(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115087658 B
(45)授权公告日 2025.02.28

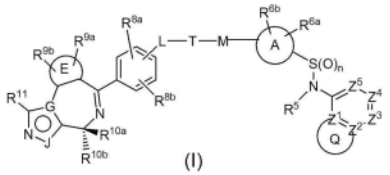
(21)申请号 202180012524.0
(22)申请日 2021.02.05
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115087658 A
(43)申请公布日 2022.09.20
(30)优先权数据
2020-019227 2020.02.06 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/004231 2021.02.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/157684 JA 2021.08.12
(73)专利权人 田边三菱制药株式会社
地址 日本大阪府
(72)发明人 大场清美 丹羽靖哉 松平铁二 浜田真以子 山崎龙太 伊吹达也
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 牛蔚然
(51)Int.Cl.
C07D 495/14(2006.01)
A61K 31/5517(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2019118851 A1,2019.06.20
WO 2020009176 A1,2020.01.09
审查员 黄清昌
权利要求书1页 说明书213页 附图2页

(54)发明名称

具有诱导BRD4蛋白质分解作用的磺酰胺或亚磺酰胺化合物及其药物用途

(57)摘要

本发明提供一种化合物或其药学上可接受的盐,其在BRD4蛋白质分解诱导作用方面优异,并且作为癌症的治疗剂是有用的。下式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个符号是如说明书中所定义的。



(I)

CN 115087658 B

1.[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯或其药学上可接受的盐。

2.[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯或其药学上可接受的盐。

3.{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡嗪-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯或其药学上可接受的盐。

4.[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯或其药学上可接受的盐。

5.药物组合物,其包含权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

6.权利要求5所述的药物组合物,其用于诱导BRD4蛋白质分解。

7.权利要求5或6所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

8.权利要求7所述的药物组合物,其中,所述癌症选自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫肉瘤、胃癌、肺癌、结直肠癌、神经胶质瘤、胰腺癌、肝癌、胆管癌、肾细胞癌、和纤维肉瘤。

9.权利要求7所述的药物组合物,其中,所述癌症选自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、伯基特淋巴瘤、神经胶质瘤、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌和子宫肉瘤。

10.权利要求7所述的药物组合物,其中,所述癌症选自急性骨髓性白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、前列腺癌、卵巢癌和乳腺癌。

11.权利要求5至10中任一项所述的药物组合物在用于治疗癌症的药物的制造中的用途。

12.权利要求1至4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治疗癌症的药物组合物中的用途。

具有诱导BRD4蛋白质分解作用的磺酰胺或亚磺酰胺化合物及其药物用途

技术领域

[0001] 本发明涉及磺酰胺或亚磺酰胺化合物或其药学上可接受的盐,其在对癌细胞的细胞毒性作用、诱导癌细胞中的BRD4蛋白质分解的作用和对BRD4蛋白质和乙酰化组蛋白结合(bind)的抑制作用方面是优异的,且可用作抗癌药物、BRD4蛋白质分解诱导剂或BRD4蛋白质抑制剂。

背景技术

[0002] 真核DNA形成染色质结构并储存在细胞核中。作为其结构单元的核小体具有下述的结构,其中,DNA缠绕在由4种组蛋白(H2A、H2B、H3、H4)中每一种的各2分子形成的组蛋白八聚体周围。组蛋白的N-末端侧的许多残基被称为组蛋白尾(tale),其中存在多种翻译后修饰,例如乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化。翻译后修饰也称为组蛋白编码,是负责控制表观遗传基因表达的机制之一,其决定DNA上的遗传信息何时或何处表达。组蛋白修饰是可逆的,并且通过将修饰基团写入组蛋白的修饰酶(写入器)、去除修饰基团的去修饰酶(擦除器)和特异性读取经修饰的组蛋白的组蛋白读取器(读取器)来进行功能性控制。已知这种控制机制对个体发育和细胞分化有很大贡献,而表观遗传学异常与各种疾病有关。

[0003] 溴结构域是由识别组蛋白的乙酰化赖氨酸的约110个氨基酸组成的读取蛋白(readerprotein)。迄今为止,已知有约50种具有溴结构域的蛋白质,它们通过与组蛋白的乙酰化赖氨酸结合而用作各种转录因子的支架蛋白,并且还在细胞中显示出各种功能,例如通过其自身的组蛋白乙酰转移酶活性和激酶活性等负责染色质重构和转录调节。含溴结构域的蛋白质的BET(溴结构域和末端外)家族蛋白质(在本说明书和权利要求书中有时称为“BET蛋白质”)中包含的BRD2、BRD3、BRD4和BRDT在该家族中的N-末端侧具有两个高度保守的溴结构域,且在C-末端侧具有额外的C-末端结构域,并且已知各BET蛋白质独立地且协同地发挥功能(非专利文献1)。

[0004] 在BET家族蛋白质之中,预期BRD4为癌症治疗中药物发现的靶标,其原因在于其调节作为原癌基因的c-MYC的表达(非专利文献2),并且已报道了其与下述各种癌症的预后具有相关性,诸如胃癌(非专利文献3)、卵巢癌(非专利文献4)、肺癌(非专利文献5)、肝癌(非专利文献6)、尿路上皮癌(非专利文献7)、睾丸癌(非专利文献8)、皮肤癌(非专利文献9)、前列腺癌(非专利文献10)、乳腺癌(非专利文献11)、结直肠癌(非专利文献12)和白血病(非专利文献13)。

[0005] 迄今为止,已在临床上将抑制BRD4结合至组蛋白的BRD4抑制剂开发为以BRD4为靶标的抗癌药物(非专利文献14)。然而,BRD4抑制剂未显示出充分的效果,因为它们引起BRD4的蓄积(非专利文献15),并且通过表达稳定BRD4表达的蛋白质、和以溴结构域非依赖性(bromodomain-independent)方式来增强BRD4介导的转录活性的蛋白质来得到抗性(非专利文献16、17)。因此,需要开发一种通过新方法以BRD4为靶标的抗癌药物。

[0006] 近年来,通过使用其中通过使用化合物(其为将具有泛素连接酶活性的E3连接酶

[VonHippel-Lindau(VHL),Cereblon(CRBN),细胞凋亡抑制因子1(cIAP1)]的配体与结合靶蛋白的结合物连接的化合物)在细胞中形成E3连接酶和靶蛋白的人工复合物,并且通过使用泛素-蛋白酶体系统来诱导靶蛋白的分解(其为胞内蛋白质分解机制)(化学敲减)的技术已经作为药物发现技术而引起了注意(非专利文献18)。迄今为止,作为利用该技术的BRD4蛋白质分解诱导剂,已经报道利用了针对VHL的配体的ARV-771、利用了针对CRBN的配体的ARV-825等(非专利文献15、19)。

[0007] 在癌症化疗中,当长期连续使用抗癌药物时,使抗癌药物从治疗开始即无效的天然耐受性和降低抗癌药物效果的获得性抗性的出现成为主要问题(非专利文献20)。通过克服抗癌药物的抗性,预期癌症化学疗法的治疗结果将得到改善,并且迄今为止已经阐明了各种抗性机制的存在(非专利文献20)。关于BRD4蛋白质分解诱导剂,已报道了由于E3连接酶VHL或CRBN的复合体的功能异常而引起蛋白质分解作用,从而在癌细胞中诱导了获得性抗性(非专利文献21)。在由VHL基因突变引起的肿瘤诸如肾细胞癌等中(非专利文献22),认为发生了对使用VHL的配体的BRD4蛋白质分解诱导剂的天然抗性,且需要开发使用针对E3连接酶的新配体且克服了对常规BRD4蛋白降解诱导剂的抗性的新型BRD4蛋白降解诱导剂。近年来,已经报道了很多诱导靶蛋白分解的化合物,其中将用于E3连接酶的新配体和用于靶蛋白的结合物结合(非专利文献23)。例如,已经报道了新使用E3连接酶DCAF15的BRD4蛋白质分解诱导剂(非专利文献24)。然而,很难说其BRD4蛋白质分解诱导作用和细胞毒性作用是充分的。目前,E3连接酶的配体和靶蛋白的结合物的组合是有限的(非专利文献23),期望发现E3连接酶的合适配体和接头结构的组合,该组合需要表现出针对BRD4蛋白质的结合物而言足以作为抗癌药物的BRD4蛋白质分解诱导作用和细胞毒性作用。

[0008] 现有技术文献

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:Taniguchi Y.,Int J Mol Sci.2016,17:E1849非专利文献2:Kanno T.,Nat Struct Mol Biol.2014,21:1047-1057

[0011] 非专利文献3:Zhu Y.,Oncotarget.2017,8:31092-31100

[0012] 非专利文献4:Ucar D.,Mol Clin Oncol.2015,3:1291-1294

[0013] 非专利文献5:Liao YF.,Oncotarget.2016,7:9491-9500

[0014] 非专利文献6:Zhang P.,Int J Immunopathol Pharmacol.2015,28:36-44

[0015] 非专利文献7:Yan Y.,Int J Clin Exp Pathol.2014,7:4231-4238

[0016] 非专利文献8:Stathis A.,Cancer Discov.2016,6:492-500

[0017] 非专利文献9:Segura MF.,Cancer Res.2013,73:6264-6276

[0018] 非专利文献10:Dai X.,Nat Med.2017,23:1063-1071

[0019] 非专利文献11:Crawford NP.,Proc Natl Acad Sci U S A.2008,105:6380-6385

[0020] 非专利文献12:Hu Y.,Int J Mol Sci.2015,16:1928-1948

[0021] 非专利文献13:Herrmann H.,Oncotarget.2012,3:1588-1599

[0022] 非专利文献14:Liu Z.,J Med Chem.2017,60:4533-4558

[0023] 非专利文献15:Lu J.,Chem Biol.2015,22:755-763

[0024] 非专利文献16:Dai X.,Nat Med.2017,23:1063-1071

[0025] 非专利文献17:Shu S.,Nature.2016,529:413-417

[0026] 非专利文献18:Toure M.,Angew Chem Int Ed Engl.2016,55:1966-1973

[0027] 非专利文献19:Raina K.,Proc Natl Acad Sci U S A.2016,113:7124-7129

[0028] 非专利文献20:Neil V.,Nature.2019,575:299-309

[0029] 非专利文献21:Zhang L.,Mol Cancer Ther.2019,18:1302-1311.

[0030] 非专利文献22:Iliopoulos O.,Nat Med.1995,1:822-826.

[0031] 非专利文献23:Schapira M.,Nat Rev Drug Discov.2019,18:949-963.

[0032] 非专利文献24:Li L.,Signal Transduct Target Ther.2020,5:129.

发明内容

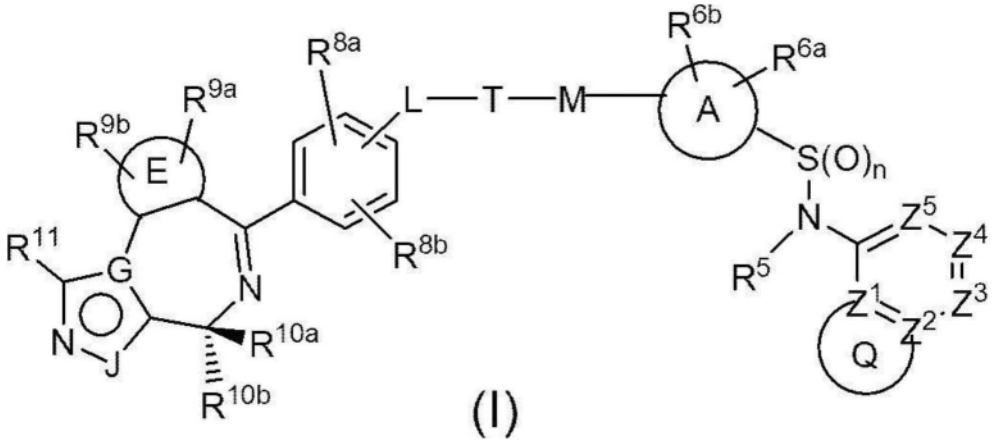
[0033] 技术问题

[0034] 本发明的目的在于提供化合物或其药学上可接受的盐,其使用E3连接酶DCAF15的配体,在BRD4蛋白质分解诱导作用方面优异,并且可用作癌症的治疗剂。

[0035] 解决问题的技术方案

[0036] 本申请的发明人在尝试解决上述问题时进行了深入研究,并发现了一种化合物,其使用E3连接酶DCAF15的配体并具有BRD4蛋白质分解诱导作用,并发现可以提供癌症的治疗剂。本申请的发明人发现了对于DCAF15的配体特别优选的接头结构并完成了本发明。即,本发明的概要如下。

[0037] [1]式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐(有时在本说明书中缩写为“化合物(I)”),

[0038] 

(I)

[0039] 其中,

[0040] A和Q各自独立地为选自下述的环:芳族烃环;含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的芳族杂环;环烷烃环;和含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的脂族杂环;

[0041] 所述环任选地被选自下述的基团取代:

[0042] 卤素原子;

[0043] 羟基;

[0044] 氰基;

[0045] 羟基羰基;

[0046] 氧代基;

[0047] 硫代基;

[0048] 任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基；

[0049] 任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；

[0050] 任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基羰基；

[0051] $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$；

[0052] $-N(R^{7a})(R^{7b})$；和

[0053] $-N(R^{7c})-CO-R^{7d}$；

[0054] Z^1为选自C和N的基团，

[0055] Z^2为选自C和N的基团，

[0056] Z^3为选自$=CR^{Z3}-$和$=N-$的基团，

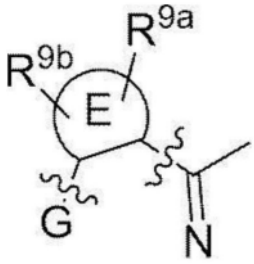
[0057] Z^4为选自$=CR^{Z4}-$和$=N-$的基团，

[0058] Z^5为选自$=CR^{Z5}-$和$=N-$的基团，

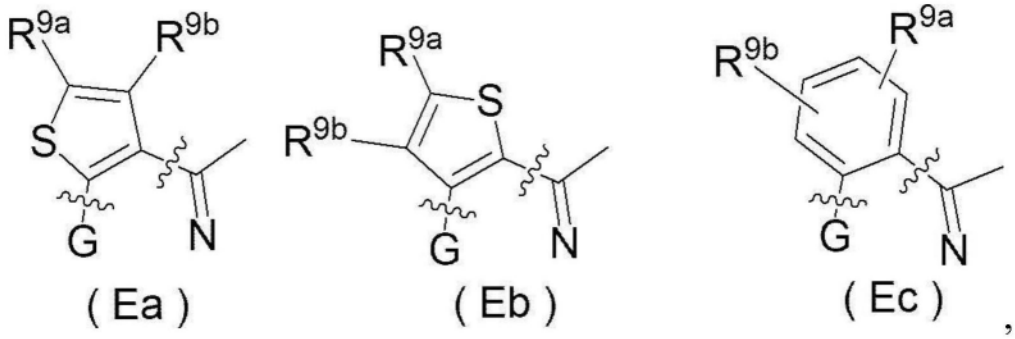
[0059] R^{Z3}、R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为选自下述的基团：

[0060] 氢原子；卤素原子；羟基；氰基；羟基羰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的环烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基羰基；$-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-N(R^{7c})-CO-R^{7d}$；芳族烃基；和含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的5元或6元芳族杂环基；

[0061] 部分结构：

[0062] 

[0063] 为下式(Ea)、(Eb)和(Ec)中的任一种：

[0064] 

，

[0065] L、T和M各自独立地为：

[0066] 单键，

[0067] 选自下述的基团：$-O-$、$-S-$、$-NR^{7a}-$、$-CO-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-NR^{7c}-$、$-NR^{7c}-CO-$、$-SO_2-NR^{7c}-$、$-NR^{7c}-SO_2-$、$-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-$、$-(OCH_2CH_2)_m-$、$-O-R^{7r}-$、$-R^{7r}-O-$、$-S-R^{7r}-$、$-R^{7r}-S-$、$-NR^{7a}-R^{7r}-$、$-R^{7r}-NR^{7a}-$、$-CO-NR^{7c}-R^{7r}-$、$-R^{7r}-CO-NR^{7c}-$、$-SO_2-NR^{7c}-R^{7r}-$和$-R^{7r}-SO_2-NR^{7c}-$；或

[0068] 选自下述的基团：二价芳族烃基、二价脂族杂环基、任选地部分氢化的二价芳族杂环基、亚烷基、亚环烷基、亚烯基和亚炔基；

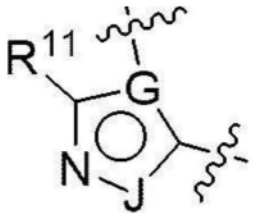
[0069] 所述基团任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子;羟基;氰基;氧代基;羟基羰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基;和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基;

[0070] 作为整体或部分结构,-L-T-M-不表示选自-O-O-、-S-S-、-NR^{7a}-NR^{7a}-、-O-S-、-S-O-、-O-NR^{7a}-、-NR^{7a}-O-、-S-NR^{7a}-和-NR^{7a}-S-的基团,

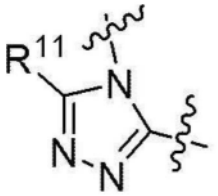
[0071] G为N或C,

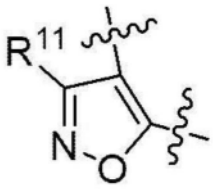
[0072] J为N或O,

[0073] 部分结构

[0074] 

[0075] 为选自下述的部分结构:

[0076] 



[0077] n为1或2,

[0078] m为1~6的整数,

[0079] R^5为选自下述的基团:氢原子;和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基;

[0080] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;羟基;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基;和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基;

[0081] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基,或者,

[0082] 任选地,键合至同一氮原子上的R^{7a}和R^{7b}键合以与所述氮原子一起形成脂族杂环,所述脂族杂环具有1个氮原子且任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代,

[0083] R^{7c}和R^{7d}各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基,

[0084] R^{7r}为选自下述的基团:任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的亚烷基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的亚烯基;或任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的亚炔基,

[0085] R^{8a}和R^{8b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;羟基;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基;和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基;

[0086] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;羟基;氰基;羟基羰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基;任选地被选自卤素原子、

羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基;和-CO-N(R^{7a})(R^{7b}),或者,

[0087] R^{9a}和R^{9b}任选地连接以表示任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的亚烷基;或任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的亚烯基,并且,任选地与相邻的环E形成稠环,

[0088] R^{10a}和R^{10b}各自独立地为选自下述的取代基:氢原子、羟基、氰基、-N(R^{7a})(R^{7b})、-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}和烷基;

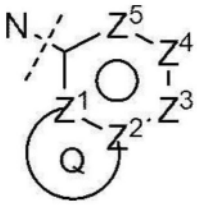
[0089] 该烷基任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子;羟基;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基;羟基羰基;和-CO-N(R^{7a})(R^{7b});或者,

[0090] R^{10a}和R^{10b}任选地连接以表示任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的亚烷基,并且形成环,

[0091] R^{11}为选自下述的基团:氢原子;和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基。

[0092] [2][1]所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0093] 部分结构

[0094] 

[0095] 由下式表示:

[0096] 

[0097] 其中,

[0098] R^{a}为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基;

[0099] $R^{a'}$为氢原子;卤素原子;羟基;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基;或-CO-N(R^{7a})(R^{7b}),

[0100] $R^{a''}$为氢原子;卤素原子;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基;或-CO-N(R^{7a})(R^{7b})。

[0101] [3][2]所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

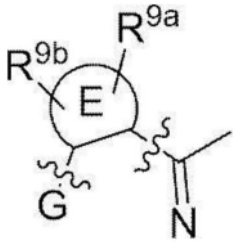
[0102] A为选自下述的环:芳族烃环、含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的5元或6元芳族

杂环和环烷烃环，

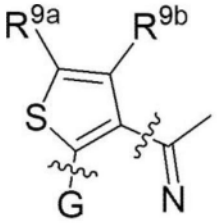
[0103] R^{Z3}为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；羟基；氰基；羟基羰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的环烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基羰基；

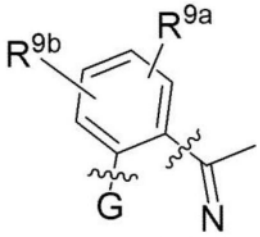
[0104] R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；氰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；

[0105] 部分结构：

[0106] 

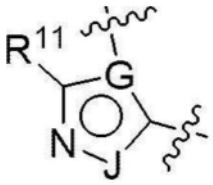
[0107] 由下式(Ea)或(Ec)表示：

[0108] 

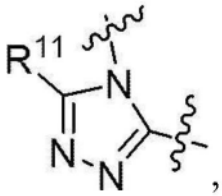
(Ea)


(Ec)，

[0109] 部分结构

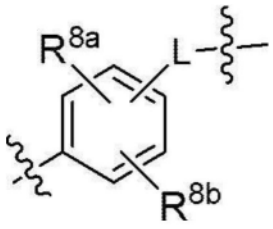
[0110] 

[0111] 由下式表示：

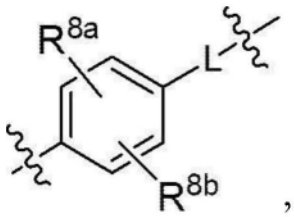
[0112] 

，

[0113] 部分结构

[0114] 

[0115] 由下式表示：

[0116] 

，

[0117] L为选自下述的基团：二价芳族烃基、二价脂族杂环基、任选地部分氢化的二价芳族杂环基、亚烷基、亚环烷基、亚烯基和亚炔基；

[0118] 该基团任选地被下述取代基取代，所述取代基选自：卤素原子；羟基；氰基；羟基羰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基；和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；

[0119] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-或任选地被下述取代基取代的亚烷基，所述取代基选自：卤素原子；羟基；氰基；氧代基；羟基羰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基；和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基；

[0120] M为单键，或

[0121] 选自下述的基团：-O-；-S-；-NR^{7a}-；-CO-；-SO-；-SO_2-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；-SO_2-NR^{7c}-；-NR^{7c}-SO_2-；-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-；-$(OCH_2CH_2)_m$-；-O-R^{7r}-；-R^{7r}-O-；-S-R^{7r}-；-R^{7r}-S-；-NR^{7a}-R^{7r}-；-R^{7r}-NR^{7a}-；-CO-NR^{7c}-R^{7r}-；-R^{7r}-CO-NR^{7c}-；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的亚烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的亚炔基；和任选地被下述取代基取代的二价脂族杂环基，所述取代基选自：a)卤素原子，b)羟基，c)氰基，d)氧代基，e)任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基，和f)任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基，

[0122] R^5为氢原子，

[0123] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；羟基；氰基；和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基；

[0124] R^{7c}为氢原子，

[0125] R^{8a}和R^{8b}各自独立地为选自下述的基团：氢原子、卤素原子、羟基和氰基；

[0126] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；氰基；任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基；

[0127] R^{10a}和R^{10b}各自独立地为选自下述的取代基：氢原子、-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}和烷基；

[0128] 该烷基任选地被下述取代基取代，所述取代基选自：卤素原子；羟基；氰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基；-CO-N(R^{7a})(R^{7b})；和羟基羰基。

[0129] [4][2]或[3]所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A为选自下述的环：苯环；吡啶环；和环烷烃环，

[0130] R^a为氢原子；或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0131] $R^{a'}$为氢原子；或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

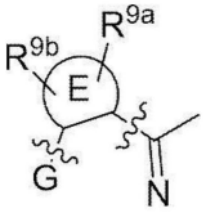
[0132] $R^{a''}$为氢原子；卤素原子；任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷

基;或氰基,

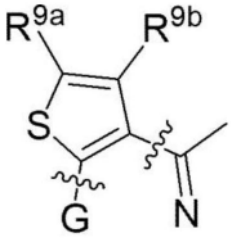
[0133] R^{Z3}为氢原子;卤素原子;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的环烷基;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷氧基,

[0134] R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0135] 部分结构

[0136] 

[0137] 由下式(Ea)表示:

[0138] 

(Ea) ,

[0139] L为选自下述的基团:任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,所述取代基选自:a)卤素原子,b)羟基,c)氰基,d)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,和e)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷氧基;

[0140] 任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的含有1个氮原子的二价脂族杂环基;和

[0141] 含有1~2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基,

[0142] 该芳族杂环基任选地被选自卤素原子、羟基、氰基和氧代基的取代基取代,

[0143] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-,

[0144] M为单键,或选自下述的基团:-R^{7r}-O-;-R^{7r}-NR^{7a}-;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;和二价脂族杂环基,

[0145] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0146] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0147] R^{7c}为氢原子,

[0148] R^{7d}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0149] R^{7r}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基,R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子,

[0150] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0151] R^{10a}为选自下述的基团:氢原子;和任选地被选自卤素原子、羟基、氰基、-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、烷氧基羰基和羟基羰基的取代基取代的烷基,

[0152] R^{10b}为氢原子,

[0153] R^{11}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基。

[0154] [5][2]至[4]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0155] R^{a}为氢原子或烷基,

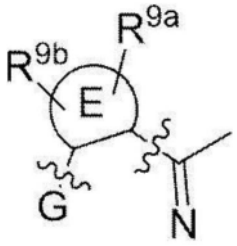
[0156] $R^{a'}$为氢原子或烷基,

[0157] $R^{a''}$为氢原子、卤素原子、烷基或氰基,

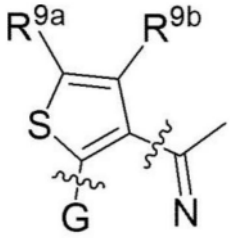
[0158] R^{Z3}为氢原子、卤素原子、氰基、任选地被1～3个选自卤素原子和羟基的取代基取代的烷基、环烷基或烷氧基,

[0159] R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为氢原子;或烷基,

[0160] 部分结构:

[0161] 

[0162] 由下式(Ea)表示:

[0163] 

(Ea) ,

[0164] L为选自下述的基团:亚炔基;任选地被1～2个取代基取代的二价芳族烃基,所述取代基选自卤素原子、羟基、任选地被1～3个卤素原子取代的烷基、和烷氧基;含有1个氮原子的二价脂族杂环基;和含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基,

[0165] 所述芳族杂环基为含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且部分氢化的二价芳族杂环基时,任选地被氧代基取代,

[0166] T为单键或-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-、或-O-,

[0167] M为单键,或选自下述的基团:-R^{7r}-O-、-R^{7r}-NR^{7a}-、任选地被1个羟基取代的亚烷基、亚炔基和二价脂族杂环基,

[0168] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子、卤素原子、氰基、和烷基,

[0169] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子或烷基,

[0170] R^{7c}为氢原子，

[0171] R^{7d}为烷基，

[0172] R^{7r}为亚烷基，

[0173] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子，

[0174] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被1个羟基取代的烷基，

[0175] R^{10a}为选自下述的基团：氢原子；和任选地被1个选自-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、氰基、烷氧基羰基和羟基羰基的取代基取代的烷基，

[0176] R^{10b}为氢原子，

[0177] R^{11}为烷基。

[0178] [6][2]至[5]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0179] A为苯环，

[0180] R^{a}为氢原子，

[0181] R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基，

[0182] L为选自下述的基团：任选地被1～2个下述取代基取代的二价芳族烃基，所述取代基选自卤素原子、任选地被1～3个卤素原子取代的烷基、和烷氧基；和含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基，

[0183] M为任选地被1个选自羟基和氰基的取代基取代的亚烷基。

[0184] [7][2]至[6]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0185] $R^{a'}$为氢原子，

[0186] $R^{a''}$为氰基，

[0187] R^{Z3}为任选地被1～3个卤素原子或羟基取代的烷基；或烷氧基，

[0188] R^{Z4}为氢原子，

[0189] R^{Z5}为氢原子。

[0190] [8][2]至[7]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0191] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子，

[0192] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被1个羟基取代的烷基，

[0193] R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基，

[0194] R^{10b}为氢原子，

[0195] R^{11}为烷基。

[0196] [9][2]至[8]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0197] L为任选地被1～2个选自卤素原子和烷基的取代基取代的亚苯基；或吡嗪二基，

[0198] T为-CO-NR^{7c}-，R^{7c}为氢原子，

[0199] M为-CH_2-或-CH(CH_3)-。

[0200] [10]化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

[0201] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0202] [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a]

[1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0203] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0204] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0205] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0206] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0207] [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0208] [(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0209] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0210] [(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0211] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸叔丁酯，

[0212] [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸叔丁酯，

[0213] [(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0214] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-3'-氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三

唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0215] [(6S)-4-(3'-氯-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0216] 5-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酰胺，

[0217] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0218] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0219] {(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯，

[0220] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2',5'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0221] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2'-氟-5'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0222] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0223] [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0224] [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯，

[0225] {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡嗪-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯，

[0226] [(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]

二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0227] {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡嗪-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基}乙酸甲酯，

[0228] [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0229] [(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0230] {(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基}乙酸甲酯，

[0231] [(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0232] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0233] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯,和

[0234] [(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸叔丁酯。

[0235] [11]化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

[0236] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0237] [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0238] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基]乙酸甲酯，

[0239] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲

酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0240] [(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0241] [(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0242] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯,

[0243] [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯,

[0244] [(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0245] [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-3'-氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0246] 5-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酰胺,

[0247] [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0248] {(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯,

[0249] [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0250] {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡嗪-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯,

[0251] [(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨

甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0252] {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡嗪-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯,

[0253] [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0254] [(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯,

[0255] {(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯,和

[0256] [(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯。

[0257] [12]药物组合物,其包含[1]至[11]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0258] [13][12]所述的药物组合物,其用于诱导BRD4蛋白质分解。

[0259] [14][12]或[13]所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

[0260] [15][14]所述的药物组合物,其中,所述癌症选自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫肉瘤、胃癌、肺癌、结直肠癌、神经胶质瘤、胰腺癌、肝癌、胆管癌、肾细胞癌、和纤维肉瘤。

[0261] [16][15]所述的药物组合物,其中,所述癌症选自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、伯基特淋巴瘤、神经胶质瘤、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌和子宫肉瘤。

[0262] [17][16]所述的药物组合物,其中,所述癌症选自急性骨髓性白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、前列腺癌、卵巢癌和乳腺癌。

[0263] [18][12]至[17]中任一项所述的药物组合物在治疗癌症中的用途。

[0264] [19][1]至[11]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治疗癌症的药物组合物中的用途。

[0265] [20]治疗癌症的方法,其包括施予[1]至[11]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或[12]至[17]中任一项所述的药物组合物。

[0266] 发明的效果

[0267] 本发明的化合物有优异的BRD4蛋白质分解诱导作用,可用作用于癌症的治疗剂。

附图说明

[0268] 图1示出试验例4中BRD4蛋白质分解诱导作用的结果。

[0269] 图2示出试验例6的抗肿瘤效果的结果。

具体实施方式

[0270] 本发明的化合物是式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐。在本说明书中，“式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐”有时统称为本发明的化合物。

[0271] 以下，对本说明书中使用的术语的含义进行说明，并且对本发明进行进一步的详细说明。以下对术语的解释不以任何方式限制本发明。

[0272] 在本说明书中，“卤素原子”的例子包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0273] 在本说明书中，“烷基”的例子包括“C_{1-6}烷基”，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

[0274] 在本说明书中，“环烷基”的例子包括“C_{3-10}环烷基”，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.2.1]辛基、金刚烷基等。

[0275] 在本说明书中，“烷氧基”的例子包括“C_{1-6}烷氧基”，诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0276] 在本说明书中，“亚烷基”的例子包括“C_{1-6}亚烷基”，诸如$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(C_2H_5)-$、$-CH(C_3H_7)-$、$-CH(CH(CH_3)_2)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$等。

[0277] 在本说明书中，“亚烯基”的例子包括“C_{2-6}亚烯基”，诸如$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH=CH-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$等。

[0278] 在本说明书中，“亚炔基”的例子包括“C_{2-6}亚炔基”，诸如$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-CH_2-$、$-C\equiv C-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$等。

[0279] 在本说明书中，“亚环烷基”的例子包括“C_{3-10}亚环烷基”，诸如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚环辛基等。

[0280] 在本说明书中，“烷氧基羰基”的例子包括“C_{1-6}烷氧基羰基”，诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基等。

[0281] 在本说明书中，“环烷烃环”的例子包括“C_{3-10}环烷烃环”，诸如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷等。

[0282] 在本说明书中，“芳族烃环”的例子包括“C_{6-14}芳族烃环”，诸如苯、萘、蒽等。

[0283] 在本说明书中，“芳族烃基”的例子包括C_{6-14}芳基，诸如苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基等。

[0284] 在本说明书中，“二价芳族烃基”的例子包括C_{6-14}亚芳基，诸如亚苯基、亚萘基、亚蒽基等。

[0285] 在本说明书中，“含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的脂族杂环”的例子包括3元至14元(优选4元至10元)脂族杂环，其含有1至3个选自氧、硫和氮的原子作为除了碳原子以外的成环原子。“脂族杂环”的优选例子包括3元至8元单环脂族杂环，诸如氮丙啶、环氧乙烷、环硫乙烷(thiirane)、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、噁唑啉、噁唑烷、吡唑啉、吡唑烷、噻唑啉、噻唑烷、四氢异噻唑、四氢噁唑、四氢异噁唑、哌啶、哌嗪、四氢吡啶、二氢吡啶、二氢噻喃、四氢嘧啶、四氢哒嗪、二氢吡喃、四氢吡喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、氮杂䓬、氮杂环辛烷、二氮杂环辛烷、氧杂环庚烷等；

[0286] 9元至14元稠合多环(优选双环或三环)脂族杂环，诸如二氢苯并呋喃、二氢苯并咪唑、二氢苯并噁唑、二氢苯并噻唑、二氢苯并异噻唑、二氢萘并[2,3-b]噻吩、四氢异喹啉、四氢喹啉、4H-喹嗪、二氢吲哚、异二氢吲哚、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶、四氢苯并氮杂䓬、四氢喹喔啉、四氢菲啶、六氢吩噻嗪、六氢吩噁噻(hexahydrophenoxathiine)、四氢酞嗪、四氢萘啶、四氢喹唑啉、四氢噌啉、四氢咔唑、四氢-β-咔啉、四氢吖啶、四氢吩嗪、四氢噻吨、八氢异喹啉等。

[0287] 在本说明书中，“含有一个氮原子的脂族杂环”的例子包括上述的“含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的脂族杂环”中的含有一个氮原子的脂族杂环。

[0288] 在本说明书中，“二价脂族杂环基”的例子包括由上述的“脂族杂环”诱导的二价脂族杂环基。

[0289] 在本说明书中，“含有1个氮原子的二价脂族杂环基”的例子包括上述的“脂族杂环”中由含有一个氮原子的脂族杂环诱导的二价脂族杂环基。

[0290] 在本说明书中，“含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的芳族杂环”的例子包括含有1至3个选自氧、硫和氮的原子作为除碳原子以外的成环原子的5元至14元(优选5元至10元)芳族杂环。“芳族杂环”的优选例子包括5元或6元单环芳族杂环，诸如噻吩，呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三嗪等；

[0291] 8元至14元稠合多环(优选双环或三环)芳族杂环，诸如苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并三唑、咪唑并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶、咪唑并吡嗪、咪唑并嘧啶、噻吩并嘧啶、呋喃并嘧啶、吡咯并嘧啶、吡唑并嘧啶、噁唑并嘧啶、噻唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、吡唑并三嗪、萘并[2,3-b]噻吩、吩噁噻、吲哚、异吲哚、1H-吲唑、嘌呤、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、咔唑、β-咔啉、菲啶、吖啶、吩嗪、吩噻嗪、吩噁噻等。

[0292] 在本说明书中，“含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的5元或6元芳族杂环基”的例子包括含有1至3个选自氧、硫和氮的原子作为除了碳原子以外的成环原子的5元或6元芳族杂环基。

[0293] “芳族杂环基”的优选例子包括5元或6元单环芳族杂环基，诸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、

三嗪基等。

[0294] 在本说明书中,“任选地部分氢化的二价芳族杂环基”的例子包括由上述的“脂族杂环”和上述的“芳族杂环”诱导的二价环基。

[0295] 在本说明书中,“含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基”的例子包括由含有选自氮原子、氧原子和硫原子中1～2个的上述的“脂族杂环”和上述的“芳族杂环”诱导的二价环基。

[0296] “含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基”之中,作为“含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且部分氢化的二价芳族杂环基”的优选例子,包括四氢异喹啉二基(特别是1,2,3,4-四氢异喹啉-2,6-二基)。

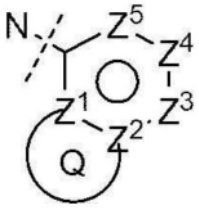
[0297] 在本说明书中,除非特意指明,“取代”时的取代基的数目是一个或两个或更多个,并且取代基的种类可以相同或不同。

[0298] 下面说明上述式(I)的优选的实施方式。

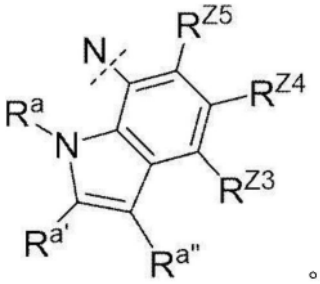
[0299] A优选为选自芳族烃环(例如苯环)、含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的5元或6元芳族杂环、和环烷烃环(例如环丁烷环)的环,更优选为选自苯环、吡啶环和环烷烃环(例如环丁烷环)的环,进一步优选为苯环。

[0300] Q优选为含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的5元或6元芳族杂环(例如吡咯环)。

[0301] 部分结构

[0302] 

[0303] 优选为下式:

[0304] 

。

[0305] 即,Z^1优选为C,Z^2优选为C,Z^3优选为=CR^{Z3}-、Z^4优选为=CR^{Z4}-、Z^5优选为=CR^{Z5}-且Q优选为吡咯环。

[0306] R^{Z3}优选为选自下述的基团:氢原子;卤素原子(例如氯原子、溴原子);羟基;氰基;羟基羰基;任选地被选自卤素原子(例如氟原子)、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基(例如甲基、乙基);任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的环烷基(例如环丙基);任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基(例如甲氧基);任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基羰基,更优选地,为氢原子;卤素原子;氰基;任选地由1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基;任选地由1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的环烷基;或任选地由1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷氧基,进一步优选为任选地被1～3个卤素原子取代

的烷基或羟基;或烷氧基,特别优选烷基,进一步更优选为甲基或乙基。

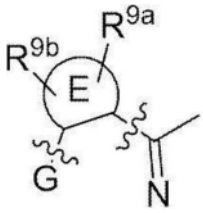
[0307] 优选地,R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基(例如甲基);任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基;更优选地,各自独立地为氢原子;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,进一步优选两者均为氢原子。

[0308] R^{a}优选为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,更优选氢原子;或烷基,进一步优选氢原子。

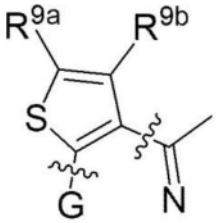
[0309] $R^{a'}$优选为氢原子;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基(例如甲基),更优选氢原子;或烷基,进一步优选氢原子。

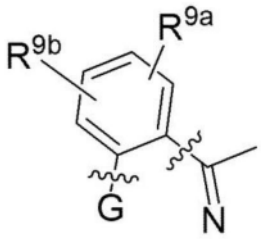
[0310] $R^{a''}$优选为氢原子;卤素原子(例如氯原子);任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基(例如甲基);或氰基,更优选氢原子;卤素原子;烷基;或氰基,进一步优选氰基。

[0311] 部分结构

[0312] 

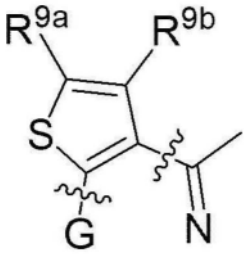
[0313] 优选为下式(Ea)或(Ec):

[0314] 

(Ea)


(Ec),

[0315] 更优选为:

[0316] 

(Ea)。

[0317] R^{9a}和R^{9b}例如各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基(例如甲基);和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的取代的烷氧基(例如甲氧基),优选地,各自独立地为氢原子;卤素原子;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基(例如甲基);更优选地,各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,进一步优选地,各

自独立地为任选地被羟基取代的烷基,特别优选为未取代的烷基,进一步更优选为甲基。

[0318] L优选为选自下述的基团:二价芳族烃基(例如亚苯基);二价脂族杂环基(例如吡咯烷二基);任选地部分氢化的二价芳族杂环基(例如噻吩二基、吡啶二基、四氢吡啶二基、吡嗪二基、苯并呋喃二基、苯并噁嗪二基、苯并噻吩二基、四氢喹啉二基);亚烷基;亚环烷基;亚烯基;和亚炔基(例如-C≡C-、-C≡C-CH_2-);所述基团任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子(例如氟原子、氯原子);羟基;氰基;羟基羰基;任选地被选自卤素原子(例如氟原子)、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基(例如甲基);和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基(例如甲氧基);更优选地,选自下述的基团:任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,所述取代基选自:a)卤素原子,b)羟基,c)氰基,d)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,e)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷氧基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的含有1个氮原子的二价脂族杂环基;和含有1~2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基;该芳族杂环基任选地被选自卤素原子、羟基、氰基和氧代基的取代基取代,进一步优选为选自下述的基团:亚炔基;任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,该取代基选自:卤素原子、任选地被卤素原子取代的烷基、和烷氧基;含有1个氮原子的二价脂族杂环基;和含有1~2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基;该芳族杂环基任选地被氧代基取代,特别优选地,选自下述的基团:任选地被选自下述的取代基取代的芳族烃基,该取代基选自被卤素原子、任选地被卤素原子取代的烷基、和烷氧基;和含有1~2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基;进一步特别优选为选自下述的基团:任选地被1~2个卤素原子取代的二价芳族烃基;和含有1~2个氮原子的二价芳族杂环基,特别优选为选自下述的基团:任选地被1~2卤素原子取代的亚苯基;吡啶二基;和吡嗪二基,更优选为选自下述的基团:任选地被1~2卤素原子取代的亚苯基;和吡嗪二基。

[0319] 在另一实施方式中,L优选为二价芳族烃基(例如亚苯基)、所述基团任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子(例如氟原子、氯原子);羟基;氰基;羟基羰基;任选地被选自卤素原子(例如氟原子)、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基(例如甲基);和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基(例如甲氧基);更优选为任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,所述取代基选自:a)卤素原子,b)羟基,c)氰基,d)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,和e)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的取代的烷氧基,特别优选为任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,该取代基选自:卤素原子、任选地被卤素原子取代的烷基、和烷氧基,进一步特别优选任选地被1~2卤素原子取代的二价芳族烃基,特别优选任选地被1~2卤素原子取代的亚苯基。

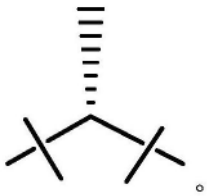
[0320] 在另一实施方式中,L优选为任选地部分氢化的二价芳族杂环基(例如噻吩二基、吡啶二基、四氢吡啶二基、吡嗪二基、苯并呋喃二基、苯并噁嗪二基、苯并噻吩二基、四氢喹啉二基)、亚烷基、亚环烷基、亚烯基、或亚炔基(例如-C≡C-、-C≡C-CH_2-),该基团任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子(例如氟原子、氯原子);羟基;氰基;羟基羰基;任选地被选自卤素原子(例如氟原子)、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基(例如甲基);

和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基(例如甲氧基),更优选地为含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基,该基团任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子、羟基、氰基和氧代基,进一步优选为选自下述的基团:含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基,芳族杂环基任选地被氧代基取代,特别优选为任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,该取代基选自:卤素原子、任选地被卤素原子取代的烷基、和烷氧基,进一步特别优选为选自含有1～2个氮原子的二价芳族杂环基的基团,特别优选为选自下述的基团:吡啶二基;和吡嗪二基,进一步更优选为吡嗪二基。

[0321] T优选为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-、或任选地被下述取代基取代的亚烷基(例如-CH_2-),所述取代基选自:卤素原子;羟基;氰基;氧代基;羟基羰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基;和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基,更优选为单键;-CO-;-CO-NR^{7c}-;-NR^{7c}-CO-;或-O-,特别优选为-CO-NR^{7c}-。

[0322] M优选为单键,或选自下述的基团:-O-;-S-;-NR^{7a}-;-CO-;-SO-;-SO_2-;-CO-NR^{7c}-;-NR^{7c}-CO-;-SO_2-NR^{7c}-;-NR^{7c}-SO_2-;-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-;-$(OCH_2CH_2)_m$-;-O-R^{7r}-;-R^{7r}-O-;-S-R^{7r}-;-R^{7r}-S-;-NR^{7a}-R^{7r}-;-R^{7r}-NR^{7a}-;-CO-NR^{7c}-R^{7r}-;-R^{7r}-CO-NR^{7c}-;和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的亚烷基(例如-CH_2-、-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-);任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的亚炔基(例如-CH_2-C≡C-);和任选地被下述取代基取代的二价脂族杂环基(例如哌啶二基),所述取代基选自:a)卤素原子、b)羟基、c)氰基、d)氧代基、e)任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基;和f)任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基;更优选为单键,或选自下述的基团:-R^{7r}-O-;-R^{7r}-NR^{7a}-;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;和二价脂族杂环基,进一步优选为单键,或选自下述的基团:-R^{7r}-O-;-R^{7r}-NR^{7a}-;任选地被选自羟基和氰基的取代基取代的亚烷基;亚炔基;和二价脂族杂环基,特别优选为任选地被选自羟基和氰基的取代基取代的亚烷基,特别优选为-CH_2-或-CH(CH_3)-,更特别优选为-CH_2-,

[0323] 或

[0324] 

[0325] 作为整体或部分结构,-L-T-M-不表示选自-O-O-、-S-S-、-NR^{7a}-NR^{7a}-、-O-S-、-S-O-、-O-NR^{7a}-、-NR^{7a}-O-、-S-NR^{7a}-和-NR^{7a}-S-的基团,

[0326] -L-T-M-中,优选地,

[0327] L为选自下述的基团:任选地被1～2个选自卤素原子和烷基的取代基取代的芳族烃基;和含有1～2个氮原子的二价芳族杂环基,

[0328] T为-CO-NR^{7c}-,R^{7c}为氢原子,

[0329] M为-CH_2-、-$(CH_2)_2$-或-CH(CH_3)-,

[0330] 更优选地,

[0331] L为选自下述的基团:任选地被1～2个选自卤素原子和烷基的取代基取代的亚苯基;吡啶二基;和吡嗪二基,

[0332] T为-CO-NR^{7c}-,R^{7c}为氢原子,

[0333] M为-CH_2-、-$(CH_2)_2$-或-$CH(CH_3)$-,

[0334] 进一步优选地,

[0335] L为任选地被1～2卤素原子取代的亚苯基;或吡嗪二基,

[0336] T为-CO-NR^{7c}-,R^{7c}为氢原子,

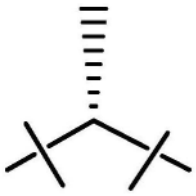
[0337] M为-CH_2-或-$CH(CH_3)$-,

[0338] 特别优选地,

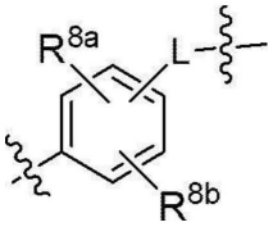
[0339] L为任选地被1～2卤素原子取代的亚苯基;或吡嗪二基,

[0340] T为-CO-NR^{7c}-,R^{7c}为氢原子,

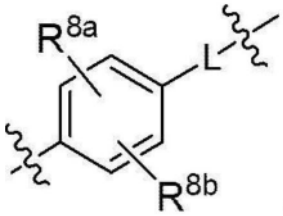
[0341] M为-CH_2-、或

[0342] 。

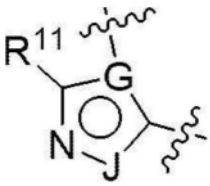
[0343] 部分结构

[0344] 

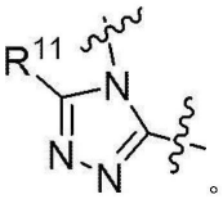
[0345] 优选为:

[0346] 。

[0347] 部分结构

[0348] 

[0349] 优选为:

[0350] 。

[0351] 即,G优选为N,且J优选为N。

[0352] R^5优选为氢原子。

[0353] R^{6a}和R^{6b}优选各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子(例如氟原子);羟基;氰基;和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基(例如甲基);更优选各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基;进一步优选为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;和烷基。

[0354] R^{7a}和R^{7b}优选各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的取代的烷基(例如甲基、乙基),更优选各自独立地为氢原子;或任选地被羟基取代的烷基。

[0355] R^{7c}优选为氢原子。

[0356] R^{7d}优选为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的取代的烷基(例如甲基),更优选为烷基。

[0357] R^{7r}优选为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基(例如-CH_2-、-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-),更优选为亚烷基。

[0358] R^{8a}和R^{8b}各自独立地优选选自下述的基团:氢原子;卤素原子;羟基;和氰基;更优选、两者均为氢原子。

[0359] R^{10a}和R^{10b}各自独立地优选选自下述的取代基:氢原子;-N(R^{7c})-CO-OR^{7d};和烷基(例如甲基);该烷基任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子;羟基;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、叔丁氧基羰基);-CO-N(R^{7a})(R^{7b});和羟基羰基;更优选地,R^{10a}为选自下述的基团:氢原子;和任选地被选自卤素原子、羟基、氰基、-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、烷氧基羰基、和羟基羰基的取代基取代的烷基,且R^{10b}为氢原子,进一步优选地,R^{10a}为选自下述的基团:氢原子;和任选地被选自-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、氰基、烷氧基羰基和羟基羰基的取代基取代的烷基,且R^{10b}为氢原子,特别优选地,R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基,且R^{10b}为氢原子,更进一步优选地,R^{10a}为任选地被一个选自叔丁氧基羰基和甲氧基羰基的取代基取代的甲基,最优选为被甲氧基羰基取代的甲基。

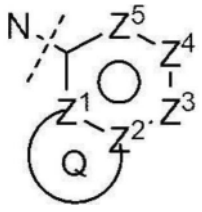
[0360] R^{11}优选为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的取代的烷基(例如甲基),更优选为烷基,特别优选为甲基。

[0361] 式(I)表示的化合物的优选例子包括下述化合物。

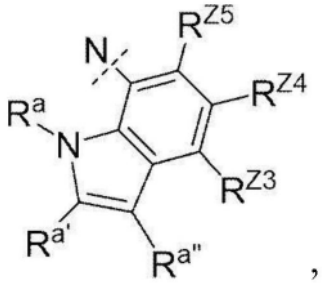
[0362] [化合物I-A]

[0363] 化合物(I),其中A为选自芳族烃环、含有1至3个选自氧、硫和氮的原子的5元或6元芳族杂环和环烷烃环的环,

[0364] 部分结构

[0365] 

[0366] 为下式：

[0367] ，

[0368] R^a为氢原子；或任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基，

[0369] $R^{a'}$为氢原子；卤素原子；羟基；氰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基；或-CO-N(R^{7a})(R^{7b})，

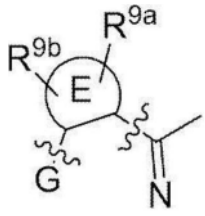
[0370] $R^{a''}$为氢原子；卤素原子；氰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基；或-CO-N(R^{7a})(R^{7b})，

[0371] R^{Z3}选自下述的基团：

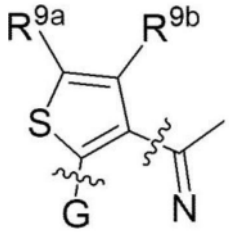
[0372] 氢原子；卤素原子；羟基；氰基；羟基羰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的环烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基羰基；

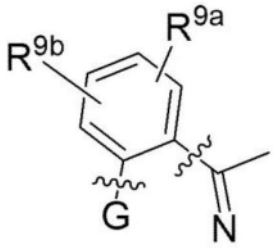
[0373] R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；氰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；

[0374] 部分结构

[0375] 

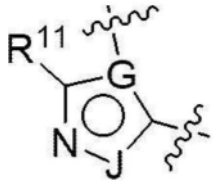
[0376] 为下式(Ea)或(Ec)：

[0377] 

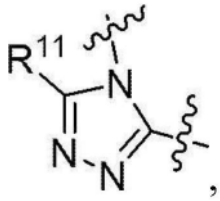
(Ea)


(Ec)，

[0378] 部分结构：

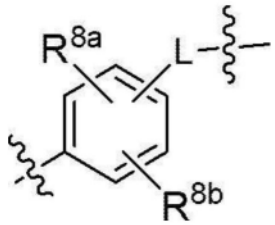
[0379] 

[0380] 为

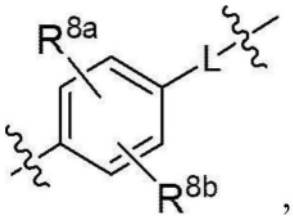
[0381] 

，

[0382] 部分结构

[0383] 

[0384] 为

[0385] 

，

[0386] L为选自下述的基团：二价芳族烃基；二价脂族杂环基；任选地部分氢化的二价芳族杂环基；亚烷基；亚环烷基；亚烯基；和亚炔基；

[0387] 所述基团任选地被下述取代基取代，所述取代基选自：卤素原子；羟基；氰基；羟基羰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷基；和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的基团取代的烷氧基；

[0388] T为单键，-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-、或

[0389] 任选地被下述取代基取代的亚烷基，所述取代基选自：卤素原子；羟基；氰基；氧代基；羟基羰基；任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基；和任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基；

[0390] M为单键,或选自下述的基团:

[0391] -O-;-S-;-NR^{7a}-;-CO-;-SO-;-SO_2-;-CO-NR^{7c}-;-NR^{7c}-CO-;-SO_2-NR^{7c}-;-NR^{7c}-SO_2-;-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-;-$(OCH_2CH_2)_m$-;-O-R^{7r}-;-R^{7r}-O-;-S-R^{7r}-;-R^{7r}-S-;-NR^{7a}-R^{7r}-;-R^{7r}-NR^{7a}-;-CO-NR^{7c}-R^{7r}-;-R^{7r}-CO-NR^{7c}-;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的亚烷基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的亚炔基;和任选地被下述取代基取代的二价脂族杂环基,所述取代基选自:a)卤素原子,b)羟基,c)氰基,d)氧代基,e)任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷基,和f)任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基,

[0392] R^5为氢原子,

[0393] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;羟基;氰基;和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基;

[0394] R^{7c}为氢原子,

[0395] R^{8a}和R^{8b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;羟基;和氰基;

[0396] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基;

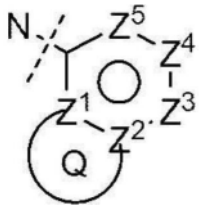
[0397] R^{10a}和R^{10b}各自独立地为选自下述的取代基:氢原子、-N(R^{7c})-CO-OR^{7d};和烷基;和

[0398] 该烷基任选地被下述取代基取代,所述取代基选自:卤素原子;羟基;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基;任选地被选自卤素原子、羟基、烷氧基和氰基的取代基取代的烷氧基羰基;-CO-N(R^{7a})(R^{7b});和羟基羰基。

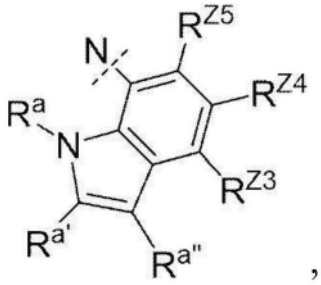
[0399] [化合物I-B]

[0400] 化合物(I)其中A为选自下述的环:苯环;吡啶环;和环烷烃环,

[0401] 部分结构:

[0402] 

[0403] 为下式:

[0404] 

,

[0405] R^a为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0406] $R^{a'}$为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

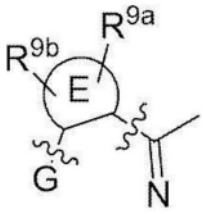
[0407] $R^{a''}$为氢原子;卤素原子;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基;或a氰基,

[0408] R^{Z3}为氢原子;卤素原子;氰基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代

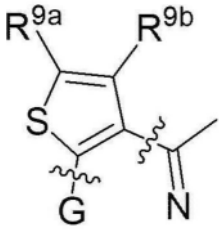
的烷基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的环烷基;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷氧基;

[0409] R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0410] 部分结构:

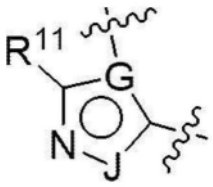
[0411] 

[0412] 为下式(Ea):

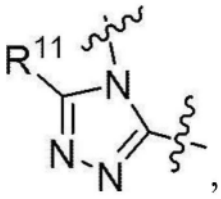
[0413] 

(Ea) ,

[0414] 部分结构

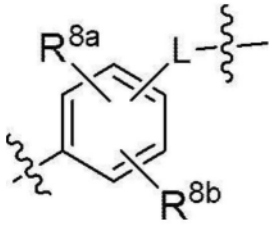
[0415] 

[0416] 为:

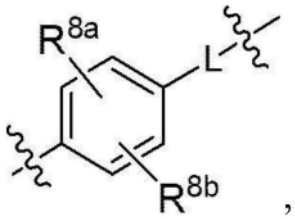
[0417] 

,

[0418] 部分结构

[0419] 

[0420] 为:

[0421] 

，

[0422] L为选自下述的基团:任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,所述取代基选自:a)卤素原子,b)羟基,c)氰基,d)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,和e)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷氧基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的含有氮原子的二价脂族杂环基;和含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基,

[0423] 该芳族杂环基任选地被选自卤素原子、羟基、氰基和氧代基的取代基取代,

[0424] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-,

[0425] M为单键,后选自下述的基团:

[0426] -R^{7r}-O-;-R^{7r}-NR^{7a}-;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;和二价脂族杂环基,

[0427] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0428] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0429] R^{7c}为氢原子,

[0430] R^{7d}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0431] R^{7r}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基,

[0432] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子,

[0433] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0434] R^{10a}为选自下述的基团:氢原子;和任选地被选自卤素原子、羟基、氰基、-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、烷氧基羰基和羟基羰基的取代基取代的烷基,

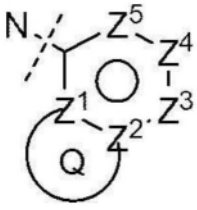
[0435] R^{10b}为氢原子,和

[0436] R^{11}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基。

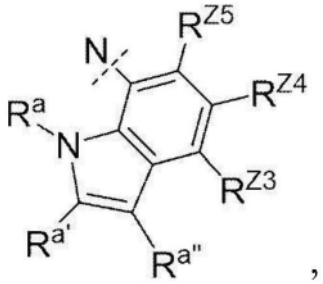
[0437] [化合物I-C]

[0438] 化合物(I),其中A为选自下述的环:苯环;吡啶环;和环烷烃环,

[0439] 部分结构

[0440] 

[0441] 为下式:

[0442] 

，

[0443] R^{a}为氢原子;或烷基，

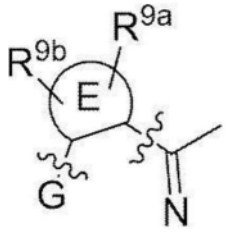
[0444] $R^{a'}$为氢原子;或烷基，

[0445] $R^{a''}$为氢原子;卤素原子;烷基;或氰基，

[0446] R^{Z3}为氢原子;卤素原子;氰基;任选地被卤素原子或羟基取代的烷基;环烷基;或烷氧基，

[0447] R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为氢原子或烷基，

[0448] 部分结构

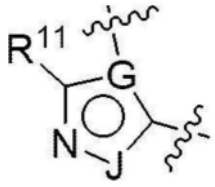
[0449] 

[0450] 为下式(Ea)：

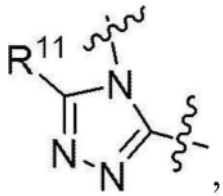
[0451] 

(Ea)，

[0452] 部分结构

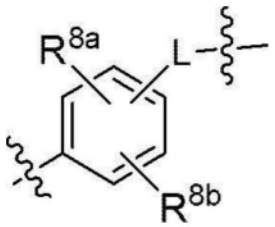
[0453] 

[0454] 为

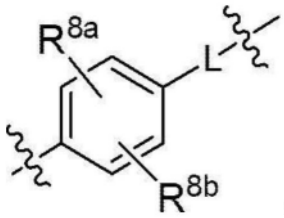
[0455] 

，

[0456] 部分结构

[0457] 

[0458] 为

[0459] ,

[0460] L为选自下述的基团:任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基,所述取代基选自:a)卤素原子,b)羟基,c)氰基,d)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,和e)任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷氧基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的含有1个氮原子的二价脂族杂环基;和含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基,

[0461] 该芳族杂环基任选地被选自卤素原子、羟基、氰基和氧代基的取代基取代,

[0462] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-,

[0463] M为单键,或选自下述的基团:

[0464] -R^{7r}-O-;-R^{7r}-NR^{7a}-;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基;任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚炔基;和二价脂族杂环基,

[0465] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0466] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子;或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0467] R^{7c}为氢原子,

[0468] R^{7d}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0469] R^{7r}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基,

[0470] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子,

[0471] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0472] R^{10a}为选自下述的基团:氢原子;和任选地被选自卤素原子、羟基、氰基、-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、烷氧基羰基和羟基羰基的取代基取代的烷基,

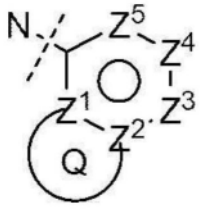
[0473] R^{10b}为氢原子,和

[0474] R^{11}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基。

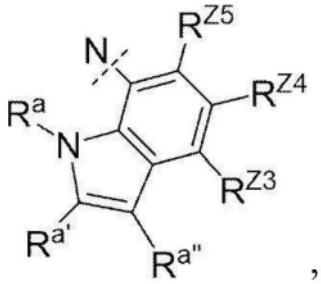
[0475] [化合物I-D]

[0476] 化合物(I),其中A为苯环,

[0477] 部分结构

[0478] 

[0479] 为下式：

[0480] 

[0481] R^a为氢原子，

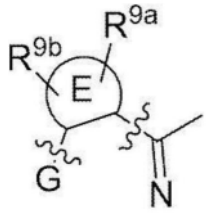
[0482] $R^{a'}$为氢原子；或烷基，

[0483] $R^{a''}$为氢原子；卤素原子；烷基；或a氰基，

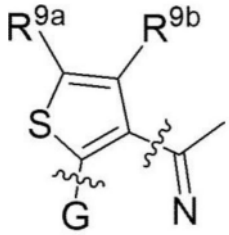
[0484] R^{Z3}为氢原子；卤素原子；氰基；任选地被卤素原子或羟基取代的烷基；环烷基；或烷氧基，

