



(10) 授权公告号 CN 115315423 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 04

(21) 申请号 202180015800.9

(22) 申请日 2021.02.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115315423 A

(43) 申请公布日 2022.11.08

(66) 本国优先权数据
202010102773.6 2020.02.19 CN
202010738095.2 2020.07.28 CN(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.19(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/076939 2021.02.19(87) PCT国际申请的公布数据
WO2021/164746 ZH 2021.08.26(73) 专利权人 南京再明医药有限公司
地址 210032 江苏省南京市江北新区华康
路99号(72) 发明人 古鹏 刘磊 张国宝 赵春艳
唐任宏 任晋生(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277
专利代理师 刘新宇 李茂家(51) Int.Cl.
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/60 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)(56) 对比文件
W0 2019051465 A1, 2019.03.14
W0 2020186006 A1, 2020.09.17
审查员 吴慧

权利要求书13页 说明书204页

(54) 发明名称

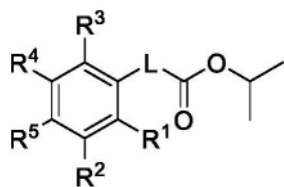
取代芳基类化合物

(57) 摘要

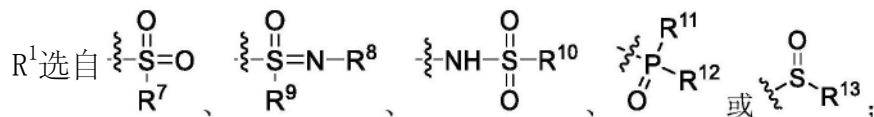
本申请描述了作为RAD51抑制剂的取代芳基类化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物具有式(I)结构且具有本申请所述取代基和结构特征。本申请还描述了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,以及所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、包含其的药物组合物在制备预防或治疗RAD51介导的疾病的药物中



1. 一种式 (Ia) 所示化合物或其药学上可接受的盐:



(Ia)



R^7 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或 , 所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或  任选被一个或多个 R^{7a} 取代;

R^{7a} 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;

R^8 选自 H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{8a} 取代;

R^{8a} 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、 NO_2 、 NH_2 、SH、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_2 - C_{10} 烯基;

R^9 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 3-10 元杂环基, 所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 3-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{9a} 取代;

R^{9a} 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH 或 C_1 - C_{10} 烷基;

R^{10} 选自 C_1 - C_{10} 烷基, 所述 C_1 - C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{10a} 取代;

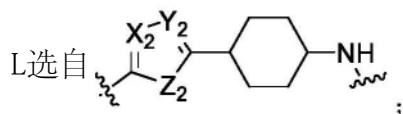
R^{10a} 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH 或 C_1 - C_{10} 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 独立选自 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{11a} 取代;

或者 R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成 3-10 元杂环基, 所述 3-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{11a} 取代;

R^{11a} 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH 或 C_1 - C_{10} 烷基;

R^2 、 R^3 、 R^4 独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 或 C_1 - C_{10} 烷基;

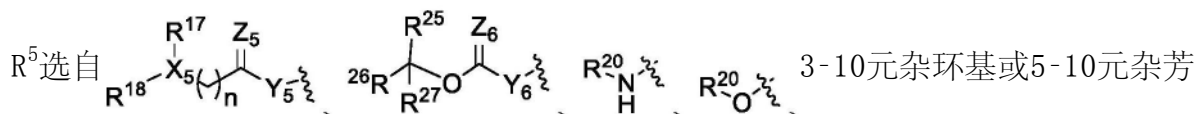


X_2 为 CR^{15} ;

Y_2 为 N;

Z_2 为 S;

R^{15} 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 或 CN;



基; 所述 3-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选被一个或多个 R^{20a} 取代;

n选自0或1;

X_5 选自N或 CR^{21} ;

Y_5 、 Y_6 独立选自化学键、NH或 CHR^{22} ;

Z_5 、 Z_6 独立选自O或 NR^{23} ;

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{25} 、 R^{26} 独立选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基氧基,所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基氧基任选被一个或多个 R^{17a} 取代;

或者 R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的原子 X_5 共同形成3-10元杂环基或 C_3 - C_{10} 环烷基,所述3-10元杂环基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{17a} 取代;

R^{17a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH或 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{20} 选自任选被一个或多个 R^{20a} 取代的下列基团:5-10元杂芳基或5-10元杂环基;

R^{20a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、 NO_2 、 NH_2 、SH、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基;所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{20b} 取代;

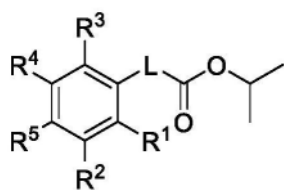
R^{20b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 或SH;

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 独立选自H或 C_1 - C_{10} 烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{21a} 取代;

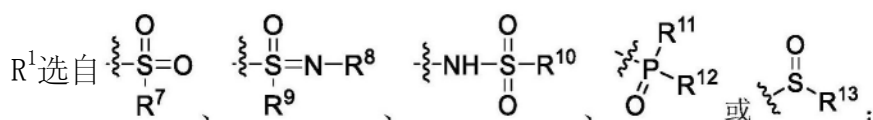
R^{21a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 或SH;

R^{23} 选自H、CN或 C_1 - C_{10} 烷基。

2.一种式(Ia)所示化合物或其药学上可接受的盐:



(Ia)



R^7 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基,所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{7a} 取代;

R^{7a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;

R^8 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{8a} 取代;

R^{8a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、 NO_2 、 NH_2 、SH、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_2 - C_{10} 烯基;

R^9 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基,所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{9a} 取代;

R^{9a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH或 C_1 - C_{10} 烷基;

R^{10} 选自 C_1 - C_{10} 烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{10a} 取代;

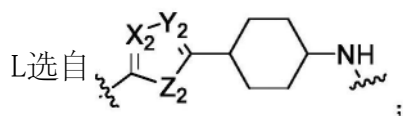
R^{10a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、SH或 C_1 - C_{10} 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 独立选自 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{11a} 取代;

或者 R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成3-10元杂环基,所述3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{11a} 取代;

R^{11a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NH₂、SH或C₁-C₁₀烷基;

R^2 、 R^3 、 R^4 独立选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NH₂或C₁-C₁₀烷基;

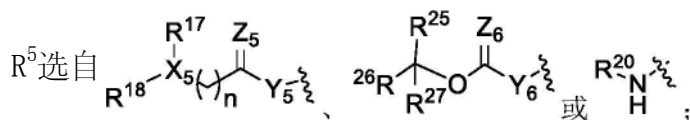


X_2 为CR¹⁵;

Y_2 为N;

Z_2 为S;

R^{15} 选自H、F、Cl、Br、I、OH或CN;



n选自0或1;

X_5 选自N或CR²¹;

Y_5 、 Y_6 独立选自NH或CHR²²;

Z_5 、 Z_6 独立选自O或NR²³;

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{25} 、 R^{26} 独立选自H、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基或C₆-C₁₀芳基氧基,所述C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基或C₆-C₁₀芳基氧基任选被一个或多个 R^{17a} 取代;

或者 R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的原子 X_5 共同形成3-10元杂环基或C₃-C₁₀环烷基,所述3-10元杂环基或C₃-C₁₀环烷基任选被一个或多个 R^{17a} 取代;

R^{17a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NH₂、SH或C₆-C₁₀芳基;

R^{20} 选自任选被一个或多个 R^{20a} 取代的下列基团:吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、哒嗪基、苯并吡唑基、吡啶并吡唑基或二氢吡啶基;

R^{20a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基或3-10元杂环基;所述C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基或3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{20b} 取代;

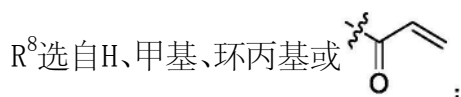
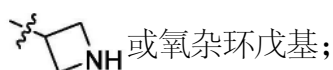
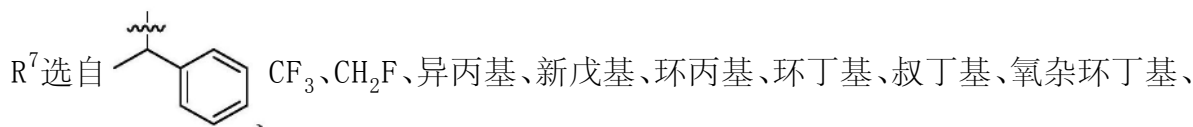
R^{20b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NH₂或SH;

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 独立选自H或C₁-C₁₀烷基,所述C₁-C₁₀烷基任选被一个或多个 R^{21a} 取代;

R^{21a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NH₂或SH;

R^{23} 选自H、CN或C₁-C₁₀烷基。

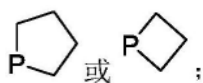
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



R^9 选自甲基、异丙基、环丁基、氧杂环丁基或环丙基；

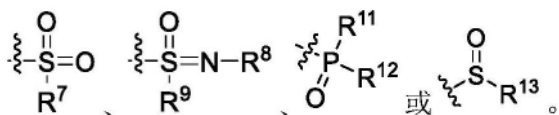
R^{10} 为叔丁基；

R^{11} 、 R^{12} 独立选自甲基、乙基或异丙基；或者 R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成

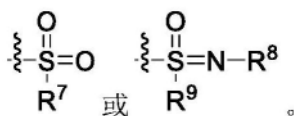


R^{13} 选自异丙基或环丙基。

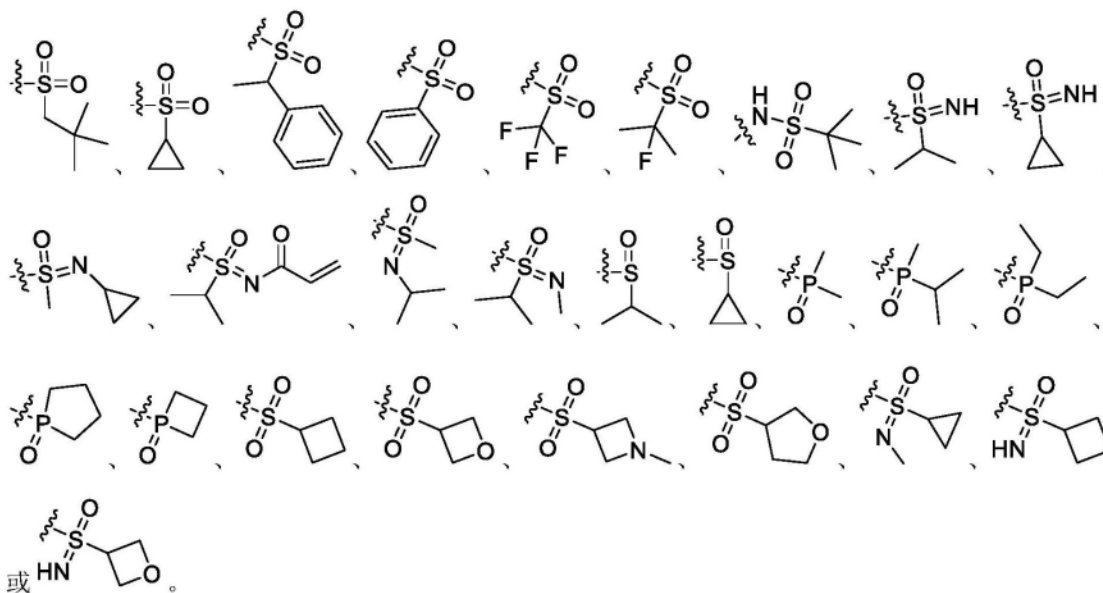
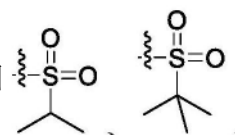
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中： R^1 选自



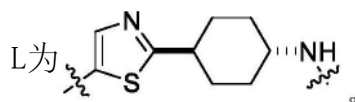
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中： R^1 选自



6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中： R^1 选自



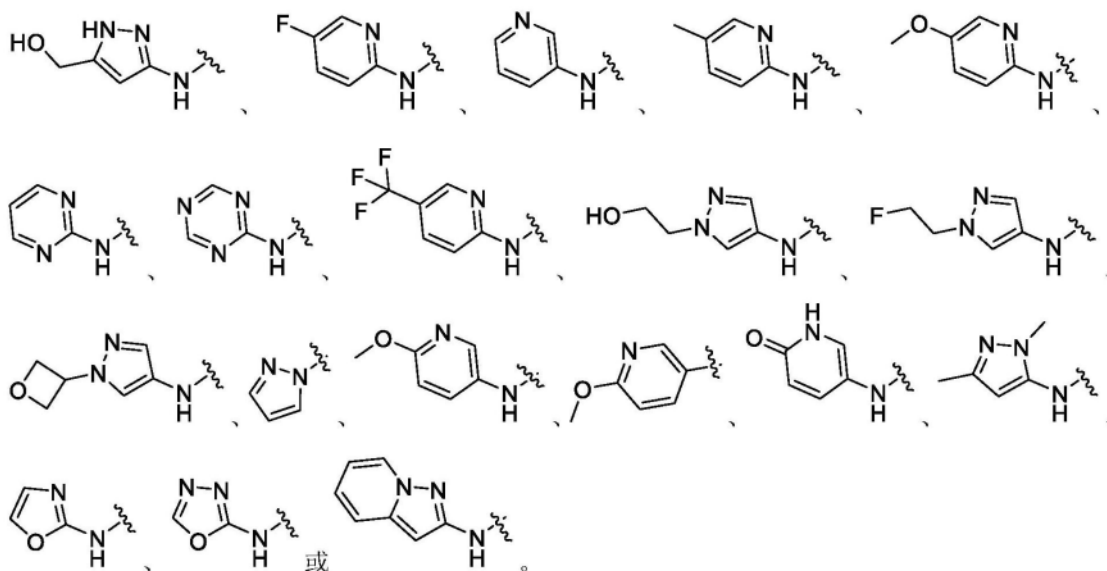
7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：



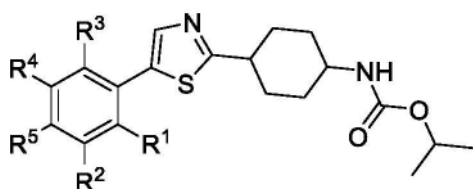
8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^{17} 、 R^{18} 独立选自H、乙基、苯氧基、异丙基、苄基或 或者 R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接

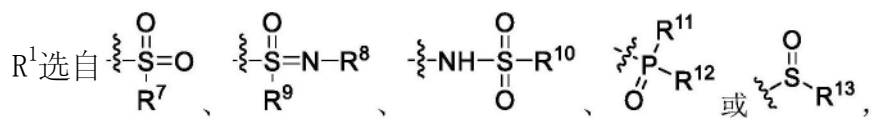
的原子 X_5 共同形成 环丙基或苯



10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其为式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐:



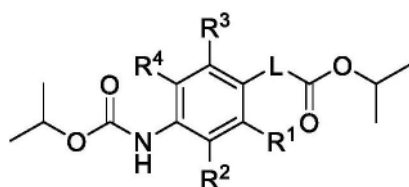
(Ib)



R^7 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或, 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或任选被一个或多个 R^{7a} 取代;

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 如权利要求1所定义。

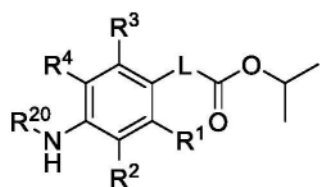
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其为式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



(II)

其中L、R¹、R²、R³、R⁴如权利要求1中所定义。

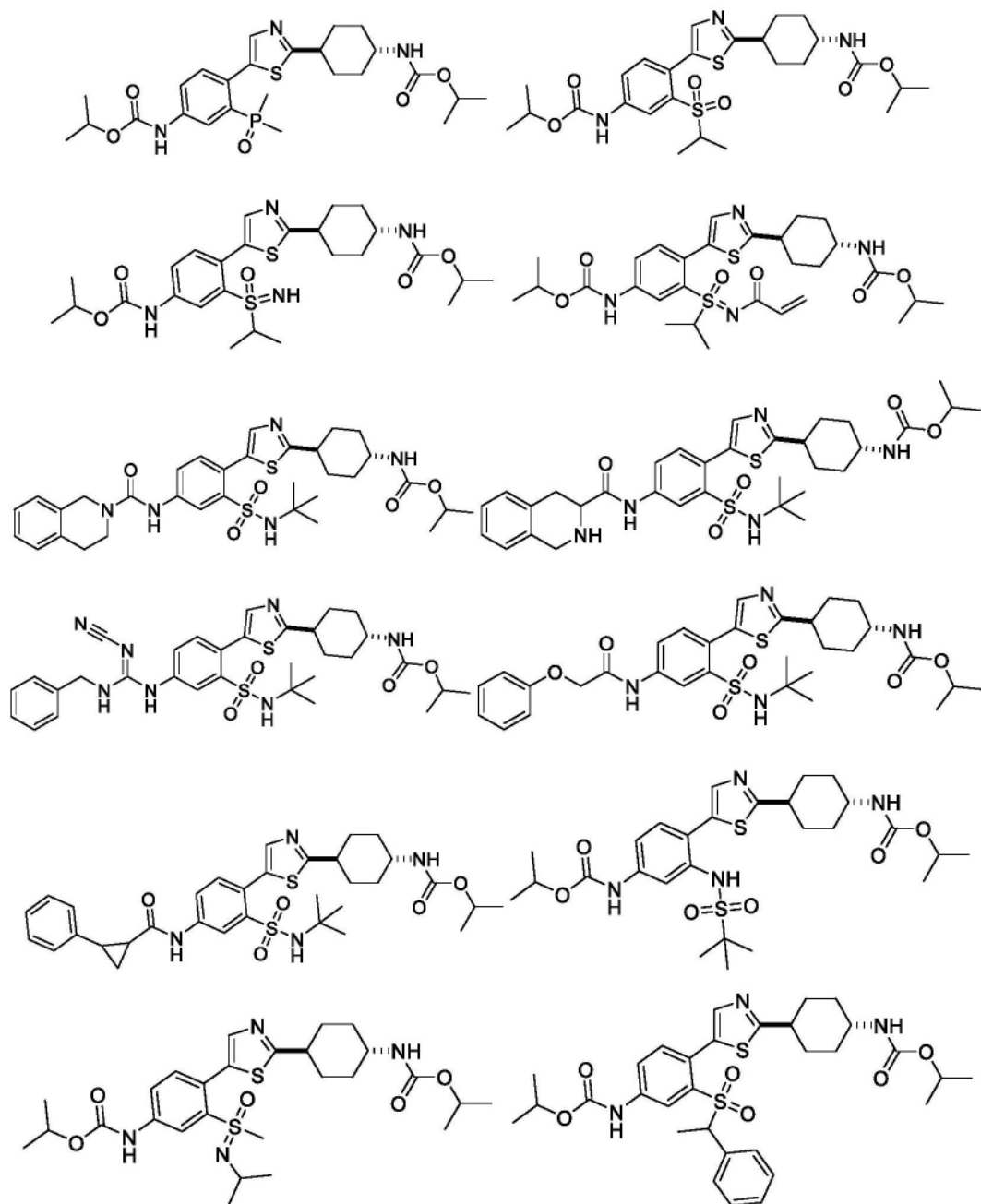
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其为式 (IIa) 化合物或其药学上可接受的盐:

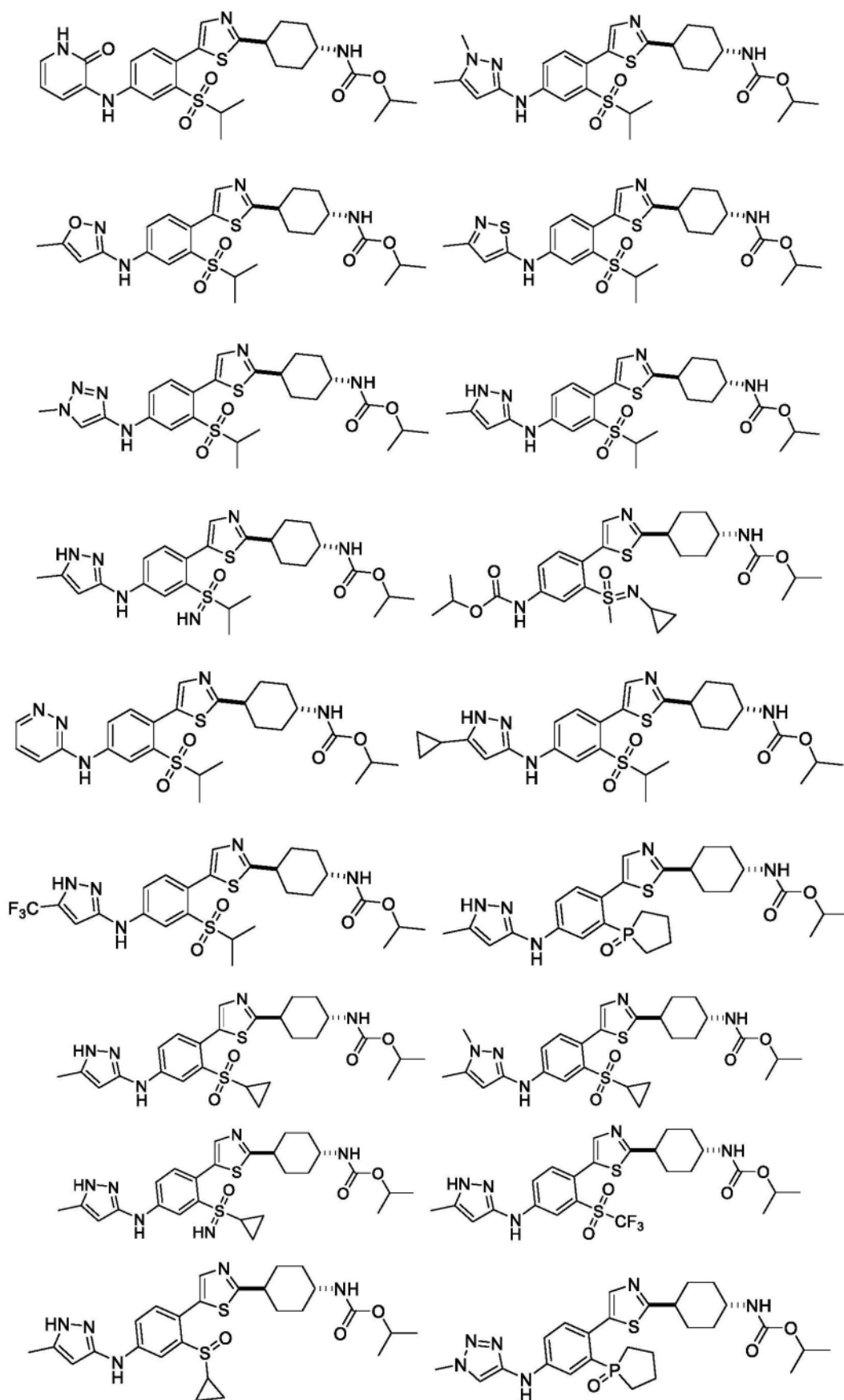


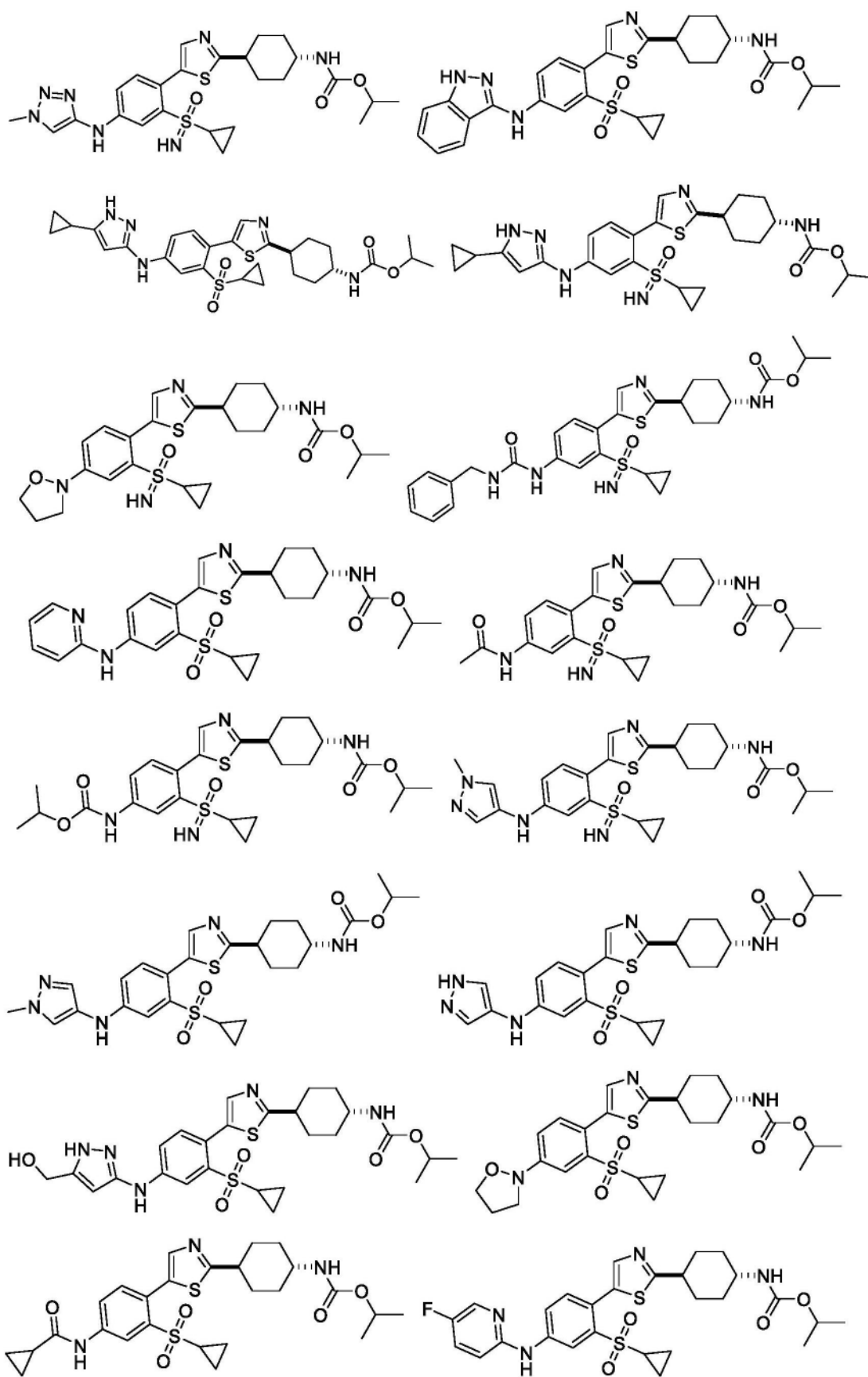
(IIa)

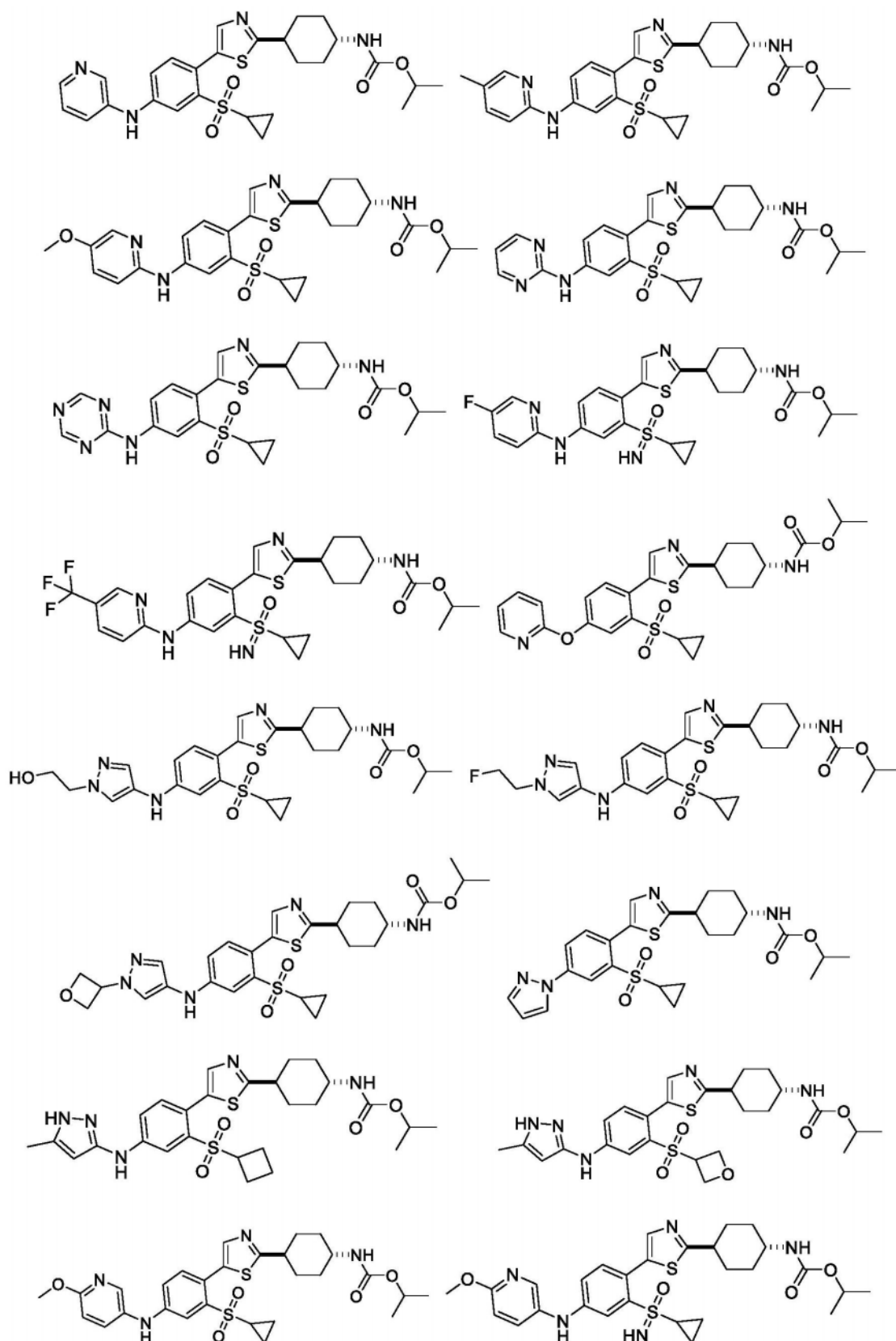
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 如权利要求1中所定义； R^{20} 选自吡唑、异噁唑、1,2,3-三唑、哒嗪、苯并吡唑、吡啶并吡唑或二氢吡啶。

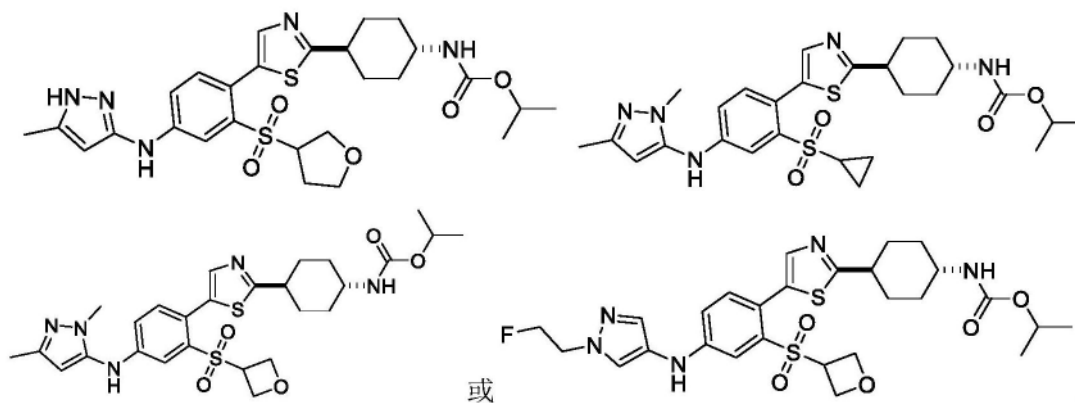
13. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：











14. 一种药物组合物, 所述组合物包含权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的辅料。

15. 权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求14所述的药物组合物在制备预防或者治疗淋巴瘤的药物中的用途。

取代芳基类化合物

[0001] 本申请要求2020年2月19日向中国国家知识产权局提交的,专利申请号为202010102773.6,发明名称为“取代芳基类化合物”以及2020年7月28日向中国国家知识产权局提交的,专利申请号为202010738095.2,发明名称为“取代芳基类化合物”的两件在先申请的优先权。所述两件申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种新型的取代芳基类化合物或药学可接受的盐,含有它们的药物组合物以及作为RAD51抑制剂的用途。

背景技术

[0003] RAD51是真核生物基因。这个基因编码的蛋白质是RAD51蛋白家族的一员,它能够帮助修复DNA双链断裂。RAD51家族成员与细菌RecA、古菌RadA和酵母RAD51同源。从酵母到人类,这种蛋白质在大多数真核细胞中高度保守。在人类中,RAD51是一种含有339个氨基酸组成的蛋白质,拥有DNA依赖性ATP激酶活性。在DNA双链断裂(DSB)修复过程中,它对同源重组起着重要作用。RAD51参与将断裂序列与未受损的同源序列之间的相互转移,使受损区域得以重新合成。

[0004] DNA损伤反应对于维持细胞基因组稳定性和细胞存活发挥着重要作用。DNA双链断裂(Double strand breaks,DSBs)是DNA损伤最严重的形式。同源重组修复是体内参与DSBs损伤修复的重要机制之一,其中RAD51是体内参与同源重组性DNA修复的关键因子。RAD51在人类的多种肿瘤组织中高表达,如乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌等,与肿瘤的转移和恶化相关(Klein et al.,DNA Repair(Amst).2008May 3;7(5):686-693)。如何有效下调肿瘤组织中的RAD51的水平,降低肿瘤细胞的DNA损伤修复能力,从而提高肿瘤治疗的疗效具有潜在的临床应用价值。

[0005] 同源重组在DNA损伤修复中具有多重作用,包括修复DNA双链断裂以及恢复由DNA交联剂引起的DNA复制阻断的损伤。同源重组通过定位DNA的同源片段并从同源模板中复制缺失的遗传信息来修复DNA双链断裂。大量研究表明,同源重组在维持基因组稳定性方面至关重要。研究表明,细胞中促进同源重组修复的蛋白质的缺陷与某些DNA损伤治疗的敏感性相关。这种敏感作用对DNA交联化疗药物和电离辐射尤为显著(Takata et al.,Mol Cell Biol.2001Apr;21(8):2858-2866;Godthelp et al.,Nucleic Acids Res.2002May 15;30(10):2172-2182)。

[0006] 最近有研究小组证明,可以通过对同源重组的部分抑制进一步提高细胞对DNA损伤疗法的敏感性。比如,使用对应于另一个旁系同源蛋白的合成肽可以抑制XRCC3(Rad51的旁系同源蛋白)。该合成肽使得中华仓鼠卵巢(CHO)细胞对顺铂更加敏感,并且抑制了DNA损伤所导致的Rad51foci的形成(Connell et al.,Cancer Res.2004May 1;64(9):3002-3005)。

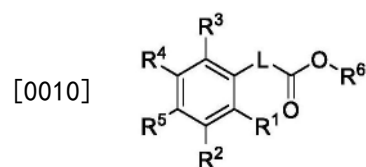
[0007] 因此,鉴于DNA同源重组修复的相关蛋白的缺陷可以提高细胞对DNA损伤治疗的敏

感性,需要开发能够抑制RAD51活性的小分子。目前Cyteir Therapeutics, Inc.发表了两篇有关RAD51抑制剂的专利申请(WO2019014315A1和WO2019051465A1),公开了一系列结构新颖的RAD51抑制剂及其医药用途,特别是可用于治疗诸如癌症、自身免疫疾病、免疫缺陷或神经变性疾病等病症。

[0008] 目前肿瘤、自身免疫性疾病等领域的治疗虽然取得了一定的进展,但仍有大量的患者需要更优、更有效的临床治疗药物和方案。鉴于巨大的未被满足的临床需求,以及基于RAD51抑制剂在肿瘤等疾病领域的潜在应用价值,本发明在现有技术基础上设计了系列化合物,以提供结构新颖、药效更好、生物利用度高、成药性强的RAD51抑制剂。

发明内容

[0009] 本发明提供一种式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐:



[0011] (I)

[0012] R^1 选自 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ | \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ | \\ \text{N}-\text{R}^8 \\ | \\ \text{R}^9 \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}-\text{S}-\text{R}^{10} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{R}^{11} \\ | \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^{12} \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ | \\ \text{R}^{13} \end{matrix}$;

[0013] R^7 选自 $\begin{matrix} \text{N} \\ | \\ \text{C} \end{matrix}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基,所述 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个 R^{7a} 取代;

[0014] R^{7a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、 NO_2 或任选被一个或多个 R^{7b} 取代的下列基团: NH_2 、SH、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_6-C_{10} 芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0015] R^{7b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、 NO_2 或任选被一个或多个 R^{7c} 取代的下列基团: NH_2 、SH、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_6-C_{10} 芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0016] R^{7c} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、 NO_2 、 NH_2 、SH、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基;

[0017] R^8 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基,所述 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个 R^{8a} 取代;

[0018] R^{8a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、 NO_2 或任选被一个或多个 R^{8b} 取代的下列基团: NH_2 、SH、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_6-C_{10} 芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0019] R^{8b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{8c} 取代的下列基团: NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0020] R^{8c} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0021] R^9 选自C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个 R^{9a} 取代;

[0022] R^{9a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{9b} 取代的下列基团: NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0023] R^{9b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{9c} 取代的下列基团: NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0024] R^{9c} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0025] R^{10} 选自C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个 R^{10a} 取代;

[0026] R^{10a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{10b} 取代的下列基团: NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0027] R^{10b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{10c} 取代的下列基团: NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基;

[0028] R^{10c} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0029] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 独立选自C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个 R^{11a} 取代;

[0030] 或者 R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成3-10元杂环基,所述3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{11a} 取代;

[0031] R^{11a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{11b} 取代的下列基团: NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环

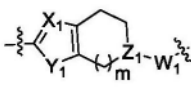
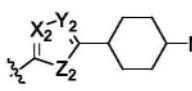
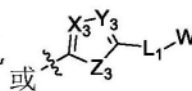
基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0032] R^{11b}选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个R^{11c}取代的下列基团：NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0033] R^{11c}选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0034] R²、R³、R⁴独立选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂或任选被一个或多个R^a取代的以下基团：NH₂、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0035] R^a选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0036] L选自 、或；

[0037] X₁、X₂、X₃、Y₂、Y₃、Z₁独立选自CR¹⁵或N；

[0038] Y₁、Z₂、Z₃独立选自O、NH或S；

[0039] m选自0、1或2；

[0040] R¹⁵选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个R^{15a}取代；

[0041] 所述R^{15a}选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0042] L₁选自苯基、C₇-C₁₂螺环基、C₆-C₁₂并环基、C₅-C₁₂桥环基、7-12元螺杂环基、6-12元并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基，所述7-12元螺杂环基、6-12元并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基含有1~3个杂原子，所述杂原子选自O、N或S；所述C₇-C₁₂螺环基、C₆-C₁₂并环基、C₅-C₁₂桥环基、7-12元螺杂环基、6-12元并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基任选被一个或多个R²⁸取代；

[0043] 所述R²⁸选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂或任选被一个或多个R^{28a}取代的以下基团：NH₂、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0044] R^{28a}选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0045] W₁、W₄独立选自化学键、NR¹⁶或O；

[0046] R¹⁶选自H、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基，所

[0064] R^{23a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0065] 或者， R^4 、 R^5 及其所连接的原子共同形成4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基，所述4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选被一个或多个 R^{24a} 取代；

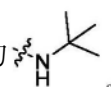
[0066] R^{24a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{24b} 取代的下列基团：NH₂、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0067] R^{24b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂或任选被一个或多个 R^{24c} 取代的下列基团：NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

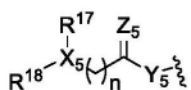
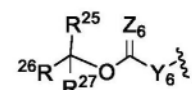
[0068] R^{24c} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0069] R^6 选自H或任选被一个或多个 R^{6a} 取代的以下基团：NH₂、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0070] R^{6a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₀环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₆-C₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

[0071] 条件是：当 L_1 为苯基，或者 R^5 为3-10元杂环基或5-10元杂芳基时， R^7 不为.

[0072] 在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 独立地为C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个 R^{11a} 取代。

[0073] 在一些实施方案中，所述 R^5 选自、或，且所述Y₅、Y₆独立选自NH或CHR²²。

[0074] 在一些实施方案中， R^{20} 选自5-10元杂芳基或C₆-C₁₀芳基，所述5-10元杂芳基或C₆-C₁₀芳基任选被 R^{20a} 取代。

[0075] 在一些实施方案中，所述 R^{20a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基任选被 R^{20b} 取代，所述 R^{20b} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂或SH。

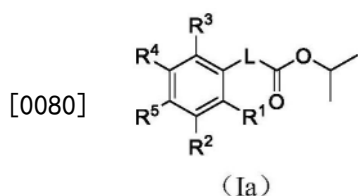
[0076] 在一些实施方案中，所述 R^{20a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO₂、NH₂、SH、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基。

[0077] 在一些实施方案中， L_1 选自C₇-C₁₂螺环基、C₆-C₁₂并环基、C₅-C₁₂桥环基、7-12元螺杂环基、6-12元并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基，所述7-12元螺杂环基、6-12元

并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基含有1~3个杂原子,所述杂原子选自O、N或S;所述C₇-C₁₂螺环基、C₆-C₁₂并环基、C₅-C₁₂桥环基、7-12元螺杂环基、6-12元并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基任选被R^{28a}取代。

[0078] 在一些实施方案中,L₁选自C₇-C₁₂螺环基、C₆-C₁₂并环基、C₅-C₁₂桥环基、7-12元螺杂环基、6-12元并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基,所述7-12元螺杂环基、6-12元并杂环基、3-10元单杂环基或5-12元桥杂环基含有1~3个杂原子,所述杂原子选自O、N或S。

[0079] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

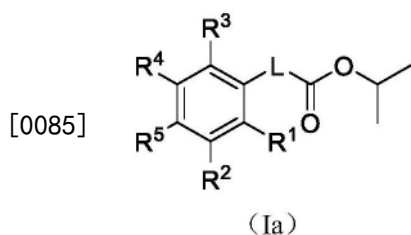


[0081] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵如式(I)所定义,L选自 或 ;

[0082] X₁、X₃、Y₁、Y₃、Z₁、Z₃、L₁、W₁、W₄、m如式(I)所定义;

[0083] 条件是:当L₁为任选被R²⁸取代的3-10元单杂环基时W₄不为化学键,其中R²⁸如式(I)所定义。

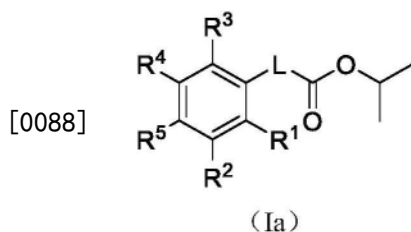
[0084] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐:



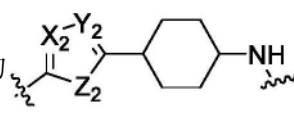
[0086] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵如式(I)所定义,L选自 , 其中X₁、Y₁、Z₁、W₁、m

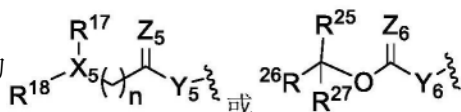
如式(I)所定义。

[0087] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

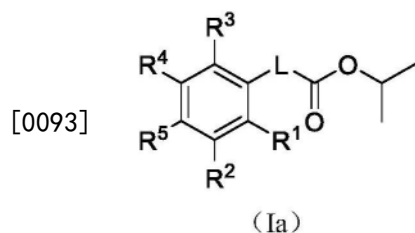


[0089] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵如式(I)所定义,

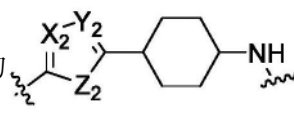
[0090] L为  X₂、Y₂和Z₂如式(I)所定义；

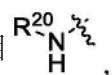
[0091] 条件是当R¹为叔丁氨磺酰基时，R⁵不为  其中X₅、Y₅、Y₆、Z₅、Z₆、R¹⁷、R¹⁸、R²⁵、R²⁶、R²⁷和n如式(I)所定义。

[0092] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐：

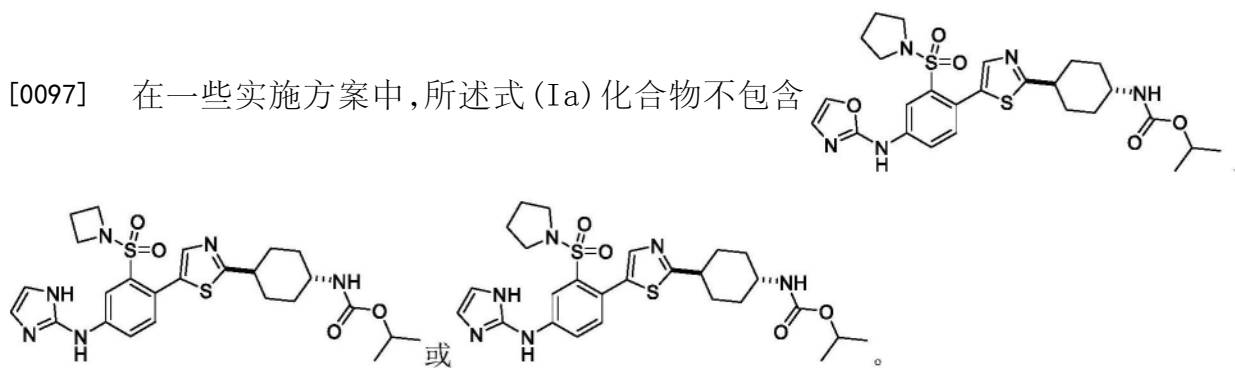


[0094] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵如式(I)所定义，

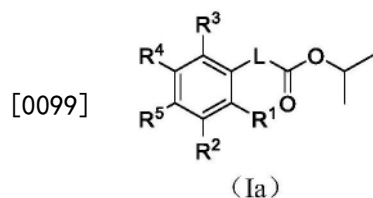
[0095] L为  X₂、Y₂和Z₂如式(I)所定义；

[0096] 条件是当R¹为叔丁氨磺酰基时，R⁵选自  R²⁰如式(I)所定义。

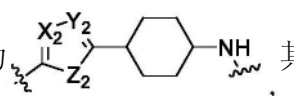
[0097] 在一些实施方案中，所述式(Ia)化合物不包含

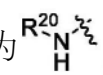


[0098] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐：

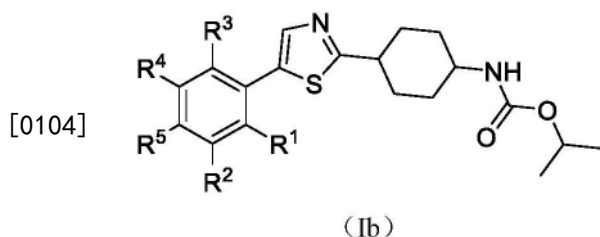


[0100] 其中R¹、R²、R³、R⁴如式(I)所定义，

[0101] L为  其中X₂、Y₂和Z₂如式(I)所定义；

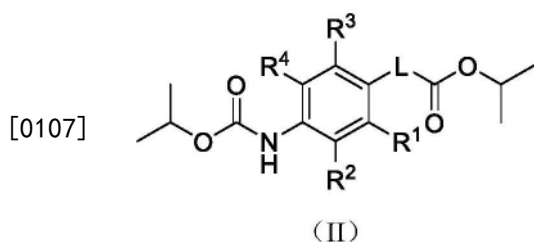
[0102] R⁵为  条件是R¹不为叔丁氨磺酰基。

[0103] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐:



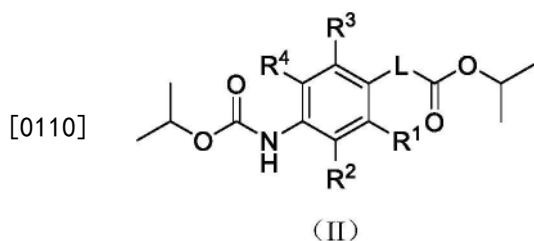
[0105] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 如式(I)中所定义,条件是 R^1 不为叔丁氨磺酰基。

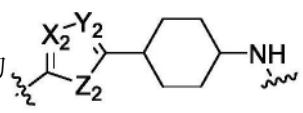
[0106] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



[0108] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、L如式(I)所定义。

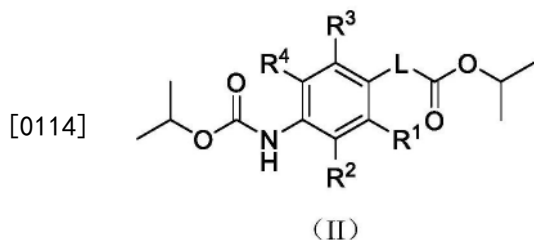
[0109] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(II)化合物或其药学上可接受的盐:

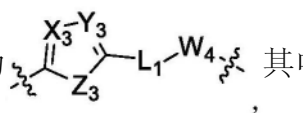


[0111] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如式(I)中所定义;L为 , 其中 X_2 、 Y_2 和 Z_2 如式(I)所定义;

[0112] 条件是当 R^1 为叔丁氨磺酰基、 X_2 为 CR^{15} 且 Y_2 为N时, Z_2 不为S。

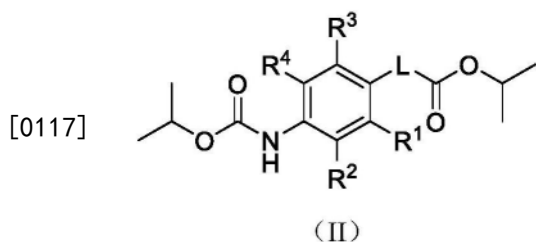
[0113] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



[0115] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如式(I)中所定义;L为 , 其中 X_3 、 Y_3 、 Z_3 、 L_1 和 W_4 如

式(I)所定义;条件是:当 L_1 为任选被 R^{28} 取代的3-10元单杂环基时 W_4 不为化学键,其中 R^{28} 如式(I)所定义。

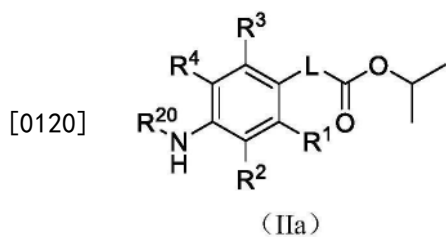
[0116] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



[0118] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如式(I)中所定义; L 为 $\begin{matrix} X_1 \\ \diagup \\ Y_1 \end{matrix} \begin{matrix} \diagdown \\ Z_1 \end{matrix} W_1$, X_1 、 Y_1 、 Z_1 、 W_1 和 m 如式(I)

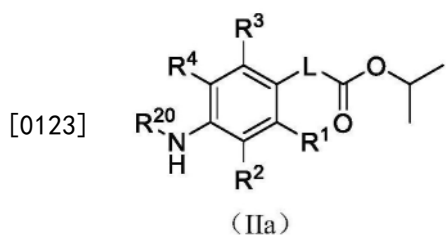
中所定义。

[0119] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(IIa)化合物或其药学上可接受的盐:



[0121] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{20} 、 L 如式(I)中所定义;且 R^1 不为叔丁基磺酰基。

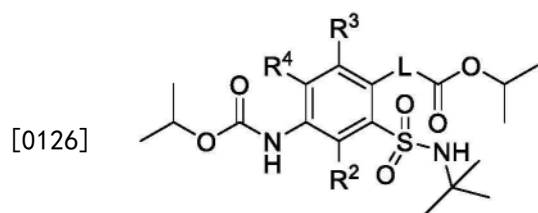
[0122] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(IIa)化合物或其药学上可接受的盐:



[0124] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{20} 如式(I)中所定义; L 为 $\begin{matrix} X_2 \\ \diagup \\ Y_2 \end{matrix} \begin{matrix} \diagdown \\ Z_2 \end{matrix} \text{NH}$, 其中 X_2 、 Y_2 和 Z_2 如式

(I)所定义; R^1 为 $\begin{matrix} O \\ || \\ R^7 \end{matrix}$ 且 R^7 不为 $\begin{matrix} \diagup \\ H \end{matrix}$ 。

[0125] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

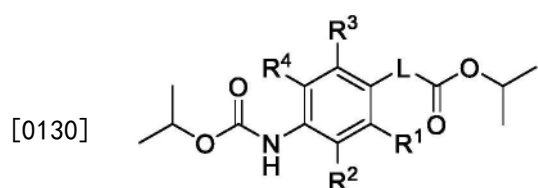


(IIb)

[0127] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 如式(I)中所定义；

[0128] L为 X_1 、 Y_1 、 Z_1 、 W_1 和m如式(I)中所定义。

[0129] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



(II)

[0131] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如式(I)中所定义,L选自 或 ;

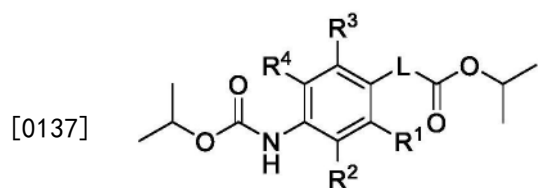
[0132] X_1 、 X_2 、 Y_2 、 Z_1 独立选自 CR^{15} 或N;

[0133] Y_1 、 Z_2 独立选自O、NH或S;

[0134] W_1 选自化学键或NH;

[0135] R^{15} 选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5-10元杂芳基。

[0136] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



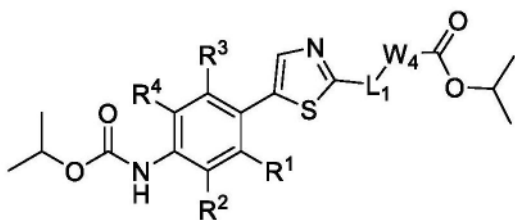
(II)

[0138] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如式(I)中所定义,L选自 或 ;

[0139] 条件是:当 R^1 为叔丁氨磺酰基、 X_2 为 CR^{15} 、 Y_2 为N时, Z_2 不为S,其中 R^{15} 、 X_2 、 Y_2 、 Z_2 、 X_3 、 Y_3 、 Z_3 、 L_1 和 W_4 如式(I)所定义。

[0140] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(IV)化合物或其药学上可接受的盐:

[0141]

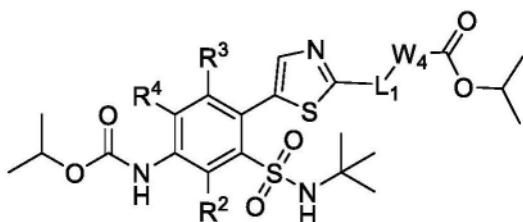


(IV)

[0142] 其中R¹、R²、R³、R⁴、L₁、W₄如式(I)所定义。

[0143] 在一些实施方案中,所述式(I)、式(II)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐为式(V)化合物或其药学上可接受的盐:

[0144]

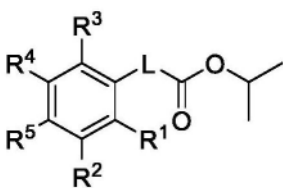


(V)

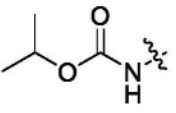
[0145] 其中R²、R³、R⁴、L₁、W₄如式(I)所定义。

[0146] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[0147]

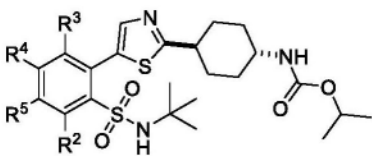


(Ia)

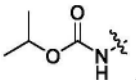
[0148] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L如式(I)所定义,且R⁵不为 .

[0149] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(VII)化合物或其药学上可接受的盐:

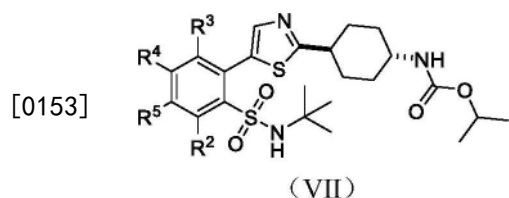
[0150]



(VII)

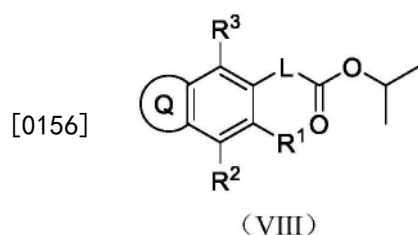
[0151] 其中R²、R³、R⁴、R⁵如式(I)所定义,且R⁵不为 .

[0152] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(VII)化合物或其药学上可接受的盐:



[0154] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 如式(I)所定义, R^5 选自 $R^{18}-X_5-(Y_5)_n-Z_5$ 或 $R^{20}-N_5$; 条件是当 R^5 为 $R^{18}-X_5-(Y_5)_n-Z_5$ 时, Z_5 为 NR^{23} 或 Y_5 为 CHR^{22} 。

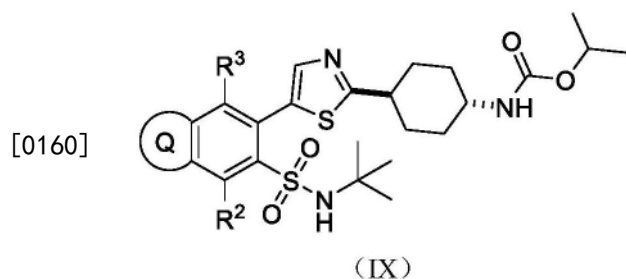
[0155] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(VIII)化合物或其药学上可接受的盐:



[0157] 其中,环Q选自4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,所述4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选被一个或多个 R^{24a} 取代;

[0158] R^1 、 R^2 、 R^3 、 L 、 R^{24a} 如式(I)所定义。

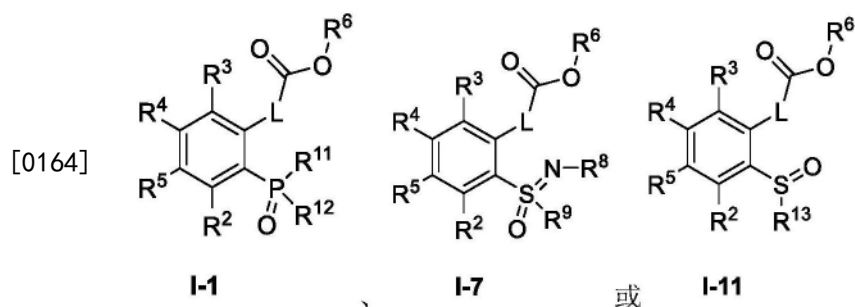
[0159] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐为式(IX)化合物或其药学上可接受的盐:



[0161] 其中,环Q选自4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,所述4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选被一个或多个 R^{24a} 取代;

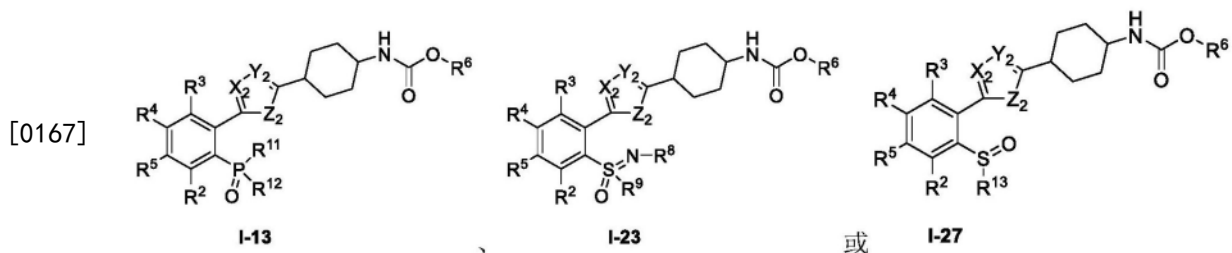
[0162] R^2 、 R^3 、 R^{24a} 如式(I)所定义。

[0163] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自式I-1、I-7或I-11化合物或其药学上可接受的盐:



[0165] 其中, L 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如式(I)所定义。

[0166] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自式I-13、I-23或式I-27化合物或其药学上可接受的盐:



[0168] 其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X_2 、 Z_2 和 Y_2 如式(I)所定义。

[0169] 在一些实施方案中, R^1 选自 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{R}^7}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\text{N--R}^8$ 、 $\text{--}\text{NH--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\text{R}^{10}$ 或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{P}}}\text{--}\overset{\text{R}^{11}}{\text{R}^{12}}$ 。

[0170] 在一些实施方案中, R^1 选自 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{R}^7}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\text{N--R}^8$ 或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{P}}}\text{--}\overset{\text{R}^{11}}{\text{R}^{12}}$ 。

[0171] 在一些实施方案中, R^1 选自 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\text{N--R}^8$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{P}}}\text{--}\overset{\text{R}^{11}}{\text{R}^{12}}$ 或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{--}\text{R}^{13}$ 。

[0172] 在一些实施方案中, R^1 选自 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\text{N--R}^8$ 或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{P}}}\text{--}\overset{\text{R}^{11}}{\text{R}^{12}}$ 。

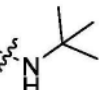
[0173] 在一些实施方案中, R^1 选自 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{R}^7}$ 或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\text{N--R}^8$ 。

[0174] 在一些实施方案中, R^1 选自 $\text{--}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}\overset{\text{O}}{\text{R}^7}$ 。

[0175] 在一些实施方案中, R^7 选自 $\text{--}\text{NH--}$ $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ 环烷基、3-10元杂环基或 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ 芳基,所述 $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ 环烷基、3-10元杂环基或 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ 芳基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。在一些实施方案中, R^7 选自 $\text{--}\text{NH--}$ $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ 环烷基或 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ 芳基,所述 $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ 环烷基或 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ 芳基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。

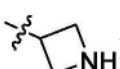
[0176] 在一些实施方案中, R^7 选自 $\text{--}\text{NH--}$ 或 $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 烷基,所述 $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 烷基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。

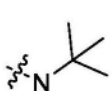
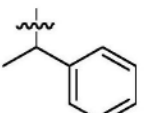
[0177] 在一些实施方案中, R^7 选自3-10元杂环基,所述3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。

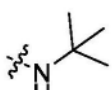
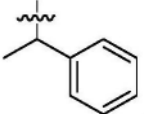
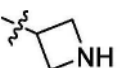
[0178] 在一些实施方案中, R^7 选自 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、3-7 元杂环基或 C_6 - C_{10} 芳基, 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、3-7 元杂环基或 C_6 - C_{10} 芳基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。

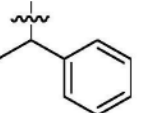
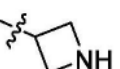
[0179] 在一些实施方案中, R^7 选自氧杂环丁基、 或氧杂环戊基, 所述氧杂环丁基、 或氧杂环戊基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。

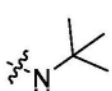
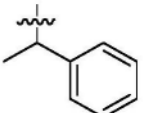
[0180] 在一些实施方案中, R^7 选自 C_3 - C_{10} 环烷基、氧杂环丁基、、氧杂环戊基或 C_6 - C_{10} 芳基, 所述 C_3 - C_{10} 环烷基、氧杂环丁基、、氧杂环戊基或 C_6 - C_{10} 芳基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。

[0181] 在一些实施方案中, R^7 选自 C_3 - C_6 环烷基、氧杂环丁基、 或氧杂环戊基, 所述 C_3 - C_6 环烷基、氧杂环丁基、 或氧杂环戊基任选被一个或多个 R^{7a} 取代。

[0182] 在一些实施方案中, R^7 选自 、、 CF_3 、 CH_2F 、异丙基、新戊基、环丙基、环丁基、叔丁基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环丁基或苯基。

[0183] 在一些实施方案中, R^7 选自 、、 CF_3 、 CH_2F 、异丙基、新戊基、环丙基、环丁基、叔丁基、氧杂环丁基、、氧杂环戊基或苯基。

[0184] 在一些实施方案中, R^7 选自 、 CF_3 、 CH_2F 、异丙基、新戊基、环丙基、环丁基、叔丁基、氧杂环丁基、、氧杂环戊基或苯基。

[0185] 在一些实施方案中, R^7 选自 、、 CF_3 、 CH_2F 、异丙基、新戊基、环丙基、叔丁基或苯基。

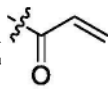
[0186] 在一些实施方案中, R^7 选自环丙基、环丁基、氧杂环丁基、 或氧杂环戊基。

[0187] 在一些实施方案中, R^8 选自 H 、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{8a} 取代。

[0188] 在一些实施方案中, R^8 选自 H 、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10}

环烷基任选被一个或多个 R^{8a} 取代。

[0189] 在一些实施方案中, R^8 选自 H 、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,所述 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基任选被一个或多个 R^{8a} 取代。

[0190] 在一些实施方案中, R^8 选自 H 、甲基、环丙基或.

[0191] 在一些实施方案中, R^9 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基,所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{9a} 取代。

[0192] 在一些实施方案中, R^9 选自 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{9a} 取代。

[0193] 在一些实施方案中, R^9 为 C_1 - C_{10} 烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{9a} 取代。

[0194] 在一些实施方案中, R^9 选自 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基,所述 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{9a} 取代。

[0195] 在一些实施方案中, R^9 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或3-7元杂环基,所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或3-7元杂环基任选被一个或多个 R^{9a} 取代。

[0196] 在一些实施方案中, R^9 选自甲基、异丙基、环丁基、氧杂环丁基或环丙基。

[0197] 在一些实施方案中, R^9 选自甲基、异丙基或环丙基。

[0198] 在一些实施方案中, R^9 选自环丙基。

[0199] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_1 - C_{10} 烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{10a} 取代。

[0200] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_1 - C_6 烷基,所述 C_1 - C_6 烷基任选被一个或多个 R^{10a} 取代。

[0201] 在一些实施方案中, R^{10} 为叔丁基。在一些实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 独立地为 C_1 - C_{10} 烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{11a} 取代。

[0202] 在一些实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 独立地为 C_1 - C_6 烷基,所述 C_1 - C_6 烷基任选被一个或多个 R^{11a} 取代。

[0203] 在一些实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 独立选自甲基、乙基或异丙基。

[0204] 在一些实施方案中, R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成3-10元杂环基,所述3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{11a} 取代。

[0205] 在一些实施方案中, R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成3-7元杂环基,所述3-7元杂环基任选被一个或多个 R^{11a} 取代。

[0206] 在一些实施方案中, R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成或.

[0207] 在一些实施方案中, R^{11} 与 R^{12} 以及它们所连接的原子共同形成.

[0208] 在一些实施方案中, R^{13} 选自 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基,所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{11a} 取代。

[0209] 在一些实施方案中, R^{13} 选自 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,所述 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基任选被一个或多个 R^{11a} 取代。

[0210] 在一些实施方案中, R^{13} 选自异丙基或环丙基。

[0211] 在一些实施方案中, R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 独立选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基。

[0212] 在一些实施方案中, R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 独立选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_{10} 烯基或=O。

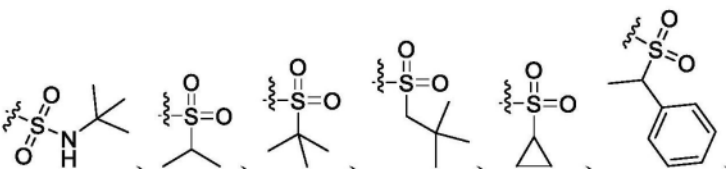
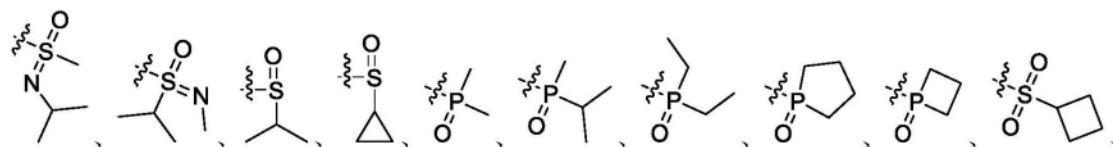
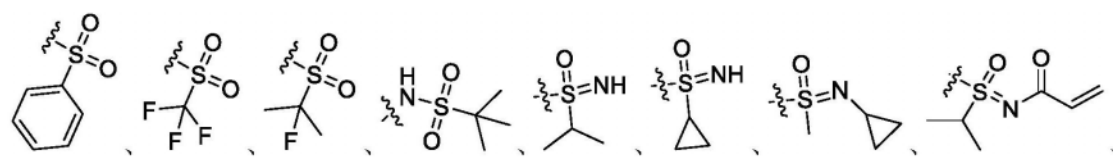
[0213] 在一些实施方案中, R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 独立选自 F、Cl、Br、I、=O、 C_2 - C_{10} 烯基或 C_6 - C_{10} 芳基。

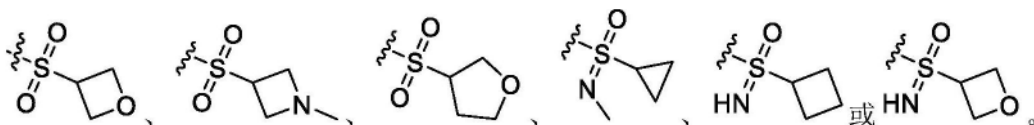
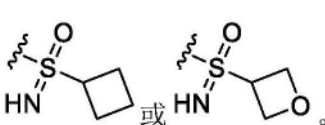
[0214] 在一些实施方案中, R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 独立选自 F、Cl、Br、=O、 C_2 - C_4 烯基、 C_1 - C_6 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基。

[0215] 在一些实施方案中, R^{7a} 选自 F 或苯基。

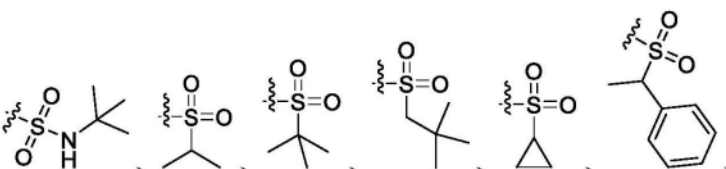
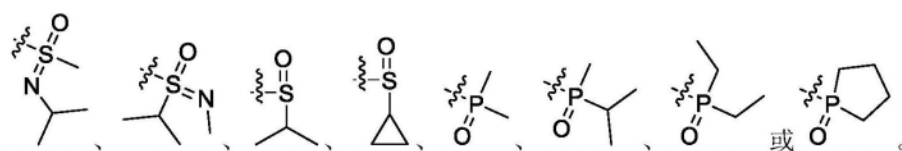
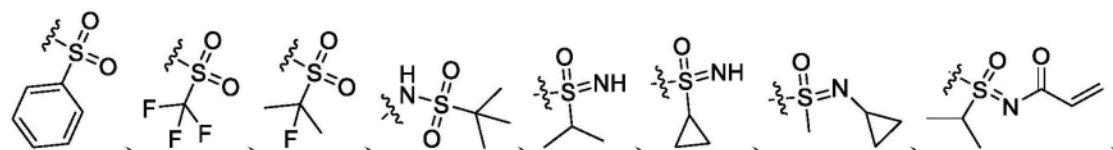
[0216] 在一些实施方案中, R^{8a} 选自=O 或乙烯基。

[0217] 在一些实施方案中, R^1 选自

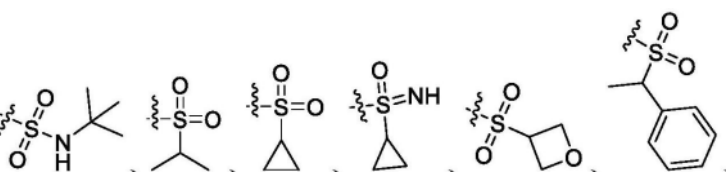



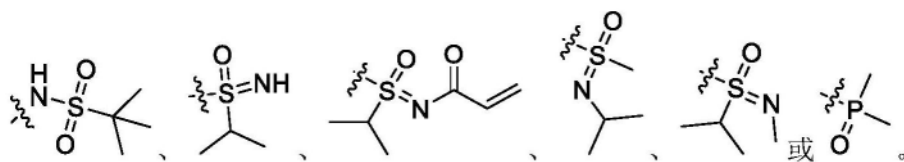
[0218]  或 .

