



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110914256 A

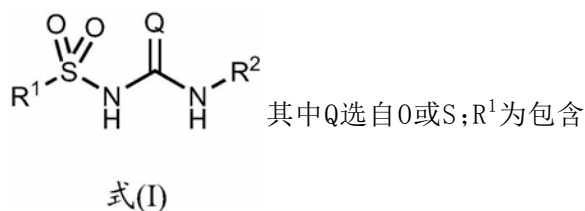
(43)申请公布日 2020.03.24

(21)申请号 201880044712.X	C07D 223/06(2006.01)
(22)申请日 2018.07.04	C07D 401/04(2006.01)
(30)优先权数据	C07D 401/06(2006.01)
1710943.0 2017.07.07 GB	C07D 401/12(2006.01)
1713079.0 2017.08.15 GB	C07D 403/04(2006.01)
1713082.4 2017.08.15 GB	C07D 403/06(2006.01)
1718561.2 2017.11.09 GB	C07D 405/04(2006.01)
1718563.8 2017.11.09 GB	C07D 405/06(2006.01)
1721726.6 2017.12.22 GB	C07D 409/04(2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日	C07D 239/66(2006.01)
2020.01.02	C07D 241/18(2006.01)
(86)PCT国际申请的申请数据	C07D 451/02(2006.01)
PCT/EP2018/068077 2018.07.04	C07D 451/14(2006.01)
(87)PCT国际申请的公布数据	C07D 205/04(2006.01)
W02019/008025 EN 2019.01.10	C07D 205/12(2006.01)
(71)申请人 英夫拉索姆有限公司	C07D 207/12(2006.01)
地址 爱尔兰,都柏林	C07D 211/54(2006.01)
(72)发明人 M·库珀 D·米勒 A·麦克劳德	A61P 37/00(2006.01)
J·范威尔滕堡 S·汤姆 (续)	A61P 9/00(2006.01)
(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所	A61P 17/00(2006.01)
11313	A61P 35/00(2006.01)
代理人 郝名悦 刘文娜	A61P 31/00(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 13/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)	A61P 1/00(2006.01)
A61K 31/64(2006.01)	A61P 11/00(2006.01)
C07D 217/22(2006.01)	A61P 15/00(2006.01) (续)

权利要求书21页 说明书256页

(54)发明名称
新颖磺酰胺羧酰胺化合物

(57)摘要
本发明涉及式(I)化合物:



至少一个环氮原子的非芳族杂环状基团,其中R¹通过环碳原子连接至磺酰基脒基团的硫原子,且其中R¹可任选地为取代的;且R²为在α位取代的环状基团,其中R²可任选地为进一步取代的。本发明还涉及此类化合物的盐、溶剂化物和前药;包含此类化合物的药物组合物;以及此类化合物在治疗和预防医学病症和疾病中的用途,最尤其是在通过抑制NLRP₃来治疗和预防医学病症和疾病中的用途。

[转续页]

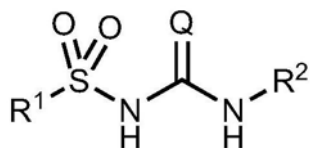
[接上页]

(72)发明人 S·圣加拉 J·香农

(51)Int.Cl.

A61P 25/00(2006.01)

1. 一种式(I)化合物:



式(I)

其中:

Q选自O或S;

R¹为包含至少一个环氮原子的非芳族杂环状基团,其中R¹通过环碳原子连接至磺酰基脲基团的硫原子,且其中R¹可任选地为取代的;且

R²为在α位取代的环状基团,其中R²可任选地为进一步取代的。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹为单环状或双环状非芳族杂环状基团,其中R¹可任选地为取代的。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中R¹为4、5、6或7元单环状非芳族杂环状基团或7、8、9或10元双环状非芳族杂环状基团,其中R¹可任选地为取代的。

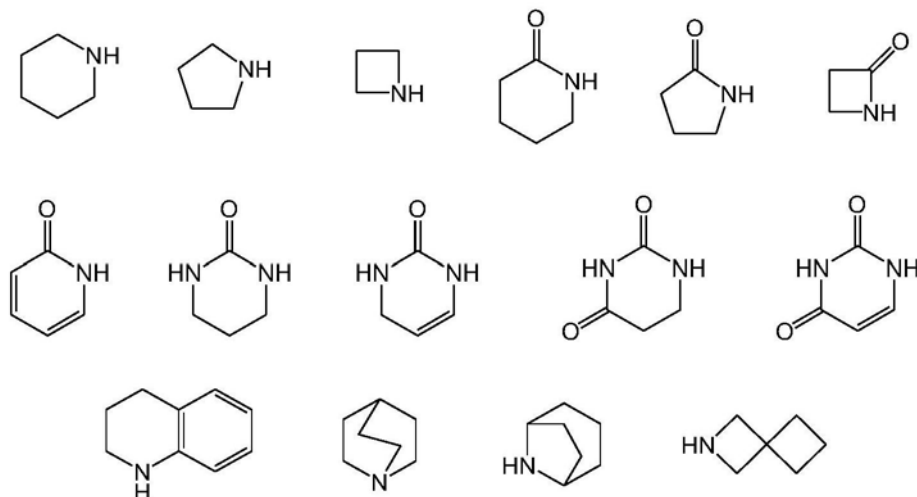
4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述非芳族杂环状基团R¹为完全饱和的。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R¹包含一个、两个或三个环氮、氧或硫原子。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中R¹包含一个或两个环氮或氧原子。

7. 如权利要求6所述的化合物,其中R¹包含一个或两个环氮原子。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R¹选自:



其中R¹通过非芳族环碳原子连接至磺酰基脲基团的硫原子,且其中R¹可任选地为取代或进一步取代的。

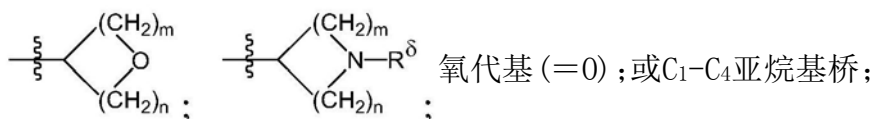
9. 如权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R¹被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代基;-CN;-NO₂;-N₃;-R^β;-OH;-OR^β;-SH;-SR^β;-SOR^β;-SO₂H;-SO₂R^β;-SO₂NH₂;-SO₂NHR^β;-SO₂N(R^β)₂;-R^α-SH;-R^α-SR^β;-R^α-SOR^β;-R^α-SO₂H;-R^α-SO₂R^β;-R^α-SO₂NH₂;-R^α-SO₂NHR

$^{\beta}$; $-R^{\alpha}-SO_2N(R^{\beta})_2$; $-NH_2$; $-NHR^{\beta}$; $-N(R^{\beta})_2$; $-R^{\alpha}-NH_2$; $-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$; $-CHO$; $-COR^{\beta}$; $-COOH$; $-COOR^{\beta}$; $-OCOR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-CHO$; $-R^{\alpha}-COR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-COOH$; $-R^{\alpha}-COOR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-OCOR^{\beta}$; $-NH-CHO$; $-NR^{\beta}-CHO$; $-NH-COR^{\beta}$; $-NR^{\beta}-COR^{\beta}$; $-CONH_2$; $-CONHR^{\beta}$; $-CON(R^{\beta})_2$; $-R^{\alpha}-NH-CHO$; $-R^{\alpha}-NR^{\beta}-CHO$; $-R^{\alpha}-NH-COR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-NR^{\beta}-COR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-CONH_2$; $-R^{\alpha}-CONHR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-CON(R^{\beta})_2$; $-O-R^{\alpha}-OH$; $-O-R^{\alpha}-OR^{\beta}$; $-O-R^{\alpha}-NH_2$; $-O-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$; $-O-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$; $-NH-R^{\alpha}-OH$; $-NH-R^{\alpha}-OR^{\beta}$; $-NH-R^{\alpha}-NH_2$; $-NH-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$; $-NH-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$; $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-OH$; $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-OR^{\beta}$; $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-NH_2$; $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$; $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$; 任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基基团取代的 C_3 - C_7 环烷基基团; 任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基基团取代的 C_3 - C_7 环烯基基团; 任选地被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基基团取代的3至7元非芳族杂环状基团; 氧代基($=O$); 或 C_1 - C_4 亚烷基桥;

其中每个 $-R^{\alpha}$ -独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有1至6个原子, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团的所述主链中的一个或多个碳原子可任选地由一个或多个杂原子N、O或S置换, 且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或 $-R^{\beta}$ 基团取代; 且

其中每个 $-R^{\beta}$ 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_2 - C_6 环状基团, 且其中任何 $-R^{\beta}$ 可任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-O$ (C_1 - C_3 烷基)、卤代基、 $-CN$ 、 $-C\equiv CH$ 或氧代基($=O$)基团取代。

10. 如权利要求9所述的化合物, 其中 R^1 在一个或多个环氮原子上被独立地选自以下的取代基取代: 卤代基; $-CN$; $-NO_2$; $-N_3$; $-R^{\beta}$; $-OH$; $-OR^{\beta}$; $-SH$; $-SR^{\beta}$; $-SOR^{\beta}$; $-SO_2H$; $-SO_2R^{\beta}$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NHR^{\beta}$; $-SO_2N(R^{\beta})_2$; $-R^{\alpha}-SH$; $-R^{\alpha}-SR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-SOR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-SO_2H$; $-R^{\alpha}-SO_2R^{\beta}$; $-R^{\alpha}-SO_2NH_2$; $-R^{\alpha}-SO_2NHR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-SO_2N(R^{\beta})_2$; $-NH_2$; $-NHR^{\beta}$; $-N(R^{\beta})_2$; $-R^{\alpha}-NH_2$; $-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$; $-CHO$; $-COR^{\beta}$; $-COOH$; $-COOR^{\beta}$; $-OCOR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-CHO$; $-R^{\alpha}-COR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-COOH$; $-R^{\alpha}-COOR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-OCOR^{\beta}$; $-NH-CHO$; $-NR^{\beta}-CHO$; $-NH-COR^{\beta}$; $-NR^{\beta}-COR^{\beta}$; $-CONH_2$; $-CONHR^{\beta}$; $-CON(R^{\beta})_2$; $-R^{\alpha}-NH-CHO$; $-R^{\alpha}-NR^{\beta}-CHO$; $-R^{\alpha}-NH-COR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-NR^{\beta}-COR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-CONH_2$; $-R^{\alpha}-CONHR^{\beta}$; $-R^{\alpha}-CON(R^{\beta})_2$; 任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基基团取代的 C_3 - C_7 环烷基基团; 任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基基团取代的 C_3 - C_7 环烯基基团;



其中每个 $-R^{\alpha}$ -独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有1至6个原子, 且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或 $-R^{\beta}$ 基团取代;

其中每个 $-R^{\beta}$ 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_2 - C_6 环状基团, 且其中任何 $-R^{\beta}$ 可任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-O$ (C_1 - C_3 烷基)、卤代基、 $-CN$ 、 $-C\equiv CH$ 或氧代基($=O$)基团取代;

其中每个 $-R^{\delta}$ 独立地选自 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基基团;

其中每个 m 独立地选自1、2或3; 且

其中每个 n 独立地选自1、2或3。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为芳基或杂芳基基团, 其中所述芳基或所述杂芳基基团为在 α 位取代的, 且其中 R^2 可任选地为进一步取代的。

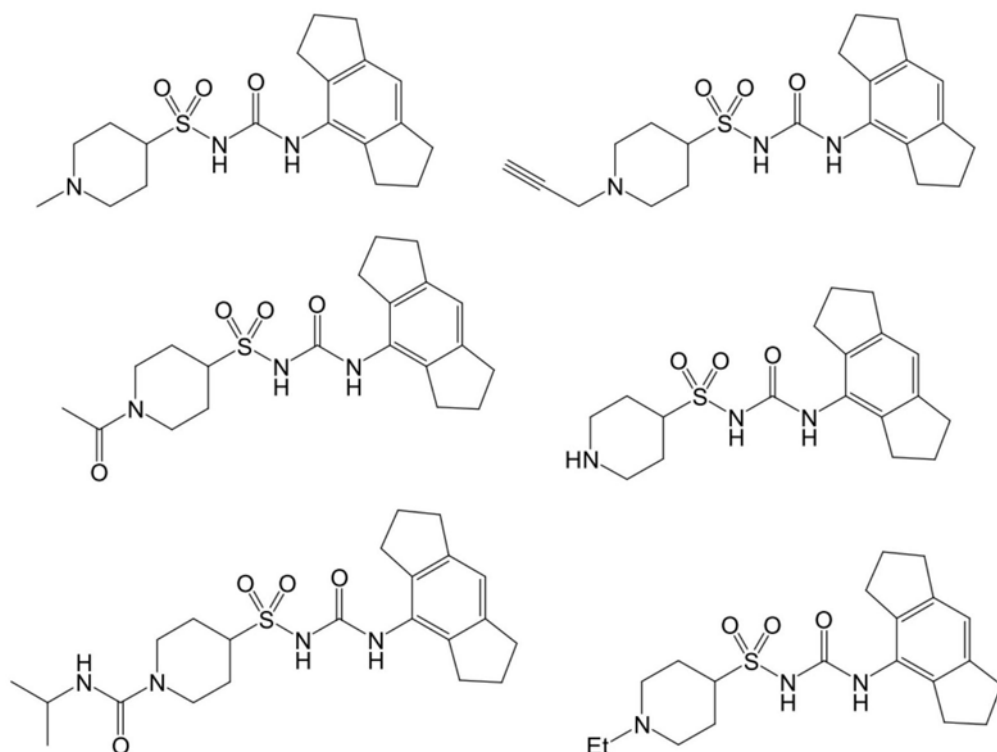
12. 如权利要求11所述的化合物,其中 R^2 为芳基或杂芳基基团,其中所述芳基或所述杂芳基基团为 α 和 α' 位取代的,且其中 R^2 可任选地为进一步取代的。

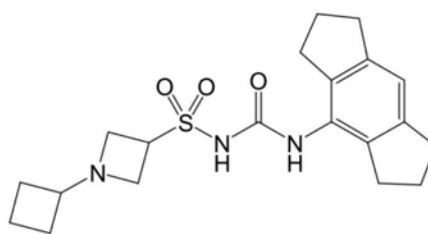
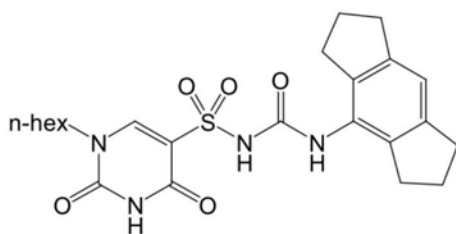
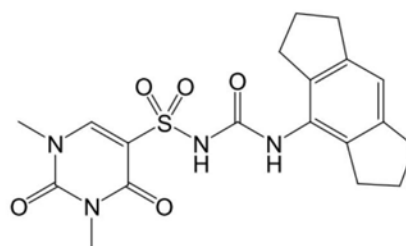
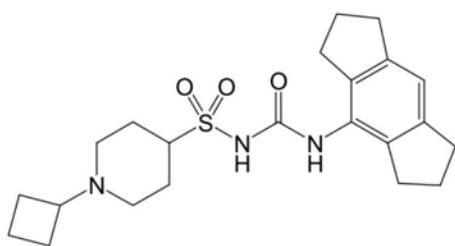
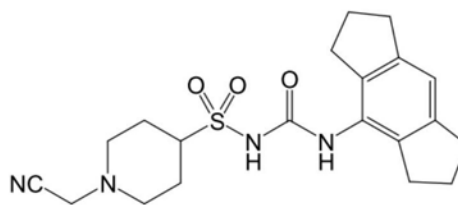
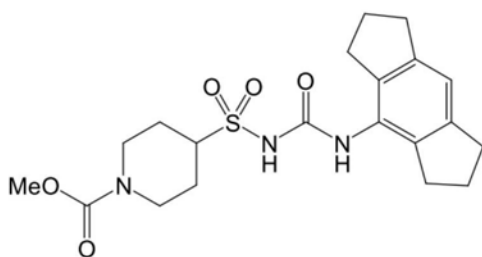
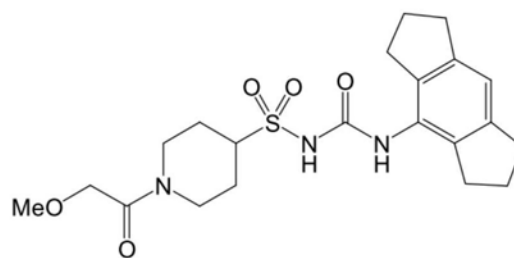
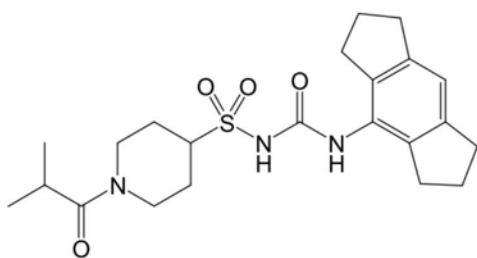
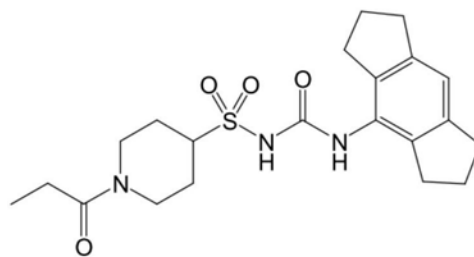
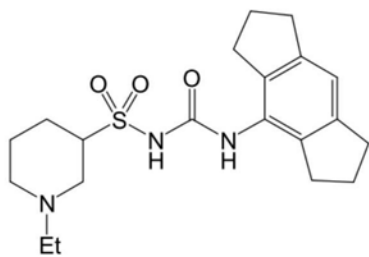
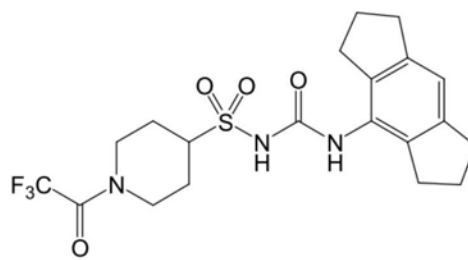
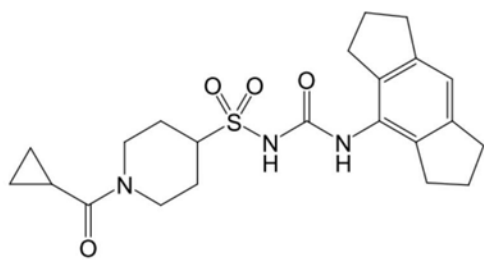
13. 如权利要求12所述的化合物,其中 R^2 为稠合芳基或稠合杂芳基基团,其中第一环烷基环、环烯基环、非芳族杂环状环、芳基环或杂芳基环在 α, β 位上稠合至所述芳基或杂芳基基团且第二环烷基环、环烯基环、非芳族杂环状环、芳基环或杂芳基环在 α', β' 位稠合至所述芳基或杂芳基基团,且其中 R^2 可任选地为进一步取代的。

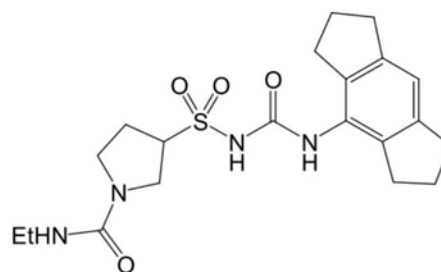
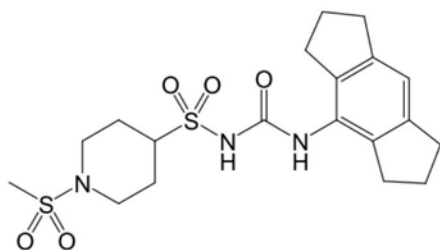
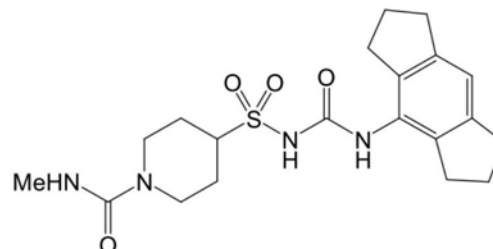
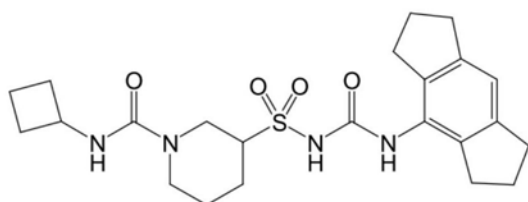
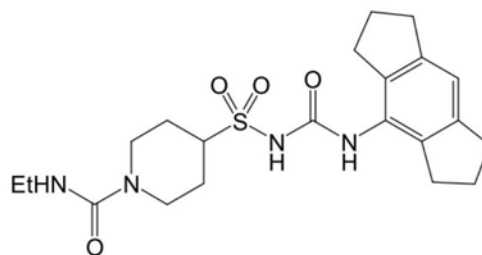
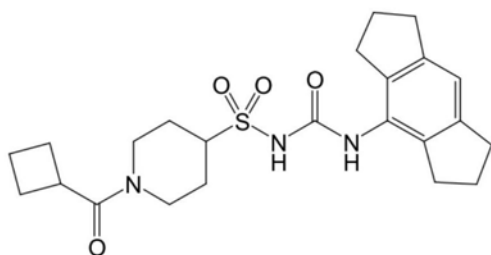
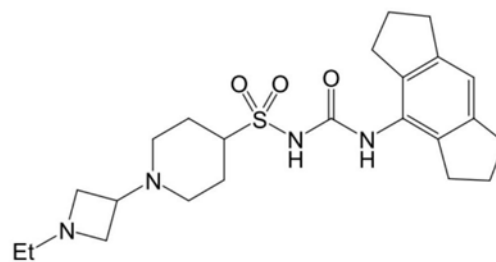
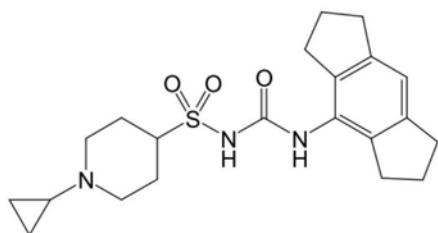
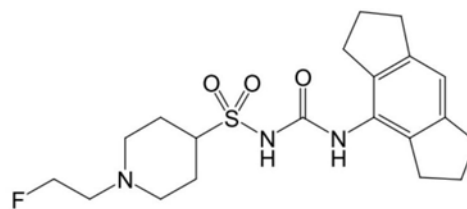
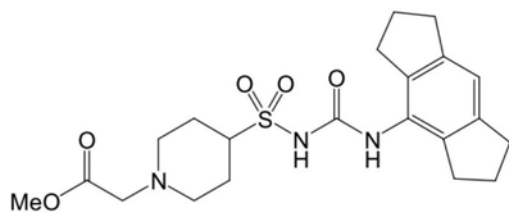
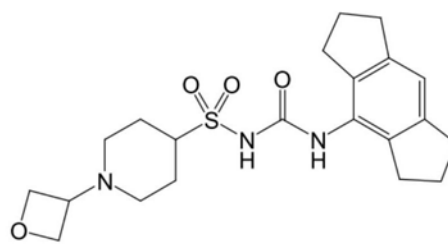
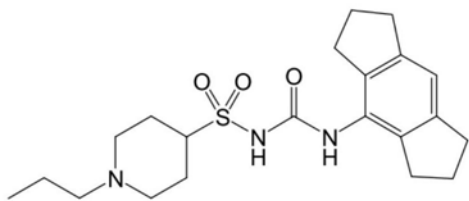
14. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中 R^2 为在 α 和 α' 位取代的环状基团,其中 R^2 可任选地为进一步取代的。

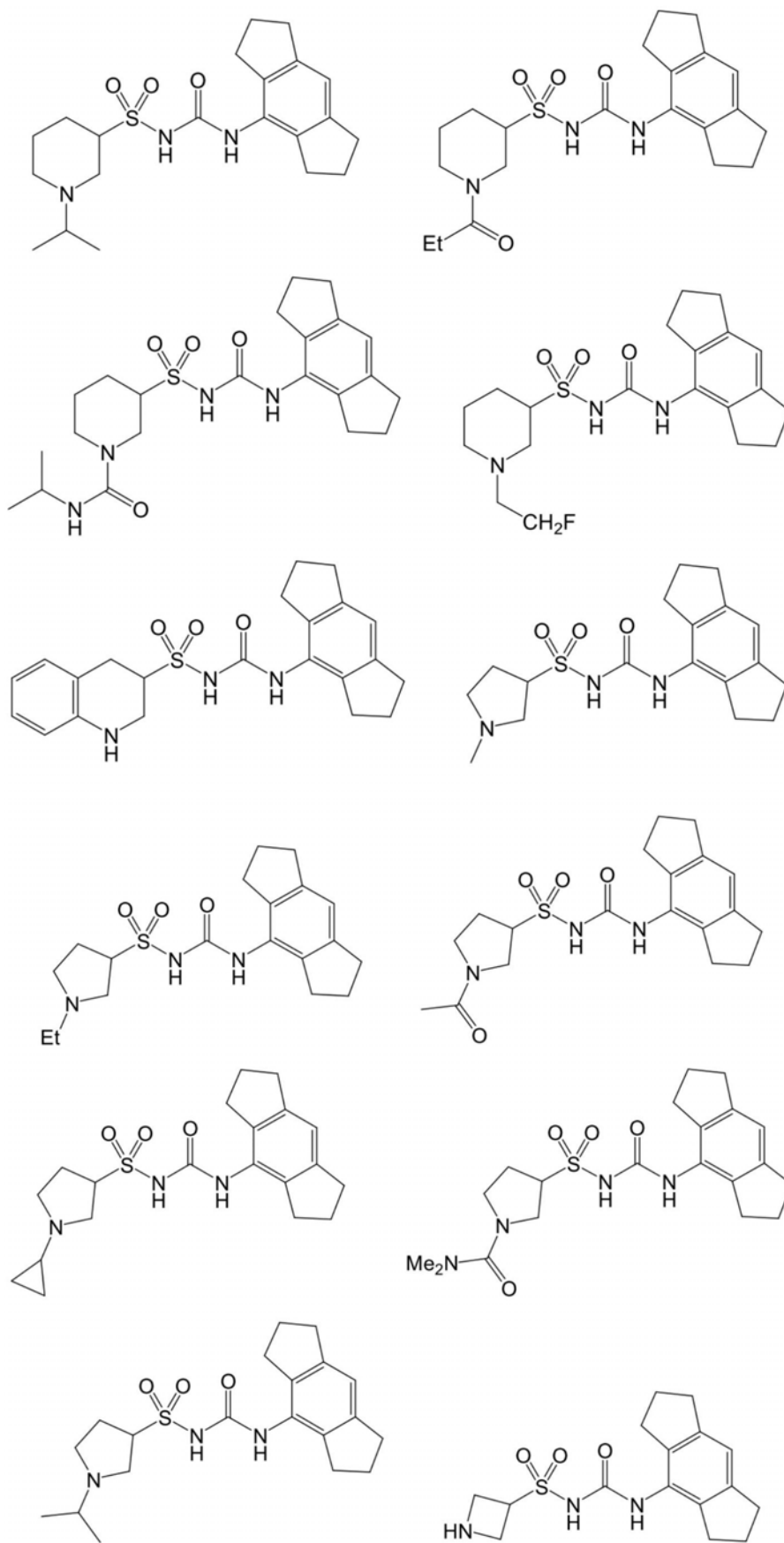
15. 如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中Q为O。

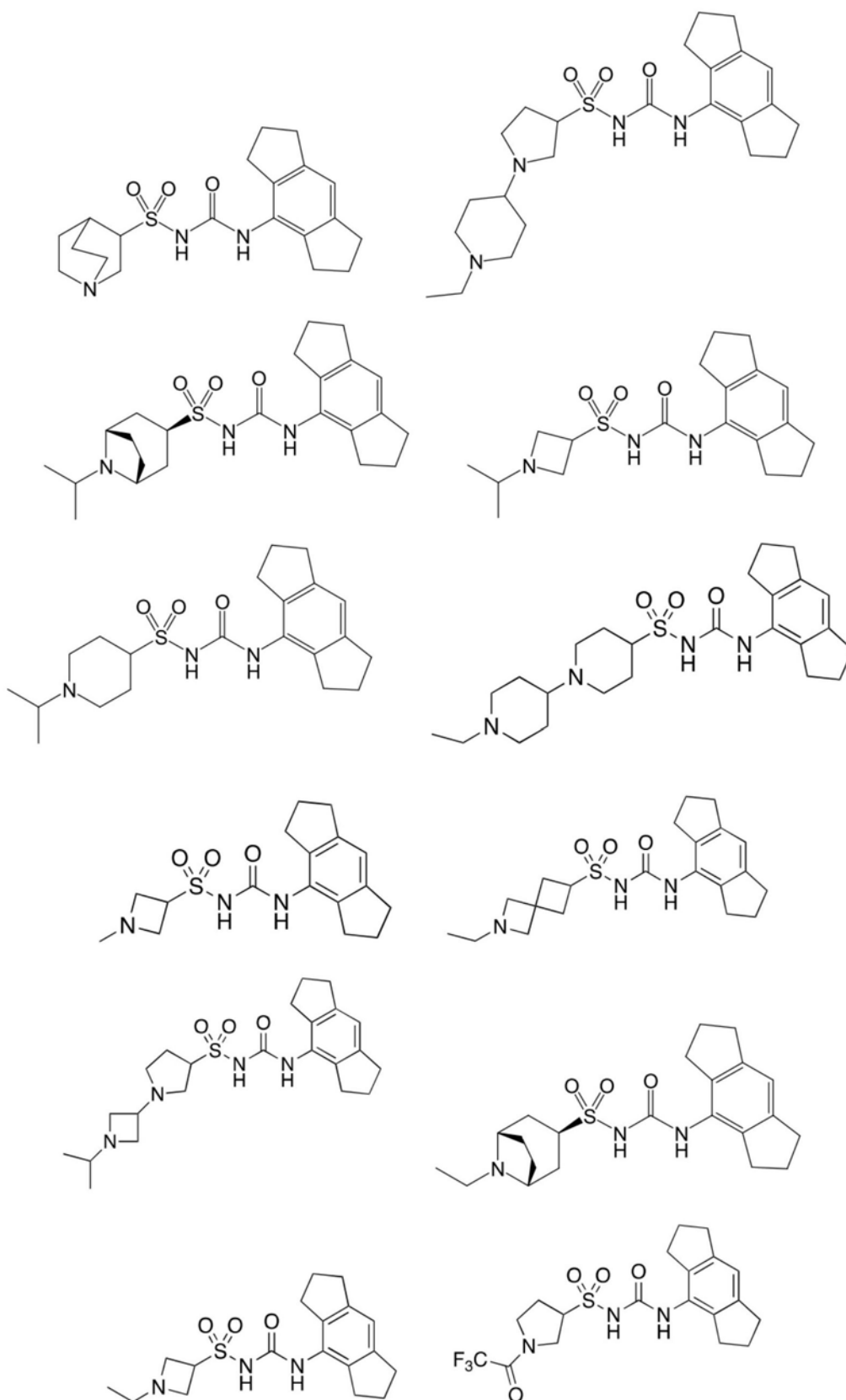
16. 一种化合物,其选自自由以下组成的组:

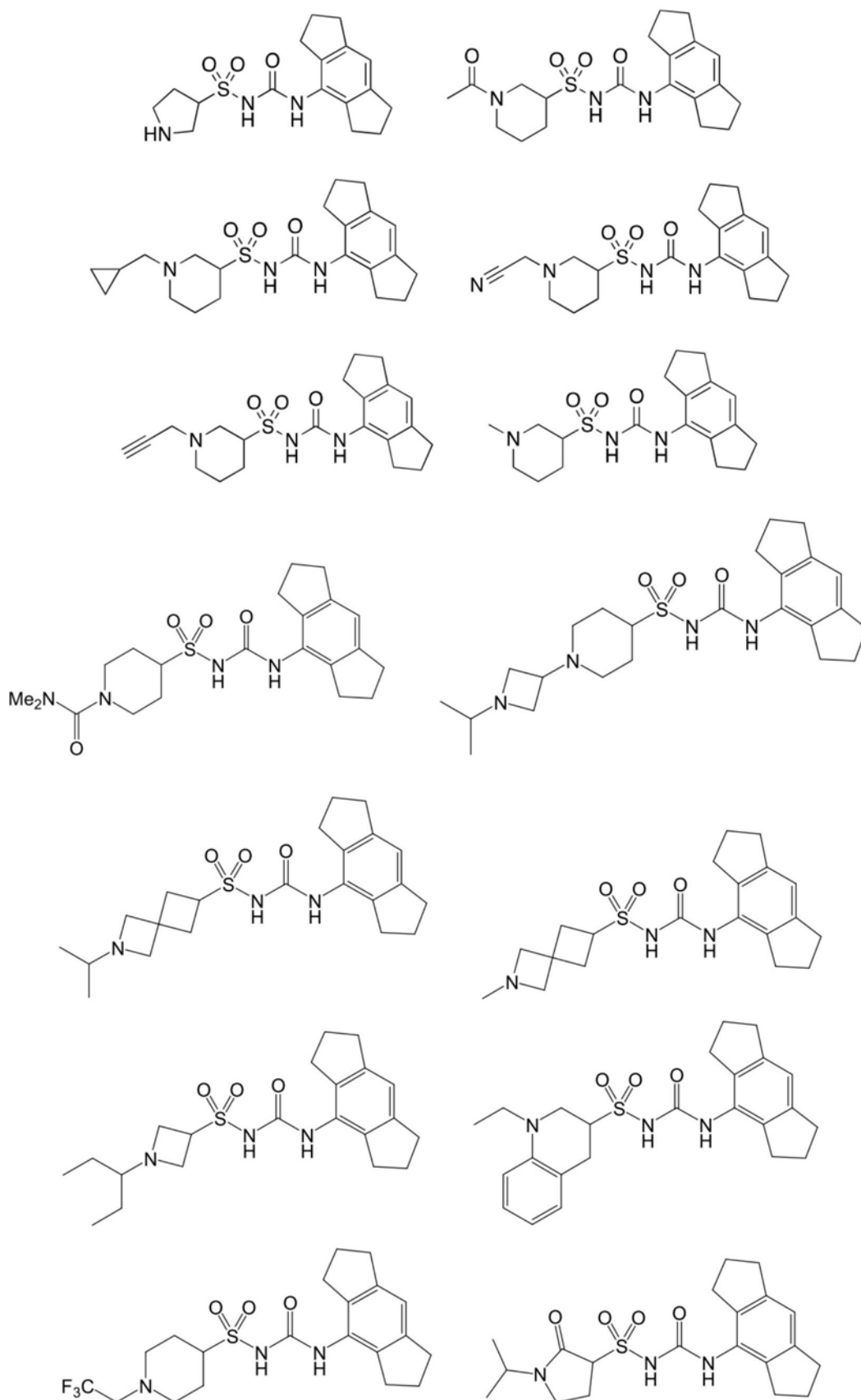


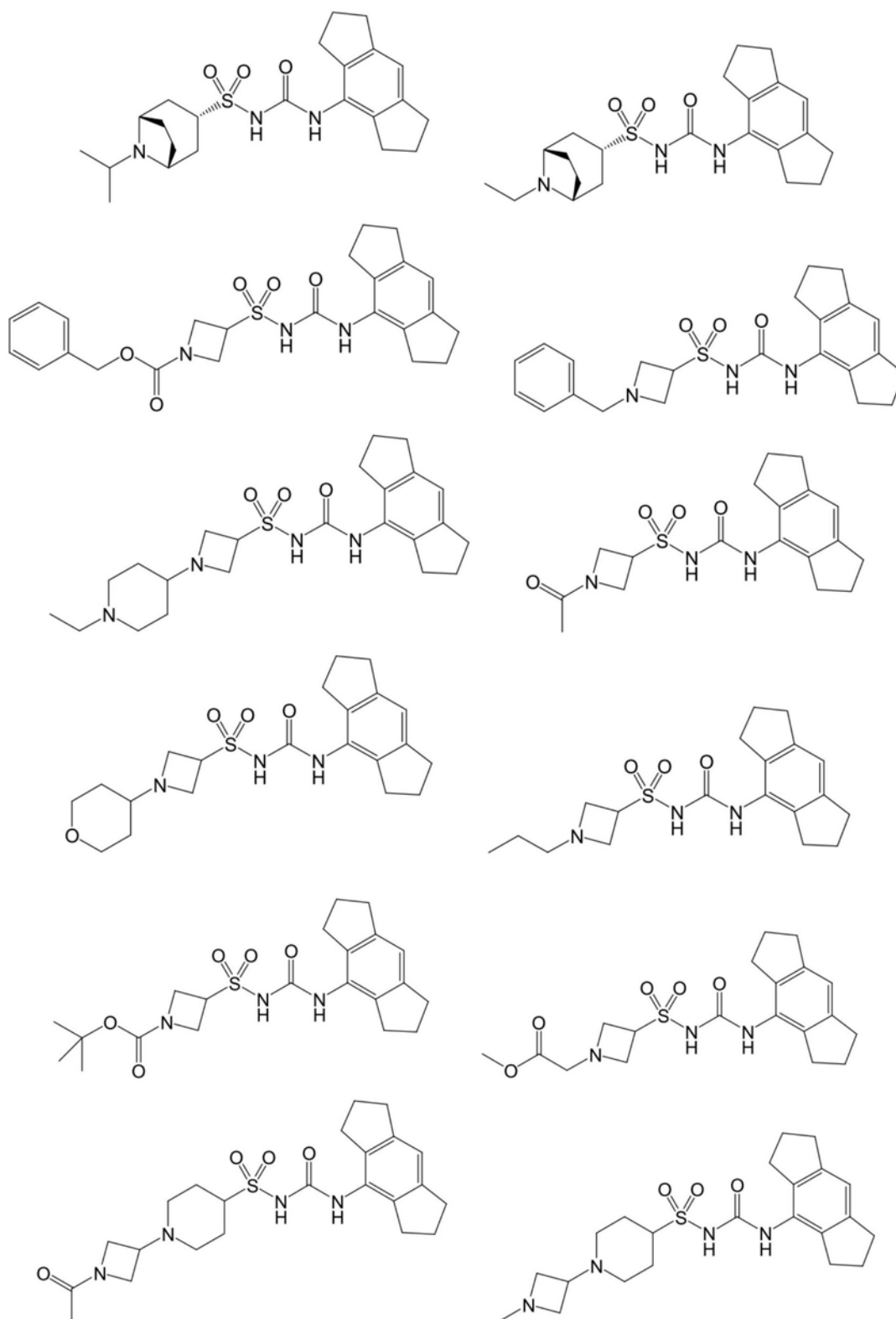


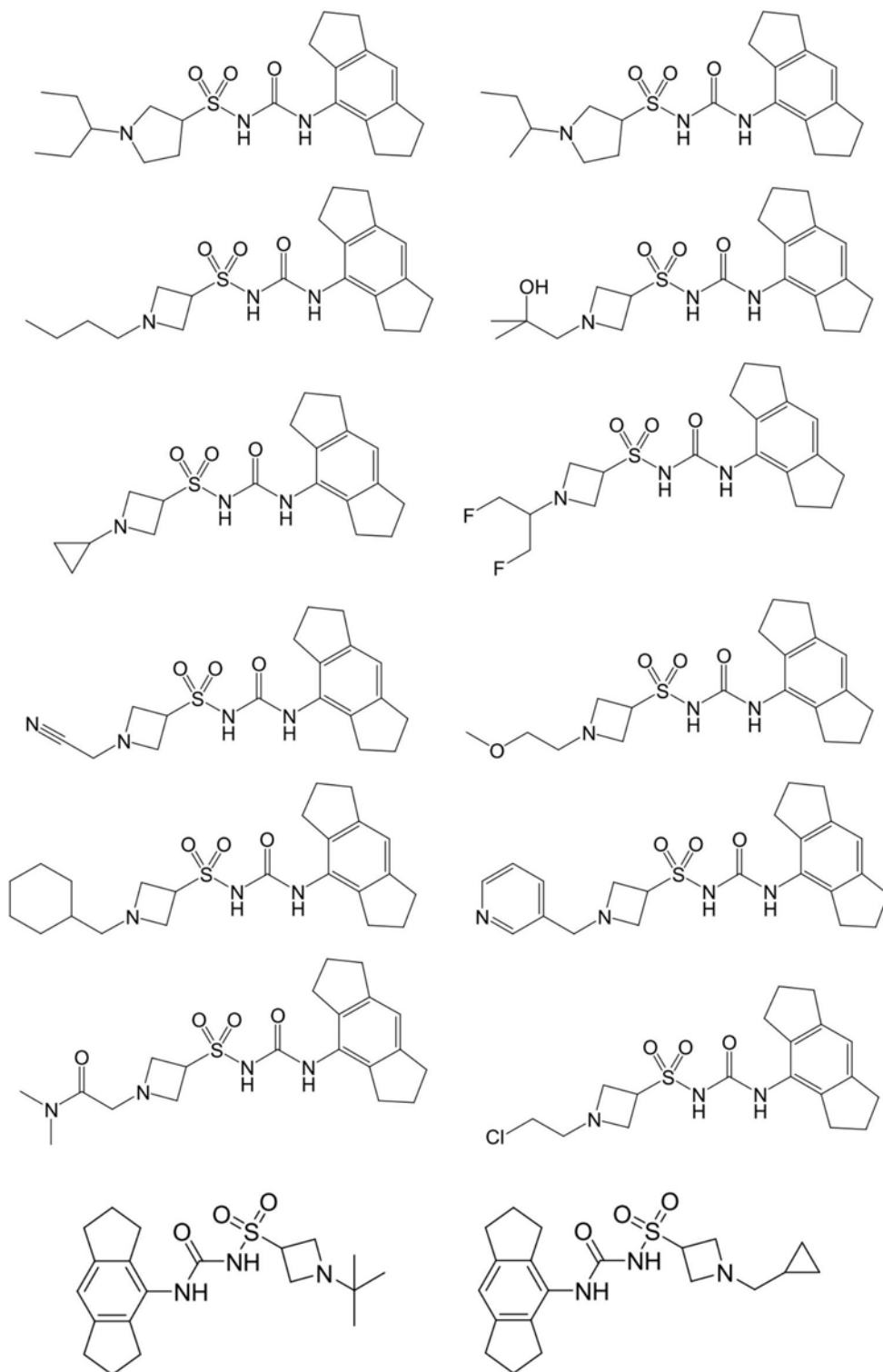


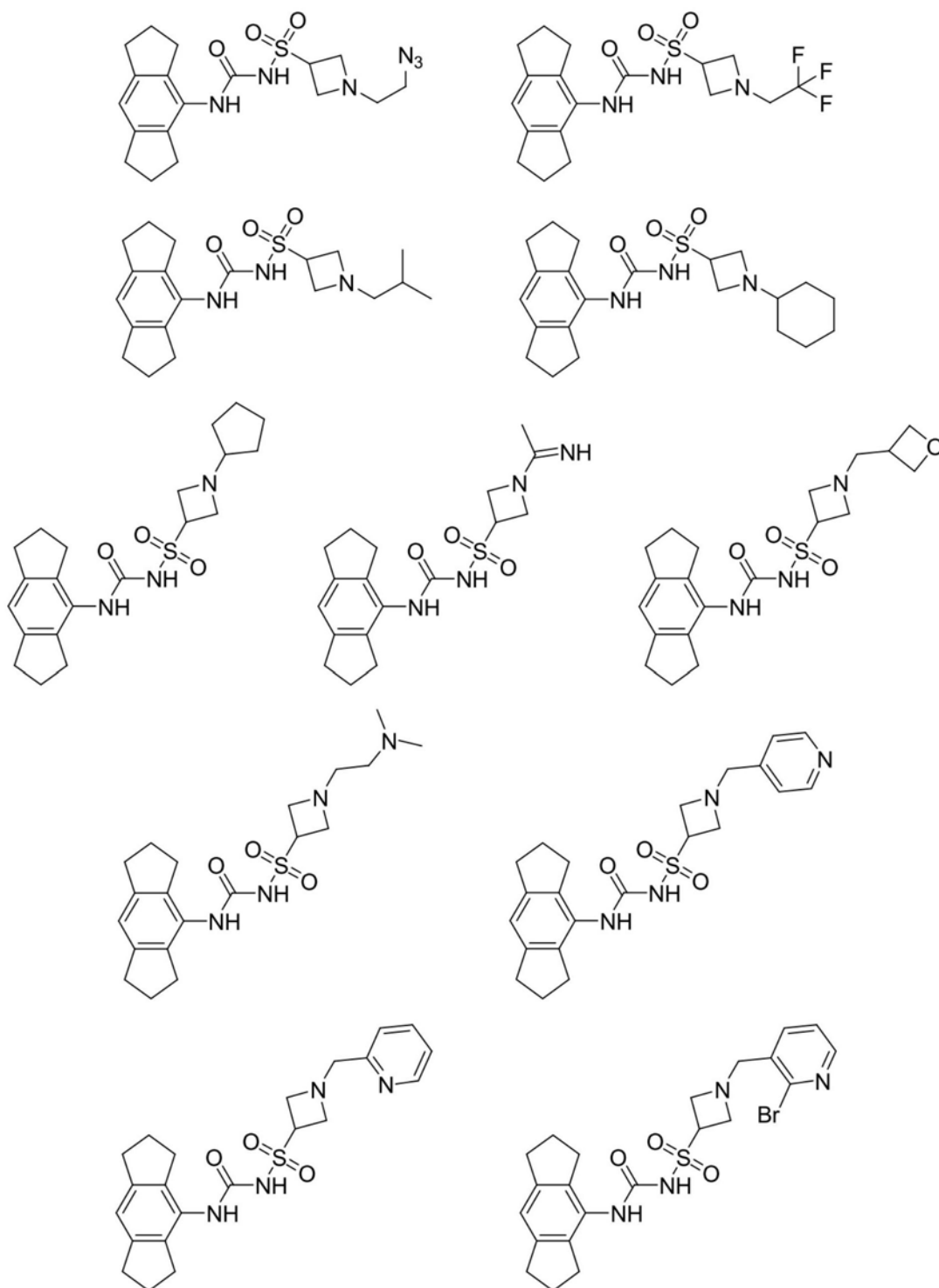


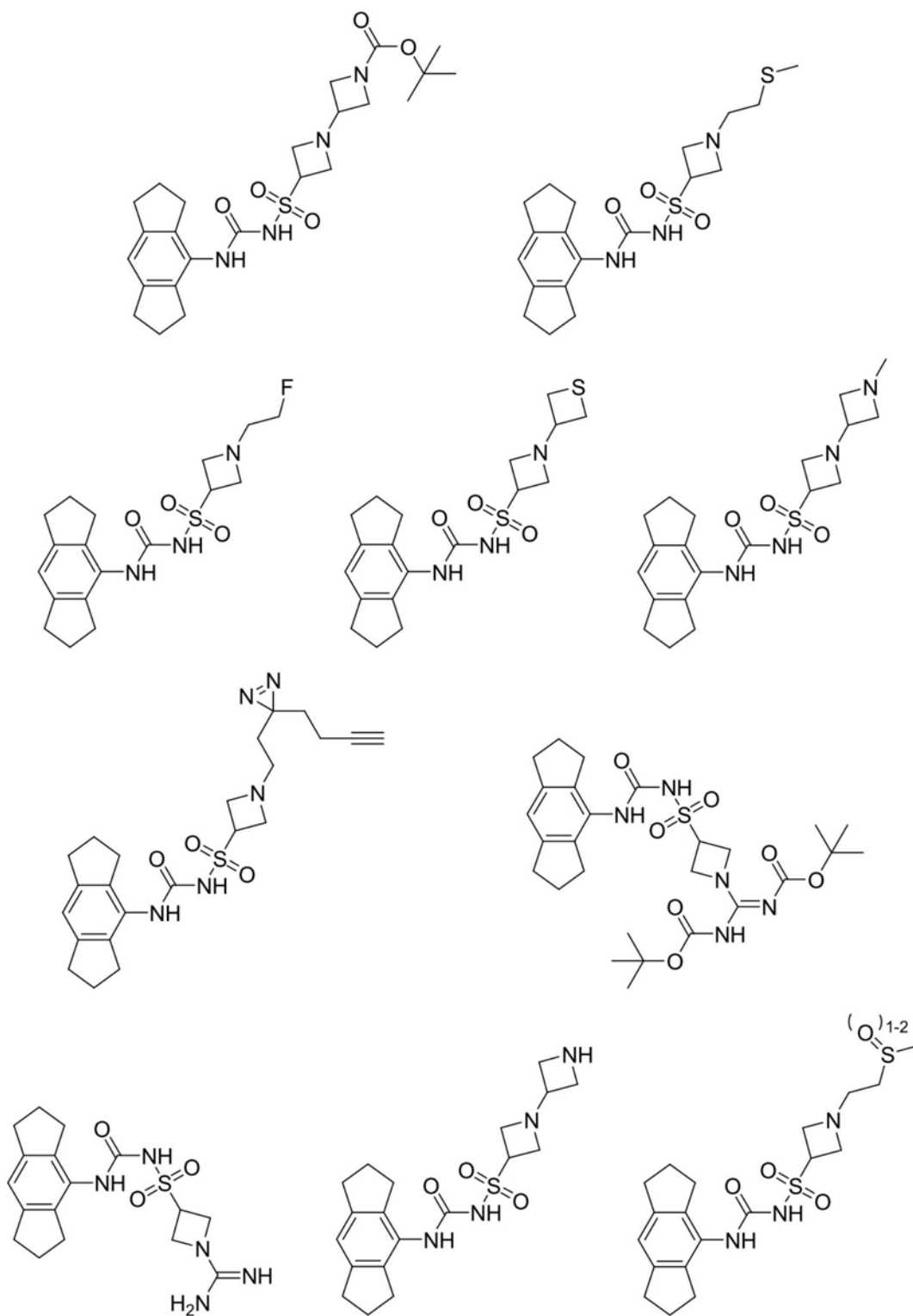


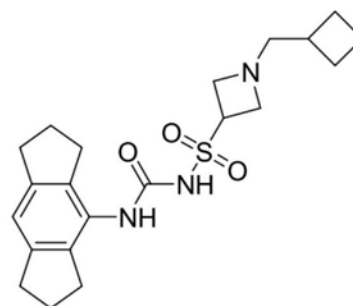
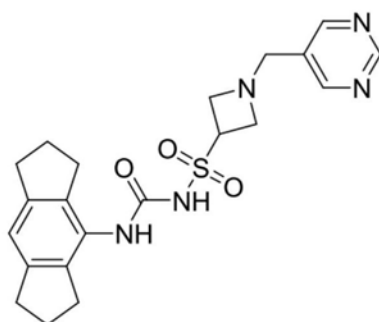
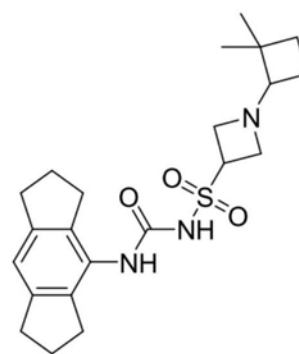
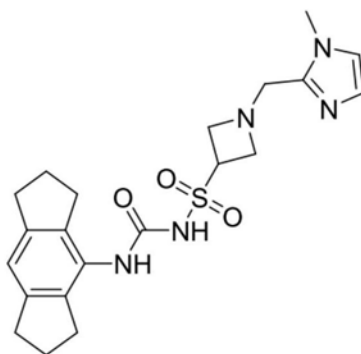
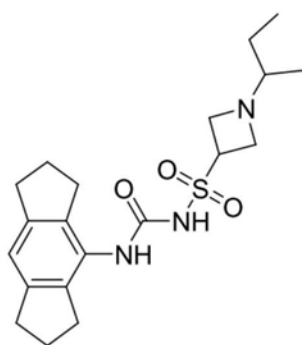
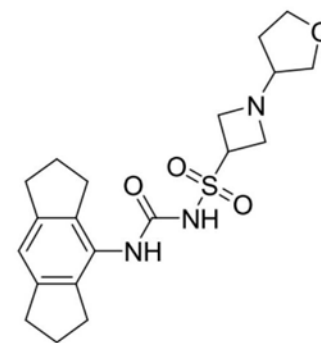
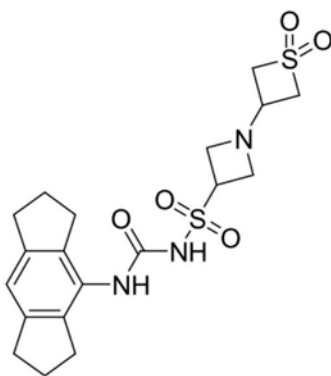
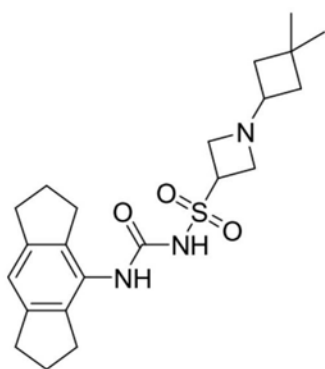
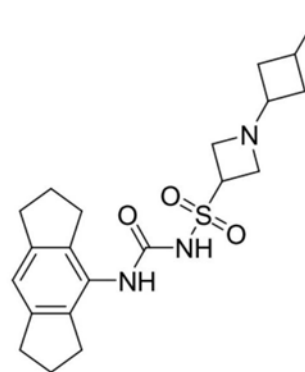
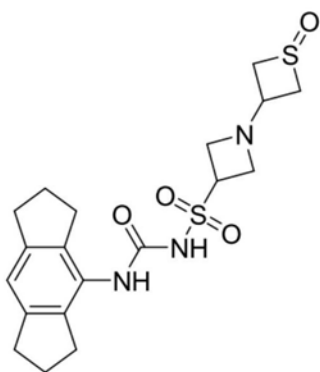
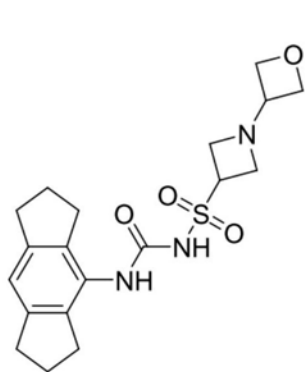


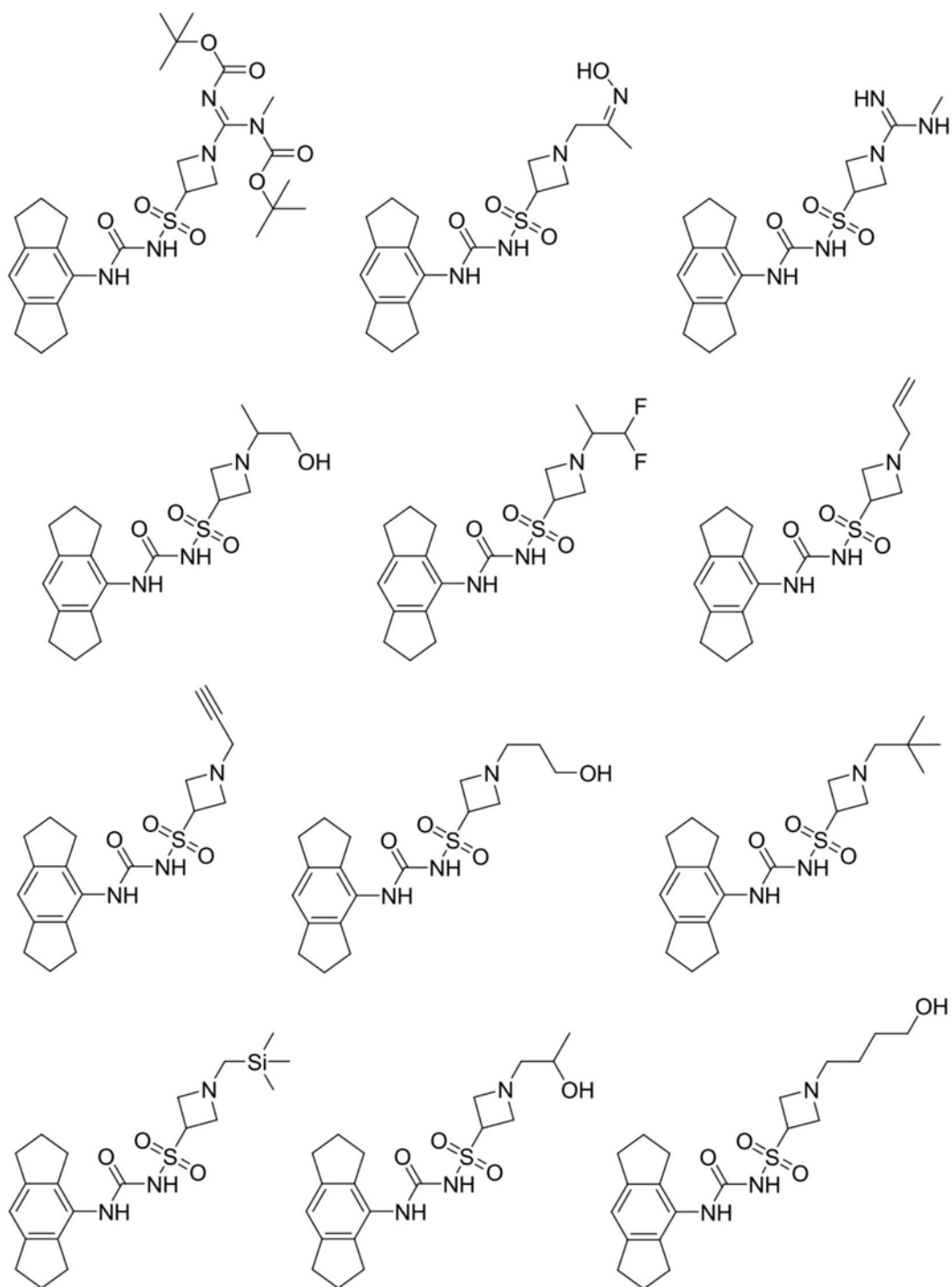


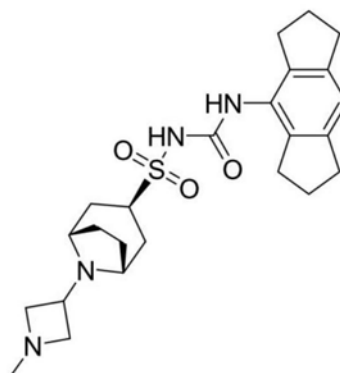
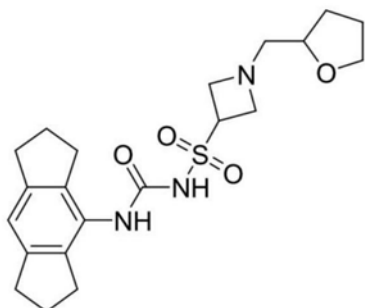
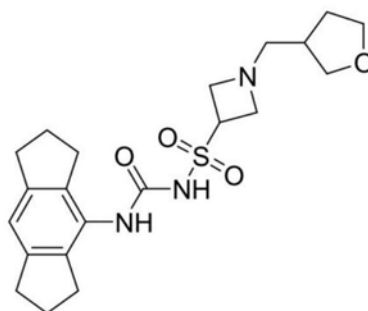
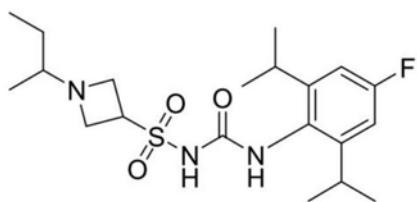
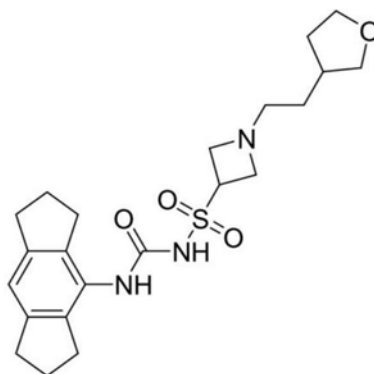
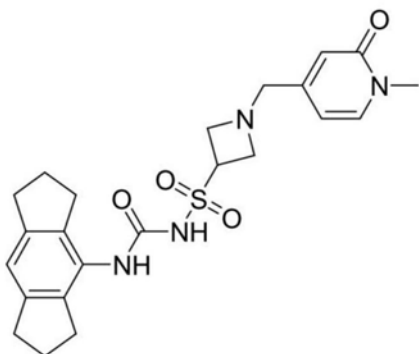
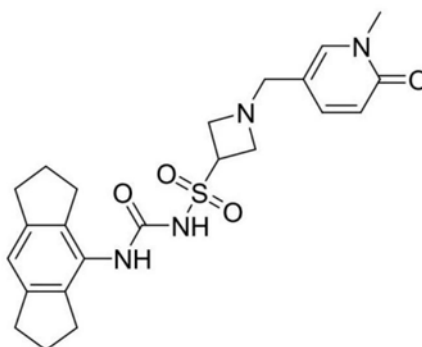
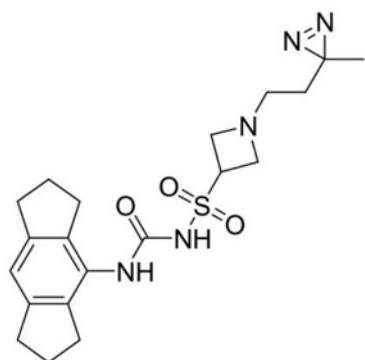


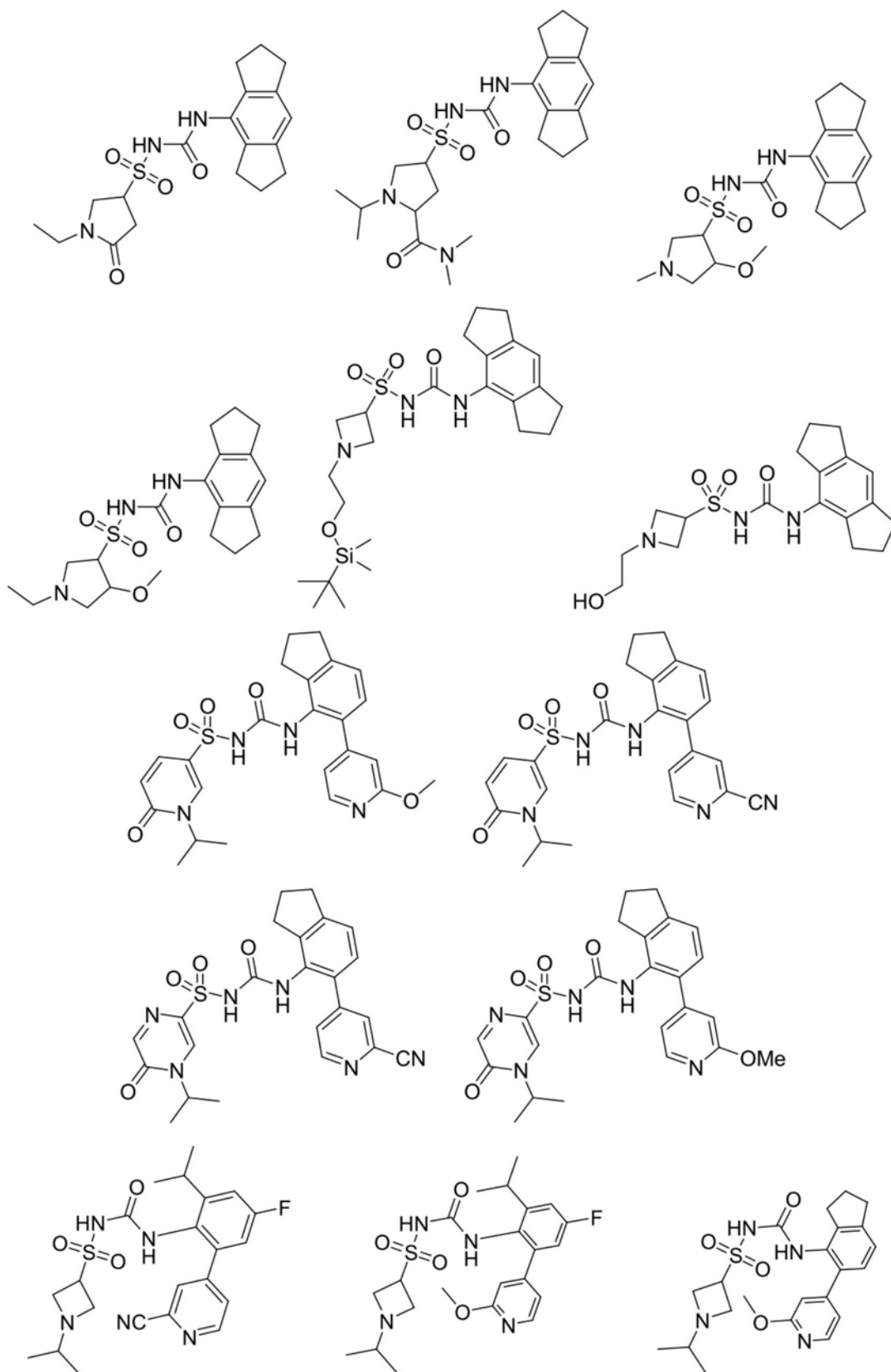


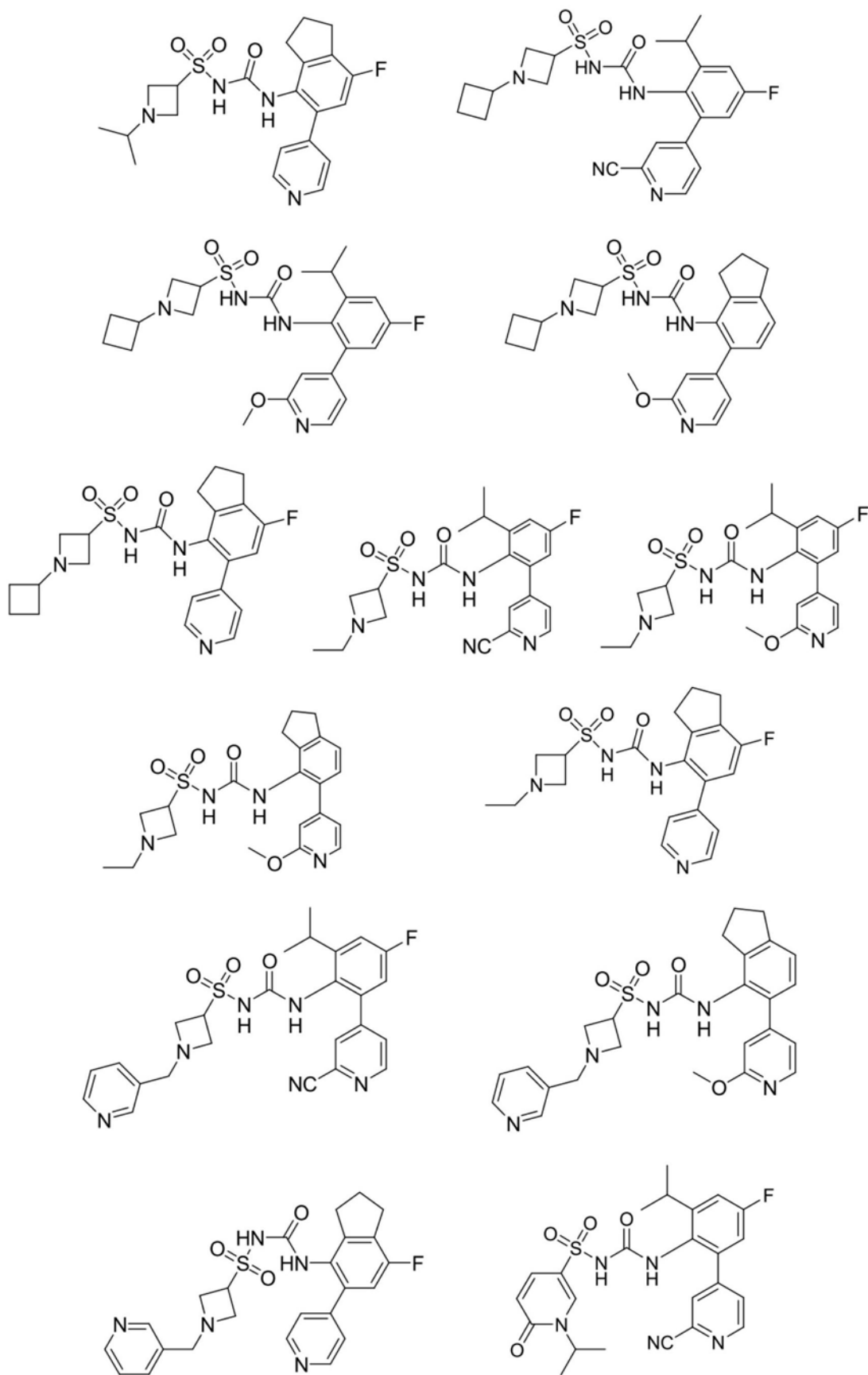


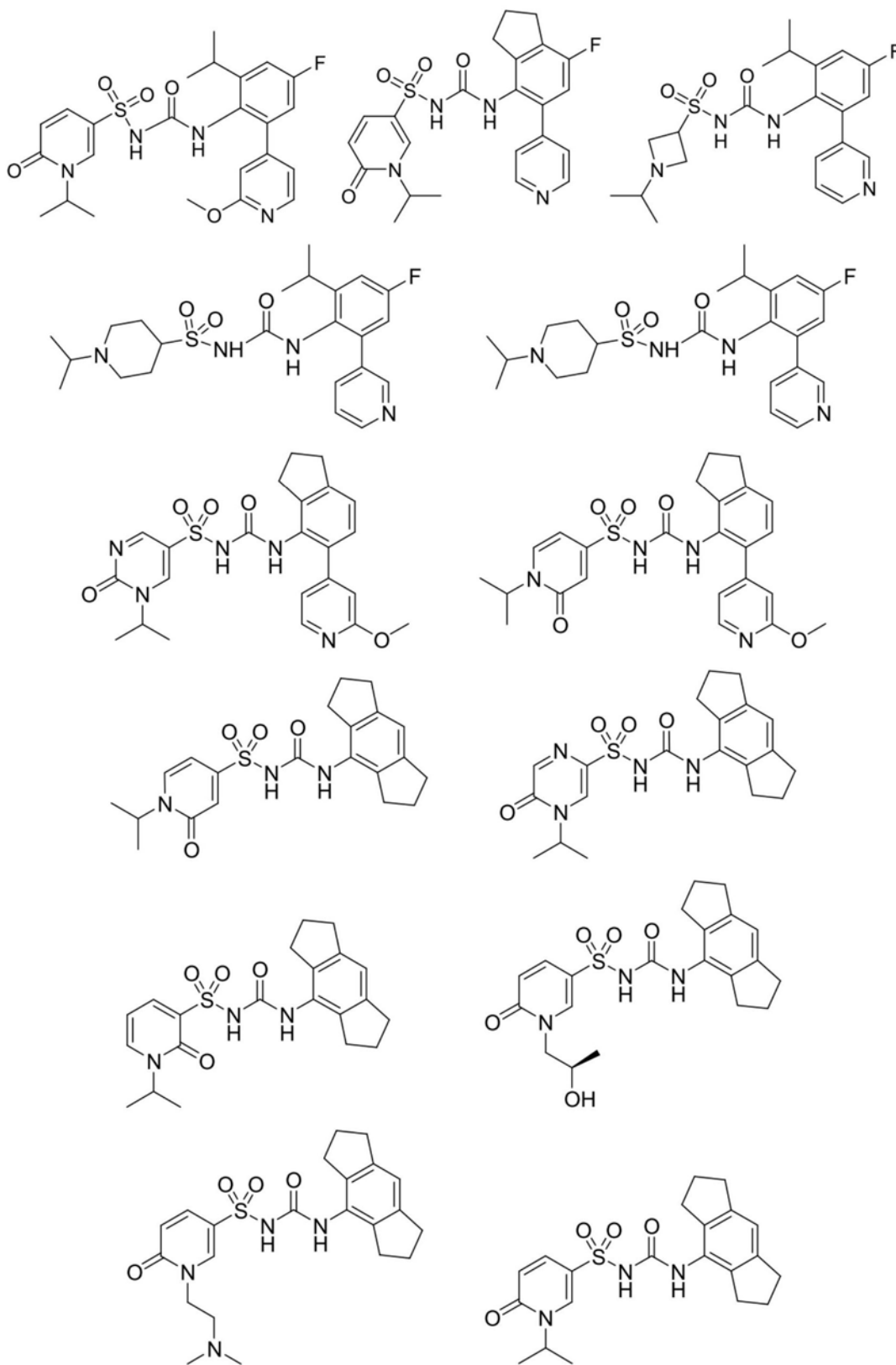


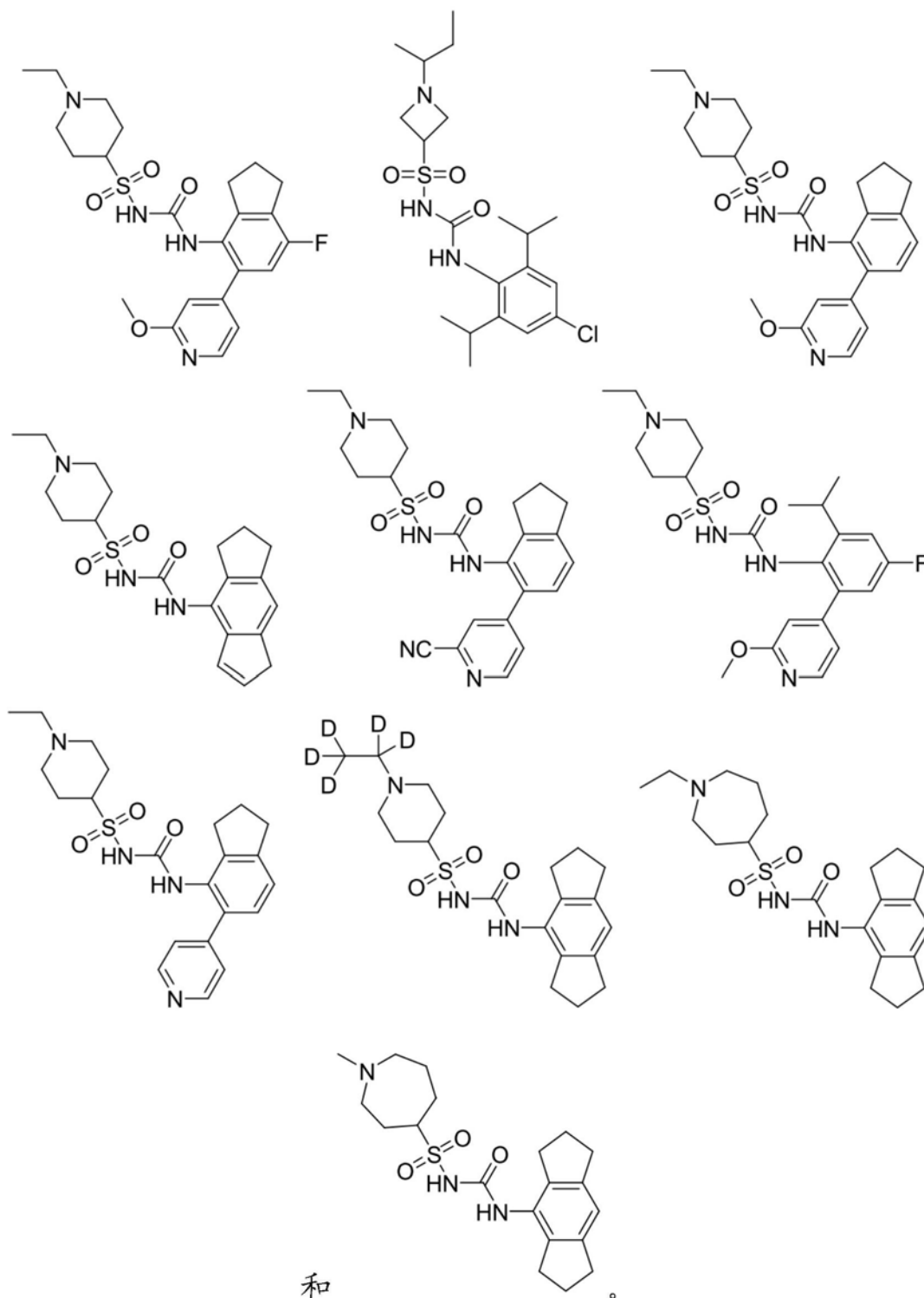












17. 一种如权利要求1至16中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

18. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或如权利要求17所述的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,和药学上可接受的赋形剂。

19. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或如权利要求17所述的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或如权利要求18所述的药物组合物,其用于医学。

20. 如权利要求19所述的化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或药物组合物,其

用于治疗或预防疾病、病症或病况，其中所述疾病、病症或病况对NLRP3抑制有应答。

21. 如权利要求19或20所述的化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或药物组合，其用于治疗或预防疾病、病症或病况，其中所述疾病、病症或病况选自：

- (i) 炎症；
- (ii) 自身免疫性疾病；
- (iii) 癌症；
- (iv) 感染；
- (v) 中枢神经系统疾病；
- (vi) 代谢疾病；
- (vii) 心血管疾病；
- (viii) 呼吸疾病；
- (ix) 肝病；
- (x) 肾病；
- (xi) 眼部疾病；
- (xii) 皮肤疾病；
- (xiii) 淋巴病况；
- (xiv) 心理病症；
- (xv) 移植物抗宿主病；
- (xvi) 异感痛；和
- (xvii) 已确定个体携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

22. 如权利要求19或20所述的化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或药物组合，其用于治疗或预防疾病、病症或病况，其中所述疾病、病症或病况选自：

- (i) cryopyrin相关周期性综合征 (CAPS) ；
- (ii) 穆克尔-韦尔斯综合征 (MWS) ；
- (iii) 家族性冷因性自身炎症性综合征 (FCAS) ；
- (iv) 新生儿发病多系统炎症性疾病 (NOMID) ；
- (v) 家族性地中海热 (FMF) ；
- (vi) 化脓性关节炎、坏疽性脓皮症和痤疮综合征 (PAPA) ；
- (vii) 高免疫球蛋白D血症和周期性热综合征 (HIDS) ；
- (viii) 肿瘤坏死因子 (TNF) 受体相关周期性综合征 (TRAPS) ；
- (ix) 全身性幼年型特发性关节炎；
- (x) 成人史迪尔氏病 (AOSD) ；
- (xi) 复发性多发性软骨炎；
- (xii) 薛尼兹勒氏综合征；
- (xiii) 史维德氏综合征；
- (xiv) 贝赛特氏病；
- (xv) 抗合成酶综合征；
- (xvi) 白介素1受体拮抗剂缺乏 (DIRA) ；和
- (xvii) A20的单倍剂量不足 (HA20) 。

23. 一种抑制NLRP3的方法,所述方法包括使用如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或如权利要求17所述的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或如权利要求18所述的药物组合物以抑制NLRP3。

新颖磺酰胺羧酰胺化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及磺酰基脲和磺酰基硫脲,其包含有包含至少一个环氮原子的非芳族杂环状基团且还包含在 α 位取代的第二环状基团,并且涉及相关盐、溶剂化物、前药和药物组合物。本发明还涉及此类化合物在治疗剂预防医学病症和疾病中的用途,最尤其是在通过抑制NLRP3来治疗和预防医学病症和疾病中的用途。

背景技术

[0002] NOD样受体(NLR)家族、含热蛋白结构域的蛋白3(pyrin domain-containing protein 3;NLRP3)炎症体(inflammasome)为炎症过程的组件,且其异常的活性在遗传性病症诸如cryopyrin相关周期性综合征(CAPS)和复杂疾病诸如多发性硬化、2型糖尿病、阿尔茨海默氏病和动脉粥样硬化中具有致病性。

[0003] NLRP3为感测许多病原体衍生因子、环境因子和宿主衍生因子的细胞内信号传导分子。在活化时,NLRP3结合含有半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶活化和募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain;ASC)。然后ASC聚合以形成被称为ASC斑点的大型聚集体。聚合的ASC继而与半胱氨酸蛋白酶半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1相互作用以形成被称为炎症体的复合物。这样导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1的活化,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1裂解促炎症细胞因子IL-1 β 和IL-18的前体形式(分别称为pro-IL-1 β 和pro-IL-18)从而将这些细胞因子活化。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1还介导被称为细胞焦亡(pyroptosis)的一类炎症性细胞死亡。ASC斑点还可募集并活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8,其可加工pro-IL-1 β 和pro-IL-18并触发凋亡性细胞死亡。

[0004] 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1将pro-IL-1 β 和pro-IL-18裂解成其活性形式,这些活性形式被分泌出细胞。活性半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1还裂解消皮素-D(gasdermin-D)以触发细胞焦亡。尽管其控制细胞焦亡性细胞死亡途径,但是半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1还介导警报素分子诸如IL-33和高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1protein, HMGB1)的释放。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1还裂解细胞内IL-1R2,导致其降解并允许IL-1 α 的释放。在人细胞中,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1还可控制IL-37的加工和分泌。许多其他半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1底物诸如细胞主链和糖解途径的组件可导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1依赖性炎症。

[0005] NLRP3依赖性ASC斑点被释放至细胞外环境中,在细胞外环境中其可活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1,诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1底物的加工,且传播炎症。

[0006] 衍生自NLRP3炎症体活化的活性细胞因子为炎症的重要驱使因子(driver)且与其他细胞因子途径相互作用以成形对感染和损伤的免疫应答。例如,IL-1 β 信号传导诱导促炎症细胞因子IL-6和TNF的分泌。IL-1 β 和IL-18与IL-23协同诱导由记忆CD4Th17细胞和由 $\gamma\delta$ T细胞在不存在T细胞受体接合的情况下的IL-17产生。IL-18和IL-12还协同以诱导由驱使Th1应答的记忆T细胞和NK细胞的IFN- γ 产生。

[0007] 遗传性CAPS疾病穆克尔-韦尔斯 (Muckle-Wells) 综合征 (MWS)、家族性冷因性自身炎症性综合征 (FCAS) 和新生儿发病多系统炎症性疾病 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID) 是由NLRP3中的功能获得型突变引起的, 因此将NLRP3定义为炎症过程的关键组件。NLRP3还牵涉许多复杂性疾病的发病机理, 所述特别包括诸如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖和痛风的代谢病症。

[0008] NLRP3在中枢神经系统疾病中的作用正在浮现, 且已显示肺部疾病受NLRP3影响。此外, NLRP3在肝部疾病、肾部疾病和老化的发展中起作用。这些关联中的许多关联是使用Nlrp3^{-/-}小鼠定义的, 但也有对这些疾病中NLRP3的特异性活化的了解。在2型糖尿病 (T2D) 中, 胰脏中胰岛淀粉样多肽的沉积活化NLRP3和IL-1 β 信号传导, 导致细胞死亡和炎症。

[0009] 已显示若干小分子抑制NLRP3炎症体。格列本脲 (Glyburide) 在微摩尔浓度下应答于NLRP3而不是NLRC4或NLRP1的活化抑制IL-1 β 产生。其他先前已表征的弱NLRP3抑制剂包括小白菊内酯 (parthenolide) 3, 4-亚甲基二氧- β -硝苯乙烯和二甲亚砜 (DMSO), 但是这些剂的效力有限且具有非特异性。

[0010] 目前对于NLRP3相关疾病的治疗包括靶向IL-1的生物剂。这些为重组IL-1受体拮抗剂阿那白滞素 (anakinra)、中和IL-1 β 抗体卡那单抗 (canakinumab) 和可溶性诱饵IL-1受体利纳西普 (riloncept)。这些方法已证明在CAPS的治疗中是成功的, 且这些生物剂已用于其他IL-1 β 相关疾病的临床试验。

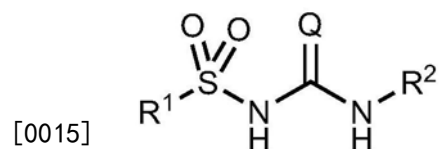
[0011] 一些含有二芳基磺酰基脲的化合物已被鉴别为细胞因子释放抑制药 (CRID) (Perregaux等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001)。CRID为一类含有二芳基磺酰基脲的化合物, 其抑制IL-1 β 的翻译后加工。IL-1 β 的翻译后加工伴随着半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1的活化和细胞死亡。CRID阻止活化的单核细胞, 使得半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1保持非活性且保留质膜潜伏。

[0012] 某些含有磺酰基脲的化合物还揭示为NLRP3的抑制剂 (参见例如, Baldwin等人., J. Med. Chem., 59 (5), 1691-1710, 2016; 以及WO 2016/131098 A1、WO 2017/129897 A1、WO 2017/140778 A1、WO 2017/184604 A1、WO 2017/184623 A1、WO 2017/184624 A1和WO 2018/015445 A1)。

[0013] 需要提供具有改善的药理学和/或生理学和/或生理化学性质的化合物和/或提供已知化合物的可用替代的化合物。

发明内容

[0014] 本发明的第一方面提供一种式 (I) 化合物:



式(I)

[0016] 其中:

[0017] Q选自O或S;

[0018] R^1 为包含至少一个环氮原子的非芳族杂环状基团,其中 R^1 通过环碳原子连接至磺酰基脲基团的硫原子,且其中 R^1 可任选地为取代的;且

[0019] R^2 为在 α 位取代的环状基团,其中 R^2 可任选地为进一步取代的。

[0020] 在本说明书的上下文中,“烃基”取代基基团或取代基基团中的烃基部分仅包括碳原子和氢原子,但是除非另外说明,否则在其碳主链中不包括任何杂原子诸如N、O或S。烃基基团/部分可为饱和或不饱和的(包括芳族),且可为直链或支链的,或者为或包括环状基团,其中除非另外说明,否则所述环状基团在其碳主链中不包括任何杂原子诸如N、O或S。烃基基团的实例包括烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和芳基基团/部分以及所有这些基团/部分的组合。通常,烃基基团为 C_1 - C_{20} 烃基基团。更通常,烃基基团为 C_1 - C_{15} 烃基基团。更通常,烃基基团为 C_1 - C_{10} 烃基基团。“亚烃基”基团类似地定义为二价烃基基团。

[0021] 在本说明书的上下文中,除非另外说明,否则“烷基”取代基基团或取代基基团中的烷基部分可为线性或支链的。烷基基团/部分的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和正戊基基团/部分。除非另外说明,否则术语“烷基”不包括“环烷基”。通常,烷基基团为 C_1 - C_{12} 烷基基团。更通常,烷基基团为 C_1 - C_6 烷基基团。“亚烷基”基团类似地定义为二价烷基基团。

[0022] “烯基”取代基基团或取代基基团中的烯基部分是指具有一个或多个碳-碳双键的不饱和烷基基团或部分。烯基基团/部分的实例包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基和1,4-己二烯基基团/部分。除非另外说明,否则术语“烯基”不包括“环烯基”。通常,烯基基团为 C_2 - C_{12} 烯基基团。更通常,烯基基团为 C_2 - C_6 烯基基团。“亚烯基”基团类似地定义为二价烯基基团。

[0023] “炔基”取代基基团或取代基基团中的炔基部分是指具有一个或多个碳-碳三键的不饱和烷基基团或部分。炔基基团/部分的实例包括乙炔基、丙炔基、丁-1-炔基和丁-2-炔基。通常,炔基基团为 C_2 - C_{12} 炔基基团。更通常,炔基基团为 C_2 - C_6 炔基基团。“亚炔基”基团类似地定义为二价炔基基团。

[0024] “环状”取代基基团或取代基基团中的环状部分是指任何烃基环,其中所述烃基环可为饱和或不饱和的(包括芳族)且可在其碳主链中包括一个或多个杂原子例如N、O或S。环状基团的实例包括如下文所讨论的环烷基、环烯基、杂环状基团、芳基和杂芳基基团。环状基团可为单环状、双环状(例如,桥联、稠合或螺)或多环状的。通常,环状基团为3至12元环状基团,意指其含有3至12个环原子。更通常,环状基团为3至7元单环状基团,意指其含有3至7个环原子。

[0025] 如本文所用,当说明环状基团为单环状时,应理解所述环状基团未被二价桥联取代基(例如-O-、-S-、-NH-、-N(R^B)-或- R^A -)取代以便形成桥联、稠合或螺取代基。然而,除非另外说明,否则取代的单环状基团可被一个或多个单价环状基团取代。类似地,当说明基团为双环状时,应理解所述环状基团(包括连接所述环状基团的任何桥联、稠合或螺二价桥联取代基,但不包括任何单价环状取代基)为双环状的。

[0026] “杂环状”取代基基团或取代基基团中的杂环状部分是指在环结构中包括一个或多个碳原子和一个或多个杂原子例如N、O或S的环状基团或部分。杂环状基团的实例包括如下文所讨论的杂芳基基团和诸如以下的非芳族杂环状基团:氮杂环丁烷基、氮杂环丁烯基(azetiny1)、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫

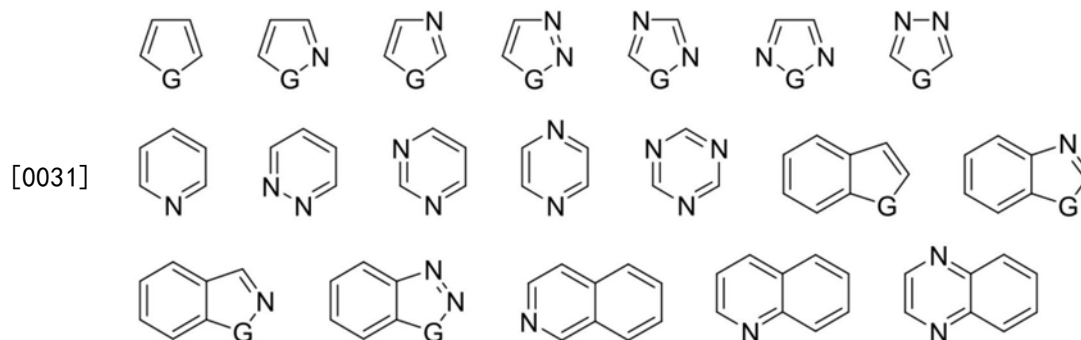
代吗啉基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、二氧戊环基、氧硫杂环戊烷基(oxathiolanyl)、噻烷基(thianyl)和二氧杂环己烷基基团。

[0027] “环烷基”取代基基团或取代基基团中的环烷基部分是指含有例如3至7个碳原子的饱和烃基环,其实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。除非另外说明,否则环烷基取代基基团或部分可包括单环状、双环状或多环状烃基环。

[0028] “环烯基”取代基基团或取代基基团中的环烯基部分是指具有一个或多个碳-碳双键且含有例如3至7个碳原子的非芳族不饱和烃基环,其实例包括环戊-1-烯-1-基、环己-1-烯-1-基和环己-1,3-二烯-1-基。除非另外说明,否则环烯基取代基基团或部分可包括单环状、双环状或多环状烃基环。

[0029] “芳基”取代基基团或取代基基团中的芳基部分是指芳族烃基环。术语“芳基”包括单环状芳族烃和多环状稠环芳族烃,其中所有稠环系统(不包括是任选的取代基的一部分或由任选的取代基形成的任何环系统)为芳族的。芳基基团/部分的实例包括苯基、萘基、蒽基和菲基。除非另外说明,否则术语“芳基”不包括“杂芳基”。

[0030] “杂芳基”取代基基团或取代基基团中的杂芳基部分是指芳族杂环状基团或部分。术语“杂芳基”包括单环状芳族杂环和多环状稠环芳族杂环,其中所有稠环系统(不包括是任选的取代基的一部分或由任选的取代基形成的任何环系统)为芳族的。杂芳基基团/部分的实例包括以下:



[0032] 其中G=O、S或NH。

[0033] 除非另外说明,否则当说明环状基团或部分为非芳族诸如环烷基、环烯基或非芳族杂环状基团时,应理解所述基团或部分(不包括是任选的取代基的一部分或由任选的取代基形成的任何环系统)为非芳族的。类似地,当说明环状基团或部分为芳族诸如芳基或杂芳基基团时,应理解所述基团或部分(不包括是任选的取代基的一部分或由任选的取代基形成的任何环系统)为芳族的。通常,当环状基团或部分不具有任何为芳族的互变异构体时,其被视为非芳族的。通常,当环状基团或部分具有为芳族的互变异构体时,其被视为芳族的,即使其具有不为芳族的互变异构体。

[0034] 出于本说明书的目的,当将部分的组合称为一个基团例如芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、烷基芳基、烯基芳基或炔基芳基时,最后提及的部分含有所述基团与所述分子的其余部分连接的原子。芳基烷基基团的实例为苄基。

[0035] 出于本说明书的目的,在任选取代的基团或部分中:

[0036] (i) 每个氢原子可任选地由独立地选自以下的基团置换:卤代基; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{R}^\beta$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ -卤代基; $-\text{R}^\alpha$ - CN ; $-\text{R}^\alpha$ - NO_2 ; $-\text{R}^\alpha$ - N_3 ; $-\text{R}^\alpha$ - R^β ; $-\text{R}^\alpha$ - OH ; $-\text{R}^\alpha$ - OR^β ; $-\text{SH}$; $-\text{SR}^\beta$; $-\text{SOR}^\beta$; $-\text{S}^\beta$;

SO₂H; -SO₂R^β; -SO₂NH₂; -SO₂NHR^β; -SO₂N(R^β)₂; -R^α-SH; -R^α-SR^β; -R^α-SOR^β; -R^α-SO₂H; -R^α-SO₂R^β; -R^α-SO₂NH₂; -R^α-SO₂NHR^β; -R^α-SO₂N(R^β)₂; -Si(R^β)₃; -O-Si(R^β)₃; -R^α-Si(R^β)₃; -R^α-O-Si(R^β)₃; -NH₂; -NHR^β; -N(R^β)₂; -N(O)(R^β)₂; -N⁺(R^β)₃; -R^α-NH₂; -R^α-NHR^β; -R^α-N(R^β)₂; -R^α-N(O)(R^β)₂; -R^α-N⁺(R^β)₃; -CHO; -COR^β; -COOH; -COOR^β; -OCOR^β; -R^α-CHO; -R^α-COR^β; -R^α-COOH; -R^α-COOR^β; -R^α-OCOR^β; -C(=NH)R^β; -C(=NH)NH₂; -C(=NH)NHR^β; -C(=NH)N(R^β)₂; -C(=NR^β)R^β; -C(=NR^β)NHR^β; -C(=NR^β)N(R^β)₂; -C(=NOH)R^β; -C(N₂)R^β; -R^α-C(=NH)R^β; -R^α-C(=NH)NH₂; -R^α-C(=NH)NHR^β; -R^α-C(=NH)N(R^β)₂; -R^α-C(=NR^β)R^β; -R^α-C(=NR^β)NHR^β; -R^α-C(=NR^β)N(R^β)₂; -R^α-C(=NOH)R^β; -R^α-C(N₂)R^β; -NH-CHO; -NR^β-CHO; -NH-COR^β; -NR^β-COR^β; -CONH₂; -CONHR^β; -CON(R^β)₂; -R^α-NH-CHO; -R^α-NR^β-CHO; -R^α-NH-COR^β; -R^α-NR^β-COR^β; -R^α-CONH₂; -R^α-CONHR^β; -R^α-CON(R^β)₂; -O-R^α-OH; -O-R^α-OR^β; -O-R^α-NH₂; -O-R^α-NHR^β; -O-R^α-N(R^β)₂; -O-R^α-N(O)(R^β)₂; -O-R^α-N⁺(R^β)₃; -NH-R^α-OH; -NH-R^α-OR^β; -NH-R^α-NH₂; -NH-R^α-NHR^β; -NH-R^α-N(R^β)₂; -NH-R^α-N(O)(R^β)₂; -NH-R^α-N⁺(R^β)₃; -NR^β-R^α-OH; -NR^β-R^α-OR^β; -NR^β-R^α-NH₂; -NR^β-R^α-NHR^β; -NR^β-R^α-N(R^β)₂; -NR^β-R^α-N(O)(R^β)₂; -NR^β-R^α-N⁺(R^β)₃; -N(O)R^β-R^α-OH; -N(O)R^β-R^α-OR^β; -N(O)R^β-R^α-NH₂; -N(O)R^β-R^α-NHR^β; -N(O)R^β-R^α-N(R^β)₂; -N(O)R^β-R^α-N(O)(R^β)₂; -N(O)R^β-R^α-N⁺(R^β)₃; -N⁺(R^β)₂-R^α-OH; -N⁺(R^β)₂-R^α-OR^β; -N⁺(R^β)₂-R^α-NH₂; -N⁺(R^β)₂-R^α-NHR^β; -N⁺(R^β)₂-R^α-N(R^β)₂; 或 -N⁺(R^β)₂-R^α-N(O)(R^β)₂; 和/或

[0037] (ii) 任何两个连接相同原子的氢原子可任选地由独立地选自以下的π键结的取代基置换: 氧代基(=O)、=S、=NH或=NR^β; 和/或

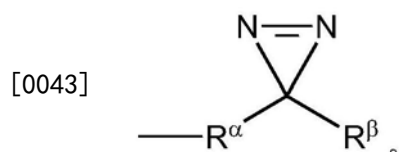
[0038] (iii) 任何两个连接连接相同或不同原子(在相同任选取代的基团或部分内)的氢原子可任选地由独立地选自以下的桥联取代基置换: -O-、-S-、-NH-、-N=N-、-N(R^β)-、-N(O)(R^β)-、-N⁺(R^β)₂-或-R^α-;

[0039] 其中每个-R^α-独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有1至6个原子, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团的所述主链中的一个或多个碳原子可任选地由一个或多个杂原子N、O或S置换, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团的所述主链中的一个或多个-CH₂-基团可任选地由一个或多个-N(O)(R^β)-或-N⁺(R^β)₂-基团置换, 且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或-R^β基团取代; 且

[0040] 其中每个-R^β独立地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₂-C₆环状基团, 或其中任何两个或三个连接相同氮原子的-R^β可连同其所连接的氮原子一起形成C₂-C₇环状基团, 且其中任何-R^β可任选地被一个或多个以下取代: C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₇环烷基、C₃-C₇卤代环烷基、-O(C₁-C₄烷基)、-O(C₁-C₄卤代烷基)、-O(C₃-C₇环烷基)、-O(C₃-C₇卤代环烷基)、-CO(C₁-C₄烷基)、-CO(C₁-C₄卤代烷基)、-COO(C₁-C₄烷基)、-COO(C₁-C₄卤代烷基)、卤代基、-OH、-NH₂、-CN、-C≡CH、氧代基(=O)或4至6元杂环状基团。

[0041] 通常, 本发明的化合物包含至少一个季铵基团, 诸如-N⁺(R^β)₃或-N⁺(R^β)₂-。

[0042] 当提及-R^α-C(N₂)R^β基团时, 意欲为:



[0044] 通常,在任选取代的基团或部分中:

[0045] (i) 每个氢原子可任选地由独立地选自以下的基团置换: 卤代基; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{R}^\beta$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\beta$; $-\text{SH}$; $-\text{SR}^\beta$; $-\text{SOR}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{H}$; $-\text{SO}_2\text{R}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NHR}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-SH}$; $-\text{R}^\alpha\text{-SR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SOR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{H}$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{R}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{NHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^\beta$; $-\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-NH}_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{CHO}$; $-\text{COR}^\beta$; $-\text{COOH}$; $-\text{COOR}^\beta$; $-\text{OCOR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-CHO}$; $-\text{R}^\alpha\text{-COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-COOH}$; $-\text{R}^\alpha\text{-COOR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-OCOR}^\beta$; $-\text{NH-CHO}$; $-\text{NR}^\beta\text{-CHO}$; $-\text{NH-COR}^\beta$; $-\text{NR}^\beta\text{-COR}^\beta$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CONHR}^\beta$; $-\text{CON}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-NH-CHO}$; $-\text{R}^\alpha\text{-NR}^\beta\text{-CHO}$; $-\text{R}^\alpha\text{-NH-COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-NR}^\beta\text{-COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-CONH}_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-CONHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-CON}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{O-R}^\alpha\text{-OH}$; $-\text{O-R}^\alpha\text{-OR}^\beta$; $-\text{O-R}^\alpha\text{-NH}_2$; $-\text{O-R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$; $-\text{O-R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NH-R}^\alpha\text{-OH}$; $-\text{NH-R}^\alpha\text{-OR}^\beta$; $-\text{NH-R}^\alpha\text{-NH}_2$; $-\text{NH-R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$; $-\text{NH-R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-OH}$; $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-OR}^\beta$; $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-NH}_2$; $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$; $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$; 任选地被一个或多个 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基基团取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基基团; 任选地被一个或多个 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基基团取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基基团; 或任选地被一个或多个 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基基团取代的 3 至 7 元非芳族杂环状基团; 和/或

[0046] (ii) 任何两个连接相同碳原子的氢原子可任选地由独立地选自以下的 π 键结取代基置换: 氧代基 ($=\text{O}$)、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NH}$ 或 $=\text{NR}^\beta$; 和/或

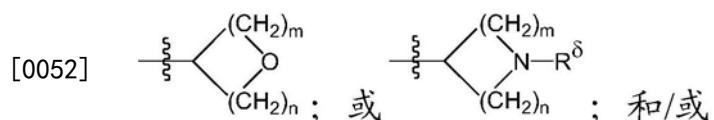
[0047] (iii) 任何两个连接相同或不同原子 (在相同任选取代的基团或部分内) 的氢原子可任选地由独立地选自以下的桥联取代基置换: $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\beta)-$ 或 $-\text{R}^\alpha-$;

[0048] 其中每个 $-\text{R}^\alpha$ 独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有 1 至 6 个原子, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团的所述主链中的一个或多个碳原子可任选地由一个或多个杂原子 N 、 O 或 S 置换, 且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或 $-\text{R}^\beta$ 基团取代; 且

[0049] 其中每个 $-\text{R}^\beta$ 独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 环状基团, 且其中任何 $-\text{R}^\beta$ 可任选地被一个或多个 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 或氧代基 ($=\text{O}$) 基团取代。

[0050] 通常,在任选取代的基团或部分中:

[0051] (i) 每个氢原子可任选地由独立地选自以下的基团置换: 卤代基; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{R}^\beta$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\beta$; $-\text{SH}$; $-\text{SR}^\beta$; $-\text{SOR}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{H}$; $-\text{SO}_2\text{R}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NHR}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-SH}$; $-\text{R}^\alpha\text{-SR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SOR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{H}$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{R}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{NHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-SO}_2\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^\beta$; $-\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-NH}_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{CHO}$; $-\text{COR}^\beta$; $-\text{COOH}$; $-\text{COOR}^\beta$; $-\text{OCOR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-CHO}$; $-\text{R}^\alpha\text{-COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-COOH}$; $-\text{R}^\alpha\text{-COOR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-OCOR}^\beta$; $-\text{NH-CHO}$; $-\text{NR}^\beta\text{-CHO}$; $-\text{NH-COR}^\beta$; $-\text{NR}^\beta\text{-COR}^\beta$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CONHR}^\beta$; $-\text{CON}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-NH-CHO}$; $-\text{R}^\alpha\text{-NR}^\beta\text{-CHO}$; $-\text{R}^\alpha\text{-NH-COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-NR}^\beta\text{-COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-CONH}_2$; $-\text{R}^\alpha\text{-CONHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha\text{-CON}(\text{R}^\beta)_2$; 任选地被一个或多个 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基基团取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基基团; 任选地被一个或多个 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基基团取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基基团;



[0053] (ii) 任何两个连接相同碳原子的氢原子可任选地由独立地选自以下的 π 键结取代基置换: (氧代基) $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NH}$ 或 $=\text{NR}^\beta$; 和/或

[0054] (iii) 任何两个连接相同或不同原子 (在相同任选取代的基团或部分内) 的氢原子可任选地由独立地选自以下的桥联取代基置换: $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\beta)-$ 或 $-\text{R}^\alpha-$;

[0055] 其中每个 $-R^a$ 独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团,其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有1至6个原子,且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或 $-R^b$ 基团取代;

[0056] 其中每个 $-R^b$ 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_2 - C_6 环状基团,且其中任何 $-R^b$ 可任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-O$ (C_1 - C_3 烷基)、卤代基、 $-CN$ 、 $-C\equiv CH$ 或氧代基($=O$)基团取代;

[0057] 其中每个 $-R^d$ 独立地选自 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基基团;

[0058] 其中每个 m 独立地选自1、2或3;且

[0059] 其中每个 n 独立地选自1、2或3。

[0060] 通常,取代的基团包含1、2、3或4个取代基,更通常1、2或3个取代基,更通常1或2个取代基,且更通常1个取代基。

[0061] 除非另外说明,否则任选取代的基团或部分(例如 R^1)的任何二价桥联取代基(例如 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^b)-$ 、 $-N(O)(R^b)-$ 、 $-N^+(R^b)_2-$ 或 $-R^a-$)必须仅连接特定基团或部分且可不连接第二基团或部分(例如 R^2),即使第二基团或部分可自身为任选取代的。

[0062] 术语“卤代基”包括氟代、氯代、溴代和碘代。

[0063] 除非另外说明,否则对元素的任何提及应视为对所述元素的所有同位素的提及。因此,例如,除非另外说明,否则对氢的任何提及应视为涵盖氢的所有同位素,包括氕和氘。

[0064] 当提及烃基或其他在其碳主链中包括一个或多个杂原子N、O和S的基团时,或当提及烃基或其他由N、O或S原子置换的基团的碳原子时,意欲:

[0065] $\begin{array}{c} -CH- \\ | \end{array}$ 由 $\begin{array}{c} -N- \\ | \end{array}$ 置换;

[0066] $-CH_2-$ 由 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 置换;

[0067] $-CH_3$ 由 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或 $-SH$ 置换;

[0068] $-CH=$ 由 $-N=$ 置换;

[0069] $CH_2=$ 由 $NH=$ 、 $O=$ 或 $S=$ 置换;或

[0070] $CH\equiv$ 由 $N\equiv$ 置换;

[0071] 限制条件为,所得基团包含至少一个碳原子。例如,甲氧基、二甲氨基和氨乙基基团视为在其碳主链中包括一个或多个杂原子N、O或S的烃基基团。

[0072] 当提及烃基或其他由 $-N(O)(R^b)-$ 或 $-N^+(R^b)_2-$ 基团置换的基团的主链中的 $-CH_2-$ 基团时,意欲:

[0073] $-CH_2-$ 由 $\begin{array}{c} O^- \\ | \\ -N^+- \\ | \end{array}$ R^b 置换;或

[0074] $-CH_2-$ 由 $\begin{array}{c} R^b \\ | \\ -N^+- \\ | \end{array}$ R^b 置换。

[0075] 在本说明书的上下文中,除非另外说明,否则 C_x-C_y 基团定义为含有x至y个碳原子的基团。例如, C_1 - C_4 烷基基团定义为含有1至4个碳原子的烷基基团。当计算被任选的取代基取代和/或含有任选的部分的母体基团中碳原子的总数时,不考虑任选的取代基和部分。为

避免存疑,当计算 C_x-C_y 基团中的碳原子数时,不将置换杂原子例如N、O或S考虑为碳原子。例如,吗啉基基团被视为 C_4 杂环状基团,而不是 C_6 杂环状基团。

[0076] 出于本说明书的目的,当说明第一原子或基团“直接连接”第二原子或基团时,应理解第一原子或基团在不存在一个或多个插入原子或基团的情况下共价键结第二原子或基团。所以,例如,对于基团 $(C=O)N(CH_3)_2$,每个甲基基团的碳原子直接连接氮原子,且羰基基团的碳原子直接连接氮原子,但是羰基基团的碳原子不直接连接任一甲基基团的碳原子。

[0077] R^1 为可被任选取代的非芳族杂环状基团。为避免存疑,应指出其为直接连接磺酰基脲基团(不是任何任选的取代基)的硫原子的 R^1 的非芳族杂环状基团的环原子。

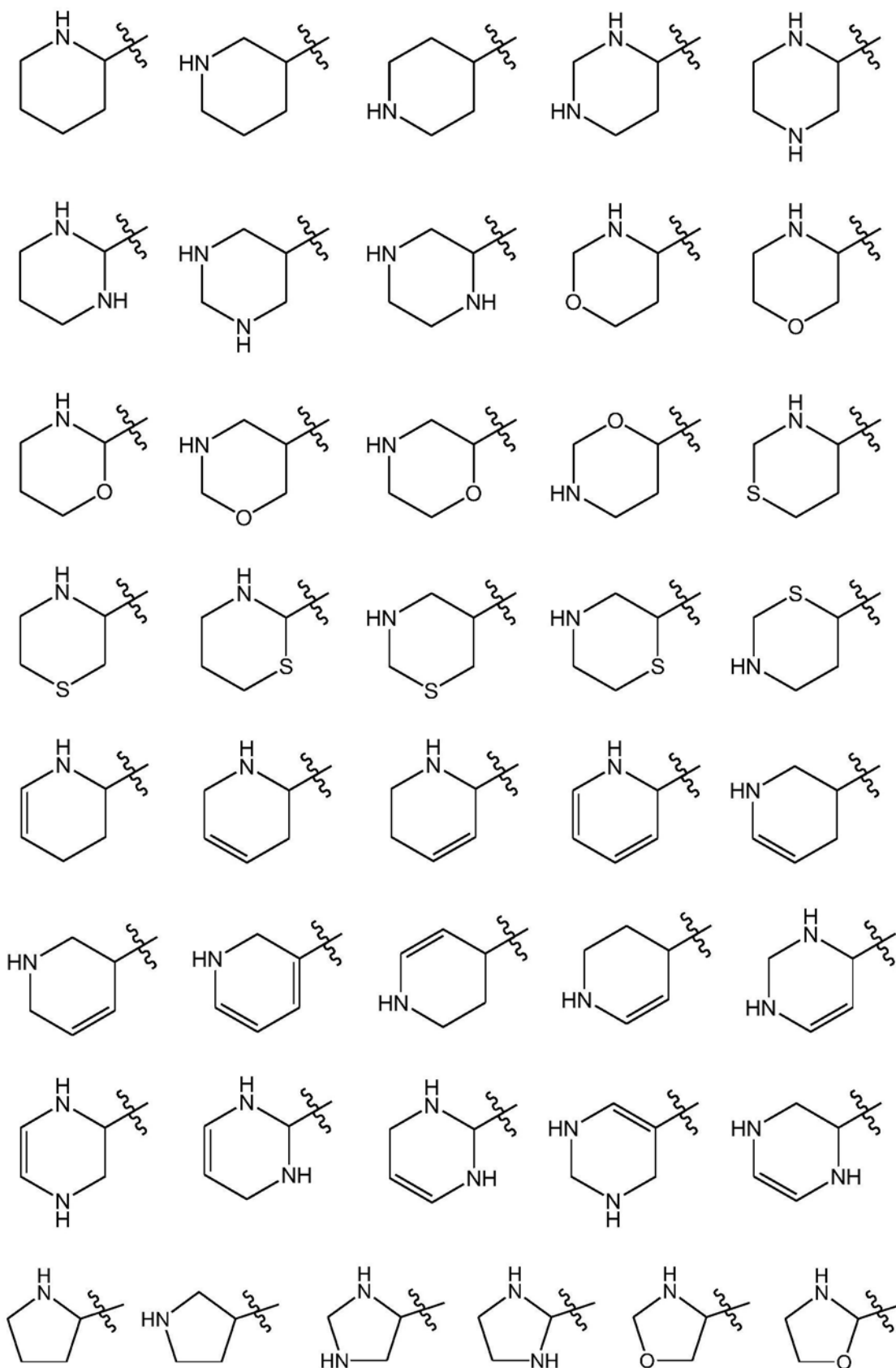
[0078] R^1 为非芳族杂环状基团,其可为单环状、双环状(包括桥联、稠合和螺)、三环状或多环状的。双环状、三环状和多环状环结构可为部分芳族的。为避免存疑,应指出当 R^1 为部分芳族双环状、三环状或多环状基团时,直接连接磺酰基脲基团的硫原子的 R^1 的环为非芳族的。为避免存疑,亦应指出当 R^1 为双环状、三环状或多环状基团时, R^1 的所述至少一个环氮原子在非芳族环中,但不必在直接连接磺酰基脲基团的硫原子的 R^1 的非芳族环中。在一个实施方案中,当 R^1 为双环状、三环状或多环状基团时, R^1 的所述至少一个环氮原子在直接连接磺酰基脲基团的硫原子的 R^1 的非芳族环中。

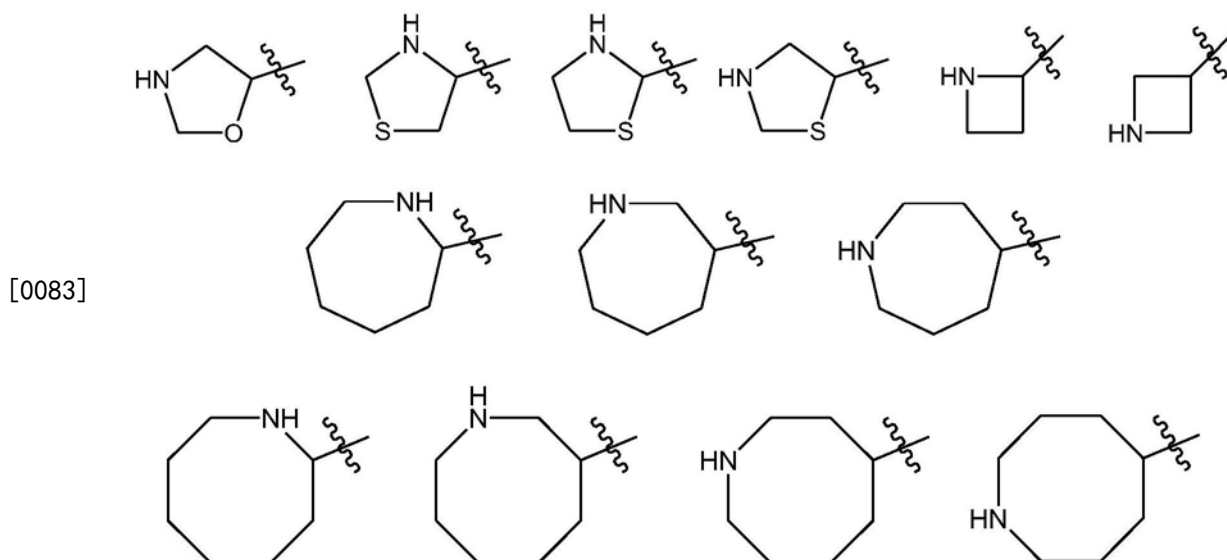
[0079] 通常, R^1 为单环状或双环状的。在一个实施方案中, R^1 为4、5、6或7元单环状环或7、8、9或10元双环状环,其中 R^1 可任选地为取代的。在一个实施方案中, R^1 为4、5或6元单环状环或7、8、9或10元双环状环,其中 R^1 可任选地为取代的。

[0080] R^1 的非芳族杂环状基团可为完全饱和的或部分饱和的。在一个实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团为完全饱和的。

[0081] 在一个实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团为单环状的。当 R^1 的非芳族杂环状基团为单环状时,其可任选地被任何单价取代基或任何二价 π 键结取代基(诸如上文所定义的那些)取代,但可不被二价桥联取代基(例如 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^\beta)-$ 或 $-R^a-$)取代以便形成桥联、稠合或螺取代基。单环状非芳族杂环状基团的实例包括:

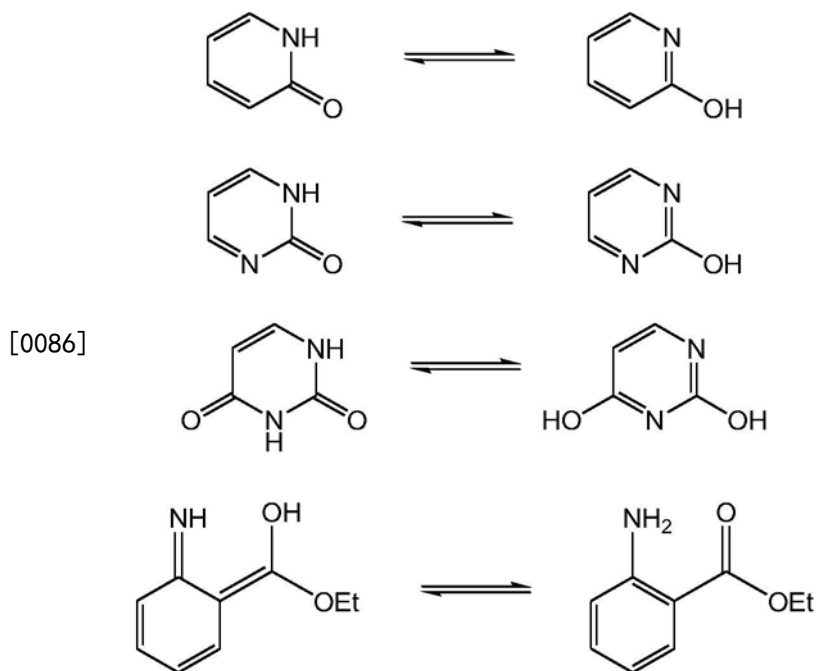
[0082]



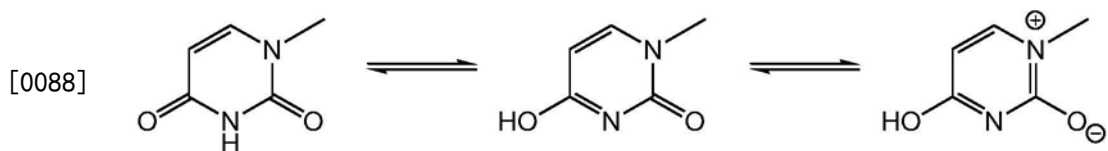


[0084] R^1 的非芳族杂环状基团可在杂环状环中包含一个或多个双键,限制条件为杂环状环为非芳族。 R^1 的非芳族杂环状基团不具有为芳族的任何互变异构体。

[0085] 考虑以下芳族杂环状基团,因为其具有芳族互变异构体:

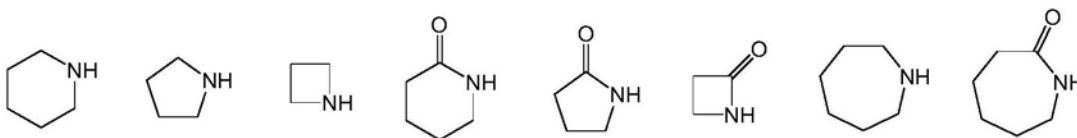


[0087] 为避免存疑,术语“非芳族杂环状基团”不排除仅凭借内消旋电荷分离而具有芳族特性的杂环状基团或部分。例如,考虑以下非芳族杂环状基团,因为其不具有芳族互变异构体:

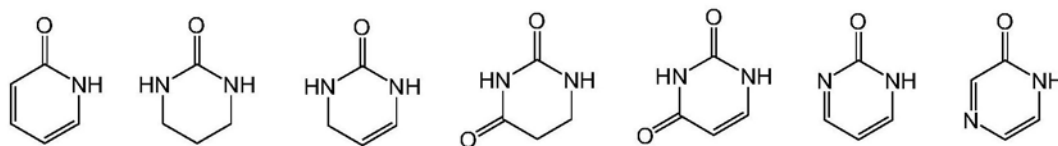


[0089] 因为由于内消旋电荷分离而不考虑最后一个显示的互变异构体。

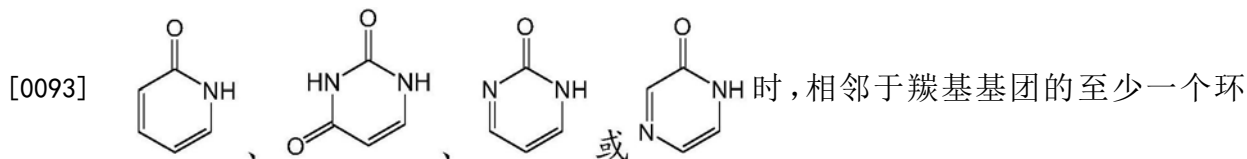
[0090] 在一个实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团为单环状的且选自:



[0091]