[0485] R^{Z4}和R^{Z5}各自独立地为氢原子或烷基，

[0486] 部分结构：

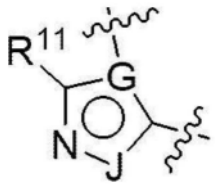
[0487] 

[0488] 为下式(Ea)：

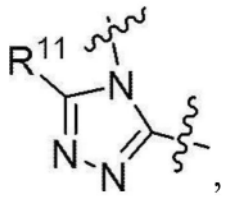
[0489] 

(Ea)，

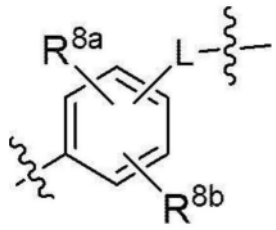
[0490] 部分结构：

[0491] 

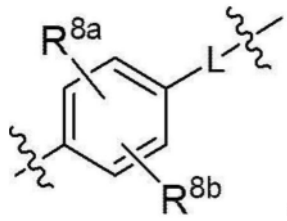
[0492] 为

[0493] 

[0494] 部分结构：

[0495] 

[0496] 为

[0497] 

[0498] L为选自下述的基团：任选地被下述取代基取代的二价芳族烃基，该取代基选自：卤素原子、任选地被卤素原子取代的烷基、和烷氧基；和含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基，

[0499] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-，

[0500] M为任选地被羟基和氰基取代的亚烷基，

[0501] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；氰基；和任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0502] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子；或任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0503] R^{7c}为氢原子，

[0504] R^{7d}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0505] R^{7r}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的亚烷基，

[0506] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子，

[0507] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0508] R^{10a}为任选地被烷氧基羰基取代的烷基，

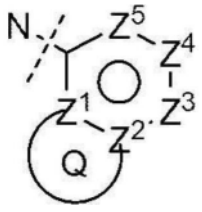
[0509] R^{10b}为氢原子，和

[0510] R^{11}为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基。

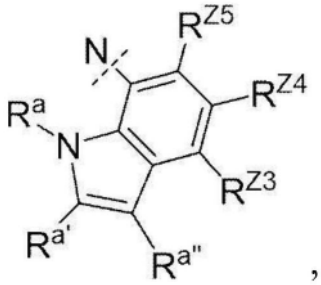
[0511] [化合物I-E]

[0512] 化合物(I)，其中A为苯环，

[0513] 部分结构：

[0514] 

[0515] 为下式：

[0516] 

[0517] R^a为氢原子，

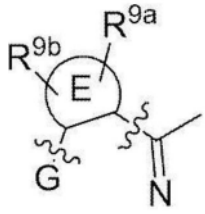
[0518] $R^{a'}$为氢原子，

[0519] $R^{a''}$为氰基，

[0520] R^{Z3}为任选地被1～3个卤素原子或羟基取代的烷基；或烷氧基，R^{Z4}为氢原子，

[0521] R^{Z5}为氢原子，

[0522] 部分结构：

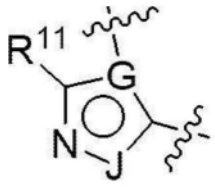
[0523] 

[0524] 为下式(Ea)：

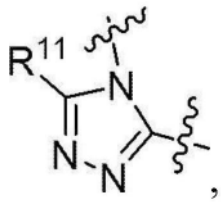
[0525] 

(Ea)，

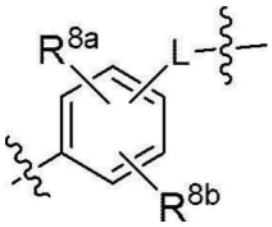
[0526] 部分结构：

[0527] 

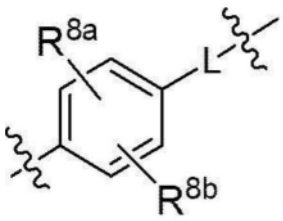
[0528] 为

[0529] 

[0530] 部分结构:

[0531] 

[0532] 为

[0533] 

[0534] L为选自下述的基团:任选地被1～2个取代基取代的二价芳族烃基,该取代基选自卤素原子、任选地被1～3个卤素原子取代的烷基、和烷氧基;和含有1～2个选自氮原子、氧原子和硫原子的原子且任选地部分氢化的二价芳族杂环基,

[0535] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-,

[0536] M为任选地被1个选自羟基和氰基的取代基取代的亚烷基,

[0537] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团:氢原子;卤素原子;氰基;和任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0538] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子;或任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0539] R^{7c}为氢原子,

[0540] R^{7d}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0541] R^{7r}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基、和氰基的取代基取代的亚烷基,

[0542] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子,

[0543] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基,

[0544] R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基,

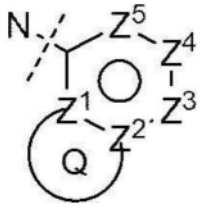
[0545] R^{10b}为氢原子,和

[0546] R^{11}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基。

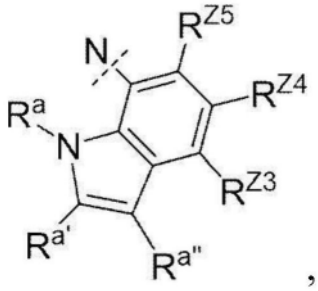
[0547] [化合物I-F]

[0548] 化合物(I),其中A为苯环,

[0549] 部分结构:

[0550] 

[0551] 为下式：

[0552] ，

[0553] $R^{a'}$为氢原子，

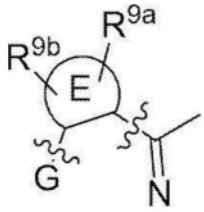
[0554] $R^{a''}$为氰基，

[0555] R^{Z3}为基；或烷氧基，

[0556] R^{Z4}为氢原子，

[0557] R^{Z5}为氢原子，

[0558] 部分结构：

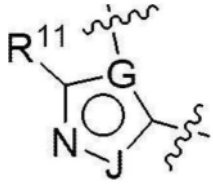
[0559] 

[0560] 为下式(Ea)：

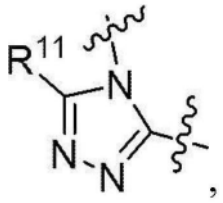
[0561] 

(Ea)，

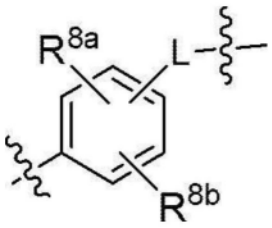
[0562] 部分结构：

[0563] 

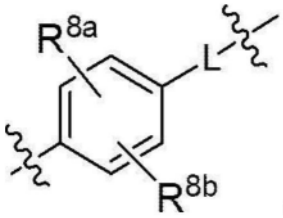
[0564] 为

[0565] 

[0566] 部分结构：

[0567] 

[0568] 为

[0569] 

[0570] L为选自下述的基团：任选地被1～2个选自卤素原子和烷基的取代基取代的二价芳族烃基；和含有1～2个氮原子的二价芳族杂环基，

[0571] T为-CO-NR^{7c}-，R^{7c}为氢原子，

[0572] M为-CH_2-、-$(CH_2)_2$-或-$CH(CH_3)$-，

[0573] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子，

[0574] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为烷基，

[0575] R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基，

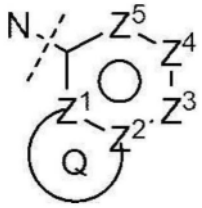
[0576] R^{10b}为氢原子，和

[0577] R^{11}为烷基。

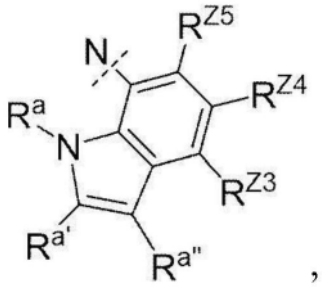
[0578] [化合物I-G]

[0579] 化合物(I)，其中A为苯环，

[0580] 部分结构：

[0581] 

[0582] 为下式：

[0583] 

，

[0584] $R^{a'}$为氢原子，

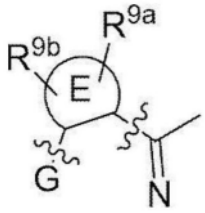
[0585] $R^{a''}$为氰基，

[0586] R^{Z3}为基；或烷氧基，

[0587] R^{Z4}为氢原子，

[0588] R^{Z5}为氢原子，

[0589] 部分结构：

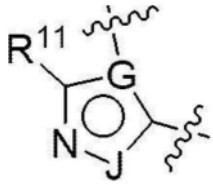
[0590] 

[0591] 为下式(Ea)：

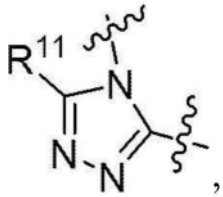
[0592] 

（Ea），

[0593] 部分结构：

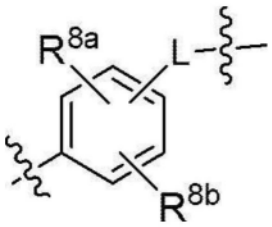
[0594] 

[0595] 为

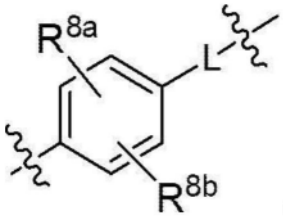
[0596] 

，

[0597] 部分结构：

[0598] 

[0599] 为

[0600] ,

[0601] L为选自下述的基团:任选地被1～2个选自卤素原子和烷基的取代基取代的亚苯基;吡啶二基;和吡嗪二基,

[0602] T为-CO-NR^{7c}-,R^{7c}为氢原子,

[0603] M为-CH_2-、-$(CH_2)_2$-或-$CH(CH_3)$-,

[0604] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子,

[0605] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为烷基,

[0606] R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基,

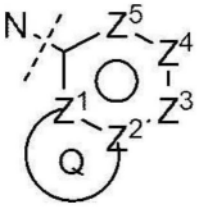
[0607] R^{10b}为氢原子,和

[0608] R^{11}为烷基。

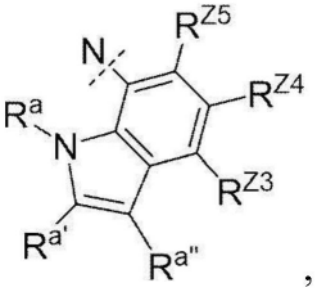
[0609] [化合物I-H]

[0610] 化合物(I),其中A为苯环,

[0611] 部分结构:

[0612] 

[0613] 为下式:

[0614] ,

[0615] $R^{a'}$为氢原子,

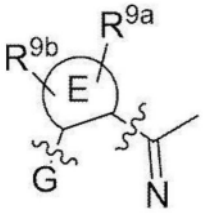
[0616] $R^{a''}$为氰基,

[0617] R^{Z3}为基;或烷氧基,

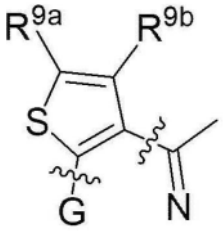
[0618] R^{Z4}为氢原子,

[0619] R^{Z5}为氢原子，

[0620] 部分结构：

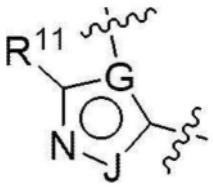
[0621] 

[0622] 为下式(Ea)：

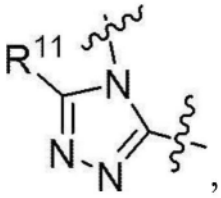
[0623] 

（Ea），

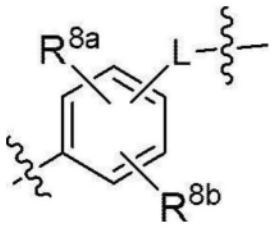
[0624] 部分结构：

[0625] 

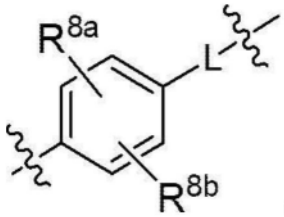
[0626] 为

[0627] ，

[0628] 部分结构：

[0629] 

[0630] 为

[0631] ，

[0632] L为选自下述的基团：任选地被1～2个选自卤素原子和烷基的取代基取代的亚苯基；和吡嗪二基，

[0633] T为-CO-NR^{7c}-,R^{7c}为氢原子,

[0634] M为-CH_2-或-$CH(CH_3)$-,

[0635] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子,

[0636] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为烷基,

[0637] R^{10a}为被1个烷氧基羰基取代的烷基,

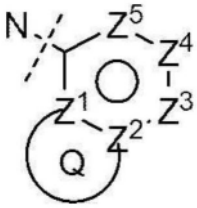
[0638] R^{10b}为氢原子,和

[0639] R^{11}为烷基。

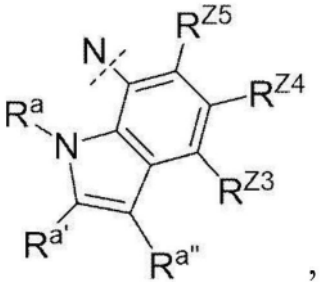
[0640] [化合物I-I]

[0641] 化合物(I),其中A为苯环,

[0642] 部分结构:

[0643] 

[0644] 为下式:

[0645] 

,

[0646] R^{a}为氢原子,

[0647] $R^{a'}$为氢原子,

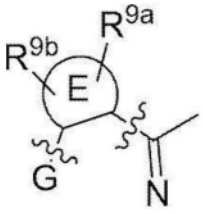
[0648] $R^{a''}$为氰基,

[0649] R^{Z3}为任选地被1～3个卤素原子或羟基取代的烷基;或烷氧基,

[0650] R^{Z4}为氢原子,

[0651] R^{Z5}为氢原子,

[0652] 部分结构:

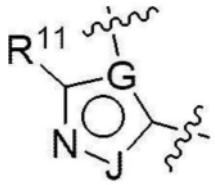
[0653] 

[0654] 为下式(Ea):

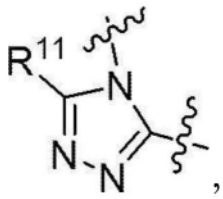
[0655] 

（Ea），

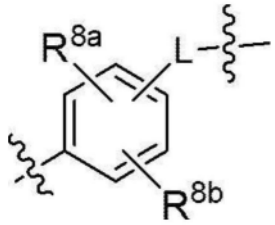
[0656] 部分结构：

[0657] 

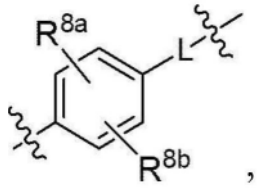
[0658] 为

[0659] ，

[0660] 部分结构：

[0661] 

[0662] 为

[0663] ，

[0664] L为任选地被1～2个下述取代基取代的二价芳族烃基，该取代基选自：卤素原子、任选地被1～3个卤素原子取代的烷基、和烷氧基，

[0665] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-，

[0666] M为任选地被1个选自羟基和氰基的取代基取代的亚烷基，

[0667] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；氰基；和任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0668] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子；或任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0669] R^{7c}为氢原子，

[0670] R^{7d}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0671] R^{7r}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基、和氰基的取代基取代的亚烷基，

[0672] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子，

[0673] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0674] R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基，

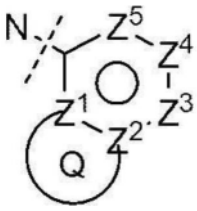
[0675] R^{10b}为氢原子，和

[0676] R^{11}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基。

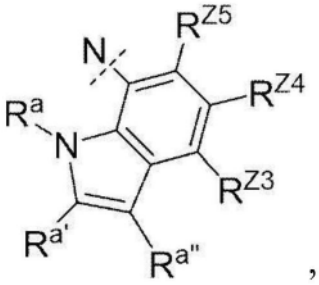
[0677] [化合物I-J]

[0678] 化合物(I)，其中A为苯环，

[0679] 部分结构：

[0680] 

[0681] 为下式：

[0682] 

，

[0683] R^{a}为氢原子，

[0684] $R^{a'}$为氢原子，

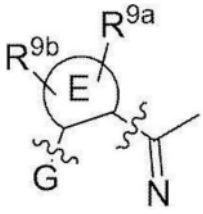
[0685] $R^{a''}$为氰基，

[0686] R^{Z3}为任选地被1～3个卤素原子或羟基取代的烷基；或烷氧基，

[0687] R^{Z4}为氢原子，

[0688] R^{Z5}为氢原子，

[0689] 部分结构：

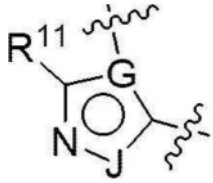
[0690] 

[0691] 为下式(Ea)：

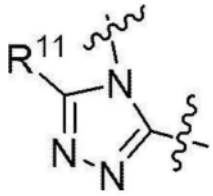
[0692] 

（Ea），

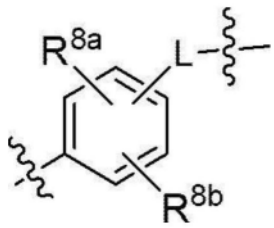
[0693] 部分结构：

[0694] 

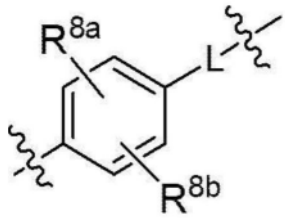
[0695] 为

[0696] ，

[0697] 部分结构：

[0698] 

[0699] 为

[0700] ，

[0701] L为含有1～2个氮原子的二价芳族杂环基，

[0702] T为单键、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-或-O-，

[0703] M为任选地被1个选自羟基和氰基的取代基取代的亚烷基，

[0704] R^{6a}和R^{6b}各自独立地为选自下述的基团：氢原子；卤素原子；氰基；和任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0705] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢原子；或任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0706] R^{7c}为氢原子，

[0707] R^{7d}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0708] R^{7r}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基、和氰基的取代基取代的亚烷基，

[0709] R^{8a}和R^{8b}分别为氢原子，

[0710] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为任选地被选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基，

[0711] R^{10a}为任选地被1个烷氧基羰基取代的烷基，

[0712] R^{10b}为氢原子，和

[0713] R^{11}为任选地被1至3个选自卤素原子、羟基和氰基的取代基取代的烷基。

[0714] 式(I)表示的化合物的具体例子包括下述实施例1至126的化合物，优选的是实施例1、11、15、26、43、45、46、47、50、53、63、64、65、69、70、71、74、85、92、97、98、99、100、102、103、105、106、107、108、109、110、118、127和148的化合物，更优选的是实施例1、11、26、43、47、53、63、64、65、69、71、74、92、102、103、105、106、107、108、109和110的化合物，进一步优选的是实施例1、47、74和106的化合物。

[0715] 本发明中，“药学上可接受的盐”没有特别限制，只要其为药学上可接受的盐即可，并且实例包括与无机酸的盐、与有机酸的盐、与碱金属的盐、与碱土金属的盐、与无机碱的盐、和与有机碱的盐。此外，作为含水的盐的水合物和作为含溶剂的盐的溶剂化物也包括在本发明的药学上可接受的盐中。

[0716] 在本说明书中，“药学上可接受的”是指通常是安全和无害的，可能是生物学上不期望的，但在其它方面是优选的，并且可用于制备药物组合物，所述药物组合物包括不仅可用作人用药物还包括可用于兽医学的药物组合物。

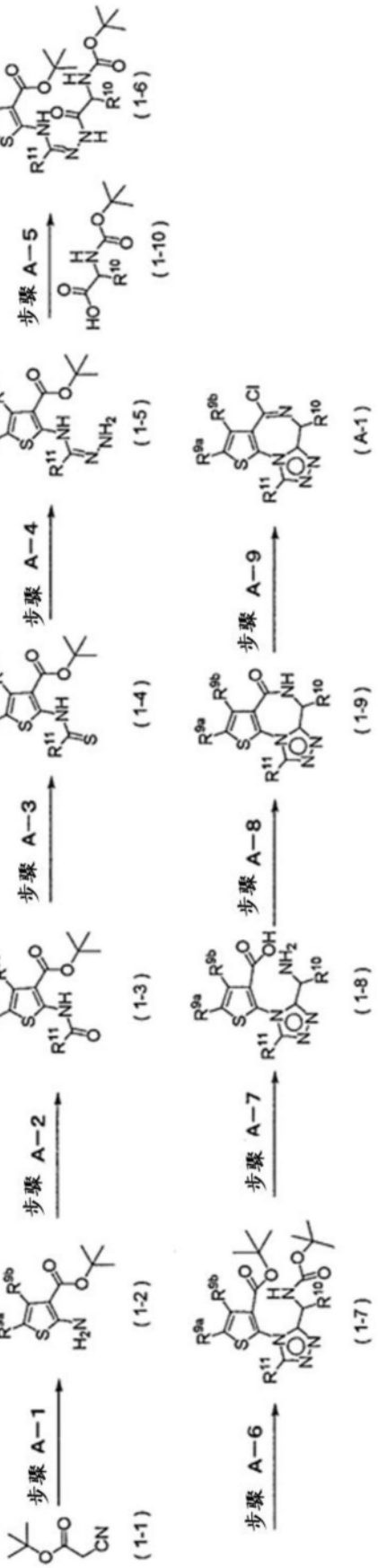
[0717] 本发明的化合物可以通过下述方法A-F制备。这些方法和步骤可以组合，其制备方法不限于此。

[0718] 以下，作为一个例子，说明R^{10}为R^{10a}或R^{10b}，R^{10a}和R^{10b}中的一个为氢原子的情况。即使当R^{10a}和R^{10b}均为任选地取代的烷基时，应用下列方法(R^{10a}、R^{10b}如上定义)。

[0719] (方法A)

[0720] (1)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体，其中环E由前述式(Ea)表示、G为氮原子和J为氮原子，即，以下化合物(A-1)。

[0721]



[0722] 其中每个符号如上定义。

[0723] 步骤A-1

[0724] 化合物(1-2)可以根据已知的方法(例如J.Med.Chem.1973,16,214-219)从化合物(1-1)得到的。

[0725] 步骤A-2

[0726] 化合物(1-3)可以通过酰化化合物(1-2)得到。反应使用碱在合适的溶剂中通常在由-20℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。酰化剂的例子包括三氟乙酸酐、乙酸酐、丙酸酐、乙酰氯等。碱的例子包括三乙胺、吡啶等。溶剂的例子包括四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、1,4-二噁烷等。

[0727] 步骤A-3

[0728] 化合物(1-4)可以通过硫代酰胺化化合物(1-3)而得到。硫代酰胺化反应使用硫酸化剂在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。硫酸化剂的例子包括劳森试剂(Lawessonreagent)、五硫化二磷等。溶剂的例子包括1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷等。

[0729] 步骤A-4

[0730] 化合物(1-5)可以通过使化合物(1-4)与肼反应而得到。与肼的反应使用肼一水合物在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。溶剂的例子包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等。

[0731] 步骤A-5

[0732] 化合物(1-6)可以通过用卤化剂将具有R^{10}取代基的羧酸(carboxylate)形式(1-10)转化为酰卤,并使其与化合物(1-5)反应而得到。反应使用碱在合适的溶剂中通常在由0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。卤化剂的例子包括亚硫酰氯、草酰氯、苯基膦酰二氯等。碱的例子包括三乙胺、吡啶等。溶剂的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

[0733] 步骤A-6

[0734] 化合物(1-7)可以通过化合物(1-6)的环化反应得到。其在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。溶剂的例子包括2-丙醇、1-丁醇、四氢呋喃等。

[0735] 步骤A-7

[0736] 化合物(1-8)可以通过化合物(1-7)的脱保护反应得到。反应使用酸在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。酸的例子包括盐酸、三氟乙酸等。溶剂的例子包括乙酸乙酯、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿等。

[0737] 步骤A-8

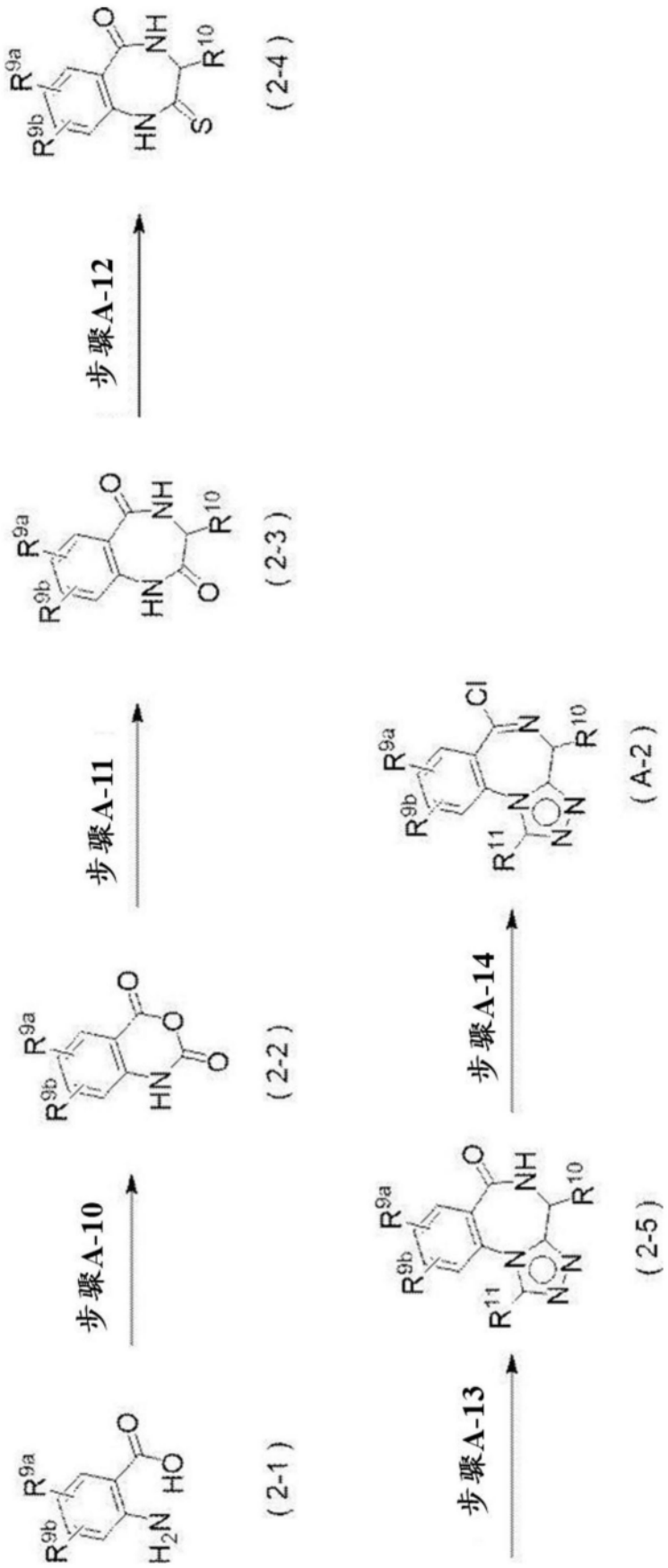
[0738] 化合物(1-9)可以通过化合物(1-8)的环化反应得到。反应使用缩合剂在合适的碱的存在下、在合适的溶剂中在0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。缩合剂的例子包括1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(WSC·HCl)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三

唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(HATU)、4-(4,6-二甲氧基[1.3.5]三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物水合物(DMT-MM)、2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物等。溶剂的例子包括甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃等。有时通过加入1-羟基苯并三唑(HOBt)来加速反应。碱的例子包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶等。

[0739] 步骤A-9

[0740] 化合物(A-1)可以通过卤化化合物(1-9)而得到。反应使用卤化剂、通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。卤化剂的例子包括磷酰氯等。

[0741] (2)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体,其中环E由前述式(Ec)表示、G为氮原子且J为氮原子,即为以下的化合物(A-2)。

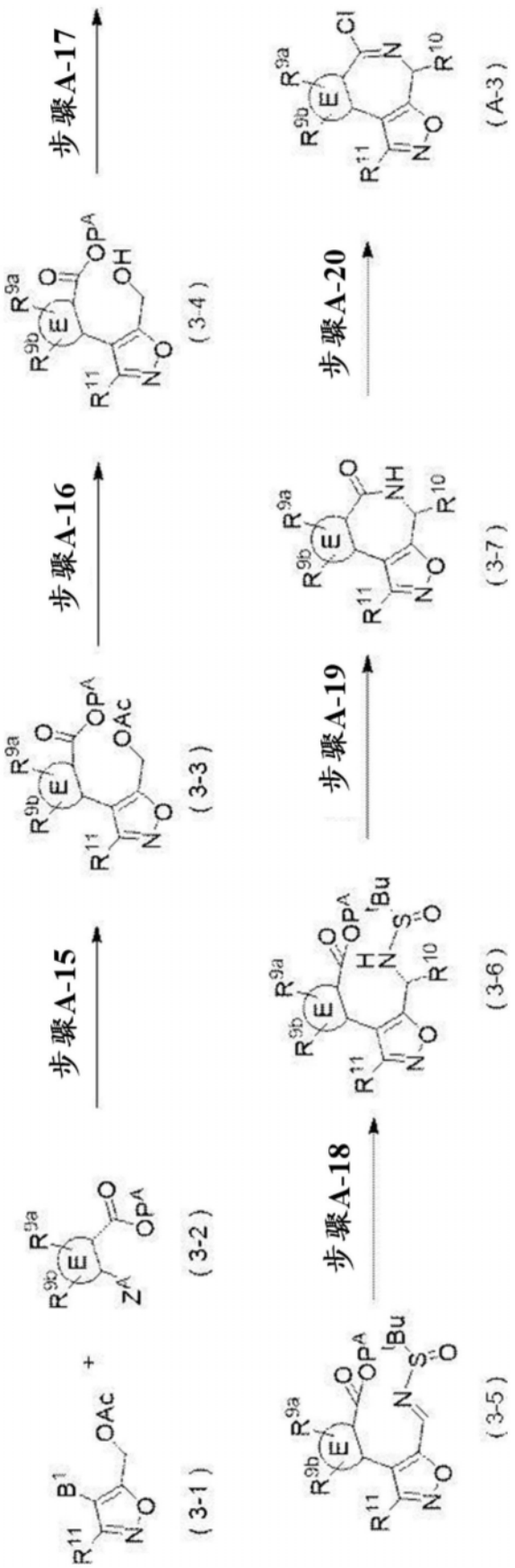
[0742] 

[0743] 其中每个符号如上定义。

[0744] 化合物(A-2)可以根据已知的方法(例如J.Med.Chem.2016,59,1426)由化合物(2-

1)得到。

[0745] (3)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体,其中G为碳原子且J为氧原子,即为以下的化合物(A-3)。

[0746] 

[0747] 其中,B^1为硼酸或任选地具有取代基的硼酸酯,Z^A为卤素原子,P^A为保护基,并且其他符号如上定义。

[0748] 该式中,B^1的任选地具有取代基的硼酸酯是频哪醇合硼、新戊基乙二醇硼等,并且Z^A的卤素原子为氯原子、溴原子或碘原子。该式中,P^A的保护基保护羧基,并且没有特别限制,只要得到化合物(3-7)即可。例如,可以列举烷基(具体而言为甲基、乙基)等。

[0749] 化合物(A-3)可以根据已知的方法(例如WO2012/075383)由化合物(3-1)得到。

[0750] (方法B)

[0751] (1)式(I)表示的化合物的中间体,即,以下化合物(B-1)可以通过以下方法合成。

[0752] 

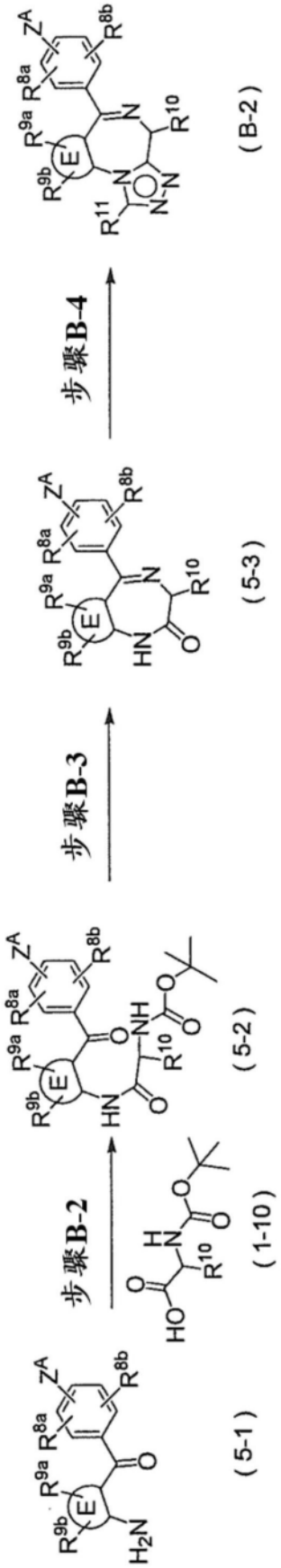
(A-4) (4-1) (B-1)

[0753] 其中,Z^B为氯原子或羟基,并且其他符号如上定义。

[0754] 步骤B-1

[0755] 化合物(B-1)可以通过化合物(A-4)与硼酸衍生物(4-1)的偶联反应得到。反应优选在钯催化剂、膦配体和碱的存在下、在合适的溶剂中、且在0℃至加热下、特别是在室温至溶剂的沸点下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。钯催化剂的例子包括乙酸钯(II)、氯化钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或其氯仿加合物等。膦配体的例子包括三苯基膦、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基、2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基、2-(二环己基膦基)-2,6-二异丙氧基-1,1'-联苯基、2-二叔丁基膦基-2'-4'-6'-三异丙基联苯基、2-二环己基膦基-2'-6'-二甲氧基联苯基、2-(二环己基膦基)-2-(N,N-二甲基氨基)联苯基、三邻甲苯基膦、2-(二环己基膦基)联苯基、2-(二叔丁基膦基)联苯基、2-(二叔丁基膦基)-1,1-联萘、三叔丁基膦、三叔丁基鏻四氟硼酸盐等。也可以使用其中钯催化剂和膦配体形成络合物的试剂,例如,四(三苯基膦)钯(0)、1,1-双(二苯膦基)二茂铁-二氯化钯(II)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、二氯双(三环己基膦)钯(II)、双(三叔丁基膦)钯(0)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)、[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)钯(II)甲磺酸盐、(2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐、[(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)钯(II)甲磺酸盐、[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯钯(II)等。碱的例子包括叔丁氧基钠、乙酸钾、磷酸三钾、碳酸铯、碳酸钾、碳酸氢钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、三乙胺、二异丙基乙胺、二环己基乙胺、氟化钾、氟化铯等。溶剂的例子包括醚溶剂,诸如四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷等,醇溶剂,诸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等,N,N-二甲基甲酰胺,或有机溶剂和水的混合溶剂等。

[0756] (2)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体,其中G为氮原子且J为氮原子,即为下述化合物(B-2)。

[0757] 

[0758] 其中每个符号如上定义。

[0759] 步骤B-2

[0760] 化合物(5-2)可以通过用卤化剂将具有R^{10}取代基的羧酸形式(1-10)转化为酰卤，并使其与化合物(5-1)反应而得到。反应使用碱在合适的溶剂中通常在-20℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但其通常为0.5小时至24小时。卤化剂的例子包括亚硫酰氯、草酰氯、苯基膦酰二氯等。碱的例子包括三乙胺、吡啶等。溶剂的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

[0761] 步骤B-3

[0762] 化合物(5-3)可以通过化合物(5-2)的脱保护反应和环化反应得到。脱保护反应使用酸在合适的溶剂中通常在0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但其通常为0.5小时至24小时。酸的例子包括三氟乙酸、盐酸等。溶剂的例子包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃等。该反应也可以仅使用酸来进行。该环化反应使用酸在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但其通常为0.5小时至24小时。酸的例子包括三氟乙酸、乙酸等。溶剂的例子包括四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、1-丁醇、2-丙醇等。

[0763] 步骤B-4

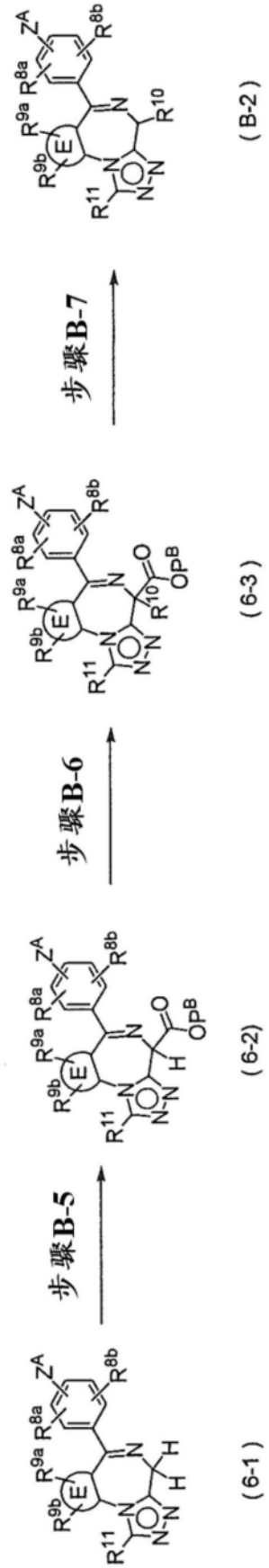
[0764] 化合物(B-2)可以通过以下两种方法从化合物(5-3)得到。

[0765] 第一种可以通过肼加成、酰化和环化反应得到。与肼的反应使用碱和肼在合适的溶剂中通常在0℃至室温下进行。碱的例子包括氢化钠、叔丁氧基钠、叔丁氧基钾等。酰化反应使用酰化剂在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但其通常为0.5小时至24小时。酰化剂的例子包括三氟乙酸酐、乙酸酐、丙酸酐等。溶剂的例子包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷等。上述反应也可以使用酰基酰肼代替使用肼和酰氯或酸酐来进行。酰基酰肼的例子包括乙酰肼等。环化反应使用酸在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但其通常为0.5小时至24小时。酸的例子包括乙酸、三氟乙酸等。溶剂的例子包括四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、1-丁醇、2-丙醇等。该反应在加入肼并使用相应的原酸酯形式之后，在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但其通常为0.5小时至24小时。原酸酯形式的例子包括1,1,1-三乙氧基乙烷、1,1,1-三甲氧基戊烷等。溶剂的例子包括甲苯、四氢呋喃等。

[0766] 第二种可以通过将酰胺基转化为硫代酰胺基，并进行肼加成、酰化和环化反应来获得。硫代酰胺化反应使用硫酸化剂在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但其通常为0.5小时至24小时。硫酸化剂的例子包括劳森试剂、五硫化二磷等。溶剂的例子包括1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷等。肼加成反应使用肼在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但通常为1小时至24小时。溶剂的例子包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等。酰化反应使用酰化剂在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化，但通常为1小时至24小时。酰化剂的例子包括三氟乙酸酐、乙酸酐、丙酸酐等。上述反应也可以使用酰基酰肼代替使用肼和酰氯或酸酐来进行。酰基酰肼的例子包括乙酰肼等。溶剂的例子包括四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等。环化反应使用酸在合适

的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。酸的例子包括乙酸、三氟乙酸等。溶剂的例子包括四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、1-丁醇、2-丙醇等。该反应在加入肼之后通过使用相应的原酸酯形式而在合适的溶剂中通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。原酸酯形式的例子包括1,1,1-三乙氧基乙烷、1,1,1-三甲氧基戊烷等。溶剂的例子包括甲苯、四氢呋喃等。

[0767] (3)也可以通过以下方法合成式(I)表示的化合物的中间体,其中G为氮原子且J为氮原子,即为以下化合物(B-2)。

[0768] 

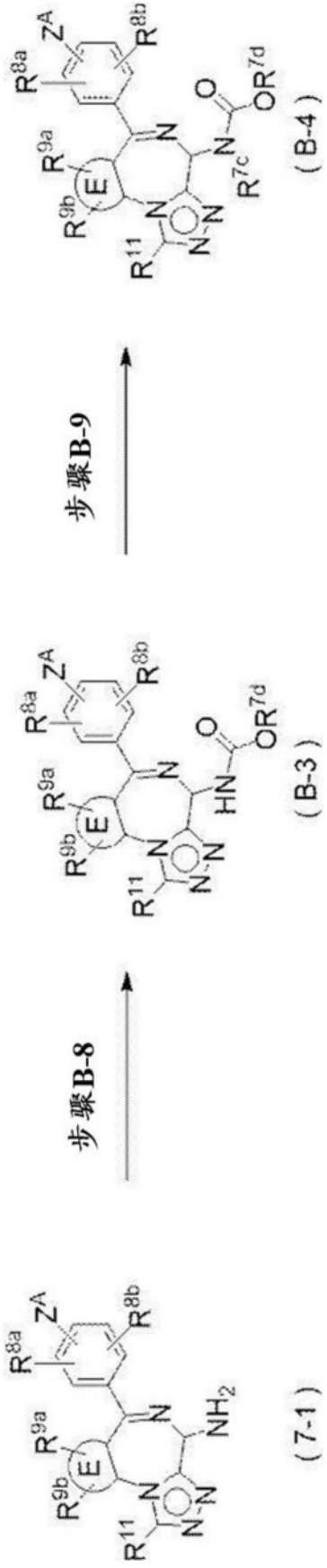
[0769] 其中P^B是保护基,并且其他符号如上定义。

[0770] 该式中,P^B没有特别限制,只要其保护羧基即可。例如,可以列举烷基(具体而言为

甲基、乙基、叔丁基等)、芳烷基(苄基等)等。

[0771] 化合物(B-2)也可以根据已知的方法(例如WO1993/007129、WO1998/011111中描述的方法)由化合物(6-1)合成。

[0772] (4)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体,其中R^{10}为-N(R^{7c})-CO-OR^{7d},即为以下化合物(B-3)、化合物(B-4)(R^{7c}和R^{7d}如上定义)。



[0773]

[0774] 其中每个符号如上定义。

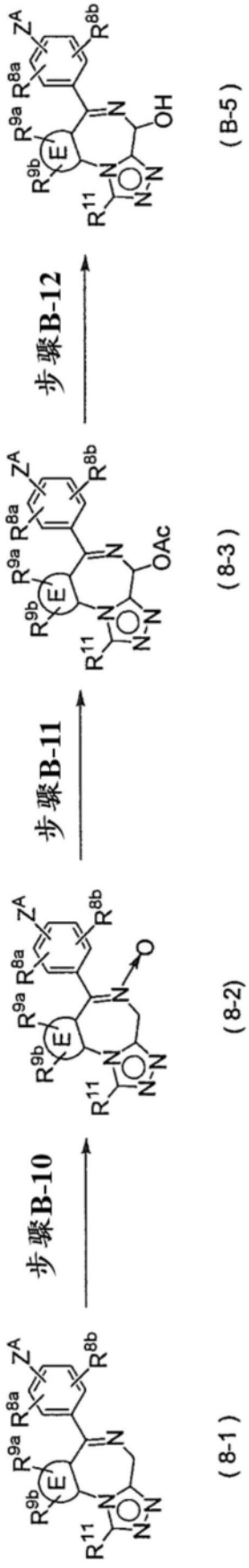
[0775] 步骤B-8

[0776] 化合物(B-3)可由根据已知的方法(例如JP-A-7-17941)合成的化合物(7-1)通过使该化合物与相应的酰卤($Cl-CO-OR^{7d}$)或酸酐($R^{7d}O-CO-O-CO-OR^{7d}$)反应而得到。反应使用碱在合适的溶剂中通常在-20℃至溶剂的回流温度下进行。反应时间因待使用的原料和溶剂、反应温度等而变化,但其通常为30分钟至24小时。碱的例子包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶等。溶剂的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、甲苯等。该反应中,待使用的碱也可以用作溶剂。

[0777] 步骤B-9

[0778] 化合物(B-4)可以通过烷基化化合物(B-3)而得到。烷基化反应使用碱和诸如烷基卤等的烷基化试剂在合适的溶剂中、通常在0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为10分钟至24小时。碱的例子包括无机碱诸如氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾等,醇盐诸如叔丁醇钾等,等等。溶剂的例子包括N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砜等。

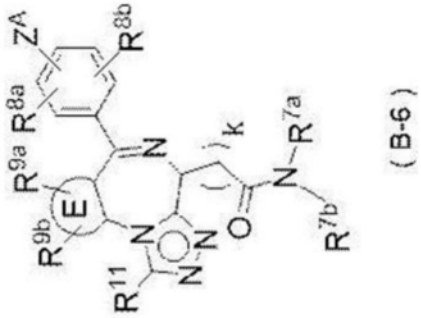
[0779] (5)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体,其中R^{10}为羟基,即为以下化合物(B-5)。

[0780] 

[0781] 其中每个符号如上定义。

[0782] 化合物(B-5)可以根据已知的方法(例如US4959361)由化合物(8-1)得到。

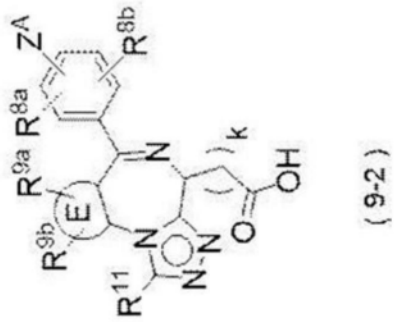
[0783] (6)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体,其中R^{10}为-$(CH_2)_k$-CO-N(R^{7a})(R^{7b}),即为以下化合物(B-6)。



(B-6)

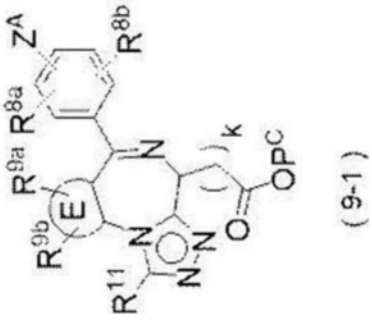
步骤B-14

[0784]



(9-2)

步骤B-13



(9-1)

[0785] 其中,P^C为氢原子或保护基,k为1～6的整数,并且其他符号如上定义。

[0786] 该式中,P^C的保护基没有特别限制,只要其保护羧基即可。例如,可以列举烷基(具体而言为甲基、乙基、叔丁基等)、芳烷基(苄基等)等。

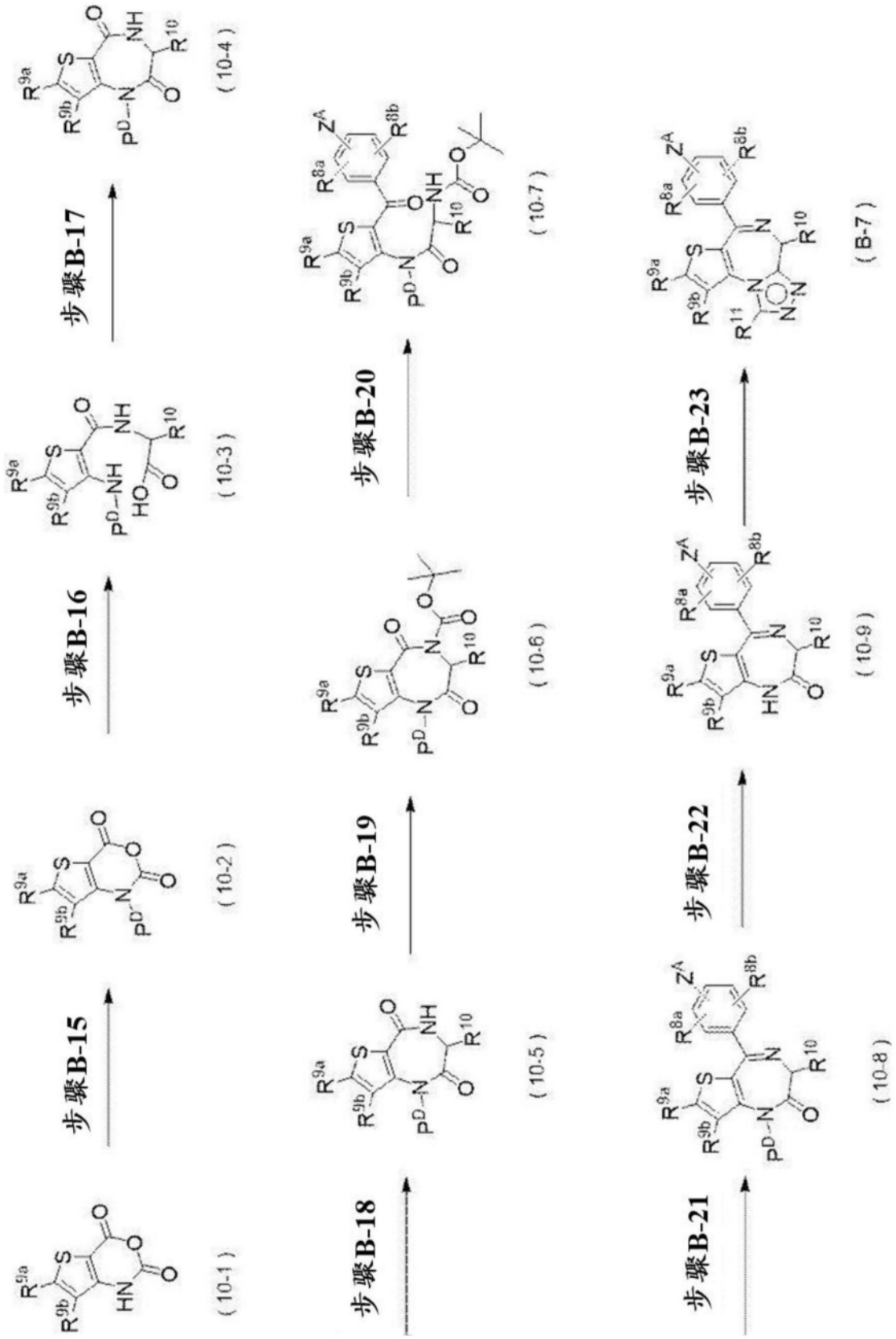
[0787] 步骤B-13

[0788] 化合物(9-2)可以通过去除化合物(9-1)的保护基P^C而得到。当P^C为氢原子时,该步骤可以省略。脱保护的条件没有特别限制,只要它们用于P^C的脱保护即可。例如,当P^C为甲基或乙基时,可以列举包括在醇溶液和水的混合溶剂中使用诸如氢氧化钠等的无机碱的方法。当其为叔丁基时,可以列举包括使用诸如盐酸、三氟乙酸等的酸的方法等。当P^C是苄基或取代苄基、苄氧基甲基等时,可以列举包括使用催化氢化反应的方法。

[0789] 步骤B-14

[0790] 化合物(B-6)通过缩合化合物(9-2)和具有R^{7a}、R^{7b}的相应的胺而得到。反应使用缩合剂在合适的碱的存在下在合适的溶剂中在0℃至溶剂的回流温度下进行。反应时间和缩合剂、溶剂、反应促进剂和碱与步骤A-8中的那些相同。

[0791] (7)在此描述的制备方法适合于制备式(I)表示的化合物的中间体,其中环E由前述式(Eb)表示,G为氮原子且J为氮原子,即为以下化合物(B-7)。

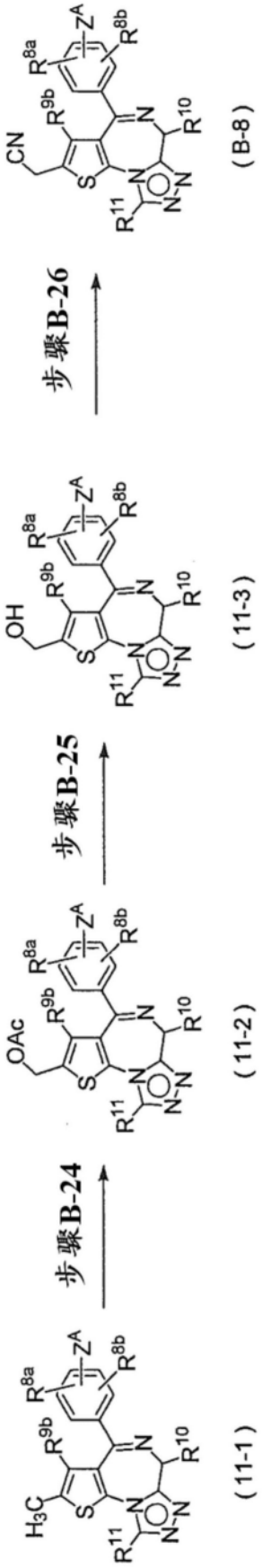
[0792] 

[0793] 其中,P^D为保护基,并且其他符号如上定义。

[0794] 该式中,P^D没有特别限制,只要其保护酰胺基以产生化合物(10-9)即可。例如,可以列举4-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基等。

[0795] 化合物(B-7)可以根据SYNLETT,2008,15,2360-2364和J.Org.Chem.,2009,74,4975-4981中描述的方法由化合物(10-1)合成。

[0796] (8)也可以通过以下制备方法合成式(I)表示的化合物的中间体,其中环E由前述式(Ea)表示,G为氮原子,J为氮原子,且R^{9a}为氰基甲基,即为以下化合物(B-8)。

[0797] 

[0798] 其中每个符号如上定义。

[0799] 步骤B-24

[0800] 化合物(11-2)可以通过使化合物(11-1)与乙酸镁二水合物、乙酸、乙酸酐和浓硫酸的混合物于室温反应合适的时间来得到。

[0801] 步骤B-25

[0802] 化合物(11-3)可以通过使化合物(11-2)与碱反应而得到。反应在合适的溶剂中通常在0℃至室温下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂、反应温度等变化,但其通常为0.5小时至24小时。碱的例子包括氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液等。溶剂的例子包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷等。

[0803] 步骤B-26

[0804] 化合物(B-8)可以通过将化合物(11-3)的羟基转化为离去基,并用氰基(氰化的)将其取代而得到。转化为离去基使用保护剂和碱在合适的溶剂中通常在0℃至室温下进行。保护剂的例子包括对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯等。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂、反应温度等而变化,但其通常为1小时至24小时。碱的例子包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等。溶剂的例子包括二氯甲烷、四氢呋喃等。氰化反应使用氰化剂在合适的溶剂中通常在0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂、反应温度等而变化,但其通常为1小时至24小时。氰化剂的例子包括氰化钠、三甲基氰硅烷等。溶剂的例子包括二甲基亚砜、乙腈、四氢呋喃等。当使用三甲基氰硅烷时,使用四丁基氟化铵。

[0805] (9)也可以通过以下制备方法合成式(I)表示的化合物的中间体,其中环E由前述式(Ea)表示、G为氮原子,J为氮原子,且R^{9a}为具有1～6个碳原子并且被氰基取代的烷基,即为以下化合物(B-9)。

[0806] 

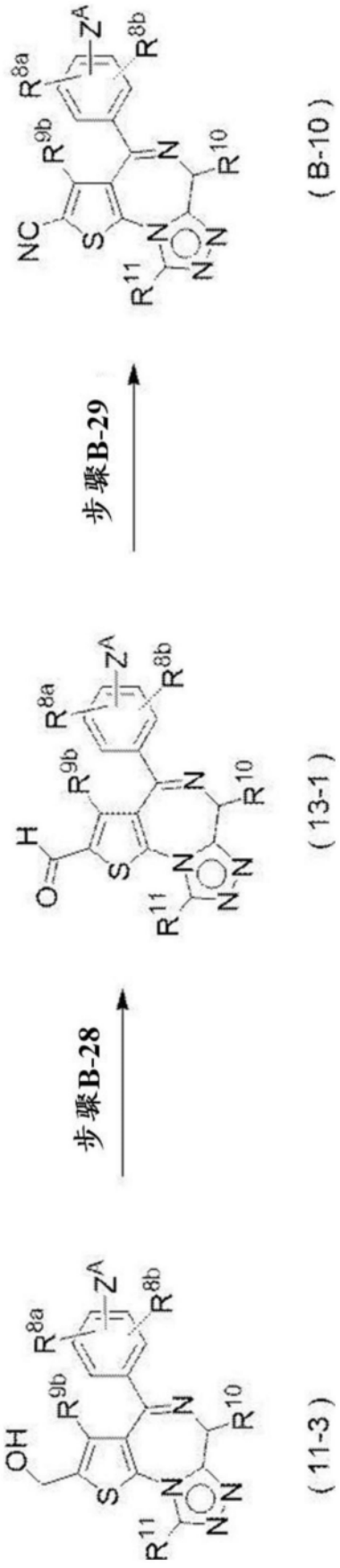
(12-1) (B-9)

[0807] 其中,k为1～6的整数,并且其他符号如上定义。

[0808] 步骤B-27

[0809] 化合物(B-9)可以通过氰化化合物(12-1)而得到。可以列举与前述步骤B-26的那些条件类似的条件来作为反应条件。

[0810] (10)可以通过以下制备方法合成式(I)表示的化合物的中间体,其中环E由前述式(Ea)表示,G为氮原子,J为氮原子,且R^{9a}为氰基,即为以下化合物(B-10)。



(B-10)

(13-1)

(11-3)

[0811]

[0812] 其中每个符号如上定义。

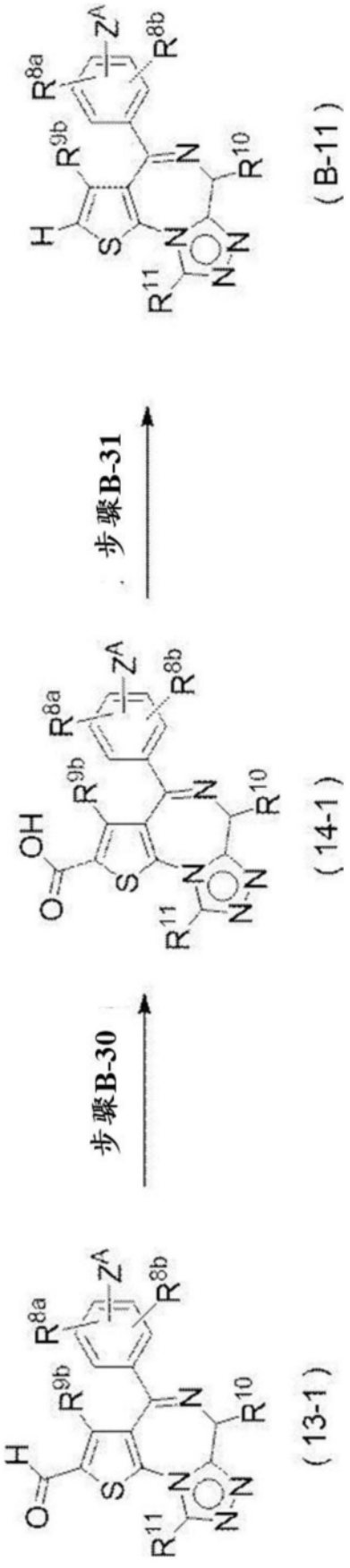
[0813] 步骤B-28

[0814] 化合物(13-1)可以通过氧化化合物(11-3)而得到。反应条件例如为,使二氧化锰和二氯甲烷的混合物于室温反应合适的时间的反应条件。

[0815] 步骤B-29

[0816] 化合物(B-10)可以通过氰化化合物(13-1)而得到。反应条件例如为使盐酸羟胺和二甲基亚砜的混合物在加热下反应合适的时间的反应条件。

[0817] (11)可以通过以下制备方法合成式(I)表示的化合物的中间体,其中环E由前述式(Ea)表示,G为氮原子,J为氮原子,且R^{9a}为氢原子,即为以下化合物(B-11)。

[0818] 

(B-11) (14-1) (13-1)

[0819] 其中每个符号如上定义。

[0820] 步骤B-30

[0821] 化合物(14-1)可以通过氧化化合物(13-1)而得到。反应使用氧化剂在合适的溶剂中通常在0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。氧化剂的例子包括过氧化氢、叔丁基过氧化氢、亚氯酸钠、高锰酸钾等。溶剂的例子包括甲醇、乙腈、水等。反应例如通过在0℃至室温下将35%的过氧化氢水(hydrogen peroxide water)、亚氯酸钠水溶液添加到乙腈和磷酸二氢钠水溶液的混合物中而进行。

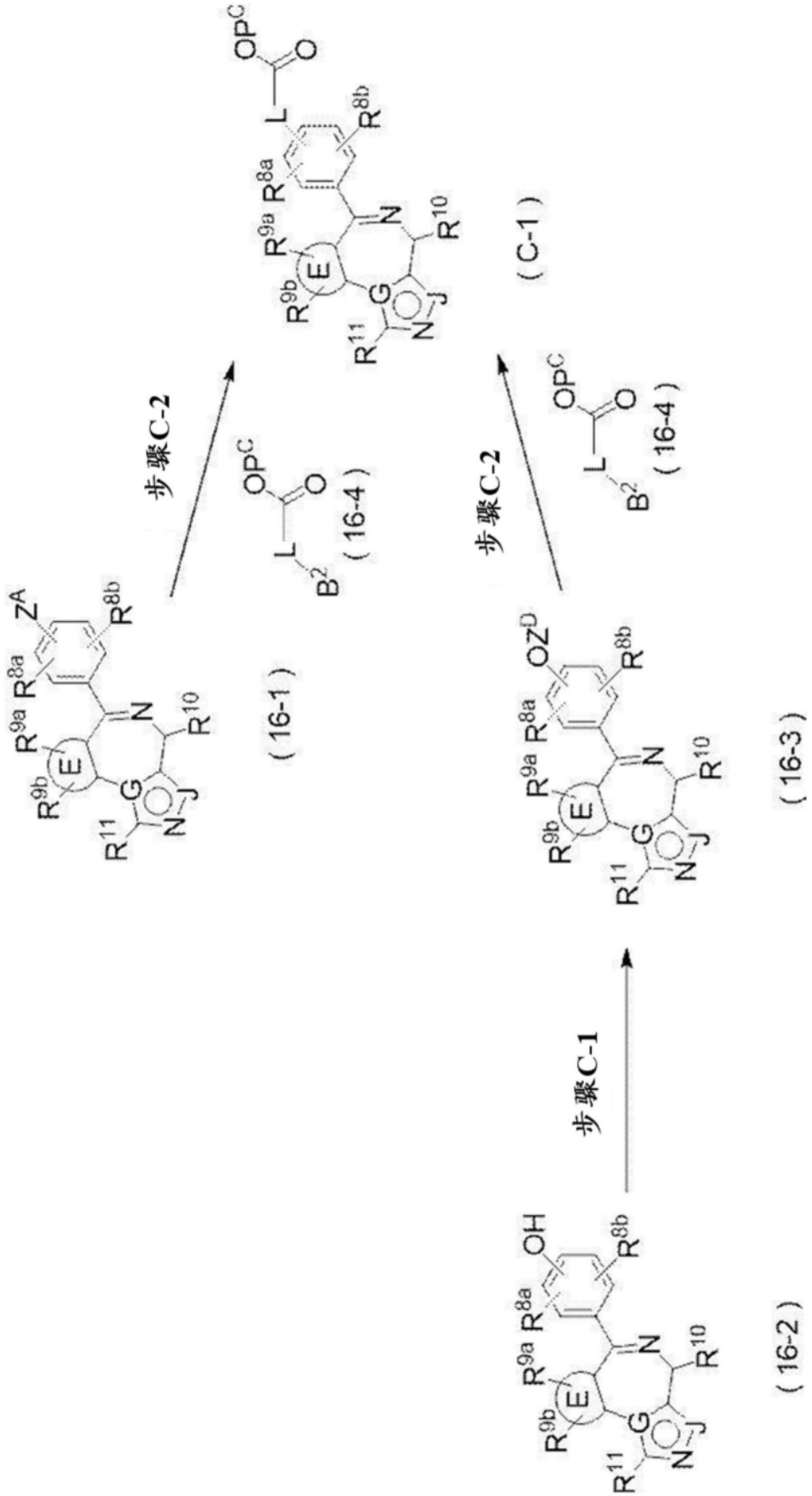
[0822] 步骤B-31

[0823] 化合物(B-11)可以通过使化合物(14-1)脱羧而得到。反应条件例如为在喹啉中铜存在下于150℃反应的反应条件。

[0824] (方法C)