[0219] 在一些实施方案中, R^1 选自

[0220] 在一些实施方案中, R^1 选自





[0221] 在一些实施方案中, R^2 、 R^3 、 R^4 独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN 或任选被 R^a 取代的以下基团: NH_2 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或 5-10 元杂芳基。

[0222] 在一些实施方案中, R^2 、 R^3 、 R^4 独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、甲基、乙基、异丙基、环丙基或苯基。

[0223] 在一些实施方案中, R^2 、 R^3 、 R^4 独立地为 H。

[0224] 在一些实施方案中, L 选自 或

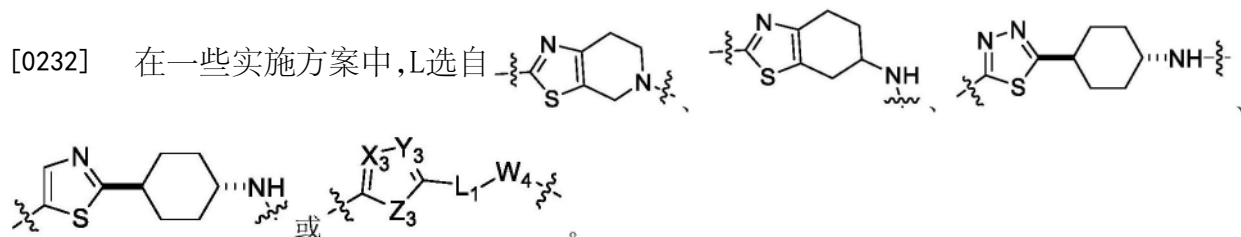
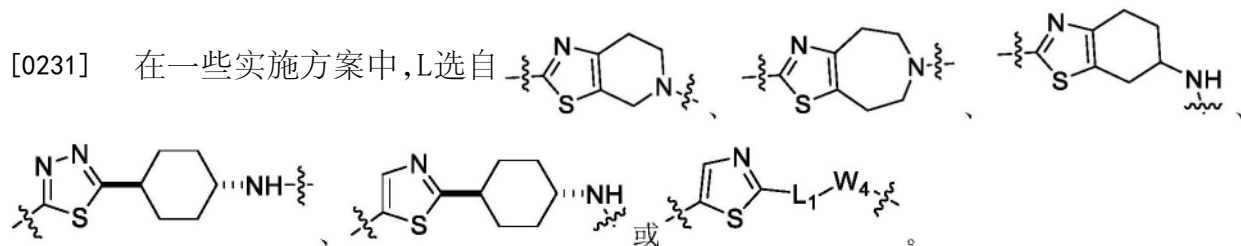
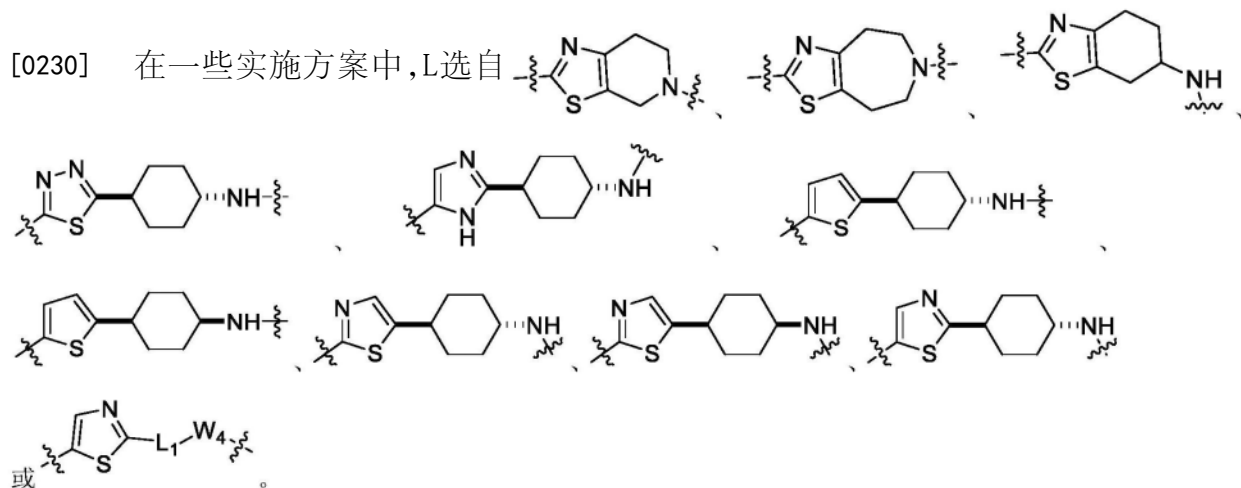
[0225] 在一些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 独立选自 N 或 CH。

[0226] 在一些实施方案中, Y_1 、 Z_2 、 Z_3 独立地为 S。

[0227] 在一些实施方案中, m 选自 1 或 2。

[0228] 在一些实施方案中, m 选自 1。

[0229] 在一些实施方案中, W_1 、 W_4 独立选自 NH 或化学键。



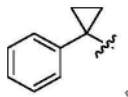
[0233] 在一些实施方案中, 所述 L_1 - W_4 选自苯基-NH-、 C_7 - C_{12} 螺环基-NH-、7-12 元螺杂

[0243] 在一些实施方案中, R^{17a} 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN 或任选被一个或多个 R^{17b} 取代的下列基团: C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基。

[0244] 在一些实施方案中, R^{17a} 选自 F 或苯基。

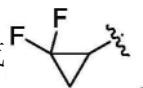
[0245] 在一些实施方案中, R^{17a} 选自苯基。

[0246] 在一些实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 独立选自 H、乙基、苯基、苯氧基、异丙基、苄基或



[0247] 在一些实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 独立选自 H、苯基、苯氧基、异丙基或苄基。

[0248] 在一些实施方案中, R^{25} 、 R^{26} 独立选自 H、甲基、环丙基或



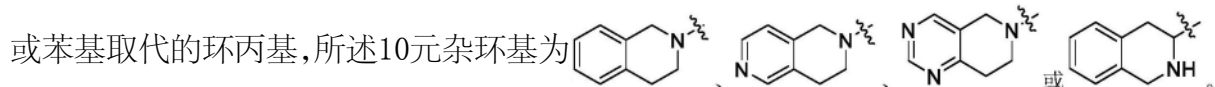
[0249] 在一些实施方案中, R^{25} 、 R^{26} 独立选自 H、甲基或环丙基。

[0250] 在一些实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 选自 H 或 C_1-C_{10} 烷基。

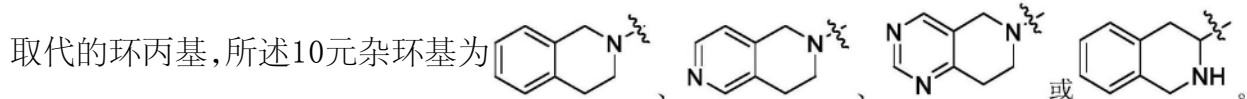
[0251] 在一些实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 选自 H 或甲基。

[0252] 在一些实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的原子 X_5 共同形成 3-10 元杂环基或 C_3-C_{10} 环烷基, 所述 3-10 元杂环基或 C_3-C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{17a} 取代;

[0253] 在一些实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的原子 X_5 共同形成 10 元杂环基、环丙基



[0254] 在一些实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的原子 X_5 共同形成 10 元杂环基或苯基



在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基或 $-C(0)-C_6-C_{10}$ 芳基, 所述 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基或 $-C(0)-C_6-C_{10}$ 芳基任选被一个或多个 R^{20a} 取代。

[0255] 在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基或 $-C(0)-C_6-C_{10}$ 芳基, 所述 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{20a} 取代。

[0256] 在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-10 元杂芳基, 所述 5-10 元杂芳基任选被一个或多个 R^{20a} 取代。

[0257] 在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R^{20a} 取代。

[0258] 在一些实施方案中, R^{20a} 选自 F、=O、OH、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 3-10 元杂环基, 其中所述 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 3-10 元杂环基任选被一个或多个 R^{20b} 取代。

[0259] 在一些实施方案中, R^{20a} 选自 =O、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基, 其中所述 C_1-C_{10} 烷基任选被一个或多个 R^{20b} 取代。

[0260] 在一些实施方案中, R^{20b} 选自 F 或 OH。

[0261] 在一些实施方案中, R^{20b} 选自 F。

[0262] 在一些实施方案中, R^{20a} 选自 F、=O、OH、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、环丙

基、甲氧基、氧杂环丁烷基或苯基。

[0263] 在一些实施方案中, R^{20a} 选自 $=O$ 、 CH_3 、 CF_3 、环丙基或苯基。

[0264] 在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基或 $-C(O)-C_6-C_{10}$ 芳基, 所述 5-10 元杂芳基选自吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、哒嗪基、三嗪基、苯并吡唑基或吡啶并吡唑基, 所述 5-10 元杂环基为二氢吡啶基, 所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基。

[0265] 在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基或 $C(O)-C_6-C_{10}$ 芳基, 所述 5-10 元杂芳基选自吡唑、异噁唑、1,2,3-三唑、苯并吡唑或吡啶并吡唑, 所述 5-10 元杂环基选自二氢吡啶, 所述 C_6-C_{10} 芳基选自苯基。

[0266] 在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基或 $-C(O)-C_6-C_{10}$ 芳基, 所述 5-10 元杂芳基选自吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、哒嗪基、苯并吡唑基或吡啶并吡唑基, 所述 5-10 元杂环基为二氢吡啶基, 所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基。

[0267] 在一些实施方案中, R^{20} 选自 5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基或 $-C(O)-C_6-C_{10}$ 芳基, 所述 5-10 元杂芳基选自吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、苯并吡唑基或吡啶并吡唑基, 所述 5-10 元杂环基为二氢吡啶基, 所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基。

[0268] 在一些实施方案中, R^{23} 选自 CN 或 C_1-C_{10} 烷基。

[0269] 在一些实施方案中, R^{23} 为 CN。

[0270] 在一些实施方案中, X_5 选自 N 或 CH。

[0271] 在一些实施方案中, Y_5 、 Y_6 独立选自化学键、NH 或 CH_2 。

[0272] 在一些实施方案中, Y_5 、 Y_6 独立选自 NH 或 CH_2 。

[0273] 在一些实施方案中, Y_5 选自化学键、NH 或 CH_2 。

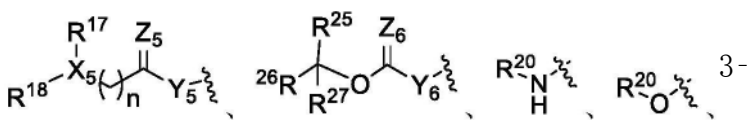
[0274] 在一些实施方案中, Y_5 选自 NH 或 CH_2 。

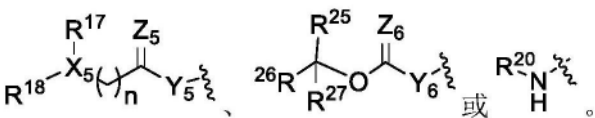
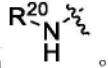
[0275] 在一些实施方案中, Y_6 为 NH。

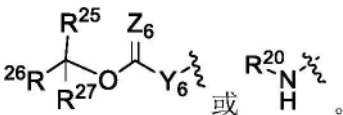
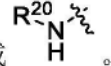
[0276] 在一些实施方案中, Z_5 、 Z_6 独立选自 O 或 N-CN。

[0277] 在一些实施方案中, Z_5 选自 O 或 N-CN。

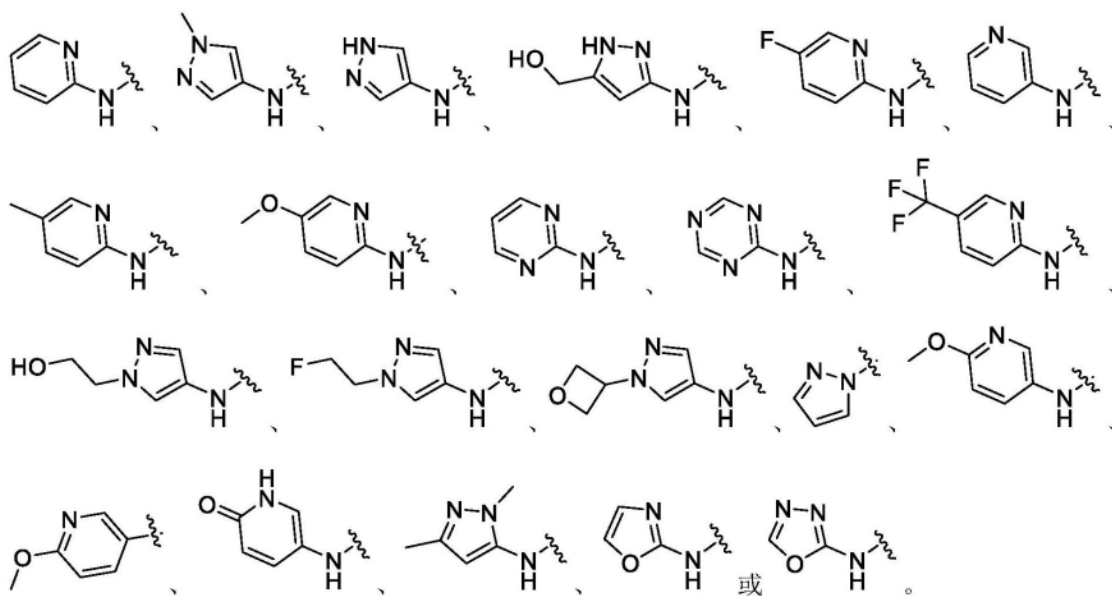
[0278] 在一些实施方案中, Z_6 为 O。

[0279] 在一些实施方案中, R^5 选自  3-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基; 所述 3-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R^{20a} 取代。

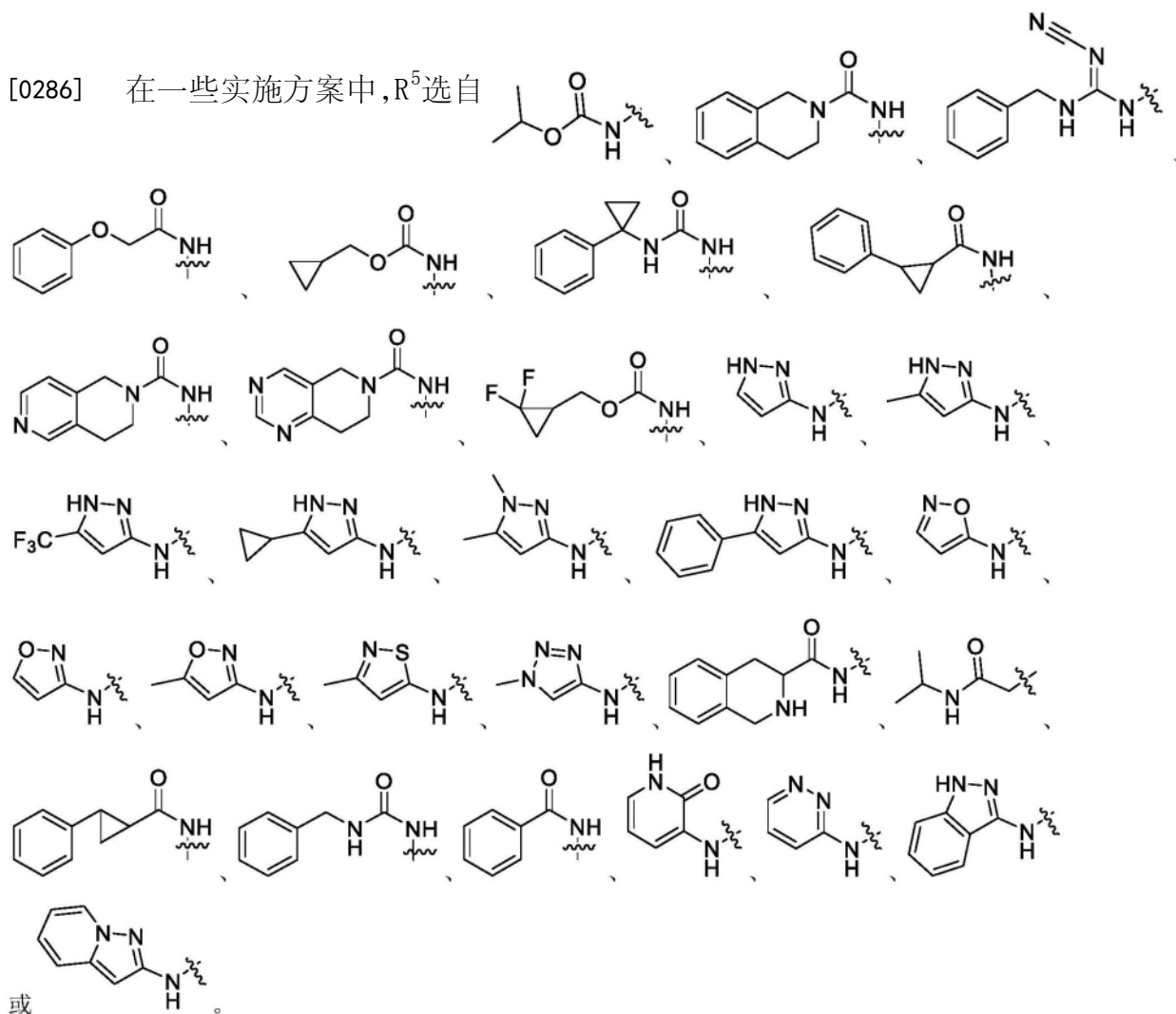
[0280] 在一些实施方案中, R^5 选自  或 。

[0281] 在一些实施方案中, R^5 选自  或 。

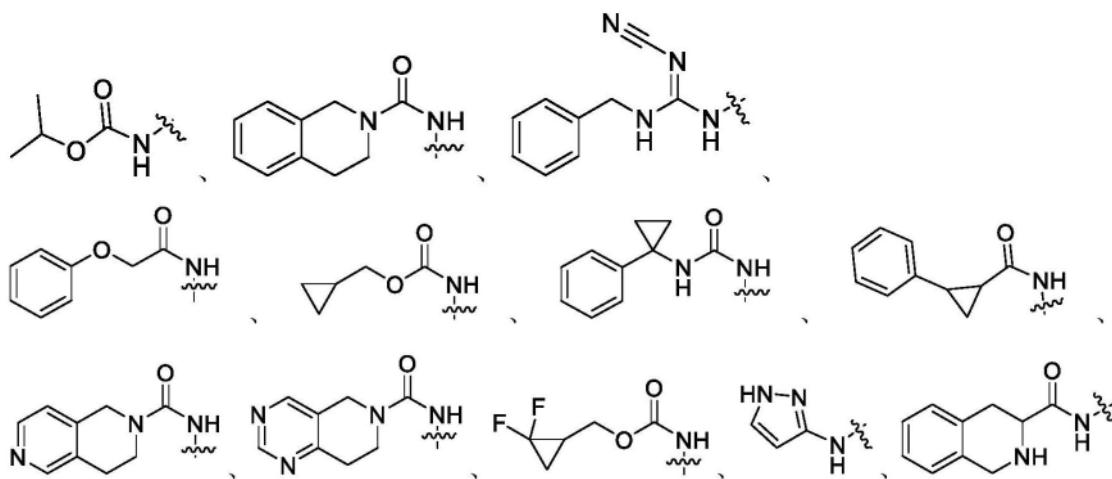
[0282] 在一些实施方案中, R^5 选自 $R^{20}O$ 、3-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基。



[0286] 在一些实施方案中, R^5 选自



[0287] 在一些实施方案中, R^5 选自



[0288] 或 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 及其所连接的原子共同形成4-6元杂环

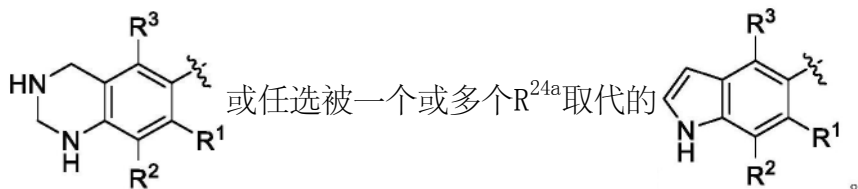
基、苯基或5-6元杂芳基,所述4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选被一个或多个 R^{24a} 取代。

[0289] 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 及其所连接的原子共同形成4-6元杂环基或5-6元杂芳基,所述4-6元杂环基或5-6元杂芳基任选被一个或多个 R^{24a} 取代。

[0290] 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 及其所连接的原子共同形成6元杂环基或5元杂芳基,所述6元杂环基或5元杂芳基任选被一个或多个 R^{24a} 取代。

[0291] 在一些实施方案中, 中的环Q选自6元杂环基或5元杂芳基,所述6元杂环基或5元杂芳基任选被 R^{24a} 取代。

[0292] 在一些实施方案中, 选自任选被一个或多个 R^{24a} 取代的



[0293] 在一些实施方案中, 选自 或 。

[0294] 在一些实施方案中, R^{24a} 选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O或任选被一个或多个 R^{24b} 取代的下列基团: NH_2 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5-10元杂芳基。

[0295] 在一些实施方案中, R^{24a} 选自 $=O$ 或任选被一个或多个 R^{24b} 取代的 C_1-C_{10} 烷基。

[0296] 在一些实施方案中, R^{24a} 选自 $=O$ 或任选被一个或多个 R^{24b} 取代的甲基。

[0297] 在一些实施方案中, R^{24b} 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 、 $=O$ 或任选被一个或多个 R^{24c} 取代的下列基团: NH_2 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基。

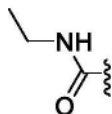
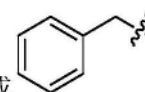
[0298] 在一些实施方案中, R^{24b} 选自 $=O$ 、任选被一个或多个 R^{24c} 取代的 NH_2 或任选被一个或多个 R^{24c} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。

[0299] 在一些实施方案中, R^{24b} 选自 $=O$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 或苯基。

[0300] 在一些实施方案中, R^{24c} 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 、 $=O$ 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 或 C_1-C_{10} 烷基。

[0301] 在一些实施方案中, R^{24c} 为 C_1-C_{10} 烷基。

[0302] 在一些实施方案中, R^{24c} 为乙基。

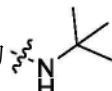
[0303] 在一些实施方案中, R^{24a} 选自 $=O$ 、 或 。

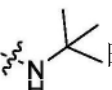
[0304] 在一些实施方案中, R^6 选自任选被一个或多个 R^{6a} 取代的以下基团: NH_2 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基。

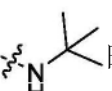
[0305] 在一些实施方案中, R^{6a} 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基。

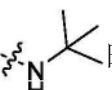
[0306] 在一些实施方案中, R^6 为 C_1-C_{10} 烷基。

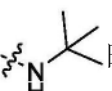
[0307] 在一些实施方案中, R^6 为异丙基。

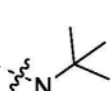
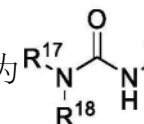
[0308] 在一些实施方案中, 当 R^7 为  时, R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的原子 X_5 共同形成3-10元杂环基或 C_3-C_{10} 环烷基, 所述3-10元杂环基或 C_3-C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{17a} 取代。

[0309] 在一些实施方案中, 当 R^7 为  时, n 为1。

[0310] 在一些实施方案中, 当 R^7 为  时, X_5 为 CR^{21} 。

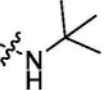
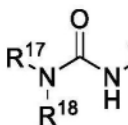
[0311] 在一些实施方案中, 当 R^7 为  时, Y_5 、 Y_6 独立地为 CHR^{22} 。

[0312] 在一些实施方案中, 当 R^7 为  时, Z_5 、 Z_6 独立地为 NR^{23} 。

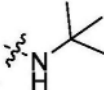
[0313] 在一些实施方案中, 当 R^7 为  时, 且当 R^5 为  时, R^{17} 、 R^{18} 独立选自 H 、

C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_6-C_{10} 芳基氧基, 所述 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_6-C_{10} 芳基氧基任选被一个或多个 R^{17a} 取代, 或者 R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的 N 原子共同形成3-10元杂环基, 所述

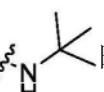
3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{17a} 取代。

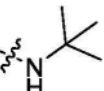
[0314] 在一些实施方案中,当 R^7 为时,且当 R^5 为时, R^{17} 、 R^{18} 独立选自H、

C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基,所述 C_3 - C_{10} 环烷基或3-10元杂环基任选被一个或多个 R^{17a} 取代,或者 R^{17} 、 R^{18} 以及它们所连接的N原子共同形成9-10元杂环基,所述9-10元杂环基任选被一个或多个 R^{17a} 取代。

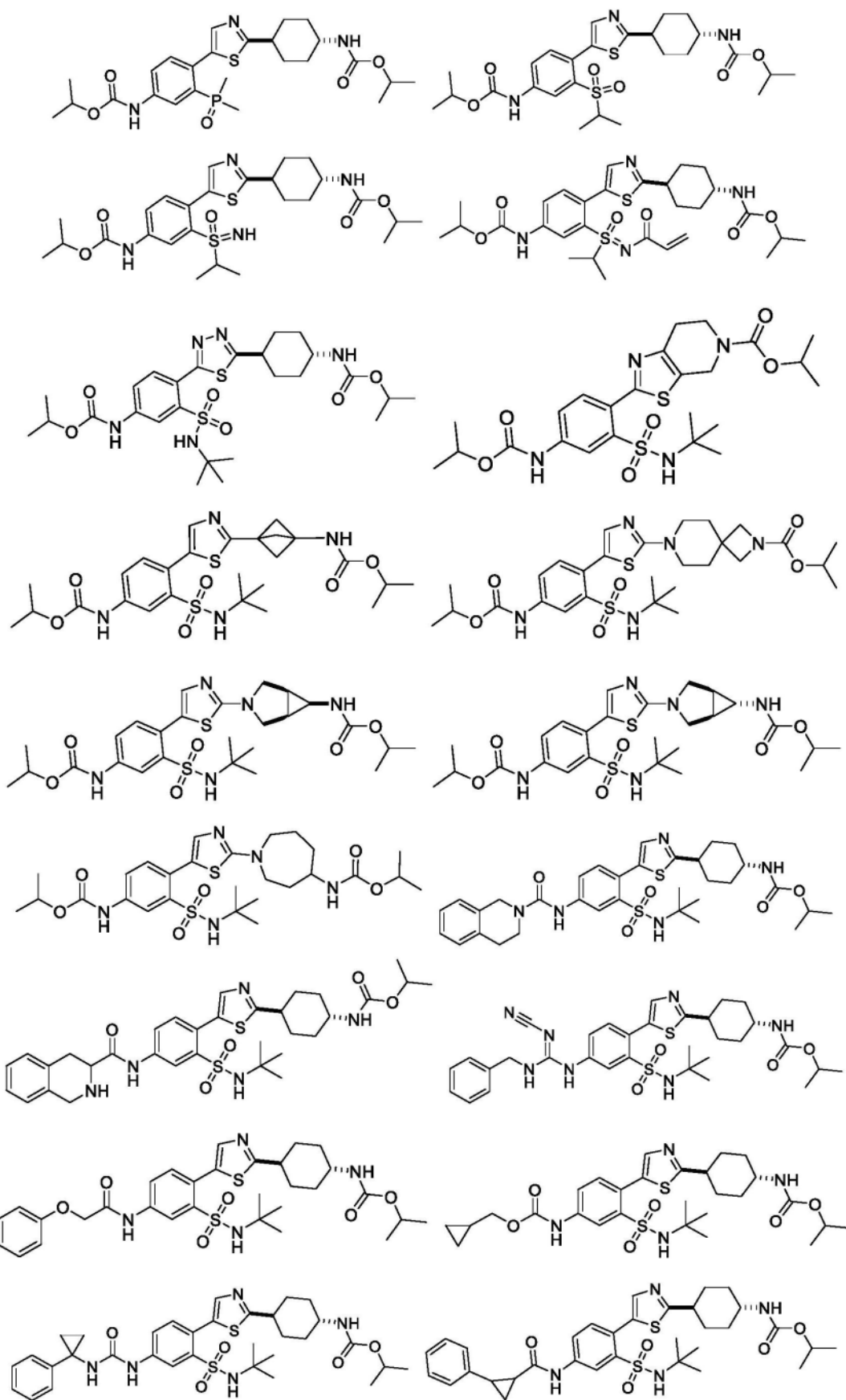
[0315] 在一些实施方案中,当 R^7 为时, R^{25} 、 R^{26} 独立选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环

基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 - C_{10} 芳基氧基,所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 - C_{10} 芳基氧基任选被一个或多个 R^{17a} 取代。

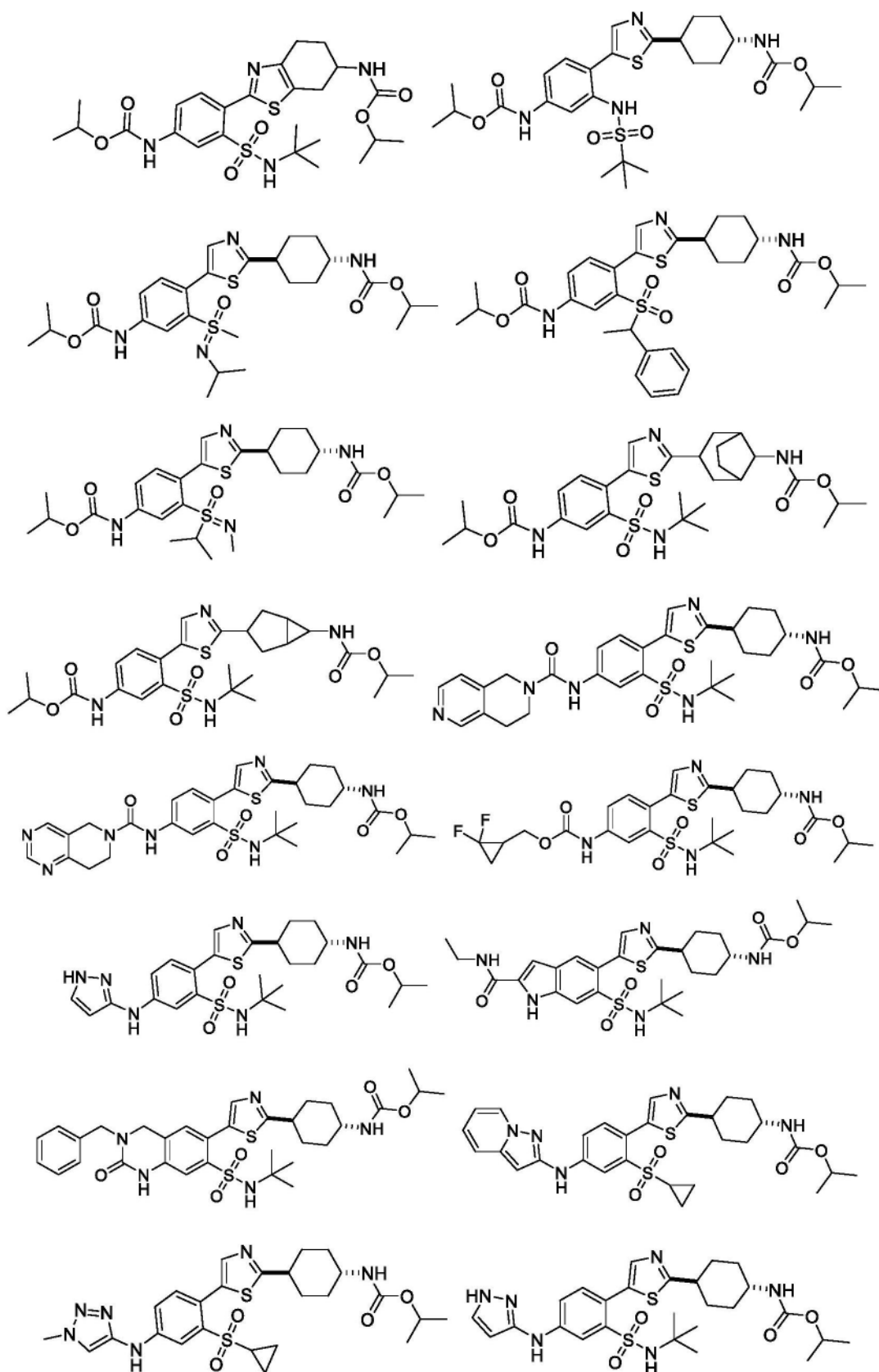
[0316] 在一些实施方案中,当 R^7 为时, R^{25} 、 R^{26} 独立选自H或 C_3 - C_{10} 环烷基, R^{27} 为H,所述 C_3 - C_{10} 环烷基任选被一个或多个 R^{17a} 取代。

[0317] 在一些实施方案中,当 R^7 为时, R^{25} 为 C_3 - C_6 环烷基, R^{26} 、 R^{27} 均为H,所述 C_3 - C_6 环烷基任选被一个或多个F、Cl、Br或I取代。

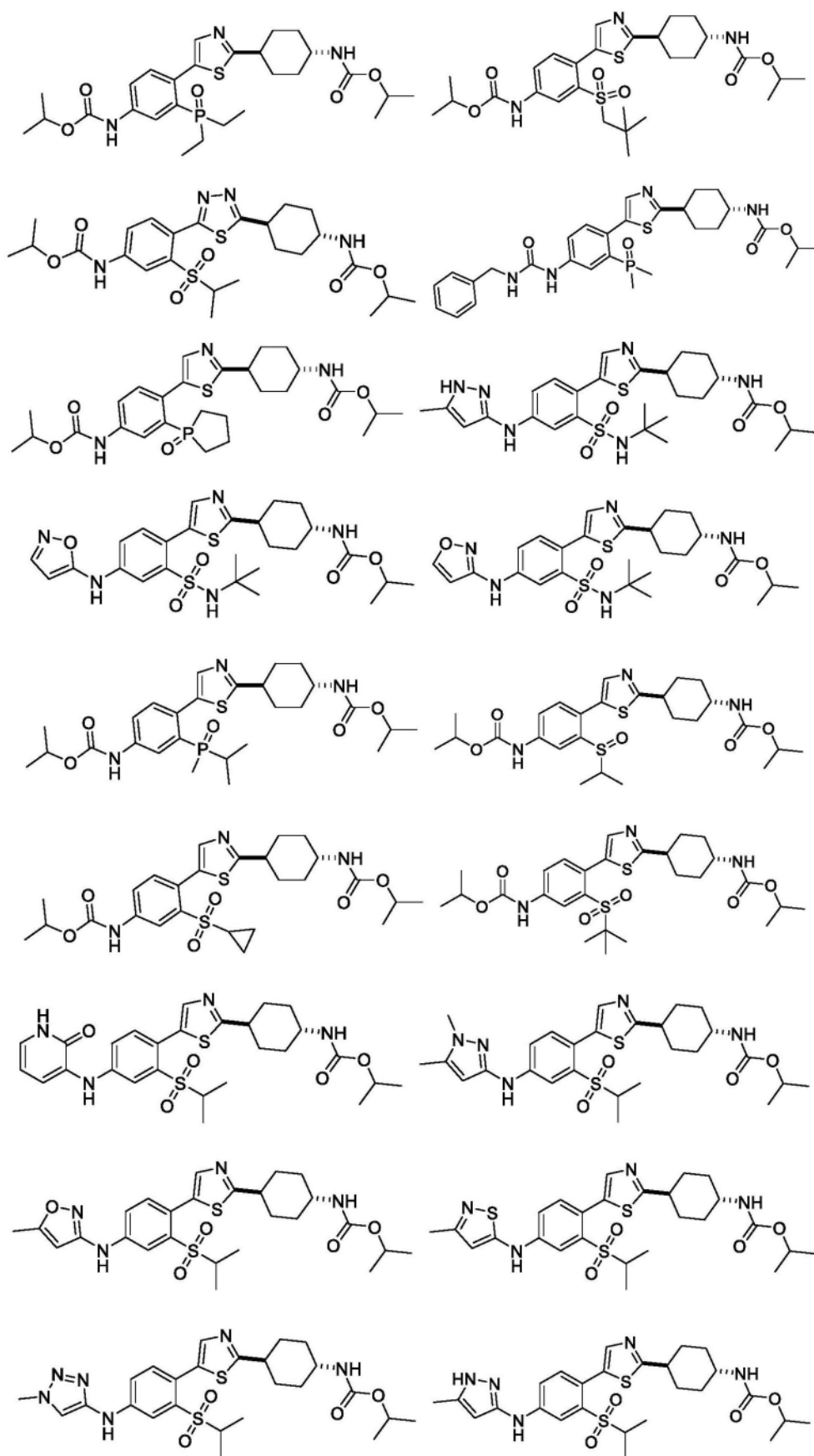
[0318] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自以下化合物或其药学上可接受的盐:

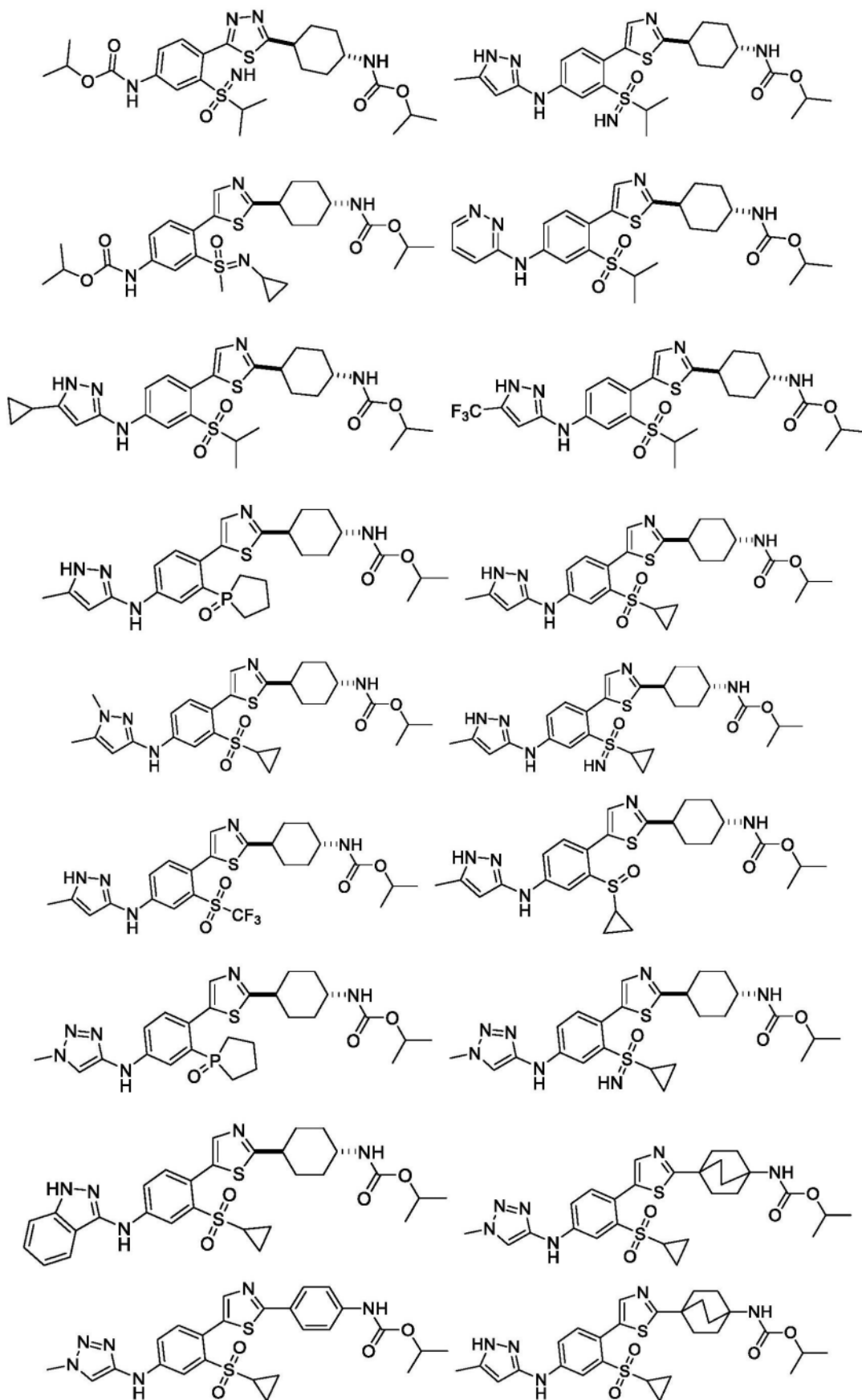


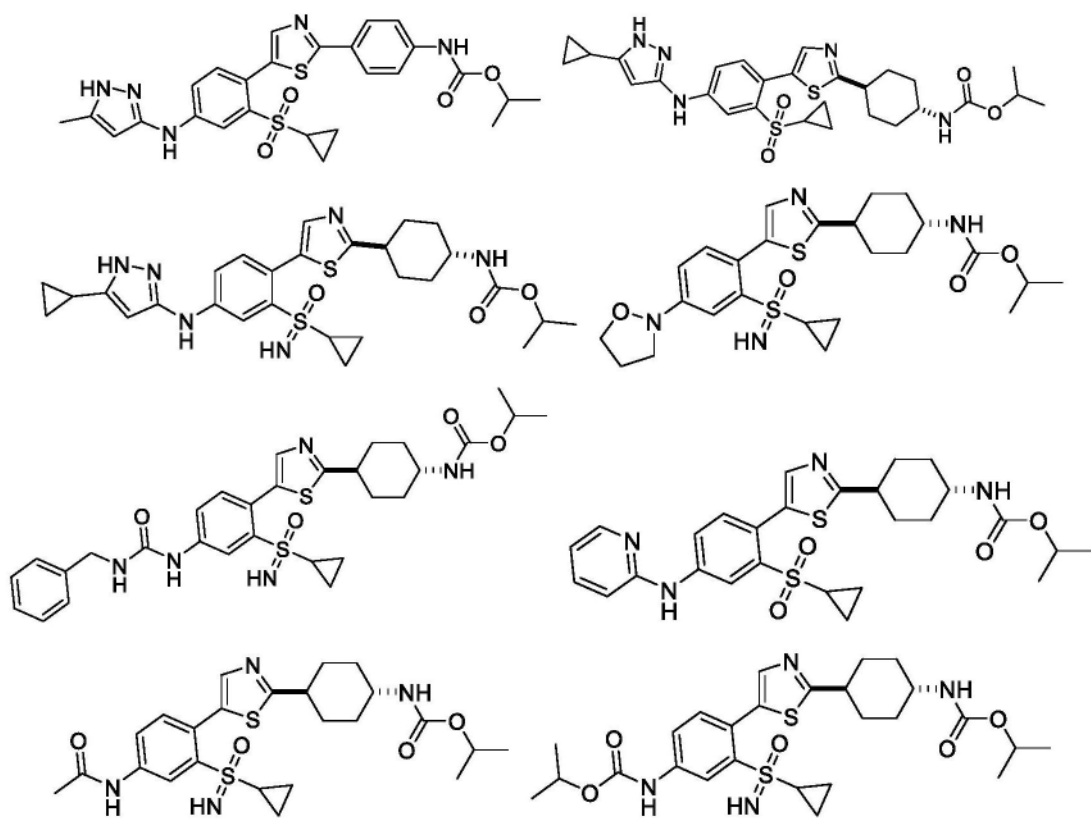
[0320]



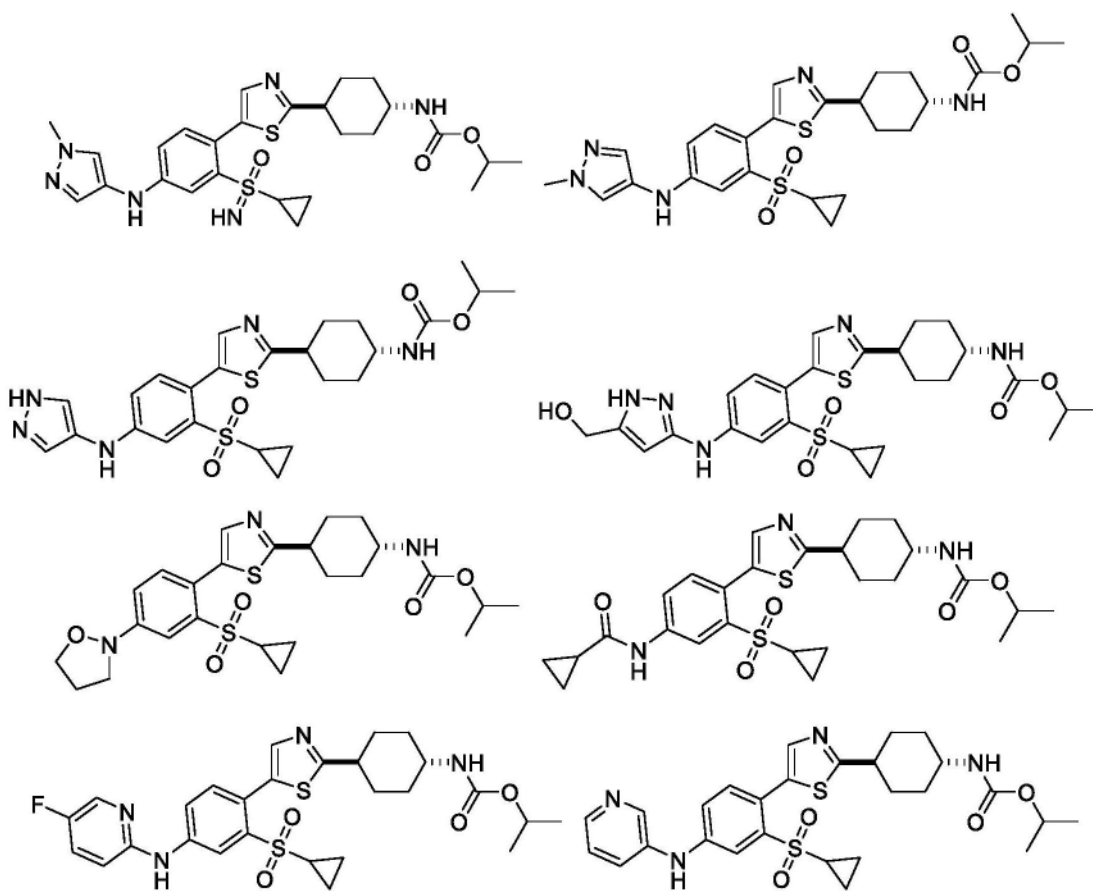
[0321]

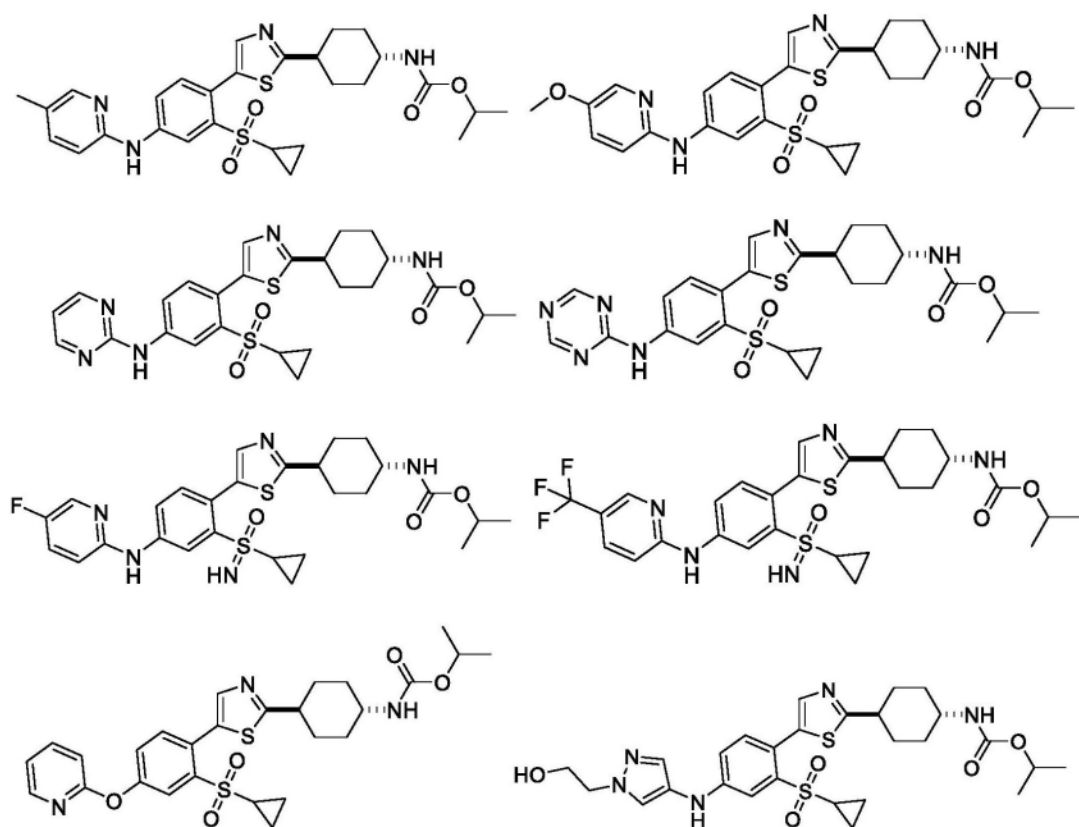




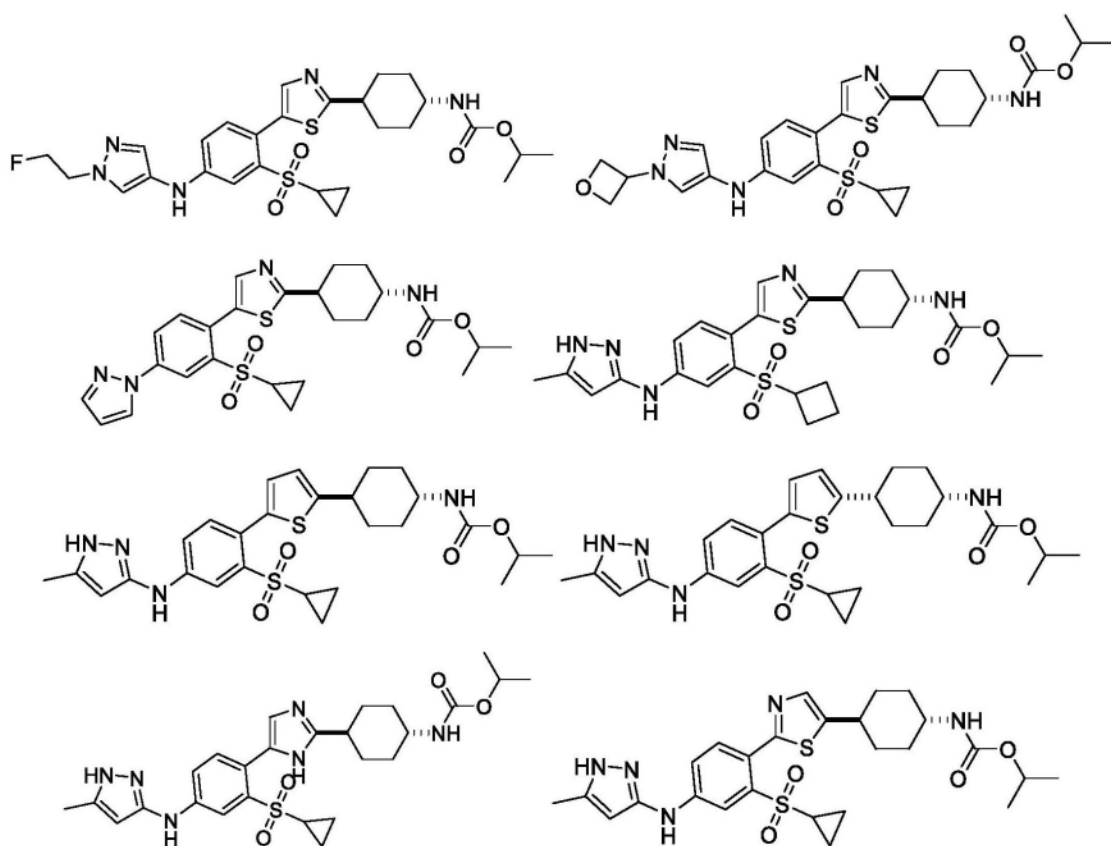


[0323]

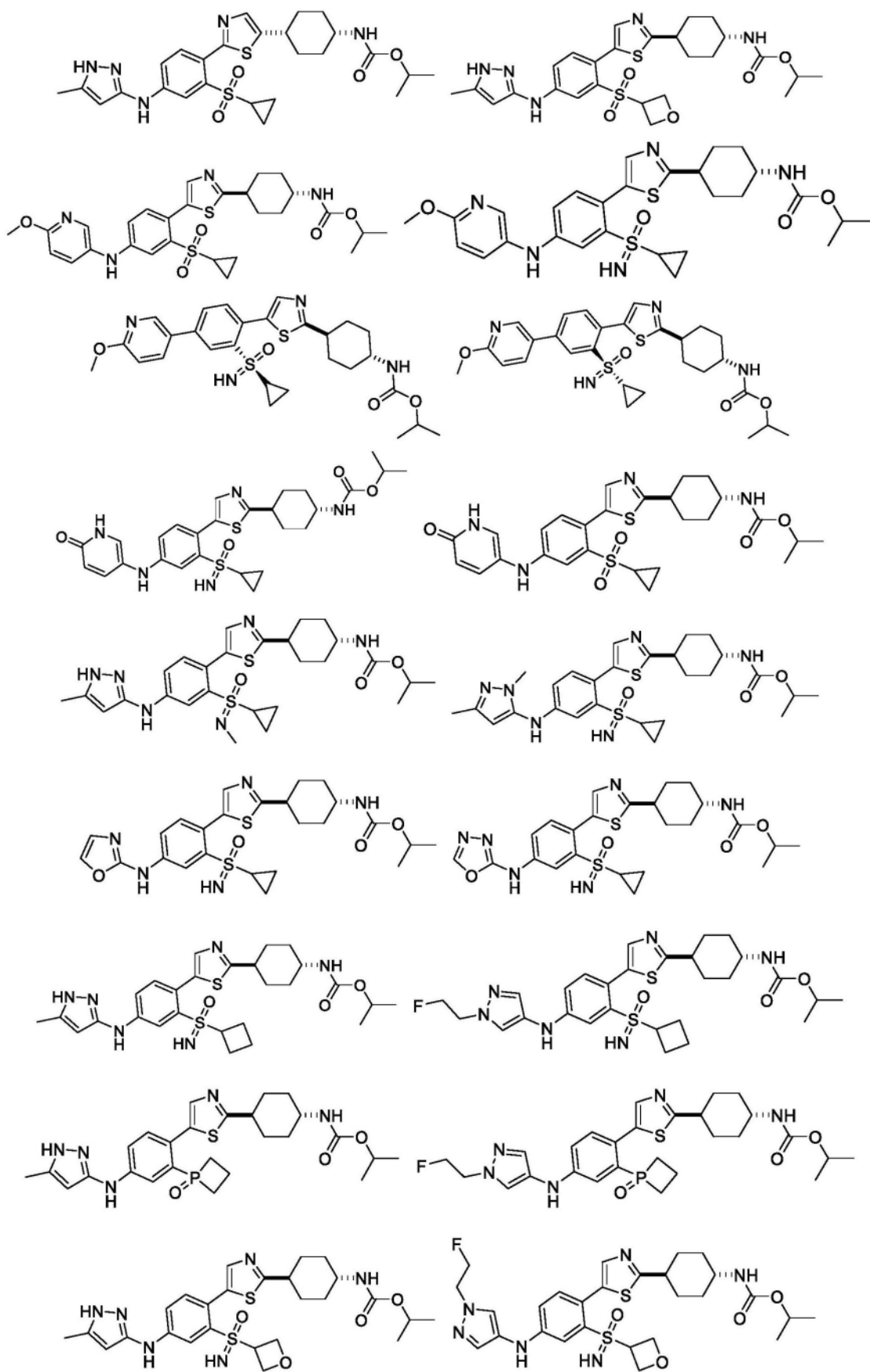


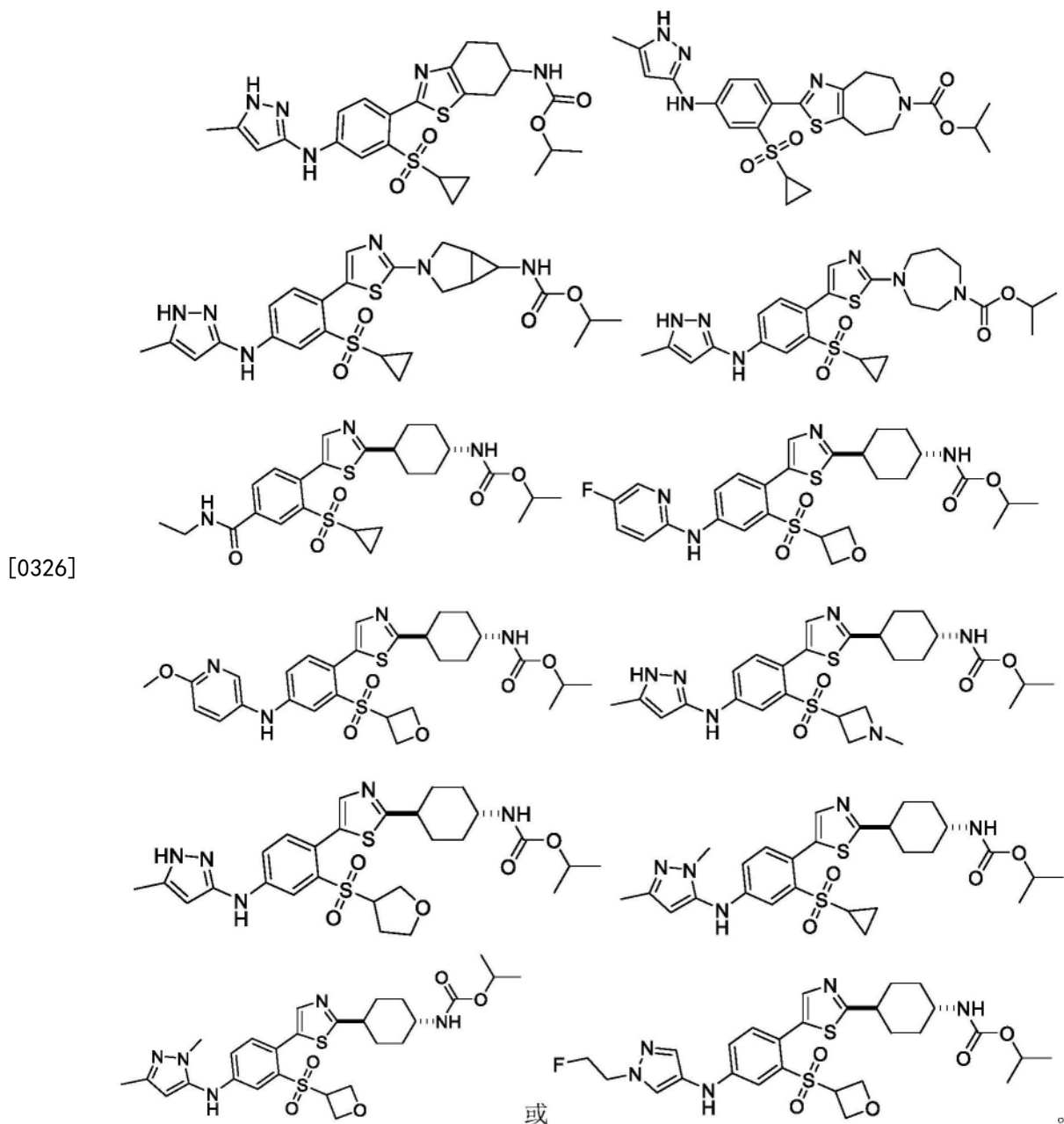


[0324]



[0325]





[0327] 本发明还提供药物组合物,其包含式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IV)、式(V)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式I-1、式I-7、式I-11、式I-13、式I-23、式I-27所示化合物或其药学可接受的盐,以及药学可接受的辅料。

[0328] 进一步,本发明涉及式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IV)、式(V)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式I-1、式I-7、式I-11、式I-13、式I-23、式I-27所示的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物在制备预防或者治疗RAD51相关性疾病的药物中的用途。

[0329] 进一步,本发明涉及式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IV)、式(V)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式I-1、式I-7、式I-11、式I-13、式I-23、式I-27所示的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物在预防或者治疗RAD51相关性疾病中的用途。

[0330] 进一步,本发明涉及预防或者治疗RAD51相关性疾病的(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IV)、式(V)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式I-1、式I-7、式I-11、

式I-13、式I-23、式I-27化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0331] 本发明还涉及治疗RAD51相关性疾病的方法,该方法包括给以患者治疗上有效剂量的包含本发明所述的(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IV)、式(V)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式I-1、式I-7、式I-11、式I-13、式I-23、式I-27化合物或其药学上可接受的盐的药物制剂。

[0332] 本发明的优选方案,其中所述的RAD51相关性疾病包括但不限于肿瘤(如乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌等)和自身免疫病(如风湿性关节炎、炎症性肠炎和系统性红斑狼疮)等。

[0333] 术语定义和说明

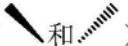
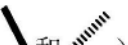
[0334] 除非另有说明,本发明说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义,包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等,可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构,应当属于本发明说明书记载的范围内。

[0335] 本发明中“”处表示连接位点。

[0336] 术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐,包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

[0337] 术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体,包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

[0338] 本发明的化合物可以具有不对称原子如碳原子、硫原子、氮原子、磷原子(光学中心)或不对称双键。外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

[0339] 本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。除非另有说明,用楔形键和虚楔键()表示一个立体中心的绝对构型,用黑实键和虚键()表示脂环化合物的顺反构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括E、Z几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

[0340] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-) - 和(+) - 对映体、(R) - 和(S) - 对映体、非对映异构体、(D) - 异构体、(L) - 异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子、不对称硫原子、不对称氮原子或不对称磷原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本发明的范围之内。本申请的含有不对称原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

[0341] 术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在,尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物,其理化性

质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如,在很多脂族醛和酮如乙醛中,酮型占优势;而在酚中,烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

[0342] 术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物,其它组分例如生理学/药学上可接受的辅料。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

[0343] 术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代(即=O)时,意味着两个氢原子被取代,氧代不会发生在芳香基上。

[0344] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,乙基“任选”被卤素取代,指乙基可以是未被取代的($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、单取代的(如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 等)或完全被取代的($-\text{CF}_2\text{CF}_3$)。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

[0345] 当任何变量(例如 R^{a})在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。

[0346] 术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0347] 术语“ C_1 - C_{10} 烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等;“ C_1 - C_6 烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5、6个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。优选地,“ C_1 - C_{10} 烷基”可以包含“ C_1 - C_6 烷基”。

[0348] 术语“ C_2 - C_{10} 烯基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基,其包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。

[0349] 术语“ C_3 - C_{12} 环烯基”应理解为优选表示包含一个或多个双键的单环或双环烃环,其具有3~12个碳原子,如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基等。

[0350] 术语“ C_2 - C_{10} 炔基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基,其包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。

[0351] 术语“ C_3 - C_{10} 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3~10个碳原子。如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,或者是双环烃基如十氢化萘环。术语“ C_3 - C_6 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3~6个碳原子。优选地,“ C_3 - C_{10} 环烷基”可以包含“ C_3 - C_6 环烷基”。

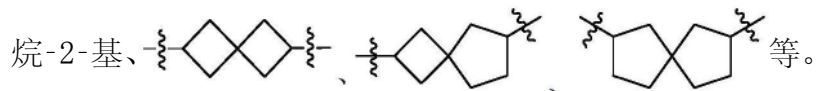
[0352] 术语“杂环基”是指饱和或部分饱和的,单环或多环(诸如双环,例如:并环、桥环或螺环)的非芳香族基团,其环原子由碳原子以及至少一个选自氮、氧和硫的杂原子构成。

[0353] 术语“3-10元杂环基”意指具有3-10个环原子的饱和的或部分饱和的单环或双环烃环,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。术语“3-7元杂环基”意指具有3-7个环原子的饱和或部分饱和的单环或双环烃环,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。

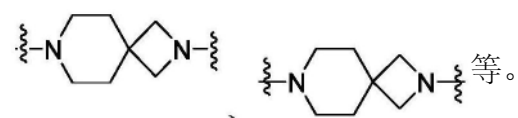
特别地,所述杂环基可以包括例如:4元环,如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基;5元环,如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基;或6元环,如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基;或部分饱和的6元环,如四氢吡啶基;或7元环,如氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基。任选地,所述3-10元杂环基可以是8-10元的苯并稠合的杂环基或8-10元的杂芳基稠合的杂环基,包括但不限于例如苯并哌啶基、吡啶并哌啶基或嘧啶并哌啶基等;所述3-10元杂环基还可以包括但不限于5,5元双环,如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环,或者5,6元双环,如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。含氮原子的环可以是部分不饱和的,即它可以包含一个或多个双键,例如但不限于2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基,或者,它可以是苯并稠合的,例如但不限于二氢异喹啉基。根据本发明,所述杂环基是无芳香性的。所述双环烃环包括桥环、螺环或并环结构。优选地,“3-10元杂环基”可以包含“3-7元杂环基”。

[0354] “3-10元单杂环基”是指具有3-10个环原子的饱和的或部分饱和的单环烃环,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。优选地,“3-10元单杂环基”可以包含“3-7元单杂环基”。

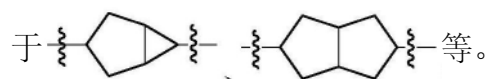
[0355] 术语“ C_7 - C_{12} 螺环基”是指两个单环共用一个碳原子的一价的非芳香族环系,其仅由碳原子和氢原子构成,可以是饱和或部分饱和的,且其含有7、8、9、10、11或12个环原子并且通过一个单键连接至母核。“ C_7 - C_{12} 螺环基”包括但不限于螺[2.4]庚烷-1-基、螺[3.5]壬烷-2-基、



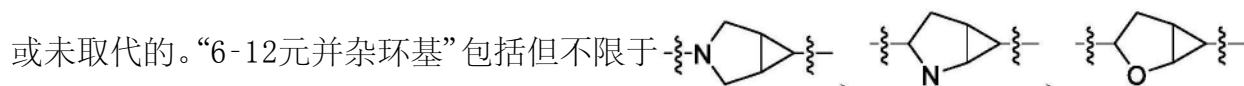
[0356] 术语“7-12元螺杂环基”是指两个单环共用一个碳原子的一价的非芳香族环系,其由碳原子及1-3个选自氮、氧、硫和磷的杂原子构成,可以是饱和或部分饱和的,且其含有7、8、9、10、11或12个环原子并且通过一个单键连接至母核。“7-12元螺杂环基”包括但不限于6-氧杂螺[3.3]庚烷-2-基、7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、



[0357] 术语“ C_6 - C_{12} 并环基”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对环原子的多环基团,其中一个或多个环可以含有0个或多个双键,其含有6、7、8、9、10、11或12个环原子且环原子仅由碳原子构成,且可以是取代的或未取代的。“ C_6 - C_{12} 并环基”包括但不限于



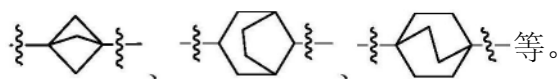
[0358] 术语“6-12元并杂环基”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对环原子的多环基团,其中一个或多个环可以含有0个或多个双键,其含有6、7、8、9、10、11或12个环原子且其环原子由碳原子及1-3个选自氮、氧、硫和磷的杂原子构成,且可以是取代或未取代的。“6-12元并杂环基”包括但不限于



等。

[0359] 术语“ C_5 - C_{12} 桥环基”是指任意两个单环共用不直接相连的两个碳原子的一价的非芳香族环系,其仅由碳原子和氢原子构成,可以是饱和或部分饱和的,且其含有5、6、7、8、9、

10、11或12个环原子并且通过一个单键连接至母核。“C₅-C₁₂桥环基”包括但不限于



[0360] 术语“5-12元桥杂环基”是指任意两个单环共用不直接相连的两个碳原子的一价的非芳香族环系,其由碳原子及1-3个选自氮、氧、硫和磷的杂原子构成,可以是饱和或部分饱和的,且其含有5、6、7、8、9、10、11或12个环原子并且通过一个单键连接至母核。“5-12元桥杂环基”包括但不限于

等。

[0361] 术语“C₆-C₁₀芳基”应理解为优选表示具有6~10个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环。特别是具有6个碳原子的环(“C₆芳基”),例如苯基;或者具有9个碳原子的环(“C₉芳基”),例如茚满基或茚基,或者具有10个碳原子的环(“C₁₀芳基”),例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基。

[0362] 术语“5-10元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系:其具有5、6、7、8、9或10个环原子,特别是5或6或9或10个环原子,且其包含1-5个,优选1-3个独立选自N、O和S的杂原子,并且,在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等以及它们的苯并衍生物,例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基等;或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等,以及它们的苯并衍生物,例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等;或吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等,以及它们的苯并衍生物;或喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啶基、蝶啶基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基等。优选地,“5-10元杂芳基”可以包含“5-6元杂芳基”。

[0363] 术语“C₁-C₁₀烷氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的C₁-C₁₀烷基。C₁-C₁₀烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。优选地,“C₁-C₁₀烷氧基”可以包含“C₁-C₆烷氧基”。

[0364] 术语“C₃-C₁₀环烷基氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的C₃-C₁₀环烷基。C₃-C₁₀环烷基氧基包括例如环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等。优选地,“C₃-C₁₀环烷基氧基”可以包含“C₃-C₆环烷基氧基”。

[0365] 术语“3-10元杂环基氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的3-10元杂环基。3-10元杂环基氧基包括例如氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、吡咯烷基氧基、哌啶基氧基等。优选地,“3-10元杂环基氧基”可以包含“3-7元杂环基氧基”。

[0366] 术语“C₆-C₁₀芳基氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的C₆-C₁₀芳基。C₆-C₁₀芳基氧基包括例如苯基氧基、萘基氧基。

[0367] 术语“5-10元杂芳基氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的5-10元杂芳基。5-10元杂芳基氧基包括例如吡唑基氧基、噁唑基氧基、吡啶基氧基、吡嗪基氧基等。

[0368] 本申请还包括与本文中记载的那些相同的,但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如分

别为²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I和³⁶Cl等。

[0369] 某些同位素标记的本申请化合物(例如用³H及¹⁴C标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氘化(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素,诸如¹⁵O、¹³N、¹¹C和¹⁸F可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序,通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

[0370] 此外,用较重同位素(诸如氘(即²H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求),并且因此在某些情形下可能是优选的,其中氘取代可以是部分或完全的,部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

[0371] 本发明的化合物的所有的同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0372] 术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状,且包括:

[0373] (i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现,特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态,但尚未被诊断为已患有该疾病状态时;

[0374] (ii) 抑制疾病或疾病状态,即遏制其发展;

[0375] (iii) 缓解疾病或疾病状态,即使该疾病或疾病状态消退。

[0376] 术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍,(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状,或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本发明化合物的用量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变,但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

[0377] 术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性,即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。适用于上述制剂的典型的“药学上可接受的辅料”的实例为:糖类,淀粉类,纤维素及其衍生物等在药物制剂中常用到的辅料。

[0378] 术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用,而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的,例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

[0379] 词语“包括(comprise)”、“含有(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如comprises或comprising应理解为开放的、非排他性的意义,即“包括但不限于”。

[0380] 本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备,例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

[0381] 给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

[0382] 本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造,如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

[0383] 在一些实施方案中,药物组合物是口服形式。对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合,来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等,用于对患者的口服给药。

[0384] 可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如,可通过下述方法获得:将所述的活性化合物与固体辅料混合,任选地碾磨所得的混合物,如果需要则加入其它合适的辅料,然后将该混合物加工成颗粒,得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

[0385] 药物组合物还可适用于肠胃外给药,如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

[0386] 本文所述的通式(I)化合物的所有施用方法中,每天给药的剂量为0.01到100mg/kg体重,优选为0.05到50mg/kg体重,更优选0.1到30mg/kg体重,以单独或分开剂量的形式。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0387] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0388] 本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

具体实施方式

[0389] 以下实施例详细说明发明的技术方案,但本发明的保护范围包括但不限于此。

[0390] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。市售化合物采用供应商目录名称。

[0391] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定的。NMR位移的单位为 10^{-6} (ppm)。NMR测定的溶剂为氘代二甲基亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇等,内标为四甲基硅烷(TMS);“IC₅₀”指半数抑制浓度,指达到最大抑制效果一半时的浓度。下文的洗脱剂可由两种或多种溶剂形成混合洗脱剂,其百分比为各溶剂的体积比,如“四氢呋喃/石油醚=0~20%”表示梯度洗脱过程中,混合洗脱剂中的四氢呋喃:石油醚的体积用量为0:100~20:100。

[0392] 本发明采用以下缩略词:

[0393]

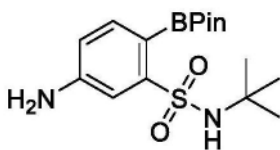
缩写词	化学名称	缩写词	化学名称
BPin	4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基	B ₂ Pin ₂	4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸盐	EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶	2-Me-THF	2-甲基四氢呋喃
DCM	二氯甲烷	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
EtOH	乙醇	AcOH	乙酸

[0394]

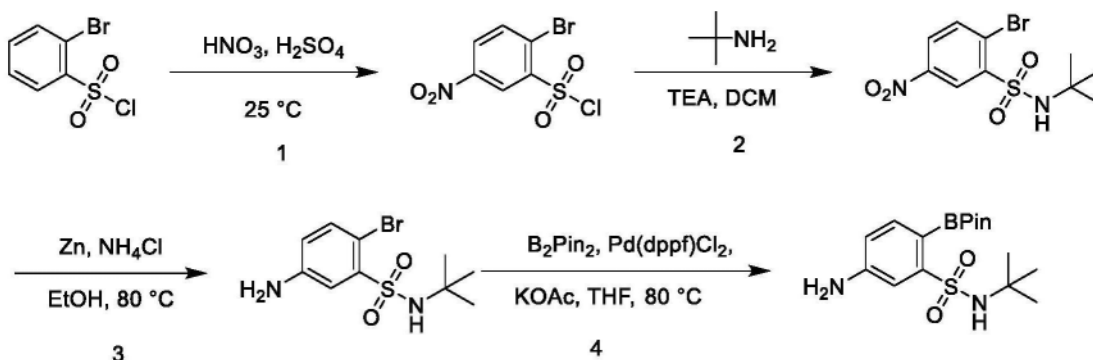
Pd(dppf)Cl ₂	1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯	DMSO	二甲亚砜
KOAc	醋酸钾	TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃	MeCN	乙腈
TEA	三乙胺	T ₃ P	三正丙基磷酸酐
M	摩尔/升	MeB(OH) ₂	甲基硼酸
mCPBA	间氯过氧苯甲酸	Cu(OAc) ₂	乙酸铜
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	Ti(OiPr) ₄	四异丙氧化钛
TsOH	对甲苯磺酸	tBuONO	亚硝酸叔丁酯
(R)-(S)-cy ₂ PF-PtBu ₂	(R)-1-[(S)-2-(双环己基膦酰)二茂铁基]乙基-叔丁基三氢化磷	BrettPhos Pd G ₃	甲磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯	Et ₂ O	乙醚
Boc	叔丁基氧基羰基	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
DIEA	N,N-二异丙基乙基胺	DME	乙二醇二甲醚
PhI(OAc) ₂	醋酸碘苯	LiHMDS	二(三甲基硅)氨基锂
MeOH	甲醇	THP	四氢吡喃基
MW	微波	Boc ₂ O	碳酸酐二叔丁酯
Xphos-Pd G ₂	氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)	t-BuBrettPhos-Pd G ₃	甲磺酸-2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)
xantphos	4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽	DMEDA	N,N-二甲基乙二胺
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯	NIS	N-碘琥珀酰亚胺
Xphos	2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯	Pd(AmPhos)Cl ₂	二氯双[二叔丁基-(4-二甲氨基苯基)膦]钯(II)
Pd(OAc) ₂	醋酸钯	n-BuOH	正丁醇

[0395] 中间体1:5-氨基-N-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯磺酰胺的合成

[0396]



[0397] 合成方法



[0398]

[0399] 步骤1:2-溴-5-硝基-苯磺酰氯的合成

[0400] 将2-溴苯磺酰氯(50.0g,195.7mmol)溶于硫酸(750mL)中慢慢加入硝酸(37.0g,587.1mmol,26.5mL)的硫酸(750mL)溶液,整个滴加过程为30分钟,在冰盐浴环境下保持体系的温度为0℃。滴加完毕后,澄清的反应液在10℃搅拌反应2小时。检测反应完毕,将反应液在搅拌的条件下慢慢加入冰水(2.5L)中。白色固体在搅拌下析出。白色固体经过滤然后用水1.5L(0.5L*3)洗涤后干燥得到2-溴-5-硝基-苯磺酰氯(48.0g)。

[0401] 步骤2:2-溴-N-叔丁基-5-硝基苯磺酰胺的合成

[0402] 将叔丁胺(5.9g,79.9mmol)溶于二氯甲烷(0.2L)中,在0℃下分批加入2-溴-5-硝基-苯磺酰氯(8.0g,26.6mmol)。将三乙胺(5.4g,53.3mmol)加入反应液中。浅黄色的反应液在20℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。在反应液中加入稀盐酸(1M,200mL)分液,再往有机相中加入饱和碳酸钠溶液(200mL)。有机相用无水硫酸钠干燥过滤,然后将有机相减压浓缩干,加入甲醇(50mL)搅拌下白色固体析出,经打浆得到2-溴-N-叔丁基-5-硝基苯磺酰胺(8.0g)。

[0403] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J=2.75\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J=8.63, 2.75\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.04 (m, 2H), 1.22-1.07 (m, 9H)。

[0404] 步骤3:5-氨基-2-溴-N-叔丁基苯磺酰胺的合成

[0405] 将2-溴-N-叔丁基-5-硝基苯磺酰胺(5.0g,14.8mmol)溶于乙醇(0.2L)中,加入锌粉(4.9g,74.1mmol)和氯化铵(4.0g,74.1mmol)。反应液在40℃搅拌反应1小时。反应液抽滤除掉锌粉,母液减压浓缩干,加入水(200mL),用二氯甲烷600mL(300mL*2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,然后减压旋干得到5-氨基-2-溴-N-叔丁基苯磺酰胺粗品(4.9g)。

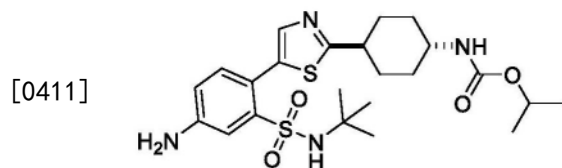
[0406] MSm/z (ESI): 307.1, 309.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0407] 步骤4:5-氨基-N-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯磺酰胺的合成

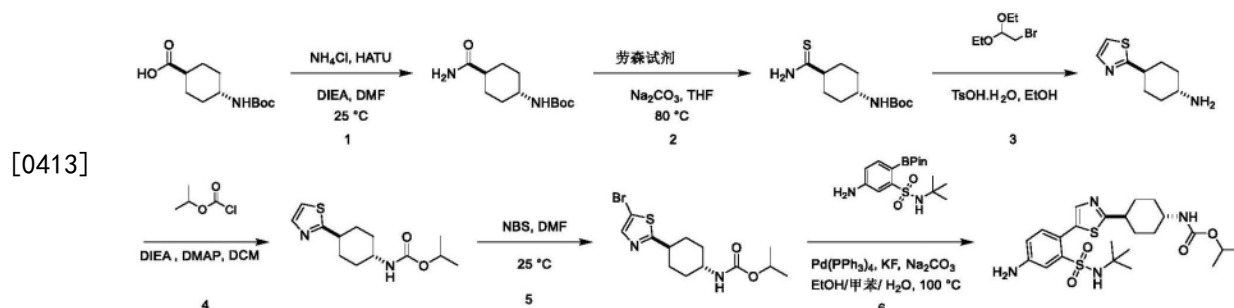
[0408] 将5-氨基-2-溴-N-叔丁基苯磺酰胺(1.0g,3.3mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中,加入4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(3.3g,13.0mmol)和乙酸钾(958.4mg,9.8mmol)。在氮气保护下将1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯二氯甲烷混合物(132.9mg,162.8 μmol)加入反应液中。暗红色的反应液在氮气保护下在100℃搅拌反应2小时。反应液抽滤,滤液减压浓缩至干,柱层析纯化(二氧化硅,四氢呋喃/石油醚=0~20%)得到5-氨基-N-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯磺酰胺(0.6g)。

[0409] MSm/z (ESI): 355.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0410] 中间体2:反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[0412] 合成方法



[0414] 步骤1:反式-N-(4-氨基甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0415] 将反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷羧酸(20.0g,82.2mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1.0L)中,加入O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(117.2g,308.3mmol),氯化铵(66.0g,1.2mol)和N,N-二异丙基乙基胺(31.4mg,242.6 μ mol,42.3 μ L)。反应液在25℃搅拌反应1小时。将反应液减压浓缩至干,加入甲醇(0.2L)和水(1.0L)有白色固体析出,然后再在室温搅拌30分钟。经过滤然后用水0.9L(0.3L*3)洗涤后得到反式-N-(4-氨基甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(13.0g)。

[0416] MS_{m/z}(ESI):187.1[M-55]⁺;

[0417] 步骤2:反式-N-(4-氨基甲硫酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0418] 将反式-N-(4-氨基甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(12.0g,49.5mmol)溶于四氢呋喃(0.5L)中,加入劳森试剂(20.0g,49.5mmol)。反应液在80℃搅拌下反应30分钟。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(0.8L)调至pH=8~9,加入乙酸乙酯(1.6L)萃取三次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干,柱层析纯化(二氧化硅,四氢呋喃/石油醚=0~50%)得到反式-N-(4-氨基甲硫酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(6.0g)。

[0419] MS_{m/z}(ESI):203.1[M-55]⁺;

[0420] 步骤3:反式-4-噻唑-2-基环己胺的合成

[0421] 将反式-N-(4-氨基甲硫酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,7.7mmol)和溴乙醛缩二乙醇(3.1g,15.5mmol,2.4mL)溶于无水乙醇(80mL)中,加入对甲苯磺酸(2.7g,15.5mmol)。澄清的反应液于80℃搅拌反应1小时。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(100mL)调至pH=8~9,加入二氯甲烷(300mL)萃取3次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干,得到反式-4-噻唑-2-基环己胺粗品(1.5g)。

[0422] MS_{m/z}(ESI):183.1[M+H]⁺;

[0423] 步骤4:反式-异丙基N-(4-噻唑-2-基环己基)氨基甲酸酯的合成

[0424] 将反式-4-噻唑-2-基环己胺(1.4g,7.7mmol)和氯甲酸异丙酯(2.9g,23.3mmol,3.3mL)溶于二氯甲烷中(200mL)中,加入N,N-二异丙基乙基胺(2.0g,15.5mmol,2.7mL)和4-

二甲氨基吡啶 (472.8mg, 3.9mmol)。反应液于20℃搅拌反应30分钟。将反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,乙酸乙酯/石油醚=0~15%)得到反式-异丙基N-(4-噻唑-2-基环己基)氨基甲酸酯(0.3g)。