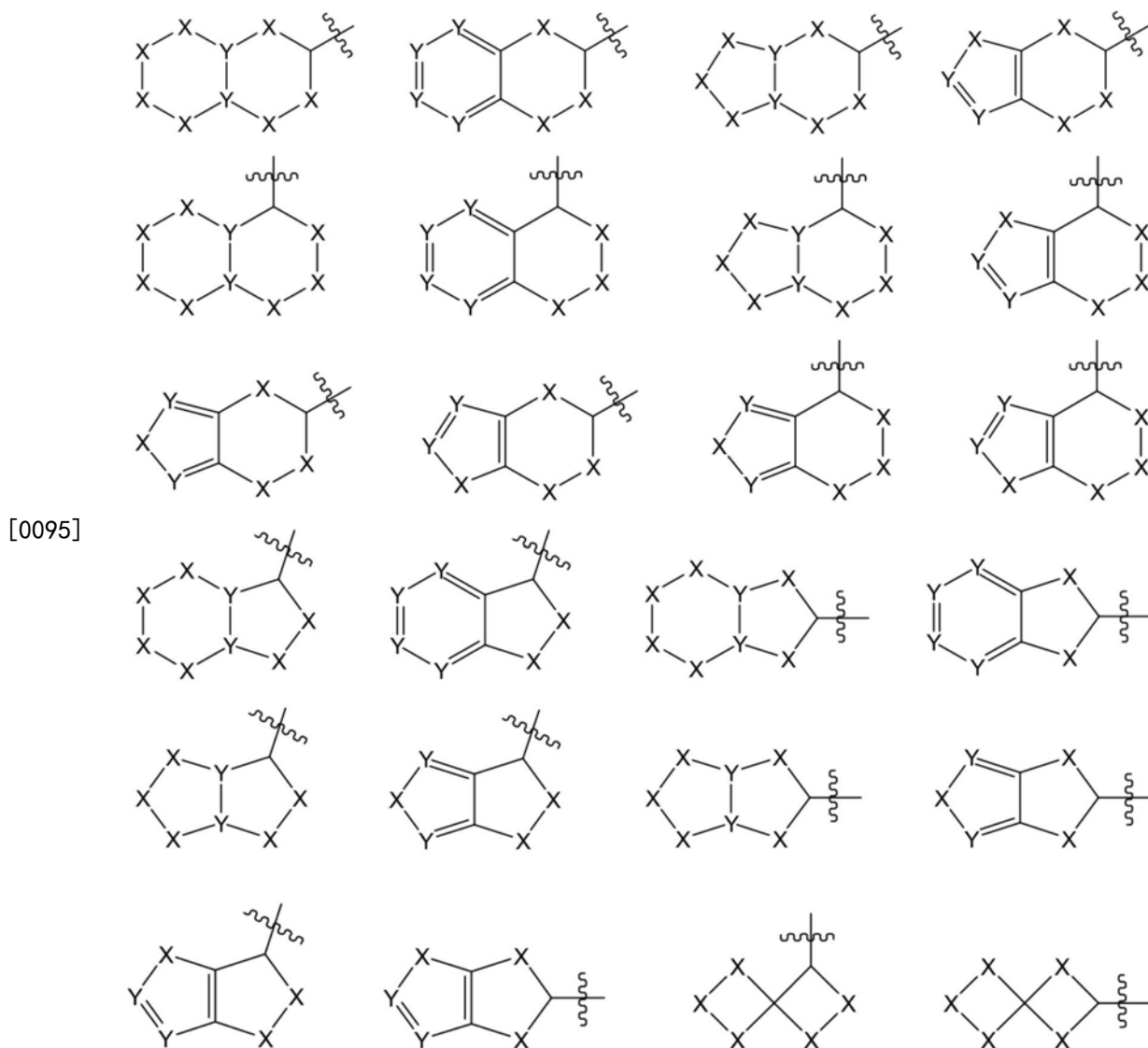


[0092] 其中 R^1 可任选地为取代或进一步取代的。此类非芳族杂环状 R^1 基团通过任何合适的环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。当 R^1 的非芳族杂环状基团为单环状的且选自：



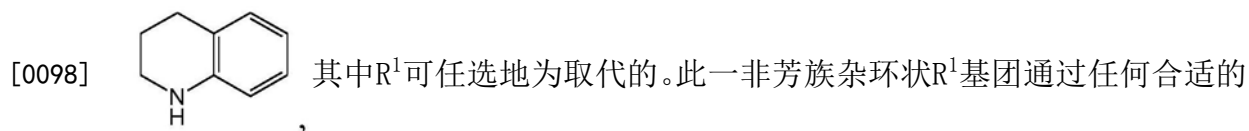
氮原子为取代的，使得 R^1 的非芳族杂环状基团不具有为芳族的任何互变异构体。

[0094] 在另一实施方案中， R^1 的非芳族杂环状基团可被一个或多个稠合环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环取代，使得所得基团为双环状、三环状或多环状。例如， R^1 的非芳族杂环状基团可任选地被如上文所定义的 $-R^a$ -取代。所得基团可任选地被任何单价取代基或任何二价 π 键结取代基（诸如上文所定义的那些）进一步取代。通常在此一实施方案中，所得基团为双环状或三环状，最通常为双环状。此类所得双环状基团的实例包括：



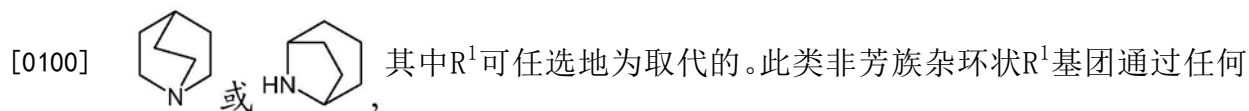
[0096] 其中每个X独立地为CH₂、NH、O或S,且每个Y独立地为CH或N,且其中R¹的所述至少一个环氮原子在非芳族环中,且限制条件为非芳族杂原子彼此不相邻。通常,此类双环状基团包含1、2或3个环杂原子N、O或S。在一个实施方案中,R¹的所述至少一个环氮原子在直接连接磺酰基脲基团的硫原子的R¹的非芳族环中。

[0097] 在一个实施方案中,R¹的非芳族杂环状基团为稠合双环状环。例如,R¹的非芳族杂环状基团可为:



非芳族环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。

[0099] 在另一实施方案中,R¹的非芳族杂环状基团为桥联双环状环。例如,R¹的非芳族杂环状基团可为:

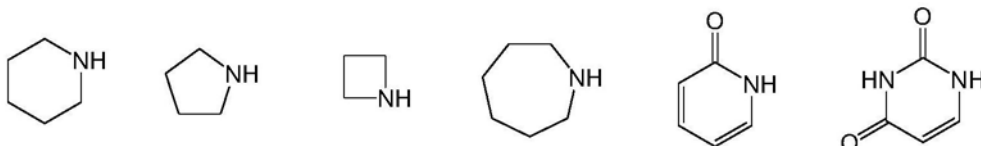


合适的环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。

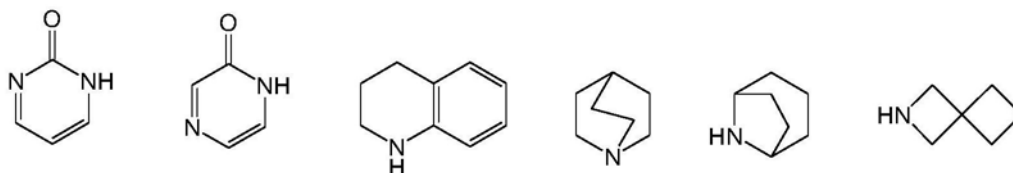
[0101] 在另一实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团为螺双环状环。例如, R^1 的非芳族杂环状基团可为:

[0102] , 其中 R^1 可任选地为取代的。此一非芳族杂环状 R^1 基团通过任何合适的环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。

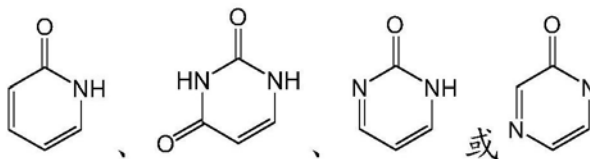
[0103] 在一个实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团选自:



[0104]

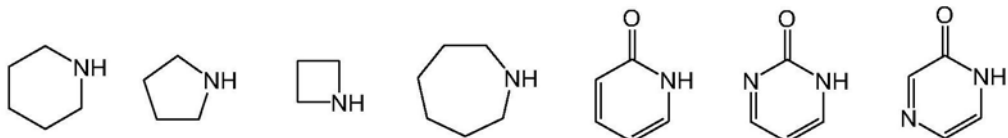


[0105] 其中 R^1 可任选地为取代或进一步取代的。此类非芳族杂环状 R^1 基团通过任何合适的非芳族环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。当 R^1 的非芳族杂环状基团选自:

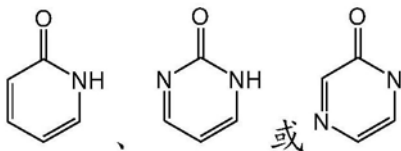
[0106] , 相邻于羰基基团的至少一个环氮原子为取代的, 使得 R^1 的非芳族杂环状基团不具有为芳族的任何互变异构体。

原子为取代的, 使得 R^1 的非芳族杂环状基团不具有为芳族的任何互变异构体。

[0107] 在一个实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团选自:

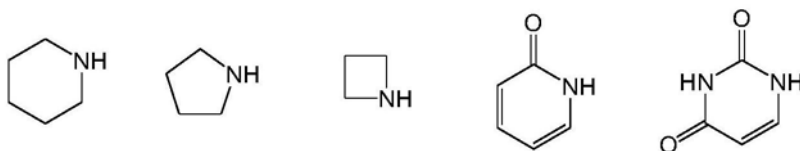
[0108] 

[0109] 其中 R^1 可任选地为取代或进一步取代的。此类非芳族杂环状 R^1 基团通过任何合适的环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。当 R^1 的非芳族杂环状基团选自:

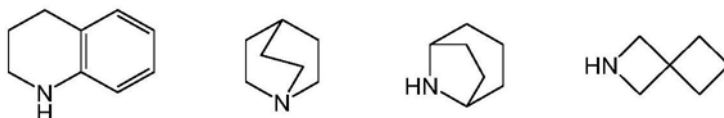
[0110] , 相邻于羰基基团的至少一个环氮原子为取代

的, 使得 R^1 的非芳族杂环状基团不具有为芳族的任何互变异构体。

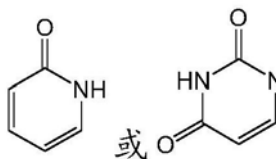
[0111] 在一个实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团选自:



[0112]



[0113] 其中 R^1 可任选地为取代或进一步取代的。此类非芳族杂环状 R^1 基团通过任何合适的非芳族环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。当 R^1 的非芳族杂环状基团选自：

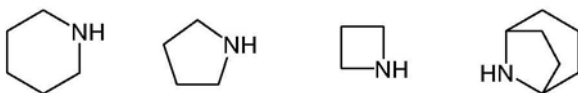


[0114]

或

团不具有为芳族的任何互变异构体。

[0115] 在一个实施方案中, R^1 的非芳族杂环状基团选自：



[0116]

[0117] 其中 R^1 可任选地为取代或进一步取代的。此类非芳族杂环状 R^1 基团通过任何合适的环碳原子连接磺酰基脲基团的硫原子。

[0118] R^1 为包含至少一个环氮原子的非芳族杂环状基团。在一个实施方案中, R^1 包含一个、两个或三个环氮、氧或硫原子。在另一实施方案中, R^1 包含一个或两个环氮或氧原子。在另一实施方案中, R^1 包含一个或两个环氮原子。在另一实施方案中, R^1 包含一个环氮原子。

[0119] R^1 可任选地被一个或多个取代基诸如上文所定义的那些取代。

[0120] 在一个实施方案中, R^1 被一个或多个(诸如一个、两个或三个)独立地选自以下的取代基取代:卤代基; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{R}^\beta$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ -卤代基; $-\text{R}^\alpha$ - CN ; $-\text{R}^\alpha$ - NO_2 ; $-\text{R}^\alpha$ - N_3 ; $-\text{R}^\alpha$ - R^β ; $-\text{R}^\alpha$ - OH ; $-\text{R}^\alpha$ - OR^β ; $-\text{SH}$; $-\text{SR}^\beta$; $-\text{SOR}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{H}$; $-\text{SO}_2\text{R}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NHR}^\beta$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha$ - SH ; $-\text{R}^\alpha$ - SR^β ; $-\text{R}^\alpha$ - SOR^β ; $-\text{R}^\alpha$ - SO_2H ; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{SO}_2\text{R}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - SO_2NH_2 ; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{SO}_2\text{NHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{Si}(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{Si}(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{O}-\text{Si}(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^\beta$; $-\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{N}(\text{O})(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{N}^+(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{R}^\alpha$ - NH_2 ; $-\text{R}^\alpha$ - NHR^β ; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}(\text{O})(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}^+(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{CHO}$; $-\text{COR}^\beta$; $-\text{COOH}$; $-\text{COOR}^\beta$; $-\text{OCOR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - CHO ; $-\text{R}^\alpha$ - COR^β ; $-\text{R}^\alpha$ - COOH ; $-\text{R}^\alpha$ - COOR^β ; $-\text{R}^\alpha$ - OCOR^β ; $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^\beta$; $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^\beta$; $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{C}(=\text{NR}^\beta)\text{R}^\beta$; $-\text{C}(=\text{NR}^\beta)\text{NHR}^\beta$; $-\text{C}(=\text{NR}^\beta)\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^\beta$; $-\text{C}(\text{N}_2)\text{R}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NH})\text{R}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NR}^\beta)\text{R}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NR}^\beta)\text{NHR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NR}^\beta)\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{C}(\text{N}_2)\text{R}^\beta$; $-\text{NH}-\text{CHO}$; $-\text{NR}^\beta-\text{CHO}$; $-\text{NH}-\text{COR}^\beta$; $-\text{NR}^\beta-\text{COR}^\beta$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CONHR}^\beta$; $-\text{CON}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{NH}-\text{CHO}$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{NR}^\beta-\text{CHO}$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{NH}-\text{COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{NR}^\beta-\text{COR}^\beta$; $-\text{R}^\alpha$ - CONH_2 ; $-\text{R}^\alpha$ - CONHR^β ; $-\text{R}^\alpha$ - $\text{CON}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{O}-\text{R}^\alpha$ - OH ; $-\text{O}-\text{R}^\alpha$ - OR^β ; $-\text{O}-\text{R}^\alpha$ - NH_2 ; $-\text{O}-\text{R}^\alpha$ - NHR^β ; $-\text{O}-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{O}-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}(\text{O})(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{O}-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}^+(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{NH}-\text{R}^\alpha$ - OH ; $-\text{NH}-\text{R}^\alpha$ - OR^β ; $-\text{NH}-\text{R}^\alpha$ - NH_2 ; $-\text{NH}-\text{R}^\alpha$ - NHR^β ; $-\text{NH}-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NH}-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}(\text{O})(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NH}-\text{R}^\alpha$ - $\text{N}^+(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{NR}^\beta$ - R^α - OH ; $-\text{NR}^\beta$ - R^α - OR^β ; $-\text{NR}^\beta$ - R^α - NH_2 ; $-\text{NR}^\beta$ - R^α - NHR^β ; $-\text{NR}^\beta$ - R^α - $\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NR}^\beta$ - R^α - $\text{N}(\text{O})(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{NR}^\beta$ - R^α - $\text{N}^+(\text{R}^\beta)_3$; $-\text{N}(\text{O})\text{R}^\beta$ - R^α - OH ; $-\text{N}(\text{O})\text{R}^\beta$ - R^α - OR^β ; $-\text{N}(\text{O})\text{R}^\beta$ - R^α - NH_2 ; $-\text{N}(\text{O})\text{R}^\beta$ - R^α - NHR^β ; $-\text{N}(\text{O})\text{R}^\beta$ - R^α - $\text{N}(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{N}(\text{O})\text{R}^\beta$ - R^α - $\text{N}(\text{O})(\text{R}^\beta)_2$; $-\text{N}$

(O) $R^B-R^A-N^+(R^B)_3$; $-N^+(R^B)_2-R^A-OH$; $-N^+(R^B)_2-R^A-OR^B$; $-N^+(R^B)_2-R^A-NH_2$; $-N^+(R^B)_2-R^A-NHR^B$; $-N^+(R^B)_2-R^A-N(R^B)_2$; 或 $-N^+(R^B)_2-R^A-N(O)(R^B)_2$;

[0121] 其中每个 $-R^A$ -独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有1至6个原子, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团的所述主链中的一个或多个碳原子可任选地由一个或多个杂原子N、O或S置换, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团的所述主链中的一个或多个 $-CH_2-$ 基团可任选地由一个或多个 $-N(O)(R^B)-$ 或 $-N^+(R^B)_2-$ 基团置换, 且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或 $-R^B$ 基团取代; 且

[0122] 其中每个 $-R^B$ 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_2-C_6 环状基团, 或其中任何两个或三个连接相同氮原子的 $-R^B$ 可连同其所连接的氮原子一起形成 C_2-C_7 环状基团, 且其中任何 $-R^B$ 可任选地被一个或多个以下取代: C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 卤代环烷基、 $-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-O(C_3-C_7\text{环烷基})$ 、 $-O(C_3-C_7\text{卤代环烷基})$ 、 $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-COO(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、卤代基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-C\equiv CH$ 、氧代基 ($=O$) 或4至6元杂环状基团。

[0123] 通常, R^1 在一个或多个环氮原子上被此一取代基取代。

[0124] 在另一实施方案中, R^1 经一个或多个 (诸如一个、两个或三个) 独立地选自以下的取代基取代: 卤代基; $-CN$; $-NO_2$; $-N_3$; $-R^B$; $-OH$; $-OR^B$; $-SH$; $-SR^B$; $-SO_2R^B$; $-NH_2$; $-NHR^B$; $-N(R^B)_2$; $-CHO$; $-COR^B$; $-COOH$; $-COOR^B$; $-OCOR^B$; $-R^A-CHO$; $-R^A-COR^B$; $-R^A-COOH$; $-R^A-COOR^B$; $-R^A-OCOR^B$; $-NH-CHO$; $-NR^B-CHO$; $-NH-COR^B$; $-NR^B-COR^B$; $-CONH_2$; $-CONHR^B$; $-CON(R^B)_2$; $-R^A-NH-CHO$; $-R^A-NR^B-CHO$; $-R^A-NH-COR^B$; $-R^A-NR^B-COR^B$; $-R^A-CONH_2$; $-R^A-CONHR^B$; $-R^A-CON(R^B)_2$; $-O-R^A-OH$; $-O-R^A-OR^B$; $-O-R^A-NH_2$; $-O-R^A-NHR^B$; $-O-R^A-N(R^B)_2$; $-NH-R^A-OH$; $-NH-R^A-OR^B$; $-NH-R^A-NH_2$; $-NH-R^A-NHR^B$; $-NH-R^A-N(R^B)_2$; $-NR^B-R^A-OH$; $-NR^B-R^A-OR^B$; $-NR^B-R^A-NH_2$; $-NR^B-R^A-NHR^B$; $-NR^B-R^A-N(R^B)_2$; 任选地被一个或多个 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基基团取代的 C_3-C_7 环烷基基团; 任选地被一个或多个 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基基团取代的 C_3-C_7 环烯基基团; 任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基基团取代的3至7元非芳族杂环状基团; 氧代基 ($=O$); 或 C_1-C_4 亚烷基桥;

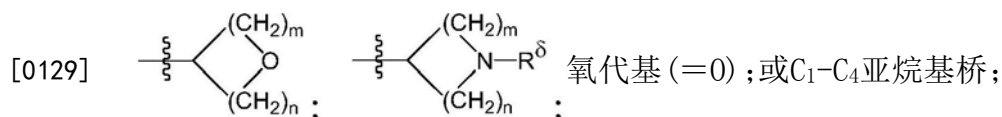
[0125] 其中每个 $-R^A$ -独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有1至6个原子, 其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团的所述主链中的一个或多个碳原子可任选地由一个或多个杂原子N、O或S置换, 且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或 $-R^B$ 基团取代; 且

[0126] 其中每个 $-R^B$ 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_2-C_6 环状基团, 且其中任何 $-R^B$ 可任选地被一个或多个 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 $-O(C_1-C_3\text{烷基})$ 、卤代基、 $-CN$ 、 $-C\equiv CH$ 或氧代基 ($=O$) 基团取代。

[0127] 通常, R^1 在一个或多个环氮原子上被此一取代基取代。

[0128] 在另一实施方案中, R^1 一个或多个 (诸如一个、两个或三个) 独立地选自以下的取代基取代: 卤代基; $-CN$; $-NO_2$; $-N_3$; $-R^B$; $-OH$; $-OR^B$; $-SH$; $-SR^B$; $-SO_2R^B$; $-NH_2$; $-NHR^B$; $-N(R^B)_2$; $-CHO$; $-COR^B$; $-COOH$; $-COOR^B$; $-OCOR^B$; $-R^A-CHO$; $-R^A-COR^B$; $-R^A-COOH$; $-R^A-COOR^B$; $-R^A-OCOR^B$; $-NH-CHO$; $-NR^B-CHO$; $-NH-COR^B$; $-NR^B-COR^B$; $-CONH_2$; $-CONHR^B$; $-CON(R^B)_2$; $-R^A-NH-CHO$; $-R^A-NR^B-CHO$; $-R^A-NH-COR^B$; $-R^A-NR^B-COR^B$; $-R^A-CONH_2$; $-R^A-CONHR^B$; $-R^A-CON(R^B)_2$; 任选地被一个或多个 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基基团取代的 C_3-C_7 环烷基基团; 任选地被一个或多个 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3

卤代烷基基团取代的C₃-C₇环烯基基团；



[0130] 其中每个-R^a-独立地选自亚烷基、亚烯基或亚炔基基团，其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团在其主链中含有1至6个碳原子，且其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基基团可任选地被一个或多个卤代基和/或-R^β基团取代；

[0131] 其中每个-R^β独立地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₂-C₆环状基团，且其中任何-R^β可任选地被一个或多个C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₃-C₇环烷基、-O (C₁-C₃烷基)、卤代基、-CN、-C≡CH或氧代基 (=O) 基团取代；

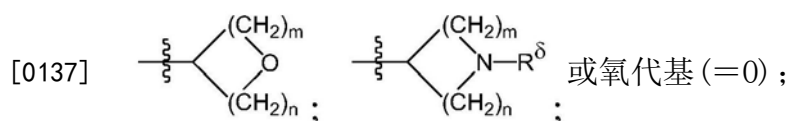
[0132] 其中每个-R^δ独立地选自C₁-C₆烷基或C₁-C₃卤代烷基基团；

[0133] 其中每个m独立地选自1、2或3；且

[0134] 其中每个n独立地选自1、2或3。

[0135] 通常，R¹在一个或多个环氮原子上被此一取代基取代。

[0136] 在另一实施方案中，R¹被一个或多个 (诸如一个、两个或三个) 独立地选自以下的取代基取代：卤代基；-CN；-N₃；-R^β；-SO₂R^β；-NH₂；-NHR^β；-N (R^β)₂；-R^a-NH₂；-R^a-NHR^β；-R^a-N (R^β)₂；-CHO；-COR^β；-COOR^β；-OCOR^β；-R^a-CHO；-R^a-COR^β；-R^a-COOR^β；-R^a-OCOR^β；-NH-CHO；-NR^β-CHO；-NH-COR^β；-NR^β-COR^β；-CONH₂；-CONHR^β；-CON (R^β)₂；



[0138] 其中每个-R^a-独立地选自C₁-C₃亚烷基基团；

[0139] 其中每个-R^β独立地选自C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基基团，且其中任何-R^β可任选地被一个或多个C₃-C₆环烷基、-O (C₁-C₃烷基)、卤代基、-CN或-C≡CH基团取代；

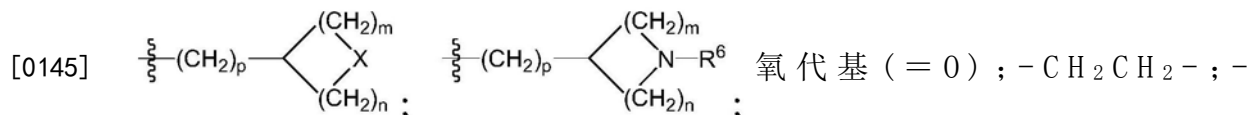
[0140] 其中每个-R^δ独立地选自C₁-C₆烷基基团；

[0141] 其中每个m独立地选自1或2；且

[0142] 其中每个n独立地选自1或2。

[0143] 通常，R¹在一个或多个环氮原子上被此一取代基取代。

[0144] 在一个实施方案中，R¹被一个或多个 (诸如一个、两个或三个) 独立地选自以下的取代基取代：卤代基；C₁-C₆烷基；C₁-C₆卤代烷基；C₂-C₆烯基；C₂-C₆卤代烯基；C₂-C₆炔基；C₂-C₆卤代炔基；-R⁵-CN；-R⁵-N₃；-R⁵-NO₂；-R⁵-N (R⁶)₂；-R⁵-OR⁶；-R⁵-SR⁶；-R⁵-Si (R⁶)₃；-R⁵-O-Si (R⁶)₃；-R⁵-COR⁶；-R⁵-COOR⁶；-R⁵-CO-R⁵-OR⁶；-R⁵-CON (R⁶)₂；-R⁵-CO-R⁵-N (R⁶)₂；-R⁵-C (=NR⁶) R⁶；-R⁵-C (=NR⁶) N (R⁶)₂；-R⁵-C (=NOH) R⁶；-R⁵-SO₂R⁶；-R⁵-苯基；-R⁵-(Het) ；



CH₂CH₂CH₂-；-CH₂CH₂CH₂CH₂-；-CH=CH-CH=CH₂-；或-R⁵-(C₃-C₆环烷基)，其中C₃-C₆环烷基基团任选地被一个或两个独立地选自C₁-C₃烷基的取代基取代；其中

[0146] R⁵独立地选自键或C₁-C₅亚烷基；

[0147] R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-CO-$ (C_1 - C_3 烷基)、 $-COO-$ (C_1 - C_4 烷基)或苄基;

[0148] Het选自吡啶基、2-氧代-1,2-二氢吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基或二氮杂环丙烯基基团,其各自可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基;

[0149] X选自O、S、SO或 SO_2 ;

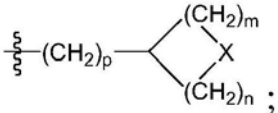
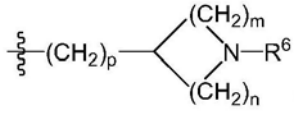
[0150] m为1、2或3;

[0151] n为1、2或3;且

[0152] p为0、1或2。

[0153] 通常, R^1 在一个或多个环氮原子上被此一取代基取代。

[0154] 在一个实施方案中, R^1 在一个或多个(诸如一个、两个或三个)环氮原子上被独立地选自以下的取代基取代:卤代基; C_1 - C_6 烷基; C_1 - C_6 卤代烷基; C_2 - C_6 烯基; C_2 - C_6 卤代烯基; C_2 - C_6 炔基; C_2 - C_6 卤代炔基; $-R^5-CN$; $-R^5-N_3$; $-R^5-NO_2$; $-R^5-N(R^6)_2$; $-R^5-OR^6$; $-R^5-SR^6$; $-R^5-Si(R^6)_3$; $-R^5-O-Si(R^6)_3$; $-R^5-COR^6$; $-R^5-COOR^6$; $-R^5-CO-R^5-OR^6$; $-R^5-CON(R^6)_2$; $-R^5-CO-R^5-N(R^6)_2$; $-R^5-C(=NR^6)R^6$; $-R^5-C(=NR^6)N(R^6)_2$; $-R^5-C(=NOH)R^6$; $-R^5-SO_2R^6$; $-R^5$ -苯基; $-R^5$ -(Het);

[0155]   氧代基(=O); $-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;或 $-R^5-$ (C_3 - C_6 环烷基),其中 C_3 - C_6 环烷基基团任选地被一个或两个独立地选自 C_1 - C_3 烷基的取代基取代;其中

[0156] R^5 独立地选自键或 C_1 - C_5 亚烷基;

[0157] R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-CO-$ (C_1 - C_3 烷基)、 $-COO-$ (C_1 - C_4 烷基)或苄基;

[0158] Het选自吡啶基、2-氧代-1,2-二氢吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基或二氮杂环丙烯基基团,其各自可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基;

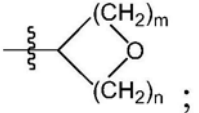
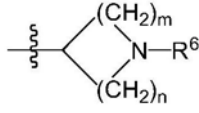
[0159] X选自O、S、SO或 SO_2 ;

[0160] m为1、2或3;

[0161] n为1、2或3;且

[0162] p为0、1或2。

[0163] 在一个实施方案中, R^1 在一个或多个(诸如一个、两个或三个)环氮原子上被独立地选自以下的取代基取代:卤代基; C_1 - C_6 烷基; C_1 - C_6 卤代烷基; C_2 - C_6 烯基; C_2 - C_6 卤代烯基; C_2 - C_6 炔基; C_2 - C_6 卤代炔基; $-R^5-CN$; $-R^5-N_3$; $-R^5-NO_2$; $-R^5-N(R^6)_2$; $-R^5-OR^6$; $-R^5-COR^6$; $-R^5-COOR^6$; $-R^5-CO-R^5-OR^6$; $-R^5-CON(R^6)_2$; $-R^5-CO-R^5-N(R^6)_2$; $-R^5-SO_2R^6$; $-R^5$ -苯基; $-R^5$ -吡啶基; $-R^5$ -(C_3 - C_6 环烷基);

[0164]   氧代基(=O); $-CH_2CH_2CH_2-$;或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;其

中

[0165] R^5 独立地选自键或 C_1 - C_5 亚烷基;

[0166] R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-CO-$ (C_1 - C_3 烷基)或苄基;

[0167] m 为1、2或3;且

[0168] n 为1、2或3。

[0169] 在一个实施方案中, R^1 在一个或多个(诸如一个、两个或三个)环碳原子上被独立地选自以下的取代基取代:氧代基($=O$); $-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; $-CH=CH-CH=CH_2-$; $-OR^7$ 或 $-CON(R^7)_2$;其中 R^7 独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基。

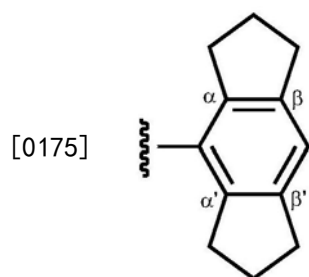
[0170] 在一个实施方案中, R^1 在一个或多个(诸如一个、两个或三个)环碳原子上被独立地选自以下的取代基取代:氧代基($=O$); $-CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;或 $-CH=CH-CH=CH_2-$ 。

[0171] 在上文实施方案中任一项的一个方面中, R^1 含有4至25个除氢之外的原子。更通常, R^1 含有4至20个除氢之外的原子。更通常, R^1 含有4至17个除氢之外的原子。

[0172] R^2 为在 α 位取代的环状基团,其中 R^2 可任选地为进一步取代的。为避免存疑,应指出其为直接连接脲或硫脲基团(非任何取代基)的氮原子的 R^2 的环状基团的环原子。

[0173] 在本发明的第一方面的一个实施方案中,中 R^2 为芳基或杂芳基基团,其中所述芳基或所述杂芳基基团为 α 位取代的,且其中 R^2 可任选地为进一步取代的。通常, R^2 为苯基或5或6元杂芳基基团,其中所述苯基或所述杂芳基基团为 α 位取代的,且其中 R^2 可任选地为进一步取代的。通常, R^2 为芳基或杂芳基基团,其中所述芳基或所述杂芳基基团为 α 和 α' 位取代的,且其中 R^2 可任选地为进一步取代的。通常, R^2 为苯基或5或6元杂芳基基团,其中所述苯基或所述杂芳基基团为 α 和 α' 位取代的,且其中 R^2 可任选地为进一步取代的。例如, R^2 可为在2和6位取代的苯基基团或在2、4和6位取代的苯基基团。

[0174] 如本文所用,命名 α 、 β 、 α' 、 β' 是指环状基团(诸如 $-R^2$)的原子相对于所述环状基团与分子的其余部分的连接点的位置。例如,当 $-R^2$ 为1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基部分时, α 、 β 、 α' 和 β' 位为如下:



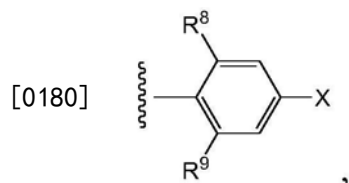
[0176] 在另一实施方案中, R^2 为在 α 和 α' 位取代的环状基团,其中 R^2 可任选地为进一步取代的。例如, R^2 可为在 α 和 α' 位取代的环烷基、环烯基或非芳族杂环状基团。

[0177] 在上文实施方案的任一项中,在 R^2 的母体环状基团的 α 和/或 α' 位的典型取代基包含碳原子。例如,在 R^2 的母体环状基团的 α 和/或 α' 位的典型取代基可独立地选自 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 和 $-COR^4$ 基团,其中每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_2 - C_6 环状基团,且其中每个 R^4 任选地被一个或多个卤代基团进一步取代。更通常,在 α 和/或 α' 位的取代基独立地选自烷基和环烷基基团,诸如 C_3 - C_6 支链烷基和 C_3 - C_6 环烷基基团,例如异丙基、环丙基、

环己基或叔丁基基团,其中所述烷基和环烷基基团任选地被一个或多个氟和/或氯基团进一步取代。

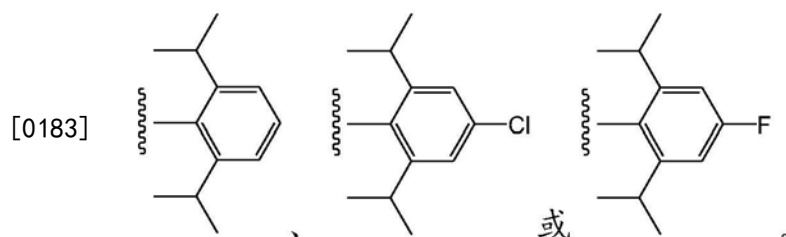
[0178] 在上文实施方案中任一项的一个方面中,在 α 和 α' 位的每个取代基包含碳原子。

[0179] 在一个实施方案中, $-R^2$ 具有选自以下的式:



[0181] 其中 R^8 和 R^9 独立地选自 C_1 - C_4 烷基,且 X 为氢或卤代基。

[0182] 通常, $-R^2$ 具有选自以下的式:



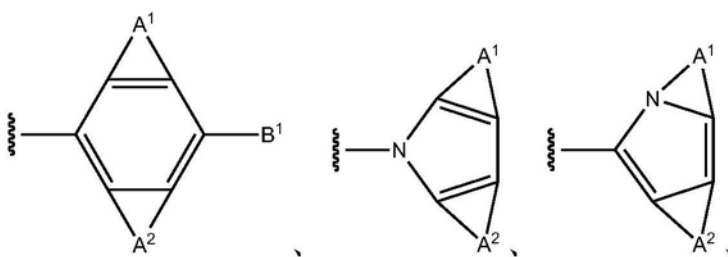
[0184] 在 R^2 的母体环状基团的 α 和/或 α' 位的其他典型取代基可包括环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环,其分别在 α , β 和/或 α' , β' 位上稠合至母体环状基团。以下更详细描述此类稠合环状基团。

[0185] 在一个实施方案中, R^2 为稠合芳基或稠合杂芳基基团,其中所述芳基或杂芳基基团稠合至一个或多个环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环,其中 R^2 可任选地为进一步取代的。

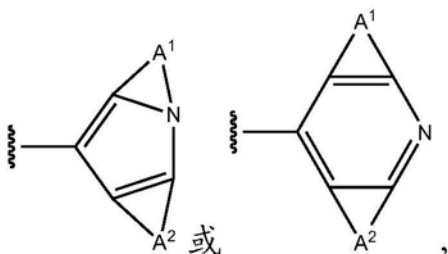
[0186] 在另一实施方案中, R^2 为稠合芳基或稠合杂芳基基团,其中所述芳基或杂芳基基团稠合至两个或更多个独立选择的环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环,其中 R^2 可任选地为进一步取代的。通常,所述两个或更多个环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环各自邻位稠合至芳基或杂芳基基团,即每个稠合的环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环与芳基或杂芳基基团共同具有仅两个原子和一个键。通常, R^2 为三环状。

[0187] 在另一实施方案中, R^2 为稠合芳基或稠合杂芳基基团,其中第一环烷基环、环烯基环、非芳族杂环状环、芳基环或杂芳基环在 α , β 位上稠合至所述芳基或杂芳基基团且第二环烷基环、环烯基环、非芳族杂环状环、芳基环或杂芳基环在 α' , β' 位稠合至所述芳基或杂芳基基团,其中 R^2 可任选地为进一步取代的。

[0188] 在一个实施方案中, $-R^2$ 具有选自以下的式:



[0189]

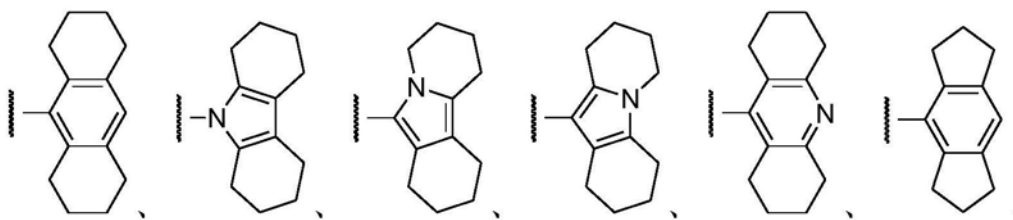


[0190] 其中 A^1 和 A^2 各自独立地选自任选取代的亚烷基或亚烯基基团,其中所述亚烷基或亚烯基基团的主链中的一个或多个碳原子可任选地由一个或多个杂原子N、O或S置换,且其中 B^1 为氢或任何任选的取代基。连接 A^1 或 A^2 的 B^1 和任何任选的取代基可连同其所连接的原子一起形成进一步稠合的环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环,其可自身为任选取代的。类似地,连接 A^1 的任何任选的取代基和连接 A^2 的任何任选的取代基还可连同其所连接的原子一起形成进一步稠合的环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环,其可自身为任选取代的。

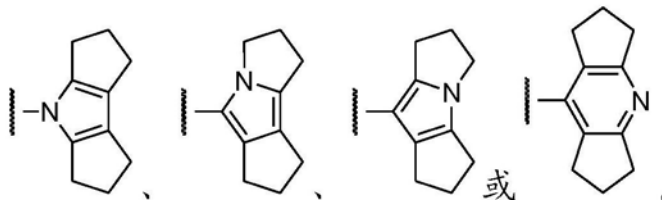
[0191] 通常, B^1 为氢或卤代基、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-B^2$ 或 $-OB^2$ 基团,其中 B^2 为可任选地为卤代基取代的 C_1 - C_4 烷基基团。

[0192] 通常,任何含有 A^1 或 A^2 的环为5或6元环。通常, A^1 和 A^2 为未取代的或被一个或多个卤代基、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-B^3$ 或 $-OB^3$ 基团取代,其中 B^3 为可任选地为卤代基取代的 C_1 - C_4 烷基基团。

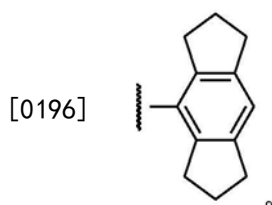
[0193] 在另一实施方案中, $-R^2$ 具有选自以下的式:



[0194]



[0195] 通常, $-R^2$ 具有下式:



[0197] 在 R^2 的母体环状基团的 α 位的其他典型取代基可包括单价杂环状基团和单价芳族基团,其中所述杂环状或芳族基团的环原子经由单键直接连接所述母体环状基团的 α 环原子,其中所述杂环状或芳族基团可任选地为取代的,且其中所述母体环状基团可任选地为进一步取代的。以下更详细描述此类 R^2 基团。

[0198] 在一个实施方案中, R^2 的 α 取代母体环状基团为5或6元环状基团,其中所述环状基团可任选地为进一步取代的。在一个实施方案中, R^2 的 α 取代母体环状基团为芳基或杂芳基基团,其全部可任选地为进一步取代的。在一个实施方案中, R^2 的 α 取代母体环状基团为苯基或5或6元杂芳基基团,其全部可任选地为进一步取代的。在一个实施方案中, R^2 的 α 取代母体环状基团为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基或噁二唑基基团,其全部可任选地为进一步取代的。在一个实施方案中, R^2 的 α 取代母体环状基团为苯基基团,其可任选地为进一步取代的。

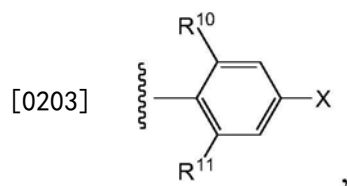
[0199] 在一个实施方案中, R^2 的 α 取代母体环状基团为在 α 和 α' 位取代的,且可任选地为进一步取代的。例如, R^2 的 α 取代母体环状基团可为在2和6位取代的苯基基团或在2、4和6位取代的苯基基团。

[0200] 在一个实施方案中, R^2 为在 α 位被单价杂环状基团或单价芳族基团取代的母体环状基团,其中所述杂环状或芳族基团可任选地为取代的,且其中所述母体环状基团可任选地为进一步取代的。在一个实施方案中,在 α 位的单价杂环状或芳族基团为苯基或5或6元杂环状基团,其全部可任选地为取代的。在一个实施方案中,在 α 位的单价杂环状或芳族基团为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、氮杂环丁烯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、咪唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,3-氧硫杂环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、噻烷基、哌嗪基、1,4-二氧杂环己烷基、吗啉基或硫代吗啉基基团,其全部可任选地为取代的。在一个实施方案中,在 α 位的单价杂环状或芳族基团为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、哌啶基或四氢吡喃基基团,其全部可任选地为取代的。在一个实施方案中,在 α 位的单价杂环状或芳族基团为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基或四氢吡喃基基团,其全部可任选地为取代的。在一个实施方案中,在 α 位的单价杂环状或芳族基团为苯基、吡啶基、嘧啶基或吡唑基基团,其全部可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}^4$ 、 $-\text{OB}^4$ 、 $-\text{NHB}^4$ 或 $-\text{N}(\text{B}^4)_2$,其中 B^4 独立地选自全部可任选地为卤代基取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基基团。在一个实施方案中,在 α 位的单价杂环状或芳族基团为未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基或吡唑基基团。在一个实施方案中,在 α 位的单价杂环状基团为吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基基团,其全部可任选地被一个或两个独立地选自以下的

取代基取代: 卤代基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-B⁴、-OB⁴、-NHB⁴或-N(B⁴)₂, 其中B⁴独立地选自全部可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基基团。在一个实施方案中, 在α位的单价杂环状基团为未取代的吡啶-3-基基团或任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代的吡啶-4-基基团: 卤代基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-B⁴、-OB⁴、-NHB⁴或-N(B⁴)₂, 其中B⁴独立地选自全部可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基基团。替代地, 这些在α位的单价杂环状基团的任一者可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、-OH、-NH₂、-CN、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、-OB⁸或-N(B⁸)₂, 其中B⁸独立地选自可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基。

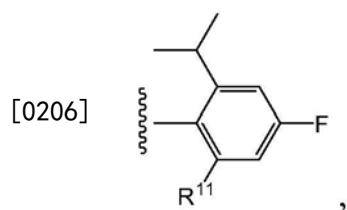
[0201] 在一个实施方案中, R²为在α位被单价杂环状基团或单价芳族基团取代的母体环状基团, 其中所述杂环状或芳族基团可任选地为取代的, 且其中所述母体环状基团可任选地为进一步取代的。在一个实施方案中, 此类进一步取代基在R²的α取代母体环状基团的α'位中。此类进一步取代基可独立地选自: 卤代基、-R^δ、-OR^δ或-COR^δ基团, 其中每个R^δ独立地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₂-C₆环状基团, 且其中每个R^δ任选地被一个或多个卤代基基团进一步取代。通常, R²的α取代母体环状基团上的此类进一步取代基独立地选自卤代基、C₁-C₆烷基 (特别是C₃-C₆支链烷基) 或C₃-C₆环烷基基团, 例如氟代、氯代、异丙基、环丙基、环己基或叔丁基基团, 其中所述烷基和环烷基基团任选地被一个或多个氟代和/或氯代基团进一步取代。

[0202] 在一个实施方案中, -R²具有选自以下的式:



[0204] 其中R¹⁰为C₁-C₄烷基, R¹¹为5或6元任选取代的杂环状或芳族基团, 且X为氢或卤代基。在一个实施方案中, 杂环状或芳族基团上的任选的取代基选自卤代基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-B⁵、-OB⁵、-NHB⁵或-N(B⁵)₂, 其中B⁵独立地选自全部可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基基团。替代地, 杂环状或芳族基团上的任选的取代基选自卤代基、-OH、-NH₂、-CN、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、-OB⁸或-N(B⁸)₂, 其中B⁸独立地选自可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基。

[0205] 通常, -R²具有选自以下的式:

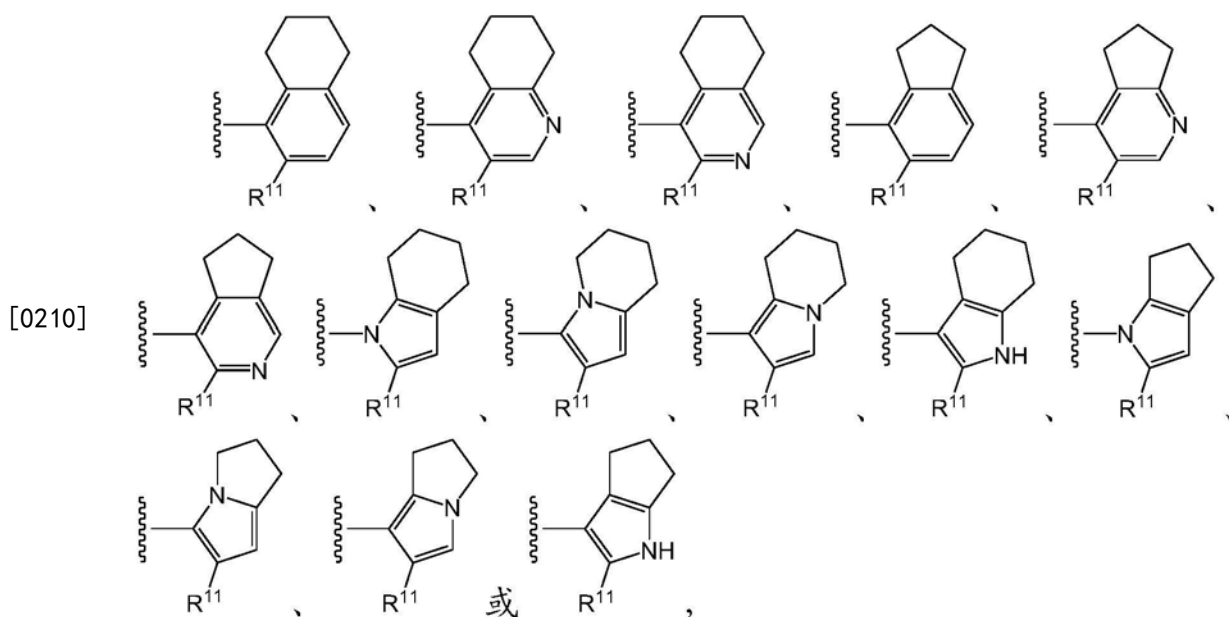


[0207] 其中R¹¹为5或6元任选取代的杂环状或芳族基团。在一个实施方案中, 杂环状或芳族基团上的任选的取代基选自卤代基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-B⁶、-OB⁶、-NHB⁶或-N(B⁶)₂, 其中B⁶独立地选自全部可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基基团。替代地, 杂环状或芳族基团上的任选的取代基选自卤代基、-OH、-NH₂、-CN、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、-OB⁸或-N(B⁸)₂, 其中B⁸独立地选自可任选地为卤代基取代的C₁-

C₄烷基。

[0208] 在一个实施方案中, R²为在α位被单价杂环状基团或单价芳族基团取代的母体环状基团, 其中所述杂环状或芳族基团可任选地为取代的, 且其中所述母体环状基团可任选地为进一步取代的。R²的α取代的母体环状基团上的进一步取代基还包括环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环, 其可稠合至R²的α取代的母体环状基团。通常, 环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环邻位稠合至R²的α取代母体环状基团, 即每个稠合的环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环与R²的α取代母体环状基团共同具有仅两个原子和一个键。通常, 环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环在α', β'位上邻位稠合至R²的α取代母体环状基团。

[0209] 在一个实施方案中, -R²具有选自以下的式:



[0211] 其中R¹¹为5或6元任选取代的杂环状或芳族基团。在一个实施方案中, 杂环状或芳族基团上的任选的取代基选自卤代基、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-B⁷、-OB⁷、-NHB⁷或-N(B⁷)₂, 其中B⁷独立地选自全部可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基基团。替代地, 杂环状或芳族基团上的任选的取代基选自卤代基、-OH、-NH₂、-CN、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、-OB⁸或-N(B⁸)₂, 其中B⁸独立地选自可任选地为卤代基取代的C₁-C₄烷基。

[0212] 在一个实施方案中, R²为苯基或5或6元杂芳基基团 (诸如苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或吡嗪基); 其中

[0213] (i) 苯基或5或6元杂芳基基团在α位被选自以下的取代基取代: -R⁴、-OR⁴和-COR⁴, 其中R⁴选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₂-C₆环状基团, 且其中R⁴任选地被一个或多个卤代基团取代; 且

[0214] 任选地, 苯基或5或6元杂芳基基团在α'位被选自以下的取代基进一步取代: -R¹⁴、-OR¹⁴和-COR¹⁴, 其中R¹⁴选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₂-C₆环状基团, 且其中R¹⁴任选地被一个或多个卤代基团取代; 且

[0215] 任选地, 苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的 (通常被一个、两个或三个独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、-NO₂、-CN、-COOR¹⁵、-CONH₂、-CONHR¹⁵或-CON(R¹⁵)₂, 其中

每个 $-R^{15}$ 独立地选自 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基基团);或

[0216] (ii) 苯基或5或6元杂芳基基团被环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环取代,所述环在 α, β 位上稠合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0217] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团在 α' 位被选自以下的取代基进一步取代: $-R^4$ 、 $-OR^4$ 和 $-COR^4$,其中 R^4 选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_2-C_6 环状基团,且其中 R^4 任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0218] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的(通常被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{15}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{15}$ 或 $-CON(R^{15})_2$,其中每个 $-R^{15}$ 独立地选自 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基基团);或

[0219] (iii) 苯基或5或6元杂芳基基团被第一环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环取代,所述环在 α, β 位上稠合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0220] 苯基或5或6元杂芳基基团被第二环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环取代,所述环在 α', β' 位上稠合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0221] 任选地,苯基基团为进一步取代的(通常被独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{15}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{15}$ 或 $-CON(R^{15})_2$,其中每个 $-R^{15}$ 独立地选自 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基基团);或

[0222] (iv) 苯基或5或6元杂芳基基团在 α 位被单价杂环状基团或选自以下的单价芳族基团取代:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四氢吡喃基,其中单价杂环状或芳族基团可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 $-R^{12}-OR^{13}$ 、 $-R^{12}-N(R^{13})_2$ 、 $-R^{12}-CN$ 或 $-R^{12}-C\equiv CR^{13}$,且其中单价杂环状或芳族基团的环原子直接连接母体苯基或5或6元杂芳基基团的 α 环原子;其中 R^{12} 独立地选自键或 C_1-C_3 亚烷基基团;且 R^{13} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基基团;且

[0223] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团在 α' 位被选自以下的取代基进一步取代: $-R^4$ 、 $-OR^4$ 和 $-COR^4$,其中 R^4 选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_2-C_6 环状基团,且其中 R^4 任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0224] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的(通常被一个、两个或三个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{15}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{15}$ 或 $-CON(R^{15})_2$,其中每个 $-R^{15}$ 独立地选自 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基基团);或

[0225] (v) 苯基或5或6元杂芳基基团在 α 位被单价杂环状基团或选自以下的单价芳族基团取代:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四氢吡喃基,其中单价杂环状或芳族基团可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 $-R^{12}-OR^{13}$ 、 $-R^{12}-N(R^{13})_2$ 、 $-R^{12}-CN$ 或 $-R^{12}-C\equiv CR^{13}$,且其中单价杂环状或芳族基团的环原子直接连接母体苯基或5或6元杂芳基基团的 α 环原子;其中 R^{12} 独立地选自键或 C_1-C_3 亚烷基基团;且 R^{13} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基基团;且

[0226] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团被环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环进一步取代,所述环在 α', β' 位上稠合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被

一个或多个卤代基团取代;且

[0227] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的(通常被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$,其中每个 $-\text{R}^{15}$ 独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基基团)。

[0228] 在就在以上的实施方案中,当基团或部分任选地被一个或多个卤代基团取代时,其可例如被一个、两个、三个、四个、五个或六个卤代基团取代。

[0229] 在上文实施方案中任一项的一个方面中, R^2 含有15至50个原子。更通常, R^2 含有20至40个原子。最通常, R^2 含有25至35个原子。

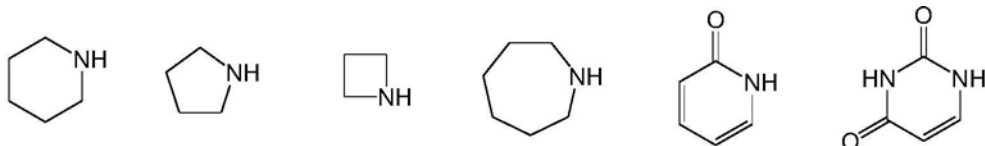
[0230] 在上文实施方案中任一项的另一方面中, R^2 含有10至50个除氢之外的原子。更通常, R^2 含有10至40个除氢之外的原子。更通常, R^2 含有10至35个除氢之外的原子。最通常, R^2 含有12至30个除氢之外的原子。

[0231] Q选自O或S。在本发明的第一方面的一个实施方案中,Q为O。

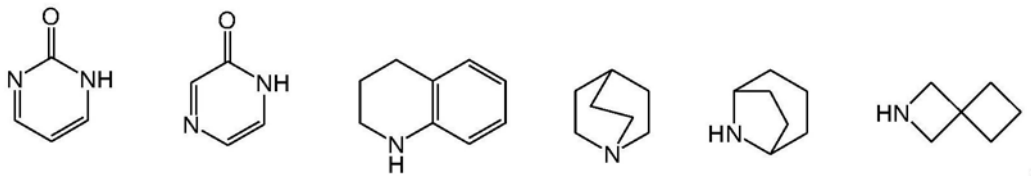
[0232] 在一个特定实施方案中,本发明提供一种式(I)化合物,其中:

[0233] Q为O;

[0234] R^1 为选自以下的非芳族杂环状基团:



[0235]



[0236] 其中 R^1 通过非芳族环碳原子连接至磺酰基脲基团的硫原子,且其中 R^1 可任选地为取代的;且

[0237] R^2 为苯基或5或6元杂芳基基团;其中

[0238] (i) 苯基或5或6元杂芳基基团在 α 位被选自以下的取代基取代: $-\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 和 $-\text{COR}^4$,其中 R^4 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_2 - C_6 环状基团,且其中 R^4 任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0239] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团在 α' 位被选自以下的取代基进一步取代: $-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 和 $-\text{COR}^{14}$,其中 R^{14} 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_2 - C_6 环状基团,且其中 R^{14} 任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0240] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的(通常被一个、两个或三个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$,其中每个 $-\text{R}^{15}$ 独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基基团);或

[0241] (ii) 苯基或5或6元杂芳基基团被环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环取代,所述环在 α 、 β 位上耦合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0242] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团在 α' 位被选自以下的取代基进一步取代: $-\text{R}^4$ 、-

OR⁴和-COR⁴,其中R⁴选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₂-C₆环状基团,且其中R⁴任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0243] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的(通常被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、-NO₂、-CN、-COOR¹⁵、-CONH₂、-CONHR¹⁵或-CON(R¹⁵)₂,其中每个-R¹⁵独立地选自C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基基团);或

[0244] (iii) 苯基或5或6元杂芳基基团被第一环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环取代,所述环在 α , β 位上稠合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0245] 苯基或5或6元杂芳基基团被第二环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环取代,所述环在 α' , β' 位上稠合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0246] 任选地,苯基基团为进一步取代的(通常被独立地选自以下的取代基取代:卤代基、-NO₂、-CN、-COOR¹⁵、-CONH₂、-CONHR¹⁵或-CON(R¹⁵)₂,其中每个-R¹⁵独立地选自C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基基团);或

[0247] (iv) 苯基或5或6元杂芳基基团在 α 位被单价杂环状基团或选自以下的单价芳族基团取代:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四氢吡喃基,其中单价杂环状或芳族基团可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-R¹²-OR¹³、-R¹²-N(R¹³)₂、-R¹²-CN或-R¹²-C $\equiv$ CR¹³,且其中单价杂环状或芳族基团的环原子直接连接母体苯基或5或6元杂芳基基团的 α 环原子;其中R¹²独立地选自键或C₁-C₃亚烷基基团;且R¹³独立地选自氢或C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基基团;且

[0248] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团在 α' 位被选自以下的取代基进一步取代:-R⁴、-OR⁴和-COR⁴,其中R⁴选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₂-C₆环状基团,且其中R⁴任选地被一个或多个卤代基团取代;且

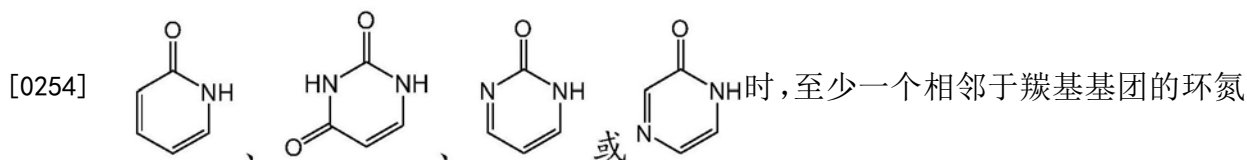
[0249] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的(通常被一个、两个或三个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、-NO₂、-CN、-COOR¹⁵、-CONH₂、-CONHR¹⁵或-CON(R¹⁵)₂,其中每个-R¹⁵独立地选自C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基基团);或

[0250] (v) 苯基或5或6元杂芳基基团在 α 位被单价杂环状基团或选自以下的单价芳族基团取代:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四氢吡喃基,其中单价杂环状或芳族基团可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-R¹²-OR¹³、-R¹²-N(R¹³)₂、-R¹²-CN或-R¹²-C $\equiv$ CR¹³,且其中单价杂环状或芳族基团的环原子直接连接母体苯基或5或6元杂芳基基团的 α 环原子;其中R¹²独立地选自键或C₁-C₃亚烷基基团;且R¹³独立地选自氢或C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基基团;且

[0251] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团被环烷基、环烯基、非芳族杂环状、芳基或杂芳基环进一步取代,所述环在 α' , β' 位上稠合至母体苯基或5或6元杂芳基基团且其任选地被一个或多个卤代基团取代;且

[0252] 任选地,苯基或5或6元杂芳基基团为进一步取代的(通常被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、-NO₂、-CN、-COOR¹⁵、-CONH₂、-CONHR¹⁵或-CON(R¹⁵)₂,其中每个-R¹⁵独立地选自C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基基团);

[0253] 限制条件为,当R¹的非芳族杂环状基团选自:

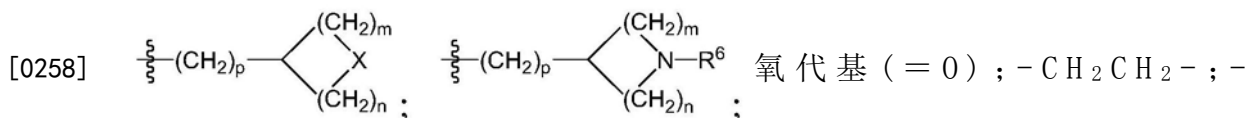


原子为取代的。

[0255] 在就在以上的此特定实施方案中,当基团或部分任选地被一个或多个卤代基团取代时,其可例如被一个、两个、三个、四个、五个或六个卤代基团取代。

[0256] 在就在以上的此特定实施方案中, R^2 的母体苯基或5或6元杂芳基基团可选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0257] 在就在以上的此特定实施方案中, R^1 可任选地被一个或多个(诸如一个、两个或三个)独立地选自以下的取代基取代:卤代基; C_1 - C_6 烷基; C_1 - C_6 卤代烷基; C_2 - C_6 烯基; C_2 - C_6 卤代烯基; C_2 - C_6 炔基; C_2 - C_6 卤代炔基; $-R^5-CN$; $-R^5-N_3$; $-R^5-NO_2$; $-R^5-N(R^6)_2$; $-R^5-OR^6$; $-R^5-SR^6$; $-R^5-Si(R^6)_3$; $-R^5-O-Si(R^6)_3$; $-R^5-COR^6$; $-R^5-COOR^6$; $-R^5-CO-R^5-OR^6$; $-R^5-CON(R^6)_2$; $-R^5-CO-R^5-N(R^6)_2$; $-R^5-C(=NR^6)R^6$; $-R^5-C(=NR^6)N(R^6)_2$; $-R^5-C(=NOH)R^6$; $-R^5-SO_2R^6$; $-R^5$ -苯基; $-R^5$ -Het);



R^5 独立地选自键或 C_1 - C_5 亚烷基;

[0259] R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-CO-$ (C_1 - C_3 烷基)、 $-COO-$ (C_1 - C_4 烷基)或苄基;

[0261] Het选自吡啶基、2-氧代-1,2-二氢吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基或二氮杂环丙烯基基团,其各自可任选地被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基;

[0262] X选自O、S、SO或SO₂;

[0263] m为1、2或3;

[0264] n为1、2或3;且

[0265] p为0、1或2。

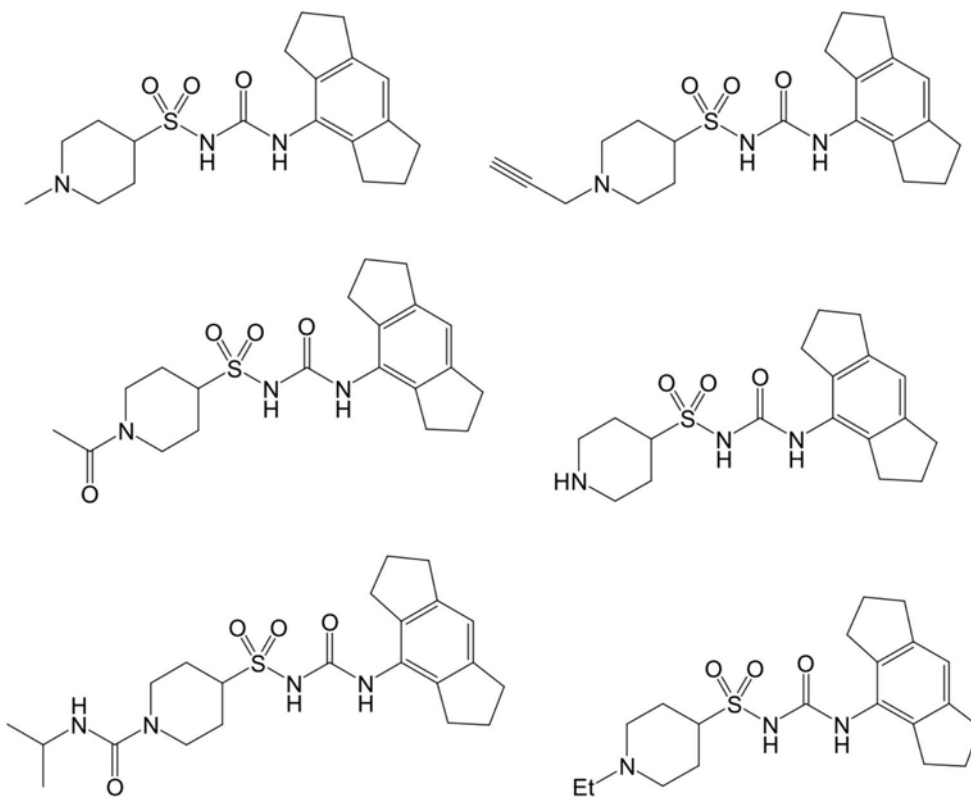
[0266] 通常, R^1 在一个或多个(诸如一个、两个或三个)环氮原子上被此一取代基取代。

[0267] 在上文实施方案中任一项的一个方面中,式(I)化合物的分子量为250至2000Da。

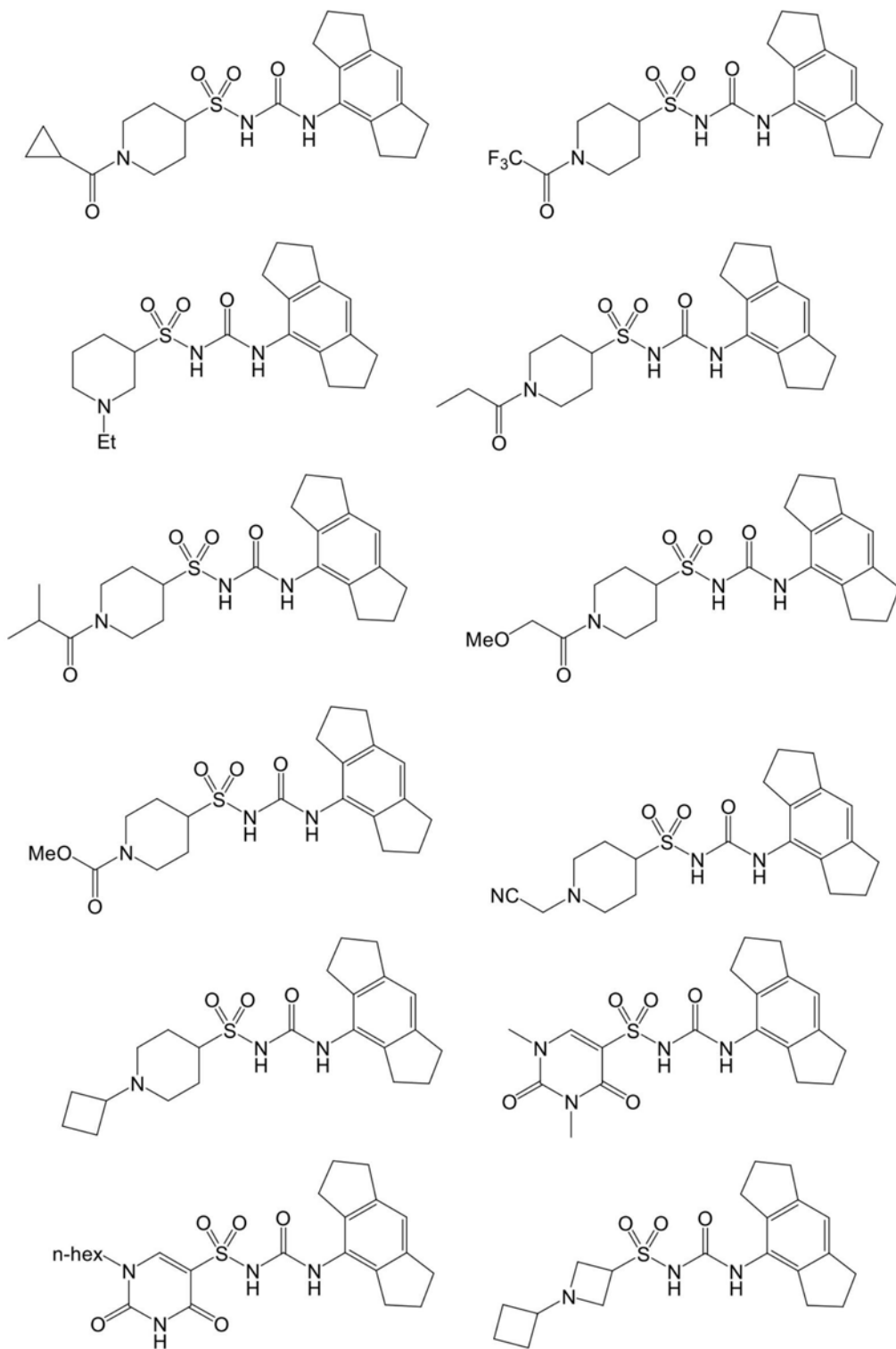
通常,式(I)化合物的分子量为280至900Da。更通常,式(I)化合物的分子量为310至550Da。

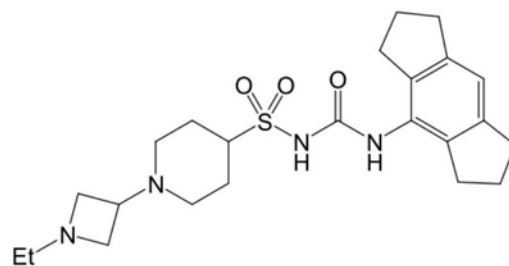
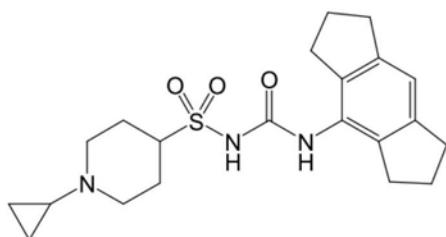
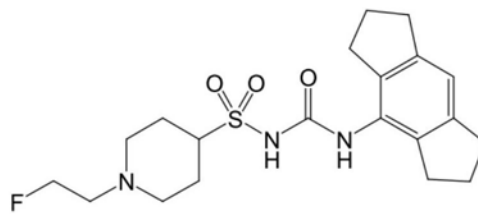
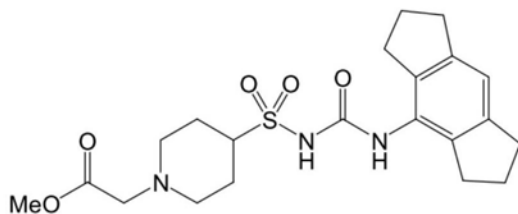
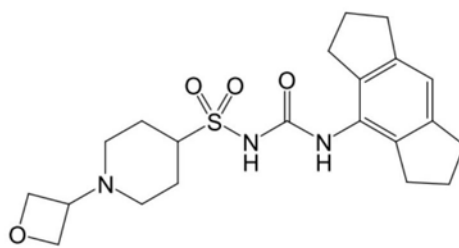
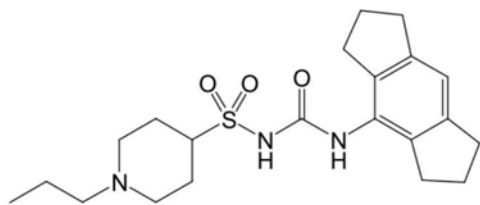
[0268] 本发明的第二方面提供一种化合物,其选自由以下组成的组:

[0269]

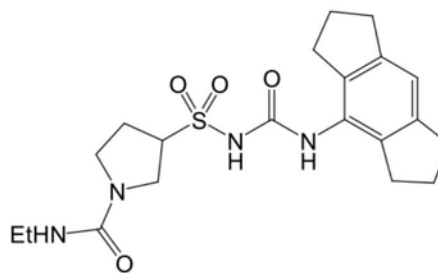
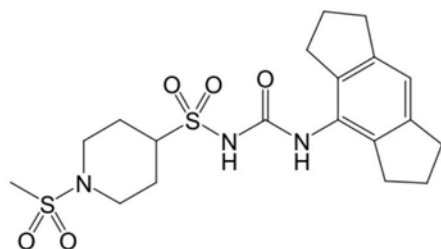
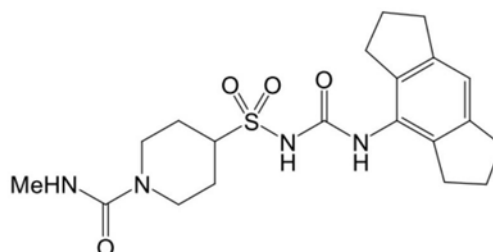
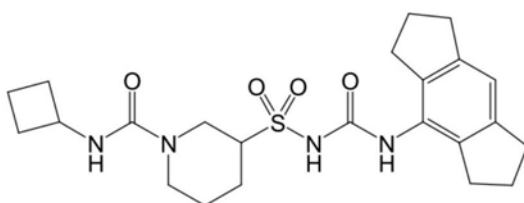
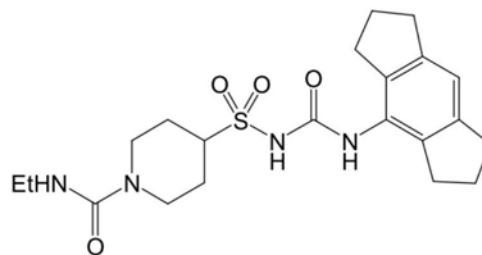
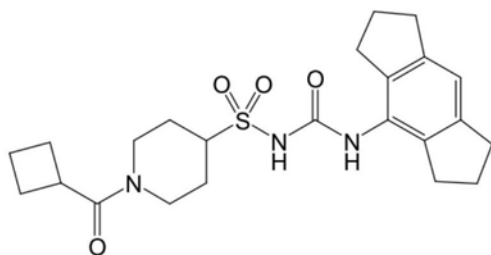


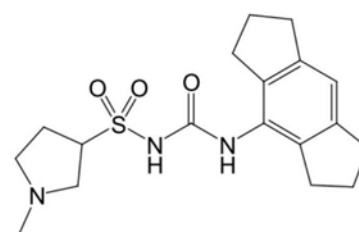
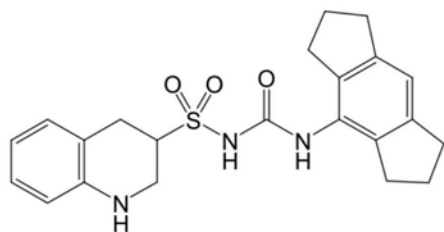
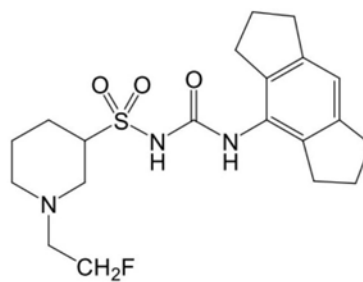
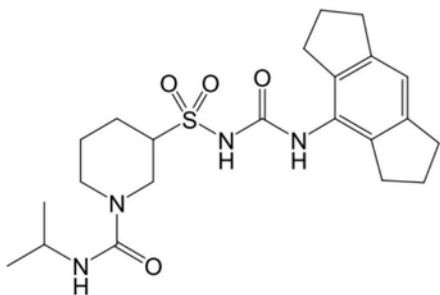
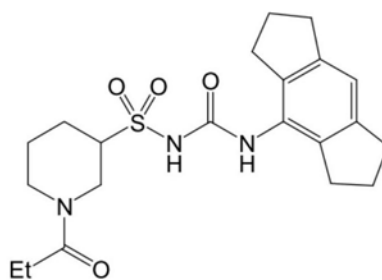
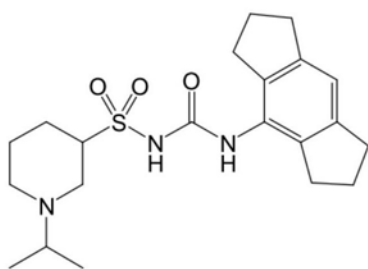
[0270]



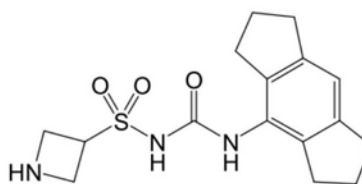
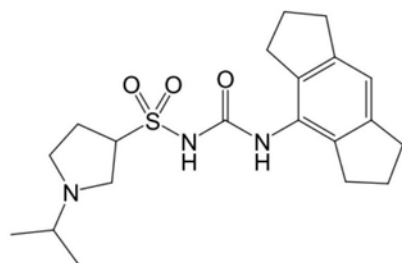
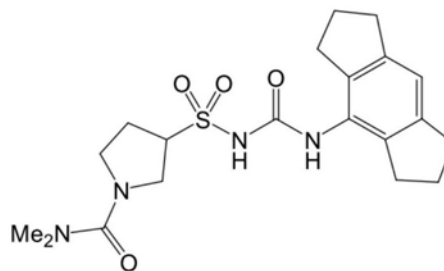
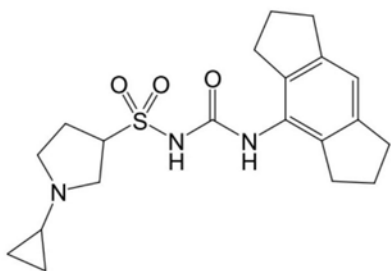
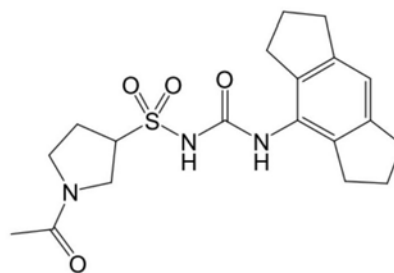
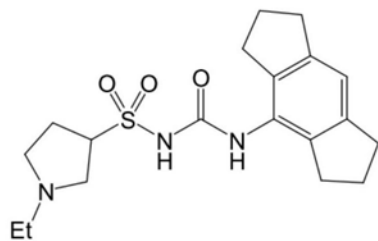


[0271]

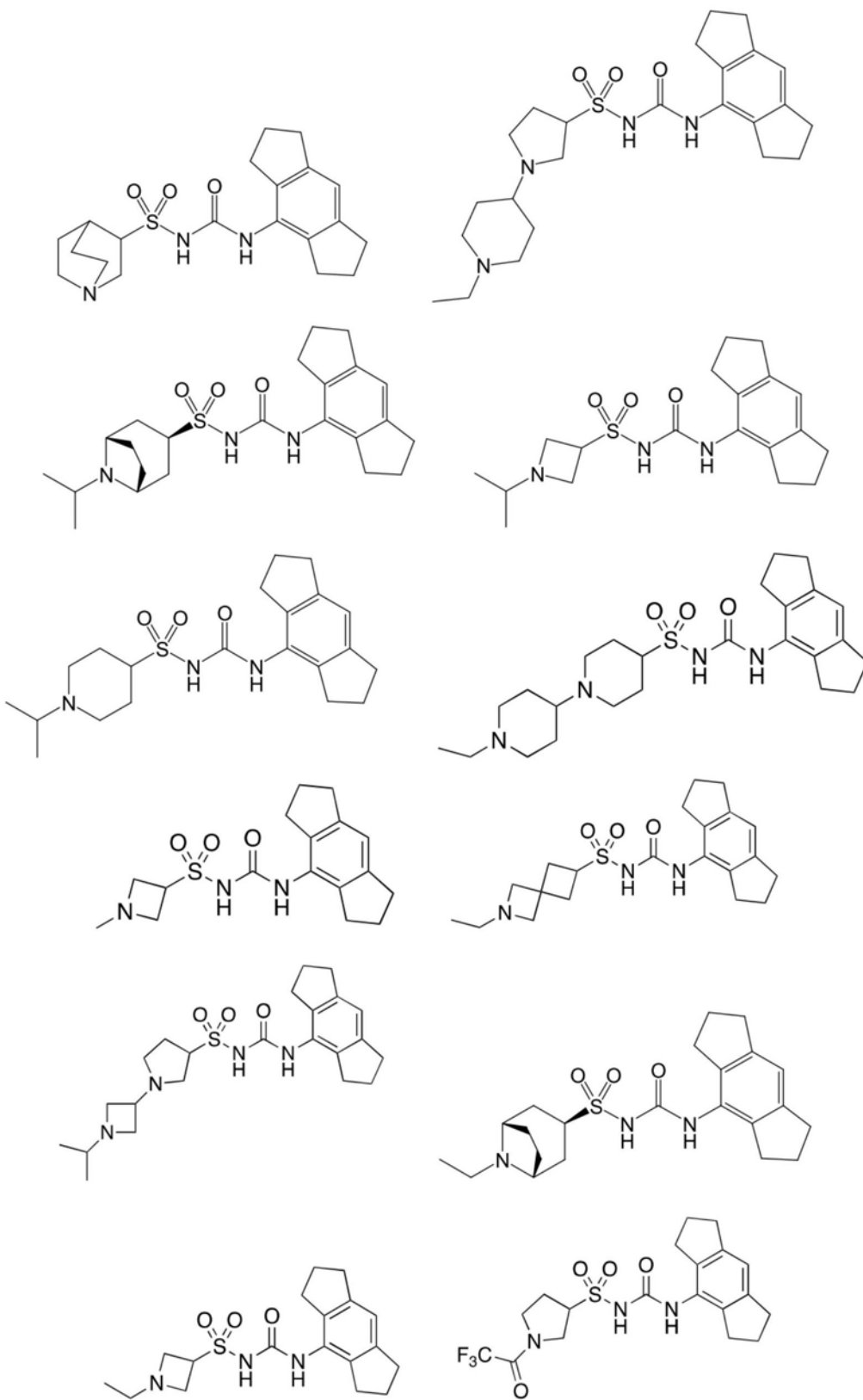




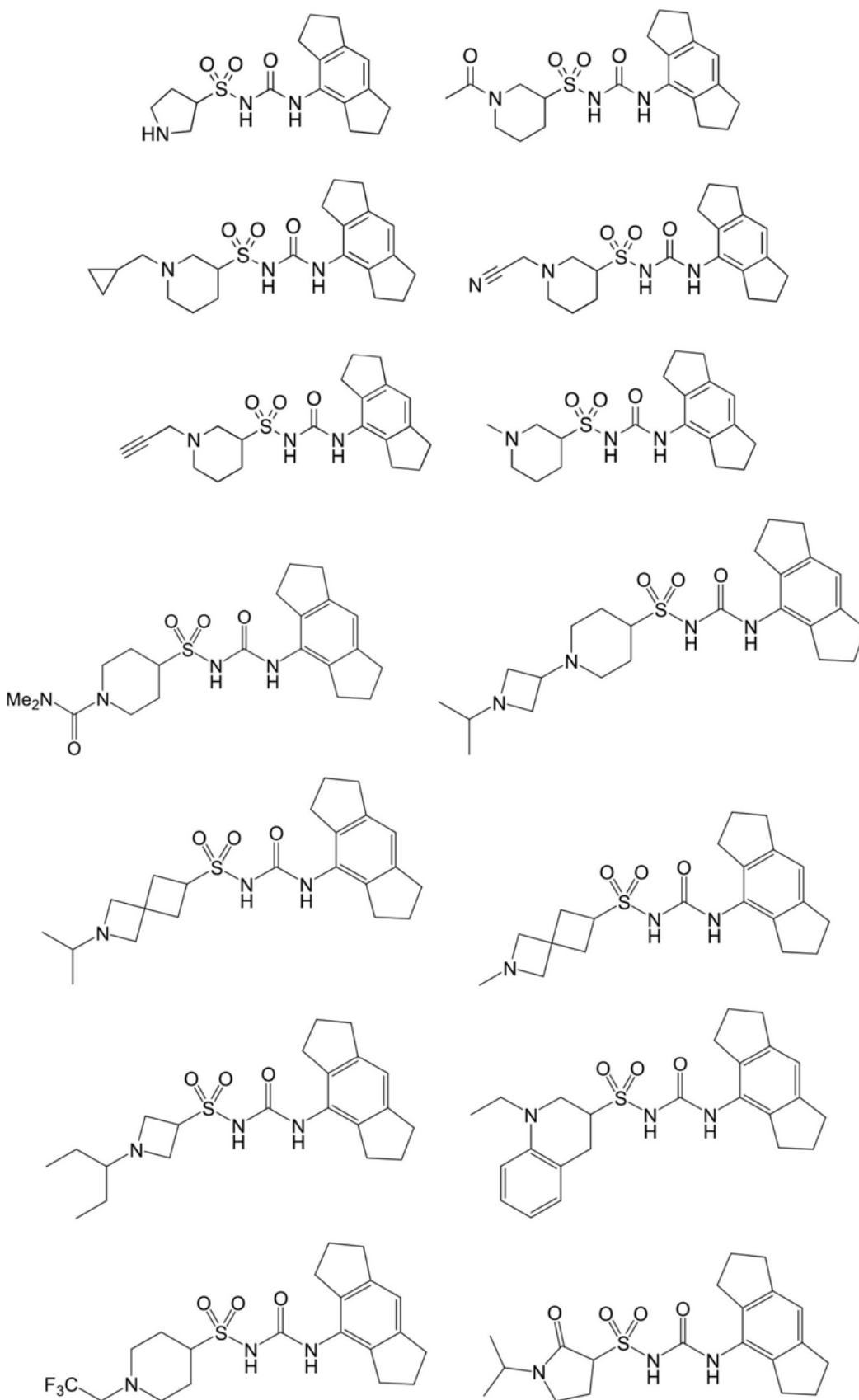
[0272]

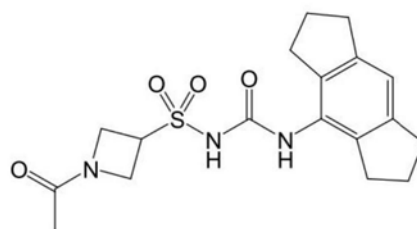
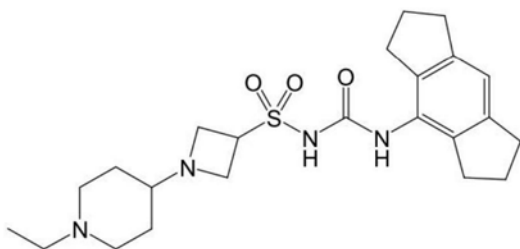
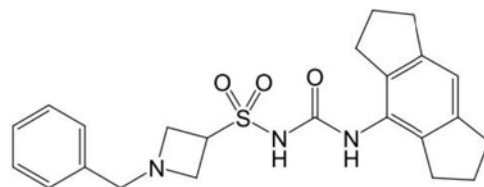
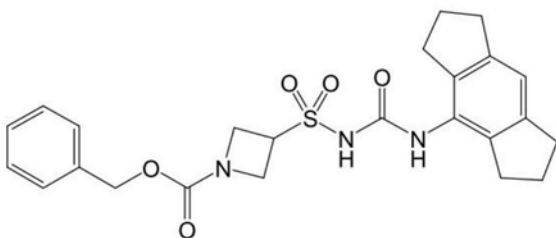
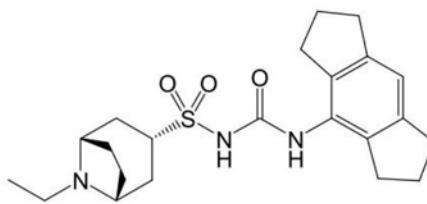
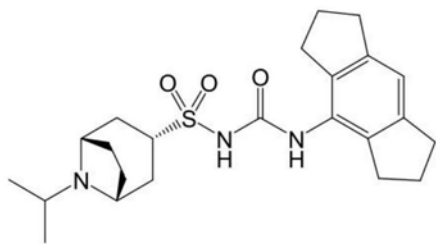


[0273]

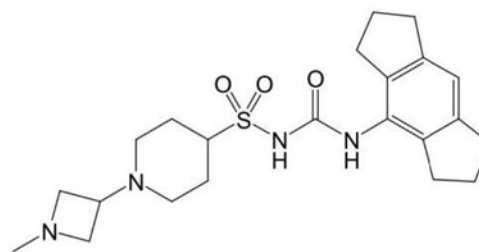
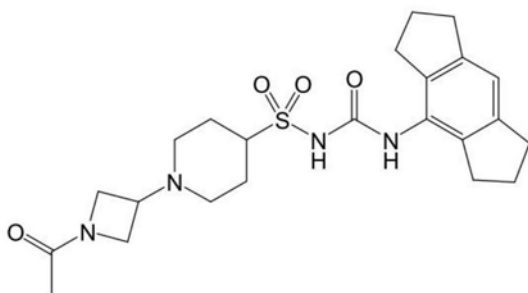
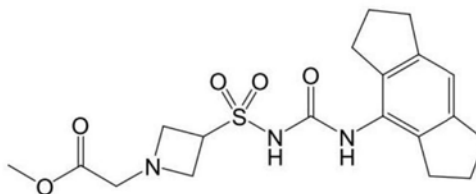
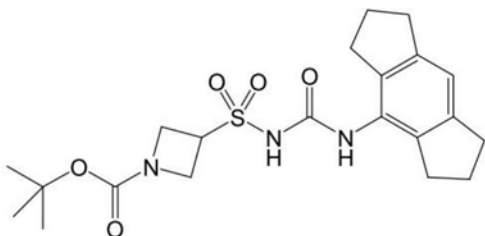
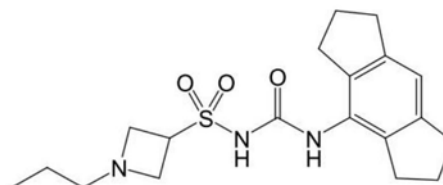
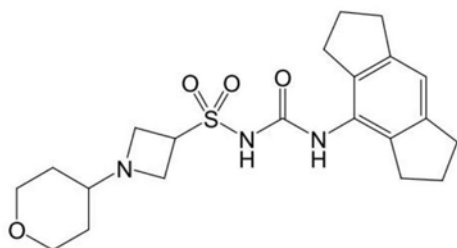


[0274]

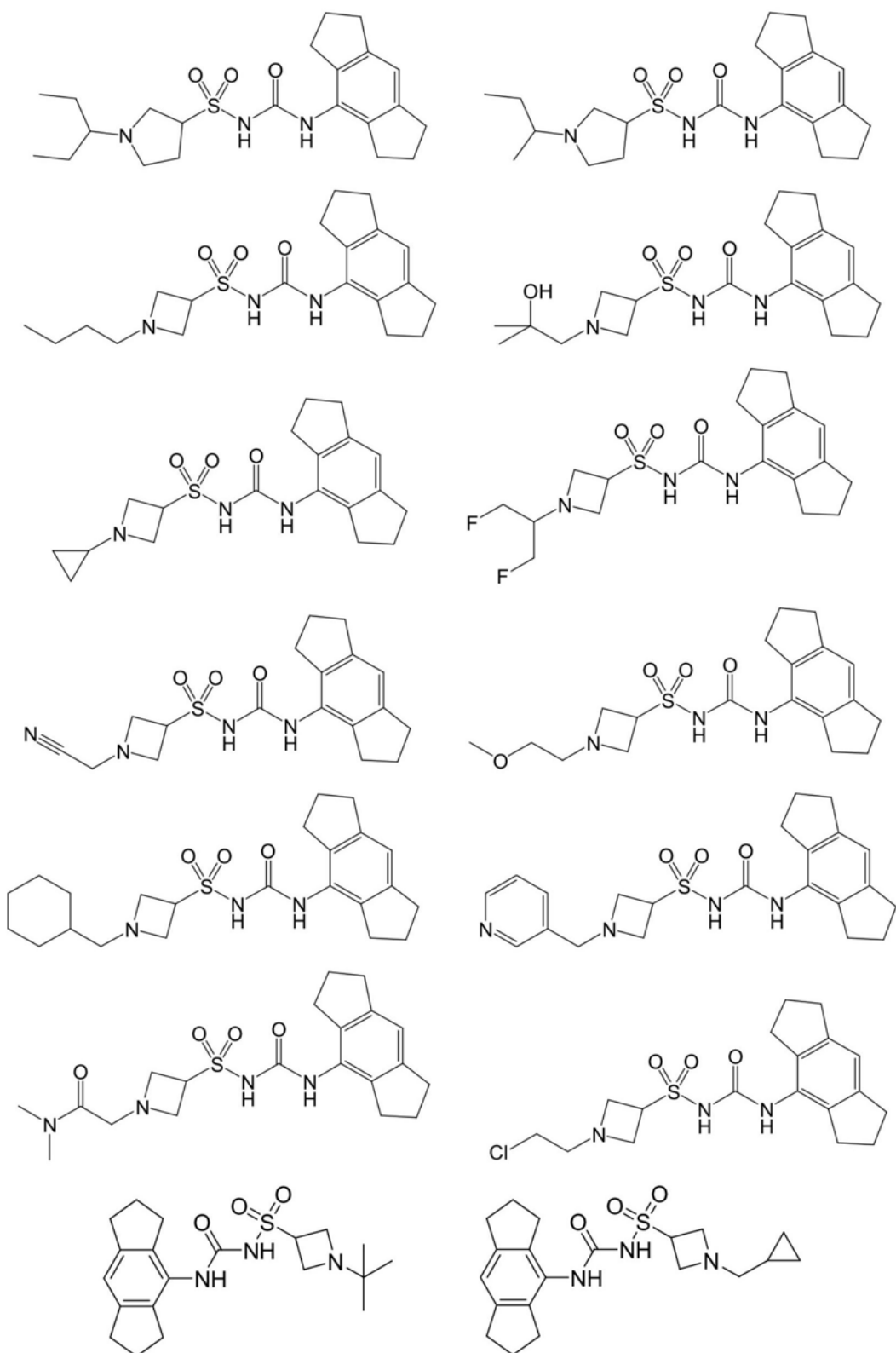




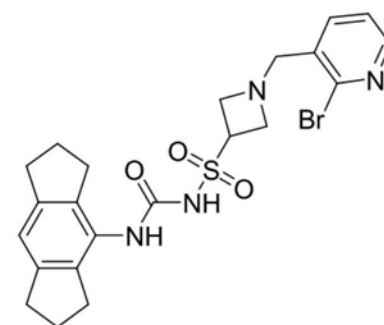
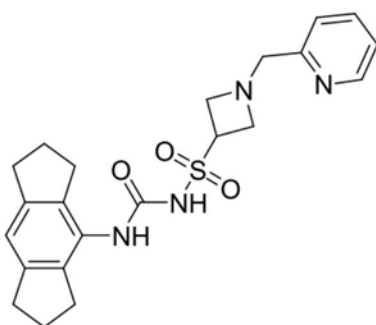
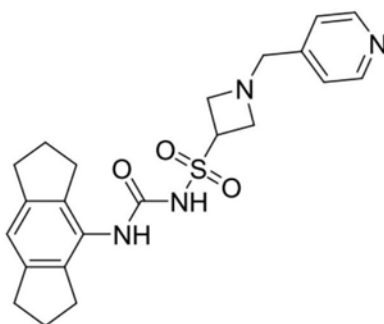
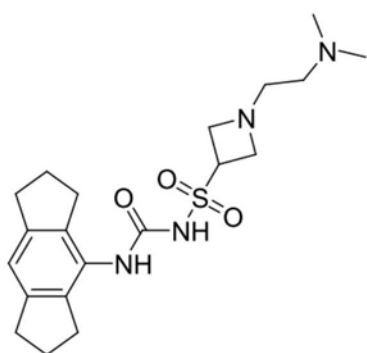
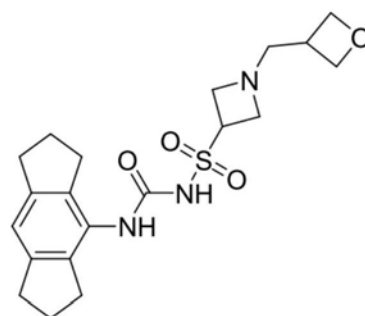
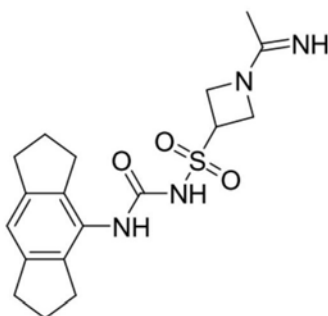
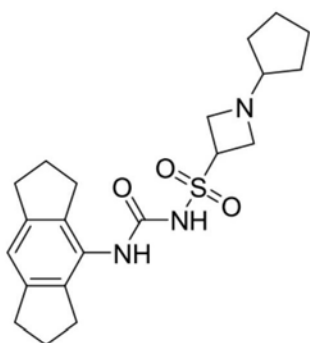
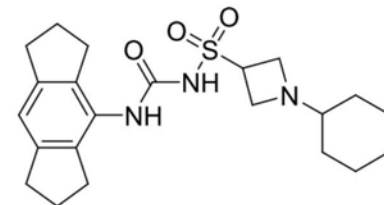
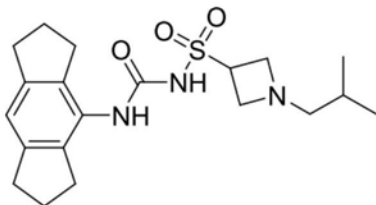
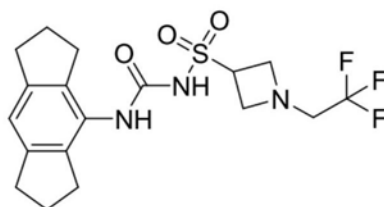
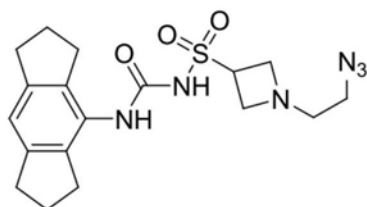
[0275]

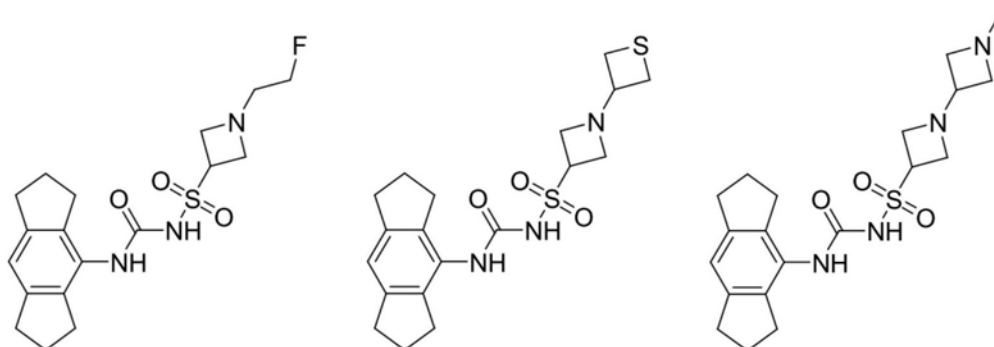
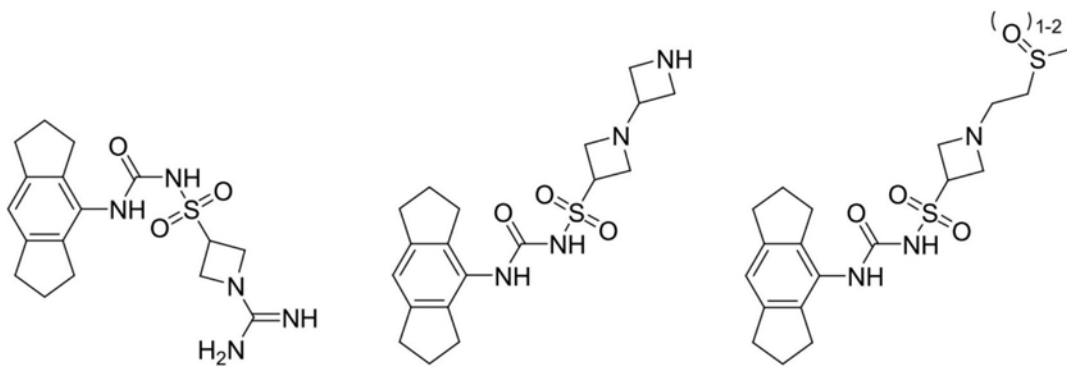
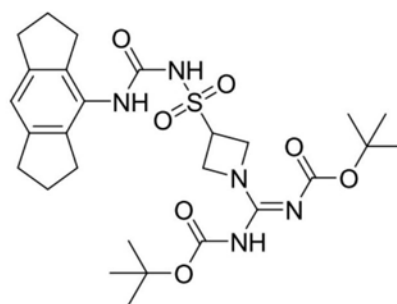


[0276]

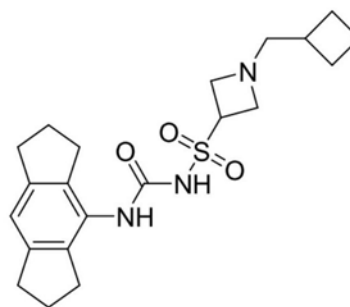
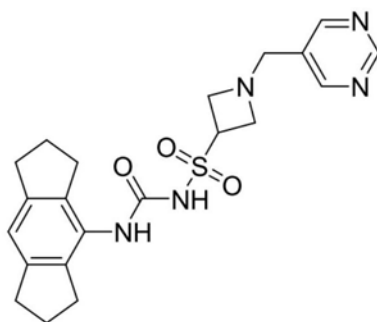
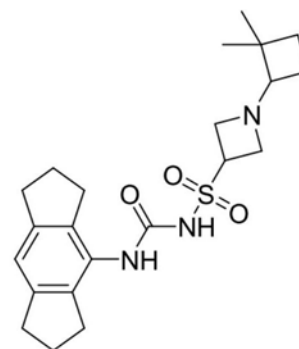
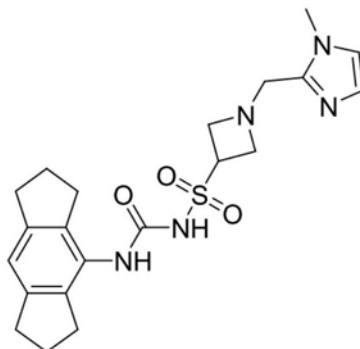
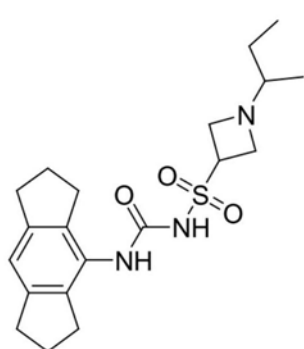
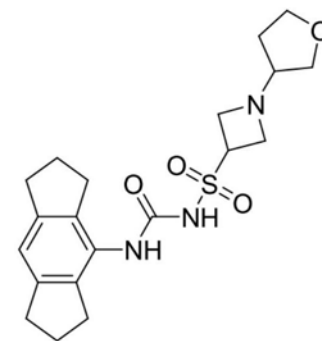
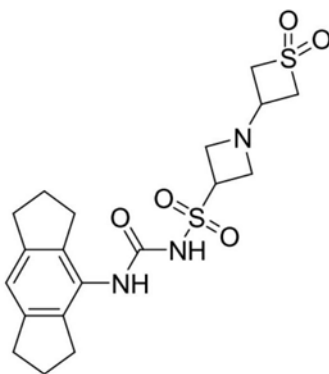
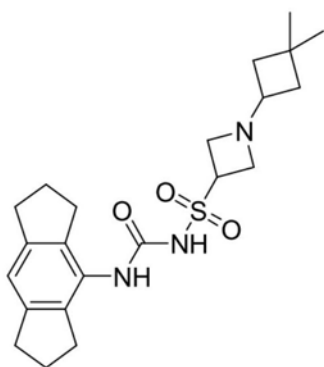
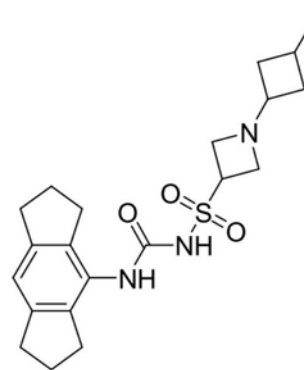
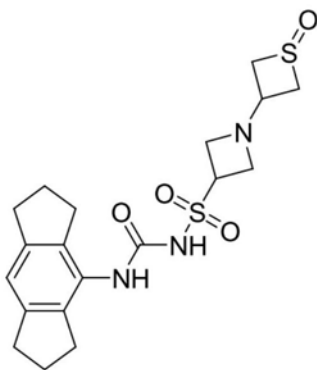
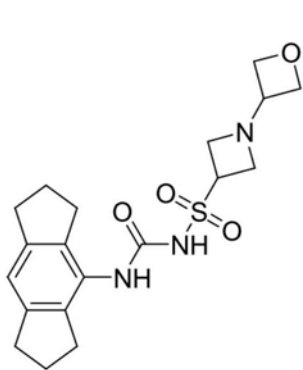


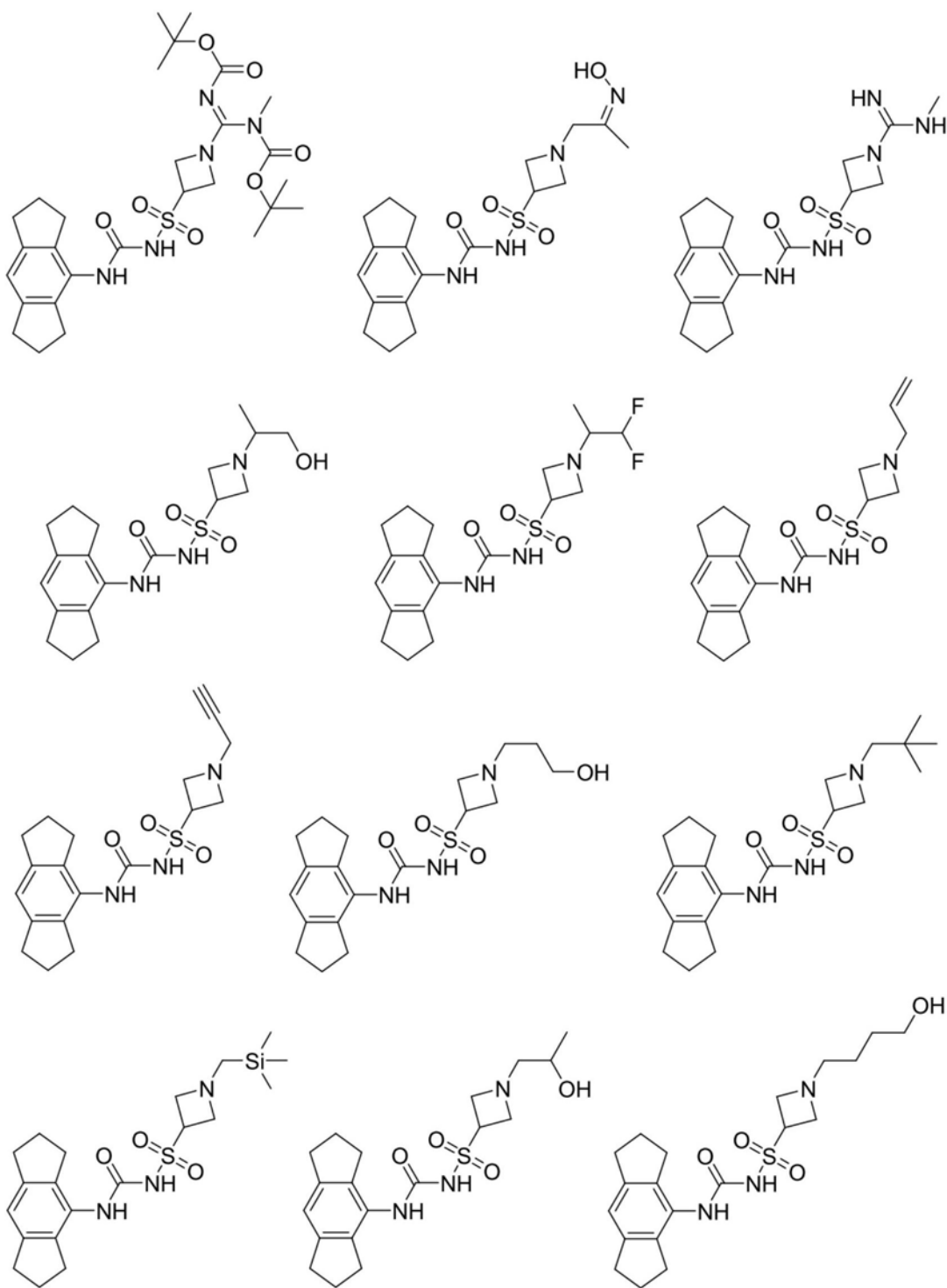
[0277]

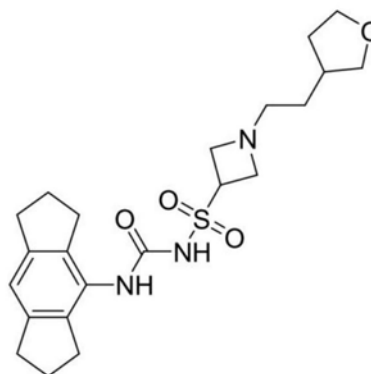
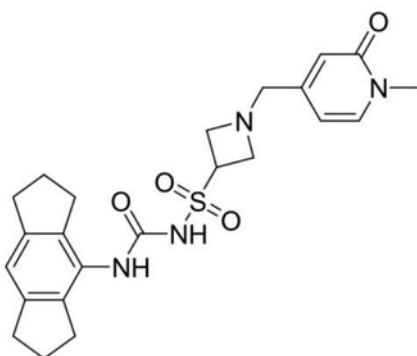
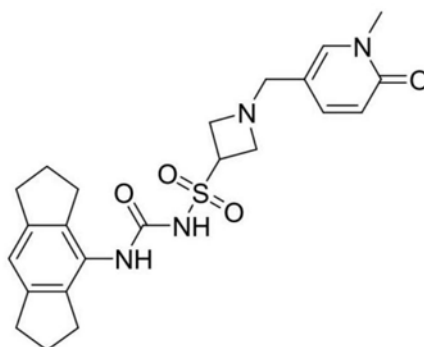
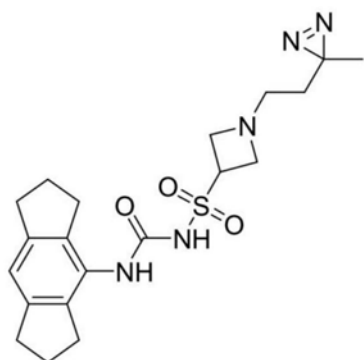


C#CCCCN1CC[C@H]1S(=O)(=O)NC(=O)Nc2c3c(c4c2C5C=CC=CC5C4)C6C=CC=CC6C3

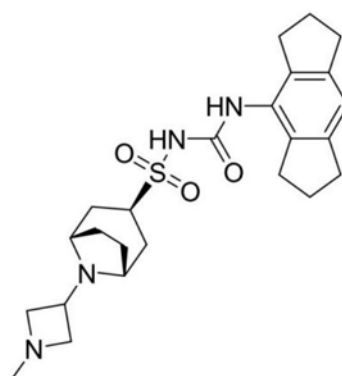
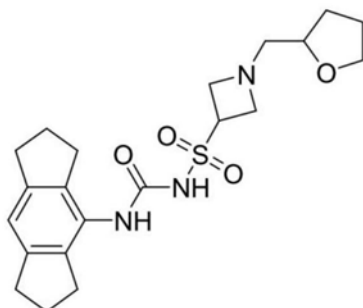
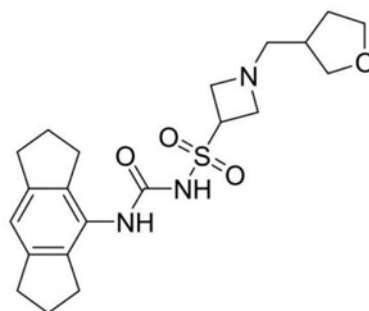
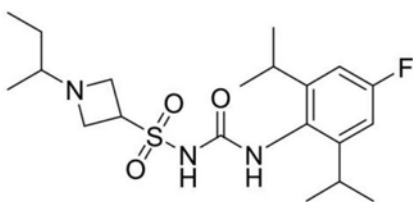
[0279]



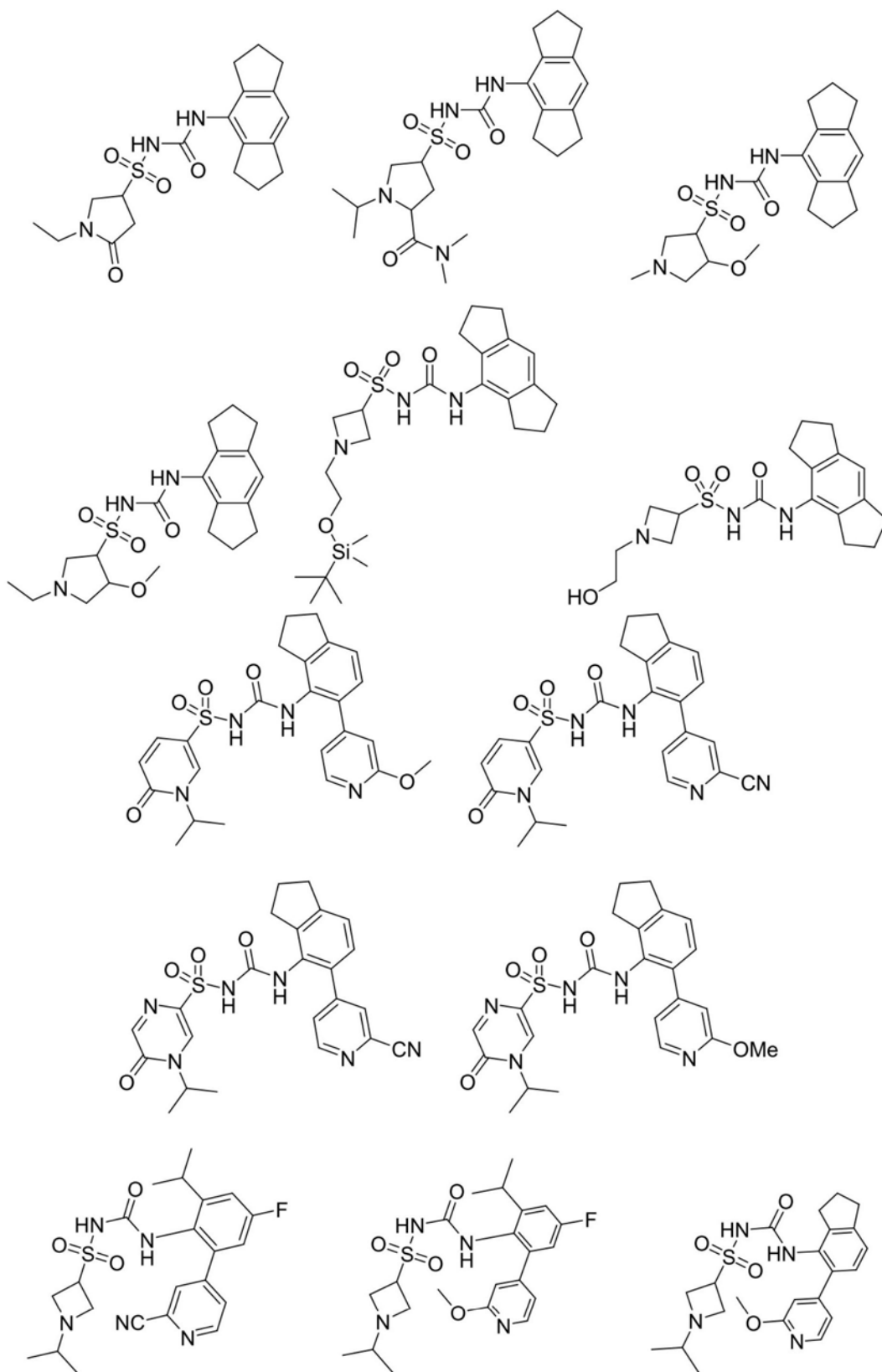


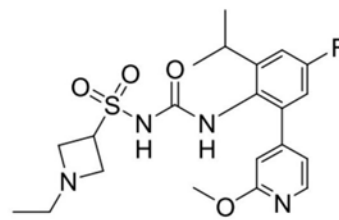
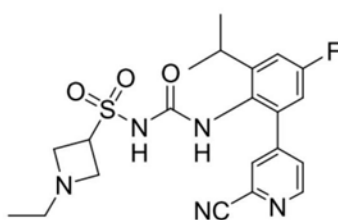
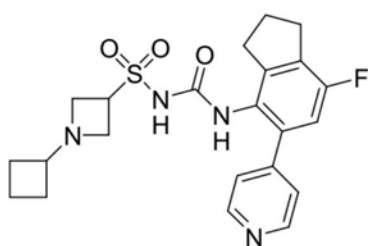
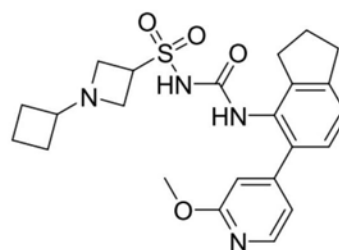
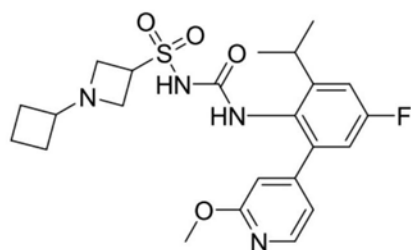
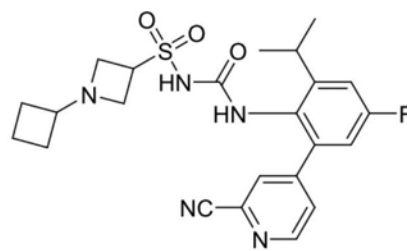
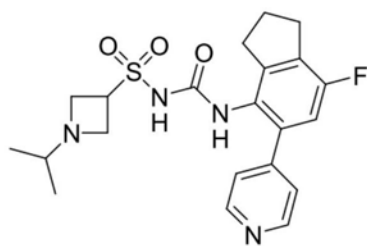


[0281]

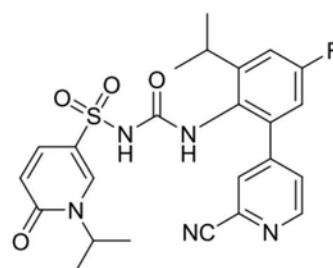
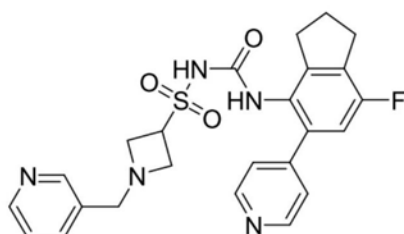
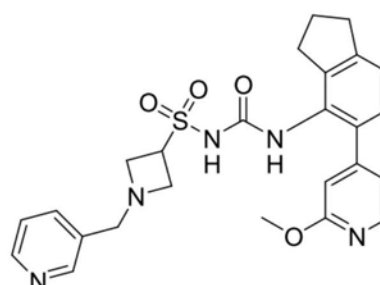
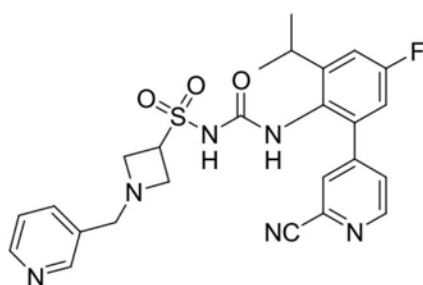
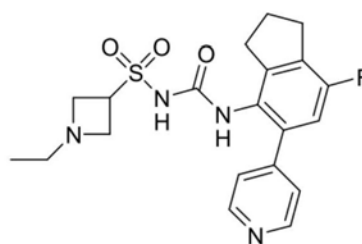
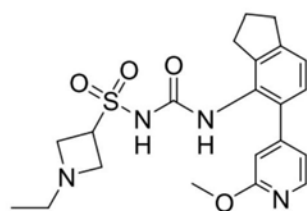


