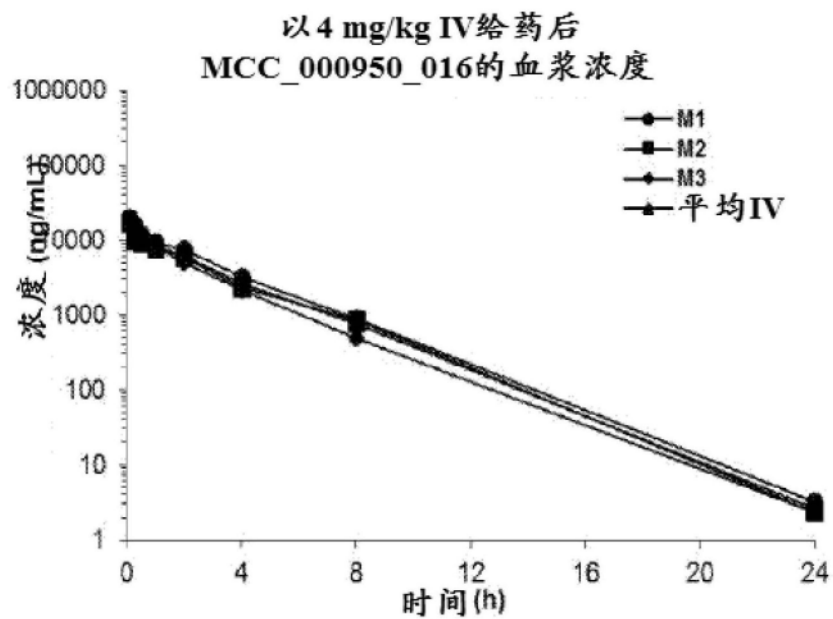


图1A

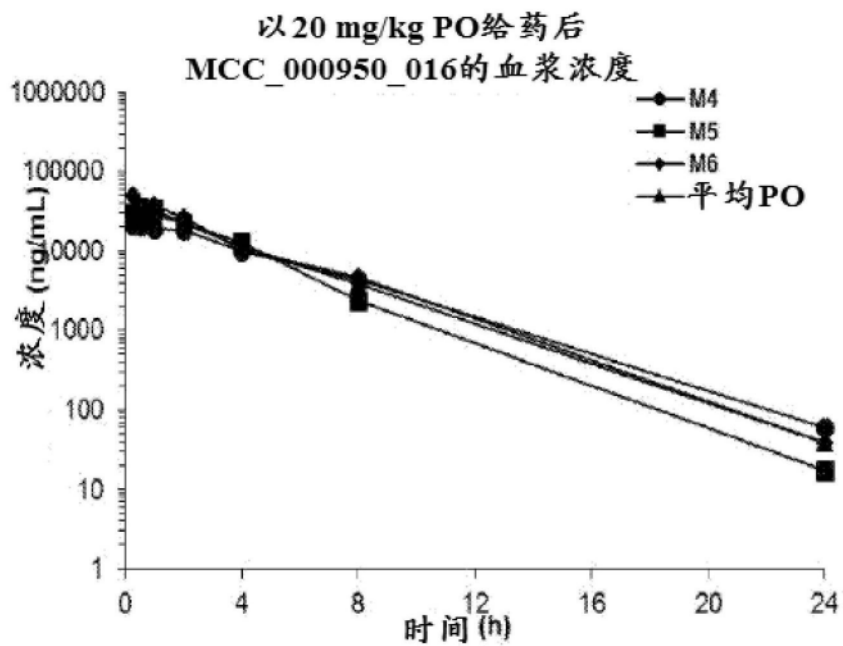


图1B

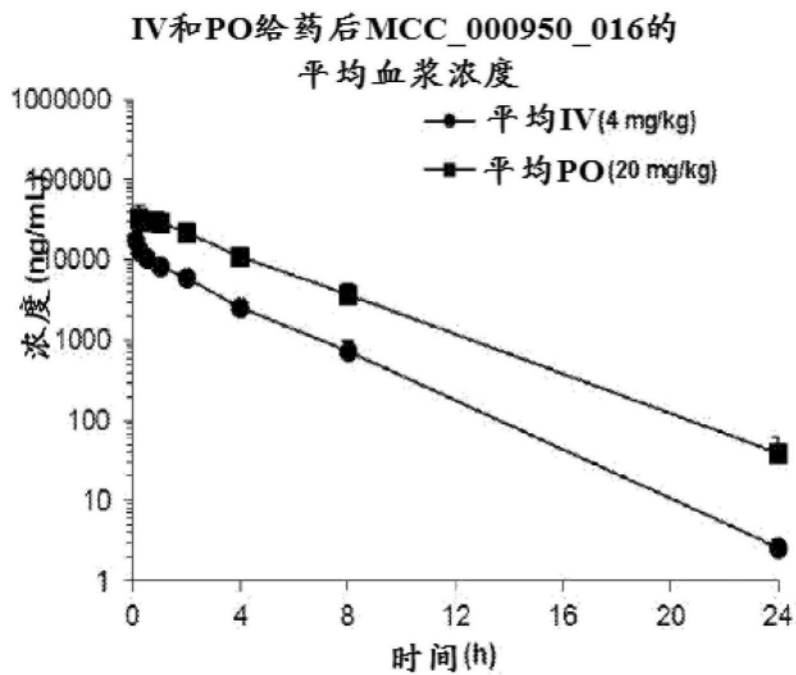


图1C