[0425] MS_{m/z} (ESI): 269.1 [M+H]⁺;

[0426] 步骤5:反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯的合成

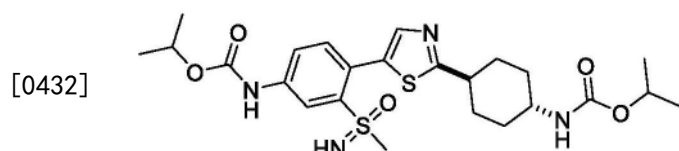
[0427] 将反式-异丙基N-(4-噻唑-2-基环己基)氨基甲酸酯(0.3g, 1.1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺中(1.5mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(0.4g, 2.3mmol),反应液于50℃搅拌反应2小时。将反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,四氢呋喃/石油醚=0~10%)得到反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(0.1g)。

[0428] MS_{m/z} (ESI): 347.0, 349.0 [M+H]⁺;

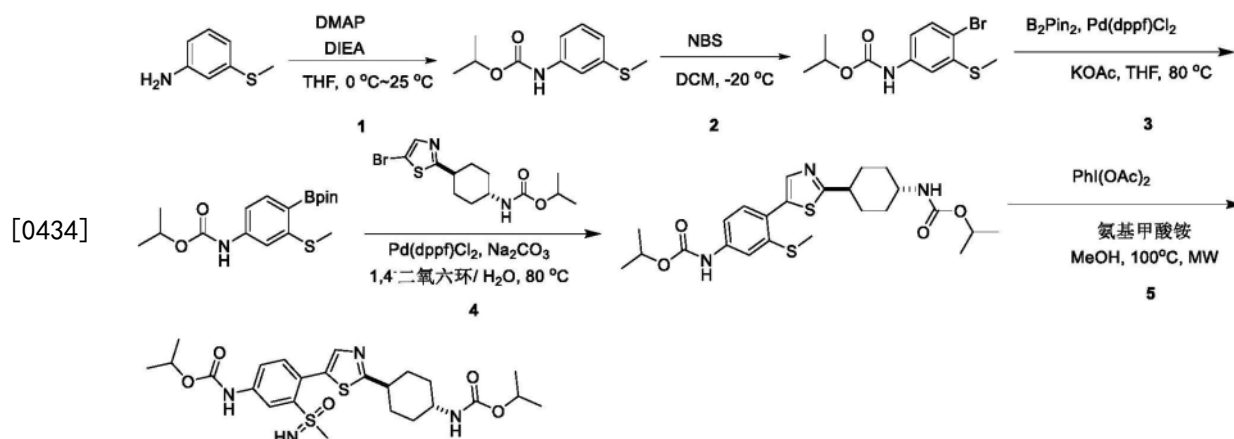
[0429] 步骤6:反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将5-氨基-N-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯磺酰胺(61.0mg, 172.8μmol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(0.1g, 288.0μmol)溶于乙醇(2.0mL),甲苯(2.0mL),和水(0.7mL)中,加入碳酸钠(30.5mg, 288.0μmol),氟化钾(16.7mg, 288.0μmol)和四(三苯基膦)钯(16.6mg, 14.4μmol)。在氮气保护下,反应液于100℃搅拌反应2小时。反应液减压浓缩至干,向反应液中加入水(2mL),加入二氯甲烷(6mL)萃取三次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干燥得到反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯粗品(60.0mg)。

[0430] MS_{m/z} (ESI): 495.3 [M+H]⁺。

[0431] 中间体3:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(甲基磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯的合成



[0433] 合成方法



[0435] 步骤1:异丙基-N-(3-甲基硫烷基苯基)氨基甲酸酯的合成

[0436] 将反应物3-甲硫基苯胺(806mg, 5.79mmol)溶解在无水四氢呋喃(20mL)中,在0℃下加入N,N-二异丙基乙胺(1.50g, 11.58mmol, 2.02mL)和4-二甲氨基吡啶(353.65mg,

2.89mmol)。然后在0℃下向反应体系中加入氯甲酸异丙酯(2.13g,17.37mmol,2.41mL),反应液25℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩除去溶剂四氢呋喃,加入二氯甲烷20mL,饱和氯化钠水溶液萃取3次(20mL*3),分出有机相,用无水硫酸钠进行干燥有机相,减压浓缩至干。经薄层层析法纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1),得到黄色液体异丙基-N-(3-甲基硫烷基苯基)氨基甲酸酯(1.16g)。MSm/z (ESI):226.1[M+H]⁺。

[0437] 步骤2:异丙基-N-(4-溴-3-甲基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯的合成

[0438] 将反应物异丙基-N-(3-甲基硫烷基苯基)氨基甲酸酯(50mg,221.92μmol)溶于二氯甲烷(2mL)中,向反应体系中加入N-溴代丁二酰亚胺(39.50mg,221.92μmol)。反应液于-70℃搅拌3小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,经薄层层析法纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得产物异丙基-N-(4-溴-3-甲基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯(50mg)为白色固体。

[0439] MSm/z (ESI):262.0[M+H-iPr]⁺;

[0440] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.75(s,1H)7.50-7.45(m,2H)7.20(dd,J=8.57,1.94Hz,1H)4.97-4.87(m,1H)2.44(s,3H)1.27(d,J=6.25Hz,6H)。

[0441] 步骤3:异丙基-N-[3-甲基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0442] 将反应物异丙基-N-(4-溴-3-甲基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯(153mg,0.51mmol)和双联噻那醇硼酸酯(510.88mg,2.01mmol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中。氮气保护下,加入乙酸钾(148.08mg,1.51mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(20.54mg,25.15μmol)。反应液于80℃搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到黄色固体异丙基N-[3-甲基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(141mg)。

[0443] MSm/z (ESI):352.2[M+H]⁺。

[0444] 步骤4:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-甲基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(100mg,287.96μmol),异丙基-N-[3-甲基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(121.38mg,345.55μmol)和碳酸钠(61.04mg,575.92μmol)溶于水(600μL)和1,4-二氧六环(6mL)中。氮气保护下,加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(23.52mg,28.80μmol)。反应液于80℃搅拌6小时。LCMS显示反应。将反应液过滤,滤液旋干除去1,4-二氧六环,加水(10mL),二氯甲烷萃取3次(10mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经薄层层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15:1),得到棕色固体反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-甲基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯(133mg)。

[0445] MSm/z (ESI):492.3[M+H]⁺。

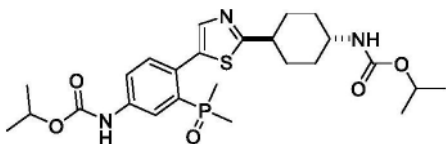
[0446] 步骤5:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(甲基磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0447] 将反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-甲基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯(140mg,284.75μmol),氨基甲酸铵(444.60mg,5.69mmol)和醋酸磺苯(917.17mg,2.85mmol)加入4mL微波反应瓶,加入无水甲醇(1mL)。微波反应在100℃下进

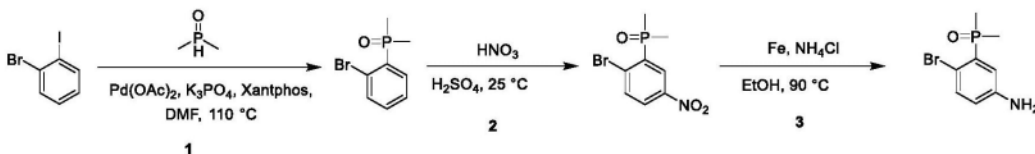
行3小时。LCMS显示反应完全。减压浓缩除去甲醇,加水(4mL)用二氯甲烷萃取(4mL*3),分液,无水硫酸钠干燥有机相,减压旋蒸至干。经薄层层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15:1),得到黄色固体化合物反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(甲基磺酰基)苯基]氨基甲酸酯(47.4mg)。MSm/z (ESI):523.2[M+H]⁺。

[0448] 实施例1:反式-异丙基N-[3-二甲基磷酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

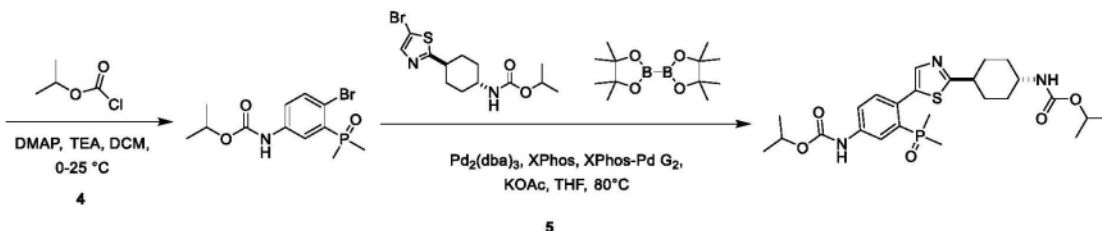
[0449]



[0450] 合成方法



[0451]



[0452] 步骤1: (2-溴苯基)二甲基氧化膦的合成将1-溴-2-碘苯(5.0g,17.6mmol),磷酸钾(5.6g,26.5mmol)和4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(613.6mg,1.06mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中,加入二甲基氧化膦(1.7g,21.2mmol)和醋酸钯(198.4mg,0.88mmol)。反应液于110℃搅拌反应16小时。将反应液过滤,收集滤液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得到产物(2-溴苯基)二甲基氧化膦(2.3g)。

[0453] MSm/z (ESI):233.0,235.0[M+H]⁺;

[0454] 步骤2: (2-溴-5-硝基苯基)二甲基氧化膦的合成

[0455] 将(2-溴苯基)二甲基氧化膦(1.0g,4.3mmol)溶于浓硫酸(15mL)中,加入浓硝酸(876.6mg,13.2mmol,626.1μL),反应液于25℃搅拌反应1小时。将反应液溶入水(200mL)中,乙酸乙酯(100mL)萃取3次,有机相减压浓缩至干,得到产物(2-溴-5-硝基苯基)二甲基氧化膦(1.0g)。

[0456] MSm/z (ESI):277.9,279.9[M+H]⁺;

[0457] 步骤3: (5-氨基-2-溴苯基)二甲基氧化膦的合成

[0458] 将(2-溴-5-硝基苯基)二甲基氧化膦(0.9g,粗品)溶于乙醇(10mL)中,加入铁粉(903.8mg,16.2mmol)和氯化铵(865.7mg,16.2μmol)。反应液90℃搅拌反应1小时。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得到产物(5-氨基-2-溴苯基)二甲基氧化膦(0.15g)。MSm/z (ESI):248.0,250.0[M+H]⁺;

[0459] 步骤4:异丙基(4-溴-3-(二甲基磷酰基)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0460] 将(5-氨基-2-溴苯基)二甲基氧化膦(130mg,524.1μmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入氯甲酸异丙酯(192.7mg,1.6mmol,218.2μL),后在0℃下加入4-二甲氨基吡啶(32.1mg,

262.1 μ mol)和三乙胺(106.1mg,1.05mmol,145.9 μ L)。反应液25℃搅拌反应2小时。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得到产物异丙基(4-溴-3-(二甲基磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(0.12g)。

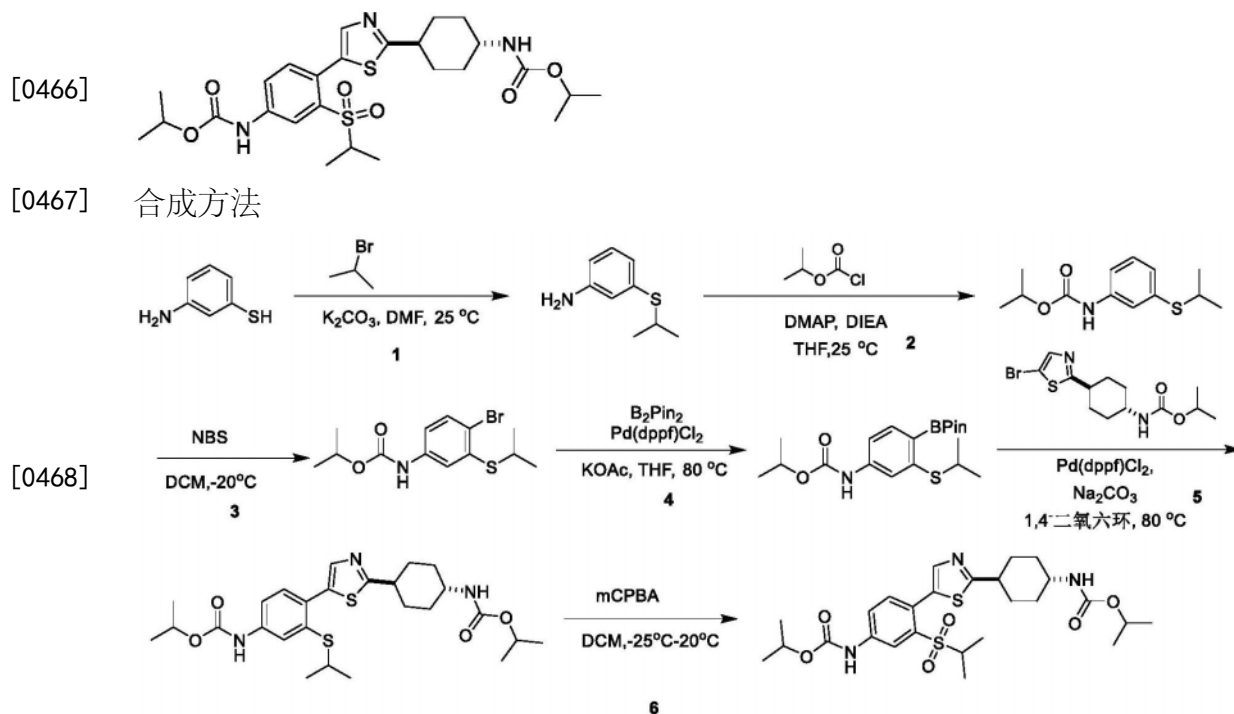
[0461] MSm/z (ESI): 334.1, 336.1 [M+H]⁺;

[0462] 步骤5:反式-异丙基N-[3-二甲基磷酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成将异丙基(4-溴-3-(二甲基磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(60mg,179.56 μ mol),反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(62.36mg,179.56 μ mol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(182.39mg,718.25 μ mol)溶于四氢呋喃(6mL)中,在氮气保护下加入2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(4.5mg,9.0 μ mol),氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(7.1mg,9.0 μ mol),三(二亚苺基丙酮)二钯(8.2mg,9.0 μ mol)和乙酸钾(35.3mg,359.1 μ mol)。反应液80℃搅拌反应16小时。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[3-二甲基磷酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(10.4mg)。

[0463] MSm/z (ESI): 522.3 [M+H]⁺;

[0464] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.03 (dd, J=14.26, 2.13Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 1H), 7.00 (d, J=7.38Hz, 1H), 4.92 (dt, J=12.51, 6.25Hz, 1H), 4.74 (dt, J=12.41, 6.11Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.12 (d, J=12.13Hz, 2H), 1.91 (d, J=10.26Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.44 (d, J=13.26Hz, 6H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.25Hz, 6H), 1.16 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[0465] 实施例2:反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基磷酰基-苯基]氨基甲酸酯的合成



[0469] 步骤1:3-异丙基硫烷基苯胺的制备

[0470] 将反应物3-氨基苯硫酚(1g,7.99mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,加入异丙基溴(1.18g,9.59mmol)和碳酸钾(1.66g,11.98mmol)。反应液于25℃搅拌反应3小时。反应完毕,使用旋蒸仪将溶剂N,N-二甲基甲酰胺旋干,然后向混合物中加入二氯甲烷5mL溶解混合物,加入水5mL,二氯甲烷萃取2次(5mL*2)分出有机层,用无水硫酸钠干燥有机相。有机层减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=10:1),得产物3-异丙基硫烷基苯胺(1.4g)。

[0471] MS_{m/z}(ESI):168.0[M+H]⁺

[0472] 步骤2:异丙基N-(3-异丙基硫烷基苯基)氨基甲酸酯的合成

[0473] 将反应物3-异丙基硫烷基苯胺(0.1g,597.83μmol)溶解在无水四氢呋喃(1mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(154.53mg,1.20mmol)和4-二甲氨基吡啶(36.52mg,298.92μmol)。然后向反应体系中加入氯甲酸异丙酯(87.92mg,717.40μmol),反应液25℃搅拌反应3小时。反应完毕,减压浓缩除去溶剂二氯甲烷,加入1mL水,二氯甲烷萃取3次(1mL*3),分出有机相,用无水硫酸钠进行干燥有机相,减压浓缩至干。经薄层层析法纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到异丙基N-(3-异丙基硫烷基苯基)氨基甲酸酯(0.08g)。

[0474] MS_{m/z}(ESI):254.1[M+H]⁺

[0475] 步骤3:异丙基N-(4-溴-3-异丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯的合成

[0476] 将反应物异丙基N-(3-异丙基硫烷基苯基)氨基甲酸酯(1.22g,4.82mmol),溶于二氯甲烷(15mL)中,向反应体系中加入N-溴代丁二酰亚胺(857.03mg,4.82mmol)。反应液于-20℃搅拌3小时。反应完毕,减压浓缩至干,经柱层析纯化得产物异丙基N-(4-溴-3-异丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯(500mg)。

[0477] MS_{m/z}(ESI):332.0,334.0[M+H]⁺

[0478] 步骤4:异丙基N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0479] 将反应物异丙基N-(4-溴-3-异丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯(450mg,1.35mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(1.38g,5.42mmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中。氮气保护下,加入乙酸钾(398.77mg,4.06mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(55.30mg,67.72μmol)。反应液于80℃搅拌2小时。反应完全,将体系旋干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5%~15%)得到异丙基N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(350mg)。

[0480] MS_{m/z}(ESI):380.1[M+H]⁺

[0481] 步骤5:反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯的合成

[0482] 将反应物异丙基N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(50mg,131.81μmol)和异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(50.35mg,145.00μmol)溶于1,4-二氧六环(1mL)中。氮气保护下,加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(5.38mg,6.59μmol)和碳酸钠(2M,131.81μL)。反应液于80℃搅拌2小时。将反应体系旋干除去1,4-二氧六环,加水(2mL),二氯甲烷萃取3次(2mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经薄层层析纯化(二氧化硅,石油醚/四氢呋喃=3:1),得到反式-异丙基

N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯(33mg)。

[0483] MS_{m/z} (ESI): 520.1 [M+H]⁺

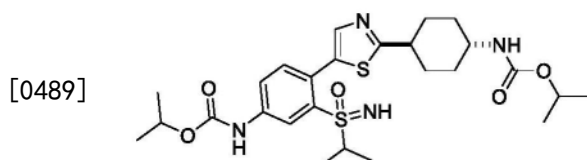
[0484] 步骤6:反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基磺酰基-苯基]氨基甲酸酯的合成

[0485] 将反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯(0.02g, 38.48μmol)溶解于无水二氯甲烷(1mL)中,在-25℃,加入间氯过氧苯甲酸(15.63mg, 76.96μmol)。反应液于20℃反应1小时。将反应液旋蒸除去二氧六环,加水(2mL),二氯甲烷萃取三次(2mL*3),分液出二氯甲烷相,无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩至干,加甲醇0.5mL作为溶剂溶解后纯化。制备型高效液相色谱纯化(YMC Triart C18柱, 7μm 二氧化硅, 50mm 直径, 250mm 长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(38%-78%)的混合物作为洗脱液)得到化合物反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基磺酰基-苯基]氨基甲酸酯(5.20mg)。

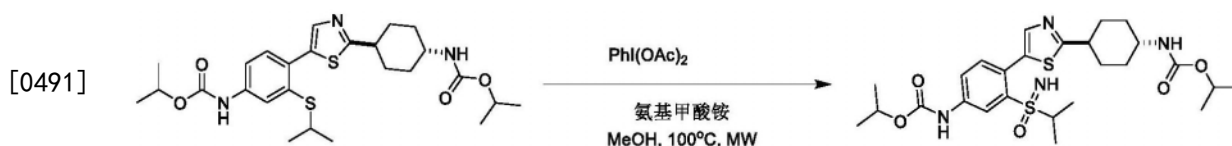
[0486] MS_{m/z} (ESI): 552.2 [M+H]⁺

[0487] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.13 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.25Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.44, 2.19Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.75Hz, 1H), 4.93 (quin, J=6.22Hz, 1H), 4.74 (dt, J=12.44, 6.28Hz, 1H), 3.27 (br d, J=3.75Hz, 1H), 3.01-2.78 (m, 2H), 2.12 (d, J=12.01Hz, 2H), 1.91 (d, J=10.51Hz, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.25Hz, 6H), 1.16 (d, J=6.25Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.75Hz, 6H)。

[0488] 实施例3:反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(异丙基磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯的合成



[0490] 合成方法

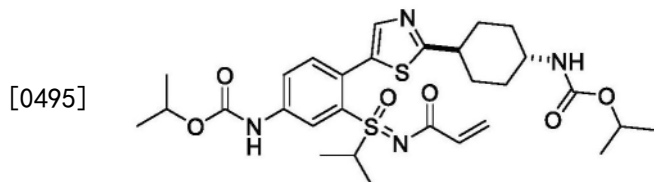


[0492] 将反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯(30mg, 57.72μmol),氨基甲酸铵(90.13mg, 1.15mmol)和醋酸碘苯(185.93mg, 577.24μmol)加入4mL微波反应瓶,加入无水甲醇1mL。微波反应在100℃下进行2小时。减压浓缩除去甲醇,加水(2mL)用二氯甲烷萃取(2mL*3),分液,无水硫酸钠干燥有机相,减压旋蒸至干。制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NXC18柱, 3μm 二氧化硅, 30mm 直径, 75mm 长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(30%-70%)的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(异丙基磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯(6.18mg)。MS_{m/z} (ESI): 551.3 [M+H]⁺

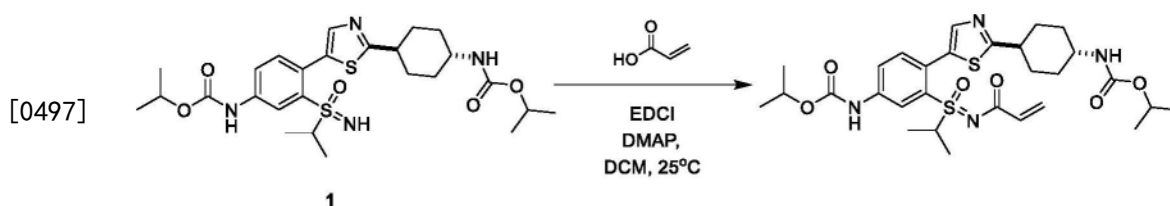
[0493] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.04 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.13Hz, 1H), 7.75-7.65

(m, 2H), 7.39 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.50Hz, 1H), 4.93 (dt, J=12.48, 6.33Hz, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.12 (br d, J=13.01Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.51Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.25Hz, 6H), 1.17 (d, J=6.25Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.75Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.75Hz, 3H).

[0494] 实施例4:反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(异丙基-N-丙-2-烯酰基-磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯的合成



[0496] 合成方法

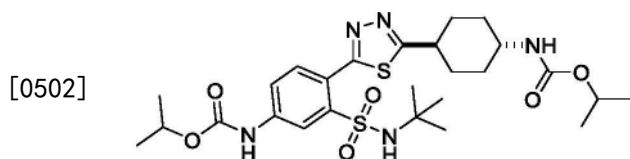


[0498] 将反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(异丙基磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯(0.01g, 18.16 μ mol)和丙烯酸(1.44mg, 19.97 μ mol, 1.37 μ L)溶解在无水二氯甲烷(1mL)中,向反应体系中加入4-二甲氨基吡啶(1.11mg, 9.08 μ mol)和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.18mg, 21.79 μ mol)。反应液在25℃下搅拌1小时。将反应液减压浓缩至干。经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NXC18柱, 3 μ m 二氧化硅, 30mm直径, 75mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(36%-76%)的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(异丙基-N-丙-2-烯酰基-磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯(0.84mg)。

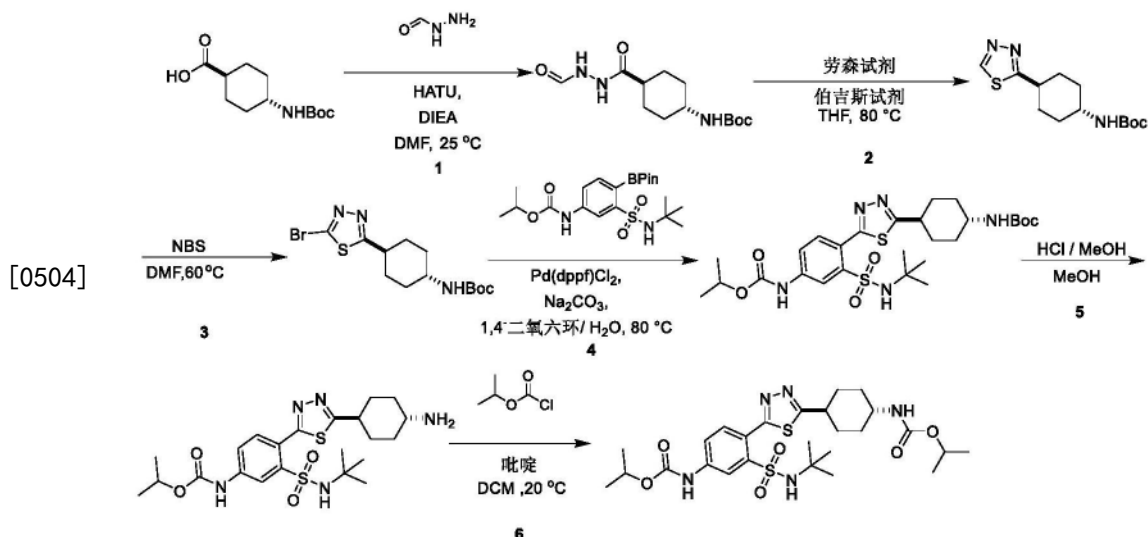
[0499] MS m/z (ESI): 627.2 [M+Na] $^{+}$;

[0500] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.32Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.56, 2.08Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.02 (br d, J=8.31Hz, 1H), 6.09-5.90 (m, 2H), 5.68 (dd, J=9.41, 2.69Hz, 1H), 4.93 (quin, J=6.36Hz, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.99-2.79 (m, 1H), 2.09 (br d, J=9.78Hz, 2H), 1.90 (br d, J=9.78Hz, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.72Hz, 5H), 1.28 (d, J=6.24Hz, 6H), 1.23 (br s, 1H), 1.16 (d, J=6.24Hz, 6H), 0.99 (d, J=6.85Hz, 3H).

[0501] 实施例5:反式-异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成



[0503] 合成方法



[0505] 步骤1:反式-N-[4-(甲酰胺基氨基甲酰基)环己基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0506] 将反式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷羧酸(5g,20.55mmol)和甲酰肼(1.60g,26.72mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(80mL)中,加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(9.38g,24.66mmol)和N,N-二异丙基乙胺(6.91g,53.43mmol,9.31mL)。反应液于25℃搅拌反应0.5小时。反应完毕,使用旋蒸仪将溶剂N,N-二甲基甲酰胺(80mL)旋干,然后向混合物中加入水400mL和甲醇4mL,过滤,得产物反式-N-[4-(甲酰胺基氨基甲酰基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(3g,10.51mmol)。MSm/z (ESI):230.2[M-55]⁺;

[0507] 步骤2:反式-N-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0508] 将反式-N-[4-(甲酰胺基氨基甲酰基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(750mg,2.63mmol)溶解于无水四氢呋喃(30mL)。然后向反应体系中加入劳森试剂(1.28g,3.15mmol)和伯吉斯试剂(626.37mg,2.63mmol),反应液80℃搅拌反应16小时。减压旋蒸除去四氢呋喃,向剩余的有机相中添加水(30mL),乙酸乙酯萃取3次(10mL*3),分出有机相,对有机相减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,乙酸乙酯:石油醚=2/1-3/1)得产物反式-N-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(280mg)。

[0509] MSm/z (ESI):227.9[M-55]⁺;

[0510] 步骤3:N-[4-(5-溴-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0511] 将反应物反式-N-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.1g,352.87μmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,向反应体系中加入N-溴代丁二酰亚胺(188.42mg,1.06mmol)。反应液于60℃搅拌10小时。减压浓缩除去溶剂N,N-二甲基甲酰胺(3mL),向混合物中加入3mL水,二氯甲烷萃取(3mL*2),分离出有机层,用无水硫酸钠干燥有机相,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=0-20%)得产物反式-N-[4-(5-溴-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.030g)。

[0512] MSm/z (ESI):307.8[M-55]⁺

[0513] 步骤4:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-(叔丁基氨磺酰基)苯基]氨基甲酸酯的合成将反应物反式-(N-[4-(5-溴-1,3,4-噁二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.02g,55.21μmol)和异丙基(3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯(24.31mg,55.21μ

mol)溶于二氧六环(1mL)中。氮气保护下,加入碳酸钠(2M,82.81 μ L)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(4.51mg,5.52 μ mol),反应液于80℃搅拌2小时。将反应体系旋干后,经薄层层析法纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(叔丁基氨磺酰基)苯基]氨基甲酸酯(27mg)。

[0514] MS_{m/z}(ESI):596.3[M+H]⁺

[0515] 步骤5:反式-异丙基(4-(5-(4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0516] 将反应物反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(叔丁基氨磺酰基)苯基]氨基甲酸酯(0.027g,45.32 μ mol)溶于无水甲醇(2mL)中。加入盐酸甲醇溶液(4M,113.30 μ L)。反应液于15℃搅拌1小时。将反应体系旋干后,得到反式-异丙基(4-(5-(4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)氨基甲酸酯(0.02g)。

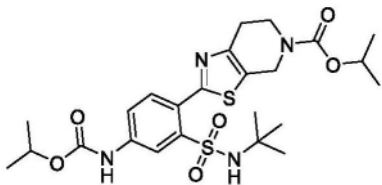
[0517] MS_{m/z}(ESI):496.2[M+H]⁺;

[0518] 步骤6:反式-异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

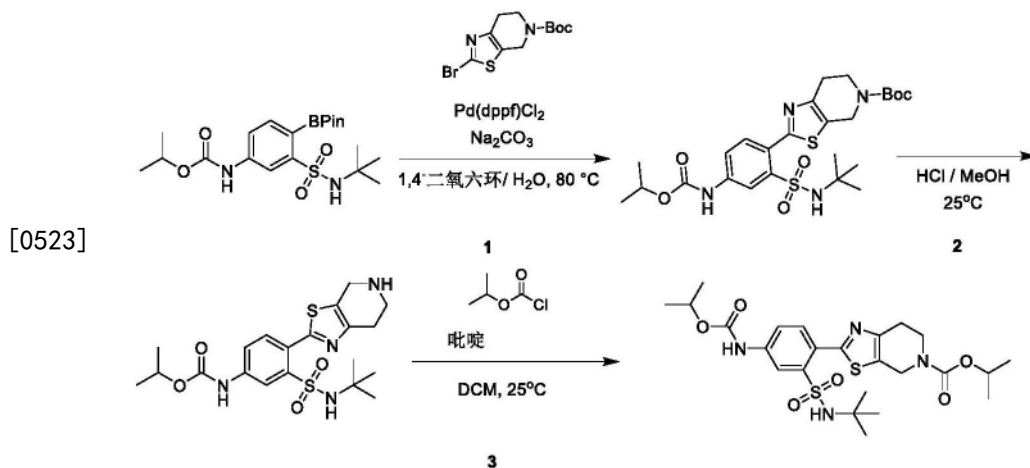
[0519] 将反应物反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(叔丁基氨磺酰基)苯基]氨基甲酸酯(22mg,44.39 μ mol)溶于二氯甲烷(1mL)中,加入吡啶(35.11mg,443.86 μ mol)和氯甲酸异丙酯(16.32mg,133.16 μ mol),反应液于20℃搅拌3小时。将反应体系旋干。经制备型高效液相色谱纯化(PhenomenexGemini-NXC18柱,3 μ m二氧化硅,30mm直径,75mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(36%-76%))的混合物作为洗脱液,得到反式-异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(2.78mg)。MS_{m/z}(ESI):582.3[M+H]⁺;

[0520] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.47-9.5(m,1H),8.36(d,J=2.25Hz,1H),7.74(dd,J=8.50,2.13Hz,1H),7.64(d,J=8.50Hz,1H),7.30(s,1H),7.03(d,J=8.50Hz,1H),4.94(quin,J=6.28Hz,1H),4.75(dt,J=12.32,6.35Hz,1H),3.25-3.03(m,2H),2.16(d,J=12.38Hz,2H),1.93(br d,J=10.26Hz,2H),1.71-1.56(m,2H),1.41-1.31(m,2H),1.28(d,J=6.25Hz,6H),1.17(d,J=6.25Hz,6H),1.14(s,9H)。实施例6:异丙基2-[2-(2-叔丁基氨磺酰基)-4-(异丙氧基羰基氨基)苯基]-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸酯的合成

[0521]



[0522] 合成方法



[0524] 步骤1:2-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(异丙氧基羰基氨基)苯基]叔丁基-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸酯的合成

[0525] 将异丙基(3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯(100mg, 313.27 μ mol)和2-溴-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(137.95mg, 313.27 μ mol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(2mL)中,加入碳酸钠(66.41mg, 626.53 μ mol)和1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(25.58mg, 31.33 μ mol)。在氮气保护下,反应液80 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。向反应液中加入水(1mL),加入二氯甲烷(2mL)萃取三次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经薄层层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=1/1)得产物2-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(异丙氧基羰基氨基)苯基]叔丁基-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸酯(120mg)。

[0526] MS m/z (ESI): 553.1 [M+H] $^{+}$;

[0527] 步骤2:异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-(4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0528] 将2-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(异丙氧基羰基氨基)苯基]叔丁基-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸酯(60mg, 108.56 μ mol)溶于盐酸-甲醇(5mL, 4mol/L)中,反应液25 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。将反应液减压浓缩至干。得产物异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-(4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)苯基]氨基甲酸酯(45mg)。

[0529] MS m/z (ESI): 453.3 [M+H] $^{+}$

[0530] 步骤3:异丙基2-[2-(2-叔丁基氨磺酰基)-4-(异丙氧基羰基氨基)苯基]-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸酯的合成

[0531] 将异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-(4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)苯基]氨基甲酸酯(60mg, 132.57 μ mol)和氯甲酸异丙酯(81.23mg, 662.85 μ mol, 92.00 μ L)溶于无水二氯甲烷(4mL)中,在冰浴下加入吡啶(314.59mg, 3.98mmol, 321.01 μ L)。反应液25 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(柱子: YMC Triart C18; 5 μ m 二氧化硅, 25mm 直径, 150mm 长度; 使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(65%-85%)的混合物作为洗脱液),得化合物异丙基2-[2-(2-叔丁基氨磺酰基)-4-(异丙氧基羰基氨基)苯基]-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸酯(5.26mg)。

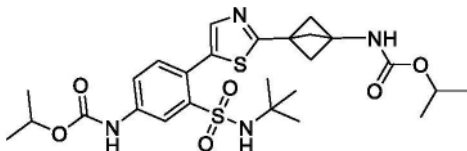
[0532] MS m/z (ESI): 539.3 [M+H] $^{+}$

[0533] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.18(s, 1H), 8.35(d, J=2.3Hz, 1H), 7.88(br s,

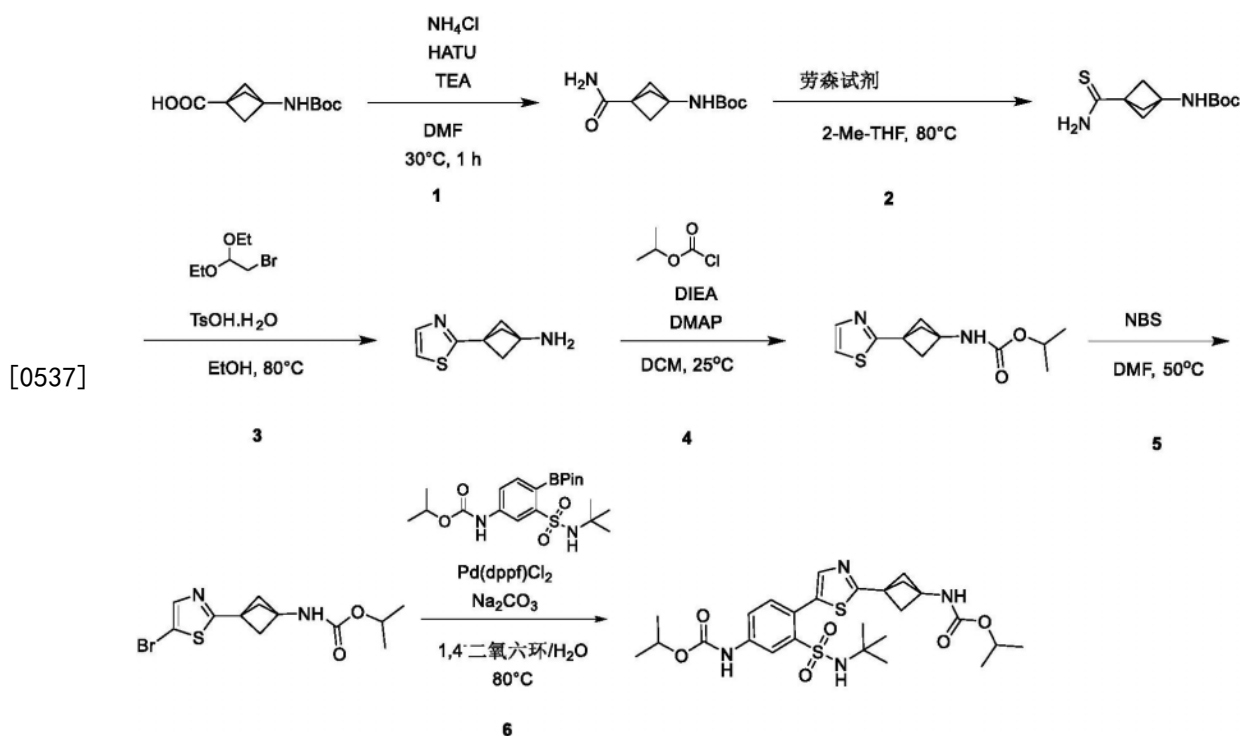
1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 4.94 (quin, J=6.2Hz, 1H), 4.84 (td, J=12.4, 6.2Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 1.28 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.23 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.20 (s, 9H) .

[0534] 实施例7: 异丙基 (3- (5- (4- (异丙氧基羰基) 氨基-2- (N- (叔丁基) 氨磺酰基) 苯基) 噻唑-2-基) 双环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸酯的合成

[0535]



[0536] 合成方法



[0538] 步骤1: (3-氨基甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0539] 将3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (250mg, 1.10mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 加入O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸盐 (627.42mg, 1.65mmol), 氯化铵 (176.53mg, 3.30mmol) 和三乙胺 (333.95mg, 3.30mmol, 459.36μL)。反应液呈现黄色悬浮液在30°C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干, 加入二氯甲烷 (50mL) 稀释, 水洗有机层 (20mL), 有固体析出。经过滤后得 (3-氨基甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (210mg)。

[0540] MS_{m/z} (ESI): 227.0 [M+H]⁺;

[0541] 步骤2: (3-氨基甲硫酰基双环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0542] 将 (3-氨基甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (230mg, 1.02mmol) 溶于2-甲基四氢呋喃 (5.00mL) 中, 加入劳森试剂 (411.13mg, 1.02mmol)。反应液80°C搅拌反应1小时。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液 (10mL) 调至pH=8~9, 加入乙酸乙酯 (20mL) 萃取三次。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 柱层析纯化 (二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到 (3-氨基甲硫酰基双环[1.1.1]戊-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (170mg)。

[0543] MS_{m/z} (ESI) : 186.9 [M-55]⁺;

[0544] 步骤3: 3-(噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊基-1-氨基的合成

[0545] 将(3-氨基甲硫酰基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(170mg, 701.50μmol)和溴乙醛缩二乙醇(276.49mg, 1.40mmol, 211.06μL)溶于无水乙醇中(2mL)中, 加入一水合对甲苯磺酸(266.88mg, 1.40mmol)。反应液于80℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(10mL)调至pH=8~9, 加入乙酸乙酯(5mL)萃取六次, 有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 得(3-(噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊基-1-氨基(80mg)。

[0546] MS_{m/z} (ESI) : 167.0 [M+H]⁺;

[0547] 步骤4: 异丙基(3-(噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯的合成

[0548] 将3-(噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊基-1-氨基(80mg, 481.22μmol)和氯甲酸异丙酯(117.95mg, 962.45μmol, 133.58μL)溶于二氯甲烷中(3mL)中, 加入N,N-二异丙基乙胺(124.39mg, 962.45μmol, 167.64μL)和4-二甲氨基吡啶(29.40mg, 240.61μmol)。反应液于25℃搅拌反应1小时。将反应液减压浓缩至干, 经薄层层析纯化(二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到异丙基(3-(噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯(31mg)。

[0549] MS_{m/z} (ESI) : 253.1 [M+H]⁺;

[0550] 步骤5: 异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯的合成

[0551] 将异丙基(3-(噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯(31mg, 122.85μmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺中(4mL)中, 加入N-溴代丁二酰亚胺(65.60mg, 368.56μmol), 反应液于50℃搅拌反应2小时。将反应液减压浓缩至干, 经薄层层析纯化(二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=1/1)得异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯(34mg)。

[0552] MS_{m/z} (ESI) : 331.1, 333.1 [M+H]⁺;

[0553] 步骤6: 异丙基(3-(5-(4-(异丙氧基羰基)氨基-2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯的合成

[0554] 将异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯(50mg, 150.95μmol)和异丙基(3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯(66.47mg, 150.95μmol)溶于1,4-二氧六环(2.5mL)和水(0.5mL)中, 加入碳酸钠(32.00mg, 301.91μmol)和1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(12.33mg, 15.10μmol)。在氮气保护下, 反应液80℃搅拌反应2小时。反应液减压浓缩至干, 向反应液中加入水(1mL), 加入二氯甲烷(2mL)萃取三次, 有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10μm 二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度); (使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物异丙基(3-(5-(4-(异丙氧基羰基)氨基-2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)噻唑-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸酯(11.3mg)。MS_{m/z} (ESI) : 565.1 [M+H]⁺

[0555] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.10 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.93 (m, J=6.3Hz, 1H), 4.76 (m, J=6.1Hz, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.33 (s, 5H), 1.28 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.18 (br d, J=5.8Hz, 6H), 1.10 (s, 9H)。

[0556] 实施例8: 异丙基7-(5-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-((异丙氧基羰基)氨基)苯

氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯的合成

[0570] 将5-氨基-2-(2-溴噻唑-5-基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺(20mg, 51.24 μ mol)溶于二甲亚砜中(2mL)中,加入碳酸氢钠(12.91mg, 153.72 μ mol)和叔丁基2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯(23.19mg, 102.48 μ mol)。反应液于微波120℃搅拌反应2小时。将反应液减压浓缩至干,经薄层层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得叔丁基7-(5-(4-氨基-2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)噻唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯(18mg)。

[0571] MS m/z (ESI): 536.3 [M+H] $^{+}$;

[0572] 步骤5: 2-(2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬南-7-基)噻唑-5-基)-5-氨基-N-(叔丁基)苯磺酰胺的合成将叔丁基7-(5-(4-氨基-2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)噻唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯(18mg, 33.60 μ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中,加入三氟乙酸(180mg, 1.58mmol, 116.88 μ L),反应液于25℃搅拌反应1小时。将反应液减压浓缩至干,得2-(2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬南-7-基)噻唑-5-基)-5-氨基-N-(叔丁基)苯磺酰胺(0.14g)。

[0573] MS m/z (ESI): 436.2 [M+H] $^{+}$;

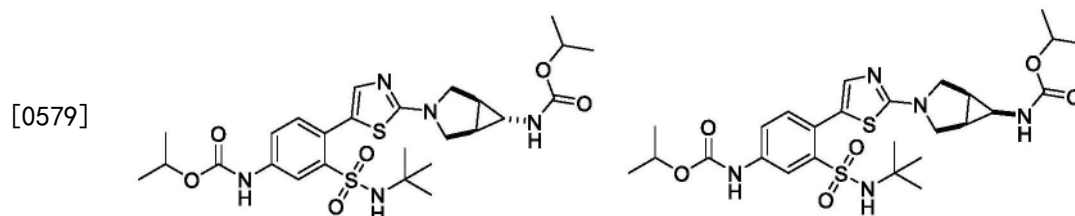
[0574] 步骤6: 异丙基7-(5-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-((异丙氧基羰基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯的合成

[0575] 将2-(2-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬南-7-基)噻唑-5-基)-5-氨基-N-(叔丁基)苯磺酰胺(0.14g, 粗品)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入吡啶(254.22mg, 3.21mmol, 259.41 μ L)和氯甲酸异丙酯(157.55mg, 1.29mmol, 178.42 μ L)。在氮气保护下,反应液25℃搅拌反应16小时。反应液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini NXC18柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度); (使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(45%-65%))的混合物作为洗脱液)得化合物异丙基7-(5-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-((异丙氧基羰基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯(3.8mg)。

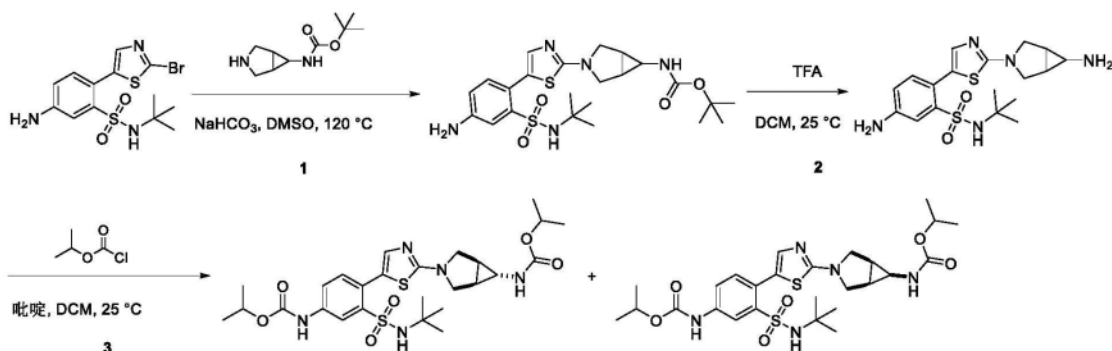
[0576] MS m/z (ESI): 608.1 [M+H] $^{+}$

[0577] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10.00 (s, 1H), 8.28 (d, J =2.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J =8.3, 2.3Hz, 1H), 7.33 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.99-4.68 (m, 2H), 3.65 (br s, 4H), 3.39 (br s, 4H), 1.79 (br t, J =5.6Hz, 4H), 1.31-1.05 (m, 21H)。

[0578] 实施例9和实施例10: 外型(endo)和内型(exo)异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[6-(异丙氧基羰基氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成



[0580] 合成方法



[0581]

[0582] 步骤1:叔丁基(3-(5-(4-氨基-2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸酯的合成

[0583] 将5-氨基-2-(2-溴噻唑-5-基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺(40mg, 102.48 μ mol)溶于二甲亚砜中(2mL)中,加入碳酸氢钠(25.83mg, 307.44 μ mol)和3-氮杂双环[3.1.0]己基-6-氨基甲酸叔丁酯(60.95mg, 307.44 μ mol)。反应液于微波120 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,经薄层层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得到产物叔丁基(3-(5-(4-氨基-2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸酯(80mg)。

[0584] MS m/z (ESI): 508.3 [M+H] $^{+}$;

[0585] 步骤2:5-氨基-2-(2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)噻唑-5-基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺的合成将叔丁基(3-(5-(4-氨基-2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基甲酸酯(120mg, 236.37 μ mol)溶于二氯甲烷(12mL)中,加入三氟乙酸(1.2g, 10.52mmol, 779.22 μ L),反应液于25 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,得到产物5-氨基-2-(2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)噻唑-5-基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺(0.1g,粗品)。MS m/z (ESI): 408.1 [M+H] $^{+}$;

[0586] 步骤3:异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[6-(异丙氧基羰基氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0587] 将5-氨基-2-(2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)噻唑-5-基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺(0.1g,粗品)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入吡啶(194.09mg, 2.45mmol, 198.05 μ L)和氯甲酸异丙酯(180.42mg, 1.47mmol, 204.32 μ L)。在氮气保护下,反应液25 $^{\circ}$ C搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini NXC18柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度);(使用水(含有0.05%氨水和10mM碳酸氢铵)和乙腈的极性递减(50%-70%))的混合物作为洗脱液)得两个产物分别为外型(endo)和内型(exo)-异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[6-(异丙氧基羰基氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(17.0mg/17.0mg),具体构型对应未知。

[0588] 产物1:

[0589] MS m/z (ESI): 580.3 [M+H] $^{+}$

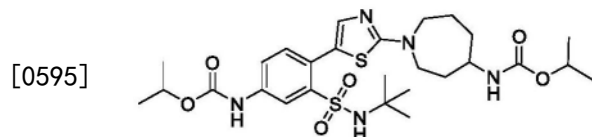
[0590] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.01 (s, 1H), 8.27 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.38-7.08 (m, 3H), 7.00-6.82 (m, 1H), 4.99-4.67 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.46 (br d, $J=10.3$ Hz, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 21H)。

[0591] 产物2:

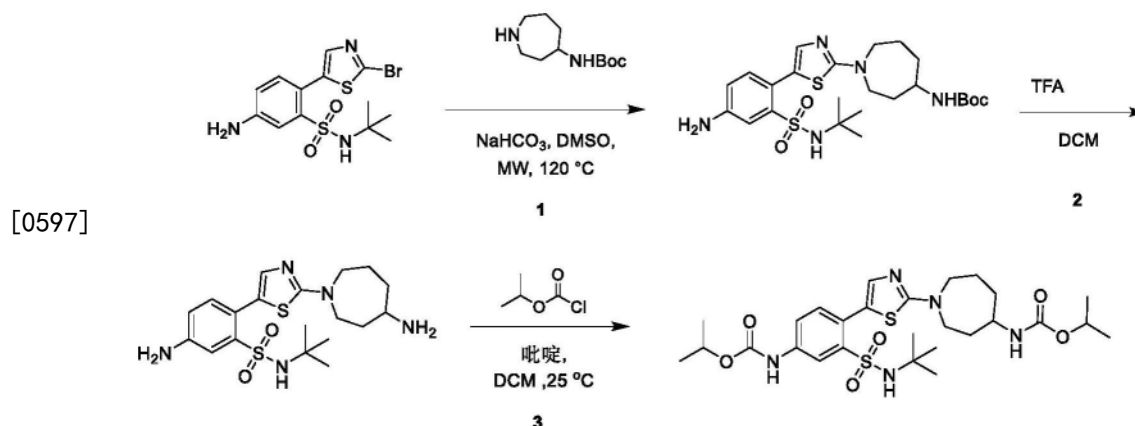
[0592] MS_{m/z} (ESI): 580.3 [M+H]⁺;

[0593] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.01 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.96-4.68 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 4H), 2.30 (br s, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.28-1.07 (m, 21H).

[0594] 实施例11: 异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)氮杂环庚烷-1-基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成



[0596] 合成方法



[0598] 步骤1: N-[1-[1-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)叔丁基]苯基]噻唑-2-基]氮杂-4-基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0599] 将反应物5-氨基-2-(2-溴噻唑-5-基)-N-叔丁基苯磺酰胺(0.03g, 76.86μmol), 氮杂环庚烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(49.41mg, 230.58μmol)和碳酸氢钠(19.37mg, 230.58μmol, 8.97μL)加入4mL微波反应瓶中, 加入二甲亚砜(1mL), 120℃微波反应5个小时。向反应体系中加入2mL水, 二氯甲烷萃取两次(2mL*2)。分出有机相, 用无水硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩至干。经薄层层析纯化(二氧化硅, 二氯甲烷/甲醇=95:5), 得产物N-[1-[1-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)叔丁基]苯基]噻唑-2-基]氮杂-4-基]氨基甲酸叔丁酯(40mg)。

[0600] MS_{m/z} (ESI): 524.3 [M+H]⁺;

[0601] 步骤2: 5-氨基-2-[2-(4-氨基氮杂-1-基)噻唑-5-基]-N-叔丁基苯磺酰胺的合成

[0602] 将反应物N-[1-[1-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)叔丁基]苯基]噻唑-2-基]氮杂-4-基]氨基甲酸叔丁酯(0.04g, 76.38μmol)溶解在无水二氯甲烷(5mL)中, 加入三氟乙酸(383.19mg, 3.36mmol, 248.82μL)。反应液25℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩除去溶剂二氯甲烷, 得到粗品5-氨基-2-[2-(4-氨基氮杂-1-基)噻唑-5-基]-N-叔丁基苯磺酰胺(80mg, 粗品)。

[0603] MS_{m/z} (ESI): 424.1 [M+H]⁺;

[0604] 步骤3: 异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)氮杂环庚烷-1-基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成将反应物5-氨基-2-[2-(4-氨基氮杂-1-基)

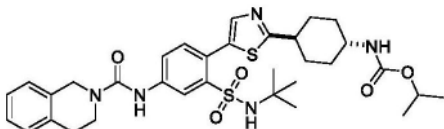
噻唑-5-基]-N-叔丁基苯磺酰胺 (32mg, 75.54 μ mol) 溶解于无水二氯甲烷 (2mL), 向反应体系中加入吡啶 (3.92g, 49.56mmol, 4mL) 和氯甲酸异丙酯 (55.55mg, 453.26 μ mol, 62.91 μ L)。反应液在25℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。减压浓缩除去二氯甲烷。制备型高效液相色谱纯化 (YMCTriartC18柱, 7 μ m二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度); (使用水 (含有0.05%氨水) 和乙腈的极性递减 (35% - 75%) 的混合物作为洗脱液) 得到化合物异丙基N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基) 氮杂环庚烷-1-基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯 (6.42mg)。

[0605] MS_{m/z} (ESI): 596.3 [M+H]⁺;

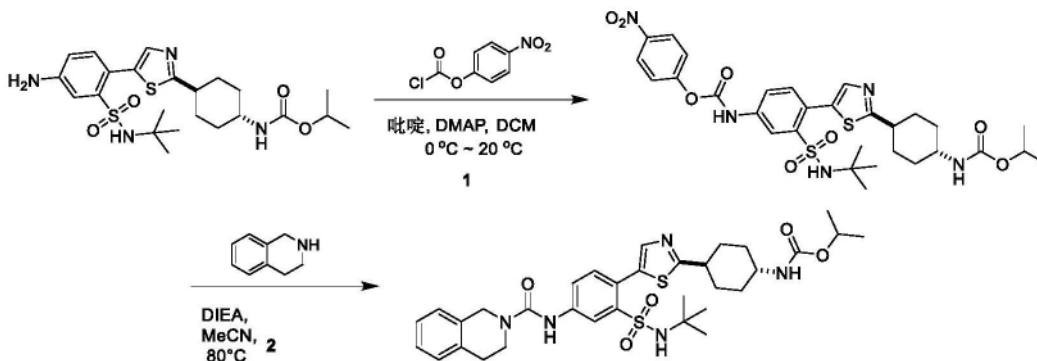
[0606] ¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.20Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.38, 2.26Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.44Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (br d, J=7.58Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.92 (spt, J=6.22Hz, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.24Hz, 6H), 1.15 (d, J=6.24Hz, 6H), 1.10 (s, 9H)。

[0607] 实施例12: 反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羰基氨基) 苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[0608]



[0609] 合成方法



[0610]

[0611] 步骤1: 反式-(4-硝基苯基)N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基) 环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成将前述中间体2即反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基) 苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (100mg, 202.16 μ mol) 溶于二氯甲烷 (6mL) 中, 在0℃下加入4-硝基氯甲酸苯酯 (65.20mg, 323.45 μ mol), 加入4-二甲氨基吡啶 (12.35mg, 101.08 μ mol) 和吡啶 (47.97mg, 606.47 μ mol, 48.95 μ L)。反应液于20℃搅拌反应0.5小时。将反应液减压浓缩至干, 不经进一步纯化得产物反式-(4-硝基苯基)N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基) 环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯 (130mg)。MS_{m/z} (ESI): 660.3 [M+H]⁺;

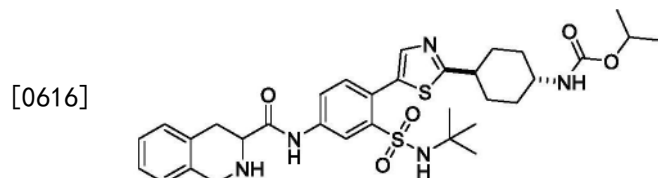
[0612] 步骤2: 反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羰基氨基) 苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-(4-硝基苯基)N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基) 环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯 (133mg, 201.58 μ mol) 和1,2,3,4-四氢异喹啉 (80.55mg, 604.75 μ mol, 75.99 μ L) 溶于乙腈 (4mL) 中, 加

入N,N-二异丙基乙胺(65.13mg, 503.96 μ mol, 87.78 μ L)。反应液80℃搅拌反应1小时。反应液冷却到20℃减压浓缩至干,残渣中加入溶于水(3mL)的碳酸钠(30mg),搅拌三分钟。萃取的有机相用无水硫酸镁干燥,过滤浓缩至干。经制备液相色谱纯化(PhenomenexGeminiC18柱, 10 μ m二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化,得产物反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羰基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(36mg)。

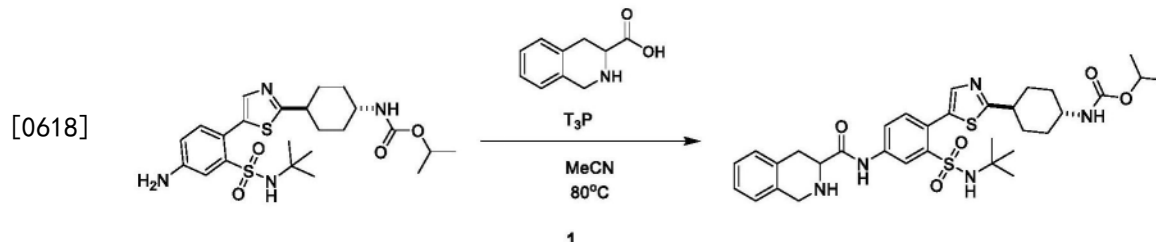
[0613] MS m/z (ESI): 654.1 [M+H]⁺;

[0614] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.25Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.50, 2.13Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 7.03 (br d, J=7.50Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.74 (dt, J=12.44, 6.28Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.73 (t, J=5.88Hz, 2H), 3.31 (br s, 1H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.13 (br d, J=11.63Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.01Hz, 2H), 1.66-1.49 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.25Hz, 6H), 1.04 (s, 9H)。

[0615] 实施例13:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[0617] 合成方法

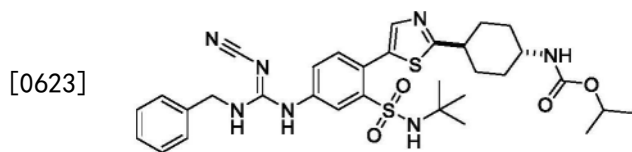


[0619] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 40.43 μ mol)和1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸(21.49mg, 121.29 μ mol)溶于乙腈(0.5mL)中,加入三正丙基磷酸酐(0.5mL)。在氮气保护下,反应液80℃搅拌反应1小时。反应液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(柱子:BostonPrimeC18; 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(43%-73%)的混合物作为洗脱液),得化合物反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(11.87mg)。

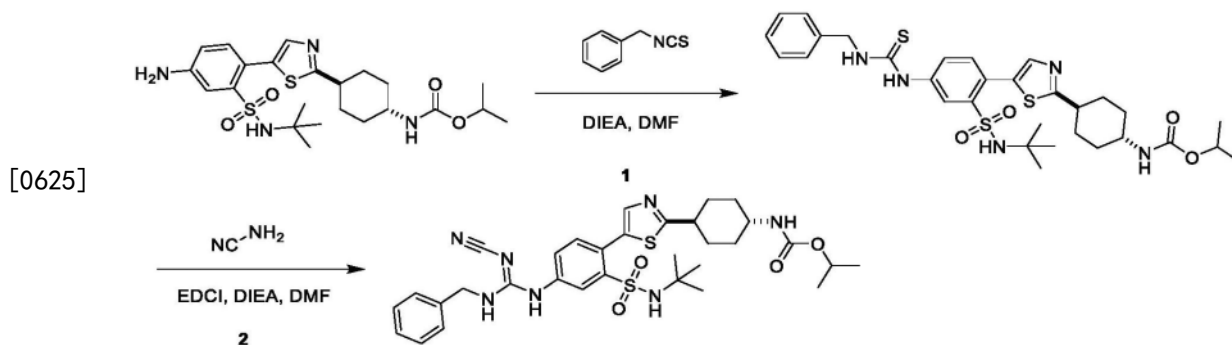
[0620] MS m/z (ESI): 654.2 [M+H]⁺;

[0621] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 7.18-6.96 (m, 6H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 3.41 (br d, J=4.0Hz, 1H), 3.05-2.81 (m, 3H), 2.14 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.06 (s, 9H)。

[0622] 实施例14:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[[(E)-N-苄基-N'-氰基氨基甲酰氨基]氨基]-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[0624] 合成方法



[0626] 步骤1:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(苄基氨基甲硫基氨基)-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[0627] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(75.0mg, 151.6 μ mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中,加入苄基异硫氰酸酯(33.9mg, 227.4 μ mol, 30.0 μ L)和N,N-二异丙基乙基胺(39.2mg, 303.2 μ mol, 52.8 μ L)。反应液在20℃搅拌反应0.5小时。将反应液直接减压浓缩至干,柱层析纯化(二氧化硅,甲醇/二氯甲烷=1:10)得到反式-异丙基N-[4-[5-[4-(苄基氨基甲硫基氨基)-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(18.0mg)。

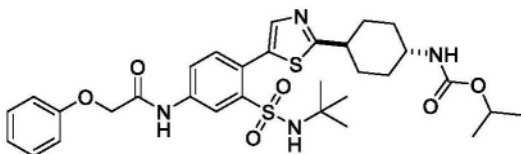
[0628] MSm/z (ESI): 644.3[M+H]⁺;

[0629] 步骤2:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[[N-苄基-N'-氰基氨基甲酰氨基]氨基]-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-[4-(苄基氨基甲硫基氨基)-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(66.0mg, 105.1 μ mol)和氨基氰(113.6mg, 2.7mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中,加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐(30.2mg, 157.7 μ mol)和N,N-二异丙基乙基胺(27.2mg, 210.3 μ mol, 36.6 μ L)。反应液在40℃搅拌反应16小时。将反应液减压浓缩至干,经高效液相色谱分离(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(48%-68%)的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基N-[4-[5-[4-[[N-苄基-N'-氰基氨基甲酰氨基]氨基]-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.58mg)。MSm/z (ESI): 652.2[M+H]⁺

[0630] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (br s, 1H), 8.20-8.09 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.07-6.95 (m, 1H), 7.14-6.95 (m, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.49 (br s, 2H), 2.91 (tt, J=11.8, 3.5Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.91 (br d, J=10.27Hz, 2H), 1.57 (qd, J=12.72, 2.81Hz, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.24Hz, 6H), 1.05 (s, 9H)。实施例15:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-[(2-苯氧基乙酰基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]

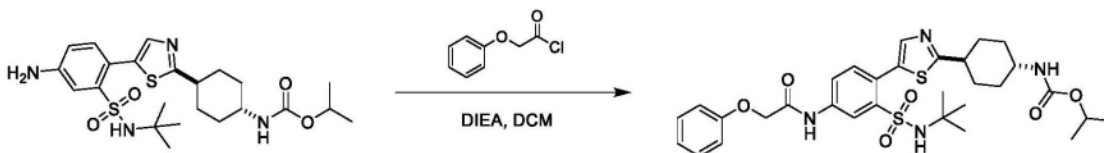
氨基甲酸酯的合成

[0631]



[0632] 合成方法

[0633]



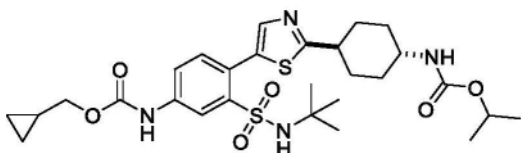
[0634] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(60.0mg, 121.3 μ mol)溶于二氯甲烷(6.0mL)中,加入2-苯氧基乙酰氯(20.7mg, 121.3 μ mol, 16.7 μ L)和N,N-二异丙基乙基胺(31.4mg, 242.6 μ mol, 42.3 μ L)。反应液在20℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC Triart C18柱, 5 μ m 二氧化硅, 25mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-[(2-苯氧基乙酰基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(22.3mg)。

[0635] MS_{m/z} (ESI): 629.1 [M+H]⁺

[0636] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.00Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.44, 2.06Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.94Hz, 2H), 7.10-6.86 (m, 5H), 4.84-4.60 (m, 3H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.91 (br t, J=11.94Hz, 1H), 2.13 (br d, J=11.51Hz, 2H), 1.92 (br d, J=9.63Hz, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.25Hz, 6H), 1.05 (s, 9H)。

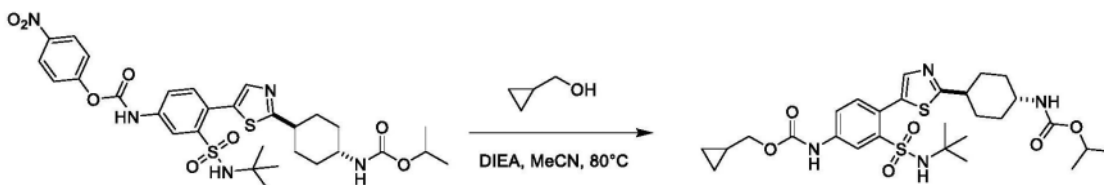
[0637] 实施例16:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(环丙基甲氧基羰基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[0638]



[0639] 合成方法

[0640]



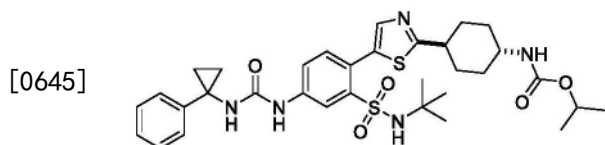
[0641] 将实施例12中制得的反式-(4-硝基苯基)N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(50mg, 75.78 μ mol)和环丙基甲醇(54.64mg, 757.84 μ mol, 59.92 μ L)溶于乙腈(4mL)中,加入N,N-二异丙基乙基胺(24.49mg, 189.46 μ mol, 33.00 μ L)。反应液在80℃搅拌反应1小时。在20℃反应液减压浓缩至干,用碳酸钠水溶液萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度);(使用水(含有0.05%氨

水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化,得产物反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-(环丙基甲氧基羰基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(9.2mg)。

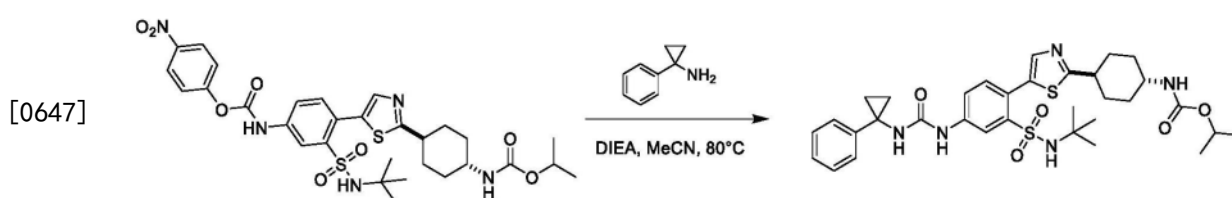
[0642] MSm/z (ESI): 615.1 [M+Na]⁺;

[0643] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.27-10.13 (m, 1H), 8.33 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.53Hz, 1H), 7.62-7.09 (m, 2H), 4.80-4.62 (m, 1H), 3.96 (d, J=7.28Hz, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.90 (br t, J=12.17Hz, 1H), 2.13 (br d, J=11.54Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.54Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.02Hz, 6H), 1.10-1.06 (m, 1H), 1.07 (s, 7H), 1.09-1.05 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.37-0.29 (m, 2H)。

[0644] 实施例17:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-[(1-苯基环丙基)氨基甲酰基氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[0646] 合成方法



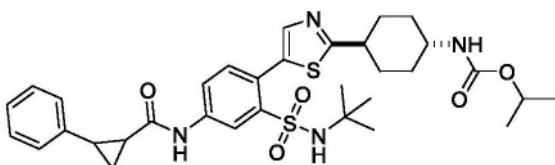
[0648] 反式-(4-硝基苯基)N-[3-(叔丁基氨磺酰基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(50mg, 75.78μmol)和1-苯基环丙胺(20.19mg, 151.57μmol, 59.92μL)溶于乙腈(4mL)中,加入N,N'-二异丙基乙胺(24.49mg, 189.46μmol, 33.00μL)。反应液在80℃搅拌反应1小时。LC-MS检测反应完毕。反应液在20℃减压浓缩至干,残渣用碳酸钠水溶液/二氯甲烷萃取,分液,所得有机相用无水硫酸钠干燥,减压过滤,滤液浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10μm 二氧化硅, 50mm 直径, 250mm 长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化,得到产物反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-[(1-苯基环丙基)氨基甲酰基氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(6.18mg)。

[0649] MSm/z (ESI): 654.3 [M+H]⁺;

[0650] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (br s, 1H), 8.21 (d, J=2.26Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.41, 2.13Hz, 1H), 7.30 (dd, J=14.56, 7.78Hz, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.03 (br d, J=7.78Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.81-4.65 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.13 (br d, J=12.05Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.04Hz, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.23 (br d, J=6.02Hz, 4H), 1.17 (d, J=6.27Hz, 6H), 1.04 (s, 9H)。

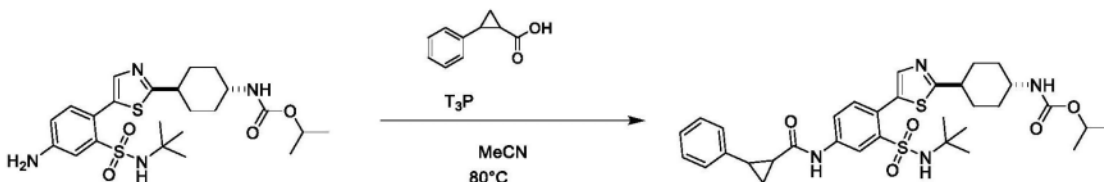
[0651] 实施例18:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基氨磺酰基)-4-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[0652]



[0653] 合成方法

[0654]



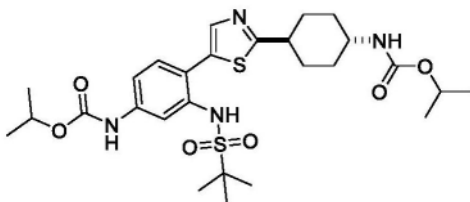
[0655] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(叔丁基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(40mg, 80.86 μ mol)和2-苯基环丙烷羧酸(15.74mg, 97.03 μ mol)溶于乙腈(1mL)中,氮气保护下加入三正丙基磷酸酐(1.07g, 3.36mmol, 1mL)。反应液呈现黄色悬浮液在80 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。加入水(15mL),用二氯甲烷萃取(15mL)两次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和甲醇的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[2-(叔丁基磺酰基)-4-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(18.19mg)。

[0656] MS m/z (ESI): 639.1 [M+H] $^{+}$;

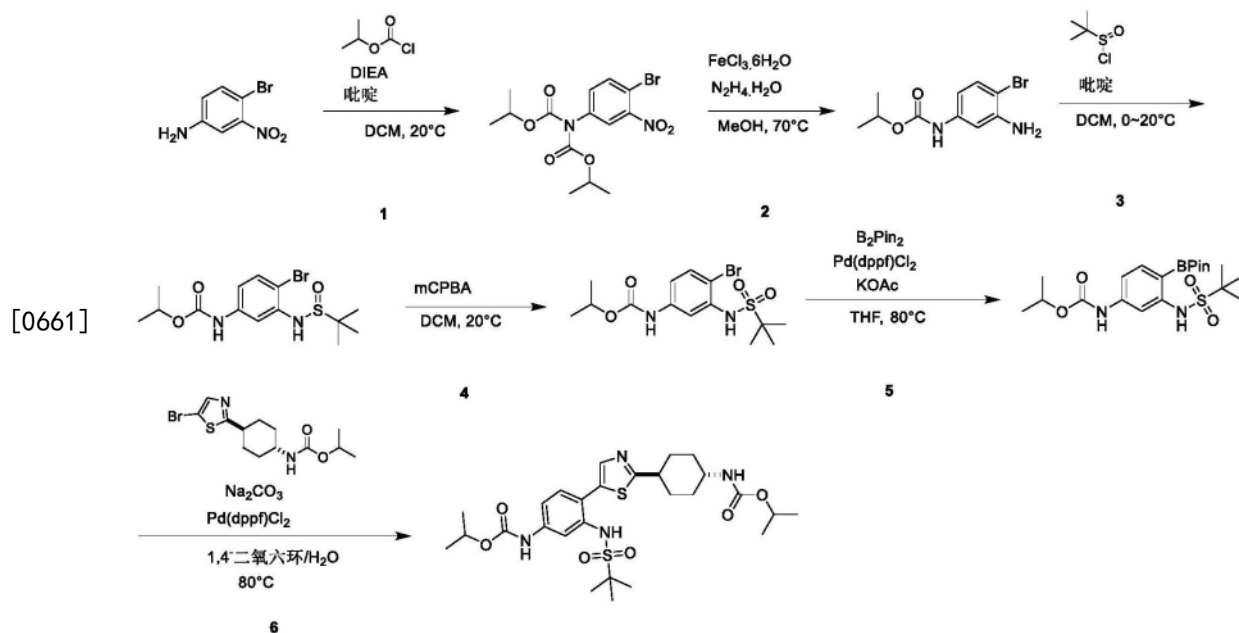
[0657] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.13\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=8.44, 2.06\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.13\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.17-2.07 (m, 3H), 1.93 (br d, $J=12.88\text{Hz}$, 2H), 1.63-1.51 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 3H), 1.17 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H), 1.06 (s, 9H)。

[0658] 实施例19:反式-异丙基N-[3-(叔丁基磺酰基氨基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0659]



[0660] 合成方法



[0662] 步骤1:异丙基-N-(4-溴-3-硝基-苯基)-N-异丙氧基羰基-氨基甲酸酯的合成

[0663] 将4-溴-3-硝基苯胺 (5g, 23.04mmol) 和氯甲酸异丙酯 (5.65g, 46.08mmol, 6.40mL) 溶于无水二氯甲烷 (100mL) 中, 加入N,N-二异丙基乙胺 (5.96g, 46.08mmol, 8.03mL) 和吡啶 (9.11g, 115.20mmol, 9.30mL)。反应液呈现深棕色悬浮液在20℃搅拌反应0.5h。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干, 柱层析纯化(二氧化硅, 四氢呋喃:石油醚=1:6)。经过纯化得到异丙基-N-(4-溴-3-硝基-苯基)-N-异丙氧基羰基-氨基甲酸酯 (5.6g, 14.39mmol)。

[0664] MS_{m/z} (ESI): 411/413 [M+Na]⁺;

[0665] 步骤2:异丙基N-(3-氨基-4-溴代苯基)氨基甲酸酯的合成

[0666] 将异丙基-N-(4-溴-3-硝基-苯基)-N-异丙氧基羰基-氨基甲酸酯 (1g, 2.57mmol) 溶于无水甲醇 (10mL) 中, 加入六水合三氯化铁 (891.75mg, 3.30mmol)。反应液70℃搅拌反应12min。再加入水合肼 (1.98g, 39.59mmol), 黄色反应液70℃搅拌反应3h。LCMS检测反应完毕。反应液过滤选干, 加入乙酸乙酯 (30mL), 水 (30mL), 饱和食盐水 (30mL) 萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 柱层析纯化(二氧化硅, 乙酸乙酯/石油醚=1:4) 得异丙基N-(3-氨基-4-溴代苯基)氨基甲酸酯 (300mg, 1.10mmol)。

[0667] MS_{m/z} (ESI): 273/275 [M+H]⁺;

[0668] 步骤3:异丙基N-[4-溴-3-(叔丁基亚磺酰基氨基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0669] 将异丙基N-(3-氨基-4-溴代苯基)氨基甲酸酯 (300mg, 1.10mmol) 溶于无水二氯甲烷 (3mL) 中, 加入吡啶 (260.65mg, 3.30mmol, 265.97μL), 在氮气保护下逐滴滴加叔丁基亚磺酰氯 (185.36mg, 1.32mmol, 162.60μL)。反应液于20℃搅拌反应7h。LCMS检测反应完毕。柱层析纯化(二氧化硅, 乙酸乙酯/石油醚=1:4) 得异丙基N-[4-溴-3-(叔丁基亚磺酰基氨基)苯基]氨基甲酸酯 (160mg, 424.07μmol)。

[0670] MS_{m/z} (ESI): 377/379 [M+H]⁺;

[0671] 步骤4:异丙基N-[4-溴-3-(叔丁基磺酰基氨基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0672] 将异丙基N-[4-溴-3-(叔丁基亚磺酰基氨基)苯基]氨基甲酸酯 (150mg, 397.57μmol) 溶于无水二氯甲烷 (1mL) 中, 在氮气保护下加入间氯过氧苯甲酸 (171.52mg, 993.91μmol)

mol)。反应液于20℃搅拌反应3h。LCMS检测反应完毕。将反应液倒入氯化铵冰水浴中,用二氯甲烷(2*15mL)和饱和食盐水(15mL)萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,选干。柱层析纯化(二氧化硅,乙酸乙酯/石油醚=1:4)得异丙基N-[4-溴-3-(叔丁基磺酰基氨基)苯基]氨基甲酸酯(100mg,254.26μmol)。