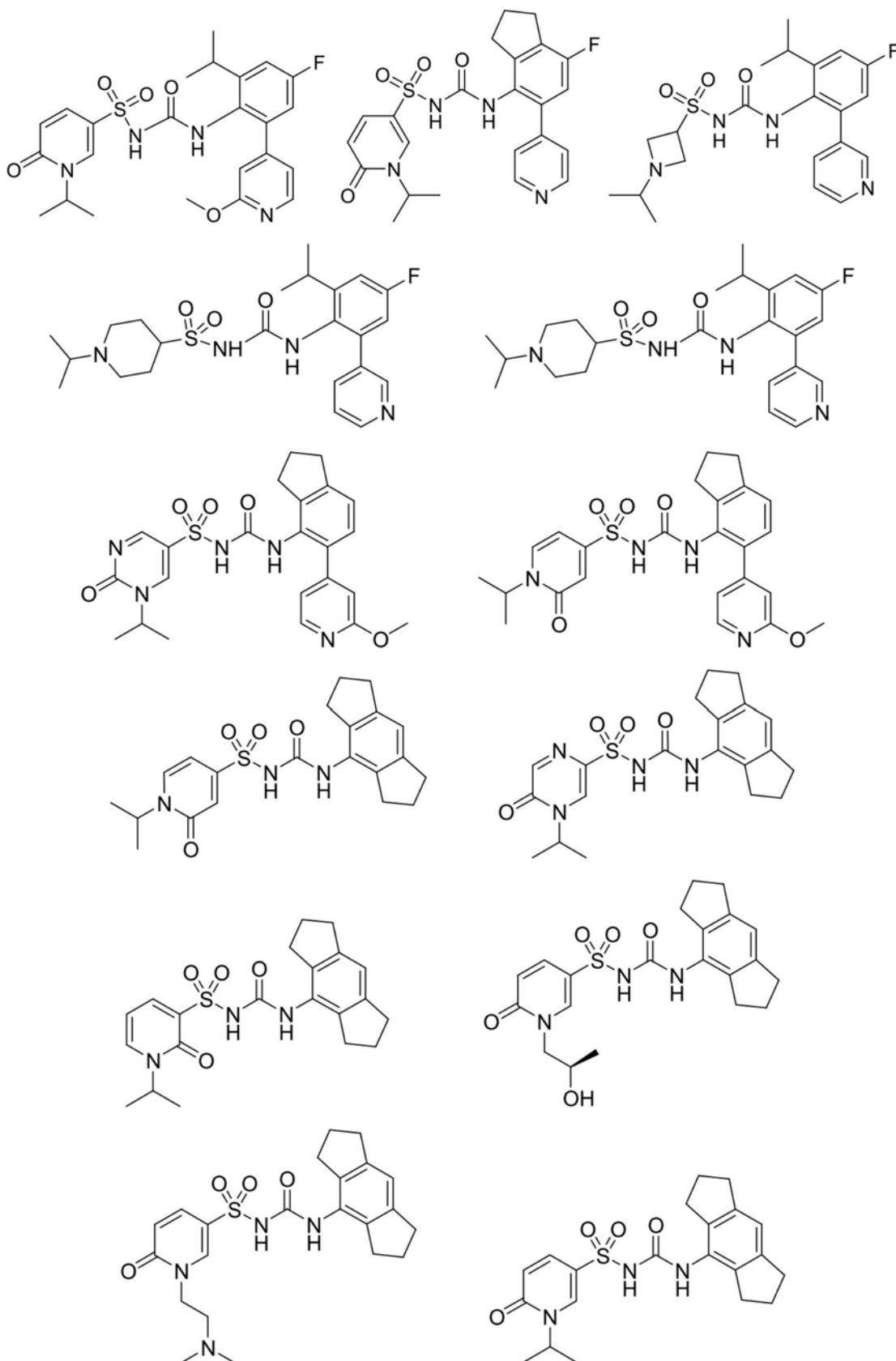
[0282]

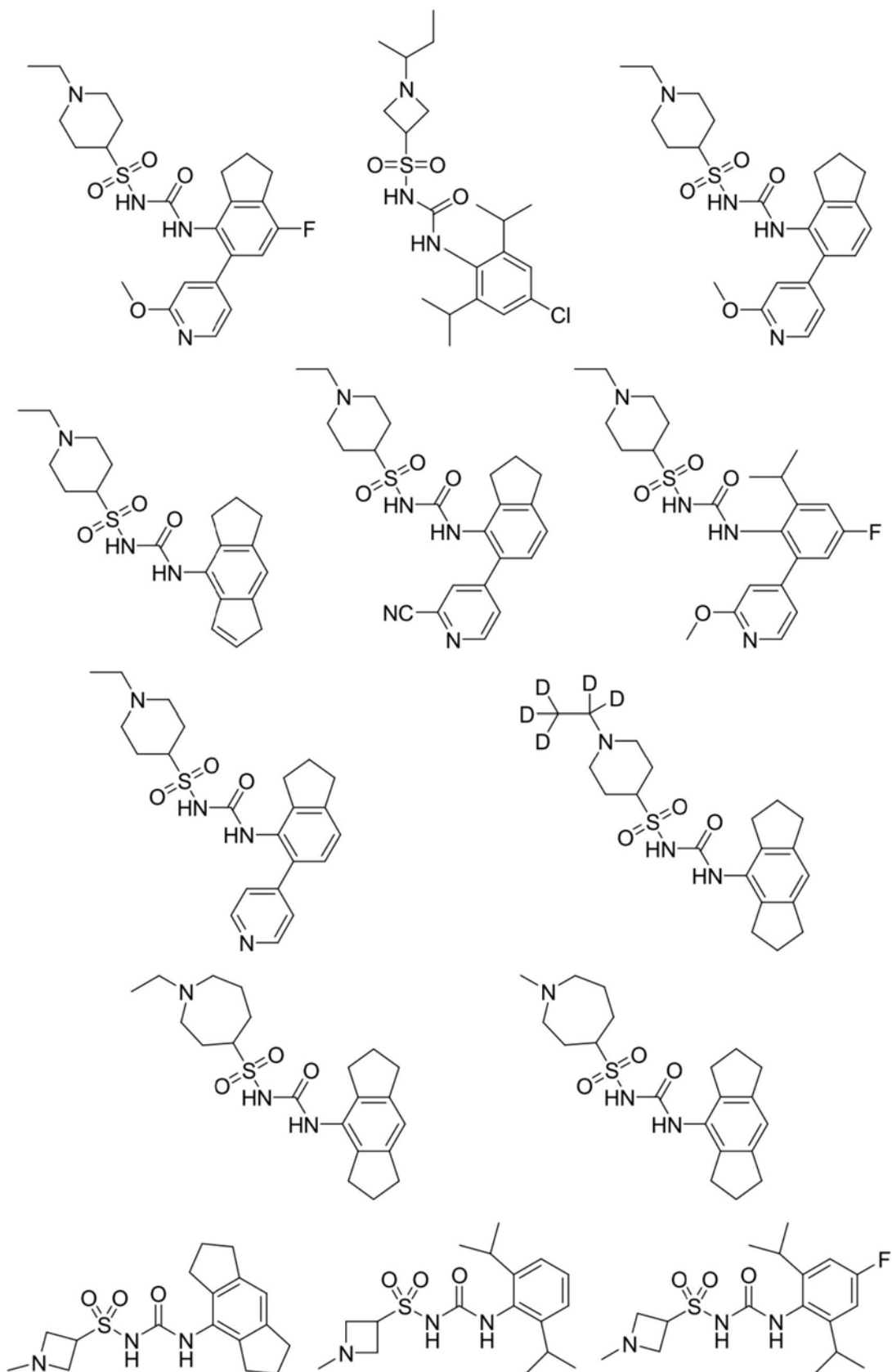




[0283]

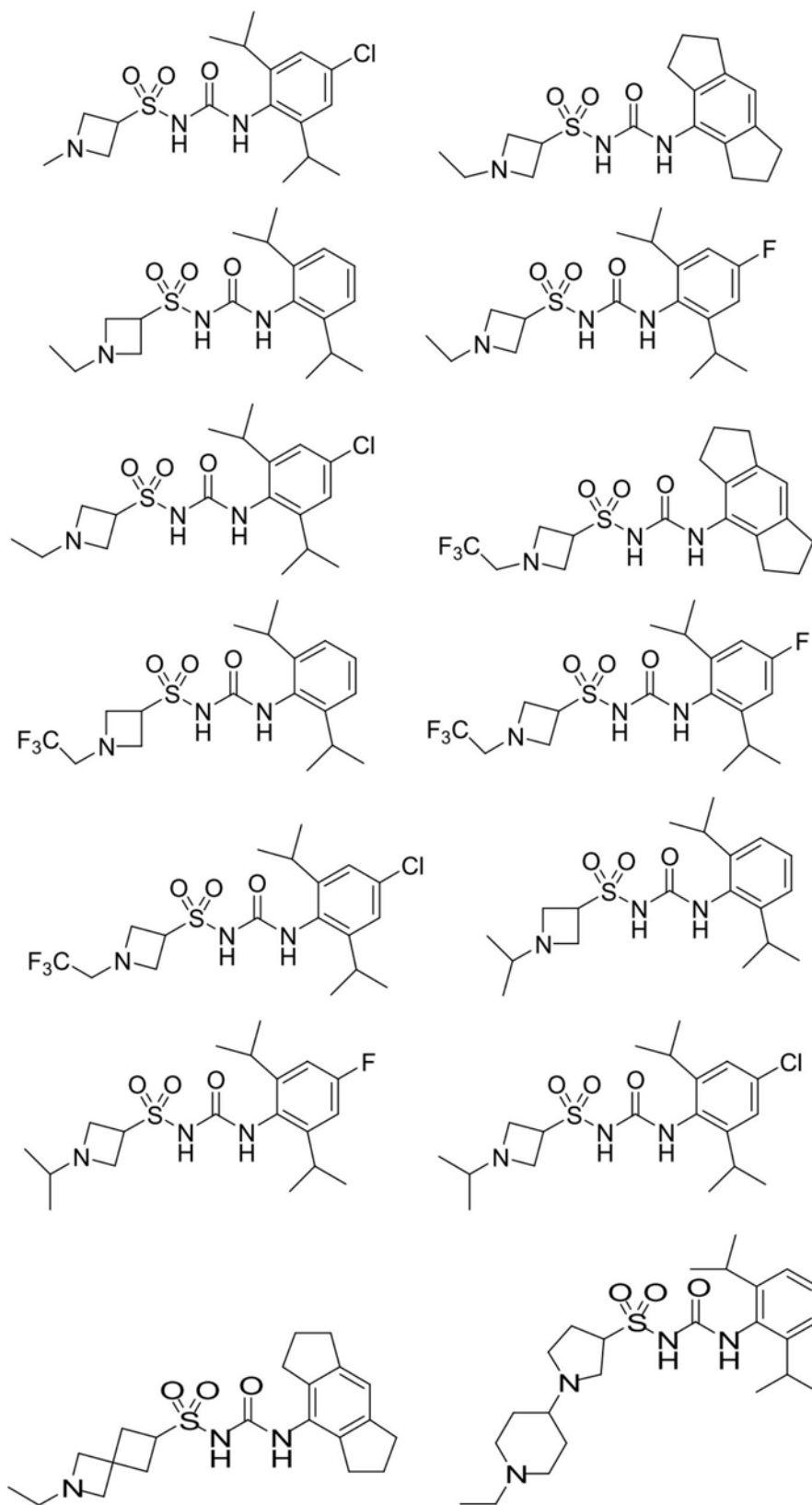




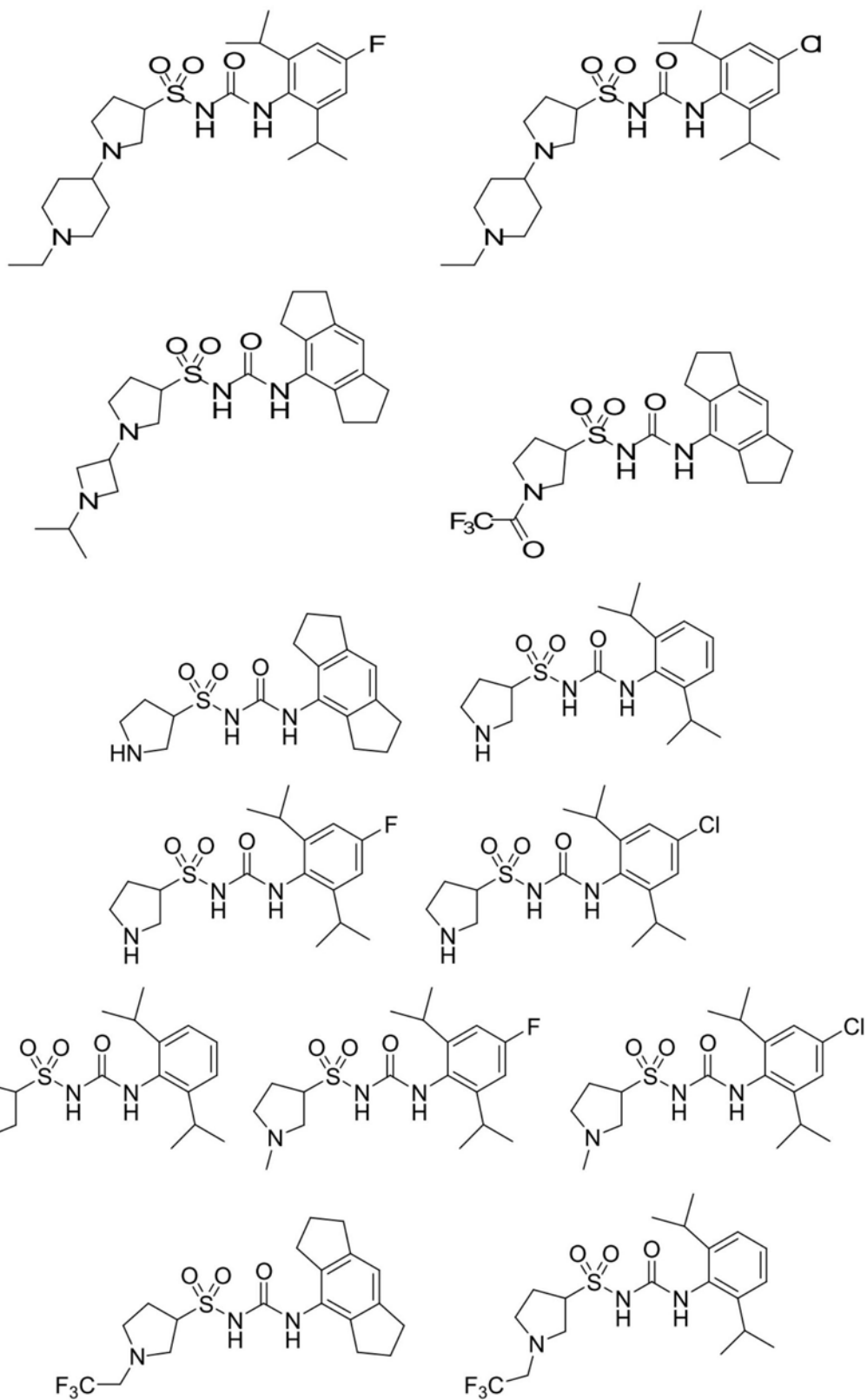


[0285]

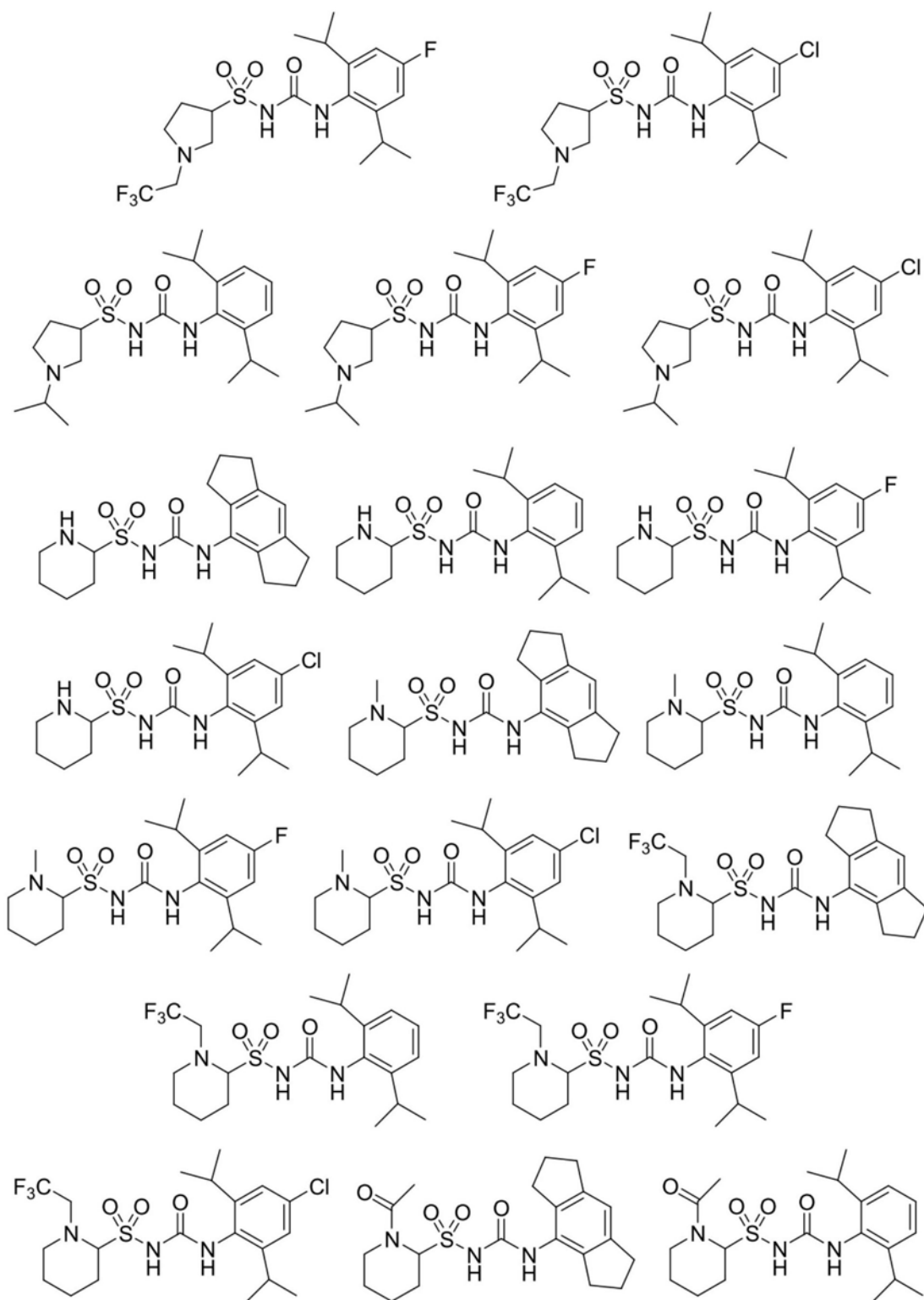
[0286]



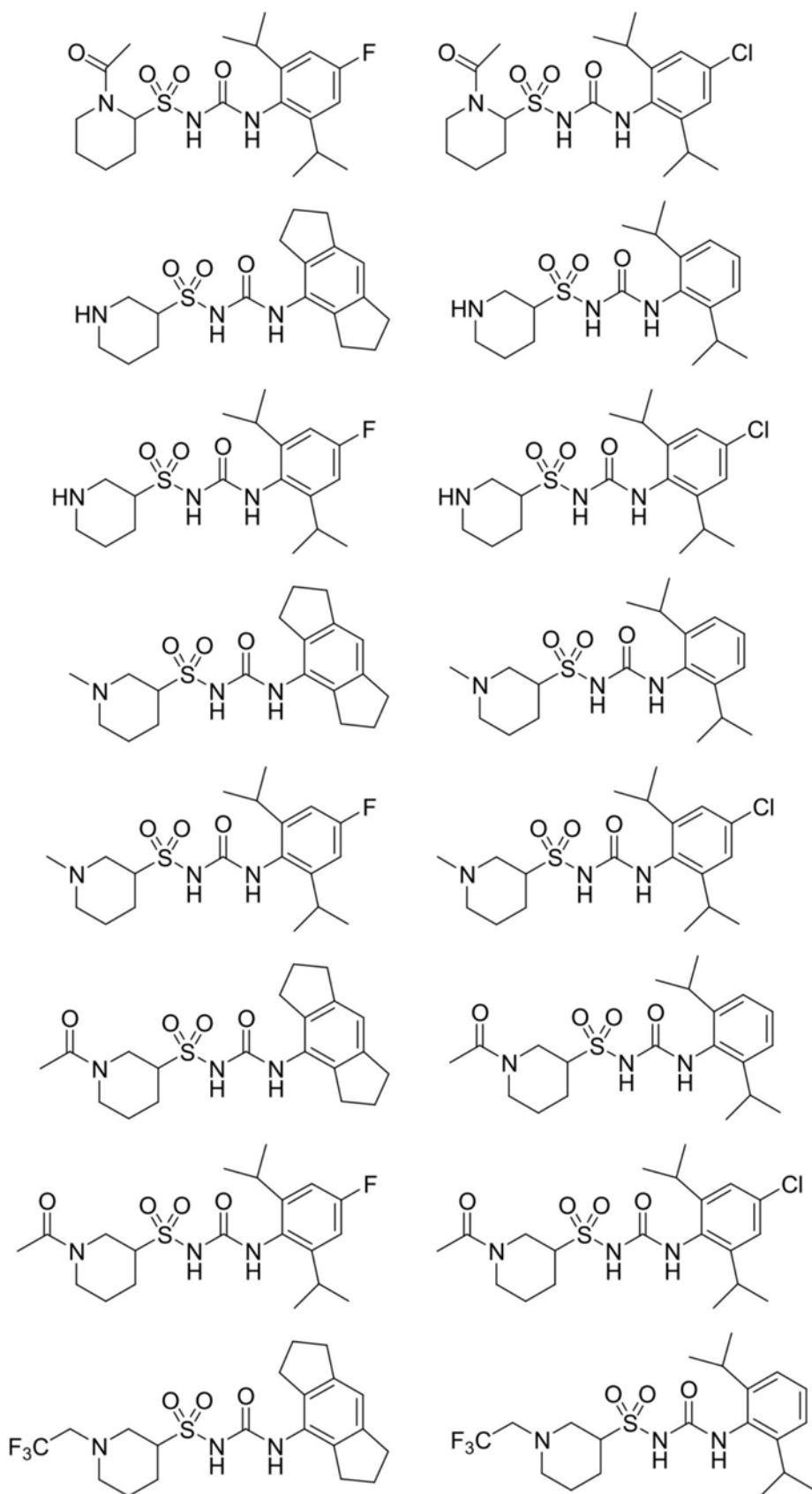
[0287]

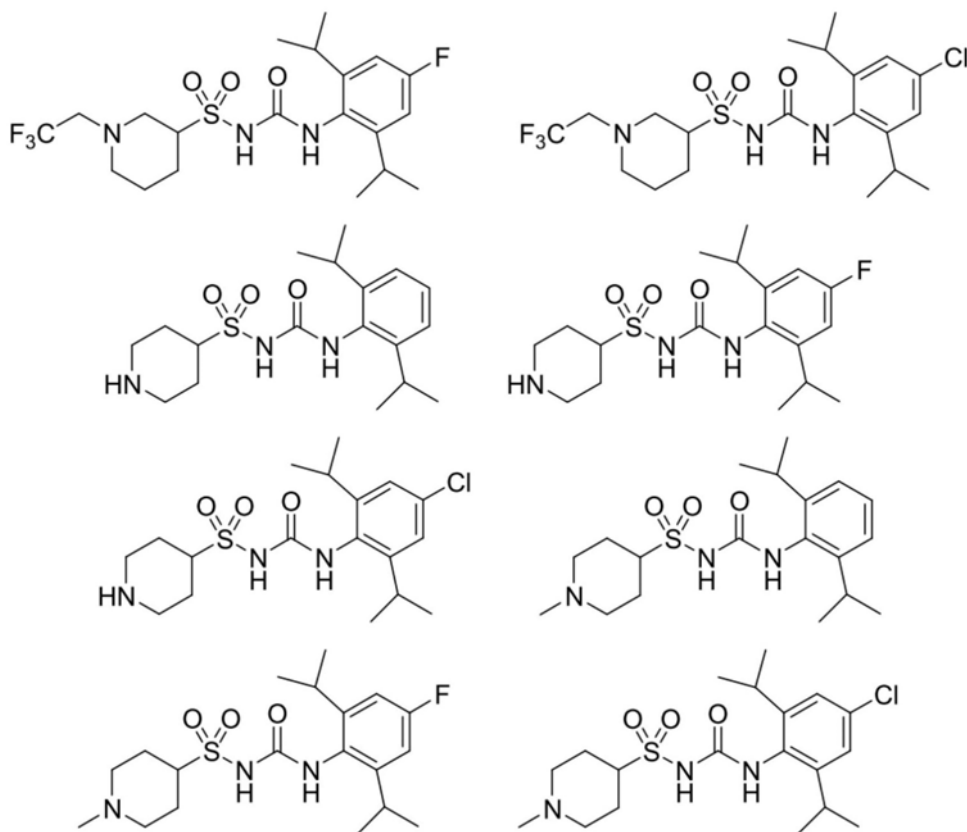


[0288]

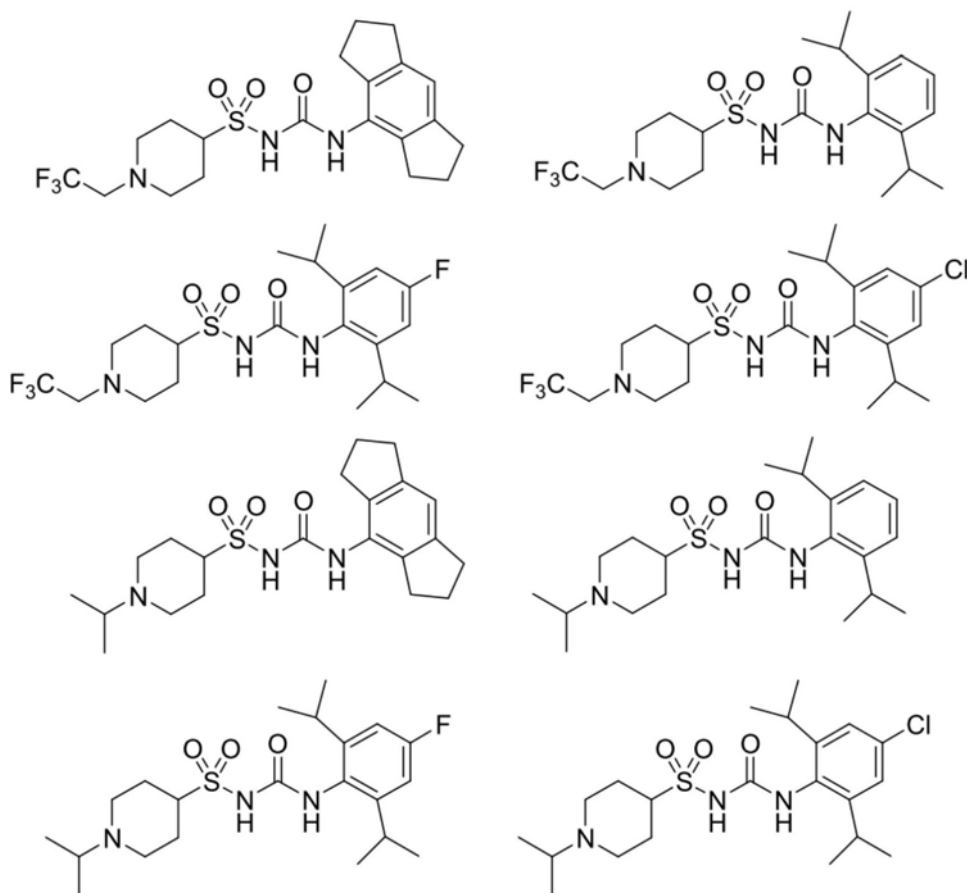


[0289]

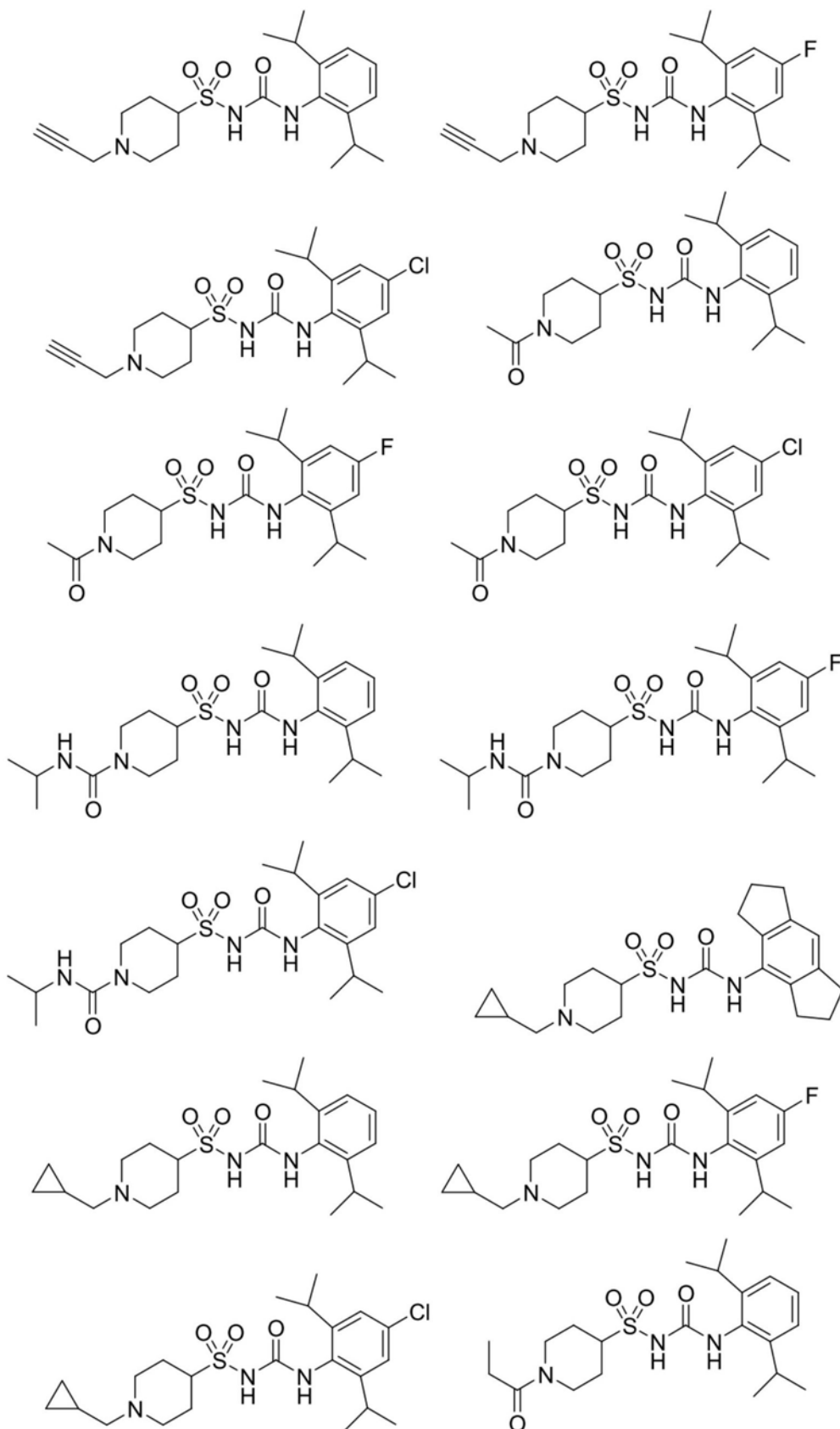




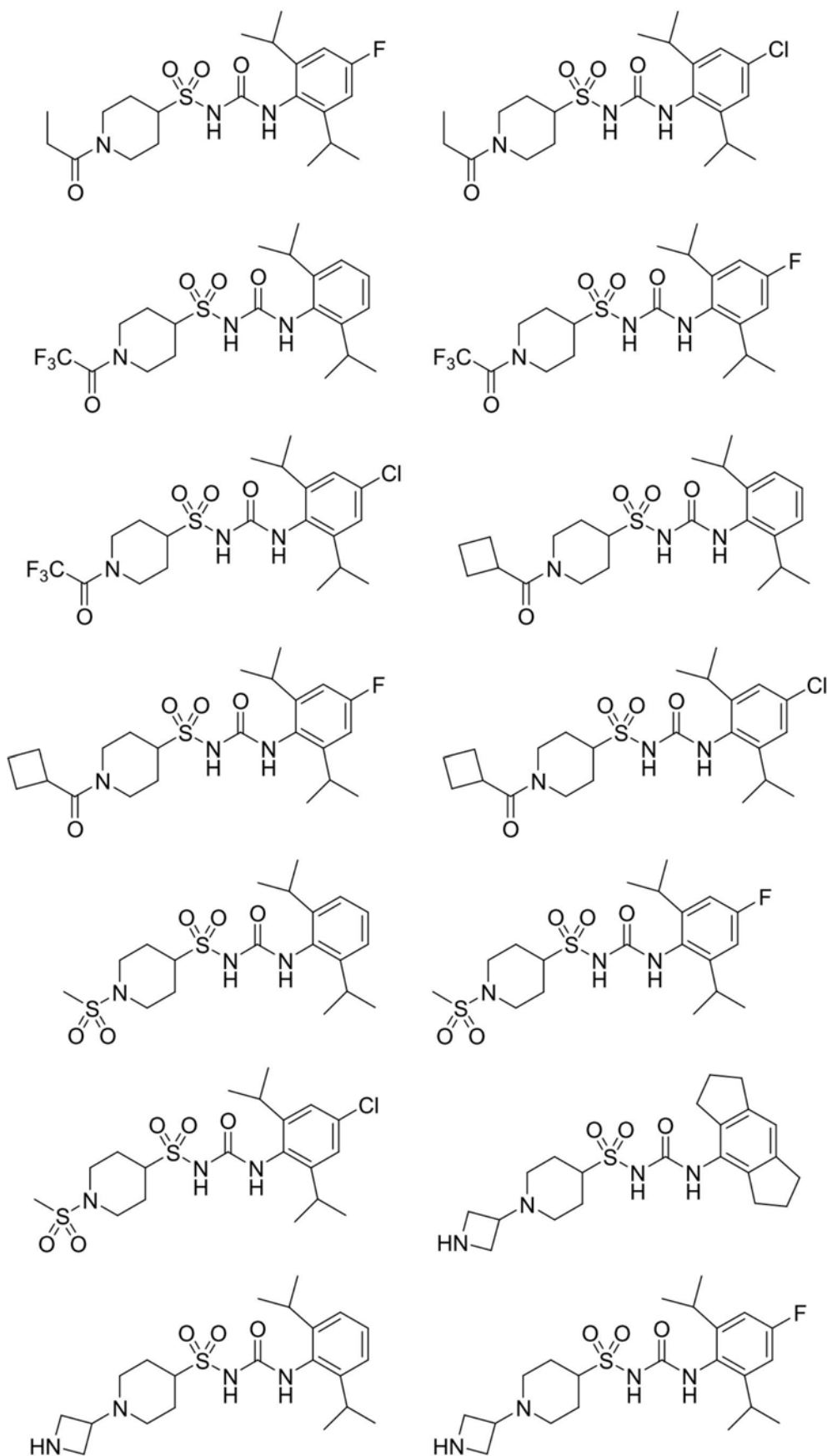
[0290]

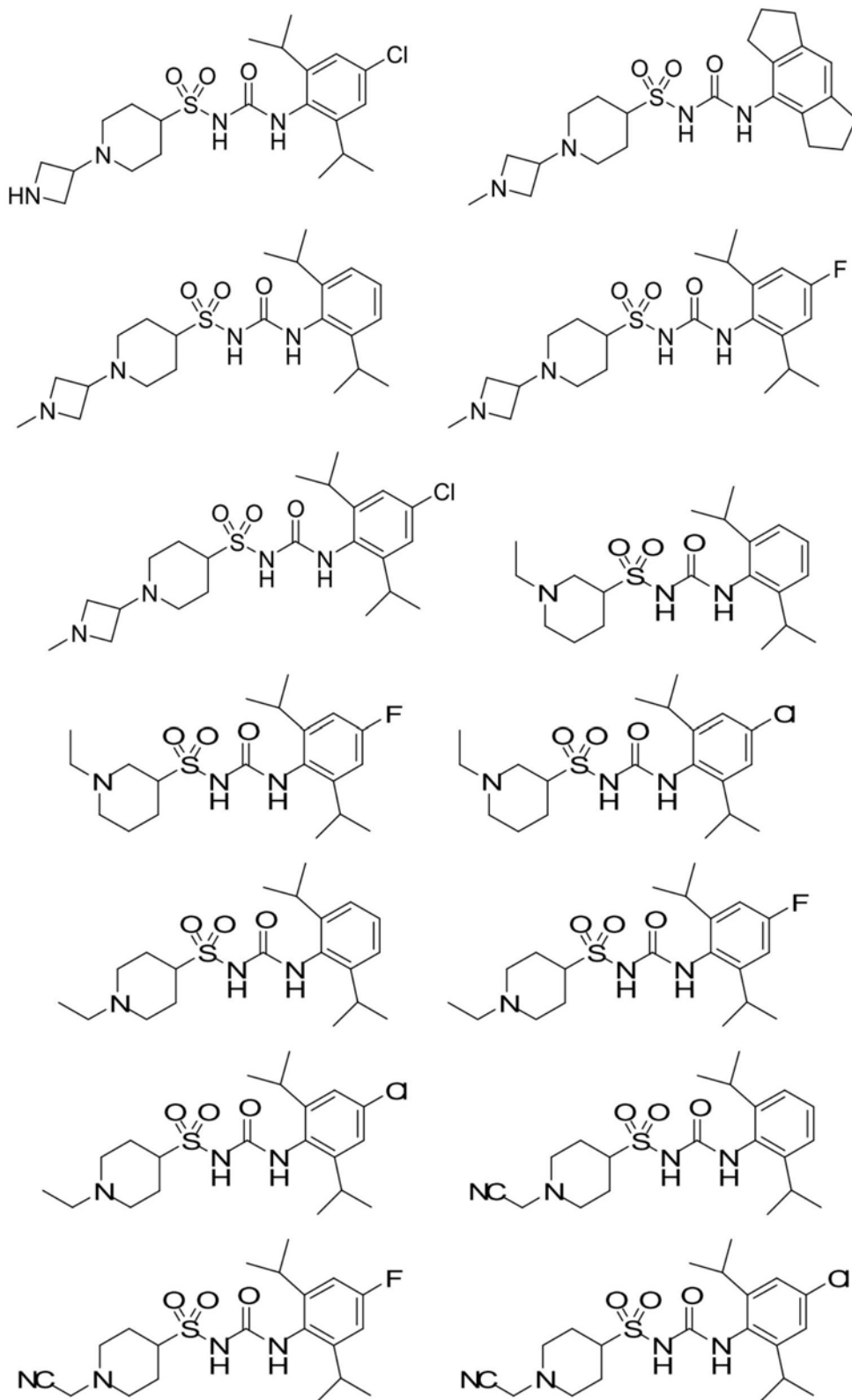


[0291]



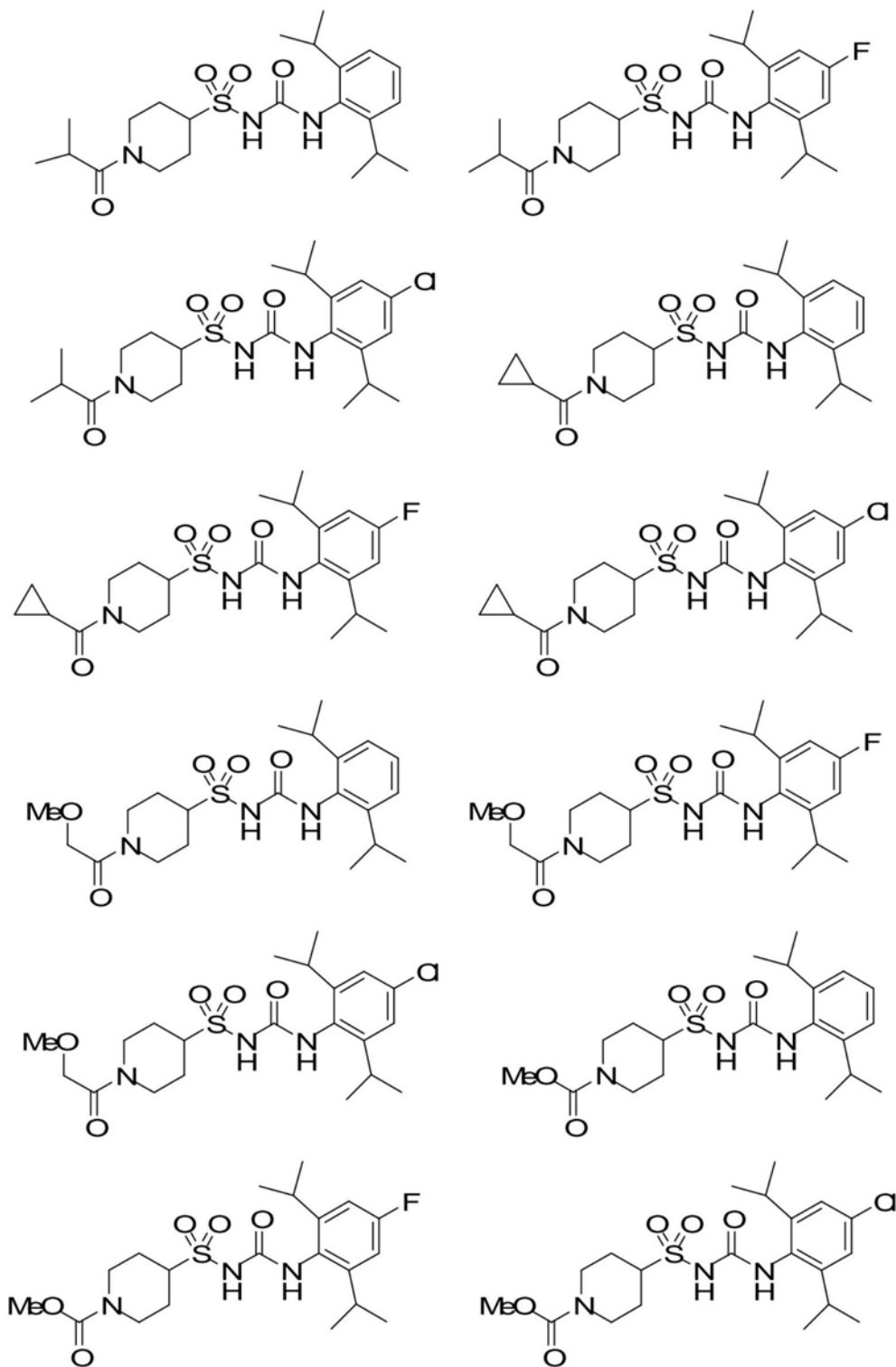
[0292]

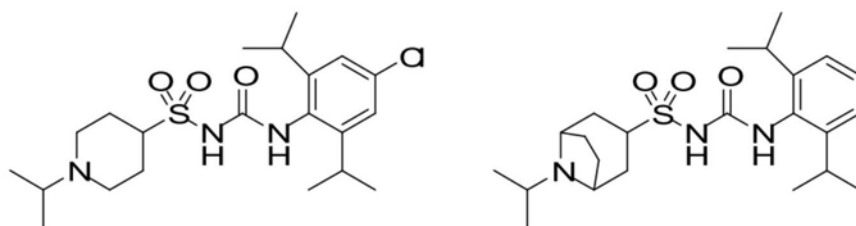
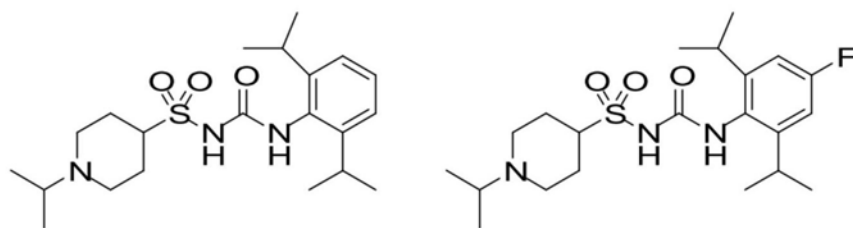
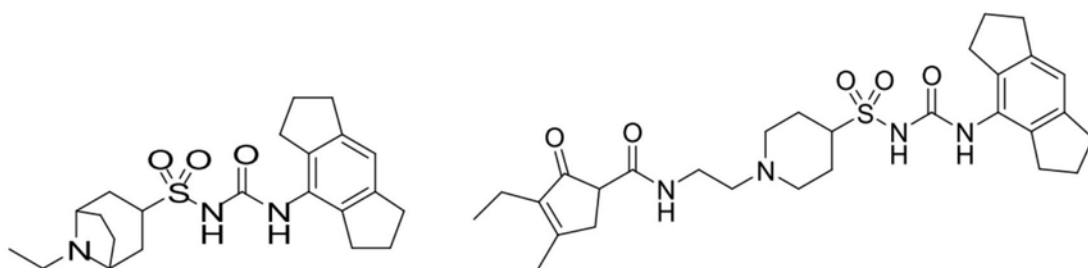




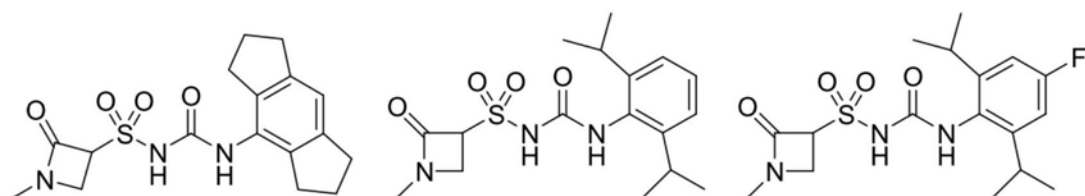
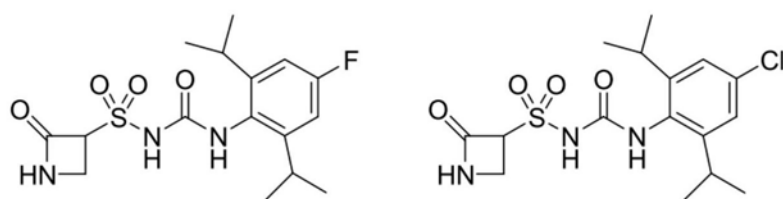
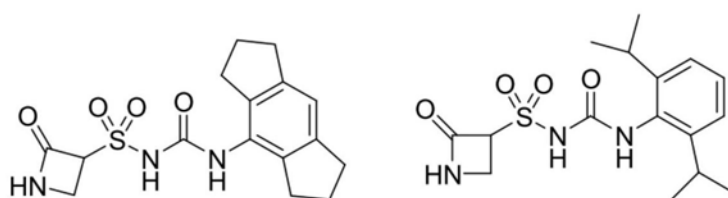
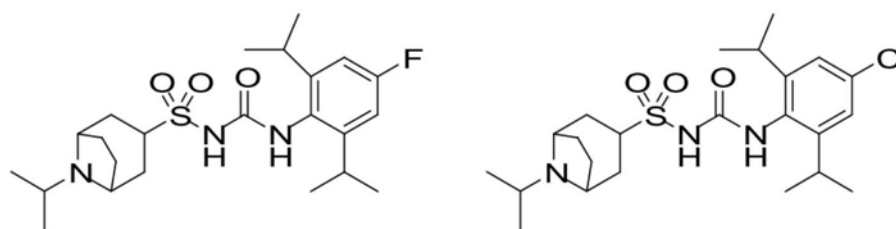
[0293]

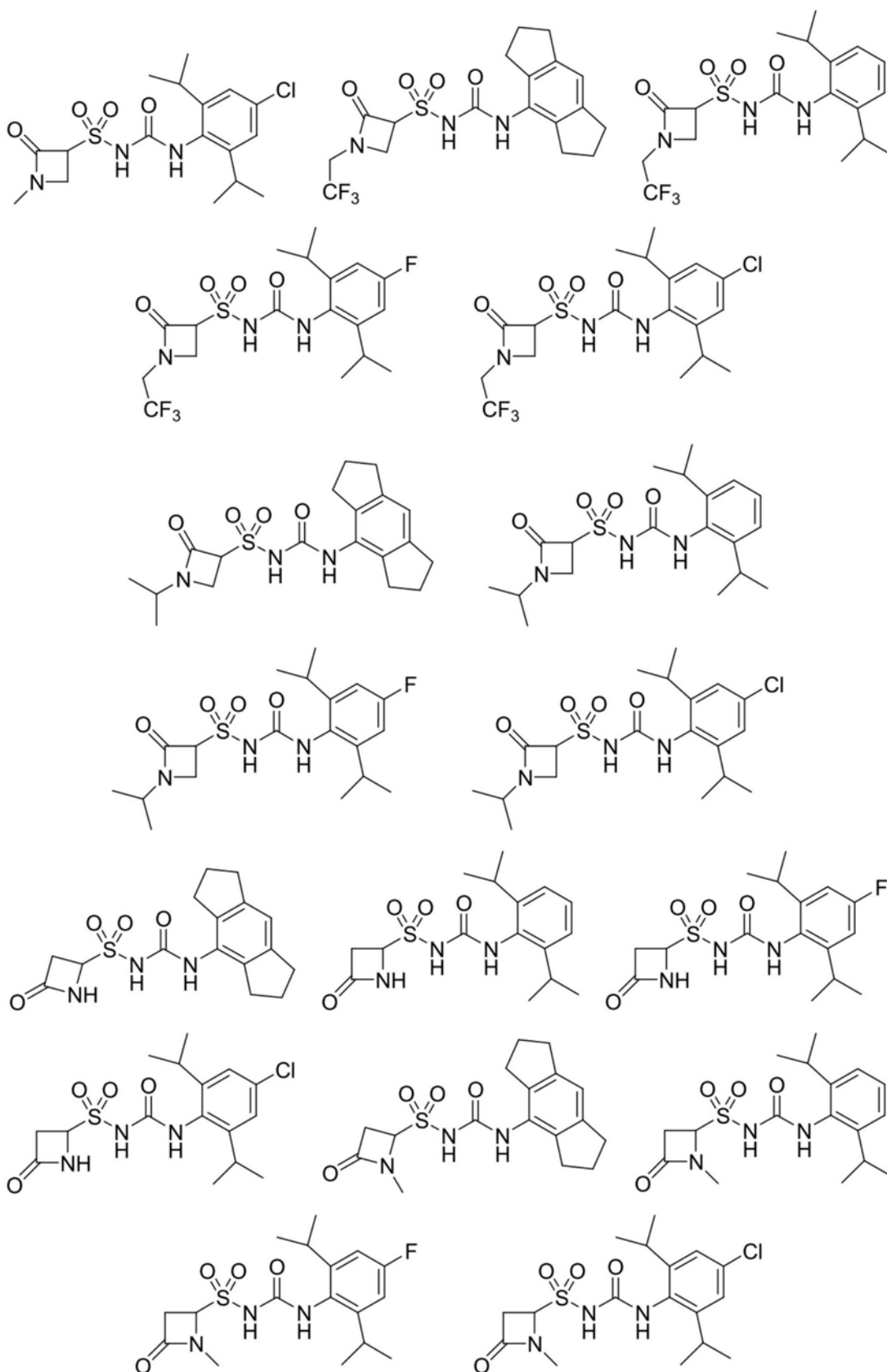
[0294]



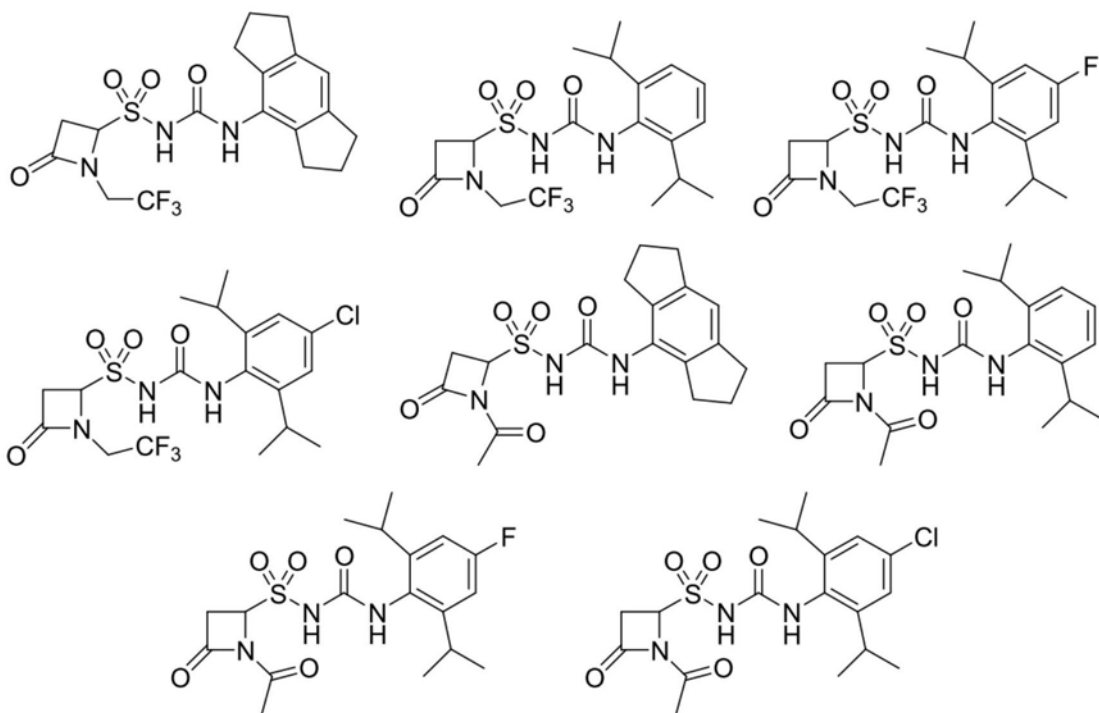


[0295]

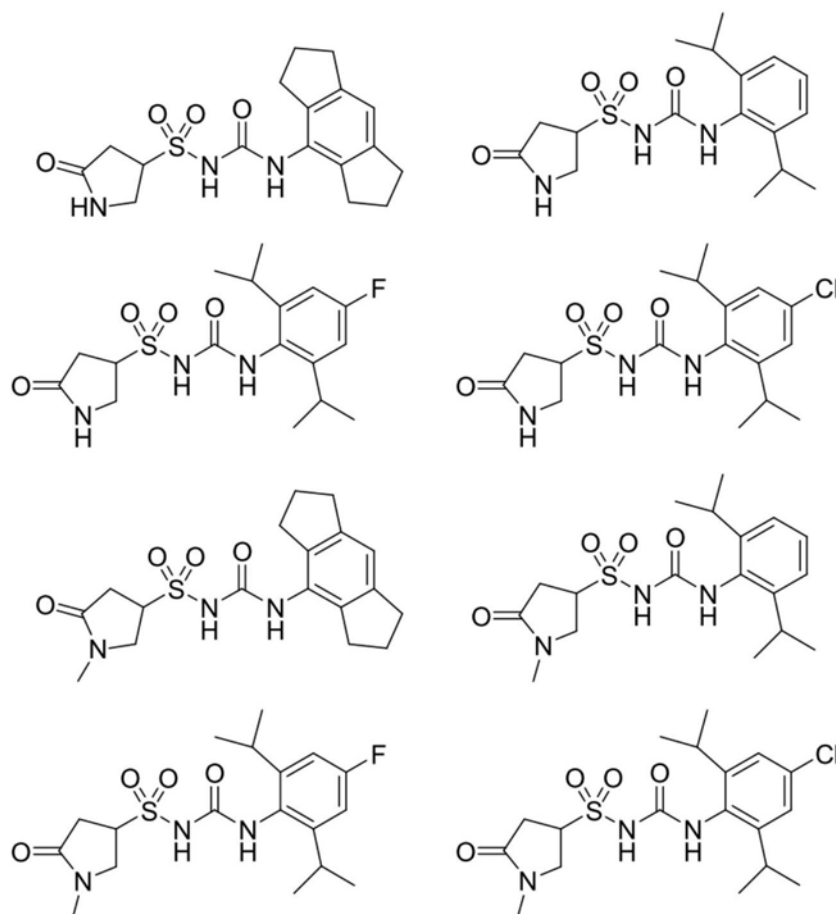


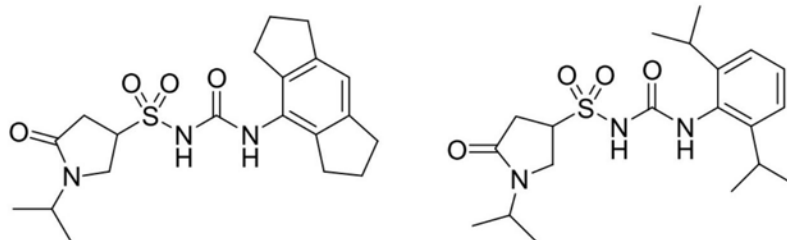
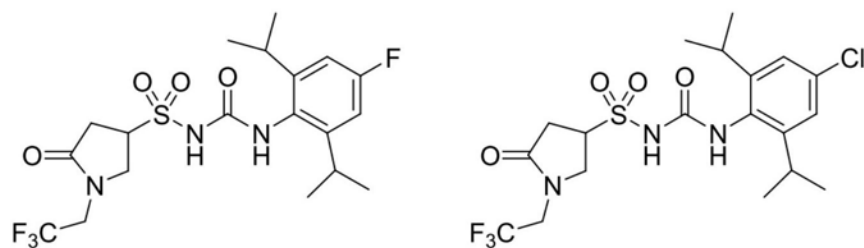
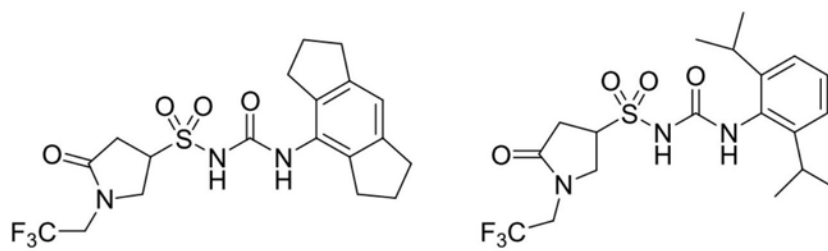


[0296]

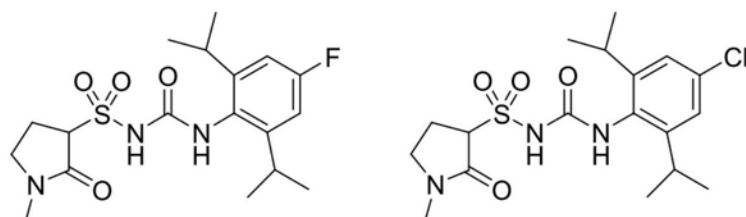
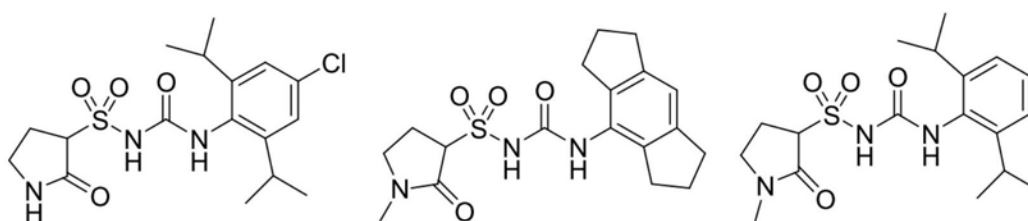
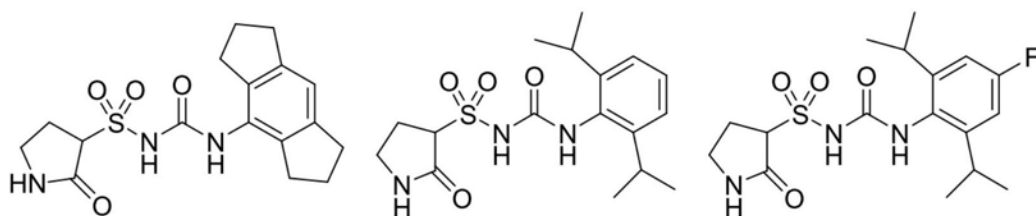
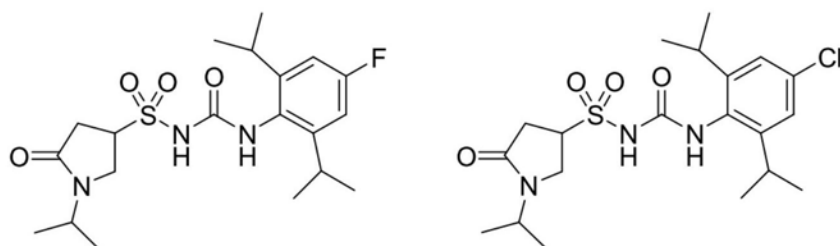


[0297]

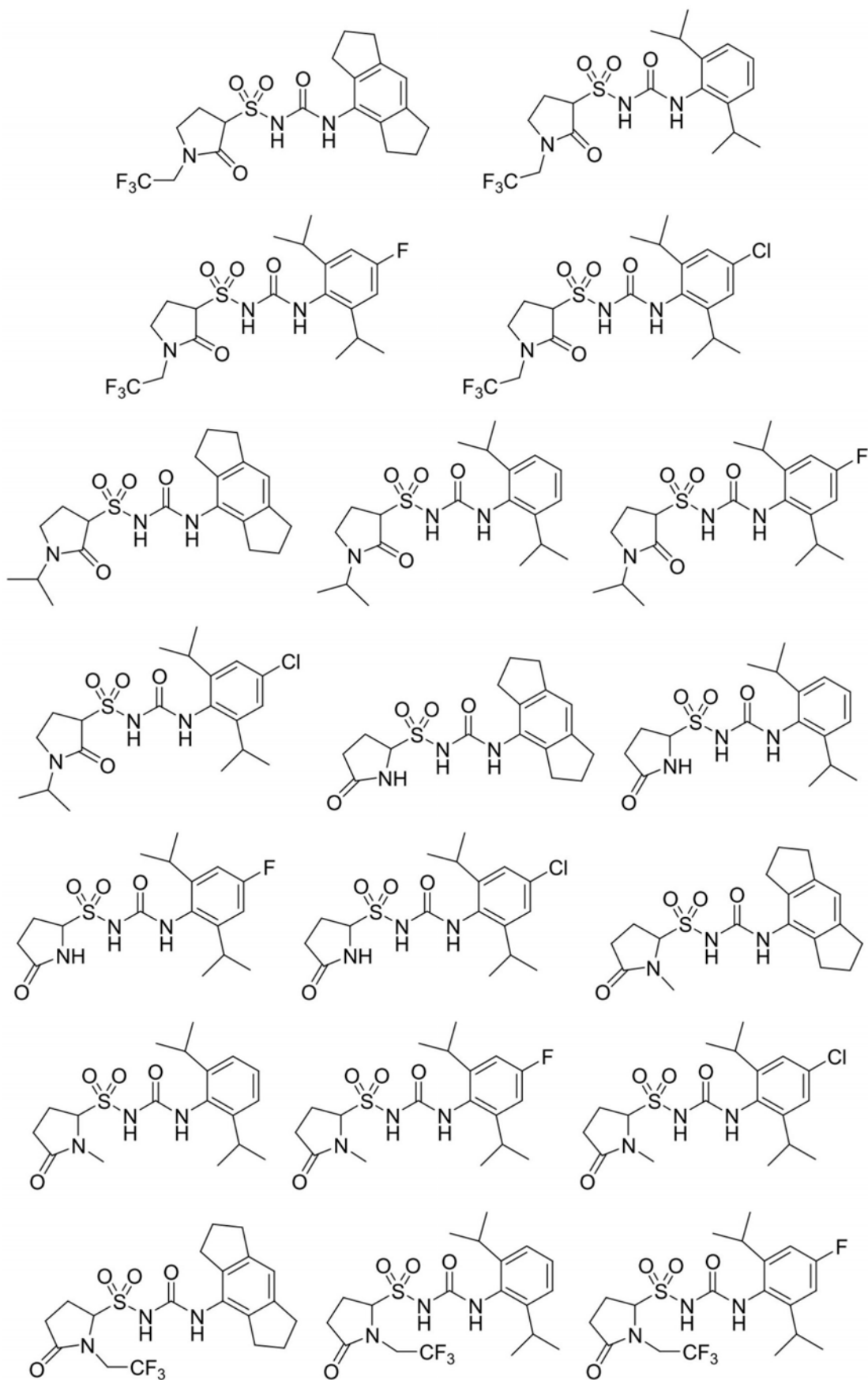




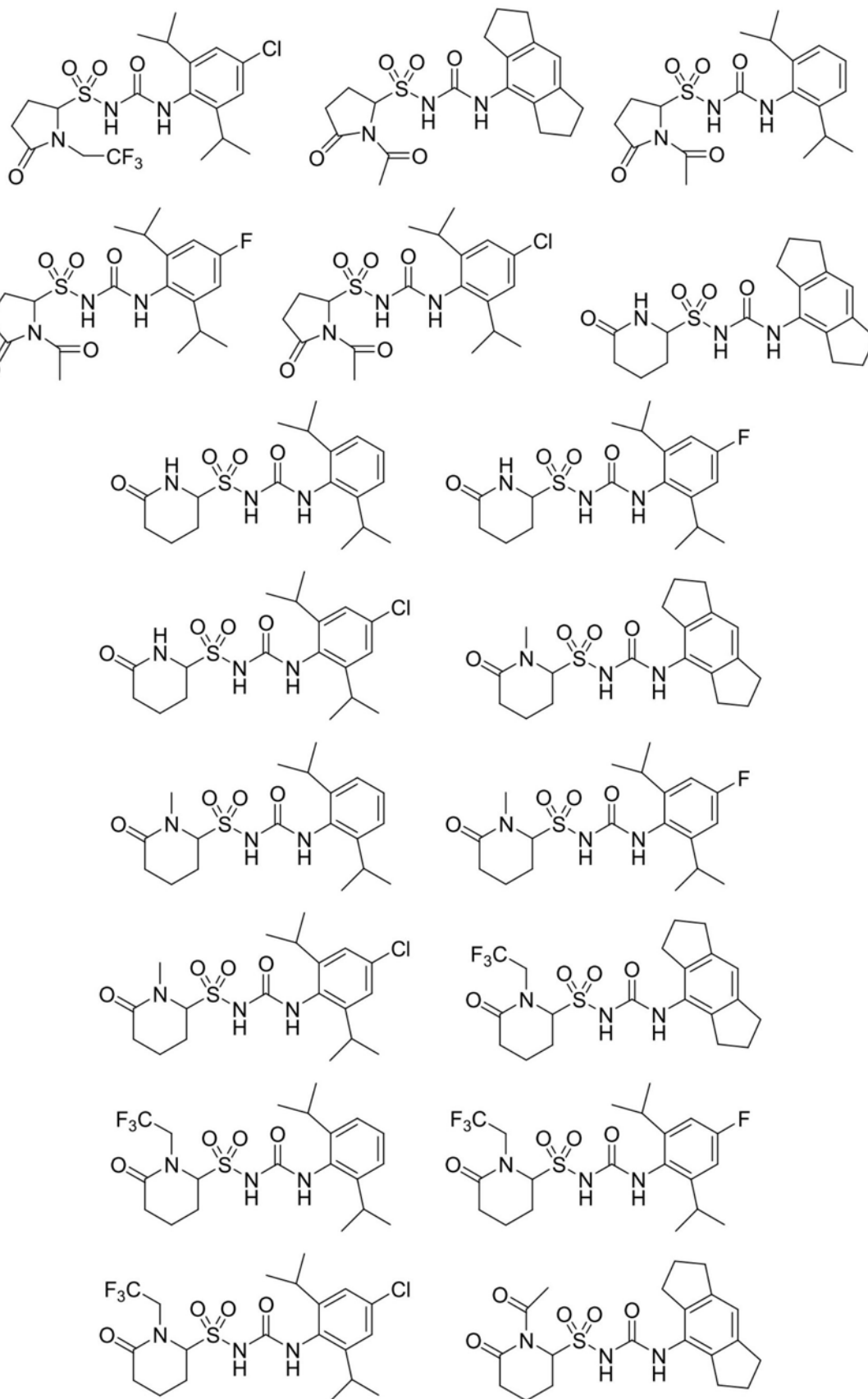
[0298]



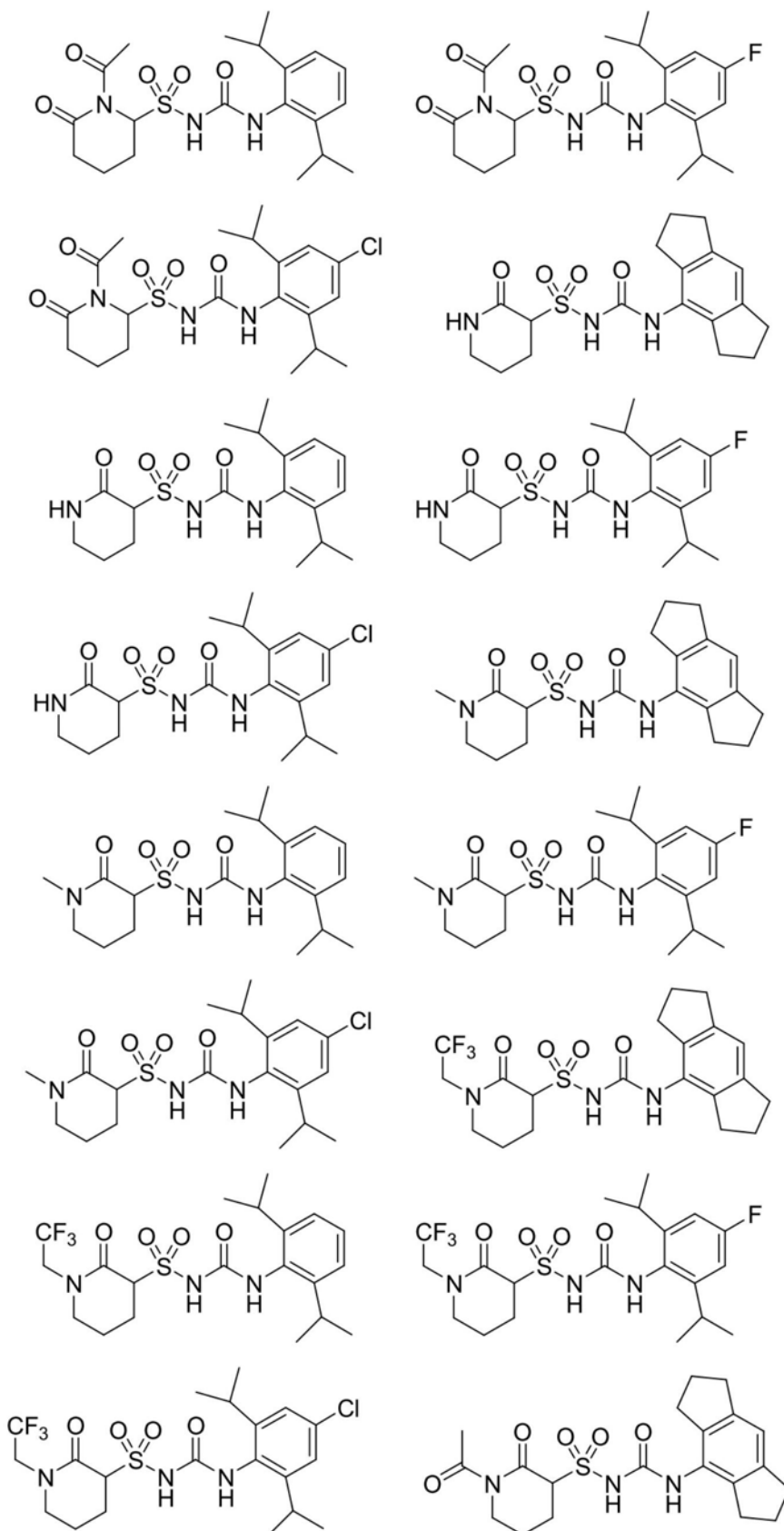
[0299]



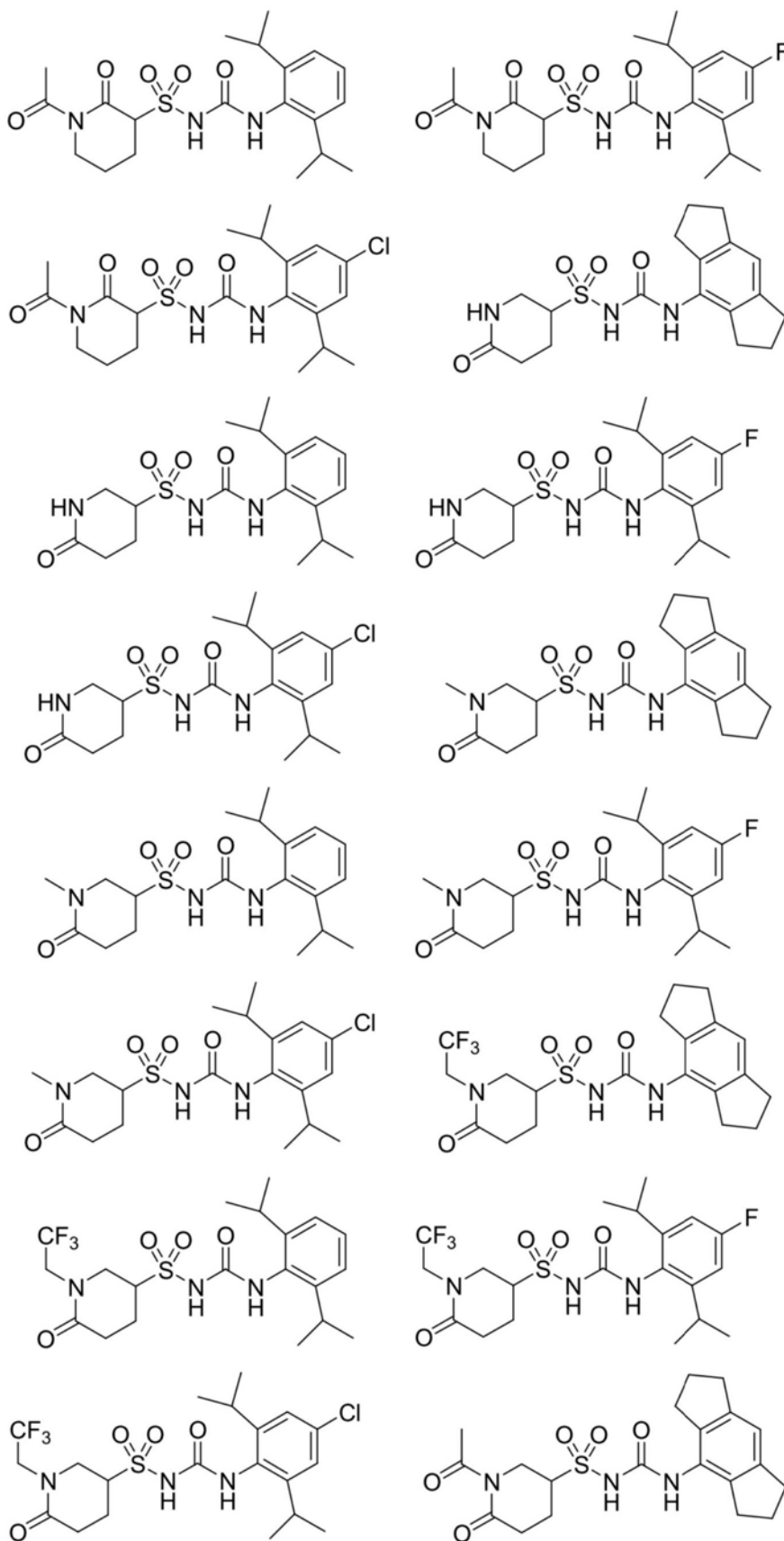
[0300]



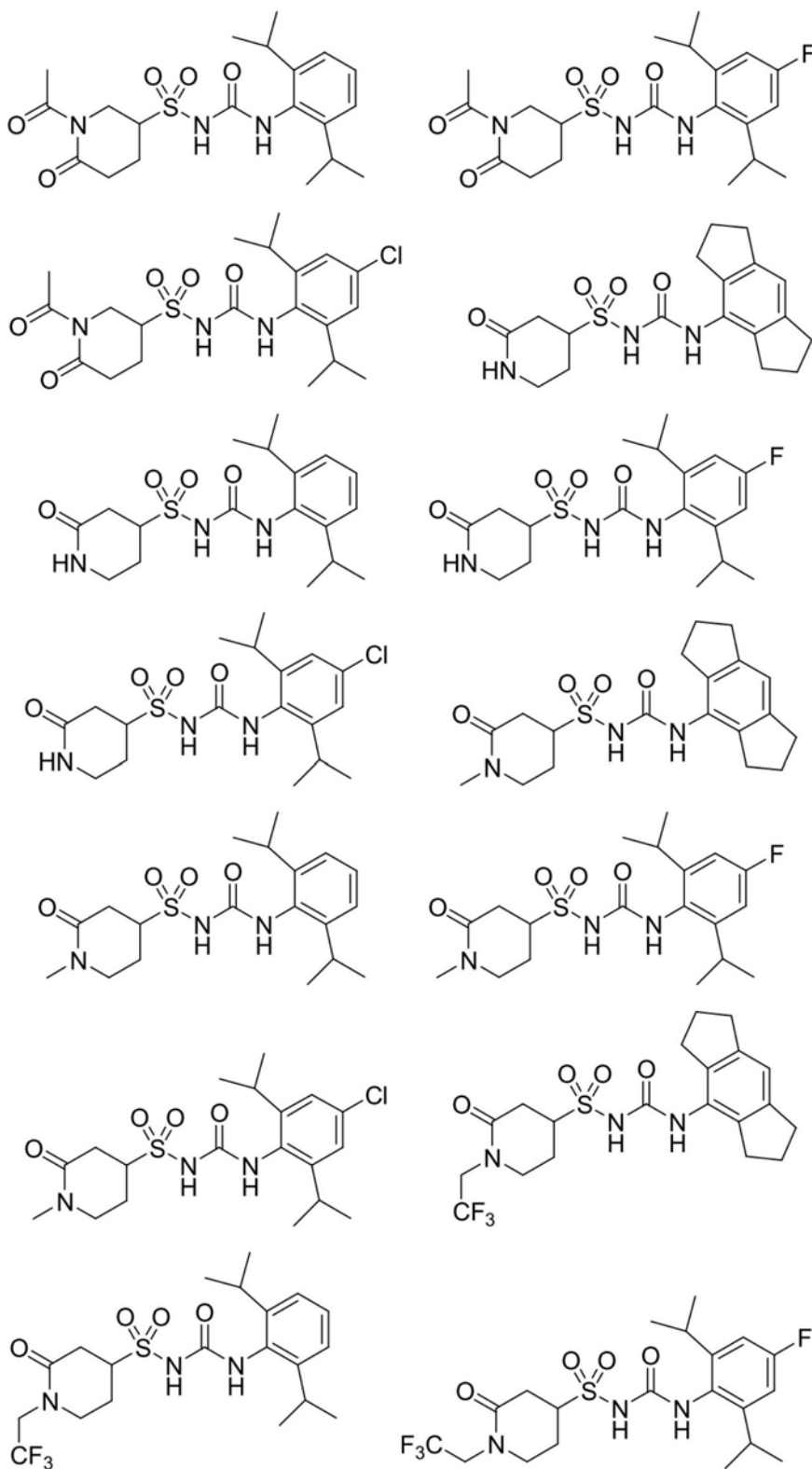
[0301]

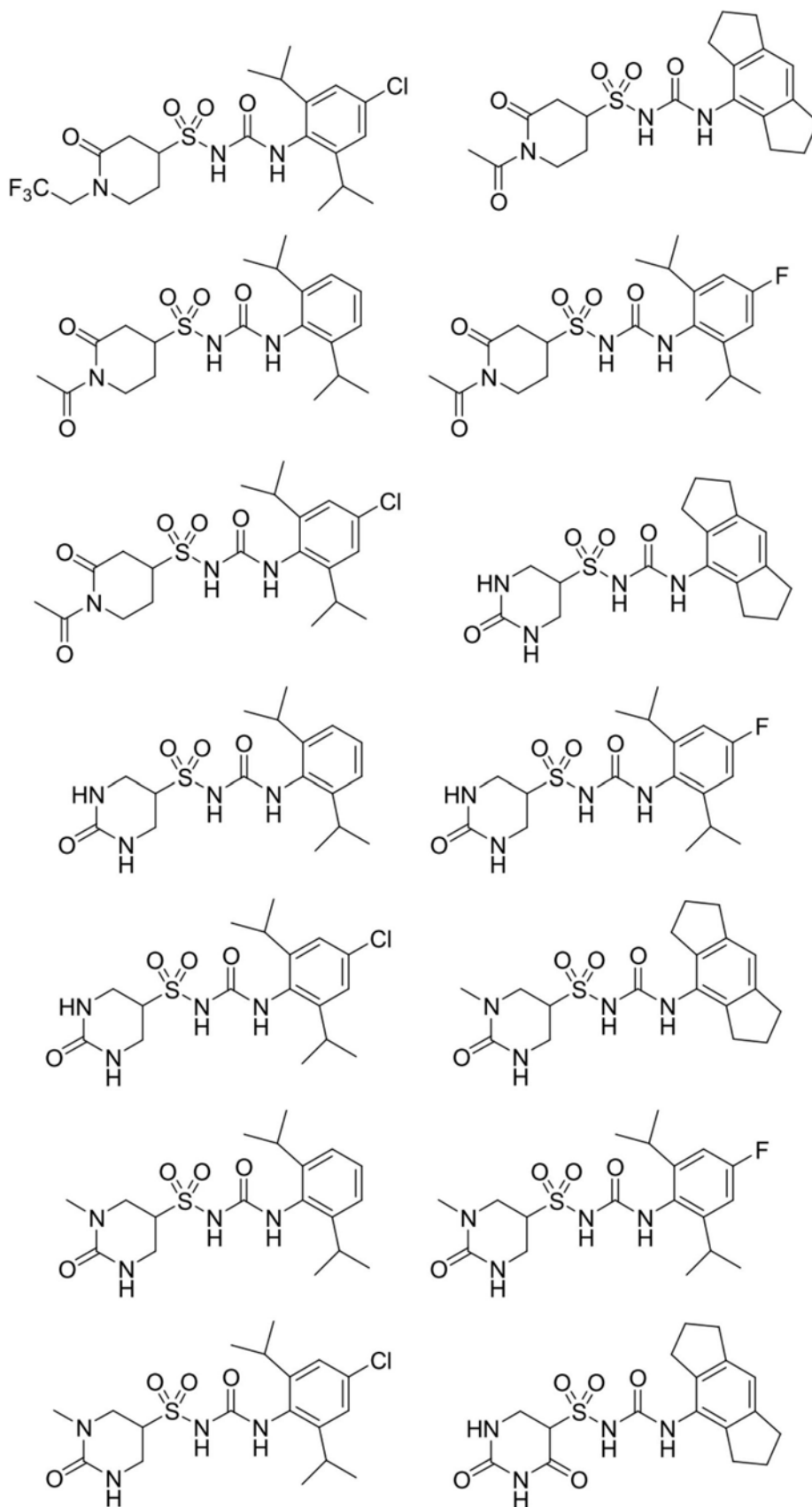


[0302]

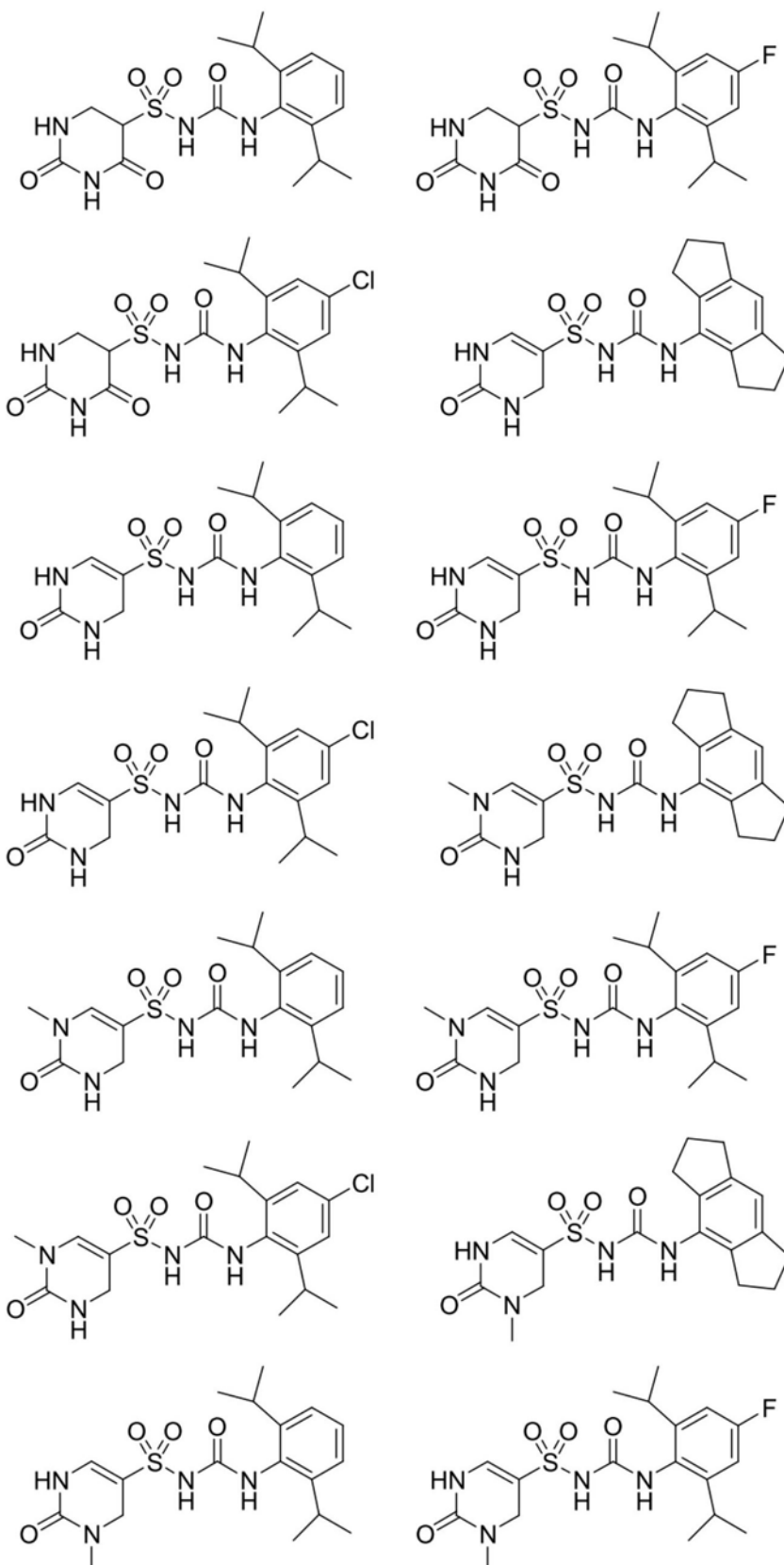


[0303]

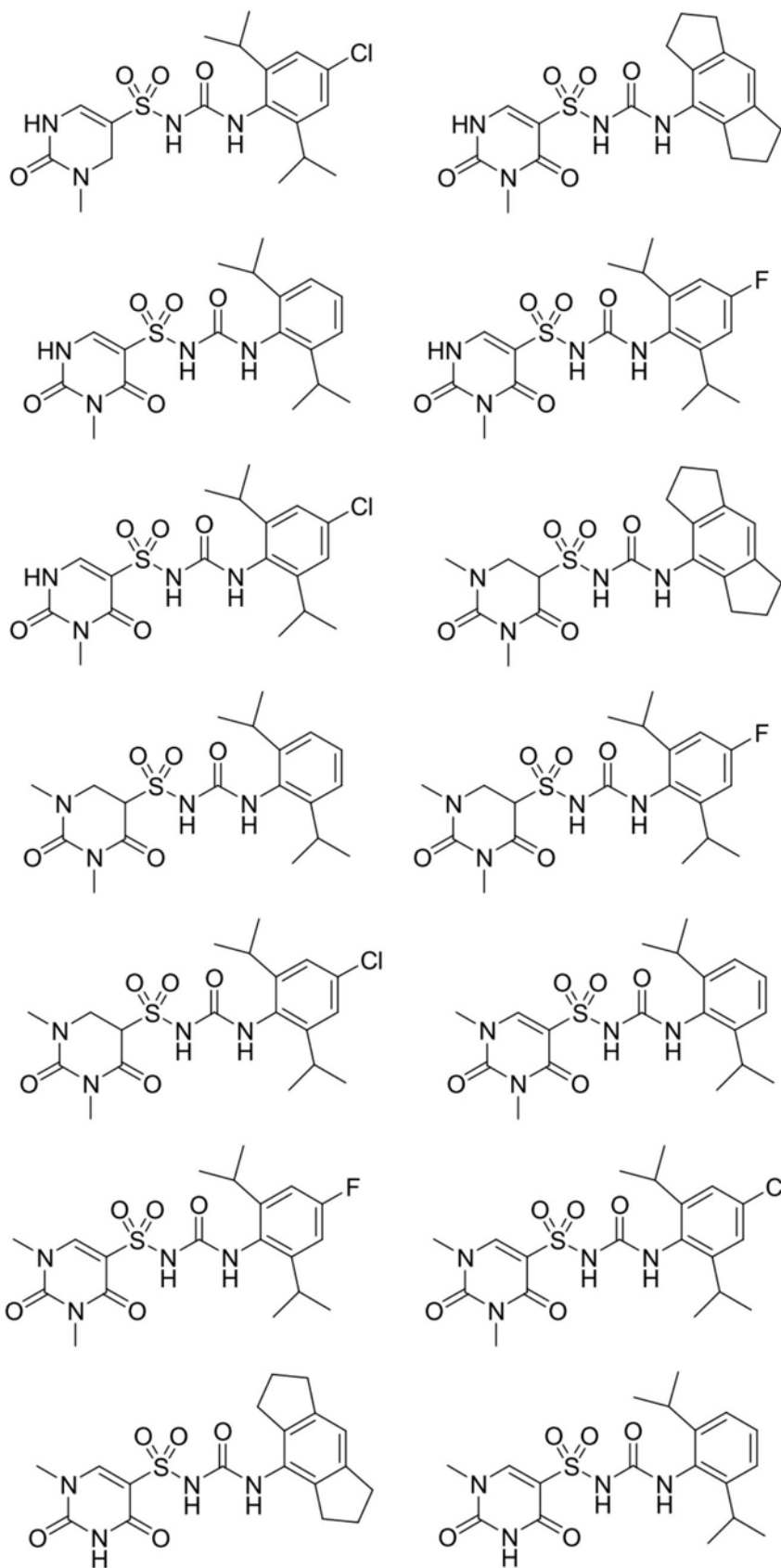


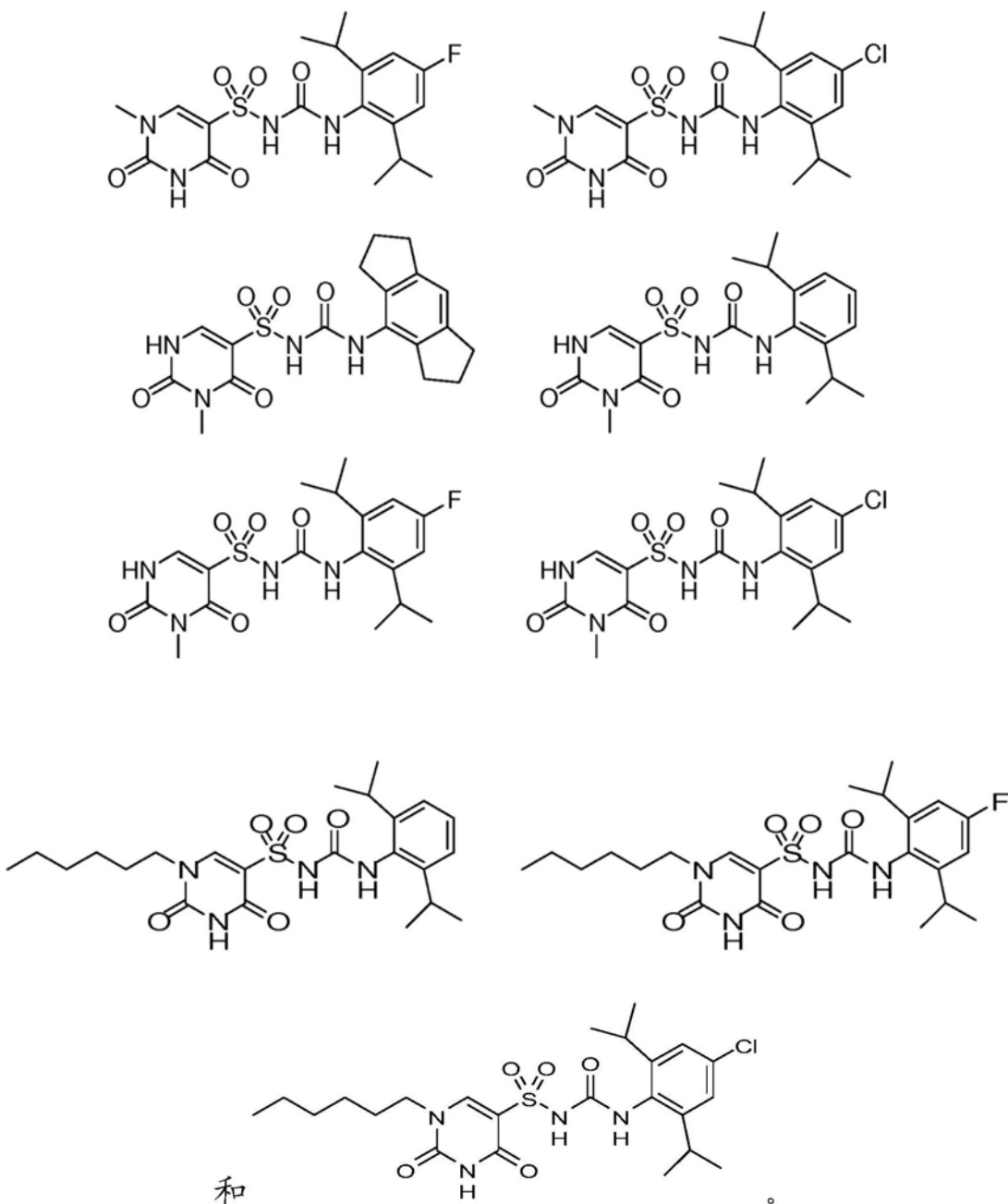


[0305]



[0306]





[0308] 本发明的第三方面提供本发明的第一或第二方面的任一化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0309] 本发明的化合物可以其游离碱形式和其酸加成盐形式使用。出于本发明的目的，本发明的化合物的“盐”包括酸加成盐。酸加成盐优选地为与合适的酸的药学上可接受的非毒性加成盐，所述酸包括但不限于：无机酸，诸如氢卤酸（例如，氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸）或其他无机酸（例如，硝酸、过氯酸、硫酸或磷酸）；或有机酸，诸如有机羧酸（例如，丙酸、丁酸、乙醇酸、乳酸、苦杏仁酸、柠檬酸、乙酸、苯甲酸、水杨酸、琥珀酸、苹果酸或羟基琥珀酸、酒石酸、富马酸、马来酸、羟基马来酸、粘液酸或半乳糖二酸、葡萄糖酸、泛酸或扑酸）、有机磺酸（例如，甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘-2-磺酸或樟脑磺酸）或氨基酸（例如，鸟氨酸、谷氨酸或天冬氨酸）。酸加成盐可为单酸加成盐、二酸加成盐、三酸加成盐或多酸加成盐。优选的盐为氢卤酸、磺酸、磷酸或有机酸加成

盐。优选的盐为盐酸加成盐。

[0310] 当本发明的化合物包括季铵基团时,通常所述化合物以其盐形式使用。季铵基团的相对离子可为任何药学上可接受的非毒性相对离子。合适的相对离子的实例包括上文关于酸加成盐所讨论的质子酸的共轭碱。

[0311] 本发明的化合物还可以其游离酸形式和其酸盐形式使用。出于本发明的目的,本发明的化合物的“盐”包括在本发明的化合物的质子酸官能性(诸如羧酸基团)与合适的阳离子之间形成的盐。合适的阳离子包括但不限于锂、钠、钾、镁、钙和铵。盐可为单盐、二盐、三盐或多盐。优选的是,盐为单或二锂、钠、钾、镁、钙或铵盐。更佳的是,盐为单或二钠盐或单或二钾盐。

[0312] 优选的是,任一盐为药学上可接受的非毒性盐。然而,除药学上可接受的盐之外,本发明中包括其他盐,因为其有可能充当其他例如药学上可接受的盐的纯化或制备中的中间体,或可用于游离酸或碱的鉴别、表征或纯化。

[0313] 本发明的化合物和/或盐可为无水的或以水合物(例如半水合物、单水合物、二水合物或三水合物)或其他溶剂化物的形式。此类溶剂化物可用常见有机溶剂(包括但不限于醇溶剂例如甲醇、乙醇或异丙醇)形成。

[0314] 在本发明的一些实施方案中,提供治疗非活性前药。前药为当向受试者诸如人施用完全或部分转成本发明的化合物的化合物。在大多数实施方案中,前药为可体内转化成活性药物分子以发挥治疗作用的药理学惰性化学衍生物。本文所述的任一化合物以前药的形式施用以增加化合物的活性、生物利用度或稳定性或以其他方式改变化合物的性质。前药的典型实例包括具有活性化合物的官能部分上的生物不稳定保护基团的化合物。前药包括但不限于可被氧化、还原、胺化、脱胺化、羟基化、脱羟基化、水解、脱水解、烷化、脱烷化、酰化、脱酰化、磷酸化和/或脱磷酸化以产生活性化合物的化合物。本发明还涵盖此类前药的盐和溶剂化物,如上文所述。

[0315] 本发明的化合物、盐、溶剂化物和前药可含有至少一个手性中心。化合物、盐、溶剂化物和前药因此可以至少两种异构形式存在。本发明涵盖本发明的化合物、盐、溶剂化物和前药以及被对映对映体富集和实质上对映体对映纯的异构体的外消旋混合物。出于本发明的目的,化合物的“实质上对映体对映纯的”异构体占相同化合物的其他异构体的小于5重量%,更通常小于2重量%且最通常小于0.5重量%。

[0316] 本发明的化合物、盐、溶剂化物和前药可含有:任何稳定同位素,包括但不限于 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^1H 、 ^2H (D)、 ^{14}N 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{19}F 和 ^{127}I ;和任何放射同位素,包括但不限于 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^3H (T)、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。

[0317] 本发明的化合物、盐、溶剂化物和前药可为任何多形或非晶形式。

[0318] 本发明的第四方面提供一种药物组合物,其包含本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,和药学上可接受的赋形剂。

[0319] 合适的药物制剂的选择和制备的常方案序描述于例如“Aulton's Pharmaceuticals-The Design and Manufacture of Medicines”,M.E.Aulton和K.M.G.Taylor,Churchill Livingstone Elsevier,第4版,2013。

[0320] 可用于本发明的药物组合物的药学上可接受的赋形剂(包括佐剂、稀释剂或载剂)

为常规用于药物制剂的领域的赋形剂且包括但不限于糖、糖醇、淀粉、离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘油、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0321] 在一个实施方案中,本发明的第四方面的药物组合物另外包含一种或多种另外活性剂。

[0322] 在另一实施方案中,本发明的第四方面的药物组合物可呈成套药盒的一部分提供,其中所述成套药盒包含本发明的第四方面的药物组合物和一种或多种另外的药物组合物,其中所述一种或多种另外的药物组合物各自包含药学上可接受的赋形剂和一种或多种另外的活性剂。

[0323] 本发明的第五方面提供本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或本发明的第四方面的药物组合物,其用于医学和/或用于治疗或预防疾病、病症或病况。通常,所述用途包括向受试者施用所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药物组合物。在一个实施方案中,所述用途包括共同施用一种或多种另外的活性剂。

[0324] 如本文所用的术语“治疗”同等地指代治愈性疗法和改善或姑息疗法。所述术语包括获得有益或所要生理学结果,其可为或可不为临床确立的。有益或所需临床结果包括但不限于症状的缓解、症状的预防、疾病程度的减弱、病况的稳定(即不恶化)、病况/症状的进展/恶化的延缓/减慢、病况/症状的改善或缓和和减轻(不管是部分还是总计),不管是可检测的还是不可检测的。如本文所用的术语“缓和”和其变化意指相较于未施用本发明的化合物、盐、溶剂化物、前药或药物组合物,生理学病况或症状的程度和/或非所需表现减小和/或进展的时程减慢或延长。如本文关于疾病、病症或病况所用的术语“预防”涉及防治性或预防性疗法,以及减小发展疾病、病症或病况的风险的疗法。术语“预防”包括避免疾病、病症或病况的发生,和延缓疾病、病症或病况的发作。如通过受控的临床试验所测量的任何统计学显著的($p \leq 0.05$)避免发生、延缓发作或减小风险可视为疾病、病症或病况的预防。适于预防的受试者包括如通过遗传或生化标记物所鉴别处于升高的疾病、病症或病况风险的受试者。通常,遗传或生化标记物适合于考虑中的疾病、病症或病况,且可包括例如炎症生物标记物诸如:在炎症的情况下,C反应蛋白(CRP)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1);在NAFLD和NASH的情况下,总胆固醇、三酸甘油酯、胰岛素抗性和C肽;和更一般而言,在对NLRP3抑制有应答的疾病、病症或病况的情况下,IL1 β 和IL18。

[0325] 本发明的第六方面提供第一或第二方面的化合物或第三方面的药学上有效的盐、溶剂化物或前药在制造用于治疗或预防疾病、病症或病况的药品中的用途。通常,治疗或预防包括向受试者施用所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药品。在一个实施方案中,所述治疗或预防包含共同施用一种或多种另外的活性剂。

[0326] 本发明的第七方面提供一种治疗或预防疾病、病症或病况的方法,所述方法包括以下步骤:施用有效量第一或第二方面的化合物,或第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或第四方面的药物组合物,从而治疗或预防所述疾病、病症或病况。在一个实施

方案中,所述方法还包括共同施用有效量一种或多种另外的活性剂的步骤。通常,施用是向有需要的受试者进行的。

[0327] 本发明的第八方面提供本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或本发明的第四方面的药物组合物,其用于治疗或预防个体的疾病、病症或病况,其中所述个体具有NLRP3的种系或体细胞非沉默突变。突变可为例如功能获得型突变或其他导致增加的NLRP3活性的突变。通常,所述用途包含向个体施用所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药物组合物。在一个实施方案中,所述用途包含共同施用一种或多种另外的活性剂。所述用途亦可包含诊断具有NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的个体,其中所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药物组合物系基于突变的阳性诊断来向个体施用。通常,个体的NLRP3的突变的鉴别可通过任何合适的遗传或生化手段。

[0328] 本发明的第九方面提供第一或第二方面的化合物,或第三方面的药学上有效的盐、溶剂化物或前药在制造用于治疗或预防个体的疾病、病症或病况的药品中的用途,其中所述个体具有NLRP3的种系或体细胞非沉默突变。突变可为例如功能获得型突变或其他导致增加的NLRP3活性的突变。通常,治疗或预防包括向个体施用所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药品。在一个实施方案中,所述治疗或预防包括共同施用一种或多种另外的活性剂。所述治疗或预防还可包括诊断具有NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的个体,其中所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药品是基于突变的阳性诊断来向个体施用。通常,个体的NLRP3的突变的鉴别可通过任何合适的遗传或生化手段。

[0329] 本发明的第十方面提供一种治疗或预防疾病、病症或病况的方法,所述方法包括以下步骤:诊断具有NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的个体,和向阳性诊断的个体施用有效量第一或第二方面的化合物,或第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或第四方面的药物组合物,从而治疗或预防所述疾病、病症或病况。在一个实施方案中,所述方法还包括共同施用有效量一种或多种另外的活性剂的步骤。通常,施用是向有需要的受试者进行的。

[0330] 在一般实施方案中,所述疾病、病症或病况可为免疫系统、心血管系统、内分泌系统、胃肠道、肾脏系统、肝脏系统、代谢系统、呼吸系统、中枢神经系统的疾病、病症或病况,可为癌症或其他恶性肿瘤,和/或可由病原体引起或与病原体相关。

[0331] 应理解,根据广义的疾病、病症和病况类别所定义的这些一般实施方案并不互相排斥。就此而言,任何具体疾病、病症或病况可根据多于一种上文一般实施方案进行分类。非限制性实例为I型糖尿病,其为自身免疫性疾病和内分泌系统的疾病。

[0332] 在本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面的一个实施方案中,所述疾病、病症或病况对NLRP3抑制有应答。如本文所用,术语“NLRP3抑制”是指NLRP3活性水平的完全或部分减小且包括例如活性NLRP3的抑制和/或NLRP3活化的抑制。

[0333] 有证据表明NLRP3诱导的IL-1和IL-18在结合大量不同病症或因其而发生的炎症应答中起作用(Menu等人,Clinical and Experimental Immunology,166:1-15,2011;Strowig等人,Nature,481:278-286,2012)。

[0334] NLRP3牵涉许多自身炎症性疾病,包括家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、高免疫球蛋白D血症和周期性热综合征(HIDS)、化脓性关节炎、坏疽性脓皮症和痤疮(PAPA)、史维德氏综合征、慢性非细菌骨髓炎(CNO)和寻常性痤疮(Cook等人,

Eur. J. Immunol., 40:595-653, 2010)。特别是,已发现NLRP3突变引起一组罕见的自身炎症性疾病,称为CAPS (Ozaki等人, J. Inflammation Research, 8:15-27, 2015; Schroder等人, Cell, 140:821-832, 2010; 和Menu等人, Clinical and Experimental Immunology, 166:1-15, 2011)。CAPS为特征在于复发性发热和炎症的可遗传疾病,且包括三种自身炎症性病症,其形成临床连续体。按递增严重程度的次序,这些疾病为家族性冷因性自身炎症性综合征 (FCAS)、穆克尔-韦尔斯综合征 (MWS) 和慢性幼儿神经皮肤关节综合征 (CINCA; 还称为新生儿发病多系统炎症性疾病, NOMID), 且已显示所有均由NLRP3基因的功能获得型突变引起,其引起增加的IL-1 β 分泌。

[0335] 已显示许多自身免疫性疾病涉及NLRP3, 特别是包括多发性硬化、1型糖尿病 (T1D)、牛皮癣、类风湿性关节炎 (RA)、贝赛特氏病 (Behcet's disease)、薛尼兹勒综合征、巨噬细胞活化综合征 (Masters Clin. Immunol. 2013; Braddock等人, at. Rev. Drug Disc. 2004 3:1-10; Inoue等人, Immunology 139:11-18; Coll等人, Nat. Med. 2015 21 (3): 248-55; 和Scott等人, Clin. Exp. Rheumatol 2016 34 (1): 88-93)、全身性红斑性狼疮 (Lu等人, J Immunol. 2017 198 (3): 1119-29) 和全身性硬化 (Artlett等人, Arthritis Rheum. 2011; 63 (11): 3563-74)。还显示NLRP3在许多肺部疾病包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘 (包括类固醇抗性哮喘)、石棉沉着病和硅末沉着病 (De Nardo等人, Am. J. Pathol., 184:42-54, 2014和Kim等人, Am J Respir Crit Care Med. 2017 196 (3): 283-97)。还提出NLRP3在许多中枢神经系统病况中起作用, 所述中枢神经系统病况包括帕金森氏病 (PD)、阿尔茨海默氏病 (AD)、失智症、杭丁顿氏病、脑型疟、由肺炎球菌性脑膜炎引起的脑损伤 (Walsh等人, Nature Reviews, 15: 84-97, 2014, 和Dempsey等人, Brain. Behav. Immun. 2017 61: 306-316)、颅内动脉瘤 (Zhang等人, J. Stroke & Cerebrovascular Dis. 2015 24; 5: 972-979) 和创伤性脑损伤 (Ismael等人, J Neurotrauma. 2018 Jan 2)。还显示NLRP3活性涉及各种代谢疾病, 包括2型糖尿病 (T2D)、动脉粥样硬化、肥胖、痛风、假性痛风、代谢综合征 (Wen等人, Nature Immunology, 13: 352-357, 2012; Duewell等人, Nature, 464: 1357-1361, 2010; Strowig等人, Nature, 481: 278-286, 2012) 和非酒精性肝纤维变性 (Mridha等人, J Hepatol. 2017 66 (5): 1037-46)。还提出NLRP3经由IL-1 β 在以下中起作用: 动脉粥样硬化、心肌梗塞 (van Hout等人, Eur. Heart J 2017 38 (11): 828-36)、心脏衰竭 (Sano等人, J AM. Coll. Cardiol. 2018 71 (8): 875-66)、主动脉瘤和剥离 (Wu等人, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017 37 (4): 694-706) 和其他心血管事件 (Ridker等人, N Engl J Med., doi:10.1056/NEJMoa1707914, 2017)。已显示NLRP3涉及的其他疾病包括: 眼部疾病, 诸如湿性和干性年龄相关黄斑退化 (Doyle等人, Nature Medicine, 18: 791-798, 2012和Tarallo等人, Cell 2012 149 (4): 847-59)、糖尿病性视网膜病 (Loukovaara等人, Acta Ophthalmol. 2017; 95 (8): 803-808) 和视神经损伤 (Puyang等人, Sci Rep. 2016 Feb 19; 6: 20998); 肝病, 包括非酒精性肝纤维变性 (NASH) (Henao-Meija等人, Nature, 482: 179-185, 2012); 肺和皮肤的炎症反应 (Primiano等人, J Immunol. 2016 197 (6): 2421-33), 包括接触性过敏 (诸如大疱性类天疱疮 (Fang等人, J Dermatol Sci. 2016; 83 (2): 116-23))、特应性皮炎 (Niebuhr等人, Allergy 2014 69 (8): 1058-67)、化脓性汗腺炎 (Alikhan等人, 2009 J Am Acad Dermatol 60 (4): 539-61)、寻常性痤疮 (Qin等人, J Invest. Dermatol. 2014 134 (2): 381-88) 和类肉瘤病 (Jager等人, Am J Respir Crit

Care Med 2015 191:A5816); 关节的炎症应答 (Braddock等人, Nat.Rev.Drug Disc., 3:1-10, 2004); 肌萎缩侧索硬化 (Gugliandolo等人, Inflammation 2018 41(1):93-103); 囊肿纤维化 (Iannitti等人, Nat.Comm. 2016 7:10791); 中风 (Walsh等人, Nature Reviews, 15:84-97, 2014); 慢性肾病 (Granata等人, PLoS One 2015 10(3):e0122272); 和炎症性肠病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩氏病 (Braddock等人, Nat.Rev.Drug Disc., 3:1-10, 2004, Neudecker等人, J Exp.Med. 2017 214(6):1737-52, 和 Lazaridis等人, Dig.Dis.Sci. 2017 62(9):2348-56)。已发现NLRP3炎症体应答于氧化压力和UVB照射而活化 (Schroder等人, Science, 327:296-300, 2010)。还显示, NLRP3涉及炎症性痛觉过敏 (Dolunay等人, Inflammation, 40:366-386, 2017)。

[0336] 还提出炎症体和尤其是NLRP3为由各种病原体包括病毒诸如DNA病毒调节的靶标 (Amsler等人, Future Virol. (2013) 8(4), 357-370)。

[0337] NLRP3还牵涉许多癌症的发病机理 (Menu等人, Clinical and Experimental Immunology 166:1-15, 2011; and Masters Clin.Immunol. 2013)。例如, 若干先前研究提出, 已显示IL-1 β 在癌症侵袭性、生长和转移和以卡那单抗的IL-1 β 的抑制中的作用在随机、双盲、安慰剂对照的试验中减小肺癌的发生率和总癌症死亡率 (Ridker等人, Lancet, S0140-6736 (17) 32247-X, 2017)。还显示抑制NLRP3炎症体或IL-1 β 抑制体外肺癌细胞的增殖和迁移 (Wang等人, Oncol Rep. 2016; 35(4):2053-64)。在以下方面中提出对NLRP3炎症体的作用: 骨髓增生不良综合征 (Basiorka等人, Blood. 2016 Dec 22; 128(25):2960-2975); 和同样各种其他癌症的致癌作用, 包括神经胶质瘤 (Li等人, Am J Cancer Res. 2015; 5(1):442-449)、炎症诱导的肿瘤 (Allen等人, J Exp Med. 2010; 207(5):1045-56 和 Hu等人, PNAS. 2010; 107(50):21635-40)、多发性骨髓瘤 (Li等人, Hematology 2016 21(3):144-51) 和头颈部鳞状细胞癌 (Huang等人, J Exp Clin Cancer Res. 2017 2; 36(1):116)。还显示NLRP3炎症体的活化介导肿瘤细胞对5-氟尿嘧啶的化学抗性 (Feng等人, J Exp Clin Cancer Res. 2017 21; 36(1):81), 且周围神经中NLRP3炎症体的活化导致化疗诱导的神经疼痛 (Jia等人, Mol Pain. 2017; 13:1-11)。

[0338] 还显示NLRP3为有效控制病毒、细菌、真菌和蠕虫病原体感染所需的 (Strowig等人, Nature, 481:278-286, 2012)。

[0339] 因此, 可对NLRP3抑制有应答且可根据本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面治疗或预防的疾病、病症或病况的实例包括:

[0340] (i) 炎症, 包括因炎症性病症例如自身炎症性疾病所致的炎症、因非炎症性病症的症状所致的炎症、因感染所致的炎症或继发于创伤、损伤或自身免疫的炎症;

[0341] (ii) 自身免疫性疾病, 诸如急性播散性脑脊髓炎、爱迪生氏病、僵直性脊椎炎、抗磷脂质抗体综合征、(APS)、抗合成酶综合征、再生不良性贫血、自身免疫性肾上腺炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性多腺体衰竭、自身免疫性甲状腺炎、乳糜泻、克罗恩氏病、1型糖尿病 (T1D)、古巴士德氏综合征、格雷氏病、吉巴氏综合征 (GBS)、桥本氏病、特发性血小板减少性紫癜、川崎氏病、红斑狼疮 (包括全身性红斑性狼疮 (SLE))、多发性硬化 (MS) (包括原发性进行性多发性硬化 (PPMS)、继发性进行性多发性硬化 (SPMS) 和复发缓解性多发性硬化 (RRMS))、重症肌无力、眼阵挛肌阵挛综合征 (OMS)、视神经炎、奥德氏甲状腺炎、天疱疮、恶性贫血、多发性关节炎、原发性胆汁性肝硬变、类风湿性关节炎 (RA)、牛皮

癣性关节炎、幼年型特发性关节炎或史迪尔氏病、不反应痛风性关节炎、莱特氏综合征、休格连氏综合征、全身性硬化全身性结缔组织症、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿、圆秃、贝赛特氏病、查加斯病、自主神经障碍、子宫内膜异位、化脓性汗腺炎(HS)、间质性膀胱炎、神经性肌强直、牛皮癣、类肉瘤病、硬皮症、溃疡性结肠炎、薛尼兹勒综合征、巨噬细胞活化综合征、布劳综合征、白斑病或外阴疼痛；

[0342] (iii) 癌症,包括肺癌、胰腺癌、胃癌、骨髓增生不良综合征、白血病(包括急性淋巴细胞淋巴瘤细胞性白血病(ALL)和急性骨髓性白血病(AML))、肾上腺癌、肛门癌、基底和鳞状细胞皮肤癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑和脊髓瘤、乳癌、子宫颈癌、慢性淋巴细胞淋巴瘤细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、伊文肿瘤家族、眼癌、胆囊癌、胃肠类癌瘤、胃肠基质瘤(GIST)、妊娠滋养细胞疾病、神经胶质瘤、霍奇金氏淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、肾癌、喉和下咽癌、肝癌、肺类癌瘤、淋巴瘤(包括皮肤T细胞淋巴瘤)、恶性间皮瘤、黑色素瘤皮肤癌、默克细胞皮肤癌、多发性骨髓瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经胚细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、垂体肿瘤、前列腺癌、视网膜胚细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌(包括未分化甲状腺癌)、子宫肉瘤、阴道癌、阴门癌、华氏巨球蛋白血症和威尔姆氏肿瘤；

[0343] (iv) 感染,包括病毒感染(例如来自流感病毒、免疫缺乏病毒(HIV)、 α 病毒(诸如屈公病病毒和罗氏河病毒)、黄病毒(诸如登革热病毒和兹卡病毒)、疱疹病毒(诸如爱氏顿病毒、巨细胞病毒、水痘-带状疱疹病毒和KSHV)、痘病毒(诸如痘疮病毒(改质痘苗病毒安卡拉(Ankara)) and 粘液病毒)、腺病毒(诸如腺病毒5)或乳突病毒)；细菌感染(例如来自金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)、百日咳杆菌(*Bordetella pertussis*)、类鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)、白喉杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、破伤风杆菌(*Clostridium tetani*)、肉毒杆菌(*Clostridium botulinum*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、嗜血杆菌(*Hemophilus influenzae*)、巴氏杆菌(*Pasteurella multocida*)、痢疾志贺氏杆菌(*Shigella dysenteriae*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、麻疯分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、肺炎霉浆菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、人霉浆菌(*Mycoplasma hominis*)、脑膜炎双球菌(*Neisseria meningitidis*)、奈瑟氏淋病双球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、立克次氏立克次体(*Rickettsia rickettsii*)、嗜肺性退伍军人杆菌(*Legionella pneumophila*)、克雷伯氏肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*)、梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*)、披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、鼠伤寒沙氏杆菌(*Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*)、伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)或鼠疫杆菌(*Yersinia pestis*)；真菌感染(例如来自念珠菌种或曲菌种)；原虫感染(例如来自疟原虫、焦虫、梨形鞭毛虫、内阿米巴、利什曼原虫或锥虫)；蠕虫感染(例如来自住血吸虫、蛔虫、绦虫或吸虫)；和普里昂蛋白感染；

[0344] (v) 中枢神经系统疾病,诸如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、失智症、运动神经元疾

病、亨丁顿氏病、脑型疟、由肺炎球菌性脑膜炎所致的脑损伤、颅内动脉瘤、创伤性脑损伤和肌萎缩侧索硬化；

[0345] (vi) 代谢疾病，诸如2型糖尿病 (T2D)、动脉粥样硬化、肥胖、痛风和假性痛风；

[0346] (vii) 心血管疾病，诸如高血压、局部缺血、再灌注损伤 (包括MI后缺血性再灌注损伤)、中风 (包括缺血性中风)、短暂性缺血性发作、心肌梗塞 (包括复发性心肌梗塞)、心脏衰竭 (包括充血性心脏衰竭和射血分数维持的心脏衰竭)、栓塞、动脉瘤 (包括腹部主动脉瘤) 和心包炎 (包括卓斯勒氏综合征)；

[0347] (viii) 呼吸疾病，包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘 (诸如过敏性哮喘和类固醇抗性哮喘)、石棉沉着病、硅末沉着病、奈米粒子诱导的炎症、囊肿纤维化和特发性肺纤维化；

[0348] (ix) 肝病，包括非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 包括后期的纤维化F3和F4阶段、酒精性脂肪肝病 (AFLD) 和酒精性脂肪肝炎 (ASH)；

[0349] (x) 肾病，包括慢性肾病、草酸性肾病变、肾钙沉积病、肾小球性肾炎和糖尿病肾病变；

[0350] (xi) 眼部疾病，包括眼部上皮的疾病、与年龄有关的黄斑退化 (AMD) (干性和湿性)、眼色素层炎、角膜感染、糖尿病性视网膜病、视神经损伤、干眼症和青光眼；

[0351] (xii) 皮肤疾病，包括皮炎 (诸如接触性皮炎和特应性皮炎)、接触性过敏、晒伤、皮肤病变、化脓性汗腺炎 (HS)、其他囊肿引起的皮肤疾病和聚合性痤疮；

[0352] (xiii) 淋巴病况，诸如淋巴管炎和卡斯尔曼病 (Castleman's disease)；

[0353] (xiv) 心理病症，诸如忧郁和心理压力；

[0354] (xv) 移植物抗宿主病；

[0355] (xvi) 异感痛 (allodynia)，包括机械性异感痛 (mechanical allodynia)；和

[0356] (xvii) 已确定个体携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[0357] 在一个实施方案中，疾病、病症或病况选自：