[0825] (1)也可以通过以下方法合成式(I)表示的化合物的中间体,即,以下化合物(C-1)。

[0826]



[0827] 其中，Z^A为卤素原子，Z^D为羟基活化基团，B^2为氢原子、胺、烯烃、乙炔、硫醇、乙醇、硼酸或任选地具有取代基的硼酸酯，且其他符号如上定义。

[0828] 该式中，Z^A的卤素原子为氯原子、溴原子或碘原子，并且Z^D的羟基活化基团为磺酰基，诸如三氟甲磺酰基、甲苯磺酰基等。该式中，B^2的任选地具有取代基的硼酸酯是频哪醇合硼、新戊基乙二醇硼等。

[0829] 步骤C-1

[0830] 该步骤中，化合物(16-2)的羟基被转化为活性基团OZ^D。反应优选在碱存在下在合适的溶剂中在约-50至50℃、特别是在0℃至室温下进行。作为活化剂，使用活化的磺酸衍生物，诸如三氟甲磺酸酐、1-(三氟甲磺酰基)咪唑或甲苯磺酰氯。该反应也可以通过组合使用磺酸和缩合剂来进行。碱的例子包括三乙胺、吡啶、二甲基吡啶等。溶剂的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

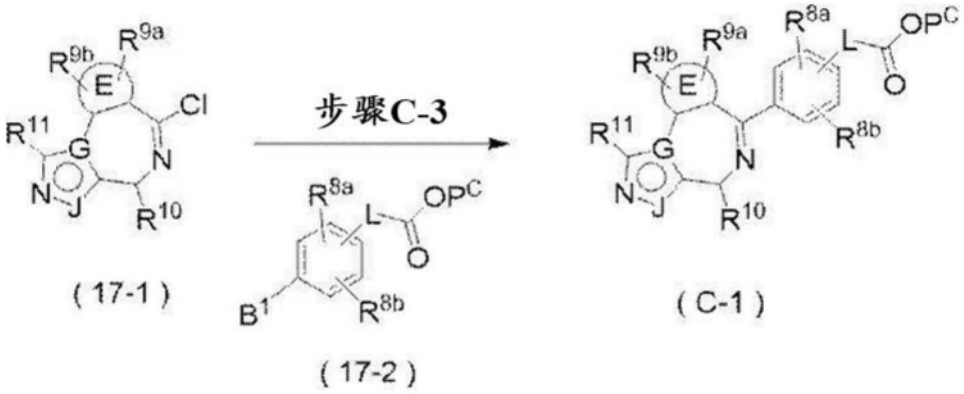
[0831] 步骤C-2

[0832] 化合物(C-1)可以通过使化合物(16-1)或化合物(16-3)与化合物(16-4)反应而得到。

[0833] 化合物(C-1)通过化合物(16-1)或化合物(16-3)与由$P^C OC(O)-L-B^2$表示的胺、烯烃、乙炔、硫醇或乙醇(其中L和P^C如上所定义)，由$L-B(OH)_2$表示的芳基硼酸衍生物或其酯(其中L如上定义)的偶联反应而得到。待使用的钯催化剂、膦配体、其中钯催化剂和膦配体形成络合物的试剂、碱和溶剂与步骤B-1中的那些相同。

[0834] 当L是具有6～12个碳原子的芳基、含有5～12个成环原子的杂芳基、烯烃或乙炔时，化合物(C-1)也可以通过L的有机金属盐(例如锡、锌、铜等)或L的烷基金属衍生物(例如烷基铝衍生物、烷基锡衍生物、烷基硼烷衍生物等)等与化合物(16-1)或化合物(16-3)的偶联反应而得到。

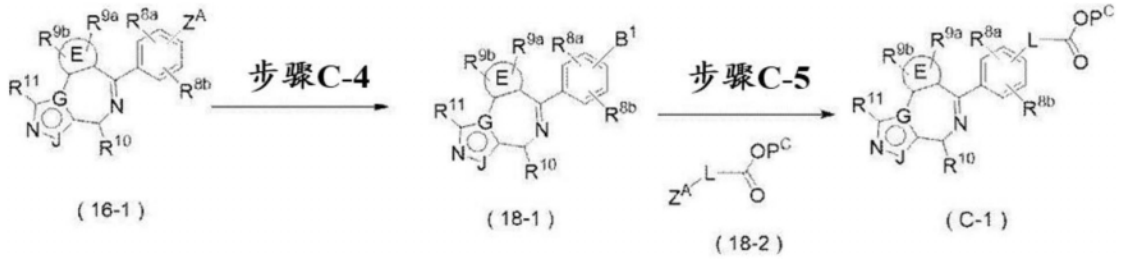
[0835] (2)也可以通过以下方法制备式(I)表示的化合物的中间体，即，以下化合物(C-1)。

[0836] 

[0837] 其中每个符号如上定义。

[0838] 化合物(C-1)可以通过化合物(17-1)和硼酸衍生物(17-2)的偶联反应而得到。反应条件与前述步骤B-1中的那些相同。

[0839] (3)以下步骤适合于制备化合物(C-1)，其中L可以通过与硼酸(18-1)的反应而引入(例如，L是具有6～10个碳原子的未取代或取代的芳基、具有1～5个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子并且含有3～10个成环原子的未取代或取代的杂芳基、烯烃、乙炔等)。

[0840] 

[0841] 其中每个符号如上定义。

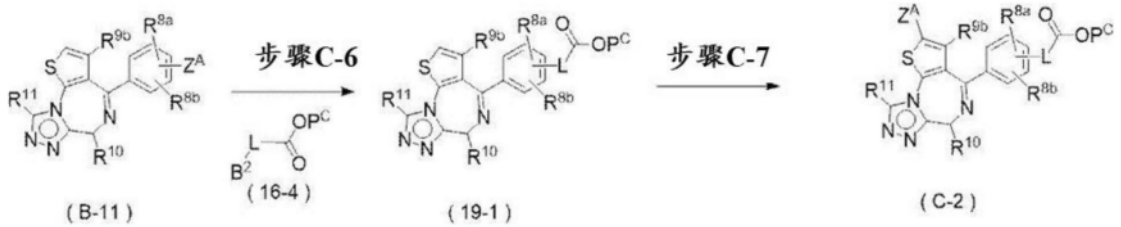
[0842] 步骤C-4

[0843] 硼酸(18-1)通过使化合物(16-1)与硼酸衍生物(例如双频哪醇合二硼、双新戊二醇基二硼等)反应而得到。反应优选在钯催化剂、膦配体和碱的存在下、在合适的溶剂中、在0℃至加热下、特别是在室温至溶剂的沸点下进行。作为钯催化剂、膦配体、碱和溶剂,可以使用步骤B-1中记载的那些。

[0844] 步骤C-5

[0845] 化合物(C-1)是通过使硼酸(18-1)与化合物(18-2)反应而得到的。反应优选在钯催化剂、膦配体和碱的存在下,在合适的溶剂中,在0℃至加热下、特别是在室温至溶剂的沸点下进行。作为钯催化剂、膦配体、碱和溶剂,可以使用步骤B-1中记载的那些。

[0846] (4)也可以通过以下方法制备式(I)表示的化合物的中间体,其中环E由前述式(Ea)表示,G为氮原子,J为氮原子,且R^{9a}为卤素原子,即为以下化合物(C-2)。

[0847] 

[0848] 其中每个符号如上定义。

[0849] 步骤C-6

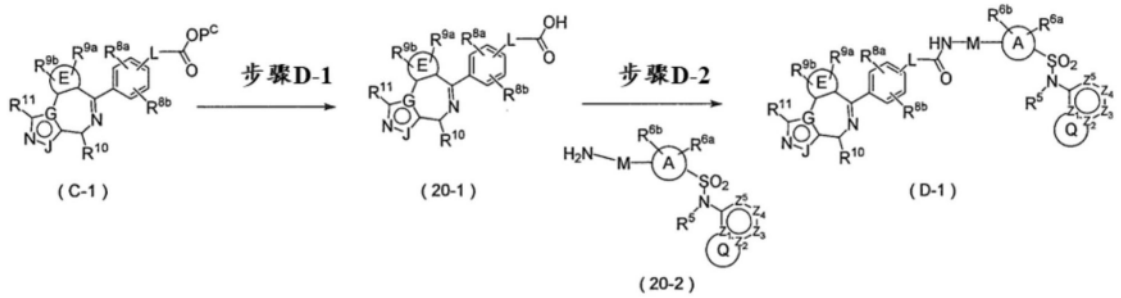
[0850] 化合物(19-1)可以通过使化合物(B-11)与化合物(16-4)反应而得到。反应条件与步骤C-2中的反应条件相同。

[0851] 步骤C-7

[0852] 化合物(C-2)是通过使化合物(19-1)与硫酰氯、N-溴代琥珀酰亚胺等在乙酸或乙酸和氯仿的混合物中、在室温至50℃下反应而得到。

[0853] (方法D)

[0854] (1)可以通过以下方法制备式(I)表示的化合物,其中T为-CO-NH-,且n为2,即为以下化合物(D-1)。

[0855] 

[0856] 其中每个符号如上定义。

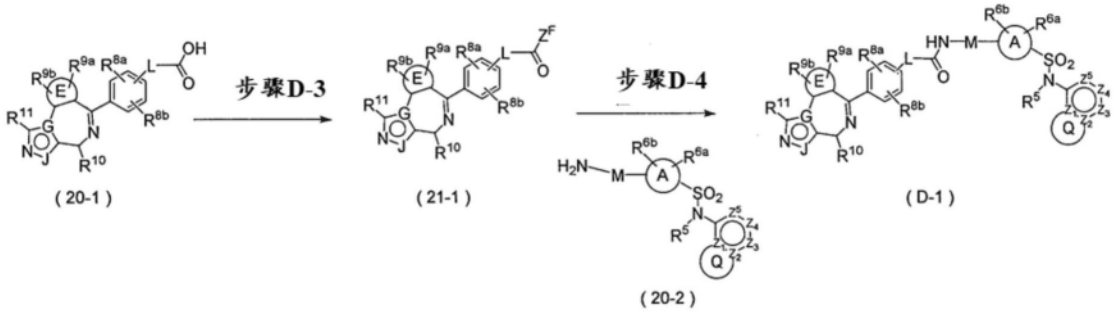
[0857] 步骤D-1

[0858] 化合物(20-1)可以通过从化合物(C-1)去除保护基P^C而得到。当P^C为氢原子时,该步骤可以省略。去除保护基P^C的条件没有特别限制,只要其用于P^C的脱保护即可。例如,当P^C为甲基时,可以列举在二氯甲烷溶剂中使用路易斯酸诸如三溴化硼等的方法,和在醇溶液和水的混合溶剂中使用无机碱诸如氢氧化钠等的方法。当其为乙基时,可以列举在在醇溶液和水的混合溶剂使用无机碱诸如氢氧化钠等的方法。当其为叔丁基时,可以列举使用酸诸如盐酸、三氟乙酸等的方法。当P^C为苄基或取代苄基、苄氧基甲基等,可以列举使用催化氢化反应的方法。

[0859] 步骤D-2

[0860] 化合物(D-1)可以通过羧酸衍生物(20-1)和胺衍生物(20-2)的缩合反应而得到。反应条件与前述步骤B-14中的反应条件相同。

[0861] (2)也可以通过例如以下制备方法制备式(I)表示的化合物,其中T为-CO-NH-且n为2,即为以下化合物(D-1)。

[0862] 

[0863] 其中,Z^F为氯原子或溴原子,且其他符号如上定义。

[0864] 步骤D-3

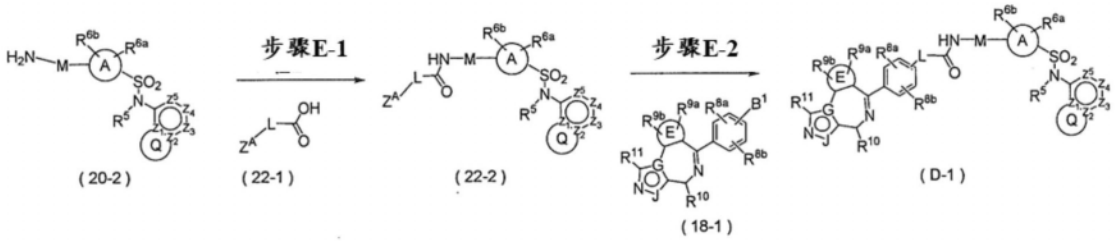
[0865] 该步骤中,化合物(20-1)转化为酰卤(21-1)。反应在合适的溶剂中通常在0℃至溶剂的回流温度下通常进行1小时至24小时。卤化剂的例子包括亚硫酰氯、草酰氯、苯基膦酰二氯等。碱的例子包括三乙胺、吡啶等。溶剂的例子包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

[0866] 步骤D-4

[0867] 化合物(D-1)可以通过使酰卤(21-1)与胺衍生物(20-2)反应而得到。反应使用碱在合适的溶剂中,通常在0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度等而变化,但其通常为30分钟至12小时。碱的例子包括三乙胺、吡啶等。溶剂的例子包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、甲苯等。

[0868] (方法E)

[0869] (1)也可以通过以下方法制备式(I)表示的化合物,其中T为-CO-NH-且n为2,即为以下化合物(D-1)。

[0870] 

[0871] 其中每个符号如上定义。

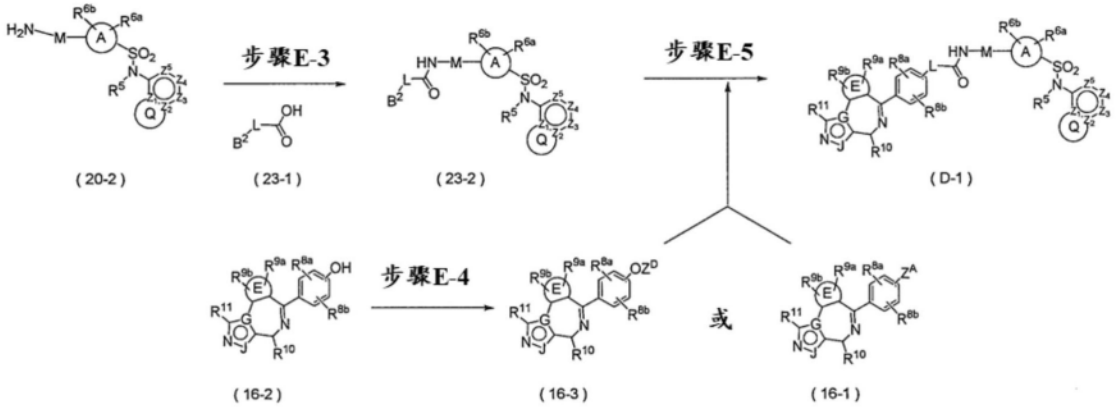
[0872] 步骤E-1

[0873] 化合物(22-2)可以通过使胺(20-2)与由HOC(O)-L-Z^A(其中Z^A如上定义)表示的羧酸(22-1)反应而得到。反应条件与前述步骤B-14中的反应条件相同。

[0874] 步骤E-2

[0875] 该步骤中,化合物(D-1)是通过使化合物(22-2)与硼酸或其酯衍生物(18-1)反应而得到的。反应条件与步骤B-1中的反应条件相同。

[0876] (2)也可以通过以下方法制备式(I)表示的化合物,其中,T为-CO-NH-且n为2,即为以下化合物(D-1)。

[0877] 

[0878] 其中每个符号如上定义。

[0879] 步骤E-3

[0880] 化合物(23-2)可以通过使胺衍生物(20-2)与羧酸衍生物(23-1)反应而得到。反应条件与前述步骤B-14中的那些相同。若存在自缩合的可能性,诸如当B^2为胺等时,可适当增加保护和脱保护步骤。

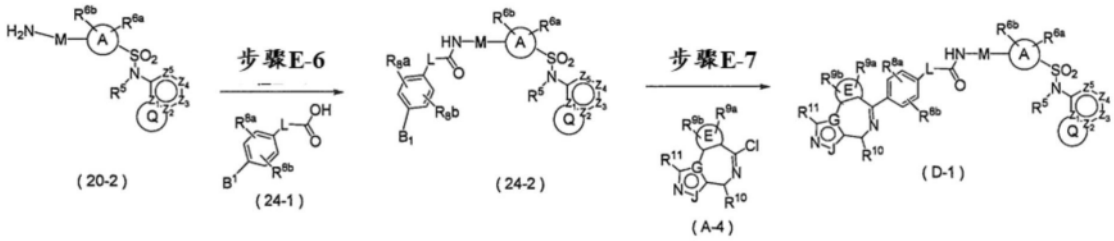
[0881] 步骤E-4

[0882] 该步骤中,化合物(16-2)的羟基转化为活化基团OZ^D。反应条件与前述步骤C-1中的反应条件相同。

[0883] 步骤E-5

[0884] 该步骤中,化合物(D-1)是通过使化合物(16-1)或步骤E-4中得到的化合物(16-3)与化合物(23-2)反应而得到的。反应条件与前述步骤C-2中的反应条件相同。

[0885] (3)也可以通过以下方法制备式(I)表示的化合物,其中T为-CO-NH-且n为2,即为以下化合物(D-1)。

[0886] 

[0887] 其中每个符号如上定义。

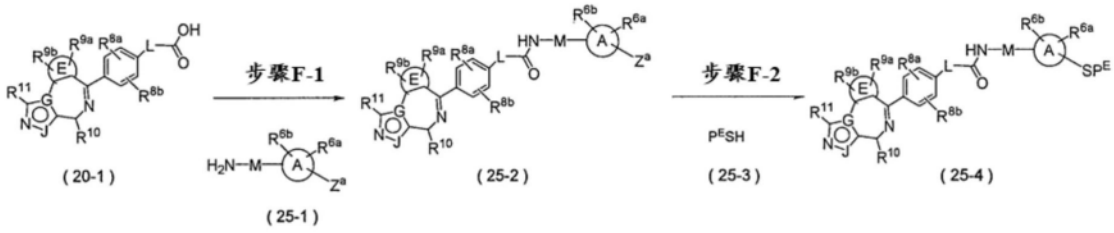
[0888] 前述方法E(2)中,使用化合物(24-1)代替化合物(23-1)来得到硼酸衍生物(24-2),使其与亚氨基氯化物(A-4)反应得到化合物(D-1)。

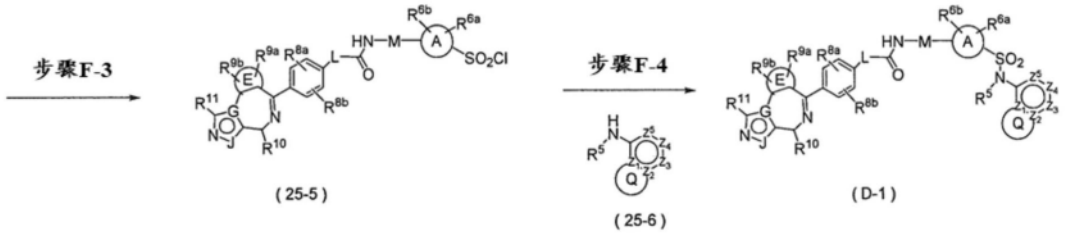
[0889] 步骤E-6的反应条件与步骤B-14中的反应条件相同。

[0890] 步骤E-7的反应条件与步骤B-1中的反应条件相同。

[0891] (方法F)

[0892] (1)也可以通过以下方法制备式(I)表示的化合物,其中T为-CO-NH-且n为2,即为以下化合物(D-1)。



[0893] 

[0894] 其中,P^E为保护基,且其他符号各自如上所述。

[0895] 式中的P^E没有特别限制,只要其保护硫醇基即可,并且可得到化合物(25-5)。例如,可以列举苄基等。

[0896] 步骤F-1

[0897] 化合物(25-2)可以通过使羧酸衍生物(20-1)与胺衍生物(25-1)反应而得到。反应条件与前述步骤B-14中的反应条件相同。

[0898] 步骤F-2

[0899] 化合物(25-4)可以通过使化合物(25-2)与P^ESH(25-3)反应而得到。反应条件与前述步骤C-2中的反应条件相同。

[0900] 步骤F-3

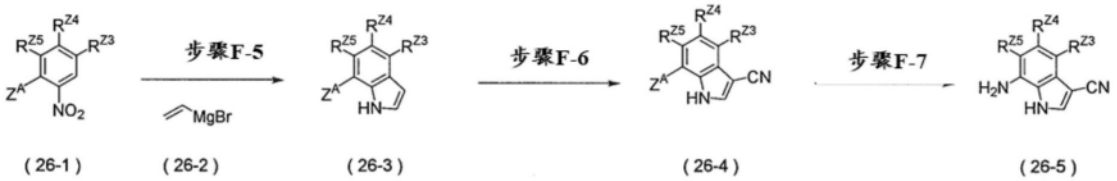
[0901] 化合物(25-5)可以通过使化合物(25-4)与N-氯代琥珀酰亚胺(N-chlorosuccinimide)等在乙腈-盐酸混合物、或在乙酸中于0℃～50℃进行反应而得到。

[0902] 步骤F-4

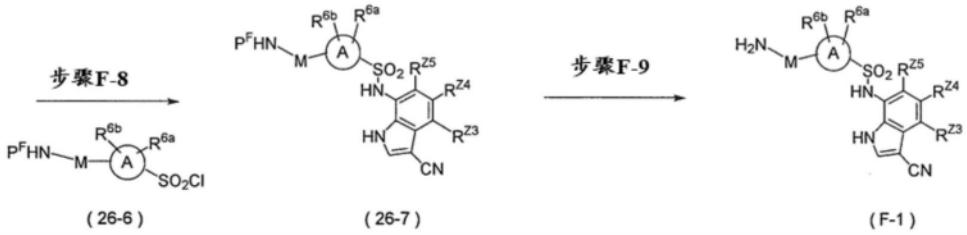
[0903] 化合物(D-1)是通过磺酰氯衍生物(25-5)与胺衍生物(25-6)反应而得到的。反应

使用碱在合适的溶剂中通常在0℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。碱的例子包括三乙胺、吡啶等。溶剂的例子包括四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈等。

[0904] (2)可以通过例如以下方法制备前述(20-2)表示的化合物,其中,稠环部分是3-氰基-1H-吲哚,即为以下化合物(F-1)。



[0905]



[0906] 其中,P^F是氨基-保护基,并且其他符号如上定义。

[0907] 式中的P^F没有特别限制,只要其保护氨基并得到化合物(26-6)即可。例如,可以列举叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。

[0908] 步骤F-5

[0909] 化合物(26-3)可以通过使硝基化合物(26-1)与乙烯基溴化镁(26-2)反应而得到。反应在合适的溶剂中、通常在-78℃至室温下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。溶剂的例子包括四氢呋喃。

[0910] 步骤F-6

[0911] 化合物(26-4)可以通过例如吲哚衍生物(26-3)的甲酰化、肟的连续制备、和脱水反应而得到。甲酰化反应使用卤化剂和DMF,通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。卤化剂的例子包括磷酰氯、苯基膦酰二氯等。溶剂的例子包括DMF、二氯苯-DMF混合溶液等。化合物(26-4)是通过将盐酸羟胺加入到上述的反应溶液中,并加热混合物而得到的。反应通常在40℃至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但其通常为0.5小时至24小时。

[0912] 步骤F-7

[0913] 化合物(26-5)可以通过化合物(26-4)与二苯甲酮亚胺的偶联反应、和随后的脱保护反应而得到。偶联反应的反应条件与步骤C-2中的反应条件相同。作为脱保护的反应条件,使诸如盐酸等的酸反应,或使羟胺等反应。反应通常在室温至溶剂的回流温度下进行。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂以及反应温度而变化,但通常为1小时至24小时。溶剂的例子包括甲醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷、其混合溶液等。

[0914] 步骤F-8

[0915] 化合物(26-7)可以通过磺酰氯衍生物(26-6)与胺衍生物(26-5)反应而得到。步骤F-8中的反应条件与步骤F-4中的反应条件相同。

[0916] 步骤F-9

[0917] 化合物(F-1)可以通过从化合物(26-7)中去除保护基P^F而得到。脱保护条件没有特别限制,只要其用于P^F的脱保护即可。例如,当P^F为叔丁氧基羰基时,可以使用酸来进行脱保护。作为酸,可以列举无机酸,诸如盐酸等、三氟乙酸等。作为反应条件,可以列举在乙醇等醇溶剂、四氢呋喃等醚溶剂、水或其混合溶剂中,在冰冷(ice-cooling)至80℃下10分钟至约12小时的反应。当P^F为苄氧基羰基时,可以通过催化氢化还原来进行脱保护。催化剂的例子包括钯碳等。反应温度通常为室温至溶剂的回流温度,并且氢压力为1至20atm。虽然反应时间根据待使用的原料和溶剂、反应温度等而变化,但其通常为1小时至48小时。

[0918] 通过前述方法制备的式(I)表示的化合物可以通过常规使用的纯化方法,例如浓缩、萃取、色谱、再沉淀、重结晶等纯化至任何纯度。必要时,可以通过在合适的溶剂(水、乙醇、醚等)中用酸或碱等处理而将其转化为药学上可接受的盐。此外,通过用水、含水溶剂或其他溶剂处理,可以将得到的本发明的化合物或其药学上可接受的盐转化为水合物或溶剂合物。

[0919] 本发明的化合物和其药学上可接受的盐包括外消旋化合物、立体异构体、和这些化合物的混合物,并且包括同位素标记和放射性标记的化合物。这些异构体可以通过包括分级结晶和手性柱色谱的标准分离技术分离。此外,本发明的化合物具有不对称碳原子。因此,其包括对映体和非对映体。非对映体混合物可以基于它们的物理/化学差异来根据本领域已知的方法,例如色谱和/或分级结晶而分离成每一种非对映体。对映体可以通过手性柱色谱分离,或通过使对映体化合物与适当的光学活性化合物反应得到非对映体混合物,分离各非对映体并将个非对映体转化成相应的对映体。本发明的化合物可以是任何这样的异构体,包括非对映体、对映体及其混合物。

[0920] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐对癌细胞具有细胞毒性作用。此外,其还具有诱导癌细胞中BET蛋白质分解的作用,和对BET蛋白质与乙酰化组蛋白结合的抑制作用。因此,本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可用作抗癌药物,并且还可用作BET蛋白质降解剂或BET蛋白质抑制剂。根据本发明,还可提供使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐的癌症治疗方法、BET蛋白质分解诱导方法和BET蛋白质抑制方法。

[0921] 此外,本发明的化合物或其药学上可接受的盐还具有诱导癌细胞中BRD4蛋白质分解的作用和对BRD4蛋白质与乙酰化组蛋白的结合的抑制作用。因此,本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可用作BRD4蛋白质降解剂或BRD4蛋白质抑制剂。根据本发明,还可以提供使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐的癌症治疗方法、诱导BRD4蛋白质分解的方法和BRD4蛋白质抑制方法。

[0922] 本发明中,癌症的类型无关紧要。其具体例子包括口腔癌、咽癌、喉癌、甲状腺癌、食道癌、胃癌、十二指肠癌、小肠癌、结直肠癌、肛门癌、肝癌、胆道癌、胰腺癌、胃肠道间质瘤、肺癌、皮肤癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌、尿路上皮癌、脑肿瘤、骨和软组织肿瘤、白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肉瘤(例如尤文氏肉瘤、横纹肌肉瘤、骨和软组织肉瘤)等。

[0923] 在医学领域,结直肠癌有时被称为结肠癌或直肠癌,肝癌有时被称为肝细胞癌,胆道癌有时被称为胆管癌或胆囊癌,胰腺癌有时被称为胰管癌或胰腺内分泌肿瘤,肺癌有时被称为非小细胞肺癌、小细胞肺癌、大细胞肺癌、恶性胸膜间皮瘤或胸腺肿瘤,皮肤癌有时

被称为皮肤恶性肿瘤或皮肤淋巴瘤,子宫癌有时被称为宫颈癌、子宫体癌或子宫肉瘤,肾癌有时被称为肾细胞癌,尿路上皮癌有时被称为肾盂癌或输尿管癌,并且脑肿瘤有时被称为神经胶质瘤。另外,乳腺癌包括称为三阴性乳腺癌、HER2阳性乳腺癌、管腔A型乳腺癌、管腔B型乳腺癌等的亚型,前列腺癌包括称为激素依赖性前列腺癌、激素非依赖性前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌等的亚型,白血病包括称为急性髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞性白血病(APL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、成淋巴细胞性淋巴瘤(LBL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、骨髓增生异常综合征(MDS)等的亚型,并且恶性淋巴瘤包括称为滤泡性淋巴瘤(FL)、MALT淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)、华氏巨球蛋白血症(WM)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL、NOS)、伯基特淋巴瘤(BL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL)、鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKL)、霍奇金淋巴瘤(HL)等的亚型。

[0924] 在一个实施方式中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫肉瘤、胃癌、肺癌、结肠癌、神经胶质瘤、胰腺癌、肝癌、胆管癌、肾细胞癌和纤维肉瘤。

[0925] 在另一实施方式中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、伯基特淋巴瘤、神经胶质瘤、胃癌、结肠癌、胰腺癌、肝癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌和子宫肉瘤。

[0926] 在又一实施方式中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗急性骨髓性白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌和乳腺癌。

[0927] 在另一实施方式中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗急性骨髓性白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、前列腺癌、卵巢癌和乳腺癌。

[0928] 在本说明书中,抗癌药物是包括抑癌剂、抗肿瘤剂等的概念。为了治疗癌症的目的,它具有破坏、杀死或削弱癌细胞和肿瘤细胞,以及减少或消除或预防异常生长的细胞团块增加的作用。另外,治疗是指向已经发展病、疾病或症状的个体施予本发明的化合物或其药学上可接受的盐或含有其的药物组合物的行为。因此,向已经发展病、疾病或症状的个体施用以预防症状等加重并预防复发的行为是治疗的一个实施方式。

[0929] 当本发明的化合物用作药物时,将本发明的化合物与药学上可接受的添加剂(赋形剂、粘合剂、崩解剂、矫味剂、调味剂、乳化剂、稀释剂、增溶剂等)混合得到可以口服或肠胃外施予的药物组合物。药物组合物可以通过一般方法配制。

[0930] 虽然本发明的化合物或药物组合物的施予对象没有特别限制,但是优选哺乳动物。哺乳动物的实例包括灵长类动物(例如,人、猴、黑猩猩)、啮齿类动物(例如,小鼠、大鼠、豚鼠)、宠物(例如,狗、猫、兔)、职场动物或家畜(例如,牛、马、猪、绵羊、山羊),并且优选人。

[0931] 在本说明书中,肠胃外包括皮下注射、静脉内注射、肌内注射、腹膜内注射、滴注或局部施予(关节内施予、经皮施予、经眼施予、经肺或支气管施予、经鼻施予、经直肠施予等)等。

[0932] 根据年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施予时间、施予方法、清除率和在那时

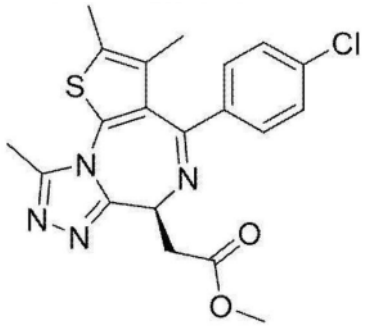
正在接受治疗的患者的症状水平或进一步考虑其他因素来确定本发明化合物的剂量。尽管本发明化合物的日剂量根据患者的状况和体重、化合物的种类、施予途径等而变化，但是其以例如约0.001至100mg/患者/天通过皮下、静脉内、肌内、关节内、经皮、经眼、经肺或支气管、经鼻或直肠施予而进行胃肠外施予，或以约0.01至1000mg/患者/天通过口服施予。

[0933] 实施例

[0934] 下面参照参考例、实施例和试验例对本发明进行详细说明，上述参考例、实施例和试验例不应被解释为对本发明的限制。

[0935] 参考例1

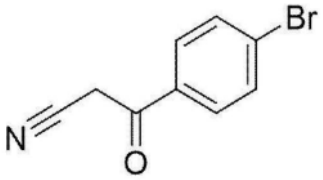
[0936] (1-1)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(参考例化合物1)

[0937] 

[0938] 在冰冷下历经1小时向(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-乙酸(300g)在甲醇(1.5L)中的悬浮液中滴加亚硫酰氯(320g)(10～25℃)，并将混合物于室温搅拌4小时。反应完成后，在减压下蒸发溶剂，加入氯仿(1.5L)和水(1L)已进行分液，并进一步用氯仿(500mL)萃取混合物。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)清洗，经无水硫酸钠干燥，并在减压下蒸发溶剂(用甲醇共沸蒸馏两次)。用甲醇/水(300mL/300mL)清洗残留物得到标题化合物(250g)。MS(ESI)m/z:415.2[M+H]$^+$

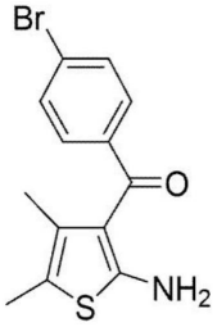
[0939] 参考例2

[0940] (2-1)3-(4-溴苯基)-3-氧代丙腈(参考例化合物2-1)

[0941] 

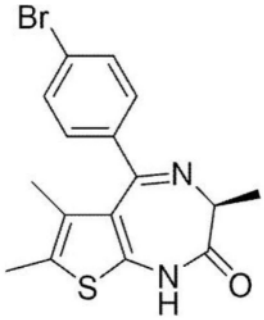
[0942] 于室温，向甲醇钠(12.4g)在二甲基亚砜(23mL)中的悬浮液中加入乙腈(12.3g)，并将混合物于室温搅拌2小时。缓慢加入4-溴苯甲酸乙酯(22.9g)在二甲基亚砜(23mL)中的溶液，并将该混合物在45℃下搅拌3小时。将反应溶液在冰冷下冷却，加入水和浓盐酸，并将混合物搅拌0.5小时。经过滤收集沉淀物，干燥所得残留物得到作为淡棕色固体的标题化合物(22.4g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ4.75(brs,2H)、7.87-7.70(m,4H)

[0943] (2-2)(2-氨基-4,5-二甲基噻吩-3-基)(4-溴苯基)甲酮(参考例化合物2-2)

[0944] 

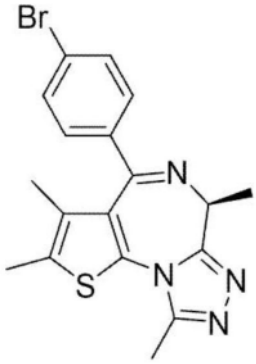
[0945] 将参考例化合物2-1(25.0g)、乙基甲基酮(8.0g)、硫(3.6g)、吗啉(9.7mL)和乙醇(325mL)的混合物在70℃搅拌7小时。蒸发溶剂后,加入乙酸乙酯。有机层用1N盐酸、1N氢氧化钠水溶液和饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。向所得固体中加入乙醇,并将混合物于室温搅拌2小时。经过滤收集沉淀物得到作为黄色固体的标题化合物(13.5g)。MS(ESI)m/z:310.2,312.1[M+H]$^+$

[0946] (2-3)(3S)-5-(4-溴苯基)-3,6,7-三甲基-1,3-二氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-2-酮(参考例化合物2-3)

[0947] 

[0948] 在冰冷下,向参考例化合物2-2(43.0g)中加入(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(27.6g)和吡啶(200mL),缓慢滴加苯基膦酰二氯(29.7g),并将混合物在冰冷下搅拌1小时。蒸发溶剂后,加入乙酸乙酯,有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。向得到的残留物在二氯甲烷(70mL)中的溶液中加入三氟乙酸(53mL),并将混合物于室温搅拌2小时。加入三氟乙酸(53mL),将混合物于室温搅拌2小时。将反应溶液浓缩,并与甲苯共沸蒸馏。向得到的混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。向所得残留物在2-丙醇(200mL)中的悬浮液中加入乙酸(12mL),并将混合物在90℃搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。向得到的残留物中加入乙酸乙酯(43mL),将混合物在45℃搅拌1小时。通过经过滤收集不溶性物质。将得到的固体减压干燥得到作为黄色固体的标题化合物(25.7g)。MS(ESI)m/z:363.2,365.2[M+H]$^+$

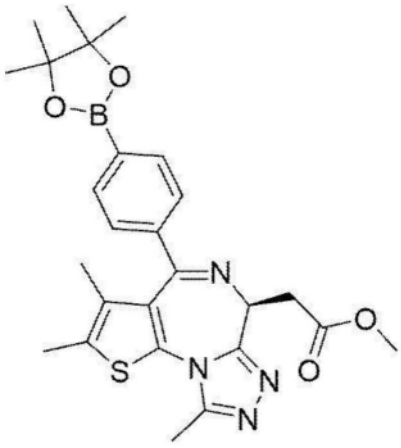
[0949] (2-4)(6S)-4-(4-溴苯基)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬(参考例化合物2)

[0950] 

[0951] 在冰冷下,向参考例化合物2-3(9.6g)的四氢呋喃(65mL)溶液中加入氢化钠(60%,1.1g),并将该混合物搅拌0.5小时。加入二乙基膦酰氯(5.5g),并将混合物于室温搅拌0.25小时。加入乙酰肼(2.9g)和正丁醇(10mL),并将混合物在70℃搅拌0.5小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥、过滤,并将滤液减压浓缩。得到的残留物利用NH硅胶柱色谱纯化(正己烷:乙酸乙酯)得到作为黄色粉末的标题化合物(8.9g)。MS(ESI)m/z:401.1,403.1[M+H]$^+$

[0952] 参考例3

[0953] (3-1){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(参考例化合物3)

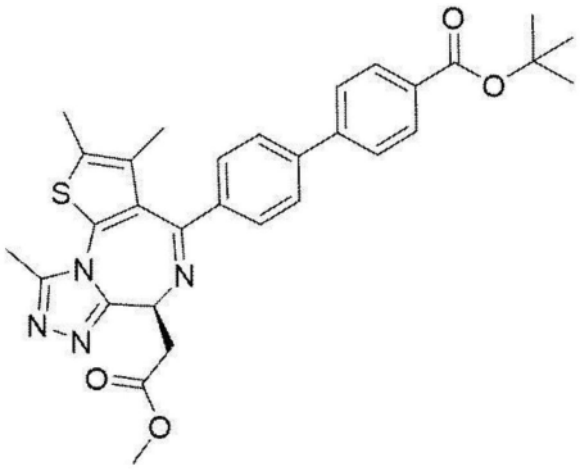
[0954] 

[0955] 在氩气流下,将参考例化合物1(5.00g)、双(频哪醇合)二硼(4.59g)、乙酸钾(2.37g)和二氯双(三环己基膦)钯(445mg)在四氢呋喃溶剂中加热回流25小时。此外,加入二氯双(三环己基膦)钯(445mg)、双(频哪醇合)二硼(1.53g),并将混合物加热回流7小时。加入双(频哪醇合)二硼(1.53g)、乙酸钾(1.18g)和二氯双(三环己基膦)钯(445mg),并将混合物加热回流16小时。冷却至室温后,使用乙酸乙酯通过硅藻土过滤反应混合物。滤液用饱和盐水清洗两次,有机层减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇=100:0~97:3)纯化,然后利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(5.27g)。MS(ESI)m/z:507.2[M+H]$^+$

[0956] 参考例4

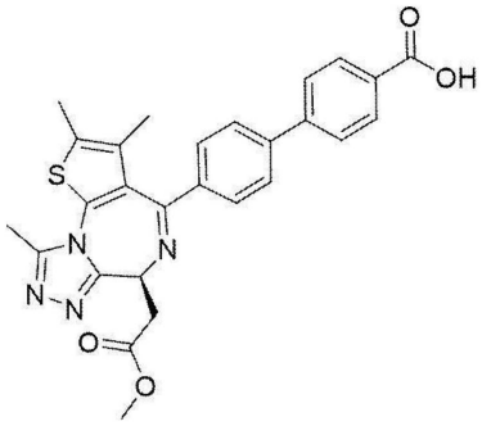
[0957] (4-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(参考例化合

物4-1)

[0958] 

[0959] 参考例化合物1(5.00g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸叔丁酯(4.03g)、氟化钾(2.10g)、2-二环已基膦基-2'-6'-二甲氧基联苯基(以下称为S-phos、495mg)、乙酸钯(271mg)、四氢呋喃(40.2mL)和水(0.78mL)的混合物加热回流搅拌40小时。此外,加入(4-叔丁氧基羰基苯基)硼酸(803mg)、S-phos(247mg)、乙酸钯(135mg)、水(0.78mL),将混合物搅拌20小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯,通过硅藻土滤除反应混合物中的不溶物,并将滤液减压浓缩。向残留物中加入氯仿、水以萃取有机层,水层再次用氯仿萃取。收集有机层,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=98:2~95:5)。用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)进一步纯化,得到作为粗纯化的黄色固体的标题化合物(6.55g)。MS(ESI)m/z:557.3[M+H]$^+$

[0960] (4-2)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(参考例化合物4)

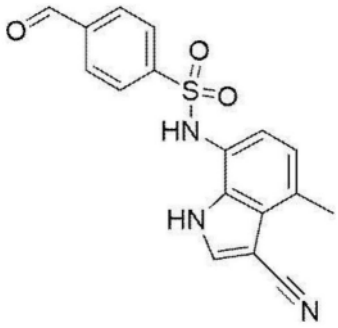
[0961] 

[0962] 将参考例化合物4-1(7.05g)溶解在氯仿(8.0mL)中,于室温加入三氟乙酸(8.0mL),并将混合物于室温搅拌7小时。将反应混合物减压浓缩,进行两次甲苯共沸蒸馏。将混合物溶于乙酸乙酯,冷却至0℃,一点一点地加入饱和碳酸氢钠水溶液而成为pH=8。分离有机层并用乙酸乙酯清洗。将1N盐酸缓慢加入水层至pH=5,并将混合物用氯仿萃取两次。将有机层减压浓缩,得到浅黄色固体(6.29g)。MS(ESI)m/z:501.2[M+H]$^+$

[0963] 参考例5

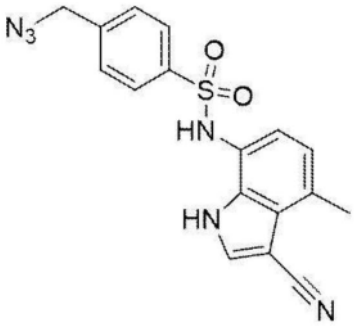
[0964] (5-1)N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)-4-甲酰苯基-1-磺酰胺(参考例化合物

5-1)

[0965] 

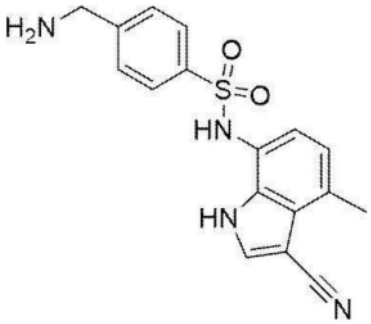
[0966] 于室温,向参考例化合物9(100mg)和4-甲酰基苯磺酰氯(132mg)的四氢呋喃(6.0mL)溶液中加入吡啶(0.29mL),将混合物在相同温度下搅拌16小时。加入4-甲酰基苯磺酰氯(48mg),并将混合物于室温搅拌1小时。加入1N盐酸使反应混合物酸化,用乙酸乙酯萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥并过滤,在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(已烷:乙酸乙酯=100:0~40:60)纯化,得到的纯化产物通过加入氯仿固化,减压浓缩得到作为黄色粉末的标题化合物(126mg)。MS(ESI)m/z:340.1[M+H]$^+$

[0967] (5-2)4-(叠氮甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺(参考例化合物5-2)

[0968] 

[0969] 于室温向参考例化合物5-1(730mg)的甲醇(21.0mL)溶液中加入硼氢化钠(163mg),并将混合物在相同温度下搅拌20分钟。通过加入1N盐酸-水-饱和盐水和乙酸乙酯-丙酮对反应混合物进行分液。水层用乙酸乙酯萃取一次。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤,并在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于四氢呋喃(30.0mL),于室温加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(0.49mL)和六氟磷酸2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓(736mg),在相同温度下搅拌15小时。于室温加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(0.486mL)和六氟磷酸2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓(736mg),将混合物在相同温度下搅拌4小时。向反应混合物中加入1N盐酸,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥并过滤,在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(已烷:乙酸乙酯=100:0~60:40)纯化,得到的纯化产物通过加入氯仿固化,减压浓缩得到作为浅黄色粉末的标题化合物(355mg)。MS(ESI)m/z:365.3[M-H]$^-$

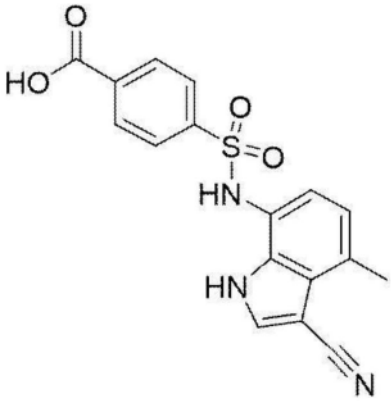
[0970] (5-3)4-(氨基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺(参考例化合物5)

[0971] 

[0972] 向参考例化合物5-2(350mg)和三苯基膦(326mg)的混合物中加入四氢呋喃(10.0mL)和水(1.0mL),并将该混合物在50℃搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,向得到的残留物中加入氯仿,经过滤收集沉淀物得到作为白色粉末的标题化合物(300mg)。MS(ESI)m/z:341.1[M+H]$^+$

[0973] 参考例6

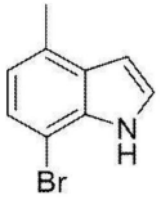
[0974] (6-1)4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯甲酸(参考例化合物6)

[0975] 

[0976] 在冰冷下,向参考例化合物9(1.00g)和四氢呋喃(30.0mL)的混合物中加入4-氯磺酰基苯甲酸(1.42g),并将该混合物于室温搅拌24小时。向反应混合物中加入1N盐酸,并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤,在减压下蒸发溶剂。向得到的残留物中加入二乙醚,经过滤收集沉淀物得到作为棕色固体的标题化合物(1.81g)。MS(ESI)m/z:354.1[M-H]$^-$

[0977] 参考例7

[0978] (7-1)7-溴-4-甲基-1H-吲哚(参考例化合物7)

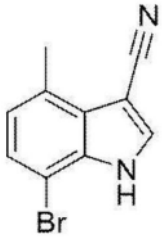
[0979] 

[0980] 向1-溴-4-甲基-2-硝基苯(1.08g)的四氢呋喃溶液(35.0mL)中加入-40℃1M乙烯基溴化镁/四氢呋喃溶液(15.0mL)。在相同温度下搅拌混合物40分钟。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液和水进行分液。水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=98:2~95:5)纯化,得到作为黄色油状物的标题化合物(600mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm2.52(3H,d,J=0.77Hz)、6.63(1H,dd,J=3.28,2.25Hz)、6.80(1H,dq,

J＝7.71,0.81Hz)、7.22-7.27(2H,m)、8.32(1H,brs)

[0981] 参考例8

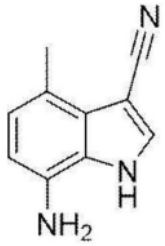
[0982] (8-1)7-溴-4-甲基-1H-吲哚-3-腈(参考例化合物8)

[0983] 

[0984] 于室温,向参考例化合物7(284mg)的N,N-二甲基甲酰胺的溶液(1.35mL)中加入苯基膦酰二氯(0.23mL)。于室温搅拌0.5小时后,加入苯基膦酰二氯(0.04mL),并将混合物在相同温度下进一步搅拌0.5小时。于室温向反应混合物中加入盐酸羟胺(188mg),并将混合物在60℃加热搅拌1小时,在100℃加热搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝98:2)纯化,得到作为淡棕色固体的标题化合物(220mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm2.75(3H,d,J＝0.6Hz)、6.92(1H,dq,J＝7.6,1.8Hz)、7.36(1H,d,J＝7.7Hz)、7.78(1H,d,J＝2.8Hz)、8.73(1H,brs)

[0985] 参考例9

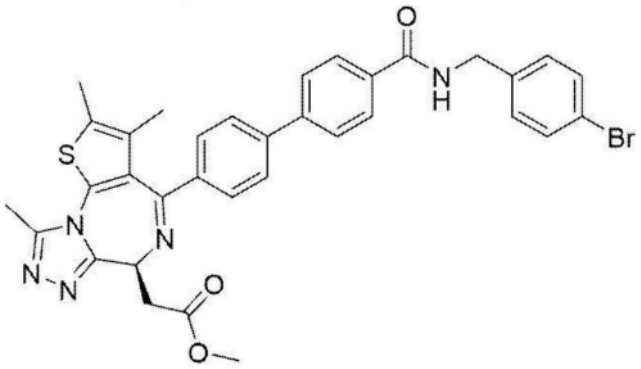
[0986] (9-1)7-氨基-4-甲基-1H-吲哚-3-腈(参考例化合物9)

[0987] 

[0988] 参考例化合物8(215mg)、二苯甲酮亚胺(240mg)、[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯钯(II)(Pd-PEPPSI-IPent催化剂、22mg)、四氢呋喃(2.3mL)的混合物中加入1.3M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂/四氢呋喃溶液(2.5mL),并将该混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时。在使其冷却至室温后,将水加入到反应混合物中,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下蒸发溶剂。将所得残渣溶解于四氢呋喃(2.3mL)-甲醇(2.3mL)中,于室温加入盐酸羟胺(159mg)和乙酸钠(225mg),并将混合物在相同温度下搅拌4小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝98:2)纯化,得到作为淡棕色固体的标题化合物(139mg)。MS(ESI)m/z:172.1[M+H]$^{+}$

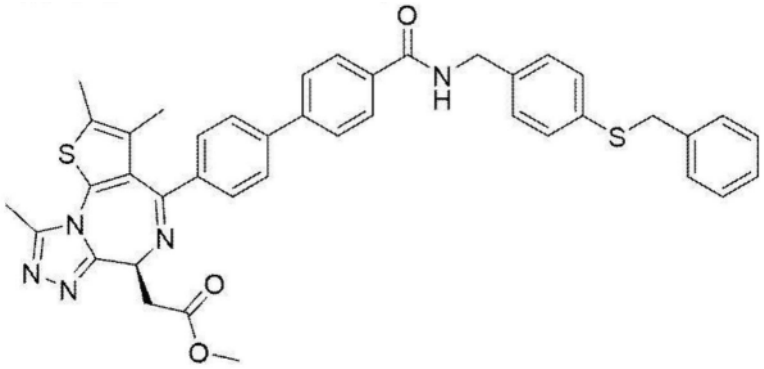
[0989] 参考例10

[0990] (10-1)[(6S)-4-(4'-{[(4-溴苯基)甲基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(参考例化合物10-1)

[0991] 

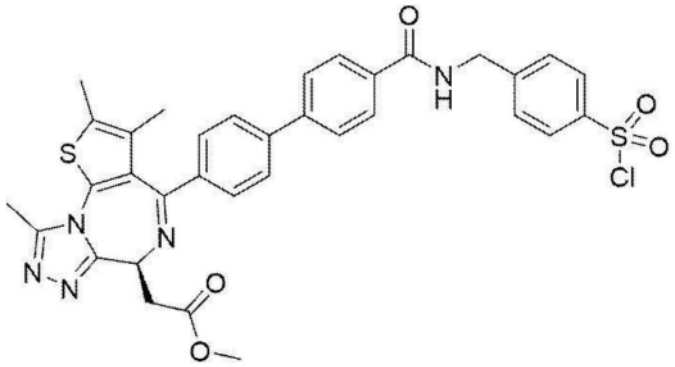
[0992] 于室温向参考例化合物4(500mg)和4-溴苄胺(223mg)的N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.52mL)和HATU(456mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~90:10)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(643mg)。MS(ESI)m/z:668.3,670.3[M+H]$^+$

[0993] (10-2){(6S)-4-[4'-({[4-(苄硫基)苯基]甲基}氨甲酰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(参考例化合物10-2)

[0994] 

[0995] 参考例化合物10-1(635mg)、苄硫醇(0.14mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.50mL)、4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基呫吨(Xantphos、110mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(87mg)、甲苯(9.0mL)和四氢呋喃(3.0mL)的混合物在氮气氛,在微波辐射下于150℃搅拌0.5小时。冷却至室温后,反应混合物直接用NH硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=50:50~0:100)得到作为浅黄色粉末的标题化合物(613mg)。MS(ESI)m/z:712.4[M+H]$^+$

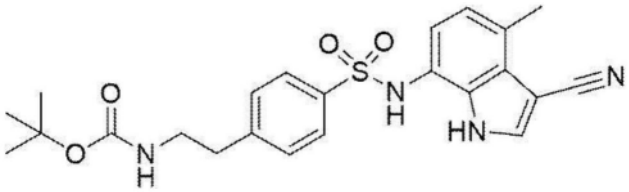
[0996] (10-3){(6S)-4-[4'-({[4-(氯磺酰基)苯基]甲基}氨甲酰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(参考例化合物10)

[0997] 

[0998] 在冰冷下,向参考例化合物10-2(594mg)的乙腈(12.0mL)-2N盐酸(2.4mL)溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(390mg),并将混合物在相同温度下搅拌1.5小时。向反应混合物中加入N-氯代琥珀酰亚胺(23mg),并将混合物在相同温度下搅拌0.5小时。向反应混合物中加入饱和盐水-水(1:1),并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2)纯化,得到标题化合物(570mg),为浅黄色粉末。MS(ESI)m/z:670.4[M-Cl+H_2O]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.75(3H,d,J=0.64Hz)、2.41-2.46(3H,m)、2.70(3H,s)、3.66(2H,dd,J=7.06,3.72Hz)、3.79(3H,s)、4.44(1H,d,J=5.65Hz)、4.67(1H,dd,J=7.77,6.36Hz)、4.80(2H,d,J=6.04Hz)、7.55-7.63(6H,m)、7.68(2H,m,J=8.61Hz)、7.90(2H,m,J=8.61Hz)、8.02(2H,d,J=7.74Hz)

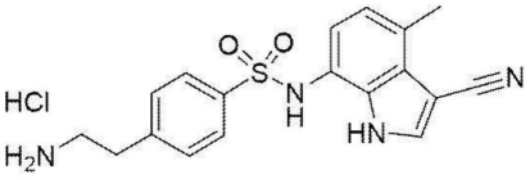
[0999] 参考例11

[1000] (11-1)(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(参考例化合物11-1)

[1001] 

[1002] 将参考例化合物9(120mg)、N-2-[4-(氯磺酰基)苯基]乙基氨基甲酸叔丁酯(250mg)、吡啶(0.28mL)和四氢呋喃(5.0mL)的混合溶液于室温搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用1N盐酸清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用己烷悬浮清洗,经过滤收集,得到作为浅黄色固体的标题化合物(301mg)。MS(ESI)m/z:455.4[M+H]$^+$

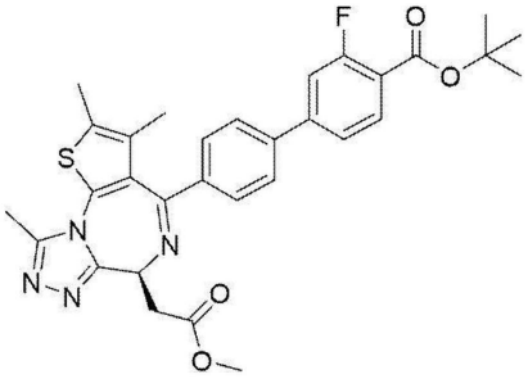
[1003] (11-2)4-(2-氨基乙基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺盐酸盐(参考例化合物11)

[1004] 

[1005] 于室温,向实施例化合物11-1(301mg)中加入4M氯化氢/1,4-二恶烷溶液(3.0mL)。在相同温度下搅拌1小时后,将反应混合物减压浓缩。将残留物用二乙醚悬浮清洗,经过滤收集,得到作为乳白色固体的标题化合物(260mg)。MS(ESI)m/z:355.1[M+H]$^+$

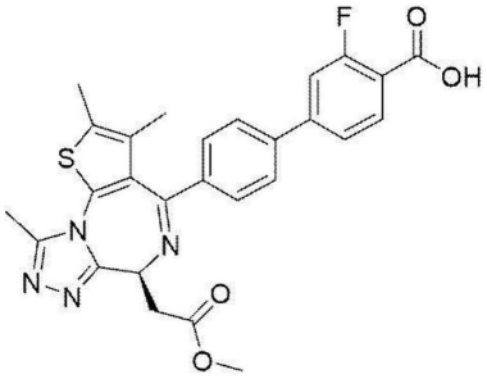
[1006] 参考例12

[1007] (12-1)3-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(参考例化合物12-1)

[1008] 

[1009] 将参考例化合物3(300mg)溶解在四氢呋喃(3.0mL)中,加入4-溴-2-氟苯甲酸叔丁酯(196mg)、四(三苯基膦)钯(0)(69mg)、磷酸钾(377mg)和水(0.038mL),并将混合物在氮气氛下、在微波照射下于90℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤掉不溶物。减压浓缩滤液,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~98:2、预柱:NH硅胶)纯化,得到作为白色粗纯化粉末的标题化合物(346mg)。MS(ESI)m/z:575.4[M+H]$^+$

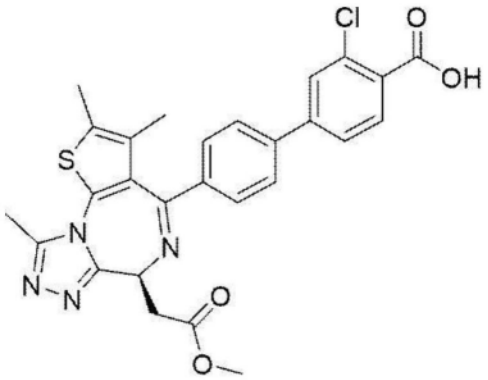
[1010] (12-2)3-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(参考例化合物12)

[1011] 

[1012] 将参考例化合物12-1(240mg)溶解在二氯甲烷(2.0mL)中,于室温加入三氟乙酸(2.0mL),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,将残留物溶解在乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层,在冰冷下,一点一点地加入2N盐酸至pH=4。混合物用氯仿萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤,并在减压下蒸发溶剂得到作为白色粉末的标题化合物(205mg)。MS(ESI)m/z:519.1[M+H]$^+$

[1013] 参考例13

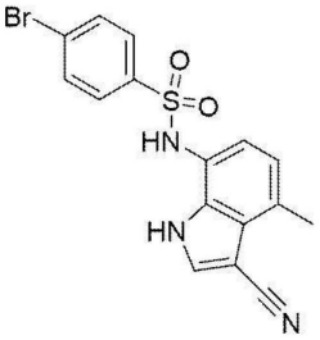
[1014] (13-1)3-氯-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(参考例化合物13)

[1015] 

[1016] 将参考例化合物3(117mg)溶解在四氢呋喃(1.0mL)中,加入4-溴-2-氯苯甲酸(48mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos、10mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(16mg)、氟化铯(93mg)和水(0.25mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层,在冰冷下,一点一点地加入2N盐酸至pH=1。水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤,并在减压下蒸发溶剂得到作为白色粉末的标题化合物(73mg)。MS(ESI)m/z:535.1,537.1[M+H]$^+$

[1017] 参考例14

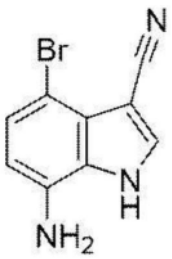
[1018] (14-1)4-溴-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺(参考例化合物14)

[1019] 

[1020] 于室温,向参考例化合物9(622mg)和吡啶(2.92mL)的四氢呋喃溶液(12.0mL)中加入4-溴苯磺酰氯(929mg),将混合物在相同温度下搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用氯仿悬浮清洗,并过滤收集得到作为米色粉末的标题化合物(1061mg)。MS(ESI)m/z:390.2,392.1[M+H]$^+$

[1021] 参考例15

[1022] (15-1)7-氨基-4-溴-1H-吲哚-3-腈(参考例化合物15)

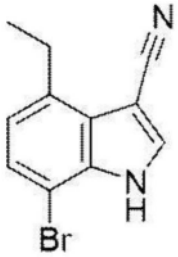
[1023] 

[1024] 向N,N-二甲基甲酰胺(11.0mL)中加入苯基膦酰二氯(1.27mL),并将混合物在70℃搅拌10分钟。加入N-(4-溴-1H-吲哚-7-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(929mg)和N,N-二甲基甲酰