[0673] MS_{m/z}(ESI):410/412[M+H₂O]⁺;

[0674] 步骤5:异丙基N-[3-(叔丁基磺酰基氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

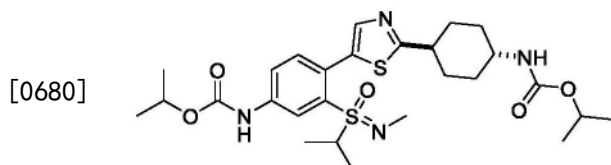
[0675] 将异丙基N-[4-溴-3-(叔丁基磺酰基氨基)苯基]氨基甲酸酯(50mg,127.13μmol),双联嘧啶醇硼酸酯(129.13mg,508.52μmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中,氮气保护下加入醋酸钾(37.43mg,381.39μmol),1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(10.38mg,12.71μmol)。红色反应液于80℃搅拌反应7h。LCMS检测反应完毕。经薄层层析纯化(二氧化硅,石油醚/四氢呋喃=3/1)得异丙基N-[3-(叔丁基磺酰基氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(30mg,68.13μmol)。MS_{m/z}(ESI):458[M+H₂O]⁺;

[0676] 步骤6:反式-异丙基N-[3-(叔丁基磺酰基氨基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成将异丙基N-[3-(叔丁基磺酰基氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(30mg,68.13μmol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(23.66mg,68.13μmol)溶于1,4-二氧六环(4mL)和水(0.4mL)中,在氮气保护下加入碳酸钠(14.44mg,136.25μmol)和1,1-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(5.56mg,6.81μmol)。反应液80℃搅拌反应7h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,向反应液中加入水(15mL),加入二氯甲烷(15mL)萃取两次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Boston Prime C18柱;5μm二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到反式-异丙基N-[3-(叔丁基磺酰基氨基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯。

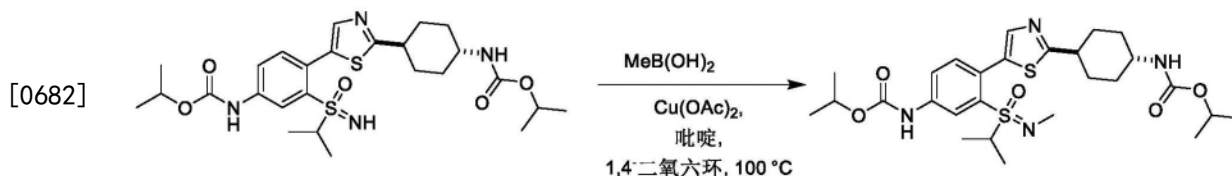
[0677] MS_{m/z}(ESI):581.1[M+H]⁺;

[0678] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 9.81(br s,1H)8.80-8.91(m,1H)7.86(s,1H)7.73(s,1H)7.32-7.44(m,2H)7.04(br d,J=7.53Hz,1H)4.86-4.96(m,1H)4.69-4.81(m,1H)3.32-3.32(m,1H)2.90(br t,J=11.80Hz,1H)2.08(br s,2H)1.91(br d,J=9.54Hz,2H)1.48-1.61(m,2H)1.31-1.40(m,2H)1.26(d,J=6.27Hz,6H)1.13-1.20(m,15H)。

[0679] 实施例20:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(异丙基-N-甲基-磺亚胺酰基)苯基]氨基甲酸酯的合成



[0681] 合成方法

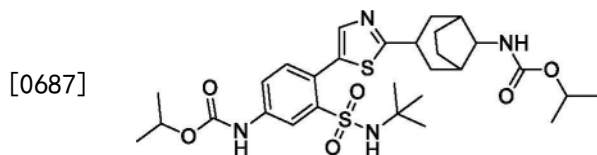


[0683] 将反应物反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(异丙基磺亚胺酰基)苯基]氨基甲酸酯(20mg, 36.32 μ mol)溶于1,4-二氧六环(2mL)中,在20℃下加入无水乙酸铜(9.89mg, 54.47 μ mol)和吡啶(6.89mg, 87.16 μ mol, 7.03 μ L),反应液在20℃下搅拌5分钟加入甲基硼酸(4.35mg, 72.63 μ mol),反应液在100℃下搅拌12小时。LC-MS检测反应完毕。反应液减压过滤,滤液减压浓缩至干,制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX C18柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 100mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(50%-70%)的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(S-异丙基-N-甲基-磺亚胺酰基)苯基]氨基甲酸酯(1.5mg)。

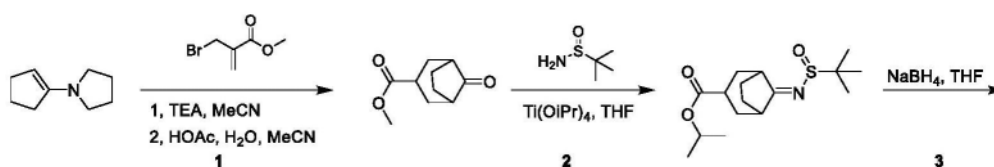
[0684] MS_{m/z} (ESI): 565.3 [M+H]⁺

[0685] ¹H NMR: (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.23 (d, J=2.26Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.53Hz, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.92-4.80 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 12H), 1.24 (br d, J=6.27Hz, 6H), 1.11 (d, J=6.78Hz, 3H)。

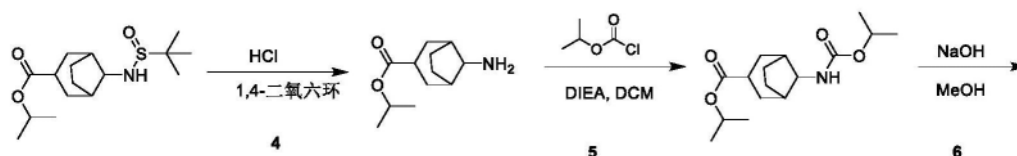
[0686] 实施例21:异丙基N-[3-(叔-丁基氨磺酰)-4-[2-[8-(异丙氧基羰基氨基)-3-二环[3.2.1]辛基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

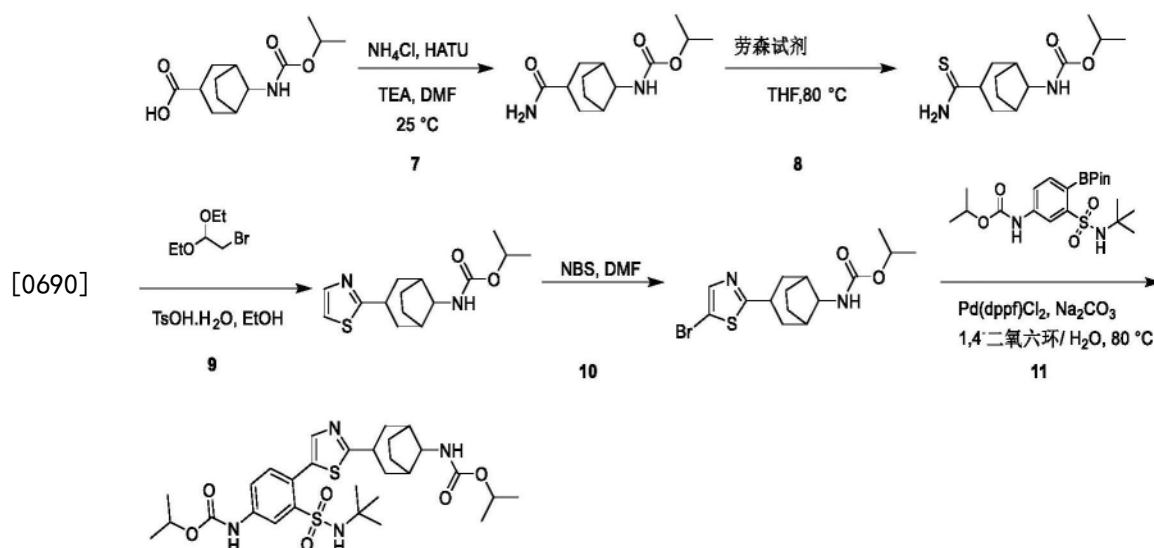


[0688] 合成方法



[0689]





[0691] 步骤1:8-氧代双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯的合成

[0692] 将2-(溴甲基)丙烯酸甲酯(19.57g,109.31mmol)溶于乙腈(135mL),在室温时慢慢滴入溶于乙腈(135mL)的1-吡咯烷基-1-环戊烯(15g,109.31mmol),然后加入三乙胺(17.81g,175.99mmol)。反应在90℃搅拌反应5小时。然后加入乙酸(77.46g,64.49mmol),反应在90℃继续搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。粗品经柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到8-氧代双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯(12g)。

[0693] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ ppm 3.70(s,3H)2.76(t,J=7.82Hz,1H)2.58-2.69(m,2H)2.03-2.22(m,4H)1.75-1.85(m,2H)1.59-1.70(m,2H)。

[0694] 步骤2:8-((叔丁基亚磺酰基)氨基)双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯的合成

[0695] 将8-氧代双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯(8g,43.90mmol)和2-甲基-2-丙亚磺(15.96g,131.71mmol)溶于四氢呋喃(160mL),然后加入四异丙氧化钛(37.43g,131.71mmol)。反应在60℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应产物发生了酯交换,为异丙酯产物。反应液未经处理直接用于下一步反应。

[0696] MS m/z (ESI):314.3[M+28] $^+$;

[0697] 步骤3:8-(叔丁基亚磺酰基氨基)二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯的合成

[0698] 将硼氢化钠(4.98g,131.71mmol)慢慢加入步骤2的反应液中,反应30℃搅拌反应4小时。LCMS检测反应完毕。饱和碳酸钠(100mL)加入到反应液中,室温搅拌30分钟,然后用二氯甲烷(100mL)萃取两次,有机相合并后用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得减压浓缩至干。经柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到8-(叔丁基亚磺酰基氨基)二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯(7.7g)。

[0699] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ ppm 4.95-4.88(m,1H)3.20-3.13(m,1H)2.50-2.45(m,1H)2.40-1.93(m,6H)1.63-1.60(m,2H)1.49-1.47(m,2H)1.20-1.08(m,15H)。

[0700] 步骤4:8-氨基双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯的合成

[0701] 将8-(叔丁基亚磺酰基氨基)二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯(2.31g,8.05mmol)溶于甲醇(18mL)中,加入盐酸/二氧六环(22mL)。反应30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。得到8-氨基双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯(1.2g,粗品)。

[0702] MS m/z (ESI):212.2[M+H] $^+$

[0703] 步骤5:8-((异丙氧基羰基)氨基)双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯的合成

[0704] 将甲基8-氨基二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸基酯(547mg, 2.99mmol)和氯甲酸异丙酯(438.98mg, 3.58mmol)溶于二氯甲烷(26mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(1.93g, 14.93mmol)。反应液30℃搅拌反应1小时。反应液加水(10mL)中,然后用乙酸乙酯(30mL)萃取两次,有机相合并后用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得减压浓缩至干。经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到8-((异丙氧基羰基)氨基)双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯(416mg, 1.54mmol)。

[0705] MS_{m/z} (ESI): 298.3 [M+H]⁺

[0706] 步骤6:8-((异丙氧基羰基)氨基)二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸的合成

[0707] 将8-((异丙氧基羰基)氨基)双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸异丙酯(416mg, 1.54mmol)溶于甲醇(4mL)中,加入氢氧化钠(2M, 2.32mL)。反应液30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入盐酸(2M, 4mL)调节pH=3,往反应液中加入3mL二氯甲烷(1mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干得到8-((异丙氧基羰基)氨基)二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸(360mg, 粗品)。

[0708] MS_{m/z} (ESI): 256.2 [M+H]⁺

[0709] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.95 (s, 1H) 7.12 (br d, J=3.51Hz, 1H) 4.70-4.80 (m, 1H) 3.33-3.34 (m, 1H) 2.36-2.48 (m, 1H) 2.10-2.04 (m, 2H) 1.79 (br t, J=12.80Hz, 2H) 1.63-1.72 (m, 2H) 1.42-1.52 (m, 2H) 1.33-1.41 (m, 2H) 1.13-1.22 (m, 6H)。

[0710] 步骤7:异丙基(3-氨基甲酰基双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯的合成

[0711] 将8-((异丙氧基羰基)氨基)二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸(1.6g, 6.27mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(2.62g, 6.89mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中,加入氯化铵(1.68g, 31.33mmol)和N,N-二异丙基乙胺(4.05g, 31.33mmol)。反应液30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到异丙基(3-氨基甲酰基双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(500mg, 粗品)。

[0712] MS_{m/z} (ESI): 255.2 [M+H]⁺

[0713] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.17 (br s, 1H) 7.02 (br d, J=5.13Hz, 1H) 6.65 (br s, 1H) 4.81-4.72 (m, 1H) 3.40-3.30 (m, 1H) 2.30-2.45 (m, 1H) 2.15-2.06 (m, 2H) 1.63-1.81 (m, 4H) 1.41-1.50 (m, 2H) 1.23-1.32 (m, 2H) 1.18 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[0714] 步骤8:异丙基(3-氨基甲硫基双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯的合成

[0715] 将异丙基(3-氨基甲酰基双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(500mg, 1.97mmol)溶于四氢呋喃(25mL)中,加入劳森试剂(397.59mg, 983.00μmol)。反应液80℃搅拌反应0.5小时。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(50mL)调至pH=8~9,加入乙酸乙酯(50mL)萃取三次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干,反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到异丙基(3-氨基甲硫基双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(270mg, 998.56μmol)。

[0716] MS_{m/z} (ESI): 271.1 [M+H]⁺

[0717] 步骤9:异丙基(3-(噻唑-2-基)双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯的合成

[0718] 将异丙基(3-氨基甲硫基双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(278mg, 1.03mmol)和

溴乙醛缩二乙醇(607.85mg, 3.08mmol)溶于乙醇(4mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(391.14mg, 2.06mmol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(20mL)调至pH=8~9,加入二氯甲烷(50mL)萃取3次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,浓缩得减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到异丙基(3-(噻唑-2-基)双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(100mg)。

[0719] MS_{m/z}(ESI): 295.2 [M+H]⁺

[0720] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δppm 7.69(d, J=3.26Hz, 1H) 7.20(d, J=3.51Hz, 1H) 5.05(br s, 1H) 4.84-4.99(m, 1H) 3.78(br s, 1H) 3.30-3.46(m, 1H) 2.30(br s, 2H) 1.83-1.90(m, 4H) 1.64-1.69(m, 2H) 1.24(d, J=6.27Hz, 6H)。

[0721] 步骤10: 异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯的合成

[0722] 将异丙基(3-(噻唑-2-基)双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(52mg, 176.62μmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,然后慢慢滴入溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的N-溴代丁二酰亚胺(62.87mg, 353.25μmol)中。反应液50℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(50mg)。

[0723] MS_{m/z}(ESI): 373.1&375.1 [M+H]⁺

[0724] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δppm 7.55(s, 1H) 4.95-4.90(m, 2H) 3.76(br s, 1H) 3.23-3.37(m, 1H) 2.30(br s, 2H) 1.95-1.76(m, 6H) 1.70-1.63(m, 2H) 1.24(d, J=6.27Hz, 6H)。

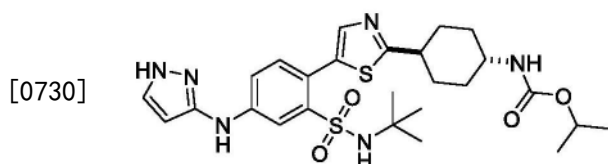
[0725] 步骤11: 异丙基N-[3-(叔-丁基氨磺酰)-4-[2-[8-(异丙氧基羰基氨基)-3-二环[3.2.1]辛基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0726] 将异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸酯(30mg, 80.36μmol)和异丙基(3-(N-(叔-丁基)氨磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(42.47mg, 96.44μmol)溶于水(240μL)和二氧六环(3mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(6.56mg, 8.04μmol)和碳酸钠(25.55mg, 241.09μmol)。反应液80℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入水(2mL),加入乙酸乙酯(6mL)萃取三次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干燥,经制备液相色谱纯化(YMC Triart C18柱, 7μm二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物异丙基N-[3-(叔-丁基氨磺酰)-4-[2-[8-(异丙氧基羰基氨基)-3-二环[3.2.1]辛基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(30mg)。

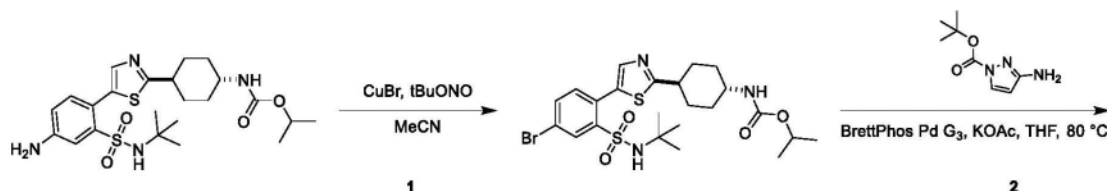
[0727] MS_{m/z}(ESI): 607.4 [M+H]⁺

[0728] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.07(s, 1H) 8.31(d, J=2.25Hz, 1H) 7.55-7.72(m, 2H) 7.37(d, J=8.38Hz, 1H) 7.23(br s, 1H) 6.98(s, 1H) 4.96-4.89(m, 1H) 4.80-4.75(m, 1H) 3.40(br s, 1H) 3.37-3.46(m, 1H) 2.26(br s, 2H) 1.99(br t, J=12.07Hz, 2H) 1.82-1.55(m, 6H) 1.27(d, J=6.25Hz, 6H) 1.17(d, J=6.25Hz, 6H) 1.09(s, 9H)。

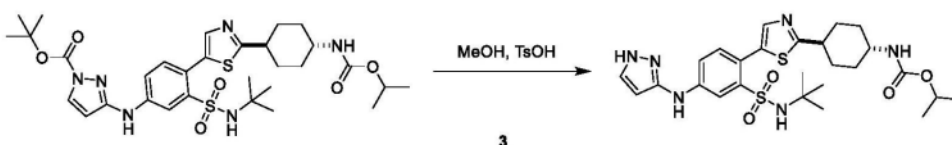
[0729] 实施例22: 反式-丙基(4-(5-(4-((1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(N-(叔-丁基)氨磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成



[0731] 合成方法



[0732]



[0733] 步骤1:反式-异丙基(-4-(5-(4-溴-2-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:将反式-异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(1.4g,2.83mmol)和溶于乙腈(30mL)中,氮气保护下,加入亚硝酸叔丁酯(437.77mg,4.25mmol,504.93 μ L),反应液于0℃搅拌1小时。溴化亚铜(487.19mg,3.40mmol)在氮气保护下加到反应液中,反应液于25℃搅拌15小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,柱层析纯化(二氧化硅,四氢呋喃/石油醚=0~20%)得到反式-异丙基(4-(5-(4-溴-2-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(0.9g,1.46mmol)。

[0734] MS m/z (ESI):558.2,560.2[M+H]⁺;

[0735] 步骤2:反式-叔-丁基3-((3-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)-4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸基酯的合成:

[0736] 将反式-异丙基(4-(5-(4-溴-2-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(250mg,447.59 μ mol)和叔丁基-3-氨基-1H-吡唑-1-甲酸基酯(123.00mg,671.38 μ mol)溶于无水四氢呋喃(6mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(40.57mg,44.76 μ mol)和乙酸钾(131.78mg,1.34mmol)。反应液于80℃搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经乙酸乙酯萃取(40mL*3次)得到反式-叔-丁基3-((3-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)-4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸基酯(235mg,粗品)。

[0737] MS m/z (ESI):661.4[M+H]⁺;

[0738] 步骤3:反式-异丙基(4-(5-(4-((1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

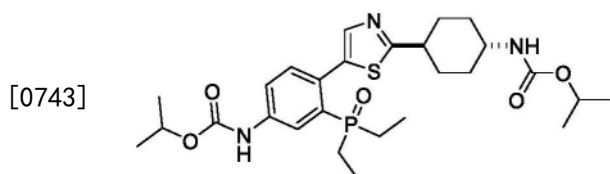
[0739] 将反式-叔-丁基3-((3-(N-(叔-丁基)氨基磺酰)-4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸基酯(200mg,302.64 μ mol)溶于甲醇(5mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(156.35mg,907.93 μ mol)反应液于30℃搅拌2小时。LCMS显示反

应完全。将反应体系旋干。经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX C18柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度)(使用水(含有0.05%氨水和10mmol的碳酸氢铵)和乙腈的极性递减(45%-65%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到反式-异丙基(4-(5-(4-((1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(N-(叔-丁基)氨磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(36.79mg)。

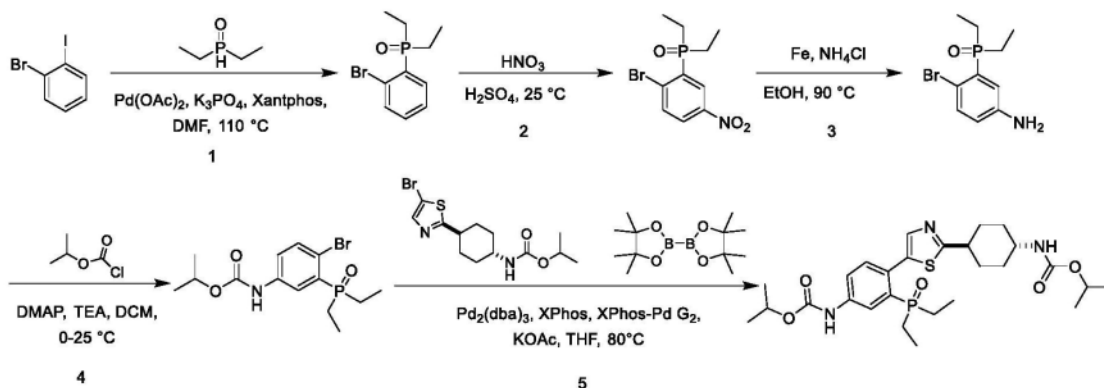
[0740] MS m/z (ESI): 561.3 [M+H] $^{+}$;

[0741] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.17 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 8.16 (d, $J=2.32\text{Hz}$, 1H) 7.69-7.57 (m, 2H) 7.53 (dd, $J=8.44, 2.32\text{Hz}$, 1H) 7.25 (d, $J=8.31\text{Hz}$, 1H) 7.01 (br d, $J=7.70\text{Hz}$, 1H) 6.71 (s, 1H) 5.86 (t, $J=2.08\text{Hz}$, 1H) 4.83-4.70 (m, 1H) 3.31-3.27 (m, 1H) 2.95-2.83 (m, 1H) 2.17-2.05 (m, 2H) 1.95-1.83 (m, 2H) 1.65-1.47 (m, 2H) 1.42-1.26 (m, 2H) 1.16 (d, $J=6.24\text{Hz}$, 6H) 1.07 (s, 9H) .

[0742] 实施例23: 反式-异丙基-N-[3-二乙基磷酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成



[0744] 合成方法



[0746] 步骤1: (2-溴苯基)二乙基氧化膦的合成将邻溴碘苯(1g, 3.53mmol, 454.55 μ L), 磷酸钾(1.50g, 7.07mmol)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(409.06mg, 706.95 μ mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中, 氮气保护下加入氧化二乙基膦(750.10mg, 7.07mmol)和醋酸钯(158.72mg, 706.95 μ mol)。反应液呈现浅黄色悬浮液在100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入水(50mL), 用二氯甲烷萃取(100mL)。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得化合物(2-溴苯基)二乙基氧化膦(900mg)。

[0747] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.05-7.92 (m, 1H) 7.81-7.70 (m, 1H) 7.64-7.45 (m, 2H) 2.27-2.01 (m, 4H) 1.01-0.88 (m, 6H) .

[0748] 步骤2: (2-溴-5-硝基苯基)二乙基氧化膦的合成

[0749] 将(2-溴苯基)二乙基氧化膦(900mg, 3.45mmol)溶于浓硫酸(10mL)中, 加入发烟硝酸(651.62mg, 10.34mmol, 465.44 μ L)。反应液呈现黄色悬浮液在30 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入水(20mL), 然后用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干

燥,抽滤,滤液减压浓缩至干得粗品(2-溴-5-硝基苯基)二乙基氧化膦(840mg)。

[0750] MS_{m/z}(ESI):306.0,308.0[M+H]⁺;

[0751] 步骤3:(5-氨基-2-溴苯基)二乙基氧化膦的合成

[0752] 将(2-溴-5-硝基苯基)二乙基氧化膦(840mg,2.74mmol)溶于无水乙醇(3mL)中,氮气保护下加入还原铁粉(919.52mg,16.47mmol)和氯化铵(1.47g,27.44mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在80℃搅拌反应12h。LCMS检测反应完毕。反应液趁热过滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)得化合物(5-氨基-2-溴苯基)二乙基氧化膦(360mg)。

[0753] MS_{m/z}(ESI):276.0,278.0[M+H]⁺;

[0754] 步骤4:异丙基(4-溴-3-(二乙基磷酰基)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0755] 将(5-氨基-2-溴苯基)二乙基氧化膦(180mg,651.92μmol)溶于无水二氯甲烷(3mL)中,氮气保护下加入吡啶(309.40mg,3.91mmol,315.71μL)和氯甲酸异丙酯(239.68mg,1.96mmol,271.43μL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得化合物异丙基(4-溴-3-(二乙基磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(180mg,496.97μmol)。

[0756] MS_{m/z}(ESI):362.0,364.0[M+H]⁺;

[0757] 步骤5:反式-异丙基-N-[3-二乙基磷酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

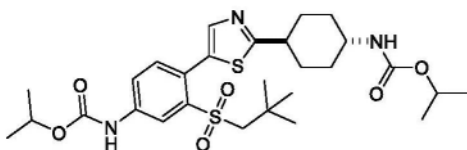
[0758] 将异丙基(4-溴-3-(二乙基磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(80mg,220.87μmol),反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(76.70mg,220.87μmol)和双联噻哪醇硼酸酯(224.35mg,883.49μmol)溶于无水四氢呋喃(6mL)中,氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物(10.11mg,11.04μmol)和2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(5.26mg,11.04μmol),氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(8.69mg,11.04μmol)和醋酸钾(43.35mg,441.75μmol)。反应液呈现黄色悬浮液在80℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(5mL),用乙酸乙酯(10mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(PhenomenexGeminiC18柱,10μm二氧化硅,50mm直径,250mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基-N-[3-二乙基磷酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(10.35mg)。

[0759] MS_{m/z}(ESI):550.0[M+H]⁺;

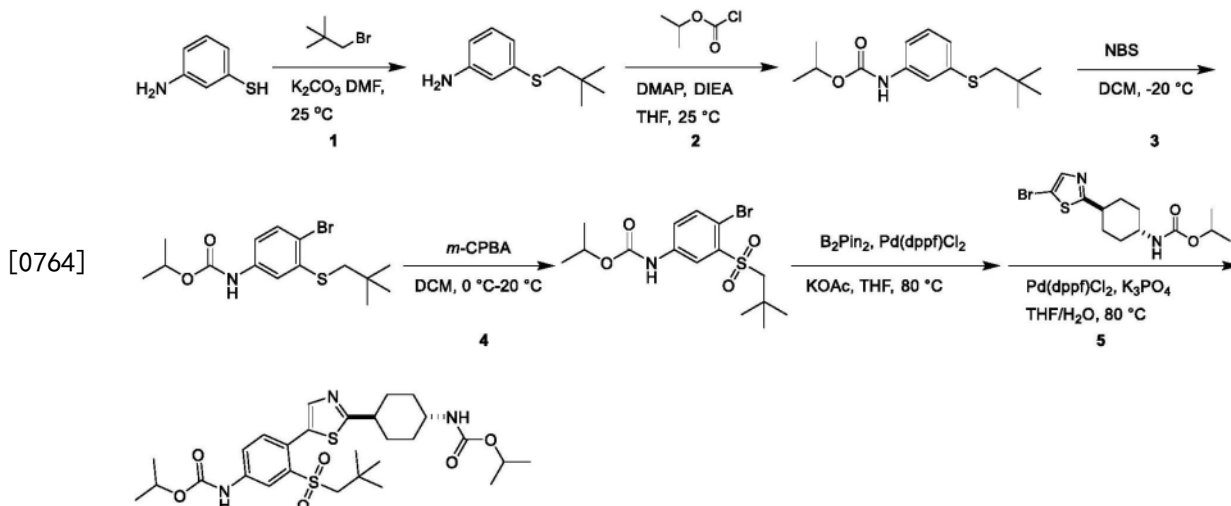
[0760] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.92(s,1H)8.14-8.00(m,1H)7.75-7.68(m,2H)7.40-7.30(m,1H)7.08-6.97(m,1H)4.98-4.86(m,1H)4.80-4.67(m,1H)3.32-3.27(m,1H)3.00-2.86(m,1H)2.19-2.06(m,2H)1.97-1.85(m,2H)1.76-1.63(m,2H)1.63-1.50(m,4H)1.40-1.30(m,2H)1.27(d,J=6.27Hz,6H)1.17(d,J=6.27Hz,6H)0.95-0.83(m,6H)。

[0761] 实施例24:反式-异丙基N-[3-(2,2-二甲基丙基磺酰)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0762]



[0763] 合成方法



[0765] 步骤1:3-(新戊基硫代)苯胺的合成

[0766] 将3-氨基苯硫醇(400mg, 3.20mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,加入1-溴-2,2-二甲基丙烷(579.12mg, 3.83mmol)和碳酸钾(662.38mg, 4.79mmol)。反应液于25℃搅拌反应3小时。反应液用水(50mL)稀释,乙酸乙酯(15mL)萃取4次,有机相干燥,过滤,浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=5/1)得产物3-(新戊基硫代)苯胺(230mg)。

[0767] MS_{m/z}(ESI): 196.2 [M+H]⁺;

[0768] ¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δppm 7.01(t, J=8.0Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.78(d, J=6.8Hz, 1H), 6.53(d, J=1.6Hz, 1H), 2.88(s, 2H), 1.03(s, 9H)。

[0769] 步骤2:异丙基(3-(新戊基硫代)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0770] 室温下,向3-(新戊基硫代)苯胺(665mg, 3.40mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入二异丙基乙胺(880.04mg, 6.81mmol), 4-二甲氨基吡啶(207.97mg, 1.70mmol)和氯甲酸异丙酯(677.28mg, 5.53mmol)。反应液于室温下搅拌过夜。反应液倒入冰水(20mL), 乙酸乙酯(20mL)萃取3次,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=10/1)得产物异丙基(3-(新戊基硫代)苯基)氨基甲酸酯(794mg)。

[0771] MS_{m/z}(ESI): 282.2 [M+H]⁺;

[0772] 步骤3:异丙基(4-溴-3-(新戊基硫代)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0773] 在-20℃下,向异丙基(3-(新戊基硫代)苯基)氨基甲酸酯(200mg, 710.7μmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(126.49mg, 710.7μmol)。反应液-20度下搅拌3小时。用二氯甲烷(15mL)稀释,有机相用饱和食盐水(5mL)洗涤,干燥,过滤,浓缩至干。然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=20/1)得到产物异丙基(4-溴-3-(新戊基磺酰)苯基)氨基甲酸酯(85mg)。

[0774] MS_{m/z}(ESI): 361.1 [M+H]⁺。

[0775] 步骤4:异丙基(4-溴-3-(新戊基磺酰)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0776] 在0℃下,向异丙基(4-溴-3-(新戊基硫代)苯基)氨基甲酸酯(85mg, 235.91μmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(95.79mg, 471.82μmol)。反应液室温搅拌过夜。用二氯甲烷(20mL)稀释,然后用饱和亚硫酸钠溶液(5mL)洗涤,干燥,过滤,浓缩得产物

异丙基(4-溴-3-(新戊基磺酰)苯基)氨基甲酸酯(85mg)。

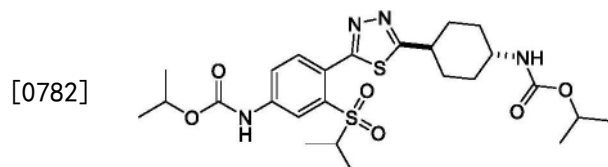
[0777] MS_{m/z}(ESI):392.0,394.0[M+H]⁺;

[0778] 步骤5:反式-异丙基N-[3-(2,2-二甲基丙基磺酰)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

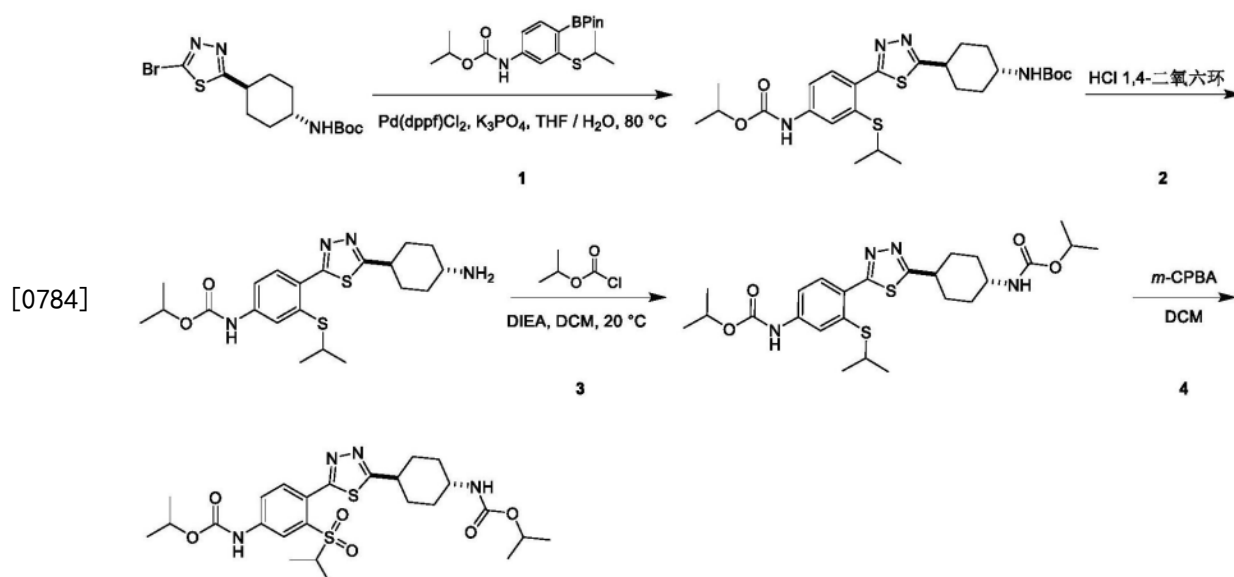
[0779] 在氮气氛围下,异丙基(4-溴-3-(新戊基磺酰)苯基)氨基甲酸酯(40mg,101.96μmol),4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,3,2-二噁硼戊环(38.84mg,152.94μmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(3.73mg,5.10μmol)和乙酸钾(15.01mg,152.94μmol)的四氢呋喃(2mL)溶液加热到80℃搅拌反应2小时。然后向上述反应液中加入反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(42.49mg,122.35μmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(3.73mg,5.10μmol),磷酸钾(43.29mg,203.92μmol)和水(0.5mL)。反应液80℃反应过夜。反应液过滤,浓缩。经制备液相色谱纯化(Agela DuraShell C18柱:5μm二氧化硅,25mm直径,150mm长度;使用水(含有0.04%氨水,10mmNH₄CO₃)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[3-(2,2-二甲基丙基磺酰)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(3.25mg)。MS_{m/z}(ESI):580.1[M+H]⁺;

[0780] ¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄)δppm 8.34(s,1H),7.84(d,J=2.4Hz,1H),7.67(s,1H),7.47(d,J=8.4Hz,1H),5.06-5.00(m,1H),4.99-4.83(m,1H),3.51-3.47(m,1H),3.08-3.02(m,1H),2.91(s,2H),2.23(d,J=12.0Hz,2H),2.08(d,J=10.0Hz,2H),1.74-1.69(m,2H),1.48-1.41(m,2H),1.34(d,J=6.0Hz,6H),1.24(d,J=6.0Hz,6H),1.02(s,9H)。

[0781] 实施例25:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基磺酰-苯基]氨基甲酸酯的合成



[0783] 合成方法



[0785] 步骤1:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔-丁氧羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-

基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯的合成

[0786] 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(4.51mg, 5.52 μ mol)加入到异丙基N-[3-异丙基巯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基]氨基甲酸酯(50.26mg, 132.49 μ mol), 反式-叔丁基N-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(40mg, 110.41 μ mol)和磷酸钾(46.87mg, 220.82 μ mol)的四氢呋喃(2mL)和水(0.5mL)的溶液中, 氮气保护下80℃搅拌过夜。LCMS监测反应完毕。反应液浓缩到干, 然后经柱层析纯化(二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=1/1)得产物反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔-丁氧羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯(35mg)。MSm/z (ESI): 535.2[M+H]⁺;

[0787] 步骤2: 反式-N-[4-[5-(4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯的合成

[0788] 室温下, 向反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯(35mg, 65.45 μ mol)的二氧六环(1mL)溶液中加入4M盐酸二氧六环(0.35mL)。反应液室温搅拌4小时, LCMS监测反应完毕。反应液浓缩到干得产物反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯(28mg)。

[0789] MSm/z (ESI): 435.1[M+H]⁺;

[0790] 步骤3: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯的合成将氯甲酸异丙酯(9.47mg, 77.31 μ mol)和二异丙基乙胺(24.98mg, 193.27 μ mol)加入到反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基环己基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯(28mg, 64.42 μ mol)的二氯甲烷(3mL)中。反应液室温搅拌过夜, LCMS监测反应完毕。反应液浓缩到干, 经薄层层析纯化(二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到产物反式-异丙基N-[4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯(23.5mg)。

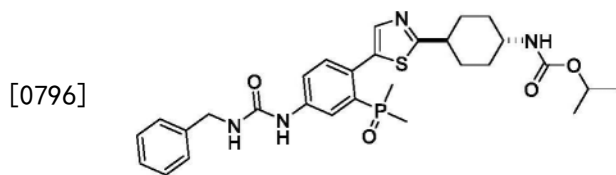
[0791] MSm/z (ESI): 521.2[M+H]⁺;

[0792] 步骤4: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基磺酰-苯基]氨基甲酸酯的合成在0℃下, 将间氯过氧苯甲酸(10.99mg, 54.16 μ mol)加入到反式-异丙基N-[4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基巯基-苯基]氨基甲酸酯(23.5mg, 45.13 μ mol)的二氯甲烷(3mL)中。反应液室温搅拌4小时。用二氯甲烷(20mL)稀释后, 用饱和亚硫酸钠水溶液洗涤(5mL, 两次), 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩到干。经制备液相色谱纯化(Agela DuraShell C18柱: 5 μ m二氧化硅, 25mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.04%氨水, 10mMNH₄CO₃)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基磺酰-苯基]氨基甲酸酯(1.52mg)。

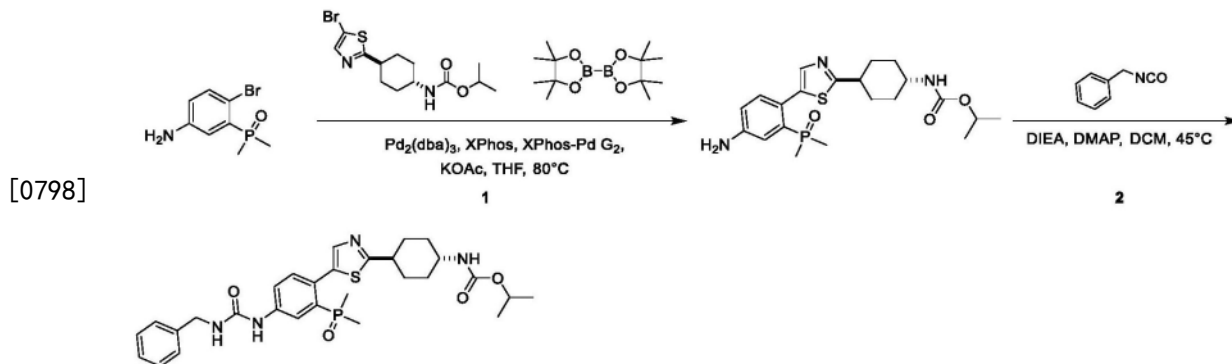
[0793] MSm/z (ESI): 553.1[M+H]⁺;

[0794] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.06-5.01 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.50-3.49 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.29 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.25 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0795] 实施例26:反式-异丙基-(4-(5-(4-(3-苄基脲基)-2-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[0797] 合成方法



[0799] 步骤1:反式-异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[0800] 将(5-氨基-2-溴苯基)二甲基氧化膦(60mg, 241.88 μ mol),反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(84mg, 241.88 μ mol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(245.69mg, 967.52 μ mol)溶于四氢呋喃(6mL)中,在氮气保护下加入2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(5.97mg, 12.09 μ mol),氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(9.52mg, 12.09 μ mol),三(二亚苄基丙酮)二钯(11.07mg, 12.09 μ mol)和乙酸钾(47.48mg, 483.76 μ mol)。反应液80℃搅拌反应16小时。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,加入水(5mL)用乙酸乙酯15mL(5mL*3)萃取。有机相合并用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到黑色油状化合物,经柱层析进一步纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:2)得到反式-异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(23mg)。

[0801] MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺。

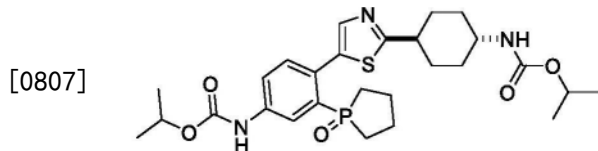
[0802] 步骤2:反式-异丙基-(4-(5-(4-(3-苄基脲基)-2-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[0803] 将反式-异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(20mg, 45.92 μ mol)和异氰酸苄酯(12.23mg, 91.84 μ mol)溶于二氯甲烷(4mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(11.87mg, 91.84 μ mol, 16.00 μ L)和4-二甲氨基吡啶(2.81mg, 22.96 μ mol),反应液于45℃搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini柱:10 μ m二氧化硅,50mm直径,250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(35%-55%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式-异丙基-(4-(5-(4-(3-苄基脲基)-2-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(4.75mg)。

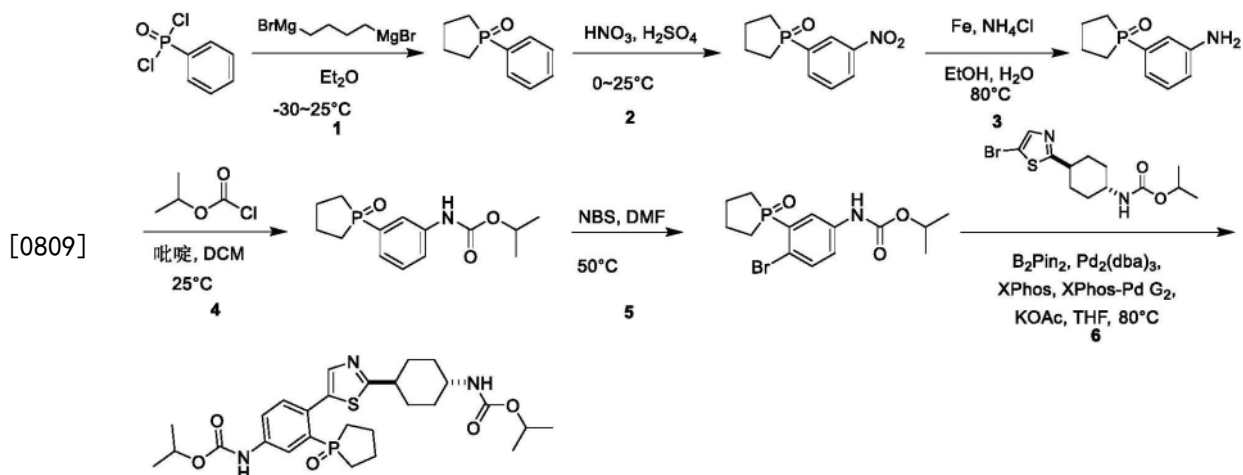
[0804] MS m/z (ESI): 569.1 [M+H]⁺;

[0805] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 (s, 1H) 7.91 (dd, $J=14.31, 2.32\text{Hz}$, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.71 (dd, $J=8.44, 1.47\text{Hz}$, 1H) 7.39-7.28 (m, 5H) 7.27-7.22 (m, 1H) 7.03 (br d, $J=7.70\text{Hz}$, 1H) 6.76 (t, $J=5.93\text{Hz}$, 1H) 4.82-4.70 (m, 1H) 4.32 (d, $J=5.99\text{Hz}$, 2H) 3.30-3.26 (m, 1H) 3.02-2.85 (m, 1H) 2.12 (br d, $J=11.25\text{Hz}$, 2H) 1.91 (br d, $J=9.66\text{Hz}$, 2H) 1.63-1.49 (m, 2H) 1.43 (d, $J=13.20\text{Hz}$, 6H) 1.39-1.26 (m, 2H) 1.16 (d, $J=6.24\text{Hz}$, 6H) .

[0806] 实施例27:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(1-氧代磷杂环戊烷-1-基)苯基]氨基甲酸酯的合成



[0808] 合成方法



[0810] 步骤1:1-苯基磷杂环戊烷-1-氧化物的合成

[0811] 将苯基磷酰二氯化物 (4g, 20.51mmol) 溶于乙醚 (15mL) 中, 氮气保护下在 -30°C 加入丁基二溴化镁 (5.43g, 20.51mmol)。反应液呈现灰色悬浮液在 25°C 搅拌反应16小时。LCMS 检测反应完毕。向反应液中加入饱和氯化铵 (30mL), 用乙酸乙酯萃取 (60mL)。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得化合物1-苯基磷杂环戊烷-1-氧化物 (830mg, 4.61mmol) 为黄色油状物。

[0812] MS m/z (ESI): 181.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[0813] 步骤2:1-(3-硝基苯基)磷杂环戊烷-1-氧化物的合成

[0814] 将1-苯基磷杂环戊烷-1-氧化物 (700mg, 3.88mmol) 溶于浓硫酸 (10mL) 中, 0°C 下加入发烟硝酸 (734.40mg, 11.65mmol, 524.57 μL)。反应液呈现黄色悬浮液在 25°C 搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入水 (30mL), 然后用乙酸乙酯 (60mL) 萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得粗品1-(3-硝基苯基)磷杂环戊烷-1-氧化物 (800mg) 为黄色油状物。MS m/z (ESI): 226.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[0815] 步骤3:1-(3-氨基苯基)磷杂环戊烷-1-氧化物的合成

[0816] 将1-(3-硝基苯基)磷杂环戊烷-1-氧化物 (800mg, 3.55mmol) 溶于无水乙醇 (3mL) 和水 (600 μL) 中, 氮气保护下加入还原铁粉 (1.19g, 21.32mmol) 和氯化铵 (1.90g, 35.53mmol)。反应液呈现黑色悬浮液在 80°C 搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。反应液趁

热过滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物1-(3-氨基苯基)磷杂环戊烷-1-氧化物(230mg,1.18mmol)为黄色油状物。

[0817] MS_{m/z} (ESI): 196.1 [M+H]⁺

[0818] 步骤4: 异丙基(3-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0819] 将1-(3-氨基苯基)磷杂环戊烷-1-氧化物(230mg,1.18mmol)溶于无水二氯甲烷(3mL)中,氮气保护下加入吡啶(559.22mg,7.07mmol,570.63μL)和氯甲酸异丙酯(433.20mg,3.53mmol,490.60μL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物异丙基(3-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基)氨基甲酸酯(260mg,924.32μmol)为黄色固体。

[0820] MS_{m/z} (ESI): 282.2 [M+H]⁺

[0821] 步骤5: 异丙基(4-溴-3-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0822] 将异丙基(3-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基)氨基甲酸酯(260mg,924.32μmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(493.54mg,2.77mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在50℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:四氢呋喃=1:1)得化合物异丙基(4-溴-3-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基)氨基甲酸酯(300mg,832.91μmol)为白色固体。

[0823] MS_{m/z} (ESI): 360.1, 362.0 [M+H]⁺

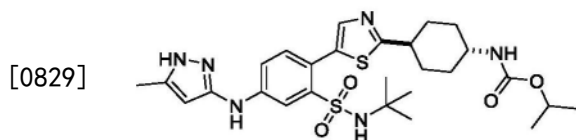
[0824] 步骤6: 反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(1-氧代磷杂环戊烷-1-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0825] 将异丙基(4-溴-3-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基)氨基甲酸酯(200mg,555.27μmol),反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(192.83mg,555.27μmol)和双联噻哪醇硼酸酯(564.02mg,2.22mmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中,氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(25.42mg,27.76μmol)和2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(13.24mg,27.76μmol),氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(21.84mg,27.76μmol)和醋酸钾(108.99mg,1.11mmol)。反应液呈现黑色悬浮液在80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(10mL),用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱,10μm 二氧化硅,50mm 直径,250mm 长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(1-氧代磷杂环戊烷-1-基)苯基]氨基甲酸酯(65.22mg)为白色固体。

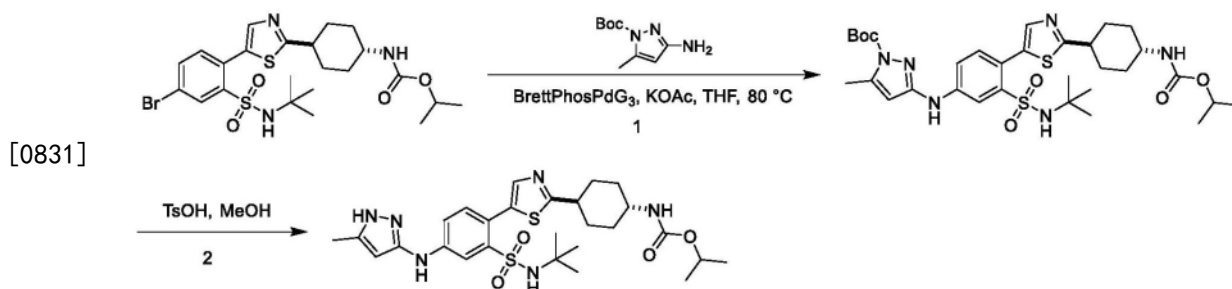
[0826] MS_{m/z} (ESI): 548.1 [M+H]⁺;

[0827] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.92(s, 1H), 8.09-8.02(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.08-7.01(m, 1H), 5.00-4.89(m, 1H), 4.83-4.70(m, 1H), 3.36-3.33(m, 1H), 3.02-2.89(m, 1H), 2.19-2.09(m, 2H), 1.98-1.78(m, 6H), 1.69-1.50(m, 6H), 1.43-1.32(m, 2H), 1.29(d, J=6.3Hz, 6H), 1.18(d, J=6.3Hz, 6H)。

[0828] 实施例28: 反式-异丙基(-4-(5-(2-(N-(叔-丁基)氨磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[0830] 合成方法



[0832] 步骤1:反式-叔丁基-3-((3-(N-(叔-丁基)氨磺酰)-4-(2-4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸酯的合成将实施例22的中间体反式-异丙基-N-[4-[5-[4-溴-2-(叔-丁基氨磺酰)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(250mg, 447.59 μ mol)和3-氨基-5-甲基-吡唑-1-甲酸叔丁酯(264.84mg, 1.34mmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(20.29mg, 22.38 μ mol)和乙酸钾(131.78mg, 1.34mmol)。反应液于80 $^{\circ}$ C搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经液液萃取(120mL乙酸乙酯萃取3次)得到反式-叔丁基-3-((3-(N-(叔-丁基)氨磺酰)-4-(2-4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸酯(280mg,粗品)。

[0833] MS m/z (ESI):674.9[M+H] $^{+}$;

[0834] 步骤2:反式-异丙基-(4-(5-(2-(N-(叔-丁基)氨磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成将反式-叔丁基-3-((3-(N-(叔-丁基)氨磺酰)-4-(2-4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸酯(235mg, 348.21 μ mol)溶于甲醇(5mL)中,加入对甲苯磺酸(179.89mg, 1.04mmol)。反应液于50 $^{\circ}$ C搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干。加入2M氢氧化钠(10mL),然后用二氯甲烷(120mL)萃取三次。经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱,5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度)(使用水(含有0.05%氨水和10mmol的碳酸氢铵)和乙腈的极性递减(45%-65%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到反式-异丙基-(4-(5-(2-(N-(叔-丁基)氨磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(32.73mg)。

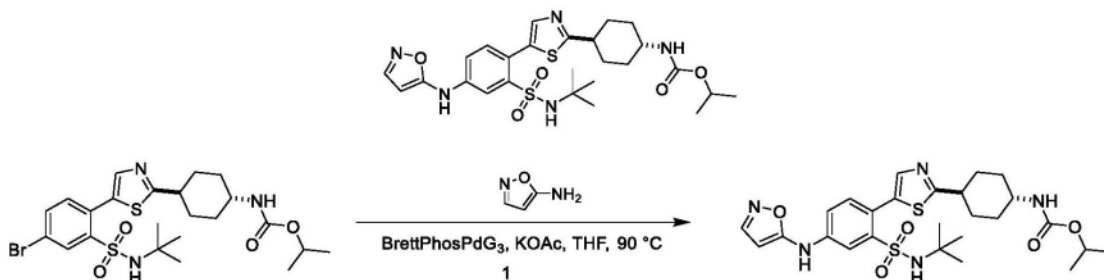
[0835] MS m/z (ESI):575.2[M+H] $^{+}$;

[0836] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.82(s, 1H) 8.91(s, 1H) 8.14(d, J=2.32Hz, 1H) 7.60(s, 1H) 7.50(dd, J=8.44, 2.32Hz, 1H) 7.23(d, J=8.31Hz, 1H) 7.01(br d, J=7.46Hz, 1H) 6.70(s, 1H) 5.63(s, 1H) 4.81-4.69(m, 1H) 3.35-3.25(m, 1H) 2.92-2.80(m, 1H) 2.19(s, 3H) 2.12(br d, J=11.62Hz, 2H) 1.91(br d, J=10.15Hz, 2H) 1.63-1.49(m, 2H) 1.41-1.26(m, 2H) 1.16(d, J=6.24Hz, 6H) 1.07(s, 9H)。

[0837] 实施例29:反式-异丙基-(4-(5-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-(异噁唑-5-基氨

基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成:

[0838]



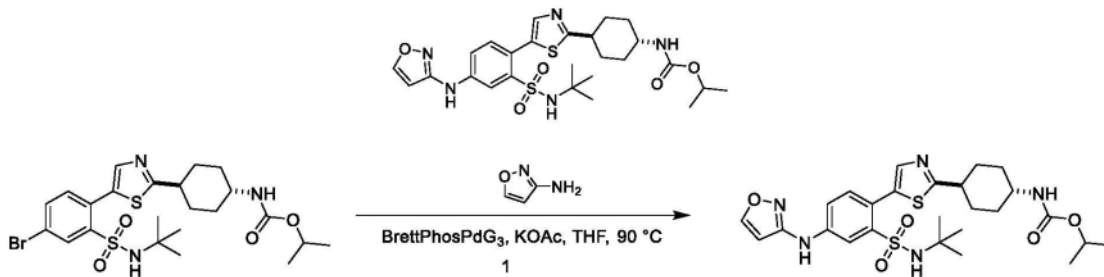
[0839] 将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-溴-2-(叔丁基氨磺酰) 苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (120mg, 214.84 μ mol) 和异噁唑-5-胺 (72.25mg, 859.37 μ mol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯(II) (9.74mg, 10.74 μ mol) 和乙酸钾 (63.26mg, 644.52 μ mol)。反应液于90 $^{\circ}$ C搅拌1小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=15:1)显示反应完全。将反应体系旋干后,经两次薄层色谱(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得到反式-异丙基-(4-(5-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-(异噁唑-5-基氨基) 苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯 (2.35mg)

[0840] MS m/z (ESI): 562.1 [M+H] $^{+}$;

[0841] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.74 (s, 1H) 8.35 (d, $J=2.25\text{Hz}$, 1H) 7.78 (dd, $J=8.44, 2.19\text{Hz}$, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.46 (d, $J=8.25\text{Hz}$, 1H) 7.17-6.95 (m, 2H) 4.80-4.70 (m, 1H) 3.97 (d, $J=4.13\text{Hz}$, 1H) 3.31-3.25 (m, 1H) 2.99-2.86 (m, 1H) 2.19-2.05 (m, 2H) 1.92-1.87 (m, 2H) 1.68-1.50 (m, 2H) 1.43-1.27 (m, 2H) 1.16 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H) 1.05 (s, 9H) .

[0842] 实施例30:反式-异丙基-(4-(5-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-(异噁唑-3-基氨基) 苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[0843]

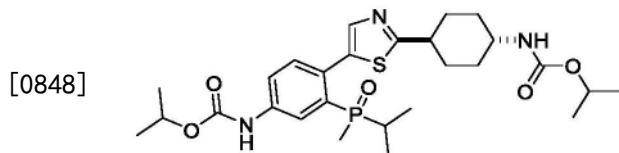


[0844] 将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-溴-2-(叔丁基氨磺酰) 苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (300mg, 537.10 μ mol) 和异噁唑-3-胺 (135.47mg, 1.61mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15mL) 中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯(II) (24.34mg, 26.86 μ mol) 和乙酸钾 (158.14mg, 1.61mmol)。反应液于80 $^{\circ}$ C搅拌0.5小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度) (使用水(含有0.05%氨水和10mmol的碳酸氢铵)和乙腈的极性递减(45%-65%))的混合物作为洗脱液)冻干后得到反式-异丙基-(4-(5-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)-4-(异噁唑-3-基氨基) 苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯 (32.79mg)。

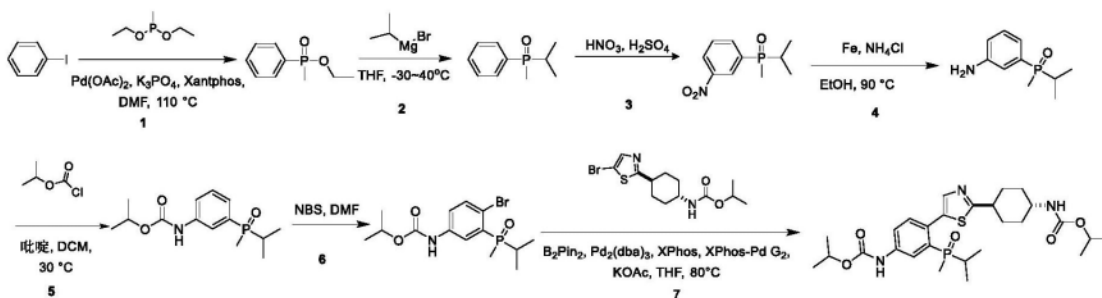
[0845] MS m/z (ESI): 562.2 [M+H] $^{+}$;

[0846] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.76 (s, 1H) 8.67 (d, $J=1.59\text{Hz}$, 1H) 8.26 (d, $J=2.45\text{Hz}$, 1H) 7.71-7.57 (m, 2H) 7.40 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 1H) 7.08-6.98 (m, 1H) 6.92 (br s, 1H) 6.25 (d, $J=1.71\text{Hz}$, 1H) 4.80-4.70 (m, 1H) 3.31-3.24 (m, 1H) 2.97-2.82 (m, 1H) 2.13 (br d, $J=11.74\text{Hz}$, 2H) 1.92 (br d, $J=10.15\text{Hz}$, 2H) 1.66-1.49 (m, 2H) 1.43-1.26 (m, 2H) 1.16 (d, $J=6.11\text{Hz}$, 6H) 1.08 (s, 9H).

[0847] 实施例31:反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-[异丙基(甲基)磷酰基]苯基]氨基甲酸酯的合成



[0849] 合成方法



[0851] 步骤1:甲基(苯基)次磷酸乙酯的合成

[0852] 将碘苯(800mg, 3.92mmol, 437.16 μL), 磷酸钾(1.66g, 7.84mmol), 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(453.80mg, 784.28 μmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中, 氮气保护下加入甲基二乙氧基磷(1.07g, 7.84mmol)和醋酸钯(176.08mg, 784.28 μmol)。反应液呈现浅黄色悬浮液在100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:四氢呋喃=3:1)得化合物甲基(苯基)次磷酸乙酯(540mg, 2.93mmol)。

[0853] MSm/z (ESI): 185.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0854] 步骤2:异丙基(甲基)(苯基)氧化膦的合成

[0855] 将甲基(苯基)次磷酸乙酯(200mg, 1.09mmol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中, 氮气保护下-30 $^{\circ}\text{C}$ 加入异丙基氯化镁2.0M四氢呋喃溶液(2M, 3.26mL)。反应液呈现棕色悬浮液在40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 加入饱和氯化铵(10mL), 用乙酸乙酯(20mL)萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:四氢呋喃=1:2)得化合物异丙基(甲基)(苯基)氧化膦(115mg, 631.18 μmol)。

[0856] MSm/z (ESI): 183.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0857] 步骤3:异丙基(甲基)(3-硝基苯基)氧化膦的合成

[0858] 将异丙基(甲基)(苯基)氧化膦(115mg, 631.18 μmol)溶于浓硫酸(2mL)中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入发烟硝酸(119.32mg, 1.89mmol, 85.23 μL)。反应液呈现黄色悬浮液在25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入水(10mL), 然后用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得粗品异丙基(甲基)(3-硝基苯基)氧化膦(70mg)。

[0859] MSm/z (ESI): 228.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0860] 步骤4: (3-氨基苯基)(异丙基)(甲基)氧化膦的合成

[0861] 将异丙基(甲基)(3-硝基苯基)氧化膦(70mg, 308.10 μ mol)溶于无水乙醇(3mL)和水(600 μ L)中,氮气保护下加入还原铁粉(103.24mg, 1.85mmol)和氯化铵(164.80mg, 3.08mmol)。反应液呈现黑色悬浮液在90℃搅拌反应12h。LCMS检测反应完毕。反应液趁热过滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物(3-氨基苯基)(异丙基)(甲基)氧化膦(45mg, 228.18 μ mol)。

[0862] MS m/z (ESI): 198.2 [M+H]⁺;

[0863] 步骤5: 异丙基(3-(异丙基(甲基)磷酰基)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0864] 将(3-氨基苯基)(异丙基)(甲基)氧化膦溶于无水二氯甲烷(3mL)中,氮气保护下加入吡啶(108.29mg, 1.37mmol, 110.50 μ L)和氯甲酸异丙酯(83.89mg, 684.54 μ mol, 95.01 μ L)。反应液呈现黄色悬浮液在30℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物异丙基(3-(异丙基(甲基)磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(30mg, 105.89 μ mol)。MS m/z (ESI): 284.2 [M+H]⁺;

[0865] 步骤6: 异丙基(4-溴-3-(异丙基(甲基)磷酰基)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0866] 将异丙基(3-(异丙基(甲基)磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(30mg, 105.89 μ mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(56.54mg, 317.68 μ mol)。反应液呈现黄色悬浮液在50℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得化合物异丙基(4-溴-3-(异丙基(甲基)磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(30mg, 82.83 μ mol)。MS m/z (ESI): 362.1, 364.1 [M+H]⁺;

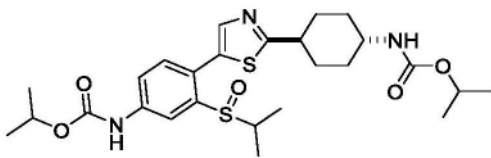
[0867] 步骤7: 反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-[异丙基(甲基)磷酰基]苯基]氨基甲酸酯的合成将异丙基(4-溴-3-(异丙基(甲基)磷酰基)苯基)氨基甲酸酯(25mg, 69.02 μ mol), 反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(23.97mg, 69.02 μ mol)和双联噻哪醇硼酸酯(70.11mg, 276.09 μ mol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中,氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3.16mg, 3.45 μ mol)和2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(1.65mg, 3.45 μ mol), 氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(2.72mg, 3.45 μ mol)和醋酸钾(13.55mg, 138.05 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在80℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(10mL),用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm 直径, 250mm 长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-[异丙基(甲基)磷酰基]苯基]氨基甲酸酯(5.44mg, 9.89 μ mol)。

[0868] MS m/z (ESI): 550.1 [M+H]⁺;

[0869] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93(s, 1H), 8.14-8.03(m, 1H), 7.75-7.68(s, 2H), 7.41-7.33(m, 1H), 7.09-7.01(m, 1H), 5.00-4.88(m, 1H), 4.81-4.71(m, 1H), 3.35-3.34(m, 1H), 3.02-2.89(m, 1H), 2.19-2.08(m, 2H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.75-1.64(m, 1H), 1.61-1.54(m, 2H), 1.35-1.45(m, 3H), 1.38-1.32(m, 2H), 1.29(d, J=6.3Hz, 6H), 1.18(d, J=6.3Hz, 6H), 1.00-0.83(m, 5H)。

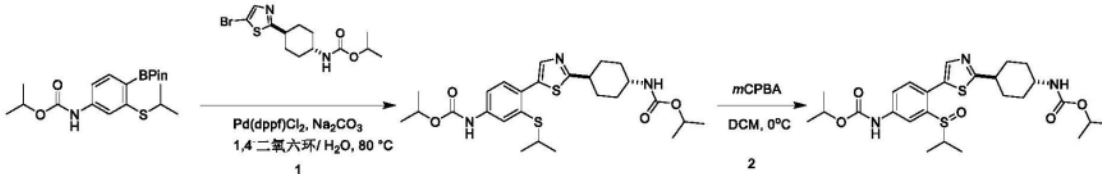
[0870] 实施例32: 反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基亚磺酰基-苯基]氨基甲酸酯的合成

[0871]



[0872] 合成方法

[0873]



[0874] 步骤1:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(100mg, 287.96 μ mol), 异丙基-N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(131.08mg, 345.55 μ mol)和碳酸钠(61.04mg, 575.92 μ mol)溶于水(600 μ L), 1,4-二氧六环(6mL)中。氮气保护下,加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(23.52mg, 28.80 μ mol)。反应液于80 $^{\circ}$ C搅拌6小时。LCMS显示反应。将反应液过滤,滤液旋干除去1,4-二氧六环,加水(10mL),乙酸乙酯萃取3次(10mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经薄层层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=2:1),得到反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯(84.8mg)。MSm/z (ESI): 520.3[M+H]⁺

[0875] 步骤2:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基亚磺酰基-苯基]氨基甲酸酯的合成

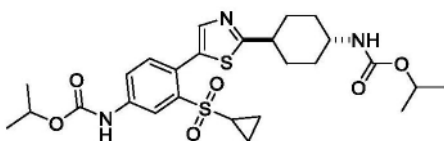
[0876] 将反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯(75mg, 144.31 μ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中,在20 $^{\circ}$ C下加入间氯过氧苯甲酸(19.92mg, 115.45 μ mol),反应液在20 $^{\circ}$ C反应2小时。LCMS显示反应完全。将反应液过滤,滤液旋干除去二氯甲烷,加水(2mL),乙酸乙酯萃取3次(2mL*3)。无水硫酸钠干燥有机相,减压旋蒸至干。制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX C18柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(0%-70%))的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基亚磺酰基-苯基]氨基甲酸酯(16.14mg)。

[0877] MSm/z (ESI): 536.0[M+H]⁺

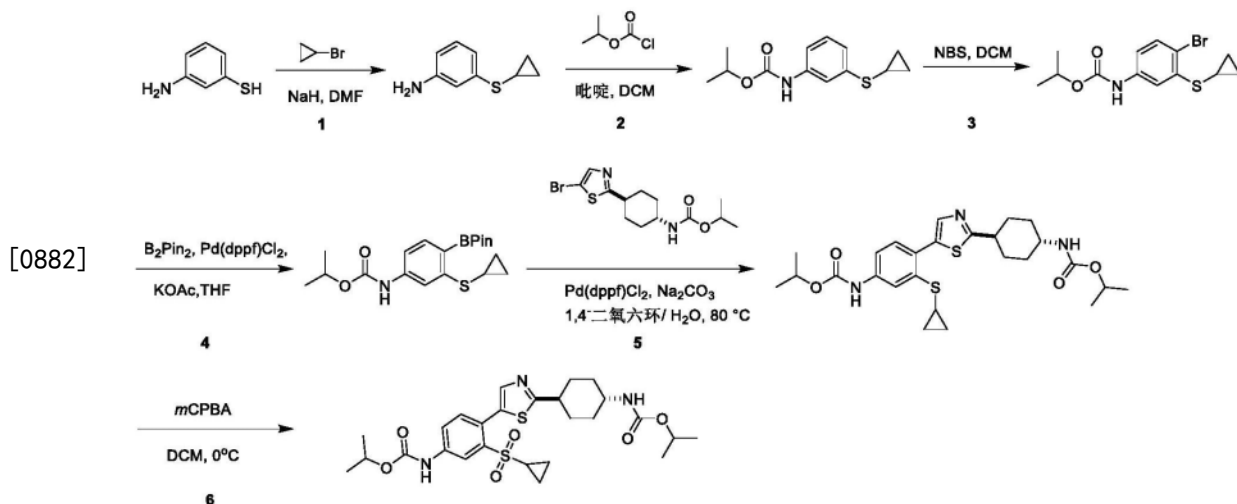
[0878] ¹H NMR: (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.02 (d, J=2.26Hz, 1H) 7.77-7.71 (m, 2H) 7.48 (d, J=8.53Hz, 1H) 5.05-4.95 (m, 1H) 4.88-4.82 (m, 1H) 3.52-3.44 (m, 1H) 3.08-2.98 (m, 1H) 2.82-2.73 (m, 1H) 2.24 (br d, J=11.80Hz, 2H) 2.09 (br d, J=10.04Hz, 2H) 1.77-1.66 (m, 2H) 1.48-1.38 (m, 2H) 1.34 (d, J=6.27Hz, 6H) 1.26-0.98 (m, 12H) .

[0879] 实施例33:反式-异丙基-N-[3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0880]



[0881] 合成方法



[0883] 步骤1:3-环丙基硫烷基苯胺的合成

[0884] 将3-氨基苯硫酚 (6g, 47.93mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 中,在氮气保护下加入氢化钠 (2.01g, 50.30mmol)。反应液于30℃搅拌反应1小时。然后将环丙基溴 (6.09g, 50.30mmol) 加入反应液,反应液于100℃搅拌回流5小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得到3-环丙基硫烷基苯胺 (1.35g)。

[0885] MS_{m/z} (ESI): 166.0 [M+H]⁺;

[0886] 步骤2:异丙基N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸酯的合成

[0887] 将3-环丙基硫烷基苯胺 (1.28g, 7.75mmol) 和氯甲酸异丙酯 (1.42g, 11.62mmol) 溶于二氯甲烷 (400mL) 中,加入吡啶 (3.68g, 46.47mmol)。反应液30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得到异丙基N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸酯 (1.6g)。

[0888] MS_{m/z} (ESI): 252 [M+H]⁺;

[0889] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.59 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.31-7.14 (m, 2H) 6.95 (dt, J=7.47, 1.41Hz, 1H) 4.88 (spt, J=6.27Hz, 1H) 2.20 (tt, J=7.40, 4.27Hz, 1H) 1.27-1.22 (m, 1H) 1.24 (s, 3H) 1.11-1.02 (m, 2H) 0.66-0.50 (m, 2H)。

[0890] 步骤3:异丙基N-(4-溴-3-环丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯的合成

[0891] 将异丙基N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸酯 (300mg, 1.19mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中,然后将溶于二氯甲烷 (10mL) 的N-溴代丁二酰亚胺 (212.44mg, 1.19mmol) 慢慢滴入反应液。反应液-20℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:二氯甲烷=1:2)得到异丙基N-(4-溴-3-环丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯 (201mg)。MS_{m/z} (ESI): 330.1, 332.1 [M+H]⁺。

[0892] 步骤4:异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0893] 将异丙基N-(4-溴-3-环丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯 (600mg, 1.82mmol) 和双联噻哪醇硼酸酯 (1.85g, 7.27mmol) 溶于四氢呋喃 (6mL) 中,在氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (148.37mg, 181.69μmol), 和乙酸钾 (534.93mg,

5.45mmol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和4mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(400mg)。

[0894] MS_{m/z} (ESI): 378 [M+H]⁺;

[0895] 步骤5:反式-异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0896] 将异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(400mg,1.06mmol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(306.80mg,883.46μmol)溶于水(2.3mL)和二氧六环(24mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(72.15mg,88.35μmol)和碳酸钠(280.91mg,2.65mmol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到反式-异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(300mg)。

[0897] MS_{m/z} (ESI): 518.3 [M+H]⁺;

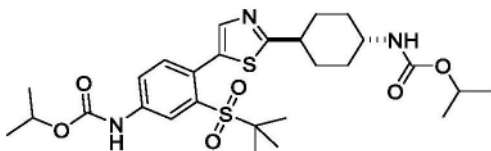
[0898] 步骤6:反式-异丙基-N-[3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0899] 将反式-异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(150mg,289.74μmol)溶于二氯甲烷(2mL)中,然后将溶于二氯甲烷(3mL)的间氯过氧苯甲酸(117.65mg,579.48μmol)慢慢滴入反应液。反应液30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,加入饱和碳酸钠(3mL)和9mL二氯甲烷(3mL*3)进行萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenexgemini C18柱,10μm二氧化硅,50mm直径,250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基-N-[3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(33.3mg)。

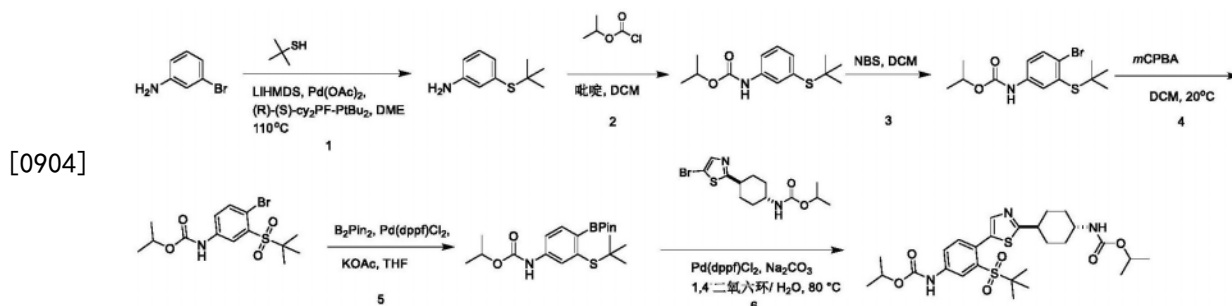
[0900] MS_{m/z} (ESI): 5503 [M+H]⁺;

[0901] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.14 (s, 1H) 8.29 (d, J=2.32Hz, 1H) 7.84-7.66 (m, 2H) 7.48 (d, J=8.44Hz, 1H) 7.04 (br d, J=7.82Hz, 1H) 4.98-4.87 (m, 1H) 4.80-4.68 (m, 1H) 3.33-3.26 (m, 1H) 3.01-2.85 (m, 1H) 2.45-2.37 (m, 1H) 2.14 (br d, J=11.86Hz, 2H) 1.92 (br d, J=10.27Hz, 2H) 1.65-1.50 (m, 2H) 1.41-1.30 (m, 2H) 1.28 (d, J=6.24Hz, 6H) 1.17 (d, J=6.24Hz, 6H) 1.01-0.94 (m, 2H) 0.91-0.85 (m, 2H)。实施例34:反式-异丙基-N-[3-叔丁基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0902]



[0903] 合成方法



[0905] 步骤1:3-叔丁基硫烷基苯胺的合成

[0906] 将3-溴苯胺(4g, 23.25mmol, 2.53mL), 二(三甲基硅)氨基锂的2M四氢呋喃溶液(2M, 27.90mL)溶于乙二醇二甲醚(100mL)中, 氮气保护下加入醋酸钯(261.02mg, 1.16mmol), (R)-1-[(S)-2-(双环己基膦酰)二茂铁基]乙基-叔丁基三氢化磷(644.74mg, 1.16mmol)和叔丁基硫醇(2.10g, 23.25mmol, 2.62mL)。反应液呈现黑色悬浮液在110℃搅拌反应48h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷=1)得化合物3-叔丁基硫烷基苯胺(3.68g, 20.30mmol)。MSm/z (ESI): 182.1 [M+H]⁺;

[0907] 步骤2:异丙基N-(3-叔丁基硫烷基苯基)氨基甲酸酯的合成

[0908] 将3-叔丁基硫烷基苯胺(2g, 11.03mmol)溶于无水二氯甲烷(30mL)中, 氮气保护下加入吡啶(5.24g, 66.19mmol, 5.34mL)和氯甲酸异丙酯(4.06g, 33.09mmol, 4.59mL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:二氯甲烷=1:2)得化合物异丙基N-(3-叔丁基硫烷基苯基)氨基甲酸酯(2g, 7.48mmol)。

[0909] MSm/z (ESI): 268.2 [M+H]⁺;

[0910] 步骤3:异丙基N-(4-溴-3-叔丁基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯的合成

[0911] 将异丙基N-(3-叔丁基硫烷基苯基)氨基甲酸酯(2g, 7.48mmol)溶于无水二氯甲烷(30mL)中, 将N-溴代丁二酰亚胺(1.33g, 7.48mmol)溶于无水二氯甲烷(30mL)中滴加。反应液呈现黄色悬浮液在-30℃搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物异丙基N-(4-溴-3-叔丁基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯(360mg, 1.04mmol)。MSm/z (ESI): 347.0 [M+H]⁺。

[0912] 步骤4:异丙基N-(4-溴-3-叔丁基磺酰基-苯基)氨基甲酸酯的合成

[0913] 将异丙基N-(4-溴-3-叔丁基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯(200mg, 577.56μmol)溶于无水二氯甲烷(3mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸(299.00mg, 1.73mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在20℃搅拌反应3h。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入饱和碳酸钠(15mL), 用二氯甲烷(30mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物异丙基N-(4-溴-3-叔丁基磺酰基-苯基)氨基甲酸酯(130mg, 343.66μmol)。

[0914] MSm/z (ESI): 400.0, 402.0 [M+Na]⁺;

[0915] 步骤5:异丙基N-[3-叔丁基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[0916] 将异丙基N-(4-溴-3-叔丁基磺酰基-苯基)氨基甲酸酯(130mg, 343.66μmol), 双联噁哪醇硼酸酯(349.07mg, 1.37mmol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中, 氮气保护下加入[1,1-双

(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(28.06mg, 34.37 μ mol)和醋酸钾(101.18mg, 1.03mmol)。反应液呈现红色悬浮液在80℃搅拌反应7h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物异丙基-N-[3-叔丁基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(100mg, 235.10 μ mol)。

[0917] MS m/z (ESI): 426.2 [M+H]⁺;

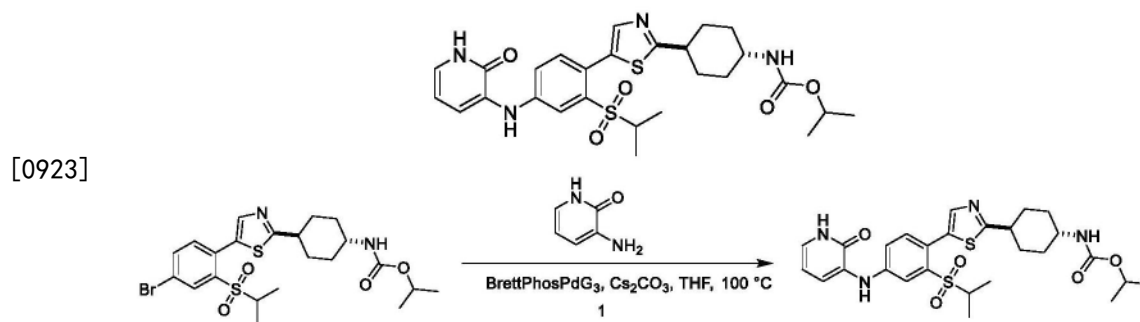
[0918] 步骤6: 反式-异丙基-N-[3-叔丁基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[0919] 将异丙基-N-[3-叔丁基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(100mg, 235.10 μ mol)和反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(81.64mg, 235.10 μ mol)溶于无水二氧六环(3mL)中, 氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(19.20mg, 23.51 μ mol), 碳酸钠(49.84mg, 470.21 μ mol)和水(300 μ L)。反应液呈现黑色悬浮液在80℃搅拌反应7h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(10mL), 用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm 直径, 250mm 长度; 使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基-N-[3-叔丁基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(32.94mg, 58.22 μ mol)。

[0920] MS m/z (ESI): 566.1 [M+H]⁺;

[0921] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.17 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.11 (s, 9H)。

[0922] 实施例35: 反式-异丙基-N-[4-[5-[2-异丙基磺酰-4-[(2-氧亚基-1H-吡啶-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



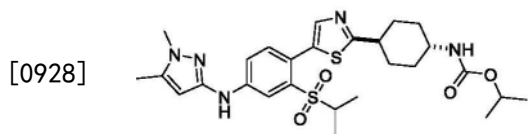
[0924] 将实施例36的中间体反式-异丙基-N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基磺酰-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(50mg, 94.43 μ mol)溶于四氢呋喃(1mL)中。加入3-氨基-1H-吡啶-2-酮(12.48mg, 113.31 μ mol)。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钨(II)(4.28mg, 4.72 μ mol)和碳酸铯(92.30mg, 283.28 μ mol), 反应液于100℃搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应液过滤, 滤液旋干除去四氢呋喃, 加水(15mL), 乙酸乙酯萃取3次(15mL*3)。无水硫酸钠干燥有机相, 减压旋蒸至干。制备型高效液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm直

径,150mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(38%-58%)的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基亚磺酰基-苯基]氨基甲酯(1.02mg)。

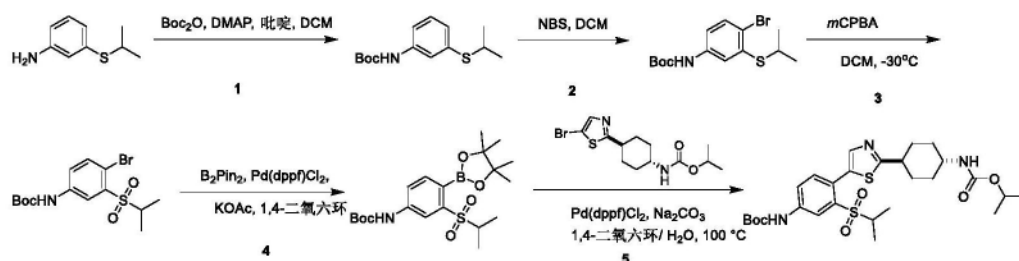
[0925] MS_{m/z}(ESI):559.0[M+H]⁺;

[0926] ¹H NMR:(400MHz,METHANOL-d₄) δppm 7.91(d,J=1.96Hz,1H)7.74(s,1H)7.50-7.44(m,3H)7.07(d,J=6.60Hz,1H)6.42(t,J=6.97Hz,1H)5.42-5.35(m,1H)3.49-3.40(m,1H)3.12-2.90(m,2H)2.28-2.23(m,2H)2.15-2.05(m,2H)1.78-1.68(m,2H)1.50-1.42(m,2H)1.35-1.20(m,6H)1.19(d,J=12.00Hz,6H)。

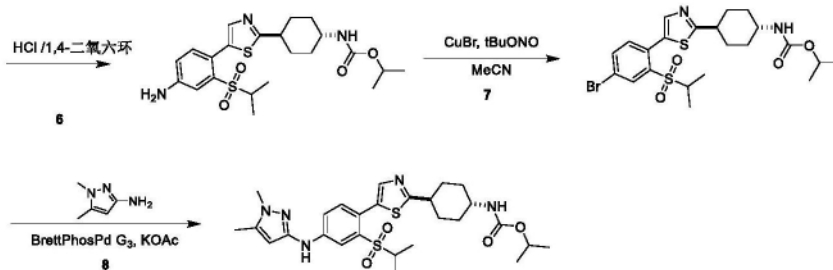
[0927] 实施例36:反式-异丙基-(4-(5-(4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯:



[0929] 合成方法



[0930]



[0931] 步骤1:叔丁基-(3-(异丙基硫代)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0932] 将3-异丙基硫烷基苯胺(15g,44.88mmol)溶解在无水二氯甲烷(500mL)中,在0℃下加入二碳酸二叔丁酯(30.81g,141.18mmol,32.43mL)。吡啶(18.85g,235.31mmol,18.48mL)和4-二甲氨基吡啶(14.37g,117.65mmol)。反应液于25℃搅拌反应5小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩除去溶剂二氯甲烷,经柱层析法纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1),得到叔丁基-(3-(异丙基硫代)苯基)氨基甲酸酯(15g)。

[0933] MS_{m/z}(ESI):212.1[M+H-t-Bu]⁺;

[0934] 步骤2:叔丁基-(4-溴-3-(异丙基硫代)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0935] 将叔丁基-(3-(异丙基硫代)苯基)氨基甲酸酯(5.0g,18.70mmol)溶于二氯甲烷(200mL)中,向反应体系中加入N-溴代丁二酰亚胺(3.33g,18.70mmol)。反应液于-30℃搅拌3小时。LCMS检测反应完毕。馏分减压浓缩至干,经柱层析法纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到叔丁基-(4-溴-3-(异丙基硫代)苯基)氨基甲酸酯(2.3g)。

[0936] MS_{m/z} (ESI): 290.0, 292.0 [M+H-t-Bu]⁺;

[0937] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.51 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 3.43 (spt, J=6.5Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 6H) .