[0358] (i) 癌症；

[0359] (ii) 感染；

[0360] (iii) 中枢神经系统疾病；

[0361] (iv) 心血管疾病；

[0362] (v) 肝病；

[0363] (vi) 眼部疾病；或

[0364] (vii) 皮肤疾病。

[0365] 更通常，疾病、病症或病况选自：

[0366] (i) 癌症；

[0367] (ii) 感染；

[0368] (iii) 中枢神经系统疾病；或

[0369] (iv) 心血管疾病。

[0370] 在一个实施方案中，疾病、病症或病况选自：

[0371] (i) 聚合性痤疮；

[0372] (ii) 特应性皮炎；

[0373] (iii) 阿尔茨海默氏病；

- [0374] (iv) 肌萎缩侧索硬化；
- [0375] (v) 与年龄有关的黄斑退化 (AMD)；
- [0376] (vi) 未分化甲状腺癌；
- [0377] (vii) cryopyrin 相关周期性综合征 (CAPS)；
- [0378] (viii) 接触性皮炎；
- [0379] (ix) 囊肿纤维化；
- [0380] (x) 充血性心脏衰竭；
- [0381] (xi) 慢性肾病；
- [0382] (xii) 克罗恩氏病；
- [0383] (xiii) 家族性冷因性自身炎症性综合征 (FCAS)；
- [0384] (xiv) 亨丁顿氏病；
- [0385] (xv) 心脏衰竭；
- [0386] (xvi) 射血分数维持的心脏衰竭；
- [0387] (xvii) 缺血性再灌注损伤；
- [0388] (xviii) 幼年型特发性关节炎；
- [0389] (xix) 心肌梗塞；
- [0390] (xx) 巨噬细胞活化综合征；
- [0391] (xxi) 骨髓增生不良综合征；
- [0392] (xxii) 多发性骨髓瘤；
- [0393] (xxiii) 运动神经元疾病；
- [0394] (xxiv) 多发性硬化；
- [0395] (xxv) 穆克尔-韦尔斯综合征；
- [0396] (xxvi) 非酒精性肝纤维变性 (NASH)；
- [0397] (xxvii) 新生儿发病多系统炎症性疾病 (NOMID)；
- [0398] (xxviii) 帕金森氏病；
- [0399] (xxix) 全身性幼年型特发性关节炎；
- [0400] (xxx) 全身性红斑性狼疮；
- [0401] (xxxi) 创伤性脑损伤；
- [0402] (xxxii) 短暂性缺血性发作；和
- [0403] (xxxiii) 溃疡性结肠炎。
- [0404] 在本发明的另一典型实施方案中，疾病、病症或病况为炎症。可根据本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面治疗或预防的炎症的实例包括结合以下或因其而发生的炎症应答：
- [0405] (i) 皮肤病况，诸如诸如接触性过敏、大疱性类天疱疮、晒伤、牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎、过敏性接触性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、硬皮症、天疱疮、水疱性表皮松懈症、风疹块、红斑或脱发；
- [0406] (ii) 关节病况，诸如骨关节炎、全身性幼年型特发性关节炎、成人史迪尔氏病、复发性多发性软骨炎、类风湿性关节炎、幼年型慢性关节炎、痛风或血清阴性脊椎关节病变（例如僵直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎或莱特氏病 (Reiter's disease)）；

- [0407] (iii) 肌肉病况, 诸如多发性肌炎或重症肌无力;
- [0408] (iv) 胃肠道病况, 诸如炎症性肠病 (包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、胃溃疡、乳糜泻、直肠炎、胰腺炎、嗜酸性球性胃肠炎 (eosinophilic gastro-enteritis)、肥大细胞增多症 (mastocytosis)、抗磷脂质综合征或可具有远离肠的作用的与食物有关的过敏症 (例如, 偏头痛、鼻炎或湿疹);
- [0409] (v) 呼吸系统病况, 诸如慢性阻塞性肺脏疾病 (COPD)、哮喘 (包括支气管、过敏性、内因性、外因性或粉尘性哮喘, 和特别是慢性或痼疾性哮喘, 诸如晚期哮喘和气道过度反应)、支气管炎、鼻炎 (包括急性鼻炎、过敏性鼻炎、萎缩性鼻炎、慢性鼻炎、干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化脓性鼻炎 (rhinitis purulenta)、干燥性鼻炎、药物性鼻炎、膜性鼻炎、季节性鼻炎例如花粉热和血管运动型鼻炎)、鼻窦炎、特发性肺纤维化 (IPF)、类肉瘤病、农夫肺、硅末沉着病、石棉沉着病、成人呼吸窘迫综合征、过敏性肺炎或特发性间质性肺炎;
- [0410] (vi) 血管病况, 诸如动脉粥样硬化、贝赛特氏病、血管炎或华格纳氏肉芽病;
- [0411] (vii) 自身免疫性病况, 诸如全身性红斑性狼疮、休格连氏综合征、全身性硬化、桥本氏甲状腺炎、I型糖尿病、特发性血小板减少性紫癜或格雷氏病;
- [0412] (viii) 眼部病况, 诸如眼色素层炎、过敏性结膜炎或春季结膜炎;
- [0413] (ix) 神经病况, 诸如多发性硬化或脑脊髓炎;
- [0414] (x) 感染或与感染有关的病况, 诸如后天免疫性缺乏综合征 (AIDS)、急性或慢性细菌感染、急性或慢性寄生虫感染、急性或慢性病毒感染、急性或慢性真菌感染、脑膜炎、肝炎 (A、B或C型肝炎, 或其他病毒性肝炎)、腹膜炎、肺炎、会厌炎、疟疾、登革出血热、利什曼病、链球菌性肌炎、结核杆菌、禽结核杆菌 (*mycobacterium avium intracellulare*)、肺囊虫肺炎 (*pneumocystis carinii pneumonia*)、睾丸炎/副睾丸炎、退伍军杆菌 (*legionella*)、莱姆病 (Lyme disease)、A型流感、埃-巴二氏病毒 (epstein-barr virus)、病毒性脑炎/无菌性脑膜炎或骨盆炎症性疾病;
- [0415] (xi) 肾病况, 诸如系膜增生性肾小球性肾炎、肾病综合征、肾炎、肾小球肾炎、急性肾衰竭、尿毒症或肾综合征;
- [0416] (xii) 淋巴病况, 诸如卡斯尔曼病;
- [0417] (xiii) 免疫系统或涉及免疫系统的病况, 诸如高IgE综合征、瘤型麻风 (lepromatous leprosy)、家族性噬血性淋巴组织球增生症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis) 或移植物抗宿主病;
- [0418] (xiv) 肝病况, 诸如慢性主动型肝炎、非酒精性肝纤维变性 (NASH)、酒精诱导的肝炎、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、酒精性脂肪肝病 (AFLD)、酒精性脂肪肝炎 (ASH) 或原发性胆汁性肝硬变;
- [0419] (xv) 癌症, 包括上文所列举的癌症;
- [0420] (xvi) 烧伤、伤口、创伤、出血或中风;
- [0421] (xvii) 辐射暴露; 和/或
- [0422] (xviii) 肥胖; 和/或
- [0423] (xix) 疼痛, 诸如炎症性痛觉过敏。
- [0424] 在本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况为自身炎症性疾病诸如cryopyrin相关周期性综合征 (CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合

征 (MWS)、家族性冷因性自身炎症性综合征 (FCAS)、家族性地中海热 (FMF)、新生儿发病多系统炎症性疾病 (NOMID)、肿瘤坏死因子 (TNF) 受体相关周期性综合征 (TRAPS)、高免疫球蛋白 D 血症和周期性热综合征 (HIDS)、白介素 1 受体拮抗剂缺乏 (DIRA)、Majeed 综合征、化脓性关节炎、坏疽性脓皮症和痤疮综合征 (PAPA)、成人史迪尔氏病 (AOSD)、A20 的单倍剂量不足 (HA20)、儿科肉芽肿关节炎 (PGA)、PLCG2 相关联的抗体缺乏和免疫调节异常 (PLAID)、PLCG2 相关联的自身炎症性、抗体缺乏和免疫调节异常 (APLAID) 或含铁母细胞性贫血伴 B 细胞免疫性缺乏、周期性发热和发展迟缓 (SIFD)。

[0425] 上文列举可对 NLRP3 抑制有应答且可根据本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面治疗或预防的疾病、病症或病况的实例。这些疾病、病症或病况中的一些实质上或完全由 NLRP3 炎症体活性和 NLRP3 诱导的 IL-1 β 和/或 IL-18 介导。因此, 此类疾病、病症或病况可特别对 NLRP3 抑制有应答, 且特别合适于根据本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面的治疗或预防。此类疾病、病症或病况的实例包括 cryopyrin 相关周期性综合征 (CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征 (MWS)、家族性冷因性自身炎症性综合征 (FCAS)、新生儿发病多系统炎症性疾病 (NOMID)、家族性地中海热 (FMF)、化脓性关节炎、坏疽性脓皮症和痤疮综合征 (PAPA)、高免疫球蛋白 D 血症和周期性热综合征 (HIDS)、肿瘤坏死因子 (TNF) 受体相关周期性综合征 (TRAPS)、全身性幼年型特发性关节炎、成人史迪尔氏病 (AOSD)、复发性多发性软骨炎、薛尼兹勒氏综合征、史维德氏综合征、贝赛特氏病、抗合成酶综合征、白介素 1 受体拮抗剂缺乏 (DIRA) 和 A20 的单倍剂量不足 (HA20)。

[0426] 此外, 一些上文提及的疾病、病症或病况由于 NLRP3 的突变而升高, 特别是, 导致增加的 NLRP3 活性。因此, 此类疾病、病症或病况可特别对 NLRP3 抑制有应答, 且特别合适于根据本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面的治疗或预防。此类疾病、病症或病况的实例包括 cryopyrin 相关周期性综合征 (CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征 (MWS)、家族性冷因性自身炎症性综合征 (FCAS) 和新生儿发病多系统炎症性疾病 (NOMID)。

[0427] 在本发明的第五、第六、第七、第八、第九或第十方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为眼炎症性疾病或眼炎症性疾病的症状。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为皮肤疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为涉及趋化因子受体的疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为皮肤疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为皮炎。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为涉及嗜酸性粒细胞增加的疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为过敏性疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为易感于以凝乳酶抑制剂治疗的疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为纤维化或细胞外基质代谢障碍。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为伴随着异常血管功能的疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为风湿性疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为心脏或循环系统疾病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为炎症性肠病。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中, 疾病、病症或病况不为 HCV 感染。在本发明的第五、第六或第七方面的一个

实施方案中,疾病、病症或病况不为癌症。在本发明的第五、第六或第七方面的一个实施方案中,疾病、病症或病况不为易感于以降血糖药治疗的疾病。

[0428] 本发明的第十一方面提供一种抑制NLRP3的方法,所述方法包括使用本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或本发明的第四方面的药物组合物,来抑制NLRP3。

[0429] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中,所述方法包括使用本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或本发明的第四方面的药物组合物,以及一种或多种另外的活性剂。

[0430] 在本发明的第十一方面的一个实施方案中,所述方法是离体或体外进行的,例如以分析对NLRP3抑制的细胞的作用。

[0431] 在本发明的第十一方面的另一实施方案中,所述方法是体内进行的。例如,所述方法可包括以下步骤:施用有效量第一或第二方面的化合物,或第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或第四方面的药物组合物,从而抑制NLRP3。在一个实施方案中,所述方法还包括共同施用有效量一种或多种另外的活性剂的步骤。通常,施用是向有需要的受试者进行的。

[0432] 替代地,本发明的第十一方面的方法可为抑制非人动物受试者的NLRP3的方法,所述方法包括以下步骤:向非人动物受试者施用所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药物组合物,且任选地随后切断或杀死非人动物受试者。通常,此一方法还包括以下步骤:分析任选地切断或杀死的非人动物受试者的一个或多个组织或流体样本。在一个实施方案中,所述方法还包括共同施用有效量一种或多种另外的活性剂的步骤。

[0433] 本发明的第十二方面提供本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或本发明的第四方面的药物组合物,其用于NLRP3的抑制。通常,所述用途包括向受试者施用所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药物组合物。在一个实施方案中,所述方法还包括共同施用有效量一种或多种另外的活性剂的步骤。

[0434] 本发明的第十三方面提供本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上有效的盐、溶剂化物或前药,在制造NLRP3的抑制的药品中的用途。通常,所述抑制包括向受试者施用所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药品。在一个实施方案中,所述化合物、盐、溶剂化物、前药或药品与一种或多种另外的活性剂共同施用。

[0435] 在包括使用或共同施用一种或多种另外的活性剂的本发明的第五至第十三方面中任一项的任一实施方案中,所述一种或多种另外的活性剂可包括例如一、二或三种不同另外的活性剂。

[0436] 所述一种或多种另外的活性剂可彼此和/或在本发明的第一或第二方面的化合物,本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或本发明的第四方面的药物组合物之前、与之同时、与之依序或在其之后施用。当所述一种或多种另外的活性剂与本发明的第一或第二方面的化合物,或本发明的第三方面的药学上可接受的盐、溶剂化物或前药同时施用时,可施用本发明的第四方面的药物组合物,其中所述药物组合物另外包含所述一种或多种另外的活性剂。

[0437] 在包含使用或共同施用一种或多种另外的活性剂的本发明的第五至第十三方面

中任一项的一个实施方案中,所述一种或多种另外的活性剂选自:

- [0438] (i) 化疗剂;
- [0439] (ii) 抗体;
- [0440] (iii) 烷化剂;
- [0441] (iv) 抗代谢物;
- [0442] (v) 抗血管生成剂;
- [0443] (vi) 植物碱和/或类萜;
- [0444] (vii) 拓扑异构酶抑制剂;
- [0445] (viii) mTOR抑制剂;
- [0446] (ix) 类二苯乙烯;
- [0447] (x) STING激动剂;
- [0448] (xi) 癌症疫苗;
- [0449] (xii) 免疫调节剂;
- [0450] (xiii) 抗生素;
- [0451] (xiv) 抗真菌剂;
- [0452] (xv) 抗肠虫剂;和/或
- [0453] (xvi) 其他活性剂。

[0454] 应理解,根据广义的活性剂类别所定义的这些一般实施方案并不互相排斥。就此而言,任何具体活性剂可根据多于一种上文一般实施方案进行分类。非限制性实例为乌瑞鲁单抗,其为作为治疗癌症的免疫调节剂的抗体。

[0455] 在一些实施方案中,所述一种或多种化疗剂选自乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、六甲蜜胺(al tretamine)、安吡啶(amsacrine)、脱水长春碱(anhydrovinblastine)、阿里他汀(auristatin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、阿霉素(adriamycin)、蓆萨罗丁(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、BMS 184476、博来霉素(bleomycin)、N,N-二甲基-L-缬氨酰基-L-缬氨酰基-N-甲基-L-缬氨酰基-L-脯氨酰基-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、顺铂、卡铂、卡铂环磷酰胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、恶病质素(cachectin)、西马多丁(cemadotin)、环磷酰胺、卡莫司汀(carmustine)、念珠藻素(cryptophycin)、阿糖胞苷(cytarabine)、欧洲紫杉醇(docetaxel)、欧洲紫杉醇、多柔比星、达卡巴仁(DTIC)、放线菌素、唐霉素、地西他滨(decitabine)、多拉司他汀(dolastatin)、依托泊苷(etoposide)、依托泊苷磷酸盐、恩杂鲁胺(enzalutamide)(MDV3100)、5-氟尿嘧啶、氟达拉滨(fludarabine)、氟他胺、吉西他滨(gemcitabine)、羟基脲和羟基脲紫杉烷、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊立替康(irinotecan)、亚叶酸(leucovorin)、氯尼达明(lonidamine)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、拉洛他赛(larotaxel)(RPR109881)、二氯甲基二乙酸(mechlorethamine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤、丝裂霉素C、米托蒽醌(mitoxantrone)、美法仑(melphalan)、米伏布尔(mivobulin)、3',4'-二脱氢-4'-脱氧基-8'-脱甲长春碱(norvincaleukoblastine)、尼鲁他胺(nilutamide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、奥那司酮(onapristone)、泼尼莫司汀(prednimustine)、甲基苄肼(procarbazine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、含有铂的抗癌剂、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、泼尼

莫司汀、甲基苄根霉素、sertenef、链脲佐菌素(streptozocin)、雌氮芥磷酸盐(stramustine phosphate)、视网酸、他索纳明(tasonermin)、紫杉醇(taxol)、拓扑替康(topotecan)、他莫昔芬(tamoxifen)、替尼泊苷(teniposide)、紫杉烷、替加氟(tegafur)/尿嘧啶、长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、长春地辛硫酸盐和/或长春氟宁(vinflunine)。

[0456] 替代地或此外,所述一种或多种化疗剂可选自CD59互补片段、纤连蛋白片段、gro- β (CXCL2)、肝素酶、肝素六糖片段、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、干扰素诱导性蛋白(IP-10)、白介素-12、三环(kringle)5(纤溶酶原片段)、金属蛋白酶抑制剂(TIMP)、2-甲氧基雌二醇、胎盘核糖核酸酶抑制剂、纤溶酶原活化剂抑制剂、血小板因子-4(PF4)、泌乳素16kD片段、泌乳素相关蛋白(PRP)、各种类视色素、四氢皮质醇-S、血小板反应蛋白-1(TSP-1)、转化生长因子- β (TGF- β)、血管抑制素(vasculostatin)、血管新生抑制剂(vasostatin)(钙网蛋白片段)和/或细胞因子(包括白介素,诸如白介素-2(IL-2)或IL-10)。

[0457] 在一些实施方案中,所述一种或多种抗体可包括一种或多种单克隆抗体。在一些实施方案中,所述一种或多种单克隆抗体选自阿昔单抗(abciximab)、阿达木单抗(adalimumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿替珠单抗(atlizumab)、巴利昔单抗(basiliximab)、贝利木单抗(belimumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、本妥昔单抗(bretuximab vedotin)、卡那单抗(canakinumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、赛妥珠单抗(ceertolizumab pegol)、达利珠单抗(daclizumab)、地诺单抗(denosumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法利珠单抗(efalizumab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、戈利木单抗(golimumab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、英夫利昔单抗(infliximab)、依匹木单抗(ipilimumab)、莫罗单抗(muromonab)-CD3、那他珠单抗(natalizumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥马佐单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕尼单抗(panitumuab)、兰尼单抗(ranibizumab)、利妥昔单抗(rituximab)、托珠单抗(tocilizumab)、托西莫单抗(tositumomab)和/或曲妥珠单抗(trastuzumab)。

[0458] 在一些实施方案中,所述一种或多种烷化剂可包括能够在细胞包括例如癌细胞中存在的条件下烷化亲核官能团的剂。在一些实施方案中,所述一种或多种烷化剂选自顺铂、卡铂、二氯甲基二乙酸、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺和/或奥沙利铂。在一些实施方案中,烷化剂可通过与生物学上重要的分子中的氨基、羧基、巯基和/或磷酸酯基形成共价键影响细胞功能来起作用。在一些实施方案中,烷化剂可通过修饰细胞的DNA来起作用。

[0459] 在一些实施方案中,所述一种或多种抗代谢物可包括能够影响或防止RNA或DNA合成的剂。在一些实施方案中,所述一种或多种抗代谢物选自硫唑嘌呤和/或巯嘌呤。

[0460] 在一些实施方案中,所述一种或多种抗血管生成剂选自内皮他丁(endostatin)、血管生成素抑制剂、血管阻断素(angiostatin)、血管抑制蛋白(angioarrestin)、血纤维静止蛋白(angiostatin)(纤溶酶原片段)、基底膜胶原蛋白衍生的抗血管生成因子(肿瘤抑素(tumstatin)、血管能抑素(canstatin)或抑制蛋白(arrestin))、抗血管生成抗凝血酶III和/或软骨衍生的抑制剂(CDI)。

[0461] 在一些实施方案中,所述一种或多种植物碱和/或类萜可提供微管功能。在一些实施方案中,所述一种或多种植物碱和/或类萜选自长春花属生物碱(vinca alkaloid)、鬼臼

毒素 (podophyllotoxin) 和/或紫杉烷。在一些实施方案中,所述一种或多种长春花属生物碱可衍生自马达加斯加长春花 (Madagascar periwinkle)、粉花红心斑长春花 (Catharanthus roseus) (以前称为日日春 (Vinca rosea)),且可选自长春新碱、长春碱、长春瑞滨和/或长春地辛。在一些实施方案中,所述一种或多种紫杉烷选自紫杉醇、太平洋紫杉醇、欧洲紫杉醇和/或沃塔紫杉醇 (ortataxel)。在一些实施方案中,所述一种或多种鬼臼毒素选自依托泊苷和/或替尼泊苷。

[0462] 在一些实施方案中,所述一种或多种拓扑异构酶抑制剂选自I型拓扑异构酶抑制剂和/或II型拓扑异构酶抑制剂,且可通过干扰DNA超螺旋来干扰DNA的反转录和/或复制。在一些实施方案中,所述一种或多种I型拓扑异构酶抑制剂可包括喜树碱,其可选自依喜替康 (exatecan)、伊立替康、勒托替康 (lurtotecan)、拓扑替康、BNP 1350、CKD 602、DB 67 (AR67) 和/或ST 1481。在一些实施方案中,所述一种或多种II类拓扑异构酶抑制剂可包括表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin),其可选自安吡啶、依托泊苷、依托泊苷磷酸盐和/或替尼泊苷。

[0463] 在一些实施方案中,所述一种或多种mTOR (雷帕霉素 (rapamycin) 哺乳动物靶,还称为雷帕霉素机理靶) 抑制剂选自雷帕霉素、依维莫司 (everolimus)、替西罗莫司 (temsirolimus) 和/或地佛莫司 ((deforolimus)。

[0464] 在一些实施方案中,所述一种或多种类二苯乙烯选自白藜芦醇、云杉醇 (piceatannol)、赤松素 (pinosylvin)、紫檀芪 (pterostilbene)、 α -葡萄糖素、蛇葡萄糖素 (ampelopsin) A、蛇葡萄糖素E、diptoindonesin C、diptoindonesin F、epsilon-葡萄糖素、flexuosol A、gnetin H、hemsleyanol D、希腊苯酚 (hopeaphenol)、反式diptoindonesin B、白皮杉醇葡萄糖苷 (astringin)、白藜芦醇苷 (piceid) 和/或diptoindonesin A。

[0465] 在一些实施方案中,所述一种或多种STING (干扰素基因刺激蛋白,还称为跨膜蛋白 (TMEM) 173) 激动剂可包括环双核苷酸 (cyclic di-nucleotide),诸如cAMP、cGMP和cGAMP,和/或修饰环双核苷酸,其可包括以下修饰特征的一或多个:2'-O/3'-O键联、硫代磷酸酯键联、腺嘌呤和/或鸟嘌呤类似物和/或2'-OH修饰 (例如,以甲基基团保护2'-OH或由-F或-N₃置换2'-OH)。

[0466] 在一些实施方案中,所述一种或多种癌症疫苗选自HPV疫苗、乙型肝炎疫苗、Oncophage和/或Provenge。

[0467] 在一些实施方案中,所述一种或多种免疫调节剂可包括免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂可靶向免疫检查点受体,或包括例如以下的受体的组合:CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素 (galectin) 9、磷脂丝氨酸、淋巴细胞活化基因3蛋白 (LAG3)、I类MHC、II类MHC、4-1BB、4-1BBL、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD70、TNFRSF25、TL1A、CD40、CD40L、HVEM、LIGHT、BTLA、CD160、CD80、CD244、CD48、ICOS、ICOSL、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2、TMIGD2、嗜乳脂蛋白 (butyrophilin) (包括BTNL2)、Siglec家族成员、TIGIT、PVR、杀手细胞类免疫球蛋白受体、ILT、白血球类免疫球蛋白受体、NKG2D、NKG2A、MICA、MICB、CD28、CD86、SIRPA、CD47、VEGF、神经纤毛蛋白、CD30、CD39、CD73、CXCR4和/或CXCL12。

[0468] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂选自乌瑞鲁单抗、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、varlilumab、CP-870893、派姆单抗 (pembrolizumab) (PD1)、纳武单抗 (nivolumab)

(PD1)、阿特立单抗 (atezolizumab) (以前为MPDL3280A) (PD-L1)、MEDI4736 (PD-L1)、阿维单抗 (avelumab) (PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS-986016、MGA271、利鲁单抗 (lirilumab)、IPH2201、埃玛株单抗 (emactuzumab)、INCB024360、盖伦萨替 (galunisertib)、ulocuplumab、BKT140、巴维昔单抗 (bavituximab)、CC-90002、贝伐珠单抗和/或MNRP1685A。

[0469] 在一些实施方案中,所述一种或多种抗生素选自阿米卡星 (amikacin)、庆大霉素 (gentamicin)、卡那霉素 (kanamycin)、新霉素 (neomycin)、奈替霉素 (netilmicin)、妥布霉素 (tobramycin)、巴龙霉素 (paromomycin)、链霉素、观霉素 (spectinomycin)、格尔德霉素 (geldanamycin)、除莠霉素 (herbimycin)、利福昔明 (rifaximin)、罗拉卡倍芙 (loracarbef)、厄他培南 (ertapenem)、多尼培南 (doripenem)、伊米配能 (imipenem)、西司他丁 (cilastatin)、美罗培南 (meropenem)、赐福得修 (cefadroxil)、西华乐林 (cefazolin)、噻孢霉素 (cefalotin)、头孢霉素 (cefalothin)、先锋力可新 (cefalexin)、头孢克洛 (cefaclor)、头孢孟多酯 (cefamandole)、头孢西丁 (cefoxitin)、头孢丙烯 (cefprozil)、头孢呋辛 (cefuroxime)、头孢克肟 (cefixime)、头孢地尼 (cefdinir)、头孢托仑 (cefditoren)、头孢哌酮 (cefoperazone)、头孢噻肟 (cefotaxime)、头孢泊肟 (cefpodoxime)、头孢他啶 (ceftazidime)、头孢布烯 (ceftibuten)、头孢唑肟 (ceftizoxime)、头孢曲松 (ceftriaxone)、头孢吡肟 (cefepime)、头孢洛林 (ceftaroline fosamil)、头孢比普 (ceftobiprole)、替考拉宁 (teicoplanin)、万古霉素 (vancomycin)、泰拉万星 (telavancin)、达巴万星 (dalbavancin)、奥利万星 (oritavancin)、克林霉素 (clindamycin)、林可霉素 (lincomycin)、达托霉素 (daptomycin)、阿奇霉素 (azithromycin)、克拉霉素 (clarithromycin)、地红霉素 (dirithromycin)、红霉素 (erythromycin)、罗红霉素 (roxithromycin)、醋竹桃霉素 (troleandomycin)、泰利霉素 (telithromycin)、螺旋霉素 (spiramycin)、氨曲南 (aztreonam)、富来顿 (furazolidone)、硝基呋喃妥因 (nitrofurantoin)、利奈唑胺 (linezolid)、泼斯唑胺 (posizolid)、雷得唑胺 (radezolid)、泰地唑胺 (torezolid)、阿莫西林 (amoxicillin)、安比西林 (ampicillin)、阿诺西林 (azlocillin)、卡比西林 (carbenicillin)、氯洒西林 (cloxacillin)、达可西林 (dicloxacillin)、氟氯西林 (flucloxacillin)、美洛西林 (mezlocillin)、甲氧西林 (methicillin)、萘夫西林 (nafcillin)、扼煞西林 (oxacillin)、青霉素G、青霉素V、必倍西林 (piperacillin)、替莫西林 (temocillin)、替卡西林 (ticarcillin)、克拉维酸 (calvulanate)、安比西林、舒巴坦 (subbactam)、他唑巴坦 (tazobactam)、替卡西林、克拉维酸、枯草菌素、粘菌素、多粘菌素B、赛普沙星 (ciprofloxacin)、依诺沙星 (enoxacin)、加替沙星 (gatifloxacin)、吉米沙星 (gemifloxacin)、左氧氟沙星 (levofloxacin)、洛美沙星 (lomefloxacin)、莫西沙星 (moxifloxacin)、萘啶酮酸 (nalidixic acid)、诺氟沙星 (norfloxacin)、氧氟沙星 (ofloxacin)、曲氟沙星 (trovafloxacin)、格帕沙星 (grepafloxacin)、司帕沙星 (sparfloxacin)、替马沙星 (temafloxacin)、每芬耐 (mafenide)、乙酰磺胺、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银 (silver sulfadiazine)、达美磺胺 (sulfadimethoxine)、磺胺甲异噁唑、氨苯磺胺 (sulfanamide)、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)、磺胺异噁唑 (sulfisoxazole)、美坐磺胺曲美普林 (trimethoprim-sulfamethoxazole)、磺酰胺柯衣定 (sulfonamideochrysoidine)、脱甲基氯四环素 (demeclocycline)、米诺四环素 (minocycline)、羟四环素 (oytetracycline)、四环素

(tetracycline)、氯法齐明(clofazimine)、达普颂(dapsone)、达普利霉素(dapreomycin)、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟酰胺、异烟酸酐、吡嗪甲酰胺、利福平(rifampicin)、利福布汀(rifabutin)、利福喷丁(rifapentine)、链霉素、砷凡纳明(arsphenamine)、氯霉素、弗斯霉素(fosfomycin)、梭链孢酸(fusidic acid)、甲硝唑(metronidazole)、莫匹罗星(mupirocin)、平板霉素(platensimycin)、奎奴普丁(quinupristin)、达福普汀(dalopristin)、甲磺氯霉素(thiamphenicol)、替加环素(tigecycline)、替硝唑(tinidazole)、甲氧苄啉(trimethoprim)和/或泰斯巴汀(teixobactin)。

[0470] 在一些实施方案中,所述一种或多种抗生素可包含一种或多种细胞毒性抗生素。在一些实施方案中,所述一种或多种细胞毒性抗生素选自放线菌素、蒽醌、蒽环、沙利多迈(thalidomide)、二氯乙酸、烟碱酸、2-脱氧葡萄糖酸和/或氯法齐明(chlofazimine)。在一些实施方案中,所述一种或多种放线菌素选自放线菌素D、枯草菌素、粘菌素(多粘菌素E)和/或多粘菌素B。在一些实施方案中,所述一种或多种蒽醌选自米托蒽醌(mitoxantrone)和/或比生群(pixantrone)。在一些实施方案中,所述一种或多种蒽环选自博来霉素、多柔比星(阿霉素)、唐霉素(道诺霉素)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素、普卡霉素和/或戊柔比星(valrubicin)。

[0471] 在一些实施方案中,所述一种或多种抗真菌剂选自联苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、克氯霉唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、酮康唑(ketoconazole)、卢立康唑(luliconazole)、美可那唑(miconazole)、奥莫康唑(omoconazole)、奥昔康唑(oxiconazole)、舍他康唑(sertaconazole)、硫可吡唑(sulconazole)、噻康唑(tioconazole)、阿巴康唑(albaconazole)、艾氟康唑(efinaconazole)、依普康唑(epoziconazole)、氟康那唑(fluconazole)、艾沙康唑(isavuconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、丙环唑(propiconazole)、雷夫康唑(ravusconazole)、特康唑(terconazole)、伏立康唑(voriconazole)、阿巴芬净(abafungin)、阿莫罗芬(amorolfine)、布特那芬(butenafine)、萘替芬(naftifine)、特比奈芬(terbinafine)、阿尼芬净(anidulafungin)、卡泊芬净(caspofungin)、米卡芬净(micafungin)、苯甲酸、环吡酮(ciclopirox)、弗路欣(flucytosine)、5-氟胞嘧啶、灰黄霉素(griseofulvin)、卤普罗近(haloprogin)、托奈福特(tolnaftate)、十一烯酸(undecylenic acid)和/或秘鲁香胶。

[0472] 在一些实施方案中,所述一种或多种抗肠虫剂选自苯并咪唑(包括阿苯达唑(albendazole)、美边达唑(mebendazole)、噻苯达唑(thiabendazole)、芬苯达唑(fenbendazole)、三氯苯达唑(triclabendazole)和氟苯达唑(flubendazole))、阿巴汀(abamectin)、乙胺嗪(diethylcarbamazine)、伊维菌素(ivermectin)、苏拉明(suramin)、双羟萘酸噻嘧啶(pyranterel pamoate)、左旋咪唑(levamisole)、水杨酸酞苯胺(salicylanilide)(包括耐克螺(niclosamide)和羟氯扎胺(oxyclozanide))和/或硝唑尼特(nitazoxanide)。

[0473] 在一些实施方案中,其他活性剂选自生长抑制剂、消炎剂(包括非类固醇消炎剂)、抗牛皮癣剂(包括蒽酚和其衍生物)、维生素和维生素衍生物(包括类视色素和VDR受体配体)、皮质类固醇、离子通道阻断剂(包括钾离子通道阻断剂)、免疫系统调节剂(包括环孢素、FK506和糖皮质激素)、黄体激素释放激素激动剂(诸如柳普林(leuprolidine)、戈舍瑞林

(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、组氨瑞林(histrelin)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)和/或尼鲁米特(nilutamide))和/或激素(包括雌激素)。

[0474] 除非另外说明,否则在本发明的第五至第十三方面中任一项中,受试者可为任何人或另一动物。通常,受试者为哺乳动物,更通常为人或驯养哺乳动物诸如奶牛、猪、羔羊、绵羊、山羊、马、猫、狗、兔、小鼠等。更通常,受试者为人。

[0475] 本发明中所用的任何药品可通过口服、肠胃外(包括静脉内、皮下、肌肉内、皮内、气管内、腹膜内、关节内、颅内和硬膜外)、气道(气溶胶)、直肠、阴道或局部(包括经皮、颊、粘膜和舌下)施用来施用。

[0476] 通常,所选择的施用模式为最适合于待治疗或预防的病症、疾病或病况的施用模式。当施用一种或多种另外的活性剂时,施用模式可与本发明的化合物、盐、溶剂化物、前药或药物组合物的施用模式相同或不同。

[0477] 对于口服施用,本发明的化合物、盐、溶剂化物或前药将一般以片剂、胶囊、硬质或软质明胶胶囊、小胶囊、口含锭或菱形锭的形式,呈粉剂或颗粒剂,或呈水溶液、混悬液或分散液来提供。

[0478] 用于口服用途的片剂可包括与药学上可接受的赋形剂诸如惰性稀释剂、崩解剂、结合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂混合的活性成分。合适的惰性稀释剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙和乳糖。玉米淀粉和海藻酸为合适的崩解剂。结合剂可包括淀粉和明胶。润滑剂(存在时)可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。需要时,片剂可包衣有材料诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,以延缓胃肠道中的吸收。片剂还可为泡腾的和/或溶解性片剂。

[0479] 用于口服用途的胶囊包括活性成分与固态稀释剂混合的硬质明胶胶囊和活性成分与水或油诸如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软质明胶胶囊。

[0480] 用于口服用途的粉剂或颗粒剂提供于药囊或药桶中。水溶液、混悬液或分散液可通过添加粉剂、颗粒剂或片剂来制备。

[0481] 合适于口服施用的任何形式可任选地包括甜味剂诸如糖、调味剂、着色剂和/或防腐剂。

[0482] 用于直肠施用的制剂可提供为具有包含例如可可脂或水杨酸盐的合适碱的栓剂。

[0483] 合适于阴道施用的制剂可提供为阴道栓、卫生棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂制剂,所述制剂除活性成分外还含有诸如本领域中已知为适当的载剂。

[0484] 对于肠胃外用途,本发明的化合物、盐、溶剂化物或前药将一般提供于无菌水溶液或混悬液中,其缓冲至适当pH和等渗性。合适的水性媒介物包括林格氏溶液和等渗氯化钠或葡萄糖。根据本发明的水溶液可包括悬浮剂诸如纤维素衍生物、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和黄蓍胶,以及润湿剂诸如卵磷脂。用于水性混悬液的合适防腐剂包括对羟基苯甲基乙酯和对羟基苯甲基正丙酯。本发明的化合物还可提供为脂质体制剂。

[0485] 对于经皮和其他局部施用,本发明的化合物、盐、溶剂化物或前药将一般以软膏、泥罨剂(泥敷剂)、糊剂、粉剂、敷料、乳膏、石膏或贴剂的形式提供。

[0486] 合适的混悬液和溶液可用于吸入器中以用于气道(气溶胶)施用。

[0487] 本发明的化合物、盐、溶剂化物或前药的剂量将当然随待治疗或预防的病症、疾病或病况而不同。一般而言,合适的剂量将在每天每千克接受者体重0.01至500mg的范围内。

所需剂量可以适当间隔提供,诸如每隔一天一次、一天一次、一天两次、一天三次或一天四次。所需剂量可以单位剂型施用,例如,其含有每单位剂型1mg至50g活性成分。

[0488] 为避免存疑,只要可实践,本发明的给定方面的任一实施方案可与本发明的相同方面的任一其他实施方案组合发生。此外,只要可实践,应理解,本发明的任一方面的任一优选、典型或任选的实施方案还应视为本发明的任一其他方面的优选、典型或任选的实施方案。

[0489] 实施例-化合物合成

[0490] 除非另外说明,否则所有溶剂、试剂和化合物均为购买的且在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0491] 缩写

[0492] 2-MeTHF 2-甲基四氢呋喃

[0493] AcOH 乙酸

[0494] aq 水性

[0495] Boc 叔丁氧基羰基

[0496] br 宽峰

[0497] Cbz 羧基苄基

[0498] CDI 1,1-羰基-二咪唑

[0499] conc 浓

[0500] d 双峰

[0501] DABCO 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

[0502] DCE 1,2-二氯乙烷,还称为二氯化乙烯

[0503] DCM 二氯甲烷

[0504] DIPEA N,N-二异丙基乙胺,还称为胡尼希氏碱

[0505] DMAP 4-二甲基氨基吡啶,还称为N,N-二甲基吡啶-4-胺

[0506] DME 二甲氧基乙胺

[0507] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0508] DMSO 二甲亚砜

[0509] (ES+) 电喷雾电离,阳性模式

[0510] Et 乙基

[0511] EtOAc 乙酸乙酯

[0512] EtOH 乙醇

[0513] h 小时

[0514] HATU 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧六氟磷酸盐

[0515] HPLC 高效液相色谱法

[0516] LC 液相色谱法

[0517] m 多重峰

[0518] m-CPBA 3-氯过氧苯甲酸

[0519] Me 甲基

[0520] MeCN 乙腈

- [0521] MeOH 甲醇
- [0522] (M+H)⁺ 质子化分子离子
- [0523] MHz 兆赫
- [0524] min 分钟
- [0525] MS 质谱法
- [0526] Ms 甲磺酰基, 还称为甲烷磺酰基
- [0527] MsCl 甲磺酰氯, 还称为甲烷磺酰氯
- [0528] MTBE 甲基叔丁基醚, 还称为叔丁基甲基醚
- [0529] m/z 质荷比
- [0530] NaO^tBu 叔丁醇钠
- [0531] NBS 1-溴吡咯烷-2,5-二酮, 还称为N-溴琥珀酰亚胺
- [0532] NCS 1-氯吡咯烷-2,5-二酮, 还称为N-氯琥珀酰亚胺
- [0533] NMP N-甲基吡咯烷
- [0534] NMR 核磁共振(光谱法)
- [0535] Pd(dba)₃ 三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
- [0536] Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-双(二苺基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
- [0537] PE 石油醚
- [0538] Ph 苺基
- [0539] PMB 对甲氧苺基
- [0540] 制备型HPLC制备型高效液相色谱法
- [0541] 制备型TLC制备型薄层色谱法
- [0542] PTSA 对甲苺磺酸
- [0543] q 四重峰
- [0544] RP 反相
- [0545] RT 室温
- [0546] s 单峰
- [0547] Sept 七重峰
- [0548] sat 饱和
- [0549] SCX 固体支撑的阳离子交换(树脂)
- [0550] t 三重峰
- [0551] TBME 叔丁基甲基醚, 还称为甲基叔丁基醚
- [0552] TEA 三乙胺
- [0553] TFA 2,2,2-三氟乙酸
- [0554] THF 四氢呋喃
- [0555] TLC 薄层色谱法
- [0556] wt% 重量百分比(weight percent或percent by weight)
- [0557] 实验方法
- [0558] 分析方法
- [0559] 以300MHz或400MHz记录NMR光谱, 其中化学位移以百万分率记录。使用以下三种机

器之一收集光谱:-

[0560] -Agilent VNMRs 300仪器,其配合有来自Oxford instruments的7.05Tesla磁体、间接检测探针和直接驱动控制面板包括PFG模块。

[0561] -Agilent MercuryPlus 300仪器,其配合有来自Oxford instruments的7.05Tesla磁体、4核可自动切换探针和Mercury加控制台。

[0562] -Bruker 400MHz分光计,其使用ICON-NMR,在TopSpin程序控制下。

[0563] HPLC和LC-MS在具有UV检测器和HP 6130MSD质量检测器的Agilent 1290系列上记录。流动相A:乙酸铵(10mM);水/MeOH/乙腈(900:60:40);流动相B:乙酸铵(10mM);水/MeOH/乙腈(100:540:360);柱,Waters XBridge BEH C18XP(2.1×50mm,2.5μm)

[0564] 泵流速:0.6mL/min UV检测:215,238nm

[0565] 注射体积:0.2μL 运行时间:4.0min

[0566] 柱温度:35℃ 质量检测:API-ES+ve和-ive

[0567] 泵程序:

梯度时间(min)	A%	B%
0.0	80	20
0.5	80	20
2.0	0	100

[0569] 替代地,使用SHIMADZU LCMS-2020、Agilent 1200LC/G1956A MSD和Agilent 1200\G6110A、Agilent 1200LC和Agilent 6110MSD记录LC-MS。流动相:A:0.025%在水中的NH₃·H₂O(v/v);B:乙腈。柱:Kinetex EVO C18 2.1×30mm,5μm。

[0570] 纯化方法1

[0571] 使用Buchi **Sepracore**[®] X50系统进行自动化反相柱色谱法,所述系统由C-605泵模块、C-620Sepracore控制套装、C-640UV光度计检测单元和C-660流分收集器驱动。

[0572] Revelis C18反相12g筒

碳负载	18%
表面积	568 m ² /g
孔直径	65 埃
pH(5%浆料)	5.1
平均粒子大小	40 μm

[0574] 调节柱,之后以MeOH(5min)使用,然后用H₂O(在5min内),且以H₂O保持5min。流速=30mL/min。

[0575] 分离运行:

时间(min)	A:水(%)	B:MeOH(%)
0	100	0
5	100	0
30	30	70
30.1	0	100
35	0	100

[0577] 检测波长:215,235,254和280nm。在每次新运行之前,使用调节方法清洁筒。

[0578] 纯化方法2

[0579] 替代地,使用Gilson GX-281系统进行自动化反相柱色谱法,所述系统由Gilson-322泵模块、Gilson-156UV光度计检测单元和Gilson-281流分收集器驱动。

[0580] Phenomenex Gemini 150mm×25mm×10μm

[0581] pH(水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈)=10

[0582] 平均粒子大小=10μm

[0583] 调节柱,之后以100%乙腈(2min)使用,然后用5%乙腈(在1.5min内)。流速=25mL/min。

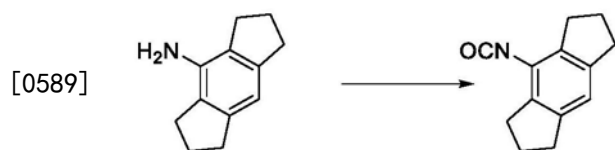
[0584] 分离运行:

时间 (min)	A: 水 (0.05% 氢氧化铵 v/v)	B: 乙腈 (%)
0	99	1
12	85	15
12.2	0	100
14.2	0	100
14.5	95	5
16.0	95	5

[0586] 检测波长:220和254nm。在每次新运行之前,使用调节方法清洁筒。

[0587] 中间体的合成

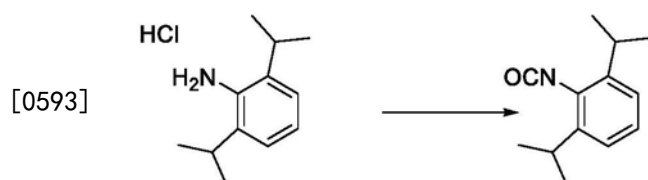
[0588] 中间体A1:4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(indacene)



[0590] 在环境温度下,向光气(4.45mL,20重量%于甲苯中,8.4mmol)的EtOAc(90mL)溶液中逐滴添加1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-胺(589mg,3.4mmol)的EtOAc(45mL)溶液。然后将所得反应混合物加热至回流持续3小时,且在冷却之后过滤并在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物(756mg,100%产率)。粗产物在没有进一步纯化的情况下即直接用于下一步骤中。

[0591] ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.8 (s, 1H), 2.89 (m, 8H) 和 2.09 (m, 4H)。

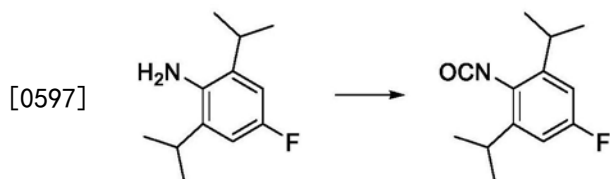
[0592] 中间体A2:2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯



[0594] 向2,6-二异丙基苯胺盐酸盐(1g,4.7mmol)于甲苯(50mL)中的悬浮液中添加1滴吡啶,且将所得混合物加热至接近回流,同时在10分钟的时期内逐滴添加光气(7.3mL,20重量%于甲苯中,13.8mmol)溶液。将混合物在105℃下再搅拌45分钟,然后使其部分冷却,之后在真空中浓缩以得到呈流动性的黄色油状物的标题化合物(1.5g,>100%产率)。粗产物在没有进一步纯化的情况下即直接用于下一步骤中。

[0595] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.2 (m, 3H), 3.12 (m, 2H) 和 1.25 (d, 12H)。

[0596] 中间体A3: 5-氟-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯

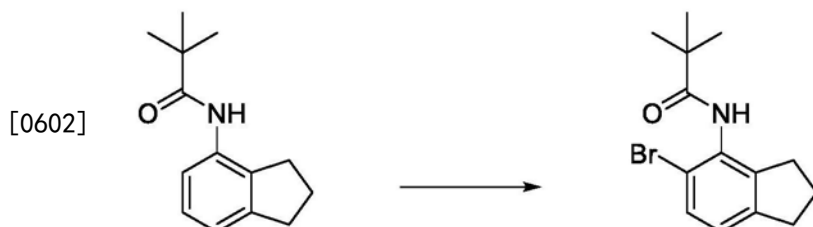


[0598] 向4-氟-2,6-二异丙基苯胺 (0.103g, 0.527mmol) 的甲苯 (1.4mL) 溶液中添加光气溶液 (0.69mL, 20重量%于甲苯中, 1.3mmol), 且将反应混合物回流1小时。冷却之后, 将混合物在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物 (0.110g, 产率100%)。粗产物在没有进一步纯化的情况下即直接用于下一步骤中。

[0599] ^1H NMR (CDCl_3): δ = 6.80 (d, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.24 (d, 12H)。

[0600] 中间体A4: 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺

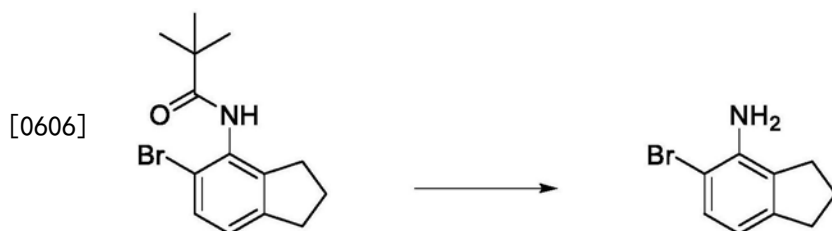
[0601] 步骤A: N-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-基) 三甲基乙酰胺 (pivalamide)



[0603] 将N-(2,3-二氢-1H-茚-4-基) 三甲基乙酰胺 (1g, 4.60mmol)、对甲苯磺酸单水合物 (0.45g, 2.366mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05g, 0.223mmol) 和NBS (0.9g, 5.06mmol) 悬浮于甲苯 (20mL) 中且搅拌16小时。将深绿色混合物稀释于EtOAc (20mL) 中, 然后以饱和 NaHCO_3 水溶液 (2×10mL)、水 (2×10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在真空中浓缩以得到深绿色非晶固体。将粗产物通过硅胶色谱法 (40g柱, 0-30% EtOAc/异己烷) 纯化以得到呈无色结晶固体的标题化合物 (1.662g, 100%), 其被少量反应副产物污染。

[0604] LCMS: m/z 296.3/298.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

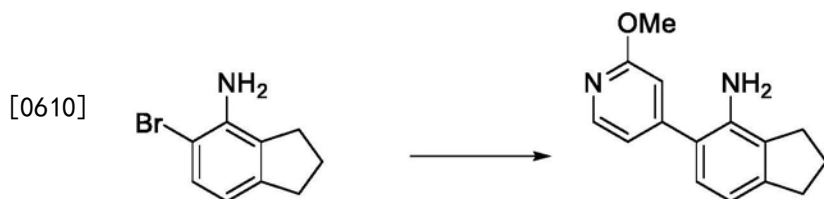
[0605] 步骤B: 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-胺



[0607] 在室温下, 将N-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-基) 三甲基乙酰胺 (0.632g, 2.134mmol) 溶解于乙醇 (5mL) 中并搅拌。将 H_2SO_4 (95%水溶液) (5mL, 89mmol) 缓慢添加至水 (5mL) 中, 然后将此混合物添加至反应混合物中。将浆料加热至100℃ (浴温度), 此时混合物变得均质, 且在此温度下在周末内对其进行搅拌。将混合物冷却至室温, 然后以2M NaOH 水溶液碱化。以DCM (3×20mL) 萃取混合物。将有机相通过穿过疏水性玻璃料进行干燥, 然后在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (40g柱, 0-50% EtOAc/异己烷) 纯化以得到标题化合物 (0.14g, 29%)。

[0608] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.23 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.89 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)。

[0609] 步骤C: 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺

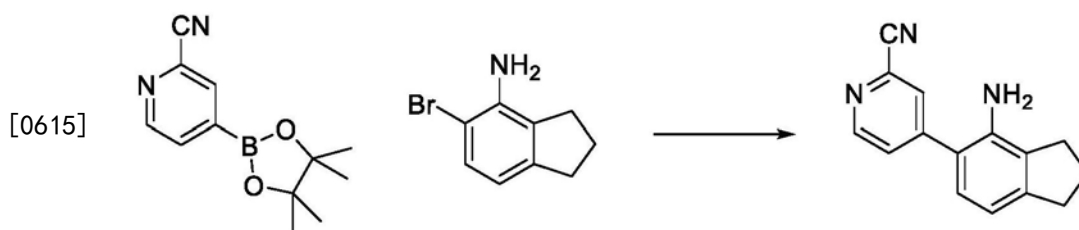


[0611] 将5-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-胺 (280mg, 1.320mmol) 溶解于二氧杂环己烷 (5mL) 中。添加碳酸钾 (600mg, 4.34mmol) 的水 (1mL) 溶液和 (2-甲氧基吡啶-4-基) 硼酸 (250mg, 1.635mmol)。将混合物以氮气除气15分钟, 之后添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (60mg, 0.073mmol)。将反应混合物加热至 80°C (浴温度) 持续2小时。然后将混合物冷却至室温并分配于 DCM (30mL) 与水 (20mL) 之间。将有机相通过穿过疏水性玻璃料进行干燥且在真空中浓缩以得到棕色油状物。将粗产物通过硅胶色谱法 (12g柱, 0-50% EtOAc/异己烷) 纯化以得到呈淡黄色结晶固体的标题化合物 (0.29g, 87%)。

[0612] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.98 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.80 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.19 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)。未观察到两种可交换质子。

[0613] LCMS: m/z 241.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0614] 中间体A5: 4-(4-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氰基吡啶



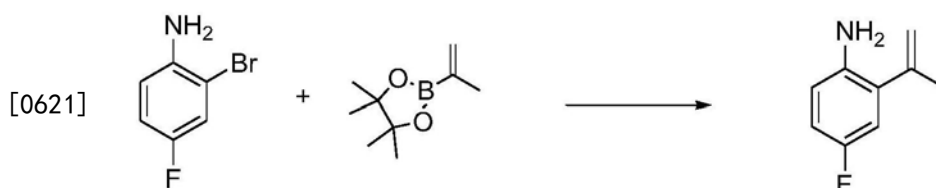
[0616] 根据一般程序由5-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-胺 (中间体A4, 步骤B) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-氰基吡啶制备5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺 (中间体A4, 步骤C) 以得到呈淡黄色固体的标题化合物 (215mg, 61%)。

[0617] ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (dd, $J=5.1, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=5.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.83 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.71 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.03 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 2H)。

[0618] LCMS: m/z 236.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0619] 中间体A6: 4-(5-氟-2-异丙氧基-3-异丙基苯基)-2-氰基吡啶

[0620] 步骤A: 4-氟-2-(丙-1-烯-2-基)苯胺



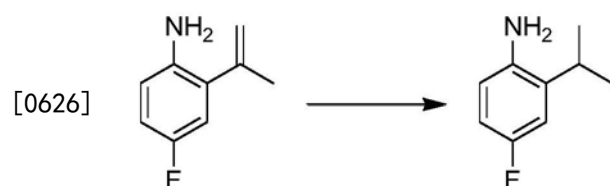
[0622] 在氮气气氛下, 向2-溴-4-氟苯胺 (39g, 205.25mmol, 1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-

(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(36.21g, 215.51mmol, 1.05当量)和 K_2CO_3 (70.92g, 513.12mmol, 2.5当量)于二氧杂环己烷(200mL)和 H_2O (40mL)中的混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (7.51g, 10.26mmol, 0.05当量)。然后在80℃下将反应混合物搅拌5小时。将反应混合物通过添加 H_2O (600mL)来淬灭并以EtOAc($2 \times 500mL$)萃取。将合并的有机层以盐水($2 \times 600mL$)洗涤,经由无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯1:0至100:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(27g, 77%产率, 89%LCMS纯度)。

[0623] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.81-6.76 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H) and 1.25 (s, 3H)。

[0624] LCMS: m/z 152.2 ($M+H$) $^+$ (ES^+)。

[0625] 步骤B: 4-氟-2-异丙基苯胺

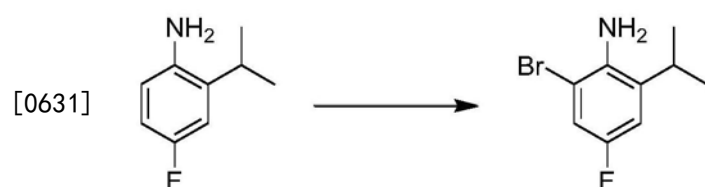


[0627] 在氮气气氛下,向4-氟-2-(丙-1-烯-2-基)苯胺(21g, 138.91mmol, 1当量)的MeOH(300mL)溶液中添加Pd/C(2.1g, 178.59mmol, 10重量%负载于活性碳上)。将反应混合物在真空中除气并以氢气吹扫若干次。在25℃、氢气(50psi)下将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物过滤,且将滤液在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(20g, 粗品)。

[0628] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.86 (dd, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H) 和 1.25 (d, 6H)。

[0629] LCMS: m/z 154.2 ($M+H$) $^+$ (ES^+)。

[0630] 步骤C: 2-溴-4-氟-6-异丙基苯胺

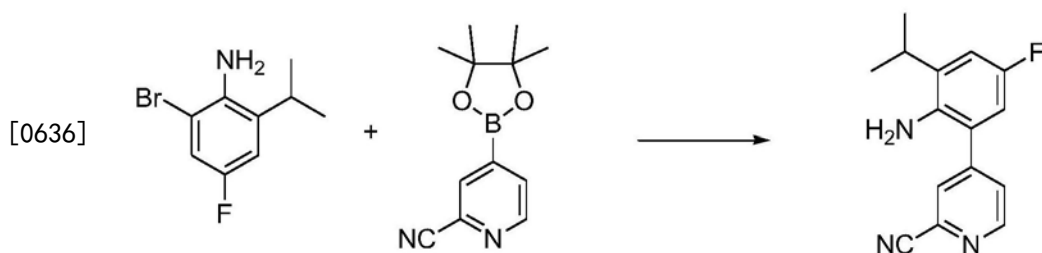


[0632] 在25℃下向4-氟-2-异丙基苯胺(20g, 130.55mmol, 1当量)的甲苯(250mL)溶液中添加NBS(23.24g, 130.55mmol, 1当量)。在25℃下将反应混合物搅拌10分钟。将反应混合物倾倒入 H_2O (300mL)中并以EtOAc($2 \times 250mL$)萃取。将合并的有机相以盐水($2 \times 400mL$)洗涤,经由无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(SiO_2 , 仅通过使用石油醚进行洗脱)以得到呈棕黑色油状物的标题化合物(30g, 99%)。

[0633] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.99 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 3.91 (br s, 2H), 2.88-2.71 (m, 1H) 和 1.17 (d, 6H)。

[0634] LCMS: m/z 232.1 ($M+H$) $^+$ (ES^+)。

[0635] 步骤D: 4-(2-氨基-5-氟-3-异丙基苯基)2-氰基吡啶

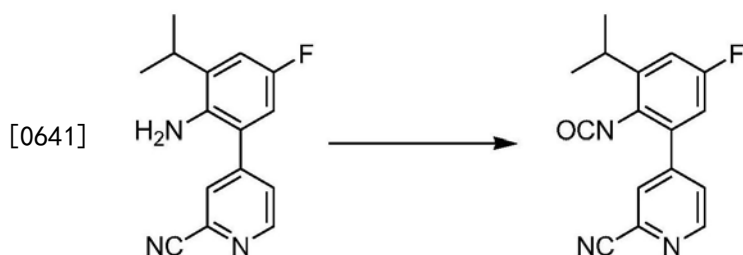


[0637] 向2-溴-4-氟-6-异丙基苯胺(3.6g, 15.51mmol, 1当量)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-氰基吡啶(3.60g, 15.67mmol, 1.01当量)的二氧杂环己烷(90mL)和H₂O(9mL)溶液中添加Na₂CO₃(4.11g, 38.78mmol, 2.5当量)。然后在氮气气氛下,将Pd(dppf)Cl₂(1.13g, 1.55mmol, 0.1当量)添加至混合物中。在80℃、氮气下将所得混合物搅拌2小时。然后将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯20:1至5:1)纯化然后以石油醚(10mL)研磨以得到呈黄色固体的标题化合物(2.65g, 65%产率, 97%LCMS纯度)。

[0638] ¹HNMR(CDCl₃) δ8.79(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.70(dd, 1H), 3.63(br s, 2H), 2.98-2.87(m, 1H)和1.30(d, 6H)。

[0639] LCMS:m/z 256.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

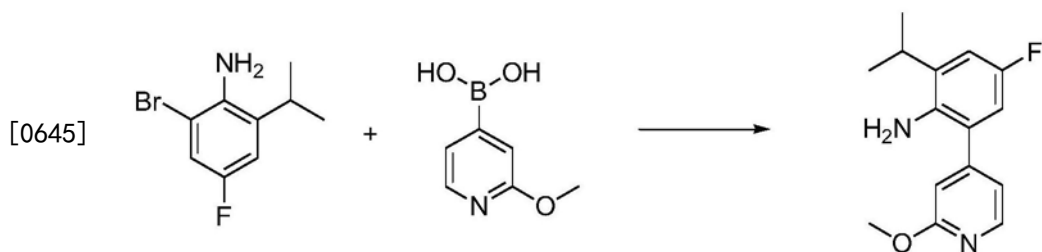
[0640] 步骤E: 4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-氰基吡啶



[0642] 向4-(2-氨基-5-氟-3-异丙基苯基)-2-氰基吡啶(1g, 3.92mmol, 1当量)的THF(40mL)溶液中添加TEA(793mg, 7.83mmol, 2当量)。在5℃下,向上文混合物中分批添加三光气(465mg, 1.57mmol, 0.4当量)。然后在70℃下,将混合物搅拌1小时。将混合物以EtOAc(200mL)稀释,然后通过硅胶过滤。将滤液在真空中浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(1.2g, 粗品),其直接用于下一步骤中。

[0643] 中间体A7: 4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶

[0644] 步骤A: 4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯胺



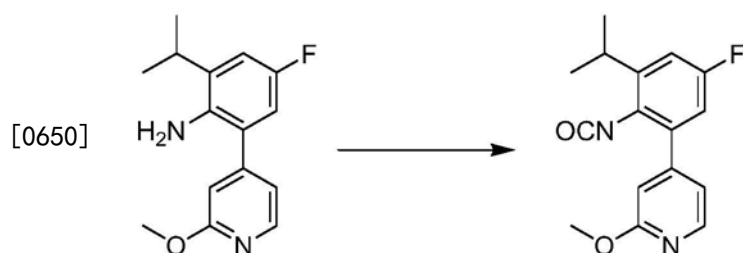
[0646] 向2-溴-4-氟-6-异丙基苯胺(12g, 51.70mmol, 1当量)的二氧杂环己烷(240mL)和H₂O(48mL)溶液中添加(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(9.49g, 62.04mmol, 1.2当量)和Na₂CO₃(13.70g, 129.26mmol, 2.5当量)。将反应混合物以氮气吹扫三次。然后在氮气气氛下,将Pd(dppf)Cl₂(3.78g, 5.17mmol, 0.1当量)添加至混合物中。在80℃下,将反应混合物搅拌2小

时。将反应混合物以H₂O (800mL) 淬灭并以EtOAc (2×600mL) 萃取。将合并的有机层以盐水 (2×800mL) 洗涤, 经由无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯70:1至10:1) 纯化然后以己烷 (100mL) 研磨以得到标题化合物 (10.05g, 72% 产率, 96% LCMS 纯度)。

[0647] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.24 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73–6.70 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (br s, 2H), 2.97–2.89 (m, 1H) 和1.29 (dd, 6H)。

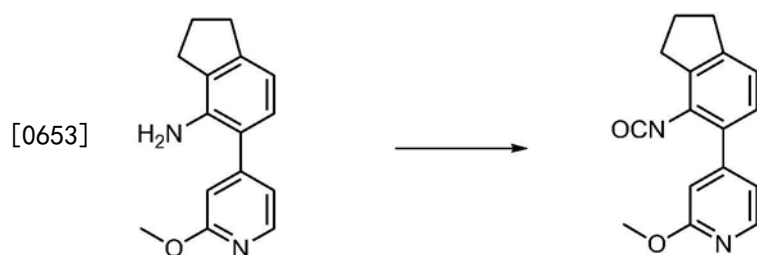
[0648] LCMS: m/z 261.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0649] 步骤B: 4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶



[0651] 向4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯胺 (1g, 3.84mmol, 1当量) 的THF (40mL) 溶液中添加TEA (777mg, 7.68mmol, 2当量)。然后在5℃下, 分批添加三光气 (456mg, 1.54mmol, 0.4当量)。在70℃下, 将混合物搅拌1小时。将混合物以EtOAc (200mL) 稀释且通过硅胶过滤。将滤液在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (1.1g, 粗品), 其直接用于下一步骤中。

[0652] 中间体A8: 4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶

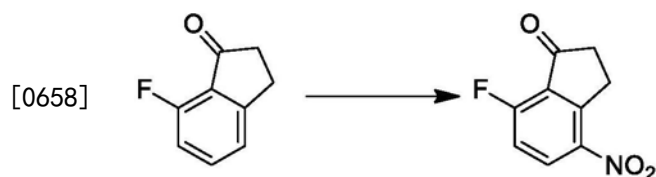


[0654] 在0℃下, 向5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺 (中间体A4) (11g, 45.78mmol, 1当量) 和TEA (5.10g, 50.35mmol, 1.1当量) 的THF (275mL) 溶液中分批添加双(三氯甲基)碳酸酯 (4.93g, 16.61mmol, 0.36当量)。然后在16℃下将反应混合物搅拌0.5小时。将反应混合物过滤, 且将滤饼以THF (2L) 洗涤。将滤液在真空中浓缩以得到呈浅黄色固体的标题化合物 (9.04g, 74%)。

[0655] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.28 (d, 1H), 7.20–7.16 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.04–2.99 (m, 4H) 和2.23–2.15 (m, 2H)。

[0656] 中间体A9: 4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶

[0657] 步骤A: 7-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮

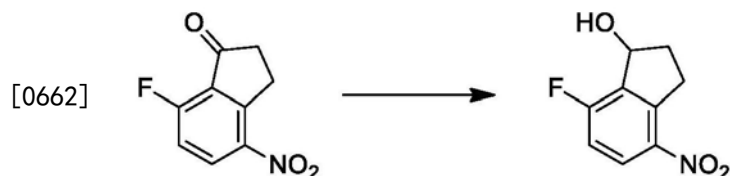


[0659] 在-15℃下, 向7-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (9.5g, 63.27mmol, 1当量) 于浓H₂SO₄

(100mL) 中的混合物中逐滴添加 HNO_3 (5.37mL, 82.25mmol, 69重量%于水中, 1.3当量) 的浓 H_2SO_4 (20mL) 溶液。然后在 0°C 下将反应混合物搅拌0.5小时。在 0°C 下将混合物以水 (500 mL) 淬灭, 然后以 EtOAc ($3 \times 300\text{mL}$) 萃取。将合并的有机相经由无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯, 10:1至3:1) 纯化以得到呈黄色固体的标题化合物 (11.4g, 92%)。

[0660] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.51 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.69–3.65 (m, 2H) 和 2.88–2.82 (m, 2H)。

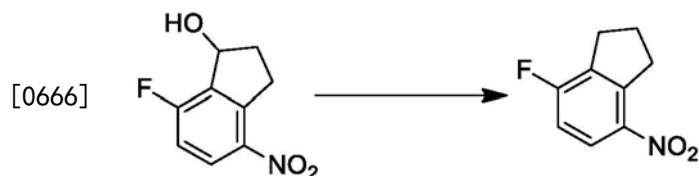
[0661] 步骤B: 7-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茚-1-醇



[0663] 向7-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (30g, 153.73mmol, 1当量) 于 EtOH (450mL) 中的混合物中分批添加 NaBH_4 (11.63g, 307.46mmol, 2当量)。在 15°C 下, 将反应混合物搅拌1小时。然后将混合物倾倒至水 (500mL) 中且以 DCM ($2 \times 200\text{mL}$) 萃取。将合并的有机相以盐水 (200mL) 洗涤, 经由无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物 (30g, 粗品)。

[0664] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.21 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.59–5.56 (m, 1H), 3.66–3.59 (m, 1H), 3.44–3.39 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 1H) 和 2.22–2.17 (m, 2H)。

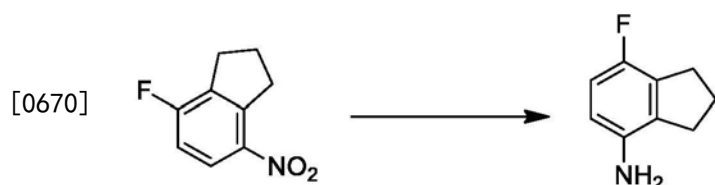
[0665] 步骤C: 4-氟-7-硝基-2,3-二氢-1H-茚



[0667] 向7-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茚-1-醇 (4.5g, 22.82mmol, 1当量) 于 TFA (20mL) 中的混合物中一次性添加 Et_3SiH (7.96g, 68.47mmol, 3当量)。在 25°C 下, 将反应混合物搅拌12小时。然后将混合物以水 (100mL) 淬灭并以 EtOAc ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层以饱和 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤, 经由无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物 (5g, 粗品)。

[0668] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.06 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.04 (t, 2H) 和 2.25–2.20 (m, 2H)。

[0669] 步骤D: 7-氟-2,3-二氢-1H-茚-4-胺

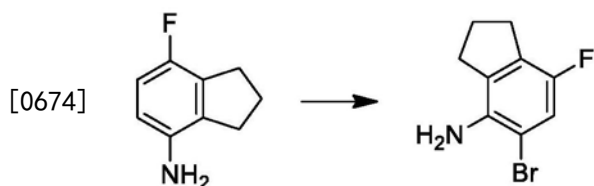


[0671] 在 25°C 、氮气气氛下, 向4-氟-7-硝基-2,3-二氢-1H-茚 (5g, 27.60mmol, 1当量) 于 MeOH (50mL) 中的混合物中添加 Pd/C (0.5g, 10重量%负载于活性碳上)。然后在 25°C 、氢气 (15psi) 下将反应混合物搅拌12小时。将混合物过滤且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯, 50:1至10:1) 纯化以得到呈棕色固体的标题化合物

(1.8g, 43%)。

[0672] ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.69 (t, 1H), 6.44 (dd, 1H), 3.47 (br s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.75 (t, 2H) 和 2.19–2.11 (m, 2H)。

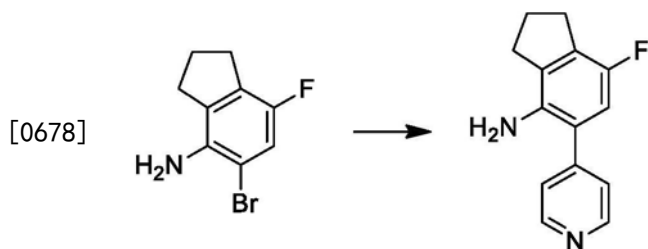
[0673] 步骤E: 5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茚-4-胺



[0675] 在25℃下,向7-氟-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(8.3g, 54.90mmol, 1当量)的甲苯(100mL)溶液中一次性添加NBS(10.26g, 57.65mmol, 1.05当量)。反应混合物立即变成深棕色,然后在25℃下将混合物搅拌30分钟。将反应混合物以饱和 Na_2SO_3 水溶液(200mL)淬灭并以 EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并的有机相以盐水(100mL)洗涤,经由无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯, 1:0至20:1)纯化以得到呈棕色固体的标题化合物(8.51g, 67%)。

[0676] ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.99 (d, 1H), 3.81 (br s, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.78 (t, 2H) 和 2.21–2.13 (m, 2H)。

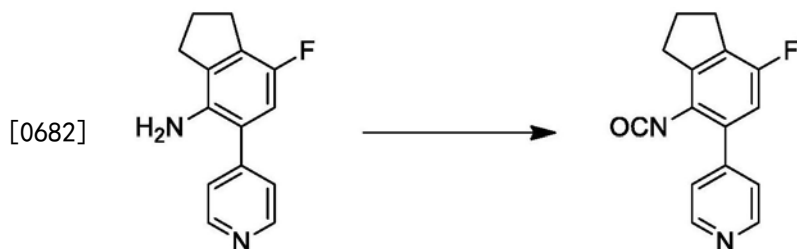
[0677] 步骤F: 7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺



[0679] 在氮气气氛下,向5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(3.5g, 15.21mmol, 1当量)和吡啶-4-基硼酸(1.96g, 15.97mmol, 1.05当量)于二氧杂环己烷(50mL)和 H_2O (5mL)中的混合物中一次性添加 K_2CO_3 (6.31g, 45.64mmol, 3当量)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.11g, 1.52mmol, 0.1当量)。然后将反应混合物加热至80℃持续12小时。将反应混合物过滤。将滤液以水(50mL)稀释并以 EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机相以盐水(100mL)洗涤,经由无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯 10:1至2:1)纯化以得到呈棕色固体的标题化合物(1.7g, 45%产率, 90.98% HPLC纯度)。

[0680] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.68 (dd, 2H), 7.40 (dd, 2H), 6.72 (d, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.80 (t, 2H) 和 2.26–2.18 (m, 2H)。

[0681] 步骤G: 4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶

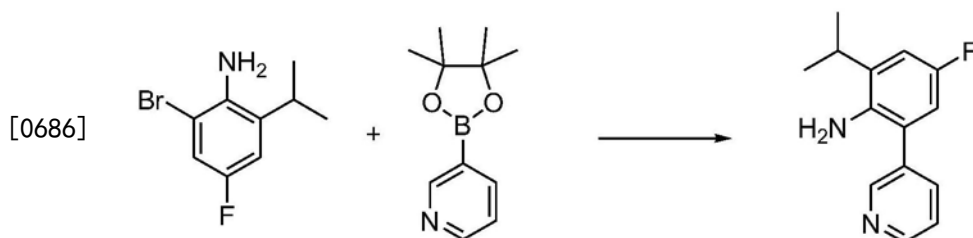


[0683] 在0℃下,向7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(400mg, 1.75mmol, 1当

量)和TEA (355mg, 3.50mmol, 2当量)的THF (30mL)溶液中添加双(三氯甲基)碳酸酯 (208mg, 700.94 μ mol, 0.4当量)。在70℃下将反应混合物搅拌30分钟。然后将反应混合物通过硅胶垫过滤,且将滤饼以THF (20mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩以减少至10mL,其直接用于下一步骤中。

[0684] 中间体A10: 3-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)吡啶

[0685] 步骤A: 4-氟-2-异丙基-6-(吡啶-3-基)苯胺



[0687] 向2-溴-4-氟-6-异丙基苯胺 (21g, 90.48mmol, 1当量)的二氧杂环己烷 (450mL)和H₂O (90mL)溶液中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (22.26g, 108.58mmol, 1.2当量)和Na₂CO₃ (23.98g, 226.20mmol, 2.5当量)。将反应混合物以氮气吹扫三次。然后在氮气气氛下,添加Pd(dppf)Cl₂ (5.10g, 6.97mmol, 0.077当量)。将所得混合物加热至80℃并搅拌2小时。将反应混合物通过添加H₂O (800mL)来淬灭并以EtOAc (2×600mL)萃取。将合并的有机层以盐水 (2×800mL)洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯50:1至1:1)纯化然后以己烷 (40mL)研磨以得到呈灰色固体的标题化合物 (17g, 82%)。

[0688] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.97–2.88 (m, 1H) 和 1.30 (d, 6H)。

[0689] LCMS: m/z 231.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

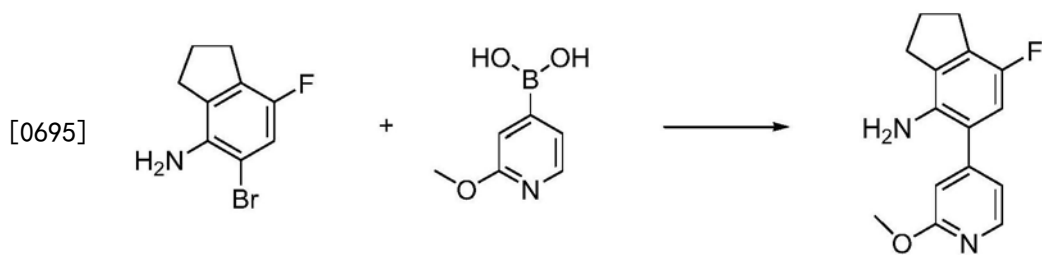
[0690] 步骤B: 3-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)吡啶



[0692] 在5℃下,向4-氟-2-异丙基-6-(吡啶-3-基)苯胺 (0.5g, 2.17mmol, 1当量)和TEA (439mg, 4.34mmol, 2当量)的THF (10mL)溶液中分批添加三光气 (257mg, 868.51 μ mol, 0.4当量)。然后将反应混合物加热至70℃并搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物以EtOAc (100mL)处理并过滤。将滤液在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (0.2g, 粗品),其直接用于下一步骤中。

[0693] 中间体A11: 4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶

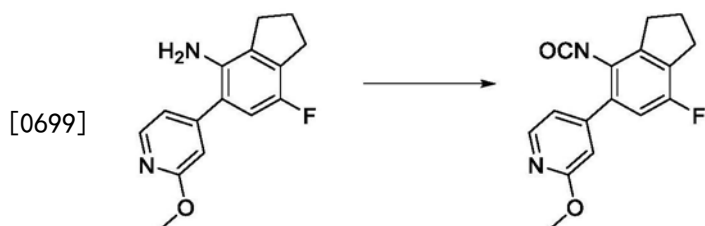
[0694] 步骤A: 7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺



[0696] 在氮气下,向5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体A9,步骤E)(8.5g, 36.94mmol, 1当量)和(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(5.93g, 38.79mmol, 1.05当量)于二氧杂环己烷(150mL)和水(15mL)中的混合物中一次性添加 K_2CO_3 (15.32g, 110.83mmol, 3当量)和Pd(dppf) Cl_2 (2.70g, 3.69mmol, 0.1当量)。然后将反应混合物加热至80℃并搅拌12小时。将反应混合物以水(300mL)淬灭且以EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机层以盐水(100mL)洗涤,以无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:EtOAc, 1:0至10:1)纯化,然后通过以TBME和正己烷(50mL, 1:20)的混合物的研磨来纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(5.06g, 52%产率, 97.44% LCMS纯度)。

[0697] ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.23 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.79 (t, 2H) 和 2.25-2.17 (m, 2H)。

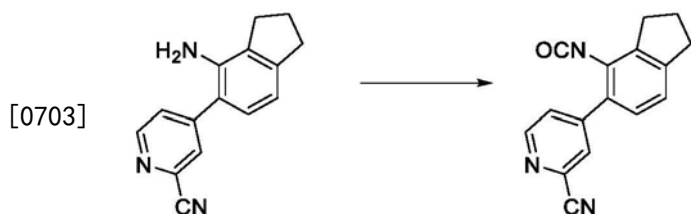
[0698] 步骤B: 4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶



[0700] 在环境温度下,向光气(1.5mL, 20重量%于甲苯中, 2.9mmol)的甲苯(40mL)溶液中逐滴添加7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(300mg, 1.16mmol)的甲苯(20mL)溶液。然后将所得反应混合物加热至回流持续70分钟,且在冷却之后在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物(325mg, 98%)。粗产物在没有进一步纯化的情况下即直接用于下一步骤中。

[0701] ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.32-2.12 (m, 2H)。

[0702] 中间体A12: 4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氰基吡啶



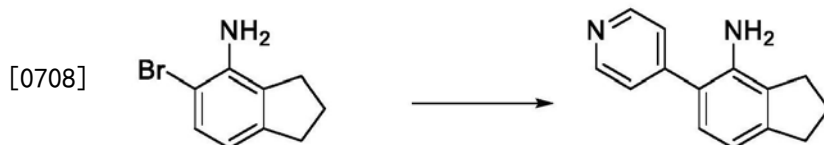
[0704] 在环境温度下,向光气(1.7mL, 20重量%于甲苯中, 3.2mmol)的甲苯(40mL)溶液中逐滴添加4-(4-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氰基吡啶(中间体A5)(300mg, 1.3mmol)的甲苯(20mL)溶液。然后将所得反应混合物加热至回流持续70分钟,且在冷却之后在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物(333mg, 100%)。粗产物在没有进一步纯化的情况下

即直接用于下一步骤中。

[0705] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.75 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.22–7.08 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.23 (m, 2H)。

[0706] 中间体A13: 4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶

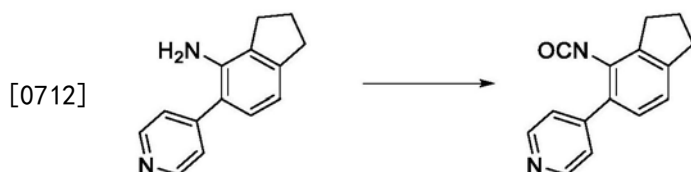
[0707] 步骤A: 5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺



[0709] 将5-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-胺 (1.2g, 5.7mmol) 溶解于二氧杂环己烷 (25mL) 中。添加碳酸钾 (3.1g, 23mmol) 的水 (6mL) 和吡啶-4-基硼酸 (0.83g, 6.8mmol) 溶液。将混合物以氮气除气20分钟, 之后添加Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.74g, 0.91mmol)。将反应混合物加热至77℃持续2小时。然后将混合物冷却至室温且以DCM (100mL) 和水 (25mL) 经由硅藻土过滤。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在真空中浓缩以得到棕色油状物 (3.3g)。将粗产物通过硅胶色谱法 (80g柱, 0–100% EtOAc/庚烷) 纯化以得到呈淡黄色结晶固体的标题化合物 (0.75g, 63%)。

[0710] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.72–8.54 (m, 2H), 7.50–7.37 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.18 (m, 2H)。

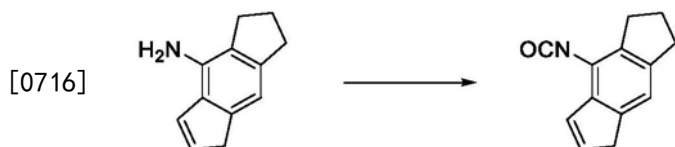
[0711] 步骤B: 4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶



[0713] 在环境温度下, 向光气 (1.1mL, 20重量%于甲苯中, 2.06mmol) 的甲苯 (40mL) 溶液中逐滴添加5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺 (175mg, 0.83mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液。然后将所得混合物加热至回流持续70分钟, 且在冷却至室温之后, 形成黄色沉淀物。将固体过滤且在真空中干燥, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (145mg, 74%)。粗产物在没有进一步纯化的情况下即直接用于下一步骤中。

[0714] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.76 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.26–7.08 (m, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.26 (m, 2H)。

[0715] 中间体A14: 8-异氰氧基-1,2,3,5-四氢-s-二环戊二烯并苯

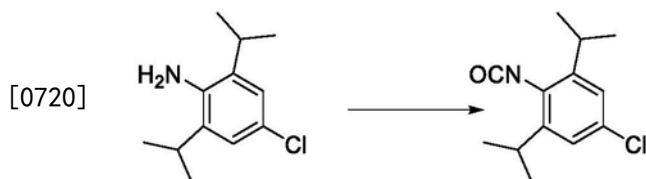


[0717] 在环境温度下, 向光气 (1.4mL, 20重量%于甲苯中, 2.6mmol) 的甲苯 (40mL) 溶液中逐滴添加1,2,3,7-四氢-s-二环戊二烯并苯-4-胺 (180mg, 1.05mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液。然后将所得反应混合物加热至回流持续70分钟, 且在冷却之后在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物 (207mg, 100%)。粗产物在没有进一步纯化的情况下即直接用于下一步骤中。

[0718] ^1H NMR (CDCl_3) (异构体的混合物) δ 7.18, 7.12 (m, 1H), 6.94, 6.80 (m, 1H), 6.52,

6.50 (s, 1H) , 3.38, 3.34 (m, 2H) , 2.95 (m, 4H) , 2.16 (m, 2H) 。

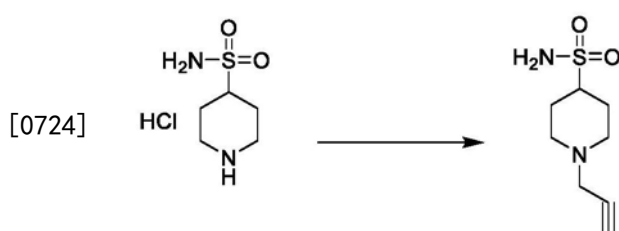
[0719] 中间体A15: 5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯



[0721] 向4-氯-2,6-二异丙基苯胺(0.105g, 0.496mmol)的甲苯(1mL)溶液中添加光气溶液(0.65mL, 20重量%于甲苯中, 1.22mmol), 且将反应混合物回流1小时。冷却之后, 将混合物在真空中浓缩以得到呈橙色油状物的标题化合物(0.111g, 94%)。

[0722] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.07 (d, 2H) , 3.17 (h, 2H) , 1.24 (d, 12H) 。

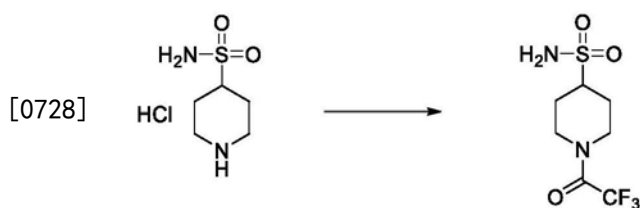
[0723] 中间体P3: 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺



[0725] 向盐酸哌啶-4-磺酰胺(200mg, 1.0mmol, 1.0当量)、碳酸钾(4.0当量, 4.0mmol, 552mg)和乙腈(10mL)的混合物中添加3-溴丙炔(0.1mL, 1.0mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物在真空中浓缩, 且将粗品材料悬浮于甲醇中, 涂布于Agilent hydromatrix (高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上, 然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(115mg, 56%)。

[0726] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 4.42 (br s, 1H) , 3.38 (s, 2H) , 3.05 (d, 2H) , 2.95 (m, 1H) , 2.12 (m, 4H) 和 1.95 (m, 2H) 。

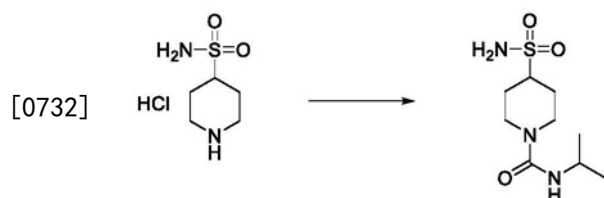
[0727] 中间体P4: 1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺



[0729] 向盐酸哌啶-4-磺酰胺(200mg, 1.0mmol, 1.0当量)和三乙胺(0.35mL, 2.5mmol, 2.5当量)于乙腈(10mL)中的悬浮液中添加三氟乙酸酐(0.14mL, 1.0mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中, 涂布于Agilent hydromatrix (高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上, 且使用二氯甲烷和三甲胺-甲醇(比率1:1)的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(61mg, 产率23%)。

[0730] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 4.73 (d, 1H) , 4.52 (s, 2H) , 4.20 (d, 1H) , 3.21 (t, 2H) , 2.91 (t, 1H) , 2.37 (d, 2H) 和 1.95 (m, 2H) 。

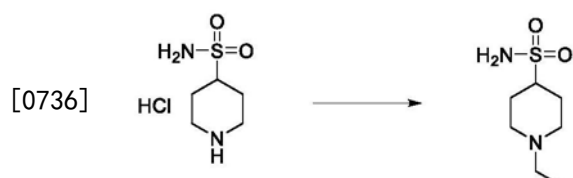
[0731] 中间体P5: N-异丙基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺



[0733] 向盐酸哌啶-4-磺酰胺 (200mg, 1.0mmol, 1.0当量)、4-二甲氨基嘧啶 (12mg, 0.1mmol, 0.1当量) 和三乙胺 (0.34mL, 2.5mmol, 2.5当量) 的悬浮液中添加异氰酸异丙酯 (0.1mL, 1.0mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中, 涂布于Agilent hydromatrix (高纯度、惰性硅藻土吸着剂) 上, 然后通过使用二氯甲烷和三甲胺-甲醇 (比率1:1) 的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法纯化以得到标题化合物 (55mg, 产率22%)。

[0734] ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.45 (br s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.80 (m, 2H) 和 1.19 (d, 6H)。

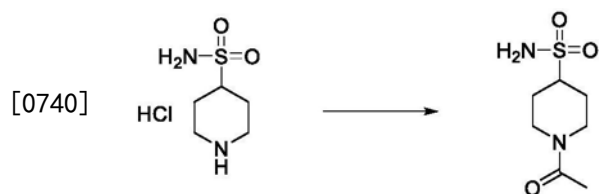
[0735] 中间体P6: 1-乙基哌啶-4-磺酰胺



[0737] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺 (中间体P3) 所述, 使用碘化乙基代替3-溴丙炔进行制备。将粗产物涂布于Agilent hydromatrix (高纯度、惰性硅藻土吸着剂) 上, 且使用二氯甲烷和三甲胺-甲醇 (比率1:1) 的混合物作为洗脱剂进行正相快速色谱法以得到被三乙胺盐酸盐污染的标题化合物 (50mg, 产率26%)。在制备实施例时如此使用粗产物。

[0738] ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.05 (br s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.95 (m, 4H) 和 1.08 (t, 3H)。

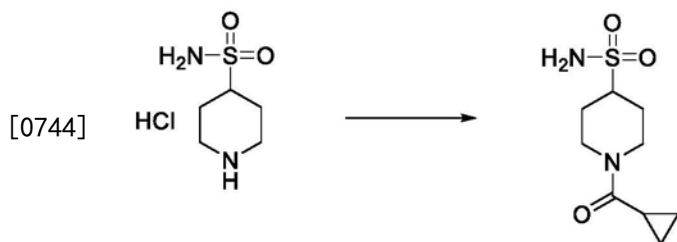
[0739] 中间体P7: 1-乙酰基哌啶-4-磺酰胺



[0741] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺 (中间体P4) 所述进行制备, 除了将悬浮液冷却至0℃, 然后添加乙酸酐代替三氟乙酸酐。使反应混合物升温至室温过夜。将粗产物涂布于Agilent hydromatrix (高纯度、惰性硅藻土吸着剂) 上, 且使用二氯甲烷和氨 (3.5M) 于甲醇中的混合物作为洗脱剂进行正相快速色谱法以得到呈与三乙胺盐酸盐的混合物的标题化合物 (139mg, 产率67%)。在实施例的制备中如此使用粗产物。

[0742] ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.90 (m, 3H), 3.99 (d, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.60 (t, 1H), 2.10 (t, 2H), 2.05 (s, 3H) 和 1.75 (m, 2H)。

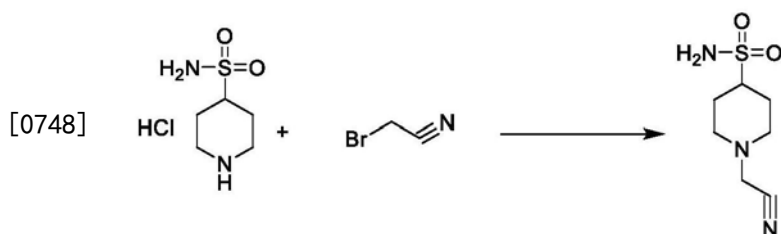
[0743] 中间体P8: 1-(环丙烷羰基)哌啶-4-磺酰胺



[0745] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述进行制备,除了使用环丙烷羰基氯(1.0当量)代替三氟乙酸酐。将粗产物涂布于Agilent hydromatrix上,且使用二氯甲烷和三甲胺-甲醇(比率1:1)的混合物作为洗脱剂进行正相快速色谱法以得到标题化合物(84mg,产率36%)。

[0746] ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.80 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.25 (br s, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.00 (m, 2H) 和 0.79 (m, 2H)。

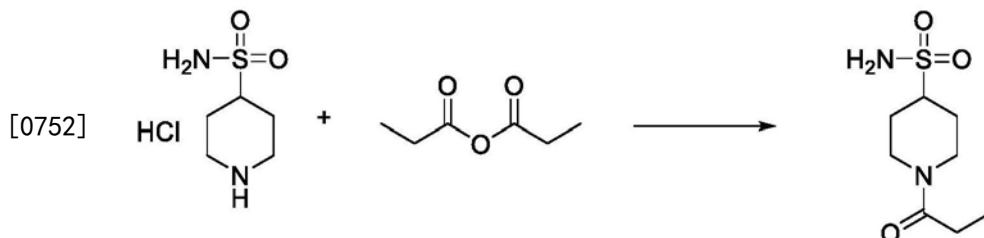
[0747] 中间体P9: 1-(氰基甲基)哌啶-4-磺酰胺



[0749] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,使用溴乙腈代替3-溴丙炔进行制备,以得到呈固体的标题化合物(40%)。

[0750] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.71 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.19 (t, 2H), 1.99 (d, 2H) 和 1.60 (m, 2H)。

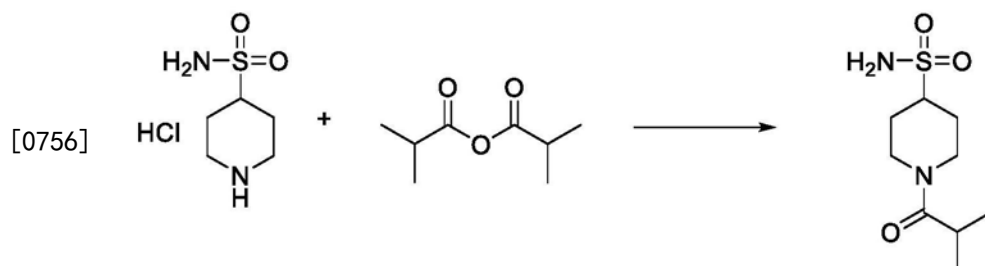
[0751] 中间体P10: 1-丙酰基哌啶-4-磺酰胺



[0753] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,使用丙酸酐代替三氟乙酸酐进行制备,以得到呈固体的标题化合物(71%)。

[0754] ^1H NMR (CD_3OD): δ 4.67 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.65 (t, 1H), 2.42 (q, 2H), 2.18 (t, 2H), 1.65 (m, 2H) 和 1.10 (t, 3H)。

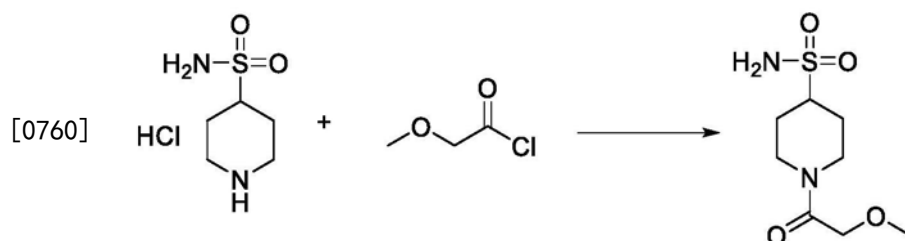
[0755] 中间体P11: 1-异丁酰基哌啶-4-磺酰胺



[0757] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,使用异丁酸酐代替三氟乙酸酐进行制备,以得到被三乙胺盐酸盐污染的标题化合物(64%)。

[0758] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=4.83$ (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.60 (t, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.76 (m, 2H) 和 1.16 (d, 6H)。

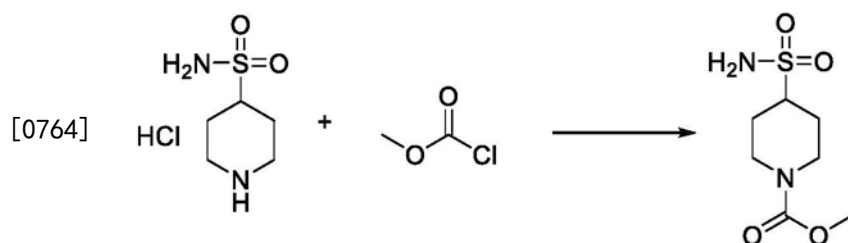
[0759] 中间体P12:1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-磺酰胺



[0761] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,使用2-甲氧基乙酰基氯代替环丙烷羰基氯进行制备,以得到被三乙胺盐酸盐污染的标题化合物(55%)。

[0762] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=5.37$ (bs, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.64 (t, 1H), 2.23 (d, 2H) 和 1.79 (m, 2H)。

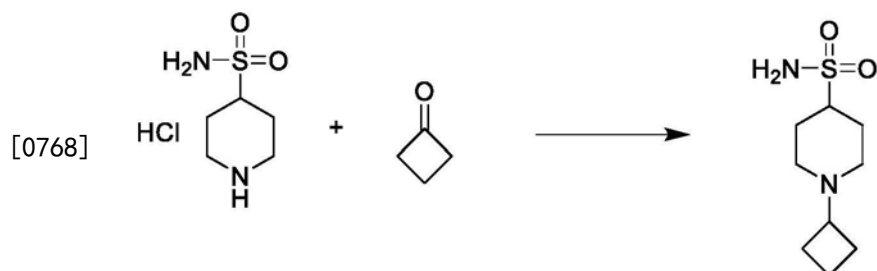
[0763] 中间体P13:4-氨磺酰基哌啶-1-甲酸甲酯



[0765] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,使用氯甲酸甲酯代替环丙烷羰基氯进行制备,以得到呈固体的标题化合物(10%)。

[0766] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=4.49$ (s, 2H), 4.33 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.19 (d, 2H) 和 1.77 (m, 2H)。

[0767] 中间体P14:1-环丁基哌啶-4-磺酰胺

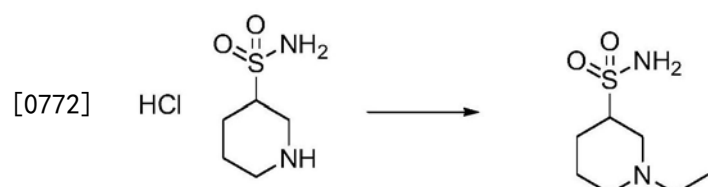


[0769] 向盐酸哌啶-4-磺酰胺(157mg, 0.79mmol, 1.0当量)和三乙胺(0.12mL, 0.86mmol,

1.1当量)于乙腈(10mL)中的悬浮液中添加环丁酮(61 μ L, 0.82mmol, 1.05当量),接着添加三乙氧基硼氢化钠(207mg, 0.98mmol, 1.25当量)。在搅拌过夜之后,将反应混合物在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中,涂布于hydromatrix上,然后通过使用二氯甲烷和三甲胺-甲醇(1:1)的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化以得到被三甲胺盐酸盐污染的标题化合物(110mg产物,产率64%)。

[0770] ^1H NMR (CDCl_3): δ =4.76 (bs, 2H), 2.98 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.19 (d, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.88 (m, 6H) 和 1.65 (m, 2H)。

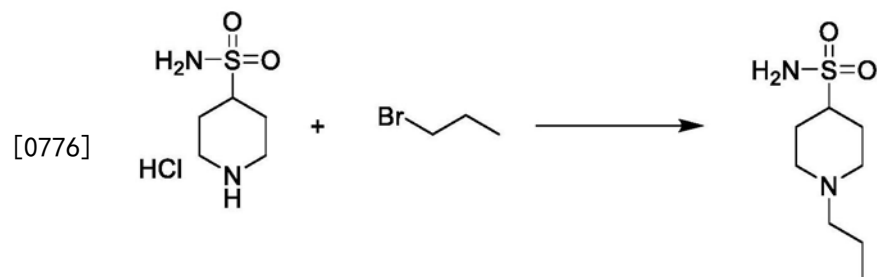
[0771] 中间体P15:1-乙基哌啶-3-磺酰胺



[0773] 将哌啶-3-磺酰胺盐酸盐(0.5g, 3.2mmol)悬浮于乙腈(10mL)中,且添加碳酸钾(1.75g, 12.6mmol),之后使混合物搅拌30分钟。向所得浆料中添加溴化乙基(0.24mL, 0.34g, 3.2mmol),且在环境温度下,使混合物搅拌60小时。将反应物在真空中浓缩,然后通过柱色谱法(40g Silicycle FLH-R10030B-IS040筒, 5-25%甲醇于DCM中)纯化,以得到标题化合物(0.11g, 0.57mmol, 产率18%)。

[0774] ^1H NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3$): δ 3.36 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.92 (bd, 1H), 2.56 (q, 2H), 2.22 (bd, 1H), 2.11 (t, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.58 (m, 2H) 和 1.10 (t, 3H)。

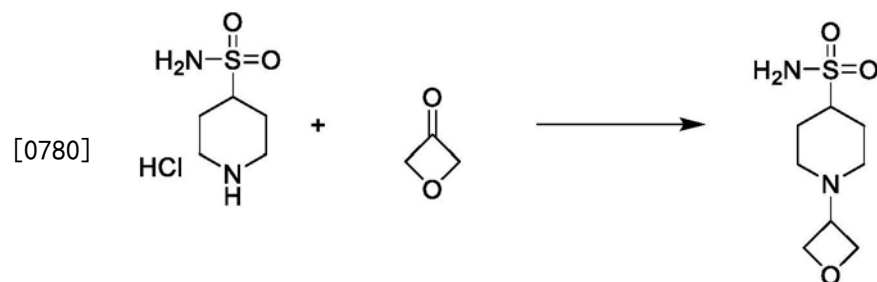
[0775] 中间体P16:1-丙基哌啶-4-磺酰胺



[0777] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,由1-溴丙烷和盐酸哌啶-4-磺酰胺进行制备。这样得到不纯的标题化合物(44mg, 产率40%),其在没有纯化的情况下即使用。

[0778] ^1H NMR (CDCl_3): δ =3.10 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.25 (m, 2H) 和 0.95 (t, 3H)。

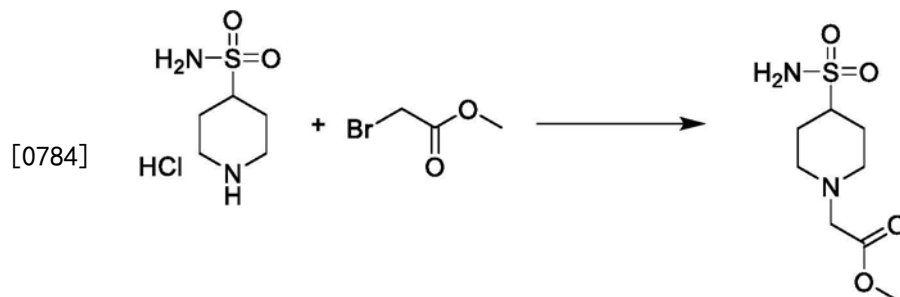
[0779] 中间体P17:1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺



[0781] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从3-氧杂环丁烷酮和盐酸哌啶-4-磺酰胺进行制备(130mg,产率59%)。

[0782] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.75$ (s, 2H), 4.49 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.79 (t, 2H) 和 1.59 (m, 2H)。

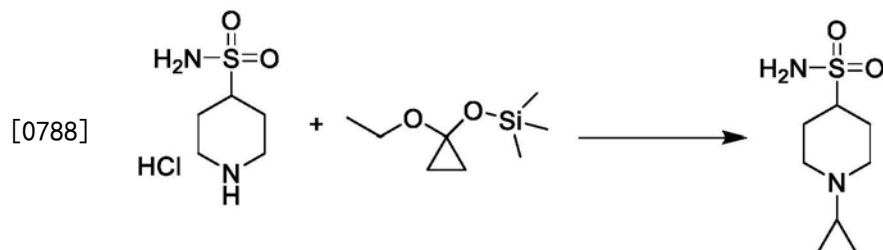
[0783] 中间体P18: 2-(4-氨磺酰基哌啶-1-基) 乙酸甲酯



[0785] 如针对1-(丙-2-炔-1-基) 哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,使用溴乙酸甲酯代替3-溴丙炔进行制备(91mg,产率39%)。

[0786] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.70$ (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.93 (d, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.18 (t, 2H), 1.93 (d, 2H) 和 1.59 (m, 2H)。

[0787] 中间体P19: 1-环丙基哌啶-4-磺酰胺



[0789] 如针对1-环丙基吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P30)所述,从盐酸哌啶-4-磺酰胺进行制备,且将三乙胺(1.1当量)添加至悬浮液中。这样得到标题化合物(150mg,产率73%),其在没有进一步纯化的情况下即如此使用。

[0790] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.67$ (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.15 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 0.23 (m, 2H) 和 0.39 (m, 2H)。

[0791] 中间体P20: 1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-磺酰胺

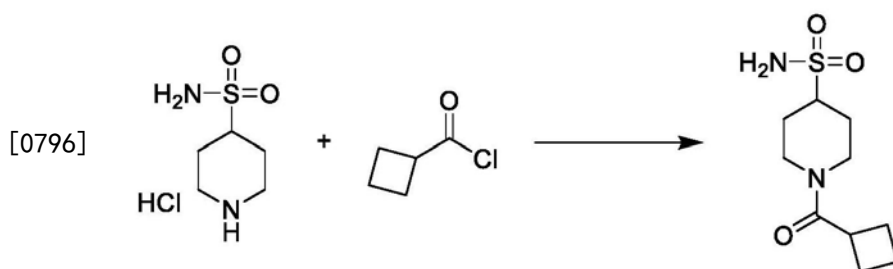


[0793] 将1-(氮杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-磺酰胺二盐酸盐(145mg, 0.45mmol)于乙腈(5.8mL)中的悬浮液与三乙胺(0.13mL, 95mg, 0.94mmol)搅拌30分钟。向其中添加乙醛(0.03mL, 25mg, 0.6mmol)和三乙氧基硼氢化钠(122mg, 0.56mmol)。继续搅拌20小时,然后将混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇/二氯甲烷(1:1)中,且通过色谱法(40g Silicycle SiO₂筒,通过针筒过滤器,且以5-30% 3.5N于甲醇/二氯甲烷中的氨洗脱)纯化,以得到标题化合物(73mg, 0.28mmol, 产率63%)。

[0794] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.71$ (br s, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.89 (m, 3H), 2.77 (m, 3H), 1.95

(br d, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57 (dq, 2H) 和 0.89 (t, 3H)。

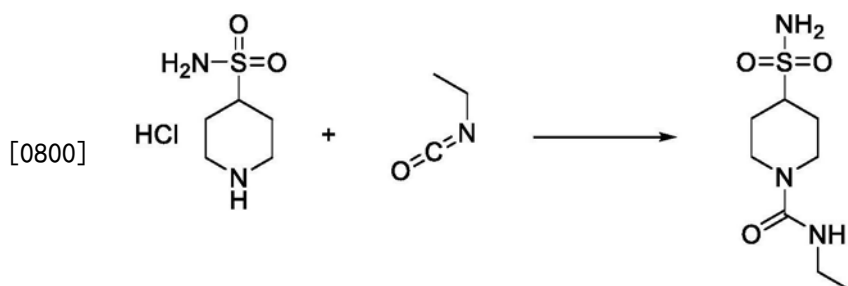
[0795] 中间体P21: 1-(环丁烷羰基)哌啶-4-磺酰胺



[0797] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,使用环丁烷羰基氯代替三氟乙酸酐进行制备,以得到标题化合物(158mg,产率64%)。

[0798] ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.81 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (d, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.01 (t, 1H), 2.60 (t, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.89 (m, 1H) 和 1.72 (m, 2H)。

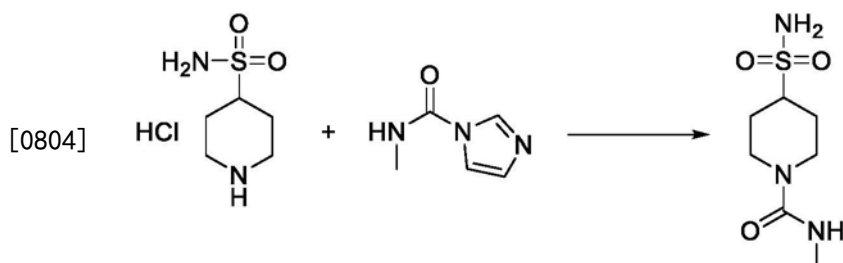
[0799] 中间体P22: N-乙基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺



[0801] 向盐酸哌啶-4-磺酰胺(200mg, 1.0mmol, 1.0当量)和三乙胺(0.34mL, 2.5mmol, 2.5当量)于乙腈(10mL)中的悬浮液中添加异氰酸乙酯(79 μ L, 1.0mmol, 1.0当量)。将反应混合物搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将粗产物涂布于Agilent Hydromatrix上,然后使用二氯甲烷和甲醇和三乙胺(比率1:1)的混合物进行正相快速硅胶色谱法,以得到标题化合物(141mg,产率60%),其在没有任何进一步纯化的情况下即使用。

[0802] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.78 (br s, 2H), 4.04 (d, 2H), 2.98 (m, 3H), 2.64 (t, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.39 (m, 2H) 和 0.98 (t, 3H)。

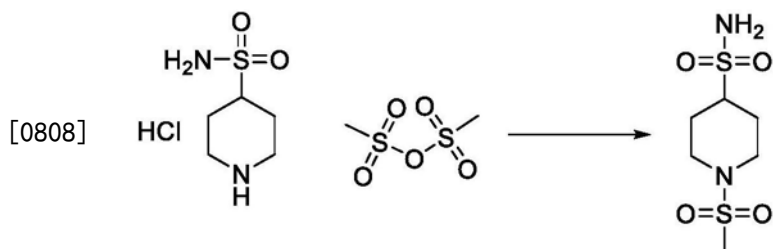
[0803] 中间体P23: N-甲基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺



[0805] 如针对N-异丙基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P5)所述,从盐酸哌啶-4-磺酰胺和N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺进行制备,但不需要4-二甲氨基嘧啶。标题化合物(12mg,产率5%)在没有纯化的情况下即使用。

[0806] ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.18 (d, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.78 (m, 5H), 2.20 (m, 2H) 和 1.75 (m, 2H)。

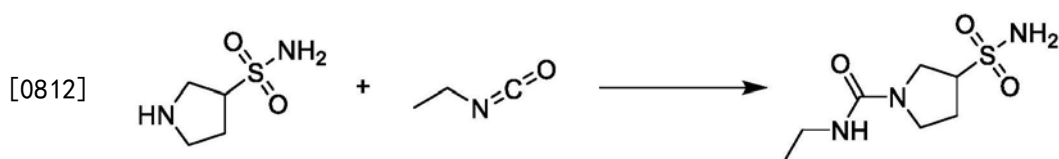
[0807] 中间体P24:1-(甲基磺酰基)哌啶-4-磺酰胺



[0809] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,从盐酸哌啶-4-磺酰胺和甲烷磺酸酐进行制备。标题化合物(18mg,产率7%)在没有纯化的情况下即使用。

[0810] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.90$ (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.23 (d, 2H) 和 1.83 (m, 2H)。

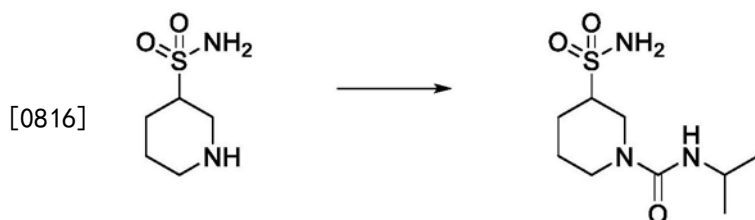
[0811] 中间体P25:N-乙基-3-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酰胺



[0813] 如针对N-异丙基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P5)所述,从异氰酸乙酯和吡咯烷-3-磺酰胺进行制备,但不需要4-二甲氨基嘧啶或三乙胺。标题化合物(13mg,产率5%)在没有纯化的情况下即以粗品使用。

[0814] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.81$ (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.38 (m, 2H) 和 1.10 (t, 3H)。

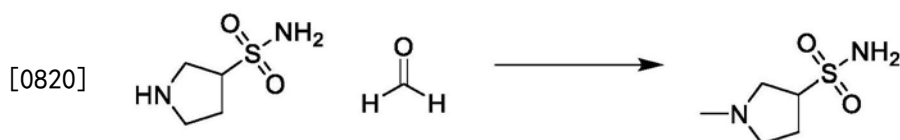
[0815] 中间体P26:N-异丙基-3-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺



[0817] 如针对N-异丙基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P5)所述,从异氰酸异丙酯和哌啶-3-磺酰胺盐酸盐进行制备,以得到标题化合物(0.11g,0.44mmol,产率41%)。

[0818] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.85$ (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (br t, 1H), 2.25 (br d, 1H), 2.00 (s, 2H), $1.65-1.90$ (m, 2H) 和 1.13 (d, 6H)。

[0819] 中间体P27:1-甲基吡咯烷-3-磺酰胺

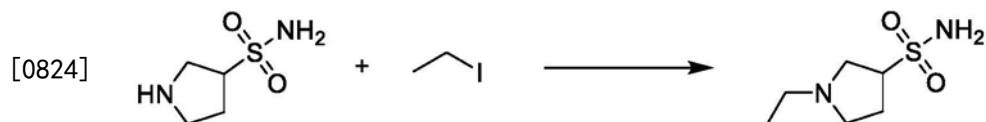


[0821] 向吡咯烷-3-磺酰胺(150mg,1.0mmol,1.0当量)和甲醛(37%于以甲醇稳定的水中;78 μL ,1.05mmol,1.05当量)于乙腈(10mL)中的悬浮液中添加三乙氧基硼氢化钠(265mg,1.25mmol,1.25当量)。在室温下,将反应混合物搅拌5天,然后在真空中浓缩。将粗品材料溶解于甲醇中,涂布于hydromatrix上,然后使用二氯甲烷和三乙胺:甲醇(比率1:1)的混合物

作为洗脱剂进行正相快速色谱法以得到不纯的标题化合物(80mg,产率49%),其如此用于进一步反应中。

[0822] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.78$ (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.70 (m, 1H) 和 2.43 (s, 3H)。

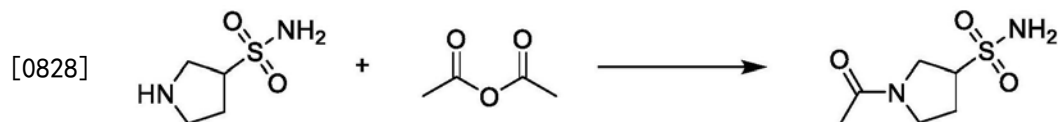
[0823] 中间体P28:1-乙基吡咯烷-3-磺酰胺



[0825] 如针对1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)所述,从吡咯烷-3-磺酰胺和碘化乙基进行制备。标题化合物(75mg,产率42%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0826] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.77$ (m, 1H), 3.10 (t, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.19 (m, 2H) 和 1.16 (t, 3H)。

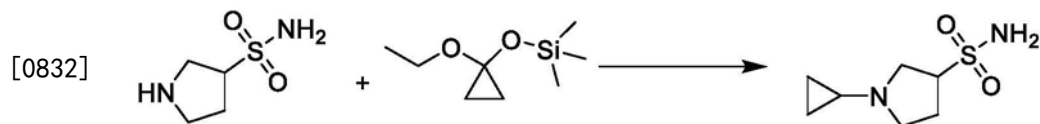
[0827] 中间体P29:1-乙酰基吡咯烷-3-磺酰胺



[0829] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,从乙酸酐(1.0当量)和吡咯烷-3-磺酰胺进行制备。标题化合物(75mg,产率39%)在没有纯化的情况下即使用。

[0830] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.89$ (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.41 (m, 2H) 和 2.08 (s, 3H)。

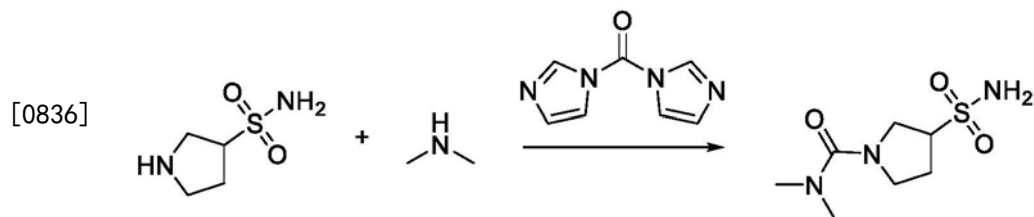
[0831] 中间体P30:1-环丙基吡咯烷-3-磺酰胺



[0833] 向吡咯烷-3-磺酰胺(150mg, 1.00mmol)和1-(乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(0.4mL, 2.0mmol, 2.0当量)于四氢呋喃(5mL)和甲醇(5mL)中的悬浮液中添加乙酸(0.12mL, 2.2mmol, 2.2当量),接着添加氰基硼氢化钠(94mg, 1.5mmol, 1.5当量)。将反应混合物搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将粗品材料溶解于甲醇中,涂布于hydromatrix上,然后使用二氯甲烷和三乙胺:甲醇(比率1:1)的混合物作为洗脱剂进行正相快速色谱法以得到标题化合物(75mg,产率39%)。

[0834] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.79$ (s, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (q, 1H), 2.01 (q, 2H), 1.64 (m, 1H), 0.28 (m, 2H) 和 0.38 (m, 2H)。

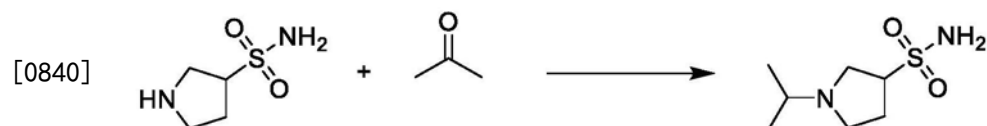
[0835] 中间体P31:N,N-二甲基-3-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酰胺



[0837] 向羰基二咪唑 (269mg, 1.66mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中添加二甲胺盐酸盐 (122mg, 1.55mmol, 0.9当量)。在室温下, 使所得溶液搅拌1.5小时, 之后添加三乙胺 (0.3mL, 2.0mmol, 1.2当量) 和吡咯烷-3-磺酰胺 (250mg, 1.66mmol)。将反应混合物搅拌3小时, 之后将额外的三乙胺 (0.3mL, 2.0mmol, 1.2当量) 添加至悬浮液中。在搅拌过夜之后, 添加更多羰基二咪唑 (269mg, 1.66mmol, 1.0当量) 和2M于四氢呋喃中的二甲胺 (0.83mL, 1.66mmol, 1.0当量)。将反应混合物加热至50℃过夜, 然后添加更多二甲胺 (2M于四氢呋喃中; 0.83mL, 1.66mmol, 1.0当量)。在加热过夜之后, 添加更多二甲胺 (2M于四氢呋喃中; 4.2mL, 8.3mmol, 5.0当量)。再次将反应混合物加热过夜。冷却之后, 将反应混合物在真空中浓缩。将粗品材料溶解于甲醇中, 涂布于hydromatrix上, 然后使用二氯甲烷和3.5M于甲醇中的氨的混合物作为洗脱剂进行正相硅胶快速色谱法以得到仍不完全纯的标题化合物 (35mg, 产率15%)。如此使用产物。

[0838] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=7.19$ (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.73 (s, 6H) 和 2.02 (m, 2H)。

[0839] 中间体P32: 1-异丙基吡咯烷-3-磺酰胺

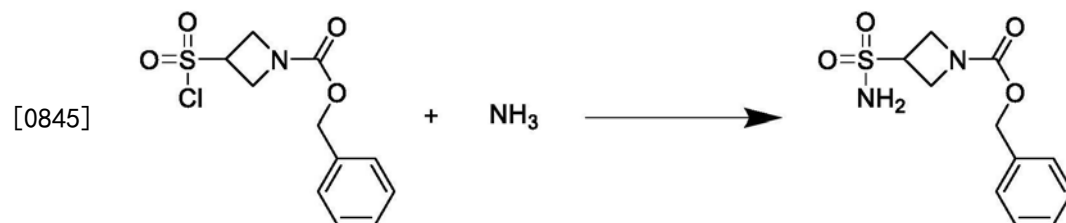


[0841] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺 (中间体P14) 所述, 从吡咯烷-3-磺酰胺和丙酮进行制备, 但不需要三乙胺。标题化合物 (130mg, 产率67%) 在没有纯化的情况下即使用。

[0842] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.76$ (m, 1H), 3.23 (t, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.21 (m, 2H) 和 1.17 (m, 6H)。

[0843] 中间体P33: 氮杂环丁烷-3-磺酰胺

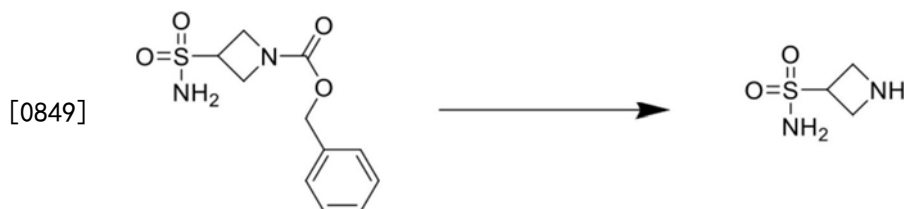
[0844] 步骤A: 3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯



[0846] 将氢氧化铵 (25%于水中; 22mL, 73mmol, 10.0当量) 溶液添加至3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 (2.1g, 7.3mmol, 1.0当量) 中。将悬浮液在室温下搅拌20分钟以得到澄清溶液, 然后将所得混合物使用盐酸 (2M, 水溶液) 酸化至pH 8-9且萃取至乙酸乙酯中。将有机层以盐水洗涤, 经由硫酸钠干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩, 以得到标题化合物 (1.52g, 5.62mmol, 产率77%), 其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0847] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=7.38$ (m, 5H), 5.18 (s, 4H), 4.40 (m, 4H) 和 4.00 (m, 1H)。

[0848] 步骤B: 氮杂环丁烷-3-磺酰胺

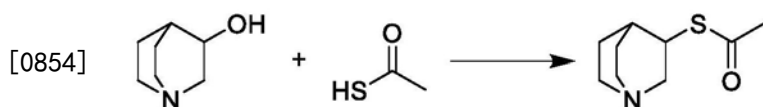


[0850] 将3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.52g, 5.62mmol, 1.0当量)于乙酸乙酯(30mL)中的悬浮液以氮气流冲洗,之后添加Pd/C(10重量%负载, 595mg, 0.56mmol, 0.1当量),然后以氢气冲洗烧瓶。在氢气气氛下(气球),将反应混合物加热至回流持续20小时。冷却之后,将悬浮液经由Celite®545过滤,且将硅藻土以甲醇彻底地洗涤。将滤液合并且在真空中浓缩,以得到标题化合物(541mg, 3.97mmol, 产率70%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0851] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.91 (br s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (t, 2H) 和 3.63 (t, 2H)。