胺(11.0mL),并将混合物在70℃搅拌1小时。然后,加入盐酸羟胺(2.42g),并在100℃搅拌混合物2小时。再加入乙二胺(2.02mL)和甲醇(22.0mL),在70℃下将混合物搅拌1小时。冷却至室温后,减压蒸除甲醇,得到的残留物加入乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水进行分液。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水的混合物清洗两次,用水清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用乙酸乙酯悬浮清洗,通过过滤来收集并减压干燥得到作为棕色粉末的标题化合物(260mg)。在减压下从滤液中蒸发溶剂,并将得到残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50~75:25)纯化,得到作为棕色固体的目标化合物(104mg)。MS(ESI)m/z:236.0、237.9$[M+H]^+$

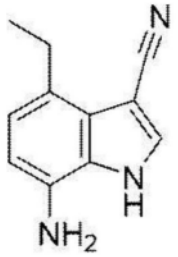
[1025] 参考例16

[1026] (16-1)7-溴-4-乙基-1H-吲哚-3-腈(参考例化合物16-1)

[1027] 

[1028] 在冰冷下,向7-溴-4-乙基-1H-吲哚(3.90g)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(17.4mL)中加入苯基膦酰二氯(3.64mL),并将混合物于室温搅拌30分钟并在70℃下搅拌40分钟。加入盐酸羟胺(2.42g),将混合物在70℃下搅拌30分钟并在80℃下搅拌30分钟。在冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,冰冷,并在搅拌下加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取两次,合并萃取物,用饱和盐水和饱和碳酸氢钠水溶液的混合溶液清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=90:10~70:30)纯化,将甲苯加入到残留物中,并将混合物在减压下浓缩。将该操作重复两次得到作为浅黄色固体的标题化合物(3.12g)。MS(ESI)m/z:246.9,248.9$[M-H]^-$

[1029] (16-2)7-氨基-4-乙基-1H-吲哚-3-腈(参考例化合物16)

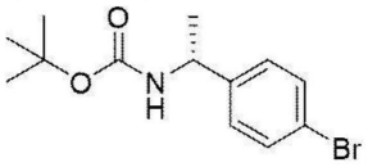
[1030] 

[1031] 于室温向参考例化合物16-1(2.12g)、二苯甲酮亚胺(2.16g)、和[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯钯(II)(Pd-PEPPSI-IPent催化剂,202mg)的混合物中加入1.3M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂/四氢呋喃溶液(23.0mL),并将该混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌1小时。在使其冷却至室温后,将水加入到反应混合物中,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下蒸发溶剂。将所得残留物溶解于四氢呋喃(11.0mL)-甲醇(11.0mL),于室温加入盐酸羟胺(1.48g)和乙酸钠(2.09g),并在相同温度下搅拌混合物16小时。向反应混合

物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用饱和盐水和水的混合溶液清洗一次,用饱和盐水清洗一次,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~98:2)纯化,得到作为淡棕色固体的标题化合物(954mg)。MS(ESI)m/z:186.1[M+H]$^+$

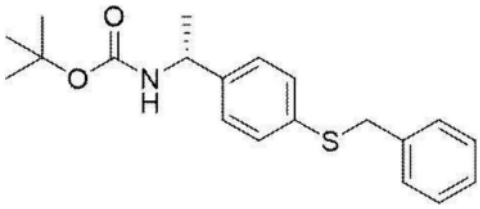
[1032] 参考例17

[1033] (17-1)[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(参考例化合物17-1)

[1034] 

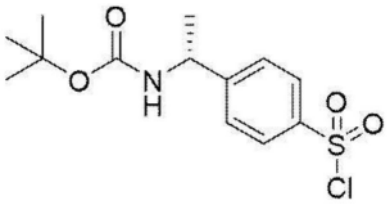
[1035] 于室温向(R)-1-(4-溴苯基)乙胺(3.00g)和三甲基胺(2.50mL)的二氯甲烷溶液(45.0mL)中加入碳酸二叔丁酯(3.60g),于室温搅拌14小时。向反应混合物中加入1N盐酸以进行分液。水层用氯仿萃取一次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用己烷悬浮清洗,通过过滤进行收集得到作为白色固体的标题化合物(4.36g)。MS(ESI)m/z:300.2,302.1[M+H]$^+$

[1036] (17-2){(1R)-1-[4-(苄硫基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(参考例化合物17-2)

[1037] 

[1038] 将参考例化合物17-1(4.34g)、苄硫醇(2.04mL)、N,N-二异丙基乙胺(3.75mL)、4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基呫吨(Xantphos、1.67g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(1.32g)和甲苯(10.0mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于150℃搅拌0.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯,通过硅藻土过滤掉不溶物,并将滤液减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=90:10~80:20)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(4.91g)。MS(ESI)m/z:344.3[M+H]$^+$

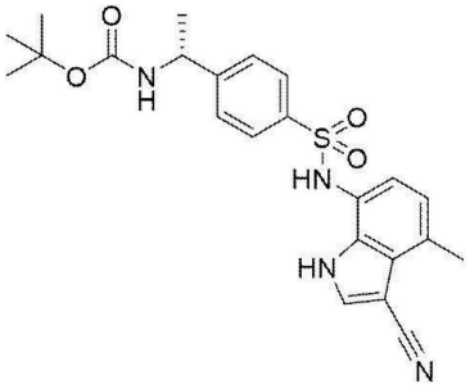
[1039] (17-3){(1R)-1-[4-(氯磺酰基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(参考例化合物17-3)

[1040] 

[1041] 在冰冷下,向参考例化合物17-2(2.72g)的乙腈(50.0mL)-2N盐酸(10.0mL)溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(4.30g),并将该混合物在相同温度下搅拌2小时。向反应混合物中加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=90:10~75:25)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(2.21g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.32-1.51(12H,m)、4.87(2H,brs)、7.48-7.60(2H,m)、7.93-8.06(2H,m)

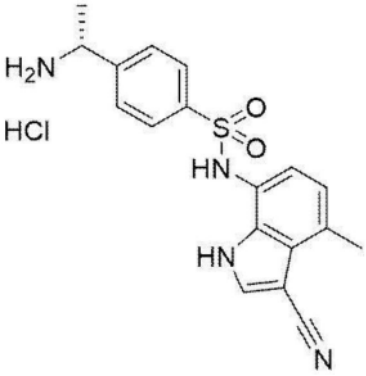
[1042] (17-4)[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨基

甲酸叔丁酯(参考例化合物17-4)

[1043] 

[1044] 于室温,向参考例化合物17-3(2.20g)的四氢呋喃(66.0mL)溶液中加入参考例化合物9(1.18g)和吡啶(2.77mL),并将混合物在相同温度下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用1N盐酸清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物用氯仿悬浮清洗,进行过滤得到标题化合物(1.67g),为淡棕色固体。将滤液减压浓缩,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2)纯化,得到作为淡棕色固体的标题化合物(0.84g)。MS(ESI)m/z:455.3$[M+H]^+$

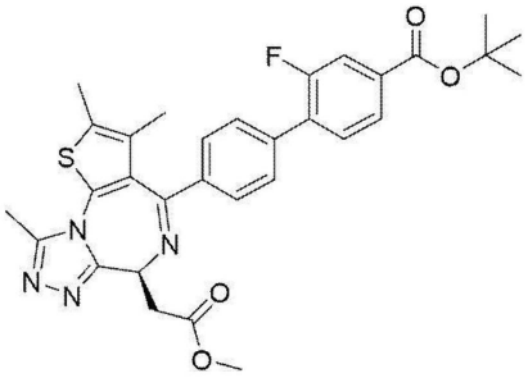
[1045] (17-5)4-[(1R)-1-氨基乙基]-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺盐酸盐(参考例化合物17)

[1046] 

[1047] 于室温,向实施例化合物17-4(2.47g)中加入4M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(25.0mL)。在相同温度下搅拌3小时后,用二乙醚稀释反应混合物,将固体悬浮清洗,并通过过滤来收集得到作为乳白色固体的标题化合物(2.27g)。MS(ESI)m/z:355.2$[M+H]^+$

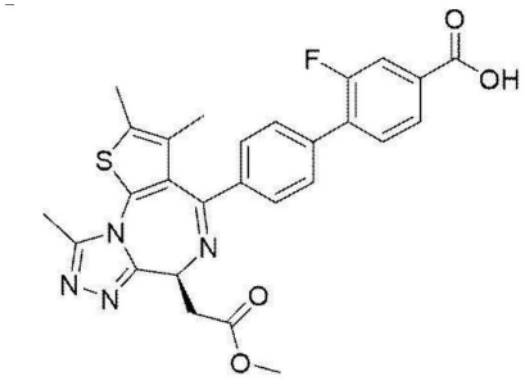
[1048] 参考例18

[1049] (18-1)2-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(参考例化合物18-1)

[1050] 

[1051] 将参考例化合物3(300mg)溶解在四氢呋喃(3.0mL)中,加入4-溴-3-氟苯甲酸叔丁酯(180mg)、四(三苯基膦)钯(0)(69mg)、磷酸钾(378mg)和水(0.039mL),并将混合物在氮气氛下、在微波照射下于90℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤掉不溶物。将滤液减压浓缩,并利用NH硅胶柱色谱将残留物纯化(己烷:乙酸乙酯=50:50~0:100)得到作为白色粉末的标题化合物(300mg)。MS(ESI)m/z:575.3[M+H]$^+$

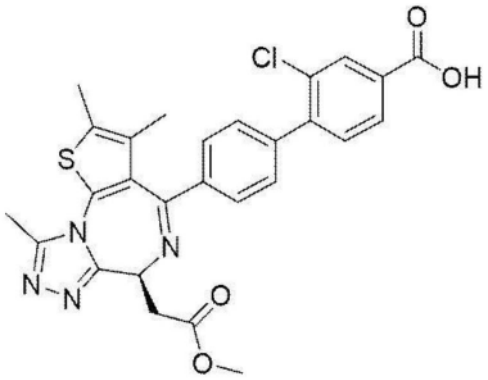
[1052] (18-2)2-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(参考例化合物18)

[1053] 

[1054] 将参考例化合物18-1(290mg)溶解在二氯甲烷(2.0mL)中,于室温加入三氟乙酸(2.0mL),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,将残留物溶解于乙酸乙酯并用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层、在冰冷下,一点一点地加入2N盐酸至pH=4。混合物用氯仿萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥并过滤,并在减压下蒸发溶剂得到作为白色粉末的标题化合物(246mg)。MS(ESI)m/z:519.3[M+H]$^+$

[1055] 参考例19

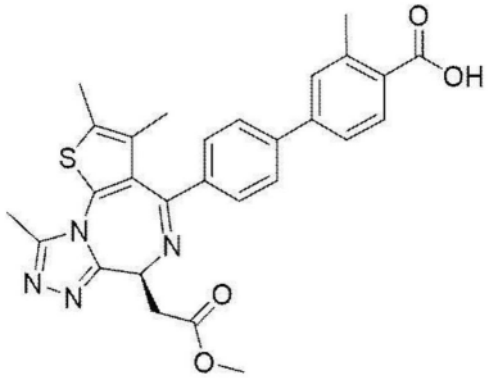
[1056] (19-1)2-氯-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(参考例化合物19)

[1057] 

[1058] 将参考例化合物3(364mg)溶解在四氢呋喃(3.2mL)中,加入4-溴-3-氯苯甲酸(150mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos、30mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(50mg)、氟化铯(290mg)和水(0.80mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层,在冰冷下分批加入2N盐酸至pH=1。水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥并过滤,并在减压下蒸发溶剂得到作为浅黄色粉末的标题化合物(247mg)。MS(ESI)m/z:535.3,537.3[M+H]$^+$

[1059] 参考例20

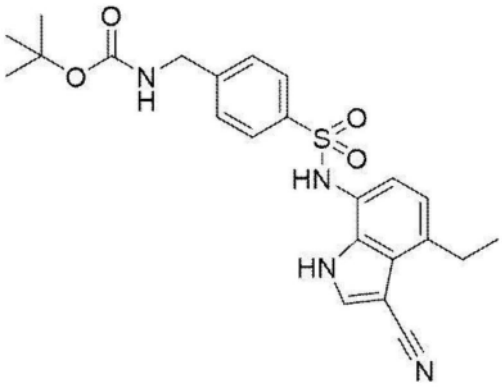
[1060] (20-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]-3-甲基[1,1'-联苯基]-4-羧酸(参考例化合物20)

[1061] 

[1062] 将参考例化合物3(231mg)溶解在四氢呋喃(2.0mL)中,加入4-溴-2-甲基苯甲酸(87mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos、19mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(32mg)、氟化铯(185mg)和水(0.50mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层、在冰冷下,一点一点地加入2N盐酸至pH=1。水层用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥并过滤,在减压下蒸发溶剂得到作为白色粗纯化粉末的标题化合物(229mg)。MS(ESI)m/z:515.3[M+H]$^+$

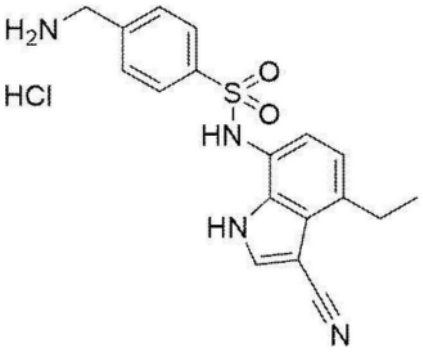
[1063] 参考例21

[1064] (21-1)({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨基甲酸叔丁酯(参考例化合物21-1)

[1065] 

[1066] 于室温,向参考例化合物16(347mg)的四氢呋喃(9.4mL)溶液中加入N-[(4-氯磺酰基苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(630mg)和吡啶(0.76mL),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释、用1N盐酸清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用二乙醚-己烷(1:1)悬浮清洗,通过过滤来收集得到作为米色固体的标题化合物(730mg)。MS(ESI)m/z:453.3[M-H]$^-$

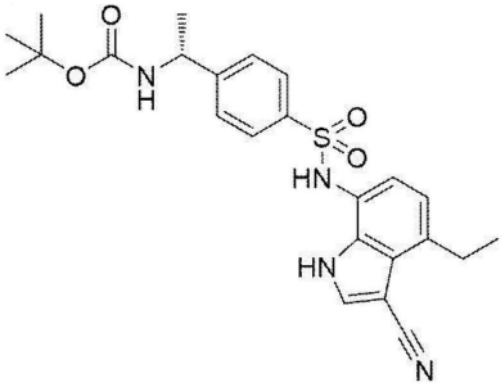
[1067] (21-2)4-(氨基甲基)-N-(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺盐酸盐(参考例化合物21)

[1068] 

[1069] 于室温,向参考例化合物21-1(720mg)中加入4M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(7.2mL)。在相同温度下搅拌16小时后,用二乙醚稀释反应混合物,将固体悬浮清洗,通过过滤来收集得到作为米色固体的标题化合物(653mg)。MS(ESI)m/z:355.0[M+H]$^+$

[1070] 参考例22

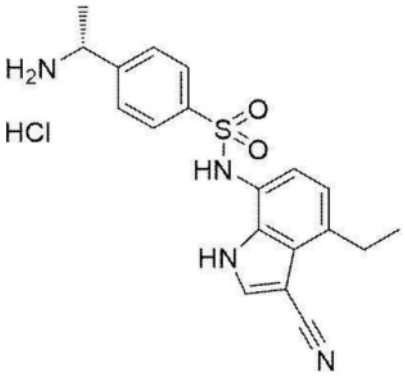
[1071] (22-1)[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨基甲酸叔丁酯(参考例化合物22-1)

[1072] 

[1073] 于室温,向参考例化合物16(300mg)的四氢呋喃(8.0mL)溶液中加入参考例化合物17-3(570mg)和吡啶(0.65mL),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸

乙酯稀释,用1N盐酸清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用己烷-氯仿(15:1)悬浮清洗,通过过滤来收集得到作为淡棕色固体的标题化合物(710mg)。MS(ESI)m/z:467.3[M-H]$^-$

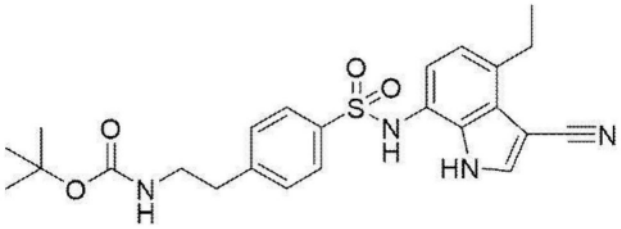
[1074] (22-2)4-[(1R)-1-氨基乙基]-N-(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺盐酸盐(参考例化合物22)

[1075] 

[1076] 于室温,向参考例化合物22-1(701mg)中加入4M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(7.0mL)。在相同温度下搅拌16小时后,用二乙醚稀释反应混合物,通过过滤来收集固体得到作为米色固体的标题化合物(653mg)。MS(ESI)m/z:369.1[M+H]$^+$

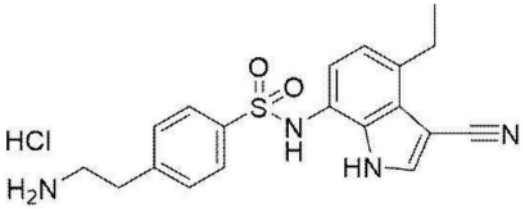
[1077] 参考例23

[1078] (23-1)(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(参考例化合物23-1)

[1079] 

[1080] 于室温,向参考例化合物16(300mg)的四氢呋喃(8.0mL)溶液中加入N-2-[4-(氯磺酰基)苯基]乙基氨基甲酸叔丁酯(570mg)和吡啶(0.65mL),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释、用1N盐酸清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用二乙醚-己烷(1:1)悬浮清洗,通过过滤来收集得到作为米色固体的标题化合物(710mg)。MS(ESI)m/z:467.3[M-H]$^-$

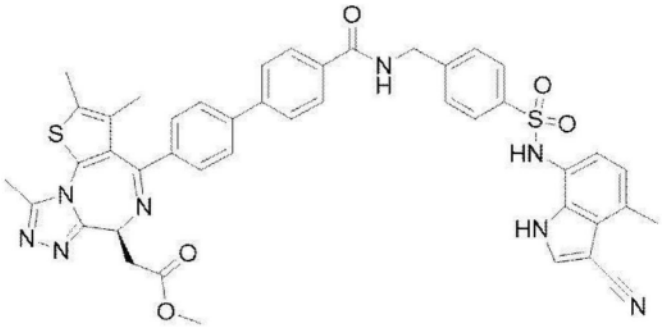
[1081] (23-2)4-(2-氨基乙基)-N-(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺盐酸盐(参考例化合物23)

[1082] 

[1083] 于室温,向参考例化合物23-1(702mg)中加入4M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(7.0mL)。在相同温度下搅拌16小时后,用二乙醚稀释反应混合物,并将固体悬浮清洗,通过过滤来收集得到作为米色固体的标题化合物(610mg)。MS(ESI)m/z:369.1[M+H]$^+$

[1084] 实施例1

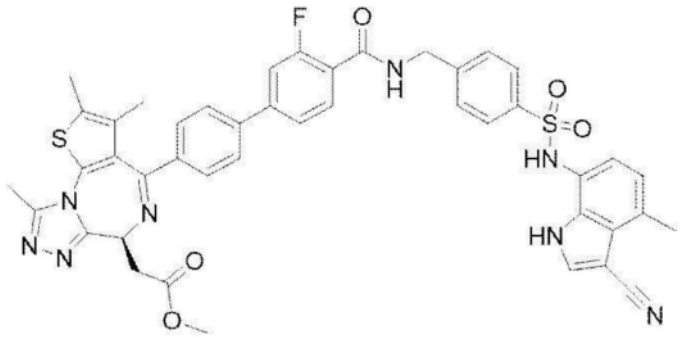
[1085] (1-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物1)

[1086] 

[1087] 于室温,向参考例化合物4(50mg)、参考例化合物5(38mg)和三乙胺(0.042mL)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入HATU(46mg),并将混合物在相同温度下搅拌5小时。在冰冷下,向反应混合物中加入水,并混合物用氯仿萃取两次。将合并的有机层用水清洗两次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用制备HPLC进行纯化(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)以得到作为浅黄色粉末的标题化合物(49mg)。MS(ESI)m/z:823.5[M+H]$^+$

[1088] 实施例2

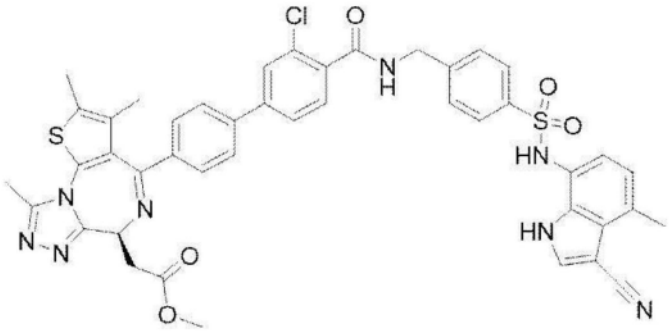
[1089] (2-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物2)

[1090] 

[1091] 将参考例化合物12(78mg)、参考例化合物5(56mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.052mL)、HATU(86mg)的混合物在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,将产生的固体通过过滤来收集,并利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(86mg)。MS(ESI)m/z:841.6[M+H]$^+$

[1092] 实施例3

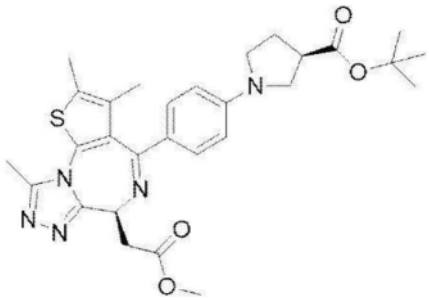
[1093] (3-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物3)

[1094] 

[1095] 将参考例化合物13(80mg)、参考例化合物5(56mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.052mL)和HATU(86mg)的混合物在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,将产生的固体通过过滤来收集,并利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(115mg)。MS(ESI)m/z:857.6,859.6[M+H]$^+$

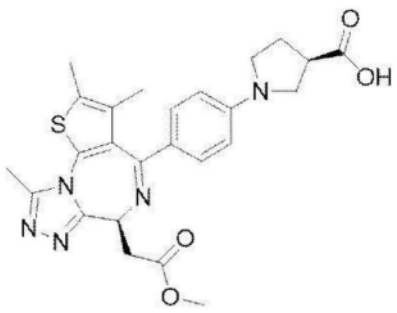
[1096] 实施例4

[1097] (4-1)叔丁基(3R)-1-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡咯烷-3-甲酸叔丁酯(实施例化合物4-1)

[1098] 

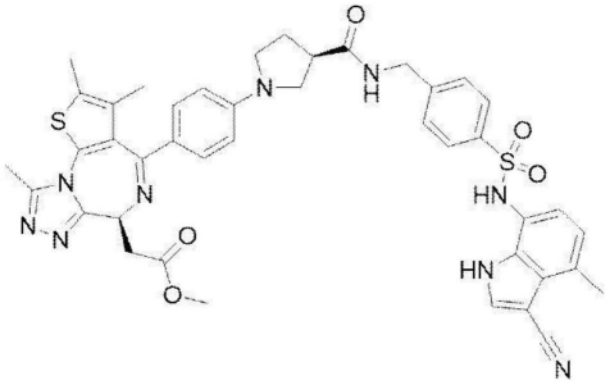
[1099] 在氮气流下,将参考例化合物1(200mg)、吡咯烷-3-甲酸叔丁酯(99mg)、(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐(40mg)、磷酸钾(256mg)、水(0.043mL)在四氢呋喃(1.0mL)溶剂中加热回流100分钟。将反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释并用水和饱和盐水清洗。用无水硫酸钠干燥后,将混合物用活性炭过滤,用甲醇、四氢呋喃清洗,并将滤液减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(266mg)。MS(ESI)m/z:550.3[M+H]$^+$

[1100] (4-2)(3R)-1-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡咯烷-3-羧酸(实施例化合物4-2)

[1101] 

[1102] 向实施例化合物4-1(266mg)的二氯甲烷(1.0mL)的溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),并将混合物于室温搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,并将残留物与氯仿-甲苯共沸蒸馏3次。将残留物溶解于乙酸乙酯,在搅拌下以小部分加入N,N-二异丙基乙胺(0.30mL)。滴加己烷(2.5mL),将混合物于室温搅拌1小时,将所产生的固体过滤并用乙酸乙酯-己烷混合物(2:1)清洗得到作为黄色粉末的标题化合物(181mg)。MS(ESI)m/z:494.3[M+H]$^+$

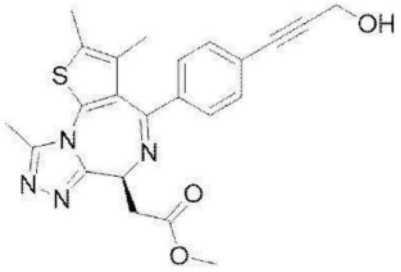
[1103] (4-3)[(6S)-4-(4-{(3R)-3-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物4)

[1104] 

[1105] 在实施例2中使用实施例化合物4-2(74mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与(2-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为黄色粉末的标题化合物(111mg)。MS(ESI)m/z:816.3[M+H]$^+$

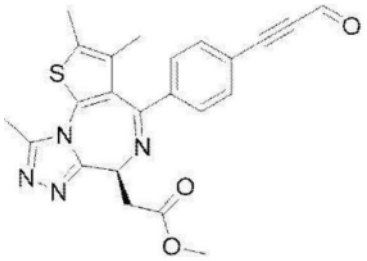
[1106] 实施例5

[1107] (5-1){(6S)-4-[4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物5-1)

[1108] 

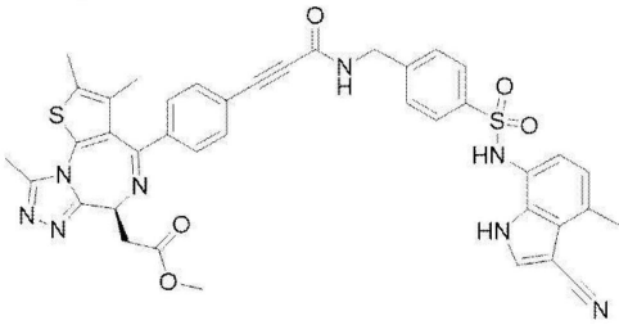
[1109] 将参考例化合物1(100mg)、炔丙醇(27mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos、12mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(21mg)、磷酸钾(102mg)和四氢呋喃(1.2mL)的混合物was在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗两次并用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~90:10,预柱:NH硅胶)纯化,得到作为浅黄色粘性化合物的标题化合物(63mg)。MS(ESI)m/z:435.3[M+H]$^+$

[1110] (5-2){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(3-氧代丙-1-炔-1-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物5-2)

[1111] 

[1112] 向二氯甲烷(1.2mL)中的实施例化合物5-1(60mg)中加入1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(戴斯-马丁试剂,71mg),并将混合物于室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液清洗两次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~90:10)纯化,得到作为浅黄色粘性化合物的标题化合物(59mg)。MS(ESI)m/z:433.3[M+H]$^+$

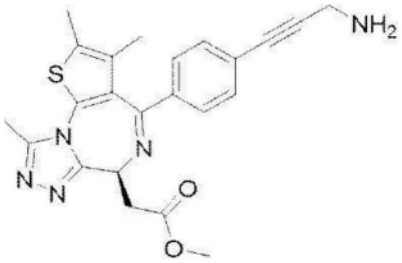
[1113] (5-3)[(6S)-4-(4-{3-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨基]-3-氧代丙-1-炔-1-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物5)

[1114] 

[1115] 向实施例化合物5-2(57mg)、2-甲基-丁-2-烯(0.021mL)的乙腈(3.0mL)溶液中加入80%亚氯酸钠(18mg)和磷酸二氢钠(19mg)的水(1.0mL)溶液,并将混合物于室温搅拌30分钟。于室温向反应混合物中加入2-甲基-丁-2-烯(0.021mL)、80%亚氯酸钠(18mg)和磷酸二氢钠(19mg),并将混合物在相同温度下再搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩,加入乙醇,并将混合物再次在减压下浓缩。于室温向得到的残留物中加入参考例化合物5(47mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.11mL)和N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),最后加入HATU(57mg)。将混合物在相同温度下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次并用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=98:2~90:10)得到作为米色粉末的标题化合物(17mg)。MS(ESI)m/z:771.4[M+H]$^+$

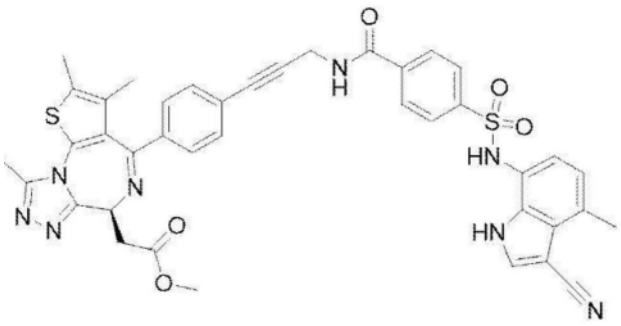
[1116] 实施例6

[1117] (6-1){(6S)-4-[4-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物6-1)

[1118] 

[1119] 将参考例化合物1(25mg)、炔丙胺(0.019mL)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos、3mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(5mg)、磷酸钾(64mg)和四氢呋喃(0.3mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水清洗两次并用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=95:5~90:10)得到作为米色粉末的标题化合物(15mg)。MS(ESI)m/z:434.3[M+H]$^+$

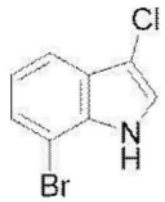
[1120] (6-2){(6S)-4-[4-(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯甲酰胺}丙-1-炔-1-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物6)

[1121] 

[1122] 于室温,向实施例化合物6-1(14mg)、参考例化合物6(13mg)的N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.11mL)和HATU(15mg),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次并用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~90:10)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(20mg)。MS(ESI)m/z:771.4[M+H]$^+$

[1123] 实施例7

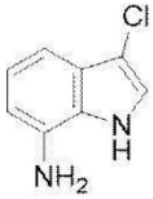
[1124] (7-1)7-溴-3-氯-1H-吲哚(实施例化合物7-1)

[1125] 

[1126] 于室温,向7-溴-1H-吲哚(500mg)的N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液加入N-氯代琥珀酰亚胺(358mg),并将混合物在相同温度下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙

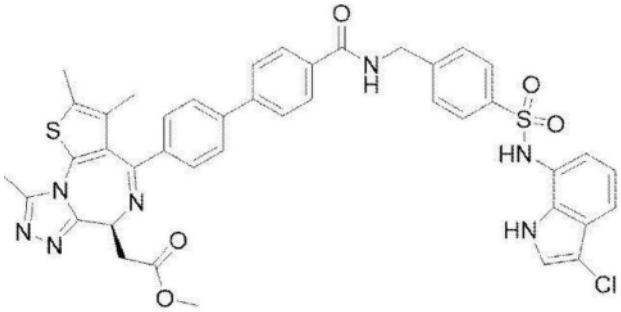
酸乙酯＝95:5～90:10)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(577mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm7.09(1H,t,J＝7.77Hz)、7.24-7.27(1H,m)、7.41(1H,dd,J＝7.71,0.64Hz)、7.59(1H,dt,J＝7.96,0.77Hz)、8.25(1H,brs)

[1127] (7-2)3-氯-1H-吲哚-7-胺(实施例化合物7-2)

[1128] 

[1129] 使用实施例化合物7-1(570mg)代替参考例化合物8,除此以外,通过与参考例9中相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(163mg)。MS(ESI)m/z:167.0,169.0[M+H]$^+$

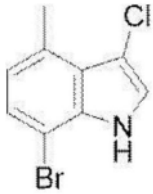
[1130] (7-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氯-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物7)

[1131] 

[1132] 于室温,向实施例化合物7-2(18mg)和参考例化合物10(50mg)的四氢呋喃(2.0mL)溶液中加入吡啶(0.060mL),并将混合物在相同温度下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用1N盐酸清洗一次并用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝98:2～90:10)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(37mg)。MS(ESI)m/z:818.4,820.4[M+H]$^+$

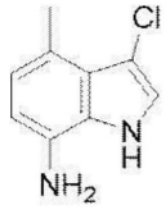
[1133] 实施例8

[1134] (8-1)7-溴-3-氯-4-甲基-1H-吲哚(实施例化合物8-1)

[1135] 

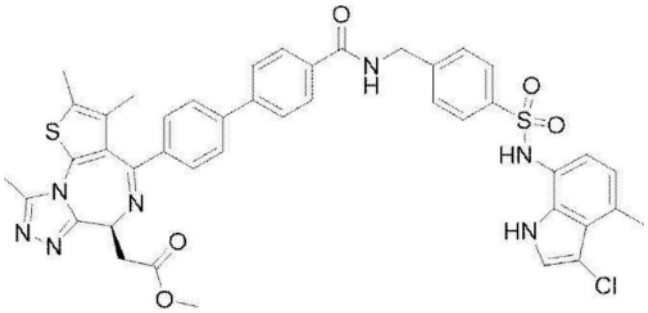
[1136] 在实施例7中,使用7-溴-4-甲基-1H-吲哚(200mg)代替7-溴-1H-吲哚,除此以外,通过与(7-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为黄色油状物的标题化合物(212mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm2.75(3H,d,J＝0.64Hz)、6.77(1H,d,J＝7.87Hz)、7.20(1H,d,J＝2.70Hz)、7.24(1H,d,J＝7.71Hz)、8.22(1H,brd,J＝1.67Hz)

[1137] (8-2)3-氯-4-甲基-1H-吲哚-7-胺(实施例化合物8-2)

[1138] 

[1139] 使用实施例化合物8-1(205mg)代替参考例化合物8,除此以外,通过与参考例9相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(56mg)。MS(ESI)m/z:181.0,183.0[M+H]$^+$

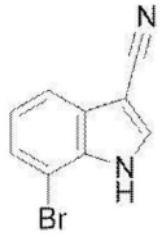
[1140] (8-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氯-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物8)

[1141] 

[1142] 在实施例7中使用实施例化合物8-2(20mg)代替实施例化合物7-2,并使用参考例化合物10(50mg),除此以外,通过与(7-3)相同的方式进行反应和处理,得到作为灰色粉末的标题化合物(44mg)。MS(ESI)m/z:832.4,834.4[M+H]$^+$

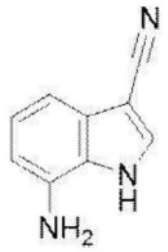
[1143] 实施例9

[1144] (9-1)7-溴-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物9-1)

[1145] 

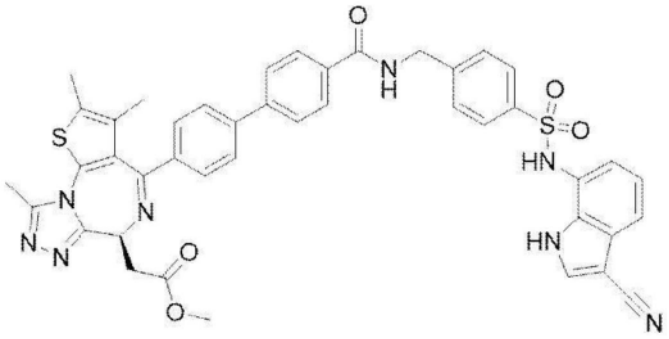
[1146] 使用7-溴-1H-吲哚(500mg)代替参考例化合物7,除此以外,通过与参考例8相同的方式进行反应和处理来得到作为淡棕色固体的标题化合物(548mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm7.20(1H,t,J=7.83Hz)、7.50(1H,dd,J=7.71,0.77Hz)、7.73(1H,d,J=7.96Hz)、7.80(1H,d,J=2.95Hz)、8.84(1H,brs)

[1147] (9-2)7-氨基-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物9-2)

[1148] 

[1149] 使用实施例化合物9-1(542mg)代替参考例化合物8,除此以外,通过与参考例9相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(322mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm5.33(2H,s)、6.47(1H,dd,J=7.58,0.90Hz)、6.81(1H,dd,J=7.96,0.90Hz)、6.94(1H,t,J=7.77Hz)、8.13(1H,s)、11.73(1H,brs)

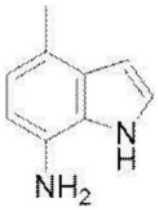
[1150] (9-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物9)

[1151] 

[1152] 实施例7中使用实施例化合物9-2(15mg)代替实施例化合物7-2,除此以外,通过与(7-3)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(40mg)。MS(ESI)m/z:809.4[M+H]$^+$

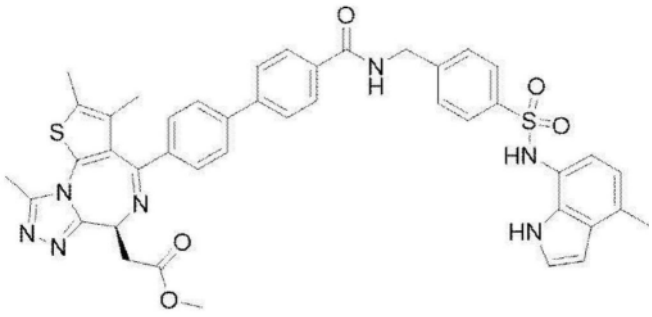
[1153] 实施例10

[1154] (10-1)4-甲基-1H-吲哚-7-胺(实施例化合物10-1)

[1155] 

[1156] 使用参考例化合物7(92mg)代替参考例化合物8,除此以外,通过与参考例9相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(29mg)。MS(ESI)m/z:147.1[M+H]$^+$

[1157] (10-2)[(6S)-2,3,9-三甲基-4-{4'-[({4-[(4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物10)

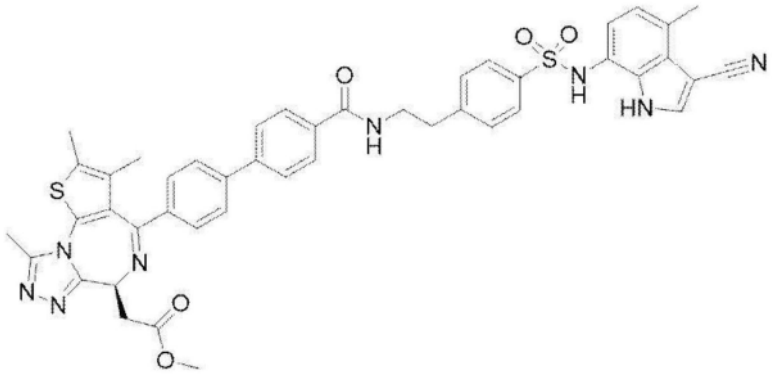
[1158] 

[1159] 在实施例7中使用实施例化合物10-1(28mg)代替实施例化合物7-2,并使用参考例化合物10(120mg),除此以外,通过与(7-3)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末

的标题化合物(107mg)。MS(ESI)m/z:798.5[M+H]$^+$

[1160] 实施例11

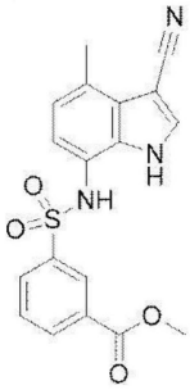
[1161] (11-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物11)

[1162] 

[1163] 将参考例化合物4(75mg)、参考例化合物11(65mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.078mL)、HATU(86mg)的混合物在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,并通过过滤来收集所产生的固体。将固体利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(115mg)。MS(ESI)m/z:837.4[M+H]$^+$

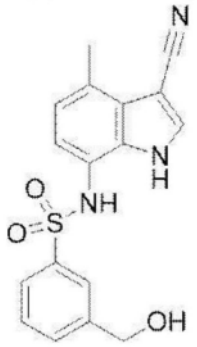
[1164] 实施例12

[1165] (12-1)3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯甲酸甲酯(实施例化合物12-1)

[1166] 

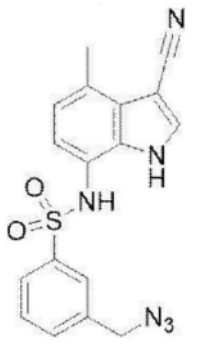
[1167] 于室温,将参考例化合物9(200mg)、3-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(302mg)、三乙胺(0.33mL)在氯仿(5.0mL)中搅拌7小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,用分相器(Phase Separator)去除水层,并在减压下将有机层浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=70:30~30:70)和硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(190mg)。MS(ESI)m/z:370.3[M+H]$^+$

[1168] (12-2)N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)-3-(hydroxy甲基)苯-1-磺酰胺(实施例化合物12-2)

[1169] 

[1170] 将实施例化合物12-1(190mg)的四氢呋喃(5.0mL)溶液冷却至0℃,加入2M硼氢化锂/四氢呋喃溶液(0.77mL)和甲醇(0.063mL),将混合物搅拌4小时,同时使其自然升温至室温。加入2M硼氢化锂/四氢呋喃溶液(0.77mL),并将混合物于室温搅拌3小时。向反应混合物中一点一点地加入1N盐酸,搅拌混合物,然后加入氯仿并搅拌混合物。通过分相器去除水层,在减压下将有机层浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(124mg)。MS(ESI)m/z:342.1[M+H]$^+$

[1171] (12-3)3-(叠氮甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺(实施例化合物12-3)

[1172] 

[1173] 向实施例化合物12-2(124mg)的四氢呋喃(5.0mL)溶液加入六氟磷酸2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓(207mg)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(111mg),将混合物于室温搅拌4小时。向反应混合物中加入1N盐酸和乙酸乙酯,并搅拌混合物。分离有机层,用盐水清洗两次,并在减压下浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(已烷:乙酸乙酯=80:20~50:50)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(69mg)。MS(ESI)m/z:367.1[M+H]$^+$

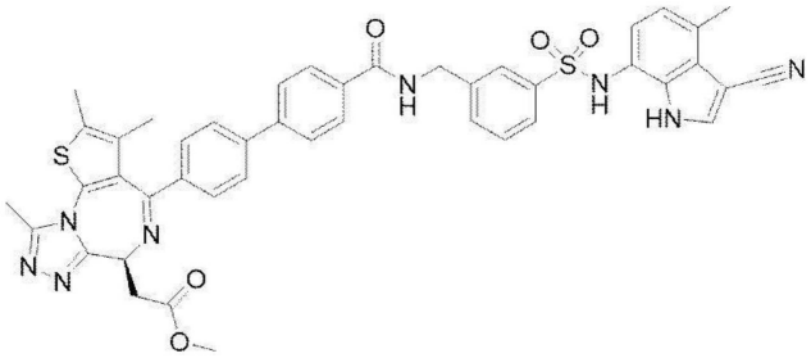
[1174] (12-4)3-(氨基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺(实施例化合物12-4)

[1175] 

[1176] 将实施例化合物12-3(69mg)、三苯基膦(64mg)和水(0.5mL)于50℃下在四氢呋喃

(5.0mL)中搅拌6小时。将反应混合物减压浓缩,将产生的固体用氯仿悬浮清洗。通过过滤来收集固体并干燥,得到作为白色固体的标题化合物(60mg)。MS(ESI)m/z:341.1[M+H]$^+$

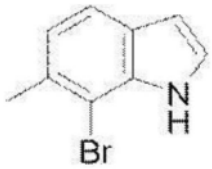
[1177] (12-5)[(6S)-4-{4'-[({3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物12)

[1178] 

[1179] 在实施例11中使用实施例化合物12-4代替参考例化合物11,除此以外,通过与(11-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:823.4[M+H]$^+$

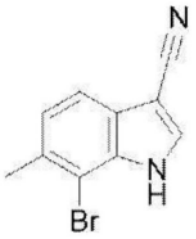
[1180] 实施例13

[1181] (13-1)7-溴-6-甲基-1H-吲哚(实施例化合物13-1)

[1182] 

[1183] 使用2-溴-3-硝基甲苯(2160mg)代替1-溴-4-甲基-2-硝基苯,除此以外,通过与参考例7相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(1108mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm2.52(3H,s)、6.58(1H,dd,J=3.21,2.18Hz)、7.00(1H,d,J=7.96Hz)、7.19(1H,dd,J=3.08,2.44Hz)、7.46(1H,d,J=7.96Hz)、8.27(1H,brs)

[1184] (13-2)7-溴-6-甲基-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物13-2)

[1185] 

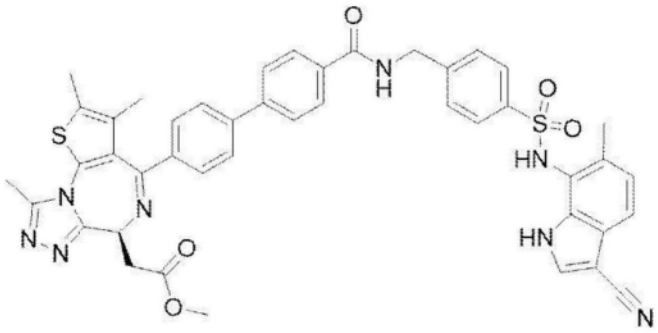
[1186] 使用实施例化合物13-1(500mg)代替参考例化合物7,除此以外,通过与参考例8相同的方式进行反应和处理,得到作为米色固体的标题化合物(461mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm2.54(3H,s)、7.19(1H,d,J=8.1Hz)、7.61(1H,d,J=8.1Hz)、7.72(1H,d,J=2.8Hz)、8.72(1H,brs)

[1187] (13-3)7-氨基-6-甲基-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物13-3)

[1188] 

[1189] 使用实施例化合物13-2(455mg)代替参考例化合物8,除此以外,通过与参考例9相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(146mg)。MS(ESI)m/z:172.1[M+H]$^+$

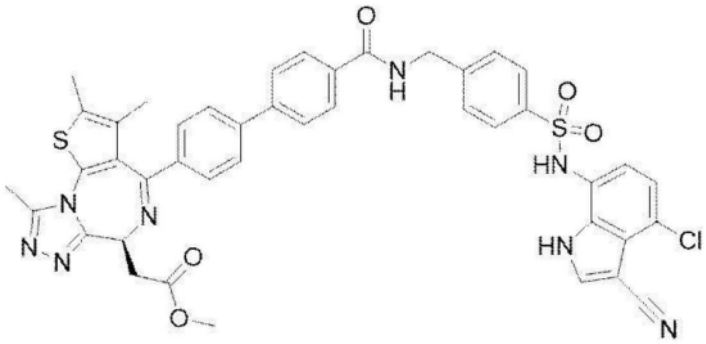
[1190] (13-4)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-6-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物13)

[1191] 

[1192] 使用实施例化合物13-3(17mg)代替实施例化合物7-2,并使用参考例化合物10(60mg),除此以外,通过与实施例7相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(34mg)。MS(ESI)m/z:823.5[M+H]$^+$

[1193] 实施例14

[1194] (14-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(4-氯-3-氰基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物14)

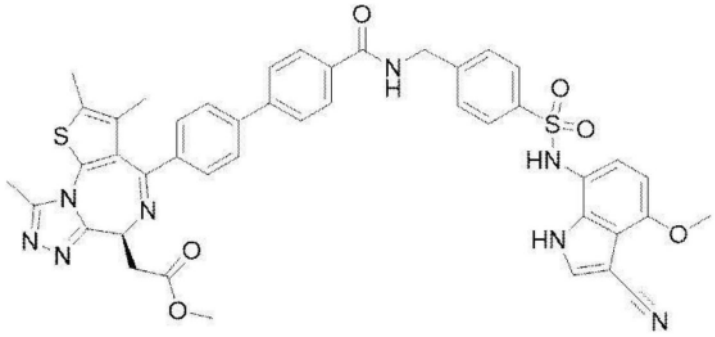
[1195] 

[1196] 在实施例13中使用1-溴-4-氯-2-硝基苯代替2-溴-3-硝基甲苯,除此以外,通过与(13-1)-(13-4)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:843.4,845.5[M+H]$^+$

[1197] 实施例15

[1198] (15-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}

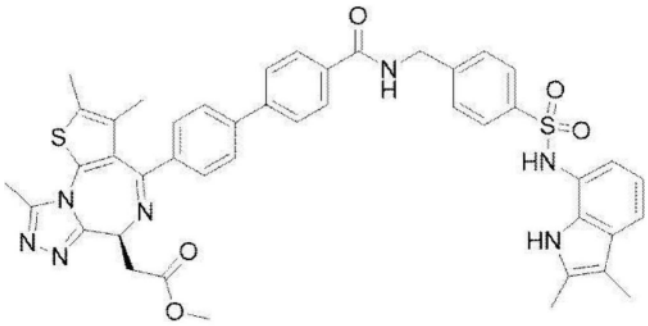
甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物15)

[1199] 

[1200] 实施例13中使用4-溴-3-硝基苯甲醚代替2-溴-3-硝基甲苯,除此以外,通过与(13-1)-(13-4)相同的方式进行反应和处理,得到作为紫色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:839.5[M+H]$^+$

[1201] 实施例16

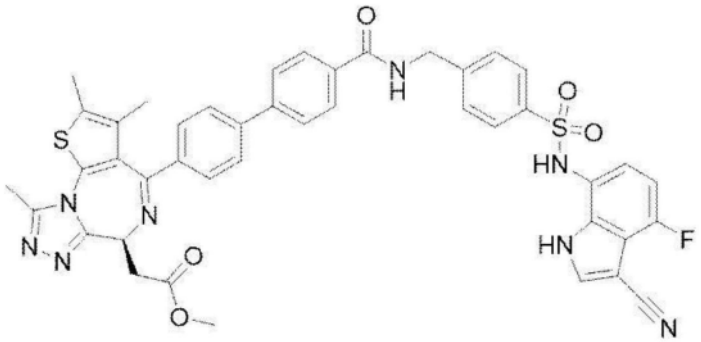
[1202] (16-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(2,3-二甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物16)

[1203] 

[1204] 实施例7中使用2,3-二甲基-1H-吲哚-7-胺(17mg)代替实施例化合物7-2,并使用参考例化合物10(50mg),除此以外,通过与(7-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为棕色固体的标题化合物(22mg)。MS(ESI)m/z:812.5[M+H]$^+$

[1205] 实施例17

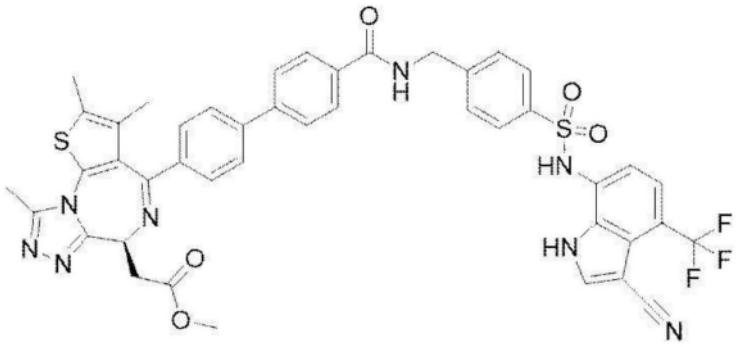
[1206] (17-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-氟-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物17)

[1207] 

[1208] 实施例13中使用1-溴-4-氟-2-硝基苯代替2-溴-3-硝基甲苯,除此以外,通过与(13-1)-(13-4)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:827.5[M+H]$^+$

[1209] 实施例18

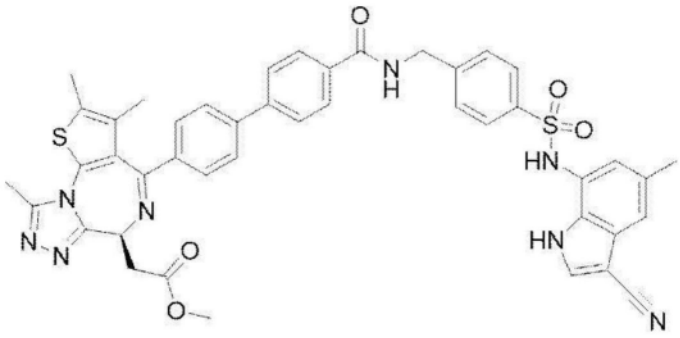
[1210] (18-1)[(6S)-4-(4'-{[(4-{[3-氰基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基]氨磺酰基}苯基)甲基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物18)

[1211] 

[1212] 实施例13中使用1-溴-2-硝基-4-三氟甲基苯代替2-溴-3-硝基甲苯,除此以外,通过与(13-1)-(13-4)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:877.5[M+H]$^+$

[1213] 实施例19

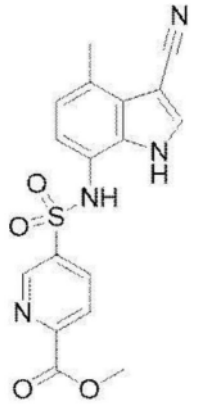
[1214] (19-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-5-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物19)

[1215] 

[1216] 实施例13中使用3-溴-4-硝基甲苯代替2-溴-3-硝基甲苯,除此以外,通过与(13-1)-(13-4)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:823.5[M+H]$^+$

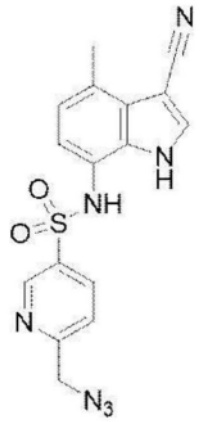
[1217] 实施例20

[1218] (20-1)5-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]吡啶-2-甲酸甲酯(实施例化合物20-1)

[1219] 

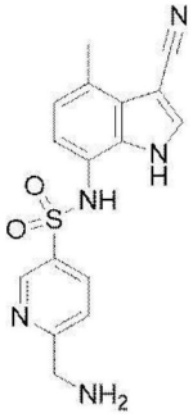
[1220] 将参考例化合物9(300mg)、5-(氯磺酰基)吡啶-2-甲酸甲酯(454mg)、吡啶(0.71mL)在四氢呋喃(5.0mL)中于室温搅拌4小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和1N盐酸,搅拌混合物,并通过过滤来收集所产生的固体。向固体中加入饱和碳酸氢钠水溶液和四氢呋喃,搅拌混合物,并加入氯仿。通过分相器去除水层,将有机层减压浓缩。将残留物用二乙醚悬浮清洗,通过过滤来收集得到作为黄色固体的标题化合物(210mg)。MS(ESI)m/z:371.1[M+H]$^+$

[1221] (20-2)6-(叠氮甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)吡啶-3-磺酰胺(实施例化合物20-2)

[1222] 

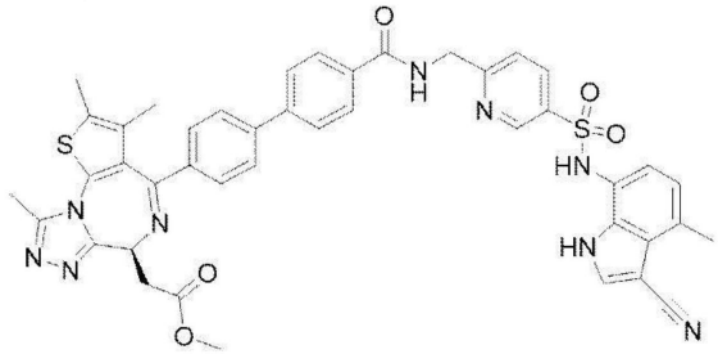
[1223] 在氮气流下,向实施例化合物20-1(210mg)的四氢呋喃(5.0mL)悬浮液中加入2M硼氢化锂/四氢呋喃溶液(1.14mL),并将混合物于室温搅拌5小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,搅拌混合物,然后加入氯仿并搅拌混合物。通过分相器去除水层,并将有机层减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化得到白色固体(75mg)。将该固体、六氟磷酸2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓(125mg)、和1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(0.066mL)在四氢呋喃(5.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液和氯仿,并搅拌混合物。通过分相器去除水层,并将有机层减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=70:30~30:70)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(63mg)。MS(ESI)m/z:368.2[M+H]$^+$

[1224] (20-3)6-(氨基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)吡啶-3-磺酰胺(实施例化合物20-3)

[1225] 

[1226] 在实施例12中使用实施例化合物20-2(63mg)代替实施例化合物12-3,除此以外,通过与(12-4)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(24mg)。MS(ESI)m/z:342.1[M+H]$^+$

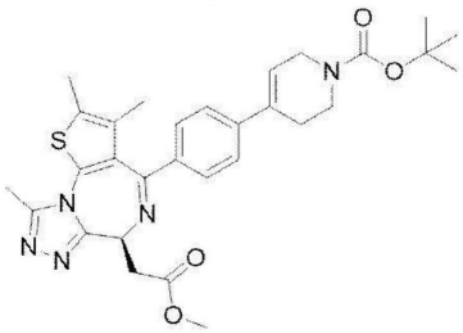
[1227] (20-4)[(6S)-4-{4'-[({5-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]吡啶-2-基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物20)

[1228] 

[1229] 在实施例11中使用实施例化合物20-3代替参考例化合物11,除此以外,通过与(11-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:824.3[M+H]$^+$

[1230] 实施例21

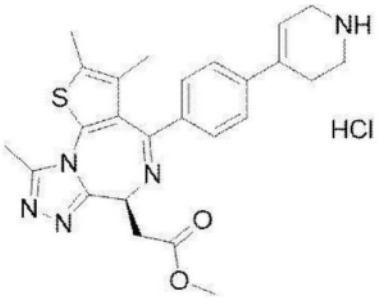
[1231] (21-1)4-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(实施例化合物21-1)

[1232] 

[1233] 在氩气流下,将参考例化合物1(500mg)、N-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-

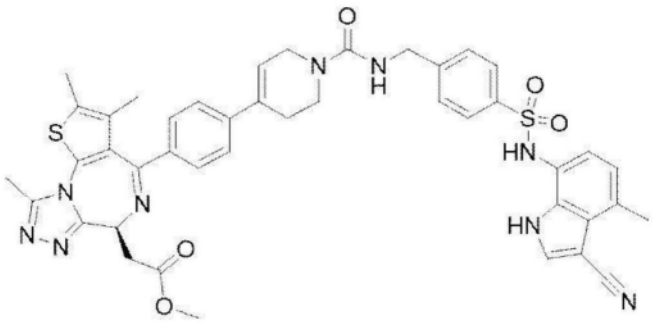
4-硼酸频哪醇酯(447mg)、乙酸钯(7.1mg)、S-phos(99mg)、氟化钾(210mg)和水(0.078mL)在四氢呋喃(5.0mL)溶剂中加热回流7小时。使用乙酸乙酯,将反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩。将残留物利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=70:30~20:80)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(680mg)。MS(ESI)m/z:562.5[M+H]$^+$

[1234] (21-2){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯盐酸盐(实施例化合物21-2)

[1235] 

[1236] 向实施例化合物21-1(217mg)的甲醇(0.5mL)溶液中加入4M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(2.0mL),并将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,将残留物用二异丙醚悬浮清洗,通过过滤来收集并干燥得到作为黄色固体的标题化合物(198mg)。MS(ESI)m/z:462.2[M+H]$^+$

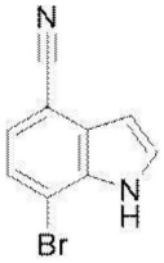
[1237] (21-3)[(6S)-4-(4-{1-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物21)

[1238] 

[1239] 向二碳酸酯(22mg)的四氢呋喃(3.0mL)溶液中加入参考例化合物5(68mg)和N,N-二异丙基乙胺(0.11mL),并将混合物于室温搅拌15分钟。然后,加入实施例化合物21-2(100mg)和N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL),并将混合物于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,将混合物搅拌,用乙酸乙酯萃取3次,并将有机层减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,用二乙醚悬浮清洗,通过过滤来收集并干燥,得到作为乳白色粉末的标题化合物(60mg)。MS(ESI)m/z:828.4[M+H]$^+$

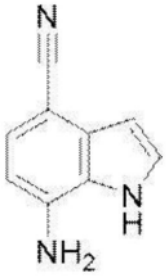
[1240] 实施例22

[1241] (22-1)7-溴-1H-吲哚-4-腈(实施例化合物22-1)

[1242] 

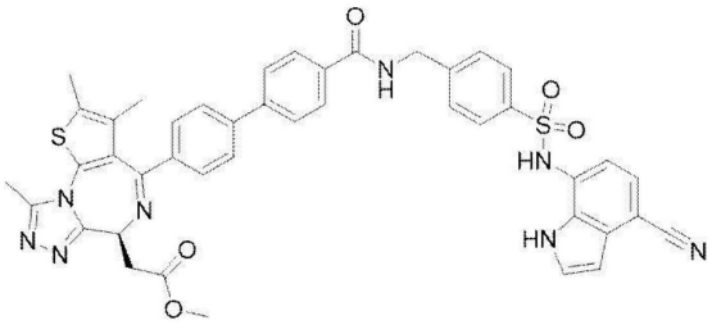
[1243] 使用4-溴-3-苄腈(2270mg)代替1-溴-4-甲基-2-硝基苯,除此以外,通过与参考例7相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(540mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm6.86(1H,dd,J=3.21,2.18Hz)、7.36(1H,d,J=8.35Hz)、7.41(1H,d,J=7.83Hz)、7.46(1H,t,J=3.21Hz)、8.65(1H,brs)

[1244] (22-2)7-氨基-1H-吲哚-4-腈(实施例化合物22-2)

[1245] 

[1246] 使用实施例化合物22-1(100mg)代替参考例化合物8,除此以外,通过与参考例9相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(53mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm6.06(2H,s)、6.34-6.41(2H,m)、7.22(1H,d,J=7.96Hz)、7.49(1H,t,J=2.83Hz)、11.15(1H,brs)

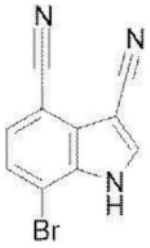
[1247] (22-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(4-氰基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物22)

[1248] 

[1249] 在实施例7中使用实施例化合物22-2(29mg)代替实施例化合物7-2,并使用参考例化合物10(80mg),除此以外,通过与(7-3)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(26mg)。MS(ESI)m/z:809.4$[M+H]^+$

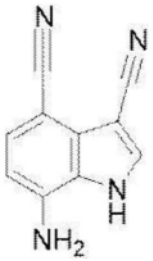
[1250] 实施例23

[1251] (23-1)7-溴-1H-吲哚-3,4-二腈(实施例化合物23-1)

[1252] 

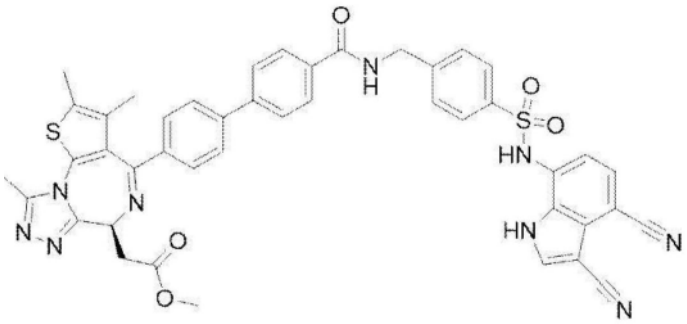
[1253] 使用实施例化合物22-1(100mg)代替参考例化合物7,除此以外,通过与参考例8相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(48mg)。MS(ESI)m/z:246.0,248.0[M+H]$^+$