[0938] 步骤3:叔丁基-(4-溴-3-(异丙基磺酰)苯基)氨基甲酸酯的合成

[0939] 将叔丁基-(4-溴-3-(异丙基磺酰)苯基)氨基甲酸酯(1.0g, 2.89mmol)溶解于无水二氯甲烷(25mL)中,在零下30℃,加入溶解于无水二氯甲烷(25mL)的间氯过氧苯甲酸(996.68mg, 5.78mmol, 85%纯度)。反应液于-30℃反应3小时。LCMS显示反应完全。饱和碳酸钠水溶液(50mL)加到反应液,然后用二氯甲烷(100mL)萃取两次,二氯甲烷相合并后,用无水硫酸钠干燥,抽滤。经柱层析法纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到叔丁基-(4-溴-3-(异丙基磺酰)苯基)氨基甲酸酯(0.8g)。

[0940] MS_{m/z} (ESI): 322.0, 324.0 [M+H-t-Bu]⁺;

[0941] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.90 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.6, 8.7Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.9Hz, 6H) .

[0942] 步骤4:叔丁基-(3-(异丙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯的合成将叔丁基-(4-溴-3-(异丙基磺酰)苯基)氨基甲酸酯(800mg, 2.11mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(2.69g, 10.57mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL)中。氮气保护下,加入乙酸钾(207.55mg, 2.11mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(863.52mg, 1.06mmol)。反应液于80℃搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到叔丁基-(3-(异丙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯(560mg)。

[0943] MS_{m/z} (ESI): 443.3 [M+H+NH₃]⁺;

[0944] 步骤5:反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基磺酰基-苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[0945] 将反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(961.18mg, 2.77mmol)和叔丁基-(3-(异丙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯(1.18g, 2.77mmol)溶解于碳酸钠水溶液(2M, 4.15mL, 8.30mmol)和1,4-二氧六环(30mL)中。氮气保护下,加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(113.01mg, 138.39μmol)。反应液于100℃搅拌16小时。LCMS显示反应完成。将反应液过滤,滤液旋干除去1,4-二氧六环,加水(10mL),二氯甲烷萃取3次(10mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经薄层层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=5:1),得到反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基磺酰基-苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯(0.8g)。

[0946] MS_{m/z} (ESI): 566.3 [M+H]⁺;

[0947] 步骤6:反式-异丙基-(4-(5-(4-氨基-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成

[0948] 将反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基磺酰基-苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯(0.8g, 1.41mmol)溶于无水甲醇(20mL)中。加入盐酸/二氧六环(4M, 3.54mL, 14.14mmol)。反应液于25℃搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干

后,加入1M的氢氧化钠水溶液(10mL)后经液液萃取(120mL乙酸乙酯萃取3次)得到化合物反式-异丙基-(4-(5-(4-氨基-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(560mg)

[0949] MS_{m/z}(ESI):466.2[M+H]⁺;

[0950] 步骤7:反式-异丙基-(4-(5-(4-溴-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成

[0951] 将反式-异丙基-(4-(5-(4-氨基-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(0.5g,1.07mmol)溶于无水乙腈(50mL)中。在0℃和氮气保护下慢慢加入亚硝酸叔丁酯(166.1mg,1.61mmol)。反应液于25℃搅拌30分钟。在氮气保护下加入溴化亚铜(184.85mg,1.29mmol)反应液于25℃接着搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,加入饱和氯化铵溶液,经液液萃取(120mL二氯甲烷萃取3次),二氯甲烷相合并后,用无水硫酸钠干燥,抽滤。在经过柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=20/1)得到反式-异丙基-(4-(5-(4-溴-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(350mg)

[0952] MS_{m/z}(ESI):529.2,531.2[M+H]⁺;

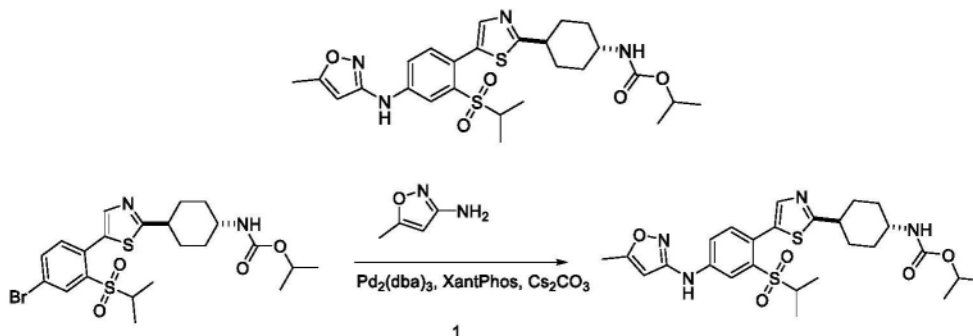
[0953] 步骤8:反式-异丙基-(4-(5-(4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯将反式-异丙基-(4-(5-(4-溴-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(50mg,94.43μmol)和1,5-二甲基-1-氢-吡唑-3-胺(26.24mg,236.07μmol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(4.28mg,4.72μmol)和乙酸钾(27.8mg,283.28μmol)。反应液于85℃搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱,10μm二氧化硅,50mm直径,250mm长度)(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(50%-70%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到反式异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(4.34mg)。

[0954] MS_{m/z}(ESI):560.1[M+H]⁺;

[0955] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 9.07(s,1H),7.95(d,J=2.6Hz,1H),7.74(dd,J=2.4,8.5Hz,1H),7.64(s,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.02(br d,J=7.9Hz,1H),5.66(s,1H),4.80-4.68(m,1H),3.64(s,3H),3.31-3.20(m,1H),2.97-2.81(m,2H),2.21(s,3H),2.12(br d,J=12.7Hz,2H),1.91(br d,J=10.5Hz,2H),1.62-1.48(m,2H),1.39-1.27(m,2H),1.16(d,J=6.2Hz,6H),1.05(d,J=6.7Hz,6H)。

[0956] 实施例37:反式-异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成

[0957]



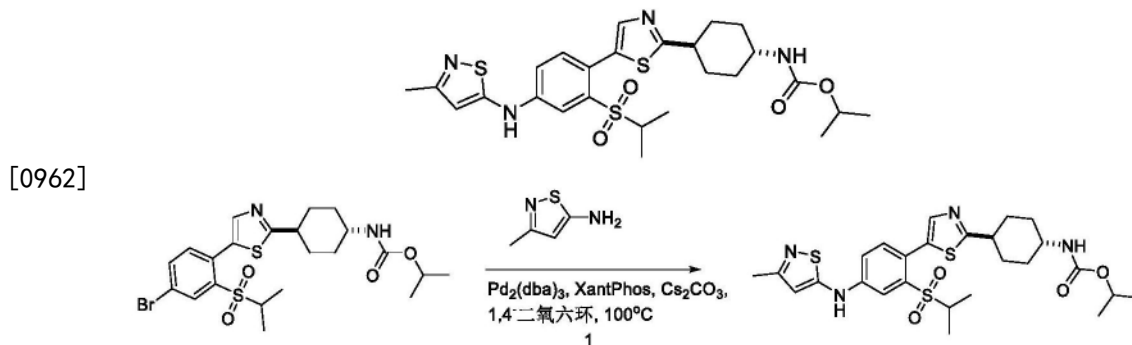
[0958] 将反式-异丙基-(4-(5-(4-溴-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲

酯(50mg, 94.43 μ mol)和3-氨基-5-甲基异噻唑(23.16mg, 236.07 μ mol)溶于无水1,4-二氧六环(4mL)中。在氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(4.32mg, 4.72 μ mol), 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(2.73mg, 4.72 μ mol)和碳酸铯(92.3mg, 283.28 μ mol)。反应液于85℃搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经液液萃取(12mL乙酸乙酯萃取3次)得到黄色固体化合物,经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 10 μ m二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度)(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(45%-65%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到反式-异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((5-甲基异噻唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(15.85mg)。

[0959] MS m/z (ESI): 547.1 [M+H]⁺;

[0960] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.7Hz, 1H), 5.96 (d, J=0.7Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (br d, J=11.7Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.06 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0961] 实施例38:反式-异丙基N-[4-[5-[2-异丙基磺酰基]-4-[(3-甲基异噻唑-5-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

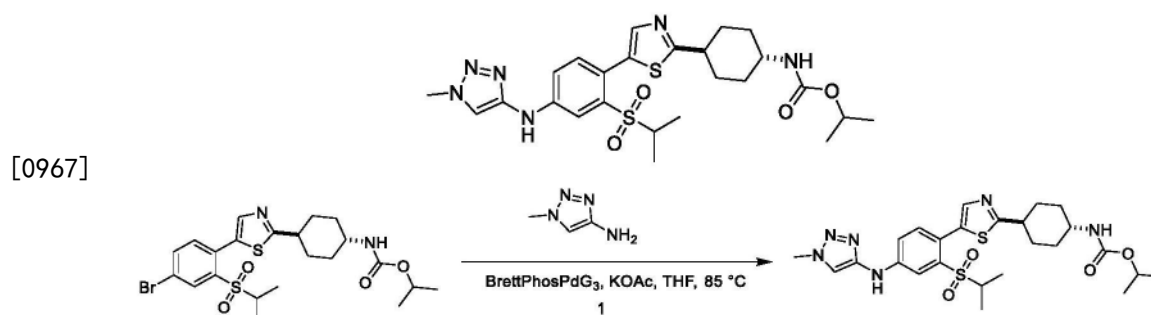


[0963] 将反式-异丙基-N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 37.77 μ mol), 3-甲基-5-氨基异噻唑(10.78mg, 94.43 μ mol)溶于无水二氧六环(4mL)中,氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(1.73mg, 1.89 μ mol), 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(1.09mg, 1.89 μ mol)和碳酸铯(36.92mg, 113.31 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在100℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(10mL),用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基N-[4-[5-[2-异丙基磺酰基]-4-[(3-甲基异噻唑-5-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.62mg, 4.66 μ mol)。

[0964] MS m/z (ESI): 563.1 [M+H]⁺;

[0965] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.50 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0966] 实施例39:反式-异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

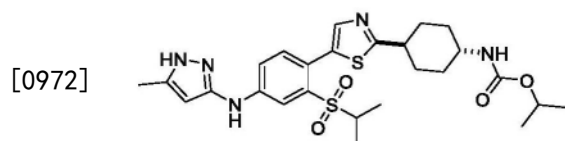


[0968] 将反式-异丙基-(4-(5-(4-溴-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(50mg, 94.43 μ mol)和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺(236.07mg, 236.07 μ mol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(4.28mg, 4.72 μ mol)和乙酸钾(27.8mg, 283.28 μ mol)。反应液于85 $^{\circ}$ C搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,加水(3mL)经液液萃取(12mL乙酸乙酯萃取3次)得到黄色固体化合物,经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 10 μ m二氧化硅, 30mm直径, 100mm长度)(使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(26%-66%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到反式-异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(8.4mg)。

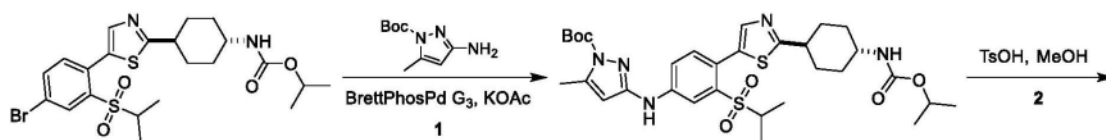
[0969] MS m/z (ESI): 547.1 [M+H] $^{+}$;

[0970] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.22 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.12 (br d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 1.91 (br d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 1.05 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。

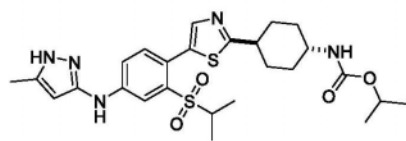
[0971] 实施例40:反式-异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



[0973] 合成方法



[0974]



[0975] 步骤1:反式-叔丁基-3-((4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)-

3-(异丙基磺酰)苯基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸基酯的合成

[0976] 将反式-异丙基-(4-(5-(4-溴-2-(异丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(50mg, 94.43 μ mol)和3-氨基-5-甲基-吡唑-1-甲酸叔丁酯(46.56mg, 236.07 μ mol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(4.28mg, 4.72 μ mol)和乙酸钾(27.8mg, 283.28 μ mol)。反应液于85℃搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经液液萃取(12mL乙酸乙酯萃取3次)得到反式-叔丁基-3-((4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)-3-(异丙基磺酰)苯基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸基酯(50mg, 粗品)

[0977] MS_{m/z}(ESI): 646.3[M+H]⁺;

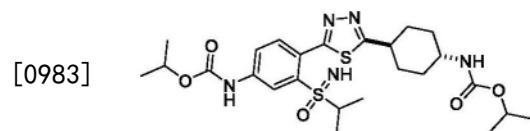
[0978] 步骤2:反式-异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[0979] 将反式-叔丁基-3-((4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)-3-(异丙基磺酰)苯基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸基酯(50mg, 77.42 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,加入对甲苯磺酸(73.63mg, 387.10 μ mol)。反应液于50℃搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干。加入饱和碳酸氢钠(5mL),然后用二氯甲烷(15mL)萃取三次。二氯甲烷相合并后,用无水硫酸钠干燥,抽滤。经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度)(使用水(含有0.05%氨水和10mmol的碳酸氢铵)和乙腈的极性递减(45%-65%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到反式-异丙基-(4-(5-(2-(异丙基磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(5.47mg)。

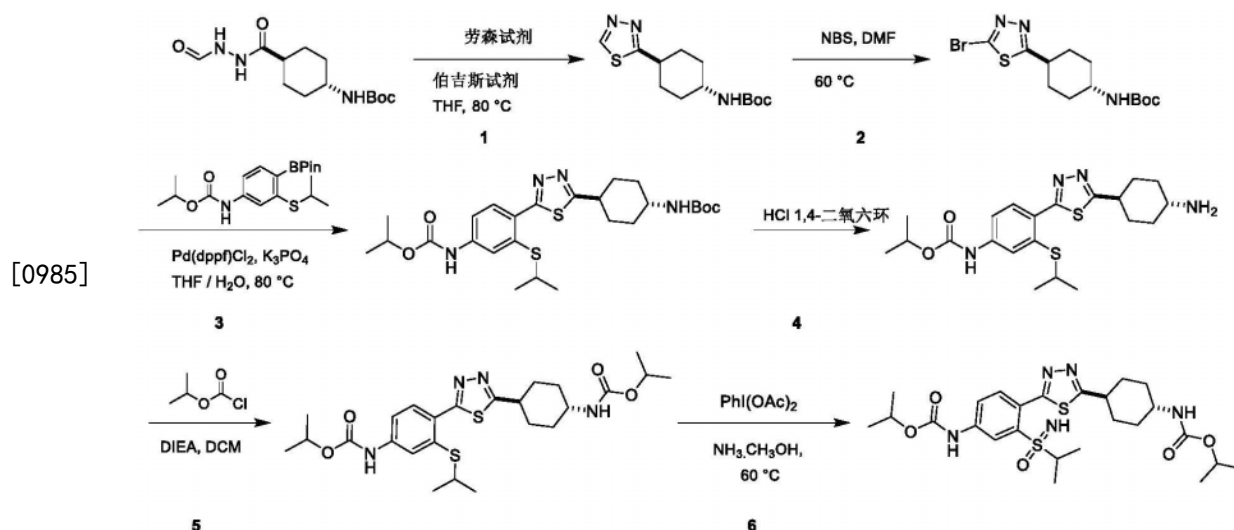
[0980] MS_{m/z}(ESI): 546.1[M+H]⁺;

[0981] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.88(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.71-7.62(m, 2H), 7.34(d, J=8.5Hz, 1H), 7.03(br d, J=7.5Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 4.81-4.68(m, 1H), 3.32-3.26(m, 1H), 2.98-2.78(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.12(br d, J=11.8Hz, 2H), 1.91(br d, J=9.8Hz, 2H), 1.62-1.47(m, 2H), 1.40-1.27(m, 2H), 1.16(d, J=6.3Hz, 6H), 1.05(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0982] 实施例41:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(异丙基磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯的合成



[0984] 合成方法



[0986] 步骤1:反式-N-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0987] 将反式-N-[4-(甲酰胺基氨基甲酰基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(10g,35.05mmol)溶于无水四氢呋喃(250mL),再加入劳森试剂(17.01g,42.06mmol)和N-(三乙基铵磺酰)氨基甲酸甲酯(8.35g,35.05mmol),反应液80℃搅拌反应16小时。检测原料反应完毕,将反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1),得到产物反式-N-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(5.5g)。

[0988] $\text{MSm/z (ESI): } 228.1 [\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$;

[0989] $^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-}d_6) \delta\text{ppm } 9.49(\text{s}, 1\text{H}), 6.83(\text{br d}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.29(\text{br dd}, J=3.7, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.11(\text{tt}, J=3.5, 12.0\text{Hz}, 1\text{H}), 2.14-2.06(\text{m}, 2\text{H}), 1.89(\text{br d}, J=10.1\text{Hz}, 2\text{H}), 1.63-1.51(\text{m}, 2\text{H}), 1.39(\text{s}, 9\text{H}), 1.36-1.26(\text{m}, 2\text{H})$ 。

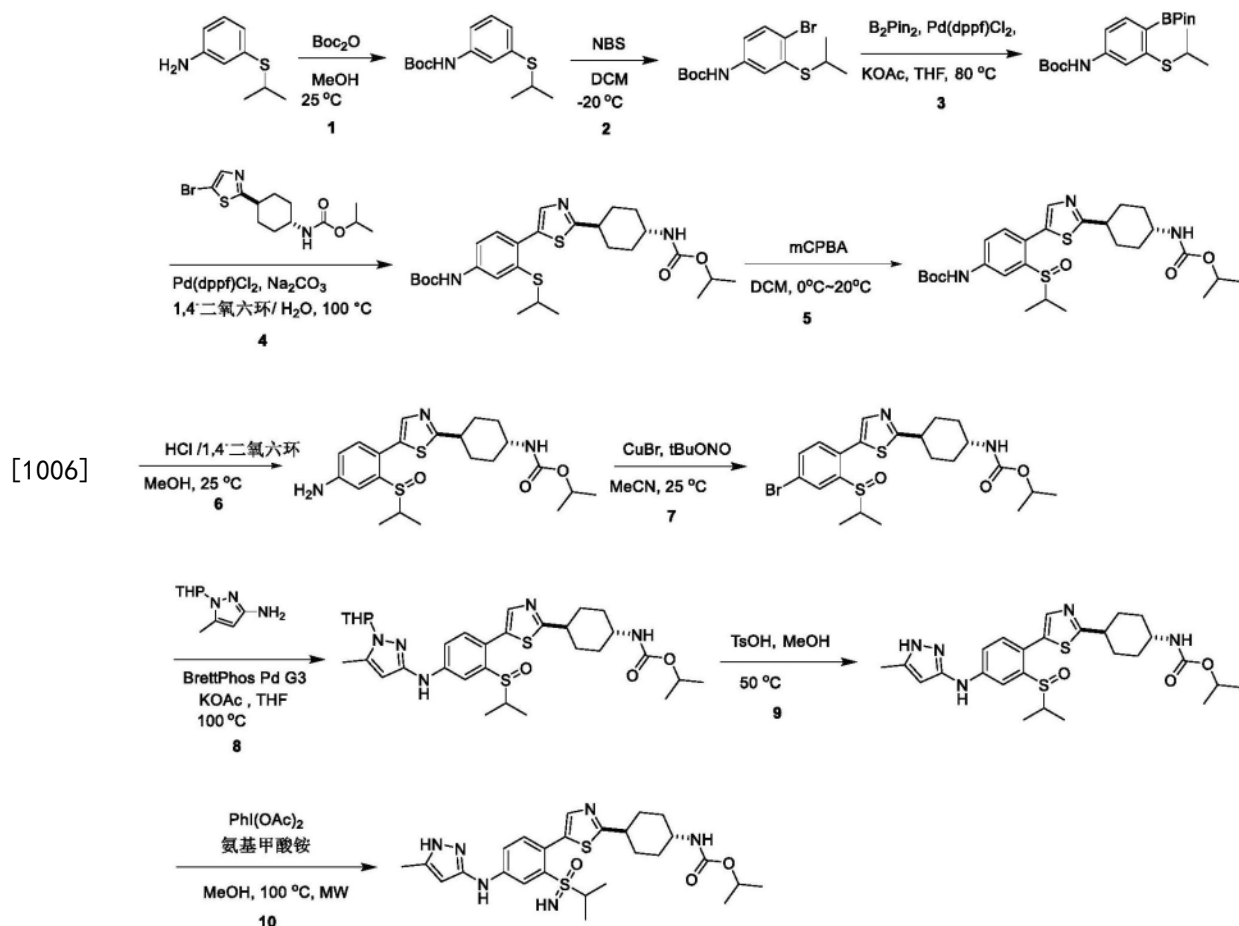
[0990] 步骤2:反式-N-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0991] 将反式-N-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(2g,7.06mmol)溶于无水四氢呋喃(200mL),再加入N-溴代丁二酰亚胺(3.77g,21.17mmol),反应液60℃搅拌反应16小时。检测原料反应完毕,将反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1),得到产物反式-N-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(1.5g)。

[0992] $\text{MSm/z (ESI): } 305.8, 307.8 [\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$;

[0993] $^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-}d_6) \delta\text{ppm } 6.88-6.76(\text{m}, 1\text{H}), 3.58-3.58(\text{m}, 1\text{H}), 3.55(\text{t}, J=6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.42(\text{t}, J=6.3\text{Hz}, 1\text{H}), 2.08(\text{br d}, J=12.0\text{Hz}, 2\text{H}), 1.92-1.85(\text{m}, 2\text{H}), 1.62-1.53(\text{m}, 2\text{H}), 1.39(\text{s}, 9\text{H}), 1.42-1.21(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[0994] 步骤3:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基硫烷基-苯基]氨基甲酸酯的合成将反式-N-[4-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,414.04 μmol)和异丙基N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(188.46mg,496.85 μmol)溶于四氢呋喃(7mL)中,在氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(33.81mg,41.40 μmol),和磷酸钾的水溶液(2M,621.06 μL)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-异丙基硫烷



[1007] 步骤1:N-(3-异丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1008] 将反应物3-异丙基硫烷基苯胺 (10g, 59.78mmol) 溶解在无水甲醇 (400mL) 中, 在25℃下加入二碳酸二叔丁酯 (195.71g, 896.75mmol, 206.01mL), 反应液25℃搅拌反应12小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩除去溶剂甲醇, 加入氨水400mL, 二氯甲烷萃取3次 (300mL*3), 分出有机相, 用无水硫酸钠进行干燥有机相, 减压浓缩至干。经柱层析法纯化 (二氧化硅, 石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到白色固体N-(3-异丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (13.38g, 50.04mmol)。

[1009] MS_{m/z} (ESI): 212.1 [M-tBu+H]⁺

[1010] 步骤2:N-(4-溴-3-异丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1011] 将反应物N-(3-异丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (13.38g, 50.04mmol) 溶于二氯甲烷 (500mL) 中, 向反应体系中加入N-溴代丁二酰亚胺 (8.91g, 50.04mmol)。反应液于-20℃搅拌3小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干, 经柱层析法纯化 (二氧化硅, 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 得产物叔丁基-N-(4-溴-3-异丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯 (5.32g, 15.36mmol) 为白色固体。

[1012] MS_{m/z} (ESI): 290.0 [M-tBu+H]⁺

[1013] 步骤3:叔丁基-N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[1014] 将反应物叔丁基-N-(4-溴-3-异丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸酯 (2g, 5.78mmol) 和双联噻哪醇硼酸酯 (5.87g, 23.10mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50mL) 中。氮气保护下, 加入乙酸

钾(1.70g, 17.33mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(235.83mg, 288.78 μmol)。反应液于80℃搅拌2小时。LCMS显示反应完全。减压浓缩除去溶剂四氢呋喃,加入二氯甲烷50mL,水萃取3次(50mL*3),分出有机相,用无水硫酸钠进行干燥有机相,减压浓缩至干。经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到白色固体叔丁基-N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(2.2g, 5.59mmol)。

[1015] MS_{m/z}(ESI): 394.3 [M+H]⁺

[1016] 步骤4:反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基硫烷基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1017] 将叔丁基-N-[3-异丙基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸酯(2g, 5.08mmol),反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(1.68g, 4.84mmol)和碳酸钠(1.54g, 14.53mmol)溶于水(600 μL)和1,4-二氧六环(6mL)中。氮气保护下,加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(395.45mg, 484.24 μmol)。反应液于100℃搅拌16小时。将反应液过滤,滤液旋干除去1,4-二氧六环,加水(30mL),二氯甲烷萃取3次(30mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚/四氢呋喃=2/1),得到黄色固体反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基硫烷基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1g, 1.87mmol)。

[1018] MS_{m/z}(ESI): 534.1 [M+H]⁺

[1019] 步骤5:反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基亚磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1020] 将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基硫烷基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.03g, 1.93mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中。在0℃下加入间氯过氧苯甲酸(333.01mg, 1.93mmol),反应在100℃下进行3小时。LCMS显示反应完全。减压浓缩至干,经柱层析法纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=2:1)得产物反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基亚磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(725mg, 1.32mmol)为白色固体,产率68.34%。

[1021] MS_{m/z}(ESI): 550.3 [M+H]⁺

[1022] 步骤6:反式-异丙基-N-[4-[5-(4-氨基-2-异丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-异丙基亚磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(200mg, 363.81 μmol)溶于甲醇(4mL)中。在25℃下加入盐酸/1,4-二氧六环(4M, 909.51 μL),反应在25℃下进行12小时。LCMS显示反应完全。将反应液旋干除去甲醇,加水(5mL),二氯甲烷萃取3次(5mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经柱层析法纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得产物反式-异丙基-N-[4-[5-(4-氨基-2-异丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(116mg, 257.99 μmol)为白色固体。

[1023] MS_{m/z}(ESI): 450.1 [M+H]⁺

[1024] 步骤7:反式-异丙基-N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基-N-[4-[5-(4-氨基-2-异丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(238mg, 529.33 μmol)溶于乙腈(6mL)中。在0℃下加入亚硝酸叔丁酯(163.75mg, 1.59mmol, 188.87 μL)搅拌1小时,在25℃下加入溴化亚铜(189.83mg,

1.32mmol),反应液在25℃下进行15小时。LCMS显示反应完全。将反应液旋干除去乙腈,加饱和氯化铵(20mL),二氯甲烷萃取3次(20mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经柱层析法纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得产物反式-异丙基-N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(198mg,385.58μmol)为黄色固体。MSm/z (ESI):515.1[M+H]⁺

[1025] 步骤8:反式-异丙基-N-[4-[5-[2-异丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)吡唑-3-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1026] 将反式-异丙基-N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(212mg,412.84μmol)溶于四氢呋喃(6mL)中。在25℃下加入5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(82.30mg,454.13μmol),在氮气保护下,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(37.42mg,41.28μmol)和乙酸钾(40.52mg,412.84μmol),反应在100℃下进行1小时。LCMS显示反应完全。将反应液浓缩至干,经柱层析法纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得产物反式-异丙基-N-[4-[5-[2-异丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)吡唑-3-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(226mg,368.18μmol)为黄色固体。

[1027] MSm/z (ESI):614.4[M+H]⁺

[1028] 步骤9:反式-异丙基-N-[4-[2-[2-异丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1029] 将反式-异丙基-N-[4-[5-[2-异丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)吡唑-3-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(90mg,146.62μmol)溶于甲醇(2mL)中。在25℃下加入对甲苯磺酸(126.24mg,733.10μmol),反应在50℃下进行2小时。LCMS显示反应完全。将反应液旋干除去甲醇,加入饱和碳酸氢钠(5mL)中搅拌5分钟。水相用二氯甲烷萃取3次(5mL*3)。无水硫酸钠干燥后,经薄层层析法纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得产物反式-异丙基-N-[4-[2-[2-异丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯(30mg,56.63μmol)为白色固体。

[1030] MSm/z (ESI):530.3[M+H]⁺

[1031] 步骤10:反式-异丙基-N-[4-[2-[2-(异丙基磺酰亚胺基)-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基-N-[4-[2-[2-异丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯(30mg,56.63μmol),氨基甲酸铵(88.43mg,1.13mmol)和醋酸碘苯(182.42mg,566.34μmol)被装入盛有甲醇(0.5mL)的微波瓶中。反应在微波100℃下进行2小时。LCMS显示反应完全。将反应液减压浓缩至干,经薄层层析法纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到粗品,再将粗品进一步制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5μm二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得到产物反式-异丙基-N-[4-[2-[2-(异丙基磺酰亚胺基)-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-5-基]环己基]氨基甲酸酯(1.21mg)为白色固体。

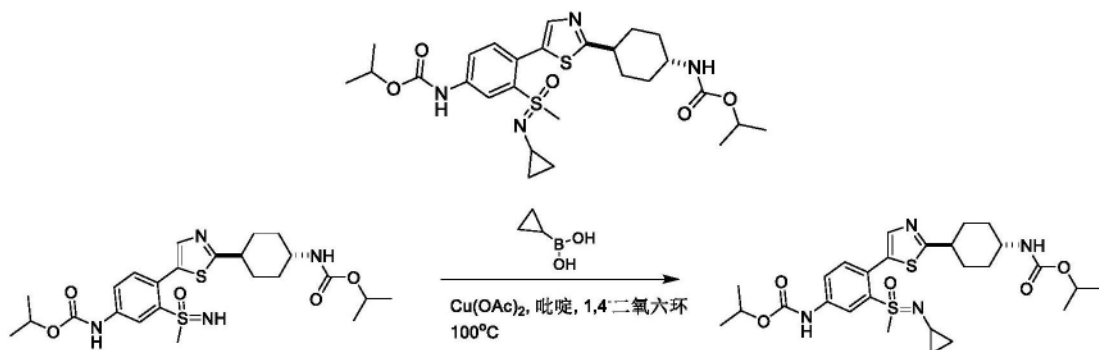
[1032] MSm/z (ESI):545.3[M+H]⁺

[1033] ¹H NMR: (400MHz, METHANOL-d₄) δppm 8.01 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.49 (br d, J=7.28Hz, 1H) 7.31 (d, J=8.53Hz, 1H) 5.82 (s, 1H) 4.82-4.70 (m, 1H) 3.55-3.42 (m, 1H) 2.98-3.13 (m, 2H) 2.30 (s, 3H) 2.25 (br d, J=9.03Hz, 2H) 2.09 (br d, J=10.54Hz, 2H) 1.78-1.65

(m, 2H) 1.38-1.54 (m, 2H) 1.32 (d, J=6.2Hz, 6H) 1.24 (d, J=6.2Hz, 6H) .

[1034] 实施例43:反式-异丙基-N-[3-(N-环丙基-S-甲基-磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[1035]



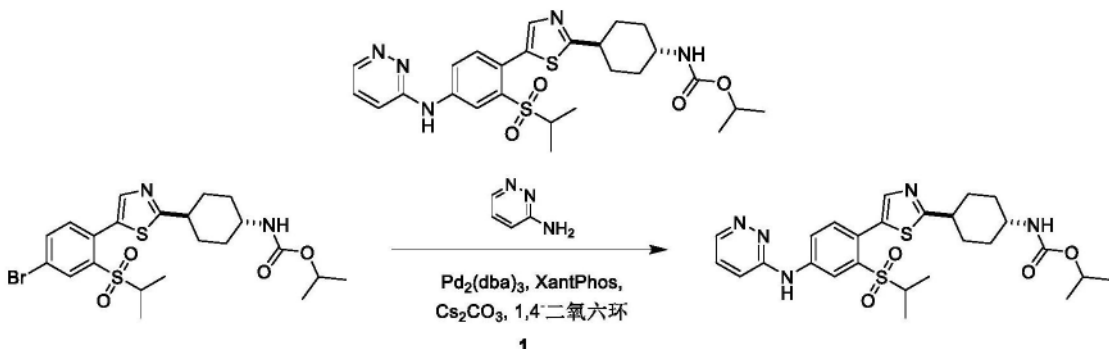
[1036] 将反式-异丙基-N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(甲基磺酰亚胺基)苯基]氨基甲酸酯(40mg, 76.53 μ mol)溶于1,4-二氧六环(1mL)中,加入乙酸铜(20.85mg, 114.79 μ mol)和吡啶(14.53mg, 183.67 μ mol, 14.82 μ L)。反应混合物在20℃下搅拌5分钟加入环丙基硼酸(13.15mg, 153.06 μ mol),反应液于100℃搅拌12小时。LCMS显示反应。将反应液过滤,滤液旋干除去1,4-二氧六环,加水(15mL),乙酸乙酯萃取3次(15mL*3)。无水硫酸钠干燥有机相,减压旋蒸至干。制备型高效液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度);(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(48%-68%))的混合物作为洗脱液)得到反式-异丙基-N-[3-(N-环丙基-S-甲基-磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(14.12mg, 25.09 μ mol)。

[1037] MS_{m/z} (ESI): 563.3 [M+H]⁺

[1038] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.10 (s, 1H) 8.37 (d, J=2.32Hz, 1H) 7.74-7.68 (m, 2H) 7.43 (d, J=8.31Hz, 1H) 7.03 (br d, J=7.70Hz, 1H) 4.97-4.88 (m, 1H) 4.80-4.71 (m, 1H) 2.97-2.89 (m, 1H) 2.87 (s, 3H) 2.55-2.51 (m, 1H) 2.32-2.26 (m, 1H) 2.12 (br d, J=12.35Hz, 2H) 1.91 (br d, J=10.15Hz, 2H) 1.62-1.51 (m, 2H) 1.39-1.31 (m, 2H) 1.28 (d, J=6.24Hz, 6H) 1.17 (d, J=6.24Hz, 6H) 0.44-0.33 (m, 2H) 0.33-0.20 (m, 2H) .

[1039] 实施例44:反式-异丙基N-[4-[5-[2-异丙基磺酰基-4-(哒嗪-3-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1040]



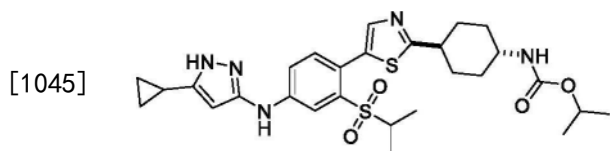
[1041] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 37.77 μ mol)和3-氨基哒嗪(8.98mg, 94.43 μ mol)溶于二氧六环(2mL)中,然后在通氮气条件下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(1.73mg, 1.89 μ mol)和4,5-双二苄基膦-9,9-

二甲基氧杂蒽(1.09mg, 1.89 μ mol)以及碳酸铯(36.92mg, 113.31 μ mol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和4mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:10 μ m二氧化硅,50mm直径,250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到反式-异丙基N-[4-[5-[2-异丙基磺酰基-4-(哒嗪-3-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(7mg)。

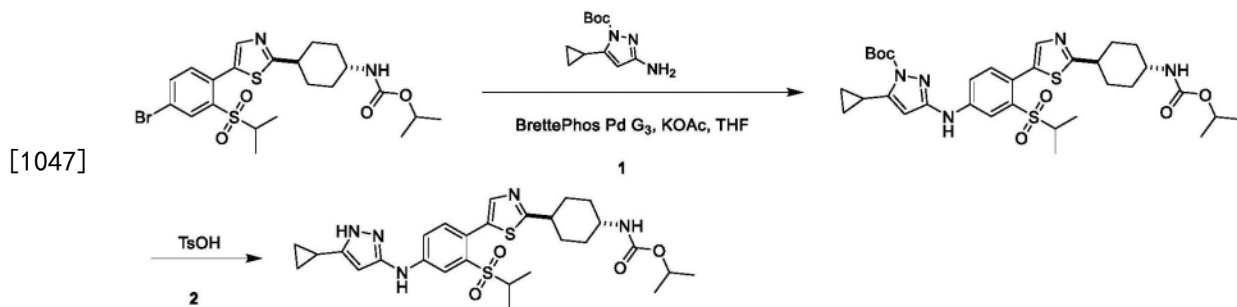
[1042] MS m/z (ESI): 544.1 [M+H]⁺;

[1043] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.45-8.26 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (br d, J=7.6Hz, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.13 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.92 (br d, J=9.6Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[1044] 实施例45:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-异丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:



[1046] 合成方法



[1048] 步骤1:反式-5-环丙基-3-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基磺酰基-苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯的合成

[1049] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(40mg, 75.54 μ mol)和3-氨基-5-环丙基-吡唑-1-甲酸叔丁酯(18.55mg, 83.10 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(6.85mg, 7.55 μ mol)和乙酸钾(7.41mg, 75.54 μ mol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和4mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到黄色物质反式-5-环丙基-3-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基磺酰基-苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(30mg)。

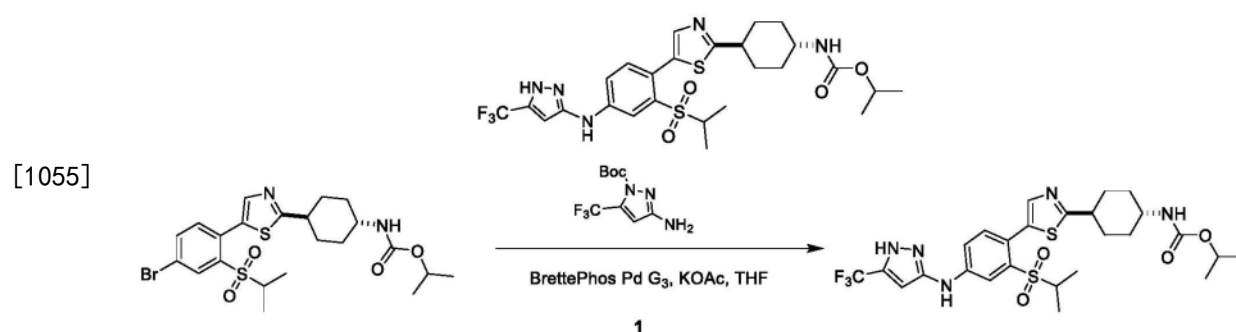
[1050] MS m/z (ESI): 672.3 [M+H]⁺;

[1051] 步骤2:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-异丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1052] 将反式-5-环丙基-3-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-异丙基磺酰基-苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(63mg, 93.77 μ mol)溶于甲醇(5mL)中,然后将一水合对甲苯磺酸(80.74mg, 468.84 μ mol)加入反应液。反应液50℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱:5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到白色物质反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-异丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.9mg)。MSm/z (ESI): 572.1 [M+H]⁺;

[1053] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.8Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 2H), 2.12 (br d, J=11.5Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 6H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.74-0.64 (m, 2H)。

[1054] 实施例46:反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

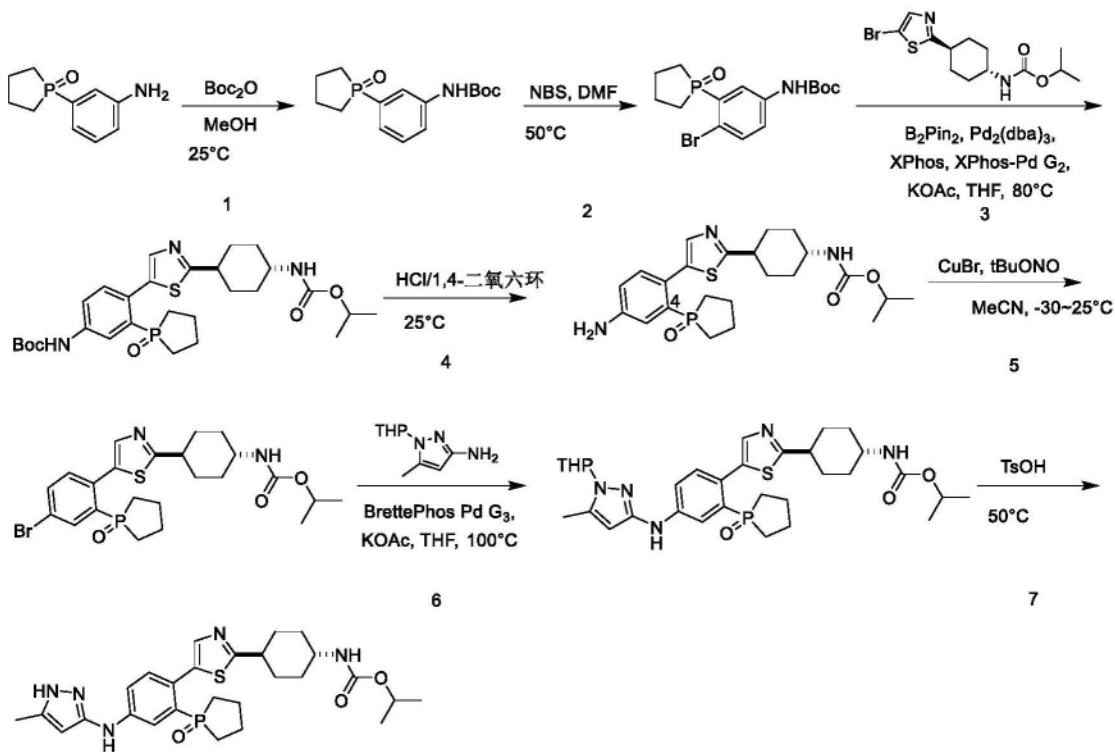


[1056] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-异丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(50mg, 94.43 μ mol)和3-氨基-5-(三氟甲基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(28.46mg, 113.31 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.56mg, 9.44 μ mol)和乙酸钾(9.27mg, 94.43 μ mol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色物质反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.3mg)。

[1057] MSm/z (ESI): 600.2 [M+H]⁺;

[1058] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.80-13.39 (m, 1H), 9.58-9.12 (m, 1H), 8.24-8.04 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=7.5Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.12 (br d, J=11.8Hz, 2H), 1.91 (br d, J=9.8Hz, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[1059] 实施例47:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



118

基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将N-[4-溴-3-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(220mg, 587.91 μ mol), 反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(204.16mg, 587.91 μ mol)和双联嘧啶醇硼酸酯(597.17mg, 2.35mmol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中, 氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(26.92mg, 29.40 μ mol)和2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(14.01mg, 29.40 μ mol), 氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(23.13mg, 29.40 μ mol)和醋酸钾(115.40mg, 1.18mmol)。反应液呈现黑黄色悬浮液在80℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(10mL), 用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(160mg, 284.86 μ mol)为黄色油状物。

[1071] MS_{m/z}(ESI): 562.2[M+H]⁺;

[1072] 步骤4: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1073] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(160mg, 284.86 μ mol)溶于无水甲醇(2.5mL)中, 加入盐酸/二氧六环(4M, 2.5mL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠溶液(10mL), 用二氯甲烷(20mL)萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得粗品反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(110mg)为白色固体。

[1074] MS_{m/z}(ESI): 462.2[M+H]⁺;

[1075] 步骤5: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1076] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(110mg, 238.32 μ mol)溶于乙腈(3mL)中, -30℃氮气保护下加入亚硝酸叔丁酯(73.73mg, 714.97 μ mol, 85.04 μ L), 反应液搅拌反应1h。-30℃氮气保护下加入溴化亚铜(85.47mg, 595.81 μ mol, 18.15 μ L), 反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和氯化铵(10mL), 用二氯甲烷(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(70mg, 133.22 μ mol)为白色固体。

[1077] MS_{m/z}(ESI): 525.1, 527.1[M+H]⁺;

[1078] 步骤6: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1079] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(35mg, 66.61 μ mol)和1-Boc-3-氨基-5-甲基吡唑(13.28mg, 73.27 μ mol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中, 氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(6.04mg, 6.66 μ mol)和醋酸钾(6.54mg, 66.61 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在100℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反

应液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)-吡唑-3-基]氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 31.96 μ mol)为白色固体。

[1080] MS m/z (ESI): 626.3 [M+H]⁺;

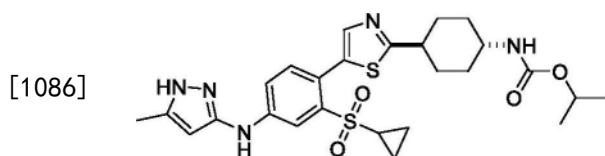
[1081] 步骤7: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1082] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)-吡唑-3-基]氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 31.96 μ mol)溶于无水甲醇(3mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(27.52mg, 159.81 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在50℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠(5mL),用二氯甲烷(10mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm 直径, 250mm 长度; 使用水(含有0.05% 氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.12mg, 2.07 μ mol)为白色固体。

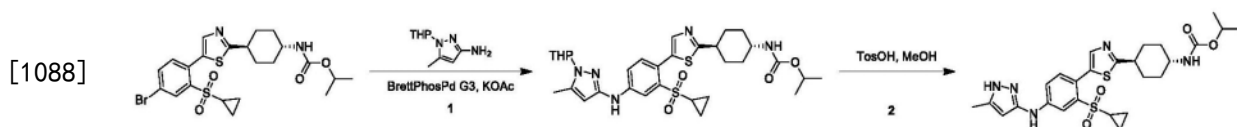
[1083] MS m/z (ESI): 542.2 [M+H]⁺;

[1084] ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.81 (s, 1H), 8.86-8.78 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.83-4.66 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 6H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[1085] 实施例48: 反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成:



[1087] 合成方法



[1089] 步骤1: 反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成:

[1090] 将实施例55的中间体反式-异丙基(-4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(150mg, 284.36 μ mol)和5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(56.69mg, 312.8 μ mol)溶于无水四氢呋喃(6mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(25.78mg, 428.44 μ mol)和乙酸钾(83.72mg, 853.09 μ mol)。反应液于100℃搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经液液萃取(12mL 乙酸乙酯萃取3次)得到黄色固体化合物反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯。

3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(150mg,粗品)。

[1091] MS_{m/z} (ESI): 628.3 [M+H]⁺;

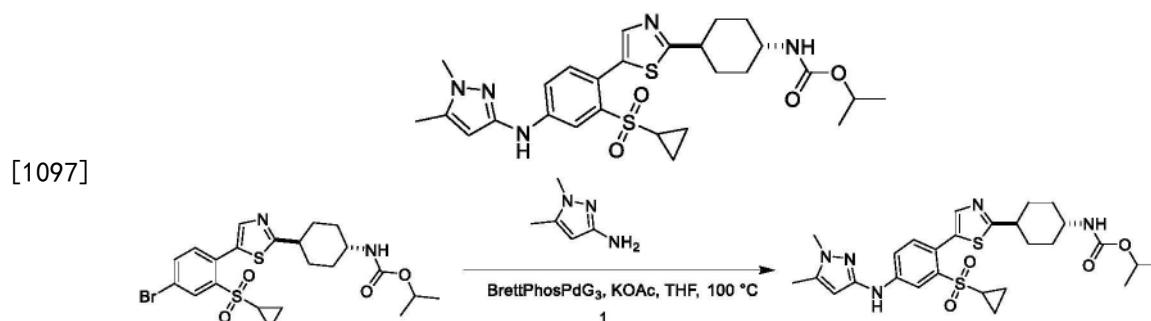
[1092] 步骤2:反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯

[1093] 将反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(150mg, 238.92μmol)溶于甲醇(5mL)中,加入对甲苯磺酸(205.72mg, 1.19mmol)。反应液于50℃搅拌30分钟。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干。加入饱和碳酸氢钠(20mL),然后用二氯甲烷(60mL)萃取三次。二氯甲烷相合并后,用无水硫酸钠干燥,抽滤。经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 10μm二氧化硅, 30mm直径, 100mm长度)(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(35%-55%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到白色固体化合物反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(55.59mg)。

[1094] MS_{m/z} (ESI): 544.2 [M+H]⁺;

[1095] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.86 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.6Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (br d, J=12.3Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.1Hz, 2H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H)。

[1096] 实施例49:反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

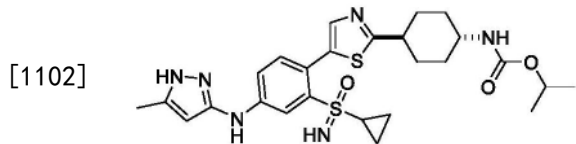


[1098] 将反式-异丙基(-4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(40mg, 75.83μmol)和1,5-二甲基-1-氢-吡唑-3-胺(10.11mg, 91.0μmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(6.87mg, 7.58μmol)和乙酸钾(22.33mg, 227.49μmol)。反应液于100℃搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经液液萃取(12mL乙酸乙酯萃取3次)得到黄色固体化合物,经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 10μm二氧化硅, 30mm直径, 100mm长度)(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到白色固体化合物反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(4.55mg)。

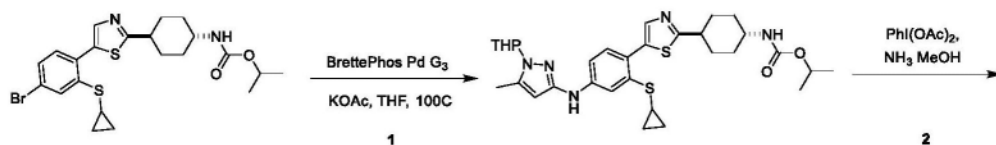
[1099] MS_{m/z} (ESI): 558.2 [M+H]⁺;

[1100] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.33 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.85-4.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (br d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 1.91 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.16 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.02-0.76 (m, 4H).

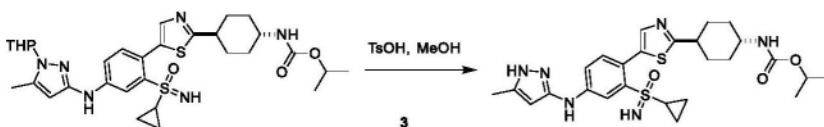
[1101] 实施例50:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1103] 合成方法



[1104]



[1105] 步骤1:反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(3-甲基-2-四氢吡喃-2-基-2H-吡咯-5-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-环丙基硫烷基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (20mg, 40.36 μmol) 和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺 (8.05mg, 44.40 μmol) 溶于四氢呋喃 (4mL) 中, 加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯 (II) (3.66mg, 4.04 μmol) 和乙酸钾 (3.96mg, 40.36 μmol)。反应液于100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯 (3mL*3) 和5mL水, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 然后经薄层色谱纯化 (二氧化硅, 二氯甲烷:甲醇=15:1) 得到产物反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(3-甲基-2-四氢吡喃-2-基-2H-吡咯-5-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (20mg)。

[1106] MSm/z (ESI): 596.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1107] 步骤2:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(3-甲基-2-四氢吡喃-2-基-2H-吡咯-5-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (33mg, 55.39 μmol) 溶于氨甲醇溶液 (3mL) 中, 加入二乙酰氧基碘苯 (267.59mg, 830.79 μmol), 反应液于60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 然后经薄层色谱纯化 (二氧化硅, 二氯甲烷:甲醇=15:1) 得到产物反式-异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (20mg)。

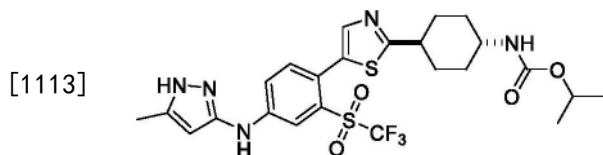
[1108] MSm/z (ESI): 627.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1109] 步骤3:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 31.91 μ mol)溶于甲醇(2mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(27.47mg, 159.53 μ mol)。反应液50℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:10 μ m二氧化硅,50mm直径,250mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.46mg)。

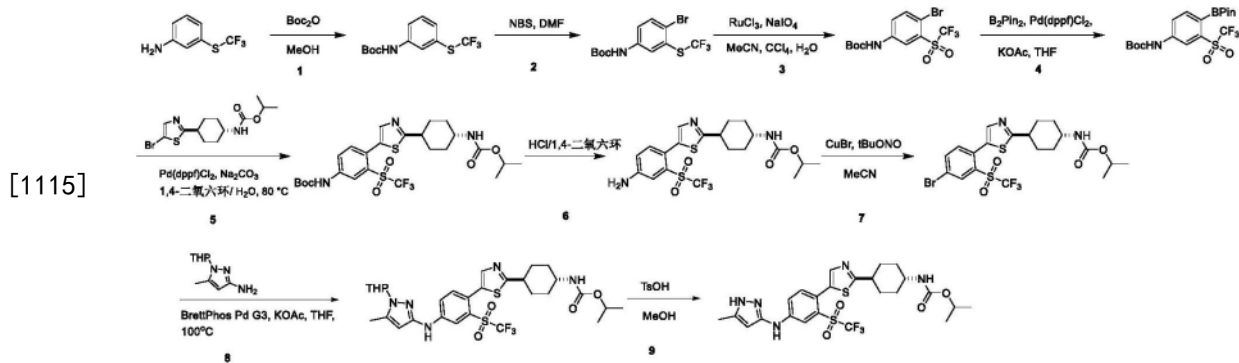
[1110] MS_{m/z} (ESI) : 543.3 [M+H]⁺;

[1111] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.01 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 0.94-0.73 (m, 4H).

[1112] 实施例51:反式-异丙基-N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噁唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1114] 合成方法



[1116] 步骤1: (3-((三氟甲基)硫代)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成将3-((三氟甲基)硫代)苯胺(1g, 5.18mmol)溶于甲醇(20mL)中,在25℃加入BOC酸酐(16.95g, 77.64mmol, 17.84mL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。向反应液中加入氨水(60mL),反应液在25℃搅拌反应2h,然后用乙酸乙酯(60mL)萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得化合物(3-((三氟甲基)硫代)苯基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 2.05mmol)为白色固体。

[1117] MSm/z (ESI): 238.0 [M+H-叔丁基]⁺;

[1118] 步骤2:N-[4-溴-3-(三氟甲基硫烷基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1119] 将(3-((三氟甲基)硫代)苯基)氨基甲酸叔丁酯(560mg, 1.91mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(679.64mg, 3.82mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得化合物N-[4-溴-3-(三氟甲基硫烷基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(470mg, 1.26mmol)为黄色油状物。

[1120] MS_{m/z}(ESI): 318.0, 316.0[M+H-叔丁基]⁺;

[1121] 步骤3:N-[4-溴-3-(三氟甲基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1122] 将N-[4-溴-3-(三氟甲基硫烷基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(450mg, 1.21mmol)和无水三氯化钨(2.51mg, 12.09μmol)溶于乙腈(2mL),四氯化碳(2mL)和水(4mL)中,加入高碘酸钠(775.80mg, 3.63mmol, 200.98μL)。反应液呈现黑色悬浮液在25℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入水(10mL),用二氯甲烷(20mL)萃取。有机层用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物N-[4-溴-3-(三氟甲基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(360mg, 890.65μmol)为黄色油状物。

[1123] MS_{m/z}(ESI): 426.0, 428.0[M+Na]⁺;

[1124] 步骤4:N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1125] 将N-[4-溴-3-(三氟甲基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(360mg, 890.65μmol)和双联噻哪醇硼酸酯(904.68mg, 3.56mmol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中,氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(72.73mg, 89.06μmol)和醋酸钾(262.23mg, 2.67mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在80℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 664.80μmol)为白色固体。

[1126] MS_{m/z}(ESI): 469.2[M+H₂O]⁺;

[1127] 步骤5:反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 664.80μmol)和反式-异丙基-N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(230.86mg, 664.80μmol)溶于无水二氧六环(3mL)中,氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(54.29mg, 66.48μmol),碳酸钠(140.92mg, 1.33mmol)和水(400μL)。反应液呈现黄色悬浮液在80℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(300mg, 507.05μmol)为白色固体。

[1128] MS_{m/z}(ESI): 592.3[M+H]⁺;

[1129] 步骤6:反式-异丙基-N-[4-[5-[4-氨基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1130] 将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(300mg, 507.05μmol)溶于无水甲醇(3mL)中,加入盐酸/二氧

六环(4M, 3mL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠溶液(10mL), 用二氯甲烷(20mL)萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得粗品反式-异丙基-N-[4-[5-[4-氨基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(230mg)为白色固体。

[1131] MS_{m/z}(ESI): 492.2[M+H]⁺;

[1132] 步骤7: 反式-异丙基-N-[4-[5-[4-溴-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-氨基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(230mg, 467.91μmol)溶于乙腈(5mL)中, -30℃氮气保护下加入亚硝酸叔丁酯(144.75mg, 1.40mmol, 166.96μL), 反应液搅拌反应1h。-30℃氮气保护下加入溴化亚铜(167.80mg, 1.17mmol, 35.63μL), 反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应16h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和氯化铵(10mL), 用二氯甲烷(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得化合物反式-异丙基-N-[4-[5-[4-溴-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 36.01μmol)为白色固体。

[1133] MS_{m/z}(ESI): 555.0, 557.0[M+H]⁺;

[1134] 步骤8: 反式-异丙基-N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)-吡唑-3-基]氨基]-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

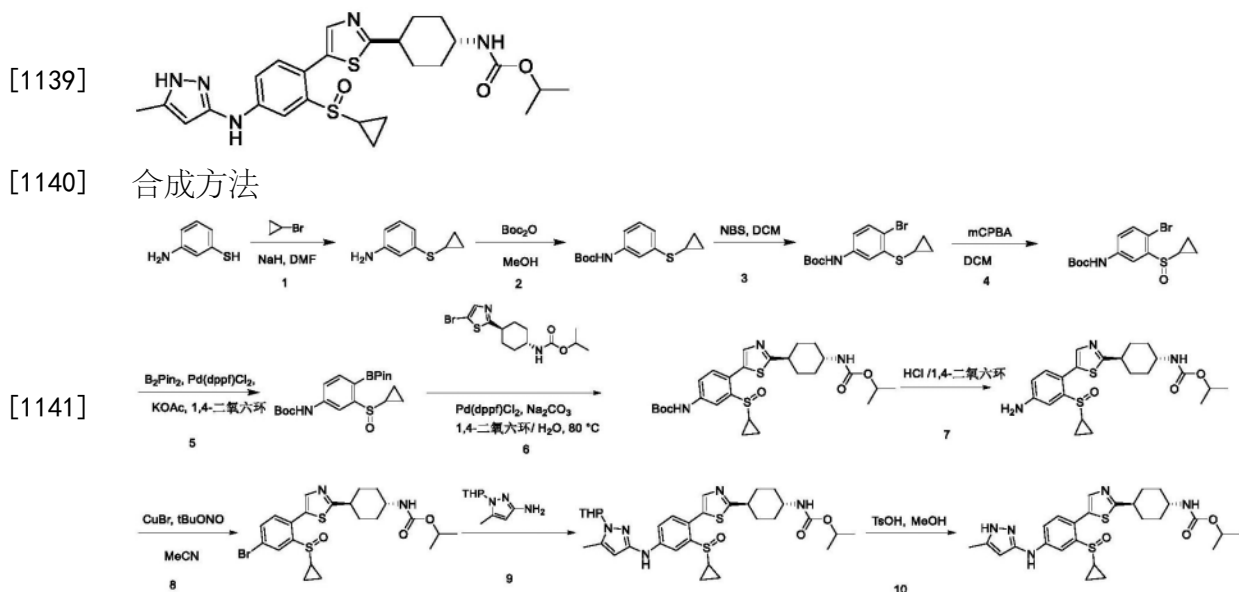
[1135] 将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-溴-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(10mg, 18.00μmol)和5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(3.59mg, 19.80μmol)溶于无水四氢呋喃(2mL)中, 氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(1.63mg, 1.80μmol)和醋酸钾(1.77mg, 18.00μmol)。反应液呈现黑色悬浮液在100℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇=10:1)得化合物反式-异丙基-N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)-吡唑-3-基]氨基]-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(10mg, 15.25μmol)为白色固体。MS_{m/z}(ESI): 656.3[M+H]⁺;

[1136] 步骤9: 反式-异丙基-N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基-N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基)-吡唑-3-基]氨基]-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 30.50μmol)溶于无水甲醇(3mL)中, 加入一水合对甲苯磺酸(26.26mg, 152.50μmol)。反应液呈现黑色悬浮液在50℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠(5mL), 用二氯甲烷(10mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10μm 二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度; 使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基-N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(三氟甲基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.08mg, 1.89μmol)为白色固体。

[1137] MS_{m/z}(ESI): 572.1[M+H]⁺;

[1138] ¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δppm 8.14(br s, 1H), 7.70(br d, J=8.5Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(d, J=8.5Hz, 1H), 5.79(s, 1H), 4.82-4.70(m, 1H), 3.55-3.42(m, 1H),

3.07-2.96 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (br d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.24 (br d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H). 实施例52: 反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1142] 步骤1: 3-环丙基硫烷基苯胺的合成

[1143] 将3-氨基苯硫酚 (10g, 79.88mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 中, 在氮气保护下加入钠氢 (3.19g, 79.88mmol)。反应液于30℃搅拌反应1小时。然后将环丙基溴 (9.66g, 79.88mmol) 加入反应液, 反应液于100℃搅拌回流16小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干, 然后柱层析纯化 (二氧化硅, 二氯甲烷/甲醇=20/1) 得到3-环丙基硫烷基苯胺 (10g)。

[1144] $\text{MSm/z (ESI): } 165.9 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[1145] 步骤2: N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1146] 将3-环丙基硫烷基苯胺 (21g, 127.08mmol) 溶于甲醇 (315mL) 中, 加入Boc酸酐 (416.01g, 1.91mol), 反应液于30℃搅拌反应16小时。将氨水 (250mL) 加入到反应液中, 反应液于0℃搅拌反应2小时。将二氯甲烷 (300mL) 加入反应液萃取3次, 有机相减压浓缩至干, 然后柱层析纯化 (二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=20/1) 得到产物N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (25g)。

[1147] $\text{MSm/z (ESI): } 210.1 [\text{M}+\text{H}-\text{叔丁基}]^+$;

[1148] $^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-}d_6) \delta\text{ppm } 9.37 (\text{s}, 1\text{H}), 7.52 (\text{s}, 1\text{H}), 7.25-7.13 (\text{m}, 2\text{H}), 6.94 (\text{dd}, J=1.5, 7.3\text{Hz}, 1\text{H}), 2.26-2.14 (\text{m}, 1\text{H}), 1.47 (\text{s}, 9\text{H}), 1.14-1.01 (\text{m}, 2\text{H}), 0.62-0.50 (\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1149] 步骤3: N-(4-溴-3-环丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1150] 将N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (25g, 94.21mmol) 溶于二氯甲烷 (1L) 中, 然后将溶于二氯甲烷 (1L) 的N-溴代丁二酰亚胺 (16.77g, 94.21mmol) 慢慢滴入反应液。反应液-20℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 经柱层析纯化 (二氧化硅, 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 得到白色固体N-(4-溴-3-环丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸叔丁酯 (25g)。

叔丁酯(10g)。

[1151] MS_{m/z}(ESI):289.9[M+H-叔丁基]⁺;

[1152] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.55(s,1H),7.80(d,J=2.3Hz,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.24(dd,J=2.3,8.8Hz,1H),2.25-2.01(m,1H),1.47(s,9H),1.21-1.12(m,2H),0.66-0.59(m,2H)。

[1153] 步骤4:N-(4-溴-3-环丙基亚磺酰基-苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1154] 将N-(4-溴-3-环丙基硫烷基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(5g,14.52mmol)溶于二氯甲烷(85mL)中,然后将溶于二氯甲烷(80mL)的间氯过氧苯甲酸(2.95g,14.52mmol)慢慢滴入反应液。反应液30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,加入饱和碳酸钠(30mL)和90mL二氯甲烷(30mL*3)进行萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到产物N-(4-溴-3-环丙基亚磺酰基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(700mg)。

[1155] MS_{m/z}(ESI):305.9[M+H-叔丁基]⁺;

[1156] 步骤5:N-[3-环丙基亚磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1157] 将N-(4-溴-3-环丙基亚磺酰基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.67mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(1.69g,6.66mmol)溶于四氢呋喃(15mL)中,在氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(954.97mg,1.17mmol),和乙酸钾(490.35mg,5.00mmol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入30mL二氯甲烷(100mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到白色物质N-[3-环丙基亚磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(360mg)。

[1158] MS_{m/z}(ESI):408.2[M+H]⁺;

[1159] 步骤6:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基亚磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1160] 将N-[3-环丙基亚磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(360mg,883.80μmol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(306.92mg,883.80μmol)溶于水(0.5mL)和二氧六环(5mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(72.17mg,88.38μmol)和碳酸钠(281.02mg,2.65mmol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到黄色物质反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基亚磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(230mg)。

[1161] MS_{m/z}(ESI):548.3[M+H]⁺;

[1162] 步骤7:反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基亚磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(230mg,419.92μmol)溶于甲醇(2mL)中,加入盐酸/二氧六环(2.10mL)。反应液30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠5mL,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,

过滤,滤液减压浓缩至干得到反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(100mg)。

[1163] MSm/z (ESI): 448.2 [M+H]⁺;

[1164] 步骤8:反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(180mg, 402.13 μ mol)溶于乙腈(2mL)中,在0℃加入亚硝酸叔丁酯(124.40mg, 1.21mmol),反应液30℃搅拌反应1小时。将溴化亚铜(144.22mg, 1.01mmol)在0℃加入到反应液,反应液30℃搅拌反应15小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和氯化铵50mL,往反应液中加入90mL二氯甲烷(30mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=3:2)得到黄色物质反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(27mg)。

[1165] MSm/z (ESI): 511.1 [M+H]⁺;

[1166] 步骤9:反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1167] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基亚磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(17mg, 33.24 μ mol)和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(6.63mg, 36.56 μ mol)溶于四氢呋喃(4mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(3.01mg, 3.32 μ mol)和乙酸钾(3.26mg, 33.24 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15/1)得到产物反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(10mg)。MSm/z (ESI): 612.3 [M+H]⁺;

[1168] 步骤10:反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(32mg, 52.30 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(45.03mg, 261.52 μ mol)。反应液50℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基亚磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.36mg)。

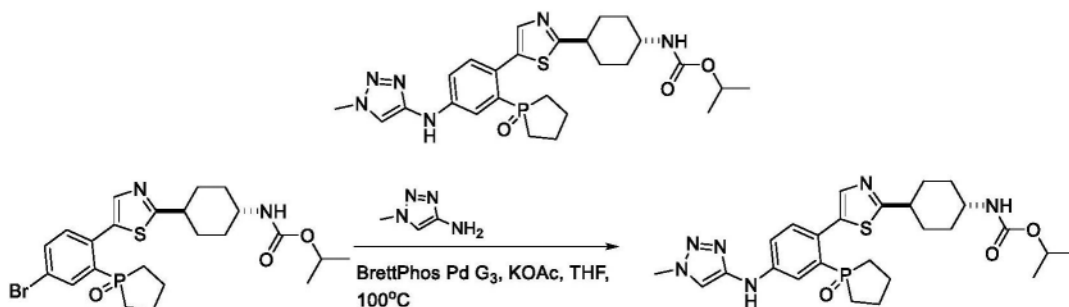
[1169] MSm/z (ESI): 528.3 [M+H]⁺;

[1170] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.81 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.5Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.91 (br d, J=10.4Hz, 2H), 1.62-1.49 (m,

2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.90-0.75 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 1H), 0.57-0.49 (m, 1H).

[1171] 实施例53:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1172]



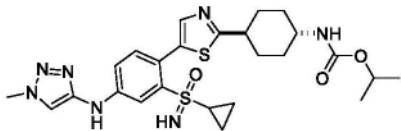
[1173] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (35mg, 66.61 μ mol) 和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺 (7.19mg, 73.27 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (3mL) 中, 氮气保护下加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯 (II) (6.04mg, 6.66 μ mol) 和醋酸钾 (6.54mg, 66.61 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在100℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水 (10mL), 用二氯甲烷 (20mL) 萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化 (Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度; 使用水 (含有0.05%氨水) 和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液) 得化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]-2-(1-氧化磷杂环戊烷-1-基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (10.49mg, 19.33 μ mol) 为白色固体, 产率为29.02%。

[1174] MS m/z (ESI): 543.3 [M+H] $^{+}$;

[1175] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 6H), 1.67-1.49 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.0Hz, 6H).