[0852] 中间体P34: 奎宁环-3-磺酰胺

[0853] 步骤A: (奎宁环-3-基) 硫代乙酸酯



[0855] 向于冰浴中冷却的三苯基膦(4.12g, 15.7mmol, 2.0当量)的四氢呋喃(64mL)溶液中添加偶氮二甲酸二异丙酯(3.1mL, 15.7mmol, 2.0当量)。将澄清黄色溶液搅拌10分钟,期间出现沉淀物。添加3-奎宁环醇(1.0g, 7.86mmol, 1.0当量),接着添加硫代乙酸(1.2mL, 15.7mmol, 2.0当量),然后移除冰浴,且将绿色溶液搅拌2.5小时。将反应混合物在真空中浓缩,且将粗品材料通过使用二氯甲烷和甲醇作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化,以得到标题化合物(581mg, 产率40%)。

[0856] ^1H NMR (CDCl₃): δ =3.71 (m, 1H), 2.97 (m, 5H), 2.77 (dd, 1H), 2.33 (s, 3H) 1.92 (m, 1H), 1.81 (m, 3H) 和 1.57 (m, 1H)。

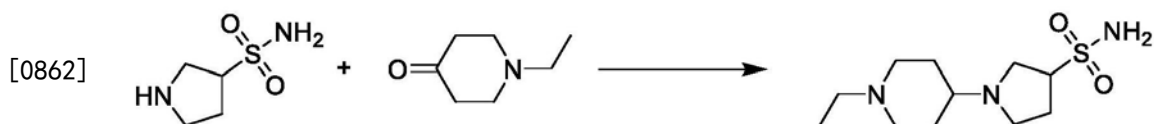
[0857] 步骤B: 奎宁环-3-磺酰胺



[0859] 向N-氯琥珀酰亚胺(1.7g, 12.5mmol, 4.0当量)于乙腈(7.0mL)中的悬浮液中添加盐酸(水溶液, 2M, 1.2mL, 2.50mmol, 0.8当量)。将溶液于冰浴中冷却,之后添加硫代乙酸S-(奎宁环-3-基)酯(581mg, 3.14mmol, 1.0当量)的乙腈(3.0mL)溶液,且移除冰浴。将反应混合物搅拌45分钟,然后逐滴添加至氢氧化铵溶液(25重量%于水中; 25mL, 160mmol, 51当量)。将混合物搅拌10分钟,然后在真空中浓缩。将所得固体悬浮于甲醇中,过滤且将滤液在真空中浓缩。将粗品材料通过使用水和甲醇作为洗脱剂的反相快速色谱法(参见“实验方法”, “纯化方法1”)来纯化,以得到不纯的标题化合物(43mg, 0.22mmol, 产率7%)。

[0860] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =3.74 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.23 (m, 2H) 和 2.01 (m, 1H)。

[0861] 中间体P35: 1-(1-乙基哌啶-4-基)吡咯烷-3-磺酰胺

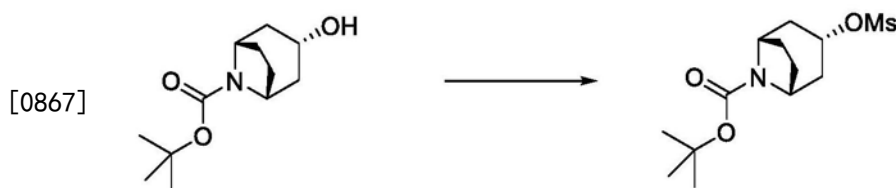


[0863] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从吡咯烷-3-磺酰胺和1-乙基-4-哌啶酮进行制备,但不需要三乙胺。将粗化合物通过使用二氯甲烷和3.5M于甲醇中的氨的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化,以得到标题化合物(217mg,产率83%)。

[0864] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.81 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.44 (m, 3H), 2.08 (br s, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.49 (br s, 2H) 和 1.07 (t, 3H)。

[0865] 中间体P36: (1R*, 3R*, 5S*)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺

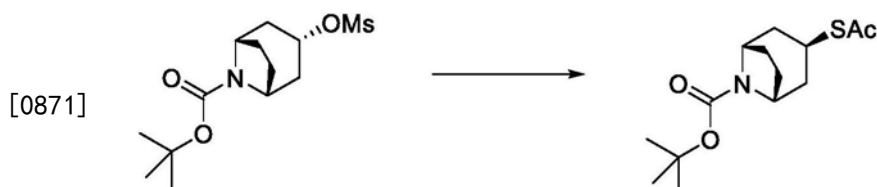
[0866] 步骤A: (1R*, 3S*, 5S*)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



[0868] 向3-外-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(3.0g, 13.2mmol, 1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(3.0mL, 17.2mmol, 1.3当量)于二氯甲烷(66mL)中的混合物中添加甲烷磺酰氯(1.1mL, 14.5mmol, 1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时,然后将溶液以水洗涤两次,以盐水洗涤一次,然后经由硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到标题化合物(4.08g, 13.2mmol, 定量产率)。

[0869] ^1H NMR (CDCl₃): δ =5.08 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.10 (br d, 4H), 1.82 (br s, 2H), 1.63 (d, 2H) 和 1.44 (s, 9H)。

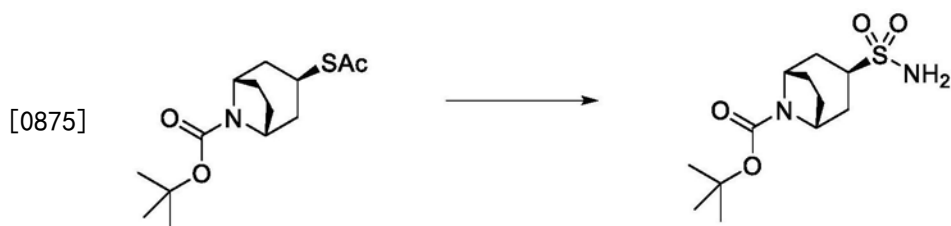
[0870] 步骤B: (1R*, 3R*, 5S*)-3-(乙酰基硫基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



[0872] 向(1R*, 3S*, 5S*)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(4.08g, 13.2mmol, 1.0当量)的二甲基甲酰胺(50mL)和乙腈(13mL)溶液中添加硫代乙酸钾(4.52g, 39.6mmol, 3.0当量)。将反应混合物加热至回流持续1小时,然后使其冷却至室温。将盐水和乙酸乙酯添加至溶液中,且在彻底混合之后,将有机层分离,以盐水洗涤两次,干燥(经由硫酸钠),过滤且在真空中浓缩。将粗品材料通过使用乙酸乙酯和庚烷作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化,以得到标题化合物(2.95g, 产率78%)。

[0873] ^1H NMR (CDCl₃): δ =4.20 (br s, 2H), 3.98 (t, 1H), 2.42 (br s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.64 (m, 2H) 和 1.44 (s, 9H)。

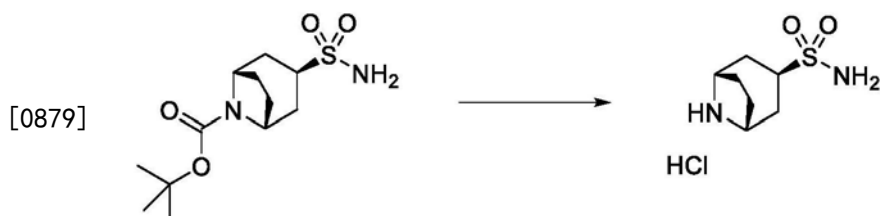
[0874] 步骤C: (1R*, 3R*, 5S*)-3-氨磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



[0876] 向(1R*,3R*,5S*)-3-(乙酰基磺基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.95g,10.3mmol,1.0当量)的水(10.3mL)和乙酸(103mL)溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(4.1g,30.9mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩至约20-30mL,之后将所得溶液逐滴添加至氢氧化铵溶液(25重量%于水中;400mL),且之后在室温下搅拌10分钟。然后将溶液以盐酸(水溶液,1M)酸化至pH 7-8且以乙酸乙酯萃取。将有机层以盐水洗涤,经由硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到不纯的标题化合物(387mg,产率12%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0877] ^1H NMR (CDCl_3): δ =4.33 (br s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.64 (m, 2H) 和 1.44 (s, 9H)。

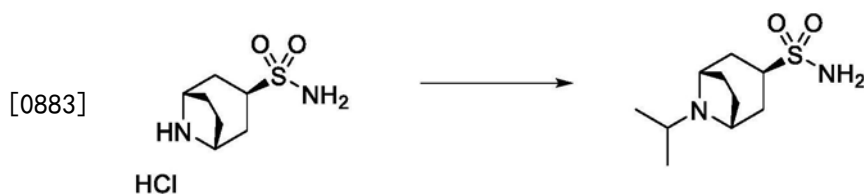
[0878] 步骤D: (1R*,3R*,5S*)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺盐酸盐



[0880] 向(1R*,3R*,5S*)-3-氨磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(387mg,1.33mmol,1.0当量)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加盐酸(4M于二氧杂环己烷中,3.3mL,13.3mmol,10.0当量)。在室温下,将溶液搅拌1.5小时。然后将溶剂倾析,且添加二氯甲烷,然后再倾析。这样得到不纯的标题化合物(200mg,产率66%),其在没有纯化的情况下即使用。

[0881] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ =9.40 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 6.93 (br s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.98 (m, 6H) 和 1.79 (m, 1H)。

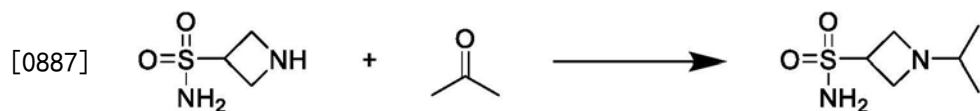
[0882] 步骤E: (1R*,3R*,5S*)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺



[0884] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从(1R*,3R*,5S*)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺盐酸盐和丙酮进行制备。将粗化合物通过使用二氯甲烷和3.5M于甲醇中的氨的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化,以得到非均质状态的标题化合物(22mg,产率21%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0885] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ =6.61 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.50 (m, 4H) 和 0.97 (d, 6H)。

[0886] 中间体P37: 1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[0888] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P33)和丙酮进行制备,但不需要三乙胺。标题化合物(12mg,产率6%)在没有纯化的情况下即使用。

[0889] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.87 (br s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.32 (m, 1H) 和 0.81 (d, 6H)。

[0890] 中间体P38:1'-乙基-[1,4'-联哌啶]-4-磺酰胺



[0892] 将盐酸4-哌啶磺酰胺(0.35g, 1.6mmol)于乙腈(14mL)中的悬浮液与三乙胺(0.17g, 0.24mL, 1.7mmol)搅拌30分钟。向其中添加1-乙基-4-哌啶酮(0.21g, 0.23mL, 1.6mmol)和三乙氧基硼氢化钠(0.43g, 2.0mmol)。继续搅拌20小时,然后将溶液在真空中浓缩。将粗品材料悬浮于几mL二氯甲烷/甲醇/7N于甲醇中的氨(1:1:1)中,且通过色谱法(40g Silicycle SiO₂筒,透过针筒过滤器,以5-30%3.5N于二氯甲烷中的氨/甲醇洗脱)纯化,以得到标题化合物(290mg,产率90%)。

[0893] ^1H NMR (CD₃OD): δ =3.09 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.52 (q, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.64 (m, 2H) 和 1.13 (t, 3H)。

[0894] 中间体P39:1-甲基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

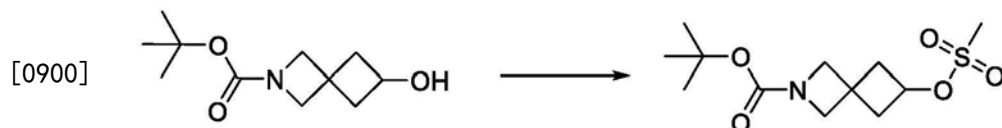


[0896] 如针对1-甲基吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P27)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P33)和甲醛进行制备。将粗化合物通过使用二氯甲烷和3.5M于甲醇中的氨的混合物作为洗脱剂的正相硅胶快速色谱法来纯化,以得到标题化合物(24mg,产率16%)。

[0897] ^1H NMR (CD₃OD): δ =4.08 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.87 (t, 2H) 和 2.54 (s, 3H)。

[0898] 中间体P40:2-乙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺

[0899] 步骤A:6-((甲基磺酰基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

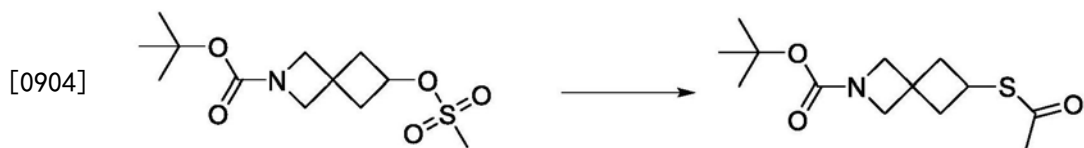


[0901] 向6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2g, 9.4mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中添加三乙胺(2.6mL, 18.8mmol)。将溶液冷却至0℃,且逐滴添加甲烷磺酰氯(0.8mL, 10.3mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将混合物在室温下搅拌18小时,然后以水和盐水洗涤,干燥(硫酸钠),过滤且蒸发,以得到呈白色固体的标题化合物(2.7g,产率100%)。

[0902] ^1H NMR (CDCl₃): δ =4.89 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.48 (m,

2H) 和1.44 (s, 9H)。

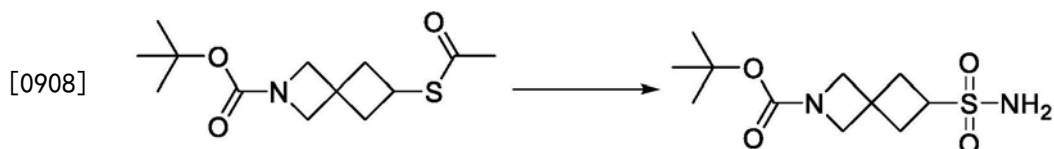
[0903] 步骤B: 6-(乙酰基硫基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0905] 向6-((甲基磺酰基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1g, 3.4mmol)的乙腈(10mL)和二甲基甲酰胺(40mL)溶液中添加硫代乙酸钾(1.57g, 13.7mmol)。将反应物加热至回流持续18小时,且在冷却后倾倒至水(200mL)和乙酸乙酯(100mL)中。将混合物分离,且将水层以乙酸乙酯萃取。将合并的有机层以水(4×)和盐水洗涤,之后干燥(硫酸钠),过滤且在真空中蒸发,以得到呈棕色油状物的标题化合物(1g, 产率100%)。

[0906] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=3.96$ (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (m, 2H) 和1.42 (s, 9H)。

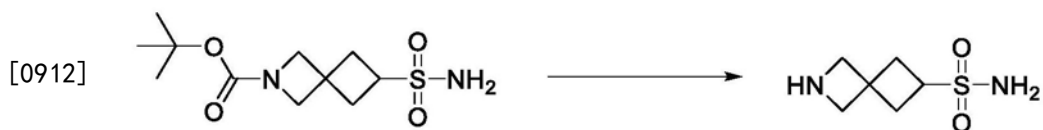
[0907] 步骤C: 6-氨磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0909] 将6-(乙酰基硫基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(650mg, 2.4mmol)、乙酸(5mL)和水(1mL)的混合物于冰/水中冷却。在10分钟时期内分批添加N-氯琥珀酰亚胺(960mg, 7.8mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌1小时,之后倾倒至冷的氢氧化铵水溶液(50mL, 25%)中。使混合物在室温下搅拌18小时,之后将溶剂在真空中蒸发,且将残余物于四氢呋喃中研磨并倾析。将合并的四氢呋喃层蒸发,且将残余物经由二氧化硅纯化,其使用二氯甲烷/甲醇(9:1)作为洗脱剂。获得呈白色泡沫的标题化合物(240mg, 产率36%)。

[0910] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=4.87$ (br s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.72 (m, 1H), 2.62 (m, 4H) 和1.44 (s, 9H)。

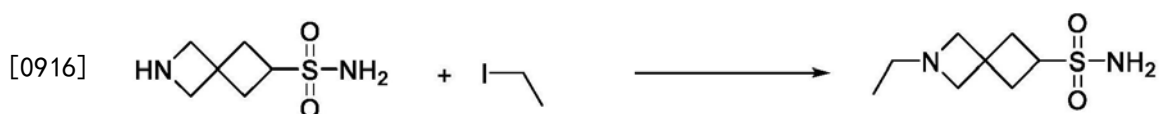
[0911] 步骤D: 2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺



[0913] 向6-氨磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(240mg, 0.87mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加三氟乙酸(0.26mL, 3.5mmol)。将反应物搅拌48小时,且将溶剂蒸发。将残余物溶解于甲醇中,且经由Amberlite 410离子交换树脂纯化,以得到呈淡黄色油状物的标题化合物(100mg, 产率67%)。

[0914] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.93$ (s, 4H), 3.66 (m, 1H) 和2.64 (m, 4H)。

[0915] 步骤E: 2-乙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺



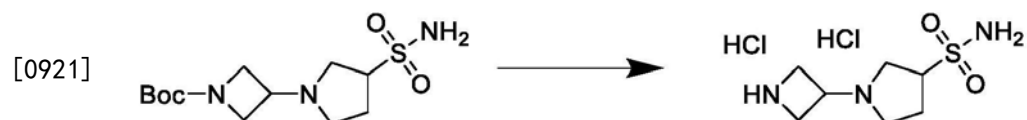
[0917] 遵循如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述的程序,从碘化乙

基和2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺进行制备。将粗品材料通过使用乙酸乙酯和甲醇(9:1)作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化,以得到呈与三乙胺盐的混合物的产物。将粗产物溶解于甲醇中且经由Amberlite 410过滤。将溶剂蒸发以得到标题化合物(8mg,产率15%)。

[0918] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.67$ (m, 1H), 3.24 (d, 4H), 2.50 (d, 4H), 2.43 (q, 2H) 和 0.95 (t, 3H)。

[0919] 中间体P41: 1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺

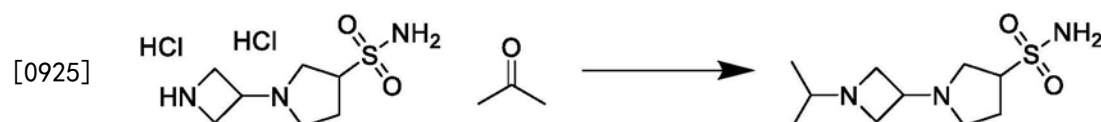
[0920] 步骤A: 1-(氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺二盐酸盐



[0922] 向3-(3-氨磺酰基吡咯烷-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(726mg, 2.38mmol, 1.0当量)的二氯甲烷(24mL)溶液中添加于二氧杂环己烷中的盐酸(4M, 6.0mL, 23.8mmol, 10.0当量)。将反应混合物搅拌1.5小时,然后在真空中浓缩,以得到呈二盐酸盐的标题化合物(774mg, 2.38mmol, 产率100%),其在没有纯化的情况下即使用。

[0923] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=9.60$ (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.34 (m, 4H), 4.11 (m, 3H), 3.91 (m, 2H) 和 2.23 (m, 4H)。

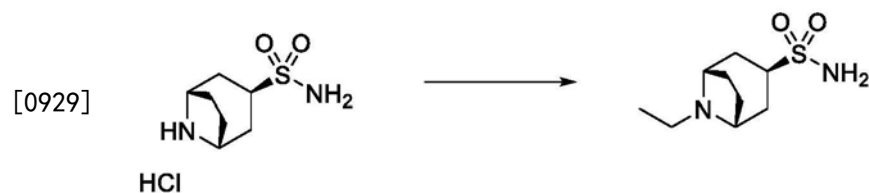
[0924] 步骤B: 1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺



[0926] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从1-(氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺二盐酸盐和丙酮进行制备,但需要2.5当量三乙胺。将粗化合物通过使用二氯甲烷和3.5M于甲醇中的氨的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化,以得到标题化合物(94mg,产率38%)。

[0927] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.91$ (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.38 (q, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.01 (m, 2H) 和 0.81 (d, 6H)。

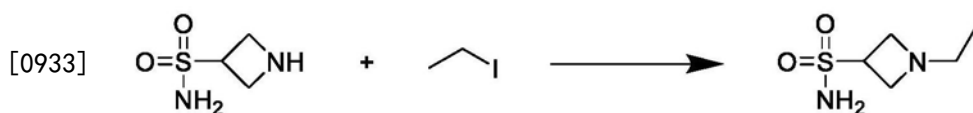
[0928] 中间体P42: (1R*, 3R*, 5S*)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺



[0930] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从碘乙烷和(1R, 3R, 5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺盐酸盐进行制备。标题化合物(36mg,产率41%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0931] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.63$ (br s, 2H), 3.97 (br s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.98 (br s, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.11 (m, 4H) 和 1.11 (m, 3H)。

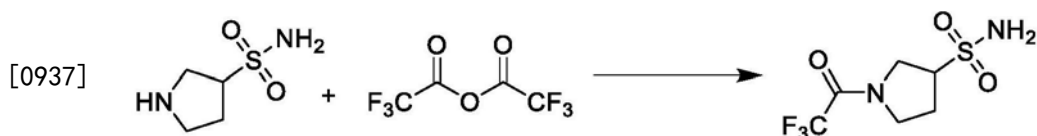
[0932] 中间体P43: 1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[0934] 如针对1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P33)和碘化乙基进行制备。这样得到不纯的标题化合物(15mg,产率9%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0935] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=4.11$ (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.74 (q, 2H) 和 1.02 (t, 3H)。

[0936] 中间体P44:1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-磺酰胺



[0938] 如针对1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)所述,从吡咯烷-3-磺酰胺和双-三氟乙酸酐进行制备。这样得到标题化合物(72mg,产率36%),其在没有纯化的情况下即使用。

[0939] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=4.08$ (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H) 和 2.38 (m, 1H)。

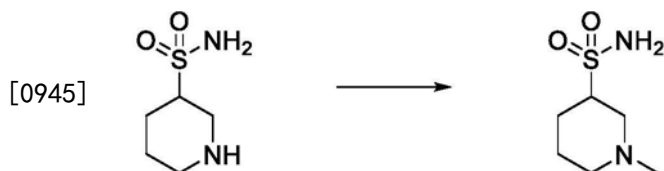
[0940] 中间体P45:1-(环丙基甲基)哌啶-3-磺酰胺



[0942] 如针对1-乙基哌啶-3-磺酰胺(中间体P15)所述,使用哌啶-3-磺酰胺盐酸盐(0.5g, 3.2mmol)和碘甲基-环丙烷(0.29mL, 0.58g, 3.2mmol)进行制备,以在柱纯化之后得到标题化合物(0.28g, 1.26mmol, 产率40%)。

[0943] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=3.41$ (br d, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.96 (br d, 1H), 2.44 (t, 1H), 2.36 (d, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 0.57 (m, 2H) 和 0.15 (m, 2H)。

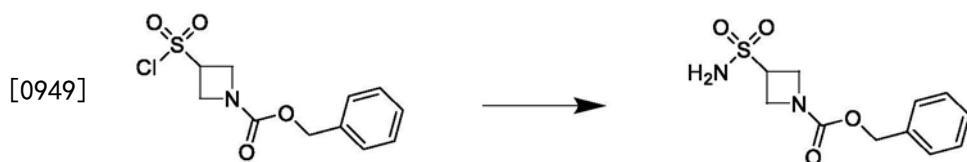
[0944] 中间体P46:1-甲基哌啶-3-磺酰胺



[0946] 如针对1-乙基哌啶-3-磺酰胺(中间体P15)所述,使用哌啶-3-磺酰胺盐酸盐(0.5g, 3.2mmol)和碘化甲基(0.20mL, 0.45g, 3.2mmol)进行制备,以得到标题化合物(0.24g, 1.35mmol, 产率43%)。粗产物在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0947] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.2-3.4$ (m, 3H), 2.97 (br d, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (br t, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (br d, 1H) 和 1.5-1.8 (m, 2H)。

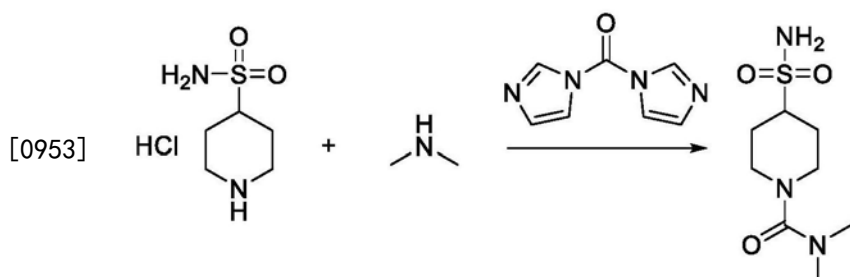
[0948] 中间体P47:3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯



[0950] 向0℃的搅拌的3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(2.0g, 6.9mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加氨(7N于甲醇中, 30mL)。将所得混合物搅拌过夜, 缓慢升温至室温, 然后浓缩至白色固体, 以THF研磨, 且将所得标题化合物通过过滤来分离成白色固体(产率95%), 且其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0951] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=7.3$ (m, 5H), 5.05 (d, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.13 (m, 2H) 和 2.47 (m, 1H)。

[0952] 中间体P48: N,N-二甲基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺

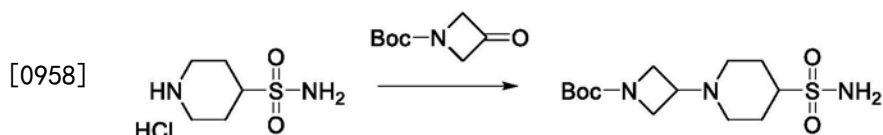


[0954] 向羰基二咪唑(162mg, 1.0mmol)的乙腈(10mL)溶液中添加二甲胺盐酸盐(81mg, 1.0mmol), 且在室温下将溶液搅拌过夜。将三乙胺(0.42mL, 3.0mmol, 3.0当量)和盐酸哌啶-4-磺酰胺(200mg, 1.0mmol)添加至悬浮液中。将反应混合物搅拌过夜, 且添加额外部分的羰基二咪唑(162mg, 1.0mmol)、三乙胺(0.42mL, 3.0mmol, 3.0当量)和2M于四氢呋喃中的二甲胺(0.5mL, 1.0mmol)。搅拌过夜之后, 添加额外的2M于四氢呋喃中的二甲胺(2mL, 4.0mmol, 4.0当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌3天, 之后转移至微波小瓶中, 且添加额外的2M于四氢呋喃中的二甲胺(2.0mL, 4.0mmol, 4.0当量)。将小瓶加热至50℃过夜, 然后在真空中浓缩。将粗品材料溶解于甲醇中, 涂布于hydromatrix上, 然后通过使用二氯甲烷和三乙胺与甲醇(比率1:1)的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法纯化以得到标题化合物(73mg, 产率31%)。

[0955] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.72$ (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.72 (m, 8H), 1.94 (d, 2H), 1.52 (m, 2H)。

[0956] 中间体P49: 1-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺

[0957] 步骤A: 3-(4-氨磺酰基哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

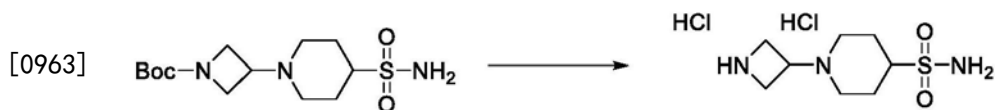


[0959] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述, 从哌啶-4-磺酰胺盐酸盐(0.35g, 1.6mmol)和1-Boc-氮杂环丁烷酮(0.28g, 1.6mmol), 使用2当量三乙胺进行制备。将粗化合物通过使用二氯甲烷和3.5M于甲醇中的氨的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法来纯化, 以得到呈白色蜡状固体的标题化合物(236mg, 产率47%)。

[0960] HPLC-MS: 100% (ELSD), M 319+1 (ACPI pos.)

[0961] ^1H NMR (甲醇- d_4) : δ = 4.37 (s, 2H) , 3.94 (dd, J = 8.8, 7.2Hz, 2H) , 3.77 (dd, J = 9.0, 5.3Hz, 2H) , 3.09 (tt, J = 7.1, 5.3Hz, 1H) , 3.00–2.81 (m, 3H) , 2.22–2.08 (m, 2H) , 1.98–1.70 (m, 4H) , 1.41 (s, 9H) 。

[0962] 步骤B: 1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺二盐酸盐

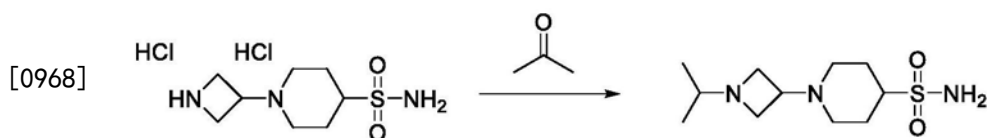


[0964] 将步骤A的3-(4-氨磺酰基哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.23g, 0.7mmol)悬浮于二氧杂环己烷中的HCl(4N, 9mL, 36mmol)中,且在环境温度下搅拌20小时。将溶剂在真空中蒸发,且将残余物以二氧杂环己烷(25mL)汽提一次,以得到粗产物(250mg, 当量产率),其用于下一步骤。

[0965] HPLC-MS: 97% (ELSD), M 291+1 (ACPI pos.)

[0966] ^1H NMR (甲醇- d_4) : δ = 4.72–4.57 (m, 2H) , 4.44–4.28 (m, 3H) , 3.61 (d, J = 11.7Hz, 2H) , 3.26 (dd, J = 11.1, 4.2Hz, 2H) , 3.01 (s, 1H) , 2.44 (dd, J = 14.3, 3.1Hz, 2H) , 2.24 (t, 1H) , 1.61 (s, 1H) 。

[0967] 步骤C: 1-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺

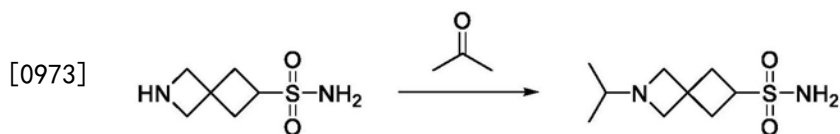


[0969] 遵循如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述的程序,从步骤B的1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺二盐酸盐(100mg, 0.31mmol)和丙酮(0.03mL, 22mg, 0.39mmol)进行制备,以在柱色谱法之后产生呈白色固体的标题化合物(70mg, 产率87%)。

[0970] HPLC-MS: 59+40% (ELSD) 显示两个峰均具有M 262+1 (ACPI pos.)

[0971] ^1H NMR (甲醇- d_4) : δ = 3.55 (t, J = 6.5Hz, 2H) , 3.02–2.82 (m, 6H) , 2.49 (h, J = 6.2Hz, 1H) , 2.13 (ddd, J = 12.0, 4.2, 2.2Hz, 2H) , 1.88 (dd, J = 11.3, 2.1Hz, 2H) , 1.77 (qd, J = 12.1, 3.5Hz, 2H) , 0.97 (d, J = 6.3Hz, 6H) 。

[0972] 中间体P50: 2-异丙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺



[0974] 向2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺(50mg, 0.28mmol)和丙酮(25mg, 0.43mmol, 1.5当量)的乙腈(5mL)溶液中添加三乙氧基硼氢化钠(89mg, 0.43mmol, 1.5当量)。在室温下,将反应混合物搅拌18小时,然后在真空中浓缩。将粗品材料溶解于甲醇中,且以Amberlite 410离子交换树脂处理。将混合物过滤,且将甲醇蒸发。将残余物于THF中研磨。将混合物过滤,且将THF蒸发,以得到标题化合物(40mg, 产率65%),其如此使用。

[0975] ^1H NMR (CD3OD) : δ = 3.71 (m, 1H) , 3.25 (m, 4H) , 2.53 (m, 4H) , 2.33 (m, 1H) , 0.93 (d, 6H) 。

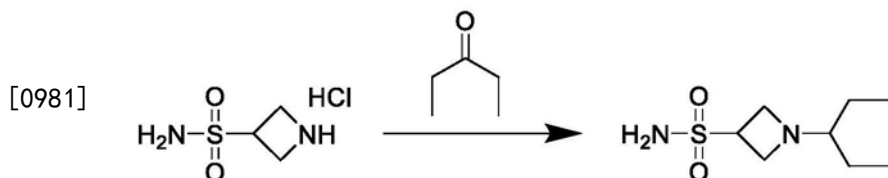
[0976] 中间体P51: 2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺



[0978] 向2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺(50mg, 0.28mmol)和甲醛(32μL, 37%于水中, 0.43mmol, 1.5当量)的乙腈(5mL)溶液中添加三乙氧基硼氢化钠(90mg, 0.43mmol, 1.5当量)。在室温下, 将反应混合物搅拌18小时, 然后在真空中浓缩。将粗品材料溶解于甲醇中, 且以Amberlite 410离子交换树脂处理。将混合物过滤, 且将甲醇蒸发。将残余物于THF中研磨。将混合物过滤, 且将THF蒸发, 以得到标题化合物(40mg, 产率74%), 其如此使用。

[0979] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=3.71$ (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。

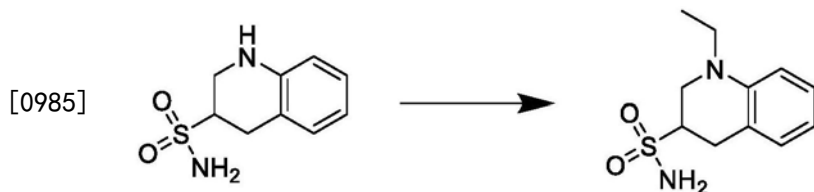
[0980] 中间体P52: 1-(戊-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[0982] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述, 从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和3-戊酮进行制备。标题化合物(20mg, 产率12%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[0983] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.86$ (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.24 (m, 4H), 0.74 (m, 6H)。

[0984] 中间体P53: 1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-磺酰胺

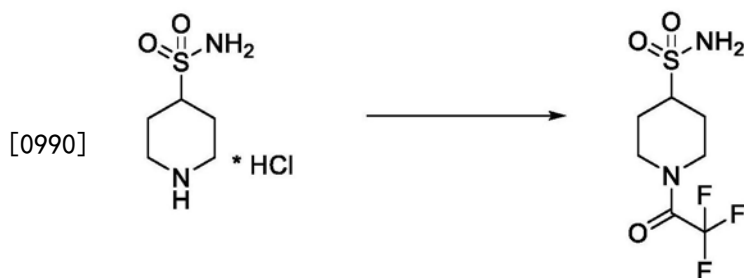


[0986] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述, 从1,2,3,4-四氢喹啉-3-磺酰胺、丙酮和乙酸进行制备, 但不需要三乙胺。标题化合物(27mg, 产率11%)在没有进一步纯化的情况下即使用。预期的异丙基类似物未分离。

[0987] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=7.09$ (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 4.52 (br s, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.17 (t, 3H)。

[0988] 中间体P54: 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺酰胺

[0989] 步骤A: 1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺



[0991] 将哌啶-4-磺酰胺盐酸盐(600mg, 2.7mmol)与于乙腈(12mL)中的三乙胺(0.75mL, 0.54g, 5.4mmol)搅拌持续30分钟。向此浆料中添加三氟乙酸酐(0.38mL, 0.57g, 2.7mmol),

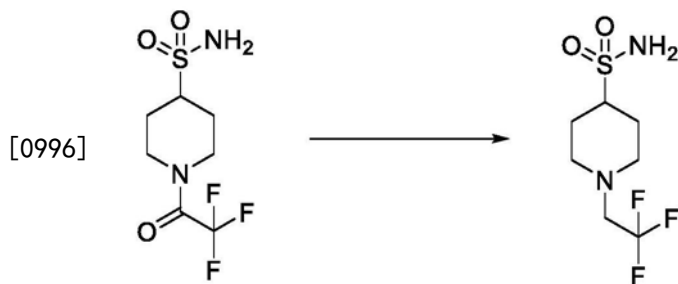
且继续搅拌20小时。将混合物在真空中浓缩,且将残余物溶解于甲醇中,然后施加于二氧化硅柱(40g)且以0-30%于DCM中的甲醇洗脱,以得到1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(182mg,产率26%),其被双三氟乙酰化副产物污染。将其如此用于下一步骤。

[0992] HPLC-MS:76% (ELSD), M 260+1 (ACPI pos.)。

[0993] HPLC-MS:23% (ELSD), M 356+1 (ACPI pos.),对于双三氟乙酰化副产物。

[0994] ^1H NMR (甲醇- d_4): δ =7.39 (s, 1H), 4.64-4.47 (m, 1H), 4.10 (d, J =13.1Hz, 1H), 3.51 (tt, J =11.4, 4.0Hz, 1H), 3.22 (dt, J =12.6, 3.5Hz, 2H), 2.87 (td, J =13.0, 2.9Hz, 1H), 2.21 (ddt, J =20.3, 13.9, 3.2Hz, 2H), 1.78 (ddtt, J =24.0, 16.4, 7.6, 4.4Hz, 2H)。

[0995] 步骤B: 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺酰胺



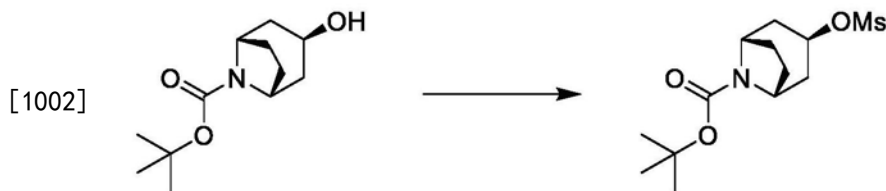
[0997] 将步骤A的1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(65mg, 0.22mmol)溶解于THF(3.25mL)中且冷却至0℃。在0℃下,向此溶液中逐滴添加硼烷-DMS-加合物(94%, 9.9M, 0.10mL, 1.01mmol),然后将混合物加热至回流持续4小时,且随后使其在周末内冷却至室温。将此混合物以MeOH淬灭,直至不再有明显的气体逸出,然后在真空中蒸发,且以甲醇汽提两次。在真空中进行干燥,得到呈澄清油状物的粗产物(具有略微DMS气味),将其通过ISCO 5-30%于DCM中的MeOH(3.5N NH_3)纯化,以得到标题化合物(31mg,产率56%)。

[0998] HPLC-MS:100% (ELSD), M 246+1 (ACPI pos.)

[0999] ^1H NMR (甲醇- d_4): δ =3.16-3.00 (m, 4H), 2.88 (tt, J =12.2, 3.8Hz, 1H), 2.42 (td, J =12.0, 2.5Hz, 2H), 2.08 (dt, J =13.1, 2.9Hz, 2H), 1.80 (qd, J =12.4, 4.1Hz, 2H), 1.17 (t, J =7.1Hz, 1H), 1.00-0.81 (m, 1H)。

[1000] 中间体P55: (1R*, 3S*, 5S*)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺

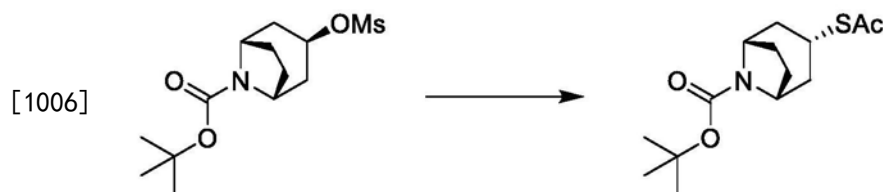
[1001] 步骤A: (1R*, 3R*, 5S*)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



[1003] 如针对(1R*, 3S*, 5S*)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体P36步骤A),从3-内-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯进行制备,以得到标题化合物(3.3g,产率81%)。

[1004] ^1H NMR (CDCl_3): δ =5.02 (t, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.03 (m, 8H), 1.45 (s, 9H)。

[1005] 步骤B: (1R*, 3S*, 5S*)-3-(乙酰基硫基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



[1007] 如针对 (1R*,3R*,5S*)-3-(乙酰基硫基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (中间体P36步骤B), 从 (1R*,3R*,5S*)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯进行制备, 以得到标题化合物 (1.65g, 产率53%)。

[1008] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=4.19$ (br s, 2H), 3.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.79 (d, 6H), 1.45 (s, 9H)。

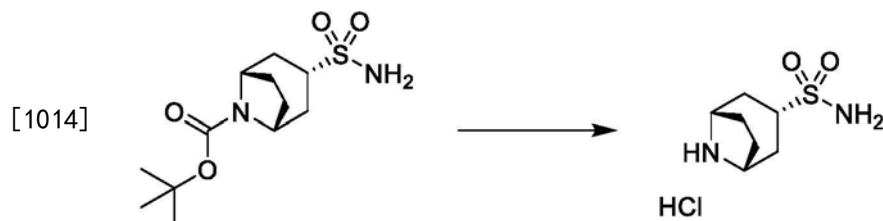
[1009] 步骤C: (1R*,3S*,5S*)-3-氨磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



[1011] 如针对 (1R*,3R*,5S*)-3-氨磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (中间体P36步骤C), 从 (1R*,3S*,5S*)-3-(乙酰基硫基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯进行制备, 除了将粗标题化合物通过使用庚烷和乙酸乙酯的正相快速色谱法来纯化, 以得到标题化合物 (235mg, 产率14%)。

[1012] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=4.50$ (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

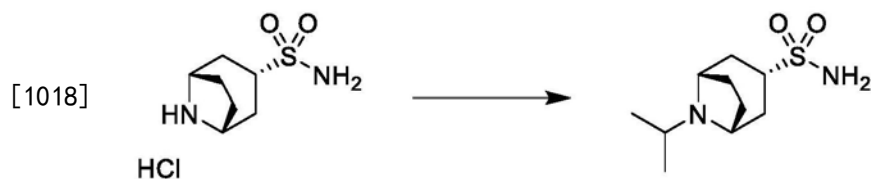
[1013] 步骤D: (1R*,3S*,5S*)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺盐酸盐



[1015] 如针对 (1R*,3R*,5S*)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺盐酸盐 (中间体P36步骤D), 从 (1R*,3S*,5S*)-3-氨磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯进行制备, 以得到标题化合物 (203mg, 定量产率)。

[1016] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=9.28$ (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 6H), 1.82 (d, 1H)。

[1017] 步骤E: (1R*,3S*,5S*)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺

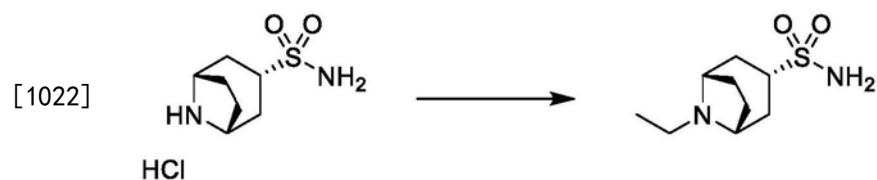


[1019] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺 (中间体P14), 从 (1R*,3S*,5S*)-8-氮杂双环

[3.2.1] 辛烷-3-磺酰胺盐酸盐进行制备,除了将粗化合物通过使用二氯甲烷和7M氨于甲醇中的混合物的正相快速色谱法来纯化,以得到标题化合物(15mg,产率16%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1020] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=4.24$ (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.20 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.37 (d, 6H)。

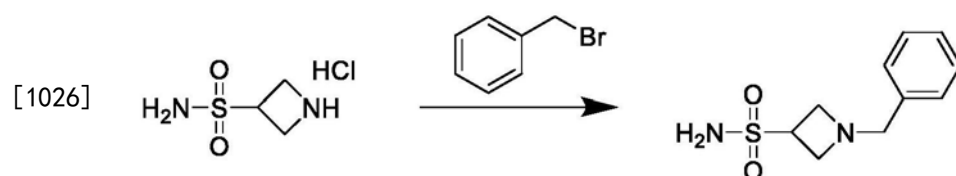
[1021] 中间体P56: (1R*, 3S*, 5S*)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺



[1023] 如针对1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6),从(1R*, 3S*, 5S*)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺盐酸盐进行制备,以得到标题化合物(30mg,产率34%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1024] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=4.10$ (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.24 (m, 5H), 2.02 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)。

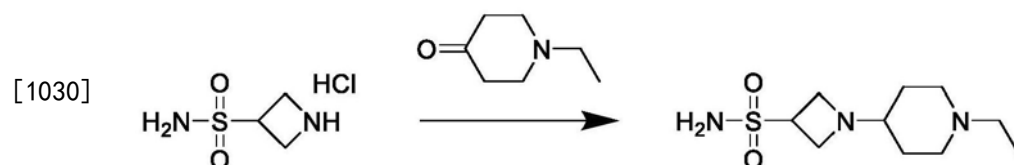
[1025] 中间体P57: 1-苄基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1027] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3),从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和溴化苄基进行制备。标题化合物(57mg,产率25%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1028] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=7.24$ (m, 5H), 6.93 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.35 (m, 2H)。

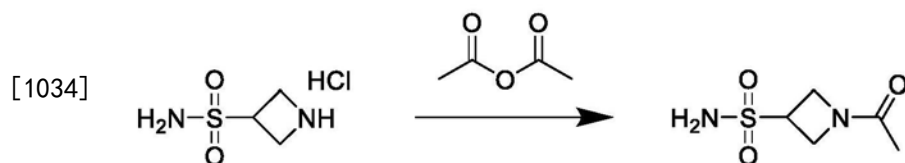
[1029] 中间体P58: 1-(1-乙基哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1031] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和1-乙基-4-哌啶酮进行制备。标题化合物(111mg,产率44%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1032] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.88$ (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.27 (q, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.57 (dd, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)。

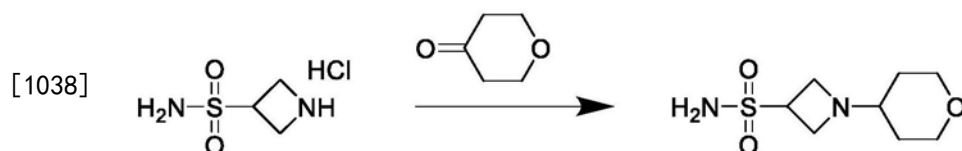
[1033] 中间体P59: 1-乙酰基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1035] 如针对1-乙酰基哌啶-4-磺酰胺(中间体P7)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐进行制备。标题化合物(31mg,产率20%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1036] ^1H NMR (CD₃OD): δ =4.57 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)。

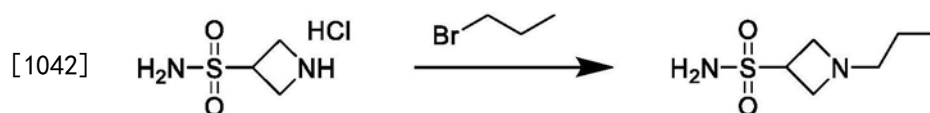
[1037] 中间体P60:1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1039] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和四氢-4H-吡喃-4-酮进行制备。标题化合物(112mg,产率50%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1040] ^1H NMR (DMSO-*d*₆): δ =6.89 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.77 (dt, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.24 (m, 3H), 2.98 (q, 1H), 2.26 (tq, 1H), 1.55 (dd, 2H), 1.11 (m, 2H)。

[1041] 中间体P61:1-丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1043] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3),从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和1-溴丙烷进行制备。标题化合物(15mg,产率8%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1044] ^1H NMR (DMSO-*d*₆): δ =6.88 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

[1045] 中间体P62:3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1046] 步骤A:3-(乙酰基硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1048] 向3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(17.2g, 60.8mmol, 1.0当量)和硫代乙酸(8.7mL, 121.6mmol, 2.0当量)的二甲基甲酰胺(83mL)的溶液中逐份添加碳酸铯(39.6g, 121.6mmol, 2.0当量)。反应在此添加期间为放热的。然后将反应混合物加热至70℃持续1小时,以得到完全转化。将混合物以水(600mL)稀释,然后以二乙醚(600mL)萃取。将有机层以水(600mL)洗涤两次,以盐水(500mL)洗涤一次,经由Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。将粗品材料进行使用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱剂的正相硅胶快速色谱法,以得到标题化合物(8.76g,产率62%)。

[1049] ^1H NMR (CDCl₃): δ =4.35 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (dd, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.39 (s,

9H)。

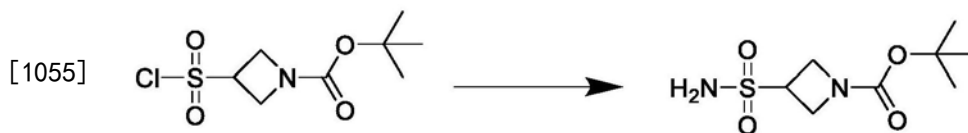
[1050] 步骤B: 3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1052] 向3-(乙酰基硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (8.76g, 37.9mmol, 1.0当量) 的水 (38mL) 和乙酸 (380mL) 溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺 (15.2g, 113.7mmol, 3.0当量)。将悬浮液在室温下搅拌20分钟, 以得到澄清溶液和完全转化。将反应混合物以水 (600mL) 稀释, 然后以二氯甲烷 (600mL) 萃取。将有机层以水 (600mL) 洗涤两次, 以盐水 (300mL) 洗涤一次, 经由Na2SO4干燥, 过滤, 然后如此用于以下反应, 而无需进一步浓缩有机层。

[1053] ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.57 (m, 1H), 4.38 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

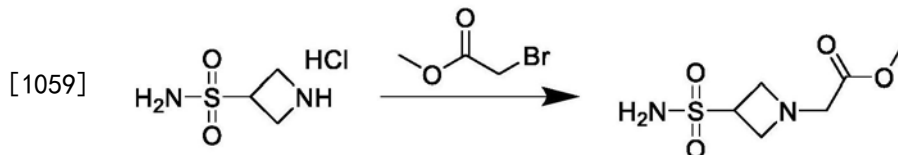
[1054] 步骤C: 3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1056] 向3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (最大37.9mmol) 的二氯甲烷 (600mL) 溶液中添加7M于甲醇中的氨 (55mL, 379mmol, 10当量)。将澄清溶液在室温下搅拌半小时。将悬浮液在真空中浓缩。将粗品材料溶解于甲醇中, 涂布于hydromatrix上, 然后进行施用二氯甲烷和氨 (3.5M) 于甲醇中的混合物作为洗脱剂的正相快速色谱法, 以得到标题化合物 (2.67g, 11.3mmol, 历经两个步骤的产率30%)。

[1057] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.18 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

[1058] 中间体P63: 2-(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基) 乙酸甲酯



[1060] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺 (中间体P3), 从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和溴乙酸甲酯进行制备。标题化合物 (43mg, 产率21%) 在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1061] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.92 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.58 (m, 5H), 3.41 (dd, 2H), 3.29 (s, 2H)。

[1062] 中间体P64: 1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-磺酰胺

[1063] 步骤A: 2-溴-4-氯丁酰氯

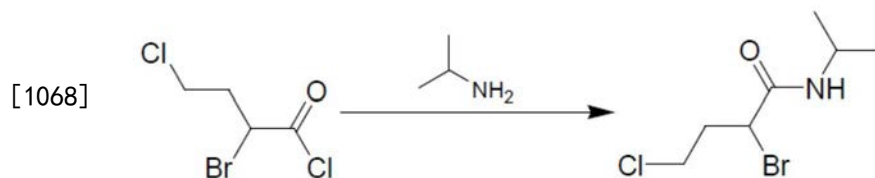


[1065] 在25℃下, 向4-氯丁酰氯 (25g, 177.31mmol, 1当量) 的DCM (45mL) 溶液中添加NBS (47.34g, 265.97mmol, 1.5当量) 和SOCl₂ (1.05g, 8.87mmol, 643.13μL, 0.05当量), 接着添加

HBr (1.33g, 6.58mmol, 892.86 μ L, 40%纯度, 0.037当量)。在50℃下将混合物搅拌1.5小时。将反应混合物以己烷(300mL)稀释并过滤。将滤液在真空中浓缩以得到标题化合物(35g, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下即用于下一步骤。

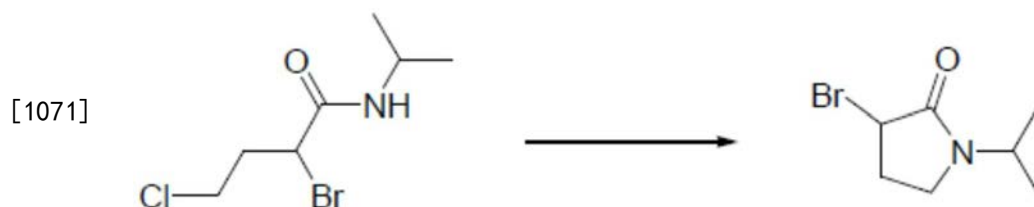
[1066] ^1H NMR (CDCl_3): δ =4.87–4.80 (m, 1H), 3.76–3.74 (m, 2H) and 2.59–2.44 (m, 2H)。

[1067] 步骤B: 2-溴-4-氯-N-异丙基丁酰胺



[1069] 在0℃下, 向2-溴-4-氯丁酰氯(20g, 90.95mmol, 1当量)的DCM(50mL)溶液中添加丙-2-胺(6.45g, 109.14mmol, 9.38mL, 1.2当量)。将混合物升温至25℃并在25℃下再搅拌1小时。将反应混合物以DCM(200mL)稀释并以水(100mL)洗涤。将有机层经由 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩, 以得到标题化合物(19.1g, 78.75mmol, 产率87%)。

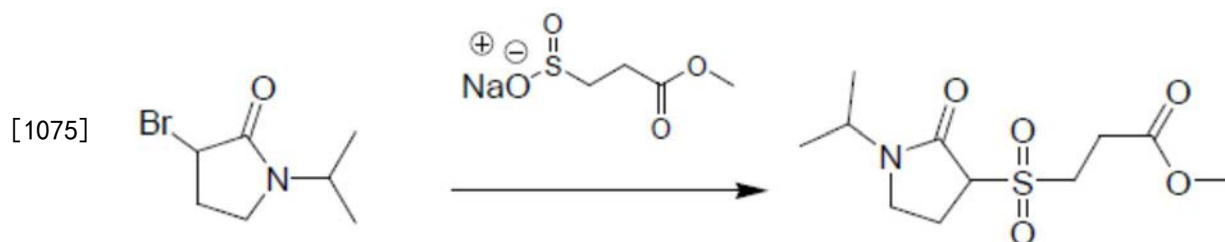
[1070] 步骤C: 3-溴-1-异丙基吡咯烷-2-酮



[1072] 在0℃下, 向2-溴-4-氯-N-异丙基丁酰胺(19g, 78.34mmol, 1当量)的THF(200mL)中添加NaH(6.27g, 156.67mmol, 60%纯度, 2当量)。在25℃下, 将混合物搅拌1小时。然后将反应混合物以 H_2O (200mL)淬灭并以乙酸乙酯($2 \times 300\text{mL}$)萃取。将合并的有机层以盐水(200mL)洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯, 20:1至1:1)纯化以得到标题化合物(11.5g, 55.80mmol, 产率71%)。

[1073] ^1H NMR (CDCl_3): δ =4.41–4.31 (m, 2H), 3.46–3.43 (m, 1H), 3.32–3.29 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H), 2.32–2.30 (m, 1H) and 1.16–1.14 (m, 6H)。

[1074] 步骤D: 3-((1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-基)磺酰基)丙酸甲酯



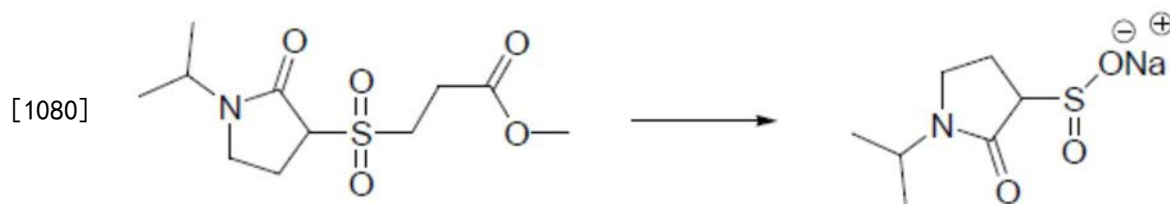
[1076] 向3-溴-1-异丙基吡咯烷-2-酮(1g, 4.85mmol, 1当量)的DMSO(10mL)溶液中添加3-甲氧基-3-氧代-丙烷-1-亚磺酸钠(845mg, 4.85mmol, 1当量)。在25℃下将混合物搅拌16小时。将反应混合物以盐水(80mL)淬灭且以乙酸乙酯($3 \times 80\text{mL}$)萃取。将合并的有机层以盐水(60mL)洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯, 10:1至1:1)纯化以得到标题化合物(1.1g, 3.97mmol, 产率82%)。

[1077] ^1H NMR (CDCl_3): δ =4.37–4.33 (m, 1H), 3.97–3.93 (m, 1H), 3.82–3.72 (m, 5H), 3.58–3.51 (m, 1H), 3.39–3.38 (m, 1H), 2.94–2.90 (m, 2H), 2.77–2.73 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H) and

1.18 (d, 6H)。

[1078] LCMS: m/z 277.9 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1079] 步骤E: 1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-亚磺酸钠

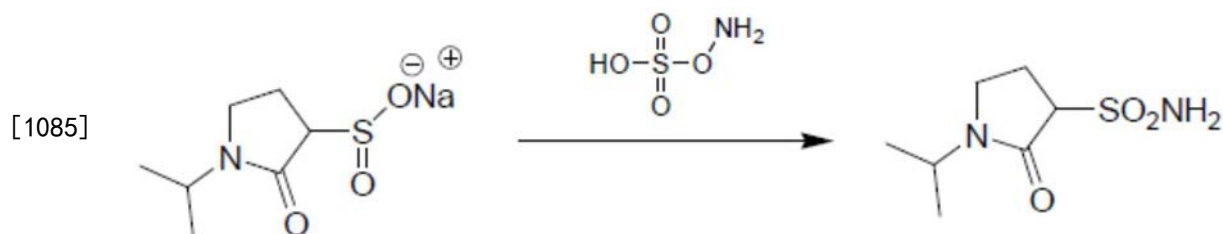


[1081] 在25℃下,向3-((1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-基)磺酰基)丙酸甲酯(0.6g, 2.16mmol, 1当量)于MeOH(4.8mL)和THF(4.8mL)的混合物中的溶液中添加NaOMe的MeOH溶液(6.2M, 1.05mL, 3当量)。在25℃下将混合物搅拌3小时。然后将反应混合物在真空中浓缩以得到呈棕色固体的标题化合物(461.3mg, 粗品),其在没有进一步纯化的情况下即用于下一步骤。

[1082] ¹H NMR (CD₃OD): δ = 4.34-4.27 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H) and 1.19-1.14 (m, 6H)。

[1083] LCMS: m/z 192.0 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1084] 步骤F: 1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-磺酰胺



[1086] 在0℃下,向1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-亚磺酸钠(461mg, 2.16mmol, 1当量)的DMSO(6mL)溶液中添加(氨基氧基)磺酸(1.22g, 10.82mmol, 5当量)和AcONa(709mg, 8.65mmol, 4当量)的H₂O(2mL)溶液。将混合物升温至25℃并在25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤,且将滤饼以MeOH(10mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(参见“实验方法”,“纯化方法2”)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(219.8mg, 1.07mmol, 产率49%, 100%纯度)。

[1087] ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 6.92 (br s, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H) and 1.10-1.03 (m, 6H)。

[1088] LCMS: m/z 206.9 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1089] 中间体P65: 1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺



[1091] 将1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺二盐酸盐(95%, 250mg, 0.81mmol)和三乙胺(0.23mL, 164mg, 1.63mmol)于乙腈(10mL)中的悬浮液搅拌30分钟。将乙酸酐(0.08mL, 87mg, 0.85mmol)添加至此浆料中,且继续搅拌20小时。将混合物在真空中浓缩,且将残余物溶解于甲醇中,然后施加于二氧化硅柱(40g)且以0-30%于DCM中的甲醇洗脱,以得到标题

化合物 (93mg, 产率43%)。

[1092] HPLC-MS:100% (ELSD), M 261+1 (ACPI pos.)

[1093] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.72 (s, 2H), 4.08 (t, J =7.8Hz, 1H), 3.91 (dd, J =8.6, 5.1Hz, 1H), 3.81 (dd, J =9.7, 7.2Hz, 1H), 3.61 (dd, J =9.8, 5.1Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.59 (qt, J =12.9, 3.5Hz, 2H)。

[1094] 中间体P66:1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺

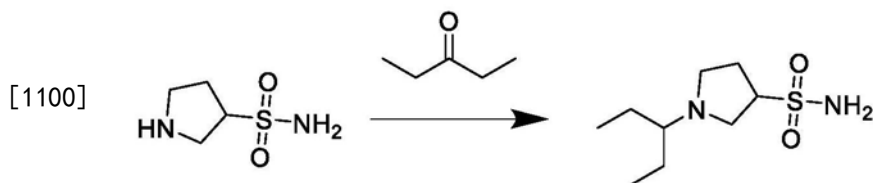


[1096] 将1-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺二盐酸盐 (95%, 200mg, 0.65mmol) 和三乙胺 (0.19mL, 138mg, 1.36mmol) 于乙腈 (8mL) 中的悬浮液搅拌30分钟。将福尔马林溶液 (37% w/w, 15% 甲醇, 0.09mL, 0.81mmol) 和三乙氧基硼氢化钠 (1.25当量, 178mg, 0.81mmol) 逐份添加至所得浆料中。在环境温度下, 继续搅拌20小时, 然后将混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于3.5N于甲醇中的氨且施加于二氧化硅筒 (40g, silicycle)。将标题化合物 (65mg, 产率38%) 通过以0-30%梯度3.5N于DCM中的(氨/甲醇)的洗脱进行分离。

[1097] HPLC-MS:100% (ELSD), M 233+1 (ACPI pos.)

[1098] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.70 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.89-2.66 (m, 6H), 2.25 (s, 2H), 1.95 (dd, J =13.0, 3.5Hz, 2H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.56 (qd, J =12.2, 3.9Hz, 2H)。

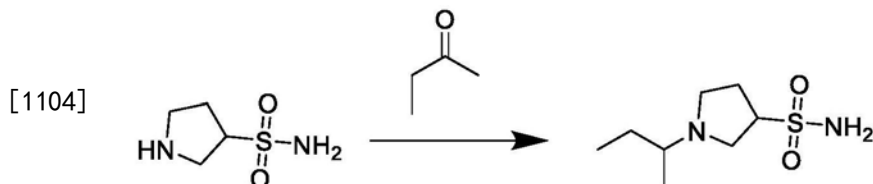
[1099] 中间体P67:1-(戊-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺



[1101] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺 (中间体P14) 所述, 从吡咯烷-3-磺酰胺和3-戊酮进行制备, 但不需要三乙胺。标题化合物 (143mg, 产率64%) 在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1102] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.80 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.40 (m, 4H), 0.79 (m, 6H)。

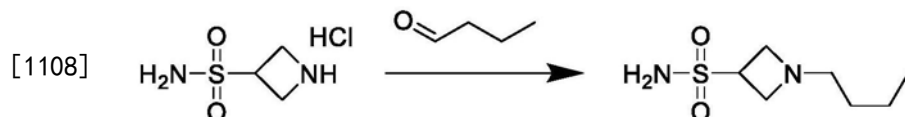
[1103] 中间体P68:1-(仲丁基)吡咯烷-3-磺酰胺



[1105] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺 (中间体P14) 所述, 从吡咯烷-3-磺酰胺和2-丁酮进行制备, 但不需要三乙胺。标题化合物 (143mg, 产率64%) 在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1106] ^1H NMR (CD3OD): δ =3.78 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.15 (dd, 3H), 0.93 (t, 3H)。

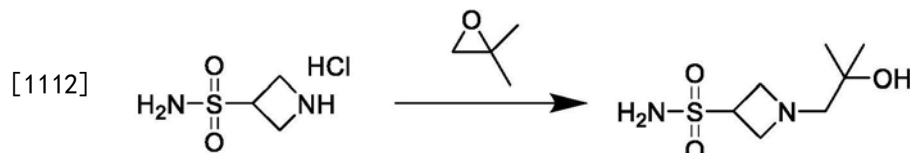
[1107] 中间体P69:1-丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1109] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和丁醛进行制备。标题化合物(82mg,产率42%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1110] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.88 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.22 (m, 4H), 0.83 (t, 3H)。

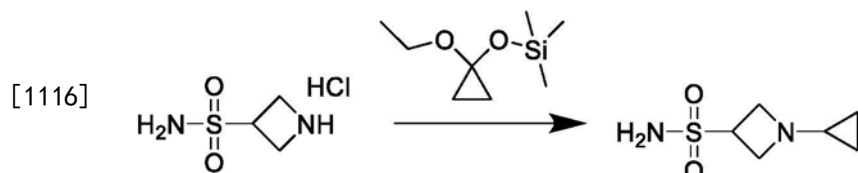
[1111] 中间体P70:1-(2-羟基-2-甲基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1113] 向微波小瓶(20mL)中的氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐(172mg, 1.0mmol, 1.0当量)和碳酸钾(691mg, 5.0mmol, 5.0当量)的水(5mL)和乙醇(5mL)溶液添加1,2-环氧基-2-甲基丙烷(88 μ L, 1.0mmol, 1.0当量)。将反应混合物在110℃下于微波中加热30分钟,然后在真空中浓缩。将粗品材料悬浮于甲醇中并过滤。将滤液涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(38mg,产率18%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1114] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.86 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.00 (s, 6H)。

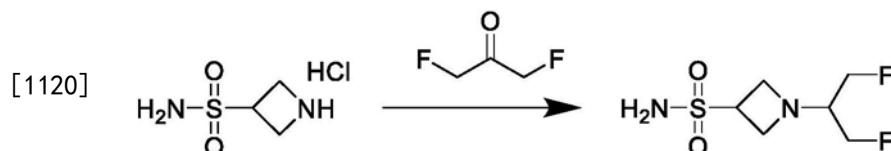
[1115] 中间体P71:1-环丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1117] 如针对1-环丙基吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P30)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐进行制备,除了将反应物在室温下搅拌3天并在50℃下再搅拌8小时。标题化合物(47mg,产率26%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1118] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.92 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.32 (m, 2H), 0.19 (m, 2H)。

[1119] 中间体P72:1-(1,3-二氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

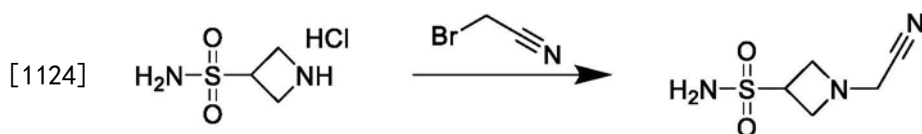


[1121] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和1,3-二氟丙酮进行制备。标题化合物(87mg,产率40%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1122] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.93 (s, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.59

(t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.80 (m, 1H)。

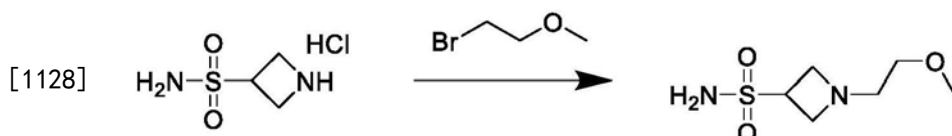
[1123] 中间体P73:1-(氰基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1125] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3),从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和溴乙腈进行制备。标题化合物(47mg,产率26%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1126] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.98 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.53 (m, 4H)。

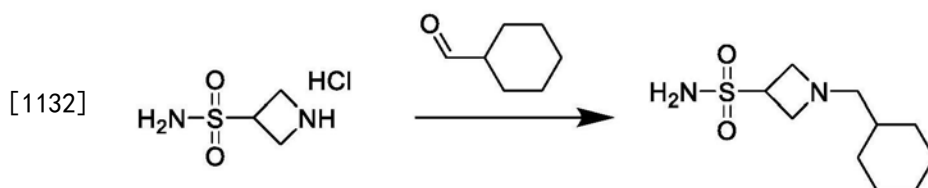
[1127] 中间体P74:1-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1129] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3),从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和2-溴乙基甲基醚进行制备。标题化合物(38mg,产率20%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1130] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.89 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.54 (m, 2H)。

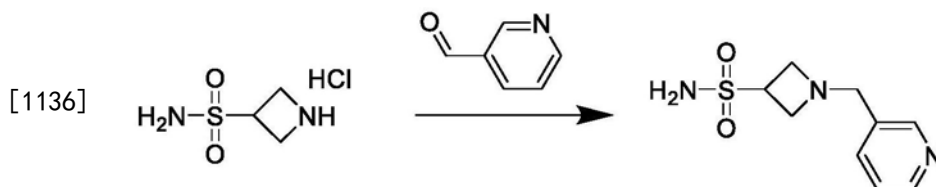
[1131] 中间体P75:1-(环己基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1133] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和环己烷甲醛进行制备。标题化合物(202mg,产率86%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1134] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.87 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.21 (d, 2H), 1.63 (m, 5H), 1.14 (m, 4H), 0.81 (m, 2H)。

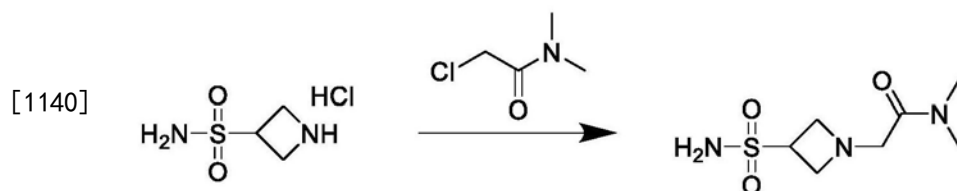
[1135] 中间体P76:1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1137] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和吡啶-3-醛进行制备。标题化合物(131mg,产率58%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1138] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =8.44 (m, 2H), 7.65 (dt, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.37 (m, 2H)。

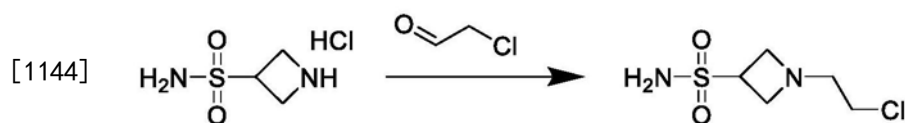
[1139] 中间体P77:N,N-二甲基-2-(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺



[1141] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺进行制备,除了将碘化钾(0.5当量)添加至反应混合物中。标题化合物(40mg,产率18%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1142] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =7.17 (s, 2H), 4.07 (m, 3H), 3.90 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。

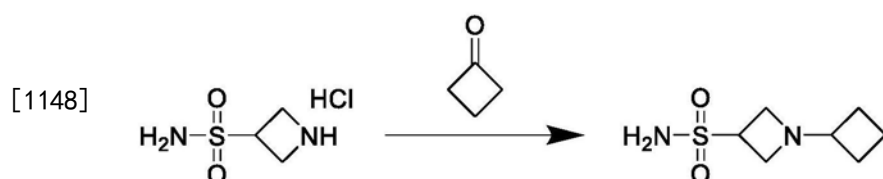
[1143] 中间体P78:1-(2-氯乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1145] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和氯乙醛(约50重量%于 H_2O 中)进行制备。标题化合物(100mg,产率50%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1146] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.91 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.36 (t, 2H), 2.73 (t, 2H)。

[1147] 中间体P79:1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

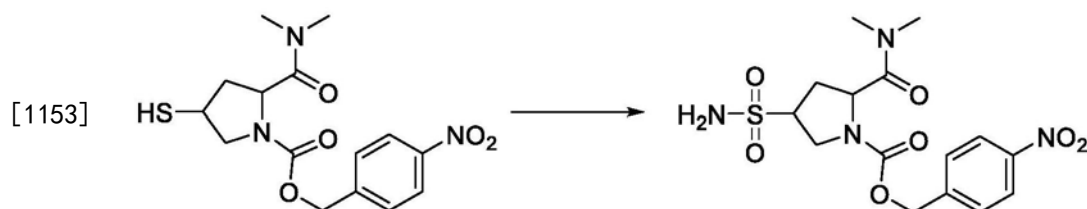


[1149] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和环丁酮进行制备。标题化合物(127mg,产率66%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1150] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.91 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.09 (q, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。

[1151] 中间体P80:1-异丙基-N,N-二甲基-4-氨磺酰基吡咯烷-2-甲酰胺

[1152] 步骤A:2-(二甲基胺甲酰基)-4-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酸4-硝苄酯

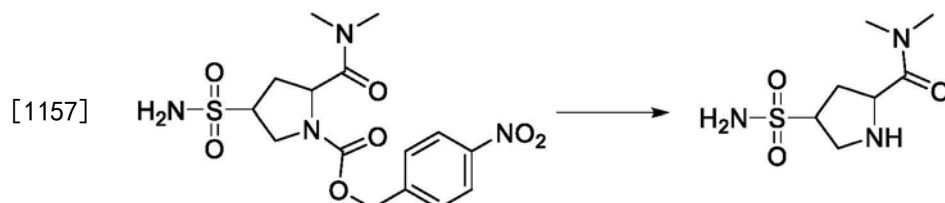


[1154] 在 0°C 下,将2-(二甲基胺甲酰基)-4-巯基吡咯烷-1-甲酸4-硝苄酯(1g, 2.83mmol)于乙酸(5mL)/水(1mL)中的悬浮液冷却于冰浴中。在5分钟时期内,分批添加N-氯琥珀酰亚胺(1.13g, 8.49mmol, 3.0当量)。在室温下,使混合物再搅拌一小时。然后将反应物倾倒至氨(50mL, 25%水溶液)中。在室温下,将所得溶液搅拌18小时。将溶剂蒸发,且将残余物以乙醇

(50mL) 研磨。添加硫酸钠 (15g), 且将混合物过滤并蒸发。将残余物溶解于甲醇 (50mL) 中, 且添加Amberlite 400 (OH⁻) (20g)。搅拌18小时之后, 将混合物过滤且蒸发, 以得到呈油状物的标题化合物 (610mg, 产率54%), 其静置后结晶。

[1155] ¹H NMR (CD₃OD): δ=8.20 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.26 (d, 2H), 4.08-3.66 (m, 4H), 3.00 (m, 6H), 2.12 (m, 2H)。

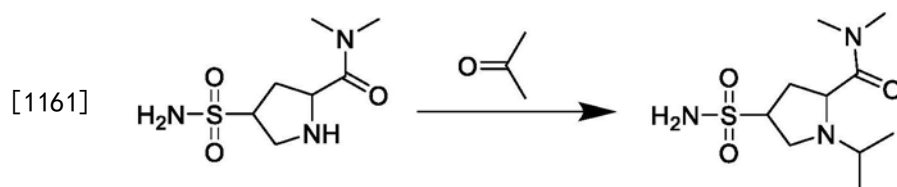
[1156] 步骤B: N,N-二甲基-4-氨磺酰基吡咯烷-2-甲酰胺



[1158] 将2-(二甲基胺甲酰基)-4-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酸4-硝苄酯 (610mg, 1.53mmol) 溶解于甲醇 (10mL) 中。添加钯 (47mg, 10% 于木炭上), 且在氢气气氛下 (气球) 将混合物搅拌18小时。将混合物经由硅藻土过滤并蒸发。将残余物通过反相二氧化硅纯化以得到白色固体 (0.5g), 将其以THF研磨。将THF层倾析并蒸发, 以得到呈白色固体的标题化合物 (350mg, 产率100%)。

[1159] ¹H NMR (CD₃OD): δ=3.79-3.55 (m, 4H), 3.00 (m, 6H), 1.90 (m, 2H)。

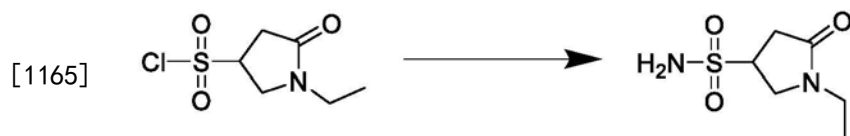
[1160] 步骤C: 1-异丙基-N,N-二甲基-4-氨磺酰基吡咯烷-2-甲酰胺



[1162] 将N,N-二甲基-4-氨磺酰基吡咯烷-2-甲酰胺 (84mg, 0.38mmol) 溶解于乙腈 (10mL) 中。添加丙酮 (90mg, 1.5mmol), 接着添加三乙氧基硼氢化钠。在室温下搅拌18小时之后, 将溶剂蒸发, 且将残余物经由二氧化硅纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (10mg, 产率10%)。

[1163] ¹H NMR (CD₃OD): δ=3.92 (t, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 1.03 (d, 3H)。

[1164] 中间体P81: 1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-磺酰胺

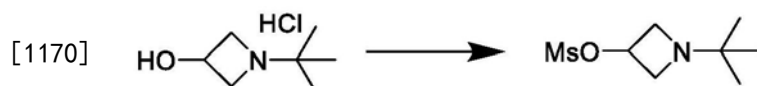


[1166] 在4℃下, 将1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-磺酰氯 (150mg, 0.71mmol) 溶解于THF (3mL) 中且逐滴添加至氨 (25% 水溶液, 5mL) 中。在室温下搅拌18小时之后, 将溶剂蒸发。将残余物于THF中研磨。将THF层倾析并蒸发, 以得到呈棕色油状物的标题化合物 (30mg, 产率22%)。

[1167] ¹H NMR (CD₃OD): δ=3.80 (m, 2H), 3.34 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 1.13 (t, 3H)。

[1168] 中间体P82: 1-(叔丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

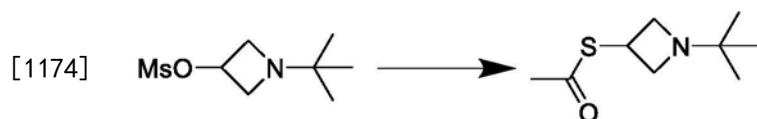
[1169] 步骤A: 甲烷磺酸1-(叔丁基)氮杂环丁烷-3-基酯



[1171] 向N-叔丁基-3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐(1.0g, 6.0mmol)于二氯甲烷(30mL)中的悬浮液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.4mL, 13.8mmol, 2.5当量)。在室温下搅拌20分钟之后, 将澄清溶液冷却至0℃, 且逐滴添加甲磺酰氯(0.5mL, 6.6mmol, 1.1当量)。将反应混合物搅拌1小时, 同时使其升温至室温。然后将溶剂通过在真空中蒸发来移除。将粗产物溶解于甲醇中, 涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上, 然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(456mg, 产率37%)。

[1172] ^1H NMR (CDCl_3): δ = 5.10 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)。

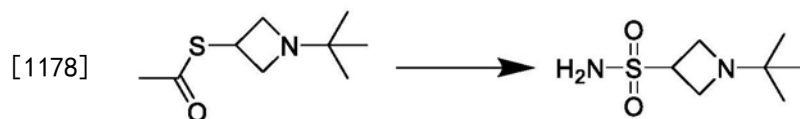
[1173] 步骤B: 硫代乙酸S-(1-(叔丁基)氮杂环丁烷-3-基)酯



[1175] 向甲烷磺酸1-(叔丁基)氮杂环丁烷-3-基酯(269mg, 1.3mmol)的乙腈(20mL)溶液中添加硫代乙酸钾(447mg, 3.9mmol, 3当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在50℃下再搅拌7小时。将溶剂通过在真空中蒸发来移除。将粗产物溶解于甲醇中, 涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上, 然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(90mg, 产率37%)。

[1176] ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.03 (s, 9H)。

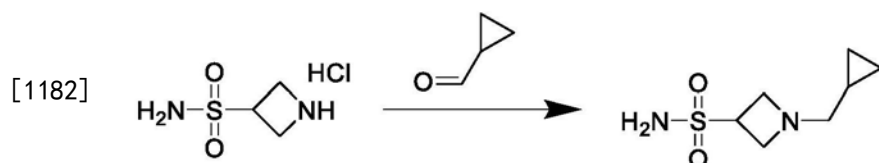
[1177] 步骤C: 1-(叔丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1179] 向N-氯琥珀酰亚胺(200mg, 1.5mmol, 3当量)于乙腈(2.0mL)中的悬浮液中添加盐酸(水溶液, 2M, 0.2mL, 0.38mmol, 0.8当量)。将溶液于冰浴中冷却, 之后添加硫代乙酸S-(1-(叔丁基)氮杂环丁烷-3-基)酯(90mg, 0.48mmol, 1.0当量)的乙腈(1.0mL)溶液, 且移除冰浴。将反应混合物搅拌1小时, 然后逐滴添加至氨的甲醇溶液(7M, 50mL, 350mmol, 729当量)中。将混合物搅拌30分钟, 然后在真空中浓缩。将粗产物溶解于甲醇中, 涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上, 然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(11mg, 产率10%)。

[1180] ^1H NMR (CD_3OD): δ = 3.97 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.02 (s, 9H)。

[1181] 中间体P83: 1-(环丙基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

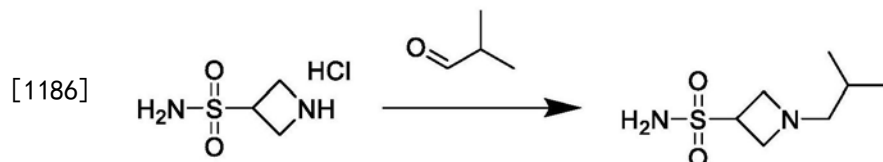


[1183] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述, 从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸

盐和环丙烷甲醛进行制备。将粗产物溶解于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(180mg,产率94%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1184] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.90$ (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.26 (d, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.07 (m, 2H)。

[1185] 中间体P84:1-异丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1187] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和异丁醛进行制备。标题化合物(138mg,产率71%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1188] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.88$ (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.18 (d, 2H), 1.47 (m, 1H), 0.80 (d, 6H)。

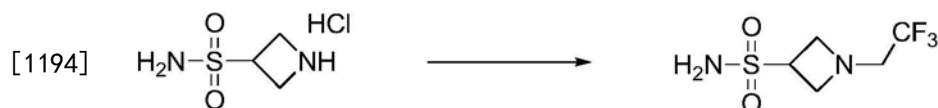
[1189] 中间体P85:1-(2-叠氮基乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1191] 向1-(2-氯乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(45mg, 0.22mmol, 1.0当量)的乙腈(5mL)溶液中添加叠氮化钠(14mg, 0.22mmol, 1.0当量)。将反应混合物在室温下在周末内搅拌。添加额外的叠氮化钠(56mg, 0.88mmol, 4.0当量),且将反应混合物加热至50℃。搅拌过夜之后,添加水(0.4mL),且将反应混合物再搅拌2天。将溶液在真空中浓缩。将残余物悬浮于甲醇中,过滤,且将滤液在真空中浓缩,以得到粗标题化合物(45mg, 0.22mmol, 定量产率)。所述粗标题化合物在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1192] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.93$ (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21 (dd, 2H), 2.59 (dd, 2H)。

[1193] 中间体P86:1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

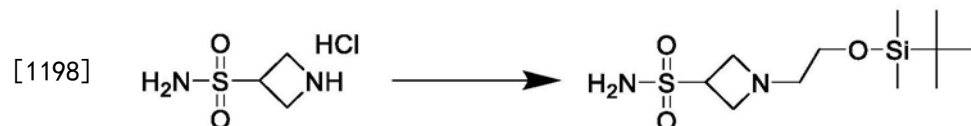


[1195] 向氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐(333mg, 1.92mmol)和三乙胺(0.67mL, 4.8mmol, 2.5当量)于乙腈(20mL)中的悬浮液中添加三氟乙酸酐(0.24mL, 1.73mmol, 0.9当量)。在室温下搅拌4小时之后,将反应混合物在真空中浓缩。将粗中间体1-(2,2,2-三氟乙酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺溶解于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法。将不纯的中间体(最大1.92mmol)溶解于四氢呋喃(20mL)中,然后冷却至0℃。向此溶液中逐滴添加硼烷二甲硫(0.85mL, 9.0mmol, 4.5当量)。将反应混合物回流过夜,然后冷却至室温。将甲醇添加至反应混合物中,直至未观察到更多气体逸出,然后将反应混合物在真空中浓缩。将粗产物溶解于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二

氯甲烷和氨 (3.5M) 于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物 (20mg, 产率 5%)。标题化合物在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1196] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 7.07 (s, 2H) , 4.24-4.08 (m, 1H) , 3.65 (t, 2H) , 3.52 (dd, 2H) , 3.31-3.16 (m, 2H) 。

[1197] 中间体P87: 1-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1199] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷进行制备。标题化合物 (44mg, 产率16%) 在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1200] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.89 (s, 2H) , 3.88 (q, 1H) , 3.50 (m, 4H) , 3.31 (m, 2H) , 0.84 (s, 9H) , 0.01 (s, 6H) 。

[1201] 中间体P88: 1-环己基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1203] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和环己酮进行制备。标题化合物 (218mg, 当量产率) 在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1204] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.86 (s, 2H) , 3.83 (p, 1H) , 3.41 (t, 2H) , 3.21 (dd, 2H) , 2.00 (m, 1H) , 1.59 (m, 6H) , 1.15 (q, 2H) , 0.93 (m, 2H) 。

[1205] 中间体P89: 1-环戊基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1207] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和环戊酮进行制备。标题化合物 (204mg, 当量产率) 在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1208] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.86 (s, 2H) , 3.82 (m, 1H) , 3.41 (t, 2H) , 3.18 (m, 2H) , 2.72 (m, 1H) , 1.49 (m, 6H) , 1.24 (m, 2H) 。

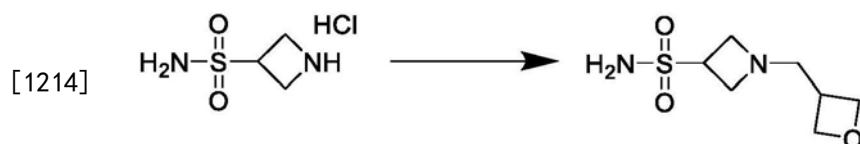
[1209] 中间体P90: 1-(1-亚氨基乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1211] 向氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐 (172mg, 1.0mmol, 1.0当量) 和三乙胺 (0.49mL, 3.5mmol, 3.5当量) 于乙腈 (10mL) 中的悬浮液中添加亚胺逐乙酸乙酯盐酸盐 (123mg, 1.0mmol, 1.0当量)。在室温下, 将反应混合物搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。将粗化合物 (大约300mg) 溶解于水/甲醇 (比率1:1) (3mL) 中。将1mL此溶液通过反相快速色谱法纯化, 以得到标题化合物 (30mg, 产率9%) 。

[1212] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 10.25 (s, 1H) , 7.41 (s, 2H) , 4.61 (dd, 1H) , 4.44 (m, 2H) , 4.21 (m, 2H) , 2.08 (s, 3H) 。

[1213] 中间体P91:1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1215] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和3-氧杂环丁烷甲醛进行制备。标题化合物(156mg,产率75%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1216] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.91 (s, 2H), 4.57 (dd, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.68 (d, 2H)。

[1217] 中间体P92:1-(2-(二甲氨基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1219] 向冷却至0℃的1-(氰基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(220mg, 1.25mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中添加硼烷二甲硫(0.16mL, 1.63mmol, 1.3当量)。将反应混合物回流过夜,然后以甲醇淬灭。将溶液在真空中浓缩。将粗中间体悬浮于乙腈(20mL)和甲醛(37%于以甲醇稳定的水中, 186μL, 2.5mmol, 2.1当量)中,接着添加三乙氧基硼氢化钠(688mg, 3.25mmol, 2.6当量)。在室温下,将反应混合物搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将粗产物溶解于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(28mg, 产率14%)。

[1220] ^1H NMR (CD $_3$ OD): δ =4.02 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.74 (dt, 4H), 2.56 (s, 6H)。

[1221] 中间体P93:1-(吡啶-4-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1223] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和4-吡啶甲醛进行制备。标题化合物(130mg, 产率57%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1224] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =8.47 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.39 (t, 2H)。

[1225] 中间体P94:1-(吡啶-2-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1227] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸

盐和2-吡啶甲醛进行制备。标题化合物(196mg,产率86%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1228] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =8.46 (dd, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.94 (tt, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.44 (t, 2H)。

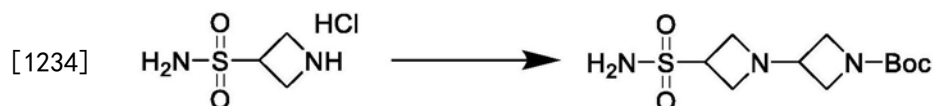
[1229] 中间体P95:1-((2-溴吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1231] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和2-溴-3-吡啶甲醛进行制备。标题化合物(137mg,产率45%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1232] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =8.27 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.02 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.49 (dd, 2H)。

[1233] 中间体P96:3-氨磺酰基-[1,3'-联氮杂环丁烷]-1'-甲酸叔丁酯

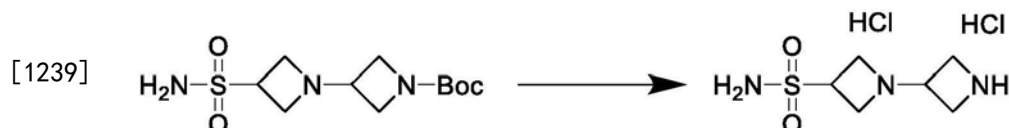


[1235] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和叔丁基-3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸酯进行制备。标题化合物(350mg,产率24%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1236] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.95 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.36 (m, 3H), 1.35 (s, 9H)。

[1237] 中间体P97:1'-甲基-[1,3'-联氮杂环丁烷]-3-磺酰胺

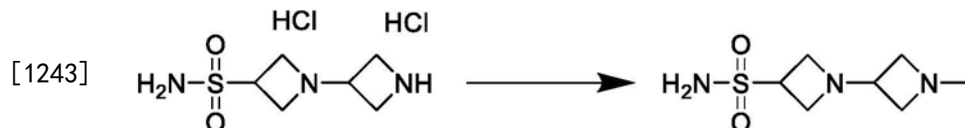
[1238] 步骤A:[1,3'-联氮杂环丁烷]-3-磺酰胺二盐酸盐



[1240] 向3-氨磺酰基-[1,3'-联氮杂环丁烷]-1'-甲酸叔丁酯(中间体P96;315mg, 1.08mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加4M于二氧杂环己烷中的盐酸(2.7mL,10.8mmol)。在室温下搅拌2小时之后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到标题化合物(285mg,定量产率),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1241] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =9.50 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 7.42 (s, 2H), 4.57-4.31 (m, 3H), 4.31-4.00 (m, 8H)。

[1242] 步骤B:1'-甲基-[1,3'-联氮杂环丁烷]-3-磺酰胺

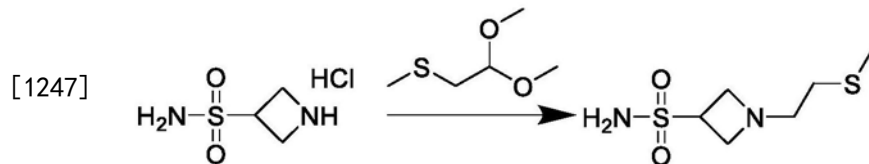


[1244] 如针对1-甲基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P39)所述,从[1,3'-联氮杂环丁烷]-

3-磺酰胺二盐酸盐进行制备。标题化合物(63mg, 产率61%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1245] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=4.10-3.94$ (m, 1H), $3.75-3.60$ (m, 4H), $3.59-3.51$ (m, 2H), $3.51-3.44$ (m, 1H), $3.41-3.32$ (m, 2H), 2.55 (s, 3H)。

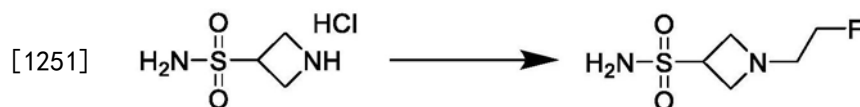
[1246] 中间体P98: 1-(2-(甲基硫基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1248] 向0.5M在水中的盐酸(6.0mL, 3.0mmol)中添加(甲基硫基)乙醛二甲基甲酯(0.4mL, 3.0mmol)。在50℃下将反应物加热1小时之后,将反应混合物冷却至室温,然后以二氯甲烷(10mL)萃取。将有机层添加至氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐(172mg, 1.0mmol)和三乙胺(0.17mL, 1.2mmol)于乙腈中的悬浮液中。之后,添加三乙氧基硼氢化钠(265mg, 1.25mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将粗产物溶解于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(89mg, 产率42%)。

[1249] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.91$ (s, 2H), 3.89 (p, 1H), 3.49 (t, 2H), $3.33-3.25$ (m, 2H), 2.59 (dd, 2H), 2.37 (dd, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[1250] 中间体P99: 1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1252] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3),从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和1-溴-2-氟乙烷进行制备。标题化合物(产率10%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1253] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.91$ (s, 2H), 4.44 (t, 1H), 4.29 (t, 1H), 3.90 (q, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), $2.79-2.69$ (m, 1H), 2.64 (t, 1H)。

[1254] 中间体P100: 1-(硫杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1256] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和硫杂环丁烷-3-酮进行制备。标题化合物(54mg, 产率26%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1257] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=6.95$ (s, 2H), $3.98-3.83$ (m, 2H), 3.43 (p, 4H), 3.19 (t, 2H), 2.97 (t, 2H)。

[1258] 中间体P101: 1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1272] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和3,3-二甲基环丁-1-酮进行制备。标题化合物(96mg,产率44%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1273] ^1H NMR (DMSO-d_6): $\delta=6.88$ (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.34 (t, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.08 (dq, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.03 (td, 6H)。

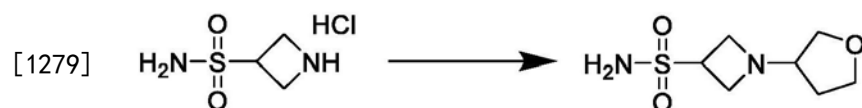
[1274] 中间体P105:1-(嘧啶-5-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1276] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和嘧啶-5-甲醛进行制备。标题化合物(98mg,产率43%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1277] ^1H NMR (DMSO-d_6): $\delta=9.07$ (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.40 (t, 2H)。

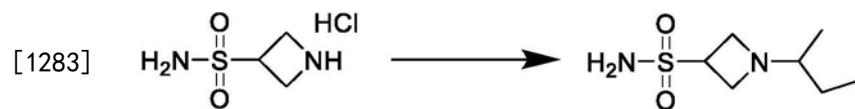
[1278] 中间体P106:1-(四氢呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1280] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和四氢呋喃-3-酮进行制备。标题化合物(31mg,产率15%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1281] ^1H NMR (DMSO-d_6): $\delta=6.90$ (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.54-3.34 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 1H)。

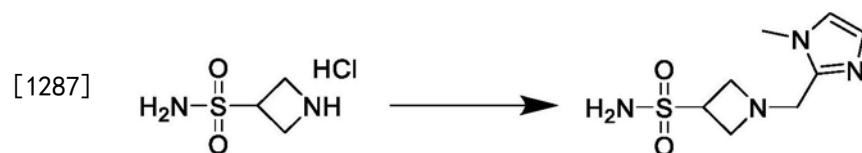
[1282] 中间体P107:1-(仲丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1284] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和2-丁酮进行制备。标题化合物(191mg,产率85%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1285] ^1H NMR (DMSO-d_6): $\delta=6.87$ (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.41 (td, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 1H), 1.01 (t, 3H), 0.78 (d, 3H)。

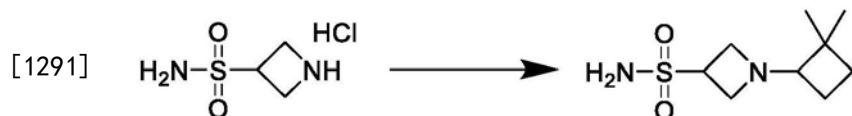
[1286] 中间体P108:1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1288] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和1-甲基咪唑-2-甲醛进行制备。标题化合物(144mg,产率63%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1289] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 7.03 (d, 1H) , 6.91 (s, 2H) , 6.71 (d, 1H) , 3.96-3.80 (m, 1H) , 3.61 (s, 2H) , 3.57 (s, 3H) , 3.45 (t, 2H) , 3.37 (dd, 2H) 。

[1290] 中间体P109: 1-(2,2-二甲基环丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

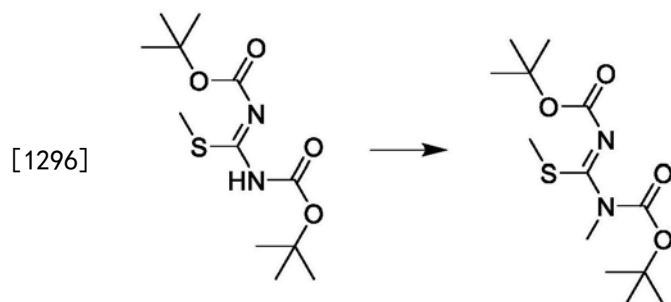


[1292] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和2,2-二甲基环丁酮进行制备。标题化合物(24mg,产率11%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1293] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.87 (s, 2H) , 3.90 (p, 1H) , 3.40 (dd, 2H) , 3.20 (dt, 2H) , 2.57 (d, 1H) , 1.86-1.72 (m, 1H) , 1.56-1.33 (m, 3H) , 1.00 (s, 3H) , 0.92 (s, 3H) 。

[1294] 中间体P110: (E)-(((叔丁氧基羰基)亚氨基)(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

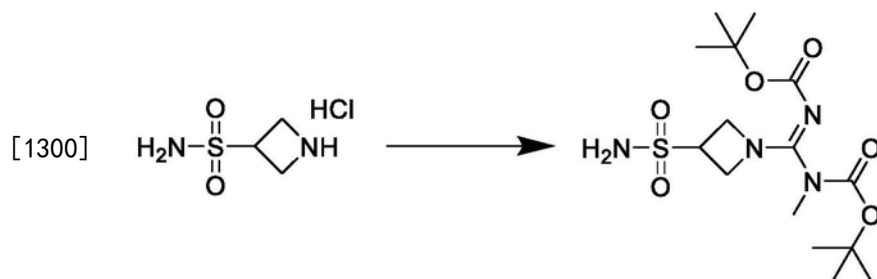
[1295] 步骤A: 1-甲基-1,3-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫基假脒



[1297] 在冷却浴中,将1,3-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫基假脒(435mg,1.5mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液冷却至0℃,然后添加氢化钠(60%于矿物油中的分散液,72mg,1.8mmol)。将冷却浴移除。在室温下搅拌1小时之后,添加碘化甲基(0.19mL,3.0mmol)。搅拌过夜之后,将反应混合物倾倒至水中,然后以二氯甲烷萃取一次,并以乙酸乙酯萃取一次。将有机层合并,以水洗涤两次,以盐水洗涤一次,经由硫酸钠干燥,过滤,然后在真空中浓缩,以得到标题化合物(230mg,产率50%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1298] ^1H NMR (CDCl₃) : δ = 3.12 (s, 3H) , 2.39 (s, 3H) , 1.51 (s, 9H) , 1.48 (s, 9H) 。

[1299] 步骤B: (E)-(((叔丁氧基羰基)亚氨基)(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1301] 如针对(Z)-(((叔丁氧基羰基)氨基)(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)亚甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体P102)所述,从1-甲基-1,3-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫基假脒进行制备,除了在周末内搅拌之后,将水添加至反应混合物中。将混合物以二氯甲烷萃取三

次。将有机层合并,经由硫酸钠干燥,过滤,然后在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(48mg,产率16%)。

[1302] ^1H NMR (DMSO-d_6): $\delta=7.23$ (s, 2H), 4.20 (bs, 1H), 4.09 (p, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

[1303] 中间体P111:1-(环丁基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1305] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和环丁烷甲醛进行制备。标题化合物(145mg,产率11%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1306] ^1H NMR (DMSO-d_6): $\delta=6.88$ (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.39 (d, 2H), 2.22 (dt, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 2H)。

[1307] 中间体P112:1-(2-(羟基亚氨基)丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

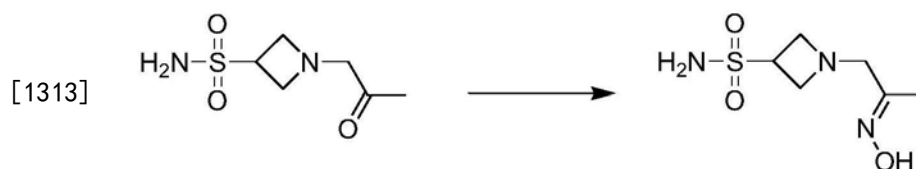
[1308] 步骤A:1-(2-氧代丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1310] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和氯丙酮进行制备,以得到标题化合物(125mg,产率21%)。

[1311] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=4.06$ (m, 1H), 3.75 (td, 2H), 3.60-3.49 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

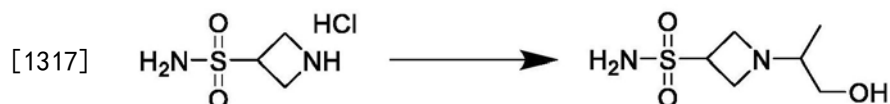
[1312] 步骤B:1-(2-(羟基亚氨基)丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1314] 将1-(2-氧代丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(138mg, 0.72mmol)和7M于甲醇中的氨(4.1mL, 28.7mmol)冷却至0℃,然后添加羟胺-O-磺酸(81mg, 0.72mmol)。搅拌3小时之后,将反应混合物经由棉花过滤,且将残余物以甲醇彻底洗涤。将滤液合并,然后在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇(10mL)中,然后添加三乙胺(0.1mL, 0.72mmol)。将混合物冷却于冰浴中,且分少量批添加碘(183mg, 0.72mmol)。搅拌5分钟之后,将混合物在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(18mg,产率12%)。

[1315] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=4.16-4.01$ (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.60 (dd, 2H), 3.33 (p, 2H), 1.85 (s, 3H)。

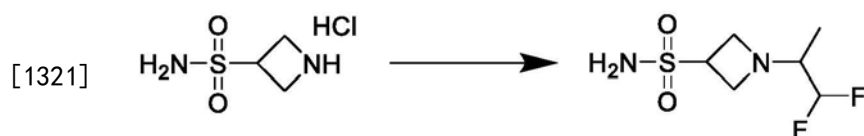
[1316] 中间体P113:1-(1-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1318] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和羟基丙酮进行制备。标题化合物(36mg,产率18%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1319] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.85 (s, 2H) , 4.41 (t, 1H) , 3.83 (t, 1H) , 3.45 (dt, 2H) , 3.27-3.17 (m, 3H) , 3.05 (dd, 2H) , 0.78 (d, 3H) 。

[1320] 中间体P114:1-(1,1-二氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1322] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和1,1-二氟丙酮进行制备。标题化合物(81mg,产率38%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1323] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.93 (s, 2H) , 5.73 (td, 1H) , 3.90 (m, 1H) , 3.55 (q, 2H) , 3.44 (dd, J 2H) , 2.68-2.57 (m, 1H) , 0.90 (d, 3H) 。

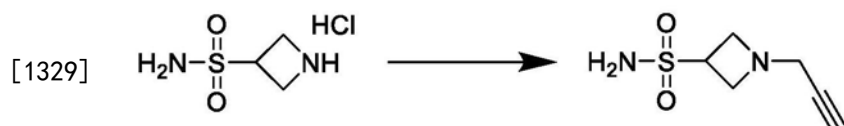
[1324] 中间体P115:1-烯丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1326] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和溴化烯丙基进行制备,以得到标题化合物(56mg,产率32%)。

[1327] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.90 (s, 2H) , 5.77-5.57 (m, 1H) , 5.22-4.96 (m, 2H) , 3.96-3.82 (m, 1H) , 3.44 (t, 2H) , 3.31-3.22 (m, 2H) , 3.01 (dt, 2H) 。

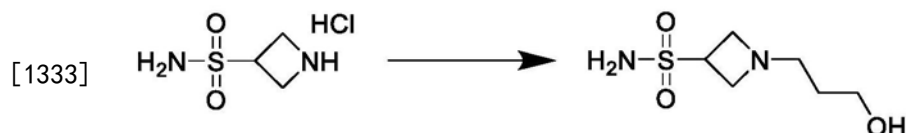
[1328] 中间体P116:1-(丙-2-炔-1-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1330] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和3-溴丙炔(80重量%于甲苯中)进行制备,以得到标题化合物(21mg,产率15%)。

[1331] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.91 (s, 2H) , 3.86 (m, 1H) , 3.43 (dt, 4H) , 3.20 (d, 2H) , 3.16-3.12 (m, 1H) 。

[1332] 中间体P117:1-(3-羟基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1334] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和3-溴-1-丙醇进行制备,以得到标题化合物(60mg,产率38%)。

[1335] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 6.91 (s, 2H) , 3.89 (m, 1H) , 3.49 (t, 2H) , 3.37 (t, 2H) , 3.32-

3.24 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.39 (p, 2H)。

[1336] 中间体P118:1-新戊基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1338] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和三甲基乙醛进行制备。标题化合物(71mg,产率35%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1339] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.90 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 0.80 (s, 9H)。

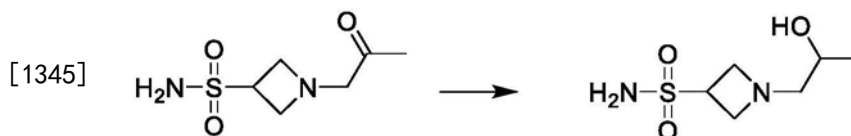
[1340] 中间体P119:1-((三甲基甲硅烷基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1342] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和(碘甲基)三甲基硅烷进行制备,以得到标题化合物(60mg,产率33%)。

[1343] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.92 (s, 2H), 3.89 (t, 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 2.07 (s, 2H), -0.01 (s, 9H)。

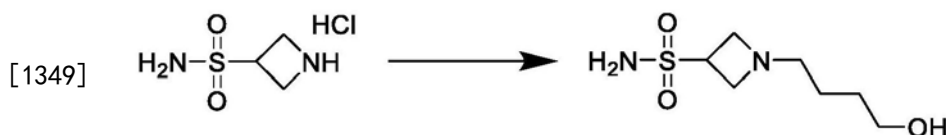
[1344] 中间体P120:1-(2-羟基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1346] 向1-(2-氧代丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P112步骤A,125mg,0.65mmol)的甲醇(10mL)溶液中添加硼氢化钠(29mg,0.78mmol)。在室温下搅拌4小时之后,添加更多硼氢化钠(7.4mg,0.2mmol)。搅拌过夜之后,将反应混合物以水(1.0mL)淬灭,然后在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(11mg,产率8%)。

[1347] ^1H NMR (CD_3OD): δ =4.09-3.96 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H), 1.12 (d, 3H)。

[1348] 中间体P121:1-(4-羟基丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

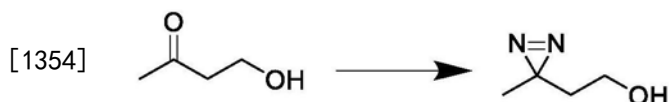


[1350] 如针对1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P3)所述,从氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐和4-溴-1-丁醇进行制备,以得到标题化合物(41mg,产率20%)。

[1351] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.98 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.36 (t, 4H), 3.16 (d, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 4H)。

[1352] 中间体P122:1-(2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

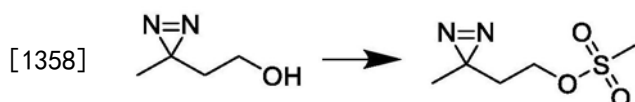
[1353] 步骤A:2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙-1-醇



[1355] 向冷却的液氮(-78℃,30mL)中添加4-羟基-2-丁酮(5.3mL,60.5mmol)。在-40℃下将溶液搅拌4小时,然后冷却回-78℃。向冷却的混合物中逐滴添加羟胺-0-磺酸(7.6g,67mmol)的甲醇(60mL)溶液。将冷却浴移除,且在室温下,将反应混合物搅拌过夜。将悬浮液过滤,且将残余物以甲醇彻底洗涤。将滤液合并且在真空中浓缩至约100mL,然后通过使氮气穿过滤液持续20分钟来除气。将溶液于冰浴中冷却,然后添加三乙胺(7.5mL,53.8mmol),接着添加碘(5.0g,19.7mmol)。搅拌1小时之后,添加另一批碘(4.0g,15.8mmol)。5分钟之后,将反应混合物在真空中浓缩至约100mL,然后添加盐水。将水溶液以二乙醚萃取三次。将有机层合并,经由硫酸钠干燥,过滤,然后在真空中浓缩。真空蒸馏(90℃,10⁻²毫巴)得到呈黄色油状物的标题化合物(226mg,产率3%)。

[1356] ¹H NMR (CDCl₃): δ=3.53 (t, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.64 (t, 2H), 1.07 (s, 3H)。

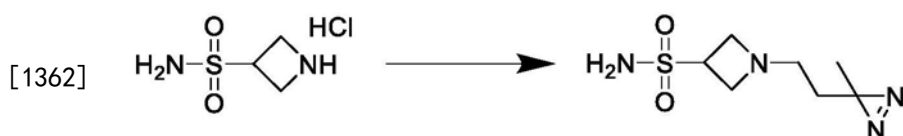
[1357] 步骤B: 甲烷磺酸2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙酯



[1359] 将2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙-1-醇(100mg,1.0mmol)和三乙胺(160μL,1.15mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液于冰浴中冷却。向冷却的溶液中添加甲烷磺酰氯(93μL,1.2mmol)。将反应混合物于冰浴中搅拌1.5小时,然后添加饱和氯化铵,且将有机层分离。将水层以二氯甲烷萃取一次。将有机层合并,经由硫酸钠干燥,过滤,然后在真空中浓缩,以得到标题化合物(178mg,定量产率),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1360] ¹H NMR (CDCl₃): δ=4.13 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.79 (t, 2H), 1.09 (s, 3H)。

[1361] 步骤C:1-(2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1363] 向甲烷磺酸2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙酯(178mg,1.0mmol)的乙腈(20mL)溶液中添加氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐(344mg,2.0mmol),然后添加碳酸钾(1.1g,8.0mmol)。在55℃下,将反应混合物搅拌过夜,然后添加碘化钾(158mg,1.0mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL)。在60℃下将反应混合物搅拌6小时,然后经由玻璃过滤器过滤。将残余物以甲醇洗涤。将滤液合并,并在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(16mg,产率7%)。

[1364] ¹H NMR (DMSO-d₆): δ=6.90 (s, 2H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 1.25 (t, 2H), 0.97 (s, 3H)。

[1365] 中间体P123:1-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

2.66 (d, 2H), 2.35–2.22 (m, 1H), 2.12–1.97 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 1H)。

[1381] 中间体P127: 1-((四氢呋喃-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

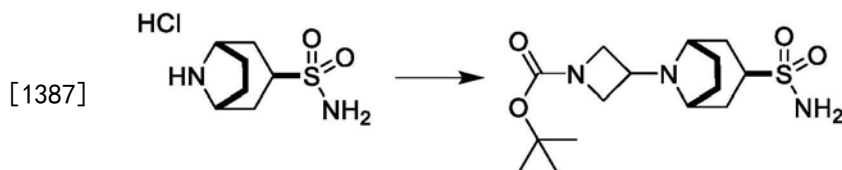


[1383] 向(四氢呋喃-2-基)甲醇(291 μ L, 3.00mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(1.40g, 3.30mmol)。在室温下搅拌反应混合物。搅拌1小时之后,将溶液以饱和碳酸氢钠洗涤一次。向有机溶液中添加乙腈(10mL)、氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐(172mg, 1.00mmol)、三乙胺(0.17mL, 1.20mmol),然后添加三乙氧基硼氢化钠(265mg, 1.25mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将粗产物悬浮于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后使用二氯甲烷和氨(3.5M)于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法以得到标题化合物(77mg, 产率35%)。

[1384] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.90 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.69 (q, 2H), 3.60–3.46 (m, 3H), 3.43–3.33 (m, 2H), 2.44 (d, 2H), 1.89–1.68 (m, 3H), 1.47 (q, 1H)。

[1385] 中间体P128: (1R, 3R, 5S)-8-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺

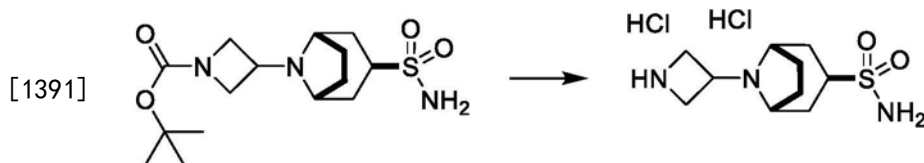
[1386] 步骤A: 3-((1R, 3R, 5S)-3-氨磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1388] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从(1R*, 3R*, 5S*)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺盐酸盐和1-Boc-3-氮杂环丁烷酮进行制备。标题化合物(286mg, 产率41%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1389] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =6.62 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.20–3.04 (m, 4H), 2.36–2.18 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.72–1.64 (m, 2H), 1.58 (dd, 2H), 1.35 (s, 9H)。

[1390] 步骤B: (1R, 3R, 5S)-8-(氮杂环丁烷-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺二盐酸盐

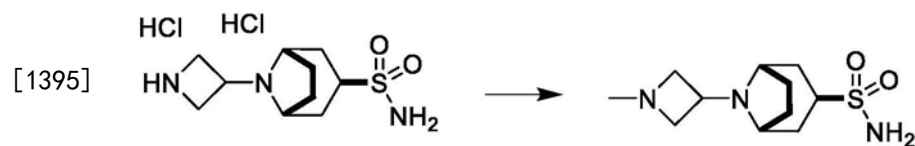


[1392] 向3-((1R, 3R, 5S)-3-氨磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(286mg, 0.83mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加盐酸(4M于二氧杂环己烷中, 2.1mL, 8.3mmol)。搅拌2小时之后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到标题化合物(237mg, 产率89%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1393] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =9.86 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 6.95 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.46

(bs, 2H), 4.21–3.84 (m, 6H), 3.42–3.25 (m, 1H), 2.83 (bs, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.20–1.97 (m, 4H)。

[1394] 步骤C: (1R,3R,5S)-8-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺

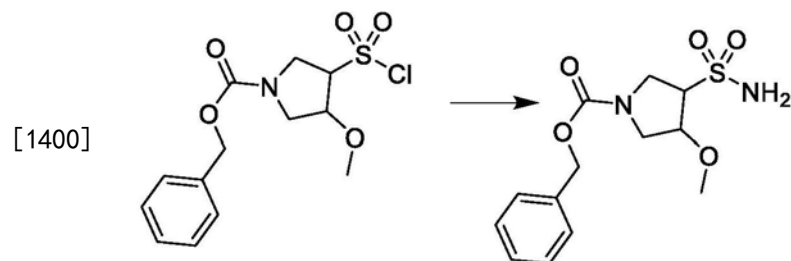


[1396] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从(1R,3R,5S)-8-(氮杂环丁烷-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺二盐酸盐和甲醛(37重量%于水中)进行制备。标题化合物(37mg,产率35%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1397] ^1H NMR (CD_3OD): δ = 4.15 (bs, 3H), 3.92 (bs, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.61–2.39 (m, 2H), 2.03–1.89 (m, 4H), 1.89–1.63 (m, 4H)。

[1398] 中间体P129:4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-磺酰胺

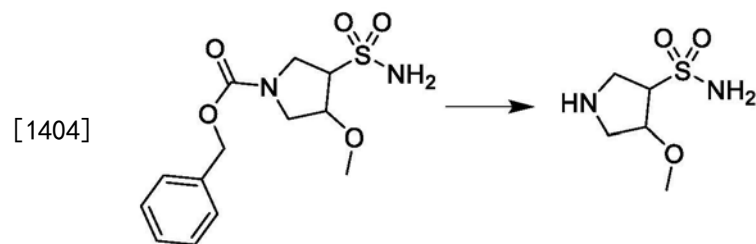
[1399] 步骤A:3-甲氧基-4-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酸苄酯



[1401] 向氨的甲醇溶液(7M, 42mL)中逐滴添加3-(氯磺酰基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸苄酯(500mg, 1.49mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。在室温下搅拌1.5小时之后,将反应混合物在真空中浓缩。将残余物以乙酸乙酯稀释,然后以饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经由硫酸钠干燥,然后在真空中浓缩,以得到标题化合物(236mg,产率50%)。

[1402] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.43–7.28 (m, 5H), 7.21 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.24 (bs, 1H), 3.82–3.64 (m, 3H), 3.66–3.55 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.29 (s, 3H)。

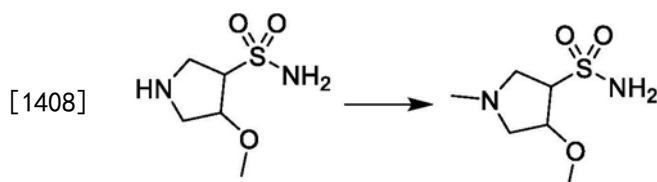
[1403] 步骤B:4-甲氧基吡咯烷-3-磺酰胺



[1405] 如针对氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P33)所述,从3-甲氧基-4-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酸苄酯进行制备,以得到标题化合物(91mg,产率67%),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1406] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.98 (s, 2H), 4.08 (dt, 1H), 3.76–3.62 (m, 1H), 3.56–3.33 (m, 3H), 3.30–3.15 (m, 3H), 2.99 (dd, 1H), 2.83 (t, 1H)。

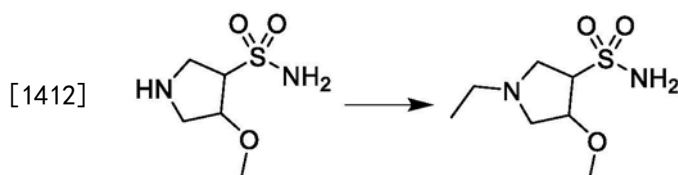
[1407] 步骤C:4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-磺酰胺



[1409] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从4-甲氧基吡咯烷-3-磺酰胺和甲醛(37重量%于水中)进行制备。标题化合物(非对映异构体的混合物,17mg,产率35%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1410] 主要非对映异构体的¹H NMR (CD₃OD): δ=4.21-4.11 (m, 1H), 3.65 (td, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

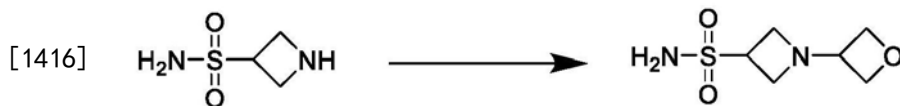
[1411] 中间体P130:1-乙基-4-甲氧基吡咯烷-3-磺酰胺



[1413] 如针对1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)所述,从4-甲氧基吡咯烷-3-磺酰胺和乙醛进行制备。标题化合物(非对映异构体的混合物,12mg,产率23%)在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1414] 主要非对映异构体的¹H NMR (CD₃OD): δ=4.18 (d, 1H), 3.75-3.56 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.72 (dd, 2H), 2.66-2.50 (m, 2H), 1.14 (dd, 3H)。

[1415] 中间体P131:1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



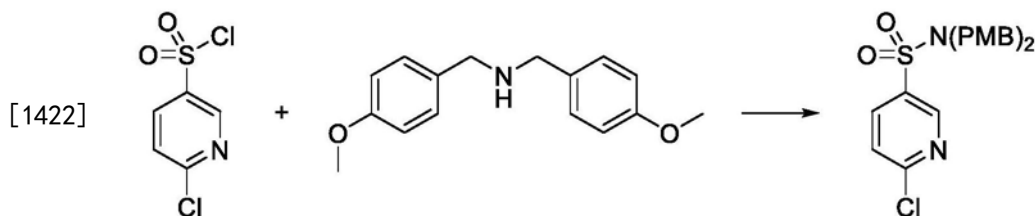
[1417] 向氮杂环丁烷-3-磺酰胺(22mg, 0.16mmol)的甲醇(5mL)溶液中添加氧杂环丁烷-3-酮(23mg, 0.32mmol)和2滴乙酸。接着,添加氰基硼氢化钠(20mg, 0.32mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌18小时。然后将溶剂蒸发,以得到呈油状物的粗标题化合物(80mg),其在没有进一步纯化的情况下即使用。