[1254] (23-2)7-氨基-1H-吲哚-3,4-二腈(实施例化合物23-2)

[1255] 

[1256] 使用实施例化合物23-1(45mg)代替参考例化合物8,除此以外,通过与参考例9相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(10mg)。MS(ESI)m/z:183.1[M+H]$^+$

[1257] (23-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3,4-二氰基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物23)

[1258] 

[1259] 在实施例7中,使用实施例化合物23-2(9.4mg)代替实施例化合物7-2,并使用参考例化合物10(72mg),除此以外,通过与(7-3)同样的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(15mg)。MS(ESI)m/z:834.5[M+H]$^+$

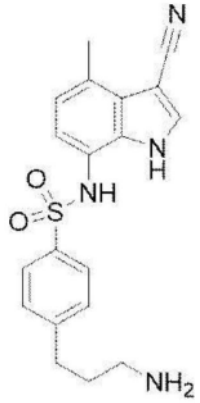
[1260] 实施例24

[1261] (24-1)N-(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}丙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(实施例化合物24-1)

[1262] 

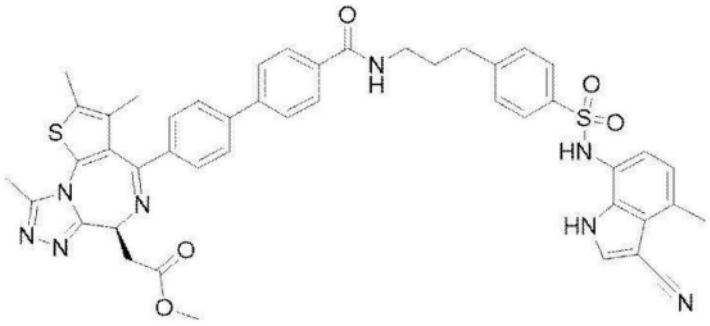
[1263] 在实施例20中使用4-[3-(三氟乙酰氨基)丙基]苯磺酰氯代替5-(氯磺酰基)吡啶-2-甲酸甲酯,除此以外,通过与(20-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为棕色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:465.2[M+H]$^+$

[1264] (24-2)4-(3-氨基丙基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺(实施例化合物24-2)

[1265] 

[1266] 将实施例化合物24-1(610mg)、碳酸钾(545mg)、水(0.8mL)在甲醇(8.0mL)中于室温搅拌2小时。将甲醇在减压下蒸发,加入水并搅拌混合物。加入1N盐酸(5mL)并搅拌混合物,通过过滤来收集所产生的固体。将固体用水悬浮清洗,进行干燥得到灰色固体。向固体中加入碳酸钾(273mg)、水(0.5mL)和甲醇(5.0mL),将混合物加热回流6小时。将甲醇在减压下蒸发,加入水并搅拌混合物。加入1N盐酸,并搅拌混合物,通过过滤来收集所产生的固体。将固体用水悬浮清洗,通过过滤进行收集,并进行干燥,得到作为灰色固体的标题化合物(453mg)。MS(ESI)m/z:369.2[M+H]$^+$

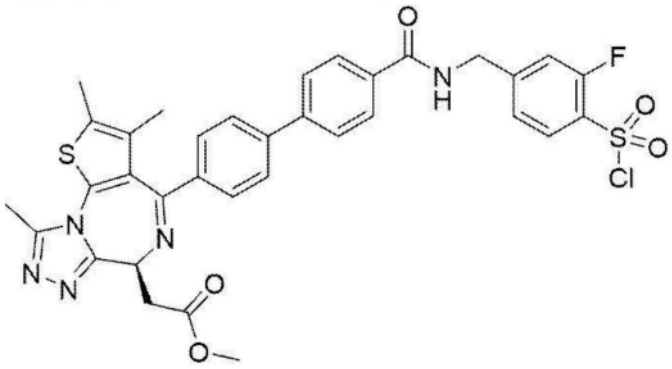
[1267] (24-3)[(6S)-4-{4'-[(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}丙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物24)

[1268] 

[1269] 在实施例11中使用实施例化合物24-2代替参考例化合物11,除此以外,通过与(11-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:851.7[M+H]$^+$

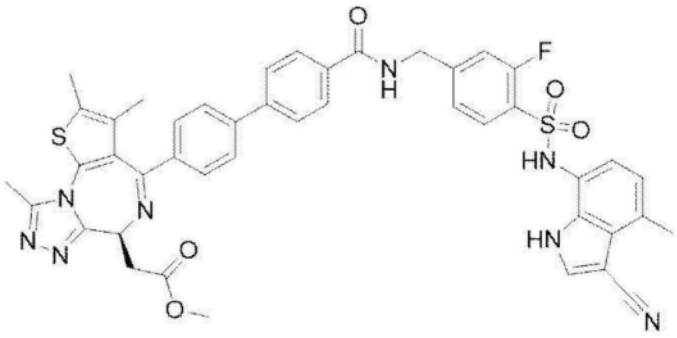
[1270] 实施例25

[1271] (25-1){(6S)-4-[4'-({[4-(氯磺酰基)-3-氟苯基]甲基}氨甲酰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物25-1)

[1272] 

[1273] 在参考例10中使用4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐代替4-溴苄胺,除此以外,通过与(10-1)-(10-3)相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:688.4[M-Cl+H_2O]$^+$

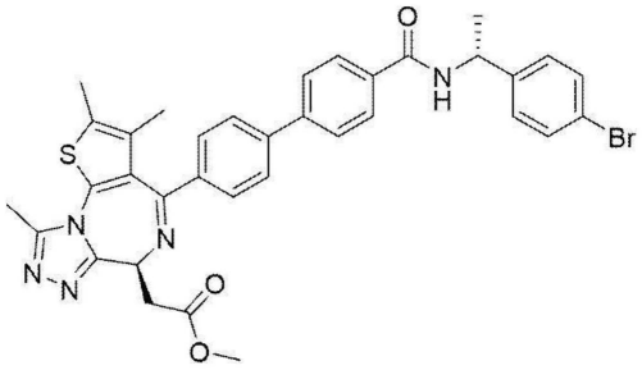
[1274] (25-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]-3-氟苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物25)

[1275] 

[1276] 在实施例7中使用参考例化合物9(26mg)代替实施例化合物7-2,并使用实施例化合物25-1(97mg)代替实施例化合物10,除此以外,通过与(7-3)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(69mg)。MS(ESI)m/z:841.5[M+H]$^+$

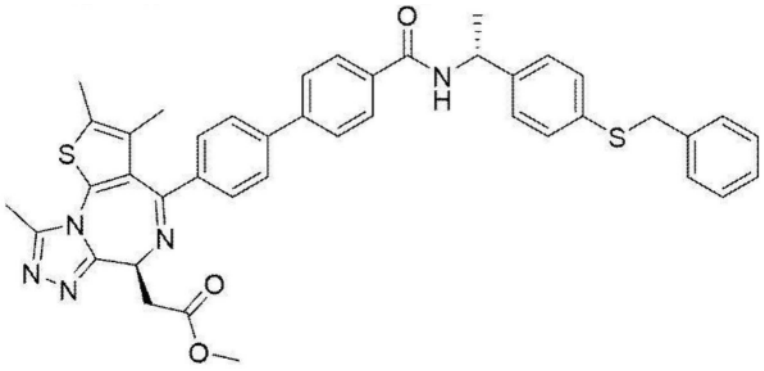
[1277] 实施例26

[1278] (26-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物26-1)

[1279] 

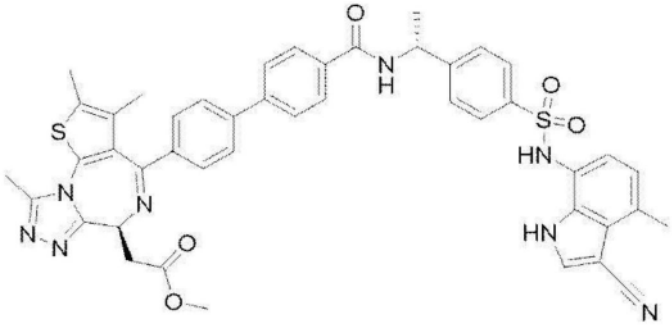
[1280] 将参考例化合物4(100mg)、(1R)-1-(4-溴苯基)乙胺(48mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.10mL)、HATU(91mg)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)混合溶液于室温搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~90:10)纯化,得到作为浅黄色粗纯化粉末的标题化合物(156mg)。MS(ESI)m/z:682.4,684.4[M+H]$^+$

[1281] (26-2){(6S)-4-[4'-({(1R)-1-[4-(苄硫基)苯基]乙基}氨甲酰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物26-2)

[1282] 

[1283] 将实施例化合物26-1(133mg)、苄硫醇(0.028mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.10mL)、4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基呫吨(Xantphos、23mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(18mg)、甲苯(2.0mL)和四氢呋喃(0.70mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于150℃搅拌0.5小时。冷却至室温后,将反应混合物直接利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50~0:100)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(126mg)。MS(ESI)m/z:726.5[M+H]$^+$

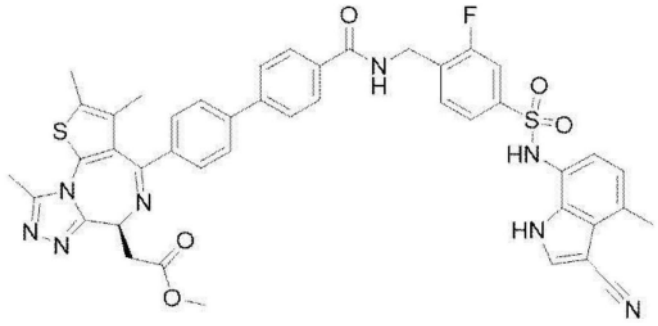
[1284] (26-3)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物26)

[1285] 

[1286] 在冰冷下,向实施例化合物26-2(124mg)的乙腈(2.5mL)-2N盐酸(0.50mL)溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(80mg),并将混合物在相同温度下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和盐水-水(1:1),并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。于室温,向得到的残留物和参考例化合物9(33mg)的四氢呋喃(5.0mL)溶液中加入吡啶(0.14mL),并将混合物在相同温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入饱和盐水-水(1:1),并将混合物用氯仿-甲醇萃取一次,用氯仿萃取两次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用NH硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=90:10~50:50)纯化,并再次利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~90:10)纯化,得到作为粗纯化的产物的标题化合物。将粗纯化的产物的总量利用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)进行纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(16mg)。MS(ESI)m/z:837.5$[M+H]^+$

[1287] 实施例27

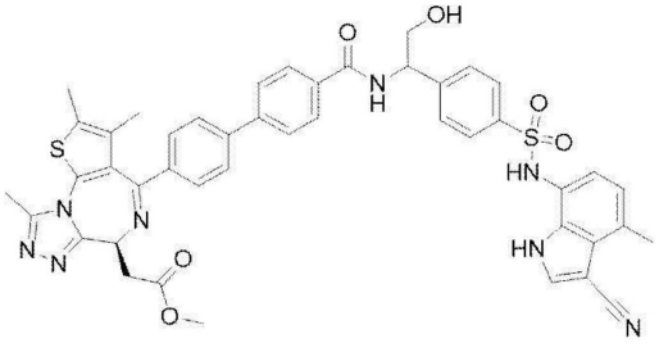
[1288] (27-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]-2-氟苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物27)

[1289] 

[1290] 在实施例25中使用4-溴-2-氟苯基甲胺盐酸盐代替4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸,除此以外,通过与(25-1)-(25-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:841.5$[M+H]^+$

[1291] 实施例28

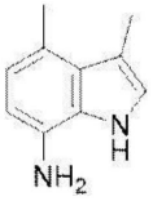
[1292] (28-1)[(6S)-4-{4'-[(1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}-2-羟基乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物28)

[1293] 

[1294] 使用2-氨基-2-(4-溴苯基)乙醇代替4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)-(25-2)相同的方法进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:853.5[M+H]$^+$

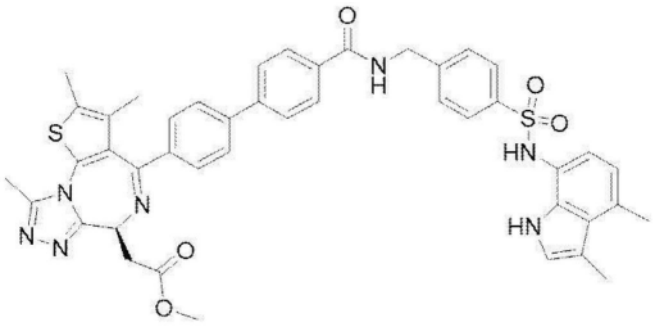
[1295] 实施例29

[1296] (29-1)3,4-二甲基-1H-吲哚-7-胺(实施例化合物29-1)

[1297] 

[1298] 在氮气流下,将7-溴-3,4-二甲基-1H-吲哚(443mg)、二苯甲酮亚胺(501mg)、1.3M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂/四氢呋喃溶液(5.3mL)、[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯钯(II)(Pd-PEPPSI-IPent催化剂,47mg)在四氢呋喃(3.0mL)中加热回流7小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液和氯仿,并搅拌混合物。用分相器除去水层,将有机层减压浓缩。残留物、盐酸羟胺(344mg)和乙酸钠(487mg)在甲醇(3.0mL)-四氢呋喃(3.0mL)混合溶剂中于室温下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿,并搅拌混合物。用分相器除去水层、将有机层减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为灰色固体的标题化合物(279mg)。MS(ESI)m/z:161.2[M+H]$^+$

[1299] (29-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3,4-二甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物29)

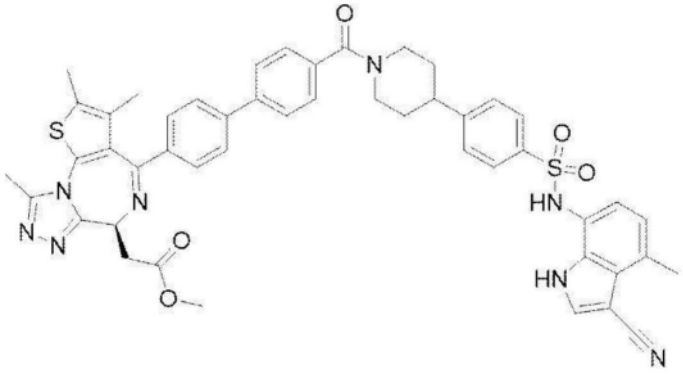
[1300] 

[1301] 将实施例化合物29-1(19mg)、参考例化合物10(70mg)、吡啶(0.041mL)在四氢呋喃(3.0mL)中于室温搅拌5小时。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯共沸蒸馏。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)和硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=100:0~95:5)纯化,

得到作为浅黄色固体的标题化合物(57mg)。MS(ESI)m/z:812.7[M+H]$^+$

[1302] 实施例30

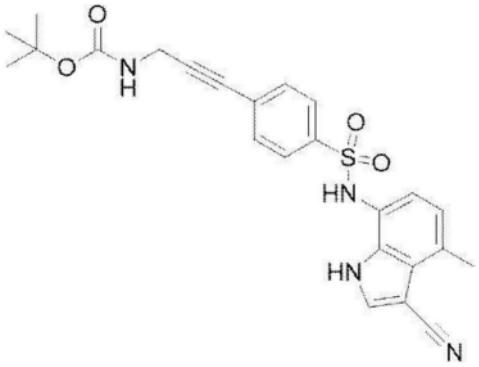
[1303] (30-1){(6S)-4-[4'-(4-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}哌啶-1-羰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物30)

[1304] 

[1305] 使用4-(4-溴苯基)哌啶盐酸盐替代实施例25中的4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)-(25-2)相同的方法进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:877.6[M+H]$^+$

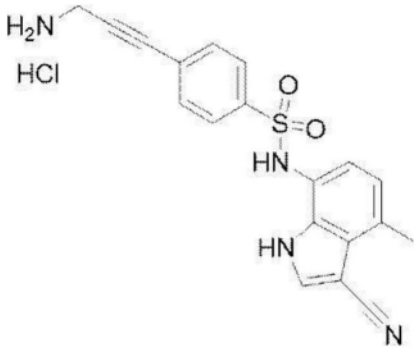
[1306] 实施例31

[1307] (31-1)(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例化合物31-1)

[1308] 

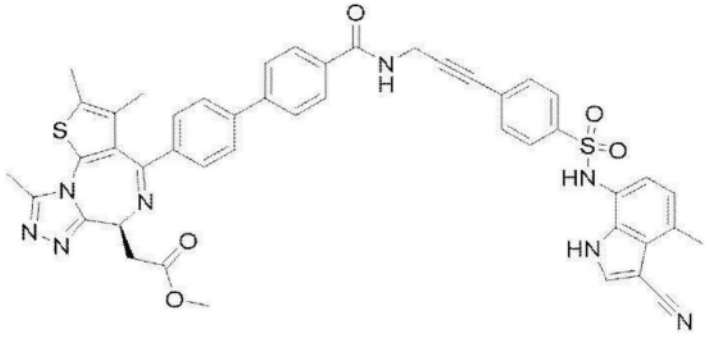
[1309] 将参考例化合物14(300mg)、N-(叔丁氧基羰基)炔丙胺(239mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,37mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(61mg)、磷酸钾(490mg)和四氢呋喃(4.0mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和盐水-水(1:1),并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,再利用NH硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=95:5~50:50)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(209mg)。MS(ESI)m/z:465.3[M+H]$^+$

[1310] (31-2)4-(3-氨基丙-1-炔-1-基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺盐酸盐(实施例化合物31-2)

[1311] 

[1312] 于室温,向实施例化合物31-1(205mg)中加入4M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(6.0mL)。在相同温度下搅拌1.5小时后,将反应混合物减压浓缩。将残留物用二乙醚悬浮清洗,过滤收集,得到作为棕色固体的标题化合物(150mg)。MS(ESI)m/z:365.2[M+H]$^+$

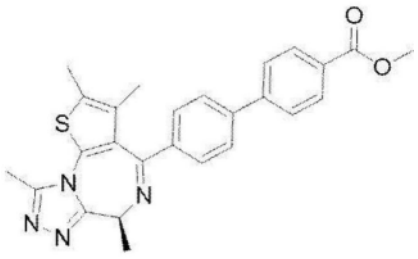
[1313] (31-3)[(6S)-4-{4'-[(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}丙-2-炔-1-基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物31)

[1314] 

[1315] 于室温,在实施例化合物31-2(65mg)、参考例化合物4(80mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.6mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.083mL)和HATU(73mg),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用甲醇稀释,并加入到乙酸乙酯和饱和盐水-水(1:1)。滤出少量不溶物,将滤液分液。将有机层用饱和盐水-水(1:1)清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用NH硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=95:5~50:50,预柱:硅胶)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(103mg)。MS(ESI)m/z:847.5[M+H]$^+$

[1316] 实施例31

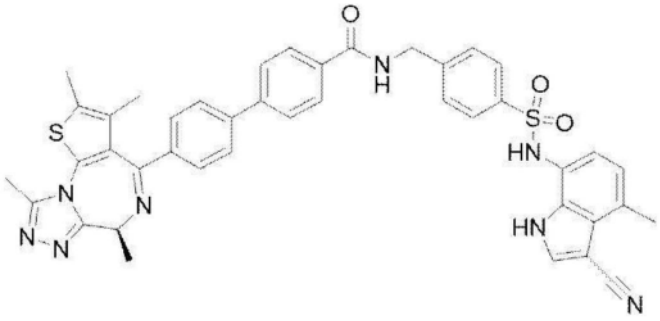
[1317] (32-1)4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸甲酯(实施例化合物32-1)

[1318] 

[1319] 将参考例化合物2(150mg)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(81mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基氨基联苯基氯化钯预催化剂(15mg)、碳酸钠(79mg)、1,4-二噁烷

(3.0mL)和水(1.0mL)混合,并在微波辐射下于100℃搅拌20分钟。向反应混合物中加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。将残留物利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=80:20~0:100)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(161mg)。MS(ESI)m/z:457.3[M+H]$^+$

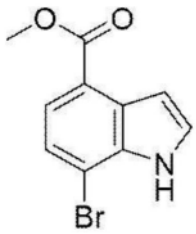
[1320] (32-2)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(实施例化合物32)

[1321] 

[1322] 向实施例化合物32-1(73mg)的甲醇(3.0mL)溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(0.32mL),将混合物于室温搅拌9小时。向反应混合物中加入1N盐酸,搅拌混合物并减压浓缩。将产生的固体、参考例化合物5(60mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.082mL)和HATU(72mg)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,并通过过滤来收集所产生的固体。将固体利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(100mg)。MS(ESI)m/z:765.6[M+H]$^+$

[1323] 实施例33

[1324] (33-1)7-溴-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(实施例化合物33-1)

[1325] 

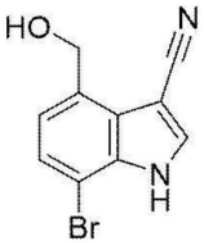
[1326] 在-78℃,历经5分钟向4-溴-3-硝基苯甲酸甲酯(2600mg)的四氢呋喃溶液(30.0mL)中加入1M乙烯基溴化镁/四氢呋喃溶液(25.0mL)。在相同温度下搅拌1小时后,向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液和水,并将混合物加热至室温。分液后,水层用乙酸乙酯萃取一次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=90:10)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(1223mg)。MS(ESI)m/z:254.1,256.0[M+H]$^+$

[1327] (33-2)7-溴-3-氰基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(实施例化合物33-2)

[1328] 

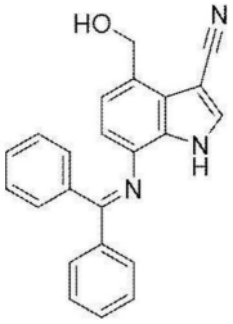
[1329] 于室温,向实施例化合物33-1(1000mg)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(4.0mL)中加入苯基膦酰二氯(1.0mL)。在100℃下搅拌20分钟后,加入N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL),并将混合物在100℃下再搅拌40分钟。加入盐酸羟胺(547mg),将混合物在100℃加热搅拌2小时,在140℃加热搅拌0.5小时。使其冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗3次,用饱和盐水清洗1次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为粗纯化的棕色固体的标题化合物(703mg)。MS(ESI)m/z:279.2,281.2$[M+H]^+$

[1330] (33-3)7-溴-4-(羟基甲基)-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物33-3)

[1331] 

[1332] 在冰冷下,向实施例化合物33-2(391mg)的四氢呋喃(16.0mL)悬浮液中滴加2.5M氢化铝锂/四氢呋喃溶液(1.70mL)。在相同温度下搅拌10分钟后,加入1N盐酸,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物悬浮,用氯仿清洗,并通过过滤来收集,得到作为灰色固体的标题化合物(221mg)。MS(ESI)m/z:233.0,235.0$[M-OH]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm4.94(2H,d,J=5.27Hz)、5.33(1H,t,J=5.33Hz)、7.10-7.27(1H,m)、7.48(1H,d,J=7.83Hz)、8.31(1H,s)、12.44(1H,brs)

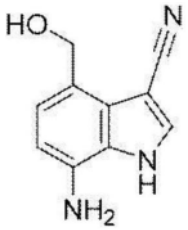
[1333] (33-4)7-[(二苯基亚甲基)氨基]-4-(羟基甲基)-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物33-4)

[1334] 

[1335] 于室温向实施例化合物33-3(267mg)、二苯甲酮亚胺(270mg)、[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯钯(II)(Pd-PEPPSI-IPent催化剂,26mg)和四氢呋喃(7.0mL)加入1.3M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂/四氢呋喃溶液(2.9mL),并将该混合物在氮气氛下、在微波辐射下于140℃搅拌0.5小时。加入Pd-PEPPSI-IPent催化剂(85mg)和

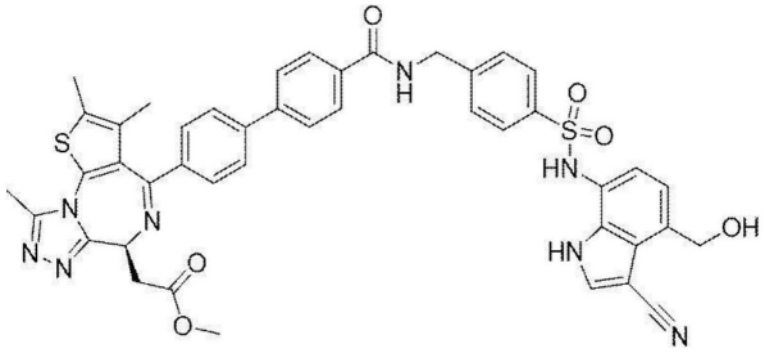
1.3M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂/四氢呋喃溶液(2.9mL),将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于160℃搅拌0.5小时。在使其冷却至室温后,将水加入到反应混合物中,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2)纯化,并再次利用NH硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(59mg)。MS(ESI)m/z:352.2 $[M+H]^+$

[1336] (33-5)7-氨基-4-(羟基甲基)-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物33-5)

[1337] 

[1338] 实施例化合物33-4(57mg)溶解于四氢呋喃(1.0mL)-甲醇(1.0mL)中,室温下加入盐酸羟胺(28mg)和乙酸钠(40mg),将混合物在相同温度下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用NH硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~80:20)纯化,得到作为淡棕色固体的标题化合物(14mg)。MS(ESI)m/z:170.1[M-OH]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm4.74-4.83(3H,m)、5.22(2H,s)、6.42(1H,d,J=7.7Hz)、6.91(1H,d,J=7.7Hz)、8.12(1H,s)、11.75(1H,brs)

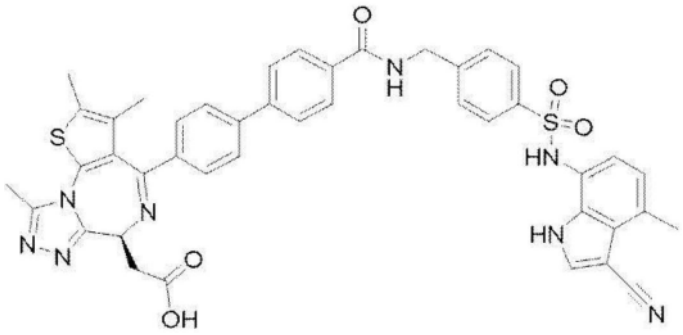
[1339] (33-6)[(6S)-4-(4'-{[(4-{[3-氰基-4-(羟基甲基)-1H-吲哚-7-基]氨磺酰基}苯基)甲基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物33)

[1340] 

[1341] 于室温,向实施例化合物33-5(13mg)和参考例化合物10(73mg)的四氢呋喃(1.0mL)溶液中加入吡啶(0.17mL),并将混合物在相同温度下搅拌14小时。将反应混合物用乙酸乙酯-甲醇稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱纯化两次(氯仿:甲醇=98:2~90:10),得到作为米色粉末的标题化合物(29mg)。MS(ESI)m/z:839.5$[M+H]^+$

[1342] 实施例34

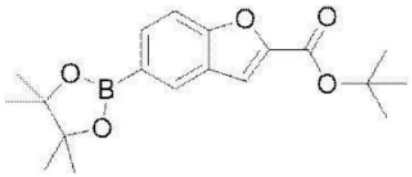
[1343] (34-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸(实施例化合物34)

[1344] 

[1345] 向实施例化合物1(295mg)的四氢呋喃(2.0mL)-甲醇(2.0mL)混合溶液中加入2N氢氧化锂水溶液(0.72mL),将混合物于室温搅拌2小时。加入1N盐酸,搅拌混合物,减压浓缩。将残留物悬浮用水清洗,过滤收集并干燥,得到作为黄色粉末的标题化合物(258mg)。MS(ESI)m/z:809.4$[M+H]^+$

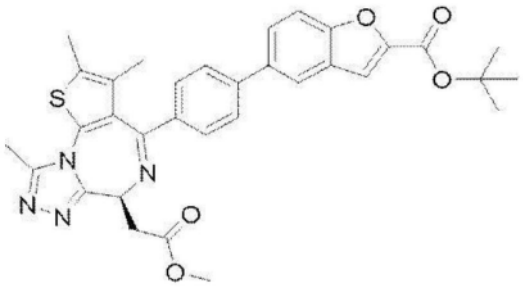
[1346] 实施例35

[1347] (35-1)5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-苯并呋喃-2-甲酸叔丁酯(实施例化合物35-1)

[1348] 

[1349] 向5-溴-1-苯并呋喃-2-甲酸叔丁酯(1.50g)、双(频哪醇合)二硼(1.41g)、1,1'-(二苯膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷络合物(206mg)和乙酸钾(991mg)的混合物中加入1,4-二噁烷(17mL)。在氮气取代后,在微波辐射下于130℃加热搅拌混合物30分钟。向反应混合物中加入水、乙酸乙酯和活性炭,通过硅藻土滤出不溶物,过滤残留物用乙酸乙酯清洗。将滤液进行分液,并将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用硅胶柱色谱(已烷:乙酸乙酯=100:0~90:10)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(1.38g)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.37(12H,s)、1.63(9H,s)、7.40(1H,d,J=1.0Hz)、7.56(1H,d,J=8.7Hz)、7.87(1H,dd,J=1.3,8.5Hz)、8.15(1H,s)

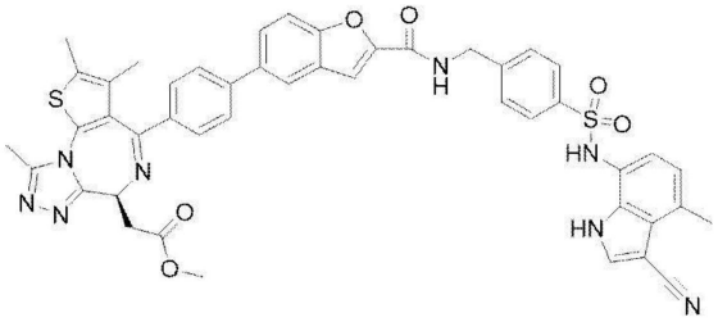
[1350] (35-2)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}-1-苯并呋喃-2-甲酸叔丁酯(实施例化合物35-2)

[1351] 

[1352] 将参考例化合物1(80mg)、实施例化合物35-1(73mg)、2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,9mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(15mg)、磷酸钾(123mg)、水(0.013mL)和四氢呋喃(1.0mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌

0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水清洗一次并用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50～0:100)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(115mg)。MS(ESI)m/z:597.5[M+H]$^+$

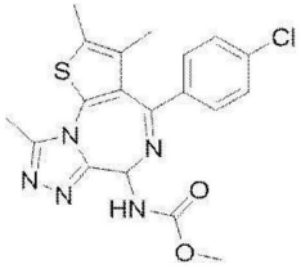
[1353] (35-3)[(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-1-苯并呋喃-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物35)

[1354] 

[1355] 向实施例化合物35-2(111mg)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯,并蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),于室温加入参考例化合物5(64mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.32mL)和HATU(85mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,加入饱和碳酸氢钠水溶液中,过滤收集得到的沉淀(A)。将滤液进行分液。水层用乙酸乙酯萃取一次。将合并的有机层(B)用饱和盐水-水(1:1)清洗两次,用饱和盐水清洗一次。将过滤的残留物(A)溶解在氯仿中,与有机层(B)合并,并将混合物用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2～95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(104mg)。MS(ESI)m/z:863.5[M+H]$^+$

[1356] 实施例36

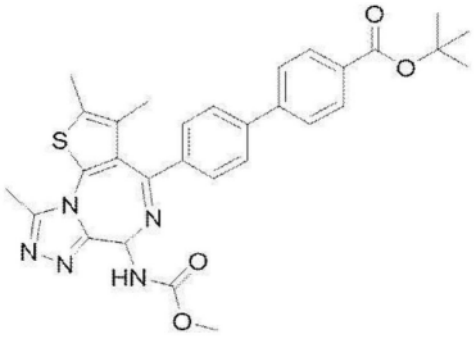
[1357] (36-1)[4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]氨基甲酸甲酯(实施例化合物36-1)

[1358] 

[1359] 在冰冷下,向二氯甲烷(6.0mL)的6-氨基-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬(200mg)(记载于JP-A-7-17941,原料制备例1)溶液中加入氯甲酸甲酯(0.048mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.15mL),并将混合物在相同温度下搅拌0.5小时。向反应混合物中加入水,混合物用氯仿萃取两次,萃取液用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0～97:3)纯化,得到作为浅橙色粉末的标题化合物(233mg)。MS(ESI)m/z:416.3[M+H]$^+$

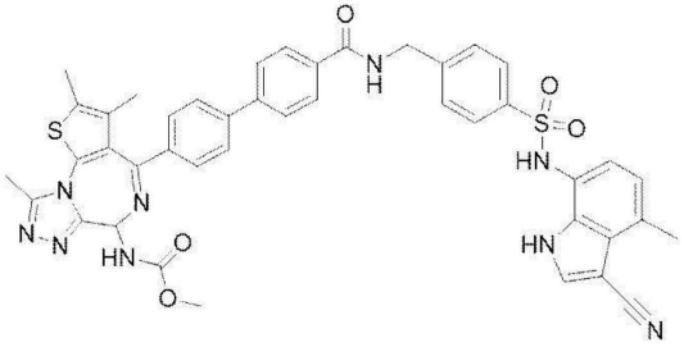
[1360] (36-2)4'-{6-[(甲氧基羰基)氨基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三

唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基}[1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(实施例化合物36-2)

[1361] 

[1362] 将实施例化合物36-1(30mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸叔丁酯(25mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,4mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(6mg)、磷酸钾(46mg)、水(0.005mL)和四氢呋喃(0.36mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水清洗一次且用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。残留物利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50～0:100)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(39mg)。MS(ESI)m/z:558.4[M+H]$^+$

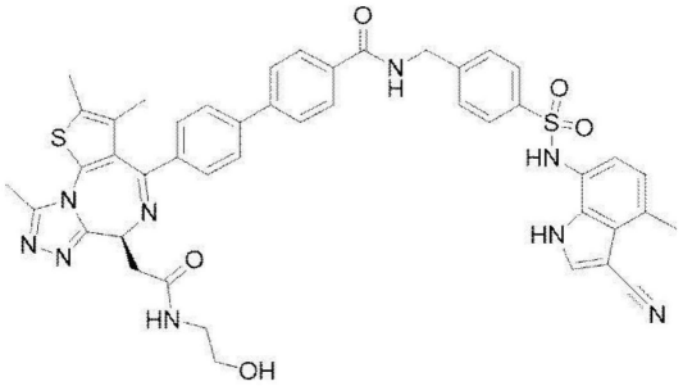
[1363] (36-3)(4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)氨基甲酸甲酯(实施例化合物36)

[1364] 

[1365] 向实施例化合物36-2(37mg)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯并蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(0.67mL)、于室温加入参考例化合物5(25mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.12mL)和HATU(31mg),将混合物在相同温度下搅拌15小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗一次,用饱和盐水-水(1:1)清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2～95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(43mg)。MS(ESI)m/z:824.5[M+H]$^+$

[1366] 实施例37

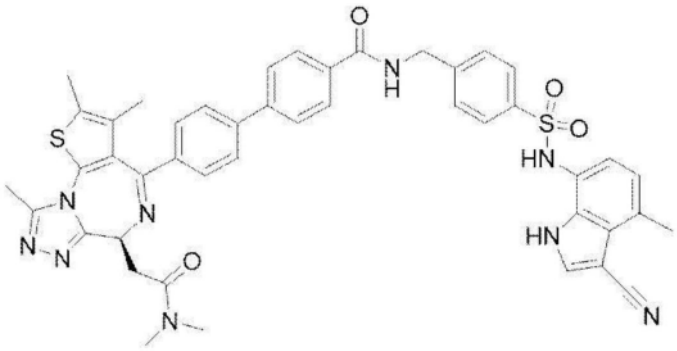
[1367] (37-1)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-4'-[(6S)-6-{2-[(2-羟基乙基)氨基]-2-氧代乙基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(实施例化合物37)

[1368] 

[1369] 实施例化合物34(100mg)、2-氨基乙醇(12mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.064mL)和HATU(56mg)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水清洗两次,并减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0～80:20)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(97mg)。MS(ESI)m/z:852.5[M+H]$^+$

[1370] 实施例38

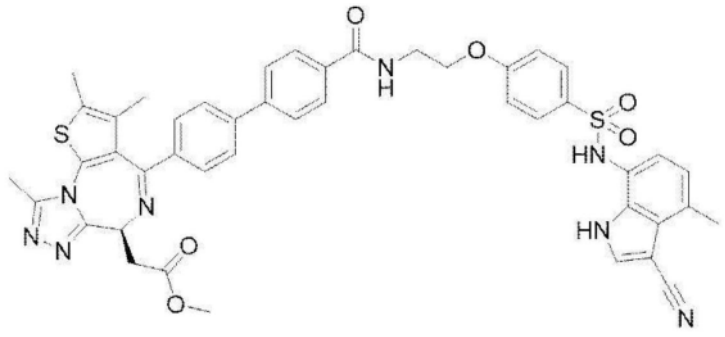
[1371] (38-1)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-4'-{(6S)-6-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基}[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(实施例化合物38)

[1372] 

[1373] 使用二甲胺盐酸盐代替在实施例37中使用2-氨基乙醇,除此以外,通过与(37-1)同样的方式进行反应和处理,得到作为乳白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:836.5[M+H]$^+$

[1374] 实施例39

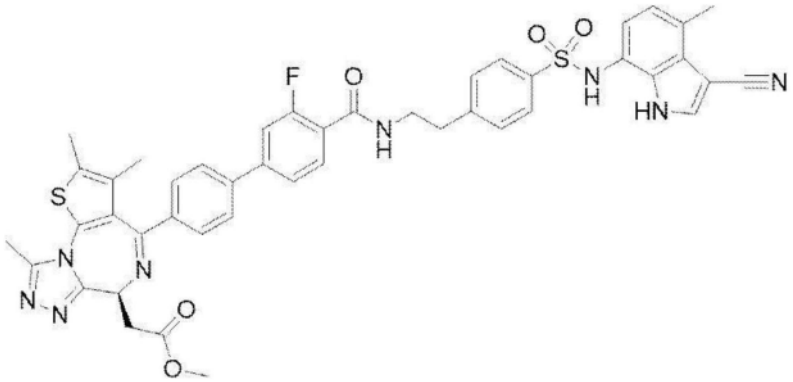
[1375] (39-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯氧基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物39)

[1376] 

[1377] 使用2-(4-溴苯氧基)乙胺替代在实施例25中使用4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)～(25-2)相同的方法进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:853.5[M+H]$^+$

[1378] 实施例40

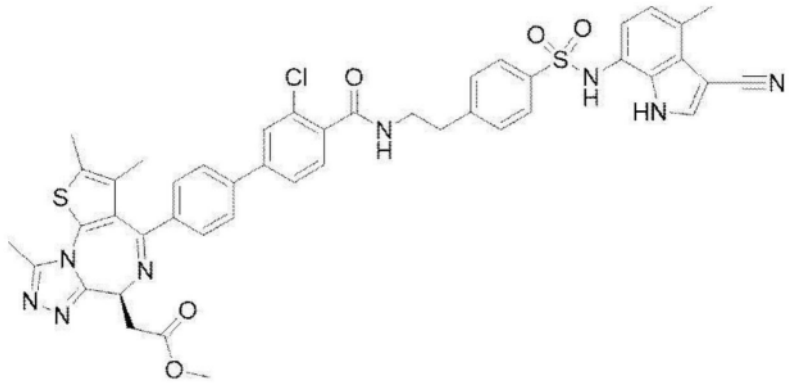
[1379] (40-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-3'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物40)

[1380] 

[1381] 于室温,向参考例化合物12(63mg)、参考例化合物11(53mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.3mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.063mL)和HATU(56mg),将混合物在相同温度下搅拌1.5小时。向反应混合物中加入水,通过过滤收集沉淀物,并用水清洗。将过滤的残留物溶于氯仿,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝98:2～95:5)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(61mg)。MS(ESI)m/z:855.5[M+H]$^+$

[1382] 实施例41

[1383] (41-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物41)

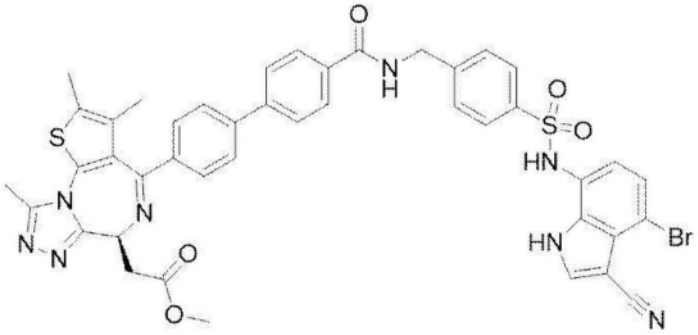
[1384] 

[1385] 使用参考例化合物13(80mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例40相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(115mg)。MS(ESI)m/z:871.5[M+H]$^+$

[1386] 实施例42

[1387] (42-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(4-溴-3-氰基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)

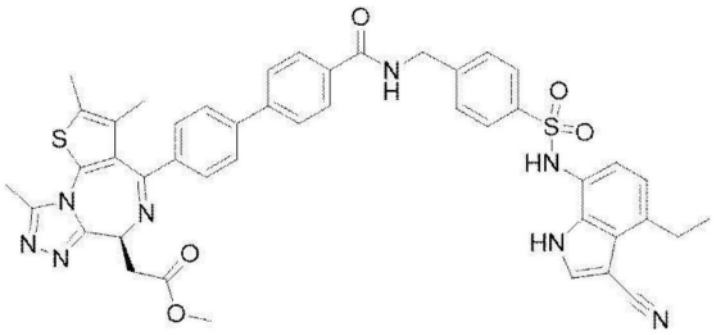
氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物42)

[1388] 

[1389] 在实施例7中,使用参考例化合物15(24mg)代替使用实施例化合物7-2,除此以外,通过与(7-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(56mg)。MS(ESI)m/z:887.3,889.3[M+H]$^+$

[1390] 实施例43

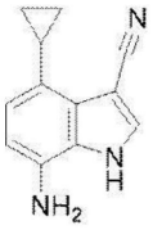
[1391] (43-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物43)

[1392] 

[1393] 将参考例化合物16(14mg)、吡啶(0.059mL)、四氢呋喃(2.0mL)和参考例化合物10(50mg)的混合物于室温搅拌24小时。将反应混合物稀释并溶解在四氢呋喃-乙酸乙酯(1:1)混合物和少量甲醇中。将有机层用饱和盐水与1N盐酸水的混合物清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(42mg)。MS(ESI)m/z:837.5[M+H]$^+$

[1394] 实施例44

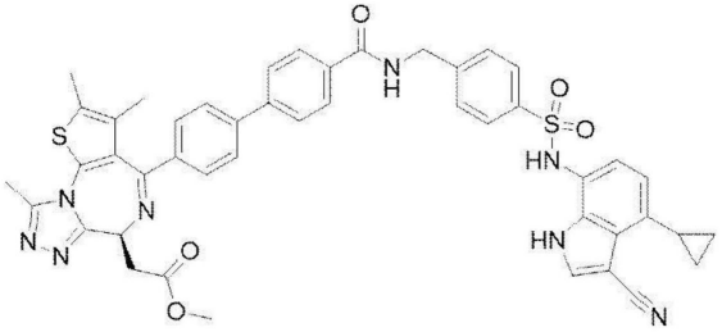
[1395] (44-1)7-氨基-4-环丙基-1H-吲哚-3-腈(实施例化合物44-1)

[1396] 

[1397] 在氮气气氛和冰冷下,向参考例化合物15(90mg)的四氢呋喃(1.9mL)中的甲磺酰基[(三叔丁基膦)-2-(2-氨基联苯基)]钯(II)溶液中加入0.5M环丙基溴化锌/四氢呋喃溶

液(4.6mL),并将该混合物于室温搅拌50分钟。在冰冷下,向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液。于室温搅拌1小时后,加入乙酸乙酯和水进行配液。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50~20:80)纯化,然后利用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(26mg)。MS(ESI)m/z:198.1[M+H]$^+$

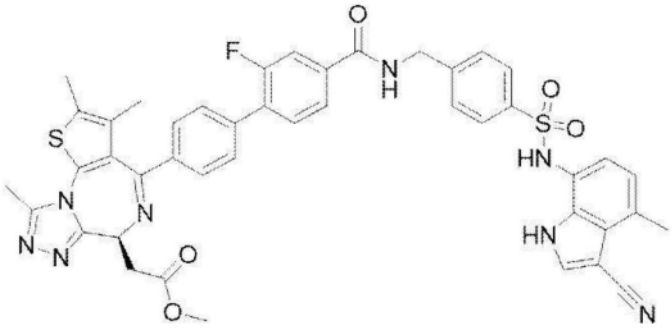
[1398] (44-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-环丙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物44)

[1399] 

[1400] 在实施例7中,使用实施例化合物44-1(18mg)代替实施例化合物7-2,除此以外,通过与(7-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(47mg)。MS(ESI)m/z:849.5[M+H]$^+$

[1401] 实施例45

[1402] (45-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物45)

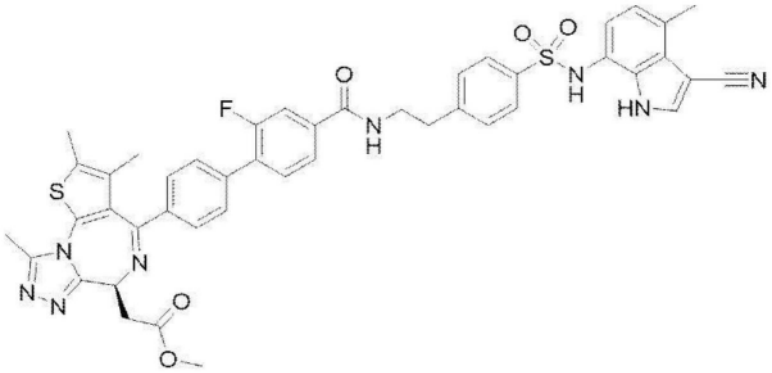
[1403] 

[1404] 向参考例化合物18-1(85mg)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),并将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯并蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)、于室温加入参考例化合物5(56mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.26mL)和HATU(68mg),将混合物在相同温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入水,通过过滤收集沉淀物,并用水清洗。将过滤的残留物溶于氯仿,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(87mg)。MS(ESI)m/z:841.5[M+H]$^+$

[1405] 实施例46

[1406] (46-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}

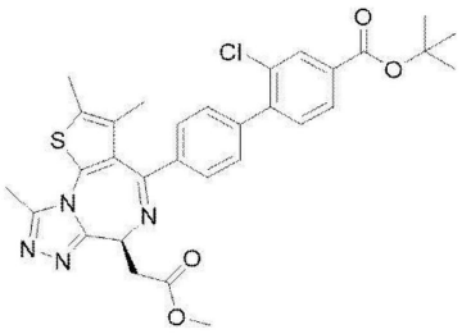
乙基)氨甲酰基]-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物46)

[1407] 

[1408] 向参考例化合物18-1(85mg)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),并将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯并蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL),于室温加入参考例化合物11(64mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.26mL)和HATU(68mg),将混合物在相同温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入水,通过过滤收集沉淀物,并用水清洗。将过滤的残留物溶于氯仿,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(65mg)。MS(ESI)m/z:855.5[M+H]$^+$

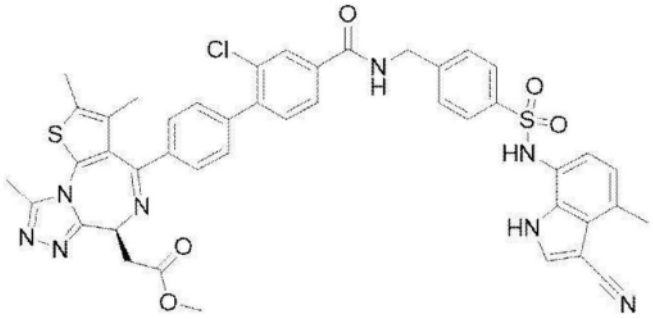
[1409] 实施例47

[1410] (47-1)2-氯-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(实施例化合物47-1)

[1411] 

[1412] 使用4-溴-3-氯苯甲酸叔丁酯(207mg)代替4-溴-3-氟苯甲酸叔丁酯,除此以外,通过与参考例18相同的方式,使用参考例化合物3(300mg)进行反应和处理,得到作为白色粗纯化粉末的标题化合物(374mg)。MS(ESI)m/z:591.4,593.4[M+H]$^+$

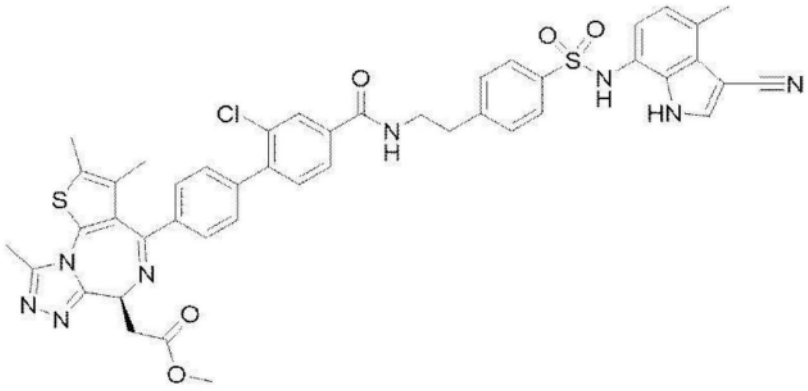
[1413] (47-2)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物47)

[1414] 

[1415] 使用实施例化合物47-1(180mg)代替参考例化合物18-1,除此以外,通过与实施例45中相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(221mg)。MS(ESI)m/z:857.5,859.5[M+H]$^+$

[1416] 实施例48

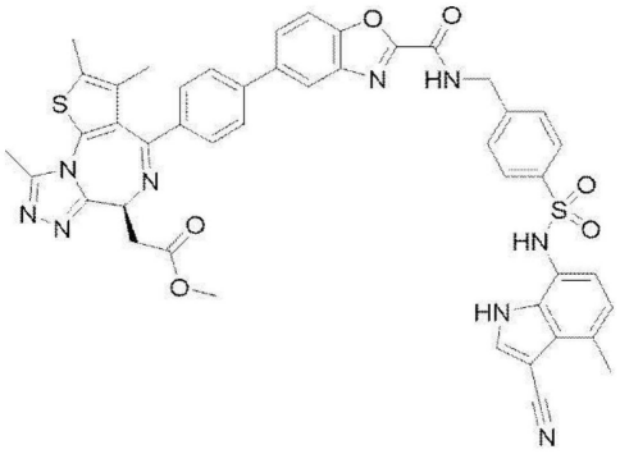
[1417] (48-1)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物48)

[1418] 

[1419] 使用实施例化合物47-1(180mg)代替参考例化合物18-1,除此以外,通过与实施例46相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(189mg)。MS(ESI)m/z:871.5,873.5[M+H]$^+$

[1420] 实施例49

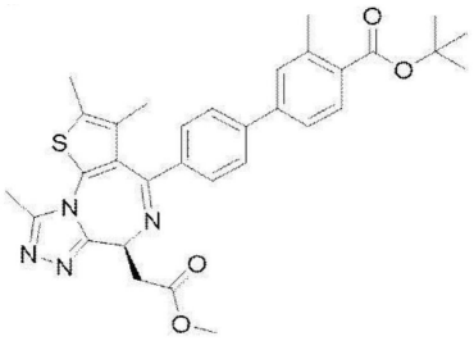
[1421] (49-1)[(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-1,3-苯并噁唑-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物49)

[1422] 

[1423] 在氮气氛下、在微波辐射下于100℃将参考例化合物3(200mg)、5-溴-苯并噁唑-2-甲酸甲酯(121mg)、乙酸钯(9mg)、S-phos(32mg)、氟化钾(69mg)和水(0.026mL)在四氢呋喃(5.0mL)中搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯过滤,并在减压下浓缩滤液,得到橙色粘性化合物。将得到的粘性化合物、参考例化合物5(134mg)、1H-1,2,4-三唑(6mg)和三乙胺(0.055mL)在四氢呋喃(5.0mL)中加热回流6小时。将反应混合物减压浓缩,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0～95:5)纯化,得到作为乳白色固体的标题化合物(190mg)。MS(ESI)m/z:864.4[M+H]$^+$

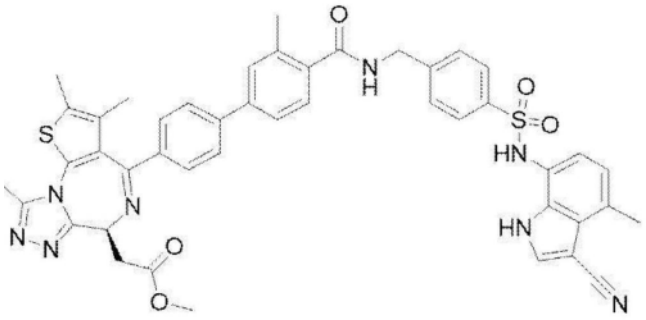
[1424] 实施例50

[1425] (50-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]-3-甲基[1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(实施例化合物50-1)

[1426] 

[1427] 将参考例化合物3(100mg)溶解在四氢呋喃(2.0mL)中,加入4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯(65mg)、四(三苯基膦)钯(0)(23mg)、磷酸钾(126mg)和水(0.013mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤掉不溶物。在减压下浓缩滤液,并将残留物利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50～0:100)纯化,得到作为白色粗纯化粉末的标题化合物(117mg)。MS(ESI)m/z:571.3[M+H]$^+$

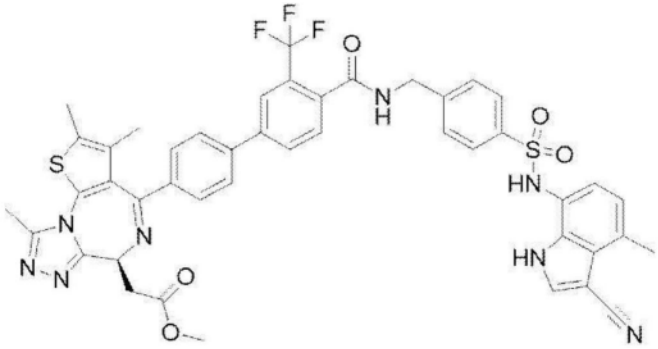
[1428] (50-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物50)

[1429] 

[1430] 向实施例化合物50-1(113mg)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三氟乙酸(2.0mL),将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯并蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)、于室温加入参考例化合物5(74mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.34mL)和HATU(90mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。向反应混合物中加入水,通过过滤收集沉淀物,并用水清洗。将过滤的残留物溶于氯仿,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(121mg)。MS(ESI)m/z:837.5[M+H]$^+$

[1431] 实施例51

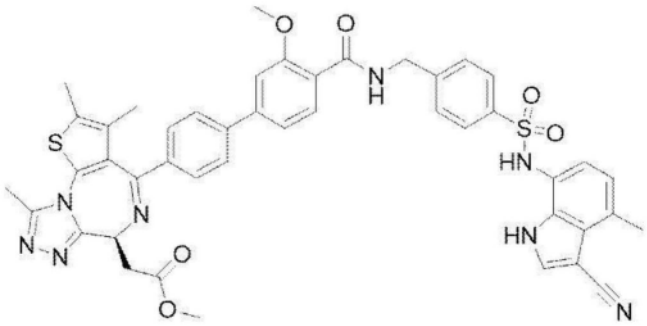
[1432] (51-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物51)

[1433] 

[1434] 实施例50中,使用4-溴-2-三氟甲基苯甲酸叔丁酯代替的4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(50-1)~(50-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:891.5[M+H]$^+$

[1435] 实施例52

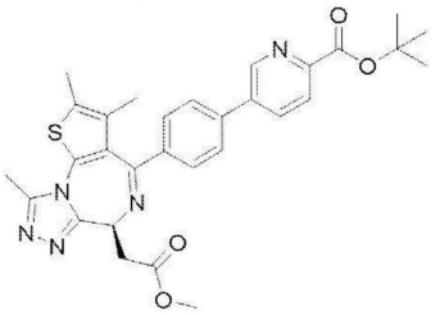
[1436] (52-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-甲氧基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物52)

[1437] 

[1438] 实施例50中,使用4-溴-2-甲氧基苯甲酸叔丁酯代替4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(50-1)～(50-2)同样的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:853.5[M+H]$^+$

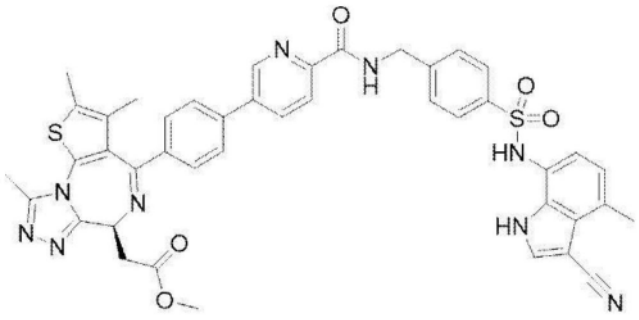
[1439] 实施例53

[1440] (53-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡啶-2-甲酸叔丁酯(实施例化合物53-1)

[1441] 

[1442] 实施例化合物3(100mg)、5-溴吡啶-2-甲酸叔丁酯(77mg)、四(三苯基膦)钯(0)(23mg)、磷酸钾(126mg)和水(0.014mL)在四氢呋喃(4.0mL)中在氮气氛下、在微波辐射下于100℃搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,将滤液浓缩,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝100:0～95:5)纯化,得到作为无色粘性化合物的标题化合物(109mg)。MS(ESI)m/z:558.5[M+H]$^+$

[1443] (53-2)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物53)

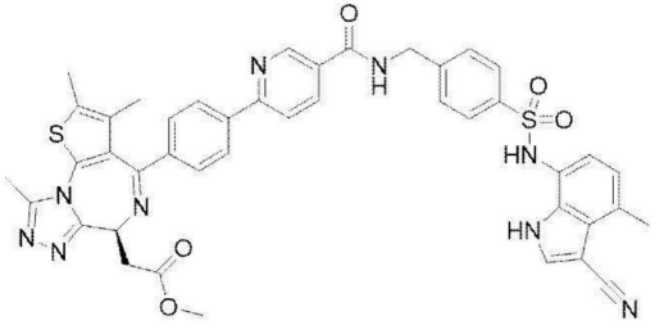
[1444] 

[1445] 向实施例化合物53-1(109mg)的氯仿(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯共沸蒸馏两次。将残留物、参考例

化合物5(73mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.17mL)和HATU(89mg)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水清洗两次并减压浓缩。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为乳白色固体的标题化合物(104mg)。MS(ESI)m/z:824.7[M+H]$^+$

[1446] 实施例54

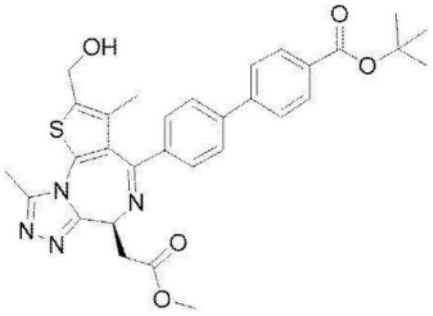
[1447] (54-1)[(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物54)

[1448] 

[1449] 实施例53中,使用6-溴吡啶-3-甲酸叔丁酯代替5-溴吡啶-2-甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(53-1)~(53-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:824.7[M+H]$^+$

[1450] 实施例55

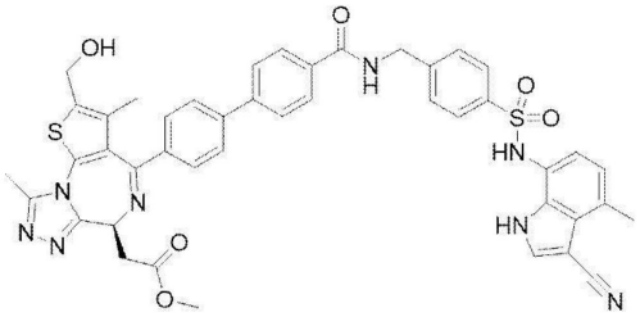
[1451] (55-1)4'-[(6S)-2-(羟基甲基)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(实施例化合物55-1)

[1452] 

[1453] 将[(6S)-4-(4-氯苯基)-2-(羟基甲基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(500mg)(记载于WO2006/129623)、(4-叔丁氧基羰基苯基)硼酸(386mg)、磷酸钾(616mg)、四氢呋喃(5.0mL)、水(0.52mL)、2-二环己基膦基-2'-6'-二甲氧基联苯基氨基联苯基氯化钯预催化剂(42mg)、S-phos(24mg)的混合物在加热回流下搅拌3小时。向反应混合物中加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥、过滤,并在减压下浓缩滤液。残留物利用NH硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=99:1~90:10)纯化,得到作为乳白色固体的标题化合物(610mg)。MS(ESI)m/z:573.2[M+H]$^+$

[1454] (55-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲

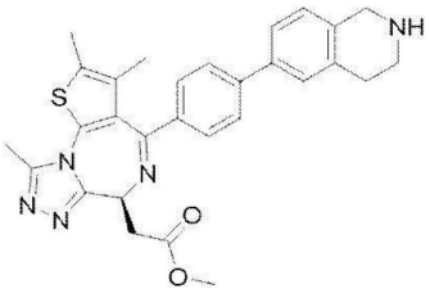
基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2-(羟基甲基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物55)

[1455] 

[1456] 向实施例化合物55-1(80mg)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌5小时。将反应混合物减压浓缩。将得到的残留物和参考例化合物5(57mg)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL),于室温加入N,N-二异丙基乙胺(0.073mL),冰冷下加入HATU(69mg),将混合物于室温搅拌7小时。用乙酸乙酯-四氢呋喃(1:1)的混合物稀释反应溶液,加入1N盐酸和饱和盐水以进行分液。将有机层用饱和盐水清洗一次,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗一次,并用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=100:0~85:15)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(51mg)。MS(ESI)m/z:839.4$[M+H]^+$