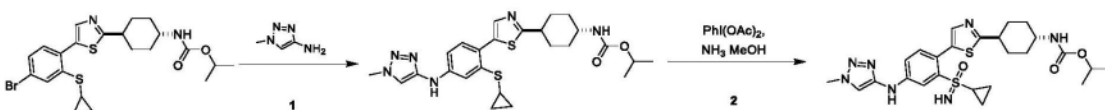
[1176] 实施例54:反式-异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1177]



[1178] 合成方法

[1179]



[1180] 步骤1:反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1181] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基

甲酸酯 (20mg, 40.36 μ mol) 和 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺 (4.36mg, 44.40 μ mol) 溶于 THF (2mL) 中, 加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯 (II) (3.66mg, 4.04 μ mol) 和乙酸钾 (3.96mg, 40.36 μ mol)。反应液于 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完毕。往反应液中加入 9mL 乙酸乙酯 (3mL*3) 和 5mL 水, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 然后经薄层色谱纯化 (二氧化硅, 二氯甲烷/甲醇=15/1) 得到产物反式-异丙基 N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (20mg)。

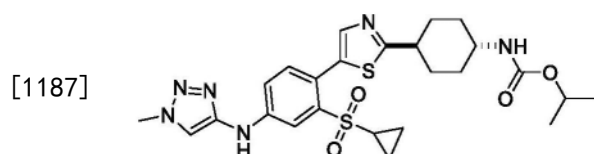
[1182] MS m/z (ESI): 513.2 [M+H] $^{+}$;

[1183] 步骤 2: 反式-异丙基 N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基 N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (19mg, 37.06 μ mol) 溶于氨甲醇溶液 (3mL) 中, 加入二乙酰氧基碘苯 (179.05mg, 555.89 μ mol), 反应液于 60 $^{\circ}$ C 搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 然后经制备液相色谱纯化 (YMC-Actus Triart C18 柱: 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度; 使用水 (含有 0.05% 氨水) 和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液) 纯化得到化合物反式-异丙基 N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯 (1.02mg)。

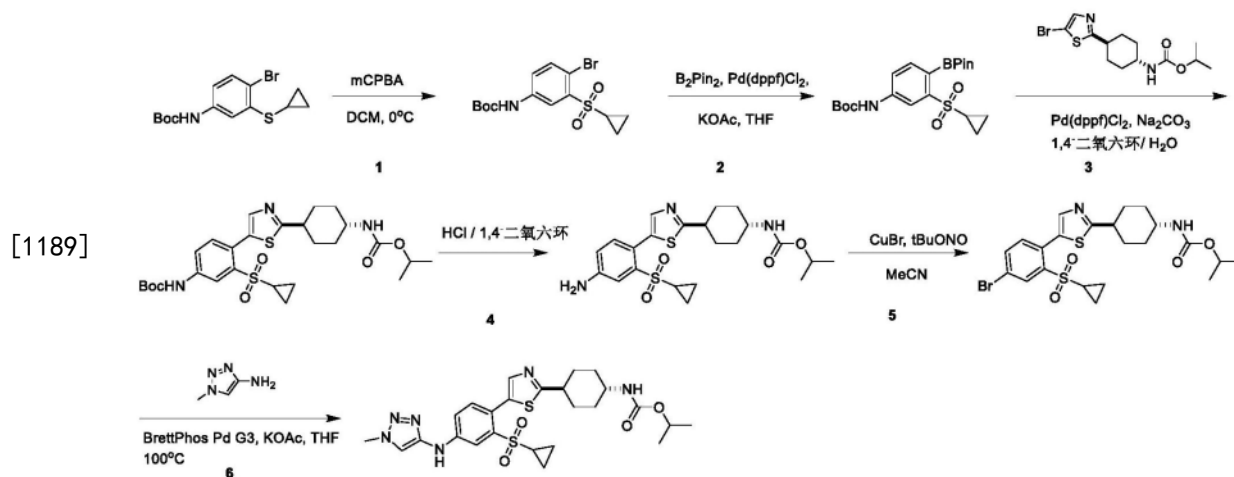
[1184] MS m/z (ESI): 544.2 [M+H] $^{+}$;

[1185] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.01 (br d, J=7.9Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.12 (br d, J=12.2Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.2Hz, 6H), 0.91-0.76 (m, 4H)。

[1186] 实施例 55: 反式-异丙基 N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰基)-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1188] 合成方法



[1190] 步骤1:N-(4-溴-3-环丙基磺酰基-苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1191] 将N-(4-溴-3-环丙基磺酰基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(5.2g,15.10mmol)溶于二氯甲烷(80mL)中,然后将溶于二氯甲烷(85mL)的间氯过氧苯甲酸(12.27g,60.42mmol)慢慢滴入反应液。反应液25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,加入饱和碳酸钠(30mL)和90mL二氯甲烷(30mL*3)进行萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到产物N-(4-溴-3-环丙基磺酰基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(4.4g)。

[1192] MS_{m/z} (ESI):320.0[M+H-叔丁基]⁺;

[1193] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.79(s,1H),7.91(d,J=2.6Hz,1H),7.59(d,J=8.7Hz,1H),7.48(dd,J=2.6,8.7Hz,1H),2.63-2.58(m,1H),1.48(s,9H),1.02-0.79(m,3H),0.72-0.60(m,1H)。

[1194] 步骤2:N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1195] 将N-(4-溴-3-环丙基磺酰基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(4.4g,11.69mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(11.88g,46.78mmol)溶于四氢呋喃(130mL)中,在氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(954.97mg,1.17mmol)和乙酸钾(3.44g,35.08mmol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入300mL二氯甲烷(100mL*3)和50mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到白色物质N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(4.4g)。

[1196] MS_{m/z} (ESI):268.1[M+H]⁺;

[1197] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.81(s,1H),8.05(d,J=1.8Hz,1H),7.67(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),2.98-2.87(m,1H),1.48(s,9H),1.33(s,12H),1.16-1.06(m,4H)。

[1198] 步骤3:反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1199] 将N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(1.3g,3.07mmol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(969.48mg,2.79mmol)溶于水(3mL)和二氧六环(30mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(227.98mg,279.17μmol)和碳酸钠(887.67mg,8.38mmol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到黄色物质反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.25g)。

[1200] MS_{m/z} (ESI):564.3[M+H]⁺;

[1201] 步骤4:反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.25g,2.22mmol)溶于甲醇(12mL)中,加入盐酸/二氧六环(11.09mL)。反应液30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠5mL,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,

滤液减压浓缩至干得到反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(900mg)。

[1202] MS_{m/z} (ESI): 464.2 [M+H]⁺;

[1203] 步骤5: 反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(900mg, 1.94mmol)溶于乙腈(30mL)中, 在0℃加入亚硝酸叔丁酯(600.55mg, 5.82mmol), 反应液30℃搅拌反应1小时。将溴化亚铜在0℃加入到反应液, 反应液30℃搅拌反应15小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和氯化铵50mL, 往反应液中加入90mL二氯甲烷(30mL*3), 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析纯化(二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=3:2)得到黄色物质反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(578mg)。

[1204] MS_{m/z} (ESI): 529.1 [M+H]⁺;

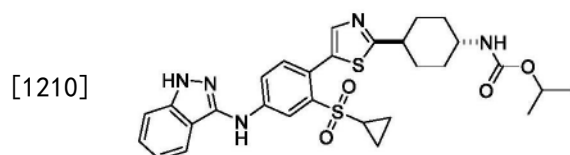
[1205] 步骤6: 反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1206] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(150mg, 284.36μmol)和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺(30.69mg, 312.80μmol)溶于四氢呋喃(15mL)中, 在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(25.78mg, 28.44μmol)和乙酸钾(27.91mg, 284.36μmol)。反应液100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入18mL乙酸乙酯(6mL*3)和5mL水, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 5μm二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(44.83mg)。

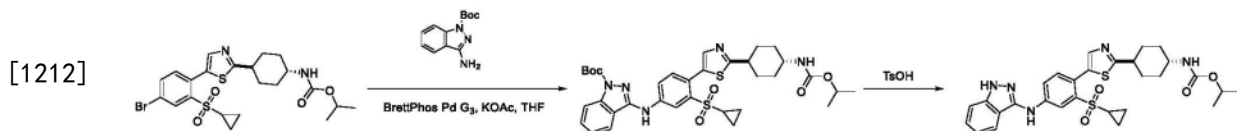
[1207] MS_{m/z} (ESI): 545.2 [M+H]⁺;

[1208] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.21 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.04 (br d, J=7.7Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.14 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.1Hz, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H)。

[1209] 实施例56: 反式-异丙基(-4-(5-(4-((1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(环丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



[1211] 合成方法



[1213] 步骤1:反式-3-((3-(环丙基磺酰)-4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的合成:

[1214] 将反式-异丙基(-4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(50mg, 94.79 μ mol)和叔-丁基3-氨基-1H-吡唑-1-甲酸酯(26.53mg, 113.75 μ mol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.59mg, 9.48 μ mol)和乙酸钾(27.91mg, 284.36 μ mol)。反应液于100℃搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经液液萃取(15mL乙酸乙酯萃取3次)得到黄色固体化合物反式-3-((3-(环丙基磺酰)-4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(50mg,粗品)

[1215] MS m/z (ESI):680.3[M+H]⁺;

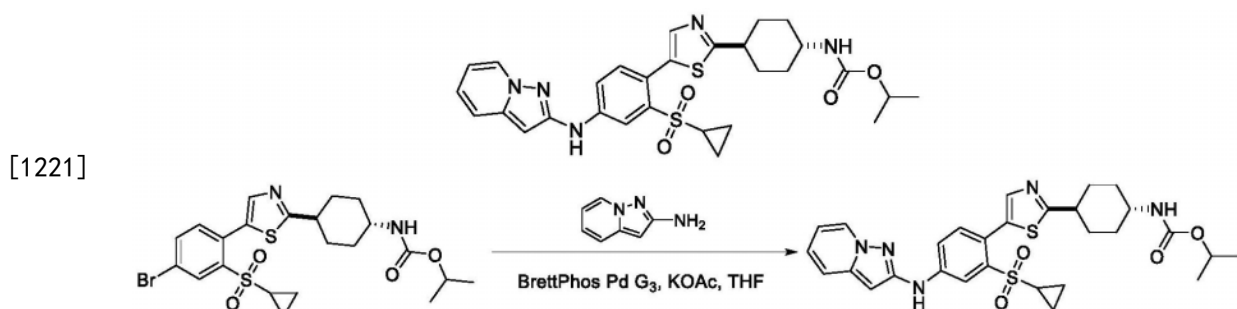
[1216] 步骤2:反式-异丙基(-4-(5-(4-((1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(环丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[1217] 将反式-3-((3-(环丙基磺酰)-4-(2-(4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(40mg, 58.84 μ mol)溶于甲醇(5mL)中,加入对甲苯磺酸(50.66mg, 294.18 μ mol)。反应液于50℃搅拌30分钟。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干。加入饱和碳酸氢钠(20mL),然后用二氯甲烷(60mL)萃取三次。二氯甲烷相合并后,用无水硫酸钠干燥,抽滤。经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱,10 μ m二氧化硅,30mm直径,100mm长度)(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到白色固体化合物反式-异丙基(-4-(5-(4-((1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(环丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(10.55mg)。

[1218] MS m/z (ESI):580.2[M+H]⁺;

[1219] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.27(br s,1H),9.60(br s,1H),8.38(br s,1H),8.19-7.90(m,2H),7.69(br s,1H),7.51-7.32(m,3H),7.25-6.93(m,2H),4.80-4.65(m,1H),2.94-2.85(m,2H),2.52-2.38(m,1H),2.17-2.05(m,2H),1.98-1.80(m,2H),1.65-1.51(m,2H),1.42-1.28(m,2H),1.16(d,J=6.3Hz,6H),1.10-0.83(m,4H)。

[1220] 实施例57:反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



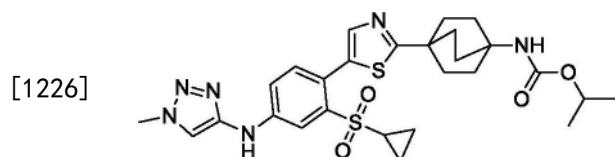
[1222] 反式-异丙基(-4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯

酯(50mg, 94.79 μ mol)和2-氨基吡唑并[1,5-a]吡啶(13.88mg, 104.27 μ mol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中。在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.59mg, 9.48 μ mol)和乙酸钾(27.91mg, 284.36 μ mol)。反应液于100℃搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经液液萃取(15mL乙酸乙酯萃取3次)得到黄色固体化合物,经制备型高效液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 10 μ m二氧化硅, 30mm直径, 100mm长度)(使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(43%-63%)的混合物作为洗脱液)冻干后得到白色固体化合物反式-异丙基(-4-(5-(2-(环丙基磺酰)-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(16.72mg)。

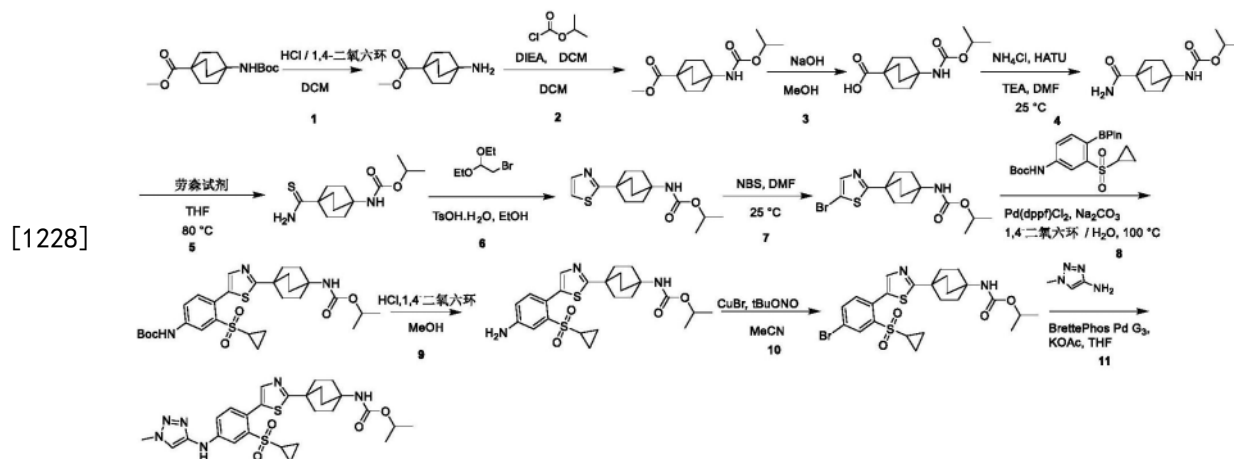
[1223] MS_{m/z} (ESI): 580.2 [M+H]⁺;

[1224] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (s, 1H), 8.52 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.93 (dd, J=2.4, 8.5Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.02 (br d, J=7.6Hz, 1H), 6.72 (t, J=6.9Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.14 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H)。

[1225] 实施例58: 异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成



[1227] 合成方法



[1229] 步骤1: 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯的合成:

[1230] 将4-(叔丁氧基羰基氨基)甲基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸酯(1g, 3.53mmol)溶于甲醇(15mL)中,加入盐酸二氧六环(4M, 17.65mL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应1小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠溶液(50mL),用二氯甲烷(100mL)萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。得到白色固体化合物4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(700mg,粗品)。

[1231] 步骤2:甲基4-(异丙氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧基的合成:

[1232] 将4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(700mg, 3.82mmol)和氯甲酸异丙酯(1.40g, 11.46mmol, 1.59mL)溶于无水二氯甲烷(5mL)中,氮气保护下加入N,N-二异丙基乙胺(1.48g, 11.46mmol, 2.00mL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得化合物甲基4-(异丙氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧基(900mg, 3.34mmol)为白色固体。

[1233] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =6.72 (br s, 1H), 4.76-4.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.75 (s, 12H), 1.13 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[1234] 步骤3:4-(异丙氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸的合成:

[1235] 将甲基4-(异丙氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧基(850mg, 3.16mmol)溶于无水甲醇(15mL)中,加入氢氧化钠(2M, 6.31mL)。反应液呈现无色悬浮液在25℃搅拌反应2小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入二氯甲烷(10mL)稀释,用2摩尔盐酸(10mL)调节pH到3,然后用二氯甲烷(10mL)萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。得4-(异丙氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(430mg, 粗品)为白色固体。

[1236] 步骤4:异丙基N-(4-氨基甲酰基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯的合成:

[1237] 将4-(异丙氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(400mg, 1.57mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟膦盐(893.58mg, 2.35mmol),氯化铵(251.42mg, 4.70mmol)和三乙胺(475.61mg, 4.70mmol, 654.21 μL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物异丙基N-(4-氨基甲酰基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯(350mg, 1.38mmol)为白色固体。

[1238] MSm/z (ESI): 255.2 [M+H] $^+$;

[1239] 步骤5:异丙基N-(4-氨基甲硫酰基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯的合成:

[1240] 将异丙基N-(4-氨基甲酰基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯(350mg, 1.38mmol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中,加入劳森试剂(278.31mg, 688.1 μmol)。反应液呈现黄色悬浮液在80℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物异丙基N-(4-氨基甲硫酰基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯(300mg, 1.11mmol)为黄色固体。MSm/z (ESI): 271.2 [M+H] $^+$;

[1241] 步骤6:异丙基N-(4-噻唑-2-基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯的合成:

[1242] 将异丙基N-(4-氨基甲硫酰基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯(290mg, 1.07mmol)溶于无水乙醇(5mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(408.02mg, 2.15mmol)和溴乙醛缩二乙醇(634.09mg, 3.22mmol, 484.04 μL)。反应液呈现浅黄色悬浮液在80℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=15:1)得到化合物异丙基N-(4-噻唑-2-基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯(300mg)为浅橘色固体。

[1243] MSm/z (ESI): 295.1 [M+H] $^+$;

[1244] 步骤7:异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成:

[1245] 将异丙基N-(4-噻唑-2-基-1-双环[2.2.2]辛基)氨基甲酸酯(170mg, 577.42 μ mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(308.32mg, 1.73mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在50℃搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(石油醚:四氢呋喃=4:1)得化合物异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(90mg, 241.09 μ mol)为白色固体。

[1246] MS_{m/z}(ESI): 372.9, 374.9[M+H]⁺;

[1247] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =7.74 (s, 1H), 6.86-6.72 (m, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 1.88 (br d, J=5.0Hz, 12H), 1.15 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[1248] 步骤8: 异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成:

[1249] 将异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(120mg, 321.45 μ mol)和N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(149.69mg, 353.60 μ mol)溶于无水二氧六环(4mL)中,氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(26.25mg, 32.15 μ mol),碳酸钠(68.14mg, 642.90 μ mol)和水(400 μ L)。反应液呈现黄色悬浮液在100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(100mg, 169.56 μ mol)为白色固体。

[1250] MS_{m/z}(ESI): 590.2[M+H]⁺;

[1251] 步骤9: 异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成: 将异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(100mg, 169.56 μ mol)溶于无水甲醇(2mL)中,加入盐酸/二氧六环(4M, 847.80 μ L)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠溶液(10mL),用二氯甲烷(20mL)萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干得粗品异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(80mg)为白色固体。

[1252] MS_{m/z}(ESI): 490.2[M+H]⁺;

[1253] 步骤10: 异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成:

[1254] 将异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(80mg, 163.38 μ mol)溶于乙腈(5mL)中, -30℃氮气保护下加入亚硝酸叔丁酯(50.54mg, 490.15 μ mol, 58.30 μ L),反应液搅拌反应1小时。 -30℃氮气保护下加入溴化亚铜(58.59mg, 408.46 μ mol),反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和氯化铵(10mL),用二氯甲烷(20mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(石油醚:四氢呋喃=3:1)得化合物异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(60mg, 108.40 μ mol)为白色固体。

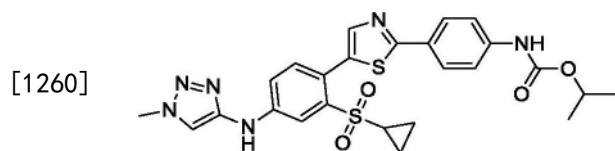
[1255] MS_{m/z}(ESI): 553.2, 555.1[M+H]⁺;

[1256] 步骤11:异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成:

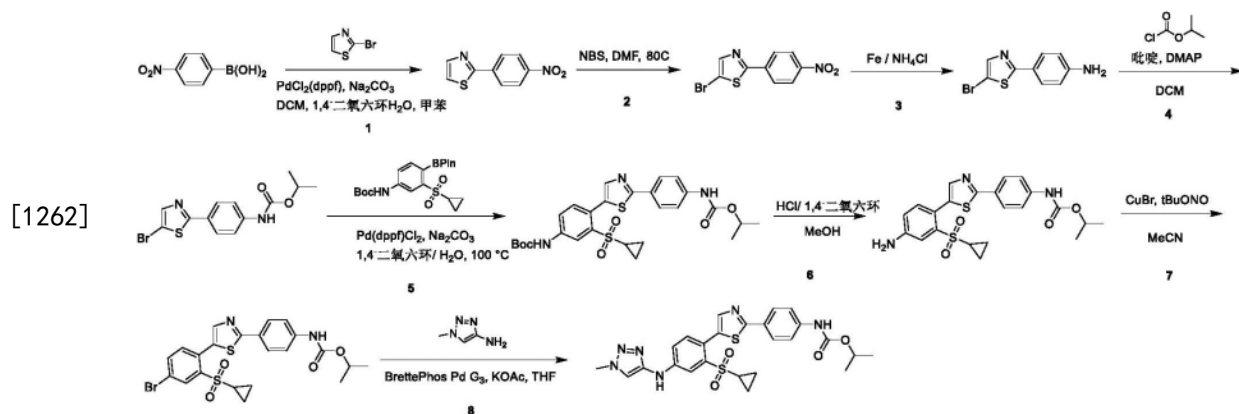
[1257] 将异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(20mg, 36.13 μ mol)和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺(3.90mg, 39.74 μ mol)溶于无水四氢呋喃(2mL)中,氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(3.28mg, 3.61 μ mol)和醋酸钾(3.55mg, 36.13 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在100 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(1.39mg)为白色固体。

[1258] MS m/z (ESI): 571.1 [M+H] $^{+}$;

[1259] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.96 (br s, 6H), 1.90 (br d, $J=9.0$ Hz, 6H), 1.16 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H)。实施例59:异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成



[1261] 合成方法



[1263] 步骤1:(4-硝基苯基)噻唑的合成:

[1264] 将4-硝基苯硼酸(10g, 59.91mmol)和2-溴噻唑(11.10g, 67.70mmol)溶于甲苯(40mL),水(16mL)和二氧六环(40mL)中,在氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(2.93g, 3.59mmol),和碳酸钠(15.87g, 149.77mmol)。反应液于80 $^{\circ}$ C搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到白色固体化合物(4-硝基苯基)噻唑(4.44g)。

[1265] MS m/z (ESI): 206.9 [M+H] $^{+}$;

[1266] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.39-8.27 (m, 2H), 8.26-8.16 (m, 2H), 8.06 (d, $J=$

3.1Hz, 1H), 7.99 (d, J=3.1Hz, 1H) .

[1267] 步骤2: 5-溴-2-(4-硝基苯基)噻唑的合成:

[1268] 将(4-硝基苯基)噻唑(4.2g, 20.37mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,然后将溶于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)的N-溴代丁二酰亚胺(10.88g, 61.12mmol)慢慢滴入反应液。反应液80℃搅拌反应15分钟。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入1L水,然后抽滤,滤饼用50mL甲醇进行洗涤,得到白色固体化合物5-溴-2-(4-硝基苯基)噻唑(5.38g)。

[1269] MS_{m/z} (ESI): 285.0, 287.0 [M+H]⁺;

[1270] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35-8.27 (m, 2H), 8.17-8.10 (m, 3H) .

[1271] 步骤3: 4-(5-溴噻唑-2-基)苯胺的合成

[1272] 将5-溴-2-(4-硝基苯基)噻唑(5.38g, 18.87mmol)溶于乙醇(125mL), 四氢呋喃(125mL)和水(62.5mL)中,加入铁粉(5.27g, 94.35mmol)和氯化铵(5.05g, 94.35mmol)。反应液80℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到黄色固体化合物4-(5-溴噻唑-2-基)苯胺(2.8g)。

[1273] MS_{m/z} (ESI): 255.0, 257.0 [M+H]⁺;

[1274] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86-7.69 (m, 1H), 7.62-7.44 (m, 2H), 6.71-6.53 (m, 2H), 5.77 (s, 2H) .

[1275] 步骤4: 异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1276] 将4-(5-溴噻唑-2-基)苯胺(2.0g, 7.84mmol)溶于二氯甲烷(300mL)中,在0℃下加入溶于二氯甲烷(200mL)的氯甲酸异丙酯(1.44g, 11.76mmol),加入吡啶(3.72g, 47.03mmol)。反应液30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到白色固体化合物异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)苯基]氨基甲酸酯(2.55g)。MS_{m/z} (ESI): 341.0, 343.0 [M+H]⁺;

[1277] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.91 (spt, J=6.2Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.3Hz, 6H) .

[1278] 步骤5: 异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1279] 将异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)苯基]氨基甲酸酯(850mg, 2.49mmol)和N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(1.11g, 2.62mmol)溶于1,4-二氧六环(30mL)和水(3mL)中,在氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(203.43mg, 249.10μmol)和碳酸钠(792.07mg, 7.47mmol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到白色固体化合物异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(670mg)。

[1280] MS_{m/z} (ESI): 558.2 [M+H]⁺;

[1281] 步骤6: 异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1282] 将异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(670mg, 1.22mmol)溶于甲醇(6mL)中,加入盐酸-二氧六环(4M, 6.10mL)。

反应液30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠5mL,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干得到白色固体化合物异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(590mg)。

[1283] M⁺_{Sm/z} (ESI): 458.1 [M+H]⁺;

[1284] 步骤7: 异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

[1285] 将异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(350mg, 764.92μmol)溶于乙腈(60mL)中,在0℃加入亚硝酸叔丁酯(236.64mg, 2.29mmol)。反应液30℃搅拌反应1小时。将溴化亚铜(274.32mg, 1.91mmol)在0℃加入到反应液,反应液30℃搅拌反应15小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和氯化铵(50mL),往反应液中加入90mL二氯甲烷(30mL*3)萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=3:2)得到黄色固体化合物异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(100mg)。

[1286] M⁺_{Sm/z} (ESI): 521.0, 523.0 [M+H]⁺;

[1287] 步骤8: 异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

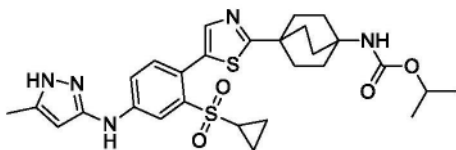
[1288] 将异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(50mg, 95.89μmol)和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺(10.35mg, 105.48μmol)溶于四氢呋喃(5mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.69mg, 9.59μmol)和乙酸钾(9.41mg, 95.89μmol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 5μm二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(45%-65%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基三唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(10mg)。

[1289] M⁺_{Sm/z} (ESI): 539.0 [M+H]⁺;

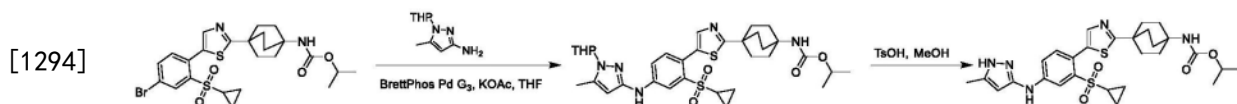
[1290] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.88(s, 1H), 9.24(s, 1H), 7.92-7.78(m, 5H), 7.61(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51-7.40(m, 2H), 4.92(quin, J=6.3Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.32(br s, 1H), 1.27(d, J=6.3Hz, 6H), 1.05-0.88(m, 4H)。

[1291] 实施例60: 异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基氨基甲酸酯的合成

[1292]



[1293] 合成方法



[1295] 步骤1:异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成:

[1296] 将异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(40mg, 72.26 μ mol)和1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺(14.41mg, 79.49 μ mol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中,氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(6.55mg, 7.23 μ mol)和醋酸钾(7.09mg, 72.26 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在100℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(石油醚:四氢呋喃=2:1)得化合物异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(35mg, 53.53 μ mol)为白色固体。

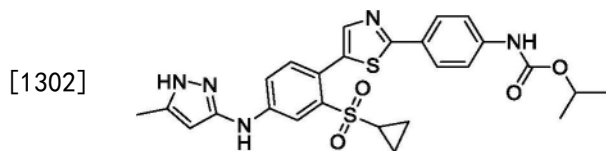
[1297] MS m/z (ESI): 654.3[M+H] $^{+}$;

[1298] 步骤2:异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯的合成将异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(35mg, 53.53 μ mol)溶于无水甲醇(2mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(46.09mg, 267.64 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在50℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠(10mL),用二氯甲烷(10mL)萃取两次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMCCHIRAL Amylose-C柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]-1-双环[2.2.2]辛基]氨基甲酸酯(1.24mg, 2.18 μ mol)为白色固体。

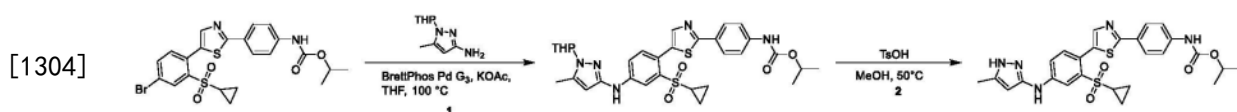
[1299] MS m/z (ESI): 570.1[M+H] $^{+}$;

[1300] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.02-11.74 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.84-6.73 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 6H), 1.89 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 6H), 1.15 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 0.95 (dd, $J=2.5, 7.5\text{Hz}$, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H)。

[1301] 实施例61:异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成



[1303] 合成方法



[1305] 步骤1:异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成

3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1306] 将异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(50mg, 95.89 μ mol)和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(17.38mg, 95.89 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.69mg, 9.59 μ mol)和乙酸钾(9.41mg, 95.89 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体化合物异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(50mg)。

[1307] MS m/z (ESI): 622.2 [M+H]⁺;

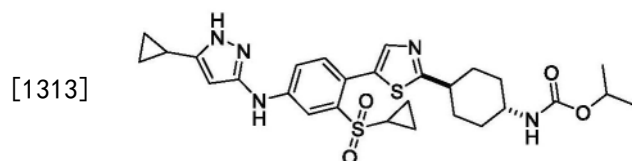
[1308] 步骤2:异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1309] 将异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(50mg, 80.42 μ mol)溶于甲醇(5mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(69.24mg, 402.08 μ mol)。反应液50℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL)用二氯甲烷(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(50%-70%)的混合物作为洗脱液)纯化得到黄色固体化合物异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]苯基]氨基甲酸酯(2.08mg)。

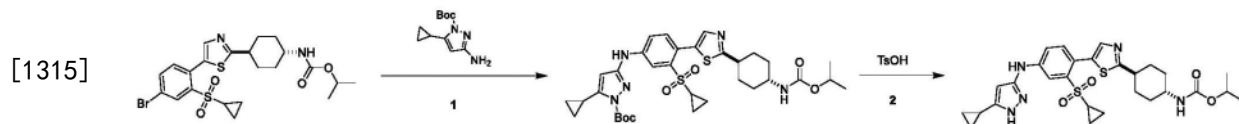
[1310] MS m/z (ESI): 538.0 [M+H]⁺;

[1311] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.92 (quin, J=6.3Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.05-0.87 (m, 4H)。

[1312] 实施例62:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1314] 合成方法



[1316] 步骤1:反式-5-环丙基-3-[3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯的合成

[1317] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基

甲酸酯(40mg, 75.83 μ mol)和3-氨基-5-环丙基-吡唑-1-甲酸叔丁酯(16.93mg, 75.83 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(6.87mg, 7.58 μ mol),和乙酸钾(7.44mg, 75.83 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15/1)得到产物反式-5-环丙基-3-[3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(40mg)。

[1318] MS m/z (ESI): 670.3 [M+H] $^{+}$;

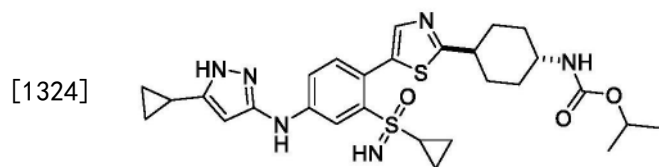
[1319] 步骤2:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[5-环丙基-1H-吡唑-3-基]氨基]-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1320] 将反式-5-环丙基-3-[3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(40mg, 59.71 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(51.41mg, 298.57 μ mol)。反应液50 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:10 μ m二氧化硅,50mm直径,250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[5-环丙基-1H-吡唑-3-基]氨基]-2-环丙基磺酰基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(6.01mg)。

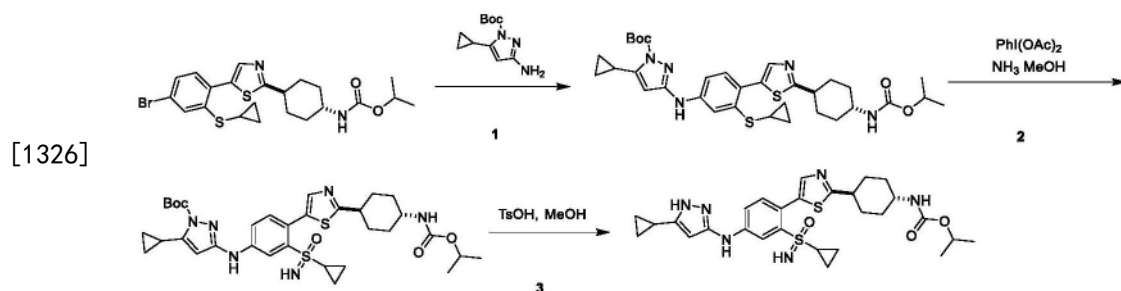
[1321] MS m/z (ESI): 570.1 [M+H] $^{+}$;

[1322] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.13 (br d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 1.01-0.82 (m, 6H), 0.73-0.63 (m, 2H)。

[1323] 实施例63:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[5-环丙基-1H-吡唑-3-基]氨基]-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1325] 合成方法



[1327] 步骤1:反式-5-环丙基-3-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]

基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯的合成

[1328] 将反式-异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20mg, 40.36 μ mol)和3-氨基-5-环丙基-吡唑-1-甲酸叔丁酯(9.91mg, 44.40 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钨(II)(3.66mg, 4.04 μ mol)和乙酸钾(3.96mg, 40.36 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15/1)得到产物反式-5-环丙基-3-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(20mg)。MSm/z (ESI): 638.3[M+H]⁺;

[1329] 步骤2:反式-5-环丙基-3-[3-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁酯的合成

[1330] 将反式-5-环丙基-3-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(20mg, 31.36 μ mol)溶于氨甲醇溶液(3mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(151.49mg, 470.33 μ mol),反应液于60℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15/1)得到产物反式-5-环丙基-3-[3-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(19mg)。

[1331] MSm/z (ESI): 569.3[M+H-Boc]⁺;

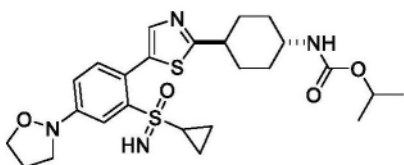
[1332] 步骤3:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成将反式-5-环丙基-3-[3-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(15mg, 22.43 μ mol)溶于甲醇(2mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(19.31mg, 112.13 μ mol)。反应液50℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:10 μ m二氧化硅,50mm直径,250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.10mg)。

[1333] MSm/z (ESI): 569.4[M+H]⁺;

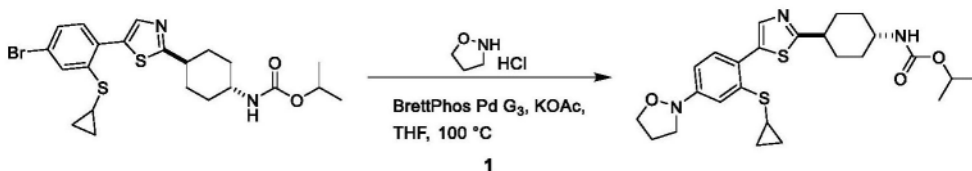
[1334] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70-7.51 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.5Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.12 (br d, J=13.6Hz, 2H), 1.95-1.84 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.2Hz, 6H), 0.96-0.75 (m, 6H), 0.73-0.62 (m, 2H)。

[1335] 实施例64:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-(异噻唑烷-2-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

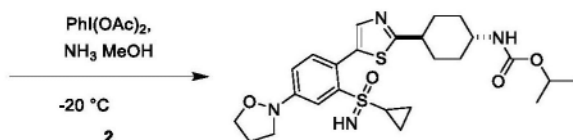
[1336]



[1337] 合成方法



[1338]



[1339] 步骤1:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-(异噁唑烷-2-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1340] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(30.0mg, 60.6 μ mol)和异噁唑烷盐酸盐(13.3mg, 121 μ mol)溶于四氢呋喃(1mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(10.3mg, 11.4 μ mol)和乙酸钾(2.74mg, 3.03 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入水(1mL)用乙酸乙酯(3mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=50:1),纯化得到黄色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-(异噁唑烷-2-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(24.0mg)。

[1341] MS m/z (ESI):488.3[M+H] $^{+}$;

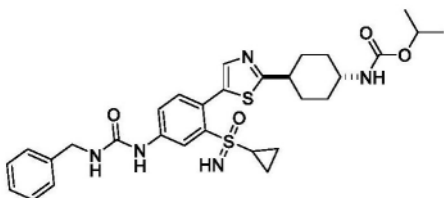
[1342] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-(异噁唑烷-2-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1343] 将反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-(异噁唑烷-2-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(24.0mg, 49.2 μ mol)溶于氨甲醇溶液(3mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(238mg, 738 μ mol),反应液于-20 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.225%氨水)和乙腈的极性递减(35%-55%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-(异噁唑烷-2-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(1.01mg)。MS m/z (ESI):519.0[M+H] $^{+}$;

[1344] ^1H NMR(400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.71-8.31(m, 1H), 7.80(d, J =2.4Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.39(d, J =8.3Hz, 1H), 7.28(dd, J =2.4, 8.4Hz, 1H), 5.19(s, 1H), 4.75-4.73(m, 1H), 4.02(t, J =7.3Hz, 2H), 3.62(t, J =7.1Hz, 2H), 3.43(br d, J =11.4Hz, 1H), 3.06-2.94(m, 1H), 2.44-2.36(m, 1H), 2.35-2.27(m, 2H), 2.27-2.17(m, 2H), 2.12-2.00(m, 2H), 1.76-1.61(m, 2H), 1.48-1.34(m, 2H), 1.31-1.15(m, 7H), 1.08-0.97(m, 1H), 0.94-0.81(m, 2H)。

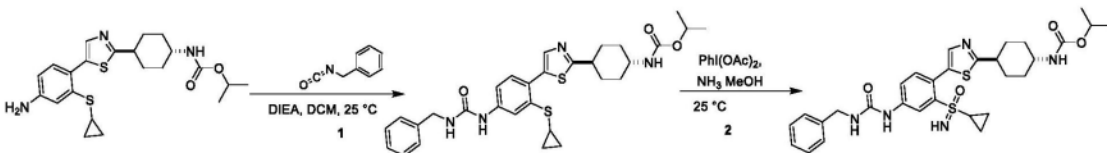
[1345] 实施例65:反式异丙基(4-(5-(4-(3-苄基脲基)-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯

[1346]



[1347] 合成方法

[1348]



[1349] 步骤1:反式异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1350] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(500mg, 1.16mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中,在0℃下加入异氰酸苄酯(463mg, 3.48mmol),加入N,N-二异丙基乙胺(606μl, 3.48mmol)。反应液于25℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:5)得到白色固体化合物反式异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(503mg)。

[1351] MS_{m/z}(ESI):565.3[M+H]⁺;

[1352] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(4-(3-苄基脲基)-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯:

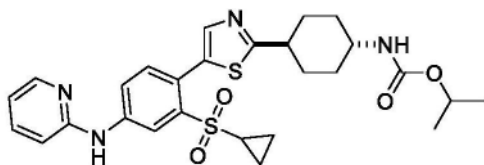
[1353] 将反式异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(500mg, 885μmol)溶于氨甲醇溶液(7M, 80mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(4.28g, 13.3mmol),反应液于25℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=70%-100%)得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(4-(3-苄基脲基)-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(141.31mg)。

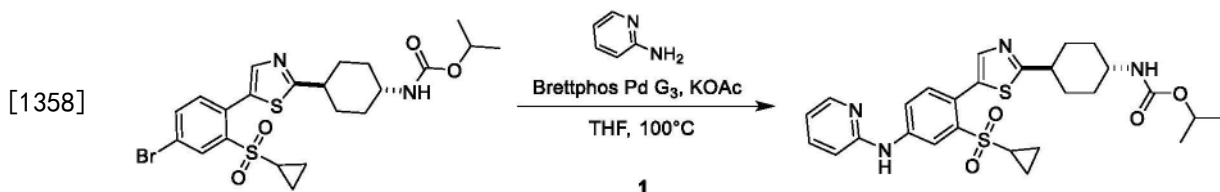
[1354] MS_{m/z}(ESI):596.2[M+H]⁺;

[1355] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.14(s, 1H), 8.11(d, J=2.3Hz, 1H), 7.74(dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.37-7.20(m, 6H), 7.01(br d, J=7.8Hz, 1H), 6.73(t, J=6.0Hz, 1H), 4.77-4.71(m, 1H), 4.32(d, J=5.8Hz, 2H), 3.22(br s, 1H), 2.97-2.80(m, 1H), 2.30-2.22(m, 1H), 2.12(br d, J=12.0Hz, 2H), 1.94-1.88(m, 2H), 1.63-1.46(m, 2H), 1.41-1.25(m, 2H), 1.25-1.10(m, 6H), 0.94-0.74(m, 4H)。

[1356] 实施例66:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基-4-(2-吡啶基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1357]



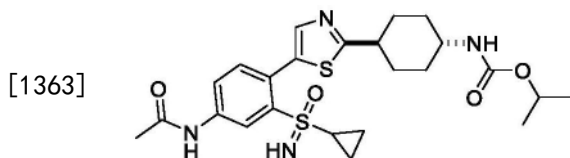


[1359] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(30mg, 56.87 μ mol)和2-氨基吡啶(5.89mg, 62.56 μ mol)溶于无水四氢呋喃(2mL)中, 氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(5.16mg, 5.69 μ mol)和醋酸钾(5.58mg, 56.87 μ mol)。反应液呈现黑色悬浮液在100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基-4-(2-吡啶基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(13.29mg, 24.58 μ mol)为白色固体。

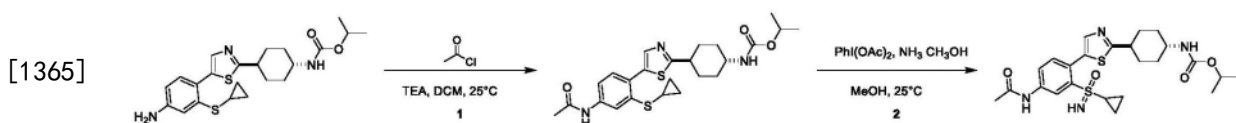
[1360] MS m/z (ESI): 541.1[M+H]⁺;

[1361] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =9.68(s, 1H), 8.36(d, J=2.3Hz, 1H), 8.24-8.17(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.65(t, J=7.8Hz, 1H), 7.45(d, J=8.3Hz, 1H), 7.02(br d, J=8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.0Hz, 1H), 6.86(t, J=6.0Hz, 1H), 4.78-4.70(m, 1H), 3.35(br s, 1H), 3.31-3.27(m, 1H), 2.97-2.89(m, 1H), 2.56-2.52(m, 1H), 2.47-2.39(m, 1H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.92(br d, J=10.3Hz, 2H), 1.63-1.51(m, 2H), 1.40-1.24(m, 2H), 1.16(d, J=6.3Hz, 6H), 1.01-0.94(m, 2H), 0.94-0.87(m, 2H)。

[1362] 实施例67:反式异丙基(4-(5-(4-乙酰氨基-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



[1364] 合成方法



[1366] 步骤1:反式异丙基(4-(5-(4-乙酰氨基-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[1367] 将反式异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(50mg, 115.84 μ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中, 加入氯乙酰(10.91mg, 139.01 μ mol, 9.92 μ L)和三乙胺(35.17mg, 347.53 μ mol, 48.37 μ L)。反应液于25℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。然后经薄层色谱纯化(二氧化硅, 二氯甲烷/甲醇=10/1)得到产物反式异丙基(4-(5-(4-乙酰氨基-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(20mg)。

[1368] MS m/z (ESI): 474.2[M+H]⁺;

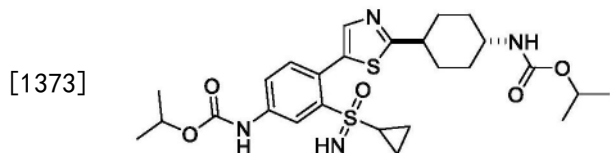
[1369] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(4-乙酰氨基-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)

环己基)氨基甲酸酯的合成:

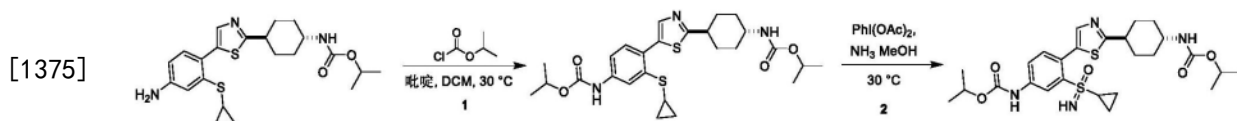
[1370] 将反式异丙基(4-(5-(4-乙酰氨基-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(20mg, 42.23 μ mol)溶于甲醇溶液(2mL)中,加入氨甲醇溶液(7M, 30.16 μ L)和二乙酰氧基碘苯(34.00mg, 105.56 μ mol),反应液于25℃搅拌反应0.5小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:10 μ m二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(30%-50%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(4-乙酰氨基-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(4.5mg)。MSm/z (ESI): 505.1 [M+H]⁺;

[1371] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.3, 8.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.01 (br d, J = 7.8Hz, 1H), 4.74 (td, J = 6.3, 12.4Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (br d, J = 10.0Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.0Hz, 6H), 0.94-0.75 (m, 4H) .

[1372] 实施例68:反式异丙基N-[3-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯合成



[1374] 合成方法



[1376] 步骤1:反式异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1377] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丙基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.5g, 5.79mmol)溶于二氯甲烷(800mL)中,在0℃下加入氯甲酸异丙酯(1.06g, 8.69mmol),加入吡啶(2.75g, 34.75mmol)。反应液30℃搅拌反应3小时。反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到黄色油状物反式异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(1.32g)。

[1378] MSm/z (ESI): 518.1 [M+H]⁺;

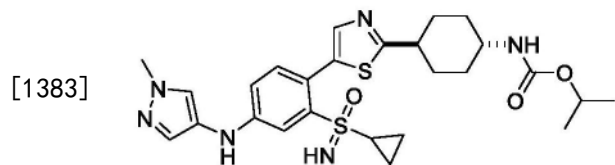
[1379] 步骤2:反式异丙基N-[3-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯的合成:

[1380] 将反式异丙基N-[3-环丙基硫烷基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]氨基甲酸酯(1.3g, 2.51mmol)溶于氨甲醇溶液(150mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(12.13g, 37.67mmol),反应液于30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=0:1)得到白色固体化合物反式异丙基N-[3-(环丙基磺酰亚胺基)-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯基]

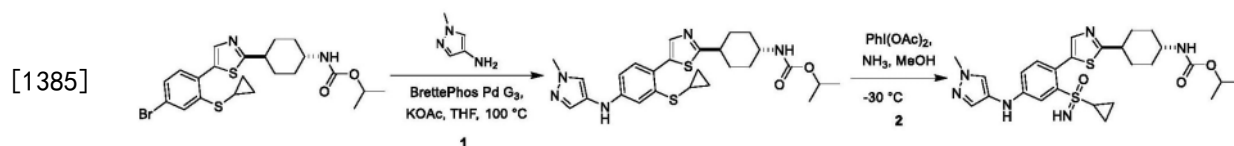
氨基甲酸酯(527.8mg)。

[1381] MS_{m/z} (ESI): 549.1 [M+H]⁺;

[1382] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.30 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.76-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.8Hz, 1H), 4.91 (quin, J=6.3Hz, 1H), 4.74 (td, J=6.1, 12.4Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.12 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.95-0.75 (m, 4H)。实施例69: 反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1384] 合成方法



[1386] 步骤1: 反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1387] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(200mg, 403μmol)和1-甲基-1H-吡唑-4-胺(78.4mg, 807μmol)溶于四氢呋喃(10mL)中, 加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(36.6mg, 40.4μmol)和乙酸钾(118mg, 1.21mmol)。反应液于100℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(10mL)用乙酸乙酯21mL(7mL*3)萃取, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 然后经柱层析色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:4)得到棕色油状产物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(175mg)。MS_{m/z} (ESI): 512.3 [M+H]⁺;

[1388] 步骤2: 反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

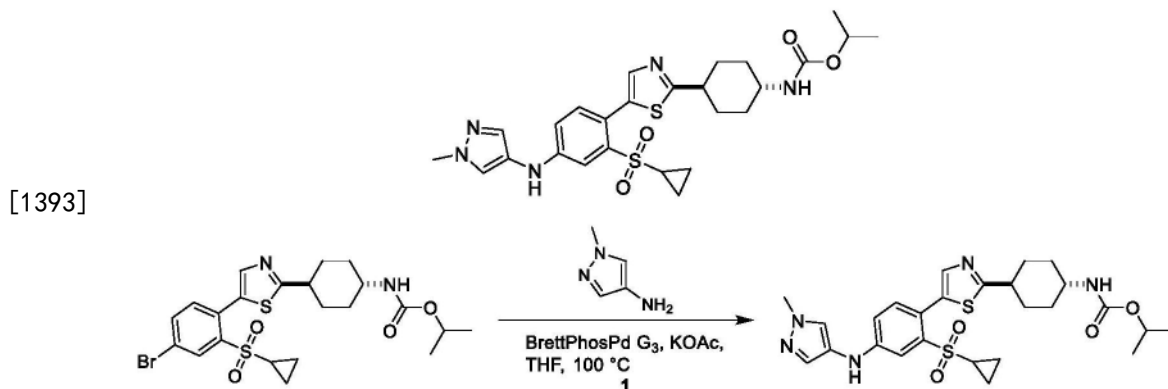
[1389] 将反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(175mg, 342μmol)溶于氨甲醇溶液(7M, 5mL)中, 加入二乙酰氧基碘苯(1.65g, 5.13mmol), 反应液于-30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 然后经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 7μm二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度; 使用水(含有0.23%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(2.96mg)。

[1390] MS_{m/z} (ESI): 543.1 [M+H]⁺;

[1391] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.02 (br d, J=6.8Hz, 1H), 6.90 (dd, J=

2.5, 8.3Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.89 (br t, J=11.8Hz, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.12 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 6H), 0.91-0.73 (m, 4H)。

[1392] 实施例70:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基吡唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

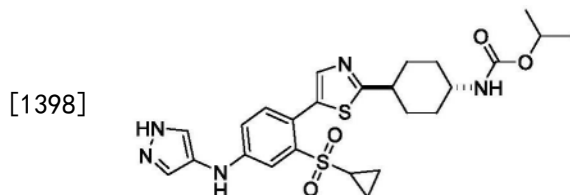


[1394] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(100mg, 189.58 μ mol)和1-甲基吡唑-4-胺(22.09mg, 227.49 μ mol)溶于四氢呋喃(6mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(17.19mg, 18.96 μ mol)和乙酸钾(18.61mg, 189.58 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(1-甲基吡唑-4-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(18.57mg)。

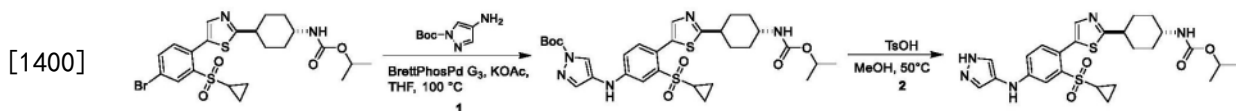
[1395] MS m/z (ESI): 544.1 [M+H] $^{+}$;

[1396] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 4.74 (td, J=6.2, 12.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34-3.33 (m, 1H), 2.90 (tt, J=3.5, 11.9Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.12 (br d, J=11.8Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.99-0.78 (m, 4H)。

[1397] 实施例71:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(1H-吡唑-4-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1399] 合成方法



[1401] 步骤1:反式叔丁基4-((3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-羧酸盐的合成将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(100mg,189.58 μ mol)和4-氨基吡唑-1-羧酸叔丁酯(41.68mg,227.49 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(17.19mg,18.96 μ mol)和乙酸钾(18.61mg,189.58 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(6mL)用乙酸乙酯(18)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到黄色固体化合物反式叔丁基4-((3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-羧酸盐(90mg)。

[1402] MS m/z (ESI):630.2[M+H] $^{+}$;

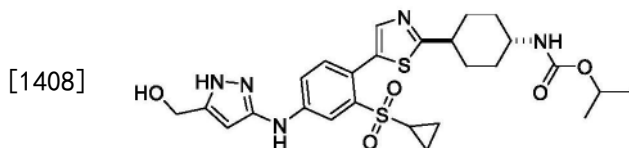
[1403] 步骤2:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(1H-吡唑-4-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1404] 将反式叔丁基4-((3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-1H-吡唑-1-羧酸盐(90mg,142.91 μ mol)溶于甲醇(5mL)中,然后将一水合对甲苯磺酸(123.04mg,714.53 μ mol)加入反应液。反应液50 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。往反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(1H-吡唑-4-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(24.54mg)。

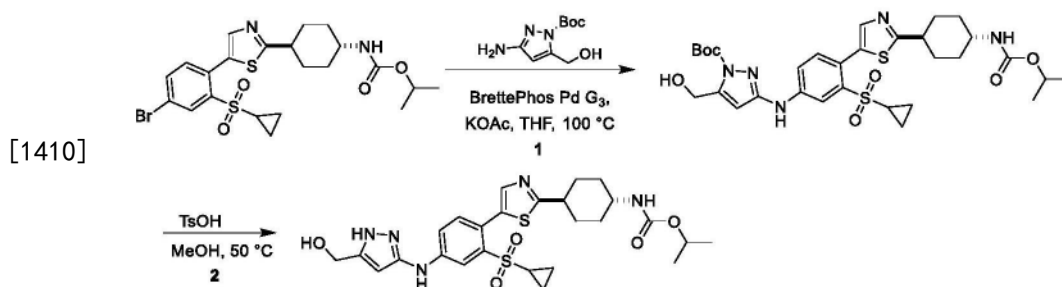
[1405] MS m/z (ESI):530.0[M+H] $^{+}$;

[1406] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.77(br s,1H),8.23(s,1H),7.75(br s,1H),7.62(s,1H),7.46(br s,1H),7.38(d,J=2.6Hz,1H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.08-6.88(m,2H),4.74(td,J=6.1,12.4Hz,1H),3.33-3.27(m,1H),2.99-2.82(m,1H),2.42-2.28(m,1H),2.12(br d,J=11.6Hz,2H),1.90(br d,J=10.4Hz,2H),1.63-1.46(m,2H),1.42-1.24(m,2H),1.16(d,J=6.2Hz,6H),1.01-0.74(m,4H)。

[1407] 实施例72:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1409] 合成方法



[1411] 步骤1:反式叔丁基3-((3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-5-(羟甲基)-1H-吡唑-1-羧酸酯的合成:

[1412] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(49.5mg, 93.8 μ mol)和3-氨基-5-(羟甲基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(20.0mg, 93.8 μ mol)溶于四氢呋喃(4mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(85.0mg, 93.8 μ mol),和乙酸钾(9.21mg, 93.8 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到黄色产物化合物反式叔丁基3-((3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-5-(羟甲基)-1H-吡唑-1-羧酸酯(33.0mg)。

[1413] MS_{m/z}(ESI):660.3[M+H]⁺;

[1414] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

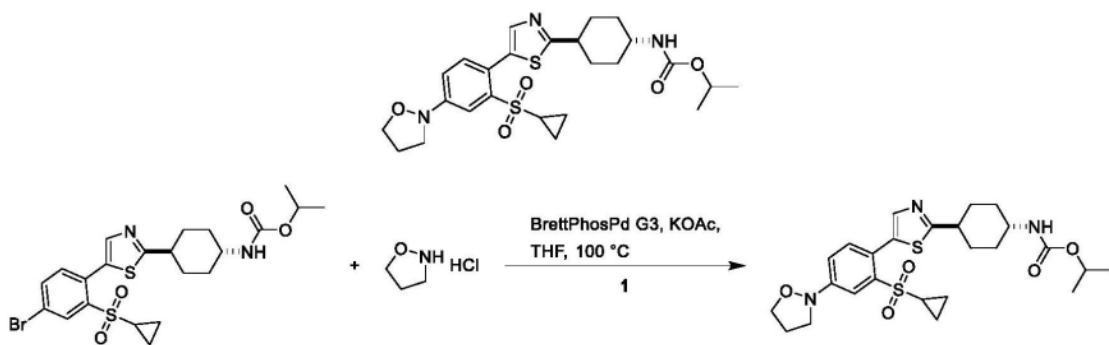
[1415] 将反式叔丁基3-((3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)氨基)-5-(羟甲基)-1H-吡唑-1-羧酸酯(33.0mg, 50.0 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(43.1mg, 250 μ mol)。反应液50 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(33%-53%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(4.66mg)。

[1416] MS_{m/z}(ESI):560.1[M+H]⁺;

[1417] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.33-11.79(m, 1H), 9.44-8.76(m, 1H), 8.08(d, J=2.2Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.72-7.57(m, 1H), 7.34(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(br d, J=7.7Hz, 1H), 5.77(d, J=1.8Hz, 1H), 5.27(t, J=5.7Hz, 1H), 4.74(quin, J=6.2Hz, 1H), 4.44(d, J=5.6Hz, 2H), 3.31-3.19(m, 1H), 3.01-2.83(m, 1H), 2.43-2.33(m, 1H), 2.13(br d, J=11.6Hz, 2H), 1.91(br d, J=10.3Hz, 2H), 1.67-1.48(m, 2H), 1.41-1.25(m, 2H), 1.12-1.05(m, 6H), 1.02-0.80(m, 4H)

[1418] 实施例73:反式异丙基N-[4-[5-(2-环丙基磺酰基-4-异恶唑烷基-2-基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1419]



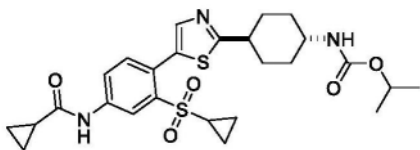
[1420] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(70mg, 133 μ mol)和异恶唑烷盐酸盐(18.9mg, 173 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(12.0mg, 13.3 μ mol)和乙酸钾(13.0mg, 133 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(43%-63%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-(2-环丙基磺酰基-4-异恶唑烷基-2-基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.01mg)。

[1421] MS_{m/z}(ESI): 520.0 [M+H]⁺;

[1422] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.02 (br d, J=8.0Hz, 1H), 4.74 (td, J=6.1, 12.3Hz, 1H), 3.94 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.59 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.25 (quin, J=7.2Hz, 2H), 2.13 (br d, J=11.8Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.02-0.84 (m, 4H)。

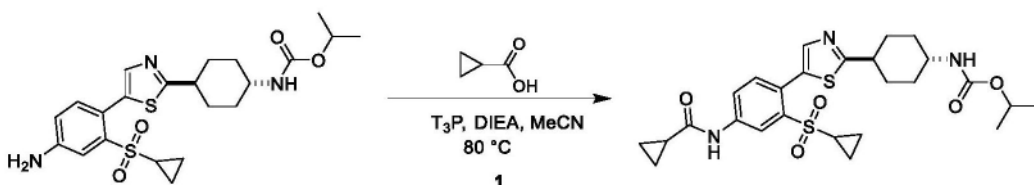
[1423] 实施例74:反式异丙基(4-(5-(4-(环丙烷甲酰胺基)-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[1424]



[1425] 合成方法

[1426]

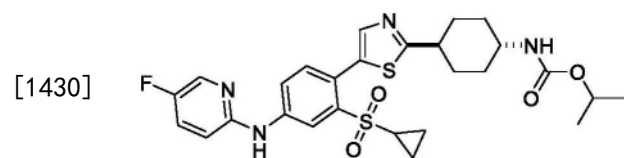


[1427] 将反式异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(80.0mg, 173 μ mol)和环丙基羧酸(44.6mg, 518 μ mol, 41 μ L)溶于无水乙腈(3mL)中,加入三正丙基环磷酸酐50%乙酸乙酯溶液(329mg, 518 μ mol, 308 μ L)和N,N-二异丙基乙胺(66.9mg, 518 μ mol, 90.2 μ L)。反应液于80 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压

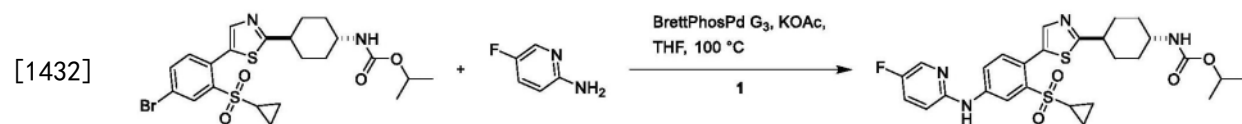
浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:7 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(50%-75%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基-4-(5-(4-(环丙烷甲酰胺基)-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(28.34mg)。MSm/z (ESI):532.1[M+H]⁺;

[1428] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.72 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.94 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.8Hz, 1H), 4.74 (td, J=6.2, 12.5Hz, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.94 (tt, J=3.4, 11.8Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.13 (br d, J=11.8Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.80 (quin, J=6.1Hz, 1H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 6H)。

[1429] 实施例75:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1431] 合成方法



[1433] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(250mg, 474 μ mol)和2-氨基-5-氟吡啶(53.1mg, 474 μ mol)溶于四氢呋喃(18mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(42.9mg, 47.4 μ mol)和乙酸钾(140mg, 1.42mmol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(50%-70%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(74.96mg)。

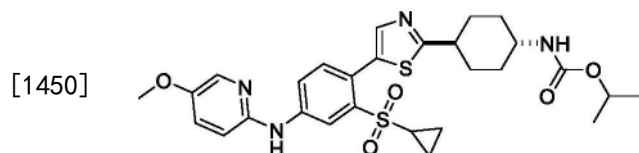
[1434] MSm/z (ESI):559.0[M+H]⁺;

[1435] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.30 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.21 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.10 (dd, J=2.3, 8.4Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 4.74 (td, J=6.1, 12.4Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.93 (tt, J=3.6, 11.9Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.13 (br d, J=11.4Hz, 2H), 1.91 (br d, J=9.9Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.04-0.83 (m, 4H)。实施例76:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(3-吡啶基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

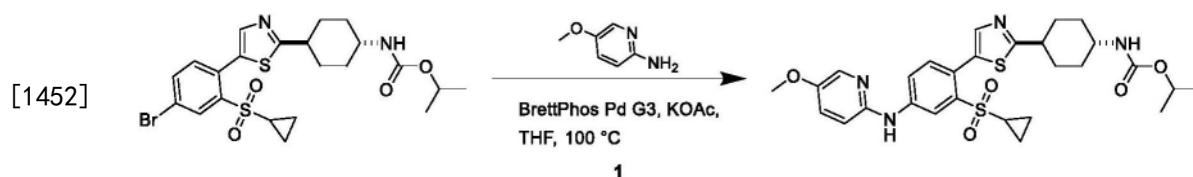
1-联苯-2-基) 钯(II) (8.59mg, 9.48 μ mol) 和乙酸钾 (27.9mg, 284 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水5mL用乙酸乙酯 (9mL) 萃取3次, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化 (YMC-Actus Triart C18柱: 5 μ m 二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水 (含有0.225% 甲酸) 和乙腈的极性递减 (45% -65%) 的混合物作为洗脱液) 纯化得到白色固体化合物反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基吡啶-2-基氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (4.64mg)。
MSm/z (ESI): 555.0 [M+H]⁺;

[1448] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.3, 8.5Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 2.1, 8.4Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.01 (br d, J = 7.5Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.92 (br t, J = 11.8Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (br d, J = 12.0Hz, 2H), 1.91 (br d, J = 10.3Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.3Hz, 6H), 1.02-0.85 (m, 4H)。

[1449] 实施例78: 反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲氧基吡啶-2-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成



[1451] 合成方法

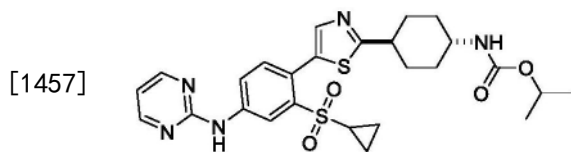


[1453] 将反式异丙基 (4- (5- (4-溴-2- (环丙基磺酰基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (60.0mg, 114 μ mol) 和2-氨基-5-甲氧基吡啶 (28.2mg, 227 μ mol) 溶于四氢呋喃 (4mL) 中, 加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦) -3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯(II) (10.3mg, 11.4 μ mol) 和乙酸钾 (33.4mg, 341 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化 (YMC-ActusTriartC18柱: 5 μ m 二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水 (含有0.05% 氨水) 和乙腈的极性递减 (53% -73%) 的混合物作为洗脱液) 纯化得到白色固体化合物反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲氧基吡啶-2-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (27.90mg)。

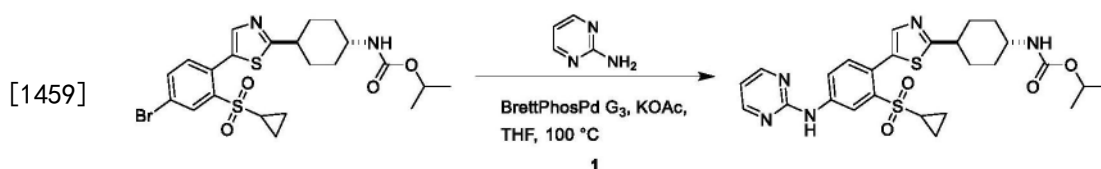
[1454] MSm/z (ESI): 571.1 [M+H]⁺;

[1455] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.5, 8.5Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.02 (br d, J = 7.8Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.14 (br d, J = 12.0Hz, 2H), 1.92 (br d, J = 10.3Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 6H), 1.02-0.88 (m, 4H)。

[1456] 实施例79:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-(嘧啶-2-基氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



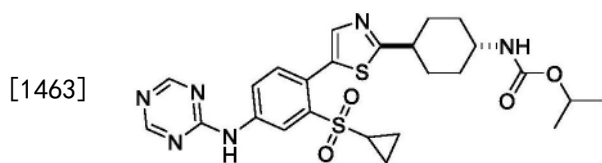
[1458] 合成方法



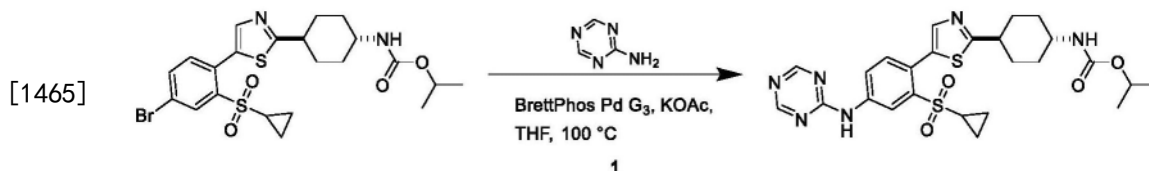
[1460] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(50.0mg, 94.8 μ mol)和2-氨基嘧啶(13.5mg, 142 μ mol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.59mg, 9.48 μ mol)和乙酸钾(27.9mg, 284 μ mol)。反应液于100 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(48%-68%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-(嘧啶-2-基氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(12.32mg)。MSm/z (ESI): 542.1[M+H]⁺;

[1461] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =10.19(s, 1H), 8.60-8.53(m, 3H), 8.11(dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.48(d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-6.91(m, 2H), 4.78-4.71(m, 1H), 3.31(s, 1H), 3.01-2.87(m, 1H), 2.47-2.41(m, 1H), 2.14(br d, J=11.5Hz, 2H), 1.91(br d, J=10.8Hz, 2H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.42-1.27(m, 2H), 1.16(d, J=6.3Hz, 6H), 1.04-0.95(m, 2H), 0.94-0.86(m, 2H)。

[1462] 实施例80:反式异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰基)-4-(1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1464] 合成方法



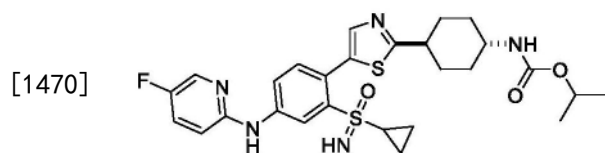
[1466] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(60.0mg, 114 μ mol)和2-氨基-1,3,5-三嗪(21.8mg, 2274 μ mol)溶于四氢呋喃(4mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-

联苯-2-基) 钯(II) (10.3mg, 11.4 μ mol) 和乙酸钾 (33.4mg, 3414 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱: 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.05%氨水) 和乙腈的极性递减(44% -64%) 的混合物作为洗脱液) 纯化得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(1,3,5-三嗪-2-基氨基) 苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(18.7mg)。

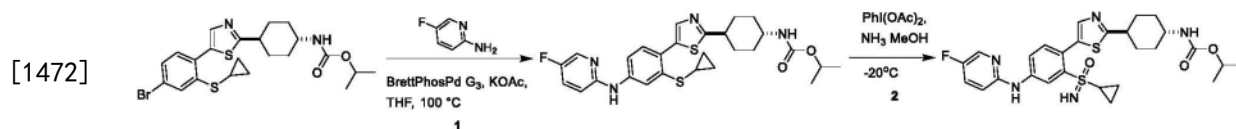
[1467] MS_{m/z}(ESI): 543.0[M+H]⁺;

[1468] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.78(s, 1H), 8.78(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.04(br d, J=8.3Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.54(d, J=8.5Hz, 1H), 7.03(br d, J=8.0Hz, 1H), 4.81-4.67(m, 1H), 3.29-3.25(m, 1H), 3.04-2.86(m, 1H), 2.47-2.40(m, 1H), 2.15(br d, J=12.5Hz, 2H), 1.92(br d, J=9.8Hz, 2H), 1.64-1.51(m, 2H), 1.42-1.28(m, 2H), 1.17-1.05(m, 6H), 1.03-0.89(m, 4H)。

[1469] 实施例81: 反式异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-][5-氟-2-吡啶基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1471] 合成方法



[1473] 步骤1: 反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

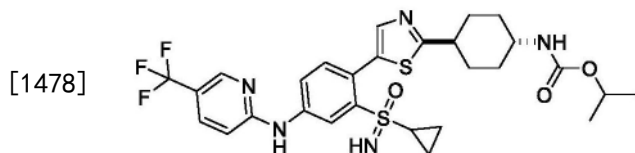
[1474] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(190mg, 383 μ mol)和2-氨基-5-氟吡啶(51.6mg, 460 μ mol)溶于四氢呋喃(12mL)中, 加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II) (34.8mg, 38.4 μ mol)和乙酸钾(113mg, 1.15mmol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 然后经薄层色谱纯化(二氧化硅, 二氯甲烷: 甲醇=15:1)得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(80.0mg)。MS_{m/z}(ESI): 527.2[M+H]⁺;

[1475] 步骤2: 反式异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-][5-氟-2-吡啶基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

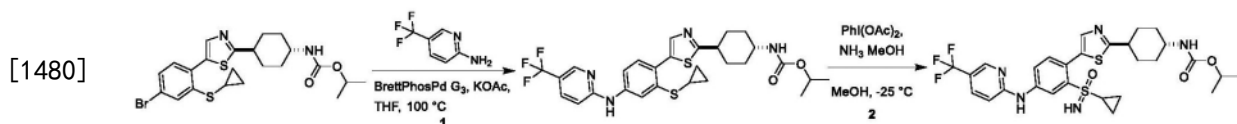
[1476] 将反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基硫烷基]-4-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(80mg, 152 μ mol)溶于氨甲醇溶液(6mL)中, 加入二乙酰氧基碘苯(734mg, 2.28mmol), 反应液于-20℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 然后经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.05%氨水) 和乙腈的极性递减(48% -68%) 的混合物作为洗脱液) 纯化

得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-(环丙基磺酰亚胺基)-4-][5-氟-2-吡啶基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20.0mg)。MSm/z (ESI): 558.0[M+H]⁺;

[1477] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.7, 18.1Hz, 2H), 8.11 (dd, J=2.4, 8.5Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (dt, J=3.1, 8.7Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.13 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.1Hz, 6H), 0.94-0.76 (m, 4H)。实施例82: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1479] 合成方法



[1481] 步骤1: 反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1482] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(200mg, 404μmol)和2-氨基-6-(三氟甲基)吡啶(131mg, 807μmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(36.6mg, 40.4μmol)和乙酸钾(118.8mg, 1.21mmol)。反应液于100℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(120mg)。MSm/z (ESI): 577.1[M+H]⁺;

[1483] 步骤2: 反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

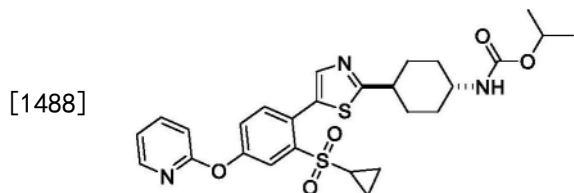
[1484] 将反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(120mg, 208μmol)溶于氨甲醇溶液(7M, 3mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(1.01g, 3.12mmol),反应液于-25℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 5μm二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(53%-73%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(环丙基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(35.43mg)。

[1485] MSm/z (ESI): 608.0[M+H]⁺;

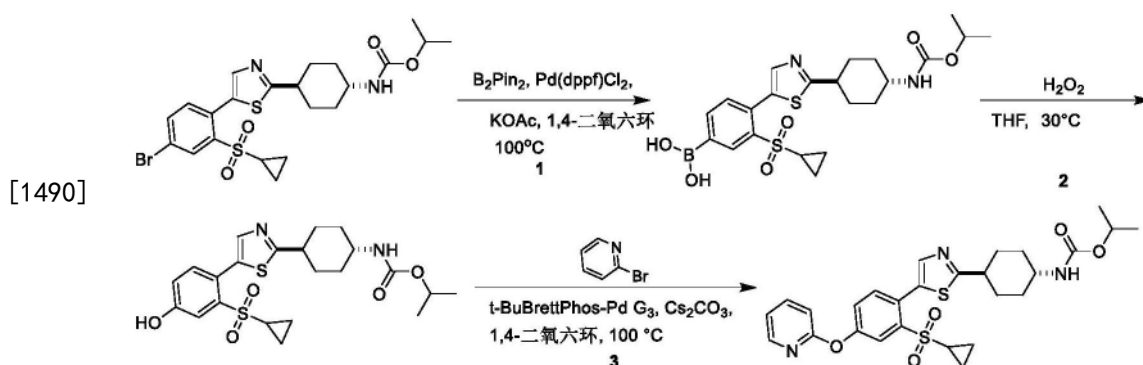
[1486] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.3Hz, 1H),

8.20 (dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=2.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 2.92 (tt, $J=3.5, 11.8\text{Hz}$, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.14 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 1.92 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 0.96-0.79 (m, 4H)。

[1487] 实施例83:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1489] 合成方法



[1491] 步骤1:反式(3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)硼酸)的合成:

[1492] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(200mg, 379 μmol)和双联噻哪醇硼酸酯(481mg, 1.90mmol)溶于无水四氢呋喃(5mL)中,在氮气保护下加入二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钯(II)(31.0mg, 37.9 μmol),和乙酸钾(112mg, 1.14mmol)。反应液100°C搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到黄色固体化合物反式(3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)硼酸(120mg)。

[1493] $\text{MSm/z (ESI): } 493.0 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[1494] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-羟基苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1495] 将反式(3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯基)硼酸(120.0mg, 244 μmol)溶于四氢呋喃溶液(600 μL)中,加入30%的双氧水(3.54, 31.2mmol),反应液于30°C搅拌反应0.5小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL亚硫酸钠水溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干得到化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-羟基苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(60.0mg)。

[1496] $\text{MSm/z (ESI): } 465.2 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[1497] 步骤3:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)噻唑-2-

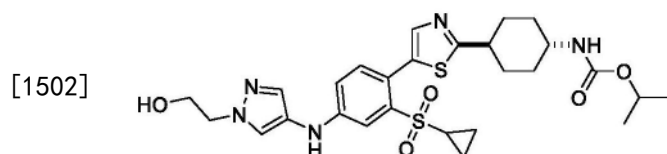
基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1498] 将反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-羟基苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(55mg, 118.38 μ mol)和2-溴吡啶(28.06mg, 177.57 μ mol)溶于二氧六环(2.5mL)中,加入甲磺酸-2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(10.11mg, 11.84 μ mol)和碳酸铯(115.71mg, 355.15 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:3 μ m二氧化硅,40mm直径,75mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(44%-84%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(14.65mg)。

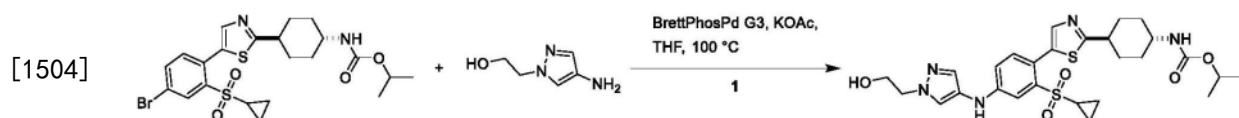
[1499] MS_{m/z}(ESI): 442.0[M+H]⁺;

[1500] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21(dd, J=1.3, 5.0Hz, 1H), 7.98-7.91(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.74(d, J=2.5Hz, 1H), 7.65-7.59(m, 1H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.26-7.18(m, 1H), 7.27-7.17(m, 1H), 7.03(br d, J=7.5Hz, 1H), 4.74(td, J=6.3, 12.5Hz, 1H), 3.31(br s, 1H), 3.31-3.26(m, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.54(s, 1H), 2.15(br d, J=12.3Hz, 2H), 1.92(br d, J=10.3Hz, 2H), 1.65-1.51(m, 2H), 1.42-1.28(m, 2H), 1.17-1.11(m, 6H), 1.03-0.85(m, 4H)。

[1501] 实施例84:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[[1-(2-(羟乙基)吡啶-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1503] 合成方法



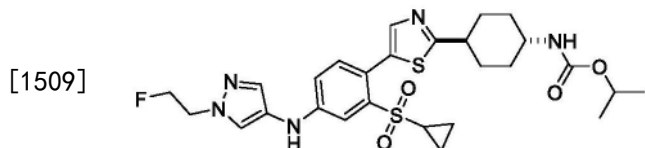
[1505] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(60mg, 114 μ mol)和2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙醇(17.4mg, 137 μ mol)溶于四氢呋喃(4mL)中,在氮气保护下加入甲磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(10.3mg, 11.4 μ mol)和乙酸钾(22.3mg, 227 μ mol)。反应液100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(42%-62%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[[1-(2-(羟乙基)吡啶-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(30.0mg)。

[1506] MS_{m/z}(ESI): 574.1[M+H]⁺;

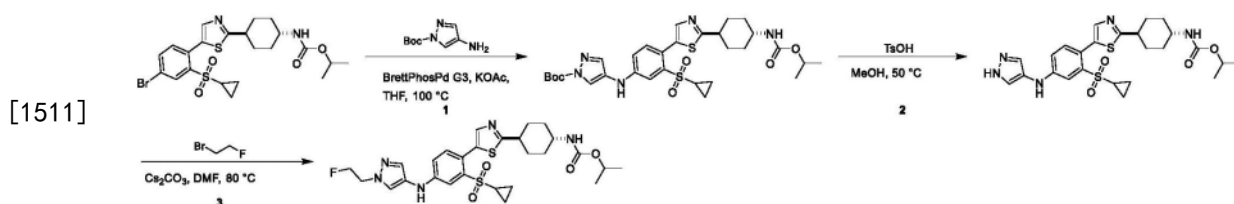
[1507] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.62(s,

1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.11 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.73 (q, J=5.8Hz, 2H), 3.28 (br d, J=2.3Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.12 (br d, J=11.8Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.65-1.46 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.00-0.78 (m, 4H)。

[1508] 实施例85:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[[1-(2-氟乙基)吡唑-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1510] 合成方法



[1512] 步骤1:反式4-[3-3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯的合成:

[1513] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(230mg, 436 μ mol)和4-氨基吡唑-1-羧酸叔丁酯(95.9mg, 523 μ mol)溶于四氢呋喃(10mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(39.5mg, 43.6 μ mol)和乙酸钾(128.4mg, 1.31mmol)。反应液于100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到黄色固体化合物反式4-[3-3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(158mg)。

[1514] MS m/z (ESI):630.3[M+H] $^{+}$;

[1515] 步骤2:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(1H-吡唑-4-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1516] 将反式4-[3-3-环丙基磺酰基-4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]苯胺基]吡唑-1-甲酸叔丁基酯(158mg, 251 μ mol)溶于甲醇(6mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(216mg, 1.25mmol)。反应液50 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,得到化合物黄色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(1H-吡唑-4-基氨基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(127mg)。

[1517] MS m/z (ESI):530.2[M+H] $^{+}$;

[1518] 步骤3:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[[1-(2-氟乙基)吡唑-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

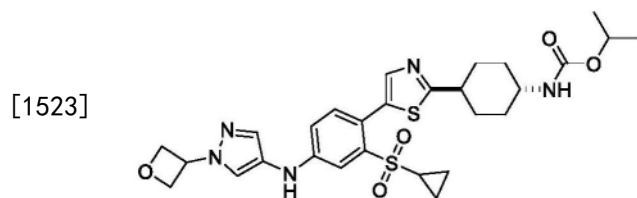
[1519] 将反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-(1H-吡唑-4-基氨基)苯基]噻唑-2-

基]环己基]氨基甲酸酯(98mg,185 μ mol)和1-溴-2-氟乙烷(70.5mg,555 μ mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,然后加入碳酸铯(181mg,555 μ mol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,25mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[[1-(2-氟乙基)吡唑-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(6.35mg)。

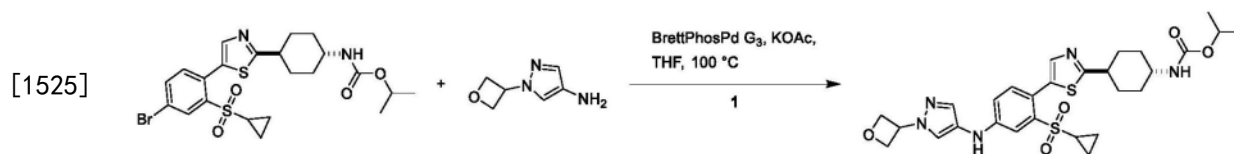
[1520] MS m/z (ESI): 576.1 [M+H]⁺;

[1521] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 4.83 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.44 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.37 (t, J=4.8Hz, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.12 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.0Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.99-0.78 (m, 4H) .