[1418] 粗产物的NMR数据非常复杂。LCMS显示所要质量。

[1419] LCMS: m/z 193 (M+H)⁺ (ES⁺); 191 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1420] 中间体P132:1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

[1421] 步骤A:6-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺



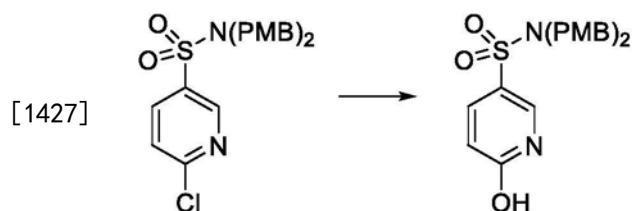
[1423] 在0℃下,将双(4-甲氧基苄基)胺(3.71g, 14.4mmol)添加至2-氯吡啶-5-磺酰氯(3.00g, 13.7mmol)和三乙胺(2.49mL, 17.8mmol)的DCM(50mL)溶液中。将反应物在0℃下搅拌15分钟,然后使其升温至室温并搅拌20小时。然后将反应混合物以DCM(150mL)稀释,以饱

和 NH_4Cl 水溶液 ($3 \times 40\text{mL}$) 和水 (40mL) 洗涤, 经由 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩, 以得到呈奶白色固体的粗产物。将粗产物以TBME (70mL) 研磨, 过滤且以TBME ($2 \times 40\text{mL}$) 润洗, 以得到呈灰白色固体的标题化合物 (4.97g , 83%)。

[1424] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (dd, $J=2.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=8.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.08–7.02 (m, 4H), 6.83–6.76 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

[1425] LCMS: m/z 433.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[1426] 步骤B: 6-羟基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺

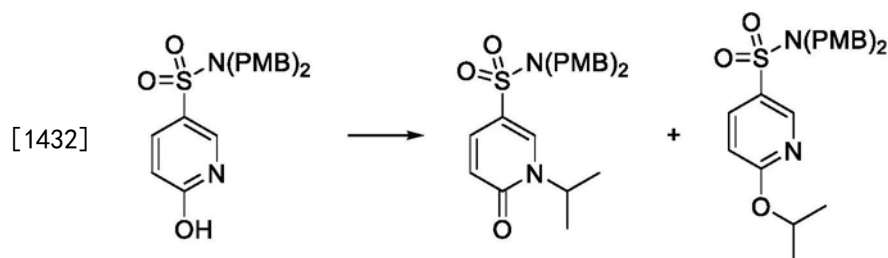


[1428] 将6-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺 (0.508g , 1.17mmol) 于乙烷-1,2-二醇 (10mL) 中的悬浮液以 2M KOH (水溶液) (2.4mL , 4.80mmol) 处理。在 140°C 下将所得悬浮液搅拌18小时。然后, 将反应混合物以另外 2M KOH (水溶液) (0.6mL , 1.2mmol , 1 当量) 处理并在 140°C 下再加热6小时, 且以另外 2M KOH (水溶液) (0.6mL , 1.2mmol , 1 当量) 处理并在 140°C 下再加热18小时。然后将反应混合物以水 (40mL) 和 DCM (30mL) 稀释。添加盐水 (5mL) 并收集有机层。将水相以 DCM ($5 \times 30\text{mL}$) 萃取。将合并的有机萃取物以水 (10mL) 洗涤, 经由 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩。将残余物在 50°C 、减压下干燥过夜, 以得到标题化合物 (542mg , 100%)。

[1429] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.17 (s, 1H), 7.86 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=9.6, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.11–7.02 (m, 4H), 6.87–6.79 (m, 4H), 6.37 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.72 (s, 6H)。

[1430] LCMS: m/z 415.4 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), 413.4 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[1431] 步骤C: 1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺和6-异丙氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺



[1433] 在 0°C 下, 将氢化钠 (60重量%于矿物油中的分散液) (36mg , 0.91mmol) 添加至6-羟基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺 (0.40g , 0.869mmol) 和溴化锂 (0.154g , 1.737mmol) 于DME:DMF (5mL , $4:1$) 中的混合物中。将混合物在 0°C 下搅拌10分钟, 然后在室温下再搅拌10分钟。然后添加2-碘丙烷 (0.10mL , 1.04mmol), 且将混合物在室温下搅拌46小时。将反应混合物加热至 65°C 持续17小时, 冷却至室温, 且以饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 淬灭, 并以 EtOAc (100mL) 稀释。将有机层以水 (15mL) 和盐水 ($3 \times 15\text{mL}$) 洗涤, 经由 MgSO_4 干燥, 过

滤,且在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(24g柱,0-100%EtOAc/异己烷)纯化,以得到呈白色固体的1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(0.28g,70%)和6-异丙氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺(0.11g,27%)。

[1434] 1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺:

[1435] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.04 (m, 4H), 6.84-6.79 (m, 4H), 6.54 (dd, $J=9.6, 0.5\text{Hz}$, 1H), 5.17 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 1.34 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

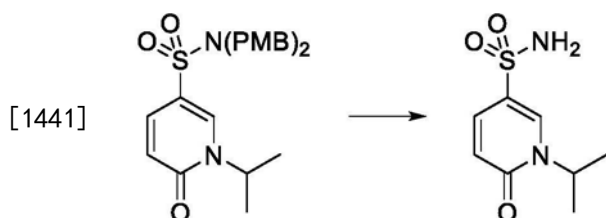
[1436] LCMS: m/z 457.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1437] 6-异丙氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺:

[1438] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 4H), 6.81-6.75 (m, 4H), 6.72-6.67 (m, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 1.37 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H)。

[1439] LCMS: m/z 457.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1440] 步骤D: 1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

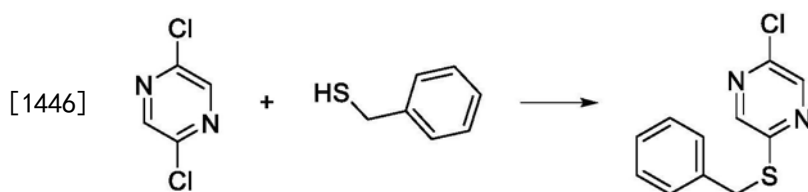


[1442] 在室温下,将TFA(0.43mL,5.64mmol)添加至1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(0.26g,0.564mmol)的DCM(3mL)溶液中,且将混合物搅拌66小时。然后将反应物在真空中浓缩,且将残余物再溶解于DCM(5mL)中。将产物通过硅胶色谱法(12g柱,0-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(60mg,49%)。

[1443] LCMS: m/z 217.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1444] 中间体P133: 4-异丙基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺

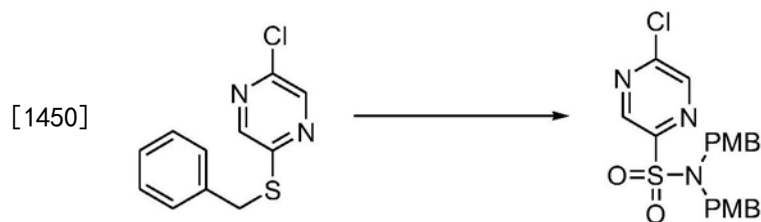
[1445] 步骤A: 2-(苄基硫基)-5-氯吡嗪



[1447] 在0℃下,向NaH(0.755g,18.88mmol)的THF(55mL)溶液中添加苄硫醇(1.5mL,12.68mmol)。将反应混合物以THF(20mL)稀释且在0℃下搅拌10分钟。然后逐滴添加2,5-二氯吡嗪(1.370mL,13.42mmol)的THF(10mL)溶液。在0℃下,将反应混合物搅拌1小时,然后升温至室温并搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,谨慎地添加MeOH(1mL)并搅拌5分钟。添加水(20mL),然后添加DCM(150mL),且将双相混合物穿过相分离器。将有机相在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(40g柱,0-3%EtOAc/异己烷)纯化以得到呈澄清黄色油状物的标题化合物(2.373g,72%)。

[1448] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.46 (s, 2H)。

[1449] 步骤B:5-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡嗪-2-磺酰胺

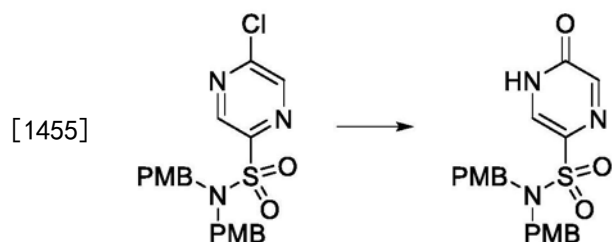


[1451] 将2-(苄基硫基)-5-氯吡嗪(0.916g, 3.87mmol)的DCM(15mL, 233mmol)溶液以水(1.5mL)处理, 且将所得悬浮液冷却至-5与0℃之间。添加磺酰氯(2.2mL, 26.2mmol), 且将反应混合物搅拌2小时, 将温度维持在-5与0℃之间。添加冰/水的浆料(10mL), 且收集有机相。以DCM(2×10mL)萃取水相, 且将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩, 以得到呈淡黄色液体的粗中间体5-氯吡嗪-2-磺酰氯(1.198g)。

[1452] 将0℃的双(4-甲氧基苄基)胺盐酸盐(1.198g, 4.08mmol)和TEA(1.2mL, 8.61mmol)于DCM(15mL)中的悬浮液以逐滴5-氯吡嗪-2-磺酰氯(0.824g, 3.87mmol)的DCM(5mL)溶液处理。将所得溶液在0℃下搅拌15分钟, 然后使其升温至室温持续16小时。添加饱和NH₄Cl水溶液(10mL), 且收集有机相。将水相以DCM(2×10mL)萃取且将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄)且在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(24g柱, 0-30%EtOAc/异己烷)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(1.312g, 77%)。

[1453] ¹H NMR(CDCl₃) δ8.78(d, J=1.4Hz, 1H), 8.46(d, J=1.4Hz, 1H), 7.11-7.07(m, 4H), 6.79-6.75(m, 4H), 4.43(s, 4H), 3.79(s, 6H)。

[1454] 步骤C:N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺

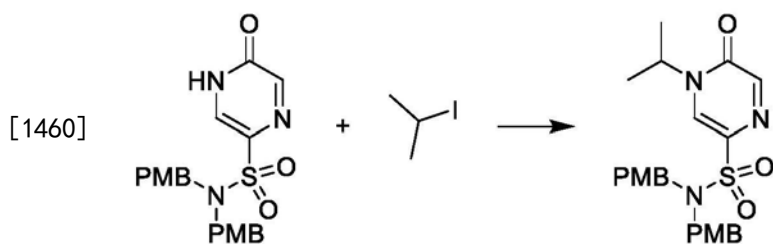


[1456] 将5-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡嗪-2-磺酰胺(1.31g, 2.99mmol)于乙二醇(15mL)中的悬浮液以2M KOH(水溶液)(7.5mL, 15mmol)处理。在140℃下将所得悬浮液搅拌18小时。然后使反应混合物冷却至室温, 以水(100mL)稀释, 且以饱和NH₄Cl水溶液(30mL)中和。将白色沉淀物通过过滤来收集, 以水洗涤, 且在60℃、真空下干燥, 以得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.094g, 79%)。

[1457] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ7.94(d, J=1.2Hz, 1H), 7.89(br s, 1H), 7.10-7.06(m, 4H), 6.84-6.79(m, 4H), 4.28(s, 4H), 3.71(s, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[1458] LCMS:m/z 438.2 (M+Na)⁺ (ES⁺); 414.2 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1459] 步骤D:4-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺

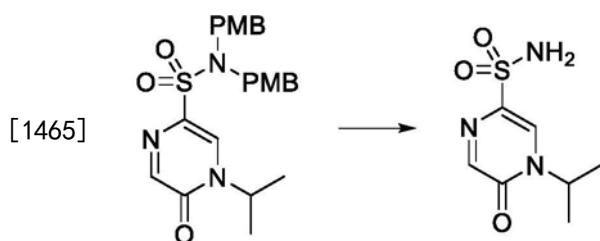


[1461] 将0℃的N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺(0.503g, 1.090mmol)和溴化锂(0.192g, 2.167mmol)于DME:DMF(6mL, 4:1)中的悬浮液以NaH(0.053g, 1.325mmol)处理。将所得悬浮液在0℃下搅拌10分钟,以2-碘丙烷(0.218mL, 2.136mmol)处理,然后在65℃下搅拌64小时。添加饱和NH₄Cl水溶液(6mL)和EtOAc(10mL),且收集有机层。以EtOAc(2×10mL)萃取水层,且将合并的有机萃取物以水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤,干燥(MgSO₄)且在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(12g柱, 0-100%EtOAc/异己烷)纯化以得到呈澄清黄色油状物的标题化合物(0.293g, 53%)。

[1462] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ8.07(d, J=1.0Hz, 1H), 7.96(d, J=0.9Hz, 1H), 7.13-7.09(m, 4H), 6.83-6.79(m, 4H), 4.78(sept, J=6.5Hz, 1H), 4.33(s, 4H), 3.71(s, 6H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H)。

[1463] LCMS:m/z 480.3(100, [M+Na]⁺), 458.5(9, [M+H]⁺)(ES⁺)。

[1464] 步骤E:4-异丙基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺



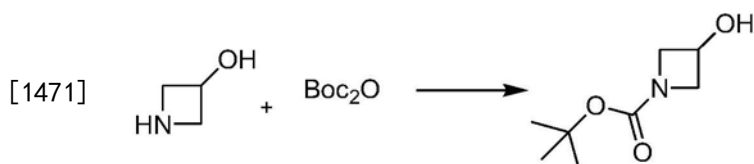
[1466] 在室温下,将4-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺(0.287g, 0.565mmol)的DCM(1mL)溶液以TFA(1mL, 12.98mmol)处理。将所得溶液搅拌28小时。然后将反应混合物在真空中浓缩,且将粗产物通过硅胶色谱法(4g柱, 0-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(0.116g, 94%)。

[1467] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ8.14(d, J=1.0Hz, 1H), 8.08(d, J=1.0Hz, 1H), 7.40(s, 2H), 4.88(sept, J=6.7Hz, 1H), 1.36(d, J=6.8Hz, 6H)。

[1468] LCMS:216.1(M-H)⁻(ES⁻)。

[1469] 中间体P134:1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1470] 步骤A:3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

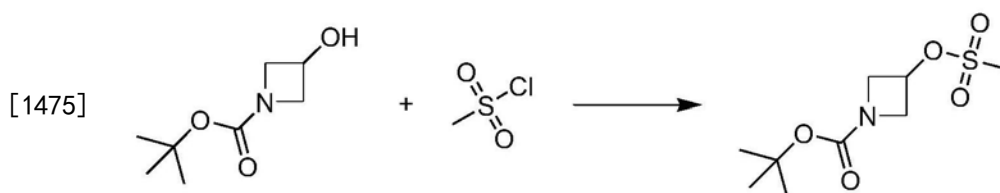


[1472] 向氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(45g, 410.75mmol, 1当量)的MeOH(1.2L)溶液中添加TEA(83.13g, 821.51mmol, 2当量)和二碳酸二叔丁酯(89.65g, 410.75mmol, 1当量)。在25℃下将混合物搅拌16小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物再溶解于EtOAc(1L)

中。将混合物以H₂O (3×500mL) 和盐水 (3×500mL) 洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物 (65g, 91%), 其直接用于下一步骤。

[1473] ¹H NMR (CDCl₃) δ4.59 (s, 1H) , 4.19-4.12 (m, 2H) , 3.84-3.79 (m, 2H) , 1.45 (s, 9H) 。

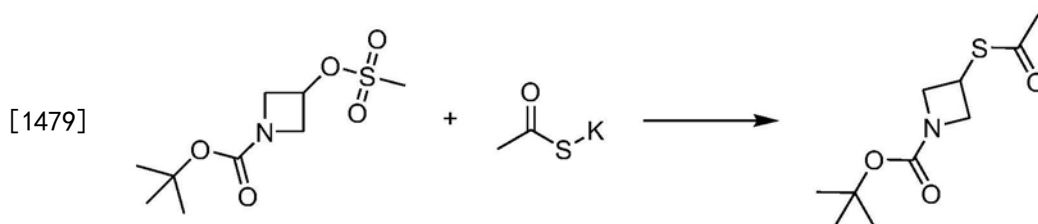
[1474] 步骤B: 3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1476] 在0℃下,向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (65g, 375.27mmol, 1当量) 和TEA (113.92g, 3当量) 的THF (650mL) 溶液中添加甲烷磺酰氯 (51.58g, 450.32mmol, 1.2当量)。然后在25℃下,将混合物搅拌12小时。将反应混合物以EtOAc (2L) 稀释,以水 (3×1.5L) 和盐水 (3×1.5L) 洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物 (90g, 95%), 其直接用于下一步骤。

[1477] ¹H NMR (CDCl₃) δ5.25-5.20 (m, 1H) , 4.32-4.27 (m, 2H) , 4.14-4.10 (m, 2H) , 3.08 (s, 3H) 和1.46 (s, 9H) 。

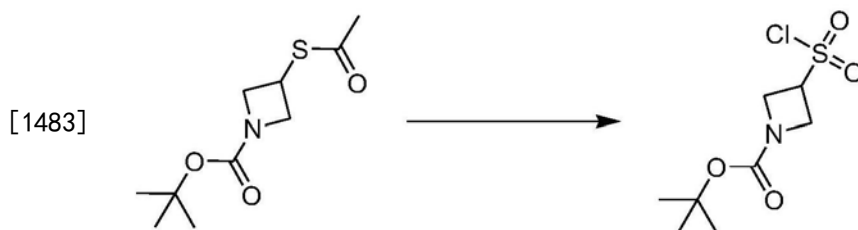
[1478] 步骤C: 3-(乙酰基硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1480] 向3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (90g, 358.14mmol, 1当量) 的DMF (1.5L) 溶液中添加硫代乙酸钾 (49.08g, 429.77mmol, 1.2当量)。在80℃下将混合物搅拌12小时。然后将反应混合物以EtOAc (3L) 稀释,以饱和NH₄Cl水溶液 (3×2L) 和盐水 (3×2L) 洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯, 100:1至20:1) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (54g, 65%) 。

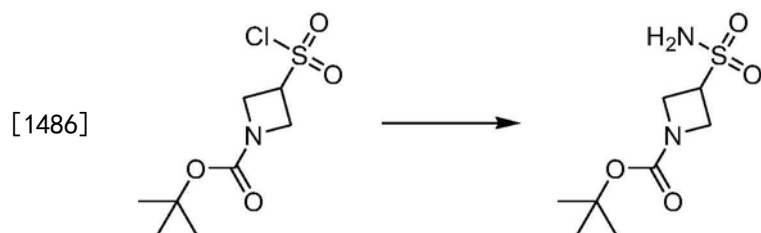
[1481] ¹H NMR (CDCl₃) δ4.37 (t, 2H) , 4.17-4.14 (m, 1H) , 3.82 (dd, 2H) , 2.34 (s, 3H) 和1.44 (s, 9H) 。

[1482] 步骤D: 3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1484] 向3-(乙酰基硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (5g, 21.62mmol, 1当量) 的AcOH (200mL) 和H₂O (20mL) 溶液中添加NCS (8.66g, 64.85mmol, 3当量)。在25℃下,将反应混合物搅拌1小时。然后将反应混合物以DCM (300mL) 稀释,以水 (3×300mL) 和盐水 (3×300mL) 洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥且过滤。将溶液直接用于下一步骤中。

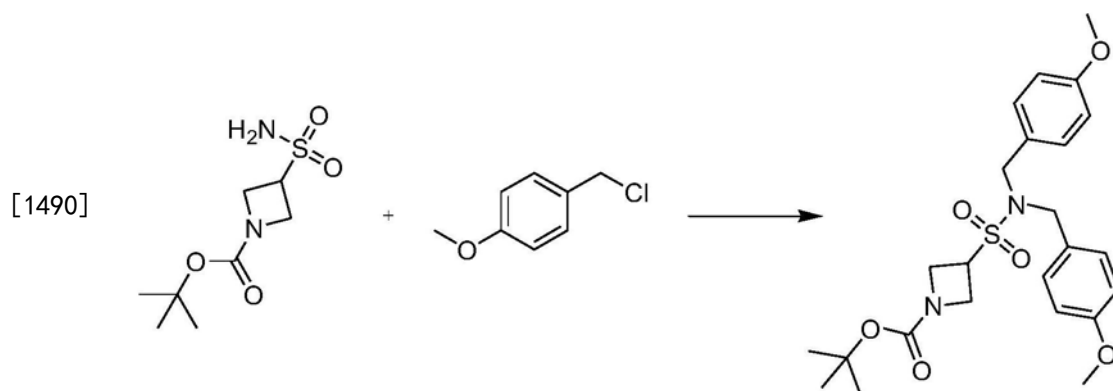
[1485] 步骤E:3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1487] 在0℃下,将NH₃通入3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(55.28g,粗品)的DCM(1.5L)溶液持续30分钟。然后将反应混合物过滤且将滤液在真空中浓缩。将残余物以石油醚和EtOAc(21mL,20:1)的混合物研磨,以得到呈白色固体的标题化合物(27g,53%)。

[1488] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ7.16 (br s, 2H), 4.18-4.03 (m, 2H), 4.03-3.90 (m, 3H) 和1.38 (s, 9H)。

[1489] 步骤F:3-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



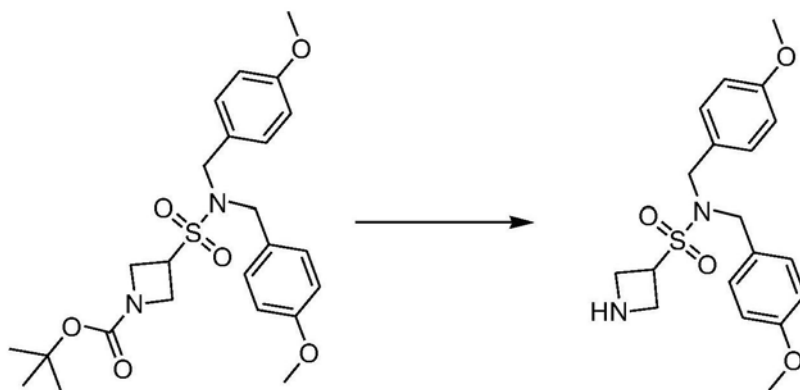
[1491] 在0℃下,向3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1g,4.23mmol,1当量)的DMF(10mL)溶液中添加NaH(507mg,12.69mmol,60重量%于矿物油中,3当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.99g,12.69mmol,3当量)。在25℃下将混合物搅拌14小时。然后将反应混合物以EtOAc(50mL)稀释,以饱和NH₄Cl水溶液(3×30mL)和盐水(3×30mL)洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物以MeOH(10mL)研磨,以得到呈白色固体的标题化合物(1g,50%)。

[1492] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.17 (d, 4H), 6.91-6.88 (m, 4H), 4.30 (s, 4H), 4.22 (dd, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.75-3.62 (m, 1H) 和1.44 (s, 9H)。

[1493] LCMS:m/z 499.2 (M+Na)⁺ (ES⁺)。

[1494] 步骤G:N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1495]



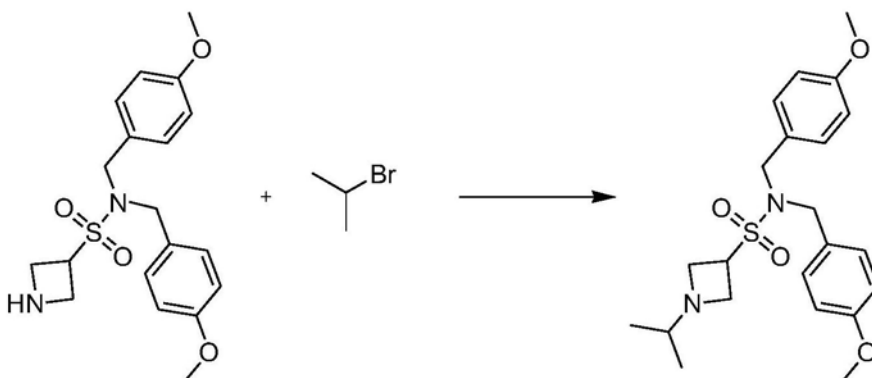
[1496] 在0℃下,向3-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7g, 14.69mmol, 1当量)和2,6-二甲吡啶(4.72g, 44.06mmol, 3当量)的DCM(80mL)溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基硅烷基酯(9.79g, 44.06mmol, 3当量)。然后在0℃下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物以饱和NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭并以DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层经由无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物以石油醚和乙酸乙酯(40mL, 1:1)的混合物研磨,以得到呈白色固体的标题化合物(4g, 72%)。

[1497] ¹H NMR (CD₃OD) δ7.21 (d, 4H), 6.94–6.85 (m, 4H), 4.35 (s, 4H), 4.28–4.11 (m, 5H) 和 3.81 (s, 6H)。

[1498] LCMS: m/z 377.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1499] 步骤H: 1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1500]



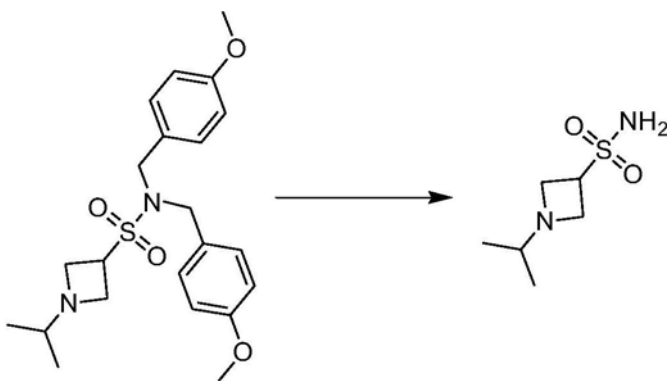
[1501] 向N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(2.5g, 6.64mmol, 1当量)和K₂CO₃(1.38g, 9.96mmol, 1.5当量)的MeCN(5mL)的溶液中添加2-溴丙烷(1.63g, 13.28mmol, 2当量)。在70℃下将混合物搅拌12小时。然后添加H₂O(10mL), 且以EtOAc(3×30mL)萃取反应混合物。将合并的有机层经由无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到标题化合物(2.5g, 90%)。

[1502] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.12–7.07 (m, 4H), 6.83–6.76 (m, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.74 (s, 6H), 3.68–3.64 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.38–2.29 (m, 1H) 和 0.82 (d, 6H)。

[1503] LCMS: m/z 419.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1504] 步骤I: 1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1505]



[1506] 在25℃下,将1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(1g, 2.39mmol, 1当量)的TFA(7.70g, 67.53mmol, 28.27当量)溶液搅拌12小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物以MeOH(10mL)处理,过滤,且将滤液以NH₃·H₂O(30%在水中的NH₃·H₂O)调整至pH=8-9。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(水(0.1%NH₃·H₂O)-MeCN)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(220mg, 52%)。

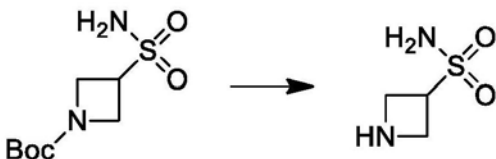
[1507] ¹H NMR(CD₃OD) δ4.05-3.98(m, 1H), 3.67(t, 2H), 3.46(t, 2H), 2.59-2.48(m, 1H)和0.97(d, 6H)。未观察到两种可交换质子。

[1508] LCMS:m/z 179.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1509] 中间体P135:1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1510] 步骤A:氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1511]



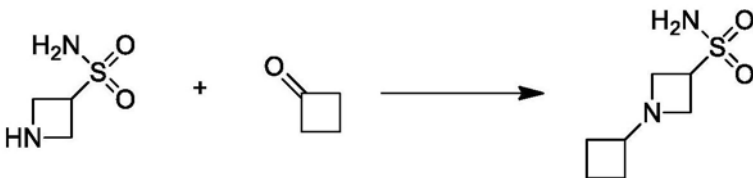
[1512] 向3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3g, 12.70mmol, 1当量, 根据中间体P134的合成的步骤E获得)的DCM(10mL)溶液中添加HCl/EtOAc(12.70mmol, 20mL, 1当量)。在25℃下,将混合物搅拌1小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(水(0.05%NH₃·H₂O)-MeCN)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(0.8g, 46%)。

[1513] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ6.92(s, 1H), 4.23-4.19(m, 2H)和3.77-3.70(m, 3H)。未观察到两种可交换质子。

[1514] LCMS:m/z 137.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1515] 步骤B:1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1516]



[1517] 向氮杂环丁烷-3-磺酰胺(50mg, 367.18μmol, 1当量)的MeOH(1mL)溶液中添加环丁酮(31mg, 440.62μmol, 1.2当量)和NaBH(OAc)₃(97mg, 458.98μmol, 1.25当量)。在20℃下,将反应混合物搅拌2小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(水(0.05%NH₃·H₂O)-MeCN)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(12.25mg, 18%)。

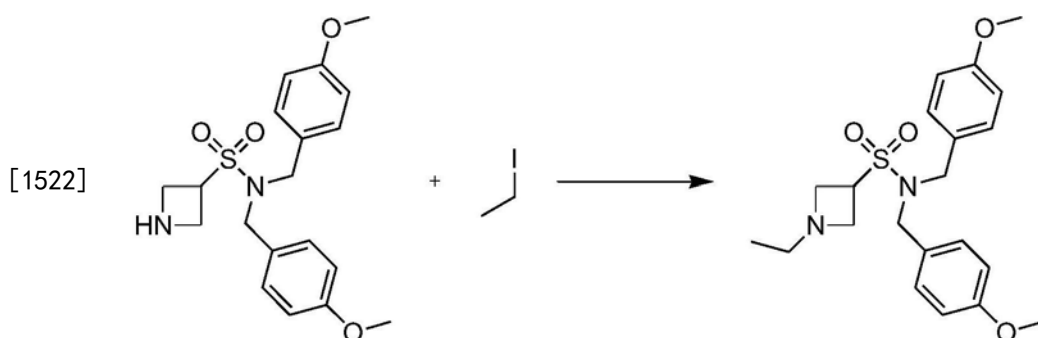
[1518] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ6.92(s, 2H), 3.88-3.85(m, 1H), 3.41-3.33(m, 2H), 3.32-3.29

(m, 2H), 3.12–3.09 (m, 1H), 1.89–1.86 (m, 2H) 和 1.77–1.60 (m, 4H)。

[1519] LCMS: m/z 191.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1520] 中间体P136: 1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

[1521] 步骤A: 1-乙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

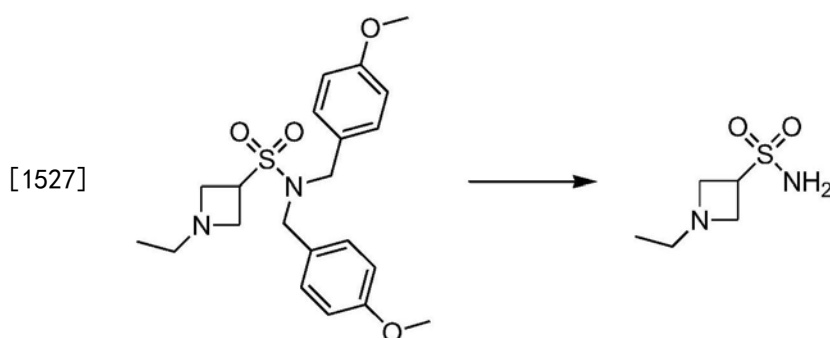


[1523] 向N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(1g, 2.66mmol, 1当量, 根据中间体P134的合成的步骤G获得)和K₂CO₃(367mg, 2.66mmol, 1当量)的MeCN(2mL)的溶液中添加碘乙烷(414mg, 2.66mmol, 1当量)。在70℃下, 将混合物搅拌1小时。然后将反应混合物以水(30mL)淬灭并以EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层经由无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(水(0.1%NH₃·H₂O)-MeCN)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(0.7g, 22%产率, 100%LCMS纯度)。

[1524] ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.20 (d, 4H), 6.90 (d, 4H), 4.28 (s, 4H), 4.00–3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.51 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.53 (q, 2H) 和 0.96 (t, 3H)。

[1525] LCMS: m/z 405.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1526] 步骤B: 1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺



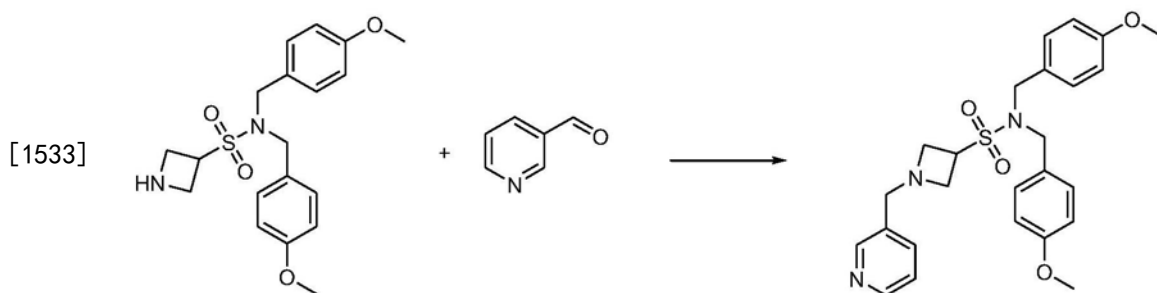
[1528] 在50℃下, 将1-乙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(800mg, 1.98mmol, 1当量)的TFA(82.13g, 720.32mmol, 364当量)溶液搅拌1小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(水(0.1%NH₃·H₂O)-MeCN)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(160mg, 47%产率, 95%LCMS纯度)。

[1529] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.94 (s, 2H), 3.95–3.86 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.31–3.25 (m, 2H), 2.43 (q, 2H) 和 0.86 (t, 3H)。

[1530] LCMS: m/z 165.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1531] 中间体P137: 1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

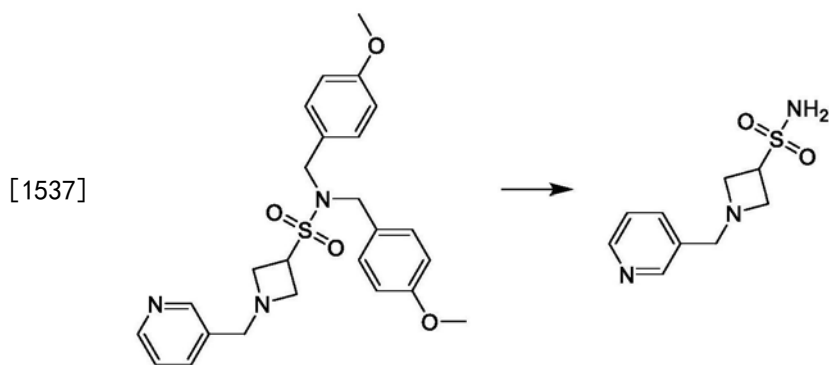
[1532] 步骤A: N,N-双(4-甲氧基苄基)-1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[1534] 向N,N-双(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(1g, 2.66mmol, 1当量, 根据中间体P134的合成的步骤G获得)的MeCN (20mL) 溶液中添加烟碱甲醛(341mg, 3.19mmol, 1.2当量)和NaBH(OAc)₃ (1.13g, 5.31mmol, 2当量)。在15℃下, 将混合物搅拌1小时。然后将反应混合物以水(80mL)淬灭并以EtOAc (6×100mL) 萃取。将合并的有机层经由Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯, 1:1至0:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.1g, 89%)。

[1535] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.13 (d, 4H), 6.88 (d, 4H), 4.21–4.17 (m, 5H), 3.73 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.47–3.41 (m, 2H) 和 3.33–3.31 (m, 2H)。

[1536] 步骤B: 1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



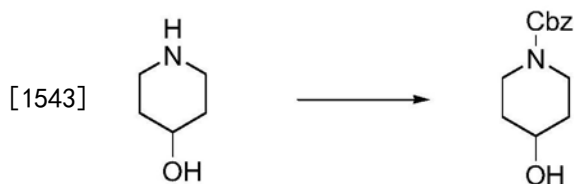
[1538] 在10℃下, 将N,N-双(4-甲氧基苄基)-1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(1g, 2.14mmol, 1当量)的TFA (10mL) 溶液搅拌36小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物以MeOH (80mL) 处理, 且将混合物再搅拌1小时。然后将混合物过滤且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(水(0.1% NH₃·H₂O)-MeCN)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(240mg, 49%)。

[1539] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.52–8.45 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.99–3.94 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.54–3.49 (m, 2H) 和 3.44–3.35 (m, 2H)。

[1540] LCMS: m/z 228.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1541] 中间体P138: 1-异丙基哌啶-4-磺酰胺

[1542] 步骤A: 4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯

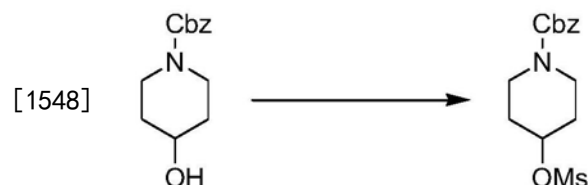


[1544] 在0℃下,向哌啶-4-醇(100g,988.66mmol,1当量)的DCM(1L)溶液中添加TEA(100.04g,988.66mmol,1当量)和氯甲酸苄酯(168.66g,988.66mmol,1当量)。将混合物升温至25℃并搅拌12小时。然后将反应混合物以DCM(500mL)稀释,以盐水(3×500mL)洗涤,经由Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(220g,95%),其在没有进一步纯化的情况下即用于下一步骤中。

[1545] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.36-7.29 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H) 和1.47-1.45 (m, 2H)。未观察到一种可交换质子。

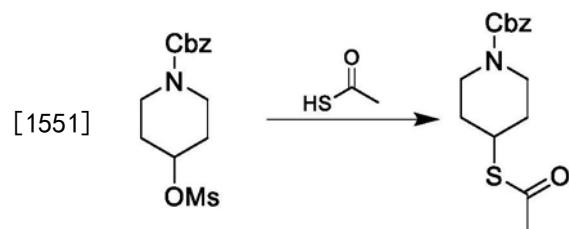
[1546] LCMS:m/z 258.1 (M+Na)⁺ (ES⁺)。

[1547] 步骤B:4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯



[1549] 向4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(220g,935.06mmol,1当量)的DCM(1.7L)溶液中添加TEA(189.24g,1.87mol,2当量)。然后,在0℃下逐滴添加甲磺酰氯(128.54g,1.12mol,1.2当量)。将溶液加热至25℃且搅拌1小时。然后将反应混合物以饱和NaHCO₃水溶液(1.2L)淬灭,且将两个层分离。将有机层以饱和NaHCO₃水溶液(1.2L)和盐水(2×1L)洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到标题化合物(293g,100%),其直接用于下一步骤中。

[1550] 步骤C:4-(乙酰基硫基)哌啶-1-甲酸苄酯

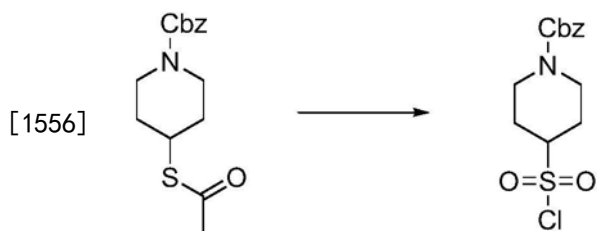


[1552] 向4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(290g,925.43mmol,1当量)的DMF(1.4L)溶液中添加Cs₂CO₃(331.67g,1.02mol,1.1当量)和乙烷硫化S-酸(77.49g,1.02mol,1.1当量)。在80℃下将混合物搅拌12小时。沉淀出一些固体。将反应混合物过滤。将滤液在真空中浓缩以移除大部分DMF。将残余物以EtOAc(1.5L)稀释,以H₂O(3×1L)和盐水(2×1L)洗涤,经由无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯,50:1至40:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(146g,粗品)。

[1553] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.37-7.35 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H) 和1.59-1.56 (m, 2H)。

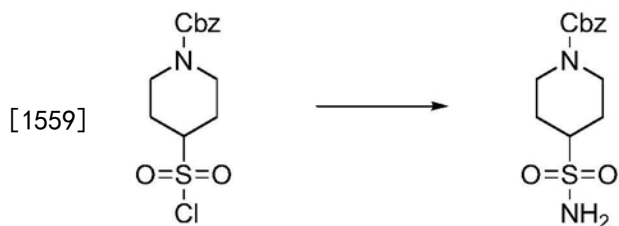
[1554] LCMS:m/z 294.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1555] 步骤D:4-(氯磺酰基)哌啶-1-甲酸苄酯



[1557] 向4-(乙酰基硫基)哌啶-1-甲酸苄酯(30.00g, 102.26mmol, 1当量)的AcOH(1L)和H₂O(100mL)溶液中添加NCS(40.96g, 306.77mmol, 3当量)。在25℃下将反应混合物搅拌40分钟。然后将反应混合物倾倒入水(1L)中且以DCM(1L)萃取。将有机层以水(3×1L)和盐水(1L)洗涤, 经由Na₂SO₄干燥且过滤, 以得到标题化合物的DCM(1L)溶液(理论量: 32.4g, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下即用于下一步骤中。

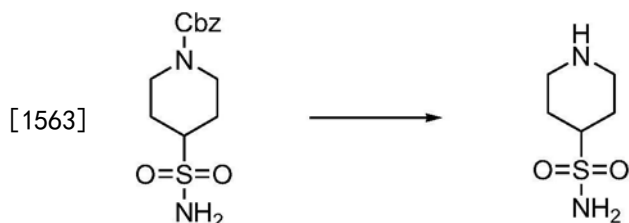
[1558] 步骤E: 4-氨磺酰基哌啶-1-甲酸苄酯



[1560] 在0℃下, 将NH₃鼓泡至4-(氯磺酰基)哌啶-1-甲酸苄酯(理论量: 30g, 粗品)的DCM(1L)溶液中持续20分钟。然后在25℃下将反应混合物搅拌40分钟。将反应混合物过滤且将滤液在真空中浓缩。将残余物以EtOAc(50mL)和石油醚(40mL)的混合物研磨, 以得到呈黄色固体的标题化合物(21g, 75%)。

[1561] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ7.38-7.32(m, 5H), 6.79(br s, 2H), 5.10(s, 2H), 4.12-4.01(m, 2H), 3.09-3.02(m, 1H), 3.01-2.75(m, 2H), 2.02-1.96(m, 2H) 和1.51-1.41(m, 2H)。

[1562] 步骤F: 哌啶-4-磺酰胺

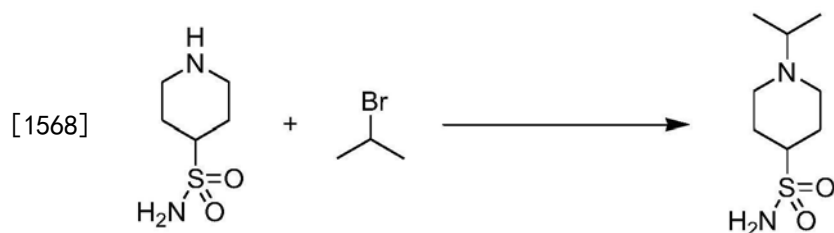


[1564] 在氮气下, 向4-氨磺酰基哌啶-1-甲酸苄酯(21g, 70.39mmol, 1当量)的MeOH(200mL)溶液中添加Pd/C(10重量%负载于活性碳上, 4g)。将悬浮液在真空中除气并以氢气吹扫若干次。在25℃、氮气(50psi)下, 将混合物搅拌30小时。然后将反应混合物过滤且将滤液在真空中浓缩。将残余物以EtOAc(200mL)研磨, 以得到呈白色固体的标题化合物(11.2g, 97%产率, 100%LCMS纯度)。

[1565] ¹H NMR(DMSO-d₆+D₂O) δ3.06-2.90(m, 2H), 2.89-2.86(m, 1H), 2.50-2.46(m, 2H), 1.95-1.91(m, 2H) 和1.53-1.46(m, 2H)。未观察到三种可交换质子。

[1566] LCMS: m/z 165.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1567] 步骤G: 1-异丙基哌啶-4-磺酰胺



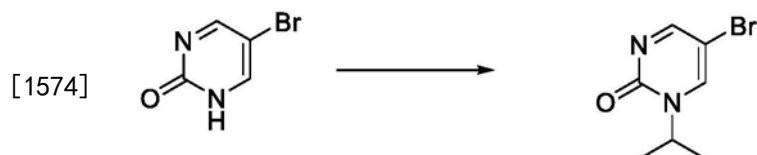
[1569] 向哌啶-4-磺酰胺 (1.2g, 7.31mmol, 1当量) 的乙腈 (20mL) 溶液中添加2-溴丙烷 (3.59g, 29.23mmol, 4当量) 和NaHCO₃ (1.84g, 21.92mmol, 3当量)。然后在70℃下将反应混合物搅拌18小时。将热混合物过滤, 且将滤液在真空中浓缩以得到呈白色固体的标题化合物 (1.05g, 69% 产率, 98.5% LCMS 纯度)。

[1570] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.61 (s, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H) 和 0.89 (dd, 6H)。

[1571] LCMS: m/z 207.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1572] 中间体P139: (4-(二甲氨基)吡啶-1-鎓-1-羰基)((1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)磺酰基)酰胺

[1573] 步骤A: 5-溴-1-异丙基嘧啶-2(1H)-酮



[1575] 在氮气下, 将5-溴嘧啶-2(1H)-酮 (10.07g, 57.5mmol) 和K₂CO₃ (8.35g, 60.4mmol) 于DMF (200mL) 中的悬浮液以2-碘丙烷 (6.4mL, 62.7mmol) 处理。将所得悬浮液在室温下搅拌40小时, 在真空中浓缩, 且将残余物分配于EtOAc (100mL) 与水 (50mL) 之间。收集有机层, 且以EtOAc (3×50mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物以20体积% 盐水 (3×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中浓缩, 以得到呈黄色油状物的粗产物 (4.71g)。将粗产物通过硅胶 (干式负载) 色谱法 (40g筒, 0-5% MeOH/DCM) 纯化以得到呈澄清黄色油状物的标题化合物 (1.34g, 10%), 其在静置时固化。

[1576] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.52 (dd, J=3.3, 1.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.99 (pd, J=6.8, 1.6Hz, 1H), 1.40 (dd, J=6.8, 1.0Hz, 6H)。

[1577] LCMS: m/z 217.0 (MBr⁷⁹+H)⁺ (ES⁺)。

[1578] 步骤B: 5-(苄基硫基)-1-异丙基嘧啶-2(1H)-酮



[1580] 将5-溴-1-异丙基嘧啶-2(1H)-酮 (1.217g, 5.05mmol)、DIPEA (1.8mL, 10.31mmol) 和苄硫醇 (0.6mL, 5.07mmol) 的二氧杂环己烷 (25mL) 溶液以氮气喷气15分钟, 之后添加Pd₂(dba)₃ (0.233g, 0.254mmol) 和Xantphos (0.294g, 0.508mmol)。将反应混合物在100℃下加热22小时, 然后在真空中浓缩。将残余物分配于EtOAc (30mL) 与饱和NaHCO₃ (20mL) 水溶液之间。以EtOAc (3×30mL) 萃取水层, 且将合并的有机萃取物以盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄)

且在真空中浓缩,以得到呈棕色油状物的粗产物(2.3g)。将粗产物通过硅胶(干式负载)色谱法(40g筒,0-5%MeOH/DCM)纯化以得到呈棕色油状物的标题化合物(1.49g,99%)。

[1581] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.46 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.15 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.84 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.13 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1582] LCMS; m/z 261.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1583] 步骤C: 1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-磺酰胺

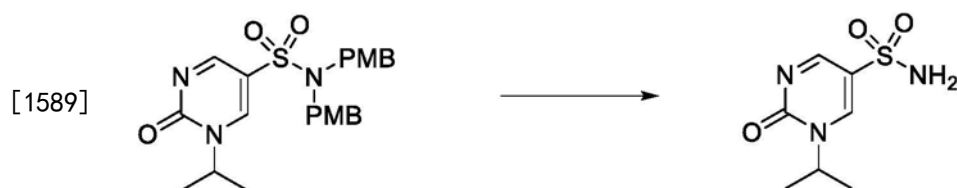


[1585] 将0℃的5-(苄基硫基)-1-异丙基嘧啶-2(1H)-酮(1.012g, 3.69mmol)于DCM(15mL)和水(1.5mL)中的悬浮液以 SO_2Cl_2 (2mL, 23.86mmol)逐滴处理。在0℃下将所得黄色悬浮液搅拌1小时。添加冰/水的浆料(20mL),且收集并保留有机相。以DCM($2 \times 10\text{mL}$)萃取水层,且将合并的有机萃取物干燥(MgSO_4)且在真空中浓缩,以得到呈淡黄色油状物的粗磺酰氯中间体(1.024g),其在没有进一步纯化的情况下即使用。将0℃的双(4-甲氧基苄基)胺(1.007g, 3.91mmol)和 Et_3N (0.6mL, 4.30mmol)的DCM(20mL)溶液以粗磺酰氯中间体的DCM溶液(10mL)处理。使所得溶液升温至室温,搅拌1小时,然后以DCM(20mL)和饱和 NH_4Cl (20mL)水溶液稀释。将有机层收集且以饱和 NH_4Cl (20mL)水溶液和水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4)且在真空中浓缩,以得到呈橙色油状物的粗产物(2.0g)。将粗产物以TBME(30mL)研磨,过滤,以TBME润洗且在真空中干燥,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(24g筒,0-5%MeOH/DCM)纯化,以得到呈粘性橙色油状物的标题化合物(0.941g, 44%)。

[1586] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.65 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 4H), 4.88 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 1.34 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1587] LCMS; m/z 458.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1588] 步骤D: 1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-磺酰胺



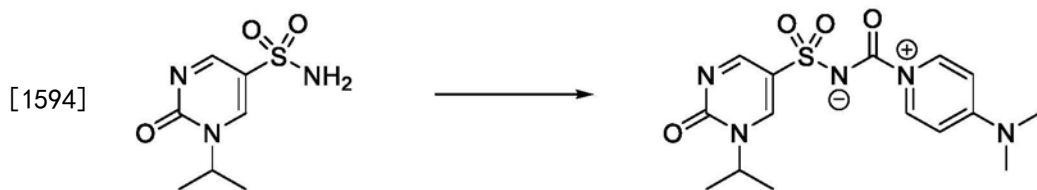
[1590] 将1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-磺酰胺(0.941g, 1.625mmol)以TFA(15mL, 195mmol)处理,且将所得溶液在室温下搅拌64小时。然后将反应混合物在真空中浓缩,且将粗产物通过硅胶(干式负载)色谱法(12g筒,0-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈褐色固体的标题化合物(0.350g, 94%)。

[1591] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.77 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1592] LCMS; m/z 218.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 215.8 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1593] 步骤E: (4-(二甲氨基)吡啶-1-鎓-1-羧基)((1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-

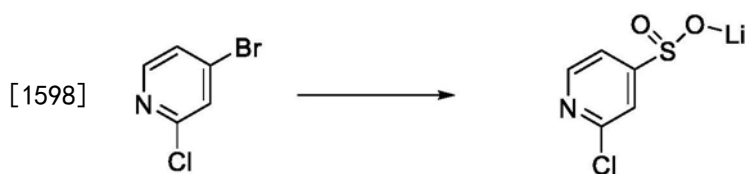
基) 磺酰基) 酰胺



[1595] 将1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-5-磺酰胺 (0.150g, 0.690mmol) 和DMAP (0.169g, 1.383mmol) 于干式MeCN (2mL) 中的悬浮液在室温下搅拌10分钟, 之后一次性添加碳酸二苯酯 (0.163g, 0.761mmol)。将反应物搅拌18小时, 以TBME (20mL) 和DCM (2mL) 稀释, 且将沉淀物通过过滤来收集并粗制地用于下一步骤中。

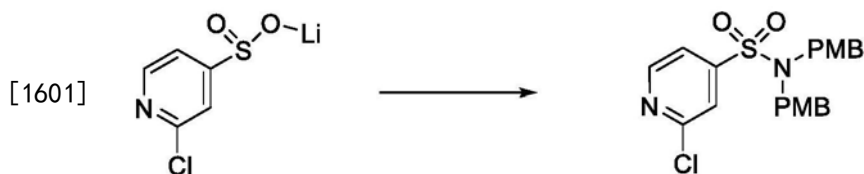
[1596] 中间体P140: 1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺

[1597] 步骤A: 2-氯吡啶-4-亚磺酸锂



[1599] 在氮气下, 将-78℃的4-溴-2-氯吡啶 (5.8ml, 52.3mmol) 的干式THF (100mL) 溶液以2.5M BuLi (于己烷中) (22ml, 55.0mmol) 逐滴处理。将所得溶液在-78℃下搅拌10分钟, 然后将SO₂气体通入溶液持续20分钟。使反应物升温至室温, 然后在真空中浓缩。将残余物以TBME (100mL) 研磨。将所得固体过滤, 以TBME润洗, 且在真空中干燥, 以得到呈深紫色固体的标题化合物 (8.80g, 92%), 其粗制地用于下一步骤中。

[1600] 步骤B: 2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-4-磺酰胺



[1602] 将0℃的2-氯吡啶-4-亚磺酸锂 (6.55g, 35.7mmol) 于DCM (100mL) 中的悬浮液一次性以NCS (4.862g, 35.7mmol) 处理。将所得悬浮液在0℃下搅拌2小时, 以水 (50mL) 淬灭, 且收集有机层。以DCM (2×50mL) 萃取水层, 且将合并的有机萃取物以水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中浓缩, 以得到粗磺酰氯中间体。在0℃下, 将磺酰氯中间体的DCM (10mL) 溶液逐滴添加至双(4-甲氧基苄基)胺 (9.42g, 36.6mmol) 和三乙胺 (15.92ml, 114mmol) 于DCM (100mL) 中的悬浮液中。使反应混合物升温至室温, 搅拌16小时, 然后添加水 (100mL)。收集有机层, 且以DCM (2×50mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物以水 (100mL)、1M HCl (水溶液) (2×100mL)、水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过硅胶 (干式负载) 色谱法 (80g筒, 0-50% EtOAc/异己烷) 纯化, 以得到呈橙色固体的标题化合物 (0.677g, 4%)。

[1603] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (dd, J=4.8, 1.9Hz, 1H), 8.30 (dd, J=7.8, 1.9Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 4H), 6.81-6.75 (m, 4H), 4.38 (s, 4H), 3.78 (s, 6H)。

[1604] LCMS: m/z 433 (MCl³⁵⁺H)⁺ (ES⁺)。

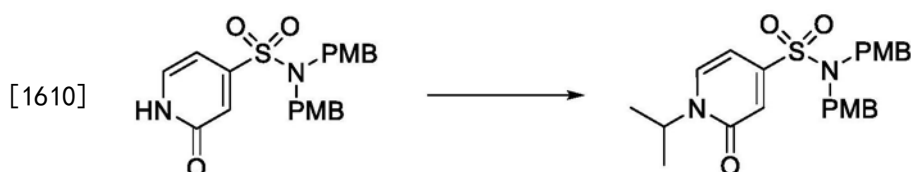
[1605] 步骤C: N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺



[1607] 将2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-4-磺酰胺(0.365g,0.759mmol)于乙烷-1,2-二醇(5ml,0.759mmol)中的悬浮液以2M KOH(水溶液)(1.9ml,3.80mmol)处理。将所得悬浮液在140℃下搅拌72小时,使其冷却至室温,然后以饱和NH₄Cl水溶液(30mL)和EtOAc(20mL)稀释。收集有机层,且以EtOAc(2×20mL)萃取水层。将合并的萃取物干燥(MgSO₄)且在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的粗产物(510mg)。将粗产物通过硅胶(干式负载)色谱法(12g筒,0-100%EtOAc/异己烷)纯化以得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.437g,68%)。

[1608] LCMS;m/z 437.3 (M+Na)⁺ (ES⁺);413.1 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1609] 步骤D:1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺

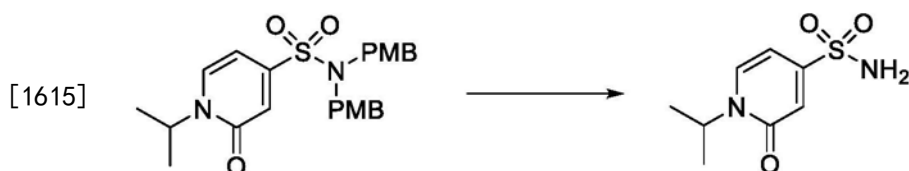


[1611] 将0℃的N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺(0.437g,0.949mmol)和溴化锂(0.171g,1.930mmol)于DME:DMF(7.5mL,4:1)中的悬浮液一次性以NaH处理。将所得悬浮液在0℃下搅拌15分钟,以2-碘丙烷(0.194ml,1.898mmol)处理且加热至65℃持续65小时。添加另外的溴化锂(0.171g,1.930mmol),接着添加NaH(0.053g,1.328mmol),且在65℃下将反应混合物搅拌10分钟。添加另外的2-碘丙烷(0.194ml,1.898mmol),且将反应混合物在65℃下搅拌18小时。添加EtOAc(10mL)和饱和NH₄Cl水溶液(5mL),且收集有机层。以EtOAc(2×10mL)萃取水层,且将合并的有机萃取物以20体积%盐水(3×10mL)和盐水(10mL)萃取,干燥(MgSO₄)且在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶(干式负载)色谱法(12g筒,0-100%EtOAc/异己烷)纯化以得到呈淡黄色油状物的标题化合物(0.385g,77%)。

[1612] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ8.06(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.99(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.07-7.03(m,4H),6.82-6.78(m,4H),6.39(t,J=7.0Hz,1H),4.99(sept,J=6.8Hz,1H),4.34(s,4H),3.71(s,6H),1.28(d,J=6.8Hz,6H)。

[1613] LCMS;m/z 479.3 (M+Na)⁺ (ES⁺)。

[1614] 步骤E:1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺



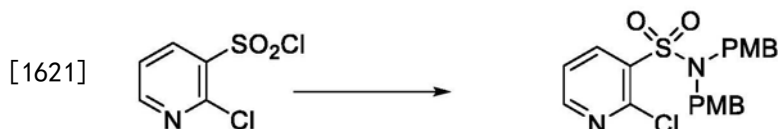
[1616] 将1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺(0.375g,0.715mmol)以TFA(2ml,26.0mmol)处理,且将所得红色溶液在室温下搅拌17小时。将反应混合物在真空中浓缩,与DCM(2×5mL)共沸,且将粗产物通过硅胶(干式负载)色谱法(4g筒,0-10%MeOH/DCM)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(0.160g,100%)。

[1617] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.09 (dd, $J=7.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=6.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.42 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.38 (br s, 2H), 5.32 (sept, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.41 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1618] LCMS: m/z 217.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 215.1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1619] 中间体P141: 1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-磺酰胺

[1620] 步骤A: 2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺



[1622] 在0℃下,将于无水DCM (15mL) 中的双(4-甲氧基苄基)胺 (3.78g, 14.41mmol) 和三乙胺 (2.49mL, 17.8mmol) 添加至2-氯吡啶-3-磺酰氯 (3.00g, 13.72mmol) 的无水DCM (35mL) 溶液中。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后升温至室温。19小时之后,将反应混合物以另一份DCM (150mL) 稀释,以饱和 NH_4Cl 水溶液 (2×50mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经由 MgSO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到呈淡橙色固体的粗产物。将粗产物以TBME (50mL) 研磨,过滤,以TBME (2×40mL) 润洗,以得到呈奶白色固体的标题化合物 (5.10g, 80%)。

[1623] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (dd, $J=4.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.27 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.05–6.98 (m, 4H), 6.86–6.78 (m, 4H), 4.37 (s, 4H), 3.72 (s, 6H)。

[1624] LCMS: m/z 433.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1625] 步骤B: 2-羟基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺

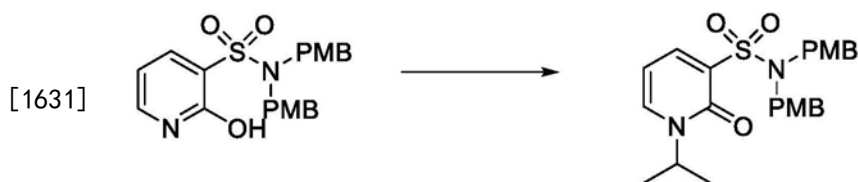


[1627] 将2M KOH (水溶液) (2.15mL, 4.30mmol) 添加至2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺 (0.50g, 1.074mmol) 于乙烷-1,2-二醇 (10mL) 中的悬浮液中。将反应混合物在140℃下搅拌66小时,冷却至室温且以饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 中和。然后以DCM (5×40mL) 萃取,且将合并的有机物以盐水 (20mL) 洗涤,经由 MgSO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到奶白色固体,将其以TBME (15mL) 研磨以得到呈淡奶白色固体的标题化合物 (0.38g, 84%)。

[1628] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (br s, 1H), 8.03 (dd, $J=7.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=6.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.07–7.02 (m, 4H), 6.82–6.77 (m, 4H), 6.29 (dd, $J=7.2, 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

[1629] LCMS: m/z 437.4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ES^+)。

[1630] 步骤C: 1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-磺酰胺



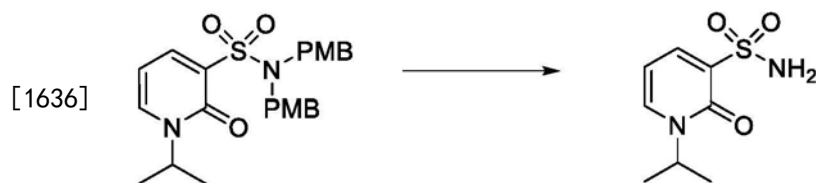
[1632] 在0℃下,将氢化钠 (60%于矿物油中的分散液) (0.026g, 0.645mmol) 添加至2-羟基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺 (0.26g, 0.615mmol) 和溴化锂 (0.109g,

1.230mmol) 于无水DME/无水DMF (3mL, 4:1) 的混合物中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟, 之后添加2-碘丙烷 (0.07mL, 0.74mmol), 且将反应混合物在60°C下搅拌27小时。将反应物以饱和NH₄Cl水溶液 (5mL) 萃取并以EtOAc (100mL) 稀释。将有机层以水 (15mL) 和盐水 (3×15mL) 洗涤, 经由MgSO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩, 以得到呈黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法 (24g筒, 0-100% EtOAc/异己烷) 纯化以得到呈无色油状物的标题化合物 (0.25g, 88%)。

[1633] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (dd, J=7.2, 2.1Hz, 1H), 7.50 (dd, J=6.8, 2.1Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 4H), 6.77-6.72 (m, 4H), 6.26 (t, J=7.0Hz, 1H), 5.21 (sept, J=6.8Hz, 1H), 4.47 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 1.34 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[1634] LCMS: m/z 479.4 (M+Na)⁺ (ES⁺)。

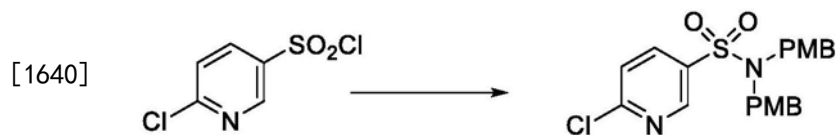
[1635] 步骤D: 1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-磺酰胺



[1637] 在室温下, 将TFA (0.43mL, 5.64mmol) 添加至1-异丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-磺酰胺 (0.27g, 0.591mmol) 的无水DCM (3mL) 溶液中。将反应混合物搅拌66小时, 在真空中浓缩, 然后溶解于DCM (5mL) 中, 预吸附至二氧化硅上, 且通过硅胶色谱法 (12g筒, 0-10% MeOH/DCM) 纯化, 以得到呈淡棕色固体的标题化合物 (0.11g, 82%)。

[1638] LCMS: m/z 217.1 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1639] 中间体P142: (R)-1-(2-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺步骤A: 6-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺



[1641] 在0°C下, 将双(4-甲氧基苄基)胺 (3.71g, 14.41mmol) 添加至2-氯吡啶-5-磺酰氯 (3.00g, 13.72mmol) 和三乙胺 (2.49mL, 17.8mmol) 的无水DCM (50mL) 溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌15分钟, 然后在室温下搅拌20小时。将反应混合物以另一份DCM (150mL) 稀释, 以饱和NH₄Cl水溶液 (3×40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 经由MgSO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩, 以得到呈奶白色固体的粗产物。以TBME (70mL) 研磨, 且通过过滤来收集固体, 接着以TBME (2×40mL) 润洗, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (4.97g, 83%)。

[1642] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.76 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.4, 0.7Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.83-6.76 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

[1643] LCMS: m/z 433.3 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1644] 步骤B: N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

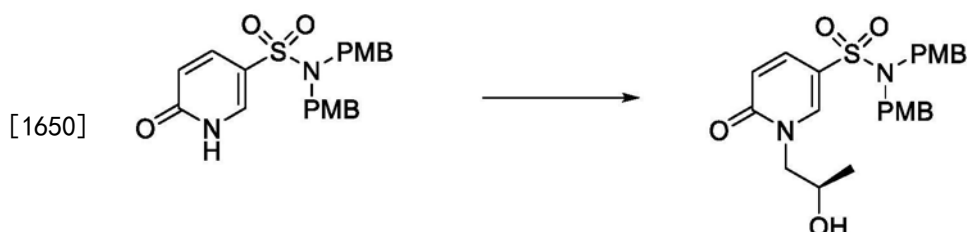


[1646] 将6-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺酰胺(4.07g, 9.40mmol)于乙烷-1,2-二醇(90mL, 9.40mmol)中的悬浮液以2M KOH(水溶液)(23.50mL, 47.0mmol)处理,且在140℃下将所得悬浮液搅拌42小时。然后将反应混合物以水(200mL)和DCM(300mL)稀释。添加盐水(5mL)并收集有机层。以DCM(5×100mL)萃取水层,且将合并的有机萃取物以水(100mL)洗涤,干燥(MgSO₄)且在真空中浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(2.764g, 61%)。

[1647] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ7.87(d, J=2.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=9.6, 2.9Hz, 1H), 7.09–7.03(m, 4H), 6.84–6.79(m, 4H), 6.34(d, J=9.6Hz, 1H), 4.19(s, 4H), 3.71(s, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[1648] LCMS:m/z 415.4 (M+H)⁺ (ES⁺); 413.3 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1649] 步骤C: (R)-1-(2-羟基丙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

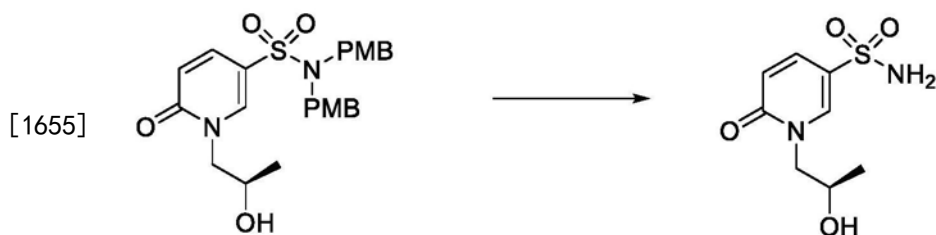


[1651] 将0℃的N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(0.206g, 0.427mmol)和溴化锂(0.076g, 0.855mmol)于DME:DMF(2mL, 4:1)的混合物中的混合物以NaH(0.026g, 0.641mmol)处理。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌10分钟。添加(R)-2-甲基环氧乙烷(0.3mL, 4.24mmol),然后将反应混合物加热至30℃并搅拌16小时。添加另一份(R)-2-甲基环氧乙烷(0.3mL, 4.24mmol),且将反应物在30℃下搅拌6小时。添加另外的溴化锂(0.076g, 0.855mmol),接着添加NaH(0.026g, 0.641mmol),且在30℃下将反应混合物搅拌5分钟。添加另外的(R)-2-甲基环氧乙烷(0.3mL, 4.24mmol),且将反应混合物在30℃下搅拌16小时。添加饱和NH₄Cl水溶液(4mL),接着添加EtOAc(10mL)。收集有机层,且以EtOAc(2×5mL)萃取水层。将合并的有机萃取物以水(2×5mL)、盐水(2×5mL)洗涤,干燥(MgSO₄)且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶(干式负载)色谱法(4g筒, 50–100%EtOAc/异己烷)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(0.189g, 89%)。

[1652] ¹H NMR(CDCl₃) δ7.86(d, J=2.6Hz, 1H), 7.47(dd, J=9.6, 2.7Hz, 1H), 7.09–7.06(m, 4H), 6.83–6.80(m, 4H), 6.55(d, J=9.7Hz, 1H), 4.26(s, 4H), 4.17–4.07(m, 2H), 3.79(s, 6H), 3.62(dd, J=13.3, 8.1Hz, 1H), 1.25(d, J=6.3Hz, 3H)。未观察到一种可交换质子。

[1653] LCMS:m/z 473.4 (M+H)⁺ (ES⁺); 471.3 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1654] 步骤D: (R)-1-(2-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



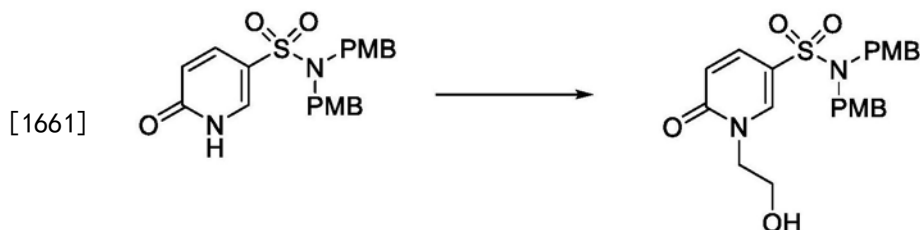
[1656] 将(R)-1-(2-羟基丙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(0.182g, 0.366mmol) 悬浮于DCM(1ml, 15.54mmol) 中, 然后以TFA(1ml, 12.98mmol) 处理。在室温下搅拌所得溶液24小时。将DCM蒸发, 且将反应混合物在室温下搅拌24小时, 然后在40℃下搅拌21小时。将反应混合物在真空中浓缩且与DCM(3×5mL) 共沸, 以得到呈棕色泡沫的粗产物(0.241g)。将粗产物通过硅胶(干式负载) 色谱法(12g筒, 0-10% MeOH/DCM) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物(0.049g, 56%)。

[1657] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.10(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.69(dd, $J=9.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.33(s, 2H), 6.53(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.92(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.07(dd, $J=13.0, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.62(dd, $J=13.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.08(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[1658] LCMS: m/z 233.0 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 230.9 ($M-H$) $^-$ (ES^-)。

[1659] 中间体P143: 1-(2-(二甲氨基)乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

[1660] 步骤A: 1-(2-羟基乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

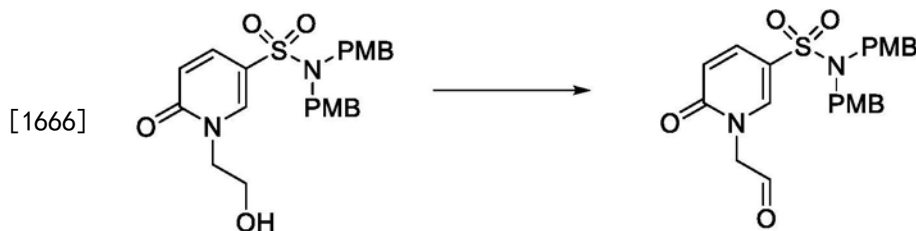


[1662] 将室温的N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体P142, 步骤B)(0.15g, 0.355mmol) 和溴化锂(0.063g, 0.709mmol) 于DME:DMF(2mL, 4:1) 中的混合物以氢化钠(0.021g, 0.532mmol) 处理。将反应混合物搅拌10分钟, 以2-溴乙醇(0.030mL, 0.426mmol) 处理, 然后在50℃下搅拌69小时。将反应物以饱和 NH_4Cl 水溶液(2mL) 萃取并以EtOAc(10mL) 稀释。将有机层收集, 以水(2×5mL) 和盐水(2×5mL) 洗涤, 干燥(MgSO_4) 且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过硅胶(干式负载) 色谱法(4g筒, 50-100% EtOAc/异己烷) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(0.124g, 75%)。

[1663] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.16(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.63(dd, $J=9.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.05(m, 4H), 6.84-6.80(m, 4H), 6.44(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.95(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.21(s, 4H), 3.99(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.71(s, 6H), 3.62(app. q, $J=5.3\text{Hz}$, 2H)。

[1664] LCMS: m/z 459.4 ($M+H$) $^+$ (ES^+)。

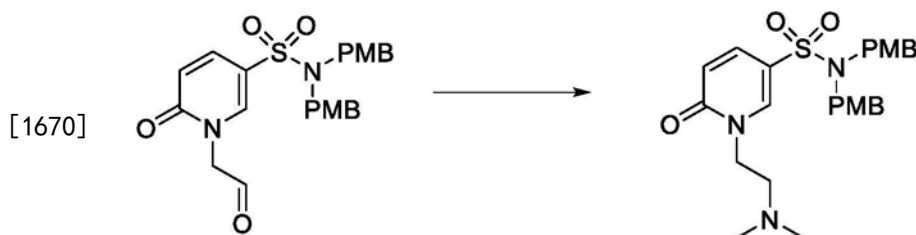
[1665] 步骤B: N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1-(2-氧代乙基)-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



[1667] 将1-(2-羟基乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(0.177g, 0.363mmol)的DCM(5mL)溶液以戴斯-马丁高碘烷(0.18g, 0.424mmol)处理且在室温下搅拌1小时。添加另外的戴斯-马丁高碘烷(0.09g, 0.212mmol), 且将反应混合物搅拌0.5小时。添加饱和NaHCO₃水溶液(5mL)和DCM(5mL), 且将反应混合物剧烈搅拌10分钟。收集有机层, 且以DCM(10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物以饱和硫代硫酸钠水溶液(10mL)和水(10mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤且在真空中浓缩, 以得到呈黄色油状物的标题化合物(183mg, 94%)。

[1668] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.65 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.47 (dd, J=9.7, 2.6Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.86-6.82 (m, 4H), 6.57 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.80 (s, 6H)。

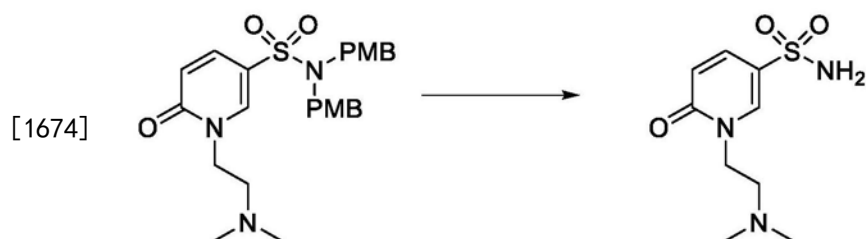
[1669] 步骤C: 1-(2-(二甲氨基)乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



[1671] 将N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1-(2-氧代乙基)-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(0.183g, 0.341mmol)的1,2-二氯乙烷(3mL, 38.1mmol)溶液以2M二甲胺(于THF中)(0.35mL, 0.700mmol)处理。将所得黄色/绿色溶液搅拌30分钟, 之后一次性添加三乙氧基硼氢化钠(0.15g, 0.708mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加饱和NaHCO₃水溶液(5mL), 且收集有机层。以DCM(2×5mL)萃取水层, 且将合并的有机萃取物以水(5mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤且在真空中浓缩, 以得到呈黄色油状物的粗产物(196mg)。将粗产物负载至SCX(1.8g)于MeOH中的柱上。将柱以MeOH洗涤, 然后将产物以0.7M于MeOH中的氨洗脱。将所得混合物在真空中浓缩以得到呈澄清黄色油状物的标题化合物(0.162g, 96%)。

[1672] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.23 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 4H), 6.43 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.03 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.15 (s, 6H)。在2.51-2.45的多重线被DMSO-d₆溶剂信号遮蔽。

[1673] 步骤D: 1-(2-(二甲氨基)乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

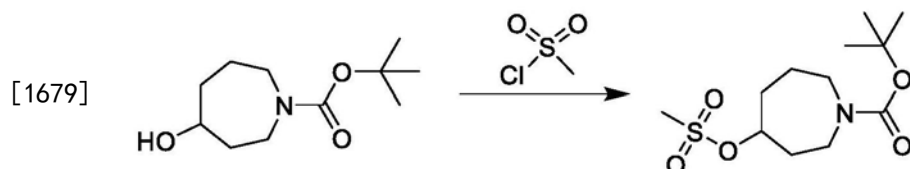


[1675] 在室温下,将1-(2-(二甲氨基)乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(0.159g,0.321mmol)的DCM(3mL,46.6mmol)溶液以TFA(0.25mL,3.24mmol)逐滴处理,且将反应混合物搅拌16小时。添加另外的TFA(0.25mL,3.24mmol)。将反应混合物搅拌2小时,然后在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)中。将反应混合物搅拌4小时,然后在真空中浓缩。将残余物以TFA(2mL)和水(0.2mL)处理。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后加热至40℃持续18小时。将反应混合物在真空中浓缩,且将粗产物负载至SCX(1.9g)于DCM中的柱上。将柱以DCM洗涤,然后将产物以0.7M于MeOH/DCM(1:1)中的氨洗脱。将所得混合物在真空中浓缩以得到呈淡棕色固体的标题化合物(0.038g,35%)。

[1676] LCMS: m/z 246.1 (M+H)⁺ (ES⁺); 244.0 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1677] 中间体P144:1-乙基氮杂环庚烷-4-磺酰胺

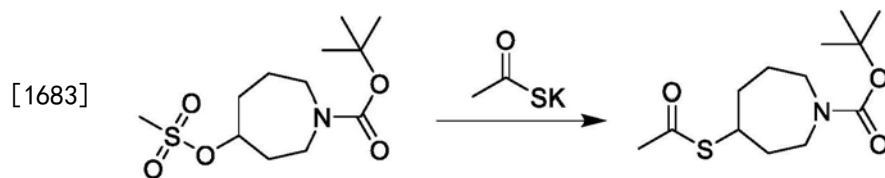
[1678] 步骤A:4-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[1680] 向4-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(3.0g,14.0mmol,1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(3.2mL,18.0mmol,1.3当量)的二氯甲烷(70mL)溶液中添加甲烷磺酰氯(1.2mL,15.0mmol,1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加水。将有机层分离,然后以水洗涤两次,以盐水洗涤一次,经由硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到标题化合物(3.87g,95%)。

[1681] ¹H NMR (CDCl₃) δ4.97-4.76 (m,1H), 3.62-3.24 (m,4H), 3.00 (s,3H), 2.14-1.83 (m,4H), 1.68 (q,2H), 1.45 (s,9H)。

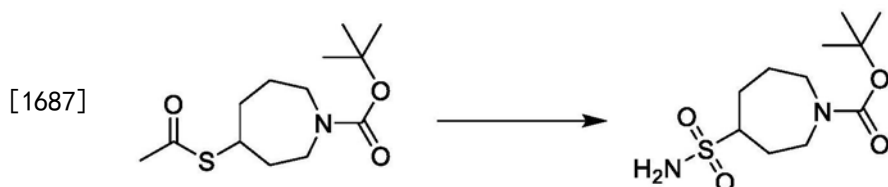
[1682] 步骤B:4-(乙酰基硫基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[1684] 向4-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(3.87g,13.2mmol,1.0当量)的二甲基甲酰胺(50mL)和乙腈(13mL)溶液中添加硫代乙酸钾(4.52g,39.6mmol,3.0当量)。将反应混合物加热至90℃持续50分钟,然后冷却至室温。向悬浮液中添加盐水和乙酸乙酯。将有机层分离,然后以盐水洗涤三次,经由硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将粗产物进行使用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱剂的快速柱色谱法,以得到标题化合物(2.3g,64%)。

[1685] LC-MS: m/z 174.4 (M+H-C₅H₉O₂)⁺ (ES⁺)。

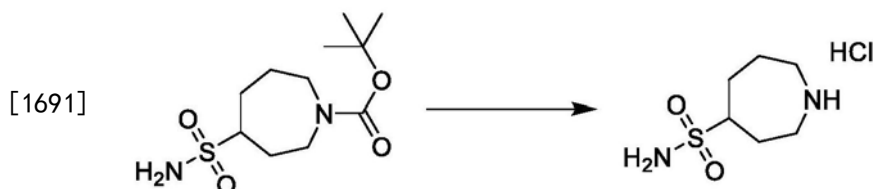
[1686] 步骤C:4-氨磺酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[1688] 向4-(乙酰基硫基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(2.2g, 8.0mmol, 1.0当量)的水(8.0ml)和乙酸(80mL)溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(3.2g, 24.1mmol, 3.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌一小时,然后逐滴添加至于冰浴中冷却的氨的水溶液(25重量%, 500mL)中。通过添加浓盐酸,将混合物调整至pH 9,然后以乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并,经由硫酸钠干燥,过滤,然后在真空中浓缩。将粗产物进行施用二氯甲烷和甲醇作为洗脱剂的正相快速柱色谱法,以得到标题化合物(250mg, 11%)。

[1689] ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.47 (s, 2H), 3.71–3.46 (m, 2H), 3.48–3.35 (m, 1H), 3.36–3.16 (m, 1H), 2.97 (dt, 1H), 2.55–2.36 (m, 2H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.94–1.80 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

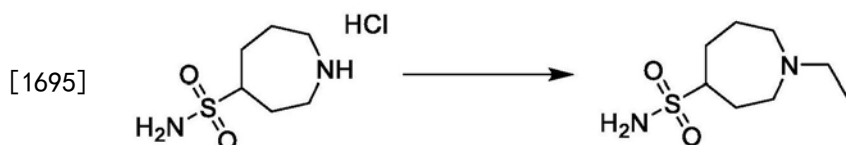
[1690] 步骤D: 氮杂环庚烷-4-磺酰胺盐酸盐



[1692] 向4-氨磺酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(252mg, 0.9mmol, 1.0当量)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加4M于二氧杂环己烷中的盐酸(5.0mL, 18.1mmol, 20.0当量)。在室温下,将反应混合物搅拌过夜,然后在真空中浓缩,以得到标题化合物(194mg, 定量产率)。

[1693] ^1H NMR (CD_3OD) δ 3.47 (ddd, 1H), 3.29–3.16 (m, 4H), 2.57–2.34 (m, 2H), 2.31–2.08 (m, 2H), 2.06–1.80 (m, 2H)。

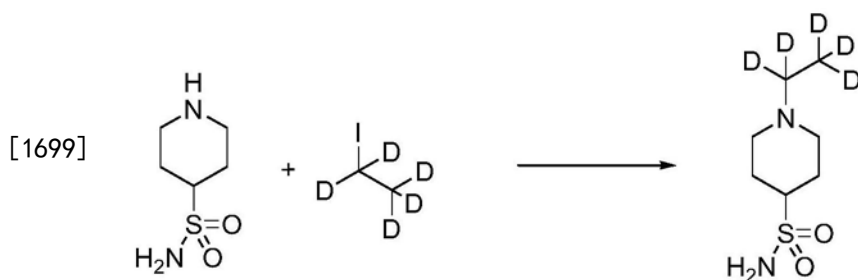
[1694] 步骤E: 1-乙基氮杂环庚烷-4-磺酰胺



[1696] 向氮杂环庚烷-4-磺酰胺盐酸盐(97mg, 0.45mmol, 1.0当量)于乙腈(10mL)中的悬浮液中添加乙醛(28 μL , 0.5mmol, 1.1当量)、三乙胺(69 μL , 0.5mmol, 1.1当量),然后添加三乙氧基硼氢化钠(120mg, 0.56mmol, 1.25当量)。在室温下,将悬浮液搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将粗产物溶解于甲醇中,涂布于Agilent hydromatrix(高纯度、惰性硅藻土吸着剂)上,然后进行正相快速柱色谱法,以得到标题化合物(29mg, 31%)。

[1697] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.69 (s, 2H), 3.07–2.93 (m, 1H), 2.81–2.51 (m, 4H), 2.22–2.00 (m, 2H), 1.91–1.42 (m, 6H), 1.00 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1698] 中间体P145: 1-(乙基-d5)哌啶-4-磺酰胺

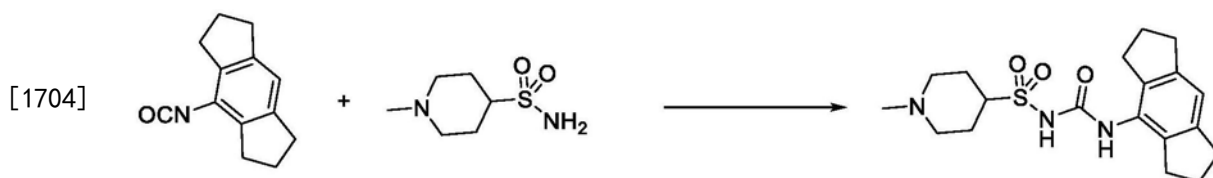


[1700] 向哌啶-4-磺酰胺盐酸盐 (733mg, 3.65mmol, 1当量) 和 K_2CO_3 (2.02g, 14.6mmol, 4当量) 的乙腈 (30mL) 溶液中添加1-碘乙烷-1,1,2,2,2-d₅ (588mg, 3.65mmol, 1当量), 然后在室温下将反应混合物搅拌18小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物悬浮于甲醇中, 涂布于 Agilent hydromatrix (高纯度、惰性硅藻土吸着剂) 上, 然后使用二氯甲烷和氨 (3.5M) 于甲醇中的混合物进行正相快速色谱法, 以得到呈灰白色固体的标题化合物 (63mg, 9%)。

[1701] LCMS: m/z 198 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1702] 实施例的制备

[1703] 实施例1: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基) 胺甲酰基)-1-甲基哌啶-4-磺酰胺钾盐。

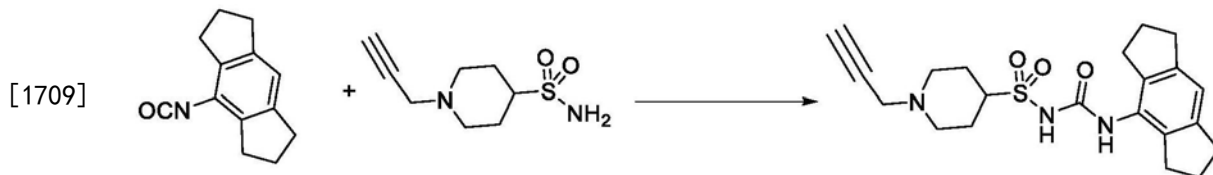


[1705] 向冷却的 (0℃) 1-甲基哌啶-4-磺酰胺 (55mg, 0.31mmol) 的 THF (2mL) 溶液中添加叔丁醇钾 (38mg, 0.34mmol) 中。搅拌反应混合物, 并使其在40分钟内升温至室温, 然后添加4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯 (中间体A1; 68mg, 0.34mmol) 的 THF (1mL) 溶液。在室温下, 将混合物搅拌过夜, 且将所得沉淀物通过过滤进行分离并以 THF (1mL) 洗涤。将固体以 EtOAc (2mL) 研磨1小时, 过滤且在真空中干燥, 以得到呈白色固体的标题化合物 (17mg; 13%)。

[1706] ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.83 (s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.3 (s, 3H) and 1.82-2.1 (m, 10H)。

[1707] LCMS: m/z 378 (M+H)⁺ (ES⁺); 376 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1708] 实施例2: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基) 氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐。



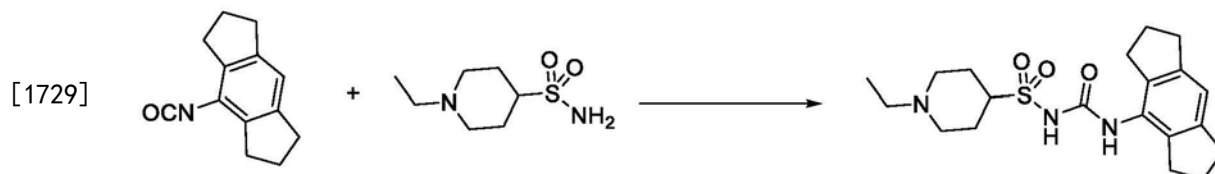
[1710] 向冷却的 (0℃) 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺 (中间体P3; 64mg, 0.31mmol) 的 THF (3mL) 溶液中添加叔丁醇钾 (39mg, 0.35mmol) 中。将冰浴移除并搅拌反应混合物同时使其在40分钟内升温至室温。添加4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯 (中间体A1; 69mg, 0.35mmol) 的 THF (1mL) 溶液, 并在室温下, 将混合物搅拌过夜。将反应混合物在

炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N-异丙基-4-氨基磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P5)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(39%)。

[1726] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.05 (m, 6H), 1.7 (m, 2H) and 1.12 (d, 6H)。

[1727] LCMS: m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 447 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1728] 实施例6: 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐。

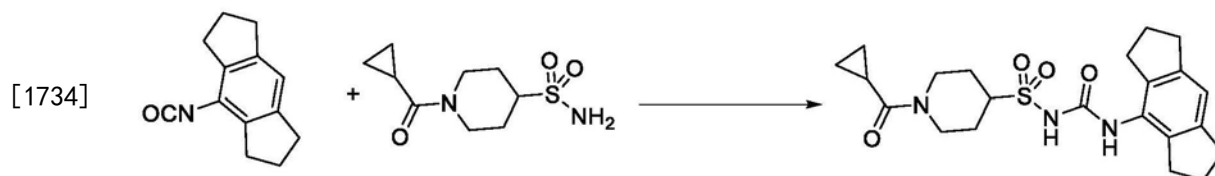


[1730] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(14%)。

[1731] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1H), 4.6 (br s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.55 (q, 2H), 2.17 (m, 4H), 1.85-2.08 (m, 6H) and 1.16 (t, 3H)。

[1732] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1733] 实施例7: 1-(环丙烷羰基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐。

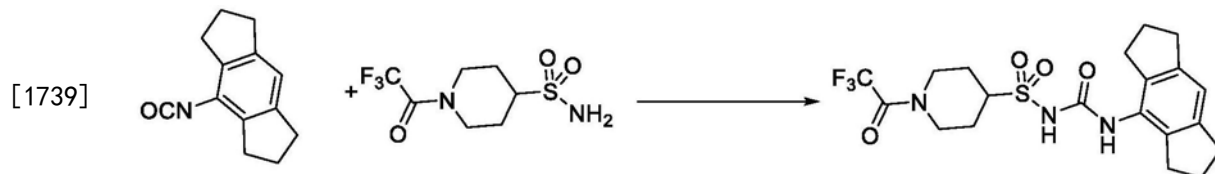


[1735] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(环丙烷羰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P8)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(72%)。

[1736] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.64 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.8-1.94 (m, 2H) and 0.92 (m, 4H)。

[1737] LCMS: m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 430 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1738] 实施例8: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐。

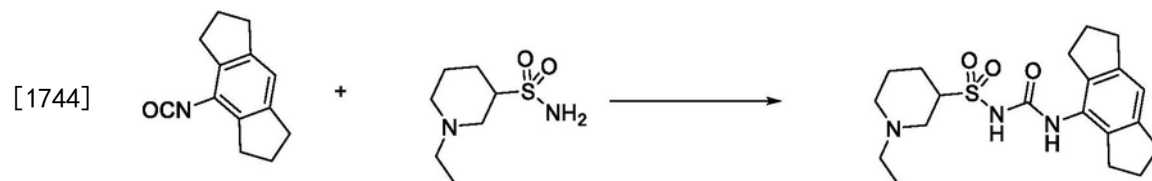


[1740] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P4)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(19%)。

[1741] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (m, 4H) and 1.8 (m, 2H)。

[1742] LCMS: m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 458 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1743] 实施例9: 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐

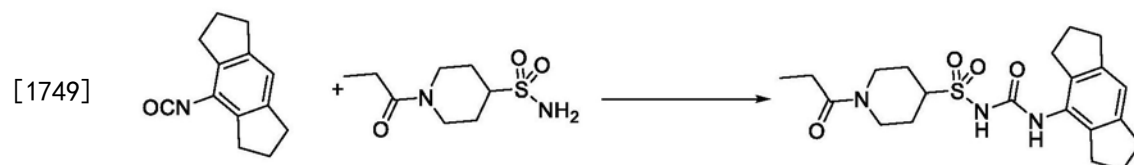


[1745] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基哌啶-3-磺酰胺(中间体P15)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(23%)。

[1746] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.55 (q, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (m, 6H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (m, 2H) and 1.16 (t, 3H)。

[1747] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1748] 实施例10: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-丙酰基哌啶-4-磺酰胺钾盐

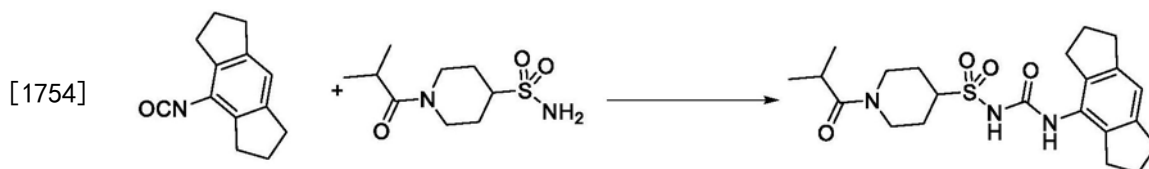


[1750] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-丙酰基哌啶-4-磺酰胺(中间体P10)以得到呈白色固体的标题化合物(32%)。

[1751] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (q, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.7 (m, 2H) and 1.12 (t, 3H)。

[1752] LCMS: m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 418 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1753] 实施例11: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丁酰基哌啶-4-磺酰胺钾盐

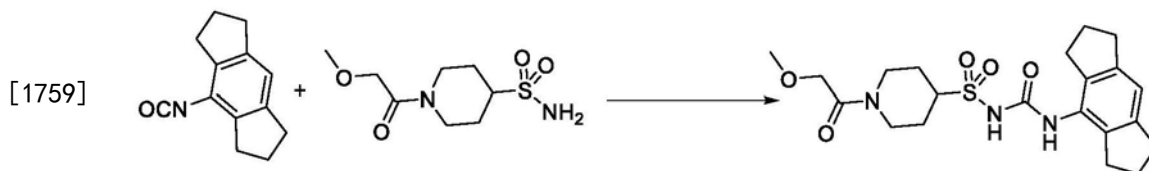


[1755] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丁酰基哌啶-4-磺酰胺(中间体P11)以得到呈白色固体的标题化合物(9%)。

[1756] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.65 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.7 (m, 2H) 和 1.09 (t, 6H)。

[1757] LCMS: m/z 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1758] 实施例12: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

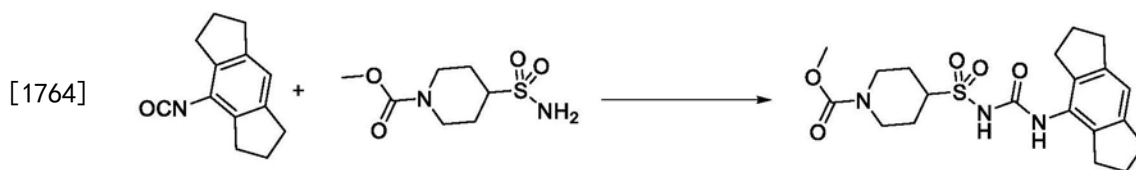


[1760] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P12)以得到呈白色固体的标题化合物(5%)。

[1761] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.91 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.23-3.03 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.7 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 4H) 和 1.77 (m, 2H)。

[1762] LCMS: m/z 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1763] 实施例13: 4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)哌啶-1-甲酸甲酯钾盐

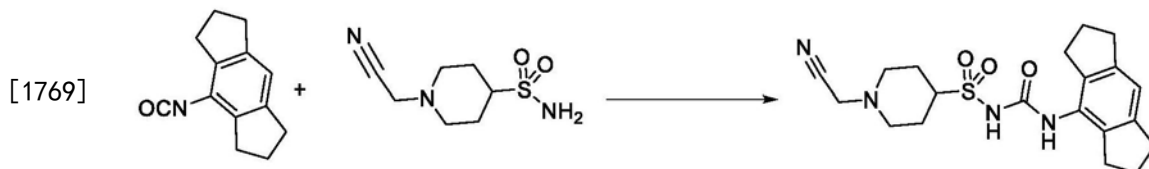


[1765] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和4-氨磺酰基哌啶-1-甲酸甲酯(中间体P13)以得到呈白色固体的标题化合物(32%)。

[1766] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.85 (s, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.03 (m, 6H) 和 1.7 (m, 2H)。

[1767] LCMS: m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 420 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1768] 实施例14: 1-(氰基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

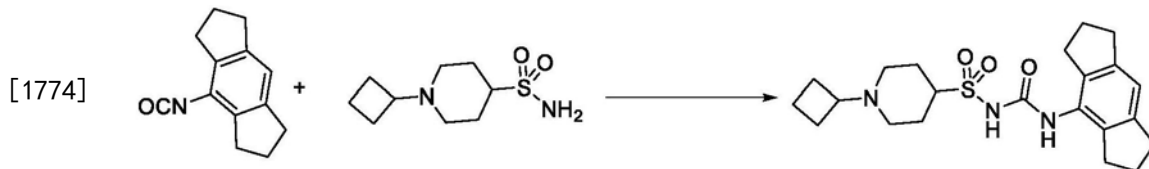


[1770] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(氰基甲基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P9)以得到呈白色固体的标题化合物(51%)。

[1771] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.87 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.3 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 5H) 和 1.88 (m, 2H)。

[1772] LCMS: m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 401 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1773] 实施例15: 1-环丁基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

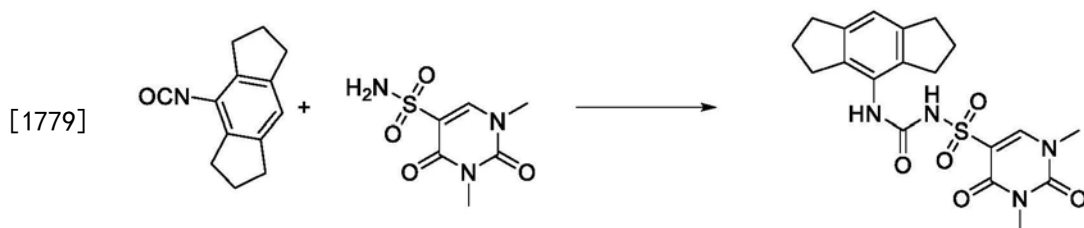


[1775] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-环丁基哌啶-4-磺酰胺(中间体P14)以得到呈白色固体的标题化合物(20%)。

[1776] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.87 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.18-1.97 (m, 6H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.72 (m, 2H) 和 1.35 (m, 4H)。

[1777] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1778] 实施例16: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-磺酰胺钾盐

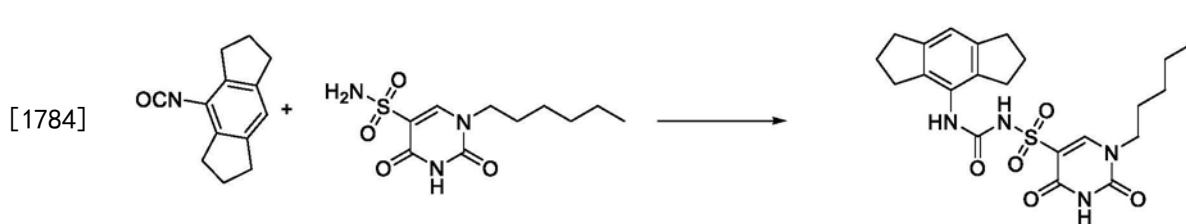


[1780] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-哌啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1,2,3,4-四氢-1,3-二甲基-2,4-二氧化-嘧啶-5-磺酰胺以得到呈白色固体的标题化合物(50%)。

[1781] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.8 (t, 4H), 2.75 (t, 4H) 和 2.0 (m, 4H)。

[1782] LCMS: m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 417 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1783] 实施例17:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-己基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-磺酰胺钾盐

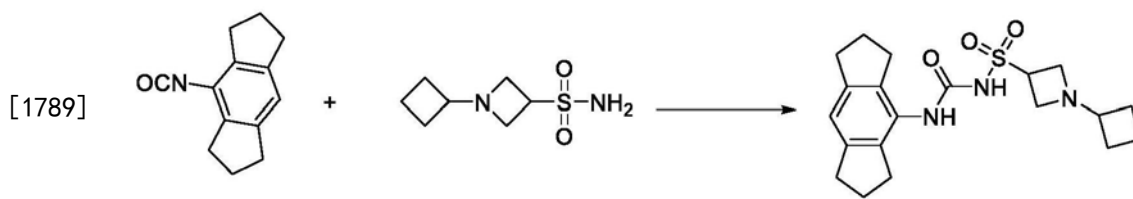


[1785] 如针对1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-嘧啶-3-磺酰胺钾盐(实施例9)所述,从4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-己基-1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-嘧啶-5-磺酰胺以得到呈白色固体的标题化合物(30%)。

[1786] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.78 (t, 2H), 2.8 (t, 4H), 2.7 (t, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.29 (m, 6H) 和 0.88 (t, 3H)

[1787] LCMS: m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 473 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1788] 实施例18:1-环丁基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

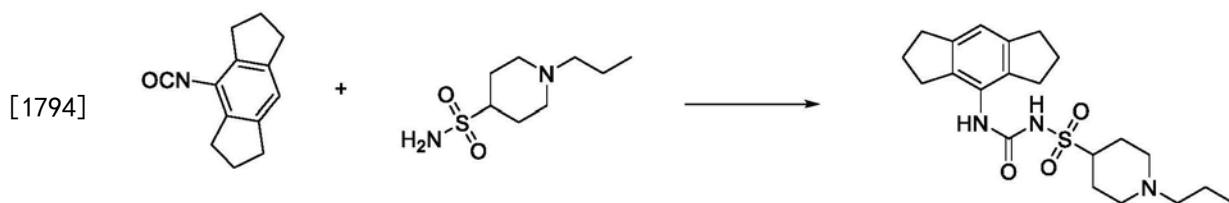


[1790] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)嘧啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P79)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(25%)。

[1791] ^1H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.34 (t, 1H), 3.63 (dd, 4H), 2.81 (m, 11H), 2.02 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H)。

[1792] LCMS: m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 388 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

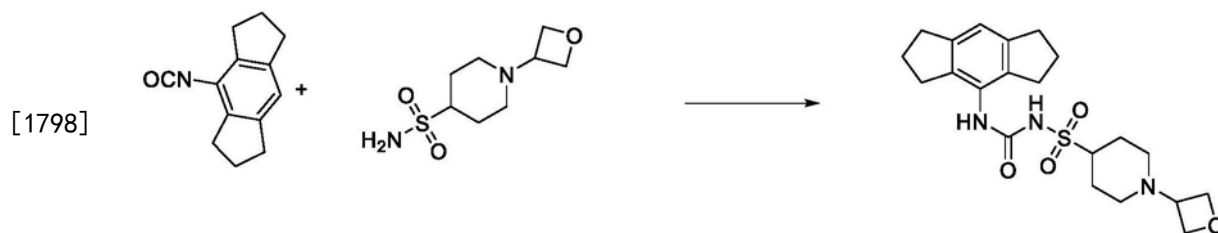
[1793] 实施例19:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-丙基嘧啶-4-磺酰胺钾盐



[1795] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)嘧啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-丙基嘧啶-4-磺酰胺(中间体P16)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(2%)。

[1796] LCMS: m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 404 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1797] 实施例20: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

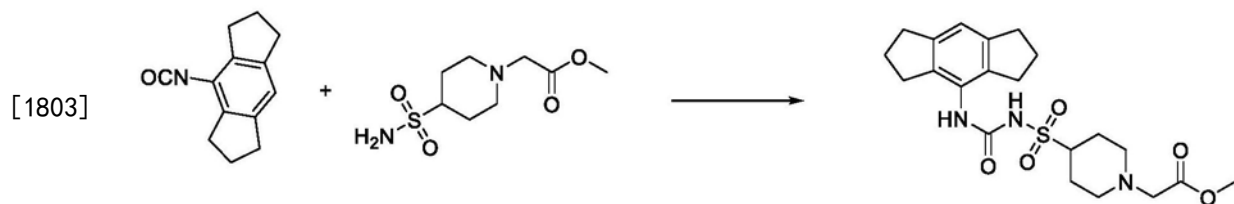


[1799] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P17)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(12%)。

[1800] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.62 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 4H) 和 1.87 (m, 4H)。

[1801] LCMS: m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 418 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1802] 实施例21: 2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)哌啶-1-基)乙酸甲酯钾盐

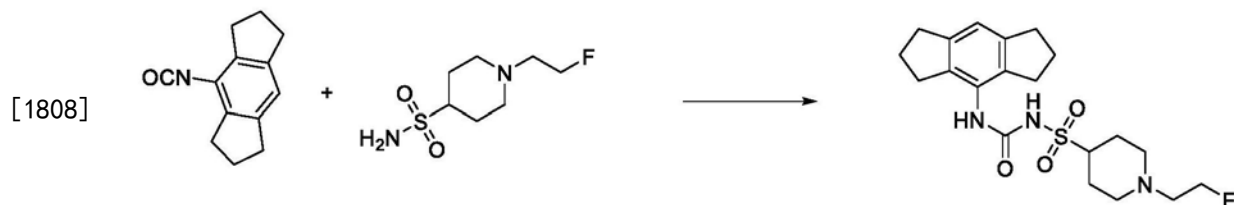


[1804] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和2-(4-氨磺酰基哌啶-1-基)乙酸甲酯(中间体P18)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(46%)。

[1805] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.22 (m, 2H) 和 2.03 (m, 8H)。

[1806] LCMS: m/z 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 434 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1807] 实施例22: 1-(2-氟乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

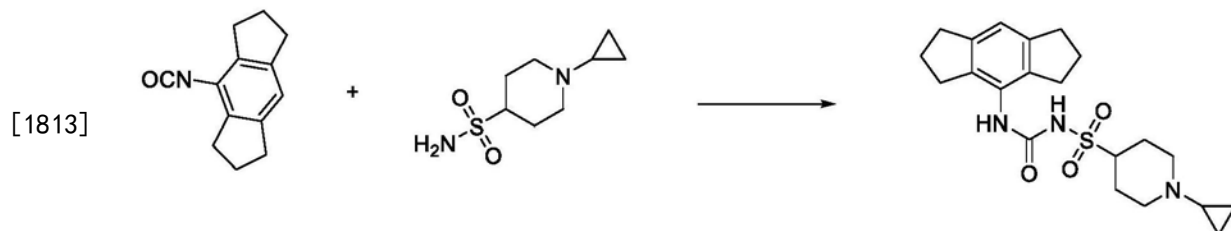


[1809] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-氟乙基)哌啶-4-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(14%)。

[1810] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.74 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 2.02 (m, 4H) 和 1.9 (m, 2H)。

[1811] LCMS: m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[1812] 实施例23: 1-环丙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

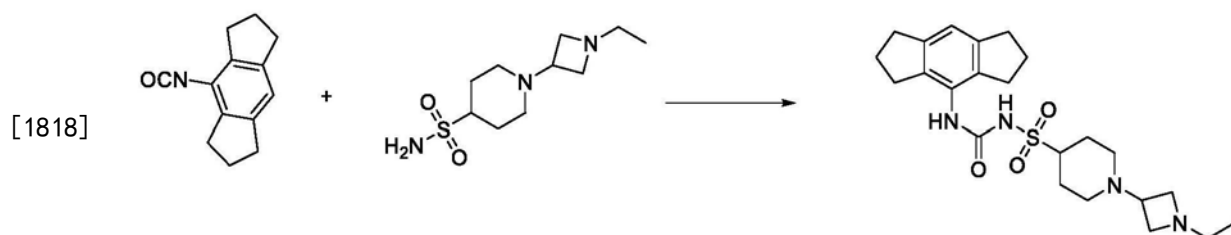


[1814] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-环丙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P19)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(17%)。

[1815] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.64 (m, 1H) 和 0.44 (m, 4H)。

[1816] LCMS: m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 402 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-)。

[1817] 实施例24: 1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

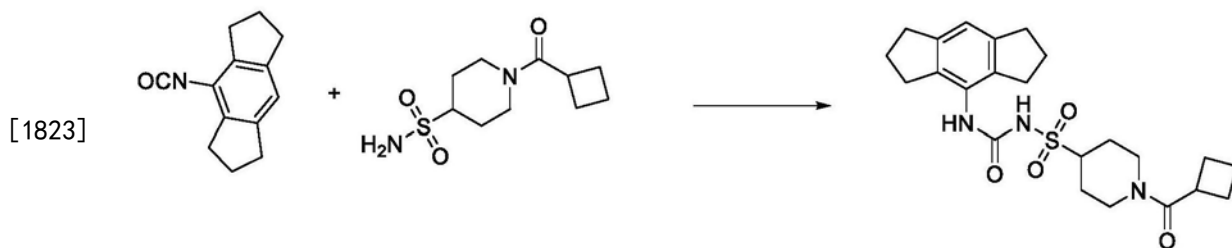


[1819] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P20)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(34%)。

[1820] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.05 (m, 3), 2.82 (m, 10H), 2.63 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.83 (m, 4H) 和 1.01 (t, 3H)。

[1821] LCMS: m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 445 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-)。

[1822] 实施例25: 1-(环丁烷羰基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

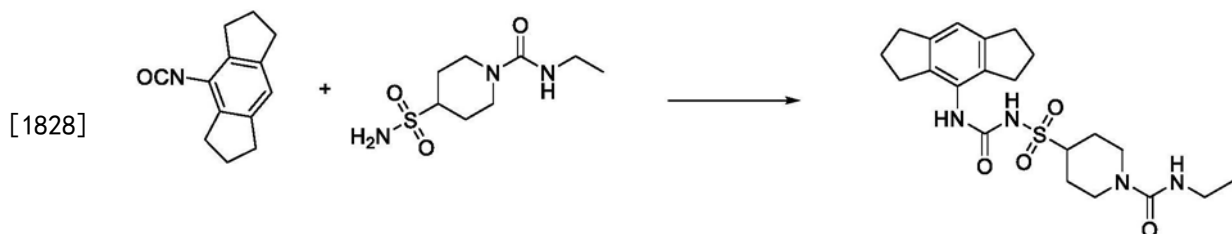


[1824] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(环丁烷羰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P21)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(29%)。

[1825] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.63 (m, 1H), 2.2 (m, 6H), 2.02 (m, 6H), 1.83 (m, 1H) 和 1.67 (m, 2H)。

[1826] LCMS: m/z 446 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 444 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[1827] 实施例26: N-乙基-4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)哌啶-1-甲酰胺钾盐

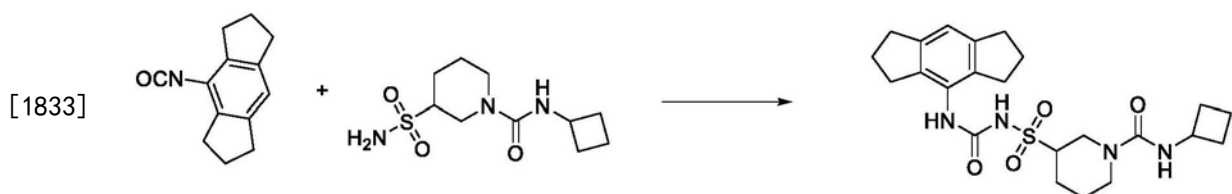


[1829] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N-乙基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P22)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(5%)。

[1830] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 10H), 2.02 (m, 6H), 1.7 (m, 2H) 和 1.1 (t, 3H)。

[1831] LCMS: m/z 435 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[1832] 实施例27: N-环丁基-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)哌啶-1-甲酰胺钾盐



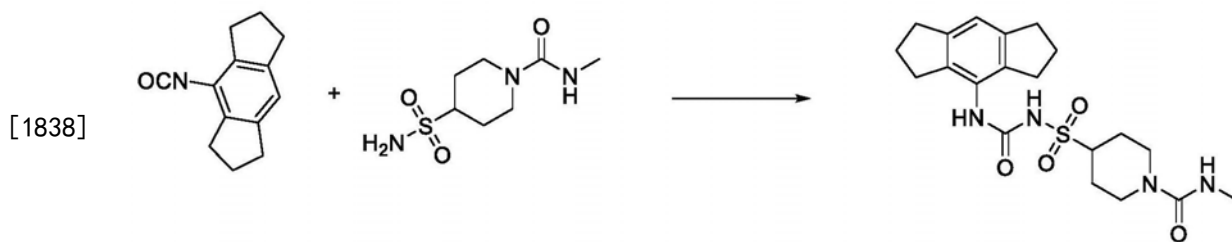
[1834] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N-环丁基-3-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(11%)。

[1835] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.99 (m, 2H),

2.82 (m, 8H), 2.65 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (m, 2H), 1.44 (m, 1H)。

[1836] LCMS: m/z 461 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1837] 实施例28: 4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺钾盐

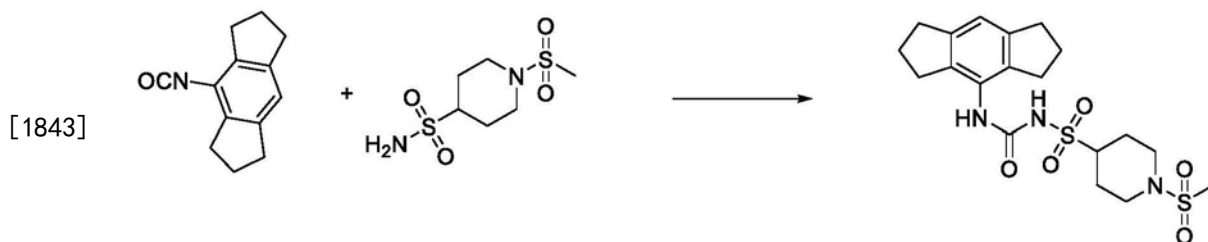


[1839] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N-甲基-4-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P23)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(9%)。

[1840] ¹H NMR (CD₃OD) δ6.86 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 9H), 2.73 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.02 (m, 6H) 和1.7 (m, 2H)。

[1841] LCMS: m/z 421 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1842] 实施例29: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

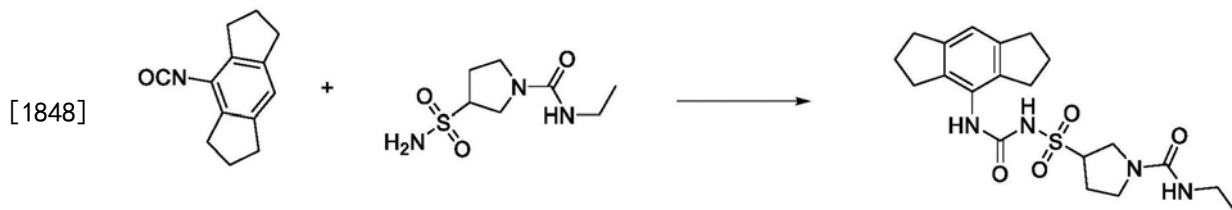


[1844] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P24)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(33%)。

[1845] ¹H NMR (CD₃OD) 旋转异构体混合物 δ6.86 (s, 1H), 3.92 (m, 2H, 旋转异构体a), 3.82 (m, 2H, 旋转异构体b), 3.55 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.82 (m, 12H), 2.22 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (m, 2H)。

[1846] LCMS: m/z 442 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1847] 实施例30: N-乙基-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)吡咯烷-1-甲酰胺钾盐

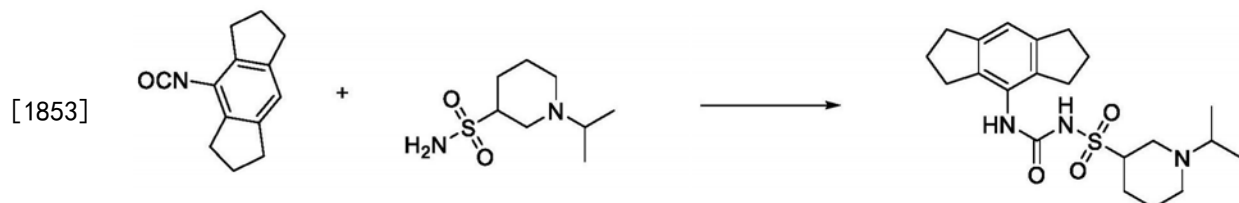


[1849] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N-乙基-3-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酰胺(中间体P25)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(48%)。

[1850] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 10H), 2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.02 (m, 4H) 和 1.08 (t, 3H)。

[1851] LCMS: m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 419 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1852] 实施例31: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-哌啶-3-磺酰胺钾盐

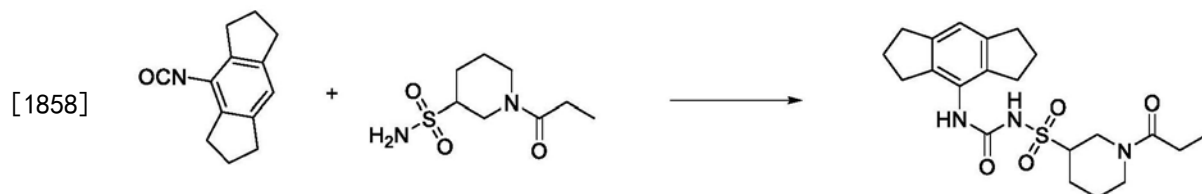


[1854] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丙基哌啶-3-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(18%)。

[1855] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.8 (m, 8H), 2.7 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.67 (m, 2H) 和 1.17 (d, 6H)。

[1856] LCMS: m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1857] 实施例32: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-丙酰基哌啶-3-磺酰胺钾盐

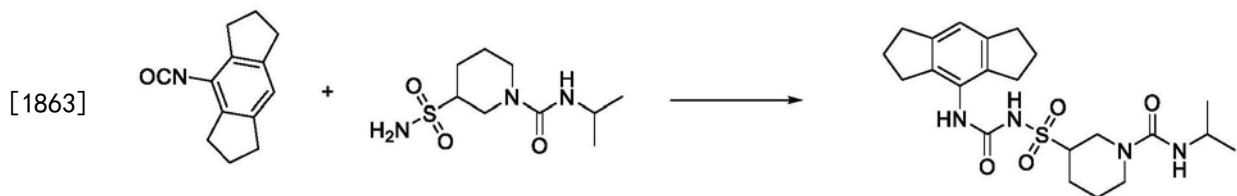


[1859] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-丙酰基哌啶-3-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(27%)。

[1860] ^1H NMR (CD_3OD) 旋转异构体混合物 δ 6.87 (s, 1H), 4.96 (m, 1H, 旋转异构体a), 4.4 (m, 1H, 旋转异构体b), 4.28 (m, 1H, 旋转异构体a), 3.87 (m, 1H, 旋转异构体b), 3.52 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.64 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.5 (m, 1H) 和 1.1 (t, 3H)。

[1861] LCMS: m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 418 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1862] 实施例33: 3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺钾盐

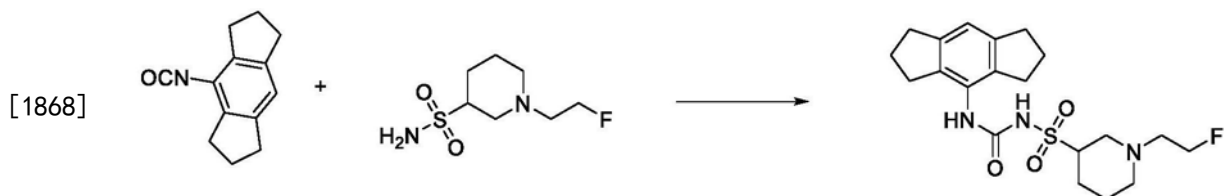


[1864] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N-异丙基-3-氨磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P26)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(55%)。

[1865] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.82 (m, 9H), 2.68 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.45 (m, 1H) 和 1.1 (d, 6H)。

[1866] LCMS: m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 447 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1867] 实施例34: 1-(2-氟乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-3-磺酰胺钾盐