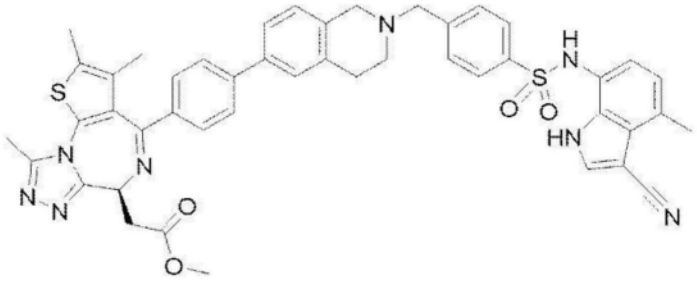
[1457] 实施例56

[1458] (56-1){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物56-1)

[1459] 

[1460] 将参考例化合物1(200mg)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(208mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(38mg)、X-Phos(23mg)、磷酸钾(307mg)、水(0.031mL)和四氢呋喃(2.4mL)的混合物在微波辐射下于90℃搅拌0.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和饱和盐水,滤出不溶物,并将滤液进行分液。将有机层用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于氯仿(1.0mL)中,于室温加入三氟乙酸(1.0mL),在相同温度下搅拌6小时。在减压下蒸发溶剂,将残留物与甲苯共沸浓缩。将得到的残留物利用NH硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=100:0~96:4)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(244mg)。MS(ESI)m/z:512.3$[M+H]^+$

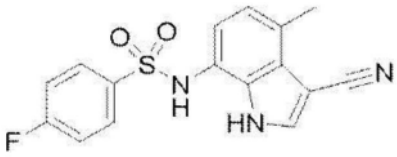
[1461] (56-2)[(6S)-4-{4-[2-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]苯基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物56)

[1462] 

[1463] 于室温,向实施例化合物56-1(60mg)、参考例化合物5-1(44mg)和氯仿(2.0mL)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(50mg),并在相同温度下搅拌混合物22小时。此外,于室温加入三乙酰氧基硼氢化钠(50mg),并将混合物在相同温度下搅拌8小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物于室温搅拌30分钟。加入饱和盐水,并将混合物用氯仿萃取3次。萃取液用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。残留物利用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(74mg)。MS(ESI)m/z:835.5[M+H]$^+$

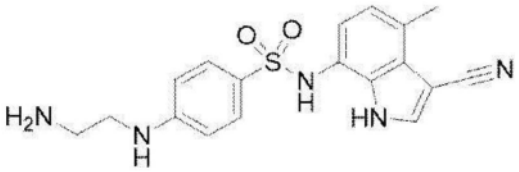
[1464] 实施例57

[1465] (57-1)N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)-4-氟苯-1-磺酰胺(实施例化合物57-1)

[1466] 

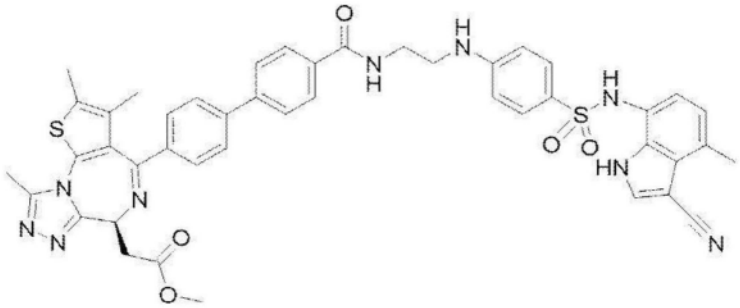
[1467] 于室温,向参考例化合物9(300mg)、吡啶(0.71mL)和四氢呋喃(3.0mL)的混合物中加入4-氟苯磺酰氯(375mg),并在相同温度下搅拌1.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过加入饱和盐水和1N盐酸分液。有机层用饱和盐水清洗两次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂,得到作为棕色固体的标题化合物(580mg)。MS(ESI)m/z:328.1[M-H]$^-$

[1468] (57-2)4-[(2-氨基ethyl)氨基]-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)苯-1-磺酰胺(实施例化合物57-2)

[1469] 

[1470] 将实施例化合物57-1(200mg)、乙二胺(0.61mL)和四氢呋喃(1.0mL)的混合物在加热和在微波辐射下于150℃搅拌0.5小时。向反应混合物中加入饱和盐水,并将混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃(1:1)混合物。萃取3次。合并萃取液,用少量饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物用乙酸乙酯悬浮清洗,并通过过滤来收集,得到作为棕色粉末的标题化合物(180mg)。MS(ESI)m/z:370.2[M+H]$^+$

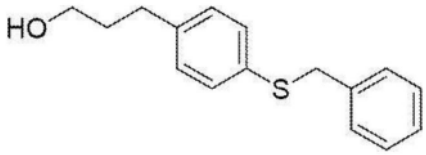
[1471] (57-3)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯胺基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物57)

[1472] 

[1473] 在冰冷下,向实施例化合物57-2(41mg)、参考例化合物4(50mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.043mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)的混合物中加入HATU(49mg),将混合物在相同温度下搅拌5分钟,于室温搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃(1:1)混合物稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物用乙腈-水悬浮清洗,通过过滤来收集,并用水清洗,得到作为粉红色粉末的标题化合物(45mg)。MS(ESI)m/z:852.5$[M+H]^+$

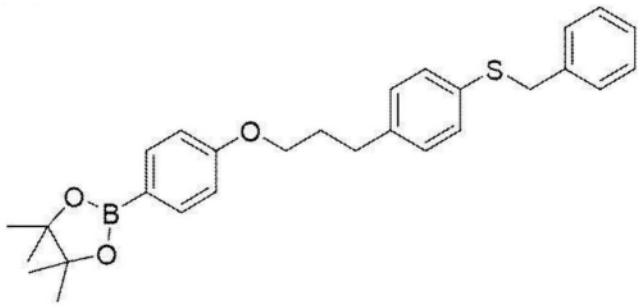
[1474] 实施例58

[1475] (58-1)3-[4-(苄硫基)苯基]丙-1-醇(实施例化合物58-1)

[1476] 

[1477] 将3-(4-溴苯基)丙-1-醇(1000mg)、苄硫醇(0.55mL)、N,N-二异丙基乙胺(2.41mL)、4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基呫吨(Xantphos,269mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(213mg)和甲苯(15.0mL)的混合物在氮气氛下、于100℃搅拌5小时。使其冷却至室温后,将反应混合物直接利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=60:40~20:80,预柱:NH硅胶)纯化,得到作为红色固体的标题化合物(681mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.23(1H,t,J=5.3Hz)、1.81-1.91(2H,m)、2.62-2.71(2H,m)、3.61-3.70(2H,m)、4.08(2H,s)、7.05-7.11(2H,m)、7.19-7.31(7H,m)

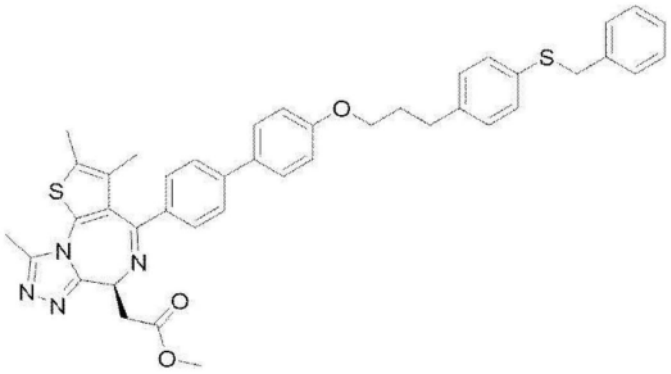
[1478] (58-2)2-(4-{3-[4-(苄硫基)苯基]丙氧基}苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(实施例化合物58-2)

[1479] 

[1480] 于室温,向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯酚(200mg)和实施例化合物58-1(281mg)的甲苯(3.0mL)溶液中加入氰基亚甲基三甲基磷烷(157mg),并将该混合物在氮气氛下、在微波辐射下于150℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5)纯化,得到作为无

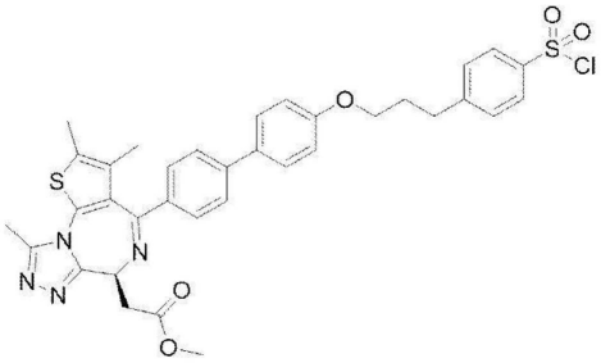
色粘性化合物的标题化合物(338mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.33(12H,s)、2.00-2.12(2H,m)、2.76(2H,t,J＝7.6Hz)、3.96(2H,t,J＝6.2Hz)、4.08(2H,s)、6.87(2H,d,J＝8.7Hz)、7.09(2H,d,J＝8.3Hz)、7.22(3H,d,J＝8.3Hz)、7.25-7.28(4H,m)、7.74(2H,d,J＝8.7Hz)

[1481] (58-3)[(6S)-4-(4'-{3-[4-(苄硫基)苯基]丙氧基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物58-3)

[1482] 

[1483] 将参考例化合物1(100mg)、实施例化合物58-2(122mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,12mg)、X-Phos氨基联苯基钯(II)甲磺酸盐预催化剂(21mg)、磷酸钾(154mg)、水(0.016mL)和四氢呋喃(1.2mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌0.5小时。加入实施例化合物58-2(67mg)、X-Phos(12mg)、X-Phos氨基联苯基钯(II)甲磺酸盐预催化剂(21mg),将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤掉不溶物。在减压下浓缩滤液,残留物利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯＝50:50～0:100)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(147mg)。MS(ESI)m/z:713.5$[M+H]^+$

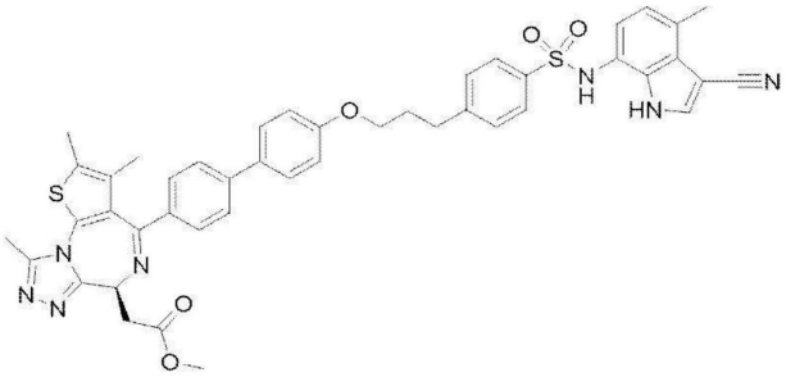
[1484] (58-4)[(6S)-4-(4'-{3-[4-(氯磺酰基)苯基]丙氧基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物58-4)

[1485] 

[1486] 在冰冷下,向实施例化合物58-3(141mg)的乙腈(3.0mL)-2N盐酸(0.60mL)溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(93mg),并将该混合物在相同温度下搅拌1.5小时。加入N-氯代琥珀酰亚胺(6mg),并将混合物在相同温度下搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,依次用饱和盐水(1:1)和饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝98:2)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物

(134mg)。MS(ESI)m/z:671.4[M-Cl+H_2O]$^+$

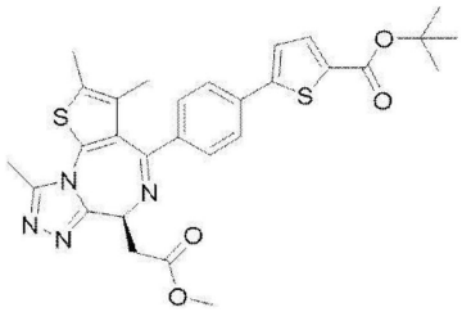
[1487] (58-5){(6S)-4-[4'-(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}丙氧基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物58)

[1488] 

[1489] 于室温,向实施例化合物58-4(130mg)和参考例化合物9(39mg)的四氢呋喃(2.6mL)溶液中加入吡啶(0.15mL),并将混合物在相同温度下搅拌1.5小时。将反应混合物减压浓缩,残留物溶于氯仿,用1N盐酸清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用NH硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=95:5~50:50)纯化,再利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为淡棕色粉末的标题化合物(52mg)。MS(ESI)m/z:824.5[M+H]$^+$

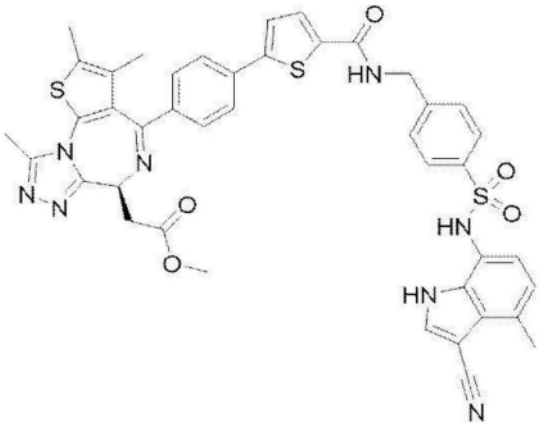
[1490] 实施例59

[1491] (59-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}噻吩-2-甲酸叔丁酯(实施例化合物59-1)

[1492] 

[1493] 实施例化合物3(100mg)、5-溴噻吩-2-甲酸叔丁酯(78mg)、四(三苯基膦)钯(0)(23mg)、磷酸钾(126mg)和水(0.014mL)在四氢呋喃(4.0mL)中在氮气氛下、在微波辐射下于100℃搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,将滤液浓缩,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(89mg)。MS(ESI)m/z:563.2[M+H]$^+$

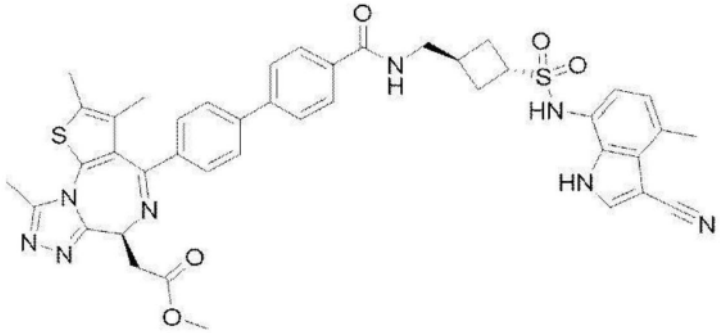
[1494] (59-2)[(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]噻吩-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物59)

[1495] 

[1496] 向实施例化合物59-1(89mg)的氯仿(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯共沸蒸馏两次。将残留物和参考例化合物5(59mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.14mL)和HATU(72mg)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水清洗两次并减压浓缩。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为米色固体的标题化合物(117mg)。MS(ESI)m/z:829.6[M+H]$^+$

[1497] 实施例60

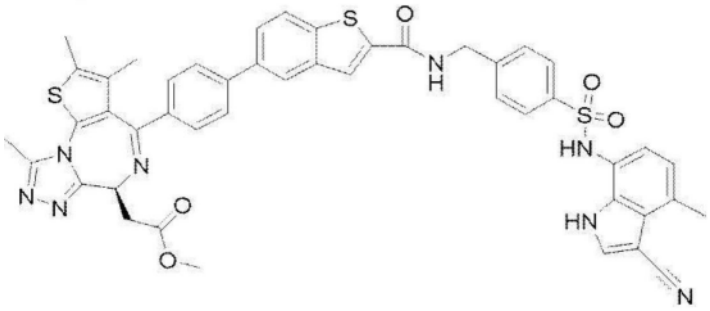
[1498] (60-1)[(6S)-4-{4'-[({反式-3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]环丁基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物60)

[1499] 

[1500] 实施例20中,使用反式-3-(氯磺酰基)环丁烷-1-甲酸甲酯代替5-(氯磺酰基)吡啶-2-甲酸甲酯,除此以外,通过与(20-1)~(20-4)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:801.7[M+H]$^+$

[1501] 实施例61

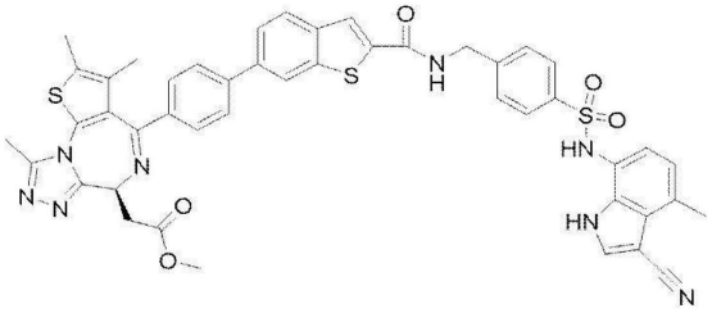
[1502] (61-1)[(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-1-苯并噻吩-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物61)

[1503] 

[1504] 实施例50中,使用5-溴苯并噻吩-2-甲酸叔丁酯代替4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(50-1)～(50-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:879.5[M+H]$^+$

[1505] 实施例62

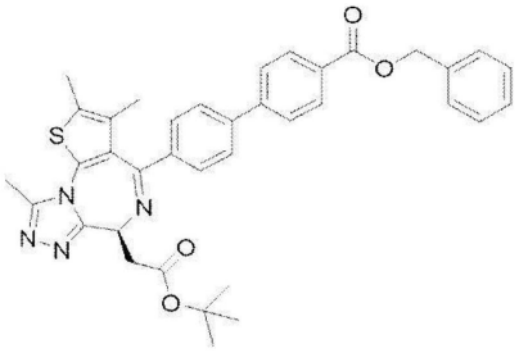
[1506] (62-1)[(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-1-苯并噻吩-6-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物62)

[1507] 

[1508] 在实施例50中,使用6-溴苯并噻吩-2-甲酸叔丁酯代替4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(50-1)～(50-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:879.5[M+H]$^+$

[1509] 实施例63

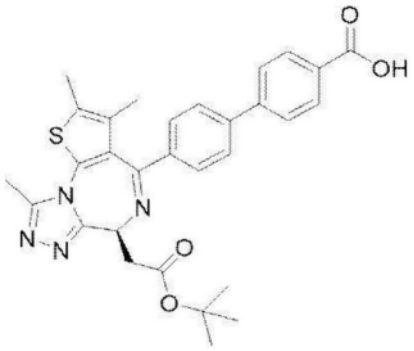
[1510] (63-1)4'-[(6S)-6-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸苄酯(实施例化合物63-1)

[1511] 

[1512] [(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(100mg)、(4-苄氧基羰基苯基)硼酸(68mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,11mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂

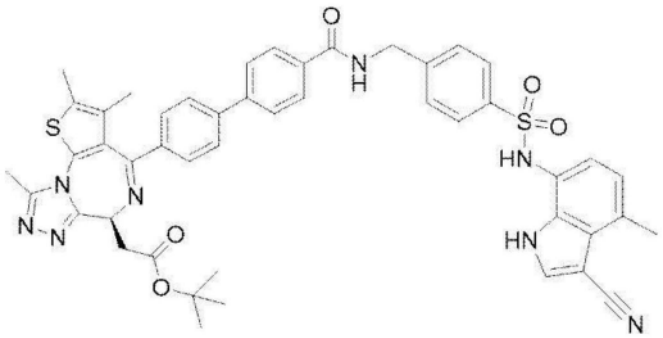
(18mg)、磷酸钾(140mg)、水(0.015mL)和四氢呋喃(1.5mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤掉不溶物。在减压下浓缩滤液,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2)纯化,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(107mg)。MS(ESI)m/z:633.5[M+H]$^+$

[1513] (63-2)4'-[(6S)-6-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(实施例化合物63-2)

[1514] 

[1515] 实施例化合物63-1(103mg)溶解在甲醇(5.0mL)中,加入10%氢氧化钯碳(46mg)。将反应容器用氢置换,并将混合物于室温搅拌1小时。将反应容器用氮气置换,将反应混合物过滤,并将溶剂减压浓缩,得到作为浅黄色粉末的、粗纯化的标题化合物(89mg)。MS(ESI)m/z:543.4[M+H]$^+$

[1516] (63-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物63)

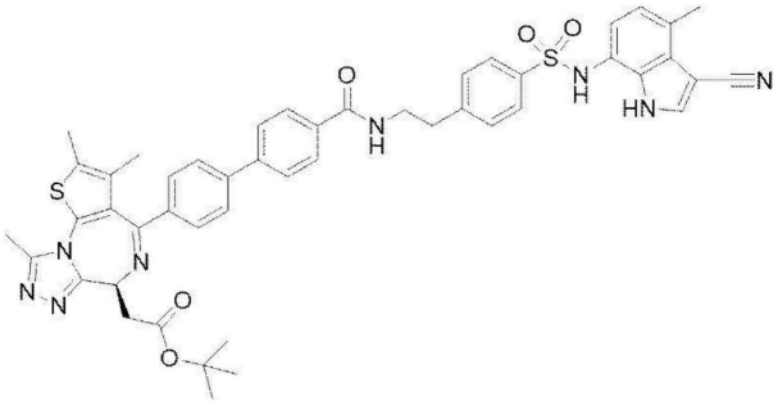
[1517] 

[1518] 于室温,向实施例化合物63-2(43mg)和参考例化合物5(30mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.027mL)和HATU(37mg),将混合物在相同温度下搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(38mg)。MS(ESI)m/z:865.5[M+H]$^+$

[1519] 实施例64

[1520] (64-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并

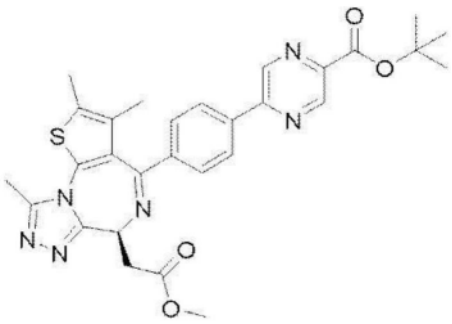
[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物64)

[1521] 

[1522] 于室温,向实施例化合物63-2(43mg)、参考例化合物11(34mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.041mL)和HATU(37mg),将混合物在相同温度下搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(49mg)。MS(ESI)m/z:879.6 $[M+H]^+$

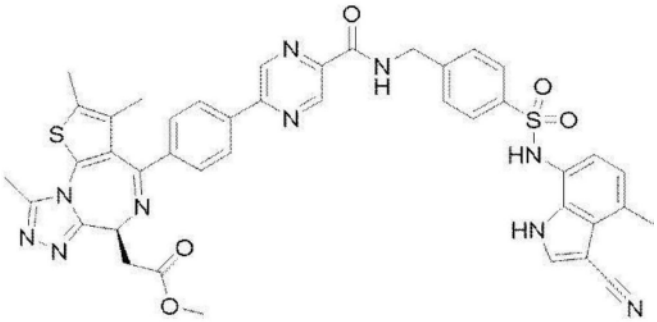
[1523] 实施例65

[1524] (65-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡嗪-2-甲酸叔丁酯(实施例化合物65-1)

[1525] 

[1526] 实施例化合物3(100mg)、5-溴吡嗪-2-甲酸叔丁酯(77mg)、四(三苯基膦)钯(0)(23mg)、磷酸钾(126mg)和水(0.014mL)在四氢呋喃(4.0mL)中、在氮气氛下、在微波辐射下于100℃搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,将滤液浓缩,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(97mg)。MS(ESI)m/z:559.3 $[M+H]^+$

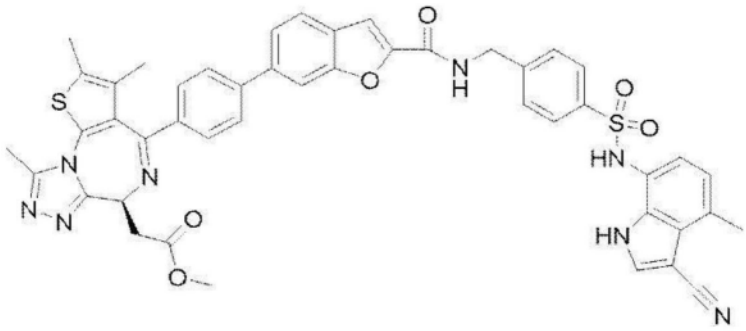
[1527] (65-2)[(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物65)

[1528] 

[1529] 向实施例化合物65-1(97mg)的氯仿(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯共沸蒸馏两次。将残留物和参考例化合物5(65mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.15mL)和HATU(79mg)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌1小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水清洗两次并减压浓缩。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为米色固体的标题化合物(111mg)。MS(ESI)m/z:825.4[M+H]$^+$

[1530] 实施例66

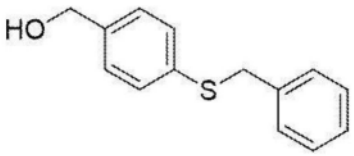
[1531] (66-1)[(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-1-苯并呋喃-6-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物66)

[1532] 

[1533] 使用6-溴苯并呋喃-2-甲酸叔丁酯代替实施例50中使用的4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(50-1)~(50-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:863.5[M+H]$^+$

[1534] 实施例67

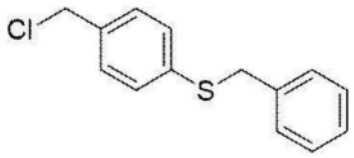
[1535] (67-1)[4-(苄硫基)苯基]甲醇(实施例化合物67-1)

[1536] 

[1537] 将(4-溴苯基)甲醇(2000mg)、苄硫醇(1.51mL)、N,N-二异丙基乙胺(2.78mL)、4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基呫吨(Xantphos,1237mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(980mg)和甲苯(10.0mL)的混合物在氮气氛下、在微波辐射下于150℃搅拌0.5小时。冷却至室温后,滤出不溶物,用乙酸乙酯清洗过滤的残留物。在减压下浓缩滤液,得到残留物利用NH硅胶柱色谱(已烷:乙酸乙酯=90:10~50:50,预柱:NH硅胶)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(2141mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.61(1H,t,J=5.91Hz)、4.11(2H,s)、4.65(2H,d,J=

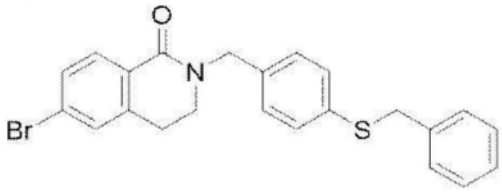
5.91Hz)、7.17-7.35(9H,m)

[1538] (67-2)1-(苄硫基)-4-(氯甲基)苯(实施例化合物67-2)

[1539] 

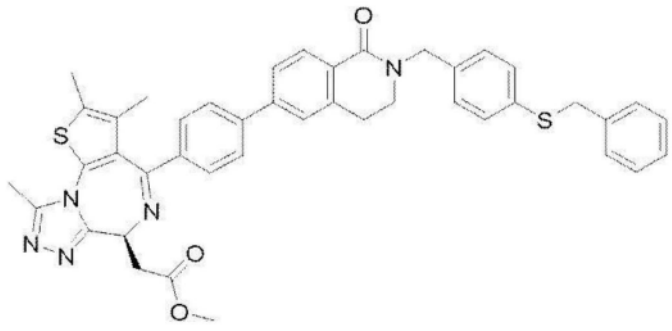
[1540] 于室温,向实施例化合物67-1(556mg)在甲苯(5.6mL)中的悬浮液中加入亚硫酰氯(0.21mL),并将该混合物在相同温度下搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水清洗两次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂,得到作为粗纯化的淡棕色固体的标题化合物(592mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm4.13(2H,s)、4.54(2H,s)、7.18-7.35(9H,m)

[1541] (67-3)2-{[4-(苄硫基)苯基]甲基}-6-溴-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(实施例化合物67-3)

[1542] 

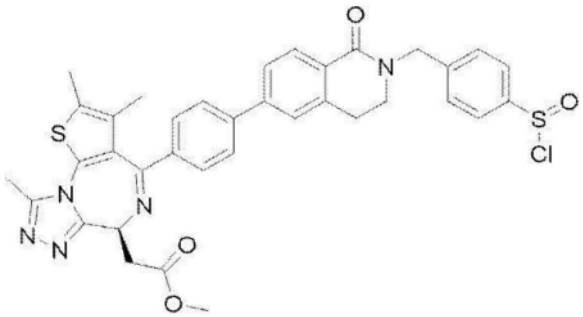
[1543] 于室温,向6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(500mg)的N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液中加入氢化钠(115mg,60%,分散于液体石蜡),搅拌混合物10分钟。加入实施例化合物67-2(585mg)的N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液,并将混合物在相同温度下搅拌2小时。向反应混合物中进行分液1N盐酸和乙酸乙酯。有机层用饱和盐水-水(1:1)清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=90:10~80:20)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(717mg)。MS(ESI)m/z:438.2,440.2$[M+H]^+$

[1544] (67-4){(6S)-4-[4-(2-{[4-(苄硫基)苯基]甲基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物67-4)

[1545] 

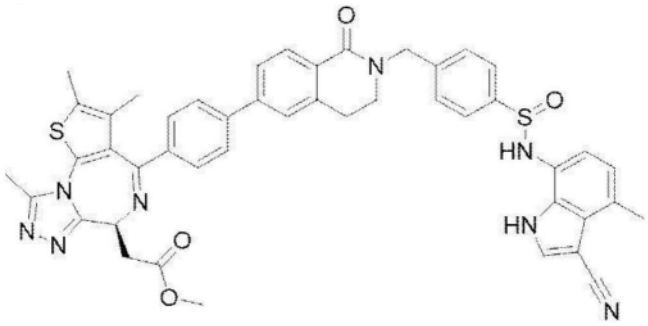
[1546] 将参考例化合物3(100mg)溶解在四氢呋喃(1.3mL)中,加入实施例化合物67-3(104mg)、四(三苯基膦)钯(0)(23mg)、磷酸钾(126mg)和水(0.013mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤掉不溶物。在减压下浓缩滤液,并将残留物利用NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50~0:100)纯化,得到作为白色粗纯化粉末的标题化合物(151mg)。MS(ESI)m/z:738.5$[M+H]^+$

[1547] (67-5)[(6S)-4-{4'-[{[4-(氯亚磺酰基)苯基]甲基}(乙基)氨甲酰基]-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物67-5)

[1548] 

[1549] 在冰冷下,向实施例化合物67-4(145mg)的乙腈(3.0mL)-2N盐酸(0.60mL)悬浮液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(92mg),并将混合物在相同温度下搅拌1.5小时。加入N-氯代琥珀酰亚胺(8mg),将混合物在相同温度下搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,依次用饱和盐水(1:1)和饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(80mg)。MS(ESI)m/z:696.4[M-Cl+H_2O]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.74(3H,d,J=0.6Hz)、2.43(3H,d,J=0.6Hz)、2.69(3H,s)、3.08(2H,t,J=6.7Hz)、3.59(2H,t,J=6.6Hz)、3.67(2H,dd,J=7.1,4.1Hz)、3.79(3H,s)、4.66(1H,dd,J=7.8,6.4Hz)、4.91(2H,s)、7.41(1H,d,J=1.3Hz)、7.51-7.64(7H,m)、7.96-8.07(2H,m)、8.20(1H,d,J=8.2Hz)

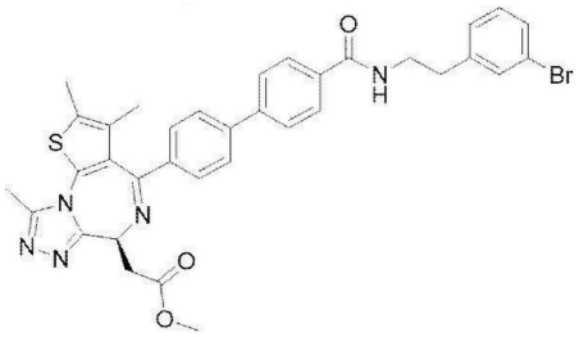
[1550] (67-6)[(6S)-4-(4'-{[(4-{[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨基]亚磺酰基}苯基)甲基](乙基)氨甲酰基}-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物67)

[1551] 

[1552] 于室温,向实施例化合物67-5(77mg)和参考例化合物9(22mg)的四氢呋喃(1.5mL)溶液中加入吡啶(0.085mL),并在相同温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入氯仿,并将混合物用1N盐酸清洗一次,再用饱和盐水清洗一次。水层用氯仿萃取一次,合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色固体的标题化合物(70mg)。MS(ESI)m/z:849.5[M+H]$^+$

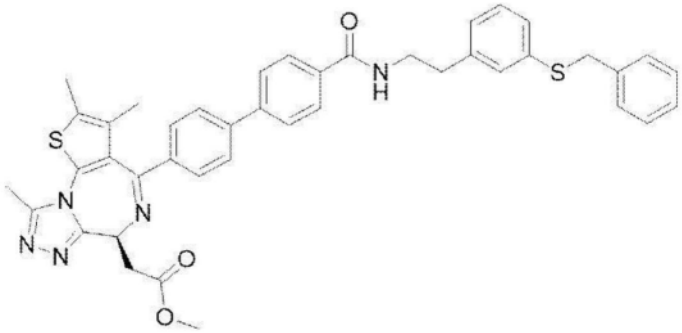
[1553] 实施例68

[1554] (68-1)[(6S)-4-(4'-{[2-(3-溴苯基)乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物68-1)

[1555] 

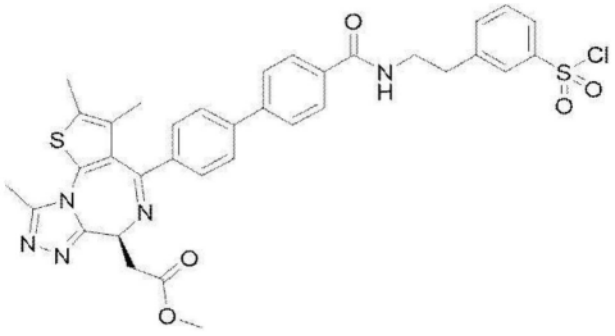
[1556] 实施例11中,使用3-溴苯乙胺代替参考例化合物11,除此以外,通过与(11-1)中相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:682.2,684.2[M+H]$^+$

[1557] (68-2){(6S)-4-[4'-({2-[3-(苄硫基)苯基]乙基}氨甲酰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物68-2)

[1558] 

[1559] 在氮气流下,将实施例化合物68-1(183mg)、苄硫醇(0.038mL)、三(二亚苄基丙酮)二钯(25mg)、4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基呫吨(31mg)和N,N-二异丙基乙胺(0.070mL)在甲苯(3.0mL)-四氢呋喃(1.5mL)混合溶剂中在微波辐射下于150℃搅拌0.5小时。利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(193mg)。MS(ESI)m/z:726.4[M+H]$^+$

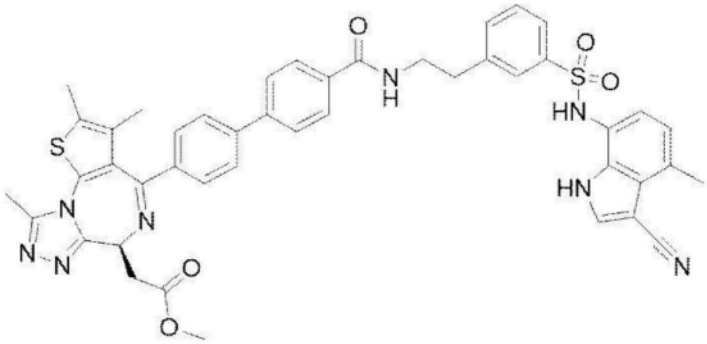
[1560] (68-3){(6S)-4-[4'-({2-[3-(氯磺酰基)苯基]乙基}氨甲酰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物68-3)

[1561] 

[1562] 将实施例化合物68-2(193mg)的乙腈(5.0mL)-2N盐酸(1.0mL)混合溶液冷却至0℃,加入N-氯代琥珀酰亚胺(124mg),并将混合物在相同温度下搅拌3小时。向反应混合物中加入水,搅拌混合物,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水清洗并减压浓缩。将残留

物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝100:0～95:5)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(183mg)。MS(ESI)m/z:684.3[M-Cl+H_2O]$^+$

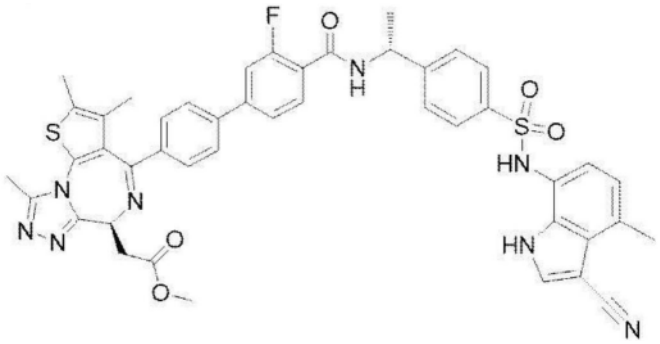
[1563] (68-4)[(6S)-4-{4'-[(2-{3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物68)

[1564] 

[1565] 实施例29中,使用实施例化合物68-3代替参考例化合物10,并且使用参考例化合物9代替实施例化合物29-1,除此以外,通过与(29-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:837.6[M+H]$^+$

[1566] 实施例69

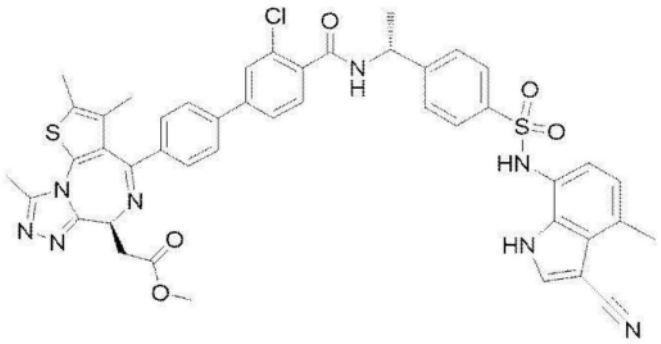
[1567] (69-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-3'-氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物69)

[1568] 

[1569] 向参考例化合物12-1(84mg)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三氟乙酸(2.0mL),并将该混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯并蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)、于室温加入参考例化合物17(63mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.25mL)和HATU(67mg),将混合物在相同温度下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释、用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝98:2～95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(77mg)。MS(ESI)m/z:855.5[M+H]$^+$

[1570] 实施例70

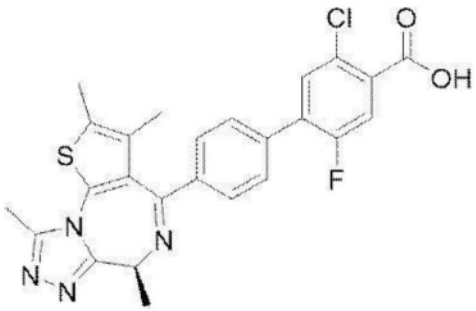
[1571] (70-1)[(6S)-4-(3'-氯-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物70)

[1572] 

[1573] 于室温,向参考例化合物13(80mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.6mL)溶液中加入参考例化合物17(65mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.078mL)和HATU(69mg),将混合物在相同温度下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释、用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为淡棕色粉末的标题化合物(53mg)。MS(ESI)m/z:871.5,873.5[M+H]$^+$

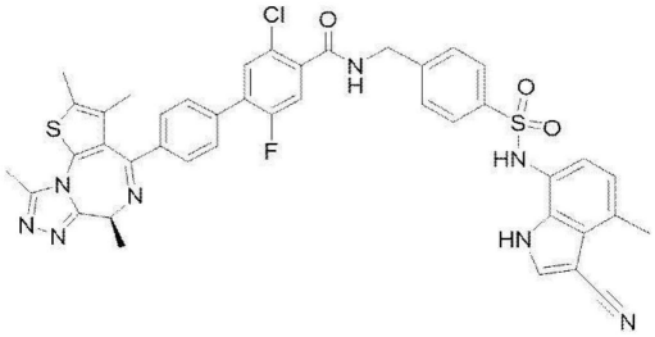
[1574] 实施例71

[1575] (71-1)5-氯-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(实施例化合物71-1)

[1576] 

[1577] 将参考例化合物2(370mg)、2-氯-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸叔丁酯(330mg)、磷酸钾(587mg)、1,4-二噁烷(5.0mL)、水(1.1mL)、2-二环己基膦基-2'-6'-二甲氧基联苯基氨基联苯基氯化钯预催化剂(66mg)和S-phos(38mg)的混合物在75℃加热下搅拌4小时。向反应混合物中加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤,并在减压下浓缩滤液。残留物利用NH硅胶柱色谱(已烷:乙酸乙酯=85:15~45:55)纯化。将得到的化合物溶解在二氯甲烷(4.0mL)中,加入三氟乙酸(1.5mL),将混合物于室温搅拌2.5小时。将反应混合物减压浓缩,将残留物溶解于1M碳酸钠水溶液,用甲苯清洗。水层用2N盐酸酸化,过滤收集产生的沉淀物,得到作为白色固体的标题化合物(310mg)。MS(ESI)m/z:495.3,497.3[M+H]$^+$

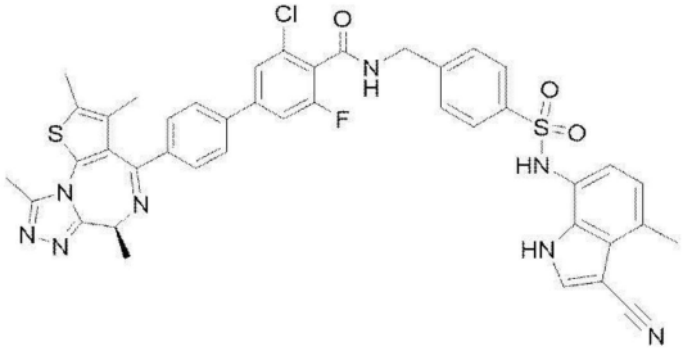
[1578] (71-2)5-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(实施例化合物71)

[1579] 

[1580] 于室温,向实施例化合物71-1(50mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入参考例化合物5(38mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.054mL)和HATU(46mg),将混合物在相同温度下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(31mg)。MS(ESI)m/z:817.3,819.3[M+H]$^+$

[1581] 实施例72

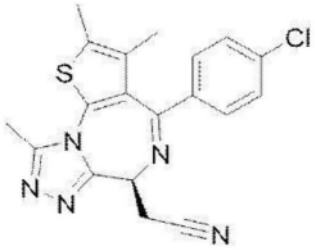
[1582] (72-1)3-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-5-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(实施例化合物72)

[1583] 

[1584] 实施例71中,使用2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸叔丁酯代替2-氯-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(71-1)~(71-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:817.3,819.3[M+H]$^+$

[1585] 实施例73

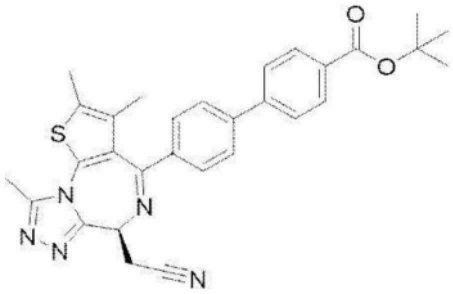
[1586] (73-1)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙腈(实施例化合物73-1)

[1587] 

[1588] 向(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a]

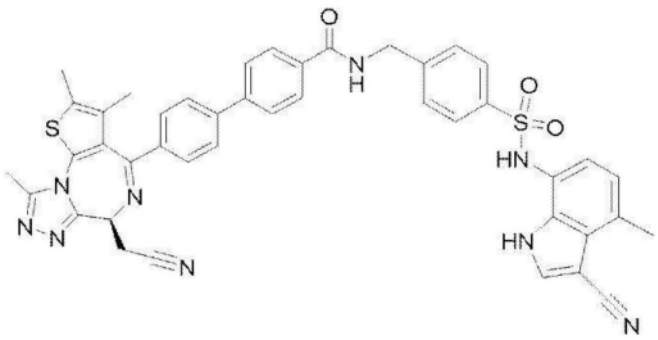
[1,4]二氮杂萘-6-乙酸(500mg)的N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL)溶液中加入28％的氨水(0.30mL)。加入1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)(170mg)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(WSCI)(311mg),将混合物于室温搅拌5小时。向反应混合物中加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥、过滤,在减压下浓缩滤液。将残留物溶解于四氢呋喃(18.0mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.85mL)。加入三氟乙酸酐(0.34mL)并将混合物于室温搅拌3小时。进一步加入N,N-二异丙基乙胺(0.43mL)、三氟乙酸酐(0.17mL),并将混合物于室温搅拌16小时。向反应混合物中加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,经无水硫酸钠干燥、过滤,并在减压下浓缩滤液。将残留物利用NH硅胶柱色谱(乙酸乙酯)纯化,得到作为乳白色粉末的标题化合物(255mg)。MS(ESI)m/z:382.2,384.2$[M+H]^+$

[1589] (73-2)4'-[(6S)-6-(氰基甲基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(实施例化合物73-2)

[1590] 

[1591] 将实施例化合物73-1(114mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸叔丁酯(227mg)、碳酸钾(124mg)、四氢呋喃(3.0mL)、水(0.80mL)、2-二环已基膦基-2'-6'-二甲氧基联苯基氨基联苯基氯化钯预催化剂(22mg)、S-phos(12mg)的混合物加热回流搅拌3小时。向反应混合物中加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤,并在减压下浓缩滤液。将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝99:1～90:10)纯化,得到作为灰色粉末的标题化合物(165mg)。MS(ESI)m/z:524.4$[M+H]^+$

[1592] (73-3)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-4'-[(6S)-6-(氰基甲基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(实施例化合物73)

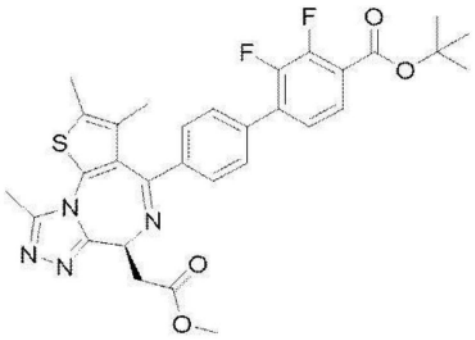
[1593] 

[1594] 向实施例化合物73-2(50mg)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),并将该混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯并蒸发溶剂。将得到的残留物

溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL),于室温加入参考例化合物5(36mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.17mL)和HATU(44mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(51mg)。MS(ESI)m/z:790.3[M+H]$^+$

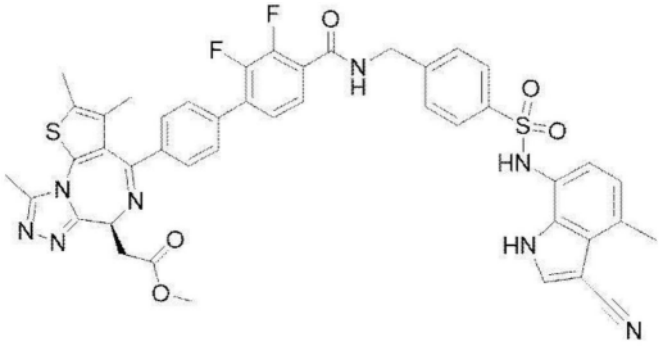
[1595] 实施例74

[1596] (74-1)2,3-二氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯(实施例化合物74-1)

[1597] 

[1598] 参考例化合物3(100mg)溶解在四氢呋喃(2.0mL)中,加入4-溴-2,3-二氟苯甲酸叔丁酯(70mg)、四(三苯基膦)钯(0)(23mg)、磷酸钾(126mg)和水(0.013mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于90℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤掉不溶物。在减压下浓缩滤液,并将残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~98:2)纯化,得到作为白色粗纯化粉末的标题化合物(125mg)。MS(ESI)m/z:593.4[M+H]$^+$

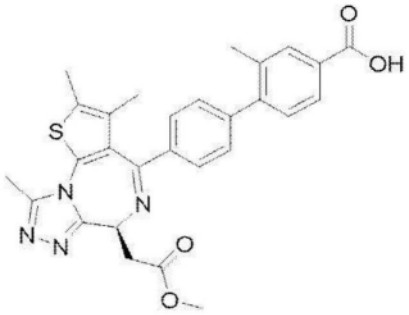
[1599] (74-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物74)

[1600] 

[1601] 向实施例化合物74-1(117mg)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三氟乙酸(2.0mL),并将该混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,加入甲苯并蒸发溶剂。将得到的残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),于室温加入参考例化合物5(74mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.34mL)和HATU(90mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(108mg)。MS(ESI)m/z:859.5[M+H]$^+$

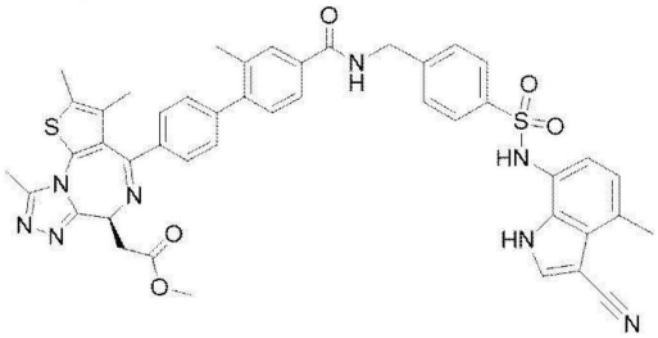
[1602] 实施例75

[1603] (75-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]-2-甲基[1,1'-联苯基]-4-羧酸(实施例化合物75-1)

[1604] 

[1605] 将参考例化合物3(55mg)溶解在四氢呋喃(0.8mL)中。加入4-溴-3-甲基苯甲酸(22mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,5mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(8mg)、氟化铯(46mg)和水(0.2mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层,在冰冷下,一点一点地加入2N盐酸至pH=1。将水层用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用饱和盐水清洗,用无水硫酸钠干燥并过滤,并将溶剂减压蒸发,得到作为白色粉末的标题化合物(52mg)。MS(ESI)m/z:515.3[M+H]$^+$

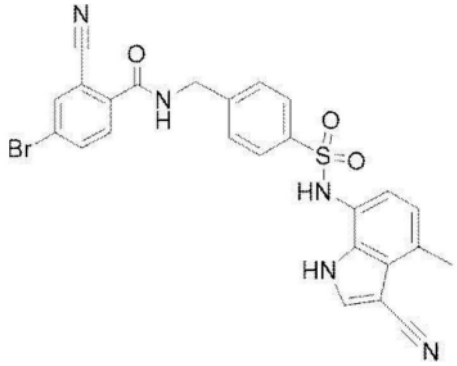
[1606] (75-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物75)

[1607] 

[1608] 于室温,向实施例化合物75-1(50mg)和参考例化合物5(37mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.050mL)和HATU(45mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(59mg)。MS(ESI)m/z:837.4[M+H]$^+$

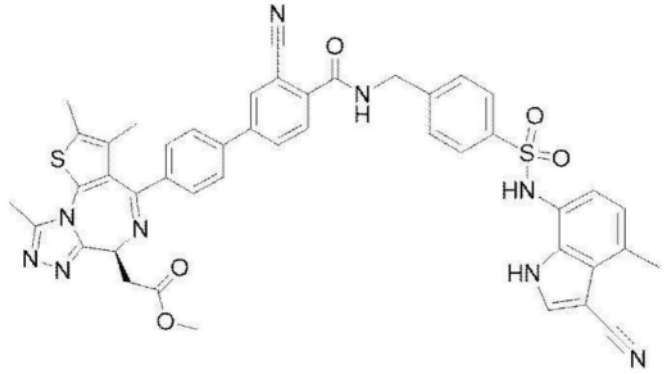
[1609] 实施例76

[1610] (76-1)4-溴-2-氰基-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)苯甲酰胺(实施例化合物76-1)

[1611] 

[1612] 于室温,向4-溴-2-氰基苯甲酸(100mg)和参考例化合物5(158mg)的N,N-二甲基甲酰胺(2.2mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.23mL)和HATU(202mg),将混合物在相同温度下搅拌2天。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗两次,用饱和盐水-水(1:1)清洗一次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2)纯化两次,得到作为白色固体的标题化合物(29mg)。MS(ESI)m/z:548.1,550.1[M+H]$^+$

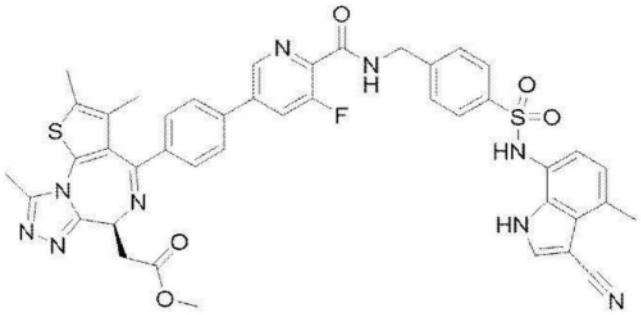
[1613] (76-2)[(6S)-4-{3'-氰基-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物76)

[1614] 

[1615] 将参考例化合物3(25mg)溶解于四氢呋喃(0.8mL),加入实施例化合物76-1(24mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,2mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(4mg)、氟化铯(20mg)和水(0.2mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗两次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化两次,得到作为白色粉末的标题化合物(13mg)。MS(ESI)m/z:848.4[M+H]$^+$

[1616] 实施例77

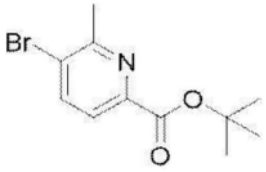
[1617] (77-1)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-5-氟吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物77)

[1618] 

[1619] 实施例53中,使用5-溴-3-氟吡啶-2-甲酸叔丁酯替代5-溴吡啶-2-甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(53-1)～(53-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:842.3[M+H]$^+$

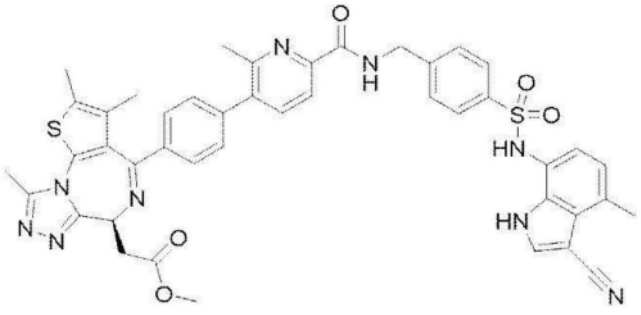
[1620] 实施例78

[1621] (78-1)5-溴-6-甲基吡啶-2-甲酸叔丁酯(实施例化合物78-1)

[1622] 

[1623] 将5-溴-6-甲基吡啶-2-羧酸(500mg)、二碳酸二叔丁酯(1010mg)和4-二甲基氨基吡啶(28mg)在四氢呋喃(5.0mL)中于室温搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,并将残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯＝95:5～70:30)纯化,得到作为无色油状物的标题化合物(572mg)。MS(ESI)m/z:215.9,217.9[M-tBu+2H]$^+$

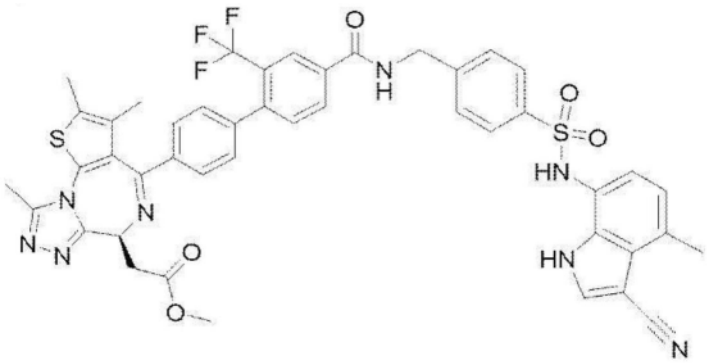
[1624] (78-2)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2-甲基吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物78)

[1625] 

[1626] 实施例53中,使用实施例化合物78-1代替5-溴吡啶-2-甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(53-1)～(53-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:838.4[M+H]$^+$

[1627] 实施例79

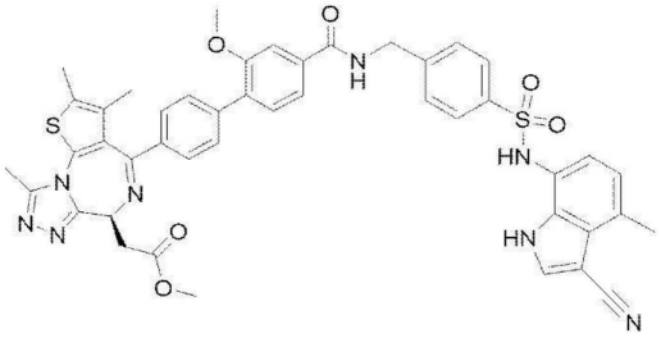
[1628] (79-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物79)

[1629] 

[1630] 实施例75中,使用4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸代替4-溴-3-甲基苯甲酸,除此以外,通过与(75-1)～(75-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:891.4[M+H]$^+$

[1631] 实施例80

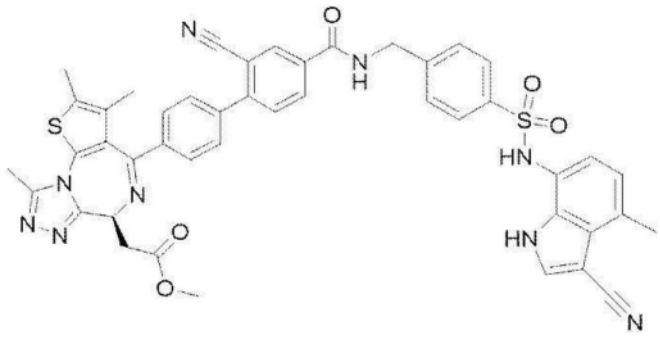
[1632] (80-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-甲氧基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物80)

[1633] 

[1634] 实施例75中,使用4-溴-3-甲氧基苯甲酸代替4-溴-3-甲基苯甲酸,除此以外,通过与(75-1)～(75-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:853.4[M+H]$^+$

[1635] 实施例81

[1636] (81-1)[(6S)-4-{2'-氰基-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物81)

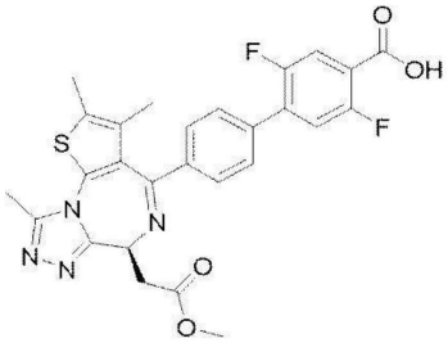
[1637] 

[1638] 实施例75中,使用4-溴-3-氰基苯甲酸代替4-溴-3-甲基苯甲酸,除此以外,通过与(75-1)～(75-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/

z:848.4[M+H]$^+$

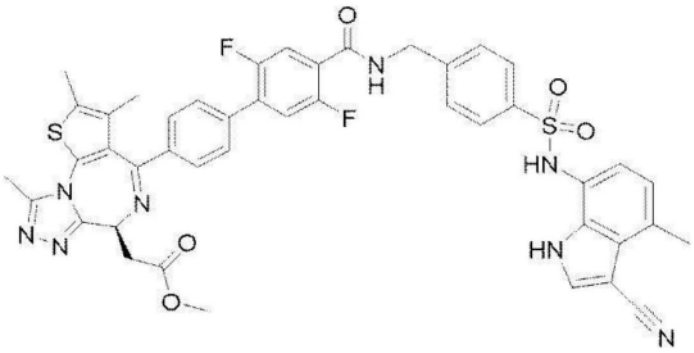
[1639] 实施例82

[1640] (82-1)2,5-二氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(实施例化合物82-1)

[1641] 

[1642] 实施例75中,使用4-溴-2,5-二氟苯甲酸(48mg)代替4-溴-3-甲基苯甲酸,除此以外,通过与(75-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色的粗制纯化粉末的标题化合物(116mg)。MS(ESI)m/z:537.3[M+H]$^+$

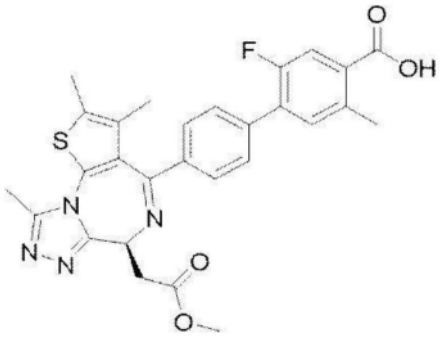
[1643] (82-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',5'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物82)

[1644] 

[1645] 实施例75中,使用实施例化合物82-1(40mg)代替实施例化合物75-1,除此以外,通过与(75-2)中相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(39mg)。MS(ESI)m/z:859.4[M+H]$^+$

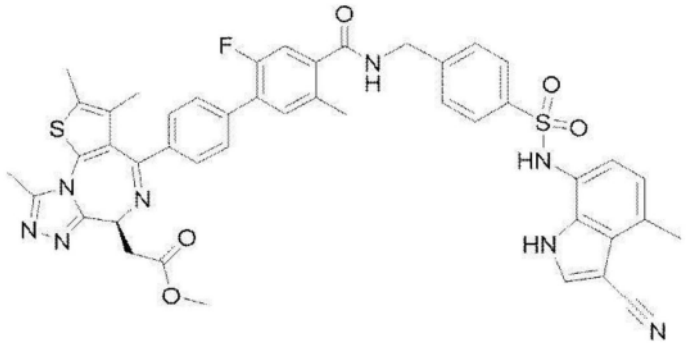
[1646] 实施例83

[1647] (83-1)2-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]-5-甲基[1,1'-联苯基]-4-羧酸(实施例化合物83-1)

[1648] 

[1649] 实施例75中,使用4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸(47mg)代替4-溴-3-甲基苯甲酸,除此以外,通过与(75-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(96mg)。MS(ESI)m/z:533.3[M+H]$^+$

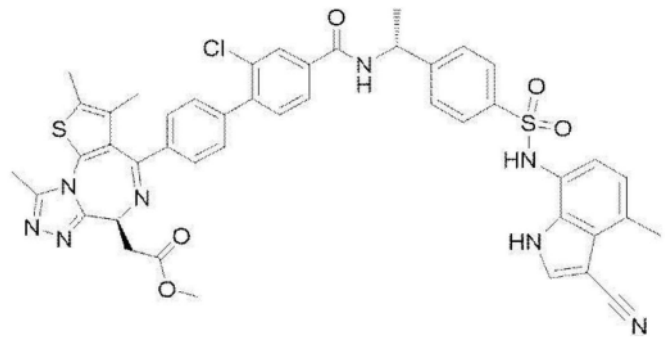
[1650] (83-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-氟-5'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物83)