[1522] 实施例86:反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[[1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1524] 合成方法



[1526] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(60mg,114 μ mol)和1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-胺(19.0mg,137 μ mol)溶于四氢呋喃(4mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(10.3mg,11.4 μ mol)和乙酸钾(22.3mg,227 μ mol)。反应液100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入水(3mL)用乙酸乙酯(9mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化得到黄色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[2-环丙基磺酰基]-4-[[1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(31.52mg)。

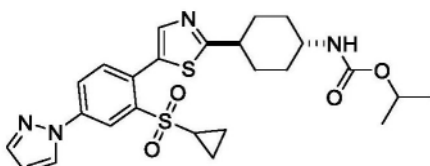
[1527] MS m/z (ESI): 586.1 [M+H]⁺;

[1528] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.07-7.78 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.02 (dd, J=2.5, 8.5Hz, 2H), 5.55 (quin, J=7.0Hz, 1H), 4.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 4.93 (s, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.12 (br d, J=12.0Hz, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.00-0.76 (m, 4H) .

[1529] 实施例87:反式异丙基N-[4-[5-(2-环丙基磺酰基-4-吡唑-1-基-苯基)噻唑-2-

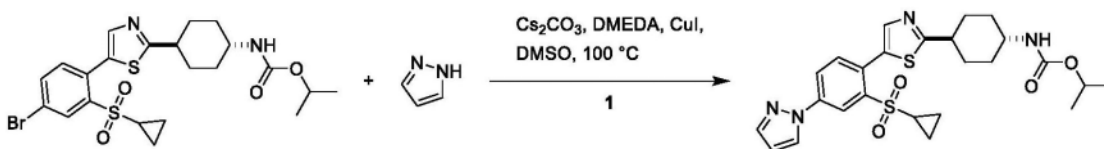
基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1530]



[1531] 合成方法

[1532]

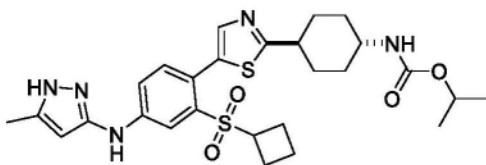


[1533] 将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丙基磺酰基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(150mg, 284 μ mol)和吡唑(23.2mg, 341 μ mol)溶于二甲亚砜(800 μ L)中,在氮气保护下加入碘化亚铜(27.1mg, 142 μ mol),N,N-二甲基乙二胺(25.1mg, 284 μ mol)和碳酸铯(278mg, 853 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后往反应液中加入饱和氯化铵水溶液(5mL)用乙酸乙酯(15mL)萃取3次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m 二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(43%-63%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-(2-环丙基磺酰基-4-吡唑-1-基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(8.55mg)。MSm/z (ESI): 515.0[M+H]⁺;

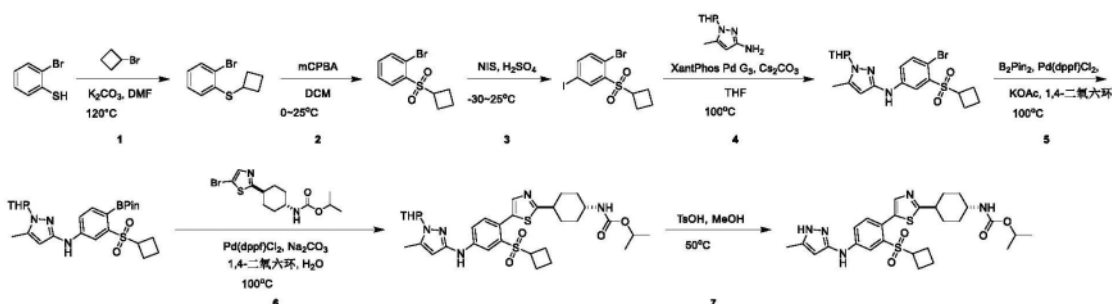
[1534] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.21 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04 (br d, J=8.0Hz, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.15 (br d, J=12.5Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.05-0.92 (m, 4H) .

[1535] 实施例88:反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[1536]



[1537] 合成方法



[1538]

[1539] 步骤1: (2-溴苯基) (环丁基) 硫烷的合成:

[1540] 将邻溴苯硫酚(5g, 26.4mmol, 3.1mL)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中,加入碳酸

钾(5.48g, 39.7mmol)和环丁基溴(4.64g, 34.4mmol, 3.3mL)。反应液于120℃搅拌反应24小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:0)检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:0)得到(2-溴苯基)(环丁基)硫烷(4.5g)。

[1541] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =7.59 (dd, J =1.1, 7.9Hz, 1H), 7.36 (t, J =7.1Hz, 1H), 7.16 (d, J =7.5Hz, 1H), 7.08 (t, J =7.3Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H)。

[1542] 步骤2:1-溴-2-(环丁基磺酰基)苯的合成:

[1543] 将(2-溴苯基)(环丁基)硫烷(2.0g, 8.22mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,在0℃下加入间氯过氧苯甲酸(5.68g, 32.9mmol)。反应液25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,加入饱和碳酸钠(30mL)和90mL二氯甲烷(30mL*3)进行萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到无色产物1-溴-2-(环丁基磺酰基)苯(2.0g, 7.27mmol)。

[1544] MS m/z (ESI): 275.0, 277.0 [$M+H$] $^+$;

[1545] 步骤3:1-溴-2-(环丁基磺酰基)-4-碘苯的合成:

[1546] 将1-溴-2-(环丁基磺酰基)苯(2.2g, 8.00mmol)溶于硫酸(20mL)中,然后在-30℃下加入N-碘琥珀酰亚胺(5.40g, 24.0mmol)。反应液25℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液用水(100mL)淬灭,然后用二氯甲烷(200mL)萃取两次。有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。用乙酸乙酯溶液打浆得到白色固体化合物1-溴-2-(环丁基磺酰基)-4-碘苯(1.5g, 3.74mmol)。MS m/z (ESI): 417.9, 419.9 [$M+NH_3$] $^+$;

[1547] 步骤4:N-(4-溴-3-(环丁基磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺的合成:将1-溴-2-(环丁基磺酰基)-4-碘苯(900mg, 2.24mmol)和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(447mg, 2.47mmol)溶于四氢呋喃(5mL)中,氮气保护下加入[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基磷基)氧杂蒽][2-氨基-1,1-二苯基]钯(II)甲磺酸酯二氯甲基加合物(213mg, 224 μ mol)和碳酸铯(1.46g, 4.49mmol)。反应液于100℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到白色固体化合物N-(4-溴-3-(环丁基磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(500mg, 1.10mmol)。

[1548] MS m/z (ESI): 454.1, 456.1 [$M+H$] $^+$;

[1549] 步骤5:N-(3-(环丁基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1550] 将N-(4-溴-3-(环丁基磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(300mg, 660.24 μ mol)和双联噻哪醇硼酸酯(670.64mg, 2.64mmol)溶于二氧六环(5mL)中,在氮气保护下加入二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钯(II)(46.75mg, 66.02 μ mol),和乙酸钾(129.59mg, 1.32mmol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到白色物质N-(3-(环丁基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(150mg)。

[1551] MS m/z (ESI): 502.3 [$M+H$] $^+$;

[1552] 步骤6:反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-

基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1553] 将N-(3-(环丁基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(150mg, 299 μ mol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(94.4mg, 272 μ mol)溶于水(0.4mL)和二氧六环(4mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(22.2mg, 27.2 μ mol)和碳酸钠(57.7mg, 544 μ mol)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=1:1)得到黄色物质反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(70.0mg, 109 μ mol)。

[1554] MS_{m/z} (ESI): 642.4 [M+H]⁺;

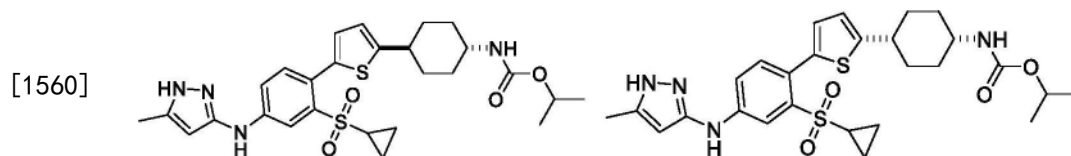
[1555] 步骤7:反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1556] 将反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(70.0mg, 109 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(93.9mg, 545 μ mol)。反应液50℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入60mL二氯甲烷(20mL*3)和20mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(23.57mg)。

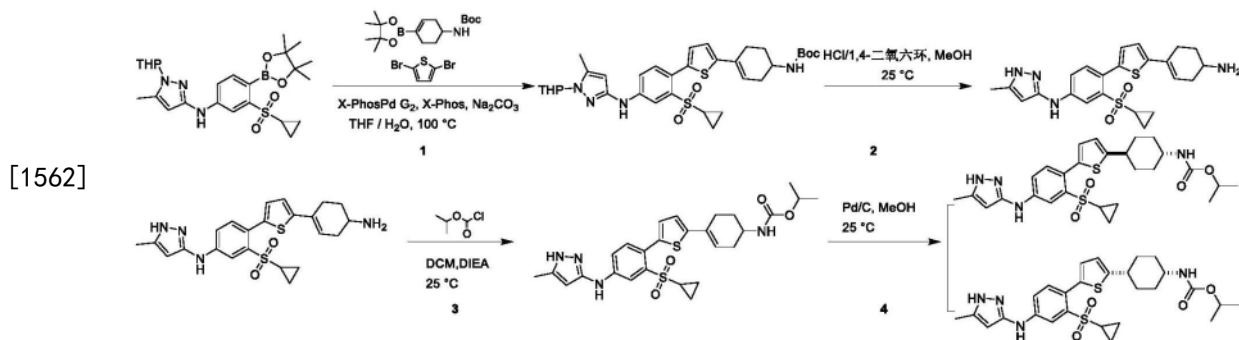
[1557] MS_{m/z} (ESI): 558.0 [M+H]⁺;

[1558] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.90-11.87 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.03 (br d, J = 7.5Hz, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.65 (t, J = 8.2Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 6H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.3Hz, 6H)。

[1559] 实施例89和89-1:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己基)氨基甲酸酯和顺式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



[1561] 合成方法



[1563] 步骤1:叔丁基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己-3-烯-1-基氨基甲酸酯的合成:

[1564] 将N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(210mg, 431 μ mol), 2,5-二溴噻吩(130mg, 538 μ mol), 叔-丁基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)环己三烯-3-烯-1-基)氨基甲酸酯(174mg, 538 μ mol)溶于THF(5mL)中,氮气保护下,加入2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(25mg, 53 μ mol),氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(42mg, 53 μ mol),三(二亚苄基丙酮)二钯(49mg, 53 μ mol)和碳酸钠(2M, 1.05mL),反应液于100 $^{\circ}$ C搅拌3小时。LCMS显示反应完全。将反应体系经液液萃取(10mL乙酸乙酯萃取3次)后旋干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅,乙酸乙酯/石油醚=0-25%)得到黄色固体化合物叔丁基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己-3-烯-1-基氨基甲酸酯(330mg)。

[1565] MS m/z (ESI): 639.2[M+H] $^{+}$;

[1566] 步骤2:N-(4-(5-(4-(4-氨基环己-1-烯-1-基)噻吩-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1567] 将叔丁基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己-3-烯-1-基氨基甲酸酯(105mg, 188 μ mol)溶于无水甲醇(6mL)中,而后加入盐酸/二氧六环(12mL),反应液于25 $^{\circ}$ C搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将反应体系旋干后,经柱层析色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=0-10%)得到黄色固体N-(4-(5-(4-(4-氨基环己-1-烯-1-基)噻吩-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(223mg)。

[1568] MS m/z (ESI): 455.2[M+H] $^{+}$;

[1569] 步骤3:异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸酯的合成:

[1570] 将N-(4-(5-(4-(4-氨基环己-1-烯-1-基)噻吩-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(200mg, 352 μ mol)和N,N-二异丙基乙胺(136mg, 1mmol)溶于二氯甲烷(15mL)中,之后缓慢滴加氯甲酸异丙酯(30mg, 246 μ mol)。反应液25 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=10/1)得到黄色固体产物异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸酯(120mg)。

[1571] MS m/z (ESI): 541.2[M+H] $^{+}$;

[1572] 步骤4:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己基)氨基甲酸酯和顺式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1573] 将化合物异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻吩-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸酯(100mg,185 μ mol)和湿钨/碳(36mg,1.11mmol)溶于甲醇(10mL),反应液25℃搅拌反应18小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Boston Prime C18柱,5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(35%-65%)的混合物作为洗脱液)纯化得到一对对映体(在色谱图上的保留时间为4.590分钟,命名为实施例89化合物)和另一对对映体(在色谱图上的保留时间为4.189分钟,命名为实施例89-1化合物)。

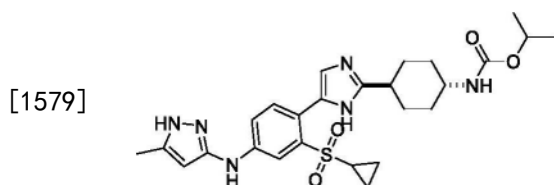
[1574] 实施例89:MSm/z (ESI):543.2[M+H]⁺;

[1575] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =11.84(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.70-7.53(m, 1H), 7.31(d, J=8.5Hz, 1H), 7.04(d, J=3.5Hz, 1H), 6.99(br d, J=7.6Hz, 1H), 6.84(d, J=3.5Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 4.77-4.60(m, 1H), 3.30-3.22(m, 1H), 2.75(br t, J=11.7Hz, 1H), 2.29-2.22(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.03(br d, J=12.3Hz, 2H), 1.89(br d, J=10.6Hz, 2H), 1.54-1.41(m, 2H), 1.38-1.29(m, 2H), 1.21-1.16(d, J=6.4Hz, 6H), 0.95-0.84(m, 4H) .

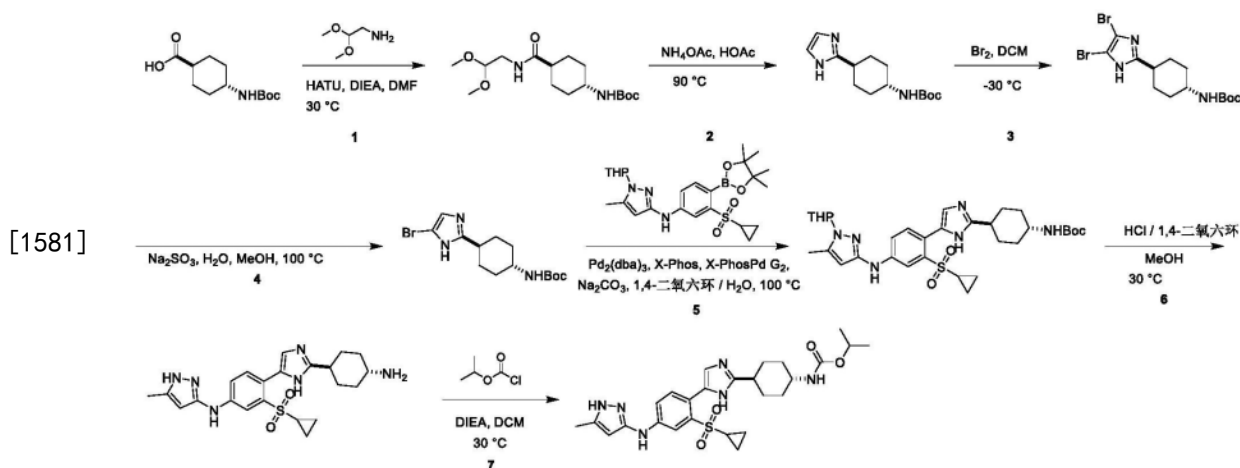
[1576] 实施例89-1:MSm/z (ESI):543.2[M+H]⁺;

[1577] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =11.84(br s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.07(br s, 1H), 7.61(br d, J=8.0Hz, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13(br d, J=5.0Hz, 1H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.89-6.83(m, 1H), 5.64(s, 1H), 4.75-4.60(m, 1H), 3.65-3.55(m, 1H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.28-2.22(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.94-1.81(m, 2H), 1.80-1.72(m, 2H), 1.71-1.55(m, 4H), 1.17(d, J=6.0Hz, 6H), 0.94-0.84(m, 4H) .

[1578] 实施例90:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1580] 合成方法



[1582] 步骤1:反式(4-(((2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1583] 将反式(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷甲酸(4.88g,20.1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中,加入O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸盐(11.4g,30.1mmol),2,2-二甲氧基乙胺(6.33g,60.2mmol)和三乙胺(8.38mL,60.2mmol)。反应液在30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,加入甲醇(50mL)和水(450mL)有白色固体析出,然后再在室温搅拌30分钟。经过滤然后用水150mL(50mL*3)洗涤后得到白色固体化合物反式(4-(((2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(5.1g)。

[1584] MS_{m/z}(ESI):353.3[M+H]⁺;

[1585] 步骤2:反式((4-(1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1586] 将反式(4-(((2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(2.60g,7.87mmol)溶于冰醋酸(40mL)中,加入醋酸铵(30.3g,393μmol)。反应液在90℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5μm二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(12%-52%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式((4-(1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.37g)。MS_{m/z}(ESI):266.1[M+H]⁺;

[1587] 步骤3:反式(叔-丁基(4-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成:

[1588] 将反式((4-(1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(266mg,501μmol)溶于无水二氯甲烷(10mL)中,在-30℃下慢慢加入液溴(25.8μl,501μmol)。反应液在-30℃搅拌反应10小时。LCMS检测反应完毕。将饱和亚硫酸钠溶液(10mL)加到反应液中,淬灭反应。用DCM(30mL)萃取3次。有机相合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到白色固体化合物反式(叔-丁基(4-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酯(150mg,粗品)。

[1589] MS_{m/z}(ESI):422.0;424.0;426.0[M+H]⁺;

[1590] 步骤4:反式(4-(5-溴-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1591] 将反式(叔-丁基(4-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酯(100mg,118μmol)溶于无水甲醇(5mL)和水(5mL)中,加入亚硫酸钠(1.49g,11.8mmol)。反应液在100℃搅拌反应48小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,加入水(10mL)。用DCM(30mL)萃取3次。有机相合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到白色固体化合物反式(4-(5-溴-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,粗品)。

[1592] MS_{m/z}(ESI):344.1;346.2[M+H]⁺;

[1593] 步骤5:反式叔丁基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1594] 将反式(4-(5-溴-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,145μmol)和N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(70.8mg,145μmol)溶于四氢呋喃(5mL)中,然后在通氮气条件下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(13.3mg,14.5μmol)和碳酸钠(2M,1mL)和氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(11.4mg,14.5μmol)和2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(6.92mg,14.5μmol)。反应液100℃搅拌反应16小时。

LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到黄色固体化合物反式叔丁基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(40.0mg)。

[1595] MS_{m/z}(ESI):625.3[M+H]⁺;

[1596] 步骤6:N-[4-[2-(4-氨基环己基)-1H-咪唑-5-基]-3-环丙基磺酰基-苯基]-5-甲基-1H-吡唑-3-胺的合成:将反式叔丁基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(40.0mg,64.0 μmol)溶于甲醇(1mL)中,加入盐酸/二氧六环(4M,800μL)。反应液30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,得到黄色固体N-[4-[2-(4-氨基环己基)-1H-咪唑-5-基]-3-环丙基磺酰基-苯基]-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(30.0mg)。

[1597] MS_{m/z}(ESI):441.1[M+H]⁺;

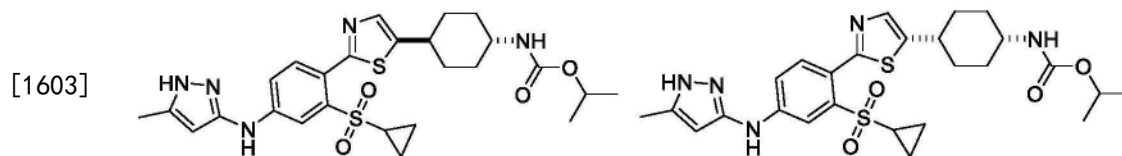
[1598] 步骤7:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[1599] 将N-[4-[2-(4-氨基环己基)-1H-咪唑-5-基]-3-环丙基磺酰基-苯基]-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(24.0mg,54.5 μmol)溶于二氯甲烷(1mL)中,然后加入溶于二氯甲烷(2mL)的氯甲酸异丙酯(4.01mg,32.7 μmol)和N,N-二异丙基乙胺(35.2mg,272 μmol)。反应液30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。过滤并减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μm二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(20%-40%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(2.11mg)。

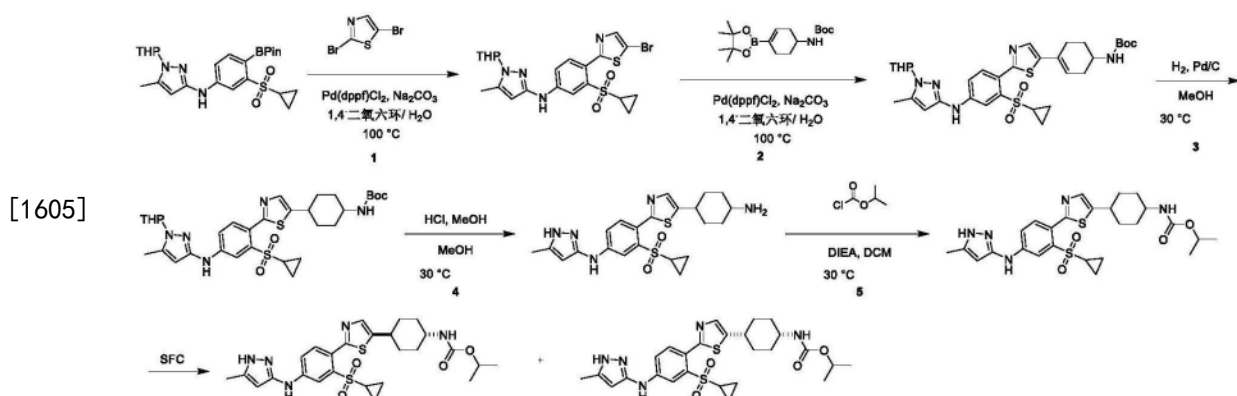
[1600] MS_{m/z}(ESI):527.0[M+H]⁺;

[1601] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.25-11.05(m,2H),8.88-8.65(m,1H),8.76(br s,1H),8.15(s,1H),8.21-8.11(m,1H),7.97(br s,1H),8.02-7.90(m,1H),7.58(br d,J=7.0Hz,1H),7.46(br s,1H),7.51-7.36(m,1H),7.19(br s,1H),6.97(br d,J=7.9Hz,1H),5.60(s,1H),4.73(td,J=6.2,12.5Hz,1H),3.29-3.28(m,1H),2.99(br s,1H),2.70-2.52(m,2H),2.19(s,3H),2.09-1.80(m,4H),1.61-1.45(m,2H),1.37-1.20(m,2H),1.16-1.05(m,6H),1.04-0.79(m,4H)。

[1602] 实施例91和91-1:反式异丙基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯和顺式异丙基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1604] 合成方法



[1606] 步骤1:N-(4-(5-溴噻唑-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1607] 将N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]-5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(1.00g,2.05mmol)和2,5-二溴噻唑(1.25g,5.13mmol)溶于二氧六环(30mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(167mg,205 μ mol)和碳酸钠(2M,6mL)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到黄色固体化合物N-(4-(5-溴噻唑-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(220mg)。

[1608] MS_{m/z}(ESI):523.0;525.0[M+H]⁺;

[1609] 步骤2:叔丁基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸酯的合成:

[1610] 将N-(4-(5-溴噻唑-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(150mg,286 μ mol)和(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(111mg,344 μ mol)溶于二氧六环(5mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(23.4mg,28.7 μ mol)和碳酸钠(2M,1mL)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=1:1)得到黄色固体化合物叔丁基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸酯(126mg)。

[1611] MS_{m/z}(ESI):640.5[M+H]⁺;

[1612] 步骤3:叔丁基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[1613] 将叔丁基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸酯(100mg,156 μ mol)溶于甲醇(4mL)中,然后将钯/碳(20mg,156 μ mol)加入反应液。反应液用氢气置换三次。反应液用氢气球加压(15psi)于30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。过滤并减压浓缩至干,得到黄色固体产物叔丁基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯(75.0mg)。

[1614] MS_{m/z}(ESI):642.3[M+H]⁺;

[1615] 步骤4:N-(4-(5-(4-氨基环己基)噻唑-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1616] 将叔丁基(4-(2-(2-(环丙基磺酰基))-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯(70.0mg, 109 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,然后将盐酸/甲醇(4M, 600 μ L)加入反应液。反应液30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。过滤并减压浓缩至干得到黄色油状产物N-(4-(5-(4-氨基环己基)噻唑-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(53.0mg)。

[1617] MS m/z (ESI): 458.1 [M+H]⁺;

[1618] 步骤5:异丙基(4-(2-(2-(2-(环丙基磺酰基)))-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1619] 将N-(4-(5-(4-氨基环己基)噻唑-2-基)-3-(环丙基磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(53.0mg, 116 μ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中,然后加入溶于二氯甲烷(2mL)的氯甲酸异丙酯(9.94mg, 81.1 μ mol)和N,N-二异丙基乙胺(74.8mg, 579 μ mol)。反应液30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。过滤并减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物异丙基(4-(2-(2-(2-(环丙基磺酰基)))-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯(23.0mg)。

[1620] MS m/z (ESI): 544.2 [M+H]⁺;

[1621] 步骤6:反式异丙基(4-(2-(2-(2-(环丙基磺酰基))-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯和顺式异丙基(4-(2-(2-(2-(环丙基磺酰基))-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

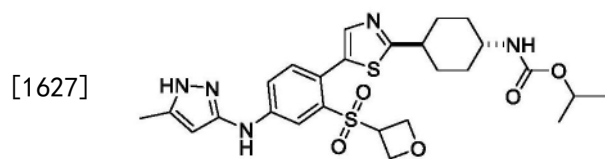
[1622] 将消旋化合物异丙基(4-(2-(2-(2-(环丙基磺酰基)))-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-5-基)环己基)氨基甲酸酯(23.0mg)经超临界流体色谱分离(DAICEL CHIRALPAK AS柱,10 μ m二氧化硅,30mm直径,250mm长度)(使用水(含有0.1%氨水)和乙醇的极性(35%-35%)的混合物作为洗脱液)得到一对对映体(4.52mg,在色谱图上的保留时间为4.396分钟,命名为实施例91化合物)和另一对对映体(5.17mg,在色谱图上的保留时间为4.092分钟,命名为实施例91-1化合物)。

[1623] MS m/z (ESI): 544.0 [M+H]⁺;

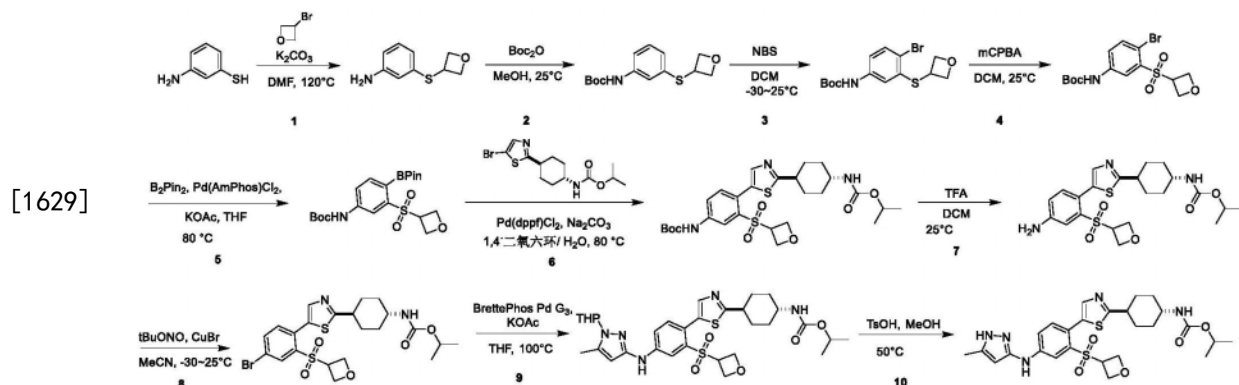
[1624] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.69 (dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.18 (br d, J=6.8Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 4H), 1.17-1.06 (m, 6H), 1.11-0.99 (m, 4H)。

[1625] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.01 (br d, J=7.8Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.86 (br t, J=12.2Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (br d, J=11.3Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 6H), 1.11-0.99 (m, 4H)。

[1626] 实施例92:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1628] 合成方法



[1630] 步骤1:3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯胺的合成:

[1631] 将3-氨基苯硫酚(1g,7.99mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中,加入碳酸钾(1.10g,7.99mmol)和3-溴氧杂环丁烷(1.42g,10.4mmol)。反应液于120℃搅拌反应24小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯胺(400mg)。

[1632] $\text{MSm/z (ESI): } 182.1 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[1633] 步骤2:N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1634] 将3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯胺(400mg,2.21mmol)溶于甲醇(5mL)中,加入二碳酸二叔丁酯(4.82g,22.1mmol,5.07mL),反应液于25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。将氨水(20mL)加入到反应液中,反应液于0℃搅拌反应2小时。将二氯甲烷(20mL)加入反应液萃取3次,有机相减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯(400mg)。

[1635] $\text{MSm/z (ESI): } 226.0 [\text{M}+\text{H}-\text{t-Bu}]^+$;

[1636] 步骤3:N-[4-溴-3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1637] 将N-(3-环丙基硫烷基苯基)氨基甲酸叔丁酯(350mg,1.24mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,然后在-30℃下将溶于二氯甲烷(5mL)的N-溴代丁二酰亚胺(243.54mg,1.37mmol)慢慢滴入反应液。反应液25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到白色固体N-[4-溴-3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(250mg)。

[1638] $\text{MSm/z (ESI): } 304.0, 306.0 [\text{M}+\text{H}-\text{t-Bu}]^+$;

[1639] $^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta = 9.53 (\text{s}, 1\text{H}), 7.48 (\text{d}, J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.30 (\text{dd}, J=2.3, 8.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.05 (\text{d}, J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 5.09 (\text{t}, J=6.7\text{Hz}, 2\text{H}), 4.57-4.45 (\text{m}, 3\text{H}), 1.48 (\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1640] 步骤4:N-[4-溴-3-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1641] 将N-[4-溴-3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(250mg, 694 μ mol)溶于二氯甲烷(5mL)中,加入间氯过氧苯甲酸(479mg, 2.78mmol)。反应液25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,加入饱和碳酸钠(30mL)和90mL二氯甲烷(30mL*3)进行萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到产物N-[4-溴-3-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(150mg)。

[1642] MS_{m/z}(ESI): 336.0, 338.0[M+H-t-Bu]⁺;

[1643] 步骤5:N-[3-(氧杂环丁-3-基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯的合成:

[1644] 将N-[4-溴-3-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(150mg, 382 μ mol)和双联噻哪醇硼酸酯(388mg, 1.53mmol)溶于四氢呋喃(2mL)中,在氮气保护下加入二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钼(II)(27.1mg, 38.2 μ mol),和乙酸钾(75.1mg, 765 μ mol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到黄色物质N-[3-(氧杂环丁-3-基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯(130mg)。

[1645] MS_{m/z}(ESI): 438.1[M+H]⁺;

[1646] 步骤6:反式异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1647] 将N-[3-(氧杂环丁-3-基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯(127mg, 288 μ mol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(100mg, 288 μ mol)溶于水(0.5mL)和二氧六环(5mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷(23.5mg, 28.8 μ mol)和碳酸钠(61.1mg, 576 μ mol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=3:1)得到白色物质反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(80mg)。

[1648] MS_{m/z}(ESI): 580.2[M+H]⁺;

[1649] 步骤7:反式异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1650] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(80mg)溶于二氯甲烷(4mL)中,加入三氟乙酸(616mg, 5.40mmol, 400 μ L)。反应液25℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠5mL,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,得到白色固体化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(60.0mg)。

[1651] MS_{m/z}(ESI): 480.2[M+H]⁺;

[1652] 步骤8:反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1653] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环

己基]氨基甲酸酯(50mg, 104 μ mol)溶于乙腈(2mL)中,在-30℃加入亚硝酸叔丁酯(32.3mg, 313 μ mol, 37 μ L),反应液25℃搅拌反应1小时。将溴化亚铜(37.39mg, 260.63 μ mol)在-30℃加入到反应液,反应液25℃搅拌反应15小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和氯化铵50mL,往反应液中加入90mL二氯甲烷(30mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到黄色物质反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(30.0mg)。

[1654] MS_{m/z} (ESI): 543.1, 545.1 [M+H]⁺;

[1655] 步骤9:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-[基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1656] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(25.0mg, 46.0 μ mol)和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(9.17mg, 50.6 μ mol)溶于四氢呋喃(2mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(4.17mg, 4.60 μ mol)和乙酸钾(9.03mg, 92.0 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:四氢呋喃=2:1)得到白色固体化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-[基]环己基]氨基甲酸酯(25.0mg)。

[1657] MS_{m/z} (ESI): 644.4 [M+H]⁺;

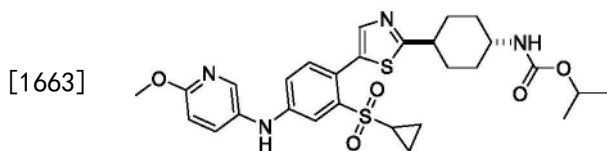
[1658] 步骤10:反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1659] 将反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-[基]环己基]氨基甲酸酯(25.0mg, 38.8 μ mol)溶于甲醇(1mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(33.4mg, 194 μ mol)。反应液50℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到化合物反式-异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.36mg)。

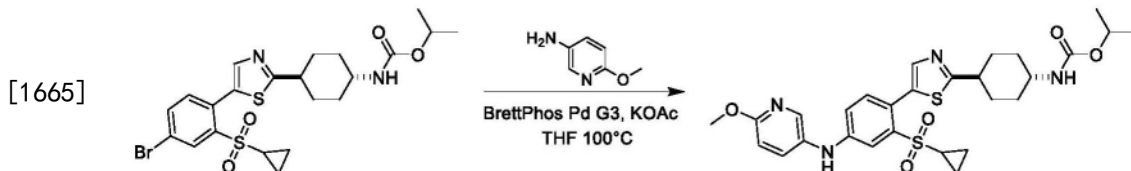
[1660] MS_{m/z} (ESI): 560.0 [M+H]⁺;

[1661] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =11.92 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.63 (d, J=5.4Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04 (br d, J=8.0Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 2H), 4.55-4.48 (m, 3H), 3.33 (br s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (br d, J=11.8Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.56 (br dd, J=2.3, 12.5Hz, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[1662] 实施例93:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



[1664] 合成方法

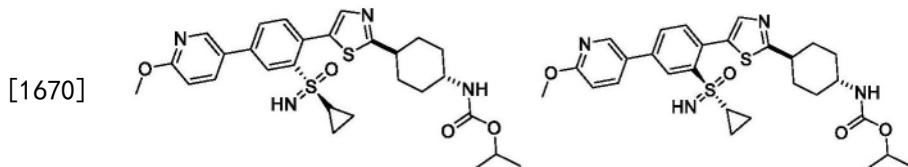


[1666] 将反式异丙基 (4- (5- (4-溴-2- (环丙基磺酰基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (30mg, 56.9 μ mol) 和 2-甲氧基-5-氨基吡啶 (8.47mg, 68.3 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3mL) 中, 加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯 (II) (5.16mg, 5.69 μ mol) 和乙酸钾 (5.58mg, 56.9 μ mol)。反应液于 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完毕。往反应液中加入 9mL 乙酸乙酯 (3mL*3) 和 5mL 水, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 然后经制备液相色谱纯化 (Boston Prime 柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度; 使用水 (含有 0.05% 氨水) 和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液) 得到白色固体产物反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (10.95mg)。

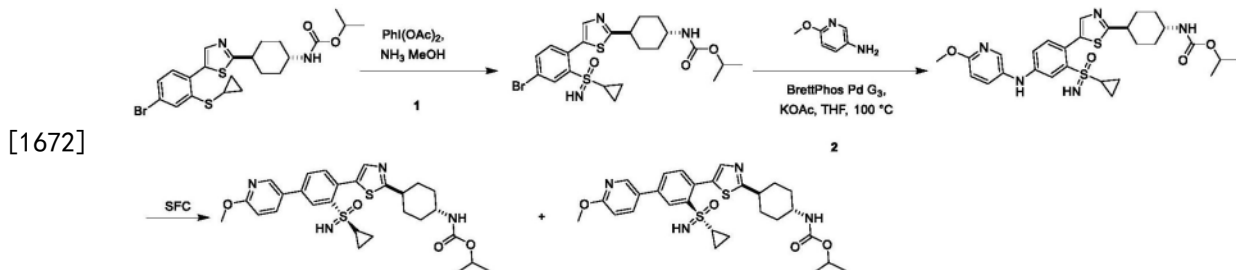
[1667] MSm/z (ESI): 571.2 [M+H]⁺;

[1668] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.66 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 2.8, 8.8Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 12.8Hz, 2H), 1.92 (br d, J = 10.0Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.3Hz, 6H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H)。

[1669] 实施例 94 和 94-1: 反式异丙基 (4- (5- (2- ((S)-环丙烷磺酰亚胺基)) -4- (6-甲氧基吡啶-3-基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯和反式异丙基 ((4- (5- (2- ((R)-环丙烷磺酰亚胺基)) -4- (6-甲氧基吡啶-3-基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成



[1671] 合成方法



[1673] 步骤1:反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1674] 将反式异丙基((4-(5-(4-溴-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(850mg,1.72mmol)溶于氨甲醇溶液(61mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(8.29g,25.7mmol),反应液于-20℃搅拌反应0.5小时,然后慢慢升温到30℃搅拌反应0.5小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=0:1)得到白色固体产物反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(547mg)。

[1675] MS_{m/z}(ESI):526.2;528.2[M+H]⁺;

[1676] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1677] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(547mg,1.04mmol)和6-甲氧基吡啶-3-胺(194mg,1.56mmol)溶于四氢呋喃溶液(20mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(94.2mg,104μmol)和乙酸钾(305mg,3.12mmol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=0:1)得到黄色固体产物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(450mg)。

[1678] MS_{m/z}(ESI):569.9[M+H]⁺;

[1679] 步骤3:反式异丙基(4-(5-(2-((S)-环丙烷磺酰亚胺基))-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯和反式异丙基((4-(5-(2-((R)-环丙烷磺酰亚胺基))-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1680] 将消旋化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(450mg)经超临界流体色谱分离(DAICEL CHIRALCEL OD-H柱,5μm二氧化硅,30mm直径,250mm长度)(使用水(含有0.1%氨水)和乙醇的极性(50%-50%)的混合物作为洗脱液)得到一种对映体(207.40mg,在色谱图上的保留时间为5.708分钟,命名为实施例94化合物)和另一种对映体(210.80mg,在色谱图上的保留时间为6.506分钟,命名为实施例94-1化合物)。

[1681] 实施例94

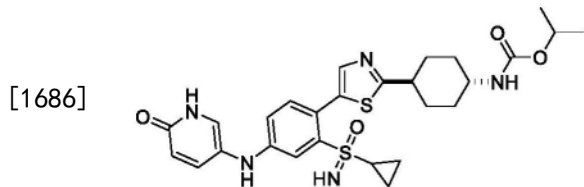
[1682] MS_{m/z}(ESI):570.1[M+H]⁺;

[1683] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.56(s,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.66(s,1H),7.61-7.56(m,2H),7.24(d,J=8.3Hz,1H),7.08-6.96(m,2H),6.84(d,J=8.8Hz,1H),4.74(td,J=6.2,12.4Hz,1H),4.29(br s,1H),3.83(s,3H),3.31-3.25(m,1H),2.89(tt,J=3.5,11.9Hz,1H),2.31-2.24(m,1H),2.12(br d,J=11.7Hz,2H),1.96-1.86(m,2H),1.62-1.48(m,2H),1.40-1.26(m,2H),1.16-1.05(m,6H),0.91-0.75(m,4H)。实施例94-1

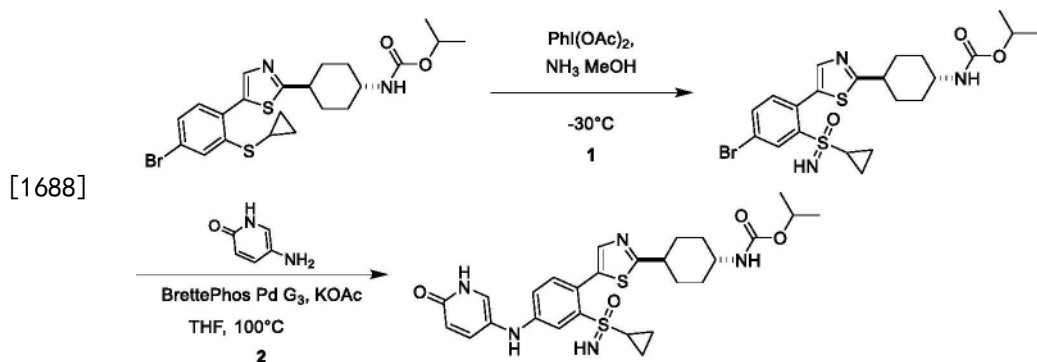
[1684] MS_{m/z}(ESI):570.1[M+H]⁺;

[1685] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.56(s,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.66(s,1H),7.62-7.55(m,2H),7.24(d,J=8.3Hz,1H),7.07-6.97(m,2H),6.84(d,J=8.8Hz,1H),4.74

(td, J=6.2, 12.5Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (br s, 1H), 2.89 (tt, J=3.4, 11.9Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.12 (br d, J=11.6Hz, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 6H), 0.92-0.72 (m, 4H). 实施例95: 反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙烷磺酰亚胺基) -4- ((6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成



[1687] 合成方法



[1689] 步骤1:反式异丙基 (4- (5- (4-溴-2- (环丙烷磺酰亚胺基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成:

[1690] 将反式异丙基 (4- (5- (4-溴-2- (环丙基硫基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (200mg, 403 μ mol) 溶于氨甲醇溶液 (9mL) 中, 加入二乙酰氧基碘苯 (1.95g, 6.05mmol), 反应液于-30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 然后经柱层析色谱纯化 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到黄色固体化合物反式异丙基 (4- (5- (4-溴-2- (环丙烷磺酰亚胺基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (140mg)。

[1691] MS_{m/z} (ESI) : 527.8 [M+H]⁺;

[1692] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

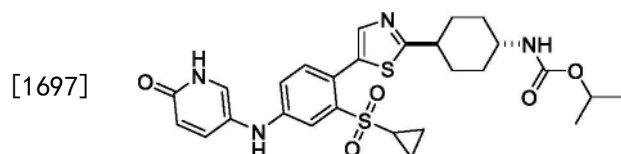
[1693] 将反式异丙基 (4- (5- (4-溴-2- (环丙烷磺酰亚胺基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯和5-氨基-2-羟基吡啶 (14.6mg, 133 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3mL) 中, 加入醋酸钾 (39.1mg, 399 μ mol) 和甲烷磺酸 (2-二环己基膦) -3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯 (II) (12.0mg, 13.3 μ mol)。反应液在氮气保护下于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化 (Phenomenex Gemini-NX柱: 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水 (含有0.05%氨水) 和乙腈的极性递减 (33% -53%) 的混合物作为洗脱液) 纯化得到黄色固体化合物反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙烷磺酰亚胺基) -4- ((6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (23.6mg)。

[1694] MS_{m/z} (ESI) : 556.0 [M+H]⁺;

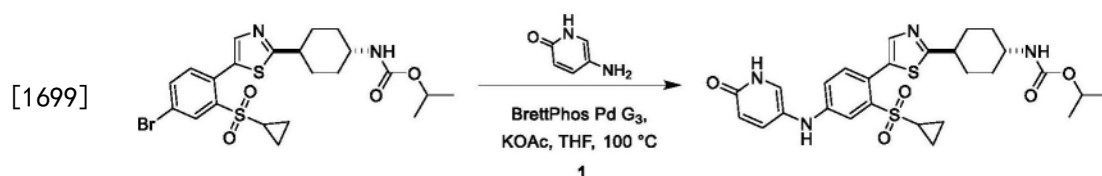
[1695] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.11 (s, 1H) , 7.64 (s, 1H) , 7.45-7.35 (m, 2H) , 7.29

(br s, 1H), 7.20 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03 (br d, J=7.5Hz, 1H), 6.81 (dd, J=2.5, 8.3Hz, 1H), 6.40 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.74 (td, J=6.2, 12.5Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.88 (br t, J=12.0Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.11 (br d, J=11.5Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.8Hz, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 6H), 0.89-0.73 (m, 4H)。

[1696] 实施例96:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1698] 合成方法

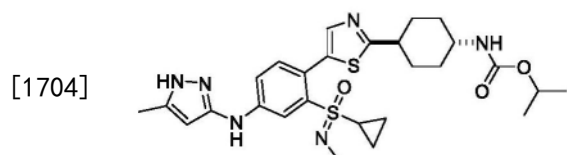


[1700] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(50.0mg, 94.8 μ mol)和5-氨基-2-羟基吡啶(15.7mg, 142 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中, 加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.59mg, 9.48 μ mol)和碳酸铯(92.7mg, 284 μ mol)。反应液于100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 然后经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(33%-53%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(2.50mg)。

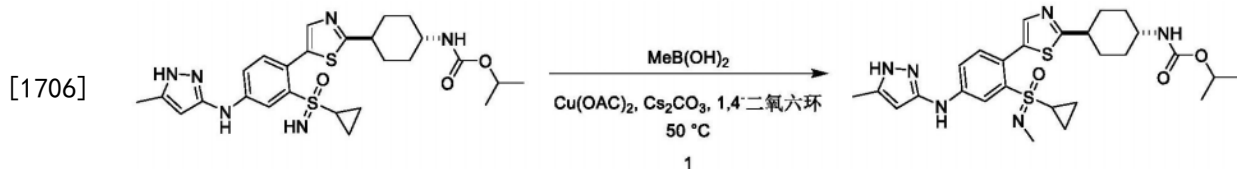
[1701] MS_{m/z}(ESI): 557.0 [M+H]⁺;

[1702] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.83-11.16 (m, 1H), 11.83-11.16 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 1H), 7.41 (dd, J=2.9, 9.6Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.02 (br d, J=7.7Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.6, 8.4Hz, 1H), 6.41 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.74 (td, J=6.3, 12.4Hz, 1H), 3.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 2.91 (tt, J=3.3, 11.8Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.12 (br d, J=11.6Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 6H), 0.99-0.80 (m, 4H)。

[1703] 实施例97:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(N-甲基环丙烷磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯



[1705] 合成方法

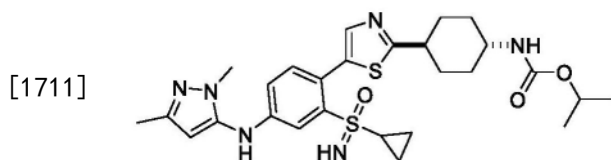


[1707] 将反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙烷磺酰亚胺基) -4- ((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (50.0mg, 92.2 μ mol) 溶于无水二氧六环 (3mL) 中, 加入无水乙酸铜 (1.67mg, 9.35 μ mol) 和碳酸铯 (60.1mg, 184 μ mol)。反应液于 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 5 分钟。甲基硼酸 (6.6mg, 111 μ mol) 加到反应液中。反应液于 50 $^{\circ}$ C 搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完毕。反应液过滤浓缩至干, 加入饱和氯化铵溶液 (10mL) 用乙酸乙酯 (30mL) 萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 制备型高效液相色谱纯化 (YMC-Actus Triart 柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度) (使用水 (含有 0.05% 氨水和 10mmol 的碳酸氢铵) 和乙腈的极性递减 (40% - 60%) 的混合物作为洗脱液) 冻干后得白色固体化合物反式异丙基 (4- (5- (4- ((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) -2- (N-甲基环丙烷磺酰亚胺基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (2.01mg)。

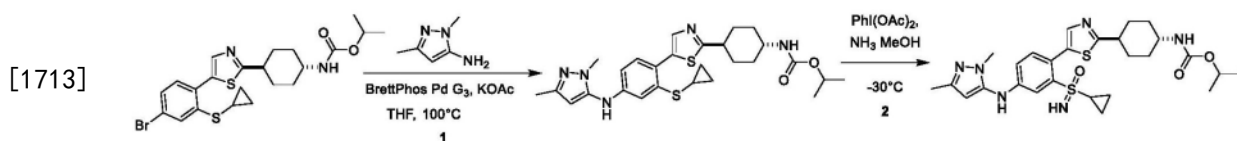
[1708] MS m/z (ESI): 557.0 [M+H] $^{+}$;

[1709] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.80 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.8Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.70 (td, J=6.3, 12.3Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.86 (br t, J=12.0Hz, 1H), 2.16 (s, 4H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.87 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.13-1.11 (m, 6H), 1.06 (br dd, J=6.5, 10.6Hz, 1H), 1.00-0.89 (m, 1H), 0.79-0.69 (m, 1H), 0.65-0.51 (m, 1H)。

[1710] 实施例 98: 反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙烷磺酰亚胺基) -4- ((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成



[1712] 合成方法



[1714] 步骤 1: 反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙基硫基) -4- ((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成:

[1715] 将反式异丙基 (4- (5- (4-溴-2- (环丙基硫基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (200mg, 404 μ mol) 和 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺 (67.3mg, 605 μ mol) 溶于四氢呋喃 (6mL) 中, 加入醋酸钾 (119mg, 1.21mmol) 和甲烷磺酸 (2-二环己基膦) -3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯 (II) (36.6mg, 40.4 μ mol)。反应液在氮气保护下于 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:2) 纯化得到黄色固体化合物反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙

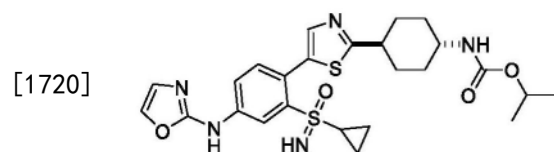
基硫基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(120mg)。

[1716] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

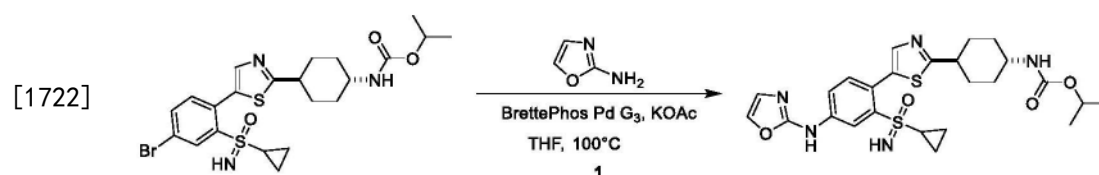
[1717] 将反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基硫基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(120mg, 228 μ mol)溶于氨甲醇溶液(7M, 6mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(1.10g, 3.42mmol),反应液于-30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:2)得到黄色固体。经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(30%-50%)的混合物作为洗脱液)纯化得到黄色固体化合物反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(1.29mg)。MSm/z (ESI): 557.0[M+H]⁺;

[1718] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =8.57 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.21 (br s, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 5H), 1.90 (br d, J=10.1Hz, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 6H), 0.89-0.76 (m, 4H)。

[1719] 实施例99:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-(恶唑-2-基氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1721] 合成方法



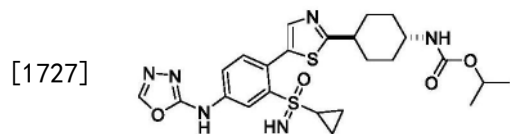
[1723] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(70.0mg, 132 μ mol)和恶唑-2-胺(12.3mg, 146 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,加入醋酸钾(39.1mg, 398 μ mol)和甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(12.0mg, 13.3 μ mol)。反应液在氮气保护下于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(33%-53%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体反式异丙基(4-(5-(2-(环丙烷磺酰亚胺基)-4-(恶唑-2-基氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(12.8mg)。

[1724] MSm/z (ESI): 530.0[M+H]⁺;

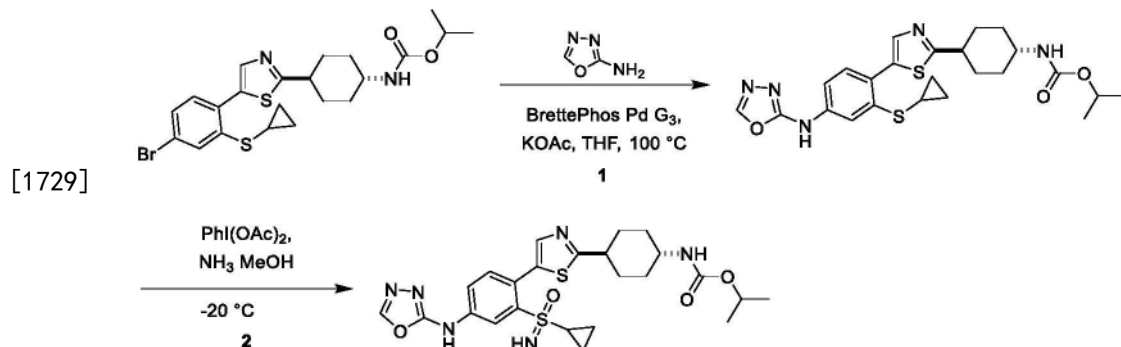
[1725] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.62 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 4.74 (td, J=

6.1, 12.4Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.13 (br d, J=12.3Hz, 2H), 1.91 (br d, J=9.8Hz, 2H), 1.81 (d, J=13.6Hz, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.16-1.05 (d, J=6.0Hz, 6H), 0.96-0.75 (m, 4H).

[1726] 实施例100:反式异丙基(4-(5-(4-((1,3,4-恶二唑-2-基)氨基)-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1728] 合成方法



[1730] 步骤1:反式异丙基(4-(5-(4-((1,3,4-恶二唑-2-基)氨基)-2-(环丙硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1731] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(环丙基硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(90.0mg, 182 μ mol)和1,3,4-噁二唑-2-胺(23.2mg, 272 μ mol)溶于四氢呋喃(5mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(16.5mg, 18.2 μ mol)和乙酸钾(53.5mg, 545 μ mol)。反应液于100 $^{\circ}$ C搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=15:1)得到产物白色固体产物反式异丙基(4-(5-(4-((1,3,4-恶二唑-2-基)氨基)-2-(环丙硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(51.0mg)。MSm/z (ESI): 537.4[M+H]⁺;

[1732] 步骤2:反式异丙基(4-(5-(4-((1,3,4-恶二唑-2-基)氨基)-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1733] 将反式异丙基(4-(5-(4-((1,3,4-恶二唑-2-基)氨基)-2-(环丙硫基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(25.0mg, 50.0 μ mol)溶于氨甲醇溶液(1.25mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(242mg, 751 μ mol),反应液于-20 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(4-((1,3,4-恶二唑-2-基)氨基)-2-(环丙烷磺酰亚胺基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(2.18mg)。MSm/z (ESI): 531.0[M+H]⁺;

[1734] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (br d, J=7.8Hz, 1H), 4.74 (td, J=6.2, 12.5Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.92 (ddd, J=3.3,

氨基甲酸叔丁基酯的合成:

[1748] 将(4-溴-3-(环丁硫基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(10.0g, 27.9mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(28.3g, 112mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中,在氮气条件下加入乙酸钾(8.22g, 83.7mmol)和1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钨二氯甲烷(2.28g, 2.79mmol)。反应液于100℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到黄色固体产物N-[3-环丁基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯(8.70g)。

[1749] MS_{m/z} (ESI): 406.2 [M+H]⁺;

[1750] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.52 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (s, 2H), 1.26 (s, 12H)。

[1751] 步骤5:反式异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丁基硫烷基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1752] 将N-[3-环丁基硫烷基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯(8.60g, 22.0mmol)和反式异丙基(4-(5-溴噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(7.63g, 22.0mmol)溶于无水二氧六环(300mL)中,加入饱和碳酸钠溶液(40mL),在氮气条件下加入1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钨二氯甲烷(1.79g, 2.20mmol)。反应液于100℃搅拌反应10小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:3)得到黄色固体产物反式异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丁基硫烷基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(6.50g)。

[1753] MS_{m/z} (ESI): 546.3 [M+H]⁺;

[1754] 步骤6:反式异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丁基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:将反式异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丁基硫烷基-苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(6.50g, 11.91mmol)溶于无水甲醇(100mL)中,加入4M的盐酸二氧六环(100mL)。反应液于30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后用二氯甲烷(300mL*3)和饱和碳酸钠溶液萃取,有机相合并干燥,过滤,滤液减压浓缩至干得到棕色油状产物反式异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丁基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(4.00g)。

[1755] MS_{m/z} (ESI): 446.2 [M+H]⁺;

[1756] 步骤7:反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丁基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:将反式异丙基N-[4-[5-(4-氨基-2-环丁基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(3.90g, 8.75mmol)和亚硝酸叔丁酯(3.91g, 37.89mmol)溶于乙腈(100mL)中,在氮气条件下加入溴化亚铜(2.54g, 17.7mmol)。反应液于25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后用乙酸乙酯(400mL*3)和饱和氯化铵水溶液(400mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤旋干,再经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到棕色固体产物反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丁基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.00g)。

[1757] MS_{m/z} (ESI): 509.1; 511.1 [M+H]⁺;

[1758] 步骤8:反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(环丁基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己

基]氨基甲酸酯的合成:将反式异丙基N-[4-[5-(4-溴-2-环丁基硫烷基-苯基)噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(950mg,1.86mmol)溶于氨7M甲醇溶液(66.6mL)中,加入二乙酰氧基碘苯(9.01g,27.97mmol)。反应液于-20℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:2)得到棕色油状产物反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(环丁基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.00g)。

[1759] MS_{m/z}(ESI):540.0;542.0[M+H]⁺;

[1760] 步骤9:异丙基N-[4-[5-[2-(环丁基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1761] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(环丁基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(100mg,555μmol)溶于无水四氢呋喃(6mL)中,在氮气条件下加入乙酸钾(108mg,1.11mmol)和甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(33.5mg,37.0μmol)。反应液于100℃搅拌反应5小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:3)得到棕色固体产物异丙基N-[4-[5-[2-(环丁基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(130mg)。

[1762] MS_{m/z}(ESI):641.1[M+H]⁺;

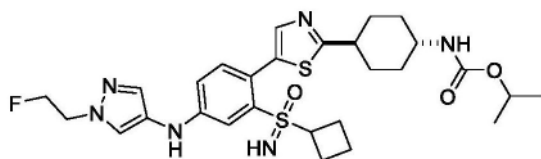
[1763] 步骤10:反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰亚胺基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成将异丙基N-[4-[5-[2-(环丁基磺酰亚胺基)-4-]](5-甲基-1-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(130mg,203μmol)溶于无水甲醇(2mL)中,再加入4M的盐酸二氧六环(2mL),反应液于30℃搅拌反应5小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱:5μm二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体反式异丙基(4-(5-(2-(环丁基磺酰亚胺基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(43.8mg)。

[1764] MS_{m/z}(ESI):557.1[M+H]⁺;

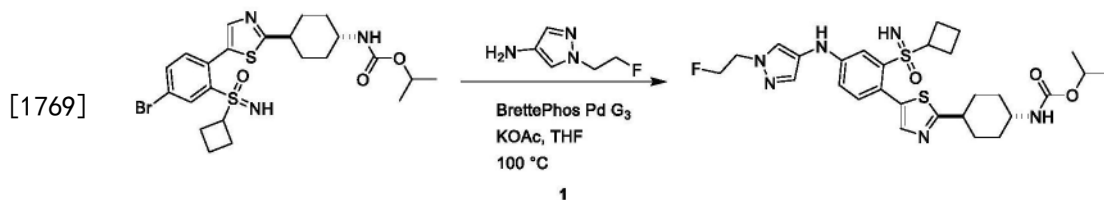
[1765] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=11.93-11.69(m,1H),8.95(s,1H),8.06(d,J=2.1Hz,1H),7.70-7.50(m,2H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.02(br d,J=7.8Hz,1H),5.64(s,1H),4.75(s,1H),4.16(s,1H),3.60(t,J=8.2Hz,1H),3.32-3.26(m,1H),2.90(tt,J=3.4,11.8Hz,1H),2.35-2.26(m,1H),2.20(s,3H),2.18-2.09(m,3H),2.01-1.74(m,6H),1.63-1.48(m,2H),1.41-1.27(m,2H),1.17-1.06(m,6H)。

[1766] 实施例102:反式异丙基N-[4-[5-[2-(环丁基磺酰亚胺基)-4-]][1-(2-氟乙基)吡唑-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成

[1767]



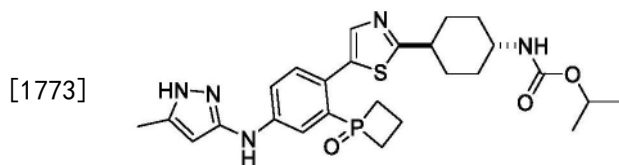
[1768] 合成方法



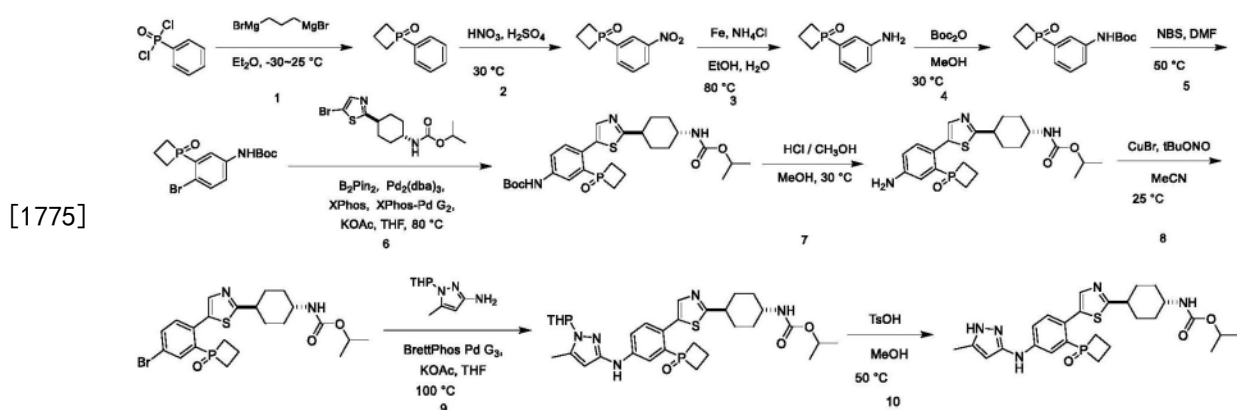
[1770] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(环丁基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(100mg, 185 μ mol)和1-(2-氟乙基)吡唑-4-胺(35.8mg, 277 μ mol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中,在氮气条件下加入乙酸钾(KOAc(54.4mg, 555 μ mol)和甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯基-2-基)钯(II)(16.7mg, 18.5 μ mol)。反应液100 $^{\circ}$ C搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(30%-50%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体反式异丙基N-[4-[5-[2-(环丁基磺酰亚胺基)-4-][[1-(2-氟乙基)吡唑-4-基]氨基]苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(10.3mg)。MSm/z(ESI):589.1[M+H]⁺;

[1771] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =8.23(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.54(br s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.17(br d, J=8.3Hz, 1H), 7.02(br d, J=7.3Hz, 1H), 6.90(br d, J=8.0Hz, 1H), 4.89-4.66(m, 3H), 4.48-4.32(m, 2H), 4.23(s, 1H), 3.63-3.51(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 2.89(br t, J=11.7Hz, 1H), 2.32-2.07(m, 4H), 1.99-1.69(m, 6H), 1.62-1.46(m, 2H), 1.33(q, J=11.4Hz, 2H), 1.16-1.05(m, 6H)。

[1772] 实施例103:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成



[1774] 合成方法



[1776] 步骤1:1-苯基磷杂丁环烷1-氧化的合成:

[1777] 将苯磷酰二氯(28.9g, 148mmol)溶于乙醚(300mL)中,氮气保护下在-30 $^{\circ}$ C加入溴-[3-(溴镁)丙基]镁(37.2g, 148mmol)。反应液呈现灰色悬浮液在25 $^{\circ}$ C搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入饱和氯化铵(1L),用乙酸乙酯萃取(3L)萃取3次。有机相用

无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物1-苯基磷杂丁环烷1-氧化(3.90g,粗品)为黄色油状物。

[1778] MS_{m/z} (ESI): 166.8 [M+H]⁺;

[1779] 步骤2: 1-(3-硝基苯基)磷1-氧化物的合成:

[1780] 将-苯基磷杂丁环烷1-氧化(3.90g, 7.04mmol)溶于浓硫酸(30mL)中, 0℃下加入浓硝酸(1.33g, 21.1mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入水(30mL), 然后用二氯甲烷(150mL)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得粗品1-(3-硝基苯基)磷1-氧化物(3.00g)为黄色油状物。

[1781] MS_{m/z} (ESI): 211.9 [M+H]⁺;

[1782] 步骤3: 1-(3-氨基苯基)磷1-氧化物的合成:

[1783] 将1-(3-硝基苯基)磷1-氧化物(3.00g, 4.26mmol)溶于无水乙醇(40mL)和水(8mL)中, 氮气保护下加入还原铁粉(1.43g, 25.6mmol)和氯化铵(2.28g, 42.6mmol)。反应液呈现黑色悬浮液在80℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液趁热过滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物1-(3-氨基苯基)磷1-氧化物(646mg)为黄色固体。

[1784] MS_{m/z} (ESI): 181.9 [M+H]⁺;

[1785] 步骤4: (3-(1-氧化磷基-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1786] 将1-(3-氨基苯基)磷1-氧化物(646mg, 3.57mmol)溶于甲醇(35mL)中, 在30℃加入BOC酸酐(11.7g, 53.5mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。向反应液中加入氨水(10mL), 反应液在30℃搅拌反应2小时, 然后用二氯甲烷(20mL)萃取, 有机层用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物(3-(1-氧化磷基-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.50g)为白色固体。

[1787] MS_{m/z} (ESI): 282.1 [M+H]⁺;

[1788] 步骤5: 4-溴-3-(1-氧化磷基-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1789] 将(3-(1-氧化磷基-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.40g, 4.98mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中, 加入N-溴代丁二酰亚胺(1.77g, 9.95mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在50℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物4-溴-3-(1-氧化磷基-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g)为白色固体物。

[1790] MS_{m/z} (ESI): 360.0 [M+H]⁺;

[1791] 步骤6: 反式异丙基(4-(5-(4-叔丁氧基羰基氨基)-2-(1-氧化磷基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1792] 将4-溴-3-(1-氧化磷基-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(482mg, 1.39mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(597mg, 2.35mmol)溶于无水四氢呋喃(18mL)中, 氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(127mg, 138μmol)和2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(66.2mg, 139μmol), 氯(2-二环己基磷基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(109mg, 139μmol)和醋酸钾(409mg, 4.16mmol)。反应液呈现黑黄色悬浮液在80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(10mL), 用乙酸乙酯(30mL)萃取。有机层

用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得化合物反式异丙基(4-(5-(4-叔丁氧基羰基氨基)-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(649mg)为黄色固体物。 $\text{MSm/z (ESI): } 548.4[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1793] 步骤7:反式异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成

[1794] 将反式异丙基(4-(5-(4-叔丁氧基羰基氨基)-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(600mg, 1.10mmol)溶于无水甲醇(3mL)中,加入盐酸/甲醇(4M, 8.22mL)。反应液呈现黄色悬浮液在30℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠溶液(30mL),用二氯甲烷(90mL)萃取三次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干得反式异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(410mg,粗品)为白色固体。

[1795] $\text{MSm/z (ESI): } 448.1[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1796] 步骤8:反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1797] 将反式异丙基(4-(5-(4-氨基-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(300mg, 670 μmol)溶于乙腈(360mL)中,氮气保护下加入亚硝酸叔丁酯(1.38g, 13.4mmol, 1.59mL),反应液搅拌反应1小时。氮气保护下加入溴化亚铜(1.92g, 13.4mmol),反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应15小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和氯化铵(150mL),用二氯甲烷(90mL)萃取三次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=6:1)得化合物反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(245mg)为白色固体。

[1798] $\text{MSm/z (ESI): } 512.9[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1799] 步骤9:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成:

[1800] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(1-氧化膦基-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(100mg, 196 μmol)和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(70.8mg, 392 μmol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中,氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(17.7mg, 19.6 μmol)和醋酸钾(57.6mg, 586 μmol)。反应液呈现黑色悬浮液在100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(5mL),用乙酸乙酯(9mL)萃取三次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=8:1)得化合物反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(80.0mg)为白色固体。

[1801] $\text{MSm/z (ESI): } 612.1[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1802] 步骤10:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成:

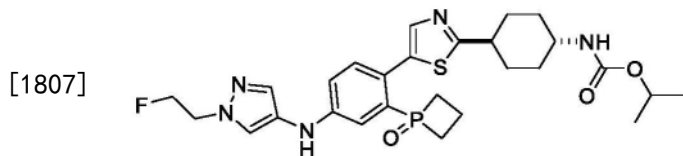
[1803] 将反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(80.0mg, 131 μmol)溶于无水甲醇(2mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(113mg, 654 μmol)。反应液呈现黑色悬浮液

在50℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠(5mL)，用二氯甲烷(9mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱, 5μm二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(30%-50%))的混合物作为洗脱液)得化合物反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(36.77mg)为白色固体。

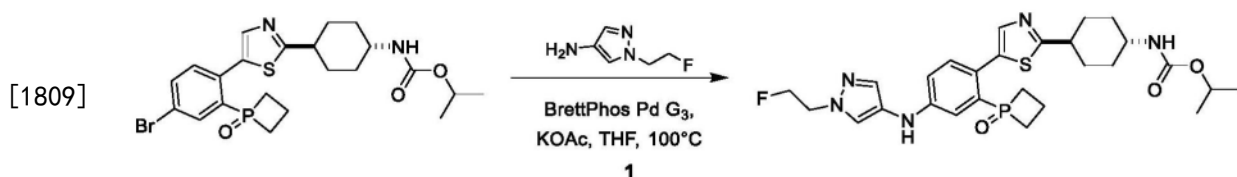
[1804] MS_{m/z}(ESI): 528.1 [M+H]⁺;

[1805] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (br d, J=14.6Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (br d, J=8.5Hz, 1H), 7.36 (dd, J=4.6, 8.4Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.8Hz, 1H), 6.84-6.46 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.74 (td, J=6.3, 12.5Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (br d, J=11.3Hz, 2H), 2.02-1.77 (m, 3H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 6H), 1.23-1.06 (m, 1H)。

[1806] 实施例104: 反式异丙基(4-(5-(4-((1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成



[1808] 合成方法



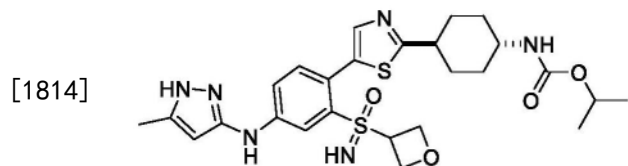
[1810] 将反式异丙基(4-(5-(4-溴-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(50mg, 97.8μmol)和1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-胺(25.3mg, 195μmol)溶于四氢呋喃(4mL)中,在氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(8.86mg, 9.78μmol),和乙酸钾(28.8mg, 293μmol)。反应液100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 5μm二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(38%-58%))的混合物作为洗脱液)纯化得到化合物反式异丙基(4-(5-(4-((1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-(1-氧负基磷杂丁环烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(44.04mg)。

[1811] MS_{m/z}(ESI): 560.0 [M+H]⁺;

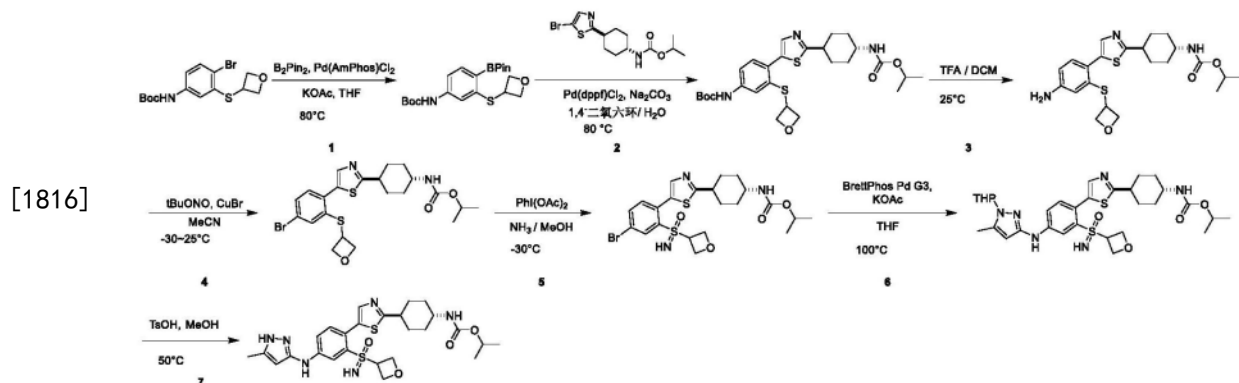
[1812] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H), 7.08-6.92 (m, 2H), 4.83 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.10 (br d, J=11.6Hz, 2H), 1.90 (br d, J=10.1Hz, 1H), 2.01-1.77 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.40-

1.25 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 7H)

[1813] 实施例105:反式异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1815] 合成方法



[1817] 步骤1:N-[3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯的合成:

[1818] 将N-[4-溴-3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(10.0g,27.8mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(28.2g,111mmol)溶于四氢呋喃(200mL)中,在氮气保护下加入二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钯(II)(1.97g,2.78mmol),和乙酸钾(5.45g,55.5mmol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到黄色物质N-[3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯(130mg)。

[1819] MS_{m/z}(ESI):430.1[M+Na]⁺;

[1820] 步骤2:反式异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1821] 将N-[3-(氧杂环丁-3-基硫烷基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁基酯(5.50g,13.5mmol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(4.26g,12.3mmol)溶于水(10mL)和二氧六环(100mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(1.00g,1.23mmol)和碳酸钠(2.60g,24.6mmol)。反应液80℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色物质反式异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.0g)。

[1822] MS_{m/z}(ESI):548.2[M+H]⁺;

[1823] 步骤3:反式异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1824] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(80.0mg,138μmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,加入三氟乙

酸(15.4g,135mmol,10mL)。反应液25℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和碳酸钠30mL,往反应液中加入90mL二氯甲烷(30mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干得到黄色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.80g,粗品)。

[1825] MS_{m/z}(ESI):448.2[M+H]⁺;