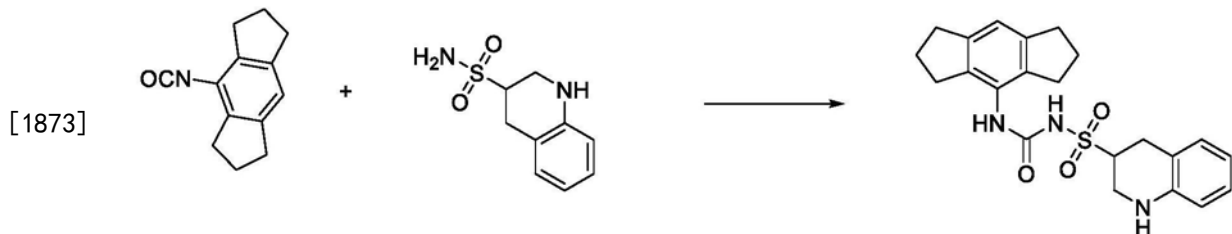


[1869] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-氟乙基)哌啶-3-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(2%)。

[1870] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.69 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 5H), 1.79 (m, 1H) 和 1.61 (m, 2H)。

[1871] LCMS: m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 408 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1872] 实施例35: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-磺酰胺钾盐



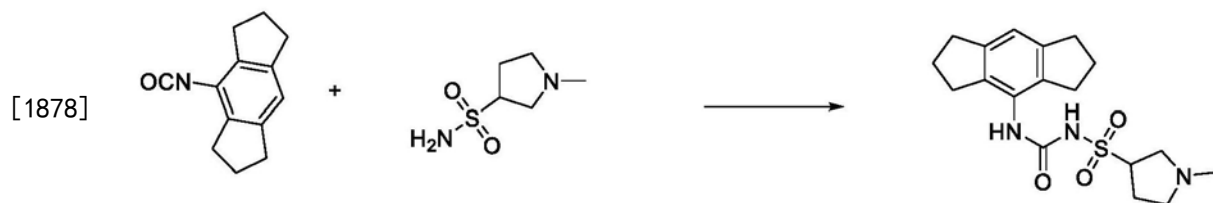
[1874] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1,2,3,4-四氢喹啉-3-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(13%)。

[1875] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.92 (m, 3H), 6.58 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.11 (m, 2H),

2.82 (m, 8H) 和 2.02 (m, 4H)。

[1876] LCMS: m/z 412 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[1877] 实施例36: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

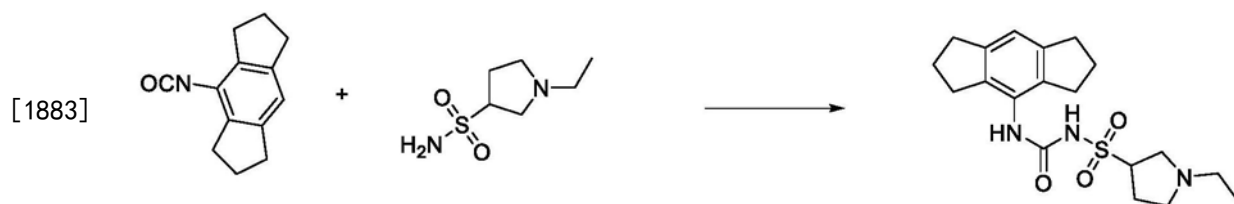


[1879] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-甲基-吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P27)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(19%)。

[1880] ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.82 (m, 9H), 2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (m, 1H) 和 2.02 (m, 4H)。

[1881] LCMS: m/z 364 (M+H)⁺ (ES⁺); 362 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1882] 实施例37: 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

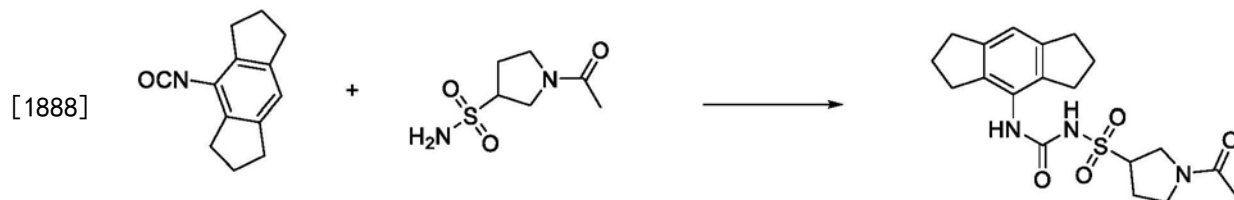


[1884] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基-吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P28)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(30%)。

[1885] ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.82 (m, 10H), 2.7 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.02 (m, 4H) 和 1.18 (t, 3H)。

[1886] LCMS: m/z 378 (M+H)⁺ (ES⁺); 376 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1887] 实施例38: 1-乙酰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐



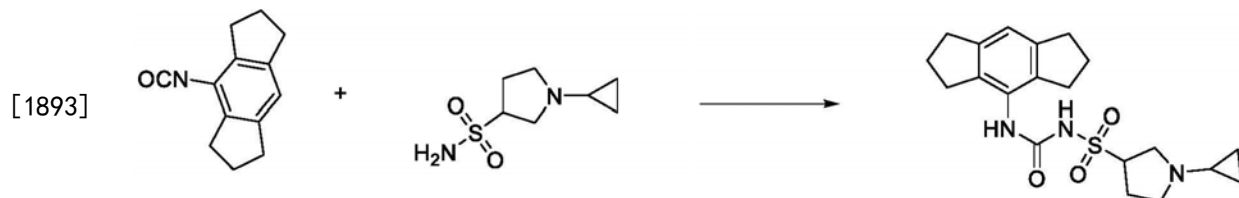
[1889] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙酰基-吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P29)进行制备,以得到呈白

色固体的标题化合物 (21%)。

[1890] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.38 (m, 2H) 和 2.02 (m, 7H)。

[1891] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-)。

[1892] 实施例39: 1-环丙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

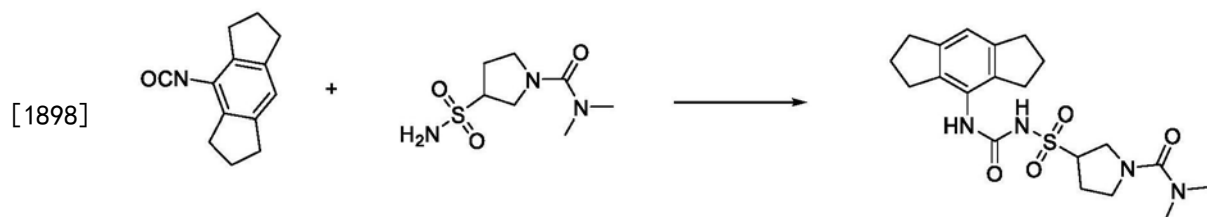


[1894] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-环丙基-吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P30)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(30%)。

[1895] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.29 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.81 (m, 1H) 和 1.45 (m, 4H)。

[1896] LCMS: m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 388 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-)。

[1897] 实施例40: 3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺

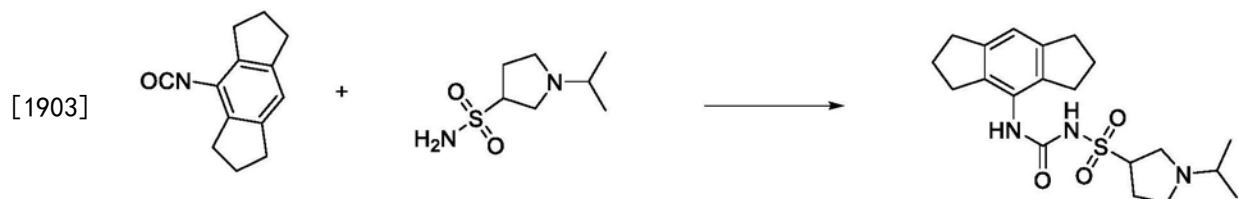


[1899] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N,N-二甲基-3-氨磺酰基吡咯烷-1-甲酰胺(中间体P31)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物。

[1900] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.82 (m, 8H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (m, 1H) 和 2.02 (m, 4H)。

[1901] LCMS: m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 419 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-)。

[1902] 实施例41: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基吡咯烷-3-磺酰胺钾盐



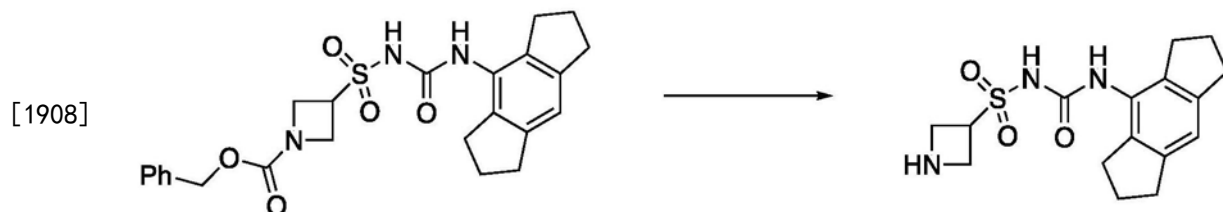
[1904] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-

炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丙基吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P32)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(36%)。

[1905] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.72 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.02 (m, 4H) 和 1.19 (d, 6H)。

[1906] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1907] 实施例42: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺。

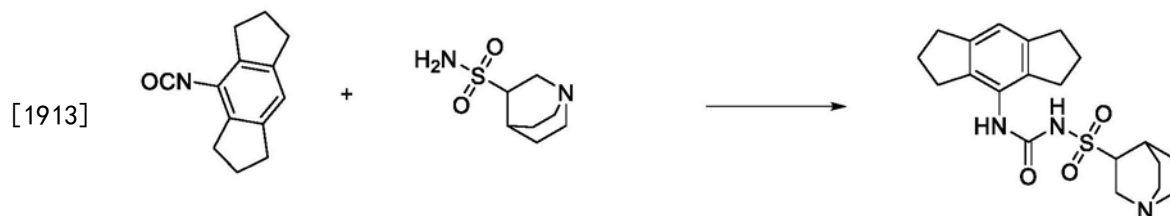


[1909] 向3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯钾盐(实施例71)的甲醇溶液中添加Pd/C,且在氢气气氛下,将反应物加热至65℃。冷却之后,将混合物过滤并通过反相色谱法(参见“实验方法”,“纯化方法1”)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(28%)。

[1910] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 4.8 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.8 (m, 8H) 和 2.02 (m, 4H)。

[1911] LCMS: m/z 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1912] 实施例43: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)奎宁环-3-磺酰胺钾盐

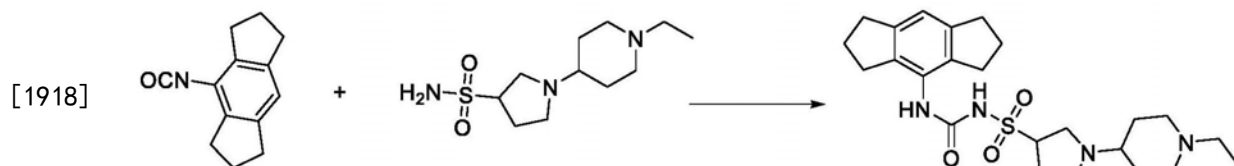


[1914] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和奎宁环-3-磺酰胺(中间体P34)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(7%)。

[1915] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.41 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.77 (m, 2H) 和 1.48 (m, 1H)。

[1916] LCMS: m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 388 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1917] 实施例44: 1-(1-乙基哌啶-4-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

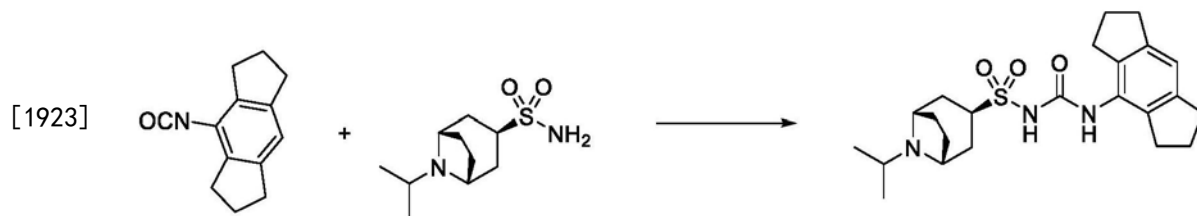


[1919] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1-乙基哌啶-4-基)吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P35)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(29%)。

[1920] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.71 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 2.02 (m, 4H), 1.65 (m, 2H) 和 1.18 (t, 3H)。

[1921] LCMS: m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 459 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1922] 实施例45: (1R*, 3R*, 5S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺钾盐

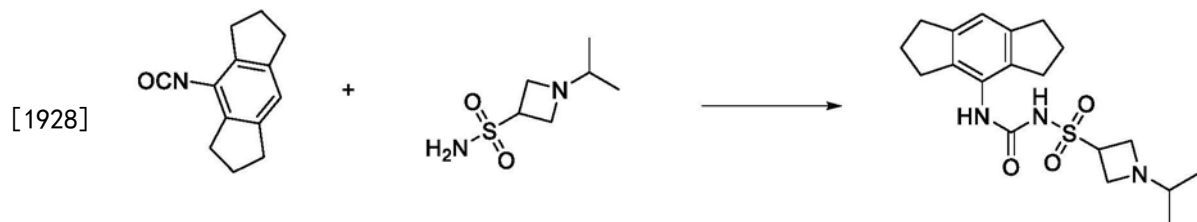


[1924] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和(1R*, 3R*, 5S*)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺(中间体P36)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(12%)。

[1925] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.68 (m, 1H), 2.22 (m, 10H), 2.02 (m, 4H) 和 1.38 (d, 6H)。

[1926] LCMS: m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 430 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1927] 实施例46: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

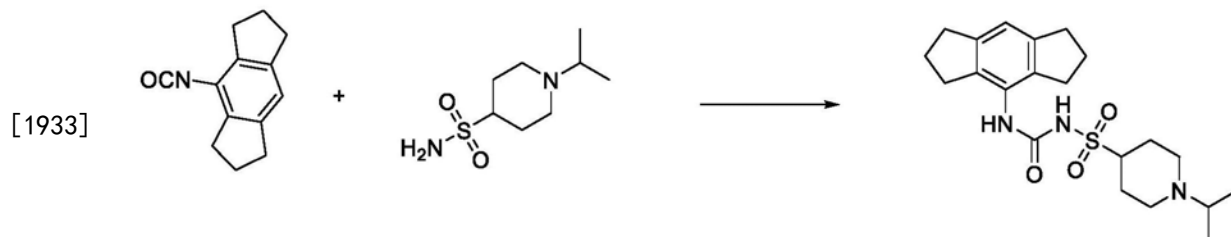


[1929] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P37)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(57%)。

[1930] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 2.82 (m, 9H), 2.02 (m, 4H) 和 1.03 (d, 6H)。

[1931] LCMS: m/z 378 (M+H)⁺ (ES⁺); 376 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1932] 实施例47: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基哌啶-4-磺酰胺钾盐

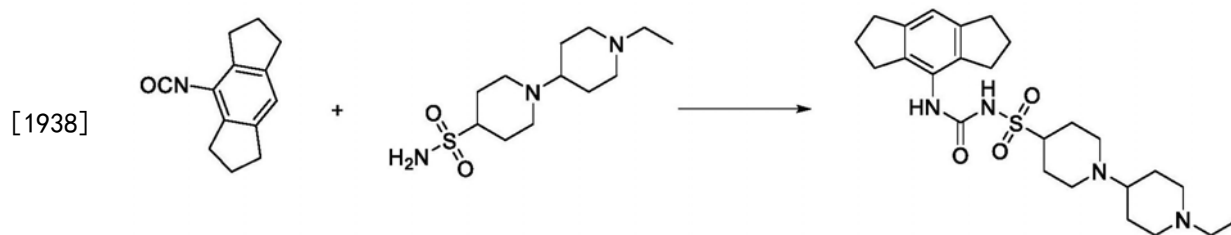


[1934] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P138)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(59%)。

[1935] ¹H NMR (CD₃OD) δ6.86 (s, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.72 (m, 1H), 2.18 (m, 5H), 2.02 (m, 4H), 1.88 (m, 2H) 和 1.07 (d, 6H)。

[1936] LCMS: m/z 406 (M+H)⁺ (ES⁺); 404 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1937] 实施例48: 1'-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-[1,4'-联哌啶]-4-磺酰胺钾盐

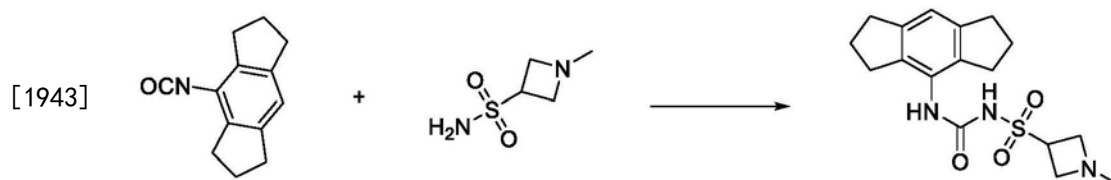


[1939] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1'-乙基-[1,4'-联哌啶]-4-磺酰胺(中间体P38)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(22%)。

[1940] ¹H NMR (CD₃OD) δ6.86 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.7 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.7 (m, 2H) 和 1.18 (t, 3H)。

[1941] LCMS: m/z 475 (M+H)⁺ (ES⁺); 473 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[1942] 实施例49: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



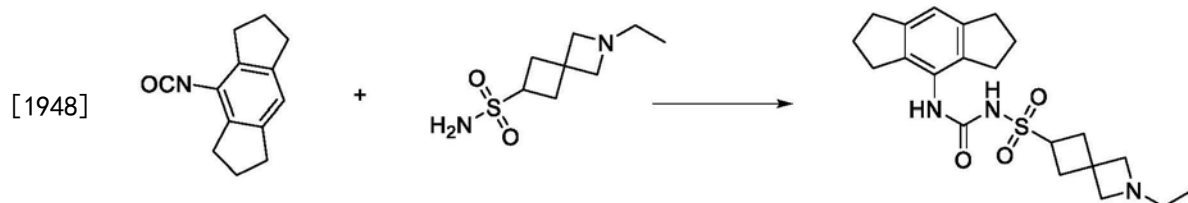
[1944] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-甲基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P39)进行制备,以得到呈白

色固体的标题化合物 (13%)。

[1945] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.18 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.77 (s, 3H) 和 2.02 (m, 4H)。

[1946] LCMS: m/z 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 348 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1947] 实施例50: 2-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺钾盐

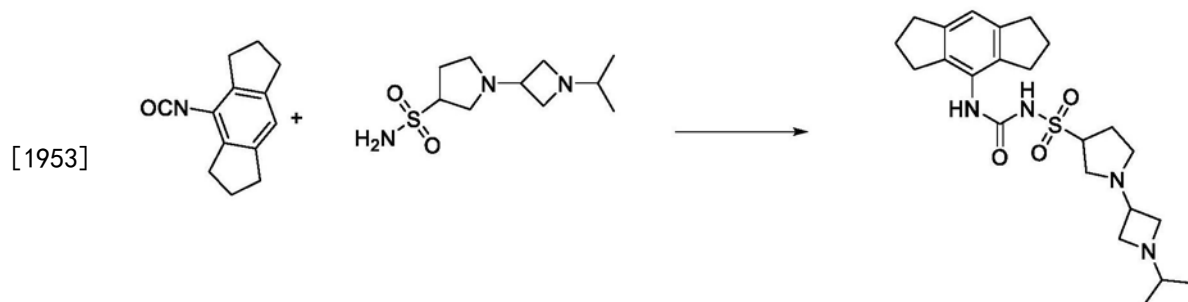


[1949] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和2-乙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺(中间体P40)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(35%)。

[1950] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.73 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.02 (m, 4H) 和 1.03 (t, 3H)。

[1951] LCMS: m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 402 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1952] 实施例51: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

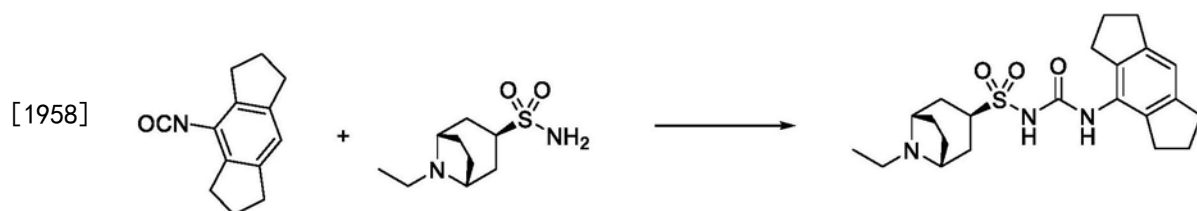


[1954] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P41)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(21%)。

[1955] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.8 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 4H) 和 1.03 (d, 6H)。

[1956] LCMS: m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[1957] 实施例52: (1R*,3R*,5S*)-8-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺钾盐

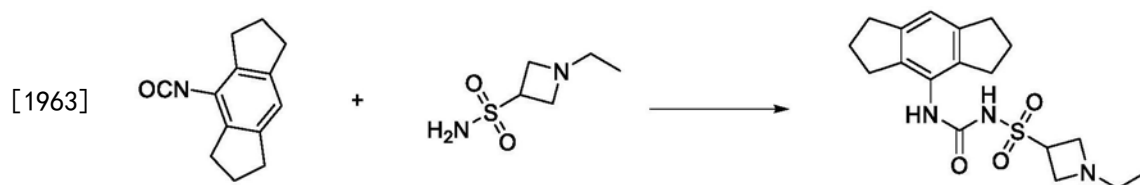


[1959] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和(1R*,3R*,5S*)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺(中间体P42)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(12%)。

[1960] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.82 (m, 10H), 2.5 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 2.02 (m, 6H) 和 1.12 (t, 3H)。

[1961] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[1962] 实施例53: 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

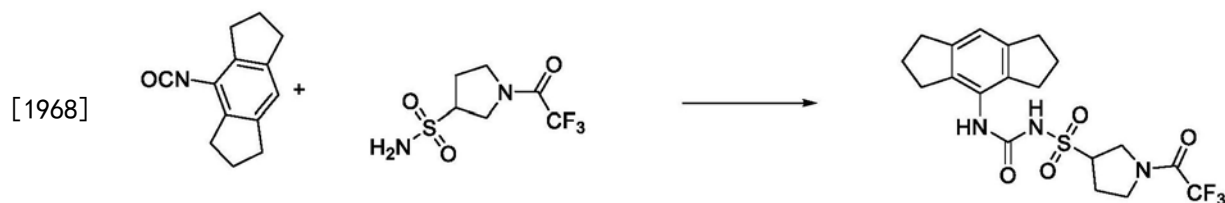


[1964] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P43)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(18%)。

[1965] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.68 (m, 2H), 2.02 (m, 4H) 和 1.01 (t, 3H)。

[1966] LCMS: m/z 364 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 362 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[1967] 实施例54: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

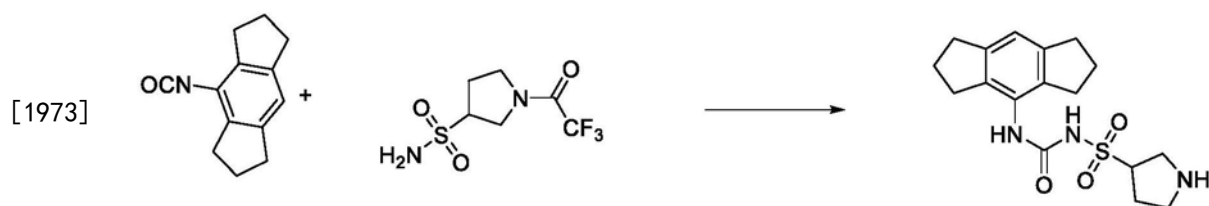


[1969] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P44)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(15%)。

[1970] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.96 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.8 (m, 8H), 2.5 (m, 2H) 和 2.04 (m, 4H)。

[1971] LCMS: m/z 446 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 444 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[1972] 实施例55:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

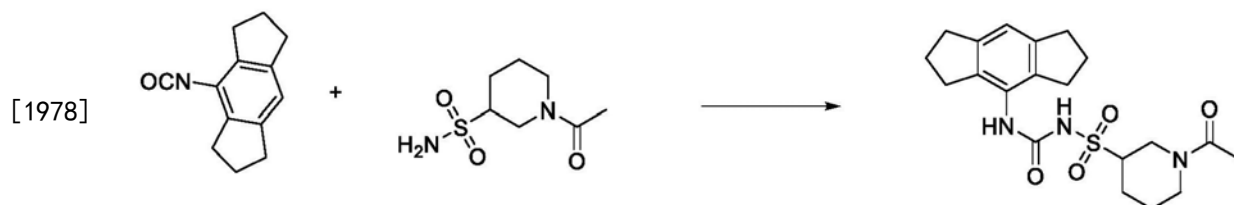


[1974] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P44)进行制备,以得到呈白色固体的脱保护标题化合物(5%)。

[1975] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (m, 1H) 和 2.02 (m, 4H)。

[1976] LCMS: m/z 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 348 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1977] 实施例56:1-乙酰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-3-磺酰胺钾盐

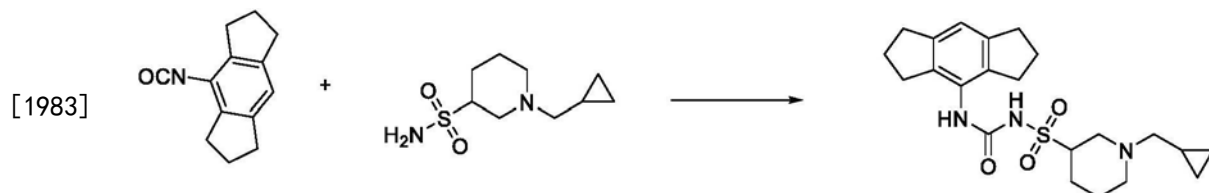


[1979] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙酰基-哌啶-3-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(33%)。

[1980] ^1H NMR (CD_3OD) 旋转异构体混合物 δ 6.87 (s, 1H), 4.96 (m, 1H, 旋转异构体), 4.32 (m, 1H, 旋转异构体), 4.25 (m, 1H, 旋转异构体), 3.85 (m, 1H, 旋转异构体), 3.55 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.69 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (s, 3H, 旋转异构体), 2.09 (s, 3H, 旋转异构体), 2.02 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.5 (m, 1H)。

[1981] LCMS: m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 404 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1982] 实施例57:1-(环丙基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-3-磺酰胺钾盐



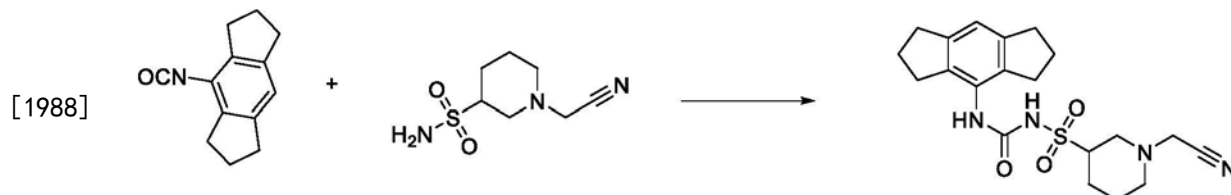
[1984] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(环丙基甲基)哌啶-3-磺酰胺(中间体P45)进行制备,以得到呈

白色固体的标题化合物(21%)。

[1985] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.8 (m, 8H), 2.5 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 0.6 (m, 2H) 和 0.21 (m, 2H)。

[1986] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1987] 实施例58: 1-(氰基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-3-磺酰胺钾盐

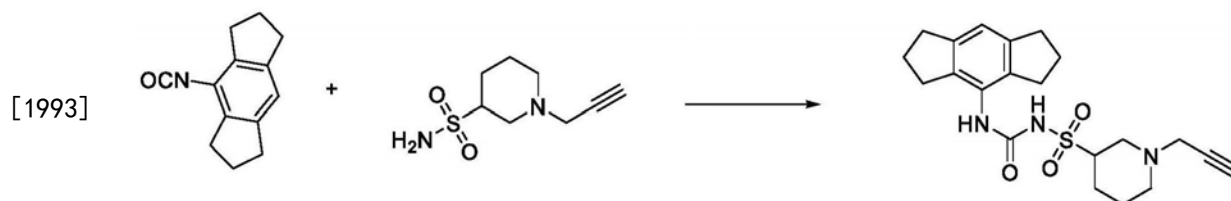


[1989] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(氰基甲基)哌啶-3-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(41%)。

[1990] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.47 (t, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.84 (m, 1H) 和 1.58 (m, 2H)。

[1991] LCMS: m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 401 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1992] 实施例59: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-3-磺酰胺钾盐

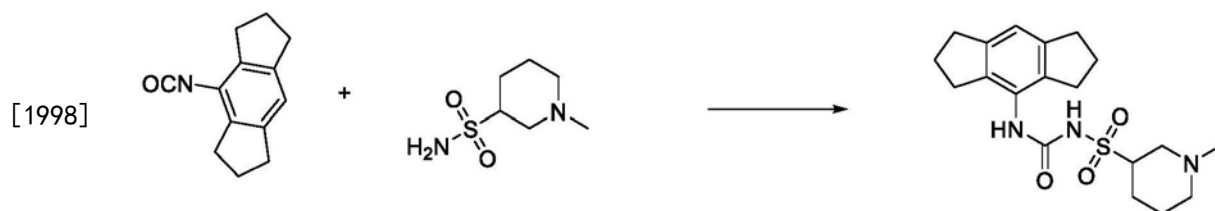


[1994] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-3-磺酰胺进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(44%)。

[1995] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (t, 1H), 2.2 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.82 (m, 1H) 和 1.58 (m, 2H)。

[1996] LCMS: m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 400 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[1997] 实施例60: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基哌啶-3-磺酰胺钾盐



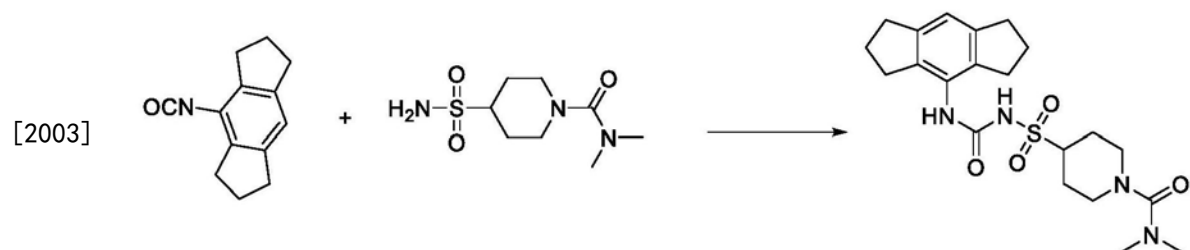
[1999] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-

炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-甲基哌啶-3-磺酰胺(中间体P46)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(11%)。

[2000] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.82 (m, 9H), 2.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.9 (m, 1H) 和 1.64 (m, 2H)。

[2001] LCMS: m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[2002] 实施例61: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺

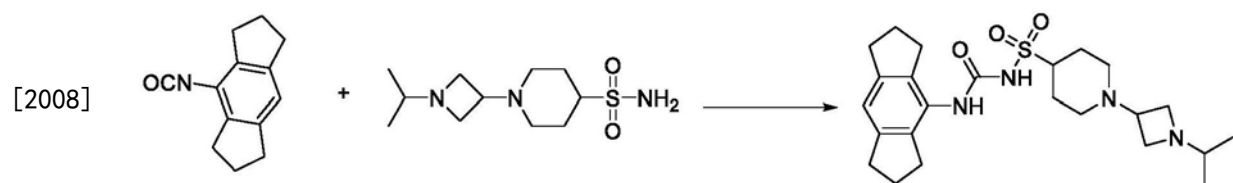


[2004] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N,N-二甲基-4-氨基磺酰基哌啶-1-甲酰胺(中间体P48)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(46%)。

[2005] ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.80 (s, 6H), 2.05 (m, 6H) 和 1.8 (m, 2H)。

[2006] LCMS: m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 433 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2007] 实施例62: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

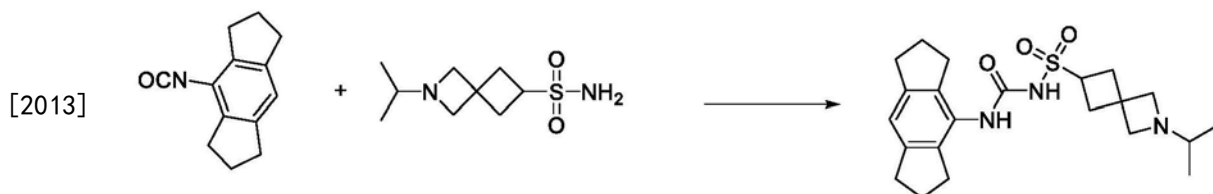


[2009] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P49)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(37%)。

[2010] ^1H NMR (CD_3OD): δ =6.88 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.99-2.69 (m, 12H), 2.13 (d, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.05 (d, 6H)。

[2011] LCMS: m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 459 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2012] 实施例63: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-2-异丙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺钾盐

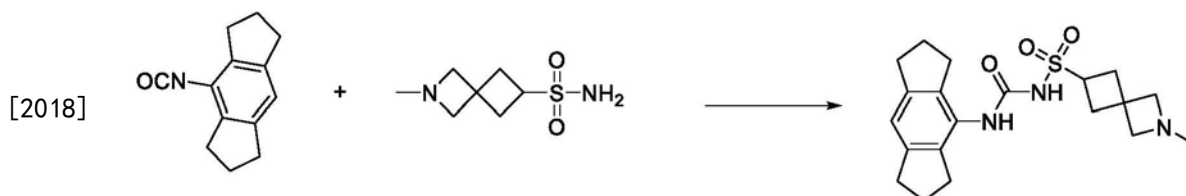


[2014] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和2-异丙基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺(中间体P50)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(41%)。

[2015] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.89$ (s, 1H), 4.28-3.80 (m, 5H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.81 (dt, 8H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.04 (q, 4H), 1.14 (d, 6H)。

[2016] LCMS: m/z 418 (M+H) $^+$ (ES $^+$); 416 (M-H) $^-$ (ES $^-$)。

[2017] 实施例64: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺钾盐

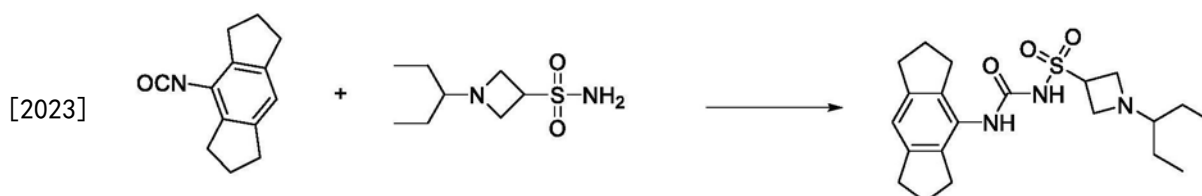


[2019] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-磺酰胺(中间体P51)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(14%)。

[2020] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.04 (m, 5H), 2.96-2.72 (m, 11H), 2.72-2.55 (m, 4H), 2.02 (m, 4H)。

[2021] LCMS: m/z 390 (M+H) $^+$ (ES $^+$); 388 (M-H) $^-$ (ES $^-$)。

[2022] 实施例65: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(戊-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

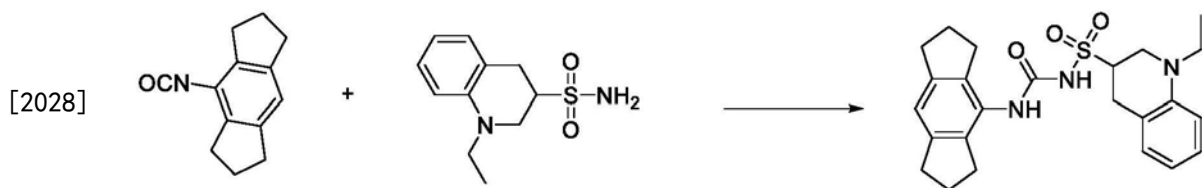


[2024] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(戊-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P52)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(31%)。

[2025] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.16 (m, 4H), 2.82 (m, 9H), 2.04 (q, 4H), 1.78-1.41 (m, 4H), 0.92 (t, 6H)。

[2026] LCMS: m/z 406 (M+H) $^+$ (ES $^+$); 404 (M-H) $^-$ (ES $^-$)。

[2027] 实施例66:1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-磺酰胺钾盐

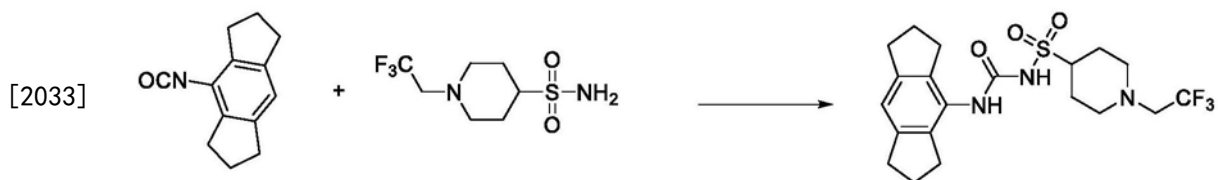


[2029] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-磺酰胺(中间体P53)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(33%)。

[2030] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.95$ (m, 3H), 6.81-6.51 (m, 2H), 3.76-3.41 (m, 2H), 3.21-3.01 (m, 2H), 2.83 (m, 10H), 2.29-1.91 (m, 5H), 1.15 (t, 3H)。

[2031] LCMS: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 438 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2032] 实施例67:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

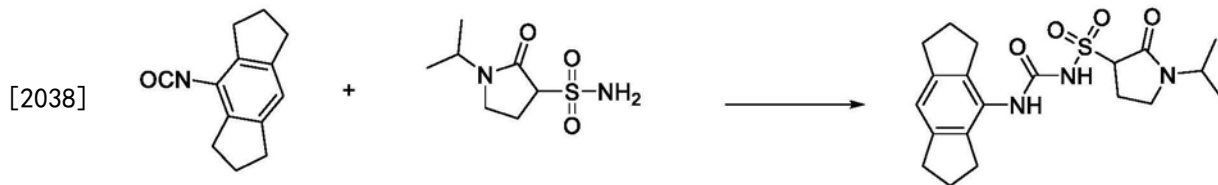


[2034] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P54)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(49%)。

[2035] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.96$ (s, 1H), 3.66-3.39 (m, 1H), 3.09 (dt, 5H), 2.82 (dt, 9H), 2.44 (t, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.90 (dd, 2H)。

[2036] LCMS: m/z 446 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 444 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2037] 实施例68:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

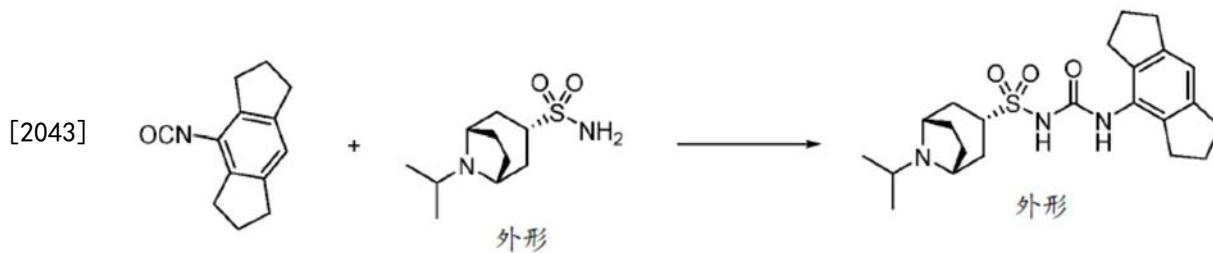


[2039] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P64)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(64%)。

[2040] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.47-4.13 (m, 2H), 3.52 (dt, 1H), 3.32 (dt, 1H), 2.82 (q, 8H), 2.68-2.46 (m, 1H), 2.46-2.25 (m, 1H), 2.15-1.89 (m, 4H), 1.15 (d, 6H)。

[2041] LCMS: m/z 406 (M+H)⁺ (ES⁺); 404 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2042] 实施例69:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺外型异构体钾盐

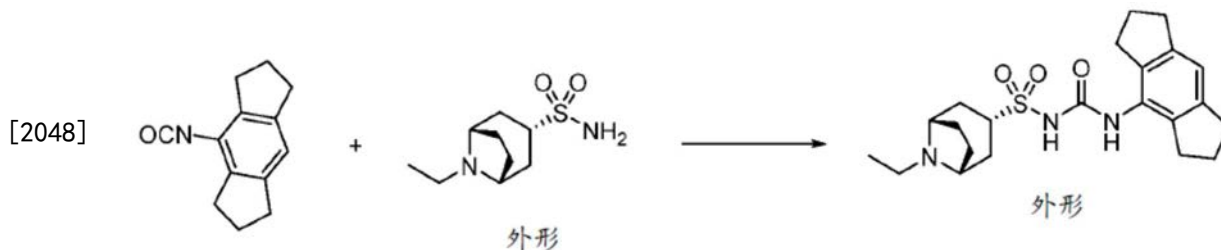


[2044] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和(1R*,3S*,5S*)-8-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺(中间体P55)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(40%)。

[2045] ¹H NMR (CD₃OD): δ =6.95 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.85 (dt, 9H), 2.59 (s, 1H), 2.47-2.16 (m, 5H), 2.06 (m, 6H), 1.41 (d, 6H)。

[2046] LCMS: m/z 432 (M+H)⁺ (ES⁺); 430 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2047] 实施例70:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺外型异构体钾盐

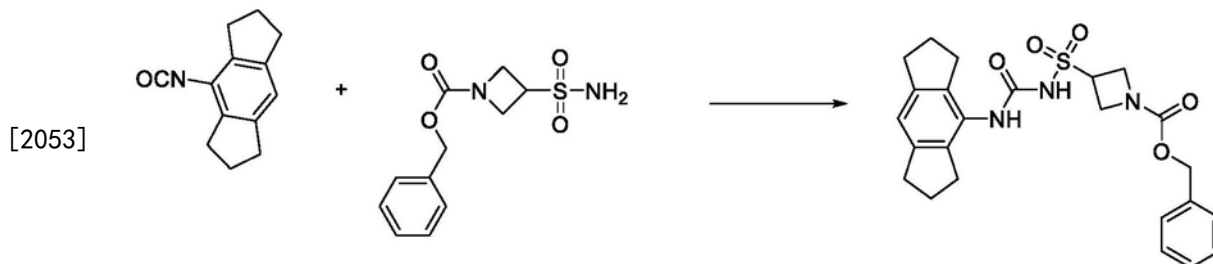


[2049] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和(1R*,3S*,5S*)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺(中间体P56)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(23%)。

[2050] ¹H NMR (CD₃OD): δ =6.91 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.84-3.64 (m, 1H), 3.47 (dt, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.85 (q, 9H), 2.65-2.40 (m, 1H), 2.40-1.65 (m, 9H)。

[2051] LCMS: m/z 418 (M+H)⁺ (ES⁺); 416 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2052] 实施例71:3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯钾盐

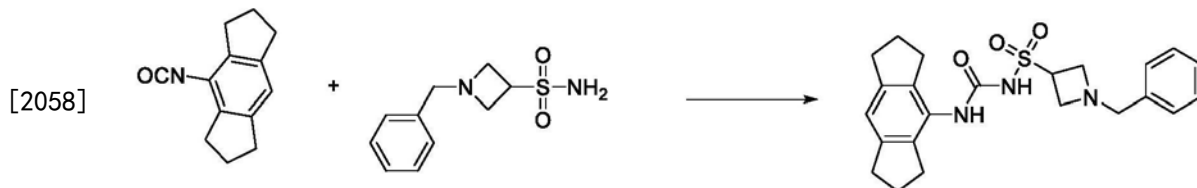


[2054] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和3-氨基磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(中间体P47)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(41%)。

[2055] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=7.51-7.15$ (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.31 (m, 4H), 2.80 (dt, 9H), 2.03 (m, 4H)。

[2056] LCMS: m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 468 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2057] 实施例72: 1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

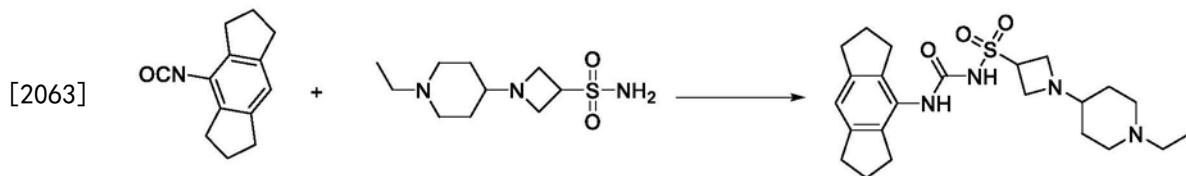


[2059] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-苄基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P57)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(47%)。

[2060] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=7.41-7.15$ (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (d, 4H), 2.80 (dt, 8H), 2.02 (q, 4H)。

[2061] LCMS: m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 424 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2062] 实施例73: 1-(1-乙基哌啶-4-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

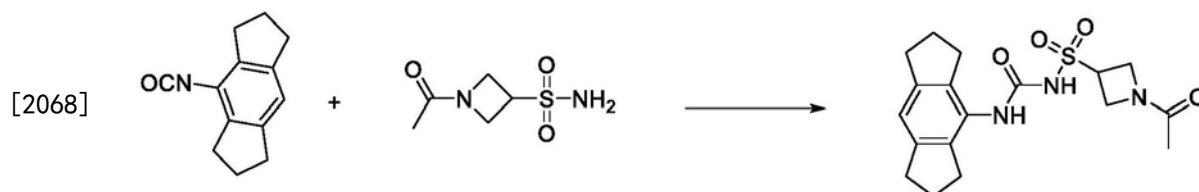


[2064] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1-乙基哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P58)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(59%)。

[2065] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.83 (q, 9H), 2.51 (q, 2H), 2.25-1.93 (m, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.34 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)。

[2066] LCMS: m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 445 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2067] 实施例74: 1-乙酰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

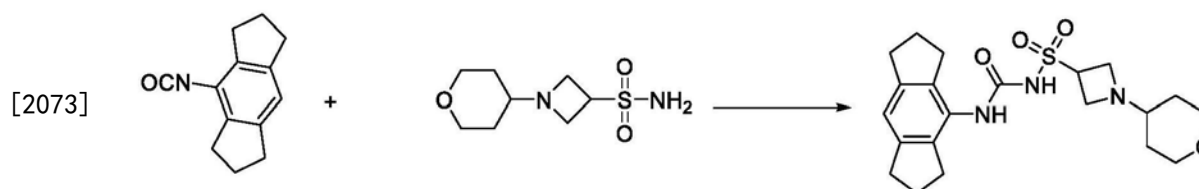


[2069] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙酰基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P59)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(5%)。

[2070] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.54-4.32 (m, 2H), 4.32-4.07 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (d, 3H)。

[2071] LCMS: m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 376 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2072] 实施例75: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

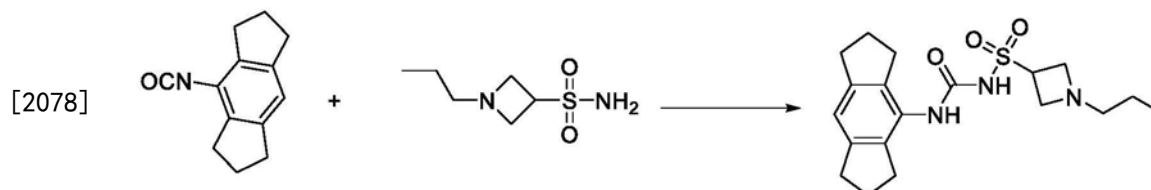


[2074] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P60)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(29%)。

[2075] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.92 (ddd, 2H), 3.74-3.48 (m, 4H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.45 (dt, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.70 (dt, 2H), 1.24 (dd, 2H)。

[2076] LCMS: m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 418 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2077] 实施例76: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

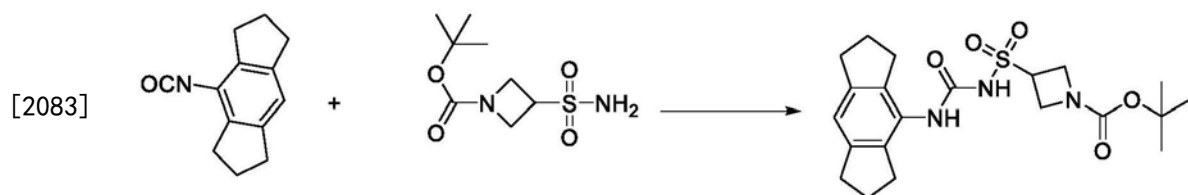


[2079] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P61)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(30%)。

[2080] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.91$ (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (d, 4H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

[2081] LCMS: m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 376 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2082] 实施例77: 3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯钾盐

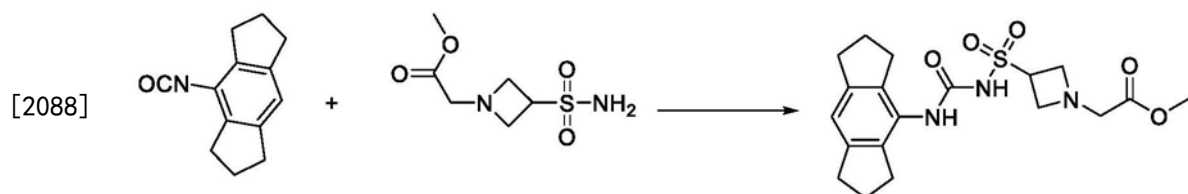


[2084] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和3-氨基磺酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体P62)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(9%)。

[2085] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.93$ (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.33-4.03 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

[2086] LCMS: m/z 434 (M-H^-) (ES^-)。

[2087] 实施例78: 2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)乙酸甲酯钾盐

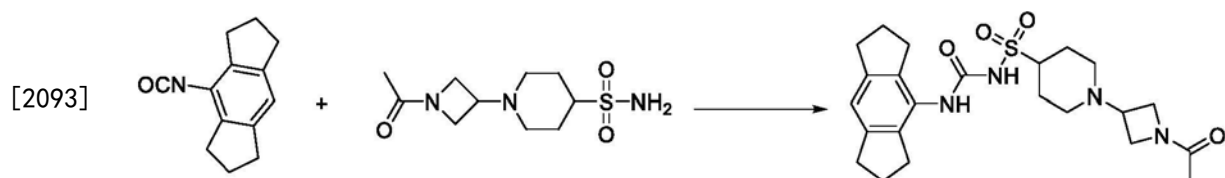


[2089] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和2-(3-氨基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)乙酸甲酯(中间体P63)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(43%)。

[2090] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

[2091] LCMS: m/z 408 (M+H^+) (ES^+); 406 (M-H^-) (ES^-)。

[2092] 实施例79: 1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

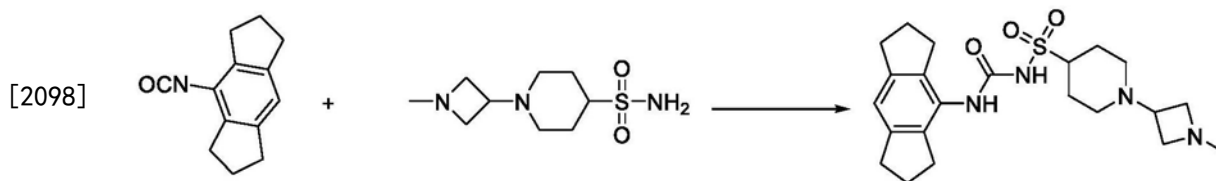


[2094] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P65)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(20%)。

[2095] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.20 (q, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.84 (m, 10H), 2.17 (d, 2H), 2.04 (m, 5H), 1.97-1.78 (m, 4H)。

[2096] LCMS: m/z 461 (M+H)⁺ (ES⁺); 459 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2097] 实施例80: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

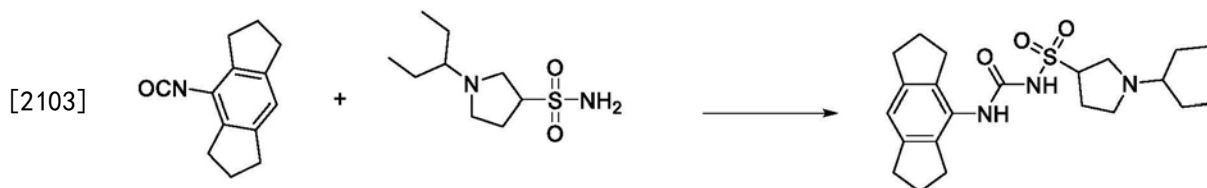


[2099] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-磺酰胺(中间体P66)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(29%)。

[2100] ¹H NMR (CD₃OD): δ =6.88 (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.00 (dq, 3H), 2.83 (m, 11H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.89 (q, 4H)。

[2101] LCMS: m/z 433 (M+H)⁺ (ES⁺); 431 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2102] 实施例81: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(戊-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

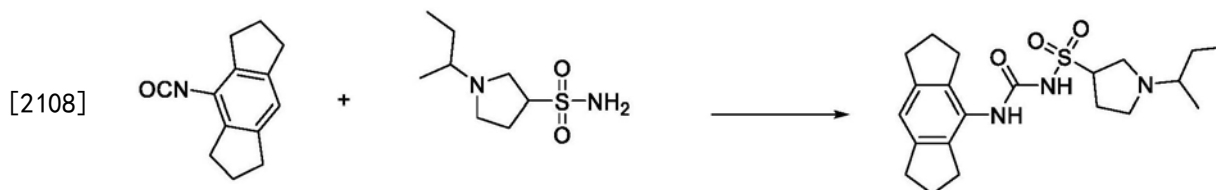


[2104] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(戊-3-基)吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P67)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(33%)。

[2105] ¹H NMR (CD₃OD): δ =6.88 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.62-2.18 (m, 5H), 2.03 (m, 4H), 1.86-1.48 (m, 4H), 0.94 (td, 6H)。

[2106] LCMS: m/z 420 (M+H)⁺ (ES⁺); 418 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2107] 实施例82: 1-(仲丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-磺酰胺钾盐



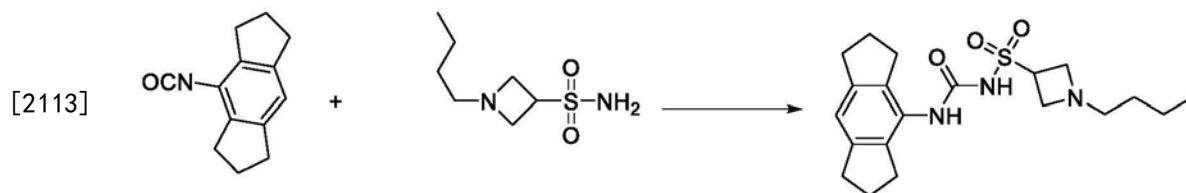
[2109] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(仲丁基)吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P68)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(34%)。

[2110] ¹H NMR (CD₃OD): δ =6.90 (s, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.62-3.40 (m, 1H), 3.23-3.07 (m,

1H), 2.98 (s, 1H), 2.84 (q, 10H), 2.35 (dd, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.85 (d, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10-0.82 (m, 3H)。

[2111] LCMS: m/z 406 (M+H)⁺ (ES⁺); 404 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2112] 实施例83: 1-丁基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

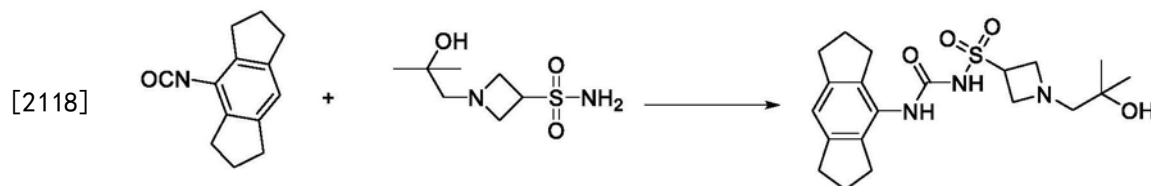


[2114] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P69)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(43%)。

[2115] ¹H NMR (CD₃OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.93-3.59 (m, 4H), 2.81 (q, 8H), 2.66 (t, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.48-1.16 (m, 4H), 0.93 (t, 3H)。

[2116] LCMS: m/z 392 (M+H)⁺ (ES⁺); 390 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2117] 实施例84: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

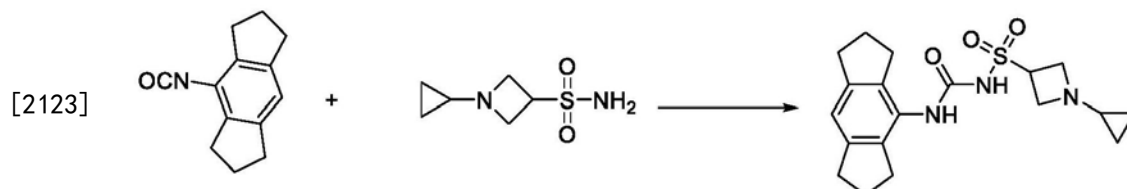


[2119] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-羟基-2-甲基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P70)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(54%)。

[2120] ¹H NMR (CD₃OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.57 (s, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.15 (s, 6H)。

[2121] LCMS: m/z 408 (M+H)⁺ (ES⁺); 406 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2122] 实施例85: 1-环丙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



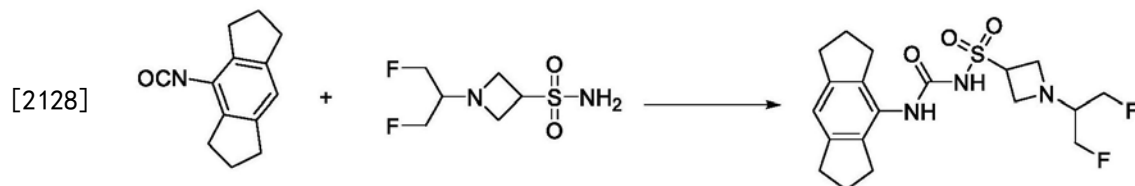
[2124] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-环丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P71)进行制备,以得到呈

白色固体的标题化合物 (27%)。

[2125] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 5H), 0.43 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)。

[2126] LCMS: m/z 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 374 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2127] 实施例86: 1-(1,3-二氟丙-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

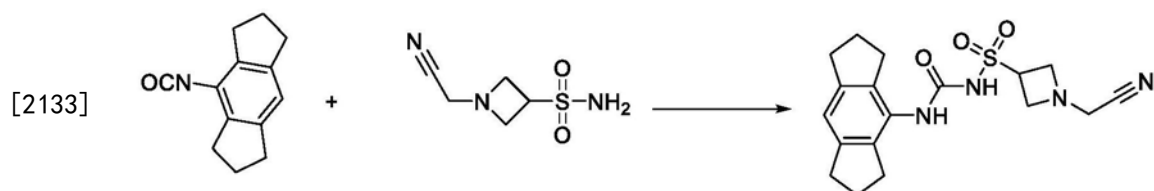


[2129] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1,3-二氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P72)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(91%)。

[2130] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.37 (m, 3H), 3.72 (d, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.81 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

[2131] LCMS: m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 412 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2132] 实施例87: 1-(氰基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

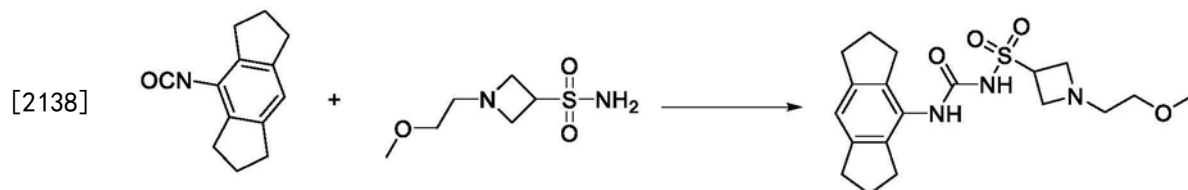


[2134] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(氰基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P73)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(57%)。

[2135] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。

[2136] LCMS: m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 373 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2137] 实施例88: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



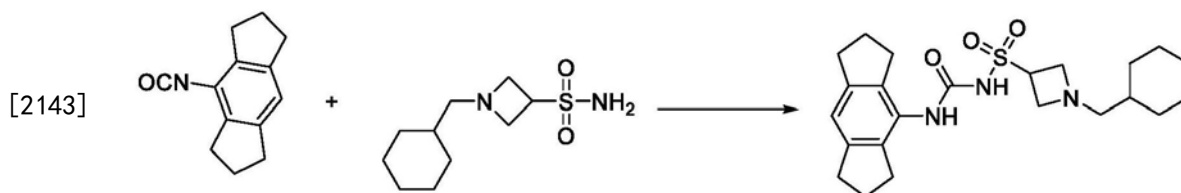
[2139] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环

戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P74)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(35%)。

[2140] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82-3.58 (m, 4H), 3.41 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.81 (m, 10H), 2.13-1.92 (m, 4H)。

[2141] LCMS: m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[2142] 实施例89: 1-(环己基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

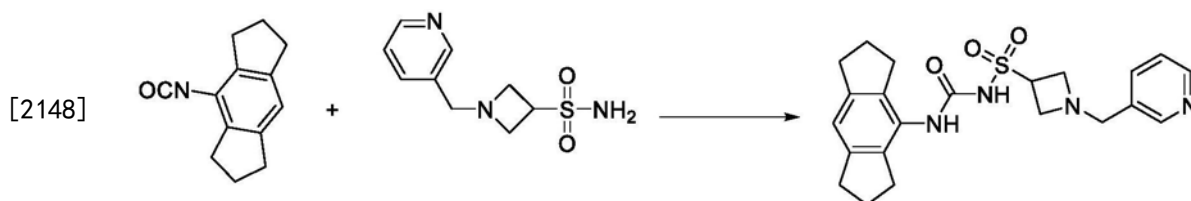


[2144] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(环己基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P75)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(7%)。

[2145] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.89$ (s, 1H), 4.37 (t, 1H), 3.93-3.67 (m, 4H), 2.83 (m, 9H), 2.61 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 4H), 1.73 (d, 5H), 1.27 (d, 4H), 0.95 (d, 2H)。

[2146] LCMS: m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 430 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2147] 实施例90: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

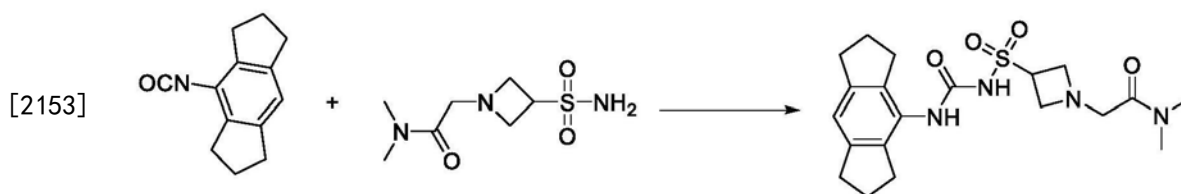


[2149] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P76)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(51%)。

[2150] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=8.57-8.37$ (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.36 (q, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.70-3.51 (m, 4H), 2.96-2.70 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

[2151] LCMS: m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 425 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2152] 实施例91: 2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺钾盐

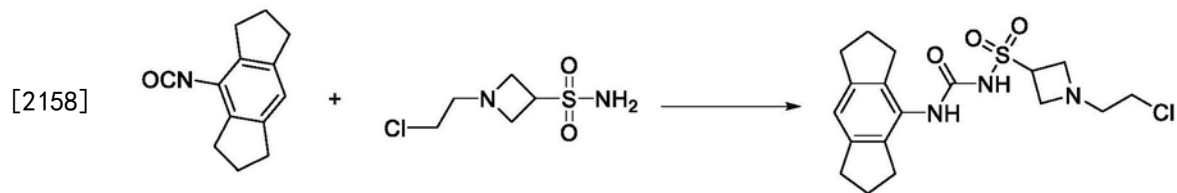


[2154] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和N,N-二甲基-2-(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺(中间体P77)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(15%)。

[2155] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (m, 8H), 2.11-1.92 (m, 4H)。

[2156] LCMS: m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 419 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2157] 实施例92: 1-(2-氯乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

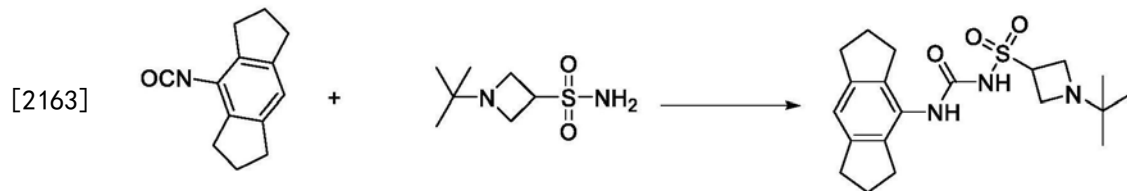


[2159] 如针对N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例2)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-氯乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P78)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(55%)。

[2160] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.98-2.69 (m, 10H), 2.02 (m, 4H)。

[2161] LCMS: m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 396 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2162] 实施例93: 1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

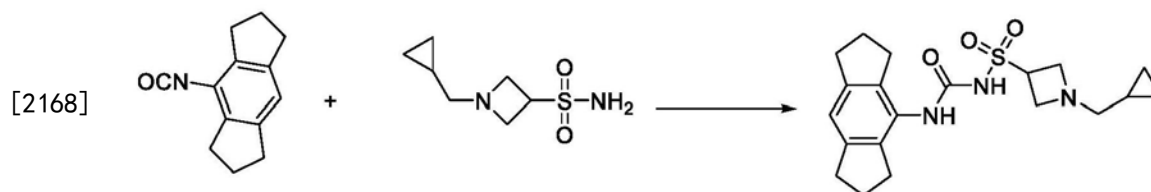


[2164] 向1-(叔丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P82; 10mg, 0.052mmol)的THF (3mL)溶液中添加叔丁醇钾(6mg, 0.052mmol)。在室温下将混合物搅拌40分钟。添加4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1; 10mg, 0.052mmol)的THF (1mL)溶液,并在室温下,将混合物搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩且添加DMSO (0.5-1mL)。将混合物(当存在固体时经由棉绒过滤)通过反相柱色谱法(参见“实验方法”,“纯化方法1”)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5mg, 25%)。

[2165] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.01 (s, 9H)。

[2166] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2167] 实施例94: 1-(环丙基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

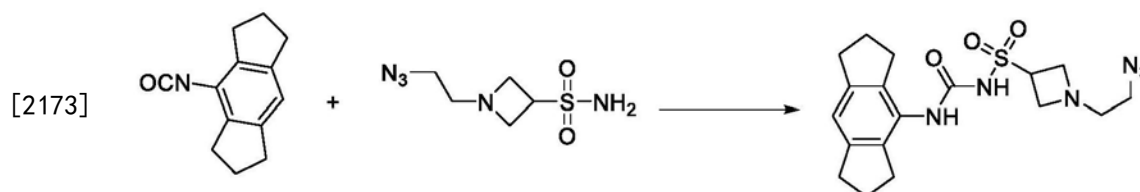


[2169] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(环丙基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P83)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(34%)。

[2170] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.09 (q, 4H), 2.83 (m, 10H), 2.02 (m, 4H), 0.89 (d, 1H), 0.58 (q, 2H), 0.28 (q, 2H)。

[2171] LCMS: m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 388 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2172] 实施例95: 1-(2-叠氮基乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

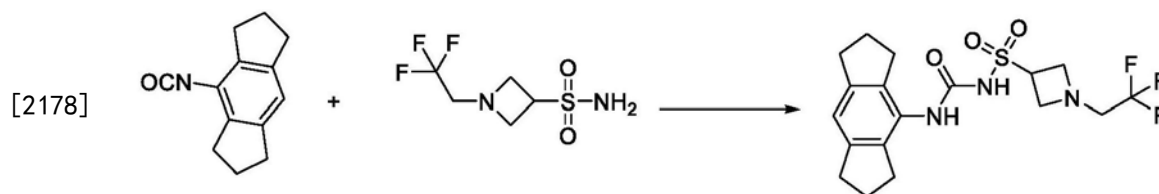


[2174] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-叠氮基乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P85)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(33%)。

[2175] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.36 (p, 1H), 3.71 (td, 2H), 3.58 (dd, 2H), 2.81 (m, 10H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.03 (m, 4H)。

[2176] LCMS: m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 403 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2177] 实施例96: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



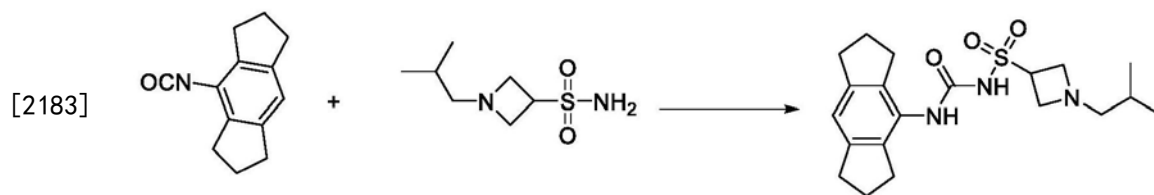
[2179] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P86)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(11%)。

[2180] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.73 (dt, 4H), 3.16 (q, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。

[2181] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2182] 实施例97: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异

丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

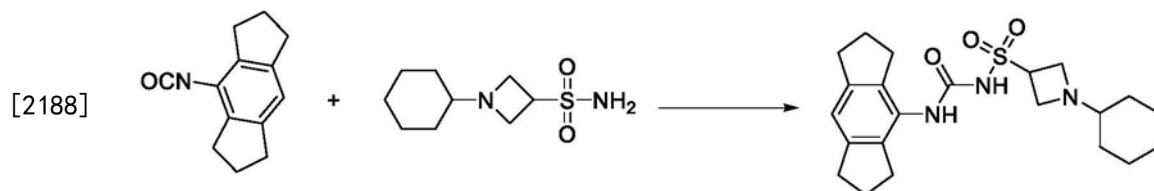


[2184] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P84)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(19%)。

[2185] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.36 (p, 1H), 3.92 (dt, 4H), 2.92 - 2.74 (m, 8H), 2.67 (d, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.77 (dt, 1H), 0.92 (dd, 6H)。

[2186] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2187] 实施例98: 1-环己基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

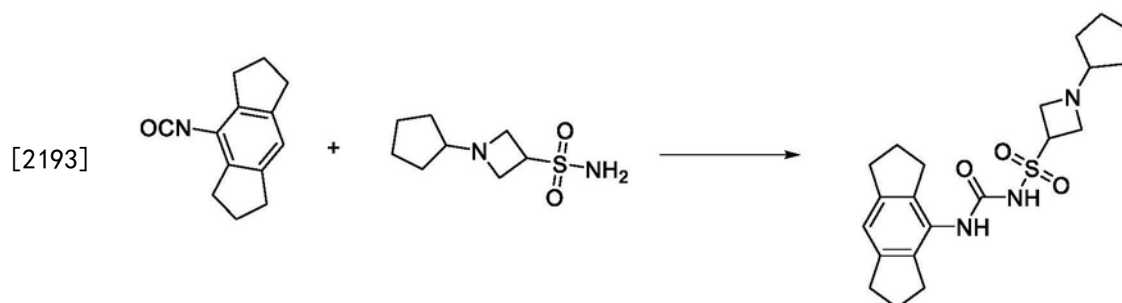


[2189] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-环己基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P88)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(9%)。

[2190] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.32 (p, 1H), 3.79 (dt, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.44 (s, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.54 (m, 5H), 1.41 - 0.84 (m, 5H)。

[2191] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2192] 实施例99: 1-环戊基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

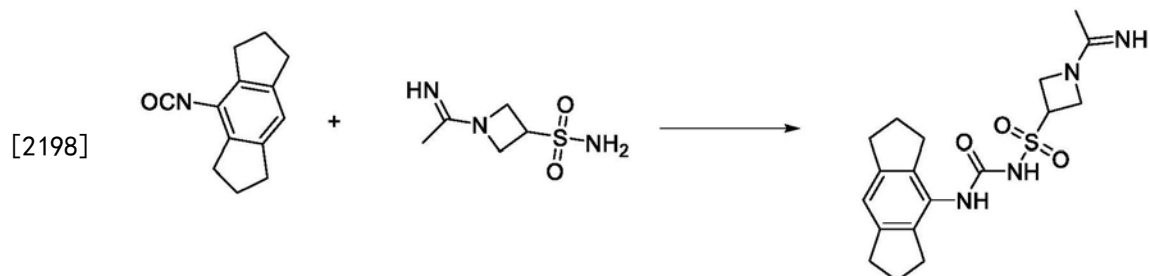


[2194] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-环戊基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P89)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(10%)。

[2195] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.32 (q, 1H), 3.78 (dt, 4H), 2.82 (m, 9H), 2.02 (m, 4H), 1.94 – 1.49 (m, 6H), 1.48 – 1.24 (m, 2H)。

[2196] LCMS: m/z 404 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 402 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2197] 实施例100: $\text{N}-((1,2,3,5,6,7\text{-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基})\text{氨基甲酰基})-1-(1\text{-亚氨基乙基})\text{氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐}$

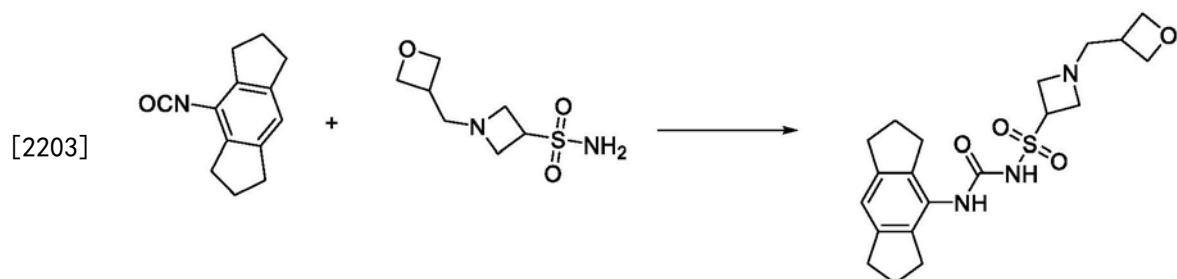


[2199] 如针对1-(叔丁基)- $\text{N}-((1,2,3,5,6,7\text{-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基})\text{氨基甲酰基})\text{氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐}$ (实施例93) 所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯 (中间体A1)、叔丁醇钾 (2当量) 和1-(1-亚氨基乙基) 氮杂环丁烷-3-磺酰胺 (中间体P90) 进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物 (8%)。

[2200] ^1H NMR (CD_3OD) (互变异构体ic mixture): $\delta=6.89$ (s, 1H), 4.60 (q, 2H), 4.53 – 4.31 (m, 2H), 3.68 – 3.43 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (m, 4H)。

[2201] LCMS: m/z 377 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 375 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2202] 实施例101: $\text{N}-((1,2,3,5,6,7\text{-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基})\text{氨基甲酰基})-1-(\text{氧杂环丁烷-3-基甲基})\text{氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐}$

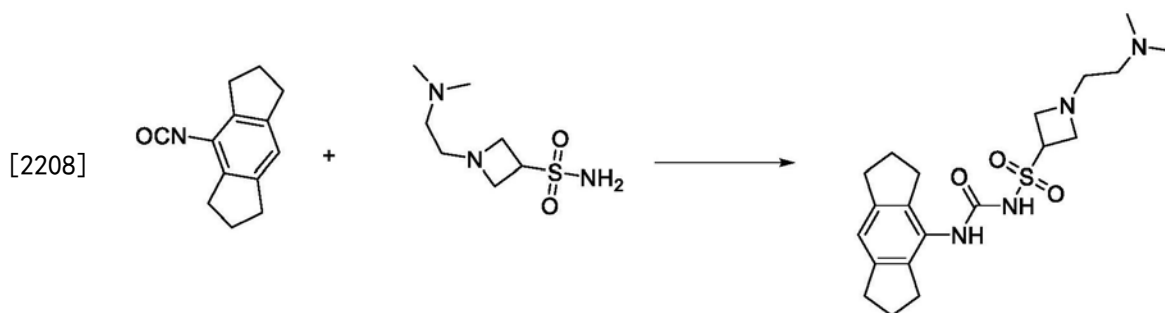


[2204] 如针对1-(叔丁基)- $\text{N}-((1,2,3,5,6,7\text{-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基})\text{氨基甲酰基})\text{氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐}$ (实施例93) 所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯 (中间体A1) 和1-(氧杂环丁烷-3-基甲基) 氮杂环丁烷-3-磺酰胺 (中间体P91) 进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物 (53%)。

[2205] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.75 (dd, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.31 (d, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.02 (m, 4H)。

[2206] LCMS: m/z 406 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 404 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2207] 实施例102: $1-(2-(\text{二甲氨基})\text{乙基})-\text{N}-((1,2,3,5,6,7\text{-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基})\text{氨基甲酰基})\text{氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐}$

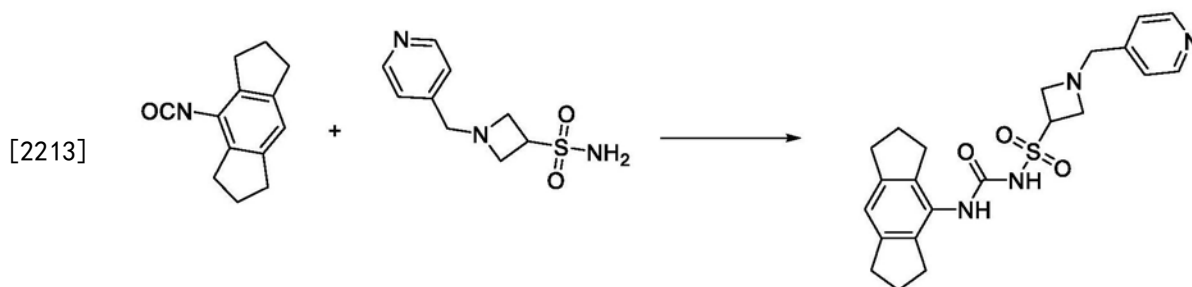


[2209] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-(二甲氨基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P92)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(20%)。

[2210] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.94(\text{s}, 1\text{H}), 4.20(\text{t}, 1\text{H}), 3.55(\text{t}, 2\text{H}), 3.41(\text{t}, 2\text{H}), 2.72(\text{m}, 8\text{H}), 2.60(\text{t}, 5\text{H}), 2.54(\text{s}, 6\text{H}), 2.05-1.81(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[2211] LCMS: m/z 407 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+); 405 ($\text{M}-\text{H})^-$ (ES^-)。

[2212] 实施例103:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(吡啶-4-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

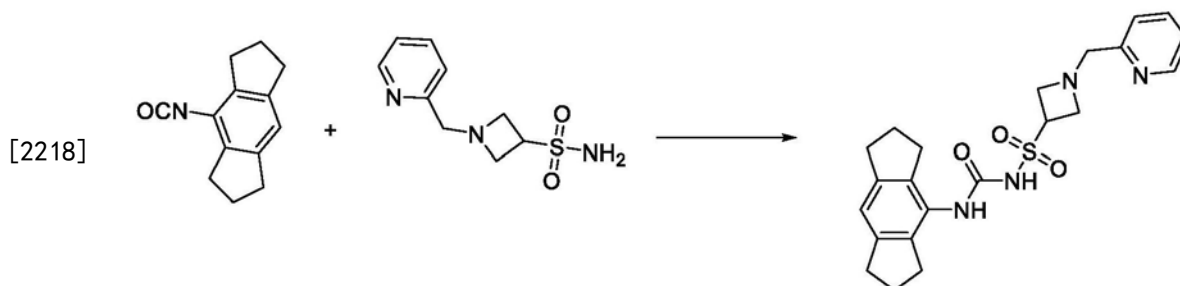


[2214] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(吡啶-4-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P93)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(60%)。

[2215] ^1H NMR (D_2O): $\delta=8.38(\text{d}, 2\text{H}), 7.24(\text{d}, 2\text{H}), 6.96(\text{s}, 1\text{H}), 4.25(\text{t}, 1\text{H}), 3.69(\text{s}, 2\text{H}), 3.61(\text{t}, 2\text{H}), 3.50(\text{t}, 2\text{H}), 2.75(\text{t}, 4\text{H}), 2.63(\text{t}, 4\text{H}), 1.91(\text{m}, 4\text{H})$ 。

[2216] LCMS: m/z 427 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+); 425 ($\text{M}-\text{H})^-$ (ES^-)。

[2217] 实施例104:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(吡啶-2-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



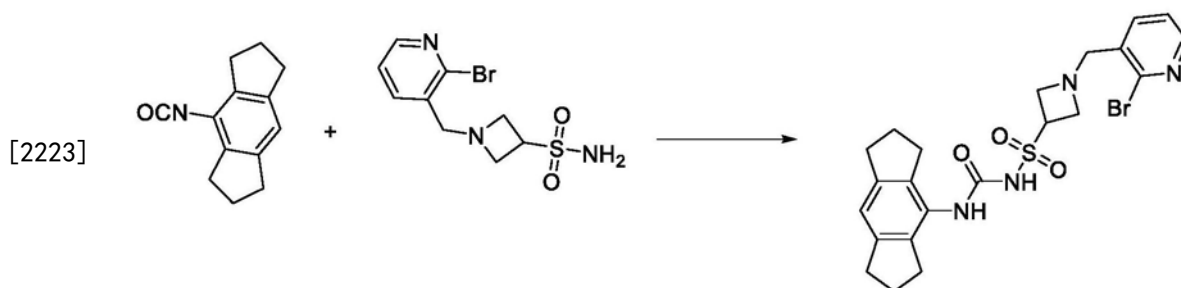
[2219] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)

基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(吡啶-2-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P94)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(47%)。

[2220] ^1H NMR (D_2O): $\delta=8.32$ (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (dt, 4H), 2.71 (t, 4H), 2.59 (t, 4H), 1.87 (p, 4H)。

[2221] LCMS: m/z 427 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 425 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2222] 实施例105: 1-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

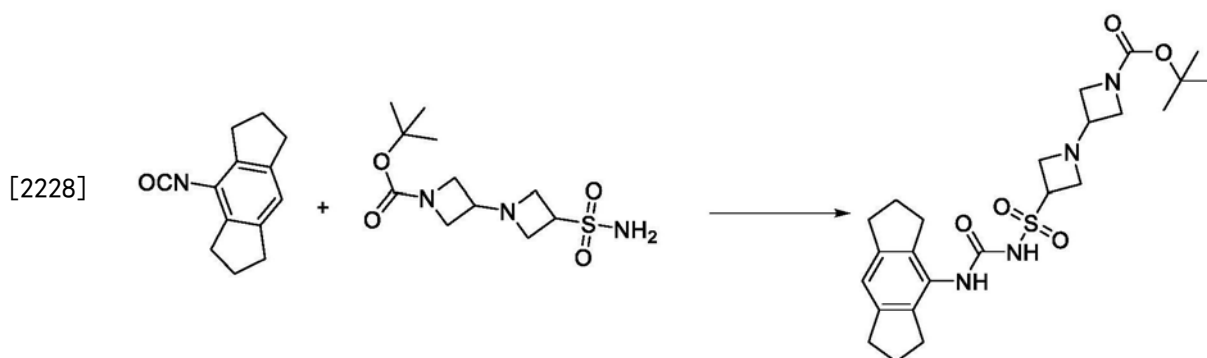


[2224] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-((2-溴吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P95)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(46%)。

[2225] ^1H NMR (D_2O): $\delta=8.14$ (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (p, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (dt, 4H), 2.75 (t, 4H), 2.64 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。

[2226] LCMS: m/z 505 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 503 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2227] 实施例106: 3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)-[1,3'-联氮杂环丁烷]-1'-甲酸叔丁酯钾盐

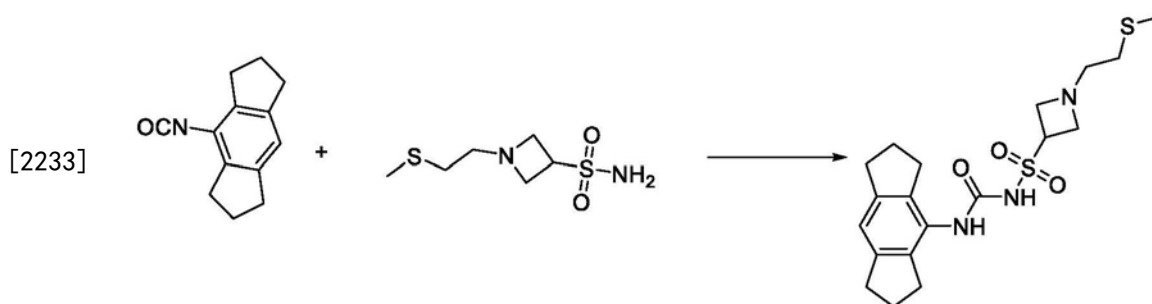


[2229] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和3-氨磺酰基-[1,3'-联氮杂环丁烷]-1'-甲酸叔丁酯(中间体P96)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(33%)。

[2230] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.94$ (s, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 4H), 3.40 (m, 3H), 2.72 (t, 4H), 2.60 (t, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.27 (d, 9H)。

[2231] LCMS: m/z 491 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 489 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2232] 实施例107: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(甲基硫基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

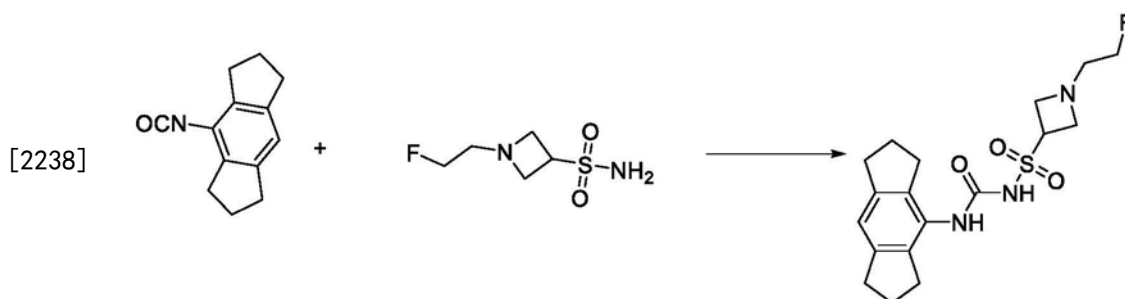


[2234] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-(甲基硫基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P98)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(17%)。

[2235] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.99$ (s, 1H), 4.26 (p, 1H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.78 (m, 6H), 2.66 (t, 4H), 2.46 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (m, 4H)。

[2236] LCMS: m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 408 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2237] 实施例108: 1-(2-氟乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

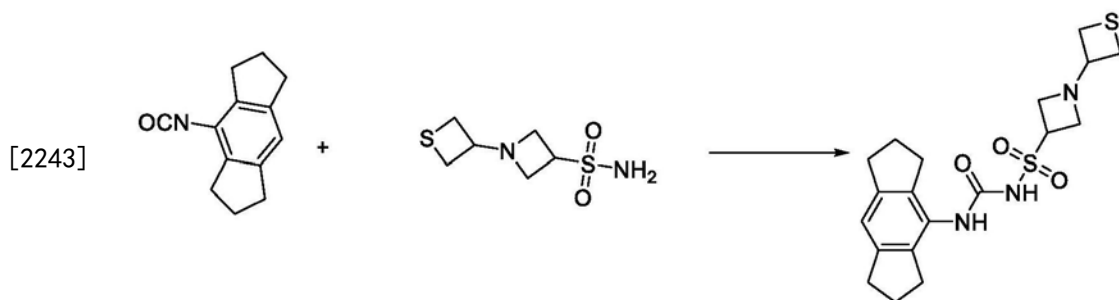


[2239] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P99)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(61%)。

[2240] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.94$ (s, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.84-2.67 (m, 6H), 2.67-2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 4H)。

[2241] LCMS: m/z 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 380 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2242] 实施例109: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(硫杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

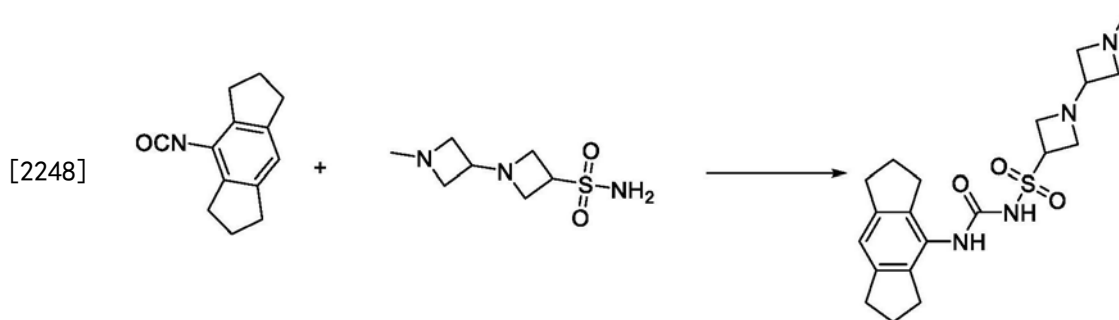


[2244] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(硫杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P100)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(16%)。

[2245] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.94$ (s, 1H), 4.17 (p, 1H), 3.89 (t, 1H), 3.44 (p, 4H), 3.09 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.72 (t, 4H), 2.60 (t, 4H), 1.89 (m, 4H)。

[2246] LCMS: m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 406 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2247] 实施例110: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1'-甲基-[1,3'-联氮杂环丁烷]-3-磺酰胺钾盐

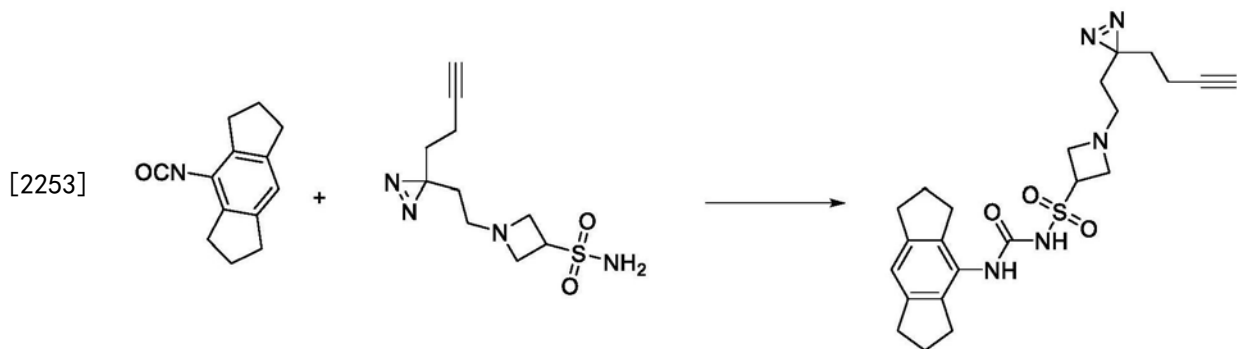


[2249] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1'-甲基-[1,3'-联氮杂环丁烷]-3-磺酰胺(中间体P97)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(13%)。

[2250] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.95$ (s, 1H), 4.20 (p, 1H), $3.84-3.67$ (m, 2H), $3.66-3.36$ (m, 7H), 2.72 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.89 (m, 4H)。

[2251] LCMS: m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 403 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2252] 实施例111: 1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

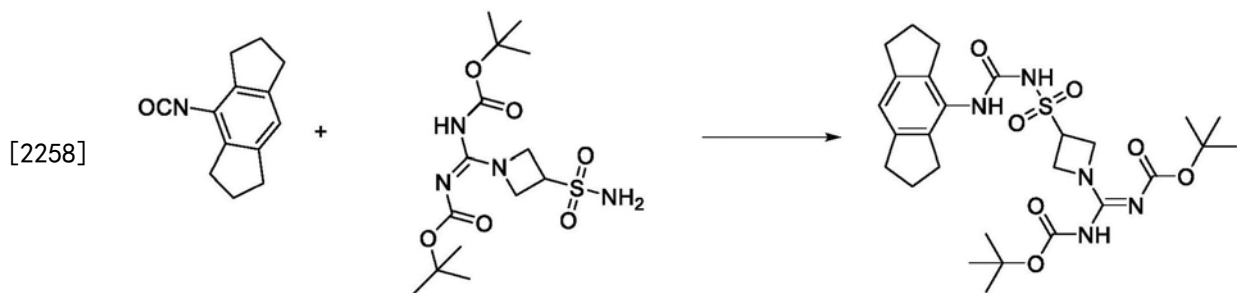


[2254] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P101)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(58%)(光敏感)。

[2255] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 3.61 (t, 2H), $3.55-3.40$ (m, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.38 (t, 2H), 2.28 (t, 1H), 2.01 (m, 6H), 1.59 (t, 2H), 1.44 (t, 2H)。

[2256] LCMS: m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 454 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2257] 实施例112:叔丁基-(((叔丁氧基羰基)亚氨基)(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)氨基甲酸酯钾盐

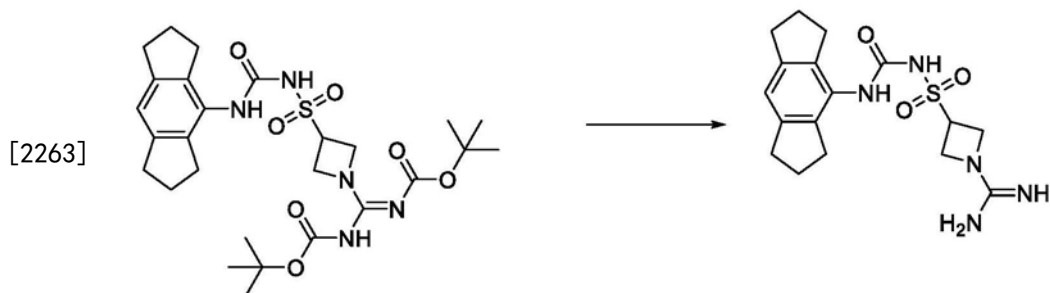


[2259] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和(Z)-(((叔丁氧基羰基)氨基)(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)亚甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体P102)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(31%)。

[2260] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=6.85$ (s, 1H), 6.68 (s, 1H), $4.62-4.08$ (m, 5H), $2.90-2.56$ (m, 8H), 1.96 (m, 4H), 1.41 (d, 18H)。

[2261] LCMS: m/z 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 576 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2262] 实施例113:3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲脒TFA盐

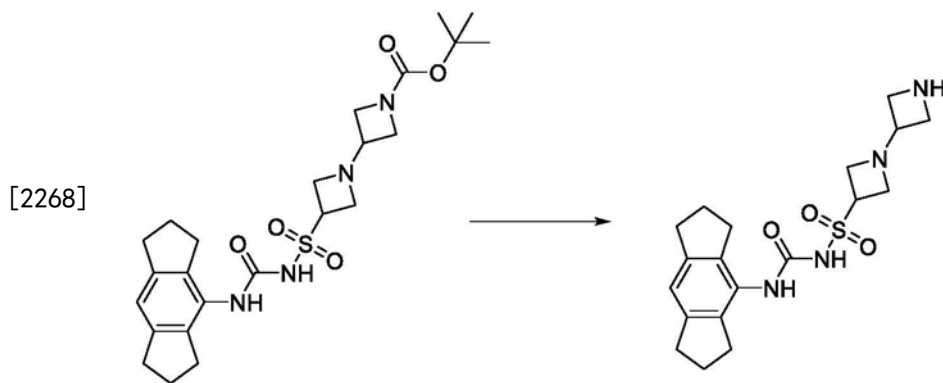


[2264] 将于DCM(0.5mL)中的叔丁基-(((叔丁氧基羰基)亚氨基)(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)氨基甲酸酯钾盐(实施例112;100mg,0.17mmol)以三氟乙酸(0.5mL)处理且搅拌2小时。然后将反应混合物在真空中浓缩且添加DMSO(0.5-1mL)。将混合物通过反相柱色谱法(参见“实验方法”,“纯化方法1”)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(28%)。

[2265] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.49-4.24 (m, 5H), 2.82 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。 ^{19}F -NMR指示存在TFA。

[2266] LCMS: m/z 378 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 376 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2267] 实施例114:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-[1,3'-联氮杂环丁烷]-3-磺酰胺TFA盐

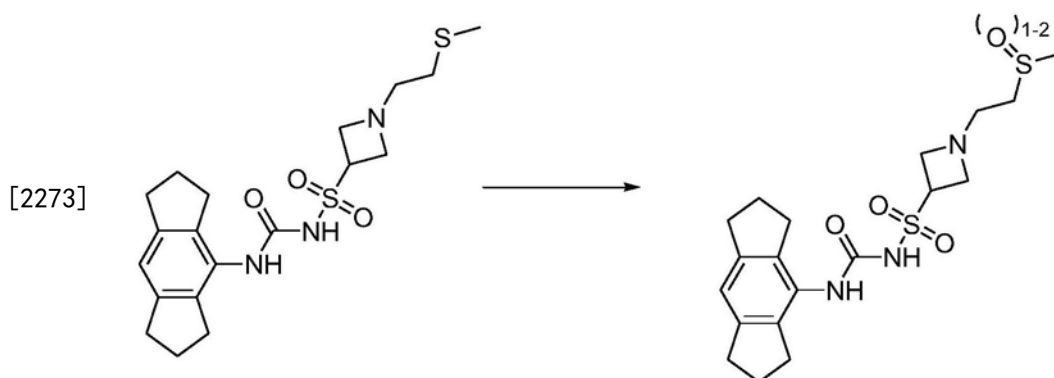


[2269] 如针对3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲脒TFA盐(实施例113)所述,从3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-[1,3'-联氮杂环丁烷]-1'-甲酸叔丁酯钾盐(实施例106)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(24%)。

[2270] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.96$ (s, 1H), 4.32-4.15 (m, 1H), 4.09-3.91 (m, 2H), 3.91-3.67 (m, 3H), 3.54 (m, 4H), 2.73 (t, 4H), 2.62 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。

[2271] LCMS: m/z 391 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 389 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2272] 实施例115:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐和N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



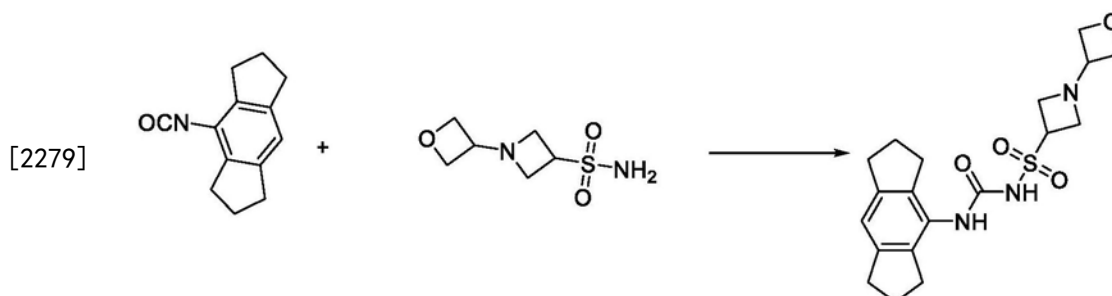
[2274] 将N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(甲基磺基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例107;20mg,0.05mmol)溶解于THF(2mL)中并在冰上冷却。一次性添加间氯过氧苯甲酸(75重量%,13mg,0.057mmol),且在0℃下将混合物搅拌2小时。然后将反应混合物在真空中浓缩且添加DMSO(0.5-1mL)。将混合物通过反相色谱法(参见“实验方法”,“纯化方法1”)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(38%)。

[2275] ^1H NMR (CD_3OD) (磺酰基/亚磺酰基的混合物,比率2/1): δ = 7.01 (磺酰基) 6.95 (亚磺酰基) (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94-3.58 (m, 4H), 3.19-2.97 (m, 4H), 2.97-2.73 (m, 8H), 2.73-2.59 (m, 3H), 2.23-1.97 (m, 4H)。

[2276] LCMS: m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 440 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-), 磺酰基。

[2277] LCMS: m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 424 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-), 亚磺酰基。

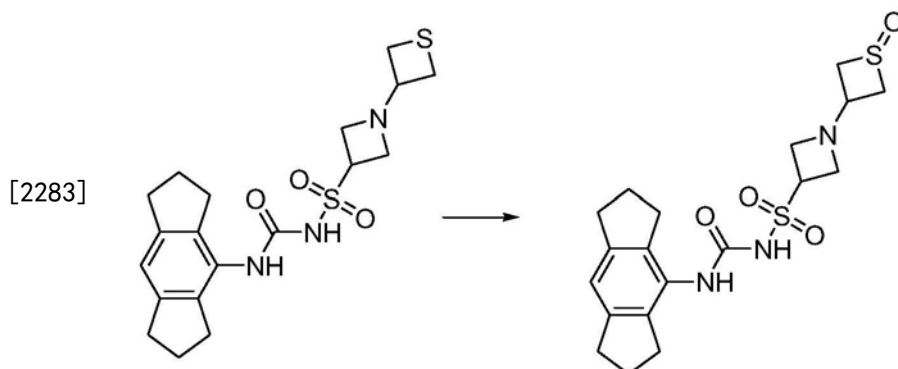
[2278] 实施例116: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



[2280] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P131)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(1%)。

[2281] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-)。

[2282] 实施例117: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-氧化硫杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

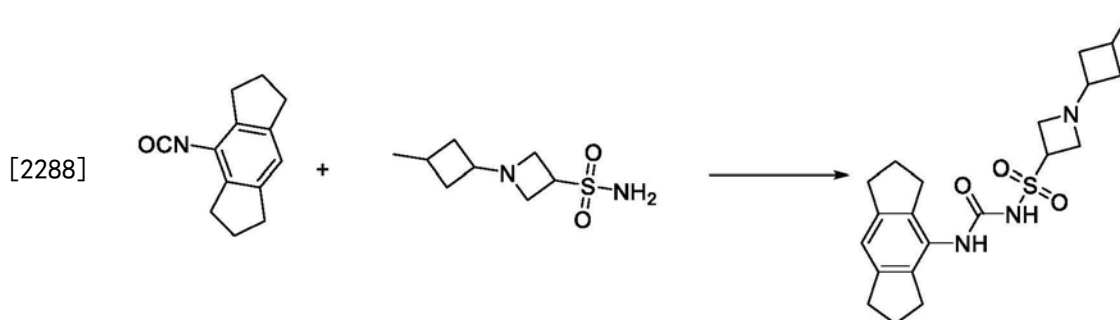


[2284] 将N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(硫杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例109;25mg,0.06mmol)溶解于THF(2mL)中并在冰上冷却。一次性添加间氯过氧苯甲酸(75重量%,17mg,0.74mmol),且在0℃下将混合物搅拌2小时。然后将反应混合物在真空中浓缩且添加DMSO(0.5-1mL)。将混合物通过反相柱色谱法(参见“实验方法”,“纯化方法1”)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(15%)。

[2285] ^1H NMR (CD_3OD): δ =7.00 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.03 (dt, 3H), 2.95-2.78 (m, 8H), 2.78-2.66 (m, 3H), 2.06 (m, 4H)。

[2286] LCMS: m/z 424 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 422 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2287] 实施例118: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(3-甲基环丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

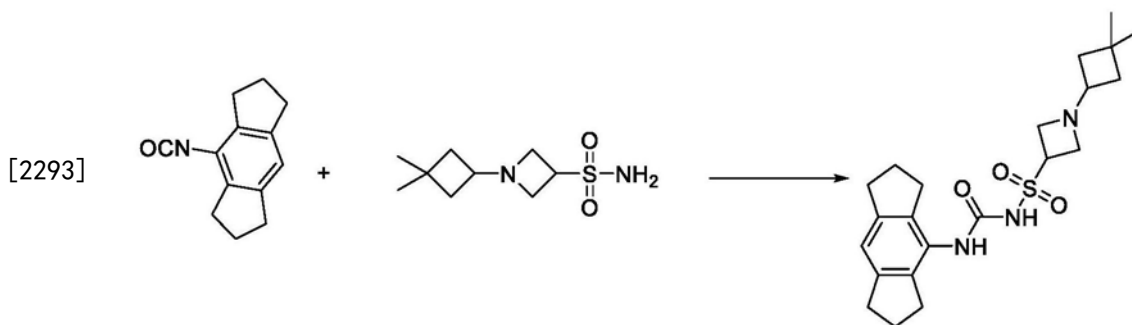


[2289] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(3-甲基环丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P103)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(22%)。

[2290] ^1H NMR (CD_3OD): δ =6.87 (s, 1H), 4.31 (qd, 1H), 3.73-3.53 (m, 4H), 2.93-2.71 (m, 8H), 2.37 (d, 1H), 2.20 (td, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.79-1.62 (m, 1H), 1.47 (dt, 1H), 1.08 (dd, 3H)。

[2291] LCMS: m/z 404 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 402 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2292] 实施例119: 1-(3,3-二甲基环丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

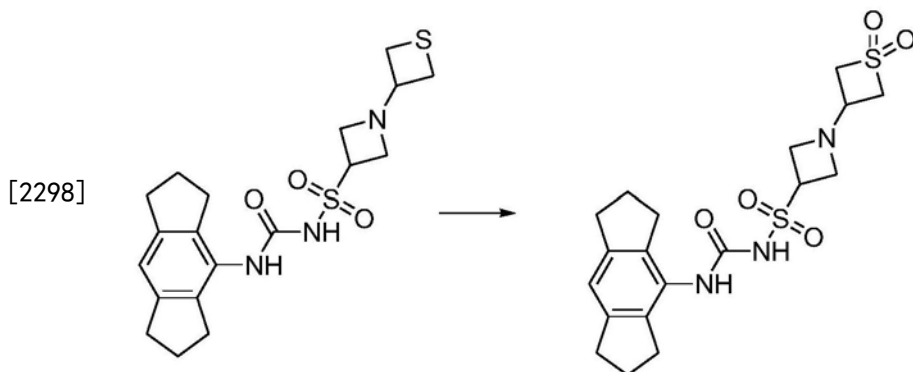


[2294] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(3,3-二甲基环丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P104)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(9%)。

[2295] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.89$ (s, 1H), 4.34 (t, 1H), $4.25-3.94$ (m, 4H), $3.94-3.69$ (m, 1H), 2.81 (m, 8H), 2.04 (m, 6H), 1.82 (t, 2H), 1.15 (d, 6H)。

[2296] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2297] 实施例120: 1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

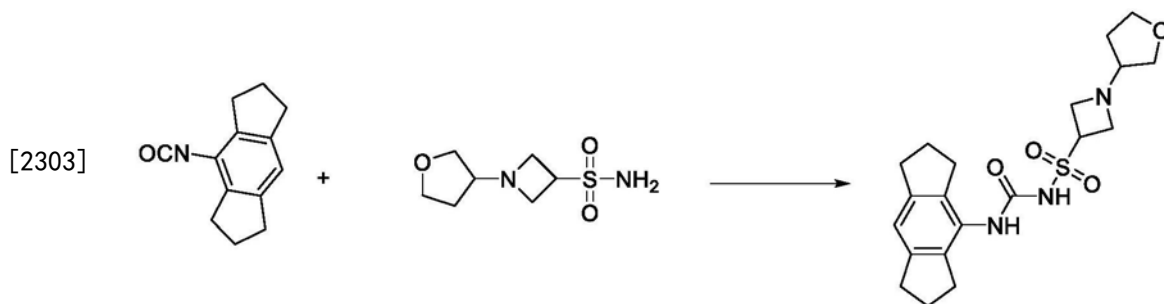


[2299] 将N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(硫杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例109; 18mg, 0.044mmol)溶解于THF (2mL)中并在冰上冷却。一次性添加间氯过氧苯甲酸(75重量%, 18mg, 0.078mmol), 且在0℃下将混合物搅拌2小时。然后将反应混合物在真空中浓缩且添加DMSO (0.5-1mL)。将混合物通过反相柱色谱法(参见“实验方法”, “纯化方法1”)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(47%)。

[2300] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=7.00$ (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.13 (dd, 1H), 2.83 (m, 12H), 2.07 (m, 4H)。

[2301] LCMS: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 438 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2302] 实施例121: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(四氢呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

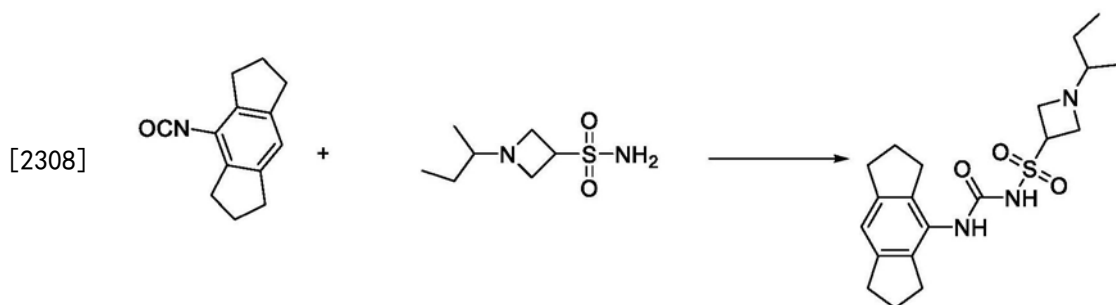


[2304] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(四氢呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P106)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(27%)。

[2305] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.31 (p, 1H), 3.87 (q, 1H), 3.79 – 3.43 (m, 7H), 2.81 (m, 9H), 2.03 (m, 4H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 1H)。

[2306] LCMS: m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 403 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2307] 实施例122: 1-(仲丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

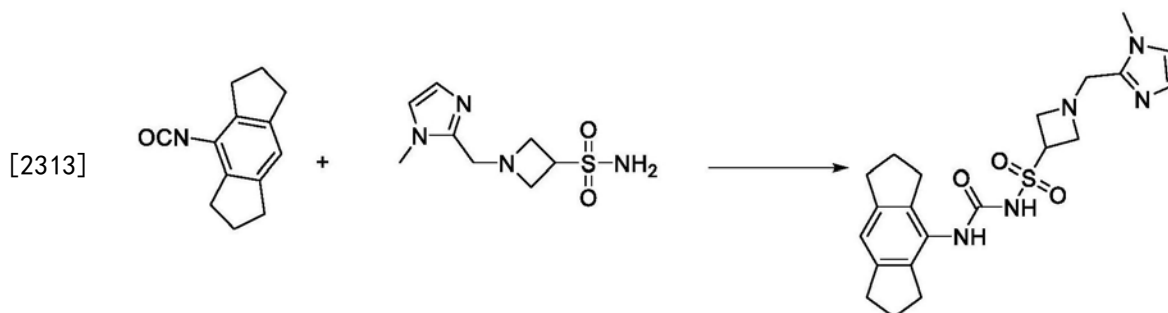


[2309] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(仲丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P107)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(43%)。

[2310] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.29 (p, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.38 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.65 – 1.45 (m, 1H), 1.21 – 1.02 (m, 1H), 1.02 – 0.82 (m, 6H)。

[2311] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2312] 实施例123: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

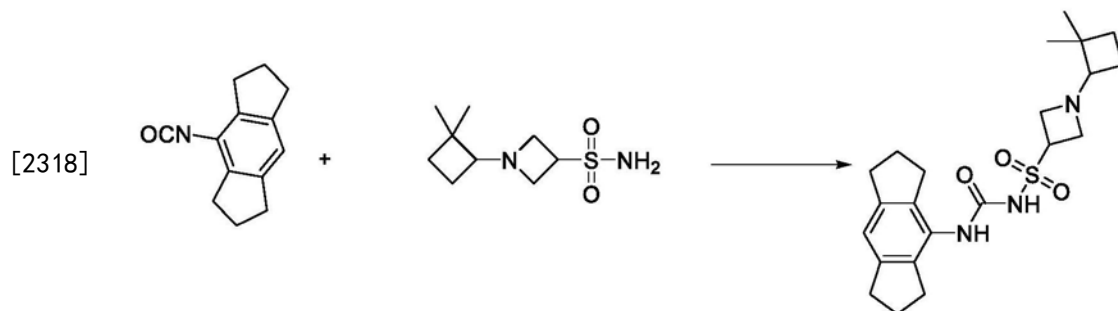


[2314] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P108)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(49%)。

[2315] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=7.00$ (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 4.34 (p, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 – 3.52 (m, 4H), 2.80 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

[2316] LCMS: m/z 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 428 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2317] 实施例124:1-(2,2-二甲基环丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

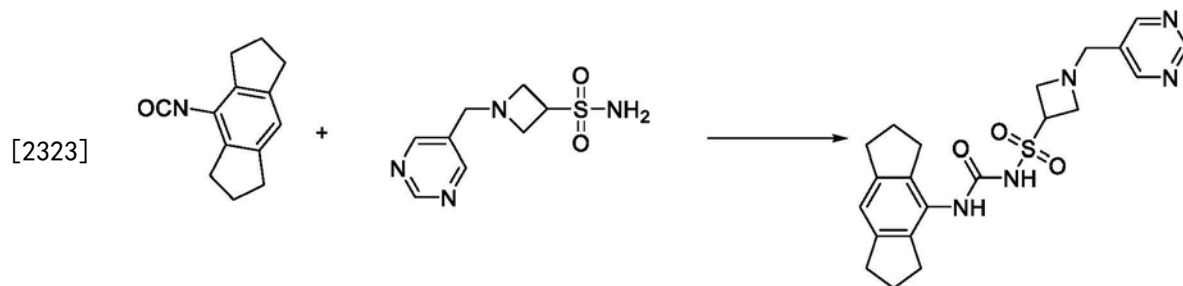


[2319] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2,2-二甲基环丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P109)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(16%)。

[2320] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.89$ (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.73 (dq, 4H), 3.02 (t, 1H), 2.83 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.46 (m, 2H), 1.10 (d, 6H)。

[2321] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2322] 实施例125:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(嘧啶-5-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



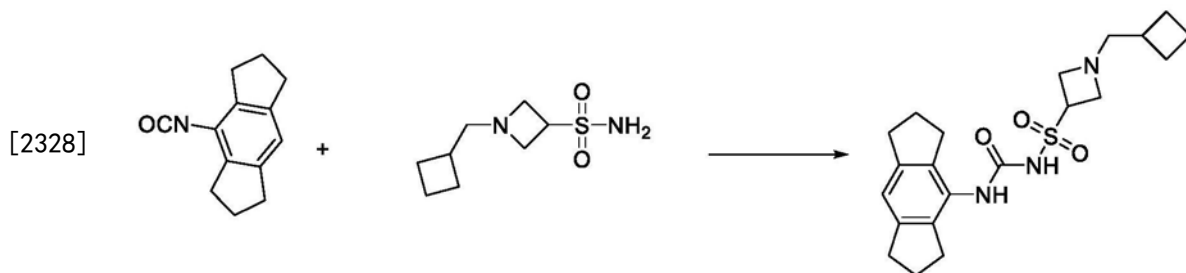
[2324] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(嘧啶-5-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P105)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(8%)。

[2325] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=9.06$ (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.38 (t, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.74 – 3.59 (m, 4H), 2.96 – 2.73 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

[2326] LCMS: m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 426 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2327] 实施例126:1-(环丁基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)

氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

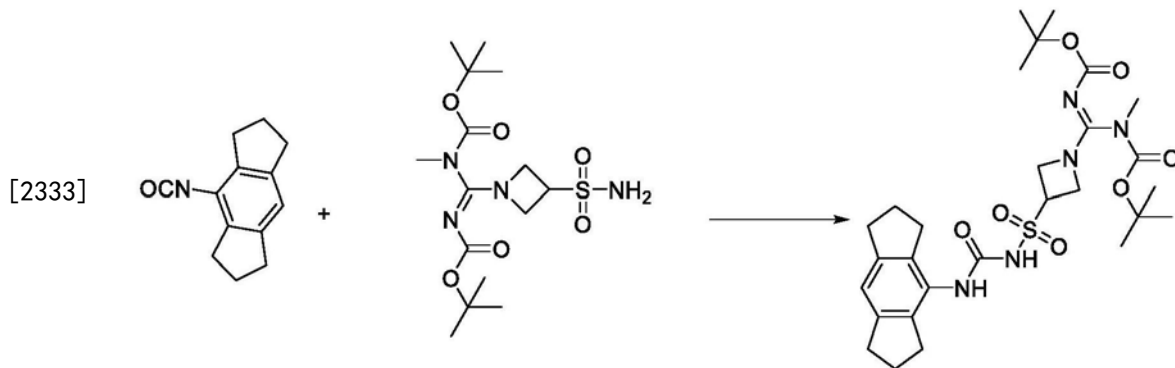


[2329] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(环丁基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P111)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(14%)。

[2330] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.72 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.65 (d, 2H), 2.40 (p, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.95 - 1.64 (m, 4H)。

[2331] LCMS: m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 402 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2332] 实施例127:叔丁基-(((叔丁氧基羰基)亚氨基)(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯钾盐

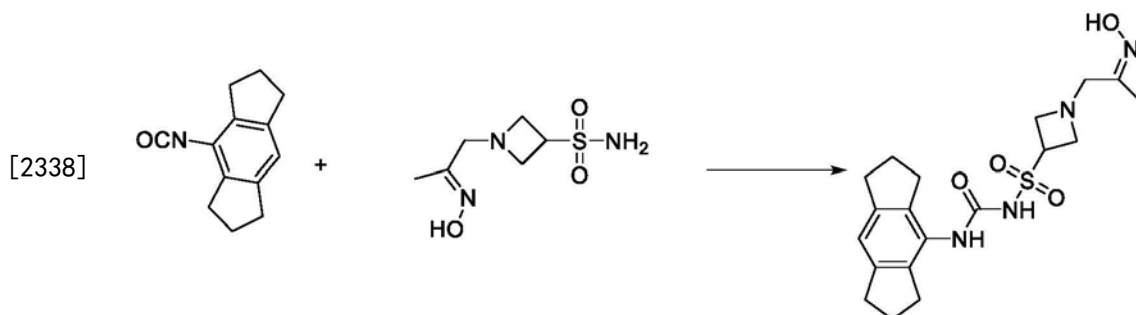


[2334] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和叔丁基-(E)-(((叔丁氧基羰基)亚氨基)(3-氨基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯(中间体P110)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(49%)。

[2335] ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=6.83$ (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.24 (dd, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.75 (m, 8H), 1.95 (m, 4H), 1.41 (d, 18H)。

[2336] LCMS: m/z 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 590 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2337] 实施例128:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(羟基亚氨基)丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

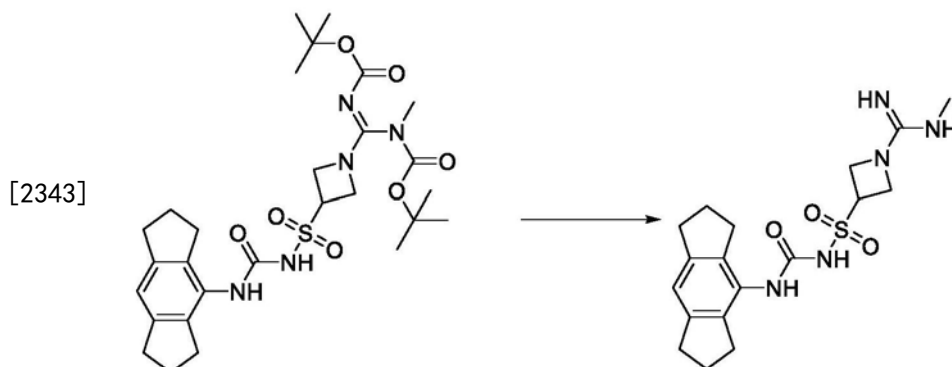


[2339] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)、叔丁醇钾(2当量)和1-(2-(羟基亚氨基)丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P112)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(6%)。

[2340] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.47-4.26 (m, 1H), 3.59 (dt, 4H), 3.19 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.81 (s, 3H)。

[2341] LCMS: m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 405 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2342] 实施例129: 3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)-N-甲基氮杂环丁烷-1-甲脒TFA盐

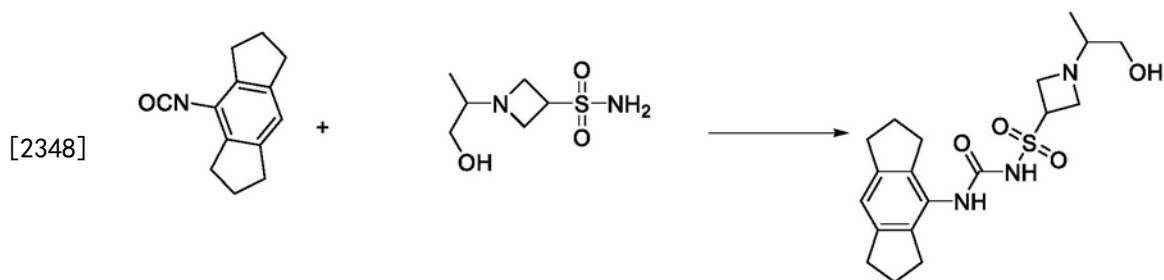


[2344] 如针对3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲脒TFA盐(实施例113)所述,从叔丁基-(((叔丁氧基羰基)亚氨基)(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯钾盐(实施例127)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(48%)。