[1651] 

[1652] 使用实施例化合物83-1(40mg)代替实施例化合物75-1,除此以外,通过与(75-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(45mg)。MS(ESI)m/z:855.4[M+H]$^+$

[1653] 实施例84

[1654] (84-1)[(6S)-4-(2'-氯-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物84)

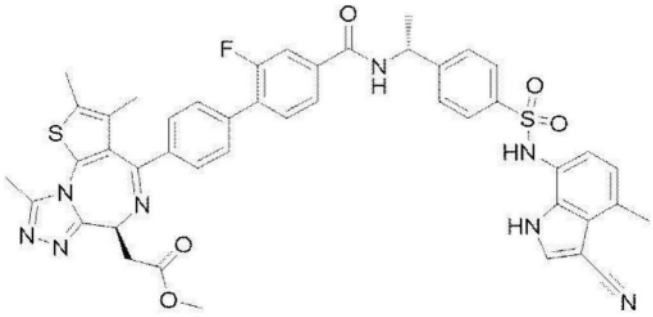
[1655] 

[1656] 于室温,向参考例化合物19(85mg)和参考例化合物17(68mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.7mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.083mL)和HATU(73mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和

盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(42mg)。MS(ESI)m/z:871.4[M+H]$^+$

[1657] 实施例85

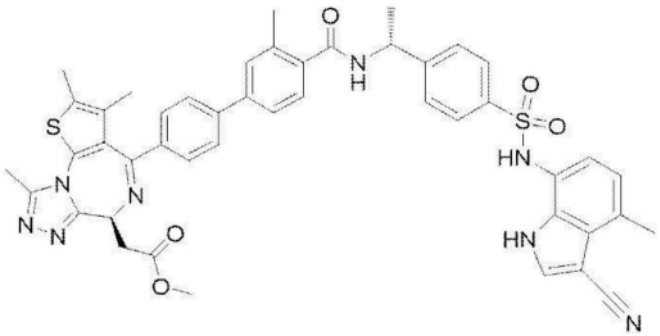
[1658] (85-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物85)

[1659] 

[1660] 于室温,向参考例化合物18(50mg)和参考例化合物17(42mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.050mL)和HATU(44mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(70mg)。MS(ESI)m/z:855.5[M+H]$^+$

[1661] 实施例86

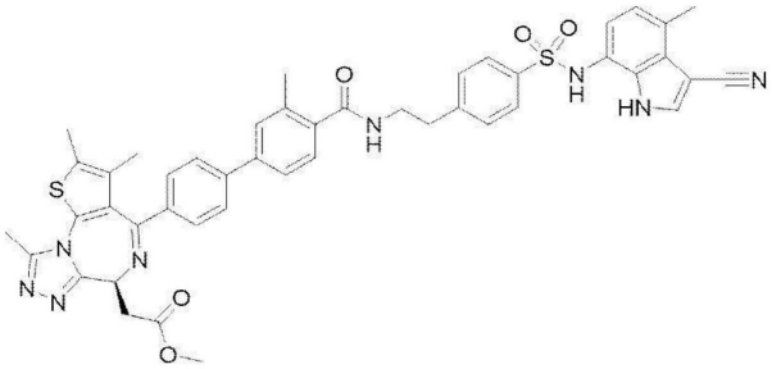
[1662] (86-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物86)

[1663] 

[1664] 于室温,向参考例化合物20(50mg)和参考例化合物17(42mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.050mL)和HATU(45mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(62mg)。MS(ESI)m/z:851.4[M+H]$^+$

[1665] 实施例87

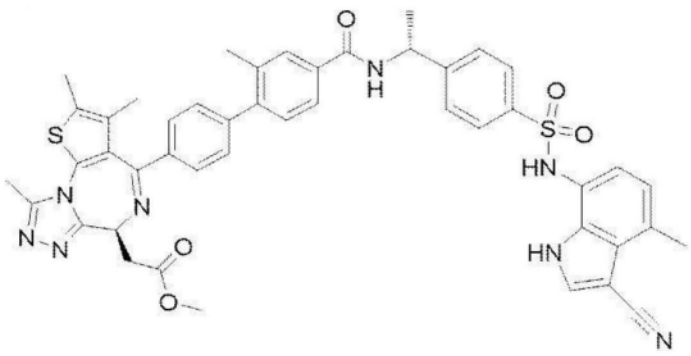
[1666] (87-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物87)

[1667] 

[1668] 于室温,向参考例化合物20(50mg)和参考例化合物11(42mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.050mL)和HATU(45mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(60mg)。MS(ESI)m/z:851.5$[M+H]^+$

[1669] 实施例88

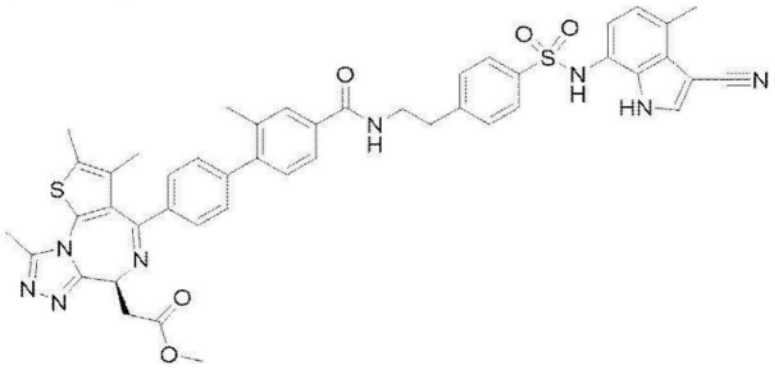
[1670] (88-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物88)

[1671] 

[1672] 使用实施例化合物75-1(50mg)代替参考例化合物20,除此以外,通过与实施例86相同的方式进行反应和处理,得到作为黄色粉末的标题化合物(63mg)。MS(ESI)m/z:851.5$[M+H]^+$

[1673] 实施例89

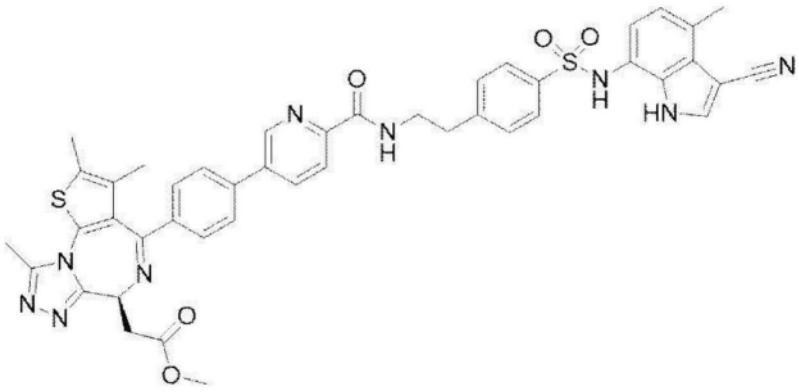
[1674] (89-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-2'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物89)

[1675] 

[1676] 使用实施例化合物75-1(50mg)代替参考例化合物20,除此以外,通过与实施例87相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(53mg)。MS(ESI)m/z:851.4 $[M+H]^+$

[1677] 实施例90

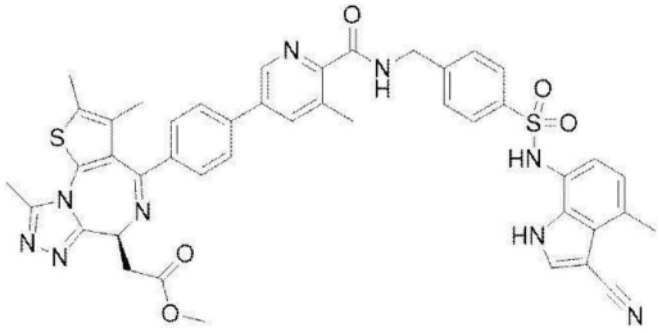
[1678] (90-1)[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物90)

[1679] 

[1680] 实施例53中,使用参考例化合物11代替参考例化合物5,除此以外,通过与(53-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:838.4 $[M+H]^+$

[1681] 实施例91

[1682] (91-1)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-5-甲基吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物91)

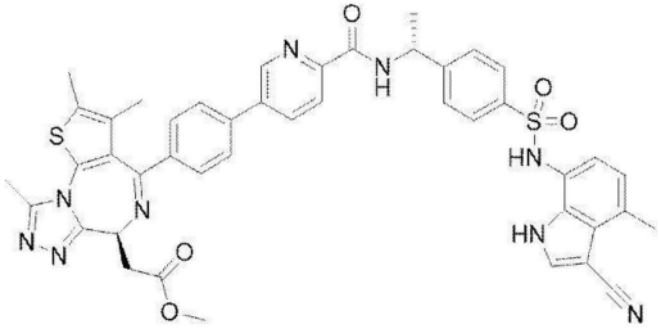
[1683] 

[1684] 实施例53中,使用5-溴-3-甲基吡啶-2-甲酸叔丁酯代替5-溴吡啶-2-甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(53-1)~(53-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色固体的标

题化合物。MS(ESI)m/z:838.4[M+H]+

[1685] 实施例92

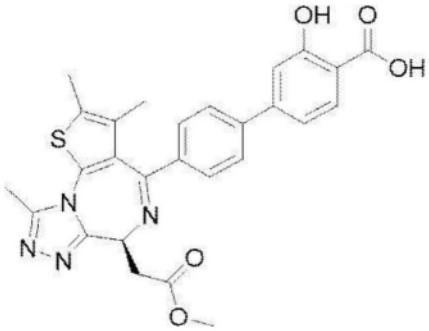
[1686] (92-1){(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物92)

[1687] 

[1688] 实施例53中,使用参考例化合物17代替参考例化合物5,除此以外,通过与(53-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:838.4[M+H]+

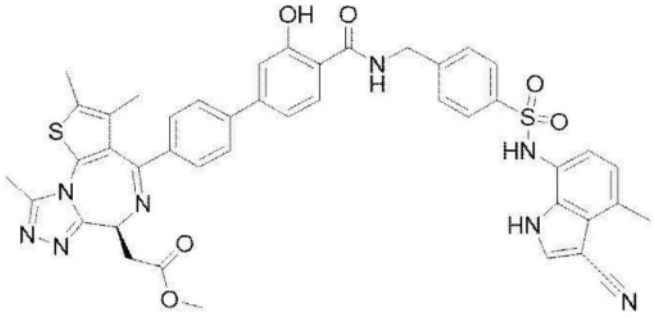
[1689] 实施例93

[1690] (93-1)3-羟基-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(实施例化合物93-1)

[1691] 

[1692] 将参考例化合物3(204mg)溶解在四氢呋喃(2.0mL)中,加入4-溴-3-甲基苯甲酸(83mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,18mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(30mg)、氟化铯(175mg)和水(0.5mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时,再于160℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层,在冰冷下,一点一点地加入2N盐酸至pH=1。水层用氯仿萃取两次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤,在减压下蒸发溶剂,得到作为浅黄色粉末的标题化合物(130mg)。MS(ESI)m/z:517.3[M+H]+

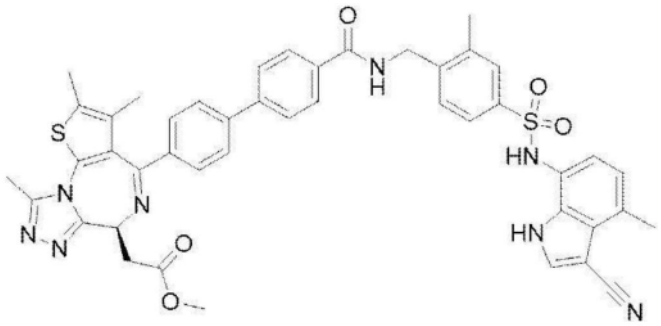
[1693] (93-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-羟基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物93)

[1694] 

[1695] 于室温,向实施例化合物93-1(68mg)和参考例化合物5(54mg)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt、22mg)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(WSCI、31mg),并将混合物在相同温度下搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~90:10)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(72mg)。MS(ESI)m/z:839.4[M+H]$^+$

[1696] 实施例94

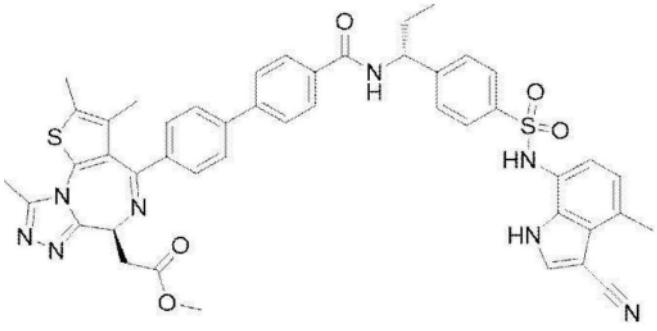
[1697] (94-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]-2-甲基苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物94)

[1698] 

[1699] 实施例25中,使用(4-溴-2-甲基-苯基)甲胺代替4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)~(25-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为灰色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:837.4[M+H]$^+$

[1700] 实施例95

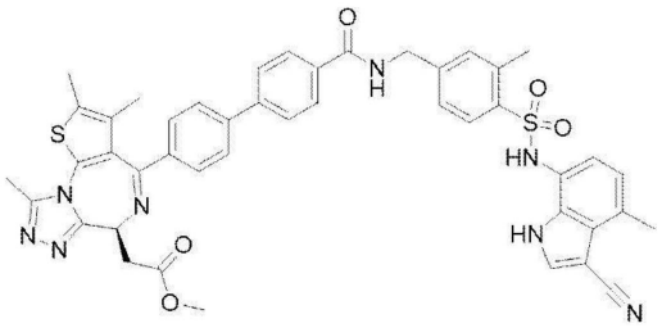
[1701] (95-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}丙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物95)

[1702] 

[1703] 实施例25中,使用(1R)-1-(4-溴苯基)丙-1-胺代替4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)～(25-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为灰色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:851.4[M+H]$^+$

[1704] 实施例96

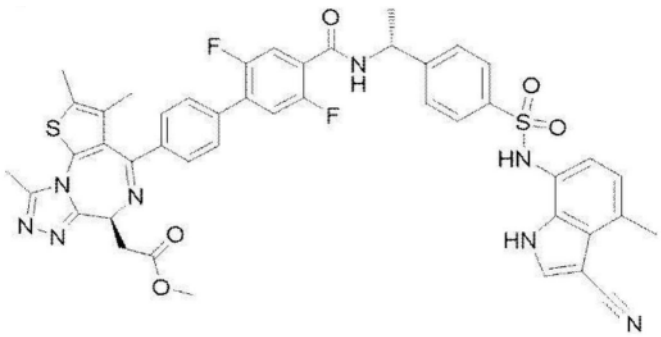
[1705] (96-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]-3-甲基苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物96)

[1706] 

[1707] 实施例25中,使用(4-溴-3-甲基-苯基)甲胺盐酸盐代替4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)～(25-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:837.7[M+H]$^+$

[1708] 实施例97

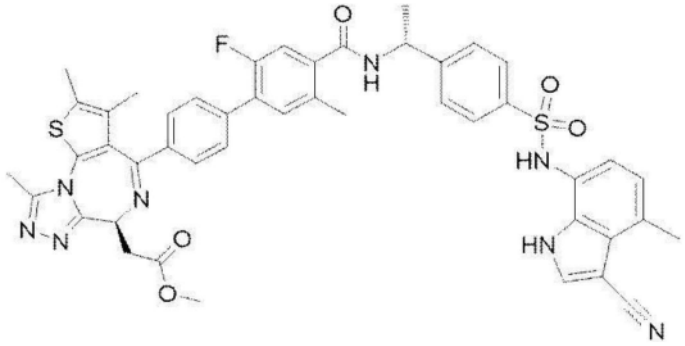
[1709] (97-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2',5'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物97)

[1710] 

[1711] 使用实施例化合物82-1(40mg)代替参考例化合物20,除此以外,通过与实施例86相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色粉末的标题化合物(48mg)。MS(ESI)m/z:873.7[M+H]$^+$

[1712] 实施例98

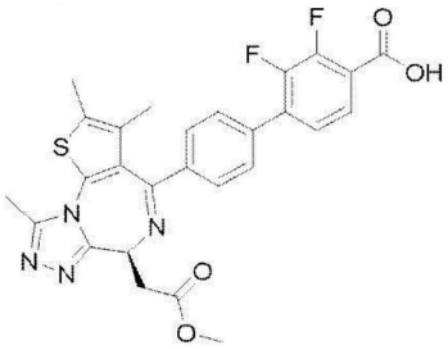
[1713] (98-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2'-氟-5'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物98)

[1714] 

[1715] 使用实施例化合物83-1(30mg)代替参考例化合物20,除此以外,通过与实施例86相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色粉末的标题化合物(34mg)。MS(ESI)m/z:869.7[M+H]+

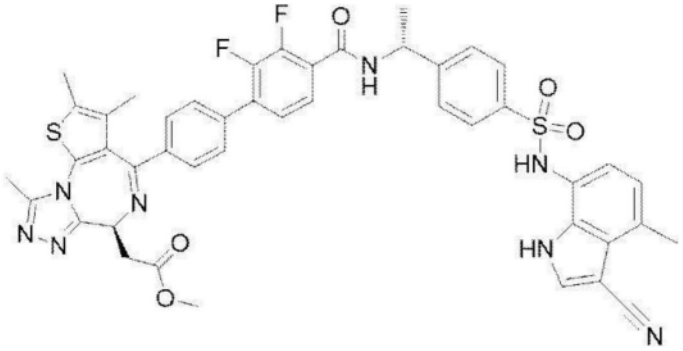
[1716] 实施例99

[1717] (99-1)2,3-二氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基][1,1'-联苯基]-4-羧酸(实施例化合物99-1)

[1718] 

[1719] 将参考例化合物3(362mg)溶解在四氢呋喃(3.0mL)中。加入4-溴-2,3-二氟苯甲酸(150mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(X-Phos,30mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(50mg)、氟化铯(289mg)和水(0.75mL),并将混合物在氮气氛下、在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并水层,在冰冷下,一点一点地加入2N盐酸至pH=1。水层用氯仿萃取两次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤,在减压下蒸发溶剂,得到作为浅黄色粗制纯化粉末的标题化合物(365mg)。MS(ESI)m/z:537.2[M+H]+

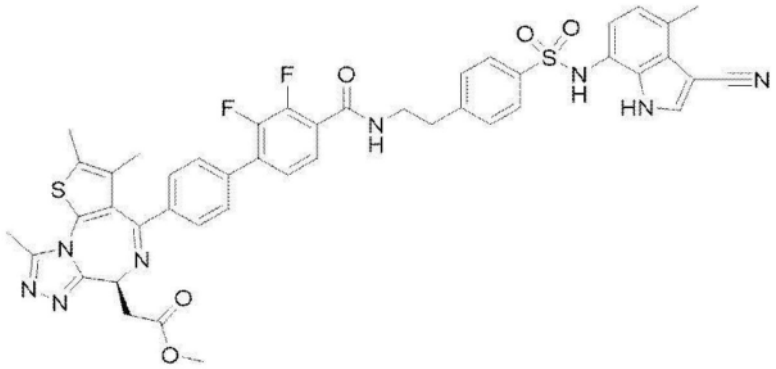
[1720] (99-2)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物99)

[1721] 

[1722] 于室温,向实施例化合物99-1(50mg)和参考例化合物17(40mg)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.49mL)和HATU(43mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(60mg)。MS(ESI)m/z:873.7[M+H]$^+$

[1723] 实施例100

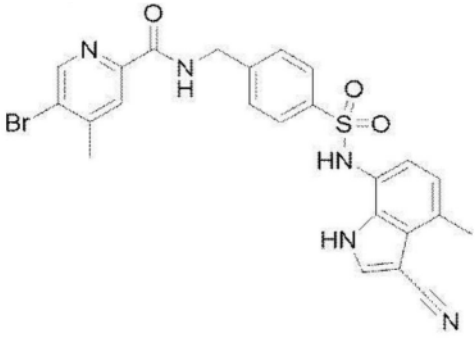
[1724] (100-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物100)

[1725] 

[1726] 使用实施例化合物99-1(50mg)代替参考例化合物20,除此以外,通过与实施例87中相同的方式进行反应和处理,得到作为乳白色粉末的标题化合物(60mg)。MS(ESI)m/z:873.4[M+H]$^+$

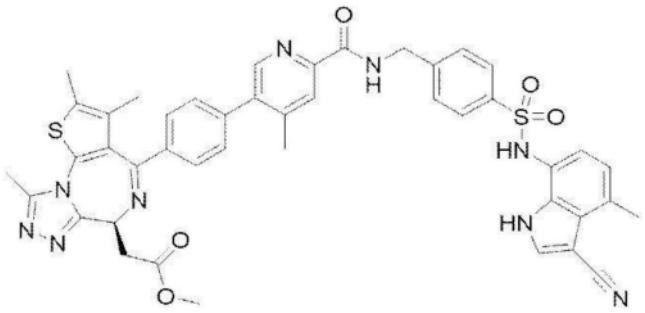
[1727] 实施例101

[1728] (101-1)5-溴-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-4-甲基吡啶-2-甲酰胺(实施例化合物101-1)

[1729] 

[1730] 实施例2中,使用5-溴-4-甲基吡啶-2-羧酸代替参考例化合物12,除此以外,通过与(2-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:536.1,538.2[M-H]$^-$

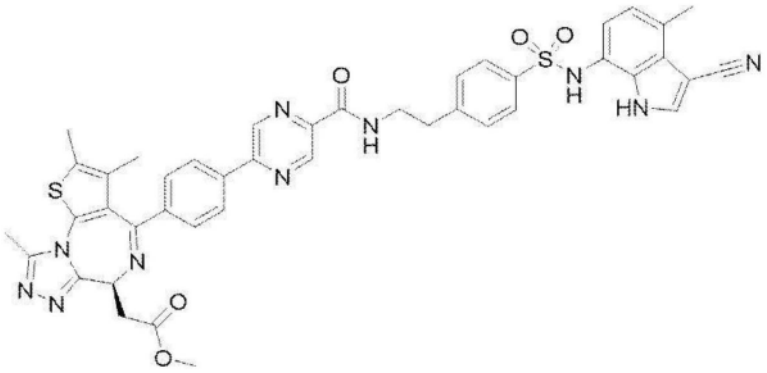
[1731] (101-2)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-4-甲基吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物101)

[1732] 

[1733] 在氮气流下,将实施例化合物101-1(134mg)、参考例化合物3(126mg)、XPhos氨基联苯基氯化钯预催化剂(20mg)、XPhos(12mg)和氟化铯(113mg)在水(1.0mL)-四氢呋喃(4.0mL)合溶剂中于在微波辐射下于120℃搅拌0.5小时。反应混合物直接利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化。将产生的固体再次利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(114mg)。MS(ESI)m/z:838.7[M+H]$^+$

[1734] 实施例102

[1735] (102-1)[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物102)

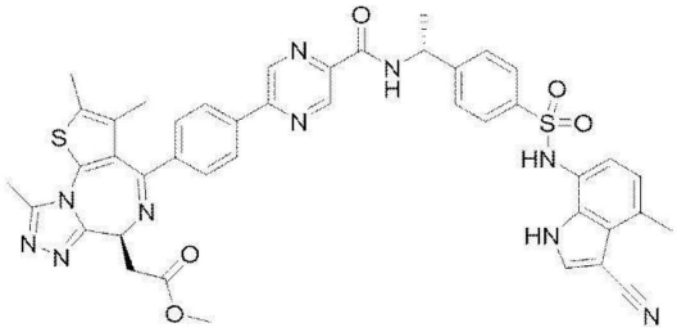
[1736] 

[1737] 向实施例化合物65-1(68mg)的氯仿(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯共沸蒸馏两次。将残留物和参考例化合物11(47mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.11mL)和HATU(55mg)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水并搅拌混合物。过滤收集产生的固体,用水悬浮清洗,并利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(79mg)。MS(ESI)m/z:839.2[M+H]$^+$

[1738] 实施例103

[1739] (103-1){(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰

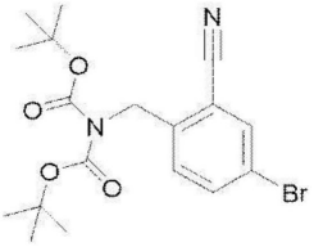
基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡嗪-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物103)

[1740] 

[1741] 向实施例化合物65-1(68mg)的氯仿(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯共沸蒸馏两次。将残留物和参考例化合物17(47mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.11mL)和HATU(55mg)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水并搅拌混合物。过滤收集产生的固体,用水悬浮清洗,并利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=100:0~95:5)纯化,得到作为米色固体的标题化合物(74mg)。MS(ESI)m/z:839.2[M+H]$^+$

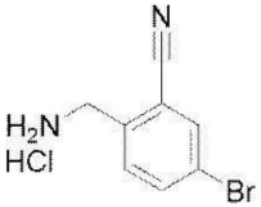
[1742] 实施例104

[1743] (104-1)[(4-溴-2-氰基苯基)甲基]-2-亚氨二碳酸二叔丁酯(实施例化合物104-1)

[1744] 

[1745] 于室温,向5-溴-2-(溴甲基)苄腈(500mg)和亚氨基二甲酸二叔丁酯(396mg)的N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液中加入碳酸铯(1778mg),并将混合物在60℃搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水-水(1:1)清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=98:2~90:10)纯化,得到作为无色油状物的标题化合物(703mg)。MS(ESI)m/z:311.1,313.2[M-Boc+2H]$^+$

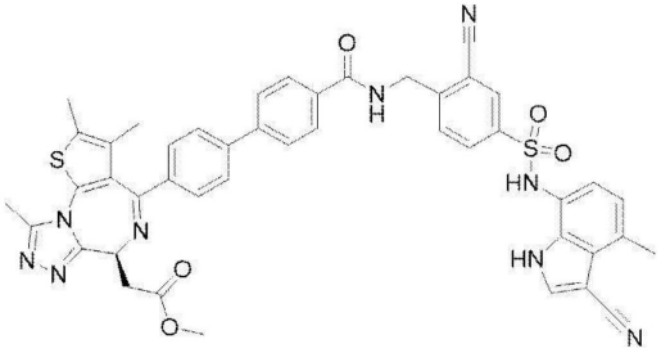
[1746] (104-2)2-(氨基甲基)-5-溴苄腈盐酸盐(实施例化合物104-2)

[1747] 

[1748] 于室温,向实施例化合物104-1(400mg)中加入4M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(4.0mL)。在相同温度下搅拌1小时后,将反应混合物减压浓缩。将残留物悬浮用乙醚清洗,并通过过滤收集,得到作为白色固体的标题化合物(233mg)。MS(ESI)m/z:211.1,213.1[M+

H]+

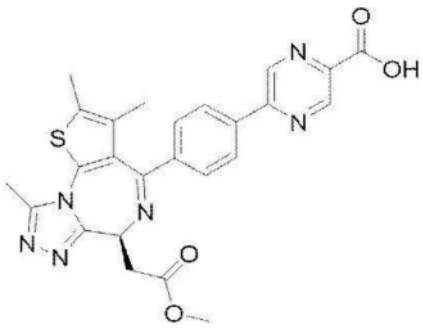
[1749] (104-3)[(6S)-4-{4'-[({2-氰基-4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物104)

[1750] 

[1751] 实施例25中,使用实施例化合物104-2代替4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)～(25-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为棕色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:848.3[M+H]+

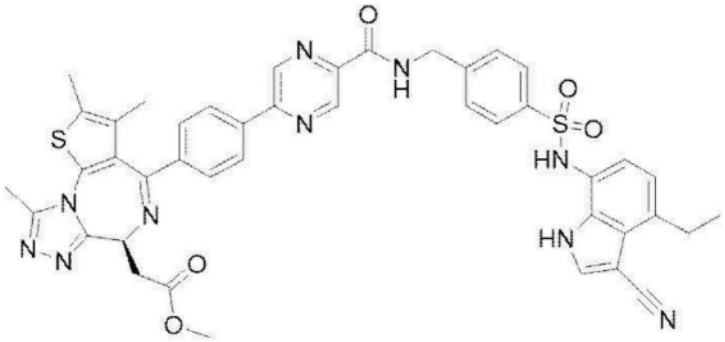
[1752] 实施例105

[1753] (105-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡嗪-2-羧酸(实施例化合物105-1)

[1754] 

[1755] 向实施例化合物65-1(218mg)的氯仿(1.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),将混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,进行两次甲苯共沸蒸馏。加入乙酸乙酯和水,搅拌混合物。加入少量饱和碳酸氢钠水溶液至pH8。除去有机层,水层用乙酸乙酯清洗。向水层中缓慢加入1N盐酸至pH5,并将混合物用氯仿萃取3次。将有机层减压浓缩,得到作为浅黄色固体的标题化合物(161mg)。MS(ESI)m/z:503.1[M+H]+

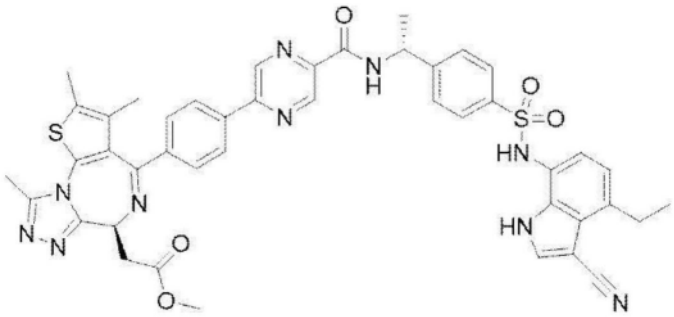
[1756] (105-2)[(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物105)

[1757] 

[1758] 将实施例化合物105-1(53mg)和参考例化合物21(45mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.055mL)和HATU(48mg)在N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水并搅拌混合物。过滤收集产生的固体,悬浮用水清洗,并利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝100:0～95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(65mg)。MS(ESI)m/z:839.2[M+H]$^+$

[1759] 实施例106

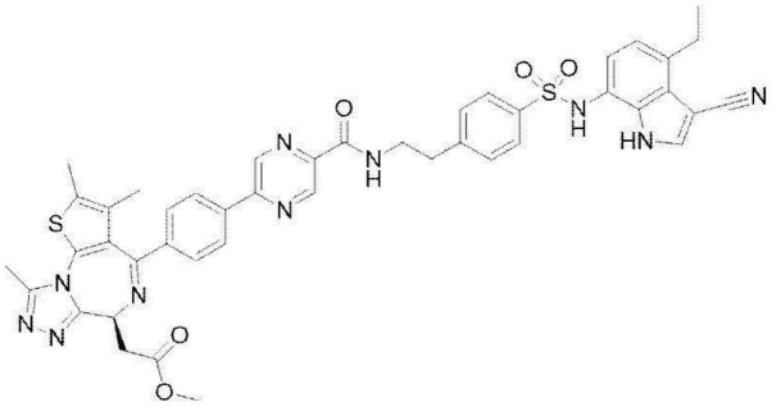
[1760] (106-1){(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡嗪-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物106)

[1761] 

[1762] 将实施例化合物105-1(53mg)和参考例化合物22(47mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.055mL)和HATU(48mg)在N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水并搅拌混合物。过滤收集产生的固体,用水悬浮清洗,并利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝100:0～95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(70mg)。MS(ESI)m/z:853.2[M+H]$^+$

[1763] 实施例107

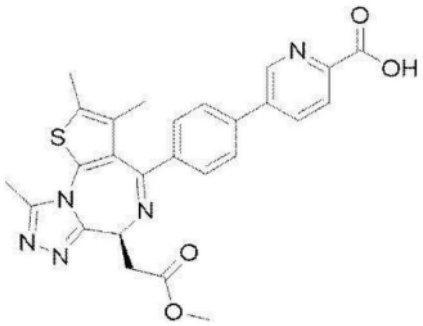
[1764] (107-1)[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物107)

[1765] 

[1766] 将实施例化合物105-1(53mg)和参考例化合物23(47mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.055mL)和HATU(48mg)在N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水并搅拌混合物。过滤收集产生的固体,用水悬浮清洗,并利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇＝100:0～95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(73mg)。MS(ESI)m/z:853.2[M+H]$^+$

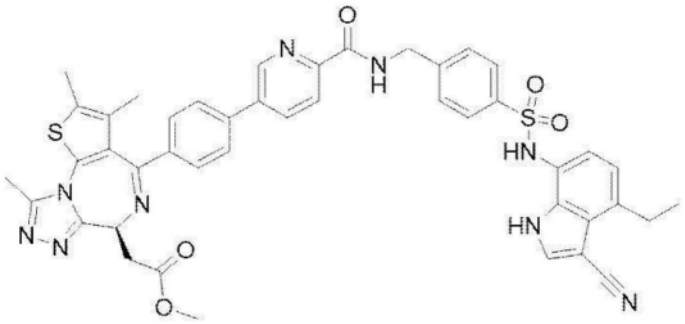
[1767] 实施例108

[1768] (108-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡啶-2-羧酸(实施例化合物108-1)

[1769] 

[1770] 实施例105中,使用实施例化合物53-1(219mg)代替实施例化合物65-1,除此以外,通过与(105-1)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(150mg)。MS(ESI)m/z:502.1[M+H]$^+$

[1771] (108-2)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物108)

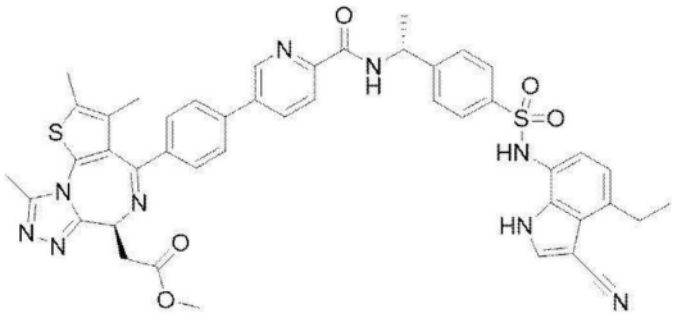
[1772] 

[1773] 实施例105中,使用实施例化合物108-1(50mg)代替实施例化合物105-1,除此以

外,通过与(105-2)中相同的方式进行反应和处理,得到作为米色固体的标题化合物(51mg)。MS(ESI)m/z:838.2[M+H]$^+$

[1774] 实施例109

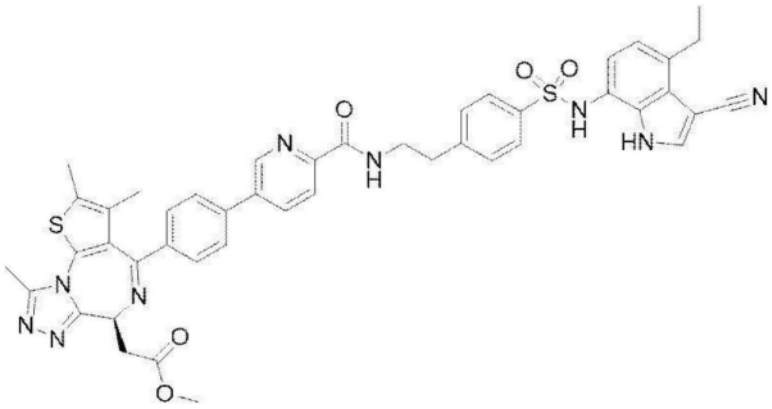
[1775] (109-1){(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸甲酯(实施例化合物109)

[1776] 

[1777] 实施例106中,使用实施例化合物108-1(50mg)代替实施例化合物105-1,除此以外,通过与(106-1)中相同的方式进行反应和处理,得到作为米色固体的标题化合物(68mg)。MS(ESI)m/z:852.2[M+H]$^+$

[1778] 实施例110

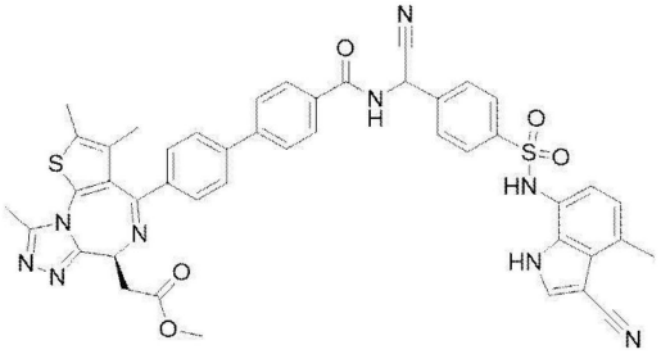
[1779] (110-1)[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物110)

[1780] 

[1781] 实施例107中,使用实施例化合物108-1(50mg)代替实施例化合物105-1,除此以外,得到作为米色固体的标题化合物(63mg)。MS(ESI)m/z:852.2[M+H]$^+$

[1782] 实施例111

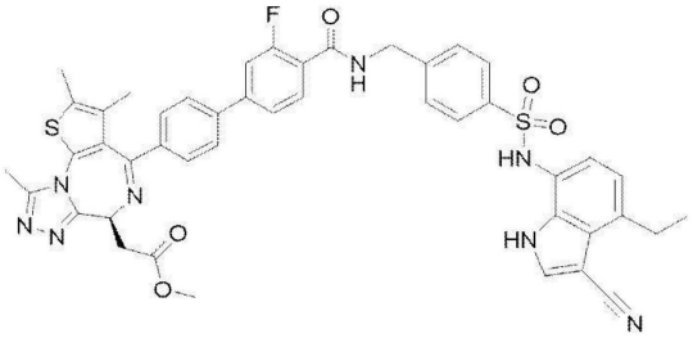
[1783] (111-1)[(6S)-4-{4'-[(氰基{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物111)

[1784] 

[1785] 实施例25中,使用2-氨基-2-(4-溴苯基)乙腈代替4-溴-3-氟苯基甲胺盐酸盐,除此以外,通过与(25-1)～(25-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色粉末的标题化合物。MS(ESI)m/z:848.3[M+H]$^+$

[1786] 实施例112

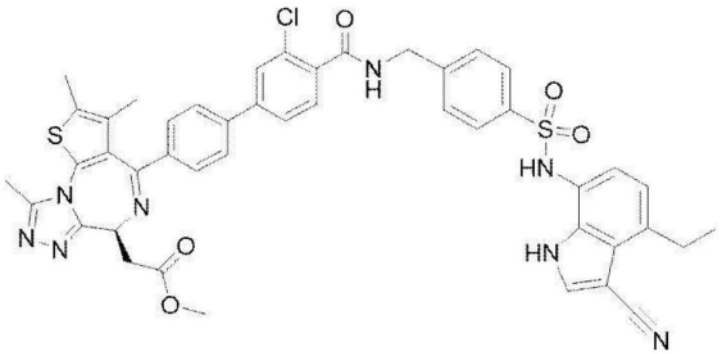
[1787] (112-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物112)

[1788] 

[1789] 于室温,向参考例化合物12(60mg)和参考例化合物21(50mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.060mL)和HATU(53mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。反应混合物直接用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(78mg)。MS(ESI)m/z:855.2[M+H]$^+$

[1790] 实施例113

[1791] (113-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物113)

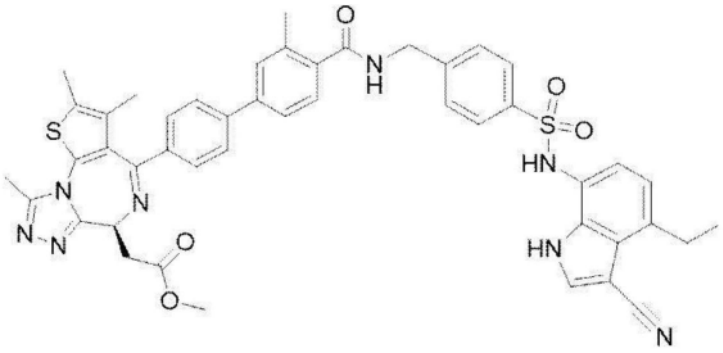
[1792] 

[1793] 使用参考例化合物13(68mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相

同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(88mg)。MS(ESI)m/z:871.2,873.1[M+H]$^+$

[1794] 实施例114

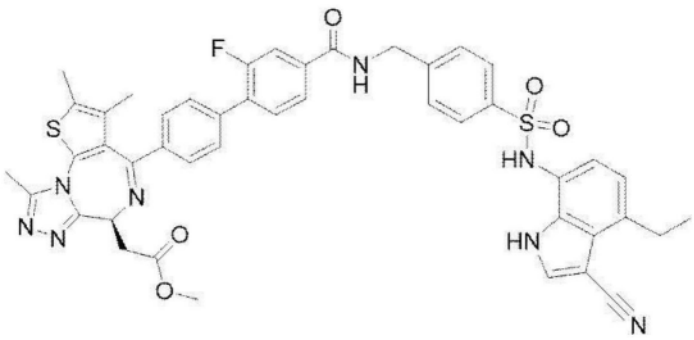
[1795] (114-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物114)

[1796] 

[1797] 使用参考例化合物20(50mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(39mg)。MS(ESI)m/z:851.3[M+H]$^+$

[1798] 实施例115

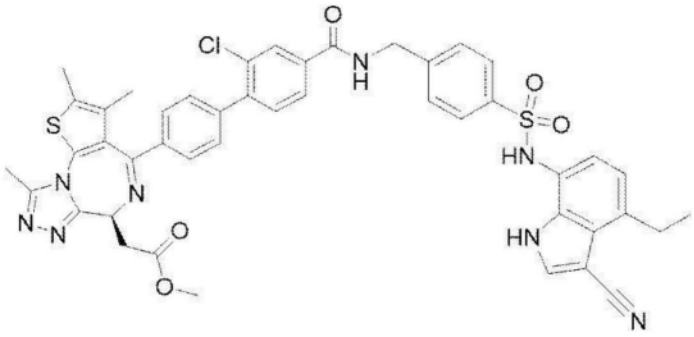
[1799] (115-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物115)

[1800] 

[1801] 使用参考例化合物18(50mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(56mg)。MS(ESI)m/z:855.3[M+H]$^+$

[1802] 实施例116

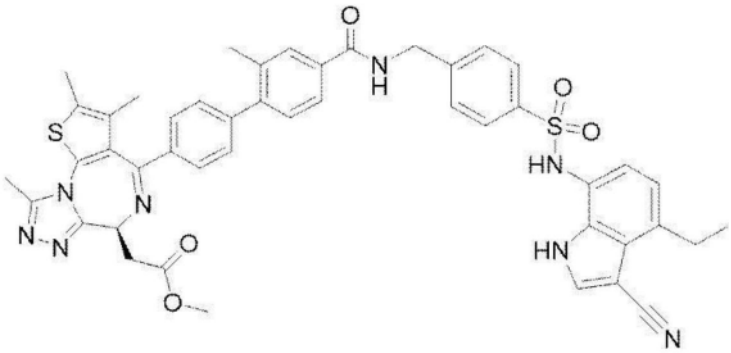
[1803] (116-1)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物116)

[1804] 

[1805] 使用参考例化合物19(50mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(33mg)。MS(ESI)m/z:871.2,873.2[M+H]$^+$

[1806] 实施例117

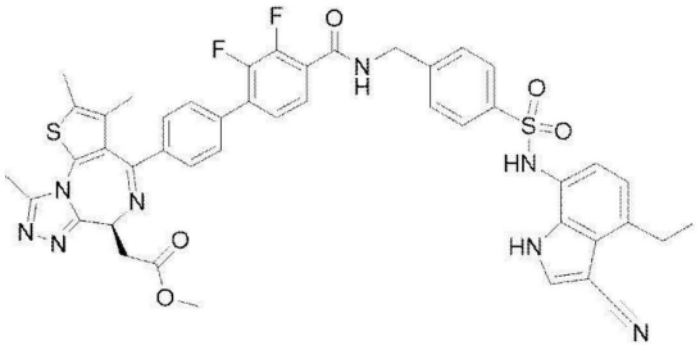
[1807] (117-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物117)

[1808] 

[1809] 使用实施例化合物75-1(50mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(39mg)。MS(ESI)m/z:851.3[M+H]$^+$

[1810] 实施例118

[1811] (118-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物118)

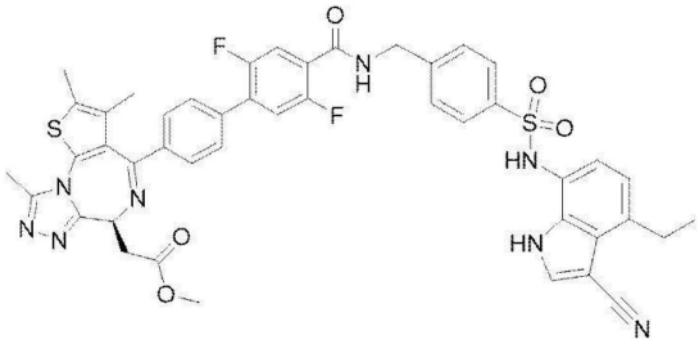
[1812] 

[1813] 使用实施例化合物99-1(50mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(47mg)。MS(ESI)m/z:873.2

$[M+H]^+$

[1814] 实施例119

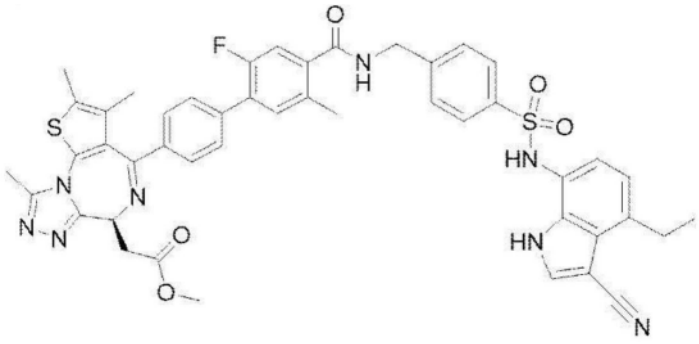
[1815] (119-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',5'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物119)

[1816] 

[1817] 使用实施例化合物82-1(26mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(29mg)。MS(ESI)m/z:873.2 $[M+H]^+$

[1818] 实施例120

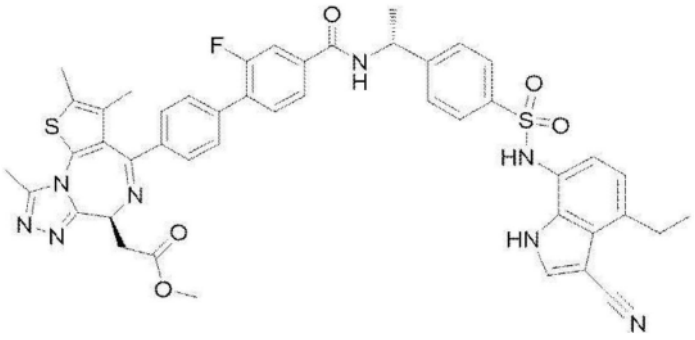
[1819] (120-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-氟-5'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物120)

[1820] 

[1821] 使用实施例化合物83-1(19mg)代替参考例化合物12,除此以外,通过与实施例112相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(22mg)。MS(ESI)m/z:869.2 $[M+H]^+$

[1822] 实施例121

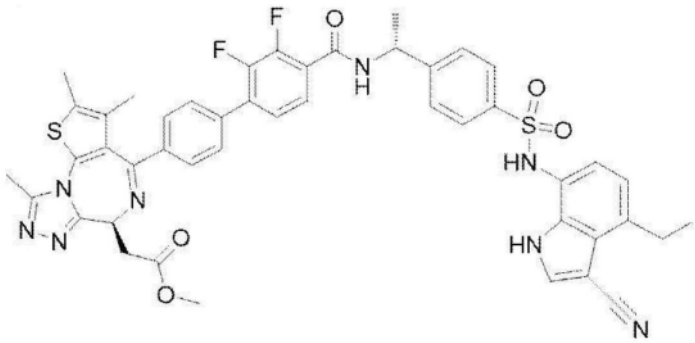
[1823] (121-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物121)

[1824] 

[1825] 于室温,向参考例化合物18(50mg)和参考例化合物22(43mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.050mL)和HATU(44mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。反应混合物直接用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(35mg)。MS(ESI)m/z:869.2$[M+H]^+$

[1826] 实施例122

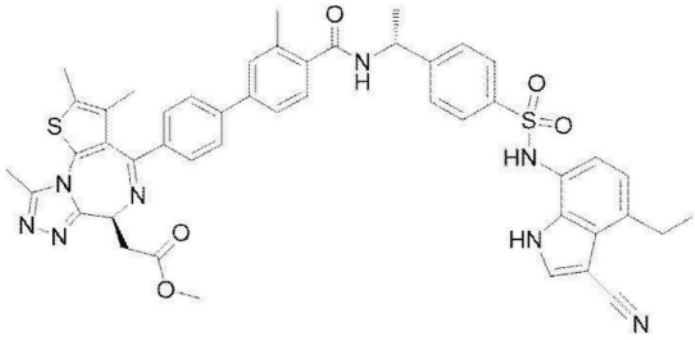
[1827] (122-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物122)

[1828] 

[1829] 使用实施例化合物99-1(50mg)代替参考例化合物18,除此以外,通过与实施例121相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(39mg)。MS(ESI)m/z:887.2$[M+H]^+$

[1830] 实施例123

[1831] (123-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物123)

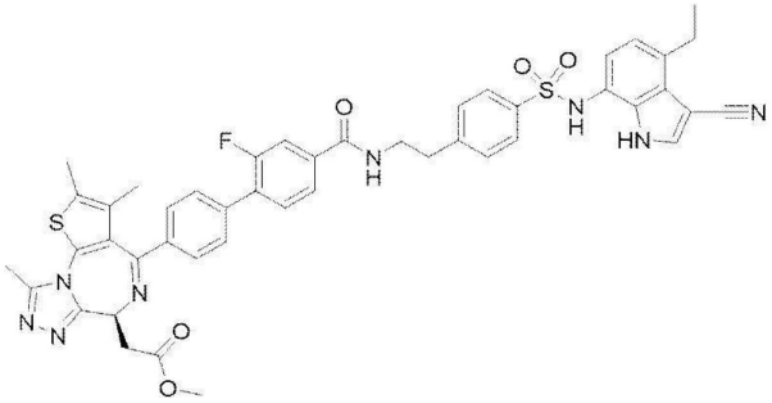
[1832] 

[1833] 使用参考例化合物20(30mg)代替参考例化合物18,除此以外,通过与实施例121相

同的方式进行反应和处理,得到作为米色粉末的标题化合物(30mg)。MS(ESI)m/z:865.3[M+H]$^+$

[1834] 实施例124

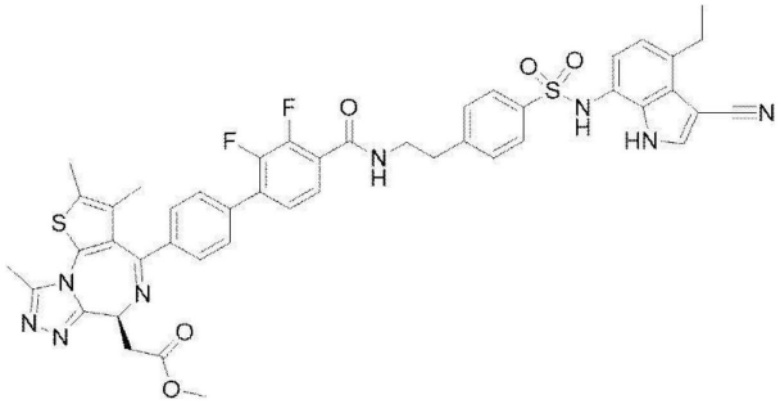
[1835] (124-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物124)

[1836] 

[1837] 于室温,向参考例化合物18(50mg)和参考例化合物23(43mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.050mL)和HATU(44mg),将混合物在相同温度下搅拌1小时。反应混合物直接用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)纯化,得到作为米色粉末的标题化合物(42mg)。MS(ESI)m/z:869.3[M+H]$^+$

[1838] 实施例125

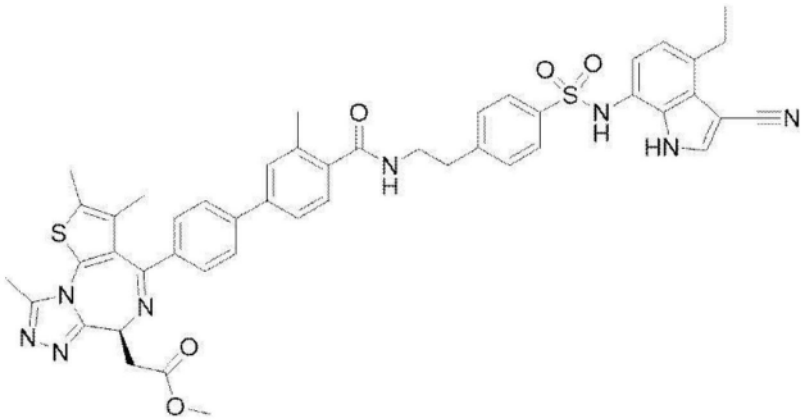
[1839] (125-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物125)

[1840] 

[1841] 使用实施例化合物99-1(50mg)代替参考例化合物18,除此以外,通过与实施例124相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(48mg)。MS(ESI)m/z:887.2[M+H]$^+$

[1842] 实施例126

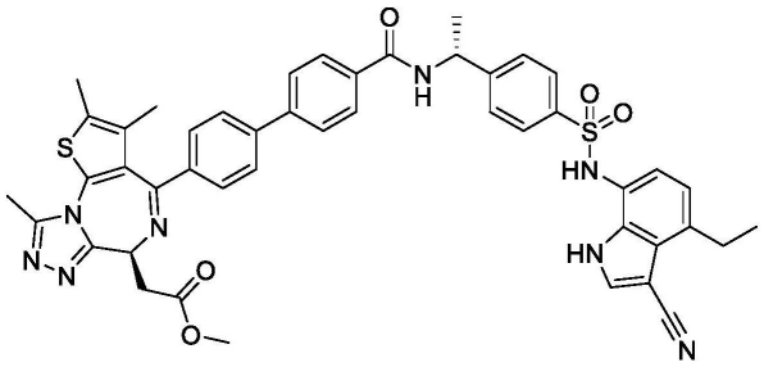
[1843] (126-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基]-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物126)

[1844] 

[1845] 使用参考例化合物20(32mg)代替参考例化合物18,除此以外,通过与实施例124相同的方式进行反应和处理,得到作为白色粉末的标题化合物(28mg)。MS(ESI)m/z:865.3[M+H]$^+$

[1846] 实施例127

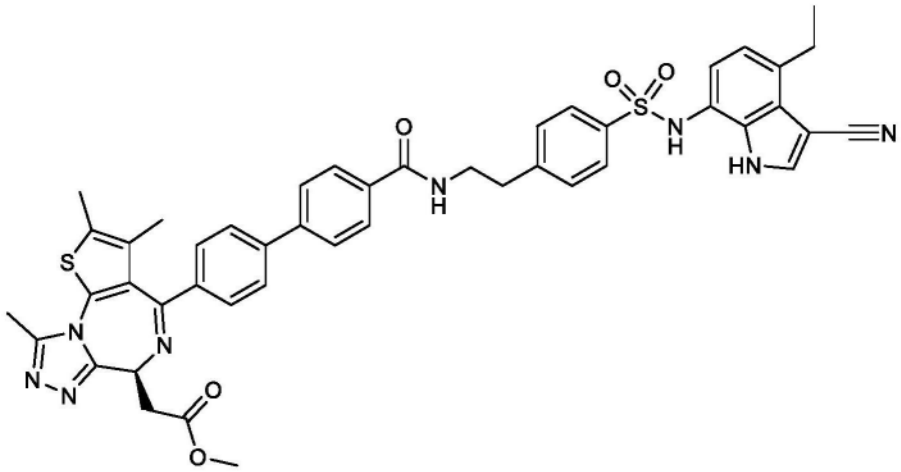
[1847] (127-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物127)

[1848] 

[1849] 实施例1中,使用参考例化合物22(39mg)代替参考例化合物5,除此以外,通过与(1-1)相同的方式进行反应与处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(58mg)。MS(ESI)m/z:851.3[M+H]$^+$

[1850] 实施例128

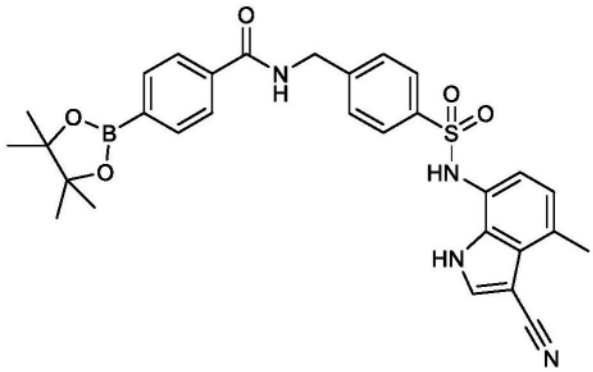
[1851] (128-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物128)

[1852] 

[1853] 使用参考例化合物23(39mg)代替参考例化合物5,除此以外,通过与实施例1中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(56mg)。MS(ESI)m/z:851.2 $[M+H]^+$

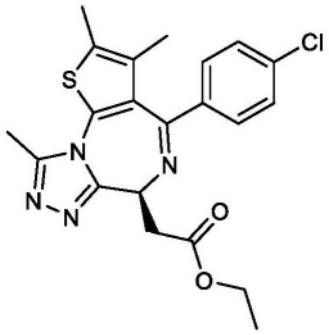
[1854] 实施例129

[1855] (129-1)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(实施例化合物129-1)

[1856] 

[1857] 在氮气流下,向参考例化合物5(300mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸(198mg)的N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.41mL)和HATU(363mg),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。加入参考例化合物5(45mg),并将混合物于室温进一步搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和盐水清洗,并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到作为灰色固体的标题化合物粗品(499mg)。MS(ESI)m/z:571.0 $[M+H]^+$

[1858] (129-2)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸乙酯(实施例化合物129-2)

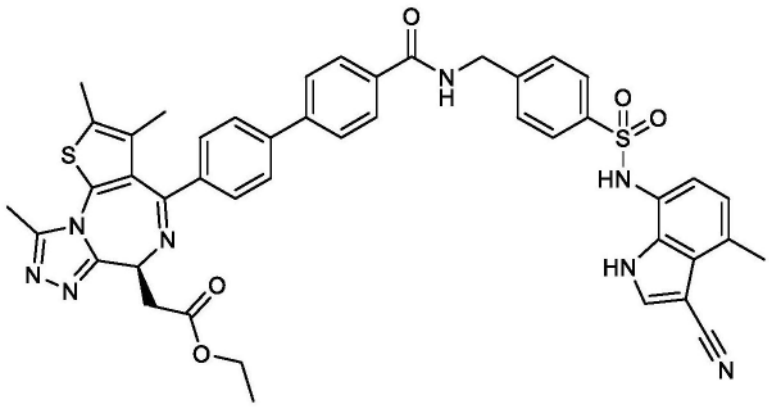
[1859] 

[1860] 向(S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-乙酸(70g)的乙醇(500mL)溶液中加入浓硫酸(4mL),并将混合物加热回流9小时。冷却后,在减压下蒸发溶剂,加入碳酸钾水溶液,并将混合物用氯仿萃取。将萃取液用水和饱和盐水清洗,并用无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂,残留物用乙酸乙酯重结晶,得到标题化合物(45g)。

[1861] ^{1}H NMR(300MHz、DMSO-d6)δppm1.19(3H,t,J=7.1H)、1.60(3H,s)、2.39(3H,s)、2.58(3H、s)、3.3-3.5(2H,m)、4.0-4.3(2H,m)、4.47(1H,dd,J=7.8、6.8Hz)、7.41(2H,d,J=7.0Hz)、7.47(2H,d,J=7.0Hz)

[1862] MS(ESI)m/z:429(M+H)$^{+}$

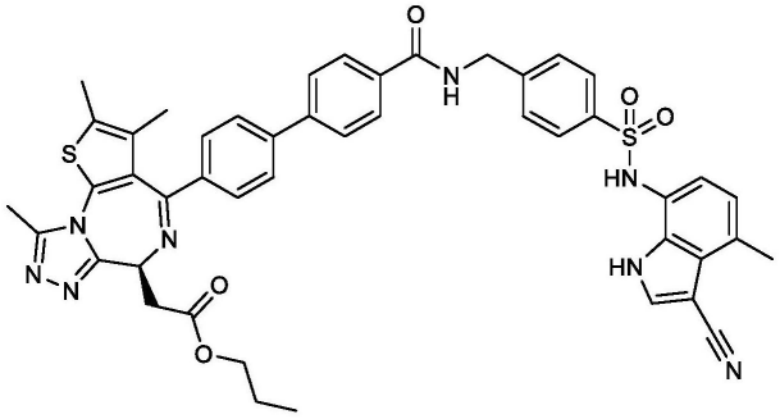
[1863] (129-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸乙酯(实施例化合物129)

[1864] 

[1865] 在氮气流下,将实施例化合物129-1(73mg)、实施例化合物129-2(50mg)、氟化铯(53mg)、水(0.2mL)、四氢呋喃(0.8mL)、X-Phos(5.6mg)和X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(9.2mg)的混合物在微波照射下于130℃搅拌90分钟。将反应混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃(1:1)稀释,用饱和盐水清洗两次,并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂。将残留物利用NH硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=90:10~0:100)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(14mg)。MS(ESI)m/z:837.3[M+H]$^{+}$

[1866] 实施例130

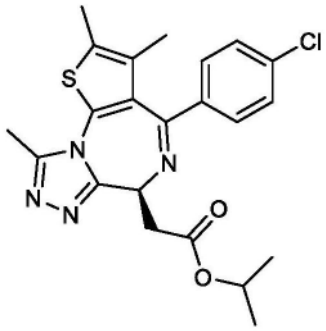
[1867] (130-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸正丙酯(实施例化合物130)

[1868] 

[1869] 实施例131中,使用正丙醇代替异丙醇,除此以外,通过与(131-1)-(131-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(80mg)。MS(ESI)m/z:851.3[M+H]$^+$