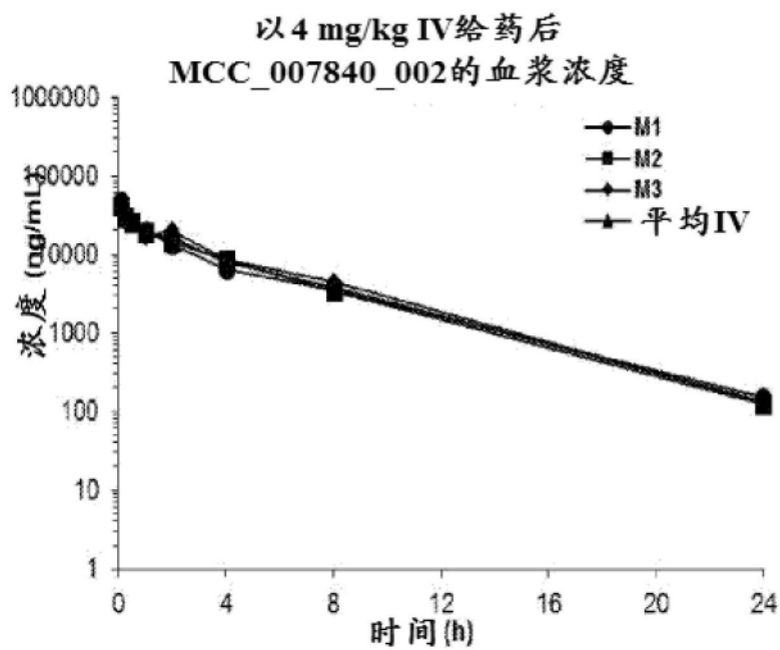


图2A

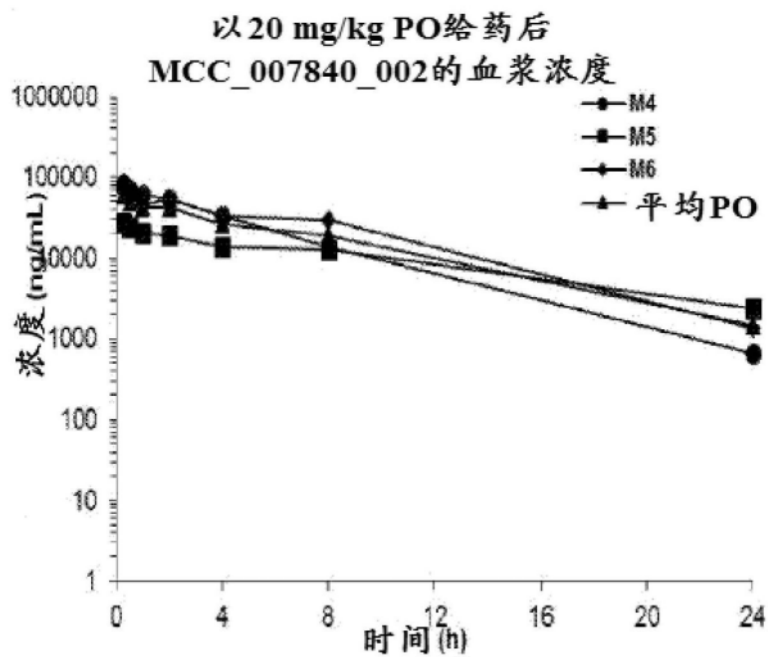


图2B

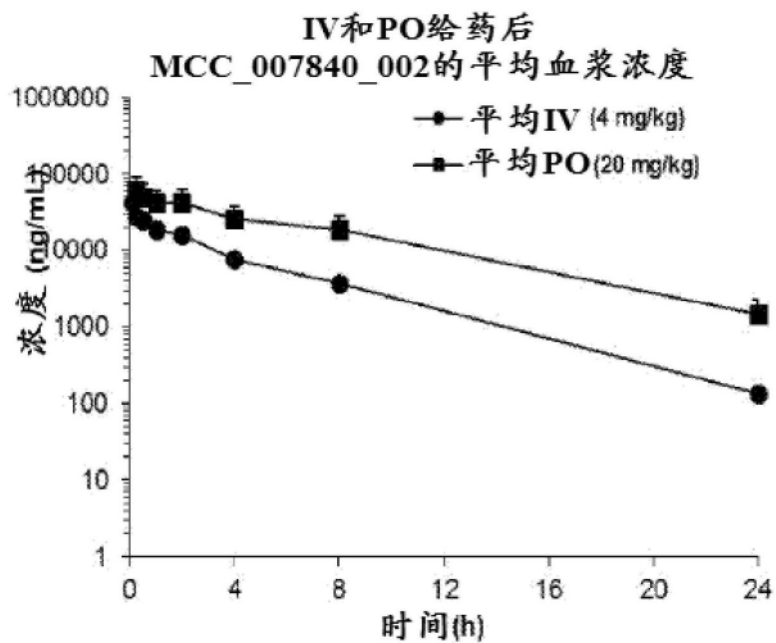


图2C