[2345] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 4.35-4.23 (m, 2H), 2.93-2.71 (m, 11H), 2.71-2.50 (m, 1H), 2.02 (m, 4H)。

[2346] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[2347] 实施例130: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(1-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

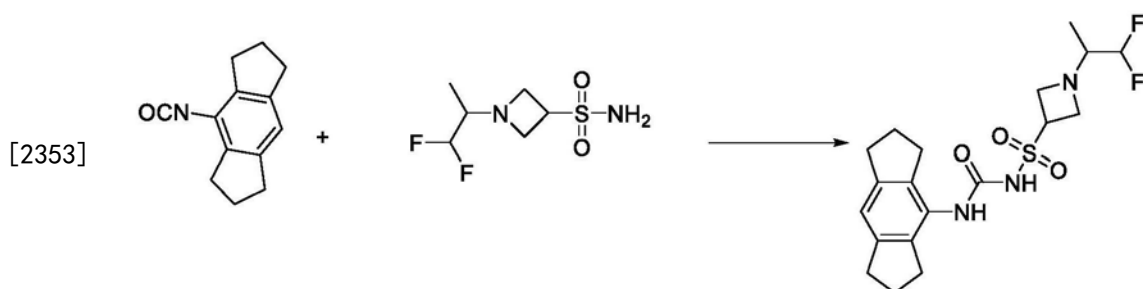


[2349] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)、叔丁醇钾(2当量)和1-(1-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P113)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(12%)。

[2350] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.33 (p, 1H), 3.63 (tt, 4H), 3.43 (dd, 1H), 2.81 (m, 9H), 2.52 (q, 1H), 2.03 (m, 4H), 0.94 (d, 3H)。

[2351] LCMS: m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 392 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2352] 实施例131: 1-(1,1-二氟丙-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

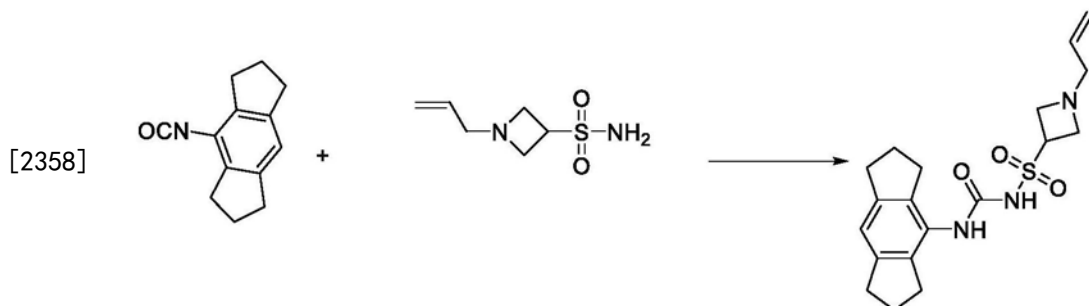


[2354] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(1,1-二氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P114)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(46%)。

[2355] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 5.58 (td, 1H), 4.30 (p, 1H), 3.82-3.51 (m, 4H), 2.81 (m, 8H), 2.69 (ddd, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.00 (d, 3H)。

[2356] LCMS: m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 412 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2357] 实施例132: 1-烯丙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



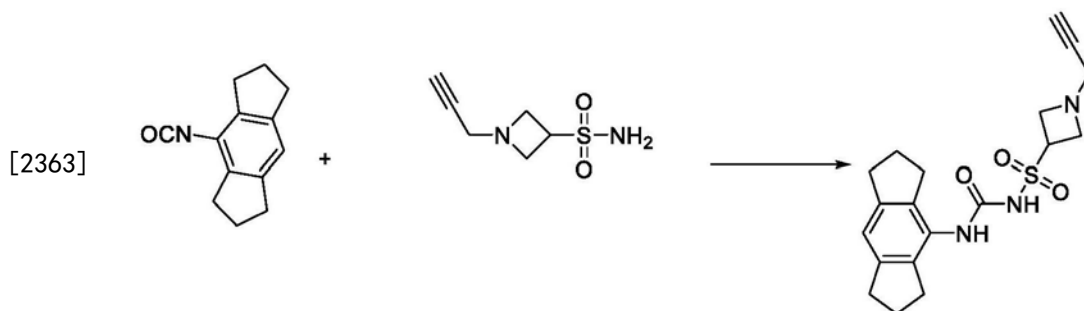
[2359] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-烯丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P115)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(46%)。

基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-烯丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P115)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(15%)。

[2360] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.89$ (s, 1H), 5.77 (ddt, 1H), $5.54-5.30$ (m, 2H), 4.36 (q, 1H), $4.20-3.97$ (m, 4H), 3.55 (d, 2H), 2.81 (m, 8H), $2.17-1.93$ (m, 4H)。

[2361] LCMS: m/z 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 374 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2362] 实施例133: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

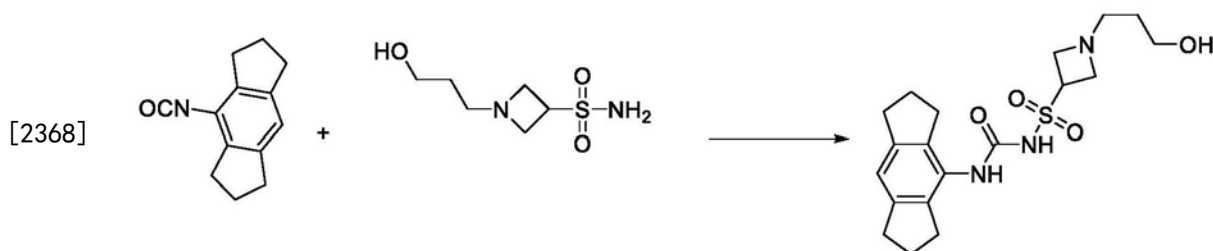


[2364] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(丙-2-炔-1-基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P116)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(14%)。

[2365] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.66 (d, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.81 (q, 8H), $2.71-2.57$ (m, 1H), 2.02 (m, 4H)。

[2366] LCMS: m/z 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 372 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

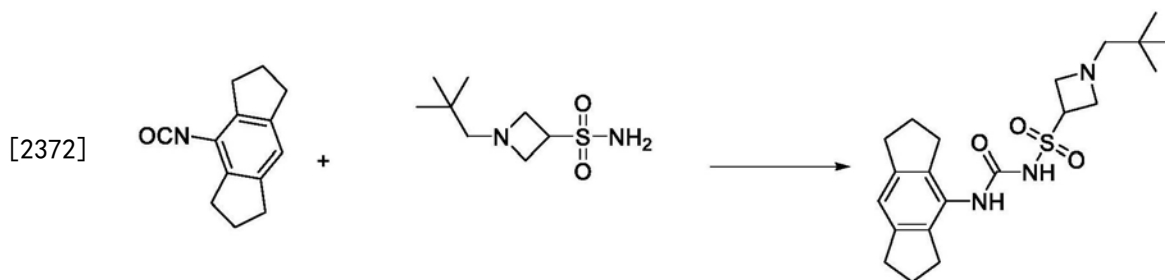
[2367] 实施例134: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(3-羟基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



[2369] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)、叔丁醇钾(2当量)和1-(3-羟基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P117)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(3%)。

[2370] LCMS: m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 392 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2371] 实施例135: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-新戊基氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

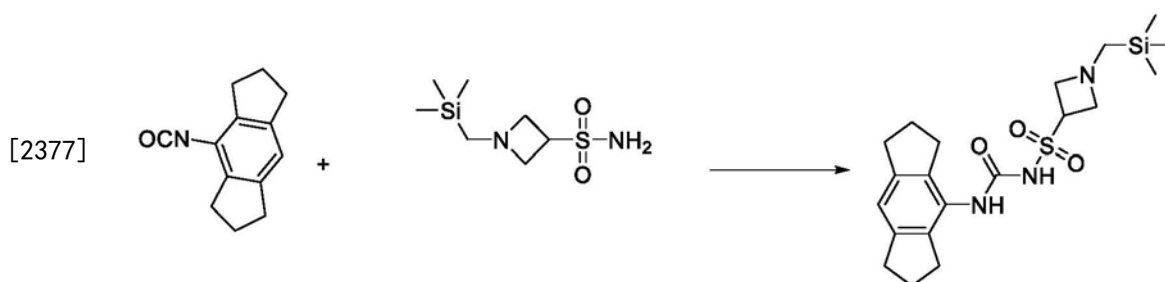


[2373] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-新戊基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P118)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(12%)。

[2374] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.92$ (s, 1H), 4.54-4.29 (m, 5H), 3.06 (s, 2H), 2.79 (m, 8H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。

[2375] LCMS: m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 404 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2376] 实施例136: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

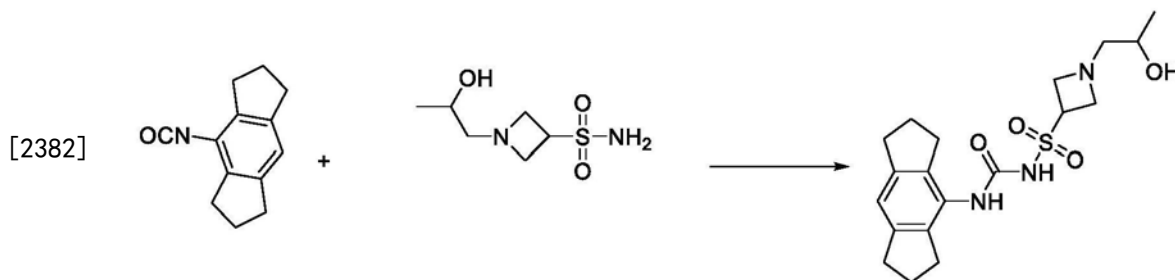


[2378] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-((三甲基甲硅烷基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P119)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(32%)。

[2379] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.32 (t, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.33 (s, 2H), 2.02 (m, 4H), 0.08 (s, 9H)。

[2380] LCMS: m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 420 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2381] 实施例137: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-羟基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



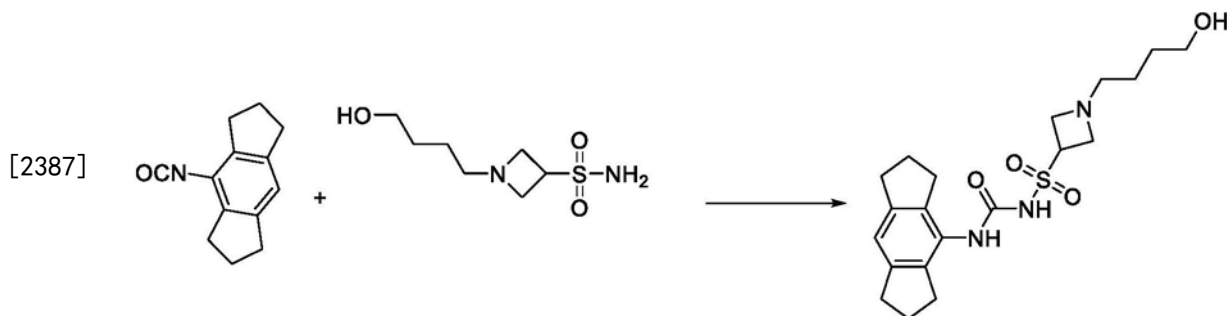
[2383] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二

环戊二烯并苯(中间体A1)、叔丁醇钾(2当量)和1-(2-羟基丙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P120)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(14%)。

[2384] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.86$ (s, 1H), 4.37 (p, 1H), 3.84-3.47 (m, 4H), 2.81 (m, 9H), 2.50 (d, 2H), 2.13-1.93 (m, 4H), 1.10 (d, 3H)。

[2385] LCMS: m/z 394 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 392 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2386] 实施例138: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(4-羟基丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

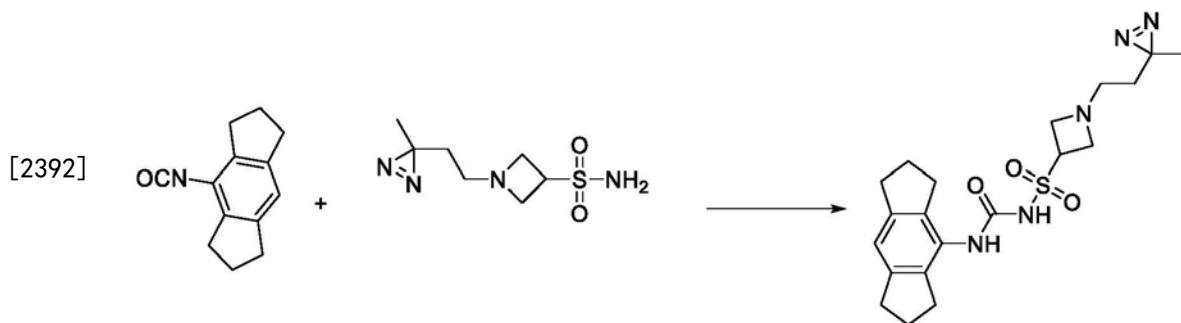


[2388] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)、叔丁醇钾(2当量)和1-(4-羟基丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P121)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(4%)。

[2389] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.41-4.23 (m, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.61-3.45 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.57 (t, 2H), 2.15-1.91 (m, 4H), 1.50 (m, 4H)。

[2390] LCMS: m/z 408 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 406 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2391] 实施例139: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

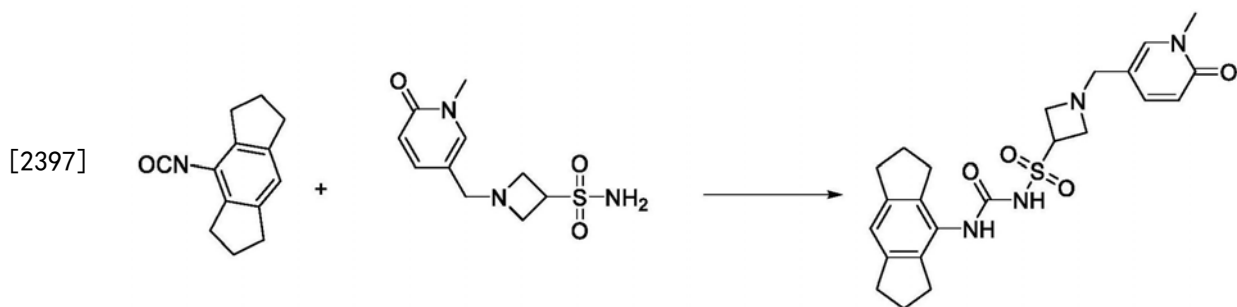


[2393] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-(3-甲基-3H-二氮杂环丙-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P122)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(3%)。

[2394] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.33 (p, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.46 (t, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.35 (t, 2H), 1.00 (s, 3H)。

[2395] LCMS: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 416 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2396] 实施例140: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

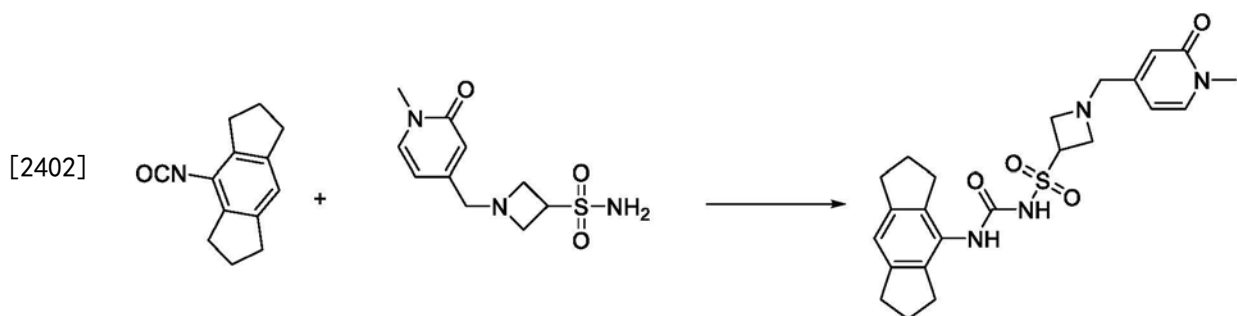


[2398] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P123)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(16%)。

[2399] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.59$ (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.32 (p, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 3H), 3.53 (d, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.80 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

[2400] LCMS: m/z 457 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 455 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2401] 实施例141: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

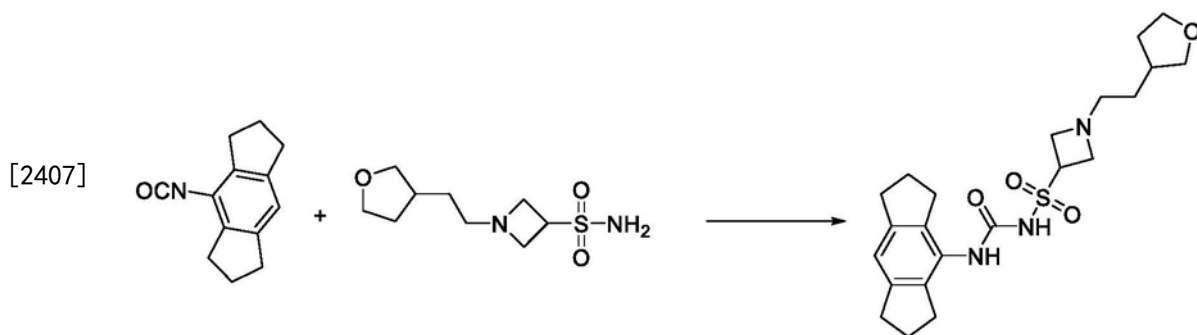


[2403] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P124)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(13%)。

[2404] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.56$ (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 – 6.42 (m, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.37 (p, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.59 (t, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.93 – 2.73 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

[2405] LCMS: m/z 457 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 455 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)。

[2406] 实施例142: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

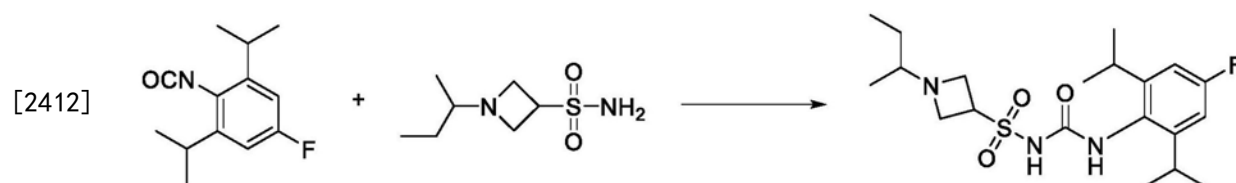


[2408] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P125)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(26%)。

[2409] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.55 (dd, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.71-2.49 (m, 2H), 2.17 (td, 1H), 2.11-1.95 (m, 5H), 1.62-1.37 (m, 3H)。

[2410] LCMS: m/z 434 ($\text{M}+\text{H}^+$ (ES^+); 432 ($\text{M}-\text{H}^-$ (ES^-))。

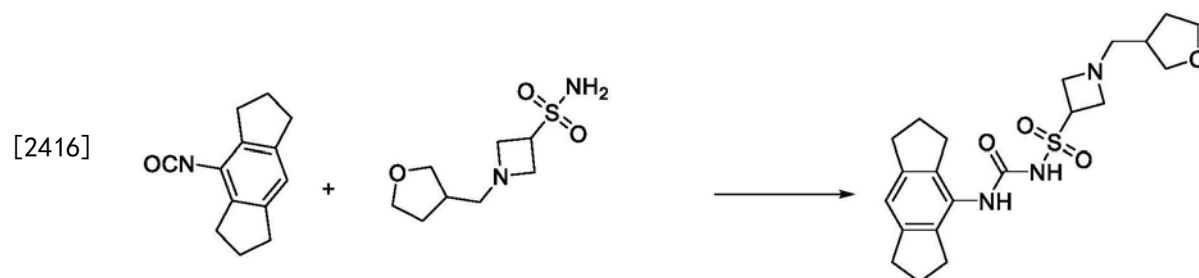
[2411] 实施例143: 1-(仲丁基)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



[2413] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用5-氟-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(中间体A3)和1-(仲丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P107)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(26%)。

[2414] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.82$ (d, 2H), 4.27 (p, 1H), 3.89 (p, 4H), 3.22 (q, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.18 (d, 14H), 1.03 (d, 3H), 0.92 (t, 3H)。

[2415] 实施例144: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

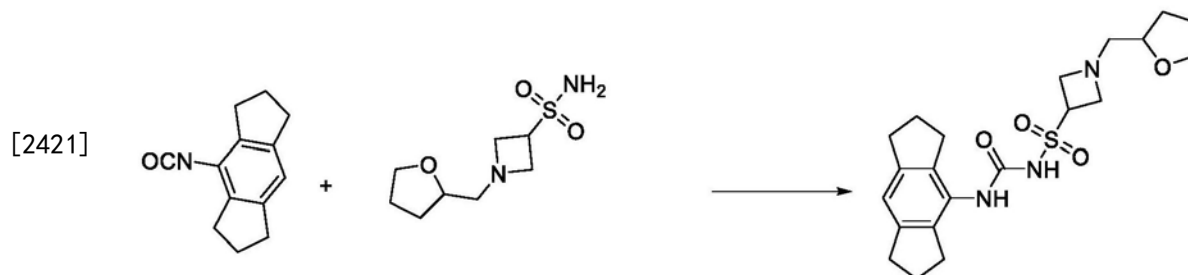


[2417] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-((四氢呋喃-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P126)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(51%)。

[2418] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.82 (ddd, 2H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.51 (td, 2H), 3.39 (dd, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.56 (dd, 2H), 2.39-2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 5H), 1.57 (dq, 1H)。

[2419] LCMS: m/z 420 ($\text{M}+\text{H}^+$ (ES^+); 418 ($\text{M}-\text{H}^-$ (ES^-))。

[2420] 实施例145: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

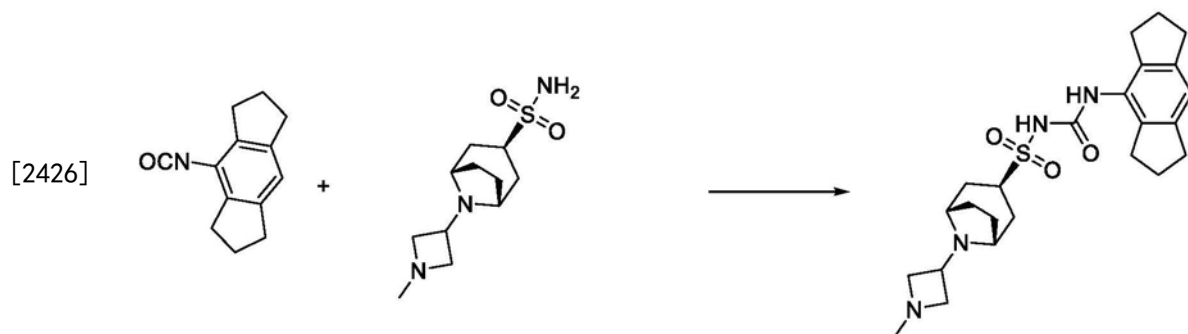


[2422] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-((四氢呋喃-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P127)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(22%)。

[2423] ¹H NMR (CD₃OD): δ=6.87 (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.68 (m, 5H), 2.81 (m, 8H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.02 (m, 5H), 1.87 (dt, 2H), 1.50 (dd, 1H)。

[2424] LCMS: m/z 420 (M+H)⁺ (ES⁺); 418 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2425] 实施例146: (1R*,3R*,5S*)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-8-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺钾盐

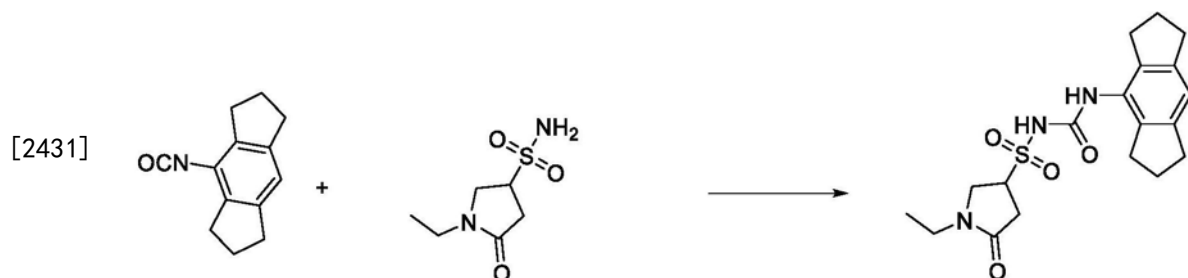


[2427] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和(1R,3R,5S)-8-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-磺酰胺(中间体P128)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(8%)。

[2428] ¹H NMR (CD₃OD): δ=6.89 (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 2.97-2.66 (m, 11H), 2.43 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。

[2429] LCMS: m/z 459 (M+H)⁺ (ES⁺); 457 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2430] 实施例147: 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-3-磺酰胺钾盐



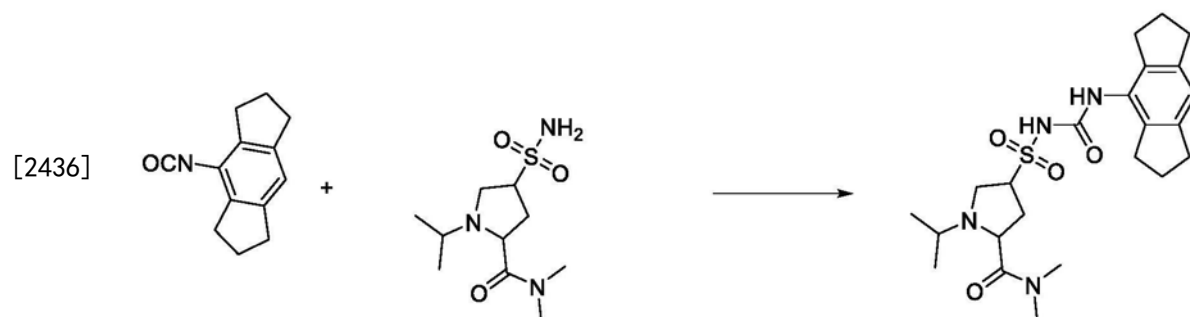
[2432] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)

基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P81)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(62%)。

[2433] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.87$ (s, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.95-2.70 (m, 10H), 2.15-1.94 (m, 4H), 1.13 (t, 3H)。

[2434] LCMS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 390 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2435] 实施例148: 4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮磺酰基)-1-异丙基-N,N-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺钾盐

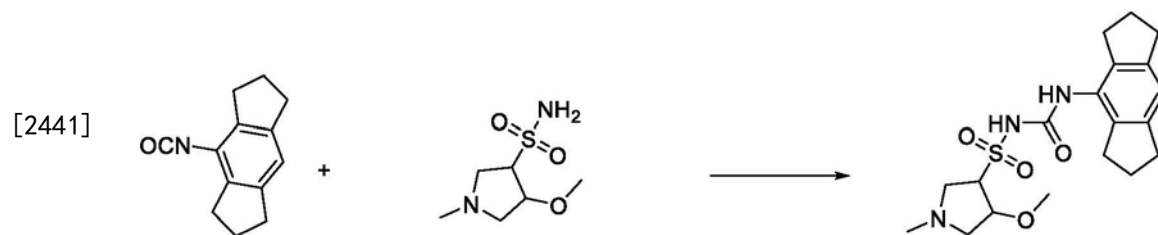


[2437] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-异丙基-N,N-二甲基-4-氮磺酰基吡咯烷-2-甲酰胺(中间体P80)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(25%)。

[2438] ^1H NMR (D_2O): $\delta=6.96$ (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.02 (d, 6H), 2.68 (m, 8H), 2.46 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.01-0.83 (m, 6H)。

[2439] LCMS: m/z 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 461 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2440] 实施例149: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

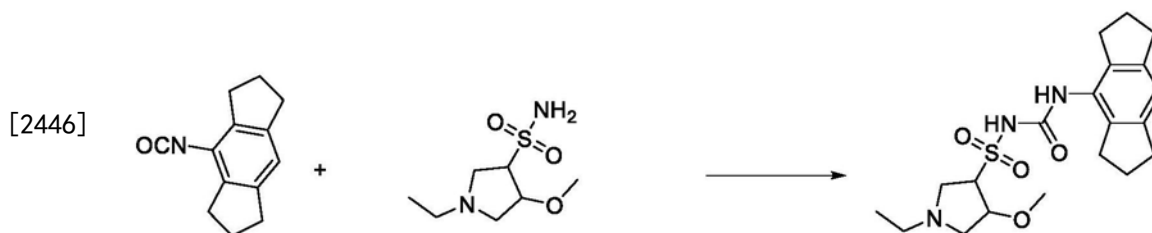


[2442] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P129)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(53%)。

[2443] ^1H NMR (CD_3OD) (异构体的混合物, 比率2.5:1): $\delta=6.90$ (s, 1H), 4.50 (次要), 4.57-4.19 (主要) (m, 2H), 3.67 (dt, 1H), 3.45 (次要), 3.40 (主要) (s, 3H), 3.14 (dd, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.83 (m, 8H), 2.74 (次要), 2.70 (主要) (s, 3H), 2.04 (m, 4H)。

[2444] LCMS: m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 392 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2445] 实施例150: 1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基吡咯烷-3-磺酰胺钾盐

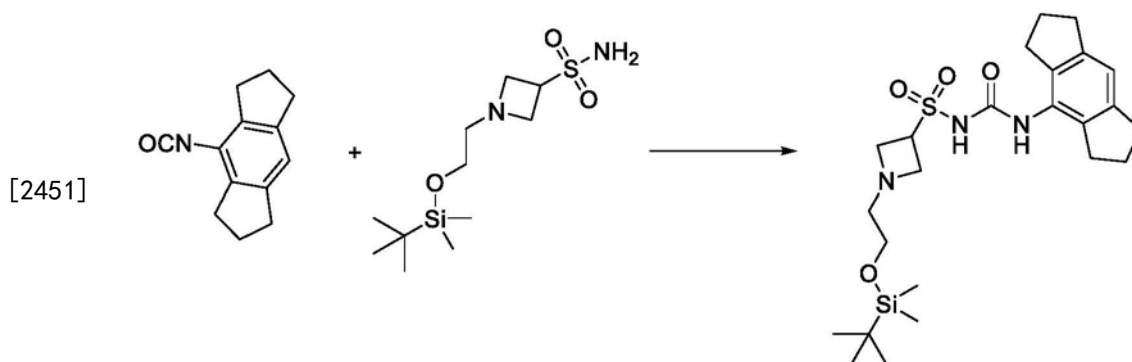


[2447] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基-4-甲氧基吡咯烷-3-磺酰胺(中间体P130)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(26%)。

[2448] ^1H NMR (CD_3OD) (异构体的混合物,比率6:1): δ = 6.85 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.42 (次要), 3.39 (主要) (s, 3H), 3.16-2.89 (m, 2H), 2.82 (m, 11H), 2.04 (m, 4H), 1.18 (t, 3H)。

[2449] LCMS: m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 406 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2450] 实施例151: 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

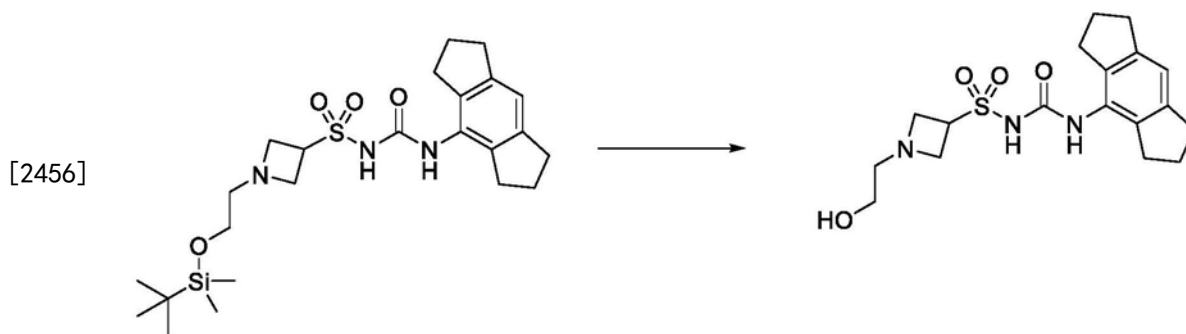


[2452] 如针对1-(叔丁基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例93)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P87)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(50%)。

[2453] ^1H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.84 (m, 8H), 2.00 (m, 4H), 1.18 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)。

[2454] LCMS: m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 492 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2455] 实施例152: 1-(2-羟基乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐

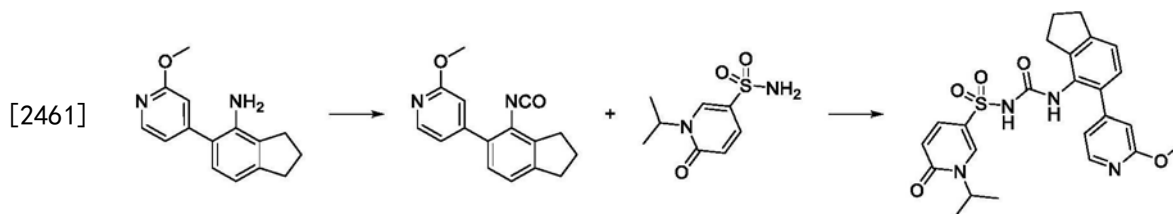


[2457] 在1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐(实施例151)的反相纯化之后,还将脱保护产物分离(10%)成白色固体。

[2458] ^1H NMR (CD_3OD): $\delta=6.88$ (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.66 (t, 2H) (3.55 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.70 (t, 2H), 2.04 (m, 4H)。

[2459] LCMS: m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES)。

[2460] 实施例153: 1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



[2462] 将5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体A4) (0.30g, 1.25mmol) 溶解于THF (10mL) 中。添加TEA (0.20mL, 1.43mmol), 接着添加碳酸双(三氯甲基)酯 (0.35g, 1.18mmol) 的THF (2mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后在真空中浓缩并干燥30分钟, 以得到呈淡黄色固体的中间体4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶, 其在没有进一步纯化的情况下即使用。

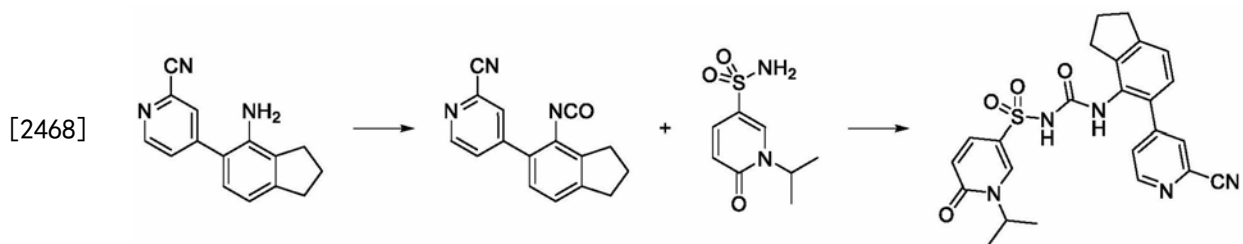
[2463] 将1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体P132) (45mg, 0.21mmol) 溶解于干式THF (2mL) 中。添加 NaO^tBu (2M于THF中) (0.125mL, 0.250mmol), 且在室温下, 将混合物搅拌1小时。添加4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(上文制备) (55mg) 的THF (2mL) 溶液, 且在室温下, 将混合物搅拌过夜。在真空中将溶剂移除, 且将残余物溶解于DMSO (2mL) 中, 并通过碱性制备型HPLC纯化, 以得到呈无色粉末的标题化合物 (41mg, 40%)。

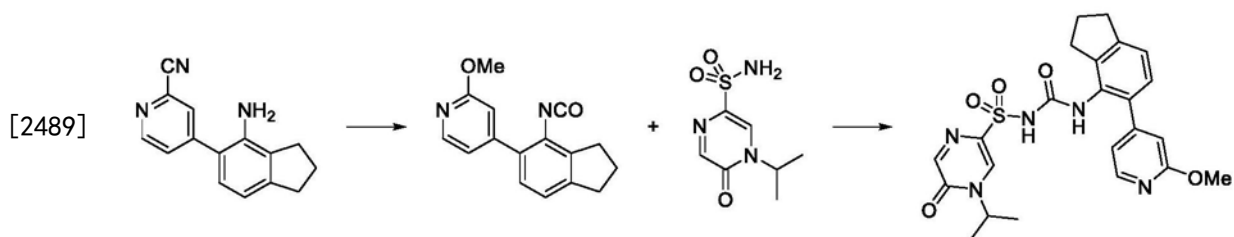
[2464] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.76 (s, 1H), 8.13 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=5.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=9.5, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=5.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.99 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.98 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.29 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[2465] LCMS: m/z 483.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES $^+$); 481.5 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES $^-$)。

[2466] 实施例154: N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺钠盐

[2467] 步骤A: N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



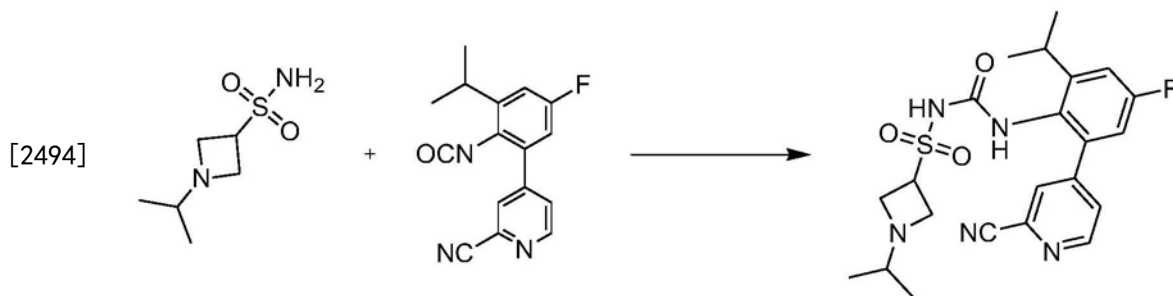


[2490] 根据1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(实施例153)的一般程序,从4-异丙基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺(中间体P133)(26mg,0.12mmol)和5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体A4)(50mg,0.21mmol)进行制备,以得到标题化合物(13.2mg,23%)。

[2491] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.86 (sept, $J=7.2, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.98 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.30 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。部分铵盐。

[2492] LCMS: m/z 484.3 ($M+H$) $^+$ (ES^+)。

[2493] 实施例157:N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

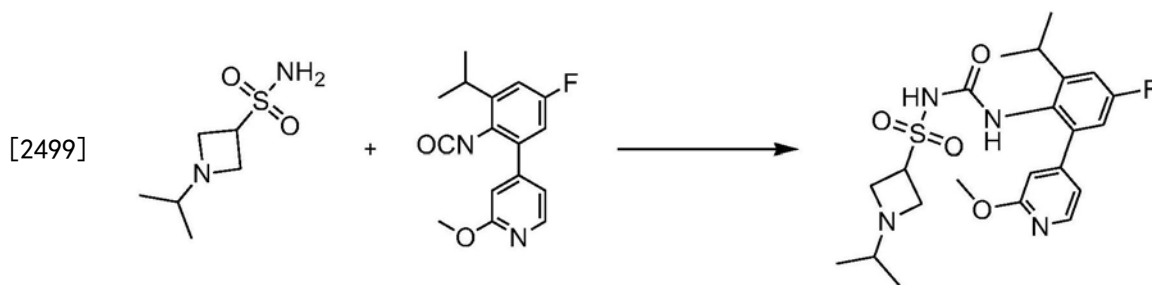


[2495] 向1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P134)(70mg,392.70 μmol ,1当量)的THF(2mL)溶液中添加 $t\text{-BuONa}$ (37mg,392.70 μmol ,1当量)。将混合物在25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟。然后添加4-(5-氟-2-异丙氧基-3-异丙基苯基)2-氰基吡啶(中间体A6)(110mg,392.70 μmol ,1当量)。在70 $^{\circ}\text{C}$ 下,将反应混合物搅拌30分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18,150mm*25mm*5 μm ;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:12%-42%,11.5min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(80.02mg,43%产率,96%LCMS纯度)。

[2496] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.75 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.78-3.49 (m, 4H), 3.26-3.22 (d, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.15 (d, 6H) 和0.95 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2497] LCMS: m/z 460.2 ($M+H$) $^+$ (ES^+)。

[2498] 实施例158:N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

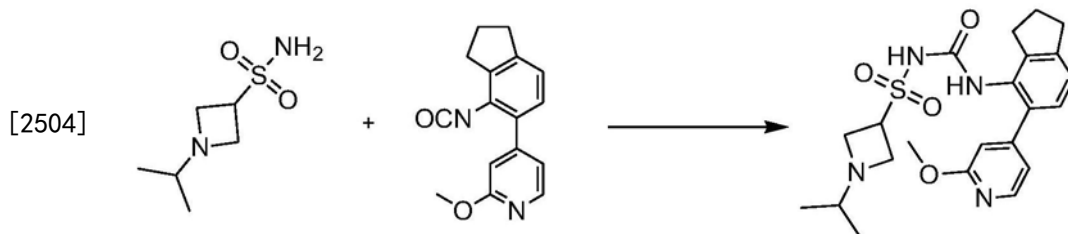


[2500] 向1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P134)(70mg, 392.70 μ mol, 1当量)的THF(2mL)溶液中添加t-BuONa(38mg, 392.70 μ mol, 1当量)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。然后添加4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体A7)(112mg, 392.70 μ mol, 1当量)。将混合物在70℃下搅拌30分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18, 150mm*25mm*5 μ m; 流动相:[A:水(0.05%氨水v/v); B:MeCN]; B%:12%-42%, 11.5min)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(87.88mg, 48%产率, 99%LCMS纯度)。

[2501] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.11 (d, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 6H) 和0.80 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2502] LCMS: m/z 465.2 (M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2503] 实施例159:1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



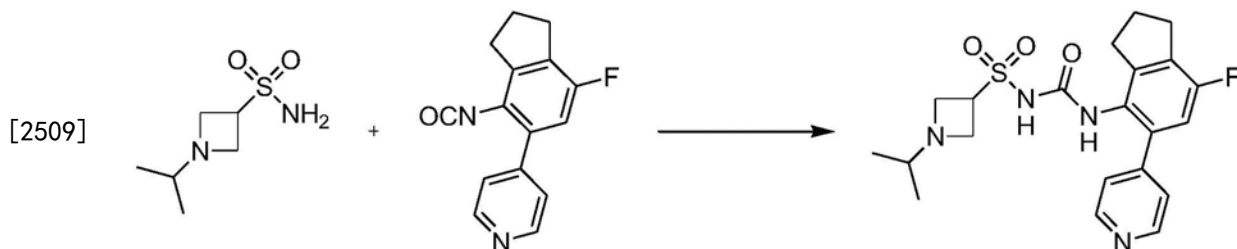
[2505] 向1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P134)(70mg, 392.70 μ mol, 1当量)的THF(2mL)溶液中添加t-BuONa(38mg, 392.70 μ mol, 1当量)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。然后添加4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中间体A8)(104mg, 392.70 μ mol, 1当量)。将混合物在70℃下搅拌30分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18, 150mm*25mm*5 μ m; 流动相:[A:水(0.05%氨水v/v); B:MeCN]; B%:8%-38%, 11.5min)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(56.2mg, 32%产率, 100%LCMS纯度)。

[2506] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.13 (d, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H) 和0.94 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2507] LCMS: m/z 445.2 (M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2508] 实施例160:N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-异

丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

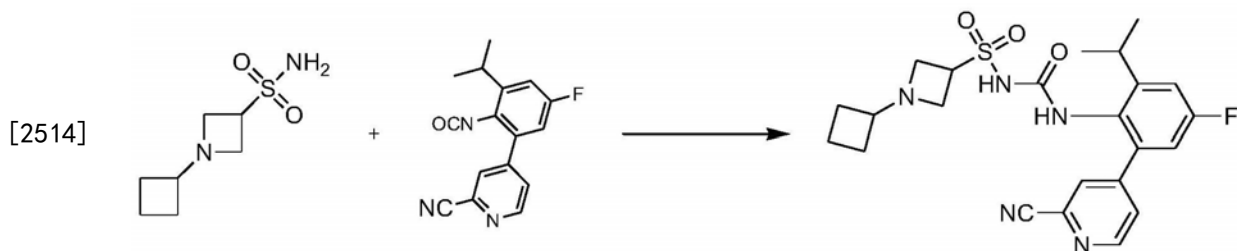


[2510] 在25℃下,将1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P134)(50mg,280.50 μ mol,1当量)和t-BuONa(27mg,280.50 μ mol,1当量)于THF(2mL)中的混合物搅拌10分钟。添加4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶(中间体A9)(71mg,280.50 μ mol,1当量),且在70℃下将所得混合物搅拌30分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18,150mm*25mm*5 μ m;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:12%-42%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(7.96mg,7%产率,100%LCMS纯度)。

[2511] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.55(d,2H),7.41-7.38(m,3H),6.95(d,1H),3.94-3.88(m,1H),3.70-3.67(m,2H),3.61-3.58(m,2H),2.95(t,2H),2.86(t,2H),2.82-2.75(m,1H),2.10-2.02(m,2H)和0.96(d,6H)。未观察到一种可交换质子。

[2512] LCMS:m/z 433.2(M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2513] 实施例161:N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

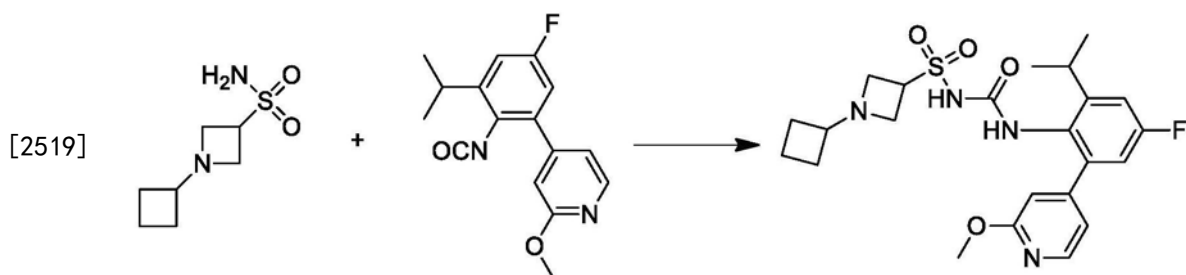


[2515] 在25℃下,将1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P135)(30mg,157.68 μ mol,1当量)和t-BuONa(15mg,157.68 μ mol,1当量)的THF(1mL)溶液搅拌10分钟。添加4-(5-氟-2-异丙基-4-异丙基苯基)2-氰基吡啶(中间体A6)(44mg,157.68 μ mol,1当量),且在25℃下将所得混合物搅拌10分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18,150mm*25mm*5 μ m;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:5%-35%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.35mg,8%产率,97%LCMS纯度)。

[2516] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.75(d,1H),8.05(s,1H),7.77-7.75(m,1H),7.67-7.65(m,1H),7.23-7.18(m,1H),7.12(d,1H),3.95-3.68(m,2H),3.67-3.56(m,2H),3.55-3.42(m,2H),3.25-3.21(m,1H),1.99-1.97(m,2H),1.86-1.84(m,2H),1.71-1.62(m,2H)和1.16(d,6H)。未观察到一种可交换质子。

[2517] LCMS:m/z 472.2(M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2518] 实施例162:1-环丁基-N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

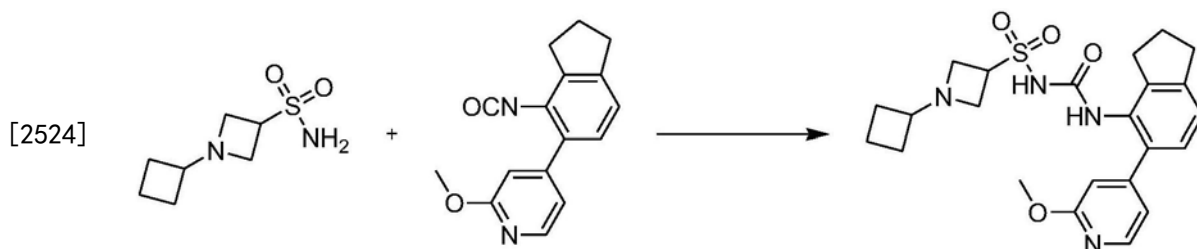


[2520] 向1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P135)(25mg, 131.40 μ mol, 1当量)的THF(1mL)溶液中添加t-BuONa(13mg, 131.40 μ mol, 1当量)。在20℃下,将反应混合物搅拌10分钟。然后添加4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体A7)(38mg, 131.40 μ mol, 1当量),且在20℃下将所得混合物搅拌20分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18, 150mm*25mm*10 μ m;流动相:[A:水(10mM NH₄HCO₃);B:MeCN];B%:15%-45%, 10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(41.16mg, 66%产率, 100%LCMS纯度)。

[2521] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.16(d, 1H), 7.61(br s, 1H), 7.16(d, 1H), 7.03-6.96(m, 2H), 6.83(s, 1H), 4.02-3.92(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.75-3.48(m, 4H), 3.22-3.02(m, 2H), 2.15-1.95(m, 2H), 1.94-1.76(m, 2H), 1.74-1.56(m, 2H)和1.14(d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2522] LCMS:m/z 477.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2523] 实施例163:1-环丁基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺



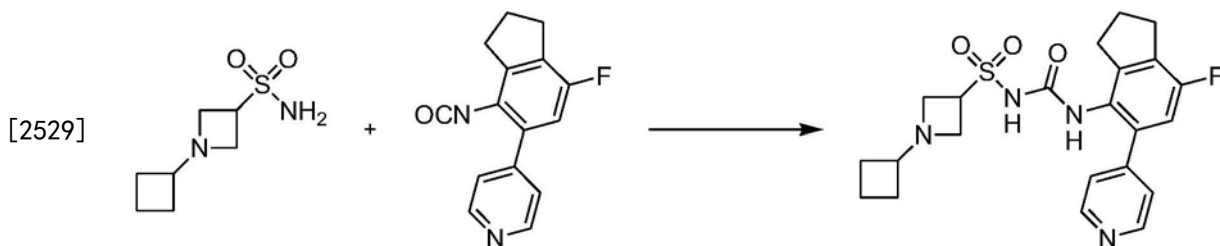
[2525] 在25℃下,将1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P135)(40mg, 210.24 μ mol, 1当量)和t-BuONa(20mg, 210.24 μ mol, 1当量)于THF(2mL)中的混合物搅拌10分钟。然后添加4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中间体A8)(56mg, 210.24 μ mol, 1当量),且在70℃下将所得混合物搅拌30分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18, 150mm*25mm*5 μ m;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:10%-40%, 10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20.06mg, 21%产率, 100%LCMS纯度)。

[2526] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.13(d, 1H), 7.40(br s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.77(s, 1H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.49-3.44(m, 3H), 3.38-3.35(m, 2H), 2.91(t, 2H), 2.82(t, 2H), 2.03-1.99(m, 2H), 1.98-1.94(m, 2H), 1.85-1.81(m, 2H)和1.71-1.62(m, 2H)。未观察到一种可交换质子。

[2527] LCMS:m/z 457.3 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2528] 实施例164:1-环丁基-N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

酰基) 氮杂环丁烷-3-磺酰胺

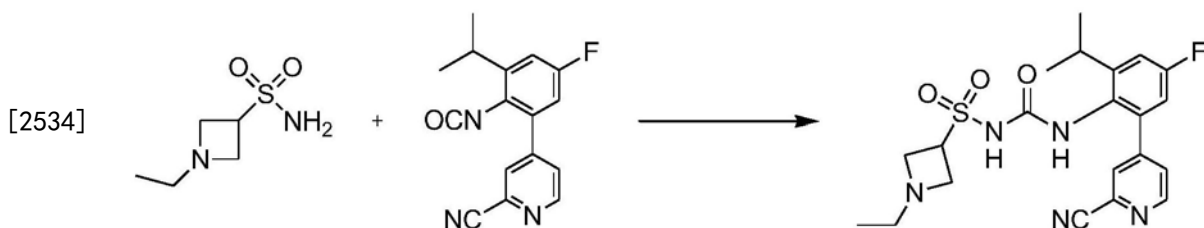


[2530] 在25℃下,将1-环丁基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P135) (37mg, 194.47μmol, 1当量)和t-BuONa (19mg, 194.47μmol, 1当量)于THF (2mL)中的混合物搅拌10分钟。然后添加4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶(中间体A9) (49mg, 194.47μmol, 1当量),且在25℃下将所得混合物搅拌10分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18, 250mm*50mm*10μm;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:0%-30%, 10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(18.09mg, 20%产率, 97% LCMS纯度)。

[2531] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.57 (d, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.92-1.87 (m, 2H) 和 1.72-1.65 (m, 2H)。未观察到一种可交换质子。

[2532] LCMS: m/z 445.2 (M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2533] 实施例165: N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

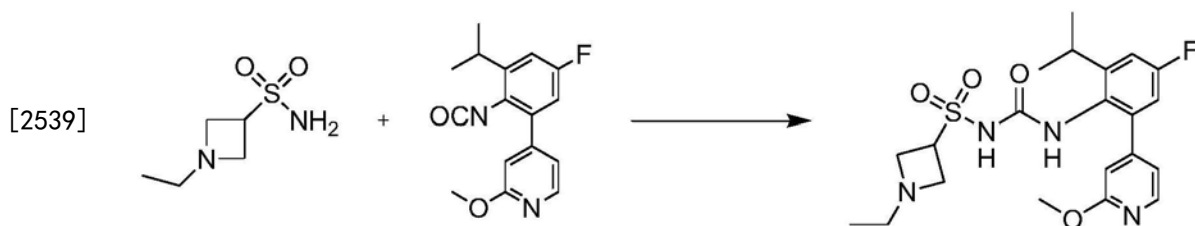


[2535] 向1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P136) (40mg, 243.57μmol, 1当量)的THF (1mL)溶液中添加t-BuONa (23mg, 243.57μmol, 1当量)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。然后添加4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)2-氰基吡啶(中间体A6) (68mg, 243.57μmol, 1当量),且在70℃下将混合物搅拌10分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18, 150mm*50mm*10μm;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:8%-38%, 11.5min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(48.97mg, 45%产率, 100% LCMS纯度)。

[2536] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 5H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.16 (d, 6H) 和 0.99 (t, 3H)。未观察到一种可交换质子。

[2537] LCMS: m/z 446.2 (M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2538] 实施例166: 1-乙基-N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

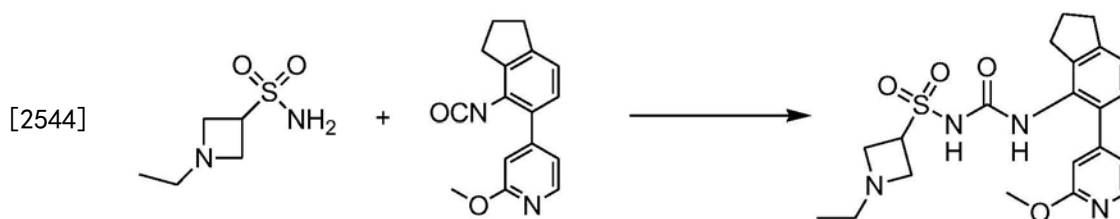


[2540] 向1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P136)(40mg, 243.57 μ mol, 1当量)的THF(1mL)溶液中添加t-BuONa(23mg, 243.57 μ mol, 1当量)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。然后添加4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体A7)(69mg, 243.57 μ mol, 1当量), 且在75℃下再将混合物搅拌10分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Waters Xbridge C18, 150mm*50mm*10 μ m; 流动相: [A: 水(0.05%氨水v/v); B: MeCN]; B%: 8%-38%, 11.5min)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(46.05mg, 42%产率, 100%LCMS纯度)。

[2541] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.15(d, 1H), 7.48(s, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 7.03-6.94(m, 2H), 6.84(s, 1H), 3.99-3.77(m, 8H), 3.24-3.20(m, 1H), 2.95-2.92(m, 2H), 1.15(d, 6H)和1.00(t, 3H)。未观察到一种可交换质子。

[2542] LCMS: m/z 451.2 (M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2543] 实施例167: 1-乙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

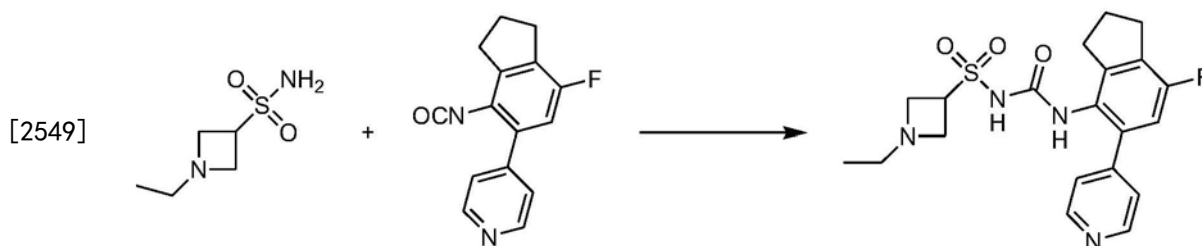


[2545] 向1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P136)(40mg, 243.57 μ mol, 1当量)的THF(1mL)溶液中添加t-BuONa(23mg, 243.57 μ mol, 1当量)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。然后添加4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中间体A8)(64mg, 243.57 μ mol, 1当量), 且在70℃下将混合物搅拌10分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Waters Xbridge C18, 150mm*50mm*10 μ m; 流动相: [A: 水(0.05%氨水v/v); B: MeCN]; B%: 8%-38%, 11.5min)纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(52.99mg, 51%产率, 100%LCMS纯度)。

[2546] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.13(d, 1H), 7.43(br s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.97(dd, 1H), 6.79(s, 1H), 4.08-4.00(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85-3.80(m, 2H), 3.77-3.72(m, 2H), 2.91(t, 2H), 2.87-2.80(m, 4H), 2.04-1.96(m, 2H)和0.98(t, 3H)。未观察到一种可交换质子。

[2547] LCMS: m/z 431.2 (M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2548] 实施例168: 1-乙基-N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

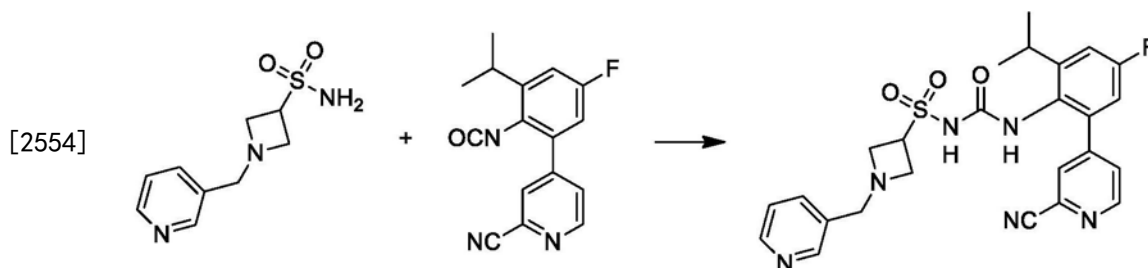


[2550] 在25℃下,将1-乙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P136)(50mg,304.46 μ mol,1当量)和t-BuONa(29mg,304.46 μ mol,1当量)的THF(1mL)溶液搅拌10分钟。然后添加4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶(中间体A9)(77mg,304.46 μ mol,1当量)的THF(2mL)溶液,且在25℃下将所得混合物搅拌10分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18,150mm*25mm*5 μ m;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:5%-35%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(9.59mg,8%产率,100%LCMS纯度)。

[2551] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.57(d,2H),7.43(br s,1H),7.40(d,2H),6.96(d,1H),4.01-3.88(m,5H),2.98-2.93(m,4H),2.86(t,2H),2.11-2.03(m,2H)和1.01(t,3H)。未观察到一种可交换质子。

[2552] LCMS: m/z 419.2(M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2553] 实施例169:N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

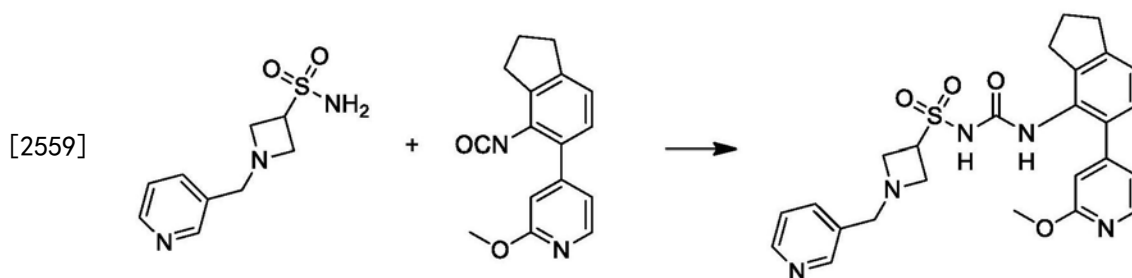


[2555] 在16℃下,将1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P137)(50mg,219.99 μ mol,1当量)、4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)2-氰基吡啶(中间体A6)(68mg,241.99 μ mol,1.1当量)和t-BuONa(25mg,263.99 μ mol,1.2当量)的THF(1.5mL)溶液搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18,150mm*25mm*10 μ m;流动相:[A:水(0.05%NH₄HCO₃v/v);B:MeCN];B%:15%-45%,12min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg,9%)。

[2556] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.74(d,1H),8.50-8.47(m,2H),8.05(s,1H),8.00(br s,1H),7.73(d,1H),7.68(d,1H),7.39-7.35(m,1H),7.29-7.25(m,1H),7.16(d,1H),4.03-3.97(m,1H),3.73-3.68(m,2H),3.45-3.38(m,4H),3.19-3.15(m,1H)和1.14(d,6H)。未观察到一种可交换质子。

[2557] LCMS: m/z 509.3(M+H) $^+$ (ES $^+$)。

[2558] 实施例170:N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

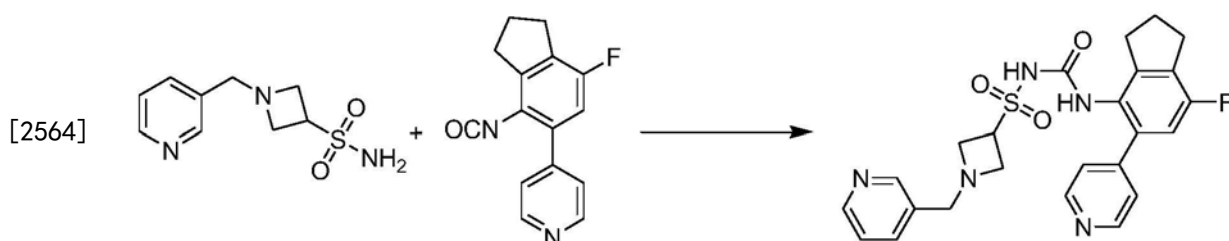


[2560] 在16℃下,将1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P137)(50mg, 219.99 μ mol, 1当量)、4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中间体A8)(64mg, 241.99 μ mol, 1.1当量)和t-BuONa(25mg, 263.99 μ mol, 1.2当量)的THF(1.5mL)溶液搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18, 150mm*25mm*10 μ m; 流动相:[A:水(0.05%NH₄HCO₃v/v); B:MeCN]; B%:15%-45%, 12min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(37mg, 34%)。

[2561] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.49-8.45(m, 2H), 8.12(d, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.67(d, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.18(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.73(s, 1H), 4.19-4.15(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.66(s, 2H), 3.50-3.43(m, 2H), 3.38-3.34(m, 2H), 2.91(t, 2H), 2.78(t, 2H)和2.04-1.98(m, 2H)。未观察到一种可交换质子。

[2562] LCMS:m/z 494.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2563] 实施例171:N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

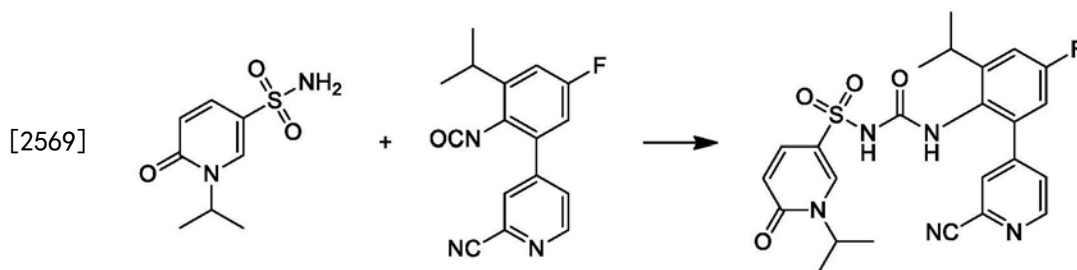


[2565] 向1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P137)(54mg, 235.98 μ mol, 1当量)的THF(5mL)溶液中添加t-BuONa(27mg, 283.18 μ mol, 1.2当量)以及4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶(中间体A9)(60mg, 235.98 μ mol, 1当量)的THF(5mL)和DCM(5mL)溶液。在16℃下,将反应混合物搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18, 150mm*25mm*10 μ m; 流动相:[A:水(0.05%NH₄HCO₃v/v); B:MeCN]; B%:5%-50%, 10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(35.53mg, 31%产率, 99.4%LCMS纯度)。

[2566] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.56-8.54(m, 2H), 8.49-8.47(m, 2H), 7.76(br s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.36(dd, 3H), 7.00(d, 1H), 4.17-4.12(m, 1H), 3.68(s, 2H), 3.47(t, 2H), 3.40(t, 2H), 2.96(t, 2H), 2.84(t, 2H)和2.11-2.03(m, 2H)。未观察到一种可交换质子。

[2567] LCMS:m/z 482.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2568] 实施例172:N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

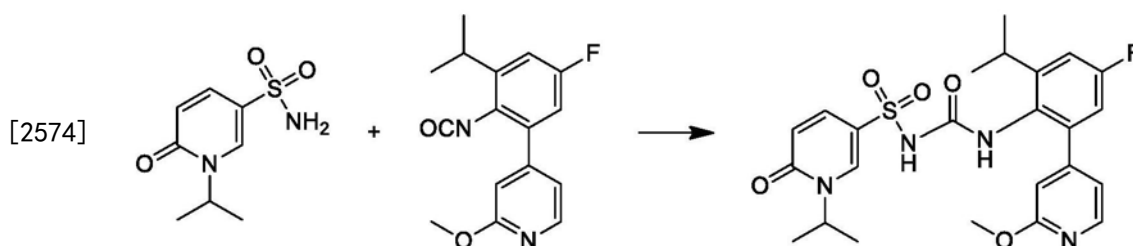


[2570] 在16℃下,将1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体P132)(60mg, 225.09 μ mol, 1当量)、4-(5-氟-2-异丙氧基-3-异丙基苯基)-2-氰基吡啶(中间体A6)(70mg, 247.60 μ mol, 1.1当量)和t-BuONa(26mg, 270.11 μ mol, 1.2当量)的THF(1.5mL)溶液搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18, 150mm*25mm*10 μ m;流动相:[A:水(0.05%NH₄HCO₃v/v);B:MeCN];B%:15%-45%, 12min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30mg, 26%)。

[2571] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.57 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 1.25 (d, 6H) 和 1.09 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2572] LCMS: m/z 498.3 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2573] 实施例173: N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

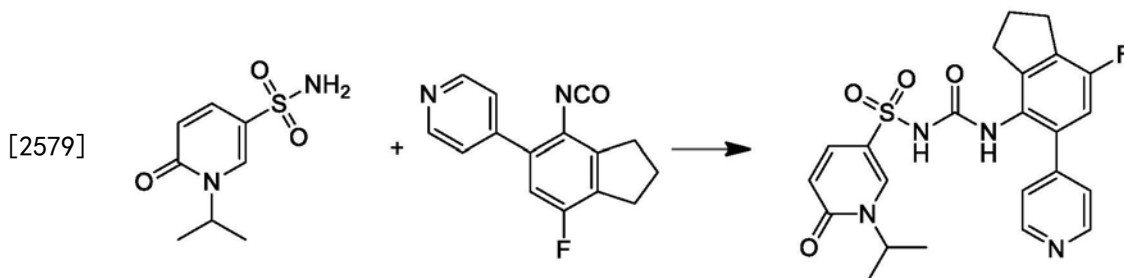


[2575] 在16℃下,将1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体P132)(60mg, 225.09 μ mol, 1当量)、4-(5-氟-2-异丙氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体A7)(71mg, 247.60 μ mol, 1.1当量)和t-BuONa(26mg, 270.11 μ mol, 1.2当量)的THF(1.5mL)溶液搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18, 250mm*50mm*10 μ m;流动相:[A:水(0.05%氨水v/v);B:MeCN];B%:2%-32%, 10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(61mg, 54%)。

[2576] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.97 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09-3.04 (m, 1H), 1.25 (d, 6H) 和 1.05 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2577] LCMS: m/z 503.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2578] 实施例174: N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

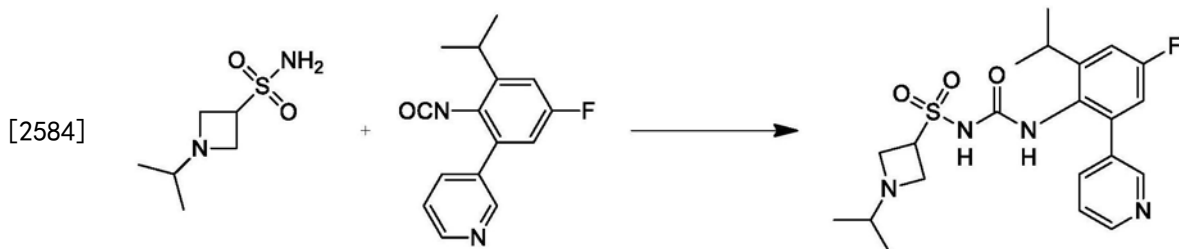


[2580] 在16℃下,将1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体P132)(50mg, 187.58 μ mol, 1当量)、4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶(中间体A9)(52mg, 206.34 μ mol, 1.1当量)和t-BuONa(22mg, 225.10 μ mol, 1.2当量)的THF(1.5mL)溶液搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18, 150mm*25mm*10 μ m; 流动相:[A:水(0.05% NH₄HCO₃v/v); B:MeCN]; B%:12%-42%, 12min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6mg, 7%产率, 99.17%LCMS纯度)。

[2581] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.46 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H) 和 1.28 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2582] LCMS: m/z 471.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2583] 实施例175: N-((4-氟-2-异丙基-6-(吡啶-3-基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺

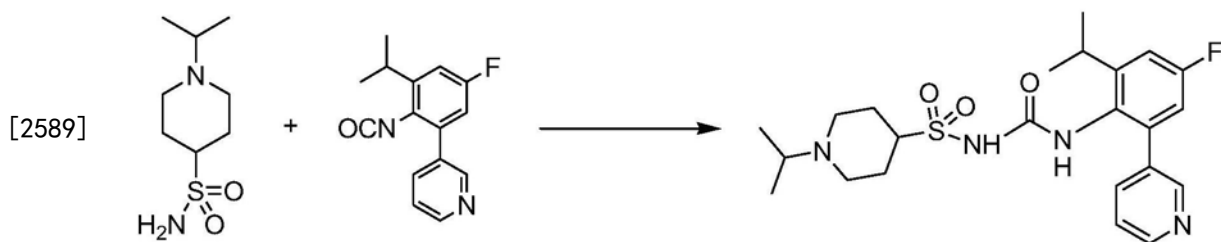


[2585] 向1-异丙基氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P134)(200mg, 1.12mmol, 1当量)的THF(5mL)溶液中添加MeONa(60mg, 1.12mmol, 1当量)。在25℃下,将反应混合物搅拌30分钟。然后添加3-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)吡啶(中间体A10)(431mg, 1.68mmol, 1.5当量),且在70℃下将所得混合物搅拌30分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过反相快速色谱法(柱:Welch Ultimate XB_C18, 35mm*235mm*20/35 μ m, 流动相:[A:水(0.05%氨水); B:MeCN]; B%:0%-40%, 10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(33mg, 7%产率, 100%LCMS纯度)。

[2586] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.60-8.51 (m, 2H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.29-2.95 (m, 4H), 1.26-1.10 (m, 6H) 和 1.02 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2587] LCMS: m/z 435.2 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2588] 实施例176: N-((4-氟-2-异丙基-6-(吡啶-3-基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基哌啶-4-磺酰胺

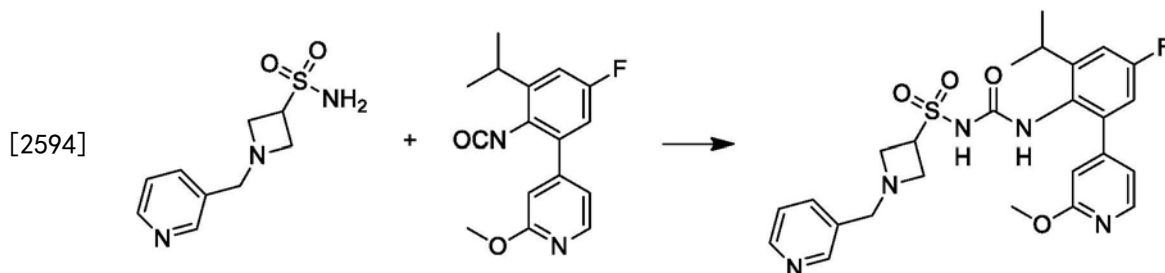


[2590] 向1-异丙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P138) (720mg, 3.49mmol, 1当量) 的THF (10mL) 溶液中添加NaOMe (226mg, 4.19mmol, 1.2当量) 和3-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)吡啶(中间体A10) (805mg, 3.14mmol, 0.9当量)。然后在70℃下将反应混合物搅拌20分钟。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC (柱:PhenomenexGemini C18, 250mm*50mm*10μm; 流动相:[A:水(10mM NH₄HCO₃); B:MeCN]; B%:15%-45%, 10min) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(69.36mg, 4%产率, 100%LCMS纯度)。

[2591] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.57 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.14 (d, 6H) 和 0.94 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2592] LCMS:m/z 463.4 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2593] 实施例177:N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺

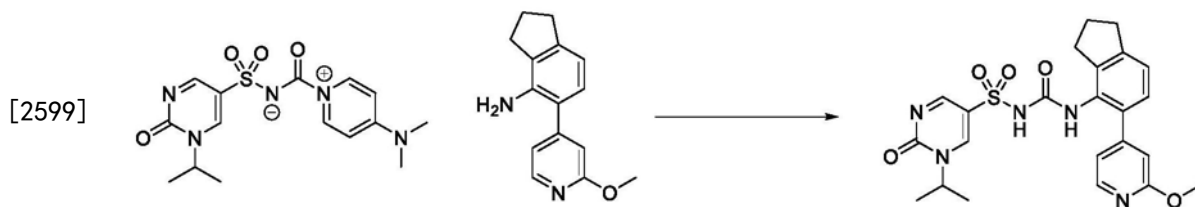


[2595] 在16℃下, 将1-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P137) (50mg, 219.99μmol, 1当量)、4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体A7) (69mg, 241.99μmol, 1.1当量) 和t-BuONa (25mg, 263.99μmol, 1.2当量) 的THF (1.5mL) 溶液搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC (柱:Waters Xbridge C18, 150mm*50mm*10μm; 流动相:[A:水(0.05%氨水v/v); B:MeCN]; B%:8%-38%, 11.5min) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(44mg, 38%)。

[2596] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.47 (s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 1H) 和1.12 (d, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2597] LCMS:m/z 514.3 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2598] 实施例178:1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-磺酰胺钠盐

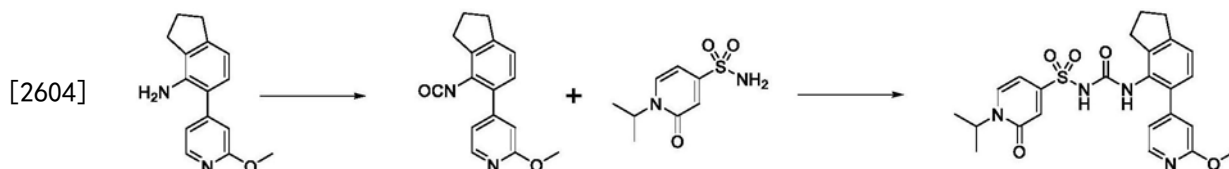


[2600] 在50℃下,将5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(0.033g, 0.137mmol)(中间体A4)和(4-(二甲氨基)吡啶-1-鎓-1-羰基)((1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)磺酰基)酰胺(中间体P139)(0.069g,0.123mmol)于干式MeCN(2mL)中的悬浮液搅拌2小时。然后将所得混合在真空中浓缩,且将粗产物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18,19mm*15mm*5μm;流动相:[A:水(0.1%NH₄HCO₃);B:MeCN];B%:10%-40%)纯化,以得到呈绒毛状白色固体的1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-磺酰胺(0.031g,52%)。将游离酸(0.024g, 0.050mmol)以0.1M NaOH(水溶液)(0.500mL,0.05mmol)处理,且将所得溶液冷冻干燥,以得到白色固体的标题化合物(0.025g,99%)。

[2601] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ8.65(d,J=3.0Hz,1H),8.35(d,J=3.1Hz,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),7.24(br s,1H),7.08(d,J=7.7Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,1H),6.88(dd,J=5.3,1.4Hz,1H),6.70(t,J=1.0Hz,1H),4.76(sept,J=6.7Hz,1H),3.82(s,3H),2.88(t,J=7.4Hz,2H),2.70(t,J=7.4Hz,2H),1.94(p,J=7.5Hz,2H),1.30(d,J=6.8Hz,6H)。

[2602] LCMS:m/z 484.1(M+H)⁺(ES⁺);482.1(M-H)⁻(ES⁻)。

[2603] 实施例179:1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺钠盐



[2605] 在不搅拌的情况下,向5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体A4)(0.156g,0.65mmol)的DCM(5mL)和饱和NaHCO₃水溶液(5mL)的溶液中添加碳酸双(三氯甲基)酯(0.079g,0.264mmol)的甲苯(1mL)溶液至DCM层。将反应混合物搅拌1小时,穿过相分离器,干燥(MgSO₄),过滤且在真空中浓缩,以得到呈橙色油状物的粗异氰酸酯中间体,其在没有进一步纯化的情况下即使用。将粗异氰酸酯中间体溶解于干式THF(11mL)中。

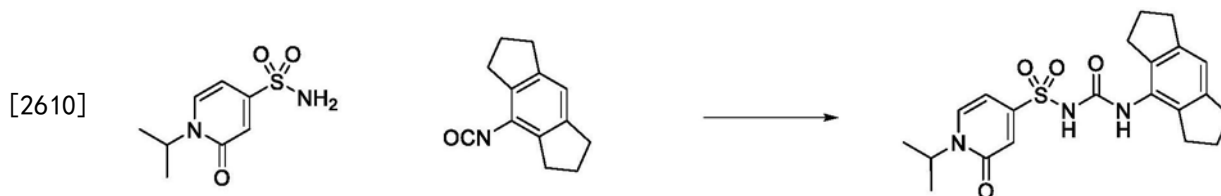
[2606] 将1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺(中间体P140)(0.050g,0.224mmol)的干式THF(3mL)溶液以叔丁醇钠(2M于THF中)(0.120mL,0.24mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌,以粗异氰酸酯中间体的干式THF(4mL)溶液处理,然后在室温下搅拌22小时。将反应混合物在真空中浓缩,且将残余物通过反相快速C18色谱法(液体负载)(12g筒,5-50% MeCN/10mM碳酸氢铵)纯化,以得到呈绒毛状白色固体的1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺(0.079g, 70%)。将游离酸(0.071g,0.141mmol)以0.1M NaOH(水溶液)(1.410mL,0.141mmol)处理,且将混合物冷冻干燥,以得到白色固体的标题化合物(0.073g,102%)。

[2607] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ8.06(dd,J=5.3,0.7Hz,1H),7.87(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),

7.76 (dd, $J=7.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.06 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=5.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.30 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.14 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.90 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.30 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[2608] LCMS: m/z 483.1 (M+H)⁺ (ES⁺); 481.0 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2609] 实施例180: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺钠盐

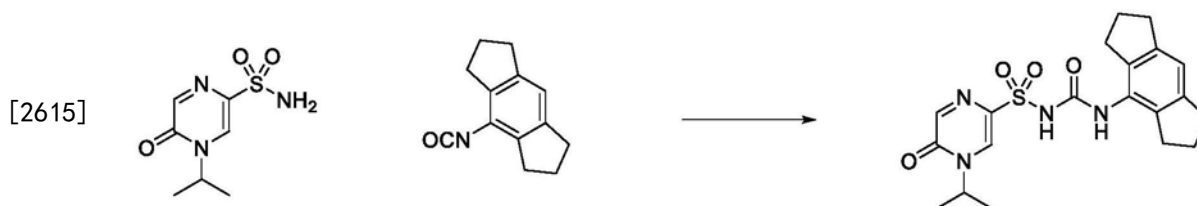


[2611] 在氮气下,将1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺(中间体P140) (0.05g, 0.224mmol) 的干式THF (4mL) 溶液以2M于THF中的叔丁醇钠(0.12mL, 0.240mmol) 处理。将所得悬浮液在室温下搅拌1小时,然后以4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1) (0.049g, 0.247mmol) 的干式THF (1mL) 处理,且搅拌18小时。将反应混合物在真空中浓缩,且将残余物通过反相快速C18色谱法(液体负载)(12g筒, 0-75% MeCN/10mM碳酸氢铵)纯化,以得到呈绒毛状白色固体的N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-磺酰胺(0.059g, 63%)。将游离酸(0.05g, 0.119mmol) 以0.1M NaOH (1.191mL, 0.119mmol) 处理,且将所得溶液冷冻干燥,以得到白色固体的标题化合物(0.052g, 99%)。

[2612] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.88-7.84 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.11 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.73 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 2.61 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 1.87 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 1.29 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[2613] LCMS: m/z 438.3 (M+Na)⁺ (ES⁺); 414.2 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2614] 实施例181: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-4-异丙基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺钠盐



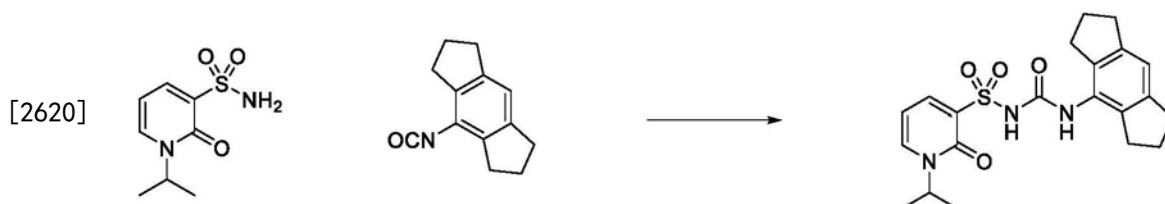
[2616] 在氮气下,将4-异丙基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-磺酰胺(中间体P133) (0.06g, 0.273mmol) 的干式THF (4mL) 溶液以2M于THF中的叔丁醇钠(0.15mL, 0.300mmol) 处理。将所得悬浮液在室温下搅拌45分钟,然后以4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1) (0.061g, 0.306mmol) 的干式THF (1mL) 处理,且搅拌21小时。将反应混合物以EtOAc (10mL) 稀释并以水 (2×2mL) 洗涤。收集水层并保留。将有机层在真空中浓缩,且将残余物溶解于MeCN (2mL) 中并与水层合并。将所得悬浮液穿过棉绒过滤,然后通过反相快速C18色谱法(12g筒, 5-75% MeCN/10mM碳酸氢铵)纯化,以得到呈绒毛状白色固体的N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-4-异丙基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-

2-磺酰胺 (0.075g, 66%)。将游离酸 (0.05g, 0.120mmol) 以 0.1M NaOH (1.200ml, 0.120mmol) 处理, 且将所得溶液冷冻干燥, 以得到白色固体的标题化合物 (0.053g, 101%)。

[2617] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.96 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.88 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.74 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 2.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 4H), 1.88 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 1.31 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[2618] LCMS: m/z 417.3 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 415.2 ($M-H$) $^-$ (ES^-)。

[2619] 实施例182: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-磺酰胺

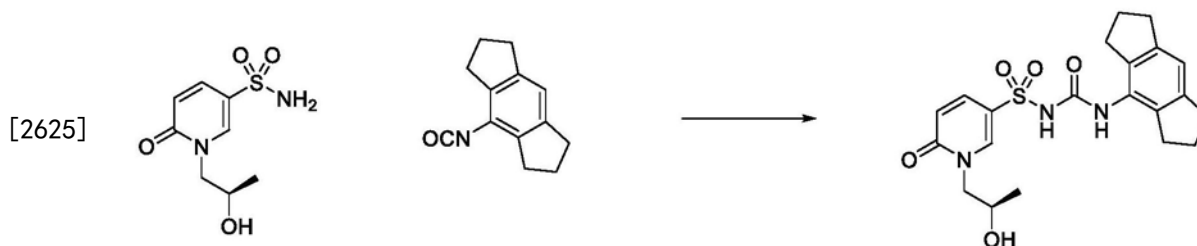


[2621] 在室温下, 将2M于THF中的叔丁醇钠 (0.138ml, 0.277mmol) 添加至1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-磺酰胺 (中间体P141) (0.06g, 0.264mmol) 的无水THF (4mL) 溶液中。将混合物搅拌1小时, 之后一次性添加4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯 (中间体A1) (0.058g, 0.290mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21小时, 在真空中浓缩, 然后再溶解于DMSO (1.5mL) 中, 且通过反相快速C18色谱法 (12g筒, 5-100% MeCN/10mM碳酸氢铵) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (0.023g, 21%)。

[2622] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.19-8.00 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.46 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.11 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.76 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.91 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 1.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。未观察到一种可交换质子。

[2623] LCMS: m/z 416.2 ($M+H$) $^+$ (ES^+), 438.3 ($M+Na$) $^+$ (ES^+)。

[2624] 实施例183: (R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



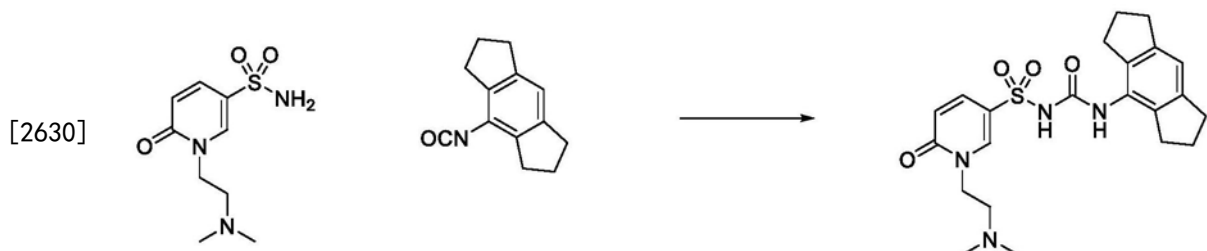
[2626] 在氮气下, 将(R)-1-(2-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺 (中间体P142) (0.047g, 0.196mmol) 的干式THF (4mL) 溶液以2M于THF中的叔丁醇钠 (0.103ml, 0.206mmol) 处理。将所得悬浮液在室温下搅拌1小时, 然后以4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯 (中间体A1) (0.043g, 0.216mmol) 的干式THF (1mL) 处理, 且搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩, 以得到呈绿色固体的粗产物, 将其通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge C18, 19mm*15mm*5 μm ; 流动相: [A: 水 (0.1% NH_4HCO_3); B: MeCN]; B%: 10%-40%) 纯化, 以得到呈绒毛状白色固体的标题化合物 (0.016g, 19%)。

[2627] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.17 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.75 (dd, $J=9.6$, 2.7Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.44 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=12.9$,

3.7Hz, 1H), 3.85 (ddd, $J=9.4, 7.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J=12.9, 8.0$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.60 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 1.92 (p, $J=7.5$ Hz, 4H), 1.06 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。未观察到一种可交换质子。

[2628] LCMS: m/z 432.3 (M+H)⁺ (ES⁺); 430.1 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2629] 实施例184: 1-(2-(二甲氨基)乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

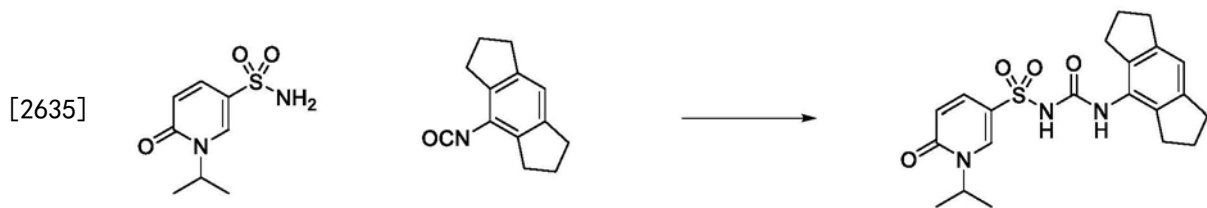


[2631] 在氮气下,将1-(2-(二甲氨基)乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体P143) (0.034g, 0.100mmol) 的干式THF (3mL) 溶液以2M于THF中的叔丁醇钠(0.07mL, 0.140mmol) 处理。将所得悬浮液在室温下搅拌1小时,然后以4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1) (0.035g, 0.176mmol) 的干式THF (1mL) 处理,且搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体的粗产物,将其通过反相快速C18色谱法(在水中的液体负载) (12g筒, 5-75% MeCN/10mM碳酸氢铵) 纯化,以得到呈绒毛状白色固体的标题化合物(0.017g, 38%)。

[2632] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.28 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=9.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 6H), 2.60 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.92 (p, $J=7.4$ Hz, 4H)。未观察到一种可交换质子。

[2633] LCMS: m/z 445.3 (M+H)⁺ (ES⁺); 443.3 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2634] 实施例185: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺钠盐

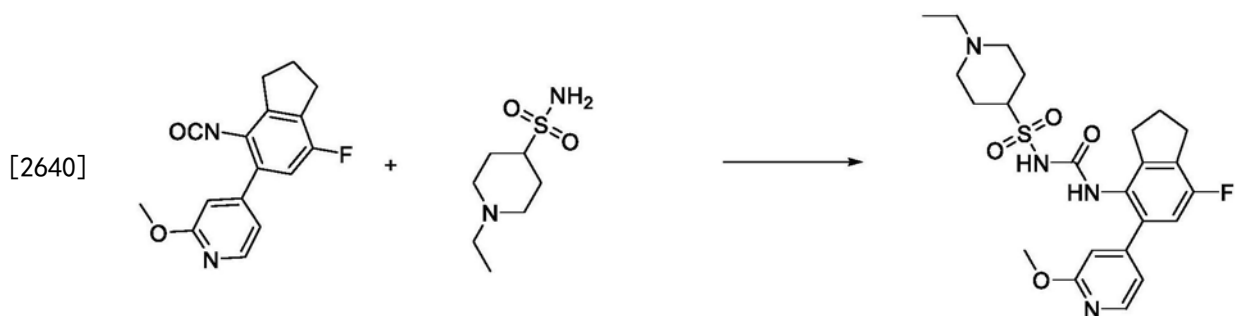


[2636] 将叔丁醇钠(2M于THF中) (0.048mL, 0.096mmol) 添加至1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体P132) (19.7mg, 0.091mmol) 的THF (2mL) 溶液中,且在室温下,将反应混合物搅拌1小时。然后添加4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1) (20mg, 0.100mmol), 且在室温下,将反应混合物搅拌过夜。将所得白色沉淀物通过过滤收集,以THF洗涤。将固体溶解于MeCN中,过滤且在真空中干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(5mg, 12%)。

[2637] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=9.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.01 (sept, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.63 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 1.88 (p, $J=7.4$ Hz, 4H), 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

[2638] LCMS: m/z 416.3 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2639] 实施例186:1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

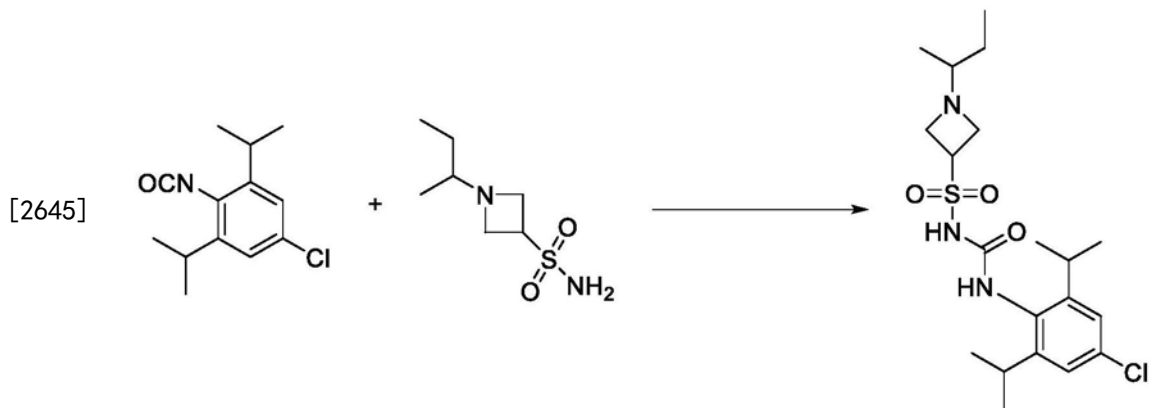


[2641] 向1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6;90mg,0.37mmol)的THF(5mL)溶液中添加叔丁醇钾(49mg,0.44mmol)。在室温下将混合物搅拌45分钟。然后添加4-(7-氟-4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中间体A11;90mg,0.32mmol),且在室温下将混合物搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩且添加DMSO(0.5-1mL)。将混合物(当存在固体时经由棉绒过滤)通过反相柱色谱法(参见“实验方法”,“纯化方法1”)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(18mg,10%)。

[2642] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 8.10(d,1H),7.03(d,1H),6.87(s,1H),6.84(s,1H),3.92(s,3H),3.23(m,2H),3.07(m,1H),3.00(m,4H),2.68(m,2H),2.32-2.08(m,4H),2.03(m,2H),1.86(m,2H),1.18(t,3H)。

[2643] LCMS: m/z 477 ($M+H$) $^+$ (ES^+);475 ($M-H$) $^-$ (ES^-)。

[2644] 实施例187:1-(仲丁基)-N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺钾盐



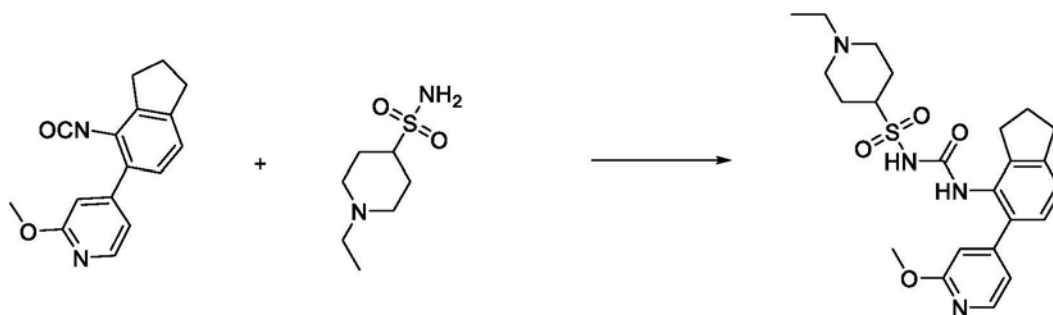
[2646] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用5-氯-2-异氰氧基-1,3-二异丙基苯(中间体A15)和1-(仲丁基)氮杂环丁烷-3-磺酰胺(中间体P107)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(25%)。

[2647] ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.08(m,2H),4.28(t,1H),3.70(t,2H),3.58(t,2H),3.24(m,2H),2.42(d,1H),1.55(s,1H),1.18(d,13H),0.95(d,3H),0.89(t,3H)。

[2648] LCMS: m/z 431 ($M+H$) $^+$ (ES^+);429 ($M-H$) $^-$ (ES^-)。

[2649] 实施例188:1-乙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

[2650]



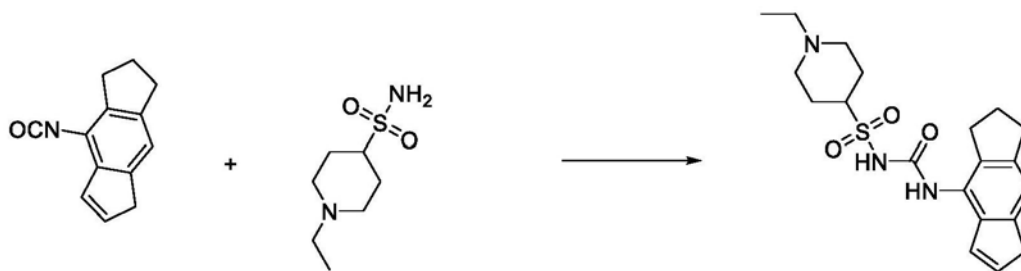
[2651] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中间体A8)和1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(54mg,30%)。

[2652] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 8.08(d,1H),7.25-7.08(m,2H),7.03(dd,1H),6.86(s,1H),3.92(s,3H),3.39-3.17(m,3H),2.95(m,4H),2.71(q,2H),2.33(t,2H),2.22-1.97(m,4H),1.97-1.72(m,2H),1.18(t,3H)。

[2653] LCMS: m/z 459($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+);457($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2654] 实施例189:1-乙基-N-((1,2,3,7-四氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

[2655]

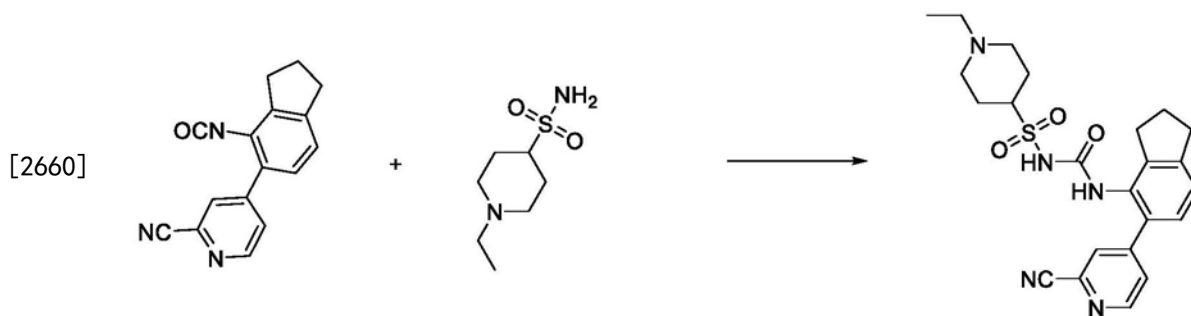


[2656] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用8-异氰氧基-1,2,3,5-四氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A14)和1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(77mg,34%)。

[2657] ^1H NMR(甲醇- d_4)(异构体的混合物) δ 7.14,7.06(s,1H),6.91,6.77(m,1H),6.46,6.41(m,1H),3.64-3.44(m,2H),3.31(m,2H),3.23(m,1H),2.89(m,4H),2.74-2.54(m,2H),2.31(d,2H),2.25-1.85(m,6H),1.16(t,3H)。

[2658] LCMS: m/z 390($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+);388($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2659] 实施例190:N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基哌啶-4-磺酰胺钾盐

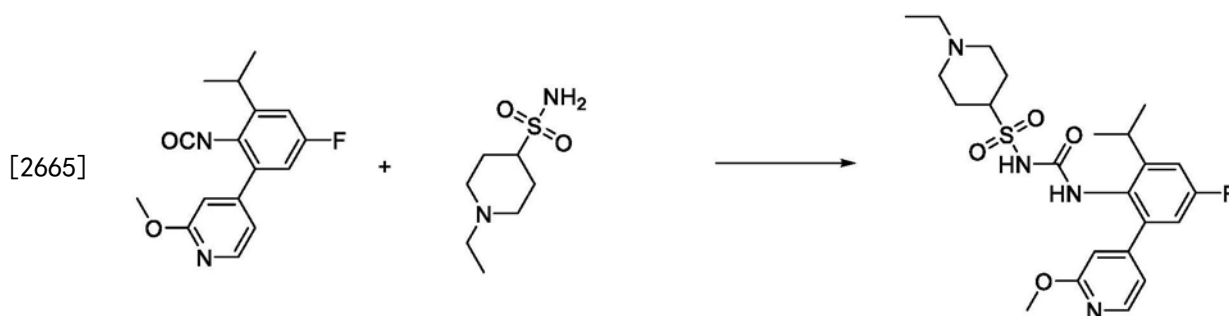


[2661] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)2-氰基吡啶(中间体A12)和1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(18mg,18%)。

[2662] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 8.66(dd,1H),7.95(d,1H),7.73(dd,1H),7.20(q,2H),3.55(m,1H),3.09(q,2H),2.98(m,4H),2.85(m,4H),2.13(m,2H),2.1-1.97(m,4H),1.31(t,3H)。

[2663] LCMS: m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+);452 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2664] 实施例191:1-乙基-N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

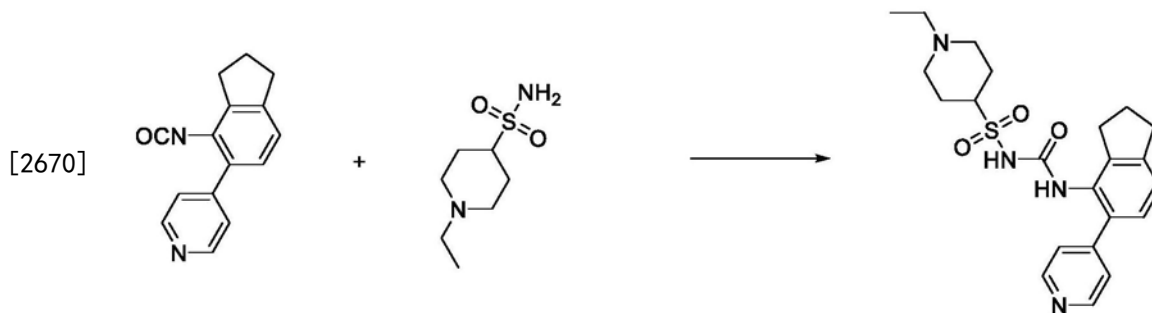


[2666] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用4-(5-氟-2-异氰氧基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中间体A7)和1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(23mg,14%)。

[2667] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 8.09(d,1H),7.06(dd,2H),6.88(m,2H),3.92(s,3H),3.72(m,1H),3.19(m,1H),3.08(m,2H),2.49(d,2H),1.87(m,6H),1.23(d,6H),1.12(t,3H)。

[2668] LCMS: m/z 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+);477 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2669] 实施例192:1-乙基-N-((5-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

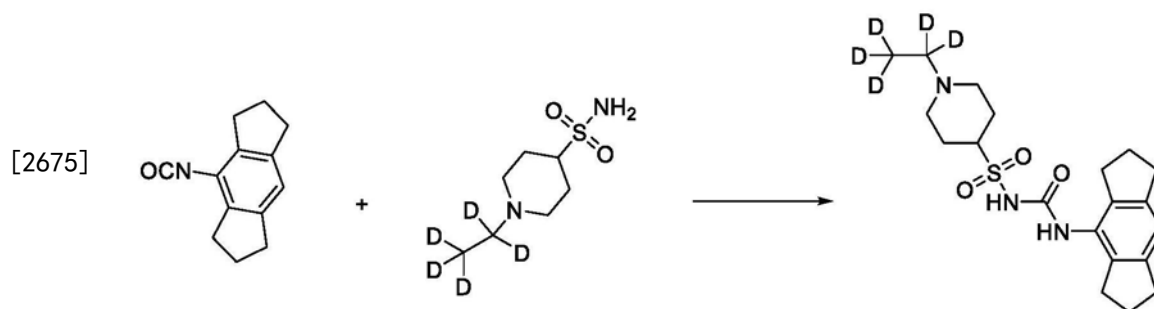


[2671] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用4-(4-异氰氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)吡啶(中间体A13)和1-乙基哌啶-4-磺酰胺(中间体P6)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(11mg,13%)。

[2672] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 8.55-8.42(m,2H),7.58-7.44(m,2H),7.24-7.05(m,2H),3.22(d,2H),3.07(m,1H),2.97(m,4H),2.65(t,2H),2.23(t,2H),2.10(m,2H),2.04-1.67(m,4H),1.18(t,3H)。

[2673] LCMS: m/z 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+);427 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2674] 实施例193:1-(乙基- d_5)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐

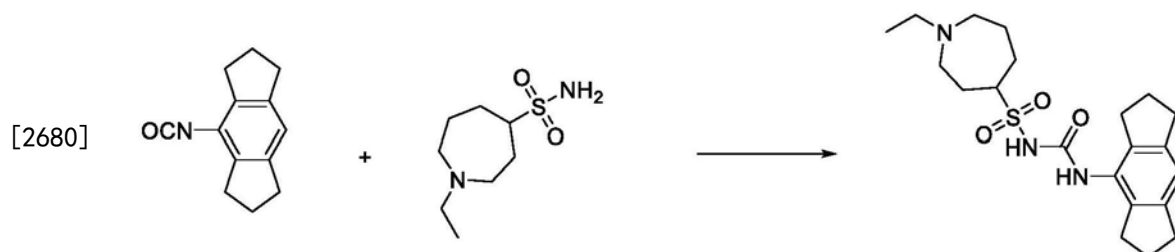


[2676] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-(乙基- d_5)哌啶-4-磺酰胺(中间体P145)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(75mg,38%)。

[2677] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 6.87(s,1H),3.44(m,1H),3.16(d,2H),2.82(m,8H),2.15(m,4H),2.10-1.84(m,6H)。

[2678] LCMS: m/z 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+);395 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[2679] 实施例194:1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)氮杂环庚烷-4-磺酰胺钾盐

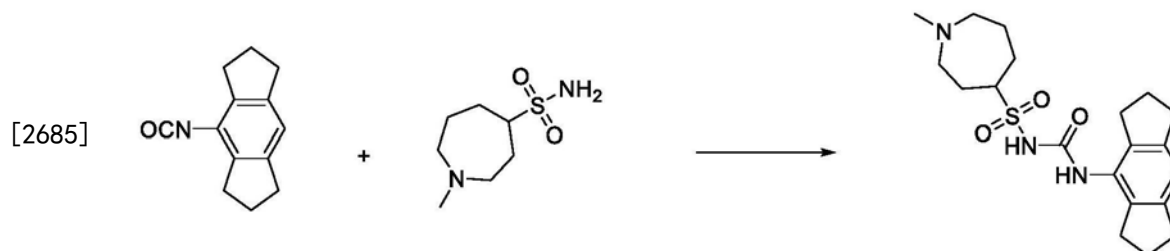


[2681] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-乙基氮杂环庚烷-4-磺酰胺(中间体P144)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(17mg,27%)。

[2682] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 6.89(s,1H),3.72(dp,1H),3.37-3.18(m,2H),3.13-2.91(m,3H),2.85(dq,8H),2.41(ddt,1H),2.24(ddd,2H),2.03(m,6H),1.92-1.70(m,2H),1.21(t,3H)。

[2683] LCMS: m/z 406 (M+H)⁺ (ES⁺); 404 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[2684] 实施例195:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基氮杂环庚烷-4-磺酰胺钾盐



[2686] 如针对1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)哌啶-4-磺酰胺钾盐(实施例186)所述,使用4-异氰氧基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-二环戊二烯并苯(中间体A1)和1-甲基氮杂环庚烷-4-磺酰胺(如中间体P144所制备)进行制备,以得到呈白色固体的标题化合物(11mg,9%)。

[2687] ¹H NMR(甲醇-d₄) δ6.89(s,1H),3.83-3.66(m,1H),3.14-2.95(m,4H),2.83(m,8H),2.66(s,3H),2.47-2.19(m,2H),2.18-1.93(m,6H),1.83(dd,2H)。

[2688] LCMS: m/z 392 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[2689] 实施例-生物研究

[2690] NLRP3和细胞焦亡

[2691] 已充分确定,NLRP3的活化导致细胞的细胞焦亡,且此特征在临床疾病的表现中起重要作用(Yan-gang Liu等人,Cell Death&Disease,2017,8(2),e2579;Alexander Wree等人,Hepatology,2014,59(3),898-910;Alex Baldwin等人,Journal of Medicinal Chemistry,2016,59(5),1691-1710;Ema Ozaki等人,Journal of Inflammation Research,2015,8,15-27;Zhen Xie和Gang Zhao,Neuroimmunology Neuroinflammation,2014,1(2),60-65;Mattia Cocco等人,Journal of Medicinal Chemistry,2014,57(24),10366-10382;T.Satoh等人,Cell Death&Disease,2013,4,e644)。因此,预期NLRP3的抑制剂将阻断细胞焦亡,以及从细胞释放促炎症性细胞因子(例如IL-1β)。

[2692] THP-1细胞:培养和制备

[2693] 将THP-1细胞(ATCC#TIB-202)生长于含有RPMI的L-谷酰胺(Gibco#11835),其补充有于10%胎牛血清(FBS)(Sigma#F0804)中的1mM丙酮酸钠(Sigma#S8636)和青霉素(100单位/ml)/链霉素(0.1mg/ml)(Sigma#P4333)。使细胞常规地传代并生长至汇合(约10⁶个细胞/ml)。在实验当天,收获THP-1细胞且再悬浮于RPMI培养基(不具有FBS)中。然后将细胞进行计数且通过台盼蓝(Sigma#T8154)核查活力(>90%)。进行适当稀释以得到625,000个细胞/ml的浓度。向此稀释的细胞溶液中添加LPS(Sigma#L4524)以得到1μg/ml最终测定浓度(FAC)。将40μl最终制剂等分至96孔盘的每个孔中。将如此制备的盘用于化合物筛选。

[2694] THP-1细胞焦亡测定

[2695] 化合物筛选遵循以下方法逐步测定。

[2696] 1.在涂布有聚-D-赖氨酸(VWR#734-0317)的96孔黑壁透明底细胞培养盘中,将含有1.0μg/ml LPS的THP-1细胞(25,000个细胞/孔)接种于40μl RPMI培养基(不具有FBS)中

[2697] 2.将5μl化合物(8点半对数稀释,具有10μM最高剂量)或媒介物(DMSO 0.1%FAC)

添加至适当孔中

[2698] 3. 在37℃和5%CO₂下孵育3小时

[2699] 4. 将5μl奈及利亚菌素 (Sigma#N7143) (FAC 5μM) 添加至所有孔中

[2700] 5. 在37℃和5%CO₂下孵育1小时

[2701] 6. 孵育期结束时, 将盘以300xg旋转3min且移除上清液

[2702] 7. 然后添加50μl刃天青 (Sigma#R7017) (FAC 100μM刃天青于不具有FBS的RPMI培养基中), 且在37℃和5%CO₂下将盘再孵育1-2小时

[2703] 8. 以Ex 560nm和Em 590nm在Envision读取器中读取盘

[2704] 9. 将IC₅₀数据拟合于非线性回归方程式 (对数抑制剂对反应-可变斜率4参数)

[2705] 96孔盘图

[2706]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
B	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
C	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
D	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
E	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
F	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
G	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
H	高	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	低
		高	MCC950(10μM)				化合物 8 点半对数稀释					
		低	无药物对照									

[2707] 所进行的细胞焦亡测定的结果以THP IC₅₀的形式概述于以下表1中。

[2708] 人全血IL1β释放测定

[2709] 对于全身递送, 当血流内存在化合物时抑制NLRP3的能力非常重要。出于此原因, 根据以下方案研究许多化合物在人全血中的NLRP3抑制活性。

[2710] Li-肝素管中的人全血获自志愿者供体组的健康供体。

[2711] 1. 在96孔透明底细胞培养盘 (Corning#3585) 中铺板80μl含有1μg/ml LPS的全血。

[2712] 2. 将10μl化合物 (8点半对数稀释, 具有10μM最高剂量) 或媒介物 (DMSO 0.1%FAC) 添加至适当孔中

[2713] 3. 在37℃、5%CO₂下孵育3小时

[2714] 4. 将10μl奈及利亚菌素 (Sigma#N7143) (10μM FAC) 添加至所有孔中

[2715] 5. 在37℃、5%CO₂下孵育1小时

[2716] 6. 孵育期结束时, 将盘以300xg旋转5min以使细胞成团且移除20μl上清液, 并添加至96孔v形底盘中以用于IL-1β分析 (注意: 这些含有上清液的盘可在-80℃下储存以在日后分析)

[2717] 7. 根据制造商方案 (Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1药盒AL220F-5000) 测量IL-1β

[2718] 8. 将IC₅₀数据拟合于非线性回归方程式 (对数抑制剂对反应-可变斜率4参数)

[2719] 人全血测定的结果以HWB IC₅₀的形式概述于以下表1中。

[2720]

实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀	实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀
1	++	++	99	+++	+++
2	++	++	100	++	ND

[2721]

实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀
3	++	++
4	++	++
5	+++	++
6	+++	+++
7	+++	++
8	++	+++
9	+++	+++
10	++	ND
11	++	ND
12	++	ND
13	+++	+
14	++	ND
15	++	ND
16	++	++
17	++	ND
18	+++	+++
19	++	ND
20	++	ND
21	++	ND
22	++	ND
23	++	ND
24	+++	+++
25	++	ND
26	++	ND
27	++	ND
28	++	ND
29	++	ND
30	++	ND
31	+++	+++
32	++	++
33	++	ND
34	+++	++
35	+++	+
36	++	ND
37	+++	+++
38	++	ND
39	+++	++
40	++	ND
41	+++	+++
42	++	ND
43	++	ND
44	++	ND
45	+++	+++
46	+++	+++
47	++	ND
48	++	ND
49	+++	+++

实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀
101	+++	+++
102	++	ND
103	+++	++
104	+++	ND
105	+++	+
106	++	ND
107	+++	ND
108	+++	+++
109	+++	+++
110	++	ND
111	++	ND
112	++	ND
113	+++	+++
114	++	ND
115	++	ND
116	++	ND
117	+++	ND
118	+++	ND
119	++	ND
120	++	ND
121	+++	+++
122	+++	+++
123	++	ND
124	+++	++
125	+++	++
126	++	++
127	++	ND
128	++	ND
129	++	ND
130	+++	+++
131	+++	++
132	+++	+++
133	+++	+++
134	+++	++
135	+++	++
136	++	ND
137	+++	++
138	+++	+++
139	++	ND
140	+++	ND
141	+++	++
142	+++	ND
143	++	ND
144	+++	++
145	+++	++
146	++	ND
147	++	ND

[2722]

实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀
50	++	ND
51	++	ND
52	++	ND
53	+++	+++
54	++	ND
55	++	ND
56	++	ND
57	++	ND
58	++	ND
59	++	ND
60	++	ND
61	++	ND
62	++	ND
63	++	ND
64	++	ND
65	+++	+++
66	+++	ND
67	++	ND
68	+++	ND
69	+++	ND
70	+++	+++
71	+++	+
72	+++	++
73	++	ND
74	++	ND
75	+++	+++
76	+++	+++
77	++	ND
78	++	ND
79	++	ND
80	++	ND
81	++	ND
82	++	ND
83	++	ND
84	+++	ND
85	+++	ND
86	++	ND
87	++	ND
88	+++	ND
89	++	ND
90	+++	+++
91	++	ND
92	+++	++
93	+++	+++
94	+++	+++
95	+++	++
96	+++	++

实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀
148	++	ND
149	++	ND
150	+++	ND
151	+++	ND
152	+++	+++
153	+++	+++
154	+++	+++
155	+++	+++
156	+++	+++
157	++	ND
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	++	ND
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	++	ND
166	++	ND
167	+++	+++
168	+++	ND
169	++	ND
170	++	++
171	+++	ND
172	+++	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	ND
176	++	ND
177	++	ND
178	+++	+++
179	+++	ND
180	++	ND
181	+++	+++
182	++	ND
183	+++	ND
184	++	ND
185	+++	++
186	++	ND
187	++	ND
188	++	ND
189	+++	++
190	++	ND
191	++	++
192	++	++
193	+++	+++
194	+++	+++

[2723]	实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀	实施例编号	THP IC ₅₀	HWB IC ₅₀
	97	+++	+++	195	+++	ND
	98	+++	+++			

[2724] 表1:NLRP3抑制活性 ($\leq 1\mu\text{M}$ = ‘+++’, $\leq 10\mu\text{M}$ = ‘++’, $> 10\mu\text{M}$ = ‘+’, 未确定 = ‘ND’)。

[2725] PK方案

[2726] 确定雄性史-道二氏大鼠 (Charles River, UK, 250-300g; 或 Vital River Laboratory Animal Technology Co Ltd, Beijing, China, 7-9周龄) 中的药代动力学参数。动物在研究期间单独圈养且以12h明/暗循环维持。动物自由取用食物和水, 除了口服给药的动物在研究之前禁食过夜。

[2727] 对于静脉内施用, 将化合物配制为以2mL/kg给药体积的水或DMSO:PBS [10:90]溶液且经由尾部静脉施用。对于口服施用, 将化合物调配为以5mL/kg给药体积的水或DMSO:水 [10:90]溶液且口服施用。

[2728] 在给药后8个时间点 (0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24h) 的每个时间点, 从每个动物取得系列血液样本 (约120-300 μL)。将样本在冰上保持不多于30分钟, 之后进行离心 (10,000rpm (8,385g) 持续3分钟; 或5,696rpm (3,000g) 持续15分钟) 以产生血浆。将血浆在干冰上冷冻, 之后进行生物分析。使用Dotmatics或Phoenix WinNonlin 6.3软件, 从LC-MS/MS数据得到PK参数。

[2729]	实施例编号	剂量 (mg/kg)	AUC (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)	V _{dss} (L/kg)	Cl (mL/min · kg)
	1	1	1949.4	1.2	0.58	8.5
	6	1	2344.0	2.7	0.61	7.2
	9	1	2669.0	3.9	0.63	6.5
	18	1	1531.6	0.9	0.42	10.9
	31	1	2753.6	4.5	0.47	6.1
	37	1.46	2247.9	2.1	0.59	10.8
	41	1	1853.9	2.9	0.78	9.1
	45	0.66	703.1	3.3	2.06	15.6

[2730]	实施例编号	剂量 (mg/kg)	AUC (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)	V _{dss} (L/kg)	Cl (mL/min · kg)
	46	1	2077.2	1.2	0.45	8.2
	70	1.86	2552.9	1.7	0.53	12.1
	76	1	2647.5	1.0	0.25	6.3
	94	2.09	1407.8	1.1	1.62	25.2
	99	1	1670.9	0.6	0.42	10.0
	109	1	1732.0	1.3	0.64	9.6
	153	1	510.7	1.1	1.21	32.6
	156	1	1518.0	1.0	0.31	11.0

[2731] 表2:PK数据 (静脉内施用)

[2732]	实施 例 编号	剂量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng · h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	Cl (mL/min · kg)	生物 利用 度
	6	3	1768.6	5395.0	0.5	2.7	9.3	76.7
	46	3	1330.0	3513.7	0.67	1.4	14.6	56.4

[2733] 表3:PK数据(口服施用)

[2734] 如从表1所提供的结果显而易见,意外地,尽管与现有技术化合物存在结构差异,但本发明的化合物显示在细胞焦亡测定和特别是人全血测定中高水平的NLRP3抑制活性。

[2735] 如从表2和3所提供的结果显而易见,相较于现有技术化合物,本发明的化合物显示有利的药代动力学性质,例如半衰期T_{1/2}、曲线下面积AUC、清除率Cl和/或生物利用度。

[2736] 应理解,上文仅凭借实施例描述本发明。实施例决不意欲限制本发明的范围。可以在不脱离本发明的范围和精神的情况下进行各种修改和实施方案,本发明仅由以下权利要求范围加以定义。