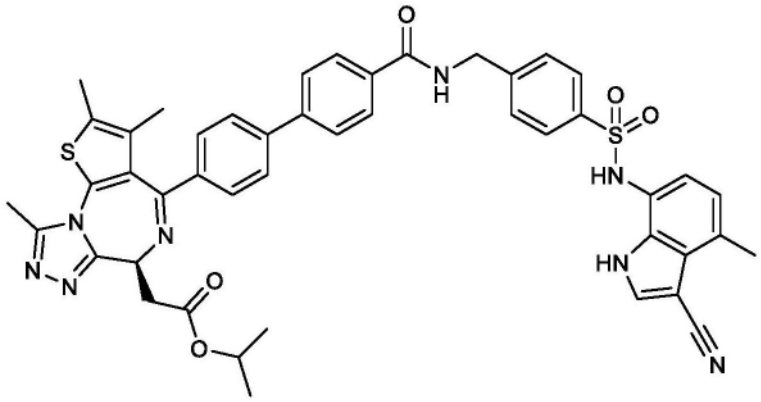
[1870] 实施例131

[1871] (131-1)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸异丙酯(实施例化合物131-1)

[1872] 

[1873] 在-10℃至-20℃下,向(S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-乙酸(1.44g)、三乙胺(0.75mL)的四氢呋喃(14mL)溶液中加入新戊酰氯(0.53mL),并将混合物在-10℃下搅拌2小时。在-10℃下,向反应混合物中加入异丙醇(5mL)和氢化钠(60%,430mg)的四氢呋喃(20mL)悬浮液制备的异丙醇钠,并将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物加入水(100mL)中,并将混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取3次,将混合物用饱和盐水清洗两次,并在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=19:1)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(0.45g)。

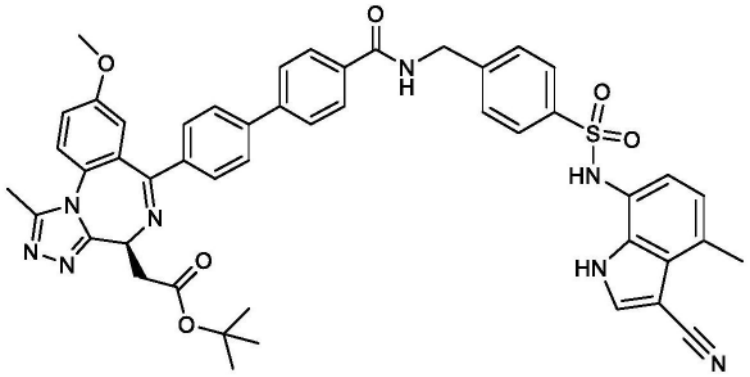
[1874] (131-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸异丙酯(实施例化合物131)

[1875] 

[1876] 实施例129中,使用实施例化合物131-1(50mg)代替实施例化合物129-2,除此以外,通过与(129-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(31mg)。MS(ESI)m/z:851.3[M+H]$^+$

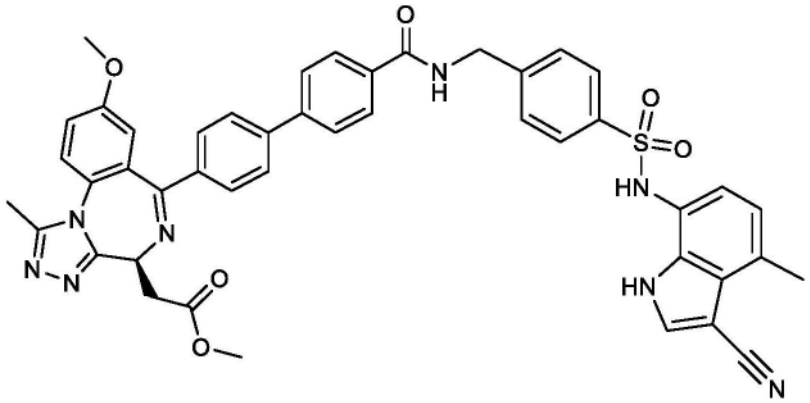
[1877] 实施例132

[1878] (132-1)[(4S)-6-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-8-甲氧基-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂䓬-4-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物132)

[1879] 

[1880] 实施例129中,使用[(4S)-6-(4-氯苯基)-1-甲基-8-(甲氧基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂䓬-4-基]乙酸叔丁酯(43mg)代替实施例化合物129-2,除此以外,通过与(129-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(49mg)。MS(ESI)m/z:861.4[M+H]$^+$

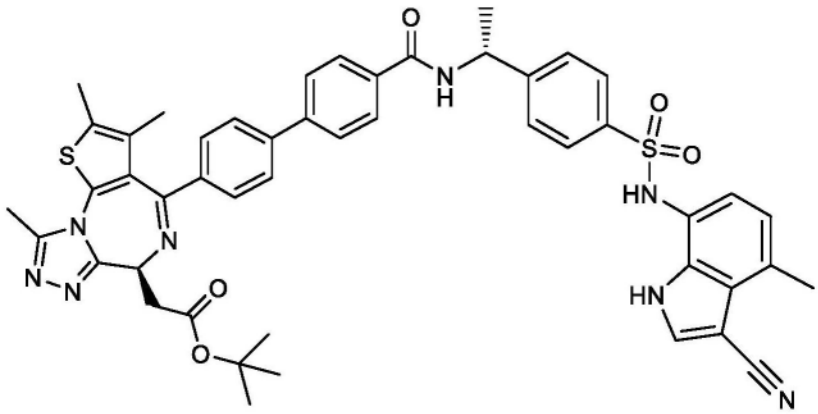
[1881] (133-1)[(4S)-6-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-8-甲氧基-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂䓬-4-基]乙酸甲酯(实施例化合物133)

[1882] 

[1883] 实施例129中,使用[(4S)-6-(4-氯苯基)-1-甲基-8-(甲氧基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂䓬-4-基]乙酸甲酯(40mg)代替实施例化合物129-2,除此以外,通过与(129-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(41mg)。MS(ESI)m/z:819.4[M+H]$^+$

[1884] 实施例134

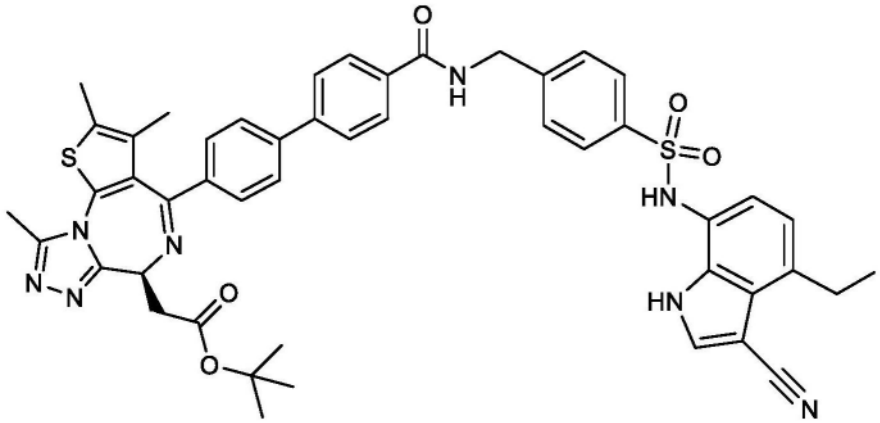
[1885] (134-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物134)

[1886] 

[1887] 实施例63中,使用参考例化合物17(40mg)代替参考例化合物5,除此以外,通过与(63-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(21mg)。MS(ESI)m/z:879.3[M+H]$^+$

[1888] 实施例135

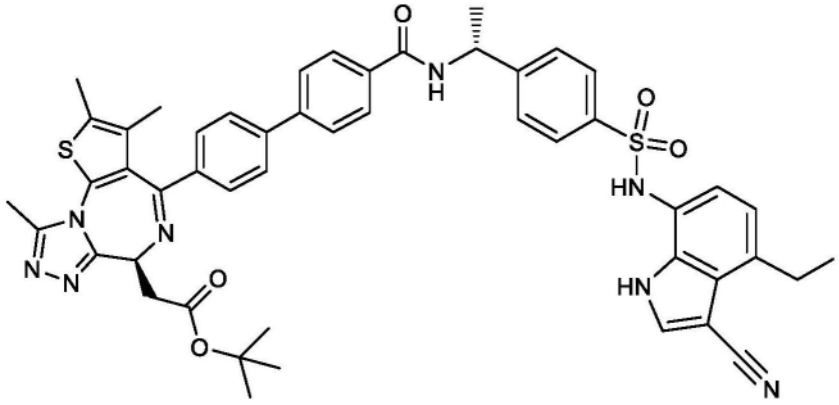
[1889] (135-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物135)

[1890] 

[1891] 实施例63中,使用参考例化合物21(40mg)代替参考例化合物5,除此以外,通过与(63-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(26mg)。MS(ESI)m/z:879.2[M+H]$^+$

[1892] 实施例136

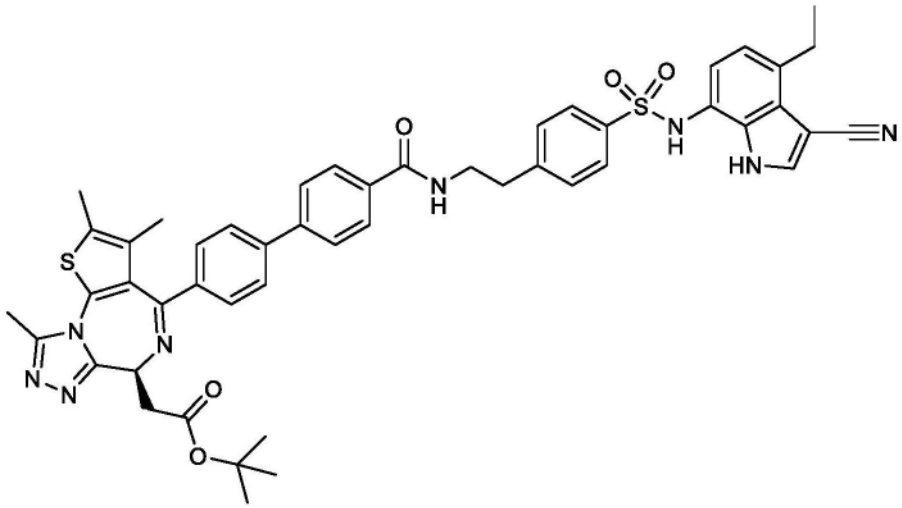
[1893] (136-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基]氨甲酰基}[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物136)

[1894] 

[1895] 实施例63中,使用参考例化合物22(41mg)代替参考例化合物5,除此以外,通过与(63-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(52mg)。MS(ESI)m/z:893.2[M+H]$^+$

[1896] 实施例137

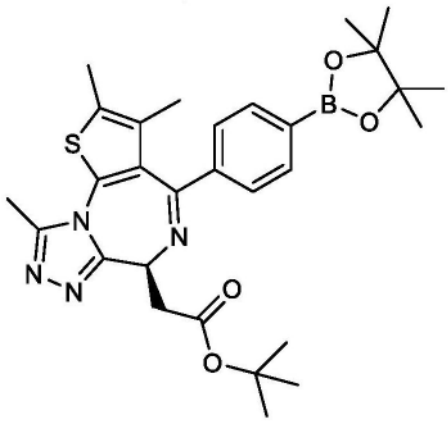
[1897] (137-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}乙基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物137)

[1898] 

[1899] 实施例63中,使用参考例化合物23(41mg)代替参考例化合物5,除此以外,通过与(63-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为淡棕色固体的标题化合物(36mg)。MS(ESI)m/z:893.2[M+H]$^+$

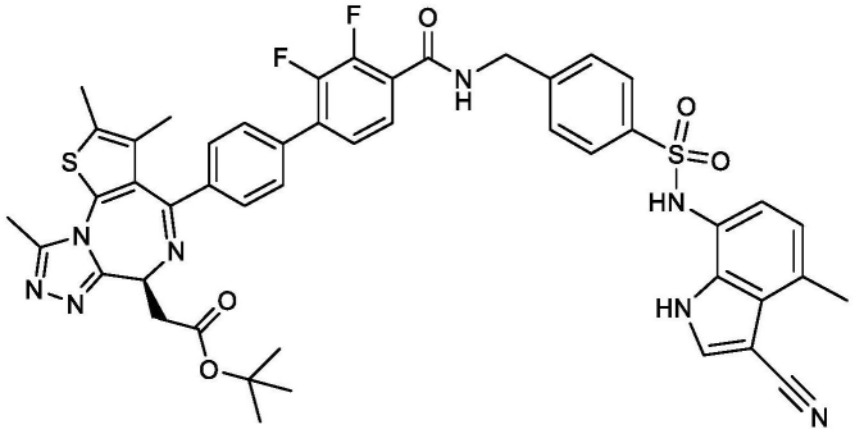
[1900] 实施例138

[1901] (138-1){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基}乙酸叔丁酯(实施例化合物138-1)

[1902] 

[1903] 参考例3中,使用[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(1.47g)代替参考例化合物1,除此以外,通过与(3-1)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(1.73g)。MS(ESI)m/z:549.4[M+H]$^+$

[1904] (138-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2',3'-二氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物138)

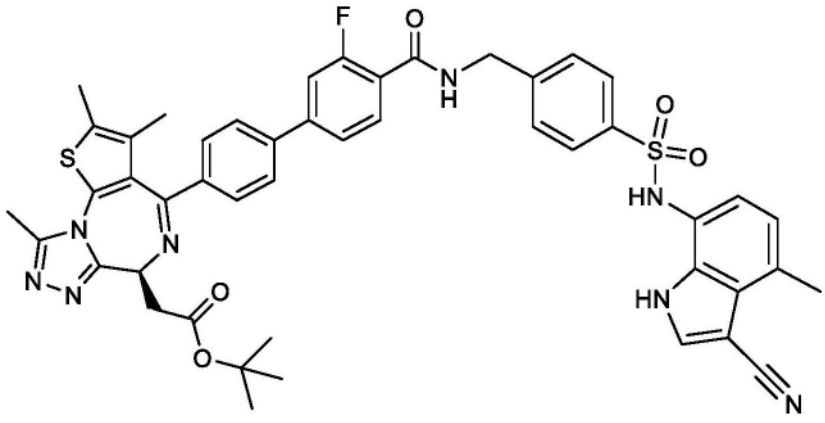
[1905] 

[1906] 向4-溴-2,3-氟苯甲酸(28mg)和参考例化合物5(40mg)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.061mL)和HATU(54mg),将混合物于室温搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)-四氢呋喃(5mL)稀释,用半饱和盐水清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥、过滤。在减压下蒸发溶剂。

[1907] 向得到的残留物中加入实施例化合物138-1(71mg)、氟化铯(54mg)、水(0.5mL)、四氢呋喃(2.0mL)、X-Phos(6mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(10mg)的混合物,将混合物在微波辐射下于120℃搅拌30分钟。将反应混合物用乙酸乙酯(40mL)-四氢呋喃(10mL)稀释,用半饱和盐水清洗。水层用乙酸乙酯-四氢呋喃(10mL-2mL)萃取。合并有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化两次,得到作为浅黄色固体的标题化合物(23mg)。MS(ESI)m/z:901.5[M+H]$^+$

[1908] 实施例139

[1909] (139-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-氟[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物139)

[1910] 

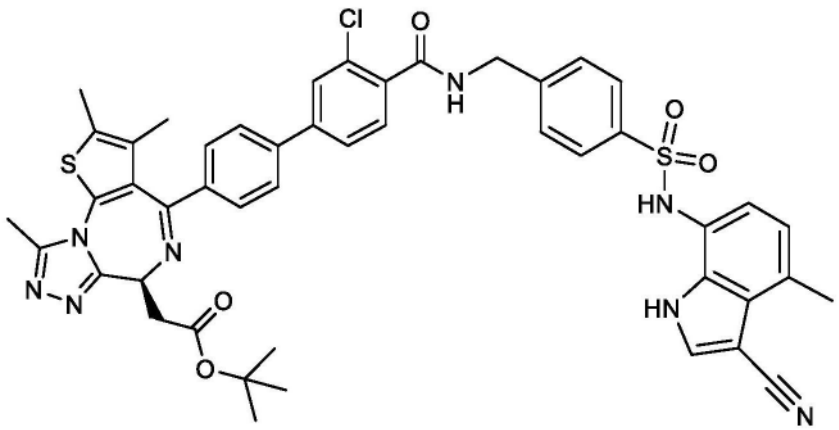
[1911] 将实施例化合物138-1(83mg)、4-溴-2-氟苯甲酸(30mg)、氟化铯(63mg)、水(0.25mL)、四氢呋喃(1.0mL)、X-Phos(7mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(11mg)的混合物在微波辐射下于120℃搅拌30分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯-水(1:1)溶液,有机层用饱和碳酸氢钠水溶液清洗。用2N盐酸将水层的pH值调节至1,用氯仿萃取两次。合并有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。

[1912] 向得到的残留物中加入参考例化合物5(47mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液、

N,N-二异丙基乙胺(0.071mL)和HATU(63mg),将混合物于室温搅拌1小时。反应混合物利用制备HPLC(10mM碳酸铵水溶液-乙腈)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(43mg)。MS(ESI)m/z:883.2[M+H]$^+$

[1913] 实施例140

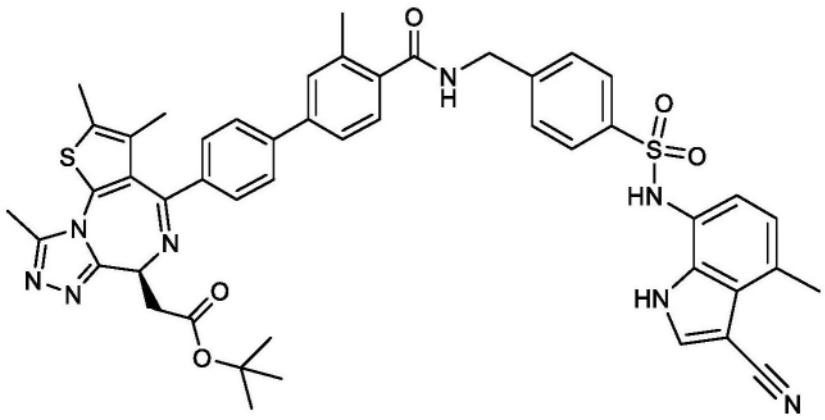
[1914] (140-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物140)

[1915] 

[1916] 实施例139中,使用4-溴-2-氯苯甲酸(30mg)代替4-溴-2-氟苯甲酸,除此以外,通过与(139-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(24mg)。MS(ESI)m/z:899.2[M+H]$^+$

[1917] 实施例141

[1918] (141-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-3'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物141)

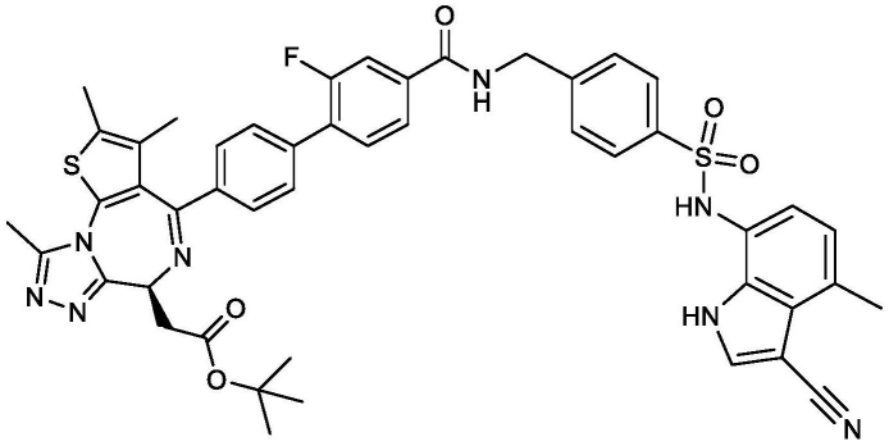
[1919] 

[1920] 实施例139中,使用4-溴-2-甲基苯甲酸(30mg)代替4-溴-2-氟苯甲酸,除此以外,通过与(139-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(39mg)。MS(ESI)m/z:879.3[M+H]$^+$

[1921] 实施例142

[1922] (142-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-氟[1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三

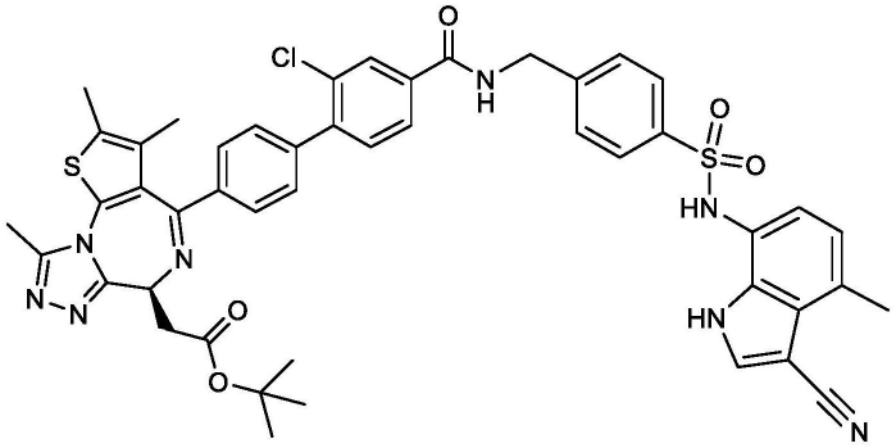
唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物142)

[1923] 

[1924] 实施例139中,使用4-溴-3-氟苯甲酸(30mg)代替4-溴-2-氟苯甲酸,除此以外,通过与(139-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(13mg)。MS(ESI)m/z:883.2[M+H]$^+$

[1925] 实施例143

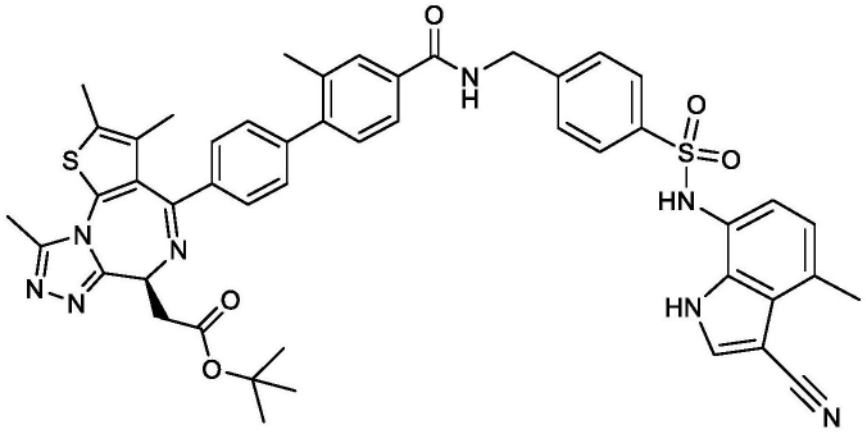
[1926] (143-1)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基][1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物143)

[1927] 

[1928] 实施例139中,使用4-溴-3-氯苯甲酸(30mg)代替4-溴-2-氟苯甲酸,除此以外,通过与(139-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(23mg)。MS(ESI)m/z:899.2[M+H]$^+$

[1929] 实施例144

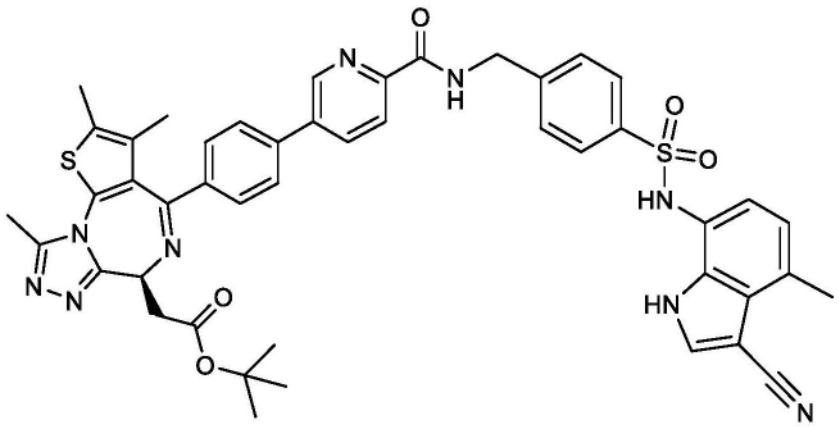
[1930] (144-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]-2'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物144)

[1931] 

[1932] 实施例139中,使用4-溴-3-甲基苯甲酸(30mg)代替4-溴-2-氟苯甲酸,除此以外,通过与(139-1)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(24mg)。MS(ESI)m/z:879.3[M+H]$^+$

[1933] 实施例145

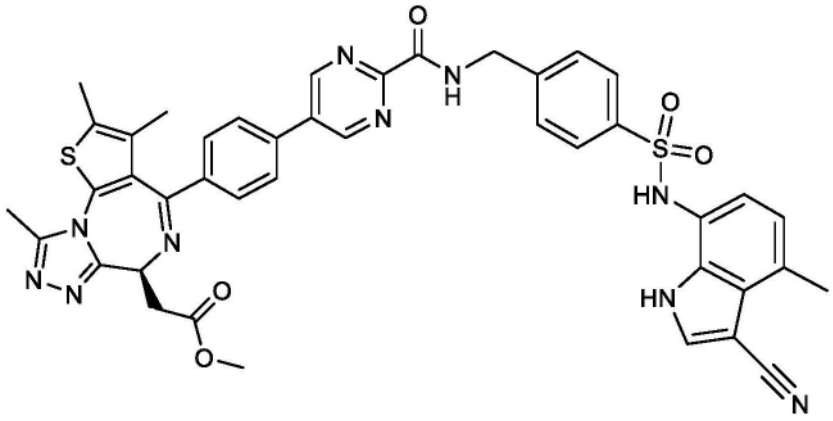
[1934] (145-1)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物145)

[1935] 

[1936] 实施例138中,使用5-溴吡啶-2-羧酸(65mg)代替4-溴-2,3-氟苯甲酸,除此以外,通过与(138-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(67mg)。MS(ESI)m/z:866.2[M+H]$^+$

[1937] 实施例146

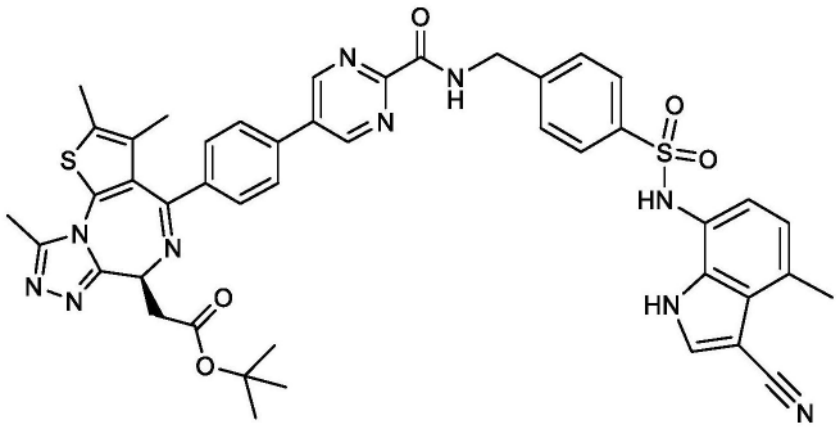
[1938] (146-1)[(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]嘧啶-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物146)

[1939] 

[1940] 实施例138中,使用5-溴嘧啶-2-羧酸(100mg)代替4-溴-2,3-氟苯甲酸,使用参考例化合物3(114mg)代替实施例化合物138-1,除此以外,通过与(138-2)中相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(4.2mg)。MS(ESI)m/z:825.3[M+H]$^+$

[1941] 实施例147

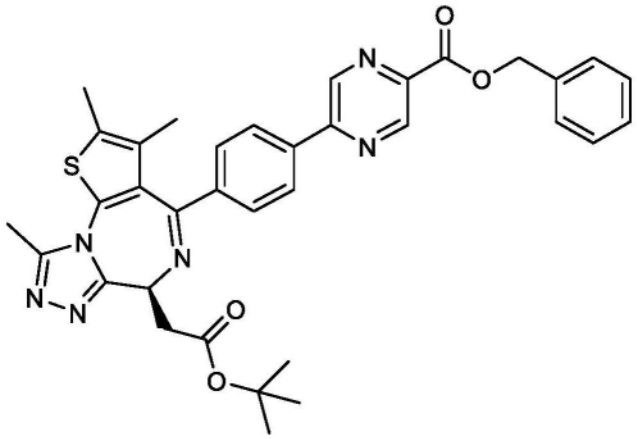
[1942] (147-1)[(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]嘧啶-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物147)

[1943] 

[1944] 实施例138中,使用5-溴嘧啶-2-羧酸(80mg)代替4-溴-2,3-氟苯甲酸,除此以外,通过与(138-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为白色固体的标题化合物(10mg)。MS(ESI)m/z:867.2[M+H]$^+$

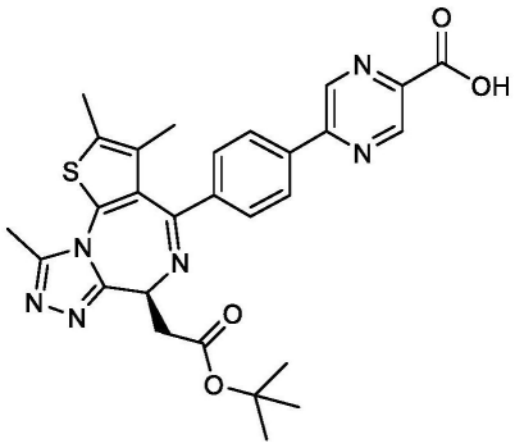
[1945] 实施例148

[1946] (148-1)5-{4-[(6S)-6-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡嗪-2-甲酸苄酯(实施例化合物148-1)

[1947] 

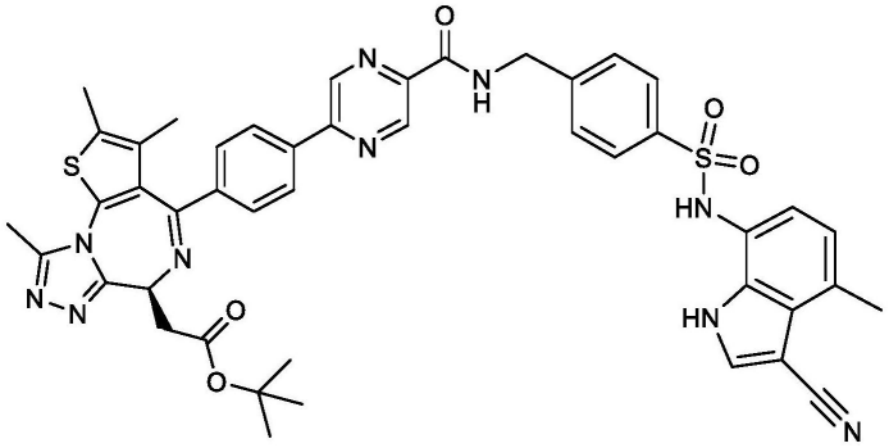
[1948] 将实施例化合物138-1(89mg)、5-溴吡嗪-2-甲酸苄酯(71mg)、四(三苯基膦)钯(0)(19mg)、磷酸钾(103mg)和水(0.011mL)在氮气氛下、在微波辐射下于100℃在四氢呋喃(1.0mL)中搅拌0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土滤出不溶物。浓缩滤液,将得到的残留物利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50～0:100)纯化,得到作为浅黄色固体的标题化合物(97mg)。MS(ESI)m/z:635.4[M+H]$^+$

[1949] (148-2)5-{4-[(6S)-6-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}吡嗪-2-羧酸(实施例化合物148-2)

[1950] 

[1951] 将实施例化合物148-1(33mg)溶解于四氢呋喃(3.0mL),加入20％氢氧化钯碳(15mg)。将反应容器用氢置换,并将混合物于室温搅拌3小时。此外,加入20％氢氧化钯碳(15mg),并将混合物于室温搅拌2小时。过滤反应混合物,并在减压下浓缩溶剂,得到作为浅黄色固体的标题化合物粗品(24mg)。MS(ESI)m/z:545.3[M+H]$^+$

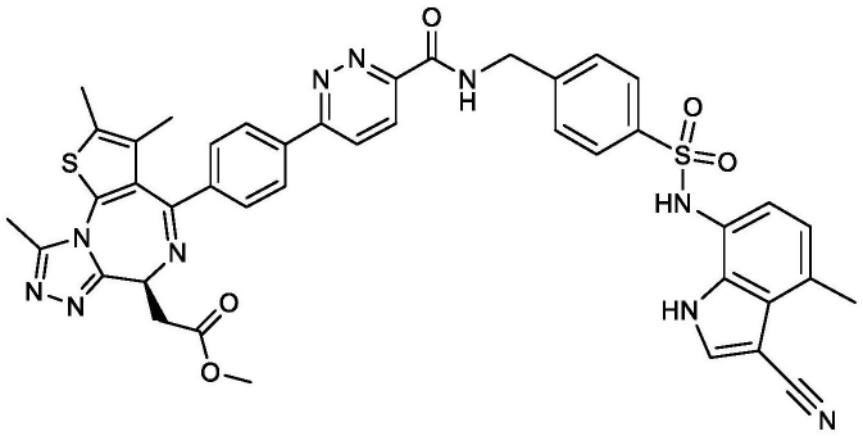
[1952] (148-3)[(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]吡嗪-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物148)

[1953] 

[1954] 实施例63中,使用实施例化合物148-2(20mg)代替实施例化合物63-2,除此以外,通过与(63-3)中相同的方式进行反应和处理,得到作为黄色固体的标题化合物(8.7mg)。MS(ESI)m/z:867.5[M+H]$^+$

[1955] 实施例149

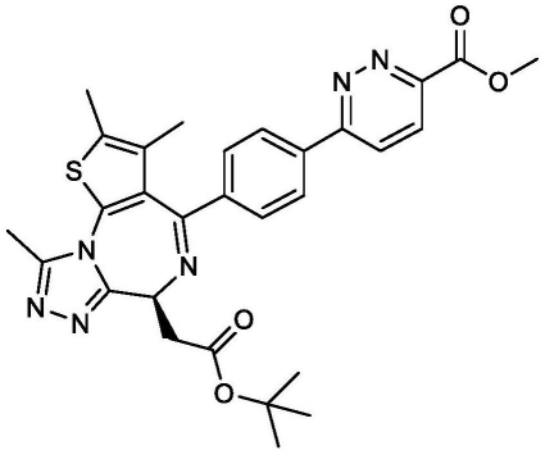
[1956] (149-1)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]哒嗪-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸甲酯(实施例化合物149)

[1957] 

[1958] 实施例65中,使用6-溴哒嗪-3-甲酸叔丁酯(283mg)代替5-溴吡嗪-2-甲酸叔丁酯,除此以外,通过与(65-1)~(65-2)相同的方式进行反应和处理,得到作为浅黄色固体的标题化合物(81mg)。MS(ESI)m/z:825.5[M+H]$^+$

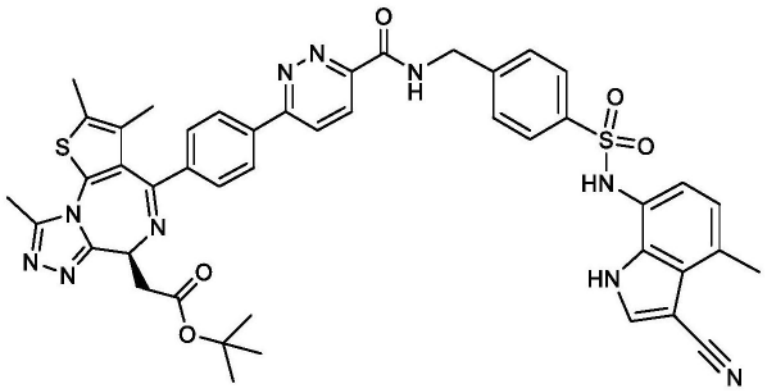
[1959] 实施例150

[1960] (150-1)6-{4-[(6S)-6-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基]苯基}哒嗪-3-甲酸甲酯(实施例化合物150)

[1961] 

[1962] 在氮气流下,将实施例化合物138-1(100mg)、6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(95mg)、氟化铯(139mg)、水(0.02mL)、四氢呋喃(2.0mL)、X-Phos(18mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(29mg)的混合物在加热回流下搅拌3小时。向反应混合物中加入6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(95mg)、氟化铯(139mg)、水(0.02mL)、X-Phos(18mg)、X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂(29mg),并进一步将混合物在加热回流下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗,并将有机层用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)和NH硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=50:50~0:100)纯化,得到作为浅黄色油状物的标题化合物(52mg)。MS(ESI)m/z:559.3[M+H]$^+$

[1963] (150-2)[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吲哚-7-基)氨磺酰基]苯基}甲基)氨甲酰基]哒嗪-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基]乙酸叔丁酯(实施例化合物150)

[1964] 

[1965] 在冰冷下,向实施例化合物150-1(50mg)的四氢呋喃(1mL)溶液中加入甲醇(1mL),加入氢氧化锂(7.5mg)的水溶液(0.25mL),并将该混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液清洗两次。在冰冷下,通过加入2N盐酸将水层的pH调节至3,并用氯仿萃取3次。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂。

[1966] 向得到的残留物中加入参考例化合物5(21mg)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.021mL)和HATU(19mg)的溶液,将混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)-四氢呋喃(5mL)稀释,用半饱和盐水清洗3次,用饱和盐水清洗一次,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下蒸发溶剂。将得到的残留物利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=98:2~95:5)纯化,得到作为白色固体的标题化合物(29mg)。MS(ESI)m/z:867.4[M+H]$^+$

[1967] 试验例1

[1968] 对癌细胞的细胞毒性作用

[1969] 体外评价本发明化合物对人癌细胞的细胞毒性作用。在该实验中,将已知对BRD4蛋白质与其配体的结合具有抑制活性的(+)-JQ1(Nature,第468卷,1067～1073页(2010年12月23日))用作阳性对照药。将各细胞悬浮于10％FBS/RPMI1640,接种至96孔板,在5％CO_2、37℃培养过夜。将溶解在DMSO中的试验化合物用10％FBS/RPMI1640稀释并加入,将细胞进一步培养96小时。培养后,使用细胞数测定用WST-8试剂盒(Kishida ChemicalCo.,Ltd.)测定活细胞数。作为对照,在不含试验化合物的条件下进行测定。本发明化合物对人前列腺癌LNCaP细胞的细胞毒性活性如表1中IC_{50}值所示,IC_{50}值是当化合物未处理条件下的细胞存活率为100％时,显示出50％细胞存活率时的化合物浓度。其由连接了在包围50％细胞存活率的两点处的细胞存活率、和化合物浓度的直线进行计算。另外,表2中以IC_{50}值示出对下述各癌细胞的细胞毒性活性:人急性骨髓性白血病MV-4-11细胞、人慢性骨髓性白血病K562细胞、人多发性骨髓瘤MM.1S细胞、弥漫大B细胞淋巴瘤SU-DHL-6细胞、人T细胞白血病Jurkat细胞、人伯基特淋巴瘤Raji细胞、人去势抵抗性前列腺癌PC-3细胞、人AR-V7阳性去势抵抗性前列腺癌22Rv1细胞、人卵巢癌A2780细胞、人顺铂抵抗性卵巢癌SK-OV-03细胞、人膀胱癌5637细胞、人乳腺癌ZR-75-1细胞、人三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞、人宫颈癌HeLa细胞、人子宫肉瘤MES-SA细胞、人胃癌SNU-16细胞、人非小细胞肺癌NCI-H2126细胞、人EGFRT790M突变阳性非小细胞肺癌NCI-H1975细胞、人小细胞肺癌NCI-H82细胞、人大细胞肺癌NCI-H460细胞、人结肠癌HCT116细胞、人神经胶质瘤U-87MG细胞、人胰腺癌BxPC-3细胞、人肝癌HLF细胞、人胆管癌HuCCT1细胞、人肾细胞癌786-O细胞和人纤维肉瘤HT1080细胞。本发明的化合物对癌细胞显示出强细胞毒性作用。

[1970] [表1-1]

[1971]

实施例 化合物号	LNCaP 细胞毒性活性：IC_{50} （nmol/L）
1	0.14
2	0.35
3	0.092
4	16
5	4.1
8	2.8
11	0.074
15	0.28
21	9.8
25	0.24
26	0.10
31	4.2
32	0.69
35	7.2
36	1.4
37	3.0
38	5.8
40	0.42
41	1.1
43	0.23
45	0.22
46	0.19
47	0.46
48	0.49
50	0.23
52	0.55
53	0.16
55	3.0
59	0.23
62	0.97
63	0.45
64	0.25
65	0.071
67	2.1

[1972] [表1-2]

[1973]

69	0.12
70	0.23

71	0.61
72	5.5
73	1.7
74	0.21
75	0.47
77	0.16
82	0.27
83	0.33
84	0.58
85	0.26
86	0.35
88	0.17
89	0.33
90	0.19
91	0.26
92	0.087
94	0.42
97	0.12
98	0.22
99	0.14
100	0.16
101	0.27
102	0.071
103	0.067
105	0.13
106	0.079
107	0.26
108	0.23
109	0.36
110	0.28
112	0.44
113	0.30
114	0.34

[1974] [表1-3]

[1975]

115	0.32
116	0.65
117	0.41
118	0.32
119	0.45
120	0.41
121	0.22
122	0.39
123	0.32
124	0.27
125	0.37
127	0.032
128	0.074
129	0.048
130	0.050
131	0.065
132	0.21
133	0.49
134	0.55
135	0.66
136	0.60
137	0.48
138	0.77
139	0.45
140	0.52
141	0.92
142	1.3

[1976]

143	2.4
144	1.2
145	0.44
146	1.3
147	0.42
148	0.20
149	0.54
150	0.43
(+)-JQ1	19000

[1977] [表2]

[1978]

细胞株	细胞毒性活性：IC_{50}（nmol/L）
	实施例化合物 1
MV-4-11	0.16
K562	1.7
MM.1S	0.026
SU-DHL-6	0.44
Jurkat	1.3
Raji	5.3
PC-3	0.88
22Rv1	0.71
A2780	0.19
SK-OV-03	41
5637	1.9
ZR-75-1	27
MDA-MB-231	4.0
HeLa	27
MES-SA	1.8
SNU-16	6.4
NCI-H2126	6.6
NCI-H1975	3.6
NCI-H82	21
NCI-H460	28
HCT116	8.8
U-87MG	6.0
BxPC-3	3.3
HLF	2.9
HuCCT1	26

[1979]

786-O	660
HT1080	13

[1980] 试验例2

[1981] 癌细胞中BRD4蛋白质分解诱导作用

[1982] 使用人前列腺癌LNCaP细胞体外评价本发明化合物对癌细胞中BRD4蛋白质的分解诱导作用。将LNCaP细胞悬浮在10％FBS/RPMI1640中,接种于96孔细胞载体板(Perkin Elmer),并在5％CO_2、37℃下培养过夜。将溶解在DMSO中的试验化合物用10％FBS/RPMI1640稀释并加入,将细胞进一步培养6小时。培养后,用4％多聚甲醛/PBS固定细胞,再用0.25％TritonX-100/PBS进行渗透处理。然后,用10％BSA/PBS阻断细胞,加入抗BRD4(Sigma-Aldrich)溶液,于4℃温育细胞过夜。此外,加入交叉吸附的山羊抗兔IgG(H+L)二抗AlexaFluor546(Thermo Fisher Scientific)溶液、0.5μg/mLHoechst33342(Sigma-Aldrich)和14μMActi-Stain555荧光鬼笔环肽(细胞骨架)。温育1小时后,用Operetta(Perkin Elmer)测量BRD4蛋白质量的荧光强度(激发:560nm,发射:572nm)。表3中,以DC_{50}值显示LNCaP细胞中本发明的化合物的BRD4蛋白质分解诱导活性。DC_{50}值是化合物在未处理条件下的荧光强度为100％时,荧光强度为50％时的化合物浓度。其由连接了包围50％荧光强度的两点处的荧光强度、和化合物浓度的直线进行计算。本发明的化合物在癌细胞中以显示细胞增殖抑制作用的浓度诱导BRD4蛋白质分解。

[1983] [表3-1]

[1984]

实施例化合物号	BRD4 蛋白质分解诱导活性:DC_{50}（nmol/L）
1	0.15
2	0.23
3	0.42
4	38
5	15
8	2.4
11	0.083
15	0.22
21	6.7
25	0.16
26	0.14
31	5.9
32	0.42
35	2.7
36	0.41
37	1.4
38	5.6
40	0.19
41	0.41
43	0.12
45	0.19
46	0.11
47	0.30
48	0.30
50	0.13
52	0.30
53	0.078
55	1.4
59	0.22
62	0.64
63	0.23
64	0.13
65	0.036
67	2.0

[1985] [表3-2]

[1986]

69	0.056
70	0.13

71	0.32
72	65
73	0.75
74	0.092
75	0.32
77	0.048
82	0.25
83	0.25
84	0.23
85	0.074
86	0.059
88	0.37
89	0.80
90	0.091
91	0.029
92	0.041
94	0.13
97	0.064
98	0.098
99	0.091
100	0.085
101	0.15
102	0.036
103	0.030
105	0.054
106	0.059
107	0.046
108	0.069
109	0.082
110	0.063
112	0.25
113	0.33
114	0.28

[1987] [表3-3]

115	0.13
116	0.42
117	0.16
118	0.14
119	0.27
120	0.26
121	0.17
122	0.14
123	0.21
124	0.095
125	0.17
127	0.024
128	0.039
129	0.033
130	0.028
131	0.035
132	0.13
133	0.34
134	0.31
135	0.38
136	0.25
137	0.13
138	0.32
139	0.25
140	0.38
141	0.47
142	0.51

[1988]

[1989]

143	1.6
144	0.59
145	0.17
146	0.26
147	0.13
148	0.042
149	0.18
150	0.12

[1990] 试验例3

[1991] 对获得对常规BRD4蛋白质分解诱导剂的抗性的癌细胞的细胞毒性作用

[1992] 体外评价本发明化合物对获得对常规BRD4蛋白质分解诱导剂的抗性的癌细胞的细胞毒性作用。在该实验中,其中VHL的配体与BRD4蛋白质抑制剂连接的ARV-771(Proc Natl Acad Sci USA.第13卷、7124～7129页(2016年6月28日))和MZ1(ACS Chem Biol.第10卷、1770～1777页(2015年8月21日))用作作为比较对照的常规BRD4蛋白质分解诱导剂。将获得对常规BRD4蛋白质分解诱导剂(MDA-MB-436w/o2细胞)抗性的人乳腺癌MDA-MB-436细胞、和MDA-MB-436细胞悬浮于10％FBS/RPMI1640,接种于96孔板中,在5％CO_2、37℃培养过夜。将溶解在DMSO中的试验化合物用10％FBS/RPMI1640稀释并加入,将细胞进一步培养96小时。培养后,使用细胞数测定用WST-8试剂盒(Kishida Chemical Co.,Ltd.)测定活细胞数。作为对照,在不含试验化合物的条件下进行测量。本发明的化合物对各细胞的细胞毒性活性以IC_{50}值示于表4。IC_{50}值是当化合物未处理条件下的细胞存活率为100％时,显示出50％细胞存活率时的化合物浓度。其由连接了包围50％细胞存活率的两点处的细胞存活率、和化合物浓度的直线进行计算。此外,耐受性(倍数)是通过用MDA-MB-436w/o2细胞中的IC_{50}值除以MDA-MB-436细胞中的IC_{50}值来计算的。MDA-MB-436w/o2细胞表现出对ARV-771和MZ1的抗性,但对本发明的化合物没有抗性。

[1993] [表4]

[1994]

实施例化合物号	细胞毒性活性: IC_{50} (nmol/L)		抗性:(倍数)
	MDA-MB-436	MDA-MB-436w/o2	
1	0.39	0.51	1.3
11	0.27	0.31	1.2
43	0.34	0.42	1.3
46	0.20	0.26	1.3
53	0.21	0.32	1.5
ARV-771	5.6	860	150
MZ1	1900	>50000	>26

[1995] 试验例4

[1996] 对于针对常规BRD4蛋白质分解诱导剂获得了抗性的癌细胞的BRD4蛋白质分解诱导作用

[1997] 体外评价本发明的化合物对于针对常规BRD4蛋白质分解诱导剂获得了抗性的癌细胞的BRD4蛋白质分解诱导作用。在该实验中,其中VHL的配体和BRD4蛋白质抑制剂连接的ARV-771和MZ1用作作为比较对照的常规的BRD4蛋白质分解诱导剂。将获得对常规BRD4蛋白质分解诱导剂(MDA-MB-436w/o2细胞)抗性的人乳腺癌MDA-MB-436细胞、和MDA-MB-436细胞悬浮于10%FBS/RPMI1640,接种于6孔板中,在5%CO_2、37℃培养过夜。将溶解在DMSO中的试验化合物用10%FBS/RPMI1640稀释并加入,将细胞进一步培养6小时。培养后,将细胞在溶解溶液(10mMTris-HCl,pH7.4,0.1%NP-40,0.1%脱氧胆酸钠,0.1%SDS,0.15M NaCl,1mM EDTA,10g/mL抑肽酶)中裂解。将溶液电泳,并使用半干转移装置将丙烯酰胺凝胶中的蛋白质转移至Immobilon PVDF膜上。转移后,将膜阻断并在4℃下浸入一抗(抗BRD4:Sigma-Aldrich,抗β-肌动蛋白抗体:Sigma-Aldrich)溶液中过夜。在二抗溶液中浸泡1小时后,使用ECLPrimeWestern免疫印迹检测系统或ECL Select Western免疫印迹检测系统(GE Healthcare)检测膜上的目标蛋白。结果,如图1所示,ARV-771和MZ1诱导MDA-MB-436细胞中BRD4蛋白质的分解,但不诱导MDA-MB-436w/o2细胞中的分解。另一方面,本发明化合物在两种细胞株中等效诱导BRD4蛋白质分解。

[1998] 试验例5

[1999] BRD4蛋白质与配体结合的抑制作用

[2000] 本发明的化合物对BRD4蛋白质与其配体(乙酰化组蛋白H4)结合的抑制作用通过时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET,time-resolved fluorescence resonance energy transfer)法评价,该方法使用EPIgeneous™结合域试剂盒A(Cisbio)、BRD4-1(GST)(ReactionBiologyCorp)和[Lys(Ac)5/8/12/16]-组蛋白H4(1-21)-GGK(生物素)(Eurogentec)。在该实验中,将已知对BRD4蛋白质与乙酰化组蛋白H4的结合具有抑制活性的(+)-JQ1(Nature第468卷、1067～1073页(2010年12月23日))用作阳性对照药。将溶解于DMSO中的试验化合物用附带的稀释缓冲液稀释,加入384孔白色平皿中,进一步加入BRD4-1(GST)和[Lys(Ac)5/8/12/16]-组蛋白H4(1-21)-GGK(生物素)。然后,加入链霉亲和素-d2缀合物和抗GST-Eu^{3+}穴状缀合物,细胞于室温孵育3小时。BRD4蛋白质和乙酰化组蛋白H4的结合量以荧光强度(激发:314nm/发射:620nm,激发:314nm/发射:665nm)测定。本发明的化合物的BRD4蛋白质抑制活性以IC_{50}值(抑制BRD4蛋白质与乙酰化组蛋白H4结合50%的化合物浓度)示于表5。IC_{50}值是当在化合物未处理条件下荧光强度为100%时,显示出50%荧光强度时的化合物浓度。其由连接了在包围50%荧光强度的两点处的分解速率、和化合物浓度的直线进行计算。本发明的化合物对BRD4蛋白质和配体的结合显示强抑制作用。

[2001] [表5]

[2002]

实施例化合物号	BRD4蛋白质抑制活性:IC_{50}(nmol/L)

[2003]

1	29
11	5.7
(+) -JQ1	550

[2004] 试验例6

[2005] 在移植人急性骨髓性白血病MV-4-11细胞的小鼠中的抗肿瘤作用

[2006] 用人急性骨髓性白血病MV-4-11细胞移植小鼠研究本发明化合物的体内抗肿瘤作用。将MV-4-11细胞皮下移植到雄性的6周龄BALB/c裸鼠的腹股沟区域(5×10^6个细胞/小鼠)。在由$1/2ab^2$(a为肿瘤的长轴,b为短轴)测得的假定肿瘤体积达到约100mm^3(第1天)的时间点起,在第1、5、9、13天,将本发明化合物施予尾静脉。对照组施予溶剂,20%羟丙基-β-环糊精溶液。在第15天,分离肿瘤,测量重量,并通过下式计算肿瘤生长抑制率IR(%)。

[2007] 肿瘤生长抑制率IR(%)=

[2008] {1-(施予组的平均肿瘤重量/未施予对照组的平均肿瘤重量)}x100(%)

[2009] 结果如表6和图2所示,证明本发明的化合物对人急性骨髓性白血病MV-4-11细胞移植小鼠显示出抗肿瘤效果。

[2010] [表6]

[2011]

实施例化合物号	剂量(mg/kg/天)	肿瘤生长抑制率(%)
1	1	68.4*
	3	95.3*

[2012] *P<0.001;与溶剂施予组的显著差异(Dunnett's试验)

[2013] 试验例7

[2014] 对人急性骨髓性白血病MV-4-11细胞移植小鼠间歇1周施予的抗肿瘤作用

[2015] 用人急性骨髓性白血病MV-4-11细胞移植小鼠研究本发明的化合物的体内抗肿瘤效果。将MV-4-11细胞皮下移植到雄性的6周龄BALB/c裸鼠的腹股沟区域(5×10^6个细胞/小鼠)。在由$1/2ab^2$(a为肿瘤的长轴,b为短轴)测得的假定肿瘤体积达到约200mm^3(第1天)的时间点起,在第1天和第8天,将本发明的化合物施予尾静脉。对照组施予溶剂,10%Kolliphor ELP/5%乙醇/85%盐溶液。在第15天,分离肿瘤,测量重量,并通过下式计算肿瘤生长抑制率IR(%)。

[2016] 肿瘤生长抑制率IR(%)=

[2017] {1-(施予组的平均肿瘤重量/未施予对照组的平均肿瘤重量)}x100(%)

[2018] 结果如表7所示,本发明的化合物即使间歇施予1周,也对人急性骨髓性白血病MV-4-11细胞移植小鼠显示出抗肿瘤效果。

[2019] [表7]

[2020]

实施例化合物号	剂量（mg/kg/天）	肿瘤生长抑制率（%）
1	4	56**
	12.5	92**
47	4	32*
	12.5	68**
74	4	43**
	12.5	94**
106	4	96**
	12.5	98**

[2021] *P<0.05、**P<0.001;与溶剂施予组的显著差异(Dunnett's试验)

[2022] 试验例8

[2023] 最大耐受剂量

[2024] 测定本发明的化合物在大鼠中的最大耐受剂量(MTD)。在此实验中,将其中VHL的配体和BRD4蛋白质抑制剂连接的对照化合物157(PCT/JP2019/026553)用作作为比较对照的常规BRD4蛋白质分解诱导剂。对雄性6周龄CD(SD)大鼠单尾静脉施予本发明化合物或化合物157后,观察一般情况并测定MTD。

[2025] 结果,如表8中所示,与使用VHL配体的BRD4蛋白质分解诱导剂相比,本发明的化合物显示MTD改善。

[2026] [表8]

[2027]

实施例化合物号	MTD(mg/kg)
实施例1	>10
对照化合物157	0.5

[2028] 产业上的可利用性

[2029] 本发明的化合物在BRD4蛋白质分解诱导作用方面优异,并且作为癌症的治疗剂是有用的。

[2030] 本申请以在日本递交的专利申请号2020-019227为基础,其内容全部包括在本申请中。

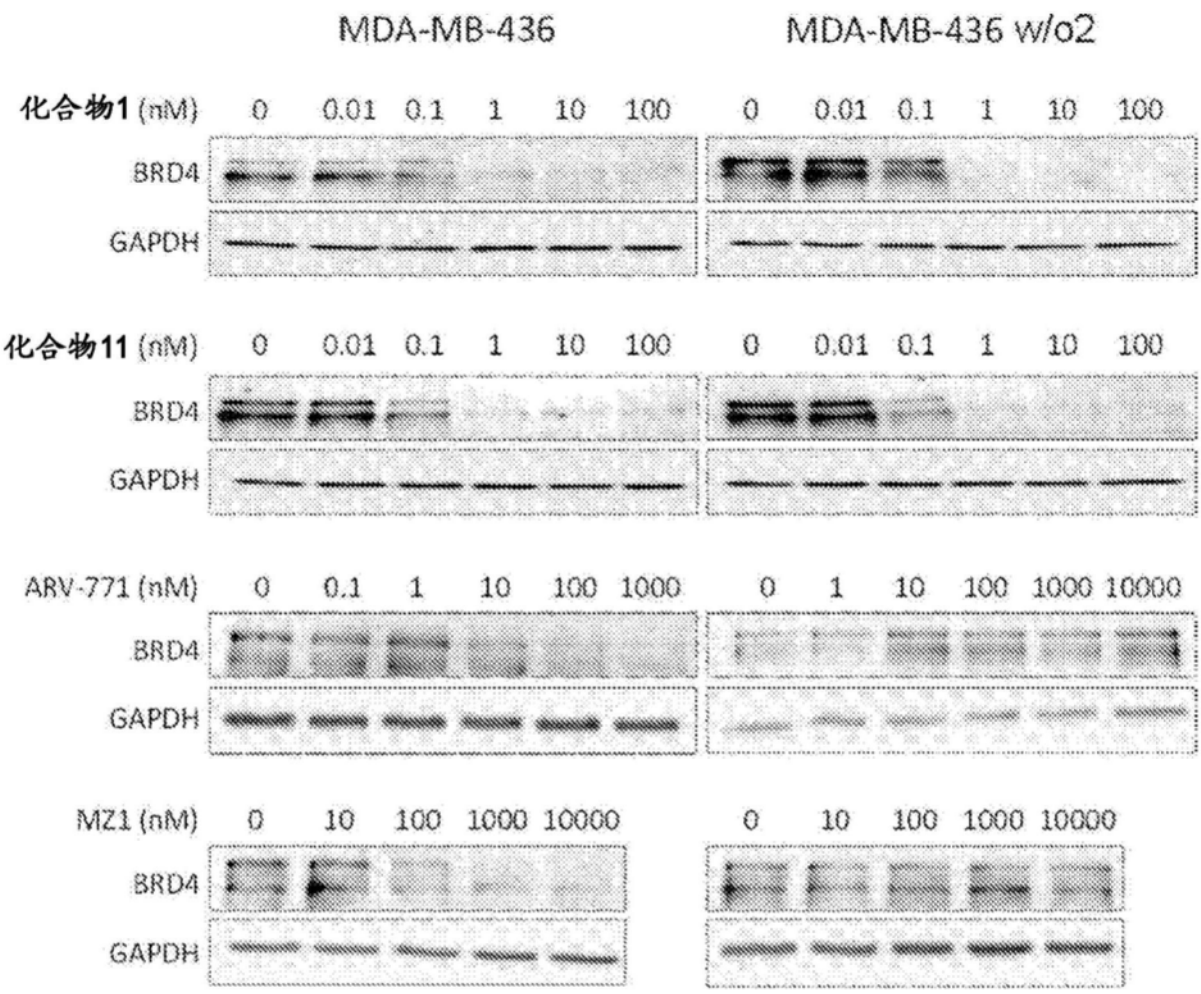

MDA-MB-436
MDA-MB-436 w/o2
化合物1 (nM)
0 0.01 0.1 1 10 100
0 0.01 0.1 1 10 100
BRD4
GAPDH
化合物11 (nM)
0 0.01 0.1 1 10 100
0 0.01 0.1 1 10 100
BRD4
GAPDH
ARV-771 (nM)
0 0.1 1 10 100 1000
0 1 10 100 1000 10000
BRD4
GAPDH
MZ1 (nM)
0 10 100 1000 10000
0 10 100 1000 10000
BRD4
GAPDH

图1

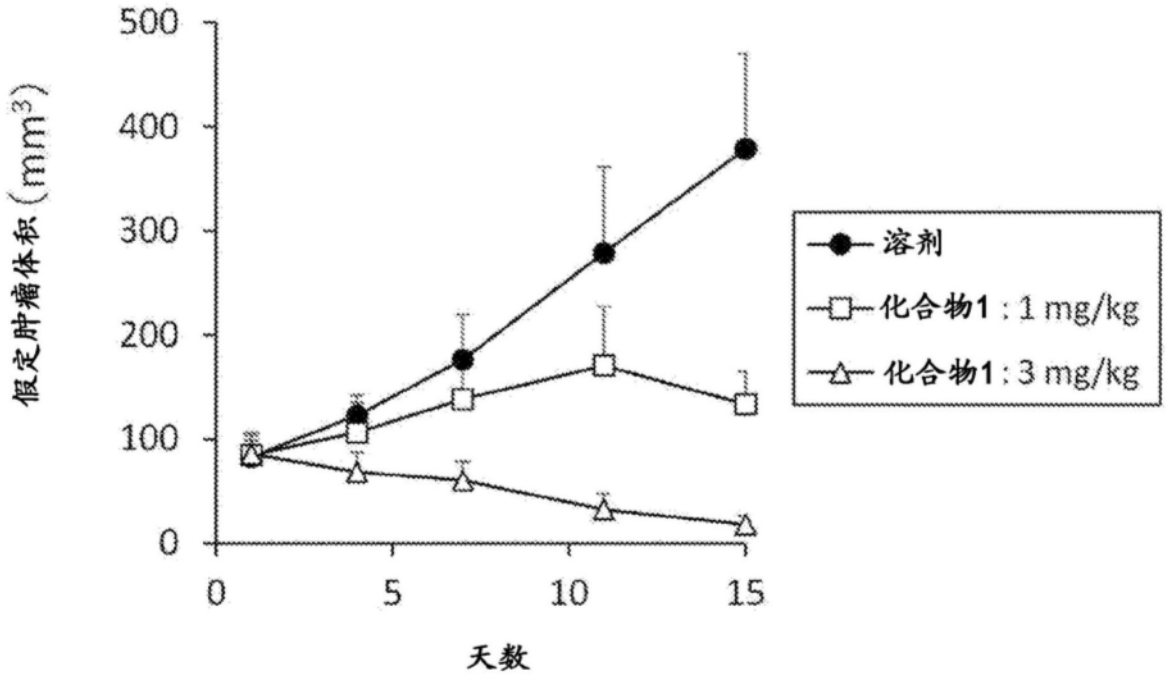

500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
假定肿瘤体积（mm^3）
天数
溶剂
化合物1：1 mg/kg
化合物1：3 mg/kg

图2