[1826] 步骤4:反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1827] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-氨基-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.0g,2.23mmol)溶于乙腈(20mL)中,在-30℃加入亚硝酸叔丁酯(691mg,6.70mmol,797μL),反应液25℃搅拌反应1小时。将溴化亚铜(801.19mg,5.59mmol)在-30℃加入到反应液,反应液25℃搅拌反应15小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。加入饱和氯化铵100mL,往反应液中加入300mL二氯甲烷(100mL*3),有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经柱层析纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色物质反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(120mg)。

[1828] MS_{m/z}(ESI):511.1[M+H]⁺;

[1829] 步骤5:反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1830] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基硫烷基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(50mg,97.8μmol)溶于氨甲醇(7M,3mL)中,加入醋酸碘苯(472mg,1.47mmol)。反应液-30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到黄色固体反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20.0mg)。

[1831] MS_{m/z}(ESI):542.1[M+H]⁺;

[1832] 步骤6:反式异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

[1833] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20.0mg,36.9μmol)和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(7.35mg,40.6μmol)溶于四氢呋喃(2mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(3.34mg,3.69μmol)和乙酸钾(7.24mg,73.7μmol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后经薄层色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到黄色产物反式异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(20.0mg)。

[1834] MS_{m/z}(ESI):643.3[M+H]⁺;

[1835] 步骤7:反式异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:

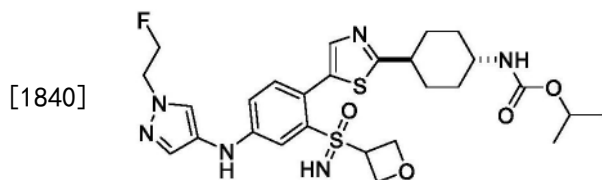
[1836] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧

杂环丁-3-基磺酰亚胺基) 苯基]噻唑-2-[基]环己基]氨基甲酸酯(20.0mg, 31.1 μ mol)溶于甲醇(2mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(26.8mg, 156 μ mol)。反应液50℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL饱和碳酸氢钠溶液,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini-NX柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水和10mM碳酸铵)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式异丙基N-[4-[5-[4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(2.53mg)为白色固体。

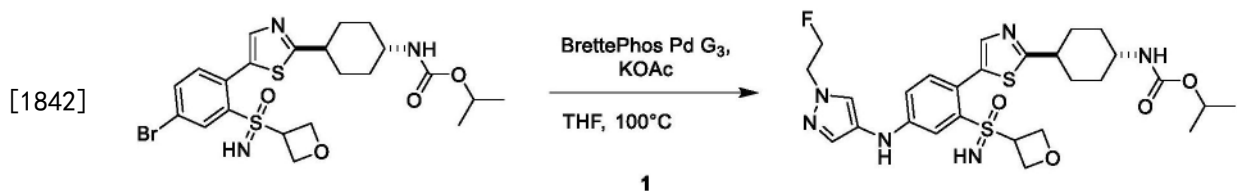
[1837] MS_{m/z} (ESI): 559.0 [M+H]⁺;

[1838] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =11.85 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.5Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (br d, J=11.5Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[1839] 实施例106:反式异丙基N-[4-[5-[4-[[1-(2-氟乙基)吡唑-4-基]氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成



[1841] 合成方法



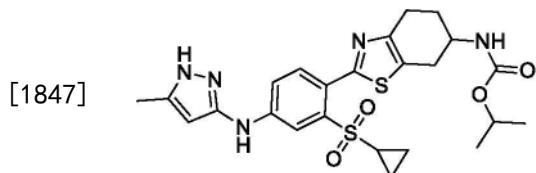
[1843] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(30mg, 55.3 μ mol)和1-(2-氟乙基)吡唑-4-胺(7.86mg, 60.8 μ mol)溶于四氢呋喃(2mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(5.01mg, 5.53 μ mol)和乙酸钾(5.43mg, 55.3 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入9mL乙酸乙酯(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得白色固体化合物反式异丙基N-[4-[5-[4-[[1-(2-氟乙基)吡唑-4-基]氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰亚胺基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(1.02mg)。

[1844] MS_{m/z} (ESI): 591.0 [M+H]⁺;

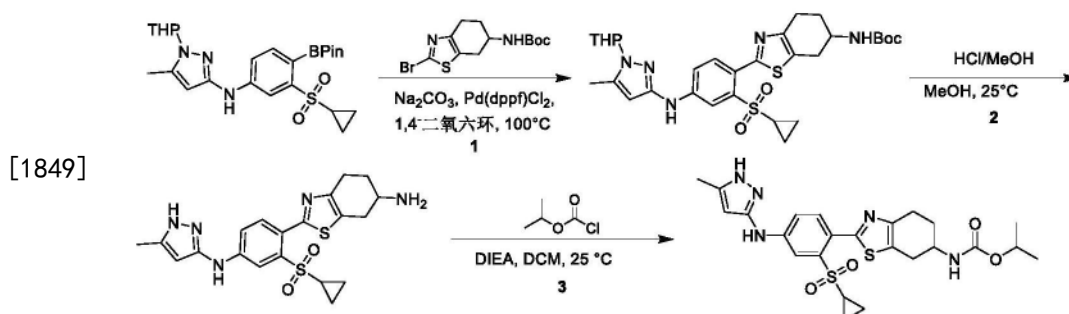
[1845] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (br d, J=7.5Hz, 1H), 6.93 (dd, J=

2.6, 8.4Hz, 1H), 4.84 (t, J=4.6Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 3H), 4.45 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.38 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[1846] 实施例107: 叔丁基 (2- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) -4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸酯的合成



[1848] 合成方法



[1850] 步骤1: 叔丁基 (2- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) -4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸酯的合成:

[1851] 将N- (3- (环丙基磺酰基) -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基) -5-甲基-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑-3-胺 (402mg, 825 μ mol) 和 (2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (250mg, 750 μ mol) 溶于二氧六环 (6mL) 中, 加入 [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (61.3mg, 75.0 μ mol) 和碳酸钠水溶液 (2M, 1mL)。反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 然后经柱层析色谱纯化 (二氧化硅, 石油醚: 四氢呋喃=2:1) 得到化合物叔丁基 (2- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) -4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸酯 (420mg) 为白色固体。

[1852] MS m/z (ESI): 614.5 [M+H] $^+$;

[1853] 步骤2: 2- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) -4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺的合成:

[1854] 将叔丁基 (2- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) -4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸酯 (420mg, 534 μ mol) 溶于甲醇溶液 (3mL) 中, 加入盐酸/甲醇 (4M, 3mL), 反应液于25℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 加入氨水调节pH到7。得到化合物2- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) -4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺 (250mg, 粗品) 为白色固体。

[1855] MS m/z (ESI): 430.1 [M+H] $^+$;

[1856] 步骤3: 异丙基 (2- (2- (环丙基磺酰基) -4- ((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 苯基) -

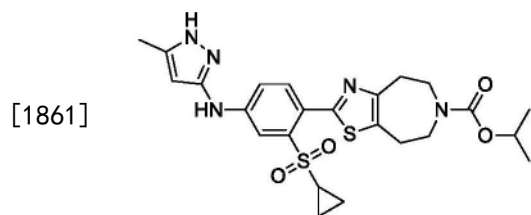
4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯的合成:

[1857] 将2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺(250mg, 582 μ mol)溶于二氯甲烷(3mL)中,加入氯甲酸异丙酯(71.3mg, 582 μ mol, 80.8 μ L)和N,N-二异丙基乙胺(226mg, 1.75mmol, 304 μ L)。反应液25℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入氨水调节pH到8,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(38%-58%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物异丙基(2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸酯(71.0mg)。

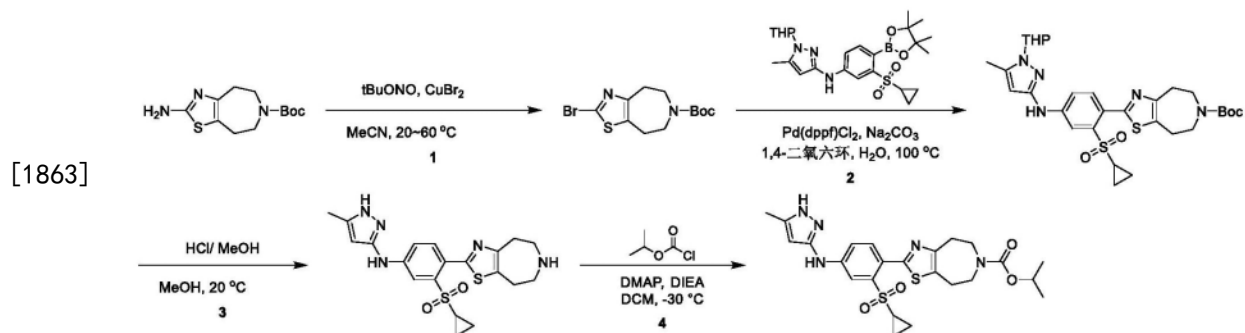
[1858] MS m/z (ESI): 516.0 [M+H] $^{+}$;

[1859] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =11.91 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.66 (br d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (br d, J=7.0Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.77 (td, J=6.1, 12.4Hz, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.09 (br dd, J=4.6, 16.2Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (br d, J=14.3Hz, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 6H), 1.11-0.98 (m, 4H)。

[1860] 实施例108:异丙基2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-d]氮杂-6(5H)-羧酸盐的合成:



[1862] 合成方法



[1864] 步骤1:2-溴-4,5,7,8-四氢噻唑并[4,5-d]氮杂6-羧酸叔丁酯的合成:

[1865] 将亚硝酸叔丁酯(191mg, 1.86mmol)和溴化铜(414mg, 1.86mmol)溶于无水乙腈(6mL)中。反应液于20℃搅拌0.5小时。然后在60℃下加入2-氨基-4,5,7,8-四氢噻唑(4,5-d)氮杂6-羧酸叔丁酯(0.25g, 928 μ mol)。反应液呈现蓝色悬浮液在60℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。加入水(5mL),用乙酸乙酯(3mL)萃取3次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=4:1)得化合物2-溴-4,5,7,8-四氢噻唑并[4,5-d]氮杂6-羧酸叔丁酯)为黄色油状液体。

[1866] MS_{m/z} (ESI): 333.0; 335.0 [M+H]⁺;

[1867] 步骤2:叔-丁基2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-d]氮杂卓-6(5H)-甲酰基酯的合成:

[1868] 将2-溴-4,5,7,8-四氢噻唑并[4,5-d]氮杂6-羧酸叔丁酯(0.13g, 390μmol), N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(228mg, 468μmol)和碳酸钠(82.6mg, 780μmol)溶于水(0.5mL)和1,4-二氧六环(2.5mL)中。氮气保护下,加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(31.8mg, 39.0μmol)。反应液呈现棕色悬浮液在100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。将反应液过滤,减压浓缩至干。加入水(10mL),二氯甲烷(10mL)萃取3次,有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=4:1)得产物叔-丁基2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-d]氮杂卓-6(5H)-甲酰基酯(0.19g)为黄色油状液体。

[1869] MS_{m/z} (ESI): 614.1 [M+H]⁺;

[1870] 步骤3:N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢-4H-噻唑[4,5-d]氮杂-2-基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺的合成将叔-丁基2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-d]氮杂卓-6(5H)-甲酰基酯(0.18g, 293μmol)溶于甲醇(1mL)中。在20℃下加入盐酸/甲醇(4M, 2mL)。反应液呈现黄色溶液在20℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干得产物N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢-4H-噻唑[4,5-d]氮杂-2-基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(0.12g, 粗品)为白色固体。

[1871] MS_{m/z} (ESI): 430.1 [M+H]⁺;

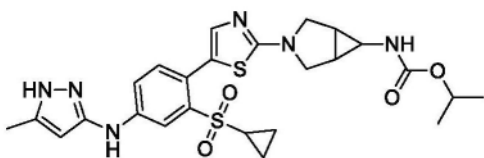
[1872] 步骤4:异丙基2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-d]氮杂-6(5H)-羧酸盐的合成将N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(5,6,7,8-四氢-4H-噻唑[4,5-d]氮杂-2-基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(0.12g, 257μmol), 4-二甲氨基吡啶(62.9mg, 515μmol), N,N-二异丙基乙胺(332mg, 2.58mmol)溶于无水二氯甲烷(3mL)中。在-30℃下加入氯甲酸异丙酯(63.1mg, 515μmol)。反应液呈现黄色溶液在-30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。将反应液减压浓缩至干,用甲醇(0.1mL)溶解后,用氨甲醇溶液(7M)调pH至10。经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱: 5μm 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度; 使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物异丙基2-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-d]氮杂-6(5H)-羧酸盐(40.00mg)为白色固体。

[1873] MS_{m/z} (ESI): 516.1 [M+H]⁺;

[1874] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=11.92 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.85 (spt, J=6.2Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 5H), 3.02 (td, J=4.8, 15.8Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.23-1.13 (m, 6H), 1.12-0.97 (m, 3H), 1.12-0.97 (m, 1H)。

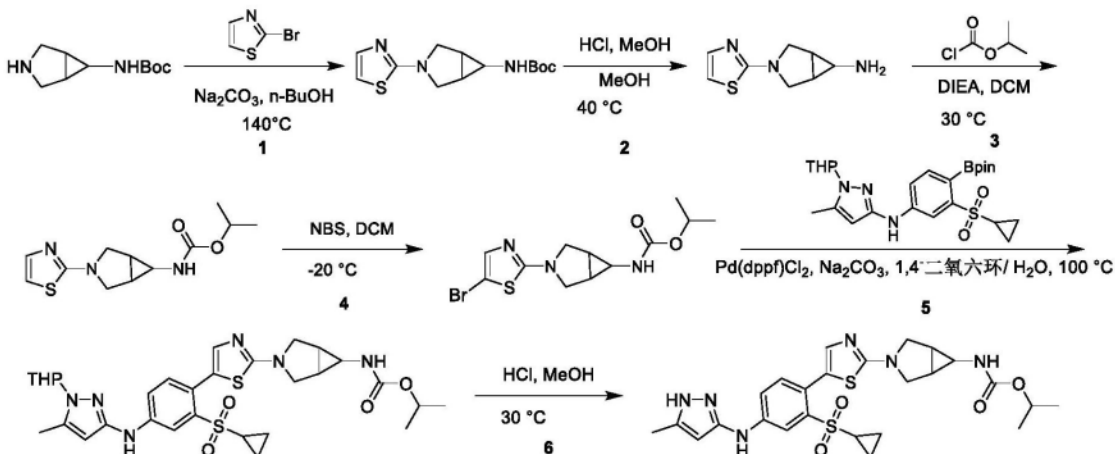
[1875] 实施例109:异丙基(3-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己酮-6-基)氨基甲酸酯的合成

[1876]



[1877] 合成方法

[1878]



[1879] 步骤1: (3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1880] 将3-氮杂双环[3.1.0]己-6-氨基甲酸叔丁酯(220mg, 1.11mmol)和2-溴噻唑(546mg, 3.33mmol)溶于正丁醇(4mL)中。反应液于140℃搅拌反应5小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:3)得到白色固体产物(3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6基)氨基甲酸叔丁酯(120mg)。

[1881] $\text{MSm/z (ESI): } 282.1 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[1882] 步骤2: 3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺的合成:

[1883] 将(3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6基)氨基甲酸叔丁酯(78.0mg, 277 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,然后将盐酸/甲醇(4M, 2.08mL)加入反应液。反应液40℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。过滤并减压浓缩至干得到粗品黄色油状产物3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺(50.0mg)。MSm/z (ESI): 182.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1884] 步骤3: 异丙基(3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6基)氨基甲酸酯的合成:

[1885] 将3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺(50mg, 276 μ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中,然后加入氯甲酸异丙酯的二氯甲烷(2mL, 50.7mg, 414 μ mol)和N,N-二异丙基乙胺(357mg, 2.76mmol)。反应液30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到白色固体物质异丙基(3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6基)氨基甲酸酯(50.0mg)。

[1886] $\text{MSm/z (ESI): } 268.0 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[1887] 步骤4: 异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6基)氨基甲酸酯的合成:

[1888] 将异丙基(3-(噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6基)氨基甲酸酯(45.0mg, 168 μ mol)溶于二氯甲烷(1mL)中,然后在-20℃条件下加入溶于二氯甲烷(1mL)的N-溴代丁二酰亚胺(29.9mg, 168 μ mol)。反应液-20℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到白色固体物质异丙基(3-

(5-溴噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己6-基)氨基甲酸酯(50.0mg)。

[1889] MS_{m/z} (ESI): 347.9 [M+H]⁺;

[1890] 步骤5: 异丙基(3-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-)((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己基6-基)氨基甲酸酯的合成:

[1891] 将异丙基(3-(5-溴噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己6-基)氨基甲酸酯(50.0mg, 144μmol)和N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]-5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(84.5mg, 173μmol)溶于二氧六环(3mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(5.90mg, 7.22μmol)和碳酸钠(2M, 600μL)。反应液100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,往反应液中加入9mL二氯甲烷(3mL*3)和5mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:4)得到黄色固体物质异丙基(3-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-)((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己基6-基)氨基甲酸酯(60.0mg)。MS_{m/z} (ESI): 627.1 [M+H]⁺;

[1892] 步骤6: 异丙基(3-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己酮-6-基)氨基甲酸酯的合成:

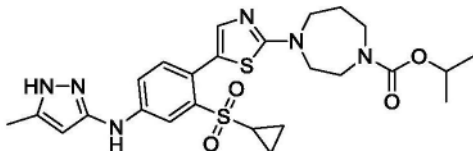
[1893] 将异丙基(3-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-)((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己基6-基)氨基甲酸酯(60.0mg, 76.6μmol)溶于甲醇(1mL)中,然后将盐酸/甲醇(4M, 1.15mL)加入反应液。反应液30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18柱: 5μm二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度; 使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(25%-45%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体异丙基(3-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己酮-6-基)氨基甲酸酯(4.78mg)。

[1894] MS_{m/z} (ESI): 543.0 [M+H]⁺;

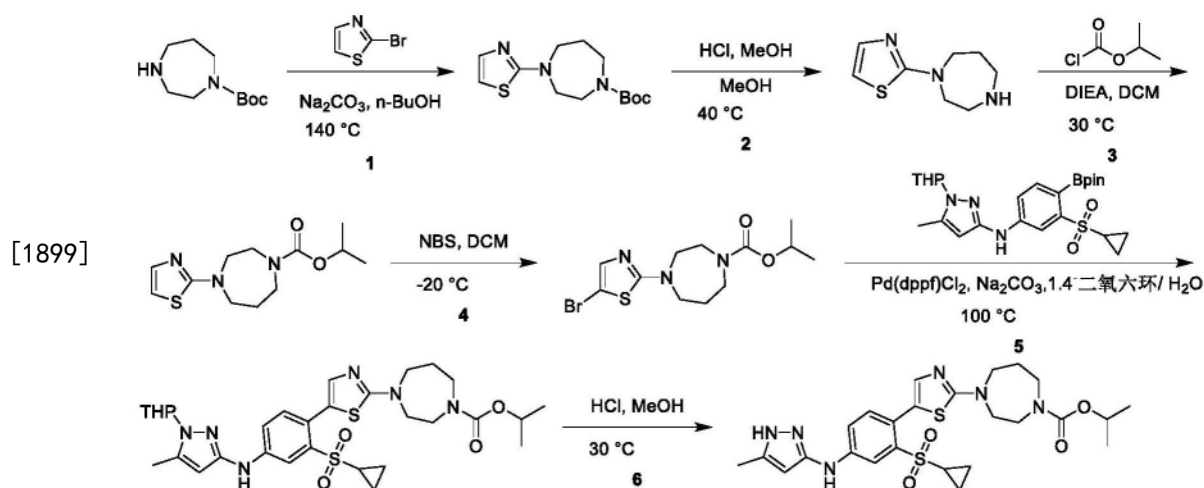
[1895] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.92-4.75 (m, 1H), 3.61-3.39 (m, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.30 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.82 (br s, 2H), 1.17-1.05 (m, 6H), 1.02-0.83 (m, 4H)。

[1896] 实施例110: 异丙基4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯的合成

[1897]



[1898] 合成方法



[1900] 步骤1:4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯的合成:

[1901] 将1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯(4.09g,24.9mmol)和2-溴噻唑(5g,24.97mmol)溶于正丁醇(50mL)中。反应液于140℃搅拌反应5小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,减压浓缩至干,然后经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:3)得到黄色油状产物4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯(2.50g)。MSm/z (ESI):284.2[M+H]⁺;

[1902] 步骤2:2-(1,4-二氮杂-1-基)噻唑的合成:

[1903] 将4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯(438mg,1.55mmol)溶于甲醇(6mL)中,然后将盐酸/甲醇(4M,11.6mL)加入反应液中。反应液于40℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。过滤,并减压浓缩至干,得到白色固体产物2-(1,4-二氮杂-1-基)噻唑(283mg,粗品)。

[1904] MSm/z (ESI):184.1[M+H]⁺;

[1905] 步骤3:异丙基4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯的合成:

[1906] 将2-(1,4-二氮杂-1-基)噻唑(283mg,1.55mmol)溶于二氯甲烷(4mL)中,然后加入溶于二氯甲烷(4mL)的氯甲酸异丙酯(284mg,2.32mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.00g,15.5mmol)。反应液于30℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经柱层析色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到白色固体物质异丙基4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯(200mg)。MSm/z (ESI):270.1[M+H]⁺;

[1907] 步骤4:4-(5-溴噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸异丙酯的合成:

[1908] 将异丙基4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯(100mg,371μmol)溶于二氯甲烷(3mL)中,然后在-20℃条件下加入溶于二氯甲烷(3mL)的N-溴代丁二酰亚胺(66.1mg,371μmol)。反应液于-20℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,经薄层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到黄色固体物质4-(5-溴噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸异丙酯(260mg)。

[1909] MSm/z (ESI):349.8[M+H]⁺;

[1910] 步骤5:异丙基4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯的合成:

[1911] 将4-(5-溴噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸异丙酯(130mg,373μmol)和N-[3-环丙基磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]-5-甲基-1-四氢吡喃-2-

基-吡唑-3-胺 (218mg, 448 μ mol) 溶于二氧六环 (5mL) 中, 然后在通氮气条件下加入 [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (15.2mg, 18.7 μ mol) 和碳酸钠 (2M, 1mL)。反应液 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 往反应液中加入 30mL 二氯甲烷 (10mL*3) 和 5mL 水, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化 (二氧化硅, 石油醚:四氢呋喃=1:2) 得到黄色固体物质异丙基 4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯 (162mg)。

[1912] MS_{m/z} (ESI): 629.1 [M+H]⁺;

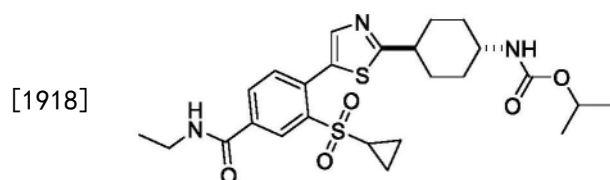
[1913] 步骤6: 异丙基 4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯的合成:

[1914] 将异丙基 4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯 (81.0mg, 129 μ mol) 溶于甲醇 (1mL) 中, 然后将盐酸/甲醇 (4M, 1.93mL) 加入反应液。反应液于 30 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完毕。减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化 (YMC-Actus Triart C18 柱: 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度; 使用水 (含有 0.225% 甲酸) 和乙腈的极性递减 (30%-50%)) 的混合物作为洗脱液) 纯化得到白色固体化合物异丙基 4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸酯 (4.65mg)。

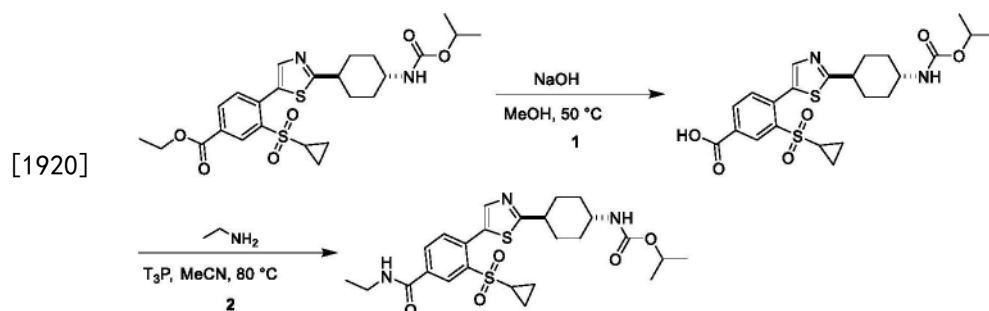
[1915] MS_{m/z} (ESI): 545.0 [M+H]⁺;

[1916] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.67-7.45 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.81-4.58 (m, 1H), 3.63 (br s, 5H), 3.30-3.20 (m, 3H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 4H)。

[1917] 实施例111: 反式异丙基 4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-(乙基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



[1919] 合成方法



[1921] 步骤1: 反式3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)苯甲酸的合成:

[1922] 将反式3-(环丙基磺酰基)-4-(2-((4-((异丙氧基羰基)氨基)环己基)噻唑-5-基)

苯甲酸乙酯 (80.0mg, 154 μ mol) 溶于无水甲醇 (3mL) 中, 氢氧化钠水溶液 (2M, 230 μ L)。反应液于 50 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 加入水 (5mL) 用乙酸乙酯 (9mL) 萃取 3 次, 然后往水相加入稀盐酸调节 pH 至 3, 水相用乙酸乙酯 (9mL) 萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到白色固体化合物反式 3- (环丙基磺酰基) -4- (2- ((4- ((异丙氧基羰基) 氨基) 环己基) 噻唑-5-基) 苯甲酸 (60.0mg)。

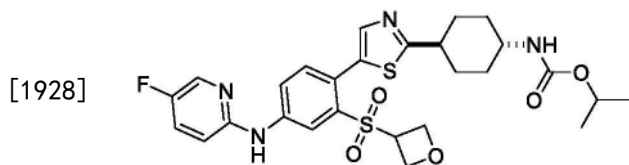
[1923] MS m/z (ESI): 493.0 [M+H] $^{+}$;

[1924] 步骤 2: 反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙基磺酰基) -4- (乙基氨基甲酰基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯的合成:

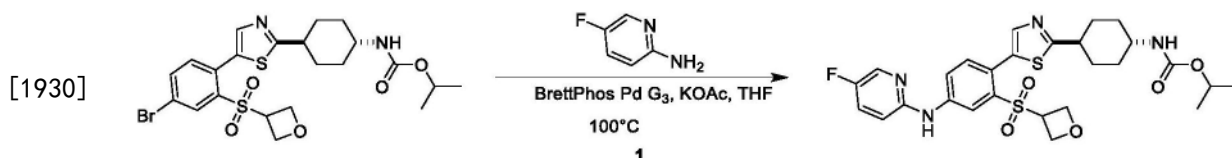
[1925] 将反式 3- (环丙基磺酰基) -4- (2- ((4- ((异丙氧基羰基) 氨基) 环己基) 噻唑-5-基) 苯甲酸 (60.0mg, 122 μ mol) 和无水乙胺 (54.9mg, 1.22mmol) 溶于乙腈 (2mL) 中, 加入三正丙基环磷酸酯 50% 乙酸乙酯溶液 (116mg, 365 μ mol, 108 μ L), 反应液于 80 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完毕。反应液减压浓缩至干, 加入饱和碳酸钠溶液 (5mL) 用二氯甲烷 (15mL) 萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化 (YMC-Actus Triart C18 柱: 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度; 使用水 (含有 0.05% 氨水) 和乙腈的极性递减 (40% -60%) 的混合物作为洗脱液) 纯化得到白色固体化合物反式异丙基 (4- (5- (2- (环丙基磺酰基) -4- (乙基氨基甲酰基) 苯基) 噻唑-2-基) 环己基) 氨基甲酸酯 (17.5mg)。

[1926] MS m/z (ESI): 520.0 [M+H] $^{+}$;

[1927] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.85 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 1.8, 8.0Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.02 (br d, J = 7.6Hz, 1H), 4.74 (td, J = 6.3, 12.4Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.15 (br d, J = 12.0Hz, 2H), 1.92 (br d, J = 10.1Hz, 2H), 1.68-1.49 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 9H), 1.05-0.85 (m, 4H)。实施例 112: 反式异丙基 N-[4-[5-[4-[(5-氟-2-吡啶基) 氨基]-2- (氧杂环丁-3-基磺酰基) 苯基] 噻唑-2-基] 环己基] 氨基甲酸酯的合成



[1929] 合成方法



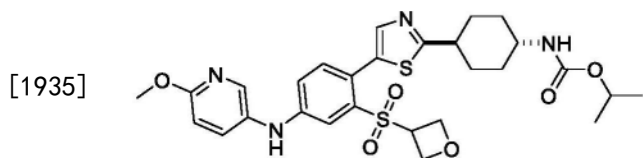
[1931] 将反式异丙基 N-[4-[5-[4-溴-2- (氧杂环丁-3-基磺酰基) 苯基] 噻唑-2-基] 环己基] 氨基甲酸酯 (60.0mg, 110.4 μ mol) 和 2-氨基-5-氟吡啶 (13.6mg, 121 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3mL) 中, 加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钯 (II) (10.0mg, 11.1 μ mol) 和乙酸钾 (21.7mg, 221 μ mol)。反应液于 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应 1 小时。LCMS 检测反应完毕。往反应液中加入 30mL 乙酸乙酯 (10mL*3) 和 10mL 水,

有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱,5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式异丙基N-[4-[5-[4-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(8.18mg)为白色固体。

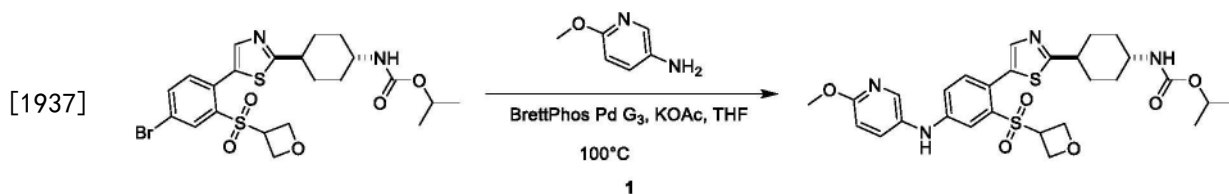
[1932] MS_{m/z}(ESI):575.0[M+H]⁺;

[1933] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =9.82(s,1H),8.37(d,J=2.3Hz,1H),8.24(d,J=3.0Hz,1H),8.13(dd,J=2.3,8.5Hz,1H),7.69-7.63(m,2H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),7.04(br d,J=7.5Hz,1H),6.96(dd,J=3.8,9.3Hz,1H),4.80-4.70(m,1H),4.67-4.60(m,2H),4.59-4.52(m,3H),3.33-3.27(m,1H),2.98-2.90(m,1H),2.14(br d,J=12.5Hz,2H),1.93(br d,J=10.0Hz,2H),1.63-1.52(m,2H),1.40-1.29(m,2H),1.17(d,J=6.3Hz,6H)。

[1934] 实施例113:反式异丙基N-[4-[5-[4-[(6-甲氧基-3-吡啶基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯的合成:



[1936] 合成方法



[1938] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(60.0mg,110 μ mol)和6-甲氧基吡啶-3-胺(15.1mg,121 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(10.0mg,11.1 μ mol)和乙酸钾(21.8mg,221 μ mol)。反应液于100℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入30mL乙酸乙酯(10mL*3)和10mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱,5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式异丙基N-[4-[5-[4-[(6-甲氧基-3-吡啶基)氨基]-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(11.67mg)为白色固体。

[1939] MS_{m/z}(ESI):587.0[M+H]⁺;

[1940] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =8.72(s,1H),8.08(d,J=2.8Hz,1H),7.65-7.59(m,2H),7.53(d,J=2.5Hz,1H),7.31(d,J=8.3Hz,1H),7.12(dd,J=2.6,8.4Hz,1H),7.03(br d,J=7.8Hz,1H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),4.79-4.70(m,1H),4.65-4.57(m,2H),4.54-4.44(m,3H),3.85(s,3H),3.31-3.23(m,1H),2.93(s,1H),2.18-2.08(m,2H),1.92(br d,J=9.8Hz,2H),1.62-1.51(m,2H),1.40-1.27(m,2H),1.17(d,J=6.3Hz,6H)。

[1941] 实施例114:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((1-甲基氮

[1942]

CC1=CN=C(C=C1)Nc2ccc(cc2S(=O)(=O)N3C=NC=C3)C4=NC=CC=C4C5=NC=CC=C5C6=CC=CC=CC6

[1944]

1

2

3

4

5

6

7

8

9

Reagents and conditions:

- 1 to 2: K_2CO_3 , DMF, 100°C
- 2 to 3: HCl/MeOH , MeOH , 25°C
- 3 to 4: HCHO , AcOH , 2-甲基四氢呋喃, 65°C
- 4 to 5: NIS , H_2SO_4 , 25°C
- 5 to 6: XantPhos Pd G3 , Cs_2CO_3 , THF, 85°C
- 6 to 7: B_2Pin_2 , Pd(dppf)Cl_2 , KOAc , DMF, 80°C
- 7 to 8: Pd(dppf)Cl_2 , Na_2CO_3 , 1,4-二氧六环, 85°C
- 8 to 9: TsOH , MeOH , 50°C

[1954] MS_{m/z} (ESI) : 290.0 [M+H]⁺;

[1955] 步骤5:3-((2-溴-5-碘苯基)磺酰基)-1-甲基氮杂环丁烷的合成:

[1956] 将3-((2-溴苯基)磺酰基)-1-甲基氮杂环丁烷(2.00g,6.89mmol)溶于硫酸(30mL)中,加入N-碘琥珀酰亚胺(2.79g,12.4mmol)。反应液25℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液在0℃下加入饱和氢氧化钠水溶液中调节pH至7。加入80mL水和300mL二氯甲烷(100*3次)萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,用乙酸乙酯(8mL)打浆得到白色固体化合物3-((2-溴-5-碘苯基)磺酰基)-1-甲基氮杂环丁烷(800mg)。

[1957] MS_{m/z}(ESI):415.9,417.9[M+H]⁺。

[1958] 步骤6:N-(4-溴-3-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1959] 将3-((2-溴-5-碘苯基)磺酰基)-1-甲基氮杂环丁烷(1.30g,3.12mmol)和5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(566mg,3.12mmol)溶于四氢呋喃(40mL)中,加入碳酸铯(2.04g,6.25mmol)和[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基磷基)氧杂蒽][2-氨基-1,1-二苯基]钯(II)甲磺酸酯二氯甲基加合物(148mg,156μmol)。反应液在氮气保护下85℃搅拌反应1.5小时。LCMS检测反应完毕。反应液过滤,滤液减压浓缩至干,然后经柱层析色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色固体化合物N-(4-溴-3-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(900mg)。

[1960] MS_{m/z}(ESI):469.1[M+H]⁺。

[1961] 步骤7:5-甲基-N-(3-(((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1962] 将N-(4-溴-3-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(300mg,511μmol,80%纯度)和双联噻哪醇硼酸酯(649mg,2.56mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中,加入醋酸钾(151mg,1.53mmol)和[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(41.8mg,51.1μmol)。反应液在氮气保护下80℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到棕色固体化合物5-甲基-N-(3-(((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(230mg,粗品)。

[1963] MS_{m/z}(ESI):517.3[M+H]⁺;

[1964] 步骤8:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((1-甲基吡啶-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成:

[1965] 将5-甲基-N-(3-(((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(230mg,134μmol,30%纯度)和反式异丙基(4-(5-溴噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(51.0mg,147μmol)溶于二氧六环(3mL)中,加入碳酸钠水溶液(2M,0.5mL)和[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(10.9mg,13.4μmol)。反应液于氮气保护下85℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干然后经柱层析色谱纯化(二氧化硅,二氯甲烷:甲醇=10:1)得到棕色固体化合物反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((1-甲基吡啶-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(80.0mg)。MS_{m/z}(ESI):657.3[M+H]⁺;

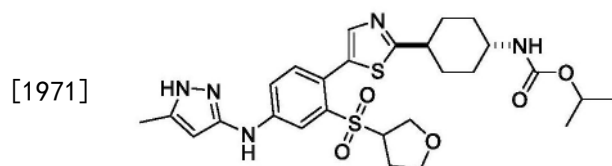
[1966] 步骤9:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1967] 将反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((1-甲基吡啶丁啉-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(80.0mg,122 μ mol)溶于甲醇(3mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(105mg,609 μ mol)。反应液50℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入氨水调节pH到8,用水(5mL)和二氯甲烷(9mL)萃取三次。有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18:5 μ m二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(40%-60%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(6.39mg)

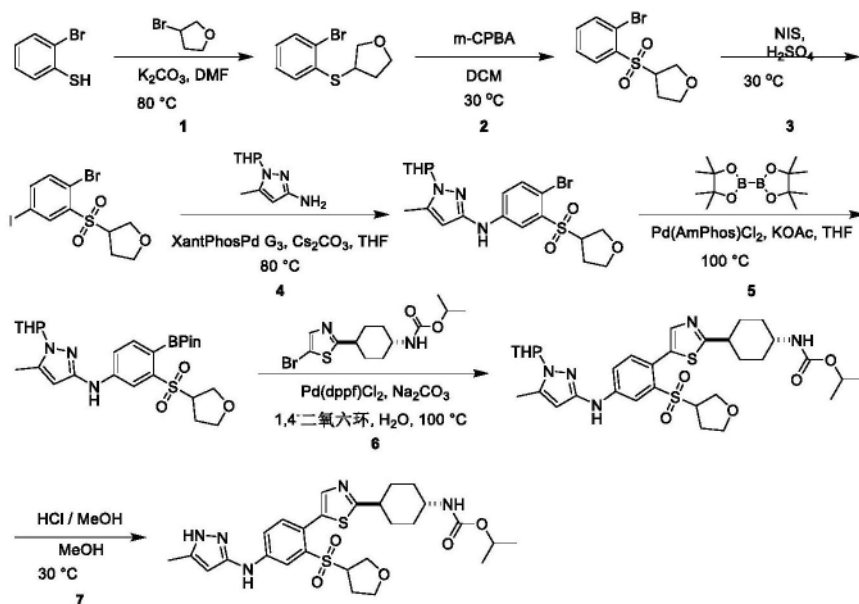
[1968] MS_{m/z} (ESI): 572.9 [M+H]⁺;

[1969] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =11.90 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (br d, J=7.8Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.31 (br s, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (br d, J=14.3Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 6H)。

[1970] 实施例115:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[1972] 合成方法



[1974] 步骤1:3-((2-溴苯基)硫基)四氢呋喃的合成:

[1975] 将邻溴苯硫酚(4.20g,22.2mmol)和3-溴四氢呋喃(5.03g,33.3mmol)溶于N,N-二

甲基甲酰胺(40mL)中,然后将碳酸钾(9.21g,66.6mmol)加入反应液。反应液于80℃搅拌反应16小时。TLC检测反应完毕。过滤并减压浓缩至干,经柱层析色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到黄色油状物质3-((2-溴苯基)磺基)四氢呋喃(5.30g)。

[1976] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (dd, $J=1.1, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.56 (dd, $J=4.4, 9.1\text{Hz}$, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H)。

[1977] 步骤2:3-((2-溴苯基)磺酰基)四氢呋喃的合成:

[1978] 将3-((2-溴苯基)磺基)四氢呋喃(5.30g, 20.4mmol)溶于二氯甲烷(100mL)中,然后将间氯过氧苯甲酸(10.7g, 52.6mmol)加入反应液。反应液于30℃搅拌反应16小时。TLC检测反应完毕。减压浓缩至干,加入饱和碳酸钠(30mL)和二氯甲烷(90mL, 30mL*3)进行萃取,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,然后柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到白色固体产物3-((2-溴苯基)磺酰基)四氢呋喃(4.44g)。

[1979] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.13-8.05 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H)。

[1980] 步骤3:3-((2-溴-5-碘代苯基)磺酰基)四氢呋喃的合成:

[1981] 将3-((2-溴苯基)磺酰基)四氢呋喃(4.44g, 15.5mmol)溶于浓硫酸(70mL)中,然后将N-碘琥珀酰亚胺(6.18g, 27.5mmol)加入反应液。反应液于30℃搅拌反应16小时。TLC检测反应完毕。将反应液慢慢倒入冰水(100mL)中,淬灭反应。加入饱和亚硫酸钠水溶液(60mL),用二氯甲烷(600mL)萃取3次。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到黄色油状物质3-((2-溴-5-碘代苯基)磺酰基)四氢呋喃(2.80g)。

[1982] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H)。

[1983] 步骤4:N-(4-溴-3-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1984] 将3-((2-溴-5-碘代苯基)磺酰基)四氢呋喃(2.79g, 6.68mmol)和5-甲基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-胺(1.45g, 8.02mmol)溶于四氢呋喃(60mL)中,然后在氮气保护下加入甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物(317mg, 335 μmol)和碳酸铯(6.53g, 20.1mmol)。反应液于80℃搅拌反应4小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入水(10mL),用乙酸乙酯(30mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到黄色固体物质N-(4-溴-3-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(2.39g)。

[1985] MSm/z (ESI): 470.0, 472.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1986] 步骤5:5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(3-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-3-胺的合成:

[1987] 将N-(4-溴-3-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-

基)-1H-吡唑-3-胺(1.00g, 2.13mmol)和双联嘧啶醇硼酸酯(1.62g, 6.38mmol)溶于二氧六环(5mL)中,然后在氮气保护下加入二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钼(II)(75.3mg, 106 μ mol)和醋酸钾(625mg, 6.38mmol)。反应液于100℃搅拌反应16小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入水(5mL),用乙酸乙酯(18mL)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到黄色油状物质5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(3-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-3-胺(150mg)。MSm/z (ESI): 540.1 [M+Na]⁺;

[1988] 步骤6:反式异丙基(4-(5-(2-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1989] 将5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(3-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-3-胺(75.0mg, 145 μ mol)和反式异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(50.3mg, 145 μ mol)溶于二氧六环(3mL)中,然后在通氮气条件下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(5.92mg, 7.25 μ mol)和碳酸钠(2M, 750 μ L)。反应液100℃搅拌反应16小时(平行投了相同规模的2个反应,反应后面合并处理)。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入水(5mL),用乙酸乙酯(9mL)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到黄色固体物质反式异丙基(4-(5-(2-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(190mg,粗品)。

[1990] MSm/z (ESI): 658.2 [M+H]⁺;

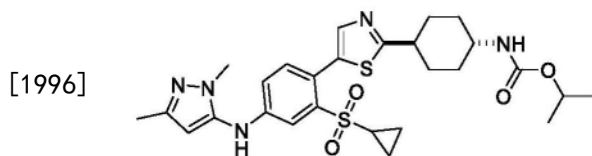
[1991] 步骤7:反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

[1992] 将反式异丙基(4-(5-(2-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-((5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(100mg, 152 μ mol)溶于甲醇(1.5mL)中,然后将盐酸/甲醇(4M, 2.1mL)加入反应液。反应液于30℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(Agela DuraShell C18柱:5 μ m 二氧化硅, 25mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.225%甲酸)和乙腈的极性递减(35%-55%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基(4-(5-(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-2-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(40.20mg)。

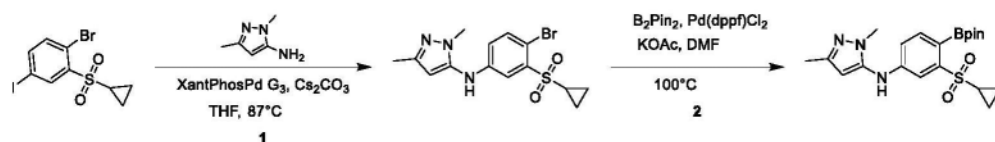
[1993] MSm/z (ESI): 574.0 [M+H]⁺;

[1994] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77-7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.6Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.85-4.62 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (br d, J=11.9Hz, 2H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 6H)。

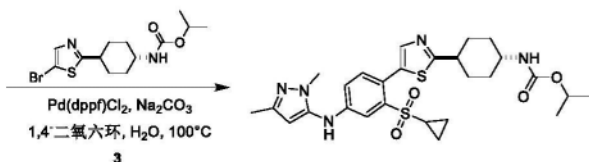
[1995] 实施例116:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:



[1997] 合成方法



[1998]



[1999] 步骤1:N-(4-溴-3-(环丙基磺酰基)苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺的合成:

[2000] 将1-溴-2-(环丙基磺酰基)-4-碘苯(5.00g,12.9mmol)和5-氨基-1,3-二甲基吡唑(1.72g,15.5mmol)溶于四氢呋喃(150mL)中,加入碳酸铯(12.6g,38.8mmol)和[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基磷基)氧杂蒽][2-氨基-1,1-二苯基]钯(II)甲磺酸酯二氯甲基加合物(612mg,646μmol)。反应液于氮气保护下87℃搅拌反应5小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到黄色固体化合物N-(4-溴-3-(环丙基磺酰基)苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(4.00g)。

[2001] MS_{m/z}(ESI):371.9[M+H]⁺;

[2002] 步骤2:N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺的合成:

[2003] 将1-溴-2-(环丙基磺酰基)-4-碘苯(600mg,1.62mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(2.06g,8.10mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,加入醋酸钾(795mg,8.10mmol)和[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(132mg,162μmol),反应液于100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,然后经柱层析色谱纯化(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到黄色固体化合物N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(400mg)。

[2004] MS_{m/z}(ESI):418.2[M+H]⁺;

[2005] 步骤3:反式异丙基(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成:

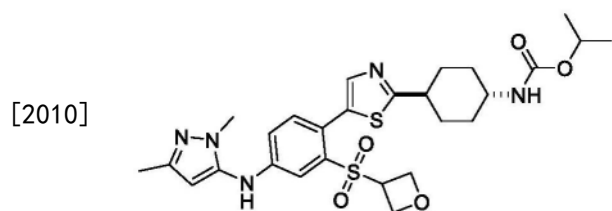
[2006] 将N-(3-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(400mg,958μmol)和反式异丙基(4-(5-溴噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(366mg,1.05mmol)溶于二氧六环(10mL)中,加入碳酸钠水溶液(2M,2mL)和[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷(78.2mg,95.8μmol)。反应液100℃搅拌反应2小时。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干,加入水(10mL)和二氯甲烷(30mL,10mL*3)萃取三次。有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,经制备液相色谱纯化(YMC-Actus Triart C18:5μm二氧化硅,30mm直径,150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减(44%-64%)的混合物作为洗脱液)纯化得到白色固体化合物反式异丙基

(4-(5-(2-(环丙基磺酰基)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(225mg)。

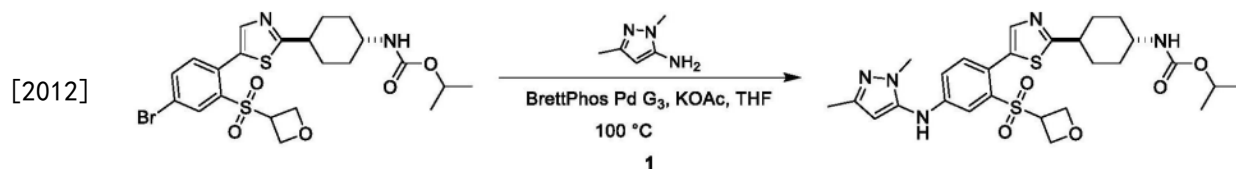
[2007] MS^{m/z}(ESI): 558.1 [M+H]⁺;

[2008] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.12 (s, 5H), 1.91 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H)。

[2009] 实施例117:反式异丙基(4-(5-(4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-(噁丁环烷-3-基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯的合成



[2011] 合成方法

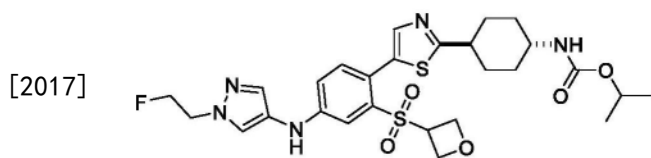


[2013] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(60.0mg, 110μmol)和5-氨基-1,3-二甲基吡唑(13.5mg, 121μmol)溶于四氢呋喃(3mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(10.0mg, 11.0μmol)和乙酸钾(21.7mg, 220μmol)。反应液于100℃搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入30mL乙酸乙酯(10mL*3)和10mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱, 5μm二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式异丙基(4-(5-(4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-(噁丁环烷-3-基磺酰)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酯(12.20mg)为白色固体。

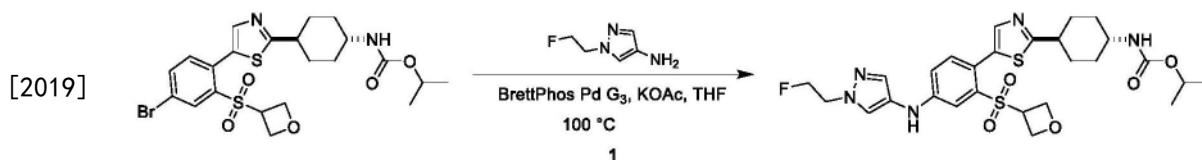
[2014] MS^{m/z}(ESI): 573.9 [M+H]⁺;

[2015] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 2H), 4.53-4.46 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.14 (s, 5H), 1.92 (br d, J=9.5Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 6H)。

[2016] 实施例118:反式异丙基(4-(5-(4-((1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯的合成



[2018] 合成方法

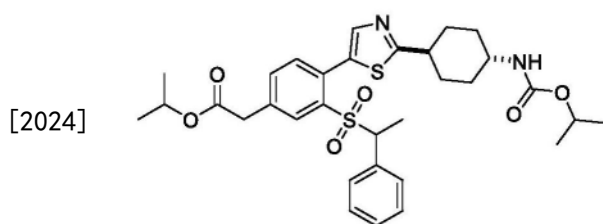


[2020] 将反式异丙基N-[4-[5-[4-溴-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基]噻唑-2-基]环己基]氨基甲酸酯(60.0mg, 110 μ mol)和1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-胺(15.7mg, 121 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,加入甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II)(10.0mg, 11.0 μ mol)和乙酸钾(21.7mg, 220 μ mol)。反应液于100 $^{\circ}$ C搅拌反应1小时。LCMS检测反应完毕。往反应液中加入30mL乙酸乙酯(10mL*3)和10mL水,有机相用无水硫酸钠进行干燥,过滤,滤液减压浓缩至干。经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18柱, 5 μ m二氧化硅, 30mm直径, 150mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物式异丙基(4-(5-(4-((1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-(氧杂环丁-3-基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)环己基)氨基甲酸酯(13.85mg)为白色固体。

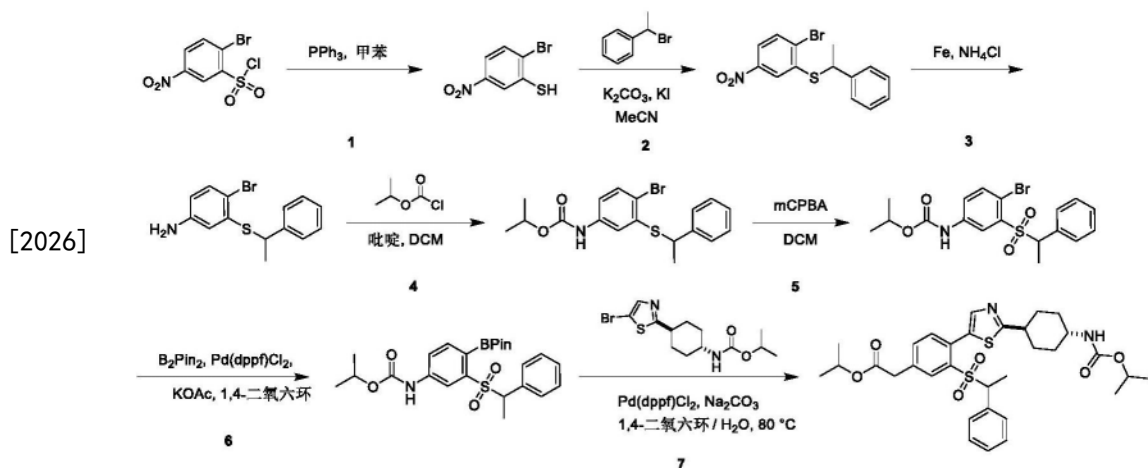
[2021] MS m/z (ESI): 591.9 [M+H] $^{+}$;

[2022] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =8.36 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 2H), 4.52-4.44 (m, 4H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.13 (br d, J=11.8Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 6H) .

[2023] 实施例119:反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(1-苯乙基磺酰基)苯基]氨基甲酸酯的合成



[2025] 合成方法



[2027] 步骤1:2-溴-5-硝基-苯硫酚的合成

[2028] 将2-溴-5-硝基-苯磺酰氯(1.5g, 4.99mmol)溶于甲苯(20mL)中,分两批加入三苯基膦(3.93g, 14.97mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在110℃搅拌反应1.2h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物2-溴-5-硝基-苯硫酚(200mg)为白色固体。

[2029] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52(d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H) 7.93-7.75(m, 2H) .

[2030] 步骤2:1-溴-4-硝基-2-(1-苯基乙基巯基)苯的合成

[2031] 将2-溴-5-硝基-苯硫酚(175mg, 747.64 μmol)和(1-溴乙基)苯(207.54mg, 1.12mmol)溶于乙腈(900 μL)中,氮气保护下加入碳酸钾(309.98mg, 2.24mmol)和碘化钾(124.11mg, 747.64 μmol)。反应液呈现红色悬浮液在80℃搅拌反应1.5h。TLC检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得产物1-溴-4-硝基-2-(1-苯基乙基巯基)苯(205mg)为黄色油状物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09(d, $J=2.25\text{Hz}$, 1H) 7.93-7.83(m, 2H) 7.52(d, $J=7.25\text{Hz}$, 2H) 7.39-7.32(m, 2H) 7.29-7.22(m, 1H) 5.01-4.90(m, 1H) 1.65(d, $J=7.00\text{Hz}$, 3H) .

[2032] 步骤3:4-溴-3-(1-苯基乙基巯基)苯胺的合成

[2033] 将1-溴-4-硝基-2-(1-苯基乙基巯基)苯(240mg, 709.60 μmol)溶于无水乙醇(2mL)中,氮气保护下加入还原铁粉(237.77mg, 4.26mmol)和氯化铵(379.57mg, 7.10mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在80℃搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕。将反应液趁热过滤,加入水(5mL),用二氯甲烷萃取(10mL)。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干得粗品化合物4-溴-3-(1-苯基乙基巯基)苯胺(175mg)为白色固体。

[2034] MSm/z (ESI): 308.1, 310.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

[2035] 步骤4:异丙基N-[4-溴-3-(1-苯基乙基巯基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[2036] 将4-溴-3-(1-苯基乙基巯基)苯胺(175mg, 567.75 μmol)溶于无水二氯甲烷(2mL)中,氮气保护下加入吡啶(269.45mg, 3.41mmol)和氯甲酸异丙酯(208.73mg, 1.70mmol, 236.39 μL)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经薄层层析板纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得化合物异丙基N-[4-溴-3-(1-苯基乙基巯基)苯基]氨基甲酸酯(185mg)为白色固体。

[2037] MSm/z (ESI): 394.1, 396.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

[2038] 步骤5:异丙基N-[4-溴-3-(1-苯基乙基磺酰)苯基]氨基甲酸酯的合成

[2039] 将异丙基N-[4-溴-3-(1-苯基乙基巯基)苯基]氨基甲酸酯(185mg, 469.16 μ mol)溶于无水二氯甲烷(3mL)中,加入间氯过氧苯甲酸(242.88mg, 1.41mmol)。反应液呈现黄色悬浮液在25℃搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕。向反应液中加入饱和氯化铵(10mL),用二氯甲烷萃取(20mL)。有机层用无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得化合物异丙基N-[4-溴-3-(1-苯基乙基磺酰)苯基]氨基甲酸酯(200mg)为白色固体。

[2040] MS_{m/z}(ESI): 443.1, 445.1 [M+H₂O]⁺;

[2041] 步骤6: 异丙基N-[3-(1-苯基乙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[2042] 将异丙基N-[4-溴-3-(1-苯基乙基磺酰)苯基]氨基甲酸酯(200mg, 469.13 μ mol), 双联噻哪醇硼酸酯(476.52mg, 1.88mmol)溶于无水四氢呋喃(4mL)中,氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(38.31mg, 46.91 μ mol)和醋酸钾(138.12mg, 1.41mmol)。反应液呈现黑色悬浮液并在80℃搅拌反应7h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。经薄层色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得化合物异丙基N-[3-(1-苯基乙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基]氨基甲酸酯(100mg)为白色固体。

[2043] MS_{m/z}(ESI): 491.2 [M+H₂O]⁺;

[2044] 步骤7: 反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(1-苯乙基磺酰基)苯基]氨基甲酸酯的合成

[2045] 将异丙基N-[3-(1-苯基乙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基]氨基甲酸酯(50mg, 105.62 μ mol)和反式-异丙基N-[4-(5-溴噻唑-2-基)环己基]氨基甲酸酯(36.68mg, 105.62 μ mol)溶于1,4-二氧六环(2mL)中,氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(8.63mg, 10.56 μ mol),碳酸钠(22.39mg, 211.24 μ mol)和水(0.2mL)。反应液呈现黄色悬浮液在80℃搅拌反应7h。LCMS检测反应完毕。反应液减压浓缩至干。用水稀释(5mL),然后用二氯甲烷(20mL)萃取。有机相旋干,经制备液相色谱纯化(Phenomenex Gemini C18柱, 10 μ m 二氧化硅, 50mm直径, 250mm长度;使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得化合物反式-异丙基N-[4-[2-[4-(异丙氧基羰基氨基)环己基]噻唑-5-基]-3-(1-苯基乙基磺酰)苯基]氨基甲酸酯(8.53mg)为白色固体。

[2046] MS_{m/z}(ESI): 613.0 [M+H]⁺;

[2047] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.11 (s, 1H) 8.21 (d, J=2.26Hz, 1H) 7.78-7.72 (m, 2H) 7.51 (d, J=8.53Hz, 1H) 7.34-7.28 (m, 3H) 7.09-7.03 (m, 3H) 4.98-4.87 (m, 1H) 4.81-4.70 (m, 1H) 4.10-4.00 (m, 1H) 3.33-3.28 (m, 1H) 3.06-2.93 (m, 1H) 2.21-2.12 (m, 2H) 1.99-1.89 (m, 2H) 1.68-1.55 (m, 2H) 1.43 (d, J=7.03Hz, 3H) 1.40-1.30 (m, 2H) 1.27 (d, J=6.27Hz, 6H) 1.17 (d, J=6.27Hz, 6H) .

[2048] 生物学活性及相关性质测试例

[2049] 测试实施例1: 人淋巴瘤细胞Daudi增殖抑制试验

[2050] 试验原理简介: 将待测RAD51抑制剂与癌细胞共孵育一段时间后,采用基于细胞内ATP含量定量检测的细胞增殖计数方法来测量待测化合物对细胞增殖的影响。

[2051] 材料与细胞:Daudi细胞购于ATCC;胎牛血清、1640培养基和青霉素-链霉素购于Gibco公司(美国),96孔板购于康宁公司(美国),Cell-Titer Glo试剂购于普洛麦格公司(美国)。

[2052] 细胞培养:Daudi细胞用含10%胎牛血清+1%青霉素-链霉素的1640培养液,于37℃、5% CO₂条件下培养。处于对数生长期细胞方可用于实验。

[2053] 细胞增殖活性检测:利用Cell-Titer Glo试剂检测化合物对Daudi细胞株增殖的抑制活性。调整细胞浓度接种96孔板,置于37℃、5% CO₂条件下培养24小时。将化合物粉末用100% DMSO溶解至10mM溶液,取10μl化合物溶液转移至含有20μl DMSO溶液96孔化合物板中进行3倍稀释,连续稀释10个梯度。然后从相应孔中取2μl化合物对应加到含有78μl完全培养基的96孔中间化合物稀释板中,混匀,1000转/分离心1分钟。最后从96孔中间化合物稀释板对应孔中吸取、转移10μl化合物溶液至含有90μl完全培养基的细胞培养板相应孔中,DMSO终浓度为0.25%。加入化合物后,置于37℃、5% CO₂条件下继续培养3天。加入Cell-Titer Glo试剂,检测细胞活性。

[2054] 数据分析:

[2055] 计算%Compound inhibition并拟合化合物IC₅₀;

[2056] %Compound inhibition=1-100%*(Signal-Bottom)/(Top-Bottom)

[2057] 实验结果:

[2058] 待测化合物相应的抗Daudi细胞增殖活性具体见表1。

[2059] 表1本发明化合物对Daudi细胞的增殖抑制活性

[2060]

化合物	Daudi 抗增殖活性 IC ₅₀ (μM)	化合物	Daudi 抗增殖活性 IC ₅₀ (μM)
实施例 1	1.62	实施例 62	0.01
实施例 2	0.39	实施例 63	0.07
实施例 3	1.08	实施例 64	5.2
实施例 4	1.01	实施例 65	0.037
实施例 5	1.16	实施例 66	0.018
实施例 6	3.72	实施例 67	2.6
实施例 7	2.59	实施例 68	0.1
实施例 8	3.95	实施例 69	0.03

[2061]

实施例 9	2.06	实施例 70	0.008
实施例 10	9.72	实施例 71	0.016
实施例 11	2.54	实施例 72	0.004
实施例 12	0.02	实施例 73	0.2
实施例 13	0.41	实施例 74	0.09
实施例 14	0.45	实施例 75	0.022
实施例 15	0.28	实施例 76	0.009
实施例 16	0.49	实施例 77	0.004
实施例 17	0.11	实施例 78	0.004
实施例 18	0.09	实施例 79	0.051
实施例 19	0.96	实施例 80	0.33
实施例 20	2.75	实施例 81	0.04
实施例 21	0.44	实施例 82	0.25
实施例 22	0.035	实施例 83	0.2
实施例 23	3.93	实施例 84	0.007
实施例 24	2.27	实施例 85	0.0006
实施例 25	0.74	实施例 86	0.003
实施例 26	0.13	实施例 87	0.29
实施例 27	0.68	实施例 88	0.004
实施例 28	0.048	实施例 89	0.007
实施例 29	0.34	实施例 89-1	0.127
实施例 30	2.65	实施例 90	8.8
实施例 32	0.42	实施例 91	1.5
实施例 33	0.1	实施例 91-1	0.06
实施例 34	0.7	实施例 92	0.004
实施例 35	4.29	实施例 93	0.01
实施例 36	0.077	实施例 94	0.02
实施例 37	0.33	实施例 94-1	0.06
实施例 38	0.15	实施例 95	0.132
实施例 39	0.23	实施例 96	0.14

[2062]

实施例 40	0.051	实施例 97	0.29
实施例 41	0.9	实施例 98	0.032
实施例 42	0.42	实施例 99	0.036
实施例 43	1.58	实施例 100	0.68
实施例 44	0.68	实施例 101	0.028
实施例 45	0.062	实施例 102	0.017
实施例 46	0.39	实施例 103	0.047
实施例 47	0.03	实施例 104	0.023
实施例 48	0.006	实施例 105	0.026
实施例 49	0.006	实施例 106	0.04
实施例 50	0.026	实施例 107	0.275
实施例 51	0.065	实施例 108	0.468
实施例 52	0.08	实施例 109	0.076
实施例 53	0.1	实施例 111	0.7
实施例 54	0.055	实施例 112	0.017
实施例 56	0.007	实施例 113	0.016
实施例 57	0.007	实施例 114	0.014
实施例 58	0.027	实施例 115	0.016
实施例 59	0.125	实施例 116	0.004
实施例 60	0.004	实施例 117	0.007
实施例 61	0.104		

[2063] 测试实施例2:人胚肺细胞WI-38增殖抑制试验

[2064] 试验原理简介:将待测RAD51抑制剂与人胚肺细胞共孵育一段时间后,采用基于细胞内ATP含量定量检测的细胞增殖计数方法来测量待测化合物对细胞增殖的影响。

[2065] 材料与细胞:WI-38细胞购于ATCC;胎牛血清、1640培养基和青霉素-链霉素购于Gibco公司(美国),96孔板购于康宁公司(美国),Cell-Titer Glo试剂购于普洛麦格公司(美国)。

[2066] 细胞培养:WI-38细胞用含10%胎牛血清+1%青霉素-链霉素的EMEM培养液,于37℃、5% CO₂条件下培养。处于对数生长期细胞方可用于实验。

[2067] 细胞增殖活性检测:利用Cell-Titer Glo试剂检测化合物对WI-38细胞株增殖的抑制活性。调整细胞浓度接种96孔板,置于37℃、5% CO₂条件下培养24小时。将化合物粉末用100% DMSO溶解至10mM溶液,取10μl化合物溶液转移至含有20μl DMSO溶液96孔化合物板中进行3倍稀释,连续稀释10个梯度。然后从相应孔中取2μl化合物对应加到含有78μl完全培养基的96孔中间化合物稀释板中,混匀,1000转/分离心1分钟。最后从96孔中间化合物稀释板对应孔中吸取、转移10μl化合物溶液至含有90μl完全培养基的细胞培养板相应孔

中,DMSO终浓度为0.25%。加入化合物后,置于37℃、5% CO₂条件下继续培养3天。加入Cell-Titer Glo试剂,检测细胞活性。

[2068] 数据分析:

[2069] 计算%Compound inhibition并拟合化合物IC₅₀;

[2070] %Compound inhibition=1-100%*(Signal-Bottom)/(Top-Bottom)

[2071] 实验结果:

[2072] 待测化合物相应的抗WI-38细胞增殖活性具体见表2。

[2073] 表2本发明化合物对WI-38细胞的增殖抑制活性

[2074]

化合物	WI-38 抗增殖活性 IC ₅₀ (μM)	化合物	WI-38 抗增殖活性 IC ₅₀ (μM)
实施例 1	>25	实施例 45	>25
实施例 2	>25	实施例 47	>25
实施例 3	>25	实施例 48	15.6
实施例 4	7.22	实施例 49	>25
实施例 5	>25	实施例 50	>25
实施例 6	>25	实施例 53	>25
实施例 7	>25	实施例 54	>25
实施例 9	>25	实施例 56	>25
实施例 12	>25	实施例 57	>25
实施例 13	>25	实施例 62	>25
实施例 14	>25	实施例 65	>25
实施例 15	>25	实施例 68	>25
实施例 16	>25	实施例 69	>25
实施例 17	>25	实施例 70	21
实施例 18	>25	实施例 72	20
实施例 19	>25	实施例 81	14
实施例 21	>25	实施例 84	>25
实施例 22	23.3	实施例 85	17
实施例 25	>25	实施例 86	>25
实施例 26	>25	实施例 88	>25
实施例 28	15	实施例 92	19.5
实施例 29	18.4	实施例 98	>25
实施例 32	23	实施例 101	>25
实施例 33	>25	实施例 102	>25

[2075]	实施例 34	>25	实施例 103	>25
	实施例 36	24.6	实施例 104	>25
	实施例 37	>25	实施例 114	>25
	实施例 39	>25	实施例 115	>25
	实施例 40	22.9	实施例 117	20

[2076] 在测试实施例1和测试实施例2条件下,待测化合物对Daudi细胞展现出了较强的增殖抑制活性,对WI-38细胞展现出了较弱的增殖抑制活性,并且化合物对Daudi细胞和WI-38细胞的增殖抑制活性还表现出一定的选择性。

[2077] 测试实施例3、本发明化合物在肝微粒体中的代谢稳定性测定

[2078] 一、试验材料及仪器

[2079] 1.肝微粒体来源:人肝微粒体(Corning 452117),CD-1小鼠肝微粒体(XENOTECH M1000)

[2080] 2. Na_2HPO_4 (天津市光复精细化工研究所20180130)

[2081] 3. KH_2PO_4 (天津市光复精细化工研究所20180920)

[2082] 4. MgCl_2 (天津市光复精细化工研究所20191216)

[2083] 5.NADPH(Solarbio 1216C022)

[2084] 6.阳性对照化合物维拉帕米(Sigma MKBV4993V)

[2085] 7.AB Sciex Triple Quad 4000液质联用仪

[2086] 二、试验步骤

[2087] 1.100mM磷酸缓冲液(PBS)的配制:称取7.098g Na_2HPO_4 ,加入500mL纯水超声溶解,作为溶液A。称取3.400g KH_2PO_4 ,加入250mL纯水超声溶解,作为溶液B。将A溶液放置在搅拌器上缓慢加入B溶液直到pH值达到7.4配制成100mM的PBS缓冲液。

[2088] 2.反应体系的配制

[2089] 按下表3配制反应体系:

[2090] 表3反应体系配制信息

	试剂	储备液浓度	体积	终浓度
[2091]	肝微粒体	20 mg/mL	10 μL	0.5 mg/mL
	磷酸缓冲液	100 mM	346 μL	100 mM

[2092] 3.将反应体系置于37℃水浴中预孵育10分钟。向反应体系中加入40 μL 10mM NADPH溶液(NADPH由100mM的磷酸缓冲液溶解),NADPH的最终浓度为1mM。用40 μL 磷酸缓冲液代替NADPH溶液作为阴性对照。阴性对照的作用是排除化合物自身化学稳定性的影响。

[2093] 4.在反应体系中加入4 μL 100 μM (溶媒为DMSO)的本发明化合物和阳性对照化合物维拉帕米启动反应,化合物的最终浓度为1 μM 。

[2094] 5.在0.5、15、30、45和60分钟,涡旋振荡器充分混匀后,分别取出50 μL 孵育样品,用4倍的含有内标的冰乙腈终止反应。样品在3220g转速下离心45分钟。离心结束后转移90 μL 上清液到进样板,加入90 μL 超纯水混匀,用于LC-MS/MS分析。

[2095] 所有的数据均通过Microsoft Excel软件进行计算。通过提取离子图谱检测峰面积。通过对母药消除百分比的自然对数与时间进行线性拟合,检测母药的体外半衰期

($t_{1/2}$)。

[2096] 体外半衰期($t_{1/2}$)通过斜率计算:

[2097] $\text{in vitro } t_{1/2} = 0.693/k$

[2098] 经上述公式计算得到的 $t_{1/2}$ 值见表4。

[2099] 表4本发明化合物肝微粒体中的半衰期值和固有清除率值

[2100]

实施例编号	种属	$t_{1/2}$ (min)	实施例编号	种属	$t_{1/2}$ (min)
实施例 1	人	>500	实施例 65	人	111
	CD-1 小鼠	>500		CD-1 小鼠	80
实施例 2	人	145	实施例 72	人	422
	CD-1 小鼠	256		CD-1 小鼠	271
实施例 3	人	477	实施例 68	人	187
	CD-1 小鼠	>500		CD-1 小鼠	169
实施例 32	人	251	实施例 81	人	319
	CD-1 小鼠	162		CD-1 小鼠	210
实施例 33	人	>500	实施例 84	人	67
	CD-1 小鼠	248		CD-1 小鼠	112
实施例 47	人	303	实施例 85	人	82
	CD-1 小鼠	437		CD-1 小鼠	51
实施例 48	人	>500	实施例 86	人	107
	CD-1 小鼠	432		CD-1 小鼠	84
实施例 49	人	56	实施例 92	人	382
	CD-1 小鼠	125		CD-1 小鼠	346
实施例 50	人	475	实施例 94	人	231
	CD-1 小鼠	376		CD-1 小鼠	204
实施例 54	人	>500	实施例 98	人	137
	CD-1 小鼠	>500		CD-1 小鼠	>500
实施例 56	人	179	实施例 103	人	>500
	CD-1 小鼠	109		CD-1 小鼠	>500
实施例 57	人	56			
	CD-1 小鼠	126			

[2101] 测试实施例4、本发明化合物的血浆蛋白结合率测定

[2102] 一、试验材料及仪器

[2103] 1. CD-1小鼠血浆 (BioIVT)

[2104] 2. Na_2HPO_4 (Sigma S5136-500G)

[2105] 3. NaH_2PO_4 (Sigma S3139-500G)

[2106] 4. NaCl (Sigma S5886-1KG)

[2107] 5. 96孔平衡透析板 (HTDialysis LLC, Gales Ferry, CT, HTD96B), 平衡透析膜 (MWC0 12-14K, #1101)

[2108] 6. 阳性对照化合物华法林

[2109] 7. ABI QTrap 5500液质联用仪

[2110] 二、试验步骤

[2111] 1.浓度为100mM磷酸钠盐和150mM NaCl的缓冲液的配制:用超纯水配制浓度为14.2g/L Na_2HPO_4 和8.77g/L NaCl的碱性溶液,用超纯水配制浓度为12.0g/L NaH_2PO_4 和8.77g/L NaCl的酸性溶液。用酸性溶液滴定碱性溶液至pH值为7.4配制成浓度为100mM磷酸钠盐和150mM NaCl的缓冲液。

[2112] 2.透析膜的准备:将透析膜浸泡在超纯水中60分钟以便将膜分离成两片,然后用20%乙醇浸泡20分钟,最后用透析所用缓冲液浸泡20分钟。

[2113] 3.血浆的准备:将冷冻的血浆迅速在室温下解冻,然后将血浆在4℃、3220g下离心10分钟去除凝块,并将上清收集到新的离心管中。测定和记录血浆的pH值,使用pH值为7-8的血浆。

[2114] 3.含化合物的血浆样品的配制:用DMSO稀释10mM的本发明化合物或阳性对照化合物的储备液得到200 μM 的工作液。597 μl 小鼠血浆中加入3 μl 200 μM 的化合物工作液得到终浓度为1 μM 的血浆样品。

[2115] 4.平衡透析步骤:按照操作说明将透析装置组装起来。在透析膜的一侧加入120 μL 含1 μM 化合物的血浆样品,另一侧加入等体积的透析液(磷酸盐缓冲液)。试验设双样本。封上透析板,放入孵育装置,在37℃、5% CO_2 及约100rpm转速下孵育6小时。孵育结束后,去除封膜,从每个孔的缓冲液和血浆侧吸取50 μl 到新板的不同孔中。在磷酸盐缓冲液样品中加入50 μl 空白血浆,在血浆样品中加入等体积的空白磷酸盐缓冲液,然后加入300 μl 含内标的乙腈沉淀蛋白。涡旋5分钟,在4℃、3220g下离心30分钟。取100 μl 上清液至进样板,加入100 μL 超纯水混匀,用于LC-MS/MS分析。测定化合物在缓冲液侧和血浆侧的峰面积。计算化合物的血浆蛋白结合率公式如下:

[2116] %游离率=(化合物峰面积与内标峰面积比值缓冲液侧/化合物峰面积与内标峰面积比值血浆侧)*100%结合率=100-%游离率

[2117] 所有的数据均通过Microsoft Excel软件进行计算。计算得到的本发明化合物的血浆蛋白结合率值见表5。

[2118] 表5本发明化合物在CD-1小鼠血浆中的蛋白结合率值

实施例编号	%结合率	实施例编号	%结合率
实施例1	94%	实施例56	97%
实施例2	99.4%	实施例57	99.9%
实施例3	97%	实施例65	97%
实施例32	99%	实施例68	97%
实施例33	99%	实施例81	99.7%
实施例47	99%	实施例92	98.8%
实施例48	99%	实施例94	99.8%
实施例49	97%	实施例98	99%
实施例50	96%	实施例103	98%
实施例54	95%		

[2120] 测试实施例5:药代动力学评价

[2121] Mouse药代动力学实验

[2122] 实验材料:

[2123] CB17-SCID小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

[2124] DMSO、HP- β -CD(羟丙基- β -环糊精)、PEG400(聚乙二醇400)、Vitamin E TPGS(D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)购自Sigma。

[2125] 乙腈购自Merck(USA)。

[2126] 实验方法:

[2127] 雌性CB17-SCID小鼠6只(20-30g,4-6周),随机分成2组,每组3只。第1组尾静脉注射给予化合物,溶媒5%二甲基亚砷和95%的羟丙基- β -环糊精(10%,w/v)水溶液,第2组口服给予相应剂量的化合物,溶媒30%聚乙二醇400和70%的D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸(10%,w/v)水溶液。动物实验前正常喂食喂水。每组小鼠于给药前及给药后0.083(仅静脉注射组)、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24h进行静脉采血。收集的全血样品置于K2EDTA抗凝管中,离心5min后(4000rpm,4°C)取血浆待测。

[2128] 取小鼠血浆样品10 μ L,加入150 μ L乙腈溶剂(其中含内标化合物)沉淀蛋白,涡旋0.5min后,离心(4700rpm,4°C)15min,上清液用含0.05%(v/v)FA的水稀释2倍,于LC-MS/MS系统(AB Sciex Triple Quad 6500+)进行定量检测。在测定样品浓度时随行CB17-SCID小鼠血浆标准曲线和质控样品。对10x稀释样品,取2 μ L样品加入18 μ L的空白血浆,涡旋0.5min后,加入300 μ L乙腈溶剂(其中含内标化合物)沉淀蛋白,其余处理步骤同不稀释样品。

[2129] PK测试结果如下表6所示。

[2130] 表6:本发明化合物小鼠PK

[2131]

化合物编号	口服剂量 mg/kg	最大药物浓度 ng/ml	药物浓度达峰 时间(h)	药物半数消除时 间(h)	药物暴露量 ng*h/ml
实施例1	80	14640	2.3	3.7	211819
实施例3	80	15438	2.8	32	271377
实施例48	30	17657	2	7.6	203497
实施例50	25	4076	1	4.7	18187
实施例54	25	6698	1	3.1	47683
实施例68	25	14798	1.3	5	156699
实施例70	25	32840	0.75	5	137892
实施例81	25	13563	5	10	223309
实施例92	25	8038	1	3.6	40080
实施例94	25	19257	1.3	3.5	125779

[2132] 以上,对本发明的实施方式进行了说明。但是,本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。